

حمله‌ی نوکلئوفیلی به نیکل (II) - وردوهیم چهار کئوردینه توسط NH_2^- با استفاده از روش B3LYP

پروین نریمانی، همایون بهرامی**

دانشکده شیمی، دانشگاه لرستان، خرم آباد، ایران

چکیده: فرایند باز شدن حلقه با استفاده از واکنش افزایش نوکلئوفیل NH_2^- به $[\text{Ni}^{II}(\text{OP})]^+$ توسط روش B3LYP انجام شده است. برای بهینه‌سازی ساختارها از مجموعه پایه 6-31G استفاده شده است. حضور اتم نیکل (II) باعث افزایش بار مثبت روی اتم‌های کربن مجاور به اتم اکسیژن در $[\text{Ni}^{II}(\text{OP})]^+$ نسبت به ۵- اکسپورفیرین می‌شود. با حمله‌ی نوکلئوفیلی به این اتم کربن نخست یک حد واسط تشکیل می‌شود که با عبور از یک حالت گذار منجر به یک کمپلکس حلقه باز $[\text{Ni}^{II}(\text{BNu})]^+$ می‌شود. در این ساختار یون نیکل (II) بین دو کئوردیناسیون مسطح و چهاروجهی به دام می‌افتد که در توافق با کارهای تجربی است. یک آنالیز NBO برای بررسی پایداری همه گونه‌های درگیر در فرایند در نظر گرفته شد. چنین آنالیزی تعیین می‌کند که اتصال نوکلئوفیل به کربن اکسو در $[\text{Ni}^{II}(\text{OP})]^+$ قدرت پیوندی C-O در حد واسط را کاهش می‌دهد. شکست این پیوند در حالت گذار بیش‌تر شده تا این که در فرآورده به شکل یک حلقه‌ی مارپیچ باز شده درمی‌آید. این نکات کلیدی و همه یافته‌های NBO توسط نتیجه‌های مربوط به محاسبه‌های اوربیتال مولکولی تأیید می‌شود.

کلمات کلیدی: حمله نوکلئوفیلی، وردوهیم-Ni(II) چهار کئوردینه، B3LYP، NH_2^-

مقدمه

سبب باز شدن حلقه وردوهیم و تشکیل بیلی وردین می‌گردد؛ ولی برخی از فلزها مانع از باز شدن حلقه می‌شوند. به‌عنوان مثال فلزی مانند قلع نقش ممانعت‌کننده از باز شدن حلقه وردوهیم دارد [۳] و در این مورد بیلی وردین تولید نمی‌شود و همین موضوع می‌تواند رهیافتی برای درمان بیماری یرقان که در اثر تولید بیلی وردین در فرایند تخریب گلبول‌های قرمز خون ایجاد می‌شود، باشد. تخریب هم به‌وسیله فرایند آنزیمی ویژه‌ای انجام می‌گیرد [۴-۶] و آنزیم هم اکسیژناز^۲ (HO) و بیلی وردین ریداکتاز^۳ نقش آنزیمی این فرایند را به عهده دارند [۱۹-۲۱].

کاتابولیسم^۱ هموگلوبین با پیری و جدا شدن اریتروسیت‌ها بعد از ۱۲۴ روز (در انتهای مدت عمر هموگلوبین) اتفاق می‌افتد. عمل تخریب در چند موضع مشخص انجام می‌گیرد. کسر کوچکی از آن در مغز استخوان و بقیه در بافت‌های طحال و جگر یا توسط همولیز درون رگی تخریب می‌شود. با شکست مولکول هم در درون خون سرانجام وردوهیم آهن (II) تشکیل شده و در اثر حمله نوکلئوفیلی، فلز آهن آزاد می‌گردد و سرانجام ترکیباتی نظیر بیلی وردین و بیلی روبین که در ایجاد بیماری یرقان مؤثر هستند، تولید می‌شوند. در واقع حمله نوکلئوفیلی به آهن (II) [۱] و روی (II) [۲] وردوهیم

* عهده‌دار مکاتبات

+E-mail: Bahrami.h@lu.ac.ir

(۱) Catabolism

(۲) Heme Oxygenase

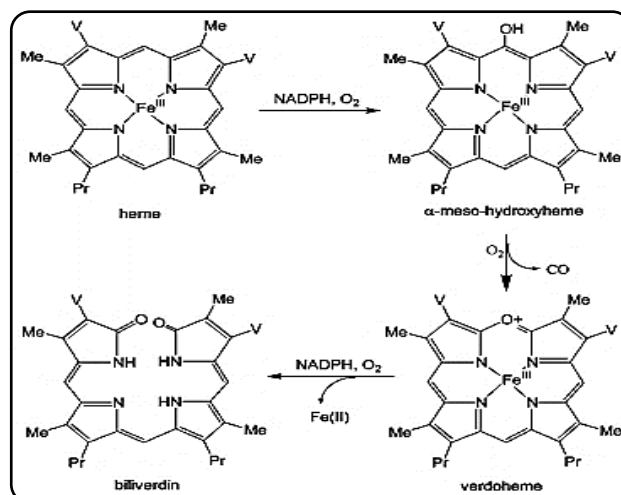
(۳) Biliverdin Reductase

در اینجا، از مجموعه پایه 6-31G برای بهینه‌سازی ساختارها و مجموعه پایه *6-31G در محاسبات فرکانس، اوربیتال پیوند طبیعی (NBO)^(۱) و ارزیابی انرژی ساختارهای بهینه (SP)^(۲) استفاده شده است.

روش‌ها و برنامه‌های به کاررفته در انجام محاسبات

برنامه گوسین ۹۸ نسخه [۱۸] A9 و برنامه گوسین ۲۰۰۹ به‌عنوان برنامه‌ی اصلی برای انجام محاسبات مکانیک کوانتومی و همچنین Hyperchem نسخه شماره ۷ به همراه Gview2003 به‌عنوان محیط گرافیکی مورد استفاده قرار گرفته‌اند [۱۹]. همه محاسبات روی IBM-PC (Pentium VI) انجام شده‌اند. بر اساس نتایج به‌دست‌آمده از مطالعه‌های پیشین برای بهینه‌سازی کامل ساختارهای کمپلکس‌های وردوهم آهن از روش تابعیت چگالی B3LYP استفاده شده است و از تابع‌های پایه ۶-۳۱-G و ۶-۳۱-G(d) بهره برده‌ایم. در واقع سطح محاسباتی B3LYP/6-31G(d) برای محاسبات انرژی این ساختارهای بهینه، به کار گرفته شده است. بهینه کردن کامل بدون هیچ محدودیت تقارنی با استفاده از کلیدواژه FOPT و یک (matrix)-Z مناسب با گروه نقطه‌ای C₁ انجام شده است. خطای برهم‌نهم مجموعه‌ی پایه با استفاده از کلیدواژه‌ی MESSAGE محاسبه شده است. محاسبات فرکانس ارتعاشی بر روی همه گونه‌های تحت مطالعه یعنی هندسه‌های مولکولی بهینه‌ی کمینه^۳ و حالات گذار موجود بر سطوح انرژی پتانسیل به کار گرفته شده است به طوری که به ترتیب با نداشتن فرکانس موهومی و داشتن یک فرکانس موهومی برای تأیید بر صحت ساختار به کار رفته است.

آنالیز اوربیتالی پیوند طبیعی (NBO) برای به دست آوردن هیبریداسیون جفت‌های تنها، برهمکنش‌های پیوندی و ضد پیوندی بین اتم‌ها و همچنین انرژی‌های برهمکنش مرتبه‌ی دوم (E^(۲)Δ_j) در انتقالات دهنده - گیرنده استفاده شده است. همچنین آنالیز اوربیتال مولکولی نیز برای تأیید نتیجه‌های بالا انجام شده است [۲۰]. در این پژوهش برای تعیین جایگاه فعال برای افزایش نوکلئوفیلی به کمپلکس [Ni^{II}(OP)]⁺ نخست ساختار تحت سطح محاسباتی B3LYP/6-31G در سه حالت گوناگون با چندگانگی اسپینی یکتایی، سه‌تایی و پنج‌تایی بهینه شد و میزان بار همه اتم‌ها توسط نرم‌افزار، پس از تجمع تحت عنوان بارهای مولیکن تعیین گردید.



شکل ۱- نمایش فرایند اکسیداسیون هم [۲۱]

گزارش‌های تجربی [۱۴-۱۷] نشان می‌دهد با اینکه فرایند باز شدن حلقه‌ی متالوپورفیرین‌ها برای فلزاتی همچون Fe, Co, Mn و Zn مشاهده شده ولی بعضی فلزات دیگر مثل Sn مانع از باز شدن حلقه می‌شوند [۱۵]. مطالعات پیشین نشان می‌دهد که افزایش یک یون متوکسی (OMe) به کمپلکس وردوهم آهن (II)، کبالت (II) و روی (II) منجر به باز شدن حلقه‌ی کمپلکس فلزی بیلی وردین می‌شود [۱۶] همچنین ثابت می‌شود که واکنش تیولات و یون‌های آمید باعث ایجاد حلقه‌ی زنجیرباز از کمپلکس‌های روی می‌شود [۱۷]. در این کار تحقیقاتی به جای آهن (II) در اتصال با حلقه وردوهمی، فلز نیکل (II) مورد بررسی قرار گرفته است، این فلز فعالیت اکسیداسیون - احیا داشته و دارای سه حالت چندگانگی اسپینی به شکل یک تایی، سه‌تایی و پنج‌تایی می‌باشد، همچنین از NH₂⁻ که یک نوکلئوفیل بسیار قوی موجود در خون می‌باشد، استفاده شده است.

در این پروژه از یک روش مکانیک کوانتومی مبتنی بر دانسیته الکترونی استفاده می‌شود که به نام B3LYP شهرت دارد. این روش رایج ترین روش تابعیت چگالی است که مشابه روش هارتری فاک (HF) می‌باشد و در آن تاثیرهای همبستگی الکترون‌ها مورد بررسی قرار می‌گیرد و همچنین در آن از مجموعه پایه های 6-31+G(d,p) و 6-31G(d,p), 6-31G(p) برای محاسبات استفاده می‌شود. این روش بر مقایسه مقدارهای محاسباتی و تجربی انرژی‌های تشکیل و ایزومریزاسیون متمرکز است که با افزودن یک مقدار تصحیح به مقدارهای ارزیابی شده باعث توافق مقدارهای به‌دست‌آمده با مقدارهای تجربی می‌شود [۲۲].

(۱) Natural Bond Orbital

(۳) Minimum

(۲) Single Point Energy

نتیجه‌ها و بحث

تعیین یک سایت فعال برای افزایش نوکلئوفیلی

در جدول ۱ بارهای اتمی مولیکن با توجه به شماره گذاری شکل ۱ برای سه حالت اسپینی کمپلکس $[\text{Ni}^{\text{II}}(\text{OP})]^+$ ذکر شده است. همانطور که مشاهده می شود بیشترین بار مثبت متعلق به اتم نیکل و کربن‌های مجاور اکسیژن (oxo - Carbon) می‌باشد که میزان بار مثبت آن‌ها به‌طور متوسط حدود $0.93/0$ برای نیکل و $0.59/0$ برای کربن‌های شماره ۱ و ۲ است.

با توجه به مطالبی که در مورد بار اتم‌ها ذکر شد، جایگاه مناسب برای حمله نوکلئوفیلی کربن‌های شماره ۱، ۲ و اتم نیکل است که بدین ترتیب قابل تصور است که نوکلئوفیل به یکی از کربن‌های اکسو متصل شود و یک حد واسط پدید آید؛ همچنین حد واسط مذکور با عبور از یک حالت گذار به فراورده تتراپیرول بازرنجیر تبدیل شود. ساختار حد واسط، حالت گذار و فراورده در سه حالت اسپینی سینگلت و تریپلت بهینه و تعیین شدند اما تلاش برای یافتن حالت گذار مربوطه در حالت اسپینی کوینتت بی‌نتیجه ماند.

شایان‌ذکر است که با اتصال نوکلئوفیل به اتم نیکل، حد واسط دیگری به وجود می‌آید، ولی چون ما در اینجا حمله به کمپلکس چهارکتوردینه نیکل را بررسی می‌کنیم این موضوع از بحث ما خارج است.

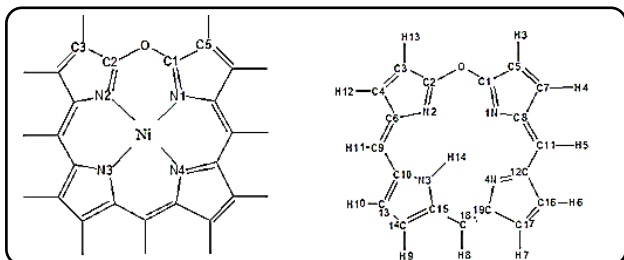
فرایند باز شدن حلقه $[\text{Ni}^{\text{II}}(\text{OP})]^+$ از نقطه نظر انرژی

محاسبه‌های انرژی برای همه گونه‌ها در حملات نوکلئوفیل NH_2^- به وردوهمیم در حالات با چندگانگی اسپینی متفاوت و مجموعه پایه‌ی B3LYP-6-31G^* انجام شد. نتیجه‌های به‌دست‌آمده در قالب انرژی‌های مطلق الکترونی شامل دافعه هسته‌ای با و بدون انرژی نقطه صفر بر حسب هارتری در جدول ۲ ذکر شده است. در جدول ۲ چند نوع انرژی در نظر گرفته شده است که به صورت E_{OHF} ، E_{ZPE} و E_{HF} نمایش داده شده‌اند. منظور از E_{HF} انرژی الکترونی یک گونه (همراه با دافعه هسته‌ای) در صفر کلون است که مربوط به ارتعاش‌های اتم‌ها در صفر کلون می‌باشد و E_{OHF} مجموع دو انرژی E_{HF} و E_{ZPE} است. چون انرژی‌ها بر حسب هارتری است، آن‌ها را گرد نکرده‌ایم. با توجه به جدول ۲، خطای برهم‌نهمش مجموعه پایه^۱ برای واکنشگرها در حالات گوناگون اسپینی منظور گشته است. خطای مذکور برای حالت‌های سینگلت، تریپلت و کوینتت به ترتیب برابر $6/2$ ، $5/7$ و $6/2$ کیلوکالری بر مول می‌باشد. در حمله NH_2^- به $[\text{Ni}^{\text{II}}(\text{OP})]^+$ در حالت‌های اسپینی سینگلت، تریپلت و کوینتت به ترتیب با آزاد شدن انرژی در حدود $183/1$ ، $187/9$ و $210/1$ همراه است. البته این عددها از نظر کمی اعتبار چندانی نداشته،

جدول ۱- بارهای اتمی مولیکن محاسبه شده برای سه حالت اسپینی

ساختار بهینه $[\text{Ni}^{\text{II}}(\text{OP})]^+$

Atom	Singlet State	Triplet State	Quintet State
Ni	۰٫۸۴	۰٫۹۷	۰٫۹۷
C1	۰٫۵۸	۰٫۵۹	۰٫۶
C2	۰٫۵۸	۰٫۵۹	۰٫۶
N1	-۰٫۶۷	-۰٫۷	-۰٫۷
N2	-۰٫۶۷	-۰٫۷	-۰٫۷
N3	-۰٫۷۱	-۰٫۷۴	-۰٫۷۶
N4	-۰٫۷۱	-۰٫۷۴	-۰٫۷۶
O	-۰٫۴۹	-۰٫۵	-۰٫۵۲



شکل ۱- نمای کلی از $[\text{Ni}^{\text{II}}(\text{OP})]^+$ مسطح و درشت حلقه ۵-اکسا پورفیرین و سیستم شمارشی مربوطه

ولی روشن است که در حمله نوکلئوفیلی NH_2^- به گونه مثبت $[\text{Ni}^{\text{II}}(\text{OP})]^+$ گرما آزاد شده و واکنش گرماده است. مطابق شکل ۲ و ۳، نمودار برای حمله نوکلئوفیلی NH_2^- به $[\text{Ni}^{\text{II}}(\text{OP})]^+$ در دو حالت گوناگون سینگلت و تریپلت رسم شده است.

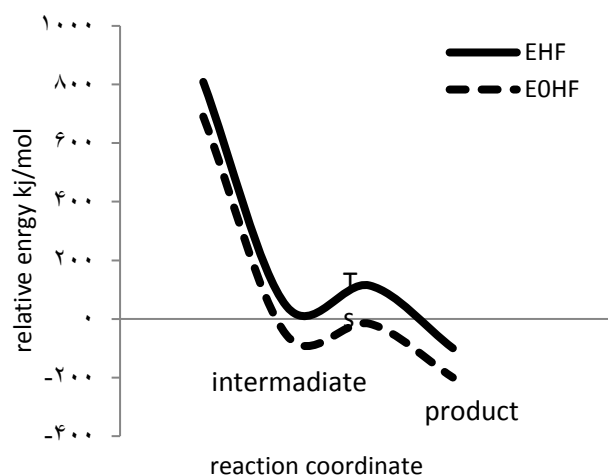
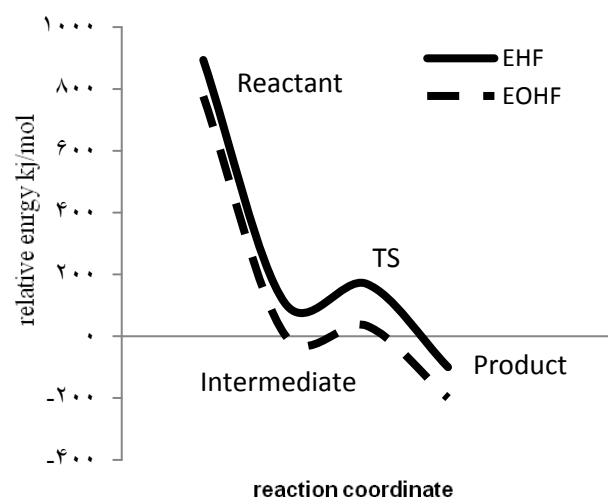
نموداری که با خط چین نمایش داده شده است مربوط به مجموع انرژی الکترونی و انرژی نقطه‌ی صفر و نمودار با خط پر مربوط به انرژی الکترونی می‌باشد. در ترسیم این نمودار برای نمایش بهتر انرژی‌های E_0 نمودار خط چین را به اندازه 100 KJ/mol کاهش دادیم. همان‌طور که در شکل‌های ۲ و ۳ دیده می‌شود، سطح انرژی فراورده از واکنشگرها پایین‌تر است که این خود نشان‌دهنده‌ی این است که واکنش گرمایزا است. باید متذکر شد، خطای برهم‌نهمش مجموعه پایه برای واکنشگرها در واکنش حمله‌ی NH_2^- به نیکل (II) - وردوهمیم در هر دو حالت اسپینی محاسبه شده است. باید توجه نمود که در این نمودارها انرژی واکنشگرها، حدواسط و حالت گذار نسبت به فراورده سنجیده شده است و نخست فراورده در سطح انرژی صفر قرار داده شده، سپس برای نمایش بهتر برخی انرژی‌ها را همان‌گونه که ذکر شد 100 KJ/mol تغییر داده‌ایم؛ ولی در کل انرژی در این نمودارها، انرژی نسبی است. از داده‌های جدول ۲

(۱) Basis Set Superposition Error

جدول ۲- انرژی‌های مطلق (توأم با تصحیح BSSE) برای واکنشگرها، حد واسط، حالت گذار و فرآورده در حالت‌های سینگلت، تریپلت و کوینتت

	Molecule	Verdo	NH ₂	Reactants	Intermediate	Transition State	Product
	E _{HF}	-۲۵۳۲,۹۱	-۵۵,۸۴۹۵	-۲۵۸۸,۷۶	-۲۵۸۹,۰۵	-۲۵۸۹,۰۴	-۲۵۸۹,۰۷
Singlet State	ZPE	۰,۲۶۳۴۰۳	۰,۰۱۶۹۲۳	۰,۲۸۰۳۳۶	۰,۲۸۷۸۹۹	۰,۲۸۷۱۶۳	۰,۲۸۷۳۰۷
	E _{OHF}	-۲۵۳۲,۶۵	-۵۵,۸۳۳۶	-۲۵۸۸,۴۸	-۲۵۸۸,۷۶	-۲۵۸۸,۷۶	-۲۵۸۸,۷۸
	E _{HF}	-۲۵۳۲,۸۵	-۵۵,۸۴۹۵	-۲۵۸۸,۰۷	-۲۵۸۹	-۲۵۸۸,۹۹	-۲۵۸۹,۰۴
Triplet State	ZPE	۰,۲۶۱۷۶۴	۰,۰۱۶۹۲۳	۰,۲۷۸۶۸۷	۰,۲۸۴۲۰۴	۰,۲۸۳۱۹	۰,۲۸۵۲۸۱
	E _{OHF}	-۲۵۳۲,۵۹	-۵۵,۸۳۳۶	-۲۵۸۸,۴۲	-۲۵۸۸,۷۲	-۲۵۸۸,۷۱	-۲۵۸۸,۷۶
	E _{HF}	-۲۵۳۲,۸۴	-۵۵,۸۴۹۵	-۲۵۸۸,۶۹	-۲۵۸۹,۰۳	—	-۲۵۸۹,۰۴
Quintet State	ZPE	۰,۲۵۸۳۸۴	۰,۰۱۶۹۲۳	۰,۲۷۵۳۰۷	۰,۲۸۳۶۷۳	—	۰,۲۸۳۶۷۳
	E _{OHF}	-۲۵۳۲,۵۸	-۵۵,۸۳۳۶	-۲۵۸۸,۴۲	-۲۵۸۸,۷۴	—	-۰,۰۰۳۴۴

آشکار است که تولید فرآورده در حمله‌ی نوکلئوفیلی NH₂ به نیکل (II) -وردوهیم گرمازا بوده و در حالت سینگلت به تقریب در حد -۲۵۸۹ KJ/mol گرما آزاد می‌شود که با در نظر گرفتن تصحیح انرژی نقطه صفر در گونه‌های فرآورده و واکنشگرها به ترتیب به مقدار ۷۳۶ و ۷۵۴ کیلوژول بر مول کاهش می‌یابد. در حالت تریپلت و کوینتت نیز تقریباً مشابه سینگلت کاهش ناشی از تصحیح انرژی نقطه صفر را در انرژی الکترونی داریم. البته انرژی هر گونه نسبت به واکنشگرها تنها از نظر کیفی ارزش دارد چون محاسبات در فاز گازی و واکنش بین دو یون است. با توجه به داده‌های انرژی اکتیواسیون برای این تبدیل و انرژی اکتیواسیون حاوی تصحیحات نقطه صفر، اگر واکنش را درجه‌ی یک در نظر بگیریم و از رابطه‌ی استفاده کنیم $\frac{1}{f_v} \left(\frac{TK}{NAH} \right) \left(\frac{EN}{TK} \right)$ استفاده کنیم یک برآورد از ثابت سرعت خواهیم داشت. اگر در انرژی اکتیواسیون تنها سهم الکترونی در نظر گرفته شود، واکنش بسیار سریع خواهد بود و حتی اگر از انرژی اکتیواسیون حاوی سهم‌های انرژی الکترونی و انرژی نقطه صفر استفاده کنیم باز نیمه‌عمر واکنش کم خواهد بود که برای نوکلئوفیل به کار رفته ۱۰^{-۱۰} تا ۱۰^{-۱۲} سال می‌باشد، یعنی از نظر سینتیکی در حمله نوکلئوفیل NH₂ به نیکل (II) -وردوهیم، حلقه وردوهیمی باز می‌شود. از نظر ترمودینامیکی رخ دادن چنین فرایندی به کامل قابل پذیرش است، بنابراین می‌توان نتیجه گرفت که از نظر ترمودینامیکی و سینتیکی، در حمله‌ی NH₂ به نیکل (II) -وردوهیم فرآورده ماریچ بازنجیر تتراپیرول ایجاد می‌گشود. حتی اگر در محاسباتی که از روابط تئوری حالت گذار و واکنش درجه اول استفاده کرده‌ایم از واکنش تک‌مولکولی استفاده کنیم مقدار ثابت سرعت برای نوکلئوفیل NH₂ در حدود ۱۰^۹ تا ۱۰^{۱۱} می‌شود. پس نتیجه می‌گیریم تبدیل حدواسطی که در آن نوکلئوفیل به کربن مجاور اکسیژن متصل می‌شود، واکنش با سرعت بالا یا بسیار بالایی رخ می‌دهد که در اثر این حمله نوکلئوفیل، یک کمپلکس ماریچ تتراپیرول به‌دست می‌آید.

شکل ۲- نمودار انرژی برای واکنش حمله نوکلئوفیلی NH₂ به نیکل (II) -وردوهیم در حالت سینگلتشکل ۳- نمودار انرژی برای واکنش حمله نوکلئوفیلی NH₂ به نیکل (II) -وردوهیم در حالت تریپلت

جدول ۳- تغییرات ساختاری در حمله نوکلئوفیل NH_2^- برای حالت سینگلت

	Distances			Product
	$[\text{Ni}^{\text{II}}(\text{OP})]^+$	Intermediate	Transition State	
O-C ₁	۱,۳۴۳۵۳	۱,۳۵۲۱۴	۱,۳۰۵۲۴	۱,۲۴۶۲۵
O-C ₂	۱,۳۴۳۵۳	۱,۵۲۰۴۱	۱,۸۵۰۲۱	۳,۲۰۲۶۵
N ₅ -C ₂	—	۱,۴۰۷۶۳	۱,۳۶۶۹۴	۱,۳۵۴۵۹
C ₂ -C ₃	۱,۴۲۹۱۹	۱,۵۱۱۶۸	۱,۴۹۰۶۵	۱,۴۵۳۳۵
Angles				
C ₁ -O-C ₂	۱۲۴,۰۰۳۴	۱۱۵,۹۶۹۷۹	۱۱۳,۳۳۸۷۱	۸۰,۲۱۶۸۳
C ₅ -C ₁ -O	۱۲۰,۱۰۰۶۳	۱۲۲,۱۰۴۸۸	۱۲۱,۹۷۸۵۳	۱۲۶,۴۸۴۱۵
C ₃ -C ₂ -O	۱۲۰,۱۰۰۶۳	۱۰۳,۵۹۰۹۵	۹۷,۴۴۳۷۶	۱۰۱,۶۳۶۲۴
N ₅ -C ₂ -C ₃	—	۱۱۴,۷۶۶۷۲	۱۲۱,۳۱۹۱۴	۱۲۴,۷۹۸۰۸
N ₅ -C ₂ -O	—	۱۱۲,۲۴۳۴۷	۱۰۲,۸۹۵۶۸	۱۰۰,۱۹۷۹۵
Dihedral Angle				
H ₂ -N ₅ -C ₂ -C ₃	—	۱۵۶,۲۹۳۴۳	۱۶۵,۴۳۷۷۴	-۱۷۳,۰۰۳۶۷

جدول ۴- تغییرات ساختاری در حمله نوکلئوفیل NH_2^- برای حالت تریپلت

	Distances			Product
	$[\text{Ni}^{\text{II}}(\text{OP})]^+$	Intermediate	Transition State	
O-C ₁	۱,۳۵۴۱۴	۱,۳۵۶۱۹	۱,۳۱۸۹۷	۱,۲۵۵۲
O-C ₂	۱,۳۵۴۱۴	۱,۵۴۰۵۹	۱,۷۸۳۷۱	۲,۹۴۱۹۳
N ₅ -C ₂	—	۱,۴۰۷۷	۱,۳۷۴۸۶	۱,۳۵۰۲۱
C ₂ -C ₃	۱,۴۳۳۷۵	۱,۵۱۴۷۹	۱,۴۹۹۱۸	۱,۴۳۹۶۴
Angles				
C ₁ -O-C ₂	۱۲۵,۶۴۷۶۴	۱۱۷,۸۷۶۱۶	۱۱۶,۶۰۰۸۱	۸۵,۶۹۱۷۸
C ₅ -C ₁ -O	۱۲۱,۳۵۰۹۴	۱۲۳,۲۳۳۵۹	۱۲۳,۰۸۲۰۶	۱۲۷,۰۶۵
C ₃ -C ₂ -O	۱۲۱,۳۵۰۹۴	۱۰۴,۴۰۵۵۲	۹۹,۱۸۴۸۴	۱۰۲,۲۱۷۷
N ₅ -C ₂ -C ₃	—	۱۱۴,۳۰۰۲۱	۱۱۹,۵۴۲۰۴	۱۲۵,۸۷۰۹
N ₅ -C ₂ -O	—	۱۱۱,۱۰۹۹۸	۱۰۴,۱۸۶۷۵	۹۵,۶۴۴۲۷
Dihedral Angle				
H ₂ -N ₅ -C ₂ -C ₃	—	۱۵۴,۵۸۷۴۵	۱۶۰,۷۳۲۱۷	-۱۷۵,۴۶۱

در فراورده به‌طور کامل پیوند C₂-O شکسته شده است. طول پیوند O-C₁ در حدواسط به مقدار جزئی افزایش می‌یابد و به ترتیب در حالت گذار و فراورده پایانی کاهش می‌یابد و حتی کاهش طول پیوند به‌گونه‌ای است که در فراورده، این پیوند به پیوند دوگانه مبدل می‌شود. تغییرات فاصله بین N₅-C₂ با افزایش نوکلئوفیل به کربن اکسو این فاصله، شروع به کاهش می‌کند تا جایی که در فراورده طول یک پیوند دوگانه را دارد. تغییرات فاصله بین C₂-C₃ نیز با اضافه شدن نوکلئوفیل در حدواسط افزایش یافته ولی در حالت گذار و فراورده شروع به کاهش می‌نماید.

تغییر در زاویه C₁-O-C₂ برای هر دو حالت مطالعه شده، همانند می‌باشد که اندازه‌ی این زاویه از حدواسط تا فراورده پایانی کاهش می‌یابد. تغییر در زاویه‌ی O-C₁-C₅ در حدواسط افزایش یافته،

بررسی تغییرات ساختاری در اثر حمله نوکلئوفیلی NH_2^- به ساختار $[\text{Ni}^{\text{II}}(\text{OP})]^+$

داده‌های ساختاری برای $[\text{Ni}^{\text{II}}(\text{OP})]^+$ حدواسط، حالت گذار و فراورده $[\text{Ni}^{\text{II}}(\text{OP})]^+$ در حمله نوکلئوفیلی NH_2^- به $[\text{Ni}^{\text{II}}(\text{OP})]^+$ در دو حالت سینگلت و تریپلت در جداول ۳ و ۴ ارائه شده است. لازم به ذکر است، شماره N نوکلئوفیل به‌عنوان N₅ و هیدروژن‌های نوکلئوفیل را با شماره‌های ۱ و ۲ به صورت H₁ و H₂ در نظر گرفته شد. تغییرهای ساختاری که در جداول ۳ و ۴ نمایش داده شده است بر باز شدن حلقه‌ی وردوهمیم دلالت دارد.

طول پیوند O-C₂ (کربن اکسو و اکسیژن حلقه وردوهمیمی) در حدواسط با اضافه شدن نوکلئوفیل به کربن اکسو افزایش می‌یابد و در ساختار حالت گذار طول پیوند بیش‌تر از حد واسط می‌شود و

حلقه با انرژی $27/1 \text{ kcal/mol}$ روی می‌دهد. این انتقال بدین معنی است که نیتروژن نوکلئوفیل تمایل به تضعیف پیوند اکسیژن با کربن اکسو و در واقع شکست حلقه‌ی وردوهیمی را دارد. همچنین انتقال بار از LP(2)O (اوربیتال P) به برهمکنش σ ضد پیوندی بین اوربیتال‌های هیبریدی $C_2sp^{2/59}$ با اوربیتال $N_5sp^{1/68}$ با انرژی مرتبه دوم $6/06 \text{ kcal/mol}$ حاکی از برهمکنش بین جفت تنها O با پیوند $C_2 - N_5$ است که نشان می‌دهد اکسیژن درصدد تضعیف پیوند نوکلئوفیل با کربن اکسو می‌باشد. همچنین انتقال بار از LP(1)O (اوربیتال هیبرید $sp^{1/47}$ اکسیژن حلقه) به پیوند C_2 و نیتروژن نوکلئوفیل $C_2 - N_5$ (1) BD^* با انرژی $0/52 \text{ kcal/mol}$ باعث تضعیف پیوند نوکلئوفیل با کربن اکسو می‌گردد.

در حالت تریپلت، انتقال بار از اوربیتال P نیتروژن نوکلئوفیل $(LP(1)N_5)$ به اوربیتال کربن اکسو $(LP^*(1)C_2)$ با انرژی $7/41 \text{ kcal/mol}$ حاکی از تشکیل پیوند بین دو اوربیتال P نیتروژن نوکلئوفیل و کربن اکسو همچنین با نگاه دقیق به جداول مذکور مشخص می‌شود که انتقال بار از اوربیتال P اکسیژن حلقه $(LP(2)O)$ به برهمکنش σ ضد پیوندی بین نیتروژن نوکلئوفیل و کربن اکسو $(BD^*(1)C_2 - N_5)$ با انرژی $2/74 \text{ kcal/mol}$ باعث تضعیف پیوند بین نوکلئوفیل و کربن اکسو می‌گردد.

$BD^*(1)C_2 - N_5$ همان‌طور که از جدول ۶ پیداست از برهمکنش ضد پیوندی بین اوربیتال هیبرید $sp^{2/64}$ کربن اکسو و اوربیتال هیبرید $sp^{1/67}$ نیتروژن نوکلئوفیل تشکیل می‌شود. این امر نشان می‌دهد که گرچه در حدواسط نوکلئوفیل به وردوهیم می‌چسبد ولی بین نوکلئوفیل و اکسیژن حلقه، برهمکنش‌های ضد پیوندی وجود دارد.

بررسی افزایش نوکلئوفیلی از نقطه‌نظر آنالیز OBN مربوط به فراورده

داده‌های NBO برای فراورده در حالت سینگلت و تریپلت در جداول ۷ و ۸ ذکر شده است. برای فراورده در حالت سینگلت انتقال بار از جفت تنهای $O(2)LP$ یا اوربیتال P اتم اکسیژن حلقه وردوهیمی به برهمکنش‌های σ ضد پیوندی بین C_1 و $(BD^*(1)C_1 - C_5)$ و همچنین بین N_1 و C_1 (1) $BD^*(1)N_1 - C_1$) ترتیب با انرژی‌های ΔE_{ij}^2 برابر با $18/67$ و $25/6$ کیلوکالری بر مول روی می‌دهد. این انتقالات باعث تضعیف پیوندهای سیگمای $C_1 - C_5$ و $C_1 - N_1$ می‌شود. همچنین از اوربیتال هیبرید $sp^{0/67}$ به برهمکنش σ ضد پیوندی بین N_1 و C_1 (1) $BD^*(1)N_1 - C_1$) انتقال باری با انرژی ΔE_{ij}^2 برابر با $2/48$ کیلوکالری بر مول روی می‌دهد. حاصل این انتقالات، تضعیف پیوند C_1 با N_1 و C_5 می‌باشد که جزء حلقه پیرولی هستند که C_1 نیز جزء آن حلقه است. این انتقال‌ها به معنای

سپس در حالت گذار به مقدار کمی کاهش پیدا کرده و در فراورده پایانی مجدداً افزایش می‌یابد. تغییر در زاویه‌ی $C_3 - C_2 - O$ در حدواسط و حالت گذار کاهش یافته، ولی به دلیل شکست پیوند $C_2 - O$ در فراورده زاویه مذکور افزایش می‌یابد. زاویه $N_5 - C_2 - C_3$ به‌طور مرتب از حدواسط تا فراورده در هر دو حالت سینگلت و تریپلت روند افزایشی داشته است. در طی حمله نوکلئوفیلی زاویه‌ی $N_5 - C_2 - O$ برای هر دو حالت مطالعه شده، مشابه می‌باشد به‌گونه‌ای که اندازه‌ی این زاویه از حدواسط تا فراورده پایانی کاهش می‌یابد. در حدواسط پیوند کربن و اکسیژن حلقه، شکسته شده و چگونگی قرارگیری فضایی این اتم‌ها به صورتی است که از یک‌دیگر فاصله دارند ولی زاویه‌ی پیوندی آن‌ها روند کاهشی دارد.

زاویه‌ی دووجهی $H_2 - N_5 - C_2 - C_3$ برای هر دو حالت اسپینی از حدواسط به حالت گذار روند افزایشی دارد؛ اما پس از آن مقدار آن منفی و با قدر مطلق بزرگ می‌باشد که به دلیل قرار گرفتن محورهای مختصات در محیط گرافیکی است. در واقع این تغییر مقدار نشان می‌دهد که در فراورده در طی باز شدن حلقه اتم‌های نوکلئوفیل تمایل دارند که با اتم‌های حلقه پیرولی متصل به آن، در یک صفحه قرار بگیرند.

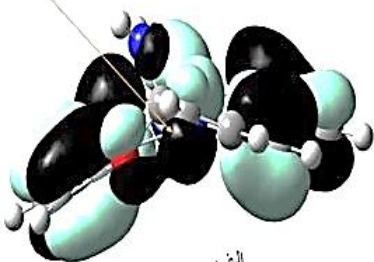
تغییرات طول‌های پیوندی $O-C_1$ و $O-C_2$ از واکنشگرها تا فراورده حاکی از شکست پیوند $O-C_2$ و تشکیل یک پیوند دوگانه بین اتم‌های C_1 و O داشته است. همچنین تغییر طول پیوند N_5-C_2 از حدواسط به فراورده نشان می‌دهد که نوکلئوفیل کاملاً با اتم کربن حلقه پیرولی از نیکل (II) - وردوهیم تشکیل پیوند قوی داده است. همچنین طول پیوند C_2-C_3 که با اتصال نوکلئوفیل در حدواسط افزایش می‌یابد، در فراورده با توجه به اتصال NH_2 به C_2 به یک طول تعادلی و پایدار می‌رسد. تغییر زاویه‌ای C_1-O-C_2 و C_5-C_1-O از حدواسط به فراورده بیانگر کاهش مسطح بودن حلقه وردوهیمی دارد.

افزایش زاویه $N_5-C_2-C_3$ ، نشان می‌دهد که نوکلئوفیل در پیوند شدن با حلقه پیرولی حاوی C_2 ، رو به وضعیتی پایدار دارد و تغییر زاویه دووجهی $H_2-N_5-C_2-C_3$ از حدواسط به فراورده نشان‌دهنده‌ی آن است که نوکلئوفیل می‌خواهد به حلقه پیرولی که به آن چسبیده است در یک صفحه قرار بگیرد که با رجوع به شکل سه‌بعدی فراورده این امر کاملاً آشکار است.

بررسی افزایش نوکلئوفیلی از نقطه‌نظر آنالیز NBO مربوط به حدواسط

با توجه به جداول ۵ و ۶ در حالت سینگلت آشکار می‌شود که در حد واسط انتقال بار از جفت‌های تنهای نیتروژن نوکلئوفیل $LP(1)N_5$ با هیبریداسیون P به برهمکنش σ ضد پیوندی بین اوربیتال‌های هیبریدی $sp^{4/69}$ کربن ۲ با اوربیتال‌های هیبریدی $sp^{2/82}$ اکسیژن

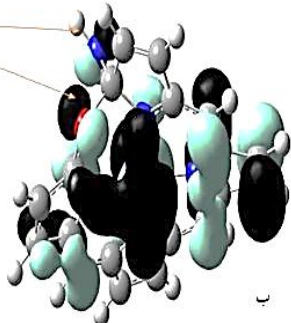
Phase combination on P orbitals of O and C2



الف

P orbital of N atom

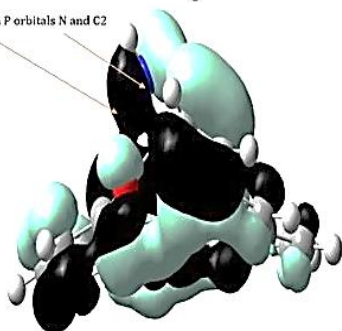
P orbital of O atom



ب

Combination on P orbitals N and C2

P orbital of O



ج

شکل ۴- تفسیر اوربیتال مولکولی الف (HOMO) ب (HOMO-3) ج (HOMO-10) مربوط به حد واسط در حالت سینگلت

در HOMO-3 حالت سینگلت (شکل ۴-ب) اوربیتال P مربوط به O (اکسیژن حلقه‌ی وردوهیم) با ابر الکترونی مستقر بر نیتروژن نوکلئوفیل (به C_2 متصل شده است) برهمکنش ضد پیوندی دارد. مشابه همین حالت را در HOMO-5، HOMO-6، HOMO-7 و HOMO-8 می‌توان مشاهده کرد.

در HOMO-10 حالت سینگلت (شکل ۴-ج) اوربیتال P مربوط به اتم نیتروژن نوکلئوفیل و اوربیتال P مربوط به اتم C_2 همپوشانی پیوندی دارند و این همپوشانی پیوندی با ابر الکترونی مستقر بر اتم اکسیژن حلقه برهمکنش ضد پیوندی دارد. بدین ترتیب، این MO نیز حاکی از تضعیف پیوند بین نیتروژن نوکلئوفیل و کربن اکسوسی C_2 توسط اوربیتال P اکسیژن حلقه وردوهیمی در حدواسط است. در HOMO حالت تریپلت یک برهمکنش پیوندی بین اوربیتال P متعلق به اکسیژن حلقه وردوهیمی با ابر الکترونی مستقر کربن C_1

جدول ۷- انرژی‌های برهمکنش مرتبه‌ی دوم NBO برای بعضی برهمکنش‌های دهنده - گیرنده برای فرآورده در حالت سینگلت و تریپلت

	Donor (i)	Acceptor (j)	$\Delta E_{ij}^{(2)}$ (kcal.mol ⁻¹)
Singlet	LP (1) O	BD* (1) N ₁ - C ₁	۲۰۴۸
	LP (2) O	BD* (1) C ₁ - C ₅	۱۸۰۶۷
	LP (2) O	BD* (1) N ₁ - C ₁	۲۵۰۶
Triplet	LP (1) O	BD* (1) N ₁ - C ₁	۴۰۱۲

جدول ۸- هیبریداسیون بعضی برهمکنش‌های جفت‌های تنها و ضد پیوندی برای فرآورده در حالت سینگلت و تریپلت

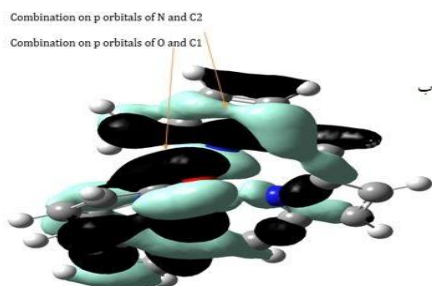
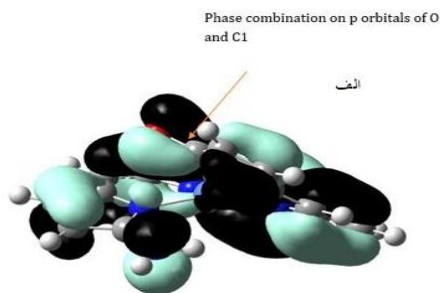
		Hybridization	Occupancy
Singlet	LP (1) O	sp ^{0.67}	۱.۹۷
	LP (2) O	P	۱.۸۷
	BD* (1) N ₁ - C ₁	0.6151*sp ^{1.97} _{N1} - 0.7884*sp ^{2.24} _{C1}	۰.۰۹
	BD* (1) C ₁ - C ₅	0.7166*sp ^{1.77} _{C1} - 0.6975*sp ^{2.35} _{C5}	۰.۰۷
Triplet	LP (1) O	sp ^{0.66}	۰.۹۹
	BD (2) C ₁ - O	0.6292* _p C ₁ + 0.7772* _p O	۰.۹۵
	BD* (1) N ₁ - C ₁	0.6151*sp ^{1.97} _{N1} - 0.7884*sp ^{2.24} _{C1}	۰.۰۷

کشش اتم C_1 توسط اکسیژن حلقه می‌باشد و با توجه به شکل فرآورده می‌بینیم که اکسیژن حلقه کاملاً از C_2 فاصله گرفته و فاصله‌ی خود را با C_1 در حد یک پیوند دوگانه کاهش داده است.

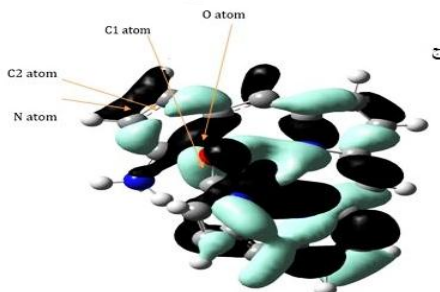
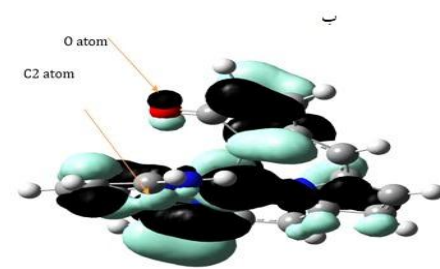
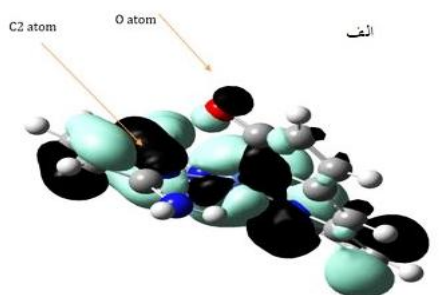
برای فرآورده در حالت تریپلت نیز انتقال بار از LP(1)O (اوربیتال هیبریدی sp^{0/66} اکسیژن حلقه) به برهمکنش σ ضد پیوندی بین اوربیتال هیبرید sp^{1/97} اتم N₁ و sp^{2/24} اتم C_2 با انرژی ΔE_{ij}^2 برابر با ۴/۱۲ کیلوکالری بر مول دیده می‌شود که حاکی از تضعیف پیوند N_1 با C_1 توسط اکسیژن حلقه وردوهیمی دارد، یعنی این اکسیژن، کربن اکسو C_1 را به سمت خود می‌کشد. همچنین تشکیل یک برهمکنش π پیوندی بین اوربیتال P اتم کربن C_1 و اوربیتال P اتم کربن اکسیژن حلقه وردوهیمی BD(2) C_1 -O دیده می‌شود؛ یعنی در فرآورده در حالت اسپینی تریپلت یک پیوند π بین C_1 و اکسیژن حلقه وردوهیمی تشکیل می‌شود.

تفسیر اوربیتال مولکولی مربوط به حدواسط

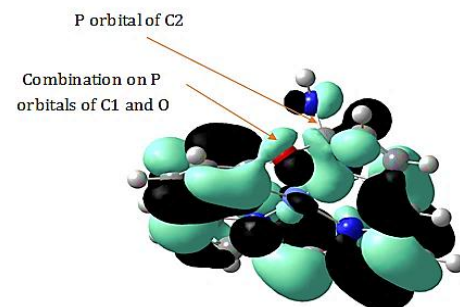
در HOMO حالت سینگلت (شکل ۴-الف) یک برهمکنش پیوندی بین اوربیتال P متعلق به اکسیژن حلقه وردوهیمی با ابر الکترونی مستقر بر کربن C_2 دیده می‌شود که به معنای وجود برهمکنش پیوندی بین C_2 و O حلقه وردوهیمی است.



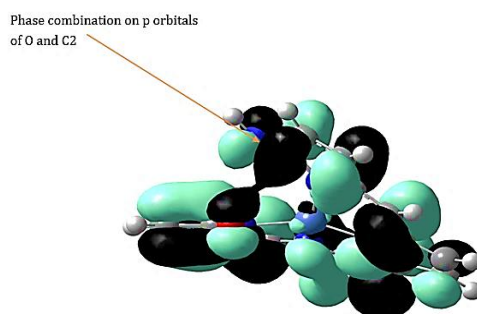
شکل ۷- تفسیر اوربیتال مولکولی (الف) HOMO-13 (ب) HOMO-16 مربوط به فراورده در حالت سینگلت



شکل ۸- تفسیر اوربیتال مولکولی (الف) HOMO-2 (ب) HOMO-3 (ج) HOMO-15 مربوط به فراورده در حالت تریپلت



شکل ۵- تفسیر اوربیتال مولکولی HOMO مربوط به حد واسط در حالت تریپلت



شکل ۶- HOMO مربوط به حد واسط در حالت کویتت

دیده می‌شود که برآیند این برهمکنش پیوندی با ابر الکترونی مستقر بر اتم C₂ برهمکنش ضد پیوندی دارد. تضعیف ابر الکترونی بر روی اتم C₂ توسط پیوند بین اتم‌های C₁ و O حلقه وردوهیمی، اشاره بر ناپایدار بودن حدواسط نسبت به گونه فراورده دارد (شکل ۵).

در HOMO حالت کویتت یک برهمکنش پیوندی بین اوربیتال P متعلق به اکسیژن با ابر الکترونی مستقر کربن C₂ دیده می‌شود که نشان می‌دهد در حدواسط هنوز حلقه وردوهیمی باز نشده است (شکل ۶).

تفسیر اوربیتال مولکولی مربوط به فراورده

در HOMO-13 حالت سینگلت اوربیتال P مربوط به O (اکسیژن حلقه‌ی وردوهیم) با ابر الکترونی مستقر بر C₁ برهمکنش هم فاز و متقارن دارند که انتظار یک پیوند قوی‌تر از پیوند سیگمای بین دو اتم را داریم. در واقع در فراورده یک پیوند π بین اتم کربن C₁ و اکسیژن حلقه وردوهیمی تشکیل می‌شود. چون از طرفی اکسیژن حلقه وردوهیمی کاملاً از کربن اکسوی C₂ فاصله گرفته است (شکل ۷-الف). در HOMO-16 حالت سینگلت (شکل ۷-ب) اوربیتال P مربوط به اتم N نوکلئوفیل با ابر الکترونی مستقر بر C₂ برهمکنش هم فاز و متقارن دارند و همچنین بین اوربیتال P مربوط به O با ابر الکترونی مستقر بر C₁ یک تلفیق هم فاز روی داده است که انتظار یک پیوند قوی‌تر از پیوند سیگمای بین دو اتم را داریم. این MO بیانگر آن است که

اتم (II) Ni باعث افزایش بار مثبت روی اتم‌های کربن مجاور به اتم اکسیژن در $[\text{Ni}^{II}(\text{OP})]^+$ نسبت به ۵- اکسپورفیرین می‌شود. با حمله‌ی نوکلئوفیل NH_2^- به این اتم کربن نخست یک حد واسط تشکیل می‌شود که با عبور از یک حالت گذار منجر به یک کمپلکس حلقه باز $[\text{Ni}^{II}(\text{BNu})]^+$ می‌گردد. چنین فراورده باز زنجیری هم از نظر ترمودینامیکی و هم سینتیکی مطلوب می‌باشد. با توجه به این که در واکنش افزایش نوکلئوفیل به کمپلکس نیکل-(II) وردوهیم حلقه باز می‌شود پس چنین متالوپورفیرینی را نمی‌توان به‌عنوان دارویی در درمان یرقان مورد استفاده قرار داد.

با فاصله گرفتن اکسیژن حلقه وردوهیمی از کربن اکسوی C_2 ، پیوند قوی‌تری بین نوکلئوفیل و C_2 بدون مزاحمت اکسیژن حلقه وردوهیمی تشکیل می‌شود. از طرفی اکسیژن مذکور با کربن اکسوی C_1 تشکیل یک پیوند π ی قوی می‌دهد.

در حالت تربیت HOMO-2 (شکل ۸-الف) و HOMO-3 (شکل ۸-ب)، اتم اکسیژن و اتم C_2 دارای بیش‌ترین فاصله از یک-دیگر هستند به طوری که نمی‌توان برهمکنشی برای آن‌ها قائل شد. در HOMO-15 حالت تربیت (شکل ۸-ج) نیز بین ابر الکترونی اتم اکسیژن و اتم C_1 تلفیق هم فاز مشاهده می‌شود و از طرفی یک لوب از اوربیتال P اتم نیتروژن نوکلئوفیل با اوربیتال C_2 برهمکنش متقارن دارد.

نتیجه‌گیری

فرایند باز شدن حلقه با استفاده از واکنش افزایش نوکلئوفیل NH_2^- به $[\text{Ni}^{II}(\text{OP})]^+$ توسط روش B3LYP انجام شده است. حضور

تاریخ دریافت: ۱۳۹۹/۱۲/۲۸؛ تاریخ پذیرش: ۱۴۰۰/۰۲/۲۷

مراجع:

- [۱] ص، باوفا؛ ف، باوفا، آموزش کاربردی نرم افزارهای Gaussian View، Gauss View، Chem&AIM Hyper، انتشارات اندیشه سرا، تهران. (۱۳۹۱).
- [2] Ortiz de Montellano, P. R., **Heme Oxygenase Mechanism: Evidence for an Electrophilic, Ferric peroxide species**, *Accounts of chemical research*. **31(9)**: 543-9 (1998).
- [3] Yoshida, T., Migita, C. T., **Mechanism of Heme Degradation by Heme Oxygenase**. *Journal of inorganic biochemistry*, **82(1-4)**: 33-41 (2000).
- [4] Liu, Y., de Montellano, P. R. O., **Reaction Intermediates and Single Turnover Rate Constants for the Oxidation of Heme by Human Heme Oxygenase-1**, *J Biol Chem*. **275(8)**: 5297-5307 (2000).
- [5] Gheidi, M., Safari, N., Bahrami, H., Zahedi, M., **Theoretical Investigations of the Hydrolysis Pathway of Verdoheme to Biliverdin**. *Journal of Inorganic Biochemistry*, **101(3)**: 385-395 (2007).
- [6] Bahrami, H., Zahedi, M., Safari, N., **Theoretical Investigations of the Reactivity Ofverdoheme Analogues: Opening of the Planar Macrocyclic by Amide, Dimethyl Amide, and Hydroxide Nucleophiles to form Helical Biliverdin type Complexes**, *Journal of inorganic biochemistry*, **100(9)**: 1449-1461 (2006).
- [7] Davari, M. D., Bahrami, H., Zahedi, M., Safari, N., **How tin Metal Prevents Verdoheme Ring Opening? Comp Arative Study of Various Nucleophiles**, *Journal of Molecular Structure: THEOCHEM*. **908(1)**: 1-11 (2009).
- [8] Johnson, J. A., Olmstead, M. M., Balch, A. L., Balch. **Reactivity of the Verdoheme Analogues. Opening of the Planar Macrocyclic by Amide and Thiolate Nucleophiles To Form Helical Complexes**, *Inorg, Chem*, **38(23)**: 5379-5383 (1999).

- [9] Becke, A. D., [Density-Functional Thermochemistry. IV. A New Dynamical Correlation Functional and Implications for Exact-Exchange Mixing](#), *J. Chem. Phys.* **104**: 1040 (1996).
- [10] Lad, L., Friedman, J., Li, H., Bhaskar, B., Ortiz de Montellano, P. R., Poulos, T. L., [Crystal Structure of Human Heme Oxygenase-1 in a Complex with biliverdin](#). *Biochemistry*, **43(13)**: 3793-801 (2004).
- [11] Koerner, R., Latos-Grażyński, L., Balch, A. L., [Models for Verdoheme Hydrolysis. Paramagnetic Products from the Ring Opening of Verdohemes, 5-Oxaporphyrin Complexes of Iron \(II\), with Methoxide Ion](#). *Journal of the American Chemical Society*, **120(36)**: 9246-55 (1998).
- [12] Johnson, J. A., Olmstead, M. M., Stolzenberg, A. M., Balch, A. L., [Ring-Opening and Meso Substitution from the Reaction of Cyanide Ion with Zinc Verdohemes](#). *Inorganic Chemistry*, **40(22)**: 5585-95 (2001).
- [13] Latos-Grażyński, L., Johnson, J., Attar, S., Olmstead, M. M., Balch, A. L., [Reactivity of the Verdoheme Analogues, 5-Oxaporphyrin Complexes of Cobalt \(II\) and Zinc \(II\), with Nucleophiles: Opening of the Planar Macrocycle by Alkoxide Addition to form Helical Complexes](#), *Inorganic Chemistry*. **37(18)**: 4493-9 (1998).
- [14] Drummond, G. S., Kappas, A., [Prevention of Neonatal Hyperbilirubinemia by tin Protoporphyrin IX, a Potent Competitive Inhibitor of Heme Oxidation](#). *Proceedings of the National Academy of Sciences*, **78(10)**: 6466-70 (1981).
- [5] Davydov, R. M., Yoshida, T., Ikeda-Saito, M., Hoffman, B. M., [Hydroperoxy-Heme Oxygenase Generated by Cryoreduction Catalyzes the Formation of \$\alpha\$ -Meso-Hydroxyheme as Detected by EPR and ENDOR](#), *Journal of the American Chemical Society*. **121(45)**: 10656-7 (1999).
- [16] Claire, T., [Solid-State Self-Association Of The Two-Electron Oxidation Product Of A Biliverdin Analogue](#). *Journal Of The Chemical Society, Chemical Communications*. **6**: 643-4(1995).
- [17] Frisch, MJ. GAUSSIAN 03, Revision A. 1, MJ Frisch, et. Al., *Gaussian, Inc., Pittsburgh PA*. (2003).
- [18] Zahedi, M., Bahrami, H., Shahbazian, S., Safari, N.; Ng, S. W., [An ab Initio/Hybrid \(ONIOM\) Investigation of Biliverdin Isomers and Metal-Biliverdin Analogue Complexes](#), *Journal of Molecular Structure: THEOCHEM*. **633(1)**: 21-33 (2003).
- [19] Sarabi, S., Jamaat, P. R., Djahaniani, H., [Theoretical Kinetics and Thermodynamics Study: Peripheral Substituent Effects on the Hydrolysis of Verdoheme](#), *Journal of Porphyrins and Phthalocyanines*, **24(10)**: 1233-1241 (2020).
- [20] Taghizadeh, A., Asli, M. D., Jamaat, P. R., [Theoretical Study of First Row Transitional Metals Effects on Stabilization of Verdoheme Analogues](#), *Journal of Porphyrins and Phthalocyanines*, **23(10)**: 1100-1109 (2019).
- [21] Tasharofi, H., Asli, M. D., Jamaat, P. R., [Multiplicity Spin, Structure, and Charge of Iron-Verdohemeoxygenase Complex: A Comparison Study by the DFT Method](#), *Journal of Porphyrins and Phthalocyanines*, **24(10)**: 1208-1214 (2020).
- [22] Tirado-Rives, J., Jorgensen, W. L., [Performance of B3LYP Density Functional Methods for a Large Set of Organic Molecules](#), *Journal of Chemical Theory and Computation*, **4(2)**: 297-306 (2008).