



Universidad de Valladolid

Facultad de Ciencias

TRABAJO FIN DE GRADO

Grado en Químicas

**Estudio conformacional de la estructura molecular de la cocaína y el
“crack”**

Autor: Fabio Bocos González

Tutor/es: 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	14
4.3 Métodos para la resolución de la ecuación de Schrödinger electrónica Ψ_e	16
4.3.1 Teoría del funcional de la densidad (DFT).....	16
4.3.2 Métodos semiempíricos.....	18
4.4 Funciones de base.....	20
4.5 Mecánica molecular y campos de fuerza.....	21
4.6 Análisis de la densidad electrónica: teoría de la estructura molecular de Bader.....	23
5. Resultados	27
5.1 Comparación de los diferentes métodos de cálculo utilizados.....	27
5.2 Resultados del análisis conformacional.....	32
5.2.1 Cocaína protonada.....	32
5.2.1 Cocaína base “Crack”.....	36
5.3 Ángulos diedros.....	40
5.3.1 Cocaína protonada.....	42
5.3.2 Cocaína base “Crack”.....	44
5.4 Análisis de la densidad electrónica.....	46
5.4.1 Cocaína protonada	46
5.4.2 Cocaína base “Crack”	50

6. Conclusiones	55
7. Bibliografía.....	57
8. Listado de tablas y figuras	59
8.1 Listado de tablas.....	59
8.2 Listado de figuras	61
ANEXOS.....	63
A.1 CONFÓRMEROS DE LA COCAÍNA PROTONADA.....	63
A.2 CONFÓRMEROS DE LA COCAÍNA BASE “CRACK”	72

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 que generan los mismos síntomas en el organismo, la cocaína protonada ($C_{17}H_{22}NO_4^+Cl^-$) (presentada habitualmente en forma de clorohidrato), y la cocaína base o “crack” ($C_{17}H_{21}NO_4$). La mayoría de los test empleados en la detección de estas drogas se basan en la reacción con un complejo de cobalto (II). En la actualidad, se desconoce con certeza la forma por la que la cocaína se une a este complejo y la geometría del producto final. Por este motivo, en este trabajo se ha realizado un primer estudio sobre la estabilidad de los diferentes conformeros de cada una de las estructuras, con la finalidad de obtener una primera base para estudios posteriores sobre la formación del complejo entre la cocaína y el compuesto de Co(II). Para realizar este estudio teórico, se han empleado diferentes metodologías computacionales, desde métodos que emplean la mecánica molecular hasta métodos basados en la Teoría del Funcional de la Densidad (DFT). Finalmente se ha realizado un análisis de la densidad electrónica que permita observar las posibles interacciones intramoleculares que ayudan a estabilizar cada uno de los conformeros obtenidos.

Cocaine is one of the most habitual drug abuse among the population of the world. It has two different shapes, which bring about the same symptoms in the body, protonated cocaine ($C_{17}H_{22}NO_4^+Cl^-$) (usually in the form of clorohydrate), and the base cocaine or “crack” ($C_{17}H_{21}NO_4$). Most of the test used in the detection of these drugs are based on the reaction with a cobalt (II) complex. Thus, it has been made a first study about the stability of the different conformers of each structure, in order to obtain a primary framework for subsequent studies about the coordination between cocaine and the cobalt (II) compound. In order to perform this theoretical study, different computational methodologies have been used ranging from molecular mechanics to methods based on the Density Functional Theory (DFT). Finally, an electron density analysis has been carried out in order to observe the possible intramolecular interactions that help to stabilize each obtained conformers.

2. Introducción

La cocaína es el alcaloide principal de la planta de Coca, la cual pertenece al grupo de las eritroxiláceas. 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). Los primeros usos de esta sustancia estaban relacionados con su capacidad analgésica, pero debido a sus propiedades euforizantes y estimulantes, combinado con su facilidad de manejo, 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).

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 pre-sináptica de la terminal axónica, las vesículas sinápticas liberan el neurotransmisor que contienen, en este caso, la dopamina. A continuación, la dopamina se desplaza a través de la hendidura sináptica hacia el receptor correspondiente de la membrana post-sináptica, volviendo a la neurona pre-sináptica con la ayuda de un recuperador (DAT). La cocaína, es un inhibidor de este proceso de recaptación (recaptación tipo I). El efecto inhibitorio de la cocaína se debe a que esta se adhiere al transportador de la dopamina DAT (proteína integral de membrana situada en la membrana pre-sináptica), bloqueándolo y haciendo la dopamina se acumule en la hendidura sináptica (*Figura 1*). 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).

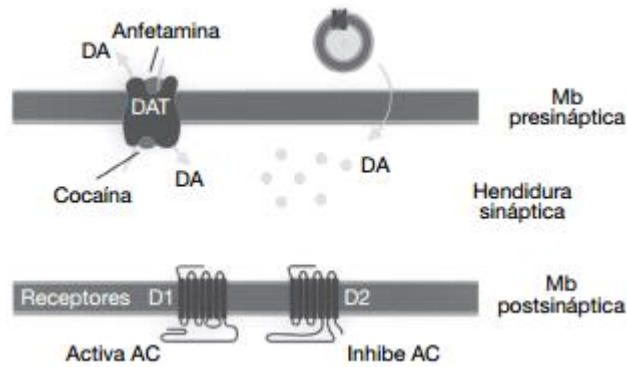


Figura 1: Acción de la cocaína en la membrana presináptica. La cocaína bloquea la recuperación de la dopamina bloqueando el transportador de dopamina (DAT). AC (adenilato ciclasa). DA (Dopamina). Mb (membrana). (Adaptado de Moratalla R, 2008)

Este alcaloide se comercializa principalmente de dos maneras, la primera, la más extendida y de mayor accesibilidad entre la población es el clorhidrato de cocaína ($C_{17}H_{22}NO_4^+Cl^-$). (Figura 2). El clorhidrato se presenta como polvos cristalinos blancos y la forma más habitual de consumo es mediante vía nasal y por vía intravenosa.

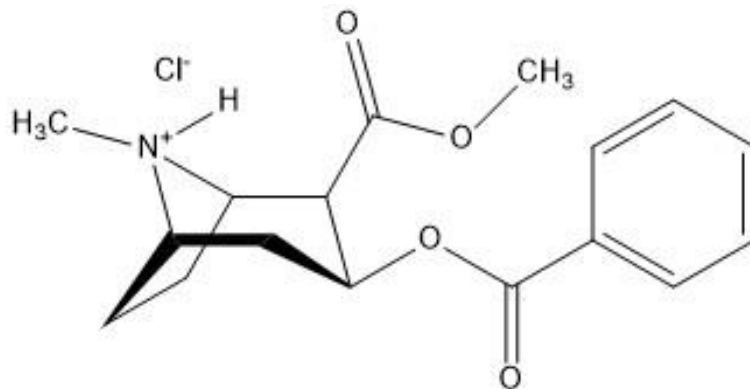


Figura 2. Clorhidrato de cocaína (cocaína protonada). Forma más común de consumo.

Por otro lado, está la cocaína base, comúnmente denominada “Crack” ($C_{17}H_{21}NO_4$) (Figura 3). El “Crack” se presenta generalmente como cristales de una cierta coloración rosácea y es obtenido de manera popular al calentar el clorhidrato de cocaína con una mezcla de bicarbonato y agua para ayudar a la desprotonación del clorhidrato. El consumo de esta segunda forma se produce mediante inhalación.

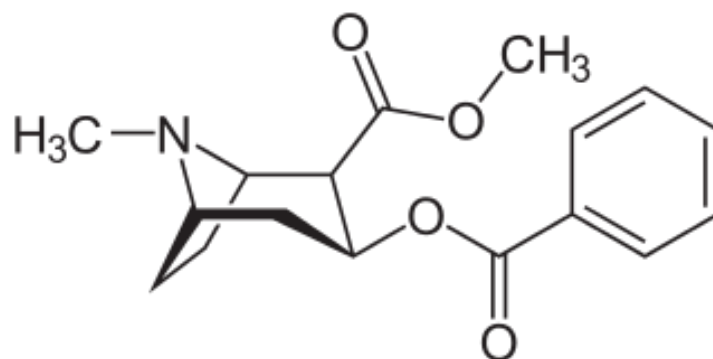


Figura 3. Cocaína base, también denominada “crack”.

Ambos tipos de cocaína producen los mismos efectos farmacológicos en el organismo, la diferencia fundamental se basa en el tiempo transcurrido hasta que se producen los primeros síntomas, el cual está condicionado por la forma de consumo, siendo más rápida la inhalación ya que llega de una forma muy rápida a la sangre y al cerebro (5s). 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 clorohidrato.

Una vez consumida (en cualquiera de las dos formas), la cocaína atraviesa fácilmente la membrana lipídica de las células y la barrera hematoencefálica (separa los vasos sanguíneos del sistema nervioso central). Ya en el interior de las células es metabolizada para dar benzoilecgonina (BE), ecgonina metil éster y finalmente ecgonina. (Lizasoain I et al, 2002).

Se han desarrollado diferentes test para la identificación de la cocaína y el “crack”. El interés mayoritario de estos test es la obtención de resultados de una forma sencilla, limpia y rápida que permita al ámbito policial hacer controles rutinarios y forenses sobre la presencia de estos estimulantes en el organismo. Todos estos test están basados 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) ($\text{Co}(\text{SCN})_2(\text{H}_2\text{O})_4$). El resultado es la obtención de un complejo de color azul. No se conoce con exactitud la forma en la que la cocaína se coordina al 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. Además, en algún estudio se sugiere la existencia de un

complejo tetracoordinado (Cibian M et al, 2011). Este test fue desarrollado por Scott en 1973 y posteriormente desarrollado por Fasanello y Higgins para la detección del “crack”.

Aunque este test, es el mayoritario para la obtención de pruebas a pie de calle, a veces puede dar falsos positivos debido a la presencia de sustancias empleadas como anestésicos locales cuya estructura es similar a la de la cocaína, por eso, es necesario un posterior análisis confirmatorio mediante cromatografía y espectrometría de masas de la presencia de este alcaloide en un laboratorio adecuadamente equipado. Para evitar estos falsos negativos, se han intentado desarrollar métodos que eliminen esas sustancias contaminantes, como el empleo de una pre-etapa de discriminación basada en una cromatografía en capa fina (CCF) (Haddoub R et al, 2011).

En cuanto al análisis conformacional de la cocaína son pocos los estudios teóricos realizados hasta la fecha. De entre ellos el más destacado es uno realizado por el departamento de la universidad de química de Oporto en 2008 (Rincón D.A et al). 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 condiciones similares a las que se encuentran en el organismo (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. Tomando como referencia dicho estudio, en este TFG se ha realizado un estudio conformacional no sólo de la cocaína protonada sino de su forma base (Figura 3) en estado gaseoso, para intentar establecer una primera idea de las preferencias estructurales de las dos moléculas 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.

3. Objetivos y plan de trabajo.

3.1 Objetivos

Con la finalidad de ayudar a posibles estudios posteriores en la búsqueda de la forma en la que las moléculas de cocaína estudiadas se unen al complejo de cobalto (II) (empleado en los test de detección de este tipo de drogas de abuso), se han planteado una serie de objetivos que permitan establecer una base sobre las preferencias estructurales de las moléculas de cocaína.

Los objetivos que se han propuesto cumplir en el presente Trabajo Fin de Grado son los siguientes:

- (1) Analizar las superficies de energía potencial de la cocaína protonada y la cocaína base para localizar todos los posibles conformeros de cada especie.
- (2) Realizar un análisis comparativo de las geometrías y las energías de los conformeros a diferentes niveles de teoría: campos de fuerza, métodos semiempíricos y métodos basados en la Teoría del Funcional de la Densidad. Asimismo, comparar los resultados obtenidos con diferentes conjuntos de base.
- (3) Racionalizar la preferencia conformacional observada a través del análisis topológico de la densidad electrónica de carga en el contexto de la teoría de Átomos en Moléculas.

3.2 Plan de trabajo

En la elaboración de este TFG se han llevado a cabo las siguientes etapas:

1. Búsqueda de antecedentes en la bibliografía para conocer el estado actual del tema.
2. Elaboración de los archivos con las coordenadas cartesianas de cada una de las moléculas.
3. Estudio mediante la mecánica molecular de los conformeros más estables comprendidos en un rango de 100 kcal/mol de cada una de las especies.
4. Optimización de estructuras y cálculo de las propiedades energéticas con niveles superiores de cálculo (DFT, métodos semiempíricos).
5. Comparación de los resultados obtenidos.
6. Estudio puntual de la energía para el funcional B3LYP cambiando el tamaño de la base (cc-pVTZ)
7. Comparación de los conformeros atendiendo a sus diferencias energéticas y estructurales, buscando tendencias en el comportamiento de la orientación en el espacio de los mismos.
8. Análisis de la densidad electrónica de algunos de los conformeros más característicos para buscar la existencia de posibles interacciones intramoleculares que ayuden a explicar las preferencias estructurales de cada uno de ellos.
9. Elaboración de la memoria.

4. Metodología

Toda la información utilizada 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), (CSIC, 1991), (Cramer, C.J., 2004) y (Bertrán J., 2000)

4.1 Aproximación de Born-Oppenheimer

Las propiedades moleculares de un sistema de átomos son calculables 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, otra de los operadores de la energía cinética de los electrones y tres componentes de energía potencial: uno de repulsión entre los núcleos, otra de atracción entre los núcleos y los electrones y otra de repulsión entre los electrones.

Las teorías que tratan la estructura molecular parten todas de una misma simplificación. Cuando se intenta resolver la ecuación de Schrödinger para un átomo de hidrógeno ésta puede resolverse de forma exacta, pero esto no es posible para cualquier molécula, ya que la estructura molecular más simple está compuesta por dos núcleos y un electrón, es decir, tres partículas.

Para intentar resolver la ecuación de Schrödinger para moléculas en estado fundamental, se utiliza la aproximación de Born-Oppenheimer, según la cual, los núcleos son mucho más pesados y por tanto más lentos que los electrones que se desplazan en su campo. Esto permite considerar a los núcleos fijos en una determinada ubicación.

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 y Ψ_e la función de onda electrónica.

4.2 Superficie de energía potencial

Utilizando la aproximación de Born-Oppenheimer, se resuelve la ecuación electrónica de Schrödinger (4.2) para una configuración nuclear fija. La superficie de energía potencial se define entonces como la suma de la energía electrónica más el término de repulsión internuclear. Variando la configuración nuclear, se va a obtener E (suma de las dos energías anteriormente comentadas) en función de las coordenadas nucleares.

Una molécula de N átomos, tiene $3N$ coordenadas nucleares, de las cuales 3 son traslacionales 3 rotacionales, pero no modifican E , ya que no afectan a la distancia internuclear. Por este motivo E va a ser una función de $3N-6$ variables. 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 (hipersuperficie). Sin embargo, la función E va a seguir denominándose superficie de energía potencial, independientemente de las variables de las que dependa.

Para poder realizar un estudio de la SEP, se suele emplear una aproximación, la cual considera todas las variables del sistema, pero sólo estudia aquellos puntos máximos y mínimos (puntos estacionarios).

Todos estos puntos tienen una característica en común, y es que 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 pueden distinguirse en dos tipos:

- Mínimos: Si todas las derivadas segundas de la energía son positivas. Todos estos mínimos corresponden a reactivos, productos e intermedios de reacción. (estructuras de equilibrio). (Vector Hessiano)

$$\frac{\partial^2 E}{\partial^2 q_i} > 0 \quad (4.4)$$

- Punto de silla de orden n : Al realizar todas las derivadas segundas se obtienen n valores negativos a lo largo de la coordenada de reacción y el resto positivos. Son

los correspondientes a los estados de transición. La estructura del estado de transición corresponde con el punto máximo a lo largo del camino de mínima energía o coordenada de reacción.

$$n \quad \frac{\partial^2 E}{\partial^2 q_{cr}} < 0 \quad ; \quad \frac{\partial^2 E}{\partial^2 q_i} > 0 \quad (4.5)$$

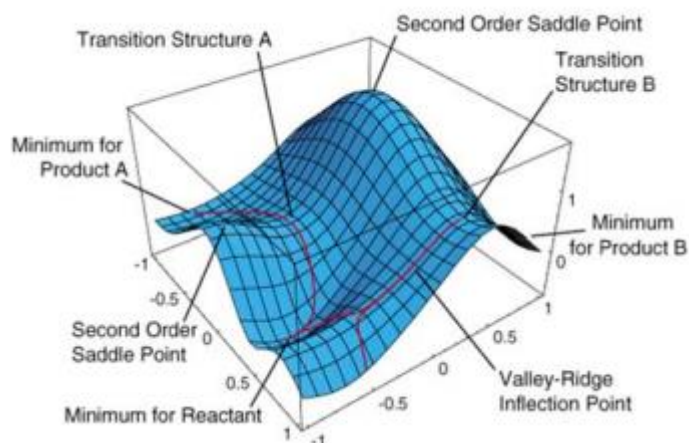


Figura 4. Superficie de energía potencial SEP. Las estructuras de equilibrio corresponden a los mínimos de la SEP. El estado de transición corresponde con el máximo del camino de mínima energía.

Para encontrar los confórmeros que corresponden con los mínimos de la SEP se realizan las optimizaciones de la geometría. Existen varios métodos de optimización que emplean el vector gradiente y el vector Hessiano de forma diferente (steepest descent, gradientes conjugados, eigenvector following, etc)

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 (4.6). A partir de estas constantes de fuerza pueden calcularse las frecuencias de vibración de cada una de las coordenadas.

$$k_i = v_i^2 \mu_i 4\pi^2 \quad (4.6)$$

k = constante de fuerza; v = frecuencia de vibración; μ = masa reducida

Para un auténtico mínimo de la SEP, todas estas frecuencias serán positivas, mientras que para un estado de transición se tendrá sólo una frecuencia negativa y el resto positivas. El modo normal asociado a esta frecuencia negativa indica el camino de la coordenada de reacción.

En este TFG (trabajo de fin de grado) se han empleado metodologías computacionales que se describen a continuación para analizar la SEP con el objetivo de encontrar los mínimos de la misma (aquellos conformeros de menor energía de la molécula) y sus frecuencias de vibración con las cuales se van a calcular las diferentes propiedades termodinámicas. Para realizar la superficie de energía potencial debe resolverse primero, como se ha mencionado antes, la ecuación de Schrödinger electrónica.

4.3 Métodos para la resolución de la ecuación de Schrödinger electrónica Ψ_e

Hay diferentes metodologías que permiten realizar aproximaciones para resolver esta ecuación, pero sólo se van a desarrollar aquellas utilizadas en éste trabajo.

4.3.1 Teoría del funcional de la densidad (DFT)

Fue desarrollada por Hohenberg y Kohn y se basa en que la energía del estado electrónico fundamental puede ser determinada mediante la densidad electrónica del sistema ρ . Es decir, hay una relación entre la densidad electrónica y la energía. La función de onda de un sistema de N-electrones contiene 3N coordenadas, tres por cada electrón. Sin embargo, como la densidad electrónica es el cuadrado de la función de onda, integrada a lo largo de N-1 coordenadas, ésta solo depende de 3 coordenadas, 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, la energía de un sistema en su estado fundamental es funcional de la densidad electrónica (4.7), pero se desconoce la forma de dicho funcional (un funcional es una 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).

$$E = E(\rho) \quad (4.7)$$

Este funcional de la energía puede dividirse en tres partes, energía cinética, $T[\rho]$, atracción entre el núcleo y los electrones, $E_{ne}[\rho]$, y la repulsión electrón-electrón $E_{ee}[\rho]$. La energía de repulsión electrónica puede dividirse en dos partes, $J[\rho]$ (operador de Coulomb debida a la repulsión

electrón-electrón propiamente dicha), y $K[\rho]$ (operador de intercambio, debido a factores mecano-cuánticos, debido a la antisimetría de la función de onda)

$$E[\rho] = T[\rho] + E_{ne}[\rho] + J[\rho] + K[\rho] \quad (4.8)$$

El fundamento de los métodos DFT es la introducción de orbitales por Kohn y Sham. La principal idea es la división del término de la energía cinética en dos partes, una que puede ser calculada de forma exacta y otra que es un pequeño término de correlación.

El cálculo de la energía cinética se calcula por un determinante de Slater T_s , asumiendo la no interacción entre los electrones de la molécula. En la realidad, estos electrones sí que están interaccionando por lo que el cálculo de la energía cinética mediante el determinante de Slater no proporciona la energía cinética total. Aun así, esta aproximación se aproxima al 99% de la energía total, y la diferencia entre la energía cinética total y la calculada asumiendo la no interacción entre los electrones es pequeña. Esta pequeña diferencia energética se introduce en la fórmula del funcional de la energía como un pequeño término de intercambio-correlación E_{xc} . La expresión general de la energía DFT puede escribirse como:

$$E_{DFT}[\rho] = T_S[\rho] + E_{ne}[\rho] + J[\rho] + E_{xc}[\rho] \quad (4.9)$$

Hasta la fecha, se han desarrollado diferentes funcionales para el cálculo de la energía. Todos ellos se diferencian en el tratamiento de la contribución del término de intercambio y de correlación $E_{xc}[\rho]$. Pueden distinguirse tres grupos:

1. *Aproximación de la densidad local (LDA)*: Supone que, en cada punto de la molécula, la energía de correlación y de intercambio 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)*: Al contrario que las anteriores, son semilocales, en cada punto se considera el valor de la densidad electrónica y sus gradientes. Suele dar mejores resultados que los funcionales LDA en términos de energías fundamentales o de geometrías moleculares.
3. *Funcionales híbridos*. Combinan la energía de intercambio del método HF con la energía de correlación y de intercambio DFT. El término E_{xc} puede dividirse en dos partes, una que hace relación al intercambio puro $E_x[\rho]$, y otra, a la correlación $E_c[\rho]$. Se han desarrollado varios funcionales de intercambio y funcionales de correlación,

pero no se va a entrar en detalle matemático y numérico en este TFG. Un funcional híbrido se puede generar combinando cualquier opción de estos funcionales de intercambio y de correlación, pero no todos proporcionan resultados buenos y hay que saber combinarlos de acuerdo a concordancias computacionales y resultados previos. Los más utilizados son aquellos que combinan el funcional de intercambio B88 con los de correlación P86, LYP88 o PW91, generando los funcionales híbridos BLYP, BP86 y BPW91. El funcional híbrido más utilizado en la actualidad debido a sus buenos resultados es el B3LYP, y uno de los que se han utilizado en este trabajo.

Dentro de los funcionales DFT, se han elegido otros 2 para realizar el estudio de las moléculas de cocaína: M06L y wB97XD. El primero es un funcional puro, no generado por combinación de otros funcionales, y el segundo es un funcional que incluye término y factores de dispersión.

Si bien, los métodos DFT se incluyen en la metodología ab initio (al igual que los métodos Hartree-Fock HF), muchos estudiosos lo consideran un método más semiempírico que puramente ab initio. Las ventajas de utilizar estos funcionales para la cocaína, es que, al ser una molécula de gran tamaño, el coste computacional se reduce considerablemente y se obtienen resultados y propiedades bastante buenas.

Los métodos basados en la función de onda no se han desarrollado en éste trabajo debido a que no se han utilizado para estudiar las moléculas de la cocaína.

4.3.2 Métodos semiempíricos

Los métodos semiempíricos también utilizan la mecánica cuántica para el cálculo de las propiedades moleculares. Pero, a diferencia de los métodos ab initio, rempazan 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. Además, los electrones internos no se incluyen en la resolución de la función de onda, es decir, suponen que el comportamiento químico depende sólo de la capa de electrones de valencia. Los resultados que se obtienen por estos métodos son menos precisos que los obtenidos por los métodos ab initio.

Realizan cálculos bastante rápidos, y van bien para moléculas de gran tamaño. Estos métodos generan por lo general resultados poco fiables para moléculas que contienen metales de transición, pero para algunas moléculas orgánicas dan resultados bastante aceptables.

Existen diferentes métodos semiempíricos, la diferencia entre todos ellos son 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, los dos están basados en las teorías tipo Dewar:

- Las moléculas son un conjunto de electrones de valencia y cores atómicos (núcleo + electrones internos)
- Las integrales de repulsión electrónica de un centro (ERI) se consideran como parámetros cuyos valores se ajusten a los datos de los niveles de energía atómicos experimentales.
- Las integrales de repulsión electrónica de dos centros se calculan a partir de las de un centro y las distancias internucleares mediante una fórmula aproximada que contiene parámetros experimentales.
- El resto de integrales se evalúan de forma aproximada con fórmulas que contienen parámetros experimentales.
- La parametrización se realiza de forma que se obtengan buenos resultados de entalpías de formación estándar en fase gaseosa.
- Para determinar los valores de los parámetros se eligen una serie de elementos y unas pocas docenas de moléculas que los contienen, para las cuales se conoce su geometría y momento dipolar y se varían los parámetros de modo que se minimicen las sumas ponderadas de los cuadrados de los errores en calores de formación, geometrías y momentos dipolares.

a. AM1 (Austin Model 1)

Está parametrizado para los elementos C, H, O, N, B, F, Cl, Si, P, S, Li, Be, Al, Ge, Sn, Pb, Br, I, Zn, Hg. Da buenos resultados para moléculas orgánicas. Los orbitales de valencia correspondientes al mismo átomo pueden ser diferentes. No da buenos resultados para moléculas con enlaces peptídicos.

b. PM3 (Parametric method 3)

A diferencia de AM1, las integrales de repulsión electrónicas se toman como parámetros a optimizar, en AM1, se obtenían mediante datos espectrales atómicos. Es un método parametrizado para C, H, O, N, B, F, Cl, Si, P, S, Li, Be, Al, Ge, Sn, Pb, Br, I, Zn, Hg, As, Sb, Bi, Se, Te, Ga, In, Tl, Mg, Cd.

Actualmente es un método que goza de gran aceptación para predecir geometrías de compuestos orgánicos, por ese motivo ha sido elegido para el estudio de las moléculas de cocaína.

4.4 Funciones de base

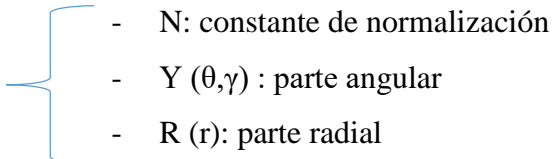
Todas las metodologías que utilicen la mecánica cuántica para la resolución de la ecuación de Schrödinger electrónica de moléculas poliatómicas necesitan de la ayuda de un conjunto de funciones de base que definan los orbitales moleculares como una combinación lineal de las mismas.

$$\phi_i = \sum_{\mu=1}^m C_{i\mu} \chi_{\mu} \quad (4.10)$$

Donde $C_{i\mu}$ son los coeficientes de expansión del orbital molecular y χ_{μ} 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 $m \rightarrow \infty$.

Estos orbitales atómicos constan de tres partes fundamentales:

- 
- N: constante de normalización
 - Y (θ, γ) : 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): describen mejor el comportamiento atómico, tanto a largas como a cortas distancias de enlace, necesitan un menor número de funciones a la hora de describir los orbitales. 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, tipo C, O, N... Esta función de polarización ayuda a describir los cambios en la densidad electrónica de un átomo en el entorno molecular.

Posteriormente y para el funcional B3LYP, se han realizado cálculos puntuales, sólo para los valores energéticos, con la función de base cc-pVTZ (triple zeta). Esta base está optimizada para dar cuenta de la correlación electrónica (interacción entre electrones de un sistema cuántico). Debido a que da cuenta de esta energía de correlación (llega a recuperar hasta un 85%), da resultados más precisos y fiables que la base 6-31G*, pero el número de las funciones de la base se duplica, por lo que el coste computacional es mayor.

Realmente todas estas funciones de base se desarrollaron para métodos basados en la función de onda y no en la densidad (DFT), sin embargo, en los estudios teóricos DFT se empezaron a utilizar estos conjuntos de base, observando una mejora notable en los resultados.

4.5 Mecánica molecular y campos de fuerza.

Es el método más sencillo para abordar un estudio conformacional de una molécula. Siempre va a ser la primera aproximación, de la cual se van a obtener unas primeras estructuras de los conformeros. Una vez obtenidos estos primeros conformeros se trabaja a nivel superior de cálculo para hallar las energías y los parámetros geométricos de una forma más precisa.

La mecánica molecular, al contrario que los métodos DFT y los métodos semiempíricos comentados con anterioridad, no utiliza la mecánica cuántica, es decir, no tiene en cuenta la energía electrónica ni ningún efecto cuántico, sino que se basa en un sistema de bolas (átomos) y de muelles (enlaces) (mecánica clásica) *Figura 5*.

Para el cálculo de las energías de las estructuras moleculares se parte de la premisa de que los enlaces tienen ángulos y longitudes naturales de equilibrio a los que las moléculas se ajustan y un aumento de alguno de estos factores provoca un aumento de la energía del sistema. Los núcleos se ven sometidos a un campo de fuerzas que presentan una serie de términos que modelizan las distancias de enlace, las torsiones, sus ángulos, interacciones electrostáticas, de Van der Waals, etc... Existen diferentes campos de fuerza que difieren en el conjunto de átomos que tienen definidos, en los términos que incorporan y en cómo realizan la optimización.

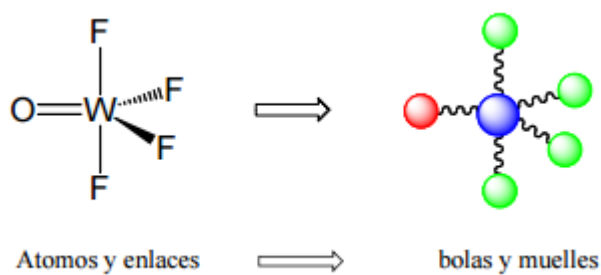


Figura 5. Aproximación de la mecánica molecular.

Los parámetros de los diferentes términos que constituyen un campo de fuerzas pueden definirse a partir de resultados experimentales (espectros de infrarrojo, rayos x, constantes de fuerza, etc) o mediante datos teóricos y mezcla de ambos.

El uso de campos de fuerza permite la descripción de la superficie de energía potencial debida a la interacción entre átomos enlazados y átomos no enlazados (interacciones de Van der Waals, electrostáticas, etc).

En resumen, los campos de fuerza contienen toda la información necesaria para construir los cálculos de energía y de fuerza y deben presentar los siguientes elementos:

1. Una lista de los diferentes tipos de átomos
2. Cargas atómicas de los mismos.

3. Normas de escritura de los átomos
4. Formas funcionales para los diferentes componentes de la expresión de energía final.
5. Parámetros para los diferentes términos funcionales.

Todo esto va a constituir el campo de fuerzas empleado para el cálculo de la superficie de energía potencial. Una vez calculada la superficie de energía potencial se procede a la búsqueda de los conformeros más estables de la molécula mediante el uso del hessiano y el vector gradiente. (4.2 superficie de energía potencial)

La ecuación que va a describir la SEP en función de sus coordenadas atómicas es la siguiente:

$$E_{Total} = E_{valencia} + E_{ter.cruz} + E_{no\ enlace}. \quad (4.11)$$

En la $E_{valencia}$ se recogen todos los factores referidos a interacciones con átomos que están unidos directamente o tienen alguna interacción directa, como energías de enlace, energías del ángulo, energías de torsión etc. $E_{ter.cruz}$ es un término que cuantifica a aquellas distorsiones de enlace o ángulos causados por átomos vecinos y $E_{no\ enlace}$ cuantifica factores debidos a la repulsión entre átomos que se sitúan demasiado cerca, interacciones electrostáticas por diferencia en la carga de los átomos, dipolos....

El campo de fuerzas empleado en la primera aproximación para el cálculo de los conformeros más estables de las diferentes formas de la cocaína es el MMFF (Merck Molecular Force Field).

MMFF es un campo de fuerzas desarrollado por la empresa Merck y está basado en el campo de fuerzas MM3. Origina buenos resultados para moléculas generalmente de carácter orgánico como la cocaína y los parámetros característicos del campo de fuerzas han sido obtenidos mediante cálculos mecano-cuánticos ab initio (HF/6-31G*) y no a partir de datos experimentales.

4.6 Análisis de la densidad electrónica: teoría de la estructura molecular de Bader

Esta teoría va más allá de un amplio análisis de población o un esquema de localización electrónica. Es un formalismo el cual permite definir el concepto de átomo en una molécula, el enlace químico, la estructura molecular, la estabilidad molecular y el cambio estructural, además de dar descripciones de los diferentes tipos de enlace y de las diferentes interacciones atómicas.

Esta teoría presenta dos ideas básicas:

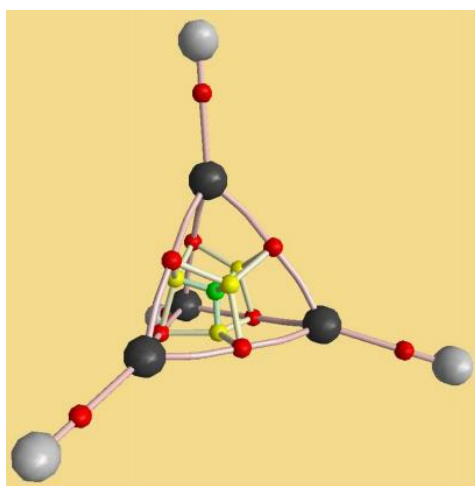
- a) Los conceptos de enlace químico, átomo en una molécula, estructura molecular, etc..., pueden definirse a partir de las propiedades topológicas de la función densidad monoeléctronica $\rho(r)$, deducida de la solución de la ecuación de Schrödinger dependiente del tiempo.
- b) Las propiedades topológicas de $\rho(r)$ determinan también la definición de las propiedades medias mecanocuánticas de los átomos en las moléculas, es decir, las características topológicas de $\rho(r)$ tienen sentido físico.

Las propiedades topológicas de la densidad electrónica son deducibles del campo vectorial asociado $\nabla\rho$ caracterizado por sus líneas de gradiente.

Los puntos críticos r_c , son aquellos en los que el campo vectorial se hace cero $\nabla\rho=0$ y se clasifican según su rango λ , número de valores propios no nulos del Hessiano de ρ en r_c , $H(\rho_c)$ y según su signatura σ , que es el número de valores propios positivos menos el número de negativos. Los puntos críticos en los que el $|H(\rho_c)| = 0$ tienen $\lambda < 3$ y no son matemáticamente estables y juegan un importante papel en el cambio estructural. Cuando el determinante difiere de cero son de rango 3 y pueden ser de tres clases en notación (λ, σ) :

- $(3, -3)$: Es un máximo local de ρ y es el término donde nacen todas las líneas de gradiente y están contenidas en un entorno suyo. Tiene todas las propiedades de un atractor del campo $\nabla\rho$. Presentan tres valores propios negativos. Los núcleos atómicos, tras la examinación de las funciones de ρ de muchas moléculas, resultan ser los atractores de campo. De esta forma puede definirse un átomo como la unión de un atractor de campo y su plataforma asociada.
- $(3, -1)$: Debido a la presencia de superficies interatómicas se exige la presencia de estos puntos críticos. Todas las líneas de gradiente terminan en $(3, -1)$ y se generan por dos valores propios del Hessiano correspondientes a los autovalores negativos. El autovalor positivo genera dos líneas que nacen en $(3, -1)$ y terminan en dos atractores vecinos. Estas dos líneas definen un camino a lo largo del cual $\rho(r)$ es máximo con respecto de cualquier variación lateral. Es un camino o línea de enlace.
- $(3, 1)$ y $(3, 3)$: $(3, 1)$ define el punto crítico de anillo, presenta dos valores propios positivos que definen una superficie de anillo y un tercer valor propio que define dos

líneas de gradiente que terminan en (3,1) y forma un eje perpendicular a la superficie de anillo en r_c . (3,3) es un mínimo local de $\rho(r)$ con los tres autovalores de Hessiano positivos. Sus autovectores generan un conjunto infinito de líneas de gradiente que nacen en (3,3) y definen una región limitada. Indican la presencia de un punto crítico de caja o jaula, compuesto por al menos dos anillos.



- Punto crítico de enlace (3,-1)
- Punto crítico de anillo (3,1)
- Punto crítico de jaula o caja (3,3)

Figura 6. Representación de los diferentes puntos críticos resultado del análisis de la densidad electrónica de la molécula. Los colores están definidos por defecto y pueden cambiar dependiendo del programa utilizado.

El estudio de la densidad electrónica del punto crítico enlace permite la identificar el tipo de enlace que se forma entre dos núcleos. Como se ha comentado, un punto crítico de enlace tiene un valor propio positivo y otros dos negativos. Cuando el valor propio positivo de $H(\rho_c)$ es pequeño pero los negativos son grandes en valor absoluto, la teoría pronostica un enlace tipo covalente. Además, la $\rho(r_c)$ debe de ser alta y mayor que la resultante se sumar las densidades de los átomos aislados. Sin embargo, un valor bajo de $\rho(r_c)$, un valor propio positivo alto y valores bajos para los dos valores propios negativos pronostican un enlace iónico entre dos núcleos. Estos términos se pueden cuantificar y observar elaborando el Laplaciano de la función de la densidad electrónica, que permite observar una cuantificación de las cargas electrónicas sobre los átomos, pero esta herramienta no ha sido desarrollada en este trabajo de fin de grado. El análisis de la densidad de carga se ha empleado fundamentalmente para la observación de posibles interacciones intramoleculares y la formación de puntos críticos de enlace que ayuden a explicar la estabilidad de los diferentes confórmeros.

5. Resultados

La diferencia fundamental entre la cocaína protonada y la cocaína base o “crack” es la presencia de un hidrógeno en el nitrógeno del azabicyclo. Al tener un hidrógeno unido a un heteroátomo como el nitrógeno (de elevada electronegatividad), se crea la posibilidad de generar enlaces intramoleculares bastante estables con los oxígenos del carboxilato de metilo o con los del benzoato (enlaces de hidrógeno).

5.1 Comparación de los diferentes métodos de cálculo utilizados.

De las coordenadas cartesianas iniciales originadas mediante el programa *Hyperchem* y a través de un primer análisis conformacional a nivel de mecánica molecular con el programa *tinker*, se han obtenido 17 conformaciones (para la cocaína protonada) y 18 conformaciones (para la cocaína base) en un rango de 100 kcal/mol (anexo A.1 y A.2 respectivamente). A partir de estas conformaciones se han realizado diferentes análisis de las energías de cada una de ellas aumentando progresivamente el nivel de cálculo (desde la mecánica molecular hasta métodos que utilizan la teoría del funcional de la densidad DFT pasando por métodos semiempíricos).

En las siguientes tablas se recogen los resultados de las energías electrónicas relativas de cada conformero para cada uno de los métodos de cálculo empleados:

	B3LYP ^a	wB97XD ^a	M06L ^a	AM1	PM3	MMFF
C1	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
C2	0,94	1,61	1,46	0,18	0,37	0,95
C3	3,93	3,58	2,92	3,27	3,87	4,39
C4	6,22	5,96	6,15	2,65	1,16	5,30
C5	7,33	7,81	8,05	3,86	5,09	7,95
C6	7,44	8,04	8,43	3,24	5,08	7,80
C7	7,61	7,78	7,86	2,84	4,89	10,40
C8	8,90	8,30	8,61	6,43	2,36	10,75
C9	8,93	8,27	8,36	6,09	0,49	11,00
C10	9,05	9,33	8,47	2,84	4,89	11,40
C11	9,16	8,56	9,47	3,95	3,42	8,82
C12	10,20	10,02	9,60	3,95	7,57	10,42
C13	11,47	11,79	12,13	4,85	7,50	14,48
C14	13,21	12,86	12,54	4,85	8,21	15,60
C15	16,13	14,94	13,93	8,62	4,00	17,61
C16	18,05	17,44	16,01	9,73	7,21	23,09
C17	18,14	17,58	16,70	9,49	7,21	22,64

Tabla 1. Energías relativas electrónicas de los diferentes conformeros para la cocaína protonada (kcal/mol). Métodos DFT (B3LYP, wB97XD, M06L), métodos semiempíricos (AM1, PM3), mecánica molecular (MMFF). ^a = Conjunto de base empleado 6-31G*. La energía electrónica del conformero más estable C1 tiene un valor de -1.016,526414 Hartree/partícula (B3LYP). El orden de estabilidad se ha establecido para el funcional B3LYP.

Para la cocaína protonada se puede observar que todos los métodos de cálculo establecen un mismo conformero como el más estable. Todos los métodos DFT generan resultados similares salvo para el grupo comprendido entre **C5** y **C11** en la que la diferencia de energía no varía más allá de las 3 kcal/mol.

Los métodos semiempíricos no son capaces de generar estas diferencias entre conformeros pero sí que establecen dos conformaciones bastante estables que concuerdan con los resultados de los métodos DFT.

La mecánica molecular, se aproxima cualitativamente mejor a los resultados DFT, pero es un método de cálculo mucho menos preciso y de resultados menos fiables. Se diferencian claramente el grupo de los 3 conformeros más estables y los menos estables, factor que no era tan apreciable para los métodos semiempíricos.

	B3LYP ^a	wB97XD ^a	M06L ^a	AM1	PM3	MMFF
C1	0,00	0,13	0,08	0,00	0,18	0,64
C2	0,05	0,00	0,00	0,01	0,00	0,00
C3	0,84	0,59	0,90	1,02	1,12	0,80
C4	0,86	0,53	0,79	1,08	0,92	0,64
C5	1,73	1,48	1,16	2,72	2,58	6,08
C6	1,73	1,48	1,16	1,74	2,89	3,72
C7	1,81	2,13	2,76	1,74	2,58	5,51
C8	1,81	1,32	1,16	1,82	2,58	3,00
C9	2,89	1,72	1,33	2,96	4,14	4,85
C10	2,98	2,01	1,69	2,87	4,43	5,46
C11	7,13	5,26	4,57	6,92	8,14	9,53
C12	9,32	8,01	7,43	7,16	9,20	10,93
C13	9,81	8,80	8,68	6,27	(**)	11,39
C14	10,11	9,52	9,28	6,58	1,10	12,79
C15	10,71	9,44	9,45	7,80	2,73	13,67
C16	11,02	10,22	10,08	7,92	3,50	15,23
C17	11,83	10,55	10,74	8,16	3,43	17,15
C18	18,10	15,69	15,14	13,56	8,10	22,89

Tabla 2. Energías relativas electrónicas de los diferentes conformeros para la cocaína base (kcal/mol). Métodos DFT (B3LYP, wB97XD, M06L), métodos semiempíricos (AM1, PM3), mecánica molecular (MMFF). ^a = Conjunto de base empleado 6-31G*. La energía electrónica del conformero más estable C1 tiene un valor de -1.016,119292 Hartree/partícula (B3LYP). El orden de estabilidad se ha establecido para el funcional B3LYP. (**) = No se han obtenido datos para esa conformación.

Para la cocaína base la conformación más estable no se puede definir tan claramente como para la cocaína protonada, ya que dependiendo del método podría ser **C1** o **C2**. Los métodos DFT difieren más en los resultados, aunque sí que siguen la misma tendencia general. Los peores resultados los generan los métodos semiempíricos ya que a pesar de que sí que son capaces de identificar los conformeros más estables, los resultados no se ajustan para los conformeros más energéticos.

Para intentar resolver las dudas sobre la estabilidad de los conformeros, sobre todo en el caso de la cocaína base en la que el conformero más estable no está totalmente claro, se han realizado cálculos puntuales de energía (los factores geométricos no varían) B3LYP cambiando el

conjunto de base empleado de 6-31G* a cc-pVTZ, el cual genera resultados más precisos de energía, aunque aumenta el coste computacional.

Los resultados obtenidos se recogen en las tablas que aparecen a continuación:

	6-31G*	cc-pVTZ		6-31G*	cc-pVTZ
C1	0,00	0,00	C1	0,00	0,08
C2	0,94	0,94	C2	0,05	0,00
C3	3,93	4,60	C3	0,84	0,78
C4	6,22	6,27	C4	0,86	0,70
C5	7,33	7,38	C5	1,73	2,05
C6	7,44	7,60	C6	1,73	2,05
C7	7,61	7,69	C7	1,81	1,98
C8	8,90	8,88	C8	1,81	1,98
C9	8,93	8,95	C9	2,89	3,08
C10	9,05	9,23	C10	2,98	3,26
C11	9,16	9,09	C11	7,13	8,24
C12	10,20	10,86	C12	9,32	10,09
C13	11,47	11,39	C13	9,81	9,46
C14	13,21	13,40	C14	10,11	9,87
C15	16,13	16,50	C15	10,71	10,64
C16	18,05	18,16	C16	11,02	10,99
C17	18,14	18,48	C17	11,83	12,14
			C18	18,10	19,19

Tabla 3. Energías relativas electrónicas para la cocaína protonada (izquierda) y para la cocaína base (derecha) con diferente base pero un mismo funcional B3LYP.

A la vista de los resultados presentados en la tabla 3, para la cocaína protonada no hay demasiada diferencia entre una base u otra, de hecho, para los conformeros más estables las diferencias energéticas no varían. El único cambio apreciable es que con cc-pVTZ es más estable el conformero **C11** que el **C10**.

Sin embargo, en la cocaína base, los cambios son más notables. En primer lugar, hay un cambio en el conformero más estable. Ahora no es **C1** sino **C2**, tal y como preveían los otros dos métodos DFT. **C3** y **C4** también invierten su orden de estabilidad. Al parecer dan resultados que se habían predicho para los funcionales wB97XD y M06L, pero B3LYP permite encontrar

dos parejas de conformeros iguales (en los siguientes apartados se confirmará esta hipótesis), **C5-C6** y **C7-C8**. Sin embargo, el orden de estabilidad de estas parejas de conformeros cambia con respecto a la base de menor tamaño 6-31G*. Por último, cabe destacar que los conformeros **C12**, **C13** y **C14** presentan una estabilidad relativa diferente a la calculada con la base 6-31G* y los otros funcionales DFT empleados.

En resumen, todos los métodos DFT generan resultados similares en ambas moléculas, se podría haber elegido cualquiera de ellos para establecer las estabilidades relativas de los conformeros, pero la experiencia en los estudios teóricos, establece por lo general, que el funcional B3LYP tiene una mayor precisión en los cálculos. Los métodos semiempíricos también dan resultados fiables para los conformeros más estables, pero para realizar un análisis conformacional que vaya más allá de los conformeros más estables, no se han tenido en cuenta, debido a que los resultados no son tan exactos como los obtenidos por los métodos DFT. La mecánica molecular simplemente se ha empleado para obtener una primera aproximación de las geometrías, aunque cualitativamente da resultados aceptables.

Debido a que cc-pVTZ genera resultados mucho más precisos, se van a estudiar las energías en la siguiente parte del TFG según el orden de estabilidad calculado con esta base y el funcional B3LYP. Así, por ejemplo, **C2** (calculada con la base 6-31G*) va a pasar a ser **C1** en la cocaína base.

Los conformeros recogidos en los anexos A.1 y A.2 están nombrados según la estabilidad que presentan para el método de cálculo B3LYP/cc-pVTZ.

5.2 Resultados del análisis conformacional

5.2.1 Cocaína protonada

	ΔE_e		$\Delta(E_e + ZPVE)$		ΔG		N
C1	0,00	(0,00)	0,00	(0,00)	0,00	(0,00)	84,39
C2	0,94	(0,94)	1,05	(1,04)	1,00	(1,00)	15,59
C3	4,60	(3,93)	4,19	(4,86)	5,57	(4,90)	0,01
C4	6,27	(6,22)	6,17	(6,12)	5,77	(5,72)	<0,01
C5	7,38	(7,33)	7,35	(7,29)	7,11	(7,06)	<0,01
C6	7,60	(7,44)	7,48	(7,32)	7,19	(7,03)	<0,01
C7	7,69	(7,61)	7,61	(7,54)	7,07	(6,99)	<0,01
C8	8,88	(8,90)	8,88	(8,90)	9,11	(9,13)	<0,01
C9	8,95	(8,93)	8,94	(8,92)	9,20	(9,18)	<0,01
C10	9,09	(9,16)	8,93	(9,00)	8,31	(8,38)	<0,01
C11	9,23	(9,05)	8,99	(9,17)	8,92	(8,73)	<0,01
C12	10,86	(10,20)	10,94	(10,28)	11,46	(10,79)	<0,01
C13	11,39	(11,47)	11,24	(11,31)	10,52	(10,59)	<0,01
C14	13,40	(13,21)	13,23	(13,04)	12,78	(12,59)	<0,01
C15	16,50	(16,13)	16,37	(16,00)	16,46	(16,10)	<0,01
C16	18,16	(18,05)	18,54	(18,11)	18,78	(18,35)	<0,01
C17	18,48	(18,14)	18,05	(18,03)	17,91	(17,89)	<0,01

Tabla 4. Energías relativas electrónicas ΔE (kcal/mol) con respecto a C1 (-1.016,882914 Hartree/partícula) (B3LYP/cc-pVTZ). $\Delta(E+ZPVE)$, diferencias de la suma de la energía electrónica y la energía vibracional del punto cero (kcal/mol). ΔG , energía libre de Gibbs relativa (kcal/mol). N, poblaciones de Boltzmann (%). Valores entre paréntesis (): valores obtenidos para una base de menor tamaño de cálculo (6-31G*).

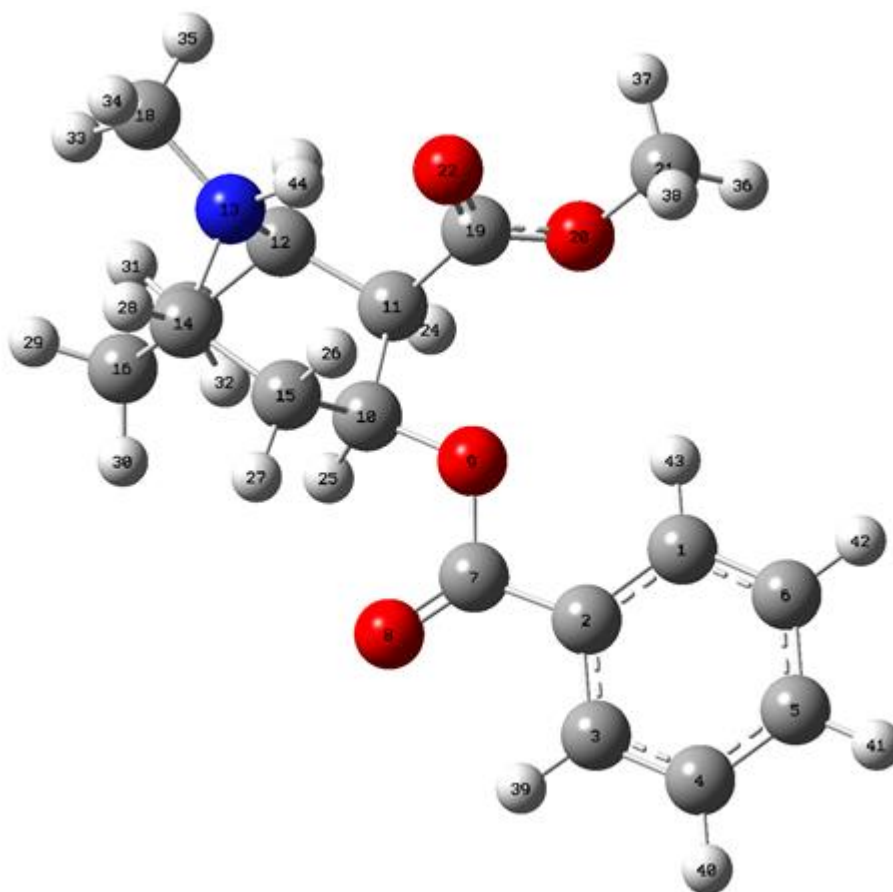


Figura 7. Numeración de los átomos que constituyen la cocaína protonada.

Los niveles poblacionales de Boltzmann indican que la mayoría de las moléculas de la cocaína protonada van a encontrarse o en la forma **C1** ($\approx 85\%$) principalmente o en la forma **C2** ($\approx 15\%$), encontrarse en cualquiera de los otros 15 conformeros es bastante menos probable ya que su población es prácticamente nula.

Atendiendo a los resultados obtenidos con el método B3LYP, la diferencia principal entre las dos conformaciones más estables (**C1** y **C2**) (Anexo A.1) es la disposición del benzoato con respecto al carboxilato de metilo ya que ambas estructuras presentan el mismo tipo de enlace de hidrógeno (O22 y H44). Esta diferencia no es superior a 1 kcal/mol, por lo que realmente la generación de interacciones intramoleculares (las cuales se estudian en el apartado 5.4.) entre los dos sustituyentes del azabicyclo no es un factor determinante en la energía de las moléculas.

Con respecto a **C3** ya hay un salto de 4,5 kcal/mol, el enlace de hidrógeno sigue siendo el correspondiente al O22 y al H44 del nitrógeno, pero empieza a haber aparentemente una cierta interacción de dicho hidrógeno con el O8 carbonílico del doble enlace C=O del benzoato

(situado a una mayor distancia). En **C4** esa pequeña interacción con el O8 se convierte en un enlace de hidrógeno y la energía del conformero aumenta con respecto al conformero más estable, debido a que a efectos globales de densidad electrónica y energía la formación del enlace de hidrógeno descrito en los conformeros **C1** y **C2** es más estable que el formado con otros núcleos electronegativos presentes en la estructura molecular. En **C5** y **C6** el enlace de hidrógeno se establece con el O20 del carboxilato de metilo, sus energías son parecidas y al igual que pasaba con los conformeros **C1** y **C2** hay una pequeña variación energética de unas 0,2 kcal/mol debida a la disposición del benzoato con respecto al carboxilato de metilo (Anexo A.1). **C7** presenta el último caso de enlace de hidrógeno posible, el que concierne al hidrógeno ácido del nitrógeno y al O9 del benzoato.

La conformación **C8** y **C9** se salen de la estabilidad establecida ya que, aunque presentan un enlace de hidrógeno con el O22 carbonílico del doble enlace C=O del carboxilato, no se encuentran entre las conformaciones más estables. Esto es debido a que la disposición trans del resto (-O-CH₃) introduce una mayor desestabilización en la molécula. En estos dos casos la disposición del benzoato con respecto al carboxilato de metilo (Anexo A.1) no tiene una gran influencia energética ya que la diferencia de energía entre ambas no llega a las 0,03 kcal/mol.

C10 y **C11** presentan energías bastante parecidas, pero presentan diferentes enlaces de hidrógeno. **C10** forma el enlace de hidrógeno con el O8 del doble enlace C=O del benzoato, como **C4**, pero se aprecia una diferencia en la disposición del carboxilato de metilo (Anexo A.1), que aporta un aumento de energía de 3 kcal/mol. **C11** lo forma con el O9 del benzoato, al igual que **C7**, pero este enlace es mucho más fuerte y el benzoato se encuentra más cerca del carboxilato de metilo, pudiendo ejercer algún tipo de repulsión electrónica que diferencie en 2 kcal/mol sus energías

La conformación **C12** al igual que la **C5** y **C6** forma el enlace de hidrógeno con el O20 del carboxilato. Pero en este caso hay un segundo factor presente en la molécula, y es que se establece aparentemente una interacción con el O8, que hace que el benzoato se oriente de forma perpendicular al plano del azabicyclo. Esto hecho produce una situación de mayor energía que en los casos en los que el enlace de hidrógeno con el O20 es la única interacción intramolecular presente.

C13 y **C14** muestran el mismo tipo de enlace de hidrógeno con el O9, al igual que **C7** y **C10**, pero la disposición del carboxilato de metilo es diferente a estas dos conformaciones (Anexo

A.1), introduciendo una mayor desestabilización a la molécula, al igual que pasaba con la conformación **C10**. La diferencia energética entre ambas se debe a la orientación del benzoato con respecto al carboxilato.

Las últimas tres conformaciones, las menos estables, tienen todas una misma característica en común, la predisposición del resto (-O-CH₃) del carboxilato de metilo en una disposición trans con respecto al doble enlace C=O (aumentando la energía del conformero). Debido a este factor, aunque **C4** y **C15** sean prácticamente la misma conformación existe una diferencia de aproximadamente 10 kcal/mol entre ambas. **C16** y **C17** están próximas en energía, en ambas se observa aparentemente una interacción del hidrógeno ácido con el oxígeno O22 y el O9, pero de mucha menos intensidad que los conformeros anteriores. Al igual que en los casos anteriores en los que la energía era muy próxima entre dos conformeros, la disposición del benzoato con respecto al carboxilato ejerce una pequeña diferenciación energética.

De esta comparación energética y estructural pueden sacarse las siguientes tendencias:

- a) Las conformaciones más estables corresponden a aquellas en las que se forma aparentemente (se comprueba más adelante con un análisis de las densidades electrónicas) un enlace de hidrógeno entre el hidrógeno ácido del nitrógeno (H44) y el oxígeno carbonílico del doble enlace C=O del carboxilato de metilo (O22). También se forman enlaces de hidrógeno con los otros oxígenos (O20, O9 y O8), pero dan conformaciones menos estables.
- b) La orientación del carboxilato de metilo es fundamental atendiendo a dos factores. El primero, el más evidente, es la disposición trans del resto (-O-CH₃), la cual genera una diferencia de energía de 8-10 kcal/mol entre el isómero cis (el más estable) y el isómero trans. El segundo factor, que se observa sólo para isómeros cis, es la orientación del doble enlace C=O. Cuando el oxígeno de doble enlace O22 se encuentra hacia la misma dirección que el nitrógeno N13, los conformeros son más estables, mientras que, si está en una orientación contraria, la molécula se desestabiliza (teniendo el resto de factores idénticos) en un orden de 3 kcal/mol.
- c) La disposición del benzoato con respecto al carboxilato de metilo supone pequeñas diferencias energéticas (0-1 kcal/mol) entre conformeros que presentan el mismo tipo de puente de hidrógeno y la misma disposición del carboxilato de metilo. Esto es debido

a que la densidad electrónica del anillo aromático y de los heteroátomos puede formar pequeñas interacciones intramoleculares con hidrógenos o carbonos de poca densidad electrónica, estabilizando o desestabilizando la molécula. Este factor se intentará explicar con el análisis de la densidad electrónica de los conformeros en el apartado 5.4.

5.2.1 Cocaína base “Crack”

	ΔE_e		$\Delta(E_e + ZPVE)$		ΔG		N
C1	0,00	(0,05)	0,00	(0,00)	0,00	(0,00)	41,55
C2	0,08	(0,00)	0,17	(0,04)	0,27	(0,14)	26,20
C3	0,70	(0,86)	0,77	(0,88)	0,72	(0,83)	12,32
C4	0,78	(0,84)	0,74	(0,75)	0,74	(0,75)	11,99
C5	1,98	(1,81)	1,99	(1,77)	1,80	(1,58)	1,99
C6	1,98	(1,81)	1,99	(1,77)	1,80	(1,58)	1,99
C7	2,05	(1,73)	2,11	(1,74)	1,85	(1,48)	1,84
C8	2,05	(1,73)	2,11	(1,74)	1,85	(1,48)	1,83
C9	3,08	(2,89)	3,12	(2,88)	3,22	(2,98)	0,18
C10	3,26	(2,98)	3,31	(2,98)	3,49	(3,16)	0,11
C11	8,24	(7,13)	8,69	(7,54)	9,89	(8,74)	<0,01
C12	9,46	(9,81)	9,34	(9,64)	9,45	(9,75)	<0,01
C13	9,87	(10,11)	9,78	(9,98)	10,12	(10,31)	<0,01
C14	10,09	(9,32)	10,41	(9,59)	11,05	(10,23)	<0,01
C15	10,64	(10,71)	10,71	(10,73)	10,79	(10,81)	<0,01
C16	10,99	(11,02)	11,05	(11,02)	11,46	(11,43)	<0,01
C17	12,14	(11,83)	12,20	(11,84)	12,51	(12,15)	<0,01
C18	19,19	(18,10)	19,28	(18,15)	20,09	(18,95)	<0,01

Tabla 5. Energías relativas electrónicas ΔE (kcal/mol) con respecto a C1 (-1016,479679) Hartree/partícula (B3LYP/cc-pVTZ). $\Delta(E+ZPVE)$, diferencias de la suma de la energía electrónica y la energía vibracional del punto cero (kcal/mol). ΔG , energía libre de Gibbs relativa (kcal/mol). N, poblaciones de Boltzmann (%). Valores entre paréntesis (): valores obtenidos para una base de menor tamaño de cálculo (6-31G*).

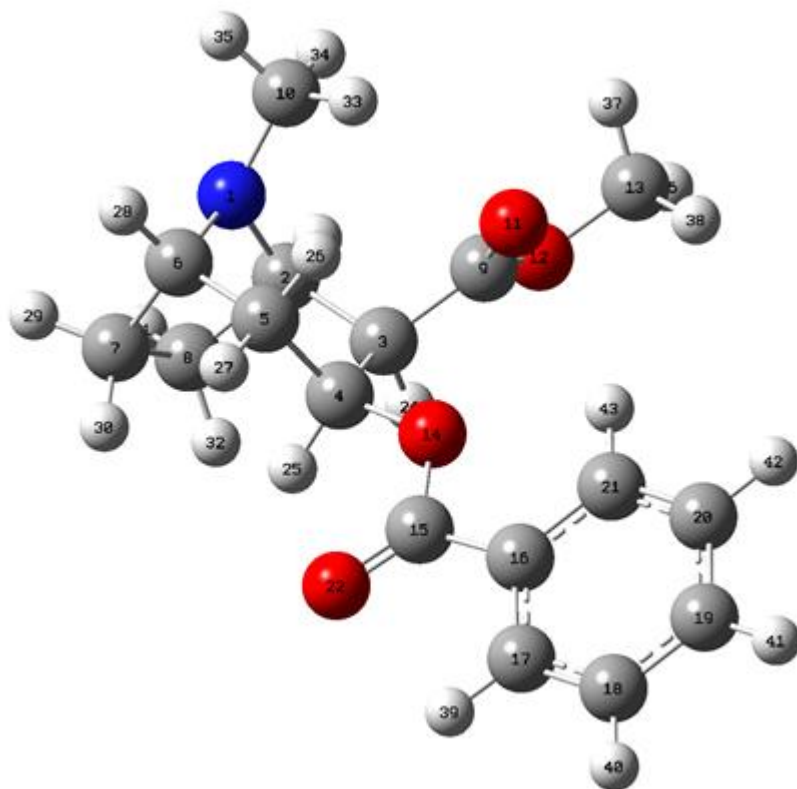


Figura 8. Numeración de los átomos que constituyen la cocaína base (“crack”)

A diferencia de la cocaína protonada, la cocaína base no presenta un hidrógeno tan ácido como la cocaína protonada para formar el enlace de hidrógeno tan característico entre el hidrógeno ácido unido a un heteroátomo y otro núcleo de elevada densidad electrónica (X-H---X), por lo que la estabilidad de un conformero con respecto de otro se debe a otro tipo de interacciones intramoleculares o posibles efectos estéricos.

Hay hasta 4 conformeros con un nivel de poblacional de Boltzmann lo suficientemente alto como para que un porcentaje elevado de moléculas de cocaína base se encuentren en cualquiera de la forma de esos cuatro conformeros (**C1**, **C2**, **C3**, **C4**). Todos esos 4 conformeros se diferencian en cuestiones estructurales pero la diferencia de energía entre ellos no llega a 1 kcal/mol, por lo que pueden considerarse conformeros prácticamente isoelectrónicos.

A primera vista de los resultados obtenidos para el método de cálculo B3LYP, se observa una tendencia general: las conformaciones más estables son aquellas en las que el grupo metilo (-CH₃) unido al N1 se encuentra más alejado del carboxilato y del benzoato.

C1 y **C2** no se diferencian prácticamente en su energía, de hecho, un aumento en la base de cálculo para el mismo funcional B3LYP ha generado resultados diferentes en la estabilidad de estas dos conformaciones. En ambas se observan que el grupo metilo del N1 está lo más alejado posible de los sustituyentes de los carbonos C3 y C4 del azabicyclo. La pequeña diferencia energética entre ambas es debida a la disposición del benzoato con respecto al carboxilato, al igual que pasaba con conformaciones de energía parecida en la cocaína protonada. (Anexo A.2)

C3 y **C4** son prácticamente iguales que **C1** y **C2**. Como se observa, la diferencia entre las 4 conformaciones no llega a 1 kcal/mol. **C3** y **C4** se diferencian entre sí por la disposición del benzoato con respecto al carboxilato y de **C1** y **C2** por la disposición del doble enlace C=O del carboxilato de metilo (Anexo A.2). En las más estables, el doble enlace se encuentra en dirección al N1, mientras que, en las menos estables, está en la dirección contraria.

A continuación, en las cuatro conformaciones siguientes (**C5**, **C6**, **C7** y **C8**), se produce un salto de casi 2 kcal/mol. Esta diferencia se debe a que el -CH₃ del N1 empieza a girar en dirección a los sustituyentes del azabicyclo, generando repulsiones que desestabilizan la molécula. El aumento del nivel de cálculo ha permitido encontrar dos parejas de conformaciones iguales que la mecánica molecular no había obtenido. Tanto **C5** como **C6**, a la vista de los resultados obtenidos, presentan la misma geometría y la misma energía, por lo que se puede señalar que son el mismo conformero. Lo mismo pasa con **C7** y **C8**. Para una mayor seguridad se han medido los ángulos diedros más importantes de cada conformación (5.3 *Ángulos diedros*). La disposición del benzoato genera una pequeña diferencia energética entre ambos conformeros (Anexo A.2).

C9 y **C10** son equivalentes a **C5(C6)** y **C7(C8)**, pero el doble enlace C=O se encuentra hacia afuera del ciclo, como pasaba con **C3** y **C4**.

Con la conformación **C11** hay un salto energético importante, de unas 5 kcal/mol. El -CH₃ del N1 se encuentra hacia los restos oxigenados, llegándose a producir aparentemente una interacción electrostática con el O22 del benzoato. Esta interacción obliga al benzoato a situarse en el mismo plano del nitrógeno, de forma perpendicular al azabicyclo. Al situarse en esa disposición, se generan aparentemente impedimentos estéricos y alguna repulsión electrostática con el carboxilato, aumentando la energía del conformero. (Anexo A.2)

C12 y **C13** son aparentemente similares a **C1** y **C2** respectivamente y presentan el metilo del N1 lo más alejado posible de los sustituyentes, por lo que deberían presentarse entre las conformaciones más estables. Sin embargo, aparece un factor determinante que también aparecía en la cocaína protonada, la disposición del -O-CH₃ del carboxilato con respecto al doble enlace C=O. En estos casos, está en disposición trans, mientras que en **C1** y **C2** está en cis (Anexo A.2). Esto provoca un aumento de aproximadamente 10 kcal/mol en la energía electrónica.

C14 vuelve a presentar el metilo del N1 hacia los sustituyentes oxigenados, y una disposición cis del doble enlace C=O, pero genera una interacción electrostática entre el O22 del benzoato y uno de los hidrógenos del -N-CH₃. Es muy similar a **C11**, pero presentan una diferencia de casi 2 kcal/mol debido a que el doble enlace C=O del carboxilato de **C14** se encuentra hacia fuera del ciclo de la molécula, como pasa con **C3**, **C4**, **C9** y **C10**.

Los últimos 4 conformeros presentan una disposición trans del resto -O-CH₃ con respecto al doble enlace C=O y el metilo del N1 hacia el benzoato y el carboxilato. Dos factores que van a aumentar las energías electrónicas de cada uno de ellos. **C15** y **C16** son similares a **C5**(**C6**) y **C7**(**C8**) respectivamente, pero al ser los isómeros trans existe una diferencia de 8-10 kcal/mol. En **C17** el resto -O-CH₃, está más orientado hacia el benzoato que en el resto de los conformeros, esto genera que el benzoato intente situarse de la forma más alejada posible del carboxilato, forzando su disposición si la comparamos por ejemplo con **C16**. Y por último se encuentra el conformero menos estable (**C18**), con una energía de unas 20 kcal/mol con respecto a **C1**. Esto es debido a que se unen todos los factores mencionados anteriormente: isomería trans, disposición del -CH₃ del N1, interacción electrostática entre O22 y uno de los hidrógenos del -N-CH₃ y lo comentado para el resto -O-CH₃ en el conformero **C17**.

De este análisis de energías y estructural pueden comentarse los siguientes hechos:

- a) Los conformeros son aparentemente más estables cuanto más alejado esté el metilo -CH₃ del N1 del benzoato y del carboxilato de metilo, produciéndose diferencias de 2 kcal/mol.
- b) La disposición trans del resto -O-CH₃, al igual que ocurre con la cocaína protonada, aporta entre 8-10 kcal/mol a la energía de la molécula, por lo que son más estables los conformeros cis.

- c) Cuando el C=O del carboxilato de metilo está hacia fuera del ciclo, (probablemente porque exista algún tipo de interacción con el O12), la energía aumenta entre 1-2 kcal/mol.
- d) La interacción de alguno de los hidrógenos del -N-CH₃ con el O22 del benzoato, sitúa al benzoato en una disposición forzada en la que se produce una cierta repulsión con el carboxilato de metilo. Este factor aumenta entre 5-7 kcal/mol la energía de la molécula.

5.3 Ángulos diedros

Se han seleccionado cuatro ángulos diedros para cada una de las estructuras de la cocaína, son los cuatro más representativos y los que pueden ofrecer una mayor capacidad de rotación.

- Diedro α

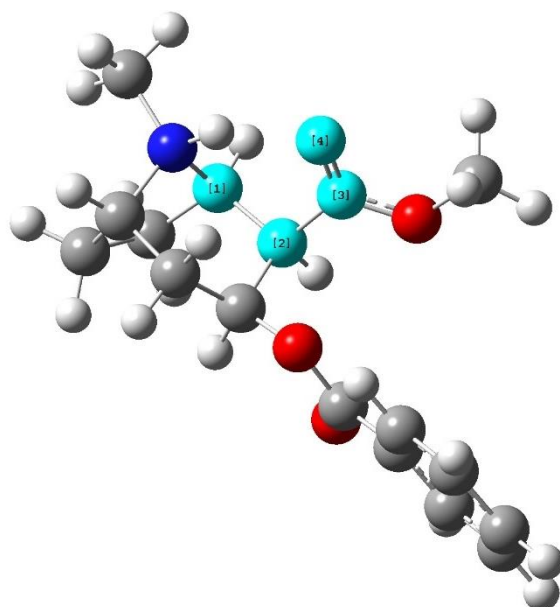


Figura 9. Diedro α . En la imagen se señalan los cuatro átomos implicados en el diedro. Cocaína protonada (C12-C11-C19-O22). Cocaína base (C2-C3-C9-O11).

- Diedro μ

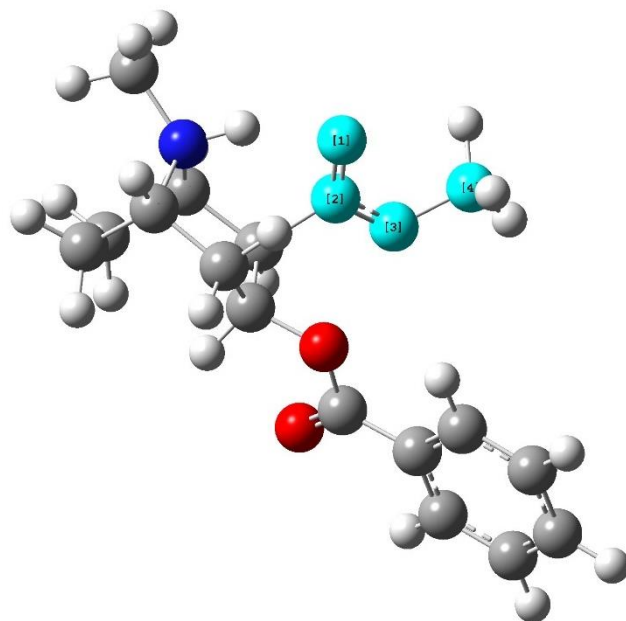


Figura 10. Diedro μ . En la imagen se señalan los cuatro átomos implicados en el diedro. Cocaína protonada (O22-C19-O20-C21). Cocaína base (O11-C9-O12-C13).

- Diedro ε

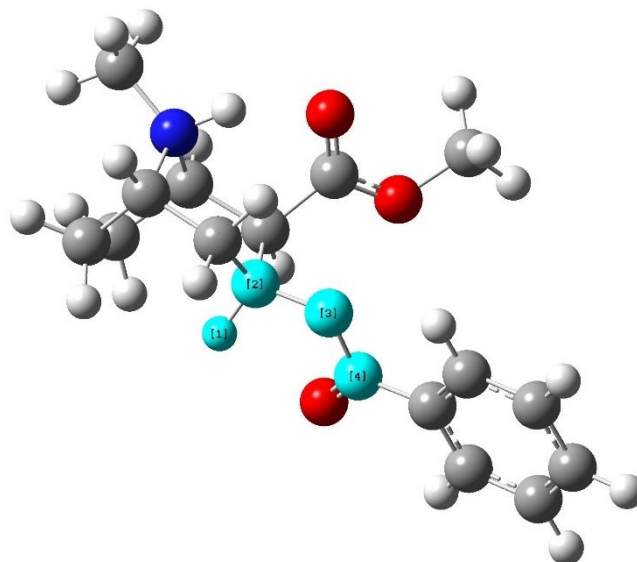


Figura 11. Diedro ε . En la imagen se señalan los cuatro átomos implicados en el diedro. Cocaína protonada (H25-C10-O9-C7). Cocaína base (H25-C4-O14-C15)

- Diedro β

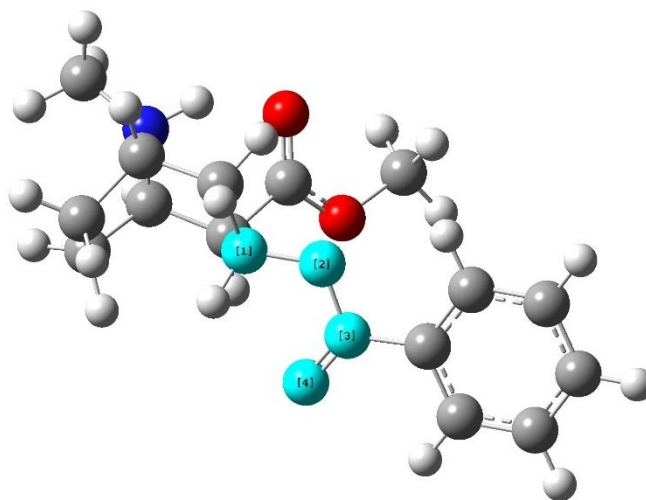


Figura 12. Diedro β . En la imagen se señalan los cuatro átomos implicados en el diedro. Cocaína protonada (C10-O9-C7-O8). Cocaína base (C4-O14-C15-O22).

5.3.1 Cocaína protonada

Conformación	α	μ	ϵ	β
C1	42,0	2,1	37,5	2,6
C2	44,1	1,3	323,3	356,8
C3	33,9	7,2	189,8	355,4
C4	26,0	2,2	192,1	356,5
C5	50,0	358,9	36,7	1,9
C6	51,8	358,0	322,1	354,7
C7	13,6	1,2	323,0	353,5
C8	49,1	187,2	35,5	8,2
C9	42,1	179,7	324,3	2,0
C10	210,9	0,1	191,1	358,1
C11	36,2	6,0	26,4	5,3
C12	219,5	351,8	190,1	357,8
C13	193,3	1,6	322,0	353,7
C14	225,9	356,9	26,3	5,6
C15	25,5	179,7	196,0	355,3
C16	38,1	173,2	28,6	4,7
C17	25,4	185,8	326,2	354,8

Tabla 6. Ángulos diedros para la cocaína protonada (°)

Todos los ángulos para las diferentes disposiciones de la cocaína protonada son diferentes, por lo que no hay ningún conformero idéntico de los 17 obtenidos.

En cuanto a aquellos conformeros que tenían energías muy parecidas que sólo se diferenciaban en la orientación del benzoato con respecto al carboxilato de metilo, se observa que los ángulos diedros que sólo afectan al carboxilato de metilo (α y μ) son muy similares, mientras que se diferencian bastante en aquellos que afectan al benzoato, especialmente en ϵ . Este es mucho menor para aquellas conformaciones más estables, en las que el benzoato está más orientado en dirección al carboxilato de metilo $<100^\circ$, que en las que el benzoato se encuentra más alejado del mismo $>300^\circ$.

Cuando el benzoato de metilo está en una disposición coplanar con el N11 (**C3**, **C4**, **C10**, **C12** y **C15**), el enlace de hidrógeno es el formado entre el H44 y el O8. En estos casos este ángulo ronda los 190° .

El ángulo diedro μ , indica si se obtiene el isómero trans en el que el (-O-CH₃) está en disposición trans con respecto al doble enlace C=O del carboxilato o el isómero cis. Cuando el conformero es trans, este ángulo se encuentra entre los $170-190^\circ$ mientras que, en los cis, este ángulo es mucho más cerrado $<10^\circ$.

En **C10**, **C12**, **C13** y **C14** el doble enlace C=O del carboxilato de metilo está orientado hacia fuera del ciclo, debido a aparentes interacciones por enlaces de hidrógeno del hidrógeno ácido H44 con el O20. Esto hace que el ángulo diedro α difiera bastante del resto. En estos casos el ángulo es mucho más abierto y está en torno a 200° mientras que en el resto está más cerrado y ronda entre $10-50^\circ$.

Todos aquellos ángulos que son menores de 10° y aquellos que son iguales o superiores a 350° , son prácticamente iguales, ya que, éstos últimos son resultado de la suma de un ángulo negativo y 360° para obtener siempre un valor positivo, por lo que el ángulo diedro β no varía demasiado en todos los conformeros. Esto es debido a que los dobles enlaces presentes y el benceno no permiten una buena rotación del mismo.

5.3.2 Cocaína base “Crack”

Conformación	α	μ	ε	β
C1	112,1	358,6	32,4	358,0
C2	111,6	358,3	330,9	1,9
C3	304,6	1,5	32,7	0,1
C4	293,8	2,6	329,9	1,2
C5	102,8	359,4	30,9	358,6
C6	102,8	359,4	30,9	358,6
C7	101,8	359,4	332,3	1,8
C8	101,7	359,4	332,3	1,8
C9	300,7	359,8	36,4	0,7
C10	298,4	0,7	330,3	359,9
C11	12,5	7,0	187,5	358,8
C12	94,5	169,0	37,8	0,7
C13	95,2	169,4	330,0	3,4
C14	202,0	354,3	186,3	359,0
C15	87,8	172,3	42,4	1,2
C16	92,8	173,5	330,9	3,1
C17	42,2	178,5	325,3	1,9
C18	21,6	198,1	190,4	355,4

Tabla 7. Ángulos diedros de la cocaína base “crack” (°).

Lo primero que llama la atención de los resultados obtenidos es la presencia de dos parejas de conformémeros con los ángulos idénticos, **C5-C6** y **C7-C8**, este hecho corrobora lo predicho en el apartado 5.2, hay dos parejas de conformémeros idénticos. Por lo que realmente sólo se han obtenido 16 conformaciones diferentes.

Al igual que con la cocaína protonada, el ángulo ε es el que determina la disposición del benzoato con respecto del carboxilato. Si éste está en dirección al carboxilato de metilo, el conformémero es un poco más estable energéticamente y este ángulo se encuentra entorno a los 30-40°, mientras que cuando está más alejado rondan los 330°. Sin embargo, cuando este resto está en el mismo plano que el nitrógeno por una posible interacción electrostática (no hay posibilidad de formar enlaces de hidrógeno) entre el O22 carbonílico del doble enlace C=O del benzoato con alguno de los hidrógenos del metilo del nitrógeno - conformaciones **C11**, **C14** y **C18** -, el ángulo diedro ε presenta un valor alrededor de los 190°.

El ángulo β , es similar en los 16 conformeros, por la misma razón que lo comentado en el apartado 5.3.1.

A diferencia que en la cocaína protonada, el ángulo α , es un poco más complicado de interpretar. Por un lado, cuando el doble enlace C=O del carboxilato se encuentra en dirección al nitrógeno N1 toma un valor aproximado de 105° , mientras que cuando está en dirección contraria ronda los 300° . Sin embargo, en **C11** tiene un valor muy bajo y bastante anómalo en comparación con la tendencia anterior, probablemente debido a que la orientación del benzoato genera algún tipo de repulsión sobre el carboxilato de metilo. Lo mismo ocurre con **C18**, pero con **C14** no, ya que aparte de este factor, el C=O del carboxilato del metilo se encuentra hacia la dirección contraria del N1, y aumenta hasta un valor de aproximadamente 200° . En **C12**, **C13**, **C15**, **C16** y **C17**, también tiene un valor que difiere un poco de los esperado, probablemente por la disposición trans del resto -O-CH₃ del carboxilato.

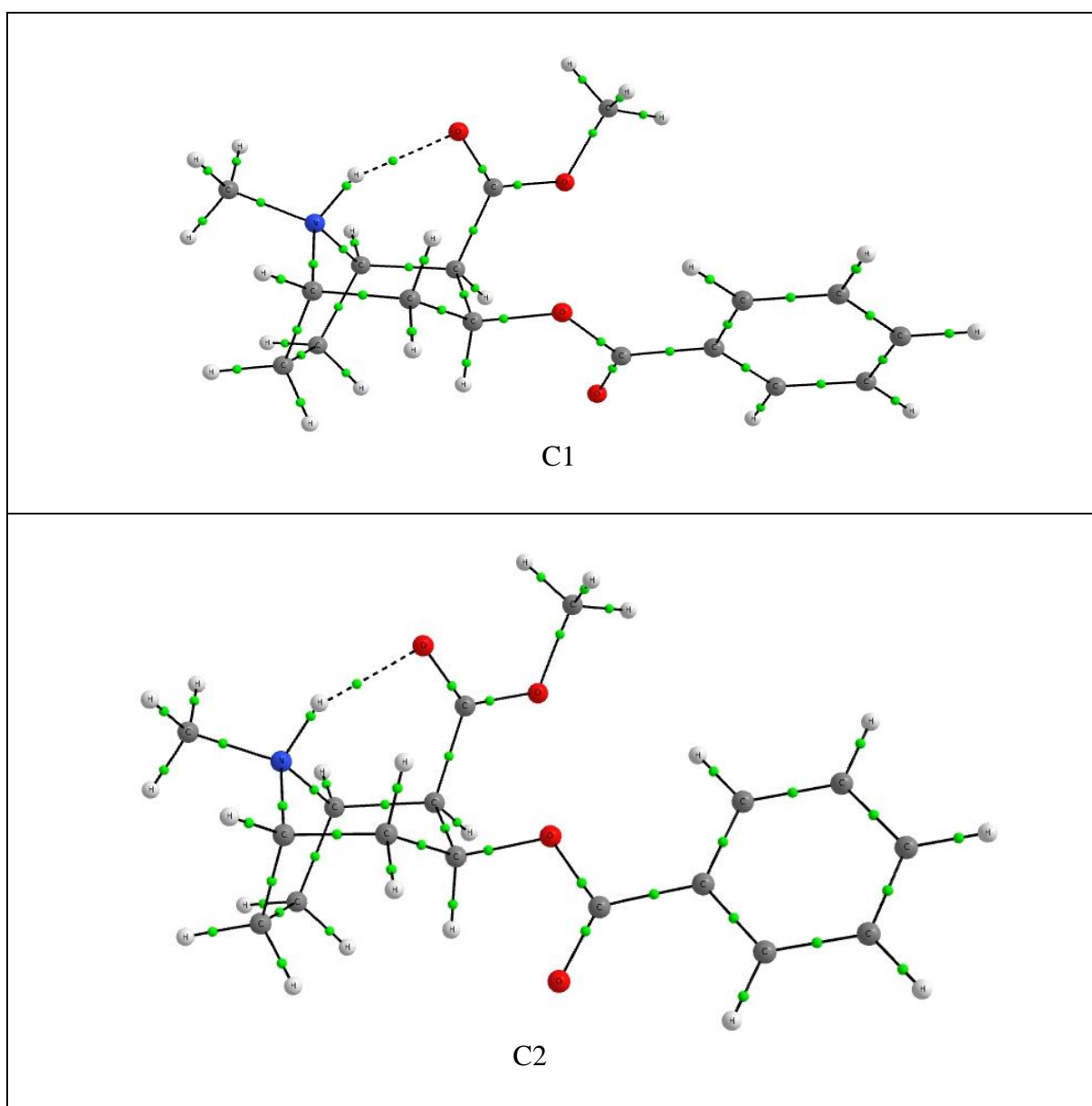
Y por último está el ángulo μ . Al igual que en la cocaína protonada hay una diferencia clara, la de los conformeros trans y la de los conformeros cis. Cuando son cis, es un ángulo bastante cerrado, mientras que cuando son trans, este diedro se abre hasta unos 170° , salvo en **C18** que llega a 190° , probablemente a la orientación del benzoato.

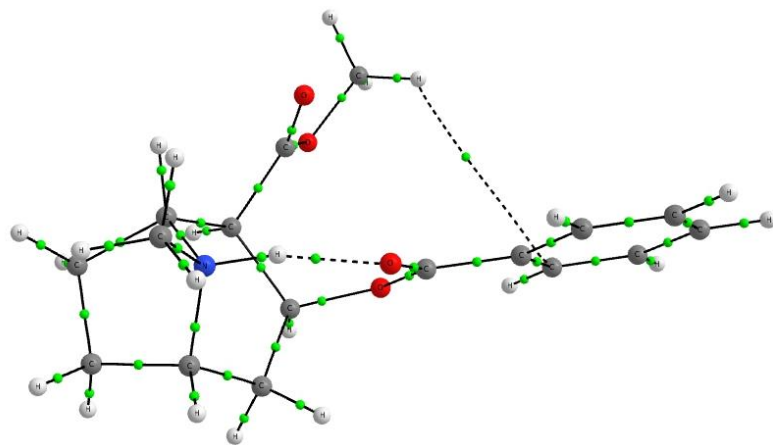
5.4 Análisis de la densidad electrónica

5.4.1 Cocaína protonada

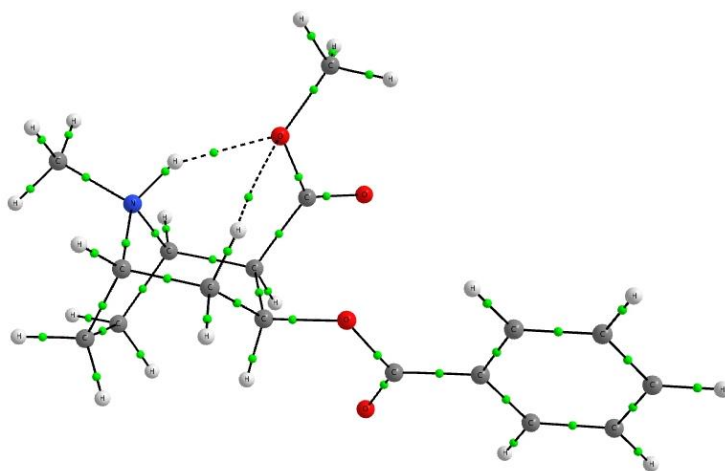
Se han llevado a estudio las conformaciones **C1**, **C2**, **C4**, **C5**, **C7** y **C16**. El motivo principal es la observación de los diferentes tipos de enlace de hidrógeno que aparentemente se forman en cada una de esas conformaciones y la búsqueda de algún tipo de interacción intramolecular que explique la preferencia de una disposición del benzoato con respecto al carboxilato de metilo.

En la *figura 13* se recogen los resultados obtenidos para cada conformero.

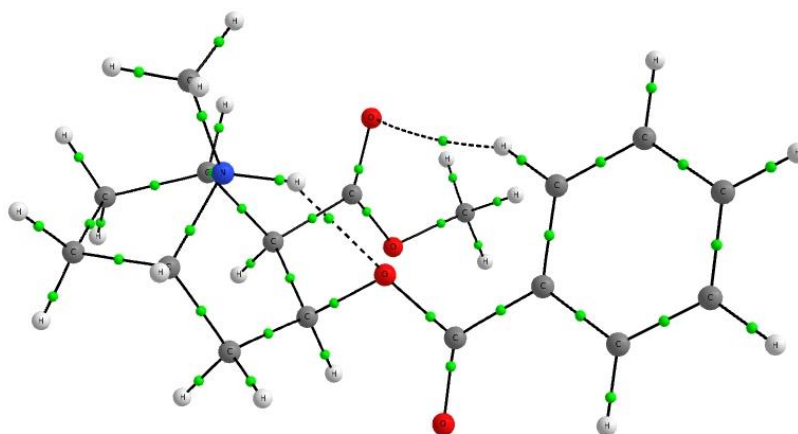




C4



C5



C7

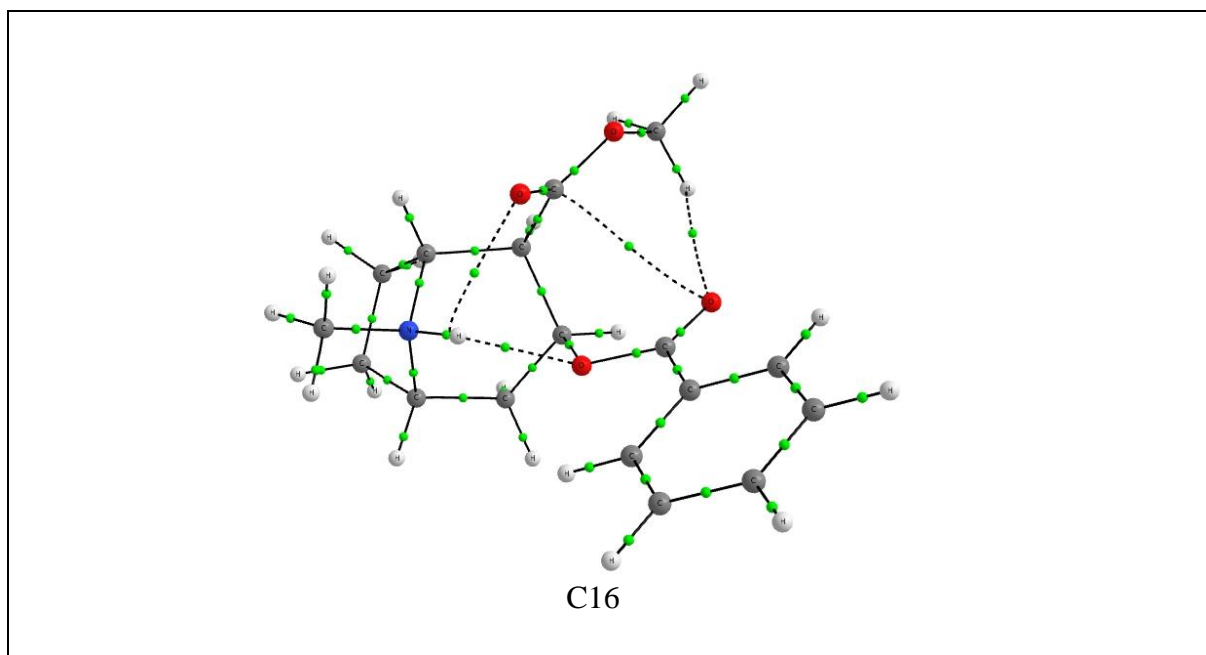


Figura 13. Análisis de la densidad electrónica para los conformeros C1, C2, C4, C5, C7 y C16 de la cocaína protonada.

En verde, se muestran los puntos críticos de enlace (4.6 Análisis de la densidad electrónica: teoría de la estructura molecular de Bader). En las figuras sólo se muestran los puntos críticos de enlace y no los puntos críticos de anillo o de caja para simplificar la figura y poder observar con mayor facilidad la posible formación de enlaces intramoleculares.

Como se observa en la figura 13, para **C1** y **C2** se forma un enlace de hidrógeno (como se había previsto con anterioridad) entre el H44 ácido y O22 del carboxilato de metilo. Sin embargo, no existe otro tipo de enlace intramolecular ni ninguna interacción electrostática suficientemente elevada como para formar un punto crítico de enlace. Esto conlleva a que las diferencias energéticas debidas a la disposición del benzoato no pueden explicarse de forma sencilla.

En **C4**, se forma un enlace de hidrógeno diferente con el O8 del benzoato. Esta interacción predispone el benzoato de una forma perpendicular al plano del azabicyclo. Como consecuencia de esto, se genera otro punto crítico de enlace entre el H38 del metilo del carboxilato con el anillo del benzeno. Esto es debido a que al estar más próximos geoméricamente se consigue generar una interacción CH- π entre los hidrógenos del metilo (con cierto carácter δ^+) y la densidad electrónica π del anillo aromático (δ^-). Realmente esta interacción no genera un aporte en la estabilidad energética total que sea apreciable, ya que predomina el tipo de enlace de hidrógeno que se genera.

C5 presenta por primera vez el enlace de hidrógeno con el O20 del carboxilato de metilo, además de este tipo de interacción se produce otra con el hidrógeno H26 del carbono C15 del ciclo, pero al igual que como ocurría con **C4**, este tipo de interacción electroestática no proporciona una estabilidad especial al conformero.

Y por último en **C7**, se observa el último punto crítico de enlace correspondiente a un enlace de hidrógeno distinto, el que involucra al hidrógeno ácido y al oxígeno O9 del benzoato. Es probablemente el enlace de hidrógeno menos estable debido a que la accesibilidad al O9 está más impedida por factores estéricos. De hecho, el benzoato adquiere en este tipo de conformeros una disposición bastante anómala con respecto a los conformeros que forman los otros tipos de enlace de hidrógeno. Debido a esta disposición, llega a generarse por cercanía un punto crítico de enlace entre el oxígeno O22 del carboxilato (δ^-) con uno de los hidrógenos del anillo aromático de cierta carga parcial positiva (δ^+).

C16 aumenta en casi 20 kcal/mol su estabilidad energética con respecto a **C1**, este hecho puede ser debido (a parte de otros factores comentados en el apartado 5.2) a que no se forma un enlace de hidrógeno claro con alguno de los oxígenos presentes en la molécula, sino que existe una competencia entre el O22 del carboxilato de metilo y el O9 del benzoato tal y como se observa en la imagen. Debido a que el enlace de hidrógeno con O9 no es tan fuerte, el benzoato de metilo no llega a situarse de la misma forma que ocurría con **C7**. La disposición trans del resto (-O-CH₃) hace que los hidrógenos del metilo se dispongan lo suficientemente cerca de O8 como para formar un punto crítico de enlace, producto de la interacción electroestática entre ambos núcleos. Además, este O8 puede llegar a interactuar con el C19 (δ^+) del doble enlace C=O del carboxilato.

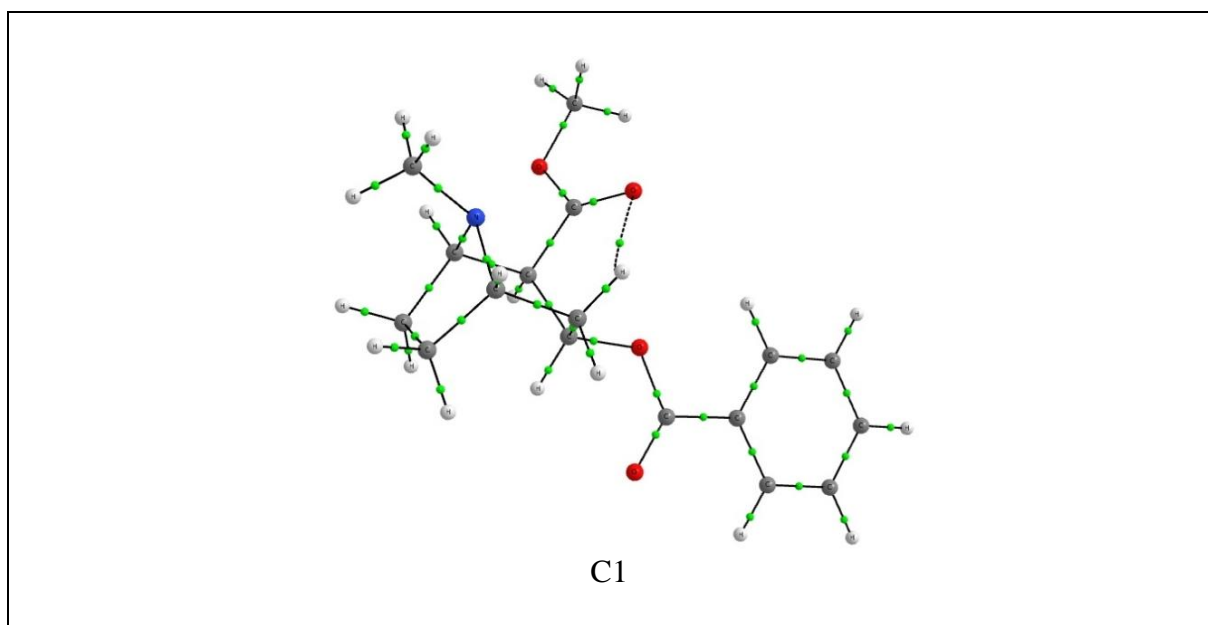
Como se ha comentado con anterioridad, existe una tendencia a generar preferiblemente unos enlaces de hidrógeno que otros. Por ejemplo, a la vista de los resultados teóricos los conformeros más estables son aquellos que forman el enlace de hidrógeno con alguno de los oxígenos carbonílicos de los dobles enlaces C=O, mientras que la formación del enlace de hidrógeno con los oxígenos de los grupos alcoxi del éster en la molécula no son tan favorables. Este factor, sin atender a cuestiones cuantitativas ni teóricas podría explicarse aparentemente por una mayor accesibilidad a los oxígenos carbonílicos y un mayor carácter electronegativo de los mismos.

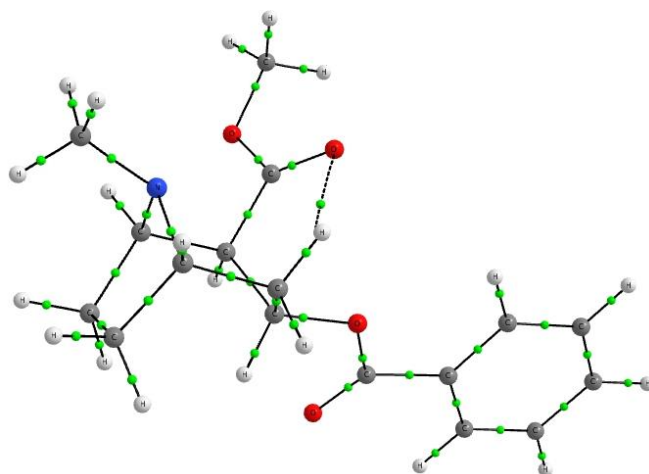
5.4.2 Cocaína base “Crack”

Al contrario que en la cocaína protonada, no se van a observar enlaces de hidrógeno convencionales en los conformeros debido a la ausencia del hidrógeno ácido del nitrógeno. Se han llevado a estudio los conformeros **C1**, **C2**, **C9**, **C11**, y **C18**. Se han seleccionado estos conformeros por dos factores: en primer lugar, el intento de explicar la pequeña diferencia energética entre **C1** y **C2** y en segundo lugar intentar explicar si las interacciones intramoleculares que puedan formarse provocan los saltos energéticos de esos conformeros.

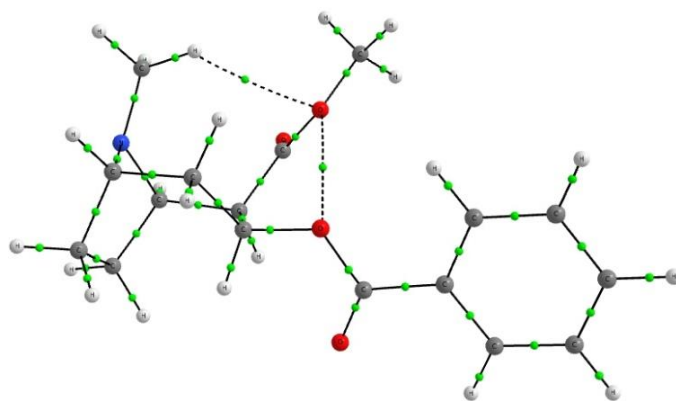
Los resultados obtenidos para el análisis de la densidad electrónica se recogen en la figura 14.

C1 y **C2** presentan un punto crítico de enlace entre el O11 del carboxilato con el H26 del C5 del ciclo, motivo de la interacción electrostática (C-H---X) entre la diferencia de cargas parciales, negativa y positiva respectivamente, entre los dos núcleos. Esta interacción estabiliza la molécula en cierta medida ya que predispone el carboxilato de metilo de la forma más separada del benzoato, evitando así posibles repulsiones o impedimentos estéricos que disminuyan la estabilidad de la molécula. El grupo metilo del nitrógeno no siente ningún tipo de interacción electrostática con los otros restos de la cocaína, por este motivo, se sitúa hacia la cara con menos impedimento estérico. Este factor en base a los resultados obtenidos favorece la estabilidad de la molécula.

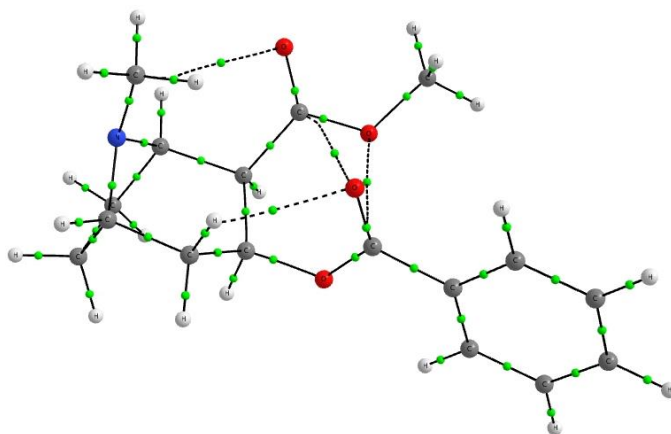




C2



C9



C11

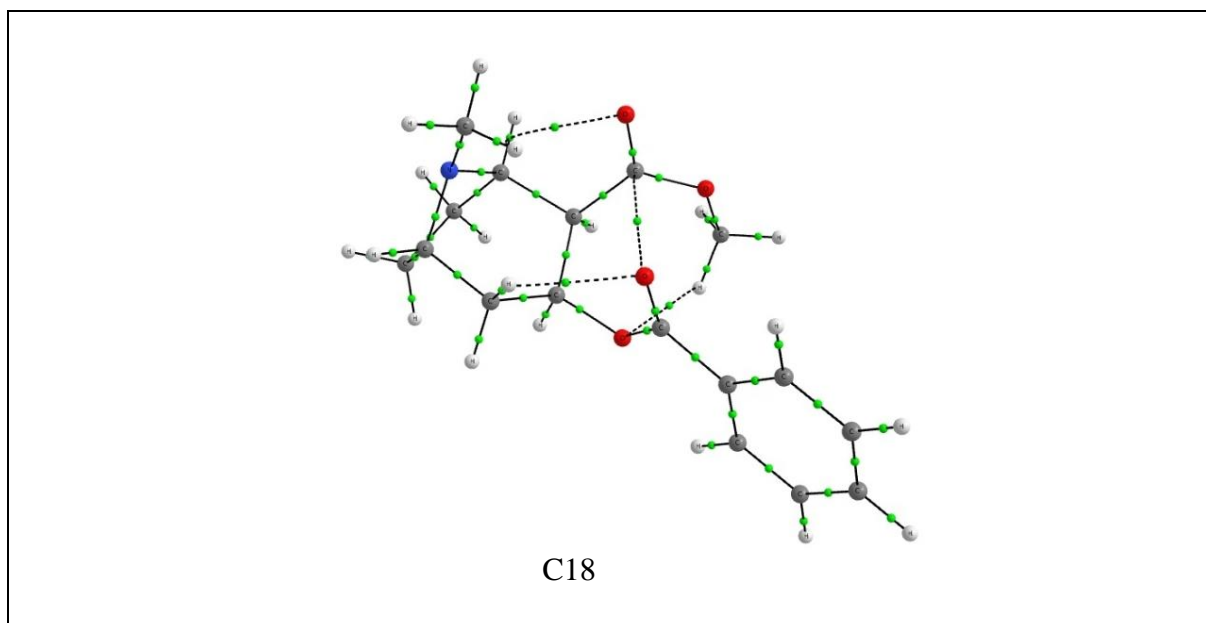


Figura 14. Análisis de la densidad electrónica para los conformeros C1, C2, C9, C11 y C18 de la cocaína base.

Pero al igual que pasaba con la cocaína protonada, no hay ninguna interacción electrostática lo suficientemente grande como para formar un punto crítico de enlace que ayude a explicar las ligeras variaciones energéticas entre ambos. Estos conformeros aunque presentan algunas diferencias estructurales, las energías son tan parecidas que se les puede considerar dos conformeros isoenergéticos. (dos conformeros diferentes pero que presentan la misma energía, debido a que no hay factores relativamente grandes que aumenten la energía de un conformero con respecto de otro).

En **C9**, en el cuál hay un salto de unas 3 kcal/mol con respecto al conformero más estable, el metilo del nitrógeno se encuentra hacia los restos oxigenados del azabicyclo debido a la formación de un punto crítico de enlace entre uno de los hidrógenos del metilo unido al nitrógeno y el O12 del carboxilato. Esta interacción hace que el carboxilato gire con respecto a los conformeros más estables, produciendo una situación de menor estabilidad energética. También se observa un punto crítico de enlace entre el O12 y el O14 del benzoato, una interacción bastante rara entre dos núcleos de carga parcial negativa, pero no tiene un mayor efecto en la disposición del benzoato con respecto al carboxilato de metilo.

C11 presenta un aumento brusco de 5kcal/mol, debido a la disposición del metilo del nitrógeno y del benzoato con respecto al carboxilato de metilo, tal y como se ha deducido en el apartado 5.2.1. El motivo principal de la disposición del metilo del nitrógeno hacia los restos oxigenados

es la presencia de un punto crítico de enlace entre el O11 del carboxilato de metilo y la densidad electrónica del enlace N-H. A diferencia que otros puntos críticos de enlace, este punto crítico no está centrado entre dos núcleos, sino que se forma entre la densidad electrónica de un enlace y un núcleo. Por otro lado, se genera una interacción entre el O22 del benzoato y el H26. Esta interacción dispone al benzoato en el mismo plano del N, perpendicularmente al anillo, hecho que produce un aumento energético por impedimento estérico con el carboxilato de metilo. Debido a esta proximidad entre el carboxilato y el benzoato, se generan otros dos puntos críticos de enlace, uno correspondiente a una interacción electrostática entre O22(δ^-) y C9 (δ^+) y otro entre O12 (δ^-) y la densidad electrónica del enlace O22-C14. En **C18**, las interacciones son las mismas que en **C11** salvo la interacción entre O12 y la densidad electrónica O22-C14, pero aparece otra interacción a mayores, consecuencia de la disposición trans del resto (-O-CH₃). Esta interacción se produce entre O14 (δ^-) y uno de los hidrógenos del metilo del carboxilato (δ^+), probablemente debida a la cercanía entre ambos núcleos, que en una disposición cis no llegaría a producirse.

Todas estas interacciones no son muy intensas y realmente no constituyen un factor determinante en la estabilidad del conformero. De todos los puntos críticos de enlace observados, los de más importancia desde el punto de vista químico es la formación de enlaces de hidrógeno con los diferentes oxígenos presentes en la cocaína protonada.

6. Conclusiones

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

- (1) El campo de fuerzas que hemos considerado en este estudio (MMFF) identifica correctamente el conformero más estable tanto de la cocaína protonada como de la neutra (base). El ordenamiento conformacional obtenido, sin embargo, es sólo cualitativamente correcto para la primera especie.
- (2) Los métodos semiempíricos considerados (AM1, PM3) identifican correctamente el conformero más estable tanto de la cocaína protonada como de la base y cualitativamente están de acuerdo con el ordenamiento energético proporcionado por los funcionales de la densidad que se han considerado. Los métodos semiempíricos no proporcionan, sin embargo, resultados cuantitativamente comparables con los obtenidos a niveles más altos de teoría por lo que deben ser considerados con precaución si el interés se extiende más allá del conformero más estable.
- (3) Todos los funcionales de la densidad que se han utilizado (B3LYP, wB97XD, M06L) proporcionan resultados muy parecidos.
- (4) Las bases 6-31G* y cc-pVTZ dan lugar a energías conformacionales relativas muy semejantes (con diferencias menores de 0.3 kcal/mol para los conformeros más estables). Aparentemente, el aumento del coste computacional asociado al uso de bases de calidad triple- ζ no se compensa con una mejora notable en los resultados obtenidos.
- (5) En el caso de 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 tanto en la cocaína protonada como en la cocaína base, 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

7. 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.
- Bruneton J. 1991. *Elementos de fitoquímica y farmacognosia*. Ed: Escribia.
- Cibian M., Derossi S., Hanan G.S. 2011, *Synthesis and crystal structure of a rare square-planar Co (II) complex of hydroxyamidinate ligand*. The Royal Society of Chemistry. **40**, 1038-1040
- Cramer, C.J. 2004, *Essentials of Computational Chemistry: Theories and Models*. Ed: John Wiley & Sons.
- Fraga S., Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC). 1991, *Química Teórica*. Ed: CSIC.
- Haddoub R., Ferry D., Marsal P., Siri O., 2011, *Cobalt thiocyanate reagent revisited for cocaine identification on TLC*. New J.Chem. **35**, 1351-1354
- Levin I.R. 2004, *Fisicoquímica*. Ed: McGraw Hill
- Lizasoain I., Moro M.A., Lorenzo P. 2002, *Cocaína: Aspectos farmacológicos*. Adicciones. **14**, 57-64
- 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

8. Listado de tablas y figuras

8.1 Listado de tablas

Tabla	Descripción	Página
1	<i>Energías relativas electrónicas de los diferentes conformeros para la cocaína protonada (kcal/mol). Métodos DFT (B3LYP, wB97XD, M06L), métodos semiempíricos (AM1, PM3), mecánica molecular (MMFF). a = Conjunto de base empleado 6-31G*. La energía electrónica del conformero más estable C1 tiene un valor de -1.016,526414 Hartree/partícula (B3LYP). El orden de estabilidad se ha establecido para el funcional B3LYP.</i>	28
2	<i>Tabla 2. Energías relativas electrónicas de los diferentes conformeros para la cocaína base (kcal/mol). Métodos DFT (B3LYP, wB97XD, M06L), métodos semiempíricos (AM1, PM3), mecánica molecular (MMFF). a = Conjunto de base empleado 6-31G*. La energía electrónica del conformero más estable C1 tiene un valor de -1.016,119292 Hartree/partícula (B3LYP). El orden de estabilidad se ha establecido para el funcional B3LYP. (**) = No se han obtenido datos para esa conformación.</i>	29
3	<i>Energías relativas electrónicas para la cocaína protonada (izquierda) y para la cocaína base (derecha) con diferente base, pero un mismo funcional B3LYP</i>	30
4	<i>Energías relativas electrónicas ΔE (kcal/mol) con respecto a C1 (-1.016,882914 Hartree/partícula) (B3LYP/cc-pVTZ). $\Delta(E+ZPVE)$, diferencias de la suma de la energía electrónica y la energía vibracional del punto cero (kcal/mol). ΔG, energía libre de Gibbs relativa (kcal/mol). N, poblaciones de Boltzmann (%). Valores entre paréntesis (): valores obtenidos para una base de menor tamaño de cálculo (6-31G*).</i>	32

5	<i>Energías relativas electrónicas ΔE (kcal/mol) con respecto a C1 (-1016,479679) Hartree/partícula (B3LYP/cc-pVTZ). $\Delta(E+ZPVE)$, diferencias de la suma de la energía electrónica y la energía vibracional del punto cero (kcal/mol). ΔG, energía libre de Gibbs relativa (kcal/mol). N, poblaciones de Boltzmann (%). Valores entre paréntesis (): valores obtenidos para una base de menor tamaño de cálculo (6-31G*).</i>	36
6	<i>Ángulos diedros para la cocaína protonada (°).</i>	42
7	<i>Ángulos diedros de la cocaína base “crack” (°).</i>	44

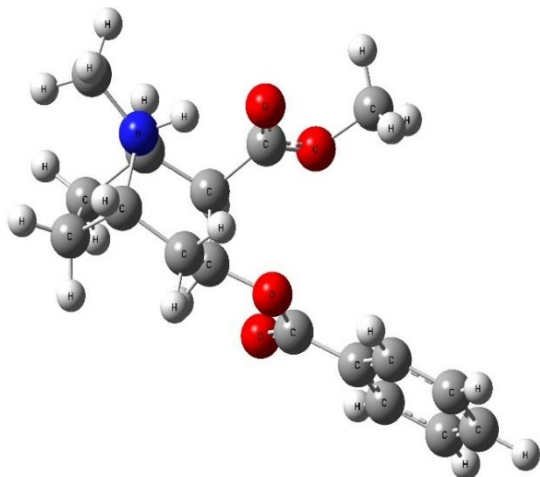
8.2 Listado de figuras

Figura	Descripción	Página
1	<i>Acción de la cocaína en la membrana presináptica. La cocaína bloquea la recuperación de la dopamina bloqueando el transportador de dopamina (DAT). AC (adenilato ciclasa). DA(Dopamina). Mb (membrana). (Adaptado de Moratalla.R,2008)</i>	8
2	<i>Clorhidrato de cocaína (cocaína protonada). Forma más común de consumo.</i>	8
3	<i>Cocaína base, también denominada “crack”.</i>	9
4	<i>Superficie de energía potencial SEP. Las estructuras de equilibrio corresponden a los mínimos de la SEP. El estado de transición corresponde con el máximo del camino de mínima energía.</i>	15
5	<i>Aproximación de la mecánica molecular.</i>	22
6	<i>Representación de los diferentes puntos críticos resultado del análisis de la densidad electrónica de la molécula. Los colores están definidos por defecto y pueden cambiar dependiendo del programa utilizado.</i>	25
7	<i>Numeración de los átomos que constituyen la cocaína protonada.</i>	33
8	<i>Numeración de los átomos que constituyen la cocaína base (“crack”).</i>	37
9	<i>Diedro α. En la imagen se señalan los cuatro átomos implicados en el diedro. Cocaína protonada (C12-C11-C19-O22). Cocaína base (C2-C3-C9-O11).</i>	40
10	<i>Diedro μ. En la imagen se señalan los cuatro átomos implicados en el diedro. Cocaína protonada (O22-C19-O20-C21). Cocaína base (O11-C9-O12-C13).</i>	41

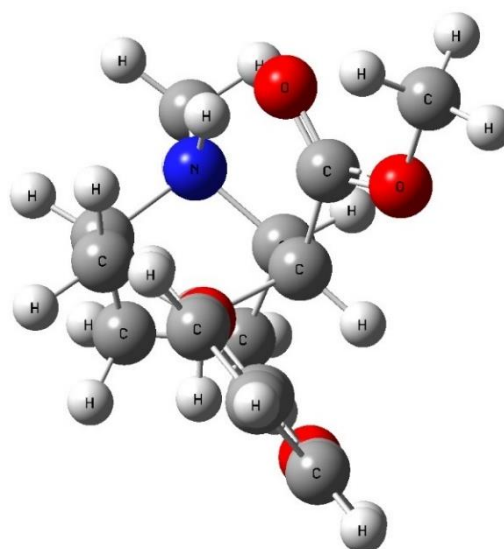
11	<i>Diedro ϵ. En la imagen se señalan los cuatro átomos implicados en el diedro. Cocaína protonada (H25-C10-O9-C7). Cocaína base (H25-C4-O14-C15)</i>	41
12	<i>Diedro β. En la imagen se señalan los cuatro átomos implicados en el diedro. Cocaína protonada (C10-O9-C7-O8). Cocaína base (C4-O14-C15-O22).</i>	42
13	<i>Análisis de la densidad electrónica para los confórmers C1, C2, C4, C5, C7 y C16 de la cocaína protonada</i>	48
14	<i>Análisis de la densidad electrónica para los confórmers C1, C2, C9, C11 y C18 de la cocaína base.</i>	52

ANEXOS

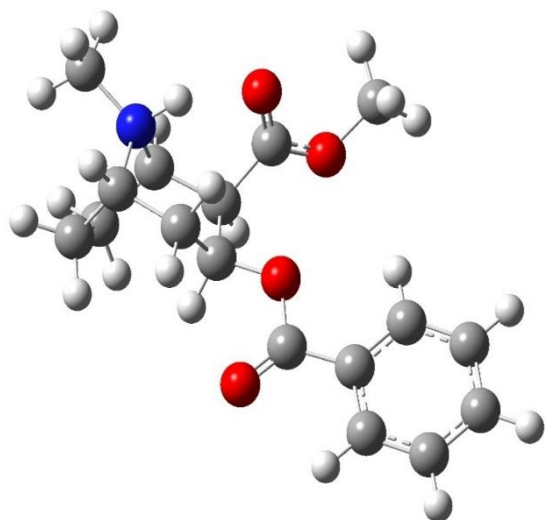
A.1 CONFÓRMEROS DE LA COCAÍNA PROTONADA



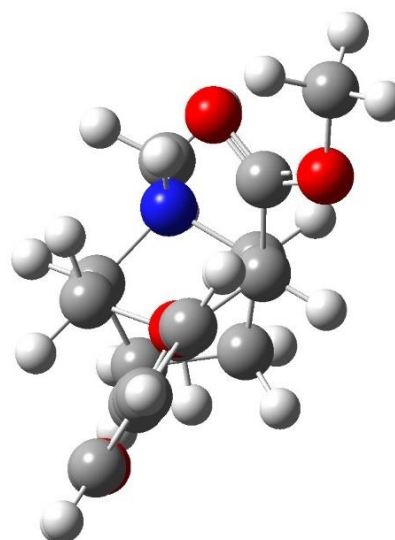
C1



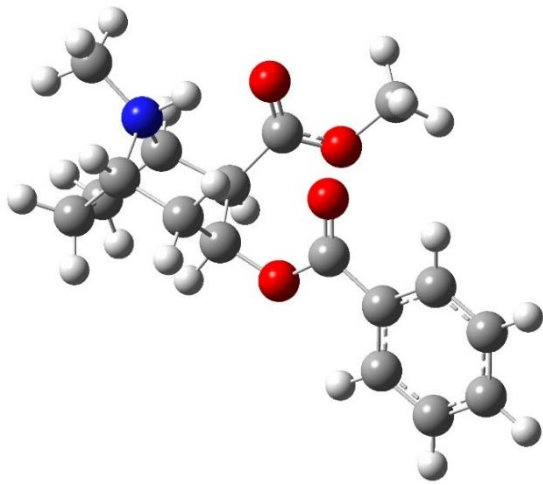
C1b



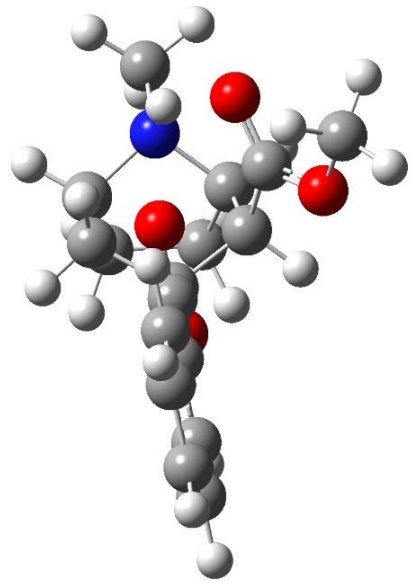
C2



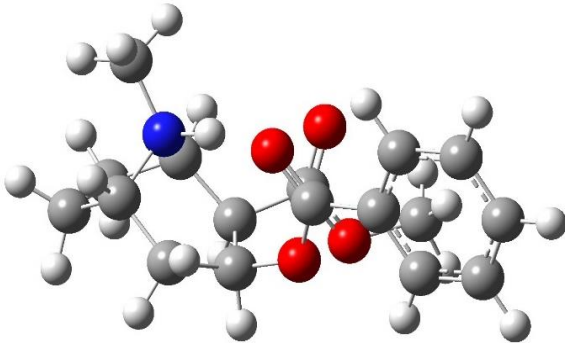
C2b



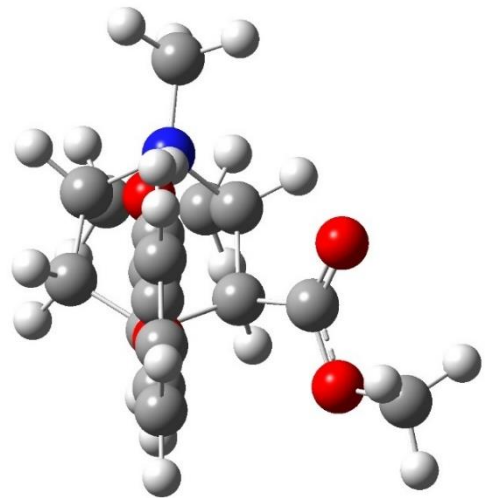
C3



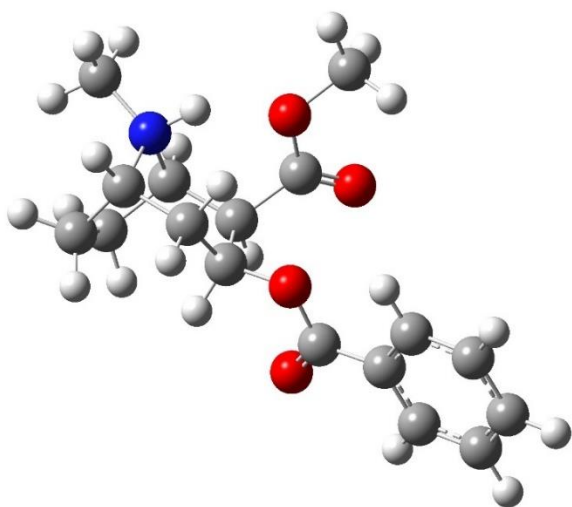
C3b



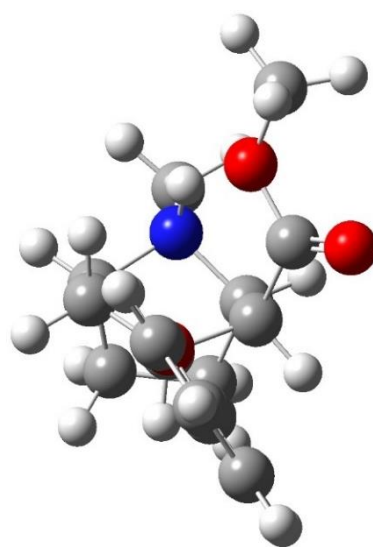
C4



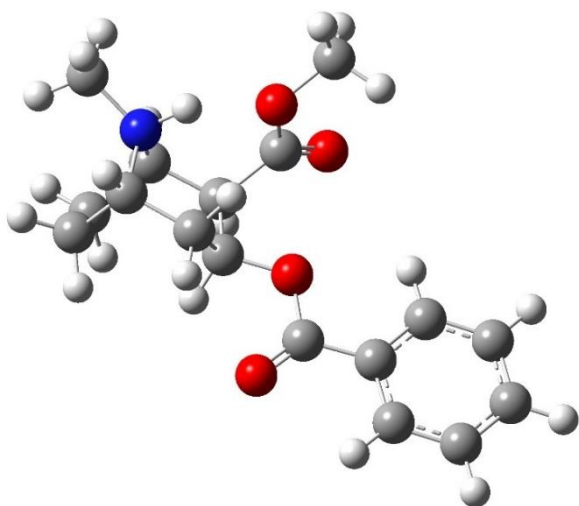
C4b



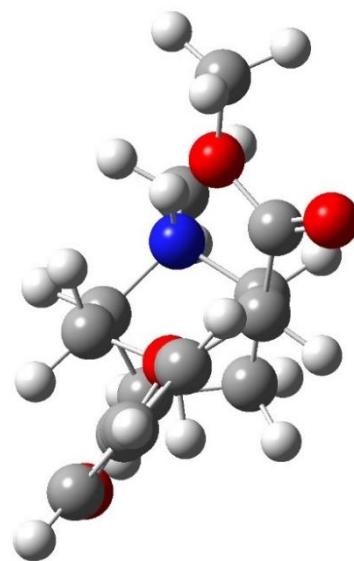
C5



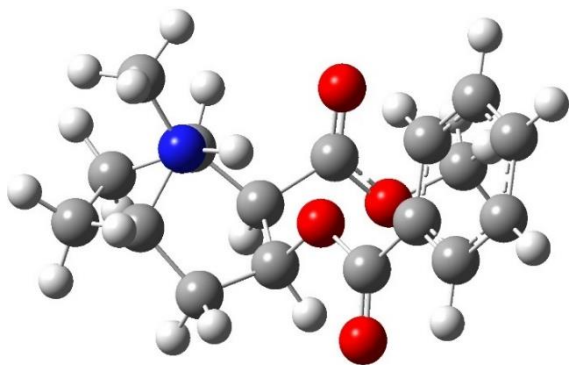
C5b



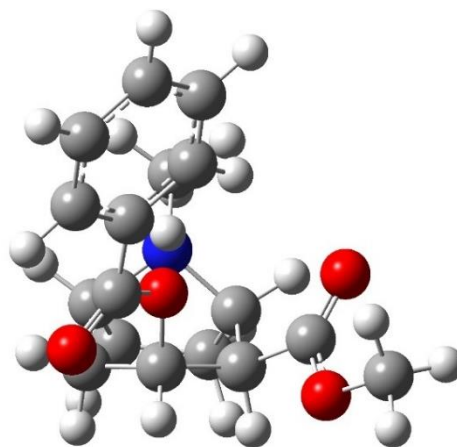
C6



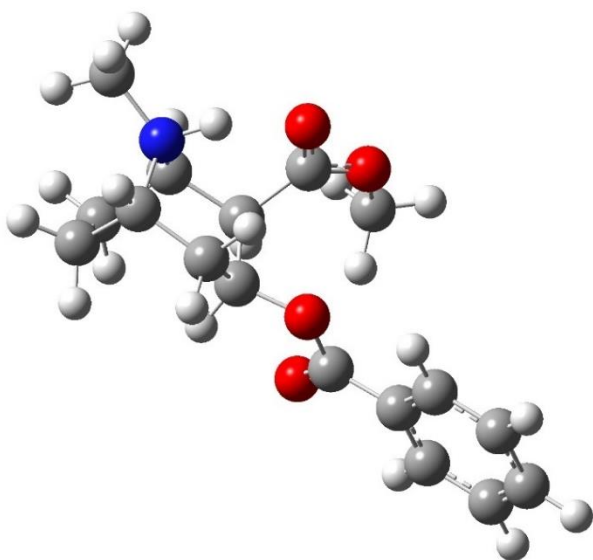
C6b



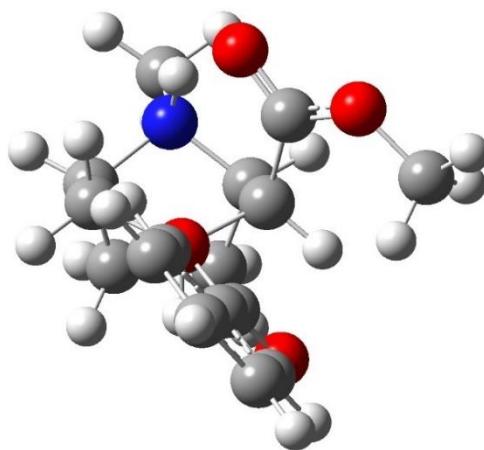
C7



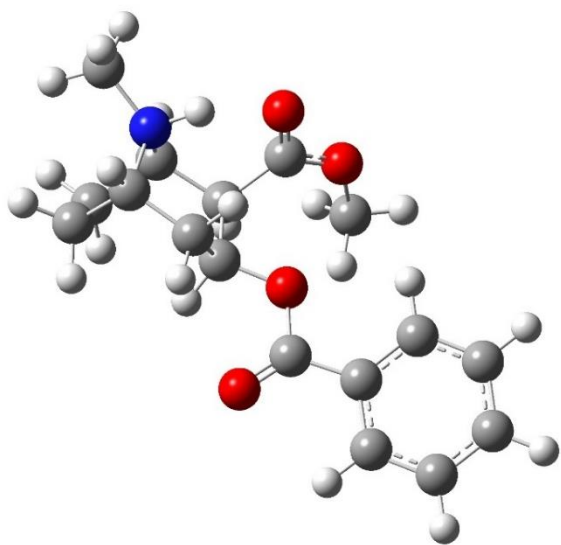
C7b



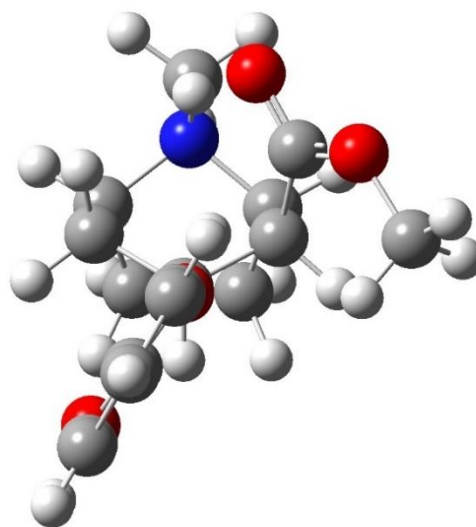
C8



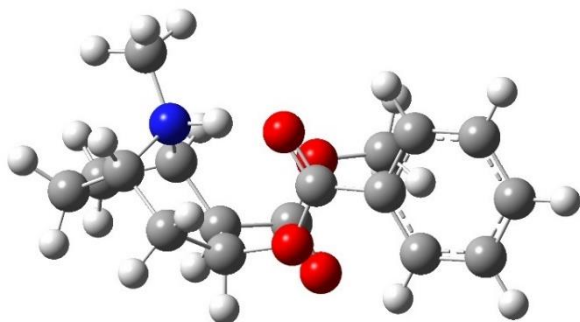
C8b



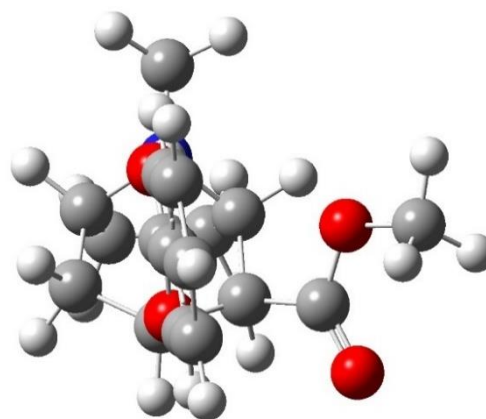
C9



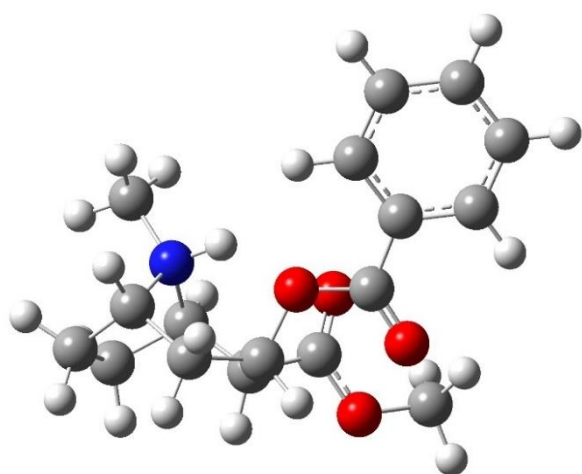
C9b



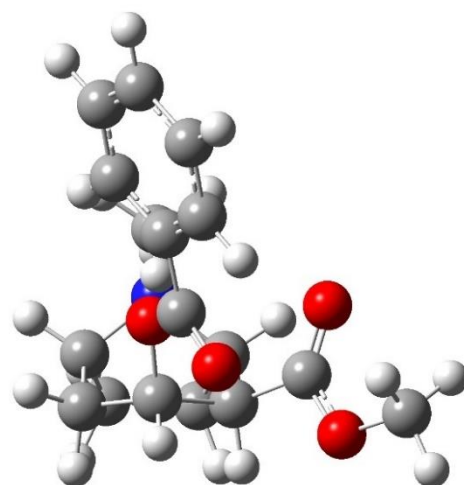
C10



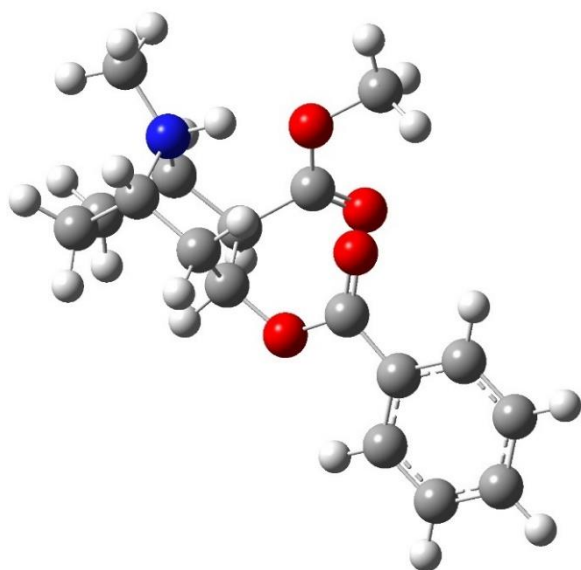
C10b



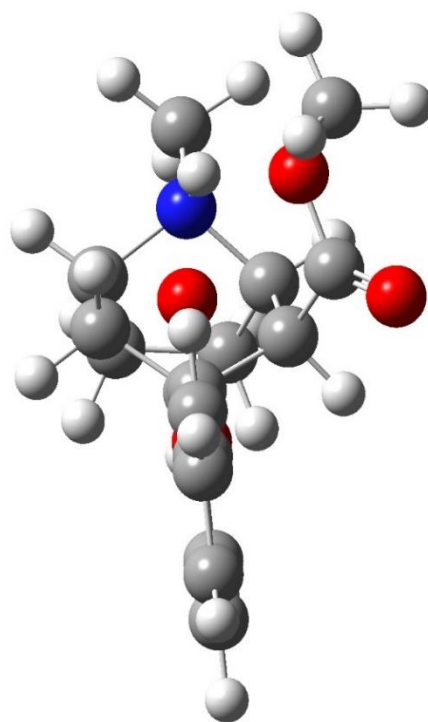
C11



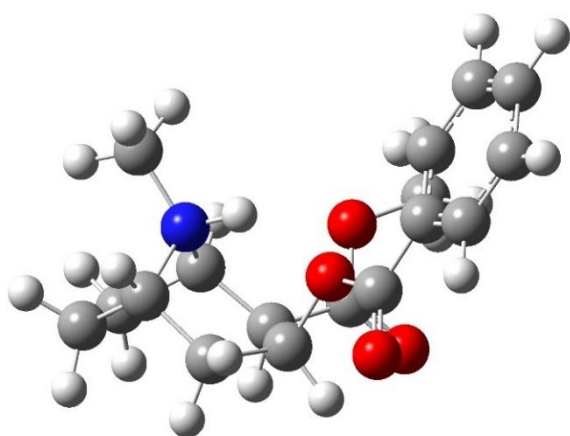
C11b



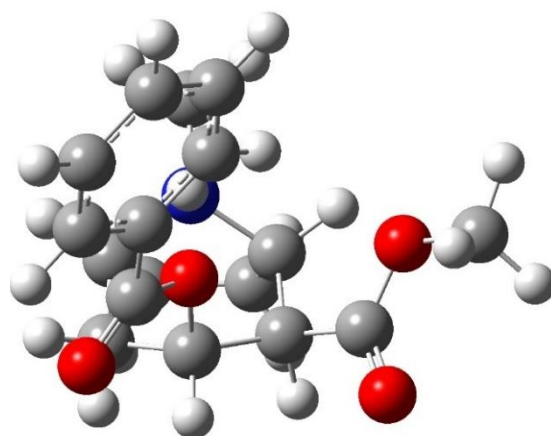
C12



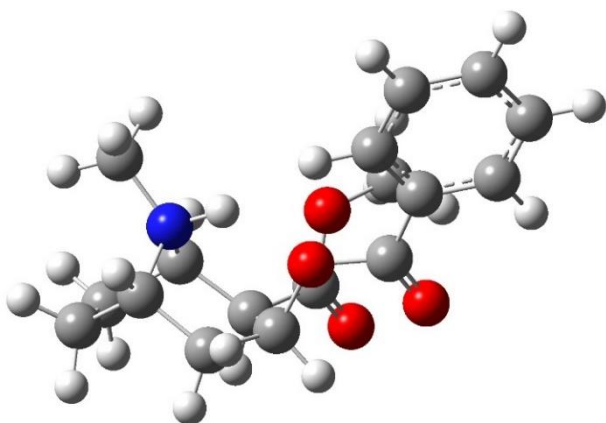
C12b



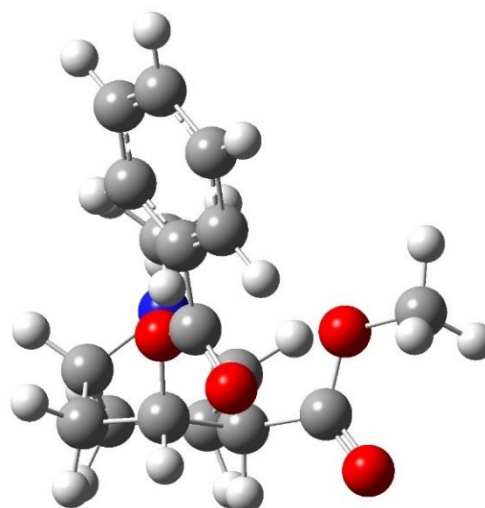
C13



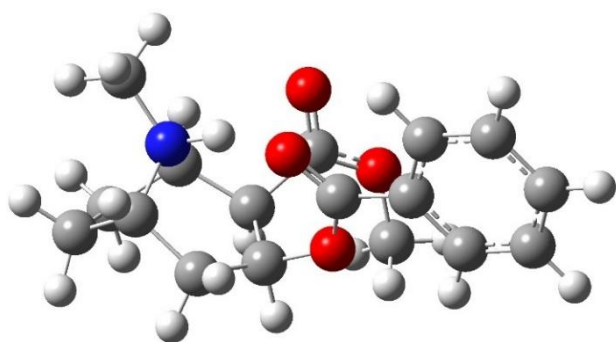
C13b



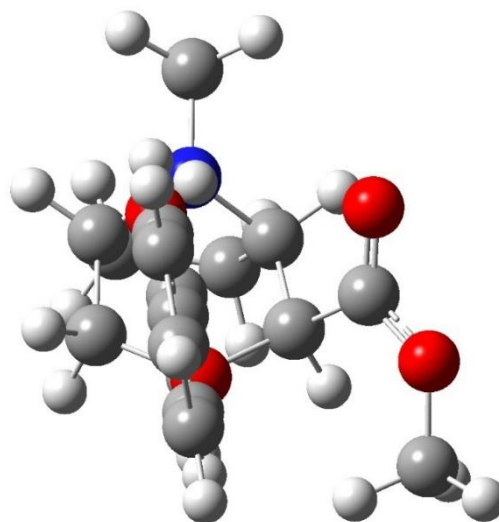
C14



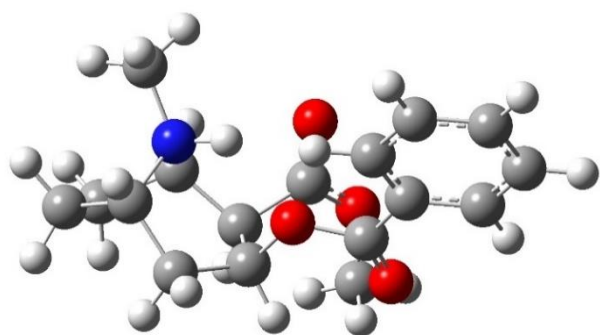
C14b



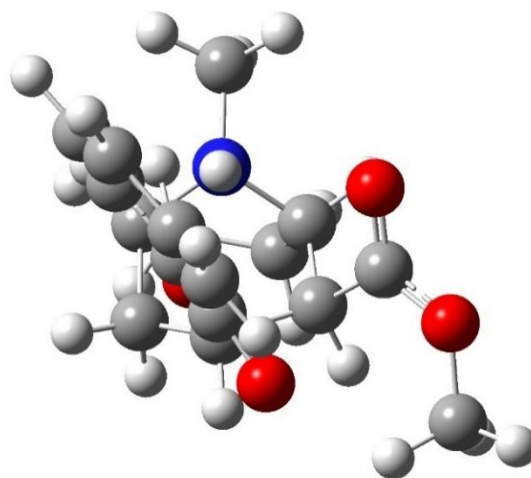
C15



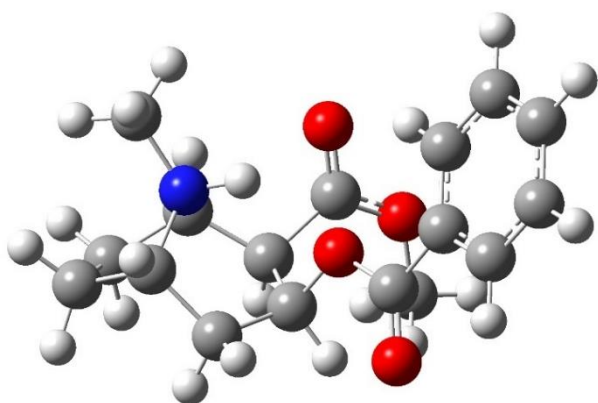
C15b



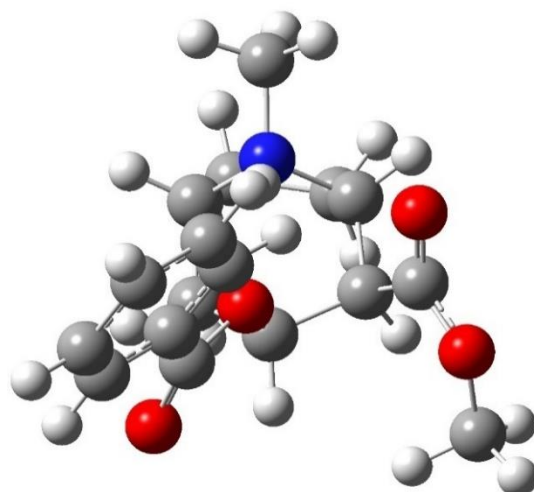
C16



C16b

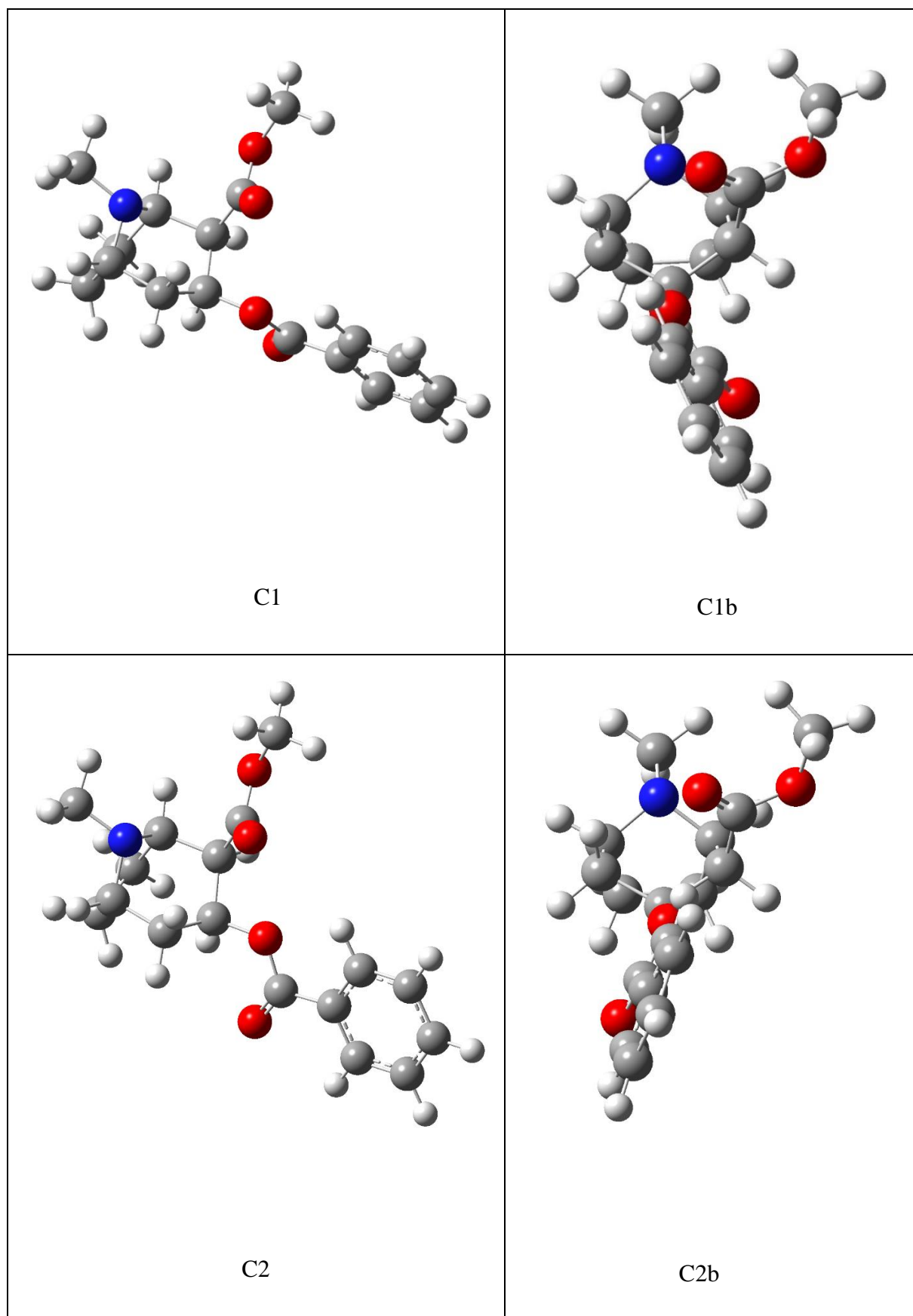


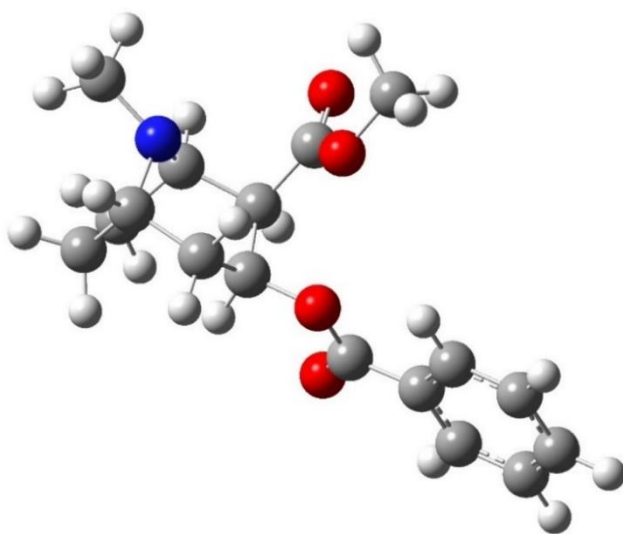
C17



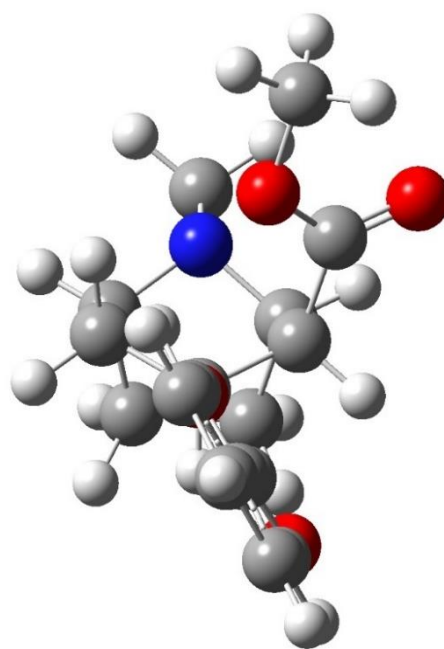
C17b

A.2 CONFÓRMEROS DE LA COCAÍNA BASE "CRACK"

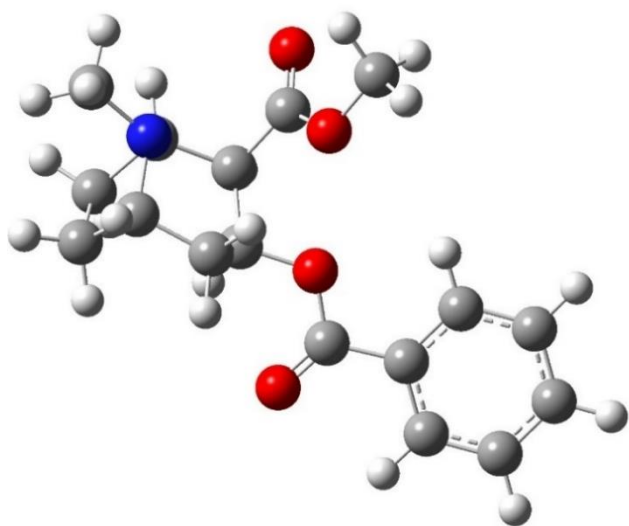




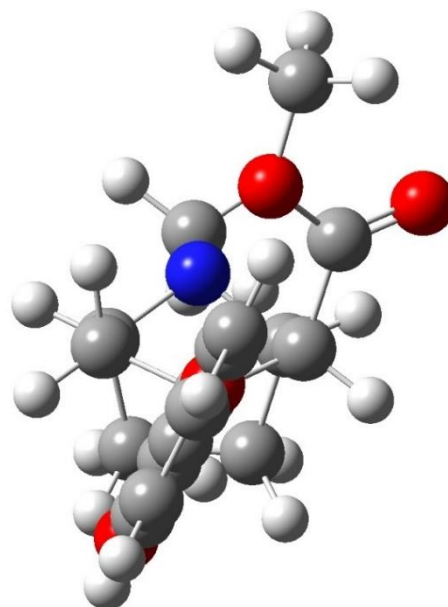
C3



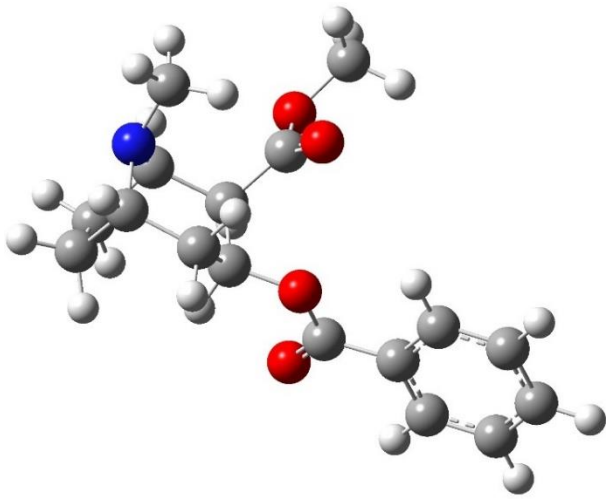
C3b



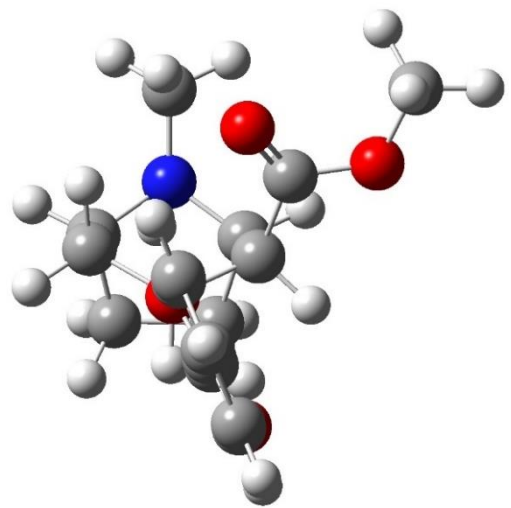
C4



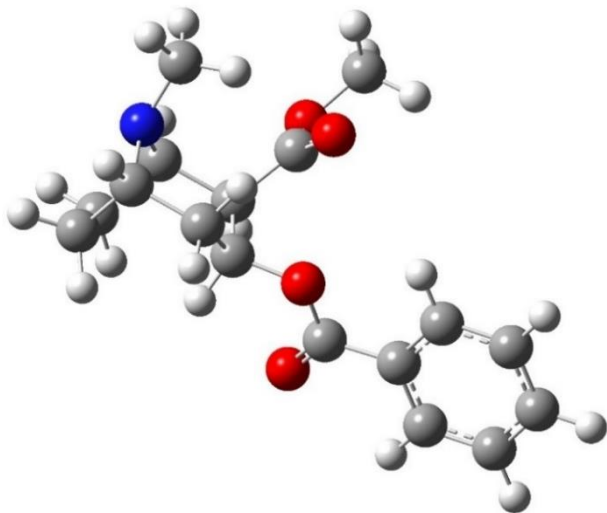
C4b



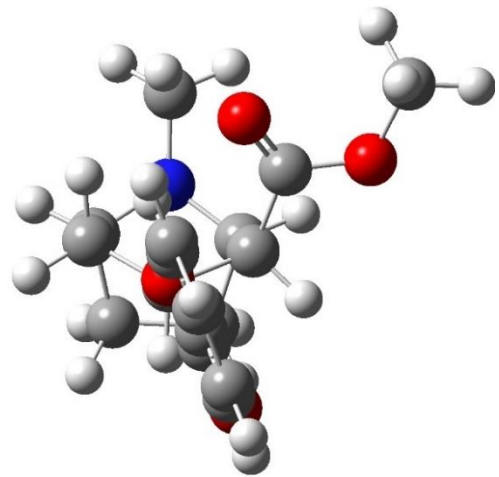
C5



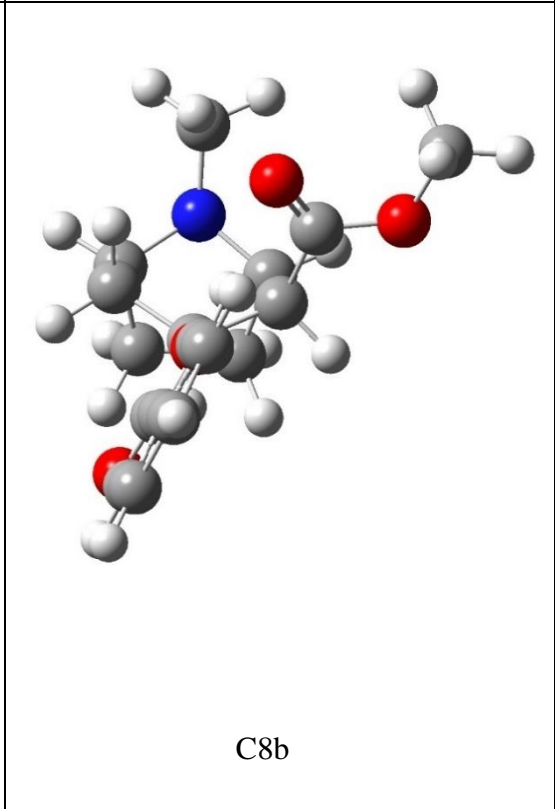
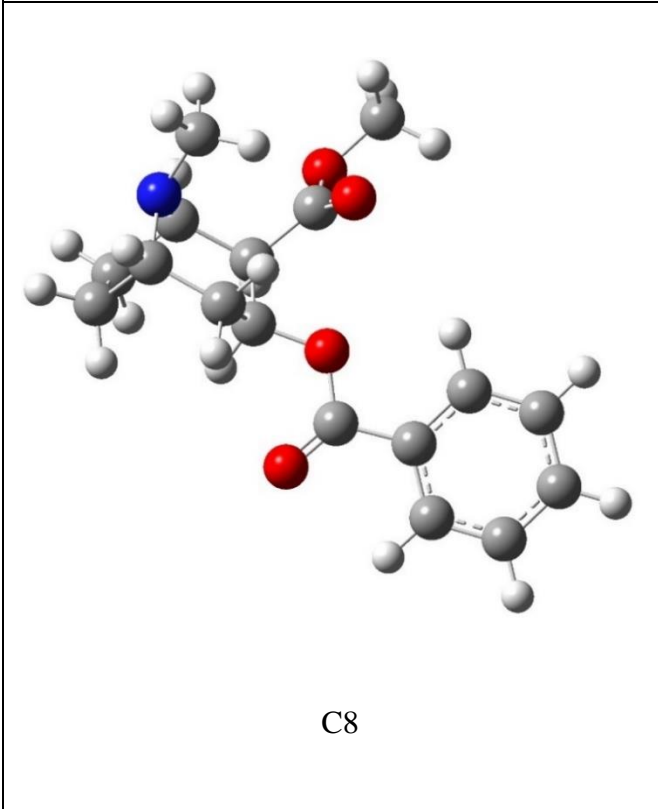
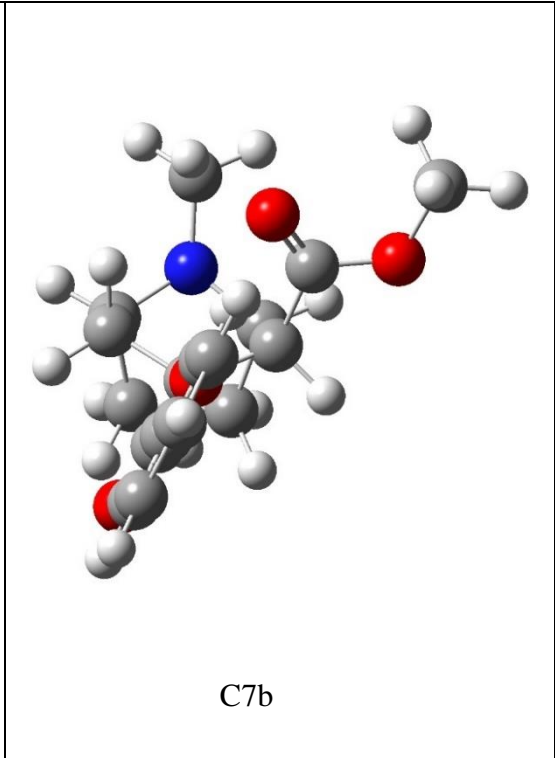
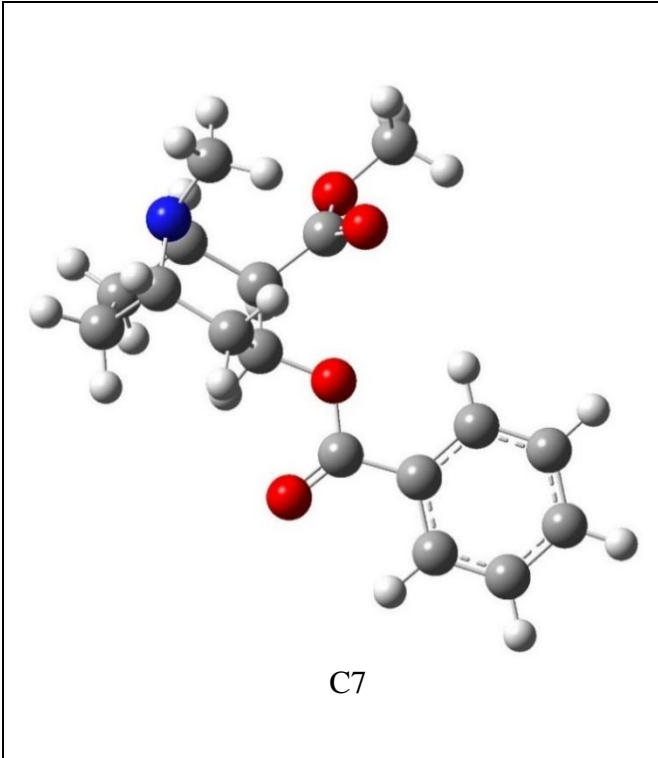
C5b

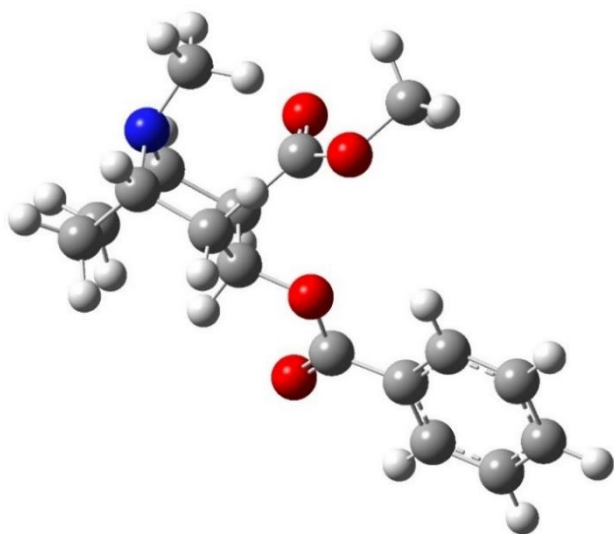


C6

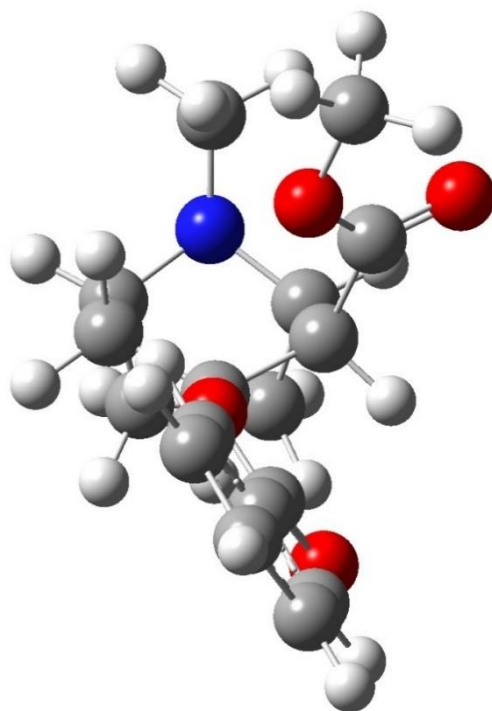


C6b

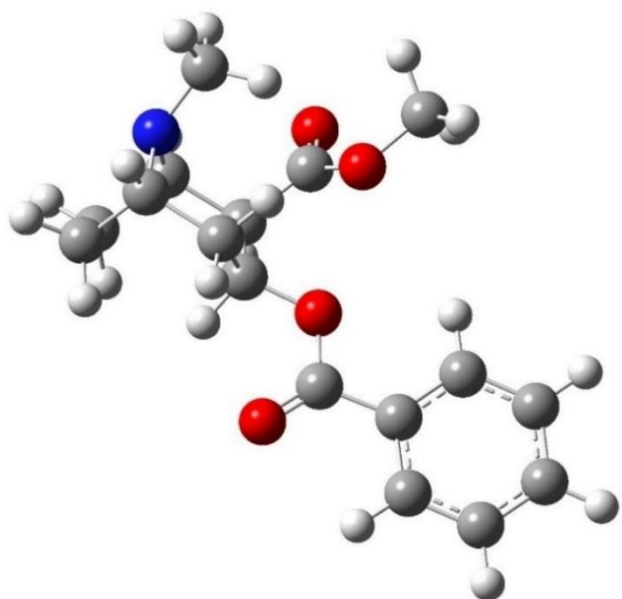




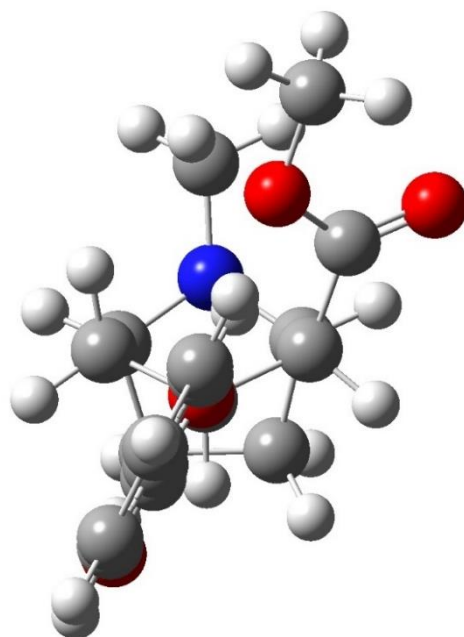
C9



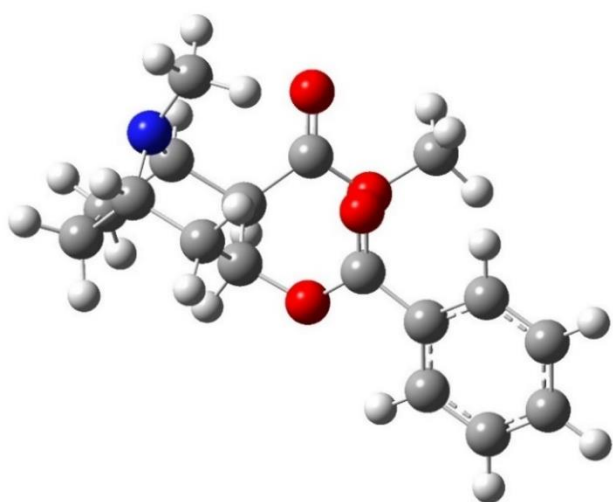
C9b



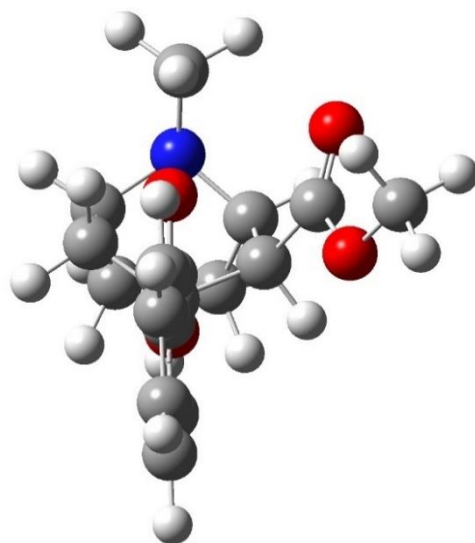
C10



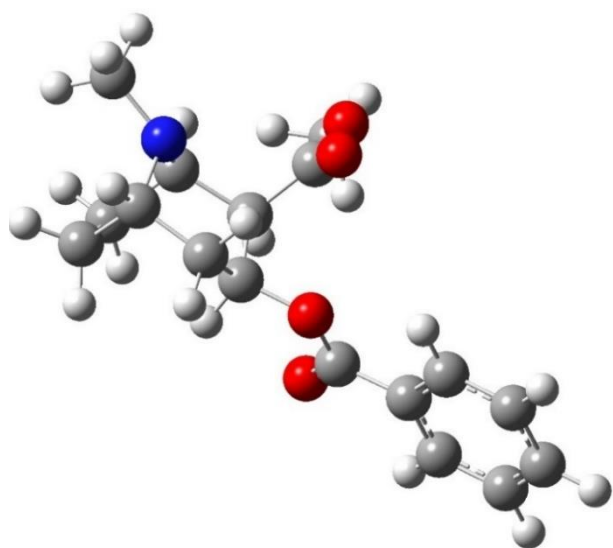
C10b



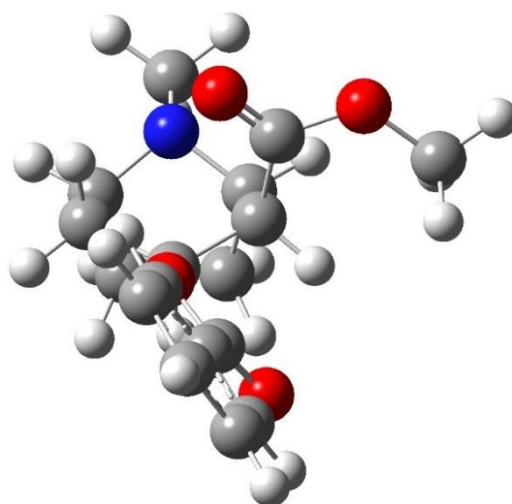
C11



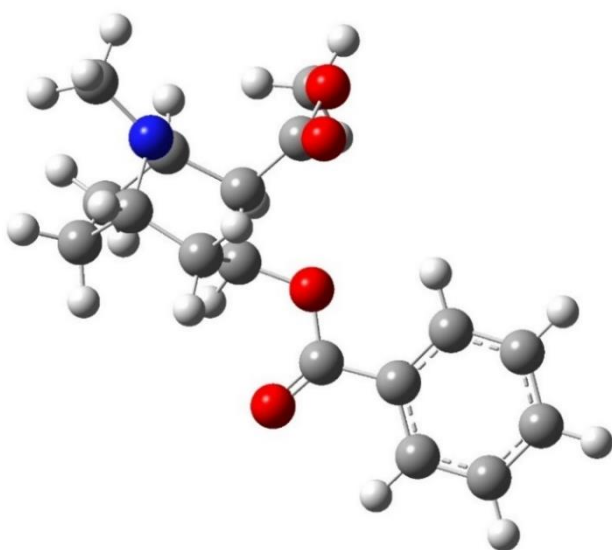
C11b



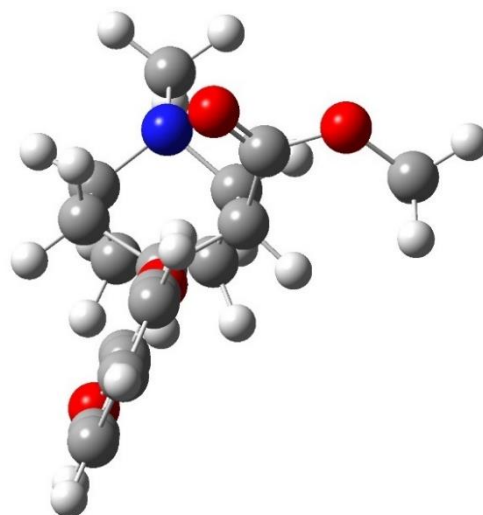
C12



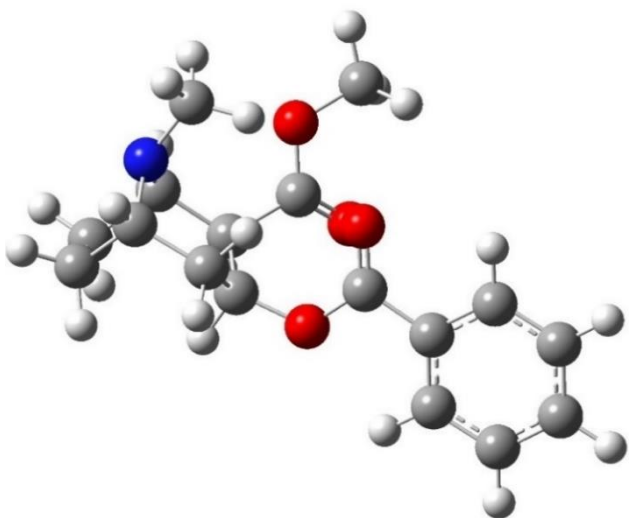
C12b



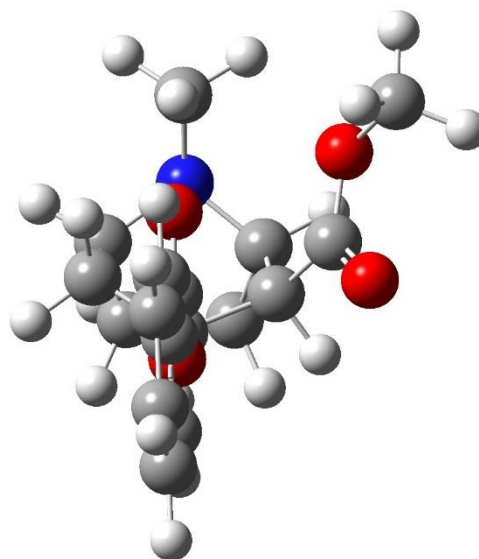
C13



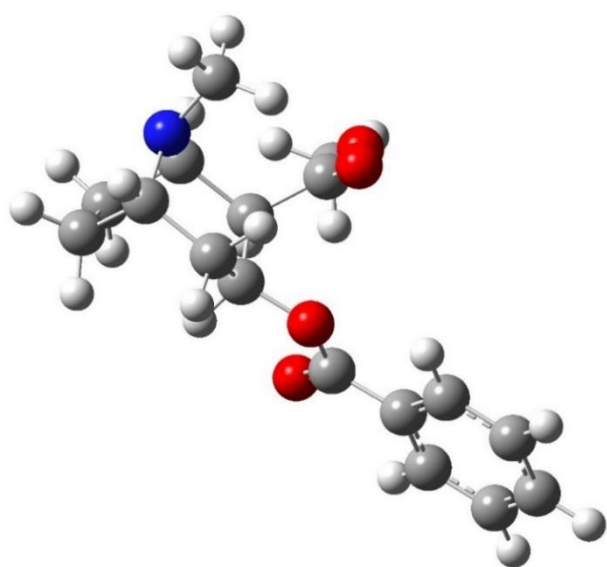
C13b



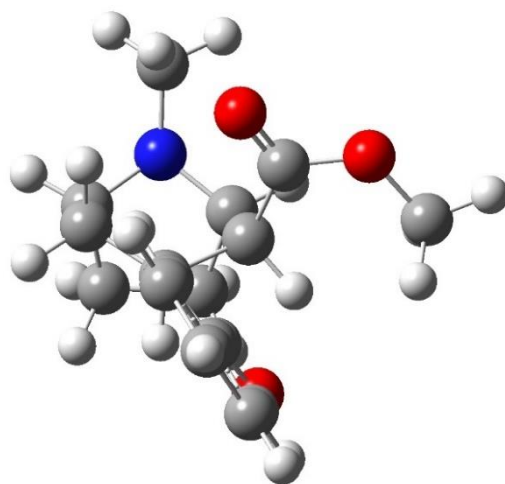
C14



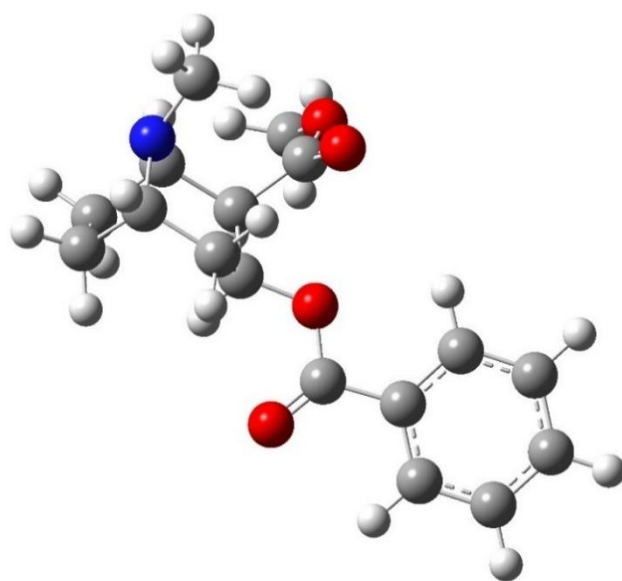
C14b



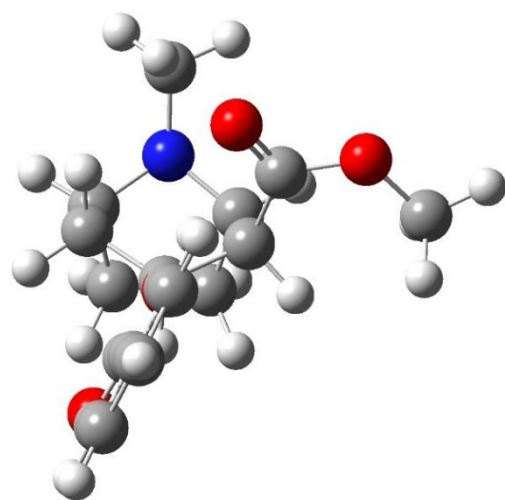
C15



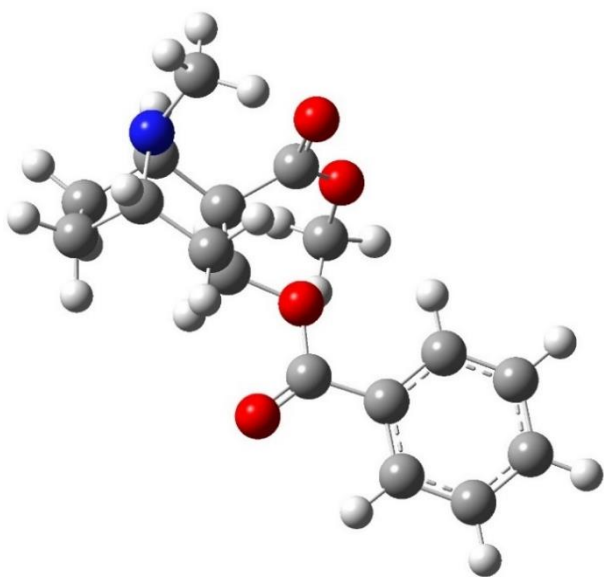
C15b



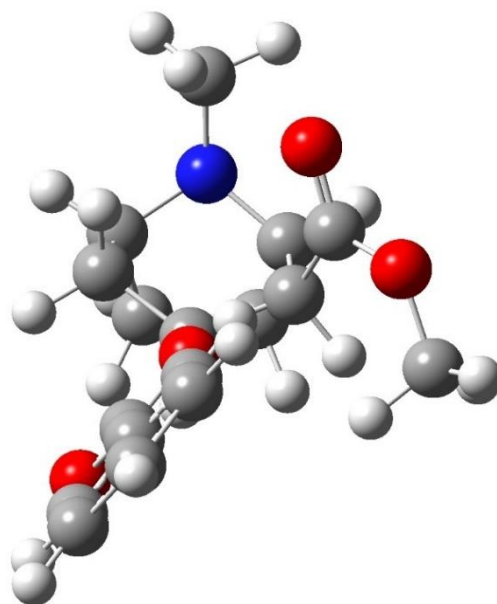
C16



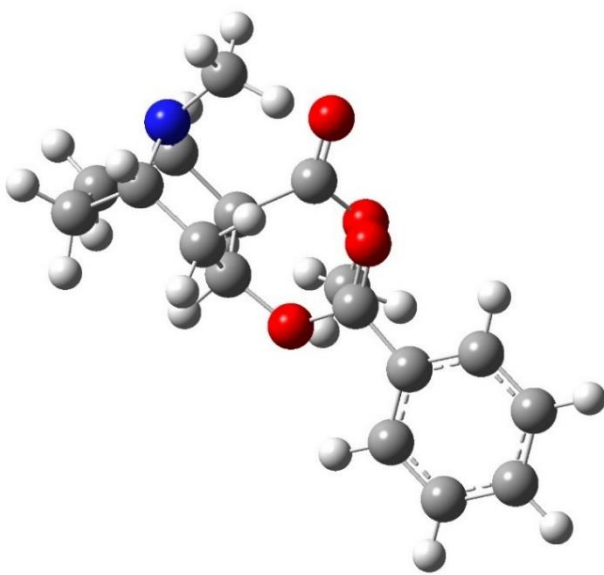
C16b



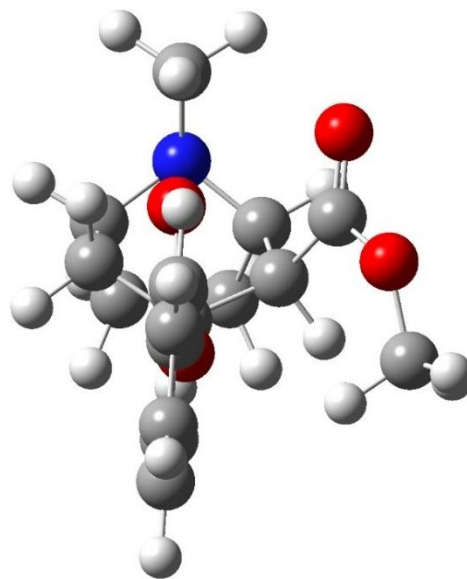
C17



C17b



C18



C18b