

بررسی نظری صورت‌بندی های لیدوکائین و بوپیواکائین و ثابت های جفت شدگی اسپین - اسپین با استفاده از روش DFT

کوثر ربانی^{۱*}، محسن تفضلی^۲

۱- فارغ التحصیل کارشناسی ارشد شیمی فیزیک از دانشگاه صنعتی شریف kosar.rabani68@sharif.edu

۲- استاد تمام گروه شیمی فیزیک و عضو هیئت علمی دانشگاه صنعتی شریف tafazzoli@sharif.edu

خلاصه

رفتار ساختاری و صورت بندی های لیدوکائین و بوپیواکائین با استفاده از روش محاسبات مکانیک کوانتومی (DFT)، در سطح محاسباتی B3LYP و مجموعه پایه 6-311++G** مورد بررسی قرار گرفت. انرژی پتانسیل کنفورمرها در محیط گازی و در حضور حلال های آب، دی متیل سولفوکسید و کرین تترا کلرید با استفاده از مدل PCM حاصل گشت. نمودار تغییرات ثابت های جفت شدگی اسپین اسپین تک پیوندی، دو پیوندی و سه پیوندی با تغییرات زوایای دای هدرال بدست آمده و مطالعه شد. اثرات حلال بر میزان تغییرات ثابت های جفت شدگی تک پیوندی و سه پیوندی مورد بررسی قرار گرفت. در هردو مولکول، پایدارترین صورت بندی مربوط به فرم بهینه بود. همچنین معادلات کارپلوس برای برخی از ثابت های جفت شدگی جهت استفاده در مطالعات تجربی آینده، استخراج گردید.

کلمات کلیدی: لیدوکائین و بوپیواکائین، ثابت جفت شدگی اسپین اسپین، روش DFT، زاویه دای هدرال

1. مقدمه

بی حس کننده های موضعی بازهای ضعیفی هستند و از دو بخش حلقه بنزنی و گروه آمینی تشکیل می شوند. این دو بخش توسط یک زنجیره استر یا آمیدی به هم متصل می گردد. بی حس کننده های آمینو آمیدی به لحاظ احتمال بروز آلرژی بسیار ایمن تر از آمینو استرها هستند. [1] لیدوکائین و بوپیواکائین دو مولکول آمینو آمیدی با خاصیت بی حس کنندگی موضعی، کاربرد گسترده ای در صنعت دارو و مصارف پزشکی دارند. شناخت ساختار مولکولی این داروها در بررسی عملکرد آنها بسیار ضروری است و مطالعه صورت بندی مولکولی قدم اول در شناخت مکانیسم آنهاست. [2] با توجه به محدودیت روش های آزمایشگاهی و پیشرفت مطالعات نظری در دهه های اخیر، استفاده از روش های محاسباتی در تعیین ساختار سه بعدی مولکول و استخراج خواص الکترونی آن برای شناخت بهتر فعالیت های بیولوژیکی داروها از جمله نحوه اتصال آنها به گیرنده های هدف و در نهایت اثربخشی بیشتر، گسترش یافته است [3] نتایج حاصل از



شیمی محاسباتی اغلب مکمل مناسبی برای روش های تجربی هستند و بعضا می توانند منجر به پیش بینی پدیده های جدید گردند.[4]

استفاده از نظریه DFT که جزء روش های محاسبات مکانیک کوانتومی است، اطلاعات مفیدی در رابطه با صورتبندی مولکول ها از جمله بررسی انرژی پتانسیل مولکول در کنفورمرهای مختلف در اختیار پژوهشگران قرار می دهد، همچنین با محاسبه برخی پارامترهای طیف سنجی NMR مانند ثابت های جفت شدگی اسپین-اسپین، که اغلب تطابق بالایی با داده های تجربی حاصل از NMR دارند، به بررسی دقیق تر صورتبندی های مولکولی کمک می کند [5].

یکی از کمیت های ساختاری مهم در مطالعه کنفورماسیون مولکول ها، زاویه دای هدرال است که رابطه مستقیمی با تعیین ایزومرهای فضایی مولکول و پایداری آنها دارد. مقادیر ثابت های جفت شدگی اسپین-اسپین، اغلب به زوایای دای هدرال وابسته هستند و این وابستگی را می توان را با معادله ریاضی کارپلوس نشان داد. این معادله هم خوانی خوبی با داده های تجربی دارد و از آن می توان در پیش بینی ثابت های جفت شدگی نیز استفاده کرد.[6] مطالعات نشان داده، بیشترین وابستگی به زاویه دای هدرال را ثابت های جفت شدگی سه پیوندی دارند، بنابراین معادلات کارپلوس برای آنها از اهمیت ویژه ای برخوردار است.[7]

با توجه به اینکه مولکول های دارویی در فضای بیولوژیکی داخل بدن فعالیت می کنند، بررسی رفتار آنها در محیط های مختلف و در حضور حلال های متفاوت به درک بهتر سازوکار آنها از جمله فعالیت زیستی، جذب و میزان پایداری دارو در حضور حلال های مختلف منجر می شود. [8]

پژوهش حاضر با استفاده از نظریه DFT به بررسی انرژی های ساختاری و محاسبه ثابت های جفت شدگی اسپین-اسپین برای صورتبندی های مختلف دو مولکول دارویی لیدوکائین و بوپیواکائین پرداخته و اثرات حلال های آب، دی متیل سولفوکسید و کربن تترا کلرید را بر روی کمیت های ساختاری از جمله، طول پیوند، زاویه پیوندی، زاویه دای هدرال، انرژی پتانسیل مولکول ها و ثابت های جفت شدگی تک پیوندی و سه پیوندی، مورد بررسی قرار داده است. همچنین معادله کارپلوس برای ثابت های جفت شدگی تک پیوندی، دو پیوندی و سه پیوندی استخراج گردید. این پژوهش می تواند به شناخت بهتر صورتبندی های این دو مولکول دارویی برای تحقیقات آینده در زمینه بهبود بخشیدن به عملکرد آنها، کمک کند.

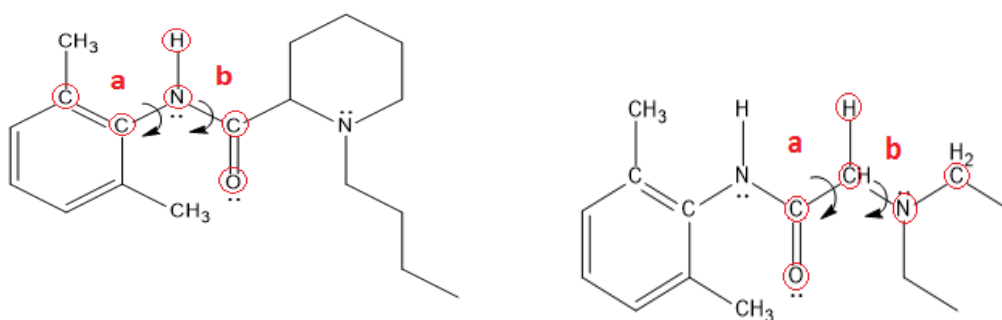
۲ محاسبات نظری

تمامی محاسبات کوانتومی این پژوهش با نرم افزار گوسین 09 و ترسیم ساختارهای مولکولی با گوس ویو و با روش نظریه تابع چگالی DFT صورت گرفت. سطح محاسباتی B3LYP و مجموعه داده ++G** 6-311 انتخاب گردید و برای بررسی اثرات حلال از مدل حلال پوشی PCM استفاده شد.

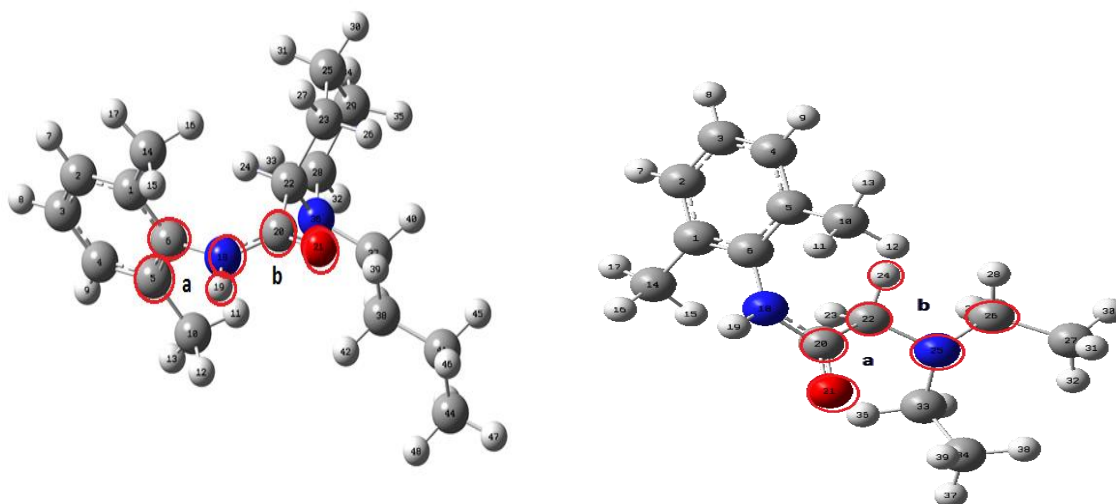
۳- بحث و نتایج

۳-۱- بررسی انرژی ساختارها و اثرات حلال روی آن

دو مولکول لیدوکائین و بوپیواکائین با استفاده از روش DFT و سطح محاسباتی B3LYP بهینه سازی شده سپس برای هر کدام، دو زاویه دای هدرال a و b در نظر گرفته شد و با چرخش حول این زوایا، در بوپیواکائین (با چرخش حول پیوند C6-N18 و پیوند N18-C20) و در لیدوکائین (با چرخش حول پیوند C20-C22 و پیوند C22-N25) در مجموع ۲۴ صورتبندی برای هر مولکول بدست آورده شد. (۱۲ صورتبندی برای هر کدام از زوایای دای هدرال)



شکل ۱- نمایش زوایای دای هدرال a و b برای مولکول های لیدوکائین (سمت راست) و بوپیواکائین (سمت چپ)



شکل ۲- نمایش ساختار سه بعدی و زوایای دای هدرال برای ساختار بهینه شده لیدوکائین (سمت راست) و بوپیواکائین (سمت چپ)

انرژی پتانسیل مولکول در فاز گازی، و در حلال های آب، تتراکلرومتان، دی متیل سولفوکسید برای ساختار های بهینه بوپیواکائین و لیدوکائین بدست آورده شد و میزان پایداری ساختارها در حضور حلال محاسبه گردید. همچنین برخی از کمیت های ساختاری مولکول ها استخراج و در جدول ۲ درج شد.

جدول ۱ مقادیر انرژی پتانسیل در حلال های مختلف و اختلاف مقادیر آنها با انرژی در فاز گازی

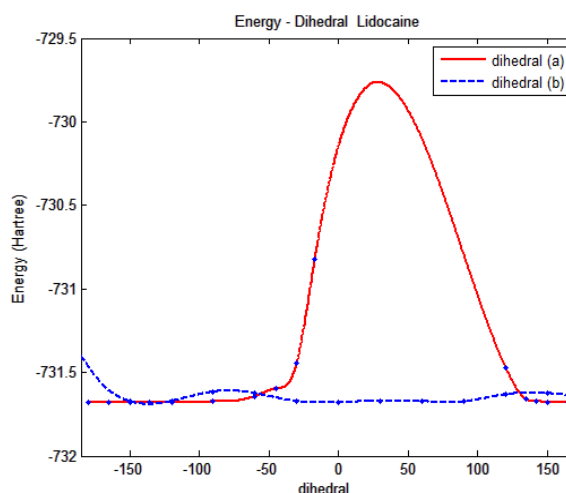
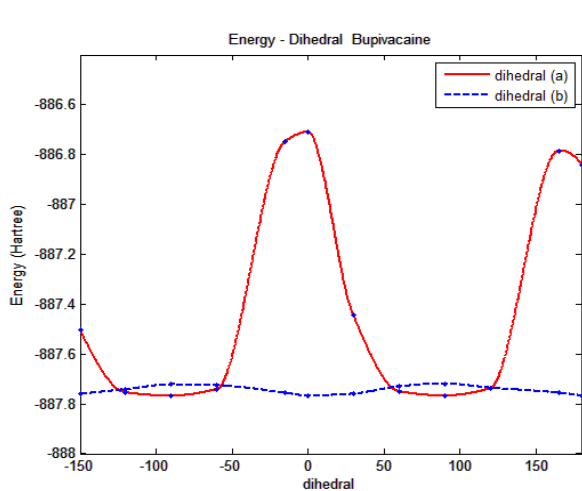
انرژی (kcal mol^{-1})			اختلاف انرژی با فاز گازی ($\Delta E = E - E_0$)	
حلال	بوپیواکائین	لیدوکائین	بوپیواکائین	لیدوکائین
آب	-۵۵۷۰۸۹/۸۹	-۴۵۹۱۴۳/۴۱	-۶/۳۳	-۷/۷۲
کربن تتراکلرید	-۵۵۷۰۸۶/۰۸	-۴۵۹۱۳۸/۶۲	-۲/۵۲	-۲/۹۳
دی متیل سولفوکسید	-۵۵۷۰۸۸/۷۸	-۴۵۹۱۴۲/۲۷	-۵/۲۲	-۶/۵۸



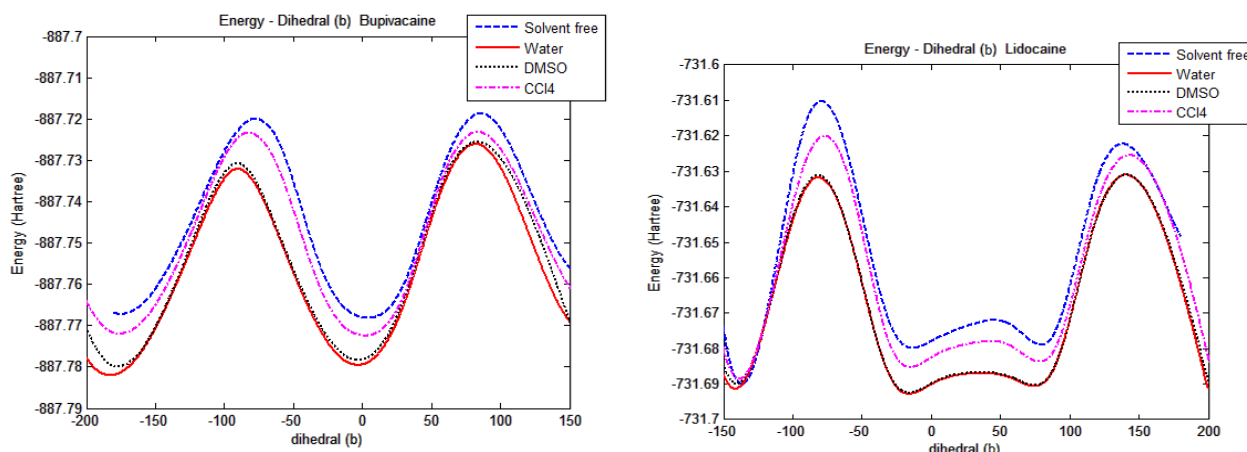
جدول ۲ مقادیر کمیت های ساختاری در فاز گازی و حلال های مختلف در مولکول لیدوکائین و بوپیواکائین

لیدوکائین					بوپیواکائین	
نوع کمیت ساختاری	گاز	آب	دی متیل سولفوکسید	کربن تترا کلرید	نوع کمیت ساختاری	گاز
طول پیوند (آنگستروم)					طول پیوند (آنگستروم)	
H ₂₄ -C ₂₂	۱/۰۹	۱/۰۹۳	۱/۰۹۴	۱/۰۹۴	C5-C6	۱/۴۱
C ₂₂ -C ₂₀	۱/۵۳	۱/۵۳	۱/۵۳	۱/۵۳	C6-N18	۱/۴۴
C ₂₂ -N ₂₅	۱/۴۷	۱/۴۵	۱/۴۵	۱/۴۵	N18-H19	۱/۰۱
زاویه (درجه)					زاویه (درجه)	
H ₂₄ -C ₂₂ -C ₂₀	۱۰۹/۹۶	۱۰۶/۸۰	۱۰۶/۸۱	۱۰۷/۷۱	H19-N18-C6	۱۱۷/۵۳
H ₂₄ -C ₂₂ -N ₂₅	۱۰۸/۱۰	۱۰۸/۷۳	۱۰۸/۷۳	۱۰۸/۷۶	H19-N18-C20	۱۱۲/۴۴
دای هدرال (درجه)					دای هدرال (درجه)	
H ₂₄ -C ₂₂ -N ₂₅ -C ₂₆	-۳۹/۴۵	-۴۲/۲۹	-۴۲/۲۷	-۴۱/۲۲	C5-C6-N18-H19	-۹۸/۶۹

در هر دو مولکول بوپیواکائین و لیدوکائین وابستگی انرژی ساختار ها، به زاویه دای هدرال a بیشتر بود همچنین اثرات حلال پوشی روی کنفورمهای حاصل از چرخش زاویه دای هدرال b مورد بررسی قرار گرفت .



شکل ۳- تغییرات انرژی پتانسیل بر حسب زوایای دای هدرال a و b برای صورتبندی های مختلف لیدوکائین (سمت راست) و بوپیواکائین (سمت چپ) (انرژی بر حسب هارتری و زوایا بر حسب درجه)



شکل ۴- نمایش اثر حلال روی منحنی سطح انرژی برحسب زاویه دای هدرال b در مولکول لیدوکائین و بوپیواکائین

مولکول بوپیواکائین در زوایای $a = -98^\circ$ و $a = 85^\circ$ کمترین انرژی و پایدارترین صورتبندی را دارد و در واقع در این حالات مولکول در فرم بهینه شده خود قرار می گیرد، همچنین در زوایای $a = 180^\circ$ و $a = 2^\circ$ به علت فرورفتگی اتم های هیدروژن در یکدیگر و ناپایداری حاصل از نزدیکی بیش از حد اتم ها و دافعه الکترواستاتیک، بیشترین مقدار انرژی را داراست.

با تغییر در زاویه دای هدرال b نیز مولکول در وضعیت های مختلف از جهت پایداری قرار گرفت به طوری که در $b = 180^\circ$ و $b = 5^\circ$ که پیوند $N-H$ با $C=O$ کربونیل در یک صفحه قرار می گیرد، بیشترین پایداری حاصل شد. دلیل این امر، همپوشانی زوج الکترون غیر پیوندی نیتروژن با اوربیتال های ضد پیوندی پای کربونیل می باشد. [۹] زیرا زمانی که این دو پیوند در یک صفحه باشند همپوشانی به بیشترین مقدار خود می رسد. اما در زاویه $b = 90^\circ$ چون گروه آمینی عمود بر کربونیل قرار می گیرد این همپوشانی به حداقل می رسد و مولکول نمی تواند پایداری حاصل از آن را بدست آورد و انرژی ساختار افزایش می یابد. همچنین اثر فوق مزدوج شدن پیوند سیگمای $N-H$ با اوربیتال های ضدپیوندی پای کربونیل نیز می تواند بر پایداری ساختار مؤثر باشد، اثر فوق مزدوج شدن در زمانی که پیوندهای مذکور در یک صفحه باشند افزایش یافته و در حالت عمود بر هم به کمترین مقدار می رسد [۱۰]، بنابراین در زاویه $b = 90^\circ$ که اثر فوق مزدوج شدن به کمترین مقدار می رسد، مولکول دارای بیشترین میزان انرژی و ناپایداری است.

در مولکول لیدوکائین، با تغییر زاویه دای هدرال a پایداری مولکول تغییر چندانی نمی کند تا اینکه در حوالی $a = 40^\circ$ انرژی ساختار رو به افزایش می رود و در $a = 31^\circ$ به حداکثر خود می رسد و مجدداً علت این امر نزدیکی بیش از حد و



فرورفتگی دو اتم هیدروژن و دو اتم کربن در یکدیگر است. اما با تغییر در زاویه دای هدرال b ، ساختار در زاویه $b=110$ بیشترین انرژی و در $b=-39$ که وضعیت مولکول در حالت بهینه قرار دارد، کمترین انرژی را داراست. علت ناپایداری مولکول در $b=110$ به پوشیده شدن اتم ها و ناپایداری حاصل از اثرات فضایی آن برمیگردد.

دو مولکول بار دیگر در حضور حلال های آب، دی متیل سولفوکسید و کربن تترا کلرید بهینه شدند و کمیت های ساختاری آنها استخراج گشت. تفاوت انرژی حاصل از فاز گازی و حلال ها محاسبه شد. به طور کلی در حضور حلال، پایداری مولکول ها افزایش پیدا کرد و با توجه به اینکه هردو مولکول قطبی هستند، با بزرگتر شدن ثابت دی الکتریک حلال ها، پایداری ساختارها بیشتر شد. [11] در حضور آب و بعد از آن دی متیل سولفوکسید بیشترین پایداری حاصل گشت. با این حال، کمیت های ساختاری در حضور حلال تغییر چندانی نکردند، همچنین روند تغییرات انرژی، ثابت ماند. [12]

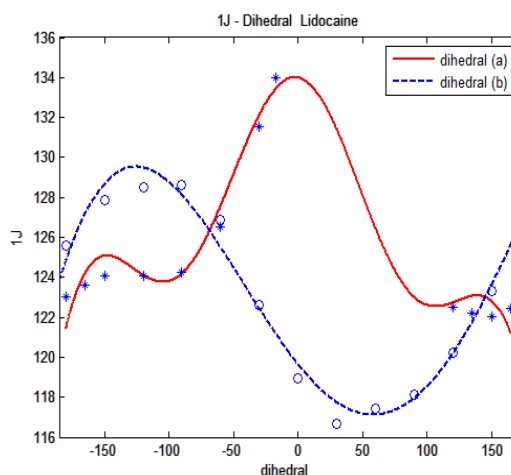
۳-۲- بررسی ثابت های جفت شدگی اسپین-اسپین

ثابت های جفت شدگی یک پیوندی برای مولکول لیدوکایین ($^1J_{C22H24}$) و دو پیوندی ($^2J_{H23H24}$ و $^2J_{C20H24}$) در لیدوکایین (و $^2J_{C6H19}$ و $^2J_{C20H19}$ در بوپیواکایین) و سه پیوندی ($^3J_{H24C26}$ و $^3J_{H24C33}$ در لیدوکایین) و ($^3J_{C1H19}$ و $^3J_{C5H19}$ در بوپیواکایین) برای هر دو مولکول با تغییر زوایای دای هدرال a و b مورد محاسبه قرار گرفت.

۳-۲-۱- ثابت جفت شدگی اسپین-اسپین تک پیوندی 1J

طول پیوند مهمترین عامل تعیین کننده در مقدار ثابت جفت شدگی یک پیوندی است و هرچقدر طول پیوند کمتر باشد، با افزایش سهم اوربیتال s ، مقدار 1J افزایش می یابد [۱۳] زاویه دای هدرال نیز از عوامل تاثیرگذار در مقدار ثابت جفت شدگی تک پیوندی می باشد. در مولکول لیدوکایین با تغییر در زاویه دای هدرال a ، $^1J_{C22H24}$ (ثابت جفت شدگی تک پیوندی بین H_{24} و C_{22}) در زاویه $a=0$ بیشترین مقدار را دارد و علت آن تاثیر زوج الکترون ناپیوندی اکسیژن کربونیل است. زمانی که کمترین فاصله بین H_{24} و زوج الکترون اکسیژن ایجاد می شود، مقدار $^1J_{C22H24}$ به حداکثر می رسد و اطلاعات اسپینی راحت تر مبادله می شوند، و در زاویه $a=160$ به علت دوری هیدروژن مورد بررسی از زوج الکترون اکسیژن، کمترین مقدار ثابت جفت شدگی تک پیوندی ایجاد شد. [۱۴] همچنین با تغییر در زاویه دای هدرال b در زوایای 60 و 130 - به ترتیب کمترین و بیشترین مقدار $^1J_{C22H24}$ بدست آمد. جهت گیری پیوند $C_{22}-H_{24}$ نسبت به زوج الکترون نیتروژن عامل مؤثر در این امر است. چنانچه پیوند مذکور با زوج الکترون نیتروژن در حالت سین ($b=-130$)

قرار گیرد بیشترین مقدار و زمانی که در حالت آنتی ($b=60$) باشند، کمترین مقدار برای ثابت جفت شدگی تک پیوندی حاصل می گردد. [۱۵] در واقع با نزدیک شدن پیوند C-H به زوج الکترون ناپیوندی، قطبش پیوند می تواند تغییر کند و چگالی اسپین در ناحیه پیوند افزایش یافته و موجب تقویت برهم کنش اسپین-اسپین بین هسته ای گردد.



شکل ۵- نمودار وابستگی $^1J_{C22-H24}$ به زوایای دای هدرال α و β در مولکول لیدوکائین

معادلات کارپلاس که ارتباط زوایای دای هدرال a و b با ثابت جفت شدگی $^1J_{C22-H24}$ را نشان می دهد، استخراج گردید.

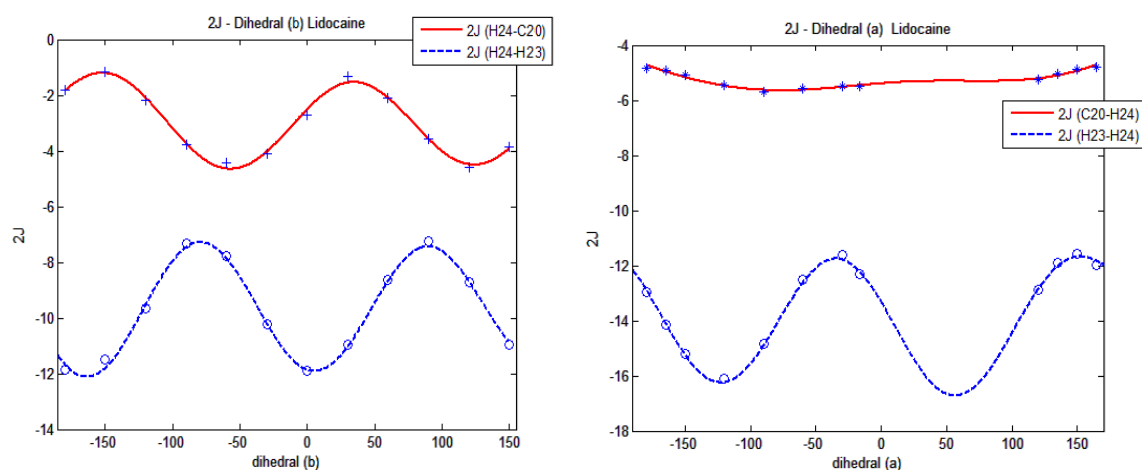
$$^1J_{C22-H24} = 7779 \cdot \sin(0.007943 \cdot \alpha + 1.602) + 7651 \cdot \sin(0.008014 \cdot \alpha - 1.54) + 5.531 \cdot \sin(0.03258 \cdot \alpha + 1.626) \quad (R^2: 0.9469) \quad \text{رابطه ۱}$$

$$^1J_{C22-H24} = 3745 \cdot \sin(0.005972 \cdot b + 1.129) + 3628 \cdot \sin(0.006105 \cdot b - 2.021) \quad (R^2: 0.9718) \quad \text{رابطه ۲}$$

۳-۲-۲ ثابت های جفت شدگی اسپین-اسپین دو پیوندی 2J (دوقلو)

زاویه بین دو اتم جفت شونده در این نوع کوپلاژ یکی از مهمترین عوامل تاثیرگذار است. به طوری که هر چقدر زاویه کوچکتر باشد، اطلاعات اسپینی بهتر منتقل شده و مقدار 2J افزایش می یابد. [۱۶] همچنین ثابت جفت شدگی دوقلو در اغلب موارد دارای مقادیر منفی است. یکی دیگر از عوامل موثر، زاویه دای هدرال است.

در مولکول لیدوکائین مقادیر $^2J_{C20H24}$ و $^2J_{H23H24}$ با تغییر در زوایای دای هدرال a و b به طور جداگانه محاسبه شده و نمودار مربوط به آن ترسیم شد.



شکل ۶- نمایش وابستگی ثابت های جفت شدگی $^2J_{H24-H23}$ و $^2J_{H24-C20}$ به زاویه دای هدرال a (سمت راست) و b (سمت چپ) در مولکول لیدوکائین

وابستگی $^2J_{C20H24}$ به زاویه دای هدرال a بسیار ناچیز بود اما در زوایای $a = -120$ و $a = 57$ برای $^2J_{H23H24}$ منفی ترین مقدار، بدست آمد، که ناشی از قرار گرفتن متقارن هیدروژن های متیلن در دو سمت پیوند پای کربونیل است. این وضعیت منجر می شود اطلاعات اسپینی از طریق رزونانس الکترونی راحت تر منتقل گردد و مقادیر 2J منفی تر شده و قدر مطلق بیشتری داشته باشد. [17] در حالیکه اگر هیدروژن ها در یک سمت پیوند پای قرار بگیرند، $^2J_{H23H24}$ به سمت اعداد مثبت تر جابه جا می شود. مانند وضعیت مولکول در $a = -35$ و $a = 150$

روند تغییرات ثابت جفت شدگی $^2J_{C20H24}$ و $^2J_{H23H24}$ با زاویه دای هدرال b، به صورت سینوسی است، در زوایای $b = 5$ و $b = -165$ ماکسیمم مقدار عددی منفی برای $^2J_{H23H24}$ بدست آمد و در زوایای $b = -60$ و $b = 125$ نیز منفی ترین مقدار برای $^2J_{C20H24}$ حاصل شد.

علت این امر جهت گیری هیدروژن مورد نظر H_{24} نسبت به زوج الکترون ناپیوندی نیتروژن است. این زوج الکترون ناپیوندی، می تواند با اوربیتال های ضد متقارن متیلن همپوشانی کند و باعث منفی تر شدن مقادیر 2J گردد. در واقع اگر زاویه دای هدرال بین زوج الکترون ناپیوندی نیتروژن و H_{24} برابر با 30° یا 150° باشد، حداکثر بازپس دهی الکترون و



همپوشانی رخ می دهد و چنانچه این زاویه برابر با ۱۲۰ و یا ۶۰- باشد، کمترین الکترون دهندهگی اتفاق خواهد افتاد و

بدین صورت، مقادیر 2J به ترتیب به سمت اعداد مثبت تر و منفی تر جابه جا می شود. [18]

در مولکول لیدوکائین در زوایای دای هدرال $b=5$ و $b=93$ زاویه بین زوج الکترون نیتروژن و H_{24} به ترتیب برابر با ۱۲۰

و ۱۵۱- شده، بنابراین $^2J_{H_{23}H_{24}}$ به سمت اعداد مثبت تر جابه جا شده است. همین استدلال برای $^2J_{C_{20}H_{24}}$ نیز

برقرار است.

معادلات کارپلاس مربوط به $^2J_{H_{23}H_{24}}$ و زوایای دای هدرال a و b در مولکول لیدوکائین بدست آمد:

$$^2J_{H_{23}-H_{24}} = 681.3 * \sin(0.006988 * \alpha - 1.29) + 667.3 * \sin(0.00707 * \alpha + 1.855) + 2.246 * \sin(0.03547 * \alpha - 3.517) \quad \text{رابطه 3}$$

$$(R^2: 0.9952)$$

$$^2J_{H_{23}-H_{24}} = 850.2 * \sin(0.007869 * b - 1.423) + 840.7 * \sin(0.007921 * b + 1.719) + 2.384 * \sin(0.03677 * b - 1.744)$$

$$(R^2: 0.9925)$$

رابطه ۴

رابطه کارپلوس مربوط به $^2J_{C_{20}H_{24}}$ و زاویه b نیز استخراج شد:

$$2J_{C_{20}-H_{24}} = 3.13 * \sin(0.003032 * b - 1.585) + 1.581 * \sin(0.03419 * b + 0.4092)$$

$$(R^2: 0.9897)$$

رابطه ۵

در مولکول بوپیواکائین، $^2J_{C_6H_{19}}$ وابستگی چندانی نسبت به زاویه دای هدرال a نداشت ولی $^2J_{C_{20}H_{19}}$ در حوالی

زاویه $a = -70$ به سمت اعداد منفی تر (قدر مطلق بزرگتر) جابه جا شد که دلیل آن قرار گرفتن دو اتم C_{20} و H_{19} در

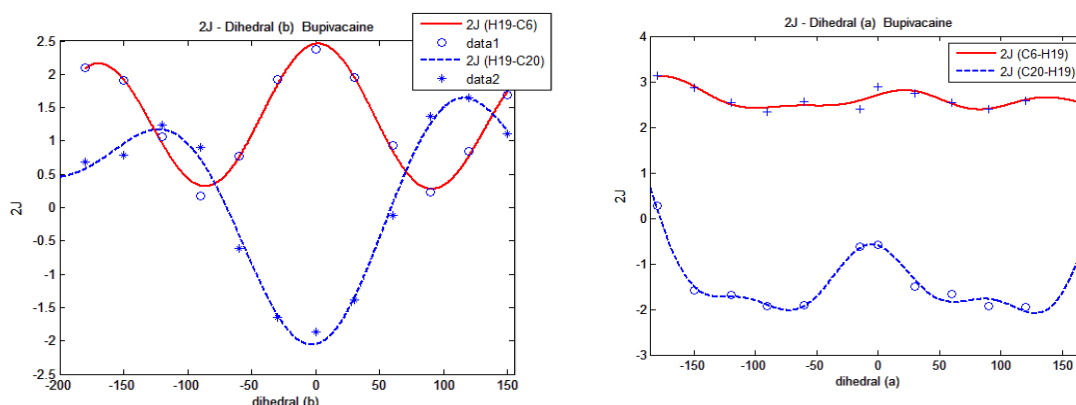
دو سمت حلقه بنزن و انتقال بهتر اطلاعات اسپینی از طریق الکترون های نامستقر حلقه بنزی است.

با تغییر در زاویه دای هدرال b در مولکول بوپیواکائین، در زوایای $b=120$ و $b=-5$ به ترتیب مثبت ترین و منفی ترین

مقدار برای $^2J_{C_{20}H_{19}}$ بدست آمد که دلیل آن اثر جهت گیری اتم اکسیژن کربونیل و H_{24} است. چنانچه این جهت

گیری به صورت *cis* باشد مقادیر $^2J_{C_{20}H_{19}}$ به سمت اعداد منفی تر و اگر به صورت *trans* باشد به طرف اعداد مثبت

ترجابه جا می گردد. [۱۹]



شکل ۷- نمایش وابستگی ثابت های جفت شدگی $^2J_{H19-C6}$ و $^2J_{H19-C20}$ به زاویه دای هدرال a و b در مولکول بوپیواکائین

معادلات کارپلوس مربوط به $^2J_{C20H19}$ در بوپیواکائین و زاویه دای هدرال a استخراج شد:

$$^2J_{C20-H19} = 28.73 \cdot \sin(0.01628 \cdot \alpha - 1.576) + 27.82 \cdot \sin(0.01707 \cdot \alpha + 1.566) + 0.3417 \cdot \sin(0.06109 \cdot \alpha + 1.998)$$

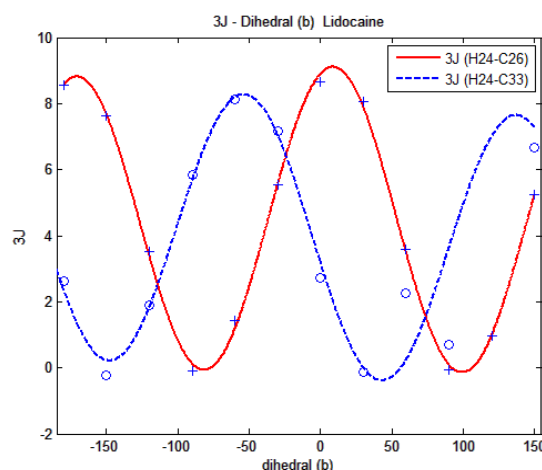
رابطه ۶

(R^2 : 0.9814)

۳-۲-۳ ثابت های جفت شدگی اسپین-اسپین سه پیوندی

ثابت جفت سه پیوندی بیشترین وابستگی به زاویه دای هدرال را داراست. به طوری که وقتی دو هیدروژن و یا (هیدروژن و کربن) نسبت به یکدیگر در حالت آنتی قرار بگیرند بیشترین مقدار برای 3J حاصل می شود و زمانی که به صورت سین (فرم پوشیده) باشند، 3J تا حد زیادی افزایش می یابد و در حالت عمود بر هم، کمترین همپوشانی بین اوربیتال های دو اتم جفت شونده به وجود می آید و مقدار ثابت جفت شدگی سه پیوندی به حداقل خود می رسد. [۲۰]

در مولکول لیدوکائین مقادیر $^3J_{H24C26}$ و $^3J_{H24C33}$ به زاویه دای هدرال a وابستگی چندانی ندارد اما با تغییر در زاویه دای هدرال b ، در زوایای $b = -80$ و $b = 97$ (حالت عمود) کمترین مقدار و در زوایای $b = -170$ (آنتی) و $b = 12$ (سین) بیشترین مقدار برای $^3J_{H24C26}$ حاصل گردید. در خصوص $^3J_{H24C33}$ نیز همین استدلال برقرار است.



شکل ۸- نمایش وابستگی ثابت های جفت شدگی $^3J_{H24-C26}$ و $^3J_{H24-C33}$ به زاویه دای هدرال β در مولکول لیدوکائین

معادلات کارپلوس برای $^3J_{H24C26}$ و $^3J_{H24C33}$ با تغییر در زوایای دای هدرال b بدست آمد:

$$^3J_{H24-C26} = 19.86 \cdot \sin(0.008592 \cdot b + 1.355) + 4.792 \cdot \sin(0.03414 \cdot b + 1.255) + 15.6 \cdot \sin(0.01015 \cdot b - 1.825)$$

رابطه ۷

($R^2: 0.9982$)

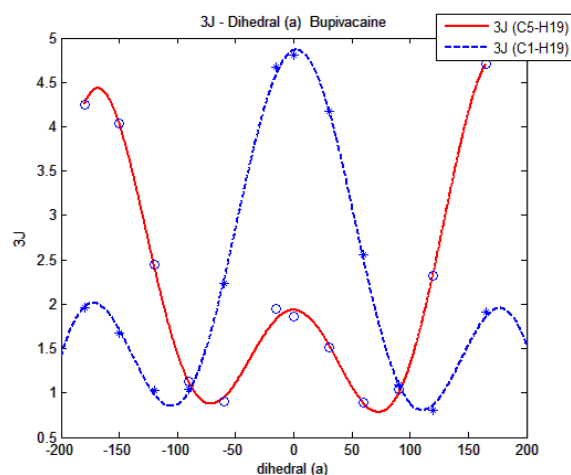
$$^3J_{H24-C33} = 6.429 \cdot \sin(0.0006353 \cdot b + 2.483) + 4.174 \cdot \sin(0.03291 \cdot b - 2.966)$$

رابطه ۸

($R^2: 0.8527$)

در مولکول بوپیواکائین نیز $^3J_{C5H19}$ و $^3J_{C1H19}$ به ترتیب در زوایای $a=153$ و $a=1$ به حداکثر مقدار خود می رسند زیرا دو اتم $C5$ و $H19$ و همچنین اتم های $C1$ و $H19$ نسبت به یکدیگر به حالت آنتی قرار می گیرند، و برای $^3J_{C5H19}$ در $a=-70$ و $a=72$ و برای $^3J_{C1H19}$ نیز در $a=110$ و $a=-105$ وضعیت اتم ها به صورت تقریباً عمود بر هم است و مقادیر $^3J_{C5H19}$ و $^3J_{C1H19}$ به حداقل می رسد.

با تغییر در زاویه دای هدرال b تغییرچندانی در مقادیر $^3J_{C5H19}$ و $^3J_{C1H19}$ مشاهده نگردید.



شکل ۹ - نمایش $^3J_{C1-H19}$ و $^3J_{C5-H19}$ به زاویه دای هدرال α در مولکول بوپیواکائین

معادله کارپلاس برای $^3J_{C5-H19}$ و $^3J_{C1-H19}$ با تغییر در زاویه دای هدرال α به صورت ذیل استخراج شد :

$$^3J_{C1-H19} = 3.346 \cdot \sin(0.007819 \cdot \alpha + 1.56) + 1.52 \cdot \sin(0.03288 \cdot \alpha + 1.49)$$

(R^2 : 0.9991)

رابطه ۹

$$^3J_{C5-H19} = 6.441 \cdot \sin(0.01181 \cdot \alpha + 1.513) + 6.337 \cdot \sin(0.01692 \cdot \alpha - 1.635) + 1.829 \cdot \sin(0.03205 \cdot \alpha + 1.53)$$

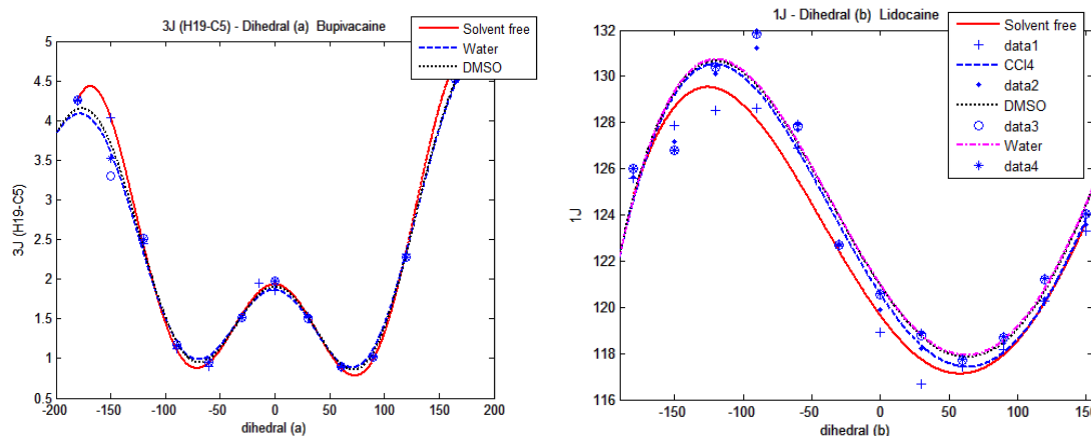
(R^2 : 0/9988)

رابطه ۱۰

۳-۲-۴ بررسی اثر حلال بر روی ثابت های جفت شدگی اسپین-اسپین

ثابت جفت شدگی تک پیوندی در حضور حلال و تغییر در قطبیت حلال افزایش می یابد در حالیکه مقادیر ثابت جفت شدگی سه پیوندی در حضور حلال تغییر چندانی نمی کند. علت این امر تغییر در طول پیوند، با افزایش قطبیت حلال است و ثابت جفت شدگی تک پیوندی نیز بیشترین وابستگی به طول پیوند را داراست. [21] مقادیر $^1J_{H24C22}$ در مولکول لیدوکائین با تغییر در زاویه دای هدرال α در فاز گازی و در حضور حلال های مختلف (آب، دی متیل سولفوکسید، کربن تترا کلرید) موید این مطلب است.

همچنین با بررسی نمودار یکی از ثابت های جفت شدگی سه پیوندی با زاویه دای هدرال α برای مولکول بوپیواکائین در حضور حلال های مختلف، تغییر معناداری ایجاد نشد.



شکل ۱۰- نمایش اثر حلال روی ثابت جفت شدگی تک پیوندی در مولکول لیدوکائین (سمت راست) و ثابت جفت شدگی سه پیوندی در مولکول بوپیواکائین (سمت چپ)

۴- نتیجه گیری

دو مولکول لیدوکائین و بوپیواکائین با خاصیت بی حس کنندگی موضعی برای بررسی صورتبندی مولکولی انتخاب شدند. پس از بهینه سازی ساختارها با استفاده از محاسبات نظریه DFT، با تغییر در برخی از زوایای دای هدرال این دو مولکول، کنفورمرهای مختلفی از آنها، ایجاد و انرژی پتانسیل و پایداری هر ساختار در فاز گازی و در حضور حلال های مختلف بررسی شد. همچنین با مطالعه ثابت های جفت شدگی تک پیوندی، دو پیوندی و سه پیوندی، ارتباط و وابستگی آنها به زوایای دای هدرال تعیین گردید. معادلات کارپلوس نیز برای برخی از ثابت های جفت شدگی استخراج شد. در هر دو مولکول پایدارترین صورت بندی، مربوط به ساختار بهینه بود که وضعیت مولکول در طبیعت را نشان می دهد. اثر حلال پوشی ساختارها نشان داد پایداری دو مولکول با افزایش قطبیت حلال، افزایش پیدا می کند اما تفاوت چندانی بین کمیت های ساختاری در محیط های مختلف وجود ندارد. وابستگی ثابت های جفت شدگی به زاویه دای هدرال متفاوت بود، در وضعیت هایی که موقعیت اتم های جفت شونده با تغییر در زاویه دای هدرال، تغییری نمی کرد، کمترین وابستگی مشاهده شد. عواملی همچون وجود پیوند پای و زوج الکترون های ناپیوندی گروه های مجاور بر مقادیر ثابت های جفت شدگی در کنفورمرهای مختلف مؤثر بودند. با حضور حلال، ثابت جفت شدگی تک پیوندی و سه پیوندی به ترتیب بیشترین و کمترین تاثیر را پذیرفتند. این پژوهش با مطالعه صورتبندی های دو مولکول دارویی به شناخت بهتر ساختار آنها کمک می کند و می تواند اطلاعات مفیدی برای مطالعات آتی در حوزه شیمی محاسباتی و دارویی در اختیار محققان قرار دهد.



مراجع

1. Tucker, Geoffrey T., and Laurence E. Mather. (1998) "Properties, absorption, and disposition of local anesthetic agents." Neural blockade in clinical anesthesia and management of pain pp: 55-86.
2. Bruni, A. T., Leite, V. B., & Ferreira, M. M. (2002). Conformational analysis: a new approach by means of chemometrics. *Journal of computational chemistry*, 23(2), 222–236
3. Sáenz-Tavera, I. C., & Rosas-García, V. M. (2018). " Role of hydrogen bonding in the conformations of lidocaine, mepivacaine and bupivacaine under aqueous solvation." *Computational and Theoretical Chemistry*, 1144, 9–17.
4. Dykstra, C. E., Frenking, G., Kim, K. S., & Scuseria, G. E. (Eds.). (2011). "Theory and applications of computational chemistry: The first forty years". Elsevier.
5. Kaupp, M., Bühl, M., & Malkin, V. G. (Eds.). (2006). "Calculation of NMR and EPR parameters: Theory and applications". John Wiley & Sons.
6. Pavia, Donald L., et al. (2008) *Introduction to spectroscopy*. Cengage Learning,.
7. Coxon, Bruce. (2007). A Karplus equation for $^3J_{\text{HCCN}}$ in amino sugar derivatives. *Carbohydrate Research*, 342(8), 1044–1054
8. Savjani, K. T., Gajjar, A. K., & Savjani, J. K. (2012). Drug solubility: Importance and enhancement techniques" *International Scholarly Research Notices*, "(1), 195727
9. Newberry, R. W., Bartlett, G. J., VanVeller, B., Woolfson, D. N., & Raines, R. T. (2014). Signatures of $n \rightarrow \pi^*$ interactions in proteins. *Protein Science*, 23(3), 284–288
10. Newberry, R. W., Bartlett, G. J., VanVeller, B., Woolfson, D. N., & Raines, R. T. (2014). Signatures of $n \rightarrow \pi^*$ interactions in proteins. *Protein Science*, 23(3), 284–288
11. Karaboga, F., et al. "Experimental and theoretical approaches for identification of p-benzophenoneoxycarbonylphenyl acrylate." *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy* 113 (2013): 80-91.
12. Tapia, O., and O. Goscinski. "Self-consistent reaction field theory of solvent effects." *Molecular Physics* 29.6 (1975): 1653-1661.



13. Cantacuzene, J., et al. "¹³C NMR: Stereochemical dependence of the one-bond coupling constant $1J_{13C-H}$ in α -halogenoketones." *Organic Magnetic Resonance* 7.8 (1975): 407-408.
14. Wolfe, Saul, et al. "The Perlin Effect: bond lengths, bond strengths, and the origins of stereoelectronic effects upon one-bond CH coupling constants." *Canadian journal of chemistry* 68.7 (1990): 1051-1062.
15. Pavia, Donald L., et al. *Introduction to spectroscopy*. Cengage Learning, 2008
16. Barfield, Michael, and David M. Grant. "The dependence of geminal proton spin-spin coupling constants on electron delocalization in molecules." *Journal of the American Chemical Society* 83.23 (1961): 4726-4729
17. Renaud, Roger N., et al. "The effect of substituents on geminal proton-proton coupling constants. III." *Canadian Journal of Chemistry* 55.14 (1977): 2642-2648.
18. F. J. WEIGERT and J. D. ROBERTS. *J. Phys. Chem.* 73.449 (1969)
19. Webb, G. A. "Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy of Paramagnetic Species." *Annual Reports on NMR Spectroscopy* 3 (1970): 211-259.
20. Pecul, Magdalena, and Kenneth Ruud. "Solvent effects on the spin-spin coupling constants of acetylene revisited: supermolecular and polarizable continuum model calculations." *Magnetic Resonance in Chemistry* 42.S1 (2004): S128-S137.
21. Kondo, Masahiro, Shosuke Watanabe, and Isao Ando. "The effect of dielectric constant upon the $1J_{CH}$ spin coupling constants in organic compounds." *Molecular Physics* 37.5 (1979): 1521-1528.