



بررسی پیوند هیدروژنی درون مولکولی در مشتقات آنترانیلیک اسیدها

مریم برقی، منصوره زاهدی تبریزی

تهران، ونک، دانشگاه الزهراء، دانشکده فیزیک و شیمی، گروه شیمی

تاریخ ثبت اولیه: ۱۳۹۶/۰۷/۲۰، تاریخ دریافت نسخه اصلاح شده: ۱۳۹۶/۰۹/۳۰، تاریخ پذیرش قطعی: ۱۳۹۶/۱۰/۰۲

چکیده

هدف از این مطالعه تحقیق درباره‌ی ساختار هندسی، پیوند هیدروژنی درون مولکولی و فرکانس ارتعاشی برخی از مشتقات آنترانیلیک اسیدها است. مشتقات آنترانیلیک اسیدها به عنوان داروهای ضد التهابی شناخته شده اند. مطالعات تئوری این ترکیبات با استفاده از محاسبات نظریه‌ی تابعی چگال (DFT) در سطح B3LYP و با استفاده از سری پایه $6-311++G^{**}$ انجام شده است. محاسبات اوربیتال پیوندی طبیعی (NBO) جهت بررسی مرتبه پیوند، بار طبیعی، برهم کنش‌های فضایی و عدم استقرار الکترون‌ها برای تمامی مولکول‌ها به منظور بررسی پیوندهای هیدروژنی درون مولکولی انجام شده است. علاوه بر این محاسبات NMR برای تمامی ترکیبات به منظور مقایسه‌ی قدرت پیوند هیدروژنی درون مولکولی انجام شد.

واژه های کلیدی: آنترانیلک اسید، پیوند هیدروژنی درون مولکولی، اوربیتال طبیعی پیوندی، نظریه تابعی چگالی.

۱. مقدمه

آنترانیلک اسید یا ۲-آمینو بنزوئیک اسید یک ترکیب آروماتیکی با فرمول C_7H_7NO است. از این ترکیب با خاصیت آمفوتری و رنگ سفید به عنوان ویتامین L_1 با طعم شیرین یاد می شود و گاهی اوقات نیز به نام اسید آمینه ذکر می شود [۱]. از

*عهده دار مکاتبات: منصوره زاهدی تبریزی

نشانی: تهران، ونک، دانشگاه الزهراء، دانشکده فیزیک و شیمی، گروه شیمی

پست الکترونیک: Zahedi@alzahra.ac.ir

تلفن: ۰۲۱۸۸۰۴۱۳۴۴

دیگر مشتقات آمینو بنزوئیک اسیدها می‌توان به ۲-(۴-کربوکسی فنیل) آمینو-۴-کلروبنزوئیک اسید اشاره کرد. این ماده به عنوان حد واسط در سنتز آکریدون ها^۱ مورد استفاده قرار می‌گیرد [۲]. در حال حاضر برخی مشتقات آکریدون (پیریدین) با فعالیت مختلف دارویی شناخته شده‌اند که از جمله آن‌ها می‌توان به ۳-کلرو-۶-(۲-دی متیل آمینو-اتوکسی) و ۱-(۲-دی اتیل آمینو-اتیل)-آکریدون) که به عنوان داروی بالقوه ضد مالاریا^۲ شناخته شده و ۲-کلرو آکریدون به عنوان آرام بخش نام برد [۳]. در مطالعات جدید سنتز آکریدون‌های جدید به عنوان مهار کننده‌ی ABCG2 است. این ترکیب نوعی پروتئین مقاوم سرطان پستان است [۴]. ترکیب دیگر از آنترانلیک اسیدها ۲-۲-کربوکسی فنیل آمینو-۴-کلرو بنزوئیک اسید^۳ با نام غیر اختصاصی بین المللی^۴ لوبنزاریت شناخته شده است. این ترکیب دارویی از گروه داروهای ضد التهابی غیر استروئیدی است. این دارو هم از لحاظ ساختاری و هم از لحاظ خاصیت دارویی، شباهت زیادی به مفنمیک اسید دارد. این دارو سرکوب کننده سیستم ایمنی بوده در درمان آرتروز^۵ و آرتريت روماتوئید^۶ (التهاب مفاصل) استفاده می‌شود. آرتروز یک بیماری است که سبب التهاب مفاصل شده و درد و ناتوانی، تورم، عفونت، سفتی، اختلالات متابولیکی و زخم ایجاد می‌کند [۵].

۲. روشهای محاسباتی

در این پژوهش قدرت نسبی پیوند هیدروژنی درون مولکولی مولکول‌های ۲-۴-کربوکسی فنیل آمینو-۴-کلروبنزوئیک اسید و مفنمیک اسید و لوبنزاریت بررسی خواهد شد. محاسبات نظری با استفاده از نرم افزار گوسین ۰۹ با روش DFT در سطح B3LYP با توابع پایه $6-311++G^{**}$ انجام شده است [۶]. محاسبات انجام شده عبارتند از:

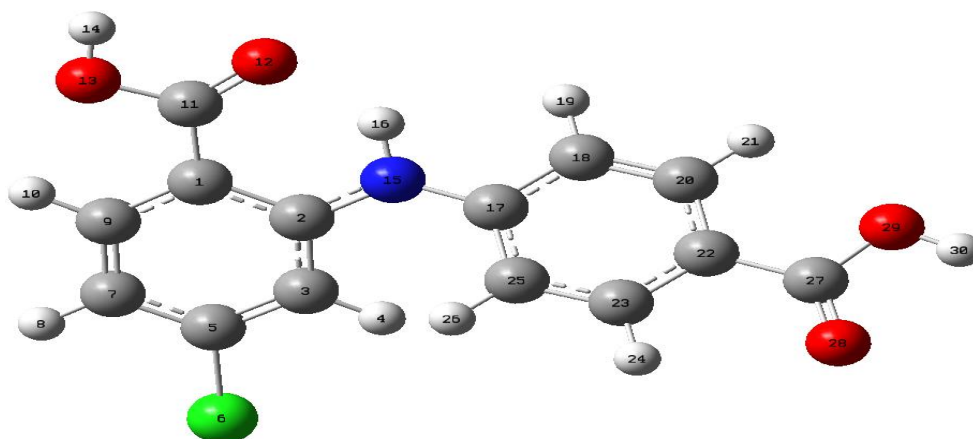
۱. تعیین پارامترهای ساختاری ترکیبات که شامل طول پیوند و زوایای پیوند و انتخاب بهترین سطح محاسباتی
۲. جابه‌جایی شیمیایی در طیف NMR در فاز گازی و محلول DMSO برای مقایسه پیوندهای هیدروژنی درون مولکولی
۳. بررسی و مقایسه فرکانس‌های ارتعاشی در طیف IR در مولکول‌های اصلی و مولکول‌های دوتره شده
۴. بررسی و آنالیز NBO برای توصیف بهتر پیوند های هیدروژنی درون مولکولی

۳. نتایج و بحث

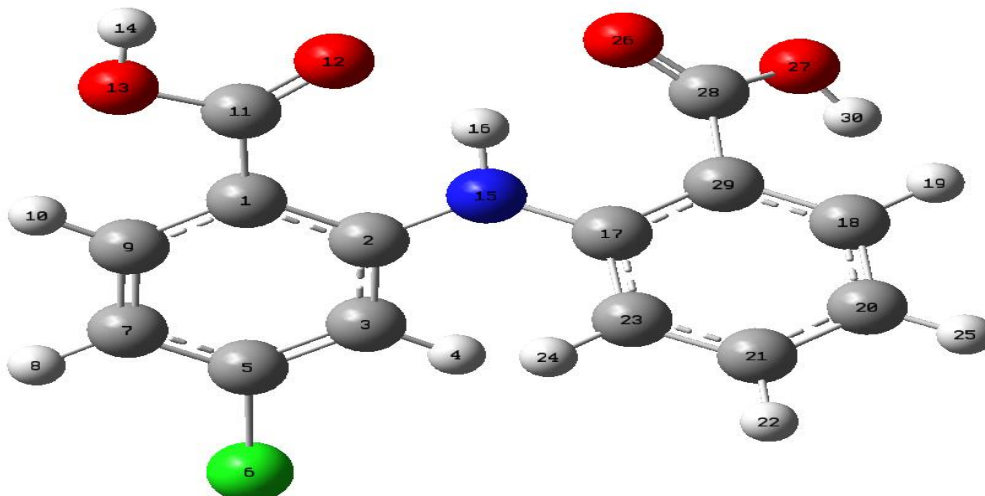
۳-۱. بررسی ساختار هندسی مولکولی

بهینه سازی مولکول‌های ۲-۴-کربوکسی فنیل آمینو-۴-کلروبنزوئیک اسید، لوبنزاریت و مفنمیک اسید با استفاده از سطح B3LYP و سری پایه $6-311++G^{**}$ انجام شده است. ساختار هندسی و شماره گذاری اتم‌های هر سه ترکیب به ترتیب در شکل‌های ۱، ۲ و ۳ نشان داده شده‌اند.

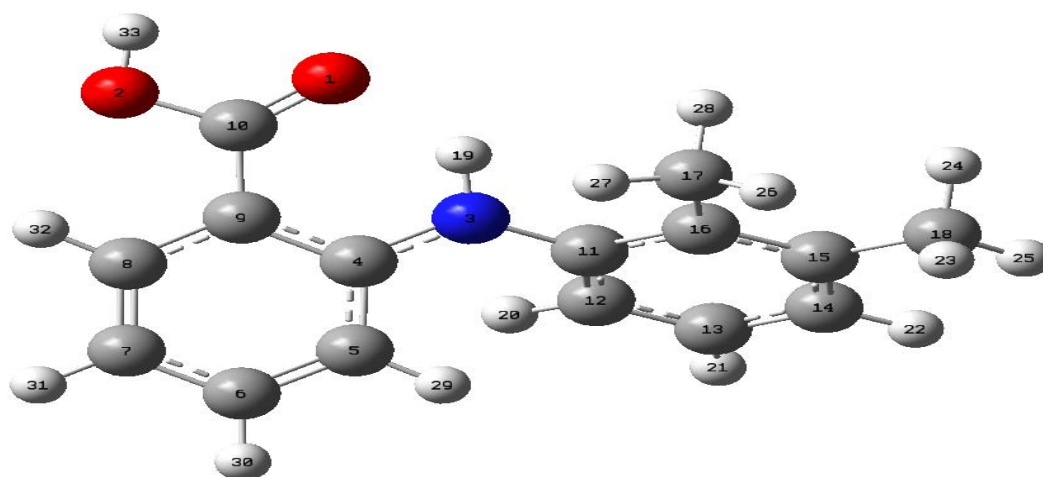
1. Acridon
2. Antimalaria
3. 1.2-[(2-Carboxyphenyl)amino]-4-chlorobenzoic acid
4. International Nonproprietary Name (INN)
5. Osteoarthritis
6. Rheumatoid Arthritis



شکل ۱. ساختار بهینه شده مولکول ۲-۴-کربوکسی فنیل آمینو-۴-کلروبنزوئیک اسید



شکل ۲. ساختار بهینه شده مولکول ۲-۲-کربوکسی فنیل آمینو-۴-کلروبنزوئیک اسید (لوبنزاریت)



شکل ۳. ساختار بهینه شده مولکول ۲-(۳و۴-دی متیل فنیل) آمینو] بنزوئیک اسید (مفنامیک اسید)

بهینه سازی هندسی برای مولکول مورد نظر در سه سطح محاسبه شده و نتایج حاصل از آن‌ها بررسی شده است. با توجه به نتایج جدول های ۱ و ۲ میزان انحراف میانگین مطلق^۱ از داده های تجربی و نظری محاسبه شد و روش B3LYP با کمترین میزان انحراف میانگین مطلق، برای محاسبات بعدی مورد استفاده قرار گرفت. میزان انحراف میانگین مطلق از رابطه زیر به دست آمده که به ترتیب برای روش های یاد شده مقادیر زیر را دارا هستند که کمترین آنها مربوط به روش B3LYP است.

$$AAD = \frac{\sum_{i=1}^N |x_i - \bar{x}|}{N} \quad (1)$$

$$B3LYP/6-311++G^{**} = 0.0076, \quad MP2++ = 0.0086, \quad MP2d = 0.0083$$

جدول ۱. برخی پارامترهای ساختاری مولکول ۲-۴-کربوکسی فنیل آمینو-۴-کلروبنزوتیک اسید

Bond Lengths (Å)	X-ray (experimental)	B3LYP 6-311++G**	MP2++ 6-311++G**	MP2d 6-31G(2d,p)
C ₅ -Cl ₆	۱/۷۳	۱/۷۵۴	۱/۷۳۴	۱/۷۴۶
C ₁₁ -O ₁₂	۱/۲۲	۱/۲۲۲	۱/۲۲۳	۱/۲۲۳
C ₁₁ -O ₁₃	۱/۳۰	۱/۳۵۴	۱/۳۵۳	۱/۳۵۴
N ₁₅ -C ₂	۱/۳۸	۱/۳۷۶	۱/۳۸۰	۱/۳۷۷
N ₁₅ -C ₁₇	۱/۳۹	۱/۴۰۰	۱/۴۰۳	۱/۳۹۸
C ₂₇ -O ₂₈	۱/۲۱	۱/۲۱۰	۱/۲۱۳	۱/۲۱۳
C ₂₇ -O ₂₉	۱/۳۲	۱/۳۶۰	۱/۳۵۹	۱/۳۵۹
C ₂₇ -C ₂₂	۱/۴۶	۱/۴۷۹	۱/۴۸۶	۱/۴۸۲
C ₁ -C ₁₁	۱/۴۷	۱/۴۶۹	۱/۴۷۶	۱/۴۷۴
C ₅ -C ₃	۱/۳۷	۱/۳۸۲	۱/۳۸۹	۱/۳۸۶

در شکل ۱ مشاهده می شود که پیوند هیدروژنی درون مولکولی در مولکول ۲-۴-کربوکسی فنیل آمینو-۴-کلروبنزوتیک اسید بین گروه آمین (N-H) و اکسیژن گروه کربونیل (C=O) تشکیل شده است. با تشکیل پیوند هیدروژنی درون مولکولی ساختار شبه حلقوی شش عضوی (حلقه ی کبلیتی شبه آروماتیک) ایجاد شده و سبب پایداری مولکول می شود. جفت الکترون های آزاد اکسیژن با الکترون های مزدوج سبب رزونانس در حلقه شده و پیوند هیدروژنی تقویت شده با رزونانس^۲ ایجاد می شود. از طرف دیگر خاصیت الکترون کشندگی گروه کلر نیز این رزونانس را تشدید کرده و بر قدرت پیوند هیدروژنی درون مولکولی می افزاید.

1. Average Absolute Deviation (AAD)
2. RAHB(Resonance assisted hydrogen bond)

جدول ۲. برخی پارامترهای ساختاری مولکول ۲-۴-کربوکسی فنیل آمینو-۴-کلروبنزوئیک اسید

Bond Angles (°)	X-ray (experimental)	B3LYP 6-311++G**	MP2++ 6-311++G**	MP2d 6-31G(2d,p)
O ₁₃ -C ₁₁ -O ₁₂	۱۲۰/۴۵	۱۲۱/۲۹۹	۱۲۱/۳۷۵	۱۲۱/۱۰۹
O ₁₃ -C ₁₁ -C ₁₁	۱۱۴/۸۱	۱۱۳/۸۸۴	۱۱۳/۰۸۴	۱۱۲/۹۹۰
O ₁₂ -C ₁₁ -C ₁	۱۲۳/۷۲	۱۲۵/۸۱۴	۱۲۵/۵۳۹	۱۲۵/۹۰۰
C ₇ -C ₅ -Cl ₆	۱۱۸/۴۱	۱۱۸/۹۴۰	۱۱۹/۵۸۸	۱۱۹/۱۶۰
C ₃ -C ₅ -Cl ₆	۱۱۸/۷۴	۱۱۸/۶۴۷	۱۱۸/۷۱۸	۱۱۸/۶۹۶
C ₁₇ -N ₁₅ -C ₂	۱۳۲/۶۵	۱۲۹/۸۱۰	۱۲۵/۵۰۸	۱۲۷/۲۵۵
C ₂₅ -C ₁₇ -N ₁₅	۱۲۵/۳۶	۱۲۱/۶۸۷	۱۲۲/۲۶۰	۱۲۲/۷۶۴
C ₃ -C ₂ -N ₁₅	۱۲۲/۴۰	۱۲۱/۶۸۷	۱۲۰/۱۹۸	۱۲۱/۰۸۱
C ₃ -C ₂ -N ₁₅	۱۱۳/۶۴	۱۱۳/۰۲۶	۱۱۲/۵۴۸	۱۱۲/۳۴۷
C ₂₂ -C ₂₇ -O ₂₉	۱۲۵/۱۷	۱۲۵/۲۲۱	۱۲۴/۸۸۰	۱۲۵/۰۴۸
C ₂₂ -C ₂₇ -O ₂₈	۱۲۱/۱۷	۱۲۱/۷۵۱	۱۲۲/۵۷۰	۱۲۲/۶۰۴

در شکل ۲ دو پیوند هیدروژنی درون مولکولی بین گروه های O₁₂...H₁₆-N₁₅ و O₂₆...H₁₆-N₁₅ تشکیل می شود. نکته ی جالب این است که این دو گروه پیوند هیدروژنی درون مولکولی گروه هیدروژن یکسانی دارند که دو حلقه ی کیلیتی شبه آروماتیک کنار هم تشکیل می دهند. با توجه به جدول ۴ قدرت پیوند هیدروژنی درون مولکولی O₁₂...H₁₆-N₁₅ بیشتر از O₁₂...H₁₆-N₁₅ است که ممکن است مربوط به الکترون کشندگی گروه کلر باشد که در موقعیت متا نسبت به نیتروژن قرار دارد و سبب رزونانس هر چه بیشتر گروه شبه آرومات شده و قدرت پیوند هیدروژنی را افزایش می دهد.

۲-۳. مقایسه پیوند هیدروژنی درون مولکولی سه ترکیب

به طور کلی برای تشکیل یک پیوند هیدروژنی باید طول پیوند O...H یا N...H کاهش یافته و طول پیوند N-H یا O-H افزایش یابد و هرچقدر این کاهش و افزایش کم یا زیاد شود در قدرت پیوند هیدروژنی تاثیر خواهد داشت. زاویه پیوند نیز یک پارامتر مهم ساختاری در تعیین قدرت پیوند هیدروژنی درون مولکولی است. هرچقدر زاویه OHN بیشتر باشد یا زاویه COH یا CNH کمتر باشد پیوند هیدروژنی قوی تر خواهد بود [۷-۸].

به طور کلی در جدول های ۳، ۴ و ۵ مشاهده می شود که طول پیوند هیدروژنی H₁₆...O₁₂ در مولکول ۲-۴-کربوکسی فنیل آمینو-۴-کلروبنزوئیک اسید نسبت به طول پیوند هیدروژنی H₁₆...O₁₂ در مولکول لوپنزاریت کمتر است. پس قدرت پیوند هیدروژنی درون مولکولی مولکول ۲-۴-کربوکسی فنیل آمینو-۴-کلروبنزوئیک اسید بیشتر از لوپنزاریت خواهد بود. از طرفی زاویه O₁₂...H₁₆-N₁₅ در مولکول ۲-۴-کربوکسی فنیل آمینو-۴-کلروبنزوئیک اسید نسبت به O₁₂...H₁₆-N₁₅ بیشتر بوده و ۹°

تفاوت دارد که یک تفاوت قابل ملاحظه محسوب می شود و دلیل محکمی است برای این که اثبات شود قدرت پیوند هیدروژنی درون مولکولی مولکول ۲-۴-کربوکسی فنیل آمینو-۴-کلروبنزواتیک اسید نسبت به لوینزاریت بیشتر است.

جدول ۳. برخی پارامترهای ساختاری مولکول ۲-۴-کربوکسی فنیل آمینو-۴-کلروبنزواتیک اسید مرتبط با پیوند هیدروژنی درون مولکولی

Structural parameter		X-ray (experimental)	B3LYP/6-311++G**
Bond length(Å)	O ₁₂ ...N ₁₅	۲/۶۳	۲/۶۸۱
	O ₁₂ ...H ₁₆	۱/۸۹	۱/۸۵۲
	N ₁₅ -H ₁₆	۰/۸۶	۱/۰۱۳
Bond angle(°)	N ₁₅ -H ₁₆ ...O ₁₂	۱۴۴	۱۳۷
	C ₂ -N ₁₅ -H ₁₆	۱۱۱	۱۱۳

جدول ۴. برخی پارامترهای ساختاری مرتبط با پیوند هیدروژنی مولکول لوینزاریت

Structural parameter		B3LYP/6-311++G**
Bond length(Å)	H ₁₆ ...O ₂₆	۲/۱۰۲
	H ₁₆ ...O ₁₂	۱/۹۶۳
	O ₁₂ -N ₁₅	۲/۷۰۷
	O ₂₆ -N ₁₅	۲/۷۷۱
Bond angle(°)	O ₁₂ ...H ₁₆ -N ₁₅	۱۲۷/۵۳۷
	O ₂₆ ...H ₁₆ -N ₁₅	۱۲۱/۲۱۵

جدول ۵. برخی پارامترهای ساختاری مرتبط با پیوند هیدروژنی مولکول مفنایمیک اسید

Structural parameter		B3LYP/6-311++G**
Bond length(Å)	H ₁₉ ...O ₁	۱/۸۶۷
	N ₃ -O ₁	۲/۶۹۰
	N ₃ -H ₁₉	۱/۰۱۵
Bond angle(°)	O ₁ ...H ₁₉ -N ₃	۱۳۵/۹۱
	C ₄ -N ₃ -H ₁₉	۱۱۴/۴۱

در مولکول مفنایمیک اسید زاویه پیوند O₁...H₁₉-N₃ با تفاوت اندک از مولکول ۲-۴-کربوکسی فنیل آمینو-۴-کلروبنزواتیک اسید کمتر است که نشان دهنده پیوند هیدروژنی ضعیف تر نسبت به مولکول ۲-۴-کربوکسی فنیل آمینو-۴-کلروبنزواتیک اسید است و همچنین طول پیوند N₃-H₁₉ نسبت به طول پیوند H₁₆-N₁₅ کمتر بوده که بیانگر پیوند هیدروژنی ضعیف این مولکول

نسبت به مولکول اولی است. پس قدرت پیوند هیدروژنی در مولکول اول بیشتر از لوبنزاریت و با تفاوت اندک بیشتر از مفنمیک اسید بوده و قدرت پیوند هیدروژنی لوبنزاریت از مفنمیک اسید نیز کمتر است.

۳-۳. بررسی طیف بینی NMR

فرکانس رزونانس مغناطیسی پروتون های یک مولکول شبیه هم نیستند و براساس نوع و محیط شیمیایی تغییر مکان متفاوتی دارند. مقدار تغییر مکان شیمیایی پروتون ها اطلاعاتی راجع به نوع و مشخصه پروتون ارائه می دهد. پروتون ها با تشکیل پیوند هیدروژنی موقعیت بسیار متغیری را در طیف از خود نشان می دهند. این پروتون ها معمولاً به یک هترواتم (که معمولاً اکسیژن یا نیتروژن است) متصل هستند. جا به جایی شیمیایی پروتون در گیر در پیوند هیدروژنی برای بیان میزان قدرت پیوند هیدروژنی به کار می رود. این پروتون ها در میدان های پایین تری (فرکانس بالاتر) نسبت به سایر پروتونها ظاهر می شوند، بنابراین جابه جایی شیمیایی بالاتر این پروتون ها دلیل بر تشکیل پیوند هیدروژنی است. محاسبه NMR با روش GIAO در سطح B3LYP و سری پایه $6-311++G^{**}$ برای هر سه مولکول در تعیین قدرت پیوند هیدروژنی درون مولکولی و برای دو مولکول دایمر برای تعیین پیوند هیدروژنی بین مولکولی هم در فاز گازی و هم در حلال DMSO انجام شده است. در این محاسبات با استخراج σ (isotropic) و کم کردن مقدار آن از ماده شاهد تترا متیل سیلان (σ_{TMS}) مقدار جابه جایی شیمیایی پروتون ها به دست می آید.

تمام پروتون های تترا متیل سیلان از لحاظ شیمیایی معادل هم هستند و بیشترین اثر محافظت را نسبت به اکثر ترکیبات داشته و در میدان قوی و فرکانس بسیار ضعیف رزونانس داده و به عنوان مرجع هستند.

مقدار σ_{TMS} نیز با توجه به سطح و سری پایه مشخصه اندازه گیری شده و مقدار آن در سطح B3LYP و سری پایه $6-311++G^{**}$ $\sigma_{TMS}=31/971292$ است.

جدول ۶. جابه جایی شیمیایی پروتون در گیر پیوند هیدروژنی در سه ترکیب در فاز گازی و محلول

Parameter δ (NMR)	۴-۲-کربوکسی فنیل آمینو-۴- کلروبنزوئیک اسید	لوبنزاریت	مفنمیک اسید
δ (H) در فاز گازی	۱۰/۳۶	۱۱/۲۲	۹/۵۶
δ (H) در فاز محلول	۱۰/۱۹	۱۱/۱۲	۹/۴۵

براساس نتایج جدول ۶ جابه جایی شیمیایی بیشتر پروتون های مولکول ۴-۲-کربوکسی فنیل آمینو-۴-کلروبنزوئیک اسید نسبت به مفنمیک اسید نشان دهنده پیوند هیدروژنی قوی تر آن است.

از دیگر نتایج این جدول جابه جایی شیمیایی بیشتر مولکول لوبنزاریت نسبت به دو ترکیب دیگر است. این مطلب در مورد این که

مولکول لوبنزاریت نسبت به دو مولکول دیگر پیوند هیدروژنی ضعیف تری تشکیل می‌دهد کاملاً صحیح است ولی چون همین پروتون علاوه بر موقعیت مورد نظر ما با اکسیژن دیگری نیز درگیر پیوند هیدروژنی است انتظار می‌رود که جابه جایی شیمیایی بیشتری داشته باشد. با افزایش پیوند های هیدروژنی پروتون بیشتر به سمت میدان های ضعیف تر (فرکانس و جابه جایی بالاتر) می‌رود [۹]. در ترکیب اصلی اثر الکترونگاتیویته گروه کلر باعث شده تا دانسیته الکترونی اطراف هیدروژن کم شده و اثر سپری شدن کاهش یابد که سبب می‌شود هیدروژن به میدان ضعیف تر یا فرکانس بالاتر جا به جا شود.

در مولکول مفنمیک اسید، گروه متیل که به عنوان دهنده القایی است سبب شده تا هیدروژن به سمت میدان بالاتر جا به جا شود، ولی چون اثر القایی الکترون دهنده متیل کم بوده و از طرف دیگر در مولکول اصلی کلر در فاصله دورتری نسبت به پیوند هیدروژنی قرار دارد این جابجایی ها قابل ملاحظه نیستند.

۳-۴. بررسی طیف ارتعاشی

فرکانس های ارتعاشی (کششی، خمشی داخل صفحه و خمشی خارج صفحه) پروتون های درگیر در پیوند هیدروژنی را در سطح $G^{**}++311-6$ تعیین کرده و نتایج حاصله را مورد بررسی قرار دادیم.

محاسبات فرکانس برای هر سه ترکیب و نمونه های دوتره شده آن در سطح B3LYP با سری پایه $G^{**}++311-6$ انجام شده است. یکی از معیارهای پیوند هیدروژنی قوی، بلندتر شدن طول پیوند N-H است. بنابراین اگر پیوند N-H بلندتر شود، ثابت نیروی این پیوند کاهش می‌یابد و در نتیجه انرژی کمتری برای به ارتعاش در آمدن نیاز دارد که این امر باعث کاهش U_{NH} (U_{ND}) می‌گردد. هر چه U_{NH} (U_{ND}) کمتر باشد، نشان دهنده پیوند هیدروژنی قوی تر می‌باشد و هر چه δ_{NH} (δ_{ND}) بیشتر باشد، نشان دهنده پیوند هیدروژنی قوی تر است. فرکانس حرکات کششی و نسبت فرکانس های کششی N-H در هر سه ساختار نسبت به نمونه دوتره شده آن ها در جدول ۷ آورده شده است. طبق نتایج جدول ۷، نوارهای مربوط به ارتعاش خمشی خارج صفحه N-H در اثر دوتره شدن در فرکانس های پایین تر ظاهر می‌شوند که دلیلی بر وجود پیوند هیدروژنی درون مولکولی می‌باشد. فرکانس کششی مولکول ۲-۴- کربوکسی فنیل آمینو-۴-کلروبنزوئیک اسید نسبت به مفنمیک اسید در فرکانس پایین تری ظاهر می‌شود که دلیل بر قوی بودن پیوند هیدروژنی درون مولکولی این ترکیب است. همچنین فرکانس خمشی داخل صفحه مولکول ۲-۴- کربوکسی فنیل آمینو-۴-کلروبنزوئیک اسید نسبت به مولکول لوبنزاریت و مفنمیک اسید بیشتر است که دلیل بر قوی بودن پیوند هیدروژنی درون مولکولی این ترکیب است.

در مورد فرکانس خمشی خارج صفحه نیز، مشاهده می‌شود که مولکول ۲-۴- کربوکسی فنیل آمینو-۴-کلروبنزوئیک اسید نسبت به مفنمیک اسید و مفنمیک اسید نسبت به لوبنزاریت به ترتیب در فرکانس های بیشتری ظاهر می‌شوند که دلیل بر صحت روند قدرت پیوند هیدروژنی این ترکیبات است.

جدول ۷. ارتعاشات پروتون های درگیر در پیوند هیدروژنی و نمونه های دوتره شده بر حسب cm^{-1}

ترکیب	پارامتر	N-H	N-D
۴-۲- کربوکسی فنیل آمینو-۴-کلروبنزوئیک اسید	U	۳۳۸۷	۲۴۸۳
	γ	۶۸۸	۴۸۶
	δ	۱۶۲۴	۱۱۱۷
لوبنزاریت	U	۳۳۷۴	۲۴۷۴
	γ	۶۳۹	۴۶۴
	δ	۱۵۴۵	۱۰۷۹
مفنامیک اسید	U	۳۴۱۴	۲۵۰۲
	γ	۶۳۹	۴۵۸
	δ	۱۶۱۷	۱۱۱۵

۳-۵. تحلیل NBO

نتایج بدست آمده از NBO قابل اطمینان تر و دقیق تر بوده و می توان از آن برای ارائه بهترین توصیف از پیوند هیدروژنی استفاده کرد. این محاسبات شامل محاسبات مرتبه پیوند و انرژی اختلال است که با استفاده از نرم افزار گوسین ۰۹ و سطح B3LYP و سری پایه $6-311++G^{**}$ انجام شده است. بار اتمی طبیعی و برهم کنش های فضایی نیز با استفاده از برنامه ی NBO۰۵ انجام شده است [۱۰-۱۱].

۳-۵-۱. آنالیز بار طبیعی

بار طبیعی روی اتم های درگیر در پیوند هیدروژنی درون مولکولی در جدول ۸ آورده شده است.

جدول ۸. آنالیز بار برای سه ساختار در سطح B3LYP و سری $6-311++G^{**}$

۴-۲- کربوکسی فنیل آمینو-۴-کلروبنزوئیک اسید	بار طبیعی	لوبنزاریت	بار طبیعی	مفنامیک اسید	بار طبیعی
C ₁	۰/۲۱۵	C ₁	-۰/۲۰۶	C ₉	-۰/۲۲۱
C ₂	۰/۲۳۹	C ₂	۰/۲۳۴	C ₄	۰/۲۳۵
N ₁₅	-۰/۵۹۴	N ₁₅	-۰/۶۱۳	N ₃	-۰/۶۱۵
H ₁₆	۰/۴۳۶	H ₁₆	۰/۴۶۷	H ₁₉	۰/۴۳۵
C ₁₁	۰/۷۹۶	C ₁₁	۰/۷۹۰	C ₁₀	۰/۷۹۴
O ₁₃	-۰/۶۸۶	O ₁₃	-۰/۶۹۴	O ₁	-۰/۶۵۴
O ₁₂	۰/۶۴۵	O ₁₂	-۰/۶۱۴	C ₁₁	۰/۱۴۴
C ₁₇	۰/۱۸۳	C ₁₇	۰/۲۱۴	H ₃₃	۰/۴۵۸
C ₂₅	-۰/۲۵۱	C ₂₃	-۰/۲۲۱	C ₁₂	-۰/۲۲۵
C ₃	-۰/۲۷۸	C ₃	-۰/۲۷۴	C ₅	-۰/۲۵۳

نتایج درج شده در جدول ۸ نشان می دهد که در مولکول ۴-۲-۴-کربوکسی فنیل آمینو-۴-کلروبنزوتیک اسید O12 دارای بیشترین بار منفی و H16 بیشترین بار مثبت را داراست که نشان دهنده پیوند هیدروژنی O12...H16-N15 می باشد. در مولکول لوینزاریت H16 از دو طرف پیوند هیدروژنی تشکیل داده پس بار مثبت روی هیدروژن بیشتر از مولکول اول خواهد بود ولی بار منفی روی O16 به علت ضعیف بودن پیوند هیدروژنی این ترکیب نسبت به ترکیب ۴-۲-۴-کربوکسی فنیل آمینو-۴-کلروبنزوتیک اسید کمتر است. در مفنمیک اسید نیز بیشترین بار مثبت روی H33 و بیشترین بار منفی روی O1 است که در تشکیل پیوند هیدروژنی شرکت دارند.

۳-۵-۲. بررسی مرتبه ی پیوند

محاسبات مرتبه پیوند و بیرگ برای هر سه ترکیب در سطح $G^{**}++31-6$ انجام شده و نتایج آن در جدول ۹ آورده شده است.

جدول ۹. مرتبه پیوند و بیرگ محاسبه شده برای تعدادی از پیوندها در سه ترکیب

مرتبه پیوند	مفنمیک اسید	مرتبه پیوند	لوینزاریت	مرتبه پیوند	۴-۲-۴-کربوکسی فنیل آمینو-۴-کلروبنزوتیک اسید
۰/۷۴۲	N ₃ -H ₁₉	۰/۷۴۴	N ₁₅ -H ₁₆	۰/۷۱۰	N ₁₅ -H ₁₆
۰/۰۳۲	O ₁ ..H ₁₉	۰/۰۲۴	O ₁₂ ..H ₁₆	۰/۰۳۵	O ₁₂ ..H ₁₆
۰/۰۲۷	O ₁ ..N ₃	۰/۰۱۹	O ₁₂ ..N ₁₅	۰/۰۲۵	O ₁₂ ..N ₁₅
۱/۱۸۳	N ₃ -C ₄	۱/۱۳۹	N ₁₅ -C ₂	۱/۱۵۸	N ₁₅ -C ₂
۱/۰۱۱	N ₃ -C ₁₁	۱/۰۸۸	N ₁₅ -C ₁₇	۱/۰۶۷	N ₁₅ -C ₁₇
۱/۶۴۵	C ₁₀ -O ₁	۱/۶۸۹	C ₁₁ -O ₁₂	۱/۶۳۸	C ₁₁ -O ₁₂
۱/۲۶۱	C ₉ -C ₄	۱/۲۷۸	C ₁ -C ₂	۱/۲۶۵	C ₁ -C ₂
۱/۰۸۵	C ₉ -C ₁₀	۱/۰۵۶	C ₁ -C ₁₁	۱/۰۷۴	C ₁ -C ₁₁
۰/۷۴۳	O ₂ -H ₃₃	۰/۷۴۱	O ₁₃ -H ₁₄	۰/۷۴۰	O ₁₃ -H ₁₄
۱/۳۶۲	C ₁₁ -C ₁₆	۱/۳	C ₁₇ -C ₂₉	۱/۳۴۷	C ₁₇ -C ₁₈
۱/۳۰۶	C ₄ -C ₅	۱/۳۲۴	C ₂ -C ₃	۱/۳۱۸	C ₂ -C ₃
۱/۳۷۰	C ₁₁ -C ₁₂	۰/۰۱۵	O ₂₆ ..H ₁₆	۱/۳۴۷	C ₁₇ -C ₂₅
۱/۰۳۱	C ₁₆ -C ₁₇	۰/۰۱۳	O ₂₆ ..N ₁₅	۰/۰۰۲	C ₁₈ -H ₁₆

نتایج جدول ۹ نشان می دهد که درجه پیوند O₁₂...H₁₆-N₁₅ در مولکول ۴-۲-۴-کربوکسی فنیل آمینو-۴-کلروبنزوتیک اسید بیشتر از دو ساختار بعدی است که حاکی از پیوند هیدروژنی قوی در این مولکول است. همچنین در مفنمیک اسید مرتبه پیوند O₁..H₁₉-N₃ بیشتر از O₁₂...H₁₆-N₁₅ در لوینزاریت است که حاکی از قوی بودن پیوند هیدروژنی این ترکیب می باشد.

۳-۵-۳. اثرات غیر مستقر بودن

جدول های ۱۰، ۱۱ و ۱۲ برخی از انرژی اختلال مرتبه ی دوم برهم کنش های لوئیسی (پر) و غیر لوئیسی (خالی) را برای سه ساختار نشان می دهد.

جدول ۱۰. انرژی اختلال مرتبه دوم ساختار ۲-۴-کربوکسی فنیل آمینو-۴-کلروبنزوتیک اسید

Donor NBO	Type	Acceptor NBO	Type	E ² kcal/mol
C ₁ -C ₉	π	C ₂ -C ₃	π^*	۲۳/۴۶
C ₁ -C ₉	π	C ₁₁ -O ₁₂	π^*	۲۹/۰۸
C ₂ -C ₃	σ	N ₁₅ -H ₁₆	σ^*	۲/۱۱
O ₁₃ -H ₁₄	σ	C ₁ -C ₁₁	σ^*	۳/۷۹
N ₁₅ -H ₁₆	σ	C ₂ -C ₃	σ^*	۴/۳۵
C ₁₈ -C ₂₀	σ	N ₁₅ -C ₁₇	σ^*	۳/۵۹
O ₁₂	Cr(1)	C ₁₁	RY*	۶/۱۱
N ₁₅	Cr(1)	H ₁₆	RY*	۰/۹
O ₁₂	LP(1)	C ₁₁ -O ₁₃	σ^*	۳۱/۲۱
O ₁₂	LP(2)	N ₁₅ -H ₁₆	π^*	۸/۴۵
O ₁₃	LP(2)	C ₁₁ -O ₁₂	σ^*	۴۳/۵۴
N ₁₅	LP(1)	H ₁₆	RY*	۰/۵۱

جدول ۱۱. انرژی اختلال مرتبه دوم ساختار ۲-۲-کربوکسی فنیل آمینو-۴-کلروبنزوتیک اسید

Donor NBO	Type	Acceptor NBO	Type	E ² kcal/mol
C ₁ -C ₂	σ	N ₁₅ -C ₁₇	σ^*	۳/۴۳
C ₁ -C ₂	σ	N ₁₅	RY*(1)	۰/۹۵
C ₁ -C ₂	π	C ₁₁ -O ₁₂	π^*	۲۴/۱۹
C ₁ -C ₁₁	π	O ₁₂	RY*(1)	۱/۰۹
C ₂ -C ₃	σ	N ₁₅ -H ₁₆	σ^*	۲/۲۷
C ₂ -N ₁₅	σ	N ₁₅ -H ₁₆	σ^*	۰/۹۱
C ₇ -C ₉	π	C ₃ -C ₅	π^*	۲۴/۳۶
C ₁₇ -C ₂₃	σ	N ₁₅ -H ₁₆	σ^*	۱/۹۲
C ₁₈ -C ₂₀	π	C ₁₇ -C ₄₉	π^*	۱۷/۴۶
O ₁₂	CR(1)	C ₁₁	RY*(1)	۶/۲۸
O ₁₂	LP(1)	N ₁₅ -H ₁₆	σ^*	۵/۴۲

با توجه به نتایج جدول‌های ۱۰ و ۱۱، ۱۲ و ۱۳ برهم کنش بین جفت تنهای اکسیژن گروه کربونیل با ضدپیوندی N-H در مولکول ۲-۴-کربوکسی فنیل آمینو-۴-کلروبنزوتیک اسید با مقدار ۸/۴۵ بیشتر از مفنایمیک اسید با مقدار ۷/۹۷ است که نشان دهنده برهم کنش قوی تر و در نتیجه پیوند هیدروژنی قوی تر این مولکول است. در مورد مولکول لوبنزاریت این عدد ۵/۴۲ بوده که تفاوتی محسوس تر نسبت به مفنایمیک اسید است و نشان می‌دهد که برهم کنش بین O₁₂ و N-H در این مولکول کمتر از دو ساختار قبلی بوده و پیوند هیدروژنی ضعیف تری دارد.

جدول ۱۲. انرژی اختلال مرتبه دوم ساختار ۲-(۳و۲)-دی متیل فنیل آمینو بنزوئیک اسید

Donor NBO	type	Acceptor NBO	type	E ² kcal/mol
N ₃ -H ₁₉	σ	C ₄ -C ₅	σ*	۴/۵۸
C ₄ -C ₅	σ	N ₃ -H ₁₉	σ*	۲/۳۹
C ₄ -C ₉	σ	C ₁₀ -O ₂	σ*	۱/۸۳
C ₅ -C ₆	π	C ₄	LP*(1)	۵۲/۵۹
C ₈ -C ₉	σ	C ₄ -C ₉	σ*	۴/۲۷
C ₁₁ -C ₁₂	σ	N ₃ -H ₁₉	σ*	۱/۳۸
C ₁₁ -C ₁₆	π	N ₃ -H ₁₉	σ*	۱/۷۸
C ₁₁ -C ₁₆	π	C ₁₂ -C ₁₃	π*	۱۹/۹۲
O ₁	LP(2)	N ₃ -H ₁₉	σ*	۷/۹۷
O ₂	LP(2)	C ₁₀ -O ₁	π*	۴۲/۷۶
N ₃	LP(1)	H ₁₉	RY*(2)	۰/۶۰

۳-۵-۴. بررسی اثرات فضایی

اثرات فضایی شامل برهم کنش‌ها بین اوربیتال‌های مولکولی مستقر (NLMO) می‌باشد که به صورت تغییرات انرژی فضایی (ΔE_{ij}) سنجیده می‌شود.

جدول ۱۳. تغییرات انرژی و برهم کنش‌های اوربیتال‌های مولکولی مستقر مولکول ۲-۴-کربوکسی فنیل آمینو-۴-کلروبنزوئیک اسید

NLMO(i)	Type	NLMO(j)	type	ΔE_{ij} (kcal/mol)
C ₁ -C ₂	σ	N ₁₅ -H ₁₆	σ	۴/۴۳
C ₁ -C ₂	σ	O ₁₂	LP(2)	۱/۵۷
C ₁₈ -C ₁₇	σ	N ₁₅	LP(1)	۲/۱۶
C ₁₁ -O ₁₂	σ	N ₁₅ -H ₁₆	σ	۰/۶۰
C ₁₁ -O ₁₃	σ	O ₁₂	LP(2)	۱۳/۷۹
N ₁₅ -H ₁₆	σ	N ₁₅	LP(1)	۲/۳۵
C ₂ -C ₃	π	N ₁₅	LP(1)	۱۴/۶۱
N ₁₅ -H ₁₆	σ	O ₁₂	LP(2)	۱۱/۲۵

با مشاهده‌ی جدول‌های ۱۳، ۱۴ و ۱۵ به وضوح مشخص می‌شود که تغییرات انرژی در مولکول ۲-۴-کربوکسی فنیل آمینو-۴-کلروبنزوئیک اسید نسبت به لوبنزاریت بیشتر است که منجر به پیوند هیدروژنی قوی می‌شود. این تغییرات انرژی بین مولکول ۲-۴-کربوکسی فنیل آمینو-۴-کلروبنزوئیک اسید و مفنامیک اسید با تفاوت اندک مفنامیک اسید ضعیف تر از مولکول ۲-۴-کربوکسی فنیل آمینو-۴-کلروبنزوئیک اسید و قوی تر از لوبنزاریت می‌باشد.

جدول ۱۴. تغییرات انرژی و برهم کنش های اوربیتال های مولکولی مستقر مولکول ۲-۲-کربوکسی فنیل آمینو-۴-کلروبنزواتیک اسید

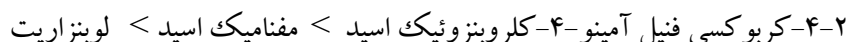
NLMO(i)	Type	NLMO(j)	type	ΔE_{ij} (kcal/mol)
C ₁ -C ₂	σ	N ₁₅ -H ₁₆	Σ	۳/۶۹
C ₁₁ -O ₁₃	σ	O ₁₂	LP(1)	۰/۷۰
C ₁₁ -O ₁₃	σ	O ₁₂	LP(2)	۱۳/۹۱
N ₁₅ -H ₁₆	σ	O ₁₂	LP(2)	۸/۱۶
N ₁₅ -H ₁₆	σ	O ₁₂	LP(1)	۱/۹۳
C ₂ -C ₃	π	N ₁₅	LP(1)	۱/۰۸

جدول ۱۵. تغییرات انرژی و برهم کنش های اوربیتال های مولکولی مستقر مولکول ساختار ۲-(۳و۲-دی متیل فنیل) آمینو] بنزواتیک اسید

NLMO(i)	Type	NLMO(j)	Type	ΔE_{ij} (kcal/mol)
C ₉ -C ₄	σ	N ₃ -H ₁₉	Σ	۳/۷۶
C ₉ -C ₄	σ	O ₁₂	LP(2)	۱/۶۱
C ₁₀ -O ₁	σ	N ₃ -H ₁₉	Σ	۰/۶۴
C ₁₀ -O ₂	σ	O ₁	LP(2)	۱۳/۹۵
N ₃ -H ₁₉	σ	O ₁	LP(1)	۲/۳۳
N ₃ -H ₁₉	σ	O ₁	LP(2)	۱۰/۸۶
C ₁₁ -C ₁₂	π	N ₃	LP(1)	۵/۸۸

۴. نتیجه گیری

بررسی پیوند هیدروژنی درون مولکولی در ترکیبات ۲-۴-کربوکسی فنیل آمینو-۴-کلروبنزواتیک اسید، مفنایمیک اسید و لوبنزاریت روند زیر را در تغییر قدرت این پیوند نشان می دهد:



مقایسه قدرت پیوندهای هیدروژنی با در نظر گرفتن ساختار، طیف ارتعاشی و طیف NMR انجام شده است. نتایج حاصله با محاسبات NBO تایید شده است. لازم به ذکر است که ترکیب لوبنزاریت قادر به تشکیل دو پیوند هیدروژنی درون مولکولی است. لذا تشکیل پیوند دوم بر روی قدرت پیوند هیدروژنی مورد بررسی تاثیر گذار است. با توجه به اینکه قدرت پیوند هیدروژنی می تواند اثر قابل ملاحظه ای در واکنشهای دارویی این ترکیبات داشته باشد، امید است که این تحقیق در پژوهشهای دارویی مورد استفاده قرار گیرد.

۵. مراجع

[1] Brown, C.J., January. The crystal structure of anthranilic acid. In *Proceedings of the Royal Society of London A: Mathematical, Physical and Engineering Sciences*, 302 (1968) 185-199.

- [2] Sepulveda, C.S., Fascio, M.L., García, C.C., D'Accorso, N.B. and Damonte, E.B., Acridones as antiviral agents: synthesis, chemical and biological properties. *Current medicinal chemistry*, 20(19), (2013) 2402-2414.
- [3] Kelly, J.X., Smilkstein, M.J., Brun, R., Wittlin, S., Cooper, R.A., Lane, K.D., Janowsky, A., Johnson, R.A., Dodean, R.A., Winter, R. and Hinrichs, D.J., Discovery of dual function acridones as a new antimalarial chemotype. *Nature*, 459(7244) (2009) 270-273.
- [4] Kelly, J.X., Smilkstein, M.J., Brun, R., Wittlin, S., Cooper, R.A., Lane, K.D., Janowsky, A., Johnson, R.A., Dodean, R.A., Winter, R. and Hinrichs, D.J., Discovery of dual function acridones as a new antimalarial chemotype. *Nature*, 459(7244) (2009) 270-273.
- [5] Abe, T., Development and clinical use of chemical immunomodulators. *Nihon rinsho. Japanese journal of clinical medicine*, 39(4) (1981) 1893.
- [6] Gaussian 09, Revision B.05, Frisch, M.J., Trucks, G.W., Schlegel, H.B., Scuseria, G.E., Robb, M.A., Cheeseman, J.R., Scalmani, G., Barone, V., Mennucci, B., Petersson, G.A., Nakatsuji, H., Caricato, M., Li, X., Hratchian, H. P., Izmaylov, A.F., Bloino, J., Zheng, G., Sonnenberg, J.L., Hada, M., Ehara, M., Toyota, K., Fukuda, R., Hasegawa, J., Ishida, M., Nakajima, T., Honda, Y., Kitao, O., Nakai, H., Vreven, T., Montgomery, J.A., Jr., Peralta, J.E., Ogliaro, F., Bearpark, M., Heyd, J.J., Brothers, E., Kudin, K.N., Staroverov, V.N., Kobayashi, R., Normand, J., Raghavachari, K., Rendell, A., Burant, J. C., Iyengar, S.S., Tomasi, J., Cossi, M., Rega, N., Millam, J.M., Klene, M., Knox, J. E., Cross, J.B., Bakken, V., Adamo, C., Jaramillo, J., Gomperts, R., Stratmann, R. E., Yazyev, O., Austin, A. J., Cammi, R., Pomelli, C., Ochterski, J.W., Martin, R. L., Morokuma, K., Zakrzewski, V.G., Voth, G.A., Salvador, P., Dannenberg, J.J., Dapprich, S., Daniels, A.D., Farkas, Ö., Foresman, J.B., Ortiz, J.V., Cioslowski, J., Fox, D.J. Gaussian, Inc., Wallingford CT, Gaussian, Inc., Pittsburgh PA. (2009).
- [7] Jeffrey, G.A. and Jeffrey, G.A., *An introduction to hydrogen bonding*. New York: Oxford university press, (1997).
- [8] Speakman, J.C., *The hydrogen bond and other intermolecular forces*. Chemical Society, (1975).
- [9] Pavia, D.L., Lampman, G.M., Kriz, G.S., *Introduction to Spectroscopy*, (1996).
- [10] Reed, A.E. and Weinhold, F., *Quantum Chem. Progr. Exch. Bull*, 5 (1985) 141.
- [11] Glendening, E.D., Badenhoop, J.K., Reed, A.E., Carpenter, J.E., Bohmann, J.A., Morales, C.M. and Weinhold, F., NBO 5.0; Theoretical Chemistry Institute, University of Wisconsin: Madison, WI, (2001).