

Análisis conformacional y reactividad de la molécula naratriptán en los niveles semiempíricos AM1, PM3, RM1, PM6 y PM7, en fase gaseosa y acuosa Conformational analysis and reactivity of the molecule naratriptan at semi-empirical levels AM1, PM3, RM1, PM6 and PM7, in the gaseous and aqueous phase

W. López-Orozco^{a+}, L. H. Mendoza-Huizar^{a,*}

^a Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo, Área Académica de Química, Carretera Pachuca-Tulancingo, Km. 4.5, CP. 42186, Mineral de la Reforma, Hidalgo, México.

Resumen

En el presente trabajo se realizó una búsqueda conformacional de la molécula de naratriptán en fase gaseosa y acuosa a nivel semiempírico, empleando los métodos AM1, PM3, RM1, PM6 y PM7. También se evaluó la distribución de los conformeros en ambas fases. Finalmente se reporta un análisis de la reactividad de la molécula naratriptán empleando los orbitales frontera HOMO y LUMO.

Palabras Clave:

Naratriptán, migraña, tratamiento, diseño computacional

Abstract

In the present work a conformational search for the naratriptan molecule in gas and aqueous phases was done at a semiempirical level, and employing the methods AM1, PM3, RM1, PM6 and PM7. Also, the distribution of the conformers both phases was evaluated. Finally, it is reported an analysis of the reactivity of the naratriptan molecule using the frontier orbital HOMO and LUMO.

Keywords:

Naratriptan, migraine, treatment, computational design.

1. Introducción

La migraña es un desorden neurovascular común (Goadsby et al., 2002; Ferrari et al., 2015), caracterizado por dolores de cabeza que van de moderados a severos, los que, en algunos casos se encuentran acompañados de mareos, náuseas (Ferrari et al., 2015; Lempert et al., 2012) hipersensibilidad a la luz, a sonidos y olores (Ferrari et al., 2015). De acuerdo a estudios reportados en la literatura, la migraña puede considerarse una disfunción hereditaria de las redes de modulación sensorial (Goadsby et al., 2002; Goadsby et al., 2009). En este sentido, la mitigación de las molestias ocasionadas por la migraña se puede realizar a través de fármacos capaces de reducir la actividad de las neuronas secundarias, lo que permite realizar un tratamiento efectivo del dolor causado por este padecimiento. (Goadsby et al., 2009).

El naratriptán (N-metil-3-(1-metil-4-piperidinil)-1H-indol-5-etano) es un fármaco, triptano de segunda generación (Lambert., 2005; Johnston et al., 2010), capaz de causar un efecto terapéutico en los pacientes con migraña (Akerman et al., 2011). Aquí es interesante mencionar que en el caso del naratriptán se ha reportado únicamente un conformero principal (National Center for Biotechnology Information. PubChem Database. Naratriptan, CID=4440, 2019), hecho de relevancia ya que los diversos polimorfos de una estructura pueden presentar comportamientos fisicoquímicos diferentes en propiedades de interés farmacéutico (Sánchez G. et al., 2007). Por este motivo surge el interés de realizar un análisis conformacional de la molécula con la intención de identificar aquella que tiene actividad biológica.

+ Estudiante de la Maestría en Química-UAEH.

*Autor para la correspondencia: hhuizar@uaeh.edu.mx

Correo electrónico: wen.lopez.orozco@gmail.com (Wendolyne López Orozco), hhuizar@uaeh.edu.mx (Luis Humberto Mendoza-Huizar).

2. Parte experimental

2.1. Búsqueda conformacional

Con la finalidad de evaluar la barrera rotacional en los diferentes conformeros que puede presentar el naratriptán, se construyeron diferentes estructuras de esta molécula mediante la variación del ángulo diedral (θ , ver Figura 1) desde 30° hasta 360° aumentando cada 30° . Posteriormente se evaluó el calor de formación de cada uno de estos conformeros utilizando los métodos semiempíricos AM1 (Austin Model 1), PM3 (Parametrized Model number 3), RM1 (Recife Model 1), PM6 (Parametric method number 6) y PM7 (Parametric method number 7), tal como se encuentran implementados en el software MOPAC 2016 (Stewart J., 2016). Aquí es importante mencionar que en los cálculos semiempíricos una de las principales aproximaciones radica en suponer que el comportamiento químico depende exclusivamente de los electrones que se localizan en la capa de valencia. Adicionalmente, este tipo de métodos involucran una parte basada en teoría y la otra en datos experimentales, de tal forma que es posible reemplazar muchos de los cálculos a realizar con datos pre-calculados o determinados experimentalmente. Estas simplificaciones y aproximaciones se logran a través de parámetros, que se ajustan haciendo uso de propiedades evaluadas experimentalmente o teóricamente a fin de reducir el tiempo de cálculo y el consumo de recursos computacionales. El método AM1 sigue siendo junto con el PM3 uno de los métodos semiempíricos más utilizados, donde el PM3 es una reparametrización del método AM1, e incluye un mayor número de átomos. Por otro lado, el método RM1 es otra mejora al método AM1. Mientras que el PM6 corrige errores detectados en AM1 y PM3, y el más reciente método el PM7, corrige a su vez fallas detectadas en el PM6 (Stewart, 2016).

La visualización de los resultados se realizó utilizando la interface gráfica Gabedit ver. 2.5.1 (Allouche, A.R., 2017).

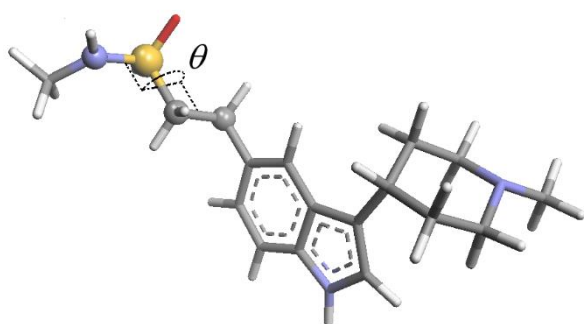


Figura 1: Estructura de naratriptán

2.2. Optimización

Una vez identificado el conformero de menor energía y con mayor distribución, se realizó una optimización de geometría del mismo, en el nivel semiempírico PM7 en fase gaseosa y acuosa. Lo anterior con la intención de evaluar la reactividad que presenta dicho conformero. Los cálculos en fase acuosa emplearon el modelo COSMO (Conductor-like Screening Model). (Armstrong, 1972).

3. Resultados

3.1. Búsqueda conformacional. Obtención de la barrera rotacional

La evaluación de la barrera rotacional del conformero naratriptán se realizó construyendo los conformeros del naratriptán en donde el ángulo diedro θ (CCSN), ver Figura 1, se modificó cada 30 grados. El calor de formación obtenido para cada uno de los conformeros mencionados y con los diferentes métodos utilizados se reporta en la Tabla 1, para el caso de la fase gas, mientras que los calores de formación calculados en la fase acuosa se reportan en la Tabla 2.

Tabla 1. Calores de formación en Kcal mol⁻¹ para los diferentes conformeros de naratriptán en los niveles semiempíricos AM1, PM3, RM1, PM6 y PM7, en fase gas.

θ	AM1	PM3	RM1	PM6	PM7
30	-26.24	-24.08	-57.76	-36.95	-35.29
60	-26.76	-24.80	-58.39	-37.76	-36.00
90	-26.53	-24.68	-58.54	-37.99	-36.08
120	-25.94	-24.36	-58.25	-38.03	-36.18
150	-26.28	-24.74	-58.46	-38.45	-36.33
180	-26.74	-24.78	-58.72	-38.41	-36.05
210	-26.39	-24.68	-58.55	-38.41	-36.12
240	-26.13	-24.43	-58.40	-38.15	-36.06
270	-26.63	-24.54	-58.49	-38.13	-35.94
300	-26.98	-24.65	-58.56	-37.89	-35.80
320	-26.68	-24.40	-58.25	-37.37	-35.42
360	-26.09	-24.09	-57.45	-36.80	-35.21

Tabla 2. Calores de formación en Kcal mol⁻¹ para los diferentes conformeros de naratriptán en los niveles semiempíricos AM1, PM3, RM1, PM6 y PM7, en fase acuosa.

θ	AM1	PM3	RM1	PM6	PM7
30	-48.63	-45.05	-82.49	-64.21	-64.33
60	-49.01	-45.61	-83.08	-64.91	-64.81
90	-48.89	-45.65	-83.38	-65.07	-64.81
120	-48.07	-45.15	-82.76	-64.82	-64.67
150	-47.83	-44.99	-82.37	-64.80	-64.35
180	-48.40	-45.14	-82.87	-64.93	-64.15
210	-47.89	-44.92	-82.46	-64.72	-64.05
240	-47.81	-44.83	-82.41	-64.54	-64.14
270	-48.72	-45.17	-82.99	-65.01	-64.45
300	-48.72	-44.90	-82.66	-64.51	-64.04
320	-48.37	-44.64	-82.23	-64.00	-63.71
360	-48.28	-44.82	-81.88	-63.84	-64.11

A partir de los datos reportados en la Tabla 1, se puede concluir que el conformero más estable corresponde a la

configuración con el ángulo diedro de 150°, mientras que en la fase acuosa corresponde a 90°, lo anterior de acuerdo a los métodos PM6 y PM7. Note que AM1 y PM3 predicen que los conformeros de menor energía son aquéllos correspondientes a un ángulo diedral de 300° y 30° respectivamente. Sin embargo, aquí es importante mencionar que los métodos PM6 y PM7, son versiones corregidas de los métodos semiempíricos AM1 y PM3. Donde las versiones PM6 y PM7 generan valores de calor de formación más cercanos a los reportados experimentalmente, en comparación con los que se obtiene a partir de los métodos AM1 y PM3 (Mendoza-Huizar, L. H., 2018; Stewart J., 2016). Note también que el calor de formación en fase acuosa es menor en todos los casos lo que sugiere, que el naratriptán es más estable en esta fase. Aquí es importante recordar que en el modelo COSMO, se crea una cavidad alrededor de la molécula de soluto y el soluto interactúa con el disolvente solamente a través de interacciones de naturaleza electrostática. Donde esta aproximación ha sido capaz de predecir el valor del calor de solución en agua cercanos a los experimentales (Armstrong, 1972).

Con la intención de determinar el porcentaje de distribución de cada uno de los conformeros de naratriptán estudiados; se utilizó la función de distribución de Maxwell-Boltzmann Boltzmann (Shavit, A., 2009), dada por la siguiente ecuación:

$$P_i = \exp(-\beta \varepsilon_i) / \sum \exp(-\beta \varepsilon_i) \quad (1)$$

Donde P_i es la probabilidad que corresponde a la configuración i ; $\beta=1/kT$, donde k y T son la constante de Boltzmann y la temperatura absoluta respectivamente y ε_i es la energía de la molécula en la configuración i . En las Tabla 3 y 4 se muestran los porcentajes de distribución calculados con la ecuación (1) para los conformeros de naratriptán obtenidos en fase gaseosa y acuosa, respectivamente. Note que para cada método coincide el conformero predominante con el conformero de mínima energía. En el caso de la fase acuosa, observe que los conformeros con un ángulo diedral de 60° y 90°, tiene un valor de distribución muy cercana, lo que sugiere que ambos conformeros son predominantes en dicha fase.

Tabla 3. Distribución de los conformeros de naratriptán a 25°C de acuerdo a la ecuación 1, en fase gas.

θ	% de distribución				
	AM1	PM3	RM1	PM6	PM7
30	5.13	3.68	2.85	1.33	2.68
60	12.39	12.48	8.18	5.22	8.91
90	8.39	10.20	10.57	7.67	10.25
120	3.09	5.92	6.48	8.14	12.02
150	5.46	11.23	9.33	16.67	15.61
180	11.85	12.05	14.44	15.48	9.76
210	6.63	10.10	10.81	15.62	10.85
240	4.25	6.62	8.43	9.96	9.90
270	9.98	7.98	9.70	9.73	8.04
300	18.02	9.68	11.03	6.48	6.33
320	10.84	6.32	6.48	2.68	3.32

360	3.97	3.73	1.69	1.02	2.33
-----	------	------	------	------	------

Tabla 4. Distribución de los conformeros de naratriptán a 25°C de acuerdo a la ecuación 1, en medio acuoso.

θ	% de distribución				
	AM1	PM3	RM1	PM6	PM7
30	10.21	7.03	5.30	3.54	7.61
60	19.23	18.00	14.29	11.59	16.90
90	15.72	19.40	23.52	15.07	16.86
120	3.93	8.29	8.36	9.90	13.43
150	2.62	6.29	4.32	9.63	7.75
180	6.85	8.15	10.09	11.91	5.54
210	2.93	5.65	5.04	8.41	4.67
240	2.54	4.84	4.57	6.12	5.46
270	11.91	8.65	12.24	13.55	9.30
300	11.88	5.42	6.97	5.90	4.61
320	6.52	3.50	3.41	2.47	2.66
360	5.65	4.77	1.88	1.91	5.20

3.2. Optimización de geometría en fase gaseosa y acuosa de los conformeros principales de naratriptán en el nivel semiempírico PM7

La Figura 3 muestra la optimización del conformero de más baja energía en fase gaseosa (ver Figura 3a) y acuosa (ver Figura 3b), obtenidos a partir del análisis conformacional. Observe que algunas distancias de enlace se ven ligeramente modificadas en la estructura molecular, lo que puede atribuirse al efecto del disolvente y al cambio en la conformación.

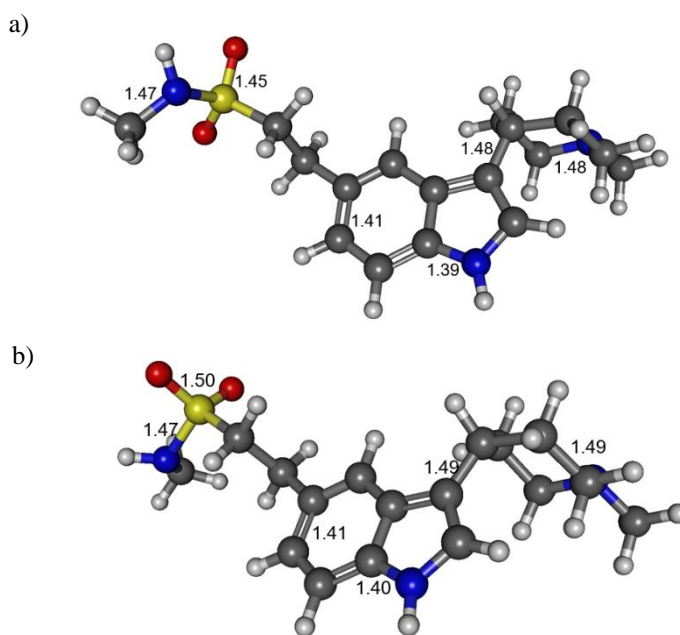


Figura 3: Estructuras químicas del naratriptán optimizada en fase a) gaseosa y b) acuosa).

3.3. Reactividad de la molécula naratriptán

La reactividad de un sistema molecular ante ataques de tipo electrofílico o nucleofílico puede analizarse en términos de la distribución que tienen sus orbitales frontera HOMO y LUMO. En la Figura 4 se muestra la distribución de estos orbitales, correspondientes al conformero principal de naratriptán en fase acuosa. Note que los sitios más reactivos ante un ataque de tipo electrofílico, se encuentran localizados en la triptamida principalmente, ver Figura 4a. Por otro lado, ante un ataque de tipo nucleofílico, los sitios de mayor reactividad se encuentran en el anillo del benceno, ver Figura 4b. En fase gaseosa la reactividad del conformero de naratriptán se mantuvo cualitativamente en las mismas regiones que en la fase acuosa, lo que sugiere que el disolvente no modifica drásticamente la distribución principal de los sitios electrofílicos y nucleofílicos. Por otro lado, se determinó el valor del gap HOMO-LUMO del naratriptan, evaluado en fase acuosa y gaseosa (ver Tabla 5) empleando diferentes métodos semiempíricos. Los resultados indican que no hay un cambio significativo en dichos valores, lo que sugiere una reactividad similar del naratriptán en las fases gaseosa y acuosa.

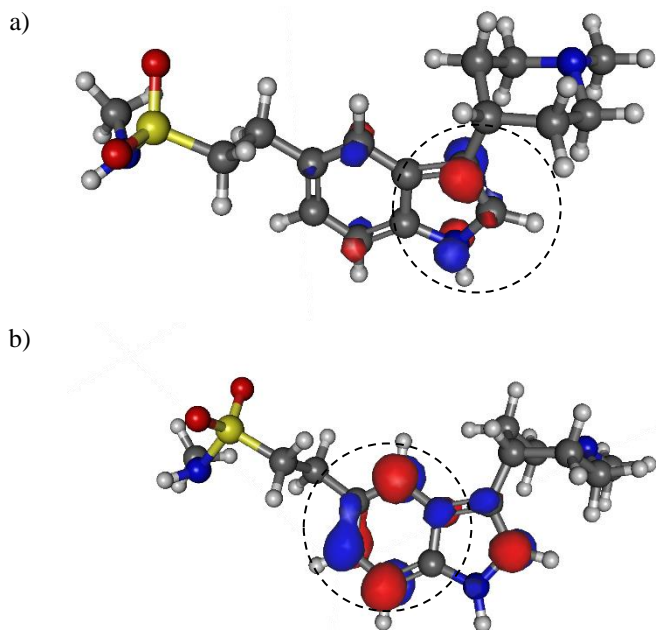


Figura 4. Orbitales a) HOMO y b) LUMO para el conformero principal de naratriptán en el nivel semiempírico PM7 en fase acuosa.

Tabla 5. Evaluación del gap HOMO-LUMO del naratriptan en fase gaseosa y acuosa, utilizando diferentes métodos semiempíricos.

Método semiempírico	Fase Gas / eV	Fase acuosa / eV
AM1	-0.29	-0.28
PM3	-0.30	-0.28
RM1	-0.30	-0.30
PM6	-0.31	-0.31
PM7	-0.30	-0.30

4. Conclusiones

En el presente trabajo fue posible realizar una búsqueda conformacional para la molécula del fármaco naratriptán. Los resultados muestran que el conformero más estable de la molécula en fase gaseosa es aquella que corresponde al ángulo diedral θ igual a 150° ; mientras que para la molécula analizada en fase acuosa el conformero más estable fue el del θ igual a 90° . En ambos casos los resultados coincidieron con el cálculo de su porcentaje de distribución.

A partir de las optimizaciones realizadas a los conformeros principales de las fases gaseosa y acuosa se observaron ligeros cambios en las distancias de enlace de la molécula, por lo que el disolvente y el cambio en la configuración ejercen un sutil efecto.

La reactividad global de las conformaciones principales de naratriptán en fase gaseosa y acuosa es la misma.

Agradecimientos

W. L. O. agradece la beca otorgada por CONACYT para realizar estudios de posgrado. Los autores externan su gratitud a la Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo y al CONACYT por el apoyo financiero otorgado para el desarrollo de esta investigación a través del proyecto CB-2015-257823.

Referencias

- Allouche, A.R. Gabedit—a graphical user interface for computational chemistry software. *J. Comput. Chem.* 2017, 32, 174-182.
- Akerman, S., Holland, P. R., & Goadsby, P. J. (2011).
- Diencephalic and brainstem mechanisms in migraine. *Nature Reviews Neuroscience*, 12(1), 570-584.
- Amstrong, S. C., & Cozza, K. L. (2002). Med-psych drug-drug interactions update. *Psychosomatics*, 43(1), 502-504.
- Ferrari, M. D., Klever, R. R., Terwindt, G. M., Ayata, C., & J. M. van den Maagdenberg, A. M. (2015). Migraine pathophysiology lessons from mouse models and human genetics. *The lancet neurology*, 14(1), 65-80.
- Armstrong, D. R., Fortune, R., & Perkins, P. G. (1972) Molecular Orbital Theory for the Excited States of Transition Metal Complexes. *J. Chem. Soc., Faraday II*, 68, 1839-1846.
- Goadsby, P. J., Charbit, A. R., Andreou, A. P., Akerman, S., & Holland, P. R. (2009). Neuroscience forefront review neurobiology of migrain. *Journal of Neuroscience*, 161(1), 327-341.
- Goadsby, P. J., Limpton, R. B., & Ferrari, M. D. (2002). Migraine current understanding and treatment. *Drug Therapy*, 346(4), 257-270.
- Johnston, M. M., & Rapoport, A. M. (2010). Triptans for the management of migraine. *Drugs*, 70(12), 1505-1518.
- Lambert, G. A. (2005). Preclinical neuropharmacology of naratriptan. *CNS Drug Reviews*, 11(3), 289-316.
- Lempert, T., Olesen, J., Furman, J., & Waterston, J. (2012). Vestibular migraine: Diagnostig criteria. *Journal of Vestibular Research*, 22(1), 167-172.

- Maple, J. R., Dinur, U., & Hagler, A. T. (1988). Derivation of force fields for molecular mechanics and dynamics from ab initio energy surfaces. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 85(15), 5350-5354.
- Marmura, M. J., Silberstein, S. D., & Schwedt, T. J. (2015). The acute treatment of migraine in adults: The American Headche Society Evidence Assessment of Migraine Pharmacotherapies. *American Headche Society*, 55(1), 3-20.
- Mendoza-Huizar, L. H., (2018) Reactividad química de la insulina 2HIU empleando la función Fukui. *Afinidad LXXV*, 584(1), 296-304.
- National Center for Biotechnology Information. PubChem
- Database. Naratriptan, CID=4440,. (1 de Agosto de 2019). Obtenido de <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Naratriptan>
- Sánchez G., E., Jung C., H., Yépez M., L., & Hernández-Abad, V. (2007). Relevancia del polimorfismo en el área farmacéutica . *Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas*, 38(2), 57-76.
- Shavit, A.; Gutfinger, C. *Thermodynamics, From Concepts to Applications*, Second Ed., CRC Press (Taylor and Francis Group), USA, 2009.
- Stewart, J. P., Optimization of parameters for semiempirical methods V: modification of NDDO approximations and application to 70 elements. *J. Mol. Mod. Springer*, 2007, 13, 1173-1213.
- Stewart, J. P., (2013). Optimization of parameters for semiempirical methods VI: more modifications to the NDDO approximations and re-optimization of parameters. *Springer*, 19(1), 1-32.