

مطالعه نظری اثر حلال‌های گوناگون در برهم‌کنش داروی ضدسرطان ۵-فلورواوراسیل با آدنین و گوانین

لیلا حکم‌آبادی*

گروه شیمی، دانشکده علوم پایه، دانشگاه پیام نور، تهران، ایران

حیدر رئیسی

گروه شیمی، دانشکده علوم پایه، دانشگاه بیرجند، بیرجند، ایران

چکیده: برهم‌کنش بین داروی ضدسرطان ۵-فلورواوراسیل و بازهای پورینی DNA و RNA (آدنین و گوانین) به روش B3LYP با تابع پایه $6-311++G^*$ در فاز گاز و حلال‌های آب، کرین تتراکلرید، استون و متانول مطالعه شد و پارامترهای هندسی، انرژی برهم‌کنش و فرکانس‌های کششی مرتبط با پیوند هیدروژنی به دست آمد. به منظور درک بهتر این برهم‌کنش‌ها، که از نوع پیوند هیدروژنی می‌باشند، نظریه‌ی اتم‌ها در مولکول‌های بادر (AIM) به کار گرفته شد و انرژی پیوند هیدروژنی به روش اسپینوزا محاسبه شد. همچنین محاسبه‌ی تک نقطه به روش M06-2x با همان تابع پایه ذکر شده در محلول‌های کرین تتراکلرید و آب انجام شد. نتیجه‌ها نشان داد که انرژی برهم‌کنش در این روش افزایش یافته است ولی ترتیب پایداری کمپلکس‌های پیوند هیدروژنی تغییری نکرده است. مشخص شد که پیوندهای هیدروژنی دوگانه و سه‌گانه قوی بین منومرها تشکیل شده که منجر به تغییر پارامترهای هندسی و ساختار الکترونی ترکیب‌ها شده است. این مطلب، با استفاده از محاسبه‌ی دانسیته‌ی الکترون تأیید شد. مقایسه فاصله‌ها و زاویه‌های پیوند هیدروژنی نشان داد که پیوند هیدروژنی $N(O)_B \cdots H-N_{FU}$ که در آن ۵-فلورواوراسیل به‌عنوان دهنده‌ی پروتون عمل می‌کند، از پیوند هیدروژنی $O_{FU} \cdots H-N_B$ قوی‌تر است. همچنین دیده شد که پیوند هیدروژنی در حلال‌های دارای پیوند هیدروژنی ضعیف‌تر از فاز گاز و حلال‌های بدون پیوند هیدروژنی می‌باشد.

واژه‌های کلیدی: ۵-فلورواوراسیل، آدنین، گوانین، نظریه تابعیت چگالی، داروهای ضد سرطان

KEYWORDS: 5-Fluorouracil, Adenine, Guanine, DFT, Anticancer drugs

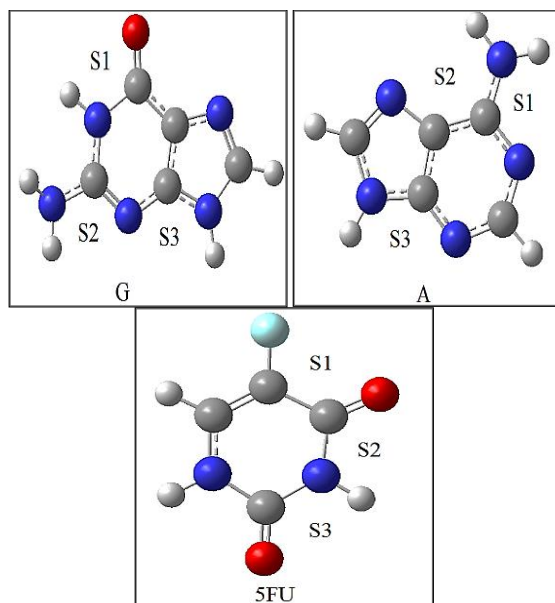
مقدمه

و گوانین از مشتق‌های پورین هستند. این بازها در ساختار DNA با پیوندهای هیدروژنی به پیریمیدین متناظر خود متصل می‌شوند. از ویژگی‌های مهم پورین‌ها، مسطح بودن آن‌هاست که قرار گرفتن در نزدیکی پیریمیدین‌ها را آسان کرده و پایداری بیش‌تری به ساختمان

پورین به ترکیب شیمیایی گفته می‌شود که فرآورده ترکیب یک حلقه‌ی پیریمیدین با یک حلقه‌ی ایمیدازول است. پورین‌ها (با احتساب توتمرهايشان) فراوان‌ترین ترکیب‌ها هتروسیکل نیتروژنی در طبیعت هستند. نیمی از بازهای آلی موجود در اسیدهای نوکلئیک یعنی آدنین

*E-mail: lhokmabady@yahoo.com

* عهده دار مکاتبات



شکل ۱- ساختمان بهینه شدهی آدنین (A)، گوانین (G) و ۵-فلوروراسیل (5FU)

محاسبه‌های نظری تابعی چگالی (DFT) و روش‌های اتم‌ها در مولکول‌ها (AIM) به کار گرفته شده‌اند.

بخش نظری

روش محاسبه‌ها

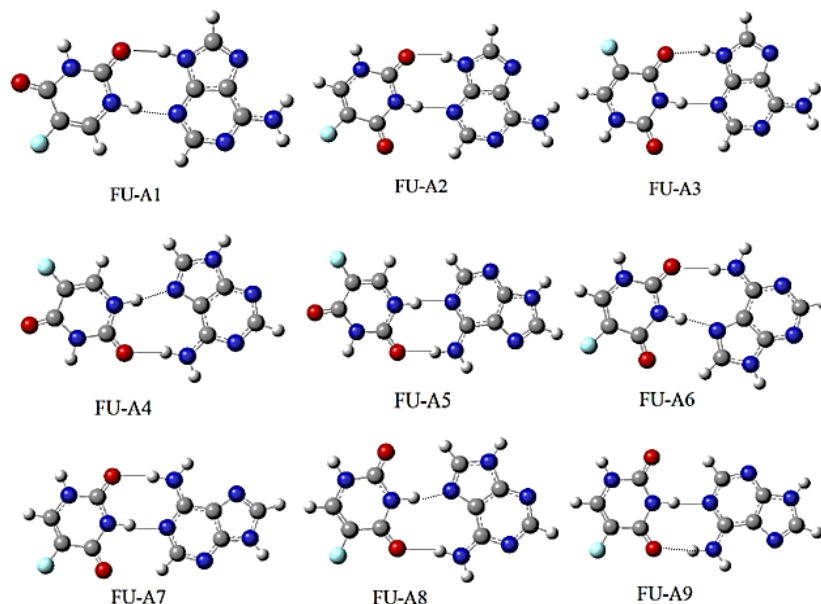
همه محاسبه‌های کوانتوم مکانیکی با استفاده از نرم افزار گوسین 03 [۹] انجام شده و پارامترهای ساختاری 5FU، A و G و همه کمپلکس‌های باز-5FU در سطح محاسبه‌های B3LYP با کمک تابع پایه 6-311++G** (ZPVE) بهینه شده‌است. محاسبه‌های فرکانس نیز در سطح محاسبه‌های بالا برای بررسی شیوه‌های ارتعاشی و تصحیح انرژی ارتعاشی نقطه صفر (ZPVE) انجام شده‌است. B3LYP یک روش هیبریدی متداول و قابل اعتماد برای بررسی ساختار هندسی و مطالعه برهم‌کنش‌های گوناگون بین مولکول‌ها به شمار می‌رود [۱۰-۱۲]. به منظور بررسی تشکیل پیوند هیدروژنی از نظریه‌ی اتم‌ها در مولکول‌های با کمک نرم افزار AIM 2000 استفاده شده [۱۳] و مقادیر انرژی پیوند هیدروژنی به روش اسپینوزا به دست آمده‌است [۱۴ و ۱۵]. همچنین اثرات محلول با استفاده از مدل پیوستار - قطبش‌پذیر (PCM) محاسبه شده است [۱۶، ۱۷]. افزون بر این، محاسبه‌ها تک نقطه به روش M06-2X برای دو محلول آب و کربن تتراکلرید همراه با تصحیح نقطه صفر و تصحیح خطای برهم نهی مجموعه پایه انجام شده و با نتیجه‌های به دست آمده از روش B3LYP مقایسه شده است.

DNA می‌بخشد. اوراسیل یکی از اجزاء مهم ساختمان RNA است و مشتق‌های آن در داروسازی، تحویل دارو، سنتز آنزیم، کوآنزیم و آفت‌کش استفاده می‌شود [۱]. یکی از این مشتق‌ها، ۵-فلوروراسیل (5FU) است که در سال ۱۹۷۵ میلادی توسط هیدلبرگر طراحی و ساخته شد و به‌عنوان داروی ضد سرطان به کار رفت. این دارو با جلوگیری از رشد و تکثیر سلول سرطانی باعث تخریب آن‌ها می‌شود [۲].

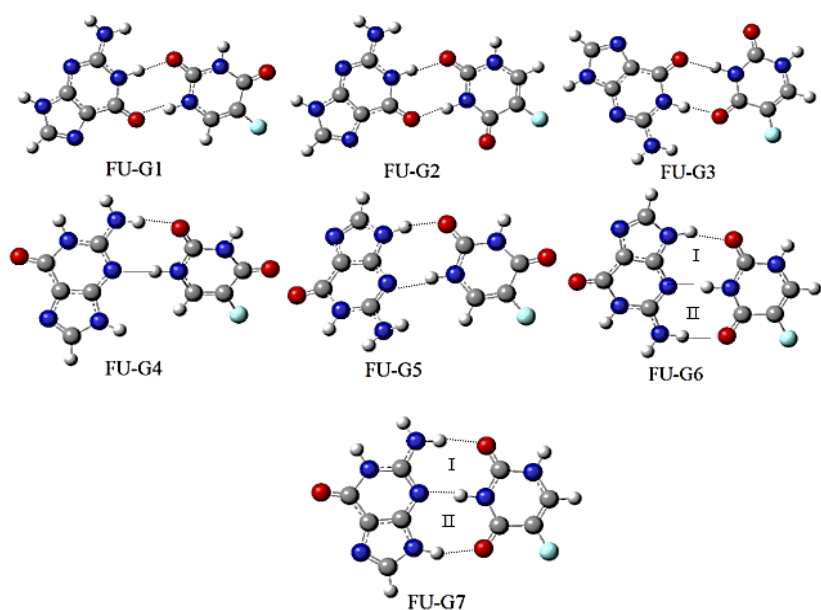
برهم‌کنش دارو با DNA ممکن است به دو صورت کووالانسی و یا غیر کووالانسی صورت گیرد. برهم‌کنش‌های کووالانسی بین بازهای DNA و داروهای ضد سرطان موضوع بسیاری از تحقیقات تجربی و نظری بوده‌است. برای مثال ترمودینامیک و سنتیک اتصال داروی سیس پلاتین به بازهای پورینی DNA مورد مطالعه قرار گرفته‌است. هدف اولیه‌ی این دارو اتصال به DNA از طریق پیوند کووالانسی با بازهای آدنین و گوانین موجود در دو رشته‌ی گوناگون DNA و تشکیل پل بین رشته‌ای است. چنین پیوندهایی باعث باز شدن ماریج DNA و گسترش شیار کوچک آن شده، رونویسی DNA را مختل می‌کنند و سرانجام به مرگ سلول سرطانی منجر می‌شوند [۳، ۴]. از سوی دیگر، پژوهش‌های نظری بر روی برهم‌کنش‌های غیر کووالانسی در سامانه‌های بیومولکولی همواره مورد علاقه‌ی دانشمندان بوده‌است [۵، ۶]. از آنجا که در بیش‌تر موردها DNA هدف اصلی داروهای ضد سرطان و آنتی بیوتیک می‌باشد، مطالعه برهم‌کنش دارو - DNA می‌تواند به طراحی منطقی داروهای قوی‌تر و گزینش‌پذیرتر کمک شایانی نماید. از این گذشته، وجود حلال اثر انکارناپذیری در این برهم‌کنش‌ها دارد؛ به‌عنوان نمونه آب که ۷۰٪ حجم سلول را تشکیل می‌دهد می‌تواند بر روی انرژی، ساختار و دانسیته الکترونی پیوند هیدروژنی تشکیل شده بین دارو و DNA و در نتیجه بر روی میزان تأثیر دارو نقش مؤثری داشته باشد [۷]. همچنین موادی که به‌عنوان حلال دارو استفاده می‌شوند می‌توانند بر روی میزان تأثیر دارو نقش داشته باشند. در مقاله پیشین [۸]، برهم‌کنش بین داروی ضد سرطان 5FU و بازهای پیریمیدینی DNA و RNA بررسی شد. در این پژوهش به مطالعه‌ی اثر حلال‌های گوناگون در برهم‌کنش این دارو با بازهای پورینی، آدنین (A) و گوانین (G) (شکل ۱)، می‌پردازیم. برای این منظور، سه نوع حلال در نظر گرفته شده است: حلال‌های دارای پیوند هیدروژنی که با کمپلکس‌های مورد مطالعه پیوند هیدروژنی برقرار می‌کنند (آب و متانول)، حلال فاقد پیوند هیدروژنی که با عنوان پذیرنده پیوند هیدروژنی، قادر به تشکیل پیوند هیدروژنی با کمپلکس‌های مورد مطالعه می‌باشد (استون) و حلال فاقد پیوند هیدروژنی که قادر به تشکیل پیوند هیدروژنی با حل شونده نیز نمی‌باشد (کربن تتراکلرید). بدین منظور،

(۱) drug delivery

(۲) Heidelberg



شکل ۲- کمپلکس‌های پیوند هیدروژنی آدنین با 5FU (پیوند هیدروژنی با نقطه چین نشان داده شده‌است).



شکل ۳- کمپلکس‌های پیوند هیدروژنی گوانین با 5FU (پیوند هیدروژنی با نقطه چین نشان داده شده‌است).

نتیجه‌ها و بحث

ساختار هندسی و انرژی‌های برهم‌کنش

ساختار کمپلکس‌های پیوند هیدروژنی حاصل از برهم‌کنش ۵-فلورواوراسیل و نوکلئوبازهای آدنین (A) و گوانین (G) در شکل‌های ۲ و ۳ نشان داده شده‌است.

همان‌گونه که در شکل ۱ دیده می‌شود، هر یک از بازهای پورینی و 5FU سه جایگاه مناسب برای تشکیل پیوند هیدروژنی دارند (S3، S2، S1).

از آنجا که مولکول‌های 5FU و G دارای گروه‌های CO و NH هستند، انتظار می‌رود که پیوند هیدروژنی قوی دوگانه و سه‌گانه بین آن‌ها تشکیل شود. مولکول A نیز با دارا بودن گروه NH و جفت الکترون غیرپیوندی N قادر به تشکیل پیوند هیدروژنی دوگانه با 5FU می‌باشد.

محاسبات DFT ساختار همه کمپلکس‌های پیوند هیدروژنی در این پژوهش را مسطح پیش‌بینی می‌کند به جز کمپلکس‌های FU-G4 و FU-G5 که به علت ممانعت فضایی از حالت مسطح خارج شده‌اند (شکل ۳).

جدول ۱- فاصله‌های پیوند هیدروژنی (برحسب Å)، زاویه‌های پیوند هیدروژنی (برحسب درجه) و انرژی برهم کنش IE (برحسب kJ/mol) برای کمپلکس‌های FU-B در فاز گاز

	$O_{FU} \dots H-N_B$	$N_B \dots H-N_{FU}$	$\angle O_{FU} \dots H-N_B$	$\angle N_B \dots H-N_{FU}$	IE
FU-A1	۱/۸۴۹	۱/۸۴۹	۱۶۱/۴۳	۱۶۱/۴۳	-۶۲/۸۹۸
FU-A2	۱/۹۰۲	۱/۸۲۷	۱۵۸/۱۹	۱۷۴/۹۷	-۵۳/۰۱۸
FU-A3	۱/۸۹۲	۱/۸۳	۱۵۸/۳۳	۱۷۵/۲۱	-۵۵/۲۰۱
FU-A4	۱/۹۰۵	۱/۸۷۴	۱۶۹/۳۹	۱۷۶/۹۳	-۴۷/۰۰۸
FU-A5	۱/۹	۱/۸۵۳	۱۷۴/۶۶	۱۷۸/۴۲	-۵۱/۸۳۱
FU-A6	۱/۹۹۴	۱/۷۸۶	۱۷۱/۶۰	۱۷۶/۲۱	-۴۹/۰۰۸
FU-A7	۱/۹۶۱	۱/۸۰۸	۱۷۲/۰۵	۱۷۸/۷۸	-۴۵/۹۸۶
FU-A8	۱/۹۸۷	۱/۷۸۴	۱۷۱/۴۲	۱۷۵/۸۷	-۴۹/۱۳۰
FU-A9	۱/۹۵۲	۱/۸۰۸	۱۷۲/۲۶	۱۷۹/۰۱	-۴۶/۷۷۹
FU-G1	۱/۸۱۷	۱/۷۰۵	۱۷۷/۹۰	۱۷۸/۱۲	-۷۶/۸۰۳
FU-G2	۱/۸۲۲	۱/۷۹۲	۱۷۶/۱۰	۱۷۲/۷۰	-۵۴/۱۱۳
FU-G3	۱/۸۰۹	۱/۷۸۳	۱۷۶/۴۱	۱۷۳/۳۴	-۵۸/۸۲۶
FU-G4	۱/۸۷۷	۱/۸۹۴	۱۷۳/۸۶	۱۷۶/۲۸	-۴۲/۸۰۱
FU-G5	۱/۸۷۲	۱/۹۲۳	۱۶۴/۱۵	۱۷۶/۷۶	-۴۴/۶۵۲
FU-G6(I)	۱/۹۹۲	۱/۷۷۶	۱۵۹/۹۱	۱۷۹/۹۲	-۶۴/۷۸۷
FU-G6(II)	۱/۹۹۳	۱/۷۷۶	۱۷۳/۰۲	۱۷۹/۹۲	-۶۴/۷۸۷
FU-G7(I)	۲/۰۰۶	۱/۷۷۹	۱۷۲/۸۵	۱۷۹/۶۱	-۶۴/۴۳۰
FU-G7(II)	۱/۹۸۳	۱/۷۷۹	۱۶۰/۳۳	۱۷۹/۶۱	-۶۴/۴۳۰

نزدیک به 180° می‌باشند؛ به طوری که زاویه $N(O)_B \dots H-N_{FU}$ در بازه $161/43^\circ$ تا $179/00^\circ$ قرار دارد و از زاویه $O_{FU} \dots H-N_B$ که در بازه $158/33^\circ$ تا $177/90^\circ$ قرار دارد، بزرگ‌تر است. این نتیجه‌ها تأیید می‌کند که پیوند هیدروژنی $N(O)_B \dots H-N_{FU}$ که در آن 5FU به‌عنوان دهنده‌ی پروتون عمل می‌کند، از پیوند هیدروژنی $O_{FU} \dots H-N_B$ قوی‌تر است.

همچنین نتیجه‌های محاسبه‌ها نشان می‌دهد که فاصله $N(O)_B \dots H-N_{FU}$ در FU-G1 از سایر کمپلکس‌های مورد مطالعه کم‌تر است که دلیلی بر قوی‌تر بودن این پیوند در کمپلکس ذکر شده می‌باشد. نتیجه‌های بالا در همه حلال‌ها نیز قابل دیدن می‌باشند (جدول‌های ۲ و ۳).

انرژی‌های برهم‌کنش به صورت تفاوت بین انرژی کمپلکس و مجموع انرژی منومرهای سازنده محاسبه شده و با تصحیح نقطه‌ی صفر انرژی ارتعاشی (ZPVE) و خطای برهم‌نهی مجموعه پایه (BSSE) گزارش شده‌اند [۱۸، ۱۹]. با دقت در این مقادیر مشخص می‌شود که انرژی برهم‌کنش‌ها، که در بازه $24/523$ تا $76/803$ کیلوژول بر مول قرار دارد، به نسبت بالا است. مقدار منفی این کمیت نشان می‌دهد که با تشکیل پیوند هیدروژنی، پایداری کمپلکس‌ها افزایش یافته‌است. همچنین بیش‌ترین انرژی

همان‌گونه که در شکل‌های ۲ و ۳ دیده می‌شود، کمپلکس‌های FU-G6 و FU-G7 دارای پیوند هیدروژنی سه‌گانه هستند در حالی که در سایر کمپلکس‌ها پیوند هیدروژنی، دوگانه است. پارامترهای هندسی مربوط به پیوند هیدروژنی و انرژی‌های برهم‌کنش (IE) برای کمپلکس‌های پیوند هیدروژنی FU-A و FU-G در فاز گاز در جدول ۱ و پارامترهای هندسی مربوط به پیوند هیدروژنی و انرژی‌های برهم‌کنش در حلال در جدول‌های ۲ و ۳ ارائه شده‌است. همچنین، تغییر طول پیوندهای درگیر در پیوندهای هیدروژنی در اثر تشکیل کمپلکس نسبت به طول پیوندهای متناظر در منومر آزاد در جدول پیوست ۱ گزارش شده است.

ثابت شده که فاصله‌ی پیوند هیدروژنی و زاویه‌ی مربوط به آن می‌توانند به عنوان معیارهایی از قدرت پیوند هیدروژنی در نظر گرفته شوند. در همه کمپلکس‌های مورد مطالعه، به جز FU-G4 و FU-G5، فاصله‌ی پیوند هیدروژنی بین مولکولی $N(O)_B \dots H-N_{FU}$ که از $1/705 \text{ \AA}$ تا $1/923$ تغییر می‌کند، کوتاه‌تر از فاصله‌ی پیوند هیدروژنی $O_{FU} \dots H-N_B$ است که بین $1/817 \text{ \AA}$ و $2/006$ قرار دارد؛ در نتیجه، در اکثر کمپلکس‌ها پیوند $N(O)_B \dots H-N_{FU}$ قوی‌تر از $O_{FU} \dots H-N_B$ است. نتیجه‌های مندرج در جدول‌های یاد شده نشان می‌دهد که زاویه‌های پیوند هیدروژنی در کمپلکس‌های مورد مطالعه

جدول ۲- فاصله‌های پیوند هیدروژنی (برحسب Å)، زوایای پیوند هیدروژنی (برحسب درجه) و انرژی برهم‌کنش IE (برحسب kJ/mol) برای کمپلکس‌های FU-A و FU-G در حلال‌های آب و متانول

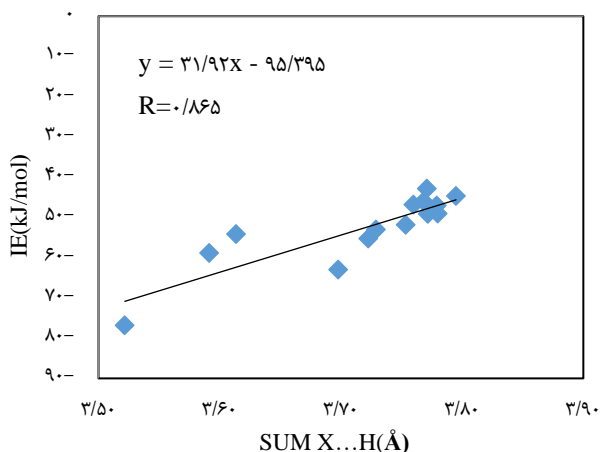
	H ₂ O				CH ₃ OH				
	O _{FU...H-N_B}	N _{B...H-N_{FU}}	∠N _{B...H-N_{FU}}	-IE	-IE*	O _{FU...H-N_B}	N _{B...H-N_{FU}}	∠N _{B...H-N_{FU}}	-IE
FU-A1	۱/۸۵۵	۱/۸۴۴	۱۷۶/۲۸	۳۲/۹۲۷	۷۰/۹۰۲	۱/۸۸۵	۱/۸۴۵	۱۷۶/۳۰	۳۳/۴۷۵
FU-A2	۱/۸۹۵	۱/۸۸۵	۱۷۵/۴۸	۲۹/۰۴۹	۶۱/۴۴۹	۱/۸۹۵	۱/۸۸۲	۱۷۵/۴۶	۲۹/۵۵۵
FU-A3	۱/۸۸۹	۱/۸۹۳	۱۷۵/۷۵	۲۹/۴۱۷	۶۳/۴۴۰	۱/۸۸۹	۱/۸۹۱	۱۷۵/۶۷	۲۹/۹۸۷
FU-A4	۱/۹۲۵	۱/۸۴۶	۱۷۷/۸۶	۲۸/۴۶۰	۵۳/۹۶۰	۱/۹۲۷	۱/۸۴۶	۱۷۷/۷۷	۲۸/۶۶۵
FU-A5	۱/۹۳۷	۱/۸۵۴	۱۷۸/۶۱	۲۸/۷۴۵	۶۱/۴۲۹	۱/۹۳۷	۱/۸۵۲	۱۷۸/۷۱	۲۹/۱۴۵
FU-A6	۱/۹۵۳	۱/۸۴۳	۱۷۷/۶۴	۲۶/۱۶۹	۵۸/۵۷۴	۱/۹۵۳	۱/۸۴۳	۱۷۷/۶۲	۲۶/۶۷۹
FU-A7	۱/۹۶۶	۱/۸۴۸	۱۷۸/۶۸	۲۵/۸۳۵	۵۶/۷۹۶	۱/۹۶۷	۱/۸۴۶	۱۷۸/۷۳	۲۶/۲۶۸
FU-A8	۱/۹۵۶	۱/۸۳۸	۱۷۷/۳۰	۲۶/۲۹۸	۵۸/۱۱۷	۱/۹۵۶	۱/۸۳۸	۱۷۷/۳۰	۲۶/۷۸۸
FU-A9	۱/۹۵۹	۱/۸۵۵	۱۷۸/۴۹	۲۵/۷۳۰	۵۷/۲۷۶	۱/۹۵۹	۱/۸۵۵	۱۷۸/۴۹	۲۶/۲۱۳
FU-G1	۱/۸۴۱	۱/۷۵۹	۱۷۶/۸۰	۳۲/۸۲۲	۸۶/۴۵۱	۱/۸۴۱	۱/۷۵۵	۱۷۶/۸۵	۳۴/۰۷۳
FU-G2	۱/۸۳۵	۱/۸۰۹	۱۷۵/۶۳	۲۹/۵۷۷	۶۳/۱۵۱	۱/۸۳۵	۱/۸۰۹	۱۷۵/۵۰	۲۹/۹۸۶
FU-G3	۱/۸۳۲	۱/۸۰۴	۱۷۵/۹۰	۲۹/۳۱۰	۶۷/۰۶۰	۱/۸۳۱	۱/۸۰۵	۱۷۵/۷۴	۳۰/۰۷۶
FU-G4	۱/۹۱۵	۱/۹۳۱	۱۷۴/۹۹	۲۴/۵۲۳	۵۰/۹۸۰	۱/۹۱۷	۱/۹۲۲	۱۷۵/۰۴	۲۴/۵۵۷
FU-G5	۱/۸۵۲	۱/۹۷۳	۱۷۵/۵۰	۲۶/۵۸۱	۵۲/۵۱۸	۱/۸۵۳	۱/۹۷۲	۱۷۵/۵۹	۲۶/۷۴۱
FU-G6(I)	۲/۰۳۵	۱/۸۱۲	۱۷۸/۴۱	۳۵/۵۶۹	۷۶/۷۶۵	۱/۹۷۴	۱/۸۱۱	۱۷۸/۴۴	۳۶/۳۸۸
FU-G6(II)	۱/۹۷۴	۱/۸۱۲	۱۷۸/۴۱	۳۵/۵۶۹	۷۴/۹۸۰	۲/۰۳۵	۱/۸۱۱	۱۷۸/۴۴	۳۶/۳۸۸
FU-G7(I)	۱/۹۷۲	۱/۸۱۵	۱۷۹/۴۹	۳۵/۷۴۷	۷۰/۹۰۲	۱/۹۷۲	۱/۸۱۴	۱۷۹/۵۸	۳۶/۴۸۹
FU-G7(II)	۲/۰۳۸	۱/۸۱۵	۱۷۹/۴۹	۳۵/۷۴۷	۶۱/۴۴۹	۲/۰۳۷	۱/۸۱۴	۱۷۹/۵۸	۳۶/۴۸۹

*انرژی برهم‌کنش به دست آمده از روش M06-2X

جدول ۳- فاصله‌های پیوند هیدروژنی (برحسب Å)، زوایای پیوند هیدروژنی (برحسب درجه) و انرژی برهم‌کنش IE (برحسب kJ/mol) برای کمپلکس‌های FU-A و FU-G در حلال‌های کربن تترا کلرید و استون

	C ₃ H ₆ O				CCl ₄				
	O _{FU...H-N_B}	N _{B...H-N_{FU}}	∠N _{B...H-N_{FU}}	-IE	-IE*	O _{FU...H-N_B}	N _{B...H-N_{FU}}	∠N _{B...H-N_{FU}}	-IE
FU-A1	۱/۸۸۵	۱/۸۴۴	۱۷۶/۲۸	۳۴/۳۰۴	۷۰/۴۳۰	۱/۸۷۴	۱/۸۵۰	۱۷۶/۴۰	۴۰/۶۶۶
FU-A2	۱/۸۹۶	۱/۸۸۰	۱۷۵/۴۴	۳۰/۰۷۴	۶۲/۵۴۶	۱/۸۹۷	۱/۸۶۴	۱۷۵/۲۴	۳۴/۸۵۸
FU-A3	۱/۸۸۹	۱/۸۸۹	۱۷۵/۶۰	۳۰/۵۹۷	۶۳/۴۰۹	۱/۸۸۹	۱/۸۷۳	۱۷۵/۲۷	۳۶/۱۴۸
FU-A4	۱/۹۲۷	۱/۸۴۵	۱۷۷/۶۶	۲۸/۹۱۶	۵۳/۵۱۴	۱/۹۲۹	۱/۸۴۵	۱۷۶/۹۲	۳۲/۱۸۴
FU-A5	۱/۹۳۷	۱/۸۵۲	۱۷۸/۷۱	۲۹/۷۰۹	۶۰/۸۷۳	۱/۸۴۶	۱/۹۳۴	۱۷۸/۹۰	۳۴/۰۰۵
FU-A6	۱/۹۵۴	۱/۸۴۱	۱۷۷/۶۰	۲۷/۲۱۹	۵۸/۶۶۴	۱/۹۶۵	۱/۸۲۵	۱۷۷/۲۸	۳۲/۰۷۰
FU-A7	۱/۹۶۸	۱/۸۴۴	۱۷۸/۷۷	۲۶/۷۲۶	۵۶/۶۴۹	۱/۹۷۱	۱/۸۳۲	۱۷۸/۹۱	۳۰/۷۲۸
FU-A8	۱/۹۵۶	۱/۸۳۶	۱۷۷/۲۹	۲۷/۳۲۹	۵۷/۹۴۳	۱/۹۶۲	۱/۸۲۲	۱۷۷/۰۴	۳۲/۰۹۷
FU-A9	۱/۹۵۷	۱/۸۵۳	۱۷۸/۵۱	۲۶/۷۴۹	۵۷/۰۰۴	۱/۹۵۲	۱/۸۴۲	۱۷۸/۵۸	۳۱/۱۳۳
FU-G1	۱/۸۴۲	۱/۷۵۳	۱۷۶/۸۷	۳۵/۳۸۱	۸۵/۱۷۵	۱/۸۳۹	۱/۷۳۷	۱۷۷/۱۰	۴۶/۰۱۳
FU-G2	۱/۸۳۵	۱/۸۰۹	۱۷۵/۳۷	۳۰/۴۳۶	۶۳/۰۴۴	۱/۸۳۶	۱/۸۰۶	۱۷۴/۳۱	۳۴/۵۵۰
FU-G3	۱/۸۳۰	۱/۸۰۵	۱۷۷/۷۸	۳۰/۷۶۵	۶۶/۵۹۲	۱/۸۲۵	۱/۸۰۷	۱۷۴/۴۵	۳۶/۸۹۳
FU-G4	۱/۹۱۷	۱/۹۱۸	۱۷۵/۱۷	۲۴/۶۷۷	۵۰/۷۹۲	۱/۹۱۲	۱/۹۰۴	۱۷۵/۸۳	۲۷/۱۸۰
FU-G5	۱/۸۵۵	۱/۹۶۷	۱۷۵/۷۴	۲۶/۸۱۹	۵۲/۶۹۸	۱/۸۶۰	۱/۹۵۵	۱۷۶/۲۸	۲۹/۳۹۰
FU-G6(I)	۱/۹۷۵	۱/۸۱۰	۱۷۸/۴۴	۳۷/۲۷۵	۷۶/۳۰۱	۱/۹۷۹	۱/۸۰۲	۱۷۸/۶۵	۴۳/۹۳۵
FU-G6(II)	۲/۰۳۳	۱/۸۱۰	۱۷۸/۴۴	۳۷/۲۷۵	۷۵/۷۱۵	۲/۰۲۲	۱/۸۰۲	۱۷۸/۶۵	۴۳/۹۳۵
FU-G7(I)	۱/۹۷۲	۱/۸۱۳	۱۷۹/۵۲	۳۷/۲۴۸	۷۰/۴۳۰	۱/۹۷۵	۱/۸۰۵	۱۷۸/۹۹	۴۳/۵۰۰
FU-G7(II)	۲/۰۳۶	۱/۸۱۳	۱۷۹/۵۲	۳۷/۲۴۸	۶۲/۵۴۶	۲/۰۲۹	۱/۸۰۵	۱۷۸/۹۹	۴۳/۵۰۰

*انرژی برهم‌کنش به دست آمده از روش M06-2X



شکل ۴- نمودار انرژی برهم کنش بر حسب مجموع فاصله‌های پیوند هیدروژنی $O_{FU} \cdots H-N_B$ و $N(O)_B \cdots H-N_{FU}$

پیوند هیدروژنی هستند و همچنین می‌توانند با کمپلکس‌های مورد مطالعه در این تحقیق پیوند هیدروژنی برقرار کنند، کمپلکس‌های FU-G6 و FU-G7 از سایر کمپلکس‌ها پایدارترند.

مطالعه‌های پیوند هیدروژنی ثابت کرده است که تغییرهای هندسی ناشی از تشکیل این پیوند در توافق با داده‌های طیف‌سنجی هستند. جدول ۴ جابه‌جایی فرکانس‌های کششی پیوند N-H را نسبت به منومر مربوطه ($\Delta\nu$) نشان می‌دهد. با دقت در مقادیر گزارش شده آشکار می‌شود که تشکیل کمپلکس پیوند هیدروژنی باعث تغییر محسوسی در فرکانس‌های ارتعاشی N-H در گیر در پیوند هیدروژنی می‌شود. همان‌گونه که انتظار می‌رود، طول شدن پیوند پروتون دهنده در اثر تشکیل پیوند هیدروژنی، سبب جابه‌جایی قرمز فرکانس کششی تشکیل پیوند هیدروژنی بیش‌تر از پیوند N-H(B) است که نتیجه‌های به دست آمده از داده‌های فرکانس را توجیه می‌کند. جدول ۴ نشان می‌دهد که بیش‌ترین جابه‌جایی قرمز در فرکانس کششی N-H(B) در فاز گاز برای کمپلکس‌های FU-A1 و FU-G1 (به ترتیب $281/73$ و $317/82$) و کم‌ترین جابه‌جایی مربوط به FU-A6 و FU-G7 است. همچنین بیش‌ترین جابه‌جایی در فرکانس کششی N-H(FU) برای کمپلکس‌های FU-A9 و FU-G6 (به ترتیب $683/05$ و $711/93$) و کم‌ترین جابه‌جایی مربوط به FU-A4 و FU-G5 است. نتیجه‌های محاسبه‌ها نشان می‌دهد که برای همه کمپلکس‌های مورد مطالعه، جابه‌جایی قرمز فرکانس کششی پیوند N-H(FU) از پیوند N-H(B) بیشتر می‌باشد. با مراجعه به جدول ضمیمه ۱ نیز درمی‌یابیم که تغییر طول پیوند N-H(FU) ناشی از تشکیل پیوند هیدروژنی از تغییر طول N-H(B) بیش‌تر است. افزون بر این، نتیجه‌های نظری نشان می‌دهد که جابه‌جایی قرمز فرکانس کششی پیوند N-H

برهم‌کنش در همه فازها مربوط به کمپلکس دارای قوی‌ترین پیوند هیدروژنی یعنی FU-G1 می‌باشد.

همان‌گونه که در جدول‌های ۳ و ۲ دیده می‌شود، ترتیب پایداری کمپلکس‌های پیوند هیدروژنی در فازهای گوناگون به صورت:

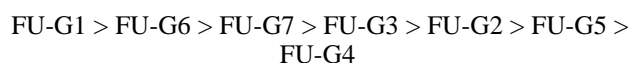
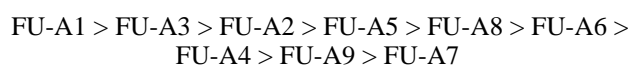
حالت گازی < کربن تتراکلرید < استون < متانول < آب

می‌باشد. بنابراین، کمپلکس‌های پیوند هیدروژنی در حلال بدون پیوند هیدروژنی (کربن تتراکلرید) پایدارتر از حلال‌های دارای پیوند هیدروژنی (آب و متانول) هستند.

تشکیل کمپلکس پیوند هیدروژنی، باعث تغییر در پارامترهای ساختمانی 5FU و بازهای پورینی می‌شود. مهم‌ترین تغییرها به صورت افزایش طول پیوندهای N-H و C=O در گیر در پیوند هیدروژنی است (جدول پیوست ۱). در فاز گاز، بیش‌ترین افزایش طول پیوند N-H (0.17 Å) مربوط به کم‌ترین مقدار IE ($-62/898$ mol/kJ) در کمپلکس FU-A1 است. نتیجه‌های به دست آمده از محاسبه‌های M06-2X نشان می‌دهد که انرژی برهم‌کنش نسبت به روش B3LYP افزایش یافته است ولی ترتیب پایداری کمپلکس‌های پیوند هیدروژنی تغییرچندانی نکرده است.

شکل ۴ وابستگی خطی بین مجموع فواصل پیوند هیدروژنی $O_{FU} \cdots H-N_B$ و $N(O)_B \cdots H-N_{FU}$ و انرژی‌های برهم‌کنش کمپلکس‌های دارای پیوند هیدروژنی دوگانه در فاز گازی را نشان می‌دهد. این نمودار که دارای ضریب همبستگی 0.1865 می‌باشد، نشان می‌دهد که با کاهش فاصله‌ی پیوند هیدروژنی، مقدار مطلق انرژی برهم‌کنش افزایش می‌یابد. نتیجه‌ها همچنین نشان می‌دهد که با کاهش طول پیوند N-H، انرژی برهم‌کنش افزایش می‌یابد و یک وابستگی خطی بین طول پیوند N-H در گیر در پیوند هیدروژنی در باز A و انرژی برهم‌کنش با ضریب همبستگی 0.933 وجود دارد.

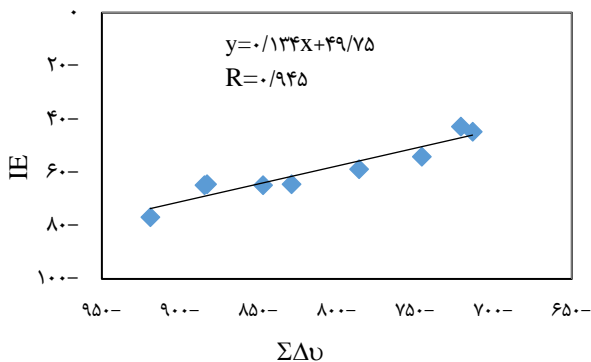
با توجه به انرژی برهم‌کنش، پایداری نسبی کمپلکس‌های FU-A و FU-G در فاز گاز به صورت زیر است:



همان‌گونه که دیده می‌شود، کمپلکس‌های دارای پیوند هیدروژنی سه‌گانه بعد از کمپلکس FU-G1، پایدارترین کمپلکس‌ها هستند و پایداری کمپلکس‌های FU-G4 و FU-G5 از سایر کمپلکس‌های FU-G کم‌تر است. به نظر می‌رسد این پایداری کم‌تر به دلیل ممانعت فضایی و خارج شدن از حالت مسطح باشد. ترتیب پایداری در حلال‌های کربن تتراکلرید و استون تا حدود زیادی شبیه فاز گاز است؛ ولی در حلال‌هایی که دارای

جدول ۴- جابه‌جایی فرکانس‌های کششی پیوند N-H نسبت به منومر مربوطه ($\Delta\nu$)

	GAS		H ₂ O		CH ₃ OH		C ₃ H ₆ O		CCl ₄	
	B	FU	B	FU	B	FU	B	FU	B	FU
FU-A1	۲۸۱/۷۳	۶۰۴/۸۴	۲۴۷/۷۷	۶۲۳/۰۷	۲۴۸/۴۱	۶۱۹/۶۸	۲۴۹/۱۳	۶۱۶/۵۵	۲۵۵/۱۹	۶۰۲/۹۰
FU-A2	۲۲۱/۷۴	۶۳۷/۸۷	۲۳۰/۸۷	۵۳۷/۱۱	۲۲۹/۹۹	۵۴۳/۶۳	۲۲۹/۱۹	۵۴۵/۸۰	۲۲۵/۳۸	۶۰۹/۵۶
FU-A3	۲۳۱/۰۰	۶۳۷/۵۵	۲۴۰/۴۷	۵۲۴/۴۳	۲۳۹/۷۸	۵۲۹/۵۶	۲۳۹/۱۰	۵۳۱/۱۵	۲۳۵/۲۸	۵۹۶/۳۴
FU-A4	۱۵۷/۶۴	۵۲۷/۲۴	۲۸۰/۲۴	۵۹۴/۴۹	۲۷۴/۷۸	۵۸۸/۴۱	۲۷۹/۳۳	۵۸۶/۶۳	۲۷۸/۹۹	۵۷۳/۲۲
FU-A5	۲۰۷/۳۵	۶۱۵/۳۹	۲۹۹/۶۶	۶۳۶/۴۶	۳۰۲/۶۰	۶۳۶/۲۵	۳۰۰/۳۱	۶۳۶/۲۶	۳۰۶/۸۱	۶۳۸/۴۹
FU-A6	۱۲۴/۴۷	۶۳۶/۳۷	۲۷۱/۸۸	۵۵۶/۲۲	۲۶۲/۲۶	۵۵۸/۰۸	۲۷۱/۲۹	۵۵۷/۹۹	۲۶۶/۴۷	۵۸۲/۱۳
FU-A7	۱۶۲/۲۶	۶۸۰/۱۴	۲۸۵/۶۶	۶۰۶/۲۹	۲۸۱/۳۶	۶۱۱/۱۵	۲۸۵/۲۱	۶۱۲/۲۲	۲۸۵/۵۷	۶۳۳/۷۹
FU-A8	۱۳۰/۹۲	۶۴۲/۰۱	۲۷۵/۶۷	۵۶۲/۵۳	۲۶۷/۶۱	۵۶۴/۳۱	۲۷۵/۳۶	۵۶۴/۱۰	۲۷۱/۸۲	۵۸۷/۲۶
FU-A9	۱۷۱/۷۹	۶۸۳/۰۵	۲۹۲/۹۵	۵۹۵/۲۳	۲۹۳/۲۴	۵۹۷/۱۱	۲۹۳/۶۲	۶۰۰/۲۲	۲۹۷/۴۵	۶۲۱/۵۶
FU-G1	۳۱۸/۸۲	۶۰۰/۳۹	۱۴۱/۰۶	۵۰۵/۰۳	۲۹۸/۸۹	۵۰۹/۰۳	۳۵۱/۴۶	۵۱۱/۵۷	۲۹۹/۷۱	۵۳۲/۶۷
FU-G2	۲۷۵/۲۵	۴۷۰/۶۴	۲۹۸/۱۳	۴۱۸/۸۸	۲۹۰/۹۱	۴۲۱/۱۹	۳۴۲/۹۵	۴۱۹/۴۷	۲۸۰/۲۱	۴۲۵/۰۶
FU-G3	۲۹۱/۱۶	۴۹۴/۷۱	۲۹۱/۴۵	۴۳۰/۳۵	۳۰۷/۶۲	۴۳۳/۷۰	۳۵۹/۵۶	۴۳۳/۴۲	۳۰۰/۴۲	۴۳۸/۷۶
FU-G4	۲۰۶/۴۸	۵۱۴/۵۰	۲۸۹/۴۷	۴۶۴/۴۸	۲۸۹/۲۴	۴۷۲/۷۷	۱۷۲/۳۰	۴۷۷/۲۱	۲۹۵/۶۲	۴۸۹/۷۵
FU-G5	۲۵۹/۷۸	۴۵۳/۶۱	۲۶۷/۱۴	۴۲۱/۰۳	۲۷۱/۰۰	۴۱۹/۱۲	۳۳۵/۳۶	۴۲۱/۹۹	۲۶۶/۸۹	۴۲۶/۴۸
FU-G6(II)	۱۷۲/۶۱	۷۱۱/۹۳	۱۹۸/۴۷	۵۸۲/۸۸	۲۰۱/۵۹	۵۸۷/۶۹	۲۶۵/۹۰	۵۸۹/۴۸	۱۹۵/۲۷	۶۱۶/۱۰
FU-G6(I)	۱۳۵/۱۹	۷۱۱/۹۳	۲۴۵/۷۱	۵۸۳/۵۲	۲۴۶/۵۰	۵۸۷/۶۹	۱۲۸/۸۲	۵۸۹/۴۸	۲۴۶/۳۹	۶۱۶/۱۰
FU-G7(II)	۱۲۶/۵۲	۷۰۲/۵۵	۲۰۳/۱۲	۵۷۴/۰۶	۲۰۶/۳۹	۵۷۹/۱۹	۲۷۱/۲۱	۵۸۰/۷۷	۲۰۱/۴۳	۶۰۷/۴۵
FU-G7(I)	۱۸۰/۴۶	۷۰۲/۵۵	۲۳۸/۰۵	۵۸۳/۵۲	۲۳۹/۰۳	۵۷۹/۱۹	۱۲۰/۸۵	۵۸۰/۷۷	۲۴۰/۱۶	۶۱۳/۴۹



شکل ۵- نمودار مجموع جابه‌جایی قرمز فرکانس‌های کششی N-H برحسب انرژی برهم‌کنش در فاز گاز

و لاپلاسیس آن در نقاط بحرانی ($\nabla^2 \rho_{BCP}$) محاسبه می‌شود. انرژی پیوند هیدروژنی با دانسیته انرژی پتانسیل الکترون به صورت زیر رابطه دارد:

$$E_{HB} = \frac{1}{2} V_{BCP}$$

دانسیته انرژی جنبشی الکترون، G_{BCP} ، و دانسیته انرژی پتانسیل الکترون، V_{BCP} ، را با استفاده از رابطه‌های زیر می‌توان محاسبه نمود:

$$G_{BCP} = \frac{3}{10} (3\pi^2)^{\frac{2}{3}} \rho_{BCP}^{\frac{5}{3}} + \frac{1}{6} \nabla^2 \rho_{BCP}$$

در هر دو قسمت باز و 5FU، وابستگی بسیار خوبی با طول پیوند N-H درگیر در پیوند هیدروژنی به صورت زیر دارد:

$$\Delta\nu \text{ N-H(B)} = -14194 \text{ dN-H(B)} + 12640 \text{ و } R=0.944$$

$$\Delta\nu \text{ N-H(FU)} = -14138 \text{ dN-H(FU)} + 14291 \text{ و } R=0.942$$

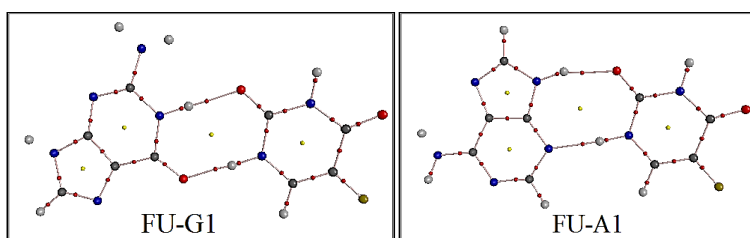
بنابراین، فرکانس‌های ارتعاشی می‌توانند به سادگی با استفاده از فاصله‌ی N-H ارزیابی شوند. افزون براین، شکل ۵، نشان دهنده‌ی وجود یک وابستگی خطی بین مجموع فرکانس‌های کششی N-H درگیر در پیوند هیدروژنی ($\sum \Delta\nu \text{N-H}$) و انرژی برهم‌کنش کمپلکس‌های FU-G با ضریب همبستگی ۰/۹۴۵ می‌باشد. بنابراین، جابه‌جایی قرمز فرکانس‌های کششی پارامترهای مفیدی برای توصیف پیوند هیدروژنی هستند. لازم به ذکر است که به دلیل برهم‌کنش حلال - حل شونده، ضرایب همبستگی بالا در همه حلال‌ها کاهش یافته‌است.

تجزیه و تحلیل نظریه‌ی اتم‌ها در مولکول‌های بادر (AIM)

با استفاده از محاسبه‌ی AIM انرژی پیوند هیدروژنی به روش اسپینوزا محاسبه شده است. در این روش، انرژی پیوند هیدروژنی با استفاده از مقدارهای دانسیته‌ی الکترونی در نقطه‌های بحرانی پیوند (ρ_{BCP})

جدول ۵- دانسیته الکترونی در نقطه بحرانی پیوند هیدروژنی $N(O)_{B\cdots}H-N_{FU}$ ، نسبت $-G/V$ و انرژی پیوند هیدروژنی

	GAS			H_2O			CH_3OH		
	ρ	$-G/V$	E^*_{HB}	ρ	$-G/V$	E^*_{HB}	ρ	$-G/V$	E^*_{HB}
FU-A1	۰/۰۳۸	۰/۸۵۰	-۴۳/۱۳	۰/۰۳۹	۰/۸۴۵	-۴۳/۸۸	۰/۰۳۹	۰/۸۴۶	-۴۳/۷۸
FU-A2	۰/۰۴۰	۰/۸۳۴	-۴۶/۰۴	۰/۰۳۵	۰/۸۷۸	-۳۸/۰۶	۰/۰۳۵	۰/۸۷۶	-۳۸/۴۴
FU-A3	۰/۰۴۰	۰/۸۳۶	-۴۵/۵۶	۰/۰۳۵	۰/۸۸۲	-۳۷/۱۸	۰/۰۳۵	۰/۸۸۱	-۳۷/۳۹
FU-A4	۰/۰۳۶	۰/۸۸۱	-۳۹/۳۷	۰/۰۳۸	۰/۸۵۹	-۴۳/۰۰	۰/۰۳۸	۰/۸۶۰	-۴۳/۹۶
FU-A5	۰/۰۳۹	۰/۸۴۴	-۴۳/۳۱	۰/۰۳۹	۰/۸۴۳	-۴۳/۲۹	۰/۰۳۹	۰/۸۴۴	-۴۳/۳۱
FU-A6	۰/۰۴۴	۰/۸۱۵	-۵۱/۸۸	۰/۰۳۸	۰/۸۵۹	-۴۲/۸۹	۰/۰۳۸	۰/۸۵۸	-۴۲/۹۸
FU-A7	۰/۰۴۳	۰/۸۱۰	-۴۹/۸۷	۰/۰۳۹	۰/۸۴۰	-۴۳/۷۳	۰/۰۳۹	۰/۸۳۹	-۴۳/۹۹
FU-A8	۰/۰۴۴	۰/۸۱۴	-۵۲/۲۰	۰/۰۳۹	۰/۸۵۵	-۴۳/۶۷	۰/۰۳۹	۰/۸۵۵	-۴۳/۶۷
FU-A9	۰/۰۴۳	۰/۸۱۰	-۴۹/۸۱	۰/۰۳۸	۰/۸۴۵	-۴۲/۷۹	۰/۰۳۸	۰/۸۴۵	-۴۲/۷۸
FU-G1	۰/۰۴۵	۰/۸۷۹	-۵۷/۰۶	۰/۰۳۹	۰/۹۱۹	-۴۷/۳۵	۰/۰۴۰	۰/۹۱۶	-۴۷/۹۴
FU-G2	۰/۰۳۵	۰/۹۵۷	-۴۱/۳۰	۰/۰۳۴	۰/۹۶۰	-۳۹/۳۵	۰/۰۳۴	۰/۹۶۰	-۳۹/۳۵
FU-G3	۰/۰۳۶	۰/۹۴۷	-۴۲/۶۸	۰/۰۳۵	۰/۹۵۴	-۴۰/۰۸	۰/۰۳۵	۰/۹۵۵	-۳۹/۹۷
FU-G4	۰/۰۳۵	۰/۸۸۹	-۳۷/۲۵	۰/۰۳۲	۰/۹۱۳	-۳۳/۲۳	۰/۰۳۲	۰/۹۰۸	-۳۴/۱۳
FU-G5	۰/۰۳۲	۰/۹۱۸	-۳۳/۴۸	۰/۰۳۰	۱/۰۲۲	-۳۴/۱۱	۰/۰۲۹	۰/۹۴۷	-۲۸/۸۶
FU-G6(I)	۰/۰۴۶	۰/۷۹۴	-۵۴/۵۲	۰/۰۴۲	۰/۸۲۴	-۴۸/۴۵	۰/۰۴۲	۰/۸۲۳	-۴۸/۵۷
FU-G6(II)	۰/۰۴۶	۰/۷۹۴	-۵۴/۵۲	۰/۰۴۲	۰/۸۲۴	-۴۸/۴۵	۰/۰۴۲	۰/۸۲۳	-۴۸/۵۷
FU-G7(I)	۰/۰۴۵	۰/۷۹۷	-۵۳/۹۵	۰/۰۴۲	۰/۸۲۶	-۴۸/۰۷	۰/۰۴۲	۰/۸۲۵	-۴۸/۲۰
FU-G7(II)	۰/۰۰۵	۰/۷۹۷	-۵۳/۹۵	۰/۰۴۲	۰/۸۲۶	-۴۸/۰۷	۰/۰۴۲	۰/۸۲۵	-۴۸/۲۰



شکل ۶- نقاط بحرانی و مسیرهای پیوند برای کمپلکس‌های FU-G1 و FU-A1

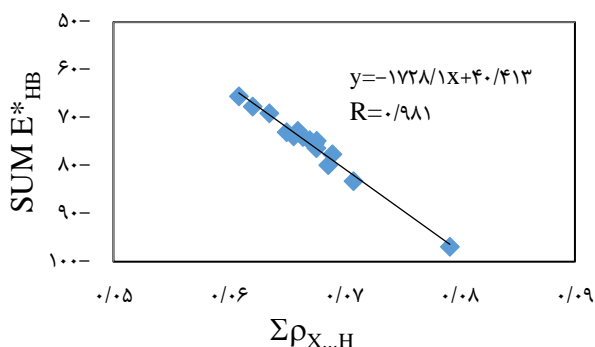
دارد. بنابراین برهم‌کنش 5FU و بازهای DNA، یک سامانه حلقوی تشکیل داده است.

نتیجه‌ها نشان می‌دهد که دانسیته‌ی بار الکترونی در نقطه‌ی بحرانی پیوند هیدروژنی $O_{FU\cdots}H-N_B$ بین ۰/۰۲۱۲ a.u. تا ۰/۰۳۴۵ قرار دارد و کمتر از مقدار این پارامتر در پیوند $N(O)_{B\cdots}H-N_{FU}$ که از ۰/۰۳۱۹ a.u. تا ۰/۰۴۴۸ تغییر می‌کند، می‌باشد. نتیجه‌های به دست آمده، تغییرهای پارامترهای ساختاری را مبنی بر افزایش قدرت پیوند هیدروژنی $N(O)_{B\cdots}H-N_{FU}$ نسبت به $O_{FU\cdots}H-N_B$ تأیید می‌کنند. همچنین محاسبه‌ها نشان می‌دهد که با افزایش دانسیته‌ی الکترونی در نقاط بحرانی پیوند هیدروژنی، پایداری کمپلکس افزایش می‌یابد.

$$2G_{BCP} = V_{BCP} + \frac{1}{4} \nabla^2 \rho_{BCP}$$

دانسیته الکترونی در نقطه بحرانی پیوند هیدروژنی، نسبت $-G/V$ و انرژی پیوند هیدروژنی برای هردو پیوند هیدروژنی محاسبه شده ولی نتیجه‌ها فقط برای پیوند $N(O)_{B\cdots}H-N_{FU}$ در کمپلکس‌های باز-FU در جدول ۵ داده شده‌است.

همچنین گراف مولکولی شامل نقطه‌های بحرانی و مسیرهای پیوند برای کمپلکس‌های FU-G1 و FU-A1 در شکل ۶ نشان داده شده‌است. همان گونه که در این شکل دیده می‌شود، دو نقطه‌ی بحرانی فزونی در فاصله‌های بین مولکولی $N(O)_{B\cdots}H-N_{FU}$ و $O_{FU\cdots}H-N_B$ و همچنین نقطه‌ی بحرانی حلقه (RCP) در ناحیه‌ی بین مولکولی وجود



شکل ۷- نمودار مجموع انرژی پیوندهای هیدروژنی برحسب مجموع دانسیته‌ی الکترونی مربوطه

نتیجه‌گیری

در این پژوهش، اثرهای ساختاری و الکترونی برهم‌کنش 5FU با بازهای پورینی در فاز گاز و حلال‌های آب، استون، متانول و کربن تتراکلرید با استفاده از نظریه‌ی تابعی چگالی B3LYP و روش M06-2X با مجموعه پایه $6-311++G^*$ بررسی شده‌است. نتیجه‌های به‌دست آمده از محاسبه‌های DFT و پارامترهای توپولوژیکی به دست آمده از تئوری بادر نشان می‌دهد که قوی‌ترین برهم‌کنش و بیش‌ترین دانسیته‌ی الکترونی مربوط به کمپلکس FU-G1 می‌باشد. همچنین در همه کمپلکس‌ها، فاصله‌ی پیوند هیدروژنی $N(O)_{B...H-N_{FU}}$ کوتاه‌تر از $O_{FU...H-N_B}$ است و بنابراین، از بین دو پیوند هیدروژنی موجود در هر کمپلکس برهم‌کنش $N(O)_{B...H-N_{FU}}$ قوی‌تر می‌باشد. نتیجه‌های به دست آمده از AIM نیز این مطلب را تأیید می‌کند. افزون بر این، نتیجه‌های محاسبه‌های نشان می‌دهد که مجموع فاصله‌های دو پیوند هیدروژنی همبستگی خوبی با انرژی برهم‌کنش دارند. روش PCM پیش‌بینی می‌کند که پایداری و همچنین انرژی پیوند هیدروژنی کمپلکس‌ها در حلال‌هایی که قادر به تشکیل پیوند هیدروژنی نیستند بیش‌تر است.

از نسبت دانسیته‌ی انرژی جنبشی بر دانسیته انرژی پتانسیل در نقطه بحرانی پیوند هیدروژنی ($-G/V$) برای توصیف طبیعت پیوند هیدروژنی استفاده می‌شود؛ اگر $-G/V > 1$ باشد، این پیوند خصلت غیر کووالانسی دارد درحالی‌که برای $-G/V < 1$ و $-G/V < 0.5$ قسمتی کووالانسی است [۲۲ - ۲۰]. ویژگی‌های دانسیته‌ی الکترونی برای کمپلکس‌های پیوند هیدروژنی مورد مطالعه در این پژوهش نشان می‌دهد که نسبت $-G/V$ در بازه‌ی ۰/۷۹۴ تا ۱/۰۲۲ قرار دارد. این مقادارها نشان می‌دهد که پیوند $O_{FU...H-N_B}$ در کمپلکس‌های FU-G1، FU-G2 و FU-G3 غیر کووالانسی و در سایر کمپلکس‌های مورد مطالعه، بخشی کووالانسی است در حالی‌که پیوند $N(O)_{B...H-N_{FU}}$ در همه کمپلکس‌ها کمی خصلت کووالانسی دارد و بنابراین، از پیوند $O_{FU...H-N_B}$ قوی‌تر می‌باشد.

نتیجه‌های AIM نشان می‌دهد که دانسیته‌ی الکترونی در نقطه‌ی بحرانی پیوند N-H کاهش یافته‌است که این مطلب در توافق با افزایش طول این پیوند است. مطالعات نظری نشان می‌دهد که دانسیته‌ی الکترونی در نقطه‌ی بحرانی پیوند هیدروژنی، همبستگی بسیار خوبی با انرژی پیوند هیدروژنی E_{HB}^* ، که از روش اسپینوزا محاسبه شده‌است، دارد (شکل ۷). همان‌گونه که دیده می‌شود، دانسیته‌ی بالاتر در نقطه‌ی بحرانی پیوند هیدروژنی منطبق بر پیوند هیدروژنی قوی‌تر است. در نظر گرفتن اثر حلال باعث تغییر چشمگیری در پارامترهای توپولوژیکی می‌شود. همان‌گونه که در جدول ۵ دیده می‌شود، در بیش‌تر موردها، دانسیته الکترونی در نقطه بحرانی پیوند هیدروژنی و همچنین انرژی پیوند هیدروژنی در محلول کم‌تر از مقدارهای متناظر در فاز گاز می‌باشد. این مطلب تأیید می‌کند که برهم‌کنش‌ها در فاز محلول ضعیف‌تر از فاز گاز هستند. ترتیب انرژی پیوند هیدروژنی کمپلکس‌های پیوند هیدروژنی در فازهای گوناگون به صورت:

حالت گازی < کربن تتراکلرید < استون < متانول < آب

می‌باشد که همانند ترتیب پایداری کمپلکس‌ها در فازهای مورد مطالعه است.

تاریخ دریافت: ۱۳۹۷/۰۷/۲۲؛ تاریخ پذیرش: ۱۳۹۷/۱۱/۰۸

مراجع

- [1] Zhao D., Zhang H., Tao W., Wei W., Sun J., He Z. A Rapid Albumin-Binding 5-Fluorouracil Prodrug with a Prolonged Circulation Time and Enhanced Antitumor Activity, *Biomater. Sci.* **5**: 502-510 (2017)
- [2] Chen L., She X., Wang T., He L., Shigdar S., Duan W., Kong L., Overcoming Acquired Drug Resistance in Colorectal Cancer Cells by Targeted Delivery of 5-FU with EGF Grafted Hollow Mesoporous Silica Nanoparticles, *Nanoscale* **7**: 14080-14092 (2015)

- [3] Wang C., Yang S., Gao L., Wang L., Cao L., Carboxymethyl Pachyman (CMP) Reduces Intestinal Mucositis and Regulates the Intestinal Microflora in 5-Fluorouracil-Treated CT26 Tumour-Bearing Mice, *Food Funct.* **9**: 2695-2704 (2018)
- [4] Thappa D.M., Senthilkumar M., Laxmisha C., [Anogenital Warts – An Overview](#) *Indian J. Sex. Transm. Dis.* **25**: 55(2004).
- [5] Hou Ewa D. N., Raczyńska D., Kamińska B. [Variations of the Tautomeric Preferences and \$\pi\$ -Electron Delocalization for the Neutral and Redox Forms of Purine when Proceeding from the Gas Phase \(DFT\) to Water \(PCM\)](#), *J Mol Model* **19**(9): 3947 (2013).
- [6] Banerjee S., K.Mukherjee A., [Interactions of the Aquated Forms of the Anticancer Drug AMD443 with DNA Purine Bases: A Detailed Computational Approach](#), *Inorganica Chimica Acta* **400**: 130-141 (2013).
- [7] Desta Z., Ward B.A., Soukhova N.V., Flockhart D.A., [Comprehensive Evaluation of Tamoxifen Sequential Biotransformation by the Human Cytochrome P450 System in Vitro: Prominent Roles for CYP3A and CYP2D6](#), *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **310**(3): 1062-1075 (2004).
- [8] Hokmabady L., Raissi H., Khanmohammadi A., [Interactions of the 5-Fluorouracil. Anticancer Drug with DNA Pyrimidine Bases: A Detailed Computational Approach](#), *Structural Chemistry*, **27**(2): 487-504 (2016)
- [9] Frisch M.J., Trucks G.W., Schlegel H.B., Scuseria G.E., Robb M.A., Cheeseman J.R., Scalmani G., Barone V., Mennucci B., Petersson G.A., Nakatsuji H., Caricato M., Li X., Hratchian H.P., Izmaylov A.F., Bloino J., Zheng G., Sonnenberg J.L., Hada M., Ehara M., Toyota K., Fukuda R., Hasegawa J., Ishida M., Nakajima T., Honda Y., Kitao O., Nakai H., Vreven T., Montgomery J.A., Peralta Jr, J.E, Ogliaro F., Bearpark M., Heyd J.J., Brothers E., Kudin K.N., Staroverov V.N., Kobayashi R., Normand J., Raghavachari K., Rendell A., Burant J.C., Iyengar S.S., Tomasi J., Cossi M., Rega N., Millam J.M., Klene M., Knox J.E., 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., Martin R.L., Morokuma K., Zakrzewski V.G., Voth G.A., Salvador P., Dannenberg J.J., Dapprich S., Daniels A.D., Farkas O.; Foresman J.B., Ortiz J.V., Cioslowski J., Fox D.J., 'Gaussian 03, Gaussian Inc, Wallingford CT. (2009).
- [10] Mohajeri, S., Noei, M., Salari, A., Hoseini, Z., Ahmadaaghaei, N., Molaei, N. [Adsorption of Phosphine on a BN Nanosurface](#). *Iran J. Chem. Chem. Eng. (IJCCE)*, **37**(1): 39-45 (2018).
- [11] Rajaeian, E., Taherpour, A. [Kinetic Study of Reaction between Allyl Compounds of Mg and Ethylene: Computational Investigation](#). *Iran J. Chem. Chem. Eng. (IJCCE)*, **36**(2), 7-15 (2017).
- [12] Najafpour, J., Zohari, N. The Structure and Chemical Bond of FOX-7: [The AIM Analysis and Vibrational Normal Modes](#). *Iran J. Chem. Chem. Eng. (IJCCE)*, **30**(3), 113-120 (2011).
- [13] Biegler K., Schonbohm J., Derdan R., Bayles D., Bader R., AIM2000, Version
- [14] Espinosa E., Molins E., [Retrieving Interaction Potentials From the Topology of the Electron Density Distribution: the Case of Hydrogen Bonds](#), *J. Chem. Phys.* **113**: 5686–5694 (2000).

- [15] Khorram R., Raissi H., Shahabi M., [Analysis of the Structures, Energetics, and Vibrational Frequencies for the Hydrogen-Bonded Interaction of Nucleic Acid Bases with Carmustine Pharmaceutical Agent: A Detailed Computational Approach](#), *Structural Chemistry* **29**: 1165–1174 (2018).
- [16] Miertus S., Tomasi J., [Electrostatic Interaction of a Solute with a Continuum. A Direct Utilization of AB Initio Molecular Potentials for the Prevision of Solvent Effects](#), *Chem Phys* **55**:117-129 (1981).
- [17] Klamt A., Moya C., Palomar J., [A Comprehensive Comparison of the IEFPCM and SS\(V\)PE Continuum Solvation Methods with the COSMO Approach](#), *Journal of Chemical Theory and Computation*, **11**: 4220-4225 (2015).
- [18] Boys S.F., Bernardi F., [The Calculation of Small Molecular Interactions by the Differences of Separate Total Energies. Some Procedures with Reduced Errors](#), *MolPhys* **19**: 553-566 (1970).
- [19] Saccone M., Siiskonen A., Fernandez-Palacio F., Priimagi A., Terraneo G., Resnati G., Metrangolo P., [Halogen Bonding Stabilizes a Cis-Azobenzene Derivative in the Solid State: A Crystallographic Study](#), *Acta Cryst. B*, **73**: 227-233 (2017).
- [20] Parra R.D., Ohlssen J., [Cooperativity In Intramolecular Bifurcated Hydrogen Bonds: An AB Initio Study](#), *J. Phys. Chem. A* **112**: 3492-34998 (2008).
- [21] Zio'lkowski M., Grabowski S.J., Leszczynski J., [Cooperativity in Hydrogen-Bonded Interactions: Ab Initio and “Atoms in Molecules” Analyses](#), *J. Phys. Chem. A* **110**: 6514-6521 (2006).
- [22] Hosseinian A., Vessally E., Babazadeh M., Edjlali L., Es'haghi M., [Noncovalent Interactions in 1:1 Complexes of Nitrogen Trifluoride and Nitroxyl](#), *THEOCHEM*, **16**: 1750060 (2017).