



بررسی اثرات مولکولهای مجازی آب بر پایداری نسبی و فرکانس های NQR حالت های دایمری و مونومری توهم زای هارمین

آرزو طحان^۱، ندا احمدی نژاد^{۲*}، سید علی اکبر سالاری^۳

^۱دانشگاه آزاداسلامی، واحد سمنان، سمنان، ایران

^۲دانشگاه آزاد اسلامی، واحد شهرری، باشگاه پژوهشگران جوان و نخبگان، شهرری، تهران، ایران

^۳دانشگاه آزاداسلامی، واحد شهرری، گروه شیمی، شهرری، تهران، ایران

تاریخ ثبت اولیه: ۱۳۹۱/۱۰/۲۶، تاریخ دریافت نسخه اصلاح شده: ۱۳۹۱/۱۰/۲۸، تاریخ پذیرش قطعی: ۱۳۹۱/۱۱/۵

چکیده

نظریه تابعیت چگالی (DFT) برای بررسی اثرات مولکول های مجازی آب و برهمکنش های رزونانسی بر پایداری نسبی و فرکانس های NQR ترکیب روان گردان هارمین در دو حالت دایمری و مونومری مورد استفاده قرار گرفت. نتایج نشان دادند که پایداری نسبی و فرکانس های NQR این ترکیب به برهمکنش های درون مولکولی و محیط شیمیایی وابسته می باشند. داده های انرژی نیز نشان می دهند که حالت های مونومری و دایمری در فاز آبی پایدارتر از فاز گازی هستند. براساس تحلیل NBO و محاسبات NQR میتوان نتیجه گیری نمود که با افزایش سهم الکترون های جفت تنهای اتم های نیتروژن در برهمکنش های رزونانسی و توسعه آروماتیسیت در حالت های مونومر- دایمر، مقادیر پارامتر های NQR اطراف آنها کاهش می یابند.

واژه های کلیدی: هارمین، فرکانس های NQR، تحلیل NBO، مونومر، دایمر.

۱. مقدمه

خواص بیولوژیکی جالبی مانند کاهش فشار خون، توهم زایی و خاصیت ضد میکروبی هستند [۱-۳]. توهم زای هارمین (شکل ۱) با نام آیوپاک ۷- متوکسی-۱- متیل -۹- هیدروژن- بتا کربولین باعث اختلال در اکسیژن رسانی به سیستم های عصبی می گردد و این رفتار نیز ناشی از خاصیت آنتی اکسیدانی می باشد. ساختار

گیاه اسپند عضوی از خانواده زیگوفیلایسه است و در بردارنده فلاونوئیدها و آلکونوئیدها می باشد. در این گیاه پنج مشتق آلکالوئیدی با ساختمان ایندول وجود دارند که به بتاکربولین ها (۹- هیدروژن - پیریدو [۳، ۴] ایندول) معروف هستند. این آلکالوئیدها شامل هارمان، نورهارمان، هارمین، هارمالین و هارمالول بوده و دارای

* عهده دار مکاتبات: ندا احمدی نژاد

نشانی: دانشگاه آزاد اسلامی، واحد شهرری، باشگاه پژوهشگران جوان و نخبگان، شهرری، تهران، ایران.

تلفن: ۰۲۱-۵۵۶۸۴۵۷۹، پست الکترونیکی: NedaAhmadinejad8810@yahoo.com

B3LYP/6-311++G** در فازهای گاز و آب بهینه سازی شدند. اثرات حلال بر روی ساختار مورد نظر با بکارگیری روش میدان واکنش خودسازگار (SCRF) مدل سازی شدند که بر یک مدل پیوستار با ثابت دی الکتریک یکنواخت پایه گذاری شده است. مدل پیوستار قطبیده توماسی (PCM) کاواک را به عنوان اجتماعی از یک سری کره های اتمی به هم متصل تعریف می کند [۱۱]. تحلیل اوربیتال های پیوندی طبیعی (NBO) و محاسبات گرادیان میدان الکتریکی (EFG) در سطح B3LYP/6-311++G** بر روی ساختارهای بهینه شده حالت مونومری و پایدارترین حالت دایمری در فازهای گازی و آبی انجام گرفت [۱۴-۱۲]. مقادیر q_{ii} محاسبه شده به منظور دستیابی به ثابت های کوپلاژ چهار قطبی هسته، χ_{ii} مورد استفاده قرار گرفتند:

$$\chi_{ii} (MHZ) = e^2 \frac{Qq_{ij}}{h} \quad i = x, y, z$$

در این رابطه Q ، ممان چهار قطبی هسته ای می باشد. اغلب پارامترهای NQR که بصورت تجربی گزارش شده اند، تحت عنوان ثابت کوپلاژ چهار قطبی هسته مطرح می شوند و واحد آنها همان واحد فرکانس است. پارامتر نامتقارنی بصورت $Q = \left| \frac{q_{yy} - q_{xx}}{q_{zz}} \right|$ ، $0 \leq \eta Q \leq 1$ تعریف می شود که میزان انحراف تانسور گرادیان میدان از تقارن محوری را اندازه گیری می کند. برای هسته هایی با اسپین واحد (برای N) سه تراز انرژی خواهیم داشت، بنابراین سه فرکانس رزونانس چهار قطبی هسته بدست خواهیم آورد [۱۶-۱۵].

$$\nu_+ = \frac{3}{4} \chi_{zz} \left(1 + \frac{\eta}{3}\right)$$

$$\nu_- = \frac{3}{4} \chi_{zz} \left(1 - \frac{\eta}{3}\right)$$

$$\nu_0 = (\nu_+ - \nu_-)$$

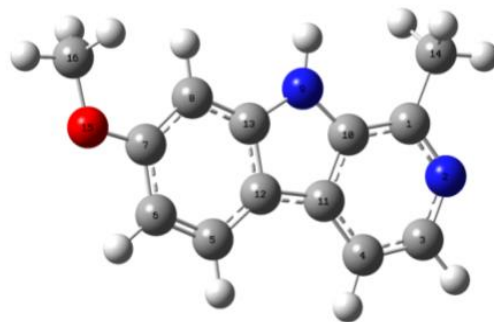
در این مطالعه، تمامی محاسبات با بهره گیری از نرم افزار گوسین انجام پذیرفت [۱۷].

۳. نتایج و بحث

در جدول ۱ مقادیر انرژی نسبی ساختارهای مونومری و دایمری توهم زای هارمین در فاز گاز و آب گزارش شده اند. نتایج نشان می دهند که در بین ۳ حالت دایمری، پایدارترین حالت اول بیشتر از سایر

پایه β -کربولین دارای سه قسمت اصلی است: ۱-حلقه پیرول (حلقه پنج ضلعی) ۲-حلقه پیریدین (حلقه شش ضلعی) ۳-حلقه آنیزول (حلقه شش عضوی با اتصال متوکسی). مهمترین عامل در تعیین پایداری ساختار و فعالیت این روان گردان حضور حلقه پیریدین و پیرول است. تحقیقات انجام شده نشان می دهند که تجزیه و تحلیل بتا کربولین ها توسط HPLC، طیف سنجی UV-Visible و طیف سنجی جرمی انجام شده است [۴-۵]. هارمین می تواند از متابولیت هارمان جداسازی شود لذا این جداسازی بسیار مهم تلقی می شود؛ اما استفاده از تکنیک HPLC برای جداسازی اغلب دشوار بوده از اینرو کروماتوگرافی میسلی پیشنهاد شده است و برای افزایش قدرت تفکیک در روش کروماتوگرافی و الکتروفورز موئن از سیکلود کسترین ها استفاده می شود [۸-۶]. از سوی دیگر، مطالعات NMR و کریستالوگرافی نیز برای شناسایی این ترکیبات مورد استفاده قرار گرفته است [۹-۱۰].

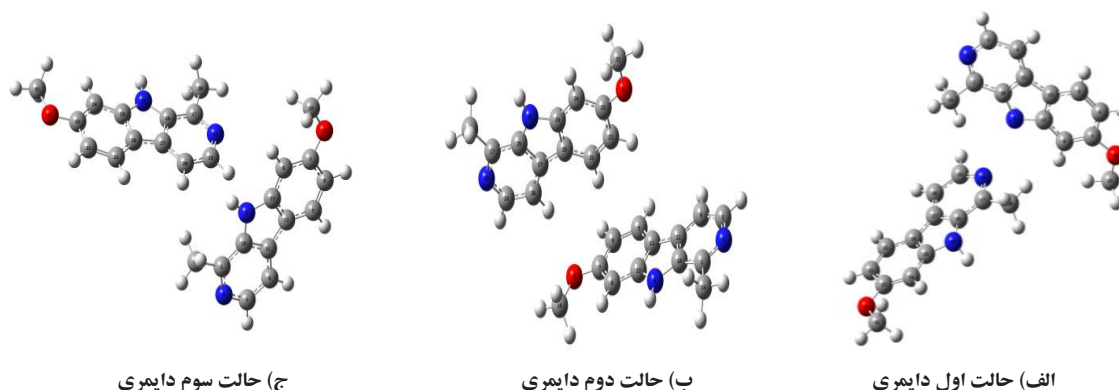
از آنجا که فعالیت های دارویی اغلب در محیط آبی انجام می شوند، شناخت ساختار و چگونگی فعل و انفعالات درون مولکولی و بین مولکولی در این محیط بسیار مهم است. در این مطالعه، با هدف درک بیشتر ساختار شیمیایی این ترکیبات جدید، اثرات مولکول های مجازی آب بر پایداری نسبی و طیف رزونانس چهار قطبی هسته ای (NQR) دو حالت مونومری و دایمری هارمین را با استفاده از نظریه تابعیت چگالی (DFT) و تحلیل اوربیتال های طبیعی پیوندی (NBO) مورد بررسی قرار می دهیم.



شکل ۱. توتومری در فاز گاز (مکانیزم مستقیم).

۲. روش های محاسباتی

حالت مونومری و سه حالت دایمری (شکل ۲) مستخرج از ساختار کریستالوگرافی در سطوح B3LYP/6-311++G** و



شکل ۲. ساختار بینه شده حالت های مختلف دایمری برگرفته از ساختار کریستالوگرافی هارمین.

جدول ۱. مقادیر انرژی نسبی محاسبه شده (ΔE_{el} بر حسب kcal mol^{-1}) برای حالت های منومری و دایمری ساختار هارمین در سطوح مختلف تئوری و فاز گازی و آب.

Structure	Method	E_{el}	ΔE_{el}
Water			
Monomer	6-311++G(d,p)	-۶۸۷/۵۴۵۹	۰/۰۰۰۰
Gas			
	6-311++G(d,p)	-۶۸۷/۵۲۷۷	۱۱/۴۲۰۷
Water			
Dimer 1	6-311G(d,p)	-۱۳۷۵/۰۶۹۷	۰/۰۰۰۰
Gas			
Dimer 1	6-311G(d,p)	-۱۳۷۵/۰۴۹۳	۱۲/۸۰۱۲
Dimer 2	6-311G(d, p)	-۱۳۷۵/۰۳۷۴	-
Dimer 3	6-311G(d,p)	-۱۳۷۵/۰۳۴۲	-

کاملاً متفاوت می باشند و در تمامی حالات مقادیر c_{zz} و q_{zz} نیتروژن حلقه پیریدین بیشتر از پیرول است در مقابل تحلیل NBO نشان می دهد که جفت الکترون های تنهای اتم نیتروژن حلقه پیرول دارای انرژی برهمکنش بیشتری برای رزونانس π^* or σ^* LPN نسبت به نیتروژن حلقه پیریدین هستند.

همچنین مشاهده می شود که مولکول های آب باعث کاهش مقادیر c_{zz} و q_{zz} برای هر دو اتم نیتروژن موجود در ساختار می شوند. در تأیید این نتایج، آنالیز NBO نشان می دهد که در مونومر، مولکول های مجازی آب باعث کاهش انرژی رزونانس π^* or σ^* LPN → برای N_2 در حلقه پیریدین و افزایش آن در N_9 حلقه پیرول می شود. با گذر از مونومر به دایمر ملاحظه می شود مقادیر پارامترهای NQR برای N_2 حلقه پیریدین افزایش و برای N_9 حلقه پیرول کاهش می یابند. در تأیید این مطلب، داده های NBO نیز نشان می دهند انرژی رزونانس π^* or σ^* LPN → برای N_2 در حلقه پیریدین کاهش و برای N_9 حلقه پیرول افزایش می یابد. علاوه بر این انرژی

حالات می باشد علاوه بر این که پایداری نسبی فرم های منومری و دایمری در محیط آبی بیشتر از گازی است. نتایج آنالیز NBO نیز نشان می دهند که انرژی رزونانس برهمکنش های σ^* or π^* LPN → ها و عدد اشغال LPN ها در دو حالت مونومر و دایمر در محیط آب به ترتیب بیشتر و کمتر از محیط گاز است (جدول ۲). در این مطالعه همچنین اثرات مولکول های مجازی آب و برهمکنش های درون مولکولی بر فرکانس های NQR اتم های ^{14}N هارمین در سطح $B3LYP/6-311++G^*$ گزارش شده اند (جدول ۳). طیف بینی چهار قطبی هسته (NQR) روشی جهت مطالعه جزئیات بار های الکتریکی و هسته ای می باشد. برهمکنش الکترواستاتیک ممان چهار قطبی الکتریکی هسته و ابر الکترونی اطراف هسته می تواند به مشاهده رزونانس چهار قطبی هسته خالص (NQR) منجر شود.

نتایج نشان می دهند که فرکانس های NQR اتم های ^{14}N تحت تاثیر محیط شیمیایی و برهمکنش های درون مولکولی قرار می گیرند. از اینرو مقادیر آنها برای دو نیتروژن حلقه پیرول و پیریدین

جدول ۲. مقادیر عدد اشغال و انرژی رزونانس مربوط به انتقالات الکترونی اوربیتال های جفت تنهای اتم های نیتروژن موجود در ساختار مونومر و دایمر هارمین در سطح محاسباتی B3LYP/6-311++G(d,p) در فاز گازی و آب.

Structure	Solvent	Donor NBO	Occupancy	Σ Interaction Energy (kcal/mol)
Monomer	Gas	LP (1) N ₂	۱/۹۱۵۶۵	۲۵/۵۰
		LP (1) N ₉	۱/۶۶۷۰۹	۶۸/۱۵
	Water	LP (1) N ₂	۱/۹۲۲۳۱	۲۴/۶۱
		LP (1) N ₉	۱/۶۳۹۹۶	۷۴/۸۵
Dimer	Gas	LP (1) N ₂	۱/۹۱۴۹۷	۲۵/۳۲
		LP (1) N ₉	۱/۶۳۴۵۸	۷۵/۲۹
		LP (1) N ₁₈	۱/۸۹۴۲۲	۲۱/۱۳
		LP (1) N ₂₅	۱/۶۶۴۰۲	۶۸/۷۸
	Water	LP (1) N ₂	۱/۹۱۸۹۵	۲۶/۱۸
		LP (1) N ₉	۱/۶۲۱۱۰	۷۹/۸۲
		LP (1) N ₁₈	۱/۸۸۷۵۶	۲۵/۰۶
		LP (1) N ₂₅	۱/۶۴۴۳۶	۷۴/۳۹

جدول ۳. پارامترهای NQR محاسبه شده و مولفه های اصلی تانسورهای EFG برای هسته های نیتروژن موجود در ساختار مونومر و دایمر هارمین در سطح محاسباتی B3LYP/6-311++G(d,p) در فاز گازی و آب.

Compounds	Solvent	Nuclei	ν_+	ν_-	ν_0	χ_{zz}	η_Q	q_{zz}	q_{yy}	q_{xx}	
											MHz
Monomer	Gas	N2	۴/۰۰۱۴	۳/۴۵۳۳	۰/۵۹۸۱	۵/۰۰۳۱	۰/۲۳۹۰	۱۰/۱۲۲۹	-۶/۲۷۱۱	-۳/۸۵۱۹	
		N9	۳/۳۱۸۴	۳/۲۷۴۲	۰/۴۴۱۷	۴/۳۹۵۰	۰/۰۲۰۱	۸/۸۹۲۶	-۴/۵۳۵۶	-۴/۳۵۷۱	
	Water	N2	۳/۸۵۹۸	۳/۳۸۱۹	۰/۴۷۸۰	۴/۸۲۷۸	۰/۱۹۸۰	۹/۷۱۸۳	-۵/۸۵۱۱	-۳/۹۱۷۲	
		N9	۴/۰۰۰۱	۲/۰۰۰۱	۲/۰۰۰۰	۴/۰۰۰۱	۱/۰۰۰۰	۸/۰۹۳۶	-۴/۶۰۱۰	-۳/۴۹۲۶	
		Gas	N2	۴/۱۵۱۲	۳/۵۶۴۱	۰/۵۸۷۱	۵/۱۴۳۵	۰/۲۲۸۴	۱۰/۴۰۷۰	-۶/۳۹۲۲	-۴/۰۱۴۸
			N9	۳/۱۱۸۰	۲/۵۰۳۱	۰/۷۱۵۰	۳/۷۴۷۴	۰/۳۲۸۲	۷/۵۸۲۳	-۵/۰۳۵۳	-۲/۵۴۷۰
Dimer	Gas	N18	۳/۵۸۶۶	۳/۰۷۷۱	۰/۵۰۹۴	۴/۵۵۵۷	۰/۱۴۹۰	۹/۲۱۷۷	-۵/۲۹۵۶	-۳/۹۲۲۱	
		N25	۳/۴۱۲۸	۳/۳۸۵۶	۰/۰۲۷۲	۴/۵۳۲۳	۰/۰۱۲۱	۹/۱۷۰۳	-۴/۶۴۰۸	-۴/۵۲۹۵	
		Water	N2	۳/۷۶۳۹	۳/۳۱۷۱	۰/۴۴۶۸	۴/۷۲۰۷	۰/۱۸۹۳	۹/۵۵۱۵	-۵/۶۸۰۰	-۳/۸۷۱۵
			N9	۲/۹۷۹۳	۲/۲۱۳۰	۰/۷۶۶۳	۳/۴۶۱۶	۰/۴۴۲۷	۷/۰۰۴۰	-۵/۰۵۸۱	-۱/۹۵۷۲
	N18		۳/۴۳۷۹	۳/۱۶۸۵	۰/۲۶۹۴	۴/۴۰۴۳	۰/۱۲۲۳	۸/۹۱۱۳	-۵/۰۰۰۵	-۳/۹۱۰۸	
	N25		۳/۲۰۳۷	۲/۹۹۴۲	۰/۲۰۹۵	۴/۱۳۱۹	۰/۱۰۱۳	۸/۳۶۰۳	-۴/۶۰۳۴	-۳/۷۵۶۹	

حالت های مونومری و دایمری وابسته به محیط شیمیایی است، به طوری که پایدارترین ساختار و بیشترین برهمکنش های رزونانسی برای اتم های بررسی شده حالت های دایمری و مونومری در محیط آبی مشاهده می شود.

-مقایسه پارامترهای NQR هسته های N₂ و N₉ نشان می دهد که هسته N₂ مقدار χ و q_{zz} بیشتری نسبت به هسته N₉ در هر دو حالت و محیط دارد در حالی که جفت الکترون های تنهای اتم نیتروژن حلقه پیرول دارای عدد اشغال و انرژی برهمکنش بیشتری برای رزونانس LPN \rightarrow σ^* or π^* نسبت به نیتروژن حلقه پیریدین هستند.

رزونانس σ^* or π^* LPN \rightarrow در حالت دایمر بسیار کمتر از حالت مونومر می باشد.

۴. نتیجه گیری

این مطالعه توانست یک تصویر معقول و منطقی از اثرات بر همکنش های درون مولکولی و محیط شیمیایی بر ساختار الکترونی مولکول هارمین را در حالت دایمری و مونومری ارائه دهد. نتایج نشان دادند که:

- پایداری ساختاری و برهمکنش های درون مولکولی هارمین در

- [8] B. Proska and R. Cizmarikova, *Anal. Chim. Acta.*, 434 (2001) 75.
- [9] P.L. Luisi, M. Giomini, M.P. Pileni and B.H. Robinson, *Biochim. Biophys. Acta.*, 947 (1988) 209.
- [10] M. Kahlweit, R. Lipowsky and B. Bunsenges, *Phys. Chem.*, 100 (1996) 181.
- [11] J.B. Foresman, T.A. Keith, K.B. Wiberg, J. Snoonian and M.J. Frisch, *J. Phys. Chem.*, 100 (1996) 16098.
- [12] R. Reed, L.A. Curtiss and F. Weinhold, *Chem. Rev.*, 88 (1988) 899.
- [13] V. Balachandran, S. Rajeswari and S. Lalitha, *Journal of molecule structur.*, 1007 (2012) 63.
- [14] E.D. Glendening, A.E. Reed, J.E. Carpenter and F. Reinhold, *NBO Version 3.1*.
- [15] J. Seliger, *Nuclear Quadrupole Resonance.*, 16 (2000) 72.
- [16] M. Tokman, D. Sundholm, P. Pyykk and J. Olsen, *Chem. Phys. Lett.*, 265 (1997) 60.
- [17] M.J. Frisch, G.W. Trucks, H.B. Schlegel, G.E. Scuseria, M.A. Robb, J.R. Cheeseman, J.A. Montgomery, J.T. Vreven, K.N. Kudin and J.C. Burant, *GAUSSIAN* (1998).

- هر چه میزان مشارکت جفت الکترون های نیتروژن در برهمکنش های رزونانسی و توسعه آروماتیسیته بیشتر باشد، مقدار فرکانس های NQR کمتر می شوند.

۵. مراجع

- [1] D. Reyman, F. Hallwass, S.M. Cruz Goncalves and J. Camacho, *J. Magn. Reson. Chem.*, 45 (2007) 830.
- [2] M.C. Pietrogrande, P.A. Borea, G. Lodi and C. Bighi, *Chromatographia.*, 23 (1987) 713.
- [3] J. Adachi, Y. Mizoi, T. Naito, K. Yamamoto, S. Fujiwara and I. Ninomiya, *J. Chromatogr.*, 538 (1991) 331.
- [4] D.A. Lerner and M.A. Marti'n, *Analisis.*, 28 (2000) 649.
- [5] P. Prognon, A. Kasselouri, M.C. Desroches and G. Mahuzier, *Analisis.*, 28 (2000) 664.
- [6] A.M. Stalcup, K.H. Gahm, *Anal.Chem.*, 68 (1996) 1369.
- [7] L. Yang, D. Zhang and Z. Yuan, *Anal. Chim. Acta.*, 433 (2001) 23.

