



## مطالعه نظری ساختاری و الکترونی داروی S- فنوپروفن با استفاده از محاسبات تابعیت

### چگالی

معصومه شاهی<sup>۱\*</sup>، الهه صادقی مدیسه<sup>۱</sup>، فاطمه آذرخشی<sup>۲</sup>، سپیده شگری شمس<sup>۱</sup>

۱- گروه شیمی آلی، دانشکده شیمی دارویی، علوم پزشکی تهران، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران

۲- گروه شیمی، واحد ورامین- پیشوا، دانشگاه آزاد اسلامی، ورامین، ایران

**چکیده:** در این پژوهش، سنجش و بررسی اثرات نامستقر شدن الکترونی، برهمکنش‌های دوقطبی- دوقطبی بر روی خواص ساختاری و الکترونی و میزان واکنش‌پذیری ساختار دو انانتیومر داروی فنوپروفن انجام شده است. محاسبات مکانیک کوانتومی تئوری تابع چگالی الکترونی برای دستیابی به اطلاعات ساختاری و رفتار دینامیکی دو انانتیومر داروی فنوپروفن در فاز گازی و حلال، در سطح نظری B3LYP و سری پایه \*31G-6 و نیز پارامترهای پوشانندگی (Nuclear magnetic resonance) (NMR) با استفاده از روش GIAO (Gauge-Independent Atomic Orbitals) انجام شد. همچنین تحلیل NBO (Natural Bond Orbital) برای محاسبه اثرات انتقال الکترونی ناشی از برهمکنش استریو الکترونی و ممان‌های دوقطبی، اندیس‌های واکنش‌پذیری، انرژی اوربیتال‌های مولکولی و گپ انرژی، نمودار دانسیته سطح (Density Of States) DOS و دانسیته بار اتمی مولیکن انجام شد. با توجه به نتایج حاصل از محاسبات انرژی هر دو انانتیومر داروی فنوپروفن، چپ گرد (S) و راست گرد (R) انرژی یکسانی دارند و با توجه به مطالعات تجربی انجام شده انانتیومر S پایدارتر است در نتیجه محاسبات بر روی انانتیومر S- فنوپروفن انجام شده است. نتایج حاصل از محاسبات نظری در سطح \*31G-6/B3LYP نشان داد، گپ انرژی انانتیومر داروی S- فنوپروفن (الکترون ولت  $E_g = 5/5265$ ) است. تعیین اندیس‌های واکنش‌پذیری داروی S- فنوپروفن، نشان دهنده میزان الکترون‌خواهی و سختی بالا (پایداری) و واکنش‌پذیری کم این ترکیب است.

**واژگان کلیدی:** فنوپروفن، تئوری تابع چگالی الکترون، توابع ترمودینامیکی، انانتیومر، اوربیتال پیوندی طبیعی

\*M.shahi@iaups.ac.ir

بالا اثرات ضد التهابی دارند. NSAID ها از این رو منحصر به فرد هستند که غیرمخدرند و اعتیادی ایجاد نمی‌کنند. فنوپروفن با نام شیمیایی  $\alpha$ -2-(3-فنوکسی فنیل) پروپیونیک اسید که مشتق اسید پروپیونیک است، یک داروی ضد التهاب و ضد درد غیر استروئیدی (NSAID) بوده که برای کاهش درد خفیف تا متوسط، تورم، درمان آرتروز، روماتوئید و روماتیسم مفصلی استفاده می‌شود. فنوپروفن و سایر داروهای ضد التهاب غیر استروئیدی اثرات ضد التهابی خود را از طریق کاهش تولید پروستاگلاندین ایجاد می‌کنند [1-4]. بدین منظور

### ۱- مقدمه

از قدیمی‌ترین و موفق‌ترین داروهای شناخته شده در طب مدرن در درمان تب، درد و التهاب داروهای ضد التهابی غیراستروئیدی Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) هستند. این دسته از داروها متداول‌ترین داروهایی هستند که مردم برای درد و التهاب حاد یا مزمن استفاده می‌کنند این داروها باعث مهار سیکلواکسیژناز می‌شوند و سه خاصیت مهم کاهش التهاب، ضد درد و تب بر را دارند. این گروه از داروها در دوزهای

داروی فنوپروپون، آنزیم‌های سیکلواکسیژناز را که پروستاگلاندین‌ها را تشکیل می‌دهند، مسدود می‌کند [۵-۶]. این دارو مشابه بیشتر داروهای ضدالتهابی غیر استروئیدی دارای کربن کایرال بوده و از این رو به صورت انانتیومرهای R و S وجود دارد بنابراین، فعالیت دارویی آن به انانتیومرهای R و S بستگی دارد [۷-۱۰]. داروی فنوپروپون دارای یک مرکز کایرال است و تحقیقات تجربی نشان داده که انانتیومر S آن پایدارتر بوده و S- فنوپروپون تقریباً ۳۵ بار قوی‌تر از انانتیومر R آن است و فعالیت ضدالتهابی داروی فنوپروپون تقریباً فقط در اختیار انانتیومرهای S قرار دارد. مطالعات بسیاری نشان داد که داروی فنوپروپون دچار یک وارونگی کایرال متابولیکی یک طرفه شده و انانتیومر R تقریباً غیرفعال به انانتیومر S فعال تبدیل می‌شود [۱۱-۱۵]. این وارونگی کایرال یک جهت است و بدن برخی از ایزومرهای R را به انانتیومرهای S تبدیل می‌کند در حالی که عکس این تبدیل انجام نشده است [۱۶]. غلظت انانتیومرهای (R) و (S) فنوپروپون ( $\alpha$ -متیل-۳-فنوکسی-بنزن استیک اسید) در پلاسما و ادرار داوطلبان پس از تجویز خوراکی مخلوط راسمیک (R,S) اندازه‌گیری شد. افزون بر این، غلظت ادراری متابولیت (R) و (S) ۴-هیدروکسی فنوپروپون، متابولیت اصلی، اندازه‌گیری شد. انانتیومر (R) فنوپروپون به طور استریوالکترونی به S- فنوپروپون تبدیل شد که شکل اصلی ایزومری موجود در پلاسما و ادرار بود. مقایسه قدرت انانتیومرها در شرایط آزمایشگاهی نشان داد که ایزومر (S) 35 برابر فعال‌تر از ایزومر (R) در مهار مسیر اسید چرب سیکلواکسیژناز از پلاکت‌های انسانی است. همچنین، در داخل بدن، قدرت دارویی مشابه دو انانتیومر که قبلاً در حیوانات آزمایشگاهی مشاهده شده بود می‌تواند به دلیل وارونگی سریع ایزومر (R) به (S) باشد [۱۱].

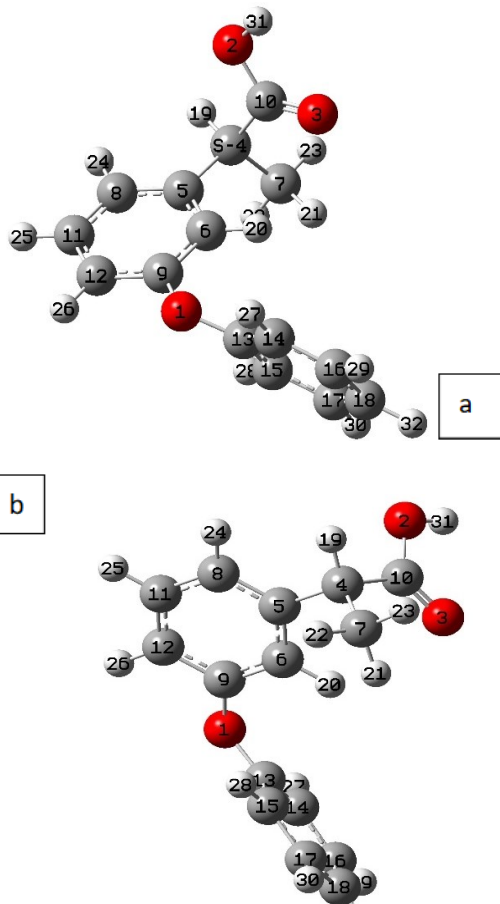
در موارد وارونگی سریع، داروهای راسمیک همچون مخلوط انانتیومری فنوپروپون، که در آن پاسخ‌های *in vivo* به طور قابل توجهی برای انانتیومرهای داروی راسمیک گزارش شده است، هات و همکارانش پیشنهاد کردند که ایزومر غیرفعال (-)R صرفاً به عنوان یک پیش‌دارو برای فرم فعال (+)S عمل می‌کند [۸]. امروزه با توجه به پیشرفت فناوری، مطالعات را با هدف صرفه‌جویی در زمان، هزینه و دستیابی به نتایج دقیق محاسباتی می‌توان با استفاده از شبیه‌سازی کامپیوتری انجام داد و سپس

متحمل هزینه‌های پژوهشی و آزمایشگاهی شد. نظریه کاربردی تابع چگالی الکترون به یک ابزار قدرتمند و مفید برای مطالعه واکنش پذیری مولکول‌های آلی تبدیل شده است و همچنین برای توصیف برهمکنش‌های بین مولکولی استفاده می‌شود [۱۷-۱۸]. حدیدی و همکارانش در سال ۲۰۲۰ به مطالعه جامع محاسبات تئوری در مورد مکانیسم تبدیل و فوتو ایزومریزاسیون موثر انانتیومرهای R و S متیل استر فنوپروپون پرداختند و پایداری نوری بیشتر متیل استر S- فنوپروپون با پایداری ترمودینامیکی ۱/۳۴ کیلوکالری بر مول نسبت به انانتیومر R آن را نشان دادند [۱۹]. درج و همکارانش در سال ۲۰۱۷ به بررسی ویژگی ساختاری، الکترونی و طیف ارتعاشی رامان انانتیومرهای R و S داروی تالیدومید با استفاده از روش‌های هارتری فاک (Hartree-Fock: HF) و تئوری تابع چگالی الکترون (Density: DFT) Functional Theory پرداختند. در این پژوهش انرژی الکترونی، گشتاور دو قطبی، انرژی اوربیتال‌های مولکولی لومو-هومو و طیف ارتعاشی رامان برای هر دو انانتیومر R و S گزارش شده است و با توجه به نتایج، انانتیومر R داروی تالیدومید فعال‌تر بوده است [۲۰]. سلیمانی و همکارانش در سال ۲۰۱۷ توانایی نانولوله کربنی کایرال در جدایی انانتیومرهای R و S داروی ایبوپروفن را مورد بررسی قرار دادند. در این پژوهش، فعل و انفعالات بین دو انانتیومرهای داروی ایبوپروفن با سطح خارجی و دیواره جانبی داخلی نانولوله‌های کربنی کایرال بررسی شده است [۲۱].

در این پژوهش، با استفاده از شیوه‌های نوین محاسباتی به بررسی پایداری داروی فنوپروپون پرداخته شده است. هدف از این مطالعه بررسی ویژگی ساختاری و الکترونی و میزان واکنش پذیری ساختار داروی ضد التهاب فنوپروپون است (شکل ۱). همچنین، محاسبات هر دو انانتیومر داروی فنوپروپون انجام شد و با بررسی توابع ترمودینامیکی محاسبه شده، تبدیل شدن انانتیومر R به S این دارو مورد مطالعه قرار گرفت. در این پژوهش، به منظور فهم و درک بهتر تفاوت دو انانتیومر داروی فنوپروپون، محاسبه ساختار بهینه در سطح نظری B3LYP و سری پایه 6-31G\* انجام شد و سپس، اطلاعات ساختاری، ویژگی‌های طیف‌سنجی و طیف NMR با استفاده از روش GIAO محاسبه شد. همچنین، تحلیل NBO انجام شد.

## ۲- جزئیات محاسبات و مدل سازی

این پژوهش، یک مطالعه کاربردی است که در آن به سنجش و ارزیابی اثرات نامستقر شدن الکترونی، برهمکنش‌های دوقطبی-دوقطبی بر ویژگی ساختاری، الکترونی و میزان واکنش پذیری ساختار داروی S- فنوپروپون ( $C_{15}H_{14}O_3$ ) پرداخته شده است. محاسبات DFT و اوربیتال مولکولی در سطح نظری B3LYP/6-31G\* به منظور کمینه کردن انرژی ساختارهای انانتیومرهای داروی فنوپروپون با استفاده از برنامه Gaussian 09 انجام شده است [۲۲-۲۵]. ساختار هندسی انانتیومرهای داروی فنوپروپون با برنامه Chem Draw 10 رسم و با روش B3LYP/6-31G\* از نظر انرژی بهینه شده است. سپس، بر ساختار انانتیومر فعال S- فنوپروپون، محاسبات فرکانس در فاز گازی و حلال با روش B3LYP و سری پایه 6-31G\* انجام شد. در این تحقیق پارامترهای NMR مانند ایزوتروپی تانسور پوشیدگی ( $\sigma_{iso}$ )، آنیزوتروپی تانسور پوشیدگی ( $\sigma_{anis}$ )، جابجایی‌های شیمیایی اتم‌ها در مولکول ( $\delta$ ) و بارهای اتمی در فاز گازی با استفاده از روش GIAO به منظور بدست آوردن اطلاعات ساختاری و رفتار دینامیکی محاسبه شد. تحلیل NBO با محاسبات با استفاده از برنامه NBO 5.0 انجام شده است [۲۶-۲۸]. انرژی اوربیتال‌های مولکولی پیوندی، ضد پیوندی و غیر پیوندی، اختلاف انرژی اوربیتال‌های واکنش دهنده، مقادیر انرژی‌های رزونانسی ( $E_2$ ) ناشی از عدم استقرار الکترونی، میزان همپوشانی اوربیتالی ( $F_{ij}$ )، پارامترهای ساختاری و چگالی بار، چگالی سطح، گپ انرژی اوربیتال‌های مولکولی لومو- هومو برای ساختار داروی S- فنوپروپون با استفاده از تحلیل NBO به صورت کمی محاسبه شده است.



شکل ۱: ساختار بهینه داروی S- فنوپروپون (a) و R- فنوپروپون (b)

## ۳-۲- محاسبات توابع ترمودینامیکی در فاز گازی و حلال

محاسبات فرکانس برای مولکول داروی S- فنوپروپون در فاز گازی و حلال با روش B3LYP و سری پایه 6-31G\* انجام شده است. مجموع انرژی الکترونی و انرژی ارتعاشی نقطه صفر (انرژی آستانه  $E_0$ ) ( $E_{el}+ZPE$ )، مجموع انرژی الکترونی و انرژی گرمایی ناشی از حرکات انتقالی، ارتعاشی و چرخشی ذرات ( $E_{el}+T$ )، مجموع انرژی الکترونی و آنتالپی ( $E_{el}+H$ )، مجموع

## ۳- نتایج و بحث

### ۳-۱- بهینه سازی ساختار و محاسبه انرژی کمینه

ساختار هندسی انانتیومرهای داروی فنوپروپون با روش B3LYP و مجموعه پایه 6-31G\* بهینه‌سازی شد (شکل ۱). از آنجایی که داروی فنوپروپون دارای مرکز کایرال است لذا امکان وجود دو انانتیومر R و S را فراهم می‌کند. با بهینه کردن هر دو ساختار R و S داروی فنوپروپون مشخص شد که انانتیومر R فنوپروپون به

در جدول ۲، اختلاف مقادیر پارامترهای ترمودینامیکی برای مولکول داروی S-فنوپروفن در فاز گازی و فاز حلال نشان داده شده است. بر اساس نتایج حاصل از محاسبات انجام شده در سطح نظری B3LYP/6-31G\*، مقادیر اختلاف انرژی آزاد گیبس، تغییرات آنتالپی و تغییرات آنتروپی برای مولکول داروی S-فنوپروفن در فاز حلال به ترتیب عبارتند از: -۶/۴۹۲۲، -۶/۳۵۴۲ کیلوکالری بر مول و -۰/۰۰۰۴ کیلوکالری بر مول کلین است.

جدول ۲: مقادیر توابع ترمودینامیکی حاصل از محاسبات فرکانس برای داروی S-

فنوپروفن در فاز گازی و حلال	
DFT / B3LYP/6-31G*	
kcal/mol	
$\Delta G$	-۶/۴۹۲۲
$\Delta H$	-۶/۳۵۴۲
$\Delta E_{\text{Thermal}}$	-۶/۳۵۴۲
$\Delta E_0$	-۶/۱۲۹۴
cal/mol.K	
$\Delta S$	-۰/۰۰۰۴

میزان تغییرات آنتالپی و تغییرات انرژی آزاد گیبس در فاز گازی و فاز محلول از رابطه زیر بدست می آید:

$$\Delta H_{\text{solvation}} = H_{(\text{in Aqueous Phase})} - H_{(\text{in Gas Phase})} \quad (1)$$

$$\Delta H_{\text{solvation}} = (-۵۰۵۴۲۴/۷۶۷۵) - (-۵۰۵۴۱۸/۴۱۳۳) = -۶/۳۵۴۲$$

$$\Delta G_{\text{solvation}} = G_{(\text{in Aqueous Phase})} - G_{(\text{in Gas Phase})} \quad (2)$$

$$\Delta G_{\text{solvation}} = (-۵۰۵۴۶۴/۵۶۱) - (-۵۰۵۴۵۸/۰۶۸۸) = -۶/۴۹۲۲$$

بر اساس نتایج بدست آمده از محاسبات توابع ترمودینامیکی، مولکول داروی S-فنوپروفن در هر دو فاز گازی و فاز حلال (آب) پایدار و در حالت پایه قرار دارد.

### ۳-۳- بررسی طیف سنجی فرسرخ IR

از نتایج حاصل از محاسبات توابع ترمودینامیکی، فرکانس های ارتعاشی پیوندها و طیف IR داروی S-فنوپروفن بدست آمده و در شکل ۲ نشان داده شده است. در طیف IR داروی S-فنوپروفن، نوار مربوط به پیوند O-H در ناحیه ( $\nu = ۳۶۷۹ \text{ cm}^{-1}$ ) ظاهر شده

انرژی الکترونی و انرژی آزاد گیبس ( $E_{\text{el}}+G$ ) و آنتروپی (S) برای داروی S-فنوپروفن در جدول ۱ آورده شده است.

با توجه به نتایج بدست آمده، در فاز حلال انرژی الکترونی ساختار ( $-۵۰۵۵۹۶/۴۶۴۵$  کیلوکالری بر مول) و در فاز گازی انرژی الکترونی ساختار ( $-۵۰۵۵۹۰/۳۳۵۱$  کیلوکالری بر مول) است. با توجه به منفی بودن انرژی های الکترونی در هر دو فاز گازی و حلال، ساختار داروی S-فنوپروفن در هر دو فاز از نظر انرژی پایدار، در حالت پایه و در پایدارترین سطح انرژی ارتعاشی قرار دارد.

می توان رزونانس الکترونی در کل ساختار مزدوج داروی S-فنوپروفن و توزیع بار الکترونی بر تمامی اتمها را دلیلی بر توجیه پایداری در هر دو فاز گازی و حلال دانست. از طرفی ساختار داروی S-فنوپروفن به دلیل داشتن دو بخش قطبی کربوکسیلیک اسید و بخش اتری در موقعیت متا نسبت به هم در حضور حلال قطبی آب توسط حلال پوشی با حلال، پایدارتر از ساختار داروی S-فنوپروفن در فاز گازی است. با این حال اختلاف کم انرژی های الکترونی ساختار داروی S-فنوپروفن در دو فاز ( $-۶/۱۲۹۴$   $\Delta E_{\text{el}} =$  کیلوکالری بر مول) است، توجیه کننده پایداری ساختار داروی S-فنوپروفن از طریق رزونانس بار در کل ساختار در هر دو فاز گازی و حلال است.

جدول ۱: مقادیر توابع ترمودینامیکی حاصل از محاسبات فرکانس برای داروی S-

فنوپروفن	فنوپروفن در فاز گازی و حلال	
	(S) فنوپروفن در فاز گازی	(S) فنوپروفن در فاز حلال
G+E <sub>el</sub> (kcal/mol)	-۵۰۵۴۵۸/۰۶۸۸	-۵۰۵۴۶۴/۵۶۱۰
H+E <sub>el</sub> (kcal/mol)	-۵۰۵۴۱۸/۴۱۳۳	-۵۰۵۴۲۴/۷۶۷۵
E <sub>Thermal</sub> +E <sub>el</sub> (kcal/mol)	-۵۰۵۴۱۹/۰۰۵۷	-۵۰۵۴۲۵/۳۵۹۸
E <sub>0</sub> = (ZPE+E <sub>el</sub> ) (kcal/mol)	-۵۰۵۴۲۸/۹۱۷۲	-۵۰۵۴۳۵/۲۹۴۶
ZPE (kcal/mol)	۱۶۱/۴۱۷۵	۱۶۱/۱۶۹۷
E <sub>el</sub> (kcal/mol)	-۵۰۵۵۹۰/۳۳۵۱	-۵۰۵۵۹۶/۴۶۴۵
S (Cal/mol.K)	۰/۱۳۳۰	۰/۱۳۳۴

جدول ۴: فرکانس های ارتعاشی طیف IR داروی S-فنوپروپون به روش تجربی

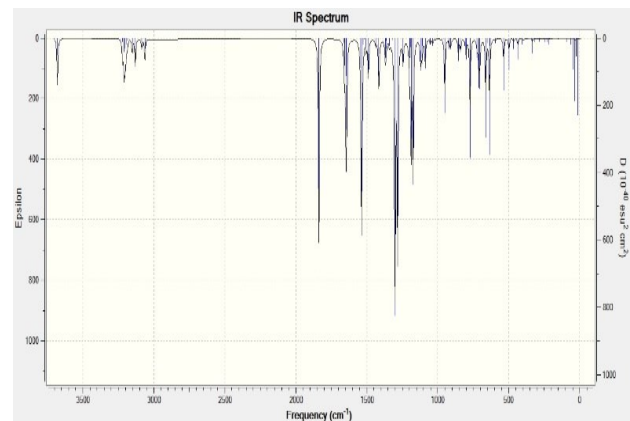
فرکانس های ارتعاشی حاصل از نتایج تجربی	ارتعاشات کششی و خمشی طیف IR برحسب ( $\text{cm}^{-1}$ )
۱ Freq ( $\text{cm}^{-1}$ ) = ۳۶۰۱	ارتعاش کششی O-H
۲ Freq ( $\text{cm}^{-1}$ ) = ۳۱۵۳ و ۳۲۰۸	ارتعاش کششی متقارن و نامتقارن C-H آروماتیک
۳ Freq ( $\text{cm}^{-1}$ ) = ۱۵۶۹	ارتعاش کششی C=C
۴ Freq ( $\text{cm}^{-1}$ ) = ۱۳۰۹	ارتعاش خمشی C-H
۵ Freq ( $\text{cm}^{-1}$ ) = ۱۷۹۶	ارتعاش کششی C=O
۶ Freq ( $\text{cm}^{-1}$ ) = ۱۲۴۸ و ۱۲۶۴	ارتعاش کششی C-O
۷ Freq ( $\text{cm}^{-1}$ ) = ۱۲۲۴	ارتعاش کششی C-C
۸ Freq ( $\text{cm}^{-1}$ ) = ۸۱۱	ارتعاش خمشی C-H آروماتیک (خمشی خارج از صفحه)

با توجه به مقایسه طیف IR تجربی [۲۹-۳۰] و طیف حاصل از محاسبات فرکانس های ارتعاشی، مقادیر بدست آمده به میزان زیادی مشابه هستند (جدول ۳ و ۴).

### ۳-۴- بررسی NBO

در بررسی NBO توابع موج الکترونی برحسب یک سری از اوربیتال های لوئیس اشغال شده و یک سری از اوربیتال های مستقر اشغال نشده لوئیس تفسیر می شود. در اثر انتقال الکترون بین اوربیتال های اشغال شده لوئیس (دهنده الکترون) و اوربیتال های اشغال نشده لوئیس (پذیرنده الکترون)، اوربیتال های مولکولی جدید بسیار پایدارتر از اوربیتال های لوئیس خالص هستند که با پایدار کردن توابع موج الکترونی همراه است [۳۳-۳۱]. تحلیل NBO برهمکنش های (پیوندی- ضد پیوندی) در سطح نظری  $B3LYP/6-31G^*$  برای داروی S-فنوپروپون انجام شد و کلیه انتقالات الکترونی در جدول ۵ آمده است. طبق نتایج تحلیل NBO، بیشترین میزان انتقالات الکترونی مربوط به انتقال  $LP(2)O2 \rightarrow BD^*(2)O3 - C1C$  با انرژی رزونانس  $48/30$  کیلوکالری بر مول و میزان همپوشانی اوربیتالی  $0/115$  واحد اتمی a.u. و اختلاف سطوح انرژی  $0/34$  واحد اتمی a.u. می باشد. مجموع انرژی های رزونانسی ناشی از نامستقر شدن الکترونی در داروی S-فنوپروپون با افزایش رزونانس الکترونی پایداری داروی فنوپروپون افزایش می یابد (جدول ۵).

است. فرکانس ارتعاشات کششی پیوندهای C-H آروماتیک در نواحی ( $\nu = 3202 \text{cm}^{-1}$ ) و ( $\nu = 3208 \text{cm}^{-1}$ ) ظاهر شده است. پیکی که در ناحیه ( $\nu = 1643 \text{cm}^{-1}$ ) ظاهر شده مربوط به ارتعاشات کششی پیوندهای دوگانه C=C است. در ناحیه فرکانس ( $\nu = 1736 \text{cm}^{-1}$ ) پیک شارپی مربوط به ارتعاشات کششی پیوندهای دوگانه C=O ظاهر شده است. نوار مربوط به ارتعاش خمشی پیوندهای C-H در ناحیه ( $\nu = 1414 \text{cm}^{-1}$ ) است. ارتعاشات کششی پیوندهای یگانه C-O در ناحیه فرکانس ( $\nu = 1301 \text{cm}^{-1}$ ) ظاهر شده است. ارتعاشات کششی پیوندهای C-C در نواحی ( $\nu = 1301 \text{cm}^{-1}$ ) و ( $\nu = 1224 \text{cm}^{-1}$ ) ظاهر شده اند. نواری در ناحیه ( $\nu = 773 \text{cm}^{-1}$ ) ظاهر شده که مربوط به فرکانس ارتعاش خمشی خارج از صفحه ای C-H هیدروکربن آروماتیک است.



شکل ۲: طیف IR مربوط به داروی S-فنوپروپون در فاز گازی

جدول ۳: فرکانس های ارتعاشی طیف IR داروی S-فنوپروپون به روش محاسباتی

فرکانس های ارتعاشی حاصل از محاسبات	ارتعاشات کششی و خمشی طیف IR برحسب ( $\text{cm}^{-1}$ )
۱ Freq ( $\text{cm}^{-1}$ ) = ۳۶۷۹	ارتعاش کششی O-H
۲ Freq ( $\text{cm}^{-1}$ ) = ۳۲۰۲ و ۳۲۰۸	ارتعاش کششی متقارن و نامتقارن C-H آروماتیک
۳ Freq ( $\text{cm}^{-1}$ ) = ۱۶۴۳	ارتعاش کششی C=C
۴ Freq ( $\text{cm}^{-1}$ ) = ۱۴۱۴	ارتعاش خمشی C-H
۵ Freq ( $\text{cm}^{-1}$ ) = ۱۷۳۶	ارتعاش کششی C=O
۶ Freq ( $\text{cm}^{-1}$ ) = ۱۳۰۱	ارتعاش کششی C-O
۷ Freq ( $\text{cm}^{-1}$ ) = ۱۳۰۱ و ۱۲۴۴	ارتعاش کششی C-C
۸ Freq ( $\text{cm}^{-1}$ ) = ۷۷۳	ارتعاش خمشی C-H آروماتیک (خمشی خارج از صفحه)

جدول ۵: انرژی های رزونانسی ( $E_2$ , kcal/mol)، اختلاف انرژی اوربیتال ها ( $\Delta E = E(j) - E(i)$ , a.u.)، میزان همپوشانی اوربیتالی (عناصر غیرقطری در ماتریکس) ( $F_{ij}$ , a.u.)، داروی S-فنوپروپن با استفاده از محاسبات در سطح نظری B3LYP/6-31G\* در فاز گازی

Second Order Perturbation Theory Analysis of Fock Matrix in NBO Basis in Gas Phase					
Donor NBO (i)	Acceptor NBO (j)	E2 (Kcal/mol)	E(j)-E(i) a.u	F(i,j) a.u	
BD (۲)C ۵-C ۸	BD*(۲)C ۶-C ۹	۱۸/۱۸	۰/۲۷	۰/۰۶۴	
BD (۲)C ۵-C ۸	BD*(۲)C ۱۱-C ۱۲	۲۲/۱۷	۰/۲۸	۰/۰۷۱	
BD (۲)C ۶-C ۹	BD*(۲)C ۵-C ۸	۲۱/۸۰	۰/۲۹	۰/۰۷۲	
BD (۲)C ۶-C ۹	BD*(۲)C ۱۱-C ۱۲	۱۸/۰۵	۰/۲۹	۰/۰۶۵	
BD (۲)C ۱۱-C ۱۲	BD*(۲)C ۵-C ۸	۱۷/۹۸	۰/۲۹	۰/۰۶۵	
BD (۲)C ۱۱-C ۱۲	BD*(۲)C ۶-C ۹	۲۲/۲۰	۰/۲۸	۰/۰۷۱	
BD (۲)C ۱۳-C ۱۴	BD*(۲)C ۱۵-C ۱۷	۱۸/۸۳	۰/۲۹	۰/۰۶۶	
BD (۲)C ۱۳-C ۱۴	BD*(۲)C ۱۶-C ۱۸	۲۱/۰۳	۰/۲۹	۰/۰۷۰	
BD (۲)C ۱۵-C ۱۷	BD*(۲)C ۱۳-C ۱۴	۲۱/۷۳	۰/۲۸	۰/۰۷۱	
BD (۲)C ۱۵-C ۱۷	BD*(۲)C ۱۶-C ۱۸	۱۸/۲۹	۰/۲۸	۰/۰۶۵	
BD (۲)C ۱۶-C ۱۸	BD*(۲)C ۱۳-C ۱۴	۱۹/۴۶	۰/۲۷	۰/۰۶۶	
BD (۲)C ۱۶-C ۱۸	BD*(۲)C ۱۵-C ۱۷	۲۲/۰۳	۰/۲۸	۰/۰۷۰	
LP (۲)O ۱	BD*(۲)C ۶-C ۹	۱۸/۳۹	۰/۳۴	۰/۰۷۵	
LP (۲)O ۱	BD*(۲)C ۱۳-C ۱۴	۱۳/۶۰	۰/۳۵	۰/۰۶۵	
LP (۱)O ۲	BD*(۱)O ۳-C ۱۰	۷/۳۰	۱/۲۱	۰/۰۸۴	
LP (۲)O ۲	BD*(۲)O ۳-C ۱۰	۴۸/۳۰	۰/۳۴	۰/۱۱۵	
$\Sigma$		۳۲۹/۳۴			

NBO شناسایی بارهای اتمی مولیکن است. براساس توانایی هر اتم در جذب الکترون، بر روی هر اتم در ترکیب، مقادیری تعلق می گیرد که بیانگر بار مولیکن است. در مجموع بار جزیی اتم ها در یک ترکیب خنثی صفر خواهد شد. مولیکن تعریف خود را بر پایه داده های طیف های اتمی نهاد.

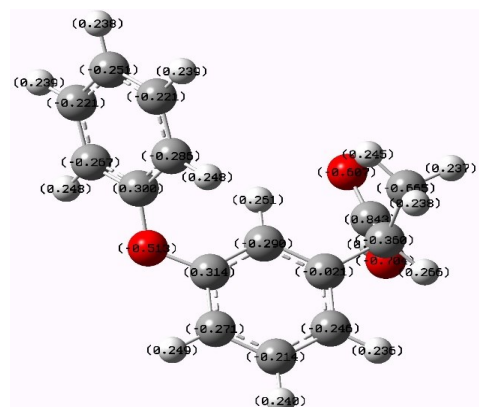
### ۳-۶- پتانسیل الکتروستاتیکی مولکول

برای مطالعه واکنش پذیری، تعیین پتانسیل الکتروستاتیکی مولکولی (Molecular Electrostatic Potential) MEP حائز اهمیت است که به منظور نشان دادن شکل مولکول به صورت مراکز با پتانسیل الکتروستاتیکی منفی و مثبت، به صورت یک محدوده رنگی به کار می رود. به طور کلی سایت های هسته دوست به صورت ناحیه ای با بیشترین بار مثبت، به رنگ آبی بوده و سایت های الکترون دوست ناحیه ای با بیشترین بار منفی، به رنگ قرمز بوده در MEP مشخص می شود که می توان سایت های فعال برای شرکت در واکنش را پیش بینی نمود [۳۴].

در داروی S-فنوپروپن MEP با استفاده از محاسبات در سطح نظری B3LYP/6-31G\* محاسبه شد. چگالی بار مثبت و طیف

### ۳-۵- توزیع بار اتمی مولیکن

با انجام محاسبات در سطح نظری B3LYP/6-31G\* میزان توزیع بار اتمی مولیکن داروی S-فنوپروپن محاسبه شده و نتایج بدست آمده نشان داد که چگالی بار بر روی اتم های درگیر در واکنش تغییر می کند (شکل ۳). یکی از کاربردهای



شکل ۳: چگالی بار اتمی مولیکن بر روی اتم های درگیر واکنش در داروی S-فنوپروپن

## ۳-۷- اندیس های واکنش پذیری مولکول

روش DFT روش مفیدی برای بررسی ویژگی های ساختار های شیمیایی بر اساس اندیس واکنش پذیری مولکول ها است. برای یک سیستم n الکترونی با انرژی کل (E) و پتانسیل شیمیایی خارجی  $v(r)$ ، میزان سختی شیمیایی  $(\eta)$ ، الکتروفیلیسیته  $(w)$ ، الکترونگاتیوی  $(\chi)$ ، نرمی شیمیایی (S)، پتانسیل شیمیایی الکترونی  $(\mu)$  و میزان انتقال بار الکترونی  $(\Delta N_{max})$  در حالت تعادلی در دمای (T) محاسبه می شود [۳۵]. میزان اندیس های واکنش پذیری مولکول برحسب الکترون ولت به روش B3LYP در سطح نظری 6-31G\* محاسبه شده و نتایج در جدول ۶ آورده شده است. با توجه به نتایج حاصل از محاسبات، داروی S- فنوپروپن گپ انرژی و الکترونگاتیوی و میزان سختی بالایی دارد که نشان دهنده پایداری بالا و واکنش پذیری کم این انانتیومر است. گپ انرژی در داروی S- فنوپروپن (الکترون ولت  $E_g = 5/5265$ ) است. گپ انرژی اوربیتال های مولکولی لومو- هومو و نیز نمودار DOS در شکل ۵ نشان داده شده است.

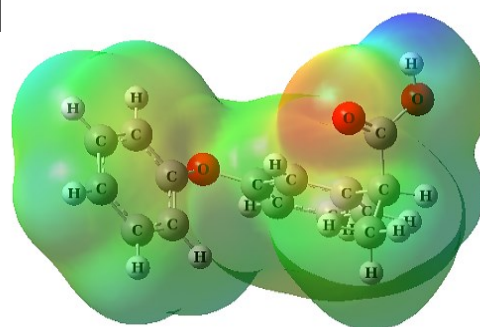
جدول ۶: اندیس های واکنش پذیری برای مولکول داروی S- فنوپروپن بر حسب واحد الکترون ولت

ویژگی الکترونی در سطح (B3LYP/6-31G*)	ترکیب S- فنوپروپن
Dipole Moment / (Debye)	۱/۱۷۶۰
$E_{HOMO}$ / (eV)	-۵/۹۱۸۴
$E_{LUMO}$ / (eV)	-۰/۳۹۱۹
Energy gap (Eg) / (eV)	۵/۵۲۶۵
Ionization potential (EI) / (eV)	۵/۹۱۸۴
Electron affinity (EA) / (eV)	۰/۳۹۱۹
Electronegativity $(\chi)$ / (eV)	۳/۱۵۵۲
Global hardness $(\eta)$ / (eV)	۲/۷۶۳۲
Chemical potential $(\mu)$ / (eV)	-۳/۱۵۵۲
Global electrophilicity $(\omega)$ / (eV)	۱/۸۰۱۳
Chemical softness (S)/ (eV <sup>-1</sup> )	۰/۱۸۰۹
$\Delta N_{max}$	۰/۵۷۰۹

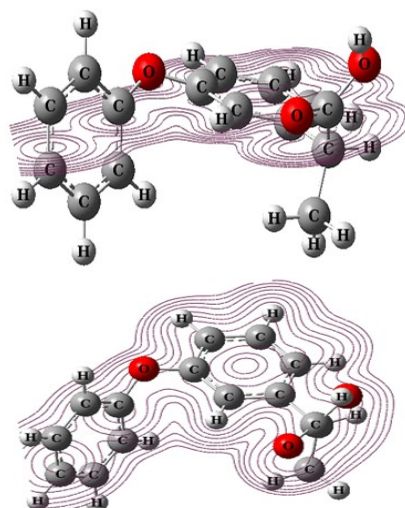
آبی رنگ بر روی پروتون اسیدی گروه کربوکسیلیک اسید که در مجاورت هترواتم های اکسیژن الکترون کشنده قرار گرفته اند و چگالی بار منفی بر اتم اکسیژن گروه کربونیل دارو غالب است و با گروه های الکتروندوست واکنش می دهد و به این ترتیب مراکز واکنش پذیر در این کمپلکس مشخص می شود (شکل ۴). خطوط عرضی یا کانترها مربوط به محدوده اتم های درگیر در رزونانس الکترونی ساختار داروی S- فنوپروپن در شکل ۴ نشان داده شده است. رزونانس بار الکترونی در کل ساختار و بر روی تمامی اتم هایی که در بخش استوایی قرار دارند، توزیع شده و نقش تعیین کننده ای در پایداری ساختار الکترونی داروی S- فنوپروپن دارد.



A



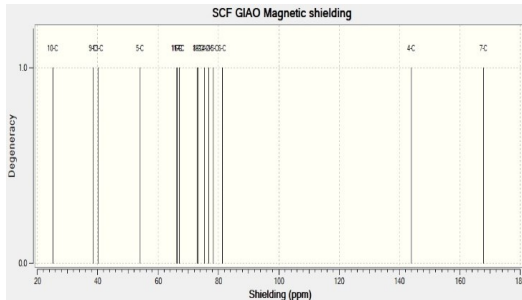
B



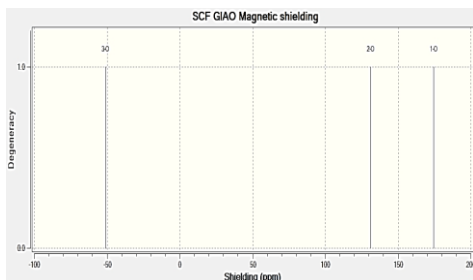
شکل ۴: (A) شمایی از پتانسیل الکتروستاتیکی مولکول و (B) خطوط عرضی نشان دهنده محدوده اتم های درگیر در رزونانس الکترونی داروی S- فنوپروپن

گروه کربونیل اسیدی، کمترین پوشیدگی و اتم اکسیژن شماره ۱ مربوط به گروه عاملی اتر از بیشترین پوشیدگی و یا کمترین جا به جایی شیمیایی برخوردار است. طیف های بدست آمده از آنالیز NMR ساختار داروی S-فنوپروفن برحسب ایزوتروپی پوشانندگی شیمیایی به ترتیب در شکل ۶ نشان داده شده است.

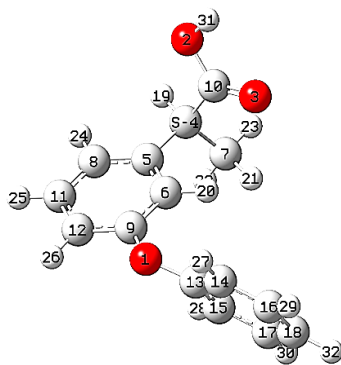
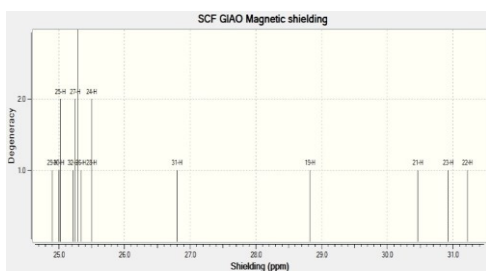
## S-Fenopropfen-<sup>13</sup>C NMR



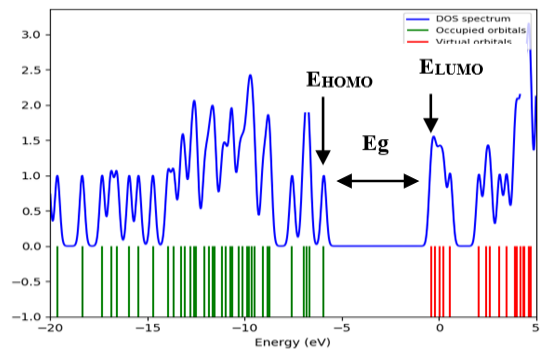
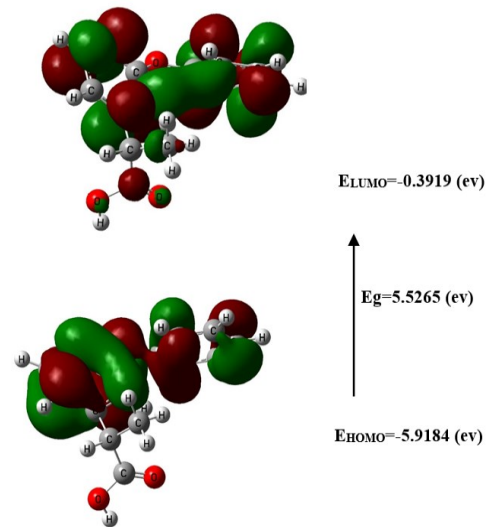
## S-Fenopropfen-<sup>17</sup>O NMR



## S-Fenopropfen-<sup>1</sup>H NMR



شکل ۶: طیف های NMR برای داروی S-فنوپروفن در فاز گازی



شکل ۵: دیاگرام اوربیتال مولکولی و نمودار چگالی حالت ساختار داروی S-فنوپروفن

## ۳-۸- محاسبات NMR و تفسیر طیف های NMR در فاز گازی

طیف های <sup>13</sup>CNMR, <sup>1</sup>HNMR, <sup>17</sup>ONMR برای داروی S-فنوپروفن براساس میزان پوشانندگی شیمیایی ( $\sigma$ ) Shielding یا پارامتر ایزوتروپی پوشانندگی شیمیایی ( $\sigma_{iso}$ ) مورد بحث و بررسی قرار گرفت. پارامترهای پوشانندگی شیمیایی ( $\sigma_{iso}$ )، به منظور بدست آوردن اطلاعات ساختاری، رفتار دینامیکی و برهمکنش های درون مولکولی برای ساختارهای بهینه دارو با استفاده از روش GIAO محاسبه شده است. بر نتایج حاصل، اتم کربن شماره 10 و کربن شماره 9 که به ترتیب مربوط به گروه کربونیلی اسیدی و کربن اتری، از کمترین پوشیدگی توسط پوشش الکترون ها از احساس نمودن میدان خارجی برخوردار اند، لذا کمترین ( $\sigma_{iso}$ ) یا پوشیدگی شیمیایی و بیشترین d را دارند. اتم کربن شماره ۷ که مربوط به متیلی است که به کربنی با هیبریداسیون  $sp^3$  متصل شده است، از بیشترین پوشیدگی و یا کمترین جا به جایی شیمیایی برخوردار است. اتم اکسیژن شماره ۳

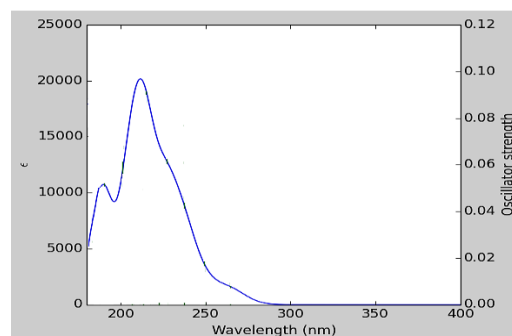


## ۹-۳- بررسی طیف فرابنفش (UV)

طیف فرابنفش داروی S-فنوپروپن در فاز گازی در شکل ۷ مشهود است. نتایج حاصل از طیف فرابنفش برای دارو با انتقالات الکترونی از پایین‌ترین اوربیتال مولکولی اشغال شده هومو به بالاترین اوربیتال مولکولی اشغال نشده لومو مطابقت دارد. محاسبات TD-DFT در سطح نظری B3LYP/6-31G\* در فاز گازی انجام شد. نتایج حاصل شامل: حالت های برانگیخته الکترونی، طول موج بر حسب نانومتر، سطوح انرژی بر حسب الکترونی، شدت اوسیلیتور (f) و اوربیتال های شرکت کننده در فاز گازی در انتقالات الکترونی در جدول ۷ ارائه شده است. در طیف جذبی داروی S-فنوپروپن، بیشترین جذب در  $\lambda_{MAX} = 227 \text{ nm}$  نانومتر ظاهر شده که مربوط به انتقال  $\pi$  به  $\pi^*$  است و میزان شدت اوسیلیتور (f) در این طول موج برابر با  $0.103$  می باشد که مربوط به انتقالات الکترونی:

$H - 4 \rightarrow L + 1$  (20%),  $H - 2 \rightarrow$   
 $LUMO$  (10%),  $H - 2 \rightarrow L + 1$  (10%),  $H - 1 \rightarrow$   
 $L + 1$  (11%),  $HOMO \rightarrow L + 3$  (18%)

است.



شکل ۷: طیف فرابنفش داروی S-فنوپروپن

جدول ۷ حالت های برانگیخته الکترونی، طول موج برحسب نانومتر، اوربیتال های شرکت کننده در انتقالات الکترونی، سطوح انرژی برحسب  $(\text{cm}^{-1})$ ، شدت اوسیلیتور Oscillator Strength (f) برای داروی S-فنوپروپون در فاز گازی

Energy ( $\text{cm}^{-1}$ )	Wavelength (nm)	Osc. Strength	Major contribs
۳۷۷۹۰/۳۰۱۲۲	۲۶۴/۶۱۸۱۶۰۷	۰/۰۱۷۸	HOMO->LUMO (91%)
۴۰۱۳۲/۵۳۵۲۸	۲۴۹/۱۷۴۳۹۰۱	۰/۰۲۲۶	HOMO->L+1 (80%)
۴۲۱۱۳/۴۳۲۹۶	۲۳۷/۴۵۳۹۲۶۲	۰/۷۸۸	HOMO->L+1 (13%), HOMO->L+2 (69%)
<b>۴۴۰۲۲/۵۴۷۲۹</b>	<b>۲۲۷/۱۵۶۳۲۳۷</b>	<b>۰/۱۰۳</b>	<b>H-4-&gt;L+1 (20%), H-2-&gt;LUMO (10%), H-2-&gt;L+1 (10%), H-1-&gt;L+1 (11%), HOMO-&gt;L+3 (18%)</b>
۴۴۴۲۷/۴۳۷۶۱	۲۲۵/۰۸۶۱۳	۰/۰۰۸۱	H-3->LUMO (21%), H-2->LUMO (20%), H-2->L+1 (13%), H-1->LUMO (19%)
۴۵۰۰۶/۵۴۳۶۹	۲۲۲/۱۸۹۹۱۲۴	۰/۰۱۷۹	H-4->L+1 (12%), HOMO->L+3 (49%)
۴۶۱۰۶/۶۸۳۹۳	۲۱۶/۸۸۸۲۹۳۶	۰/۰۳۴۴	H-2->LUMO (19%), H-1->LUMO (20%), H-1->L+1 (40%)
۴۶۵۲۴/۴۷۹۱۳	۲۱۴/۹۴۰۶۱۱۶	۰/۰۹۱۶	H-3->LUMO (39%), H-2->LUMO (24%), H-1->LUMO (12%)
۴۶۹۱۰/۸۱۸۷	۲۱۳/۱۷۰۴۴۲۹	۰/۰۴۹۵	H-3->L+1 (32%), H-2->L+2 (10%), H-1->L+2 (28%)
۴۷۴۸۹/۱۱۸۲۳	۲۱۰/۵۷۴۵۵۶۳	۰/۰۰۵۸	H-3->L+1 (13%), HOMO->L+4 (64%)
۴۸۰۳۹/۹۹۴۹	۲۰۸/۱۵۹۸۸۸۹	۰/۰۸۲۴	H-3->L+1 (11%), H-2->LUMO (11%), H-1->LUMO (11%), H-1->L+1 (26%)
۴۸۴۴۹/۷۲۴۵۵	۲۰۶/۳۹۹۵۲۲۲	۰/۰۵۸۴	H-4->L+1 (15%), H-2->L+1 (42%)
۴۹۷۸۱/۳۴۵۹۱	۲۰۰/۸۷۸۴۵۷۹	۰/۰۶۹۵	H-2->L+2 (23%), H-1->LUMO (13%), H-1->L+2 (28%)
۵۱۲۸۷/۱۸۳۰۳	۱۹۴/۹۸۰۴۸۸۵	۰/۰۰۶۱	H-3->L+1 (14%), H-3->L+2 (19%), H-3->L+3 (26%), HOMO->L+4 (13%)
۵۲۰۴۵/۳۴۴۱۹	۱۹۲/۱۴۰۱۴۵۴	۰/۰۴۰۷	H-2->L+2 (10%), H-1->L+3 (39%), H-1->L+4 (22%)
۵۲۶۶۲/۳۵۸۳۳	۱۸۹/۸۸۸۹۵۱۴	۰/۰۵۶۹	H-4->LUMO (16%), H-2->L+3 (29%), H-2->L+4 (10%), H-1->L+3 (11%)
۵۳۰۷۶/۹۲۷۳۱	۱۸۸/۴۰۵۷۸۲۱	۰/۰۲۳	H-3->L+2 (14%), H-2->L+3 (32%), H-2->L+4 (26%)
۵۳۵۳۱/۸۲۴۰۱	۱۸۶/۸۰۴۷۶۸۷	۰/۰۲۳۱	H-4->LUMO (62%)

## ۴- نتیجه گیری

در فاز حلال (۲۱۹۱۵/۵۴۵۳- الکترون ولت) و در فاز گازی (۲۱۹۱۵/۲۷۹۶- الکترون ولت) است. در نتیجه پایداری مولکول داروی S-فنوپروپون در هر دو فاز با رزونانس الکترونی در کل ساختار مرتبط می باشد. نتایج محاسبات مکانیک کوانتومی و تحلیل NBO که ویژگی های ساختاری، انرژی تیکتیکی، پیوندی و برهم کنش های الکترونی و میزان واکنش پذیری ساختار داروی S-فنوپروپون را نشان داد. مجموع انرژی های رزونانسی ناشی از نامستقر شدن الکترونی در فاز گازی در داروی S-فنوپروپون (۳۲۹/۳۴) می باشد و با افزایش رزونانس الکترونی، پایداری داروی S-فنوپروپون افزایش می یابد. با مقایسه مقدار عددی

نتایج حاصل از محاسبات DFT در سطح نظری B3LYP/6-31G\* برای هر دو انانتیومر داروی فنوپروپون، نشان داد که انانتیومر فنوپروپون چپ گرد (S) و راست گرد (R) انرژی یکسانی دارند. با توجه به مطالعات و یافته های تجربی [۳۶ و ۳۷]، انانتیومر S پایدارتر است در نتیجه بقیه محاسبات بر روی انانتیومر داروی فنوپروپون چپ گرد (S) انجام شده است. در این تحقیق به بررسی انرژی های الکترونی و توابع ترمودینامیکی در فاز گازی و فاز حلال در سطح نظری B3LYP/6-31G\* پرداخته شد. انرژی

general practice database,” European journal of clinical pharmacology, 69, 691-701, 2013.

[6] H. Okanobu, M. Ito, S. Tanaka, S. Onogawa, M. Akagi, H. Oh-e, S. Nagata, S. Okamoto, T. Kuwai, S. Cho, Y. Matsumoto, “Evaluation of individual risk in nonvariceal gastrointestinal bleeding patients with NSAID administration: a multicenter study in Japan,” *Digestion*, 86, 187-193, 2012.

[7] S. S. Adams, P. Bresloff, C. G. Mason, “Pharmacological differences between the optical isomers of ibuprofen: evidence for metabolic inversion of the (-)-isomer,” *Journal of pharmacy and pharmacology*, 28, 256-257, 1976.

[8] A. J. Hutt, J. Caldwell, “The metabolic chiral inversion of 2-arylpropionic acids- a novel route with pharmacological consequences,” *Journal of pharmacy and pharmacology*, 35, 693-704, 1983.

[9] Z. N. Gaut, H. Baruth, L. O. Randall, C. Ashley, J. R. Paulsrud, “Stereoisomeric relationships among anti-inflammatory activity, inhibition of platelet aggregation, and inhibition of prostaglandin synthesis,” *Prostaglandins*, 10, 59-66, 1975.

[10] A. P. Roszkowski, W. H. Rooks, A. J. TOMOLONIS, L. M. MILLER, “Anti-inflammatory and analgetic properties of d-2-(6'-methoxy-2'-naphthyl)-propionic acid (naproxen),” *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 179, 114-123, 1971.

[11] A. Rubin, M. P. Knadler, P. P. Ho, L. D. Bechtol, R. L. Wolen, “Stereo selective inversion of (R)-fenopropfen to (S)-fenopropfen in humans,” *Journal of pharmaceutical sciences*, 74, 82-84, 1985.

[12] A. M. Evans, “Enantioselective pharmacodynamics and pharmacokinetics of chiral non-steroidal anti-inflammatory drugs,” *European journal of clinical pharmacology*, 42, 237-256, 1992.

[13] C. Volland, H. Sun, L. Z. Benet, “Stereo selective analysis of fenopropfen and its metabolites,” *Journal of Chromatography B, Biomedical sciences and applications*, 534, 127-138, 1990.

[14] S. D. Hall, M. Hassanzadeh- Khayyat, M. P. Knadler, P. R. Mayer, “Pulmonary inversion of 2- arylpropionic acids: influence of protein binding,” *Chirality*, 4, 349-352, 1992.

[15] B. W. Berry, F. Jamali, “Presystemic and systemic chiral inversion of R-(-)-fenopropfen in the rat,” *Journal of Pharmacology and experimental therapeutics*, 258, 695-701, 1991.

$F_{ij}$  (میزان همپوشانی اوربیتالی) بدست آمده برای انتقالات الکترونی، افزایش میزان همپوشانی اوربیتالی، افزایش انرژی های رزونانسی ناشی از نامستقر شدن الکترونی را به خوبی توجیه می نماید. براساس نتایج حاصل از محاسبات NBO، نتایج محاسبات در سطح نظری  $B3LYP/6-31G^*$  نشان می دهد که در فاز گازی ممان دوقطبی داروی S-فنوپروفن (دبای  $\mu = 1/1760$ ) و در فاز حلال (دبای  $\mu = 1/6318$ ) است. نتایج حاصل از محاسبات  $B3LYP/6-31G^*$  نشان داد گپ انرژی در داروی S-فنوپروفن ( $E_g = 5/5265$  الکترون ولت) است. با مقایسه اندیس های واکنش پذیری داروی S-فنوپروفن، نتایجی حاصل می شود که تعیین کننده میزان الکترونخواهی و سختی بالا (پایداری) و واکنش پذیری کم این ترکیب است پارامترهای طیف سنجی رزونانس مغناطیسی هسته با استفاده از روش GIAO در ساختارهای بهینه شده محاسبه شد. مطالعه نظری محاسبات رزونانس مغناطیسی هسته نشان می دهد طیف بینی NMR یک روش قوی برای مطالعه رفتار ساختاری و دینامیکی مولکول ها در حالت های متفاوت است.

## مراجع:

[1] A. J. Hutt, J. Caldwell, “The importance of stereochemistry in the clinical pharmacokinetics of the 2-arylpropionic acid non-steroidal anti-inflammatory drugs,” *Clinical Pharmacokinetics*, 9, 371-373, 1984.

[2] B. A. Hendriksen, J. D. Williams, “Characterization of calcium fenopropfen 2. Dissolution from formulated tablets and compressed rotating discs,” *International journal of pharmaceutics*, 69, 175-180, 1991.

[3] C. Patrono, G. Ciabattoni, D. Grossi-Belloni, “In vitro and in vivo inhibition of prostaglandin synthesis by fenopropfen, a non-steroid anti-inflammatory drug,” *Pharmacological research communications*, 6, 509-518, 1974.

[4] S. Abramson, H. Korchak, R. Ludewig, H. Edelson, K. Haines, R. I. Levin, R. Herman, L. Rider, S. Kimmel, G. Weissmann, “Modes of action of aspirin-like drugs,” *Proceedings of the national academy of sciences*, 82, 7227-7231, 1985.

[5] F. J. de Abajo, M. J. Gil, V. Bryant, J. Timoner, B. Oliva, L. A. García-Rodríguez, “Upper gastrointestinal bleeding associated with NSAIDs, other drugs and interactions: a nested case-control study in a new

- [27] P. Politzer, J. M. Seminario, editors, "Modern density functional theory: a tool for chemistry," Elsevier, 2, 405, 1995.
- [28] H. O. Ammar, T. S. Makram, S. Mosallam, "Effect of polymers on the physicochemical properties and biological performance of fenopfen calcium dihydrate-triacetyl- $\beta$ -cyclodextrin complex," *Pharmaceutics*, 9, 23, 2017.
- [29] S. Murthy-patnala, M. Khagga, R. bhavani, "Monotropically more stable fenopfen calcium dihydrate," *Journal of applicable chemistry*, 4, 895-902, 2015.
- [30] S. H. Sarijo, M. L. Jadam, F. M. Saleh, "Intercalation of fenopfen into layered double hydroxide for the formation of controlled release anti-inflammatory drug," *Advanced materials research*, 1142, 230-233, 2017.
- [31] A. D. Becke, "Density functional thermochemistry. I. The effect of the exchange only gradient correction," *The journal of chemical physics*, 96, 2155-2160, 1992.
- [32] J. E. Carpenter, F. Weinhold, "Analysis of the geometry of the hydroxymethyl radical by the "different hybrids for different spins" natural bond orbital procedure," *Journal of molecular structure, Theochem*, 169, 41-62, 1988.
- [33] A. Lesarri, A. Vega-Toribio, R. D. Suenram, D. J. Brugh, D. Nori-Shargh, J. E. Boggs, J. U. Grabow, "Structural evidence of anomeric effects in the anesthetic isoflurane," *Physical chemistry chemical physics*, 13, 6610-6618, 2011.
- [34] N. Masnabadi, D. Nori-Shargh, F. Azarakhshi, H. Zamani Ganji, M. Abbasi, S. Karamad, G. A. Kasaei, "Hybrid-DFT, MO study and NBO interpretation of conformational behaviors of 2-halo-1, 3-dioxanes and their dithiane and diselenane analogs," *Phosphorus sulfur silicon relat elem*, 187, 305-320, 2012.
- [35] S. Muthu, N. R. Sheela, S. Sampathkrishnan, "Density functional theory and ab initio studies of vibrational spectra of 2-bis (2-chloroethyl) aminoperhydro-1,3,2-oxazaphosphorinane-2-oxide," *Molecular simulation*, 37, 1276-1288, 2011.
- [36] S. Hadidi, F. Shiri, M. Norouzibazaz and Farshad Shiri, "A theoretical investigation of the flurbiprofen methyl ester isomerization as the main step in the photopreparation of anti-inflammatory medicine (S)-flurbiprofen: A DFT study", *Current Chemistry Letters*, 9, 161-170, 2020.
- [16] G. Geisslinger, O. Schuster, K. P. Stock, D. Loew, G. L. Bach, K. Brune, "Pharmacokinetics of S (+)-and R (-)-ibuprofen in volunteers and first clinical experience of S (+)-ibuprofen in rheumatoid arthritis," *European journal of clinical pharmacology*, 38, 493-497, 1990.
- [17] S. Sundaram, R. Jayaprakasam, M. Dhandapani, T. S. Senthil, V. N. Vijayakumar, "Theoretical (DFT) and experimental studies on multiple hydrogen bonded liquid crystals comprising between aliphatic and aromatic acids," *Journal of molecular liquid*, 243, 14-21, 2017.
- [18] A. H. Mashhadzadeh, A. M. Vahedi, M. Ardjmand, M. G. Ahangari, "Investigation of heavy metal atoms adsorption onto graphene and graphdiyne surface: a density functional theory study," *Superlattices and microstructures*, 100, 1094-1102, 2016.
- [19] S. Hadidi, F. Shiri, M. Norouzibazaz, "Mechanistic study of fenopfen photoisomerization to pure (S)-fenopfen: a DFT study," *Structural chemistry*, 31, 115-122, 2020.
- [20] K. Dermeche, N. Tchouar, D. Harkati, S. Belaidi, K. Bentayeb, A. Rouane, "Molecular modeling of reactivity and vibrational spectrum raman of thalidomide enantiomers R and S using density functional theory and hartree-fock methods," *Quantum matter*, 6, 1-7, 2017.
- [21] E. Soleymani, H. Alinezhad, M. Darvish. G, M. Tajbakhsh, "Enantioseparation performance of CNTs as chiral selectors for the separation of ibuprofen isomers: a dispersion corrected DFT study," *Journal of materials chemistry B*, 5, 6920-6929, 2017.
- [22] A. Szabo, N. S. Ostlund, "Modern quantum chemistry: introduction to advanced electronic structure theory," Courier corporation, 2012.
- [23] P. W. Atkins, R. S. Friedman, "Molecular quantum mechanics," 5th edition. Oxford university press, 2011.
- [24] D. W. Rogers, "Computational Chemistry using the PC," John wiley & sons, 2003.
- [25] M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, B. Mennucci, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, "Gaussian 09," Gaussian. inc, wallingford, CT, 32, 5648-5652, 2009.
- [26] E. D. Glendening, C. R. Landis, F. Weinhold, "NBO 6.0: Natural bond orbital analysis program," *Journal of computational chemistry*, 34, 1429-1437, 2013.

[37] M. Kwiatkowska, A. Wzorek, A. Kolbus, M. Urbaniak, J. Han, V.A. Soloshonok, K.D. Klika, "Flurbiprofen: A Study of the Behavior of the Scalemate by Chromatography, Sublimation, and NMR", *Symmetry*, 13, 543, 2021.



# Theoretical Study of structural and electronic of S-Fenoprofen drug by Density Functional Calculation

M. Shahi<sup>\*1</sup>, E. Sadeghi Madiseh<sup>1</sup>, F. Azarakhshi<sup>2</sup>, S. Shokri Shams<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Department of Organic Chemistry, Faculty of Pharmaceutical Chemistry, Tehran Medical Sciences, Islamic Azad University, Tehran, Iran

<sup>2</sup>Department of Chemistry, Varamin-Pishva Branch, Islamic Azad University, Varamin, Iran

**Abstract:** In this study is to measure and evaluate the effects of electron instability, dipole-dipole interactions on the structural and electronic properties, and the structural reactivity of the Fenoprofen drug. Quantum mechanical calculations of electron density function theory(DFT) were performed to obtain the structural information and the dynamic behavior of two Fenoprofen enantiomers in the gas and solvent phases, at the B3LYP/6-31G\* level of theory, and Nuclear Magnetic Resonance (NMR) shielding tensors were calculated by using the Gauge Independent Atomic Orbital (GIAO) method. Also, NBO (Natural Bond Orbital) analysis was performed to calculate the effects of electron transfer due to the interaction of electron stereo and dipole moments, reactivity indices, the energy of molecular orbitals, and bond gaps energy, the density of state (DOS), and molecular atomic charge density.

According to the results of the energy calculations of both enantiomers, it was found that both Fenoprofen's enantiomers, left-handed (S) and right-handed (R) have the same energy, and also according to the experimental studies, the S-enantiomer is more stable, so the rest of the calculations have been performed on the S-Fenoprofen enantiomer. The results of theoretical calculations at the level of B3LYP/6-31G\* showed that the energy gap of the enantiomer is S-Fenoprofen ( $E_g = 5.5265$  eV). Determination of reactivity indices of S-Fenoprofen indicates high electron demand and hardness (stability) and low reactivity of this compound.

**Keywords:** Fenoprofen, Density Function Theory, Thermodynamic Functions, Enantiomer, Natural bond orbital