



Universidad de Valladolid

Facultad de Ciencias

TRABAJO FIN DE GRADO

Grado en Química

Evaluación de la capacidad antioxidante de la triptamina a través de estudios computacionales.

Autor: Álvaro Martínez Gómez

Tutor: Antonio Largo Cabrerizo

1. Resumen/Abstract.....	5
1.1. Resumen.....	5
1.2. Abstract	5
2. Introducción	7
3. Objetivos y plan de trabajo	13
3.1. Objetivos	13
3.2. Plan de trabajo	13
4. Metodología	15
4.1. Aproximación de Born-Oppenheimer.....	15
4.2. Hipersuperficies de energía potencial	15
4.3. Optimización de geometrías	19
4.3.1. Estados de transición. Vector de transición.	19
5. Métodos de la Química Cuántica	21
5.1. Métodos semiempíricos.....	21
5.1.1. AM1	22
5.1.2. PM3	23
6. Resultados y discusión	25
6.1. Estudios sobre los conformeros iniciales de triptamina.....	25
6.1.1. Obtención de las energías de los conformeros	25
6.1.2. Obtención del potencial de ionización adiabático de los conformeros.	28
6.1.3. Energía de ruptura de enlace con pérdida de hidrógeno (BDE)	30
6.2. Estudios sobre el conformero más estable.....	32
6.2.1. Sustitución de hidrógenos por otros sustituyentes.....	33
6.2.2. BDE con diferentes sustituyentes	37
6.2.3. Potencial de ionización adiabático con diferentes sustituyentes	40
6.3. Mecanismos de desactivación de radicales.	43
7. Conclusiones	49
8. Bibliografía	51
9. Anexos	53

1. Resumen/Abstract

1.1. Resumen

Se ha llevado a cabo un estudio teórico-computacional sobre algunas de las propiedades relevantes para evaluar la actividad antioxidante de la molécula de triptamina. El estudio se ha llevado a cabo a nivel semiempírico principalmente con el método AM1 aunque también se realizaron cálculos con la metodología PM3. En primer lugar se ha hecho un análisis conformacional con el objetivo de caracterizar los conformeros más estables. Posteriormente, una vez seleccionado el conformero de mayor estabilidad, se han evaluado magnitudes relevantes para la actividad antioxidante, como son: la energía de ruptura de enlace con pérdida de hidrógeno (BDE), el potencial de ionización, o la entalpía de formación de un aducto con el radical libre. Asimismo, se han determinado algunas de estas propiedades para los derivados de triptamina en los cuales se sustituía un hidrógeno por otro elemento o grupo funcional con el fin de analizar el efecto que sobre la actividad antioxidante tienen sustituyentes de diferente naturaleza.

1.2. Abstract

A theoretical-computational study on some of the relevant properties to evaluate the antioxidant activity of tryptamine has been carried out. The study was performed mainly with the semiempirical AM1 level method, but some calculations were also done using the PM3 methodology. Subsequently, once the most stable conformer was selected, relevant magnitudes for antioxidant activity have been evaluated, such as: the bond detachment energy (BDE) for hydrogen loss, the ionization potential, or the enthalpy of adduct formation with the free radical. Furthermore, some of these properties have also been determined for tryptamine derivatives in which a hydrogen atom is replaced by another element or functional group in order to analyze the effect on the antioxidant activity caused by substituents of different nature.

2. Introducción

Los radicales libres son especies químicas que cuentan con electrones desapareados. Los radicales libres más frecuentes son el anión superóxido, el radical hidróxilo, el radical alquilo, el radical alcoxilo, el radical peroxilo y el radical óxido nítrico. Estos radicales pueden ser generados en distintas formas mediante catálisis enzimática o por metales de transición en sistemas químicos o biológicos [1] [2]. Los radicales pueden reaccionar con varios compuestos por transferencia de electrón, transferencia de protón, abstracción de H o reacción de adición por este motivo son considerados como responsables de una serie de procesos no deseados como el envejecimiento, la degradación de materiales, la descomposición de alimentos, la alteración de fármacos y etiología de muchas enfermedades [1] [2]. El interés actual está en encontrar antioxidantes que eviten los deterioros inducidos por radicales libres en las industrias químicas, farmacéuticas y de alimentos.

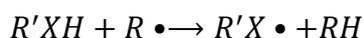
Se considera que existen compuestos antioxidantes de tres tipos [3] [4]:

- Inhibidores de enzimas.
- Quelantes de metales.
- Captadores de radicales libres.

Los dos primeros impiden la formación de radicales libres indirectamente, mientras que los últimos atrapan a los radicales directamente y se conocen como antioxidantes inhibidores de la cadena de propagación radicalaria. A pesar de la gran variedad de agentes antioxidantes, los captadores de radicales libres ganan la mayor atención.

Como antioxidantes primarios estos compuestos inactivan radicales libres de acuerdo a diferentes mecanismos: a) transferencia de átomo de hidrógeno (HAT); b) mecanismo de transferencia de un electrón (SET); c) formación de un aducto radical (RAF). Podemos detallar estos diversos mecanismos a través de los siguientes procesos:

a) En el primer mecanismo (HAT) el antioxidante $R'XH$ reacciona con el radical libre $R\bullet$ transfiriéndole un átomo de hidrógeno mediante ruptura homolítica del enlace X-H



Los productos de la reacción son la especie no dañina RH y el radical oxidado $R'X\bullet$. Aun cuando la reacción conduzca a la generación de otro radical, éste, dadas las características del antioxidante, será mucho menos reactivo que $R\bullet$. Un parámetro que nos puede indicar la

facilidad con que se pueda producir este mecanismo es la energía de ruptura del enlace del átomo de hidrógeno (BDE).

b) En el mecanismo SET el antioxidante dona un electrón al radical libre



El anión R^{-} es una especie energéticamente estable con un número par de electrones, mientras que el catión radical $R'XH^{+\bullet}$ es también una especie menos reactiva. En este caso la energía de ionización (IE) del antioxidante es la que juega un papel crucial a la hora de discernir la viabilidad de este mecanismo.

c) En el mecanismo RAF la especie antioxidante capta el radical libre mediante la formación de un aducto:



La magnitud termodinámica adecuada para cuantificar este mecanismo es la entalpía de reacción asociada a la formación del aducto.

Sobre la triptamina se han realizado algunos estudios conformacionales en vacío [5] y en solución acuosa [6]

En estos dos últimos artículos etiquetan a la molécula de triptamina de la siguiente manera:

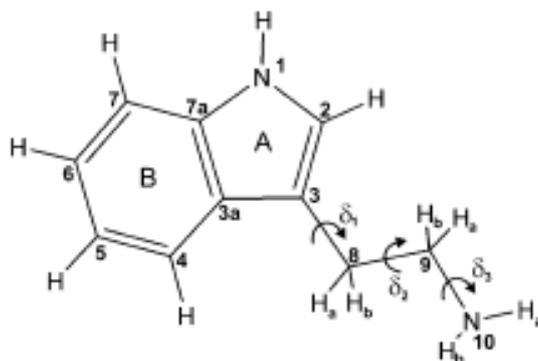


Figura 1: Molécula de triptamina. Tomada de [5]

Se puede observar que dicha molécula consta de 3 ángulos diedros que según esta representación serían:

- δ_1 : C2—C3—C8—C9
- δ_2 : C3—C8—C9—N10
- δ_3 : C8—C9—N10—H_a

A través de estudios conformacionales en el vacío se encontró que los conformeros más estables son:

- A+G-G+/A-G+G-
- A+G-G-/A-G+G+
- A+TG-/A-TG+
- A+G+T/A-G-T
- A+TG+/A-TG-
- A+TT/A-TT
- A+G+G-/A-G-G+
- CTG-
- CG-T/CG+T
- CTG+
- CTT
- C+G+G+/A-G-G-

Se nombran siguiendo las recomendaciones de la IUPAC y su existencia fue confirmada por la ausencia de frecuencias imaginarias en el análisis vibracional. Nueve parejas tienen la misma energía por lo tanto solo es necesario calcular la energía de 12 conformeros.

La representación de estos conformeros es la siguiente:

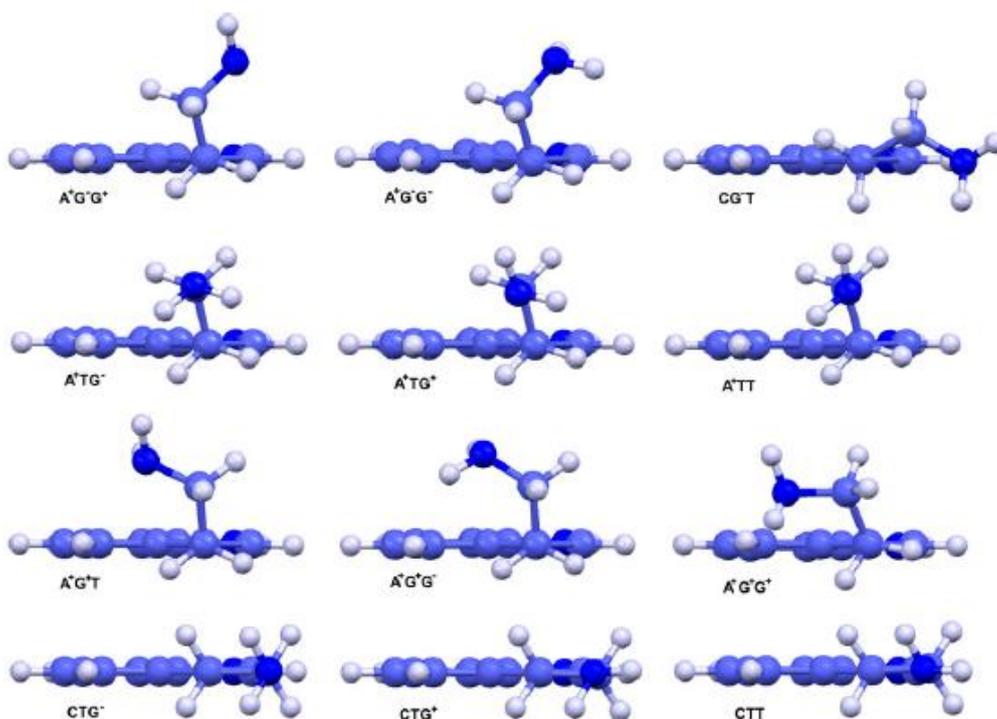


Figura 2 Conformeros de triptamina. Tomada de [5]

Se puede comprobar como para un nivel B3LYP/6-13+G** hay diferencias tanto en la abundancia relativa, la energía de estabilización y en el valor de los ángulos. A continuación se muestran los resultados obtenidos teóricamente modelizando el comportamiento en disolución acuosa [6]:

Energies and dihedral angles calculated at B3LYP/6-13+G** level of theory for TRA conformers^{a,b,c,d}

Conformer	Vacuum Relative population (%)	ΔE (kcal mol ⁻¹)	Solution Relative population (%)	ΔE (kcal mol ⁻¹)	δ_1	% Δ	δ_2	% Δ	δ_3	% Δ	Δ
	$E_0 = -497.6313$ kcalmol ⁻¹		$E_0 = -497.6535$ kcalmol ⁻¹								
A ⁺ G ⁻ G ⁺	22.73	0.00	6.12	0.82	103.2	2.7	-64.0	-1.5	64.5	2.8	-13.90
A ⁺ G ⁺ G ⁻	17.63	0.15	14.02	0.33	104.3	-2.7	-62.8	-1.0	-61.1	7.4	-14.55
A ⁺ TG ⁻	11.69	0.39	24.38	0.00	102.4	-0.5	178.5	0.1	-60.6	2.8	-15.12
A ⁺ TG ⁺	9.61	0.51	17.84	0.19	103.7	-0.3	176.5	1.1	66.6	0.7	-15.05
A ⁺ TT	8.85	0.56	16.28	0.24	104.0	-1.2	-179.5	0.2	174.1	1.3	-15.04
A ⁺ G ⁺ T	8.70	0.57	1.73	1.57	95.0	-11.4	65.6	0.3	174.6	2.2	-13.72
A ⁺ G ⁺ G ⁻	5.98	0.79	3.55	1.14	86.6	-3.3	61.8	0.2	-57.6	-4.0	-14.37
CTG ⁻	4.55	0.95	6.89	0.75	0.0	-0.9	180.0	0.0	-59.6	2.4	-14.93
CGT	3.81	1.06	0.45	2.36	30.1	-84.6	-66.5	-5.6	179.3	-0.2	-13.42
CTG ⁺	3.02	1.19	4.26	1.03	-2.3	-32.7	179.0	-0.2	66.3	0.9	-14.85
CTT	3.02	1.19	4.02	1.07	2.3	79.7	-179.0	-0.1	174.5	1.7	-14.88
A ⁺ G ⁺ G ⁺	0.02	2.39	0.46	2.36	114.6	-27.1	83.3	-25.2	74.4	-15.8	-14.75

^a Energies corrected for zero point energy (ZPE)

^b ΔE represents the difference of energy between the most stable conformer (A⁺G⁻G⁺) and each of the remaining conformers

^c % Δ represents the percentage values of changes for angles in solution with respect to vacuum

^d Δ represents the difference of energy values between the structures in aqueous solvent and gas phase

Tabla 1 Diferencias entre los conformeros de triptamina en el vacío y en medio acuoso. Tomado de [6]

El estudio de la capacidad antioxidante de diferentes moléculas es un tema que está actualmente en auge y existen diferentes autores que están trabajando en ello como la autora Annia Galano que ha trabajado con las moléculas de ácido sinapínico [7], melatonina [8] [9] [10] , en compuestos fenólicos [11] en la cafeína [12] y en caroteonides [13] [14].

3. Objetivos y plan de trabajo

3.1. Objetivos

Los objetivos que se han pretendido lograr con la realización de este TFG son:

1. Determinar la estabilidad de los confórmeros más estables de la triptamina utilizando un cálculo semiempírico.
2. Obtener parámetros energéticos para el confórmero más estable de la triptamina que nos ayuden a evaluar sus posibles propiedades antioxidantes.
3. Realizar diversas sustituciones de hidrógeno por otro grupo funcional con el fin de analizar el efecto de los sustituyentes sobre las propiedades antioxidantes de la triptamina

3.2. Plan de trabajo

El plan de trabajo seguido para la realización de este TFG ha sido el siguiente:

1. Revisión bibliográfica a partir de la cual se han seleccionado los confórmeros a estudiar.
2. Optimización de las energías de estos confórmeros.
3. Cálculo de los diferentes parámetros energéticos.
4. Obtención de conclusiones.
5. Realización de la memoria.

4. Metodología

4.1. Aproximación de Born-Oppenheimer

La aproximación de Born-Oppenheimer, permite separar el movimiento de los electrones del de los núcleos: debido a su mucha mayor masa se puede considerar que los núcleos prácticamente están en posiciones fijas en el espacio durante el transcurso del movimiento de los electrones.

De esta manera se puede expresar la energía del sistema en función de los parámetros geométricos (distancias, ángulos de enlace, ángulos diedros): $E=E(R)$, donde R simboliza el conjunto de coordenadas o variables geométricas del sistema. La representación de la energía en función de los parámetros geométricos da lugar a la Superficie de Energía Potencial: SEP. En realidad es una hipersuperficie, ya que si tenemos n variables o coordenadas geométricas necesitaríamos un espacio de dimensión $n+1$ para representarla. En el espacio tridimensional (o bidimensional) se acude a cortes en la SEP o proyecciones en un plano.

4.2. Hipersuperficies de energía potencial

El concepto de hipersuperficie de potencial [15] deriva directamente de la aproximación de Born-Oppenheimer. Al resolver la ecuación de Schrödinger electrónica se halla la energía para una determinada configuración nuclear. El valor de esta energía (energía potencial) para todas las configuraciones nucleares posibles es lo que se conoce por hipersuperficie de potencial.

El principal problema para obtener la hipersuperficie de potencial radica en la elevada dimensionalidad de la misma. Si se usan coordenadas cartesianas, la dimensión de un determinado sistema molecular de N átomos es $3N$. El uso de coordenadas internas permite eliminar las traslaciones y las rotaciones globales del sistema. En todo caso, esto no mejora especialmente la situación ya que el número total de dimensiones será de $3N-6$, en general, o $3N-5$ si se trata de un sistema molecular lineal.

El principal problema del elevado número de dimensiones implicado es el hecho de que para calcular la hipersuperficie completa se precisaría de un número enorme de cálculos electrónicos, ya que no existe ninguna forma de hallar una expresión analítica para hipersuperficie. Así, por ejemplo, un sistema de tan solo 10 átomos posee 24 grados de libertad. Si para tener una idea razonable de la forma de la superficie se precisan 10 puntos por grado de libertad, el número total de cálculo a realizar ya es de 10^{24} . Así, este método de fuerza bruta para hallar una superficie queda descartado. La única alternativa consiste en

diseñar estrategias que permitan evitar el cálculo completo limitándose a analizar las zonas de interés químico. A priori, es evidente que buena parte de la superficie de potencial corresponderá a regiones que el sistema en particular nunca visitará debido, por ejemplo, a su elevada energía. El problema reside en cómo elucidar cuáles son las zonas de la superficie que deben ser analizadas.

En el caso de sistemas muy pequeños es factible calcular la hipersuperficie de energía potencial. La ventaja de estos sistemas pequeños es que permiten, además, visualizar las superficies, con lo que se puede extrapolar el comportamiento de los sistemas más complejos, donde esta visualización resulta imposible.

El caso más simple de superficie de potencial es el de un sistema de átomos A y B. En este caso el problema es de una sola dimensión, con lo que la superficie de potencial se reduce a una curva. La única coordenada interna necesaria para definir el sistema es, evidentemente la distancia A-B. La figura siguiente muestra un caso genérico para una molécula estable A-B.

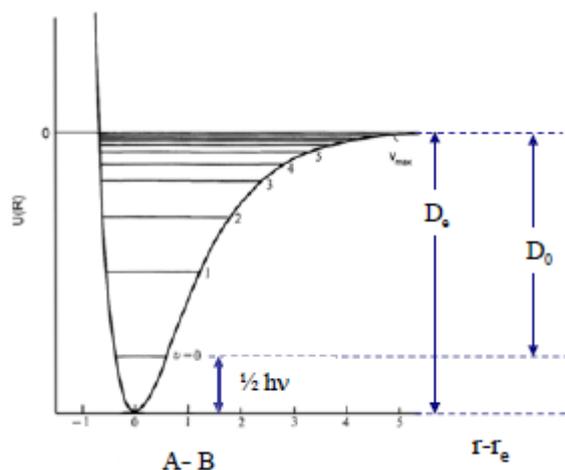


Figura 3 Curva de potencial para una molécula diatómica.

Para una molécula diatómica $E(R)$ es función de la distancia internuclear R (a veces se expresa en función de $r - r_e$ siendo r_e la distancia de equilibrio) y puede representarse con una curva de energía potencial. El límite asintótico ($R \rightarrow \infty$) corresponde a los átomos separados. Dentro de la curva de potencial se encuentran los distintos niveles de vibración accesible a la molécula. A distancias más pequeñas de R_e la energía aumenta de forma brusca dado que hay una gran repulsión de los electrones de las capas internas de los átomos y, a distancias aún menores, de los propios núcleos de los átomos. Al aumentar la distancia, también sube la energía, aunque de forma menos acusada. A grandes distancias se llega a un punto en que la energía ya prácticamente no aumenta. En este punto se ha producido la disociación de la

molécula. La diferencia de energía entre la configuración de mínima energía y la de los dos átomos por separado corresponde a la energía de enlace de la molécula, D_e .

Aunque estudiando un sistema de dos átomos ya se encuentran buena parte de los conceptos más importantes necesarios para analizar de forma genérica las superficies de potencial, resulta más instructivo el caso de las superficies bidimensionales, que constituyen el límite de lo que se pide llegar a visualizar en el mundo de las tres dimensiones en el que vivimos. El problema es que ningún sistema molecular se adapta a las dos dimensiones. El caso siguiente al diatómico, que se acaba de considerar sería el de un sistema de 3 átomos. La única forma de estudiar gráficamente este caso es la de restringir de forma arbitraria el movimiento de los tres átomos a que estos permanezcan en línea recta. Con esta restricción, el sistema pasa de depender de dos coordenadas internas (dos distancias intermoleculares) y la superficie de potencial puede ser representada. En la siguiente figura se muestra la generación de una proyección bidimensional a partir de una superficie tridimensional, donde la energía depende de dos variables geométricas para un sistema hipotético.

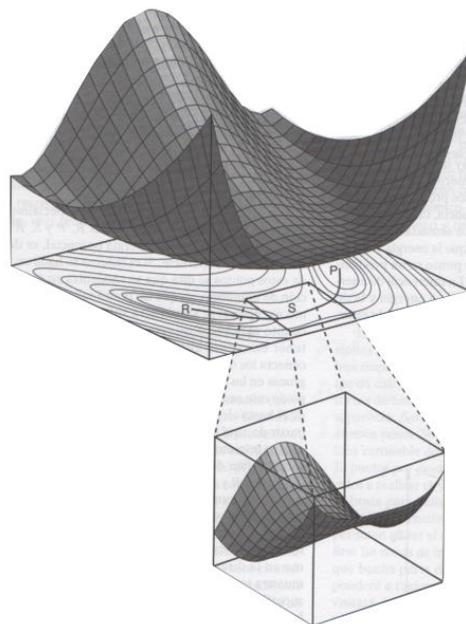


Figura 4 Generación de una proyección bidimensional a partir de una superficie tridimensional.

En esta figura existen tres puntos especialmente relevantes indicados por las letras R, P y S. R y P corresponden a los pozos de energía potencial es decir, mínimos de la superficie. Si el sistema se halla en uno de esos puntos se dirá que se encuentra en una posición de equilibrio, ya que no podrá salir de este mínimo excepto si se suministra suficiente energía. En cuanto al punto S, su significado no se entiende sin tener en cuenta el camino de mínima energía que

conecta los dos mínimos y que se ha indicado en línea gruesa en las curvas de nivel de la figura anterior. A lo largo de este camino, la energía baja otra vez hasta alcanzar el otro mínimo P. Matemáticamente, los puntos R y P son mínimos relativos de la superficie de potencial, mientras que S es un máximo en un dirección (la que corresponde al camino de reacción indicado en la figura), pero es un mínimo en la dirección ortogonal a ésta. Se dice que el punto S es el estado de transición de la reacción $R \rightarrow P$. Esto no quiere decir, sin embargo, que exista una correspondencia biunívoca entre punto de ensilladura y estado de transición.

Es posible generalizar el estudio a los casos reales de superficies de más de dos dimensiones. Para ello son necesarias algunas definiciones matemáticas provenientes del análisis topológico de superficies.

- Gradiente de energía potencial (\vec{g}): Se trata del vector o matriz columna que tiene por elementos g_i las derivadas de la energía potencial respecto a cada coordenada:

$$g_i = \frac{\partial E}{\partial q_i}$$

donde E se refiere a la energía potencial y q_i indica una coordenada genérica.

- Hessiano o matriz de derivadas segundas (H): Es la matriz constituida por las derivadas segundas de la energía respecto a dos coordenadas. Sus elementos vienen dados por

$$H_{ij} = \frac{\partial^2 E}{\partial q_i \partial q_j}$$

Punto estacionario sobre la hipersuperficie de potencial: Se define como aquel punto tal que las derivadas primeras de la energía respecto a las coordenadas son todas nulas. Es decir, un punto estacionario es aquel que tiene de gradiente nulo. Los puntos estacionarios a su vez se dividen en:

- Mínimos: Son puntos estacionarios tales que al diagonalizar la matriz de derivadas segundas se obtienen todos los valores propios positivos.
- Puntos de ensilladura: Análogos a los mínimos pero al diagonalizar la matriz de derivadas segundas se obtiene un solo valor propio negativo. A veces se usa el nombre de punto de ensilladura de primer orden para referirse a estos puntos. Según esta nomenclatura, un punto de ensilladura de orden dos tendría dos valores propios negativos y el resto positivos. De forma genérica se definen todos los puntos de ensilladura de orden n. Desde el punto de vista químico los únicos puntos relevantes son los puntos de ensilladura de primer orden.

4.3. Optimización de geometrías

Dado que habitualmente no se dispone de una forma analítica de la hipersuperficie de potencial, la localización de mínimos debe de hacerse mediante procedimientos numéricos [15]. Existen multitud de algoritmos genéricos para la minimización de una función de N dimensiones. Aunque es posible localizar un mínimo basándose exclusivamente en cálculos de energía (localización directa), la mayoría de técnicas usadas actualmente incluyen el cálculo del gradiente que proporciona la dirección de mayor disminución energética, (métodos descendentes).

La diagonalización de la matriz de derivadas segundas permite, además de caracterizar los puntos estacionarios, un análisis teórico del espectro de vibración de una molécula. Para ello el Hessiano debe obtenerse usando coordenadas cartesianas ponderadas que se definen por

$$x_i = x_i \sqrt{m_i}$$

donde x_i se refiere a una coordenada cartesiana (x, y, z) del átomo i y m_i a su masa. Las columnas de la matriz unitaria que diagonaliza el Hessiano en coordenadas cartesianas ponderadas indican las componentes de los vectores propios que se denominan modos normales de vibración, mientras que los correspondientes valores propios, k_i , son las constantes de fuerza de cada modo normal. Suponiendo que las vibraciones de la molécula se comportan como osciladores armónicos, las frecuencias de los modos normales de vibración vienen dadas por:

$$v_i = \left(\frac{1}{2\pi} \right) \sqrt{k_i}$$

Para un mínimo los valores propios del Hessiano son todos positivos, por lo tanto poseerá todas las frecuencias positivas, mientras que un estado de transición posee una frecuencia negativa o imaginaria debido a que presenta un valor propio del Hessiano negativo y el resto positivo.

4.3.1. Estados de transición. Vector de transición.

Un estado de transición (ET) [15] es más difícil de localizar que un mínimo, ya que no puede usarse una simple minimización de la energía. Existen multitud de algoritmos diseñados para localizar un ET. Los métodos más usados actualmente son los basados en ciertas modificaciones de los métodos usados para la localización de mínimos, dado que ahora no se trata de localizar un mínimo en todas las direcciones sino en todas excepto en una, se suele restringir el espacio a considerar a una dimensión. Esto es, si la superficie es de dimensión N

se realiza una minimización en un espacio de dimensión $N-1$ y una maximización en la dirección restante. El punto crucial para que estos métodos localicen un estado de transición es que la dirección escogida para buscar el máximo sea correcta. Para ello suele ser necesario:

1. Calcular de forma exacta la matriz de derivadas segundas al menos inicialmente.
2. Partir de una geometría cercana al ET a localizar.

Este segundo requerimiento suele conseguirse mediante una exploración previa de la superficie de potencial que a menudo involucra el cálculo de una coordenada distinguida de reacción a la cual 1 (o 2) parámetros geométricos son mantenidos a un valor fijo optimizándose el resto de variables. Este cálculo para diversos valores de la coordenada distinguida permite obtener generalmente un perfil energético con un máximo que puede ser usado como geometría inicial para la localización exacta del ET.

Una vez hallado el ET, éste debe de ser caracterizado como tal, es decir, debe tener gradiente nulo y un solo vector propio negativo del Hessiano. En este caso, el vector propio correspondiente al valor propio negativo indica la dirección de la reacción desde el ET a reactivos o productos, según se tome el vector en uno u otro sentido. Este vector se denomina vector de transición.

Químicamente, una determinada geometría sólo puede ser considerada el estado de transición si cumple las siguientes condiciones:

1. Debe de tratarse de un punto de gradiente cero, esto es, de un punto estacionario.
2. El Hessiano debe poseer un solo valor propio negativo.

Estas dos condiciones son estrictamente la definición matemática de punto de ensilladura y vienen habitualmente aseguradas por el propio método de localización. Los dos siguientes puntos establecen las condiciones puramente químicas:

3. El estado de transición debe de ser el punto más alto en energía de una línea continua de la hipersuperficie de potencial que conecte entre sí reactivos y productos.

En muchos casos la visualización del vector de transición basta para asegurar que el ET realmente conecta reactivos con productos. Otra indicación favorable la da el hecho de que el ET haya sido localizado a partir de un cálculo previo de la coordenada de reacción distinguida que ya proporciona un camino de reacción.

4. De todos los puntos de la superficie que cumplen las tres condiciones anteriores, el verdadero estado de transición es aquel de menor energía.

5. Métodos de la Química Cuántica

Las diferentes metodologías de la Química Cuántica difieren en cómo abordan el planteamiento del Hamiltoniano y/o en el cálculo de los elementos del determinante secular.

Podemos distinguir en general las siguientes metodologías:

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

- Métodos monoeléctricos. Se desprecia la repulsión interelectrónica V_{ee} en el Hamiltoniano y las integrales se obtienen a partir de información experimental. Hückel (HMO, Hückel Molecular Orbital) para moléculas con sistema de electrones π conjugados y Extended Hückel (EHMO) para tratar moléculas generales.
- Simplificación de integrales y uso de información experimental. Aproximación ZDO (zero differential overlap) y derivados: CNDO, INDO, MNDO, AM1, PM3.

b) Métodos ab initio (a partir de primeros principios). Se plantea un Hamiltoniano efectivo y las integrales se evalúan haciendo uso únicamente de los valores de constantes universales, no haciendo uso de información experimental.

- Hartree-Fock (HF) o método de Campo Autoconsistente (SCF, self consistent field): la repulsión interelectrónica se considera de forma promediada.
- Métodos post-HF. Incorporación de correlación electrónica a través de procedimientos variacionales (CI, MCSCF), perturbativos (MP), o agregados acoplados (CC).

c) Teoría del Funcional de la Densidad (DFT). Aplica una metodología alternativa, centrándose en la densidad electrónica. Puede formularse no obstante de manera parecida a Hartree-Fock (formulación de Kohn-Sham).

5.1. Métodos semiempíricos

Los métodos semiempíricos [16], a diferencia de otros, permiten obtener buenas aproximaciones en un tiempo razonable y con costes computacionales relativamente bajos. Los métodos semiempíricos combinan teorías físicas con evidencias experimentales. Por ejemplo el método simple de Hückel (SHM) y el método extendido de Hückel (EHM), ambos semiempíricos, comienzan con la ecuación de Schrödinger y a partir de esta se derivan un conjunto de ecuaciones seculares que pueden ser resueltas para niveles de energía y orbitales moleculares. No obstante, el SHM da niveles de energía cuyas unidades dependen de un

parámetro (β) que pueden ser convertidos a valores reales comparando los resultados con el SHM y experimentos, por su parte el EHM usa energías de ionización experimentales para convertir los elementos de la matriz de Fock en valores de energía reales.

Los métodos semiempíricos simplemente se basan en la construcción de una matriz de Fock y su diagonalización para obtener los niveles de energía de los orbitales moleculares (MO), y sus coeficientes (MOs). Los elementos en la matriz en el método simple de Hückle Fock eran simplemente energías relativas 0 y -1. En el método extendido de Hückle los elementos se calculaban a través de energías de ionización. Una diagonalización simple de la matriz da como resultado los niveles de energía y los coeficientes de los orbitales moleculares.

La diferencia con el método ab initio radica en (1) tratar solo electrones π o de valencia (2) las funciones matemáticas usadas para expandir los MOs (3) como el núcleo y las integrales son tratadas y (4) el tratamiento de la matriz de solapamiento. Estas aproximaciones son tratadas en detalle por Dewar [17]

5.1.1. AM1

El método Austin 1 (AM1, desarrollado por la Universidad de Austin) fue presentado por Dewar, Zoebisch Healy y Steward. El método AM1 es una versión mejorada del método MNDO. Una de las partes flojas del método MNDO es que aporta una predicción bastante pobre de energías y geometrías en los enlaces de hidrógeno. El cambio principal con el método AM1 es que las repulsiones núcleo-núcleo fueron modificadas para superar la tendencia de MNDO de sobreestimar las repulsiones entre átomos separados por una distancia aproximada al radio de van der Waals. Las repulsiones núcleo-núcleo fueron modificadas mediante la introducción de funciones Gaussianas atractivas y repulsivas centradas en puntos internucleares y el método fue reparametrizado. La energía de repulsión entre dos núcleos A y B es: [18]

$$V_N(A, B) = Z_A Z_B (S_A S_A | S_B S_B) + \frac{Z_A Z_B}{r_{AB}} \sum_{i=1}^4 \left[a_{A,i} e^{-b_{A,i}(R_{AB}-C_{A,i})^2} + a_{B,i} e^{-b_{B,i}(R_{AB}-C_{B,i})^2} \right]$$

La mayor parte de las variables pertenecen a la energía de repulsión según el método MNDO

$$V_N = \sum_{k < l}^{nucleo} Z_k Z_l (S_k S_k | S_l S_l) \left(1 + \frac{1}{\tau} e^{-\alpha z_k r_{kl}} + e^{-\alpha z_l r_{kl}} \right)$$

Además cada átomo tiene hasta 4 parámetros a, b y c que describe funciones Gaussianas centradas en varias distancias c que modifican el potencial de fuerza media entre dos átomos

Los cálculos con el método AM1 son rápidos y el modelo es razonadamente robusto dentro de un amplio intervalo de funcionalidades químicas.

5.1.2. PM3

El método PM3 es una variación del método AM1, cuya diferencia principal radica en cómo está hecha la parametrización. El desarrollador del método, J.P. Stewart, sentía que el desarrollo del método AM1 no había sido optimizado completamente desde un punto de vista estadístico debido a (1) que la optimización de los parámetros se había logrado de forma escalonada lo que conlleva más error, (2) la búsqueda del espacio de parámetros no había sido tan exhaustiva como se hubiera deseado, y por último (3) muchos parámetros habían dependido, en muchos casos, de cómo los viera el investigador, validándolos o no. Stewart tenía una filosofía más matemática y pensaba que llevando a cabo una completa optimización con algoritmos sería más eficaz y exitosa.

Para este fin, Stewart llevo a cabo la optimización simultánea de parámetros para H, C, N, O, F, Al, Si, P, S, Cl, Br y I. Adopto una forma funcional idéntica de NDDO al igual que el método AM1 pero con la diferencia de que limitó a dos funciones Gaussianas por átomo en vez de cuatro como en el método AM1.

6. Resultados y discusión

6.1. Estudios sobre los conforméros iniciales de triptamina

6.1.1. Obtención de las energías de los conforméros

La triptamina se compone de un indol y una cadena lateral aminoetil.

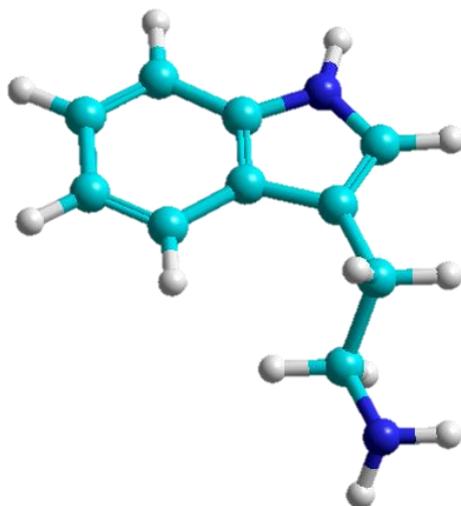


Figura 5 Molécula de triptamina.

Esta cadena aminoetil puede adoptar varias orientaciones respecto al anillo definidas por tres ángulos diedros (δ_1 :C8—C9—C10—C11, δ_2 :C9—C10—C11—N12, δ_3 :C10—C11—N12—H13). La numeración de los átomos de la molécula de triptamina que se va a utilizar es la siguiente

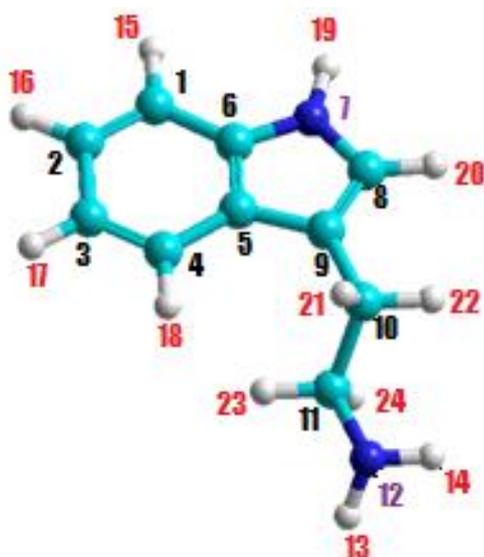


Figura 6 Molécula de triptamina etiquetada.

Gracias a un estudio conformacional en el vacío se encontró que los 21 conforméromos más estables [19] eran:

- A+G-G+/A-G+G-
- A+G-G-/A-G+G+
- A+TG-/A-TG+
- A+G+T/A-G-T
- A+TG+/A-TG-
- A+TT/A-TT
- A+G+G-/A-G-G+
- CTG-
- CG-T/CG+T
- CTG+
- CTT
- C+G+G+/A-G-G-

Se nombran siguiendo las recomendaciones de la IUPAC y su existencia fue confirmada por la ausencia de frecuencias imaginarias en el análisis vibracional. Nueve parejas tienen la misma energía por lo tanto solo es necesario calcular la energía de 12 conforméromos.

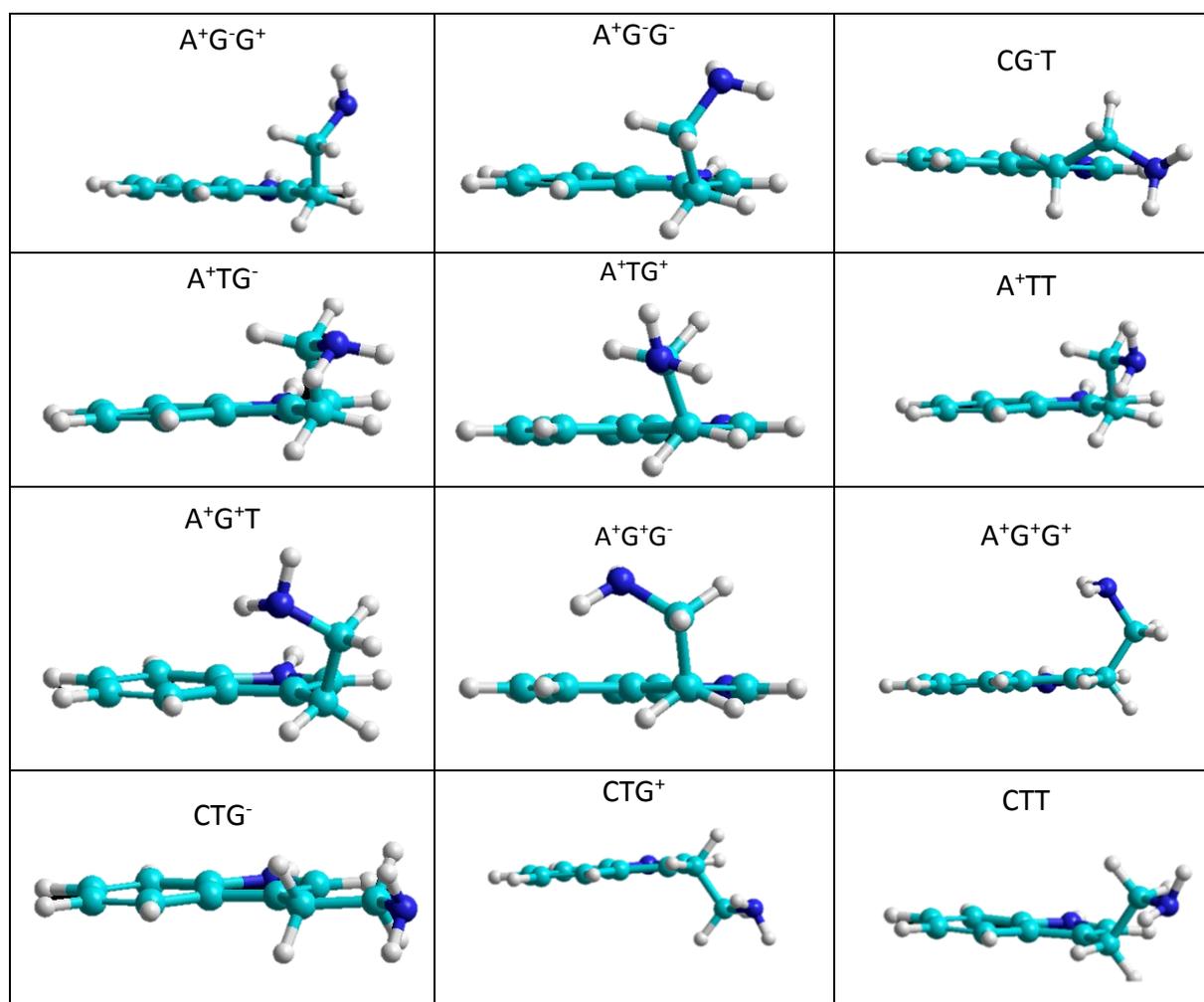


Tabla 2 Representación de los conforméromos analizados

Todos los cálculos han sido realizados utilizando el programa informático Hyperchem en su versión 8.0.3 para Windows [20].

La primera magnitud evaluada es la energía de los diferentes conformeros de la triptamina a nivel semiempírico utilizando los métodos AM1 y PM3. Se utilizaron estos dos métodos semiempíricos AM1 y PM3 con el fin de ver si había diferencias entre los dos métodos y en caso de que no las hubiera elegir uno para continuar con él en los cálculos posteriores. Para todos los cálculos se usó un gradiente máximo de 0.01 kcal/mol.

Conformero	Energía kcal/mol (AM1)	Energía kcal/mol (PM3)
CG-T	-2515,00	-2524,03
A+TG+	-2515,09	-2525,06
CTG+	-2515,14	-2525,14
CTT	-2515,14	-2525,11
A+TT	-2515,17	-2525,11
A+G-G+	-2515,87	-2525,34
A+G+T	-2515,91	-2525,14
CTG-	-2516,73	-2525,87
A+TG-	-2516,79	-2526,37
A+G-G-	-2517,11	-2526,50
A+G+G-	-2517,33	-2526,61
A+G+G+	-2517,36	-2526,61

Tabla 3 Energías de los conformeros de triptamina.

Se observa que el conformero más estable es el denominado A+G+G+

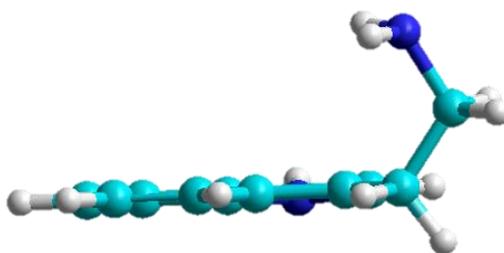


Figura 7 Conformero A+G+G+ de triptamina más estable usando los métodos semiempíricos AM1 y PM3.

Cuya energía de estabilización en kcal/mol es de -2517,36 utilizando el método AM1 y de -2526,61 kcal/mol cuando se usa el método PM3.

Tomando esta energía como referencia se observa que existen apenas 2,36 kcal/mol entre el conformero más estable y el conformero menos estable cuando se lleva a cabo un estudio con el método AM1 y una diferencia de 2,58 kcal/mol cuando dicho estudio se realiza utilizando como método PM3.

Confórmero	Energía kcal/mol (AM1)	Energía relativa kcal/mol (AM1)	Confórmero	Energía kcal/mol (PM3)	Energía relativa kcal/mol (PM3)
A+G+G+	-2517,36	0,00	A+G+G+	-2526,61	0,00
A+G+G-	-2517,33	0,03	A+G+G-	-2526,61	0,00
A+G-G-	-2517,11	0,25	A+G-G-	-2526,50	0,11
A+TG-	-2516,80	0,57	A+TG-	-2526,37	0,25
CTG-	-2516,73	0,63	CTG-	-2525,87	0,74
A+G+T	-2515,91	1,45	A+G-G+	-2525,34	1,28
A+G-G+	-2515,88	1,48	CTG+	-2525,14	1,48
A+TT	-2515,17	2,19	A+G+T	-2525,14	1,48
CTT	-2515,14	2,22	A+TT	-2525,11	1,50
CTG+	-2515,14	2,22	CTT	-2525,11	1,50
A+TG+	-2515,09	2,27	A+TG+	-2525,06	1,55
CG-T	-2515,00	2,36	CG-T	-2524,03	2,58

Tabla 4 Energías absolutas y relativas de los confórmeros de triptamina.

El orden de estabilidad es prácticamente idéntico con ambos métodos y es por este motivo por el cual todos los parámetros que se calcularon fueron utilizando el método AM1.

Con ambos métodos y a nivel semiempírico se observa viendo las energías que el confórmero A+G+G+ es el confórmero más estable y el confórmero CG-T es el más inestable. Como no se observan diferencias significativas entre los métodos, los cálculos que siguen han sido obtenidos usando el método AM1. Hay que destacar que la estabilidad relativa de los confórmeros que predice el método AM1 en fase gas difiere notablemente de la que se obtiene a partir de metodologías DFT en disolución acuosa [6]. No obstante, como se necesita de una metodología que nos permita los cálculos a un coste accesible, tomaremos como más estable el confórmero que se obtiene con AM1 en fase gas. De todas maneras se verá más adelante que, en la mayoría de las situaciones, la actividad antioxidante no depende tanto del confórmero que se tome, sino que parece más bien intrínseca a la propia naturaleza química de la molécula de triptamina.

6.1.2. Obtención del potencial de ionización adiabático de los confórmeros.

El potencial de ionización es la energía necesaria para arrancar un electrón de un átomo aislado en fase gaseosa en su estado fundamental y obtener un ion monopositivo gaseoso en su estado fundamental más un electrón sin energía cinética. En los cálculos se ha considerado que la geometría puede cambiar en el curso de la ionización, por tanto, el potencial de ionización calculado será el potencial de ionización adiabático.

Confórmero	PI Adiabático (kcal/mol)
CG-T	168,08
A+G-G+	168,96
A+G+T	171,96
CTG+	173,19
CTT	173,19
A+TG+	173,42
A+TT	173,60
CTG-	173,98
A+TG-	173,99
A+G+G+	174,74
A+G-G-	174,98
A+G+G-	175,11

Tabla 5 Potencial de ionización adiabático para los confórmeros de triptamina.

El potencial de ionización adiabático calculado se corresponde con lo esperado pues para los confórmeros más estables es de esperar que sea más elevado y que cueste más arrancar un electrón, si bien es cierto que el confórmero A+G+G+ debería de tener el mayor potencial de ionización adiabático y no es así, sino que el mayor potencial de ionización le corresponde al confórmero A+G+G- aun así la diferencia entre el potencial de ionización del confórmero A+G+G+ y el A+G+G- es de 0,38 kcal/mol.

El potencial de ionización es una de las propiedades que se ha observado que varía más para los diferentes confórmeros, a diferencia de otras propiedades como por ejemplo la ruptura de enlace de hidrógeno.

Confórmero	Diferencias relativas PI (Kcal/mol) PI
CG-T	0,00
A+G-G+	0,88
A+G+T	3,88
CTG+	5,11
CTT	5,11
A+TG+	5,34
A+TT	5,52
CTG-	5,90
A+TG-	5,91
A+G+G+	6,66
A+G-G-	6,90
A+G+G-	7,03

Tabla 6 Diferencias relativas de energía para el PI.

En el caso del potencial de ionización se observan diferencias de hasta 7 kcal/mol entre los distintos confórmeros. No obstante, esta diferencia no va a ser fundamental en el presente

caso, ya que como se verá más adelante el potencial de ionización es importante en relación con el mecanismo SET, que en fase gas se verá que está impedido. De todas maneras los resultados presentes sugieren que cuando el mecanismo SET sea importante, como por ejemplo en fase acuosa, la elección del conformero puede ser importante debido al diferente potencial de ionización que pueden presentar.

6.1.3. Energía de ruptura de enlace con pérdida de hidrógeno (BDE)

La energía de ruptura de enlace con pérdida de hidrógeno es una medida de la fortaleza de un enlace y se define como la entalpía estándar necesaria para romper para la ruptura homolítica de un enlace

Se calculó la energía que supone la pérdida de un hidrógeno en cada uno de los conformeros para el caso en principio más favorable, que es el enlace N-H del anillo indólico.

Es de esperar que las moléculas menos estables tengan un valor para esta energía más bajo que las más estables y que por tanto cueste menos romper el enlace.

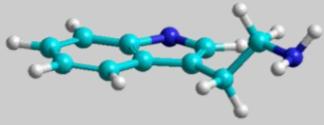
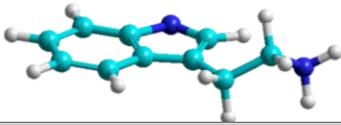
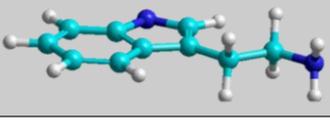
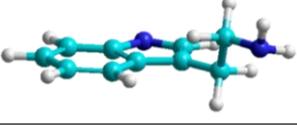
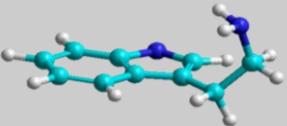
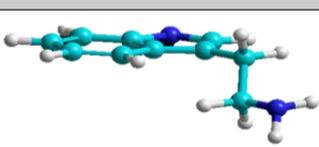
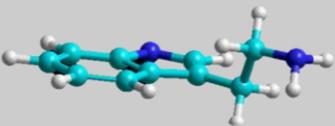
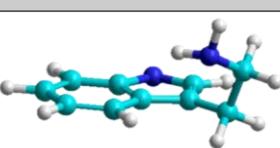
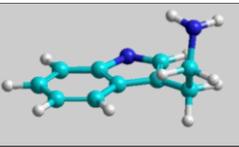
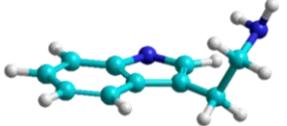
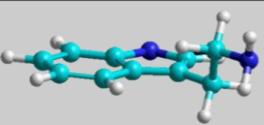
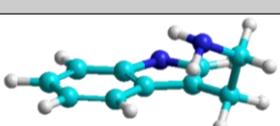
Confórmero	BDE (kcal/mol)	Representación
CTT	79,53	
CG-T	79,55	
CTG-	79,62	
A+TG+	79,68	
A+G+G+	79,72	
CTG+	79,73	
A+TG-	79,74	
A+G+T	79,75	
A+G-G-	79,79	
A+G-G+	79,80	
A+TT	79,86	
A+G+G-	79,92	

Tabla 7 BDE para los confórmeros.

El hecho de que el confórmero A+G+G- sea el que presenta una mayor BDE va a suponer que sea una buena estructura para la captación de radicales mediante el mecanismo HAT como se verá más adelante.

Como puede verse en la siguiente tabla, las diferencias en la BDE entre los diferentes confórmeros son muy pequeñas. Esto sugiere que la elección del confórmero no es tan relevante para calibrar la viabilidad del mecanismo HAT, que es para el que la propiedad BDE es relevante.

Confórmero	Diferencias relativas (kcal/mol) BDE
A+G+G-	0,00
A+TT	-0,06
A+G-G+	-0,13
A+G-G-	-0,13
A+G+T	-0,17
A+TG-	-0,18
CTG+	-0,19
A+G+G+	-0,20
A+TG+	-0,25
CTG-	-0,31
CG-T	-0,37
CTT	-0,39

Tabla 8 Diferencias relativas de energía para la BDE.

6.2. Estudios sobre el confórmero más estable.

Una vez analizadas estas propiedades en todos los confórmeros de triptamina estables, se calcularon estas mismas propiedades sobre el más estable de todos a nivel semiempírico, el A+G+G+ pero realizando variaciones sobre el mismo. Concretamente se estudió la variación en dichas propiedades cuando sobre un hidrógeno asociado a un carbono sp² se sustituye por un grupo OH, SH o por un halógeno concretamente Cl o Br. El objetivo es calibrar el posible efecto que sobre propiedades relacionadas con la actividad antioxidante pueden tener grupos sustituyentes de diferente naturaleza.

Con los dos primeros sustituyentes, además, se tuvo en cuenta la orientación del hidrógeno del grupo funcional.

6.2.1. Sustitución de hidrógenos por otros sustituyentes.

En primer lugar se calculó cual es la posición más estable para el nuevo sustituyente.

Sustitución de hidrógeno por OH

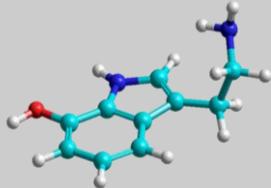
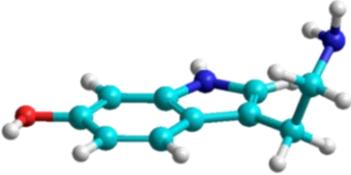
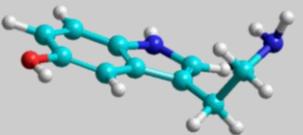
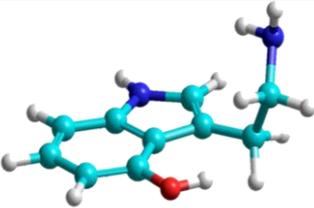
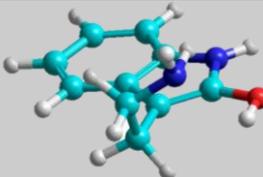
Carbono donde se realiza la sustitución	Energía (kcal/mol)	Representación y orientación del H
C1	-2619,63	
C2	-2619,67	
C3	-2619,18	
C4	-2619,47	
C8	-2618,06	

Tabla 9 Conformeros de triptamina sobre los que se ha sustituido un hidrógeno enlazado a un carbono sp^2 por un OH.

Primero se sustituyó un hidrógeno por un grupo OH (Tabla 9), la posición más favorable para dicha sustitución es la del carbono número 2 aunque hay apenas diferencia en la energía si se compara este carbono con el resto a excepción del carbono número 8.

Carbono sp^2	Diferencia relativa (kcal/mol)
C2	0,00
C1	0,04
C4	0,20
C3	0,49
C8	1,61

Tabla 10 Diferencia de energía relativa en función del carbono sp^2 sobre el que se realiza la sustitución de H por OH.

La sustitución sobre esta posición se va a realizar menos favorablemente. Esto es así principalmente por el factor estérico que ejerce la cadena lateral sobre ese carbono en la molécula. Hay que resaltar que cuando se sustituye el hidrógeno del carbono 3 por un OH se obtiene la molécula de serotonina que es un importante neurotransmisor.

Sustitución de hidrógeno por SH

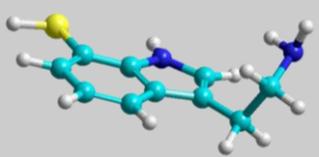
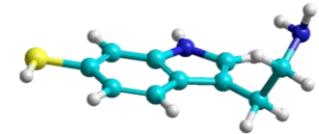
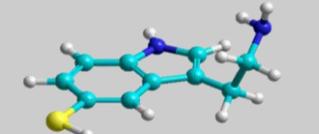
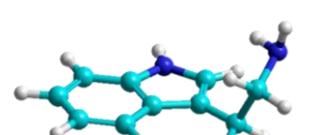
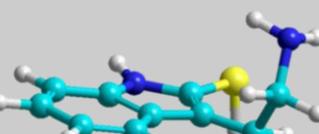
Carbono donde se realiza la sustitución	Energía (kcal/mol)	Representación y orientación del H
C1	-2579,36	
C2	-2579,39	
C3	-2579,69	
C4	-2578,88	
C8	-2579,83	

Tabla 11 Confórmeros de triptamina sobre los que se ha sustituido un hidrógeno enlazado a un carbono sp^2 por un SH.

Es cierto que con estos datos la molécula más estable es en la que la sustitución se ha producido en el carbono 8 pero hay que tener en cuenta que al hacer la optimización geométrica, el hidrógeno del grupo SH ha quedado orientado hacia abajo del plano que forman los anillos de 6 y 5 miembros y por tanto es previsible que la disposición espacial en la que hidrógeno del grupo SH este en el plano tenga tanta energía que esa molécula no sea estable.

Carbono sp2	Diferencia relativa (kcal/mol)
C8	0
C3	0,14
C2	0,44
C1	0,47
C4	0,95

Tabla 12 Diferencia de energía relativa en función del carbono sp2 sobre el que se realiza la sustitución de H por SH.

Se puede decir por tanto que cuando el sustituyente es un grupo OH o SH la posición más estable es la del carbono número 3 y la menos estable, por efectos estéricos, la del carbono número 8.

Sustitución de hidrógeno por Cl

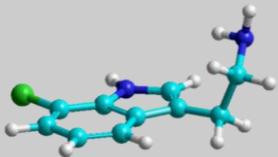
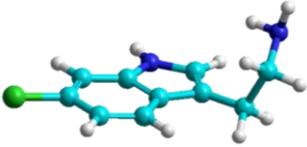
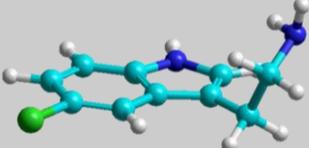
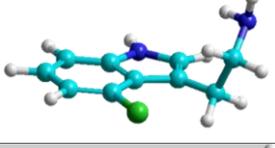
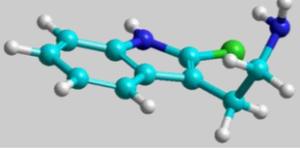
Carbono donde se realiza la sustitución	Energía (kcal/mol)	Representación
C1	-2500,47	
C2	-2499,98	
C3	-2500,08	
C4	-2498,90	
C8	-2499,19	

Tabla 13 Conformeros de triptamina sobre los que se ha sustituido un hidrógeno enlazado a un carbono sp2 por un Cl.

Sustitución de hidrógeno por Br

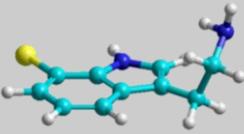
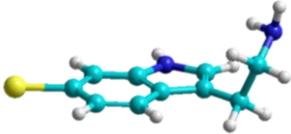
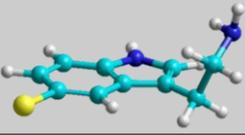
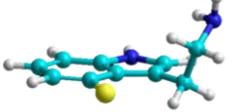
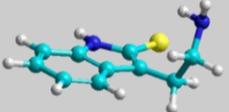
Carbono donde se realiza la sustitución	Energía (kcal/mol)	Representación
C1	-2486,62	
C2	-2485,74	
C3	-2486,07	
C4	-2484,20	
C8	-2486,50	

Tabla 14 Conformeros de triptamina sobre los que se ha sustituido un hidrógeno enlazado a un carbono sp^2 por un Br.

Cuando el sustituyente es cloro o bromo (Tabla 13, Tabla 14) el orden de estabilidad es muy diferente y el carbono número 4 que era el más estable tanto para el OH y SH como sustituyente cuando el sustituyente es un halógeno esa posición pasa a ser la menos estable

Sustituyente Cloro		Sustituyente Bromo	
Carbono sp^2	Diferencia relativa (kcal/mol)	Carbono sp^2	Diferencia relativa (kcal/mol)
C1	0	C1	0
C3	0,39	C8	0,12
C2	0,49	C3	0,55
C8	1,28	C2	0,88
C4	1,57	C4	2,42

Tabla 15 Diferencia de energía relativa en función del carbono sp^2 sobre el que se realiza la sustitución de H por Cl y Br.

Con ambos sustituyentes el carbono 1 es el lugar donde están más favorecidas estas sustituciones de hidrógeno por halógeno. El carbono 8 deja de estar tan desfavorecido debido principalmente a que el tamaño del sustituyente disminuye.

6.2.2. BDE con diferentes sustituyentes

Para el cálculo de la energía de enlace con pérdida de hidrógeno, en adelante BDE, se ha considerado que se va a romper el enlace nitrógeno-hidrógeno (N7-H9). Además de esto se considera también la sustitución previa de hidrógeno por OH, SH, Cl o Br.

Sustituyente OH

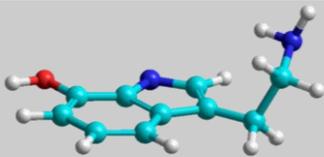
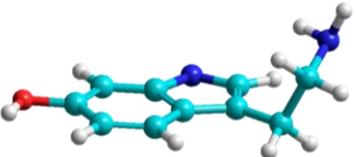
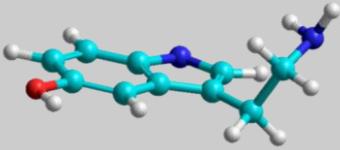
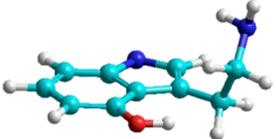
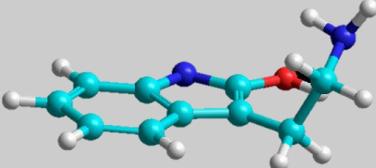
Carbono sustituido	BDE (kcal/mol)	Representación
C1	81,87	
C2	79,04	
C3	79,53	
C4	79,37	
C8	80,93	

Tabla 16 BDE para las moléculas cuyos hidrógenos asociados a un carbono sp^2 han sido cambiados por OH.

Sustituyente (SH)

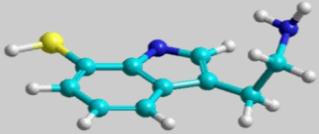
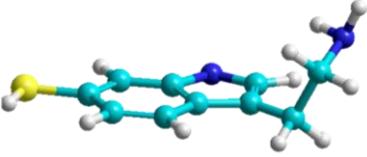
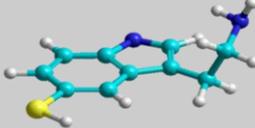
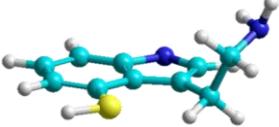
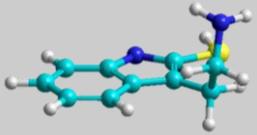
Carbono sustituido	BDE (kcal/mol)	Representación
C1	81,56	
C2	79,60	
C3	80,73	
C4	79,43	
C8	75,54	

Tabla 17 BDE para las moléculas cuyos hidrógenos asociados a un carbono sp^2 han sido cambiados por SH.

BDE (OH)		BDE (SH)	
Carbono sustituido	Diferencias relativas (kcal/mol)	Carbono sustituido	Diferencia relativas (kcal/mol)
C2	0	C8	0
C4	0,33	C4	3,89
C3	0,49	C2	4,06
C8	1,89	C3	5,19
C1	2,83	C1	6,02

Tabla 18 Diferencias relativas de energía para la BDE en función del carbono Sp^2 cuando el conformero A+G+G+ tiene sustituido un hidrógeno de un carbono sp^2 por un grupo OH o un grupo SH.

En el caso de las moléculas que contienen un grupo OH la ruptura es más favorable cuando el carbono sustituido por un OH es el carbono número 2 seguida de la molécula que tiene sustituido el hidrógeno del carbono 4. Es de esperar que la BDE calculada para la molécula cuya sustitución se ha producido en el carbono 1 sea elevada pues es la segunda molécula más estable, lo mismo ocurre para las moléculas que contienen SH, la BDE mayor es la de la molécula que tiene sustituido el hidrógeno del carbono número 1 que ya se había calculado que era una molécula muy estable. El hecho de que la BDE del carbono 8 sea la menor confirma que se trata de una molécula muy inestable y que por tanto es fácil romper enlaces para llegar a situaciones más favorables energéticamente.

Sustituyente (Cl)

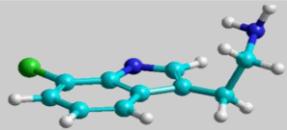
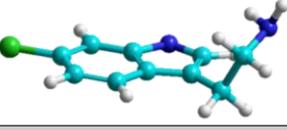
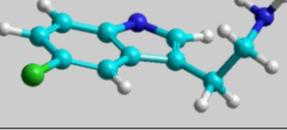
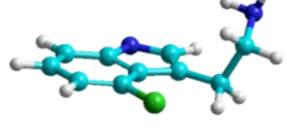
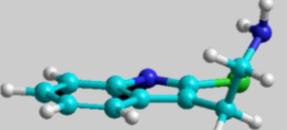
Carbono sustituido	BDE (kcal/mol)	Representación
C1	81,43	
C2	79,86	
C3	80,06	
C4	79,33	
C8	80,68	

Tabla 19 BDE para las moléculas cuyos hidrógenos asociados a un carbono sp^2 han sido cambiados por Cl.

Sustituyente (Br)

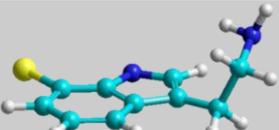
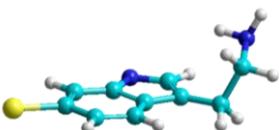
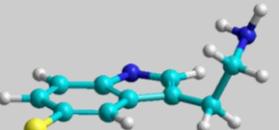
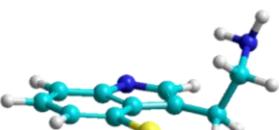
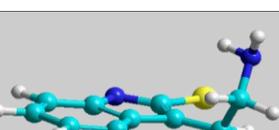
Carbono sustituido	BDE (kcal/mol)	Representación
C1	80,32	
C2	80,14	
C3	81,94	
C4	79,33	
C8	81,62	

Tabla 20 BDE para las moléculas cuyos hidrógenos asociados a un carbono sp^2 han sido cambiados por Br.

En las moléculas sustituidas con halógenos es de esperar que la mayor BDE se corresponda con la molécula que tiene un halógeno enlazado al carbono número 1 pues es la más estable y por tanto se requiere más energía para poder romper un enlace.

BDE (Cl)		BDE (Br)	
Carbono sustituido	Diferencias relativas (kcal/mol)	Carbono sustituido	Diferencias relativas (kcal/mol)
C4	0	C4	0,00
C2	0,53	C2	0,81
C3	0,73	C1	1,00
C8	1,35	C8	2,29
C1	2,1	C3	2,61

Tabla 21 Diferencias relativas de energías para la BDE sobre cuando el conformero A+G+G+ tiene sustituido un hidrógeno de un carbono sp^2 por un Cl o Br.

Se puede observar y comprobar nuevamente como la posición referida al carbono número 4 cuando hay un halógeno es la más inestable de todas y como la posición referida al carbono número 8 aumenta en estabilidad respecto a cuándo hay un grupo OH o SH en esa posición.

6.2.3. Potencial de ionización adiabático con diferentes sustituyentes

El último de los parámetros analizados en estos conformeros fue el potencial de ionización adiabático.

Sustituyente (OH)

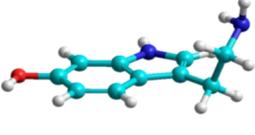
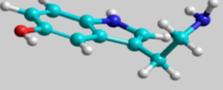
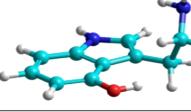
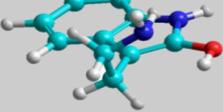
Carbono sustituido	Potencial de ionización adiabático (kcal/mol)	Molécula
C1	167,16	
C2	167,22	
C3	169,76	
C4	170,26	
C8	160,72	

Tabla 22 PI adiabático para las moléculas cuyos hidrógenos asociados a un carbono sp^2 han sido cambiados por OH.

Sustituyente (SH)

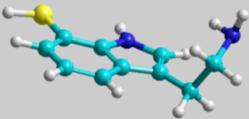
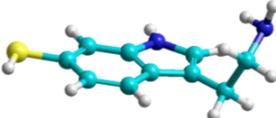
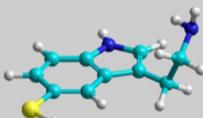
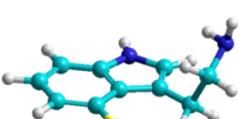
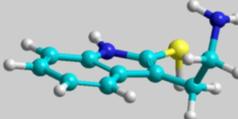
Carbono sustituido	Potencial de ionización adiabático (kcal/mol)	Molécula
C1	168,56	
C2	166,42	
C3	168,49	
C4	166,06	
C8	169,32	

Tabla 23 PI adiabático para las moléculas cuyos hidrógenos asociados a un carbono sp^2 han sido cambiados por SH.

Cuando el sustituyente es un grupo OH o SH el mayor potencial de ionización adiabático se espera sea el de la molécula cuya sustitución de hidrógeno por el grupo funcional se ha producido en la molécula con más energía de estabilización. En el caso del OH el menor potencial de ionización lo tiene la molécula cuyo hidrógeno asociado al carbono C8 ha sido sustituido por un OH mientras que el potencial asociado a esta posición cuando el sustituyente es SH es el mayor de todos, pero nuevamente al hacer la optimización geométrica el hidrógeno del SH no queda en el plano sino que queda orientado hacia abajo del mismo lo que vuelve a confirmar que es una molécula muy inestable.

En ambos casos los potenciales de ionización más altos (omitiendo el C8 para el SH) son los correspondientes a las moléculas más estables.

Sustituyente (Cl)

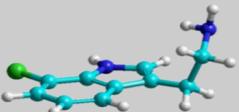
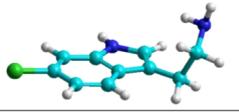
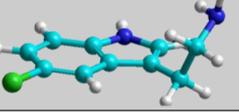
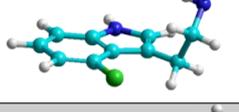
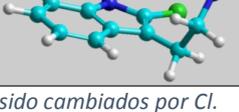
Carbono sustituido	Potencial de ionización adiabático (kcal/mol)	Representación
C1	171,98	
C2	171,54	
C3	172,19	
C4	171,05	
C8	171,78	

Tabla 24 PI adiabático para las moléculas cuyos hidrógenos asociados a un carbono sp^2 han sido cambiados por Cl.

Potencial de ionización adiabático (Br)

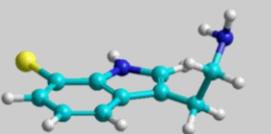
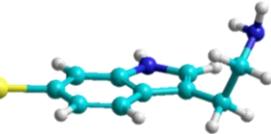
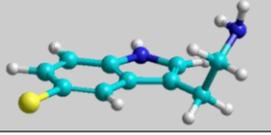
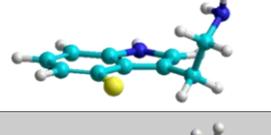
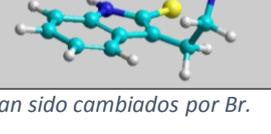
Carbono sustituido	Potencial de ionización adiabático (kcal/mol)	Representación
C1	172,73	
C2	173,30	
C3	172,75	
C4	171,56	
C8	174,93	

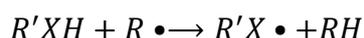
Tabla 25 PI adiabático para las moléculas cuyos hidrógenos asociados a un carbono sp^2 han sido cambiados por Br.

Cuando el sustituyente es un halógeno se observa que para todas las moléculas sustituidas con bromo tienen un potencial de ionización adiabático superior a las respectivas moléculas con cloro.

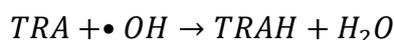
6.3. Mecanismos de desactivación de radicales.

Tal como hemos mencionado en la Introducción, existen en principio tres mecanismos principales para la actividad antioxidante.

En el primer mecanismo (HAT) el antioxidante $R'XH$ reacciona con el radical libre $R\bullet$ transfiriéndole un átomo de hidrógeno mediante ruptura homolítica del enlace X-H



La reacción que tiene lugar es:



Como previamente se habían calculado para los otros conformeros sus energías y la energía de ruptura de enlace con pérdida de hidrógeno (BDE) es posible calcular las energías para todos los procesos con cada conformero calculando la energía del radical $\bullet OH$ y de la molécula de agua. Realizando un balance energético obtenemos

Conformero	Energía proceso HAT (kcal/mol)
A+G-G+	-33,22
A+G-G-	-33,23
A+TG-	-33,28
A+G+T	-33,27
A+TG+	-33,34
A+TT	-33,16
A+G+G-	-33,10
CTG-	-33,40
CG-T	-33,47
CTG+	-33,29
CTT	-33,49
A+G+G+	-33,30

Tabla 26 Energía de reacción según el mecanismo HAT.

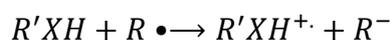
Para todos los conformeros se observa una energía de reacción muy similar. Si la captación de un radical $\bullet OH$ ocurre por medio de un mecanismo HAT el conformero que con una mayor probabilidad captara este radical es el conformero A+G+G-. Como se había visto anteriormente este conformero posee el mayor potencial de ionización y la mayor BDE. Pese a que este conformero no es el más estable inicialmente hay que tener en cuenta la energía

del producto final y al hacer el balance energético global se observa que la reacción es más favorable sobre ese conformero como se puede ver en la tabla siguiente.

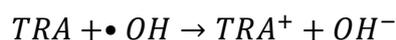
Conformero	Diferencia en la energía global del proceso HAT (kcal/mol)
A+G+G-	0,00
A+TT	-0,06
A+G-G+	-0,13
A+G-G-	-0,13
A+G+T	-0,17
A+TG-	-0,18
CTG+	-0,19
A+G+G+	-0,20
A+TG+	-0,25
CTG-	-0,31
CG-T	-0,37
CTT	-0,39

Tabla 27. Diferencias de energías relativas para el proceso HAT.

El siguiente mecanismo propuesto es el mecanismo SET el antioxidante dona un electrón al radical libre



La reacción que tiene lugar es:



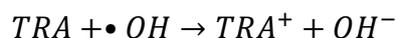
Como previamente se habían calculado para todos los conformeros sus energías y el potencial de ionización es posible calcular las energías de todos los procesos para cada conformero calculando la energía del radical $\bullet OH$ y del anión OH^{-} . Realizando un balance energético obtenemos.

Confórmero	Energía mecanismo SET (kcal/mol)
A+G-G+	153,20
A+G-G-	159,23
A+TG-	158,24
A+G+T	156,20
A+TG+	157,67
A+TT	157,85
A+G+G-	159,36
CTG-	158,22
CG-T	152,33
CTG+	157,43
CTT	157,44
A+G+G+	158,98

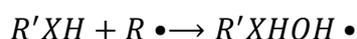
Tabla 28 Energía de reacción según el mecanismo SET

La alta endotermicidad de la reacción SET en todos los casos implica que en fase gas este mecanismo no es en absoluto favorable (lo cual es lógico, ya que implica la formación de especies cargadas). Únicamente en disolución acuosa es previsible que el mecanismo SET pueda tener algún papel relevante, ya que en esas circunstancias se producirá la estabilización de las especies cargadas.

Es posible que tenga lugar un mecanismo SEPT (Sequential Electron Proton Transfer) que nos llevaría a los mismo productos que los correspondientes con el mecanismo HAT, pero por una vía diferente.



En el último mecanismo que se propone RAF la especie antioxidante capta el radical libre mediante la formación de un aducto:



La magnitud termodinámica adecuada para cuantificar este mecanismo es la entalpía de reacción asociada a la formación del aducto.

En este caso concreto la reacción sería:



El OH se va a enlazar a uno de los 8 carbonos sp² que tiene la molécula de triptamina y este a su vez puede estar situado por encima del plano que forman los anillos y el hidrógeno puede estar orientado hacia dentro de los anillo o hacia fuera, lo que proporciona que haya 32 aductos diferentes en los que se ha enlazado un OH.

De los 32 posibles aductos el que se muestra a continuación es el más estable

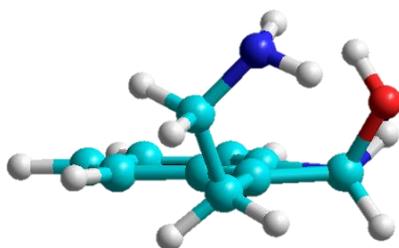


Figura 8 Aducto Triptamina-OH más estable.

Así mismo, los siguientes 3 aductos más estables son aquellos en los que el OH se ha añadido en esa posición de la molécula de triptamina. Las energías del proceso RAF para los 4 aductos más estables son:

Representación del aducto	Energía mecanismo RAF (kcal/mol)
	-51,85
	-50,29
	-48,56
	-47,89

Tabla 29 Energía de reacción según el mecanismo RAF para los aductos más estables.

Las energías de los otros 28 aductos y las energías del mecanismo RAF para estos aductos también se han calculado y son las siguientes:

Número carbono	Orientación OH	Orientación del hidrógeno	Energía de reacción (kcal/mol)
8	U	l	-51,85
8	D	i	-50,29
8	U	o	-48,56
8	D	o	-47,89
1	D	l	-41,45
1	U	l	-41,39
9	U	l	-40,66
4	D	l	-40,43
4	D	o	-40,43
4	U	l	-40,30
4	U	o	-40,30
9	D	i	-39,17
9	A	o	-38,95
2	D	o	-38,80
2	D	i	-38,80
2	U	i	-38,80
2	U	o	-38,80
9	D	o	-38,24
3	D	i	-37,92
3	U	i	-37,89
1	U	o	-36,95
1	D	o	-36,89
3	U	o	-35,19
3	D	o	-35,13
6	D	i	-25,98
6	U	o	-24,73
6	D	o	-24,66
6	U	i	-24,04
5	U	i	-23,26
5	D	i	-22,03
5	U	o	-20,95
5	D	o	-20,58

Tabla 30 Energía de reacción según el mecanismo RAF.

La nomenclatura usada en la anterior tabla proviene del inglés haciendo referencia las letras mayúsculas a la posición del grupo OH respecto a los anillos (upward o down) y las letras minúsculas a la orientación del hidrógeno del grupo OH también respecto a los anillos (inside o outside). Los cuatro aductos que se forman cuando el OH se enlaza en la posición del carbono 8 son los más estables de los 32 posibles.

Esto se puede explicar considerando dos fenómenos, la aromaticidad y por efectos electrostáticos. Es la posición en la que la aromaticidad se ve menos afectada por la introducción de un grupo OH y además ese carbono es el que soporta la carga parcial menos negativa de todos como se puede ver en la siguiente figura lo que favorece la unión carbono-oxígeno.

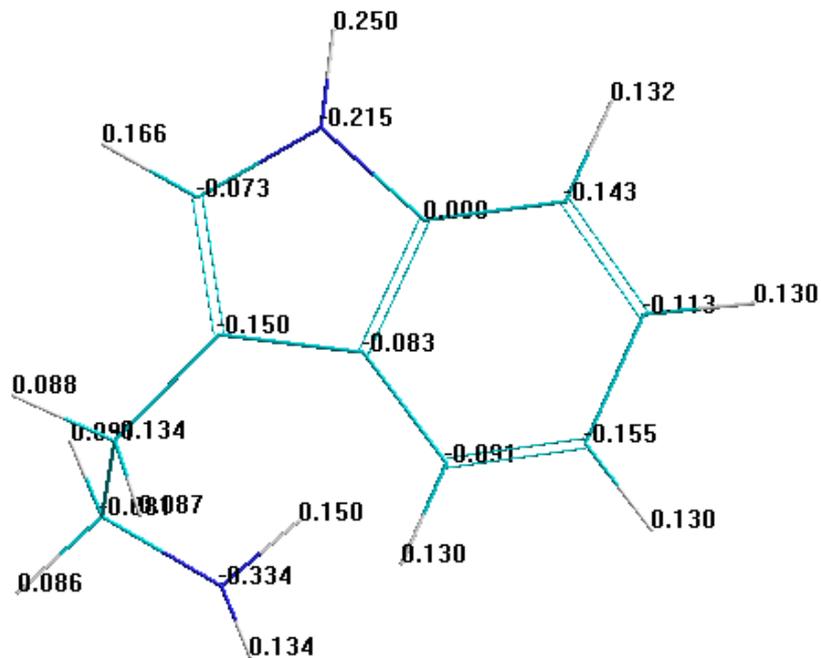


Figura 9 Cargas parciales sobre los átomos de la molécula de triptamina.

7. Conclusiones

Sobre la molécula inicial de triptamina

- El conformero más estable de triptamina obtenido mediante los métodos de cálculo semiempíricos AM1 y PM3 es el conformero A+G+G+.
- El mayor potencial de ionización adiabático se corresponde con el del conformero A+G+G-.
- La mayor energía de ruptura de enlace con pérdida de hidrógeno (BDE) se corresponde con el conformero A+G+G-.

Sobre el conformero más estable:

- Si se sustituye un hidrógeno asociado a un carbono sp² por un grupo OH, Cl o Br el conformero más estable se obtiene cuando dicha sustitución ocurre en la posición del carbono 1, mientras que si el sustituyente es un grupo SH el conformero más estable se obtiene cuando dicha sustitución ocurre en la posición del carbono 3.
- Si se sustituye un hidrógeno asociado a un carbono sp² por OH, SH Cl o Br el conformero que presenta mayor BDE es aquel que se obtiene cuando dicha sustitución ocurre en la posición del carbono 1.
- Las moléculas sustituidas en las que se sustituye un hidrógeno asociado a un carbono sp² por un cloro presentan potenciales de ionización inferiores a las respectivas moléculas cuando se sustituye el mismo hidrógeno por un bromo.

Sobre los procesos de captación:

- En fase gaseosa son posibles los mecanismos HAT y RAF debido a que se obtienen valores energéticos muy favorables para los procesos.
- Si la captación de un radical $\bullet OH$ ocurre por medio de un mecanismo HAT el conformero que con una mayor probabilidad captara ese radical es el conformero A+G+G-.
- En fase gas el mecanismo SET no es posible mientras que en disolución si es posible debido a la solvatación de los iones.
- Puede ocurrir un mecanismo alternativo llamado SEPT que nos llevaría a los mismo productos que si se sigue un mecanismo HAT pero por otra vía.
- La captación de un $\bullet OH$ para formar un aducto triptamina-OH ocurre preferiblemente sobre el carbono 8.

8. Bibliografía

- [1] B. Halliwell y J. Gutteridge, *Free Radicals in Biology and Medicine*, 3rd ed, Oxford University Press, 1999.
- [2] Z. Fang y R. Zheng, *Theory and Application of Free Radical Biology*, Science Press, 2002.
- [3] B. Halliwell, R. Aeschbach, J. Loliger y O. Aruoma, «The characterization of antioxidants,» *Food Chem Toxicol*, vol. 33, pp. 601-617, 1995.
- [4] N. Cotelle, J. Bernier, J. Catteau, J. Pommery, J. Wallet y E. Gaydou, *Free. Radic. Biol. Med.*, vol. 20, p. 35, 1996.
- [5] R. Lobayan, M. Pérez, A. Jubert y A. Vitale, «Conformational and stereoelectronic investigation of tryptamine. An AIM/NBO study,» *J Mol Model*, vol. 18, pp. 257-2588, 2012.
- [6] R. Lobayan, M. Pérez, A. Jubert y A. Vitale, «Aqueous solvent effects on the conformational space of tryptamine. Structural and electronic analysis,» *J Mol Model*, vol. 19, pp. 1109-1123, 2013.
- [7] A. Galano, R. Alvarez y M. Francisco, «Mechanism and kinetics studies on the antioxidant activity of,» *Phys. Chem*, vol. 13, p. 11199–11205, 2011.
- [8] A. Galano, X. Tan y R. Reiter, «On the free radical scavenging activities of melatonin's metabolites, AFMK and AMK,» *J. Pineal Res.*, vol. 54, p. 245–257, 2013.
- [9] R. Alvarez, A. Galano, D. Xian y R. Reiter, «N-Acetylserotonin and 6-Hydroxymelatonin against Oxidative Stress: Implications for the Overall Protection Exerted by Melatonin,» *J. Phys. Chem. B*, vol. 119, p. 8535–8543, 2015.
- [10] A. Galano, «Computational-aided design of melatonin analogues with outstanding multifunctional antioxidant capacity,» *RSC Adv.*, vol. 6, p. 22951–22963, 2016.
- [11] Y. Villuendas, J. Alvarez y A. Galano, «Assessing the Protective Activity of a Recently Discovered Phenolic Compound against Oxidative Stress Using Computational Chemistry,» *J. Chem. Inf. Model*, vol. 55, p. 2552–2561, 2015.
- [12] J. Leon y A. Galano, «Free Radical Scavenging Activity of Caffeine's Metabolites,» *Int. J. Quantum Chem*, vol. 112, p. 3472–3478, 2012.
- [13] E. Hernandez, A. Galano y A. Martinez, «Cis Carotenoids: Colorful Molecules and Free Radical Quenchers,» *J. Phys. Chem. B*, vol. 117, p. 4050–4061, 2013.
- [14] A. Galano, R. Vargas y A. Martinez, «Carotenoids can act as antioxidants by oxidizing the superoxide radical anion,» *Phys. Chem. Chem. Phys*, vol. 12, p. 193–200, 2010.
- [15] J. Bertran, V. Branchadell, M. Moreno y M. Sodupe, *Química cuántica*, Editorial Síntesis, 2000.

- [16] E. Lewars, *Computational Chemistry. Introduction to the Theory and Applications of Molecular and Quantum Mechanics*, Kluwer Academic Publishers, 2003.
- [17] M. J. S. Dewar, «The Molecular Orbital Theory of Organic Chemistry,» Nueva York, McGraw-Hill, 1969, p. Capítulo 3.
- [18] C. Cramer, *Essentials of Computational Chemistry: Theories and Models*, Wiley, 2002.
- [19] M. Perez, A. Jubert, A. Vitale y R. Lobayan, «Electronic structure and conformational properties of 1 H-indoles-3-3 acetic acid,» *J. Mol Model*, vol. 17, pp. 1227-1239, 2010.
- [20] *Hyperchem v 8.0.3 for Windows*.

9. Anexos

Anexo 1: Figuras

Número	Descripción	Página
Figura 1	Molécula de triptamina. Tomada de [5]	8
Figura 2	Confórmeros de triptamina. Tomada de [5]	9
Figura 3	Curva de potencial para una molécula diatómica.	16
Figura 4	Generación de una proyección bidimensional a partir de una superficie tridimensional	17
Figura 5	Molécula de triptamina	25
Figura 6	Molécula de triptamina etiquetada	26
Figura 7	Confórmero A+G+G+ de triptamina más estable usando los métodos semiempíricos AM1 y PM3.	27
Figura 8	Aducto triptamina-OH más estable	46
Figura 9	Cargas parciales sobre los átomos de la molécula de triptamina	48

Anexo 2: Tablas

Número	Descripción	Página
Tabla 1	Diferencias entre los confórmeros de triptamina en el vacío y en medio acuoso. Tomado de [6].	10
Tabla 2	Representación de los confórmeros analizados.	26
Tabla 3	Energías de los confórmeros de triptamina.	27
Tabla 4	Energías absolutas y relativas de los confórmeros de triptamina.	28
Tabla 5	Potencial de ionización adiabático para los confórmeros de triptamina.	29
Tabla 6	Diferencias relativas de energía para el PI	29
Tabla 7	BDE para los confórmeros	31
Tabla 8	Diferencias relativas de energía para la BDE.	32
Tabla 9	Confórmeros de triptamina sobre los que se ha sustituido un hidrógeno enlazado a un carbono sp ² por un OH.	33
Tabla 10	Diferencia de energía relativa en función del carbono sp ² sobre el que se realiza la sustitución de H por OH.	33
Tabla 11	Confórmeros de triptamina sobre los que se ha sustituido un hidrógeno enlazado a un carbono sp ² por un SH.	34
Tabla 12	Diferencia de energía relativa en función del carbono sp ² sobre el que se realiza la sustitución de H por SH.	35
Tabla 13	Confórmeros de triptamina sobre los que se ha sustituido un hidrógeno enlazado a un carbono sp ² por un Cl.	35
Tabla 14	Confórmeros de triptamina sobre los que se ha sustituido un hidrógeno enlazado a un carbono sp ² por un Br.	36
Tabla 15	Diferencia de energía relativa en función del carbono sp ² sobre el que se realiza la sustitución de H por Cl y Br.	36
Tabla 16	BDE para las moléculas cuyos hidrógenos asociados a un carbono sp ² han sido cambiados por OH.	37
Tabla 17	BDE para las moléculas cuyos hidrógenos asociados a un carbono sp ² han sido cambiados por SH.	38

Tabla 18	Diferencias de energía para la BDE en función del carbono Sp ² cuando el conformero A+G+G+ tiene sustituido un hidrógeno de un carbono sp ² por un grupo OH o un grupo SH.	38
Tabla 19	BDE para las moléculas cuyos hidrógenos asociados a un carbono sp ² han sido cambiados por Cl.	39
Tabla 20	BDE para las moléculas cuyos hidrógenos asociados a un carbono sp ² han sido cambiados por Br.	39
Tabla 21	Diferencias relativas de energías para la BDE sobre cuando el conformero A+G+G+ tiene sustituido un hidrógeno de un carbono sp ² por un Cl o Br.	40
Tabla 22	PI adiabático para las moléculas cuyos hidrógenos asociados a un carbono sp ² han sido cambiados por OH.	40
Tabla 23	PI adiabático para las moléculas cuyos hidrógenos asociados a un carbono sp ² han sido cambiados por SH.	41
Tabla 24	PI adiabático para las moléculas cuyos hidrógenos asociados a un carbono sp ² han sido cambiados por Cl.	42
Tabla 25	PI adiabático para las moléculas cuyos hidrógenos asociados a un carbono sp ² han sido cambiados por Br.	42
Tabla 26	Energía de reacción según el mecanismo HAT.	43
Tabla 27	Diferencias de energías relativas en el proceso HAT.	44
Tabla 28	Energía de reacción según el mecanismo SET.	45
Tabla 29	Energía de reacción según el mecanismo RAF para los aductos más estables.	46
Tabla 30	Energía de reacción según el mecanismo RAF.	47