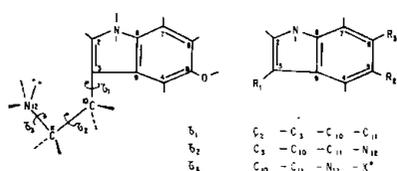


Estudio Químico Cuántico de Algunos Alucinógenos Indólicos

F. Lara O., F. V. Omaña P., R. Cetina.

Departamento de Biología Molecular, Instituto de Investigaciones Biomédicas, U.N.A.M.

TABLA I. CONFORMACIONES MAS ESTABLES DE ALGUNOS DERIVADOS INDOLICOS.



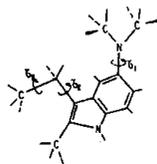
A) Bases libres

Compuesto	Formula	τ_1	τ_2	τ_3
1. Serotonina	$R_1 = -CH_2 - CH_2 - NH_2$ $R_2 = -OH$ $R_3 = -H$	288°	300°	60°
2. Bufotenina	$R_1 = -CH_2 - CH_2 - N(CH_3)_2$ $R_2 = -OH$ $R_3 = -H$	-110°	60°	300°
3. N,N dimetil-triptamina	$R_1 = -CH_2 - CH_2 - N(CH_3)_2$ $R_2 = -H$ $R_3 = -H$	-110°	70°	300°
4. 5,6-1' hidroxil-triptamina.	$R_1 = -CH_2 - CH_2 - NH_2$ $R_2 = -OH$ $R_3 = -OH$	-100°	60°	300°

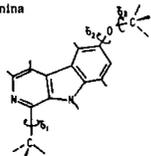
a) Ángulo diedro del par electrónico libre.

TABLA I. CONFORMACIONES MAS ESTABLES DE ALGUNOS DERIVADOS INDOLICOS. (Continuación)

Compuesto	Formula	τ_1	τ_2	τ_3
5. Gramina	$R_1 = -CH_2 - N(CH_3)_2$ $R_2 = -H$ $R_3 = -H$	180°	40°	
6. Medmein		0°	185°	180°



7. Coharmina		180°	180°	60°
--------------	--	-------------	-------------	------------



INTRODUCCION

Las propiedades de las drogas se deben a la capacidad de éstas de interactuar con otras moléculas dentro de las células. Un aspecto importante que debe ser estudiado es la relación entre la estructura y estereoquímica de las drogas con su actividad. Varios investigadores han estudiado un tipo de drogas llamadas alucinógenas o psicomiméticas, que tienen efecto sobre el sistema nervioso central y han tratado de establecer similitudes entre ellas.

Snyder¹ hizo un estudio de los factores estéricos que pueden ser importantes para la actividad psicotrópica de algunos derivados del ácido lisérgico, de la triptamina y de la fenetilamina con el cual propone que una característica importante de todos estos compuestos es que pueden adoptar una conformación que origine una estructura semejante al LSD.

Kang y Green² hicieron un estudio de las características estéricas y electrónicas de algunos compuestos alucinógenos: LSD, indolalquilaminas y anfetaminas metoxiladas, y basándose en sus efectos y la tolerancia cruzada de estos compuestos proponen que los sitios o centros con los cuales esas moléculas interactúan con el receptor son: el benceno y el nitrógeno alifático equivalente al N (6) del LSD, además proponen que el mecanismo de interacción droga-receptor es la formación de un complejo de transferencia de carga. Sin embargo, existen datos

TABLA I. CONFORMACIONES MAS ESTABLES DE ALGUNOS DERIVADOS INDOLICOS.

(Continuación)

B) Compuestos protonados sobre el N de la cadena alifática

	τ_1	τ_2	τ_3
1. Serotonina	-126°	10°	300°
2. Bufotenina	-130°	40°	300°
3. N,N dimetil-triptamina	-130°	42°	300°
4. Dihidroxitriptamina	-120°	10°	300°
5. Gramina	-125°	300°	

experimentales obtenidos por Aghajanian y Haighler³ según los cuales el LSD y la mezcalina no tienen el mismo mecanismo de acción. Lo cual hace suponer que los grupos del LSD y las indolalquilaminas que interactúan con el receptor no necesariamente son los propuestos por Kang y Green².

Kaufman⁴ calculó las propiedades electrónicas de la bufotenina y la N, N dimetiltriptamina, en su forma básica, en su forma protonada sobre el Nitrógeno alifático, en su forma protonada sobre el Nitrógeno Indólico y protonadas sobre ambos grupos, usando las conformaciones de las moléculas en los cristales. Sin embargo, no se propone cuáles son las especies posiblemente activas, ni los posibles mecanismos de interacción. Por otro lado hay considerables evidencias farmacológicas y electrofisiológicas (5, 6, 7) que sugieren que el LSD y algunas indolalquilaminas pueden producir sus efectos sobre un receptor si éste es también receptor de la 5-hidroxitriptamina (serotonina).

El conocer las conformaciones más estables de los compuestos puede dar información acerca de la topografía del receptor sobre el cual actúan, aunque es posible que en el sitio en donde lo hacen no presenten la conformación calculada debido al efecto del disolvente y de otras moléculas ahí presentes. En adición, el conocimiento de las propiedades electrónicas puede indicar cuál es el posible tipo de la interacción entre la droga y el receptor.

En el presente trabajo se hizo el estudio teórico de la serotonina y de algunos derivados indólicos que tienen actividad alucinógena con el objetivo de obtener información adicional sobre las posibles características del receptor y las posibles causas de la actividad biológica de esas moléculas.

Para calcular las energías de cada una de las conformaciones se usó el método PCILO⁸; para el cálculo de las propiedades electrónicas se usó el método CNDO/2⁹.

Los datos de distancias y ángulos interatómicos fueron tomados de otros autores^{10,11,12}. Para las distancias y ángulos no encontrados se usaron valores estándar.

RESULTADOS

Las conformaciones más estables según el criterio de mínima energía fueron calculadas con el método PCILO⁸.

Esas conformaciones de mínima energía se encontraron girando los sustituyentes que están sobre el indol. Los átomos que determinan los ángulos diedros y los valores de éstos para la conformación de mínima energía están en la Tabla I.

Algunos de los compuestos estudiados (serotonina, bufotenina, N, N-dimetiltriptamina, dihidroxitriptamina, gramina) tienen grupos básicos. Se ha encontrado experimentalmente para la serotonina que el valor del pKa del nitrógeno indólico es 4.9 y el pKa del grupo amino alifático es 9.8, además puede considerarse que los pKas correspondientes a los mismos grupos de los otros compuestos calculados son muy cercanos a los de la serotonina; de lo anterior se podría proponer que, al pH fisiológico el equilibrio ácido base origina una cantidad predominante de moléculas con el grupo amino alifático protonado, por lo tanto se calculó la conformación de la base libre y del ácido conjugado.

Habiendo encontrado la conformación de mínima energía se calculó la distancia entre el nitrógeno indólico y el nitrógeno alifático de la serotonina, bufotenina, N, N-dimetiltriptamina y gramina; también se calculó la distancia entre los grupos citados y el OH en posición 5 de la serotonina, bufotenina y 5,6-dihidroxitriptamina. También se calculó la distancia entre los nitrógenos de la coharmina y del medmain. Todos estos resultados están en la Tabla II.

A la conformación de mínima energía de todos los compuestos se calculó sus propiedades electrónicas con el método CNDO/2⁹. Las densidades electrónicas están en la figura 1.

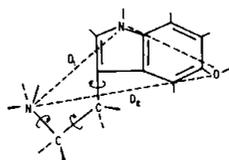
En la Tabla III se dan los valores de la energía del orbital más alto ocupado (E_{HOMO}), observándose que todos los compuestos tienen valores de E_{HOMO} altos. El valor de E_{HOMO} se ha relacionado con la propiedad electrodonadora de un compuesto¹³ y para ciertas series de compuestos alucinógenos se ha encontrado una correlación entre actividad y E_{HOMO} ².

Los momentos dipolares se dan en la Tabla IV.

DISCUSION

Para que los derivados indólicos que tienen actividad alucinógena puedan actuar sobre los receptores que son

TABLA II. DISTANCIA ENTRE EL N INDOLICO, EL N ALIFATICO Y EL OH EN POSICION 5 DE LOS DERIVADOS INDOLICOS



Bases Libres		
	D1	D2
1. Serotonina	4.56 Å ²	6.49 Å ²
2. 5,6 Dihidroxitriptamina	4.52	6.70
3. Bufotenina	4.57	6.52
4. N, N dimetiltriptamina	4.33	
5. Gramina	4.23	
Distancia entre los Nitrógenos		
6. Medmain	5.45	
7. Coharmina	3.77	
Bases Protonadas		
1. Serotonina	4.34	4.82
2. 5,6 Dihidroxitriptamina	4.36	4.80
3. Bufotenina	4.48	5.40
4. N, N dimetiltriptamina	4.49	
5. Gramina	4.56	

normalmente activados por la serotonina^{5,6,7} deberán tener características semejantes a ella.

Se observa que como consecuencia de las conformaciones de mínima energía, obtenidas con el método PCI-LO (Tabla I), la distancia entre algunos grupos funcionales (Tabla II) casi no varía de un compuesto a otro.

Se aprecia de la Tabla I que los compuestos estudiados, poseen como átomos comunes el N indólico y el N alifático, la distancia entre ellos varía entre 4.2 y 4.6 angstroms (Tabla II) tanto para las bases libres como para los ácidos conjugados (molécula protonada), excepto en la coharmina y el medmain.

Si se analiza el caso de la 10 metoxi-harmalina (coharmina) y el 5 dimetil-amino 3 etil 2 metil-indol (medmain), compuestos considerados psicomiméticos¹⁴, se observa que la distancia entre sus nitrógenos no es equivalente a la encontrada para los otros compuestos. Además esa distancia es fija debido a la rigidez de las moléculas.

Es posible proponer que la presencia de los grupos citados anteriormente y la distancia adecuada entre ellos son características estructurales que influyen notablemente en la actividad farmacológica de las moléculas estudiadas, ya sea que las formas activas sean las bases libres o las bases protonadas.

No obstante, debido a la diferencia que existe en la distancia entre los grupos considerados como importantes para la actividad alucinógena, se debe esperar diferente poder alucinante entre los distintos compuestos calculados.

La posible explicación teórica de lo anterior es que según la distribución de Boltzman, la diferencia de energía entre la conformación más estable y la conformación congruente con el receptor originará diferentes cantidades de conformeros apropiados para la interacción con el receptor, y por tanto, se tendrá distintas potencias alucinógenas para los distintos compuestos.

La hipótesis anterior permite explicar, la baja actividad alucinógena del medmain¹⁴, en comparación con los otros compuestos, que debido a su estructura rígida no puede adoptar una conformación que origine una distancia apropiada entre sus nitrógenos para la interacción con el receptor. Sin embargo, este resultado no concuerda con la actividad alucinógena de la coharmina.

Las densidades electrónicas calculadas coinciden esencialmente con las calculadas por Kaufman⁴. De los valores de densidad electrónica (Fig. 1) sobre los grupos funcionales anteriormente citados, es posible suponer el tipo de interacciones que se establecen con el receptor.

La falta de evidencias experimentales para elucidar cuales son las especies más activas, hace que se proponga los posibles tipos de interacción tanto para las bases libres como para sus ácidos conjugados con el receptor:

a) Si consideramos que las formas activas son las bases libres y basándose en que el N de la cadena alifática tiene una alta densidad electrónica, se puede suponer

que la interacción nucleofílica de ese nitrógeno debe llevarse a efecto con un centro electrofílico del receptor. También se observa que el hidrógeno unido al nitrógeno indólico es electrodeficiente, lo que nos hace sugerir que puede interactuar como electrofílico con un sitio del receptor.

b) Si las formas activas fueran las bases protonadas, los mecanismos de interacción posibles serían: una interacción de tipo electrofílico del hidrógeno unido al nitrógeno indólico con un sitio del receptor y una interacción del grupo amino protonado, que tiene una carga positiva neta, distribuida sobre los átomos unidos al nitrógeno, con un sitio del receptor.

Debe hacerse notar que existe una correlación general entre la actividad alucinógena y el alto valor de E_{HOMO} (Tabla III) para los compuestos estudiados.

Se observa que las bases libres tienen valores más altos que los compuestos protonados, por tanto si en la interacción con el receptor hubiese la formación de un complejo de transferencia de carga, como han propuesto algunos autores¹⁵, entonces los compuestos no protonados, que son más electronadores, formarían complejos más estables y serían los más activos.

Se observa de la Tabla IV, que los compuestos protonados tienen momentos dipolares mayores que las bases libres.

El momento dipolar es un dato importante pues se sabe que los compuestos muy polares no atraviesan la barrera hematoencefálica y por tanto no pueden llegar hasta los receptores cerebrales. Aquí se debe considerar otra vez el equilibrio ácido-base de los compuestos. Se ve que los compuestos protonados atravesarán preferentemente la barrera hematoencefálica aunque debemos con-

TABLA III. ENERGÍAS DEL ORBITAL MAS ALTO OCUPADO (E_{HOMO}) DE ALGUNOS DERIVADOS INDOLICOS.

<u>Bases Libres</u>	
Compuesto	$-E_{\text{HOMO}}, a$
1. Serotonina	0.382
2. 5,6 Dihidroxitriptamina	0.375
3. Bufotenina	0.382
4. N,N dimetiltriptamina	0.384
5. Gramina	0.385
6. Coharmina	0.373
7. Medmain	0.374
<u>Bases Protonadas</u>	
1. Serotonina	0.540
2. 5,6 Dihidroxitriptamina	0.508
3. Bufotenina	0.521
4. N,N dimetiltriptamina	0.520
5. Gramina	0.540

siderar que el paso de una molécula al través de esa barrera es esencialmente un sistema fuera de equilibrio.

Si se hace un análisis de la estructura de los compuestos estudiados y se pretende dar una explicación de por qué la serotonina es el neurotransmisor normal y todos los demás compuestos producen alucinaciones, se puede proponer que además de los nitrógenos indólico y alifático, es también necesaria la presencia del oxihidrilo en la posición 5 y que la ausencia de cualquiera de esos grupos o la presencia de sustituyentes sobre los mismos es lo que origina la neurotransmisión anormal y por tanto la confusión perceptiva producida por los alucinógenos. De los compuestos estudiados los que tienen, además de la serotonina, los tres centros citados anteriormente son la bufotenina que tiene dos metilos en el Nitrógeno alifático que probablemente sean la causa de que sea alucinógeno y la 5, 6 dihidroxitriptamina que difiere de la serotonina por el oxihidrilo en la posición 6, en este compuesto se establece una interacción entre los oxihidrilos del tipo puente de Hidrógeno lo que origina que el OH (5) no esté disponible para interactuar con el receptor.

En resumen, se puede proponer la hipótesis de que para una transmisión normal, como la de la serotonina, es necesaria la presencia de los grupos citados anteriormente y que si algún compuesto posee algunas características estéricas y/o electrónicas diferentes a las de la serotonina puede interactuar con los receptores serotoninérgicos y causar las alucinaciones.

CONCLUSIONES

Es posible suponer que las características importantes para la actividad alucinógena de los compuestos estudia-

dos son: según el valor alto de E_{HOMO} , el carácter electrodonador que tienen y la presencia de los grupos citados en la discusión adoptando una conformación adecuada para la interacción. Aunque en la actualidad se sabe que los efectos de los alucinógenos son complejos y que existen diferencias y similitudes entre los diferentes tipos, la hipótesis propuesta da información acerca de los requerimientos geométricos y estructurales de los receptores sobre los cuales actúan los alucinógenos. ■

BIBLIOGRAFIA:

- Snyder, S.H., Richelson, E., Proc. Natl. Acad. Sci. 60, 206 (1968).
- Kang, S., Green, J.P., Proc. Nat. Acad. Sci., 67, 62 (1970).
- Aghajanian, G.K., Halghier, H.J., European Journal of Pharmacology., 21, 53 (1973).
- Kaufman, J.J., Kermann, E., Int. J. Quantum Chem.: Quantum Biology Symp. No. 1, 259-287 (1974).
- Ghajanian, G.K., Halghier, H. J., Bloom, F.E., Life Sci. Vol. 11, 615 (1972).
- Anden, N. E., Corrodi, H., Fuxe, K., Hokfelt, T., Br. J. Pharmacol. 34, 1 (1968).
- Tonge, S. R., Leonard, B.E., Life Sci., 8, 805 (1968).
- Diner, S., Malrieu, J. P., Theor. Chim. Acta, 15, 100 (1969).
- Poble, J. A., Segal, G.A., J. Chem. Phys., 43, 3289 (1966).
- Thewalt, V., Bugg, C.E., Acta Crystallogr. Sect. B 28, 82 (1972).
- Falkenberg, G., Acta Crystallogr. Sect. B 28, 3075 (1972).
- Falkenberg, G., Acta Crystallogr. Sect., B 28, 3219 (1972).
- Mulliken, R. S., J. Amer. Chem. Soc. 72, 600 (1950).
- Kemp, W. Origin and Mechanisms of Hallucinations. 353-354 (1970).
- Kier, L. B., Molecular Orbital Theory in Drug, Research N. Y. Acad. Press (1971) Cap. VIII.

TABLA IV. MOMENTOS DIPOLARES DE ALGUNOS DERIVADOS INDOLICOS

Compuesto	Bases libres	
	Momento Dipolar (Debye)	
1. Serotonina	2.5	
2. 5,6 Dihidroxitriptamina	4.11	
3. Bufotenina	2.56	
4. N,N dimetilriptamina	1.43	
5. Gramina	1.15	
6. Coharmina	4.21	
7. Medmain	2.82	
	Bases protonadas	
1. Serotonina	13.14	
2. 5,6 Dihidroxitriptamina	12.96	
3. Bufotenina	15.52	
4. N,N dimetilriptamina	15.39	
5. Gramina	13.54	

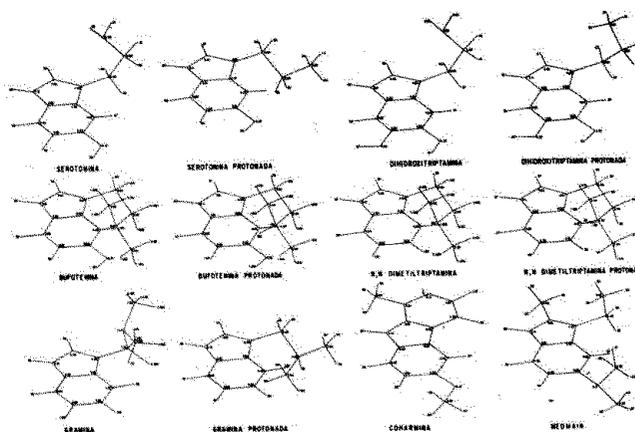


FIG. 1. MOMENTOS ELECTRONICOS CALCULADOS CON EL METODO CNDO/2.