

## Reactividad química por intercambio protónico de la serotonina

Christian Cuba<sup>1</sup>, Walter Solano<sup>1</sup>, Juan Z. Dávalos<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Escuela Profesional de Ciencias Físico Matemáticas, Universidad Nacional de San Cristóbal de Huamanga, Ayacucho, Perú

<sup>2</sup> Instituto de Química-Física "Rocasolano", CSIC, Madrid, España

Recibido 14 de junio del 2019, Revisado el 8 de julio de 2019

Aceptado el 13 de julio de 2019

DOI: <https://doi.org/10.33017/RevECIPeru2019.0004/>

### Resumen

Se estudió los procesos de protonación (basicidad, *GB*) y desprotonación (acidez, *GA*) en fase gaseosa de la serotonina mediante cálculos computacionales utilizando el programa Gaussian D01. El nivel de cálculo usado fue B3LYP/6-311++G(d,p) y los valores determinados fueron: *GA* = 1421 kJmol<sup>-1</sup>, para la serotonina desprotonada en el grupo -NH-; *GB* = 918,6 kJmol<sup>-1</sup>, para la forma protonada en el grupo etil-amina NH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-.

**Descriptor:** Acidez/basicidad, serotonina, B3LYP, neurotransmisor.

### Abstract

The serotonin protonation (basicity, *GB*) and deprotonation (acidity, *GA*) processes in the gas phase were study by computational calculations using Gaussian D01 software. The calculation level used was B3LYP/6-311++G(d,p) and the determined values were: *GA* = 1421 kJmol<sup>-1</sup>, for the deprotonated serotonin in the -NH- group; *GB* = 918,6 kJmol<sup>-1</sup>, for the protonated in the ethyl-amine group NH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-.

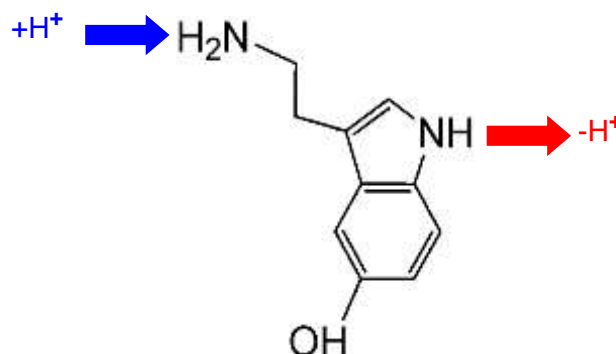
**Keywords:** Acidity/basicity, serotonin, B3LYP, neurotransmitter.

### 1. Introducción

En el Sistema Nervioso Central (SNC), la serotonina (Fig.1) tiene una función neurotransmisora con diferentes subtipos de receptores 5-hidroxitriptamina (5-HT). Este neurotransmisor influye en numerosos procesos fisiológicos como el sueño, cognición, actividad motora, regulación de la temperatura corporal, nocicepción, apetito, comportamiento sexual, etc. En el sistema cardiovascular, gastrointestinal y de agregación plaquetaria, la serotonina juega un papel regulador de la función del músculo liso.

La serotonina puede presentar varias formas "cargadas": neutras, catiónicas (protonadas), aniónicas (desprotonadas) y zwitteriónicas [1]. Nagy y col. [2] encontraron que la serotonina en

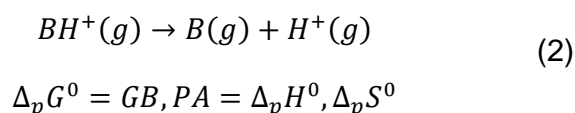
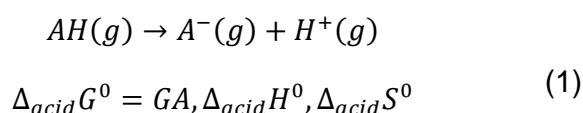
disolución acuosa a pH=7,4 está presente principalmente en su forma protonada (99,7 %) y para pH>9 prevalecen las formas neutras [3]. El sitio preferencial de protonación sería la cadena etilamina [4]. Zweir y col [5] han encontrado que las estructuras tipo "Gauge" del NH<sub>2</sub>- sobre el pirrol son las más estables.



*Figura 1: Estructura de la serotonina, mostrando sitios preferenciales de protonación y desprotonación.*

Es importante mencionar que las reacciones por transferencia protónica juegan un papel importante en una amplia variedad de procesos, biológicos, industriales y medio ambientales [6] y son cuantificados por magnitudes termodinámicas como la acidez y la basicidad/afinidad protónica.

La acidez en fase gas (GA) de un ácido prótico AH y la basicidad (GB) de una base B, vienen definidas como el cambio en la energía libre de Gibbs para las reacciones (1) y (2) respectivamente,



El correspondiente cambio en la entalpía y entropía en la reacción (1) se denominan ( $\Delta_{acid}H^0$ ) y ( $\Delta_{acid}S^0$ ), respectivamente; mientras para la reacción (2) se denominan afinidad protónica ( $PA$ ) y entropía de protonación, ( $\Delta_pS^0$ ).

Los valores reportados, particularmente los de la acidez en fase gas, son escasos o no están descritos en la bibliografía.

## 2. Metodología

Se utilizó el programa Gaussian D01 implementado en los Clusters TRUENO e HIDRA del CSIC. Utilizamos el funcional B3LYP con una base 6-311++G(d,p) para el análisis conformacional, optimizando la geometría de las especies neutras e iónicas y determinando sus correspondientes funciones de estabilidad termodinámica, entalpía y energía libre de Gibbs ( $H$  y  $G$ ), respectivamente.

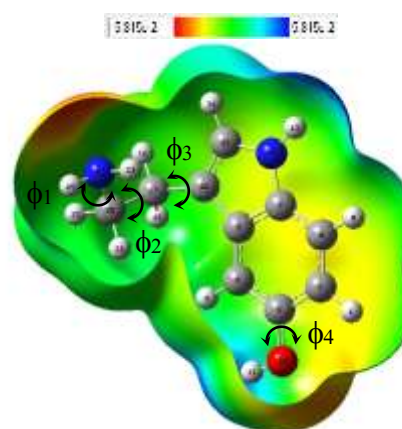
## 3. Resultados

En la figura 2 se muestra la estructura y distribución de cargas del rotámero neutro más estable y abundante (~11%) de la serotonina, similar a la estructura determinada por Zweir y col [5] notándose dos sitios activos de desprotonación (–

NH– y –OH) y dos sitios activos de protonación (–NH– y NH<sub>2</sub>–).

La serotonina neutra se desprotona preferentemente en el grupo –NH– (Fig.3) y el valor de su GA es de 1421 kJmol<sup>-1</sup> (Tabla 1). Esta localización es 16,2 kJmol<sup>-1</sup> más ácida que en el grupo –OH. La serotonina es 47 y 19 kJmol<sup>-1</sup> más ácida que el pirrol e indol, respectivamente (cuyas GAs fueron tomados del NIST [7]).

La serotonina neutra se protona preferentemente en el grupo etil-amina NH<sub>2</sub>–CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>– (Fig. 4) y el valor de su basicidad es  $GB = 918,6$  kJmol<sup>-1</sup>. Esta localización es 81,2 kJmol<sup>-1</sup> más básica que en el grupo –NH–. Por otra parte, la serotonina es 40,6kJmol<sup>-1</sup> más básica que la etilamina [7]. Es de mencionar que el valor que encontramos para la afinidad protónica  $PA$  es 46,1 kJmol<sup>-1</sup> más bajo que el obtenido por Omidyan y col. [4] al nivel MP2/cm<sup>3</sup>-pVDZ.



*Figura 2: Estructura y distribución de cargas del rotámero más estable de la serotonina neutra en fase gas. Optimizada a nivel B3LYP/6-311++G(d,p),  $\phi_1=174.4^\circ$ ,  $\phi_2=64.5^\circ$ ,  $\phi_3=-102.2^\circ$ ,  $\phi_4=-179.9^\circ$ .*

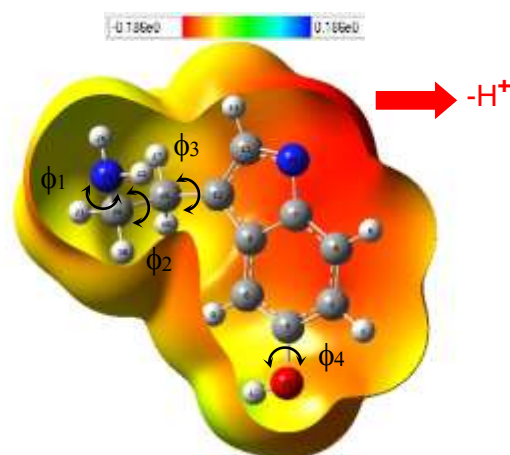


Figura 3: Distribución de cargas y estructura del rotámero más estable de la serotonina desprotonada, en fase gas, optimizada a nivel B3LYP/6-311++G(d,p),

$\phi_1 = 59^\circ$ ,  $\phi_2 = 59.2^\circ$ ,  $\phi_3 = -102.1^\circ$ ,  $\phi_4 = -178.4^\circ$ .

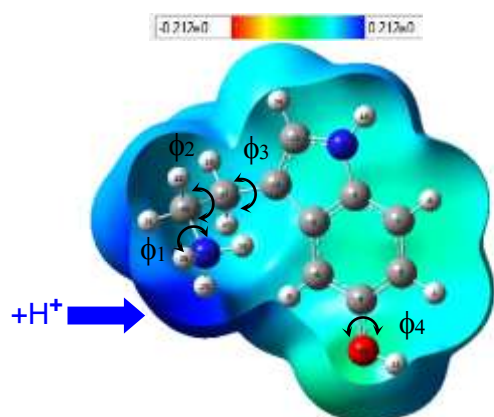


Figura 4: Rotámero más estable de la serotonina protonada en fase gas, optimizada a nivel B3LYP/6-311++G(d,p),  $\phi_1 = 44.7^\circ$ ,  $\phi_2 = -53.2^\circ$ ,  $\phi_3 = -92.9^\circ$ ,  $\phi_4 = -5.4^\circ$

Tabla 1: Acidez y Basicidad obtenidas al nivel B3LYP/6-311++G(d,p) de la serotonina.

Cálculo B3LYP/6-311++G(d,p)		
Desprotonación	$\Delta_{\text{acid}}G^0 (GA)/\text{kJ mol}^{-1}$	1421
	$\Delta_{\text{acid}}H^0/\text{kJmol}^{-1}$	1449,9
	$\Delta_{\text{acid}}S^0/\text{Jmol}^{-1}$	96.9
Protonación	$\Delta_{\text{p}}G^0 (GB)/\text{kJmol}^{-1}$	918,6
	$\Delta_{\text{p}}H^0 (PA)/\text{kJmol}^{-1}$	957,7
	$\Delta_{\text{p}}S^0/\text{Jmol}^{-1}$	130,9

#### 4. Conclusiones

La serotonina, al igual que el pirrol y el indol, se desprotonan preferentemente en el grupo  $-\text{NH}-$ ; pero es  $19 \text{ kJmol}^{-1}$  más ácida que el indol y ésta a su vez es  $28 \text{ kJmol}^{-1}$  más ácida que el pirrol.

Por otra parte, la serotonina se protona preferentemente en el nitrógeno del grupo amino-etilo y es  $40,6 \text{ kJmol}^{-1}$  más básica que la etilamina.

#### Referencias

[1]	P. Manivet and col, Chem. Phys. Lett. 420 (2006) 538–544.
[2]	P.I. Nagy, G. Alagona, C. Ghio and K.Takacs-Novak, J. Am. Chem. Soc.125 (2003) 2770-2785.

[3]	P.I. Nagy, Int. J. Mol. Sci. 15 (2014) 19562-19633.
[4]	R. Omidyan, Z. Amanollahi and G. Azimi, Spectrochim Acta A Mol BiomolSpectrosc. 182 (2017) 8-16.
[5]	T.A. LeGreve, E.E. Baquero and T.S. Zwiier, J. Am. Chem. Soc. 129 (2007) 4028-4038.
[6]	J.F.J. Todd, Int. J. Mass Spectrom. Ion Process.142 (1995) 209-240.
[7]	NIST Chemistry Webbook. Standard Reference Database Number 69; P.J.Linstrom, W.G.Mallard, Release June 2005: National Institute of Standards and Technology, GaithersburgMD, 20899 (https://webbook.nist.gov/ ).

E-mail: [chris\\_cubklium@hotmail.com](mailto:chris_cubklium@hotmail.com),  
[walmasolrey@gmail.com](mailto:walmasolrey@gmail.com), [jdavalos@iqfr.csic.es](mailto:jdavalos@iqfr.csic.es)