



بررسی نظری برهمکنش های π - π بین بخش های حلقوی بعضی از داروها با نوکلئیک اسیدهای گوانین و آدنین: روش DFT، آنالیز AIM و محاسبات

حسین عزیزی توپکانلو^{۱*}، ضحی رحمانی^۲

^۱گروه شیمی، دانشگاه نیشابور، نیشابور، ایران

^۲گروه شیمی، آزمایشگاه شیمی کوانتومی محاسباتی، دانشگاه سیستان و بلوچستان، زاهدان، ایران

تاریخ ثبت اولیه: ۱۳۹۶/۰۶/۰۳، تاریخ دریافت نسخه اصلاح شده: ۱۳۹۶/۰۷/۱۶، تاریخ پذیرش قطعی: ۱۳۹۶/۰۷/۲۵

چکیده

روش تابعی چگال (DFT)، اتم در مولکول و روش NBO برای بررسی برهمکنش های π - π بین بخش های مختلف دارویی حلقوی شامل ایندول (I)، بنزوتیوفن (Bt) و بنزوفوران (Bf) با گوانین (G) و آدنین (A) به کار گرفته شد. چندین کنفورمر مختلف از کمپلکس های تشکیل شده بین بخش های مختلف دارویی با گوانین و آدنین توسط تابع M062X/6-311++G(d,p) بهینه شدند. نتایج نشان داد که کنفورمر IG1 و IA6 بیشترین پایداری را در بین تمام کنفورمرهای گوانین و آدنین دارند و ترتیب پایداری ها برای کمپلکس های گوانین به صورت $IG1 > IA6 > BtG6 > BfG1$ و همچنین برای کمپلکس های آدنین به صورت $IA6 > BtA6 > BfG6$ است. به علاوه، بررسی ما نشان داد که نتایج حاصل از روش DFT کاملاً در تطابق با نتایج به دست آمده از آنالیز AIM است. اما برعکس ارتباط مناسبی بین نتایج AIM و NBO مشاهده نگردید.

واژه های کلیدی: برهمکنش های π - π ، انرژی برهمکنش، انرژی اتصال، بخش های دارویی.

۱. مقدمه

برهمکنش های غیرکوالانسی نقش بسیار ویژه ای را در علوم زیستی، کنترل پدیده های متنوعی شامل دمای جوش مایعات، انرژی های حلال پوشی و تعیین ساختار DNA و RNA و پروتئین ها بازی می کنند. برهمکنش های π (π -interactions) شامل (استکینگ) انباشتگی π (π -stacking)، کاتیون- π ، آنیون- π ، π -X-H... و تشکیل دهنده ی یکی از مهم ترین طبقه بندی های برهمکنش های غیرکوالانسی می باشند که نقش حیاتی در ساختارهای بیومولکولی، اتصالات دارویی و خواص مواد مزدوج π - π را

*عهده دار مکاتبات: حسین عزیزی توپکانلو

نشانی: گروه فیزیک و شیمی، دانشگاه نیشابور، نیشابور، ایران

پست الکترونیک: E-mail: h.azizi@neyshabur.ac.ir

تلفن: ۰۵۱۴۳۳۰۵۰۰۰

ایفا می کند [۵-۱]. برای نشان دادن اهمیت موضوع می توان گفت که برهمکنش های آروماتیک-آروماتیک نقش بسیار ویژه ای نه تنها در پایداری پروتئین ها بلکه در شناسایی فرایندهای پروتئین - پروتئین و پروتئین - لیگاند را بر عهده دارند [۶]. به همین دلیل است که بسیاری از محققین بیش از نیم قرن است که علاقه مند به بررسی سیستم های دارای برهم کنش π هستند [۷-۸].

با تمام این وجود هنوز سوالات اساسی در مورد برهم کنش های غیرکوالانسی باقی مانده است، سوالاتی از قبیل اینکه قدرت این پیوندها چقدر است و یا اینکه تغییر ساختار هندسی سیستم ها چه تاثیری بر قدرت این پیوندها دارند. بنابراین جهت طراحی داروی مناسب برای کاربردهای خاص و پیش بینی خواص فیزیکی برای کاربردهای ویژه نیاز است تا یک ارتباط مناسبی بین خواص پایه ای سیستم از قبیل ساختار الکترونیکی و مولکولی و خواص شیمیایی و فیزیکی این سیستم ها برقرار بشود. به عبارت ساده تر باید بتوان به طریقی یک ارتباط منطقی و علمی بین خواص میکروسکوپی و خواص ماکروسکوپی در مورد این سیستم ها برقرار کرد. نوکلئیک اسیدها یکی از مهمترین گروه های زیستی شامل برهمکنش های π یک نقش بسیار اساسی را در پدیده های بیولوژیکی دارند. مهمترین دلیل برای این موضوع این است که این دسته از مواد می توانند برهمکنش های برگشت پذیر با طیف وسیعی از مواد شامل آب، یون های فلزی و کمپلکس هایشان، مولکول های آلی کوچک و پروتئین ها داشته باشند. این برهمکنش ها از آن جهت دارای اهمیت خاصی هستند که در تداخل داروها در داخل DNA تاثیر گذار هستند [۹-۱۰]. همچنین برهمکنش های انباشتگی π از این جهت دارای اهمیت هستند که می توان از آنها برای فهمیدن چندریختی های وابسته به زنجیره استفاده کرد که اساسا توسط خواص جفت بازهای تک تعیین می گردد [۱۱].

به جهت اهمیت موضوع مطالعات بسیار زیادی در زمینه برهمکنش های انباشتگی π هم به صورت تجربی [۱۲-۱۳] و هم به صورت نظری [۱۴-۱۵] صورت گرفته است. در بین بسیاری از مواد فعال زیستی، ایندول ها^۱ (I) دسته مهمی از مواد هتروسیکل هستند که دارای ویژگی هایی مانند داشتن خواص دارویی، داروهای گیاهی و همچنین به عنوان یک زیربنا در مواد عامل دار شده می باشد (شکل ۱). ایندول از یک حلقه بنزنی و یک حلقه پیرول تشکیل شده است که با یک پیوند دوگانه به همدیگر به اشتراک گذاشته شده اند. همچنین زنجیره کناری آمینو اسید تریپتوفان به طور نرمال توسط ایندول مدل شده است. ویژگی مهم دیگر ایندول در این است که در ساختار داروهای موثری مانند ایندومتازین^۲ و التریپتان^۳ به کار رفته است. از گونه های فعال بیولوژیکی دیگر می توان به ترکیبات هتروسیکل بنزوفوران^۴ (Bf) و بنزوتیوفن^۵ (Bt) اشاره کرد که به ترتیب حلقه بنزن به مولکول های فوران^۶ و تیوفن^۷ متصل شده است (شکل ۱). مشتقات بنزوفوران برای مشکلاتی مانند برطرف کننده ی قند خون بالا، ضد درد، ضد عفونی کننده، ضد میکروبی و ضد تومور مورد استفاده قرار می گیرد [۱۶-۱۷] و همچنین به صورت بخش اصلی برخی از داروها شرکت می کنند [۱۸].

¹ indoles

² indomethacin

³ eletriptan

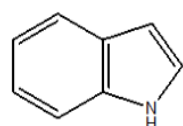
⁴ benzofuran

⁵ benzothiophene

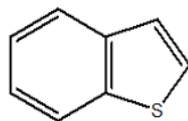
⁶ furan

⁷ thiophene

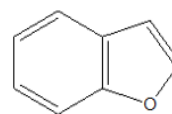
هدف از این تحقیق مطالعه و تمرکز بر روی برهمکنش های انباشتگی $\pi-\pi$ بین بخش های دارویی^۱ (DF) مرسوم شامل ایندول، بنزوفوران و بنزوتیوفن و چند اسید نوکلئیک شامل گوانین^۲ (G) و آدنین^۳ (A) با بکارگیری روش های مکانیک کوانتومی است. ساختار مولکولی گوانین و آدنین در شکل ۱ آورده شده است. بررسی و تعیین کنفورمرهای مختلف کمپلکس های تشکیل شده بین DF های مورد مطالعه و اسید نوکلئیک گوانین و آدنین هدف بعدی این کار است.



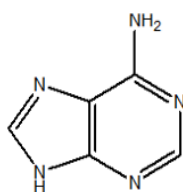
Indole (I)



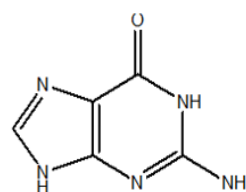
Benzothiophene (Bt)



Benzofuran (Bf)



Adenine (A)



Guanine (G)

شکل ۱. ساختار مولکولی ایندول، بنزوتیوفن، بنزوفوران، آدنین و گوانین.

۲. روش های محاسباتی

تمام محاسبات با برنامه‌ی Gaussian 09 [۱۹] در سطح محاسباتی M062X و تابع پایه 6-311++G(d,p) انجام شده اند. به خوبی مشخص شده است که روش DFT می‌تواند تعادل خوبی بین هزینه و صحت نتایج محاسباتی برقرار کند. ما در این کار از تابع محاسباتی M06-2X که پیشنهاد ترولار^۴ و همکارانش [۲۰] بوده است استفاده کردیم که پیش بینی های بسیار دقیقی را برای برهمکنش های غیرکوالانسی نتیجه می‌دهد [۲۱]. هر ساختار بهینه سازی شده‌ی نهایی باید کنترل شود تا در طول محاسبات فرکانس در سطوح مربوطه، مینیمم حقیقی باشد. همچنین، همان‌طور که از قبل مشخص است انرژی های برهم کنش به شدت تحت تأثیر خطای برهم نهش مجموعه‌ی پایه^۵ (BSSE) قرار دارد [۲۲]. برای انرژی برهم کنش، با به کار بردن تصحیح متعادل کننده^۶، BSSE محاسبه می‌شود و انرژی نسبی یک ساختار معین، به مفهوم اختلاف موجود نسبت به پایدارترین ساختار است. BSSE در تمام محاسبات ساختار الکترونی مولکولی، که در آن اوربیتال‌ها بر حسب توابع پایه‌ی تحلیلی متمرکز بر نقاط متفاوت

¹ drug fragments

² Guanine

³ Adenine

⁴ Truhlar

⁵ Basic Set Supper Position Error (BSSE)

⁶ Counterpoise method

(معمولاً هسته‌ها) وابسته به شکل هندسی سیستم مورد مطالعه بسط می‌یابند، وجود دارند. آنالیزهای NBO^۱ با به‌کارگیری نرم افزار NBO 5.0 انجام گرفت [۲۳]. همچنین برای بررسی خواص توپولوژیکی دانسیته بار الکترونی از روش اتم در مولکول [۲۵] AIM^۲ با استفاده از نرم افزار AIM2000 [۲۵] توسط سطح محاسباتی M062X و تابع پایه 6-311++G(d,p) انجام گرفت.

۳. نتایج و بحث

کنفورم‌های مختلف کمپلکس‌های ایندول - گوانین (IG)، بنزوتیوفن - گوانین (BtG)، بنزوفوران - گوانین و همچنین کمپلکس‌های ایندول - آدنین (IA) بنزوتیوفن - آدنین (BtA) و بنزوفوران - آدنین (BfA) به‌منظور بررسی برهم‌کنش بین باز و قطعه‌ی دارویی در سطح نظری M062X/6311++G(d,p) بهینه شدند. محاسبات AIM و NBO نیز بر روی آنها انجام پذیرفت.

۳-۱. کمپلکس‌های ایندول - گوانین (IG)

با توجه به میزان انرژی برهم‌کنش، کمپلکس IG شامل هفت کنفورمر است (IG1 تا IG7). انرژی برهم‌کنش بین گونه ۱ و گونه ۲، با استفاده از معادله‌ی زیر محاسبه می‌شود [۲۶]:

$$\Delta E = (E_{\text{Complex}}) - (E_{\text{DF}} + E_{\text{GorA}}) \quad (1)$$

در این معادله E_{DF} و E_{GorA} ، به ترتیب نشان‌دهنده‌ی انرژی‌های بخش‌های دارویی (ایندول، بنزوتیوفن و بنزوفوران) و انرژی‌های گوانین یا آدنین هستند و E_{Complex} انرژی کمپلکس تشکیل شده از DF و G یا A است. ΔE انرژی کل برهم‌کنش (پایداری) بین DF و G یا A است. به هر حال می‌توان آنها را از نظر محدوده‌ی انرژی به سه دسته تقسیم کرد.

دسته‌ی اول شامل کنفورمرهای IG1 و IG4 می‌شود. کمپلکس IG1 پایدارترین کنفورمر در بین هفت کنفورمر موجود است (شکل ۲). محاسبات AIM نشان می‌دهد که احتمالاً حضور نقطه بحرانی پیوند بین کربن گروه کربونیل باز گوانین با یکی از کربن‌های حلقه‌ی ایندول [O=C ... C] و همچنین یکی از کربن‌های باز گوانین با نیتروژن درون حلقه‌ی ایندول [HN ... C]، موجب پایداری این ساختار شده است. به‌علاوه نقطه بحرانی بین یکی از هیدروژن‌های گروه NH₂ باز گوانین با کربن حلقه ایندول [HNH ... C] نیز به پایداری این کنفورمر کمک می‌کند.

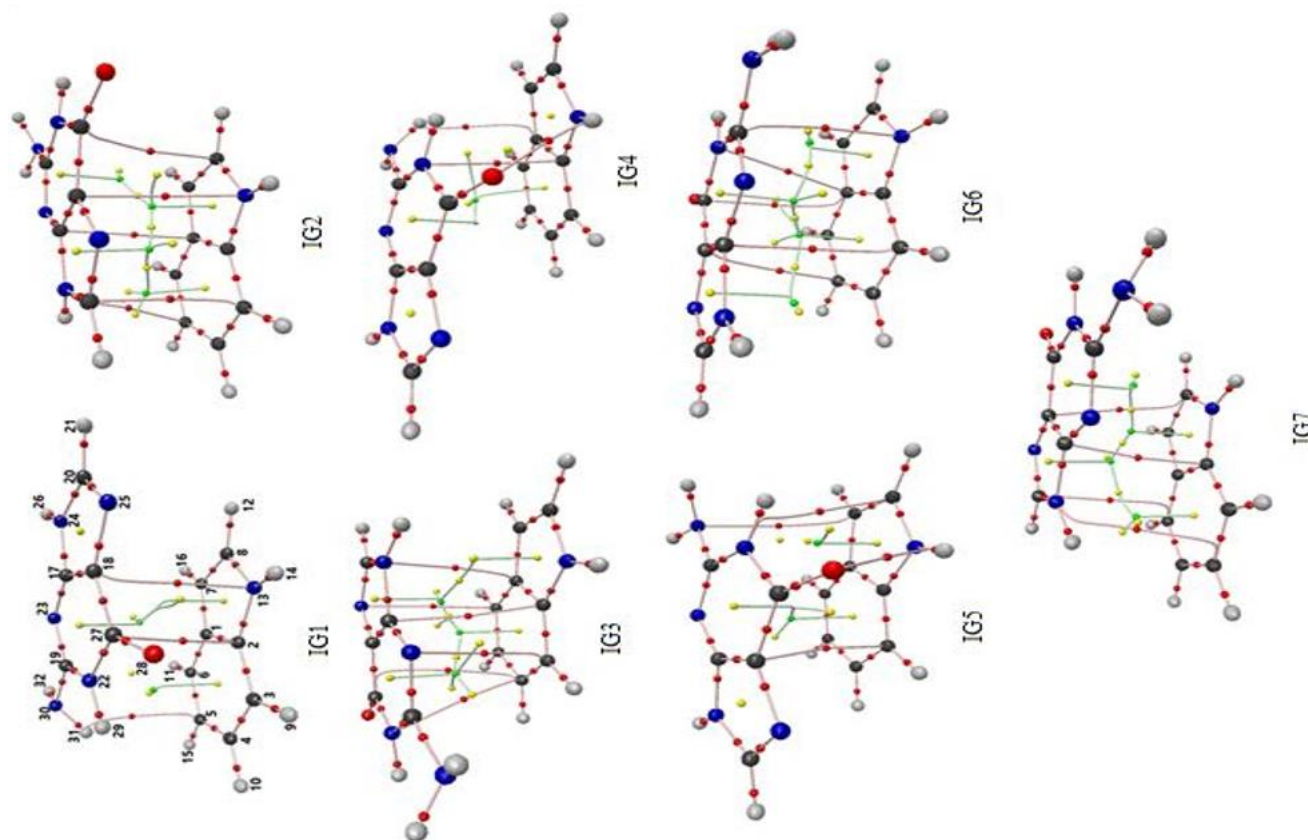
در کمپلکس IG4 که از نقطه‌نظر پایداری در رتبه‌ی دوم قرار دارد، برهم‌کنش ضعیف پیوند هیدروژنی بین اتم اکسیژن گروه کربونیل گوانین و هیدروژن NH ایندول [C=O ... HN] مشاهده می‌شود به‌طوری‌که فاصله‌ی اتم اکسیژن گروه کربونیل با هیدروژن 2.235Å است. به‌علاوه برهم‌کنش هیدروژنی ضعیف [HNH ... C] در این کنفورمر نیز مشاهده می‌شود.

با توجه به مجموع چگالی الکترونی در نقاط بحرانی پیوند برای این دو کنفورمر، مشاهده می‌شود که برای کمپلکس IG1 این مجموع، بیشتر از سایر کنفورمرهاست. از طرفی با وجود این که در ساختار IG1 برهم‌کنش ضعیف پیوند هیدروژنی [C=O ... HN]

¹ natural bond orbital (NBO)

² atoms in molecules

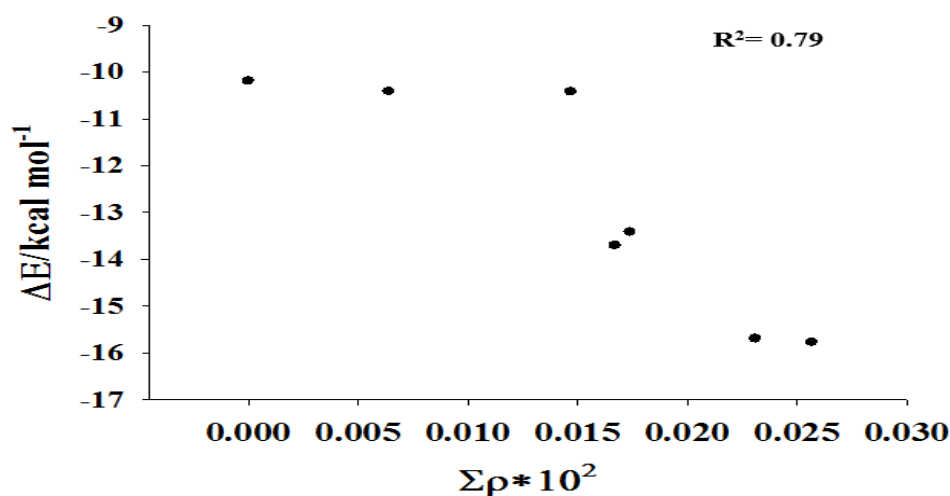
مشاهده نمی‌شود و فاصله‌ی اتم اکسیژن گروه کربونیل با هیدروژن متصل به نیتروژن 2.853\AA است ولی احتمالاً به دلیل داشتن برهم کنش $\pi-\pi$ استکینگ قوی‌تر، پایدارتر از ساختار IG4 است زیرا در کنفورمر IG4 باز گوانین روی سطح مولکول ایندول کج شده است و حضور برهم کنش $\pi-\pi$ استکینگ بین حلقه‌های آروماتیک دو مولکول کم‌رنگ شده است.



شکل ۲. کانفورم‌های طراحی شده بین ایندول - گوانین.

ساختارهای IG2 و IG5 از نظر پایداری انرژی برهم کنش در دسته‌ی دوم جای می‌گیرند. در هر دوی این ساختارها نقطه‌ی بحرانی پیوند بین $[C=O \dots HN]$ و $[HNH \dots C]$ مشاهده نمی‌شوند و به همین دلیل نسبت به دسته‌ی اول ناپایدارترند. کنفورمر IG4 به دلیل وجود برهم کنش $[O=C \dots C]$ و $[NC \dots NH]$ نسبت به ساختار IG5 پایدارتر است. در ساختار IG5 اکسیژن گروه کربونیل گوانین با اتم نیتروژن ایندول $[C=O \dots NH]$ برهم کنش داده است که به دلیل وجود دافعه‌ی بین زوج الکترون‌های تنهای اتم‌های اکسیژن و نیتروژن، موجب ناپایداری این ساختار می‌شود. در ساختار IG5 باز گوانین بر روی ساختار ایندول کج شده و فاصله‌ی اکسیژن گروه کربونیل و هیدروژن NH ایندول، 2.423\AA است که می‌تواند حاکی از برهم کنش ضعیف بین اکسیژن و هیدروژن باشد که در ساختار IG2 وجود ندارد و به همین دلیل برخلاف انتظار مجموع چگالی الکترونی در نقاط بحرانی پیوند برای کنفورمر IG5 نسبت به IG2 کمی بیشتر است که با ترتیب انرژی پایداری این دو کنفورمر مطابقت ندارد.

ساختارهای IG3 و IG6 و IG7 از نظر پایداری انرژی برهم کنش در دسته سوم قرار دارند. در هر سه ساختار نقطه بحرانی پیوند بین [C=O ... HN] و [HNH ... C] دیده نمی‌شود بنابراین نسبت به دسته اول ناپایدارترند. در ساختارهای IG6 و IG3 حضور نقطه بحرانی پیوند بین [O=C ... C] منجر به پایداری این ساختارها نسبت به کنفورمر IG7 می‌شود ولی از طرفی در ساختار IG6 حضور نقطه بحرانی پیوند بین [NC ... NH]، که در کنفورمرهای IG3 و IG7 دیده نمی‌شود، باعث پایداری ساختار IG6 نسبت به کنفورمر IG3 می‌شود. در ساختار IG7 هیچ یک از برهم کنش‌های فوق وجود ندارد، بنابراین ناپایدارترین ساختار محسوب می‌شود. از طرفی مجموع چگالی الکترونی در نقاط بحرانی پیوند برای کنفورمر IG6 بیشتر از دو کنفورمر دیگر است که با انرژی پایداری کمپلکس‌ها هم‌خوانی دارد. برای فهم بهتر نمودار ΔE بر حسب $\Sigma\rho$ به دست آمده برای کمپلکس‌های ایندول-گوانین در شکل ۳ آورده شده است. همانطور که از این شکل استنباط می‌شود تقریباً یک رابطه خطی بین این دو پارامتر برقرار است. داده‌های مربوط به چگالی الکترونی در نقاط بحرانی پیوند برای برهم کنش‌های مؤثر در پایداری کمپلکس‌های ایندول-گوانین در جدول ۱ گزارش شده است.



شکل ۳. ΔE بر حسب $\Sigma\rho$ بدست آمده برای کمپلکس‌های ایندول-گوانین.

جدول ۱. انرژی پایداری ΔE بر حسب کیلوکالری بر مول و دانسیته الکترونی ρ محاسبه شده در نقاط بحرانی پیوندها کمپلکس‌های ایندول - گوانین (IG).

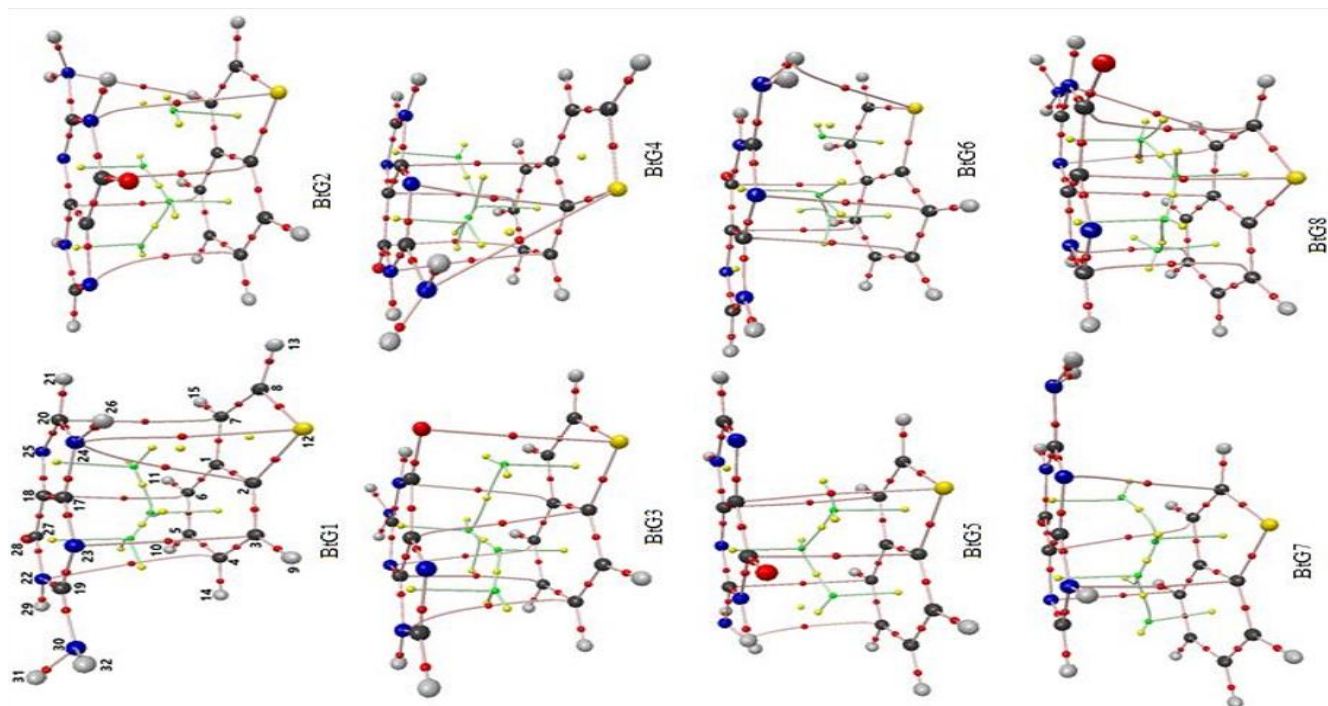
	ΔE (kcal mol ⁻¹)	[C=O...HN]	[C=O...N]	[O=C...C]	[NC...NH]	[HNH...C]	[H ₂ N...C]	$\Sigma\rho 10^2$
IG1	-۱۵/۷۶۹			۹/۵۴۰۳	۸/۹۹۹۶	۷/۱۴۱۴		۲/۵۶۸۱
IG2	-۱۳/۷۰۴			۸/۲۹۸۹	۸/۴۱۹۸			۱/۶۷۱۹
IG3	-۱۰/۴۱۱			۶/۴۰۲۸				۰/۶۴۰۳
IG4	-۱۵/۶۹۳	۱۵/۳۷۰۶				۷/۷۳۶۸		۲/۳۱۰۷
IG5	-۱۳/۴۱۴		۱۱/۷۶۸۱				۵/۶۲	۱/۷۳۸۸
IG6	-۱۰/۴۱۸			۷/۴۶۰۹	۷/۲۳۹۳			۱/۴۷۰۰
IG7	-۱۰/۱۸۷							۰/۰۰۰۰

۲-۳. کمپلکس‌های بنزوتیوفن - گوانین (BtG)

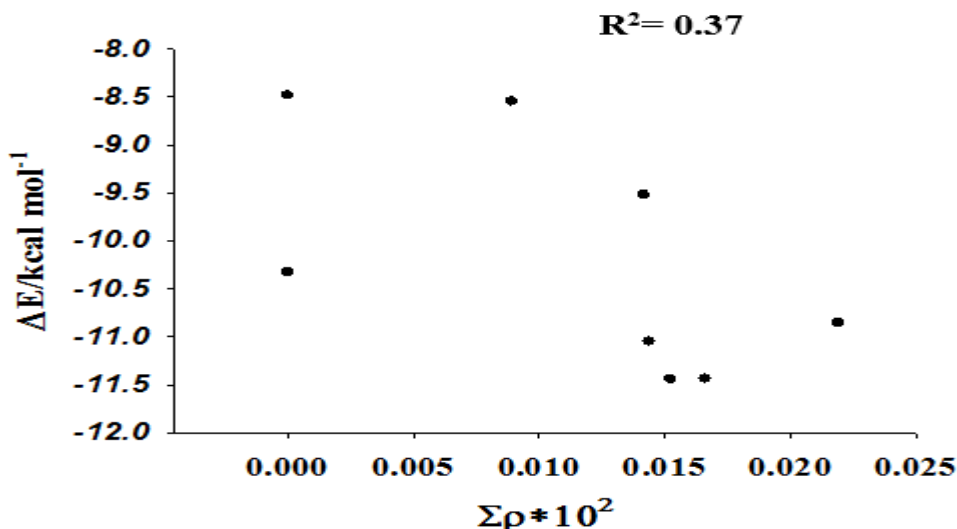
با توجه به محدوده انرژی برهم کنش کمپلکس بنزوتیوفن - گوانین، بر اساس شکل ۴ می‌توان هشت کنفورمر موجود BtG1 تا BtG8 را در سه دسته طبقه بندی کرد.

ساختارهای BtG5 و BtG6 در دسته‌ی نخست قرار دارند. ساختار BtG6 به دلیل داشتن پیوند هیدروژنی [HNH ... S] و میزان بالای چگالی الکترونی نقطه‌ی بحرانی برای این پیوند، پایدارترین ساختار است. حضور نقطه‌ی بحرانی پیوند [O=C ... C] در هر دو ساختار BtG5 و BtG6 به پایداری آن‌ها کمک می‌کند. ساختارهای BtG1 و BtG2 و BtG8 در دسته‌ی دوم قرار می‌گیرند. در ساختارهای BtG1 و BtG2 حضور نقطه‌ی بحرانی پیوند [N ... S] به دلیل دافعه بین زوج الکترون‌های تنهای نیتروژن و گوگرد موجب ناپایداری ساختار می‌شود ولی در ساختار BtG8 حضور نقطه‌ی بحرانی پیوند [NC ... S] به دلیل کاهش چگالی الکترونی کربن در اتصال به نیتروژن و تمایل به برهم کنش با زوج الکترون‌های تنهای گوگرد باعث پایداری ساختار می‌شود.

ساختارهای BtG3 و BtG4 و BtG7 در دسته‌ی سوم جای می‌گیرند. کنفورمر BtG4 به دلیل حضور نقطه‌ی بحرانی پیوند [O=C ... C] نسبت به دو ساختار دیگر پایدارتر است. در ساختار BtG7 هیچ‌یک از نقاط بحرانی فوق مشاهده نمی‌شود. کنفورمر BtG3 داشتن نقطه‌ی بحرانی پیوند [C=O ... S] ناپایدارترین ساختار محسوب می‌شود. نمودار ΔE بر حسب $\Sigma\rho$ بدست آمده برای کمپلکس‌های بنزوتیوفن - گوانین در شکل ۵ آورده شده است. همانطور که این شکل نشان می‌دهد یک رابطه خطی مناسبی بین این دو پارامتر برقرار نیست. داده‌های مربوط به چگالی الکترونی در نقاط بحرانی پیوند برای برهم کنش‌های مؤثر در پایداری کمپلکس‌های بنزوتیوفن - گوانین در جدول ۲ گزارش شده است.



شکل ۴. کانفورمرهای طراحی شده بین بنزوتیوفن - گوانین.



شکل ۵. ΔE بر حسب بدست آمده برای کمپلکس های بنزوتیوفن- گوانین.

جدول ۲. انرژی پایداری ΔE بر حسب کیلوکالری بر مول و دانسیته الکترونی ρ محاسبه شده در نقاط بحرانی پیوندها کمپلکس های بنزوتیوفن - گوانین (BtG).

	ΔE (kcal mol ⁻¹)	[HNH...S]	[O=C...C]	[NC...S]	[C=O...S]	[H ₂ N...C]	[N...S]	[H ₂ N...S]	Σρ10 ²
BtG1	-۱۱/۱۶۸						۰/۰۰۶۸۱		۰/۶۸۱
BtG2	-۱۱/۰۴۶		۰/۰۰۷۸۳۳۳۷			۰/۰۰۶۲۶۷۶	۰/۰۰۷۱۱		۲/۱۲۱
BtG3	-۸/۹۵۱				۰/۰۰۷۴۰۸				۰/۷۴۱
BtG4	-۱۰/۰۰۳		۰/۰۰۵۹۰۳۱۲					۰/۰۰۴۸۰۲	۱/۰۷۱
BtG5	-۱۲/۱۶۹		۰/۰۰۸۲۰۴۷۹	۰/۰۰۷۴۳۱		۰/۰۰۷۲۴۵۸			۲/۲۸۸
BtG6	-۱۲/۴۴۴	۰/۰۰۸۳۵۴۹	۰/۰۰۸۱۱۸۳۳						۱/۶۵۴
BtG7	-۹/۴۴۴								۰/۰۰۰
BtG8	-۱۱/۲۶۳		۰/۰۰۶۵۵۶۰۷	۰/۰۰۷۲۱۸					۱/۳۷۷

۳-۳. کمپلکس های بنزوفوران- گوانین (BfG)

با توجه به محدوده انرژی برهم کنش کمپلکس بنزوفوران- گوانین می توان هشت کنفورمر موجود BfG1- تا BfG8 را در سه دسته طبقه بندی کرد (شکل ۶). دسته اول شامل کنفورمرهای BfG1 و BfG3 و BfG7 می شود که کنفورم BfG1 پایدارترین ساختار است. کنفورمرهای BfG1 و BfG3 به دلیل حضور چگالی الکترونی در نقطه بحرانی پیوند [O=C ... C] نسبت به ساختار BfG7 پایدارترند. از طرفی در ساختار BfG7 حضور نقطه بحرانی پیوند [N ... O] باعث ناپایداری این ساختار می گردد. ساختار BfG3 علاوه بر دارا بودن برهم کنش هیدروژنی ضعیف [HNH ... O] نسبت به کنفورمر BfG1 ناپایدارتر است که این ناپایداری می تواند به دلیل جهت گیری ساختارها و تأثیر برهمکنش π-π استکینگ مناسب تر در کنفورمر BfG1 باشد.

جدول ۳. انرژی پایداری ΔE بر حسب کیلوکالری بر مول و دانسیته الکترونی ρ محاسبه شده در نقاط بحرانی پیوندها کمپلکس های بنزوتیوفن - گوانین

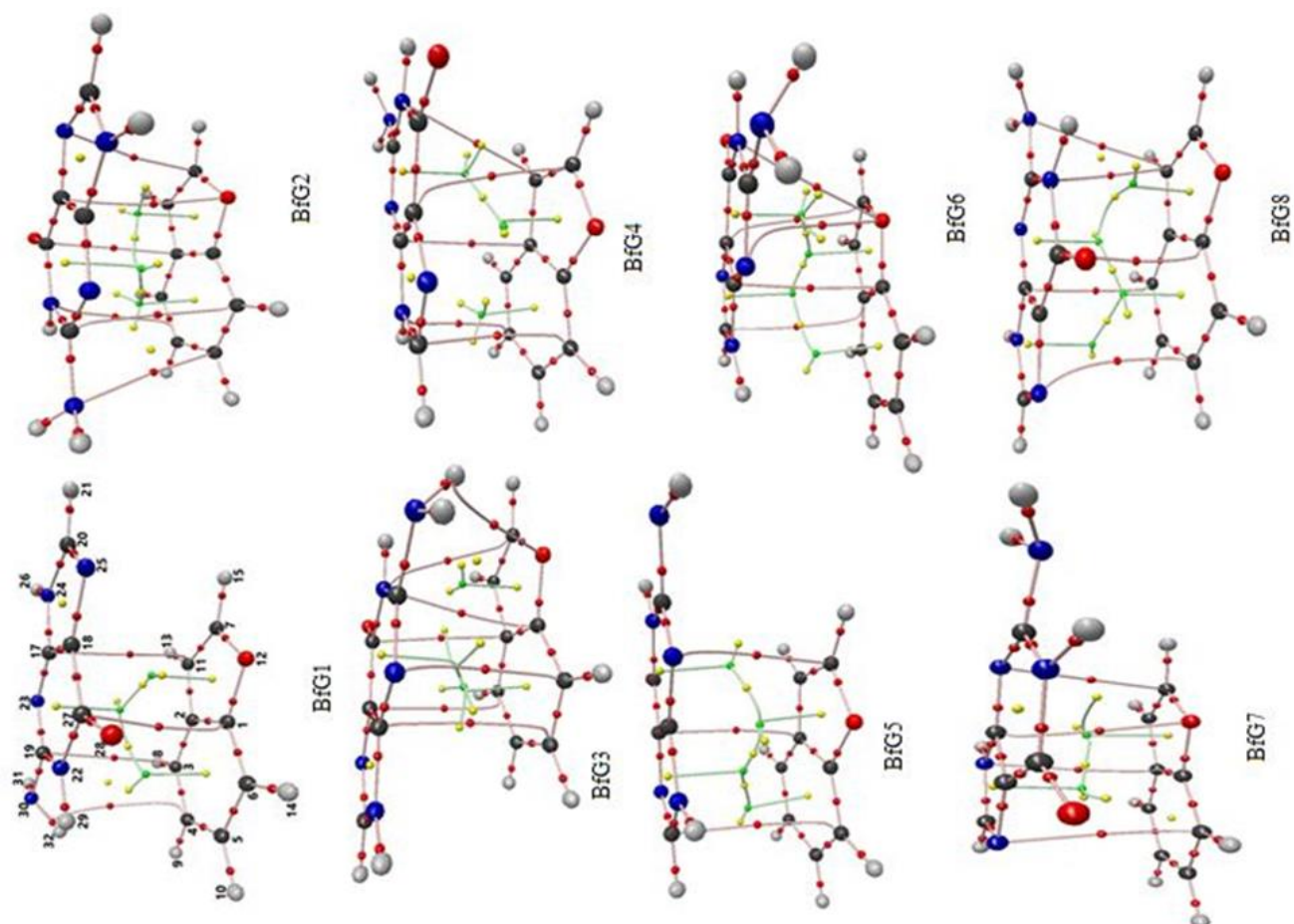
	ΔE (kcal mol ⁻¹)	[C...O]	[O=C...C]	[HNH...O]	[N...O]	[N...O]	[H ₂ N...C]	$\Sigma\rho 10^2$
BfG1	-۱۱/۴۴۸		۰/۰۰۸۴۳۹۷۲				۰/۰۰۶۷۹۱۱	۱/۵۲۳۱
BfG2	-۱۰/۸۵۳	۰/۰۰۷۳۲۴	۰/۰۰۷۹۹۱۴۴				۰/۰۰۶۵۹۱۶	۲/۱۹۰۷
BfG3	-۱۱/۴۳۴		۰/۰۰۸۴۲۶۵۵	۰/۰۰۸۱۷۹۳۵				۱/۶۶۰۶
BfG4	-۹/۵۱۷		۰/۰۰۷۷۵۳۷۰				۰/۰۰۶۴۱۳۱	۱/۴۱۶۷
BfG5	-۱۰/۳۲۳							۰/۰۰۰۰
BfG6	-۸/۴۷۸							۰/۰۰۰۰
BfG7	-۱۱/۰۴۸				۰/۰۰۷۱۱۲۳۴	۰/۰۰۷۲۶		۱/۴۳۸۷
BfG8	-۸/۵۴۳	۰/۰۰۸۹۰۴						۰/۸۹۰۴

کنفورم‌های BfG2 و BfG5 در دسته‌ی دوم قرار می‌گیرند. کنفورمر BfG2 به دلیل داشتن نقاط بحرانی پیوند [O=C ... C] و [C ... O] و [H₂N ... C] نسبت به ساختار BfG5 پایدارتر است. مجموع چگالی الکترونی در نقاط بحرانی پیوند برای کنفورمر BfG2 نسبت به سایر کنفورم‌ها بالاترین مقدار را دارد در صورتی که انتظار داریم این مجموع چگالی در کنفورمر BfG1 که پایدارترین ساختار است مقدار بیشینه را داشته باشد.

دسته‌ی سوم شامل کنفورم‌های BfG6 و BfG8 و BfG4 می‌شود. ساختار BfG4 دارای نقاط بحرانی پیوند [O=C ... C] و [H₂N ... C] است و نسبت به دو ساختار BfG6 و BfG8 پایدارتر است. ساختار BfG8 شامل نقطه بحرانی پیوند [C ... O] می‌شود و نسبت به کنفورمر BfG6 پایدارتر است. به‌علاوه، مجموع چگالی الکترونی در نقاط بحرانی پیوند برای این سه کنفورمر با روند پایداری انرژی برهم کنش آن‌ها مطابقت دارد. داده‌های مربوط به چگالی الکترونی در نقاط بحرانی پیوند برای برهم کنش-های مؤثر در پایداری کمپلکس‌های بنزوفوران- گوانین در جدول ۳ گزارش شده است. بر اساس داده‌های این جدول، تغییر مقدار ΔE بر حسب $\Sigma\rho$ به دست آمده برای کمپلکس‌های بنزوفوران- گوانین نیز بررسی شده است. همانطور که روند تغییر داده‌ها نشان می‌دهد یک رابطه خطی تقریباً مناسبی بین این دو پارامتر برقرار است.

۳-۴. مقایسه‌ی پایداری سه دسته کمپلکس با یکدیگر

در بین پایدارترین ساختارهای سه دسته کمپلکس مورد بررسی، کنفورمر IG1 با انرژی برهم کنش ۱۵/۷۶۹ kcal.mol⁻¹، پایدارترین ساختار محسوب می‌شود. این پایداری از حضور نقاط بحرانی پیوند [O=C ... C]، [NC ... NH] و [HNH ... C] ناشی می‌شود. کنفورمر BtG6 با انرژی برهم کنش ۱۲/۴۴۴ kcal.mol⁻¹، در جایگاه دوم قرار دارد که دارای نقاط بحرانی پیوند [O=C ... C] و [HNH ... S] است. کنفورمر BfG1 با انرژی برهم کنش ۱۱/۴۴۱ kcal.mol⁻¹، نیز از نقطه‌نظر پایداری در مرتبه‌ی سوم قرار گرفته و دارای نقطه بحرانی پیوند [O=C ... C] است. بنابراین مشاهده می‌شود که پایدارترین ساختار، بیشترین تعداد نقاط بحرانی پیوند، و ناپایدارترین ساختار، کمترین تعداد نقاط بحرانی پیوند را به خود اختصاص می‌دهند.



شکل ۶. کانفورم‌های طراحی شده بین بنزوفوران - گوانین.

از طرفی مجموع چگالی الکترونی در نقاط بحرانی پیوند برای کانفورمر IG1 برابر با 0.25681 ، برای کانفورمر BtG6 برابر با 0.165382 و برای کانفورمر BfG1 برابر با 0.152308 است که برای پایدارترین ساختار، بیشترین مجموع چگالی الکترونی در نقاط بحرانی پیوند و برای ناپایدارترین ساختار، کمترین مقدار حاصل شده است. بر اساس جدول ۴، از رابطه بین طول پیوندهای مختلف و انرژی برهمکنش کمپلکس‌ها می‌توان گفت که در کمپلکس IG چون حلقه‌های ایندول و گوانین در برهمکنش $\pi-\pi$ استکینگ اهمیت دارند پس تغییر طول پیوندهای سازنده این حلقه‌ها در کانفورمرهای مختلف می‌تواند در برهمکنش فوق موثر باشد. مشاهده می‌شود که تغییر طول پیوند کربن-نیتروژن (C8 - N13) با انرژی برهمکنش IG ارتباط مستقیم دارد به طوری که هرچه کمپلکس فوق پایدارتر شود، طول پیوند مذکور کمتر و پایداری آن بیشتر می‌شود. درحالی‌که تغییر طول پیوند (C2 - N13) ارتباط منطقی با انرژی برهمکنش ندارد. همچنین تغییر طول پیوند (C27 - N22) با انرژی برهمکنش کمپلکس IG مرتبط است به طوری که هرچه کانفورمرها پایدارتر می‌شوند طول پیوند مذکور کاهش می‌یابد و پایدارتر می‌شود.

از طرف دیگر تغییر طول پیوند نیتروژن-هیدروژن (N13 - H14) با انرژی برهمکنش کمپلکس IG رابطه مستقیم دارد به نحوی که هرچه کانفورمر IG پایدارتر شود، طول پیوند فوق افزایش می‌یابد و این پیوند سست‌تر شده و می‌تواند با حلقه‌ی گوانین پیوند

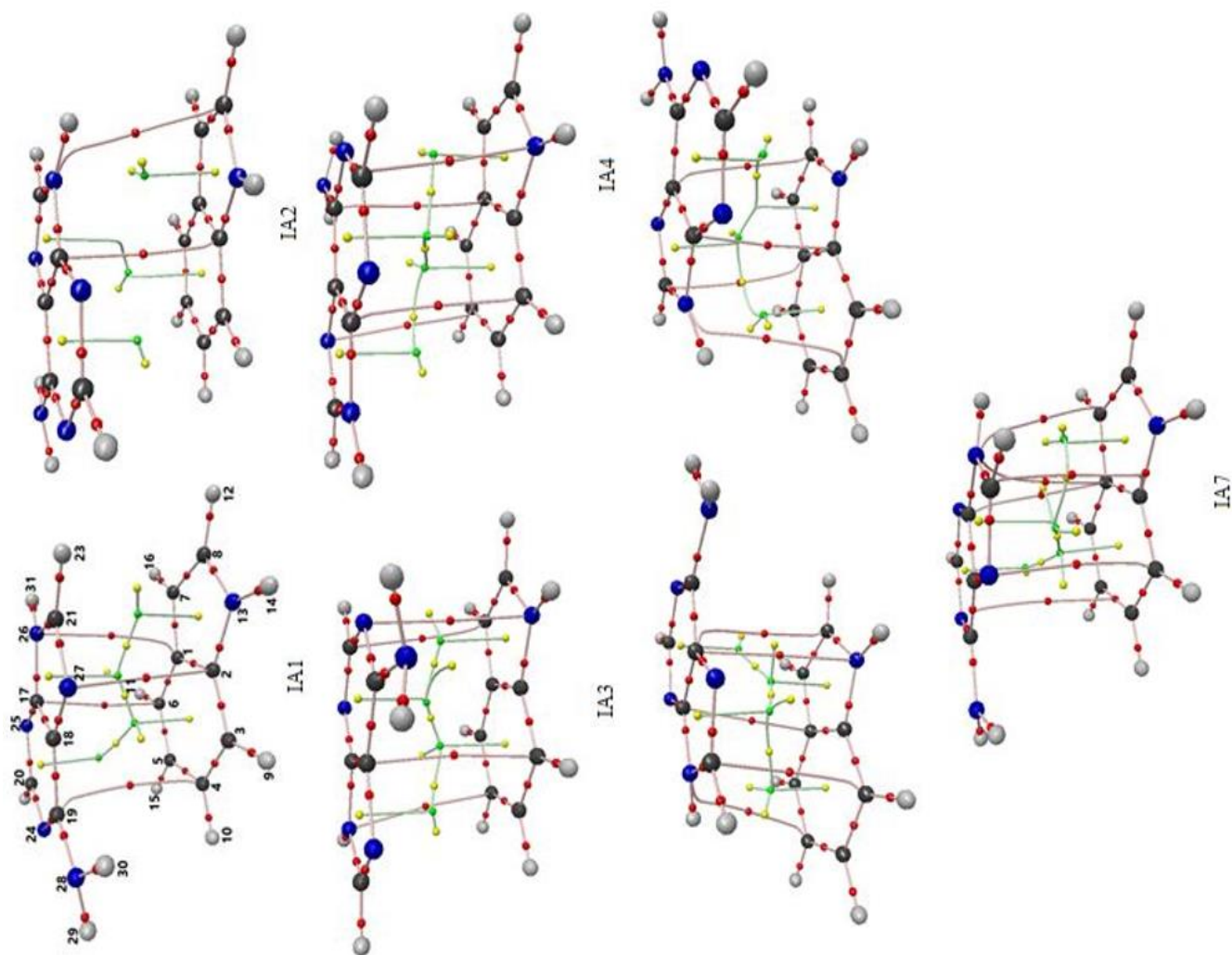
هیدروژنی تشکیل دهد. همچنین با پایدارتر شدن کنفورمرها، طول پیوند (O28 - C27) افزایش می‌یابد و این پیوند نیز ضعیف‌تر می‌شود به طوری که طولی تر شدن همزمان پیوندهای N-H و C-O می‌تواند موید تشکیل پیوند هیدروژنی در کمپلکس‌ها باشد. در کمپلکس‌های BtG و BfG هیچ ارتباط منطقی بین طول پیوندها و انرژی پایداری کمپلکس‌ها دیده نمی‌شود. کنفورمرهای مختلف کمپلکس‌های IA, BfA, BtA نیز به منظور بررسی برهم‌کنش بین باز و قطعه دارویی در سطح نظری M062X/6311++G(d,p) بهینه شدند. محاسبات AIM و NBO و تجزیه و تحلیل بار ChelpG نیز بر روی آنها انجام پذیرفت.

جدول ۴. ارتباط بین طول پیوندهای مختلف در کمپلکس ایندول - گوانین با انرژی پایداری.

	ΔE (kcal mol ⁻¹)	r _{C8-N13}	r _{C2-N13}	r _{N13-H14}	r _{C27-N22}
IG1	-۱۵/۷۶۹	۱/۳۷۵۳	۱/۳۷۴۵	۱/۰۰۹۴۷	۱/۴۱۸۰۶
IG2	-۱۳/۷۰۴	۱/۳۷۶۱	۱/۳۷۴۶	۱/۰۰۸۳۷	۱/۴۲۴۳۷
IG3	-۱۰/۴۱۱	۱/۳۷۹۲	۱/۳۷۶۲	۱/۰۰۵۸۳	۱/۴۳۰۰۸
IG4	-۱۵/۶۹۳	۱/۳۷۳۶	۱/۳۷۵۰	۱/۰۱۲۴۲	۱/۴۱۵۶۸
IG5	-۱۳/۴۱۴	۱/۳۷۶۰	۱/۳۷۵۱	۱/۰۱۰۰۲	۱/۴۲۰۴۴
IG6	-۱۰/۴۱۸	۱/۳۸۰۳	۱/۳۷۸۰	۱/۰۰۵۸	۱/۴۲۴۹۱
IG7	-۱۰/۱۸۷	۱/۳۸۰۶	۱/۳۷۴۴	۱/۰۰۵۵۱	۱/۴۳۱۴۹

۳-۵. کمپلکس‌های ایندول - آدنین (IA)

در بین هفت کنفورمر موجود کمپلکس ایندول - آدنین که با نام‌های (IA1 تا IA7) مشخص شده‌اند (شکل ۷)، کنفورمر IA6 پایدارترین ساختار است. این پایداری به دلیل وجود تعداد زیاد نقاط بحرانی پیوند (BCP) بین اتم‌های کربن باز آدنین و اتم‌های کربن ایندول [C ... C] است. از طرف دیگر داده‌های بار ChelpG نشان می‌دهد انتقال بار در تمامی کنفورمرها از ساختار ایندول به باز آدنین صورت می‌گیرد که میزان این انتقال بار در کنفورمرهای پایدارتر IA6 و IA5 بیشترین مقدار است. ساختارهای IA4 و IA3 ناپایدارترین کنفورمرها محسوب می‌شوند که دارای کمترین میزان انتقال بار در بین تمامی کنفورمرها هستند. به علاوه حضور BCP بین دو اتم نیتروژن آدنین و ایندول [N... NH] موجب ناپایداری کنفورمر IA3 نسبت به سایر کنفورمرها می‌شود. از بررسی روند تغییر بار ChelpG بر حسب انرژی برهم‌کنش برای این دسته از کمپلکس‌ها، ارتباط منطقی مشاهده می‌شود که داده‌های مربوط به آن به همراه داده‌های مربوط به مجموع و ماکزیمم چگالی الکترونی در نقاط بحرانی پیوند برای برهم‌کنش‌های موثر در پایداری کمپلکس‌های ایندول - آدنین در جدول ۵ ارائه شده است.



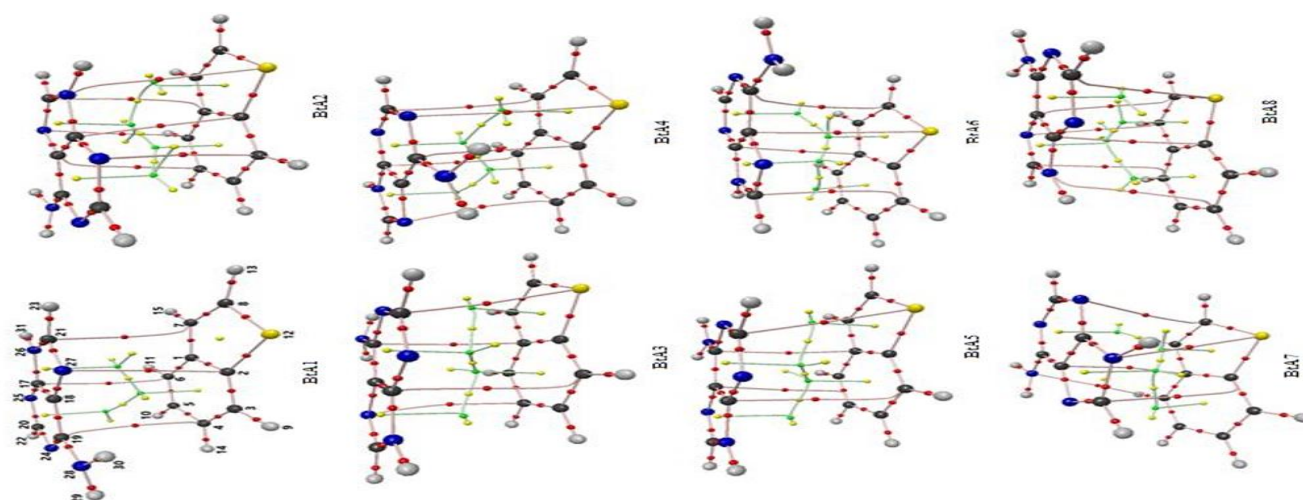
شکل ۷. کانفورم‌های طراحی شده بین ایندول - آدنین.

جدول ۵. انرژی پایداری ΔE محاسبه شده بر حسب کیلوکالری بر مول، بارهای ChelpG و دانسیته الکترونی ρ محاسبه شده در نقاط بحرانی پیوندها کمپلکس های ایندول - آدنین (IA).

	ΔE (kcal mol ⁻¹)	q (Chelp G)	[C...C]	[C...C]	[C...C]	[N...C]	[N...C]	[HC...NH]	[HN...CH]	[C...NH]	[N...CH]	[HN...C]	$\Sigma\rho 10^2$	$\rho_{Max} 10^2$
IA1	-۹/۳۰۳۶	۰/۰۱۶۳	۰/۰۰۷۲	۰/۰۰۷۱	۰/۰۰۰۰	۰/۰۰۷۴	۰/۰۰۰۰	۰/۰۰۰۰	۰/۰۰۰۰	۰/۰۰۰	۰/۰۰۰	۰/۰۰۷۲	۲/۸۹۸	۰/۷۴۲
IA2	-۱۰/۷۳۳۰	۰/۰۲۹۶	۰/۰۰۹۴	۰/۰۰۰۰	۰/۰۰۰۰	۰/۰۰۰۰	۰/۰۰۰۰	۰/۰۰۰۰	۰/۰۰۰۸	۰/۰۰۰	۰/۰۰۰	۰/۰۰۰۰	۱/۷۵۰	۰/۹۴۰
IA3	-۹/۱۸۹۵	۰/۰۱۴۴	۰/۰۰۶۶	۰/۰۰۸۵	۰/۰۰۰۰	۰/۰۰۰۰	۰/۰۰۰۸	۰/۰۰۰۰	۰/۰۰۰۶	۰/۰۰۰	۰/۰۰۰	۰/۰۰۰۰	۲/۹۲۱	۰/۸۴۸
IA4	-۹/۱۶۰۰	۰/۰۰۵۲	۰/۰۰۶۹	۰/۰۰۸۲	۰/۰۰۰۰	۰/۰۰۰۰	۰/۰۰۰۰	۰/۰۰۰۷	۰/۰۰۰۰	۰/۰۰۰	۰/۰۰۰۶۳	۰/۰۰۰۰	۲/۹۱۹	۰/۸۲۰
IA5	-۱۱/۶۳۹۷	۰/۰۴۱۳	۰/۰۰۷۲	۰/۰۰۸۱	۰/۰۰۰۸۶	۰/۰۰۰۰	۰/۰۰۰۰	۰/۰۰۰۰	۰/۰۰۰۶۴	۰/۰۰۷۲	۰/۰۰۰	۰/۰۰۰۰	۳/۷۵۳	۰/۸۶۲
IA6	-۱۱/۹۶۸۰	۰/۰۳۶۸	۰/۰۰۹۳	۰/۰۰۷۰	۰/۰۰۰۶۹	۰/۰۰۰۰	۰/۰۰۰۰	۰/۰۰۰۰	۰/۰۰۰۷۴	۰/۰۰۰	۰/۰۰۰	۰/۰۰۰۰	۳/۰۶۸	۰/۹۳۴
IA7	-۹/۵۵۳۰	۰/۰۲۲۴	۰/۰۰۷۲	۰/۰۰۸۰	۰/۰۰۰۰	۰/۰۰۰۰	۰/۰۰۰۰	۰/۰۰۰۰	۰/۰۰۰۷۴	۰/۰۰۰	۰/۰۰۰۶۷	۰/۰۰۰۸۰	۳/۷۳۲	۰/۸۰۰

۳-۶. کمپلکس‌های بنزوتیوفن - آدنین (BtA)

در بین هشت کنفورمر کمپلکس بنزوتیوفن - آدنین، که با نام‌های (BtA1 تا BtA8) مشخص شده‌اند، کنفورمر BtA6 پایدارترین ساختار است (شکل ۸). این پایداری به دلیل داشتن بیشترین مقدار چگالی نقطه بحرانی پیوند بین اتم‌های کربن باز آدنین و بنزوتیوفن [C...C] است. ساختارهای BtA5 و BtA3 ناپایدارترین کنفورمرها محسوب می‌شوند که دارای کمترین مقدار چگالی الکترونی در نقطه‌ی بحرانی پیوند هستند. داده‌های بار ChelpG نشان می‌دهد که انتقال بار در تمامی کمپلکس‌ها (به جز BtA3 و BtA4) از بنزوتیوفن به آدنین صورت گرفته است. داده‌های مربوط به بار ChelpG و مجموع و ماکزیمم چگالی الکترونی در نقاط بحرانی پیوند برای برهم کنش‌های موثر در پایداری کمپلکس‌های بنزوتیوفن - آدنین در جدول ۶ گزارش شده است.



شکل ۸. کانفورمرهای طراحی شده بین بنزوتیوفن - آدنین.

جدول ۶. انرژی پایداری ΔE محاسبه شده بر حسب کیلوکالری بر مول، بارهای ChelpG و دانسیته الکترونی ρ محاسبه شده در نقاط بحرانی پیوندها کمپلکس‌های بنزوتیوفن - آدنین

	ΔE (kcal mol ⁻¹)	q (ChelpG)	[C...C]	[C...C]	[C...C]	[N...C]	[N...CH]	[N...S]	[HC...S]	[C...S]	[H ₂ N...H]	[HN... S]	[HN... CH]	$\Sigma\rho 10^2$	$\rho_{Max} 10^2$
BtA1	-۹/۰۷۹	۰/۰۶۹۳	۰/۰۰۷۳	۰/۰۰۷۶	۰/۰۰۶۵	۰/۰۰۷۳	۰/۰۰۰۰	۰/۰۰۰۰	۰/۰۰۰۰	۰/۰۰۰۰	۰/۰۰۰۰	۰/۰۰۰۰	۰/۰۰۰۰	۲/۸۷۸	۰/۷۶۳
BtA2	-۱۰/۶۶۲	۰/۰۲۵۰۴	۰/۰۰۶۹	۰/۰۰۶۵	۰/۰۰۷۹	۰/۰۰۰۰	۰/۰۰۶۳	۰/۰۰۷۳	۰/۰۰۰۰	۰/۰۰۰۰	۰/۰۰۰۰	۰/۰۰۰۰	۰/۰۰۰۰	۳/۴۹۵	۰/۷۸۷
BtA3	-۸/۹۴۵	-۰/۰۰۲۱۷	۰/۰۰۶۹	۰/۰۰۶۹	۰/۰۰۰۰	۰/۰۰۰۰	۰/۰۰۶۷	۰/۰۰۰۰	۰/۰۰۶۹	۰/۰۰۰۰	۰/۰۰۰۰	۰/۰۰۰۰	۰/۰۰۰۰	۲/۷۴۱	۰/۶۹۲
BtA4	-۹/۵۸۷	-۰/۰۰۰۳۳	۰/۰۰۷۵	۰/۰۰۶۹	۰/۰۰۷۴	۰/۰۰۰۰	۰/۰۰۶۸	۰/۰۰۶۴	۰/۰۰۰۰	۰/۰۰۰۰	۰/۰۰۰۰	۰/۰۰۰۰	۰/۰۰۰۰	۳/۴۹۲	۰/۷۴۷
BtA5	-۸/۸۲۷	۰/۰۰۴۲۸	۰/۰۰۶۹	۰/۰۰۶۷	۰/۰۰۶۵	۰/۰۰۰۰	۰/۰۰۰۰	۰/۰۰۰۰	۰/۰۰۷۰	۰/۰۰۰۰	۰/۰۰۰۰	۰/۰۰۰۰	۰/۰۰۰۰	۲/۷۱۲	۰/۶۹۹
BtA6	-۱۱/۱۳۹	۰/۰۲۹۱۰	۰/۰۰۷۲	۰/۰۰۸۲	۰/۰۰۶۶	۰/۰۰۰۰	۰/۰۰۰۰	۰/۰۰۰۰	۰/۰۰۰۰	۰/۰۰۷۳	۰/۰۰۰۰	۰/۰۰۰۰	۰/۰۰۰۰	۲/۹۳۱	۰/۸۲۳
BtA7	-۹/۳۰۷	۰/۰۰۹۳۴	۰/۰۰۶۳	۰/۰۰۸۲	۰/۰۰۰۰	۰/۰۰۰۰	۰/۰۰۷۱	۰/۰۰۰۰	۰/۰۰۰۰	۰/۰۰۰۰	۰/۰۰۴۸	۰/۰۰۶۸	۰/۰۰۰۰	۳/۳۲۴	۰/۸۲۰
BtA8	-۱۰/۴۶۷	۰/۰۳۲۰۷	۰/۰۰۶۳	۰/۰۰۷۶	۰/۰۰۸۲	۰/۰۰۰۰	۰/۰۰۶۲	۰/۰۰۰۰	۰/۰۰۷۳	۰/۰۰۰۰	۰/۰۰۰۰	۰/۰۰۰۰	۰/۰۰۶۵	۴/۲۰۷	۰/۸۱۶

۳-۷. کمپلکس‌های بنزوفوران - آدنین (BfA)

در بین هفت کنفورمر کمپلکس بنزوفوران - آدنین (BfA1 تا BfA7)، کنفورمر BfA6 پایدارترین ساختار است. این پایداری به دلیل داشتن بیشترین مقدار چگالی الکترونی در نقطه بحرانی پیوند بین اتم‌های کربن باز آدنین و بنزوفوران [C ... C] است. ساختار

(JQCS)

BfA1 ناپایدارترین ساختار بوده که دارای کمینه مقدار چگالی الکترونی در نقطه بحرانی پیوند است. داده‌های بار ChelpG نشان می‌دهد که انتقال بار در تمامی کمپلکس‌ها (به جز BfA3 و BfA4) از بنزوفوران به آذنین صورت می‌گیرد. داده‌های مربوط به بار ChelpG و مجموع و بیشینه چگالی الکترونی در نقاط بحرانی پیوند برای برهم کنش‌های موثر در پایداری کمپلکس‌های بنزوفوران-آذنین در جدول ۷ گزارش شده است.

بر اساس جدول ۸، مقادیر طول پیوندهای مختلف بر حسب انرژی برهمکنش کمپلکس‌ها مشاهده می‌شود که در کمپلکس‌های IA تغییر طول پیوند کربن-کربن (C4 - C5) در ایندول با انرژی برهمکنش IA ارتباط خطی دارد به طوری که هرچه کمپلکس فوق پایدارتر شود، طول پیوند مذکور بیشتر و پایداری آن کمتر می‌شود. همچنین تغییر طول پیوند (N₂₆ - H₃₁) در باز آذنین با انرژی برهمکنش کمپلکس IA ارتباط خطی دارد به طوری که هرچه کنفورمرها پایدارتر می‌شوند طول پیوند مذکور افزایش می‌یابد و ناپایدارتر می‌شود. از طرفی در پایدارترین ساختار IA6 حضور نقطه بحرانی پیوند بین اتم C4 ایندول و اتم N₂₆ باز آذنین پایداری این ساختار را تایید می‌کند.

در کمپلکس‌های BtA بین تغییر طول پیوندهای کربن-کربن (C2 - C3) و (C4 - C5) در بنزوتیوفن با انرژی برهمکنش BtA ارتباط خطی دارد به طوری که هرچه کمپلکس فوق پایدارتر شود، طول پیوندهای مذکور بیشتر و پایداری آن‌ها کمتر می‌شود (جدول ۹). همچنین تغییر طول پیوندهای (N₂₆ - C₂₀) و (N₂₅ - H₃₀) در باز آذنین با انرژی برهمکنش کمپلکس BtA ارتباط خطی دارد به طوری که هرچه کنفورمرها پایدارتر می‌شوند طول پیوندهای مذکور افزایش می‌یابد و ناپایدارتر می‌شود. از طرفی در پایدارترین ساختار BtA6 حضور نقطه بحرانی پیوند بین اتم C₃ بنزوتیوفن و اتم C₂₀ باز آذنین موید پایداری این ساختار است.

در کمپلکس‌های BfA بین تغییر طول پیوندهای بنزوفوران و انرژی برهمکنش BfA ارتباطی منطقی برقرار نیست ولی بین تغییر طول پیوند کربن-کربن (C₁₆ - C₁₇) باز آذنین و انرژی برهمکنش کمپلکس‌ها ارتباط نسبتاً خوبی برقرار شده است به طوری که هرچه کنفورمرها پایدارتر می‌شوند طول پیوندهای مذکور افزایش می‌یابد و سیستم ناپایدارتر می‌شود (جدول ۱۰).

۳-۸. تجزیه و تحلیل NBO برای کمپلکس‌های گوانین و آذنین

انرژی‌های برهم کنش دهنده-پذیرنده (E²) برای تمامی کمپلکس‌ها برحسب kcal/mol توسط آنالیز NBO در سطح نظری M062X/6311++G(d,p) محاسبه شده اند.

بر اساس جدول ۱۱ در کمپلکس‌های بنزوتیوفن-گوانین، پایدارترین کنفورمر BtG6 دارای بیشترین مقدار $\sum E^2$ و ناپایدارترین کنفورمر BtG3 دارای کمترین مقدار $\sum E^2$ است ولی در مجموع بین انرژی پایداری تمام کنفورمرهای موجود و $\sum E^2$ ارتباطی منطقی وجود ندارد. در کمپلکس‌های ایندول-گوانین و بنزوفوران-گوانین بین انرژی پایداری کمپلکس‌ها و $\sum E^2$ ارتباط منطقی برقرار نیست. در کمپلکس‌های بنزوتیوفن-آذنین ملاحظه می‌شود که مقادیر $\sum E^2$ با افزایش انرژی‌های پایداری کنفورمرها، کاهش می‌یابد به طوری که ارتباط خطی منطقی بین این دو پارامتر برقرار است. در کمپلکس بنزوفوران-آذنین مقادیر $\sum E^2$ با افزایش

انرژی‌های پایداری کنفورمرها، کاهش می‌یابد ولی در کمپلکس ایندول-آدنین بین مقادیر $\sum E^2$ و انرژی‌های پایداری کنفورمرها ارتباط منطقی برقرار نیست.

جدول ۷. انرژی پایداری ΔE محاسبه شده بر حسب کیلوکالری بر مول، بارهای ChelpG و دانسیته الکترونی ρ محاسبه شده در نقاط بحرانی پیوندها کمپلکس‌های بنزوفوران - آدنین (BfA).

	ΔE (kcal mol ⁻¹)	q (ChelpG)	[C...C]	[C...C]	[C...C]	[HN...C]	[N...C]	[N...CH]	[N...O]	[HN...CH]	[N...CH]	$\Sigma\rho^{10^2}$	$\rho_{Max}10^2$
BfA1	-۸/۶۴۸	۰/۰۰۵۰۴۸	۰/۰۰۷۳	۰/۰۰۷۱	۰/۰۰۰۰	۰/۰۰۷۰	۰/۰۰۷۳	۰/۰۰۰۰	۰/۰۰۰۰	۰/۰۰۰۰	۰/۰۰۰۰	۲/۸۷۷	۰/۷۳۴
BfA2	-۹/۱۲۶	۰/۰۱۴۹۷۷	۰/۰۰۷۰	۰/۰۰۸۰	۰/۰۰۰۰	۰/۰۰۰۰	۰/۰۰۰۰	۰/۰۰۰۰	۰/۰۰۰۰	۰/۰۰۰۰	۰/۰۰۰۰	۱/۴۹۸	۰/۷۹۷
BfA3	-۸/۶۵۴	-۰/۰۰۳۷۷۶	۰/۰۰۷۹	۰/۰۰۷۵	۰/۰۰۰۰	۰/۰۰۰۰	۰/۰۰۰۰	۰/۰۰۶۱	۰/۰۰۷۵	۰/۰۰۰۰	۰/۰۰۶۶	۳/۵۵۹	۰/۷۹۱
BfA4	-۸/۹۶۱	-۰/۰۰۶۲۳۳	۰/۰۰۷۴	۰/۰۰۸۱	۰/۰۰۶۹	۰/۰۰۰۰	۰/۰۰۰۰	۰/۰۰۶۶	۰/۰۰۰۰	۰/۰۰۰۰	۰/۰۰۰۰	۲/۸۶۴	۰/۷۸۳
BfA5	-۹/۶۰۹	۰/۰۳۱۹۸۲	۰/۰۰۶۵	۰/۰۰۷۳	۰/۰۰۸۱	۰/۰۰۷۸	۰/۰۰۰۰	۰/۰۰۰۰	۰/۰۰۷۱	۰/۰۰۰۰	۰/۰۰۰۰	۳/۶۸۴	۰/۸۰۷
BfA6	-۱۰/۰۷۰	۰/۰۲۴۸۲۵	۰/۰۰۶۹	۰/۰۰۸۲	۰/۰۰۷۷	۰/۰۰۰۰	۰/۰۰۰۰	۰/۰۰۰۰	۰/۰۰۰۰	۰/۰۰۰۰	۰/۰۰۰۰	۲/۲۷۹	۰/۸۱۶
BfA7	-۹/۷۳۱	۰/۰۱۶۲۴۴	۰/۰۰۶۵	۰/۰۰۸۲	۰/۰۰۰۰	۰/۰۰۸۱	۰/۰۰۰۰	۰/۰۰۷۰	۰/۰۰۰۰	۰/۰۰۷۲	۰/۰۰۰۰	۳/۷۰۴	۰/۸۱۸

جدول ۸. ارتباط بین طول پیوندهای مختلف در کمپلکس ایندول - آدنین با انرژی پایداری.

	IE (kcal/mol)	C4-C5	N26-H31
IA6	-۱۱/۹۶۸	۱/۴۱۰۷۳	۱/۰۱۰۰۳
IA5	-۱۱/۶۴۰	۱/۴۱۰۰۵	۱/۰۱۰۰۰
IA2	-۱۰/۷۳۲	۱/۴۰۹۴۹	۱/۰۰۸۳۵
IA7	-۹/۵۵۳	۱/۴۰۹۷۹	۱/۰۰۹۱۲
IA1	-۹/۳۰۳	۱/۴۰۹۲۳	۱/۰۰۷۶۲
IA3	-۹/۱۸۹	۱/۴۰۸۸۷	۱/۰۰۷۶۹
IA4	-۹/۱۶۰	۱/۴۰۸۳۸	۱/۰۰۷۴۸

جدول ۹. ارتباط بین طول پیوندهای مختلف در کمپلکس بنزوتیوفن - گوانین با انرژی پایداری.

	IE (kcal/mol)	C2-C3	C4-C5	N26-C20	N25-H30
BtA6	-۱۱/۱۳۹	۱/۳۹۷۶۲	۱/۴۰۶۷۵	۱/۳۰۳۳۶	۱/۰۰۸۸۸
BtA2	-۱۰/۶۶۲	۱/۳۹۷۲۶	۱/۴۰۵۶۵	۱/۳۰۳۶۶	۱/۰۰۹۰۸
BtA8	-۱۰/۴۶۷	۱/۳۹۷۷۰	۱/۴۰۷۲۶	۱/۳۰۳۵۶	۱/۰۰۹۰۲
BtA4	-۹/۵۸۶	۱/۳۹۷۱۳	۱/۴۰۴۳۲	۱/۳۰۲۰۴	۱/۰۰۷۰۶
BtA7	-۹/۳۰۷	۱/۳۹۹۶۴	۱/۴۰۳۴۷	۱/۳۰۲۸۱	۱/۰۰۷۹۱
BtA1	-۹/۰۷۹	۱/۳۹۶۷۵	۱/۴۰۴۰۹	۱/۳۰۲۱۶	۱/۰۰۷۵۱
BtA3	-۸/۹۴۵	۱/۳۹۶۳۲	۱/۴۰۳۸۹	۱/۳۰۱۹۵	۱/۰۰۷۶۶
BtA5	-۸/۸۲۷	۱/۳۹۶۱۳	۱/۴۰۴۱۱	۱/۳۰۲۲۴	۱/۰۰۷۶۲

جدول ۱۰. ارتباط بین طول پیوندهای مختلف در کمپلکس بنزوفوران - گوانین با انرژی پایداری.

	IE (kcal/mol)	C16-C17
BfA6	-۱۰/۰۷۰	۱/۳۹۱۱۹
BfA7	-۹/۷۳۱	۱/۳۹۰۵۹
BfA5	-۹/۶۰۹	۱/۳۹۱۲۷
BfA2	-۹/۱۲۶	۱/۳۹۰۶۸
BfA4	-۹/۹۶۱	۱/۳۹۰۲۴
BfA3	-۸/۶۵۴	۱/۳۹۰۲۹
BfA1	-۸/۶۴۸	۱/۳۹۰۰۰

جدول ۱۱. مقادیر انرژی پایداری (برهمکنش) و ΣE^2 برای کمپلکس های مورد مطالعه.

	IE (kcal/mol)	ΣE^2 (kcal/mol)		IE (kcal/mol)	ΣE^2 (kcal/mol)		IE (kcal/mol)	ΣE^2 (kcal/mol)
IG1	-۱۵/۷۶۹	۰/۶۴	BtG6	-۱۲/۴۴۴	۱/۲۱	BfG6	-۱۱/۴۴۱	۰/۲۴
IG4	-۱۵/۶۹۳	۰/۱۳	BtG5	-۱۲/۱۶۹	۰/۷۴	BfG3	-۱۱/۴۳۴	۰/۵۵
IG2	-۱۳/۷۰۴	۰/۵۳	BtG8	-۱۱/۲۶۳	۰/۶۶	BfG7	-۱۱/۰۴۸	۰/۴۳
IG5	-۱۳/۴۱۴	۰/۱۹	BtG1	-۱۱/۱۶۸	۰/۴۲	BfG2	-۱۱/۸۵۳	۰/۰۷
IG6	-۱۰/۴۱۸	۰/۶۷	BtG2	-۱۱/۰۴۶	۰/۳۵	BfG5	-۱۰/۳۲۳	۰/۱۸
IG3	-۱۰/۴۱۱	۰/۰۰	BtG4	-۱۰/۰۰۳	۰/۰۹	BfG4	-۹/۵۱۷	۰/۰۰
IG7	-۱۰/۱۸۷	۰/۲۱	BtG7	-۹/۴۴۴	۰/۴۶	BfG8	-۸/۵۴۳	۰/۳۷
			BtG3	-۸/۹۵۱	۰/۰۰۷	BfG6	-۸/۴۷۸	۰/۲۰

۴. نتیجه گیری

چندین کنفورمر مختلف از کمپلکس های تشکیل شده بین بخش های مختلف دارویی شامل ایندول، بنزوتیوفن و بنزوفوران با گوانین و آدنین توسط تابع $M062X/6-311++G(d,p)$ با استفاده از روش تابعی چگال بهینه شدند. علاوه بر روش DFT از آنالیز اتم در مولکول (AIM) و روش NBO برای بررسی برهمکنش های $\pi-\pi$ مربوط به کمپلکس های مورد مطالعه نیز به کار گرفته شد. با توجه به نتایج به دست آمده ترتیب پایداری ها برای کمپلکس های گوانین به صورت $IG1 > BtG6 > BfG1$ و همچنین برای کمپلکس های آدنین به صورت $IA6 > BtA6 > BfG6$ است. با توجه به این روند متوجه می شویم که کنفورمر IG1 و IA6 بیشترین پایداری را در بین تمام کنفورمرهای گوانین و آدنین دارند.

۵. مراجع

- [۱] م. هروری، شیمی آلی: دوره‌ای کوتاه، هارولد هارت، دیوید ج. هارت، لسلی کراین، نشر مشهد، ویرایش نهم، (۱۳۷۵).
- [2] Morrison and Boyd, *Organic chemistry.*, 3 (1989).
- [3] Elson, D., Metabolism of nucleic acids (macromolecular DNA and RNA). *Annual review of biochemistry*, 34(1) (1965) 449-486.
- [4] Cox, R.A., Macromolecular structure and properties of ribonucleic acids. *Quarterly Reviews, Chemical Society*, 22(4) (1968) 499-526.
- [5] Davies, S.G., Pyatt, D. and Thomson, C., Synthesis of 6-substituted-3, 4-dihydro-2H-1-benzopyran-2-ones (dihydrocoumarins) via palladium catalysed coupling reactions. *Journal of organometallic chemistry*, 387(3) (1990) 381-390.
- [6] Kossel, A. and Steudel, H., Weitere Untersuchungen über das Cytosin. *Hoppe-Seyler's Zeitschrift für physiologische Chemie*, 38(1-2) (1903) 49-59.
- [7] Wyatt, M.D. and Wilson, D.M., Participation of DNA repair in the response to 5-fluorouracil. *Cellular and molecular life sciences*, 66(5) (2009) 788-799.
- [8] Vermes, A., Guchelaar, H.J. and Dankert, J., Flucytosine: a review of its pharmacology, clinical indications, pharmacokinetics, toxicity and drug interactions. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 46(2) (2000) 171-179.
- [9] Beak, P., Energies and alkylations of tautomeric heterocyclic compounds: old problems-new answers. *Accounts of Chemical Research*, 10(5) (1977) 186-192.
- [10] Fujita, K.I., Li, Z., Ozeki, N. and Yamaguchi, R., N-Alkylation of amines with alcohols catalyzed by a Cp* Ir complex. *Tetrahedron Letters*, 44(13) (2003) 2687-2690.
- [11] Anderson, G.W., Halverstadt, I.F., Miller, W.H. and Roblin Jr, R.O., Studies in Chemotherapy. X. Antithyroid Compounds. Synthesis of 5-and 6-Substituted 2-Thiouracils from β -Oxoesters and Thiourea. *Journal of the American Chemical Society*, 67(12) (1945) 2197-2200.
- [12] Katritzky, A.R. and Lagowski, J.M., Prototropic Tautomerism of Heteroaromatic compounds: I. General discussion and methods of study. *Advances in Heterocyclic Chemistry*, 1 (1963) 311-338.
- [13] Hamid Reza Masoodi, Sotoodeh Bagheri and Mahsa Abareghi, *J of Bi Str& Dyn*: 34 (2016) 1143.
- [14] Marín-Luna, M., Alkorta, I. and Elguero, J., The effect of cytosine methylation on its halogen-bonding properties. *Computational and Theoretical Chemistry*, 1076 (2016) 101-108.
- [15] Banyasz, A., Esposito, L., Douki, T., Perron, M., Lepori, C., Improta, R. and Markovitsi, D., Effect of C5-Methylation of Cytosine on the UV-Induced Reactivity of Duplex DNA: Conformational and Electronic Factors. *The Journal of Physical Chemistry B*, 120(18) (2016) 4232-4242.
- [16] Hu, K., Zhuang, J., Zheng, C., Ma, Z., Yan, L., Gu, H., Zeng, X. and Ding, J., Effect of novel cytosine-l-alanine derivative based corrosion inhibitor on steel surface in acidic solution. *Journal of Molecular Liquids*, 222 (2016) 109-117.
- [17] Gao, J., Berden, G., Rodgers, M.T. and Oomens, J., Interaction of Cu⁺ with cytosine and formation of i-motif-like C-M⁺-C complexes: alkali versus coinage metals. *Physical Chemistry Chemical Physics*, 18(10) (2016) 7269-7277.
- [18] Blaser, S., Trachsel, M.A., Lobsiger, S., Wiedmer, T., Frey, H.M. and Leutwyler, S., Gas-Phase Cytosine and Cytosine-N1-Derivatives Have 0.1–1 ns Lifetimes Near the S1 State Minimum. *The journal of physical chemistry letters*, 7(5) (2016) 752-757.
- [19] Minoshima, Y., Seki, Y., Takayanagi, T. and Shiga, M., Effects of temperature and isotopic substitution on electron attachment dynamics of guanine–cytosine base pair: Ring-polymer and classical molecular dynamics simulations. *Chemical Physics*, 472 (2016) 1-8.
- [20] Mirzaei, M., Gülseren, O. and Hadipour, N., DFT explorations of quadrupole coupling constants for planar 5-fluorouracil pairs. *Computational and Theoretical Chemistry*, 1090 (2016) 67-73.

- [21] Madzharova, F., Heiner, Z., Gühlke, M. and Kneipp, J., Surface-Enhanced Hyper-Raman Spectra of Adenine, Guanine, Cytosine, Thymine, and Uracil. *The Journal of Physical Chemistry C*, 120(28) (2016) 15415-15423.
- [22] Han, S.Y., The Effects of Proton Affinities on Proton Transfer in the Gas-Phase Protonated Homodimers of Halogen-substituted Cytosines. *Bulletin of the Korean Chemical Society*, 37(2) (2016) 250-253.
- [23] Eyring, H., The activated complex in chemical reactions. *The Journal of Chemical Physics*, 3(2) (1935) 107-115.
- [24] Wynne-Jones, W.F.K. and Eyring, H., The absolute rate of reactions in condensed phases. *The Journal of Chemical Physics*, 3(8) (1935) 492-502.
- [25] Lees, R.M. and Baker, J.G., Torsion-vibration-rotation interactions in methanol. I. Millimeter wave spectrum. *The Journal of Chemical Physics*, 48(12) (1968) 5299-5318.
- [26] Tavakol, H. and Farrokhpour, H., DFT and MP2 study of low barrier proton transfer in hydrazide schiff base tautomers via water bridges and in the gas. *Journal of molecular modeling*, 19(9) (2013) 3471-3479.
- [27] Jolibois, F., Grand, A., Cadet, J., Adamo, C. and Barone, V., Towards an effective computational tool for the study of radiation-induced lesions of DNA bases: Hydrogen addition to thymine as a test case. *Chemical physics letters*, 301(3) (1999) 255-262.
- [28] Johnson, E.R. and Dilabio, G.A., Radicals as hydrogen bond donors and acceptors. *Interdisciplinary Sciences: Computational Life Sciences*, 1(2) (2009) 133-140.
- [29] Gaussian 09, Revision A.02, 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, 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., and Fox, D.J., *Gaussian, Inc., Wallingford CT*, (2009).
- [30] Shao, Y., Yao, L. and Lin, S.H., On the calculation of rate constants of the small cyclic water cluster by anharmonic RRKM theory. *Chemical Physics Letters*, 478(4) (2009) 277-282.
- [31] Herbert, J.M. and Head-Gordon, M., Calculation of electron detachment energies for water cluster anions: An appraisal of electronic structure methods, with application to (H₂O)₂₀- and (H₂O)₂₄. *The Journal of Physical Chemistry A*, 109(23) (2005) 5217-5229.
- [32] Allouche, A., Water adsorption on NaCl (100): a quantum ab-initio cluster calculation. *Surface science*, 406(1) (1998) 279-293.
- [33] Lutrus, C.K., Hagen, D.E. and Salk, S.H., Temperature and supersaturation dependent nucleation rates of heterogeneous water by molecular cluster model calculation. *The Journal of chemical physics*, 99(12) (1993) 9962-9971.
- [34] Yepes, D., Murray, J.S., Santos, J.C., Toro-Labbé, A., Politzer, P. and Jaque, P., Fine structure in the transition region: reaction force analyses of water-assisted proton transfers. *Journal of molecular modeling*, 19(7) (2013) 2689-2697.
- [35] Ahn, D.S., Lee, S. and Kim, B., Solvent-mediated tautomerization of purine: single to quadruple proton transfer. *Chemical physics letters*, 390(4) (2004) 384-388.
- [36] Karton, A., O'Reilly, R.J. and Radom, L., Assessment of theoretical procedures for calculating barrier heights for a diverse set of water-catalyzed proton-transfer reactions. *The Journal of Physical Chemistry A*, 116(16) (2012) 4211-4221.

- [37] Nachimuthu, S., Gao, J. and Truhlar, D.G., A benchmark test suite for proton transfer energies and its use to test electronic structure model chemistries. *Chemical physics*, 400 (2012) 8-12.
- [38] Furmanchuk, A.O., Isayev, O., Gorb, L., Shishkin, O.V., Hovorun, D.M. and Leszczynski, J., Novel view on the mechanism of water-assisted proton transfer in the DNA bases: bulk water hydration. *Physical Chemistry Chemical Physics*, 13(10) (2011) 4311-4317.
- [39] Markova, N., Enchev, V. and Timtcheva, I., Oxo- Hydroxy Tautomerism of 5-Fluorouracil: Water-Assisted Proton Transfer. *The Journal of Physical Chemistry A*, 109(9) (2005)1981-1988.
- [40] Folmer, D.E., Wisniewski, E.S., Stairs, J.R. and Castleman, A.W., Water-assisted proton transfer in the monomer of 7-azaindole. *The Journal of Physical Chemistry A*, 104(45) (2000)10545-10549.
- [41] Ren, Y., Li, M. and Wong, N.B., Prototropic tautomerism of imidazolone in aqueous solution: a density functional approach using the combined discrete/self-consistent reaction field (SCRf) models. *Journal of molecular modeling*, 11(2) (2005)167-173.
- [42] Loerting, T. and Liedl, K.R., Water-mediated proton transfer: a mechanistic investigation on the example of the hydration of sulfur oxides. *The Journal of Physical Chemistry A*, 105(21) (2001) 5137-5145.
- [43] Macernis, M., Kietis, B.P., Sulskus, J., Lin, S.H., Hayashi, M. and Valkunas, L., Triggering the proton transfer by H-bond network. *Chemical Physics Letters*, 466(4) (2008) 223-226.
- [44] Enchev, V., Markova, M. and Angelova, S., Prototropic tautomerism in aqueous solution: combined and discrete/SCRf models. *Chem Phys Res J*, 1 (2007)1-36.