



## بررسی تانسورهای NMR و NQR در آنالوگ های دارویی متیل فنیدات

آرزو طحان<sup>۱\*</sup>، مهیا خجندی<sup>۲</sup>

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

<sup>۲</sup>گروه شیمی، واحد یادگار امام، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران

تاریخ ثبت اولیه: ۱۳۹۹/۰۷/۱۷، تاریخ دریافت نسخه اصلاح شده: ۱۳۹۹/۰۹/۲۸، تاریخ پذیرش قطعی: ۱۳۹۹/۱۰/۱۱

### چکیده

در این مطالعه، اثرات جایگزینی چهار استخلاف در دو موقعیت مختلف ساختار داروی متیل فنیدات (MPH)، بر روی تانسورهای NMR و NQR هسته های کربن، نیتروژن و اکسیژن بررسی شدند. نتایج بدست آمده با استفاده از محاسبات تحلیل اوربیتال های پیوندی طبیعی (NBO) و بر پایه ساختار اتمی تفسیر شدند. یافته ها بیان کردند که با افزایش مشارکت استخلاف های جایگزین شده در برهمکنش های درون مولکولی، اثرگذاری آنها بر روی تانسورهای NMR و NQR هسته های بررسی شده افزایش می یابد. بنابراین، استخلافات الکترون کشنده در موقعیت های R<sub>7</sub> و R<sub>9</sub> ساختار MPH، با بیشترین مشارکت در برهمکنش های درون مولکولی، بیشترین افزایش را در برهمکنش های رزونانسی حلقه بنزن ایجاد نمودند و باعث کاهش بار منفی بر روی اتم های مجاور و کربن های حلقه بنزن شده و مقادیر تانسورهای NQR و پوشیدگی شیمیایی اطراف هسته های مجاور و کل حلقه بنزن را کاهش دادند.

واژه های کلیدی: متیل فنیدات، پوشیدگی شیمیایی همسانگرد، تانسورهای NQR، آنالیز NBO

### ۱. مقدمه

داروی متیل فنیدات (نام تجاری ریتالین) از ترکیبات مشابه آمفتامین ها بوده و محرک سیستم عصبی مرکزی است. این دارو برای درمان افسردگی، اختلال کم توجهی یا بیش فعالی (ADHD) در کودکان و حمله خواب (Narcolepsy) مورد استفاده قرار می گیرد [۱]. متیل فنیدات دو مرکز کایرال دارد و به صورت چهار ایزومر نوری D و L-ترئو و D و L-اریترو یافت می شود. اما،

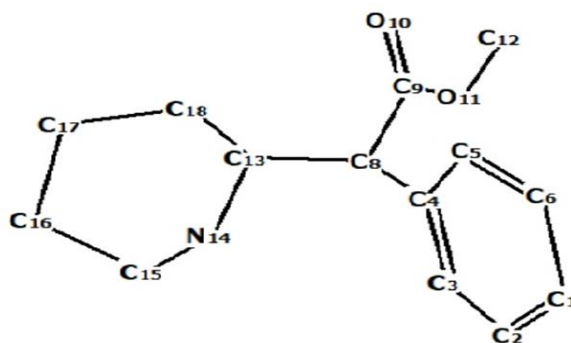
\*عهده دار مکاتبات: آرزو طحان

نشانی: گروه شیمی، دانشگاه آزاد اسلامی، سمنان، ایران

پست الکترونیک: [Arezoo.tahan@gmail.com](mailto:Arezoo.tahan@gmail.com)

تلفن: ۰۲۳۳۳۶۵۴۰۳۰

ریتالین به عنوان دارو به صورت مخلوط راسمیک از ایزومرهای نوری D- ترئو- متیل فنیدات و L- ترئو- متیل فنیدات به بازار عرضه می شود [۲]. تعداد زیادی از تحقیقات ثوری و تجربی به مطالعه ساختارهای کریستالی و آنالیز کانفورماسیونی MPH و آنالوگ های آن در حالت های جامد و محلول اختصاص یافته اند [۳-۷]. در این راستا از تکنیک های طیف سنجی NMR و IR نیز استفاده شده است [۸-۹]. آنالیز کانفورماسیونی فرم های خنثی و پروتونه شده متیل فنیدات نیز توسط گیلبرت و همکارانش با استفاده از روش های مکانیک مولکولی و کوانتومی انجام شده است [۱۰]. ساختار MPH شامل دو حلقه است که هر دو به یک اتم کربن متصل شده اند (شکل ۱). یکی از حلقه ها، بنزن و دیگری حلقه شش ضلعی پیریدین است. استخلاف در موقعیتهای مختلف دو حلقه تعداد زیادی از آنالوگ های MPH را ایجاد می کند که بسیاری از آنها سنتز شده و مورد مطالعه قرار گرفته اند [۱۱].

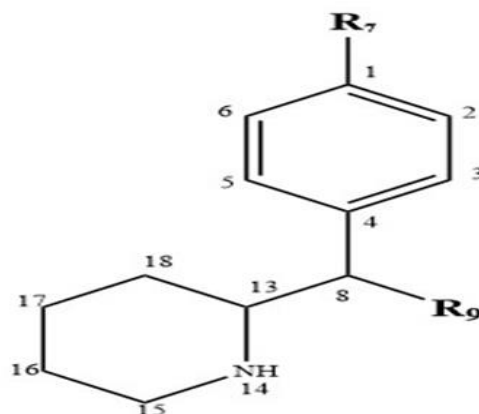


شکل ۱. ساختار شیمیایی متیل فنیدات و شماره گذاری اتمی مورد استفاده در این کار.

از سوی دیگر، اثرات جانشینی یک یا چند گروه استخلافی در موقعیت های مختلف ساختار MPH بر روی فعالیت بیولوژیکی آن نیز مورد بررسی قرار گرفته است [۱۲]. کارهای زیادی نیز در زمینه آنالیز کانفورماسیونی و مطالعه ساختارهای کریستالوگرافی ریتالین و مشتقات آن انجام شده است. اما تاکنون، اثرات جانشینی استخلاف در موقعیت های مختلف ساختار MPH بر روی تانسورهای NMR/NQR مطالعه نشده است. بنابراین در این تحقیق، اثرات تغییر استخلاف ها در دو موقعیت مختلف ساختار MPH بر روی تانسورهای NMR و NQR با استفاده از روش های نظریه تابعیت چگالی (DFT) مورد مطالعه قرار گرفته و نتایج بدست آمده با استفاده از تحلیل اوربیتال های پیوندی طبیعی (NBO) بر پایه ساختار اتمی تفسیر شدند.

## ۲. روش های محاسباتی

بهینه سازی های هندسی MPH و مشتقات آن ( ترکیبات ۵-۱، شکل ۲) در سطح محاسباتی B3LYP/6-311++G(d, p) انجام شدند [۱۵-۱۶]. طبیعت نقاط ایستا برای ساختارهای مورد نظر با محاسبه فرکانس های هارمونیک در سطح محاسباتی مشابه بهینه سازی تعیین شد. برای ساختارهای حالت کمینه، تنها مقادیر واقعی فرکانس پذیرفته شدند.



- 1)  $R_9=CO_2CH_3$ ,  $R_7=H$     2)  $R_9=CHNH$ ,  $R_7=H$   
 3)  $R_9=H$ ,  $R_7=H$ , 4)  $R_9=CO_2CH_3$ ,  $R_7=Cl$ , 5)  $R_9=CO_2CH_3$ ,  $R_7=NO_2$

شکل ۲. ساختار شیمیایی متیل فنیدات و مشتقات بررسی شده آن (ترکیبات ۱-۵). نوع استخلاف ها و محل جانشینی آنها در موقعیت های  $R_9$  و  $R_7$  ترکیبات ۱-۵ در شکل نشان داده شده است.

محاسبات رزونانس مغناطیسی هسته ای (NMR) با بهره گیری از روش GIAO و همچنین گرادیان میدان الکتریکی (EFG) در سطح نظری B3LYP/6-311++G(d, p) بر روی ساختارهای بهینه انجام شدند. تانسورهای پوشیدگی شیمیایی هسته های کربن، نیتروژن، اکسیژن و کلر در ساختار ترکیبات ۱-۵ از فرمول های زیر محاسبه شدند [۲۳]:

$$\sigma_{iso} = 1/3 (\sigma_{11} + \sigma_{22} + \sigma_{33}) \quad \text{۱- پوشیدگی شیمیایی همسانگرد} (\sigma_{iso})$$

$$\Delta\sigma_{iso} = \sigma_{33} - (1/2) (\sigma_{11} + \sigma_{22}) \quad \text{۲- پوشیدگی شیمیایی ناهمسانگرد} (\Delta\sigma_{iso})$$

$$\eta_Q = |(q_{yy} - q_{xx}) / q_{zz}| \quad \text{۳- پارامتر عدم تقارن} (\eta)$$

مقادیر  $q_{ii}$  بدست آمده از محاسبات EFG نیز برای محاسبه ثابت های کوپلینگ چهارقطبی هسته ای استفاده شدند [۲۴]. اغلب، پارامترهای NQR به صورت تجربی به عنوان ثابت کوپلینگ چهارقطبی هسته ای گزارش می شوند و واحد فرکانس را دارند:

$$Q_{CC} = \chi (MHz) = e^2 Q q_{zz} / h$$

پارامتر عدم تقارن تانسورهای NQR نیز به صورت زیر تعریف می شود و انحراف تانسور گرادیان الکتریکی از تقارن محوری را اندازه گیری می کند:

$$\eta_Q = |(q_{yy} - q_{xx}) / q_{zz}| \quad 0 \leq \eta_Q \leq 1$$

برای هسته ای با اسپین واحد (از قبیل  $^{14}\text{N}$ ) ما سه سطح انرژی داریم. از اینرو سه فرکانس رزونانس چهارقطبی هسته ای خواهیم داشت [۲۵]:

$$\nu_+ = \frac{3}{4} \chi_{zz} \left(1 + \frac{\eta}{3}\right) \quad \text{و} \quad \nu_- = \frac{3}{4} \chi_{zz} \left(1 - \frac{\eta}{3}\right) \quad \text{و} \quad \nu_0 = \frac{1}{2} \chi_{zz} \eta$$

تحلیل اوربیتال های پیوندی طبیعی (NBO) نیز در سطح نظری B3LYP/6-311++G(d, p) بر روی ساختارهای بهینه صورت گرفت [۲۶-۲۷]. تمامی محاسبات در فاز گازی و با استفاده از نرم افزار گوسین انجام شدند [۲۸].

### ۳. نتایج و بحث

#### ۳-۱. نتایج محاسبات NMR/NQR

نتایج محاسبات تانسورهای NMR و NQR برخی از هسته های کربن و تمامی هسته های نیتروژن، اکسیژن و کلر موجود در ساختار ترکیبات ۱-۵ در سطح محاسباتی B3LYP/6-311++G(d, p) در جدول ۱ گزارش شده اند. یافته ها بیان کردند که مقادیر تانسورهای NMR و NQR هسته های بررسی شده، تحت تاثیر ساختار مولکولی و محیط شیمیایی اتم قرار داشتند. بنابراین، مقادیر آنها در هسته هایی که موقعیت شیمیایی مشابهی داشتند، تقریباً مشابه بود (برای مثال، اکسیژن های گروههای استخلافی در ترکیبات ۱ ( $\text{R}_9 = \text{CO}_2\text{CH}_3$ ) و ۵ ( $\text{R}_7 = \text{NO}_2$ ). نتایج نشان دادند که هسته کلر ( $\text{Cl}_7$ ) در ترکیب ۴، بالاترین مقدار پوشیدگی همسانگرد ( $\sigma_{\text{iso}} = 689.30 \text{ ppm}$ ) و اکسیژن های گروه  $\text{NO}_2$  در ترکیب ۵ کمترین مقدار  $\sigma_{\text{iso}}$  ( $\sigma_{\text{iso}} = -308.52 \text{ ppm}$ ) را در بین هسته های بررسی شده داشتند. محاسبات EFG بیان کردند که اکسیژن های  $\text{NO}_2$  در ترکیب ۵، بیشترین مقدار ثابت کوپلینگ چهار قطبی هسته ای ( $\chi = 14.154642 \text{ MHz}$ ) و هسته  $\text{O}_{10}$  در همان ترکیب، کمترین مقدار  $\chi$  را در بین اکسیژن های ترکیبات ۱-۵ داشتند. در این راستا، هسته  $\text{N}_{14}$  در ترکیب ۳ بیشترین مقدار  $\chi$  و هسته  $\text{N}_7$  گروه  $\text{NO}_2$  در ترکیب ۵ نیز کمترین مقدار  $\sigma_{\text{iso}}$  و  $\chi$  را در بین هسته های نیتروژن در ساختار پنج آنالوگ داشت.

نتایج نشان دادند که تغییر استخلاف در موقعیت های  $\text{R}_7$  و  $\text{R}_9$  ساختار MPH، بیشترین تاثیر را بر روی  $\sigma_{\text{iso}}$  اطراف هسته های  $\text{C}_1$  و  $\text{C}_8$  ایجاد نموده است (محدوده تغییرات ۲۳ و ۲۰/۶ ppm به ترتیب برای هسته های  $\text{C}_1$  و  $\text{C}_8$ ). روند تغییرات مقادیر  $\sigma_{\text{iso}}$  در اطراف هسته های  $\text{C}_1$  و  $\text{C}_8$  با تغییر استخلاف، به ترتیب، به صورت  $3 > 1 > 2 > 4 > 5$  و  $3 > 4 > 5 > 1 > 2$  است. همچنین، روند تغییرات مجموع مقادیر پوشیدگی شیمیایی اطراف هسته های کربن حلقه بنزن، با تغییر استخلاف به صورت  $1 > 3 > 2 > 4 > 5$  و عکس روند تغییرات ممان دوقطبی پنج آنالوگ است (شکل ۳-الف). بنابراین، یافته ها نشان دادند که استخلافات الکترون کشنده در موقعیت های  $\text{R}_7$  و  $\text{R}_9$ ، باعث تضعیف ابر الکترونی هسته های اطراف خود شده، مقادیر تانسورهای NQR و همچنین پوشیدگی شیمیایی اطراف هسته های مجاور به ویژه،  $\text{C}_1$  و  $\text{C}_8$  و کل حلقه بنزن را کاهش دادند. این اثر کاهشی، به فاصله اتم تا موقعیت استخلاف

بستگی داشته و با افزایش فاصله اتم تا موقعیت استخلاف، کاهش می یابد. از سوی دیگر، تغییر استخلاف کمترین تاثیر را بر روی مقادیر  $\sigma_{iso}$  اطراف هسته های  $O_{10}$  و  $O_{11}$  داشته و روند تغییرات مقادیر  $\sigma_{iso}$  و  $\chi$  در اطراف این هسته ها مشابه و به صورت  $1 > 4 > 5$  است. روند تغییرات مقادیر  $\sigma_{iso}$  در اطراف هسته های  $C_9$  و  $N_{14}$  نیز به ترتیب، به صورت  $5 > 4 > 1 > 2 > 3$  و  $5 > 4 > 1 > 2$  است و روند تغییرات مقادیر  $\chi$  هسته  $N_{14}$  نیز به صورت  $1 > 4 > 2 > 5 > 3$  است.

### ۲-۳. نتایج آنالیز NBO

نتایج حاصل از آنالیز NBO ساختار ریتالین و آنالوگ های آن در سطح محاسباتی B3LYP/6-311++G(d, p) در جداول ۲ و ۳ گزارش شده اند. یافته ها بیان کردند که اتم نیتروژن حلقه پییریدین ( $N_{14}$ ) در ترکیب ۲ بالاترین مقدار بار منفی و اتم کربن  $C_9$  در ساختار ریتالین (ترکیب ۱) بالاترین مقدار بار مثبت را در بین اتم های بررسی شده داشتند. در بین اتم های اکسیژن موجود در ساختار ترکیبات ۱-۵ نیز، اکسیژن های استخلاف  $NO_2$  در ترکیب ۵ کمترین مقادیر بار منفی را داشتند. نتایج نشان دادند که تغییر استخلاف در موقعیت های  $R_7$  و  $R_9$  بیشترین تاثیر را بر روی مقادیر بارهای اتمی  $C_1$  و  $C_8$  ایجاد کرده است (محدوده تغییرات بارهای اتمی  $0/28$  و  $0/5$  واحد بار الکتریکی به ترتیب برای هسته های  $C_1$  و  $C_8$ ).

جدول ۱. مقادیر پوشیدگی شیمیایی همسانگرد ( $\sigma_{iso}$ )، ناهمسانگرد ( $\Delta\sigma_{iso}$ ) و پارامتر عدم تقارن ( $\eta$ )، پارامترهای NQR محاسبه شده برای هسته های منتخب

در ترکیبات ۱-۵ در سطح محاسباتی B3LYP/6-311++G(d, p)

Compound	Nuclei	$\sigma_{iso}$	$\Delta\sigma_{iso}$	$\eta$	$\chi_{zz}$	v			$\eta$
						v+	v-	v0	
		ppm			MHZ				
۱	$C_1$	۵۱/۳۸	۱۶۹/۴۸	۰/۸۵۶	-	-	-	-	-
	$C_8$	۱۱۷/۵۴	۱۱/۳۴	۰/۷۸۱	-	-	-	-	-
	$C_9$	۱/۶۷	-۱۰۷/۸۵	۰/۳۵۵	-	-	-	-	-
	$O_{10}$	-۹۴/۲۷	۳۱۴/۲۵	۰/۴۸۵	۹/۶۳۷۶۴۷	۷/۵۶۰۰۱۱	۶/۸۹۴۶۵۹	۰/۶۶۳۵۵۲	۰/۱۳۸
	$O_{11}$	۱۲۵/۰۳	۳۰/۱۹	۰/۴۵۸	۱۰/۰۸۲۲۶۹	۸/۵۰۶۱۵۸	۶/۶۱۷۲۴۵	۱/۸۸۸۱۱۳	۰/۳۷۵
	$N_{14}$	۲۰۷/۲۲	-۶۲/۱۱	۰/۲۶۴	۵/۸۳۸۸۶۴	۰/۱۱۴۱۱۹	۴/۵۴۵۷۳۱	۴/۲۱۲۵۶۵	۰/۳۳۳
۲	$C_1$	۵۱/۱۹	-۴۸/۲۳	۰/۸۲۳	-	-	-	-	-
	$C_8$	۱۱۴/۶۰	۶/۷۵۰۱	۰/۶۹۳	-	-	-	-	-
	$C_9$	-۵/۵۸	۴۵/۴۷	۰/۶۹۹	-	-	-	-	-
	$N_{10}$	-۸۳/۵۷	-۲۳/۶۶	۰/۶۷۶	۴/۴۶۱۱۵۹	۳/۸۲۵۳۳۲	۲/۸۶۶۴۰۶	۰/۹۵۸۹۲۶	۰/۴۳۰
	$N_{14}$	۲۰۴/۸۶	-۲۶/۴۶	۰/۱۲۱	۵/۸۵۵۴۶۲	۴/۵۶۶۳۸۲	۴/۲۱۶۸۱۱	۰/۳۴۹۵۷۱	۰/۱۱۹
۳	$C_1$	۵۲/۲۳	۶۳/۰۱	۰/۱۲۱	-	-	-	-	-
	$C_8$	۱۳۵/۲۲	۱۲۵/۲۰	۰/۳۵۹	-	-	-	-	-
	$N_{14}$	۱۹۹/۱۷	-۳۰/۷۹	۰/۲۲۸	۵/۸۹۵۶۱۲	۴/۵۷۲۴۸۹	۴/۲۷۰۹۲۹	۰/۳۰۱۵۶۰	۰/۱۰۲

۴									
C <sub>1</sub>	۳۵/۰۵	-۱۳۷/۵۱	۰/۵۷۷	-	-	-	-	-	-
Cl <sub>7</sub>	۶۸۹/۳۰	۴۸۴/۲۰	۰/۰۶۱	-	-	-	-	-	-
C <sub>8</sub>	۱۱۸/۹۹	۱۴/۳۵	۰/۷۵۷	-	-	-	-	-	-
C <sub>9</sub>	۱/۵۹	-۸۶/۱۰	۰/۲۷۲	-	-	-	-	-	-
O <sub>10</sub>	-۹۶/۱۵	۴۳۸/۳۳	۰/۸۳۱	۹/۵۸۷۶۸۹	۷/۵۰۴۸۱۴	۶/۸۷۶۷۱۷	-۰/۶۲۸۰۹۷	۰/۱۳۱	
O <sub>11</sub>	۱۲۳/۳۶	-۹۱/۸۳	۰/۴۵۳	۱۰/۰۳۲۵۲۱	۸/۴۴۳۴۰۷	۶/۶۰۵۶۶۳	۱/۸۳۷۷۴۴	۰/۳۶۶	
N <sub>14</sub>	۲۰۷/۸۱	۲۸/۵۲	۰/۴۷۰	۵/۸۵۱۳۸۰	۴/۴۰۲۱۸۳	۴/۳۷۴۸۸۷	-۰/۰۲۷۲۹۶	۰/۰۰۹	
۵									
C <sub>1</sub>	۲۸/۸۵	-۱۰۷/۲۴	۰/۸۷۹	-	-	-	-	-	-
N <sub>7</sub>	-۱۴۳/۸۶	۲۵۶/۴۰	۰/۵۹۵	۱/۲۶۸۶۶۱	۱/۳۳۷۱۴۲	۰/۵۶۵۹۵۰	۰/۷۷۱۰۹۲	۰/۴۰۵	
O <sub>7-1</sub>	-۳۰۸/۵۲	۶۳۴/۲۳	۰/۳۶۰	۱۴/۱۵۴۶۴۲	۱۲/۷۶۷۸۴۱	۸/۴۶۴۱۲۲	۴/۳۰۳۷۱۹	۰/۲۰۳	
O <sub>7-2</sub>	-۳۰۷/۳۹	۶۲۸/۲۵	۰/۲۵۹	۱۴/۱۴۳۸۴۸	۱۲/۷۶۶۵۹۱	۸/۴۴۹۱۸۱	۴/۳۱۷۴۱۰	۰/۶۱۰	
C <sub>8</sub>	۱۱۸/۴۴	۱۳/۰۲	۰/۴۲۶	-	-	-	-	-	-
C <sub>9</sub>	۲/۶۱	-۵۲/۳۵	۰/۲۹۷	-	-	-	-	-	-
O <sub>10</sub>	-۹۸/۴۸	-۴۰۰/۰۷	۰/۶۵۶	۹/۵۷۲۳۹۸	۸/۱۳۵۸۷۳	۶/۲۲۳۰۱۶	۱/۹۱۲۸۵۷	۰/۱۳۳	
O <sub>11</sub>	۱۲۲/۷۷	-۸۹/۶۴	۰/۸۵۴	۱۰/۰۰۳۵۳۹	۱۱/۱۲۴۹۳۶	۳/۸۸۰۳۷۴	۷/۲۴۴۵۶۳	۰/۴۸۳	
N <sub>14</sub>	۲۰۸/۰۱	۲۸/۱۸	۰/۵۷۰	۵/۸۷۵۳۵۰	۴/۹۶۳۹۳۶	۳/۸۴۹۰۸۹	۱/۱۱۴۸۴۸	۰/۱۲۶	

روند تغییرات مقادیر بارهای منفی بر روی اتم های C<sub>1</sub> و C<sub>8</sub> به ترتیب، به صورت ۳>۲>۱>۴>۵ و ۳>۵>۱>۴>۲ است. همانطور که ملاحظه شد، استخلافات الکترون کشنده در موقعیت های R<sub>7</sub> و R<sub>9</sub> باعث کاهش بار منفی اتم های مجاور خود به ویژه C<sub>1</sub> شدند. روند تغییرات بار منفی بر روی کل حلقه بنزن نیز مشابه روند مشاهده شده تغییرات بار بر روی اتم C<sub>1</sub> است. نکته جالب این که هر دو اتم C<sub>1</sub> و C<sub>8</sub>، بیشترین مقدار بار منفی و پوشیدگی شیمیایی را در ترکیب ۳ که عاری از هرگونه استخلاف الکترون کشنده در موقعیت های R<sub>7</sub> و R<sub>9</sub> است، داشتند. روند تغییرات مقادیر بار منفی بر روی اتم های C<sub>9</sub> و N<sub>14</sub> نیز به ترتیب به صورت ۱>۴>۵>۲ و ۲>۳>۵>۴>۱ است. در این حال، کمترین اثر تغییر استخلاف ها در مقادیر بار منفی اتم های O<sub>10</sub> و O<sub>11</sub> مشاهده شد و روند تغییرات مقادیر بار منفی بر روی اتم های مذکور مشابه و به صورت ۱>۴>۵ است. روند بدست آمده، مشابه روند تغییرات پوشیدگی شیمیایی همسانگرد و تانسورهای NQR این هسته ها بود.

آنالیز NBO همچنین بیان کرد که جفت الکترون های تنهای اکسیژن های موجود در ساختار (LP O) ترکیبات ۵-۱ نسبت به LP N ها و LP Cl ها، مشارکت بیشتری در برهمکنش های درون مولکولی داشته و انرژی رزونانس (E(2)) بالاتری را داشتند. بیشترین مقدار برهمکنش های رزونانسی مربوط به برهمکنش های  $\sigma^*$  or  $\pi^*$  LP O<sub>7</sub> → NO<sub>2</sub> در ترکیب ۵ است (مجموع انرژی برهمکنش LP O های دو اکسیژن در این استخلاف، ۲۴۰/۴۵ کیلو کالری بر مول است). روند تغییرات انرژی برهمکنش مرتبط با برهمکنش های  $\sigma^*$  or  $\pi^*$  BD (1) C - C →  $\sigma^*$  or  $\pi^*$  BD (2) C - C در حلقه بنزن با تغییر استخلاف

به صورت  $3 > 2 > 1 > 4 > 5$  است. روند فوق دقیقاً عکس روند مشاهده شده برای تغییرات بار الکتریکی اتم های کربن حلقه بنزن است (شکل ۳-ب). از سوی دیگر، یافته ها نشان دادند که تغییر استخلاف در موقعیت های  $R_7$  و  $R_9$  بیشترین تاثیر را بر روی مقادیر انرژی برهمکنش  $LP N_{14}$  حلقه پیریدین داشته است. مقدار تغییر در انرژی رزونانس مرتبط با برهمکنش های  $\sigma^*$  or  $\pi^*$   $LP N_{14} \rightarrow$  با تغییر استخلاف برابر  $1/85$  کیلو کالری بر مول بوده و روند تغییرات مقادیر انرژی برهمکنش، مشابه روند تغییرات مقادیر  $\sigma_{iso}$  در اطراف این هسته است. روند تغییرات مقادیر انرژی رزونانس مرتبط با برهمکنش های  $LP O_{10}$  و  $LP O_{11}$  نیز تقریباً مشابه بوده و به صورت  $1 > 4 > 5$  و عکس روند تغییرات بار منفی و مقادیر پارامترهای NMR/NQR این دو هسته است. از مجموع نتایج بدست آمده می توان اینگونه بیان کرد که با افزایش مشارکت  $LP O$  های موجود در ساختار ترکیبات بررسی شده، بار منفی و پوشیدگی شیمیایی در اطراف این اتم ها کاهش یافت.

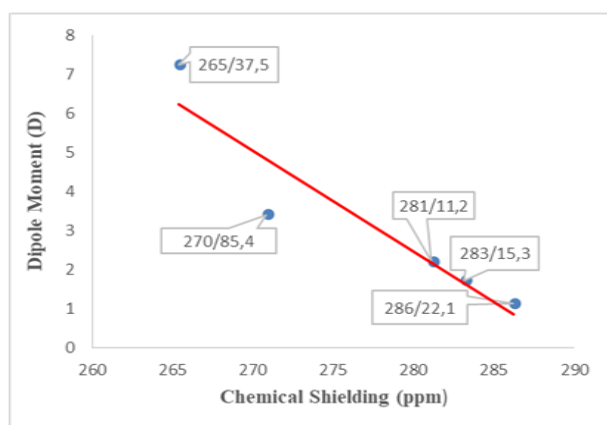
جدول ۲. مقادیر بارهای اتمی طبیعی محاسبه شده (بر حسب واحد بار الکتریکی) و انرژی رزونانس کل انتقالات الکترونی محاسبه شده ( $\Sigma E(2)$  بر حسب کیلو کالری بر مول) ترکیبات ۱-۵ در سطح محاسباتی B3LYP/6-311++G(d, p).

Compound=1							
	C1	C8	C9	O10	O11	N10	N14
$\Sigma E(2) LP(1) \rightarrow \sigma^* \text{ or } \pi^*$	-	-	-	۳/۶۱	۱۰/۴۸	-	۲۱/۰۱
$\Sigma E(2) LP(1)N \rightarrow \sigma^* \text{ or } \pi^*$	-	-	-	۵۰/۴۹	۵۶/۰۲	-	-
Charge	-۰/۲۰۶۷	-۰/۳۲۵۶	۰/۸۳۴۴	-۰/۶۱۶۳	-۰/۵۴۸۴	-	-۰/۶۸۹۶
Compound=2							
$\Sigma E(2) LP(1) N \rightarrow \sigma^* \text{ or } \pi^*$	-	-	-	-	-	۱۳/۰۱	۱۹/۸۹
Charge	-۰/۲۰۸۴	-۰/۲۹۷۸	۰/۱۷۰۲	-	-	-۰/۶۱۶۸	-۰/۷۰۴۶
Compound=3							
$\Sigma E(2) LP(1) N \rightarrow \sigma^* \text{ or } \pi^*$	-	-	-	-	-	-	۱۹/۵۷
Charge	-۰/۲۱۲۱	-۰/۳۹۱۴	-	-	-	-	-۰/۶۹۳۳
Compound=4							
$\Sigma E(2) LP(1) \rightarrow \sigma^* \text{ or } \pi^*$	-	-	-	۳/۶۲	۱۰/۴۷	-	۲۱/۱۵
$\Sigma E(2) LP(2) \rightarrow \sigma^* \text{ or } \pi^*$	-	-	-	۵۰/۳	۵۶/۵۸	-	-
Charge	-۰/۰۳۷۶	-۰/۳۲۴۳	۰/۸۳۳۶	-۰/۶۱۵۵	-۰/۵۴۷۸	-	-۰/۶۹۰۱
Compound=5							
$\Sigma E(2) LP(1) \rightarrow \sigma^* \text{ or } \pi^*$	-	-	-	۳/۶۳	۱۰/۵۱	-	۲۱/۴۲
$\Sigma E(2) LP(2) \rightarrow \sigma^* \text{ or } \pi^*$	-	-	-	۵۱/۰۰	۵۶/۷۴	-	-
Charge	۰/۰۶۵۱	-۰/۳۳۰۲	۰/۸۳۱۸	-۰/۶۱۱۵	-۰/۵۴۷۶	-	-۰/۶۹۰۷

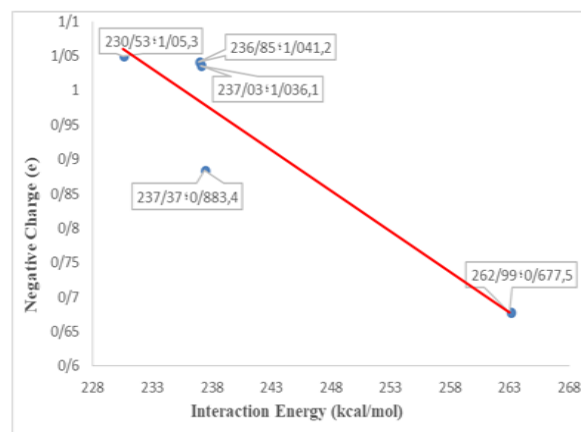
جدول ۳. مقادیر بارهای اتمی طبیعی محاسبه شده (بر حسب واحد بار الکتریکی) و انرژی رزونانس انتقالات الکترونی محاسبه شده E(2) بر حسب کیلوکالری بر

مول (گروههای استخلافی در موقعیت R7 (ترکیبات ۴ و ۵) در سطح محاسباتی B3LYP/6-311++G(d, p).

Compound	Type	Charge	Intra-molecular Interactions	E(2)
۴	Cl7	-۰/۰۰۵۹		
	LP(1)Cl7		LP(1) Cl7 → BD*(1) C1 - C2	۱/۶۳
			LP(1) Cl7 → BD*(1) C1 - C6	۱/۶۳
	LP(2)Cl7		LP(2) Cl7 → BD*(1) C1 - C2	۴/۰۹
			LP(2) Cl7 → BD*(1) C1 - C6	۴/۰۷
	LP(3)Cl7		LP(3) Cl7 → BD*(2) C1 - C6	۱۲/۰۵
۵	N7	۰/۴۸۵۱		
	O7-1	-۰/۳۸۲۱		
	LP(1) O7-1		LP(1) O7-1 → BD*(1) C1 - N7	۴/۲۰
			LP(1) O7-1 → BD*(1) N7 - O7-2	۲/۳۴
	LP(2) O7-1		LP(2) → BD*(1) C1 - C2	۰/۶۸
			LP(2) O7-1 → BD*(1) C1 - N7	۱۲/۰۷
			LP(2) O7-1 → BD*(1) C5 - C6	۰/۵۳
			LP(2) O7-1 → BD*(1) N7 - O7-2	۱۸/۹۹
	O7-2	-۰/۳۸۳۳		
	LP(1) O7-2		LP(1) O7-2 → BD*(1) C1 - N7	۴/۲۰
			LP(1) O7-2 → BD*(1) N7 - O7-1	۲/۳۳
	LP(2) O7-2		LP(2) O7-2 → BD*(1) C1 - C6	۰/۶۸
			LP(2) O7-2 → BD*(1) C1 - N7	۱۲/۰۵
			LP(2) O7-2 → BD*(1) C۲ - C۲	۰/۵۴
			LP(2) O7-2 → BD*(1) N7 - O7-1	۱۸/۹۵
	LP(3) O7-2		LP(3) O7-2 → BD*(1) N7 - O7-1	۱۶۲/۸۲



(الف)



(ب)

شکل ۳. الف) مقادیر ممان دوقطبی به عنوان تابعی از مجموع مقادیر پوشیدگی شیمیایی اطراف هسته های کربن حلقه بنزن، و ب) مقادیر بار منفی کل حلقه بنزن به عنوان تابعی از انرژی برهمکنش پیوندهای حلقه بنزن در ترکیبات ۱-۵.



#### ۴- نتیجه گیری

بررسی اثر استخلاف، یکی از جنبه های مهم تحقیقاتی در شیمی ترکیبات دارویی است. در این تحقیق، تلاش شد تا نقش تغییر استخلاف در دو موقعیت مختلف MPH بر روی تانسورهای NMR/NQR نشان داده شود. نتایج بدست آمده به خوبی همبستگی بین پارامترهای ساختاری از قبیل برهمکنش های درون مولکولی و بارهای اتمی را با تانسورهای NMR/NQR در داروی MPH و مشتقات آن نشان دادند. یافته ها بیان کردند که با افزایش مشارکت استخلاف های بررسی شده در برهمکنش های درون مولکولی، اثرگذاری آنها بر روی تانسورهای NMR/NQR افزایش یافته است. لذا، استخلافات NO<sub>2</sub> و کلر بر روی حلقه بنزن، با بیشترین مشارکت در برهمکنش های درون مولکولی، بیشترین افزایش را در برهمکنش های رزونانسی حلقه بنزن ایجاد نمودند. نتایج نشان دادند که استخلافات الکترون کشنده در موقعیت های R<sub>7</sub> و R<sub>9</sub> باعث کاهش تجمع بار منفی بر روی اتم های مجاور شده، مقادیر تانسورهای NQR و پوشیدگی شیمیایی اطراف هسته های مجاور خود و کل حلقه بنزن را کاهش دادند.

#### ۵. مراجع

- [1] Volkow, N. D., Fowler, J. S., Wang, G., Ding, Y., & Gatley, S. J. (2002). Mechanism of action of methylphenidate: insights from PET imaging studies. *Journal of attention disorders*, 6(1\_suppl), 31-43
- [2] Srinivas, N. R., Hubbard, J. W., Quinn, D., & Midha, K. K. (1992). Enantioselective pharmacokinetics and pharmacodynamics of dl-threo-methylphenidate in children with attention deficit hyperactivity disorder. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 52(5), 561-568.
- [3] Froimowitz, M., Wu, K. M., George, C., VanDerveer, D., Shi, Q., & Deutsch, H. M. (1998). Crystal structures of analogs of threo-methylphenidate. *Structural Chemistry*, 9(4), 295-303.
- [4] Froimowitz, M., Patrick, K. S., & Cody, V. (1995). Conformational analysis of methylphenidate and its structural relationship to other dopamine reuptake blockers such as CFT. *Pharmaceutical research*, 12(10), 1430-1434.
- [5] Kim, D. I., Deutsch, H. M., Ye, X., & Schweri, M. M. (2007). Synthesis and pharmacology of site-specific cocaine abuse treatment agents: Restricted rotation analogues of methylphenidate. *Journal of medicinal chemistry*, 50(11), 2718-2731.
- [6] Steinberg, A., Froimowitz, M., Parrish, D. A., Deschamps, J. R., & Glaser, R. (2011). Solution-and Solid-State Conformations of C ( $\alpha$ )-Alkyl Analogues of Methylphenidate (Ritalin) Salts: Avoidance of gauche+ gauche-Interactions. *The Journal of organic chemistry*, 76(22), 9239-9245.
- [7] Patrick, K. S., Corbin, T. R., & Murphy, C. E. (2014). Ethylphenidate as a selective dopaminergic agonist and methylphenidate-ethanol transesterification biomarker. *Journal of pharmaceutical sciences*, 103(12), 3834-3842.
- [8] Bayarı, S. H., Seymen, B., Ozısık, H., & Saglam, S. (2009). Theoretical study on gas-phase conformations and vibrational assignment of methylphenidate. *Journal of Molecular Structure: THEOCHEM*, 893(1-3), 17-25.
- [9] Hanna, G. M., & Lau-Cam, C. A. (1993). Determination of the optical purity and absolute configuration of threo-methylphenidate by proton nuclear magnetic resonance spectroscopy with chiral solvating agent. *Journal of pharmaceutical and biomedical analysis*, 11(8), 665-670.
- [10] Gilbert, K. M., Skawinski, W. J., Misra, M., Paris, K. A., Naik, N. H., Buono, R. A., ... & Venanzi, C. A. (2004). Conformational analysis of methylphenidate: comparison of molecular orbital and molecular mechanics methods. *Journal of computer-aided molecular design*, 18(11), 719-738.

- [11] Lapinsky, D. J., Velagaleti, R., Yarravarapu, N., Liu, Y., Huang, Y., Surratt, C. K., ... & Deutsch, H. M. (2011). Azido-iodo-N-benzyl derivatives of threo-methylphenidate (Ritalin, Concerta): Rational design, synthesis, pharmacological evaluation, and dopamine transporter photoaffinity labeling. *Bioorganic & medicinal chemistry*, 19(1), 504-512.
- [12] Misra, M., Shi, Q., Ye, X., Gruszecka-Kowalik, E., Bu, W., Liu, Z., ... & Venanzi, C. A. (2010). Quantitative structure-activity relationship studies of threo-methylphenidate analogs. *Bioorganic & medicinal chemistry*, 18(20), 7221-7238.
- [13] Gatley, S. J., Pan, D., Chen, R., Chaturvedi, G., & Ding, Y. S. (1996). Affinities of methylphenidate derivatives for dopamine, norepinephrine and serotonin transporters. *Life sciences*, 58(12), PL231-PL239.
- [14] Nekoei, M., Mohammadhosseini, M., & Pournasheer, E. (2015). QSAR study of VEGFR-2 inhibitors by using genetic algorithm-multiple linear regressions (GA-MLR) and genetic algorithm-support vector machine (GA-SVM): a comparative approach. *Medicinal Chemistry Research*, 24(7), 3037-3046.
- [15] Lee, C., Yang, W., & Parr, R. G. (1988). Development of the Colle-Salvetti correlation-energy formula into a functional of the electron density. *Physical review B*, 37(2), 785.
- [16] Antony, J., & Grimme, S. (2006). Density functional theory including dispersion corrections for intermolecular interactions in a large benchmark set of biologically relevant molecules. *Physical Chemistry Chemical Physics*, 8(45), 5287-5293.
- [17] Parr, R. G., Szentpály, L. V., & Liu, S. (1999). Electrophilicity index. *Journal of the American Chemical Society*, 121(9), 1922-1924.
- [18] Mulliken, R. S. (1934). A new electroaffinity scale; together with data on valence states and on valence ionization potentials and electron affinities. *The Journal of Chemical Physics*, 2(11), 782-793.
- [19] Parr, R. G., & Pearson, R. G. (1983). Absolute hardness: companion parameter to absolute electronegativity. *Journal of the American chemical society*, 105(26), 7512-7516.
- [20] Iczkowski, R. P., & Margrave, J. L. (1961). Electronegativity. *Journal of the American Chemical Society*, 83(17), 3547-3551.
- [21] Schleyer, P. V. R., Maerker, C., Dransfeld, A., Jiao, H., & van Eikema Hommes, N. J. (1996). Nucleus-independent chemical shifts: a simple and efficient aromaticity probe. *Journal of the American Chemical Society*, 118(26), 6317-6318.
- [22] Akbari, F., Reisi-Vanani, A., & Darvishnejad, M. H. (2019). DFT study of the electronic and structural properties of single Al and N atoms and Al-N co-doped graphyne toward hydrogen storage. *Applied Surface Science*, 488, 600-610.
- [23] Ditchfield, R. (1974). Self-consistent perturbation theory of diamagnetism: I. A gauge-invariant LCAO method for NMR chemical shifts. *Molecular Physics*, 27(4), 789-807.
- [24] Stare, J., Gradišek, A., & Seliger, J. (2020). Nuclear quadrupole resonance supported by periodic quantum calculations: A sensitive tool for precise structural characterization of short hydrogen bonds. *Physical Chemistry Chemical Physics*, 22(47), 27681-27689.
- [25] Marand, E., Baker, K. R., & Graybeal, J. D. (1992). Comparison of reaction mechanisms of epoxy resins undergoing thermal and microwave cure from in situ measurements of microwave dielectric properties and infrared spectroscopy. *Macromolecules*, 25(8), 2243-2252.
- [26] Glendening, E. D., Landis, C. R., & Weinhold, F. (2013). NBO 6.0: Natural bond orbital analysis program. *Journal of computational chemistry*, 34(16), 1429-1437.
- [27] Reed, A. E., Curtiss, L. A., & Weinhold, F. (1988). Intermolecular interactions from a natural bond orbital, donor-acceptor viewpoint. *Chemical Reviews*, 88(6), 899-926.
- [28] Frisch, M. J., Trucks, G. W., Schlegel, H. B., Scuseria, G. E., Robb, M. A., Cheeseman, J. R., ... & Millam, J. M. (2004). GAUSSIAN 03 software package. *Gaussian Inc., Wallingford Google Sch.*

## Investigation of NMR and NQR tensors in the medicinal analogues of Methylphenidate

Arezoo Tahan<sup>1\*</sup>, Mahya khojandi<sup>2</sup>

*Chemistry Department, Semnan Branch, Islamic Azad University, Semnan, Iran*

*Chemistry Department, Yadegar-e- Emam Branch, Islamic Azad University, Tehran, Ira.*

Submitted: 24 November 2019, Revised: 16 April 2020, Accepted: 28 April 2020

### Abstract

In this study, the effects of four substituents at two different positions of methylphenidate (MPH) drug structure were investigated on NMR and NQR tensors of carbon, nitrogen and oxygen nuclei. The obtained results were interpreted using Natural Bond Orbital (NBO) calculations based on molecular structure. The findings showed that with increasing participation of the studied substituents in intra-molecular interactions, their impact on NMR and NQR tensors of studied nuclei increased. Therefore, electron-withdrawing substituents at positions R<sub>7</sub> and R<sub>9</sub> of the MPH structure, with the highest participation in intra-molecular interactions, caused the greatest increase in the resonance interactions of the benzene ring. As a result, they reduced the negative charge, the NQR tensors and chemical shielding around the adjacent nuclei and the benzene ring carbons.

**Keywords:** Methylphenidate, isotropic chemical shielding, NQR tensors, NBO analysis.

---

\*Corresponding author : Arezoo Tahan

Address: Department of Chemistry, Semnan Branch, Islamic Azad University, Semnan, Iran

Tel: 02333654030

E-mail: [Arezoo.tahan@gmail.com](mailto:Arezoo.tahan@gmail.com)