

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ



دانشگاه صنعتی شاهرود

دانشکده شیمی

پایان نامه کارشناسی ارشد رشته شیمی گرایش شیمی فیزیک

بررسی ساختار و طیف‌های ارتعاشی ترکیب سیتالوپرام با استفاده از محاسبات نظری

نگارنده: مینا ثابت‌قدم

استاد راهنما

دکتر زینب موسوی تکیه

بهمن ۱۳۹۸

شماره: ۲۸۱
تاریخ: ۶ شهریور ۱۳۹۸

باسمه تعالی



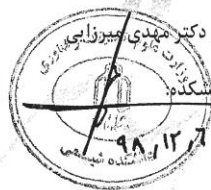
مدیریت تحصیلات تکمیلی

فرم شماره (۳) صورتجلسه نهایی دفاع از پایان نامه دوره کارشناسی ارشد

با نام و یاد خداوند متعال، ارزیابی جلسه دفاع از پایان نامه کارشناسی ارشد خانم مینا ثابت قدم با شماره دانشجویی ۹۵۳۴۰۴۴ رشته شیمی گرایش شیمی فیزیک تحت عنوان بررسی ساختار و طیف‌های ارتعاشی ترکیب سیتالوپیرام با استفاده از محاسبات نظری که در تاریخ ۱۳۹۸/۱۱/۱۶ با حضور هیأت محترم داوران در دانشگاه صنعتی شاهرود برگزار گردید به شرح ذیل اعلام می‌گردد:

الف) درجه عالی: نمره ۲۰-۱۹ ب) درجه خیلی خوب: نمره ۱۸-۱۸/۹۹
 ج) درجه خوب: نمره ۱۷/۹۹-۱۶ د) درجه متوسط: نمره ۱۵/۹۹-۱۴
 ه) کمتر از ۱۴ غیر قابل قبول و نیاز به دفاع مجدد دارد
 نوع تحقیق: نظری عملی

عضو هیأت داوران	نام و نام خانوادگی	مرتبۀ علمی	امضاء
۱- استاد راهنمای اول	خانم دکتر زینب موسوی تکیه	استادیار	
۲- نماینده تحصیلات تکمیلی	آقای دکتر قدمعلی باقریان دهقی	دانشیار	
۳- استاد ممتحن اول	خانم دکتر زهرا کلانتر	استادیار	
۴- استاد ممتحن دوم	آقای دکتر حسین نیکوفرد	دانشیار	



نام و نام خانوادگی رئیس دانشکده: آقای دکتر مهدی میرزایی

تاریخ و امضاء و مهر دانشکده:

اگر باشد شایسته تقدیم، تقدیم به

استوارترین تکیه گاهم، دستان پر مهر پدرم

به سبزترین نگاه زندگیم، چشمان زیبای مادرم

تقدیم به خواهرم:

که وجودش شادی بخش و صفایش مایه آرامش است.

تقدیم به برادرم:

که همواره در طول تحصیل متحمل زحائم بوده و تکیه گاه من در مواجهه با مشکلات و وجودش

مایه دلگرمی من می باشد

شکر و قدردانی

پروردگار قادر و مهربان را سپاسگزارم که پرورد مرا و فرصت آموختنم داد. خداوند، بار الهی شکر تو توان به کمال گفت که در دیای رحمت تو را هیچ

کران نیست...

بر خود لازم می دانم که از استاد راهنمای کراشدر خانم دکتر زینب موسوی تکیه که در این پیمان نامه مراراً همیانی کردند شکر کنم. از استاد محترم جناب

آقای دکتر محمد باخرد به خاطر زحمات فراوانشان قدر دانم. از جناب آقای دکتر میکوفرد و سرکار خانم دکتر کلاستر که زحمت داری این پیمان نامه را

بر عهده داشتند کمال قدردانی را دارم و از جناب آقای دکتر باقریان ناظر تحصیلات تکمیلی کمال قدردانی را دارم.

سپاس از پدر و مادر مهربانم، که هر چه آموختم در کتب عشق شما آموختم و هر چه بگوختم قطره ای از دریای بی کران مهربانیتان را سپاس توانم بگویم.

امروز هستی ام به امید شاست و فردا کلید باغ بهشت رضای شاست. باشد حاصل تلاشم نیم کوزه، غبار سختیستان را بزداید.

به رسم ادب از دوستای عزیزم سرکار خانم با کامرانی، زهر آشکو، پریسا پیر محمدی، محبوبه کریمی، فاطمه کردنژاد، ایتام بقا مفرد، پریسا کفایی و عاطفه

حام و جناب آقایان جبارزادگان و رضایی فرد که به نحوی محبتشان شامل حال من شده است تقدیر و شکر کنم.

تعهد نامه

اینجانب مینا ثابت‌قدم دانشجوی دوره کارشناسی ارشد رشته شیمی فیزیک دانشکده شیمی دانشگاه صنعتی شاهرود نویسنده پایان‌نامه بررسی ساختار و طیف‌های ارتعاشی ترکیب سیئالوپرام با استفاده از محاسبات نظری تحت راهنمایی دکتر زینب موسوی تکیه متعهد می‌شوم.

- تحقیقات در این پایان‌نامه توسط اینجانب انجام شده است و از صحت و اصالت برخوردار است .
- در استفاده از نتایج پژوهشهای محققان دیگر به مرجع مورد استفاده استناد شده است .
- مطالب مندرج در پایان‌نامه تاکنون توسط خود یا فرد دیگری برای دریافت هیچ نوع مدرک یا امتیازی در هیچ جا ارائه نشده است .
- کلیه حقوق معنوی این اثر متعلق به دانشگاه صنعتی شاهرود می‌باشد و مقالات مستخرج با نام « دانشگاه صنعتی شاهرود » و یا « Shahrood University of Technology » به چاپ خواهد رسید .
- حقوق معنوی تمام افرادی که در به دست آمدن نتایج اصلی پایان‌نامه تأثیرگذار بوده اند در مقالات مستخرج از پایان‌نامه رعایت می‌گردد.
- در کلیه مراحل انجام این پایان‌نامه ، در مواردی که از موجود زنده (یا بافتهای آنها) استفاده شده است ضوابط و اصول اخلاقی رعایت شده است .
- در کلیه مراحل انجام این پایان‌نامه، در مواردی که به حوزه اطلاعات شخصی افراد دسترسی یافته یا استفاده شده است اصل رازداری ، ضوابط و اصول اخلاقی انسانی رعایت شده است .

تاریخ

امضای دانشجو

مالکیت نتایج و حق نشر

کلیه حقوق معنوی این اثر و محصولات آن (مقالات مستخرج ، کتاب ، برنامه های رایانه ای ، نرم افزار ها و تجهیزات ساخته شده است) متعلق به دانشگاه صنعتی شاهرود می‌باشد . این مطلب باید به نحو مقتضی در تولیدات علمی مربوطه ذکر شود . استفاده از اطلاعات و نتایج موجود در پایان‌نامه بدون ذکر مرجع مجاز نمی‌باشد.

چکیده

در این پایان نامه، با استفاده از محاسبات در سطح $B3LYP/6-311G^{**}$ ساختار مولکولی، طیف ارتعاشی و روزنانس مغناطیسی هسته دو انانتیومر ترکیب سیتالوپرام مورد بررسی قرار گرفت. سپس با استفاده از انرژی تفکیک پیوند برای حذف هیدروژن (H-BDE) حساسیت این مولکول نسبت به مکانیسم خوداکسایش بررسی شد. با توجه به مقادیر H-BDE محاسبه شده مشخص شد که احتمالاً هیدروژن‌های گروه $N(CH_3)_2$ و زنجیره جانبی آن نسبت به فرآیند خوداکسایش حساسیت نشان می‌دهند.

برای مشخص کردن فعالیت شیمیایی این ترکیب، آنالیز اوربیتال‌های مولکولی مرزی (FMOs) همراه با محاسبه خواص واکنش پذیری کلی انجام شد و با استفاده از سطوح پتانسیل الکتروستاتیکی مولکولی (MPE) و متوسط انرژی یونیزاسیون موضعی (ALIE)، خواص شیمیایی موضعی در سطح نظری $B3LYP/6-311++G^{**}$ مورد توجه قرار گرفت و سپس با مقادیر و سطوح همین خواص در داروهای SSRI مقایسه شد. نتایج این مقایسه نشان داد که مولکول سیتالوپرام نسبت به سایر داروهای مورد مطالعه سختی کمتر و واکنش پذیری بیشتر نشان می‌دهد. بنابراین ممکن است نسبت به سایر داروهای SSRI با پروتئین SERT برهمکنش بیشتری داشته باشد در نتیجه منجر به افزایش غلظت بیشتری از سروتونین در ناحیه سیناپسی شود.

خاصیت نوری غیرخطی (NLO) این مولکول همراه با سایر مولکول‌های مورد مطالعه بررسی شد نتایج نشان داد که همه این مولکول‌ها NLO خوبی هستند و این خاصیت در ترکیب فلوکسامین (FVX) نسبت به بقیه بیشتر است.

کلمات کلیدی: DFT، سیتالوپرام، گیرنده سروتونین (SERT)، نظریه اتم‌ها در مولکول (AIM)، پتانسیل الکتروستاتیک مولکولی (MEP)، متوسط انرژی یونیزاسیون موضعی (ALIE)، تابع استقرار الکترونی (ELF).

فهرست مطالب

ک	فهرست جداول
ل	فهرست اشکال
م	فهرست علائم
۱	فصل ۱: مقدمه
۲	۱-۱ سروتونین
۳	۱-۱-۱ بیوشیمی سروتونین
۴	۱-۱-۲ عملکرد سروتونین در مغز
۴	۱-۱-۳ ترانسپورتر سروتونین
۴	۱-۱-۴ نحوه عمل ترانسپورتر سروتونین
۶	۱-۱-۵ گیرنده‌های سروتونین
۶	۲-۱ افسردگی
۷	۳-۱ درجات افسردگی
۷	۴-۱ داروهای ضد افسردگی
۷	۱-۴-۱ داروهای سه حلقه‌ای (TCA)
۸	۲-۴-۱ مهارکنندگان مونوآمین اکسیداز (MAO)
۸	۳-۴-۱ گروه مهارکنندگان بازجذب انتخابی سروتونین (SSRI)
۱۰	۵-۱ سیتالوپرام
۱۰	۶-۱ پیشینه پژوهش

فصل ۲: شیمی محاسباتی

۱۳

- ۱-۲ شیمی محاسباتی ۱۴
- ۲-۲ روش تابعی چگالی B3LYP و تابع پایه 6-311++G(d,p) ۱۵
- ۳-۲ محاسبه فرکانس ۱۶
- ۴-۲ نظریه کوانتومی اتم ها در مولکول (QTAIM) ۱۷
- ۱-۴-۲ توپولوژی چگالی الکترونی ۱۷
- ۲-۴-۲ چگالی الکترونی ۱۹
- ۵-۲ تئوری اوربیتالهای مولکولی مرزی (FMO) ۱۹
- ۶-۲ اپتیک غیر خطی (NLO) ۲۰
- ۷-۲ انرژی تفکیک پیوند برای حذف رادیکال هیدروژن (H-BDE) ۲۱
- ۸-۲ متوسط انرژی یونیزاسیون (ALIE) و نقشه پتانسیل الکترواستاتیکی (MEPs) ۲۳
- ۹-۲ تابع استقرار الکترونی (ELF) ۲۵

فصل ۳: روش محاسبات

۲۹

فصل ۴: بحث و نتیجه گیری

۳۳

- ۱-۴ بهینه سازی پیکربندی هندسی ۳۴
- ۲-۴ تجزیه و تحلیل طیف ارتعاشی ۳۵
- ۱-۲-۴ ارتعاشات مربوط به حلقه بنزن ۳۹
- ۲-۲-۴ ارتعاشات خمشی خارج صفحه C-H₂ و C-C ۴۰
- ۳-۲-۴ ارتعاشات اسکلتی شعاعی ۴۰
- ۳-۴ بررسی طیفهای ارتعاشی سایر قسمت‌های مولکول ۴۱
- ۱-۳-۴ ناحیه $1700-3500 \text{ cm}^{-1}$ ۴۱
- ۲-۳-۴ $1000-1700 \text{ cm}^{-1}$ ۴۱

۴۱.....	۳-۳-۴ ناحیه زیر 1000 cm^{-1}	
۴۳.....	NMR تجزیه و تحلیل	
۴۴.....	H-BDE تجزیه و تحلیل نتایج	
۴۶.....	SSRIs مقایسه برهمکنشهای مولکولی داروهای افسردگی از نوع	
۴۷.....	۱-۶-۴ تجزیه و تحلیل اوربیتالهای مولکولی مرزی (FMOs)	
۵۵.....	۲-۶-۴ تجزیه و تحلیل نظریه QTAIM	
۵۹.....	۳-۶-۴ تجزیه و تحلیل نتایج MEP و ALIE	
۶۳.....	۴-۶-۴ تجزیه و تحلیل نتایج ELF	
۶۷.....	۷-۴ تجزیه و تحلیل نتایج NLO	
۶۸.....	۸-۴ نتیجه گیری	
۶۹.....	۹-۴ آینده نگری	
۷۱		پیوست
۷۵		مراجع

فهرست جداول

- جدول ۴-۱. فرکانسها و شدتهای مادون قرمز و رامان نظری 68P(S) و 68P(R)..... ۳۵
- جدول ۴-۲. HNMR و CNMR ترکیب 68P(S) در سطح B3LYP/6-311G (d,p)..... ۴۳
- جدول ۴-۳. H-BDE رادیکال ترکیب 68P(S) در سطح B3LYP/6-311G (d,p)..... ۴۵
- جدول ۴-۴. شکل سطوح اوربیتال مولکولی HOMO و LUMO ترکیبات..... ۴۹
- جدول ۴-۵. مقادیر انرژی اوربیتالهای FMOs و برخی از پارامترهای وابسته به آن..... ۵۳
- جدول ۴-۶. پارامترهای AIM (برحسب واحد اتمی)..... ۵۵
- جدول ۴-۷. پارامترهای AIM مربوط نقطه بحرانی پیوند O...H (برحسب واحد اتمی)..... ۵۹
- جدول ۴-۸. سطوح MEP و ALIE همراه با گستره انرژی هر یک در ترکیبات مورد مطالعه در سطح
واندروالسی با $\rho = 0.0004$ a.u..... ۶۱
- جدول ۴-۹. مقادیر α و β محاسبه شده در سطح B3LYP /6-311++G (d,p)..... ۶۷

فهرست اشکال

- شکل ۱-۱. ساختار سروتونین ۲
- شکل ۲-۱. سنتز آنزیمی سروتونین از تریپتوفان با حضور کوفاکتورها ۳
- شکل ۳-۱. نحوه عمل ترانسپورتر سروتونین ۵
- شکل ۴-۱. ساختار ایمپیرامین ۸
- شکل ۵-۱. ساختار داروهای SSRI ۱۰
- شکل ۶-۱. ساختار اس-سیتالوپرام ۱۰
- شکل ۱-۲. نمایش نقاط بحرانی چگالی الکترونی مولکول تتراهدران ۱۸
- شکل ۱-۳. شیوه های نرمال بنزن با نمادگذاری ویلسون، فرانکس ارتعاشی [۶۵] ۳۱
- شکل ۱-۴. ساختار هندسی بهینه شده دو انانتیومر سیتالوپرام الف) **68P(S)** و ب) **68P(R)** ۳۴
- شکل ۲-۴. طیف مادون قرمز انانتیومرهای سیتالوپرام **68P(S)** و **68P(R)** محاسباتی ۴۲
- شکل ۳-۴. طیف رامان انانتیومرهای سیتالوپرام **68P(S)** و **68P(R)** محاسباتی ۴۲
- شکل ۴-۴. انانتیومر **68P(S)** همراه با شماره گذاری هیدروژنها ۴۵
- شکل ۵-۴. مکانهای برهمکنش ترکیبات 8PR و **68P(S)** با اسید آمینه های پروتئین SERT با استفاده از روش تجربی x-ray [۶۶] ۵۲
- شکل ۶-۴. ELF ترکیب 8PR محاسباتی با روش B3LYP/6-311++G (d,p) ۶۴
- شکل ۷-۴. ELF ترکیب FVX محاسباتی با روش B3LYP/6-311++G (d,p) ۶۴
- شکل ۸-۴. ELF ترکیب **68P(S)** محاسباتی با روش B3LYP/6-311++G (d,p) ۶۵
- شکل ۹-۴. ELF ترکیب SFX محاسباتی با روش B3LYP/6-311++G (d,p) ۶۵
- شکل ۱۰-۴. ELF ترکیب SER محاسباتی با روش B3LYP/6-311++G (d,p) ۶۶
- شکل ۱۱-۴. ELF ترکیب 5-HT محاسباتی با روش B3LYP/6-311++G (d,p) ۶۶

فهرست علائم

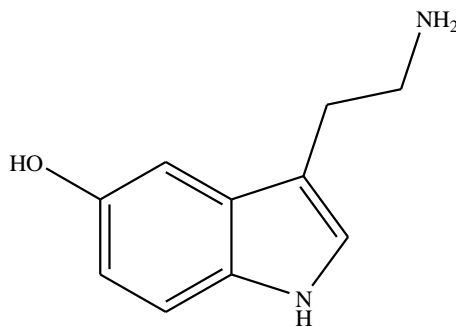
CNS: (Central nervous system)	سیستم عصبی مرکزی
(Serotonin transporter): : SERT	ترانسپورتر یا انتقال دهنده سروتونین
5-HT: (5-Hydroxytryptamine):	سروتونین
TCA:(Tricyclic Antidepressants):	داروهای ضدافسردگی سه حلقه‌ای
SSRT: (Selective serotonin reuptake inhibitor):	داروهای مهارکننده انتخابی باز جذب سروتونین
MAOI:(Monoamine oxidase inhibitor):	داروهای مهارکننده‌های مونوآمین اکسیداز
68P(S): (S-Citalopram):	اس-سیتالوپرام
68P(R): (R-Citalopram):	آر-سیتالوپرام
SFX: (S-Fluoxetine):	اس-فلوکستین
RFX: (R-Fluoxetine):	آر-فلوکستین
FVX: (Fluvoxamine):	فلوکسامین
8PR: (Paroxetine):	پاروکستین
SRE: (Sertraline):	سرتالین
MEPs: (molecular electrostatic potential maps):	نقشه پتانسیل الکتروستاتیکی
ALIE: (average local ionization energy):	متوسط انرژی یونیزاسیون
ELF: (Electron localization function):	تابع استقرار الکترونی
AIM: (Quantum Theory of atom in molecule):	نظریه کوانتومی اتم‌ها در مولکول
DFT: (Density functional theory):	نظریه تابعی چگالی
H-BDE: (The bond dissociation energy for hydrogen abstraction):	انرژی تفکیک پیوند برای حذف رادیکال هیدروژن

فصل ۱ مقدمه

۱-۱ سروتونین

سروتونین (۵-هیدرو کسی تریپتامین^۱) یک آمین هتروسیکل است که در نورون‌های سروتونرژیک^۲ (نورون عصبی انتقال‌دهنده سروتونین) یک سیستم عصبی مرکزی^۳ (CNS) و سلول‌های آنتروکرومافین^۴ موجود در لوله گوارش منتشر می‌شود.

سروتونین یک انتقال‌دهنده عصبی^۵ است که به طور طبیعی در بدن انسان وجود دارد، ۹۵٪ آن در روده یافت می‌شود و ۵٪ باقی مانده آن در مغز قرار دارد. در سیستم عصبی مرکزی، سروتونین نقش مهمی را در تنظیم دمای بدن، حالات و رفتارها، خواب، تهوع، توانایی جنسی، اشتها ایجاد می‌کند. سروتونین اولین بار توسط ارسپارمر و ویالی^۶ در سال ۱۹۴۲ از سلول‌های کرومافین^۷ موجود در موکوس^۸ روده گوارشی جداسازی و به‌عنوان عامل انقباض ماهیچه‌ای شناسایی شد و انترامین^۹ نام گرفت [۱]. ساختار سروتونین در شکل (۱-۱) آورده شده است.



شکل ۱-۱. ساختار سروتونین

سروتونین در گیاهان و قارچ‌ها نیز یافت می‌شود و همچنین در نیش حشرات و خار گیاهان به‌عنوان عامل

¹ 5-Hydroxytryptamine

² Serotonergic

³ Central nervous system

⁴ Anthroprorafine

⁵ Neurotransmitter

⁶ Ersparmer & Vialli

⁷ Chromaffin

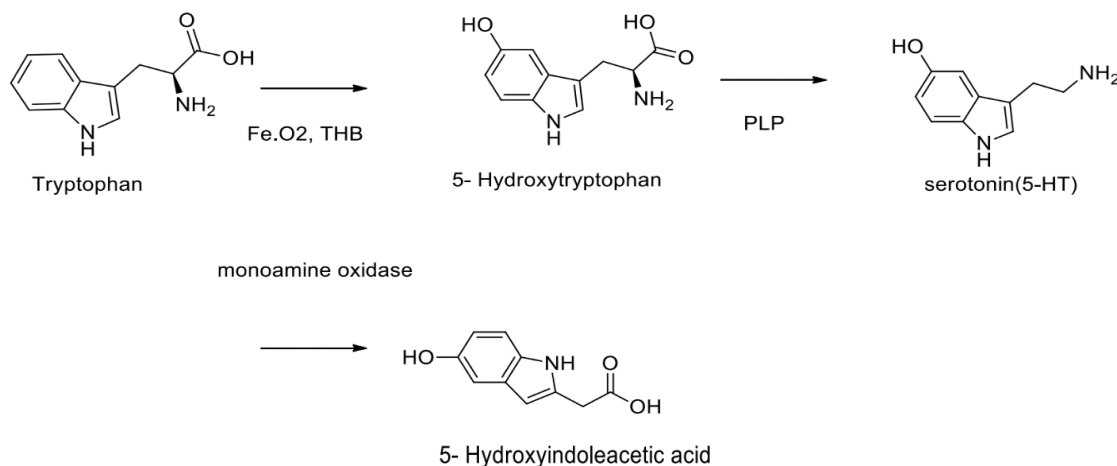
⁸ Mucus

⁹ Enteramine

ایجادکننده درد حضور دارد. این ماده به‌طور مستقیم در حالات ذهنی انسان مداخله دارد و یکی از مواد شیمیایی است که کمک می‌کند افسردگی و استرس کاهش یابد.

۱-۱-۱ بیوشیمی سروتونین

سروتونین، طی یک مسیر آنزیمی از اسید آمینه تریپتوفان، سنتز می‌شود. اولین مرحله در بیوسنتز سروتونین، تبدیل تریپتوفان به ۵-هیدروکسی تریپتوفان است که این واکنش به وسیله آنزیم تریپتوفان هیدروکسیلاز^۱، کatalیز می‌شود. غلظت پلاسمایی تریپتوفان، فاکتور اصلی کنترل کننده سرعت سنتز ۵-هیدروکسی تریپتوفان است. بنابراین، غلظت تریپتوفان در مغز و سرعت سنتز ۵-هیدروکسی تریپتوفان، وابسته به غلظت تریپتوفان آزاد موجود در پلاسما است. آنزیم مونوآمین اکسیداز^۲ منجر به تجزیه سروتونین به ۵-هیدروکسی ایندول استیک اسید^۳ می‌شود که از طریق ادرار دفع می‌گردد. منیزیم و ویتامین‌های B3 و B6 به عنوان کوفاکتور^۴ در مرحله آخر سنتز سروتونین موثر هستند [۲]. سنتز آنزیمی سروتونین از تریپتوفان با حضور کوفاکتورها در شکل (۱-۲) آورده شده است.



شکل ۱-۲. سنتز آنزیمی سروتونین از تریپتوفان با حضور کوفاکتورها

¹ hydroxylase

² Monoamine oxidase

³ Hydroxyindole acetic acid

⁴ Cofactor

۱-۱-۲ عملکرد سروتونین در مغز

نورون‌های هسته رافه^۱ منشا اصلی آزادسازی سروتونین در مغز هستند. هسته‌های رافه نورون‌هایی هستند که در طول ساقه مغز توزیع گردیده‌اند و در اطراف شبکه رتیکولی^۲ قرار دارند. آکسون نورون‌های سروتونرژیک هسته رافه یک سیستم میانجی عصبی تشکیل می‌دهند که تقریباً به هر قسمت از سیستم اعصاب مرکزی^۳ (CNS) می‌رسد. آکسون نورون‌ها در قسمت پایین‌تر هسته رافه در مخچه و نخاع به پایان می‌رسد و آکسون نورون‌های بخش‌های بالاتر در کل مغز پراکنده می‌گردد [۳ و ۴].

۱-۱-۳ انتقال دهنده‌ی سروتونین^۴

انتقال دهنده سروتونین (SERT)، یک پروتئین ناقل مونوآمین سروتونین است که به نورون‌ها اجازه می‌دهد تا سروتونین را در فضای سیناپسی انباشته کنند. این پروتئین ناقل، هم در غشای پیش سیناپسی، پایانه عصبی و هم در دندریتیک مجاور اجسام سلولی حاوی سروتونین در مغز میانی و ساقه مغزی قرار دارد.

۱-۱-۴ نحوه عمل انتقال دهنده سروتونین

عملکرد SERT به عنوان یک پروتئین ناقل درون غشایی هنوز به درستی شناخته نشده است. این پروتئین متعلق به خانواده‌ی انتقال دهنده عصبی (نوروترانسپورتر^۵) وابسته به انتقال پتاسیم و سدیم^۶ است، به این معنی که پیام الکتریکی از طریق تغییر غلظت سدیم و پتاسیم در داخل یا خارج سلول عصبی، در طول آکسون منتشر می‌شود. نحوه عمل انتقال دهنده سروتونین در شکل (۱-۳) آورده شده است.

¹ Raphe nuclei

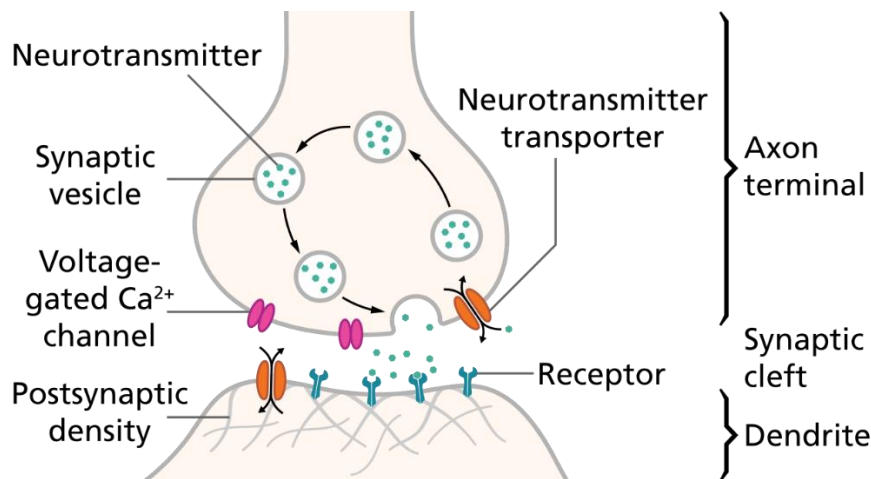
² Reticular network

³ Central nervous system (CNS)

⁴ Serotonin transporter (SERT)

⁵ Neurotransporter

⁶ Potassium, sodium-dependent protein



شکل ۱-۳. نحوه عمل ترانسپورتر سروتونین

هر نورون از یک جسم سلولی و انشعاباتی به نام دندریت و آکسون تشکیل شده است. فضای بین دو نورون سیناپس^۱ نام دارد. در پایانه آکسون نورون پیش‌سیناپسی^۲ ناقل عصبی نورون^۳ وجود دارد و در پایانه دندریت نورون پس‌سیناپسی^۴ گیرنده^۵ وجود دارد. در سیناپس‌های شیمیایی، دو سلول باهم اتصال و ارتباط فیزیکی ندارند، لذا سلول پیش‌سیناپسی تنها می‌تواند از طریق ترشح مواد شیمیایی بر غشاء پس‌سیناپسی تاثیر بگذارد. این مواد شیمیایی ترشح شده همان ناقل‌های عصبی هستند. بنابراین وقتی سروتونین به عنوان ناقل عصبی از آکسون پیش‌سیناپسی خارج می‌شود از طریق اتصال به گیرنده‌های سروتونینی غشاء پس‌سیناپسی منجر به باز شدن پمپ‌های سدیمی و پتاسیمی و تغییر غلظت آنها در غشاء می‌شود. این تغییر غلظت یک پیام الکتریکی را در طول آکسون منتشر می‌کند و تا زمانی که ترشح سروتونین در سلول‌های عصبی و انتقال پیام الکتریکی وجود داشته باشد، شخص احساس خوشایند دارد ولی به محض کاهش ترشح سروتونین افسردگی در شخص پدیدار می‌شود.

به طور کلی یون سدیم در بیرون غشاء بیشتر از درون آن و یون پتاسیم درون غشاء بیشتر از بیرون آن است. هنگام تغییر غلظت، کانال‌های نشستی سدیم و پتاسیم به این دو یون اجازه عبور و مرور آزادانه از

¹ Synaptic cleft

² presynapse

³ Neurotransmitter

⁴ postsynapse

⁵ Receptor

سمت غلظت بیشتر به سمت غلظت کمتر می‌دهند. یون سدیم با فشار و شدت از سمت بیرون غشاء به سمت درون غشاء وارد شده و انتقال پتاسیم نیز به همین صورت اما در جهت معکوس رخ می‌دهد. این تغییر غلظت یون‌ها تا جایی ادامه می‌یابد که غلظت هر یون در دو سوی غشاء به حالت اولیه خود برگردد که در این صورت جابه‌جایی ادامه نمی‌یابد. در چنین وضعیتی اگر دستگاه ولت‌متر را نگاه کنیم اختلاف ولتاژ در دو سوی غشاء ۷۰- میلی‌ولت است و این پتانسیل را پتانسیل حالت آرامش غشاء گویند [۵].

۱-۱-۵ گیرنده‌های سروتونین

نوروترانسمیتر سروتونین نقش مهمی را در عملکردهای متنوع حسی، حرکتی و قشری به عهده دارد. مطالعات داروشناسی و زیست‌شناسی مولکولی وجود ۱۵ نوع گیرنده سروتونین (5-HT) را تأیید می‌کند. این گیرنده‌ها در چهار گروه اصلی به نام‌های 5-HT₁، 5-HT₂، 5-HT₃ و 5-HT₄ شناسایی شده‌اند (هویر^۱ و همکاران، ۱۹۹۴) [۶]. گیرنده‌های 5-HT₅، 5-HT₆ و 5-HT₇ توسط مارتین^۲ و هامفری^۳ توصیف شده‌اند [۷]. همچنین از گیرنده 5-HT₁، چهار زیر گروه 5-HT_{1A}، 5-HT_{1B/1D} و 5-HT_{1F} معرفی شده‌اند [۸].

۱-۲ افسردگی

امروزه بیماری افسردگی یکی از بیماری‌های رایج در میان اقشار مختلف مردم است. در بیماری افسردگی واکنش‌ها غیرطبیعی بوده و انسان در برابر ناملایمات و شکست‌ها عکس‌العمل نشان می‌دهد و سریع‌تر علائم افسردگی را بروز می‌دهد. افسردگی در واقع نوعی اختلال خلقی همراه با کاهش عملکرد در انسان به مدت حداقل دو هفته است [۹].

^۱ Hoyer

^۲ Martin

^۳ Humphrey

۱-۳ درجات افسردگی

- ۱- افسردگی عادی: با غمگینی، ناامیدی، ناکامی و دل شکستگی مشخص می‌شود.
- ۲- افسردگی اندوه: یک غمگین بودن عادی و متناوب در پاسخ به یک فقدان خارجی است.
- ۳- افسردگی خفیف: این افسردگی نسبت به درجات قبل وضوح کمتری دارد و اگر درمان اولیه صورت نگیرد ممکن است منجر به افسردگی در ۲ حالت قبلی شود.
- ۴- افسردگی متوسط و شدید: در این نوع افسردگی، بیمار رابطه خود را با واقعیت‌ها از دست می‌دهد [۱۰].

۱-۴ داروهای ضد افسردگی

به‌طور کلی چهار گروه دارویی در درمان افسردگی وجود دارد: داروهای ضدافسردگی سه حلقه‌ای (تری سیکلیک)^۱ (TCA)، داروهای ضدافسردگی هتروسیکلیک، داروهای مهارکننده انتخابی باز جذب سروتونین^۲ (SSRI) و داروهای مهارکننده‌های مونوآمین اکسیداز^۳ (MAOI) [۱۱].

۱-۴-۱ داروهای سه حلقه‌ای (TCA)

این دسته از داروها که سه حلقه در ساختار خود دارند از قدیمی‌ترین داروهای ضد افسردگی هستند. این داروها مانع بازجذب دو نوع مولکول پیام‌رسان عصبی به نام نوراپی‌نفرین^۴ و سروتونین از فضای سیناپسی به فضای پیش‌سیناپسی می‌شوند. نخستین داروی تجویز شده در این دسته ای‌می‌پرامین^۵ (شکل ۱-۴) است که در سال ۱۹۵۷ به بازار ارائه شد. برخی دیگر از داروهای این گروه شامل آمی‌تریپتیلین^۶، کلومیپرامین^۱، دسیپرامین^۲ می‌باشد، این داروها اغلب در دوز بالا کشنده هستند [۱۲].

¹ Tricyclic Antidepressants

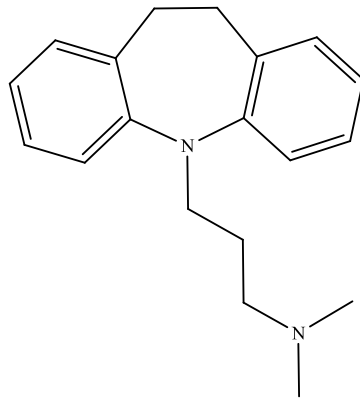
² Selective serotonin reuptake inhibitor

³ Monoamine oxidase inhibitor

⁴ norepinephrine

⁵ imipramine

⁶ amitriptyline



شکل ۴-۱. ساختار ایمی پرامین

۲-۴-۱ مهارکنندگان مونوآمین اکسیداز (MAO)

مونوآمین اکسیداز، آنزیم طبیعی بدن است که باعث غیرفعال کردن پیام رسان عصبی^۳ دوپامین، سروتونین و نوراپی نفرین می‌شود و این کار را با حذف ساختار شیمیایی گروه آمین از پیام‌رسان عصبی انجام می‌دهد. این دسته از داروها نیز به ندرت تجویز می‌شوند چون دارای اثرات جانبی خطرناکی می‌باشند [۱۳].

۳-۴-۱ گروه مهارکنندگان بازجذب انتخابی سروتونین (SSRI)

داروهای دسته‌ی SSRI، پرتجویزترین گروه از داروهای ضد افسردگی در بسیاری از کشورها هستند و مشخص شده است این دسته از داروهای ضد افسردگی، با قرار گرفتن بر روی SERT (گیرنده عصبی پس سیناپسی)، مانع باز جذب تنها یکی از پیام‌رسان‌های عصبی به نام سروتونین از ناحیه سیناپسی به ناحیه پس‌سیناپسی می‌شوند. با این کار غلظت سروتونین برون-سلولی در شکاف سیناپسی بالا می‌رود و سروتونین بیشتری در اختیار گیرنده‌های پیش سیناپسی قرار می‌گیرد [۱۴]. پنج داروی SSRI که به

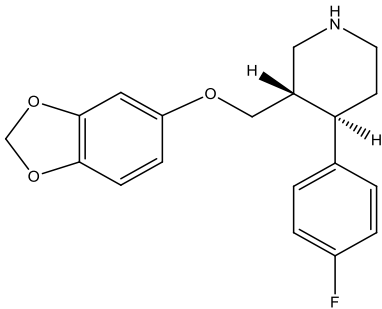
¹ clomipramine

² desipramine

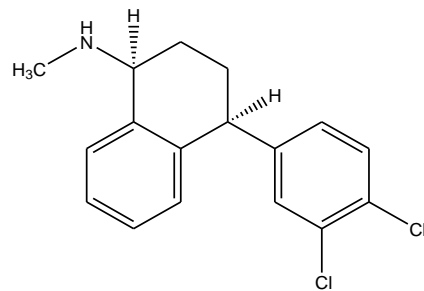
³ Neurotransmitter

طور رایج در دسترس بوده و برای درمان افسردگی مورد تایید قرار گرفته‌اند عبارتند از: اس-سیتالوپرام^۱،

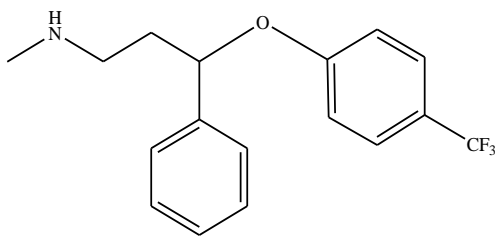
فلوکستین^۲، پاروکستین^۳، سرتالین^۴ و فلوکسامین^۵، شکل (۵-۱).



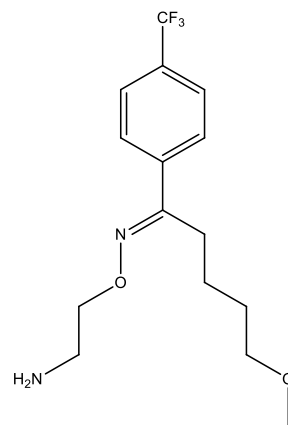
پاروکستین



سرتالین



فلوکستین



فلوکسامین

¹ Escitalopram

² Fluoxetine

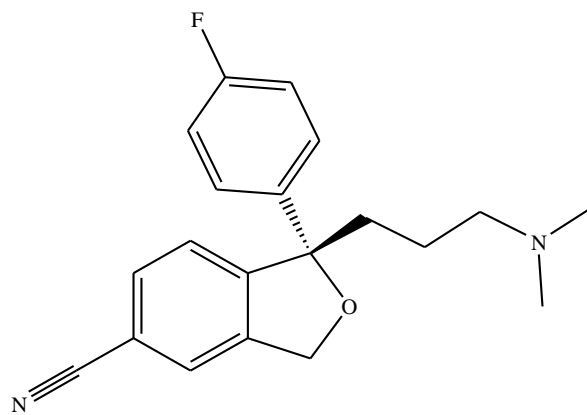
³ Paroxetine

⁴ Sertraline

⁵ Fluvoxamine

۱-۵ سیتالوپرام

همان‌طور که ذکر شد اس-سیتالوپرام (S-Cit یا 68P(S)) یک داروی ضدافسردگی از نوع مهارکننده باز جذب انتخابی سروتونین (SSRI) است که امروزه به عنوان یک دارو با بیشترین تاثیر در درمان افسردگی شناخته شده است [۱۵]. ساختار S-سیتالوپرام در شکل (۱-۶) آورده شده است.



شکل ۱-۶. ساختار S-سیتالوپرام

سیتالوپرام به عنوان یک بازدارنده انتخابی بازجذب سروتونین بسیار قوی و انتخابی عمل می‌کند و در کبد متابولیز می‌شود. در سال ۱۹۹۸ سیتالوپرام به شکل قرص توسط اداره غذا و داروی ایالات متحده آمریکا برای درمان افسردگی مورد تایید قرار گرفته است. سیتالوپرام همراه با غذا یا بدون آن به خوبی جذب می‌شود، و حدوداً پس از ۴ ساعت به حداکثر غلظت در پلاسمای خون می‌رسد [۱۶].

۱-۶ پیشینه پژوهش

موناور^۱ و همکارانش در سال ۲۰۱۵ بر روی طراحی و سنتز تری آزولها و تترا آزولهای اس-سیتالوپرام و برهمکنش در برابر استیل کولین استراز (AChE) و بوتیل کولین استراز (BchE) مطالعاتی انجام داده‌اند. نتایج به وضوح نشان داد که تری آزولها و تترا آزولها اس-سیتالوپرام فعالیت بازدارندگی در برابر کولین

^۱ Munawar

استراز به ویژه BchE دارند و گزینش پذیری بالاتری در اتصال به جایگاه فعال نسبت به سروتونین نشان می‌دهند. همچنین در این مطالعه مشخص شد که گروه‌های الکترون دهنده در موقعیت ارتو، متا و پارا فعالیت مهارکنندگی را افزایش و گروه‌های الکترون گیرنده این فعالیت را کاهش می‌دهند [۱۷].

ساید^۱ و همکارانش در سال ۲۰۱۷ به مطالعه ساختار اشعه ایکس ناقل عصبی سروتونین در اتصال لیگاند بین دو جایگاه آلوستریک S₁ و S₂ در پروتئین SERT پرداختند. با استفاده از ساختار x-ray ناقل عصبی سروتونین یک سری داروهایی را طراحی کردند، که ساختاری مشابه اس-سیتالوپرام داشته باشد و با روش QSAR بررسی کردند که کدام دارو طراحی شده می‌تواند برهمکنش قوی‌تری با جایگاه فعال این ناقل عصبی داشته باشد [۱۸].

مخرجی^۲ و همکاران در سال ۲۰۱۳ به مطالعه ساختار سروتونین با استفاده از نظریه‌ی DFT، مطالعه طیف‌ها و اثر حذف هیدروژن در مکانیسم خوداکسایش پرداختند که در این مطالعه مشخص شد زنجیره جانبی اتیل آمین سروتونین نقش مهمی در همکنش با جایگاه فعال دارد. طیف رامان در سه دمای مختلف ۱۰۰، ۳۰۰ و ۵۰۰K انجام گرفت. شدت خطوط طیفی با فرکانس پائین با افزایش دما افزایش یافت اما طیف جذبی رامان سروتونین با تغییر دما تغییر چندانی نکرد و بیشترین تغییرات شدت در ارتعاشاتی با فرکانس ۱۵۰۰ تا ۱۶۵۰ cm⁻¹ مشاهده شد [۱۹].

در این تحقیق سعی بر این است که ساختار الکترونی و فرکانس‌های ارتعاشی و طیف NMR مولکول سیتالوپرام با استفاده از روش نظری DFT بررسی شود و سپس واکنش پذیری شیمیایی آن با سایر داروهای SSRI با استفاده از پارامترهای واکنش پذیری کلی و موضعی نظیر MEP، ALIE و پارامترهای وابسته به بالاترین اوربیتال اشغال شده و پایین‌ترین اوربیتال اشغال نشده مقایسه شود.

¹ Sid

² Mukherjee

فصل ۲ : شیمی محاسباتی

۱-۲ شیمی محاسباتی

شیمی محاسباتی از حدود نیم قرن پیش با کارهای نظری که بر روی مولکول‌های کوچک انجام شده بود، شروع شد و سپس به سامانه‌های بزرگ رسید. در حال حاضر با توجه به قدرت بسیار زیاد و انعطاف‌پذیری رایانه‌ها، مسائل مربوط به سامانه‌های مولکول‌های پیچیده، ساختار و عملکرد آن‌ها نیز با روش مکانیک کوانتومی و کلاسیک قابل بررسی و تحلیل است [۲۰].

برخی از پیش‌بینی‌هایی که با روش‌های محاسباتی بدست می‌آید عبارتند از: هندسه مولکول، توزیع بار در مولکول، مکانیسم واکنش‌ها، انرژی یونش، الکترون‌خواهی، اطلاعات ترمودینامیکی واکنش‌ها و غیره. روش شیمی محاسباتی را می‌توان به دو دسته اصلی تقسیم کرد: روش‌هایی که از مکانیک کوانتومی برای حل مسائل استفاده می‌کنند و به روش مکانیک کوانتومی (QM)^۱ معروف‌اند، دقت بالایی دارند و روش‌هایی که بر پایه مکانیک مولکولی (MM)^۲ استوارند که از دقت کمتری برخوردارند ولی سرعت بالاتری را در حل مسائل پیچیده و سیستم‌های بزرگ دارند، البته در برخی موارد این روش پیش‌بینی درستی در رابطه با ویژگی‌های سیستم مورد مطالعه ارائه نمی‌کند. با این وجود روش‌های مکانیک مولکولی در محاسبات شبیه‌سازی مانند ساختار پروتئین‌ها که از تعداد بسیار زیادی اتم تشکیل شده‌اند ابزاری کارآمد و مفید به شمار می‌آید [۲۱ و ۲۲].

به طور کلی اولین مقاله در زمینه مکانیک مولکولی در سال ۱۹۲۵ ارائه شد [۲۳]، پس از آن در سال ۱۹۲۶ شرودینگر^۳ اولین مقاله خود را در مکانیک کوانتومی ارائه نمود [۲۴]، در سال ۱۹۳۱ هوکل^۴، تئوری الکترون‌های π را بیان کرد [۲۵]. بعدها مقالات متعددی در زمینه استفاده از کامپیوتر در محاسبات شیمی ارائه شد [۲۶].

توضیح دو روش محاسباتی مبتنی بر مکانیک مولکولی (MM) و مبتنی بر ساختار الکترونی (QM) در

¹ Quantum mechanics

² Molecular mechanics

³ Schrödinger

⁴ Hückel

پایان نامه‌های دیگر به صورت کامل آمده است که خواننده را برای مطالعه بیشتر به آن‌ها ارجاع می‌دهیم [۲۷ و ۲۸] و از ذکر آن در این پایان‌نامه صرف نظر می‌شود و تنها به ذکر مختصر روش B3LYP که زیر مجموعه‌ی روش تابعی چگالی می‌باشد و تابع پایه‌ی 6-311++G(d,p) که در این پایان‌نامه استفاده شده است پرداخته می‌شود.

۲-۲ روش تابعی چگالی B3LYP و تابع پایه 6-311++G(d,p)

در نظریه تابعی چگالی براساس دو قضیه هوهنبرگ-کوهن^۱ و کوهن-شام^۲، انرژی مولکولی حالت پایه، تابع موج و دیگر خواص الکترونی مولکولی به وسیله چگالی احتمال الکترونی حالت پایه که تنها تابعی از سه متغیر است، تعیین می‌شود. بنابراین با دانستن چگالی الکترونی حالت پایه می‌توان با استفاده از قضیه کوهن و شام انرژی حالت پایه را بدست آورد. در این روش به دلیل این که یک سیستم مرجع فرضی (سیستم بدون برهمکنش) از n الکترون در نظر گرفته می‌شود و سیستم واقعی نسبت به آن سنجیده می‌شود روابط زیر بدست می‌آید.

$$E_{xc}[\rho] = \overline{\Delta T}[\rho] + \overline{\Delta V}[\rho] \quad (۱-۲)$$

که در این رابطه E_{xc} ، تابعی انرژی تبادل-همبستگی^۳ است. کلید محاسبه در نظریه‌ی تابعی چگالی بدست آوردن یک تقریب خوب برای E_{xc} است. در تابعی هیبریدی B3LYP از یک تابعی سه پارامتری به صورت زیر استفاده شده است.

$$E_{xc}^{B3LYP} = (1 - \alpha_0 - \alpha_X)E_x^{LSDA} + \alpha_0 E_x^{exact} + \alpha_X E_x^{B88} + (1 - \alpha_c)E_c^{VWN} + \alpha_c E_c^{LYP} \quad (۲-۲)$$

در این رابطه از دو تصحیح، یکی تابعی تبدالی (شامل سه جمله اول) و دیگری تصحیح همبستگی (دو جمله آخر) استفاده شده است. E_x^{LSDA} تقریب چگالی اسپینی موضعی برای انرژی و E_x^{B88} تابعی تبدالی تصحیح شده است که توسط یک معرفی شد. E_c^{VWN} و E_c^{LYP} تقریب انرژی مرتبط به توابع

^۱ Hohenberg-Kohn

^۲ Kohn-Sham

^۳ Exchange correlation energy

همبستگی می‌باشند که به ترتیب توسط وسکو-ویلک-نوسیر^۱ و لی-یانگ-پار^۲ ارائه شده‌اند. در آن مقادیر پارامترها $a_0=0.20$ ، $\alpha_x=0.72$ و $\alpha_c=0.81$ طوری انتخاب شده‌اند که تطابق خوبی با انرژی‌های اتمی شدن مولکولی تجربی داشته باشند. نمونه‌ای از یک مجموعه پایه بزرگ^۳ که برای محاسبات در این پایان نامه استفاده شده است، مجموعه‌ی پایه $G(d, p)++311-6$ است. عدد قبل از خط تیره در این مجموعه پایه نشان دهنده در نظر گرفتن ۶ تابع گوسی برای اوربیتال‌های پوسته داخلی هریک از اتم‌های مولکول است و اعداد بعد از خط تیره نشان دهنده ۳ نوع تابع گوسی (با نما و ضرایب متفاوت در تابع گوسی) است که اولین آن مجموع ۳ تابع گوسی و دو نوع دیگر هریک تنها یک تابع گوسی می‌باشند. جمعها (++) نشان‌دهنده‌ی اضافه کردن توابع پخشیده گوسی f و p به ترتیب بر روی اوربیتال‌های تمام اتم‌های ردیف دوم و اتم هیدروژن است، حرف اول داخل پرانتز نشان می‌دهد که برای اتم‌های غیر از هیدروژن تابع قطبش گاوسی d و حرف دوم نشان می‌دهد که بر روی اوربیتال اتم هیدروژن تابع قطبش گاوسی نوع p -افزوده می‌شود [۲۹].

۳-۲ محاسبه فرکانس

انجام محاسبات فرکانس در این پایان نامه برای دو هدف صورت می‌گیرد:

- ۱- پیش بینی فرکانس‌های ارتعاشی همراه با شدت طیف‌های زیرقرمز^۴ (IR) و رامان^۵
- ۲- به وسیله آن ساختار فضایی یک حالت ایستای به دست آمده (بهینه شده) را از ساختار حالت گذار کلی می‌توان تشخیص داد. حالت گذار^۶ دارای یک فرکانس موهومی^۷ است در حالی که در فرکانس‌های بدست آمده در مورد ساختار بهینه چنین فرکانسی مشاهده نمی‌شود و این نشان دهنده این است که ساختار در

^۱ Vosko-Wilk-Nusair

^۲ Lee-Yang-Parr

^۳ Basis sets

^۴ Infrared (IR)

^۵ Raman

^۶ Transition state

^۷ Imaginary frequency

پایدارترین حالت خود قرار دارد.

۲-۴ نظریه کوانتومی اتم‌ها در مولکول (QTAIM)

نظریه کوانتومی اتم‌ها در مولکول اولین بار توسط پرفسور ریچارد بیدر^۲ و گروه پژوهشی او در تجزیه تحلیل چگالی در مولکول‌های ساده در اوایل سال ۱۹۶۰ بیان شد [۳۰].

از نظر شیمییدان‌های امروزی، باید ارتباط خاصی بین اتم‌هایی که باهم ترکیب شده‌اند وجود داشته باشد تا بین آن‌ها پیوند در نظر گرفته شود. مثلاً اگر اتمی در یک سیستم مولکولی جابجا شود، برای حفظ تعادل سیستم، اتم‌های مجاور با آن نیز باید جابجا شوند. در واقع اتم‌ها در یک مولکول میل دارند تعادل و ساختار خود را حفظ کنند. امروزه به این ارتباط ساختاری بین اتم‌ها پیوند گفته می‌شود [۳۱].

نظریه QTAIM در تجزیه و تحلیل تابع موج به کار می‌رود و ابزار مکانیک کوانتومی قدرتمندی برای تحلیل چگالی الکترونی تئوری و تجربی است. این نظریه از چگالی الکترونی، $\rho(r)$ ، به عنوان منبع اطلاعاتی برای بیان مفاهیم شیمیایی استفاده می‌کند.

در این نظریه از توپولوژی^۳ چگالی الکترون‌ها برای فهم و توصیف مشاهدات تجربی و مفاهیمی مانند ساختار شیمیایی^۴، پیوند شیمیایی^۵، بار اتمی، انتقال بار و چگونگی انجام واکنش‌های شیمیایی استفاده می‌شود توپولوژی یا همبند در لغت عبارت است از نحوه چیدمان و اتصال عناصر به یکدیگر به نحوی که به راحتی دستخوش تغییر نشوند.

۲-۴-۱ توپولوژی چگالی الکترونی

توصیف چگالی الکترونی در روش مکانیک کوانتومی با استفاده از روش ریاضی و نسبت دادن یک معنای فیزیکی به تابع موج (طبق نظریه بورن^۶) محاسبه می‌شود. نظریه کوانتومی اتم در مولکول براساس چگالی

¹ Quantum Theory of atom in molecule

² Bader

³ Topology

⁴ Chemical Structures

⁵ Chemical Bonding

⁶ Born

الکترون پایه ریزی شده است و چگالی الکترونی نقاطی که مقدار لاپلاسی چگالی الکترون در آن صفر باشد، ($\nabla^2 \rho(r) = 0$) یعنی اکسترمم‌های (بیشینه و کمینه) چگالی، نقاط بحرانی^۱ نامیده می‌شوند [۳۲] و [۳۳]. در روش QTAIM اکسترمم‌های چگالی یا نقاط بحرانی به صورت زیر طبقه بندی شده‌اند:

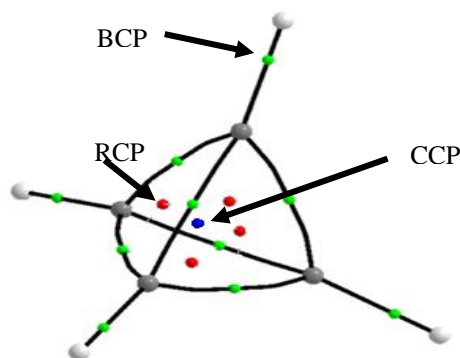
۱- نقطه بحرانی هسته‌ای^۲ (NCP)

۲- نقطه بحرانی پیوند^۳ (BCP)

۳- نقطه بحرانی حلقه‌ای^۴ (RCP)

۴- نقطه بحرانی قفسی^۵ (CCP)

نقطه‌ی بحرانی هسته‌ای، NCP، معمولا (اما نه همیشه) در محل هسته‌های یک مولکول و نقطه بحرانی پیوند، BCP، بین هر دو هسته‌ای که از نظر شیمیایی با یکدیگر پیوند دارند، مشاهده می‌شود. نقطه بحرانی حلقه‌ای، RCP، صرفا درون مجموعه‌ای از اتم‌هاست که با یکدیگر تشکیل یک حلقه داده‌اند و بالاخره هنگامی که چندین حلقه از اتم‌ها به شکلی به یکدیگر متصل شوند که یک قفس ایجاد شود، درون این قفس، نقطه بحرانی قفسی، CCP، پدید می‌آید. شکل (۱-۲) موقعیت این نقاط بحرانی را درون یک مولکول تتراهدران (C_4H_4) نشان می‌دهد [۳۴].



شکل ۱-۲. نمایش نقاط بحرانی چگالی الکترونی مولکول تتراهدران

¹ Critical point
² Nuclear Critical Point
³ Bond Critical Point
⁴ Ring Critical Point
⁵ Cage Critical Point

۲-۴-۲ چگالی الکترونی

تابع موج (ψ) مفهوم فیزیکی ندارد و طبق نظریه بورن آنچه می‌تواند مفهوم فیزیکی داشته باشد حاصل ضرب $\psi\psi^*$ است که به احتمال حضور الکترون‌ها در فضا مربوط می‌شود. برای سیستم‌های چند الکترونی، چگالی یک الکترون ($P_b(r)$) با انتگرال $\Psi\Psi^*$ حول مختصات همه الکترون‌ها به جز همان الکترون مورد نظر طبق رابطه (۳-۲) بدست می‌آید.

$$P_b(r) = N \sum spins \int \psi^* \psi d\tau \quad (3-2)$$

با توجه به انتگرال بالا چگالی الکترون همراه با جمع زدن بر روی تمام اسپین‌ها حساب می‌شود. یکی از مهمترین بخش‌های QTAİM، تحلیل و آنالیز چگالی الکترونی با استفاده از هندسه فضایی مولکول است که برای تشخیص نوع برهم‌کنش‌ها کاربرد فراوانی دارد [۳۷-۳۵].

۲-۵ تئوری اوربیتال‌های مولکولی مرزی (FMO)

در سال ۱۹۵۲ کینیچی فوکو^۲ در مقاله‌ای با عنوان نظریه مولکولی در واکنش پذیری هیدروکربن‌های آروماتیک، اثرات اوربیتال‌های مولکولی مرزی را در مکانیزم واکنش‌ها بررسی نمود و نظریه اوربیتال مولکولی مرزی را ارائه داد. در این نظریه کلمات اختصاری HOMO و LUMO به ترتیب مربوط به بالاترین اوربیتال مولکولی اشغال شده^۳ و پایین‌ترین اوربیتال مولکولی اشغال نشده^۴ است که به عنوان اوربیتال‌های مولکولی مرزی شناخته می‌شود [۳۸].

مولیکن^۵ با استفاده از مشخصات اوربیتال‌های مولکول مرزی فرمولی ارائه کرده که به کمک آن مفهوم الکترون‌گاتیوته به مولکول‌ها توسعه داده شد. این فرمول بر پایه‌ی دو خاصیت تناوبی شامل پتانسیل یونیزاسیون و الکترون خواهی است که در یک ساختار هندسی بهینه، انرژی یونیزاسیون^۶ (I) و الکترون

¹ Frontier Molecular Orbital

² Kenichi Fukui

³ The highest Occupied Molecular Orbital (HOMO)

⁴ The lowest Unoccupied Molecular Orbital (LUMO)

⁵ Mulliken

⁶ Ionization potential

خواهی^۱ (A) طبق روابط $I = -E_{HOMO}$ و $A = -E_{LUMO}$ محاسبه می‌شود. الکترونگاتیوتیته موکلین، χ ، از رابطه $\chi = (I+A)/2$ بدست می‌آید. شاخص الکترون دوستی^۲ (ω) با رابطه $\omega = -\chi^2/(2\eta)$ میزان الکترون دوستی یک ترکیب را نشان می‌دهد و توانایی یک مولکول برای دهنده‌گی یا پذیرنده‌گی الکترون نیز به ترتیب با رابطه‌ی $\omega^+ = (I+3A)^2/(8(I-A))$ و $\omega^- = (3I+A)^2/(8(I-A))$ بدست می‌آید، همچنین سختی^۳ مولکول را می‌توان از رابطه $\eta = (I-A)/2$ محاسبه کرد و نرمی عکس سختی است. به طور کلی این پارامترها به عنوان توصیف کننده واکنش پذیری کلی^۴ شناخته می‌شوند [۳۹ و ۴۰].

۲-۶ اپتیک غیر خطی^۵ (NLO)

انرژی جذب و نشر غیر خطی نور توسط ترکیبات آلی و آلی فلزی در زمینه‌ی فن‌آوری‌های نوری نوظهور، بسیار مورد توجه است. حفاظت چشم‌ها و انواع مختلفی از حسگرهای نوری از پالس‌های لیزر زمینه ساز جستجو برای ترکیباتی شد که در شدت کم نور (نور طبیعی) شفاف و در شدت‌های بالا (لیزر) غیر شفاف باشند [۴۱].

در حضور یک میدان الکتریکی اعمال شده، انرژی یک سیستم که تابعی از میدان الکتریکی است را براساس اپتیک غیر خطی می‌توان به صورت زیر توصیف نمود (رابطه‌ی (۲-۴)):

$$E = E^0 - \mu_\alpha F_\alpha - \frac{1}{2\alpha_{\alpha\beta}} F_\alpha F_\beta - \frac{1}{6\beta_{\alpha\beta\gamma}} \dots \quad (۲-۴)$$

در این معادله E^0 نشان دهنده انرژی مولکول، F_α ، میدان الکتریکی اصلی و μ_α و $\alpha_{\alpha\beta}$ و $\beta_{\alpha\beta\gamma}$ به ترتیب ممان دوقطبی^۶، قطبش پذیری^۷ و فوق قطبش پذیری^۸ هستند. ممان دو قطبی کل مولکول، قطبش

^۱ Electron affinity

^۲ The electrophilicity

^۳ Hardness

^۴ Global reactivity descriptors

^۵ Nonlinear optic

^۶ Dipole moment

^۷ Polarizability

^۸ Hyperpolarizability

پذیری متوسط و فوق قطبش پذیری مرتبه اول کل مولکول با استفاده از روابط زیر قابل محاسبه است:

$$\mu = (\mu_x^2 + \mu_y^2 + \mu_z^2)^{1/2} \quad (5-2)$$

$$\alpha = 1/3(\alpha_{xx} + \alpha_{yy} + \alpha_{zz}) \quad (6-2)$$

$$\beta = (\beta_x^2 + \beta_y^2 + \beta_z^2)^{1/2} \quad (7-2)$$

که هر مولفه‌ی فوق قطبش پذیری برابر $\beta_x = \beta_{xxx} + \beta_{xyy} + \beta_{xzz}$ است. و $\beta_y = \beta_{yyx} + \beta_{yxx} + \beta_{yzz}$ ، $\beta_z = \beta_{zzx} + \beta_{zyy} + \beta_{zzz}$

در مبحث بررسی محاسباتی NLO، اوره به عنوان ترکیب استاندارد است که مکرراً به عنوان مقیاس آستانه این خاصیت به کار برده شده است. ترکیبات شیمیایی که مقدار فوق قطبش پذیری آن‌ها بیشتر از اوره باشد ترکیبات مفیدی در زمینه اپتیک نوری غیرخطی به شمار می‌روند [۴۲].

۷-۲ انرژی تفکیک پیوند برای حذف رادیکال هیدروژن^۱ (H-)

(BDE)

ترکیبات رادیکال آزاد در بدن که منجر به صدمه رساندن به سلول‌های سالم می‌شود از طریق فرایندهای آنزیمی مختلف در واکنش‌های اکسیداسیون در مولکول‌های زیستی از قبیل اسیدهای نوکلئیک^۲، پروتئین‌ها و لیپیدها و همچنین در طی تنفس طبیعی تشکیل می‌شود. به عبارتی دیگر، فرآیند تولید انرژی و تنفس در همه سلول‌ها به طور مداوم منجر به تولید اکسی رادیکال‌ها و یا گونه‌های واکنش پذیر اکسیژن^۳ (ROS) می‌شود. از آنجایی که رادیکال‌ها، به دلیل داشتن یک الکترون (غیرزوج) آزاد به شدت فعال‌اند، به عنوان مواد زائد مخرب در بدن با واکنش‌های سلولی تداخل کرده باعث آسیب به غشای سلولی می‌شوند. این آسیب سلولی باعث تغییر در بار خالص سلولی شده، فشار اسمزی را تغییر می‌دهد و در نهایت منجر به تورم و مرگ سلولی می‌شود.

^۱ The bond dissociation energy for hydrogen abstraction

^۲ Nucleic acid

^۳ Reactive Oxygen Species (ROS)

بررسی حساسیت مولکول‌های دارویی نسبت به فرآیند خود اکسایش^۱ نیز دارای اهمیت ویژه‌ای است، به این دلیل که فرآیند خود اکسایش یکی از مهمترین فرآیندهای حذف مولکول‌های آلی (یا تخریب^۲ آن‌ها) در سلول زنده بوده که منجر به عدم پایداری داروها و تولید ناخالصی‌ها در سلول زنده می‌شود [۴۳].

برای پیش بینی حساسیت مولکول‌های آلی در مکانیسم خود اکسایش، مقدار انرژی تفکیک پیوند برای حذف هیدروژن (H-BDE)، از طریق محاسبات DFT محاسبه می‌شود. تحقیقات در این زمینه نشان داده است که بین H-BDE و خود اکسایش همبستگی وجود دارد، به این صورت که اگر مقادیر H-BDE بین ۷۰ تا ۸۵ کیلوکالری بر مول باشد، حساسیت بسیار بالایی نسبت به مکانیسم خود اکسایش انتظار می‌رود و اگر مقادیر H-BDE کمتر از ۷۰ کیلوکالری بر مول باشد مولکول حساسیتی نسبت به فرآیند خود اکسایش ندارد و اگر مقادیر H-BDE بین ۸۵ تا ۹۰ کیلوکالری بر مول باشد، تا حدودی حساسیت نسبت به مکانیسم خود اکسایش وجود دارد [۴۴ - ۴۷]. همچنین از کمیت H-BDE به عنوان یک پارامتر ارزیابی عملکرد آنتی اکسیدانی یک ترکیب می‌توان استفاده کرد یعنی هرچه پارامتر H-BDE پایین‌تر باشد، فعالیت آنتی اکسیدانی قوی‌تر و احتمال تولید رادیکال آزاد کمتر است [۴۸].

مقدار H-BDE با توجه به واکنش رادیکالی (۸-۲) از رابطه (۹-۲) بدست می‌آید:



$$\Delta H = H_{S^{\circ}} + H_{H^{\circ}} - H_{SH} \quad (۹-۲)$$

در رابطه فوق، $H_{S^{\circ}}$ آنتالپی مولکول رادیکالی، $H_{H^{\circ}}$ آنتالپی اتم هیدروژن و H_S آنتالپی مولکول مورد نظر (SH) است.

^۱ Auto-oxidation (autoxidation)

^۲ Degradation

۸-۲ متوسط انرژی یونیزاسیون (ALIE)^۱ و نقشه پتانسیل

الکترواستاتیکی^۲ (MEPs)

پتانسیل الکترواستاتیکی، MEP، توصیف کننده^۳ بسیار مفیدی در تعیین مکان‌های واکنش‌های الکتروفیلی^۴، نوکلئوفیلی و همچنین برهمکنش پیوند هیدروژنی و هالوژنی در یک مولکول است و نقشه MEP به عنوان یک توصیف کننده واکنش‌پذیری موضعی^۵ شناخته می‌شود. پتانسیل الکترواستاتیکی هسته و الکترون‌های یک مولکول در نقطه r با رابطه (۱۰-۲) بدست می‌آید:

$$V_{ESP}(\mathbf{r}) = \sum_A \frac{Z_A}{|r - R_A|} - \int \frac{\rho_i(r')}{|r - r'|} dr' = V_{nuc}(r) + V_{ele}(r) \quad (10-2)$$

که Z_A بار هسته A در مکان R_A است و $\rho_i(r')$ تابع چگالی الکترونی است که تعداد متوسط الکترون‌ها در عنصر dr' در اطراف r' را می‌دهد. علامت $V_{ESP}(\mathbf{r})$ در هر ناحیه، با غالب بودن اثر مثبت هسته‌ها یا اثر منفی الکترون‌ها مشخص می‌شود. با رسم نقشه‌ی کانتوری $V_{ESP}(\mathbf{r})$ روی سطح مولکولی، MEPs و بدست آوردن مقادیر منفی و مثبت آن، به ترتیب مکان‌های مربوط به واکنش الکتروفیلی یا نوکلئوفیلی مشخص می‌شود است، واکنش الکتروفیلی به این معناست که مولکول از طرف یک ذره الکتروفیل مورد حمله قرار می‌گیرد. در نقشه MEPs، مکان‌های منفی (مربوط به واکنش الکتروفیلی) در مولکول با رنگ قرمز و زرد و مناطق مثبت در آن (مربوط به واکنش نوکلئوفیلی) با رنگ آبی دیده می‌شود [۴۹].

پایداری الکترون‌های ظرفیت به طور مستقیم با انرژی یونیزاسیون در ارتباط است و متوسط انرژی یونیزاسیون موضعی، ALIE، انرژی لازم برای حذف یک الکترون از نقطه معین r در فضای یک سیستم (مولکول) تعریف می‌شود هرچه مقدار این انرژی در یک موقعیت یا فضای مولکولی کمتر باشد در آن موقعیت الکترون‌ها کمتر تحت جاذبه پروتون‌های هسته‌های مولکولی قرار گرفته‌اند، بنابراین آن مکان

¹ average local ionization energy

² molecular electrostatic potential maps

³ Descriptor

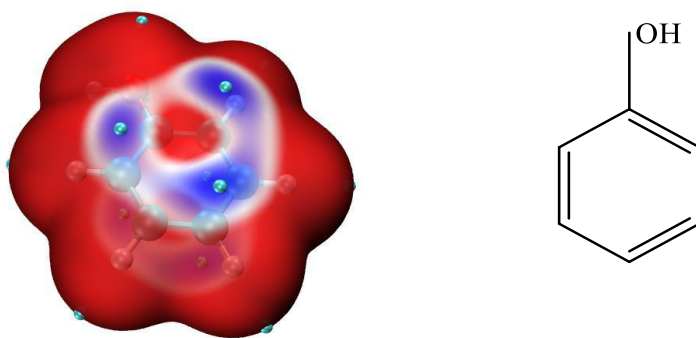
⁴ Electrophile

⁵ local reactivity descriptors

جایگاه مناسبی برای واکنش با الکتروفیل‌ها و رادیکال‌ها در مولکول است. پارامتر ALIE توصیف کننده بهتری برای تعیین حملات الکتروفیلی است. متوسط انرژی یونیزاسیون موضعی از رابطه‌ی (۱۱-۲) محاسبه می‌شود:

$$\bar{I}(\mathbf{r}) = \frac{\sum_i \rho_i(\mathbf{r}) |\varepsilon_i|}{\rho(\mathbf{r})} \quad (11-2)$$

که $\rho_i(\mathbf{r})$ ، ε_i به ترتیب تابع چگالی الکترونی اوربیتال مولکولی نام در نقطه‌ی r و انرژی اوربیتالی، و $\rho(\mathbf{r})$ چگالی الکترونی کل است [۵۰]. هرچه مقدار $\bar{I}(\mathbf{r})$ کمتر باشد نشان‌دهنده اتصال ضعیف‌تر الکترون به اتم است. کمینه ALIE روی سطح واندروالسی مولکول نشان‌دهنده‌ی موقعیت اتم‌های است که احتمال بیشتری دارد که تحت تاثیر حمله الکتروفیلی یا رادیکالی قرار گیرند. شکل (۲-۲) گرافی از مولکول فنول را نشان می‌دهد که آنالیز ALIE در سطح واندروالسی با $\rho = 0.0005$ a.u (سطحی که تقریباً ۹۷٪ بار الکترونی را در برمی‌گیرد) بر روی آن انجام شده است. ناحیه با رنگ آبی مربوط به الکترون‌های کربن در ناحیه‌ی اورتو و پاراست که مقدار I در آن‌ها کمینه است. این آنالیز به خوبی نشان می‌دهد که گروه هیدروکسی در مولکول فنول، حمله در موقعیت اورتو و پارا را تسهیل می‌کند [۵۱].



شکل ۲-۲. نمایش آنالیز بر روی سطح مولکول فنل [۵۱]

سوبرگ^۱ و همکارانش نیز نشان دادند که واکنش شیمیایی در سیستم‌های آروماتیک را می‌توان به خوبی با استفاده از آنالیز ALIE، نشان داد [۵۲]. به طور کلی روش MEP توزیع بار را در مولکول مورد بررسی

^۱ Sjoberg

منعکس می‌کند، در حالی که ALIE مکان‌هایی را نشان می‌دهد که در آن اتصال الکترون در آن ناحیه کم یا زیاد است [۵۳].

۹-۲ تابع استقرار الکترونی^۱ (ELF)

تابع استقرار الکترونی (ELF) یک تفسیر ساده از برهمکنش اوربیتال‌ها را نشان می‌دهد. ELF یک روش جدید برای آنالیز ساختار الکترونی در میان روشهای محاسباتی توسعه یافته است که استقرار الکترون را در اتم‌ها، مولکول‌ها و جامدات و همچنین مفاهیم شیمیایی دیگر مانند قدرت پیوند هیدروژنی و آروماتیستی را به صورت کمی نشان می‌دهد. ELF یا همان تابع استقرار الکترونی η ، توسط بک^۲ و ایجکامب^۳ در سال ۱۹۹۰ و آنالیز توپولوژیکی^۴ آن، (آنالیز کمی تابع سه بعدی) توسط سیلوی^۵ و ساوین^۶ در سال ۱۹۹۴ معرفی شد [۵۴ و ۵۵]. تابع ELF به صورت زیر تعریف می‌شود [۵۶]:

$$\text{ELF}(r) = \eta(r) = \frac{1}{1 + [D(r)/D_0(r)]^2} \quad (12-2)$$

$$D(r) = 1/2 (\tau_s(r) - \tau_w(r)) \quad (13-2)$$

$$D_0(r) = \frac{3}{5} (6\pi^2)^{2/3} \rho(r)^{5/3} \quad (14-2)$$

$D(r)$ که در عبارت (۱۳-۲) از دو جمله تشکیل شده است، جمله اول آن مربوط به چگالی انرژی جنبشی موضعی $(\tau_s(r))^y$ است، که از رابطه (۱۵-۲) بدست می‌آید:

$$\tau_s^\sigma(r) = \sum_i^\sigma |\nabla \varphi_i(r)|^2 \quad (15-2)$$

در این عبارت φ اوربیتال کوهن-شام^۸ در نظریه تابعی چگالی است و جمع بر روی اوربیتال‌های اشغال

¹ Electron localization function

² Becke

³ Edgecombe

⁴ Topological analysis

⁵ Silvi

⁶ Savin

⁷ Local kinetic energy density

⁸ Kohn-Sham orbital

شده با اسپین الکترونی σ انجام می‌شود و جمله دوم مربوط به چگالی انرژی جنبشی بوزونی^۱ ($\tau_w(r)$) یا احتمال پیدا کردن الکترون دوم در مجاورت الکترون اول با هر اسپینی است:

$$\tau_w(r) = (1/4)|\nabla\rho|^2/\rho \quad (16-2)$$

در این عبارت ρ چگالی اسپین الکترونی^۲ است. بنابراین با توجه به رابطه‌ی (۲-۱۳)، $D(r)$ را می‌توان به سهم فرمیونی ذرات یا همان چگالی انرژی جنبشی پائولی^۳ به دلیل دافعه‌ی پائولی^۴ در ذرات فرمیونی نسبت داد. $D_0(r)$ در رابطه (۲-۱۴) سهم انرژی جنبشی دقیق گاز الکترونی یکنواخت بدون برهمکنش، با چگالی ρ (چگالی انرژی جنبشی فرمی-توماس^۵) است که به عنوان مرجع در رابطه‌ی (۲-۱۲) وارده شده است. بنابراین با روش ELF می‌توان درصد استقرار الکترونی را تعیین کرد و این درصد مستقل از نوع روش نظری به کار رفته در محاسبات است [۵۷].

با توجه به فرمول (۲-۱۲) مقدار ELF بین صفر و یک متغیر است. مقدار نزدیک به یک، نشان دهنده پیوند کوالانسی، جفت الکترون تنها و پوسته داخلی اتم مورد نظر است و مقدار ۰/۵ رفتار یک گاز الکترونی یکنواخت^۶ را نشان می‌دهد. به طور کلی مقدار این تابع در نواحی پیوندی و نواحی مربوط به حضور جفت الکترون آزاد، (مکان‌هایی با استقرار الکترونی زیاد) بیشتر و مقدار آن در نواحی‌ای با استقرار کم الکترونی، کمتر است.

در آنالیز توپولوژیکی ELF دو ناحیه‌ی به نام ناحیه ظرفیت^۷ (V) و ناحیه مغزی^۸ (C) تعریف می‌شود. ناحیه مغزی همان ناحیه مربوط به هسته^۹ است و ناحیه ظرفیتی همیشه حداقل به یک ناحیه مغزی متصل است. بنابراین ناحیه ظرفیت به دو دسته مونوسیناپتیک^{۱۰} و دی‌سیناپتیک^۱ تقسیم می‌شود.

¹ Bosonic kinetic energy density (vonWeizsäcker)

² Electron spin density

³ Pauli kinetic energy density

⁴ Pauli repulsion

⁵ Thomas-Fermi kinetic energy density

⁶ uniform electron gas

⁷ Valence basin

⁸ Core basin

⁹ nucleus

¹⁰ monosynaptic

ناحیه مونوسیناپتیک، $V(A)$ مربوط به نواحی غیرپیوندی و یا جفت الکترونی تنها است که به یک ناحیه‌ی مغزی A متصل است در حالی که نواحی دی‌سیناپتیک، $V(A, B)$ ، مربوط جفت الکترونی است که به دو ناحیه مغزی A و B متصل است و نمایانگر پیوند کووالانسی یا نواحی پیوندی است. انتگرال چگالی الکترونی (ρ) در هر ناحیه برابر تعداد متوسط الکترون‌ها (جمعیت الکترون‌ها- Ω) در آن ناحیه است و به صورت زیر، رابطه (۱۷-۲)، بدست می‌آید [۵۸]:

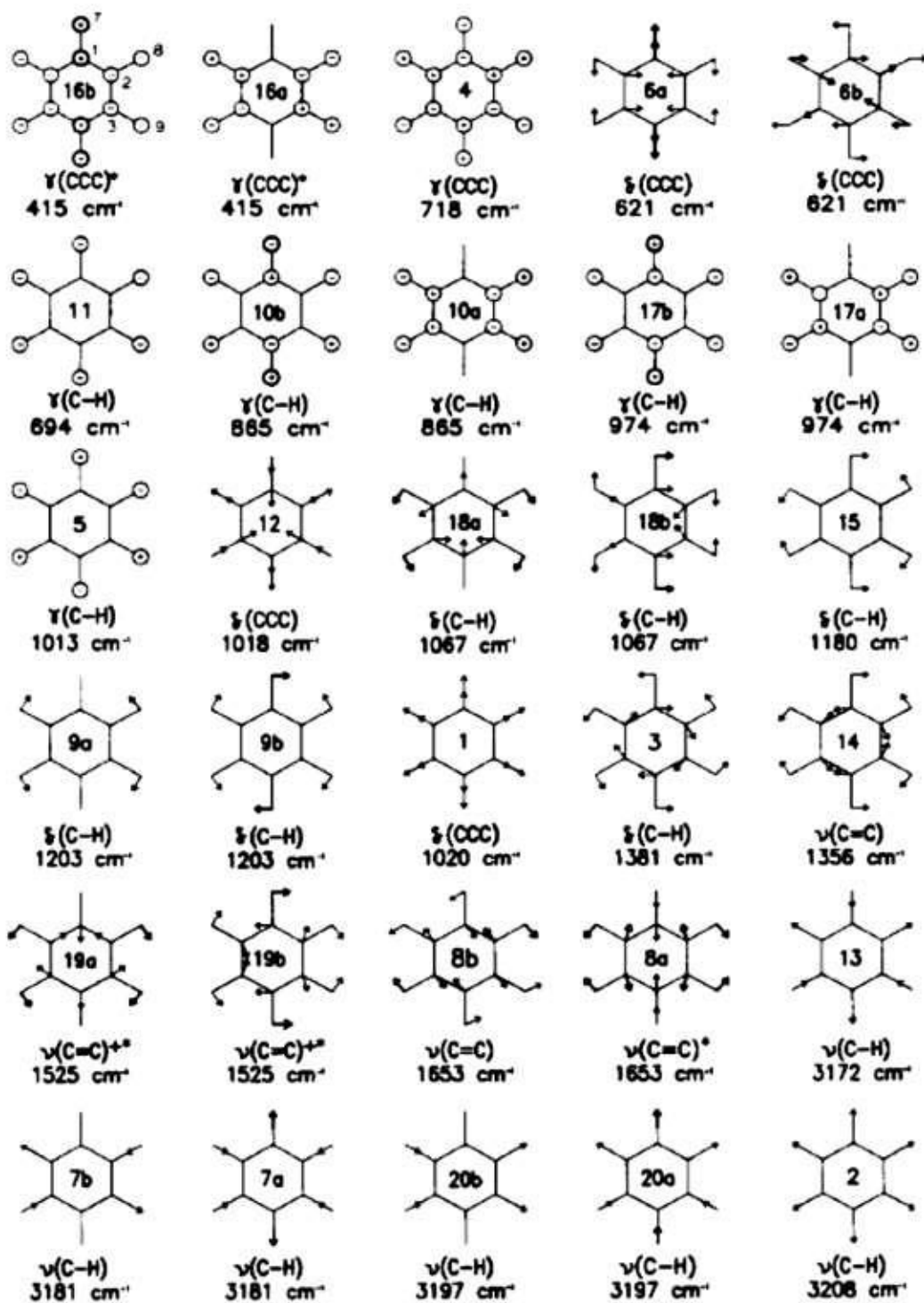
$$\bar{N}(\Omega_i) = \int_{\Omega_i} \rho(\vec{r}) dr \quad (17-2)$$

فصل ۳: روش محاسبات

محاسبات کوانتومی مولکول‌های مورد مطالعه در این پایان نامه توسط نرم افزار گوسین (Gaussian 09) [۵۹] در سطح نظری B3LYP [۶۰ و ۶۱] با سری پایه‌ی 6-311++G (d,p) انجام شد. این محاسبات شامل؛ بهینه‌سازی ساختار مولکول، فرکانس ارتعاشی و شدت آن‌ها در طیف زیرقرمز (IR) و رامان (Raman) و رزونانسی مغناطیسی هسته (NMR)، انرژی بالاترین اوربیتال اشغال شده (HOMO) و پایین‌ترین اوربیتال اشغال نشده (LUMO) و خواص وابسته به آن‌ها می‌باشد. مشاهده‌ی ساختار مولکولی، شیوه نرمال ارتعاشی، شکل اوربیتال‌ها و نقشه‌های مربوط به پتانسیل الکتروستاتیکی مولکولی (MEP) با نرم‌افزار Gauss view 05 انجام شد [۶۲].

تابع موج حاصل از محاسبات گوسین در برنامه AIMALL استفاده شد و سپس چگالی الکترونی و توپولوژی پیوندی با این نرم افزار مورد بررسی قرار گرفت [۶۳]. همچنین با استفاده از این تابع موج در بسته نرم‌افزاری Multiwfn [۶۴] محاسبات ALIE (متوسط انرژی یونیزاسیون موضعی) ELF (تابع استقرار مکانی) الکترونی انجام شد و در مکان‌هایی که اشتراک الکترونی رخ داده نوع پیوند و ماهیت آن (قوی یا ضعیف) مشخص شد سطوح پتانسیل هر یک نیز با نرم افزار VMD ترسیم شد.

برای انتساب شیوه‌های نرمال ارتعاشی حلقه‌های فنیلی، از روش نام‌گذاری ویلسون [۶۵] استفاده شد. ویلسون شیوه‌های نرمال بنزن را طبق شکل (۱-۳) شماره‌گذاری و نام‌گذاری کرد. نماد ارتعاش‌های مولکولی عبارتند از: ۷؛ ارتعاش کششی، ۵؛ ارتعاش خمشی داخل صفحه، ۶؛ ارتعاش خمشی خارج صفحه، ۸؛ تغییر شکل داخل صفحه‌ای حلقه، و ۹؛ تغییر شکل خارج صفحه‌ای حلقه.

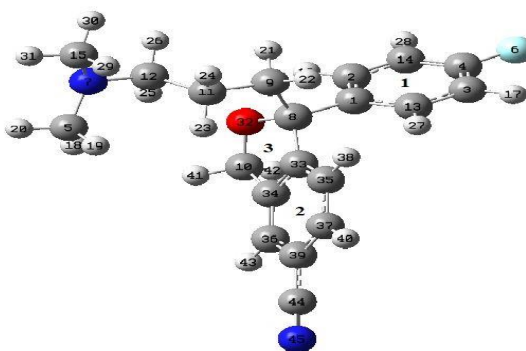
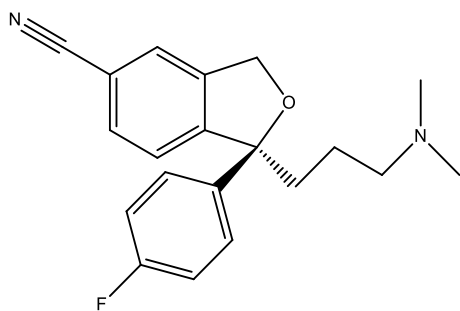
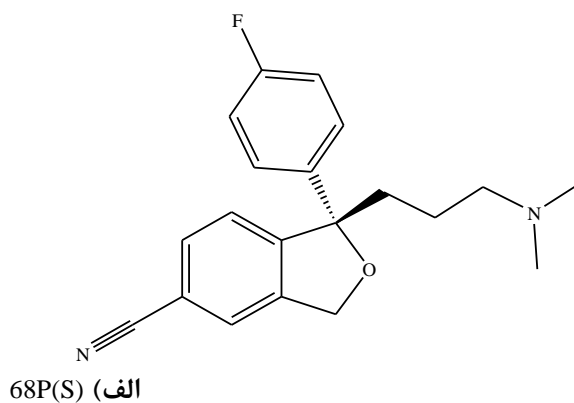
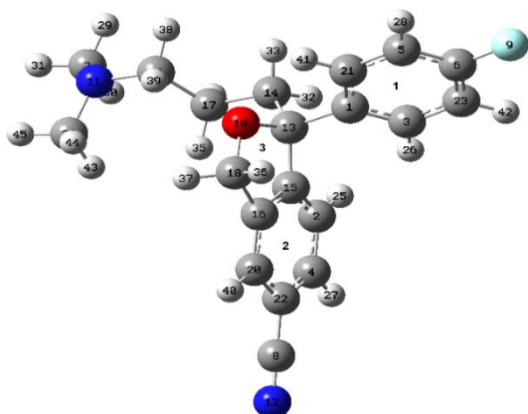


شکل ۳-۱. شیوه های نرمال بنزن با نمادگذاری ویلسون، فرکانس ارتعاشی [۶۵].

فصل ۴: بحث و نتیجه گیری

۱-۴ بهینه‌سازی پیکربندی هندسی

از آنجایی که سیتالوپرام دارای دو انانتیومر S و R است ابتدا بهینه‌سازی پیکربندی پایدارترین کنفورمر S و R-سیتالوپرام، 68P(S) و 68P(R)، در سطح B3LYP/6-311G** انجام شد. با بررسی فرکانس‌های ارتعاشی و عدم مشاهده‌ی فرکانس موهومی در خروجی محاسبات، بهینه شدن این ترکیبات در حالت تعادلی، ته چاه پتانسیل، تایید شد. ساختار بهینه شده ترکیبات 68P(S) و 68P(R) و شماره-گذاری اتم‌ها به ترتیب در شکل (۱-۴) الف و ب نمایش داده شده است (رنگ‌ها اتم‌های به اینصورت است: قرمز؛ اتم اکسیژن، خاکستری؛ کربن، آبی فیروزه‌ای؛ فلور، آبی نفتی؛ نیتروژن و سفید؛ هیدروژن).



ب) 68P(R)

شکل ۱-۴. ساختار هندسی بهینه شده دو انانتیومر سیتالوپرام الف) 68P(S) و ب) 68P(R)

با توجه به شکل (۱-۴) ساختار سیتالوپرام دارای ۳ حلقه که شامل ۲ حلقه‌ی آروماتیکی و یک حلقه‌ی هتروسکیلی اتری غیرآروماتیکی و گروه‌های عاملی F، CN و $N(CH_3)_2$ می‌باشد. دو ساختار آینه‌ای (انانتیومر) اس و آر این ترکیب نسبت به پیوند حلقه اتری و حلقه هالوژن فلئور تشکیل شده است.

۲-۴ تجزیه و تحلیل طیف ارتعاشی

فرکانس‌های مادون قرمز و رامان نظری و فرکانس‌های ارتعاشی برای دو انانتیومر ترکیب سیتالوپرام 68P(S) و 68P(R) در جدول (۱-۴) آورده شده است و همچنین طیف‌های IR و رامان نظری برای انانتیومرهای فوق در شکل (۲-۴) و (۳-۴) نشان داده شده است.

جدول ۱-۴. فرکانس‌ها و شدت‌های مادون قرمز و رامان نظری 68P(S) و 68P(R)

68P(S)			68P(R)			Assignment	
F.	IR Int.r.	R.A.r	F.	IR. Int.r	R.A.r		
3208.5	1.0	18.1	3207.9	1.1	22.8	2	vC-H(1)
3202.9	1.3	18.2	3203.0	1.9	21.6	20b	vC-H(1)
3200.3	0.4	12.0	3200.3	0.6	14.9	20a	vC-H(1)
3193.2	0.4	14.4	3193.0	0.6	18.6	7a	vC-H(1)
3188.4	0.6	10.7	3188.5	0.9	13.3	7a	vC-H(2)
3187.6	1.9	3.9	3188.0	2.2	5.3	13	vC-H(1)
3176.7	2.3	5.1	3176.7	2.7	6.5	13	vC-H(2)
3091.3	13.9	3.2	3093.3	15.7	4.3	vasCH ₂ ,vasCH ₃	
3084.5	19.0	14.8	3084.8	21.1	19.6	vasCH ₃	
3081.6	3.3	3.4	3081.8	5.1	5.2	vasCH ₃	
3074.2	8.7	15.7	3072.8	9.9	19.0	vasCH ₂	
3063.8	12.8	2.6	3063.0	14.9	2.3	vasCH ₂	
3061.2	4.4	9.7	3059.5	4.5	14.1	vasCH ₂	
3040.9	21.5	33.1	3041.3	26.1	37.0	vsCH ₃	
3038.8	13.2	3.7	3039.2	15.0	4.9	vasCH ₃	
3032.1	4.1	30.4	3030.5	4.4	32.2	vsCH ₂	
3025.6	14.8	4.0	3024.3	16.0	4.7	vsCH ₂	
3007.2	9.2	13.3	3009.9	8.7	14.6	vsCH ₂	
2985.4	16.6	19.4	2985.9	18.9	22.8	vsCH ₂	
2914.5	52.4	21.6	2914.8	53.0	19.5	vsCH ₃	
2906	18.9	3.7	2906.1	19.2	4.2	vasCH ₃	
2338.5	27.6	100.0	2338.6	20.6	100.0	vCN	
1655.5	7.8	25.4	1655.6	8.4	29.2	8a	vC-H(2),vC-H(1)
1647.7	23.5	4.1	1647.7	22.6	5.0	8a	vC-H(1),vC-H(2)

68P(S)			68P(R)			Assignment	
F.	IR Int.r.	R.A.r	F.	IR. Int.r	R.A.r		
1632.6	5.6	0.9	1632.5	6.0	0.9	8b	vC-H(1)
1612.2	0.5	1.8	1612.1	0.4	1.8	8b	vC-H(2)
1538.4	100.0	0.4	1538.4	100.0	0.3	19a	vC-H(1)
1521.8	11.6	1.4	1523.5	11.1	2.5	δ CH ₃ , δ CH ₂	
1512.8	9.4	0.3	1512.9	10.4	0.4	19a	vC-H(2)
1508.1	5.7	0.3	1509.0	3.4	0.5	δ CH ₂ , δ CH ₃	
1507.4	3.2	1.8	1507.9	3.9	2.7	δ CH ₃ , δ CH ₂	
1504.4	1.0	0.3	1505.0	2.5	0.4	δ CH ₃ , δ CH ₂	
1491.5	17.7	0.2	1492.3	15.6	0.8	δ CH ₃ , δ CH ₂	
1490.7	0.3	1.4	1490.8	1.7	2.1	δ CH ₂ , δ CH ₃	
1482.5	3.6	1.2	1482.5	4.5	1.4	δ CH ₂ , δ CH ₃	
1479.5	7.6	1.7	1480.1	8.4	3.1	δ CH ₃	
1466.3	1.4	0.6	1466.2	1.5	0.9	δ CH ₃ , δ CH ₂	
1455	5.5	2.0	1455.0	6.7	2.2	14	vC-H(2)
1444.1	0.0	0.5	1443.9	0.0	1.2	δ CH ₃	
1434.8	3.0	0.1	1434.8	4.3	0.1	14	vC-H(1)
1402.1	9.1	0.4	1397.7	9.1	0.4	δ CH ₂	
1377.1	5.8	0.3	1377.6	6.9	0.3	δ CH ₂	
1374.6	12.4	0.6	1372.8	9.3	1.2	δ CH ₂	
1366.2	8.7	1.4	1365.5	12.6	2.0	δ CH ₂	
1341.1	1.3	0.3	1342.6	1.4	0.8	δ CH ₂ , δ CH ₃	δ C-H(2)
1332.6	1.1	0.1	1332.7	1.0	0.2	δ CH ₂ , δ CH ₃	δ C-H(2), δ C-H(1)
1325.3	0.0	0.0	1325.4	0.3	0.1	14	vC-H(1),vC-H(2)
1320.2	5.3	0.2	1320.3	5.4	0.3	3	δ C-H(1)
1312.9	20.7	0.1	1312.7	19.1	0.1	δ CH ₃ ,vsC-N-C	
1300.1	5.6	0.7	1301.1	8.5	1.0	δ CH ₂ , δ CH ₃	δ C-H(2)
1297.1	2.2	0.3	1297.6	1.6	0.4	δ CH ₂ , δ CH ₃	δ C-H(2), δ C-H(1)
1280.9	4.8	3.5	1280.2	3.8	4.3	δ CH ₂	
1258.1	66.1	1.0	1258.1	108.4	1.8	9b	δ C-H(1)
1251.4	58.4	10.4	1252.2	4.7	9.2	δ CH ₂ ,	
1232.1	3.3	0.8	1235.4	5.7	1.4	9a, δ CH ₂ , δ CH ₃	δ C-H(2), δ C-H(1)
1214.6	5.1	0.6	1214.8	4.9	1.0	δ CH ₂	
1195.4	8.8	2.5	1194.1	9.7	2.6	v(C=C), δ CH ₂	
1180.6	44.7	1.0	1180.5	40.9	0.9	15	δ C-H(1)
1174.9	8.7	0.1	1175.5	9.4	0.2	δ CH ₃	
1172.5	3.8	0.7	1170.3	1.9	0.5	9a	δ C-H(2)
1165.7	6.0	0.4	1165.3	7.3	0.5	15	δ C-H(2)
1141.4	13.3	2.0	1140.2	14.9	1.8	9b, δ CH ₂ , δ CH ₃	δ C-H(2)
1123.7	4.9	0.2	1123.6	6.5	0.3	9a	δ C-H(1)
1117.5	10.4	0.2	1117.8	12.0	0.4	δ CH ₃	
1090.2	31.9	3.3	1091.2	26.9	3.4	vC-C(Ar ₃), δ C-O	
1081	12.5	0.9	1081.5	17.3	1.3	δ CH ₂ , δ C-O	
1070.1	15.0	0.2	1070.3	18.6	0.3	δ CH ₃	
1066.7	15.0	0.6	1066.2	25.7	0.8	C-CH ₂ -N(CH ₃) ₂	

68P(S)			68P(R)			Assignment	
F.	IR Int.r.	R.A.r	F.	IR. Int.r	R.A.r		
1056.9	45.3	0.2	1056.2	43.2	0.4	C-CH ₂ -N(CH ₃) ₂	
1052.6	60.1	0.5	1053	65.8	0.6	δC-O,δCH ₂	
1037.2	9.1	0.2	1037.2	11.3	0.3	δCH ₂	
1031.3	17.3	0.0	1031.3	14.8	0.0	18a,δCH ₂	δC-H(1)
1001	3.8	1.0	999.3	4.6	1.2	νC-C(Ar1)	
986.8	0.3	0.3	986.5	0.5	0.4	17a	γC-H(1)
979.1	1.1	0.1	979.3	0.7	0.1	5	γC-H(2)
954.8	0.6	0.1	953.9	10.7	0.3	νC-C,γ(O-C-C)	
953.4	44.4	1.5	952.7	36.3	1.6	17a	γC-H(1)
939.7	12.9	0.3	939.4	12.6	0.2	17b	γC-H(2)
919.1	9.1	0.3	918.8	9.6	0.3		γC-H(2)
902.8	18.5	0.4	902.6	18.6	0.7	17b	γC-H(2)
858.3	59.7	0.2	858.1	62.3	0.3	10a	γC-H(1)
849.6	43.5	0.4	850.0	48.5	0.7	10b	γC-H(1),γC-H(2)
844.4	22.9	0.8	843.8	16.6	0.9	10a,ΓC-CH ₂ -N(CH ₃) ₂	γC-H(1),γC-H(2)
830.9	2.3	0.6	830.7	3.7	2.3	10a,νC-F	γC-H(1)
829.3	14.6	3.3	829.2	14.7	1.7	10b	γC-H(1)
807.4	11.1	0.4	806.5	12.3	0.5	ΓC-CH ₂ -N(CH ₃) ₂ ,δCH ₂	γC-H(2)
782.8	12.0	1.2	783.2	10.4	1.5	10b,δCH ₂	
751.4	4.4	1.7	752.5	4.2	2.0	RCH ₂	γ(CCC)(2)
745.3	0.9	0.3	745.0	1.4	0.3	4	γ(CCC)(2),γ(CCC)(1)
730.6	0.4	0.4	731.3	1.4	0.3	4,δCH ₂	γ(CCC)(2),γ(CCC)(1)
724.3	6.5	0.1	724.4	7.2	0.2	δ(C-O-C)(2),δ(C-C)(2)	
649.7	1.3	0.6	649.6	1.2	0.9	6b	δ(CCC)(1)
627.9	11.4	0.3	627.7	17.3	0.4	11,ν(C-O)	γ(CCC)(2),γ(CCC)(1)
613.6	45.2	0.2	613.5	38.7	0.2	γ(CN)	
602.3	9.4	0.1	602.3	8.9	0.2	γ(C-N),6a	γ(CCC)(2),γ(CCC)(1)
575.9	23.9	0.4	575.9	24.1	0.5	γ(C-N),11	γC-H(2),γC-H(1)
562.7	36.0	0.4	562.7	34.5	0.5	ΓC-CH ₂ -N(CH ₃) ₂ ,11	γC-H(1),γC-H(2)
538.9	10.7	0.7	539.1	8.0	0.9	ΓC-N,ΓC-CH ₂ -N(CH ₃) ₂	
519	20.3	0.2	517.6	22.2	0.3	ΓC-CH ₂ -N(CH ₃) ₂	
505.2	4.6	0.6	505.8	4.3	0.7	γCCC(2),γ(CN)	
462.2	9.4	0.2	462.2	11.2	0.3	16b	γCCC(2),γCCC(1)
434.4	5.0	0.4	434.5	6.0	0.5	16b	γCCC(1),γCCC(2)
426.0	0.6	0.0	426.0	0.3	0.0	16a	γCCC(1)
423.0	0.8	0.1	420.4	1.9	0.1	16a	γCCC(1)
418.2	6.6	0.3	418.0	5.8	0.3	16b	γCCC(1),γCCC(2)
412.9	1.6	0.3	413.2	2.1	0.3	γ(C-F),δ(C-F)	γ(CCC)(1)
398.1	8.9	0.1	398.6	7.5	0.2	πCH ₃	
377.4	10.8	0.2	376.6	12.1	0.1	ρCN	
344.1	8.4	0.1	344.7	9.7	0.2	γCH ₂	
319.6	20.8	0.2	319.6	21.6	0.3	γCH ₂ ,γCF	
295.8	10.4	0.1	296.2	11.9	0.2	ρCH ₂ ,pring(1)	

68P(S)			68P(R)			Assignment
F.	IR Int.r.	R.A.r	F.	IR. Int.r	R.A.r	
273.6	6.8	0.1	277.1	5.9	0.1	$\rho\text{CH}_2, \rho\text{CH}_3$
245.6	1.6	0.1	259.9	1.8	0.1	δCH_3
239.3	9.8	0.3	243.4	9.1	0.2	$\delta\text{C-Cph}$
231.9	3.5	0.1	237.8	4.4	0.2	ρCH_3
202.2	12.6	0.1	201.6	13.5	0.1	$\rho\text{CH}_2, \rho\text{ ring}(2)$
184.1	4.2	0.2	182.4	5.2	0.1	$\rho\text{CH}_3, \rho\text{CH}_2, \gamma(\text{C-CN})$
172.5	7.2	0.2	172.6	7.5	0.2	$\gamma(\text{C-N}), \rho\text{C}_2\text{H}_4$
160.8	3.9	0.1	161.3	1.8	0.1	γCF
137.7	24.5	0.2	136.4	27.5	0.1	$\rho\text{CH}_3, \rho\text{CH}_2$
132.9	36.0	0.2	133.2	35.5	0.4	$\rho\text{CH}_2, \rho\text{CH}_3$
114.8	22.9	0.1	114.3	19.5	0.1	ρCCH_3
82.3	4.0	0.4	83.5	4.4	0.5	$\Gamma\text{ring}(2)$
71.3	24.5	0.4	71.2	23.6	0.7	$\Gamma\text{ring}(2)$
60.6	11.7	0.1	59.9	9.6	0.2	ρCH_3
35.3	20.9	0.6	35.8	13.8	0.8	$\Gamma\text{ring}(1)$
31.9	2.9	0.0	31.1	7.9	0.2	ρCH_2
23.1	20.8	0.3	21.1	18.6	0.3	ρrings
18.51	1.0	18.1	16.8	5.0	0.9	$\rho\text{ring}(1)$

f, فرکانس محاسباتی در سطح B3LYP/6-311++G(d,p) است. IR.I شدت زیر قرمز، R.A, فعالیت رامان است.

در این پایان نامه ارتعاشات دو انانتیومر سیتالوپرام به دو دسته یکی مربوط به ارتعاشات حلقه آروماتیک و دومی مربوط به ارتعاشات سایر قسمت‌های مولکول تقسیم شده است، که ابتدا ارتعاشات مربوط به حلقه بنزن آورده شده است و برای ارتعاشات سایر قسمت‌ها از شیوه‌های ارتعاشی تکانه‌ای (ρ), پیچشی (τ), تغییر شکل داخل صفحه (Δ) و تغییر شکل خارج صفحه (Γ) نیز استفاده شده است. به طور کلی با مشاهده جدول (۴-۱) مشخص می‌شود که فرکانس‌های ارتعاشی دو انانتیومر اس و آر ترکیب سیتالوپرام تفاوت معناداری ندارند و تقریباً یکسان هستند در نتیجه این عدم تفاوت در فرکانس، می‌توان گفت پارامتر فرکانس ارتعاشی، پارامتر مهمی در بررسی برهمکنش این ترکیب با مولکول‌های محیط اطراف نمی‌باشد. در عین حال به دلیل این که هدف در این پایان نامه بررسی ساختار و طیف ارتعاشی مولکول سیتالوپرام است در بخش‌های بعدی هر جا که مقادیر فرکانس‌های مدهای ارتعاشی تفاوت اندکی دارند این تفاوت گزارش شده است.

۴-۲-۱ ارتعاشات مربوط به حلقه بنزن

۴-۲-۱-۱ ارتعاشات کششی C-C

ارتعاشات کششی C-C شامل یک شیوه ارتعاشی ۱۴ و دو جفت هم‌تراز ۱۹ و ۸ است. ارتعاشات ۸b برای حلقه ۱ و ۲ به ترتیب در انانتیومر اس-سیتالوپرام در فرکانس‌های $1630/6 \text{ cm}^{-1}$ و $1612/2 \text{ cm}^{-1}$ و انانتیومر-آر آن به ترتیب در فرکانس‌های $1632/5 \text{ cm}^{-1}$ و $1612/1 \text{ cm}^{-1}$ ظاهر می‌شوند. ارتعاش ۸a برای هر دو حلقه (۱ و ۲) در هر دو انانتیومر اس و آر ترکیب سیتالوپرام در فرکانس $1655/5 \text{ cm}^{-1}$ و $1647/7 \text{ cm}^{-1}$ ظاهر می‌شود. ارتعاش ۱۹a برای حلقه ۱ و ۲ به ترتیب در این دو انانتیومر در فرکانس‌های $1538/4 \text{ cm}^{-1}$ و $1512/8 \text{ cm}^{-1}$ ظاهر می‌شود. ارتعاش ۱۴ برای حلقه ۱ و ۲ به ترتیب در ترکیب 68P(S) و 68P(R) در فرکانس‌های 1454 cm^{-1} و $1434/8 \text{ cm}^{-1}$ برای ظاهر می‌شوند.

۴-۲-۱-۲ ارتعاشات کششی پیوند C-H

شش شیوه ارتعاشی کششی پیوند C-H شامل شیوه‌های ۷a، ۷b، ۲۰a، ۲۰b، ۲ و ۳ است. ۷a برای حلقه ۱ و ۲ به ترتیب در ترکیب 68P(S) و 68P(R) در فرکانس‌های 3193 cm^{-1} و 3188 cm^{-1} ظاهر می‌شوند. ارتعاش ۲۰a و ۲۰b مربوط به حلقه ۱ در هر دو انانتیومر به ترتیب در فرکانس‌های $3200/3 \text{ cm}^{-1}$ و 3203^1 cm^{-1} ظاهر می‌شود. ارتعاش ۲ مربوط به حلقه ۱ در انانتیومر 68P(S) و 68P(R) به ترتیب در فرکانس‌های $3208/5 \text{ cm}^{-1}$ و $3207/9 \text{ cm}^{-1}$ ظاهر می‌شوند.

۴-۲-۱-۳ ارتعاشات خمشی داخل صفحه C-H

با توجه به تجزیه و تحلیل درجات آزادی داخل صفحه‌ای در بنزن، شش شیوه ارتعاشی خمشی داخل صفحه C-H در بین شیوه‌های ارتعاشی، شامل ۱۵، ۹a، ۹b، ۳، ۱۸a، ۱۸b است. ارتعاش ۱۵ برای هر دو حلقه (۱ و ۲) در هر دو انانتیومر اس و آر ترکیب سیتالوپرام در فرکانس‌های 1180^1 و 1165 cm^{-1} ظاهر می‌شوند. ارتعاش ۹a برای حلقه ۱ در ترکیب 68P(S) و 68P(R) در

فرکانس 1123 cm^{-1} ظاهر می‌شود. ارتعاش 9a برای حلقه ۲ به ترتیب در ترکیب 68P(S) و 68P(R) در فرکانس‌های $1172/5 \text{ cm}^{-1}$ و $1170/3 \text{ cm}^{-1}$ ظاهر می‌شوند. ارتعاش 9b برای حلقه ۱ در این دو انانتیومر در فرکانس $1258/1 \text{ cm}^{-1}$ و برای حلقه ۲ در فرکانس 1141 cm^{-1} ظاهر می‌شود. ارتعاش ۳ برای حلقه ۱ به ترتیب در ترکیب 68P(S) و 68P(R) در فرکانس 1320 cm^{-1} ظاهر می‌شوند.

۲-۲-۴ ارتعاشات خمشی خارج صفحه C-H₂ و C-C

خمشی خارج صفحه شامل ۵، ۴، ۱۷، ۱۰، ۱۱، ۱۶ می‌باشد که گستره فرکانسی بین $400-1000 \text{ cm}^{-1}$ را دارند. ارتعاش ۴ برای دو انانتیومر اس و آر ترکیب سیتالوپرام در فرکانس‌های 745 cm^{-1} و ظاهر می‌شوند. ارتعاش 17a برای حلقه ۱ در ترکیب 68P(S) و 68P(R) در فرکانس‌های 986 cm^{-1} و 953 cm^{-1} ظاهر می‌شوند. ارتعاش 17b برای حلقه ۲ در ترکیب اس و آر-سیتالوپرام در فرکانس‌های 939 cm^{-1} و 902 cm^{-1} ظاهر می‌شوند. 10b برای حلقه ۱ هر دو انانتیومر اس و آر ترکیب سیتالوپرام در فرکانس‌های 849 cm^{-1} و 829 cm^{-1} ظاهر می‌شوند. ارتعاش ترکیب 68P(S) و 68P(R) در فرکانس cm^{-1} و 627 cm^{-1} ظاهر می‌شوند. ارتعاش 16a برای حلقه ۱ هر دو انانتیومر اس و آر ترکیب سیتالوپرام در فرکانس‌های 420 cm^{-1} و 426 cm^{-1} ظاهر می‌شوند. ارتعاش 16b برای هر دو حلقه همزمان در ترکیب 68P(S) و 68P(R) در فرکانس‌های 462 cm^{-1} ، 434 cm^{-1} ظاهر می‌شوند.

۳-۲-۴ ارتعاشات اسکلتی شعاعی

ارتعاشات اسکلتی شعاعی مشتقات بنزن به دو گروه تنفسی یا خمشی (C-C-C) و ارتعاشات کششی (C-X) دسته‌بندی شده و شامل ارتعاشات ۲۰، ۱۳، ۱۲، ۷، ۶ و ۲ را در برمی‌گیرد. ارتعاش 6b حلقه یک در هر دو انانتیومر اس و آر ترکیب سیتالوپرام در فرکانس‌های 650 cm^{-1} ظاهر می‌شود. ارتعاش 6a برای برای هر دو حلقه (۱ و ۲) در ترکیب 68P(S) و 68P(R) در فرکانس 602 cm^{-1} ظاهر می‌شود.

۳-۴ بررسی طیف‌های ارتعاشی سایر قسمت‌های مولکول

۱-۳-۴ ناحیه $1700-3500\text{ cm}^{-1}$

در این ناحیه، $\nu\text{O-H}$ ، $\nu\text{C-H}$ دیده می‌شود که موقعیت نوار کششی OH تعیین کننده قدرت پیوند هیدروژنی این ترکیبات می‌باشد. ارتعاش νasCH_3 در هر دو انانتیومر اس و آر ترکیب سیتالوپرام در فرکانس‌های 3084 cm^{-1} ، 3081 cm^{-1} و 3039 cm^{-1} ظاهر می‌شوند. ارتعاش νsCH_3 در ترکیب 68P(S) و 68P(R) فرکانس‌های 340 cm^{-1} و 2914 cm^{-1} ظاهر می‌شوند. ارتعاش νasCH_2 در این دو انانتیومر در فرکانس‌های 3074 cm^{-1} ، 3064 cm^{-1} و 3061 cm^{-1} ظاهر می‌شوند. ارتعاش νsCH_2 در ترکیب 68P(S) و 68P(R) در فرکانس‌های 3032 cm^{-1} ، 3026 cm^{-1} ، 3007 cm^{-1} و 2985 cm^{-1} ظاهر می‌شوند.

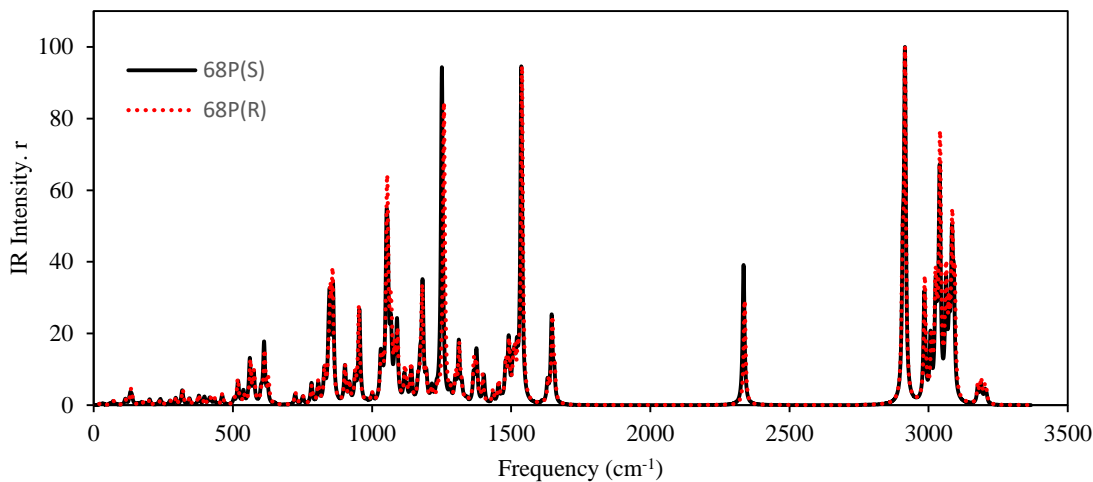
۱-۳-۴ ناحیه $1000-1700\text{ cm}^{-1}$

نوارهای ارتعاشی کششی و خمشی مربوط به پیوند (C-O) و (C=C) و شیوه ارتعاشی خمشی داخل صفحه OH حلقه کیلیدی، $\delta(\text{O-H})$ و نیز خمش پیوند (C-H) متیل در گروه متوکسی در این ناحیه دیده می‌شود. ارتعاش $\nu(\text{C=C})$ در هر دو انانتیومر اس و آر ترکیب سیتالوپرام در فرکانس‌های 1195 cm^{-1} ظاهر می‌شود. $\delta(\text{C-O})$ در ترکیب 68P(S) و 68P(R) در فرکانس‌های 1090 cm^{-1} ، 1081 cm^{-1} و 1052 cm^{-1} ظاهر می‌شوند.

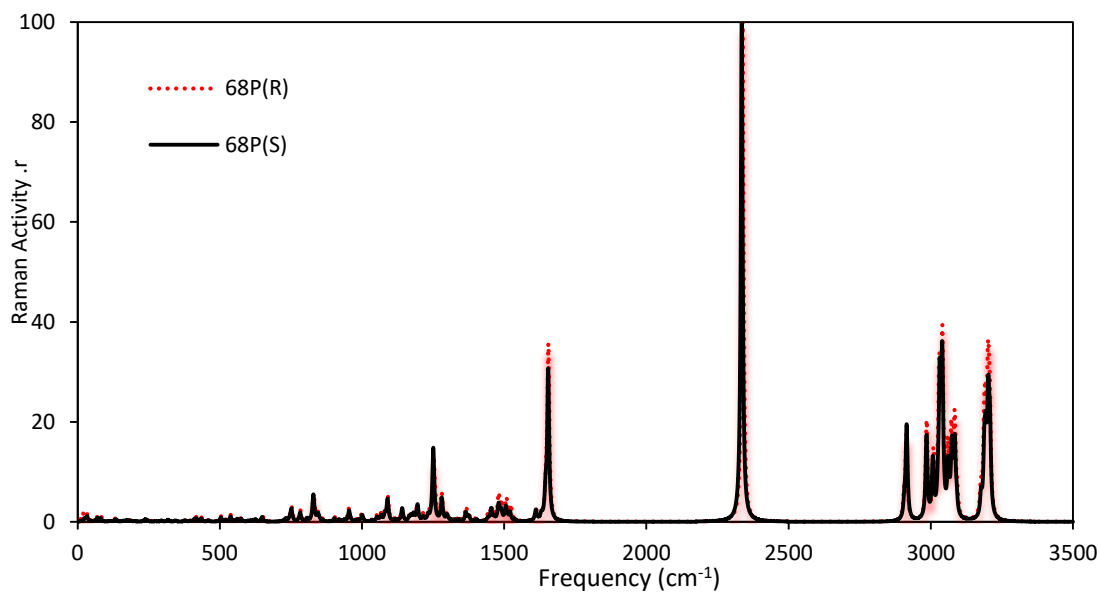
۱-۳-۴ ناحیه زیر 1000 cm^{-1}

در این ناحیه ارتعاش خمشی خارج صفحه گروه (CH, OH) و خمش (CCC) حلقه فنیلی و کیلیدی مشاهده می‌شود. ارتعاش $\gamma(\text{CH}_2)$ در هر دو انانتیومر اس و آر ترکیب سیتالوپرام در فرکانس‌های 344 cm^{-1} و cm^{-1} ظاهر می‌شوند. ارتعاش خمشی $\Gamma_{\text{ring}}(1)$ حلقه یک در ترکیب 68P(S) و 68P(R) در

فرکانس‌های 35 cm^{-1} ظاهر می‌شود. ارتعاش خمشی $\Gamma_{\text{ring}}(2)$ در حلقه ۲ در این دو آنانتیومر فرکانس‌های 71 cm^{-1} و 71 cm^{-1} ظاهر می‌شوند.



شکل ۲-۴. طیف مادون قرمز آنانتیومرهای سیتالوپرام 68P(S) و 68P(R) محاسباتی



شکل ۳-۴. طیف رامان آنانتیومرهای سیتالوپرام 68P(S) و 68P(R) محاسباتی

با توجه به دو شکل (۲-۴) و (۳-۴) مشاهده می‌شود که شدت ارتعاشات در ناحیه زیر قرمز و طیف IR و Raman متفاوت است زیرا شدت‌ها در IR وابسته به تغییرات گشتاور دوقطبی نسبت به مختصه و در رامان وابسته به تغییرات قطبش پذیری نسبت به مختصه است. به عنوان نمونه مد ارتعاشی ν_{CN} در

فرکانس 2338 cm^{-1} ظاهر شده است در Raman شدت قوی‌تری نسبت به IR دارد، همچنین مد ارتعاشی $\nu(\text{C-H})(1)$ و $\nu(\text{C-H})(2)$ در فرکانس 1650 cm^{-1} ظاهر شده است در Raman شدت قوی‌تری نسبت به IR داراست، مد ارتعاشی $\nu(\text{C-H})(1)$ در فرکانس 1537 cm^{-1} ظاهر شده است در IR شدت قوی‌تری نسبت به Raman داراست و مد ارتعاشی δCH_2 در فرکانس 1251 cm^{-1} ظاهر شده است در IR شدت قوی‌تری نسبت به Raman داراست.

۴-۴ تجزیه و تحلیل NMR

تغییرات شیمیایی CNMR و HNMR با استفاده از روش B3LYP/6-311G (d,p) در جدول (۲-۴)

آورده شده است. ماده مرجع HNMR، TMS (تترامتیل سیلان) است و ماده مرجع در طیف CNMR، CH_4 (متان) می‌باشد.

جدول ۴-۲. HNMR و CNMR ترکیب 68P(S) در سطح B3LYP/6-311++G (d,p)

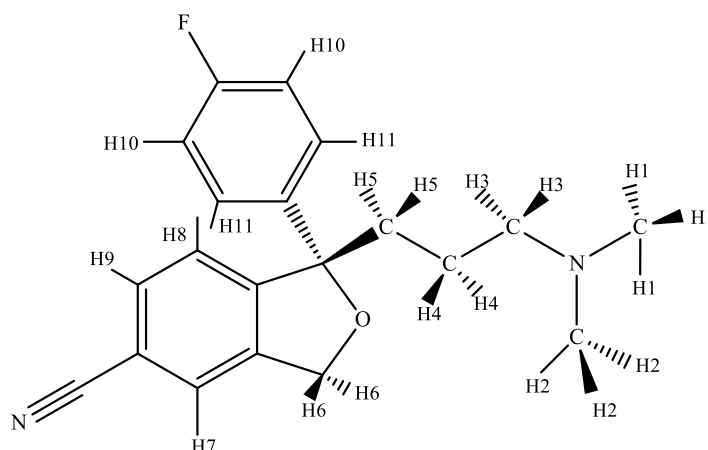
	$\sigma_{\text{C}}/\text{ppm}$		$\sigma_{\text{H}}/\text{ppm}$		
	68P(S)	68P(R)	68P(S)	68P(R)	
C1	147.442	147.577	H25	7.578	7.575
C2	128.120	128.280	H26	7.171	7.167
C3	132.125	132.094	H27	7.774	7.778
C4	138.352	138.285	H28	7.142	7.142
C5	120.872	120.871	H29	2.187	2.178
C6	171.923	171.949	H30	2.235	2.293
C7	43.033	43.126	H31	2.206	2.217
C8	121.777	121.783	H32	2.104	2.100
C13	101.227	101.265	H33	1.553	1.626
C14	44.245	45.130	H34	1.350	1.395
C15	156.771	156.485	H35	1.069	1.093
C16	150.147	150.206	H36	4.995	4.982
C17	17.830	18.150	H37	5.092	5.085
C18	74.339	74.189	H38	2.572	2.533
C19	63.504	63.363	H39	3.502	3.555
C20	131.355	131.404	H40	7.533	7.542
C21	133.059	133.191	H41	8.070	8.071
C22	119.110	119.078	H42	6.961	6.957
C23	120.056	120.023	H43	2.046	2.024
C24	43.319	43.480	H44	2.132	2.062
			H25	2.149	2.141

براساس داده‌های جدول (۴-۲)، تغییرات شیمیایی CNMR کربن‌های آروماتیک ترکیب 68P(S) و 68P(R) در محدوده‌ی ppm ۱۷۱/۹۲-۱۱۹/۱۱ برای حلقه ۱ و ۲ است. تغییرات شیمیایی اتم‌های کربن حلقه هتروکسیل اتری ppm ۷۴/۳۳ و ppm ۱۱۰/۲۲ می‌باشد. تغییرات شیمیایی اتم‌های کربن زنجیره آمینی در محدوده ppm ۱۷/۸۳-۶۳/۵۰ است.

تغییرات شیمیایی HNMR پروتون‌های آروماتیک ترکیب 68P(S) و 68P(R) در محدوده ppm ۶/۹-۸/۷۰ برای حلقه ۱ و ۲ است. تغییرات شیمیایی اتم‌های کربن حلقه هتروکسیل اتری ppm ۴/۹۹ و ppm ۵/۰۹ می‌باشد. تغییرات شیمیایی اتم‌های کربن زنجیره آمینی در محدوده ppm ۱/۰۶-۳/۵۰ است، که کمترین مربوط به هیدروژن متصل به کربن C17 می‌باشد.

۴-۵ تجزیه و تحلیل نتایج H-BDE

از مقادیر H-BDE برای پیش‌بینی حساسیت مولکول آلی نسبت به مکانیزم خوداکسایش استفاده می‌شود. برای این کار هر ۱۱ هیدروژن انانتیومر 68P(S) به صورت رادیکالی از آن جدا شد، طبق واکنش (۲-۱)، و سپس محاسبات بهینه‌سازی و فرکانس در سطح B3LYP/6-311G (d,p) برای آن انجام شد و با توجه به رابطه‌ی (۲-۹) تغییرات آنتالپی برای هر واکنش رادیکالی آن بدست آمد. نتایج محاسبات H-BDE در جدول (۴-۳) ارائه شده است. در این جدول شماره کنار نام هر رادیکال بر پایه‌ی شماره هیدروژن جدا شده از آن شماره گذاری شده است شکل (۴-۴).



شکل ۴-۴. انانتیومر 68P(S) همراه با شماره گذاری هیدروژن‌ها

جدول ۳-۴. H-BDE رادیکال ترکیب 68P(S) در سطح B3LYP/6-311G (d,p)

	H_S (hartree)	H_H^0 (hartree)	H_S^0 (hartree)	ΔH (hartree)	ΔH (kcal/mol)
68P(S)-1	-1059.1790	-0.4990	-1058.5578	0.1222	76.68
68P(S)-2	-1059.1790	-0.4990	-1058.5577	0.1223	76.74
68P(S)-3	-1059.1790	-0.4990	-1058.5585	0.1215	76.24
68P(S)-4	-1059.1790	-0.4990	-1058.5473	0.1327	83.27
68P(S)-5	-1059.1790	-0.4990	-1058.5475	0.1325	83.14
68P(S)-6	-1059.1790	-0.4990	-1058.5699	0.1101	69.09
68P(S)-7	-1059.1790	-0.4990	-1058.5174	0.1626	102.03
68P(S)-8	-1059.1790	-0.4990	-1058.5208	0.1592	99.90
68P(S)-9	-1059.1790	-0.4990	-1058.5169	0.1631	102.35
68P(S)-10	-1059.1790	-0.4990	-1058.5164	0.1636	102.66
68P(S)-11	-1059.1790	-0.4990	-1058.5198	0.1602	100.53

با توجه به جدول (۳-۴) مقادیر H-BDE رادیکال‌های 68P(S)-1، 68P(S)-2، 68P(S)-3، (هیدروژن‌های آن در زنجیره جانبی $N(CH_3)_2$)، 68P(S)-4 و 68P(S)-5 (هیدروژن‌های آن در زنجیره جانبی آلکانی) بین ۷۰ تا ۸۰ کیلوکالری برمول می‌باشد، که نشان می‌دهد این قسمت از مولکول 68P(S) حساسیت بالایی نسبت به مکانیزم خوداکسایش دارد. مقادیر H-BDE رادیکال 68P(S)-6 کمتر از ۷۰ کیلوکالری برمول (هیدروژن‌های حلقه هتروکسیل اتری) می‌باشد، که نشان می‌دهد این قسمت از مولکول نسبت به فرآیند خوداکسایش حساسیتی ندارد. مقادیر H-BDE ترکیبات 68P(S)-7، 68P(S)-8، 68P(S)-9، 68P(S)-10 و 68P(S)-11 بین ۸۵ تا ۹۰ کیلوکالری برمول مربوط به هیدروژن‌های حلقه‌ی

آروماتیک می‌باشد، تا حدودی حساسیت نسبت به مکانیزم خوداکسایش دارند البته در مورد این قسمت از مولکول نسبت به فرایند خوداکسایش اظهار نظر جدی نمی‌توان داشت.

۴-۶ مقایسه برهمکنش‌های مولکولی داروهای افسردگی از نوع SSRIs

در این بخش، مقایسه برهمکنش مولکول‌هایی که به عنوان دارو SSRI در درمان افسردگی استفاده می‌شوند با استفاده از خواص مولکولی مربوط به اوربیتال‌های HOMO و LUMO، ELF، AIM، MEP، ALIE و NLO محاسبه و بررسی می‌شود. ماهیت واکنش پذیری شیمیایی در این قسمت از سری B3LYP/6-311++G (d,p) با همان سطح نظری B3LYP استفاده شد.

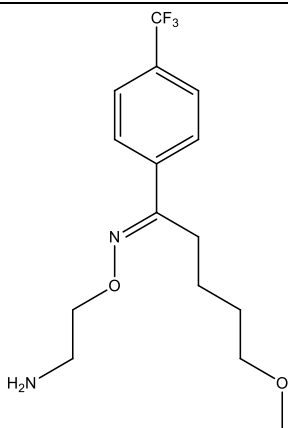
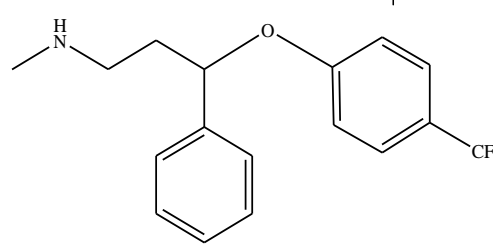
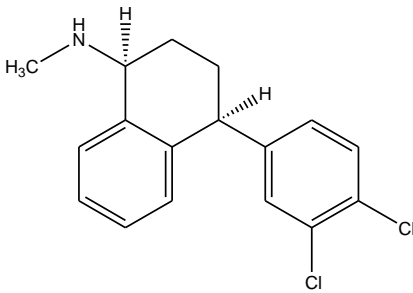
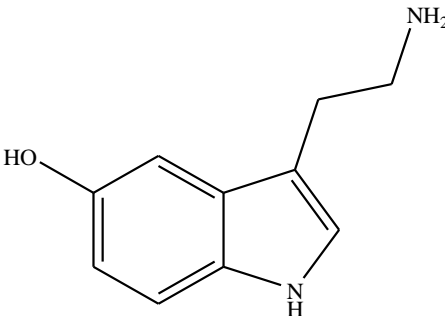
با توجه به شکل‌های (۱-۱)، (۱-۵) و (۱-۶)، ترکیب سروتونین (5-HT) دارای گروه‌های عاملی شامل دو گروه آمینی نوع اول و نوع دوم، یک حلقه آروماتیک و گروه هیدروکسیل است، ترکیب فلوکستین (با دو انانتیومر SFX و RFX) دارای گروه‌های عاملی؛ آمینی نوع دو ($-\text{NH}(\text{CH}_3)$)، دو حلقه آروماتیک، گروه اتری و گروه CF_3 است. ترکیب فلوکسامین (FVX) دارای گروه‌های عاملی یک حلقه آروماتیک، دو گروه اتری، گروه آمینی نوع اول و گروه CF_3 می‌باشد. ترکیب پاروکستین (8PR) دارای گروه‌های عاملی فلوئور، دو حلقه آروماتیک، یک حلقه اتری، گروه اتری و حلقه آمینی (نوع دو) می‌باشد. ترکیب سرتالین (SER) دارای گروه‌های عاملی متیل، یک حلقه غیرآروماتیک، دو حلقه آروماتیک و دو کلر و یک آمین نوع دوم و ترکیب S-سیتالوپرام (68PS) و R-سیتالوپرام (68PR) دارای گروه‌های عاملی فلوئور، گروه سیانید، دو حلقه آروماتیک، آمین نوع سوم ($-\text{N}(\text{CH}_3)_2$) و یک حلقه اتری است. با توجه به شکل‌ها مشاهده می‌شود که گروه آمینی و حلقه‌ی آروماتیکی در ساختار این داروهای SSRI و سروتونین وجود دارد. همچنین وجود هالوژن (کلر و فلوئور) و گروه اتری به جز در سرتالین در این داروها مشترک است. برای مشخص کردن جایگاه فعال شیمیایی مولکول برای برهمکنش با SERT (انتقال دهنده سروتونین) که باعث افزایش غلظت سروتونین در ناحیه سیناپسی می‌شود در بخش بعدی بالاترین اوربیتال اشغال شده و

پایین ترین اوربیتال اشغال نشده را مورد بررسی قرار می دهیم.

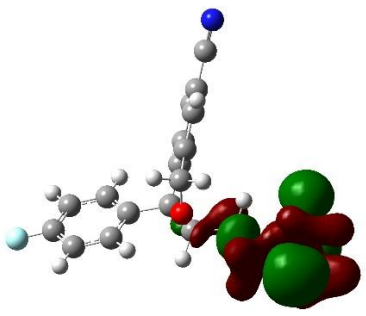
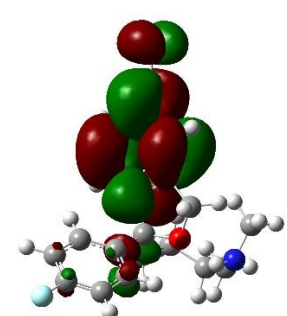
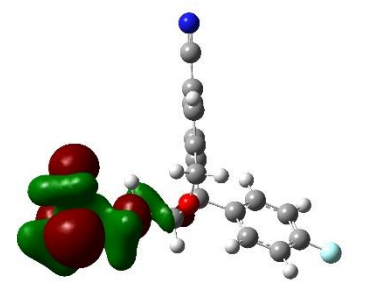
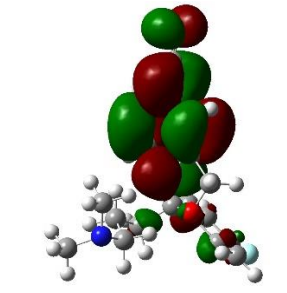
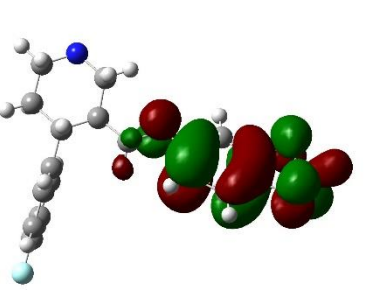
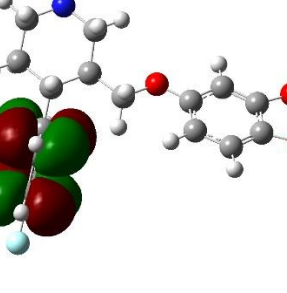
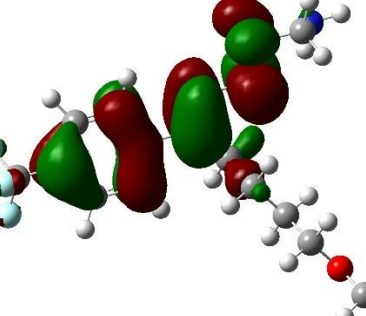
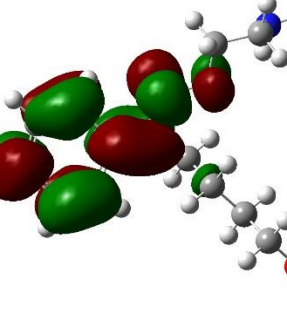
۱-۶-۴ تجزیه و تحلیل اوربیتال های مولکولی مرزی (FMOs)

شکل اوربیتال های HOMO و LUMO داروهای مورد مطالعه همراه با سروتونین در جدول (۴-۴) آورده شده است. اوربیتال های مولکولی از ترکیب خطی اوربیتال های اتمی به وجود آمده اند و هر یک دارای انرژی معین است.

نام	فرمول مولکولی	ساختار
-68P(S) اس-سیتالوپرام	C ₂₀ H ₂₁ FN ₂ O	
68P(R) آر-سیتالوپرام	C ₂₀ H ₂₁ FN ₂ O	
8PR پاروکستین	C ₁₉ H ₂₀ FNO ₃	

نام	فرمول مولکولی	ساختار
FVX فلوکسامین	C ₁₅ H ₂₁ F ₃ N ₂ O ₂	
FX فلوکستین	C ₁₇ H ₁₈ F ₃ N ₁ O ₁	
SER سرتالین	C ₁₇ H ₁₇ Cl ₂ N	
5-HT سروتونین	C ₁₀ H ₁₂ N ₂ O	

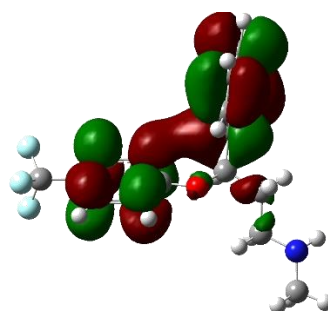
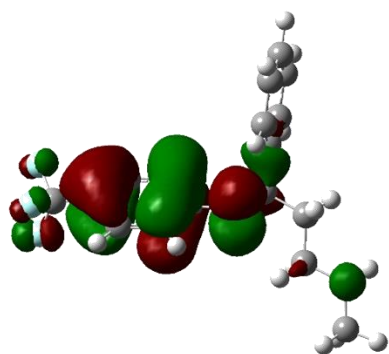
جدول ۴-۴. شکل سطوح اوربیتال مولکولی HOMO و LUMO ترکیبات

	HOMO	LUMO
68P(S)		
68P(R)		
8PR		
FVX		

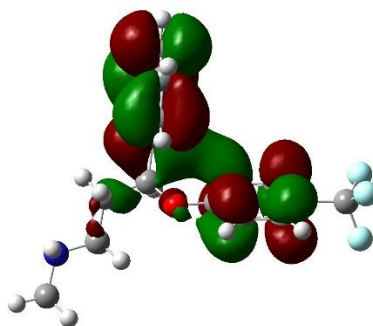
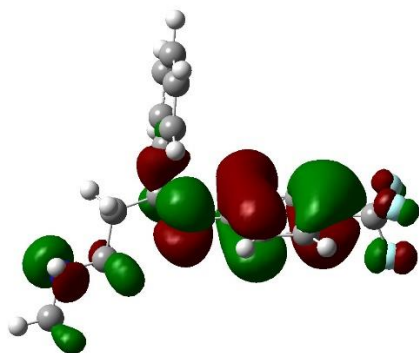
HOMO

LUMO

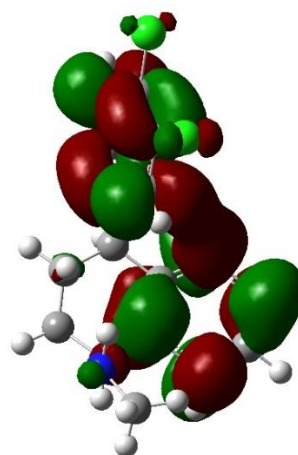
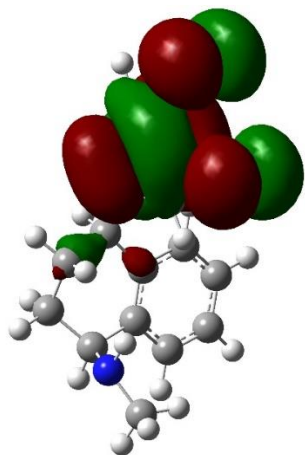
RFX



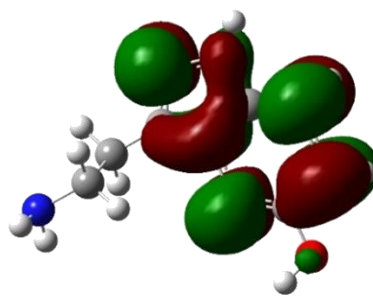
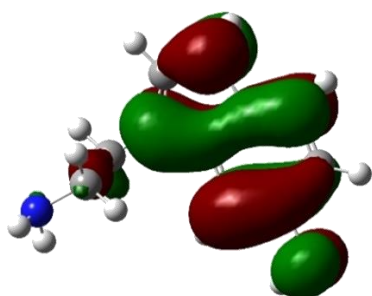
SFX



SER



5-HT



با توجه به جدول (۴-۴)، اوربیتال HOMO در انانتیومرهای 68P، روی زنجیره آمینی و اوربیتال LUMO روی حلقه آروماتیکی با استخلاف سیانیدی قرار دارد. اوربیتال HOMO ترکیب 8PR روی حلقه آروماتیکی، حلقه اتری و گروه اتری قرار دارد ولی اوربیتال LUMO روی حلقه آروماتیکی که استخلاف فلئور دارد قرار گرفته است. اوربیتال HOMO ترکیبات FVX و انانتیومرهای FX بر روی حلقه آروماتیک با استخلاف CF_3 قرار دارد. اوربیتال HOMO در SER بر روی یک حلقه‌ی آروماتیک همراه با کلرها و LUMO آن بر روی هر دو حلقه متمرکز شده اند. اوربیتال‌های هومو و لومو مورد نظر در ناقل عصبی 5-HT نیز روی حلقه آروماتیکی و گروه هیدروکسیل قرار گرفته است.

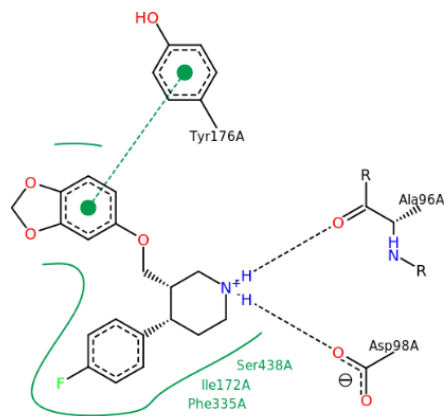
با توجه به اشکال این جدول دیده می‌شود که در این ترکیبات چگالی الکترونی در اوربیتال HOMO در فضای بین دو هسته متمرکز شده است بنابراین دارای خاصیت پیوندی است و تمرکز الکترونی در اوربیتال‌های LUMO از فضای بین هسته‌ای دور شده و بر روی هسته‌ها متمرکز شده است بنابراین دارای خصلت ضدپیوندی است.

همان طور که می‌دانیم HOMO و LUMO از نظر شیمیایی فعال هستند با توجه به این موضوع مکان شیمیایی فعال داروی 68P بر روی زنجیره کربنی همراه با گروه آمینی و حلقه‌ی آروماتیکی با استخلاف سیانید قرار دارد و مکان شیمیایی فعال بقیه داروهای مورد مطالعه همراه با 5-HT نیز بر روی حلقه‌ها (آروماتیک و غیرآروماتیک) قرار دارند.

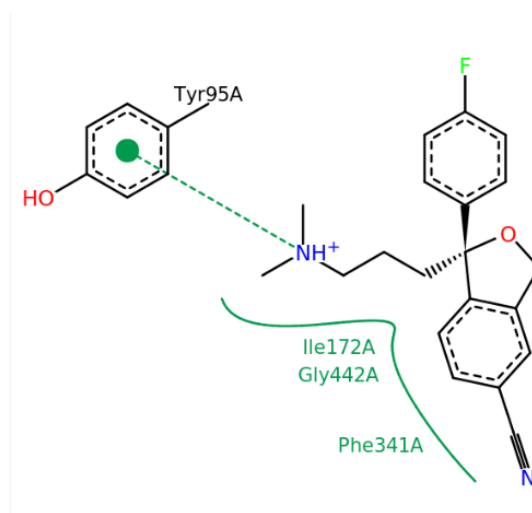
برای بررسی درستی پیش بینی ناحیه‌ی فعال از نظر شیمیایی با روش محاسباتی ذکر شده در بالا، ناحیه‌ی برهمکنشی ترکیبات دارویی که از نظر تجربی با روش اشعه-x قابل دسترس بودند در شکل (۴-۵) آورده شد و با نتایج محاسباتی مقایسه شدند. در این شکل‌ها ناحیه برهمکنشی پاروکستین (8PR) و S-سیتالوپرام (68P(S)) با اسیدهای آمینه پروتئین SERT نمایش داده شده است.

مقایسه مکان‌های برهمکنش ترکیبات 8PR و 68P(S) با استفاده از داده‌های تجربی [۶۶] و تئوری در شکل (۴-۵) نشان می‌دهد که این مکان‌های برهمکنشی تجربی همان اوربیتال‌های HOMO و

LUMO محاسباتی در این دو ترکیب است. بنابراین نتایج محاسباتی توافق خوبی با داده‌های تجربی در این زمینه دارد. پس می‌توان از روش محاسباتی اوربیتال‌های HOMO و LUMO برای پیش بینی مکان-های شیمیایی فعال در دارو FX که هیچ اطلاعات تجربی در مورد برهمکنش آن با SERT در دسترس نمی‌باشد، استفاده نمود.



8PR (الف)



68P(S) (ب)

شکل ۴-۵. مکان‌های برهمکنش ترکیبات 8PR و 68P(S) با اسید آمینه‌های پروتئین SERT با استفاده از روش

تجربی x-ray [۶۶]

اعداد محاسبه شده مربوط به خواص فیزیکی بدست آمده از اوربیتال‌های مرزی شامل گپ انرژی، انرژی یونیزاسیون‌های، الکترونخواهی و الکترون‌گاتیویته، سختی، نرمی و الکترون دوستی همراه با ممان دوقطبی (μ) در مولکول‌های بهینه شده 68P(S), 68P(R), 8PR, FVX, RFX, SFX, SER, FVX, RFX, SFX, SER و 5-HT جدول (۴-۵) آورده شده است.

جدول ۴-۵. مقادیر انرژی اوربیتال‌های FMOs و برخی از پارامترهای وابسته به آن

(eV)	68P(S)	68P (R)	8PR	FVX	RFX	SFX	SER	5-HT
E_{HOMO}	-5.76	-5.76	-5.68	-6.70	-6.38	-6.34	-6.22	-5.59
E_{LUMO}	-1.97	-1.97	-0.95	-1.92	-1.02	-1.06	-1.14	-0.69
E_{L-H}^a	3.79	3.79	4.73	4.78	5.36	5.28	5.08	4.90
I	5.76	5.76	5.68	6.70	6.38	6.34	6.22	5.59
A	1.97	1.97	0.95	1.92	1.02	1.06	1.14	0.69
χ	3.87	3.87	3.31	4.31	3.70	3.70	3.68	3.14
η	1.90	1.90	2.36	2.39	2.68	2.64	2.54	2.45
S	0.53	0.53	0.42	0.42	0.37	0.38	0.39	0.41
ω	-3.94	-3.94	-2.32	-3.88	-2.55	-2.60	-2.67	-2.01
ω^-	12.22	12.22	8.54	12.68	9.48	9.55	9.65	7.78
ω^+	4.49	4.49	1.92	4.06	2.08	2.15	2.29	1.50
μ (Debye)	2.987	2.987	0.819	4.795	4.664	3.967	2.86	1.335

^a Energy Gap

هرچه گپ انرژی بیشتر، سختی (η) بیشتر (مقدار مقاومتی است که ترکیب در مقابل انتقال بار از خود نشان می‌دهد) و نرمی کمتر است در نتیجه واکنش‌پذیری کمتر می‌باشد. نرمی (S) که عکس سختی می‌باشد، معیاری از قابلیت یک ترکیب برای دریافت یک الکترون است و با افزایش گپ انرژی کاهش می‌باید.

همان طور که در جدول (۴-۵) مشاهده می‌شود گپ انرژی و سختی در انانتیومرهای فلوکستین (RFX-SFX) بیشتر از بقیه ترکیبات می‌باشد در نتیجه واکنش‌پذیری کمتری با SERT نسبت به داروهای مورد مطالعه دارد.

انرژی یونیزاسیون (I) که میزان انرژی مورد نیاز برای جدا کردن یک مول الکترون از یک مول ترکیب در فاز گازی است در انانتیومرهای فلوکستین و ترکیب فلوکسامین بیشتر از بقیه ترکیبات می‌باشد. الکترون‌گاتیویته (χ) پارامتری است که هم به انرژی یونیزاسیون و هم به الکترون‌خواهی وابسته است و

بیان کننده‌ی قدرت یک ترکیب برای کشیدن الکترون‌ها به سمت خود است.

ترکیب FVX با گشتاور دوقطبی بیشتر (D ۴/۴۹۵)، مقدار χ بیشتری (۴/۳۴) نسبت به بقیه ترکیبات دارد و ترکیب 8PR با گشتاور دوقطبی کمتر (D ۰/۸۱۹) مقدار χ کمتری (۳/۲۸) نسبت به داروهای مورد مطالعه دارد و به طور کلی از نظر خواص وابسته به اوربیتال‌های مرزی، داروی 8PR مشابهت بیشتری با ناقل عصبی 5-HT دارد.

مقایسه سختی داروهای مورد مطالعه با مولکول BF_3 که به عنوان یک مولکول مرجع با سختی برابر با $6/077 \text{ eV}$ (در سطح تئوری (B3LYP/6-311++G (d,p) نشان می‌دهد که داروهای مورد مطالعه سختی کمی دارند و با مولکول‌های پذیرنده یا سختی کم (نرم) می‌توانند برهمکنش داشته باشند در میان این داروها، ترکیب سیتالوپرام با سختی کمتر (η) و الکترون دوستی بیشتر (ω) برهمکنش بیشتری با SERT خواهد داشت و بنابراین احتمال بیشتری دارد که در درمان افسردگی موثرتر باشد.

الکترون دوستی (ω) انرژی پایداری یک سیستم مولکولی را توصیف می‌کند، زمانی که سیستم به وسیله الکترون‌ها از محیط اطرافش اشباع شود هر چه قدر مطلق الکترون دوستی بیشتر باشد احتمال دهندگی بیشتر است. با توجه به جدول (۴-۵) مقادیر بزرگتر ω^- (۸/۴۰ - ۱۲/۹۹) نسبت به مقادیر ω^+ (۴/۳۲ - ۱/۸۴) نشان می‌دهد که این مولکول‌ها به عنوان یک دهنده الکترون رفتار می‌کنند تا این که پذیرنده الکترون باشند (این مطلب با انرژی تقریباً مثبت LUMO در این ترکیبات که اشاره بر این دارد که این مولکول‌ها تمایلی برای دریافت الکترون اضافی ندارند توافق دارد).

ترتیب پارامترهای گپ انرژی و سختی در مولکول‌های مورد مطالعه در جدول (۴-۴) به صورت زیر آورده شده است:

گپ انرژی:

RFX> SFX> SRE> FVX > 8PR > 68P

سختی:

RFX> SFX> SRE> FVX > 8PR > 68P

روند پارامتر نرمی برای این مولکول‌های برعکس سختی است.

۴-۶-۲ تجزیه و تحلیل نظریه QTAIM

تئوری اتم‌ها در مولکول که به وسیله بیدر مطرح شد، یک روش قدرتمند در آنالیز چگالی الکترون است. بررسی برهمکنش به روش QTAIM برای تعیین ماهیت پیوند با استفاده از اطلاعات موجود در BCP (نقاط بحرانی پیوند) انجام می‌پذیرد. نتایج حاصل از روش QTAIM شامل: چگالی بار، ρ ، مشتق دوم آن، $\nabla^2\rho$ ، برای مولکول‌های مورد مطالعه در جدول (۴-۶) گزارش شده است. شکل تمام ترکیبات با شماره-گذاری آن‌ها در پیوست ۱ آورده شده است.

جدول ۴-۶. پارامترهای AIM (برحسب واحد اتمی)

	Rho = ρ	DelSqRho
68P(S)		
BCP C7 N11-H	0.26938	-0.70880
BCP C17 C19-H	0.23667	-0.51531
BCP C13 C14-H	0.24004	-0.53620
BCP C14 C17-H	0.23538	-0.51393
BCP N11 C19-H	0.26510	-0.68829
BCP C8 N12-L	0.47759	0.47759
BCP N11 C24-H	0.26926	-0.70862
RCP O10 C13 C15 C16 C18	0.04317	0.28666
RCP C2 C4 C22 C20 C16 C15-L	0.02196	0.15935
RCP O10 C13 C14 C17 C19 H39	0.00858	0.03918
RCP C1 C3 C23 C6 C5 C21	0.02187	0.15858
68P(R)		
BCP C8 C9-H	0.24004	-0.53622
BCP C11C12-H	0.23668	-0.51534
BCP C9 C11-H	0.23539	-0.51395
BCP N7 C12-H	0.26510	-0.68828
BCP C5 N7-H	0.27001	-0.71113
BCP N7 C15-H	0.26938	-0.70882
BCP C44 N45-L	0.47759	-0.29605
RCP C33 C34 C36 C39 C37 C35-L	0.02196	0.15935
RCP C1 C2 C14 C4 C3 C13	0.02187	0.15858
RCP C8 C9 C11 C12 H25 O32	0.00858	0.03919

	Rho = ρ	DelSqRho
RCP C8 O32 C10 C34 C33	0.04317	0.28666
8PR		
BCP C13 C23	0.24864	-0.58240
BCP C19 O15	0.28059	-0.36977
BCP O15 C13	0.24399	-0.35913
RCP C9 C10 C24 C23 C11 N14	0.01892	0.11498
RCP C4 C7 C21 C22 C8 C19-H	0.02113	0.15501
RCP C12 O16 C21 C22 O17-H	0.04873	0.32908
RCP C2 C5 C20 C6 C3 C18-L	0.02178	0.15815
FVX		
BCP O2 C3	0.25667	-0.47096
BCP C1 O2	0.25764	-0.45171
BCP C3 C4	0.24961	-0.59089
BCP C4 C5	0.23986	-0.53614
BCP C5 C6	0.23262	-0.49969
BCP C7 N8-L	0.37304	-0.76850
BCP N8 O9-L	0.32355	-0.41839
BCP O9 C10-L	0.24119	-0.38091
BCP C10 C11-L	0.25520	-0.62319
BCP C11N12-L	0.26345	-0.68369
BCP C19 F21	0.27039	-0.29239
BCP C19 F20	0.27004	-0.30269
BCP C16 C19	0.26781	-0.69829
BCP C19 F22	0.26755	-0.33364
BCP H33 H40	0.01143	0.04730
RCP C13 C14 C15 C16 C17 C18-H	0.02177	0.15908
RCP C6 C7 C13 C14 H40 H33	0.01141	0.05136
SRE		
RCP C2 C3 C8 C7 C6 C5-H	0.02167	0.15662
RCP C10 C11 C12 C13 C14 C15-L	0.02179	0.15813
RCP C9 C10 C15 C16 C19 C20	0.01830	0.11509
RCP C14 C15 C16 N17 C18 H31	0.00755	0.03022
RFX		
C2 -F1-H	0.26606	-0.33999
F3 -C2-H	0.26936	-0.29688
F4- C2-H	0.26911	-0.30061
BCP C5 C2	0.26884	-0.70179
BCP O11 C8-L	0.28498	-0.36164
BCP C12 O11-L	0.23753	-0.37631
BCP C13 C12	0.24492	-0.56445
BCP C13 C14	0.24423	-0.56093

	Rho = ρ	DelSqRho
BCP N15 C16	0.26535	-0.69438
BCP N15 C14	0.26745	-0.70141
BCP C17 C12	0.25204	-0.59831
RCP C5 C6 C7 C8 C9 C10-H	0.02152	0.15738
RCP C17 C18 C19 C20 C21 C22-L	0.02193	0.15990
SFX		
BCP C2 F1-H	0.26676	-0.33538
BCP F3 C2-H	0.26821	-0.31159
BCP F4 C2-H	0.26957	-0.29193
BCP C2 C5	0.26906	-0.70316
BCP C8 O11-L	0.28293	-0.39050
BCP O11 C12-L	0.23778	-0.38563
BCP C12 C13	0.24321	-0.55589
BCP C13 C14	0.24240	-0.55171
BCP N15 C16	0.26424	-0.68674
BCP C14 N15	0.26663	-0.69664
BCP C17 C12	0.25307	-0.60311
RCP C5 C6 C7 C8 C9 C10-H	0.02156	0.15756
RCP C17 C18 C19 C20 C21 C22-L	0.02189	0.15963
5-HT		
BCP C5 O9-H	0.27595	-0.37946
BCP C11 C15	0.25192	-0.59757
BCP C16 C15	0.24040	-0.53992
BCP C16 N17	0.25999	-0.67271
RCP C1 C2 C3 C4 C5 C6-L	0.02084	0.15205
RCP C2 C3 C11 C12 N13-H	0.04930	0.33941

بر اساس داده‌های جدول (۴-۶) انانتیومر 68P چگالی پیوند (BCP) (C-N) از بقیه پیوندهای این ترکیب بیشتر است که نشان دهنده آن است که اوربیتال LUMO در آن قرار گرفته است و همچنین چگالی حلقه (RCP) اتری بیشتر از سایر حلقه‌های آن بوده و نشان دهنده آن است که اوربیتال LUMO در آن قرار گرفته است.

ترکیب 8PR چگالی پیوند C19-O15 از بقیه این ترکیب بیشتر است در نتیجه نشان دهنده آن است که اوربیتال HOMO در آن قرار گرفته است و همچنین چگالی حلقه اتری بیشتر از سایر حلقه‌های آن می‌باشد و نشان دهنده آن است که اوربیتال HOMO در آن قرار گرفته است.

ترکیب FVX چگالی پیوند C7-N8 از بقیه این ترکیب بیشتر است در نتیجه نشان دهنده آن است که اوربیتال LUMO در آن قرار گرفته است و همچنین چگالی حلقه آروماتیک بیشتر از سایر حلقه‌های آن می‌باشد و نشان دهنده آن است که اوربیتال HOMO در آن قرار گرفته است.

ترکیب SRE چگالی حلقه آروماتیک بیشتر از سایر حلقه‌های آن است و نشان دهنده آن است که اوربیتال LUMO در آن قرار گرفته است.

انانتیومر FX چگالی پیوند F3-C2 از بقیه پیوندهای این ترکیب بیشتر است در نتیجه نشان دهنده آن است که اوربیتال HOMO در آن قرار گرفته است و همچنین چگالی حلقه آروماتیک بیشتر از سایر حلقه‌های آن می‌باشد و نشان دهنده آن است که اوربیتال LUMO در آن قرار گرفته است.

ترکیب 5-HT با توجه چگالی بیشتر پیوند C5-O9 نسبت به بقیه این ترکیب می‌توان فهمید که اوربیتال HOMO در آن قرار گرفته است و همچنین چگالی بیشتر حلقه NH نسبت به سایر حلقه‌های آن نشان دهنده آن است که اوربیتال HOMO در آن قرار گرفته است.

چگالی حلقه‌های آروماتیک ترکیبات به ترتیب زیر است:



گرچه چگالی حلقه آروماتیک بیشتر است ولی به دلیل سختی بیشتر (نرمی کمتر) فلوکستین برهمکنش بین مولکولی آن کمتر است. در نتیجه عدم استقرار الکترون‌ها در آن کمتر بوده یعنی توزیع بار در آن کمتر صورت می‌گیرد، بنابراین انتقال بار کمتر خواهد بود.

با توجه به این که سیتالوپرام دارای یک پیوند هیدروژنی درون مولکولی بین اتم اکسیژن حلقه اتری و اتم هیدروژن زنجیره الکانی است بنابراین ماهیت پیوند هیدروژنی آن از طریق داده‌ای AIM بررسی می‌شود چگالی انرژی کل الکترونی، H_{BCP} و انرژی پیوند هیدروژنی محاسبه شده با این روش، E_{HB} ، در نقطه بحرانی $H\cdots O$ برای مولکول سیتالوپرام در جدول (۴-۷) آورده شده است.

جدول ۴-۷. پارامترهای AIM مربوط نقطه بحرانی پیوند O...H (برحسب واحد اتمی)

Name	ρ_c (a.u.)	$\nabla^2\rho$ (a.u.)	V_c (a.u.)	G_c (a.u.)	$-V_c/G_c$	H_c (a.u.)	$E=1/2 V (\text{ kcal mol}^{-1})$
68P(S)	0.01051	0.03529	-0.00671	0.00777	0.86388	0.00106	2.10
68P(R)	0.01051	0.03530	-0.00671	0.00777	0.86388	0.00106	2.11

لاپلاسی چگالی الکترونی $\nabla^2\rho$ ، مشتق دوم چگالی است، علامت آن می‌تواند نواحی با تراکم الکترونی یا تهی‌شدگی بار الکتریکی را نسبت به نزدیک‌ترین همسایه مشخص کند. اگر $\nabla^2\rho > 0$ باشد نشان دهنده‌ی تهی‌شدگی بار الکتریکی و برعکس اگر $\nabla^2\rho < 0$ باشد، نشان دهنده‌ی تمرکز بار الکتریکی در نزدیک‌ترین همسایه است.

$-V_c/G_c$ ملاکی برای میزان خصلت کووالانسی پیوند است. اگر برای مولکولی $-V_c/G_c$ بیشتر از ۲ و لاپلاسی در نقطه بحرانی منفی باشد، بر همکنش کووالانسی است و اگر این کمیت بین ۱ و ۲ و H_c منفی باشد، بر همکنش جزئی کووالانسی و در صورتی که $-V_c/G_c$ کمتر از یک و مقدار H_b برای پیوند مثبت باشد، انرژی پیوند هیدروژنی ضعیف خواهد بود. طبقه بندی روزاس برای پیوند هیدروژنی براساس پارامترهای QTAİM به صورت است:

$$1\text{-پیوند هیدروژنی قوی } H_b < 0, \nabla^2\rho < 0$$

$$2\text{-پیوند هیدروژنی متوسط } H_b < 0, \nabla^2\rho > 0$$

$$3\text{-پیوند هیدروژنی ضعیف } H_b > 0, \nabla^2\rho > 0$$

با توجه به جدول (۴-۷) برای انانتیومرهای 68P(S) و 68P(R)، $\nabla^2\rho > 0$ و مقدار $-V_{bcP}/G_{bcP}$ در انانتیومرهای سیتالوپرام کوچکتر از یک و مقدار H_b در نقطه بحرانی H...O مثبت است، در نتیجه این پیوند هیدروژنی ضعیف خواهد بود.

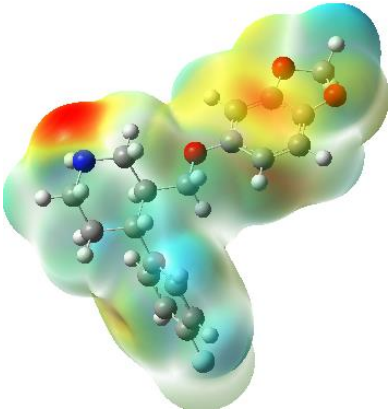
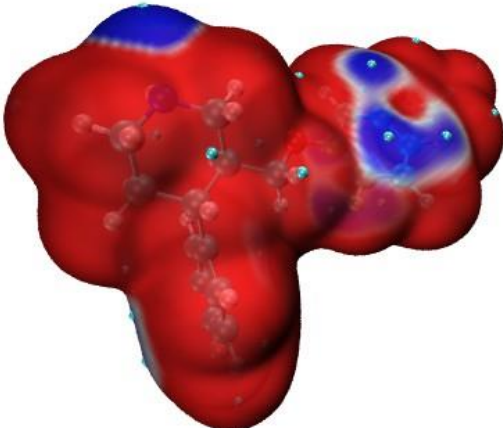
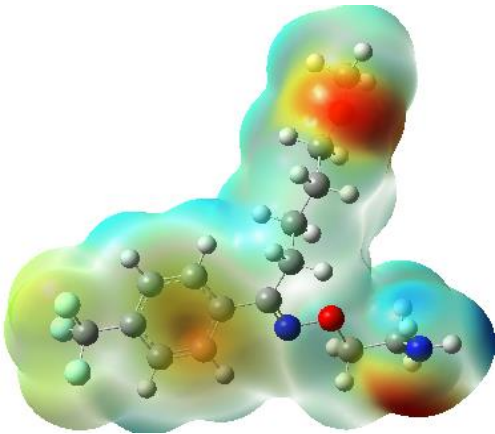
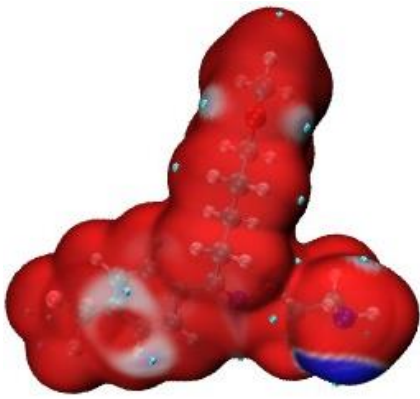
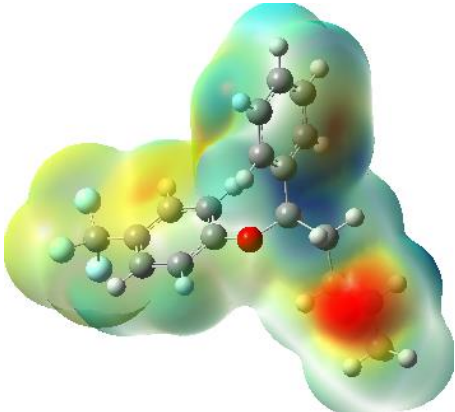
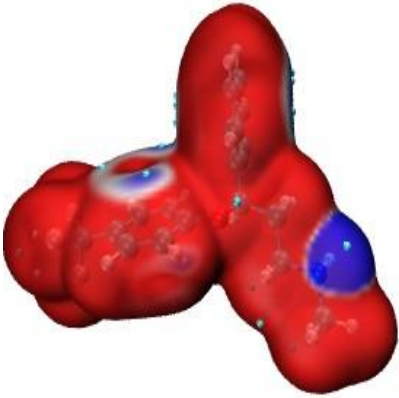
۴-۳ تجزیه و تحلیل نتایج MEP و ALIE

سطوح MEP به منظور پرداختن به خصوصیات واکنش مولکول‌های آلی استفاده می‌شود. این

توصیف کننده مولکولی به راحتی با نقشه‌برداری از مقادیر MEP به سطح چگالی الکترونی قابل مشاهده است و اطلاعاتی در مورد اضافه یا فراوانی الکترون‌ها ارائه می‌دهد. مناطق منفی MEP که با رنگ زرد و قرمز مشخص می‌شود مربوط به واکنش‌های الکتروفیلی و مناطق مثبت با رنگ آبی مربوط به واکنش نوکلئوفیلی هستند؛ پارامتر ALIE توصیف کننده بهتری برای تعیین حملات الکتروفیلی است. یعنی، پارامتر ALIE به عنوان انرژی لازم برای حذف یک الکترون در یک نقطه‌ی معین از مولکول مشاهده شده تعریف می‌شود. سطوح MEP و ALIE در سطحی با چگالی $\rho = 0.004$ a.u بر روی مولکول‌های مورد مطالعه در جدول (۴-۸) ترسیم شده است. به طور کلی با توجه به سطوح MEP رسم شده در این جدول نواحی مثبت (رنگ آبی) بیشتر روی اتم‌های هیدروژن متمرکز شده اما بر روی برخی از اتم‌ها کربن نیز قرار گرفته است و نواحی منفی (رنگ قرمز) به طور واضح و مشخص مکان‌هایی را نشان می‌دهد که می‌توانند تحت تاثیر یک حمله الکتروفیلی قرار بگیرد. وضوح این مکان‌ها و نقاطی که تحت تاثیر این حمله قرار می‌گیرد با سطوح به رنگ بنفش در سطوح ترسیم شده ALIE دیده می‌شود. بنابراین می‌توان از سطوح MEP و ALIE به طور دقیق‌تر برای پیش‌بینی مکان‌های حمله الکتروفیلی برای داروهایی که برهمکنش آن‌ها به صورت تجربی مشخص نشده مانند داروی فلوکستین استفاده کرد.

با توجه به جدول (۴-۸) در ترکیب 8PR اتم‌های کربن حلقه‌ی آروماتیکی (کربن‌های شماره ۴ و ۷) و اتم نیتروژن حلقه‌ی هتروکسیل مورد حمله‌ی الکتروفیلی قرار می‌گیرند و در ترکیب فلوکستین اتم نیتروژن گروه آمینی است که مورد حمله الکتروفیلی قرار می‌گیرد.

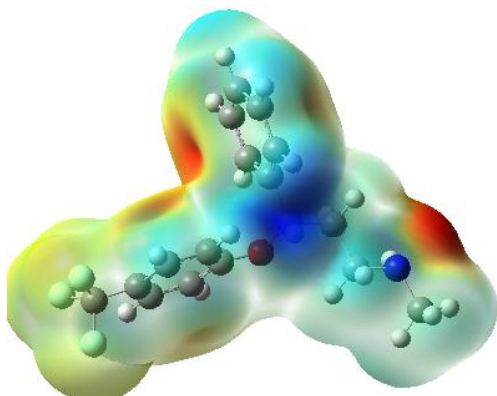
جدول ۴-۸. سطوح MEP و ALIE همراه با گستره انرژی هر یک در ترکیبات مورد مطالعه در سطح
 واندروالسی با $\rho = 0.0004$ a.u

	MEP	ALIE
8PR		
	-33.071.....[kcal/mol].....26.696	162.473..... [kcal/mol]..... 365.009
FVX		
	-33.083.....[kcal/mol].....28.543	169.317.....[kcal/mol].....380.528
RFX		
	-30.548.....[kcal/mol].....28.208	162.030.....[kcal/mol].....376.231

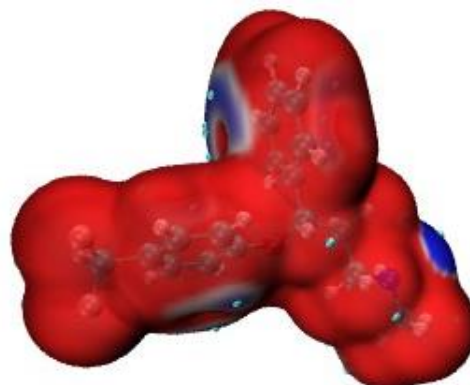
MEP

ALIE

SFX

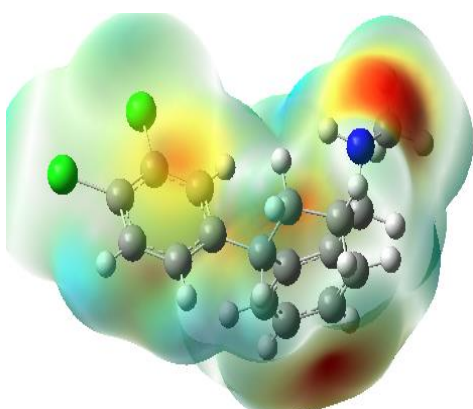


-30.312.....[kcal/mol].....26.884

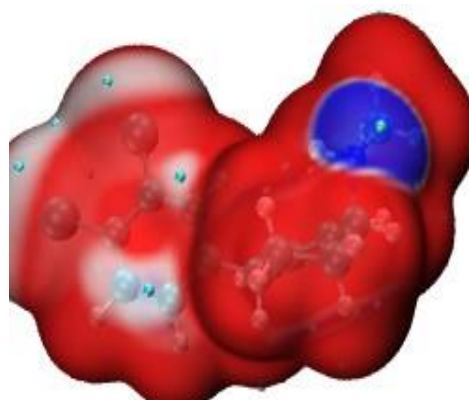


161.110.....[kcal/mol].....377.223

SRE

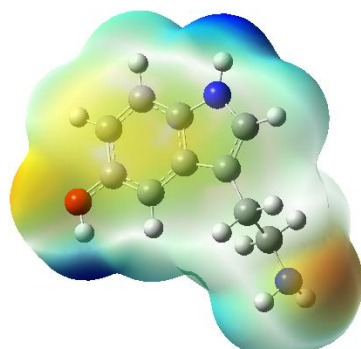


-28.765.....[kcal/mol].....27.823

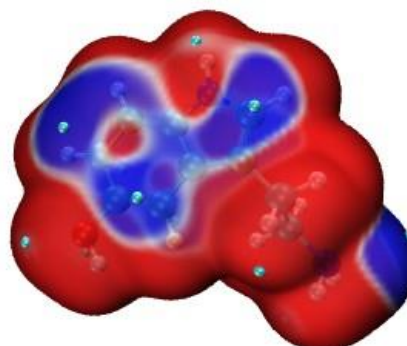


162.903.....[kcal/mol].....337.710

5-HT



-35.869.....[kcal/mol].....46.452

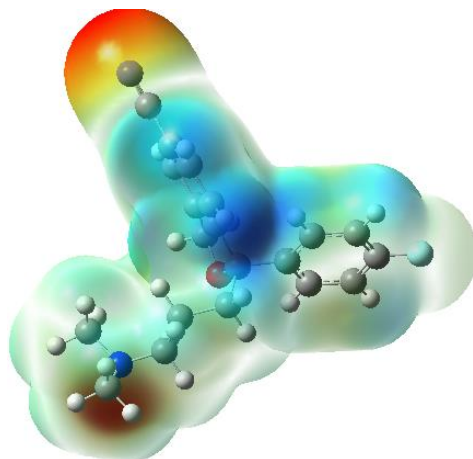


163.774.....[kcal/mol].....371.157

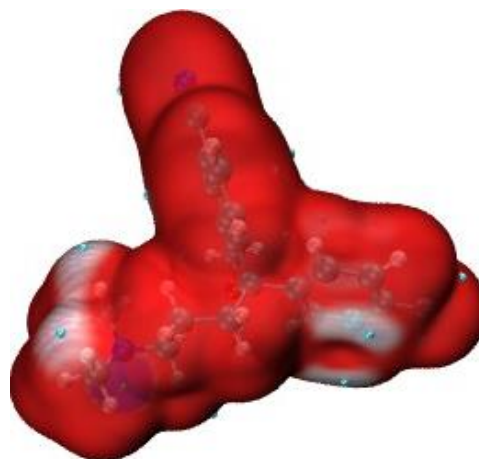
MEP

ALIE

68P(S)

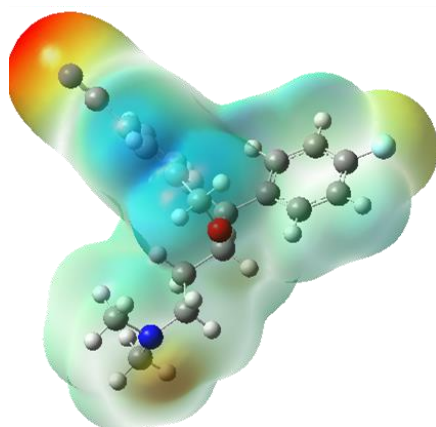


-37.390.....[kcal/mol].....29.591

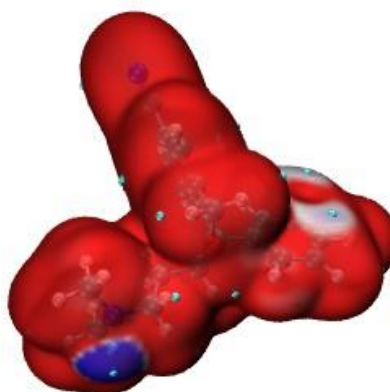


155.476.....[kcal/mol].....367.522

68P(R)



-37.394.....[kcal/mol].....+28.589

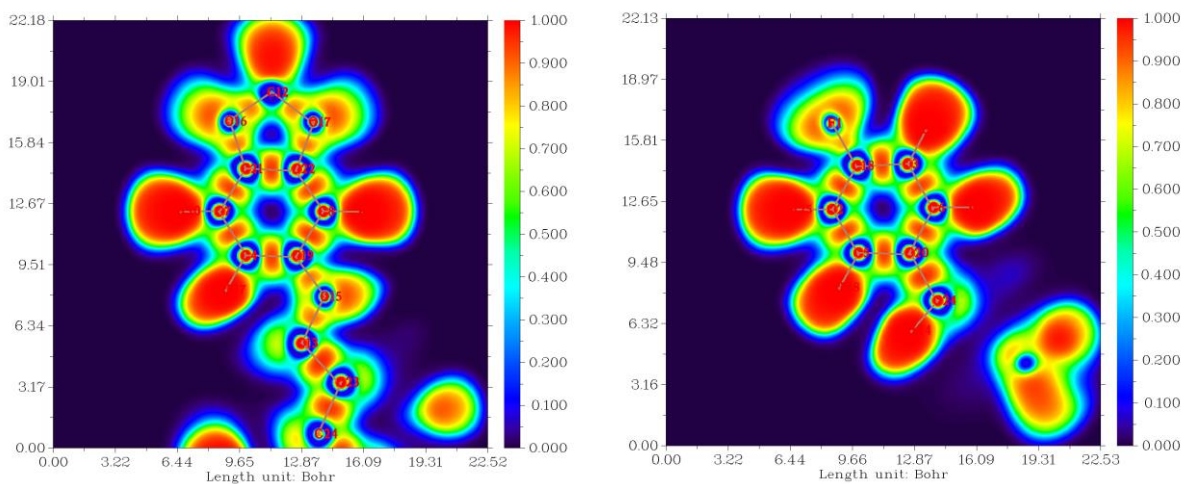


155.474.....[kcal/mol].....367.537

۴-۶-۴ تجزیه و تحلیل نتایج ELF

سطوح ELF برای حلقه‌های آروماتیکی ترکیبات مورد مطالعه به صورت نقشه دو بعدی در شکل‌های (۴-۶) تا (۴-۱۱) آورده شده است. همان طور که در این شکل‌ها مشاهده می‌شود نواحی آبی نشان دهنده حداقل دافعه پائولی (مقدار ELF نزدیک به صفر) و نواحی قرمز نشان دهنده حداکثر دافعه پائولی (مقدار ELF نزدیک به ۱) است که در نزدیکی هسته اتم‌های هیدروژن و اتم کربن بیشترین استقرار الکترون و در نتیجه بالاترین مقدار ELF وجود دارد. مقدار ELF در نواحی پیوند کووالانسی (نارنجی رنگ) بین

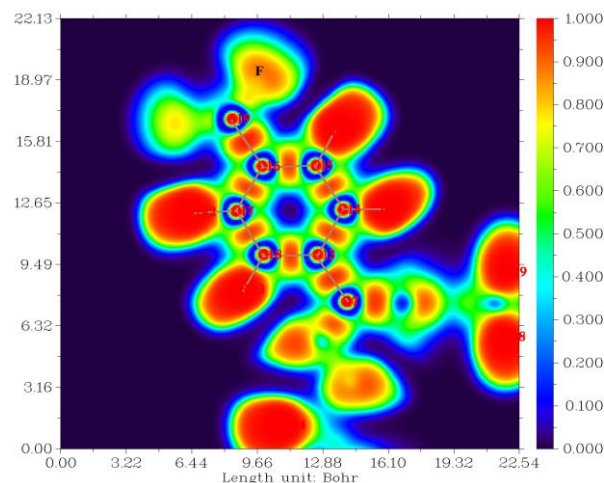
پیوندهای C-C آروماتیک زیاد است ولی به دلیل رزونانس الکترون‌های π مقدار آن نسبت به هسته اتم‌ها کاهش می‌یابد. به همین ترتیب استقرار الکترون در جفت الکترون‌های آزاد هالوژن و اکسیژن و نیتروژن نیز کاهش می‌یابد. در ناحیه بین پوسته داخلی و پوسته ظرفیت در هسته‌های سنگین استقرار الکترون به حداقل خود می‌رسد که در شکل با رنگ آبی نمایش داده شده است. به دلیل عدم دسترسی به مقادیر دقیق ELF برای نقاط مختلف، مقایسه این پارامتر در مولکول‌های مورد مطالعه بررسی نشد. لازم به ذکر است که در سمت راست شکل‌ها گستره مقادیر ELF بین صفر و یک را برای گستره رنگی داده شده است.



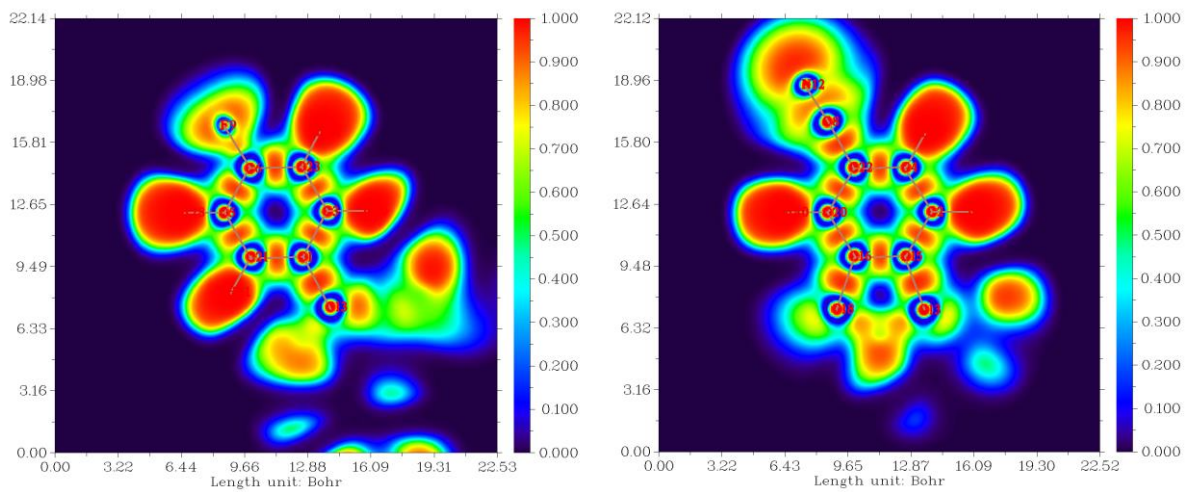
ب) حلقه آروماتیکی متصل به حلقه اتری

الف) حلقه آروماتیکی با استخلاف F

شکل ۴-۶. نقشه دوبعدی ELF ترکیب 8PR محاسباتی با روش B3LYP/6-311++G (d,p)



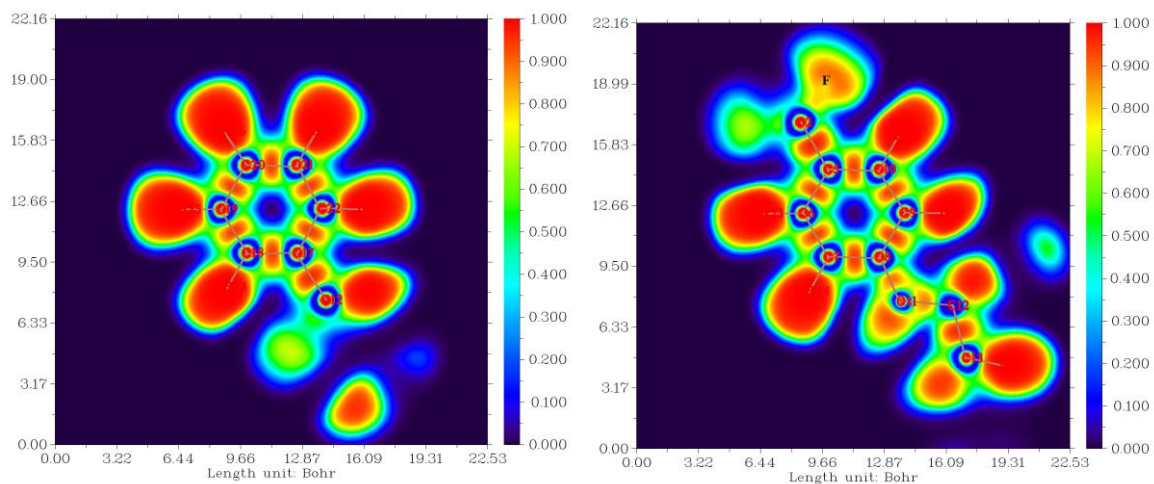
شکل ۴-۷. نقشه دوبعدی ELF ترکیب FVX محاسباتی با روش B3LYP/6-311++G (d,p)



ب) حلقه آروماتیکی با استخلاف

الف) حلقه آروماتیکی با استخلاف CN

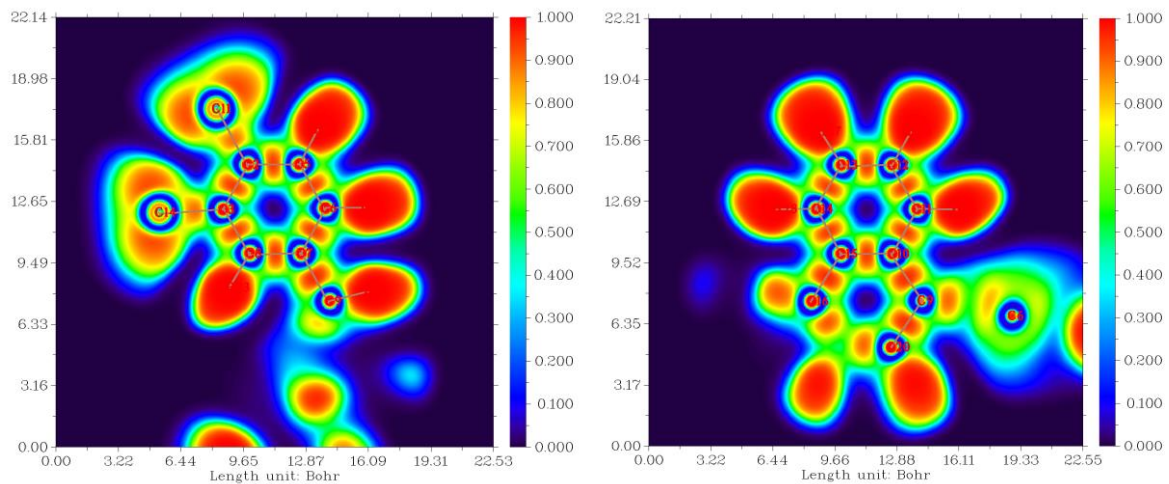
شکل ۴-۸. نقشه دوبعدی ELF ترکیب 68P(S) محاسباتی با روش B3LYP/6-311++G (d,p)



ب) حلقه آروماتیکی بدون استخلاف

الف) حلقه آروماتیکی با استخلاف F

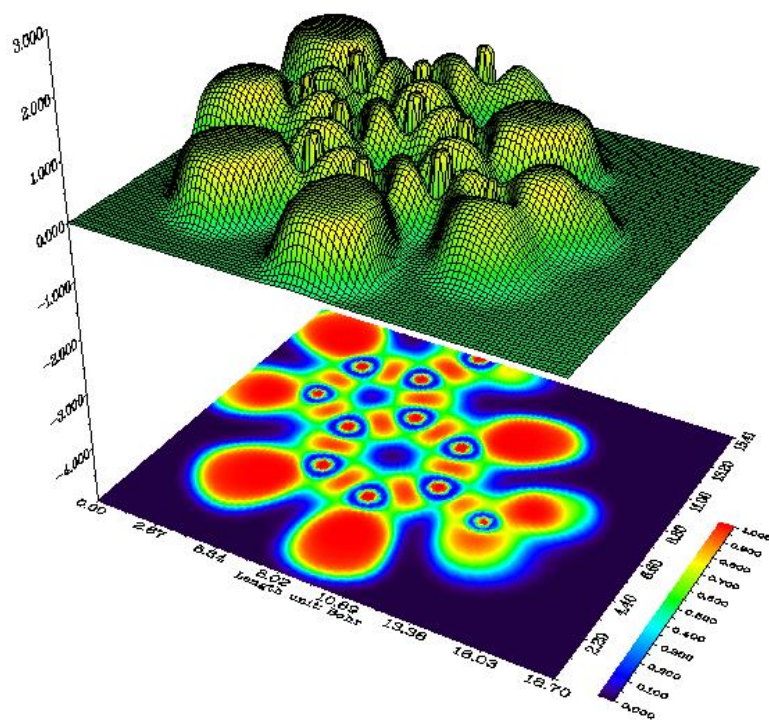
شکل ۴-۹. نقشه دوبعدی ELF ترکیب SFX محاسباتی با روش B3LYP/6-311++G (d,p)



ب) حلقه آروماتیکی با استخلاف Cl

الف) حلقه آروماتیکی متصل به حلقه سیکلوپنتان

شکل ۴-۱۰. نقشه دوبعدی ELF ترکیب SER محاسباتی با روش B3LYP/6-311++G (d,p)



شکل ۴-۱۱. نمایش نقشه دوبعدی ELF ترکیب 5-HT همراه با نمایش سه‌بعدی محاسباتی با روش B3LYP/6-311++G (d,p)

۷-۴ تجزیه و تحلیل نتایج NLO

با توجه به قابل دسترس بودن این مولکول‌های دارویی، خاصیت نوری غیر خطی این ترکیبات نیز مورد مطالعه قرار گرفت. محاسبه مربوط به پارامتر NLO در سطح B3LYP/6-311++G** انجام شد و سپس قطبش پذیری (α) و فوق قطبش پذیری (β) ترکیبات مولکول‌های مورد مطالعه با استفاده از معادلات (۷-۲) و (۸-۲) محاسبه شد. نتایج این محاسبات برای پارامترهای ذکر شده در جدول (۹-۴) آورده شده است. این مقادیر با مقادیر متناظرشان در مولکول اوره به عنوان مرجع در همین سطح تئوری مقایسه شد.

جدول ۹-۴. مقادیر α و β محاسبه شده در سطح B3LYP /6-311++G (d,p)

NAME	α (e.s.u)	β (e.s.u)
Urea	0.504×10^{-23}	0.780×10^{-30}
68P(R)	3.697×10^{-23}	5.306×10^{-30}
68P(S)	3.697×10^{-23}	5.691×10^{-30}
8PR	3.530×10^{-23}	3.975×10^{-30}
FVX	3.233×10^{-23}	7.171×10^{-30}
RFX	3.181×10^{-23}	4.195×10^{-30}
SFX	3.179×10^{-23}	3.927×10^{-30}
SER	3.414×10^{-23}	3.429×10^{-30}
5-HT	2.069×10^{-23}	1.884×10^{-30}

اوره به عنوان یک معیار و استاندارد برای شناسایی نمونه آلی در NLO استفاده می‌شود. ترکیباتی که قطبش پذیری و فوق قطبش پذیری آن‌ها نسبت به استاندارد بزرگتر یا برابر باشد ترکیب مناسبی برای نشان دادن خاصیت NLO هستند. بر اساس داده‌های جدول (۹-۴) مقدار قطبش پذیری و فوق قطبش پذیری تمام این ترکیبات از اوره بیشتر است در میان آنها فلوکسامین و سیتالوپرام بیشترین مقدار β را دارند که این مقدار به ترتیب حدود ۹ و ۷ برابر بیشتر از اوره می‌باشد و کمترین مقدار β در این ترکیبات (به جز اوره) مربوط به ناقل عصبی سروتونین است. بنابراین با توجه به نتایج بدست آمده، همه ترکیبات ترکیب NLO خوبی هستند، اما ترکیبات 68P و FVX ترکیب بسیار موثری در رابطه با این خاصیت هستند و به عنوان ترکیباتی که در ساخت ابزارهای NLO استفاده می‌شوند پیشنهاد می‌شود.

۴-۸ نتیجه گیری

در این پایان نامه، با استفاده از محاسبات در سطح $B3LYP/6-311G^{**}$ ساختار مولکولی، طیف ارتعاشی و روزنانس مغناطیسی هسته دو انانتیومر ترکیب سیتالوپرام و انرژی تفکیک پیوند برای حذف هیدروژن (H-BDE) با نرم افزار گوسین مورد بررسی قرار گرفت. با توجه به مقادیر H-BDE محاسبه شده حساسیت این مولکول نسبت به مکانیسم خوداکسایش بررسی شد. و مشخص شد که احتمالاً هیدروژن‌های گروه $N(CH_3)_2$ و زنجیره جانبی آن نسبت به فرآیند خوداکسایش حساسیت نشان می‌دهند. و همچنین نتایج تئوری اتم در مولکول (AIM) در ماهیت پیوند هیدروژنی ترکیب سیتالوپرام نشان داد که این ترکیب دارای یک پیوند هیدروژنی ضعیف بین اکسیژن اتری و هیدروژن حلقه جانبی آلکانی آن است.

برای مشخص کردن فعالیت شیمیایی این ترکیب در سطح $B3LYP/6-311++G^{**}$ آنالیز اوربیتال‌های مولکولی مرزی (FMOs) همراه با محاسبه خواص واکنش پذیری کلی انجام شد و با استفاده از سطوح پتانسیل الکتروستاتیکی مولکولی (MPE) و متوسط انرژی یونیزاسیون موضعی (ALIE)، خواص شیمیایی موضعی با استفاده از نرم افزار Multiwfn مورد توجه قرار گرفت و سپس با مقادیر و سطوح همین خواص در داروهای SSRI شامل فلوکستین، فلوکسامین، سرتالین و پاروکستین مقایسه شد. نتایج این مقایسه نشان داد که مولکول سیتالوپرام نسبت به سایر داروهای مورد مطالعه سختی کمتر و واکنش پذیری بیشتر نشان می‌دهد. بنابراین ممکن است نسبت به سایر داروهای SSRI با پروتئین SERT برهمکنش بیشتری داشته باشد در نتیجه منجر به افزایش غلظت بیشتری از سروتونین در ناحیه سیناپسی شود. خاصیت نوری غیرخطی (NLO) این مولکول همراه با سایر مولکولهای مورد مطالعه بررسی شد نتایج نشان داد که همه این مولکولها NLO خوبی هستند و این خاصیت در ترکیب فلوکسامین (FVX) نسبت به بقیه بیشتر است.

۹-۴ آینده نگری

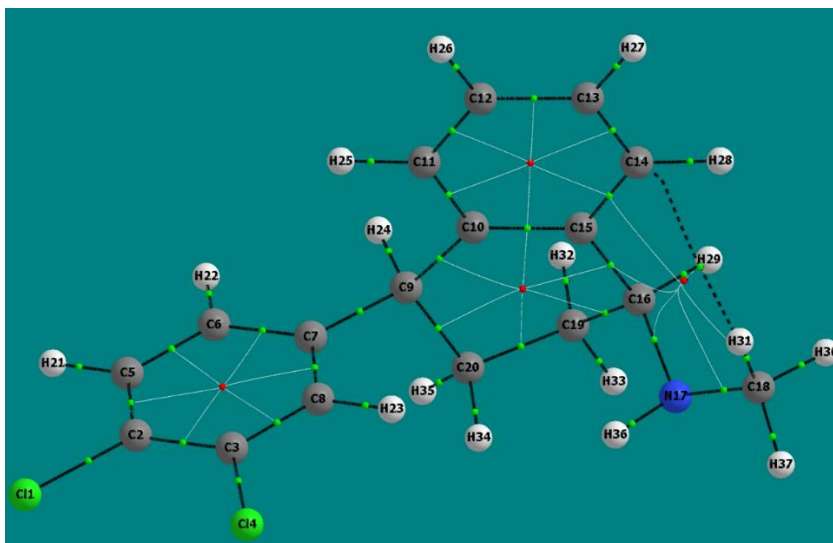
بررسی خواص ساختاری و فعالیت شیمیایی مشتقات سیتالوپرام برای پیشنهاد مولکول موثرتر در درمان افسردگی.

بررسی برهمکنش این مشتقات با پروتئین SERT در محیط آبی با استفاده از روش محاسباتی دینامیک مولکولی.

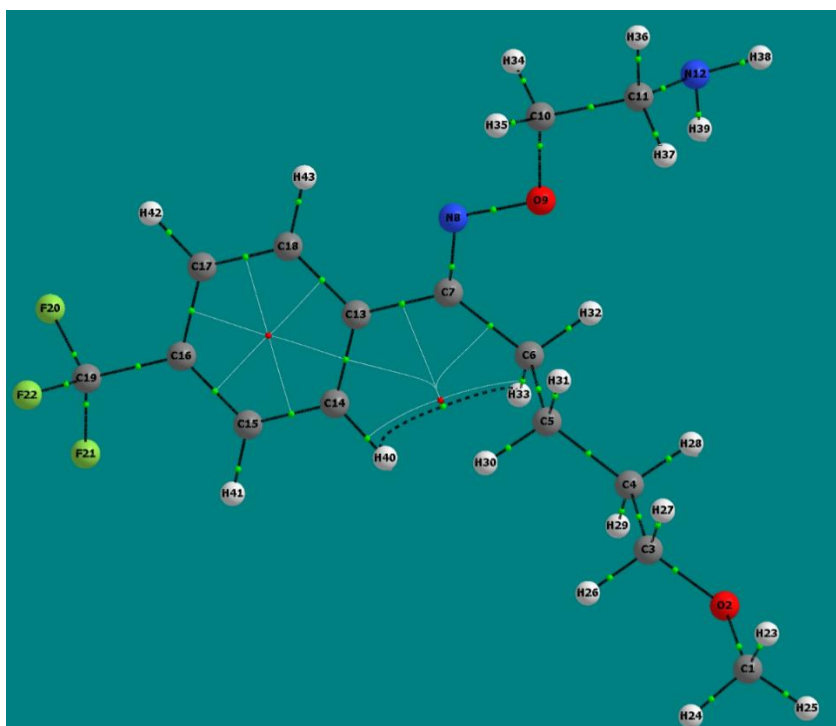
تحقیق و بررسی پارامتر خوداکسایش در تمام داروهای SSRI.

پوست

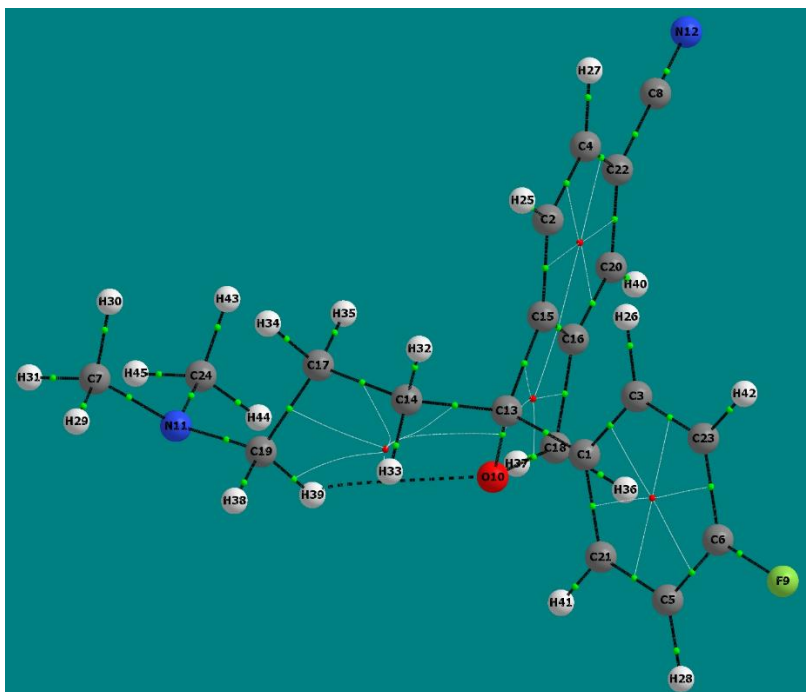
پیوست ۱: گراف AIM داروهای مورد مطالعه همراه با شماره اتم‌ها. نقاط کوچک سبز رنگ = BCP و قرمز رنگ = RCP



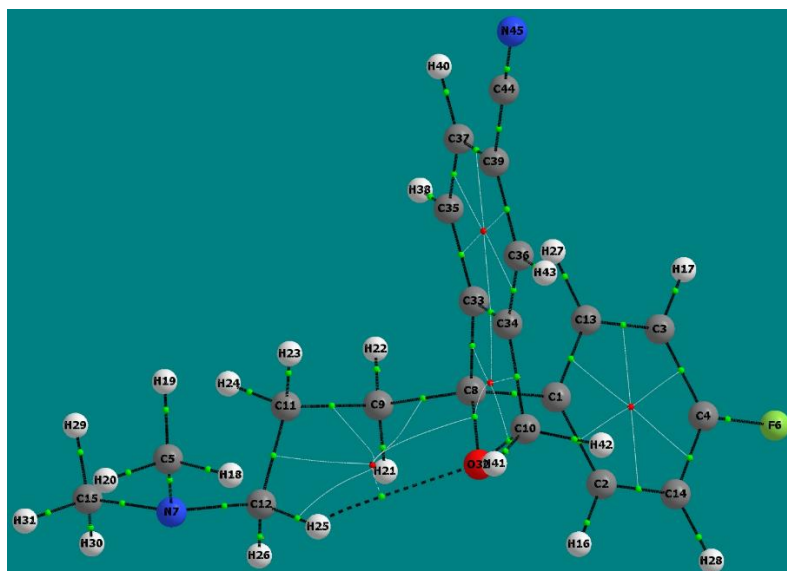
الف) SER



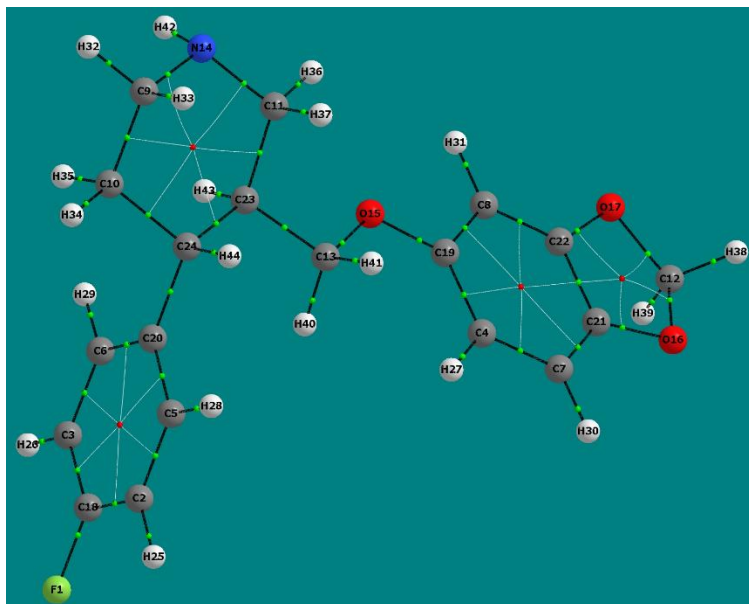
ب) FVX



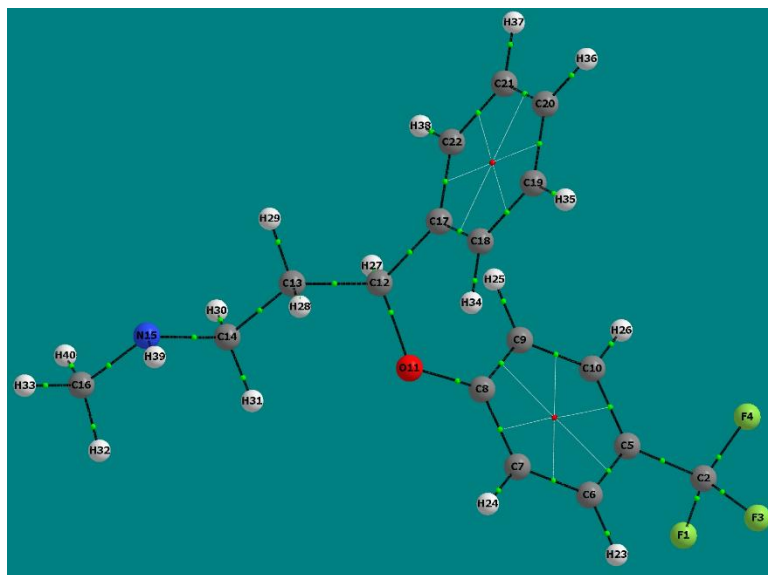
68P(S)(ج)



68P(R)(د)



8PR (6)



SFX (9)

مرجع

[1] Meier-Ruge, W., Iwangoff, P., & Reichlmeier, K. (1984). " Neurochemical enzyme changes in Alzheimer's and Pick's disease". *Archives of gerontology and geriatrics*, 3(2), 161-165.

[2] Kang, K., Park, S., Kim, Y. S., Lee, S., & Back, K. (2009). " Biosynthesis and biotechnological production of serotonin derivatives". *Applied microbiology and biotechnology*, 83(1), 27-34.

[3] Raiteri, M. (2006). "Functional pharmacology in human brain". *Pharmacological reviews*, 58(2), 162-193.

[4] Ariel, P., & Ryan, T. A. (2012). "New insights into molecular players involved in neurotransmitter release". *Physiology*, 27(1), 15-24.

[۵] عباسی حبشی ث، مقیمی ع، (۱۳۹۴) "فیزیولوژی عمومی (اعصاب و غدد)"، چاپخانه دانشگاه فردوسی مشهد.

[6] Hoyer, D., Clarke, D. E., Fozard, J. R., Hartig, P. R., Martin, G. R., Mylecharane, E. J., & Humphrey, P. P. (1994). "International Union of Pharmacology classification of receptors for 5-hydroxytryptamine (Serotonin) ". *Pharmacological reviews*, 46(2), 157-203.

[7] Martin, G. R., & Humphrey, P. P. A. (1994). "Receptors for 5-hydroxytryptamine: current perspectives on classification and nomenclature". *Neuropharmacology*, 33(3-4), 261-273.

[8] Albertazzi, P. (2006). "Noradrenergic and serotonergic modulation to treat vasomotor symptoms". *British Menopause Society Journal*, 12(1), 7-11.

[۹] کاپلان و ساروک، (۲۰۰۷) " خلاصه روانپزشکی (علوم و فناوری / روانپزشکی بالینی)" ترجمه فرزین متاعی، انتشارات ارجمند، جلد دوم.

[۱۰] مهجورس، (۱۳۹۰) " بررسی میزان اثر بخشی طب سوزنی در مقایسه با داروهای ضد افسردگی SSRS در مراجعین به درمانگاه روانپزشکی بیمارستان بوعلی در سال ۱۳۹۰" رساله دکتری.

- [11] Dhingra, D., & Sharma, A. (2006). "A review on antidepressant plants".
- [12] Khanzode, S. D., Dakhale, G. N., Khanzode, S. S., Saoji, A., & Palasodkar, R. (2003). "Oxidative damage and major depression: the potential antioxidant action of selective serotonin re-uptake inhibitors". *Redox Report*, 8(6), 365-370.
- [13] Wille, S. (2008). Quantitative analysis of new generation antidepressants using gas chromatography-mass spectrometry: applications in clinical and forensic toxicology (Doctoral dissertation, Ghent University).
- [14] Remick, R. A. (2002). "Diagnosis and management of depression in primary care: a clinical update and review". *Cmaj*, 167(11), 1253-1260.
- [15] Nemeroff, C. B. (2003). "Overview of the safety of citalopram". *Psychopharmacology bulletin*, 37(1), 96-121.
- [16] Gutierrez, M. M., & Abramowitz, W. (2000). "Pharmacokinetic comparison of oral solution and tablet formulations of citalopram: a single-dose, randomized, crossover study". *Clinical therapeutics*, 22(12), 1525-1532.
- [17] Munawar, M. A., Chattha, F. A., Kousar, S., Munir, J., Ismail, T., Ashraf, M., & Khan, M. A. (2015). "Synthesis of novel triazoles and a tetrazole of escitalopram as cholinesterase inhibitors". *Bioorganic & medicinal chemistry*, 23(17), 6014-6024.
- [18] Topiol, S., Bang-Andersen, B., Sanchez, C., Plenge, P., Loland, C. J., Juhl, K., & Bøgesø, K. P. (2017). "X-ray structure based evaluation of analogs of citalopram: Compounds with increased affinity and selectivity compared with R-citalopram for the allosteric site (S2) on hSERT". *Bioorganic & medicinal chemistry letters*, 27(3), 470-478.
- [19] Kim, E., Howes, O. D., Kim, B. H., Chon, M. W., Seo, S., Turkheimer, F. E., & Kwon, J. S. (2017). "Regional Differences in Serotonin Transporter Occupancy by Escitalopram: An [11 C] DASB PK-PD Study". *Clinical pharmacokinetics*, 56(4), 371-381.
- [20] Hehre, W. J., Radom, L., & Schleyer, P. (1986). "v. R.; Pople, JA Ab initio molecular orbital theory".
- [21] Schlick, T. (2010). "Molecular modeling and simulation: an interdisciplinary guide: an interdisciplinary guide" (Vol. 21). *Springer Science & Business Media*.
- [22] O'Brien, S. E., & Popelier, P. L. (2001). "Quantum molecular similarity. 3. QTMS descriptors". *Journal of chemical information and computer sciences*, 41(3), 764-775. [23] Vialli, M., & Erspamer, V. (1942). "Sulle reazioni chimiche colorate dell'enterammina. Nota I.

Ricerche su estratti scetonici di mucosa gastrointestinale". *Archivio Di Scienze Biologiche*, 28, 101-121.

[24] Schrödinger, E. (1926). "An undulatory theory of the mechanics of atoms and molecules". *Physical review*, 28(6), 1049.

[25] Hückel, E. (1931). "Quantum-theoretical contributions to the benzene problem. I. The electron configuration of benzene and related compounds". *Z. Physik*, 70(3-4), 204-286.

[26] Lenhard, J. (2014). "Disciplines, models, and computers: The path to computational quantum chemistry". *Studies in History and Philosophy of Science Part A*, 48, 89-96.

[۲۷] قاهرى ی، (۱۳۹۳) "بررسی طیف‌های ارتعاشی و پیوند هیدروژنی درون مولکولی او۵-دی‌هیدروکسی‌آنتراکینون به عنوان پیش ماده تولید داروی ضد تومور" پایان نامه ارشد.

[۲۸] قاضی پور خ، (۱۳۹۲) "بررسی طیف‌های ارتعاشی و پیوند هیدروژنی درون مولکولی ۴-سالیسیلیدین‌ایمینو) بنزو-۱۵-کرون به عنوان یک سویچ نوری فوتونی" پایان نامه ارشد.

[۲۹] ا. لواین، (۱۳۹۲) "شیمی کوانتومی"، جلد دوم، ویرایش ششم، ترجمه اسلامپور غ و جلیلی س،

چاپ اول، انتشارات علمی و فنی

[30] Bader, R. G., Hood, D. W., & Smith, J. B. (1960). "Recovery of dissolved organic matter in sea-water and organic sorption by particulate material". *Geochimica et Cosmochimica Acta*, 19(4), 236-243.

[31] Popelier, P. L. A., Aicken, F. M., & O'Brien, S. E. (2000). "Atoms in molecules". *Chemical Modelling: Applications and Theory*, 1, 143-198.

[32] Bader, R. F. (1991). A quantum theory of molecular structure and its applications. *Chemical Reviews*, 91(5), 893-928.

[33] Bader, R. F. (1985). Atoms in molecules. *Accounts of Chemical Research*, 18(1), 9-15.

[34] Parr, R. G. (1980). "Density functional theory of atoms and molecules". In *Horizons of Quantum Chemistry* (pp. 5-15). Springer, Dordrecht.

[35] Grabowski, S. J. (2009). "Covalent character of hydrogen bonds enhanced by π -electron delocalization". *Croatica Chemica Acta*, 82(1), 185-192.

- [36] Cioslowski, J., & Mixon, S. T. (1991). "Covalent bond orders in the topological theory of atoms in molecules". *Journal of the American Chemical Society*, 113(11), 4142-4145.
- [37] Matta, C. F., & Boyd, R. J. (2007). "An introduction to the quantum theory of atoms in molecules". *The Quantum Theory of Atoms in Molecules: From Solid State to DNA and Drug Design*.
- [38] Fukui, K., Yonezawa, T., & Shingu, H. (1952). "A molecular orbital theory of reactivity in aromatic hydrocarbons". *The Journal of Chemical Physics*, 20(4), 722-725.
- [39] Muya, J. T., Mwanangombo, D. T., Tsalu, P. V., Mpiana, P. T., Tshibangu, D. S. T., & Chung, H. (2019). "Conceptual DFT study of the chemical reactivity of four natural products with anti-sickling activity". *SN Applied Sciences*, 1(11), 1457.
- [40] Chermette, H. (1999). "Chemical reactivity indexes in density functional theory". *Journal of Computational Chemistry*, 20(1), 129-154.
- [41] Lind, P., Boström, D., Carlsson, M., Eriksson, A., Glimsdal, E., Lindgren, M., & Eliasson, B. (2007). "Structural, photophysical, and nonlinear absorption properties of trans-di-arylalkynyl platinum (II) complexes with phenyl and thiophenyl groups". *The Journal of Physical Chemistry A*, 111(9), 1598-1609.
- [42] Demircioğlu, Z., Albayrak, Ç., & Büyükgüngör, O. (2014). "Experimental (X-ray, FT-IR and UV-vis spectra) and theoretical methods (DFT study) of (E)-3-methoxy-2-[(p-tolylimino) methyl] phenol". *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 128, 748-758. [43] Hovorka, S. W., & Schöneich, C. (2001). "Oxidative degradation of pharmaceuticals: theory, mechanisms and inhibition". *Journal of pharmaceutical sciences*, 90(3), 253-269.
- [44] Lienard, P., Gavartin, J., Boccardi, G., & Meunier, M. (2015). "Predicting drug substances autoxidation". *Pharmaceutical research*, 32(1), 300-310.
- [45] Andersson, T., Broo, A., & Evertsson, E. (2014). "Prediction of drug candidates' sensitivity toward autoxidation: computational estimation of CH dissociation energies of carbon-centered radicals". *Journal of pharmaceutical sciences*, 103(7), 1949-1955.
- [46] Wright, J., Shadnia, S. H., Chepelev, L. L. (2009). "Stability of carbon-centered radicals: Effect of functional groups on the energetics of addition of molecular oxygen". *Journal of computational chemistry*. 30(7), 1016-1026.
- [47] Gryn'ova, G., Hodgson, J. L., & Coote, M. L. (2011). "Revising the mechanism of polymer autoxidation". *Organic & biomolecular chemistry*, 9(2), 480-490.

- [48] Wright, J. S., Shadnia, H., & Chepelev, L. L. (2009). "Stability of carbon-centered radicals: Effect of functional groups on the energetics of addition of molecular oxygen". *Journal of computational chemistry*, 30(7), 1016-1026.
- [49] Politzer, P., & Truhlar, D. G. (Eds.). (2013). "Chemical applications of atomic and molecular electrostatic potentials: reactivity, structure, scattering, and energetics of organic, inorganic, and biological systems". *Springer Science & Business Media*.
- [50] Sjoberg, P., Murray, J. S., Brinck, T., & Politzer, P. (1990). "Average local ionization energies on the molecular surfaces of aromatic systems as guides to chemical reactivity". *Canadian Journal of Chemistry*, 68(8), 1440-1443.
- [51] http://sobereva.com/multiwfn/Multiwfn_manual.html
- [52] Sjoberg, P., Murray, J. S., Brinck, T., & Politzer, P. (1990). "Average local ionization energies on the molecular surfaces of aromatic systems as guides to chemical reactivity". *Canadian Journal of Chemistry*, 68(8), 1440-1443.
- [53] Nayak, N., Prasad, K. S., Pillai, R. R., Armaković, S., & Armaković, S. J. (2018). "Remarkable colorimetric sensing behavior of pyrazole-based chemosensor towards Cu (ii) ion detection: synthesis, characterization and theoretical investigations". *RSC advances*, 8(32), 18023-18029.
- [54] Savin, A., Becke, A. D., Flad, J., Nesper, R., Preuss, H., & Von Schnering, H. G. (1991). "A new look at electron localization". *Angewandte Chemie International Edition in English*, 30(4), 409-412.
- [55] Savin, A., Silvi, B., & Colonna, F. (1996). "Topological analysis of the electron localization function applied to delocalized bonds". *Canadian journal of chemistry*, 74(6), 1088-1096.
- [56] Becke, A. D., & Edgecombe, K. E. (1990). "A simple measure of electron localization in atomic and molecular systems". *The Journal of chemical physics*, 92(9), 5397-5403.
- [57] Michalski, M., Gordon, A. J., & Berski, S. (2019). "The nature of the T= T double bond (T= B, Al, Ga, In) in dialumene and its derivatives: topological study of the electron localization function (ELF)". *Journal of molecular modeling*, 25(8), 211.
- [58] Burdett, J. K., & McCormick, T. A. (1998). "Electron localization in molecules and solids: the meaning of ELF". *The Journal of Physical Chemistry A*, 102(31), 6366-6372.
- [59] Gaussian 09, Revision C.01, Frisch, M. J.; Trucks, G. W.; Schlegel, H. B.; Scuseria, G. E.; Robb, M. A.; Cheeseman, J. R.; Scalmani, G.; Barone, V.; Petersson, G. A.;

Nakatsuji, H.; Li, X.; Caricato, M.; Marenich, A. V.; Bloino, J.; Janesko, B. G.; Gomperts, R.; Mennucci, B.; Hratchian, H. P.; Ortiz, J. V.; Izmaylov, A. F.; Sonnenberg, J. L.; Williams-Young, D.; Ding, F.; Lipparini, F.; Egidi, F.; Goings, J.; Peng, B.; Petrone, A.; Henderson, T.; Ranasinghe, D.; Zakrzewski, V. G.; Gao, J.; Rega, N.; Zheng, G.; Liang, W.; Hada, M.; Ehara, M.; Toyota, K.; Fukuda, R.; Hasegawa, J.; Ishida, M.; Nakajima, T.; Honda, Y.; Kitao, O.; Nakai, H.; Vreven, T.; Throssell, K.; Montgomery, J. A., Jr.; Peralta, J. E.; Ogliaro, F.; Bearpark, M. J.; Heyd, J. J.; Brothers, E. N.; Kudin, K. N.; Staroverov, V. N.; Keith, T. A.; Kobayashi, R.; Normand, J.; Raghavachari, K.; Rendell, A. P.; Burant, J. C.; Iyengar, S. S.; Tomasi, J.; Cossi, M.; Millam, J. M.; Klene, M.; Adamo, C.; Cammi, R.; Ochterski, J. W.; Martin, R. L.; Morokuma, K.; Farkas, O.; Foresman, J. B.; Fox, D. J. Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2009

[60] Becke, A. D. (1992). "Density-functional thermochemistry. I. The effect of the exchange-only gradient correction". *The Journal of chemical physics*, 96(3), 2155-2160.

[61] Odelius, M., Bernasconi, M., & Parrinello, M. (1997). "Two dimensional ice adsorbed on mica surface". *Physical Review Letters*, 78(14), 2855.

[62] Fuentealba, P., Chamorro, E., & Santos, J. C. (2007). "Understanding and using the electron localization function". In *Theoretical and Computational Chemistry* (Vol. 19, pp. 57-85). Elsevier.

[63] Money-Kyrle, R. (1971). "The aim of psychoanalysis". *International Journal of Psycho-Analysis*, 52, 103-106.

[64] Lu, T., & Chen, F. (2012). "Multiwfn: a multifunctional wavefunction analyzer". *Journal of computational chemistry*, 33(5), 580-592.

[65] Wilson Jr, E. B. (1934). "The normal modes and frequencies of vibration of the regular plane hexagon model of the benzene molecule". *Physical Review*, 45(10), 706.

[66] <https://www.rcsb.org/>

Abstract

In this thesis, the molecular structure, vibrational spectrum and nuclear magnetic resonance of two enantiomers of citalopram were investigated at B3LYP/6-311G** level of theory. Then, the sensitivity of this molecule toward the autoxidation mechanism was predicated by the bond dissociation energy for hydrogen abstraction (H-BDE). According to the calculated H-BDE values, it was concluded that the hydrogens of N(CH₃)₂ group and of its alkane chain are might be sensitive towards the autoxidation mechanism. To predict the relative stability and reactivity for the title molecule, calculations of energies of frontier molecular orbitals (FMOs) in addition to the global chemical reactivity have been done. Also, local reactivity properties have been addressed through molecular electrostatic potential (MPE) and average local ionization energy (ALIE) surfaces. And then was compared to the values and surfaces of corresponding properties in The B3LYP/6-311++G** level of theory for SSRIs drugs. The results of this comparison showed less hardness and more chemical reactivity for Citalopram than the those of understudied drugs. Therefore, it might have more interactions with SERT proteins rather than other SSRIs, resulting in a higher concentration of Serotonin in the synaptic left. The nonlinear optical property (NLO) of these SSRIs drugs were investigated and the results indicated that all of them have good NLO properties and fluvoxamine molecule (FVX) has considerable NLO properties rather than others.

Keywords: DFT, Citalopram, Serotonin Transporter, AIM, ELF, MEP, ALIE



Shahrood University of Technology

Faculty of Chemistry
MSc Thesis in Physical Chemistry

Investigation of structure and vibrational spectroscopy of citalopram compound using theoretical calculations

By: Mina Sabetghadam

Supervisor:
Dr. Zainab Moosavi-Tekyeh

January 2020