

مطالعه‌های نظری انتخاب‌گری انانتیومری آلفا و گاما سیکلودکسترین نسبت به انانتیومرهای باکلوفن

طاهره‌السادات حسینی، عفت جمالیزاده*⁺، لیلا زیدآبادی نژاد

بخش شیمی، دانشگاه شهید باهنر کرمان، کرمان، ایران

چکیده: هدف از این پژوهش، مطالعه نظری انتخاب‌گری انانتیومری آلفا سیکلودکسترین و گاما سیکلودکسترین بر روی انانتیومرهای باکلوفن است. در این رابطه برهمکنش میزبان-میهمان آلفا و گاما سیکلودکسترین با انانتیومرهای باکلوفن با استفاده از روش $DFT(B3LYP/6-31G(d))$ در حلال آب شبیه‌سازی شد. اوربیتال پیوند طبیعی برای تعیین جهت و میزان برهمکنش انتقال بار محاسبه شد. افزون بر این نظریه کوانتومی اتم‌ها در مولکول‌ها ($QTAIM$) برای نشان دادن قدرت نسبی پیوندهای بین مولکولی به کار گرفته شد. مطالعه‌ها نشان داد که انرژی برهمکنش R -باکلوفن با سیکلودکسترین آلفا و گاما از S -باکلوفن منفی‌تر است. انرژی‌های برهمکنش آلفا و گاما سیکلودکسترین با انانتیومرهای باکلوفن توسط اوربیتال‌های پیوند طبیعی نشان می‌دهد که مهم‌ترین انتقال بار، از جفت الکترون اوربیتال غیرپیوندی اکسیژن سیکلودکسترین‌ها به اوربیتال $O-H$ ضد پیوندی باکلوفن انجام می‌شود. نتیجه‌های نظریه $QTAIM$ نشان می‌دهد که برهمکنش سیکلودکسترین‌ها با باکلوفن از نوع غیرکووالانسی با اثرهای الکترواستاتیک است. به طور کلی داده‌های نظری با نتیجه‌های تجربی مطابقت بسیار خوبی دارد.

واژه‌های کلیدی: انتخاب‌گری انانتیومر؛ سیکلودکسترین؛ انانتیومرهای باکلوفن؛ اوربیتال پیوند طبیعی؛ نظریه کوانتومی اتم‌ها در مولکول‌ها.

KEYWORDS: Enantioselectivity; Cyclodextrin; Baclofen enantiomers; Natural bond orbital; Quantum theory of atoms in molecules.

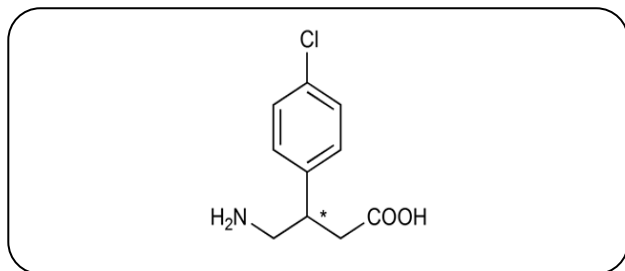
مقدمه

غیرقابل انطباق بودن یک مولکول را بر تصویر آینه‌ای خود بیان می‌کند و اکایرالیت انطباق یک مولکول بر تصویر آینه‌ای خود است. کایرالیت در صنایع دارویی کاربرد ویژه ای دارد زیرا بسیاری از داروها کایرال هستند [۲]. از بین ۵۲۳ داروی طبیعی یا شبه سنتزی، حدود ۹۸٫۸ درصد آن‌ها کایرال بوده و ۹۸٫۴ درصد آن‌ها به صورت تک ایزومر فروخته می‌شوند. در حالی که از بین ۱۳۲۷ داروی سنتزی، ۳۹٫۸ درصد آن‌ها کایرال بوده و تنها ۱۱٫۶ درصد آن‌ها به صورت تک ایزومر به فروش می‌رسند [۳].

دانش شیمی آلی، مبتنی بر ارتباط بین ساختار مولکولی و ویژگی‌های ترکیب است. آن بخشی از این علم که به ساختار در سه بعد می‌پردازد شیمی فضایی نام دارد. یک بخش از شیمی فضایی، ایزومری فضایی است. دو ایزومر فضایی اگر تصویر آینه ای آن‌ها بر یکدیگر قابل انطباق نباشد انانتیومر نامیده می‌شوند و اگر انانتیومر نباشند به آن‌ها دیاسترومر می‌گویند. تفاوت انانتیومرها، از نظر ساختار و بنابراین از نظر ویژگی‌ها، بسیار کوچک است [۱]. کایرالیت که بیانگر "دست مانند بودن" یک مولکول است،

*عقد دار مکاتبات

+E-mail: jamalizadeh@uk.ac.ir , jamalizadeheffat@yahoo.com



شکل ۱- ساختار مولکولی R-باکلوفن.

که تاکنون انجام شده، مشخص شده است که استفاده از سیکلودکسترین‌ها در انتخاب‌گری آناتیومرهای باکلوفن روشی مناسب است [۱۷-۱۵]. در یک پژوهش تجربی، از آلفا و گاما سیکلودکسترین‌ها برای انتخاب‌گری آناتیومرهای باکلوفن استفاده شد، و نتیجه‌ها نشان داد که هر دو نوع سیکلودکسترین از بین آناتیومرهای باکلوفن، آناتیومر R را انتخاب می‌کنند [۱۱]. افزون بر این مطالعه‌های نظری نیز در مطالعه مکانیسم انتخاب‌گری آناتیومری سیکلودکسترین‌ها انجام شده است، از جمله مطالعه‌های نظری که در مطالعه انتخاب‌گری آناتیومری سیکلودکسترین‌ها انجام شده است، استفاده از روش‌های نظری شبیه سازی دینامیک مولکولی [۱۸] و روش نظریه تابعی چگالی (DFT) [۱۹] برای بررسی انتخاب‌گری آناتیومرهای داروی پروپرانولول توسط بتا سیکلودکسترین است که نتیجه‌های هر دو روش نشان می‌دهند که آناتیومر R - پروپرانولول در مقایسه با آناتیومر S - پروپرانولول کمپلکس پایدارتری با بتا سیکلودکسترین تشکیل می‌دهد و در هر دو روش آناتیومرهای پروپرانولول از سمت گروه نفتیل وارد حلقه بتا سیکلودکسترین می‌شوند. همچنین در یک مطالعه نظری برهمکنش میزبان - میهمان بین پرمیتیلات بتا سیکلودکسترین و آناتیومرهای متیل ماندلات توسط روش نیمه تجربی PM3 شبیه سازی شده و مکانیسم تشخیص کایرال آناتیومرهای متیل ماندلات روی پرمیتیلات بتا سیکلودکسترین مطالعه شده است [۲۰]. در مطالعه نظری دیگری، از روش مدل سازی مولکولی در مطالعه انتخاب‌گری و جداسازی آناتیومرهای (+)-آلفا پینن و (-)-آلفا پینن بر روی سیکلودکسترین و پرمیتیل بتا سیکلودکسترین استفاده شده است [۲۱].

در این پژوهش، مکانیسم انتخاب‌گری آناتیومر آلفا و گاما سیکلودکسترین نسبت به آناتیومرهای باکلوفن به صورت نظری با روش تابعی چگالی مورد بررسی قرار می‌گیرد و از تحلیل اوربیتال پیوند طبیعی و نظریه کوانتومی‌اتم‌ها در مولکول‌ها برای مطالعه

در نتیجه جداسازی آناتیومرهای ترکیب‌ها از اهمیت بیش‌تری برخوردار است [۱۰-۴].

باکلوفن (۴-آمینو-۳-پاراکلروفنیل بوتریک اسید) مشتقی از بازدارنده‌های انتقال‌دهنده عصبی گاما - آمینو بوتریک اسید می باشد که در درمان اسپاسم عضلانی کاربرد دارد. باکلوفن دارای کربن کایرال و آناتیومرهای R و S می‌باشد که این آناتیومرها از نظر میزان فعالیت، سمیت و در نتیجه اثرهای فیزیولوژیکی که بر بدن انسان می‌گذارند با یکدیگر متفاوت هستند. به طوری که آناتیومر R نسبت به آناتیومر S بسیار فعال تر (حدود صد برابر) و البته سمی‌تر است. در نتیجه جداسازی آناتیومرهای باکلوفن با استفاده از روش‌های آنالیز قابل اعتماد، نیاز است. برای تعیین باکلوفن در مایع‌های زیستی چندین روش تجزیه‌ای مانند HPLC یا همان کروماتوگرافی مایع با عملکرد بالا با الکتروشیمی، UV، کروماتوگرافی گازی - طیف سنجی جرمی، کروماتوگرافی مایع - طیف سنجی جرمی و الکتروفورز وجود دارد [۱۱]. ساختار مولکولی باکلوفن در شکل ۱ نشان داده شده است. کربن ستاره دار در شکل مرکز کایرال مولکول را نشان می‌دهد.

سیکلودکسترین که گاهی سیکلو آمیلاز، سیکلو مالتوز یا دکسترین‌های شاردینگر نامیده می‌شوند، نانوکپسول‌های طبیعی تشکیل شده از واحدهای گلوکوزی هستند. این واحدها با پیوندهای ۱-۴ گلوکوپیرانوزی به یکدیگر متصل شده اند. پرکاربردترین الیگوساکاریدهای طبیعی - سیکلودکسترین - سیکلودکسترین و - سیکلودکسترین (به ترتیب شامل ۸ و ۷ واحد گلوکز) هستند. سیکلودکسترین‌ها در ایجاد کمپلکس در هم جای (کمپلکس‌های میزبان - میهمان) با گستره‌ی وسیعی از ترکیب‌های جامد، مایع و گاز با سازوکار کمپلکس شدن مولکولی به کار می‌روند. در این کمپلکس‌ها مولکول میهمان درون حفره ی سیکلودکسترین میزبان نگه داشته می‌شود. این فرایند را در هم جای گرفتن می‌نامیم. تشکیل کمپلکس به خاطر هم اندازه بودن اندازه‌های روزنه‌ی میزبان و مولکول میهمان است [۱۲].

پژوهش‌های انجام شده تا به امروز نشان دهنده‌ی نقش گسترده سیکلودکسترین‌ها و برخی از مشتق‌های آن‌ها در مطالعه‌های گوناگون نظری، تجربی یا تلفیقی از این دو، به عنوان یک انتخاب‌گر کایرال است. از دلیل‌های این امر می‌توان به ارزان بودن و سادگی تولید صنعتی آن‌ها اشاره کرد. همچنین از سیکلودکسترین‌ها به عنوان انتخاب‌گر آناتیومرهای بسیاری از ترکیب‌های حلقوی، تک حلقه‌ای و دو حلقه‌ای استفاده می‌شود [۱۳، ۱۴]. در پژوهش‌های تجربی

$$\eta = \frac{1}{2}(C_{LUMO} + E_{HOMO}) \quad (2)$$

$$\omega = \frac{\mu^2}{2\eta} \quad (3)$$

که E_{HOMO} و E_{LUMO} به ترتیب پایین‌ترین سطح انرژی خالی و بالاترین سطح انرژی پر شده مولکولی هستند. تحلیل اوربیتال پیوندی طبیعی (NBO) کمپلکس‌های انانتیومرهای باکلوفن با سیکلودکسترین‌ها با استفاده از روش B3LYP و مجموعه پایه 6-31G(d) در حلال آب برای یافتن جهت انتقال بار و مقایسه پایداری برهمکنش‌های موجود در هر کمپلکس انجام شد. برای بررسی ماهیت برهمکنش‌های به‌وجود آمده در کمپلکس‌ها از نظریه کوانتومی اتم‌ها در مولکول (QTAIM) استفاده شده است. برای انجام این محاسبه‌ها از نرم افزار AIMALL [۲۴] استفاده شد.

نتیجه‌ها و بحث

در شکل ۲ ساختارهای بهینه شده R-باکلوفن، S-باکلوفن، و سیکلودکسترین نشان داده شده است. در شکل ۳ ساختار بهینه شده کمپلکس میزبان - میهمان R - باکلوفن و آلفا سیکلودکسترین ($R - \alpha$)، S-باکلوفن و آلفا سیکلودکسترین ($S - \alpha$)، R-باکلوفن و گاما سیکلودکسترین ($R - \gamma$)، S-باکلوفن و گاما سیکلودکسترین ($S - \gamma$) نشان داده شده است.

انرژی‌های برهمکنش کمپلکس‌های میزبان - میهمان از کم کردن انرژی الکترونی کمپلکس میزبان - میهمان انانتیومر - سیکلودکسترین (EAB) از مجموع انرژی‌های الکترونی انانتیومر (EA) و سیکلودکسترین (EB) محاسبه می‌شود. انرژی انانتیومرهای R، S، سیکلودکسترین‌های آلفا و گاما به تنهایی در جدول ۱ و مقدارهای انرژی‌های الکترونی بهینه شده و انرژی‌های برهمکنش کمپلکس‌های آلفا و گاما سیکلودکسترین با انانتیومرها در جدول ۲ گزارش شده است.

با توجه به جدول‌های ۱ و ۲، مقدارهای انرژی‌های برهمکنش نشان می‌دهند که کمپلکس‌هایی که انانتیومرهای باکلوفن با آلفا سیکلودکسترین تشکیل می‌دهند کمپلکس‌های پایدارتری هستند و از بین انانتیومرهای R و S، کمپلکس انانتیومر R با هر دو سیکلودکسترین دارای انرژی برهمکنش منفی‌تر و در نتیجه پایدارتر است. بنابراین پایدارترین کمپلکس‌ها، کمپلکس‌های R و R هستند

کمپلکس میزبان - میهمان هر یک از سیکلودکسترین‌ها و انانتیومرهای باکلوفن استفاده می‌شود.

محاسبه‌ها

در این مطالعه نظری به بررسی برهمکنش بین انانتیومرهای باکلوفن با آلفا و گاما سیکلودکسترین پرداخته شده است. در این کار پژوهشی، نخست همه‌ساختارها به صورت مجزا و در حالت کمپلکس با استفاده از نرم‌افزار گوس ویو ۰۵ [۲۲] رسم شدند، سپس ساختارهای رسم شده با نرم افزار گوسین ۰۹ [۲۳] با روش تابعی چگالی B3LYP و مجموعه پایه 6-31G(d) در حلال آب با مدل پیوسته پلاریزه شده (PCM) بهینه شدند تا بهترین ساختارها و انرژی‌ها به دست آید. توصیفگرهای کوانتومی شامل انرژی‌های اوربیتال‌های مولکولی مرزی (E_{LUMO}, E_{HOMO})، شکاف انرژی ($E_{LUMO} - E_{HOMO}$)، ممان دوقطبی (D)، سختی (η)، پتانسیل شیمیایی (μ) و شاخص الکترون دوستی (ω) با استفاده از نظریه تابعی چگالی (DFT) برای یافتن میزان پایداری کمپلکس‌ها، و همچنین ویژگی‌های الکترون دوستی و هسته دوستی گونه‌ها مورد بررسی قرار گرفتند.

در ادامه برای تعیین و تأیید چگونگی برهمکنش سیکلودکسترین‌های آلفا و گاما با انانتیومرهای باکلوفن و مشخص کردن مولکول‌های الکترون دوست و هسته دوست در کمپلکس میزبان - میهمان مورد مطالعه از نظریه اوربیتال مولکولی استفاده شده است. طبق نظریه اوربیتال مولکولی، حمله الکترون دوست، به مکانی که چگالی اوربیتال مولکولی اشغال شده بیش‌تر و حمله هسته دوست، به مکانی که چگالی اوربیتال مولکولی اشغال نشده بیش‌تر است صورت می‌پذیرد. نظریه‌های اوربیتال مولکولی مرزی توسط نظریه تابعی چگالی توجیه می‌شوند. در نظریه تابعی چگالی، واکنش‌پذیری شیمیایی به‌طور کمی با به کار بردن مجموعه‌ای از شاخص‌های واکنش‌پذیری شیمیایی مانند پتانسیل شیمیایی، سختی، شاخص الکترون دوستی بررسی می‌شود. برای انتقال بار، توسط پتانسیل شیمیایی الکترونی مولکول تعیین می‌شود زیرا الکترون دوستی توانایی گونه شیمیایی به پذیرش لکترون‌ها از محیط است، پس انرژی گونه باید براساس بار الکترونی پذیرفته‌شده کاهش یابد، بنابراین پتانسیل شیمیایی الکترونی‌اش باید منفی باشد. پتانسیل شیمیایی (μ)، سختی شیمیایی (η) و شاخص الکترون دوستی (ω) به‌صورت زیر تعریف می‌شوند:

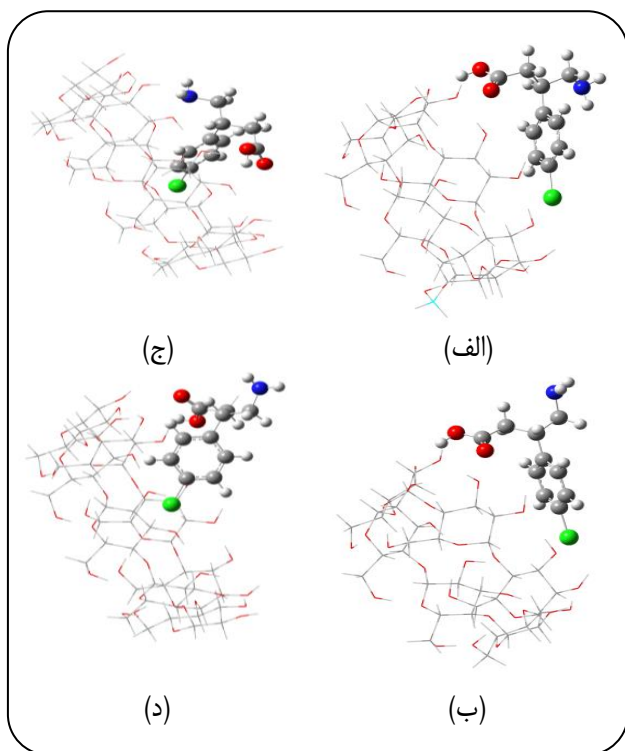
$$\mu = -\frac{1}{2}(C_{LUMO} + E_{HOMO}) \quad (1)$$

جدول ۱- مقدارهای انرژی الکترونی بهینه شده انانتیومرهای باکلو فن و سیکلودکستیرین های آلفا و گاما بر حسب kcal/mol.

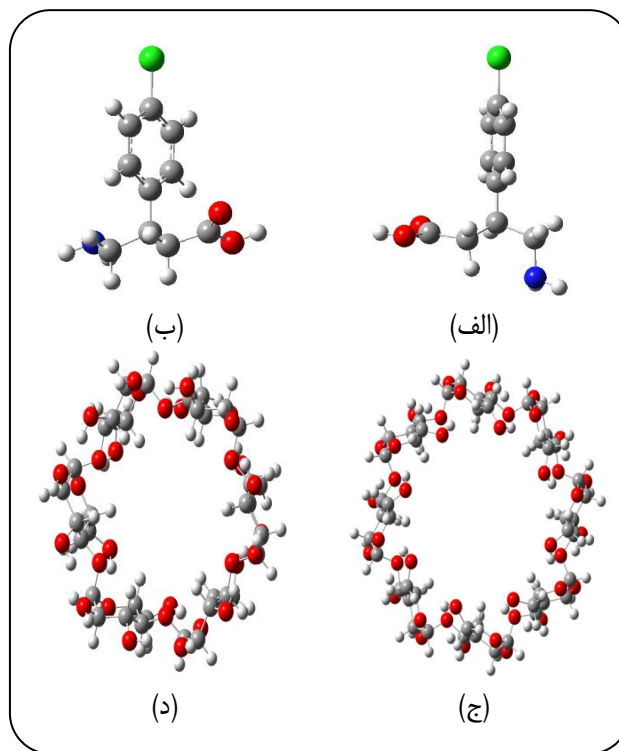
مولکول	انانتیومر R	انانتیومر S	آلفا سیکلودکستیرین	گاما سیکلودکستیرین
انرژی	-۱۰۰۱۷۹۶	-۶۶۱۲۱۵	-۱۹۴۴۸۶۰	-۱۵۹۸۳۰

جدول ۲- مقدارهای انرژی الکترونی بهینه شده وانرژی برهمکنش کمپلکس های آلفا و گاما سیکلودکستیرین و انانتیومرهای R و S بر حسب kcal/mol.

مولکول	انرژی الکترونی بهینه شده	انرژی برهمکنش
R	-۲۹۶۰۷۳۶/۸۱۶	-۱۰،۴۹۱۳۹
S	-۲۹۶۰۷۳۷/۱۶۰	-۹،۳۱۲۳
R	-۳۷۲۷۲۴۰،۴۶۲	-۸،۲۴۷۶
S	-۳۷۲۷۲۴۱،۴۶۵	-۸،۹۰۸۶



شکل ۳- کمپلکس های بهینه شده الف) $R - \alpha$ ، ب) $S - \alpha$ ، ج) $R - \gamma$ و د) $S - \gamma$



شکل ۲- ساختارهای بهینه شده انانتیومرهای الف) R-باکلو فن، ب) S-باکلو فن، ج) آلفا سیکلودکستیرین و د) گاما سیکلودکستیرین.

شکاف انرژی (Eg)، ممان دوقطبی (D)، سختی (η)، پتانسیل شیمیایی (μ) و شاخص الکترون دوستی (ω) برای انانتیومرهای باکلو فن و سیکلودکستیرین های آلفا و گاما به صورت منفرد و کمپلکس محاسبه و در جدول های ۳ و ۴ ارائه شده است.

که دارای منفی ترین انرژی برهمکنش هستند. نتیجه های به دست آمده با نتیجه های تجربی مربوط به انتخاب گری سیکلودکستیرین های آلفا و گاما برای انانتیومرهای باکلو فن همخوانی دارد [۸]. انرژی های اوربیتال های مولکولی مرزی (E_{HOMO} و E_{LUMO})،

جدول ۳- توصیف کننده‌های مولکولی انانتیومرهای باکلوفن و سیکلودکسترین‌ها.

مولکول	E_{LUMO} (eV)	E_{HOMO} (eV)	شکاف انرژی (eV)	ممان دو قطبی (دبای)	سختی (eV)	پتانسیل شیمیایی (eV)	شاخص الکترون دوستی (eV)
R	-۰٫۴۱۹۸۸	-۶٫۵۴۰۹۵	۶٫۱۲۱۰۷	۵٫۷۵۷۱	۳٫۰۶۰۵۳	-۳٫۴۸۰۴۱	۱٫۹۷۸۹۵
S	-۰٫۴۰۷۳۶	-۶٫۵۳۹۰۴	۶٫۱۳۱۶۸	۳٫۶۰۵۵	۳٫۰۶۵۸۴	-۳٫۴۷۳۳۲	۱٫۹۶۷۴۸
	۱٫۲۷۷۳۳	-۶٫۹۱۳۴۸	۸٫۱۹۰۸۱	۱۳٫۸۹۴۵	۴٫۰۹۵۴۰	-۳٫۸۱۸۰۷	۰٫۹۶۹۵۷
	۱٫۱۹۷۰۵	-۷٫۰۲۶۱۴	۸٫۲۲۳۱۹	۱۳٫۶۸۵۰	۴٫۱۱۱۵۹	-۳٫۹۱۴۵۴	۱٫۰۳۲۹۹

جدول ۴- توصیف کننده‌های مولکولی کمپلکس‌های آلفا و گاما سیکلودکسترین با انانتیومرهای R و S.

مولکول	E_{LUMO} (eV)	E_{HOMO} (eV)	شکاف انرژی (eV)	ممان دو قطبی (دبای)	سختی (eV)	پتانسیل شیمیایی (eV)	شاخص الکترون دوستی (eV)
R	-۰٫۴۷۷۵۷	-۶٫۵۱۲۹۲	۶٫۰۳۵۳۵	۱۵٫۰۴۵۳	۳٫۰۱۷۶۷	-۳٫۴۹۵۲۴	۲٫۰۲۴۱۹
S	-۰٫۳۹۲۶۷	-۶٫۵۲۲۷۱	۶٫۱۳۰۰۴	۱۵٫۶۴۰۷	۳٫۰۶۵۰۲	-۳٫۴۵۷۶۹	۱٫۹۵۰۳۳
R	-۰٫۴۳۲۶۷	-۶٫۵۸۹۳۸	۶٫۱۵۶۷۱	۱۶٫۱۸۵۳	۳٫۰۷۸۳۵	-۳٫۵۱۱۰۲	۲٫۰۰۲۲۵
S	-۰٫۴۵۷۹۸	-۶٫۵۴۵۸۵	۶٫۰۸۷۸۷	۱۵٫۴۳۳۴	۳٫۰۴۳۹۳	-۳٫۵۰۱۹۱	۲٫۰۱۴۳۹

آن‌ها غیر قطبی است، می‌توانند حامل یا انتقال دهنده خوبی برای این مواد به درون محیط‌های آبی محسوب شوند. همان‌گونه که در جدول‌ها دیده می‌شود، ممان دو قطبی و در نتیجه قطبیت انانتیومرها در حالت کمپلکس با سیکلودکسترین‌ها بیش‌تر از حالت منفرد است که موجب بالا رفتن حلالیت انانتیومرها در حالت کمپلکس با سیکلودکسترین در آب می‌شود.

چگالی الکترونی یک فاکتور بسیار مهم برای شناسایی مکان‌های الکترون دوست و هسته دوست در برهمکنش‌های هیدروژنی است. در این مطالعه، شناسایی مکان‌هایی که مورد حمله الکترون دوست یا هسته دوست قرار می‌گیرند، با نقشه‌های پتانسیل الکترواستاتیکی مولکولی گاما و آلفا سیکلودکسترین، R و S باکلوفن مورد بررسی قرار گرفته است. در شکل ۴ نقشه پتانسیل الکترواستاتیکی مولکولی مربوط به انانتیومرهای R - باکلوفن، S - باکلوفن، آلفا سیکلودکسترین و گاما سیکلودکسترین آمده است، با توجه به شکل ۴ درون حلقه‌های سیکلودکسترین که با رنگ قرمز نمایش داده شده است غنی از الکترون بوده با قسمت‌های آبی انانتیومرهای باکلوفن برهمکنش می‌دهند.

مقدارهای شکاف نوار ارایه شده در جدول‌های ۳ و ۴ نشان می‌دهند که تغییر چندانی در مقدار شکاف نوار کمپلکس‌ها نسبت به انانتیومرها صورت نگرفته و برهمکنش قوی بین انانتیومرها و سیکلودکسترین‌ها در اثر تشکیل کمپلکس ایجاد نشده است. به طوری که در صورت تغییر شرایط محیطی مانند تغییر دما یا pH، انانتیومرها از روزنه سیکلودکسترین خارج می‌شوند، بنابراین سیکلودکسترین‌های آلفا و گاما انتخاب‌گرهای خوبی برای آنان Cu تیومرهای باکلوفن هستند.

با توجه به مقدارهای شاخص الکترون دوستی برای انانتیومرهای R و S نسبت به سیکلودکسترین‌ها که در جدول ۳ ارایه شده است، انانتیومرها به عنوان الکترون دوست و سیکلودکسترین‌ها به عنوان هسته دوست عمل می‌کنند.

با افزایش ممان دو قطبی حلالیت ترکیب‌ها در محیط‌های قطبی مانند آب افزایش می‌یابد. با توجه به داده‌های جدول‌های ۳ و ۴ دیده می‌شود که انانتیومرهای R و S دارای ممان دو قطبی کم و حلالیت آبی پایینی هستند و برای انحلال آن‌ها در آب نیاز به حاملی است که همزمان دارای ویژگی قطبی و غیر قطبی باشد. از آنجایی که لایه بیرونی سیکلودکسترین‌ها قطبی و روزنه درونی

جدول ۵ - انتقال بار الکتریکی برای کمپلکس انانتیومرهای باکلوفن و سیکلودکسترین‌های آلفا و گاما با استفاده از داده‌های NBO

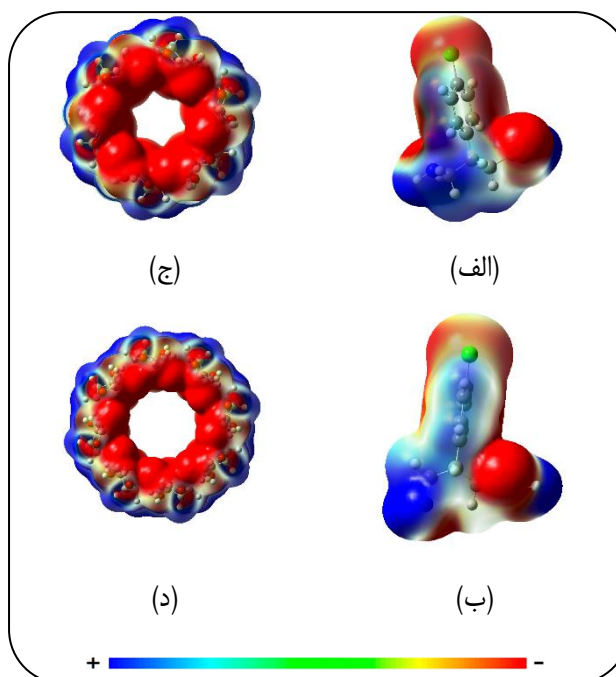
انتقال بار	باکلوفن	سیکلودکسترین
R- باکلوفن و سیکلودکسترین آلفا	-۰٫۰۵۷۶۳	۰٫۰۵۷۶۳
S- باکلوفن و سیکلودکسترین آلفا	-۰٫۰۲۸۸۶	۰٫۰۲۸۸۶
R- باکلوفن و سیکلودکسترین گاما	-۰٫۰۵۲۸۸	۰٫۰۵۲۸۸
S- باکلوفن و سیکلودکسترین گاما	-۰٫۰۴۹۱۷	۰٫۰۴۹۱۷

توصیف کننده‌های کوانتومی آورده شده است همخوانی دارد. مقدار انرژی اختلال مرتبه دوم به دست آمده از محاسبه‌های NBO در جدول‌های ۶ و ۷ آورده شده است. مقدار E^2 نشان می‌دهد که بین دهنده‌های الکترون و پذیرنده‌های الکترون برهمکنش صورت گرفته است.

مقایسه مقدارهای انتقال بار در جدول ۵ با جدول ۶ نشان می‌دهد که در کمپلکس‌های آلفا سیکلودکسترین با انانتیومرهای R و S، آلفا سیکلودکسترین به عنوان دهنده و انانتیومر به عنوان پذیرنده عمل می‌کند و همان‌گونه که در جدول ۶ و شکل‌های ۵ و ۶ دیده می‌شود، قوی‌ترین برهمکنش بین اوربیتال زوج ناپیوندی O آلفا سیکلودکسترین و اوربیتال ضد پیوندی O-H مربوط به انانتیومر R است (شکل ۵) و پس از آن قوی‌ترین برهمکنش بین اوربیتال زوج ناپیوندی O آلفا سیکلودکسترین و اوربیتال ضد پیوندی O-H مربوط به انانتیومر S است (شکل ۶).

مقایسه مقدارهای انتقال بار در جدول ۵ با جدول ۷ نشان می‌دهد که در کمپلکس‌های گاما سیکلودکسترین با انانتیومرهای R و S، گاما سیکلودکسترین به عنوان دهنده و انانتیومر به عنوان پذیرنده عمل می‌کند و همان‌گونه که در جدول ۷ و شکل‌های ۷ و ۸ دیده می‌شود، قوی‌ترین برهمکنش بین اوربیتال زوج ناپیوندی O گاما سیکلودکسترین و اوربیتال ضد پیوندی O-H مربوط به انانتیومر R است (شکل ۷). و پس از آن قوی‌ترین برهمکنش بین اوربیتال زوج ناپیوندی O گاما سیکلودکسترین و اوربیتال ضد پیوندی O-H مربوط به انانتیومر S است (شکل ۸).

در جدول‌های ۸ و ۹ ویژگی‌های جانمایی و انرژی در نقطه‌های بحرانی پیوند برای موقعیت‌های برهمکنش دهنده بین آلفا و گاما سیکلودکسترین و انانتیومرهای R و S گزارش شده اند. همه این پارامترها برحسب واحد اتمی (a.u.) می‌باشند.



شکل ۴- پتانسیل الکترواستاتیکی مولکولی (الف) R-باکلوفن، (ب) S-باکلوفن، (ج) آلفا سیکلودکسترین و (د) گاما سیکلودکسترین

اوربیتال‌های پیوند طبیعی روش صحیحی را برای مطالعه پیوندهای درون مولکولی و بین مولکولی در اختیار می‌گذارند و می‌توان از آن برای بررسی انتقال بار و تعیین مقدار انرژی برهمکنش دهنده - پذیرنده در سامانه‌های گوناگون استفاده کرد. برای انتقال بار به دست آمده توسط داده‌های NBO در جدول ۵ ارائه شده است.

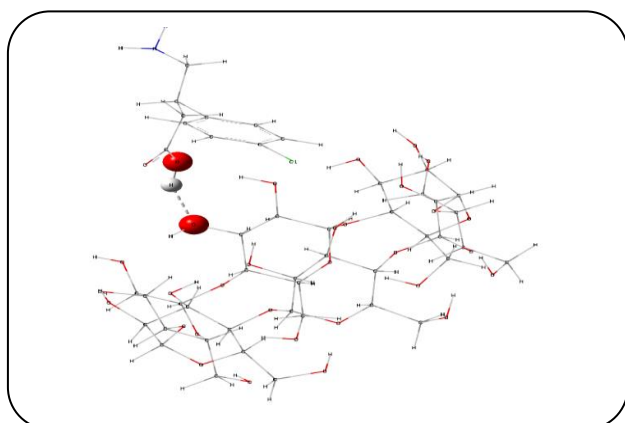
باتوجه به جدول انتقال بار مشخص می‌شود بیش‌ترین میزان انتقال بار مربوط به کمپلکس‌های R-باکلوفن است. همان‌گونه که دیده می‌شود برای انتقال بار از سیکلودکسترین به طرف انانتیومرهاست که با مقدارهای شاخص الکترون دوستی که در جدول‌های ۳ و ۴

جدول ۶ - تحلیل نظریه‌ی اختلال مرتبه دوم ماتریس فاک در پایه NBO برای کمپلکس انانتیومرهای باکلوفن و آلفا سیکلودکسترین

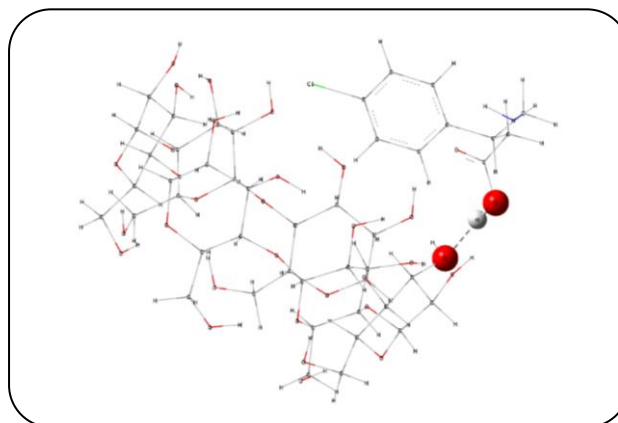
دهنده NBO(i) آلفا سیکلودکسترین	پذیرنده NBO(j) انانتیومر R	E ² Kcal/mol
LP(2) O	BD*(1) O - H	۲۵/۳۳
LP(1) O	BD*(1) O - H	۱/۴۸
انانتیومر R	آلفا سیکلودکسترین	
LP(2) O	BD*(1) O - H	۲/۶۷
LP(1) O	BD*(1) O - H	۱/۸۸
آلفا سیکلودکسترین	انانتیومر S	
LP(1) O	BD*(1) O - H	۱۹/۴۹
LP(2) O	BD*(1) O - H	۱/۴۴
انانتیومر S	آلفا سیکلودکسترین	
LP(2) O	BD*(1) O - H	۶/۸۴
LP(1) O	BD*(1) O - H	۴/۷۶

جدول ۷ - تحلیل نظریه‌ی اختلال مرتبه دوم ماتریس فاک در پایه NBO برای کمپلکس انانتیومرهای باکلوفن و گاما سیکلودکسترین.

دهنده NBO(i) گاما سیکلودکسترین	پذیرنده NBO(j) انانتیومر R	E ² Kcal/mol
LP(2) O	BD*(1) O - H	۱۷/۸۱
BD(1) O - H	BD*(1) O - H	۰/۸۳
انانتیومر R	گاما سیکلودکسترین	
LP(1) O	BD*(1) O - H	۰/۴۴
BD(1) C - H	RY*(1) H	۰/۲۶
گاما سیکلودکسترین	انانتیومر S	
LP(2) O	BD*(1) O - H	۱۸/۷۷
انانتیومر S	گاما سیکلودکسترین	
LP(1) O	BD*(1) O - H	۰/۴۸



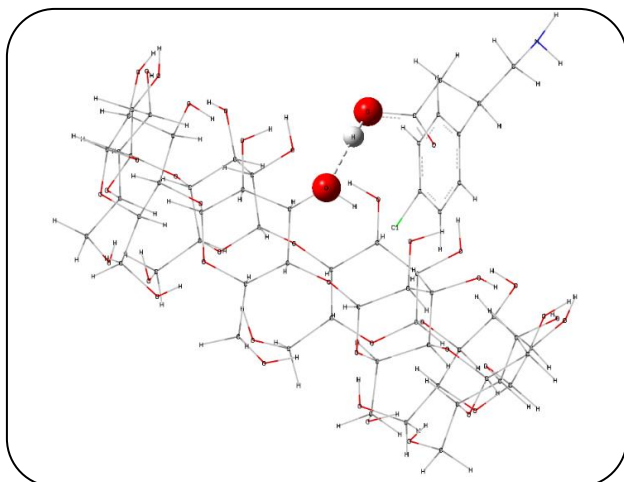
شکل ۶ - ساختار بهینه شده کمپلکس S-باکلوفن و سیکلودکسترین آلفا، موقعیت‌های برهمکنش بین مولکولی با نقطه چین نشان داده شده است.



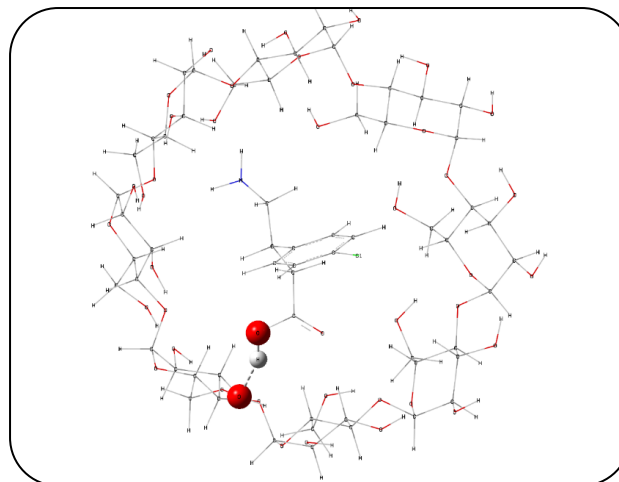
شکل ۵ - ساختار بهینه شده کمپلکس R-باکلوفن و سیکلودکسترین آلفا، موقعیت‌های برهمکنش بین مولکولی با نقطه چین نشان داده شده است.

جدول ۸ - ویژگی‌های جانمایی و انرژی در نقاط بحرانی پیوند برای موقعیت‌های برهمکنش‌دهنده بین آلفا سیکلو دکسترین و انانتیومرهای باکلوفن.

پیوند	طول پیوند	چگالی الکترونی در نقطه بحرانی پیوند	لاپلاس چگالی الکترونی در نقطه بحرانی پیوند	چگالی انرژی جنبشی در نقطه بحرانی پیوند	چگالی انرژی الکترونی کل در نقطه بحرانی پیوند	چگالی انرژی پتانسیل در نقطه بحرانی پیوند	چگالی انرژی جنبشی/چگالی انرژی پتانسیل
R							
O-H	۱,۷۲۶	۰,۰۵۱۳	۳,۲۴۷۲	۰,۰۴۱۳	-۰,۰۱۷۵	-۰,۰۵۸۸	-۰,۰۷۰۲۳
O-H	۲,۱۱۷	۰,۰۱۷۸۹	۳,۰۵۵۵	۰,۰۱۷۸۷	۰,۰۰۱۲	-۰,۰۱۶۶	-۱,۰۷۶۵
O-H	۲,۶۵۲	۰,۰۰۶۴	۷,۲۲۳۱	۰,۰۰۵۱	۰,۰۰۲۱	-۰,۰۰۳۰	-۱,۷
S							
O-H	۱,۷۸۶	۰,۰۴۴۴	۰,۰۲۰۶	۰,۰۳۷۹	-۰,۰۱۲۷	-۰,۰۵۰۶	-۰,۰۷۴۹۰
O-H	۱,۹۰۴	۰,۰۳۲۳	۲,۵۹۰۸	۰,۰۲۹۴	-۰,۰۰۵۷	-۰,۰۳۵۱	-۰,۰۸۳۷۶



شکل ۸ - ساختار بهینه شده کمپلکس S-باکلوفن و سیکلودکسترین گاما، موقعیت‌های برهمکنش بین مولکولی با نقطه چین نشان داده شده است.



شکل ۷ - ساختار بهینه شده کمپلکس R-باکلوفن و سیکلودکسترین گاما، موقعیت‌های برهمکنش بین مولکولی با نقطه چین نشان داده شده است.

AIM در شکل ۱۰ آمده است.

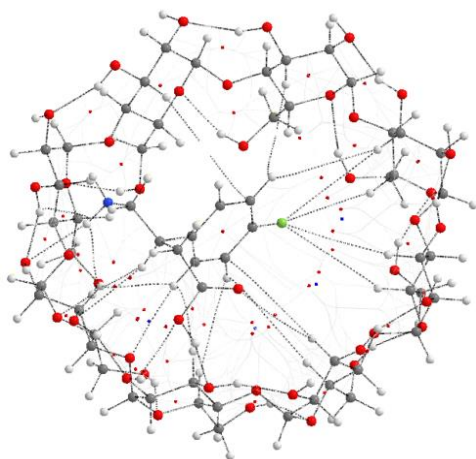
با توجه به جدول ۹ برای کمپلکس، مقدار برای پیوند O-H، بین ۰/۵ تا یک می‌باشد که نشان می‌دهد این پیوند از نوع هیدروژنی متوسط می‌باشد. ولی برای پیوند O-H مقدار بزرگ‌تر از یک است که نشان‌دهنده این است که این برهمکنش غیر کووالانسی و دارای ماهیت الکترواستاتیک می‌باشد. نقطه‌های بحرانی پیوند کمپلکس R از محاسبه‌های AIM در شکل ۱۱ آورده شده است. برای کمپلکس مقدار برای پیوند O-H بین ۰/۵ تا یک می‌باشد که نشان می‌دهد که این پیوند از نوع هیدروژنی متوسط است. نقطه‌های بحرانی پیوند کمپلکس S از محاسبه‌های AIM در شکل ۱۲ آورده شده است.

با توجه به جدول ۸، برای کمپلکس R مقدار برای پیوند O-H، کمتر از یک و بزرگ‌تر از ۰/۵ می‌باشد که نشان می‌دهد این پیوند از نوع هیدروژنی متوسط می‌باشد. مقدار برای سایر پیوندها بزرگ‌تر از یک است که نشان‌دهنده این است که این برهمکنش‌ها از نوع غیر کووالانسی هستند و ماهیت الکترواستاتیک دارند. نقطه‌های بحرانی پیوند (BCP) کمپلکس R از محاسبه‌های AIM در شکل ۹ آمده است.

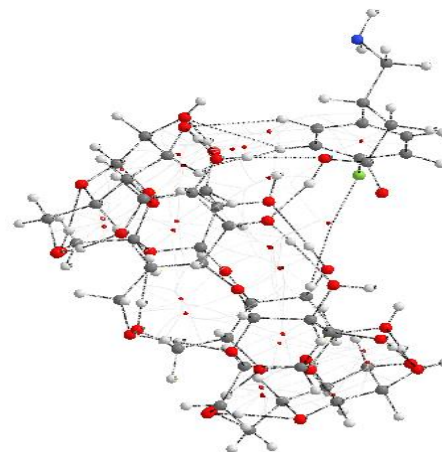
برای کمپلکس S مقدار برای تمامی پیوندها بین ۰/۵ تا یک می‌باشد که نشان‌دهنده این است که این پیوندها از نوع هیدروژنی متوسط می‌باشند. نقطه‌های بحرانی پیوند کمپلکس S از محاسبه‌های

جدول ۹- ویژگی‌های جانمایی و انرژی در نقطه‌های بحرانی پیوند برای موقعیت‌های برهمکنش‌دهنده بین گاما سیکلودکسترین و اناکتیوم‌های باکلوفن.

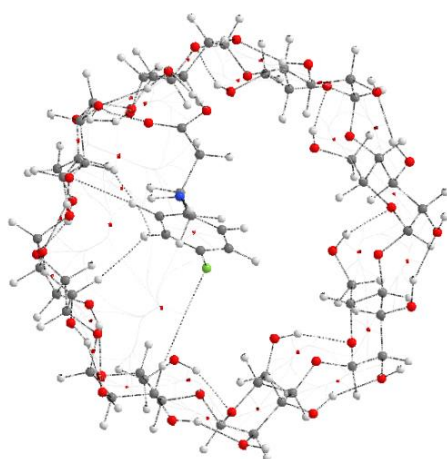
پیوند	طول پیوند	چگالی الکترونی در نقطه بحرانی پیوند	لاپلاس چگالی الکترونی در نقطه بحرانی پیوند	چگالی انرژی جنبشی در نقطه بحرانی پیوند	چگالی انرژی کل الکترونی در نقطه بحرانی پیوند	چگالی انرژی پتانسیل در نقطه بحرانی پیوند	چگالی انرژی جنبشی / چگالی انرژی پتانسیل
R							
O-H	۱,۸۳۴	۰,۰۴۱۲	۵,۵۶۹۰	۰,۰۳۴۹	-۰,۰۱۱	-۰,۰۴۵۹	-۰,۷۶۰۳
O-H	۲,۴۷۷	۰,۰۰۷۲	۲,۷۹۶۶	۰,۰۰۸۷	۰,۰۰۳۱	-۰,۰۰۵۶	-۱,۵۵۳۵
S							
O-H	۱,۸۲۲	۰,۰۴۱۴	۴,۶۵۹۵	۰,۰۳۴۱	-۰,۰۱۱۴	-۰,۰۴۵۵	-۰,۷۴۹
O-H	۲,۵۸۱						



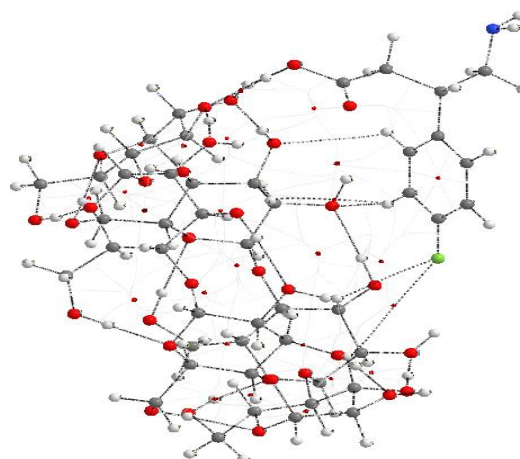
شکل ۱۱- نقطه‌های بحرانی پیوند (BCP) کمپلکس R-باکلوفن و سیکلودکسترین گاما از محاسبه‌های AIM



شکل ۹- نقطه‌های بحرانی پیوند (BCP) کمپلکس R-باکلوفن و سیکلودکسترین آلفا از محاسبه‌های AIM.



شکل ۱۲- نقطه‌های بحرانی پیوند (BCP) کمپلکس S-باکلوفن و سیکلودکسترین گاما از محاسبه‌های AIM.



شکل ۱۰- نقطه‌های بحرانی پیوند (BCP) کمپلکس S-باکلوفن و سیکلودکسترین آلفا از محاسبه‌های AIM.

نتیجه گیری

انتخاب گری انانتیومری سیکلودکسترین‌های آلفا و گاما، با مطالعه برهمکنش بین انانتیومرهای باکلوفن با سیکلودکسترین‌های آلفا و گاما با استفاده از محاسبه‌های کوانتومی مورد مطالعه قرار گرفت. مقدارهای انرژی‌های برهمکنش نشان می‌دهند که از بین انانتیومرهای R و S، کمپلکس انانتیومر R با هر دو سیکلودکسترین آلفا یا گاما دارای انرژی برهمکنش منفی تر و در نتیجه پایدارتر است، که با نتیجه‌های تجربی مطابقت دارد. با توجه به آنالیز NBO، بیش‌ترین میزان انتقال بار مربوط به کمپلکس‌های سیکلودکسترین آلفا و گاما با انانتیومر R - باکلوفن است و برای انتقال بار

از سیکلودکسترین‌ها به باکلوفن است.

با توجه محاسبه‌های QTAIM، پیوندهای تشکیل شده بین سیکلودکسترین‌های آلفا و گاما با انانتیومرهای باکلوفن، از نوع غیرکوالانسی با ماهیت الکتروستاتیک و هیدروژنیاز نوع متوسط است.

تاریخ دریافت: ۱۳۹۷/۱۰/۲۹؛ تاریخ پذیرش: ۱۳۹۸/۲/۳۰

مراجع

- [1] Kalsi P. S., "Stereochemistry Conformation and Mechanism", New Age International, (2008).
- [2] Lin G. Q., You Q. D., Cheng J.F., "Chiral Drugs: Chemistry and Biological Action", John Wiley & Sons, Inc., (2011).
- [3] Conathy J., Owens M. J., Stereochemistry in Drug Action, *Prim. Care Companion J. Clin. Psychiatry*, **5**(2): 70-73 (2003).
- [4] Gellman A.J., Erns, K.H., Chiral Autocatalysis and Mirror Symmetry Breaking, *Catal. letters*, **148**: 1610-1621 (2018).
- [5] Xu C., Sun X., Niu L., Yang W., Tu W., Lu L., Song S., Liu W., Enantioselective Thyroid Disruption in Zebrafish Embryo-Larvae via Exposure to Environmental Concentrations of the Chloroacetamide Herbicide Acetochlor, *Science of the Total Environment*, **653**: 1140-1148 (2019).
- [6] MohammadiZiarani G., Chenevert R., Badiie A.R., Chemoenzymatic Enantioselective Formal synthesis of (-)-Gephyrotoxin-223, *Iran. J. Chem. Chem. Eng. (IJCCE)*, **25**(1): 31-38 (2006).
- [7] Jiao F., Chen X., Jiang X., Enantioselective Extraction of Ofloxacin Enantiomers Using Ester Alcohol L-tartrate as Chiral Selector, *Iran. J. Chem. Chem. Eng. (IJCCE)*, **28**(1): 7-11 (2009).
- [8] رضوی، راضیه؛ زاهدی فر، محبوبه؛ احمدی، سید علی، بررسی نظری شیمی فضایی افزایش‌هالوژن‌ها به آلکن‌ها، *نشریه شیمی و مهندسی شیمی ایران*، آنالین (۱۳۹۷).
- [9] Sharifi T., Ghayeb Y., Mohammadi T., "Understanding the Enantioselectivity of Fenamiphos as Endocrine Disrupter", *18th Iranian Physical Chemistry Conferences*, Kish Island, March 5-8, 462-463 (2016).
- [10] Wu S., Wang Q., Wang Y. F., Karmaker P. G., Chen F. X., A Highly Diastereoselective and Enantioselective Phase-Transfer Catalyzed Epoxidation of β -Trifluoromethyl- β,β -disubstituted Enones with H_2O_2 , *Iran. J. Chem. Chem. Eng. (IJCCE)*, **34**(4): 13-38 (2015).
- [11] Staden R.I.S., Ratko A.A., Enantioselective Potentiometric Membrane Electrodes Based on Cyclodextrins: Application for the Determination of R-Baclofen in Its Pharmaceutical Formulation, *Talanta*, **69**(5): 1049-1053 (2006).

- [12] Saenger W., [Cyclodextrin Inclusion Compounds in Research and Industry](#), *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **19**: 344-362 (1980).
- [13] Armstrong D.W., Ward T.J., Armstrong R.D., Beesley T.E., [Separation of Drug Stereoisomers by the Formation of Beta-Cyclodextrin Inclusion Complexes](#), *Science*, **232(4754)**: 1132-1135 (1986).
- [14] Fakhari Zavareh A., Asadi S., Mohammadi H., “[Electromembrane Extraction Combined with Cyclodextrin-Modified Capillary Electrophoresis for the Quantification of Tetrabenazine Enantiomers in Biological Samples](#)”, In *22nd Iranian Seminar of Analytical Chemistry*, 44 (2016).
- [15] Desiderio C., Rossetti D.V., Perri F., Giardina B., Messina I., Castagnola M., [Enantiomeric Separation of Baclofen by Capillary Electrophoresis Tandem Mass Spectrometry with Sulfobutylether- \$\beta\$ -Cyclodextrin as Chiral Selector in Partial Filling Mode](#), *J. Chromatogr. B*, **875(1)**: 280-287 (2008).
- [16] Suliman F.O., Elbashir A.A., [Enantiodifferentiation of Chiral Baclofen by \$\beta\$ -Cyclodextrin Using Capillary Electrophoresis: A Molecular Modeling Approach](#), *J. Molecular Structure*, **1019**:43-49(2012).
- [17] Ali I, Aboul-Enein H.Y, [Optimization of the Chiral Resolution of Baclofen by Capillary Electrophoresis Using \$\beta\$ -Cyclodextrin as the Chiral Selector](#), *Electrophoresis*, **24**: 2064–2069 (2003).
- [18] Ghatee M., Sedghamiz T., [Chiral Recognition of Propranolol Enantiomers by \$\beta\$ -Cyclodextrin Quantum Chemical Calculation and Molecular Dynamics Simulation Studies](#), *Chemical Physics*, **445**: 5-13 (2014).
- [19] Stiufiuc R., Lacovita C., Stiufiuc G., Bodoki E., Chis V, [Surface Mediated Chiral Interactions Between Cyclodextrins and Propranolol Enantiomers: A SERS and DFT Study](#), *Physical Chemistry Chemical Physics*, **17(2)**: 1281-1289 (2015).
- [20] Shi J. H., Ding Z. J., Hu Y., [Theoretical Study on Chiral Recognition Mechanism of Methyl Mandelate Enantiomers on Permethylated \$\beta\$ -Cyclodextrin](#), *J. Molecular Modeling*, **18(2)**: 803-813 (2012).
- [21] Black, D.R., Parker, C.G., Zimmerman, S.S., Lee, M. L., [Enantioselective Binding of \$\alpha\$ - Pinene and of Some Cyclohexanetriol Derivatives by Cyclodextrin Hosts: A Molecular Modeling Study](#), *J. Computational Chemistry*, **17(8)**: 931-939 (1996).
- [22] Frisch A., Hratchian H., Dennington R., Keith T., Millam J., Nielsen B, [Gauss View Version 5.0.8](#), Gaussian, Inc, Wallingford, CT, USA, (2009).
- [23] Frisch M., Trucks G., Schlegel H., Scuseria G., Robb M., Cheeseman, J. [Gaussian 09, G09W](#). Gaussian Inc, Wallingford, USA, (2009).
- [24] Keith T., AIMAll, Version 12.11. 09; [TK Gristmill Software: Overland Park, KS, Tkgristmill.com](#), (2012).