

## تهیه، بررسی ساختار بلوری، تحلیل سطح هیرشفلد و محاسبه چارچوب‌های انرژی یک دی‌آزافسفورینان-اکسید جدید: $(4\text{-Cl-C}_6\text{H}_4\text{O})\text{P}(\text{O})(\text{NH})_2(\text{C}_5\text{H}_{10})$

سید محمدرضا امامیان<sup>۱</sup>، مهرداد پورایوبی<sup>۱\*</sup>، علی ضرونی<sup>۱</sup>، الیسا زمسکالووا<sup>۲</sup>، مایکل دوسک<sup>۲</sup>

۱- گروه شیمی، دانشکده علوم، دانشگاه فردوسی مشهد، مشهد، ایران

۲- انجمن فیزیک آکادمی علوم چک، ۱۸۲۲۱ پراگ ۸، جمهوری چک

(دریافت مقاله: ۱۴۰۴/۸/۱۰، نسخه نهایی: ۱۴۰۴/۱۰/۱۴)

**چکیده:** ۵،۵-دی‌متیل-۲-(۴-کلروفنوکسی)-۲-اکسو-۱،۳،۲-دی‌آزافسفورینان در سامانه بلوری تک میل گروه فضایی  $P2_1/c$  با یک مولکول در واحد بی تقارن، متبلور می‌شود. ساختار بلوری ترکیب با پراش پرتو ایکس و پرتو  $K\alpha$  مس در دمای ۹۵ کلین تعیین شد. در این ترکیب، اتم فسفر در یک محیط چهاروجهی واپیچیده  $\text{P}(\text{O})(\text{O})\text{N}_2$  قرار دارد و حلقه  $\text{C}_3\text{N}_2\text{P}$  صورت‌بندی صندلی تغییر شکل یافته دارد. جهت‌گیری هم پیراصفحه‌ای قطعه  $\text{PONH}$  مناسب برای تشکیل یک واحد تکراری حلقوی پیوند هیدروژنی  $R_2^2(8)$  بین دو مولکول کنار هم است. انباشت سه بعدی فرامولکولی شامل برهم‌کنش‌های  $\text{H}\cdots\text{O}$ ،  $\text{H}\cdots\text{H}$ ،  $\text{H}\cdots\text{Cl}$  و  $\text{H}\cdots\pi$  است. تحلیل سطح هیرشفلد، محاسبه‌های نقشه پتانسیل الکترواستاتیکی و چارچوب‌های انرژی برای توصیف برهم‌کنش‌های بین‌مولکولی استفاده شد.

**واژه‌های کلیدی:** دی‌آزافسفورینان؛ ساختار بلوری؛ پیوند هیدروژنی؛ چارچوب انرژی.

### مقدمه

نیروهای الکترواستاتیکی، پراکندگی، قطبشی و دافعه را در ساختار بلوری نشان می‌دهند [۹، ۱۰]. در این پژوهش، ترکیب جدیدی از خانواده دی‌آزافسفورینان‌ها (شکل ۱) تهیه و با استفاده از بلورشناسی پرتو ایکس شناسایی شد. برهم‌کنش‌های موجود در ساختار این ترکیب با تحلیل سطح هیرشفلد، نمودارهای اثر انگشت و چارچوب‌های انرژی بررسی شدند و اثر گروه‌های عاملی مختلف بر پایداری ساختاری و برهم‌کنش‌های مولکولی ارزیابی گردیدند. چارچوب‌های انرژی برای ترکیبی از خانواده دی‌آزافسفورینان تاکنون بررسی نشده است.

### بخش تجربی

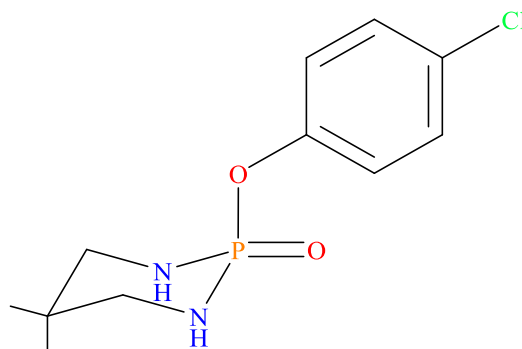
مواد شیمیایی مورد استفاده در این پژوهش از منابع تجاری با درصد خلوص بالا تهیه شده و بدون هیچ تصفیه اولیه‌ای

دی‌آزافسفورینان-اکسیدها شامل حلقه‌های تا حدی انعطاف پذیر شش‌عضوی مایل به شکل صندلی با گروه  $\text{P}=\text{O}$  در جایگاه استوایی هستند [۱]. این ترکیب‌ها به دلیل شباهت ساختاری به سامانه حلقوی برخی از داروهای ضد تومور چون سیکلوفسفامید و ایفسفامید توجه پژوهشگران را به خود جلب کرده‌اند [۲-۸]. بلورنگاری با پرتو ایکس برای تعدادی از ترکیب‌های این خانواده انجام شده و نقش پیوندهای هیدروژنی  $\text{N}\cdots\text{O}$  در انبوهه‌های ساختاری بررسی شده است [۱].

چارچوب‌های انرژی محاسبه‌شده با برنامه *CrystalExplorer* اطلاعاتی پیرامون ماهیت و قدرت برهم‌کنش‌های غیر کووالانسی در ساختار بلوری ارائه می‌دهند. این چارچوب‌ها با نمایش انرژی‌های برهم‌کنشی مشارکت

\*نویسنده مسئول، تلفن: ۰۵۱۳۸۸۰۵۵۳۵، پست الکترونیکی: [pourayoubi@um.ac.ir](mailto:pourayoubi@um.ac.ir)





شکل ۱ ساختار شیمیایی ترکیب  $(4\text{-Cl-C}_6\text{H}_4\text{O})\text{P}(\text{O})(\text{NH})_2(\text{C}_5\text{H}_{10})$ .

و بلورهای مناسبی برای آزمایش بلورنگاری پرتو ایکس تهیه گردید.

#### بحث و بررسی

۵،۵-دی‌متیل-۲-(۴-کلروفنوکسی)-(۲-اکسو-۱،۳-دی‌آزافسفورینان در سامانه تک میل و گروه فضایی  $P2_1/c$  تبلور شده و واحد بی تقارن آن دارای یک مولکول است. در جدول ۱ مشخصه‌های ساختار بلوری، در جدول ۲ برخی از طول پیوندها و زاویه‌های پیوندی و در جدول ۳ داده‌های پیوندهای هیدروژنی آورده شده است. در شکل ۲ نمایی از ساختار ترکیب تهیه شده به صورت بیضوی‌های دمایی با احتمال ۵۰٪ نشان داده شده است.

استفاده گردیدند. ساختار بلوری ترکیب به روش پراش پرتو ایکس با پرتو  $K\alpha$  مس در دمای ۹۵ درجه کلین تعیین شد. برای تهیه ترکیب، به محلولی از ۴-کلروفنیل دی‌کلروفسفات در استونیتریل خشک محلولی از ۲،۲-دی‌متیل-۱،۳-پروپان دی‌آمین در همان حلال با نسبت مولی ۱:۲ به صورت قطره‌ای و در دمای صفر درجه سانتیگراد در شرایط هم‌زدن اضافه شد. هم‌زدن به مدت ۴ ساعت ادامه یافت و سپس مخلوط در یک بشر به حال خود گذاشته شد تا حلال در دمای محیط پس از چند روز تبخیر گردد. جامد به دست آمده با آب مقطر شسته شد و پس از خشک شدن، فرآیند تبلور از تبخیر تدریجی و با استفاده از کلروفرم و متانول با نسبت حجمی ۱ به ۱ انجام شد.

جدول ۱ داده‌های بلورشناسی ترکیب  $(4\text{-Cl-C}_6\text{H}_4\text{O})\text{P}(\text{O})(\text{NH})_2(\text{C}_5\text{H}_{10})$ .

|                                                                   |                                                                            |
|-------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|
| $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{ClN}_2\text{O}_2\text{P}$        | فرمول                                                                      |
| ۲۷۴٫۶۹                                                            | جرم فرمولی (گرم بر مول)                                                    |
| $0.56 \times 0.55 \times 0.40$                                    | اندازه بلور (میلی متر مکعب)                                                |
| مونوکلینیک                                                        | سامانه بلوری                                                               |
| $P2_1/c$                                                          | گروه فضایی                                                                 |
| ۱۱٫۴۲۴۵(۱)                                                        | $a$ (Å)                                                                    |
| ۹٫۲۴۸۱(۱)                                                         | $b$ (Å)                                                                    |
| ۱۲٫۵۳۷۷(۱)                                                        | $c$ (Å)                                                                    |
| ۱۰۲٫۸۱۹۶(۹)                                                       | $\beta$ (°)                                                                |
| ۱۲۹۱٫۶۵(۲)                                                        | حجم یاخته یک (Å <sup>3</sup> )                                             |
| ۴                                                                 | تعداد مولکول در یاخته                                                      |
| ۱٫۴۱۲                                                             | چگالی (گرم بر سانتی متر مکعب)                                              |
| ۹۵                                                                | دما (کلین)                                                                 |
| $-15 \leq l \leq +15$ $-11 \leq k \leq +11$ $-14 \leq h \leq +13$ | مقادیر $l, k, h$                                                           |
| $0.1786$ و $0.1070$                                               | $wR_2 [I > 2\sigma(I)]$ و $R_1$                                            |
| $0.1786$ و $0.1070$                                               | (all data) $wR_2$ و $R_1$                                                  |
| $0.36$                                                            | $R_{\text{int}}$                                                           |
| ۱۵۴                                                               | تعداد ثابتها                                                               |
| ۲۵۷۳                                                              | تعداد بازتاب‌های کل                                                        |
| $3.6$ تا $73.0$                                                   | گستره $\theta$ (°) جمع آوری شده                                            |
| $3.74$                                                            | $\mu$ (mm <sup>-1</sup> )                                                  |
| $0.76$ و $-0.84$                                                  | $\Delta\rho_{\text{max}}$ و $\Delta\rho_{\text{min}}$ (e Å <sup>-3</sup> ) |
| ۵۷۶                                                               | $F(000)$                                                                   |

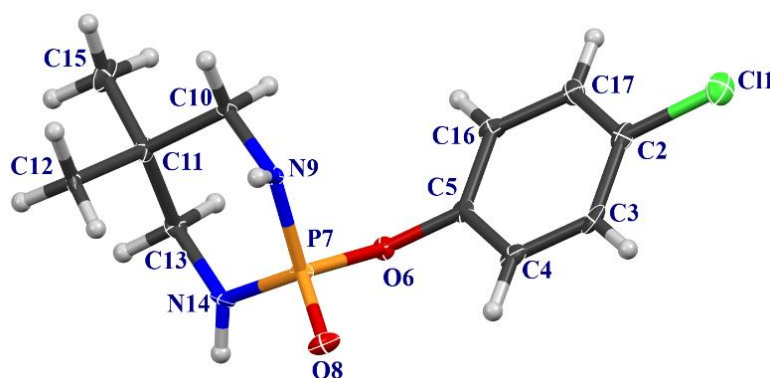
جدول ۲ برخی از طول پیوندها (Å) و زاویه‌های پیوندی (°) ترکیب  $(4\text{-Cl-C}_6\text{H}_4\text{O})\text{P}(\text{O})(\text{NH})_2(\text{C}_5\text{H}_{10})$ .

| طول پیوند |           | زاویه پیوند |             |
|-----------|-----------|-------------|-------------|
| O6—P7     | ۱٫۶۱۸ (۳) | O6—P7—O8    | ۱۱۲٫۸۰ (۱۸) |
| P7—O8     | ۱٫۴۷۴ (۳) | O6—P7—N9    | ۱۰۴٫۹۶ (۱۷) |
| P7—N9     | ۱٫۶۳۱ (۳) | O8—P7—N9    | ۱۱۴٫۳۲ (۱۸) |
| P7—N14    | ۱٫۶۴۱ (۴) | O6—P7—N14   | ۱۰۰٫۶۴ (۱۷) |
| C5—O6     | ۱٫۳۹۸ (۵) | O8—P7—N14   | ۱۱۴٫۶۲ (۱۹) |
| N9—C10    | ۱٫۴۷۸ (۵) | N9—P7—N14   | ۱۰۸٫۲۵ (۱۹) |

جدول ۳ داده‌های پیوند هیدروژنی ترکیب  $(4\text{-Cl-C}_6\text{H}_4\text{O})\text{P}(\text{O})(\text{NH})_2(\text{C}_5\text{H}_{10})$  (Å و °).

| $D\cdots H\cdots A$               | $D\cdots H$ | $H\cdots A$ | $D\cdots A$ | $D\cdots H\cdots A$ |
|-----------------------------------|-------------|-------------|-------------|---------------------|
| C4—H41 $\cdots$ O8                | ۰٫۹۳        | ۲٫۵۵        | ۳٫۱۲۶ (۶)   | ۱۲۰                 |
| C16—H161 $\cdots$ O8 <sup>i</sup> | ۰٫۹۳        | ۲٫۵۴        | ۳٫۴۱۴ (۶)   | ۱۵۵                 |
| N9—H91 $\cdots$ O8 <sup>ii</sup>  | ۰٫۸۶        | ۲٫۰۰        | ۲٫۸۵۸ (۶)   | ۱۷۸                 |

کدهای تقارنی: (i)  $x, -y+3/2, z+1/2$ ; (ii)  $-x, -y+1, -z$ .

شکل ۲ نمایی از ساختار  $(4\text{-Cl-C}_6\text{H}_4\text{O})\text{P}(\text{O})(\text{NH})_2(\text{C}_5\text{H}_{10})$  بر پایه بیضوی‌های دمایی با احتمال ۵۰٪.

ترکیب این پژوهش به ترتیب برابر با  $114.62(19)^\circ$  و  $114.32(18)^\circ$  است.

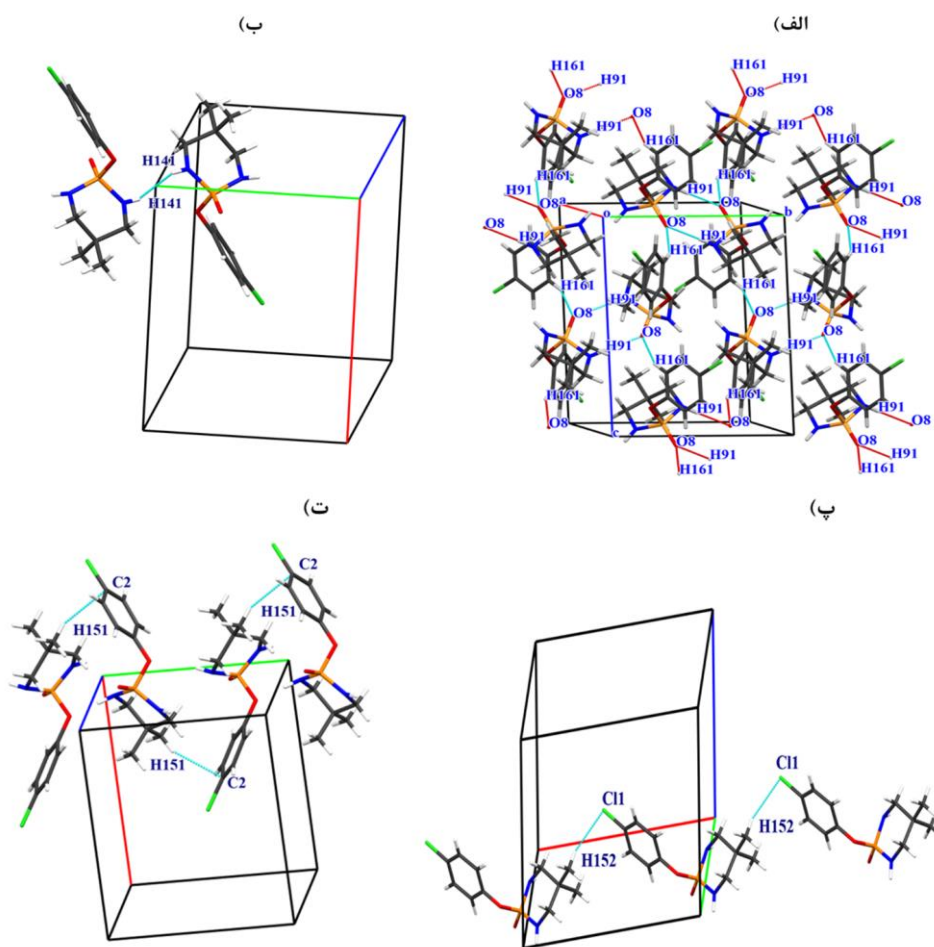
بررسی ثابت‌های پوکرینگ ( $Q, \theta, \varphi$ ) از روش کرامر-پاپل [۱۲] نشان می‌دهد که حلقه شش عضوی  $P7/N9/C10/C11/C13/N14$  به شکل صندلی کامل نیست؛ بر پایه مقدار دامنه جابجایی ( $Q = 0.503$  (۲) Å) و زاویه ( $\theta = 20.8$  (۵)°) این حلقه ساختار صندلی تغییر شکل یافته دارد. همچنین جابجایی خارج از صفحه محاسبه شده برای اتم‌های نام برده (بر حسب Å) به ترتیب برابر با  $0.0897(19)$ ،  $0.1555(4)$ ،  $0.257(5)$ ،  $0.294(5)$ ،  $0.229(5)$  و  $0.127(4)$  است.

زاویه‌های پیرامون اتم فسفر در گستره بین دو مقدار کمینه  $100.64(17)^\circ$  و بیشینه  $114.62(19)^\circ$  قرار دارند و پیکربندی چهاروجهی واپیچیده را با مقدار شاخص هندسی  $0.93$  نشان می‌دهد. برای تحلیل هندسه پیرامون اتم فسفر از شاخص هندسی  $\tau_4$  استفاده شده است. این شاخص که توسط یانگ و همکاران در سال ۲۰۰۷ معرفی شده است [۱۱] برای توصیف هندسه پیرامون یک اتم با چهار اتم همسایه به کار می‌رود. مقدار این شاخص بین یک (برای ساختار چهاروجهی کامل) و صفر (برای ساختار صفحه ای مربعی) است و از رابطه  $\tau_4 = \frac{360^\circ - (\alpha + \beta)}{141^\circ}$  محاسبه می‌شود.  $\alpha$  و  $\beta$  در این رابطه دو زاویه بزرگ پیرامون اتم مورد بررسی هستند که مقدار آن‌ها در

در نظر گرفتن پیوند هیدروژنی کلاسیکی  $N-H\cdots O$  یک دویار دارای مرکز تقارن است (شکل ۳ الف). یک  $NH$  دیگر در یک برهم‌کنش  $H\cdots H$  با  $NH$  از نظر تقارنی مشابه در مولکول همسایه مشارکت می‌کند و یک دویار را تشکیل می‌دهد (شکل ۳ ب). با در نظر گرفتن برهم‌کنش  $C16-H161\cdots O8$  انبوهه‌ای دو بعدی از مولکول‌ها در راستای صفحه‌ی  $bc$  ایجاد می‌شود (شکل ۳ الف). برهم‌کنش ضعیف  $C-H\cdots O$  دیگری با فاصله‌ی  $C\cdots O$  برابر با  $3.575$  آنگستروم وجود دارد که بعد انبوهه دویار را افزایش نمی‌دهد. انبوهه سه بعدی در ساختار این ترکیب شامل برهم‌کنش‌های  $Cl1\cdots H152$  و  $C15-H151\cdots \pi$  است که به ترتیب مولکول‌ها را در دو آرایه یک بعدی موازی با محور  $a$  و موازی با محور  $b$  کنار هم قرار داده‌اند (شکل‌های ۳ پ و ت). در ادامه، این برهم‌کنش‌ها توصیف می‌شوند.

در این ترکیب، پیوند بین فسفر و نیتروژن افزون بر پیوند اصلی (پیوند سیگما)، سهمی از برهم‌کنش الکترواستاتیکی یا قطبی دارد. این برهم‌کنش باعث کوتاه‌تر بودن پیوندهای  $P7-N14$  و  $P7-N9$  (به ترتیب به طول  $1.641(4)$  و  $1.631(3)$  آنگستروم) نسبت به پیوند ساده فسفر-نیتروژن (به طول  $1.77$  آنگستروم) شده است. همچنین پیوند فسفر-اکسیژن در گروه فسفریل (به طول  $1.474(3)$  آنگستروم) نسبت به پیوند دوگانه  $P=O$  (به طول  $1.45$  آنگستروم) بلندتر است [۱۳].

گروه فسفریل نسبت به دو گروه  $N14H141$  و  $N9H91$  به ترتیب جهت‌گیری‌های هم پیرا صفحه‌ای ( $-sp$ ) ( $synperiplanar$ ) و ناودیزی ( $-sc$ ) ( $synclinal$ ) با زاویه‌های پیچشی  $19.61^\circ$  و  $36.15^\circ$  را دارد. جهت‌گیری  $-sp$  شرایط تشکیل یک واحد تکراری حلقوی پیوند هیدروژنی ( $R_2^2(8)$ ) بین دو مولکول کنار هم را فراهم می‌کند و الگوی پیوند هیدروژنی با



شکل ۳ طرحواره برهم‌کنش‌های موجود در ترکیب  $(4-Cl-C_6H_4O)P(O)(NH)_2(C_5H_{10})$ .

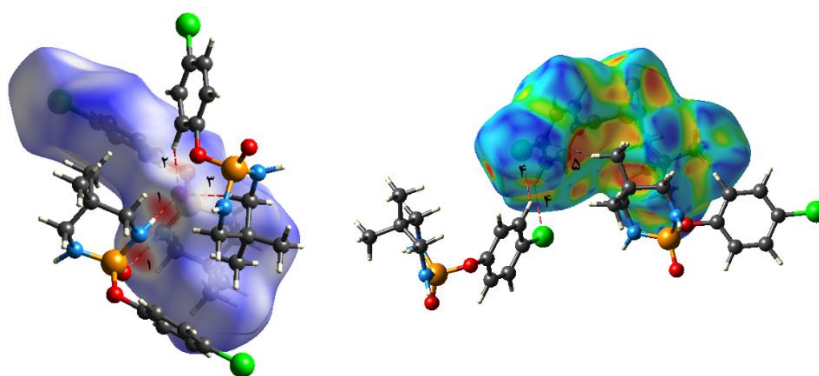
### بررسی سطح هیرشفلد و نمودارهای دو بعدی اثر انگشتی

تحلیل سطح هیرشفلد (HS)، شامل نقشه‌های سه‌بعدی سطح و نمودارهای اثر انگشتی دو بعدی، با نرم‌افزار CrystalExplorer نسخه ۲۱/۵ انجام شد [۱۴]. نقشه‌های سطح هیرشفلد بر اساس مقادیر  $d_{\text{norm}}$  برهم‌کنش‌های موجود در یک ساختار بلوری را با نواحی رنگی مشخص می‌کنند؛ ناحیه‌های قرمز تماس‌هایی با فاصله‌های کمتر از مجموع شعاع‌های واندروالسی و ناحیه‌های سفید تماس‌هایی در حد فاصله واندروالسی را نشان می‌دهند و ناحیه‌های آبی مربوط به تماس‌های طولانی‌تر هستند. نقشه‌های سطح هیرشفلد بر پایه شکل (shape index) وضعیت مکمل بودن مولکول‌ها در بسته‌بندی بلوری، برهم‌کنش‌های انباشتی صفحه‌ای و برهم‌کنش‌های انباشتی آروماتیک را نشان می‌دهد و دو شکل مکمل به صورت فرورفتگی‌ها و برآمدگی‌ها در نقطه تماس سطوح مولکولی به هم می‌پیوندند.

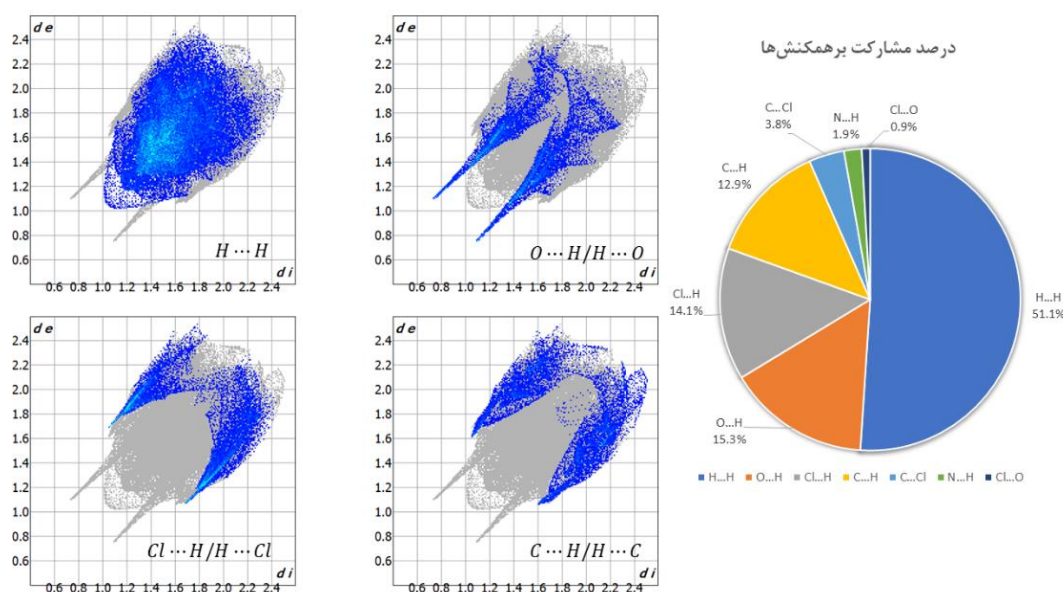
قوی‌ترین برهم‌کنش در این ترکیب برهم‌کنش بین مولکولی  $\text{N9—H91}\cdots\text{O8}$  با فاصله  $\text{H}\cdots\text{O}$  برابر با ۱/۸۵ آنگستروم است که با برچسب ۱ به صورت دو ناحیه قرمز بزرگ در شکل ۴ (چپ) مشخص است. این فاصله در داده‌های پیوند هیدروژنی براساس بلورشناسی با پرتوی ایکس برابر با ۲/۰۰ آنگستروم است (جدول ۳)، با این توضیح که طول  $\text{N—H}$  در بلورشناسی پرتو ایکس برابر ۰/۸۶ آنگستروم است و در تحلیل

هیرشفلد به مقدار مقیاس‌بندی شده در پراش نوترون تغییر می‌یابد. برچسب‌های ۲ و ۳ مربوط به دو برهم‌کنش هیدروژنی غیرکلاسیک  $\text{C—H}\cdots\text{O}$  (ناحیه‌های قرمز کوچک) است که فاصله  $\text{H}\cdots\text{O}$  برابر با ۲/۴۱ و ۲/۵۳ آنگستروم دارند. طول پیوند  $\text{C16—H161}$  در بلورشناسی پرتو ایکس برابر با ۰/۹۳ آنگستروم و در تحلیل هیرشفلد برابر با ۱/۰۸۳ آنگستروم است. شکل ۴ (راست) سطح هیرشفلد بر پایه شاخص شکل را نشان می‌دهد. حفره قرمز رنگ با برچسب ۵ مربوط به سامانه آروماتیک غنی از الکترون بوده که نشان‌دهنده برهم‌کنش  $\text{C—H}\cdots\pi$  است. برچسب ۴ برهم‌کنش  $\text{C15—H152}\cdots\text{Cl1}$  را نشان می‌دهد.

نمودارهای دو بعدی اثر انگشتی (شکل ۵) بالاترین مشارکت را برای برهم‌کنش‌های  $\text{H}\cdots\text{H}$  با سهم ۵۱/۱٪ از برهم‌کنش کل نشان دادند. برهم‌کنش  $\text{H}\cdots\text{O}$  مشارکت ۱۵/۳٪ دارد و دو قله تیز و شدید به دلیل حضور قوی‌ترین برهم‌کنش موجود در ساختار ( $\text{N—H}\cdots\text{O}$ ) هستند. از دیگر برهم‌کنش‌های قابل توجه  $\text{H}\cdots\text{Cl}/\text{Cl}\cdots\text{H}$  و  $\text{C}\cdots\text{H}/\text{H}\cdots\text{C}$  به ترتیب با مشارکت ۱۴/۱ و ۱۲/۹٪ می‌باشند. همچنین، برهم‌کنش‌های  $\text{C}\cdots\text{Cl}/\text{Cl}\cdots\text{C}$ ،  $\text{N}\cdots\text{H}/\text{H}\cdots\text{N}$  و  $\text{Cl}\cdots\text{O}/\text{O}\cdots\text{Cl}$  به ترتیب با ۳/۸، ۱/۹ و ۰/۹٪ مشارکت، سهم‌های کمی دارند.



شکل ۴. نماهایی از سطح هیرشفلد بر پایه الف)  $d_{\text{norm}}$  (چپ) و ب) شاخص شکل (راست) برای نشان دادن برهم‌کنش‌های موجود در ساختار بلوری  $(4\text{-Cl-C}_6\text{H}_4\text{O})\text{P}(\text{O})(\text{NH})_2(\text{C}_5\text{H}_{10})$ .

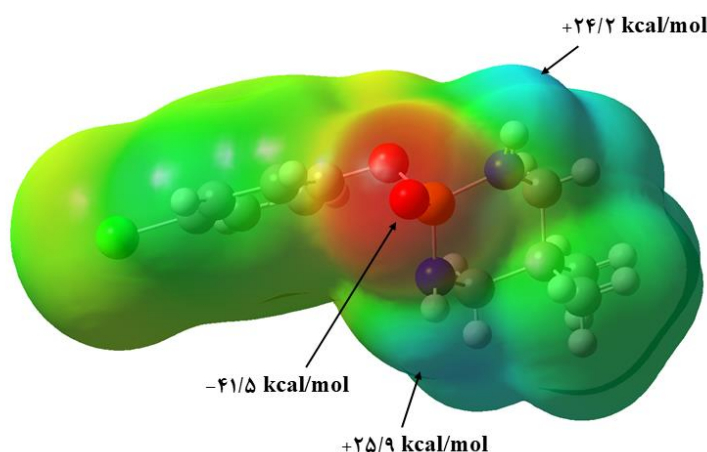


شکل ۵ نمودارهای اثر انگشتی دو بعدی تفکیک شده و درصد مشارکت برهم‌کنش‌ها.

#### بررسی نقشه پتانسیل الکترواستاتیکی

به‌منظور بررسی الگوی توزیع بار الکترونی و شناسایی ناحیه‌های فعال در ایجاد برهم‌کنش‌های بین‌مولکولی، سطوح پتانسیل الکترواستاتیکی مولکولی (ESP) محاسبه می‌گردد [۱۵]. به این منظور، ساختار مولکول پس از استخراج از داده‌های بلورشناسی و بهنجارسازی بر جایگاه اتم‌های هیدروژن بر پایه تصحیح‌های نوترونی با نرم‌افزار Gaussian 09 و در سطح نظری B3LYP/cc-pVDZ پردازش شد [۱۶]. نقشه به‌دست‌آمده از ESP، با نمایش توزیع پتانسیل در نواحی مختلف مولکول، دیدگاه روشنی از مراکز الکترون‌دوست و هسته‌دوست فراهم کرده و نقش تعیین‌کننده آن‌ها در شکل‌گیری و تقویت

برهم‌کنش‌های بین‌مولکولی را آشکار ساختند. بر پایه شکل ۶، بیشترین ناحیه هسته‌دوست (با مقدار پتانسیل  $V$  برابر با  $-41/5$  kcal/mol) پیرامون اتم اکسیژن گروه فسفریل متمرکز است. این ناحیه نقش کلیدی در برقراری برهم‌کنش‌های هیدروژنی قوی با دهنده‌های پروتون دارد و می‌تواند به‌عنوان مرکز اصلی جذب گروه‌های هیدروژنی عمل کند. در مقابل، بیشترین ناحیه‌های الکترون‌دوست (با  $V$  برابر با  $+25/9$  و  $+24/2$  kcal/mol) در نزدیکی اتم‌های هیدروژن متصل به N9 و N14 دیده می‌شوند که می‌توانند به‌عنوان مراکز مناسب برای برقراری پیوند هیدروژنی با مراکز هسته‌دوست عمل کنند.



شکل ۶ نقشه پتانسیل الکتریکی برای ترکیب جدید مورد بررسی.

## چارچوب‌های انرژی

برای به دست آوردن تصویری کامل و دقیق از برهم‌کنش‌های مختلف در ساختار بلوری، انرژی شبکه بلور با نسخه ۲۱/۵ نرم‌افزار CrystalExplorer و توابع چگالی الکترونی-CE-B3LYP/6-31G(d,p) محاسبه گردید. انواع مختلف انرژی‌های موجود در چیدمان بلوری به تفصیل در جدول ۴ آورده شده است. افزون بر این، چارچوب‌های انرژی مربوط به برهم‌کنش‌های الکترواستاتیک، پراکندگی و انرژی کل، با لوله‌های رنگی قرمز، سبز و آبی در شکل ۷ به منظور نمایشی آشکارتر از این برهم‌کنش‌ها مشخص شده‌اند.

عمده‌ترین مقدارهای انرژی الکترواستاتیکی حساب شده برای جفت‌های مولکولی در ساختار ۹۰/۳- و ۱۸/۳- کیلوژول بر مول به ترتیب ایجاد شده توسط پیوندهای هیدروژنی N9—H91۰۰O8 و N14—H141۰۰O6 هستند که در جفت دوم اکسیژن استری مشارکت دارد.

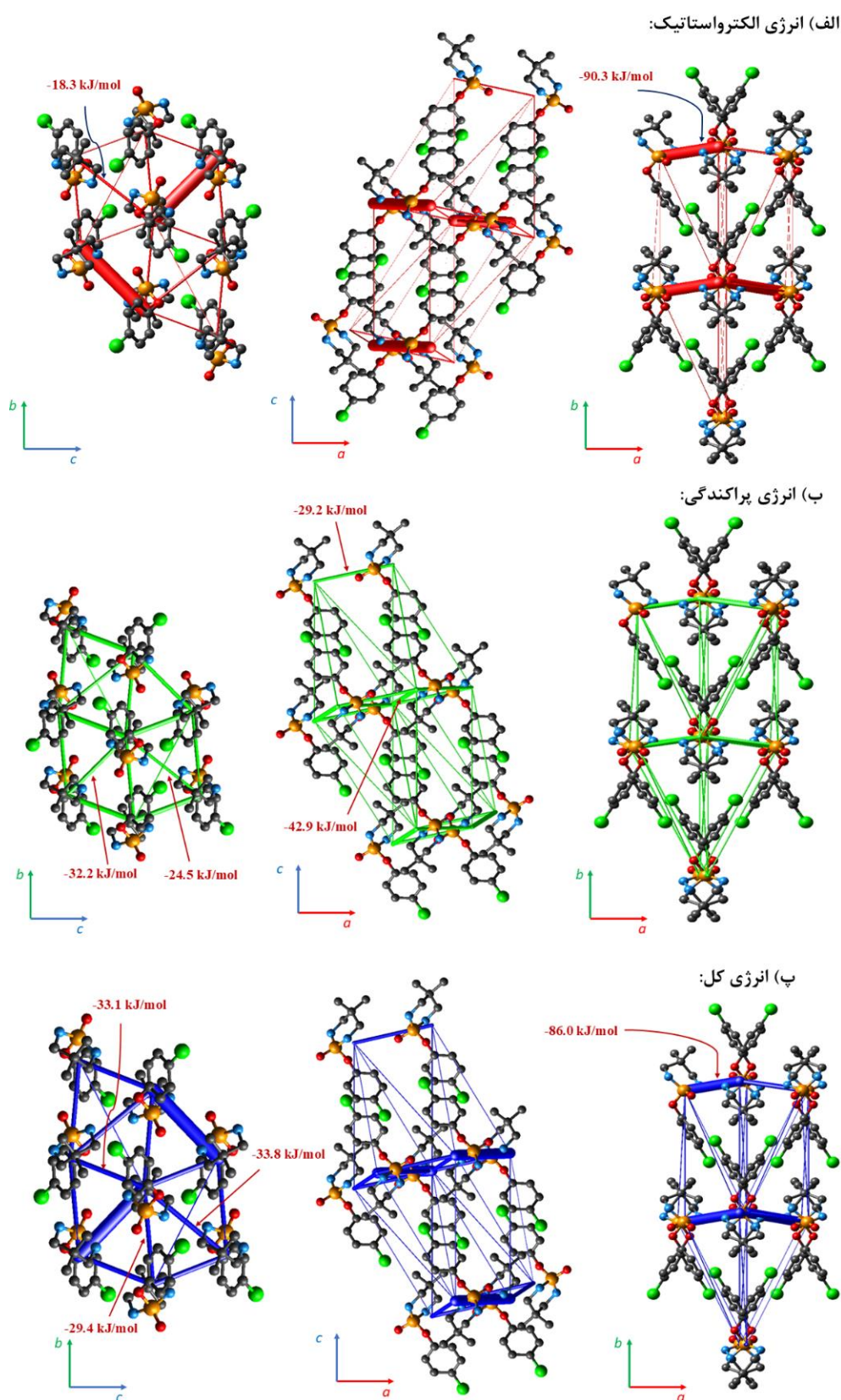
بیشترین مقدار انرژی پراکندگی ۴۲/۹- کیلوژول بر مول است که در جفت شامل برهم‌کنش‌های C13—H131۰۰π، C15—H151۰۰π، C15—H153۰۰π و C10—H101۰۰O6 وجود دارد. جفت مولکول پیش‌تر بحث شده با

قوی‌ترین پیوند هیدروژنی، دومین مقدار بزرگ انرژی پراکندگی برابر با ۳۲/۲- کیلوژول بر مول را نیز رقم زده است. در این جفت مولکولی، برهم‌کنش‌های H۰۰۰H و C12—H123۰۰π وجود دارد. سومین مقدار بزرگ انرژی پراکندگی ۲۹/۲- کیلوژول بر مول است که بخش بزرگی از این مقدار انرژی نتیجه‌ی برهم‌کنش‌های هیدروژنی غیرکلاسیک C10—H102۰۰O8 و C16—H161۰۰O8 است. دیگر برهم‌کنش اثر گذار در این جفت مولکول برهم‌کنش C17—H171۰۰π است. آخرین مقدار چشمگیر انرژی پراکندگی برابر با ۲۴/۵- کیلوژول بر مول است که در جفت شامل دو برهم‌کنش N14—H141۰۰O6 و برهم‌کنش H141۰۰H141 وجود دارد.

بیشترین انرژی کل با مقدار ۸۶/۰- کیلوژول بر مول در راستای پیوندهای هیدروژنی میان جفت مولکول قرار دارد که شامل بیشترین مقدار انرژی الکترواستاتیک است. دومین انرژی کل مهم دیگر ۳۳/۸- کیلوژول بر مول است که در آن هر دو مقدار انرژی‌های الکترواستاتیک و پراکندگی قابل ملاحظه هستند. مقدارهای بزرگ انرژی محاسبه شده دیگر ۳۳/۱- و ۲۹/۴- کیلوژول بر مول هستند که انرژی پراکندگی اهمیت بیشتری نسبت به انرژی الکترواستاتیک دارد.

جدول ۴ نتایج محاسبه انرژی برهم‌کنش برای جفت‌های مولکولی (کیلوژول بر مول).

| N | عملگر تقارنی        | R     | E <sub>ele</sub> | E <sub>pot</sub> | E <sub>dis</sub> | E <sub>rep</sub> | E <sub>tot</sub> |
|---|---------------------|-------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|
| ۲ | $x, -y+1/2, z+1/2$  | ۱۱,۷۹ | -۲,۳             | -۰,۷             | -۹,۶             | ۷,۳              | -۶,۹             |
| ۱ | $-x, -y, -z$        | ۶,۰۸  | -۹۰,۳            | -۲۴,۲            | -۳۲,۲            | ۸۹,۶             | -۸۶,۰            |
| ۲ | $x, -y+1/2, z+1/2$  | ۶,۳۴  | -۱۲,۳            | -۷,۲             | -۲۹,۲            | ۲۳,۴             | -۲۹,۴            |
| ۲ | $x, y, z$           | ۱۱,۴۲ | -۵,۳             | -۰,۵             | -۱۱,۶            | ۱۰,۶             | -۹,۶             |
| ۲ | $-x, y+1/2, -z+1/2$ | ۶,۰۷  | -۹,۴             | -۳,۳             | -۴۲,۹            | ۲۶,۹             | -۳۳,۱            |
| ۱ | $-x, -y, -z$        | ۷,۴۲  | -۱۸,۳            | -۴,۶             | -۲۴,۵            | ۱۶,۶             | -۳۳,۸            |
| ۱ | $-x, -y, -z$        | ۱۰,۸۳ | -۴,۲             | -۰,۶             | -۹,۲             | ۹,۳              | -۷,۲             |
| ۲ | $-x, y+1/2, -z+1/2$ | ۹,۳۲  | -۰,۲             | -۰,۵             | -۱۲,۵            | ۱۰,۰             | -۵,۳             |



شکل ۷ چارچوب‌های انرژی ترکیب  $(4\text{-Cl-C}_6\text{H}_4\text{O})\text{P}(\text{O})(\text{NH})_2(\text{C}_5\text{H}_{10})$  در راستای محورهای  $a$ ،  $b$  و  $c$ . مولکول‌ها به شکل گلوله و میله نشان داده شده‌اند و برای وضوح بیشتر، اتم‌های هیدروژن حذف شده‌اند.

dose and schedule for dual anticancer activities", *Cancer Letters* 598 (2024) 217119. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2024.217119>.

[7] Carter T.J., Milic M., McDerra J., McTiernan A., Ahmed M., Karavasilis V., Michelagnoli M., Windsor R., Seddon B., Whelan J., Dileo P., Strauss S.J., "Continuous 14 day infusional ifosfamide for management of soft-tissue and bone sarcoma: a single centre retrospective cohort analysis", *Cancers (Basel)* 12 (2020) 3408. <https://doi.org/10.3390/cancers12113408>.

[8] Borch R.F., Canute G.W., "Synthesis and antitumor properties of activated cyclophosphamide analogues", *Journal of Medicinal Chemistry* 34 (1991) 3044–3052. <https://doi.org/10.1021/jm00114a013>. <https://doi.org/10.5604/17322693.1079389>. <https://doi.org/10.1080/10426507.2012.743547>.

[9] Al-Wahaibi L.H., Macías M.A., Blacque O., Zondagh L.S., Joubert J., Thamotharan S., Percino M.J., Mohamed A.A.B., El-Emam A.A., "Weak noncovalent interactions in three closely related adamantane-linked 1,2,4-triazole N-mannich bases: insights from energy frameworks, Hirshfeld surface analysis, in silico 11 $\beta$ -HSD1 molecular docking and ADMET prediction", *molecules* 27 (2022) 7403. <https://doi.org/10.3390/molecules27217403>.

[10] Kincal S., Topkaya C., Hökelek T., Çetin E.S., Güp R., "Synthesis, crystal structure and Hirshfeld surface analyses, crystal voids, interaction energy calculations and energy frameworks and biological studies of oxime barbiturate derivatives", *Journal of Molecular Structure* 1302 (2024) 137451. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2023.137451>. <https://doi.org/10.1107/S2053273314026370>.

[11] Yang L., Powell D.R., Houser R.P., "Structural variation in copper(I) complexes with pyridylmethanamide ligands: structural analysis with a new four-coordinate geometry index,  $\tau_4$ ", *Dalton Trans.* (2007) 955–964. <https://doi.org/10.1039/b617136b>.

[12] Corbridge, D.E.C. (2013). *Phosphorus: Chemistry, Biochemistry and Technology* (6th ed.). CRC Press, Boca Raton, FL, USA (2013).

[13] Cremer D., Pople J.A., "A General definition of ring puckering coordinates", *Journal of the*

## پیوست: داده‌های تکمیلی

اطلاعات کامل بلورشناسی ترکیب در پایگاه ساختاری کمبریج (CCDC) با شناسه 2562298 به ثبت رسیده است و از آدرس [www.ccdc.cam.ac.uk/conts/retrieving.html](http://www.ccdc.cam.ac.uk/conts/retrieving.html) قابل دریافت است.

## قدردانی

به این وسیله از دانشگاه فردوسی مشهد (۳/۶۱۵۹۴) و مسئولین محترم مجله بلورشناسی و کانی شناسی ایران نهایت سپاس و قدردانی می‌گردد.

## مراجع

[1] Gholivand K., Pourayoubi M., Shariatnia Z., "2,3- $J(P,X)$  [ $X=H, C$ ] coupling constants dependency on the ring size, hybridization and substituents in new diazaphospholes and diazaphosphorinanes, NMR and X-ray crystallography studies", *Polyhedron* 26 (2007) 837–844.

<https://doi.org/10.1016/j.poly.2006.09.092>.

[2] Gholivand K., Ghaziani F., Shariatnia Z., Dorosti N., Mirshahi M., Sarikhani S., "Antitumor activities of some new 1,3,2-oxaza- and 1,3,2-diazaphosphorinanes against K562, MDA-MB-231, and HepG2 cells", *Medicinal Chemistry Research* 21 (2012) 2185–2195. <https://doi.org/10.1007/s00044-011-9737-7>.

[3] Varshney L., Dodke P.B., "Radiation effect studies on anticancer drugs, cyclophosphamide and doxorubicin for radiation sterilization", *Radiation Physics and Chemistry* 71 (2004) 1103–1111. <https://doi.org/10.1016/j.radphyschem.2003.12.052>.

[4] Baumann F., Preiss R., "Cyclophosphamide and related anticancer drugs", *Journal of Chromatography B: Biomedical Sciences and Applications* 764 (2001) 173–192. [https://doi.org/10.1016/S0378-4347\(01\)00279-1](https://doi.org/10.1016/S0378-4347(01)00279-1).

[5] Ishida T., Shiraga E., Kiwada H., "Synergistic antitumor activity of metronomic dosing of cyclophosphamide in combination with doxorubicin-containing PEGylated liposomes in a murine solid tumor model", *Journal of Controlled Release* 134 (2009) 194–200. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2008.11.019>.

[6] Delahousse J., Molina L., Paci A., "Cyclophosphamide and analogues; a matter of

- [15] Murray J.S., Politzer P., “*The electrostatic potential: An overview*”, Wiley Interdiscip Computational Molecular Science 1 (2011) 153–163. <https://doi.org/10.1002/WCMS.19>.
- [16] Frisch M.J., “*GAUSSIAN09*”, Gaussian Inc, Wallingford, CT, USA, (2009) <http://www.gaussian.com>.
- American Chemical Society 97 (1975) 1354–1358. <https://doi.org/10.1021/ja00839a011>.
- [14] Spackman P.R., Turner M.J., McKinnon J.J., Wolff S.K., Grimwood D.J., Jayatilaka D., Spackman M.A., “*CrystalExplorer : a program for Hirshfeld surface analysis, visualization and quantitative analysis of molecular crystals*”, Journal of Applied Crystallography 54 (2021) 1006–1011. <https://doi.org/10.1107/S1600576721002910>.