



مقایسه تعادل با رزونانس در تبدیل های کتو- انول در برخی مشتقات پیروکسیکام

بهروز یوسف زاده^۱، ابوالقاسم شاملی^{۲*}، سارا حلاجیان^۱، ابراهیم بلالی^۱

^۱ گروه شیمی دارویی، دانشکده داروسازی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد علوم دارویی، تهران، ایران

^۲ گروه شیمی، دانشکده علوم، دانشگاه آزاد اسلامی امیدیه، امیدیه، ایران

تاریخ ثبت اولیه: ۱۳۹۵/۱۲/۱۶، تاریخ دریافت نسخه اصلاح شده: ۱۳۹۶/۱/۳۱، تاریخ پذیرش قطعی: ۱۳۹۶/۳/۲۲

چکیده

مشتقات پیروکسیکام بعنوان مسکن ضد درد مورد استفاده قرار می گیرد که دارای دو یا چند فرم توتومری هستند که هر دو فرم توتومری به دلیل ساختار انعطاف پذیر و امکان چرخش حول پیوندهای C-C، C-O، C-N و C-S و نیز داشتن مراکز فعال برای تشکیل پیوند هیدروژنی می توانند ساختارهای مختلفی را ایجاد کنند که در آنها نوع پیوند هیدروژنی درون مولکولی و بیرون مولکولی متفاوت است. در این مقاله، تجزیه و تحلیل ساختارها در سطح BPV860/6-311G** با استفاده از نرم افزارهای گوسین ۰۳ و هایپرکم انجام شده است. مطالعات طیف بینی مادون قرمز به صورت تئوری انجام شده است و با بررسی خواص ساختاری و نتایج طیف نگاری در مشتقات پیروکسیکام، فرم انولی پایدارتر است. و فرمهای انولی- کتولی یا آمینی- انامینی براحتی به فرم پایدار تبدیل می شوند.

واژه های کلیدی: پیروکسیکام، توتومری، انول، انامین.

۱. مقدمه

ترکیباتی که ساختار آنها از نظر آرایش اتم ها متفاوت باشد، اما به صورت تعادلی سریع و آسان وجود داشته باشد، توتومر نامیده می شود. متداولترین نوع توتومری، شامل ساختارهایی است که از لحاظ موضع اتصال هیدروژن متفاوتند. در این موارد، مانند

*عهده دار مکاتبات: ابوالقاسم شاملی

نشانی: گروه شیمی، دانشکده علوم، دانشگاه آزاد امیدیه، امیدیه، ایران

پست الکترونیک: E-mail: shameli678@gmail.com

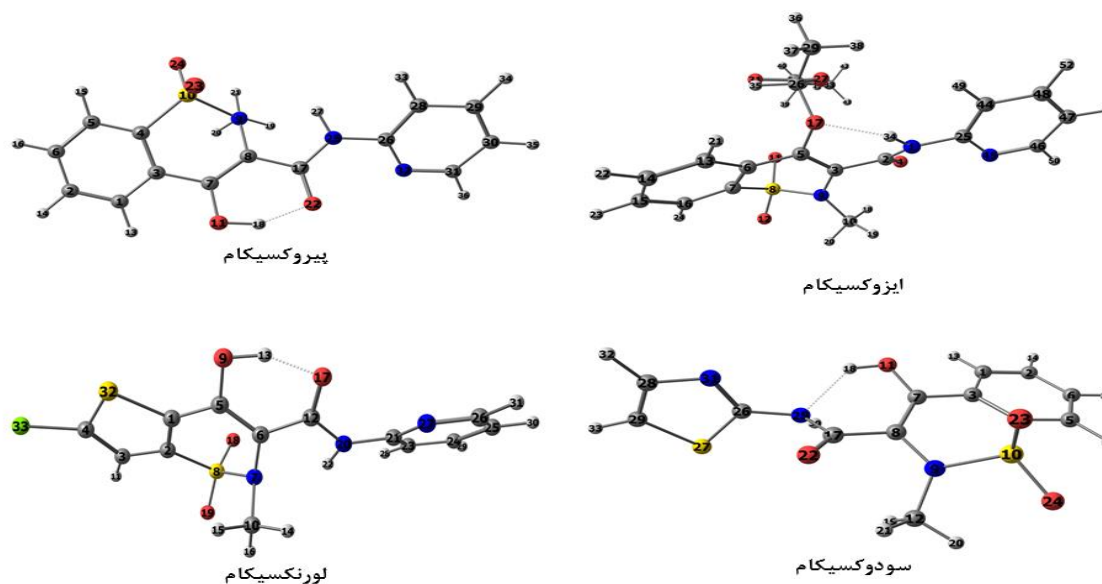
تلفن: ۰۲۱۲۲۵۶۸۷۲۸

توتومری کتو - انول، تعادل توتومری به سود ساختارهایی است که در آنها، هیدروژن به جای اتم الکترون‌گاتیوتر به کربن متصل است. یعنی تعادل به نفع اسید ضعیفتر است. انتقال پروتون تحت شرایط محیطی نظیر دما، حلال، غلظت و پارامترهای موثر بر خواص الکترونی شامل گروه‌های عاملی که ناشی از خصوصیات الکترون‌دهندگی و الکترون‌کشندگی استخلافهای مختلف است قرار می‌گیرد [۱-۳]. توتومر شدن کتو - انول توسط کاتالیزورهای اسیدی یا بازی انجام می‌شود. در واکنش با کاتالیزور بازی، پروتون از اکسیژن کنده شده، عکس عمل پروتونه شدن صورت می‌گیرد. متعاقب آن، به دلیل اینکه فرم کتو از نظر ترمودینامیکی پایدارتر است بوجود می‌آید در فرآیند اسیدی، فرم انول در محل پیوند دو گانه، پروتونه شده ایجاد کربوکاتیونی مجاور اکسیژن می‌نماید که در اثر رزونانس پایدار است. این گونه یک عامل کربونیل پروتونه شده می‌باشد. آنگاه حذف پروتون، فرم کتو را ایجاد می‌کند. پروتونه شدن یون انولات در محل اکسیژن صورت می‌گیرد و انول ایجاد می‌کند، که به سیستم کربونیل توتومر می‌گردد. واکنش‌های توتومری در آلدئیدها و کتون‌ها به صورت واکنش تعادلی کتو-انول می‌باشد و عمدتاً این واکنش به طرف ساختار کتو است [۴-۶]. بسیاری از مولکول‌های بیولوژیکی چندین توتومر مهم دارند. تعادلات توتومری به راحتی توسط محیط اطرافش تغییرپذیر هستند. توتومرها همچنین اولین مولکول‌هایی هستند که برای انتقال پروتون استفاده شده‌اند. واکنش‌های توتومری تقریباً ناشناخته بودند. البته این ابهامات قبل از اختراع مکانیک کوانتوم بود و آنها این تصور را نداشتند که در آینده واکنش انتقال پروتون بر عموم روشن شود. در واقع انتقالات پروتون یک مرز میان مکانیک کلاسیک و مکانیک کوانتوم است [۷-۹].

در این تحقیق به بررسی توتومری کتو-انول و ایمین-انامین در مشتقات مختلف پیروکسیکام پرداخته شده است که داروی پیروکسیکام برای درمان درد مفصل، استخوان و عضلات و التهاب بورس و تاندون‌ها بکار برده می‌شود. این دارو در درمان درد، تورم و خشکی مفصلی ناشی از آرتروز، اسپوندیلیت انکیلوزان و روماتیسم مفصلی کاربرد دارد. از پیروکسیکام در کنترل درد ناشی از نقرس استفاده می‌شود. پیروکسیکام در کنترل دردهای بعد از عمل جراحی و درد ناشی از کوفتگی و کشیدگی عضلانی کاربرد دارد. از این دارو برای کنترل دردهای قاعدگی هم استفاده می‌شود. از کرم پیروکسیکام برای کاهش دردهای عضلانی ناشی از کشیدگی و کوفتگی و همچنین برای کاهش دردهای ناشی از آرتريت مفصلی در دست و زانو استفاده می‌شود. در این موارد دارو مستقیماً از راه پوست جذب می‌شود [۱۰-۱۳].

۲. روش‌های محاسباتی

ساختارها با استفاده از نرم افزار هایپرکم ۴ و گوس ویو ۳ رسم گردید و در نرم افزار گوسین ۰۳ اجرا گردید [۱۴]. داروی پیروکسیکام دارای فرمول مولکولی $C_{15}H_{13}N_3O_4S$ ، ایزوکسیکام با فرمول مولکولی $C_{20}H_{21}N_3O_7S$ ، لورنوکسیکام با فرمول مولکولی $C_{13}H_{10}ClN_3O_4S_2$ و سودوکسیکام با فرمول مولکولی $C_{13}H_{11}N_3O_4S_2$ بعنوان مدل‌های محاسباتی می‌باشند. که محاسبات از طریق تئوری دانسیته تابعی چگال انجام شده است. در ابتدا بهترین روش را بر اساس انرژی پایدار و انرژی گپ کمتر انتخاب گردید و سپس تمام ساختارهای مدل بهینه شده‌اند. که روش پایدار BPV860/6-311+G** می‌باشد (شکل ۱).



شکل ۱. ساختار بهینه شده پیروکسیکام، ایزوکسیکام، سودوکسیکام و لورنکسیکام.

۳. نتایج و بحث

۳-۱. بررسی خواص ساختار مشتقات پیروکسیکام

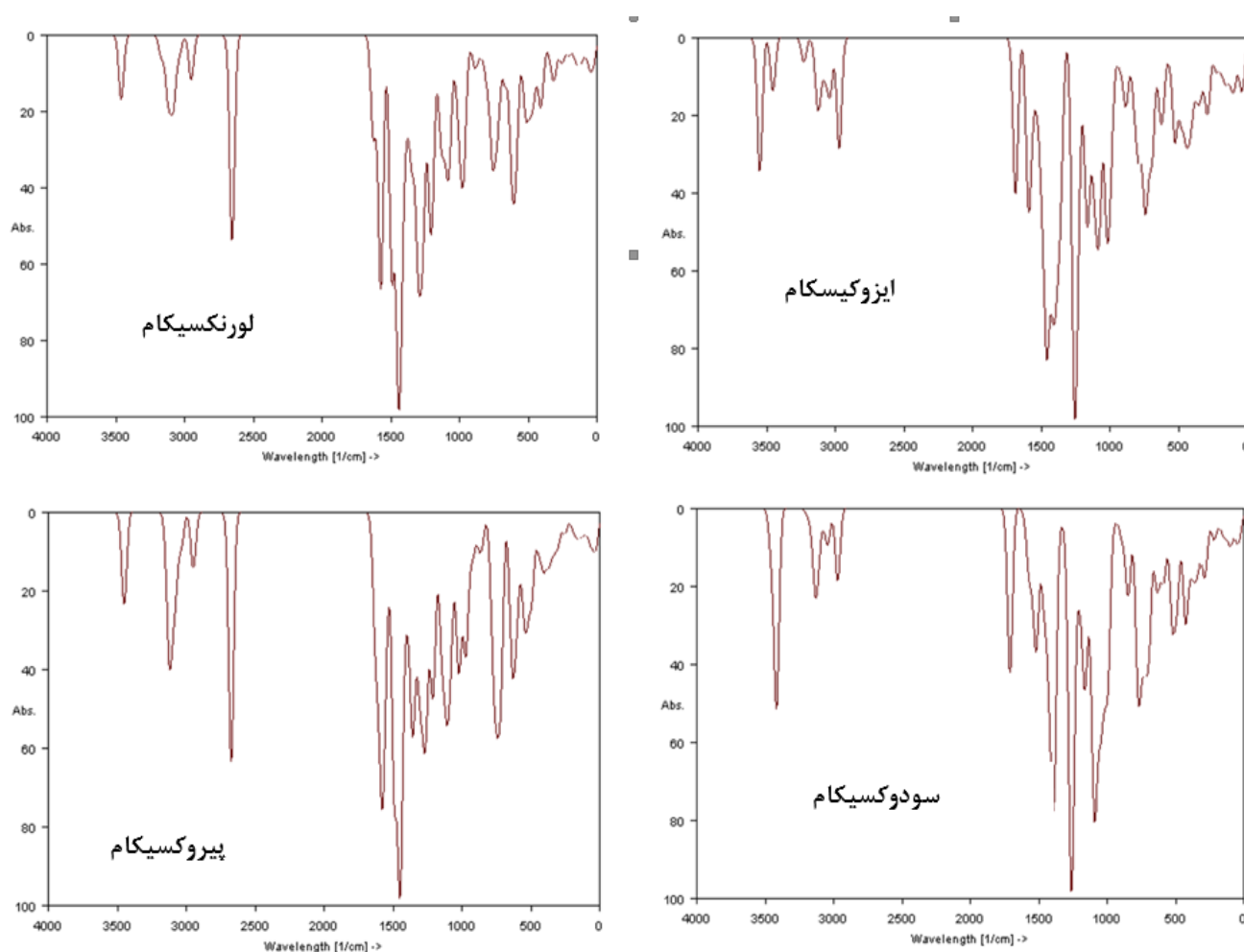
با توجه به جدول ۱ میزان انرژی فرم انولی در مقایسه با فرم کتونی مقدار محسوسی پایین تر است. بنابراین فرم انولی در این ترکیبات فرم پایدار محسوب می شود. در مقایسه دو فرم انولی-کتونی (تحت شرایط گازی و حلال آب) بر اساس ممان دوقطبی این نتیجه گرفته می شود که فرم انولی ممان دوقطبی بیشتری دارد. با توجه به حلالیت مشتقات پیروکسیکام در آب پس فرم انولی آن می تواند فرم پایدارتر باشد. چون ممان دوقطبی فرم انولی نسبت به فرم کتونی در حلال آب افزایش محسوس تری نسبت به شرایط گازی دارد. مطابق جدول ۱، فرم انولی لورنکسیکام پایداری بیشتری نسبت به بقیه مشتقات پیروکسیکام دارد.

جدول ۱. ممان دوقطبی و انرژی مولکول در فرمهای انولی و کتولی در مشتقات پیروکسیکام

Name Drug	μ (Debye)		E(kev/mol)		Name Drug	μ (Debye)		E(kev/mol)	
	gas	H ₂ O	gas	H ₂ O		gas	H ₂ O	gas	H ₂ O
Piroxicam (enol)	۲/۳۷۱	۴/۲۶۳	-۳۹/۲۷	-۳۹/۲۷	lorenoxicam(enol)	۲/۵۴۷	۴/۱۲۴	-۶۰/۵۰	-۶۰/۵۰
Piroxicam (keto)	۵/۰۸۸	۵/۵۳۱	-۳۹/۲۵	-۳۹/۲۷	lorenoxicam(keto)	۲/۸۰۷	۳/۱۵۵	-۶۰/۴۹	-۵۰/۶۹
isoxicam(enol)	۳/۷۳	۶/۷۱	-۴۰/۲۸	-۴۰/۲۸	sudoxicam(enol)	۷/۰۲۹	۱۲/۲۱۱	-۴۸/۰۰	-۴۸/۰۰
isoxicam(keto)	۳/۴۷۶	۳/۱۰۷	-۴۰/۲۶	-۴۰/۲۷	sudoxicam(keto)	۵/۱۷۴	۵/۷۴	-۴۷/۹۸	-۴۷/۹۱

۲-۳. بررسی طیف مادون قرمز در مشتقات پیروکسیکام

با توجه به شکل ۲ ارتعاش کششی N-H در ترکیبات، سودوکسیکام، پیروکسیکام، ایزوکسیکام و لورنکسیکام به ترتیب در ناحیه ۳۴۵۴، ۳۴۵۰، ۳۴۵۴/۲ و ۳۴۵۹ هرتز در شرایط گازی مشاهده می‌شود و در شرایط حلال آب به ترتیب ۳۴۳۹/۴۱، ۳۴۶۲/۴۳، ۳۴۵۳/۵ و ۳۴۴۷/۵۰ هرتز می‌باشد و فرکانس ارتعاش کششی کربونیل آمیدی ترکیبات سودوکسیکام، پیروکسیکام، ایزوکسیکام و لورنکسیکام به ترتیب در ناحیه ۱۷۰۹/۶۷، ۱۶۲۸/۶۷، ۱۶۸۶/۸۸ و ۱۶۲۵/۹۳ هرتز در شرایط گازی مشاهده می‌گردد. و در شرایط حلال آب به ترتیب ۱۶۰۰/۲۱، ۱۶۶۹/۶۶، ۱۶۵۷/۷۶ و ۱۵۹۹/۳۱ هرتز می‌باشد که در لورنکسیکام و پیروکسیکام به دلیل پیوند هیدروژنی درون مولکولی فرم انولی با کربونیل آمیدی در ناحیه پایین‌تر مشاهده می‌گردد. فرکانس ارتعاشی O-H انولی در ترکیبات سودوکسیکام، پیروکسیکام، ایزوکسیکام و لورنکسیکام به ترتیب در ناحیه ۳۴۱۶/۹۶، ۲۶۷۳/۸۳، ۳۵۵۰/۱ و ۲۶۵۴/۲۵ هرتز در شرایط گازی ظاهر می‌شود. و در شرایط حلال آب به ترتیب ۲۶۸۴/۹۰، ۳۴۴۵/۶۰، ۳۵۴۵/۳۷ و ۲۶۵۷/۴۹ هرتز مشاهده می‌گردد که در پیروکسیکام و لورنکسیکام O-H انول به دلیل پیوند هیدروژنی درون مولکولی کاهش شدیدی در آن مشاهده می‌گردد.



شکل ۲. طیف مادون قرمز مشتقات پیروکسیکام تحت شرایط گازی با استفاده از نرم افزار گوسین.

با توجه به جدول ۲ مقدار انرژی آزاد مولکولی (گیس) کمترین مقدار مربوط به لورنکسیکام می باشد بطور کلی لورنکسیکام از نظر آنتالپی، انرژی الکترونی و ... کمترین مقدار می باشد پس نسبت به بقیه ترکیبات پایداری بیشتری دارد.

جدول ۲. انرژی های مختلف ساختارهای انولی در مشتقات پیروکسیکام

	lorenoxicam		Piroxicam		isoxicam		sudoxicam	
	gas	H ₂ O	gas	H ₂ O	gas	H ₂ O	gas	H ₂ O
Zero-point correction (KeV)	۰/۰۰۶	۰/۰۰۶	۰/۰۰۷	۰/۰۰۷	۰/۰۰۷	۰/۰۰۷	۰/۰۰۶	۰/۰۰۶
Thermal correction to Energy (KeV)	۰/۰۰۶	۰/۰۰۶	۰/۰۰۸	۰/۰۰۸	۰/۰۰۸	۰/۰۰۷	۰/۰۰۷	۰/۰۰۷
Thermal correction to Enthalpy (KeV)	۰/۰۰۶	۰/۰۰۷	۰/۰۰۸	۰/۰۰۸	۰/۰۰۸	۰/۰۰۸	۰/۰۰۷	۰/۰۰۷
Thermal correction to Gibbs Free Energy (KeV)	۰/۰۰۴	۰/۰۰۵	۰/۰۰۶	۰/۰۰۶	۰/۰۰۶	۰/۰۰۵	۰/۰۰۵	۰/۰۰۵
Sum of electronic and zero-point Energies (KeV)	-۶۰/۴۷۶	-۶۰/۴۹۹	-۳۹/۲۴۶	-۳۹/۲۶۱	-۴۰/۲۵۰	-۴۰/۲۷۰	-۴۷/۹۷	-۴۷/۹۹
Sum of electronic and thermal Energies (KeV)	-۶۰/۴۷۵	-۶۰/۴۹۸	-۳۹/۲۴۵	-۳۹/۲۶۱	-۴۰/۲۵۰	-۴۰/۲۷۰	-۴۷/۹۷	-۴۷/۹۹
Sum of electronic and thermal Enthalpies (KeV)	-۶۰/۴۷۵	-۶۰/۴۹۸	-۳۹/۲۴۶	-۳۹/۲۶۱	-۴۰/۲۵۰	-۴۰/۲۷۰	-۴۷/۹۷	-۴۷/۹۹
Sum of electronic and thermal Free Energies (KeV)	-۶۰/۴۷۷	-۶۰/۵۰۰	-۳۹/۲۴۸	-۳۹/۲۶۳	-۴۰/۲۵۰	-۴۰/۲۷۰	-۴۷/۹۷	-۴۷/۹۹

۴. نتیجه گیری

در این تحقیق مشتقات مختلف پیروکسیکام از نظر فرمهای انولی - کتونی و ایمین - انامینی مورد بررسی قرار گرفت که با توجه به میزان انرژی مولکولی و اختلاف محسوس فرم انولی نسبت به فرم دیگر، می توان گفت که فرم انولی فرم پایدار در ترکیبات است. و طیف نگار مادون قرمز و رزونانس مغناطیس هسته پایداری فرم انولی را تاکید می کند. در بررسی مادون قرمز، برهم کنش گروه انول و کربونیل از طریق پیوند هیدروژنی درون مولکولی را نشان می دهد که علت پایداری فرم انولی در مشتقات پیروکسیکام پیوند هیدروژنی درون مولکولی است.

قدردانی

از دانشگاه آزاد اسلامی واحد علوم دارویی که در تمامی مراحل انجام تحقیق حمایت نموده است تشکر می شود.

۵. مراجع

- [1] Klug, G., Feistritz, H.J., Reinstadler, S.J., Mayr, A., Kremser, C., Schocke, M., Franz, W.M. and Metzler, B., Use and limitations of Cardiac Magnetic Resonance derived measures of aortic stiffness in patients after acute myocardial infarction. *Magnetic resonance imaging*, 32(10) (2014) 1259-1265.
- [2] Shukla, S., Sharma, N.K. and Sajal, V., Sensitivity enhancement of a surface plasmon resonance based fiber optic sensor using ZnO thin film: a theoretical study. *Sensors and Actuators B: Chemical*, 206 (2015) 463-470.
- [3] Tsuchiya, H., Harada, H., Koizumi, M., Kitatani, F., Takamine, J., Kureta, M., Iimura, H., Kimura, A., Becker, B., Kopecky, S. and Kauwenberghs, K., 2014. Impact of systematic effects on results of

- neutron resonance transmission analysis. *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A: Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment*, 767 (2014) 364-371.
- [4] Chaikriangkrai, K., Lopez-Mattei, J.C., Ibrahim, H., Little, S.H., Zoghbi, W., Quinones, M.A., Lawrie, G. and Shah, D.J., Prognostic value of preoperative myocardial fibrosis assessment by delayed enhancement cardiac magnetic resonance imaging in patients undergoing mitral valve repair. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*, 16(S1) (2014) 284.
- [5] Hester, R.E. and Harrison, R.M. eds., *Electronic waste management* (Vol. 27). royal society of chemistry (2009).
- [6] Popelier, P.L.A. and Smith, P.J., QSAR models based on quantum topological molecular similarity. *European journal of medicinal chemistry*, 41(7) (2006) 862-873.
- [7] Seol, Y.M., Song, M.K., Choi, Y.J., Kim, G.H., Shin, H.J., Song, G.A., Chung, J.S. and Cho, G.J., Oral fluoropyrimidines (capecitabine or S-1) and cisplatin as first line treatment in elderly patients with advanced gastric cancer: a retrospective study. *Japanese journal of clinical oncology*, 39(1) (2008) 43-48.
- [8] Lewars, E.G., *Computational chemistry: introduction to the theory and applications of molecular and quantum mechanics*. Springer (2016).
- [9] Chalykh, A.Y. and Avdeyev, N.N., Influence of molecular mass of the components on the phase equilibrium of the polyethylene-polydimethylsiloxane system. *Polymer Science USSR*, 27(12) (1985) 2769-2777.
- [10] Xu, T., Wang, K. and Song, S., Theoretical progress in non-equilibrium grain-boundary segregation (I): Thermally induced non-equilibrium grain-boundary segregation and intergranular embrittlement. *Science in China Series E: Technological Sciences*, 52(4) (2009) 893-905.
- [11] Xu, T., Wang, K. and Song, S., Theoretical progress in non-equilibrium grain-boundary segregation (II): Micro-mechanism of grain boundary anelastic relaxation and its analytical formula. *Science in China Series E: Technological Sciences*, 52(6) (2009) 1679-1687.
- [12] Putranto, A. and Chen, X.D., An assessment on modeling drying processes: Equilibrium multiphase model and the spatial reaction engineering approach (S-REA). *Chemical Engineering Research and Design*, 94 (2015) 660-672.
- [13] Gao, J., Hu, Y., Li, S., Zhang, Y. and Chen, X., Tautomeric equilibrium of creatinine and creatinium cation in aqueous solutions explored by Raman spectroscopy and density functional theory calculations. *Chemical Physics*, 410 (2013) 81-89.
- [14] GAUSSIAN03, Revision D.01, Frisch, M. J., Trucks, G. W., Schlegel, H. B., Scuseria, G. E., Robb, M. A., Cheeseman, J. R., Montgomery, Jr., J. A., Vreven, T., Kudin, K. N., Burant, J. C., Millam, J. M., Iyengar, S. S., Tomasi, J., Barone, V., Mennucci, B., Cossi, M., Scalmani, G., Rega, N., Petersson, G. A., Nakatsuji, H., Hada, M., Ehara, M., Toyota, K., Fukuda, R., Hasegawa, J., Ishida, M., Nakajima, T., Honda, Y., Kitao, O., Nakai, H., Klene, M., Li, X., Knox, J. E., Hratchian, H. P., 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., Ayala, P. Y., Morokuma, K., Voth, G. A., Salvador,

P., Dannenberg, J. J., Zakrzewski, V. G., Dapprich, S., Daniels, A. D., Strain, M. C., Farkas, O., Malick, D. K., Rabuck, A. D., Raghavachari, K., Foresman, J. B., Ortiz, J. V., Cui, Q., Baboul, A. G., Clifford, S., Cioslowski, J., Stefanov, B. B., Liu, G., Liashenko, A., Piskorz, P., Komaromi, I., Martin, R. L., Fox, D. J., Keith, T., Al-Laham, M. A., Peng, C. Y., Nanayakkara, A., Challacombe, M., Gill, P. M. W., Johnson, B., Chen, W., Wong, M. W., Gonzalez, C., Pople, J. A. Gaussian, Inc., Wallingford CT, (2004).

