



---

**Universidad de Valladolid**

# **TRABAJO FIN DE GRADO**

**GRADO EN QUÍMICAS**

**ESTUDIO CONFORMACIONAL DE LA MOLÉCULA  
DE COCAÍNA EN DISOLUCIÓN**

**AUTOR: PABLO PÉREZ RODRÍGUEZ**

**TUTOR: VÍCTOR RAYÓN**



## ÍNDICE

1.	RESUMEN-ABSTRACT .....	5
2.	INTRODUCCIÓN.....	7
3.	OBJETIVOS Y PLAN DE TRABAJO .....	11
•	3.1 Objetivos .....	11
•	3.2 Plan de trabajo .....	12
4.	METODOLOGÍA .....	13
•	4.1 Aproximación de Born-Oppenheimer .....	13
•	4.2 Superficie de energía potencial (SEP) .....	14
•	4.3 Métodos para la resolución de la ecuación de Schrödinger electrónica $\Psi_e$ .....	16
○	4.3.1 Métodos semiempíricos.....	16
○	4.3.2 Métodos basados en la función de onda.....	17
○	4.3.3 Teoría del funcional de la densidad (DFT) .....	17
•	4.4 Funciones de base.....	19
•	4.5 Métodos de disolvente .....	20
5.	RESULTADOS EN FASE GAS .....	23
•	5.1 Conformaciones de la cocaína protonada en fase gas .....	23
•	5.2 Análisis Energético. ....	25
•	5.3 Energías libres de Gibbs y Poblaciones Relativas.....	26
6.	RESULTADOS EN DISOLUCIÓN .....	29
•	6.1 Análisis Energético. ....	29
•	6.2 Análisis Geométrico .....	31
7.	MICROSOLVATACIÓN.....	35
•	7.1 Confórmero C1.....	35
○	7.1.1. C1 en fase gas.....	35
○	7.1.2. C1 Cálculos Energéticos .....	37
○	7.1.3. C1 en disolución .....	38
•	7.2 Confórmero C2.....	42
○	7.2.1. C2 en fase gas.....	42
○	7.2.2. C2 Cálculos Energéticos. ....	44
○	7.2.3. C2 en disolución .....	45
8.	CONCLUSIONES.....	49
9.	BIBLIOGRAFÍA.....	51

10.	LISTADO DE TABLAS Y FIGURAS .....	53
•	10.1 Listado de Tablas:.....	53
•	10.2 LISTADO DE FIGURAS: .....	55

## 1. RESUMEN-ABSTRACT

La cocaína es una de las drogas de abuso más habituales entre el consumo de la población a nivel mundial. Presenta dos formas diferentes:

- La cocaína protonada ( $C_{17}H_{22}NO_4^+Cl^-$ ) que se encuentra en forma de clorhidrato.
- La cocaína base o "crack" ( $C_{17}H_{21}NO_4$ ).

En este trabajo hemos llevado a cabo un estudio computacional orientado a identificar las conformaciones más estables de la cocaína protonada en disolución acuosa. Con este fin, se han empleado diferentes metodologías computacionales: métodos semiempíricos (AM1 y PM3), método de mecánica molecular (MMFF), métodos basados en la densidad (B-97D y M062X) y métodos basados en la función de onda (MP2). Para simular el efecto del disolvente hemos considerado dos modelos diferentes: el *modelo polarizado de continuo* (PCM) y el *modelo de disolución basado en la densidad* (SMD).

Los resultados obtenidos sugieren que el paisaje conformacional de la cocaína protonada en fase condensada no es muy diferente del que hay fase gas: la cocaína presenta un confórmero particularmente estable al que está asociado un 93% de la población en equilibrio (un 95% en fase gas). En disolución la cocaína está estabilizada, como ya ocurría en fase gas, por un enlace de hidrógeno intramolecular entre el protón unido al nitrógeno del azabicyclo y el oxígeno carbonílico del carboxilato de metilo. Los tres confórmeros más estables presentan esta misma interacción. Hemos comprobado asimismo que el disolvente no modifica sustancialmente la geometría de los confórmeros en equilibrio.

Por último, se ha realizado un estudio sobre la microsolvatación de los 2 confórmeros más estables de la cocaína protonada en disolución introduciendo una molécula de agua en diferentes zonas. Los resultados indican que la primera molécula de disolvente se enlaza a la molécula de cocaína por la zona del enlace intramolecular. Este resultado está de acuerdo con los datos experimentales disponibles.

Cocaine is one of the most habitual drug abuse among the population of the world. It has two different shapes:

- Protonated cocaine ( $C_{17}H_{22}NO_4^+Cl^-$ ) usually in the form of clorhydrate.
- The base cocaine or "crack" ( $C_{17}H_{21}NO_4$ ).

In this work, we have carried out a computational study in order to identify the most stable conformers of protonated cocaine in aqueous solution. We have selected the following methodologies: semiempirical methods (AM1 and PM3), force fields (MMFF), density-based methods (B-97D and M062X) and wave function based methods (MP2). Solvent effects have been taken into account by means of the polarized continuum model (PCM) and the solvation model based on the density (SMD).

The results suggest that the conformational landscape in solution is not very different from the conformational landscape in the gas phase: the most stable conformer displays 93% population, for 95% in the gas phase. The same intramolecular hydrogen bond seems to stabilize the three most stable conformers both in gas and in solution: the interaction between the proton attached to the nitrogen and the carbonyl oxygen of the carboxylate group. It seems as well that the geometry of the conformers in solution do not differ much from those in the gas phase. Finally, we have carried out a study of microsolvation on the two most stable conformers introducing a molecule of water in different areas. Our results suggest, in agreement with experimental studies, that the first water molecule binds cocaine through the intramolecular hydrogen bond.

## 2. INTRODUCCIÓN

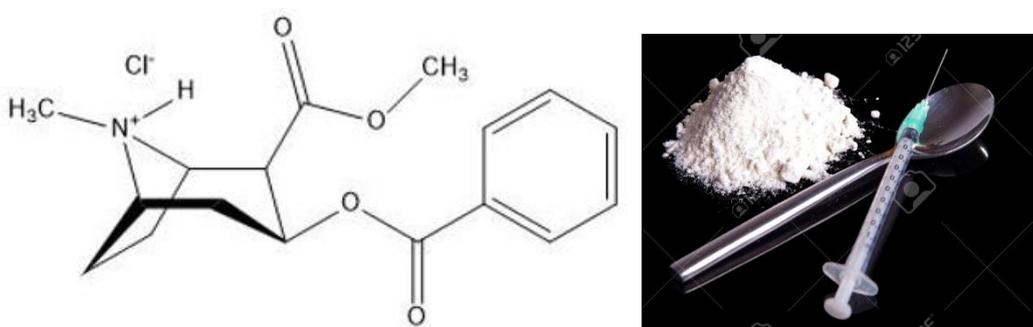
La cocaína es un alcaloide cristalino obtenido a través de la planta de Coca, la cual pertenece al grupo de las eritroxiláceas. Los primeros usos de esta sustancia estaban relacionados con fines médicos, como anestésico local, pero debido a sus propiedades euforizantes y estimulantes, combinado con su facilidad de manejo, se utiliza como droga recreativa.

Aunque ya se sabía de la existencia de la planta, no fue hasta el año 1859 cuando el científico alemán de la universidad de Gotinga, Albert Niemann consiguió aislar por completo el alcaloide (Bruneton J, 1991).

Su aspecto normalmente es de un polvo blanco compuesto por pequeños cristales blancos aunque a veces también puede presentar colores ligeramente cremas, según su pureza. Los efectos de la cocaína se presentan casi inmediatamente después de una sola dosis y desaparecen en cuestión de minutos o de horas. Los que consumen cocaína en cantidades pequeñas generalmente se sienten eufóricos, energéticos y mentalmente alertas, particularmente con relación a las sensaciones visuales, auditivas y del tacto. La cocaína también puede disminuir temporalmente el apetito y la necesidad de dormir. Algunos consumidores sienten que la droga les ayuda a realizar más rápido algunas tareas simples, tanto físicas como intelectuales, mientras que a otros les produce el efecto contrario. Se ha incrementado su uso entre la población mundial en el último siglo. De hecho, se estima que un 4% de las urgencias de los hospitales generales españoles son debidas a drogas de abuso, encontrando a la cocaína en segundo lugar tras el alcohol (Nogué et al., 2001).

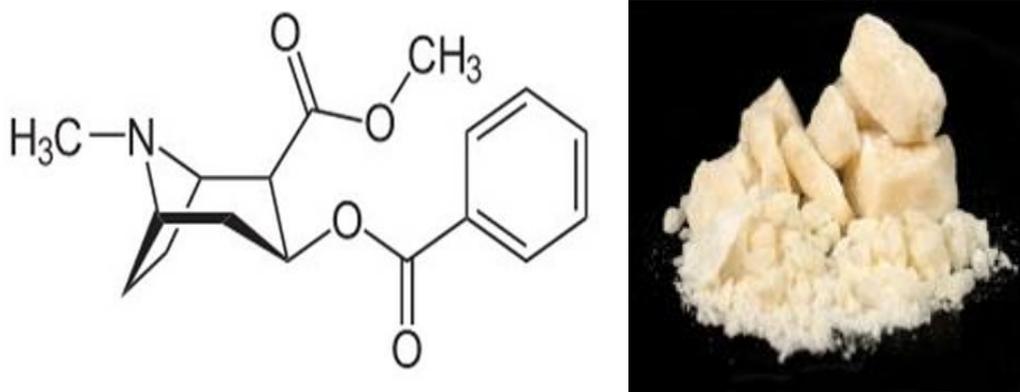
Este alcaloide se presenta principalmente de dos maneras:

1. Clorhidrato de cocaína ( $C_{17}H_{22}NO_4^+Cl^-$ ), cocaína protonada, la más extendida y de mayor accesibilidad entre la población (Figura 1). El clorhidrato se presenta como polvos cristalinos blancos, la manera más habitual de encontrar la cocaína y de un mayor consumo, realizándose tanto por vía intravenosa como por vía nasal.



**Figura 1:** Clorhidrato de cocaína ( $C_{17}H_{22}NO_4^+Cl^-$ ) (cocaína protonada)

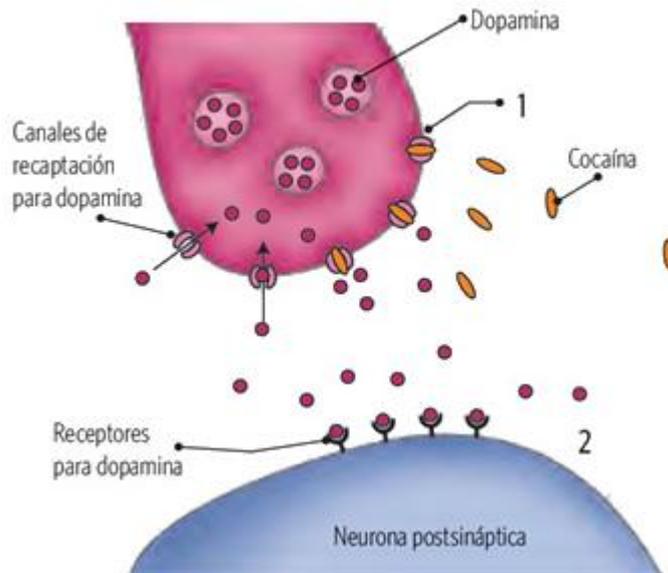
2. Por otro lado, está la cocaína base, comúnmente denominada “Crack” ( $C_{17}H_{21}NO_4$ ) (Figura 2) considerada como la forma de cocaína más adictiva, pues empieza a actuar en aproximadamente 10 segundos. El “Crack”, obtenido de manera popular al calentar el clorhidrato de cocaína con una mezcla de bicarbonato y agua para ayudar a la desprotonación del clorhidrato, se presenta generalmente como cristales de una cierta coloración rosácea. El consumo de esta segunda forma al contrario que la primera se consume fumándose en pequeños tubos de vidrio teniendo un efecto inmediato. Por tanto en este segundo caso se produce mediante inhalación.



**Figura 2.** Cocaína base, también denominada “crack”

El mecanismo de actuación de la cocaína en el organismo se centra principalmente en la hendidura sináptica entre dos neuronas. Cuando un impulso eléctrico llega a la membrana presináptica de la terminal axónica, las vesículas sinápticas liberan el neurotransmisor que contienen, en este caso, la dopamina. Dentro del proceso normal de la comunicación, las neuronas liberan la dopamina dentro de la sinapsis, donde se une a los receptores de dopamina en las neuronas adyacentes. Normalmente, una proteína especializada llamada transportadora de dopamina recicla la dopamina devolviéndola a la neurona transmisora. Cuando se ha consumido cocaína, ésta se adhiere a la proteína transportadora de dopamina y bloquea el proceso normal de reciclaje, resultando en una acumulación de dopamina en la sinapsis, lo que magnifica o exagera los efectos placenteros de la cocaína.

El aumento de este neurotransmisor está relacionado con los efectos de excitación, farmacológicos y de las complicaciones agudas que se pueden llegar a producir en el organismo. La cocaína también bloquea la recaptación de otras monoaminas como la serotonina y la noradrenalina, pero este hecho parece ser que no influye en las propiedades estimulantes que ejerce la cocaína sobre el organismo. (Moratalla R., 2008).



**Figura 3:** Bloqueando los transportadores que estimulan la reabsorción de la dopamina. Esto genera que la neurona postsináptica se sobreestime, lo que produce un incremento en la lucidez. Diagrama tomado de: <http://www.portaleducativo.net>.

Ambos tipos de cocaína tienen los mismos efectos farmacológicos en el organismo, la única diferencia fundamental se basa en el tiempo transcurrido hasta que se producen los primeros síntomas, dependiendo de la forma en que se consuma. Por tanto, se realizará de una manera más rápida mediante el “Crack” ya que se produce por medio de la inhalación, fumándose a través de unos tubos de vidrio, produciéndose de manera más rápida su llegada tanto a la sangre como al cerebro produciéndose antes sus efectos. Este hecho es debido a la cantidad de vasos sanguíneos presentes en las terminaciones pulmonares. Además, se cree que el “crack” produce un mayor efecto de adicción que el clorhidrato.

En cambio la cocaína protonada, al ingerirse por vía intravenosa o nasal, su efecto es más tardío, produciéndose los efectos en un tiempo mayor, al no poseer gran cantidad de vasos sanguíneos para su rápida distribución.

Se han desarrollado diferentes test para la identificación de la cocaína y el “crack”. El interés que tienen estos test es proporcionar resultados de una forma rápida, sencilla y limpia, permitiendo a los diferentes grupos policiales resultados rápidos en sus controles rutinarios sobre la presencia o no de la cocaína en el organismo de los sujetos. Todos los test se basan en la formación de un complejo entre la cocaína (ya sea protonada o en su forma base) y una disolución de tiocianato de cobalto (II) ( $\text{Co}(\text{SCN})_2(\text{H}_2\text{O})_4$ ), formándose un complejo de color azul, sin conocer con exactitud cómo se coordina con el complejo de cobalto (II), algunos estudios teóricos sugieren que la cocaína se coordina en forma de biquelato uniéndose al cobalto por el nitrógeno y uno de sus oxígenos (Oguri K et al, 1995) mientras que otros optan por una cocaína unida sólo por el nitrógeno.

Este test no produce positivos del 100%, pudiendo dar falsos positivos debido a la presencia de sustancias empleadas como anestésicos cuya estructura es similar a la de la cocaína, siendo necesario un análisis posterior confirmatorio a través de la cromatografía y espectrometría de masas para poder confirmar la presencia de este alcaloide en un laboratorio adecuadamente equipado.

En cuanto al análisis conformacional de la cocaína son pocos los estudios teóricos realizados hasta la fecha. De entre ellos destacan dos:

- Uno realizado por el departamento de la universidad de química de Oporto en 2009 (Rincón D.A et al, 2009). El objetivo principal de ese estudio era obtener una idea de la estabilidad de la cocaína protonada y uno de sus metabolitos principales (ecgonina) tanto en estado gaseoso como en disolución acuosa, para intentar comprender cómo las preferencias en la disposición de los diferentes grupos de la estructura de la cocaína afectan al bloqueo del transportador de la dopamina en la hendidura sináptica.
- Otro de los estudios teóricos es el realizado en 2015 (Johnston A.J. et al), donde el estudio no es solo teórico, sino también experimental, donde se analiza la microsolvatación de la cocaína protonada con una única molécula de agua, observando donde se colocaría esa molécula de agua resultando más estable en unas zonas que en otras debido a las interacciones con la cocaína.

Tomando como referencia ambos estudios, en este Trabajo Fin de Grado se ha realizado un estudio conformacional de la cocaína protonada en estado gaseoso, así como también en disolución, para intentar establecer una primera idea de las preferencias estructurales de la cocaína a la hora de estudiar posteriormente la forma en la que se unen al complejo de cobalto (II) de los test antidrogas principalmente, y estudios biológicos que expliquen la forma en la que se produce la inhibición de la recaptación de la dopamina por parte de la cocaína. Además de un estudio final de lo que ocurre a la cocaína al microsolvatarse con una molécula de agua, sus diferentes conformaciones y estabilidades en función de donde se encuentre el agua.

### 3. OBJETIVOS Y PLAN DE TRABAJO

- **3.1 Objetivos**

Para el desarrollo del presente trabajo nos hemos planteado cuatro objetivos que enumeramos a continuación:

- (1) Estudiar las estabilidades relativas de los confórmeros más estables de la cocaína protonada en fase gas con diferentes métodos teóricos.
- (2) Seleccionar un método teórico apropiado para el cálculo de propiedades termodinámicas, en particular la energía libre de Gibbs que nos permitirá estimar las poblaciones relativas de los confórmeros en el equilibrio.
- (3) Analizar el proceso de solvatación de los diferentes confórmeros mediante métodos implícitos de continuo en disolución acuosa. Con este fin usaremos dos modelos diferentes y comprobaremos las consecuencias de relajar la geometría en disolución.
- (4) Estudiar la microsolvatación de la cocaína protonada con una molécula de agua con el propósito de identificar la zona donde con mayor probabilidad se enlazará la molécula de disolvente.

- **3.2 Plan de trabajo**

El desarrollo del presente Trabajo Fin de Grado se ha llevado a cabo siguiendo el Plan de Trabajo que se describe a continuación:

- (1) Búsqueda de antecedentes bibliográficos.
- (2) Optimización de la geometría de los confórmeros más estables de la cocaína protonada mediante diferentes métodos teóricos.
- (3) Análisis energético de los resultados obtenidos y cálculo de las propiedades termodinámicas con objeto de obtener las poblaciones relativas de los diferentes confórmeros.
- (4) Análisis del proceso de solvatación de los diferentes confórmeros mediante dos métodos implícitos de continuo. Este paso incluye la optimización de la geometría de los confórmeros usando uno de los dos modelos mencionados anteriormente.
- (5) Estudio de la microsolvatación de la cocaína protonada por una molécula de agua. En este paso buscaremos varios isómeros de los dos confórmeros más estables de la cocaína aislada considerando una molécula de disolvente de forma explícita.
- (6) Elaboración de la presente memoria.

## 4. METODOLOGÍA

La información relevante que se incluye para la elaboración de este apartado se ha obtenido de los siguientes libros de química computacional y química física general: (Atkins P, de Paula J., 2008), (Levine I.N., 2004), (Cramer, C.J., 2004) y (Bertrán J., 2000)

- **4.1 Aproximación de Born-Oppenheimer**

Se pueden calcular las propiedades moleculares de un sistema de átomos mediante la solución de la ecuación de Schrödinger (4.1) de la molécula.

$$\hat{H}\Psi = E\Psi \quad (4.1)$$

El hamiltoniano  $\hat{H}$  está compuesto por:

- Un componente de los operadores de la energía cinética de los núcleos.
- Uno de los operadores de la energía cinética de los electrones.
- Tres componentes de la energía potencial: uno de repulsión entre los núcleos, otro de atracción entre los núcleos y los electrones, y otra de repulsión entre los electrones.

Cuando se intenta resolver la ecuación de Schrödinger puede resolverse de forma exacta para un átomo de hidrógeno, pero esto no ocurre para cualquier molécula, ya que la estructura molecular más simple únicamente posee 3 partículas, dos núcleos y un electrón.

Por tanto, a la hora de resolver la ecuación de Schrödinger para moléculas que se encuentran en el estado fundamental, se utiliza la aproximación de Born-Oppenheimer, donde los núcleos son mucho más pesados y por tanto más lentos que los electrones que se desplazan en su campo, pudiendo considerar a los núcleos fijos en una determinada ubicación.

Se basa en la consideración de que los núcleos ocupan posiciones fijas, debido a su mayor masa, lo que permite eliminar el término de energía cinética de los núcleos en el Hamiltoniano y hace que la repulsión internuclear sea una mera constante, se puede por tanto sumar a posteriori y trabajar únicamente con el Hamiltoniano electrónico.

Manteniendo esta hipótesis, la ecuación de Schrödinger se resuelve únicamente para la función de onda electrónica, en el que la componente de los operadores de la energía cinética de los núcleos se omite y la energía potencial de repulsión entre los núcleos es una constante ya que su distancia se mantiene fija.

De esta forma la ecuación de Schrödinger electrónica se formula de la siguiente forma:

$$\hat{H}_e\Psi_e = E_e\Psi_e \quad (4.2)$$

Donde:

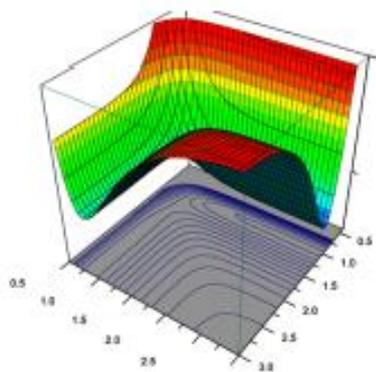
- $\hat{H}_e$  - es el hamiltoniano electrónico.
- $E_e$  - la energía electrónica que incluye la repulsión nuclear.
- $\Psi_e$  - la función de onda electrónica.

#### • 4.2 Superficie de energía potencial (SEP)

El concepto de SEP descansa sobre la aproximación de Born-Oppenheimer, que permite separar el movimiento de los electrones del de los núcleos, pudiendo resolver la ecuación electrónica de Schrödinger (4.2) para una configuración nuclear fija, debido a su mayor masa, se puede considerar que los núcleos prácticamente están en posiciones fijas en el espacio durante el transcurso del movimiento de los electrones. La superficie de energía potencial se define como la suma de la energía electrónica más el término de repulsión internuclear. Al variar la configuración nuclear, se va a obtener la suma de las energías (E) de las dos anteriormente comentadas, en función de las coordenadas nucleares.

Una molécula de N átomos, posee 3N coordenadas nucleares, 3 son traslacionales, 3 rotacionales, sin cambiar la E al no afectar a la distancia internuclear. Por ello, E va a ser una función de 3N-6 variables.

En realidad la SEP es una hipersuperficie, ya que si tenemos n variables o coordenadas geométricas necesitaríamos un espacio de dimensión n+1 para representarla. En el espacio tridimensional (o bidimensional) se acude a cortes en la SEP o proyecciones en un plano. Si E fuera función de dos variables, x e y, se podría representar E en un gráfico tridimensional, obteniendo una superficie (superficie de energía potencial). Sin embargo, E es normalmente función de un número mucho mayor de variables y esta representación no se puede hacer casi nunca. Sin embargo, independientemente de las variables de las que dependa, la función E va a seguir denominándose superficie de energía potencial.



**Figura 4:** Ejemplo de representación tridimensional (2 variables)

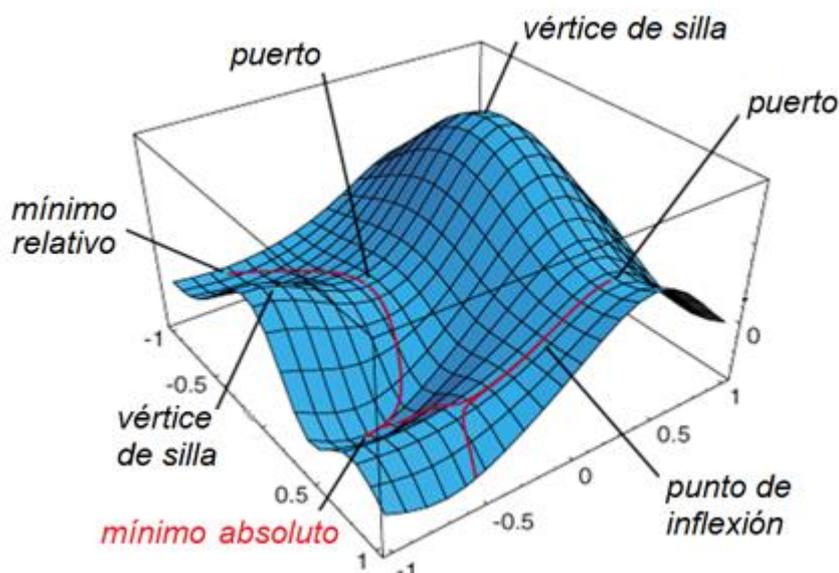
Para realizar un estudio de la SEP, se emplea una aproximación donde se consideran todas las variables del sistema y por tanto solo se estudian puntos máximos y mínimos (puntos estacionarios).

Todos estos puntos tienen una característica en común, la derivada parcial de la función de la energía total E con respecto de las coordenadas (trayectoria de mínima energía) es cero (vector gradiente):

$$\frac{\partial E}{\partial q} = 0 \quad (4.3)$$

De estos puntos críticos o estacionarios se pueden distinguir dos tipos:

- Mínimos: Todos estos mínimos corresponden a reactivos, productos e intermedios de reacción (estructuras de equilibrio). Se producen cuando todas las derivadas segundas de la energía son positivas.
- Punto de silla de orden n: Corresponden a los estados de transición. La estructura del estado de transición se asocia con el punto máximo a lo largo del camino de mínima energía o coordenada de reacción. Al realizar todas las derivadas segundas se obtienen n valores negativos a lo largo de la coordenada de reacción y el resto positivos.



**Figura 5:** Superficie de energía potencial SEP. Las estructuras de equilibrio corresponden a mínimos de la SEP. El estado de transición corresponde con el máximo del camino de mínima energía.

Si se quieren obtener los confórmeros correspondientes con los mínimos de la SEP se necesita la realización de las optimizaciones de la geometría. De la SEP, también puede calcularse las frecuencias de vibración para algún punto estacionario. Una vez determinado ese mínimo se calcula las derivadas segundas de la energía con respecto de las

coordenadas internas de la molécula, obteniendo una matriz, cuyos valores propios corresponden a los elementos de la matriz diagonal, las constantes de fuerza. A partir de estas constantes de fuerza pueden calcularse las frecuencias de vibración de cada una de las coordenadas.

Para que sea un auténtico mínimo de la SEP, todas las frecuencias deben ser positivas, en cambio para un estado de transición solo es necesario que haya una sola frecuencia negativa y que el resto sean positivas. El modo normal asociado a esta frecuencia negativa indica el camino de la coordenada de reacción.

- **4.3 Métodos para la resolución de la ecuación de Schrödinger electrónica  $\Psi_e$ .**

Existen diferentes metodologías que permiten realizar aproximaciones para resolver esta ecuación, mostrándose en este apartado únicamente las realizadas en éste trabajo.

- **4.3.1 Métodos semiempíricos**

En ellos se pueden despreciar algunos términos del Hamiltoniano o simplificar algunas integrales, despreciándolas u obteniéndolas a partir de información experimental.

Los métodos semiempíricos utilizan la mecánica cuántica para el cálculo de las propiedades moleculares como en los casos anteriores. Pero, a diferencia de los métodos *ab initio* (descritos más adelante), remplazan valores esperados para la función de onda o de funcionales de la densidad electrónica por formas paramétricas ajustadas estadísticamente utilizando gran cantidad de información experimental y/o datos que ya han sido generados previamente por cálculos *ab initio*.

Los resultados que se obtienen por estos métodos son menos precisos que los obtenidos por los métodos *ab initio*.

Existen diferentes métodos semiempíricos, que se diferencian entre ellos por las aproximaciones que se realizan para resolver la ecuación de Schrödinger.

Los métodos que se han utilizado en este trabajo son el AM1 y el PM3.

Actualmente, tanto el método AM1 como el PM3 gozan de gran aceptación para predecir geometrías de compuestos orgánicos, por ese motivo han sido elegidos para el estudio de la molécula de cocaína.

- **4.3.2 Métodos basados en la función de onda**

Los métodos basados en la función de onda se basan en la resolución de la ecuación de Schrödinger electrónica (4.2). Como ningún sistema físico de más de dos partículas puede ser resuelto de forma exacta, la resolución de (4.2) requiere del uso de métodos aproximados. En la actualidad todos ellos se basan en dos pasos: (1) la resolución de un Hamiltoniano aproximado de partículas independientes (conocido como método Hartree-Fock) seguido de (2) un tratamiento de la correlación electrónica (debida a la interacción instantánea entre electrones) por algún método más sofisticado: teoría de perturbaciones, interacción de configuraciones, método de clústeres acoplados, etc.

El desarrollo matemático de estas teorías es complejo y no se mostrará en este resumen metodológico. En este estudio hemos incorporado el método de perturbaciones hasta segundo orden denominado en la literatura MP2.

- **4.3.3 Teoría del funcional de la densidad (DFT)**

La teoría del funcional de la densidad (DFT, por sus siglas en inglés, Density Functional Theory), aplicada a sistemas electrónicos, es un procedimiento variacional alternativo a la solución de la ecuación de Schrödinger, donde el funcional de la energía electrónica es minimizado con respecto a la densidad electrónica. Es uno de los métodos más utilizados en los cálculos cuánticos de la estructura electrónica de la materia, tanto en la física de la materia condensada como en la química cuántica.

Fue desarrollada por Hohenberg y Kohn en 1960, se basa en que hay una relación entre la densidad electrónica y la energía. La energía del estado electrónico fundamental puede ser determinada mediante la densidad electrónica del sistema  $\rho$ . La función de onda de un sistema de  $N$ -electrones posee  $3N$  coordenadas, tres por cada electrón. Sin embargo, solo depende de 3 coordenadas ya que la densidad electrónica es el cuadrado de la función de onda, independientemente del número de electrones. Esto quiere decir, que a mayor número de electrones, la función de onda es más complicada, sin embargo, la densidad electrónica siempre va a depender del mismo número de variables, independientemente del tamaño de la molécula.

Por tanto, como ventaja se encuentra que la densidad es una magnitud mucho más simple que la función de ondas y por lo tanto más fácil de calcular y en la práctica son accesibles sistemas mucho más complejos.

Además, la energía de un sistema en su estado fundamental es funcional de la densidad electrónica (4.4), pero como desventaja es que no se conoce de manera exacta el funcional (expresión matemática en la cual se introduce una función y se devuelve un número,

mientras que, en una función, se introduce un número y se devuelve otro número) que relaciona esta densidad con la energía del sistema.

$$E = E(\rho) \quad (4.4)$$

Hasta la fecha, se han desarrollado diferentes funcionales para el cálculo de la energía. Todos ellos se diferencian en las diferentes contribuciones al funcional de la densidad, se pueden distinguir tres grupos:

1. Aproximación de la densidad local (LDA): En cada punto de la molécula, el funcional depende sólo de la densidad de ese punto. Este valor de energía sería equivalente al que poseerían un grupo de electrones libres que tuvieran esa densidad.

2. Aproximación del gradiente generalizado (GGA): Suele dar mejores resultados que los funcionales LDA en términos de energías fundamentales o de geometrías moleculares. En cada punto se considera el valor de la densidad electrónica y sus gradientes.

3. Funcionales híbridos: Combinan la energía de intercambio del método HF con alguno de los funcionales de tipo GGA.

Dentro de los funcionales DFT, se han elegido 2 para realizar el estudio de las moléculas de cocaína: B-97D y M062X.

Los métodos semiempíricos hacen uso, como se ha comentado anteriormente de datos experimentales. Los métodos basados en la función de onda, por el contrario, se denominan métodos *ab initio* o métodos basados en primeros principios porque sólo tienen en cuenta algunas constantes fundamentales (velocidad de la luz, constante de Planck) pero no incorporan ninguna otra información experimental. Por último, algunos métodos basados en la densidad están basados en primeros principios pero la mayor parte contienen parámetros de ajuste obtenidos por comparación con datos experimentales y deberían ser considerados, en sentido estricto, como métodos semiempíricos. Hay que resaltar, sin embargo, que los métodos semiempíricos tradicionales contienen decenas o centenares de parámetros mientras que la mayor parte de los métodos basados en la densidad contienen unos pocos, en muchas ocasiones sólo uno. Por este motivo los métodos basados en la densidad suelen ser considerados también como métodos *ab initio* en la literatura.

La exactitud de los métodos descritos en este apartado podría ser la siguiente: semiempíricos < métodos basados en la densidad < métodos basados en la función de onda.

Sin embargo, la exactitud de los dos últimos métodos no es muy diferente y depende en gran medida de los métodos concretos en consideración.

- **4.4 Funciones de base**

Todas las metodologías que utilicen la mecánica cuántica para la resolución de la ecuación de Schrödinger electrónica de moléculas poliatómicas necesitan de la ayuda de un conjunto de funciones de base que definan los orbitales moleculares como una combinación lineal de las mismas.

$$\phi_i = \sum_{\mu=1}^m C_{i\mu} \chi_{\mu} \quad (4.5)$$

Donde  $C_{i\mu}$  son los coeficientes de expansión del orbital molecular y  $\chi_{\mu}$  son las funciones de base que están centradas en los átomos.

Los orbitales moleculares obtenidos son aproximados, ya que en los cálculos no se llega a un  $m$  que tienda a infinito.

Estos orbitales atómicos constan de tres partes fundamentales:

- $N$ : constante de normalización.
- $Y(\theta, \gamma)$ : parte angular.
- $R(r)$ : parte radial.

Las funciones de base van a definir la forma de la parte radial ( $R(r)$ ) del orbital atómico, de esta forma pueden distinguirse dos tipos fundamentales:

- Funciones tipo STO (Slater): necesitan un menor número de funciones a la hora de definir los orbitales, describen mejor el comportamiento atómico, tanto a largas como a cortas distancias de enlace. Sin embargo, el cálculo de las integrales es más costoso y sólo se suelen utilizar para moléculas pequeñas y métodos semiempíricos.
- Funciones tipo GTO (gaussiana): a diferencia de las funciones STO, el cálculo de las integrales es más sencillo, pero utilizan un mayor número de funciones para describir los orbitales moleculares. Su uso está más generalizado que las funciones tipo STO.

Para reducir el número de funciones de base empleadas (sobre todo cuando se utilizan las funciones tipo gaussiana), suele recurrirse a la contracción de funciones, que van a ser las manejadas en el cálculo.

Las funciones de base pueden clasificarse de acuerdo a su tamaño en:

- a). Bases mínimas: se utiliza una función por cada orbital atómico ocupado en el estado fundamental del átomo.

b). Base doble-zeta: dos funciones por cada orbital atómico ocupado.

c). Base triple-zeta: tres funciones por cada orbital atómico ocupado.

En los estudios DFT de este trabajo se ha empleado como base 6-31G\* (base extendida de valencia). En esta base, cada orbital interno se describe como una función que es contracción de 6 funciones gaussianas y cada orbital de valencia es doble zeta (dos funciones), uno debido a la contracción de 3 gaussianas y otro correspondiente a una gaussiana primitiva.

El término (\*) corresponde a que a la base se le añade una función de polarización que tiene en cuenta los orbitales *d* de átomos más pesados que el H, como pueden ser: C, O, N...

Esta función de polarización ayuda a describir los cambios en la densidad electrónica de un átomo en el entorno molecular.

#### • 4.5 Métodos de disolvente

Los efectos del disolvente se han tratado aquí mediante dos modelos implícitos de continuo. Se conocen de esta manera aquellos modelos que no consideran de forma explícita las moléculas de disolvente sino que lo tratan como un sólido caracterizado por una constante dieléctrica (dependiente del disolvente). Es en este sólido donde se crea una cavidad adaptada a la geometría de la molécula de soluto.

La alternativa a los métodos implícitos es un modelo explícito en el que se consideran de forma explícita un determinado número de moléculas de disolvente. El número de ellas que se pueden tratar mediante este procedimiento ha de ser necesariamente reducido pues el coste computacional se hace rápidamente elevado.

Los modelos de disolvente proporcionan información sobre:

- (1) La energía de solvatación definida como la diferencia de energía libre de Gibbs de un confórmero en fase gas y en disolución

$$\Delta G_{solv} = \Delta G_{disolución} - \Delta G_{gas}$$

- (2) Los cambios geométricos que induce el disolvente en el soluto

Los métodos implícitos proporcionan, en general, resultados fiables a un coste computacional bajo. Para el presente estudio dos métodos usados ampliamente en la bibliografía: el método CPCM (Conductor Polarizable Continuum Model) y el método SMD (Solvation Model based on Density).



## 5. RESULTADOS EN FASE GAS

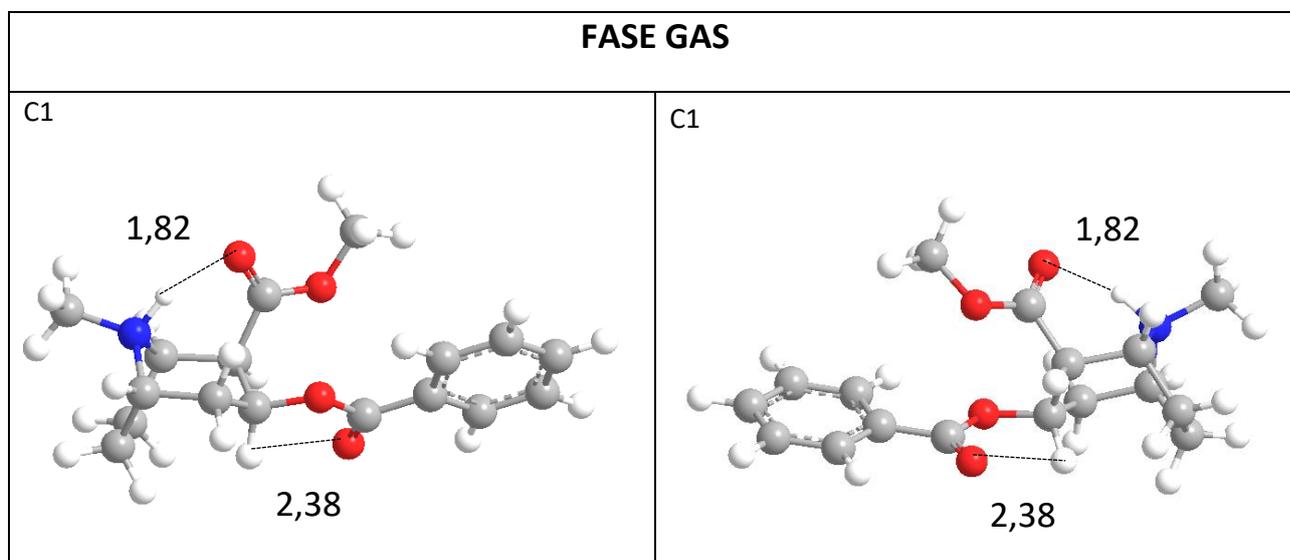
En un estudio previo realizado por Fabio Bocos en su trabajo de Fin de Grado (Bocos, F., 2016) se ha realizado un análisis conformacional sobre la molécula de cocaína, tanto neutra como protonada, en fase gas a través de diferentes metodologías. De las 25 conformaciones iniciales obtenidas con el campo de fuerzas MMFF en ese trabajo se analizaron los 17 conforméromos más estables mediante metodologías basadas en la Teoría del Funcional de la Densidad.

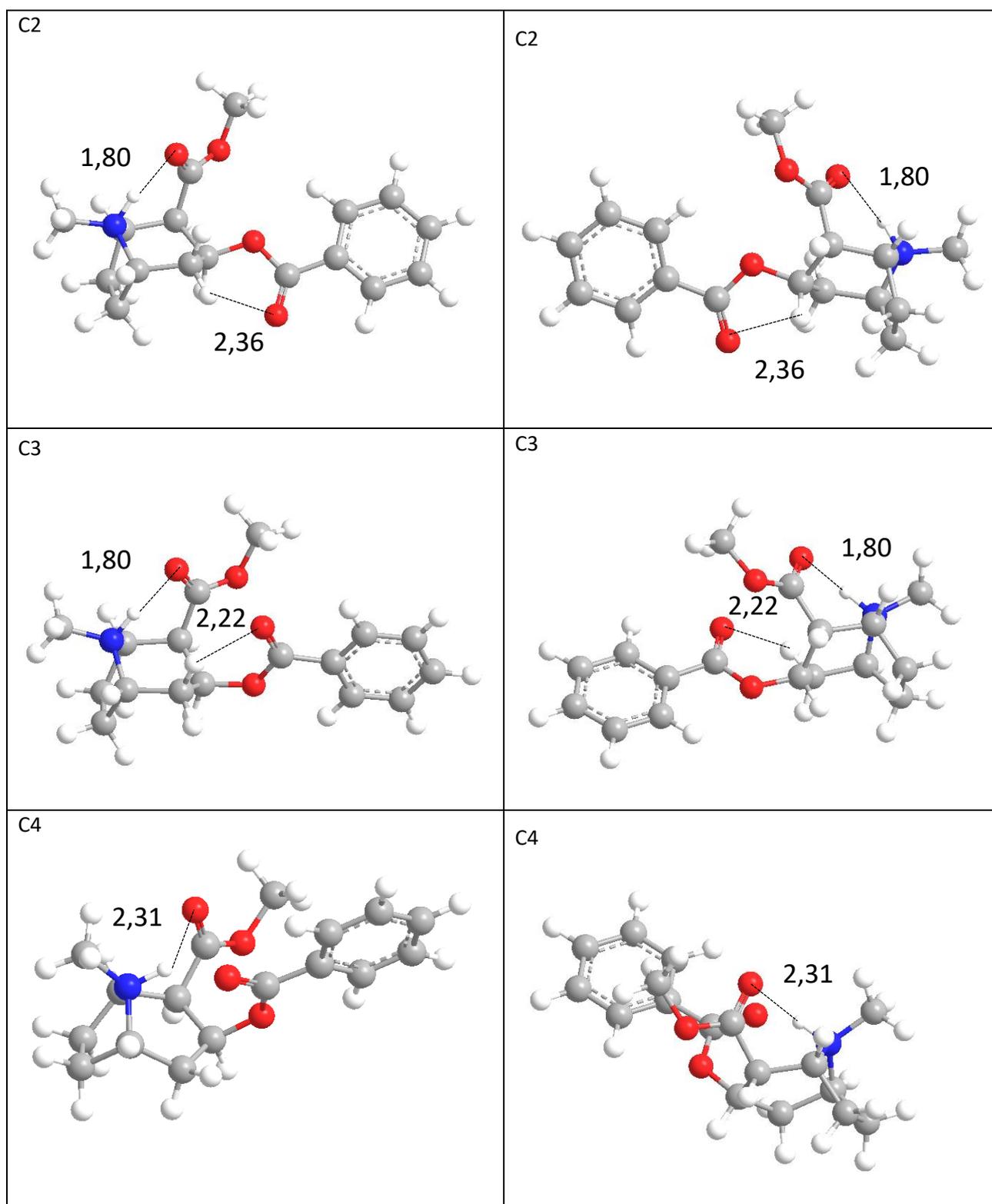
El presente Trabajo Fin de Grado que presento continúa el estudio realizado por Fabio Bocos con nuevas metodologías teóricas aplicadas al análisis conformacional en fase gas y, adicionalmente, extendiendo el estudio a la fase condensada.

- **5.1 Conformaciones de la cocaína protonada en fase gas**

Para nuestro estudio hemos seleccionado los 4 conforméromos más estables de la cocaína protonada que se encuentran en un rango de 0 a 7 Kcal/mol (Bocos, F., 2016). Las conformaciones que se encuentran por encima de este rango de energía tienen poblaciones claramente despreciables y no las hemos considerado en este trabajo.

En la Figura 6 se muestran 2 vistas de cada conforméromo de la molécula de cocaína protonada, mostrando las interacciones o distancias de enlace más significativas, para poder visualizar con claridad cada conforméromo:





**Figura 6:** Conformeros C1, C2, C3 y C4 en fase gas de la molécula de cocaína protonada con dos vistas diferentes con distintas orientaciones y con las distancias de enlace intramoleculares más significativas (en Å). Nivel de cálculo M062X/6-31G\*.

Los tres conformeros más estables se caracterizan por poseer un enlace de hidrógeno intramolecular entre el protón del nitrógeno y el oxígeno carbonílico caracterizada por una distancia de enlace de 1,80-1,82 Å. La diferencia principal entre las tres conformaciones es

la disposición del grupo benzoato con respecto al azabicyclo. Es importante señalar que los tres casos el oxígeno carbonílico del benzoato forma adicionalmente un enlace intramolecular de hidrógeno con un hidrógeno del azabicyclo. No se han observado, por el contrario, interacciones intramoleculares entre el carboxilato de metilo y el grupo benzoato.

El conformero C4, a diferencia de C1, C2 y C3, muestra un enlace intramolecular entre el protón del nitrógeno y el oxígeno carbonílico del grupo benzoato. No obstante, se incluye también en la Figura 6 la distancia del protón al oxígeno carbonílico del carboxilato, que es 2,31 Å, muy superior a la encontrada en los tres conformeros anteriores.

En definitiva, la principal diferencia entre los 4 conformeros es la disposición del grupo benzoato: en C1, C2 y C3 forma interacciones intramoleculares secundarias con el azabicyclo mientras que, aparentemente, la principal interacción estabilizante de estos conformeros es la del protón con el carboxilato de metilo. En C4, por el contrario la disposición del grupo benzoato favorece su interacción directa con el protón lo que aparenta ser la principal interacción estabilizante en este conformero.

## • 5.2 Análisis Energético.

El apartado realizado previamente mostraba una visión simplemente geométrica de los diferentes conformeros de la cocaína protonada, pero en este apartado ya se incluye una visión energética de los mismos, para poder conocer cómo se encuentran, con qué energía y población cada uno de ellos.

Por tanto, a partir de estas conformaciones se han realizado diferentes análisis de sus energías aumentando progresivamente los niveles de cálculo, ya sea mecánica molecular, métodos semiempíricos, métodos basados en la teoría del funcional de la densidad (DFT) y métodos basados en la función de onda (MP2).

En la siguiente tabla se recogen los resultados de las energías electrónicas relativas de cada conformero para cada uno de los métodos de cálculo empleados:

	AM1	PM3	MMFF	B-97D	M062X	MP2
C1	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
C2	0,18	0,37	0,95	1,67	1,70	1,77
C3	3,27	3,87	4,39	3,31	2,77	4,30
C4	2,65	1,16	5,30	5,53	5,74	7,15

**Tabla 1.** Energías relativas de los conformeros de la cocaína protonada en kcal/mol. Métodos semiempíricos (AM1, PM3), método de mecánica molecular (MMFF), métodos basados en la densidad (B-97D, M062X) y métodos basados en la función de onda (MP2). La energía electrónica del conformero más estable C1 es de -1015.8395986 Hartree/partícula (B-97D).

En todos los métodos *ab initio* (B-97D, M062X y MP2) coincide un mismo conformero como el más estable, C1. El siguiente conformero, C2, se encuentra 1,67-1,77 kcal/mol por encima en energía a todos los niveles de cálculo. Los conformeros C3 y C4 se encuentran aún más altos aunque aquí las predicciones teóricas divergen ligeramente: los métodos B-97D y M062X proporcionan resultados muy similares prediciendo una separación de 2,77-3,31 kcal/mol y 5,53-5,74 kcal/mol para C3 y C4, respectivamente, mientras que con el método MP2 las energías relativas de C3 y C4 son superiores: 4,30 y 7,15 kcal/mol.

Por otro lado, los métodos semiempíricos (AM1 y PM3) predicen que C1 y C2 son prácticamente isoenergéticos. Además predicen, al contrario de lo que ocurría con los métodos *ab initio*, que C4 es claramente más estable que C3.

El método restante, el campo de fuerzas MMFF, aun siendo un método mucho menos exacto, proporciona resultados muy similares a los obtenidos con los métodos B-97D y M062X.

Como conclusión, mediante los métodos *ab initio* (B-97D, M062X y MP2) se generan unos resultados más o menos similares. Los métodos semiempíricos también dan resultados fiables con respecto del ordenamiento cualitativo de los dos conformeros más estables, pero los resultados no son tan exactos como los obtenidos mediante los métodos *ab initio*. Por último, la mecánica molecular proporciona resultados aceptables cualitativamente.

- **5.3 Energías libres de Gibbs y Poblaciones Relativas**

Para el cálculo de las energías libre de Gibbs y las poblaciones de Boltzmann relativas hemos seleccionado dos de las metodologías discutidas anteriormente: M062X y el método MP2. Estos métodos han sido elegidos al proporcionar resultados ligeramente diferentes para los conformeros C3 y C4.

A continuación discutiremos para ambos métodos las siguientes energías relativas con respecto al conformero más estable: energía electrónica ( $\Delta E_e$ ), energía electrónica más la suma de la energía en el punto 0 ( $\Delta (E_e + ZPVE)$ ), la variación de energía libre de Gibbs ( $\Delta G$ ) y por último la población de Boltzmann de cada conformeros (N).

En primer lugar se muestra la tabla con los resultados obtenidos con el método M062X:

- **M062X**

	$\Delta E_e$	$\Delta (E_e+ZPVE)$	$\Delta G (298K)$	N
<b>C1</b>	0,00	0,00	0,00	93,61
<b>C2</b>	1,70	1,77	1,62	6,09
<b>C3</b>	2,77	3,25	3,42	0,29
<b>C4</b>	5,74	6,10	6,20	0,00

**Tabla 2:** Energías relativas electrónicas  $\Delta E_e$  (kcal/mol) con respecto a C1.  $\Delta (E+ZPVE)$ , diferencias de la suma de la energía electrónica y la energía vibracional del punto cero (kcal/mol).  $\Delta G$ , energía libre de Gibbs relativa (kcal/mol). N, poblaciones de Boltzmann (%).

Como se observa en la tabla a través de las diferencias relativas electrónicas  $\Delta E_e$  (kcal/mol) y sumándole también la energía vibracional del punto 0,  $\Delta(E+ZPVE)$ , prevalece el conformero C1 como el más estable, estando el siguiente conformero desestabilizado 1,70-1,77 kcal/mol respecto de este.

Las variaciones de la energía libre de Gibbs ( $\Delta G$ ) muestran resultados muy similares a lo ocurrido con  $\Delta (E+ZPVE)$ , difiriendo en muy poco los valores. Esto significa que las contribuciones entrópicas son muy similares para todos los conformeros.

Por tanto, en las poblaciones relativas de Boltzman se observa una muy clara mayoría de población del conformero C1 (93,61%) debido a su gran estabilidad. El conformero C2, en cambio, posee una población de 6,1% mientras que los conformeros C3 y C4 tienen poblaciones inferiores al 1%.

A continuación se muestran los diferentes resultados obtenidos a partir del método MP2:

- **MP2**

	$\Delta E_e$	$\Delta (E_e+ZPVE)$	$\Delta G (298K)$	N
<b>C1</b>	0,00	0,00	0,00	95,66
<b>C2</b>	1,77	1,71	1,86	4,14
<b>C3</b>	4,30	3,82	3,65	0,20
<b>C4</b>	7,15	6,79	6,69	0,00

**Tabla 3:** Energías relativas electrónicas  $\Delta E$  (kcal/mol) con respecto a C1.  $\Delta (E+ZPVE)$ , diferencias de la suma de la energía electrónica y la energía vibracional del punto cero (kcal/mol).  $\Delta G$ , energía libre de Gibbs relativa (kcal/mol). N, poblaciones de Boltzmann (%).

Los resultados obtenidos por este método son prácticamente similares, aumentando ligeramente la población de C1 (95,66% respecto del 93,61% del método anterior) y disminuyendo la población de los demás conformeros, en el caso de C2 se pasa de 6,09% al 4,14%.

Como conclusión de ambos métodos, se puede deducir que a través de los dos se obtiene la mayoría de un confórmero muy poblado (C1) del orden del 93-95% y un segundo confórmero (C2) que se encuentra poco poblado, (4,14-6,09%).

Los dos confórmeros restantes (C3 y C4) no llegan ni al 1% de población (0,00-0,29%). Por tanto, se puede escoger cualquiera de los dos métodos ya que a través de ambos se obtienen resultados similares.

## 6. RESULTADOS EN DISOLUCIÓN

A partir de este punto, para el análisis de la cocaína en disolución se ha escogido el método M062X. Por motivos de tiempo no hemos realizado este estudio con el método MP2 sino que hemos preferido, ampliar este trabajo considerando explícitamente la microsolvatación de la cocaína como se discutirá más adelante.

### • 6.1 Análisis Energético.

Como se comentó en el apartado de metodología, Se han utilizado dos modelos de disolvente conocidos como modelos de continuo (el disolvente es como un sólido, sin haber moléculas individuales) o conocidos también como modelos implícitos (no se considera explícitamente las moléculas del disolvente). Los dos modelos utilizados son CPCM y SMD.

A continuación se mostrará la tabla con los resultados obtenidos por ambos modelos los cuales nos indicarán que le ocurre a nuestra molécula en disolución y como se estabilizará o desestabilizará cada conformero. Las dos primeras columnas (CPCM y SMD) muestran la energía de solvatación obtenida usando las geometrías en fase gas mientras que la tercera columna muestra las energías obtenidas al permitir relajarse la geometría en disolución. Como discutiremos más adelante, la relajación de la geometría en disolución tiene consecuencias importantes.

	$\Delta G_{\text{solv}}$ (CPCM)	$\Delta G_{\text{solv}}$ (SMD)	$\Delta G_{\text{solv}}^{\text{OPT}}$ (SMD)
<b>C1</b>	0,00	0,00	0,00
<b>C2</b>	-0,86	-0,13	-0,12
<b>C3</b>	-0,24	0,93	0,68
<b>C4</b>	3,97	4,46	-

**Tabla 4:** Energía libre de Gibbs de solvatación por método CPCM  $\Delta G_{\text{solv}}$  (CPCM) por método SMD,  $\Delta G_{\text{solv}}$  (SMD) y de manera optimizada  $\Delta G_{\text{solv}}$  (SMD). Todas las  $\Delta G$  están en kcal/mol.

- Con el modelo CPCM sobre la geometría en fase gas, las conformaciones C2 y C3 se estabilizan en disolución porque tienen energías de solvatación más bajas que C1, mientras que C4 está claramente desestabilizado como puede observarse en el valor positivo de su energía.
- Con el modelo SMD, cualitativamente es la misma idea, pero el efecto que se produce a través de este modelo es más bajo. Por ello solo C2 se encuentra estabilizado y en menor medida. C3 ahora se encuentra un poco desestabilizado y C4 más desestabilizado que antes.

- En el caso del modelo SMD relajando las geometrías en disolución C2 sigue estando estabilizada con respecto de C1, en cambio C3 se encuentra ligeramente desestabilizada. En el caso de C4, el confórmero C4 no se ha localizado en fase condensada debido a su escasa estabilidad en disolución (energía de solvatación positiva). Este efecto se discutirá en detalle más adelante.

Por tanto gracias a esta energía observaremos finalmente lo que ocurre y como se encuentran en disolución una vez se comparen tanto las energías solvatadas como las energías iniciales en fase gas, para ello nos ayudamos de la siguiente tabla:

	$\Delta G$ (gas)	$\Delta G_{\text{disol}}$ (CPCM)	$\Delta G_{\text{disol}}$ (SMD)	$\Delta G_{\text{disol}}$ (SMD) <sup>OPT</sup>	N
<b>C1</b>	0,00	0,00	0,00	0,00	92,62
<b>C2</b>	1,62	0,76	1,49	1,50	7,38
<b>C3</b>	3,42	3,18	4,35	4,10	0,09
<b>C4</b>	6,20	10,17	10,66	-	-

**Tabla 5:**  $\Delta G$  (gas) variación de la energía libre de los confórmeros en gas.  $\Delta G_{\text{disol}}$  (CPCM) variación de energía libre en disolución por el método CPCM.  $\Delta G_{\text{disol}}$  (SMD) variación de energía libre en disolución por el método SMD.  $\Delta G_{\text{disol}}$  (SMD)<sup>OPT</sup> variación de energía libre en disolución por el método SMD con relajación de la geometría. N, población relativa de Boltzmann. Todas las  $\Delta G$  están en kcal/mol.

A través de la tabla 4, se observa lo que pasa realmente en disolución a través de las energías de solvatación, utilizando diferentes métodos.

La idea aquí es conocer si con la energía en gas de cada molécula al sumar las energías de solvatación, esto altera o no el equilibrio conformacional.

Inicialmente, en gas, el confórmero C1 es 1,62 kcal/mol más estable que C2 pero en disolución a través del método SMD el confórmero C2 se estabiliza en -0,12 kcal/mol respecto de C1, lo cual alterará la diferencia inicial dejándolo en 1,49 kcal/mol pero manteniendo al confórmero C1 como el más estable.

Por tanto se comparan las energías de solvatación con la energía inicial en gas, para obtener las energías en disolución, provocando diferencias respecto a la estabilización de cada confórmero.

Con el método CPCM anteriormente se estabilizaban C2 y C3 en disolución (-0,86 y -0,24 kcal/mol respectivamente) y C4 se desestabilizaba (3,97 kcal/mol), por tanto los valores de la nueva  $\Delta G$  en disolución (obtenidos a partir de la suma de las moléculas iniciales en gas con la suma de la energía de solvatación) serán menores en C2 y C3 al estabilizarse en disolución (0,76 y 3,18 kcal/mol respectivamente) y mayores para C4 ya que se desestabiliza en disolución (10,17 kcal/mol).

Con el método SMD para las energías solvatadas, solo se estabilizaba un poco C2 (-0,13 kcal/mol) y se desestabilizaban tanto C3 como C4 (0,93 y 4,46 kcal/mol respectivamente), por tanto nuestros nuevos valores en disolución tras la comparación y suma con sus energías iniciales relativas en gas y con las energías de solvatación producen una disminución de la energía entre conformeros C2 y C1 debido a la estabilidad en disolución de C2, obteniéndose 1,49 kcal/mol. En el caso de C3 y C4 la diferencia aumentará ya que por este método ambos conformeros se desestabilizan en disolución y como resultados finales se obtienen que C1 es 4,35 kcal/mol más estable que C3 y 10,66 kcal/mol más estable que C4. Se produce en este último caso una gran desestabilización.

Con el método SMD optimizado la idea es la misma, obteniéndose prácticamente el mismo valor para C2 (1,50 kcal/mol) pero variando en la desestabilización de C3 y C4, donde en C3 se obtiene un resultado final de 4,10 kcal/mol más desestabilizado que C1 y en el caso de C4 se transforma en el conformero C3 como se explicará detalladamente a continuación.

Como se observa a través de los resultados y lo explicado en la tabla, de manera general, el orden inicial prevalece una vez se comparan las energías en disolución con las energías en fase gas.

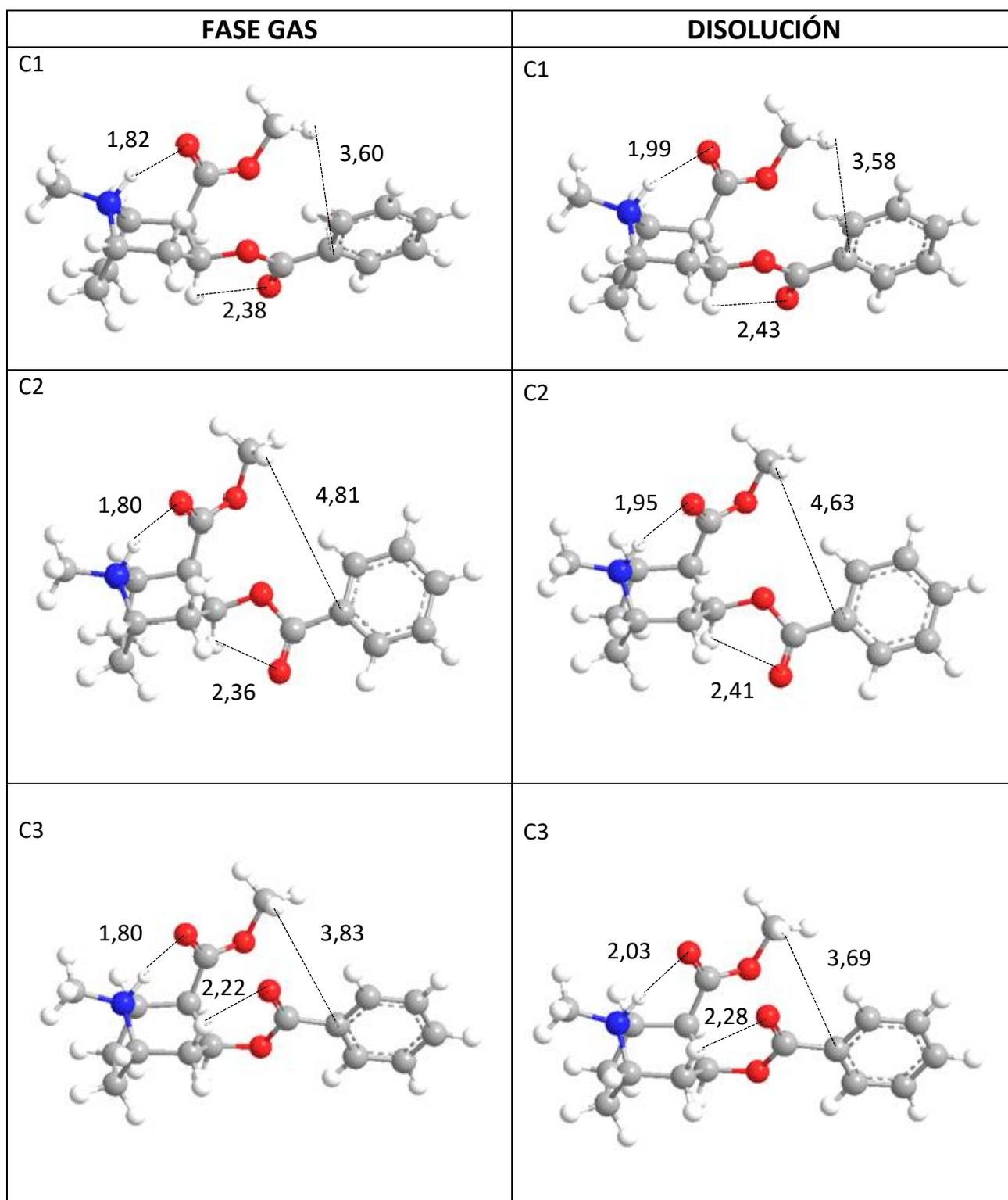
Para conocer la población que hay de cada conformero se acude a la ecuación de Boltzmann. Como se observa en la tabla el conformero mayoritario en disolución es el C1 con un 92,62% del total y en una pequeña proporción C2 con un 7,38%. El resto de conformeros no llegan ni al 0,1%, obteniendo por tanto prácticamente un único conformero en disolución, C1.

Antes de finalizar este apartado es importante señalar que los resultados mostrados aquí tanto para el orden de estabilidad de los conformeros en fase gas como en disolución están en buen acuerdo con los publicados por Rincón y colaboradores (Rincón D.A. et al, 2009) usando metodologías teóricas diferentes.

## • 6.2 Análisis Geométrico

Al existir varias conformaciones estables de la cocaína, y al ser una molécula flexible, podría ocurrir que el disolvente afectase a esas conformaciones, haciendo que diferentes conformaciones en estado gas, pasen a ser la misma en disolución. Este fenómeno se conoce como relajación conformacional.

La Figura 7 compara las geometrías de los conformeros más estables de la cocaína protonada en fase gas y en disolución.



**Figura 7:** Imagen de los 3 conformeros tanto en fase gas como en disolución, con ciertas distancias de enlace de interés (en Å).

Para C1, C2 y C3, prácticamente la geometría en fase gas y en disolución como se observa en la figura no varía en exceso, cambiando muy ligeramente las distancias de enlace. Este hecho está de acuerdo con que las energías de solvatación de C1, C2 y C3 sean muy parecidas usando las geometrías en fase gas o permitiendo relajar la geometría en disolución.

De la Figura 7 puede observarse una compactación ligera pero no despreciable de la zona del benceno, acercándose el benceno al metilo del grupo metoxi. La causa de esta compactación podría ser que el disolvente en vez de meter moléculas de agua en la zona entre el benceno y el metilo, prefiere cerrar la molécula de soluto y que sean las moléculas de agua las que rodeen a la molécula de cocaína en vez de introducirse en el interior.

En resumen, partiendo de la geometría de equilibrio en fase gas y al pasar a disolución las distancias de enlace son menores entre la zona del metoxi y el benzoato, acercándose ambas zonas, y ciertas distancias como el enlace de hidrógeno intramolecular entre el protón del nitrógeno y el oxígeno carbonílico se alejan un poco para compensar el acercamiento de la zona del benzoato.

C4 disolución no se incluye aquí. Lo que ocurre en este caso es que por el efecto del disolvente la conformación C4 se relaja a la conformación C3. Esto es debido a la solvatación tan baja de este conformero discutida en la Tabla 4. La interacción con el disolvente no es muy favorable y cuando se relaja la geometría, la cocaína prefiere buscar otra conformación donde haya una mejor interacción con el disolvente, y por este motivo no existe el conformero C4 en disolución.

Por tanto como se observó en la tabla 4, los valores tanto por  $\Delta G_{\text{solv}}$  (CPCM) como por método SMD ( $\Delta G_{\text{solv}}$  (SMD)) son muy altos, del orden de 3,97 kcal/mol y 4,46 kcal/mol se encuentran muy desestabilizados y en fase acuosa esta estructura no es muy estable, por tanto al dejar la geometría relajarse en fase acuosa cuando se optimiza, la barrera energética respecto al otro conformero no es muy grande y por tanto C4 pasaría a ser el conformero C3, que se encuentra más estabilizada.



## 7. MICROSOLVATACIÓN

Se ha estudiado tanto en fase gas como en disolución los diferentes conformeros de la cocaína, pero también hay estudios previos (Johnston A.J, et al., 2015) donde se ha estudiado la microsolvatación de la molécula de cocaína, analizando dónde se situaría la primera molécula de agua, el lugar más estable.

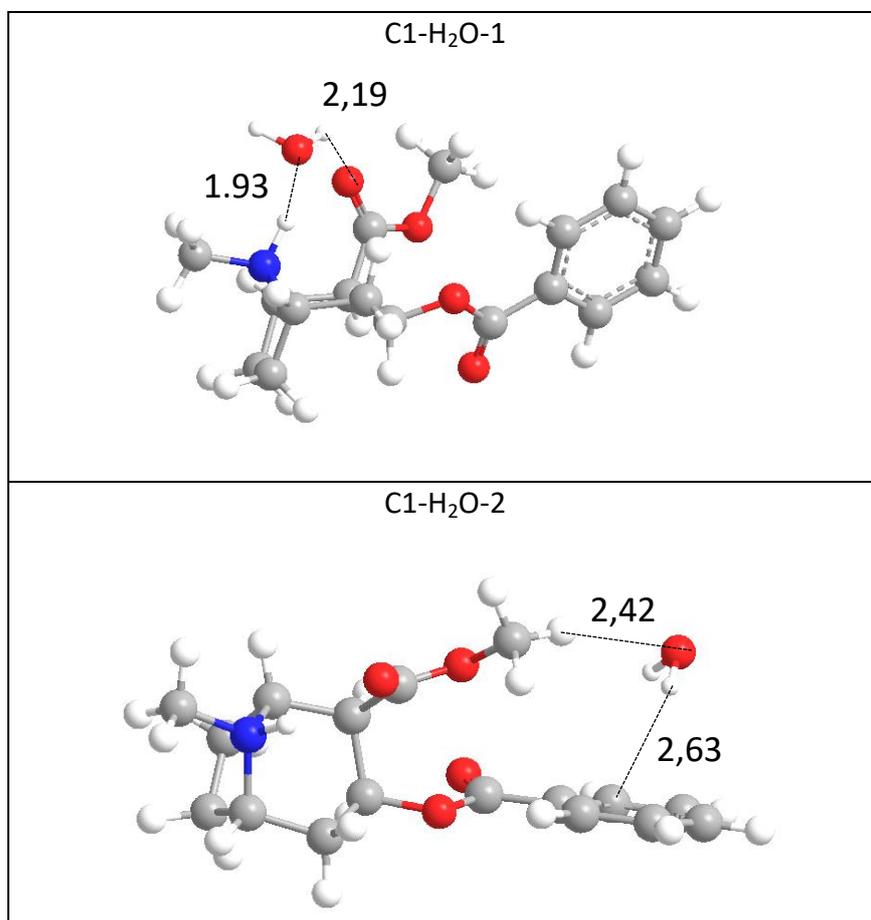
Por tanto lo que se incluye dentro de este apartado es el estudio tanto en fase gas como en disolución de la microsolvatación de una molécula de agua en la cocaína tanto para el conformero C1, como para el conformero C2, ya que son los dos más estables.

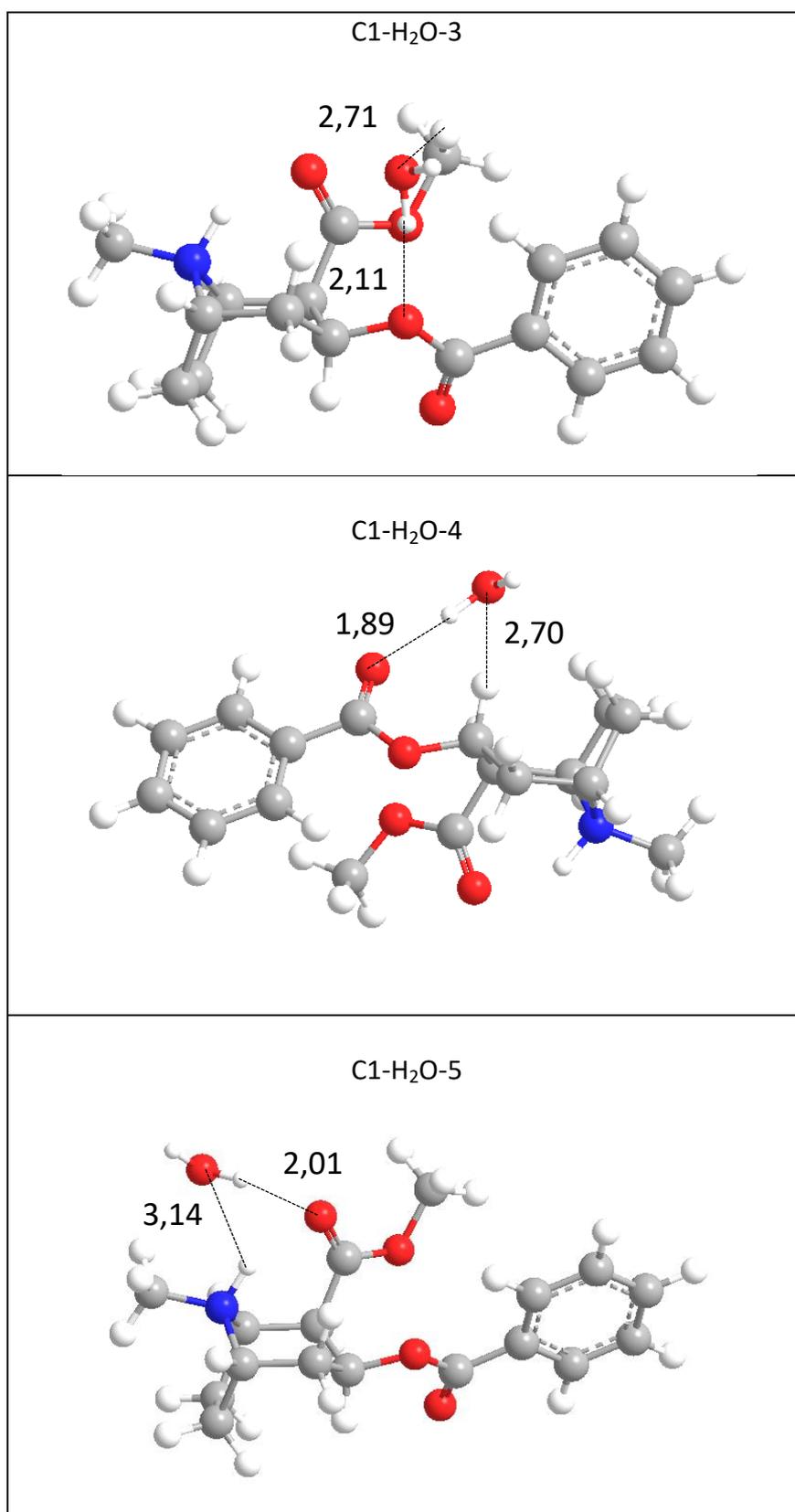
- **7.1 Conformero C1**

Se añaden moléculas de agua en diferentes zonas del conformero C1 para poder entender de una mejor manera como se distribuye y donde se introduce principalmente el agua.

Al final se han encontrado 5 conformeros diferentes:

- **7.1.1. C1 en fase gas**





**Figura 8:** Vista de los 5 conformeros formados con el agua en fase gas en diferentes lugares de la molécula de cocaína (distancias en Å).

Como se observa en la imagen, se obtienen 5 conformeros diferentes con el agua, situada en varias zonas diferentes de la cocaína:

- Dos de ellos (C1-H<sub>2</sub>O-1 y C1-H<sub>2</sub>O-5) donde la molécula se une a través del enlace de hidrógeno intramolecular entre el protón del nitrógeno y el oxígeno carbonílico (N-H-O).
- Otro de ellos interaccionando con el benceno (C1-H<sub>2</sub>O-2).
- Interaccionando con los oxígenos cercanos al benceno, correspondientes al grupo benzoato. (C1-H<sub>2</sub>O-3).
- Interaccionando con los grupos metilo y oxígenos. (C1-H<sub>2</sub>O-4).

○ **7.1.2. C1 Cálculos Energéticos**

	$\Delta E$	$\Delta(E_e+ZPE)$	$\Delta G$ (298K)
<b>C1-H<sub>2</sub>O-1</b>	0,00	0,00	0,00
<b>C1-H<sub>2</sub>O-2</b>	9,07	8,62	8,48
<b>C1-H<sub>2</sub>O-3</b>	6,31	6,89	8,18
<b>C1-H<sub>2</sub>O-4</b>	1,35	2,14	2,92
<b>C1-H<sub>2</sub>O-5</b>	2,35	2,79	3,31

**Tabla 6:** Microsolvatación del conformero C1, con los 5 posibles casos. Energía relativa de cada caso ( $\Delta E$ ). Diferencias de la suma de la energía electrónica y la energía vibracional del punto cero  $\Delta(E_e+ZPVE)$ . Energía libre de Gibbs ( $\Delta G$ ). Todas las energías en kcal/mol.

La Tabla 6 resume los resultados energéticos de los 5 isómeros de la cocaína monohidratada. Como se observa en la tabla, a través de los diferentes valores energéticos, el conformero C1-H<sub>2</sub>O-1 es el más estable (situándose la molécula de agua en el enlace de hidrógeno intramolecular entre el protón del nitrógeno y el oxígeno carbonílico) seguido del conformero C1-H<sub>2</sub>O-4 que está desestabilizado respecto del primero una media de 2 kcal/mol, situando la molécula de agua por detrás, cercana a un oxígeno. Cercano en energía se sitúa el conformero C1-H<sub>2</sub>O-5, a 3 kcal/mol, donde el agua se encuentra de nuevo situada en el enlace de hidrógeno intramolecular entre el protón del nitrógeno y el oxígeno carbonílico, pero un poco más alejada que el conformero C1-H<sub>2</sub>O-1 lo que provoca que esté desestabilizado.

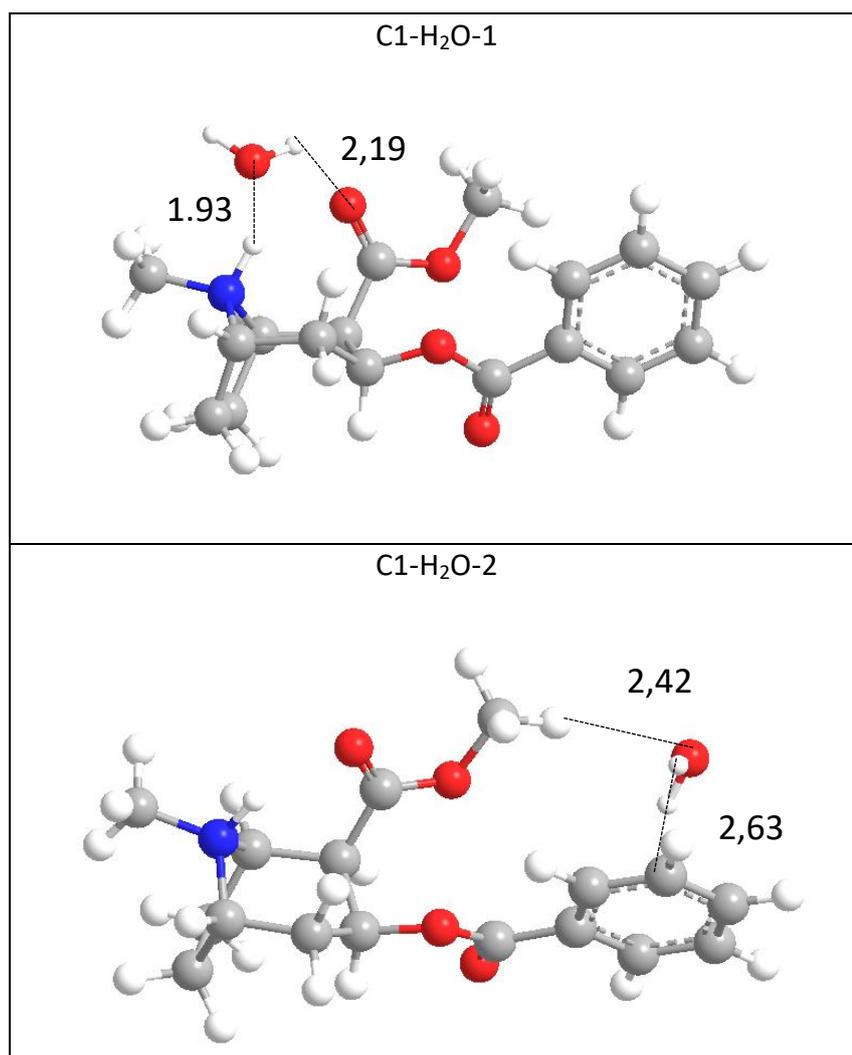
Para finalizar, a más de 8 kcal/mol se encuentran tanto el conformero C1-H<sub>2</sub>O-3 (donde el agua se sitúa por encima de uno de los oxígenos del benzoato, y por último el conformero C1-H<sub>2</sub>O-2 a algo más de 8 kcal/mol del conformero más estable, donde el agua se coloca por encima del benceno donde la interacción es muy débil.

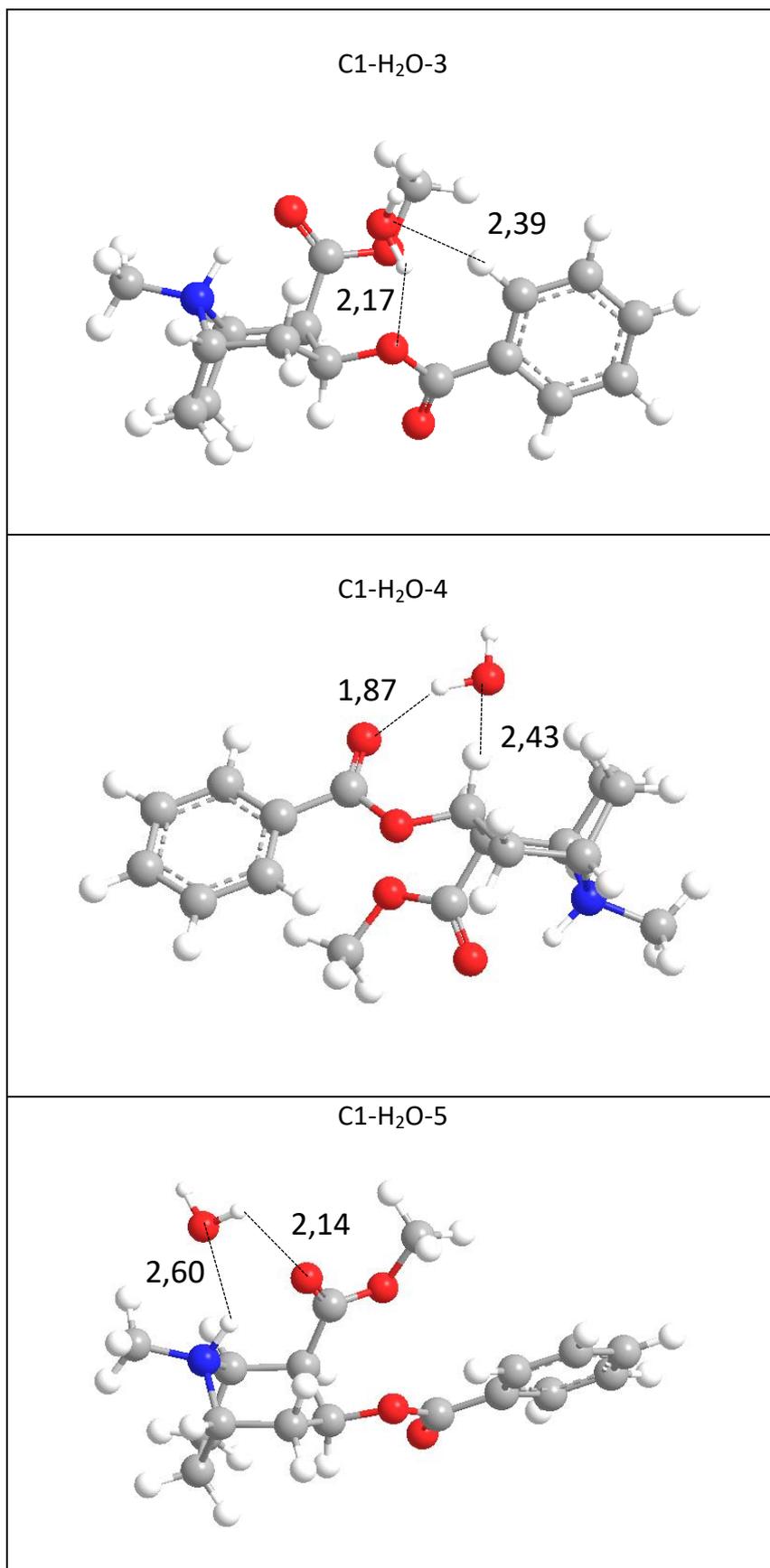
En resumen, entre los 5 conformeros el más estable es aquel en el que se sitúa el agua en el enlace de hidrógeno intramolecular entre el protón del nitrógeno y el oxígeno carbonílico (C1-H<sub>2</sub>O-1) y a partir de ahí, cuanto más se aleja el agua de esta zona y cuanta menos interacciones tenga con la cocaína, más desestabilizados estarán el resto de conformeros.

Este resultado está en pleno acuerdo con los obtenidos por Johnston y colaboradores (Johnston A.J, 2015) quienes, estudiando la conformación más estable de la cocaína protonada en disolución acuosa mediante técnicas de difracción de neutrones, concluyeron que la zona de mayor probabilidad de interacción era la del enlace de hidrógeno intramolecular.

○ **7.1.3. C1 en disolución**

Aquí se muestran los diferentes conformeros optimizados con las diferentes moléculas de agua incluyendo los efectos del disolvente:





**Figura 9:** Vista de los 5 conformeros formados con el agua en disolución en diferentes lugares de la molécula de cocaína (en Å).

Inicialmente, se intentó introducir la molécula de agua dentro del enlace intramolecular entre el protón del nitrógeno y el oxígeno carbonílico, pero la propia molécula de cocaína lo repelió y expulsó.

En disolución, lo que ha ocurrido a los diferentes confórmeros, por comparación con su geometría en fase gas se puede resumir de la siguiente manera:

- C1-H<sub>2</sub>O-1 - Este confórmero es la geometría más estable con una molécula de H<sub>2</sub>O, y en disolución lo que se observa es que el agua tiende a sacar el oxígeno hacia afuera, y a dejar los hidrógenos un poco hacia dentro, rotando levemente la molécula de agua. En este caso el cambio de la molécula de agua es mínimo.
- C1-H<sub>2</sub>O-2 - El confórmero 2, colocando el agua sobre el benceno, donde la interacción es muy débil y en gas era la menos estable de todas (9 kcal/mol respecto a la más estable C1) debido a que el benceno es mucho menos nucleófilo que los pares de electrones del oxígeno y del nitrógeno, la nube pi del benceno es mucho menos nucleófila, haciendo la molécula mucho menos estable. El cambio de la molécula de agua es mínimo, se junta hacia los oxígenos cercanos donde tendría una interacción mayor que con el benceno, cambiando levemente la orientación de los hidrógenos de la molécula de agua.
- C1-H<sub>2</sub>O-3 - Es el segundo confórmero menos estable y la molécula de agua se sitúa por encima de uno de los oxígenos del benzoato, ocurre como en casos anteriores acercándose el hidrógeno del agua al oxígeno del benzoato y alejándose el oxígeno del agua.
- C1-H<sub>2</sub>O-4 - Es la segunda conformación más estable situándose la molécula de agua por la parte de atrás cerca de uno de los oxígenos. La imagen, al contrario de las anteriores, se encuentra en otro punto de vista para poder observar con exactitud el lugar exacto donde se coloca la molécula de agua, la cual se colocará con uno de los hidrógenos muy cercano al oxígeno de la cocaína y el oxígeno más alejado siguiendo la consigna que había seguido la molécula de agua en el resto de estructuras.
- C1-H<sub>2</sub>O-5 - En este último caso se sitúa la molécula de agua por encima del nitrógeno, acercándose el hidrógeno del agua al oxígeno y alejando su propio oxígeno, lo repele.

El hecho de que se acerque siempre el hidrógeno y el oxígeno del agua se expulse puede deberse a la polaridad del disolvente, teniendo diferentes comportamientos según el que se utilice.

A pesar de que el hidrógeno del agua intente interactuar con la molécula de cocaína internándose en ella, y el oxígeno se separe, como expulsándolo la propia cocaína, la variación que se produce del agua entre ambas fases es mínima, casi sin variar las distancias entre el agua y la cocaína.

La Tabla 7 muestra la energía de solvatación así como la estabilidad relativa de los 5 conformeros de la cocaína monohidratada en disolución:

	$\Delta G_{\text{solv}} \text{ (SMD)}^{\text{OPT}}$	$\Delta G_{\text{disol}} \text{ (SMD)}^{\text{OPT}}$
<b>C1-H<sub>2</sub>O-1</b>	0,00	0,00
<b>C1-H<sub>2</sub>O-2</b>	-6,80	1,68
<b>C1-H<sub>2</sub>O-3</b>	-4,08	4,10
<b>C1-H<sub>2</sub>O-4</b>	-5,39	-2,47
<b>C1-H<sub>2</sub>O-5</b>	-5,33	-2,02

**Tabla 7:** Energía de solvatación ( $\Delta G$  solvatación optimizada por el método SMD), y estabilidad relativa respecto del conformero más estable de cada conformero en disolución ( $\Delta G$  solvatación optimizada por el método SMD). Todas en kcal / mol.

Los resultados mostrados en la Tabla 7 indican que el conformero C1-H<sub>2</sub>O-1 es el menos favorecido en disolución. De hecho, los conformeros C1-H<sub>2</sub>O-4 y C1-H<sub>2</sub>O-5 están tan claramente favorecidos, con respecto a C1, como para hacerlos más estables en fase condensada. El conformero más estable en disolución es C1-H<sub>2</sub>O-4 en el que la molécula de disolvente interactuaba con un oxígeno del grupo benzoato.

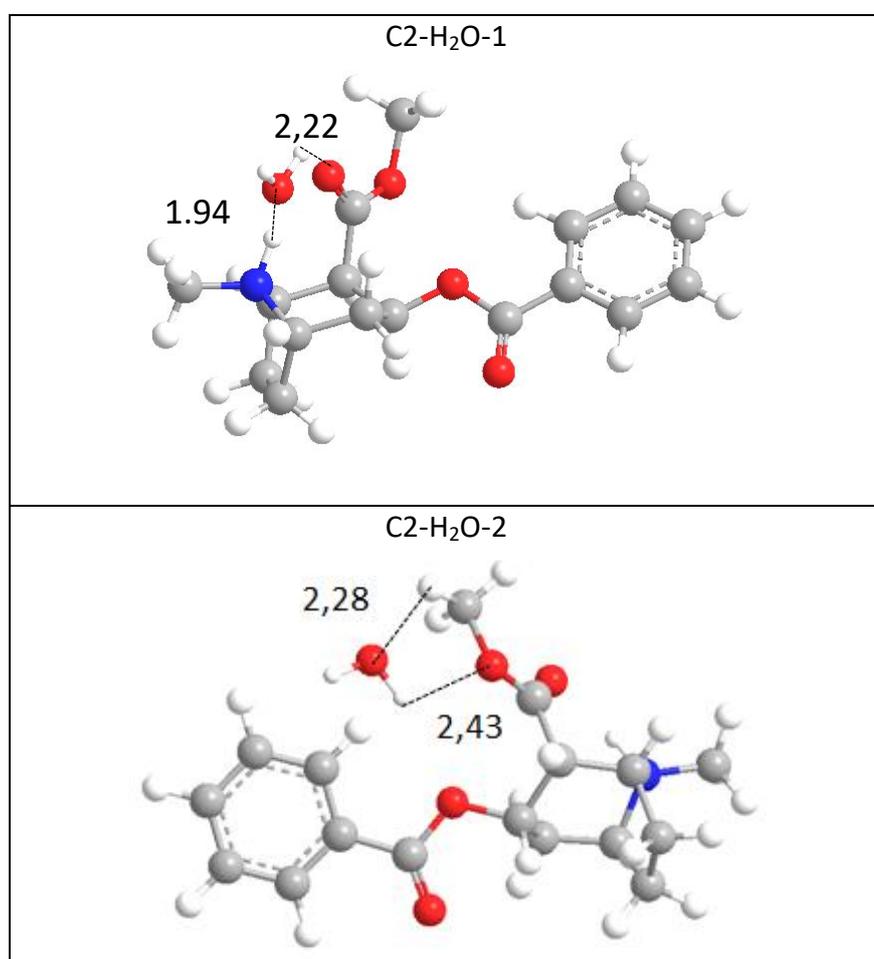
Debido a que las dos primeras conformaciones en gas se diferencian en 1,2 kcal/mol y en solvatación se estabiliza C2, acercándose a C1, habiendo una diferencia pequeña se podría preguntar qué ocurre cuando microsolvatas el conformero C2.

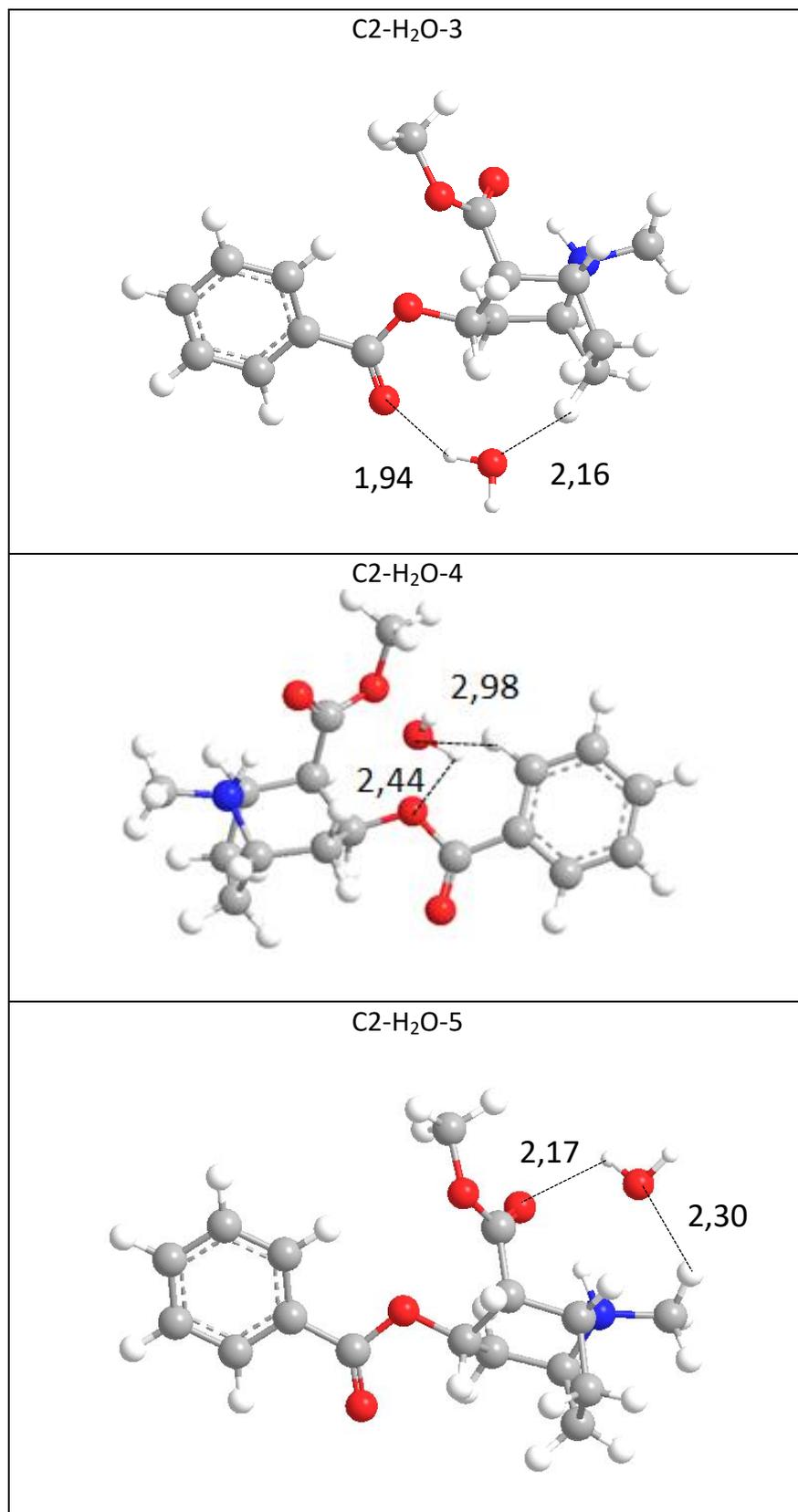
En el siguiente apartado hemos analizado la microsolvatación de C2 con el objetivo de determinar si una molécula de disolvente puede hacer cambiar la estabilidad relativa con respecto de C1.

- **7.2 Confórmero C2**
  - **7.2.1. C2 en fase gas**

Al introducir una molécula de agua en C2 se puede uno preguntar cómo queda respecto de C1, se ha producido el entrecruzamiento de energías o ha quedado por encima. Entonces se realiza el estudio de introducir una molécula de H<sub>2</sub>O en el confórmero C2 para ver si las energías relativas de C1 y C2 cambian o se mantienen debido a que se encuentran próximas.

En la figura 10 se muestra al confórmero C2 con las diferentes moléculas de agua situadas en el mismo lugar que para el confórmero C1, observando cómo están colocadas esas moléculas de agua y como interaccionan con el confórmero C2, como se observan en la siguiente imagen:





**Figura 10:** Vista de los 5 conformeros formados con el agua en fase gas en diferentes lugares de la molécula de cocaína (en Å).

Como ocurría con el caso del conformero C1, aquí tendremos los mismos 5 conformeros pero ahora el agua interacciona con el conformero C2. Por tanto, como se observa en la

imagen, se obtienen 5 conformeros iguales, con el agua situada en las mismas zonas que C1, pero ahora interaccionando con C2, dándose otros 5 isómeros que se superponen, los cuales tendrán el agua en:

- Dos de ellos (C2-H<sub>2</sub>O-1 y C2-H<sub>2</sub>O-5) donde la molécula se une a través del enlace de hidrógeno intramolecular entre el protón del nitrógeno y el oxígeno carbonílico N-H-O.
- Interaccionando con los grupos metilo y oxígenos (C2-H<sub>2</sub>O-2).
- Interaccionando con los oxígenos del grupo benzoato. (C2-H<sub>2</sub>O-3).
- Otro de ellos interaccionando con el benceno (C2-H<sub>2</sub>O-4).

### ○ 7.2.2. C2 Cálculos Energéticos.

En la tabla que se muestra a continuación (Tabla 8) se han realizado los mismos pasos y procedimientos que para el conformero C1 pero ahora realizados sobre el conformero C2 con sus respectivas moléculas de agua situadas en diferentes lugares obteniendo los 5 casos siguientes:

	$\Delta E$	$\Delta E_e + ZPE$	$\Delta G$ (298K)
<b>C2-H<sub>2</sub>O-1</b>	0,00	0,00	0,00
<b>C2-H<sub>2</sub>O-2</b>	5,16	4,80	5,23
<b>C2-H<sub>2</sub>O-3</b>	1,61	1,85	2,06
<b>C2-H<sub>2</sub>O-4</b>	9,54	9,43	8,62
<b>C2-H<sub>2</sub>O-5</b>	2,21	2,33	2,40

**Tabla 8:** Microsolvatación del conformero C2, con los 5 posibles casos. Energía relativa de cada caso ( $\Delta E$ ). Diferencias de la suma de la energía electrónica y la energía vibracional del punto cero  $\Delta(E+ZPVE)$ . Energía libre de Gibbs ( $\Delta G$ ). Todas las energías en kcal/mol.

Como se observa en la tabla, ocurre como en el caso anterior, donde a través de los diferentes valores energéticos, el conformero C2-H<sub>2</sub>O-1 es el más estable (situándose la molécula de agua en el enlace de hidrógeno intramolecular entre el protón del nitrógeno y el oxígeno carbonílico, seguido del conformero C2-H<sub>2</sub>O-3, donde el agua se sitúa por encima de uno de los oxígenos del grupo benzoato, que está desestabilizado respecto del primero una media de 2,06 kcal/mol, y cercano en energía se sitúa el conformero C2-H<sub>2</sub>O-5, un poco más alto en energía, a 2,40 kcal/mol, donde el agua se encuentra de nuevo situada en el enlace de hidrógeno intramolecular entre el protón del nitrógeno y el oxígeno carbonílico, pero un poco más alejada que el conformero C2-H<sub>2</sub>O-1 lo que provoca que esté desestabilizado. A continuación el conformero C2-H<sub>2</sub>O-2 a algo más de 5,23 kcal/mol del

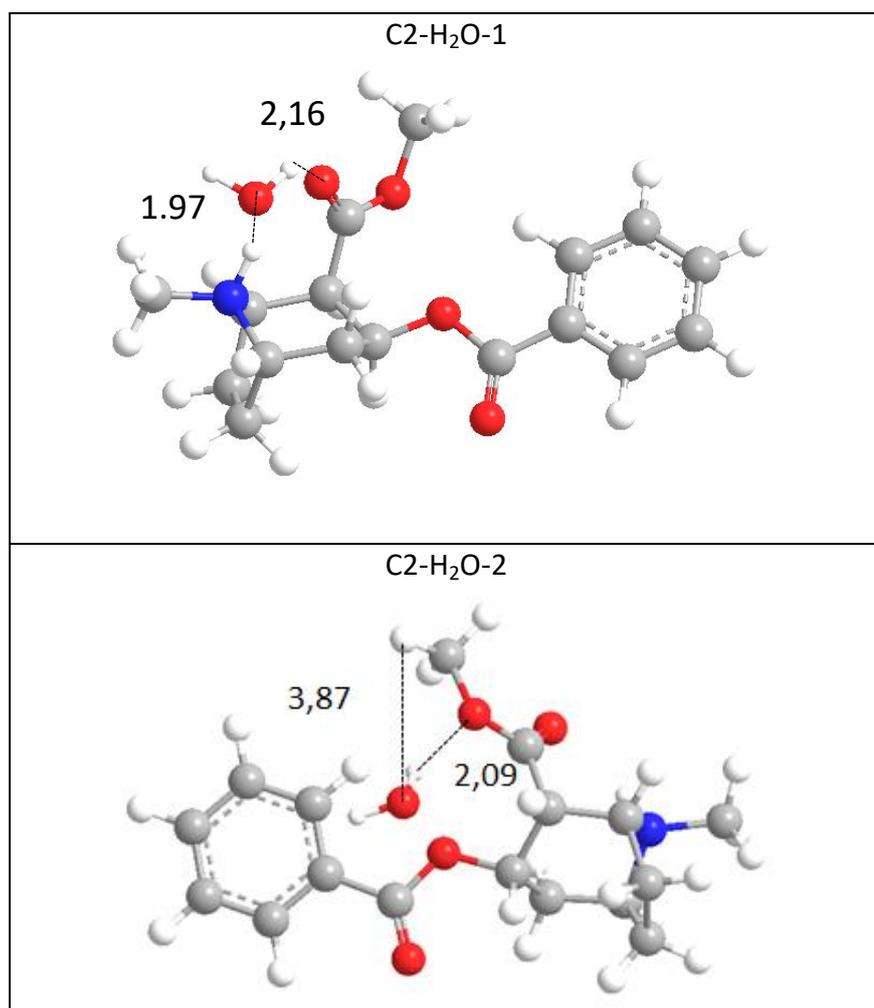
confórmero más estable, la molécula de agua está situada por detrás, cercana a un oxígeno.

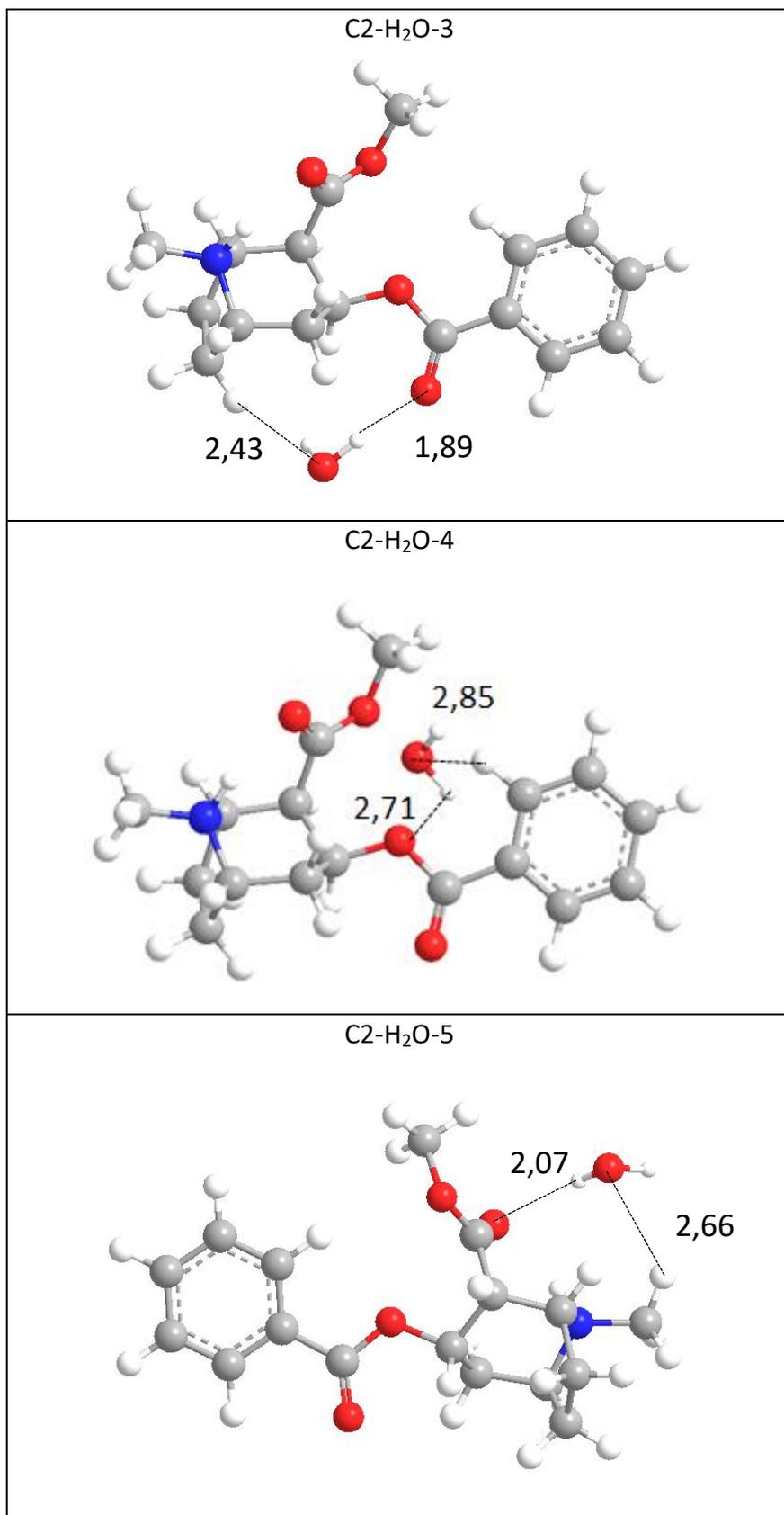
Para finalizar, a más de 8 kcal/mol se encuentra el confórmero C2-H<sub>2</sub>O-4 (donde el agua se coloca por encima del benceno donde la interacción es muy débil).

En resumen, entre los 5 confórmeros el más estable es donde se sitúa el agua en el enlace intramolecular del hidrógeno ácido, procedente del nitrógeno, con el oxígeno del carboxilato (C2-H<sub>2</sub>O-1) y a partir de ahí, cuanto más se aleja el agua de aquí y cuantas menos interacciones tenga con la cocaína, más desestabilizados estarán los confórmeros.

### ○ 7.2.3. C2 en disolución

A continuación se muestran las vistas de los 5 confórmeros de C2 con las moléculas de agua ya optimizadas en disolución:





**Figura 11:** Vista de los 5 conformeros formados con el agua en disolución en diferentes lugares de la molécula de cocaína (en Å).

Inicialmente, al igual que con el anterior conformero C1, se intentó introducir la molécula de agua dentro del enlace intramolecular más probable del protón ácido, procedente del nitrógeno, y del oxígeno del carboxilato, pero la propia molécula de cocaína lo repelió y expulsó.

Globalmente, en los 5 conformeros, al igual que ocurrió en la comparación de C1 de cómo variaban en gas con disolución, se observa que el agua intenta rotar a través del oxígeno para tener un mayor contacto con el disolvente en cambio el hidrógeno intenta introducirse interaccionando dentro de la molécula de cocaína.

En la tabla que se muestra a continuación (Tabla 9) se incluye las energías de solvatación relativas así como las energías libres de Gibbs relativas para los 5 conformeros de C2 monohidratados:

	$\Delta G_{\text{solv}}^{\text{OPT}} \text{ (SMD)}$	$\Delta G_{\text{disol}}^{\text{OPT}} \text{ (SMD)}$
<b>C2-H<sub>2</sub>O-1</b>	0,00	0,00
<b>C2-H<sub>2</sub>O-2</b>	-2,43	2,80
<b>C2-H<sub>2</sub>O-3</b>	-5,38	-3,32
<b>C2-H<sub>2</sub>O-4</b>	-5,07	3,56
<b>C2-H<sub>2</sub>O-5</b>	-4,03	-1,63

**Tabla 9:** Energía de solvatación ( $\Delta G$  solvatación optimizada por el método SMD), y estabilidad relativa respecto del conformero más estable de cada conformero en disolución ( $\Delta G$  solvatación optimizada por el método SMD). Todas en kcal / mol.

Estas energías de solvatación están hechas sobre la geometría optimizada en disolución. Lo que se observa en la tabla es que finalmente el conformero que más se estabiliza es el conformero C2-H<sub>2</sub>O-3, donde en disolución, teniendo en cuenta la energía en fase gas con el agua y la solvatación de dicho compuesto, se estabiliza más de 3 kcal/mol, convirtiéndose en el más estable.

Le sigue el conformero C2-H<sub>2</sub>O-5, que globalmente se ha estabilizado 1,62 kcal/mol. En cambio el conformero C2-H<sub>2</sub>O-2 y C2-H<sub>2</sub>O-4 se desestabilizan globalmente entre 2 y 4 kcal/mol.

Para finalizar, se van a comparar el conformero más estable de C1 con una molécula de agua, que corresponde con el conformero C1-H<sub>2</sub>O-4, con el conformero más estable de C2 con otra molécula de agua, que corresponde a C2-H<sub>2</sub>O-3. Para ello se ha realizado la siguiente tabla para comprobar la diferencia entre ambos conformeros tanto en fase gas, como en disolución:

CONFÓRMERO	$\Delta G_{\text{gas}}$	$\Delta G_{\text{disolución}}$	$\Delta G_{\text{solvatado}}$
C1-H <sub>2</sub> O-4	0,00	0,00	0,00
C2-H <sub>2</sub> O-3	1,62	1,50	2,35

**Tabla 10:** En esta tabla se incluyen las diferentes variaciones en la energía libre de Gibbs relativas de los dos confómeros más estables de la cocaína monohidratada en los diferentes estados en que se han realizado, ya sea en fase gas ( $\Delta G_{\text{gas}}$ ), en disolución ( $\Delta G_{\text{disolución}}$ ) y en solvatación ( $\Delta G_{\text{solvatación}}$ ). Todas las energías en kcal/mol.

Como se observa, C1 siempre es más estable que C2, ya sea en fase gas, solvatado o microsolvatado, por lo tanto la introducción de una molécula de agua, a grandes rasgos no provoca gran diferencia entre los confómeros más estables de la cocaína, manteniéndose el resultado inicial de estabilidad.

## 8. CONCLUSIONES

Las conclusiones más relevantes que hemos alcanzado tras el desarrollo del presente Trabajo Fin de Grado son las siguientes:

- 1) Se ha obtenido en fase gas la estabilidad relativa de cada conformero de la cocaína protonada para cada uno de los métodos de cálculo empleados: métodos semiempíricos (AM1, PM3), método de mecánica molecular (MMFF), métodos basados en la densidad (B-97D, M062X) y métodos basados en la función de onda (MP2), obteniéndose para todos ellos el mismo conformero más estable. La contribución de este conformero a la población global de la cocaína es muy alta, sobre el 95%.
- 2) En la cocaína protonada se observa que los conformeros más estables son aquellos en los cuales se ha generado un enlace de hidrógeno con los oxígenos carbonílicos, (especialmente el del carboxilato de metilo). Sin embargo, la formación de otros enlaces de hidrógeno con los oxígenos de los grupos alcoxi de los esteres no provoca un aumento energético demasiado significativo. Existen otro tipo de interacciones intramoleculares, pero no influyen de manera significativa en la estabilidad de los diferentes conformeros por lo que la preferencia conformacional no puede fácilmente racionalizarse en base a interacciones individuales entre diferentes grupos funcionales de las moléculas estudiadas. En general, la preferencia conformacional parece ser debida a un balance delicado entre las diferentes contribuciones a la energía total del conformero.
- 3) Para el proceso de solvatación se obtiene que la cocaína en disolución, sus 3 primeros conformeros, no difieren de la fase gas ya que las energías obtenidas por el método SMD, tanto en fase gas como en disolución, son prácticamente las mismas. En el caso del último conformero (C4) en disolución se transforma en el conformero C3, debido a que la energía de solvatación es muy baja, por tanto la interacción con el disolvente no es muy favorable y cuando se relaja la geometría, la cocaína prefiere buscar otra conformación donde haya una mejor interacción con el disolvente, y por este motivo no existe el conformero C4 en disolución. Las energías relativas de los diferentes conformeros en disolución se mantienen parecidas a las encontradas en fase gas y el conformero más estable muestra una población relativa de nuevo por encima del 90%.
- 4) Se ha estudiado en detalle el proceso de microsolvatación de los dos conformeros más estables de la cocaína protonada obteniéndose 5 isómeros diferentes para cada uno de ellos, en función de donde se encuentra la molécula de agua. Para ambos conformeros la mayor estabilidad en fase gas se produce cuando la molécula de disolvente se coloca en el enlace de hidrógeno intramolecular entre el protón

del nitrógeno y el oxígeno carbonílico. Sin embargo, ésta no aparentar ser la disposición más estable en fase condensada que es diferente, de hecho, para los dos confórmeros de la cocaína considerados.

- 5) Por último, se ha realizado una comparación de las energías relativas de los confórmeros C1 y C2 en fase gas, microsolvatados y en disolución que nos permite concluir que el confórmero más estable de la cocaína protonada en fase gas lo sigue siendo en disolución y microsolvatado con una molécula de agua. El disolvente, por tanto, no parece afectar sustancialmente al paisaje conformacional de la cocaína lo que nos permite concluir que la conformación más estable en disolución es debida a su estabilidad intrínseca, no a la interacción con el disolvente.

## 9. BIBLIOGRAFÍA

- Atkins P., de Paula J. 2008, *Química Física*. Ed: Panamericana
- Bertrán J., Branchandell V., Moreno M., Sodupe, M. 2000, *Química Cuántica: Fundamentos y Aplicaciones Computacionales*. Ed. Síntesis.
- Bocos, F., *Estudio Conformacional de la estructura molecular de la cocaína y el "Crack"*, Trabajo de Fin de Grado, 2016, Universidad de Valladolid.
- Bruneton J. 1991. *Elementos de fitoquímica y farmacognosia*. Ed: Escribia.
- Cramer, C.J. 2004, *Essentials of Computational Chemistry: Theories and Models*. Ed: John Wiley & Sons.
- Levin I.R. 2004, *Fisicoquímica*. Ed: McGraw Hill.
- Moratalla R. 2008, *Neurobiología de la cocaína*. Trastornos adictivos. 10, 143-150.
- Nogué Xarau S., Picón Cabrera M., Mestre Roca G., Corcuera Romero de la Devesa R. 2002, *Urgencias en usuarios de cocaína*. Med integral. 39, 249-259.
- Oguri K., Wada S., Eto S., Yamada H. 1995, *Specificity and Mechanism of the Color Reaction of Cocaine with Cobaltous Thiocyanate*. Pharmaceutical Society of Japan. 41, 274-279
- Rincón D.A., Cordeiro M.N., Mosquera R., Borges F. 2009, *Theoretical study of cocaine and ecgonine methyl ester in gas phase and in aqueous solution*. Chemical Physics Letters. 467, 249-254.
- Johnston A.J., Busch S., Pardo L. C., Callear S. K., Biggin P. C., McLain S. E. 2015, *On the atomic structure of cocaine in solution*. Phys. Chem. Chem. Phys., 18, 991-999.



## 10. LISTADO DE TABLAS Y FIGURAS

- 10.1 Listado de Tablas:

TABLA	DESCRIPCIÓN	PÁGINA
1	<i>Energías relativas de los conformeros de la cocaína protonada en kcal/mol. Métodos semiempíricos (AM1, PM3), método de mecánica molecular (MMFF), métodos basados en la densidad (B-97D, M062X) y métodos basados en la función de onda (MP2), La energía electrónica del conformero más estable C1 es de -1015.8395986 Hartree/partícula (B-97D).</i>	25
2	<i>Energías relativas electrónicas <math>\Delta E_e</math> (kcal/mol) con respecto a C1. <math>\Delta (E+ZPVE)</math>, diferencias de la suma de la energía electrónica y la energía vibracional del punto cero (kcal/mol). <math>\Delta G</math>, energía libre de Gibbs relativa (kcal/mol). N, poblaciones de Boltzmann (%).</i>	27
3	<i>Energías relativas electrónicas <math>\Delta E</math> (kcal/mol) con respecto a C1. <math>\Delta (E+ZPVE)</math>, diferencias de la suma de la energía electrónica y la energía vibracional del punto cero (kcal/mol). <math>\Delta G</math>, energía libre de Gibbs relativa (kcal/mol). N, poblaciones de Boltzmann (%).</i>	27
4	<i>Energía libre de Gibbs de solvatación por método CPCM <math>\Delta G_{solv}</math> (CPCM) por método SMD, <math>\Delta G_{solv}</math> (SMD) y de manera optimizada <math>\Delta G_{solv}</math> (SMD). Todas las <math>\Delta G</math> son en kcal/mol.</i>	29
5	<i><math>\Delta G</math> (gas) variación de la energía libre de los conformeros en gas. <math>\Delta G_{disol}</math> (CPCM) variación de energía libre en disolución por el método CPCM. <math>\Delta G_{disol}</math> (SMD) variación de energía libre en disolución por el método SMD. <math>\Delta G_{disol}</math> (SMD)<sup>OPT</sup> variación de energía libre en disolución por el método SMD y optimizada en este caso. N, población relativa de Boltzman. Todas las <math>\Delta G</math> están en kcal/mol.</i>	30

6	<i>Microsolvatación del conformero C1, con los 5 posibles casos. Energía relativa de cada caso (<math>\Delta E</math>). Diferencias de la suma de la energía electrónica y la energía vibracional del punto cero <math>\Delta(E+ZPVE)</math>. Energía libre de Gibbs (<math>\Delta G</math>). Todas las energías en kcal/mol.</i>	37
7	<i>Energía de solvatación (<math>\Delta G</math> solvatación optimizada por el método SMD), y estabilidad relativa respecto del conformero más estable de cada conformero en disolución (<math>\Delta G</math> solvatación optimizada por el método SMD). Todas en kcal / mol.</i>	41
8	<i>Microsolvatación del conformero C2, con los 5 posibles casos. Energía relativa de cada caso (<math>\Delta E</math>). Diferencias de la suma de la energía electrónica y la energía vibracional del punto cero <math>\Delta(E+ZPVE)</math>. Energía libre de Gibbs (<math>\Delta G</math>). Todas las energías en kcal/mol.</i>	44
9	<i>Energía de solvatación (<math>\Delta G</math> solvatación optimizada por el método SMD), y estabilidad relativa respecto del conformero más estable de cada conformero en disolución (<math>\Delta G</math> solvatación optimizada por el método SMD). Todas en kcal / mol.</i>	47
10	<i>En esta tabla se incluyen las diferentes variaciones en la energía libre de Gibbs relativas de los dos conformeros más estables de la cocaína monohidratada en los diferentes estados en que se han realizado, ya sea en fase gas (<math>\Delta G_{gas}</math>), en disolución (<math>\Delta G_{disolución}</math>) y en solvatación (<math>\Delta G_{solvatación}</math>). Todas las energías en kcal/mol.</i>	48

- 10.2 LISTADO DE FIGURAS:

FIGURA	DESCRIPCIÓN	PÁGINA
1	<i>Clorhidrato de cocaína (<math>C_{17}H_{22}NO_4^+Cl</math>) (cocaína protonada).</i>	7
2	<i>Cocaína base, también denominada “crack”.</i>	8
3	<i>Bloqueando los transportadores que estimulan la reabsorción de la dopamina. Esto genera que la neurona postsináptica se sobreestime, lo que produce un incremento en la lucidez. Diagrama tomado de: <a href="http://www.portaleducativo.net">http://www.portaleducativo.net</a>.</i>	9
4	<i>Ejemplo de representación tridimensional (2 variables)</i>	14
5	<i>Superficie de energía potencial SEP. Las estructuras de equilibrio corresponden a mínimos de la SEP. El estado de transición corresponde con el máximo del camino de mínima energía.</i>	15
6	<i>Confórmeros C1, C2, C3 y C4 en fase gas de la molécula de cocaína protonada con dos vistas diferentes con distintas orientaciones y con las distancias de enlace intramoleculares más significativas (en Å). Nivel de cálculo M062X/6-31G*.</i>	23-24
7	<i>Imagen de los 3 confórmeros tanto en fase gas como en disolución, con ciertas distancias de enlace de interés, (en Å).</i>	32
8	<i>Vista de los 5 confórmeros de C1 formados con el agua en fase gas en diferentes lugares de la molécula de cocaína (distancias en Å).</i>	35-36

9	<i>Vista de los 5 confórmeros de C1 formados con el agua en disolución en diferentes lugares de la molécula de cocaína (en Å).</i>	38-39
10	<i>Vista de los 5 confórmeros de C2 formados con el agua en fase gas en diferentes lugares de la molécula de cocaína (en Å).</i>	42-43
11	<i>Vista de los 5 confórmeros de C2 formados con el agua en disolución en diferentes lugares de la molécula de cocaína (en Å).</i>	45-46