

سنتز سولفاستامید و محاسبه pK_a مشتقات آن با استفاده از روش‌های از اساس

محمد رضا نوربالا^{۱*}، منصور نمازیان^۱، فاطمه تمدن^۲، حمیده عجمین^۱

^۱ بخش شیمی فیزیک، دانشکده شیمی، پردیس علوم، دانشگاه یزد، یزد

^۲ بخش شیمی آلی، دانشکده شیمی، پردیس علوم، دانشگاه یزد، یزد

تاریخ دریافت: ۹۶/۰۵/۰۶ تاریخ تصحیح: ۹۶/۰۹/۱۷ تاریخ پذیرش: ۹۶/۰۹/۲۸

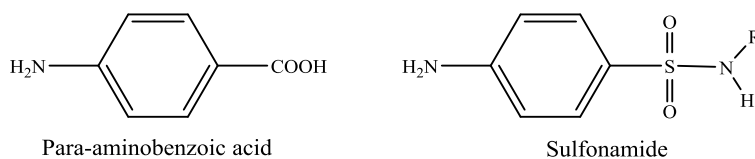
چکیده

سولفونامیدها دسته‌ای از ترکیبات دارویی شامل گروه $-SO_2NH-$ می‌باشند که طیف وسیعی از فعالیت‌های بیولوژیکی را از خود نشان می‌دهند. سولفاستامید یک N -آسیل سولفونامید است که دارای اثرات آنتی‌بیوتیکی با طیف اثر گسترده است. از آنجا که خاصیت اسیدی-بازی NH - سولفونامیدی این ترکیب در خواص بیولوژیکی آن نقش دارد، محاسبه خاصیت اسیدی-بازی آن اهمیت ویژه‌ای در پیش‌بینی و توجیه خواص دارویی این ترکیب و مشتقات آن دارد. در این پژوهش، ابتدا سنتز سولفاستامید از یک روش جدید چندمرحله‌ای در حضور کاتالیست ناهمگن نانوروی اکسید و کاتالیست همگن بازی منیزیم‌هیدروکسید انجام شده که بازده مرحله‌ای و کلی سنتز از روش‌های قبلی زیاده‌تر و واکنش آن در زمان کمتری انجام شده است. استفاده از کاتالیست ناهمگن و قابل بازیافت نانوروی اکسید و منیزیم‌هیدروکسید در شرایط بدون حلال، گام جدیدی در راه سنتز بهتر این ترکیب است. سپس خاصیت اسیدی-بازی سولفاستامید و مشتقات آن با روش‌های از اساس سطح بالا مطالعه شده است. توافق داده‌های محاسبه‌شده با مقادیر تجربی تاییدی بر مناسب بودن روش‌های نظری استفاده‌شده برای انجام محاسبات و پیش‌بینی خواص دارویی این ترکیبات است.

کلمات کلیدی: سنتز سولفاستامید، نانوروی اکسید، pK_a ، روش از اساس، CPCM، روش G3(MP2)B3.

۱- مقدمه

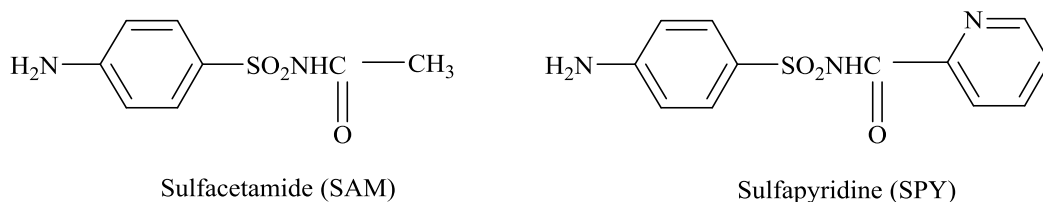
سولفونامیدها دسته‌ای از ترکیبات دارویی شامل گروه عاملی $-SO_2NH-$ می‌باشند که طیف وسیعی از فعالیت‌های بیولوژیکی را از خود نشان می‌دهند به طوری که تاکنون بیش از ۳۰ داروی شامل این گروه عاملی در کلینیک‌ها مورد استفاده قرار گرفته است. از ویژگی‌های کلی سولفونامیدها می‌توان به گستردگی خواص دارویی آن‌ها و به‌ویژه خاصیت ضدباکتریایی آن‌ها اشاره کرد [۱]. فعالیت ضدباکتریایی سولفونامیدها از واقعیت ساده‌ای ناشی می‌شود که مربوط به تشابه ساختاری پارا-آمینوبنزوئیک اسید با سولفونامید مربوطه که در شکل ۱ نشان داده شده، می‌باشد. آنزیم‌های موجود در باکتری‌های بیماری‌زا، ترکیبات سولفونامیدی را با فراورده مهم متابولیسمی پارا-آمینوبنزوئیک اسید که یک فراورده متابولیسمی مهم می‌باشد، اشتباه می‌گیرند و در این جدال متابولیسمی، سولفونامید با پارا-آمینوبنزوئیک اسید برای برهم‌کنش با جایگاه فعال آنزیم، رقابت می‌کند. لذا، این مواد به عنوان بازدارنده‌های رقابتی آنزیم‌های باکتری عمل کرده و باعث مرگ آن می‌شوند.



شکل ۱- ساختار شیمیایی سولفونامید و پارا- آمینو بنزویک اسید

کارایی دارویی یک سولفونامید و اثربخشی آن به ماهیت گروه R متصل به نیتروژن آمینی بستگی دارد. این گروه باید قدرت اسیدی خوبی را به هیدروژن سولفونامیدی بدهد که از جمله عوامل دخالت‌کننده در خواص دارویی است [۱]. ترکیبات سولفونامیدی در شکل پروتونه‌شده خود فعالیت بیولوژیکی بیشتری دارند، چون در حالت اسیدی خود در محیط‌های بیولوژیکی خنثی یا بازی مثل روده، بهتر عمل می‌کنند. حلالیت این داروها در آب خیلی کم است و بعضی مواقع می‌تواند در کلیه‌ها رسوب کند، که در این حالت به بیماران توصیه می‌شود که دارو را با آب زیاد مصرف کنند. مطالعات نشان می‌دهد که وقتی pK_a داروی سولفونامیدی حدود ۱۰ باشد، احتمال رسوب آن در کلیه‌ها بیشتر است و داروی سولفونامیدی با pK_a حدود ۵-۶ مطلوب‌تر است.

از صدها ترکیب سولفونامیدی که تا به حال سنتز شده، فقط تعداد معدودی از تلفیق مناسب فعالیت ضدباکتریایی بالا و سمیت کم برای انسان برخوردارند. دو نمونه از این ترکیبات، سولفاپیریدین و سولفاستامید هستند که در شکل ۲ نشان داده شده است.

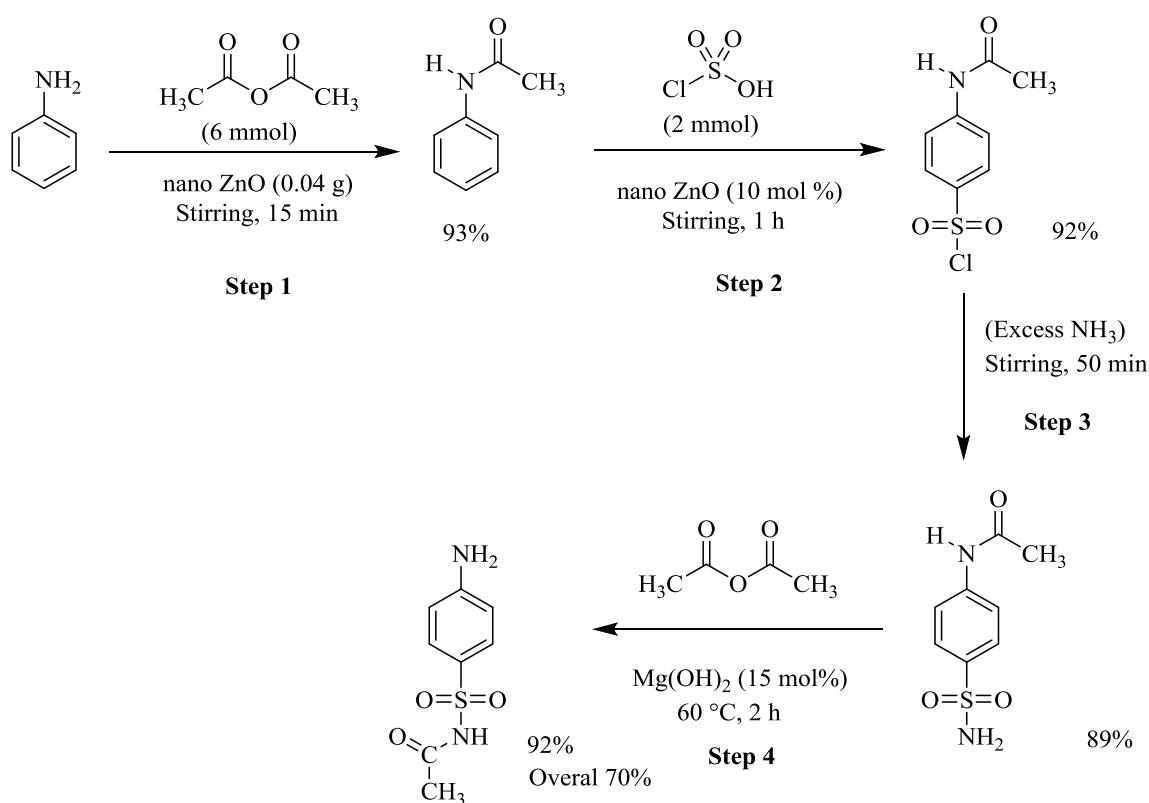


شکل ۲- ساختار دو نمونه از داروهای سولفونامیدی

سولفاستامید یک N -آسیل سولفونامید است که دارای اثرات آنتی‌بیوتیکی با طیف اثر گسترده و متوقف‌کننده رشد میکروارگانیسم‌های حساس است. این ترکیب از جمله داروهایی است که در درمان عفونت‌های ادراری به کار می‌رود. همچنین، مشتقات این ترکیب دارای خاصیت دارویی ضدقارچ می‌باشند [۲]. برای سنتز این ترکیب روش‌های مختلفی ارائه شده است که در آن‌ها از کاتالیست‌های بازی سدیم‌هیدروژن کربنات [۳] و روی اکسید [۴] استفاده شده است و در این تحقیق با جایگزینی این کاتالیست‌ها با کاتالیست ناهمگن و قابل بازیافت در شرایط بدون حلال، گام جدیدی در راه سنتز بهتر این ترکیب برداشته شده است. از آنجایی که به نظر می‌رسد خاصیت اسیدی-بازی NH - سولفونامیدی این ترکیب نقشی در خواص بیولوژیکی آن داشته باشد، محاسبه خواص اسیدی-بازی آن اهمیت ویژه‌ای در پیش‌بینی و توجیه خواص دارویی این ترکیب دارد. بنابراین در این پژوهش، به بررسی خواص اسیدی-بازی این ترکیب با روش‌های جدید ترکیبی شیمی کوانتومی پرداخته شده است.

۲- سنتز سولفاستامید

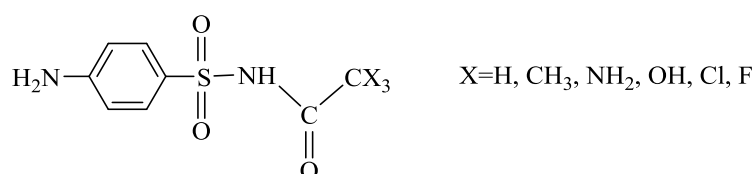
سولفاستامید یک داروی کلینیکی ضدباکتری است که سنتز کلاسیک آن از یک مسیر چندمرحله‌ای امکان‌پذیر است. سولفوریک اسید کاتالیست مرحله اول، کلروفرم حلال مرحله دوم و استونیتریل و سولفوریک اسید حلال و کاتالیست مرحله چهارم آن است [۴-۲]. بدون شک جایگزینی این کاتالیست‌ها و حلال‌ها با کاتالیست ناهمگن و قابل بازیافت نانوروی اکسید و منیزیم‌هیدروکسید در شرایط بدون حلال، گام جدیدی در راه سنتز بهتر این ترکیب است. با توجه به کارهای قبلی انجام شده روی کاتالیست نانوروی اکسید و واکنش‌های بدون حلال [۴]، برای سنتز سولفاستامید از روش زیر استفاده شده که در آن هم‌راستایی واکنش‌ها با شرایط سازگار با محیط زیست محور اصلی طراحی این کار سنتزی چندمرحله‌ای است.



این استراتژی سنتزی با واکنش آنیلین (۵ میلی‌مول) با استیک‌انیدرید (۶ میلی‌مول) در حضور کاتالیست نانوروی اکسید (۰/۰۴ گرم) شروع شده و با افزایش آب، استانیلید جداسازی و در مرحله بعد واکنش با کلروسولفونیک اسید شده است. پس از تقطیر کلروسولفونیک اسید اضافی و جداسازی محصول کلروسولفونیل‌دار شده، آن را با آمونیاک واکنش داده و ماده پیش‌ساختار سولفاستامید با بازده ۸۹٪ به روش استخراج با کلروفرم جداسازی شده است. در آخرین مرحله برای محافظت‌زدایی گروه استیل از منیزیم‌هیدروکسید به عنوان کاتالیست استفاده شده و سولفاستامید با بازده مرحله‌ای ۹۲٪ و بازده کل ۷۰٪ حاصل شده است. ساختار محصول به‌دست آمده به کمک نقطه ذوب، FT-IR، ^1H NMR، ^{13}C NMR و Mass Spectrometer تایید شده است.

۳- روش و محاسبات

در این پژوهش، ابتدا محاسباتی به منظور تعیین فرم پایدار سولفاستامید و مقایسه قدرت اسیدی- بازی دو گروه -NH- سولفونامیدی و NH_2 - در این ترکیب انجام شده است. سپس به محاسبه pK_a سولفاستامید با روش‌های نظری پرداخته و بعد از تأیید صحت و دقت pK_a محاسبه‌شده، به محاسبه pK_a سولفاستامیدهای استخلاف‌شده پرداخته شده است. از آنجا که داروهای سولفونامیدی با مقدار pK_a معین دارای اثرات دارویی مطلوب‌تر هستند، لذا با قرار دادن استخلاف‌های مختلف با قدرت الکترون‌دهندگی یا الکترون‌کشندگی متفاوت تغییرات pK_a این داروی سولفونامیدی بررسی شده است. شکل ۳ استخلاف‌های مورد بررسی در این پژوهش را نشان می‌دهد.

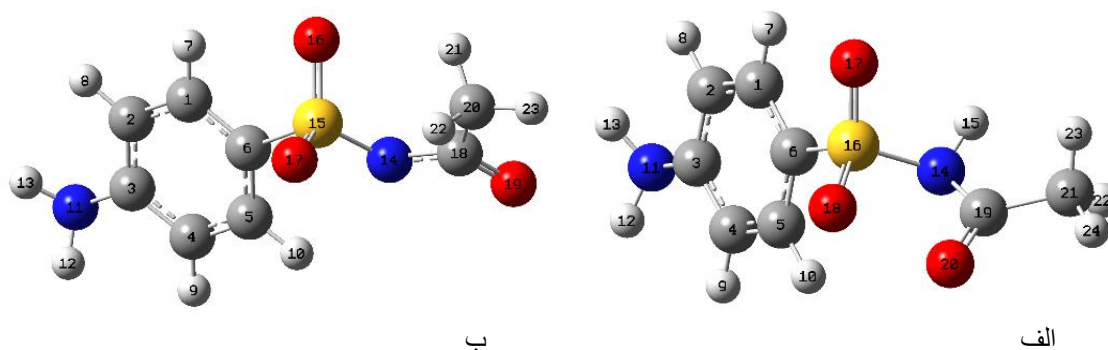


شکل ۳- ساختار سولفاستامید و استخلاف‌های مورد بررسی در این پژوهش

۳-۱- بهینه‌سازی هندسه مولکولی

ابتدا هندسه مولکولی ترکیبات مورد مطالعه با برنامه گوسین 09 [5] در سطح نظری B3LYP/6-31G(d) بهینه شده است. با توجه به بزرگی مولکول سولفاستامید، با تغییر دو زاویه دو وجهی $D_1(16,14,19,20)$ و $D_2(16,14,6,5)$ از -180° درجه، بهینه‌سازی مولکول انجام شده است. نتایج نشان می‌دهد در پایدارترین ساختار سولفاستامید، هیدروژن متصل به نیتروژن سولفونامیدی مقابل اکسیژن متصل به اتم گوگرد قرار گرفته و از هیدروژن‌های متیل دور شده است. ساختار پایدار سولفاستامید و آنیون آن در شکل ۴ آورده شده است.

برای سایر ترکیبات مورد مطالعه و آنیون‌هایشان نیز ساختار بهینه‌شده تعیین و برای انجام محاسبات در فاز گازی و فاز محلول استفاده شده است.

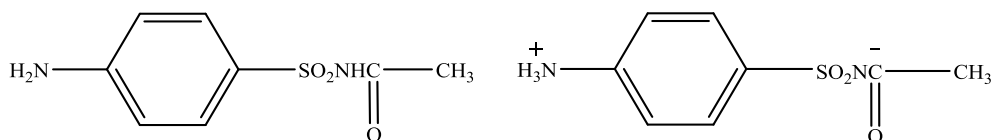


شکل ۴- ساختار بهینه‌شده الف- سولفاستامید ب- آنیون سولفاستامید

۳-۲- تعیین فرم پایدار سولفاستامید

سولفاستامید می‌تواند به دو فرم زوج‌یون (Zwitterion) و خنثی (شکل ۵) در محیط واکنش وجود داشته باشد. برای تعیین فرم پایدار در فاز محلول، با استفاده از ساختار بهینه هریک از این ترکیبات، انرژی آزاد در فاز محلول محاسبه شده است. به این منظور محاسبات انرژی آزاد فاز گازی در سطح G3(MP2)B3 و محاسبات انرژی آزاد حلال‌پوشی با مدل CPCM با مجموعه پایه

6-31+G(d,p) انجام شده است [۹-۶]. سپس انرژی آزاد آن‌ها در فاز محلول با یکدیگر مقایسه شده که در جدول ۱ آورده شده است. همانطور که مشاهده می‌شود، پایداری کل فرم خنثی ۴۵/۱ kcal/mol بیشتر از فرم زوج‌یون می‌باشد. اگرچه فرم زوج‌یون به دلیل یونی بودن دارای انرژی حلال‌پوشی منفی‌تر از فرم خنثی است، اما این فرم در فاز گازی ناپایدار بوده و در مجموع ناپایدارتر از فرم خنثی می‌باشد.



شکل ۵- ساختار فرم خنثی و زوج‌یون سولفاستامید (سمت چپ و راست)

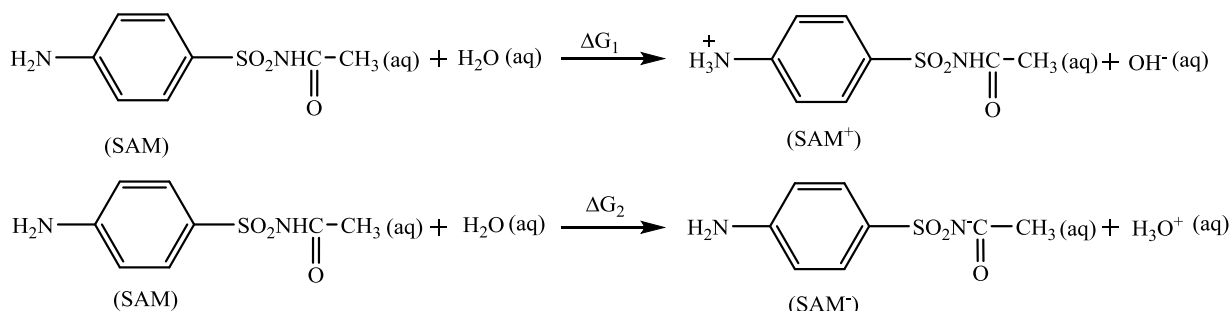
جدول ۱. مقایسه انرژی‌های آزاد نسبی سولفاستامید خنثی و زوج‌یون برحسب kcal/mol

ترکیب	سولفاستامید	سولفاستامید (زوج‌یون)
$\Delta G(\text{gas})$	۰/۰	۵۹/۶
$\Delta G(\text{solv})$	۰/۰	-۱۴/۵
$\Delta G(\text{aq})$	۰/۰	۴۵/۱

۳-۳- مقایسه قدرت اسیدی- بازی -NH و سولفونامیدی و -NH₂

سولفاستامید دارای یک گروه -NH₂ و گروه -NHCOCH₃ است که به ترتیب دارای خاصیت بازی و اسیدی می‌باشد. به همین ترتیب سولفاستامید در واکنش با آب می‌تواند پروتون گرفته یا از دست بدهد، که در شکل ۶ نشان داده شده است. به منظور مقایسه این واکنش‌ها تغییر انرژی آزاد هریک از واکنش‌ها در فاز محلول محاسبه شده است. به این منظور محاسبات انرژی آزاد فاز گازی در سطح G3(MP2)B3 و محاسبات انرژی آزاد حلال‌پوشی با مدل CPCM [۹ و ۱۰] و مجموعه پایه 6-31+G(d,p) انجام شده و نتایج در جدول ۲ نشان داده شده است. با استفاده از انرژی آزاد در فاز محلول گونه‌های موجود در واکنش‌های شکل ۶، تغییر انرژی آزاد واکنش ۱، ΔG_1 و تغییر انرژی آزاد واکنش ۲، ΔG_2 به ترتیب ۱۰۴/۱ kcal/mol و ۸۱/۳ kcal/mol محاسبه شده است. بنابراین در واکنش سولفاستامید با آب، -NH- سولفونامیدی واکنش‌پذیرتر بوده و لذا واکنش اسیدی انجام داده و پروتون از دست می‌دهد. از آنجایی که به نظر می‌رسد خاصیت اسیدی- بازی -NH- سولفونامیدی این ترکیب نقشی در خواص

بیولوژیکی آن داشته باشد، بنابراین محاسبه خواص اسیدی-بازی آن اهمیت ویژه‌ای در پیش‌بینی و تفسیر خواص دارویی این ترکیب دارد. بنابراین در این پژوهش، خواص اسیدی-بازی این ترکیب محاسبه شده است.



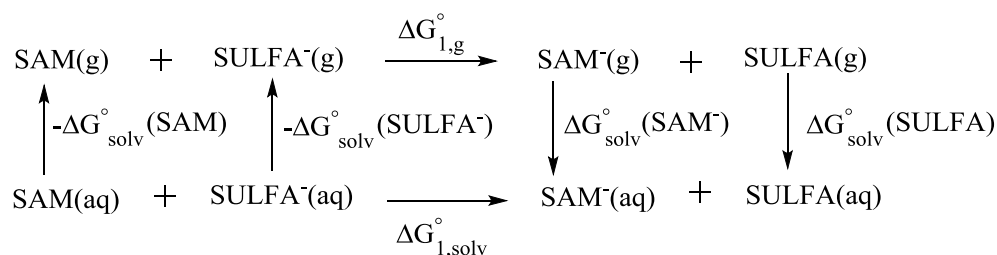
شکل ۶- واکنش اسیدی و بازی سولفاستامید

جدول ۲. انرژی آزاد فاز گازی، انرژی آزاد حلال‌پوشی و انرژی آزاد در فاز محلول (برحسب Hartree و kcal/mol) برای سولفاستامید، سولفاستامید آنیونی و کاتیونی، آب، یون هیدروکسید و یون هیدرونیوم

ترکیب	SAM	SAM ⁻	SAM ⁺	H ₂ O	OH ⁻	H ₃ O ⁺
G(gas)/Hartree	۹۵۱۲۴	۴۲۱۷۴	۲۷۶۰۶	۳۶۳	۷۳۹	۶۲۱
artree	-۱۰۴۲/	-۱۰۴۲/	-۱۰۴۳/	-۷۶/۳۱	-۷۵/۸۰	-۷۶/۴۱
G(solvent)/Hartree	۰۶۷۳۰	۰۹۸۹۸	۱۱۲۸۴	۰۰۸	۱۶۹۶	۱۶۴
rtree	-۰/	-۰/	-۰/	+۰/۷۸	-۰/۳	-۰/۸۵
G(aq)/Hartree	۰۱۸۵۴	۵۲۰۷۲	۳۸۸۹۰	۳۵۴	۹۰۹	۷۸۶
rtree	-۱۰۴۳/	-۱۰۴۲/	-۱۰۴۳/	-۷۶/۵۳	-۷۵/۴۳	-۷۶/۲۶
G(aq)/kcal/mol	۶۵۴/۱	۶۵۴/۲	۶۵۴/۵	۴۷/۲	۴۷/۹	۴۸/۱
al/mol	-۵۰۴	-۱۹۱	-۷۳۶	-۹۱۳	-۶۳۳	-۱۸۴

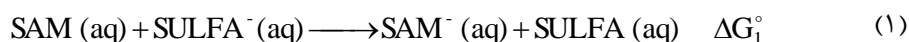
۳-۴- چرخه ترمودینامیکی

تا کنون چرخه‌های ترمودینامیکی زیادی برای محاسبه pK_a به‌کار برده شده است [۲۴-۱۱]. در این پژوهش برای محاسبه pK_a از روش مبادله پروتون که در چرخه ترمودینامیکی شکل ۷ نشان داده شده، استفاده شده است. این چرخه دارای تعداد مول‌های یکسانی از مواد اولیه و محصولات می‌باشد که همین عامل باعث حذف بسیاری از خطاها در به‌دست آوردن تغییرات انرژی گیبس واکنش می‌شود. هم‌چنین حضور گونه‌های باردار یکسان در دو طرف واکنش از دیگر مزایای استفاده از این چرخه ترمودینامیکی است. این عامل منجر به نتایج صحیح‌تری به‌خصوص در محاسبه تغییرات انرژی آزاد حلال‌پوشی می‌شود. در این چرخه ترمودینامیکی مقادیر انرژی آزاد گیبس فاز گازی و حلال‌پوشی گونه‌های HA، A⁻، HRef⁻ و Ref⁻ مورد نیاز است. بنابراین خطای ناشی از عدم قطعیت در مقادیر انرژی آزاد گیبس حلال‌پوشی H⁺، H₃O⁺ و H₂O در این محاسبات وارد نمی‌شود.

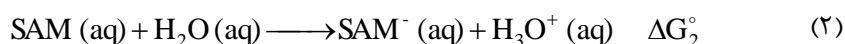


شکل ۷- چرخه ترمودینامیکی برای محاسبه ثابت اسیدی ترکیبات مورد نظر در این پژوهش

در این پژوهش، برای محاسبه pK_a سولفااستامید و مشتقات آن از واکنش ۱ استفاده شده است. در این واکنش، SAM نشان‌دهنده سولفااستامید و SULFA نشان‌دهنده سولفونیل‌آمید، $\text{NH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{-SO}_2\text{NH}_2$ ، است که به دلیل شباهت ساختاری با مولکول سولفااستامید به‌عنوان مولکول مرجع انتخاب شده است.



که این واکنش جمع دو واکنش زیر می‌باشد:



و در نتیجه مجموع انرژی آزاد گیبس این دو واکنش برابر انرژی آزاد گیبس واکنش (۱) است:

مطابق با چرخه شکل ۷، ابتدا انرژی آزاد گیبس واکنش در فاز گازی و سپس با استفاده از انرژی‌های آزاد حلال‌پوشی، انرژی گیبس واکنش در فاز محلول محاسبه شده است.

$$\Delta G_1^\circ = \Delta G_{1,\text{g}}^\circ + \Delta \Delta G_{1,\text{solv}}^\circ \quad (4)$$

تغییرات انرژی آزاد گیبس در فاز گازی و تغییرات انرژی آزاد گیبس حلال‌پوشی، به ترتیب با معادلات (۵) و (۶) تعریف می‌شود:

$$\Delta G_{1,\text{g}}^\circ = G_{\text{g}}^\circ(\text{SAM}^-) + G_{\text{g}}^\circ(\text{SULFA}) - G_{\text{g}}^\circ(\text{SAM}) - G_{\text{g}}^\circ(\text{SULFA}^-) \quad (5)$$

$$\Delta \Delta G_{1,\text{solv}}^\circ = \Delta G_{\text{solv}}^\circ(\text{SAM}^-) + \Delta G_{\text{solv}}^\circ(\text{SULFA}) - \Delta G_{\text{solv}}^\circ(\text{SAM}) - \Delta G_{\text{solv}}^\circ(\text{SULFA}^-) \quad (6)$$

برای واکنش‌های اسیدی معادله زیر برقرار است:

$$\Delta G^\circ = -2.303RT \log \frac{K_a}{[\text{H}_2\text{O}]} \quad (7)$$

این معادله با جاگذاری غلظت آب در دمای ۲۹۸ K به صورت زیر نوشته می‌شود:

$$\Delta G^\circ (\text{kcal/mol}) = 1.36pK_a + 2.38 \quad (8)$$

بنابراین $pK_a(\text{SAM})$ به صورت زیر به دست می‌آید:

$$pK_a(\text{SAM}) = \frac{\Delta G^\circ}{1.36} + 10.1 \quad (9)$$

که در این معادله، ۱۰/۱ مقدار $pK_a(\text{SULFA})$ تجربی [۲۵] است:

۳-۵- محاسبات فاز گازی

در این پژوهش، انرژی آزاد گیبس سولفاستامید با روش G3(MP2)B3 محاسبه شده است. این روش، روش تغییر یافته‌ای از G3MP2 است که به جای بهینه کردن هندسه در سطح MP2(Full)/6-31G(d)، با استفاده از روش B3LYP بهینه شده و انرژی نقطه صفر به جای روش HF/6-31G(d)، با روش B3LYP/6-31G(d) به دست می‌آید [۶ و ۲۶]. متوسط خطای مطلق در روش G3(MP2)B3 برای ۲۹۹ انرژی مجموعه آزمایشی ۱/۲۵۰ kcal/mol است که نسبت به روش G3(MP2) که متوسط خطای مطلق آن ۱/۳۰ kcal/mol است، بهبود یافته است. این بهبودی به دلیل استفاده از هندسه بهینه شده و انرژی نقطه صفر با روش DFT به جای هندسه بهینه شده در سطح MP2 و انرژی نقطه صفر در سطح HF که در روش G3(MP2)B3 صورت گرفته است، به دست آمده است.

تغییر انرژی آزاد گیبس واکنش (۱) در فاز گازی، $\Delta G_{1,g}^\circ$ با دو روش نظری G3(MP2)B3 و MP2/G3MP2Large محاسبه شده که نتایج جدول ۳ اختلاف ۰/۲۷ kcal/mol را نشان می‌دهد.

جدول ۳. انرژی‌های آزاد گیبس SULFA و SAM و آنیون‌هایشان به همراه تغییر انرژی آزاد گیبس واکنش (۱) در فاز گازی، $\Delta G_{1,g}^\circ$ ، با دو روش نظری G3(MP2)B3 و MP2/G3MP2Large

ت رکیب	G_g° (Hartree)				$\Delta G_{1,g}^\circ$ (kcal/mol)	
	G3(MP2)B3		MP2 ^a		M	G3(MP2)B3
	اسید	آنیون	اسید	آنیون	P2 ^a	
S ULFA	۵۰۱۱	۹۵۳۶	۳۹۳۸	۸۴۹۸	/۰۰	۰/۰۰
	-۸۹۰/۳	-۸۸۹/۷	-۸۹۰/۲	-۸۸۹/۷	.	
S AM	۹۵۱۲	۴۲۱۷	۴۲۱۳	۸۹۴۸	۱/۰	۱/۲۷
	-۱۰۴۲/۴	-۱۰۴۲/۴	-۱۰۴۲/۱	-۱۰۴۱/۹	۱	۱

^a محاسبات MP2 با مجموعه پایه G3MP2Large انجام شده است.

به دلیل محدودیت‌های سخت‌افزاری، محاسبه انرژی‌های فاز گازی مشتقات سولفاستامید با روش G3(MP2)B3 امکان‌پذیر نبود. بنابراین با توجه به اختلاف کوچک بین تغییرات انرژی آزاد گیبس با دو روش نظری G3(MP2)B3 و MP2/G3MPLarge به محاسبه این انرژی‌ها در سطح MP2/G3MP2Large که یکی از مراحل محاسباتی در روش G3(MP2)B3 است، پرداخته شد. نتایج مربوط به انرژی آزاد گیبس مشتقات سولفاستامید و آنیون‌های مربوطه به همراه تغییر انرژی آزاد گیبس واکنش (۱) در سطح MP2/G3MP2Large در جدول ۴ نشان داده شده است.

جدول ۴. انرژی آزاد گیبس مولکول مرجع SULFA، مشتقات سولفاستامید و آنیون‌های مربوطه به همراه تغییر انرژی آزاد گیبس واکنش (۱).

ترکیب شکل ۳ با X	G_g° (Hartree)		$\Delta G_{1,g}^\circ$ (kcal/mol)
	اسید	آنیون	
مرجع مولکول	-۸۹۰/۳۹۳۸۹	-۸۸۹/۸۳۹۲۳	۰/۰۰
SULFA			
CH ₃	-۱۱۵۹/۹۸۹۹۶	-۱۱۵۹/۴۶۸۱۸	-۱۳/۹۱
NH ₂	-۱۲۰۸/۱۳۴۷۹	-۱۲۰۷/۶۱۲۲۹	-۷/۶۳
OH	-۱۲۶۷/۷۸۶۳۹	-۱۲۶۷/۲۷۸۲۸	-۱۶/۶۶
Cl	-۲۴۱۹/۷۵۷۳۴	-۲۴۱۹/۲۵۴۲۸	-۱۹/۸۳
F	-۱۳۳۹/۳۲۳۳۹	-۱۳۳۹/۳۲۰۰۹	-۲۵/۵۰

۳-۶- محاسبات فاز محلول

برای محاسبه انرژی‌های حلال‌پوشی، $\Delta G_{1,solv}^\circ$ از مدل‌های حلال‌پوشی پیوسته SMD^۱ و CPCM^۲ در سطح نظری B3LYP با مجموعه‌های پایه مختلف استفاده شده است که نتایج آن در جدول ۵ نشان داده شده است. تمام هندسه‌های گونه‌های مورد مطالعه در حضور حلال با استفاده از مجموعه‌های پایه 6-311+G(d,p)، 6-31+G(d,p)، 6-31+G(d)، 6-31G(d) در سطح نظری B3LYP بهینه شده‌اند.

جدول ۵. انرژی‌های حلال‌پوشی محاسبه شده با مدل‌های CPCM و SMD برای ترکیبات SAM و SULFA و آنیون‌های آن‌ها

ترکیب و مجموعه پایه	ΔG_{solv}° (kcal/mol)			
	CPCM		SMD	
	اسید	آنیون	اسید	آنیون
SULFA				
B3LYP/6-31G(d)	-۸/۲	-۶۵/۴	-۱۷/۰	-۷۲/۳
B3LYP/6-31+G(d)	-۱۲/۷	-۶۵/۹	-۱۸/۴	-۷۲/۳
B3LYP/6-31+G(d,p)	-۱۲/۵	-۶۵/۵	-۱۸/۱	-۷۲/۰
B3LYP/6-311+G(d,p)	-۱۲/۷	-۶۵/۸	-۱۸/۴	-۷۲/۶
SAM				
B3LYP/6-31G(d)	-۱۱/۷	-۶۱/۰	-۱۶/۷	-۶۸/۹
B3LYP/6-31+G(d)	-۱۳/۲	-۶۲/۲	-۱۸/۹	-۶۹/۷
B3LYP/6-31+G(d,p)	-۱۳/۱	-۶۲/۰	-۱۸/۸	-۶۹/۵
B3LYP/6-311+G(d,p)	-۱۳/۱	-۶۲/۱	-۱۹/۰	-۶۹/۷

^۱ Solvation Model Based on Solute Electron Density

^۲ Conductor Polarizable Continuum Model

همان‌طور که انتظار داریم حلال‌پوشی ترکیبات باردار در حلال‌های پروتیک بهتر انجام می‌شود که این موضوع به خوبی از نتایج جدول ۵ قابل مشاهده است. در جدول ۶ تغییرات انرژی حلال‌پوشی کل، $\Delta\Delta G_{1,solv}^\circ$ برای واکنش (۱) در دو مدل CPCM و SMD نشان داده شده است. با توجه به مقادیر به دست آمده برای انرژی‌های حلال‌پوشی، به این نتیجه می‌توان رسید که با بزرگ شدن مجموعه پایه، نتایج مربوط به تغییرات انرژی‌های حلال‌پوشی کل به یکدیگر نزدیک می‌شود. بنابراین به منظور صرفه‌جویی در زمان و حافظه رایانه از مجموعه پایه کوچکتر 6-31+G(d) که نتایجی نزدیک به مجموعه پایه بزرگ 6-311+G(d,p) دارد، برای محاسبه انرژی‌های حلال‌پوشی CPCM و تغییرات انرژی حلال‌پوشی کل CPCM در واکنش (۱)، $\Delta G_{1,solv}^\circ$ مشتقات سولفاستامید و آنیون‌هایشان استفاده شد، که نتایج آن در جدول ۷ آورده شده است.

جدول ۶. تغییرات انرژی حلال‌پوشی کل، $\Delta\Delta G_{1,solv}^\circ$ برای واکنش اسیدی سولفاستامید با سولفونیل‌آمید، واکنش (۱)

روش	$\Delta\Delta G_{1,solv}^\circ$ (kcal/mol)	
	CPCM	SMD
B3LYP/6-31G(d)	۷/۹	۳/۱
B3LYP/6-31+G(d)	۴/۱	۳/۲
B3LYP/6-31+G(d,p)	۴/۲	۳/۲
B3LYP/6-311+G(d,p)	۴/۱	۳/۵

جدول ۷. انرژی‌های حلال‌پوشی CPCM و تغییرات انرژی حلال‌پوشی کل در واکنش (۱)، $\Delta G_{1,solv}^\circ$ برای مشتقات سولفاستامید و آنیون‌هایشان برحسب kcal/mol

ترکیب شکل ۳ با X	$\Delta G_{1,solv}^\circ$		$\Delta\Delta G_{1,solv}^\circ$
	اسید	آنیون	
CH ₃	-۱۱/۹	-۵۸/۹	۶/۲
NH ₂	-۱۳/۲	-۶۰/۴	۶/۰
OH	-۱۶/۴	-۶۲/۲	۷/۴
Cl	-۱۲/۸	-۵۶/۷	۹/۳
F	-۱۴/۷	-۶۰/۶	۸/۵

همان‌طور که انتظار می‌رود حضور گروه الکترون‌کشنده در مولکول سبب افزایش قطبیت و در نتیجه سبب افزایش حلالیت مولکول می‌شود. به عنوان نمونه، انرژی حلال‌پوشی محاسبه شده مولکول با استخلاف الکترون‌کشنده OH، ۱۶/۴ kcal/mol- است که بیشتر از انرژی حلال‌پوشی مولکول‌های با استخلاف NH₂ و CH₃ که به ترتیب دارای انرژی حلال‌پوشی kcal/mol ۱۳/۲- و ۱۱/۹- هستند، می‌باشد.

انرژی حلال‌پوشی مولکول با استخلاف F، ۱۴/۷ kcal/mol- است در حالی که انرژی حلال‌پوشی مولکول با استخلاف Cl، kcal/mol ۱۲/۸- محاسبه شده است که نشان می‌دهد کوچک‌تر بودن استخلاف F نسبت به Cl سبب افزایش حلالیت شده

است. توافق محاسبات نظری با پیش‌بینی‌های تجربی تأییدکننده مناسب بودن این روش نظری برای محاسبه انرژی‌های حلال‌پوشی مولکول‌های مورد بررسی می‌باشد.

۳-۷- محاسبه pK_a سولفاستامید

با استفاده از تغییرات انرژی آزاد فاز گازی و تغییرات انرژی آزاد حلال‌پوشی گزارش شده و همچنین تصحیح حالت استاندارد $1/9 \text{ kcal/mol}$ (مربوط به $RT \ln(\bar{R}T)$ در 298 K)، که در ادامه به توضیح بیشتر آن پرداخته شده، تغییرات انرژی آزاد گیبس، ΔG_1° برای واکنش (۱)، برای مولکول سولفاستامید با مدل‌های حلال‌پوشی CPCM و SMD با مجموعه‌های پایه مختلف به دست آمده است، که این مقادیر در جدول ۸ گزارش شده است. از آنجایی که برای محاسبه pK_a از تغییرات انرژی آزاد در فاز محلول در حالت استاندارد 1 mol/L استفاده می‌شود، بنابراین با این فرض که گاز رفتار ایده‌آل دارد و از آنجا که واکنش فاز گازی در حالت استاندارد 1 atm انجام می‌شود، باید یک تصحیح $\Delta n RT \ln(\bar{R}T)$ به انرژی فاز گازی اضافه شود. Δn تغییر تعداد گونه‌های موجود در واکنش است و R و \bar{R} به ترتیب ثابت گاز ایده‌آل برحسب J/mol K و L atm/mol K هستند.

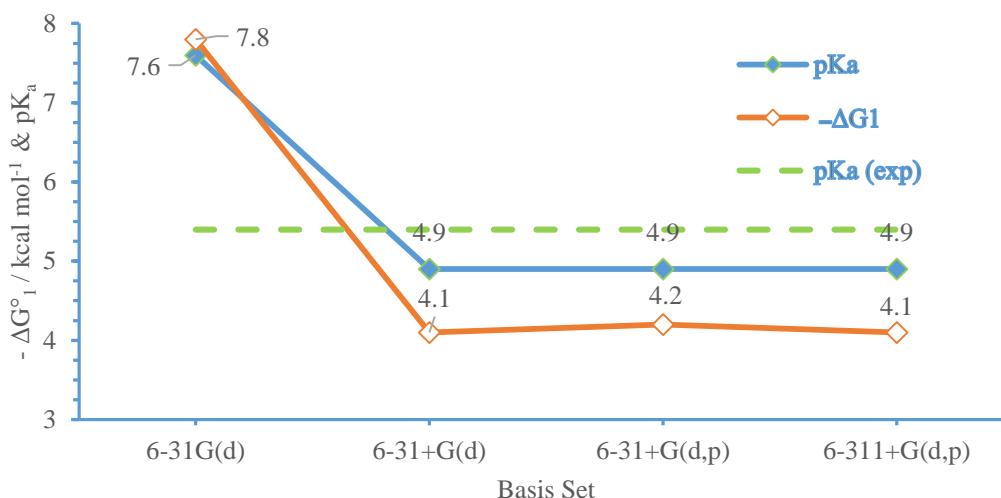
pK_a از معادله (۹) با دو مدل حلال‌پوشی CPCM و SMD برای سولفاستامید محاسبه شده و انحراف این مقادیر از مقدار تجربی در جدول ۸ آورده شده است.

جدول ۸. مقادیر pK_a محاسبه‌شده و میزان انحراف مطلق از مقدار تجربی برای سولفاستامید ($pK_a=5/4$) با مدل حلال‌پوشی CPCM و SMD (اعداد داخل پرانتز)

روش	ΔG_1° (kcal/mol)	pK_a , Calc.	انحراف مطلق از مقدار تجربی
B3LYP/6-31G(d)	(-۸/۲) -۳/۲۴	۴/۱) ۷/۶ (۲/۲ (۱/۳)
B3LYP/6-31+G(d)	(-۸/۱) -۷/۱۵	۴/۲) ۴/۹ (۰/۵ (۱/۲)
B3LYP/6-31+G(d,p)	(-۸/۱) -۷/۱۰	۴/۲) ۴/۹ (۰/۵ (۱/۲)
B3LYP/6-311+G(d,p)	(-۷/۸) -۷/۱۶	۴/۴) ۴/۹ (۰/۵ (۰/۹)

همان‌طور که از جدول ۸ مشخص است، مقدار pK_a به دست آمده در روش CPCM با مجموعه پایه 6-311+G(d,p) مقدار ۰/۵ واحد pK_a از مقدار تجربی ۵/۴ [۲۷] انحراف نشان می‌دهد. برای مدل SMD (اعداد داخل پرانتز جدول ۸) این انحراف از مقدار آن برای روش CPCM حدود ۰/۵ واحد pK_a بزرگ‌تر است. همچنین با توجه به جدول ۶ با بزرگ شدن مجموعه پایه، مقادیر انرژی‌های حلال‌پوشی کل محاسبه‌شده با مدل CPCM و مقادیر pK_a محاسبه‌شده در جدول ۸ به یک مقدار ثابت، همگرا می‌شود، که این مقدار ثابت به مقدار تجربی pK_a نزدیک است که این مسئله به خوبی در شکل ۸ نشان داده شده است. اما

چنانچه از جدول ۶ مشاهده می‌شود، تغییر مقادیر انرژی‌های حلال‌پوشی کل و مقادیر pK_a محاسبه‌شده در جدول ۸ با بزرگ شدن مجموعه پایه در روش SMD، تفاوتی در نتایج محاسبه‌شده برای pK_a دیده نمی‌شود.



شکل ۸- نمودار تغییر انرژی حلال‌پوشی کل و pK_a برای واکنش اسیدی سولفاستامید در مدل حلال‌پوشی CPCM با بزرگ شدن مجموعه پایه. pK_a تجربی ۵/۴ است [۲۷].

۳-۸- محاسبه pK_a مشتقات سولفاستامید

با استفاده از انرژی آزاد گیبس فاز گازی و مقادیر انرژی حلال‌پوشی محاسبه‌شده و هم‌چنین به کار بردن تصحیح حالت استاندارد $1/9$ kcal/mol، تغییرات انرژی آزاد گیبس، ΔG_1° برای واکنش (۱) و هم‌چنین pK_a (با استفاده از معادله ۹) برای مشتقات سولفاستامید محاسبه شد، که این مقادیر در جدول ۹ گزارش شده است.

جدول ۹. مقادیر pK_a محاسبه‌شده و تغییرات انرژی آزاد گیبس، ΔG_1° برای واکنش‌های مشتقات سولفاستامید

ترکیب شکل ۳ با X	ΔG_1° (kcal/mol)	pK_a (Calc.)
CH ₃	-۷/۷	۴/۵
NH ₂	-۱/۷	۸/۹
OH	-۹/۳	۳/۳
Cl	-۱۰/۶	۲/۳
F	-۱۷/۰	-۲/۳

همان‌طور که انتظار داریم وجود استخلاف‌های الکترون‌کشنده روی مولکول سبب افزایش قدرت اسیدی و کاهش pK_a شده و وجود استخلاف‌های الکترون‌دهنده روی مولکول سبب کاهش قدرت اسیدی و افزایش pK_a می‌شود و این مسئله به خوبی با بررسی نتایج محاسبه‌شده قابل مشاهده است. با توجه به جدول ۸ مشاهده می‌شود مولکول با استخلاف الکترون‌دهنده NH₂ به جای هیدروژن در مولکول سولفاستامید دارای بیشترین pK_a می‌باشد. وجود استخلاف‌های الکترون‌کشنده OH، Cl و F باعث کاهش pK_a از مقدار محاسبه‌شده ۴/۹ برای سولفاستامید شده است. از آنجاکه مطالعات بیوشیمی نشان می‌دهد اسیدیته این دسته از ترکیبات نقش مهمی در عملکرد دارویی آن‌ها دارد، لذا می‌توان با روش‌های ارائه‌شده، pK_a ترکیبات مورد نظر را محاسبه

و خواص دارویی آن‌ها را پیش‌بینی کرد. مشتقات با استخلاف‌های F، Cl و OH همگی خاصیت اسیدی خوبی را نشان می‌دهد و از میان این ترکیبات، استخلاف F قدرت اسیدیته را به میزان قابل توجهی افزایش می‌دهد. موافقت روند افزایش و کاهش pK_a با توجه به استخلاف‌های الکترون‌دهنده و الکترون‌کشنده نشان‌دهنده مناسب بودن روش‌های نظری به کار برده شده برای محاسبه pK_a مشتقات سولفاستامید می‌باشد.

۴- نتیجه گیری

در این پژوهش، ابتدا سنتز سولفاستامید با استفاده از یک روش جدید چندمرحله‌ای در حضور کاتالیست ناهمگن نانوروی اکسید و کاتالیست همگن بازی منیزیم‌هیدروکسید انجام شد که دارای بازده مرحله‌ای ۹۲٪ و بازده کل ۷۰٪ بود. این سنتز از بازده مرحله‌ای و کلی بیش‌تری از روش‌های قبلی برخوردار بوده و واکنش آن در زمان کوتاه‌تری انجام شده است. محاسبات نشان می‌دهد که شکل زوج یون مولکول سولفاستامید پایدار نمی‌باشد و در واکنش با آب NH-سولفونامیدی واکنش‌پذیرتر بوده، بنابراین واکنش اسیدی انجام داده و پروتون از دست می‌دهد. با استفاده از روش از اساس سطح بالای G3(MP2)B3 و مدل حلال‌پوشی CPCM، pK_a سولفاستامید به‌طور موفقیت‌آمیزی با اختلاف کمتر از یک واحد pK_a از مقدار تجربی محاسبه شد. برای محاسبه انرژی‌های حلال‌پوشی مولکول سولفاستامید از دو مدل حلال‌پوشی پیوسته CPCM و SMD استفاده شد که مقادیر pK_a به‌دست آمده نشان می‌دهد، مدل CPCM مناسب‌تر از مدل SMD می‌باشد.

pK_a مشتقات سولفاستامید با روش MP2/G3MP2Large و مدل حلال‌پوشی CPCM، در توافق خوبی با پیش‌بینی‌های تجربی محاسبه شد. روند کاهش pK_a با توجه به استخلاف‌ها به صورت $F < Cl < OH < NH_2$ بود که نشان می‌دهد حضور استخلاف‌های الکترون‌کشنده در مولکول سولفاستامید سبب افزایش قدرت اسیدی و کاهش pK_a و حضور استخلاف‌های الکترون‌دهنده در مولکول سبب کاهش قدرت اسیدی و افزایش pK_a شده است. توافق داده‌های محاسبه‌شده با پیش‌بینی‌های تجربی تاییدی بر مناسب بودن روش‌های نظری و امکان پیش‌بینی خواص دارویی این ترکیبات است.

۵- تقدیر و تشکر

نویسندگان مقاله از حمایت‌های مالی معاونت پژوهشی دانشگاه یزد صمیمانه تشکر می‌نمایند.

۶- مراجع

- [1] M.A. Weidner-Wells, M.J. Macielag, *Antibacterial Agents, Sulfonamides*, Kirk-Othmer *Encyclopedia of Chemical Technology*, John Wiley and Sons (2003).
- [2] A. Mastrolorenzo, C.T. Supuran, *Met.-Based Drugs*, **7** (2000) 49.
- [3] A.R. Massah, H. Adibi, R. Khodarahmi, R. Abiri, M.B. Majnooni, S. Shahidi, B. Asadi, M. Mehrabi, M.A. Zolfigol, *Biorg. Med. Chem.*, **16** (2008) 5465.

- [4] F. Tamaddon, M.R. Sabeti, A.A. Jafari, F. Tirgir, E. Keshavarz, *J. Mol. Catal. A: Chem.*, **351** (2011) 41.
- [5] M. J. Frisch, et al, *Gaussian 09, Revision A. 02, Gaussian, Inc., Wallingford, CT*, (2009).
- [6] A.G. Baboul, L.A. Curtiss, P.C. Redfern, K. Raghavachari, *J. Chem. Phys.*, **110** (1999) 7650.
- [7] L.A. Curtiss, P.C. Redfern, K. Raghavachari, V. Rassolov, J.A. Pople, *J. Chem. Phys.*, **110** (1999) 4703.
- [8] V. Barone, M. Cossi, *J. Phys. Chem. A*, **102** (1998) 1995.
- [9] M. Cossi, N. Rega, G. Scalmani, V. Barone, *J. Comput. Chem.*, **24** (2003) 669.
- [۱۰] رحیمی اهر، لیلی؛ رحیمی اهر، زهره، مجله شیمی کاربردی، شماره ۴۰ (۱۳۹۵) ص ۲۳.
- [11] G. Schüürmann, M. Cossi, V. Barone, J. Tomasi, *J. Phys. Chem. A*, **102** (1998) 6706.
- [12] C.O. da Silva, E.C. da Silva, M.A.C. Nascimento, *J. Phys. Chem. A*, **103** (1999) 11194.
- [13] M.D. Liptak, G.C. Shields, *J. Am. Chem. Soc.*, **123** (2001) 7314.
- [14] M. Namazian, H. Heidary, *J. Mol. Struct.-Theochem*, **620** (2003) 257.
- [15] J.I. Mujika, J.M. Mercero, X. Lopez, *J. Phys. Chem. A*, **107** (2003) 6099.
- [16] M. Namazian, F. Kalantary-Fotooh, M.R. Noorbala, D.J. Searles, M.L. Coote, *J. Mol. Struct.-Theochem*, **758** (2006) 275.
- [17] M. Namazian, S. Halvani, *J. Chem. Thermodyn.*, **38** (2006) 1495.
- [18] M. Namazian, S. Halvani, M.R. Noorbala, *J. Mol. Struct.-Theochem*, **711** (2004) 13.
- [19] N. Sadlej-Sosnowska, *Theor. Chem. Acc.*, **118** (2007) 281.
- [20] M. Namazian, M. Zakery, M.R. Noorbala, M.L. Coote, *Chem. Phys. Lett.*, **451** (2008) 163.
- [21] J. Ho, M.L. Coote, *Theor. Chem. Acc.*, **125** (2010) 3.
- [22] P. Poliak, *Acta Chimica Slovaca*, **7** (2014) 25.
- [23] B. Khalili, M. Rimaz, *Curr. Chem. Lett.*, **5** (2016) 7.
- [24] M.A. Kashem Liton, S. Helen, M. Das, D. Islam, M.R. Karim, *J. Phys. & Theor. Chem.*, **12** (2015) 243.
- [25] M. Remko, C.-W. von der Lieth, *Biorg. Med. Chem.*, **12** (2004) 5395.
- [26] L.A. Curtiss, K. Raghavachari, J.A. Pople, *J. Chem. Phys.*, **103** (1995) 4192.
- [27] S. Sabharwal, K. Kishore, P. Moorthy, *Radiat. Phys. Chem.*, **44** (1994) 499.