

ساختار و قدرت پیوند هیدروژنی درون مولکولی داروی پنی سیلامین آنالیز NQR ، AIM ، NBO و NMR

فریده مشهدبان^۱، اشرف السادات قاسمی^۲، فاطمه راوری^۳

^۱ دانشجوی دکترای شیمی فیزیک، دانشگاه پیام نور مرکز مشهد

^۲ استادیار شیمی فیزیک، دانشگاه پیام نور مرکز رامسر

^۳ استادیار شیمی فیزیک، دانشگاه پیام نور مرکز مشهد

نام و نشانی ایمیل نویسنده مسئول:

اشرف السادات قاسمی

ashraf.ghasemi@gmail.com

چکیده

محاسبه گرادیان میدان الکتریکی (EFG) و تانسورها شیمیایی برای ارزیابی رزونانس چهار قطبی هسته N (NQR) و O و H رزونانس مغناطیسی هسته ^{17}O , ^{15}N , ^{13}C (NMR) و ^1H مورد استفاده قرار گرفت. فرکانس‌های ارتعاشی و خواص فیزیکی این دسته از ترکیبات مثل ممان دوقطبی، پتانسیل شیمیایی، و سختی شیمیایی به صورت سیستماتیک بررسی شد. داروی ضد سرطان پنی‌سیلین (D-pen) و کانفورمراهایش که با چرخش 180° درجه پیوند $\text{C}=\text{O}$ حول پیوند $\text{C}-\text{C}$ به دست می‌آید، در حالت پایه در سطح تئوری MPW1PW91 با پایه در $6-311++\text{G} (2\text{d}, 2\text{p})$ در فاز گازی و درحلال آب و اتانول به منظور یافتن ساختار پایدار بررسی شد. خواص توپولوژیکی چگالی الکترونی برای برهمکنش پیوند هیدروژنی درون مولکولی در پنی‌سیلین بعنوان A و کانفورمر ان بعنوان B با تعاریف تئوری اتم در مولکول بدر (AIM) مورد بررسی قرار گرفت. اوربیتال پیوند طبیعی (NBO) و داده‌های آنالیز جمعیت طبیعی، چگالی الکترونی و خواص لاپلاسیان برای پیوندهای $\text{OH}\cdots\text{N}$ و $\text{NH}\cdots\text{O}$ استفاده شد تا برهمکنش‌های پیوند هیدروژنی را مورد ارزیابی قرار دهد. بعلاوه، اثرات داده های NQR و NMR بر روی کانفورمرها به منظور بررسی بیشتر ترکیبات مطالعه شده استفاده شد.

واژگان کلیدی: داروی پنی سیلامین - نظریه‌ی اتم درمولکول - رزونانس مغناطیس هسته - اوربیتال پیوند طبیعی.

مقدمه

پنی سیلامین محصولی از ساختاری آنتی بیوتیک پنی سیلین می باشد [۱]. این ترکیب بعنوان یک ضد روماتیسم و همچنین بعنوان یک معرف کی لیت دهنده در بیماری ویلسون می باشد. پنی سیلامین فرمی از دارو که برای سرکوب در درمان آرترید روماتیسم استفاده می شود. این ترکیب توسط کاهش تعداد T-لمفوسیت [۳۲]، محدود کردن عوامل ماکروفاژ، کاهش IL-1 (Interleukin 1) کاهش عامل روماتوئید، عمل می کند. در بیماری ویلسون، که یک اختلال ژنتیکی نادر از متابولیسم مس است، درمان این بیماری با اتصال پنی سیلامین آن با مس انباشته شده و حذف آن ها توسط ادرار می باشد [۸-۴]. نقش مهم برهمکنش های پیوند هیدروژنی [۹-۱۱] پدیدهای شیمیایی و بیوشیمیایی ساختار طبیعت این پیوند را مهم و قابل تحقیق نموده است. زندگی بر روی کره زمین بدون آب غیرممکن است و این مایع حیاتی نیز خواص جادویی خود، از قبیل تغییرات غیرعادی حجم، ظرفیت گرمایی غیرعادی و سایر ویژگی های خود را مدیون وجود پیوند هیدروژنی در بین مولکول های خود می باشد. اهمیت این پیوندها در مطالعه سیستم هایی که شامل اتم های اکسیژن و یا نیتروژن هستند بیشتر می باشد، زیرا چنین پیوندهایی در درشت مولکول های زیست حیاتی مانند پروتئین ها، DNA و RNA، پلی ساکاریدها و ... وجود دارند [۱۳ و ۱۴]. پیوندهای هیدروژنی یک فاکتور مهم در ساختار مولکولی هستند و موضوعی برای بسیاری از مطالعات تئوری و تجربی می باشند. تحقیق به روی پیوند اتمی یک موضوع حیاتی برای مطالعه مولکول های فعال زیستی هستند زیرا روی خواص مولکولی و عملکرد آن ها شامل فعالیت های زیستی و دارویی [۱۵ و ۱۶] مثل فعالیت های آنتی اکسیدانی و آنتی رادیکالی برخی از ترکیبات تاثیر می گذارند. خواص پیوندهای هیدروژنی مثل X-H...Y تنها به خواص X و Y و H وابسته نیست و به سایر عواملی همچون جایگزینی، هیبریداسیون و حالیت نیز وابسته است [۲۵-۱۷]. محیط شیمیایی پیوند هیدروژنی به طور گسترده ای توسط مطالعات مکانیک کوانتوم DFT مورد بررسی قرار گرفته است [۲۸-۲۶]. تشکیل پیوند هیدروژنی منجر به تغییرات در توزیع چگالی الکترونی در هر دو مولکول دهنده و پذیرنده الکترون شد می شود. بنابراین، تغییرات چگالی الکترونی روی پذیرنده الکترون به شدت قدرت پیوند هیدروژنی را تغییر می دهد. در این کار، ما تحقیقات دقیق خودمان را در برهمکنش پیوند هیدروژنی در داروی ضد سرطان پنی سیلامین (A) و کانفورمراهایش (B) در حالت پایه در سطح تئوری MPW1PW91/6-311++G(2d, 2p) تئوری در فاز گازی و در حلال آب و اتانول گزارش دادیم. یک مقایسه بین خواص ترمودینامیک، انرژی نسبی، ممان دوقطبی، پارامترهای ساختاری، انرژی، فاصله پیوند، بالاترین اوربیتال مولکولی پر شده (HOMO) و پایینترین اوربیتال مولکولی پر نشده (LUMO) در کانفورمراهای (A و B) مولکول صورت گرفت. در ادامه، NMR و NQR مطالعه شد.

۱- روش های تئوری

ساختار D-پنی سیلامین توسط روش تئوری MPW1PW9 [۲۹]. با مجموعه پایه 6-311++G (2d, 2p) بهینه شده است. روش DFT به عنوان یک ابزار استاندارد قابل اعتماد برای بررسی تئوری ساختار الکترونیکی و خواص اسپکتروسکوپی انواع مختلفی از ترکیبات می باشد. محاسبات با استفاده از نرم افزار گوسین ۰۳ انجام شده است [۳۰]. مدل زنجیره ای قطبش پذیر (PCM) به منظور محاسبه اثرات حجم حلال مورد استفاده قرار گرفت [۳۰]. در این مدل، مولکول به یک حفره که توسط یک دی الکتریک نامحدود با ثابت دی الکتریک حلال تعبیه شده است. تئوری بادر برای یافتن نقاط بحرانی و شناسایی آن ها نیز استفاده شده است. آنالیز جمعیت همچنین توسط روش MPW1PW9 [۳۱] روی ساختارهای بهینه شده با استفاده از برنامه NBO [۳۲]. و آنالیز چگالی الکترونی (DOS) با استفاده از روش DFT/MPW1PW91 با مجموعه پایه 6-311++G (2d, 2p) صورت گرفته است. از مجموعه نرم افزار AIM2000 به منظور محاسبه خواص توپولوژی نقاط بحرانی پیوند (BCP s) در سطح تئوری MPW1PW91/6-311++G (2d, 2p) استفاده شد [۳۳]. بعلاوه، نقاط پایه ی مربوطه با حداقل سطح انرژی پتانسیل برای محاسبه فرکانس ارتعاشی استفاده شد. پارامترهای هندسی بهینه شده و نمودار DOS D-پنی سیلامین و مقادیر مطلق پوشش NMR [۳۴] با استفاده از روش اوربیتال اتمی شامل-پیمان (GIAO) محاسبه شد [۳۵]. به هر حال با استفاده از معادله زیر تنسورهای محاسبه شده CS در سیستم اصول اکسس (PAS)، ()
را به پارامترهای ایزوتروپیک پوشش شیمیایی σ_{iso} (NMR) و آنیزوتروپیک پوشش شیمیایی $\Delta\sigma$ تبدیل کردیم [۳۶-۳۷].

$$\Delta\sigma = \frac{3}{2}(\sigma_{33} - \sigma_{iso}) \quad (1)$$

$$\sigma_{iso} = \frac{(\sigma_{11} + \sigma_{22} + \sigma_{33})}{3} \quad (2)$$

$$\eta_{\sigma} = \frac{3}{2} \left(\frac{\sigma_{22} - \sigma_{11}}{\Delta\sigma} \right) \quad (3)$$

در معادله زیر C_Q ، انرژی برهمکنش ممان چهارقطبی الکتریکی هسته (eq) با تنسورهای EFG در سایت‌های هسته چهارقطبی است اما پارامترهای نامتقارن یک کمیت برای تنسورهای EFG هستند که انحراف از تقارن لوله‌ای در سایت هسته ی چهارقطبی را توصیف می‌کنند. هسته با $I > \frac{1}{2}$ (که I ممان خطی اسپین هسته است) در طیف سنجی NQR فعال است [۳۸].

$$C_Q (MHz) = e^2 Q q_{zz} h^{-1}$$

$$\eta_Q = \left| (q_{xx} - q_{yy}) / q_{zz} \right| \quad (4)$$

$$0 < \eta_Q < 1 \quad (5)$$

ثابت الکتروفیلیستی اولین بار در ۱۹۹۹ توسط پر و همکارانش ثبت شد [۳۹ و ۴۰]. μ با توجه به معادله زیر تعریف می‌شود: در حالیکه χ بعنوان منفی پتانسیل شیمیایی الکترونیکی μ تعریف می‌شود. (-EHOMO) I پتانسیل یونیزاسیون و (-ELUMO) A الکترونخواهی مولکول است، در حالیکه مقدار داده شده EHOMO انرژی هومو و ELUMO انرژی لومو هادی می باشد. بعلاوه η سختی شیمیایی محاسبه شد [۴۱ و ۴۲]:

$$\mu = -\chi = -\frac{I + A}{2} \quad (6)$$

$$\eta = (I - A) / 2 \quad (7)$$

$$S = 1 / 2\eta \quad (8)$$

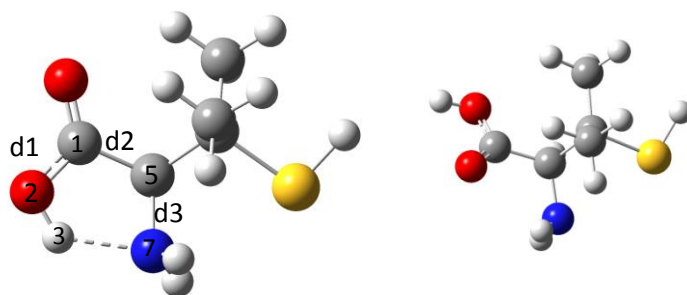
$$\omega = \mu^2 / 2\eta \quad (9)$$

$$\Delta N_{max} = -\frac{\mu}{\eta} \quad (10)$$

۲- بحث و نتیجه‌گیری

۱-۲ ساختارهای بهینه شده

برای انجام محاسبات برنامه‌های گامس و گوسین ۰۳ استفاده شد. شکل ۱ ساختار بهینه شده کانفورمرهای مولکول داروی در پنی سیلامین سطح تئوری MPW1PW91/6-311++G (2d, 2p) را نشان می‌دهد. همچنین در شکل نشان داده شده که در کانفورمر A پیوند هیدروژنی درون مولکولی تشکیل شده است.



شکل ۱. ساختار بهینه شده کانفورم‌های A و B داروی پنی سیلامین

۲-۲ داده‌های انرژی

انرژی نسبی، اختلاف انرژی (eV) و ممان دو قطبی (D) کانفورم‌های داروی پنی سیلامین در فاز گازی و فازهای حلال اتانول و آب در جدول ۱ آورده شده است. از این داده‌ها، مقادیر اختلاف انرژی کانفورمر B در فازهای گازی، حلال‌های آب و اتانول به ترتیب ۰/۰۷، ۰/۰۴ و ۰/۱۱ نشان می‌دهد. پایداری کانفورمر A را در فازهای گازی و حلال آب و اتانول مشاهده شد. بنابراین کانفورمر A پایدارتر است. همچنین در جدول دیده می‌شود که، ممان دو قطبی همه‌ی گونه‌ها از فاز گازی به فاز محلول افزایش می‌یابد. بنابراین انتظار می‌رود که با افزایش قطبیت حلال، پایداری مولکول‌ها افزایش می‌یابد.

جدول ۱. انرژی نسبی (E, eV)، اختلاف انرژی (ΔE , eV) و ممان دو قطبی (D, Debye) کانفورم‌های داروی پنی سیلامین محاسبه شده در سطح تئوری (MPW1PW98/ 6-31++G (2d, 2p)

	گاز		آب		اتانول	
	A	B	A	B	A	B
ممان (Debye) دقطبی	۳/۶۶	۲/۴۳	۵/۲۲	۳/۵۰	۵/۱۵	۳/۴۴
انرژی (eV)	-۲۱۷۸۶/۲۸	-۲۱۷۸۶/۲۱	-۸۰۰/۶۴۴	-۸۰۰/۶۴۰	-۲۱۷۸۶/۶۲	-۲۱۷۸۶/۶۲
اختلاف انرژی (eV)	۰/۰۰	۰/۰۷	۰/۰۰	۰/۰۴	۰/۰۰	۰/۱۱

۳-۲ خواص ترمودینامیک

مقادیر برخی پارامترهای ترمودینامیکی (مثل انرژی کل، انرژی های نقطه صفر و تصحیح گرمایی) کانفورم‌های پنی سیلامین توسط روش DFT/MPW1PW91/6-311++G (2d,2p) محاسبه شده و در جدول ۲ گزارش شده است، با مقایسه و امتحان داده‌های ترموشیمیایی مولکول در موارد A و B نشان داده شده که انرژی های نقطه صفر کانفورمر B (۴۳۲/۱۸، ۴۳۲/۱۰ eV) و ۴۳۲/۲۱) کاهش و انرژی‌های آنتالپی (۸۰۰/۶۳۹ eV، -۸۰۰/۶۴۰ و -۸۰۰/۶۴۳) افزایش یافته است. در مورد ترکیب A انرژی‌های نقطه صفر (۴۳۲/۱۲ eV، ۴۳۲/۲۱ و ۴۳۲/۵۱) و انرژی های آنتالپی (۴۶۲/۹۲ eV، ۴۶۴/۱۷ و ۴۶۲/۸۱) هر دو با گذر از فاز گازی به حلال های اتانول و آب (به ترتیب) افزایش یافته اند..

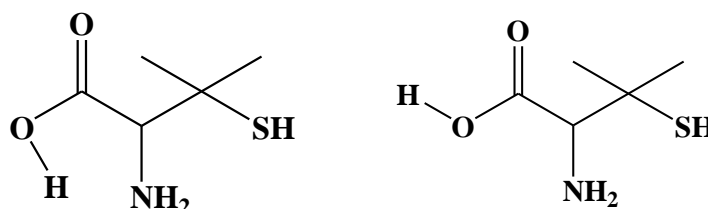
جدول ۲. انرژی گرمایی (E₀, a.u.)، انرژی نقطه‌ی صفر (ZPE, kJ/mol)، تصحیح گرمایی (H_T, kJ/mol) و انرژی درونی محاسبه شده کانفورم‌های پنی سیلامین در فازهای گازی، آب و اتانول در سطح تئوری (MPW1PW1/6-311++G (2d, 2p)

	گاز		آب		اتانول	
	A	B	A	B	A	B

$E_{ZPE}(\text{kJ/mol})$	۴۳۳/۵۱	۴۳۲/۲۱	۴۳۲/۱۳	۴۳۲/۱۱	۴۳۲/۲۱	۴۳۲/۱۸
$E_0, (\text{a.u.})$	-۸۰۰/۶۳۱	-۸۰۰/۴۶۳	-۸۰۰/۶۴۴	-۸۰۰/۶۴۰	-۸۰۰/۶۴۳	-۸۰۰/۶۳۹
$H_T(\text{kJ/mol})$	۴۶۴/۱۷	۴۶۲/۹۱	۴۶۲/۸۱	۴۶۰/۸۳	۴۶۲/۹۱	۴۶۳/۵۹

۲-۴ پارامترهای ساختاری و انرژی های پیوند هیدروژنی

ساختارهای شماتیک از کانفورمر A به صورت باز و بسته نشان داده شده است (شکل ۲)



شکل ۲. ساختار بسته پیوند هیدروژنی داده شده (چپ) و ساختار باز فاقد پیوند هیدروژنی (راست) از کانفورمر A

پارامترهای ساختاری بهینه شده کانفورمر A شامل پیوند هیدروژنی در فاز گازی و در حلال های اتانول و آب در جدول ۳ آورده شده است. قدرت پیوند هیدروژنی به زاویه و طول پیوند وابسته است. طول پیوند O-H در مولکول پنی سیلامین در فاز گازی و در حلال های آب و اتانول به ترتیب ۰/۹۸۳، ۰/۹۹۵ و ۰/۹۹۶ آنگستروم و فاصله N..H-O ۱/۷۶۶، ۱/۸۲۰ و ۱/۷۶۱ آنگستروم می باشد. فاصله N-H کاهش یافته و فاصله O-H از فاز گازی به فاز حلال افزایش می یابد. در نتیجه پیش بینی می شود که قدرت برهمکنش های پیوند هیدروژنی با عبور از فاز گازی به حلال اتانول افزایش می یابد. با توجه به پایداری بیشتر حلال ها، برهمکنش های پیوند هیدروژنی در اتانول و آب قوی تر از فاز گازی است. انرژی پیوند هیدروژنی (ΔE_{HB}) داروی پنی سیلامین از اختلاف انرژی های پیوند هیدروژنی فرم بسته و فرم باز محاسبه شده است، فرم باز با چرخش ۱۸۰ درجه O-H حول C-O، در فاز گازی و در حلال اتانول در جدول ۳ آورده شده است. انرژی های پیوند هیدروژنی مولکول در حالت پایه در فاز گازی و در حلال های اتانول و آب به ترتیب ۳/۱، ۴/۰ و ۴/۱ کیلو کالری بر مول است در حالی که تعامل خوبی با فواصل پیوند هیدروژنی است. می توان پیش بینی کرد که قدرت پیوند هیدروژنی در فاز حلال افزایش می یابد.

جدول ۳. پارامترهای ساختاری طول پیوند و زاویه (A and $^\circ$) و انرژی های پیوند هیدروژنی (ΔE_{HB} , kcal/mol) محاسبه شده در

فاز گازی و حلال های آب و اتانول در سطح تئوری MPW1PW91/6-311++G (2d, 2p)

ویژگی ها	O-H	N-H	N-O	d_1	d_2	d_3	N-H-O	ΔE_{HB}
گاز	۰/۹۸۳	۱/۸۲۰	۲/۵۴۴	۱/۳۲۷	۱/۵۴۵	۱/۴۶۳	۱۲۷/۷۸۵	۳/۱
آب	۰/۹۹۶	۱/۷۶۱	۲/۵۱۲	۱/۳۲۳	۱/۵۳۹	۱/۴۶۲	۱۲۹/۲۲۵	۴/۱
اتانول	۰/۹۹۵	۱/۷۶۶	۲/۵۱۵	۱/۳۲۳	۱/۵۳۹	۱/۴۶۲	۱۲۹/۰۷۳	۴/۰

۲-۵ آنالیز اوربیتال مولکولی مرزی

اوربیتال های مولکولی مرزی به طور مشخصی روی خواص الکتریکی و نوری و همچنین بر خواص شیمیایی تاثیر می گذارند. HOMO به توانایی از دست دادن الکترون و LUMO به توانایی گرفتن الکترون را نشان می دهد. اختلاف انرژی بین اوربیتال های HOMO و LUMO انرژی شکاف پیوند نامیده می شود که در پایداری ساختار اهمیت دارد. یک انرژی شکاف کم HOMO/LUMO نشان دهنده ی با پایداری کمتر یک مولکول است زیرا دارای انتقال بار بالاتری می باشد. محاسبات را در حلال اتانول و در فاز گازی به منظور ارزیابی انجام داده شد. برای کانفورمر A انرژی HOMO در سطح DFT ۰/۳۴۲۶، -۰/۷۰۳۴ و ۰/۳۴۶۵- الکترون ولت و برای کانفورمر B ۰/۳۲۳۴، -۰/۳۵۴۱ و ۰/۳۵۴۲- الکترون ولت به ترتیب در فاز گازی و در حلال آب اتانول است. انرژی های LUMO برای کانفورمر A ۰/۳۵۱، -۰/۱۲۵ و ۰/۱۲۷- الکترون ولت و برای کانفورمر B ۰/۳۵۱، -۰/۱۲۵ و ۰/۱۲۷- الکترون ولت به ترتیب در فاز گازی، آب و اتانول می باشد. انرژی شکافتگی مربوط به کانفورمر A، ۰/۳۰۷۶، ۰/۳۳۳۸ و ۰/۳۳۴۵ الکترون ولت به ترتیب در فاز گازی و در حلال اتانول می باشد. مقادیر برای کانفورمر B، ۰/۲۶۴۴، ۰/۳۳۷۴ و ۰/۳۳۷۳ الکترون ولت می باشد (شکل ۵ رابینید). انرژی شکافتگی

	گاز		آب		اتانول	
	A	B	A	B	A	B
$E_{HOMO}(eV)$	-۰/۳۴۲۶	-۰/۳۲۳۴	-۰/۳۴۷۰	-۰/۳۵۴۱	-۰/۳۴۶۵	-۰/۳۵۴۲
$E_{LUMO}(eV)$	-۰/۰۳۵۱	-۰/۰۵۹۰	-۰/۰۱۲۵	-۰/۰۱۶۹	-۰/۰۱۲۷	-۰/۰۱۶۸
$E_{HOMO-LUMO}(eV)$	۰/۳۰۷۶	۰/۲۶۴۴	۰/۳۳۴۵	۰/۳۳۷۳	۰/۳۳۳۸	۰/۳۳۷۴

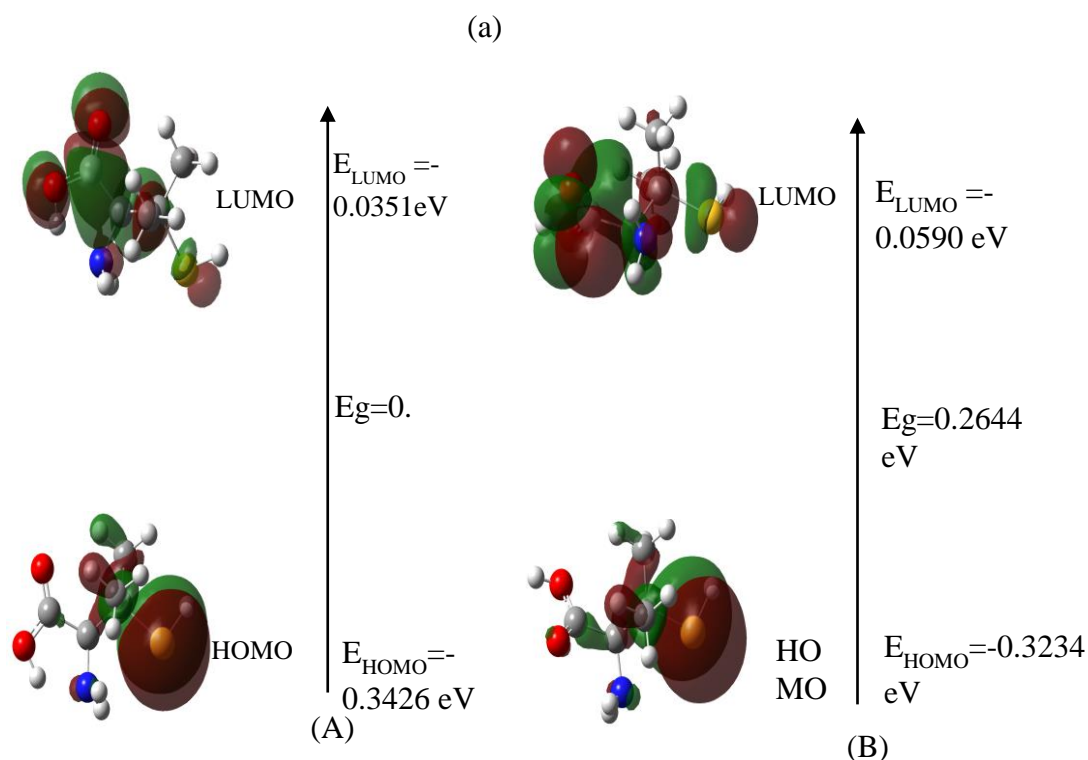
E_g برهمکنش انتقال بار در مولکول که بر بر فعالیت زیستی مولکول تاثیر می گذارد توضیح می دهد. به علاوه، عبور از فاز گازی به فاز حلال، مقادیر انرژی شکافتگی کاهش می یابد. بزرگی انرژی شکافتگی HOMO/LUMO می توان برای تعیین پایداری سینتیکی مولکول استفاده شود [۴۵].

جدول ۴. ویژگی های الکترونی (eV) محاسبه شده کانفورمهای پنی سلامین در فازهای گازی و حلال های آب و اتانول

یک شکافتگی HOMO/LUMO بزرگ به اندازه ۳۰/۹۶ کیلوژول بر مول در مولکول مشاهده شده که دلالت بر پایداری سینتیکی بالا و فعالیت شیمیایی پایین دارد، به دلیل برانگیخته شدن الکترون به لایه های بالای LUMO یا خارج شدن الکترون از یک لایه پایینی HOMO از لحاظ انرژی نامطلوب است. مقادیر سختی شیمیایی (η) و پتانسیل یونیزاسیون (I) کانفورمر داروی در طی محاسبات با روش های PBE1PBE، PBEPBE و MPW1PW91 صورت گرفت افزایش یافت. شاخص الکتروفیلیسیته (ω) میزان پایداری انرژی سیستم در طی انتقال بار با اطرافش اندازه می گیرد، مقدار بیشتر ω نشان دهنده رفتار الکترون دوستی است.

جدول ۵. پتانسیل شیمیایی (μ)، سختی (η)، نرمی (S)، Δ (a.u.) N_{max} و الکتروفیلیسیته (ω) کانفورمهای A و B محاسبه در سه روش و. PBE1PBE MPW1PW91 و PBEPBE

	PBEPBE		PBE1PBE		MPW1PW91	
	A	B	A	B	A	B
$[I = E_{HOMO}](eV)$	۰/۲۸۶۱	۰/۲۷۱۸	۰/۳۴۱۴	۰/۳۲۲۳	۰/۳۴۲۸	۰/۳۵۴۹
$[A = E_{LUMO}](eV)$	۰/۰۷۳۲	۰/۰۹۴۶	۰/۰۳۳۹	۰/۰۵۸۱	۰/۰۲۱۹	۰/۰۱۶۶
$[\Delta E_{LUMO \rightarrow HOMO}]$	۰/۲۱۲۹	۰/۱۷۵۴	۰/۳۰۷۵	۰/۲۶۴۳	۰/۳۲۰۸	۰/۳۳۸۳
$[\eta = (I - A) / 2](eV)$	۰/۱۰۶۴	۰/۰۸۷۷	۰/۱۵۳۷	۰/۱۳۲۱	۰/۱۶۰۴	۰/۱۶۹۱
$[\mu = (I + A) / 2](eV)$	-۰/۱۷۹۶	-۰/۱۸۴۱	-۰/۱۸۷۶	-۰/۱۹۰۲	۰/۱۸۰۳	۰/۱۸۵۷
$[S = 1 / 2\eta](eV)$	-۰/۰۸۹۸	-۰/۰۹۲۰	-۰/۰۹۳۸	-۰/۰۹۵۱	۰/۰۹۱۱	۰/۰۹۲۸
$[\omega = \mu^2 / 2\eta](eV)$	۰/۱۵۱۵	۰/۱۹۳۲	۰/۱۱۴۴	۰/۱۳۶۹	۰/۱۰۳۵	۰/۱۰۱۹
$[\Delta N_{max} = -\mu / \eta](a.u.)$	۱/۶۸۷۹	۲/۰۹۹۲	۱/۲۲۰۵	۱/۴۳۹۸	۱/۱۳۶۵	۱/۰۹۸۱



شکل ۲. اوربیتال‌های مولکولی ساختارهای HOMO و LUMO محاسبه شده در (a) گاز، سطح تئوری MPW1PW91/6-311++G(2d,2p)

۲-۶ آنالیز جمعیت

آنالیز اوربیتال پیوند طبیعی (NBO) معمولاً یک روش قابل اعتماد برای تشخیص پیوندهای هیدروژنی است. بعلاوه، آنالیز به منظور به دست آوردن برای تعیین تغییرات چگالی بار در دهنده‌ی پروتون و پذیرنده‌ی آن و همچنین در اوربیتال‌های پیوندی و ضد پیوندی استفاده شده است. آنالیز NBO، MO غیرمستقر را به مستقر تبدیل می‌کند. انحراف مولکول از ساختار لوویس توسط برهمکنش بین اوربیتال‌های پر شده و ضد پیوندی نشان داده شده است و برهمکنش‌ها می‌توانند به عنوان معیاری برای غیرمستقر بودن با توجه به حضور برهمکنش‌های پیوند هیدروژنی باشند [۴۸-۴۶]. مشاهده شده که تمامی این توصیف‌کننده‌ها می‌توانند یک ابزار حساس برای اندازه‌گیری خواص یک پیوند شیمیایی باشند. به‌طور کلی پیوندهای هیدروژنی بر اساس انتقال بار از پذیرنده‌ی الکترون به دهنده‌ی الکترون صورت می‌گیرند. در نتیجه، مقادیر انتقال بار نقش مشخص در اندازه‌گیری تشکیل و شکست پیوند $H \dots Y$ (X-H...Y) ایفا می‌کند. هر چقدر مقدار $E^{(2)}$ بیشتر شود، برهمکنش بین دهنده الکترون و پذیرنده‌ی الکترون شدیدتر شده و سرعت مزدوج شدن کل سیستم بیشتر می‌شود.

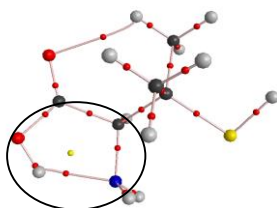
داده‌های آنالیز NBO پنیسیلامین برای کانفورمر A در فاز گازی و در حلال‌های آب و اتانول در سطح تئوری MPW1PW16-311++G(2d,2p) محاسبه شده است. آنالیز NBO پیوند هیدروژنی درون مولکولی $O-H \dots N$ توسط همپوشانی بین $LP(N)$ (OH) $\rightarrow 6^*$ تشکیل شده است. پایداری $E^{(2)}$ وابسته به برهمکنش‌های $LP(N) 6^* \rightarrow (OH)$ و $20/02$ و $20/44$ کیلوکالری بر مول به ترتیب در فاز گازی، حلال‌های اتانول و آب می‌باشد که نشان دهنده‌ی احتمال ضعیف پیوند هیدروژنی درون مولکولی دارو در فاز گازی است.

جدول ۶. پارامترهای NBO محاسبه شده کانفورمرهای داروی پنی سیلامین در فاز گازی و حلال‌های آب و اتانول سطح تئوری MPW1PW1/6-311++G (2d, 2p)

فازها	Donor	Occupancy	Acceptor	Occupancy	E_2
گاز	LP(1)N7	۱/۹۱۸	BD*(1) O ₂ -H ₃	۰/۰۴۶۵	۱۵/۹۵
آب	LP(1)N7	۱/۹۰۸	BD*(1)O ₂ -H ₃	۰/۰۵۸۲	۲۰/۴۴

۳-۶ آنالیز AIM

نظریه‌ی کوانتومی اتم در مولکول (QTAIM) یک ابزار کاربردی برای شناسایی پیوند هیدروژنی است. یکی از مزیت‌های تئوری AIM اینست که می‌توان به اطلاعاتی از تغییرات در توزیع الکترون‌ها در تشکیل اتم‌ها یا تشکیل کمپلکس دست پیدا کرد [۴۹-۵۲]. گراف مولکولی شامل (نقاط بحرانی و مسیر پیوندها) برای مولکول پنی‌سیلامین در شکل A1 نشان داده شده است. آنالیز چگالی الکترون نقاط بحرانی مسیر پیوندها (BCP) در فاصله OH...N و NH...O و نقاط بحرانی حلقه در محدوده‌ی IMHB، به علاوه تمامی‌های BCP های قابل انتظار را نشان می‌دهد. توضیح شکل A1، شکل A1 گراف مولکولی شامل نقاط بحرانی و مسیر پیوندها برای مولکول پنی‌سیلامین را نشان می‌دهد.



شکل A1. گراف‌های مولکولی داروی پنی‌سیلامین نقاط بحرانی و هسته (حلقه و پیوند) به ترتیب به صورت دایره‌ی بزرگ و کوچک

روش AIM برای تعیین تغییراتی که در ماهیت پیوند شیمیایی در طی فرایند انتقال پروتون رخ می‌دهد، استفاده می‌شود در پیوند هیدروژنی مناسب، تشکیل پیوند هیدروژنی $Y \cdots H-X$ باعث ضعیف شده پیوند کووالانسی، کاهش فرکانس کششی و چگالی الکترونی $H-X$ کاهش می‌شود. در جدول ۷ مقادیر محاسبه شده برای دانسیته الکترونی ($\rho(r)$) و لاپلاسیان دانسیته الکترونی ($\nabla^2\rho(r)$) و دانسیته انرژی الکترونی ($H(r)$) در پیوند و نقاط بحرانی حلقه و روی حالت پایه تئوری سطح MPW1PW91/6-311++G (2d, 2p) نشان داده شده است. ماهیت واکنش‌های شیمیایی می‌تواند واضح تر با استفاده از ($H(r)$ و $\nabla^2\rho(r)$) درک شود. نتایج در جدول ۶ مقادیر مثبت $\nabla^2\rho(r)$ و نسبتاً منفی ($H(r)$) برای پیوندهای هیدروژنی در BCPs را نشان می‌دهد. با توجه به شاخص بدر [۵۳]. طبیعت هردو پیوندهای هیدروژنی $O \cdots H-N$ و $O-H \cdots N$ به عنوان پیوند نسبتاً کووالانسی طبقه بندی می‌شوند. نتایج نشان می‌دهد از فاز گازی به فازهای حلال آب و اتانول مقادیر $\rho(r)$ پیوند BCP $N-H$ به ترتیب ۰/۰۴۳۸، ۰/۰۴۳۸، ۰/۰۴۹۵ و ۰/۰۵۰۱ و مقادیر به ترتیب $H(r)$ a.u. -۰/۰۰۳۸، -۰/۰۰۶۹ و -۰/۰۰۷۲. در اینجا برهمکنش پیوند هیدروژنی دارو در فاز آبی قوی‌تر از فاز گازی و حلال اتانول است. بعلاوه، مقدار $\rho(r)$ در نقاط بحرانی پیوند $C-O$ (d1) در آب (۰/۳۲۵۹ a.u.) بیشترین است. قوی‌تر شدن پیوند هیدروژنی به دلیل زوج الکترون‌های اتم اکسیژن و فوی‌تر شدن پیوند d1 است. مقادیر مثبت لاپلاسیان چگالی الکترونی ($\nabla^2\rho(r)$) و مقادیر منفی $H(r)$ در جدول ۷ نشان داده شده است. مقدار مثبت $\rho(r)$ (۰/۰۵۰۱ a.u.) و مقدار منفی‌تر $H(r)$ (-۰/۰۰۷۲ a.u.) در نقطه‌ی بحرانی پیوند $N-H$ در حلال آب نشان داد که ماهیت کووالانسی پیوند $N-H$ در حلال آب بزرگتر از سایرین است که با کوتاه‌تر شدن طول پیوند هیدروژنی دارو در حلال آب تطابق خوبی دارد. افزایش قدرت پیوند هیدروژنی (افزایش $\rho(r)$ در نقطه بحرانی هیدروژن) با بلندتر شدن پیوند $O-H$ و به دنبال آن کاهش $\rho(r)$ در BCP پیوند $O-H$ همراه است.

جدول ۷. ویژگی‌های مکان شناسی چگالی الکترونی (au) محاسبه شده در سطح (MPW1PW1/6-311++G (2d, 2p)

	گاز			آب			اتانول		
	$\rho(r)$	$\nabla^2\rho(r)$	$H(r)$	$\rho(r)$	$\nabla^2\rho(r)$	$H(r)$	$\rho(r)$	$\nabla^2\rho(r)$	$H(r)$
O-H	۰/۳۴۷۸	-۲/۶۰۵۱	-۰/۷۲۳۵	۰/۳۳۵۷	-۲/۴۶۰۳	-۰/۶۸۷۷	۰/۳۳۶۵	-۲/۴۷۰۱	-۰/۶۹۰۰
N...H	۰/۰۴۳۸	۰/۱۲۰۲	-۰/۰۰۳۸	۰/۰۵۰۱	۰/۱۲۱۲	-۰/۰۰۷۲	۰/۰۴۹۵	۰/۱۲۱۱	-۰/۰۰۶۹

d_1	۰/۳۲۲۶	-۰/۷۱۱۳	۱/۸۷۷۹	۰/۳۲۵۹	-۰/۷۰۲۸	-۰/۵۲۳۶	۰/۳۲۵۷	-۰/۷۰۲۹	-۰/۵۲۲۸
d_2	۰/۲۴۳۲	-۰/۵۲۳۰	-۰/۱۸۴۱	۰/۲۴۶۳	-۰/۵۳۷۹	-۰/۱۸۸۹	۰/۲۴۶۲	-۰/۵۳۷۸	-۰/۱۸۸۹
d_3	۰/۲۶۳۰	-۰/۶۵۵۶	-۰/۲۶۷۰	۰/۲۶۳۹	-۰/۶۶۲۵	-۰/۲۶۸۷	۰/۲۶۴۰	-۰/۶۶۲۲	-۰/۲۶۸۵

۷-۲. بررسی شیفت شیمیایی رزونانس مغناطیسی هسته (NMR) اتم‌های ^{15}N , ^{17}O , ^{13}C

پارامترهای NMR محاسبه شده داروی پنی‌سیلامین در جدول ۸ آورده شده است. مقادیر شیفت شیمیایی اتم‌های ^{15}N , ^{17}O و ^{13}C برای پیوند هیدروژنی درون مولکولی کانفورمر A داروی پنیسیلامین محاسبه شده است. انتقال بار از پروتون پذیرنده به پروتون دهنده در چندین سیستم پیوند هیدروژنی رخ داده است. تنسورهای NMR اتم‌های H و N,O در پیوند هیدروژنی درون مولکولی درگیر هستند. شیفت شیمیایی پارامترهای ایزوتوپی (σ_{iso}) برای ^{15}N , ^{17}O و ^1H به ترتیب ۲۱۹/۳۰ ppm، ۱۱۲/۶۵ و ۱۹/۷۷ و شیفت شیمیایی پارامترهای آنیزوتروپی آن‌ها به ترتیب ($\Delta\sigma$) ۲۴/۹۵ ppm، ۱۹۸/۰۸ و ۱۲/۶۹. همچنین مشاهده شده پارامتر ایزوتوپی اتم ^{15}N و پارامتر آنیزوتروپی ^{17}O بزرگترین مقدار را دارند.

جدول ۸. تانسور شیفت شیمیایی و تانسور شیفت مغناطیسی پارامترهای ^{15}N ^1H و ^{17}O , ^{13}C برای داروی پنی‌سیلامین

اتم‌ها	σ_{11}	σ_{22}	σ_{33}	σ_{iso}	$\Delta\sigma$	η_σ
C ₁	-۶۰/۱۱۵	۳۵/۰۳۰	۶۷/۲۸۳	۱۴/۰۶۹	۷۹/۷۳۵	۱/۸۷۸
C ₅	۱۰۸/۰۳۹	۱۲۵/۶۹۵	۱۳۷/۹۵۰	۱۲۳/۸۹۵	۲۱/۰۸۲	۱/۵۲۶
N ₇	۲۰۵/۳۱۲	۲۱۶/۶۵۹	۲۳۵/۹۴۴	۲۱۹/۳۰۵	۲۴/۹۵۸	۰/۶۸۱
O ₂	-۲۹/۴۰۸	۱۲۲/۶۵۹	۲۴۴/۷۱۵	۱۱۲/۶۵۵	۱۹۸/۰۸۹	۱/۱۵۱
H ₃	۹/۵۴۷	۲۱/۵۳۱	۲۸/۲۳۶	۱۹/۷۷۱	۱۲/۹۶۹	۱/۱۴۵

۲-۸ پارامترهای NQR

در جدول ۹، پارامترهای NQR محاسبه شده در سایت هسته ^{13}C , ^{17}O و ^{14}N برای داروی پنی‌سیلامین آورده شده است. ممان چهارقطبی غیر صفر تنها برای عدد اسپینی I بزرگتر یا برابر یک است. این پارامتر وابسته به فیزیک هسته‌ای و شیمی است که پخش بار در هسته را تعریف می‌کند. بزرگی این تغییرات برای هر هسته بستگی به مشارکت آن در برهمکنش دارد. بنابراین، تغییرات بیشتر در پارامتر NQR برای هر هسته، نقش بزرگتر آن هسته در مشارکت داروی پنی‌سیلامین در میان سایر هسته‌ها را پیشنهاد می‌کند. در این بخش تنسورهای کوپلینگ چهارقطبی ^{13}C , ^{17}O و ^{14}N ، (q_{ii})، ثابت کوپلینگ چهارقطبی، (C_Q) و پارامترهای نامتقارن محاسبه شده اند [۵۵]. هر دو تنسورهای q_{xx} و q_{yy} ترکیبات از ^{17}O تا ^{14}N (۱/۲۲ ppm) افزایش می‌یابد، در حالیکه q_{xx} یا C_Q گرایش معکوسی دارند. این قضیه در محاسبه پارامترهای نامتقارن هم نمود دارد. بعنوان یک روند عمومی، از مونومر تا مولکول هدف، برهمکنش‌های پیوند هیدروژنی مقادیر ثابت کوپلینگ چهارقطبی ^{14}N و ^{17}O را کاهش می‌دهند در حالیکه پارامترهای نامتقارن موجب افزایش آن می‌شوند.

جدول ۹. پارامترهای EFG محاسبه شده، ^{14}N , ^{17}O , ^{13}C و ^1H داروی پنی‌سیلامین

اتم‌ها	q_{xx}	q_{yy}	q_{zz}	η_Q
C ₁	-۰/۴۱۲۱	۰/۰۳۷۱	۰/۳۷۵۰	۱/۱۹۷۸
C ₅	-۰/۲۱۳۵	۰/۰۴۴۷	۰/۱۶۸۸	۱/۵۲۹۹
N ₇	-۰/۵۹۰۹	-۰/۳۶۲۴	۰/۹۶۳۳	۰/۲۳۹۷
O ₂	-۱/۲۲۴۶	۰/۳۵۹۱	۰/۸۶۵۴	۱/۸۳۰۰
H ₃	-۰/۳۵۵۲	۰/۱۵۴۹	۰/۲۰۰۲	۲/۵۴۷۸

۳- نتیجه گیری

در این مقاله خواص فوتوفیزیکی و ساختار مولکولی کانفورمر A و B داروی پنی سیلامین در فازهای گازی، اتانول و آب را بررسی شد. نتایج نشان داد که کانفورمر A پایدارتر از کانفورمر B است. پیوندهای درون مولکولی کانفورمر A به طور تئوری مورد بررسی قرار گرفت. نتایج آنالیز جمعیت نشان دهنده ی اینست که توزیع مجدد چگالی الکترونی در مولکول A در فاز آبی بیشتر از سایر فازهاست. آنالیز AIM نشان دهنده داد که برهمکنش های پیوند هیدروژنی دارو در حلال آب قوی تر از فاز گازی و حلال اتانول می باشد

منابع و مراجع

- [1] Virella, G., Tamagnini, G., and Howard, A., Possible Enhancement of IgM Catabolism by D-Penicillamine. *Protides of the Biological Fluids: Proceedings of the Nineteenth Colloquium, Bruges, 10, 455-460, 1971, 1971*
- [2] Huertas, A. Tu, L., Gambaryan, N., Girerd, B., Perros, F., Montani, D., Guignabert, C., Leptin and regulatory T-lymphocytes in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur. Resp. J., Vol. 40, pp. 895-904, 2012.*
- [3] So., L., Fruman., D.A, PI3K signalling in B-and T-lymphocytes: new developments and therapeutic advances. *Biochem. J., Vol 442, pp 465-481, 2012*
- [4] Wilson, S. A. K., Progressive lenticular degeneration. A familial nervous disease associated with cirrhosis of the liver. *Lancet 1, Vol. 179, pp. 1115-1119, 1912*
- [5] Bull, P. C. Thomas, G. R. Rommens, J. M. Forbes, J. R. Cox, D. W., The Wilson disease gene is a putative copper transporting P-type ATPase similar to the Menkes gene. *Nat. Genet. Vol. 5, pp. 327-337, 1993*
- [6] Petrukhin, K., Fischer, S. G., Pirastu, M., Tanzi, R. E., Chernov, I., Devoto, M., Brzustowicz, L. M., Cayanis, E., Vitale, E., Russo, J. J., Matseoane, D., Boukhgalter, B., Wasco, W. Figus, A. L. Loudianos, J. Cao, A. Sternlieb, I. Evgrafov, O. Parano, E. Pavone, L. Warburton, D. Ott, J. Penchaszadeh, G. K. Scheinberg, I. H. and Gilliam, T. C. Mapping, cloning and genetic characterization of the region containing the Wilson disease gene. *Nat. Genet. Vol. 5, pp. 338-343, 1993*
- [7] Tanzi, R. E. Petrukhin, K. Chernov, I. Pellequer, J. L. Wasco, W. Ross, B. Romano, D. M. Parano, E. Pavone, L. Brzustowicz, L. M. Devoto, M. Peppercorn, J. Bush, A. I. Sternlieb, I. Pirastu, M. Gusella, J. F. Evgrafov, O. Penchaszadeh, G. K. Honig, B. Edelman, I. S. Soares, M. B. Scheinberg, I. H. and Gilliam, T. C. The Wilson disease gene is a copper transporting ATPase with homology to the Menkes disease gene. *Nat. Genet. Vol. 5, pp. 344-350, 1993*
- [8] Yamaguchi, Y., Heiny, M. E., and Gitlin, J. D. Isolation and characterization of a human liver cDNA as a candidate gene for Wilson disease. *Biochem. Biophys. Res. Commun. Vol. 197, pp. 271-277, 1993.*
- [9] Lu, A., Wang, Z., Zhou, Z., Chen, J., Wang, J. Application of "hydrogen bonding interaction" in new drug development: Design, synthesis, antiviral activity, and SARs of thiourea derivatives. *J. agricultur. Food. chem, Vol. 63, pp. 1378-1384, 2015.*
- [10] Sahoo, D., Quesne, M. G., de Visser, S. P., Rath, S. P., Hydrogen-Bonding Interactions Trigger a Spin-Flip in Iron (III) Porphyrin Complexes. *Ang. Chem. Inter. Edit., Vol. 54, pp. 4796-4800, 2015.*
- [11] Roohi, H., Mohtamedifar, N., Hejazi, F., Intramolecular photoinduced proton transfer in 2-(2'-hydroxyphenyl) benzazole family: A TD-DFT quantum chemical study. *Chemical Physics, Vol. 444, pp. 66-76, 2014.*
- [12] Bull, P. C., Thomas, G. R., Rommens, J. M. Forbes, J. R. Cox, D. W., The Wilson disease gene is a putative copper-transporting P-type ATPases similar to the Menkes gene. *Nat. Gene, Vol. 5, pp. 327-337, 1993*
- [13] [Shahbazi](#), M., Bahari, A., [Ghasemi](#), S. Structural and frequency-dependent dielectric properties of PVP-SiO₂-TMSPM hybrid thin films, *Organic Electrons, Vol. 32, pp. 100-108, 2016.*
- [14] [Najafi-Ashtiani](#), H., Bahari, A., Optical and cyclic voltammetry behavior studies on nanocomposite film of copolymer and WO₃ grown by electropolymerization, [Synthetic Metals](#), Vol. 217, pp. 19-28. 2016.
- [15] Mirzaei, M., Hadipour, N.L., An Investigation of Hydrogen-Bonding Effects on the Nitrogen and Hydrogen Electric Field Gradient and Chemical Shielding Tensors in the 9-Methyladenine Real Crystalline Structure: A Density Functional Theory Study, *J. Phys. Chem. A, Vol. 110, pp. 4833-4841, 2006.*
- [16] Roohi, H., Hejazi, F., Mohtamedifar, N., Jahantab, M., Excited state intramolecular proton transfer (ESIPT) in 2-(2'-hydroxyphenyl) benzoxazole and its naphthalene-fused analogs:

- A TD-DFT quantum chemical study. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, Vol. 118, pp. 228-238, 2014.
- [17] Zhang, K., Froimowicz, P., Han, L., Ishida, H., Hydrogen-bonding characteristics and unique ring-opening polymerization behavior of Ortho-methylol functional benzoxazine. *Journal of Polymer Science Part A: Polymer Chemistry*, Vol. 54, pp. 3635-3642, 2016.
- [18] Shreeve, J. M., He, C., Yin, P., Mitchell, L. A., Parrish, D. A., Energetic Aminated-azole Assemblies from Intramolecular and Intermolecular NH... O and NH... N Hydrogen Bonds. *Chemical Communications*, Vol. 52, pp. 8123-8126, 2016.
- [19] Wysokinski, R., Biennko, D. C., Michalska, D., Huyskens, TZ., Theoretical study of the interaction between cytosine and hydrogen peroxide, *Chem. Phys*, Vol. 315, pp. 17-26, 2005.
- [20] Raissi, H. Yoosefian, M. Zamani, S. Farzad, F., Conformational study, molecular structure, and S-H-N, S-H...N intramolecular hydrogen bond in thioformyl-3-aminoacrylaldehyde. *J. Sulfur. Chem.* Vol. 33, pp. 75-85, 2012.
- [21] Krygowski, TM., Steupien, BT., [Sigma-and pi-electron delocalization: focus on substituent effects](#). *Chem. Rev.* Vol. 105, pp. 3482-3512, 2005.
- [22] Raissi, H. Yoosefian, M., Hajizadeh, A., Imampour, J. S., Karimi, M., Farzad, F., Theoretical Description of Substituent Effects in 2,4-Pentanedione: AIM, NBO, and NMR Study *Bull. Chem. Soc*, Vol. 85, pp. 87-92, 2012.
- [23] Lammermann, A., Szatmari, I., Fulop, F., Kleinpeter, E., Inter- or Intramolecular N...H-O or N-H...O Hydrogen Bonding in 1,3-Amino- α/β -naphthols: An Experimental NMR and Computational Study, *J. Phys. Chem. A*, Vol. 113, pp. 6197-6205, 2009.
- [24] Raissi, H., Yoosefian, M., Mollania, F., Farzad, F., Nowroozi, AR., Loghmaninejad, D., Ab initio and DFT computational studies on molecular conformations and strength of the intramolecular hydrogen bond in different conformers of 3-amino-2-iminomethyl acryl aldehyde, *Comput. Theor. Chem*, Vol .966, pp. 299-305, 2011.
- [25] Raissi, H., Yoosefian, M., Mollania, F., Comprehensive study of the interaction between hydrogen halides and methanol derivatives, *Int. J. Quant. Chem*, Vol. 112, pp. 2782-2786, 2012.
- [26] Raissi, H., Yoosefian, M., Khoshkhou, S. J., Conformational study of the (z)-[(2-iminoethylidone)silyl]amine at the MP2, DFT and G2MP2 levels, *Comput. Theor. Chem.* Vol. 983, pp. 1-6, 2012.
- [27] Koch, U., Popelier, PLA., Characterization of C-H-O Hydrogen Bonds on the Basis of the Charge Density. *J. Phys. Chem*, Vol. 99, pp. 9747-9754, 1995.
- [28] Shreeve, J., M. He, C., Yin, P., Mitchell, L. A., Parrish, D. A., Energetic Aminated-azole Assemblies from Intramolecular and Intermolecular NH... O and NH... N Hydrogen Bonds. *Chemical Communications*, Vol 52, pp. 8123-8126, 2016.
- [29] Soltani, A. Baei, M. T. Ghasemi, A. S. Lemeski, E. T. Amirabadi, K. H. (2014) Adsorption of cyanogen chloride over Al- and Ga-doped BN nanotubes Superlattices and Microstructures, 75, 564-575.
- [30] Frisch, M. J., and etal., Gaussian 03, Revision C.02, Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2004.
- [31] Thapa, B., Schlegel, H. B., Density Functional Theory Calculation of p K a's of Thiols in Aqueous Solution Using Explicit Water Molecules and the Polarizable Continuum Model. *The Journal of Physical Chemistry A*, Vol. 120, pp. 5726-5735, 2016.
- [32] Baei, M. T., Ghasemi, A. S., Lemeski, E. T., Soltani, A., Gholami, N., BN Nanotube Serving as a Gas Chemical Sensor for N2O by Parallel Electric Field. *Journal of Cluster Science*, Vol. 27, pp. 1081-1096, 2015.
- [33] Biegler-König, F., Schönbohm, J., Bayles, D. AIM2000-A Program to Analyze and Visualize Atoms in Molecules, *J. Comp. Chem*, Vol. 22, pp. 545-559, 2001.
- [34] Ghasemi, A.S., Soltani, A., Molla, M .A., DFT study on the NMR and NQR chemical shifts of molecules confined in boron nitride nanotubes, *American J. Sci. Tech*, Vol. 2, pp. 2375-3846, 2015.
- [35] Duer, M.J., *Solid State NMR Spectroscopy*, Blackwell Science Ltd., London, 2002

- [36] Ghasemi, A. S. Ashrafi, F. Babanejad, S. A. Rahimova, M., A computational NMR study of chemisorption of nitrogen-doped on the surface of single-walled carbon nanotubes. Archives of Applied Science Research, Vol. 2, pp. 262-270, 2010.
- [37] Grimblat, N., Sarotti, A. M., Computational Chemistry to the Rescue: Modern Toolboxes for the Assignment of Complex Molecules by GIAO NMR Calculations. Chemistry-A European Journal, Vol 22, pp. 12246-12261, 2016.
- [38] Ghasemi, A. S., Molla, M., Mostashregh, M., Adsorptions Gas CO₂ on the Surface and Open-Ended Single-Walled Carbon Nanotube: A NQR Study, Int. J. ChemTech. Res, Vol 5, pp. 1623-1629, 2013.
- [39] Soltani, A., Raz, S. G., Rezaei, V. J., Khalaji, A. D., Savar, M., Ab initio investigation of Al-and Ga-doped single-walled boron nitride nanotubes as ammonia sensor. Applied Surface Science, Vol 263, pp. 619-625, 2012.
- [40] Parr, R. G., Yang, W., Density Functional Theory of Atoms and Molecules, Oxford University Press, New York, 1989.
- [41] Smith, D. W., Day, O. W., Extension of Koopmans' theorem. I. Derivation. The Journal of Chemical Physics, Vol 62, pp. 113-114, 1975.
- [42] Koopmans, T., Über die Zuordnung von Wellenfunktionen und Eigenwerten zu den einzelnen Elektronen eines Atoms. Physica, Vol 1, 104-113, 1934.
- [43] Ghasemi, A., S. Ashrafi, F. Density Functional Theory (DFT) Study of O₂, N₂ Adsorptions on H-Capped (4, 4) Single-Walled Carbon Nanotube. Res. J. Appl. Sci. Eng. Technol, Vol. 4, pp. 2523-2528, 2012.
- [44] Schmidt, M., W. Baldrige, K., K. Boatz, J., A. Elbert, S. T., Gordon, M. S., Jensen, J. H., Windus, T. L. PARALLEL VERSION RUNNING WITH 6 PROCESSORS EXECUTION OF GAMESS BEGUN 6: 19: 01 CST 20-NOV-1996 ECHO OF THE FIRST FEW INPUT CARDS-INPUT CARD> \$ SYSTEM TIMLIM= 99999.0 MEMORY= 3500000\$ END INPUT CARD> \$ CONTRL SCFTYP= RHF RUNTYP= IRC MOLPLT=. T. UNITS= ANGS. J. Comput. Chem, Vol. 14, pp. 1347-1363, 1993.
- [45] Radhakrishnan, R. Sreejalekshmi, K. G., Expanding the donor-acceptor toolbox with a minimal 5-(thiophen-2-yl)-1, 3-thiazole core: transition metal-free synthesis and molecular design for HOMO-LUMO energy modulations. New Journal of Chemistry, Vol 40, pp. 3036-3039, 2016.
- [46] Ebrahimi, A., Habibi, M. Masoodi, H. R., Gholipour, A., R. Relationship between calculated NMR data and intermolecular hydrogen bond properties in X-pyridine... HF. Chemical Physics, Vol 355, pp. 67-72, 2009.
- [47] Ghasemi, A. S., Deilam, M., Sharifi-Rad, J., Ashrafi, F., Hoseini-Alfatemi, S. M., Molecular structure, spectroscopic assignments and other quantum chemical calculations of anticancer drugs-A review. Cellular and molecular biology (Noisy-le-Grand, France), Vol. 61, pp. 110, 2015.
- [48] Ghasemi, A. S. Mashhadban, F. Hoseini-Alfatemi, S. M. Sharifi-Rad, J. Conformational stability, spectroscopic and computational studies, highest occupied molecular orbital, lowest unoccupied molecular orbital, natural bond orbital analysis and thermodynamic parameters of anticancer drugs on nanotube-A review. CELLULAR AND MOLECULAR BIOLOGY, Vol 61, pp. 74-78, 2015.
- [49] Popelier, P. L. A. (1998). Characterization of a dihydrogen bond on the basis of the electron density. The Journal of Physical Chemistry A, Vol. 102, pp. 1873-1878.
- [50] Koch, U. Popelier, P. L. A., Characterization of CHO hydrogen bonds on the basis of the charge density. The Journal of Physical Chemistry Vol. 99(24), 9747-9754, 1995.
- [51] Baiz, C. R., Ledford, S. J., Kubarych, K. J., Dunietz, B. D., Beyond 7-azaindole: conjugation effects on intermolecular double hydrogen-atom transfer reactions. The Journal of Physical Chemistry A, Vol. 113, pp. 4862-4867, 2009.
- [52] Iijima, T., Momotake, A. Shinohara, Y., Sato, T., Nishimura, Y., Arai, T. Excited-state intramolecular proton transfer of naphthalene-fused 2-(2'-hydroxyaryl) benzazole family. The Journal of Physical Chemistry A, Vol. 114, pp. 1603-1609, 2010.

- [53] Bader, R. F.W., Atoms in Molecules: A Quantum Theory, Oxford University, Press: Oxford, U.K. Vol. 112, 1990.
- [54] Ghasemi, A. S. Binaeian, E. Tayebi, H. A. CO₂ adsorption on the surface and open ended of single wall carbon nanotubes (SWCNTs): A comparative study. International Journal of Nano Dimension, Vol. 7, pp. 247, 2016.
- [55] Ghasemi, A.S. Molla, M. Ashrafi, F., Study of Nuclear Quadrupole Resonance on CO-Doped Single-Walled Carbon Nanotubes: A DFT Computation. Research Journal of Applied Sciences, Engineering and Technology, Vol. 4, pp. 2543-2547, 2012.