



---

**Universidad de Valladolid**

FACULTAD DE CIENCIAS

**Trabajo Fin de Grado**

**Grado en Química**

**Análisis conformacional del salbutamol**

*Autor: Henar Domínguez Suárez*

*Tutores: Susana Blanco y*

*Juan Carlos López.*



Me gustaría expresar mi agradecimiento en especial a Susana Blanco, por su dedicación, por su orientación y por su paciencia a lo largo de este Trabajo Fin de Grado. De la misma manera, gracias a Juan Carlos López por contribuir en que este trabajo haya salido adelante y a Andrés Verde, por sus consejos y por ayudarme a su realización.

Además, gracias a mis familiares y a mis amigos, por su apoyo incondicional y por creer en mí desde el principio.



# Índice

1. RESUMEN/ABSTRACT. ....	7
2. INTRODUCCIÓN. ....	8
3. OBJETIVOS Y PLAN DE TRABAJO. ....	12
3.1 OBJETIVOS. ....	12
3.2 PLAN DE TRABAJO. ....	13
4. FUNDAMENTO TEÓRICO. ....	14
4.1 Aproximación de Born-Oppenheimer. ....	16
4.2 Métodos de cálculo. ....	18
4.2.1 Método Hartree-Fock (HF). ....	20
4.2.2 Métodos DFT. ....	27
4.3 Funciones de base. ....	28
4.3.1 Métodos y bases utilizados. ....	30
4.4 Teoría de rotación molecular. ....	31
5. RESULTADOS. ....	34
5.1 Procedimiento. ....	34
5.2 Nomenclatura. ....	35
5.3 Análisis energético. ....	43
5.4 Simulación del espectro de microondas. ....	56
6. CONCLUSIONES. ....	61
7. BIBLIOGRAFÍA. ....	62



## 1. RESUMEN/ABSTRACT.

El salbutamol (*Ventolin*<sup>®</sup>) es un fármaco fundamental para el tratamiento de afecciones en las vías respiratorias. Es un sistema molecular con una gran riqueza conformacional, debido a los múltiples grados de libertad de rotación alrededor de enlaces sencillos. Con el fin de comprender su variedad estructural, sus configuraciones y las fuerzas que las estabilizan, se ha realizado un estudio teórico sobre el enantiómero S de la molécula en fase gas. Para su realización, se han empleado varios métodos teóricos. Los resultados finales se han basado en la Teoría del Funcional de la Densidad (DFT), B3LYP-D3/6-311++G(2d,p), obteniéndose información de los conformeros más estables y más poblados. Por último, se han analizado las interacciones intramoleculares no covalentes presentes en cada uno de ellos y se ha simulado el espectro de microondas.

Salbutamol (*Ventolin*<sup>®</sup>) is a fundamental drug for the treatment of conditions in the respiratory tract. It is a molecular system with great conformational richness, due to the multiple degrees of freedom of rotation around single bonds. To understand its structural variety, its configurations and the forces that stabilize them, a theoretical study has been carried out on the S-enantiomer of the molecule in the gas phase. For its realization, several theoretical methods have been used. The final results have been based on the Density Functional Theory (DFT), B3LYP-D3/6-311++G(2d,p), obtaining information on the most stable and populated conformers. Finally, the non-covalent intramolecular interactions present in each of them have been analyzed and the microwave spectrum has been simulated

## 2. INTRODUCCIÓN.

El salbutamol es un fármaco representativo de la familia de los broncodilatadores. Es un tipo de agonista  $\beta_2$  adrenérgico de eficacia rápida que actúa relajando las vías respiratorias, de manera que permite tratar enfermedades pulmonares como el asma y el EPOC. [1], [2]

Como hemos indicado, una de estas enfermedades es el asma, enfermedad crónica que provoca que las vías respiratorias de los pulmones se hinchen y se estrechen, de manera que el paciente tiene dificultades para respirar. El salbutamol es uno de los medicamentos más usados para su tratamiento, debido a que es un fármaco con una mayor selectividad  $\beta_2$  (frente a otros fármacos del mismo tipo) y su efecto tiene una duración de 4 a 8 horas. [2] Por ello, su empleo se amplía no solo al tratamiento agudo del asma, sino también al crónico.

Los receptores  $\beta_2$  adrenérgicos se encuentran principalmente en el músculo liso, que constituye las paredes pulmonares desde la tráquea hasta los bronquiolos terminales. [2] Además, son receptores acoplados a proteínas tipo G. [3] La acción principal de este tipo de fármacos es estimular los receptores  $\beta_2$  en las vías respiratorias, induciendo la formación de AMP cíclico (Adenosín Mono Fosfato) mediante la adenilciclase para lo que es necesaria una molécula de ATP (Adenosín Tri Fosfato). De esta manera, la concentración de AMPc intracelular aumenta. Este aumento tiene dos consecuencias: en primer lugar, la activación de la proteín-quinasa A y la fosforilación de una parte de la miosina, haciendo que sea inactiva; en segundo lugar, la disminución de  $Ca^{2+}$  libre por diversos mecanismos. Ambas consecuencias conducen a un menor acoplamiento actina-miosina, produciendo así la broncodilatación. [4] En la Figura 1 está representado esquemáticamente su mecanismo.

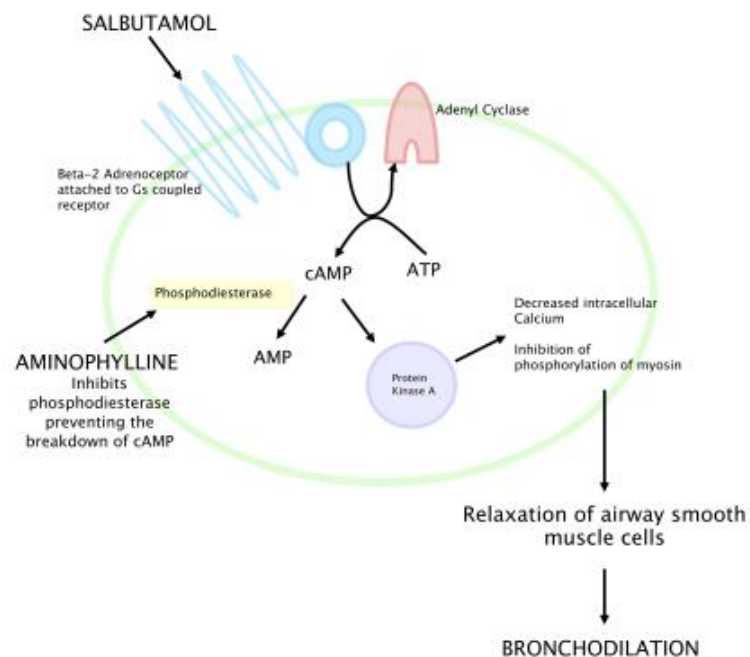


Figura 1: Mecanismo de acción del salbutamol [4].



El salbutamol (4-[2-(tert-butylamino)-1-hydroxyethyl]-2-(hydroxymethyl)phenol) [5] como muchos medicamentos, es una mezcla racémica de los enantiómeros R y S (figura 2). El (R)-salbutamol posee alta actividad estimulante del receptor  $\beta_2$  adrenérgico. El (S)-salbutamol tiene menos actividad que el R, y su eliminación es más lenta que la del isómero R. [6] Por ello, algunos estudios afirman que el (S)-salbutamol puede llegar a ser incluso tóxico, puesto que se acumula en las vías respiratorias. No obstante, no hay un estudio con una base científica fiable sobre ello. [7]

Es un sólido cristalino blanquecino con un punto de ebullición que oscila los 156-158°C, soluble en disolventes orgánicos. Como fármaco, está disuelto en solución salina isotónica estéril y se suministra vía inhalatoria por nebulizador. [8]

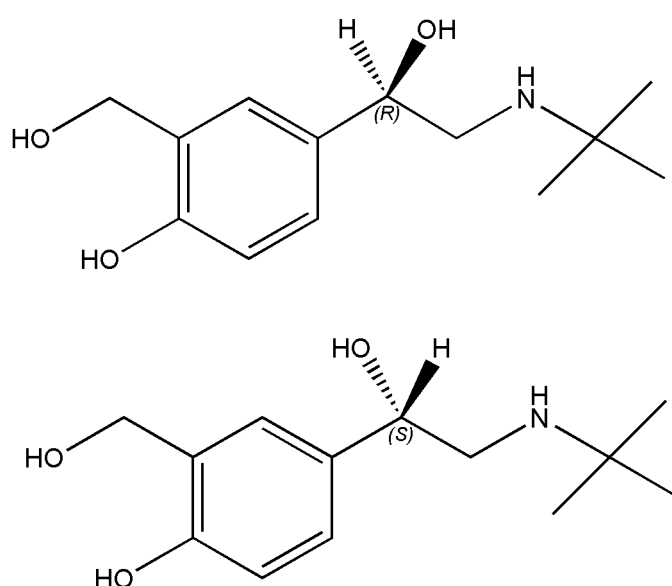


Figura 2: Esteroisómeros posibles para la molécula de salbutamol.

Al tener un grupo OH unido al anillo aromático en su estructura (esquema 2), la molécula presentará cierto carácter antioxidante. Debido a la deslocalización de carga en el anillo aromático, el OH unido al benceno presenta carácter ácido, es decir, puede perder este hidrógeno en disolución y estar presente en su forma aniónica. Las estructuras fenólicas tienen más susceptibilidad a la oxidación que otro tipo de moléculas, de manera que las protegerán de ataques oxidantes.

Hoy en día, se han realizado numerosos estudios sobre cómo se une la molécula de salbutamol a proteínas específicas y qué cambio conformacional experimenta al unirse a los receptores  $\beta$ -adrenérgicos (acoplados a proteínas G). Por ejemplo, en uno de ellos el salbutamol se une parcialmente a los receptores  $\beta_2$ -adrenérgicos, de manera que actúa como agonista parcial. En este caso, se une a una catecolamina a través de un receptor  $\beta$ -adrenérgico. Al unirse, la catecolamina sufre una contracción de 1 Å. La molécula interacciona con los aminoácidos de la cadena proteínica de los receptores

mediante puentes de hidrógeno (Figura 3), presentando diferentes disposiciones para que las interacciones sean idóneas para las acciones biológicas que realice. [9]

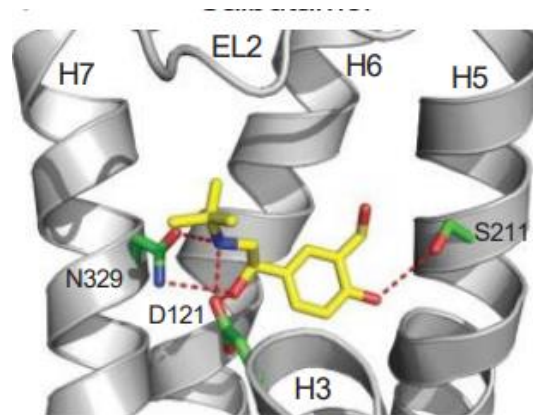


Figura 3: Agonista parcial (salbutamol) unido a un receptor  $\beta$ -adrenérgico. Las líneas discontinuas rojas indican enlaces de hidrógeno fuertes. [9]

En la figura 4, se pueden observar las interacciones presentes en la molécula con los distintos aminoácidos que conforman las proteínas. [9] Las interacciones que presenta el salbutamol son de distinta naturaleza; los enlaces marcados en rojo son enlaces de hidrógeno, mientras que los marcados en azul son interacciones débiles, como fuerzas de van der Waals. Los enlaces de hidrógeno y las numerosas fuerzas electrostáticas que se forman dan como resultado que la disociación del salbutamol de un receptor  $\beta_2$ -adrenérgico sea más complicada, haciendo que el fármaco presente una efectividad extraordinaria. [3]

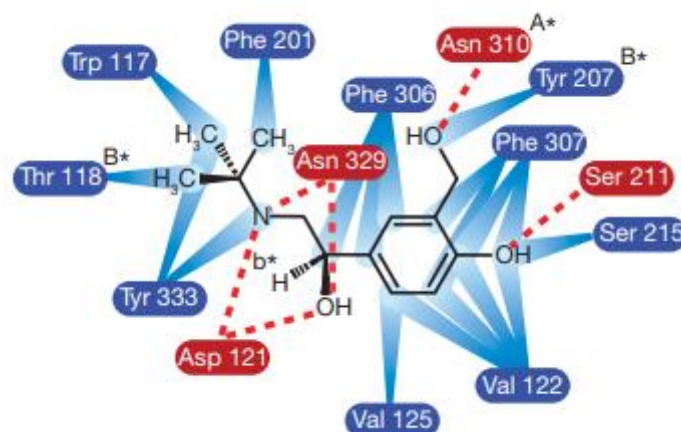


Figura 4: Interacciones salbutamol-proteína. [9]

Por estos motivos, es importante conocer las posibles conformaciones e interacciones del salbutamol, ya que nos permitirá conocer las propiedades y el comportamiento del mismo.

En el análisis conformacional de salbutamol, se realizará un estudio computacional para predecir las posibles conformaciones que pueda presentar la molécula, así como las interacciones que los estabilizan.

### 3. OBJETIVOS Y PLAN DE TRABAJO.

#### 3.1 OBJETIVOS.

El principal propósito de esta memoria es conocer las posibles conformaciones del salbutamol y analizar las energías correspondientes a cada conformero, así como las interacciones que los estabilizan.

Los objetivos que se pretenden alcanzar en este Trabajo Fin de Grado son:

- Entender el fundamento del método computacional y las bases de función aplicadas.
- Llevar a cabo una optimización geométrica de los conformeros obtenidos con las distintas bases de funciones.
- Establecer un orden energético de los distintos conformeros.
- Razonar las diferencias energéticas existentes entre los conformeros.
- Analizar las posibles interacciones intramoleculares que se encuentran en estos conformeros.
- Análisis de los conformeros más estables.

### 3.2 PLAN DE TRABAJO.

La realización del presente Trabajo Fin de Grado se ha llevado a la práctica de la siguiente manera:

- Búsqueda bibliográfica de posibles trabajos previos sobre la molécula. Al ser un fármaco, se hizo adicionalmente una búsqueda bibliográfica para conocer el mecanismo de acción de la molécula en el organismo, así como sus utilidades en el campo de la medicina.
- Se realiza una búsqueda conformacional con la herramienta *CREST* (Conformer-Rotamer Ensemble Sampling Tool) [10] para obtener un amplio conjunto de conformeros.
- Análisis de las posibles interacciones presentes en la molécula y ampliación de la búsqueda conformacional.
- Optimización geométrica de las conformaciones obtenidas en el paso anterior. En la primera optimización de geometría, se utiliza la base de funciones **6-31G(d,p)**. Para su optimización se utilizó el programa *Gaussian*. [11]
- Segunda optimización geométrica. Esta vez, con la base **6-311++(2d,p)**. Se optimizaron con esta base los conformeros con una energía inferior a  $1000\text{ cm}^{-1}$  ( $=12\text{ kJ/mol}$ ).
- Cálculo con la aproximación armónica de las frecuencias de vibración y obtención de las energías de Gibbs para cada conformero. Asimismo, con las optimizaciones geométricas se obtuvieron las energías electrónicas, las constantes de rotación, las constantes de acoplamiento de cuadrupolo nuclear del  $^{14}\text{N}$  y los momentos dipolares ( $\vec{\mu}$ ).
- Mediante el programa *Multiwfn* [12] se obtuvieron las fuerzas intramoleculares presentes en cada conformero de forma gráfica.
- Simulación del espectro de rotación con los conformeros más poblados.
- Análisis de los resultados y conclusiones.
- Realización de la presente memoria.

## 4. FUNDAMENTO TEÓRICO.

El estudio conformacional del fármaco salbutamol se ha realizado aplicando el método DFT (Teoría del Funcional de Densidad) con diferentes bases de funciones. Para ello, es necesario explicar las bases teóricas utilizadas.

- **Introducción histórica.**

A finales del siglo XIX, aparecen fenómenos experimentales que obligan a introducir unas bases teóricas nuevas. La mecánica clásica, que hasta entonces había tomado protagonismo, no era suficiente para explicar lo que sucedía a nivel microscópico. Por tanto, la mecánica cuántica nace a mediados del siglo XX con el fin de suplir las carencias de la mecánica clásica. [13]

Max Planck es el primer físico capaz de explicar la cuantización de la energía demostrando que la absorción y la emisión de energía en las paredes del cuerpo negro se comportan como osciladores armónicos con una energía determinada. En base a esta idea, Einstein introduce el concepto de fotón, afirmando que la luz está formada por partículas con energía  $h\nu$ . Más tarde, de Broglie postuló que las partículas microscópicas también pueden exhibir comportamiento ondulatorio.

A diferencia de la mecánica clásica, en la mecánica cuántica no es posible conocer, con precisión y simultáneamente, la posición y el momento lineal de una partícula microscópica en un instante determinado. Es decir, cuanto más precisa es la posición de una partícula, menos información se obtiene sobre su velocidad (principio de incertidumbre). [14]

Es por esto por lo que, en 1926, Erwin Schrödinger introduce el concepto de función de onda. La función de onda ( $\Psi$ ) es una revelación en la mecánica cuántica, ya que nos proporciona toda la información posible acerca del sistema en un determinado momento, siendo sus variables la posición ( $x$ ) y el tiempo ( $t$ ). Así, se define la **ecuación de Schrödinger** (ecuación 1), fundamental en la mecánica cuántica. [15]

$$-\frac{\hbar}{i} \frac{\partial \Psi(x,t)}{\partial t} = -\frac{\hbar^2}{2m} \frac{\partial^2 \Psi(x,t)}{\partial x^2} + V(x,t)\Psi(x,t) = \hat{H}\Psi \quad (1)$$

En la que  $\hat{H}$  es el operador Hamiltoniano, un operador cuyo observable es la energía. Los valores de energía buscados en este trabajo son valores estacionarios, por lo que el Hamiltoniano no depende del tiempo, de manera que la ecuación de Schrödinger se simplifica (ecuación 2).

$$-\frac{\hbar^2}{8\pi^2m} \frac{\partial^2 \Psi(x)}{\partial x^2} + V(x)\Psi(x) = E\Psi(x) \quad (2)$$

Que, en términos simples se puede expresar:

$$\hat{H}\Psi = E\Psi \quad (3)$$

Dicha ecuación solo tiene solución exacta para sistemas que solo presentan un electrón (sistemas hidrogenoides). Para sistemas moleculares con más de un electrón (sistemas polielectrónicos), es necesario aplicar una serie de aproximaciones para llegar a una solución válida, ya que las partículas no se desplazan de forma independiente y hace que exista una correlación electrónica. En consecuencia, la función de onda total (ecuación 4) y el Hamiltoniano dependerán de las coordenadas de los núcleos  $\vec{R}$  y los electrones  $\vec{r}$ . [13]

$$\hat{H}\Psi(\vec{R}, \vec{r}) = E\Psi(\vec{R}, \vec{r}) \quad (4)$$

Un sistema molecular comprende varios núcleos y varios electrones, por lo que el Hamiltoniano total (ecuación 5) sería la suma de la componente electrónica y de la componente nuclear. [15]

$$\hat{H}_{TOT} = \hat{H}_{elec} + \hat{H}_N \quad (5)$$

Al ser partículas en movimiento, en ambas componentes influye la cinética y los potenciales de repulsión. Además, la componente electrónica también depende del potencial de atracción entre núcleos y electrones. La expresión del Hamiltoniano total se representa en la ecuación 6.

$$\hat{H} = -\frac{1}{2} \sum_i v_i^2 - \sum_{\alpha} \sum_i \frac{Z_{\alpha}}{r_{\alpha i}} + \sum_i \sum_{j>i} \frac{1}{r_{ij}} - \frac{1}{2} \sum_{\alpha} \frac{1}{M_{\alpha}} v_{\alpha}^2 + \sum_{\alpha} \sum_{\beta>\alpha} \frac{Z_{\alpha} Z_{\beta}}{R_{\alpha\beta}}$$

$$\hat{H} = \hat{T}_e + \hat{V}_{Ne} + \hat{V}_{ee} + \hat{T}_N + \hat{V}_{NN} \quad (6)$$

Donde los subíndices  $\alpha$  y  $\beta$  representan los núcleos y los subíndices  $i$  y  $j$ , los electrones. El primer término es el operador correspondiente a la energía cinética de los electrones ( $\hat{T}_e$ ); el segundo término, representa las atracciones electrostáticas entre los electrones y el núcleo ( $\hat{V}_{Ne}$ ); el tercer término, es el potencial de repulsión entre los electrones ( $\hat{V}_{ee}$ ); el cuarto término representa la energía cinética de los núcleos ( $\hat{T}_N$ ), y, por último, el quinto término, representa la repulsión entre los núcleos ( $\hat{V}_{NN}$ ). [13]

## 4.1 Aproximación de Born-Oppenheimer.

Como se puede observar, la ecuación del Hamiltoniano total (ecuación 6) tiene una resolución compleja y costosa a nivel computacional, por lo que es necesario simplificarla. Además, el potencial de atracción entre núcleos y electrones ( $\hat{V}_{Ne}$ ) nos impide tratar de manera independiente el Hamiltoniano electrónico del nuclear, ya que es necesario tener en consideración las posiciones de los electrones y los núcleos.

Para simplificar este problema aplicamos la Aproximación **de Born-Oppenheimer**. Esta aproximación, parte de la gran diferencia de masa entre núcleos y electrones, permitiendo asumir que, durante el movimiento de los electrones, los núcleos permanecerán fijos en el espacio. [13], [15] Al fijar la posición de los núcleos, la energía cinética nuclear será nula (no habrá contribución cinética ( $\hat{T}_N$ )). Además, la distancia entre dos núcleos consecutivos fijos será constante, haciendo que el término de repulsión internuclear sea una constante que se puede sumar a posteriori ( $\hat{V}_{NN}$ ) a la energía electrónica obtenida, obteniendo así la energía total. Aplicando esta serie de consideraciones al Hamiltoniano, se obtiene el Hamiltoniano electrónico (ecuación 7).

$$H_e = \hat{T}_e + \hat{V}_{ee} + \hat{V}_{NN} + \hat{V}_{Ne} \quad (7)$$

Aplicando este operador en la ecuación de Schrödinger, se consigue la ecuación de Schrödinger electrónica (8).

$$\widehat{H_e}(\vec{R}, \vec{r})\Psi_e(\vec{R}, \vec{r}) = E_e(\vec{R})\Psi_e(\vec{R}, \vec{r}) \quad (8)$$

La resolución de esta ecuación es más sencilla, y al hacerlo se obtiene la energía electrónica para una configuración de los núcleos determinada, de forma que nos permite obtener la energía electrónica en función de la posición de los núcleos. La representación de todas las energías electrónicas posibles para cada posición de los núcleos frente a la posición de éstos nos lleva a la **Superficie de Energía Potencial (SEP)**.

- **Superficie de energía potencial (SEP).**

La aproximación de Born-Oppenheimer, como hemos visto, es fundamental para entender el fundamento de la SEP. Al resolver la ecuación electrónica de Schrödinger, se consigue un valor de energía electrónica para una configuración nuclear fija. Como ya se ha mencionado anteriormente, el valor de energía electrónica obtenida se suma al término de repulsión internuclear. Así pues, variando la posición de los núcleos, se obtiene la suma de las energías en función de las coordenadas nucleares. [15] [16]

La representación de la energía electrónica (Figura 5) en función de los parámetros geométricos (distancias, ángulos de enlace o ángulos diedros) da lugar a la Superficie de Energía Potencial (SEP).



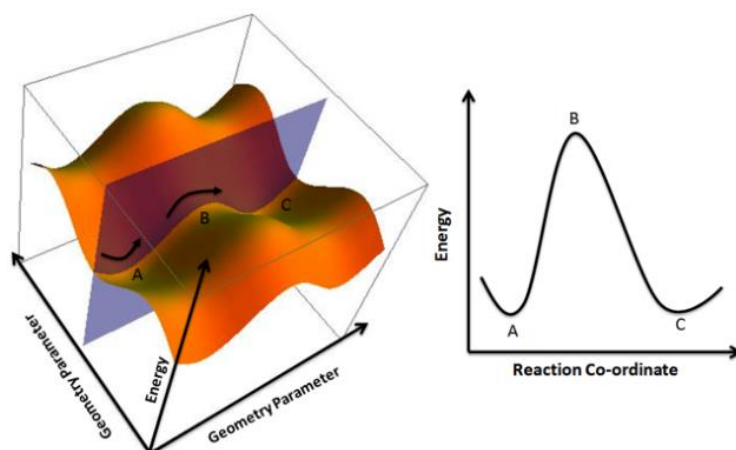


Figura 5: Superficie de energía potencial en 3D con su perfil energético en 2D. [16]

El análisis de esta superficie es imprescindible para el estudio computacional de las moléculas. Pese a su importancia, la obtención completa de la SEP es prácticamente inviable debido a la gran dimensionalidad de los sistemas (la dimensión de un sistema con  $N$  átomos es  $3N$ , a pesar de que se eliminen las traslaciones y las rotaciones globales del sistema) y su elevado coste computacional. Por tanto, la alternativa más viable es analizar las zonas de interés químico en estas superficies (puntos críticos). [13]

Estos puntos críticos tienen una característica en común, y es que se cumple que la derivada parcial de la función de energía total con respecto de las coordenadas es cero. Es decir, su gradiente es nulo:

$$\frac{\partial E}{\partial q} = 0$$

Estos puntos pueden ser de dos tipos y se representan en la figura 6.

- Mínimos: la derivada segunda de energía es positiva. Se corresponden con estructuras en equilibrio tales como reactivos, productos o intermedios de reacción.
- Puntos de silla: todas las segundas derivadas son positivas, excepto una que es negativa, que se corresponde con el máximo (estado de transición). Para llegar de una conformación a otra, es necesario que la molécula experimente una variación en la geometría y pase por un estado de transición.

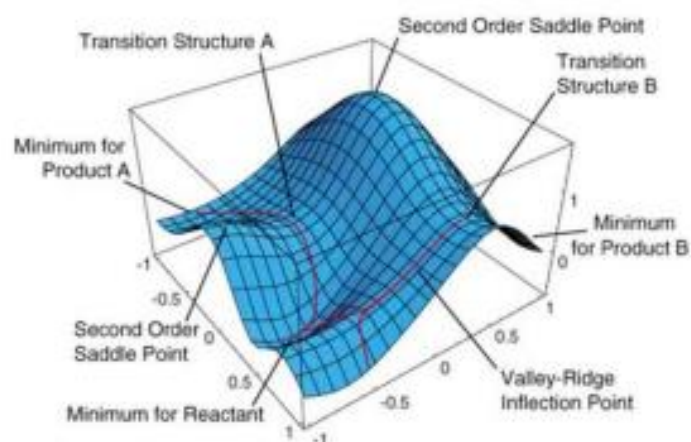


Figura 6: Partes principales de una Superficie de energía potencial.

El análisis de los mínimos globales es importante, dado que se corresponden con las conformaciones del sistema. En el presente trabajo, hallamos los mínimos de la superficie de energía potencial, ya que estos nos dan información sobre las diferentes conformaciones, así como sus parámetros geométricos, que presenta la molécula a analizar. [17]

#### 4.2 Métodos de cálculo.

Como ya se ha explicado anteriormente, la ecuación de Schrödinger electrónica no tiene solución exacta para sistemas polieletrónicos. En consecuencia, es precisa la utilización de métodos aproximados. Existen dos grandes grupos de métodos [16]–[18] para su resolución:

1. Métodos basados en la mecánica molecular.

En la mecánica molecular, a diferencia de la mecánica cuántica, la estructura molecular es regida por un modelo mecánico clásico. Las moléculas son tratadas como un conjunto de átomos en el espacio que se representan como bolas y los enlaces, como muelles. La energía total de la molécula se obtiene como una suma de contribuciones que dependen de las coordenadas espaciales de los núcleos. Estas contribuciones pueden ser, por ejemplo, los movimientos de tensión, flexión y torsión; o las interacciones electrostáticas.

Estos métodos son útiles para el análisis de macromoléculas como enzimas o proteínas. No obstante, no deja de ser una aproximación muy simplificada, pues no se toma en consideración ningún efecto cuántico. Otra de sus ventajas, es la rapidez frente a los métodos cuánticos.

## 2. Métodos mecanocuánticos.

En estos métodos, se aplica la mecánica cuántica para el análisis de los sistemas moleculares. Tienen un coste computacional elevado y presentan limitaciones a la hora de analizar algunas moléculas debido a su tamaño. No obstante, son métodos más potentes, y cuando se logra aplicarlos, los resultados obtenidos son óptimos.

Dependiendo del planteamiento del Hamiltoniano y de la necesidad de información experimental, se dividen a su vez en métodos semiempíricos, métodos *ab initio* o métodos DFT.

## 3. Métodos semiempíricos.

En ellos, es posible despreciar algunos términos del Hamiltoniano o simplificar algunas integrales, despreciándolas o haciendo uso de información experimental.

Para corregir los errores introducidos por la omisión de parte del cálculo, el método cuenta con unos valores parametrizados estadísticamente que reemplazan los cálculos omitidos. Estos valores parametrizados están ajustados a datos experimentales. La principal ventaja de los cálculos semiempíricos es que son mucho más rápidos que los cálculos *ab initio* (explicados posteriormente). Sin embargo, si hay errores en los valores parametrizados, los resultados obtenidos son poco fiables, de modo que deben ser verificados con continuidad.

Algunos de estos métodos son el método de Hückel (HMO), que es aplicable a sistemas con electrones  $\pi$  conjugados; y los métodos ZDO (Zero Differential Overlap), que, al mismo tiempo, pueden estar basados en el método Hartree-Fock (descrito más adelante) o que reproducen los datos experimentales, como el método AM1 (Austin Model 1).

## 4. Métodos *ab initio*.

El término "*ab initio*" significa "desde el principio". Los cálculos utilizados en estos métodos derivan directamente de principios teóricos sin inclusión de datos experimentales. Asimismo, las aproximaciones empleadas suelen ser aproximaciones matemáticas.

El método *ab initio* más conocido es el Hartree-Fock, en el que la repulsión interelectrónica se considera de forma promediada. También hay métodos post-HF, en los que se tiene en cuenta la correlación electrónica mediante metodologías variacionales (CI), perturbativas (MP) y *coupled clusters* (CC).

## 5. Métodos DFT.

En estos métodos se aplica una metodología distinta, centrándose en la densidad electrónica de la molécula. Su desarrollo matemático es la formulación de Kohn y Sham, la cual es similar al método Hartree-Fock.

A continuación, se explicará el procedimiento del método Hartree-Fock, ya que es la base de muchos métodos computacionales, y los métodos DFT.

#### 4.2.1 Método Hartree-Fock (HF).

El método *ab initio* por excelencia es el método de **Hartree-Fock (HF)**, también conocido como método del campo autoconsistente. En este método, se resuelve la parte electrónica de la ecuación de Schrödinger considerando que no hay interacción entre los electrones por individual, sino que cada electrón interactúa con el resto de los electrones como conjunto. De esta forma, no se tiene en cuenta la interacción entre cada par de electrones entre sí, sino que cada uno de los electrones se ve afectado por el campo que crean los demás electrones en su conjunto. El Hamiltoniano electrónico (ecuación 9) resultante es:

$$\hat{H}_e = \sum_{i=1}^N \hat{h}(i) + \sum_{i=1}^N \sum_{j=1}^N \frac{1}{r_{ij}} \quad (9)$$

donde los sumatorios en  $i$  y  $j$  se extienden a los  $N$  electrones del sistema. [17]

El primer término es el Hamiltoniano monoeléctrico (10), que contiene la energía cinética del electrón individual y el potencial de atracción entre los núcleos de la molécula y ese electrón.

$$\hat{h}(i) = -\frac{1}{2} \nabla^2(i) - \sum_{\alpha=1}^M \frac{Z_{\alpha}}{r_{\alpha i}} \quad (10)$$

donde  $\alpha$  se extiende al número de núcleos  $M$ .

El objetivo de este método es conseguir el conjunto de las funciones de onda con sus respectivas energías. Para ello, se sigue un método iterativo con los siguientes pasos:

1. Elegir unas funciones de base iniciales que se combinen linealmente para dar la función de onda total. Esta función de onda debe satisfacer el Principio de exclusión de Pauli y se obtiene mediante un determinante de Slater.
2. Definir unos operadores mecanocuánticos, denominados Operadores de Fock, que aparecen al aplicar el Hamiltoniano a la función de prueba. De esta forma, se podrá definir una expresión para la energía.
3. Mediante el método de variaciones, simplificar la expresión de la energía respecto a las funciones de prueba. Así, se obtienen las ecuaciones de Fock, que son útiles para obtener la función de onda total.
4. Con esta función de onda total, se construyen nuevos operadores de Fock, obteniendo así una función de onda nueva con una energía nueva asociada. La función de onda obtenida se compara con la obtenida anteriormente; si son muy distintas entre sí, se construye de nuevo un sistema de Ecuaciones de Fock y se resuelve hasta que los valores de las energías obtenidos lleguen a un criterio de convergencia establecido.

A continuación, se explican los pasos enumerados: [13]

### 1. Determinante de Slater.

En el método HF, la función de onda total es un producto de las funciones monoeléctricas (Ecuación 10) respectivas a cada electrón. Es decir, se considera cada electrón de manera independiente y la función de onda total será el producto de estas funciones de onda independientes. Por tanto, la función de onda se expresa como una combinación de  $n$  funciones espín-orbitales, formadas por el producto de la parte espacial y de la función de espín. [17]

Al ser fermiones, es necesario tener en cuenta el espín y, sobre todo, la función de onda debe satisfacer el **Principio de exclusión de Pauli**, que afirma que la función de onda obtenida debe ser antisimétrica respecto del intercambio de cualquier par de electrones. Para satisfacer este principio, se construye el determinante de Slater (ecuación 11).

$$\Psi(\chi_1, \chi_2, \dots, \chi_N) = \frac{1}{\sqrt{N!}} \begin{vmatrix} \chi_1(1) & \dots & \chi_N(N) \\ \vdots & \ddots & \vdots \\ \chi_1(N) & \dots & \chi_N(N) \end{vmatrix} \quad (11)$$

siendo cada término del determinante una función de onda monoeléctrica con su coordenada espacial (funciones espín-orbitales) y el término  $1/\sqrt{N!}$  La constante de normalización.

Cada fila representa cada uno de los electrones del sistema, y cada columna, la función espín-orbital para cada electrón. Se puede comprobar que, si hubiera dos filas igual, el determinante se anularía, de manera que se cumple el Principio de exclusión de Pauli.

Se puede escribir de manera abreviada de la siguiente forma:

$$\Psi(1, 2, \dots, N) = |\chi_1(1)\chi_2(2) \dots \chi_N(N)|$$

Adicionalmente, las funciones espín-orbital deben estar normalizadas y ser ortogonales entre sí (principio de ortonormalidad), de manera que están condicionados por restricciones de simetría (ecuación 12).

$$\begin{aligned} \langle \chi_i | \chi_j \rangle &= \delta_{ij} \\ \delta_{ij} &= 0 \text{ si } i \neq j \\ \delta_{ij} &= 1 \text{ si } i = j \end{aligned} \quad (12)$$

### 2. Operadores de Fock.

Una vez obtenido el determinante de Slater, se introduce en la ecuación de Schrödinger. Reorganizando los términos y operando, la energía total del sistema queda:

$$E = \sum_{i=1}^N h_{ii} + \frac{1}{2} \sum_{i=1}^N \sum_{j=1}^N (J_{ij} - K_{ij}) \quad (13)$$

Siendo el primer término la integral correspondiente al elemento  $ii$  de la matriz del operador Hamiltoniano monoeléctrico para el electrón 1:

$$h_{ii} = \langle \chi_i | \hat{h}(1) | \chi_i \rangle$$

En el segundo término, los términos  **$J_{ij}$**  y  **$K_{ij}$**  hacen referencia a la energía de repulsión media entre dos electrones.  **$J_{ij}$**  (ecuación 14) es la integral de Coulomb, que nos indica la repulsión entre un electrón 1 en el orbital  $\chi_1$  y un electrón 2 en el orbital  $\chi_2$ .  **$K_{ij}$**  (ecuación 15) es la integral de intercambio, que simplemente aparece como consecuencia de la asimetría de la función de prueba.

$$J_{ij} = \left\langle \chi_i(1)\chi_j(2) \left| \frac{1}{r_{12}} \right| \chi_i(1)\chi_j(2) \right\rangle \quad (14)$$

$$K_{ij} = \left\langle \chi_i(1)\chi_j(2) \left| \frac{1}{r_{12}} \right| \chi_j(1)\chi_i(2) \right\rangle \quad (15)$$

Estas integrales pueden considerarse como los elementos  $ij$  de las matrices de dos operadores: el operador de Coulomb  $\hat{J}_j$  (Ecuación 16) y el operador de intercambio  $\hat{K}_j$  (Ecuación 17).

$$\widehat{J}_j(1) \chi(1) = \left( \int \chi_j^*(2) \frac{1}{r_{12}} \chi_j(2) d\tau_2 \right) \chi_i(1) \quad (16)$$

$$\widehat{K}_j(1) \chi(1) = \left( \int \chi_j^*(2) \frac{1}{r_{12}} \chi_j(2) d\tau_2 \right) \chi_j(1) \quad (17)$$

Finalmente se define el Operador de Fock (ecuación 18), que incluye los términos contenidos en el Hamiltoniano monoeléctrico y la repulsión media con el resto de los electrones a través de los operadores  $\widehat{J}_j(1)$  y  $\widehat{K}_j(1)$ .

$$f(1) = \hat{h}(1) + \sum_{j=1}^N (\hat{J}_j(1) - \hat{K}_j(1)) \quad (18)$$

### 3. Minimización de la energía.

Se basa en el teorema de Eckart, en el cual el valor de la energía obtenida mediante cálculos HF son siempre mayores que el valor de la energía real. Por ello, es primordial buscar un conjunto de parámetros que den un valor mínimo de la energía esperada, ya que darán lugar a la función de onda óptima para el sistema.

Se aplica la condición:

$$\frac{dE}{d\chi_i} = 0$$

a la Ecuación 12. Con los operadores introducidos previamente se opera y al reordenar se consiguen las ecuaciones de Fock (Ecuación 19).

$$\hat{f}(1)\chi(1) = \sum_j^N E_{ij}\chi_j(1) \quad (19)$$

No existe un único conjunto de espín-orbitales que minimicen la energía. Uno de estos conjuntos da lugar a una matriz para los elementos  $E_{ij}$  que resulta una matriz diagonal. Estos espín-orbitales de este conjunto en concreto se denominan espín-orbitales canónicos. Las ecuaciones de Fock quedan ahora en función de éstos, de tal manera que:

$$\widehat{f(1)}\chi(1) = \varepsilon_i\chi_i$$

Cada espín-orbital tiene asociado un parámetro  $\varepsilon_i$  (Ecuación 21) que tiene unidades de energía y se corresponde con la energía orbital. Para un electrón descrito por un espín-orbital determinado, el parámetro  $\varepsilon_i$  da su energía cinética, su energía de atracción electrón-núcleos y el promedio de la energía de repulsión con el resto de los electrones.

$$\varepsilon_i = h_{ii} + \sum_{j=1}^N (J_{ij} - K_{ij}) \quad (21)$$

De esta manera, teniendo en cuenta la ecuación de la energía total (ecuación 13) y reorganizando términos, se obtiene la ecuación 22.

$$\varepsilon_i = \sum_{i=1}^N \varepsilon_i - \frac{1}{2} \sum_{i=1}^N \sum_{j=1}^N (J_{ij} - K_{ij}) \quad (22)$$

#### 4. Iteración.

De la resolución de las ecuaciones de Fock se obtiene un conjunto de espín-orbitales con sus respectivas energías que conforman la función de onda que describe el sistema. Este primer conjunto de espín-orbitales se consigue a partir de unas funciones de prueba. En consecuencia, se desconoce si los espín-orbitales generados son una buena aproximación al estado real del sistema.

Para resolverlo, se construye un nuevo operador de Fock con este primer conjunto de espín-orbitales y un nuevo sistema de ecuaciones. Se resuelve y se obtiene un nuevo conjunto de espín-orbitales con sus respectivas energías. Se comparan ambos conjuntos. Si la diferencia es grande, se repite el cálculo. Cuando la diferencia sea menor que un determinado valor fijado de antemano se acepta y se deduce que se ha obtenido el mejor conjunto de espín-orbitales posibles. Cuando esto ocurre, se dice que el sistema ha alcanzado la convergencia, de manera que los valores obtenidos son consistentes.

## 6. Aplicación del método HF a sistemas moleculares.

El método HF aplicado hasta ahora hace referencia a sistemas con un número pequeño de electrones. No obstante, los sistemas de interés suelen ser sistemas polielectrónicos, en los que es necesario tener en cuenta todos los hamiltonianos monoeléctricos. Para resolver el método en sistemas más grandes, es necesario introducir la aproximación de Roothaan. Esta aproximación propone expresar los orbitales moleculares como combinación lineal de un conjunto de funciones de base (orbitales atómicos). De esta forma, el orbital molecular  $\Psi$  (ecuación 23) se expresa como combinación lineal de un conjunto de  $K$  funciones de base ( $\phi_v$ ).

$$\Psi_i = \sum_{v=1}^K c_{vi} \phi_v \quad (23)$$

En la aproximación de Roothaan y Hall, los orbitales moleculares se expresan como una combinación lineal de orbitales atómicos centrados en cada átomo de la molécula (OM-CLOA).

Ahora, los espín-orbitales del determinante de Slater están descritos por orbitales moleculares. De esta forma, se obtiene un nuevo conjunto de ecuaciones: las ecuaciones de Roothaan-Hall, equivalentes a las ecuaciones de Hartree-Fock (ecuación 24).

$$F(1) \sum_{v=1}^K c_{iv} \phi_v = \varepsilon_i \sum_{v=1}^K c_{iv} \phi_v \quad (24)$$

Si se introducen las integrales de recubrimiento correspondientes y se multiplica por  $\phi_{\mu}^*$ , se puede expresar el conjunto de ecuaciones como en la ecuación 25.

$$\sum_{v=1}^K (F_{\mu v} - \varepsilon_i S_{\mu v}) c_{iv} = 0 \quad (25)$$

Siendo  $\mu = 1, 2, \dots, K$ .

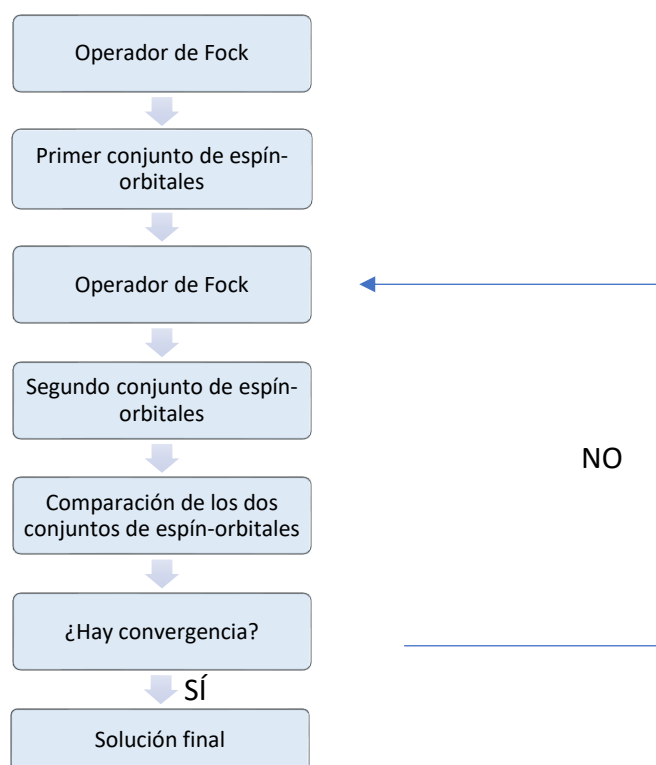
Estas ecuaciones pueden escribirse de manera simplificada como:

$$\mathbf{FC} = \mathbf{SCE}$$

En la que  $\mathbf{S}$  es la matriz de recubrimiento,  $\mathbf{E}$  una matriz diagonal cuyos elementos son las energías de los orbitales  $E_i$ ,  $\mathbf{C}$  es la matriz que tiene por columnas el conjunto de coeficientes de combinación de los espín-orbitales y  $\mathbf{F}$  es la matriz del operador de Fock. Resolviendo este conjunto de ecuaciones se obtienen los coeficientes de combinación de las funciones espín-orbitales.

El procedimiento del método HF [14] puede verse resumido en el siguiente esquema:





ESQUEMA 1: DIAGRAMA DE BLOQUES REPRESENTANDO EL MÉTODO DE HF.

## 7. Hartree-Fock restringido y no restringido.

Como se ha explicado anteriormente, el determinante de Slater se representa en función de los espín-orbitales, que son el producto de la función espacial por la función de espín. Dependiendo de la configuración electrónica del sistema, se puede distinguir entre:

7.1 Hartree-Fock restringido (RHF) (Ecuación 26). En un sistema de capa cerrada, todos los electrones del sistema están apareados. Un mismo orbital molecular describe dos electrones con espín-orbitales distintos, cumpliendo así el Principio de exclusión de Pauli. Se dice entonces que los espín-orbitales están restringidos.

$$\Psi(1,2, \dots, 2N) = |\chi_1(1)\bar{\chi}_1(2)\chi_2(3)\bar{\chi}_2(4) \dots \chi_N(2N-1)\bar{\chi}_N(2N)| \quad (26)$$

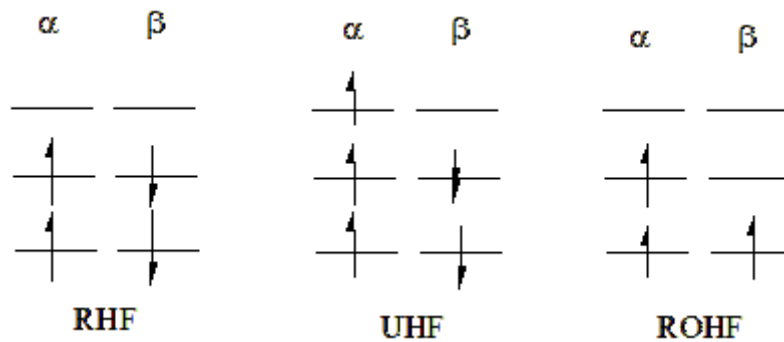
7.2 Hartree-Fock no restringido (UHF) y Hartree-Fock restringido a capa abierta (ROHF). En ambos métodos, el sistema es considerado a capa abierta debido a que sus electrones están desapareados. En UHF (Ecuación 27), se usan orbitales moleculares distintos para describir electrones con funciones de espín distintas. Es decir, cada electrón estará descrito por una función orbital independiente de la función orbital de los demás electrones del sistema. En ROHF (Ecuación 28),

hay orbitales moleculares ocupados y, por otra parte, orbitales con electrones desapareados.

$$\Psi(1,2, \dots, 2N) = |\chi_1(1)\chi_2(2) \dots \chi_N(N)| \quad (27)$$

$$\Psi(1,2, \dots, 2N) = |\chi_1(1)\bar{\chi}_1(2)\chi_2(3)\bar{\chi}_2(4) \dots \chi_N(2N-1)\bar{\chi}_N(2N)| \quad (28)$$

Las condiciones descritas, se representan en el esquema 2, donde se representa por separado la función espacial del orbital (niveles horizontales) y la función de espín ( $\alpha$  y  $\beta$ ).



ESQUEMA 2: DIFERENTES MÉTODOS HF.

#### 4.2.2 Métodos DFT.

Los métodos expuestos hasta ahora introducen la correlación electrónica expandiendo la función de onda en una base de funciones de N-partículas (determinantes de Slater). Los métodos DFT se fundamentan en el teorema de Hohenberg-Kohn (1940), el cual afirma que la energía del estado electrónico fundamental de un sistema puede determinarse si se conoce su densidad electrónica ( $\rho$ ), de manera que la densidad electrónica siempre va a depender de 3 coordenadas. En otras palabras, la energía es un funcional de la densidad cuya expresión es: [17]

$$E(\rho) = T(\rho) + E_{en}(\rho) + E_{ee}(\rho) \quad (29)$$

en la que  $T(\rho)$  es la energía cinética,  $E_{en}(\rho)$  la energía de interacción electrón-núcleo y  $E_{ee}(\rho)$  es la interacción electrón-electrón.

No obstante, el teorema no explicaba cómo construir el funcional, hasta que más tarde Kohn y Sham descubrieron cómo aplicar este formalismo a la cuántica. Éstos tuvieron en consideración que la densidad electrónica de un sistema de  $2N$  electrones sin interacción entre sí, debía coincidir con la densidad electrónica de un sistema real en la que sí hay interacciones. Así, la Ecuación 29 puede reescribirse:

$$E(\rho) = T_s(\rho) + E_{en}(\rho) + E_{xc}(\rho) + J(\rho) \quad (30)$$

En la que el primer término es una aproximación a la energía cinética real,  $J(\rho)$  es la energía de interacción de Coulomb electrónica-clásica y  $E_{xc}(\rho)$  es el término de correlación e intercambio. [18]

$$E_{xc}(\rho) = T(\rho) - T_s(\rho) + E_{ee}(\rho) - J(\rho) \quad (31)$$

Seguidamente, se resuelve de manera análoga al método HF: se busca el conjunto de orbitales que minimicen la energía con la condición de ortogonalidad. Después, se obtiene una serie de ecuaciones, que, en este caso, son las ecuaciones de Kohn-Sham (ecuación 32).

$$\hat{h}_{KS}(1)\Psi_i = \varepsilon_i\Psi_i \quad (32)$$

La dificultad de los métodos DFT reside en encontrar expresiones adecuadas para el término  $E_{xc}(\rho)$ . A su vez, este término tiene un término de intercambio y otro de correlación. Se han desarrollado distintos tipos de funcionales atendiendo a las aproximaciones que se realizan para estimar este término:

8. Aproximación de la densidad local (LDA). En esta aproximación, se asume que el funcional sólo depende de la densidad de un gas uniforme de electrones. Esta energía viene dada por la fórmula de Dirac.
9. Aproximación de gradiente generalizado (GGA): En esta aproximación, se incorpora a la expresión de energía una dependencia con la densidad electrónica y con el módulo del gradiente de la densidad electrónica ( $|\nabla\rho|$ ).

10. Funcionales híbridos: en estos funcionales, la función de la energía de intercambio incorpora la energía de intercambio del método HF. En muchos casos, junto con los funcionales GGA se consiguen resultados con una precisión similar a los obtenidos con HF, pero con la ventaja de que tienen menor coste computacional. Por esta razón, son una buena opción para estudiar sistemas con un número elevado de electrones.

#### 4.3 Funciones de base.

El conjunto de funciones elegidas es crucial para una resolución óptima del método. Si las funciones elegidas no representan de manera similar a la función real, el cálculo puede tardar mucho en resolverse o incluso, no llegar a la convergencia. Por ello, elegir las funciones de base es un factor crítico que se basa en dos características: qué tipo de funciones elegir, y cuántas de ellas son necesarias tomar. [13]

- Tipos de bases de funciones.

Se debe recurrir a orbitales moleculares, que, como se ha explicado anteriormente, son combinaciones lineales de orbitales atómicos (ecuación 33).

$$\phi = \sum_i c_i \chi_i \quad (33)$$

Los orbitales atómicos se pueden expresar como:

$$\chi = N Y(\theta, \gamma) R(r) \quad (34)$$

Siendo N una constante de normalización,  $Y(\theta, \gamma)$  es la parte angular y  $R(r)$  es la función radial. Todos los orbitales incluyen los armónicos esféricos para describir la función angular. Sin embargo, hay dos tipos de orbitales atendiendo a la representación de la función radial.

- Orbitales de Slater (STO).

Vienen definidos por:

$$\chi^{STO} = N_{\zeta} r^{n-1} e^{-\zeta r} \quad (35)$$

Donde  $\zeta$  es un parámetro que se determina variacionalmente y N la constante de normalización.

Se puede observar que el término exponencial no es polinómico, indicando así que estos orbitales no son ortogonales.

- Orbitales gaussianos (GTO).

Definidos por:

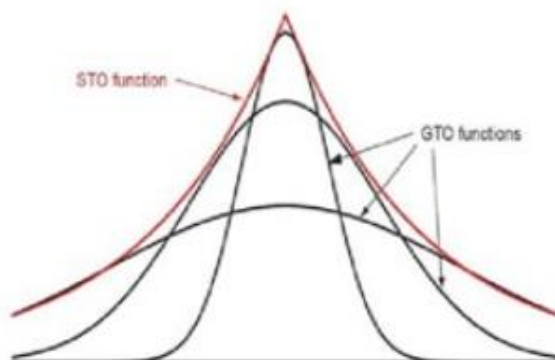
$$\chi^{GTO} = Nr^{n-1}e^{-\alpha r^2} \quad (36)$$

Los GTO se diferencian de los STO en la función exponencial. En los GTO está elevada al cuadrado. Los cálculos con GTO son más fáciles de resolver, sin embargo, estos orbitales no describen bien el comportamiento del electrón cerca del núcleo, a diferencia de los STO, que sí lo hacen. Asimismo, la función correspondiente al GTO decrece más rápidamente que la correspondiente al STO.

En otras palabras, una función gaussiana no es suficiente para describir un orbital atómico y una función de Slater tiene un cálculo muy costoso, a pesar de que describan mejor el comportamiento atómico a cortas distancias. La solución a este problema es mejorar los orbitales GTO mediante una combinación lineal de funciones gaussianas (ORBITALES GAUSSIANOS CONTRACTOS, CGTO) con distintos exponentes ( $g^{GTO}$ ) denominadas funciones primitivas:

$$\phi^{CGTO} = \sum_j c_j g^{GTO} \quad (37)$$

De esta forma, combinando varios GTO se obtendrá la misma precisión que se consigue con un orbital de Slater (Figura 7).



*Figura 7: aproximación de varios orbitales GTO a un orbital STO.*

- Tamaño de las bases.

Una vez elegido el tipo de funciones de base que se va a utilizar, debe abordarse el problema de cuántas funciones son necesarias. Cuantas más funciones se usen, más preciso será el cálculo, pero su coste computacional será superior. La aproximación más sencilla es utilizar una función de base para cada orbital atómico en el estado fundamental del átomo correspondiente (base mínima), aunque no da buenos resultados, así que hay que aumentar el número de funciones primitivas para cada orbital atómico utilizando bases extendidas. Si cada orbital atómico se describe con una combinación de dos funciones de base con distinto término exponencial se denomina

base doble- $\zeta$  (doble-zeta). Una base doble-zeta implica duplicar el número de funciones de base respecto a una base mínima. También hay bases triple- $\zeta$  y cuádruple- $\zeta$ , dependiendo de las funciones de base que se combinen.

En el entorno molecular, los orbitales atómicos están distorsionados al estar en contacto con otros átomos, de tal modo que la distribución de carga no está centrada en el átomo y, por tanto, existe una polarización en la distribución de carga. Para tener en cuenta esta polarización se incluyen funciones de polarización, que son funciones de base que contienen orbitales no ocupados en el estado fundamental (orbitales con un número cuántico orbital superior al de los orbitales de valencia del átomo).

Hay moléculas en las que nos interesa conocer las interacciones a gran distancia del núcleo, entonces se añaden funciones de base difusas, que son funciones que tienen el mismo número cuántico angular que los orbitales de valencia, pero con exponentes más pequeños.

Todas estas alternativas para mejorar los resultados en las funciones de base no son excluyentes, es decir, se puede tener una base de funciones con funciones de polarización y funciones difusas.

#### 4.3.1 Métodos y bases utilizados.

A continuación, se describen los métodos y bases que se han empleado en la realización de la presente memoria.

Mediante el programa *Gaussian*, se aplicó la Teoría del Funcional de Densidad con un funcional B3LYP para optimizar la geometría. El funcional B3LYP es un funcional híbrido y es el funcional más usado, sobre todo para moléculas orgánicas, como es el caso. Utiliza el funcional de correlación Becke's 3, con tres parámetros para introducir la energía de correlación e intercambio y el funcional LYP (Lee Yang y Parr). [11]

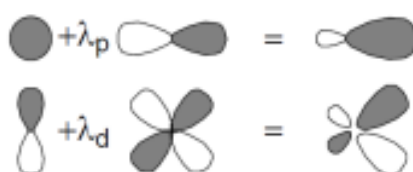
En cuanto a las bases, se aplican dos, ya que han dado los resultados óptimos para nuestra molécula: [19]

- **6-31G(d,p)**. Cada orbital interno se describe con una única función que es contracción de 6 funciones gaussianas; los orbitales de valencia están desdoblados (cada orbital es doble-zeta), la parte más interna se describe con una combinación de 3 gaussianas primitivas y la parte más externa, es una GTO.
- **6-311G++G(2d,p)**. Es una base que representa de forma más precisa las moléculas, ya que es más complejo. Es una extensión de la anterior base, ya que se introducen funciones de polarización y funciones difusas. Está constituida por 6 funciones gaussianas para los orbitales internos; cada orbital de valencia consta de 3 funciones (triple-zeta), una de ellas es contracción de 3 GTO y las otras dos tienen una única gaussiana primitiva. Los dos símbolos "+" significan que a la base se le añaden funciones difusas s y p (Figura 8) a los átomos pesados (como el C, O y N), y funciones difusas s a los átomos de hidrógeno. El término

(2d, p) hace referencia a que se añaden dos funciones de polarización d a los átomos pesados y una función de polarización p a los átomos de hidrógeno (Figura 9).



*Figura 8: esquema de la utilización de una función difusa.*



*Figura 9: funciones de polarización.*

En ambas bases de funciones, se aplica la corrección semiempírica de dispersión GD3. Se ha comprobado que esta corrección da buenos resultados en sistemas moleculares voluminosos. [20]

#### 4.4 Teoría de rotación molecular.

Una vez que tenemos los diferentes conformeros para el salbutamol, podemos analizar cada uno de ellos mediante la **espectroscopía de rotación**. Su objetivo es estudiar las transiciones de rotación de la molécula en fase gas y con ello, la conformación de dicho sistema, ya que la energía de los estados de rotación dependerá de la geometría de la molécula.

La aproximación de Born-Oppenheimer permite la separación de los movimientos de los núcleos y electrones, de manera que el Hamiltoniano se puede dividir en un término nuclear y en un término electrónico. El término nuclear del Hamiltoniano se corresponde con la energía cinética de los núcleos, ya que no actúan fuerzas externas. Esta energía cinética tendrá energía de traslación, energía de vibración, energía de rotación y un término de interacción rotación-vibración.

Con el objetivo de analizar únicamente la energía de rotación, como primera aproximación se puede aplicar la condición del centro de masas separable, de manera que el término correspondiente a la energía de traslación pasa a ser constante. De esta forma, se obtiene (ecuación 38):

$$H_n = 2T = \sum_i m_i (\vec{\omega} \wedge \vec{r}_i)(\vec{\omega} \wedge \vec{r}_i) + \sum_i m_i v_i^2 + 2\omega \sum_i m_i (\rho_i \wedge v_i) \quad (38)$$

En la que el primer término se corresponde con la energía de rotación, el segundo término se corresponde con la energía de vibración y el tercer término, con la interacción entre estas.

Para minimizar el tercer término, se utiliza el sistema de ejes de Eckart, de manera que se obtiene el Hamiltoniano de rotación (ecuación 39).

$$H_{rot} = 2T = \sum_i m_i (\vec{\omega} \wedge \vec{r}_i)(\vec{\omega} \wedge \vec{r}_i) \quad (39)$$

Se desarrolla matemáticamente, y la ecuación obtenida se puede escribir de manera matricial (ecuación 40).

$$H_{rot} = \frac{1}{2} (\omega_x \omega_y \omega_z) \begin{pmatrix} I_{xx} & I_{xy} & I_{xz} \\ I_{xy} & I_{yy} & I_{yz} \\ I_{xz} & I_{yz} & I_{zz} \end{pmatrix} \begin{pmatrix} \omega_x \\ \omega_y \\ \omega_z \end{pmatrix} \quad (40)$$

La matriz que contiene los momentos de inercia puede diagonalizarse, obteniendo así el denominado tensor principal de inercia. Por convenio Espectroscópico, el sistema de ejes obtenido tras la diagonalización es el sistema de ejes principales de inercia de la molécula (a, b, c). Los momentos de inercia se denominan momentos principales de inercia y se denotan como  $I_a$ ,  $I_b$  e  $I_c$ .

De esta manera, el Hamiltoniano de rotación queda de la siguiente forma (ecuación 41):

$$\hat{H}_{rot} = \frac{\hat{L}_a^2}{2I_a} + \frac{\hat{L}_b^2}{2I_b} + \frac{\hat{L}_c^2}{2I_c} \quad (41)$$

En el que  $I$  se corresponde con el momento de inercia y  $L$ , con el momento angular en el modelo del rotor rígido, donde se considera que la distancia de enlace es constante. Resolviendo el Hamiltoniano de rotación obtenemos las expresiones de las constantes de rotación (ecuación 42).

$$A = \frac{h}{8\pi^2 I_a} \quad B = \frac{h}{8\pi^2 I_b} \quad C = \frac{h}{8\pi^2 I_c} \quad (42)$$

Dependiendo de los valores de los momentos de inercia, las moléculas pueden ser lineales, trompos esféricos, trompos simétricos o trompos asimétricos. El salbutamol será un trompo asimétrico, puesto que los tres valores de los momentos de inercia serán diferentes, siendo  $I_a < I_b < I_c$ .

Las reglas de selección de los espectros de rotación son aquellas para las que la integral momento de transición (ecuación 43) es no nula.



$$\langle \mu \rangle = \langle J', K'_{-1}, K'_{+1} | \mu_{a,b,c} | J'', K''_{-1}, K''_{+1} \rangle \quad (43)$$

siendo estas:

1. Momento dipolar permanente en alguna de sus componentes.
2.  $\Delta J = 0 \pm 1$
3.  $\Delta K_{-1} = 0, \pm 2, \dots$   $\Delta K_{+1} = \pm 1, \dots$  para  $\mu_a \neq 0$
4.  $\Delta K_{-1} = \pm 1, \dots$   $\Delta K_{+1} = \pm 1, \dots$  para  $\mu_b \neq 0$
5.  $\Delta K_{-1} = \pm 1, \dots$   $\Delta K_{+1} = 0, \pm 2, \dots$  para  $\mu_c \neq 0$

El salbutamol posee un átomo de nitrógeno. El isótopo más abundante del nitrógeno es el  $^{14}\text{N}$ , cuyo espín nuclear tiene un valor  $I=1$ . Los núcleos atómicos con número cuántico de espín nuclear 1, tienen una distribución de carga nuclear no esférica, que da lugar a un momento de cuadrupolo nuclear. Este interactúa con el gradiente de campo eléctrico de la molécula, de manera que existe un acoplamiento entre el momento angular de espín nuclear ( $I$ ) y el momento angular de rotación ( $J$ ), dando lugar a un momento angular total  $F$ . Este acoplamiento ocasiona un desdoblamiento de las transiciones de rotación, dando lugar a un efecto hiperfino en el espectro de rotación. A la hora de analizar el espectro se convierte en una ventaja, ya que podemos identificar fácilmente las transiciones asociadas a los distintos conformeros, ya que el gradiente del campo eléctrico en cada uno de ellos es distinto, siendo esta interacción muy sensible al mismo. [21]

## 5. RESULTADOS.

### 5.1 Procedimiento

El salbutamol es una biomolécula muy flexible, ya que a través de la rotación libre de sus enlaces podríamos alcanzar un número muy elevado de disposiciones diferentes (unas 6000 conformaciones), de las cuales no todas serían conformeros estables. Aun así, es de esperar que sea una molécula con una gran riqueza conformacional.

Para realizar el análisis conformacional del salbutamol, en primer lugar, se utilizó la herramienta *CREST* (Conformer-Rotamer Ensemble Sampling Tool) [10], con la que se obtuvieron 825 rotámeros posibles de la molécula. Un análisis conformacional de 825 rotámeros distintos con sus respectivas interacciones intramoleculares es prácticamente inviable debido a su complejidad y al tiempo que requiere. Por esta razón, tras analizar la estructura de todos, se seleccionaron 55 conformeros. El principal criterio que se siguió para la elección fue seleccionar los rotámeros que presentaran mucha alteración en la geometría, ya que había muchos de ellos que, a pesar de ser rotámeros distintos, su variación en la geometría era mínima.

Aunque la herramienta *CREST* sea muy fiable en el análisis conformacional, se observó que faltaban conformeros con otras interacciones posibles en la molécula que podían estabilizar la estructura. De esta forma, a partir de los conformeros obtenidos, modificando algunos parámetros geométricos se obtuvieron nuevos conformeros con estas posibles interacciones. [10]

La optimización geométrica de los conformeros obtenidos se llevó a cabo utilizando el método DFT con el funcional B3LYP. Para biomoléculas de este tamaño, tales como la talidomida o las flavonas, proporcionan resultados óptimos. Para una primera optimización, mediante el programa *Gaussian* se utilizó la base de funciones **6-31G(d,p)**. Se obtuvieron la energía electrónica, el momento dipolar, las constantes cuadrupolares del nitrógeno y las constantes de rotación para cada conformero. Una vez analizados sus valores, vimos que había muchos conformeros distintos que convergían en la misma estructura, de manera que se eliminaron los duplicados. [11]

Posteriormente, la cifra de conformeros obtenidos seguía siendo elevada, por lo que la segunda optimización de geometría se hizo con los conformeros cuya energía era inferior a  $1000 \text{ cm}^{-1}$  ( $= 12 \text{ kJ/mol}$ ), de manera que la cifra se rebajó notablemente. En esta segunda optimización se utilizó la base de funciones **6-311G++G(2d,p)** con una dispersión empírica D3. Se repitió el procedimiento anterior y se eliminaron las estructuras iguales entre sí.

En la aproximación del oscilador armónico, se realizó un cálculo de frecuencias con el método B3LYP y la base **6-311++G(2d,p)**. El cálculo de frecuencias es importante para comprobar que los conformeros son realmente estructuras que se encuentran en un mínimo de potencial en la SEP y no son estados de transición. Se comprobó que todas

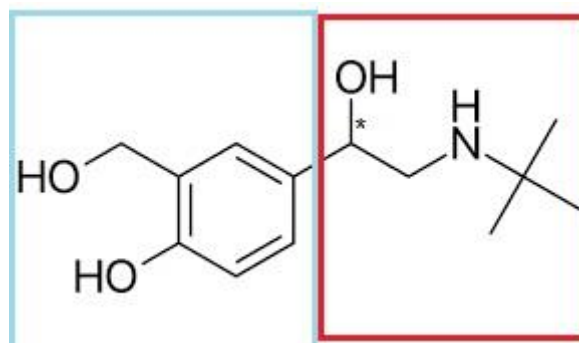
las frecuencias eran positivas, de manera que se puede afirmar que no existe ningún estado de transición en los conformeros seleccionados. Con este cálculo, fue posible obtener las energías de Gibbs.

Además, con las constantes de rotación, las constantes de cuadrupolo, los momentos dipolares y la energía de Gibbs se pudo predecir un espectro de rotación con los conformeros más estables.

Por último, con el programa *Multiwfn* [12] se representan las interacciones intramoleculares no covalentes presentes en los distintos conformeros. Esto nos permite visualizar las interacciones presentes entre los distintos grupos funcionales (enlaces de hidrógeno, interacciones de van der Waals...).

## 5.2 Nomenclatura.

Antes de exponer los resultados y su análisis, es preciso explicar la **nomenclatura** utilizada para etiquetar los distintos conformeros dependiendo de las interacciones presentes en ellos.



*Figura 10. Esquema estructural del salbutamol, en el que el \* indica el carbono quiral. Los recuadros limitan las dos subunidades estructurales de la molécula.*

En la figura 10 se encuentra representada la molécula de salbutamol. En primer lugar, nos fijamos en el carbono quiral de la molécula (Figura 10) marcado con un asterisco. Como muchos fármacos, la molécula puede presentar los enantiómeros R o S. Ambos enantiómeros presentan la misma energía y, por tanto, los conformeros que se obtendrían serían iguales para cada enantiómero. Haciendo uso de las reglas de Cahn-Ingold-Prelog [22] podemos ver que la configuración representada es la S. En el etiquetado de los conformeros, se omite la letra S, ya que es la misma configuración para todos los conformeros.

Podemos considerar que la molécula consta de dos subunidades estructurales: **(1)** el carbono quiral, unido al grupo OH, y a un grupo metileno unido a una amina secundaria donde el otro sustituyente de esta es un grupo tert-butilo; **(2)** el anillo aromático,

sustituido por un hidroxilo en posición *para*, y en *meta* por el grupo hidroximetilo. Ambas partes de la molécula pueden presentar diferentes disposiciones conformacionales, por lo que se analizará inicialmente cada subunidad para mayor claridad.

- **Subunidad 1 (recuadro rojo en la Figura 10).**

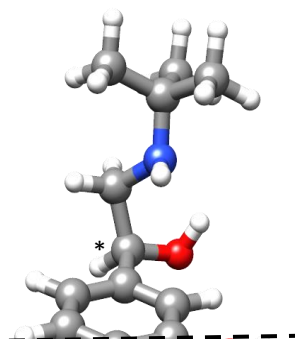
Los factores que hemos tenido en cuenta son las posibles interacciones entre la amina y grupo hidroxilo unido al carbono quiral.

El grupo tert-butilo es considerado como un átomo de tamaño considerable, proporcionando a la amina secundaria un gran impedimento estérico, lo que hace que el enlace de hidrógeno entre la amina y otros compuestos sea selectivo.

Las diferentes disposiciones que se presentan en los confórmeros son las siguientes:

○ **Tipo I:**  $O - H \cdots N - H \cdots \pi - \text{benceno}$

En esta interacción (Figura 11), el NH está direccionado hacia el benceno. Se puede deducir que el NH interacciona con la nube electrónica del benceno, formada por la deslocalización de carga que presenta el anillo aromático. Además, esta disposición favorece que se forme un enlace de hidrógeno entre el grupo hidroxilo del carbono quiral y la amina.

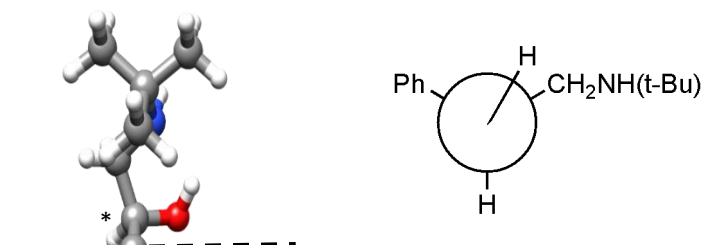


*Figura 11: Interacción Tipo I.*

○ **Tipo II:**  $O - H \cdots N - H$

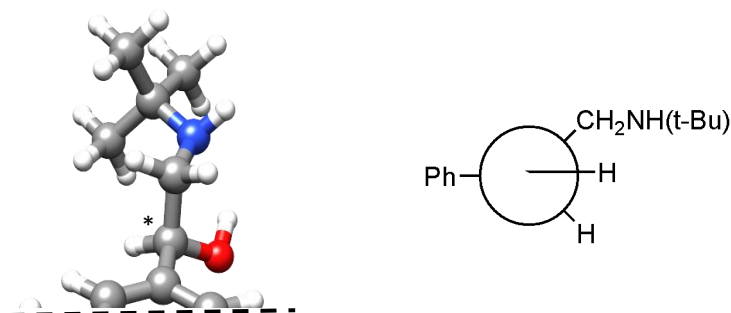
En el tipo II, el grupo hidroxilo interacciona con la amina formando un puente de hidrógeno. A su vez, la interacción puede ser de distintos tipos atendiendo a la orientación de la amina. Cada orientación, se representa con una letra minúscula como subíndice en la interacción tipo II.

- **Tipo a (II<sub>a</sub>, Figura 12)** El H del grupo NH se orienta en dirección opuesta al benceno, quedando el grupo tert-butilo por encima de este. Al realizar una proyección de Newman sobre el enlace carbono quiral-grupo hidroxilo para observar la orientación del hidrógeno, podemos observar que el OH se orienta en disposición *syn*.



**Figura 12: Ejemplo de Interacción II<sub>a</sub>. A la derecha, proyección de Newman sobre el eje carbono quiral-OH.**

- **Tipo b (II<sub>b</sub>, Figura 13).** El grupo NH se orienta hacia el mismo lado que el OH del carbono quiral. El grupo OH tiene una disposición *gauche* respecto a la posición de las dos subunidades y presenta un enlace de hidrógeno OH $\cdots$ NH.



**Figura 13: Ejemplo de interacción II<sub>b</sub>. A la derecha, proyección de Newman sobre el eje carbono quiral-OH.**

- **Tipo c (II<sub>c</sub>, Figura 14).** En ella, el hidrógeno de la amina se orienta hacia el lado contrario del hidroxilo unido al carbono quiral, de manera que el OH orienta hacia el grupo NH. Al igual que en la interacción tipo II<sub>b</sub>, el OH tiene disposición *gauche*.

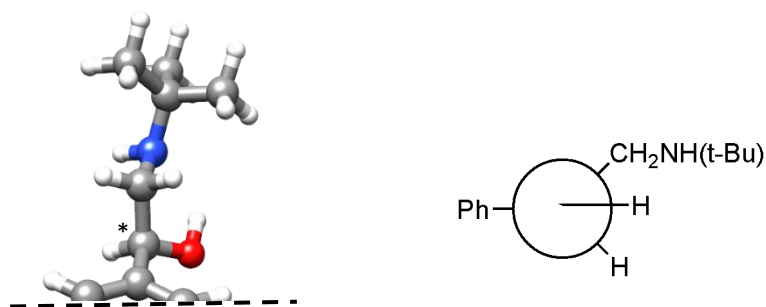


Figura 14: Ejemplo de interacción  $II_c$ . A la derecha, proyección de Newman sobre el eje carbono quiral-OH.

○ **Tipo III:**  $N - H \cdots O - H$

En la interacción **tipo III** (Figura 15), el NH se orienta hacia el OH. De esta manera, el OH tiene disposición *anti*. El enlace está no está tan direccionado como en los demás casos.



Figura 15: ejemplo de interacción tipo III. A la derecha, proyección de Newman sobre el eje carbono quiral-OH.

○ **Tipo IV:**  $HN \cdots OH$ .

En la interacción **tipo IV** (Figura 16), los núcleos del nitrógeno y del oxígeno están muy cerca entre sí, de manera que la única interacción que hay es una repulsión entre las nubes electrónicas. Esto hace que esta interacción sea la más desfavorable de todas, de manera que el único conformero que la presenta tenga una energía relativa elevada.

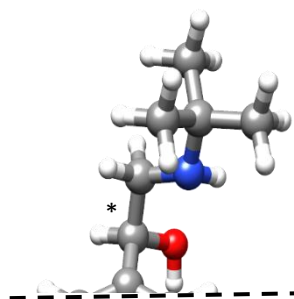


Figura 16: Ejemplo de interacción tipo IV.

○ **Tipo V:** *sin interacción*

La configuración **tipo V** (Figura 17), se caracteriza por no tener ninguna interacción presente en esta parte de la molécula. La disposición de los grupos NH y OH no son favorables para que exista una interacción entre ellos. Asimismo, solo la presenta un conformero, con un valor de energía relativa bastante alto.

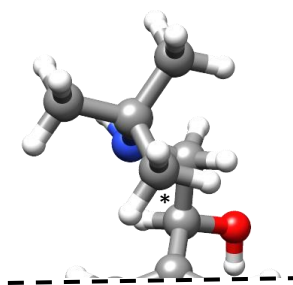


Figura 17: Ejemplo de interacción tipo V.

- **Subunidad 2** (recuadro azul de la Figura 10).

En primer lugar, el ángulo diedro entre los carbonos aromáticos y el carbono quiral, puede rotar y da lugar a 2 disposiciones distintas: una en la que el hidroximetilo está hacia el mismo lado del OH del carbono quiral, a la que etiquetamos con la letra  $\alpha$ ; y otra, en la que el hidroximetilo está en el lado contrario del OH del carbono quiral, a la que etiquetamos con la letra  $\beta$ . Ambas representaciones se muestran en la Figura 18.

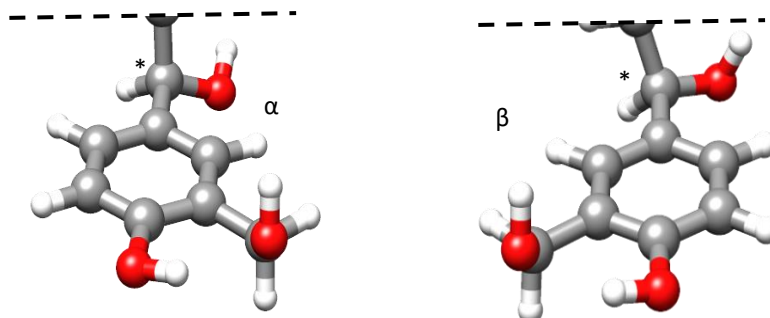


Figura 18: Distintas posiciones relativas del grupo hidroximetilo con respecto a la posición del OH del Carbono quiral. En  $\alpha$ , el grupo hidroximetilo está al mismo lado que este; En  $\beta$ , el grupo hidroximetilo se sitúa en el lado contrario.

Las interacciones entre los dos grupos son enlaces de hidrógeno. Tenemos dos orientaciones posibles:

- Interacción **tipo OH<sub>M</sub>**:  $O - H \cdots O - H$  (hidroximetilo)

En las interacciones **tipo OH<sub>M</sub>** el hidroxilo en posición *para* del benceno se orienta hacia el oxígeno del grupo hidroximetilo (Figura 19). Todos los conformeros más estables presentan dicha orientación.

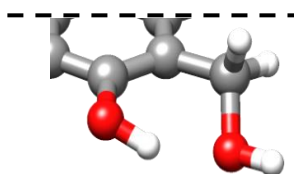


Figura 19: ejemplo de interacción OH<sub>M</sub>.

- Interacción **tipo mOH**:  $O - H(\text{metanol}) \cdots O - H$ .

En las interacciones **tipo mOH** es, al contrario: el grupo OH del hidroximetilo se orienta hacia el hidroxilo (Figura 20). Es una interacción más inestable, haciendo que los conformeros que la presentan sean de alta energía. Esta interacción no fue predicha por la herramienta CREST. [10]

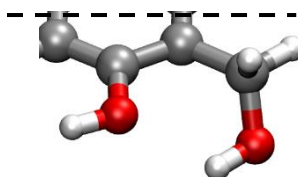


Figura 20: ejemplo de interacción mOH.



Independientemente de que el conformero presente interacción  $\text{OH}_M$  o interacción  $_M\text{OH}$ , sabemos que el enlace del carbono del hidroximetilo presenta libertad de rotación, por lo que el OH correspondiente puede tener varias disposiciones en el espacio.

De esta forma, se distinguen dos disposiciones distintas para el grupo OH del hidroximetanol: disposición **up (u)**, en la que el grupo hidroximetilo está por encima del anillo aromático y la disposición **down (d)**, en la que el grupo hidroximetilo está por debajo del benceno. Ambas representadas en la Figura 21.

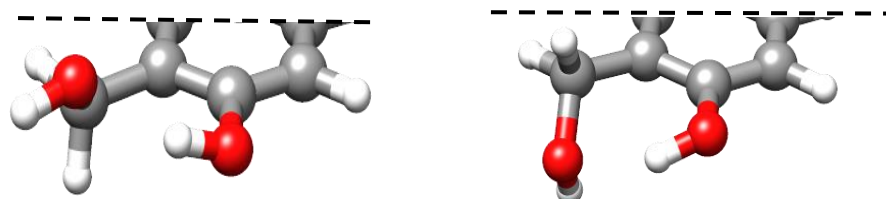
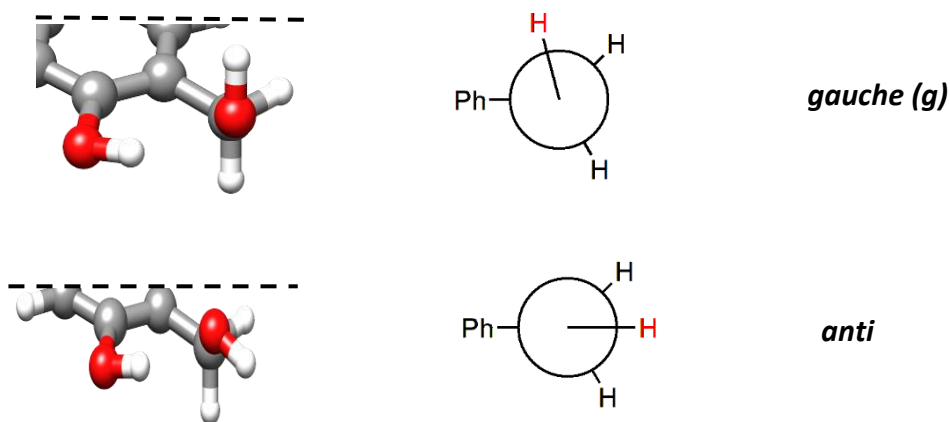


Figura 21: A la izquierda, disposición UP del OH del hidroximetilo; a la derecha, disposición DOWN del OH del hidroximetilo.

A su vez, el hidrógeno del OH del grupo hidroximetilo puede presentar tres orientaciones respecto al benceno atendiendo a su proyección de Newman, cuya nomenclatura es *gauche* o *anti*. A su vez, la disposición *gauche* presenta dos disposiciones en las proyecciones de Newman: si el hidrógeno del grupo OH está en sentido antihorario respecto al benceno, se utiliza la nomenclatura *g* minúscula; si el hidrógeno está en sentido horario respecto al benceno, se utiliza la *G* mayúscula. Esta nomenclatura es la misma independientemente de que el conformero sea *up* o *down*, o tipo  $\text{OH}_M$  o  $_M\text{OH}$ . A continuación, se ven las posibles interacciones de manera esquemática junto con sus proyecciones de Newman. Las proyecciones de Newman son sobre el eje OH-metileno del grupo hidroximetilo.



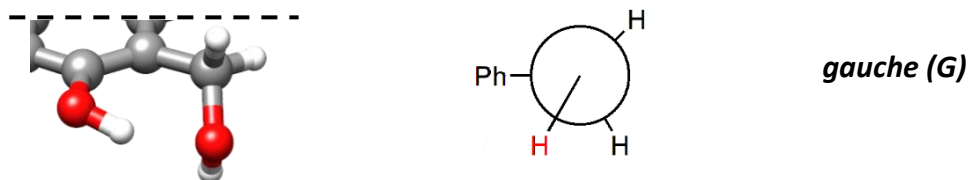


Figura 22: Representación de cada orientación junto con la proyección de Newman sobre el eje OH (hidroximetilo)-CH<sub>2</sub>(hidroximetilo).

1. En primer lugar, habría que poner que es el isómero S del salbutamol. No obstante, la configuración S es la escogida para todos los confórmeros, de manera que se empieza a nombrar el confórmero directamente en el siguiente paso.
2. Interacción: tipo II<sub>c</sub>, con el grupo OH del carbono quiral en disposición *gauche*.
3. Hidroximetilo al mismo lado que el grupo OH del carbono quiral: **α**.
4. OH···OH(hidroximetilo): **OH<sub>M</sub>**.
5. Alcohol por encima del plano del benceno: *up (u)*.
6. Orientación del grupo OH del hidroximetilo: *gauche (g)*.

Por tanto, el nombre del confórmero es II<sub>c</sub>-α -OH<sub>M</sub>-u-g (figura 23).

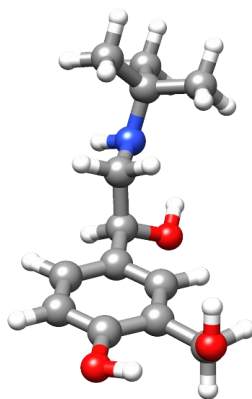


Figura 23: Confórmero II<sub>c</sub>-α -OH<sub>M</sub>-u-g.

### 5.3 Análisis energético.

Una vez explicada la nomenclatura que pueden presentar los conformeros, se lleva a cabo el análisis energético. Para ello, se van a tener en cuenta los conformeros más estables, ordenados por orden de estabilidad creciente.

Los valores energéticos y los parámetros rotacionales sobre los que se realizará el análisis y las discusiones son los valores obtenidos con el método B3LYP-D3/6-311++G(2d,p) en la aproximación armónica, ya que aporta resultados óptimos para el análisis conformacional de biomoléculas.

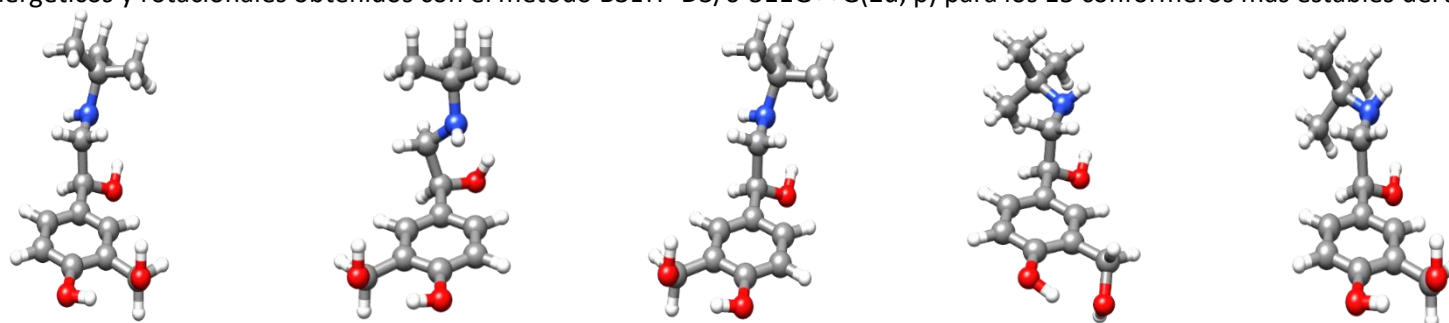
Inicialmente, comprobaremos los valores de las frecuencias de vibración, siendo todas ellas positivas. Esto nos asegura que todos los conformeros analizados son mínimos.

Como ya se ha mencionado anteriormente, la estabilidad de la molécula depende de las interacciones que se den en ella. Para el estudio de éstas, en primer lugar, se realizó un análisis **NCI (Non-Covalent Interaction)**. Este análisis es muy común para el estudio de las interacciones débiles. La energía de interacción en estos enlaces no covalentes está correlacionada con la densidad electrónica. Las interacciones de van der Waals, por ejemplo, tienen menos energía de interacción que los enlaces de hidrógeno. Las interacciones se representan como superficies coloreadas, haciendo que la identificación del tipo de fuerza intramolecular sea sencilla. [23]

En segundo lugar, se realizó un análisis **QTAIM (Quantum Theory of Atoms in Molecules)**, basado en la teoría de Bader. [24] Este análisis nos muestra los puntos críticos en los que el gradiente de densidad de carga electrónica es cero. Hay diferentes tipos de puntos críticos: en átomos pesados existen puntos críticos con la misma posición nuclear; puntos críticos entre átomos que se atraen; puntos críticos en el centro de los anillos, indicando la existencia de orbitales antienlazantes y, por último, puntos críticos que se encuentran en el centro de una caja. Por tanto, estos puntos críticos revelan interacción entre átomos.

En la tabla 1 completa, se representan los conformeros más estables obtenidos, cuyas energías relativas llegan hasta los  $600 \text{ cm}^{-1}$  ( $=7.2 \text{ kJ/mol}$ ). Se obtienen los parámetros rotacionales y energéticos para cada uno de ellos.

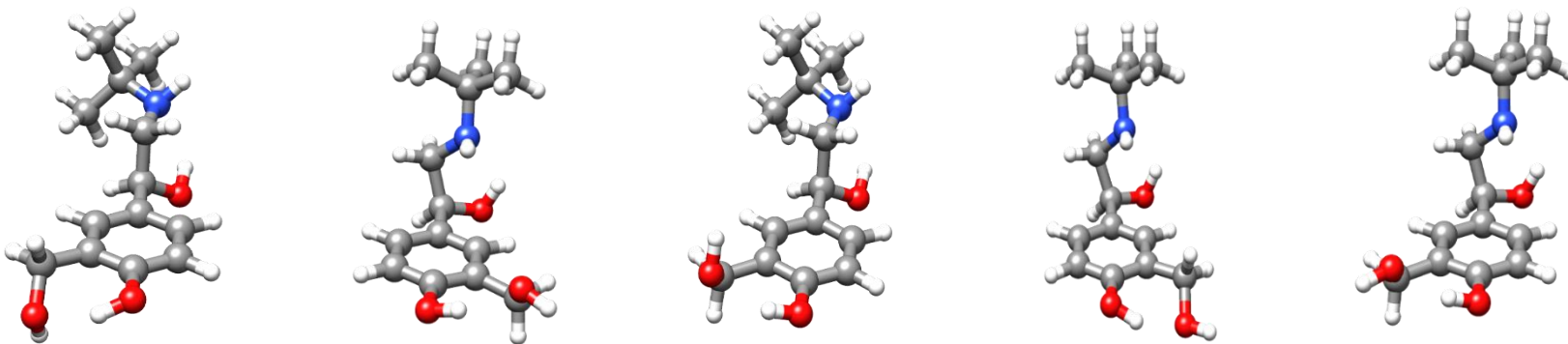
**TABLA 1:** Parámetros energéticos y rotacionales obtenidos con el método B3LYP-D3/6-311G++G(2d, p) para los 15 conformeros más estables del salbutamol



Parámetros <sup>(a)</sup>	1. II <sub>c</sub> -α-OH <sub>M</sub> -u-g	2. I-β-OH <sub>M</sub> -u-g	3. II <sub>c</sub> -β-OH <sub>M</sub> -u-g	4. II <sub>b</sub> -α-OH <sub>M</sub> -d-G	5. II <sub>b</sub> -α-OH <sub>M</sub> -u-g
A / MHz	966,9	760,5	988,8	1208,3	1142,7
B / MHz	181,5	224,3	179,1	176,8	178,3
C / MHz	174,6	209,3	169,6	165,9	169,0
1,5*χ <sub>aa</sub> / MHz	4,4	2,9	4,2	4,5	4,6
1,25*(χ <sub>bb</sub> -χ <sub>cc</sub> ) / MHz	0,8	-1,2	-1,7	0,4	0,9
χ <sub>ab</sub> / MHz	-0,4	2,3	-1,1	0,4	0,2
χ <sub>ac</sub> / MHz	0,3	0,6	0,4	0,6	0,3
χ <sub>bc</sub> / MHz	3,7	-2,8	1,7	-3,8	-3,5
μ <sub>a</sub> / D	-3,7	-1,9	-3,1	3,3	3,5
μ <sub>b</sub> / D	0,6	-3,5	3,8	0,4	0,5
μ <sub>c</sub> / D	1,8	-1,3	-0,1	-1,0	-2,5
μ <sub>t</sub> / D	4,2	4,2	4,9	3,5	4,3
E / Hartrees	-788,73910	-788,73863	-788,73849	-788,73828	-788,73802
E <sub>rel</sub> / cm <sup>-1</sup>	<b>0,0</b>	<b>101,8</b>	<b>133,7</b>	<b>180,0</b>	<b>236,4</b>
ΔE <sub>ZPE</sub> / cm <sup>-1</sup>	0,0	161,3	119,4	246,9	287,5
ΔE <sub>GIBBS</sub> / cm <sup>-1</sup>	<b>0,0</b>	<b>207,6</b>	<b>77,3</b>	<b>355,3</b>	<b>375,7</b>

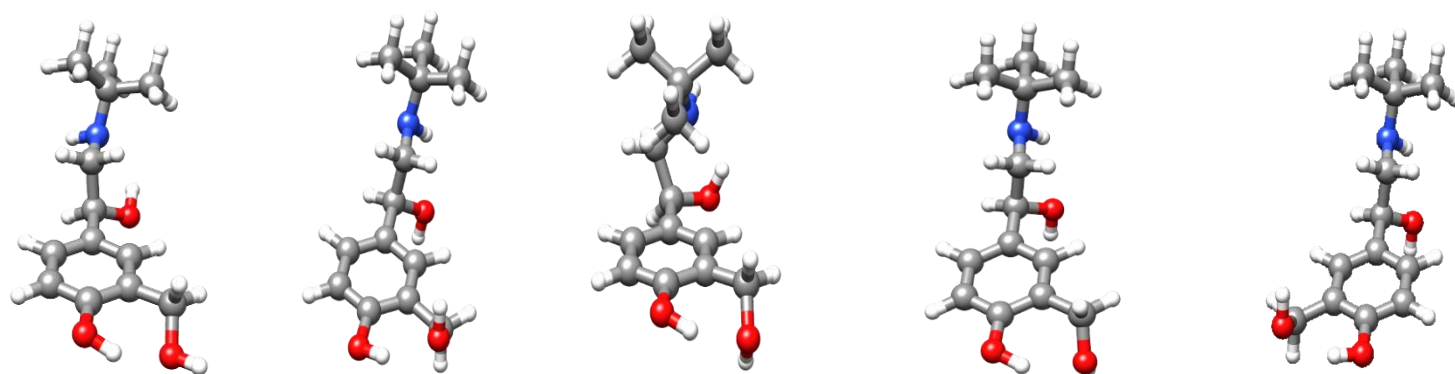
(a) A, B y C son las constantes de rotación; χ<sub>ij</sub> (i,j= a,b,c) son las constantes de cuadrupolo del átomo de nitrógeno; μ<sub>a</sub>, μ<sub>b</sub>, μ<sub>c</sub>, μ<sub>t</sub> son los momentos dipolares; E es la energía relativa absoluta; E<sub>rel</sub> es la energía electrónica relativa al conformero de menor energía; ΔE<sub>Gibbs</sub> es la energía de Gibbs relativa al conformero más estable medida; ΔE<sub>ZPE</sub> es la energía del punto cero relativa al conformero de menor energía.

**TABLA 1 (cont):**



Parámetros <sup>(a)</sup>	6. II <sub>b</sub> -β-OH <sub>M</sub> -d-G	7. I-α-OH <sub>M</sub> -u-anti	8. II <sub>b</sub> -β-OH <sub>M</sub> -u-g	9. I-α-OH <sub>M</sub> -d-anti	10. I-β-OH <sub>M</sub> -u-anti
A / MHz	1032,1	733,5	977,1	799,9	757,9
B / MHz	184,7	231,7	189,8	216,1	225,5
C / MHz	169,8	218,2	171,6	213,0	210,2
1,5*χ <sub>aa</sub> / MHz	4,5	3,8	4,5	3,9	2,9
0,25* (χ <sub>bb</sub> - χ <sub>cc</sub> ) / MHz	0,9	2,1	0,1	1,9	-1,2
χ <sub>ab</sub> / MHz	-0,3	-0,3	-0,6	-0,4	2,3
χ <sub>ac</sub> / MHz	0,1	-0,2	0,4	0,1	0,6
χ <sub>bc</sub> / MHz	3,6	0,6	3,9	1,6	-2,8
μ <sub>a</sub> / D	-3,2	-0,5	-3,5	-1,2	0,4
μ <sub>b</sub> / D	2,7	2,2	3,3	2,9	-3,6
μ <sub>c</sub> / D	-0,5	-0,2	-1,4	0,6	-2,4
μ <sub>t</sub> / D	4,2	2,3	5,0	3,2	4,3
E / Hartrees	-788,73764	-788,73745	-788,73744	-788,73704	-788,73683
E <sub>rel</sub> / cm <sup>-1</sup>					
ΔE <sub>ZPE</sub> / cm <sup>-1</sup>	<b>320,0</b>	<b>362,0</b>	<b>364,1</b>	<b>452,8</b>	<b>498,9</b>
ΔE <sub>GIBBS</sub> / cm <sup>-1</sup>	366,5	385,0	409,1	462,4	476,0
ΔE <sub>ZPE</sub> / Hartrees	<b>439,8</b>	<b>412,4</b>	<b>488,3</b>	<b>467,9</b>	<b>483,2</b>

**TABLA 1 (cont):**



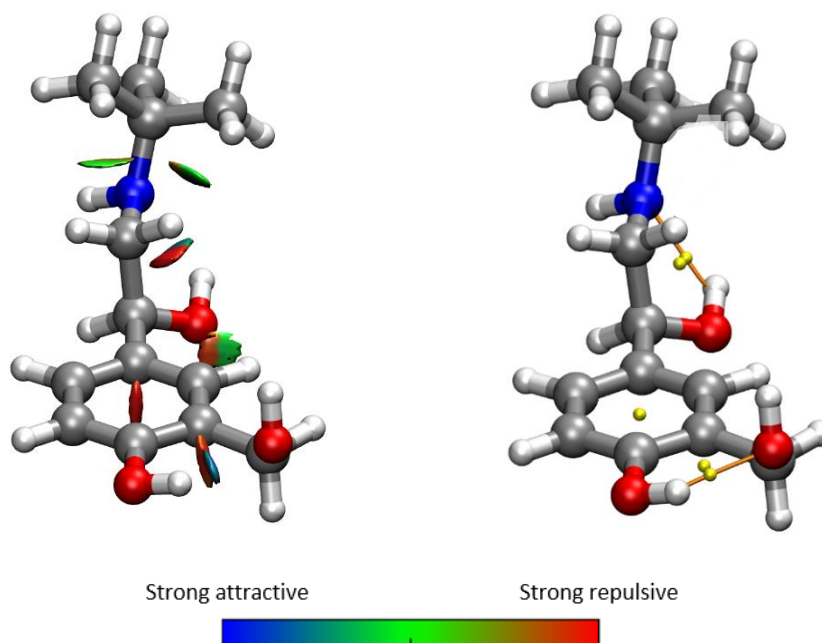
Parámetros <sup>(a)</sup>	11. IIc- $\alpha$ -OHM-d-anti	12. III- $\alpha$ -OHM-u-g	13. IIa- $\alpha$ -OHM-d-G	14. III- $\alpha$ -OHM-d-G	15. III- $\beta$ -OHM-u-g
A / MHz	1041,3	941,1	717,6	1013,7	962,8
B / MHz	177,9	180,5	263,1	176,1	177,8
C / MHz	170,3	174,0	250,9	170,0	168,1
$1,5^* \chi_{aa}$ / MHz	4,3	4,5	-1,9	4,6	4,8
$0,25^* (\chi_{bb} - \chi_{cc})$ / MHz	-0,5	-1,8	1,2	-1,6	0,3
$\chi_{ab}$ / MHz	-0,7	-1,5	-0,3	-1,4	-0,6
$\chi_{ac}$ / MHz	0,3	0,1	-4,0	-0,5	-0,4
$\chi_{bc}$ / MHz	3,8	1,3	0,1	-2,1	-3,9
$\mu_a$ / D	-2,3	-0,6	2,4	-0,1	-0,4
$\mu_b$ / D	1,3	1,2	-0,6	1,1	1,4
$\mu_c$ / D	2,2	-0,2	-0,1	-1,2	0,6
$\mu_t$ / D	3,4	1,4	2,4	1,6	1,6
E / Hartrees	-788,73675	-788,73674	-788,73668	-788,73666	-788,73650
$E_{rel}$ / $\text{cm}^{-1}$	<b>515,5</b>	<b>516,6</b>	<b>531,5</b>	<b>535,7</b>	<b>569,5</b>
$\Delta E_{ZPE}$ / $\text{cm}^{-1}$	449,9	408,2	649,6	425,3	460,0
$\Delta E_{GIBBS}$ / $\text{cm}^{-1}$	<b>424,9</b>	<b>346,8</b>	<b>902,7</b>	<b>345,7</b>	<b>380,8</b>

Una vez verificado que todos los conformeros se corresponden con mínimos, se puede proceder al análisis energético de cada conformero. Las diferencias energéticas entre los conformeros se deben a las posibles interacciones que aportan estabilización al sistema, por lo que se analizarán las interacciones intramoleculares.

En los 15 conformeros más estables, las interacciones más importantes son los enlaces de hidrógeno. Estos se establecen entre los grupos NH y OH de la cadena del salbutamol (subunidad 1 de la figura 10) y entre el grupo NH y la nube  $\pi$  del benceno, interaccionando con la subunidad 2 (figura 10). Por otra parte, también se establecen enlaces de hidrógeno entre los alcoholes unidos al anillo aromático, como ya se ha explicado anteriormente. Por tanto, se puede considerar en principio que la estabilidad de la molécula dependerá del número de enlaces de hidrógeno presentes y de otras interacciones de menor intensidad.

A continuación, pasaremos a discutir estas interacciones con más detalle para los distintos conformeros.

El conformero más estable es el  $II_c$ - $\alpha$ - $OH_M$ - $u$ - $g$  (figura 24). Presenta una interacción tipo  $II_c$  con el grupo tert-butilo en una disposición extendida a lo largo del esqueleto molecular, de manera que podríamos considerar que el tert-butilo también otorga cierto grado de rigidez a la molécula. Por otra parte, el hidroxilo se orienta de manera efectiva hacia el alcohol hidroximetílico formando otro enlace de hidrógeno.



*Figura 24: Análisis de las interacciones del conformero  $II_c$ - $\alpha$ - $OH_M$ - $u$ - $g$ , predicho como más estable. A la izquierda: Análisis NCI; a la derecha: Análisis QTAIM. La representación gráfica del gradiente de densidad electrónica por colores es la misma para todos los conformeros.*

En el análisis NCI, se observa que el grupo OH unido al carbono quiral interacciona con el grupo NH con una interacción atractiva fuerte, que se representa con el color azul. Este color también se presenta en la interacción entre los hidroxilos. Esto nos confirma que ambas interacciones son enlaces de hidrógeno. Por otra parte, se observa que el hidrógeno del carbono en posición *orto* del benceno interacciona con el grupo OH del carbono quiral con una fuerza atractiva más débil, representada en color verde. Esta interacción más débil también se da entre el tert-butilo y el grupo metileno enlazado a la amina. [23]

En el análisis QTAIM se observan solamente las interacciones más fuertes, es decir, los enlaces de hidrógeno. Los puntos amarillos sobre las líneas naranjas representan una interacción fuerte y son los denominados puntos críticos de enlace. Los puntos amarillos sin línea naranja son los denominados puntos de anillo, que indican que los enlaces que lo rodean son enlaces fuertes, indicando la presencia de un orbital antienlazante. [24]

Entre los conformeros analizados, hay solo 3 con interacción tipo  $\text{II}_c$ . Estos tres conformeros difieren entre sí en el tipo de interacción entre los hidroxilos del benceno. El tercer conformero más estable en orden energético con una energía de  $133,7 \text{ cm}^{-1}$  es el  $\text{II}_c\text{-}\beta\text{-OH}_M\text{-u-g}$  (figura 25). Presenta dicha interacción, y solo se diferencia del más estable en la posición del hidroximetilo, estando en este último en el mismo lado que el OH del carbono quiral. Por otra parte, el otro conformero que presenta esta interacción  $\text{II}_c\text{-}\alpha\text{-OH}_M\text{-d-anti}$  (figura 26) es mucho más alto en energía ( $515,5 \text{ cm}^{-1}$ ). Esto es indicativo de que el enlace de hidrógeno formado entre los hidroxilos es menos fuerte, de manera que se puede deducir que la orientación *anti* en el hidroximetilo no estabiliza la molécula tanto como la orientación *gauche* (*g*). Si se analizan las superficies obtenidas por NCI entre las figuras 24 y 25, se puede observar que la interacción entre los hidroxilos es más efectiva en la disposición *gauche* (*g*).

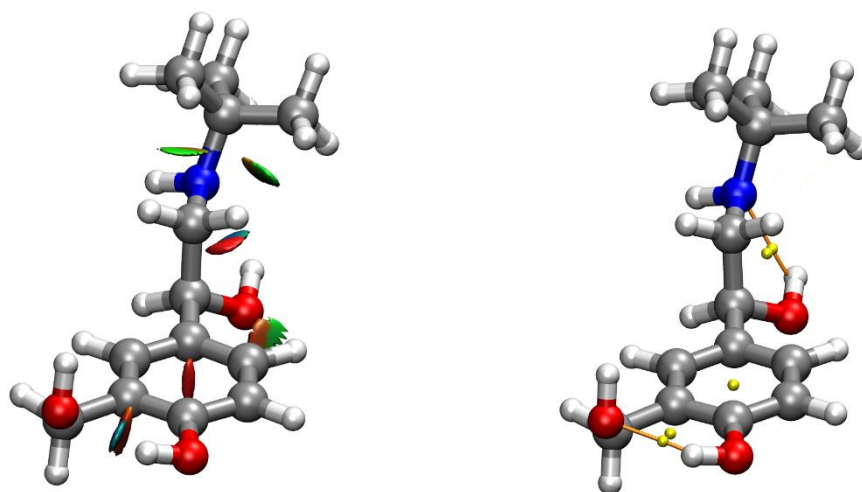


Figura 25: Análisis NCI y QTAIM del conformero  $\text{II}_c\text{-}\beta\text{-OH}_M\text{-u-g}$  ( $133,7 \text{ cm}^{-1}$ ).



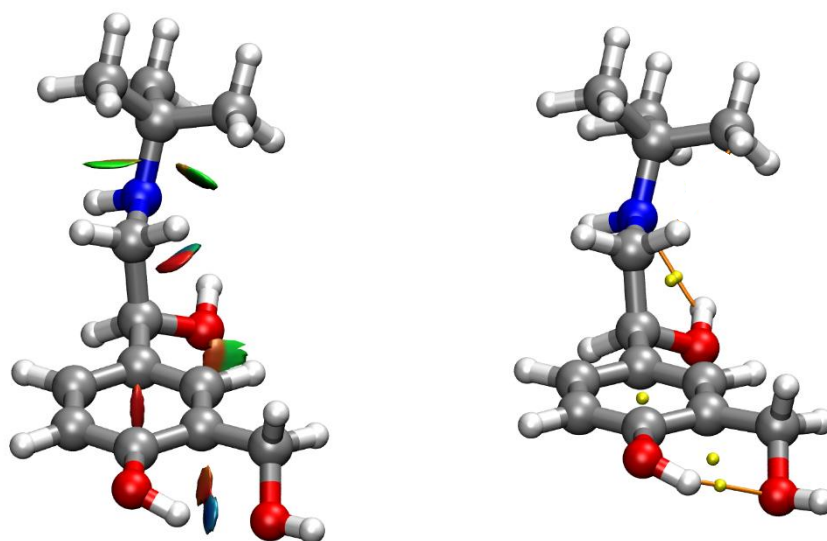


Figura 26: Análisis NCI y QTAIM del conformero II<sub>c</sub>-α-OH<sub>M</sub>-d-anti (515,5 cm<sup>-1</sup>).

El valor energético del segundo conformero, I-β-OH<sub>M</sub>-u-g (figura 27), respecto al más estable es 101,8 cm<sup>-1</sup>. Tiene la misma disposición de los grupos OH sustituidos en el benceno; sin embargo, se diferencia en que presenta una interacción tipo I: el OH forma un enlace de hidrógeno con el NH, y este, a su vez, interacciona con la nube electrónica del benceno con una interacción moderada. Su análisis NCI, en efecto, lo predice.

Esta configuración favorece la interacción entre el grupo OH unido al carbono quiral y el nitrógeno, que se correspondería con una interacción de tipo II, siendo una interacción atractiva fuerte.

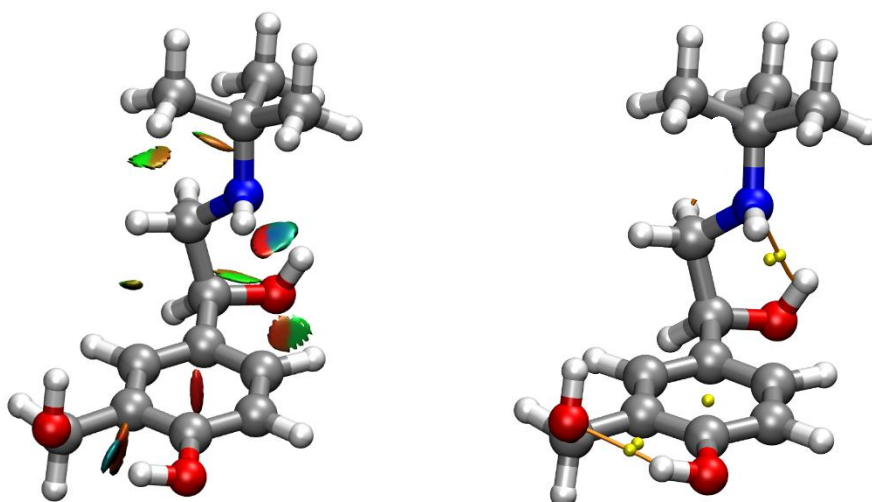


Figura 27: Análisis NCI y QTAIM del conformero I-β-OH<sub>M</sub>-u-g (101,8 cm<sup>-1</sup>).

La interacción  $\text{NH}\cdots\pi$ -benceno que se muestra en la Figura 27 se representa en color verde intenso, que significa es una interacción moderada. Esta interacción, junto con la interacción  $\text{OH}_m\text{-u-g}$ , estabiliza mucho la molécula.

En el cuarto, el quinto y el sexto conformero según el orden de energía electrónica, se da la interacción tipo  $\text{II}_b$  en la que existe un enlace de hidrógeno  $\text{OH}\cdots\text{NH}$  con el hidrógeno del NH orientándose hacia el mismo lado del OH del carbono quiral. El más estable de los tres es  $\text{II}_b\text{-}\alpha\text{-OH}_M\text{-d-G}$  (figura 28) con una energía de  $180,0\text{ cm}^{-1}$ , en el que el alcohol hidroximetílico se orienta por debajo del benceno. En el segundo más estable de los tres,  $\text{II}_b\text{-}\alpha\text{-OH}_M\text{-u-g}$  (figura 29), el OH en cuestión presenta posición *gauche* (*g*). En el sexto conformero,  $\text{II}_b\text{-}\beta\text{-OH}_M\text{-d-G}$  (figura 30) el hidroximetilo está en el lado contrario al OH del carbono quiral y presenta un valor energético ligeramente superior respecto a los conformeros con la interacción tipo  $\text{II}_b$ . El otro conformero que presenta la interacción tipo  $\text{II}_b$  es el conformero  $\text{II}_b\text{-}\beta\text{-OH}_M\text{-u-g}$  (figura 31), siendo el octavo en energía creciente ( $364,1\text{ cm}^{-1}$ ).

Teniendo en cuenta que la única diferencia entre ellos es la disposición de los grupos OH unidos al benceno, nos puede llevar a la conclusión de que, el orden de estabilidad entre ellos viene definido por la interacción formada entre los alcoholes. Además, en todos los conformeros se puede observar que el grupo tert-butilo interacciona con los hidrógenos del metileno. El color marrón, es indicativo de que esta interacción es repulsiva.

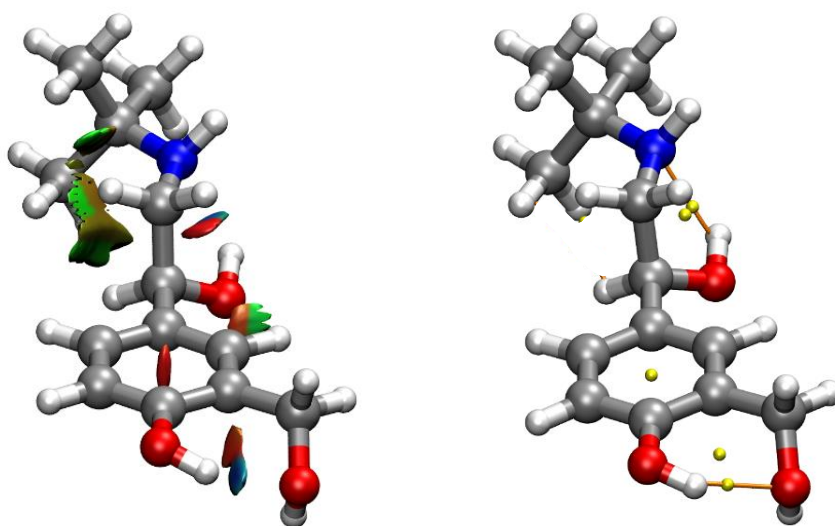


Figura 28: Análisis NCI Y QTAIM del conformero  $\text{II}_b\text{-}\alpha\text{-OH}_M\text{-d-G}$  ( $180,0\text{ cm}^{-1}$ ).

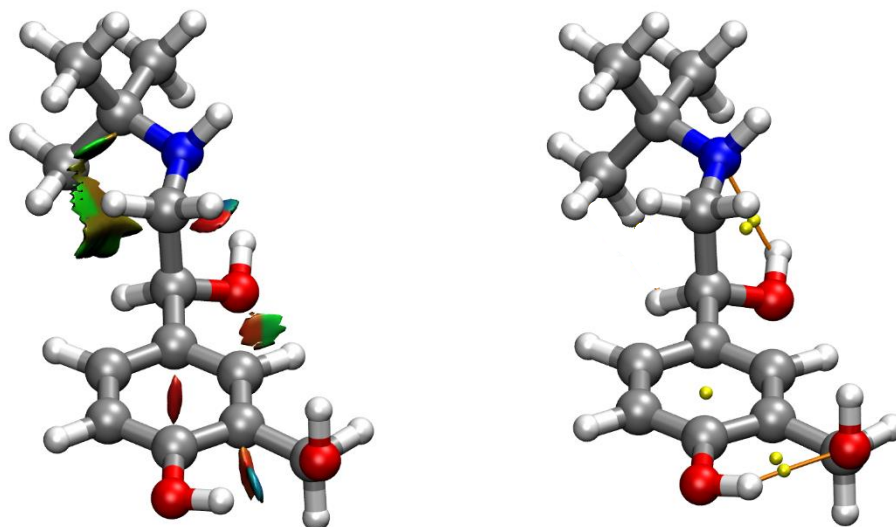


Figura 29: Análisis NCI Y QTAIM del conformero II<sub>b</sub>-α-OH<sub>M</sub>-u-g (236,4 cm<sup>-1</sup>).

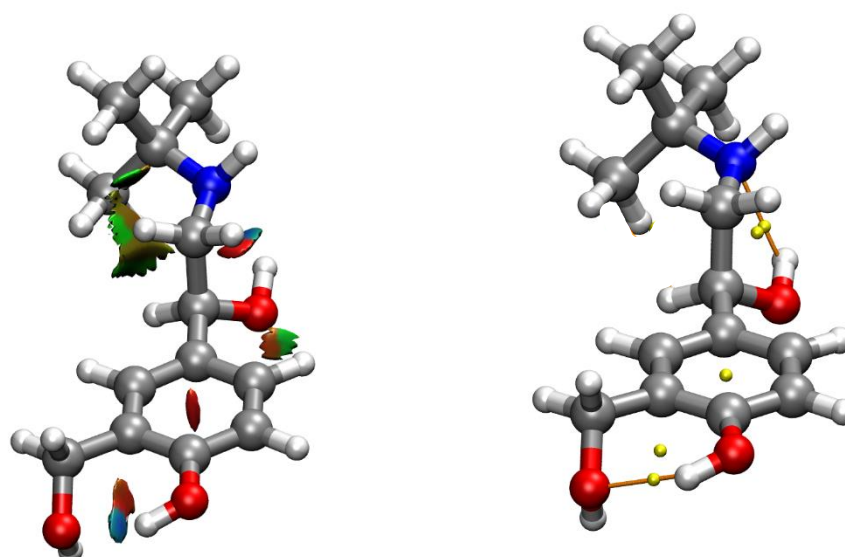


Figura 30: Análisis NCI Y QTAIM del conformero II<sub>b</sub>-β-OH<sub>M</sub>-d-G (320,0 cm<sup>-1</sup>).

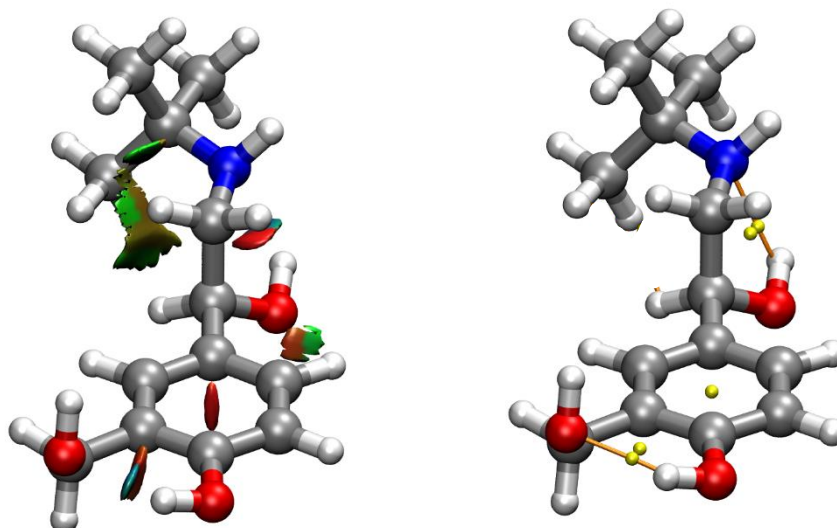


Figura 31: Análisis NCI y QTAIM del Conformero  $II_b$ - $\beta$ - $OH_M$ - $u$ - $g$ , predicho como el menos estable para la interacción  $II_b$  ( $364,1 \text{ cm}^{-1}$ ).

Los conformeros 7, 9 y 10 en cuanto a orden energético tienen la misma interacción (tipo I). En todos, el alcohol hidroximetílico está en posición *anti* respecto al benceno. Sin embargo, el 7 (**I- $\alpha$ - $OH_M$ - $u$ -*anti***, figura 32) tiene una energía relativa de  $362 \text{ cm}^{-1}$ , mientras que el 9 (**I- $\alpha$ - $OH_M$ - $d$ -*anti***, figura 33) y el 10 (**I- $\beta$ - $OH_M$ - $u$ -*anti***) tienen  $452.8 \text{ cm}^{-1}$  y  $498.9 \text{ cm}^{-1}$ , respectivamente. Esta diferencia energética entre el conformero 7 y el conformero 9 se puede deber a que el grupo OH hidroximetílico tiene una posición *up*, de manera que el enlace de hidrógeno está más direccionado, ya que el hidroxilo es más estable si está en el plano horizontal del benceno. [25]

El conformero 10, tiene el grupo hidroximetilo al lado contrario del OH del carbono quiral y presenta un valor de energía relativa mayor. Además, tiene disposición *anti*. En las interacciones de tipo I, podemos observar bien que la orientación más estable para el grupo hidroximetilo es la orientación *gauche* (*g*).

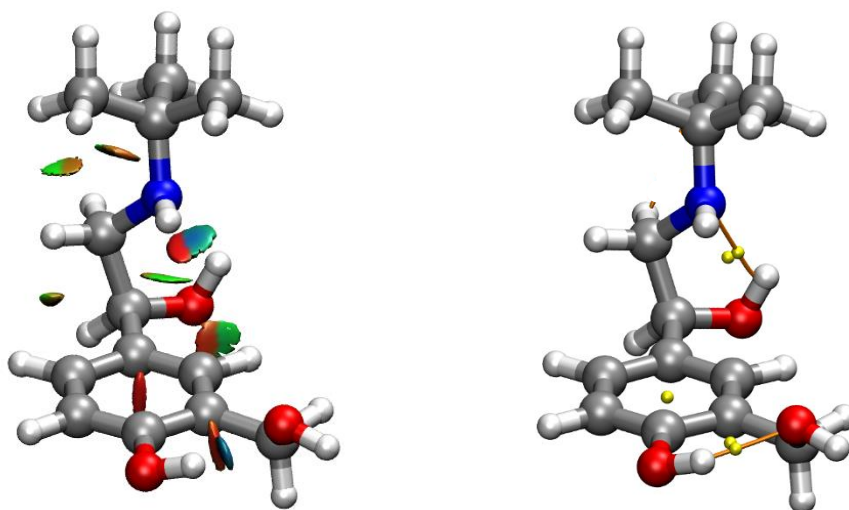


Figura 32: Análisis NCI y QTAIM del conformero  $I\text{-}\alpha\text{-OH}_M\text{-u-anti}$  ( $362,0\text{ cm}^{-1}$ ).

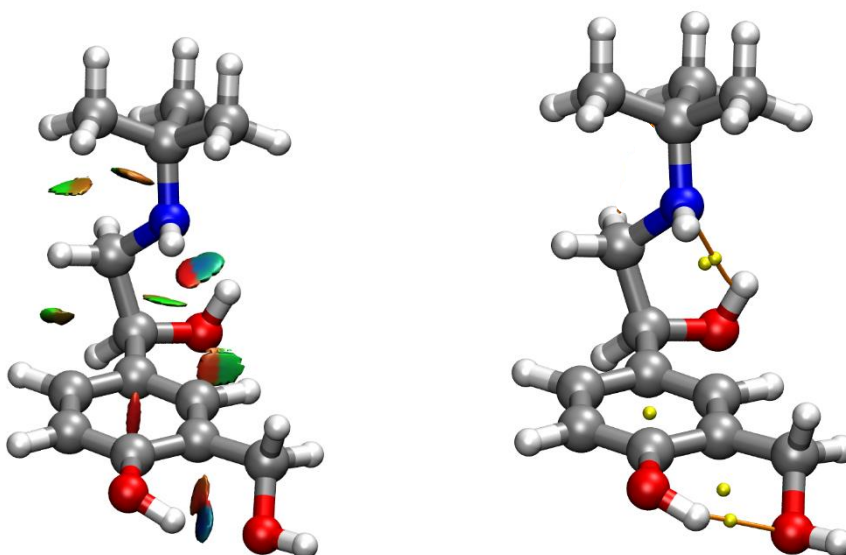


Figura 33: Análisis NCI y QTAIM del conformero  $I\text{-}\alpha\text{-OH}_M\text{-d-anti}$  ( $452,8\text{ cm}^{-1}$ ).

El único conformero que presenta una interacción tipo  $II_a$  es el conformero  $II_a\text{-}\alpha\text{-OH}_M\text{-d-G}$  (figura 34). El grupo tert-butilo está orientado hacia el benceno, de manera que interactúa con la nube  $\pi$  del benceno con una interacción moderada, ya que se representa en color verde. Por otra parte, presenta el OH del hidroximetilo en disposición *anti*.

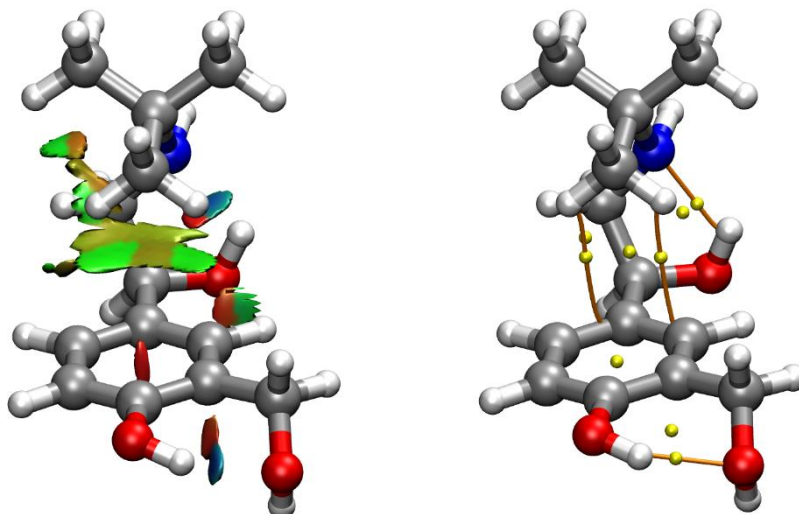


Figura 34: Análisis NCI y QTAIM del Conformero  $II_a\text{-}\alpha\text{-OH}_M\text{-d-G}$  ( $531,5\text{ cm}^{-1}$ ).

En los conformeros comprendidos entre los  $500\text{ cm}^{-1}$  y  $570\text{ cm}^{-1}$ , la interacción más importante es la interacción tipo III. Entre los tres conformeros que la presentan, el más estable entre ellos es el  $III\text{-}\alpha\text{-OH}_M\text{-u-g}$  (figura 35), siendo el número 12 en orden energético y presenta de nuevo una orientación *gauche* (*g*), haciendo que sea el más estable de los tres. El siguiente conformero que presenta esta interacción es el número 14:  $III\text{-}\alpha\text{-OH}_M\text{-d-G}$  (figura 36). El menos estable entre ellos, es el conformero  $III\text{-}\beta\text{-OH}_M\text{-u-g}$  (figura 37) siendo el número 15 en energía. Este conformero presenta una disposición *gauche* (*g*) en el grupo OH del hidroximetilo y una configuración  $\beta$ , indicando que el grupo hidroximetilo se encuentra en el lado opuesto al OH del carbono quiral.

El análisis NCI muestra que la interacción entre el grupo NH y el grupo OH unido al carbono quiral es débil. De hecho, si se realiza el análisis QTAIM, que representa las fuerzas intramoleculares más intensas, no aparece ninguna interacción entre ambos heteroátomos (figuras 35, 36, 37) Esto se puede deber a que el enlace  $\text{NH}\cdots\text{OH}$  es menos direccional que el enlace  $\text{OH}\cdots\text{NH}$ , ya que está condicionado por la configuración del esqueleto molecular (la amina secundaria tiene menos libertad de rotación).

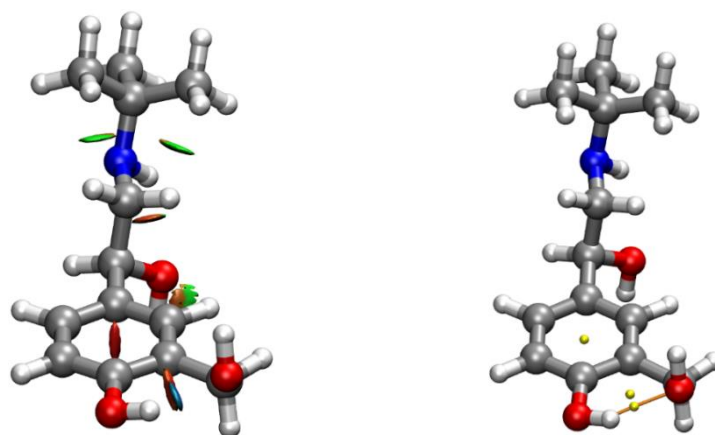


Figura 35: Análisis NCI y QTAIM del conformero III- $\alpha$ -OH<sub>M</sub>-u-g (516,6 cm<sup>-1</sup>).

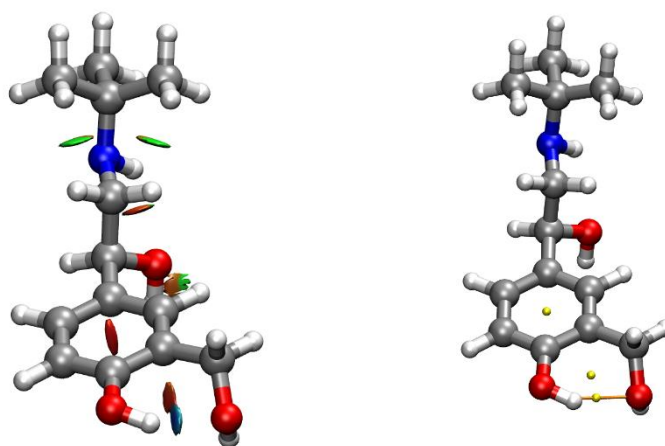


Figura 36: Análisis NCI y QTAIM del conformero III- $\alpha$ -OH<sub>M</sub>-d-G (535,7 cm<sup>-1</sup>).

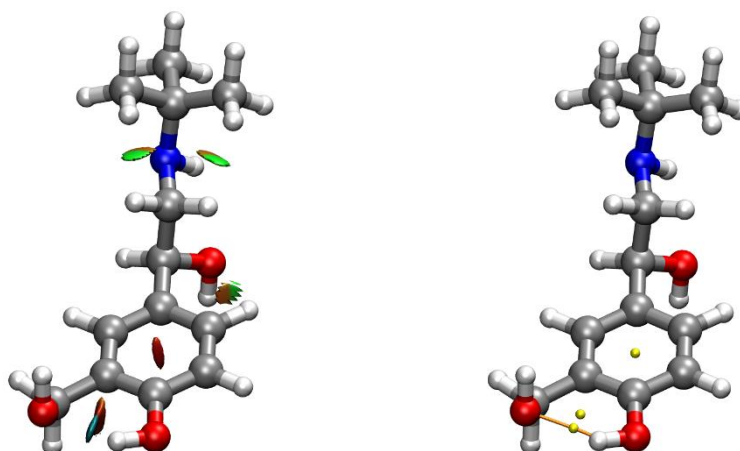
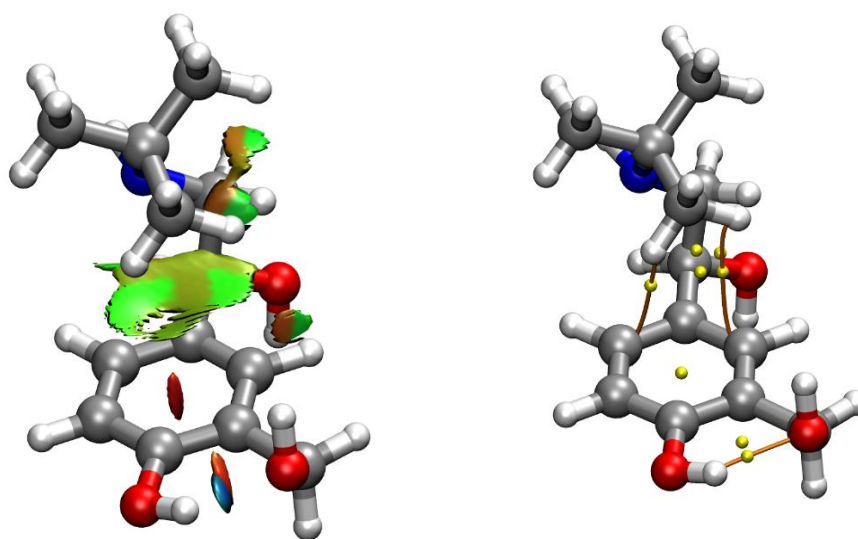


Figura 37: Análisis NCI y QTAIM del conformero III- $\beta$ -OH<sub>M</sub>-u-g (569,5 cm<sup>-1</sup>).



Una vez analizadas las interacciones y las energías relativas de los conforméromos más estables, se explicarán del mismo modo aquellas que dan lugar a energías más elevadas.

El conforméromo **V- $\alpha$ -OH<sub>M</sub>-u-g** (figura 38) presenta una energía relativa de 879.2 cm<sup>-1</sup>, siendo el conforméromo número 20 en orden creciente de energía. Es el único con una interacción tipo V (Figura 32). En él, la única interacción fuerte presente es el enlace de hidrógeno entre los alcoholes, ya que la disposición en el espacio del OH y el NH no les permite interactuar. El tert-butilo se orienta hacia el benceno, de manera que interactúa mediante fuerzas de Van der Waals con el orbital antienlazante de este. Estas interacciones son moderadas (color verde principalmente).



*Figura 38: Análisis NCI y QTAIM del conforméromo V- $\alpha$ -OH<sub>M</sub>-u-g (879,2 cm<sup>-1</sup>).*

Por otra parte, el conforméromo **IV- $\beta$ -OH<sub>M</sub>-u-g** (Figura 39), cuya energía relativa es de prácticamente 900 cm<sup>-1</sup>, siendo el número 22 en orden de energía, sí presenta una interacción entre los grupos NH y OH. No obstante, esta interacción es repulsiva, ya que en el gráfico NCI se representa el color marrón principalmente. El NH también interactúa con el orbital  $\pi$  del benceno, aunque con una interacción pequeña. Además, el análisis QTAIM nos indica que el único puente de hidrógeno presente en la molécula es el formado por los hidroxilos del benceno.



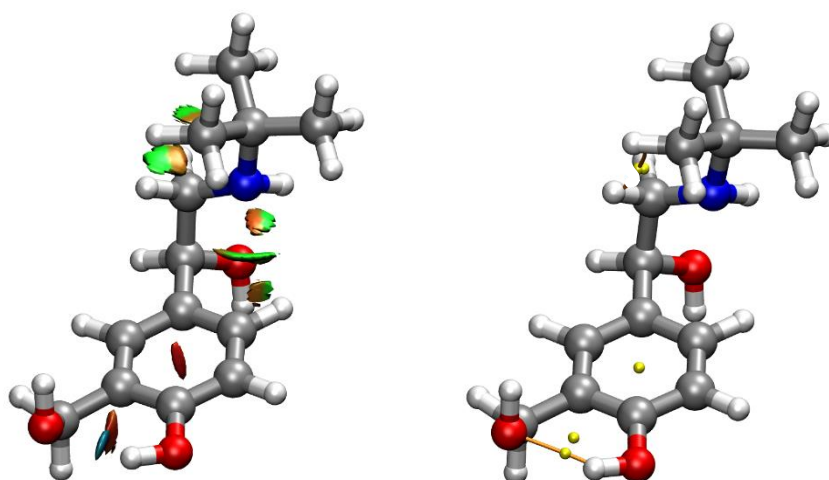


Figura 39: Análisis NCI y QTAIM del conformero IV- $\beta$ -OH<sub>M</sub>-u-g ( $900\text{ cm}^{-1}$ ).

Hasta ahora, todos los conformeros vistos presentan una interacción tipo OH<sub>M</sub>. De hecho, la herramienta CREST no predijo ningún conformero tipo <sub>M</sub>OH. Por tanto, se modificaron los parámetros geométricos y se optimizaron con este tipo de interacción. Por ejemplo, del conformero más estable (II<sub>c</sub>- $\alpha$ -OH<sub>M</sub>-u-g) rotando el grupo hidroximetilo de posición *up* a posición *gauche* se obtuvo el conformero II<sub>c</sub>- $\alpha$ -**mOH-u-G** (figura 40) y rotando el hidroximetilo de posición *up* a *down* se obtuvo el conformero II<sub>c</sub>- $\alpha$ -**mOH-d-G** (figura 41). La energía relativa del primer conformero es de aproximadamente  $1000\text{ cm}^{-1}$ . Sin embargo, la energía del segundo es de  $1170\text{ cm}^{-1}$ . La interacción tipo *down* es más inestable que la interacción tipo *up* en este caso. [10]

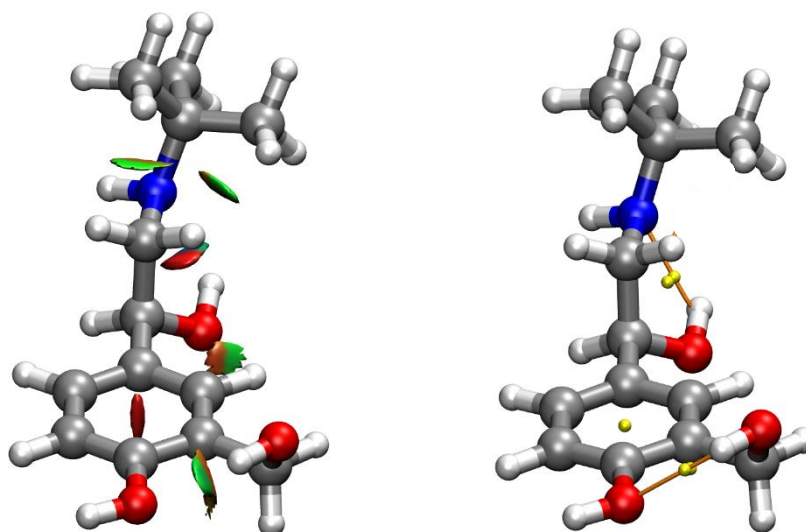


Figura 40: Análisis NCI y QTAIM del conformero II<sub>c</sub>- $\alpha$ -**mOH-u-G** ( $1000\text{ cm}^{-1}$ ).

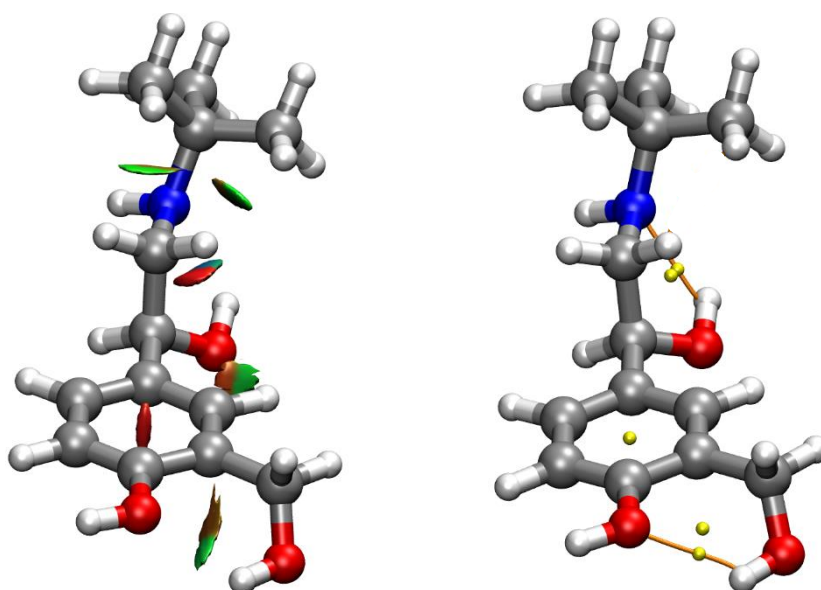


Figura 41: Análisis NCI y QTAIM del conformero  $Il_c\text{-}\alpha\text{-MOH-d-G}$  ( $1170\text{ cm}^{-1}$ ).

Si se realiza una comparación entre la interacción tipo  ${}_m\text{OH}$  y la interacción tipo  $\text{OH}_M$  (Figura 42), podemos observar que, en la primera, el enlace que se forma es más débil que en el segundo tipo. Ambas interacciones son atractivas fuertes, sin embargo, en el caso de la interacción  $\text{OH}_M$  la interacción es más fuerte que en el caso de la interacción  ${}_m\text{OH}$ , ya que en el primer caso se representa en color azul, y, en el segundo, en color verde.

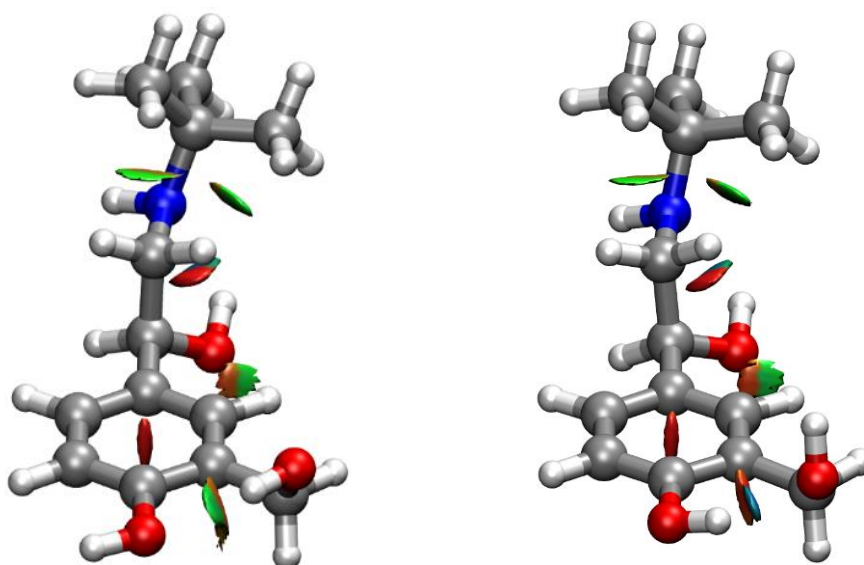


Figura 42: Análisis de una Interacción tipo  ${}_m\text{OH}$  ( $Il_c\text{-}\alpha\text{-MOH-u-G}$ ) frente a  $\text{OH}_M$  ( $Il_c\text{-}\alpha\text{-OH}_M\text{-u-g}$ ).

El conformero más inestable es el  $\text{II}_b\text{-}\alpha\text{-}_M\text{OH-d-G}$  (Figura 43) con un valor energético de  $1400\text{ cm}^{-1}$ . La interacción entre los alcoholes, al tener el OH una orientación *d-gauche* (*G*) está muy poco favorecida.

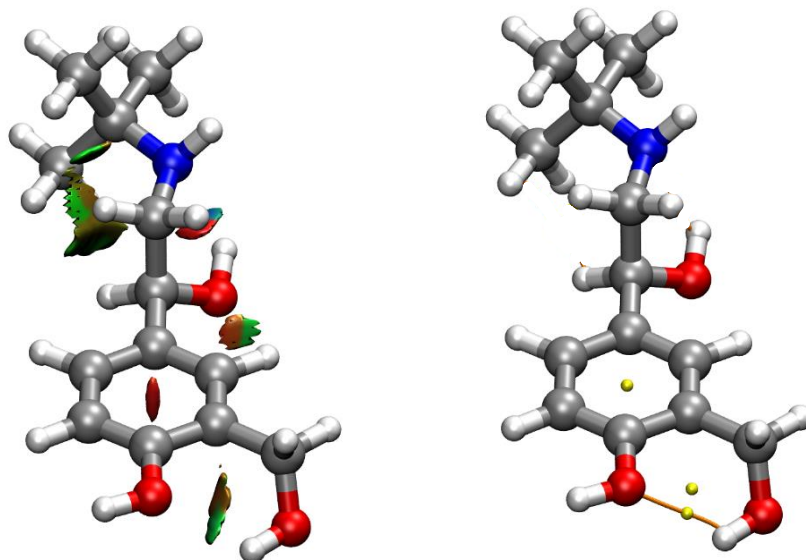


Figura 43: Análisis NCI Y QTAIM DEL conformero  $\text{II}_b\text{-}\alpha\text{-}_M\text{OH-d-G}$  ( $1400\text{ cm}^{-1}$ ).

Todos los conformeros con interacción tipo  $_M\text{OH}$  obtenidos presentan unos valores energéticos que oscilan desde los  $800\text{ cm}^{-1}$  hasta los  $1400\text{ cm}^{-1}$  aproximadamente. En todos ellos se cumple que la conformación *down* es más energética, y, por tanto, más inestable que la *up*.

No obstante, en las interacciones tipo  $\text{OH}_M$ , las que tenían el grupo hidroximetilo en el lado opuesto al OH del carbono quiral ( $\beta$ ) eran más inestables. En el caso de la interacción tipo  $_M\text{OH}$ , hay en conformeros en los que esto no se cumple. Por ejemplo, el conformero  $\text{II}_B\text{-}\beta\text{-}_M\text{OH-d-G}$  (figura 44) presenta una energía relativa de  $1200\text{ cm}^{-1}$ , que es menor que en el caso del conformero con disposición  $\alpha$ .

Podemos observar que los conformeros predichos presentan distinto orden energético respecto a la energía de Gibbs y la energía electrónica. La energía electrónica se corresponde con el mínimo de la función de potencial y es incalculable experimentalmente. La energía de Gibbs se calcula a partir de las funciones de partición de la molécula, dando información sobre la distribución de población de los distintos conformeros en el equilibrio termodinámico.

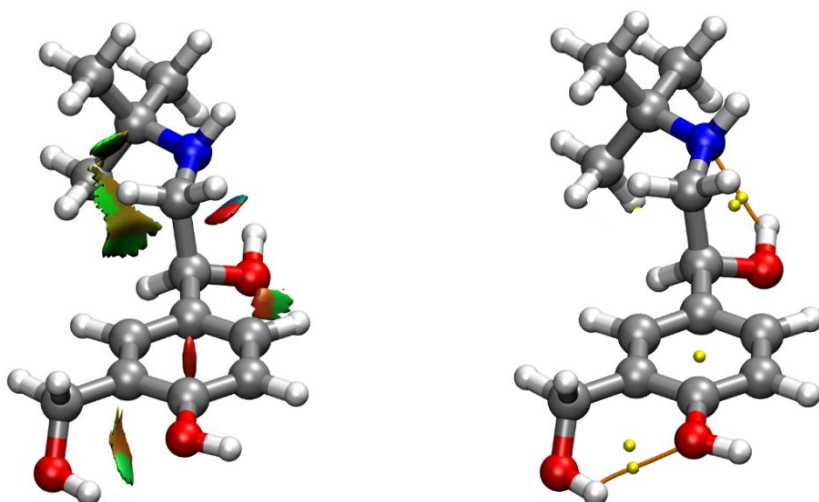


Figura 44: Análisis NCI y QTAIM del conformero II<sub>β</sub>-β-MOH-d-G (1200 cm<sup>-1</sup>).

#### 5.4 Simulación del espectro de microondas.

Para simular el espectro de microondas se han necesitado las constantes de rotación para la predicción de las frecuencias y las componentes del momento dipolar eléctrico para evaluar las transiciones permitidas.

A partir de las energías de Gibbs se calculan las poblaciones relativas de cada conformero. La población de un conformero relativo al conformero más estable es:

$$\frac{N_i}{N_0} = e^{-\Delta G/kT} \quad (43)$$

Siendo  $\Delta G$  la energía relativa de Gibbs (la energía respecto al conformero más estable),  $k$  la constante de Boltzmann ( $1.38 \cdot 10^{-23}$  J/K). La temperatura es de 298K.

En la Tabla 2 se representa la energía de Gibbs respecto al conformero más estable y las respectivas poblaciones de los 5 conformeros más estables en energía. La población relativa se calcula aplicando la ecuación 43.

	$E_{rel} / \text{cm}^{-1}$	$\Delta_{GIBBS} / \text{cm}^{-1}$	$\Delta E_{ZPE} / \text{cm}^{-1}$	Población relativa
II <sub>c</sub> -α-OH <sub>M</sub> -u-g	0,0	0,0	0,0	<b>1,00</b>
I-β-OH <sub>M</sub> -u-g	101,8	207,6	161,3	<b>0,37</b>
II <sub>c</sub> -β-OH <sub>M</sub> -u-g	133,7	77,3	119,4	<b>0,70</b>
II <sub>β</sub> -α-OH <sub>M</sub> -d-G	180,0	355,3	246,9	<b>0,18</b>
II <sub>β</sub> -α-OH <sub>M</sub> -u-G	236,4	375,7	287,5	<b>0,16</b>

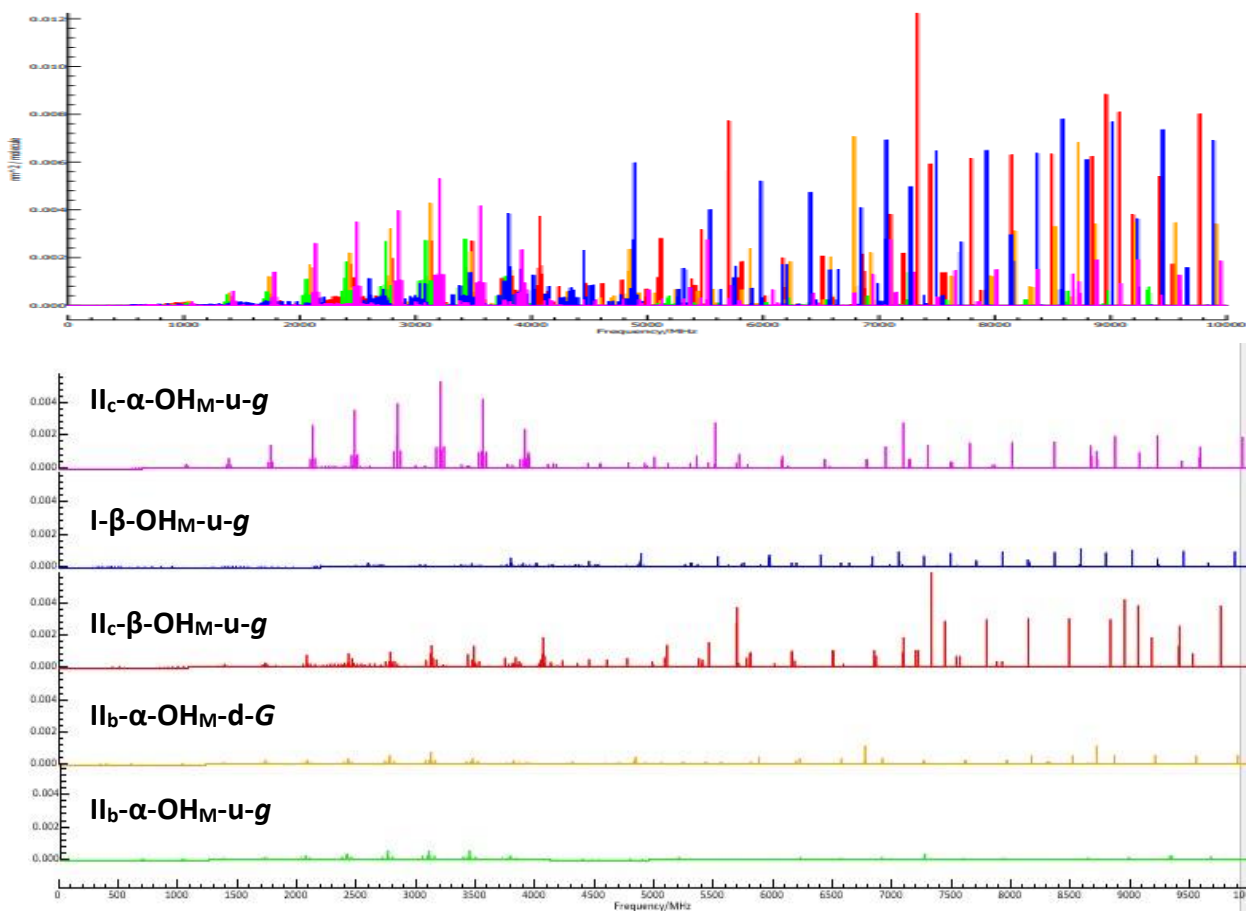
TABLA 2: VALORES DE POBLACIÓN PARA CADA CONFÓRMERO.

Para llevar a cabo la simulación del espectro de microondas se ha utilizado el programa *Pgopher*. [26] Este programa se basa en la simulación del espectro de chorro supersónico a una temperatura de 1K. El funcionamiento del chorro supersónico se basa en la gran diferencia de presión existente entre la cámara de estancamiento y la cámara de expansión, de manera que el gas se expande rápidamente a través de un pequeño orificio o tobera. La velocidad a la que se desplazan las moléculas al expandirse se expresa con el número de Mach ( $M$ ), y al expandirse, su valor aumenta notablemente. La aproximación isentrópica permite explicar las propiedades del chorro supersónico. [27]

La región más importante desde el punto de vista espectroscópico es la zona de silencio ( $M \gg 1$ ), ya que es una zona libre de colisiones, proporcionando así un entorno óptimo para el estudio de las transiciones rotacionales de la molécula. Al trabajar con temperaturas tan bajas, únicamente se poblarán mayoritariamente los estados de rotación y vibración más bajos en los confórmeros de menor energía. [28]

En la parte superior de la figura 45, se puede observar la simulación del espectro de rotación para los 5 confórmeros más poblados. La asignación del espectro de rotación obtenido es muy complicada, ya que es una molécula con muchas conformaciones posibles. Por esta razón, es necesario un estudio previo de cada espectro de rotación por separado. En el caso de la molécula de salbutamol, se han tenido en cuenta los 5 confórmeros con mayor población, cuyo espectro está representado en la parte inferior de la figura 45.

El confórmero **II<sub>c</sub>- $\alpha$ -OH<sub>M</sub>-u-g** presenta el menor valor para la energía electrónica y la energía de Gibbs respecto al resto de confórmeros, siendo este el más estable en energía y, además, el que mayor población presenta. El siguiente confórmero más poblado es el **II<sub>c</sub>- $\beta$ -OH<sub>M</sub>-u-g**, a pesar de ser el tercero en orden de energía electrónica creciente. Podemos observar que, a medida que aumenta el parámetro  $\Delta G$ , disminuye la población. Esto se debe a que los estados accesibles para cada confórmero van disminuyendo. Puede deberse a que la estructura molecular es más rígida, de manera que tendrá más poblados los estados fundamentales.

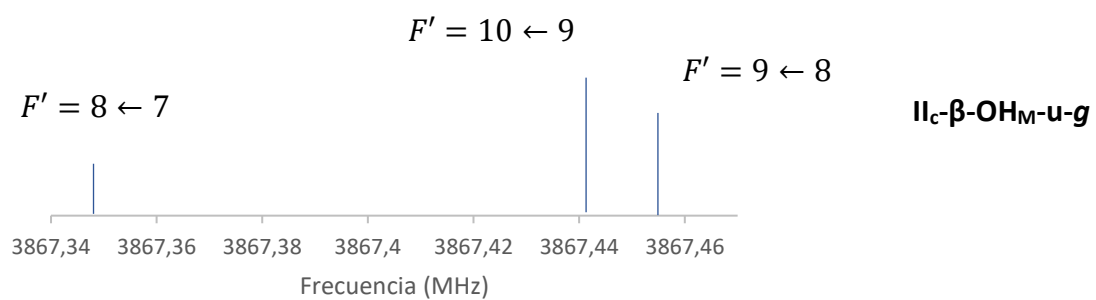
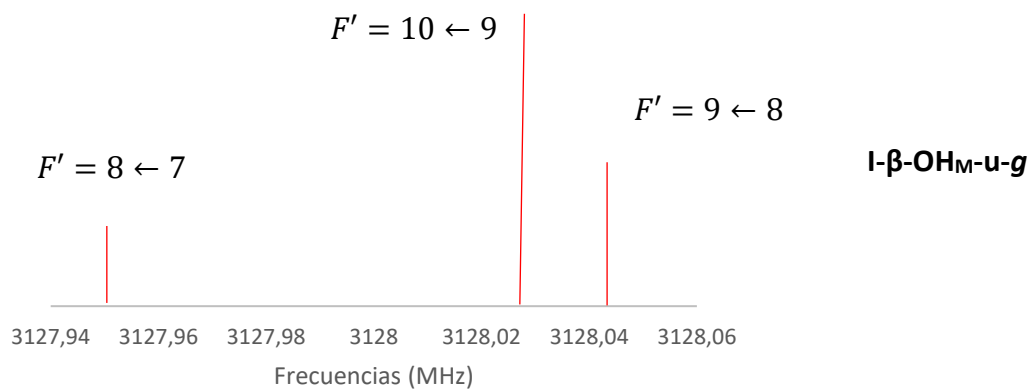
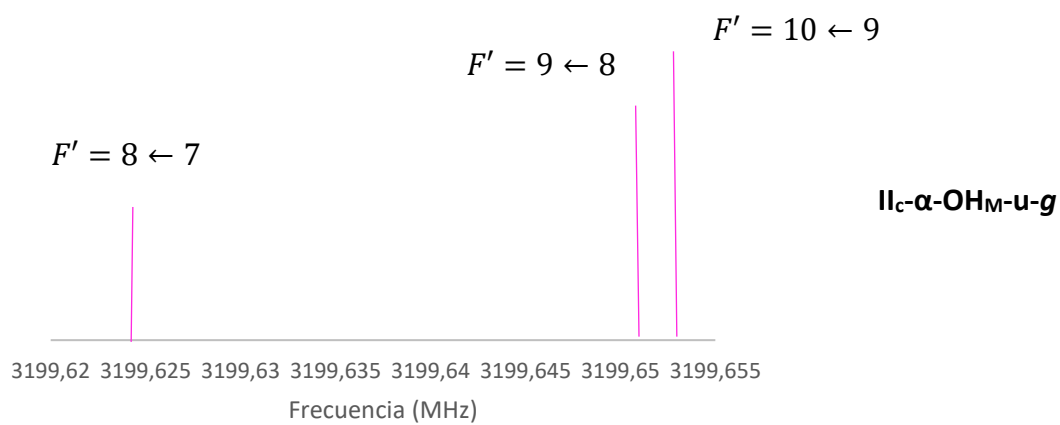


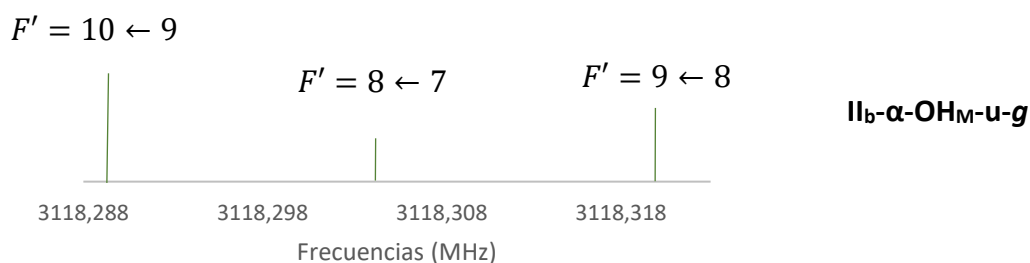
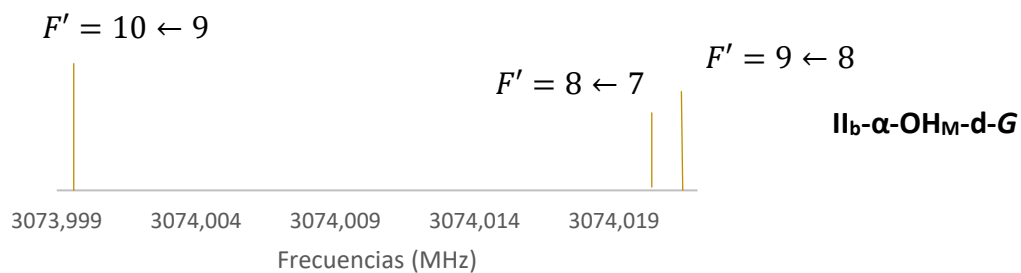
*Figura 45: espectro de rotación de los 5 conformeros más poblados (parte superior). En la parte inferior se representan los espectros de rotación de cada conformero para un análisis más claro.*

Además, en la molécula de salbutamol hay un átomo de nitrógeno. El  $^{14}\text{N}$  tiene un espín electrónico de 1. Como ya se ha explicado con anterioridad, esto hace que haya un acoplamiento entre el espín de cuadrupolo nuclear y el momento angular de rotación, de manera que aparece un desdoblamiento en las transiciones de rotación, dando lugar a una estructura hiperfina.

El acoplamiento de cuadrupolo nuclear del  $^{14}\text{N}$  es muy sensible al gradiente del campo eléctrico de la molécula. Cada conformero tiene una geometría distinta, de manera que el gradiente de campo eléctrico será distinto para cada uno. De esta forma, la estructura hiperfina de las transiciones de rotación será diferente para cada conformero.

Hemos predicho las frecuencias para la transición de rotación  $9_{0,9} \leftarrow 8_{0,8}$  de los 5 conformeros más estables en energía, representando las 3 componentes más intensas del acoplamiento de cuadrupolo nuclear (figura 46). Se puede observar que los valores de frecuencia a los que aparece son distintos para cada conformero y que la intensidad de cada conformero es distinta, ya que depende de la población de este.





*Figura 46: Transición más intensa en todos los conformeros.*

En realidad, el acoplamiento cuadrupolar del nitrógeno ocasiona 5 líneas para esta transición, sin embargo, se han representado solo las más intensas, para comprobar que pueden aparecer a distintas frecuencias a pesar de ser la misma transición para todos. Esta estructura hiperfina es de gran ayuda para la asignación del espectro de rotación a cada conformero. [21]



## 6. CONCLUSIONES.

Las principales conclusiones que se han extraído durante la realización del trabajo y tras su finalización son:

- El análisis del panorama conformacional del salbutamol ha demostrado la gran riqueza estructural de este sistema con un total de 15 conformeros con una energía menor a  $600\text{ cm}^{-1}$  ( $7.2\text{ kJ/mol}$ ).
- El trabajo demuestra la gran importancia de los enlaces de hidrógeno en la estabilización de los conformeros.
- La búsqueda conformacional con herramientas como *CREST* debe realizarse partiendo de diferentes estructuras que presenten diferentes interacciones intramoleculares posibles. Asimismo,
- El conformero más estable ( $\text{II}_c\text{-}\alpha\text{-OH}_M\text{-u-g}$ ) presenta dos enlaces de hidrógeno: uno entre los grupos  $\text{OH}\cdots\text{NH}$  y otro, entre los hidroxilos unidos al benceno, en la que el grupo OH del hidroximetilo presenta configuración *gauche (g)*.
- Otros conformeros de baja energía presentan interacciones de enlace de hidrógeno entre la amina secundaria y el grupo OH unido al carbono quiral de tipos I y II, así como enlaces  $\text{OH}_M$ .
- Los conformeros con la interacción  $_M\text{OH}$  presentan valores energéticos por encima de los  $800\text{ cm}^{-1}$ , por lo que se puede deducir que esta interacción no aporta tanta estabilidad al esqueleto molecular como la interacción  $\text{OH}_M$ .
- Se puede observar que entre los 15 conformeros más estables no se encuentra ninguno con interacciones tipo IV y tipo V, por lo que se puede deducir que estas interacciones estabilizan menos la molécula que las interacciones tipo I, II y III.
- Se ha comprobado que los conformeros con el grupo hidroximetilo en el mismo lado que el grupo OH del carbono quiral (disposición  $\alpha$ ) tienen un valor energético menor que los conformeros con el hidroximetilo en el lado contrario al grupo OH del carbono quiral (disposición  $\beta$ ).
- Los conformeros con el hidrógeno del alcohol hidroximetílico en disposición *gauche (g)* presentan mayor estabilidad que los conformeros con disposición *gauche (G)*.
- Tras el análisis conformacional, podemos concluir que no existe ningún tipo de interacción entre los hidroxilos unidos al benceno y el resto de la molécula.
- Al ordenar los conformeros por energía electrónica y energía de Gibbs, se puede comprobar que el orden de estos varía. Esto da lugar a poblaciones relativas que no coinciden con el orden de energía electrónica. Sin embargo, para el conformero  $\text{II}_c\text{-}\alpha\text{-OH}_M\text{-u-g}$  este orden sí coincide.
- Para el análisis del espectro de rotación de estas moléculas resulta de gran ayuda su simulación a partir de los parámetros de rotación, momentos dipolares y poblaciones relativas de los diferentes conformeros de baja energía.
- La estructura hiperfina de acoplamiento de cuadrupolo nuclear es crucial para la identificación de cada conformero.

## 7. BIBLIOGRAFÍA.

- [1] V. A. Cullum, J. B. Farmer, D. Jack, and G. P. Levy, "Salbutamol: a new, selective 3-adrenoceptive receptor stimulant," *Br. J. Pharmac.*, vol. 35, pp. 141–156 (1969).
- [2] Hurlé, M. A. "Fármacos antiasmáticos y broncodilatadores. *Farmacología Humana, 4ta edición*". Masson. pp, 729-43 (2003).
- [3] F. Yang *et al.*, "Different conformational responses of the  $\beta$  2-adrenergic receptor-Gs complex upon binding of the partial agonist salbutamol or the full agonist isoprenaline", *National Science Review*, Volume 8, Issue 9 (2021).
- [4] M. Neame, O. Aragon, R. M. Fernandes, and I. Sinha, "Salbutamol or aminophylline for acute severe asthma: how to choose which one, when and why?", *Archives of Disease in Childhood - Education and Practice* vol. 100, pp. 215-222 (2015).
- [5] "International Union of Pure and Applied Chemistry."
- [6] D. W. Cockcroft and V. A. Swystun, "Original articles Effect of single doses of S-salbutamol, R-salbutamol, racemic salbutamol, and placebo on the airway response to methacholine," *Thorax*, vol. 52, pp. 845–848 (1997).
- [7] S. E. Libretto, "A review of the toxicology of salbutamol (albuterol)," *Arch Toxicol*, vol. 68, pp. 213–216 (1994).
- [8] H. Y. Aboul-Enein, A. A. Al-Badr, and S. E. Ibrahim, "Analytical profiles of drug substances, chapter 22- Analytical Profile of Salbutamol" Academic Press, Inc. Ed, 10 (1981).
- [9] T. Warne *et al.*, "The structural basis for agonist and partial agonist action on a  $\beta$ 1-adrenergic receptor," *Nature*, vol. 469, no. 7329, pp. 241–245 (2011).
- [10] P. Pracht, F. Bohle, and S. Grimme, "Automated exploration of the low-energy chemical space with fast quantum chemical methods," *Physical Chemistry Chemical Physics*, vol. 22, no. 14, pp. 7169–7192 (2020).
- [11] Frisch, M. E., Trucks, G. W., Schlegel, H. B., Scuseria, G. E., Robb, M. A., Cheeseman, J. R., ... & Fox, D. J., "Gaussian 16" (2016).
- [12] Lu, T.; Chen, F. Multiwfn: A Multifunctional Wavefunction Analyzer. *J. Comput. Chem.* 33, 580–592 (2012).
- [13] J. Andrés and Bertrán, "*Química teórica y computacional*". Castelló de la Plana: Universitat Jaume I. Servei de Comunicació i Publicacions (2000).
- [14] J. BertránRusca, V. BranchadellGallo, M. MorenoFerrer, and M. SodupeRoure, "*Química cuántica : fundamentos y aplicaciones computacionales*", 2ª ed. Madrid: Síntesis (2002).
- [15] I. N. Levine, "*Química cuántica*", 5ª ed. Madrid (2001).
- [16] D. C. Young, "*Computational chemistry a practical guide for applying techniques to real-world problems*". New York: Wiley (2001).
- [17] F. Jensen, "*Introduction to computational chemistry*". Chichester, Sussex, etc: John Wiley & Sons (1999).
- [18] Paolo. Carloni and F. Alber, "*Quantum medicinal chemistry*". Weinheim: Wiley-VCH (2003).
- [19] Frisch, M.J.; Pople, J.A.; "Binkley, J.S. *Self-Consistent Molecular Orbital Methods 25. Supplementary Functions for Gaussian Basis Sets*". *J. Chem. Phys.* 80, 3265–3269 (1984).

- [20] Grimme, S.; Antony, J.; Ehrlich, S.; Krieg, H. "A Consistent and Accurate Ab Initio Parametrization of Density Functional Dispersion Correction (DFT-D) for the 94 Elements" *J. Chem. Phys.* 2010, 132 (2010).
- [21] S. Blanco, A. Lesarri, J. C. López, and J. L. Alonso, "The gas-phase structure of alanine," *J Am Chem Soc*, vol. 126, no. 37, pp. 11675–11683 (2004).
- [22] Wang, Y., Allemann, O., Balaban, T. S., Vanthuyne, N., Linden, A., Baldrige, K. K., & Siegel, J. S. "Chiral atropisomeric indenocorannulene bowls: critique of the Cahn–Ingold–Prelog conception of molecular chirality". *Angewandte Chemie International Edition*, 57(22), 6470–6474. (2018).
- [23] E. R. Johnson, S. Keinan, P. Mori-Sánchez, J. Contreras-García, A. J. Cohen, and W. Yang, "Revealing noncovalent interactions," *J Am Chem Soc*, vol. 132, no. 18, pp. 6498–6506 (2010).
- [24] Bader, R.F.W. "A Quantum Theory of Molecular Structure and Its Applications". *Chem. Rev.* 91, 893–928 (1991).
- [25] G. A. Jeffrey, "An Introduction to Hydrogen Bonding". New York: Oxford University Press (1997).
- [26] PGOPHER, A Program for Simulating Rotational, Vibrational and Electronic Spectra, C. M. Western, *Journal of Quantitative Spectroscopy and Radiative Transfer*, 186 221–242 (2017).
- [27] S. Montero, B. Maté, G. Tejada, J.M. Fernández & A. Ramos: 'Raman Studies of Free Jet Expansion' in *Atomic and Molecular Beams. The State of Art 2000* ed. Campargue, R. Springer-Verlag, Berlin, 295–306 (2001).
- [28] B. Maté, I. A. Graur, T. Elizarova, I. Chirokov, G. Tejada, J.M. Fernández & S. Montero: 'Experimental and Numerical Investigation of an Axisymmetric Supersonic Jet' *J. Fluid Mech*, 426, 177–197 (2001).