

# مطالعه ساختار مولکولی و اثرهای حلال روی ترکیب‌های منتول و کارواکرول، مطالعه نظری

زهرا جوانشیر<sup>+</sup>\*

گروه شیمی، دانشکده علوم، واحد اهر، دانشگاه آزاد اسلامی، اهر، ایران

مریم رضوی مهر

گروه شیمی، دانشگاه آیت اله العظمی بروجردی، بروجرد، ایران

**چکیده:** منتول مهم‌ترین ماده موجود در اسانس نعنا و کارواکرول از جمله مواد مؤثر مهم گیاه آویشن می‌باشند. ترکیب‌های کارواکرول و منتول دو ترکیب مهم با ویژگی‌های دارویی بسیاری می‌باشند که یکی از ویژگی‌های مهم آنها ویژگی آنتی‌اکسیدانی آنها می‌باشد که موجب کاربرد گسترده این دو ترکیب شده است. هدف از این پژوهش بررسی پارامترهای ساختاری، گاف انرژی HOMO-LUMO، قطبش پذیری، سختی، پتانسیل شیمیایی، شاخص الکتروندوستی و بار الکتریکی دو ترکیب آنتی‌اکسیدان منتول و کارواکرول در فاز گازی در حلال‌های متانول، دی‌متیل سولفوکسید و دی‌کلرومتان می‌باشد. محاسبات با استفاده از نظریه تابعی دانسته با روش B3LYP و با مجموعه پایه 6-311G+(d,p) انجام شده‌اند. مطابق محاسبات انجام شده برای ترکیب‌های منتول و کارواکرول گاف انرژی در حلال دی‌متیل سولفوکسید بیشترین مقدار و در فاز گازی کم‌ترین به دست آمد. حضور حلال در منتول باعث افزایش سختی شیمیایی شد و برای کارواکرول حلال تأثیر چندانی در سختی شیمیایی ایجاد نکرد. مقایسه پتانسیل شیمیایی ترکیب منتول و کارواکرول واکنش پذیری بیش‌تر کارواکرول نسبت به منتول به دلیل کم‌تر بودن پتانسیل شیمیایی کارواکرول را نشان داد. نرمی و الکترون‌دوستی برای منتول در فاز گازی بیش‌ترین مقدار به دست آمد و در مورد ترکیب کارواکرول در فاز گازی و حلال تفاوت چندانی دیده نشد.

**واژه‌های کلیدی:** نظریه تابعی چگالی، هومو-لومو، منتول، کارواکرول، اثرهای حلال.

**KEYWORDS:** Density functional theory, HOMO-LUMO, Menthol, Carvacrol, Solvent effects.

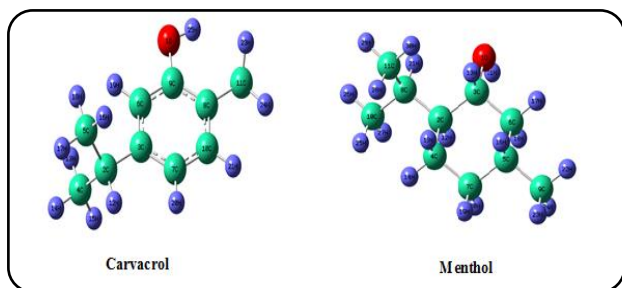
## مقدمه

بیش‌ترین ماده مؤثر در اسانس نعناع منتول نام دارد و حدود ۳۰-۷۰ درصد روغن فرار نعناع را منتول آزاد و استرهای منتول تشکیل می‌دهد. در طب سنتی از نعناع به عنوان مقوی معده، بادشکن، ضد درد، ضد تشنج، آرام‌کننده اعصاب استفاده می‌شود.

برخی از گیاهان غنی از ترکیب‌های فنلی هستند به عنوان مثال، پونه کوهی، آویشن، ریحان و نعناع. آن‌ها دارای فعالیت قوی آنتی‌اکسیدانی و محافظت از سلول در مقابل رادیکال‌های آزاد هستند افزون بر این، مواد دارای گروه‌های فنلی فعالیت‌های محافظتی را در بیماری‌های سرطانی نشان می‌دهند. [۱-۷]

\* E-mail: z\_chem2005@yahoo.com

\* عهده دار مکاتبات



شکل ۱- ساختار بهینه شده منتول و کارواکرول

6-311G+(d,p) در فاز گازی و بکارگیری از مدل پیوسته قطبیده<sup>(۱)</sup> (PCM) در فاز حلال بهینه شدند. (شکل ۱)

### نتیجه‌ها و بحث

مقدارهای هندسی طول پیوند برای ترکیب‌هاب منتول و کارواکرول در فاز گازی و در حلال‌های متانول، دی متیل سولفو کسید و دی کلرومتان با روش DFT/B3LYP/6-311G+(d,p) محاسبه شده‌اند. (جدول ۱ و ۲) طول پیوند C-C در حلقه بنزن ( $1.379 \pm 0.001$ ) آنگستروم است. [۲۶] مقدارهای محاسبه شده طول پیوند نشان می‌دهد طول پیوند C-C در حلقه آروماتیک برای کارواکرول در فاز گازی از  $1.3948$  تا  $1.4073$  آنگستروم که این محدوده طول پیوند به علت وجود e های نامستقر بین حلقه بنزن با دیگر قسمت‌های مولکول می‌تواند باشد. طول پیوند C-H در حلقه بنزن ( $1.101 \pm 0.005$ ) آنگستروم است. طول پیوند C-H در فاز گازی در حلقه آروماتیک برای کارواکرول از  $1.0872$  تا  $1.0881$  آنگستروم است. مقدارهای محاسبه شده طول پیوند طبق پراش پرتو ایکس نشان می‌دهد طول پیوند C-C در حلقه سیکلوهگزان برای منتول در فاز گازی از  $1.530$  تا  $1.538$  آنگستروم [۲۴] و در نتیجه‌های محاسبه‌ها  $1.537$  تا  $1.537$  آنگستروم می‌باشد.

انرژی بهینه شده، ممان دوقطبی و قطبش پذیری منتول و کارواکرول در جدول ۳ آورده شده است. ممان دو قطبی و قطبش پذیری هر دو ترکیب کارواکرول و منتول با حضور حلال به دلیل برهم کنش یون دو قطبی حلال و حل شونده بیش‌تر شده است. طبق محاسبه‌های انجام شده ممان دوقطبی و قطبش‌پذیری در حلال دی متیل سولفو کسید بیش‌ترین مقدار و در فاز گازی کم‌ترین مقدار است. مطابق جدول ۳ تغییرهای ممان دوقطبی و قطبش‌پذیری به این ترتیب تغییر می‌کند.

فاز گازی > دی کلرو متان > متانول > دی متیل سولفو کسید  
ممان دو قطبی توزیع بار مولکول را نشان می‌دهد. جهت بردار ممان دو قطبی در مولکول بستگی به مراکز بارهای مثبت و منفی دارد. [۲۷]

همچنین نشان داده شد که اسانس نعنای با کاهش اسپاسم عضلات صاف گوارش منجر به، کاهش درد در ناحیه شکم می‌شود [۸،۹]. همچنین منتول به عنوان تسکین دهنده درد [۱۰] می‌باشد.

منتول دارای ویژگی‌های بی حس کننده و ضد عفونی کننده موضعی است و به طور گسترده ای برای از بین بردن تحریکات جزئی گلو استفاده می‌شود. منتول به عنوان آنتی اکسیدان قوی عمل می‌کند. منتول همچنین کانال‌های سدیم حساس به ولتاژ را مسدود می‌کند، فعالیت‌های عصبی را کاهش می‌دهد که ممکن است عضلات را تحریک کند. [۱۱] ویژگی‌های بی‌هوشی همانند پروپوفول، [۱۲] در مراقبت از دندان‌ها به عنوان عامل ضد باکتری [۱۳] در برخی از فرآورده‌های زیبایی مانند تهویه مطبوع مو، بر اساس مواد طبیعی و به عنوان یک آرام‌بخش عضلانی ضد اسپاسم و در آندوسکوپی دستگاه گوارش فوقانی استفاده می‌شود [۱۴]. کارواکرول از اسانس روغن آویشن، روغن نارگیل و نارگیل وحشی وجود دارد. اسانس زیره آویشن دارای ۵ تا ۷۵ درصد از کارواکرول است در حالی که گونه‌های تلخ دارای دارای ۱ تا ۴۵ درصد هستند. [۱۵]

مطالعه‌های بسیار نشان داده‌اند که کارواکرول فعالیت ضد التهابی و ضد میکروبی، ضد دردی و آنتی اکسیداتی، ضد قارچی [۱۶ و ۱۷] آنتی اسپاسمودیک، [۱۸] شل کننده عروقی، [۱۹] آنتی ترومبوتیک، محافظت کننده معده‌ای و ضد زخم معده‌ای، [۲۰ و ۲۱] ضد توموری، [۲۲] مهارکنندگی استیل [۲۳] دارد. ساختار مولکولی منتول و ایزو منتول‌ها با روش پراش الکترونی توسط Toru Egawa و همکاران بررسی شد. [۲۴] هدف از این پژوهش محاسبه‌های مربوط به بهینه‌سازی ساختار مولکولی، انرژی بهینه شده، ممان دوقطبی، قطبش‌پذیری، جرم مولکولی، بار الکتریکی اتم‌ها،  $E_{HOMO}$ ،  $E_{LUMO}$ ، گاف انرژی (اختلاف HOMO-LUMO)، سختی کل، نرمی و الکتروندوستی در فاز گازی و در حلال‌های متانول، دی متیل سولفو کسید و دی کلرومتان ترکیب‌های منتول و کارواکرول و مقایسه فاز گازی ترکیب با حلال‌های مطالعه شده است.

### بخش نظری

#### روش‌های محاسبه

یکی از روش‌های بررسی نظری فعالیت گونه‌های شیمیایی استفاده از توصیف کننده‌های کوانتومی مبتنی بر نظریه‌ی تابعی چگالی است. در این پژوهش ساختار دو ترکیب منتول و کارواکرول با کمک نرم افزار Gauss View طراحی و سپس ساختارشان از نظر هندسی بهینه شدند. همه محاسبه‌ها در نرم افزار Gaussian 2009 [۲۵] با استفاده از نظریه تابعی دانسیته<sup>(۱)</sup> (DFT) با روش B3LYP و با مجموعه پایه

(۱) density functional theory

(۲) Polarizable continuum model

جدول ۱- پارامتر طول پیوند بهینه شده ترکیب منتول با روش DFT-B3LYP/6-311+G(d,p)

طول پیوند (Å)	گاز	متانول	دی متیل سولفوکسید	دی کلرومتان	GED <sup>a</sup> [۲۴]
R1	R(1,3)	۱/۴۲۵۴	۱/۴۲۵۴	۱/۴۲۵۴	۱/۴۲۵۴
R2	R(1,31)	۰/۹۷۲۵	۰/۹۷۲۵	۰/۹۷۲۵	۰/۹۷۲۵
R3	R(2,3)	۱/۵۳۷۵	۱/۵۳۷۵	۱/۵۳۷۵	۱/۵۳۳
R4	R(2,4)	۱/۵۳۴۲	۱/۵۳۴۲	۱/۵۳۴۲	۱/۵۲۸
R5	R(2,8)	۱/۵۳۱۱	۱/۵۳۱۱	۱/۵۳۱۱	۱/۵۵۰
R6	R(2,12)	۱/۰۹۹۷	۱/۰۹۹۷	۱/۰۹۹۷	۱/۰۹۹۷
R7	R(3,6)	۱/۵۳۰۴	۱/۵۳۰۴	۱/۵۳۰۴	۱/۵۲۰
R8	R(3,13)	۱/۰۹۳۰	۱/۰۹۳۰	۱/۰۹۳۰	۱/۰۹۳۰
R9	R(4,7)	۱/۵۲۷۱	۱/۵۲۷۱	۱/۵۲۷۱	۱/۵۳۱
R10	R(4,14)	۱/۰۹۴۶	۱/۰۹۴۶	۱/۰۹۴۶	۱/۰۹۴۶
R11	R(4,15)	۱/۰۹۹۴	۱/۰۹۹۴	۱/۰۹۹۴	۱/۰۹۹۴
R12	R(5,6)	۱/۵۳۱۸	۱/۵۳۱۸	۱/۵۳۱۸	۱/۵۲۳
R13	R(5,7)	۱/۵۳۳۳	۱/۵۳۳۳	۱/۵۳۳۳	۱/۵۳۳۳
R14	R(5,9)	۱/۵۲۷۵	۱/۵۲۷۵	۱/۵۲۷۵	۱/۵۲۸
R15	R(5,16)	۱/۰۹۸۲	۱/۰۹۸۲	۱/۰۹۸۲	۱/۰۹۸۲
R16	R(6,17)	۱/۰۹۷۶	۱/۰۹۷۶	۱/۰۹۷۶	۱/۰۹۷۶
R17	R(6,18)	۱/۰۹۸۶	۱/۰۹۸۶	۱/۰۹۸۶	۱/۰۹۸۶
R18	R(7,19)	۱/۰۹۶۷	۱/۰۹۶۷	۱/۰۹۶۷	۱/۰۹۶۷
R19	R(7,20)	۱/۰۹۷۲	۱/۰۹۷۲	۱/۰۹۷۲	۱/۰۹۷۲
R20	R(8,10)	۱/۵۲۵۷	۱/۵۲۵۷	۱/۵۲۵۷	۱/۵۳۲
R21	R(8,11)	۱/۵۲۵۸	۱/۵۲۵۸	۱/۵۲۵۸	۱/۵۲۳
R22	R(8,21)	۱/۰۹۷۲	۱/۰۹۷۲	۱/۰۹۷۲	۱/۰۹۷۲
R23	R(9,22)	۱/۰۹۵۱	۱/۰۹۵۱	۱/۰۹۵۱	۱/۰۹۵۱
R24	R(9,23)	۱/۰۹۵۲	۱/۰۹۵۲	۱/۰۹۵۲	۱/۰۹۵۲
R25	R(9,24)	۱/۰۹۵۲	۱/۰۹۵۲	۱/۰۹۵۲	۱/۰۹۵۲
R26	R(10,25)	۱/۰۹۴۳	۱/۰۹۴۳	۱/۰۹۴۳	۱/۰۹۴۳
R27	R(10,26)	۱/۰۹۶۱	۱/۰۹۶۱	۱/۰۹۶۱	۱/۰۹۶۱
R28	R(10,27)	۱/۰۹۵۱	۱/۰۹۵۱	۱/۰۹۵۱	۱/۰۹۵۱
R29	R(11,28)	۱/۰۹۳۰	۱/۰۹۳۰	۱/۰۹۳۰	۱/۰۹۳۰
R30	R(11,29)	۱/۰۹۶۷	۱/۰۹۶۷	۱/۰۹۶۷	۱/۰۹۶۷
R31	R(11,30)	۱/۰۹۱۹	۱/۰۹۱۹	۱/۰۹۱۹	۱/۰۹۱۹

a: Gas Electron Diffraction

جدول ۲- پارامتر طول پیوند بهینه شده ترکیب کارواکرول با روش DFT-B3LYP/6-311+G(d,p)

طول پیوند (Å)	گاز	متانول	دی متیل سولفوکسید	دی کلرومتان
R1	R(1,9)	۱/۳۷۱۸	۱/۳۷۱۸	۱/۳۷۱۸
R2	R(1,25)	۰/۹۶۸۸	۰/۹۶۲۲	۰/۹۶۲۲
R3	R(2,3)	۱/۵۲۳۳	۱/۵۲۲۲	۱/۵۲۲۲
R4	R(2,4)	۱/۵۴۰۳	۱/۵۳۹۴	۱/۵۳۹۴
R5	R(2,5)	۱/۵۴۰۳	۱/۵۳۹۴	۱/۵۳۹۴
R6	R(2,12)	۱/۰۹۸۶	۱/۰۹۵۹	۱/۰۹۵۹
R7	R(3,6)	۱/۳۹۹۳	۱/۳۹۶۷	۱/۳۹۶۷
R8	R(3,7)	۱/۴۰۰۱	۱/۳۹۸۰	۱/۳۹۸۰
R9	R(4,13)	۱/۰۹۶۴	۱/۰۹۴۰	۱/۰۹۴۰
R10	R(4,14)	۱/۰۹۶۷	۱/۰۹۴۳	۱/۰۹۴۳

R11	R(4,15)	۱/۰۹۵۴	۱/۰۹۳۰	۱/۰۹۳۰	۱/۰۹۳۰
R12	R(5,16)	۱/۰۹۵۴	۱/۰۹۳۰	۱/۰۹۳۰	۱/۰۹۳۰
R13	R(5,17)	۱/۰۹۶۷	۱/۰۹۴۳	۱/۰۹۴۳	۱/۰۹۴۳
R14	R(5,18)	۱/۰۹۶۴	۱/۰۹۴۰	۱/۰۹۴۰	۱/۰۹۴۰
R15	R(6,9)	۱/۳۹۴۹	۱/۳۹۲۱	۱/۳۹۲۱	۱/۳۹۲۱
R16	R(6,19)	۱/۰۸۶۲	۱/۰۸۴۱	۱/۰۸۴۱	۱/۰۸۴۱
R17	R(7,10)	۱/۳۹۴۸	۱/۳۹۳۱	۱/۳۹۳۱	۱/۳۹۳۱
R18	R(7,20)	۱/۰۸۷۲	۱/۰۸۴۸	۱/۰۸۴۸	۱/۰۸۴۸
R19	R(8,9)	۱/۴۰۷۳	۱/۴۰۴۲	۱/۴۰۴۲	۱/۴۰۴۲
R20	R(8,10)	۱/۳۹۷۲	۱/۳۹۵۵	۱/۳۹۵۵	۱/۳۹۵۵
R21	R(8,11)	۱/۵۱۰۸	۱/۵۰۹۲	۱/۵۰۹۲	۱/۵۰۹۲
R22	R(10,21)	۱/۰۸۸۱	۱/۰۸۵۶	۱/۰۸۵۶	۱/۰۸۵۶
R23	R(11,22)	۱/۱۰۰۱	۱/۰۹۷۲	۱/۰۹۷۲	۱/۰۹۷۲
R24	R(11,23)	۱/۱۰۰۱	۱/۰۹۷۲	۱/۰۹۷۲	۱/۰۹۷۲
R25	R(11,24)	۱/۰۹۳۷	۱/۰۹۰۹	۱/۰۹۰۹	۱/۰۹۰۹

جدول ۳- انرژی بهینه شده، ممان دوقطبی و قطبش پذیری با روش DFT/B3LYP و با مجموعه پایه 6-311G+(d,p) در فاز گازی و محلول

ترکیبها	منتول				کارواکرول			
	گاز	متانول	دی متیل سولفوکسید	دی کلرومتان	گاز	متانول	دی متیل سولفوکسید	دی کلرومتان
E(RB3LYP) (a.u)	-۴۶۸/۴۸۲۳	-۴۶۸/۴۸۷۶	-۴۶۸/۴۸۷۷	-۴۶۸/۴۸۷۱	-۴۶۴/۸۶۱	-۴۶۴/۸۶۷۶	-۴۶۴/۸۶۷۶	-۴۶۴/۸۶۷۰
ممان دوقطبی (Debye)	۱/۶۷۸۶	۲/۲۶۵۷	۲/۲۷۳۷	۲/۱۹۸۷	۱/۴۸۸۲	۱/۸۹۹۹	۱/۹۰۵۱	۱/۸۵۵۷
قطبش پذیری (a.u.)	۱۲۲/۱۹۸۵	۱۶۱/۱۸۴۴	۱۶۱/۷۰۰۶	۱۵۶/۸۸۴۹	۱۲۳/۲۴۵۷	۱۶۴/۴۸۸۹	۱۶۵/۰۳۴۵	۱۵۹/۸۸۵۴

(دی متیل سولفوکسید > متانول > دی کلرو متان > فاز گازی) و با توجه به مقدارهای لومو ترتیب واکنش پذیری ترکیب کارواکرول با هسته دوستها، در فاز گازی و در حلالهای مطالعه شده به ترتیب (فاز گازی > دی کلرو متان > متانول > دی متیل سولفوکسید) می باشد. برای ترکیب منتول در فاز گازی مقدار انرژی هومو ۷/۳۱۴۶- الکترون ولت و لومو ۰/۰۱۶۳ الکترون ولت و مقدار گاف انرژی ۷/۳۱۵۲۴ الکترون ولت و برای کارواکرول در فاز گازی، مقدار انرژی هومو ۶/۱۳۳۴۴- الکترون ولت و لومو ۰/۳۳۳۶۷- الکترون ولت و مقدار گاف انرژی ۵/۷۸۹۷۶ الکترون ولت محاسبه شده است. (شکل ۲) در نتیجه به دلیل این که اختلاف هومو و لومو یعنی شکاف انرژی ( $E_g$ ) برای منتول بیش تر از کارواکرول می باشد در نتیجه واکنش پذیری منتول کم تر از کارواکرول بوده و در نتیجه منتول پایدارتر از کارواکرول می باشد. مطابق جدول ۴ گاف انرژی ترکیبهای منتول و کارواکرول به ترتیب،

(فاز گازی > دی کلرو متان > متانول > دی متیل سولفوکسید)

تعبیر می کند. کمترین مقدار گاف انرژی ترکیب منتول و کارواکرول مربوط به فاز گازی و بیشترین مقدار مربوط حلال دی متیل سولفوکسید است. اطلاعات در جدول (۴) آورده شده است.

بالترین اوربیتال مولکولی پر شده<sup>۱</sup> و پایینترین اوربیتال مولکولی خالی<sup>۲</sup> پارامترهای بسیار مهمی در شیمی کوانتوم هستند. [۲۸،۲۹] و هر دو در پایداری شیمیایی نقش دارند. [۳۰]

HOMO نشان دهنده توانایی ترکیب در دادن الکترون و LUMO نشان دهنده توانایی ترکیب در پذیرفتن الکترون است. [۳۱] اختلاف انرژی بین HOMO و LUMO گاف انرژی نامیده می شود. معادله (۱)

$$E_g = E_{LUMO} - E_{HOMO} \quad (1)$$

هر چه اختلاف این دو کمیت شکاف انرژی ( $E_g$ ) کوچکتر باشد دلالت بر فعالیت شیمیایی بیش تر گونه‌ی مورد مطالعه دارد. و هر چه اختلاف این دو کمیت زیاد باشد گونه شیمیایی پایدارتر خواهد بود. [۳۲] ترتیب واکنش پذیری ترکیبهای منتول با الکتروفیلها با توجه به مقدارهای هومو و ترتیب واکنش پذیری ترکیب منتول با هسته دوستها، با توجه به مقدارهای لومو در فاز گازی و در حلالهای مطالعه شده به این ترتیب (دی متیل سولفوکسید > متانول > دی کلرو متان > فاز گازی) است. برای کارواکرول با توجه به مقدارهای هومو ترتیب واکنش پذیری ترکیب کارواکرول با الکتروفیلها در فاز گازی و در حلالهای مطالعه شده

(۱) Highest occupied molecular orbital (HOMO)

(۲) Lowest unoccupied molecular orbital (LUMO)

جدول ۴- مقادارهای توصیفگرهای مولکولی کوانتومی مربوط به منتول و کارواکترول با روش DFT/B3LYP/6-311+G(d,p) (واحد ها بر حسب الکترون ولت)

ترکیب‌ها	منتول				کارواکترول			
	فاز گازی	متانول	دی متیل سولفو کسید	دی کلرو متان	فاز گازی	متانول	دی متیل سولفو کسید	دی کلرو متان
HOMO	-۷/۳۱۳۶۰	-۷/۳۷۴۲۸	-۷/۳۷۵۱۰	-۷/۳۶۷۴۸	-۶/۱۳۳۴۴	-۶/۲۷۴۶۷	-۶/۲۷۶۵۸	-۶/۲۵۹۹۸
LUMO	۰/۰۰۱۶۳	۰/۱۰۳۴۰	۰/۱۰۳۹۴	۰/۰۹۸۷۷	-۰/۳۴۳۶۷	-۰/۴۷۴۲۹	-۰/۴۷۵۹۲	-۰/۴۵۹۸۷
گاف انرژی	۷/۳۱۵۲۴	۷/۴۷۷۶۹	۷/۴۷۹۰۵	۷/۴۶۵۴۴	۵/۷۸۹۷۶	۵/۸۰۰۳۸	۵/۸۰۰۶۵	۵/۸۰۰۱۰
سختی شیمیایی	۳/۶۵۷۶	۳/۷۳۸۸	۳/۷۳۹۵	۳/۷۳۳۱	۲/۸۹۴۸	۲/۹۰۰۱	۲/۹۰۰۳	۲/۹۰۰۰
پتانسیل شیمیایی	-۳/۶۵۵۹	-۳/۶۳۵۴	-۳/۶۳۵۵	-۳/۶۳۴۳	-۳/۲۳۸۵	-۳/۳۷۴۴	-۳/۳۷۶۲	-۳/۳۵۹۹
الکتروندوستی	۱/۸۲۷۱	۱/۷۶۷۴	۱/۷۶۷۱	۱/۷۶۹۰	۱/۸۱۱۵	۱/۹۶۳۱	۱/۹۶۵۰	۱/۹۴۶۳
نرمی	۰/۱۳۴۷	۰/۱۳۳۷۳	۰/۱۳۳۷۰	۰/۱۳۳۹	۰/۱۷۲۷	۰/۱۷۲۴	۰/۱۷۲۳	۰/۱۷۲۴

E انرژی الکترونی یک سامانه شیمیایی، N تعداد الکترون‌ها، V پتانسیل ثابت خارجی و  $\mu$  پتانسیل شیمیایی می‌باشد. در منحنی غیرشیمیایی سختی، مقاومت در برابر تغییرها است. در واقع مقاومت پتانسیل شیمیایی در برابر تغییرها در تعداد الکترون‌هاست. تعریف نظری دیگری از سختی با توجه به پتانسیل یونیزاسیون و الکترون خواهی به صورت زیر می‌باشد: معادله (۳)

$$\eta = (IP - EA) / 2 \quad (3)$$

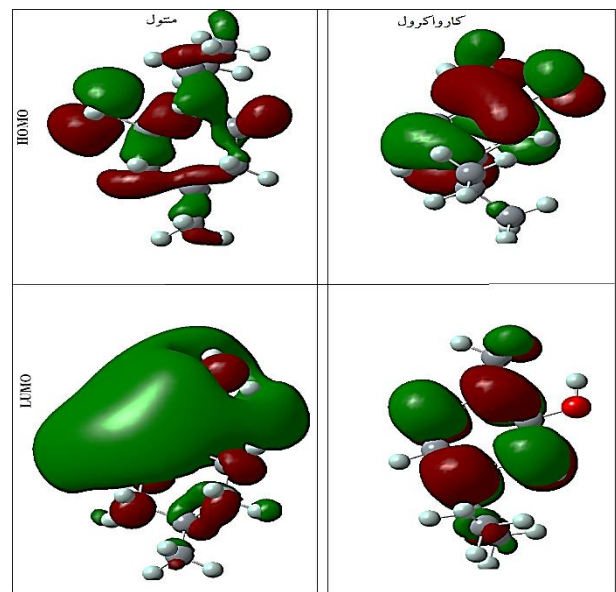
در این رابطه، IP و EA به ترتیب پتانسیل یونش و الکترون خواهی گونه‌های شیمیایی هستند. که در آن I و A به ترتیب انرژی یونش و انرژی الکترون خواهی هستند که معادل قرینه‌ی انرژی بالاترین اوربیتال مولکولی اشغال شده و قرینه‌ی انرژی پایین‌ترین اوربیتال مولکولی اشغال نشده می‌باشند. معادله‌های (۴، ۵)

$$EA = -E_{LUMO} \quad و \quad IP = -E_{HOMO} \quad (4)$$

$$\eta = 1/2 (E_{LUMO} - E_{HOMO}) \quad (5)$$

ساختارهایی که پایدار هستند، به طور معمول دارای شکاف انرژی HOMO-LUMO بزرگ‌تری می‌باشند و بنابراین نسبت به ساختارهایی که دارای شکاف انرژی HOMO-LUMO کوچکتری هستند، به طور معمول فعالیت کم‌تری دارند و این موضوع لازمهٔ ماکزیمم بودن سختی است. طبق اصل بیشینه سختی هرچه سختی ترکیبی بیش‌تر باشد، آن ترکیب پایدارتر است. [۳۴]

با توجه به رابطه‌ی همانندی که /یکوفسکی و مارگرو<sup>۱</sup> برای الکترونگاتیوی به‌دست آوردند [۳۵] و با کمک تعریف مولیکن برای



شکل ۲- اربیتال هومو و لومو دو ترکیب منتول و کارواکترول

یکی دیگر از کمیت‌های بسیار مهم سختی، نشان دهندهٔ افزایش یا کاهش پتانسیل شیمیایی الکترون هاست و در تئوری ساختار الکترونی و فعالیت مولکول‌ها نقش مهمی دارد و با قابلیت تحرک پذیری الکترون‌ها در یک شبکهٔ مولکولی مرتبط است. سختی به عنوان معیاری برای تعیین و اندازه‌گیری پایداری سامانه‌های شیمیایی نیز شناخته شده است. این کمیت به میزان بار و اندازهٔ قطبش پذیری بستگی دارد و اولین بار توسط دو پژوهش به نام‌های پار<sup>۱</sup> و پیرسون<sup>۲</sup> و با در نظر گرفتن تابع چگالی تعریف شد. [۳۳]

سختی شیمیایی ( $\eta$ ) طبق فرمول‌های زیر تعریف می‌شود: معادله (۲)

$$\eta = 1/2 [\partial^2 E / \partial N^2]_{v(r)} = 1/2 [\partial \mu / \partial N]_{v(r)} \quad (2)$$

(۱) Parr

(۳) Iczkowski and Margrave

(۲) Pearson

حلال است زیرا در فاز گازی پتانسیل شیمیایی مثبت تری از خود نشان می دهد. در این جا نیز مانند منتول در حضور حلال غیر قطبی دی کلرومتان واکنش پذیری نسبت به دو حلال دیگر بیش تر است. محاسبه های بارالکتریکی مولیکن منتول و کارواکرول با استفاده از دستور NBO اجرا شده همان گونه که دیده می شود، در ترکیب منتول در فاز گازی همه اتم های هیدروژن بار الکتریکی مثبت دارند. اتم  $O_1$  بیش ترین بار منفی را دارد اتم  $H_{13}$ ، بار مثبت کمتری از دیگر اتم های هیدروژن دارد و در مقابل،  $C_3$  متصل به  $O_1$  بار مثبت بیش تری دارد. این نتیجه ها برای مولکول منتول در حلال های متانول، دی متیل سولفوکسید و دی کلرو متان نیز صادق است. در ترکیب کارواکرول در فاز گازی همه اتم های هیدروژن بار الکتریکی مثبت دارند. اتم  $H_{13}$ ، بار مثبت کمتری از دیگر اتم های هیدروژن دارد و بیش ترین بار منفی به طور عمده در اتم  $O_1$  قرار دارد. در مقابل،  $C_9$  متصل به  $O_1$  بار مثبت بیش تری دارد. این نتیجه ها برای مولکول کارواکرول در حلال های متانول، دی متیل سولفوکسید و دی کلرو متان نیز صادق است.

مقایسه بار منفی و مثبت اتم های  $O_1$  و  $C_3$  منتول در فاز گازی و حلال های مطالعه شده و نیز مقایسه بار منفی و مثبت اتم های  $O_1$  و  $C_9$  ترکیب کارواکرول در فاز گازی و حلال های مطالعه شده نشان می دهد که توزیع بار الکتریکی در هر دو ترکیب منتول و کارواکرول با حضور حلال های قطبی بیش تر افزایش یافته است و این مقادیر در حلال دی متیل سولفوکسید، بیش ترین مقدار و در فاز گازی کمترین مقادیر بار الکتریکی را دارد.

(دی متیل سولفوکسید < متانول < دی کلرومتان < فاز گازی) تشکیل پیوند هیدروژنی بین حلال و ترکیب در این ترتیب می تواند مؤثر باشد. جدول (۵) بسیاری از ویژگی های مولکول ها از جمله ممان دو قطبی و قطبش پذیری به بار الکتریکی اتم ها بستگی دارد.

### نتیجه گیری

در این پژوهش مولکول های منتول و کارواکرول در فاز گازی و حلال های متانول، دی متیل سولفوکسید و دی کلرو متان با روش DFT/B3LYP و با مجموعه پایه 6-311G+(d,p) بهینه شدند و به مقایسه فاز گازی و حلال های مورد مطالعه پرداخته شد. بررسی نتیجه های تغییرها میزان گاف انرژی و سختی و قطبش پذیری ترکیب های منتول و کارواکرول در فاز گازی و در حلال های مطالعه شده نشان دادند که حضور حلال در منتول باعث افزایش سختی شیمیایی شده و برای کارواکرول حلال تأثیر چندانی در سختی شیمیایی ایجاد نکرد. نرمی و الکترون دوستی برای ترکیب منتول

الکترون گاتیوی، پتانسیل شیمیایی را می توان با عبارت ساده تر زیر نوشت [۳۶]. معادله (۶)

$$[\mu = -(I+A)/2] \quad (۶)$$

یکی دیگر از توصیف کننده های کوانتومی، نرمی شیمیایی (S) است. این کمیت میزان سادگی تغییر در آرایش الکترونی یک گونه ی شیمیایی را مشخص می کند و هر چه بزرگ تر باشد فعالیت شیمیایی گونه ی مورد نظر بیش تر خواهد بود. این توصیف شاخص نرمی از رابطه ی زیر به دست می آید [۳۷]. معادله (۷)

$$[S = 1/2\eta] \quad (۷)$$

شاخص دیگر شاخص الکترون دوستی کل ( $\omega$ ) است که با استفاده از پارامترهای الکترون گاتیوی و سختی شیمیایی برآورد می شود. مقدار الکترون دوستی بالا الکتروفیل خوب و مقدار الکترون دوستی کم، هسته دوست خوب را توصیف می کند. و از رابطه زیر به دست می آید [۳۸]. معادله (۸)

$$[\omega = \mu^2/2\eta] \quad (۸)$$

مطابق جدول ۴ مقادیر سختی کل، پتانسیل شیمیایی، الکترون دوستی و نرمی کل محاسبه شده برای منتول و کارواکرول داده شده است. مطابق جدول در منتول، سختی شیمیایی با حضور حلال افزایش می یابد و به عبارت دیگر در فاز گازی سختی کم تر است. الکترون دوستی و نرمی نیز در فاز حلال کم ترین مقدار و در فاز گازی بیش ترین مقدار را دارد.

در کارواکرول، مقادیر سختی شیمیایی، نرمی و الکترون دوستی در فاز گازی و فازهای حلال تفاوت محسوسی نشان ندادند. پتانسیل شیمیایی اندازه گیری تمایل الکترونها به رهایی از سامانه است. اختلاف پتانسیل شیمیایی بالا بین دو سامانه به انتقال الکترون کمک میکند. [۳۹] برای منتول در حالت گازی نسبت به حلال پتانسیل شیمیایی منفی تر است یعنی پایدارتر است و تمایل به واکنش پذیری کمتری دارد و در دی کلرو متان به نسبت مثبت تر است و واکنش پذیری بالاتری نسبت به حالت گازی و سایر حلال ها دارد. این نشان می دهد این ترکیب در حلال های با ثابت دی الکتریک پایین یا غیرقطبی واکنش پذیری بیش تری از خود نشان می دهد. به نظر می رسد پایداری بیش تر منتول در حلال های قطبی به دلیل برهم کنش های یون دو قطبی حلال - حل شونده باشد. برای کارواکرول در حالت گازی واکنش پذیری بیش تر از حالت

جدول ۵ - بار الکتریکی اتم‌ها مربوط به متئول و کارواکرول با روش DFT/B3LYP و با مجموعه پایه 6-311G+(d,p) در متئول و کارواکرول در فاز گازی و محلول

ترکیب‌ها شماره	اتم	متئول				کارواکرول			
		گاز	متانول	دی متیل سولفو کسید	دی کلرومتان	گاز	متانول	دی متیل سولفو کسید	دی کلرومتان
۱	O	-.۰۷۴۱۸۳	-.۰۷۷۰۶۱	-.۰۷۷۰۹۴	-.۰۷۶۷۷۸	-.۰۷۶۸۲۰۲	-.۰۷۰۲۵۱	-.۰۷۰۲۷۳	-.۰۷۰۰۶۰
۲	C	-.۰۲۳۰۴۵	-.۰۲۳۳۵۶	-.۰۲۳۳۶۰	-.۰۲۳۳۱۹	-.۰۲۳۸۳۲	-.۰۲۴۰۵۸	-.۰۲۴۰۶۱	-.۰۲۴۰۳۵
۳	C	.۰۱۳۰۰۹	.۰۱۳۰۵۰	.۰۱۳۰۵۱	.۰۱۳۰۴۴	-.۰۰۴۶۳	-.۰۰۸۲۱	-.۰۰۸۲۶	-.۰۰۷۸۲
۴	C	-.۰۳۸۸۳۷	-.۰۳۸۸۵۷	-.۰۳۸۸۵۷	-.۰۳۸۸۵۸	-.۰۵۶۳۵۹	-.۰۵۶۶۷۴	-.۰۵۶۶۷۷	-.۰۵۶۶۴۷
۵	C	-.۰۲۲۶۷۶	-.۰۲۲۶۳۹	-.۰۲۲۶۳۸	-.۰۲۲۶۴۴	-.۰۵۶۳۵۹	-.۰۵۶۶۷۴	-.۰۵۶۶۷۷	-.۰۵۶۶۴۷
۶	C	-.۰۳۹۸۹۵	-.۰۴۰۰۵۲	-.۰۴۰۰۵۳	-.۰۴۰۰۳۶	-.۰۲۵۳۴۹	-.۰۲۶۷۱۳	-.۰۲۶۷۳۰	-.۰۲۶۵۶۸
۷	C	-.۰۳۷۶۸۰	-.۰۳۷۶۱۳	-.۰۳۷۶۱۵	-.۰۳۷۶۰۰	-.۰۲۲۹۴۴	-.۰۲۳۹۳۸	-.۰۲۳۹۴۹	-.۰۲۳۸۴۵
۸	C	-.۰۲۳۱۴۰	-.۰۲۲۷۰۵	-.۰۲۲۷۰۰	-.۰۲۲۷۴۷	-.۰۱۱۱۷۷	-.۰۱۰۶۸۰	-.۰۱۰۶۷۴	-.۰۱۰۷۳۳
۹	C	-.۰۵۶۷۵۶	-.۰۵۷۰۳۲	-.۰۵۷۰۳۵	-.۰۵۷۰۰۸	.۰۳۲۲۲۹	.۰۳۱۵۷۰	.۰۳۱۵۶۲	.۰۳۱۶۳۵
۱۰	C	-.۰۵۶۹۷۴	-.۰۵۷۳۰۳	-.۰۵۷۳۰۷	-.۰۵۷۲۷۴	-.۰۱۷۸۷۶	-.۰۱۸۷۹۵	-.۰۱۸۸۰۴	-.۰۱۸۷۱۷
۱۱	C	-.۰۵۷۶۸۴	-.۰۵۸۰۶۰	-.۰۵۸۰۶۴	-.۰۵۸۰۲۵	-.۰۶۰۹۵۳	-.۰۶۱۵۹۰	-.۰۶۱۵۹۷	-.۰۶۱۵۲۹
۱۲	H	.۰۱۸۸۸۹	.۰۱۹۶۶۰	.۰۱۹۶۷۱	.۰۱۹۵۷	.۰۱۹۲۲۳	.۰۱۹۷۷۲	.۰۱۹۷۷۹	.۰۱۹۷۱۶
۱۳	H	.۰۱۷۶۰۰	.۰۱۷۷۱۳	.۰۱۷۷۱۳	.۰۱۷۷۱۳	.۰۱۹۵۶۹	.۰۱۹۶۸۵	.۰۱۹۶۸۵	.۰۱۹۶۸۰
۱۴	H	.۰۲۰۵۲۶	.۰۲۰۶۷۳	.۰۲۰۶۷۶	.۰۲۰۶۵۴	.۰۱۹۷۸۴	.۰۲۰۲۱۲	.۰۲۰۲۱۷	.۰۲۰۱۶۴
۱۵	H	.۰۱۹۴۸۲	.۰۱۹۶۲۳	.۰۱۹۶۲۴	.۰۱۹۶۱۲	.۰۲۰۴۶۳	.۰۲۰۳۲۴	.۰۲۰۳۲۲	.۰۲۰۳۴۱
۱۶	H	.۰۱۸۷۱۶	.۰۱۸۹۱۵	.۰۱۸۹۲۰	.۰۱۸۹۰۱	.۰۲۰۴۶۳	.۰۲۰۳۲۴	.۰۲۰۳۲۲	.۰۲۰۳۴۱
۱۷	H	.۰۲۱۱۰۷	.۰۲۰۷۹۳	.۰۲۰۸۷۸	.۰۲۰۸۳۶	.۰۱۹۷۸۴	.۰۲۰۲۱۲	.۰۲۰۲۱۷	.۰۲۰۱۶۴
۱۸	H	.۰۱۸۳۷۴	.۰۱۹۲۲۵	.۰۱۹۲۳۶	.۰۱۹۱۳۶	.۰۱۹۵۶۹	.۰۱۹۶۸۵	.۰۱۹۶۸۵	.۰۱۹۶۸۰
۱۹	H	.۰۲۰۱۴۳	.۰۲۰۲۶۱	.۰۲۰۲۶۳	.۰۲۰۲۴۹	.۰۲۱۵۷۷	.۰۲۱۹۲۶	.۰۲۱۹۲۸	.۰۲۱۹۰۴
۲۰	H	.۰۱۸۸۹۵	.۰۱۹۱۰۷	.۰۱۹۱۱۰	.۰۱۹۰۷۹	.۰۲۰۳۳۶	.۰۲۱۱۰۶	.۰۲۱۱۱۵	.۰۲۱۰۳۲
۲۱	H	.۰۲۰۸۵۴	.۰۲۰۶۱۰	.۰۲۰۰۵۲	.۰۲۰۱۳۹	.۰۲۰۱۰۲	.۰۲۱۰۸۵	.۰۲۱۰۹۶	.۰۲۰۹۸۹
۲۲	H	.۰۲۰۱۰۴	.۰۲۰۱۳۰	.۰۲۰۱۳۰	.۰۲۰۱۳۴	.۰۲۰۸۷۷	.۰۲۱۴۷۴	.۰۲۱۴۸۵	.۰۲۱۳۸۶
۲۳	H	.۰۲۰۰۸۹	.۰۲۰۱۶۳	.۰۲۰۱۶۴	.۰۲۰۱۵۶	.۰۲۰۵۸۶	.۰۲۱۴۷۴	.۰۲۱۴۸۴	.۰۲۱۳۸۶
۲۴	H	.۰۱۹۴۰۸	.۰۱۹۵۳۵	.۰۱۹۵۳۷	.۰۱۹۵۲۰	.۰۲۱۹۹۹	.۰۲۲۴۱۲	.۰۲۲۴۱۷	.۰۲۲۳۷۰
۲۵	H	.۰۱۹۰۹۲	.۰۱۹۳۳۲	.۰۱۹۳۳۶	.۰۱۹۳۰۷	.۰۴۷۲۴۴	.۰۴۸۹۳۳	.۰۴۸۹۵۲	.۰۴۸۷۷۳
۲۶	H	.۰۲۰۱۰۶	.۰۲۰۰۸۹	.۰۲۰۰۸۸	.۰۲۰۰۹۷				
۲۷	H	.۰۱۹۶۷۲	.۰۱۹۹۴۲	.۰۱۹۹۴۶	.۰۱۹۹۰۸				
۲۸	H	.۰۱۹۱۹۹	.۰۱۹۵۳۷	.۰۱۹۵۴۱	.۰۱۹۴۹۸				
۲۹	H	.۰۲۰۲۱۹	.۰۲۰۱۹۹	.۰۲۰۱۹۸	.۰۲۰۲۶				
۳۰	H	.۰۲۰۰۴۵	.۰۱۹۹۶۳	.۰۱۹۹۶۱	.۰۱۹۹۸۲				
۳۱	H	.۰۴۵۱۴۳	.۰۴۶۷۰۱	.۰۴۶۷۱۸	.۰۴۶۵۵۱				

با بررسی نتیجه‌های اثرات حلال‌های گوناگون روی ترکیب‌های بالا می‌توان دریافت که هرچه واکنش‌پذیری بیش‌تر شود ویژگی آنتی اکسیدانی بیش‌تر می‌شود و در نتیجه می‌توان ویژگی آنتی اکسیدانی ترکیب‌های متئول و کارواکرول را با به کارگیری حلال‌های مناسب‌تر، بهبود بخشید.

تاریخ دریافت: ۱۳۹۷/۰۷/۲۶؛ تاریخ پذیرش: ۱۳۹۷/۱۲/۲۰

فاز گازی بیش‌ترین مقدار و با حضور حلال کمترین مقدار و برای ترکیب کارواکرول در فاز گازی و محلول تفاوت چندانی دیده نشد. و نیز مقایسه پتانسیل شیمیایی ترکیب متئول و کارواکرول نشان دهنده واکنش‌پذیری بیش‌تر کارواکرول نسبت به متئول به دلیل کمتر بودن پتانسیل شیمیایی کارواکرول می‌باشد. که ممکن است پایداری متئول به دلیل طول بیش‌تر رزونانس پیوندهای دوگانه در ساختمان شیمیایی آن باشد.

## مراجع

- [1] Kähkönen M.P., Hopia A.I., Vuorela H.J., Rauha J.P., Pihlaja K., Kujala T.S., Heinonen M., [Antioxidant Activity of Plant Extracts Containing Phenolic Compounds](#), *J. Agric. Food Chem*, **47(10)**: 3954-62 (1999).
- [2] Zheng W., Wang S.Y., [Antioxidant Activity and Phenolic Compounds in Selected Herbs](#), *J. Agric. Food Chem*, **49(11)**: 5165-5170 (2001).
- [3] Grzeszczuk M., Jadczyk D., [Estimation of Biological Value of Some Species of Mint](#), *Herba Polonica*, **55(3)**:193-199 (2009).
- [4] Bastaki S.M., Adeghate E., Amir N., Ojha S., Oz M., [Menthol Inhibits Oxidative Stress and Inflammation in Acetic Acid-Induced Colitis in Rat Colonic Mucosa](#), *Am. J. Transl. Res.*, **10(12)**:4210-4222 (2018).
- [5] Stringaro A., Colone M., Angiolella L., [Antioxidant, Antifungal, Antibiofilm, and Cytotoxic Activities of \*Mentha spp.\* Essential Oils](#), *Medicines*, **5(4)**:112-127 (2018).
- [۶] طاهرخانی، محبوبه؛ مسعودی، شیوا؛ کرمی نیا، مهدی؛ روستائیان، عبدالحسین؛ بررسی ترکیب‌های تشکیل دهنده، فعالیت ضد میکروبی، آنتی اکسیدانی و محتوای فنولی روغن اسانسی به دست آمده از اندام هوایی گیاه *Phlomis aucheri Boiss* رویشی در ایران، نشریه شیمی و مهندسی شیمی ایران، (۴) ۳۳: ۱۱ تا ۱۷ (۱۳۹۳).
- [۷] صمدی زاده، مرجانه؛ علیزاده، شیرین؛ کشاورز، شهریار؛ سنتز روی دی آلکیل دی تیو فسفات‌ها به عنوان ماده افزودنی به روغن موتور و بررسی ویژگی‌های آنتی اکسیدانی و ضد سایشی آن‌ها، نشریه شیمی و مهندسی شیمی ایران، (۴) ۳۶: ۷۱ تا ۷۶ (۱۳۹۶).
- [۸] نورالدینی، مهدی؛ نورالدین، محمد؛ سلامی، محمود؛ مصداقی نیا، اعظم؛ وردی، جواد؛ سلیمیان، مرتضی؛ بررسی اثرات ضد دردی عرق نعنای در موش صحرائی نر، فصلنامه علمی - پژوهشی فیض، (۴) ۱: ۱۹ تا ۲۳ (۱۳۸۵).
- [9] Samsam-Shariat H., "Collection of Medicinal Plants", 2nd ed. Isfahan: Mani Pub, (2007).
- [10] Brain K.R., Green D.M., Dykes P.J., Marks R., Bola T.S., [The role of Menthol in Skin Penetration from Topical Formulations of Ibuprofen 5% in Vivo](#), *Skin Pharmacol. Physiol*, **19(1)**: 17-21 (2006).
- [11] Haeseler G., Maue D., Grosskreutz J., Bufler J., Nentwig B., Piepenbrock S., Dengler R., Leuwer M., [Voltage-Dependent Block of Neuronal and Skeletal Muscle Sodium Channels by Thymol and Menthol](#), *Eur. J. Anaesthes*, **19(8)**: 571-579 (2002).
- [12] Watt Erin E., Betts Brooke A., Kotey Francesca O., Humbert D.J., Griffith T.N., Kelly E.W., Veneskey K.C., Gill N., Rowan K.C., [Menthol Shares General Anesthetic Activity and Sites of Action on the GABA<sub>A</sub> Receptor with the Intravenous Agent, Propofol](#), *Eur. J. Pharmacol*, **590(1-3)**: 120-126 (2008).
- [13] Freires I.A., Denny C., Benso B., de Alencar S.M., Rosalen P.L., [Antibacterial Activity of Essential Oils and Their Isolated Constituents Against Cariogenic Bacteria: A Systematic Review](#), *Molecules*, **20(4)**: 7329-7358 (2015).
- [14] Hiki N., Kaminishi M., Hasunuma T., Nakamura M., Nomura S., Yahagi N., Tajiri H., Suzuki H., [A Phase I Study Evaluating Tolerability, Pharmacokinetics, and Preliminary Efficacy of L-Menthol in Upper Gastrointestinal Endoscopy](#), *Clin. Pharmacol. Therapeu*, **90(2)**: 221-228 (2011).



- [15] Vladoić J., Zeković Z., Jokić S., Svilović S., Kovačević S., Vidović S., [Winter Savory: Supercritical Carbon Dioxide Extraction and Mathematical Modeling of Extraction Process](#), *J. Supercrit. Fluids*, **117**: 89-97 (2016).
- [16] Lima Mda S., Quintans-Júnior L.J., de Santana W.A., Martins Kaneto C., Pereira Soares M.B., Villarreal C.F., [Antiinflammatory Effects of Carvacrol: Evidence for a Key Role of Interleukin-10](#), *Eur. J. Pharmacol.*, **699(1-3)**: 112-117 (2013).
- [17] Cho S., Choi Y., Park S., Park T., [Carvacrol Prevents Diet-Induced Obesity by Modulating Gene Expressions Involved in Adipogenesis and Inflammation in Mice Fed with High-Fat Diet](#), *J. Nutr. Biochem.*, **23(2)**: 192-201 (2012).
- [18] Aydin Y., Kutlay O., Ari S., Duman S., Uzuner K., Aydin S., [Hypotensive Effects of Carvacrol on the Blood Pressure of Normotensive Rats](#), *Planta Med*, **73(13)**: 1365-1371 (2007).
- [19] Santos M.R.V., Moreira F.V., Fraga B.P., de Souza D.P., Bonjardim L.R., Quintans-Junior L.J., [Cardiovascular Effects of Monoterpenes: A Review](#), *Bresilian Journal of Phamacology*, **21(4)**: 764-771 (2011).
- [20] Oliveira I.S., da Silva F.V., Viana A.F., dos Santos M.R., Quintans-Junior L.J., Martins Mdo C., [Gastroprotective Activity of Carvacrol on Experimentally Induced Gastric Lesions in Rodents](#), *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*, **385(9)**: 899-908 (2012).
- [21] Canbek M., Uyanoglu M., Bayramoglu G., Senturk H., Erkasap N., Koken T., [Effects of Carvacrol on Defects of Ischemia-Reperfusion in the Rat Liver](#). *Phytomedicine*, **15(6-7)**: 447-52 (2008).
- [22] Liang W.Z., Lu C.H., [Carvacrol-Induced  \$\[Ca^{2+}\]\_i\$  Rise and Apoptosis in Human Glioblastoma Cells](#), *Life Sci*, **90(17-18)**: 703-11 (2012).
- [23] Anderson J.A., Coats J.R., [Acetylcholinesterase Inhibition by Nootkatone and Carvacrol in Arthropods](#), *Pestic. Biochem. Physiol.*, **102(2)**: 124-128 (2012).
- [24] Toru E., Minoru S., Hiroshi T., Shigehiro K., [Structural Determination of Menthol and Isomenthol, a Minty Compound and Its Nonminty Isomer, by Means of Gas Electron Diffraction Augmented by Theoretical Calculations](#), *J. Phys. Chem. A*, **107**: 2757-2762 (2003).
- [25] Frisch M.J., Trucks G.W., Schlegel H.B., Scuseria G.E., Robb M.A., Cheeseman J.R., Scalmani G., Barone V., Mennucci B., Petersson G.A., Nakatsuji H., Caricato M., Li X., Hratchian H.P., Izmaylov A.F., Bloino J., Zheng G., Sonnenberg J.L., Hada M., Ehara M., Toyota K., Fukuda R., Hasegawa J., Ishida M., Nakajima T., Honda Y., Kitao O., Nakai H., Vreven T., Montgomery J.A., Peralta Jr, J.E, Ogliaro F., Bearpark M., Heyd J.J., Brothers E., Kudin K.N., Staroverov V.N., Kobayashi R., Normand J., Raghavachari K., Rendell A., Burant J.C., Iyengar S.S., Tomasi J., Cossi M., Rega N., Millam J.M., Klene M., Knox J.E., Cross J. B., Bakken V., Adamo C., Jaramillo J., Gomperts R., Stratmann R.E., Yazyev O., Austin A.J., Cammi R., Pomelli C., Ochterski J. W., Martin R.L., Morokuma K., Zakrzewski V.G., Voth G.A., Salvador P., Dannenberg J.J., Dapprich S., Daniels A.D., Farkas O.; Foresman J.B., Ortiz J.V., Cioslowski J., Fox D.J., [Gaussian, Gaussian, Inc](#), Wallingford CT. (2009).
- [26] Tamagawa K., Iijima T., Kimura M., [Molecular Structure of Benzene](#), *J. M. Struct.* **30(2)**: 243-253(1976).

- [27] Vinod K.S., Periandy S., Govindarajan M., [Spectroscopic Analysis of Cinnamic Acid Using Quantum Chemical Calculations](#), *Spectrochim. Acta. A*, **136**: 808-817 (2015).
- [28] Fleming I., ["Frontier Orbitals and Organic Chemical Reactions"](#), John Wiley & Sons Inc, New York, **5**: (1976).
- [29] Fukuli K., Yonezawa T., Shingu H., [A Molecular Orbital Theory of Reactivity in Aromatic Hydrocarbons](#), *J. Chem. Phys.*, **20**(4): 722-725 (1952).
- [30] Gunasekaran S., Balaji R.A., Kumaresan S., Anand G., Srinivasan S., [Experimental and Theoretical Investigations of Spectroscopic Properties of N-Acetyl-5-Methoxytryptamine](#), *Can. J. Anal. Sci. Spectrosc.*, **53**(4): 149-160 (2008).
- [31] Sudha S., Karabacak M., Kurt M., Cinar M., Sundaraganesan N., [FT-IR and FT-Raman Spectra, Vibrational Assignments, NBO Analysis and DFT Calculations of 2-Amino-4-Chlorobenzonitrile](#), *Spectrochim. Acta A*, **84**(1): 184-195 (2011).
- [32] Rauk A., ["Orbital Interaction Theory of Organic Chemistry"](#), 2nd ed., John Wiley & Sons Inc., New York (2001).
- [33] Parr R.G., Pearson R.G., [Absolute Hardness: Companion Parameter to Absolute Electronegativity](#), *J. Am. Chem. Soc.*, **105**(26): 7512-7516 (1983).
- [34] Balachandran V., Mahalakshmi G., Lakshmi A., Janaki A., [DFT, FT-Raman, FT-IR, HOMO-LUMO and NBO Studies of 4-Methylmorpholine](#), *Spectrochim. Acta. A*, **97**: 1101-1110, (2012).
- [35] Iczkowski R.P., Margrave J.L., [Electronegativity](#), *J. Am. Chem. Soc.* **83**(17): 3547-3551 (1961).
- [36] Zhou Z., Parr R.G., [Activation Hardness: New Index for Describing the Orientation of Electrophilic Aromatic Substitution](#), *J. Am. Chem. Soc.*, **112**(15): 5720-5724 (1990).
- [37] Liu G.H. Parr R.G. [On Atomic and Orbital Electronegativities and Hardnesses](#), *J. Am. Chem. Soc.*, **117**: 3179-3188 (1995).
- [38] Parr R.G. Szentpály L.V. Liu S., [Electrophilicity Index](#), *J. Am. Chem. Soc.*, **121**: 1922-1924 (1999).
- [39] Andrés Bort, J., Bertrán Rusca, J., ["Theoretical and Computational Chemistry: Foundations, Methods and Techniques"](#), Universitat Jaume I, (2007).