

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ



دانشکده شیمی

پایان نامه کارشناسی ارشد گرایش شیمی فیزیک

مطالعه مکانیسم راسمیک شدن داروی پرامی پکسول با استفاده از روش

شیمی محاسباتی

نگارنده: جابر زرقانی

استاد راهنما:

دکتر محسن سرگلزایی

تابستان ۱۴۰۰

ب

اگر باشد شایسته، تقدیم به

استوارترین تکیه‌گاهم، دستان پرمهر پدرم

به سبزترین نگاه زندگیم، چشمان زیبای مادرم

تقدیم به برادرم:

که همواره در طول تحصیل متحمل زحماتم بوده تکیه‌گاه من در مواجهه با مشکلات و وجودش مایه

دلگرمی من می‌باشد.

تقدیم به خواهرم:

که وجودش شادی بخش و صفایش مایه آرامش است.

شکر و قدردانی

پروردگار قادر و مهربان را سپاسگزارم که پروردمرا و فرصت آموختنم داد. خداوندا، بار الهی شکر تو نتوان به کمال گفت که در دریای رحمت تو را، هیچ کران نیست.

بر خود لازم میدانم که از استاد راهنمای گرانقدرم جناب آقای دکتر محسن سرگلزایی در این پایان نامه مرا راهنمایی کردند تشکر کنم. از جناب آقای دکتر نیکوفرد و سرکار خانم کلانتر که زحمت داوری این پایان نامه را برعهده داشتند کمال قدردانی را دارم.

سپاس از پدر و مادر مهربانم، که هرچه آموختم و هرچه بکوشم قطره‌ای از دریای بی کران مهربانیتان را سپاس نتوانم بگویم. امروز، هستی‌ام به امید شماست و فردا کلید باغ بهشتم رضای شماست. باشد حاصل تلاشم نسیم گونه، غبار خستگی‌تان را بزدايد.

به رسم ادب از دوست عزیزم جناب آقای امیر کاویانی کتولی، سرکار خانم مهدیس وصالی و خانم زینب اشرفی به نحوی محبتشان شامل حال من شده است تقدیر و تشکر میکنم.

تعهد نامه

اینجانب **جابر زرقانی** دانشجوی دوره کارشناسی ارشد رشته شیمی فیزیک دانشکده شیمی دانشگاه صنعتی شاهرود نویسنده پایان نامه **مطالعه مکانیسم راسمیک شدن داروی پرامی پکسول با استفاده از شیمی محاسباتی** تحت راهنمایی دکتر محسن سرگلزایی متعهد می شوم.

- تحقیقات در این پایان نامه 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 پایان نامه 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 می باشد 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 پایان نامه تأثیرگذار بوده اند در مقالات مستخرج از پایان نامه رعایت می گردد.
- در کلیه مراحل انجام این پایان نامه ، در مواردی که از موجود زنده (یا بافتهای آنها) استفاده شده است ضوابط و اصول اخلاقی رعایت شده است.
- در کلیه مراحل انجام این پایان نامه، در مواردی که به حوزه اطلاعات شخصی افراد دسترسی یافته یا استفاده شده است اصل رازداری ، ضوابط و اصول اخلاق انسانی رعایت شده است .

امضای دانشجو

تاریخ

ملکیت 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 پایان نامه بدون ذکر مرجع مجاز نمیباشد .

چکیده:

پرامی پکسول یکی از چندین داروی شناخته شده جهت درمان بیماری های عصبی مثل پارکینسون می باشد. در این دارو با توجه به وجود یک مرکز کایرال، دو ساختار فضایی شامل ایزومرهای فضایی R و S وجود دارد. از بین این دو ایزومر، ساختار فضایی R جهت درمان یکی از بیماری های اعصاب عملکرد بهتر و اثرات جانبی کمتری داشته است. با توجه به اهمیت جداسازی دو ساختار فضایی این دارو از یکدیگر، شناخت مکانیسم تبدیل این دو ساختار به یکدیگر از جایگاه و اهمیت خاصی برخوردار می باشد. در این پایان نامه با استفاده از روش های محاسباتی مکانیسم های ممکن تبدیل دو ایزومر فضایی این دارو به یکدیگر در فاز گاز و حلال های مختلف جهت تشخیص بهترین حلال برای جداسازی مورد مطالعه قرار گرفت. سه مکانیسم ممکن برای تبدیل ساختار فضایی R به S مورد بررسی قرار گرفت. در مکانیسم اول جدا شدن پروتون از دارو بررسی شد. چهار آنیون در مکانیسم اول تحت محاسبات بهینه سازی ساختار با روش B3LYP و مجموعه پایه 6-311G(d,p) قرار گرفتند. محاسبات علاوه بر فاز گاز در حلال های آب، استون، تولوئن، تتراکلریدکربن، نیترومتان و دی اتیل اتر انجام گرفت. پارامترهای سختی شیمیایی (η)، انرژی یونش (IP)، و انرژی الکتروخواهی (EA) برای مولکول ها مورد بررسی قرار گرفت. در مکانیسم دوم جدا شدن مولکول هیدروژن از دارو در فاز گاز و حلال های ذکر شده با روش QST3 مورد مطالعه قرار گرفت و ساختارهای گذار برای واکنش های مربوط معرفی گردید. همچنین محاسبات NBO در این مکانیسم جهت آنالیز ساختارهای بدست آمده انجام شد. در مکانیسم سوم محاسبات اسکن تک بعدی برای سه پیوند در ساختار اولیه در حلال های مختلف انجام شد. در مکانیسم اول و در آنیون ۱ مشاهده گردید که جدا شدن پروتون نسبت به سایر موقعیت های مورد بررسی سخت تر انجام می گیرد. همچنین چون مقدار تغییرات انرژی آزاد گیبس برای همه حلال ها مثبت بدست آمد لذا هیچ کدام از حلال ها مناسب انجام واکنش حذف پروتون شناخته نشد. در مکانیسم دوم از بین واکنش های مورد بررسی واکنش دوم مناسب ترین واکنش و بهترین حلال، حلال نیترومتان شناخته شد. در مکانیسم سوم مناسب ترین واکنش، واکنش دوم و مناسب ترین حلال نیترومتان به دست آمد. از مقایسه نتایج بدست آمده برای سه مکانیسم، مکانیسم دوم یعنی جدا شدن مولکول هیدروژن در واکنش دوم در حلال نیترومتان مناسب ترین مسیر جهت تبدیل دو ایزومر فضایی داروی پرامی پکسول به یکدیگر شناخته شد.

کلمات کلیدی: DFT، مکانیسم واکنش، انانتیومر، NBO، QST3، تابع فوکویی، دارو، پارکینسون

فهرست مطالب

فصل ۱ : مقدمه	۱
۱-۱ مقدمه‌ای بر کایرالیته	۲
۱-۱-۱ داروهای کایرال و داروشناسی	۳
۱-۱-۲ نامگذاری ترکیبات کایرال	۴
۲-۱ دسته بندی فعالیت داروهای راسمیک	۴
۱-۲-۱ داروی راسمیک با انانتیومر فعال زیستی	۵
۲-۲-۱ داروهای راسمیک با انانتیومرهای فعال یکسان	۶
۳-۲-۱ داروهای راسمیک با وارونگی کایرال	۶
۳-۱ سینتیک دارویی و متابولیسم	۷
۱-۳-۱ انتخاب گری آنتی بادیها در مواجهه با داروهای کایرال	۷
۲-۳-۱ مکانیسم فعال بیولوژیکی	۷
۴-۱ داروی پرامی پکسول و بیماریهای عصبی	۸
۵-۱ پیشینه پژوهش	۱۰
فصل ۲: شیمی محاسباتی	۱۳
۱-۲ مقدمه	۱۴
۲-۲ معرفی روش‌های محاسباتی	۱۴
۳-۲ نظریه تابع چگالی (DFT)	۱۵
۴-۲ تابع هیبریدی B3LYP	۱۶
۵-۲ مجموعه پایه	۱۶
۱-۵-۲ توابع پایه نوع پاپل	۱۶
۶-۲ نرم افزار Gauss view	۱۸
۷-۲ نرم افزار Gaussian	۱۸
۱-۷-۲ محاسبه NBO	۱۹

۲۲.....	۲-۷-۲ محاسبه QST3
۲۳.....	۳-۷-۲ محاسبه Scan
۲۳.....	۴-۷-۲ محاسبه uca- fukui
۲۵.....	فصل ۳ : روش انجام محاسبات
۳۱.....	فصل ۴ : بحث و نتیجه گیری
۳۲.....	۱-۴ مکانیسم اول
۳۲.....	۱-۱-۴ بهینه سازی ساختارهای R و S
۳۴.....	۲-۱-۴ تجزیه و تحلیل آنیون های بهینه شده
۴۱.....	۳-۱-۴ پارامترهای موضعی اتم های محاسبه شده با UCA-FUKUI
۵۱.....	۲-۴ مکانیسم دو
۵۱.....	۱-۲-۴ انجام محاسبات QST3
۵۲.....	۲-۲-۴ واکنش اول
۵۴.....	۱-۲-۲-۴ محاسبه NBO
۵۴.....	۳-۲-۴ واکنش دوم
۵۶.....	۱-۳-۲-۴ محاسبات NBO
۵۷.....	۴-۲-۴ واکنش سوم
۵۹.....	۱-۴-۲-۴ محاسبات NBO
۶۰.....	۳-۴ مکانیسم سوم
۶۱.....	۱-۳-۴ بررسی واکنش اول
۶۳.....	۲-۳-۴ بررسی واکنش دوم
۶۷.....	۳-۳-۴ بررسی واکنش سوم
۶۹.....	۴-۴ نتیجه گیری
۷۱.....	۵-۴ آینده نگری
۷۲.....	پیوست

فهرست اشکال

- شکل (۱-۱): ساختار کایرال مولکول ۲-یدوبوتان ۲
- شکل (۲-۱): اتصال دو نورون به یکدیگر همراه با نمایش محل اتصال ۹
- شکل (۱-۲): انحراف برهم کنش donor-acceptor شکل یک اوربیتال پیوندی σ و یک اوربیتال ضد پیوندی σ^* ۲۲
- شکل (۱-۳): الگوریتم محاسبات پارامترهای موضعی و محلی ۳۰
- شکل (۱-۴): واکنش های بررسی شده در مکانیسم یک ۳۳
- شکل (۲-۴): ساختار دوبعدی و سه بعدی بهینه شده (الف) انانتیومر S (ب) انانتیومر R ۳۴
- شکل (۳-۴): ساختار بهینه شده آنیون های ۱ تا ۴ در فاز گاز ۳۵
- شکل (۴-۴): تابع فوکویی مثبت و منفی برای دارو در فاز گاز ۴۲
- شکل (۵-۴): تابع فوکویی مثبت و منفی برای دارو در حلال آب ۴۳
- شکل (۶-۴): تابع فوکویی مثبت و منفی برای دارو در حلال نیترومتان ۴۴
- شکل (۷-۴): تابع فوکویی مثبت و منفی برای دارو در حلال استون ۴۵
- شکل (۸-۴): تابع فوکویی مثبت و منفی برای دارو در حلال دی اتیل اتر ۴۶
- شکل (۹-۴): تابع فوکویی مثبت و منفی برای دارو در حلال تتراکلرید کربن ۴۷
- شکل (۱۰-۴): تابع فوکویی مثبت و منفی برای دارو در حلال تولوئن ۴۸
- شکل (۱۱-۴): واکنش مورد بررسی در مکانیسم دو ۵۱
- شکل (۱۲-۴): ساختار حالت گذار برای واکنش اول در حلال آب ۵۳
- شکل (۱۳-۴): ساختار محصول برای واکنش اول در حلال آب ۵۳
- شکل (۱۴-۴): ساختار حالت گذار برای واکنش دوم در حلال آب ۵۵
- شکل (۱۵-۴): ساختار محصول برای واکنش دوم در حلال آب ۵۶
- شکل (۱۶-۴): ساختار حالت گذار برای واکنش سوم در حلال آب ۵۸

- شکل (۴-۱۷): ساختار محصولات برای واکنش سوم در حلال آب..... ۵۸
- شکل (۴-۱۸): سه واکنش مورد بررسی در مکانسیم سوم ۶۰
- شکل (۴-۱۹): پنج ساختار بدست آمده برای گسستگی پیوند اتم‌های شماره ۵ و ۶ ۶۱
- شکل (۴-۲۰): نمودار مربوط به اسکن پیوند کربن ۵ و ۶ در حلال‌های مورد مطالعه..... ۶۲
- شکل (۴-۲۱): پنج ساختار بدست آمده برای گسستگی پیوند اتم‌های شماره ۵ و ۷ ۶۴
- شکل (۴-۲۲): نمودارهای مربوط به اسکن پیوند کربن ۵ و ۷ در فازهای مورد مطالعه..... ۶۵
- ادامه شکل (۴-۲۲): نمودارهای مربوط به اسکن پیوند کربن ۵ و ۷ در فازهای مورد مطالعه ۶۶
- شکل (۴-۲۳): پنج ساختار بدست آمده برای گسستگی پیوند اتم‌های شماره ۵ و ۲ ۶۷
- شکل (۴-۲۴): نمودارهای مربوط به اسکن پیوند کربن ۵ و نیتروژن ۲ در فازهای مورد مطالعه ۶۸
- ادامه شکل (۴-۲۴): نمودارهای مربوط به اسکن پیوند کربن ۵ و نیتروژن ۲ در فازهای مورد مطالعه..... ۶۹
- شکل (پ ۱): تابع فوکویی مثبت و منفی برای آنیون ۱ در حلال استون ۷۳
- شکل (پ ۲): تابع فوکویی مثبت و منفی برای آنیون ۱ در حلال تتراکلریدکربن ۷۳
- شکل (پ ۳): تابع فوکویی مثبت و منفی برای آنیون ۱ در حلال دی‌اتیل اتر ۷۳
- شکل (پ ۴): تابع فوکویی مثبت و منفی برای آنیون ۱ در حلال نیترومتان ۷۴
- شکل (پ ۵): تابع فوکویی مثبت و منفی برای آنیون ۱ در حلال تولوئن ۷۴
- شکل (پ ۶): تابع فوکویی مثبت و منفی برای آنیون ۲ در حلال استون ۷۴
- شکل (پ ۷): تابع فوکویی مثبت و منفی برای آنیون ۲ در حلال تتراکلریدکربن ۷۵
- شکل (پ ۸): تابع فوکویی مثبت و منفی برای آنیون ۲ در حلال دی‌اتیل اتر ۷۵
- شکل (پ ۹): تابع فوکویی مثبت و منفی برای آنیون ۲ در حلال نیترومتان ۷۵
- شکل (پ ۱۰): تابع فوکویی مثبت و منفی برای آنیون ۲ در حلال تولوئن ۷۶
- شکل (پ ۱۱): تابع فوکویی مثبت و منفی برای آنیون ۳ در حلال استون ۷۶
- شکل (پ ۱۲): تابع فوکویی مثبت و منفی برای آنیون ۳ در حلال تتراکلریدکربن ۷۶
- شکل (پ ۱۳): تابع فوکویی مثبت و منفی برای آنیون ۳ در حلال دی‌اتیل اتر ۷۷
- شکل (پ ۱۴): تابع فوکویی مثبت و منفی برای آنیون ۳ در حلال نیترومتان ۷۷
- شکل (پ ۱۵): تابع فوکویی مثبت و منفی برای آنیون ۳ در حلال تولوئن ۷۷

- شکل (پ ۱۶): تابع فوکویی مثبت و منفی برای آنیون ۴ در حلال استون ۷۸
- شکل (پ ۱۷): تابع فوکویی مثبت و منفی برای آنیون ۴ در حلال تتراکلریدکربن ۷۸
- شکل (پ ۱۸): تابع فوکویی مثبت و منفی برای آنیون ۴ در حلال دی‌اتیل‌اتر ۷۸
- شکل (پ ۱۹): تابع فوکویی مثبت و منفی برای آنیون ۴ در حلال نیترومتان ۷۹
- شکل (پ ۲۰): تابع فوکویی مثبت و منفی برای آنیون ۴ در حلال تولوئن ۷۹
- شکل (پ ۲۱): تابع فوکویی مثبت و منفی برای آنیون ۱ در آب ۷۹
- شکل (پ ۲۲): تابع فوکویی مثبت و منفی برای آنیون ۲ در آب ۸۰
- شکل (پ ۲۳): تابع فوکویی مثبت و منفی برای آنیون ۳ در آب ۸۰
- شکل (پ ۲۴): تابع فوکویی مثبت و منفی برای آنیون ۴ در آب ۸۰
- شکل (پ ۲۵): تابع فوکویی مثبت و منفی برای آنیون ۱ در گاز ۸۱
- شکل (پ ۲۶): تابع فوکویی مثبت و منفی برای آنیون ۲ در گاز ۸۱
- شکل (پ ۲۷): تابع فوکویی مثبت و منفی برای آنیون ۴ در گاز ۸۱

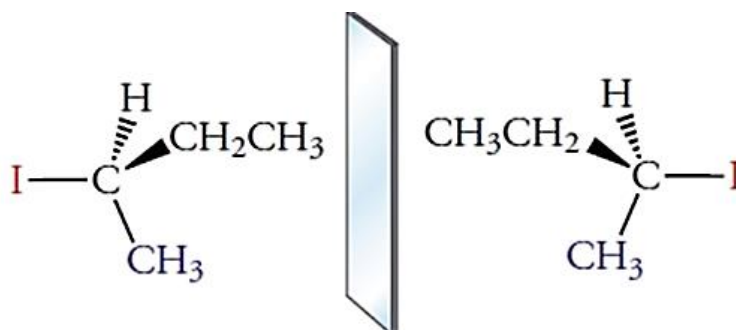
فهرست جداول

- جدول (۴-۱): طول پیوند و زوایای پیوندی اطراف اتم کایرال برای دارو و چهار آنیون در فاز گازی..... ۳۶
- جدول (۴-۲): طول پیوند و زوایای پیوندی اطراف اتم کایرال برای دارو و چهار آنیون در حلال آب..... ۳۶
- جدول (۴-۳): طول پیوند و زوایای پیوندی اطراف اتم کایرال برای دارو و چهار آنیون در حلال استون..... ۳۷
- جدول (۴-۴): طول پیوند و زوایای پیوندی اطراف اتم کایرال برای دارو و چهار آنیون در حلال تتراکلرید کربن..... ۳۷
- جدول (۴-۵): طول پیوند و زوایای پیوندی اطراف اتم کایرال برای دارو و چهار آنیون در حلال دی اتیل اتر..... ۳۸
- جدول (۴-۶): طول پیوند و زوایای پیوندی اطراف اتم کایرال برای دارو و چهار آنیون در حلال نیترومتان..... ۳۸
- جدول (۴-۷): طول پیوند و زوایای پیوندی اطراف اتم کایرال برای دارو و چهار آنیون در حلال نلولئن..... ۳۹
- جدول (۴-۸): انرژی آزاد گیبس برای دارو و چهار آنیون در فاز گازی و حلالهای مختلف برحسب کیلوکالری برمول..... ۴۰
- جدول (۴-۹): انرژی آزاد گیبس حاصل از محاسبات برای واکنش اول برحسب کیلوکالری برمول..... ۵۲
- جدول (۴-۱۰): میزان درصد اوربیتال s در سه پیوند مورد بررسی اطراف مرکز کایرال با استفاده از محاسبات NBO برای واکنش اول..... ۵۴
- جدول (۴-۱۱): انرژی آزاد گیبس حاصل از محاسبات برای واکنش دوم مکانیسم دو برحسب کیلوکالری برمول..... ۵۵
- جدول (۴-۱۲): میزان درصد اوربیتال s در سه پیوند مورد بررسی اطراف مرکز کایرال با استفاده از محاسبات NBO برای واکنش دوم..... ۵۷
- جدول (۴-۱۳): انرژی آزاد گیبس حاصل از محاسبات برای واکنش سوم مکانیسم دو برحسب کیلوکالری برمول..... ۵۷
- جدول (۴-۱۴): میزان درصد اوربیتال s در سه پیوند مورد بررسی اطراف مرکز کایرال با استفاده از محاسبات NBO برای واکنش سوم..... ۵۹

فصل ١ : مقدمه

۱-۱ مقدمه‌ای بر کایرالیته

شیمی فضایی^۱ شاخه‌ای از شیمی است که به بررسی ساختار فضایی یا سه بعدی مولکول‌ها می‌پردازد. در شیمی فضایی دو موضوع اصلی وجود دارد: کایرالیته و تقارن مولکولی. کربن‌هایی که چهار گروه متفاوت به آن‌ها متصل است را کربن کایرال^۲ می‌گویند. مولکول‌های دارای کربن نامتقارن مولکول‌های کایرال هستند. در شکل (۱-۱) ساختار کایرال مولکول ۲-یدوبوتان نشان داده شده است. در سال ۱۸۱۵ یک شیمیدان به نام ژان-بتیست بیهو^۳ نظریه کایرال را مطرح کرد. [۱]



شکل (۱-۱): ساختار کایرال مولکول ۲-یدوبوتان

اهمیت شیمی فضایی توسط پاستور در سال ۱۸۵۰ میلادی هنگامی که او توانست تارتارات آمونیوم را به دو صورت مختلف جدا کند مشخص شد. بعد از آن، پاستور بیان کرد که "اکثر ترکیبات آلی نامتقارن هستند" ایزومرها، مولکول‌هایی هستند که دارای فرمول مولکولی یکسانی بوده، اما از لحاظ پیوند بین اتم‌ها یا جهت‌گیری فضایی متفاوت هستند. ایزومرها می‌توانند به دو صورت ایزومرهای ساختاری یا موقعیتی، ایزومرهای فضایی وجود داشته

^۱ stereochemistry

^۲ Chiral

^۳ Jon Baptiste Biot

باشند. ایزومرهای ساختاری یا موقعیتی، مولکول‌هایی با فرمول مولکولی یکسان اما اتصالات متفاوت هستند. ایزومرهای ساختاری C_4H_{10} شامل بوتان-۱-ال، بوتان-۲-ال و دی‌اتیل‌اتر، می‌باشد که همه این ترکیبات فرمول مولکولی یکسانی دارند اما اتصالات بین آنها متفاوت است بنابراین می‌توان گفت که ایزومرهای ساختاری، ترکیبات شیمیایی مختلف بوده و خواص شیمیایی و فیزیکی متفاوتی دارند. [۲] ایزومر فضایی نوع خاصی از ایزومری است که در آن پیوند بین اتم‌ها یکسان بوده اما نحوه قرار گرفتن اتم‌ها در فضا متفاوت است ایزومرهای فضایی به دو دسته انانتیومرها و دیاسترومرها تقسیم می‌شوند. انانتیومرها تصویر آینه یکدیگر هستند. دیاسترومرها گروهی از ایزومرهای فضایی هستند که تصویر آینه یکدیگر نیستند.

روش‌های مختلفی برای تجزیه و تحلیل مولکول‌های کایرال وجود دارد که شامل، کروماتوگرافی^۱ مایع با عملگر بالا HPLC، کروماتوگرافی گاز GC، کروماتوگرافی مایع فوق بحرانی SFC، کروماتوگرافی لایه نازک الکتروفیوزمویرگی CE است. [۳]

۱-۱-۱ داروهای کایرال و داروشناسی

خاصیت فضایی دارو می‌تواند نقش مهمی در قدرت اتصال آن با گیرنده دارو داشته باشد. دو انانتیومر دارو ممکن است خواص فارماکودینامیک^۲ و فارماکوکینتیک^۳ متفاوتی داشته باشند. فارماکودینامیک، مبحث فعل و انفعالات دارو در مواجهه با گیرنده‌های بیولوژیک، و فارماکوکینتیک بحث و تعریف در مورد جذب، توزیع، متابولیسم و دفع دارو در سیستم‌های بیولوژیکی است. [۴]

^۱ Chromatography

^۲ Pharmacodynamics

^۳ Pharmacokinetic

۱-۱-۲ نامگذاری ترکیبات کایرال

استریوشیمی یا شیمی فضایی، یکی از مباحث بسیار مهم و اساسی در مطالعه ساختار و ویژگی های ترکیبات پیچیده است و به بررسی شیوه آرایش و چینش اتم ها در فضا برای تشکیل مولکول ها می پردازد. گسترده ترین موارد استفاده از دستاوردهای مطالعات استریوشیمی، در شیمی ترکیبات آلی و مولکول های زیستی مانند: آمینواسیدها و قندها بوده و به عنوان یک شاخص مهم در تعیین رفتارهای فیزیکی و شیمیایی این ترکیبات عمل می کند. استریوشیمی یکی از شاخه های اصلی شیمی است، که به مطالعه مکان اتم ها داخل مولکول ها و همچنین به مطالعه کایرال می پردازد. ساده ترین فرم برای تعیین R و S استفاده از فرم فیشر است. برای تعیین R و S به ترتیب زیر عمل می شود:

۱- اتم های متصل به کربن کایرال را بر اساس عدد اتمی به ترتیب از بزرگ به کوچک با اعداد ۱ تا ۴ مشخص می شود. ۲- مولکول را طوری باید در فضا چرخاند که اولویت آخر (۴) در پشت صفحه قرار گیرد. ۳- از شماره ۱ به ۲ و به ۳ می رویم اگر جهت چرخش در جهت عقربه های ساعت باشد R و اگر خلاف عقربه های ساعت باشد پیکربندی S می باشد. اگر اولویت ۴ به سمت بیرون صفحه باشد همان مراحل را می شود طی کرد و در انتها اگر R بدست آمد به S تبدیل می کنیم و اگر S باشد به R تبدیل می کنیم. [۵]

۱-۲ دسته بندی فعالیت داروهای راسمیک

بدن انسان دارای ترکیبات فراوانی است که انتخاب کننده ترکیبات کایرال می باشند. این ترکیبات با داروهای راسمیک به طور متفاوتی واکنش می دهد. همچنین هر انانتیومر ممکن است از مسیرهای متفاوتی از انانتیومر دیگر

متابولیزه شود. بنابراین یک ایزومر ممکن است فعالیت درمانی مورد نظر را ایجاد کند در حالیکه ایزومر دیگر ممکن است غیر فعال بوده و یا حتی ممکن است اثرات جانبی داشته باشد. [۶]

فرآیندی که در آن، یک مخلوط راسمیک از مواد کایرال تشکیل می‌شود، راسمیک شدن نام دارد. به مخلوطی از انانتیومرها به مقدار مساوی، مخلوط راسمیک گفته می‌شود. مخلوط‌های راسمیک از نظر نوری غیر فعال هستند. هنگامی که دو انانتیومر با هم مخلوط می‌شوند، چرخش ایجاد شده توسط یک مولکول با چرخش انانتیومر خود خنثی می‌شود. [۷]

توتومریزاسیون کتانول رایج‌ترین واکنشی است که به عنوان مکانیسم راسمیک شدن داروها با مرکز کایرال کربن ایجاد شده است. ولی برحسب نوع داروی مورد مطالعه و ساختار آن ممکن است مکانیسم متفاوتی داشته باشد. ساده‌ترین فرایند راسمیک شدن مربوط به یک مسیردفع پروتون است که در آن پروتون اتم کربن کایرال از بین می‌رود و واسطه کربانیون تشکیل می‌شود. [۸]

در داروشناسی تنها داروهای راسمیک مورد بررسی قرار می‌گیرد و فعالیت آنها به سه گروه اصلی تقسیم می‌شود: ۱- داروی راسمیک با انانتیومر فعال زیستی ۲- داروهای راسمیک با انانتیومرهای فعال یکسان ۳- داروهای راسمیک با وارونگی کایرال.

۱-۲-۱ داروی راسمیک با انانتیومر فعال زیستی

بیشتر ترکیبات دارویی راسمیک دارای یک انانتیومر فعال عمده بنام یوتومر می‌باشد. نوع دیگر آن که غیرفعال است و یا دارای فعالیت کمتر و یا سمی است به نام دیاسترومر شناخته می‌شود. در این دسته تعدادی از داروهای قلب، داروهای فشار خون و سایر بیماری‌ها قرار می‌گیرند. لیست داروهای راسمیک با یک یوتومر، طولانی است. به عنوان نمونه می‌توان به داروهایی مثل وارفارین، افلاکسین، موکسالاکتام، لوراتادین و ... اشاره کرد. [۹]

۱-۲-۲ داروهای راسمیک با انانتیومرهای فعال یکسان

دسته دوم شامل داروهایی هستند که دارای دو انانتیومر با فعالیت یکسان بوده و خواص فارماکودینامیک یکسان دارند. در این دسته تنها بعضی از داروهای راسمیک مثل سیکلوفسفامید، فلیکالیندین، و فلوکستین را می توان نام برد. [۱۰]

۱-۲-۳ داروهای راسمیک با وارونگی کایرال

آخرین دسته مربوط به داروهای راسمیک است که تنها یک یوتومر دارند اما دیاسترومر می تواند در بدن بوسیله وارونگی کایرال به حالت فعال درآید. دو نوع وارونگی دارویی کایرال که اثرات درمانی دارند، وجود دارد: وارونگی یک جهته^۱ و دو جهته^۲. برای وارونگی یک جهته تنها انانتیومر نوع S فعال است. از نمونه این داروها می توان ایبوپروفن و کتوپروفن نام برد. به عنوان مثال S ایبوپروفن نسبت به R در حدود صد مرتبه قوی تر به آنزیم هدفش متصل می گردد. وارونگی دو جهته دارای دو انانتیومر R و S با فعالیت غیریکسان است که می تواند در شرایط آزمایشگاهی با محلول آبی راسمیزه شود. از جمله این داروها می توان به اگزازپام، لورازپام و تمازپام اشاره کرد. [۱۱]

^۱ unidirectional

^۲ bidirectional

۱-۳ سینتیک دارویی و متابولیسم

فرایندهای جذب، توزیع، حذف و متابولیسم عملکرد دارو را تعیین می‌کنند. بررسی انانتیومرهای یک دارو در هر یک از این مراحل مهم است و بررسی دقیق آن احتیاج به مطالعات فارماکوسینتیک و آزمایش‌های مربوط به بررسی فضایی داروها دارد. علاوه بر این مطالعات زیادی نشان می‌دهد که ایزومرهای فضایی یک داروی کایرال اغلب دارای اختلافاتی در پروفایل‌های فارماکوسینتیک و متابولیک هستند. [۱۲-۱۴]

۱-۳-۱ انتخاب گری آنتی بادی‌ها در مواجهه با داروهای کایرال

همانطور که بیشتر ارگان‌های هدف در بدن بین دو انانتیومر یک داروی کایرال اختلاف قائل می‌شوند سیستم ایمنی بدن نیز می‌تواند آن‌ها را با تولید آنتی بادی‌های انانتیومری تشخیص دهد. چنین آنتی بادی‌های انتخابگر فضایی می‌توانند حتی اختلافات جزئی در ترکیب و پیکربندی یک داروی کایرال را تشخیص دهند. کاربرد انتخابگری فضایی آنتی بادی‌ها در مواجهه با داروهای کایرال نقش مهمی در علم بیوشیمی دارد. همچنین از این آنتی بادی‌ها به عنوان انتخابگرهای کایرال در کروماتوگرافی مایع استفاده می‌شود. [۱۵ و ۱۶]

۱-۳-۲ مکانیسم فعال بیولوژیکی

انانتیومرهای یک داروی کایرال ممکن است از لحاظ برهم‌کنش با محیط‌های کایرال مثل آنزیم‌ها یا پروتئین‌های بدن متفاوت عمل کنند. این عملکرد متفاوت ممکن است منجر به اختلاف در فعالیت‌های بیولوژیکی مثل داروشناسی، خواص فارماکودینامیک، متابولیسم، سمیت و پاسخ سیستم ایمنی شود. علاوه بر این سیستم‌های بیولوژیکی می‌توانند دو انانتیومر را به صورت دو ماده مختلف تشخیص داده و پاسخ‌های متفاوتی در اثر این

برهم‌کنش ایجاد کنند. اما سوالی که در اینجا مطرح می‌گردد این است که چرا انانتیومرها دارای فعالیت بیولوژیکی متفاوت هستند. در پاسخ به این سوال می‌توان گفت که ساختار فضایی دارو در سایت فعال نقش اساسی در ایجاد برهم‌کنش دارد. [۱۷ و ۱۸]

۱-۴ داروی پرامی‌پکسول و بیماری‌های عصبی

دوپامین یک پیام‌رسان عصبی است که در دسته‌ی انتقال‌دهنده‌های عصبی^۱ یا پیام‌رسان‌های عصبی قرار می‌گیرد. به ساختاری که میان دو سلول عصبی وجود دارد و اجازه می‌دهد یک سیگنال (پیام) از نورون مبدا به نورون مجاور (مقصد) برسد، سیناپس یا اتصال سیناپسی^۲ گفته می‌شود. سیگنال‌ها در اتصال‌های سیناپسی دو نوع هستند: الکتریکی و شیمیایی. در شرایطی که سیگنال‌ها به شکل شیمیایی منتقل می‌شوند، به مولکولی که پیام را منتقل می‌کند پیام‌رسان عصبی گفته می‌شود. دوپامین یکی از این نوروترنسمیترها است. همه‌ی نورون‌های مغز نمی‌توانند دوپامین را تولید کنند. بلکه فقط حدود ۱٪ از نورون‌های مغز توانایی تولید دوپامین را دارند. با این حال، این پیام‌رسان عصبی نقش مهمی در کارکردهای مختلف مغز ایفا می‌کند.

^۱ Neurotransmitter

^۲ Synaptic Connection



شکل (۱-۲): اتصال دو نورون به یکدیگر همراه با نمایش محل اتصال

آگونیست^۱های دوپامین ترکیباتی هستند که گیرنده‌های دوپامین را تحریک می‌کنند. این داروها در درمان پارکینسون، هایپرپرولاکتینمی، اختلال کم‌توجهی - بیش‌فعالی و سندروم پای بی‌قرار^۲ مفید هستند. یکی از این داروها داروی پرامی‌پکسول است. این دارو آگونیست مستقیم گیرنده‌های دوپامین مغز است. عوارض جانبی آن شامل تهوع، استفراغ، گیجی، افت فشارخون و خواب آلودگی است.

پرامی‌پکسول به تنهایی و یا همراه با سایر داروها در درمان پارکینسون کاربرد دارد. این دارو نقص حرکات بدن را بهبود بخشد و همچنین در بیماران با سندرم خاموش و روشن^۳ استفاده می‌شود. در این بیماران در یک لحظه حرکات بدن مختل می‌شود و در لحظه بعد مجدداً امکان حرکت برقرار می‌شود پرامی‌پکسول تعداد دفعات اختلال حرکت را در این بیماران کاهش می‌دهد. [۱۹]

^۱ Agonist

^۲ RLS (Restless legs syndrome)

^۳ on-off syndrome

اسکلروز جانبی آمیوفتريک (ALS) نوعی بیماری نادر عصبی است که در وهله اول سلول‌های اعصاب مسئول کنترل حرکات ارادی عضلات (عضلاتی که به‌منظور حرکت کردن از آن‌ها استفاده می‌کنیم) را تحت‌تاثیر قرار می‌دهد؛ درواقع این عضلات مسئولیت کنترل حرکاتی نظیر جویدن، راه‌رفتن و صحبت کردن را به‌عهده دارند. این عارضه نوعی بیماری پیشرونده است، به این معنی که علائم به‌مرور زمان شدت می‌گیرند.

در بیماری ALS همانند سایر بیماری‌های تخریب‌کننده اعصاب، شواهد نشان می‌دهد که خرابی بافت‌ها در اثر افزایش رادیکال‌های اکسیژن و نیتروژن افزایش می‌یابد. ایزومر R داروی پرامی پیکسول قابلیت تمیز کردن رادیکال‌های آزاد و گونه‌های اکسیژنی و نیتروژنی از بافت‌ها را دارا می‌باشد. [۲۰]

۱-۵ پیشینه پژوهش

برای اولین بار بیماری پارکینسون در سال ۱۹۹۷ میلادی در ایالات متحده و ۱۹۹۸ میلادی در بیشتر کشورهای اروپایی تایید شد. از همان زمان تایید، داروی پرامی پیکسول را به عنوان تجویز کننده آگونیست دوپامین برای درمان بیماری پارکینسون استفاده شد. این دارو، برای درمان علائم و نشانه‌ی پارکینسون ایدیوپاتیک هم به عنوان تک درمانی و هم درمان کمکی با لوودوپا و همچنین برای درمان سندرم پای بی‌قرار اولیه، متوسط، و شدید استفاده شده است. [۲۱] در سال‌های اخیر به داروهای که دارای یک یا چند عنصر استریوژنیک هستند (دارای یک یا چند مرکز کایرال هستند) توجه زیادی شده است. پیکربندی داروهای استروایزومیک را می‌توان در سطح ماکروسکوپی^۱ و آماری بررسی کرد که مخلوط تعادلی از دو استروایزومر (یک مخلوط راسمیک و یک مخلوط غیرکیمولار از دودیاستر) که در سطح میکروسکوپی و مولکولی هستند. در سال ۱۹۳۵ میلادی هیوز و همکارانش اظهار داشتند

^۱ macroscopic

که میزان راسمیک شدن دو برابر وارونگی انانتیومر است. [۲۲] همچنین، در سال ۲۰۰۶ میلادی، FDA استفاده از داروی پرامی پکسول را برای درمان بیماری RLS تایید کرد. این دارو همچنین در درمان افسردگی دوقطبی و افسردگی مقاوم موثر بوده است. [۲۳]

در مورد داروی پرامی پکسول تنها تجزیه و تحلیل طیف ارتعاشی از روش FT-IR و FT-Raman انجام شده است. همچنین از روش‌های محاسباتی برای کمک به آنالیز طیف تجربی آن استفاده شده است. پارامترهای مختلف این مولکول شامل هندسه بهینه، ساختار الکترونی، شدت‌های رامان و مادون قرمز با استفاده از روش B3LYP و تابع پایه ۶-۳۱۱G(d,p) انجام گرفته است. همچنین با روش‌های محاسباتی، طیف تجربی UV این مولکول با استفاده از روش نظریه تابعی چگالی وابسته به زمان^۱ مورد آنالیز و بررسی قرار گرفته است. نتایج محاسبات با استفاده از روش و مجموعه پایه ذکر شده در بالا در توافق خوبی با تجربه ذکر شده است. [۲۴]

با توجه به اهمیت جداسازی انانتیومر R و S داروی پرامی پکسول از یکدیگر و تفاوت خاصیت دارویی ایزومرهای فضایی، دانستن مکانیسم و مسیر تبدیل این دو ساختار به هم از اهمیت به سزایی برخوردار می‌باشد. با بررسی‌های صورت گرفته در منابع مشخص گردید که تاکنون مکانیسم تبدیل برای این دارو مورد مطالعه قرار نگرفته است. در این پایان نامه هدف مطالعه مکانیسم‌های ممکن تبدیل ایزومرهای فضایی این دو دارو به یکدیگر با استفاده از روش‌های محاسباتی است.

^۱Time-dependent density-functional theory

فصل ۲ : شیمی محاسباتی

۱-۲ مقدمه

شیمی محاسباتی مجموعه‌ای از علم شیمی است که در آن با استفاده از علوم کامپیوتری، روش‌های ریاضی با قوانین بنیادی شیمی بهم ارتباط داده شده است. [۲۵]

از ویژگی‌های شیمی محاسباتی می‌توان اطلاعاتی راجع به ساختار هندسی، ساختار حالت گذار، مسیر انجام واکنش و مکانیسم واکنش‌ها، قطبش پذیری، فرکانس‌های ارتعاشی، طیف زیرقرمز، رامن به دست آورد. همچنین اطلاعات شیمی محاسباتی می‌تواند کامل کننده اطلاعات به دست آمده از شیمی آزمایشگاهی باشد و یا در طراحی موادی که نیاز به پیش‌بینی دقیق ویژگی‌های فیزیکی دارند می‌تواند کمک کننده باشد. [۲۶]

۲-۲ معرفی روش‌های محاسباتی

روش‌های محاسباتی به دو دسته تقسیم می‌شوند: الف) روش محاسباتی کوانتومی ب) روش محاسباتی مولکولی
روش محاسباتی مکانیک کوانتومی خود به دو دسته روش نیمه تجربی و روش از اساس^۱ تقسیم می‌شوند که برای مطالعه خواص مولکول‌ها از سه روش محاسباتی نظری استفاده می‌شود:

۱- محاسبات مکانیک کوانتوم

۲- محاسبات نیمه تجربی

۳- محاسبات مکانیک مولکولی

^۱ Ab initio

به کمک شیمی کوانتومی می‌توان مکانیسم شیمیایی، واکنش‌پذیری و سایر ویژگی‌های مولکول‌ها را بر اساس قوانین فیزیک کوانتومی ذکر کرد. نتایجی که از شیمی محاسباتی به دست می‌آید معمولاً کامل است ولی در بعضی موارد باعث پیش‌بینی پدیده‌های مشاهده نشده شیمیایی می‌شود. بنابراین شیمی محاسباتی به شیمی آزمایشگاهی کمک زیادی می‌کند.

روش‌های نیمه تجربی موقعیتی بین روش‌های مکانیک مولکولی آغازین است. دقت روش‌های سطح بالای آغازین برای محاسبه گرمای تشکیل با روش‌های تجربی قابل مقایسه است و همچنین ساختار هندسی مولکول را با دقت موجود در روش‌های تجربی محاسبه می‌کند. توضیح کامل این ویژگی‌ها در پایان‌نامه‌های دیگر به طور کامل آمده است که خواننده می‌تواند برای به دست آوردن اطلاعات بیشتر به آن‌ها مراجعه کند. [۲۷] از ذکر آن در این پایان‌نامه صرف نظر می‌شود. فقط روش B3LYP که زیر مجموعه نظریه تابعی چگالی^۱ می‌باشد و همچنین تابع پایه 6-311G(p,d) که در این پایان‌نامه استفاده شده است مورد بررسی قرار می‌گیرد.

۲-۳ نظریه تابع چگالی (DFT)

نظریه تابع چگالی در سال ۱۹۶۴ میلادی توسط هوهنبرگ و کوهن بیان شد. [۲۸] که به مواردی که توسط حالت پایه تعیین می‌شود می‌پردازد مانند انرژی مولکول‌های حالت پایه، تابع موج، و دیگر خواص مولکول. ثابت شده است که انرژی حالت پایه توسط چگالی الکترونی تعیین می‌گردد و یک تناظر یک به یک بین چگالی الکترونی یک سیستم و انرژی آن وجود دارد. [۲۹]

^۱ DFT (Density Functional Theory)

مهمترین ویژگی DFT نسبت به دیگر روش‌های کوانتومی که در آن‌ها معادله شرودینگر حل می‌شود این است که در این روش زمان انجام محاسبات کوتاه‌تر از بقیه روش‌ها است. [۳۰]

۲-۴ تابع هیبریدی B3LYP

B3LYP پرکاربردترین تابعی است که در محاسبات DFT از سال ۱۹۹۵ استفاده شده است. اولین تابع تعادلی که توسط بک تعریف شده GGA است که سهم انرژی مبادله شده را حساب می‌کند. تابع معمولی دیگری که در GGA وجود دارد تابع LYP است که ترکیبی از توابع لی، یانگ و پار می‌باشد و سهم همبستگی انرژی را محاسبه می‌کند و عدد ۳ نشان دهنده سه پارامتر تجربی است. [۳۱]

۲-۵ مجموعه پایه

در محاسبات نظری برای نمایش دقیق تابع موج مولکول‌ها به یک مجموعه تابع پایه کامل نیاز است. برای توصیف کامل اوربیتال‌های اتم و مولکول مورد نظر، از یک مجموعه پایه محدود استفاده می‌شود و تا در حجم و زمان محاسبات صرفه‌جویی شود.

۲-۵-۱ توابع پایه نوع پاپل^۱

سری‌های پایه‌ی k-nlmG: این سری‌های پایه به وسیله‌ی پاپل و همکارانش طراحی شده است و از نوع ظرفیت شکافته هستند. K، تعداد PGTO های استفاده شده برای معرفی اوربیتال‌های داخلی را نشان می‌دهد. nlm بعد از

^۱ popel

خط تیره، تعداد توابع پایه‌ای که اوربیتال‌های ظرفیت به آن شکافته می‌شوند و تعداد PGTO های استفاده شده برای نمایش آن‌ها را نشان می‌دهد. دو مقدار (nl) ظرفیت شکافته را تعیین می‌کند درحالی که سه مقدار (nlm) ظرفیت شکافته‌ی سه‌گانه را تعیین می‌کند. مقدار قبل از G (برای گوسی) توابع S و P در پایه را نشان می‌دهد. توابع قطبیده بعد از G قرار می‌گیرند. این نوع سری‌های پایه محدودیت بیشتری دارند و همان نماها برای توابع S و P در ظرفیت استفاده می‌شوند. این امر راندمان محاسباتی را افزایش می‌دهد، اما انعطاف‌پذیری سری پایه را کاهش می‌دهد. نماهای ضرایب انقباض به‌وسیله‌ی ضرایب به‌وسیله‌ی روش‌های تغییر در سطح هارتری-فاک برای اتم‌ها بهینه شده است.

6-31G یک پایه‌ی ظرفیت شکافته است که اوربیتال‌های داخلی، انقباض از شش PGTO هستند. بخش داخلی اوربیتال‌های ظرفیت انقباضی از سه PGTO است و بخش بیرونی به‌وسیله‌ی یک PGTO نشان داده می‌شود [۳۲] و برای هریک از سری‌های پایه‌ی توابع نفوذی^۱ و یا قطبیده^۲ می‌تواند اضافه شود. توابع نفوذی معمولاً توابع S و P هستند و درنتیجه قبل از G قرار می‌گیرند. [۳۳] آن‌ها با + یا ++ مشخص می‌شوند. اولین + یک سری توابع S و P روی اتم‌های سنگین را نشان می‌دهد و دومین + نشان می‌دهد که تابع S نفوذی نیز به هیدروژن اضافه می‌شود. توابع قطبیده بعد از G با یک طرح جداگانه برای اتم‌های سنگین و هیدروژن، نشان داده می‌شوند. [۳۴]

(2 df و 2 pd) 6-311++G ظرفیت شکافته‌ی سه‌گانه با توابع sp نفوذی اضافی، دو تابع d و یک تابع f روی اتم‌های سنگین و تابع S، دو تابع P و یک تابع d نفوذی روی هیدروژن است.

بزرگ‌ترین سری پایه نوع پاپل استاندارد (3 df و 3 pd) 6-311++G است. این نوع از سری‌های پایه برای هیدروژن و عناصر ردیف اول مشتق شده‌اند و برخی از سری‌های پایه برای عناصر ردیف دوم و بالاتر نیز

¹ Diffuse functions

² Polarization functions

به دست آمده‌اند. نشانه‌گذاری دیگری برحسب * نیز به‌طور گسترده استفاده می‌شود. پایه‌ی $G^{*} 6-31$ مشابه $6-31 G(d)$ و $G^{**} 6-31$ همانند $G(d,p) 6-31$ می‌باشد.

۲-۶ نرم افزار Gauss view

نرم افزار Gauss view یک نرم افزار محاسباتی است که در فضای گرافیکی برای ترسیم و مشاهده‌ی ساختارهای اتمی و مولکولی ندارد. نرم افزار Gauss view رابط گرافیکی نرم افزار Gaussian است. توسط نرم افزار گوسین می‌توان بعد از رسم ساختار مولکول مورد نظر و دستورات مورد نظر و روش محاسبات لازم، فایل ورودی مناسب نرم افزار گوسین تولید می‌شود. در نرم افزار Gaussian با استفاده از تقریب‌هایی معادله شرودینگر حل می‌شود. خروجی به دست آمده از نرم افزار Gaussian را می‌توان به‌سیله نرم افزار Gauss view که بصورت تصاویر مولکولی و داده‌های شیمیایی قابل بررسی است مشاهده کرد و به تحلیل نتایج پرداخت. [۳۵]

۲-۷ نرم افزار Gaussian

نرم افزار Gaussian در نسخه‌های گوناگون (Gaussian 09, Gaussian 03, Gaussian 98, Gaussian 94) وجود دارد که نسخه مورد استفاده در این پایان‌نامه مورد نظر Gaussian 09 است اعداد مشخص شده در این نرم افزار نشان دهنده سال انتشار آن است.

گوسین یکی از برنامه‌های مهم در شیمی محاسباتی است که شامل تمام روش‌های آغازین است، مثل Hartree-fock، MCSCF، CC،MP، تابعی چگالی و همچنین روش‌های نیمه تجربی و مکانیک مولکولی با استفاده از

نرم افزار گوسین می توان بهینه کردن هندسه مولکول، محاسبه کردن انرژی نقطه منفرد^۱، محاسبه فرکانس و خواص ترموشیمی، بررسی مسیر واکنش، پیدا کردن بیشترین (ماکزیمم) انرژی در مسیر واکنش، محاسبه کردن نیروهای بین هسته ای، محاسبه پایداری توابع موج، بررسی آنالیزهای^۲ تجمعی و انرژی اوربیتال ها، همچنین پیدا کردن حالت گذار و غیره را توسط نرم افزار گوسین انجام داد. [۳۵]

۲-۷-۱ محاسبه NBO

برنامه NBO آنالیز توابع چند الکترونی را بصورت جفت های پیوندی انجام می دهد. همچنین با دترمینانی از اوربیتال های طبیعی (NAO)، اوربیتال های طبیعی (NHO) را تعیین می کند و آن ها را در آنالیز جمعیت طبیعی اوربیتال (NPA)، تجزیه انرژی، NBO و بقیه مواردی که مربوط به آنالیز خاص توابع موجی است به کار می برد. اطلاعاتی که از برنامه NBO استخراج می شود شامل هیبریداتم، جمعیت الکترونی اوربیتال ها تشکیل دهنده ی پیوند، انرژی اوربیتال ها و انرژی پایداری حاصل از انتقالات donor-occpto می باشد. [۳۶] برای واکنش های مورد مطالعه در هندسه حالت گذار، از روش های QST2 و QST3 استفاده می شود. [۳۷] هندسه حالت گذار^۳ واکنش انتقال برای تبدیل توتومرها به دیگری با استفاده از روش QST2 در سطح نظریه PM2/631+G(d,p) مشخص می شود. محاسبات مشابهی در مجموعه آب در سطح تئوری و در همان گروه پایه برای تعیین حالت انتقال پروتون با کمک مولکول آب انجام شد. [۳۸]

استفاده از روش بهینه سازی انتقال OPT=QST2 و OPT=QST3 برای حمل و نقل همزمان حالت انتقال هدایت شده و بهینه سازی در مختصات داخلی و برآورد اولین وضعیت انتقال با درون یابی خطی در مختصات داخلی است.

^۱ Single point

^۲ analyze

^۳ Transition mode

QST3 تخمین حالت گذار چند مرحله‌ای اول را در طول مسیر جستجو می‌کند، اگر بردار انتقال بیش از حد از مسیر منحرف شود به طور خودکار بردار بهتری را برای دنبال کردن انتخاب می‌کند.

مواردی که برای ورودی QST2 باید مد نظر باشد: اتم‌ها باید در هرساختار به ترتیب مشخص شوند، ساختار ورودی با ساختار بهینه شده مطابقت نداشته باشد و QST3 بخش سوم که TS است را اضافه می‌کند که در بخش ورودی استفاده از Mod Redundant هر سازه را دنبال می‌کند. مسیر واکنش بهینه سازی: $OPT=Path$ مسیر واکنش شامل محل TS را جستجو می‌کند، در صورت نیاز از $OPT=QST2$ و IRC سریع‌تر است، برای TS سخت جایی که $OPT=QST2$ مشکل دارد مناسب است، می‌توان فهمید که روند دو مرحله‌ای دوشاخه است. [۲۵] از QST2 می‌توان ساختار گذار و انرژی آزاد گیبس و انرژی فعال سازی را بدست آورد.

تجزیه و تحلیل NBO با نرم افزار Gaussian 09 انجام می‌شود. [۳۹] این محاسبات برای درک فعل و انفعالات مختلف بین NBO پر شده از یک پیوند و مدار خالی از باند دیگر انجام شده است که نشان دهنده تصویر سازی بین مولکول‌ها است. تراکم الکترون درون مولکولی، نظریه اختلال مرتبه دوم و گزارش شدت‌ها، نتایج برخی از مدارهای دهنده الکترون، مدار پذیرنده و همچنین انرژی تثبیت کننده متقابل را توضیح می‌دهد. با این نتیجه که هرچه انرژی بیشتر باشد شدت متقابل بین اهداکنندگان^۱ الکترون و گیرنده‌های الکترون بیشتر می‌شود، انرژی تثبیت کننده اوربیتال تعاملی است. می‌توان به چگالی الکترون اوربیتال‌های NBO دهنده و الکترون گیرنده اشاره کرد. محاسبه چگالی الکترون بین لوئیس^۲ اشغال شده (پیوند یا جفت تنها) اوربیتال‌ها NBO و مدارهای اشغال شده ضد پیوندی (Rydberg) غیر لوئیس NBO برابر با مدل تعادل دهنده یا تعادل پذیرنده می‌باشد.

^۱ donator

^۲ louis

به این روش می‌توان با مشاهده افزایش چگالی الکترون (ED) اوربیتال‌های پذیرنده (ضدیوندی) مربوط می‌شود را توضیح داد. [۴۰]

در روش NBO، از ماتریس مرتبه اول چگالی کاهش یافته توابع موج، استفاده می‌شود و بنابراین این روش در فرم‌های ریاضی کلی توابع موج قابل کاربرد است. در نمونه لایه باز، تجزیه بر حسب NBO مختلف برای اسپین‌های مختلف بر پایه ماتریس‌های چگالی کاهش یافته مشخص برای اسپین α, β انجام شد.

تجزیه NBO براساس روشی است برای انتقال مطلوب یک تابع موج به صورت یک فرم مستقر، مطابق با عناصر یک مرکزی (جفت الکترون) و ساختار شیمیایی لوئیس پایه‌گذاری شده است. لازم به ذکر است که از هم‌پوشانی تجمع یافته از اورتو گونال شدن NAO، می‌توان برای تخمین زدن قدرت برهم‌کنش اوربیتال‌ها استفاده کرد. نتایج حاصل از جمعیت در اوربیتال‌های مستقر شده طبیعی، به تفکیک جمعیت کم یا زیاد انواع اوربیتال‌ها کمک می‌کند، که اثر آن به صورت اوربیتال طبقه‌بندی شده در نتایج دیده می‌شود.

توابع NMB که حاصل از توابع (هسته+ظرفیت) هستند، از جمعیت کم توابع ریدبرگ (لایه ظرفیت اضافی) انتگرال‌گیری شده‌اند که سهم کوچکی از خواص مولکولی را باعث می‌شود.

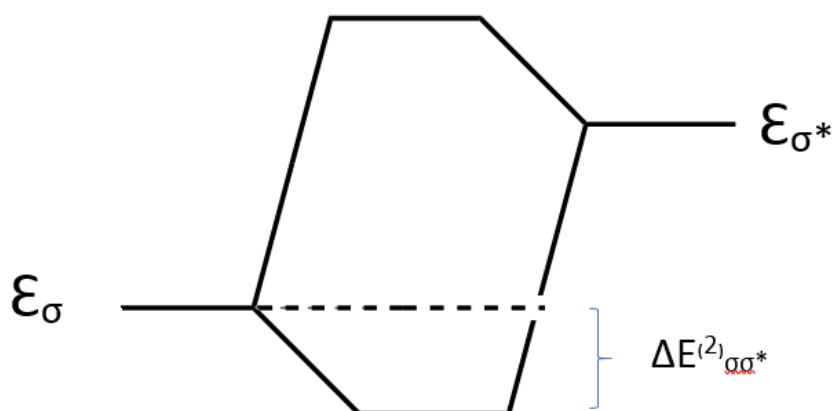
آنالیز NBO، سری پایه ورودی را به سری پایه مستقر شده گوناگون تبدیل می‌کند.

INPUTBASTS→NAOS→NHOS→NBOS→NLMOS

شکل (۱-۲) نمودار برهم‌کنش یک اوربیتال پیوندی σ از انواع ساختار لوئیس با یک اوربیتال ضدیوندی σ^* را نشان می‌دهد، که انرژی حاصل از برهم‌کنش به $\Delta E_{\sigma\sigma^*}^{(2)}$ تعریف می‌شود در نظریه SCE.MO مقدار $\Delta E_{\sigma\sigma^*}^{(2)}$ به صورت زیر است.

$$E_2 = \Delta E = q_i \frac{F^2(i,j)}{\epsilon_j - \epsilon_i} \quad \text{معادله (۱-۲)}$$

که در آن اپراتور اتورفاک در ϵ_i و ϵ_j انرژی‌های اوربیتال NBO هستند. [۴۱]



شکل (۲-۱): انحراف برهم کنش donor-acceptor شکل یک اوربیتال پیوندی σ و یک اوربیتال ضد پیوندی σ^*

۲-۷-۲ محاسبه QST3^۱

بعد از اینکه روند بهینه سازی سیستم را ادامه دادیم، محاسبه انرژی و فرکانس را با استفاده از نرم افزار Gaussian09 انجام شد. همچنین برای انجام محاسبات سطح پایین از روش PM3 استفاده می شود ولی برای انجام محاسبات سطح بالا از روش عملگر چگالی انجام می شود.

روش هدایت نیوتن QST2 و QST3 برای هدایت انتقالی یا گذار^۲ که در نرم افزار Gaussian 09 وجود دارد و تجزیه تحلیل برای اطمینان از این که فرکانس وجود دارد یا نه انجام می شود. [۴۲] برای انجام محاسبات حالت گذار (TS) از همین روش QST2 و QST3 استفاده کردیم. [۴۳]

^۱ Quadratic synchronous transit

^۲ transit

همچنین برای به دست آوردن ترکیبات پایدار در میان ترکیبات از کلمه کلیدی QST2 و جفت شدن ترانس ایزومر و سپس ایزومر استفاده کردیم. [۴۴]

۲-۷-۳ محاسبه Scan

این قسمت از محاسبات با استفاده از نرم افزار Gaussian 09 انجام شد. این روش هدف کاهش مقدار داده‌ها تا آنجایی که ممکن است حفظ می‌شود و از دقت بازسازی سطح رضایت بخشی برخوردار می‌باشد. که مکان‌های تعیین شده نمونه برداری معمولاً به روشی نامنظم توزیع^۱ می‌شود، اگر چه مقدار داده‌ها لازم می‌تواند به طور قابل توجهی کاهش یابد اما کل فاصله اسکن در تمام موقعیت‌های نمونه برداری شده قرار دارد حتی ممکن است در مقایسه با اسکن شطرنجی معمولی بیشتر باشد. اگر این کارایی از اهمیت حیاتی برخوردار باشد، رویکردهای مبتنی بر سنجش فشرده اصول واکر تصادفی برای اندازه‌گیری گسسته^۲ نقطه مناسب‌تر است. [۴۵] نمودارهای نتایج اسکن نقش TS رابه بهترین مقدار نشان می‌دهند. [۴۶]

۲-۷-۴ محاسبه uca- fukui

نرم افزار تخصصی شیمی محاسباتی است که برای تسهیل مطالعه نظری واکنش شیمیایی توسعه یافته است. همچنین می‌تواند پارامترهای سراسری^۳ مانند سختی، نرمی و توابع فشرده فوکویی و نیز پارامترهای موضعی^۴ از توابع چگالی DFT رامحاسبه کند. امروزه به کمک این نرم‌افزار می‌توان مجموعه‌ای از لیگاندهای پراهمیت در

^۱ distribution

^۲ discrete

^۳ Global parameters

^۴ Local parameters

شیمی کئوردیناسیون را تجزیه و نتایج را با محاسبات دقیق مقایسه کرد. با استفاده از نرم افزار uca-fukui نوکلوفیل سایت و یا الکتروفیل سایت، شاخص و ایندکس فوکویی برای مولکول‌ها با استفاده از فایل‌های نرم افزار گوسین محاسبه می‌شود. همچنین از این نرم‌افزار می‌توان در محاسبات NBO Analysis Summary استفاده کرد. این برنامه سه نوع فایل نتیجه ایجاد می‌کند و عملگرهای متراکم^۱ آن، Fukui f+ و Fukui f- هستند. [۴۷]

^۱ compact

فصل ۳ : روش انجام محاسبات

محاسبات کوانتومی در این پایان نامه با استفاده از روش DFT و با کمک نرم افزار گوسین (Gaussian 09) [۴۸] انجام گردید. رسم دارو در حلال ها مختلف و همچنین مراحل محاسبات، این مراحل توسط نرم افزارهای chemDraw و Gauss view 05 انجام شد. [۴۹]

در این پایان نامه سه مکانیسم ممکن برای تبدیل ساختار فضایی R به S مورد بررسی قرار گرفت. در تمام مکانیسم ها ابتدا محاسبات مربوط به بهینه سازی هندسه تعادلی برای حالت پایه ساختارهای مورد نظر صورت گرفت.

در مکانیسم^۱ اول شکل مولکول ها با نرم افزار ChemDraw رسم شد و سپس جهت ایجاد ورودی برای محاسبات گوسین وارد نرم افزار گوس و یو گردید. چهار آنیون در مکانیسم اول همانند ایزومرهای فضایی تحت محاسبات بهینه سازی ساختار قرار گرفتند. محاسبات علاوه بر فاز گاز در چند حلال مختلف (آب، استون، تولوئن، تتراکلریدکربن، نیترومتان، دی اتیل اتر) مورد بررسی قرار گرفت. اثرات حلال بوسیله مدل پیوسته قطبیده^۲ توماسی^۳ و همکاران در محاسبات وارد شد. [۵۰]

در مکانیسم دوم، بهینه سازی هندسه ساختار برای حالت پایه مولکول داروی مورد نظر و همچنین بهینه سازی محصولات توسط روش ذکر شده در بالا انجام گرفت. محاسبات فرکانس در فاز گاز و در تمام حلال های ذکر شده در بالا نیز برای مواد اولیه و محصولات انجام شد. جهت بدست آوردن ساختار حالت گذار و همچنین سایر پارامترهای مرتبط از روش QST3 استفاده شد. به طوری که در ابتدا ساختار ابتدایی از حالت گذار ساخته شد و سپس ساختار بهینه مواد اولیه و محصولات به ورودی ها اضافه شد و محاسبات انجام گرفت. بعد از استخراج ساختار

^۱ mechanism

^۲ The polarizable continuum model (PCM)

^۳ Tommasi

گذار از محاسبات، محاسبات opt=ts به همراه محاسبات فرکانس جهت وجود یک فرکانس منفی در محاسبات انجام شد.

در مکانیسم سوم محاسبات اسکن تک بعدی بعد از بهینه سازی هندسه^۱ تعادلی اولیه برای حالت پایه مولکول مورد نظر انجام شد. تمام محاسبات برای اسکن سه پیوند در ساختار اولیه و همچنین در حلال های مختلف انجام شد.

لازم به ذکر است که محاسبات NBO توسط نرم افزار گوسین و با دستور POP=NBO انجام گرفت. پارامترهای موضعی^۲ اتم ها و پارامترهای کلی مولکول ها توسط نرم افزار UCA-FUKUI با دستور pop=full iop(3/33=4) بر روی ساختارهای بهینه شده انجام شد.

نرم افزار UCA-FUKUI قادر به محاسبه دو نوع پارامتر برای مولکول می باشد. پارامترهای موضعی اتم ها و پارامترهای کلی مولکول شامل این دو نوع می باشند. پارامترهای کلی شامل موارد سختی شیمیایی (η)، انرژی یونش (IP) و انرژی الکترونخواهی (EA) می باشد. پارامتر سختی از طریق فرمول های زیر بیان می شود.

$$\eta = (IP - EA) \quad \text{معادله (۱-۳)}$$

لازم به ذکر است که سختی بیانگر پایداری سیستم بوده و یک مولکول سخت در برابر تغییرات در درون خودش یا تغییراتی که از اطراف به آن وارد می شود مقاومت می کند. پس بنابراین مولکول طوری آرایش می گیرد که سخت باشد. این عبارت به صورت جایگیری هسته ها تفسیر می شود. فرمول پتانسیل شیمیایی (μ) به صورت زیر است:

$$\mu = -\frac{1}{2}(IP + EA) \quad \text{معادله (۲-۳)}$$

^۱ The geometry

^۲ local

پارامتر پتانسیل شیمیایی به عنوان مقیاسی برای الکترونگاتیویته نیز در نظر گرفته می‌شود. این پارامتر همچنین به عنوان اندازه‌ای از قدرت ذاتی اسیدها یا بازها نیز در نظر گرفته می‌شود. [۵۱]

اندیس الکتروخواهی کلی (ω) به عنوان اندازه‌ای از پایداری انرژی سیستم هنگامی که بار الکتریکی اضافی از طرف محیط به آن اضافه می‌شود، می‌باشد و از طریق فرمول زیر محاسبه می‌گردد:

$$\omega = \frac{\mu^2}{2\eta} \quad \text{معادله (۳-۳)}$$

در روش DFT پارامترهای μ و η از طریق انرژی یونش (IP) و انرژی الکتروخواهی (EA) تخمین زده می‌شوند. یک تقریب دیگر در DFT استفاده از تئوری کوپمن می‌باشد که در آن توسط فرمول‌های زیر پارامترهای μ و η محاسبه می‌شوند.

$$\mu = \frac{1}{2}(\epsilon_L + \epsilon_H) \quad \text{معادله (۴-۳)}$$

$$\eta = (\epsilon_L + \epsilon_H) \quad \text{معادله (۵-۳)}$$

در این روابط E_L و E_H به ترتیب مربوط به ویژه مقدارهای اوربیتال‌های HOMO و LUMO می‌باشند. باتوجه به فرمول‌های بالا می‌توان اندیس الکتروخواهی کلی (ω) را به صورت زیر بیان نمود:

$$\omega = \frac{(\epsilon_L + \epsilon_H)^2}{8(\epsilon_L - \epsilon_H)} \quad \text{معادله (۶-۳)}$$

اندیس الکتروخواهی شامل هم تمایل الکتروفیل^۱ برای دریافت بار الکتریکی اضافی و هم مقاومت سیستم برای تبادل بار الکتریکی با محیط به طور همزمان می‌باشد. یک الکتروفیل خوب دارای مقدار μ بالا و η می‌باشد. نرم کلی سیستم از طریق فرمول زیر محاسبه شد:

$$S = \frac{1}{\eta} \quad \text{معادله (۷-۳)}$$

^۱ Electrophilic

$$S = \frac{1}{(\epsilon_L - \epsilon_H)} \quad \text{معادله (۸-۳)}$$

پارامترهای موضعی از طریق تابع فوکویی به صورت زیر محاسبه گردید:

$$f(r) = \left(\frac{\partial \rho(r)}{\partial v} \right) \omega \quad \text{معادله (۹-۳)}$$

معادله بالا جهت توسعه شکل فشرده تابع فوکویی مورد استفاده قرار می گیرد. شکل فشرده تابع فوکویی^۱ در اتم k به صورت زیر بیان می شود:

$$f_k^{2x} = \sum_{w \in t} [|c|^2 + \sum_{x \in 2x} C_{x^{2x}} \circ C_{w^{2x}} S_{x^w}] \quad \text{معادله (۱۰-۳)}$$

که در این رابطه C ها ضرایب اوربیتال های پیشانی و S ها عناصر ماتریکس همپوشانی اوربیتال های اتمی می باشند. میزان حمله الکتروفیلی برای یک اتم از طریق رابطه زیر بدست می آید:

$$f_t^- = \sum_{w \in t} [|C_{wH}|^2 + \sum_{x \in w} C_{x^H} \circ C_{w^H} S_{x^w}] \quad \text{معادله (۱۱-۳)}$$

میزان حمله نوکلئوفیلی^۲ برای یک اتم از طریق رابطه زیر بدست می آید:

$$f_t^+ = \sum_{w \in t} [|C_{wL}|^2 + \sum_{x \in \omega} C_{x^L} \circ C_{w^L} S_{x^w}] \quad \text{معادله (۱۲-۳)}$$

و در مورد حمله رادیکالی رابطه زیر استفاده می شود:

$$f_t^0 = \frac{1}{2} (f_t^+ + f_t^-) \quad \text{معادله (۱۴-۳)}$$

همچنین برای الکترونخواهی محلی (حمله نوکلئوفیلی) از رابطه زیر استفاده می شود:

^۱ foucault

^۲ nocophil

$$\omega_t^+ = wf_t^+ \quad \text{معادله (۱۵-۳)}$$

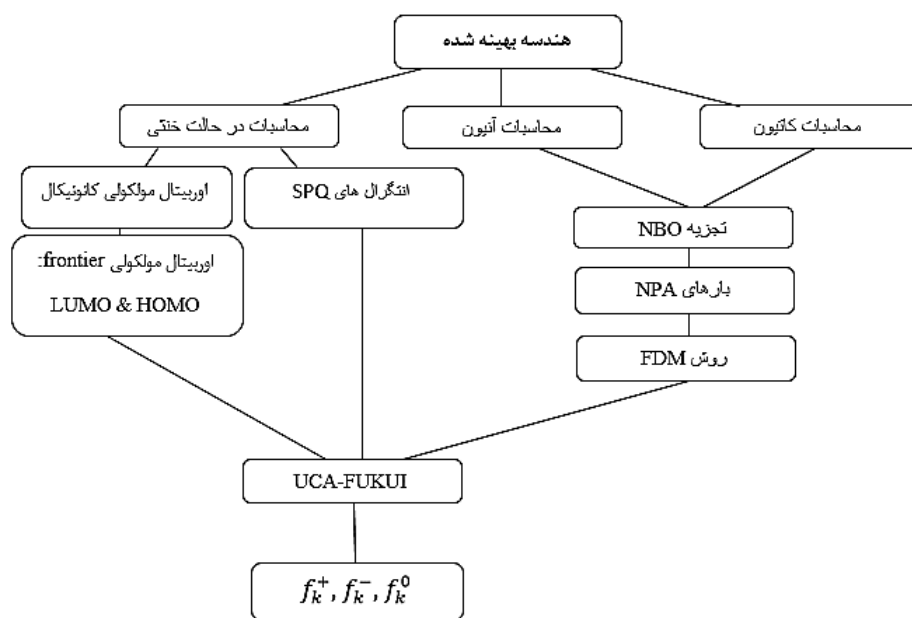
این رابطه برای هسته خواهی محلی (حمله الکتروفیلی) به صورت زیر محاسبه می‌شود:

$$w_t^- = wf_t^- \quad \text{معادله (۱۶-۳)}$$

برای بدست آوردن سختی موضعی یا محلی نیز از رابطه زیر استفاده می‌شود:

$$\eta_t = \epsilon_L f_t^+ - \epsilon_H f_t^- \quad \text{معادله (۱۷-۳)}$$

شکل زیر الگوریتم^۱ استفاده شده جهت محاسبه پارامترهای کلی و موضعی را نشان می‌دهد:



شکل (۱-۳): الگوریتم محاسبات پارامترهای موضعی و محلی

^۱ algorithm

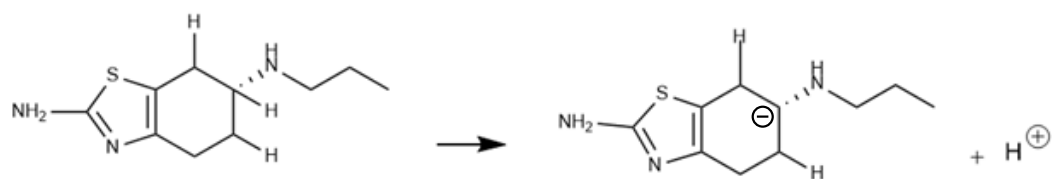
فصل ۴ : بحث و نتیجه گیری

۴-۱ مکانیسم اول

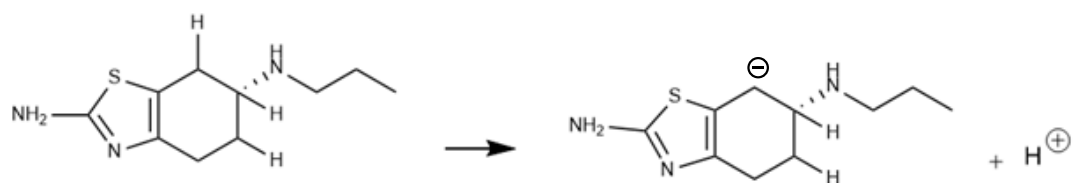
در اولین مکانیسم، هدف بررسی مکان‌هایی در مولکول کایرال است که راحت‌تر پروتون از دست بدهد. در این مکانیسم که مربوط به جدا شدن پروتون و اتصال مجدد آن به کربن کایرال است ابتدا جدا شدن پروتون از کربن کایرال بررسی می‌شود و سپس میزان سهولت جدایی پروتون از سایر اتم‌های مجاور آن بررسی می‌گردد. در شکل (۴-۱)، چهار واکنش مربوط به جدا شدن پروتون از قسمت‌های مختلف ذکر شده است. همچنین امکان جدا شدن پروتون در حلال‌های مختلف نیز بررسی شده است. لازم به ذکر است که یکی از مکانیسم‌های محتمل برای تبدیل انانتیومر نوع R به S جدا شدن پروتون و اتصال مجدد آن است.

۴-۱-۱ بهینه‌سازی ساختارهای R و S

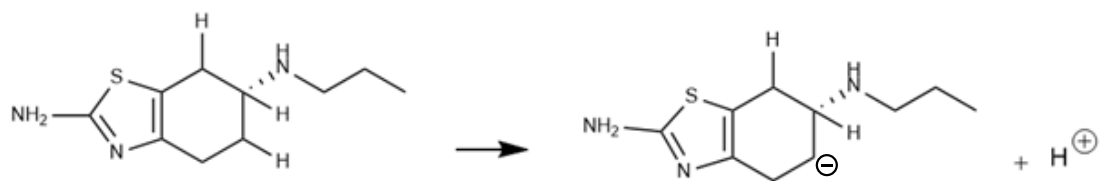
از آنجایی که داروی پرامی‌پکسول دارای دو انانتیومر S و R است ابتدا بهینه‌سازی پیکربندی کنفورمر S و R پرامی‌کسول P31(S) و P31(R) در سطح B3LYP/6-311G** انجام شد. با بررسی فرکانس‌های ارتعاشی و عدم مشاهده فرکانس موهومی در خروجی محاسبات، بهینه شدن این مولکول‌ها تایید شد. ساختار بهینه شده ترکیب (S) و (R) و شماره گذاری اتم به ترتیب در شکل (۴-۲) الف و ب نمایش داده شده است. (رنگ اتم‌ها به صورت آبی: نیتروژن؛ زرد: گوگرد؛ خاکستری: کربن است.)



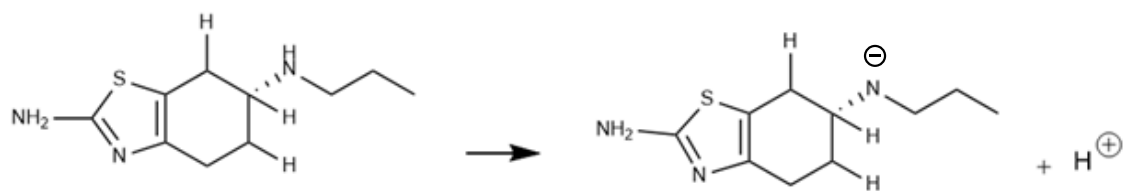
آنیون ۱



آنیون ۲

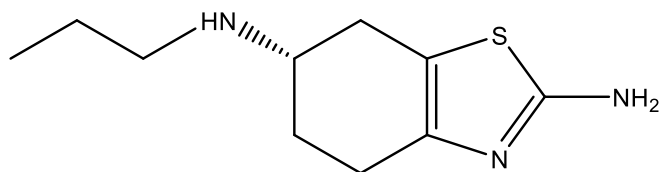
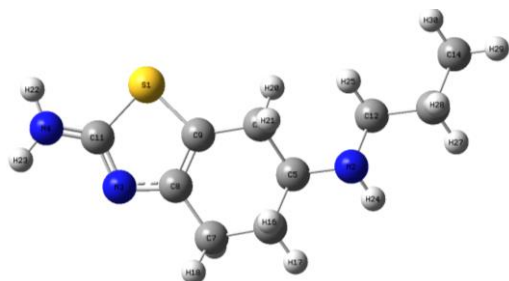


آنیون ۳

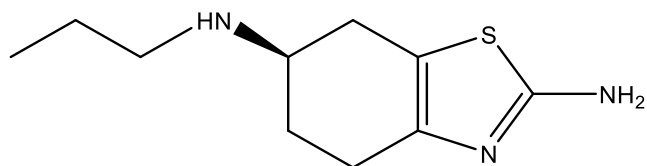
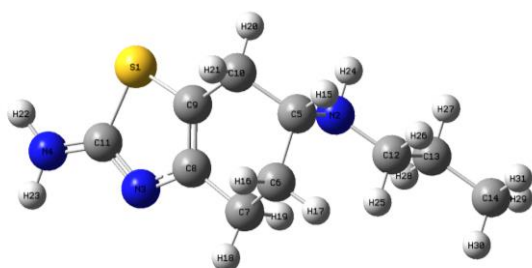


آنیون ۴

شکل (۴-۱): واکنش‌های بررسی شده در مکانیسم یک



(الف)

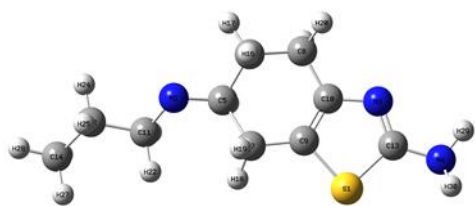


(ب)

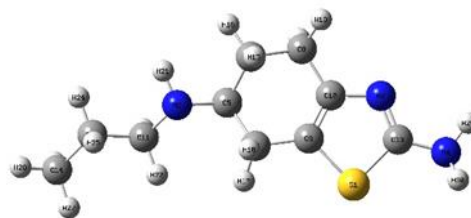
شکل (۲-۴): ساختار دوبعدی و سه بعدی بهینه شده داروی پرامی پکسول در (الف) انانتیومر S (ب) انانتیومر R

دو ساختار آینه‌ای (انانتیومر) S و R این ترکیب به علت وجود کربن کایرال متصل به پیوند شاخه NH تشکیل می‌شوند.

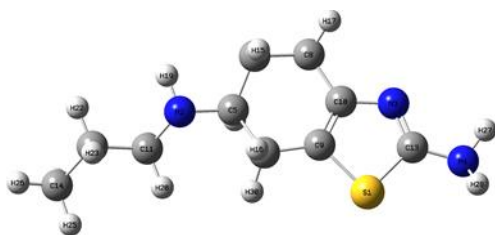
۴-۱-۲ تجزیه و تحلیل آنیون‌های بهینه شده



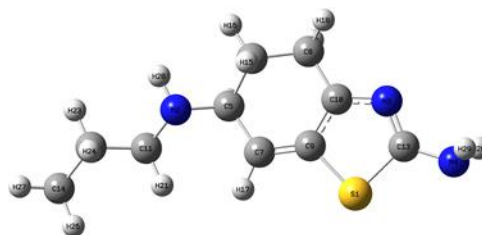
آنیون ۲



آنیون ۱



آنیون ۴



آنیون ۳

شکل (۳-۴) : ساختار بهینه شده آنیون‌های ۱ تا ۴ در فاز گاز

داده‌های پارامترهای ساختاری شامل طول پیوند و زوایای اطراف اتم کایرال در جدول (۴-۱) تا (۴-۷) ذکر شده است.

مقایسه طول پیوند C5-N2 در فاز گاز در دارو و چهار آنیون نشان می‌دهد که طول پیوند در آنیون ۲ کوچک‌تر از بقیه مولکول‌های مورد بررسی می‌باشد. این نظم در سایر حلال‌ها نیز دیده می‌شود. بررسی وضعیت پیوند C5-C7 در فاز گاز و سایر حلال‌ها نیز نشان می‌دهد که طول این پیوند در آنیون ۲ بزرگتر از سایر مولکول‌های مورد بررسی می‌باشد. داده‌های بدست آمده نشان می‌دهد که جدا شدن پروتون از مولکول‌ها تاثیر عمده‌ای روی طول پیوند C5-C6 در حلال‌های مورد بررسی ندارد. وضعیت پیوند N2-C11 نیز نشان می‌دهد که در اثر تشکیل آنیون ۲ طول این پیوند کمتر از سایر آنیون‌ها و مولکول دارو می‌شود. این نظم در تمام حلال دیده می‌شود. بررسی زوایای پیوندی نشان می‌دهد که زاویه C7-C5-N2 در آنیون ۲ مقدار بیشتری نسبت به سایر مولکول‌ها چه در فاز گاز و چه در سایر حلال‌ها دارد. سایر زاویه‌ها بسته به نوع حلال مقادیر متفاوتی به خود اختصاص می‌دهند.

جدول (۴-۱): طول پیوند و زوایای پیوندی اطراف اتم کایرال برای دارو و چهار آنیون در فاز گازی

آن‌یون چهار	آن‌یون سه	آن‌یون دو	آن‌یون یک	دارو	
طول پیوند(آنگستروم)					
۱/۴۸۰۰	۱/۴۹۵۲	۱/۴۰۱۸	۱/۴۵۹۲	۱/۴۵۶۷	C5-N2
۱/۵۶۷۲	۱/۵۰۲۶	۱/۵۹۶	۱/۵۲۰۹	۱/۵۴۴۵	C5-C7
۱/۵۱۲۱	۱/۵۴۵۲	۱/۵۴۲۸	۱/۵۱۶۶	۱/۵۳۵۷	C5-C6
۱/۴۵۰۹	۱/۴۵۵۱	۱/۴۵۵۱	۱/۵۱۶۳	۱/۴۶۷۱	N2-C11
زوایای پیوندی(درجه)					
۱۰۸/۹۵۰۷	۱۱۳/۰۷۲۶	۱۱۴/۳۸۴۰	۱۰۶/۷۵۳۵	۱۱۰/۴۴۳۶	C7-C5-N2
۱۰۹/۷۰۸۳	۱۰۶/۴۱۸	۱۱۰/۴۱۷۸	۱۱۲/۵۴۱۸	۱۰۹/۵۴۰۶	C6-C5-N2
۱۱۴/۰۸۷۱	۱۱۱/۲۳۷۴	۱۰۷/۴۵۴۶	۱۰۸/۴۶۲۲	۱۱۰/۲۵۳۷	C6-C5-C7
۱۱۵/۳۷۳۸	۱۱۴/۵۰۴۳	۱۱۳/۴۵۶۲	۱۱۶/۶۸۰۷	۱۱۴/۹۶۲۷	C5-N2-C11

جدول (۴-۲): طول پیوند و زوایای پیوندی اطراف اتم کایرال برای دارو و چهار آنیون در حلال آب

آن‌یون چهار	آن‌یون سه	آن‌یون دو	آن‌یون یک	دارو	
طول پیوند(آنگستروم)					

C5-N2	۱/۴۶۶۹	۱/۵۰۶۴	۱/۴۱۷۹	۱/۴۸۷۷	۱/۴۷۶۸
C5-C7	۱/۵۴۴۴	۱/۵۳۵۹	۱/۵۷۹۹	۱/۵۱۲	۱/۵۵۹۴
C5-C6	۱/۵۳۵۷	۱/۵۱۹۱	۱/۵۴۲۱	۱/۵۴۴۷	۱/۵۲۶۱
N2-C11	۱/۴۶۷۴	۱/۴۶۰۸	۱/۴۲۶	۱/۴۶۴۱	۱/۴۶۱۲
زوایای پیوندی (درجه)					
C7-C5-N2	۱۱۰/۵۶۰۳	۱۰۶/۵۹۷۷	۱۱۴/۹۷۴۹	۱۱۲/۴۰۹۹	۱۰۹/۱۷۱
C6-C5-N2	۱۰۹/۵۴۱۱	۱۰۶/۷۴۸۱	۱۱۰/۵۷۸۶	۱۰۷/۴۵۱۹	۱۱۰/۲۰۰۳
C6-C5-C7	۱۱۰/۲۶۶۵	۱۰۶/۷۳۲۸	۱۱۰/۸۴۳۶	۱۱۱/۲۱۰۲	۱۱۰/۱۸۶۴
C5-N2-C11	۱۱۴/۹۲۱۳	۱۱۴/۲۲۱۹	۱۱۲/۵۳۲۶	۱۱۳/۹۷۶۸	۱۱۵/۵۰۳

جدول (۳-۴): طول پیوند و زوایای پیوندی اطراف اتم کایرال برای دارو و چهار آنیون در حلال استون

	دارو	آنیون یک	آنیون دو	آنیون سه	آنیون چهار
طول پیوند (آنگستروم)					
C5-N2	۱/۴۷۶	۱/۵۰۶۴	۱/۴۱۶۹	۱/۴۸۷۲	۱/۴۷۷۱
C5-C7	۱/۵۴۴	۱/۵۳۵۵	۱/۵۸۰۶	۱/۵۱۱۵	۱/۵۵۹۹
C5-C6	۱/۵۳۶	۱/۵۱۸۵	۱/۵۴۲۲	۱/۵۴۴۴	۱/۵۲۵۵
N2-C11	۱/۴۷۶	۱/۴۴۰۶	۱/۴۲۵۱	۱/۴۶۳۶	۱/۴۶۰۶
زوایای پیوندی (درجه)					
C7-C5-N2	۱۱۰/۵۴۷۹	۱۰۶/۶۱۷۶	۱۱۴/۸۹۵۴	۱۱۲/۴۴۳۵	۱۰۹/۱۱۶۹
C6-C5-N2	۱۰۹/۵۴۰۶	۱۰۶/۸۵۴۵	۱۱۰/۵۹۸۸	۱۰۷/۵۱۴۸	۱۱۰/۲۰۸
C6-C5-C7	۱۱۰/۲۵۳۷	۱۰۶/۷۶۰۲	۱۰۷/۷۹۹۳	۱۱۱/۱۴۳	۱۱۴/۲۰۴۷
C5-N2-C11	۱۱۴/۹۶۲۷	۱۱۴/۰۹۶۷	۱۱۲/۵۶۴۸	۱۱۳/۹۷۸۸	۱۱۵/۴۳۶۹

جدول (۴-۴): طول پیوند و زوایای پیوندی اطراف اتم کایرال برای دارو و چهار آنیون در حلال تتراکلرید کربن

	دارو	آنیون یک	آنیون دو	آنیون سه	آنیون چهار
طول پیوند (آنگستروم)					

C5-N2	۱/۴۶۵۳	۱/۴۶۲۸	۱/۴۰۸۸	۱/۴۸۷۴	۱/۴۷۸۳
C5-C7	۱/۵۴۴۶	۱/۵۲۲۴	۱/۵۸۷۹	۱/۵۰۷۱	۱/۵۶۱۶
C5-C6	۱/۵۳۵۸	۱/۵۱۸۳	۱/۵۴۲۵	۱/۵۴۴۴	۱/۵۲۲۶
N2-C11	۱/۴۷۴۹	۱/۳۵۴۵	۱/۴۱۹۳	۱/۴۵۹۶	۱/۴۵۷۹
زوایای پیوندی (درجه)					
C7-C5-N2	۱۱۰/۴۸۴۷	۱۰۶/۵۸۶۶	۱۱۴/۵۳۸۵	۱۱۲/۵۹۵۹	۱۰۸/۹۲۵۵
C6-C5-N2	۱۰۹/۵۳۷۴	۱۱۲/۲۵۸۶	۱۱۰/۵۳۳۵	۱۰۷/۵۳۴۸	۱۱۰/۱۴۷۱
C6-C5-C7	۱۱۰/۱۹۵۸	۱۰۸/۲۲۱۶	۱۰۷/۵۴۵۷	۱۱۰/۸۱۶۷	۱۱۴/۲۸۶۷
C5-N2-C11	۱۱۵/۲۴۶۸	۱۱۶/۵۸۳۵	۱۱۲/۹۲۵۹	۱۱۴/۳۰۲	۱۱۵/۲۳۶۴

جدول (۴-۵): طول پیوند و زوایای پیوندی اطراف اتم کایرال برای دارو و چهار آنیون در حلال دی اتیل اتر

	دارو	آنیون یک	آنیون دو	آنیون سه	آنیون چهار
طول پیوند (آنگستروم)					
C5-N2	۱/۴۶۵۸	۱/۵۰۵۶	۱/۴۱۲۶	۱/۴۸۶۹	۱/۴۷۶۹
C5-C7	۱/۵۴۴۵	۱/۵۴۳	۱/۵۸۴۲	۱/۵۰۹۲	۱/۵۵۹۶
C5-C6	۱/۵۳۵۸	۱/۵۱۶	۱/۵۴۲۴	۱/۵۴۴	۱/۵۲۵۸
N2-C11	۱/۴۶۵۹	۱/۴۵۹۹	۱/۴۲۱۷	۱/۴۶۱۵	۱/۴۶۰۹
زوایای پیوندی (درجه)					
C7-C5-N2	۱۱۰/۵۰۹۹	۱۰۶/۶۹۹۸	۱۱۴/۶۶۶۳	۱۱۲/۵۵۹۹	۱۰۹/۱۴۹۲
C6-C5-N2	۱۰۹/۵۳۹۶	۱۰۷/۳۸۶۵	۱۱۰/۵۸۹۳	۱۰۷/۶۰۵۷	۱۱۰/۲۰۳۹
C6-C5-C7	۱۱۰/۲۱۶۴	۱۰۶/۹۰۸۴	۱۰۷/۵۵۷۴	۱۱۰/۹۳۵۲	۱۱۴/۱۹۳
C5-N2-C11	۱۱۵/۱۲۲	۱۱۳/۶۱۳۸	۱۱۲/۷۳۳۸	۱۱۳/۹۹۰۷	۱۱۵/۴۷۶۷

جدول (۴-۶): طول پیوند و زوایای پیوندی اطراف اتم کایرال برای دارو و چهار آنیون در حلال نیترومتان

	دارو	آنیون یک	آنیون دو	آنیون سه	آنیون چهار
طول پیوند (آنگستروم)					

C5-N2	۱/۴۶۶۸	۱/۵۰۶۴	۱/۴۱۷۵	۱/۴۸۷۵	۱/۴۷۶۹
C5-C7	۱/۵۴۴۴	۱/۵۳۵۸	۱/۵۸۰۲	۱/۵۱۱۸	۱/۵۵۶۹
C5-C6	۱/۵۳۵۷	۱/۵۱۸۹	۱/۵۴۲۱	۱/۵۴۴۶	۱/۵۲۵۸
N2-C11	۱/۴۶۷۳	۱/۴۶۰۷	۱/۴۲۵۷	۱/۴۶۳۹	۱/۴۹۰۹
زوایای پیوندی (درجه)					
C7-C5-N2	۱۱۰/۵۵۵	۱۰۶/۶۰۲۶	۱۱۴/۹۴۱	۱۱۲/۴۲۴۲	۱۰۹/۱۴۹۲
C6-C5-N2	۱۰۹/۵۴۰۹	۱۰۶/۷۸۵۶	۱۱۰/۵۸۷۹	۱۰۷/۴۸۰۲	۱۱۰/۲۰۳۹
C6-C5-C7	۱۱۰/۲۶۰۸	۱۰۶/۷۴۲۸	۱۰۷/۸۲۴	۱۱۱/۱۸۴	۱۱۴/۱۹۳
C5-N2-C11	۱۱۴/۹۳۸۷	۱۱۴/۱۷۱۴	۱۱۲/۵۴۶۵	۱۱۳/۹۷۶۵	۱۱۵/۴۷۶۷

جدول (۷-۴): طول پیوند و زوایای پیوندی اطراف اتم کایرال برای دارو و چهار آنیون در حلال نولون

	دارو	آنیون یک	آنیون دو	آنیون سه	آنیون چهار
طول پیوند (آنگستروم)					
C5-N2	۱/۴۶۵۲	۱/۴۶۳۱	۱/۴۰۹۲	۱/۴۸۷۱	۱/۴۷۹
C5-C7	۱/۵۴۴۶	۱/۵۲۲۵	۱/۵۸۷۴	۱/۵۰۷۴	۱/۵۹۳۲
C5-C6	۱/۵۳۵۸	۱/۵۱۸۵	۱/۵۴۲۵	۱/۵۴۴	۱/۵۱۹۸
N2-C11	۱/۴۶۵	۱/۴۵۳۹	۱/۴۱۹۵	۱/۴۵۹۹	۱/۴۵۵۸
زوایای پیوندی (درجه)					
C7-C5-N2	۱۰۸/۷۶۷۱	۱۱۲/۵۷۰۵	۱۱۴/۵۵۱	۱۱۲/۵۷۰۵	۱۰۸/۸۶۷۱
C6-C5-N2	۱۰۹/۵۳۷۹	۱۱۲/۲۳۸۴	۱۱۰/۵۴۱	۱۰۷/۵۸۸۷	۱۱۰/۸۶۷۱
C6-C5-C7	۱۱۰/۱۹۸	۱۰۸/۱۹۴۶	۱۰۷/۵۵۷۳	۱۱۰/۸۰۶	۱۱۴/۲۹۳۲
C5-N2-C11	۱۱۵/۲۳۲۴	۱۱۶/۵۵۷۳	۱۱۲/۹۰۱۲	۱۱۴/۰۱۳۸	۱۱۵/۱۹۱۵

در این پایان نامه محاسبات روی داروی مورد نظر در حلال‌های مختلف که چهار مرحله هیدروژن از این مولکول جدا شده است انجام شد، که انرژی آزاد گیبس‌های مختلفی به دست آمده است. تغییرات انرژی آزاد گیبس برای دارو و چهار آنیون در فاز گازی و حلال‌های آبی، استون، تتراکلریدکربن، دی‌اتیل‌اتر، نیترومتان و تولوئن از تفاضل انرژی آزاد گیبس آنیون و دارو ($G_{\text{آنیون}} - G_{\text{دارو}}$) انجام گرفت که نتایج آن در جدول (۷-۴) گزارش شده است.

جدول (۴-۸): انرژی آزاد گیبس برای دارو و چهار آنیون در فاز گازی و حلال‌های مختلف برحسب کیلوکالری برمول

مولکول	گاز	آب	استون	تتراکلریدکربن	دی‌اتیل‌اتر	نیترومتان	تولون
دارو	-۵۹۸۱۱۱/۸۸۸	-۵۹۸۱۱۸/۸۵۰	-۵۹۸۱۱۸/۳۴۸	-۵۹۸۱۱۴/۷۱۱	-۵۹۸۱۱۶/۴۰۴	-۵۹۸۱۱۸/۶۶۲	-۵۹۸۱۱۴/۸۹۹
آنیون یک	-۵۹۷۷۰۵/۷۴۶	-۵۹۷۷۵۹/۱۷۹	-۵۹۷۷۵۶/۴۲۰	-۶۲۲۱۰۳/۳۲۳	-۵۹۷۷۴۳/۴۳۸	-۵۹۷۷۵۸/۰۵۰	-۵۹۷۷۳۷/۶۶۸
تغییرات انرژی آزاد گیبس	-۴۰۶/۱۴۲	-۳۵۹/۶۷۱	-۳۶۱/۹۲۸	-۳۷۱/۲۷۳	-۳۷۲/۹۶۶	-۳۶۰/۶۱۲	-۳۷۷/۲۳۱
آنیون دو	-۵۹۷۷۲۶/۹۴۴	-۵۹۷۷۸۰/۲۵۱	-۵۹۷۷۷۷/۴۹۲	-۵۹۷۷۵۲/۹۷۰	-۵۹۷۷۶۵/۰۱۲	-۵۹۷۷۷۹/۱۲۳	-۵۹۷۷۵۴/۴۱۳
تغییرات انرژی آزاد گیبس	-۳۸۴/۹۴۴	-۳۳۱/۵۹۹	-۳۴۰/۸۵۶	-۳۶۱/۷۴۱	-۳۵۱/۳۹۲	-۳۳/۵۳۹	-۳۶۰/۴۸۶
آنیون سه	-۵۹۷۷۲۸/۱۳۵	-۵۹۷۷۷۹/۸۷۵	-۵۹۷۷۷۷/۴۹۲	-۵۹۷۷۵۴/۴۱۳	-۵۹۷۷۶۶/۲۶۶	-۵۹۷۷۷۸/۹۳۴	-۵۹۷۷۵۵/۸۵۵
تغییرات انرژی آزاد گیبس	-۳۸۳/۷۵۳	-۳۳۸/۹۷۵	-۳۴۰/۸۵۶	-۳۶۰/۲۹۸	-۳۵۰/۱۳۸	-۳۳۹/۷۲۸	-۳۵۹/۰۴۴
آنیون چهار	-۵۹۷۷۰۵/۸۷۱	-۵۹۷۷۶۲/۰۰۱	-۵۹۷۷۵۹/۳۰۵	-۵۹۷۷۴۶/۳۲۳	-۵۹۷۷۵۸/۹۹۱	-۵۹۷۷۶۰/۸۷۲	-۵۹۷۷۳۵/۴۱۰
تغییرات انرژی آزاد گیبس	-۴۰۶/۰۱۷	-۳۵۶/۸۴۹	-۳۵۹/۰۴۳	-۳۶۸/۳۸۸	-۳۵۷/۴۱۳	-۳۵۷/۷۹۰	-۳۷۹/۴۸۹

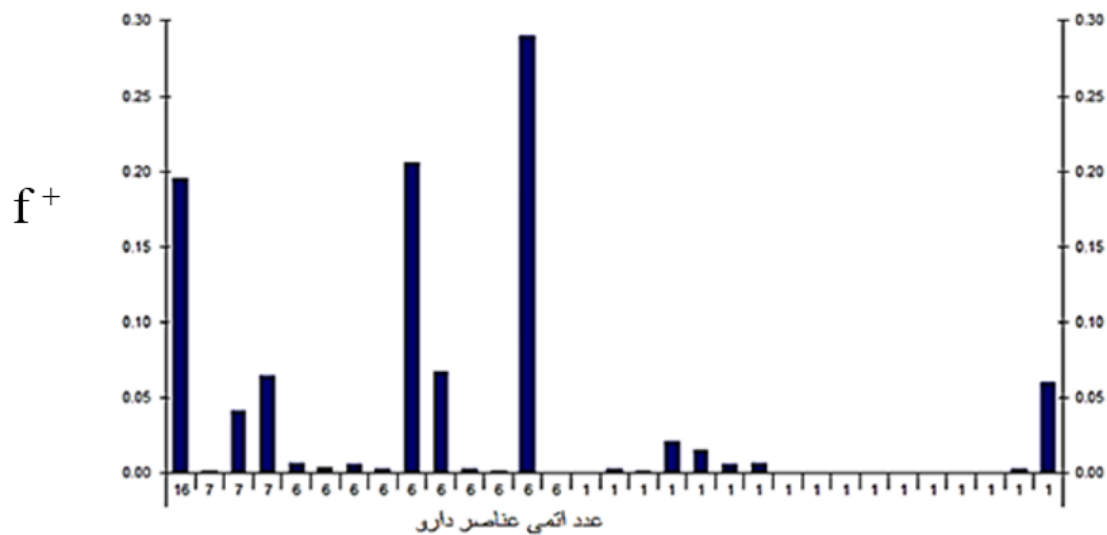
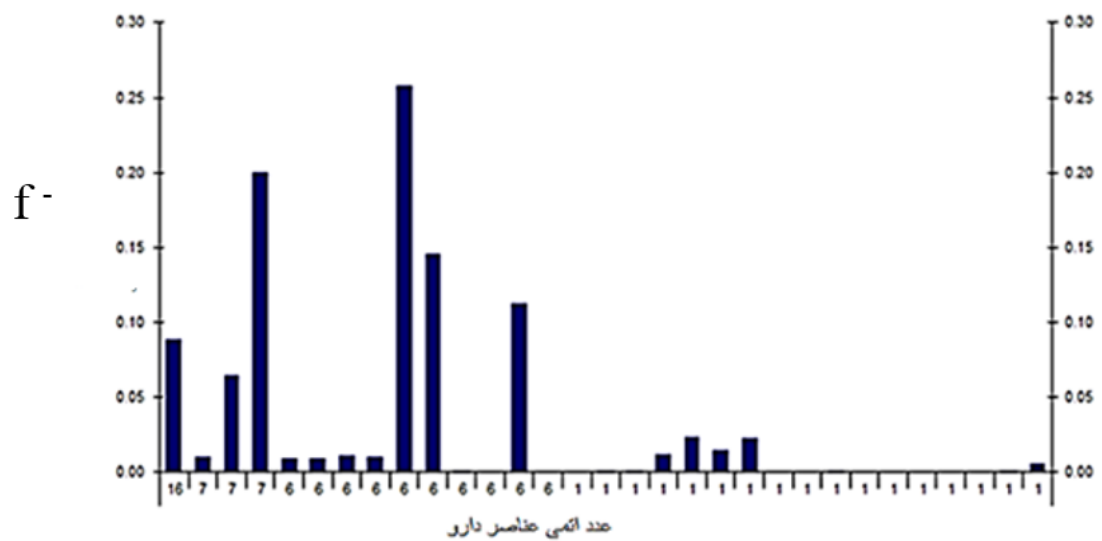
همانطور که مشاهده می‌شود در فاز گاز بیشترین تغییر انرژی آزاد گیبس برای ۴ واکنش مورد بررسی ایجاد می‌شود، لذا می‌توان نتیجه گرفت که فاز گاز، برای انجام واکنش‌های ایجاد آنیون مناسب نیست. حلال آب کمترین مقدار تغییر انرژی آزاد گیبس را در بین حلال‌ها دارد و می‌توان آن را به عنوان حلال مناسب انتخاب نمود. باتوجه به اینکه تغییرات انرژی آزاد گیبس واکنش تبدیل دارو به آنیون، معیاری از خودبه‌خودی، تعادلی و غیرخودبه‌خودی واکنش می‌باشد هر چقدر مقدار تغییر انرژی آزاد گیبس کمتر و به سمت اعداد منفی‌تر میل کند نشان دهنده جدا شدن H^+ و خودبه‌خودی بودن واکنش می‌باشد. تفاوت انرژی گیبس بین دارو و تک آنیون‌ها در فاز گازی و تمام حلال‌های مورد مطالعه محاسبه و در جدول (۴-۸) گزارش گردید. مقدار انرژی آزاد گیبس بدست آمده در سایر حلال‌ها نسبت به آب کمتر است پس نمی‌توانند حلال‌های مناسبی برای واکنش تولید آنیون باشند. در مورد آنیون ۱ مشاهده می‌گردد که جدا شدن پروتون نسبت به سایر موقعیت‌های مورد بررسی سخت‌تر می‌باشد.

به طور کلی می‌توان گفت چون مقدار تغییرات انرژی آزاد گیبس برای همه حلال‌ها نسبت به آب مثبت است لذا هیچ کدام از حلال‌ها مناسب انجام واکنش حذف پروتون نیستند و تنها بین آنها بهترین انتخاب حلال آب است. در مرحله بعد ما به دنبال موقعیت‌هایی از مولکول هستیم که مستعد حمله الکتروفیلی و نوکلئوفیلی هستند. که این مورد در بخش بعدی ذکر شده است.

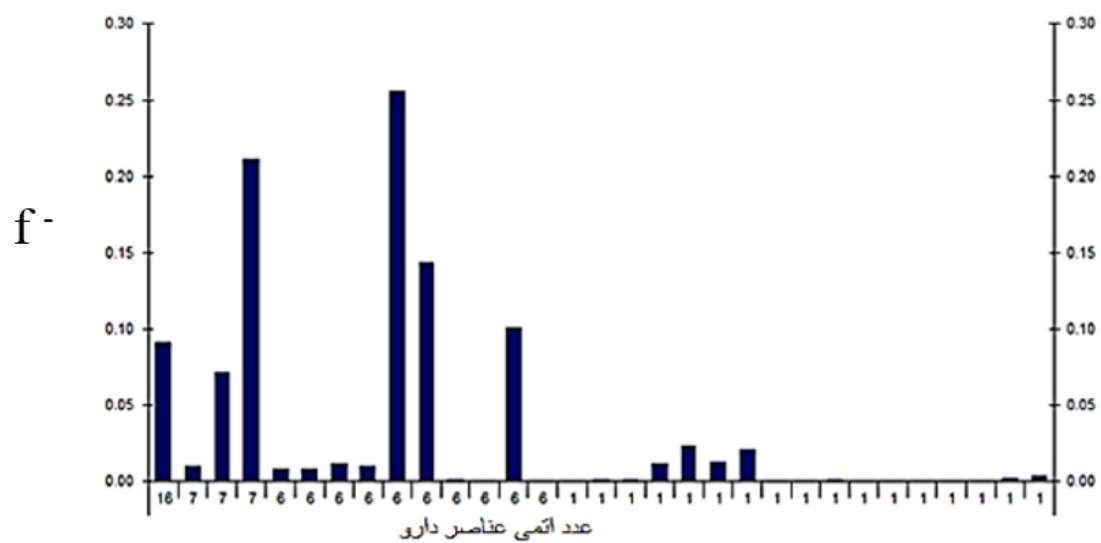
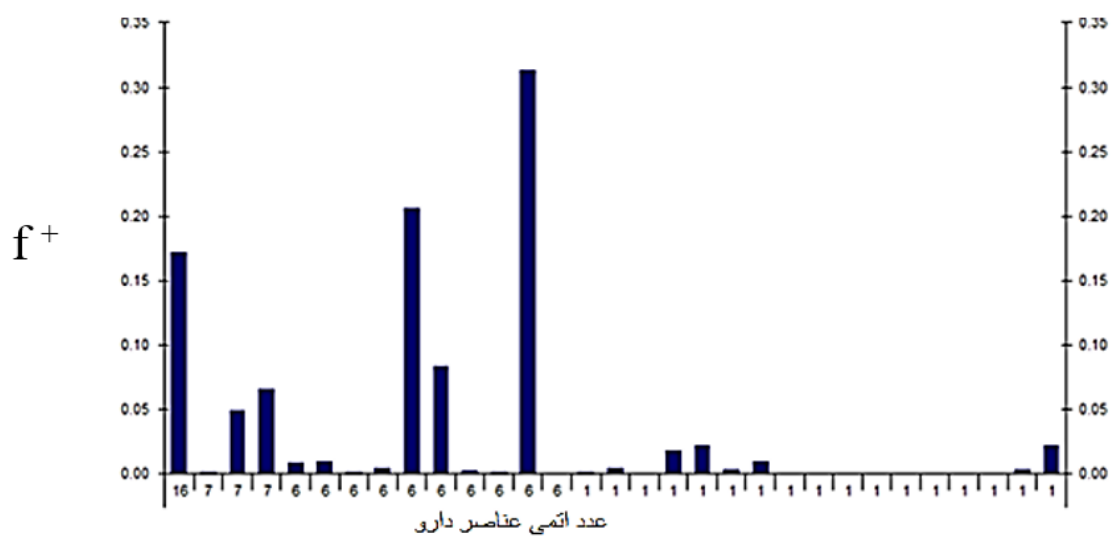
۴-۱-۳ پارامترهای موضعی اتم‌های محاسبه شده با UCA-FUKUI

در این بخش به بررسی اتم‌های مستعد در مولکول به عنوان الکترون دوست یا هسته دوست می‌پردازیم. هدف از ارائه این قسمت این است که رفتار مولکول را وقتی تحت حمله یک عامل هسته دوست یا الکترون دوست قرار می‌گیرد بررسی کنیم. در مکانیسم اول جدا شدن پروتون از مولکول مورد مطالعه قرار گرفت، حال در این بخش با استفاده از محاسبات پارامترهای موضعی می‌خواهیم به این پرسش پاسخ دهیم که آیا وقتی در کنار دارو یک عامل الکترون دوست یا هسته دوست قرار می‌گیرد ابتدا جدا شدن پروتون در اولویت قرار می‌گیرد یا حمله در جای دیگری از مولکول اتفاق می‌افتد.

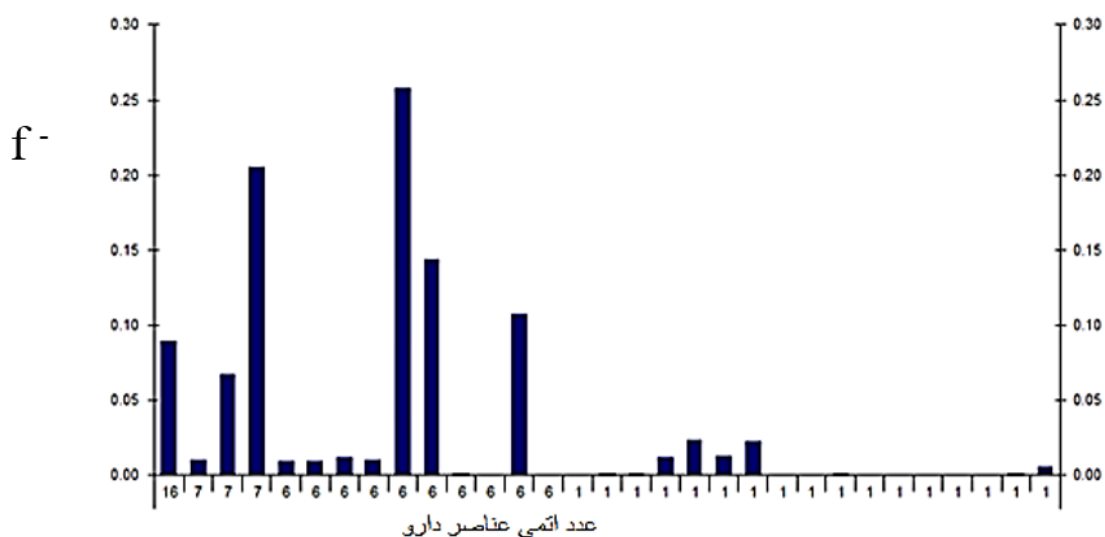
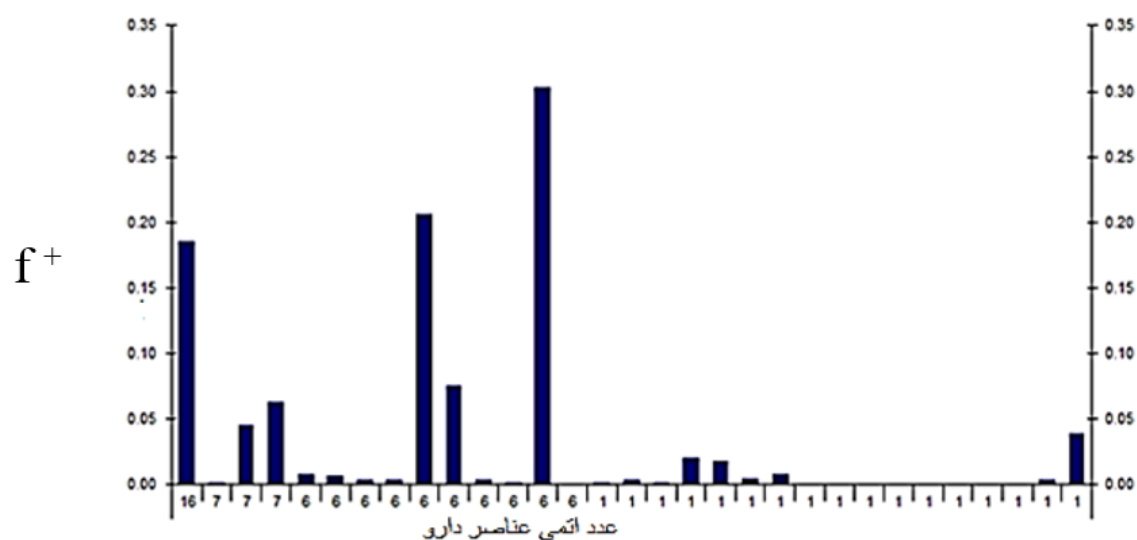
بدین منظور، براساس توضیحات داده شده در قسمت روش محاسبات، تابع فوکویی منفی (f^-) که معیاری از تمرکز بار و تابع فوکویی مثبت (f^+) که معیاری از کمبود بار در روی اتم‌ها می‌باشد، برای دارو در فاز گاز و در حلال‌های مختلف انجام شد. نتایج این محاسبات در نمودارهای شماره (۴-۴) تا (۴-۱۰) ذکر شده است.



شکل (۴-۴) : تابع فوکویی مثبت و منفی برای دارو در فاز گاز بر حسب عدد اتمی عناصر دارو



شکل (۴-۵): تابع فوکویی مثبت و منفی برای دارو در حلال آب بر حسب عدد اتمی عناصر دارو



شکل (۴-۱۰): تابع فوکویی مثبت و منفی برای دارو در حلال تولوئن بر حسب عدد اتمی عناصر دارو

تابع فوکویی یک پارامتر واکنش پذیری براساس دانسیته الکترونی می باشد که اطلاعاتی در مورد اینکه کدام اتم تمایل بیشتری برای پذیرش یا از دست دادن الکترون در یک مولکول می باشد. در نمودارهای تابع فوکویی، محور افقی عدد اتمی عناصر مختلف را نشان می دهد. اعداد ۱۶، ۷، ۶ و ۱ به ترتیب مربوط به عدد اتمی گوگرد، نیتروژن،

کربن و هیدروژن می‌باشد. بر اساس شکل (۴-۲)، عدد ۱۶ مربوط به اتم گوگرد شماره ۱ می‌باشد. اعداد ۷ ذکر شده در محور افقی نمودارها به ترتیب از چپ به راست مربوط به نیتروژن‌های شماره ۲ و ۳ و ۴ می‌باشد. همچنین اعداد ۶ ذکر شده به ترتیب از چپ به راست مربوط به کربن‌های شماره ۵ و ۶ و ۷ و ۸ و ۹ و ۱۰ و ۱۱ و ۱۲ و ۱۳ و ۱۴ می‌باشند. بنابراین با بررسی نمودارهای مربوط به دارو در حلال‌های مختلف می‌توان مشاهده کرد که بیشترین مقدار تابع فوکویی مثبت مربوط به کربن شماره ۱۳ (نهمین عدد ۶ که بیشترین مقدار را دارد و مربوط به اتم کربن است) است که این نتیجه نشان می‌دهد که وقتی مولکول مورد حمله یک عامل نوکلئوفیل قرار می‌گیرد به سمت این اتم گرایش دارد. همانطور که مشاهده می‌گردد جایگاه هیدروژن‌ها در موقعیت خیلی پایین‌تری نسبت به این اتم هستند. مقایسه مقدار این تابع برای فاز گاز نسبت به فازهای محلول نشان می‌دهد که در فاز حلال مقدار این تابع روی اتم کربن شماره ۱۳ افزایش می‌یابد. مقایسه توابع منفی فوکویی نشان می‌دهد که کربن شماره ۹ بالاترین تمرکز بار الکترونی را دارا بوده و مستعد حمله الکتروفیلی می‌باشد.

محاسبات برای سایر آنیون‌های مورد مطالعه در مکانیسم ۱ نیز انجام گرفت و نتایج در بخش پیوست ذکر شده است که در این قسمت تنها به بخش‌های مهم اشاره می‌شود.

در مورد آنیون ۱ در تمام فازها کربن شماره ۵ بیشترین مقدار f^- را دارا بوده و بهتر مورد حمله گروه‌های الکتروفیل قرار می‌گیرد. بیشترین مقدار تابع f^+ مربوط به کربن شماره ۱۳ می‌باشد.

ترتیب مقدار تابع f^- برای کربن شماره ۵ در فازهای مختلف به صورت زیر است:

دی اتیل اتر > استون > نیترومتان > آب > گاز > تتراکلرید کربن > تولوئن

برای تابع f^+ در کربن شماره ۱۳ به ترتیب زیر بدست می‌آید:

گاز > تتراکلرید کربن > تولوئن > دی اتیل اتر > استون > نیترومتان > آب

در مورد آنیون ۲ در تمام فازها کربن شماره ۷ بیشترین مقدار f^- را دارا بوده و بهتر مورد حمله گروه‌های الکتروفیل

قرار می‌گیرد. بیشترین مقدار تابع f^+ مربوط به کربن شماره ۱۳ می‌باشد.

ترتیب مقدار تابع f^- برای کربن شماره ۷ در فازهای مختلف به صورت زیر است:

آب > گاز > تولوئن > تتراکلرید کربن > دی اتیل اتر > استون > نیترومتان

برای تابع f^+ در کربن شماره ۱۳ به ترتیب زیر بدست می‌آید:

گاز > تولوئن > نیترومتان > تتراکلرید کربن > دی اتیل اتر > استون > آب

در مورد آنیون ۳ در تمام فازها کربن شماره ۷ بیشترین مقدار f^- را دارا بوده و بهتر مورد حمله گروه‌های الکتروفیل

قرار می‌گیرد. بیشترین مقدار تابع f^+ مربوط به کربن شماره ۱۳ می‌باشد.

ترتیب مقدار تابع f^- برای کربن ۷ در فازهای مختلف به صورت زیر است:

گاز > تتراکلرید کربن > تولوئن > دی اتیل اتر > استون > نیترومتان > آب

برای تابع f^+ در کربن شماره ۱۳ به ترتیب زیر بدست می‌آید:

گاز > تتراکلرید کربن > تولوئن > دی اتیل اتر > استون > نیترومتان > آب

در مورد آنیون ۴ در تمام فازها کربن شماره ۶ بیشترین مقدار f^- را دارا بوده و بهتر مورد حمله گروه‌های الکتروفیل

قرار می‌گیرد. بیشترین مقدار تابع f^+ مربوط به کربن شماره ۱۳ می‌باشد.

ترتیب مقدار تابع f^- برای کربن شماره ۶ در فازهای مختلف به صورت زیر است:

گاز > تتراکلرید کربن > تولوئن > دی اتیل اتر > استون > نیترومتان > آب

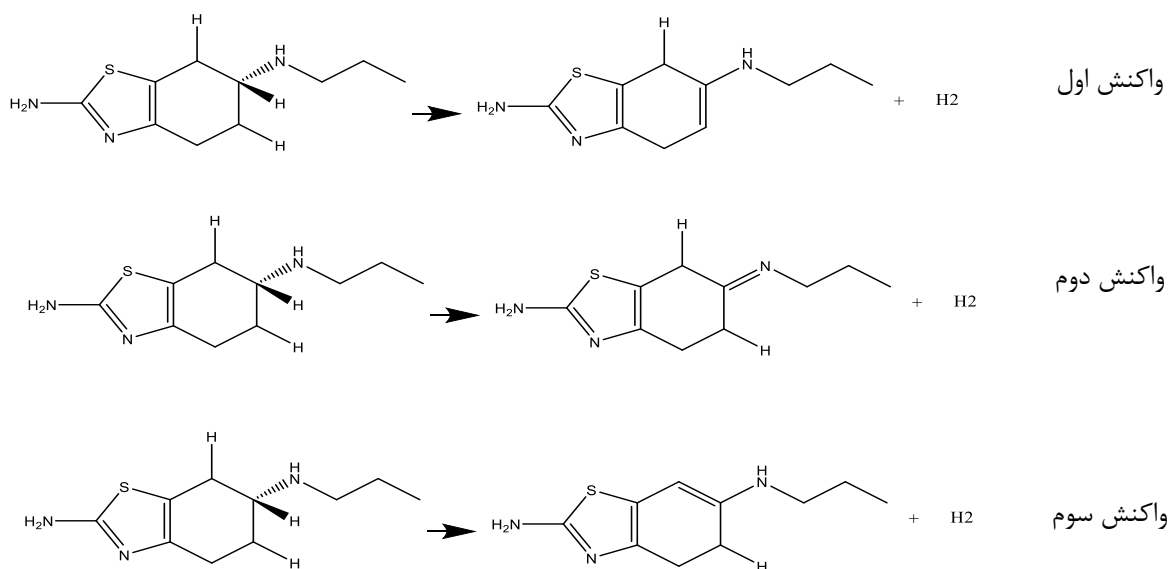
برای تابع f^+ در کربن شماره ۱۳ به ترتیب زیر بدست می‌آید:

گاز > تتراکلرید کربن > تولوئن > دی اتیل اتر > استون > نیترومتان > آب

۲-۴ مکانیسم دو

۱-۲-۴ انجام محاسبات QST3

در این بخش مکانیسم فرضی دوم مورد بررسی قرار می‌گیرد. در این مکانیسم جدا شدن مولکول H_2 از مولکول دارو بررسی می‌شود. در این مکانیسم بعد از جدا شدن مولکول هیدروژن پیوند دوگانه تشکیل می‌گردد که بعد از آن با اضافه شدن مولکول هیدروژن، امکان تبدیل شدن ساختار R به S به وجود می‌آید. ابتدا ساختار مولکول‌های مواد اولیه و محصول بهینه گردید. بعد از بدست آوردن ساختار گذار، انرژی فعالسازی برای واکنش‌های مورد نظر بررسی شدند. محاسبات در فازهای مختلف انجام شده و تاثیر محیط بر روی انرژی فعالسازی بررسی می‌گردد. همچنین محاسبات NBO جهت آنالیز پارامترهای مختلف انجام شده است. شکل (۴-۱۱) واکنش‌هایی که محاسبات برای آن‌ها انجام شده است را نشان می‌دهد.



شکل (۴-۱۱): واکنش مورد بررسی در مکانیسم دو

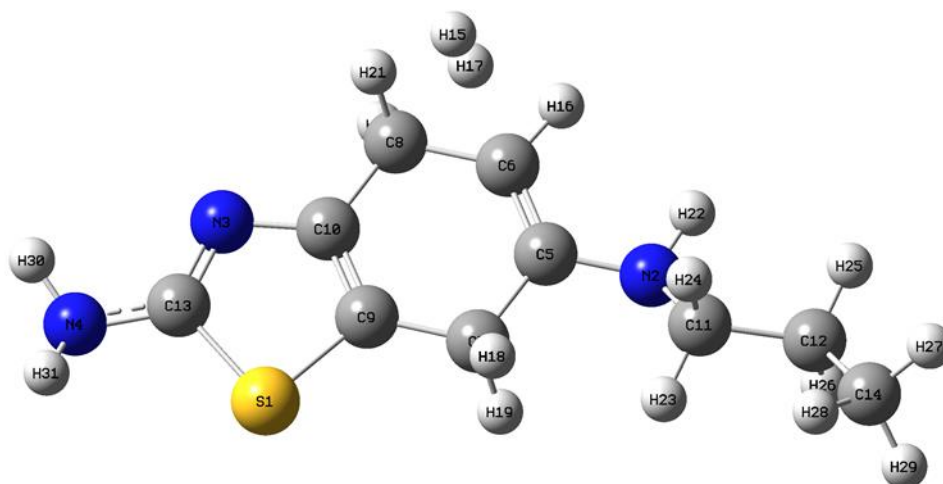
۴-۲-۲ واکنش اول

پس از انجام محاسبات برای واکنش اول، انرژی آزاد گیبس برای مولکول محصول و ساختار گذار به دست آمد که نتایج آن در جدول (۴-۹) گزارش شده است. ساختار حالت گذار و ساختار محصول برای واکنش اول در آب در شکل‌های (۴-۱۲) و (۴-۱۳) آمده است.

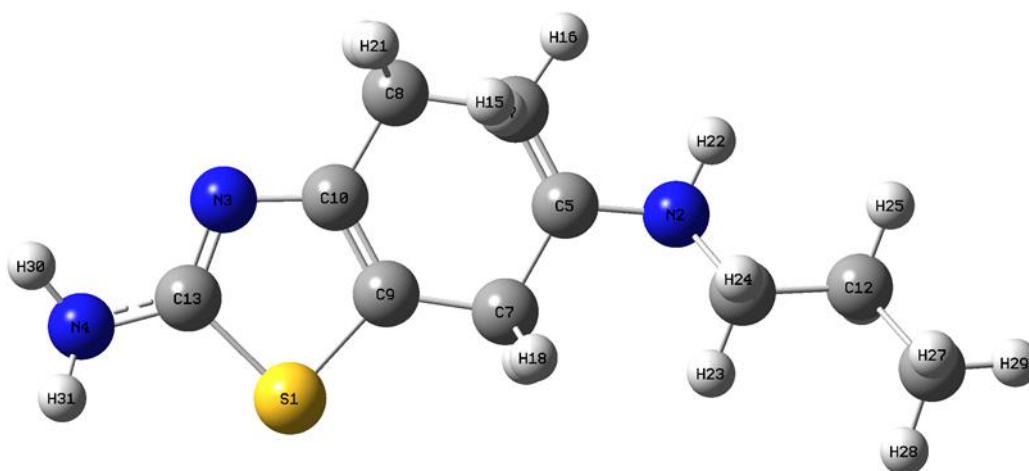
جدول (۴-۹): انرژی آزاد گیبس حاصل از محاسبات برای واکنش اول بر حسب کیلوکالری بر مول

انرژی آزاد گیبس دارو	انرژی آزاد گیبس حالت گذار	انرژی آزاد گیبس مولکول محصول	انرژی فعال سازی	
-۵۹۸۱۱۱/۸۸۹	-۵۹۸۰۹۳/۳۵۲	-۵۹۸۰۹۶/۱۲۴	۱۸/۵۴۷	گاز
-۵۹۸۱۱۸/۸۵	-۵۹۸۱۰۰/۵۵	-۵۹۸۱۰۳/۳۳۶	۱۸/۳۰	آب
-۵۹۸۱۱۸/۳۴۸	-۵۹۸۱۰۰/۰۳۲	-۵۹۸۱۰۲/۸۰۶	۱۸/۳۱۶	استون
-۵۹۸۱۱۴/۸۹۹	-۵۹۸۰۹۶/۸۲۹	-۵۹۸۰۹۹/۹۸۷	۱۸/۰۷	تولون
-۵۹۸۱۱۴/۷۱۱	-۵۹۸۰۹۶/۵۰۲	-۵۹۸۰۹۹/۷۷۸	۱۸/۲۰۹	تتراکلریدکربن
-۵۹۸۱۱۸/۶۶۲	-۵۹۸۱۰۰/۳۹	-۵۹۸۱۰۳/۰۹۶	۱۸/۲۷۲	نیترومتان
-۵۹۸۱۱۶/۴۰۴	-۵۹۸۰۹۸/۰۱۶	-۵۹۸۱۰۰/۸۴۲	۱۸/۳۸۸	دی‌اتیل‌اتر

داده‌های جدول (۴-۹) نشان می‌دهد که مولکول دارو در حلال آب پایداری بیشتری نسبت به سایر حلال‌ها دارد. همچنین داده‌ها نشان می‌دهد که انرژی حالت گذار بالاتر از مواد اولیه می‌باشد. مقایسه انرژی آزاد گیبس محصولات و مواد اولیه نشان می‌دهد که واکنش یک واکنش گرماگیر است. همچنین مقایسه انرژی فعالسازهای بدست آمده نشان می‌دهد که حلال تا حدی باعث کاهش انرژی فعالساز نسبت به فاز گاز می‌گردد و در این میان کمترین انرژی فعالساز مربوط به تولون است.



شکل (۴-۱۲): ساختار حالت گذار برای واکنش اول در حلال آب



شکل (۴-۱۳): ساختار محصول برای واکنش اول در حلال آب

۴-۲-۱ محاسبه NBO

جدول (۴-۱۰) درصد اوربیتال s را برای اتم‌ها در پیوندهای اطراف مرکز کایرال در حالت گذار نشان می‌دهد. نتایج ذکر شده در این جدول مربوط به درصد اوربیتال s در هیبریداسیون اتم‌های شرکت کننده در پیوند می‌باشد. هیبریداسیون اتم‌ها از ترکیب اربیتال s و p ایجاد می‌گردد و هر چه درصد اوربیتال s یا سهم اوربیتال s در هیبریداسیون بیشتر باشد پیوند ایجاد شده بیشتر شبیه پیوند دوگانه خواهد بود. همانطور که دیده می‌شود میزان درصد اوربیتال s در هیبریداسیون برای پیوند بین اتم کربن ۵ و ۶ بیشتر از بقیه پیوندها می‌باشد. لذا می‌توان بیان کرد که تنها همین پیوند همانطور که مورد انتظار بود از نوع پیوند دوگانه است. همچنین هیچ رزونانسی بین این پیوند و سایر پیوندهای اطرافش ایجاد نمی‌گردد.

جدول (۴-۱۰): میزان درصد اوربیتال s در سه پیوند مورد بررسی اطراف مرکز کایرال با استفاده از محاسبات NBO برای واکنش اول

N2-C5	C5-C6	C5-C7	
۳۳/۱۷	۳۵/۸۳	۳۵/۳۳	گاز
۳۲/۹۸	۳۵/۴۵	۳۵/۴۱	آب
۳۲/۹۴	۳۵/۶۶	۳۵/۴۰	استون
۳۳/۰۶	۳۵/۷۶	۳۵/۳۶	تولوئن
۳۳/۰۶	۳۵/۶۵	۳۵/۴۰	تتراکلریدکربن
۳۲/۲۹	۳۵/۶۵	۳۵/۴۰	نیترومتان
۳۳/۰۱	۳۵/۷۲	۳۵/۳۷	دی‌اتیل‌اتر

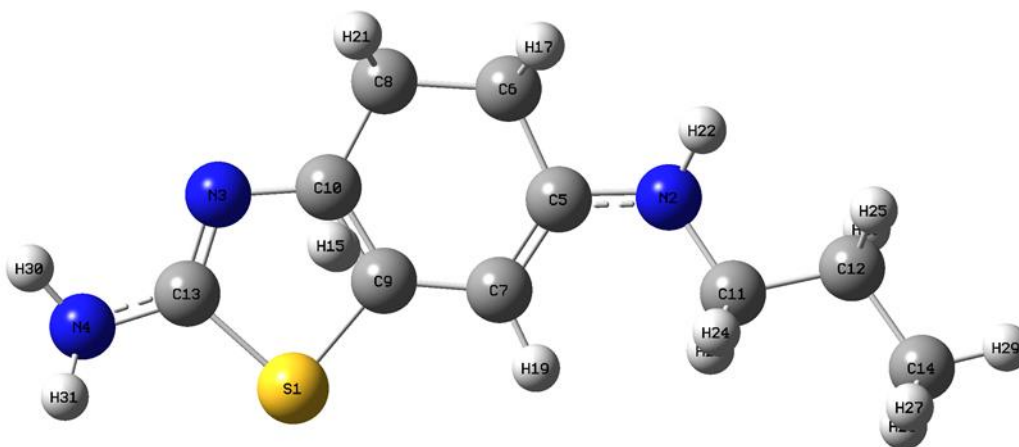
۴-۲-۳ واکنش دوم

نتایج محاسبات برای واکنش دوم از مکانیزم دو، در جدول (۴-۱۱) خلاصه شده است همچنین ساختار حالت گذار و ساختار محصول برای واکنش دوم در حلال آب در شکل‌های (۴-۱۴) و (۴-۱۵) آورده شده است.

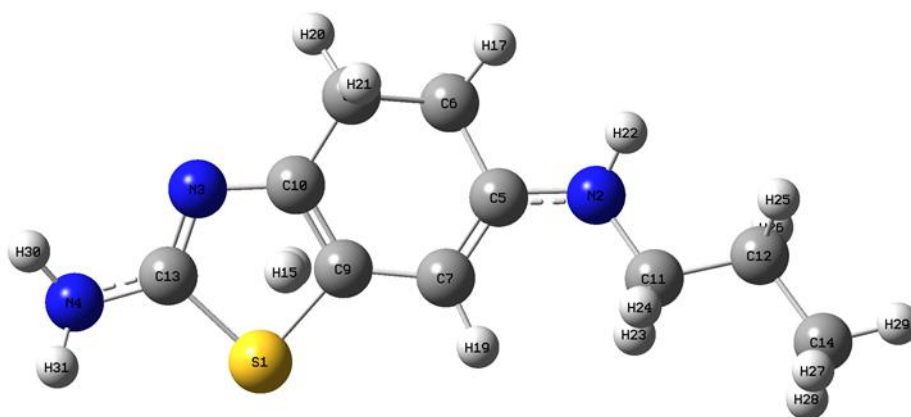
جدول (۴-۱۱): انرژی آزاد گیبس حاصل از محاسبات برای واکنش دوم مکانیسم دو برحسب کیلوکالری برمول

انرژی آزاد گیبس دارو	انرژی آزاد گیبس حالت گذار	انرژی آزاد گیبس محصولات	انرژی فعال سازی
-۵۹۸۱۱۱/۸۸۹	-۵۹۸۰۹۸/۳۸۵	-۵۹۸۱۰۰/۶۰۳	۱۳/۵۰۴
-۵۹۸۱۱۸/۸۵	-۵۹۸۱۰۴/۹۶۹	-۵۹۸۱۰۱/۷۹۹	۱۳/۸۸۱
-۵۹۸۱۱۸/۳۴۸	-۵۹۸۱۰۴/۷۸۴	-۵۹۸۱۰۷/۴۹۱	۱۳/۵۶۴
-۵۹۸۱۱۴/۸۹۹	-۵۹۸۱۰۰/۸۰۸	-۵۹۸۱۰۳/۶۲۷	۱۴/۰۹۱
-۵۹۸۱۱۴/۷۱۱	-۵۹۸۱۰۰/۵۹۹	-۵۹۸۱۰۳/۴۳	۱۴/۲۱۲
-۵۹۸۱۱۸/۶۶۲	-۵۹۸۱۰۵/۰۸۹	-۵۹۸۰۶۳/۹۲۶	۱۳/۵۷۳
-۵۹۸۱۱۶/۴۰۴	-۵۹۸۱۰۲/۶۵۸	-۵۹۸۱۰۵/۲۰۲	۱۳/۷۴۶

نتایج جدول (۴-۱۱) نشان می‌دهد که در آنیون دوم مانند آنیون یک انرژی آزاد گیبس در حلال نیترومتان کمترین مقدار را دارد و حلال بهتری نسبت به بقیه حلال‌هاست. همچنین در مورد انرژی آزاد گیبس مواد اولیه آب بهترین حلال می‌تواند باشد به خاطر این که کمترین مقدار را نسبت به بقیه حلال‌ها دارد، و در قسمت محصولات استون بهترین حلال است چون کمترین مقدار را نسبت به بقیه حلال‌ها دارد.



شکل (۴-۱۴): ساختار حالت گذار برای واکنش دوم در حلال آب



شکل (۴-۱۵): ساختار محصول برای واکنش دوم در حلال آب

۴-۲-۳-۱ محاسبات NBO

جدول (۴-۱۲) نتایج محاسبات NBO را برای ۳ پیوند اطراف مرکز کایرال نشان می‌دهد. درصد های بدست آمده در این جدول نشان می‌دهد که پیوند بین اتم کربن شماره ۵ و ۷ بیشتر شبیه به پیوند دوگانه است. شکل (۴-۱۵) را ببینید. همچنین پیوند بین نیتروژن و کربن نیز در فاز حلال با افزایش درصد سهم اوربیتال s برای اتم کربن همراه بوده و به سمت پیوند دوگانه میل می‌کند. میزان درصد اوربیتال s در تولوئن و تتراکلریدکربن کمتر از سایر حلال‌هاست. لازم به ذکر است که نامستقر شدن پیوند دوگانه در پیوند نیتروژن و کربن عامل کاهش سد انرژی برای واکنش دوم در مکانیسم دوم مورد بررسی است.

جدول (۴-۱۲): میزان درصد اوربیتال S در سه پیوند مورد بررسی اطراف مرکز کایرال با استفاده از محاسبات NBO برای واکنش دوم

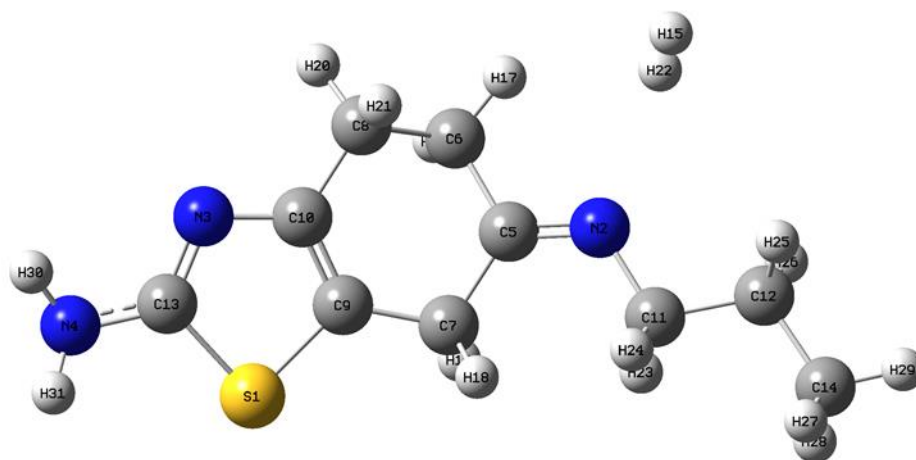
N2-C5	C5-C6	C5-C7	
۳۷/۲۳	۳۱/۱۶	۴۰/۰۵	گاز
۳۷/۳۹	۳۱/۱۶	۳۹/۷۷	آب
۳۸/۳۷	۳۱/۱۶	۳۹/۷۹	استون
۳۷/۲۹	۳۱/۱۵	۳۹/۹۴	تولوئن
۳۷/۲۹	۳۱/۱۵	۳۹/۹۴	تتراکلریدکربن
۳۷/۳۹	۳۱/۱۶	۳۹/۷۸	نیترومتان
۳۷/۳۳	۳۱/۱۵	۳۹/۸۸	دی اتیل اتر

۴-۲-۴ واکنش سوم

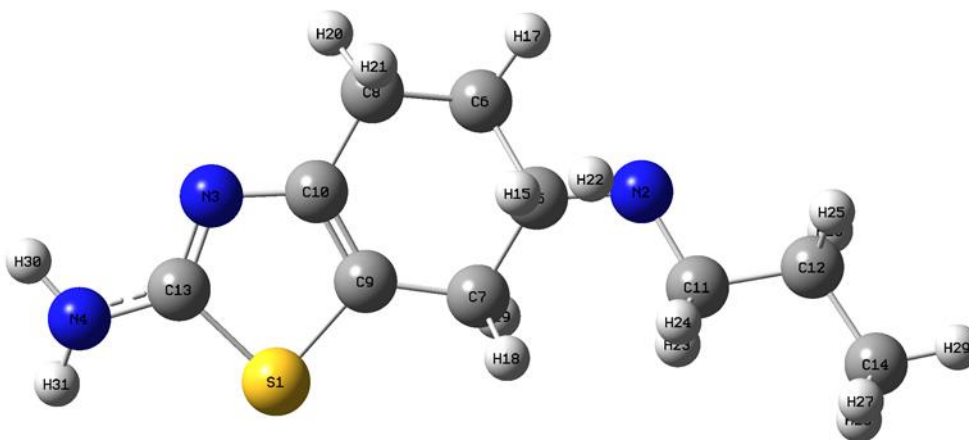
نتایج محاسبات انجام شده درواکنش سوم در جدول (۴-۱۳) نشان داده شده است. همانطور که داده ها نشان می دهد جدا شدن مولکول هیدروژن در واکنش سوم یک واکنش گرماگیر بوده و انرژی فعالسازی آن از دو واکنش قبلی مورد بررسی بالاتر می باشد. کمترین انرژی فعالسازی مربوط به حلال آب است و فاز گاز بالاترین انرژی فعالسازی را به خود اختصاص می دهد. ساختار حالت گذار و ساختار محصول برای واکنش سوم در حلال آب در شکل های (۴-۱۶) و (۴-۱۷) آورده شده است.

جدول (۴-۱۳): انرژی آزاد گیبس حاصل از محاسبات برای واکنش سوم مکانیسم دو برحسب کیلوکالری برمول

انرژی آزاد گیبس دارو	انرژی آزاد گیبس حالت گذار	انرژی آزاد گیبس محصولات	انرژی فعال سازی
-۵۹۸۱۱۱/۸۸۹	-۵۹۸۰۱۸/۷۲۱	-۵۹۸۰۹۹/۲۴۶	۹۳/۱۶۸
-۵۹۸۱۱۸/۸۵	-۵۹۸۰۲۶/۹۸۲	-۵۹۸۱۰۵/۸۰۵	۹۱/۸۶۸
-۵۹۸۱۱۸/۳۴۸	-۵۹۸۰۲۶/۴۲۹	-۵۹۸۱۰۵/۲۵۹	۹۲/۶
-۵۹۸۱۱۴/۸۹۹	-۵۹۸۰۲۲/۲۸۹	-۵۹۸۱۰۱/۷۴۳	۹۲/۶۴۸
-۵۹۸۱۱۴/۷۱۱	-۵۹۸۰۲۲/۰۶۳	-۵۹۸۱۰۱/۵۸۷	۹۲/۶۴۸
-۵۹۸۱۱۸/۶۶۲	-۵۹۸۰۲۵/۵۰۲	-۵۹۸۱۰۵/۵۲	۹۳/۱۶
-۵۹۸۱۱۶/۴۰۴	-۵۹۸۰۲۴/۰۴۸	-۵۹۸۱۰۳/۳۵	۹۲/۳۵۶



شکل (۴-۱۶): ساختار حالت گذار برای واکنش سوم در حلال آب



شکل (۴-۱۷): ساختار محصولات برای واکنش سوم در حلال آب

۴-۲-۴-۱ محاسبات NBO

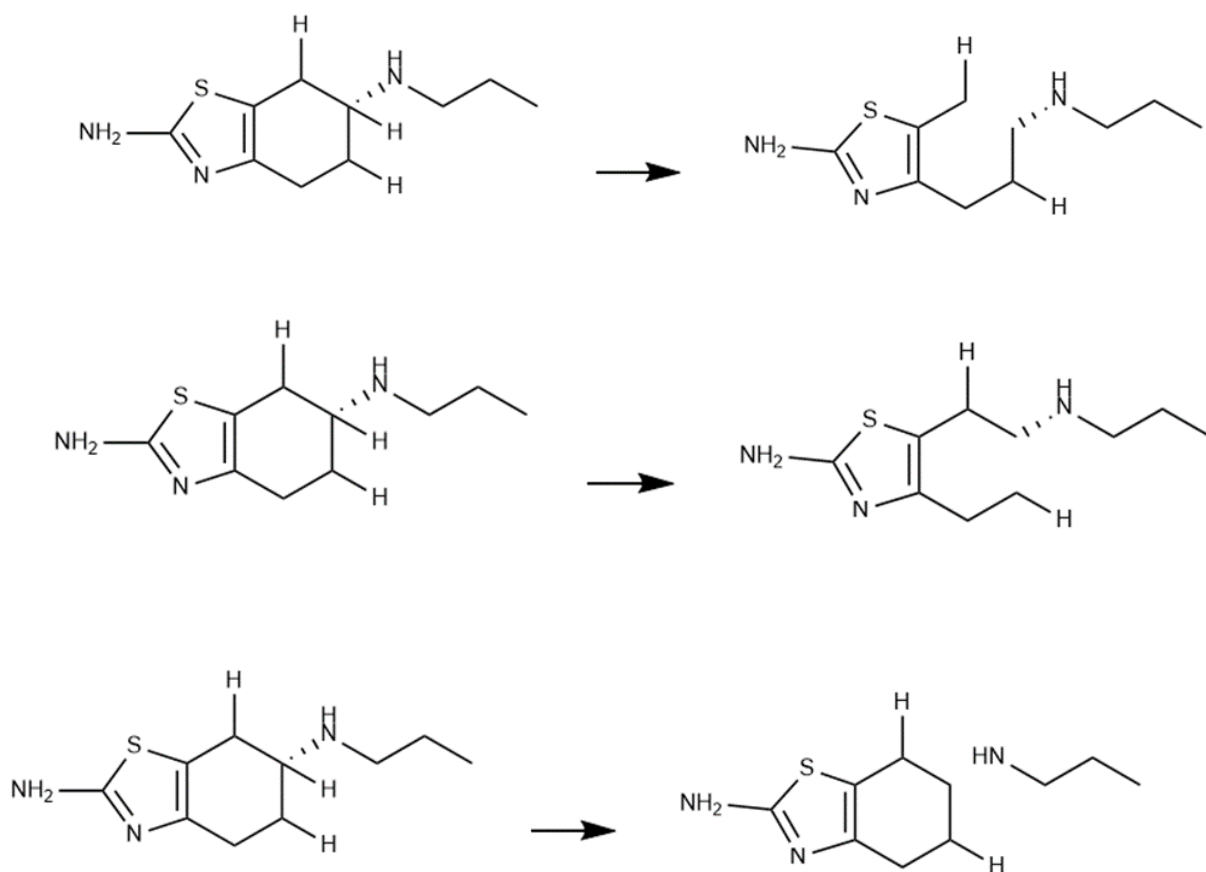
محاسبات مربوط به سهم اوربیتال s در هیبرید اتم در جدول (۴-۱۴) نشان داده شده است. همانطور مشاهده می‌شود هیبریداسیون کربن در پیوند نیتروژن و کربن سهم بیشتری از اوربیتال s را به خود اختصاص می‌دهد و هیبریداسیون از حالت sp^3 فاصله گرفته و به سمت sp^2 پیش می‌رود. این نتیجه مورد انتظار ما نیز می‌باشد. مقایسه درصدها در فازهای مختلف نشان می‌دهد که بیشترین مقدار برای این پیوند مربوط به فاز استون و نیترومتان است. دو پیوند دیگر هیبریداسیون تقریباً مشابه داشته و به sp^3 نزدیکتر می‌باشند. اگرچه سهم پیوند سوم بیشتر است. همچنین تاثیر حلال روی هیبریداسیون این دو پیوند ناچیز است.

جدول (۴-۱۴): میزان درصد اوربیتال s در سه پیوند مورد بررسی اطراف مرکز کایرال با استفاده از محاسبات NBO برای واکنش سوم

N2-C5	C5-C6	C5-C7	
۳۵/۹۶	۳۰/۳۸	۳۱/۴۲	گاز
۳۶/۰۶	۳۰/۴۸	۳۱/۶۶	آب
۳۶/۰۸	۳۰/۴۸	۳۱/۶۶	استون
۳۵/۹۹	۳۰/۴۴	۳۱/۵۵	تولوئن
۳۵/۹۹	۳۰/۴۴	۳۱/۵۱	تتراکلریدکربن
۳۶/۰۸	۳۰/۴۸	۳۱/۶۷	نیترومتان
۳۶/۰۲	۳۰/۴۶	۳۱/۵۷	دی‌اتیل‌اتر

۳-۴ مکانیسم سوم

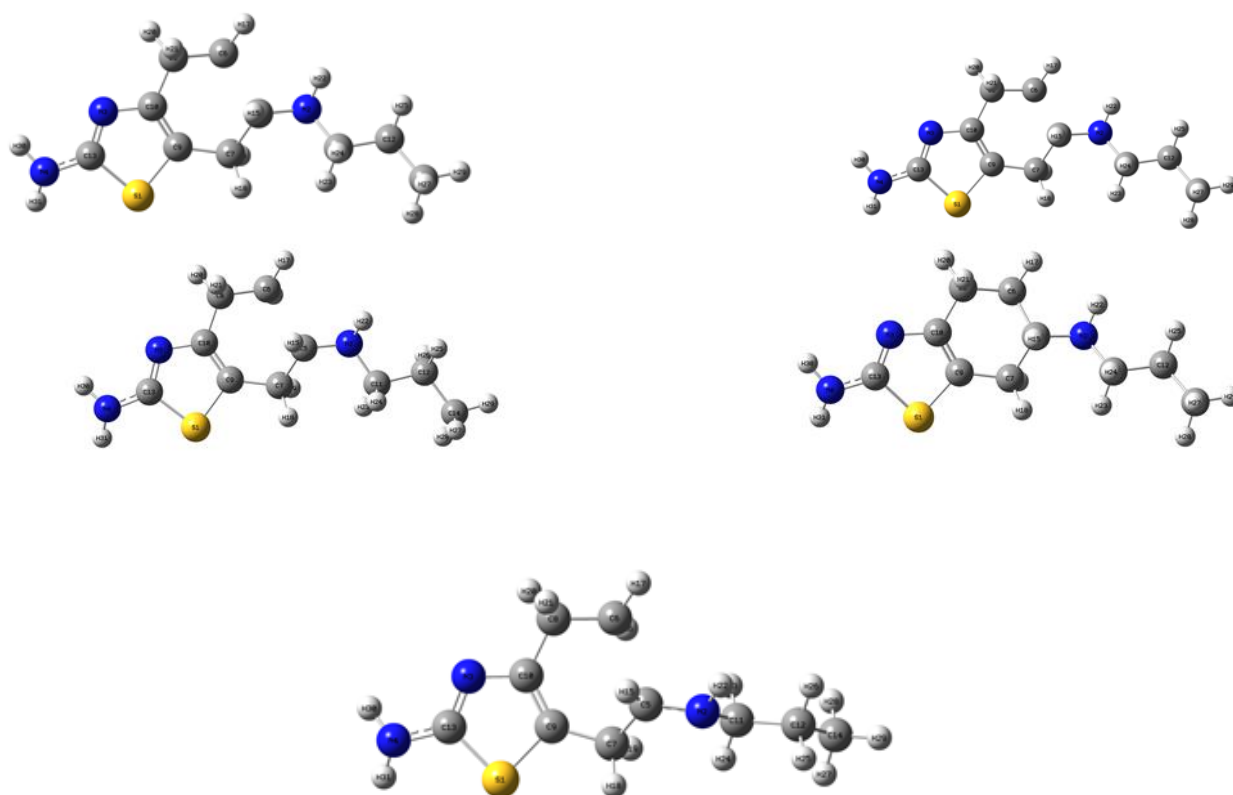
در این قسمت گسسته شدن ۳ پیوند کووالانسی در اطراف اتم کایرال بررسی می‌شود. در این مکانیسم انرژی گسستگی پیوند را در حلال‌های مختلف مورد مطالعه قرار می‌دهیم. در این مکانیسم در اتصال مجدد پیوند گسسته شده امکان تبدیل ایزومر S به R و برعکس وجود دارد. شکل (۴-۱۸) را ببینید.



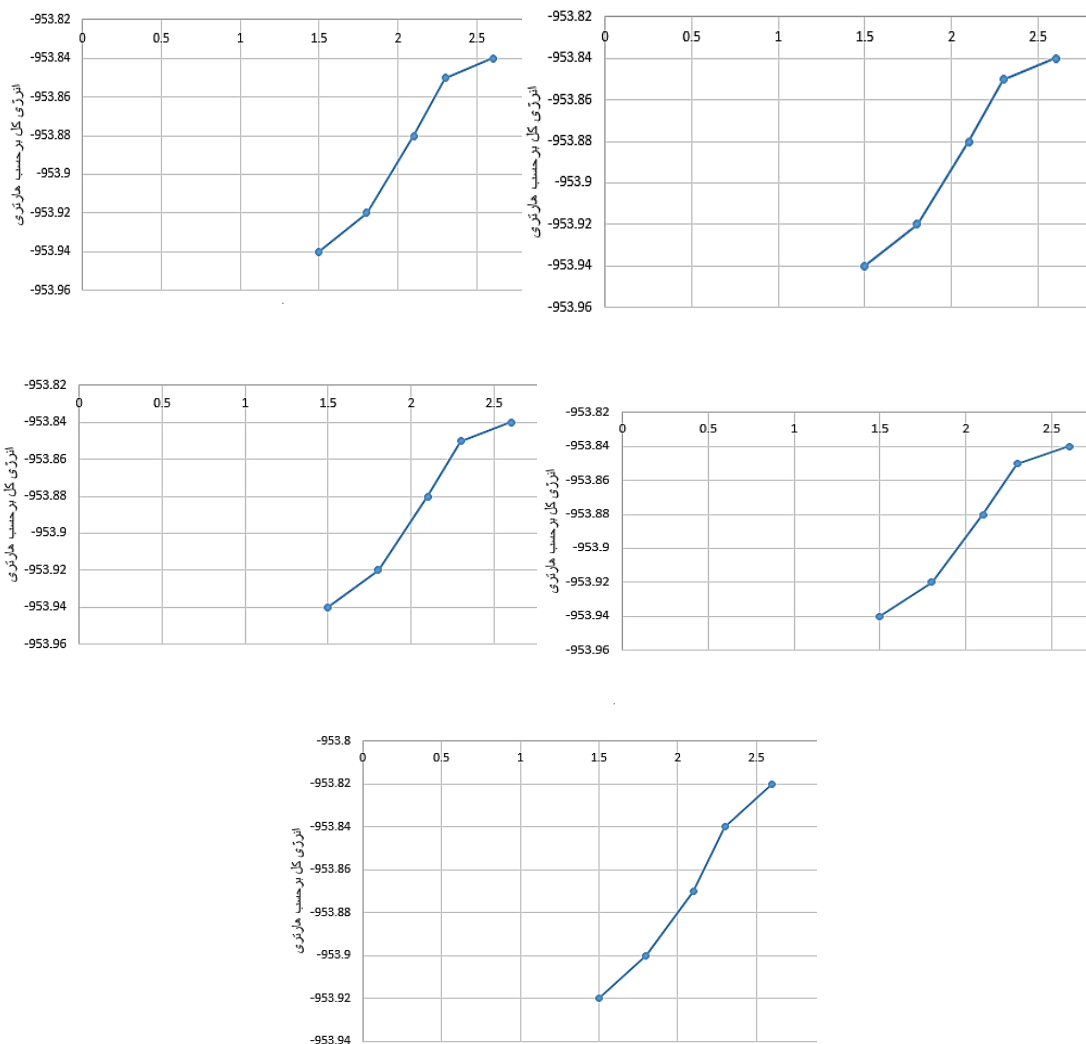
شکل (۴-۱۸) : سه واکنش مورد بررسی در مکانیسم سوم

۴-۳-۱ بررسی واکنش اول

در این واکنش فاصله بین کربن شماره ۵ و ۶ طی محاسبات اسکن افزایش یافت و اختلاف انرژی بین حالت اول و نهایی در فاز های مختلف محاسبه گردید. شکل (۴-۱۹) نتایج ساختار به دست آمده ناشی از گسستگی پیوند اتم های شماره ۵ و ۶ در مسیر اسکن برای رسیدن از نقطه ابتدایی به نقطه انتهایی در فاز آب را نشان می دهد.



شکل (۴-۱۹): پنج ساختار بدست آمده برای گسستگی پیوند اتم های شماره ۵ و ۶



شکل (۴-۲۰): نمودار مربوط به اسکن پیوند کربن ۵ و ۶ در حلال‌های مورد مطالعه

شکل (۴-۲۰) نمودارهای مربوط به اسکن پیوند کربن ۵ و ۶ را نشان می‌دهد. بررسی نمودارها نشان می‌دهد که

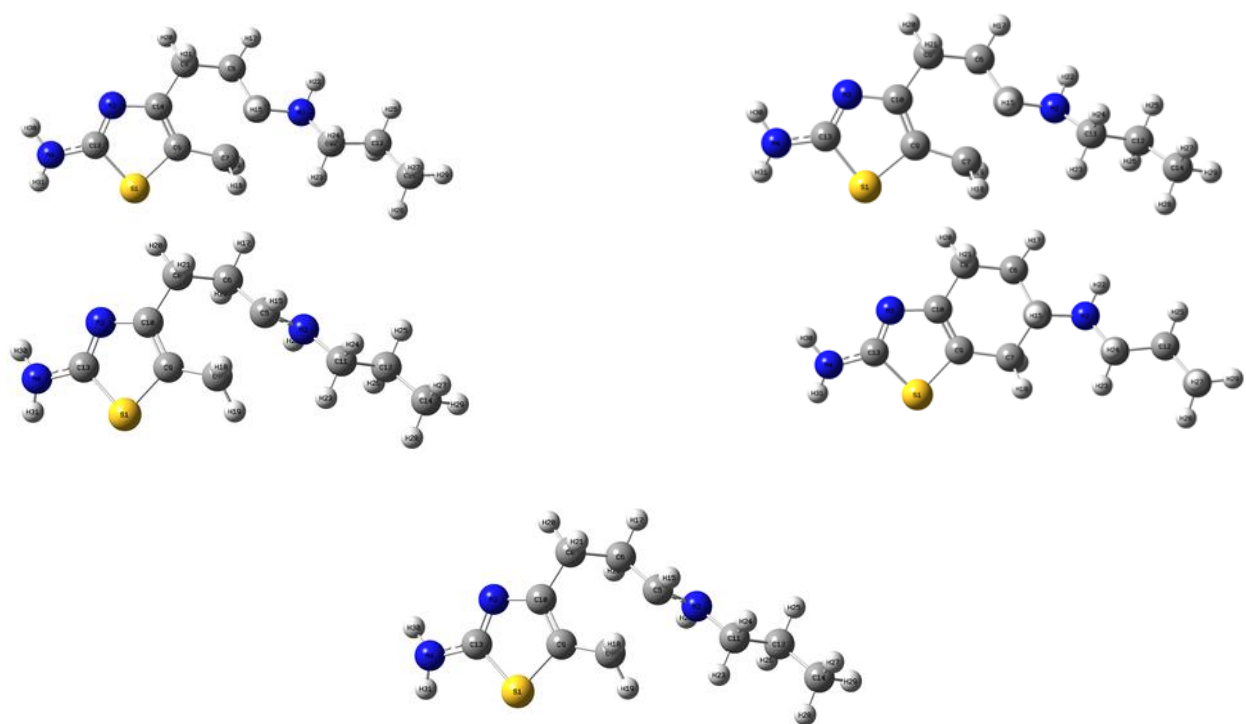
اختلاف بین انرژی نقطه ابتدایی و انتهایی برای حلال‌های مختلف با هم متفاوت است. در فاز گازی اختلاف بین نقطه ابتدایی و انتهایی برابر با ۶۲/۷۱۵ کیلو کالری بر مول، برای فاز آب ۶۲/۷۱۵ کیلو کالری بر مول و برای فاز استون، تولوئن، تتراکلریدکربن، نیترومتان و دی‌اتیل‌اتر به ترتیب اعداد ۵۶/۴۴۴، ۵۰/۱۷۱، ۶۲/۷۱۵، ۶۲/۷۱۵، ۵۶/۴۴۴ کیلو کالری بر مول بدست می‌آید. با مقایسه اعداد بدست آمده می‌توان گفت در واکنش اول کمترین مقدار انرژی برای گسستن پیوند مربوط به فاز تولوئن می‌باشد.

بررسی پارامتر بار NBO برای اتم شماره ۵ و ۶ در طول اسکن نشان می‌دهد که با افزایش فاصله بین دو اتم بار روی اتم کربن شماره ۵ به سمت مقادیر مثبت تر و بار روی اتم کربن شماره ۶ به سمت مقادیر منفی تر تغییر مقدار می‌دهد. این یافته در همه فازها از جمله فاز گاز دیده می‌شود. لازم به ذکر است که بار مربوط به اتم کربن شماره ۵ در ساختار اولیه و در فاز گاز ۰/۰۲ بوده که در ساختار نهایی به مقدار ۰/۰۸ می‌رسد. همچنین بار منفی روی اتم کربن شماره ۶ از مقدار اولیه منفی ۰/۳۸- به مقدار ۰/۴۸- می‌رسد. در سایر فازها نیز این تغییر مقدار بار روی اتم‌های اسکن شده دیده می‌شود.

۴-۳-۲ بررسی واکنش دوم

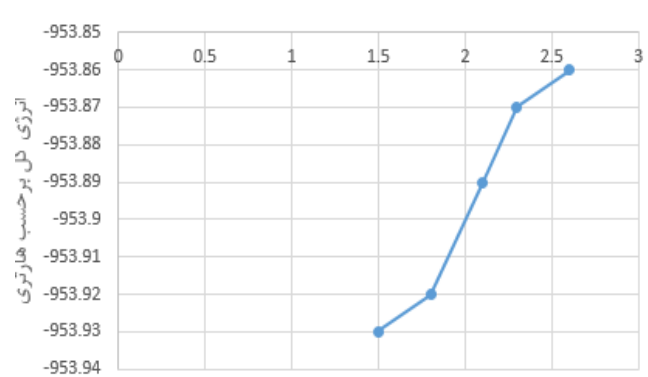
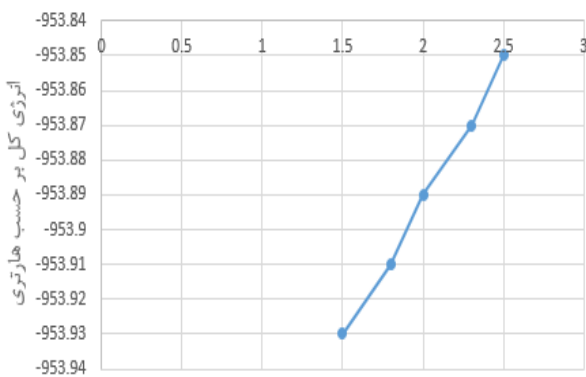
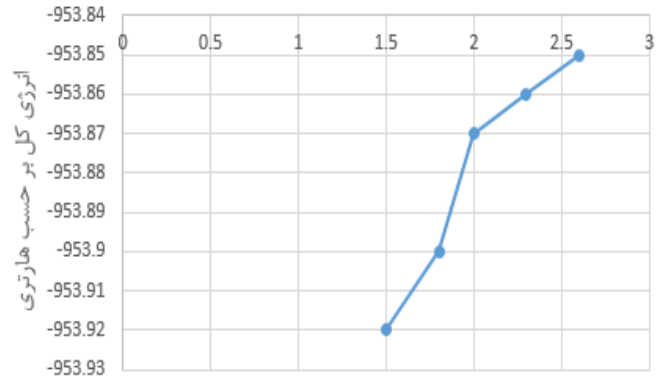
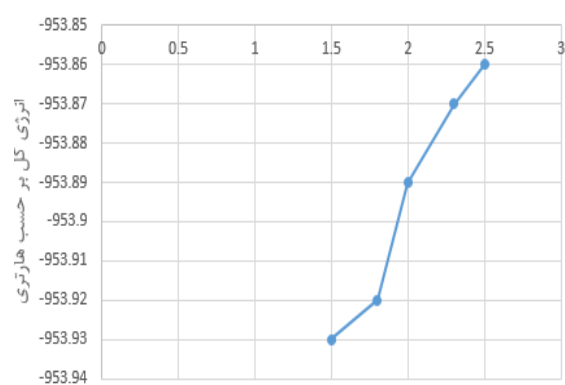
شکل (۴-۲۱) ساختارهای بدست آمده ناشی از گسستگی پیوند در طول اسکن پیوند اتم کربن کایرال شماره ۵ و ۷ را نشان می‌دهد. شکل (۴-۲۲) نمودارهای اسکن مربوط به گسسته شدن پیوند کربن ۵ و ۷ را نشان می‌دهد. همانطور که از این نمودارها می‌توان مشاهده کرد در فاز گاز اختلاف بین دو نقطه ماکزیمم و مینیمم ۴۳/۹ کیلوکالری بر مول، در آب ۴۳/۹۱۰ کیلوکالری بر مول و استون ۴۳/۹۰۱ کیلو کالری بر مول می‌باشد. همچنین در حلال‌های تولوئن، تتراکلریدکربن، نیترومتان و دی‌اتیل‌اتر به ترتیب اعداد ۵۰/۱۷۲، ۵۰/۰۰، ۴۳/۹۰۱ و ۴۳/۹۰۱

کیلوکالری بر مول بدست می آید. با توجه به اعداد بدست آمده می توان گفت که واکنش دوم در فازهای مورد بررسی بجز تولوئن، تتراکلریدکربن با مقدار انرژی یکسانی انجام می گردد.

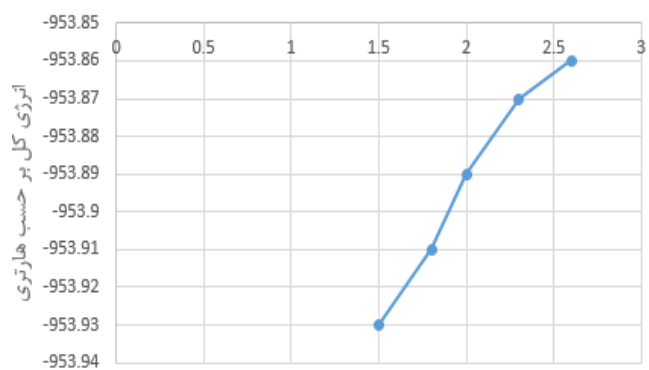
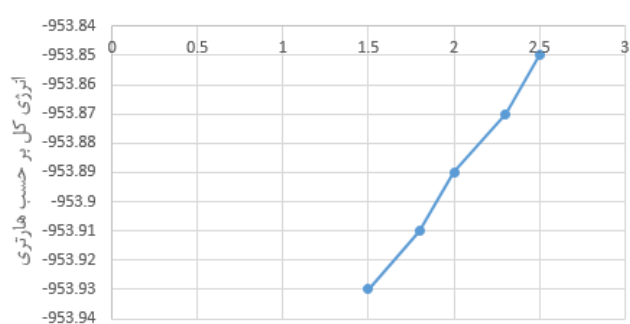
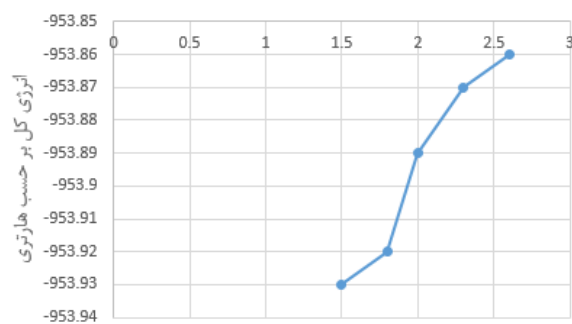


شکل (۴-۲۱): پنج ساختار بدست آمده برای گسستگی پیوند اتم های شماره ۵ و ۷

بررسی نتایج آنالیز بارهای NBO در مورد اتم های کربن ۵ و ۷ نشان می دهد که بار روی اتم کربن ۵، با گسسته شدن پیوند مثبت تر می گردد در صورتی که افزایش بار منفی برای اتم کربن ۷ در طول گسستگی دیده می شود. این روند برای همه فازها یکسان می باشد با این تفاوت که بار روی اتم های ۵ و ۷ در فازهای مختلف متفاوت می باشد.



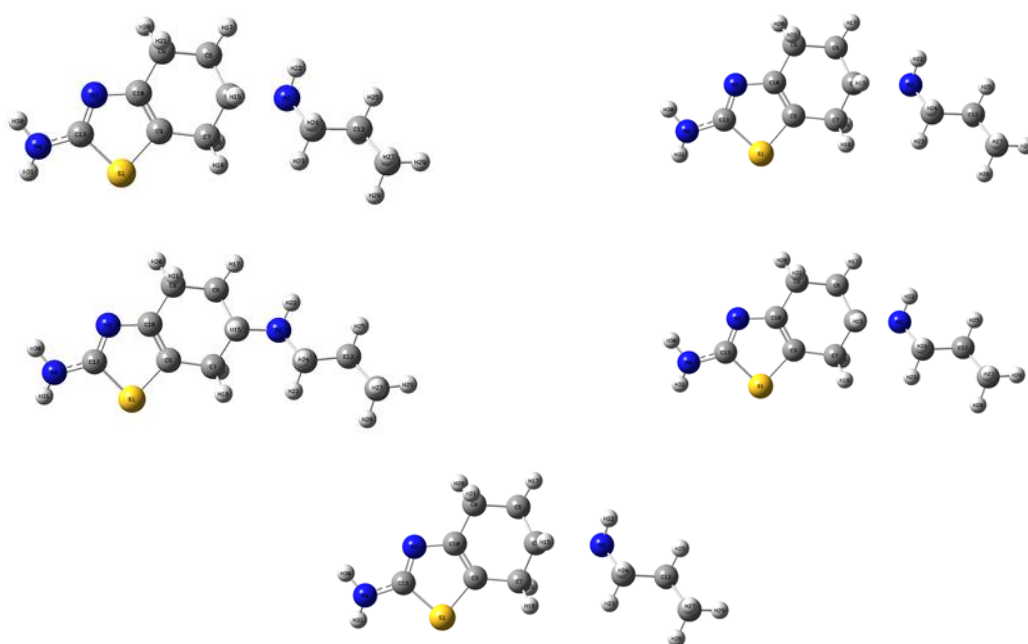
شکل (۴-۲۲): نمودارهای مربوط به اسکن پیوند کربن ۵ و ۷ در فازهای مورد مطالعه



ادامه شکل (۴-۲۲): نمودارهای مربوط به اسکن پیوند کربن ۵ و ۷ در فازهای مورد مطالعه

۴-۳-۳ بررسی واکنش سوم

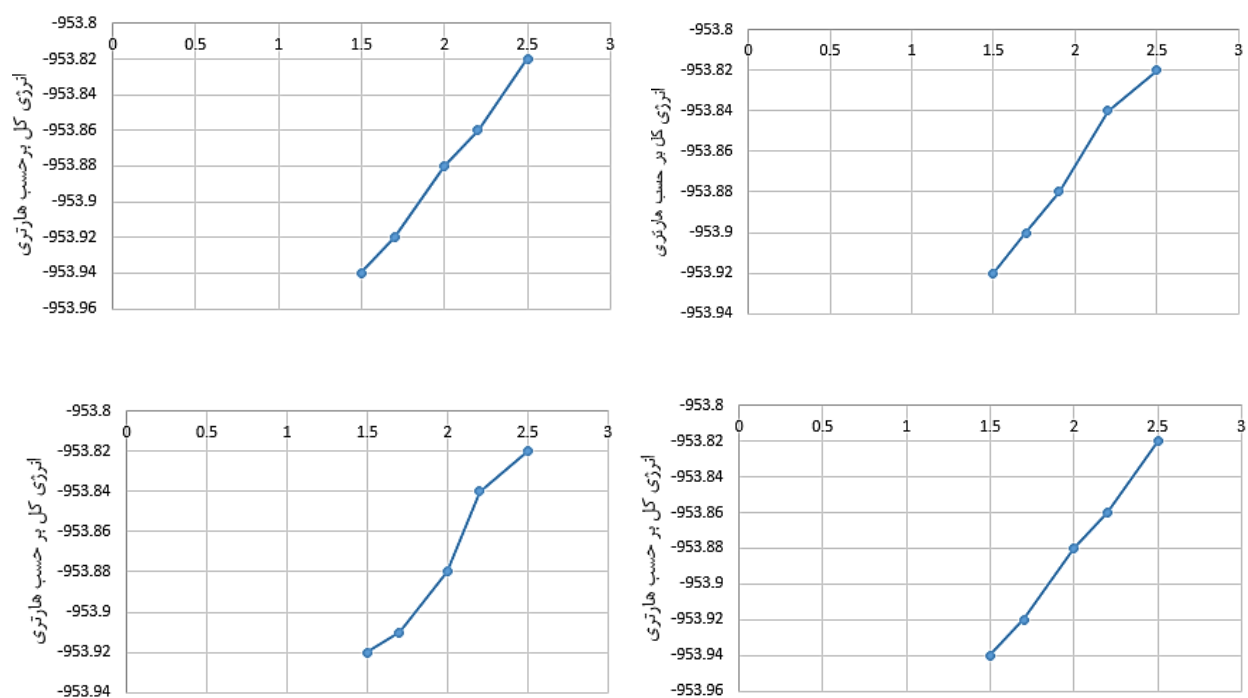
شکل (۴-۲۳) مسیر اسکن برای رسیدن از نقطه ابتدایی به نقطه انتهایی را در فاز آب نشان می‌دهد. لازم به ذکر است ساختار کلی این ۵ قسمت برای فازهای مختلف یکسان است و در این قسمت جهت معرفی ساختارهای بدست آمده تنها ساختارهای فاز آب نمایش داده شده است.



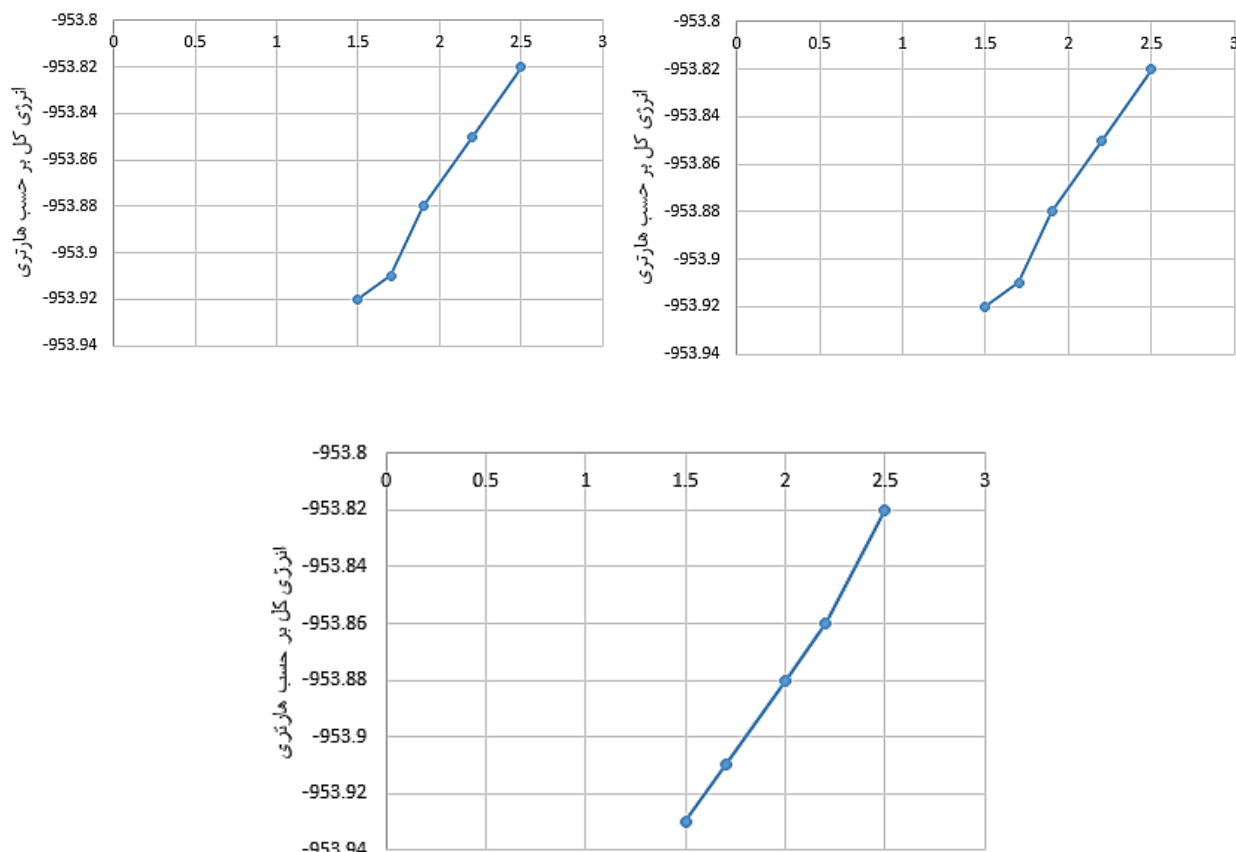
شکل (۴-۲۳): پنج ساختار بدست آمده برای گسستگی پیوند اتم‌های شماره ۵ و ۲

نمودارهای اسکن بدست آمده برای این فازها در شکل (۴-۲۳) نمایش داده شده است. آنالیز این نمودارها نشان می‌دهد که فرایند شکستن پیوند بین کربن ۵ و نیتروژن ۲ گرماگیر بوده و برای فازهای مختلف مقادیر متفاوتی برای انرژی شکست پیوند بدست می‌آید. با توجه به بیشترین و کمترین مقدار در نمودارهای بدست آمده در فاز

گاز، آب، استون، تولوئن، تتراکلریدکربن، نیترومتان و دی‌اتیل‌اتر به ترتیب انرژی‌های گسست ۶۲,۷۱۵، ۷۵,۲۵۸، ۶۲/۷۱۵، ۶۲/۷۱۵، ۶۲/۷۱۵ و ۶۸/۹۸۵ بدست می‌آید. با توجه به اعداد بدست آمده می‌توان نتیجه گرفت که انرژی گسست در فاز گاز و تولوئن، تتراکلریدکربن، نیترومتان مقدار کمتری نسبت به سایر فازها دارد. بررسی بارهای اتمی نشان می‌دهد که بار منفی روی اتم نیتروژن با افزایش فاصله بین دو اتم کاهش پیدا کرده و از طرف دیگر بار مثبت روی اتم کربن کایرال شماره ۵ با افزایش می‌یابد. این روند در فازهای مختلف به همین صورت می‌باشد.



شکل (۴-۲۴): نمودارهای مربوط به اسکن پیوند کربن ۵ و نیتروژن ۲ در فازهای مورد مطالعه



ادامه شکل (۴-۲۴): نمودارهای مربوط به اسکن پیوند کربن ۵ و نیتروژن ۲ در فازهای مورد مطالعه

۴-۴ نتیجه گیری

در این پایان‌نامه، با استفاده از محاسبات در سطح B3LYP/6-311G** ساختار مولکولی، راسمیک شدن داروی پرامی‌پکسول برای تبدیل آنانتیومر نوع R به S با استفاده از نرم افزار گوسین مورد بررسی قرار گرفت. محاسبات در سه مرحله انجام شد. در مکانیسم اول هدف بررسی مکان‌های کایرالی بود که راحت‌تر پروتون از دست می‌دهند بدین منظور، ابتدا بهینه سازی داروی پرامی‌پکسول دو آنانتیومر R و S در سطح B3LYP/6-311G** انجام گردید. در مکانیسم اول، در چهار مرحله هیدروژن از مولکول جدا شد. نتایج نشان داد که در فاز گاز بیشترین تغییرات انرژی آزادگیس برای چهار واکنش وجود دارد، بنابراین فاز گاز برای انجام این واکنش مناسب نیست، ولی در بین

حلال‌ها آب کمترین مقدار تغییرات انرژی آزاد گیبس را داشت و می‌تواند حلال مناسبی باشد. در مورد آنیون‌ها مشاهده شد که جدا شدن پروتون نسبت به سایر موقعیت‌های مورد بررسی سخت‌تر است، به طور کلی می‌توان گفت چون مقدار تغییرات انرژی آزاد گیبس برای همه حلال‌ها مثبت بود لذا هیچ کدام از حلال‌ها مناسب انجام واکنش حذف پروتون نیستند و تنها بین آن‌ها بهترین حلال آب است. با بررسی مربوط به دارو در حلال‌های مختلف می‌توان مشاهده کرد بیشترین مقدار تابع فوکویی مثبت مربوط به کربن شماره ۱۳ می‌باشد که این نتیجه نشان می‌دهد که وقتی مولکول مورد حمله الکتروفیلی قرار بگیرد به سمت این اتم گرانش پیدا می‌کند.

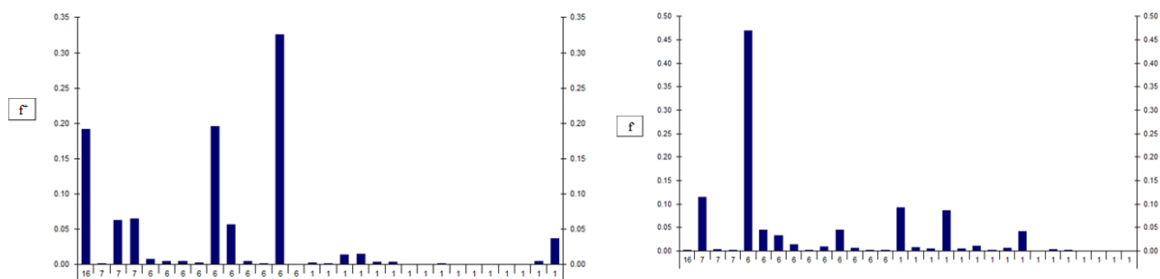
در مکانیسم دوم، جدا شدن مولکول H_2 از مولکول دارو مورد بررسی قرار گرفت. بعد از جدا شدن مولکول هیدروژن پیوند دوگانه تشکیل می‌گردد که بعد از آن با اضافه شدن مولکول هیدروژن امکان تبدیل شدن R به S ایجاد شد. در این بخش انرژی فعال‌سازی مورد بررسی قرار گرفت. همچنین محاسبات NBO جهت آنالیز پارامترهای مختلف انجام شد که نتایج نشان داد مولکول دارو در حلال آب پایداری بهتری نسبت به بقیه حلال‌ها دارد. در واکنش دوم انرژی آزاد گیبس نیترومتان کمترین مقدار را دارد و می‌تواند حلال بهتری نسبت به بقیه حلال‌ها باشد چون کمترین مقدار را دارد.

در واکنش سوم، جدا شدن مولکول هیدروژن در واکنش سوم یک واکنش گرماگیر بوده و انرژی فعال‌سازی آن در دو واکنش قبلی مورد بررسی بالاتر بود. در مکانیسم سوم گسسته شدن پیوند کووالانسی در اطراف اتم کایرال و اتصال مجدد آن مورد بررسی قرار گرفت. در این مکانیسم در اتصال مجدد پیوند گسسته شده امکان تبدیل ایزومر R به S برعکس وجود دارد. که با مقایسه این نتایج بدست آمده از سه مکانیسم، مشخص شد که مکانیسم دوم، جداسازی مولکول هیدروژن در واکنش دوم در حلال نیترومتان، مناسب‌ترین روش برای تبدیل دو انانتیومر پرامی‌پکسول به یک‌دیگر است.

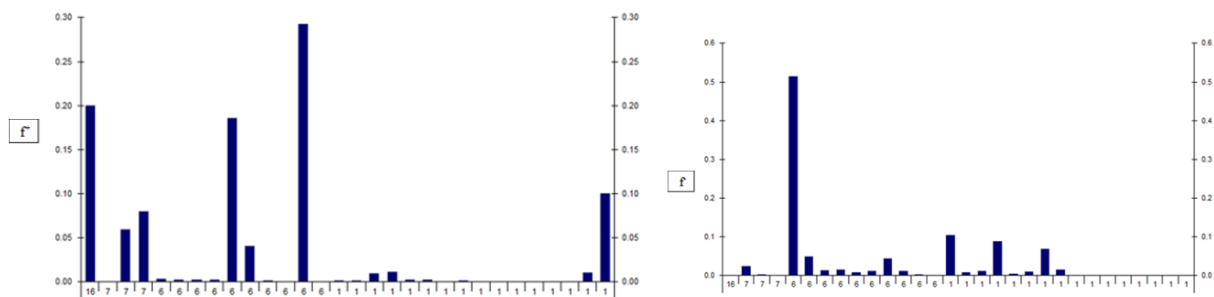
۴-۵ آینده‌نگری

- ۱- انجام محاسبات با استفاده از روش‌های تئوری پیشرفته‌تر برای به‌دست آوردن نتایج دقیق‌تر
- ۲- بررسی تبدیل مکانیسم انانتیومری‌های داروی پرامی‌پکسول مورد مطالعه در حلال‌های بیشتر.
- ۳- بررسی اثر گروه‌های استخلافی روی مکانیسم تبدیل انانتیومر R به S در داروی پرامی‌پکسول.

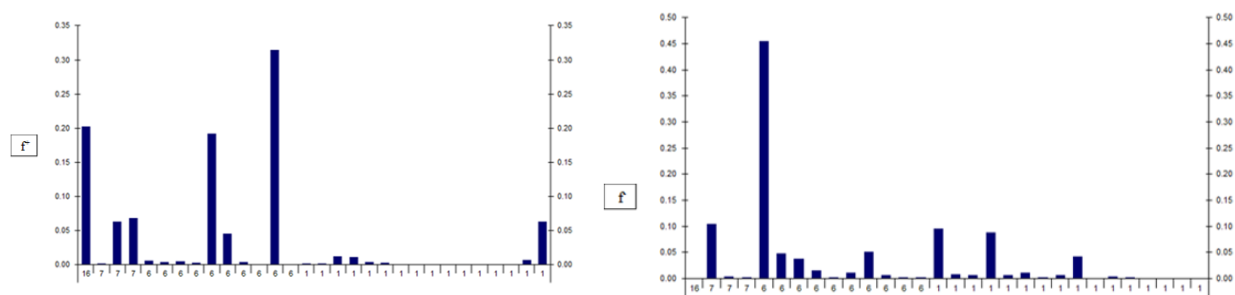
پیوست



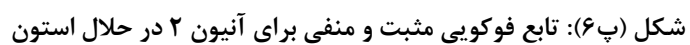
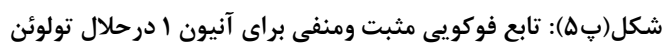
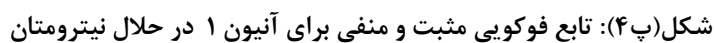
شکل (پ ۱): تابع فوکویی مثبت و منفی برای آنیون ۱ در حلال استون

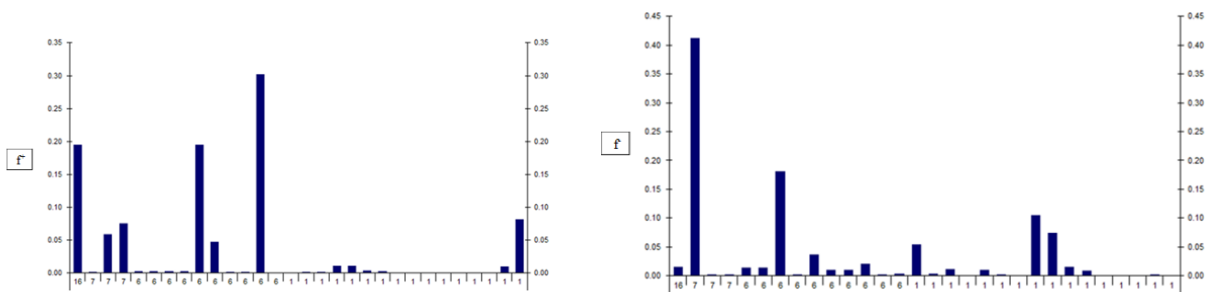


شکل (پ ۲): تابع فوکویی مثبت و منفی برای آنیون ۱ در حلال تتراکلریدکربن

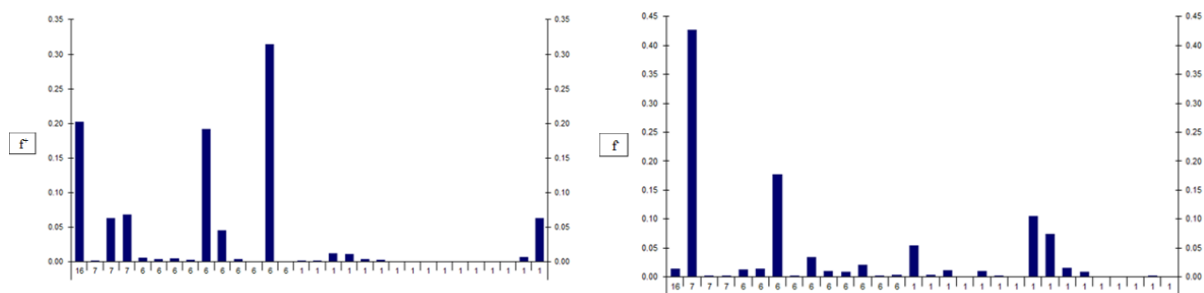


شکل (پ ۳): تابع فوکویی مثبت و منفی برای آنیون ۱ در حلال دی اتیل اتر

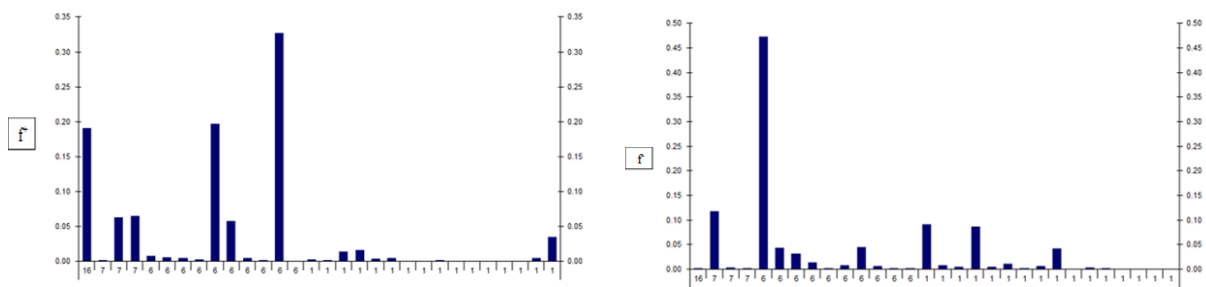




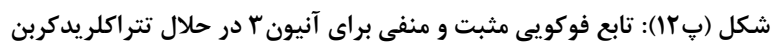
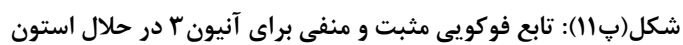
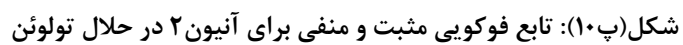
شکل (پ ۷): تابع فوکویی مثبت و منفی برای آنیون ۲ در حلال تتراکلریدکربن

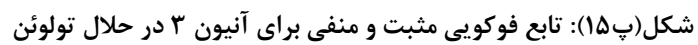
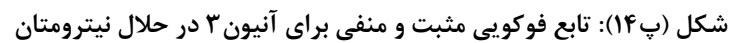
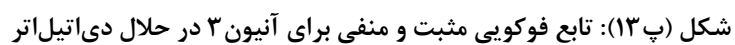


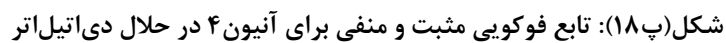
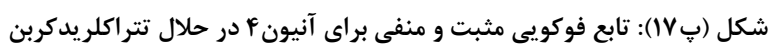
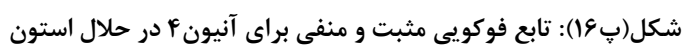
شکل (پ ۸): تابع فوکویی مثبت و منفی برای آنیون ۲ در حلال دی اتیل اتر

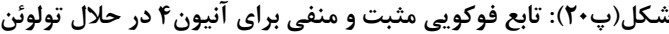
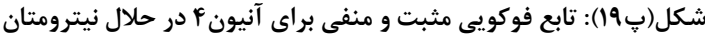


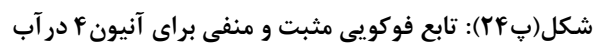
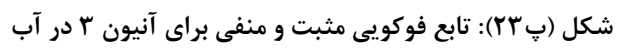
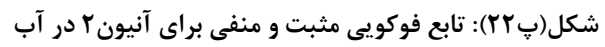
شکل (پ ۹): تابع فوکویی مثبت و منفی برای آنیون ۲ در حلال نیترومتان

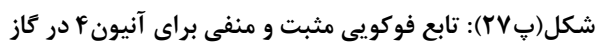
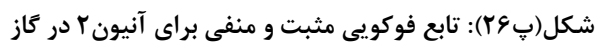












- [1] Liu, X., Cole, J. M., & Low, K. S. (2013). Solvent effects on the UV–vis absorption and emission of optoelectronic coumarins: a comparison of three empirical solvatochromic models. *The Journal of Physical Chemistry C*, 117(28), 14731-14741.
- [2] Nguyen, L. A., He, H., & Pham-Huy, C. (2006). Chiral drugs: an overview. *International journal of biomedical science: IJBS*, 2(2), 85.
- [3] Lakowicz, J. R. (Ed.). (2013). *Principles of fluorescence spectroscopy*. Springer science & business media.
- [4] Wang, H., Larriviere, K. S., Keller, K. E., Ware, K. A., Burns, T. M., Conaway, M. A., ... & Bennett Jr, J. P. (2008). R (+) pramipexole as a mitochondrially focused neuroprotectant: Initial early phase studies in ALS. *Amyotrophic Lateral Sclerosis*, 9(1), 50-58.
- [5] Herman, B. (1998). Fluorescence microscopy. *Current protocols in cell biology*, (1), 2-4.
- [6] Singh, K., Shakya, P., Kumar, A., Alok, S., Kamal, M., & Singh, S. P. (2014). Stereochemistry and its role in drug design. *IJPSR*, 5(11), 4644-4659.
- [7] سیدی ع.پاوری ع. میرشکرائی الف. (۱۳۷۴). شیمی آلی یک، چاپ چهارم، نشر علوم دانشگاهی، تهران، ۱۶۶-۱۶۷.
- [8] Hok L, Božičević L, Sremec H, Šakić D, Vrček V. (2019) Racemization of oxazepam and chiral 1, 4-benzodiazepines. DFT study of the reaction mechanism in aqueous solution. *Organic & biomolecular chemistry*.17(6):1471-9.
- [9] Alkadi, H., & Jbeily, R. (2018). Role of Chirality in Drugs: An Overview. *Infectious disorders drug targets*, 18(2), 88-95.

- [10] Davies NM, Teng XV. (2003) Importance of chirality in drug therapy and pharmacy practice. Implication for psychiatry. *Advances in Pharmacy*, 1(3): 242-252
- [11] Landoni MF, Soraci A. (2001) Pharmacology of chiral compounds: 2-Arylpropionic acid derivatives. *Current Drug Metabolism*, 2 (1): 37-51.
- [12] Lin JH, Lu AYH. (1997) Role of Pharmacokinetics and Metabolism in Drug Discovery and Development. *Pharmacological Reviews*, 49(4) 403-449.
- [13] Somogyi A, Bochner F, Foster D. (2004) Inside the isomers: the tale of chiral switches. *Australian Prescriber*, 27: 47-49.
- [14] McConalthe J, Owens MJ. (2003) Stereochemistry in drug action. *Journal of Clinical Psychiatry – Primary Care Companion*, 5(2): 70-73.
- [15] Got PA, Scherrmann JM. (1997) Stereoselectivity of anti-bodies for the bioanalysis of chiral drugs (review). *Pharmaceutical Research*, 14(11):1516-1523
- [16] Cook CE. (1993) Enantiomer analysis by competitive binding methods. In: *Drug stereochemistry. Analytical methods and pharmacology*. 2nd ed., Wainer IW, editor. New York, Marcel Dekker Publisher, 35-64.
- [17] Burke D, Henderson DJ. Chirality (2002) a blueprint for the future. *British Journal of Anesthesia*, 88(4): 563-576.
- [18] McConalthe J, Owens MJ. (2003) Stereochemistry in drug action. *Journal of Clinical Psychiatry – Primary Care Companion*, 5(2): 70-73
- [19] Wilson, S. M., Wurst, M. G., Whatley, M. F., & Daniels, R. N. (2020). Classics in Chemical Neuroscience: Pramipexole. *ACS Chemical Neuroscience*, 11(17), 2506-2512.
- [20] Wang, H., et al. (2008). "R(+) pramipexole as a mitochondrially focused neuroprotectant: Initial early phase studies in ALS." *Amyotrophic Lateral Sclerosis* 9: 50 - 58.

- [21] Navyatha, B., & Nara, S. (2019). Gold nanostructures as cancer theranostic probe: promises and hurdles. *Nanomedicine*, 14(6), 766-796.
- [22] Torchilin, V. P. (2014). Multifunctional, stimuli-sensitive nanoparticulate systems for drug delivery. *Nature reviews Drug discovery*, 13(11), 813-827.
- [23] Beraldo, H., & Gambino, D. (2004). The wide pharmacological versatility of semicarbazones, thiosemicarbazones and their metal complexes. *Mini reviews in medicinal chemistry*, 4(1), 31-39.
- [24] Muthu, S., et al. (2013). "Spectroscopic studies, potential energy surface and molecular orbital calculations of pramipexole." *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy* 115: 64-73.
- [25] . غریبی م. و مطلبی پور م.، (۱۳۹۱) "مبانی و کاربردهای شیمی محاسباتی" چاپ اول، انتشارات اندیشه سرا، تهران، صفحه ۱-۵۰.
- [26] Aksimentiev, A. (2010). Deciphering ionic current signatures of DNA transport through a nanopore. *Nanoscale*, 2(4), 468-483.
- [27] بقاءمفرد الف، (۱۳۹۷) "مطالعه ترمودینامیکی پایداری کمپلکس های یون روی با کرون اتر متصل به مشتقات N-سالیسیلیدن آنیلین" پایان نامه ارشد.
- [28] Kohn, W., & Sham, L. J. (1965). Self-consistent equations including exchange and correlation effects. *Physical review*, 140(4A), A1133.
- [29] Cohen, A. J., Mori-Sánchez, P., & Yang, W. (2012). Challenges for density functional theory. *Chemical reviews*, 112(1), 289-320.
- [30] Geerlings, P. (1793). Proft FDe, Langenaeker W. *Chem Rev*, 103, 2003.
- [31] [http://chemistry.ncssm.edu/book/chap9 Density Functional Theory \(DFT\) Methods.pdf](http://chemistry.ncssm.edu/book/chap9%20Density%20Functional%20Theory%20(DFT)%20Methods.pdf).

- [32] Douglas, P., R.C. Evans, and H.D. Burrows, (2013) The Photochemical Laboratory, in Applied Photochemistry. Springer. p. 467-531.
- [33] Hehre, W.J., R. Ditchfield, and J.A. Pople, (1972) Selfconsistent molecular orbital methods. XII. Further extensions of Gaussian type basis sets for use in molecular orbital studies of organic molecules. The Journal of Chemical Physics, 56(5): p. 2257-2261.
- [34] Krishnan. R, et al., (1980) Self-consistent molecular orbital methods. XX. A basis set for correlated wave functions. The Journal of Chemical Physics, 72(1): p. 650-654.
- [35] ناصریار م. (۱۳۹۹) [آموزش کاربردی نرم افزار گوسین] چاپ سوم ، انتشارت شهبازی، تهران، ۱-۲.
- [36] Govindarasu, K., Kavitha, E., & Sundaraganesan, N. (2014). Synthesis, structural, spectral (FTIR, FT-Raman, UV, NMR), NBO and first order hyperpolarizability analysis of N-phenylbenzenesulfonamide by density functional theory. Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy, 133, 417-431.
- [37] Goldberg, J. M., Wang, F., Sessler, C. D., Vogler, N. W., Zhang, D. Y., Loucks, W. H., ... & Lippard, S. J. (2018). Photoactivatable sensors for detecting mobile zinc. Journal of the American Chemical Society, 140(6), 2020-2023
- [38] Cao, Q., Yang, J., Zhang, H., Hao, L., Yang, G. G., Ji, L. N., & Mao, Z. W. (2019). Traceable in-cell synthesis and cytoplasm-to-nucleus translocation of a zinc Schiff base complex as a simple and economical anticancer strategy. Chemical Communications, 55(54), 7852-7855.
- [39] Wu, Q., Su, H., Wang, H., & Wang, H. (2018). Ab initio calculations, structure, NBO and NCI analyses of $XH \cdots \pi$ interactions. Chemical Physics Letters, 693, 202-209..
- [40] Alam, M., & Park, S. (2018). Molecular structure, spectral studies, NBO, HOMO–LUMO profile, MEP and Mulliken analysis of 3 β , 6 β -dichloro-5 α -hydroxy-5 α -cholestane. Journal of Molecular Structure, 1159, 33-45.

- [41] محمدزاده پ. (۱۳۹۷)، شیمی کوانتوم، چاپ اول، انتشارات وبهان، تهران ۸۲-۴۸.
- [42] Sierraalta, A., Anez, R., Coll, D. S., & Alejos, P. (2020). Conversion of methanol to dimethyl ether over silicoaluminophosphates: Isolated acid sites and the influence of silicon islands. A DFT-ONIOM study. *Microporous and Mesoporous Materials*, 292, 109732.
- [43]]Manoel Filho, A. M., de Santana, L. L. B., Rivelino, R., & Cunha, S. (2020). A theoretical investigation on the nucleophilic behavior of Meldrum's acid linked to experimental evidences. *Chemical Physics Letters*, 738, 136908
- [44] Zhu, H., Huo, Y., Fang, S., He, X., Wang, W., & Zhang, Y. (2020). Quantum chemical calculation of original aldehyde groups reaction mechanism in coal spontaneous combustion. *Energy & Fuels*, 34(11), 14776-14785
- [45] Yang, C., Peng, C., Chen, Y., Luo, T., & Chu, J. (2018). Space-filling scan paths and Gaussian process-aided adaptive sampling for efficient surface measurements. *Precision Engineering*, 54, 412-419.
- [46] Zaric, D., Green, D., Strzys, M., & Vovk, I. (2021). MAGIC observations of HESS J1809-193 using the Very Large Zenith Angle technique at energies above TeV
- [47] Sánchez-Márquez, J., Zorrilla, D., Sánchez-Coronilla, A., Desireé, M., Navas, J., Fernández-Lorenzo, C., & Martín-Calleja, J. (2014). Introducing "UCA-FUKUP" software: reactivity-index calculations. *Journal of molecular modeling*, 20(11), 1-13.
- [48] Frisch, A. (2009). gaussian 09W Reference. Wallingford, USA, 25p
- [49] Dykstra, C., Frenking, G., Kim, K., & Scuseria, G. (Eds.). (2011). *Theory and applications of computational chemistry: the first forty years*. Elsevier.
- [50] Miertuš, S.; Scrocco, E.; Tomasi, J. (1981) Electrostatic interaction of a solute with a continuum. A direct utilization of AB initio molecular potentials for the prevision of solvent effects. *Chem. Phys.* 55 (1), 117–129.

[51] Sánchez-Márquez, J., et al., (2014) Introducing "UCA-FUKUI" software: reactivity-index calculations. *Journal of molecular modeling*, 20(11): p. 2492.

Abstract:

Pramipexole is one of the few drugs known to treat neurological diseases such as Parkinson's disease. In this drug, due to the existence of the chiral center, there are two spatial structures including R and S enantiomers. Between these two isomers, the R enantiomer has better performance and fewer side effects for the treatment of one of the neurological diseases. Because of the importance of separating the two spatial structures of this drug from each other, it is particularly important to understand the mechanism of the conversion of these two structures. In this dissertation, the computational methods were used to study the possible mechanisms of the conversion of the two enantiomers of the drug to each other in the gas phase and different solvents for determining of the best solvent. Three possible mechanisms were considered for conversion of structure R into S. Separation of proton from drug was studied in the first mechanism.

In the first mechanism, the four anions were optimized using the B3LYP method and 6-311G (d, p) basis set. In addition to the gas phase, calculations were also performed in water, acetone, toluene, carbon tetrachloride, nitromethane, and diethyl solvents. The parameters of chemical hardness (η), ionization energy (IP) and electron search energy (EA) was considered for atoms. In the second mechanism, the separation of hydrogen molecule from the drug was studied in the mentioned solvents and the gas phase by the QST3 method and also the transition structure of the related reaction was introduced. NBO calculations were also performed in this mechanism to analyze the obtained structure.

In the third mechanism, one-dimensional scan calculations were performed for three bonds in the initial structure in different solvents. In the first mechanism and for anion 1, proton separation was observed to be more difficult than other cases studied. In addition, since all the solvents have positive changes in the Gibbs free energy, no solvent is considered suitable for the proton removal reaction. In the second mechanism, among the reactions studied, it was determined that the second reaction was the most suitable reaction and solvent of nitromethane was determined as the best solvent. In the third mechanism, the second reaction and nitromethane solvent were obtained as the most suitable reaction and the most suitable, respectively. Comparing the obtained results of the three mechanisms, it was determined that the second mechanism, the separation of hydrogen molecule in the second reaction in nitromethane solvent, is the most suitable way to convert the two enantiomers of Pramipexole to each other.

keywords:

DFT, Reaction Mechanism, Enantiomer, NBO, QST3, Fukui Function, Drug, Parkinson disease.



Faculty of chemistry
MSc Thesis in Physical Chemistry

The study of racemization mechanism of pramipexol drug using computational chemistry

By: Jaber Zarghani

Supervisor:
Dr.Mohsen Sargolzaei

October,2021