

EFFECTO DEL SOLVENTE SOBRE LA ESTRUCTURA ELECTRÓNICA DE LA TRIPTAMINA Y SU RELACIÓN CON LOS POTENCIALES DE IONIZACIÓN

María C. Pérez Schmit^a, Alicia H. Jubert^b, Arturo Vitale^c, Rosana M. Lobayan^{a,d}

^a Instituto de Investigaciones Científicas (IDIC), Facultad de Ingeniería, Universidad de la Cuenca del Plata, Lavalle 50, 3400-Corrientes, Argentina. e-mail: rlobayan@ucp.edu.ar

^b CEQUINOR Facultad de Ciencias Exactas y Facultad de Ingeniería, Universidad Nacional de La Plata, C:C: 962, 1900 La Plata, Argentina.

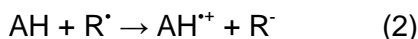
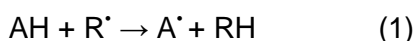
^c IBIMOL (ex PRALIB)(UBA, CONICET), Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires, Junín 956, C1113AAD Buenos Aires, Argentina.

^d Departamento de Física, Facultad de Ciencias Exactas y Naturales y Agrimensura, Universidad Nacional del Nordeste, Avda. Libertad 5300, 3400 Corrientes, Argentina. e-mail: rmlb@exa.unne.edu.ar

INTRODUCCION

La Triptamina (3-[2-aminoetil]indol) (TRA) es un importante neurotransmisor, el cual posee similitud química y estructural con la serotonina (5-hidroxitriptamina) y melatonina (5-metoxi-N-acetilriptamina), los cuales juegan un rol clave en el comportamiento diario y estados fisiológicos humanos. En líneas generales los compuestos indólicos son muy eficientes antioxidantes, protegiendo lípidos y proteínas de la peroxidación e influenciando la eficiencia antioxidante de los sistemas biológicos [1, 2].

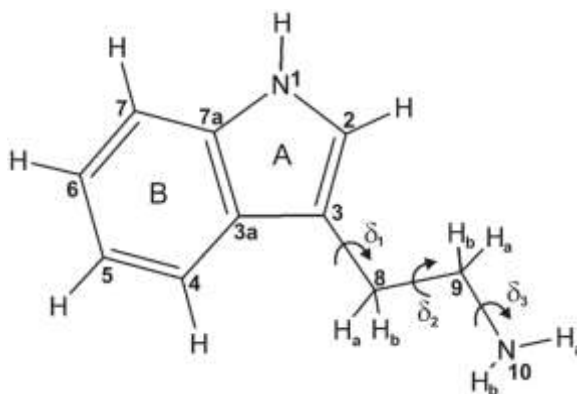
Hay dos mecanismos propuestos a través de los cuales los antioxidantes (AH) captan radicales libres (R[•]):



En el mecanismo (1) tiene lugar la transferencia de un átomo de H y en el (2) la transferencia de un electrón.

El primer mecanismo es gobernado por la entalpía de disociación del enlace A—H (EDE). El segundo mecanismo es gobernado por el proceso de transferencia de un electrón jugando un rol importante el potencial de ionización (PI) y la reactividad del catión radical (CR) AH^{•+}[3].

En este trabajo se presenta el estudio teórico de los cambios geométricos y electrónicos generados por el solvente acuoso en el espacio conformacional de la estructura primaria (EP) y de los cationes radicales (CR) de TRA y la influencia de estos sobre el mecanismo de donación de un electrón (2).



METODOLOGIA

Partiendo del espacio conformacional previamente estudiado de las estructuras primarias (EP) de TRA tanto en vacío [4] como en solución, se obtuvieron los CR por eliminación de un electrón. Las geometrías fueron optimizadas al nivel B3LYP/6-31+G** y confirmadas por ausencia de frecuencias imaginarias. Los valores de energía se refinaron utilizando el conjunto base 6-311++G** y se corrigieron por ZPE al nivel B3LYP/6-31+G**. El análisis NBO fue realizado al nivel B3LYP/6-311++G**.

Los valores de PI se determinaron de acuerdo a la expresión: $PI = E_{cr} - E_p$, donde p y cr hacen referencia a la molécula patrón y al correspondiente catión radical generado luego de la transferencia del electrón.

RESULTADOS Y CONCLUSIONES

A partir de las EP de TRA en vacío y solución acuosa obtenidas previamente, se obtuvieron solo 4 CR en vacío de un total de 12 EP (12 conformeros), en tanto que en solución se obtuvieron 12 CR. Los CR difieren en los ángulos diedros $\delta_1(C_2-C_3-C_8-C_9)$, $\delta_2(C_3-C_8-C_9-N_{10})$ y $\delta_3(C_8-C_9-N_{10}-H_a)$ (Tabla 1).

Tabla 1. Energías, poblaciones relativas a temperatura ambiente y coordenadas internas relevantes de los CR de TRA.^{a,b}

Conformeros	Vacío		Solución		Ángulos diedros ^e					
	PR ^c	ΔE	PR ^c	ΔE	δ_1	Δ_{s-v}^d	δ_2	Δ_{s-v}^d	δ_3	Δ_{s-v}^d
(A ⁺ TG ⁻) ⁺⁺	6.6	1.18	48.0	0.00	90.3	-5.1	-180.0	-0.6	-59.2	6.3
(A ⁺ G ⁺ G ⁻) ⁺⁺	-	-	23.0	0.43	85.2	-	68.0	-	-69.4	-
(A ⁺ G ⁻ G ⁻) ⁺⁺	0.6	2.58	6.4	1.19	98.4	-3.3	-69.4	6.3	-56.6	18.7
(CG ⁻ T) ⁺⁺	48.4	0.00	6.0	1.24	-11.6	-40.8	-58.2	7.5	175.0	5.2
(A ⁺ G ⁺ G ⁺) ⁺⁺	44.4	0.05	4.3	1.43	96.7	-5.9	70.5	0.2	81.4	-11.8
(A ⁺ TT) ⁺⁺	-	-	3.5	1.55	96.5	-	-177.3	-	167.0	-
(A ⁺ TG ⁺) ⁺⁺	-	-	2.3	1.80	85.5	-	179.1	-	72.9	-
(A ⁺ G ⁺ T) ⁺⁺	-	-	2.2	1.82	83.5	-	64.9	-	-82.0	-
(A ⁺ G ⁻ G ⁺) ⁺⁺	-	-	1.6	2.00	100.0	-	-66.4	-	80.2	-
(CTG ⁻) ⁺⁺	-	-	0.9	2.36	4.0	-	-180.0	-	-58.8	-
(CTT) ⁺⁺	-	-	0.9	2.37	4.0	-	-178.5	-	175.3	-
(CTG ⁺) ⁺⁺	-	-	0.8	2.43	-2.6	-	177.9	-	68.3	-

^a Energías expresadas en Kcal mol⁻¹ y ángulos diedros en grados.

^b Se tabulan aquellas estructuras que pertenecen a la conformación *Re*.

^c Población Relativa a temperatura ambiente (%).

^d Δ_{s-v} : Diferencia solvente-vacío.

^e Ángulos diedros en solución.

El ordenamiento encontrado en vacío no coincide con el encontrado en solución. Por ejemplo, en solución acuosa el confórmero $(A^+TG^-)^{++}$ es el más estable mientras que en vacío el más estable es el confórmero $(CG^-T)^+$. Las poblaciones relativas a temperatura ambiente se modifican notablemente.

A partir del análisis NBO de las EP, surge que las energías de segundo orden, $E^{(2)}$, correspondientes a las deslocalizaciones de carga electrónica desde los orbitales enlazantes σ_{X-H} ($X = C, N$) pertenecientes al anillo indólico, aumentan en solución. Esto indica un aumento del rol donador de dichos orbitales.

En efecto, se observa que las sumatorias de las $E^{(2)}$ crecen en solución y que la variación solvente-vacío de dicha sumatoria se incrementa en el orden $A^+G^+G^+ < CG^-T < A^+G^-G^- < A^+TG^-$. Este aumento correlaciona con la disminución de la población de los orbitales enlazantes σ_{X-H} y el aumento de la de los orbitales enlazantes σ_{C-C} y π_{C-C} del anillo indólico.

Los valores de PI dependen del confórmero estudiado y disminuyen acentuadamente en solución. Al analizar la variación solvente-vacío de valores de PI, se halló que dicha disminución sigue la misma tendencia encontrada para el aumento de las $E^{(2)}$ señalado mas arriba ($A^+G^+G^+ < CG^-T < A^+G^-G^- < A^+TG^-$).

Este trabajo muestra, entre otros resultados, la relevancia de considerar el espacio conformacional y el efecto del solvente sobre él, tanto para las estructuras patrón como para los radicales resultantes. Además los valores informados indican que el solvente acuoso favorecería la acción captadora de radicales mediante el mecanismo (2), y describe la base molecular de este comportamiento en función de deslocalizaciones de carga electrónica específicas las cuales serían las responsables de la mayor estabilización de los CR generados.

REFERENCIAS

- [1] Khan M. T. H. Bioactive Heterocycles V, Springer-Verlag Berlin Heidelberg. (2007).
- [2] Vitale A. A., Pomilio A. B., Cañellas C. O., Vitale M. G., Putz E. M., Ciprian-Ollivier J. (2011), J Nucl Med 52:970–977, DOI: 10.2967/jnumed.110.083246.
- [3] Denisov E. T., Afanas'ev I. B. "Oxidation and Antioxidants in Organic Chemistry and Biology". CRC Press. (2005).
- [4] Lobayan R. M., Pérez Schmit M. C., Jubert A. H., Vitale A. A. (2012). J Mol Mod. DOI: 10.1007/s00894-011-1271-5.