



## بررسی پایداری نسبی و تانسورهای پوشیدگی NMR کانفورماسیون های محوری و استوائی پنی سیلین V با بهره گیری از روش های Ab initio و آنالیز NBO

علی اکبر سالاری<sup>۱</sup>، مصطفی طالبی طاری<sup>۲</sup>، مازیار نوعی<sup>۳</sup>، آرزو طحان<sup>۴\*</sup>

<sup>۱</sup>دانشگاه آزاد اسلامی، واحد شهر ری، گروه شیمی، شهر ری، ایران

<sup>۲</sup>دانشگاه آزاد اسلامی، واحد شهر ری، باشگاه پژوهشگران جوان، شهر ری، ایران

<sup>۳</sup>دانشگاه آزاد اسلامی، واحد ماهشهر، گروه شیمی، ماهشهر، ایران

<sup>۴</sup>دانشگاه آزاد اسلامی، واحد سمنان، سمنان، ایران

تاریخ ثبت اولیه: ۱۳۹۰/۵/۲۵، تاریخ دریافت نسخه اصلاح شده: ۱۳۹۰/۸/۲۰، تاریخ پذیرش قطعی: ۱۳۹۰/۹/۱۶

### چکیده

روش های مکانیک کوانتومی آغازین (Abinitio) و نظریه تابعیت چگالی (DFT) برای بررسی پایداری نسبی دو کانفورماسیون محوری (Ax) و استوائی (Eq) حلقه تiazولیدین ساختار پنی سیلین V استفاده شدند. نتایج نشان دادند که در فاز گازی پایداری نسبی فرم Ax از فرم Eq بیشتر است و در تمامی سطوح محاسباتی استفاده شده یک سد انرژی برای تبدیل کانفورماسیونی وجود دارد. علاوه بر این، ملاحظه می شود که با توسعه مجموعه پایه پایداری نسبی ترکیبات مورد نظر افزایش می یابد. از اینرو، پایدارترین ساختارهای کانفورماسیونی در سطوح محاسباتی \*B3LYP/6-311+G\*\*//B3LYP/6-31G مشاهده می شوند. همچنین، از مقایسه مقادیر پوشیدگی ایزوتروپی <sup>13</sup>C در کانفورماسیون های Ax و Eq متوجه می شویم که تانسورهای پوشیدگی NMR پنی سیلین تحت تاثیر ساختار فضایی مولکول قرار می گیرند، طوری که مقادیر پارامترهای NMR اتم های کربن و نیتروژن با موقعیت هندسی مشابه با یکدیگر در دو کانفورماسیون متفاوت هستند و در اغلب موارد پوشش شیمیایی در اطراف اتم های کربن کانفورماسیون محوری بیشتر از کانفورماسیون استوائی است و به مقادیر تجربی نیز نزدیکتر است. در این حال، آنالیز NBO نیز نشان می دهد که با کاهش عدد اشغال و افزایش خصلت P در هیبریداسیون اتم کربن پیوند های کربونیل، میزان پوشیدگی ایزوتروپی <sup>13</sup>C در این پیوندها افزایش می یابد.

واژه های کلیدی: پنی سیلین V، آنالیز NBO، تانسورهای پوشیدگی شیمیایی (CS).

\*عده دار مکاتبات: آرزو طحان

نشانی: سمنان، دانشگاه آزاد اسلامی، گروه شیمی

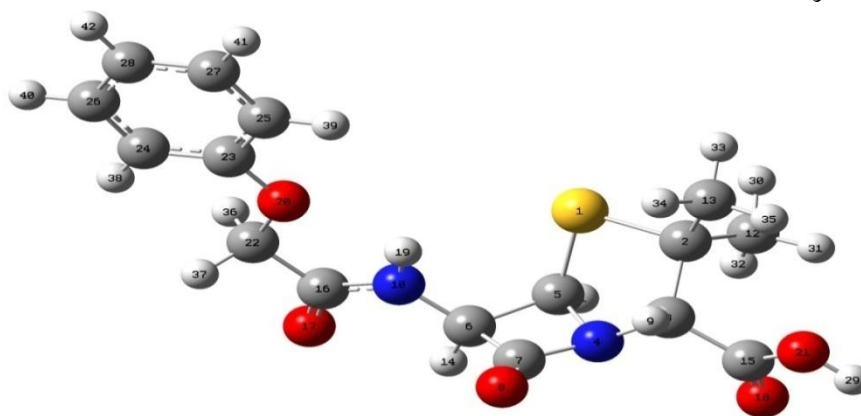
تلفن: ۰۲۳۱ - ۳۳۵۴۰۲۶ پست الکترونیکی: Arezoo.Tahan@gmail.com

## ۱. مقدمه

آنالیزهای اشعه ایکس بر روی بلور واحد پنی سیلین نشان می دهد که حلقه تiazولیدین می تواند به صورت دو کانفورماسیون غیر هم سطح وجود داشته باشد (شکل ۲). بدین ترتیب که اگر اتم S<sub>1</sub> خارج از صفحه ای باشد که چهار اتم دیگر را در بر گرفته است به این فرم "کانفورماسیون استوائی" (Eq) و اگر اتم C<sub>2</sub> خارج از صفحه ای باشد که دیگر اتم ها را در بر گرفته است به آن "کانفورماسیون محوری" (Ax) می گویند [۹].

ضرورت شناخت کانفورماسیون های مختلف از اینرو حائز اهمیت است که هر میکروارگانیسم ممکن است به نوع خاصی از کانفورماسیون ها حساس باشد.

فنوکسی متیل پنی سیلین معروف به پنی سیلین V (شکل ۱) جزء متداولترین آنتی بیوتیک های خانواده بتالاکتام است که برای درمان عفونت های باکتریایی بکار می رود. اثر ضد باکتریایی پنی سیلین ها ایجاد اختلال در سنتز دیواره سلولی میکروارگانیسم ها می باشد، بدین ترتیب که پنی سیلین از سنتز پپتید و گلی کان (که برای استحکام و مقاومت دیواره سلولی میکروارگانیسم ها لازم است) ممانعت بعمل می آورد [۱]. پنی سیلین ها جزء مهمترین داروها به لحاظ تجاری و درمانی محسوب می شوند و در رتبه بندی انجام شده در سال ۱۹۹۶ در آمریکا این داروها در لیست ۱۰۰ داروی برتر تجویز شده قرار گرفتند [۲].



شکل ۱- ساختار بیهینه شده و شماره گذاری شده پنی سیلین V (فنوکسی متیل پنی سیلین).

اکثر مطالعاتی که پیش از این بر روی ساختار پنی سیلین V صورت گرفته بصورت تجربی بوده، در حالی که بررسی تئوریک ساختار کامل پنی سیلین ها کمتر مورد توجه قرار گرفته است [۱۰] و اکثر مطالعات تئوری با استفاده از روش های گازین بر روی ترکیبات مدل دوحلقه ای بتالاکتام- تiazولیدین انجام شده اند [۱۱]. در سال ۱۹۹۸، آنتروتکین و همکارانش با بهره گیری از NMR حالت جامد، به مقایسه ساختار های آمپی سیلین و پنی سیلین V پرداختند [۱۲]. این مطالعات نسبت به نتایجی که در سال ۱۹۸۶ از طریق NMR محلول این دومولکول بدست آمد، دقیق تر می باشند [۱۳]. در نهایت، ریچ و همکارانش در پی یک مقایسه با داده های تجربی پیشین، محاسبات NMR را با استفاده از مطالعات Ab initio بر روی ساختار کریستالوگرافی پنی سیلین V انجام دادند، اما در برخی از موقعیت های مولکول این نتایج فاصله زیادی از

در ساختار پایه پنی سیلین ها سه قسمت اصلی وجود دارد: ۱- حلقه تiazولیدین (حلقه پنج ضلعی) ۲- حلقه بتالاکتام (حلقه چهار ضلعی) ۳- زنجیر جانبی آسیل، R (در پنی سیلین V، R=Ph-O-CH<sub>2</sub>). واکنش پذیری حلقه بتالاکتام مهمترین عامل در تعیین پایداری ساختار و فعالیت ضد میکروبی پنی سیلین ها می باشد [۳]. برخی پنی سیلین ها در اثر واکنش با اسیدها یا آنزیم بتالاکتاماز (که توسط میکرو ارگانیسم ها تولید می شود) پیوند آمید حلقه بتالاکتامشان هیدرولیز شده و فاقد اثر دارویی می شوند [۴-۶]. اما مهمترین مشخصه پنی سیلین V مقاومت اسیدی آن است. با افزودن اکسیژن به زنجیر جانبی حلقه بتالاکتام، میزان خصلت هسته دوستی گروه کربونیل موجود در زنجیر جانبی آسیل کاهش می یابد و از اینرو پنی سیلین V در برابر واکنش های اسیدی (اسید معده) مقاوم شده و می توان آنرا بصورت خوراکی مصرف کرد [۷-۸].

سطوح \*B3LYP/6-31G صورت گرفت [۱۸ و ۱۹]. همچنین محاسبه بارهای جزئی با استفاده از روش Chelp در سطوح محاسباتی \*B3LYP/6-31++G\*\*//B3LYP/6-31G انجام شد [۲۰]. در نهایت، محاسبات رزونانس مغناطیسی هسته (NMR) با بهره گیری از روش GIAO در سطح \*B3LYP/6-31++G\*\* بر روی ساختار بهینه شده در سطح \*B3LYP/6-31G انجام گرفت و تانسورهای پوشیدگی شیمیایی آن با استفاده از فرمول های زیر محاسبه گردیدند [۲۱-۲۳]:

۱- پوشیدگی ایزوتروپی ( $\sigma_{iso}$ ):

$$\sigma_{iso} = 1/3 (\sigma_{11} + \sigma_{22} + \sigma_{33})$$

۲- پوشیدگی آنیزوتروپی ( $\Delta\sigma_{iso}$ ):

$$\Delta\sigma_{iso} = \sigma_{33} - (1/2) (\sigma_{11} + \sigma_{22})$$

$\sigma_{11}$ ،  $\sigma_{22}$  و  $\sigma_{33}$  مولفه های اصلی تانسور پوشیدگی شیمیایی (CS) می باشند که رابطه بین آنها به صورت زیر است:

$$\sigma_{11} \leq \sigma_{22} \leq \sigma_{33}$$

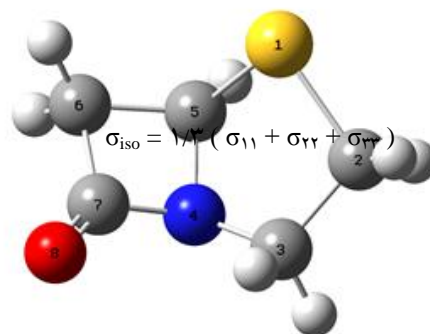
در این مطالعه، تمامی محاسبات با استفاده از نرم افزار گوسین [۲۴] در فاز گازی انجام پذیرفت. ضمن اینکه در محاسبات مذکور توجه خود را به طور ویژه بر روی مهمترین بخش در ساختار پنسیلین، یعنی هسته "بتالاکتام-تيازولیدین" معطوف کردیم.

### ۳. بحث و بررسی نتایج

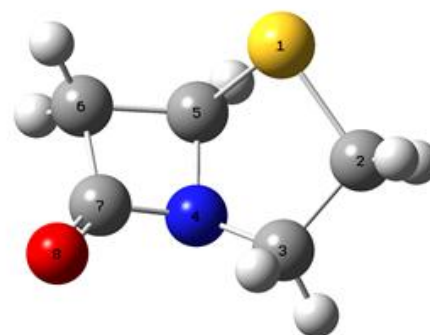
#### ۳-۱. بهینه سازی هندسی

در جدول ۱ مقادیر انرژی نسبی محاسبه شده برای دو کانفورماسیون محوری و استوائی پنی سیلین V در سطوح مختلف تئوری گزارش شده است. نتایج نشان می دهند که در تمامی سطوح محاسباتی بررسی شده، پایداری نسبی فرم Ax از فرم Eq بیشتر است و یک سد انرژی برای تبدیل این دو کانفورماسیون به یکدیگر وجود دارد. این نتایج در توافق با مطالعات NMR تجربی انجام شده هستند که بیان می دارند فرم Ax فرم غالب در حالت جامد است. علاوه بر این، ملاحظه می شود که با توسعه مجموعه پایه پایداری نسبی ترکیبات مورد نظر افزایش می یابد. به عبارت دیگر، پایداری نسبی کانفورماسیون های پنی سیلین V به نوع مجموعه پایه بکار رفته و روش محاسباتی بستگی دارد. طوری که

داده های تجربی داشتند. ریچ دلیل این عدم تطابق در نتایج مربوط به موقعیت کربن های آروماتیک را به فقدان یک ساختار کریستالوگرافی مناسب از مولکول پنی سیلین V نسبت می دهد و در مورد موقعیت های کربونیل و کربوکسیل ساختار، صرف نظر کردن از اثرات بین مولکولی بویژه اثرات ناشی از پیوند هیدروژنی بین مولکولی را عامل دور افتادگی از نتایج تجربی در این موقعیت ها می داند [۱۴].



(الف)



(ب)

شکل ۲- نمایش کانفورماسیون های حلقه تيازولیدین: الف- محوری و ب- استوائی.

#### ۲. روش های محاسباتی

در این مطالعه، ساختار X-Ray بلور پنی سیلین V که در سال ۲۰۰۹ توسط لوگر و همکارانش کشف شد [۱۵] مبنای انجام مدل سازی دو کانفورماسیون محوری و استوائی قرار گرفت. بهینه سازی های هندسی و محاسبات انرژی تک نقطه ای بر روی دو کانفورماسیون مدل شده با استفاده از روش های مولر پلست مرتبه دوم (MP۲) و هیبرید سه پارامتری بک با تابع همبستگی لی-یانگ-پار(B3LYP) [۱۶-۱۷] و مجموعه های پایه \*B3LYP/6-31G\*، \*6-31G\* و \*6-31++G\*\* (NBO) در سطوح \*B3LYP/6-31G\* بر روی ساختار بهینه شده در

نتایج آنالیز NBO انجام شده در سطح \*B3LYP/6-311G و محاسبات بارهای جزئی در جدول ۳ گزارش شدند. از بررسی مقادیر بارهای اتمی ملاحظه می شود که انباشتگی بار مثبت و منفی بر روی اتم های تشکیل دهنده هسته بتالاکتام- تiazولیدین در کانفورماسیون محوری بیشتر است.

پایدارترین ساختارهای کانفورماسیونی در سطوح محاسباتی \*B3LYP/6-311+G\*\*//B3LYP/6-311G\* مشاهده می شوند. همچنین این نتایج نشان می دهند که روش های نظریه تابعیت چگالی در مقایسه با روش مولر- پلست مرتبه دوم (MP2) تفاوت انرژی دو کانفورماسیون را به صورت واضح تری نشان می دهند.

جدول ۱- مقادیر انرژی نسبی محاسبه شده ( $\Delta E_{el}$  بر حسب  $\text{kcal mol}^{-1}$ ) برای دو کانفورماسیون محوری (۱) و استوائی (۲) پنی سیلین ۷ در سطوح مختلف تئوری.

Methods	MP2/6-311G**//		MP2/3-21G**//		B3LYP/6-311+G**//		B3LYP/6-311G**//		B3LYP/3-21G**//	
	MP2/6-311G*		MP2/3-21G*		B3LYP/6-311G*		B3LYP/6-311G*		B3LYP/3-21G*	
	$-E_{el}$	$\Delta E_{el}$	$-E_{el}$	$\Delta E_{el}$	$E_{el}$	$\Delta E_{el}$	$-E_{el}$	$\Delta E_{el}$	$E_{el}$	$\Delta E_{el}$
<b>Compound</b>										
1- Axial	۱۵۰۰/۴۸۵۱	۰/۰۰۰۰	۱۴۹۱/۴۹۷۴	۰/۰۰۰۰	۱۵۰۴/۷۰۰۳	۰/۰۰۰۰	۱۵۰۴/۳۵۱۸	۰/۰۰۰۰	۱۴۹۶/۴۲۳۴	۰/۰۰۰۰
2- Equatorial	۱۵۰۰/۴۸۳۹	۰/۷۹۲۱	۱۴۹۱/۴۹۷۰	۰/۲۰۹۲	۱۵۰۴/۶۹۹۷	۰/۳۵۰۳	۱۵۰۴/۳۵۰۵	۰/۸۱۹۰	۱۴۹۶/۴۱۰۳	۸/۲۱۲۵

بنابراین، پیوندهای سازنده حلقه بتالاکتام- تiazولیدین در فرم محوری قطبی تر از فرم استوائی می باشند. از مجموع نتایج حاصل از داده های هندسی و محاسبات بار می توان به این نتیجه رسید که ساختار دو حلقوی بتالاکتام- تiazولیدین در فرم محوری پایدارتر از فرم استوائی می باشد. زیرا پیوندهای قطبی تر و کوتاهتری دارد و شاید بتوان این حقیقت را دلیل پایداری نسبی بیشتر فرم محوری نسبت به فرم استوائی از دیدگاه مقادیر انرژی دانست.

در جدول ۲ پارامترهای هندسی دو کانفورماسیون Ax و Eq در سطوح محاسباتی \*B3LYP/6-311G و \*MP2/6-311G گزارش شدند. در بررسی این پارامترها توجه خود را بطور ویژه بر روی هسته بتالاکتام- تiazولیدین معطوف کردیم. از مقایسه پارامترهای هندسی هر دو کانفورماسیون در هر دو سطح محاسباتی با مقادیر تجربی، مشاهده می کنیم که پارامترهای ساختاری کانفورماسیون محوری در سطوح \*MP2/6-311G بیشترین تقارب را با مقادیر تجربی حاصل از ساختار کریستالوگرافی دارند [۱۲]. اما از مقایسه داده های هندسی در دو کانفورماسیون، نتایج جالبی در ارتباط با پایداری ساختار نیز حاصل می شود. همانطوریکه پیش از این نیز گفته شد پایداری حلقه بتالاکتام مهمترین عامل در تعیین فعالیت و پایداری ساختاری پنی سیلین ها می باشد. از بررسی مقادیر طول پیوند های تشکیل دهنده حلقه بتالاکتام- تiazولیدین مشاهده می شود که در اغلب موارد و در هر دو سطح محاسباتی، طول این پیوندها در فرم Ax کمتر از فرم Eq می باشد. در حالی که مقادیر زاویه های پیوندی و دی هدرال مربوط به این دو حلقه در فرم Ax بیشتر از فرم Eq هستند. از اینرو، در فرم Ax پیوندهای حلقه بتالاکتام- تiazولیدین کوتاهتر بوده و تحت فشارهای زاویه ای کمتر نسبت به فرم Eq می باشند. همچنین، مقدار دی هدرال  $\phi_{6,22}$  نشان می دهد که در هر دو کانفورماسیون جهت گیری زنجیر جانبی آمینوآسیل نسبت به حلقه بتالاکتام به صورت آنتی است.

### ۳-۲. محاسبات رزونانس مغناطیسی هسته (NMR)

در محاسبات NMR، تانسورهای پوشیدگی  $^{13}\text{C}$  برای تعدادی از اتم های کربن، بویژه اتم های کربن درگیر در هسته بتالاکتام- تiazولیدین و همچنین تانسورهای پوشیدگی  $^{15}\text{N}$  برای هر دو اتم نیتروژن موجود در ساختار ( $N_1$  و  $N_4$ ) گزارش شده است (جدول ۴). نتایج هر دو فرم Ax و Eq مورد بررسی قرار گرفتند و با نتایج تجربی NMR حالت جامد مقایسه شدند. در این پژوهش، به منظور محاسبه شیفت نسبی اتم های کربن و نیتروژن  $\delta_{\text{relative iso}}$  (جهت مقایسه نتایج بدست آمده با داده های تجربی) به ترتیب از TMS و  $\text{NH}_4\text{Cl}$  به عنوان استاندارد داخلی استفاده کردیم. آنتروتکین و همکارانش اعتقاد داشتند که بین کانفورماسیون حلقه تiazولیدین و استخلاف های جانبی آن با تانسورهای جانبی شیمیایی یک ارتباط قوی وجود دارد [۱۲].

جدول ۲- پارامترهای ساختاری محاسبه شده برای برخی از پیوندها و زوایای درگیر در هسته بتالاکتام-تیاژولیدین کانفورماسیون های محوری (Ax) و استوائی (Eq) پنی سیلین .۷

Methods	MP2/6-31G *	B3LYP/6-31G*	MP2/6-31G *	B3LYP/6-31G*	Exp.
Parameters	(Ax)		(Eq)		(X-Ray)
<b>Bond lengths (Å°)</b>					
R1-۲	۱/۸۵۴	۱/۸۸۳	۱/۸۴۶	۱/۸۷۸	۱/۸۵۱
R1-۵	۱/۸۳۰	۱/۸۵۳	۱/۸۱۷	۱/۸۳۹	۱/۸۰۹
R۲-۳	۱/۵۶۷	۱/۵۸۵	۱/۵۶۸	۱/۵۸۵	۱/۵۷۰
R۳-۴	۱/۴۴۶	۱/۴۴۶	۱/۴۵۲	۱/۴۵۲	۱/۴۴۶
R۳-۹	۱/۰۹۵	۱/۰۹۲	۱/۰۹۹	۱/۰۹۵	۱/۰۹۹
R۴-۵	۱/۴۶۶	۱/۴۶۲	۱/۴۷۶	۱/۴۷۰	۱/۴۷۱
R۴-۷	۱/۴۱۰	۱/۴۰۴	۱/۴۱۰	۱/۴۰۲	۱/۳۸۱
R۵-۶	۱/۵۵۸	۱/۵۶۷	۱/۵۵۶	۱/۵۶۵	۱/۵۶۱
R۵-۱۱	۱/۰۹۰	۱/۰۸۹	۱/۰۹۳	۱/۰۹۱	۱/۰۹۹
R۶-۷	۱/۵۴۶	۱/۵۵۹	۱/۵۴۰	۱/۵۵۴	۱/۵۵۲
R۷-۸	۱/۲۱۲	۱/۲۰۳	۱/۲۱۱	۱/۲۰۳	۱/۲۰۶
R1۰-۶	۱/۴۲۲	۱/۴۲۵	۱/۴۲۳	۱/۴۲۶	۱/۴۳۰
<b>Bond Angles (°)</b>					
θ1-۳	۱۰۵/۰	۱۰۵/۱	۱۰۴/۳	۱۰۴/۲	۱۰۴/۶
θ1-۴	۱۰۵/۸	۱۰۵/۲	۱۰۴/۴	۱۰۴/۳	۱۰۵/۸
θ1-۶	۱۱۷/۱	۱۱۷/۷	۱۱۴/۷	۱۱۶/۴	۱۱۹/۹
θ۲-۴	۱۰۷/۶	۱۰۷/۵	۱۰۷/۷	۱۰۸/۱	۱۰۵/۲
θ۲-۵	۹۴/۸	۹۴/۵	۹۰/۰	۹۰/۵	۹۴/۵
θ۳-۵	۱۱۵/۴	۱۱۶/۹	۱۱۶/۴	۱۱۷/۸	۱۱۷/۲
θ۳-۷	۱۲۴/۷	۱۲۶/۴	۱۲۰/۱	۱۲۲/۹	۱۲۶/۲
θ۴-۵-۶	۸۸/۵	۸۸/۴	۸۸/۶	۸۸/۵	۸۸/۷
θ۴-۷-۶	۹۱/۰	۹۰/۹	۹۱/۷	۹۱/۵	۹۲/۵
θ۴-۸	۱۳۱/۷	۱۳۱/۶	۱۳۱/۲	۱۳۱/۲	۱۳۱/۳
θ۴-۱۵	۱۰۸/۵	۱۰۹/۳	۱۱۱/۴	۱۲۲/۹	۱۱۱/۴
θ۵-۴-۷	۹۲/۸	۹۳/۸	۹۱/۶	۹۳/۱	۹۴/۰
θ۵-۶-۷	۸۴/۳	۸۴/۱	۸۳/۸	۸۳/۹	۸۴/۲
θ۶-۸	۱۳۷/۱	۱۳۷/۳	۱۳۶/۷	۱۳۶/۸	۱۳۶/۰
θ۶-۱۶	۱۲۱/۶	۱۲۱/۹	۱۲۱/۴	۱۲۱/۸	۱۲۳/۳
θ۵-۱۰	۱۱۸/۹	۱۲۰/۰	۱۲۰/۱	۱۲۰/۴	۱۱۴/۰
θ۷-۱۰	۱۱۷/۵	۱۱۸/۵	۱۱۷/۱	۱۱۷/۹	۱۱۴/۵
<b>Dihedrals (°)</b>					
φ1-۵-۶-۴	-۱۰۷/۰	-۱۰۶/۴	-۱۰۵/۳	-۱۰۵/۳	-۱۰۷/۶
φ۲-۱-۵-۴	۶/۴	۸/۴	۳۵/۸	۳۴/۰	-۳/۴
φ۲-۶	۱۰۳/۰	۱۰۴/۹	۱۳۱/۰	۱۲۹/۷	۹۴/۴
φ۲-۵-۴-۷	۱۰۸/۸	۱۱۲/۷	۱۲۶/۰	۱۲۹/۶	۱۱۲/۵
φ۲--۱۱	-۱۱۸/۳	-۱۱۵/۷	-۳۵/۹	-۹۱/۳	-۱۲۷/۵
φ۳-۴-۷-۸	-۳۸/۷	-۳۶/۰	-۳۵/۸	-۳۵/۱	-۴۳/۴
φ۵-۶	۱۴/۰	۱۲/۷	۱۶/۲	۱۳/۱	۵/۶۵
φ۵-۶-۷-۸	۱۶۳/۲	۱۶۴/۴	۱۵۸/۰	۱۶۱/۸	۱۷۱/۹
φ۵-۴-۳-۹	۱۵۶/۵	۱۵۵/۲	۱۱۶/۹	۱۱۸/۸	۱۵۴/۶
φ۵-۱۲	۱۳۴/۰	۱۳۱/۵	۸۲/۴	۸۶/۴	۱۴۴/۸

ادامه جدول ۲.

Methods	MP2/6-31G*	B3LYP/6-31G*	MP2/6-31G*	B3LYP/6-31G*	Exp.
Parameters	(Ax)	(Eq)	(Eq)	(Eq)	(X-Ray)
<b>Dihedrals (°)</b>					
$\phi_5-13$	-105/3	-108/0	-156/1	-152/5	-95/6
$\phi_5-4-3-15$	-83/7	-85/9	-123/9	-122/8	-85/8
$\phi_5-16$	134/4	132/1	120/9	125/5	156/1
$\phi_5-19$	-40/5	-45/6	-61/7	-57/5	-7/4
$\phi_6-22$	-179/6	-179/7	177/8	177/6	-172/0
$\phi_7-4-3-15$	162/7	155/9	127/2	122/5	155/7
$\phi_{11}-12$	-93/4	-90/2	138/2	-60/0	-106/7
$\phi_{17}-19$	176/8	178/0	-179/0	-179/0	172/2

جدول ۳- هیبریدهای طبیعی (NHOs) و اعداد اشغال برخی از اتم ها و پیوندهای کانفورماسیون های محوری و استوانی بنی سلین ۷ در سطوح محاسباتی B3LYP/6-31G\* و B3LYP/6-31G\*\*//B3LYP/6-31G\* . بارهای اتمی محاسبه شده در سطوح B3LYP/6-31G\*\*//B3LYP/6-31G\* .

NBO Parameters	Hybrid	Occupancies		Atomic Charges			
		Ax	Eq	Ax	Eq		
$\sigma(S1 - C2)$	S1	sp <sub>5.08d</sub> 0.3	sp <sub>5.25d</sub> 0.3	1/95736	1/95319	-0.32392	-0.32188
	C2	sp <sub>4.84d</sub> 0.1	sp <sub>4.8vd</sub> 0.1			0.388508	0.32693
$\sigma(S1 - C5)$	S1	sp <sub>5.43d</sub> 0.4	sp <sub>5.61d</sub> 0.4	1/97795	1/97760		
	C5	sp <sub>3.65d</sub> 0.1	sp <sub>3.5vd</sub> 0.1			0.368506	0.33681
$\sigma(C2 - C3)$	C2	sp <sub>2.85d</sub> 0.0	sp <sub>2.84d</sub> 0.0	1/95565	1/95593		
	C3	sp <sub>2.53d</sub> 0.0	sp <sub>2.53d</sub> 0.0			0.245098	0.36882
$\sigma(C2 - C12)$	C2	sp <sub>2.48d</sub> 0.0	sp <sub>2.51d</sub> 0.0	1/97862	1/97926		
	C12	sp <sub>2.19d</sub> 0.0	sp <sub>2.20d</sub> 0.0			-0.362409	-0.431248
$\sigma(C2 - C13)$	C2	sp <sub>2.53d</sub> 0.0	sp <sub>2.50d</sub> 0.0	1/97586	1/97596		
	C13	sp <sub>2.19d</sub> 0.0	sp <sub>2.1vd</sub> 0.0			-0.345152	-0.165435
$\sigma(C3 - N4)$	C3	sp <sub>3.40d</sub> 0.1	sp <sub>3.34d</sub> 0.0	1/97879	1/97908		
	N4	sp <sub>2.05d</sub> 0.0	sp <sub>2.09d</sub> 0.0			-0.606055	-0.5978
$\sigma(N4 - C7)$	N4	SP <sub>2.30d</sub> 0.0	SP <sub>2.37d</sub> 0.0	1/98215	1/98174		
	C7	SP <sub>2.28d</sub> 0.0	SP <sub>2.26d</sub> 0.0			0.651473	0.61447
$\sigma(N4 - C5)$	N4	SP <sub>2.75d</sub> 0.0	SP <sub>2.76d</sub> 0.0	1/97346	1/97392		
	C5	SP <sub>3.48d</sub> 0.0	SP <sub>3.51d</sub> 0.1			0.368506	0.33681
$\sigma(C7 - O8)$	C7	SP <sub>1.88d</sub> 0.0	SP <sub>1.87d</sub> 0.0	1/99703	1/99692		
	O8	SP <sub>1.32d</sub> 0.0	SP <sub>1.31d</sub> 0.0			-0.543631	-0.52596
$\pi(C7 - O8)$	C7	sp <sub>99.99d</sub> 0.98	sp <sub>99.99d</sub> 1.57	1/99197	1/99223		
	O8	sp <sub>99.99d</sub> 0.34	sp <sub>99.99d</sub> 0.69				

ادامه جدول ۳.

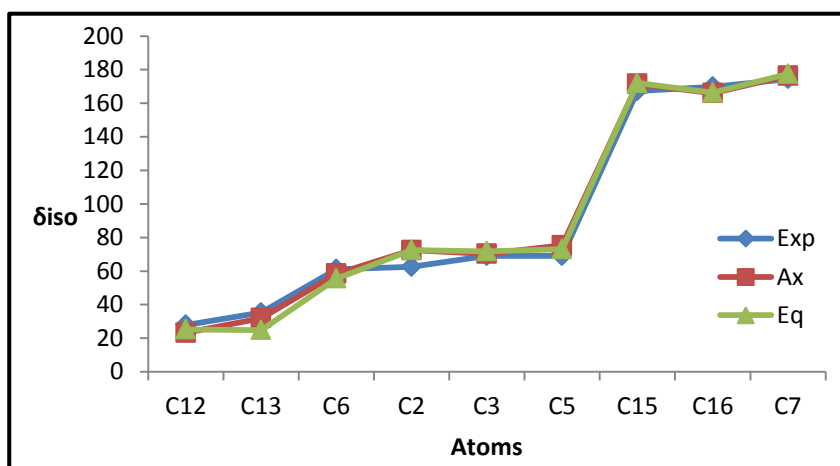
NBO Parameters		Hybrid		Occupancies		Atomic Charges	
		Ax	Eq	Ax	Eq	Ax	Eq
$\sigma$ (C <sub>5</sub> -C <sub>6</sub> )	C <sub>5</sub>	sp ۲.۶۲d ۰.۰۰	sp ۲.۶۲d ۰.۰۰	۱/۹۶۲۵۴	۱/۹۶۲۷۶		
	C <sub>6</sub>	sp ۲.۹۳d ۰.۰۰	sp ۲.۹۵d ۰.۰۰			۰/۰۲۹۵۴۷	-۰/۰۰۰۵۱
$\sigma$ (C <sub>5</sub> -H <sub>11</sub> )	C <sub>5</sub>	sp ۲.۵۱d ۰.۰۰	sp ۲.۵۴d ۰.۰۰	۰/۹۸۶۸۲	۰/۹۸۷۶۰		
	H <sub>11</sub>	s	s			۰/۰۱۶۰۰۰	۰/۰۰۶۵۹۸
$\sigma$ (C <sub>6</sub> -C <sub>7</sub> )	C <sub>6</sub>	sp ۳.۱۸d ۰.۰۰	sp ۳.۱۶d ۰.۰۰	۰/۹۶۵۷۵	۰/۹۶۶۰۸		
	C <sub>7</sub>	sp ۱.۹۰d ۰.۰۰	sp ۱.۹۱d ۰.۰۰				
$\sigma$ (N <sub>1۰</sub> -C <sub>1۶</sub> )	N <sub>1۰</sub>	SP۱.۷۴ d ۰.۰۰	SP۱.۷۴ d ۰.۰۰	۱/۹۸۷۶۲	۱/۹۸۷۷۴	-۰/۳۹۷۰۱۳	-۰/۳۷۳۵۱
	C <sub>1۶</sub>	SP۲.۰۶ d ۰.۰۰	SP۲.۰۷ d ۰.۰۰			۰/۶۳۰۲۹۹	۰/۶۴۵۸۴
$\sigma$ (C <sub>1۵</sub> -O <sub>1۸</sub> )	C <sub>1۵</sub>	SP۱.۹۶ d ۰.۰۰	SP۱.۹۵ d ۰.۰۰	۱/۹۹۵۶۲	۱/۹۹۵۷۰	۰/۷۱۷۹۷۸	۰/۷۲۱۴۹۱
	O <sub>1۸</sub>	SP۱.۳۹ d ۰.۰۰	SP۱.۳۹ d ۰.۰۰			-۰/۵۵۶۵۱۳	-۰/۵۷۰۷۷۹
$\sigma$ (C <sub>1۶</sub> -O <sub>1۷</sub> )	C <sub>1۶</sub>	SP۲.۸۸ d ۰.۰۰	SP۱.۹۹ d ۰.۰۰	۱/۹۹۲۷۲	۱/۹۹۳۴۷		
	O <sub>1۷</sub>	SP۲.۱۶ d ۰.۰۰	SP۱.۴۴ d ۰.۰۰			-۰/۵۸۹۸۷۶	-۰/۵۹۵۹۶
LP (۱) S <sub>1</sub>	S <sub>1</sub>	sp ۰.۴۶d ۰.۰۰	sp ۰.۴۶d ۰.۰۰	۱/۹۸۱۳۱	۱/۹۸۰۶۹		
LP (۲) S <sub>1</sub>	S <sub>1</sub>	sp ۹۹.۹۹d ۰.۰۵۹	sp ۹۹.۹۹ d ۰.۰۶	۱/۹۱۵۷۹	۱/۹۱۹۳۶		
LP (۱) N <sub>۴</sub>	N <sub>۴</sub>	SP۸.۸۴ d ۰.۰۰	SP۷.۷۶ d ۰.۰۱	۱/۷۲۳۷۹	۱/۷۳۲۲۱		
LP (۱) N <sub>1۰</sub>	N <sub>1۰</sub>	SP۹۹.۹۹ d ۰.۰۰	SP۹۹.۹۹ d ۰.۲۱	۱/۶۹۰۲۳	۱/۶۹۲۴۱		
LP (۱) O <sub>۸</sub>	O <sub>۸</sub>	sp ۰.۷۷d ۰.۰۰	sp ۰.۷۷d ۰.۰۰	۱/۹۷۹۳۸	۱/۹۷۶۸۴		
LP (۲) O <sub>۸</sub>	O <sub>۸</sub>	sp ۱.۰۰d ۰.۰۰	sp ۹۹.۹۹d ۷.۵۴	۱/۸۲۱۱۱	۱/۸۲۱۰۲		

از مقایسه مقادیر پوشیدگی ایزوتروپی  $^{13}\text{C}$  در کانفورماسیون های Ax و Eq، ما نیز دریافتیم که تانسورهای پوشیدگی NMR تحت تاثیر ساختار فضایی مولکول قرار می گیرند. طوری که مقادیر پارامترهای NMR اتم های کربن و نیتروژن با موقعیت هندسی مشابه با یکدیگر در دو کانفورماسیون متفاوت هستند و در اغلب موارد پوشش شیمیایی در اطراف اتم های کربن کانفورماسیون محوری بیشتر از کانفورماسیون استوائی است هر چند که این تفاوت ها در اتم های کربن درگیر در هسته بتالاکتام-تیاژولیدین

از مقایسه مقادیر پوشیدگی ایزوتروپی  $^{13}\text{C}$  در کانفورماسیون های Ax و Eq، ما نیز دریافتیم که تانسورهای پوشیدگی NMR تحت تاثیر ساختار فضایی مولکول قرار می گیرند. طوری که مقادیر پارامترهای NMR اتم های کربن و نیتروژن با موقعیت هندسی مشابه با یکدیگر در دو کانفورماسیون متفاوت هستند و در اغلب موارد پوشش شیمیایی در اطراف اتم های کربن کانفورماسیون محوری بیشتر از کانفورماسیون استوائی است هر چند که این تفاوت ها در اتم های کربن درگیر در هسته بتالاکتام-تیاژولیدین

جدول ۴- مقادیر پوشیدگی ایزوتروپی مطلق و نسبی هسته های  $^{13}\text{C}$  و  $^{15}\text{N}$  کانفورماسیون های Ax و Eq پنی سیلین ۷ (بر حسب ppm) در سطوح محاسباتی //  $\text{B}^3\text{LYP}/6-311++\text{G}^{**}$  /  $\text{B}^3\text{LYP}/6-31\text{G}^*$

parameter	$\sigma_{\text{abiso}}$	$\sigma_{\text{reiso}}$	$\Delta\sigma_{\text{iso}}$	$\sigma_{\text{abiso}}$	$\sigma_{\text{reiso}}$	$\Delta\sigma_{\text{iso}}$	$^a\sigma_{\text{reiso}}$	$^a\Delta\sigma_{\text{iso}}$
Conformation	Ax	Ax	Ax	Eq	Eq	Eq	Exp	Exp
Atom								
C <sub>۲</sub>	۱۰۴/۸	۷۲/۵	۵۴/۹	۱۰۴/۷	۷۲/۶	۶۶/۲	۶۲/۵	۴۰/۷
C <sub>۳</sub>	۱۰۷/۱	۷۰/۳	۳۰/۴	۱۰۵/۶	۷۱/۸	۲۴/۵	۶۹/۰	—
C <sub>۵</sub>	۱۰۲/۱	۷۵/۳	۵۴/۲	۱۰۴/۴	۷۳/۰	۴۹/۵	۶۹/۰	—
C <sub>۶</sub>	۱۱۹/۰	۵۸/۴	۴۵/۰	۱۲۱/۸	۵۵/۶	۴۲/۶	۶۱/۱	۴۸/۸
C <sub>۷</sub>	۱/۰	۱۷۶/۴	۹۰/۳	-۰/۱۲	۱۷۷/۵	۹۳/۲	۱۷۴/۴	۱۰۱/۶
C <sub>۱۲</sub>	۱۵۴/۰	۲۳/۳	۳۶/۶	۱۵۲/۰	۲۵/۳	۳۷/۶	۲۷/۹	۳۳/۰
C <sub>۱۳</sub>	۱۴۵/۴	۳۱/۹	۴۷/۹	۱۵۲/۴	۲۴/۹	۴۳/۸	۳۵/۳	۴۴/۴
C <sub>۱۵</sub>	۵/۸	۱۷۱/۵	۹۶/۶	۵/۳	۱۷۲/۰	۹۳/۱	۱۶۷/۳	۹۰/۵
C <sub>۱۶</sub>	۱۱/۳	۱۶۶/۰	۱۰۹/۹	۱۱/۱	۱۶۶/۳	۱۱۰/۹	۱۶۹/۸	۱۱۷/۶
C <sub>۲۲</sub>	۱۱۲/۶	۶۴/۷	۵۱/۱	۱۱۲/۴	۶۴/۹	۵۱/۴	۶۹	—
C <sub>۲۳</sub>	۱۶/۲	۱۶۱/۲	۱۳۰/۹	۱۶/۷	۱۶۰/۶	۱۳۵/۳	۱۵۷/۳	۱۳۵/۹
C <sub>۲۴</sub>	۶۷/۳	۱۱۰/۰	۱۵۲/۹	۶۸/۰	۱۰۹/۴	۱۵۷/۰	۱۱۸/۶	۱۴۳/۱
C <sub>۲۵</sub>	۵۹/۹	۱۱۷/۴	۱۴۸/۰	۵۹/۹	۱۱۷/۵	۱۴۹/۴	۱۱۲/۶	۱۵۱/۵
C <sub>۲۶</sub>	۴۶/۷	۱۳۰/۶	۱۸۳/۷	۴۶/۳	۱۳۱/۰	۱۸۴/۳	۱۳۰/۸	۱۷۷/۸
C <sub>۲۷</sub>	۴۷/۲	۱۳۰/۲	۱۸۵/۶	۴۶/۴	۱۳۰/۹	۱۸۳/۰	۱۳۰/۸	۱۷۷/۸
C <sub>۲۸</sub>	۵۶/۴	۱۲۱/۰	۱۷۶/۳	۵۵/۴	۱۲۱/۹	۱۷۴/۵	۱۲۳/۰	۱۷۴/۵
N <sub>۴</sub>	۷۲/۷	۱۲۱/۲	۱۲۶/۵	۶۶/۶	۱۲۷/۳	۱۴۰/۵	۱۲۱/۴	—
N <sub>۱۰</sub>	۱۲۸/۳	۶۵/۶	۱۱۴/۵	۱۳۰/۰	۶۳/۹	۱۱۰/۲	۷۳/۲	—



شکل ۴- نمودار مقایسه ای مقادیر  $\sigma_{\text{re iso}}$  اتم های کربن (بر حسب ppm) دو کانفورماسیون Ax و Eq با مقادیر  $\sigma_{\text{re iso}}$  اتم های کربن ساختار تجربی پنی سیلین ۷ (اتم ها بر اساس افزایش مقادیر  $\sigma_{\text{re iso}}$  مرتب شدند).

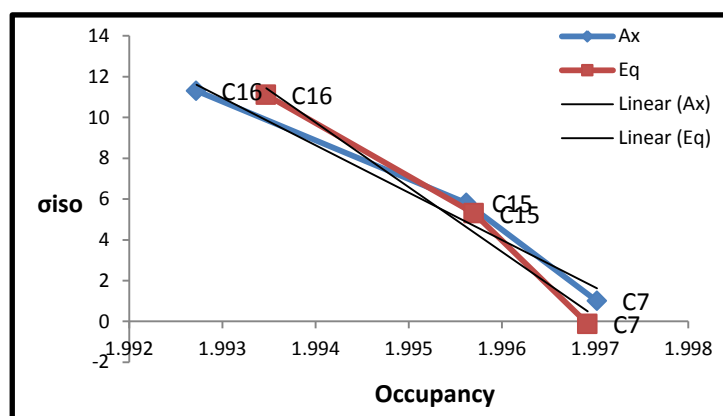


کربن کمتری شود. لذا، پوشش شیمیایی این کربن ها کاهش می یابد.

**تانسورهای پوشیدگی استخلاف‌های متیل ( $C_{12}$  و  $C_{13}$ ):** استخلاف های متیل متصل به حلقه تiazولیدین، دو موقعیت بسیار قابل توجه اند. زیرا از بررسی جابجایی شیمیایی ایزوتروپی آنها یک ارتباط قوی با کانفورماسیون حلقه تiazولیدین مشخص می گردد. در این مورد اهمیت  $C_{13}$  بیشتر است. در بین تمامی اتم های کربن موجود در ساختار، بیشترین مقدار اختلاف  $\sigma_{iso}$  بین فرم Ax و Eq در موقعیت  $C_{13}$  دیده می شود (ppm). به همین دلیل این اتم باید نقش اساسی در تعیین کانفورماسیون داشته باشد. همچنین، مقادیر  $\sigma_{iso}$  و  $\Delta\sigma_{iso}$  در فرم Ax به طور بارزی نسبت به فرم Eq به مقادیر تجربی نزدیکترند و این نکته تاکید مجددی بر نزدیک بودن ساختار تجربی پنی سیلین V به فرم پایدارتر Ax است. همچنین، در بین تمامی اتم های کربن، بیشترین میزان پوشیدگی ایزوتروپی به کربن استخلافات متیل در  $C_{12}$  و  $C_{13}$  تعلق دارد.

**تانسورهای پوشیدگی اتم های نیتروژن ( $N_4$  و  $N_{10}$ ):** در مورد اتم  $N_4$ ، اختلاف بین مقادیر  $\sigma_{iso}$  دو کانفورماسیون Ax و Eq در حدود 5/5 ppm می باشد. این تفاوت در  $\sigma_{iso}$  ممکن است ناشی از یک تغییر وابسته به کانفورماسیون در چگالی الکترونی هسته های  $^{15}N$  باشد. اتم  $N_4$  یک اتم غیر پروتونه است، از اینرو در پیوند هیدروژنی می تواند به عنوان پذیرنده هیدروژن عمل کند. نتایج نشان می دهند که پوشیدگی ایزوتروپی  $N_4$  در فرم Ax از دیگر فرم بیشتر است. اما در مورد اتم  $N_{10}$  که یک نیتروژن پروتونه است، اتم نیتروژن می تواند به عنوان دهنده هیدروژن عمل کند.

**تانسورهای پوشیدگی کربن های گروه کربونیل و کربوکسیل ( $C_{15}$ ,  $C_{16}$  و  $C_{17}$ ):** در محاسبات NMR که پیش از این توسط ریچ و همکارانش بر روی ساختار کریستالوگرافی پنی سیلین V و در سطح محاسباتی مشابهی انجام گرفت، مقادیر  $\sigma_{iso}$  برای اتم های  $C_{15}$  و  $C_{16}$  و  $C_{17}$  منفی گزارش شدند و از مقادیر تجربی فاصله زیادی داشتند. ریچ دلیل این اختلافات را نادیده گرفتن اثرات پیوند هیدروژنی بین مولکولی بیان می کند [14]. اما در این مطالعه مقادیر  $\sigma_{iso}$  برای این اتم ها نه تنها منفی نیستند، بلکه به مقادیر تجربی بسیار نزدیکترند. ما دلیل این تقارب نتایج با داده های تجربی را در مبنا قرار دادن ساختار X-Ray دقیق تر می دانیم (ریچ از ساختار X-Ray پنی سیلین V که در سال ۱۹۶۳ کشف شد و نسبت به ساختار واقعی چهار اتم هیدروژن کم داشت استفاده کرد [V]). بنابراین ملاحظه می شود که نادیده گرفتن پیوندهای هیدروژنی بین مولکولی به تنهایی نمی تواند دلیل محکمی برای دور افتادن نتایج از مقادیر تجربی باشد. اتم های  $C_{16}$  و  $C_{15}$  و  $C_{17}$  به ترتیب دارای کمترین مقادیر پوشیدگی ایزوتروپی در بین سایر اتم های کربن موجود در ساختار هستند. از تحلیل نتایج NBO متوجه می شویم که پیوند های کربونیل و کربوکسیل، یعنی  $\sigma(C_{15}-O_{18})$ ،  $\sigma(C_{16}-O_{17})$  و  $\sigma(C_{17}-O_{18})$  به ترتیب بیشترین عدد اشغال را در بین پیوندهای موجود در مولکول دارند و از طرف دیگر با بررسی هیبریدهای طبیعی در این سه پیوند مشخص می شود که اتم  $C_{17}$  کمترین و اتم  $C_{16}$  بیشترین میزان خصلت P را دارند (جدول ۳). به عبارت دیگر با افزایش عدد اشغال و کاهش خصلت P در هیبریداسیون اتم کربن در این پیوندها، میزان پوشیدگی ایزوتروپی  $^{13}C$  در این اتم ها کاهش می یابد (شکل ۵). هر چه الکترونگاتیویته اتمی که کربن به آن متصل است بیشتر باشد، چگالی الکترونی در اطراف اتم



شکل ۵- نمودار عدد اشغال بر حسب پوشیدگی ایزوتروپی  $^{13}C$  پیوندهای کربونیل و کربوکسیل در کانفورماسیون های Ax و Eq ساختار پنی سیلین V.

## ۵. مراجع

- [1] B.F. Gherman, S.D. Goldberg, V.W. Cornish and R.A. Friesner, *J. Am. Chem. Soc.*, 126 (2004) 7652.
- [2] A. Biwer, S. Griffith and C. Cooney, *Biotechnol. Bioeng.*, 90 (2005) 167.
- [3] R.B. Morin and M. Gorman,  *$\beta$ -Lactam Antibiotics*, Chemistry and Biology, Eds., Academic Press, New York (1981).
- [4] R.P. Ambler, A.F.W. Coulson, J.M. Frère, J.M. Ghuyssen, B. Joris, M. Forsman, R.C. Lévesque, G. Tiraby and S.G. Waley, *Biochem. J.*, 276 (1991) 269.
- [5] C.E. McVey, M.A. Walsh, G.G. Dodson, K.S. Wilson and J.A. Brannigan, *J. Mol. Biol.*, 313 (2001) 139.
- [6] M. Arroyo, R. Torres, I. Mata, M.P. Castillon and C. Acebal, *Enzyme. Microb. Technol.*, 25 (1999) 378.
- [7] S. Abrahamsson, D.C. Hodgkin, E.N. Maslen, *Biochem. J.*, 86 (1963) 514.
- [8] G. Parker, R.J. Cox and D. Richards, *J. Pharm. Pharmacol.*, 7 (1955) 683.
- [9] M. Yoshimoto, S. Ishihara, E. Nakayama and N. Soma, *Tetrahedron Lett.*, 13 (1972) 2923.
- [10] C. Soriano-Correa, J.F. Sanchez Ruiz, A. Raya and R.O. Esquivel, *Int. J. Quant. Chem.*, 107 (2007) 628.
- [11] A. Pena-Gallego, E.M. Cabaleiro-Lago, A. Fernandez-Ramos, J.M. Hermida-Ramón and E. Martinez-Nunez, *J. Mol. Struct. (Theochem.)*, 491 (1999) 177.
- [12] O.N. Antzutkin, Y. K Lee and M.H. Levitt, *J. Magn. Reson.*, 135 (1998) 144.
- [13] N.J. Clayden, C.M. Dobson, L.Y. Lian and J.M. Twyman, *J. Chem. Soc. Perkin Trans.*, 2 (1986) 1933.
- [14] J.E. Rich, M.N. Manalo and A.C. Dios, *J. Phys. Chem. A.*, 104 (2000) 5837.
- [15] P. Luger, B. Dittrich, T. Koritsanszky, C. Paulmann, S. Scheins and A. Wagner, *Private Communication* (2009).
- [16] D. Becke, *J. Chem. Phys.*, 98 (1993) 5648.
- [17] L.W. Yang and R.G. Parr, *Phys. Rev. B.*, 37 (1988) 785.
- [18] E.D. Glendening, A.E. Reed, J.E. Carpenter, F. Reinhold, *NBO Version 3.1*.
- [19] R. Reed, L.A. Curtiss and F. Weinhold, *Chem. Rev.*, 88 (1988) 899.
- [20] P. Politzer, D.G. Truhlar, *Chemical Applications of Atomic and Molecular Electrostatic Potentials*; Academic Press: New York, (1981).
- [21] R. Cammi, *J. Chem. Phys.*, 109 (1998) 3185.
- [22] R. Cammi and B. Mennucci, *J. Chem. Phys.*, 110 (1999) 7627.
- [23] M.J. Duer, *solid-state NMR Spectroscopy principles and applications*, Blackwell Science Ltd., Oxford, U.K (2002).
- [24] M.J. Frisch, G.W. Trucks, H.B. Schlegel, G.E. Scuseria, M.A. Robb, J.R. Cheeseman, J.A. Montgomery, T. Vreven Jr., K.N. Kudin, J.C. Burant and et al., GAUSSIAN 03, Revision C.2, Gaussian, Inc., Wallingford, CT (2003).

در برهمکنش  $(N_{10} - H_{19}) \rightarrow \sigma^* (O_{20})$  LP میزان انرژی رزونانس (انرژی رزونانس ذکر شده برای فرم محوری و استوائی به ترتیب  $1/19$  و  $1/14$  کیلو کالری بر مول می باشد) و میزان خصلت P در هیبریداسیون  $N_{10}$  LP(1) در فرم Ax از Eq بیشتر است. اما عدد اشغال  $N_{10}$  LP(1) در فرم Ax کمتر از Eq می باشد (جدول ۳). از اینرو، میزان پوشیدگی ایزوتروپی  $N_{10}$  در فرم Ax کمتر از Eq می باشد. مقادیر بدست آمده از سایر پارامترهای پوششی  $N_{10}$  در دو فرم Ax و Eq بسیار به یکدیگر نزدیک می باشند. علاوه بر این، از مقایسه مقادیر پوشیدگی ایزوتروپی  $N_{10}$  با  $N_{10}$  نتیجه می گیریم که با کاهش عدد اشغال و همچنین افزایش خصلت P در LP Nها، میزان پوشیدگی افزایش می یابد، لذا اتم  $N_{10}$  در هر دو کانفورماسیون نسبت به اتم  $N_{10}$  پوشیدگی ایزوتروپی بیشتری دارد.

## ۴. نتیجه گیری

مطالعه تئوری انجام شده تصویر معقولی را از ساختار الکترونی و انرژی نسبی کانفورماسیون های پنی سیلین V ایجاد کرد. نتایج نشان دادند که:

- در تمامی سطوح محاسباتی استفاده شده، پایداری فرم Ax از فرم Eq بیشتر است و پایداری ساختاری کانفورماسیون های پنی سیلین به مجموعه پایه بکار رفته و سطح محاسباتی بستگی دارد.
- پارامترهای هندسی نقش مهمی را در تعیین پایداری ساختاری ایفا می کنند. از مقایسه مقادیر پارامترهای هندسی برای دو کانفورماسیون مطالعه شده می توان به این نتیجه رسید که مقادیر طول های پیوند، فشار زاویه های پیوندی و زوایای دی هدرال در فرم Ax کمتر از فرم Eq هستند. این حقیقت می تواند یکی از دلایل احتمالی پایداری نسبی فرم Ax نسبت به Eq باشد.
- تانسورهای پوشیدگی شیمیایی NMR علاوه بر محیط شیمیایی تحت تاثیر آرایش فضایی مولکول نیز قرار می گیرند. از اینرو، مقادیر پارامترهای پوشیدگی NMR دو کانفورماسیون محوری و استوائی پنی سیلین V با یکدیگر تفاوت دارند.
- با افزایش عدد اشغال و کاهش خصلت P در هیبریداسیون اتم های کربن پیوندهای کربونیل و کربوکسیل موجود در ساختار، میزان پوشیدگی ایزوتروپی  $^{13}C$  در این اتم ها کاهش می یابد.