

Estudio computacional de la reactividad electrónica en nuevos análogos cannabinoides

Jesús Lara¹, Daniela Navarro-Acosta², Roberto Flores-Moreno¹

¹Universidad de Guadalajara, Química, México. ²Grupo de Investigación Química Cuántica y Teórica, Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, Colombia.

En el presente estudio computacional se analizó el perfil de reactividad electrónica de 27 análogos cannabinoides mediante el uso exhaustivo de funciones auxiliares de la Teoría del Funcional de la Densidad Auxiliar (ADFT) y la Teoría de Perturbación de la Densidad Auxiliar (ADPT). Estas moléculas están diseñadas a partir de la estructura básica del cannabinoide sintético JWH-015, un agonista selectivo de receptores cannabinoides, con el objetivo de generar análogos estructuralmente modificados que ofrezcan un perfil terapéutico superior al de compuestos ya conocidos. A partir de modificaciones sistemáticas en el sustituyente del nitrógeno indólico y en la funcionalización en posición 3 del anillo indólico, se lograron establecer relaciones claras entre la disposición funcional, la densidad de los orbitales y la reactividad electrónica global y localizada.

Los descriptores de reactividad global mostraron que los grupos $-\text{CO}-\text{R}$ inducen un carácter más electrofílico y rígido, mientras que los fragmentos $-\text{CH}_2-\text{COOtBu}$ confieren mayor flexibilidad electrónica. La introducción de grupos $-\text{OH}$ y $-\text{CH}_2$ en el anillo arilo en algunas moléculas intensificó la aceptación de carga y elevó la dureza química, lo que sugiere un comportamiento polarizable útil en interacciones moleculares. El análisis de reactividad local reveló que los sitios para la donación y aceptación electrónica están espacialmente separados en varias moléculas, favoreciendo procesos de transferencia de carga intramolecular o interacción dirigida con especies externas. Estas características electrónicas aportan criterios útiles para el diseño racional de derivados cannabinoides, con potencial para mejorar su afinidad, selectividad y perfil bioactivo frente a dianas terapéuticas específicas.

Los resultados muestran que pequeñas variaciones en la estructura molecular generan diferencias significativas en la distribución orbital, la polarización electrónica y la estabilidad frente a procesos de donación o aceptación de carga. Estas características se traducen en una mejora del control sobre la reactividad, mayor versatilidad para establecer interacciones específicas y un perfil electrónico más favorable para aplicaciones terapéuticas. El diseño racional basado en estas modificaciones ofrece una base sólida para el desarrollo de compuestos con propiedades optimizadas en comparación con moléculas previamente estudiadas, como JWH-015, THC y 2-araquidonoilglicerol.

Keywords: reactividad electrónica, cannabinoides, química computacional

Presenting author's email: jesusalfredo.lara@academicos.udg.mx