



مطالعه اثرات مستقیم و غیر مستقیم حلال بر روی طیف NMR آرام بخش مدازپام با استفاده از روش های DFT و آنالیز NBO

آرزو طحان*^۱، فاطمه علی محمدی^۲

^۱ دانشگاه آزاد اسلامی، واحد سمنان، سمنان، ایران

^۲ دانشگاه آزاد اسلامی، واحد شهر ری، گروه شیمی، شهر ری، ایران

تاریخ ثبت اولیه: ۱۳۹۲/۴/۲۴، تاریخ دریافت نسخه اصلاح شده: ۱۳۹۲/۵/۱، تاریخ پذیرش قطعی: ۱۳۹۲/۵/۹

چکیده

نظریه تابعیت چگالی (DFT) و تحلیل اوربیتال پیوندی طبیعی (NBO) برای بررسی اثرات ساختار، ثابت دی الکتریک حلال و برهمکنش های درون مولکولی بر روی تانسورهای پوشیدگی NMR آرامبخش مدازپام مورد استفاده قرار گرفتند. نتایج نشان دادند که تانسورهای NMR هسته های نیتروژن و کلر موجود در ساختار مدازپام وابسته به برهمکنش های رزونانسی و محیط شیمیایی هستند. بنابراین، مقادیر آنها در حلال های بررسی شده کاملاً متفاوت هستند. داده های به دست آمده نشان دادند که همانطور که ثابت دی الکتریک حلال افزایش می یابد نیتروژن های سه (N_{19}) و چهارظرفیتی (N_{18}) به ترتیب پوشیده و پوشیده می شوند. علاوه بر آن که با افزایش سهم الکترون های جفت تنهای اتم های نیتروژن در برهمکنش های رزونانسی و توسعه آروماتیسته مقادیر پوشیدگی شیمیایی NMR اطراف آنها افزایش می یابد.

واژه های کلیدی: مدازپام، ثابت دی الکتریک حلال، تانسورهای NMR، آنالیز NBO.

۱. مقدمه

از اینرو در حضور GABA فعالیت عصبی کند یا متوقف می شود [۲]. بخش اصلی دیازپین ها شامل یک حلقه هفت عضوی چسبیده به دو حلقه بنزن است. تغییر استخلاف در موقعیت های مختلف بر روی این حلقه ها مشتقات بیشماری از بنزودیازپین ها را به وجود می آورد [۳]. بعد از سنتز کلرودیازپوکسید و دیازپام بسیاری دیگر از مشتقات بنزو دیازپین ها نیز سنتز و مطالعه شدند [۴-۵]. مطالعه رابطه

مدازپام (شکل ۱) عضوی از خانواده بنزودیازپین هاست که جزء داروهای آرام بخش هستند [۱] و با کاهش فعالیت بخش های ویژه ای از مغز اثر خود را اعمال می کنند. مکانیسم اثر آنها بدین گونه است که بنزودیازپین ها بر انتقال دهنده عصبی کلیدی در مغز به نام گاما آمینو بوتیریک اسید (GABA) اثر می گذارند. این انتقال دهنده عصبی اثر مهارکنندگی بر روی نورون های حرکتی دارد.

* عهده دار مکاتبات: آرزو طحان

نشانی: دانشگاه آزاد اسلامی، واحد سمنان، سمنان، ایران.

تلفن: ۰۲۳-۳۲۳۹۴۲۸۹ پست الکترونیکی: arezoo.tahan@gmail.com

کلر و نیتروژن ساختار مدازپام با استفاده از پوشیدگی هسته ای متناظر در سیکلوهگزان به عنوان رفرنس محاسبه شدند. اثرات مستقیم و غیر مستقیم حلال با اصلاح جزئی روش استفاده شده توسط کامی و همکارانش به دست آمدند [۱۶-۱۵]. بنابراین:

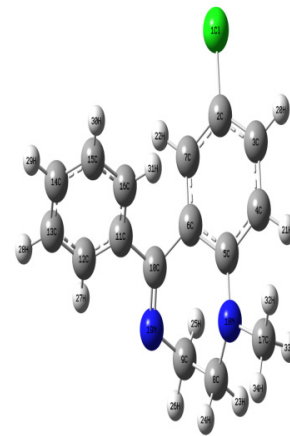
$$\Delta\sigma_{\text{dir}} = \sigma_{\text{sol}}(R_v) - \sigma_{\text{cyc}}(R_v) \quad (1)$$

$$\Delta\sigma_{\text{ind}} = \sigma_{\text{vac}}(R_s) - \sigma_{\text{vac}}(R_{\text{cyc}}) \quad (2)$$

که $\sigma_{\text{sol}}(R_v)$ مقدار پوشیدگی هسته ای محاسبه شده در محلول اما با هندسه بهینه شده در فاز گازی است و $\sigma_{\text{vac}}(R_s)$ مقدار پوشیدگی هسته ای در خلا اما با هندسه بهینه شده در محلول است. $\sigma_{\text{cyc}}(R_v)$ و $\sigma_{\text{vac}}(R_{\text{cyc}})$ پارامترهای متناظر برای محاسبات با سیکلوهگزان هستند. همه محاسبات با استفاده از نرم افزار گوسین انجام شدند [۱۷].

۳. نتایج و بحث

در مطالعه حاضر، اثرات ساختار، ثابت دی الکتریک حلال و برهمکنش های درون مولکولی بر روی تانسورهای پوشیدگی NMR هسته های کلر و نیتروژن ترکیب آرام بخش مدازپام در سطح B3LYP/6-311++G** بررسی شده است. نتایج نشان دادند که تانسورهای پوشیدگی NMR اتم های بررسی شده مدازپام به طور قوی تحت تاثیر ساختار مولکول و حلال قرار می گیرند (جدول ۱). علاوه بر این، برهمکنش های درون مولکولی از قبیل برهمکنش های رزونانسی نقش مهمی را در تعیین تانسورهای NMR ترکیب مورد نظر ایفا می کنند. به طوری که Cl_1 پوشیدگی شیمیایی بیشتری (σ_{iso}) نسبت به اتم های نیتروژن دارد و N_{18} مقدار σ_{iso} بیشتری را نسبت به N_{18} در همه محیط ها دارد. آنالیز NBO نیز نشان داد که الکترون های جفت تنهای N_{18} عدد اشغال پائین تر و انرژی رزونانس بالاتری را نسبت به الکترون های جفت تنهای N_{19} دارند (جدول ۲) به عبارتی، برهمکنش های رزونانسی پوشیدگی شیمیایی قوی را در این موقعیت ایجاد می کنند. همانطور که می دانیم اثر حلال بر روی طیف NMR یک مولکول شامل دو بخش است: $\Delta\sigma_{\text{dir}}$ و $\Delta\sigma_{\text{ind}}$. بخش اول به طور مستقیم مربوط به شدت میدان واکنش حلال استفاده شده در محاسبات PCM است. در حالی که بخش دوم مربوط به آسایش هندسه مولکولی حل شده که در محیط حلال بدست می آید است. نتایج نشان دادند که همانطور که ثابت دی الکتریک حلال



شکل ۱. ساختار بهینه شده مولکول مدازپام در سطح محاسباتی B3LYP/6-311++G**

کمی ساختار- فعالیت (QSAR) بر روی بیش از ۵۰ بنزودیازپین با استخلافات مختلف انجام شده است [۶] و خواص الکترونی و کانفورماسیونی ۲۱ بنزودیازپین نیز با استفاده از روش های اوربیتال مولکولی نیمه تجربی مورد مطالعه قرار گرفته است [۱۰-۷]. همانطور که می دانیم، فعالیت های دارویی در محیط محلول انجام می شوند. بنابراین، تشخیص ساختار الکترونی و نحوه برهمکنش های درون مولکولی در این محیط ها اهمیت بسیار دارد. در این مطالعه، اثرات ساختار و ثابت دی الکتریک حلال بر روی برهمکنش های درون مولکولی و تانسورهای پوشیدگی شیمیایی NMR ساختار مدازپام با استفاده از روش های نظریه تابعیت چگالی (DFT) و تحلیل اوربیتال پیوندی طبیعی (NBO) بررسی شدند.

۲. روش های محاسباتی

بهینه سازی های هندسی در فاز گازی و نه حلال با ثابت های دی الکتریک مختلف با بهره گیری از تابع هیبرید سه پارامتری بک با تابع همبستگی لی-یانگ-پار (B3LYP) [۱۲-۱۱] و مجموعه پایه 6-311++G** انجام شدند. اثرات توده حلال بر روی ساختار مدازپام با استفاده از روش میدان واکنش خودسازگار (SCRF) مدل سازی شدند که بر روی یک مدل پیوستار با ثابت دی الکتریک یکنواخت پایه گذاری شده است. سپس تحلیل اوربیتال پیوندی طبیعی (NBO) و محاسبات رزونانس مغناطیسی هسته ای در سطوح B3LYP/6-311++G** بر روی ساختار بهینه شده صورت گرفت [۱۴-۱۳]. اثرات نسبی حلال بر روی پوشیدگی NMR هسته های

جدول ۱. پارامترهای NMR محاسبه شده (پوشیدگی شیمیایی همسانگرد، σ_{iso} ، اثر مستقیم، $\Delta\sigma_{dir}$ ، و اثر غیر مستقیم، $\Delta\sigma_{ind}$)، حلال برای اتم های نیتروژن و کلر موجود در ساختار میرتازاپین در فاز گازی و حلال های با ثابت دی الکترونیک (ϵ) مختلف در سطح محاسباتی B3LYP/6-311++G**.

ϵ^*	۱	۲/۰۲۳	۲/۳۷۹	۴/۹	۷/۵۸	۲۰/۷	۲۴/۵۵	۳۲/۶۳	۴۶/۷	۷۸/۳۹
Cl₁										
σ_{iso}	۱۴۲/۶۶۶	۱۶۱/۸۸۴	۱۶۴/۹۵۵	۱۷۹/۰۶۴	۱۸۴/۵۱۸	۱۹۰/۶۶۷	۱۹۶/۵۰۶	۱۹۷/۱۴۵	۲۱۲/۷۵۴	۲۰۰/۵۲۲
$\Delta\sigma_{dir}$	-	۰/۰۰۰	۳/۴۱۲	۱۵/۰۱۷	۱۹/۵۵۲۶	۲۵/۳۲۹	۴۶/۱۹۲	۴۷/۲۸۵	۲۷/۳۱۹	۴۸/۸۲۹
$\Delta\sigma_{ind}$	-	۰/۰۰۰	-۰/۰۴۰	-۰/۲۰۸	-۰/۲۱۹۳	-۰/۴۳۷	-۰/۴۷۱	-۰/۵۶۷	-۰/۴۴۳	-۰/۹۸۶
N₁₈										
σ_{iso}	۱۸۱/۶۶۴	۱۸۵/۲۴۵	۱۸۵/۱۶۷	۱۸۵/۶۲۰	۱۸۵/۸۰۸	۱۸۶/۴۹۵	۱۶۳/۳۱۸	۱۶۳/۰۲۸	۱۹۲/۶۱۴	۱۵۸/۲۲۶
$\Delta\sigma_{dir}$	-	۰/۰۰۰	۰/۶۲۵	۲/۴۱۷	۲/۹۶۹۷	۳/۵۴۱	-۱۵/۵۹۲	-۱۵/۵۹۱	۸/۱۴۸	۱۶/۲۶۴
$\Delta\sigma_{ind}$	-	۰/۰۰۰	-۰/۳۹۸	-۰/۹۲۵	-۰/۹۷۹۱	-۱/۵۹۲	-۱/۱۴۷	-۱/۰۹۴	-۱/۴۷۸	-۶۳/۸۱۰
N₁₉										
σ_{iso}	-۱۰۹/۴۶۴	-۱۲۲/۷۲۳	-۱۲۸/۴۶۸	-۱۳۷/۴۹۲	-۱۴۲/۴۱۱	-۱۵۱/۴۰۱	-۱۴۵/۷۴۰	-۱۴۷/۵۶۶	-۱۹۱/۶۱۵	-۱۴۹/۰۰۵
$\Delta\sigma_{dir}$	-	۰/۰۰۰	-۲/۹۹۵	-۱۴/۱۹۴	-۱۹/۰۲۸۹	-۲۵/۵۹۶	-۲۱/۰۲۰	-۲۱/۵۴۳	-۲۷/۹۷۰	-۲۲/۴۹۹
$\Delta\sigma_{ind}$	-	۰/۰۰۰	-۱/۸۲۷	-۰/۲۳۸	-۰/۰۸۲۳	-۱/۴۹۹	-۴/۵۳۴	-۴/۹۰۶	-۰/۷۷۲	-۵/۴۳۰

* مقدر ثابت دی الکترونیک به ترتیب برای حلال های خلا، سیکلوهگزان، تولون، کلروفرم، تراهایدروفران، استون، اتانول، متانول، دی متیل سولفو کسید و آب هستند.

جدول ۲. مقادیر عدد اشغال، بارهای اتمی طبیعی محاسبه شده، انرژی رزونانس انتقالات الکترونی محاسبه شده E(max) به وسیله NBO در سطح محاسباتی B3LYP/6-311++G** در فاز گازی و حلال های با ثابت دی الکترونیک مختلف (ε).

ϵ^*	NBO Parameters	Type	Occupancy	charge	E(max) kcal/mol	ϵ^*	NBO Parameters	Type	Occupancy	charge	E(max) kcal/mol	
۱	LP(1)CL ₁	CL ₁	۱/۹۹۲۱۴	-۰/۰۰۴۱۹	۲۳/۰۸	۲۰/۷	LP(1)CL ₁	CL ₁	۱/۹۹۲۳۵	-۰/۰۲۴۲۵	۲۱/۸۷	
	LP(2)CL ₁		۱/۹۷۱۸۶				LP(2)CL ₁		۱/۹۷۳۵۵			
	LP(3)CL ₁		۱/۹۳۵۹۲				LP(3)CL ₁		۱/۹۴۱۹۳			
	LP(1)N ₁₈	N ₁₈	۱/۷۸۵۳	-۰/۵۲۳۳۱	۵۰/۲		LP(1)N ₁₈	N ₁₈	۱/۷۷۹۰۶	-۰/۵۱۷۹۰		۵۰/۸۳
	LP(1)N ₁₉	N ₁₉	۱/۹۰۸۴۰	-۰/۴۴۵۹۸	۲۳/۰۱		LP(1)N ₁₉	N ₁₉	۱/۹۱۴۶۰	-۰/۴۸۳۱۷		۲۲/۲۸
۲/۰۲۳	LP(1)CL ₁	CL ₁	۱/۹۹۲۲۰	-۰/۰۱۲۲۳	۲۲/۶۶	۲۴/۵۵	LP(1)CL ₁	CL ₁	۱/۹۹۲۳۸	-۰/۰۲۶۶۰	۲۱/۶	
	LP(2)CL ₁		۱/۹۷۲۵۶				LP(2)CL ₁		۱/۹۷۳۸۸			
	LP(3)CL ₁		۱/۹۳۸۲۵				LP(3)CL ₁		۱/۹۴۲۳۷			
	LP(1)N ₁₈	N ₁₈	۱/۷۸۵۴۱	-۰/۵۲۰۷۳	۵۰/۳		LP(1)N ₁₈	N ₁₈	۱/۷۸۴۱۱	-۰/۵۲۱۷۹		۴۹/۸۱
	LP(1)N ₁₉	N ₁₉	۱/۹۰۹۵۶	-۰/۴۵۵۴۵	۲۲/۸۶		LP(1)N ₁₉	N ₁₉	۱/۹۱۵۷۱	-۰/۴۸۱۵۱		۲۲/۱۶
۲/۳۷۹	LP(1)CL ₁	CL ₁	۱/۹۹۲۲۶	-۰/۰۱۵۶۴	۲۲/۳۵	۳۲/۶۳	LP(1)CL ₁	CL ₁	۱/۹۹۲۳۹	-۰/۰۲۶۹۹	۲۱/۶۱	
	LP(2)CL ₁		۱/۹۷۲۸۶				LP(2)CL ₁		۱/۹۷۳۸۷			
	LP(3)CL ₁		۱/۹۳۹۳۴				LP(3)CL ₁		۱/۹۴۲۴۵			
	LP(1)N ₁₈	N ₁₈	۱/۷۸۴۱۴	-۰/۵۲۱۲	۵۰/۵۷		LP(1)N ₁₈	N ₁₈	۱/۷۸۴۵۴	-۰/۵۲۲۳۷		۴۵/۹۷
	LP(1)N ₁₉	N ₁₉	۱/۹۱۰۵۶	-۰/۴۵۶۸۰	۲۲/۶۶		LP(1)N ₁₉	N ₁₉	۱/۹۱۵۹۸	-۰/۴۸۲۹۹		۲۲/۱۲
۴/۹	LP(1)CL ₁	CL ₁	۱/۹۹۲۲۷	-۰/۰۱۹۴۷	۲۲/۲۲	۴۶/۷	LP(1)CL ₁	CL ₁	۱/۹۹۲۳۲	-۰/۰۲۴۵۲	۲۱/۹۷	
	LP(2)CL ₁		۱/۹۷۳۱۷				LP(2)CL ₁		۱/۹۷۳۵۹			
	LP(3)CL ₁		۱/۹۴۰۴۴				LP(3)CL ₁		۱/۹۴۱۸۴			
	LP(1)N ₁₈	N ₁₈	۱/۷۸۱۹۹	-۰/۵۱۹۵۹	۵۰/۶۱		LP(1)N ₁₈	N ₁₈	۱/۷۸۱۵۵	-۰/۵۱۹۸۷		۴۹/۲۴
	LP(1)N ₁₉	N ₁₉	۱/۹۱۱۰۴	-۰/۴۶۶۱۷	۲۲/۶۱		LP(1)N ₁₉	N ₁₉	۱/۹۱۴۴۱	-۰/۴۸۳۰۶		۲۲/۲۸
۷/۵۸	LP(1)CL ₁	CL ₁	۱/۹۹۲۲۹	-۰/۰۲۱۲۸	۲۳/۵۱	۷۸/۳۹	LP(1)CL ₁	CL ₁	۱/۹۹۲۴۷	-۰/۰۳۰۵۵	۲۱/۲۸	
	LP(2)CL ₁		۱/۹۷۳۳۱				LP(2)CL ₁		۱/۹۷۴۱۵			
	LP(3)CL ₁		۱/۹۴۰۹۶				LP(3)CL ₁		۱/۹۴۳۸۷			
	LP(1)N ₁₈	N ₁₈	۱/۷۸۱۲۱	-۰/۵۱۹۲۴	۵۰/۶۵		LP(1)N ₁₈	N ₁₈	۱/۷۶۹۳۲	-۰/۵۱۵۵۶		۵۲/۶۶
	LP(1)N ₁₉	N ₁₉	۱/۹۱۱۴۴	-۰/۴۶۹۸۰	۲۲/۷۶		LP(1)N ₁₉	N ₁₉	۱/۹۱۵۴۳	-۰/۴۸۷۴۰		۲۲/۳

۵. مراجع

- [1] H. Schutz, *Benzodiazepines*. Springer, Heidelberg (1982)
- [2] J.F. Liegeois, L. Eyrolles, B.A. Ellenbroek, C. Lejeune, P. Carato, J. Bruhwyler, J. Geczy, J. Damas, J. Delarge, *J. Med. Chem.* 45 (2002) 5136.
- [3] P. Giusti, R. Arban, *Pharmacol. Res.*, 27 (1993) 201.
- [4] P. Giusti, G. Guidetti, E. Costa, A. Guidotti, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 257 (1991) 1062.
- [5] A. Ravi-Keerti, B. Ashok-Kumar, T. Parthasarathy, V. Uma, *Bioorg. Med. Chem.*, 13 (2005) 1873.
- [6] A. Lu, J. Zhou, *J. Chem. Inf. Comput. Sci.*, 44 (2004) 1130.
- [7] J. Kawakami, K. Hoshi, A. Ishiyama, S. Miyagishima, K. Sato, *Chem. Pharm. Bull.*, 52 (2004) 751.
- [8] D. Berezhnoy, R. Baur, A. Gonther, B. Foucaud, M. Goeldner, E. Sigel, *J. Neurochem.*, 92 (2005) 859.
- [9] L.T. Schove, J.J. Perez, G.H. Loew, *Bioorg. Med. Chem.*, 2 (1994) 1029.
- [10] G.H. Loew, J.R. Nienow, M. Poulsen, *Mol. Pharmacol.*, 26 (1984) 199.
- [11] D. Becke, *J. Chem. Phys.*, 98 (1993) 5648.
- [12] W.L. Yang and R.G. Parr, *Phys. Rev., B* 37 (1988) 785.
- [13] E. Glendening, A.E. Reed, J.E. Carpenter and F. Weinhold, *NBO Version 3.1* (1998).
- [14] R. Reed, L.A. Curtiss and F. Weinhold. *Chem. Rev.*, 88 (1988) 899.
- [15] R. Cammi, B. Mennucci, J. Tomasi., *Chem. Phys.*, 110 (1999) 7627.
- [16] R. Cammi, *J. Chem. Phys.*, 109 (1998) 3185.
- [17] M.J. Frisch, G.W. Trucks, H.B. Schlegel, G.E. Scuseria, M.A. Robb, J.R. Cheeseman, J.A. Montgomery, J.T. Vreven, K.N. Kudin, J.C. Burant, et al GAUSSIAN 98, Revision C.2, Gaussian, Inc., Wallingford, CT(1998).

افزایش می یابد Cl_1 و N_{19} نپوشیده تر و N_{18} پوشیده تر می شود. به عبارت دیگر، همانطور که ثابت دی الکترونیک حلال افزایش می یابد نیتروژن های سه (N_{19}) و چهارظرفیتی (N_{18}) به ترتیب نپوشیده و پوشیده می شوند. در مقابل، داده های NBO نشان دادند که با افزایش ثابت دی الکترونیک حلال انرژی های برهمکنش برای رزونانس های $N_{18} \rightarrow \sigma^*$ or π^* LP (1) افزایش می یابد در حالی که برای $N_{19} \rightarrow \sigma^*$ or π^* LP $Cl_1 \rightarrow \sigma^*$ or π^* کاهش می یابد. علاوه بر این، روند عکسی نیز برای اعداد اشغال اوربیتال های ذکر شده مشاهده شد. همچنین، نتایج بدست آمده نشان دادند که با افزایش ثابت دی الکترونیک حلال $\Delta\sigma_{ind}$ برای Cl_1 و N_{18} کاهش می یابد در حالی که روند منظمی برای N_{19} مشاهده نشد.

۴. نتیجه گیری

مطالعه تئوری گزارش شده شمای مناسبی را از اثرات مهم ساختار حلال و برهمکنش های درون مولکولی بر روی پوشیدگی شیمیایی NMR ام های نیتروژن و کلر در ساختار مدازپام ارائه نمود. نتایج نشان دادند که:

- Cl_1 بیشترین محدوده تغییرات پوشیدگی شیمیایی را در محدوده ثابت های دی الکترونیک مطالعه شده دارد.

- با افزایش سهم الکترون های جفت تنهای ام های نیتروژن در برهمکنش های رزونانسی، مقادیر پوشیدگی شیمیایی NMR اطراف آنها افزایش می یابد. از اینرو، N_{18} پوشیدگی شیمیایی بیشتری نسبت به N_{19} دارد.