



## بررسی توتومریزاسیون (C-O) یکی از مشتقات فلوسیتوزین با استفاده از روش DFT

بهزاد چهکندی<sup>۱\*</sup>، علی محبوبی فر

دانشگاه آزاد اسلامی، واحد شاهرود، دانشکده علوم پایه، گروه شیمی، شاهرود، ایران

تاریخ ثبت اولیه: ۱۳۹۵/۱۲/۱۶، تاریخ دریافت نسخه اصلاح شده: ۱۳۹۶/۳/۰۷، تاریخ پذیرش قطعی: ۱۳۹۶/۴/۱۸

### چکیده

در این تحقیق بررسی توتومریزاسیون و حالت‌های گذار ۶-هیدروکسی ۵-فلوئوروسیتوزین که حاصل از انتقالات ۱ و ۳ پروتون بین اتم‌های اکسیژن و کربن است با استفاده از محاسبات کوانتومی در سطح محاسباتی DFT-B3LYP/6-311++G(d,p) در فاز گازی و حلال و در محیطی با حضور یک تا سه مولکول آب انجام شده است. بدین منظور ساختار بهینه توتومرهای مختلف مولکول مورد نظر بدست آمده‌اند. همچنین با استفاده از محاسبات فرکانس در سطح محاسباتی مشابه، خواص ترمودینامیکی تعادل‌های مختلف توتومری از قبیل  $\Delta G$ ،  $\Delta H$ ،  $\Delta E$  و  $K_{eq}$  بدست آمده‌اند. سپس با استفاده از روش‌های QST2 و QST3 حالت‌های گذار تعادل‌های توتومری مختلف مولکول -هیدروکسی ۵-فلوئوروسیتوزین و مقادیر سینتیکی و ترمودینامیکی آنها محاسبه شده‌اند. اثرات تونل‌زنی نیز بر روی سرعت واکنش‌های مربوطه بررسی شده‌اند. نتایج نشان می‌دهند ثابت سرعت واکنش‌های توتومری مورد بررسی در هر دو فاز گاز و حلال نسبت به اثرات تونل‌زنی حساسیت بالایی دارند و سرعت واکنش‌های توتومری در حدود پنج برابر یا بیشتر افزایش می‌یابد. همچنین محاسبات حالت گذار نشان می‌دهند در غیاب مولکول‌های آب سد انرژی مقدار بالایی دارد و سرعت واکنش‌های توتومری عمدتاً بدون حضور کاتالیزور خیلی آهسته بوده به عبارتی انجام‌پذیر نیستند.

واژه‌های کلیدی: توتومری، حالت گذار، فلوروسیتوزین، تئوری تابعیت چگالی، اثر تونل‌زنی.

### ۱. مقدمه

مفهوم توتومری را می‌توان ورای شکل‌های انول-کتو بسط داد [۱]. ترکیبات هتروسیکلیک دارای هر دو نوع اتم کربنی و غیر کربنی (هترو) می‌باشند [۲]. اسیدهای نوکلئیک به زنجیره‌های طویل مولکولی شامل نوکلئوتید گفته می‌شود [۳]. بازهای

\*عهده دار مکاتبات: بهزاد چهکندی

نشانی: واحد شاهرود، دانشگاه آزاد اسلامی، شاهرود، ایران

پست الکترونیک: E-mail: bchahkandi@gmail.com

تلفن: ۰۲۳۳۳۶۵۴۰۰۸

پیریمیدینی عضوی از خانواده دی آزینها می باشند که در بسیاری از ترکیبات طبیعی [۴-۵] یافت می شوند. سیتوزین یکی از چهار باز اصلی DNA و RNA می باشد [۳] که اولین بار در سال ۱۸۹۴ در غده تیموس یافت و در سال ۱۹۰۳ سنتز شد [۶]. از مشتقات سیتوزین می توان به ۵-فلوئوروسیتوزین و ۵-فلوئورواوراسیل اشاره کرد. ۵-فلوئورواسیل کاربرد وسیعی در درمان تومورهای بدخیم در بدن از قبیل سینه، معده، روده، گردن و تخمدان دارد [۷]. همچنین ۵-فلوئوروسیتوزین (۴-آمینو-۵-فلوئورو-۱ و ۲ دی هیدرو پیریمیدین - ۲-آن) یک عامل ضد قارچی بوده که برای درمان اثرات قارچی شدید استفاده می شود. به طوری که با عامل دار کردن ۵-فلوئورواوراسیل توسط گروه آمینی برای سلول های قارچی مهیا می شود [۸-۹]. مطالعات زیادی در این زمینه صورت گرفته است که میتوان به بررسی توتومریزاسیون اوراسیل، ۵-فلوئورو اوراسیل [۱۱-۱۰]، سیتوزین و مشتقات آن در حضور مولکول آب و محیط آبی اشاره کرد [۲۲-۱۲]. در این تحقیق فرآیندهای توتومریزاسیون حاصل از انتقال پروتون بین اتمهای کربن و اکسیژن، مولکول ۶-هیدروکسی ۵-فلوئوروسیتوزین (HFC) در فاز گازی و در حضور یک تا سه مولکول آب و در فاز حلال (آب) با استفاده از محاسبات کوانتومی در سطح B3LYP/6-311++G(d,p) انجام شده است.

## ۲. روش های محاسباتی

برای بدست آوردن ساختار بهینه توتومر های مختلف HFC از روش DFT در سطح محاسباتی B3LYP/6-311++G(d,p) استفاده شده است [۲۳-۲۴]. همچنین با استفاده از محاسبات فرکانس در سطح محاسباتی مشابه خواص ترمودینامیکی تعادل های توتومری مربوطه تعیین شده اند. عدم وجود فرکانس منفی در محاسبات فرکانس تأییدی بر پایداری ترمودینامیکی توتومرهاست. همچنین حالت های گذار واکنش های توتومری مربوطه با استفاده از روش های QST2 و QST3 بدست آمده و مقادیر سینتیکی و ترمودینامیکی آنها تعیین شدند. برای محاسبه ثابت سرعت واکنش های رفت و برگشت از معادله آیرینگ (رابطه ۱) استفاده شده است [۲۵] و مقادیر ترمودینامیکی از قبیل  $\Delta E$ ،  $\Delta H$  و  $\Delta G$  از روابط ۲ و ۳ نیز محاسبه شد. همچنین برای تعیین اثر تونل زنی بر روی ثابت سرعت واکنش های توتومری، ضریب ویگنر ( $w_f$ ) [۲۸-۲۶] با استفاده از رابطه ۴ ویگنر محاسبه گردید و همه ثابت های سرعت با استفاده از این ضریب تصحیح شده اند. همه محاسبات، در فازهای گاز و حلال آب در دمای ۲۹۸/۱۵ کلوین و فشار ۱ اتمسفر با استفاده از نرم افزار Gaussian09 انجام شده اند [۲۹].

$$k = k_B T / h e^{-\Delta G^\ddagger / RT} \quad (1)$$

$$\Delta M = \sum (\epsilon_0 + M_{Corr})_{products} - \sum (\epsilon_0 + M_{Corr})_{reactants} \quad (2)$$

$$\Delta M^\ddagger_{Forward/Reverse} = (\epsilon_0 + M_{Corr})_{TS} - (\epsilon_0 + M_{Corr})_{reactants/products} \quad (3)$$

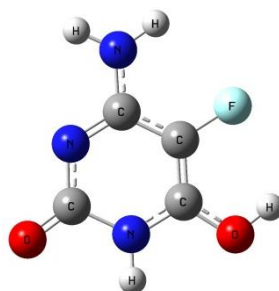
$$w_f = \left( 1 + \frac{1}{24} \left( \frac{h\theta}{kT} \right)^2 \right) \quad (4)$$

k ثابت سرعت،  $k_B$  ثابت بولتزمن، h ثابت پلانک،  $\Delta G^\ddagger$  انرژی آزاد گیبس فعالسازی،  $\epsilon_0$  انرژی الکترونی و M=E, H and G و  $\theta$  فرکانس مجازی حالت گذار واکنش‌های توتومری مربوطه است.

### ۳. نتایج و بحث

#### ۳-۱. توتومری در عدم حضور مولکول‌های آب

ساختار سه بعدی بهینه شده مولکول ۶-هیدروکسی ۵-فلوئوروسیتوزین (HFC) در شکل ۱ نشان داده شده است. محاسبات انجام شده حاکی از وجود ۵ تعادل مختلف توتومری برای (HFC) می باشد که شامل ۱۰ توتومر است. فرآیندهای توتومری ناشی از جابجایی های ۱ و ۳ اتم هیدروژن بین اتمهای C و O می باشد. انرژی های نسبی توتومرهای مختلف در جدول ۱ آورده شده است. بر اساس نتایج جدول ۱ ساختارهای ۵ و ۱۰ به ترتیب پایدارترین و ناپایدارترین توتومرها در فاز گاز هستند. ترتیب پایداری توتومرهای مختلف در فاز گاز و حلال آب به ترتیب  $۱۰ > ۸ > ۹ > ۷ > ۴ > ۶ > ۱ > ۳ > ۵ > ۲$  و  $۱۰ > ۸ > ۹ > ۷ > ۶ > ۳ > ۲ > ۵$  هستند.



شکل ۱. مولکول ۶-هیدروکسی ۵-فلوئوروسیتوزین (HFC).

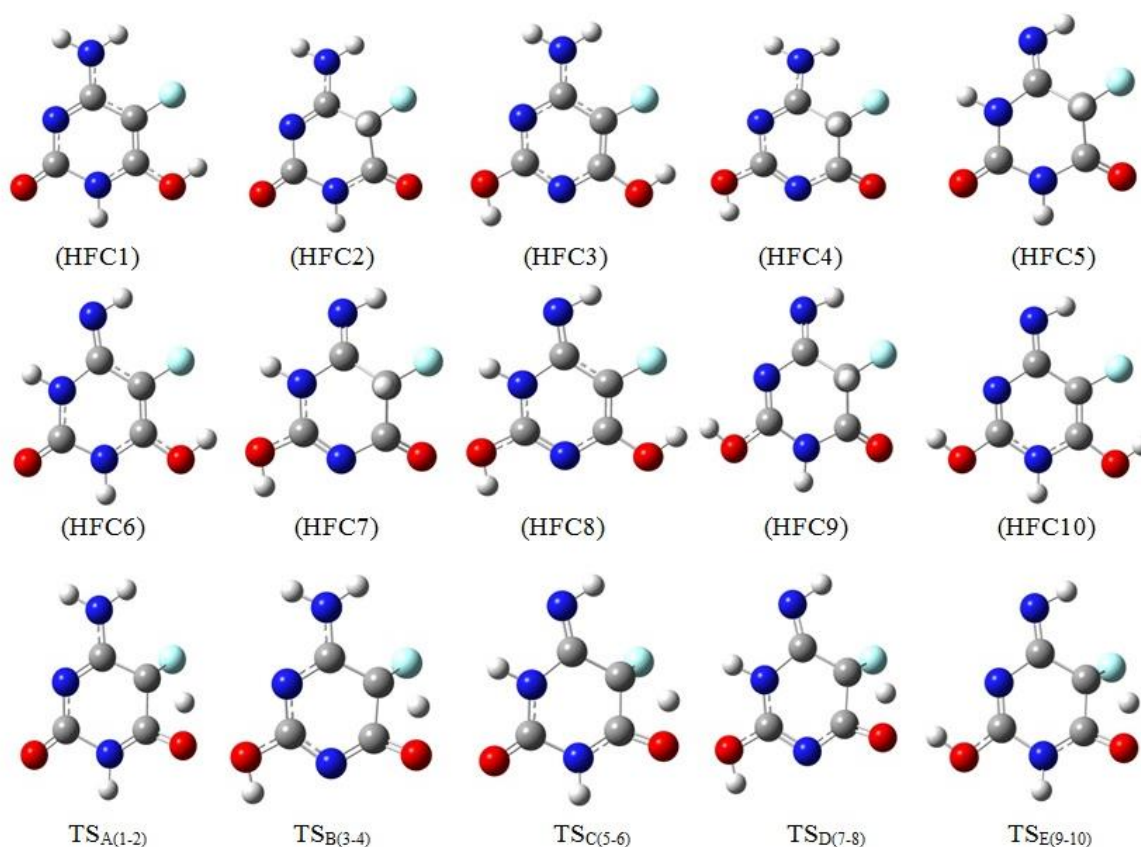
جدول ۱. انرژی های نسبی توتومر های HFC در فاز گاز و حلال بر حسب kcal/mol.

توتومر	۱	۲	۳	۴	۵	۶	۷	۸	۹	۱۰
انرژی نسبی	۸/۳۰(۷/۶۴)	۰/۷۱(۰)	۵/۱۲(۹/۳۰)	۱۴/۴۵(۱۳/۵۷)	۰/۲/۶۱)	۱۰/۷۶(۱۴/۰۰)	۱۷/۳۳(۱۸/۶۱)	۱۹/۰۱(۲۳/۴۰)	۱۸/۱۶(۱۹/۳۵)	۲۹/۸۲(۳۰/۴۰)

\* مقادیر داخل پرانتز در فاز حلال می باشد.

بعد از بهینه سازی مشخص شد، به غیر از توتومر های ۱، ۳، ۶، ۸ و ۱۰ که مسطح می باشند، بقیه توتومرها غیر مسطح هستند که آن هم به علت وجود اتم هیدروژن بر روی اتم کربن متصل به فلوئور می باشد که علت اصلی این پدیده تبدیل هیبریداسیون کربن از  $sp^2$  به  $sp^3$  است. با استفاده از محاسبات فرکانس برای همه توتومرها و عدم وجود فرکانس منفی، پایداری ترمودینامیکی آنها تایید شده اند به عبارتی در نقطه مینیمم انرژی پتانسیل خود قرار دارند. با استفاده از محاسبات فرکانس مقادیر ترمودینامیکی تعادل های توتومریزاسیون از قبیل ثابت سرعت ( $K_{eq}$ ) تغییرات انرژی ( $\Delta E$ )، تغییرات آنتالپی ( $\Delta H$ )، تغییرات انرژی آزاد گیبس ( $\Delta G$ ) بدست آمده اند (جدول ۲). نتایج نشان میدهد، تغییرات انرژی آزاد گیبس برای تعادل های توتومری  $۱ \leftrightarrow ۲$ ،  $۱ \leftrightarrow ۴$ ،  $۳ \leftrightarrow ۴$ ،  $۵ \leftrightarrow ۶$ ،  $۷ \leftrightarrow ۸$  و  $۹ \leftrightarrow ۱۰$  به ترتیب  $-۶/۱۰$ ،  $۹/۴۷$ ،  $۱۰/۱۸$ ،  $۱/۸۸$  و  $۱۰/۹۸$  کیلوکالری بر مول می باشند. با توجه به نتایج جدول ۲ واکنش های  $۱ \leftrightarrow ۲$  و  $۹ \leftrightarrow ۱۰$

به ترتیب کمترین و بیشترین مقدار  $\Delta G$  را دارند. همچنین ثابت تعادل برای واکنش های مذکور به ترتیب  $۳/۰۷ \times ۱۰^۴$  و  $۸/۳۶ \times ۱۰^{-۹}$  می باشند. همچنین حالت های گذار واکنش های مورد نظر با استفاده از روش های QST2 و QST3 بدست آمده اند که ساختار بهینه مواد اولیه، محصولات و حالت گذار در شکل ۲ آورده شده است. با استفاده از محاسبات بهینه سازی و فرکانس در سطح B3LYP/6-311++G(d,p) برای حالت های گذار، خواص ترمودینامیکی و سینتیکی محاسبه شده اند. در عدم حضور مولکول های آب، واکنش ها دارای مقادیر بالای انرژی آزاد گیبس فعال سازی می باشند. برای مسیر های رفت و برگشت به ترتیب واکنش های  $۱ \leftrightarrow ۲$  و  $۳ \leftrightarrow ۴$  کمترین و واکنش های  $۱۰ \leftrightarrow ۹$  و  $۱ \leftrightarrow ۲$  بیشترین مقدار  $\Delta G^\ddagger$  را دارند. در نتیجه برای مسیر رفت به ترتیب واکنش های  $۱ \leftrightarrow ۲$  بیشترین و واکنش  $۱۰ \leftrightarrow ۹$  کمترین سرعت را دارا می باشند (جدول ۲).



شکل ۲. توتومر های HFC و حالت های گذار آنها حاصل از انتقال بین اتم های کربن و اکسیژن.

مقادیر انرژی آزاد گیبس فعال سازی ( $\Delta G^\ddagger$ ) برای مسیری رفت، برای تعادل های  $۲ \leftrightarrow ۱$ ،  $۳ \leftrightarrow ۴$ ،  $۵ \leftrightarrow ۶$ ،  $۷ \leftrightarrow ۸$  و  $۹ \leftrightarrow ۱۰$  به ترتیب  $۵۹/۳۵$ ،  $۶۷/۰۷$ ،  $۶۹/۸۰$ ،  $۶۳/۵۹$  و  $۷۳/۸۹$  می باشند و برای مسیری برگشت این مقادیر به ترتیب  $۶۵/۴۵$ ،  $۵۷/۵۹$ ،  $۵۹/۶۲$ ،  $۶۱/۷۱$  و  $۶۲/۹۰$  می باشند. همچنین با استفاده از معادله ویگنر (رابطه ۴) اثر تونل زنی بر روی ثابت سرعت واکنش مورد بررسی قرار گرفته است نتایج نشان می دهند ضریب ویگنر برای تعادل های  $۲ \leftrightarrow ۱$ ،  $۳ \leftrightarrow ۴$ ،  $۵ \leftrightarrow ۶$ ،  $۷ \leftrightarrow ۸$  و  $۹ \leftrightarrow ۱۰$  به ترتیب  $۴/۷۱$ ،  $۵/۲۳$ ،  $۴/۸۰$ ،  $۴/۹۴$  و  $۵/۱۷$  است به عبارتی به دلیل انتقال اتم هیدروژن در واکنش های توتومری ثابت سرعت واکنش های مربوطه نسبت به اثرات تونل زنی حساسیت

بالاىى دارند و سرعت واكنش در حدود پنج برابر يا بيشتر افزايش مى يابند. به عنوان مثال ثابت سرعت براى مسيرهائى رفت و برگشت واكنش  $2 \leftrightarrow 1$  در فاز گازى در عدم حضور مولكولهاى آب با در نظر گرفتن اثرات تونل زنى به ترتيب  $10^{-31} \times 6/4$  و  $10^{-35}$  مى باشند (جدول ۲).

### ۳-۲. توتومرى در حضور مولكولهاى آب

انتقالات بين مولكولى در حضور محيط پرتونى يكى از موضوعات مهم تئورى و تجربى مى باشد [۳۳-۳۰]. بطورى كه مولكولهاى آب با انتقالات پرتون از خودشان مى توانند مسير انتقال پرتون [۳۴] را در واكنشهاى توتومرى [۳۳-۳۵] و ايزومرى [۴۴-۴۵] تحت تاثير قرار دهند. مولكولهاى آب بخاطر پيوند هيدروژنى [۴۳-۴۰]، واكنش انتقال پرتون را در مقايسه با سيستم هاى بدون حضور آب، در مسيرى با سد انرژى كمتر هدايت مى كنند. برخى از انواع فرآيندهائى توتومرى ناشى از انتقال پرتون در غياب مولكولهاى آب قابل انجام نيستند [۴۴]. براى بررسى اثر مولكولهاى آب در مجاورت محل انتقال پرتون محاسبات كوانتومى ساختارهاى بهينه توتومرهاى مختلف را در حضور ۱ تا ۳ مولكول آب در فاز گازى بدست آورده و با استفاده از محاسبات فرکانس، خواص ترموديناميكى و سينتيكى نيز محاسبه شدند (جدول ۲). همچنين با استفاده از روشهاى QST2 و QST3 حالتهاى گذار هر يك از تعادل هاى توتومرى بدست آمدند. به عنوان مثال ساختارهاى بهينه واكنش توتومرى  $2 \leftrightarrow 1$  و حالت گذار آن در حضور يك تا سه مولكول آب در شكل ۳ آورده شده است. نتايج نشان مى دهد مقادير  $\Delta G^\ddagger$  براى واكنش  $2 \leftrightarrow 1$  در حضور يك تا سه مولكول آب به ترتيب  $6/36$ ،  $5/43$  و  $3/30$  كيلو كالرى بر مول هستند. بنا بر اين مقدار ثابت تعادل به ترتيب  $10^4/64 \times 10^3/64$ ،  $9/66 \times 4$  و  $2/63 \times 10^2$  است. كمترين مقدار تغييرات انرژى آزاد گيبس در حضور يك تا سه مولكول آب مربوط به تعادل  $2 \leftrightarrow 1$  به ترتيب با مقادير  $6/36$ ،  $5/43$  و  $3/30$  كيلو كالرى بر مول و بيشترين مقدار آن در حضور يك مولكول آب مربوط به تعادل  $6 \leftrightarrow 5$  و در حضور دو و سه مولكول آب براى تعادل  $4 \leftrightarrow 3$  به ترتيب با مقادير  $8/09$ ،  $8/53$  و  $10/83$  كيلو كالرى بر مول است، بنا بر اين بيشترين و كمترين مقادير ثابت تعادل مربوط به واكنش توتومرى  $2 \leftrightarrow 1$  در حضور يك مولكول آب و واكنش  $4 \leftrightarrow 3$  در حضور سه مولكول آب به ترتيب با مقادير  $4/77 \times 10^4$  و  $1/08 \times 10^{-8}$  هستند.

روند تغييرات انرژى آزاد گيبس فعالسازى ( $\Delta G^\ddagger$ ) براى همه واكنشها در حضور مولكولهاى آب يكسان است. محاسبات حالت گذار نشان مى دهند با افزايش مولكولهاى آب سد انرژى آزاد گيبس فعالسازى واكنشها دچار تغيير مى شوند، به طوريكه در عدم حضور مولكول آب سد انرژى مقدار بالاىى دارد و واكنشهاى توتومرى عمدتاً بدون حضور كاتاليزور سرعت پايىنى داشته به عبارتى انجام پذير نيستند ولى در حضور يك مولكول آب سد انرژى بطور چشمگيرى کاهش يافته و ثابت سرعت واكنش افزايش قابل ملاحظه اى را خواهد داشت. همچنين در حضور دو مولكول آب، سد انرژى كمى افزايش يافته و در حضور سه مولكول آب سد انرژى افزايش بيشترى پيدا مى كند.

جدول ۲. خواص ترمودینامیکی و سینتیکی تعادل های توتومری HFC در فاز گازی و حلال

		No Water	1 Water	2 Water	3 Water	Solvent Water
(A)1-2	$\Delta E$	-۶/۷۲	-۶/۴۲	-۵/۳۸	-۳/۰۱	-۶/۹۵
	$\Delta H$	-۷/۲۴	-۶/۵۸	-۵/۴۸	-۳/۱۷	-۷/۳۳
	$\Delta G$	-۶/۱۰	-۶/۳۶	-۵/۴۳	-۳/۳۰	-۶/۹۰
	$K_{eq}$	$۳/۰۷ \times 10^۴$	$۴/۷۷ \times 10^۴$	$۹/۸۸ \times 10^۳$	$۲/۶۸ \times 10^۲$	$۱/۱۹ \times 10^۵$
	$\Delta G_f^\ddagger 1-2$	۵۹/۳۵	۱۷/۱۵	۲۰/۰۵	۳۱/۵۱	۶۱/۴۹
	$\Delta G_r^\ddagger 1-2$	۶۵/۴۵	۲۳/۵۲	۲۵/۴۸	۳۴/۸۱	۶۸/۴۰
	$k_f$	$۱/۳۵ \times 10^{-۳۱}$	$۱/۵۰ \times 10^۰$	$۱/۱۰ \times 10^{-۲}$	$۴/۰۹ \times 10^{-۱۱}$	$۳/۶۰ \times 10^{-۳۳}$
	$k_r$	$۴/۴۰ \times 10^{-۳۶}$	$۳/۰۹ \times 10^{-۵}$	$۱/۱۲ \times 10^{-۶}$	$۱/۵۳ \times 10^{-۱۳}$	$۲/۹۷ \times 10^{-۳۸}$
	$w_f$	۴/۷۱	۲/۶۰	۱/۹۱	۱/۴۶	۴/۹۹
	$k_{wf}$	$۶/۴ \times 10^{-۳۱}$	$۳/۹ \times 10^۰$	$۲/۱ \times 10^{-۲}$	$۶/۰ \times 10^{-۱۱}$	$۱/۸ \times 10^{-۳۲}$
	$k_{wr}$	$۲/۰۷ \times 10^{-۳۵}$	$۸/۰۳ \times 10^{-۵}$	$۲/۱۴ \times 10^{-۶}$	$۲/۲۳ \times 10^{-۱۳}$	$۱/۴۸ \times 10^{-۳۷}$
(B)3-4	$\Delta E$	۹/۸۰	۶/۰۲	۸/۳۳	۱۱/۳۴	۴/۹۵
	$\Delta H$	۹/۸۹	۵/۶۷	۸/۰۹	۱۱/۲۹	۴/۹۹
	$\Delta G$	۹/۴۷	۶/۲۹	۸/۵۳	۱۰/۸۳	۴/۶۸
	$K_{eq}$	$۱/۰۸ \times 10^{-۷}$	$۲/۳۶ \times 10^{-۵}$	$۵/۳۱ \times 10^{-۷}$	$۱/۰۸ \times 10^{-۸}$	$۳/۶۱ \times 10^{-۴}$
	$\Delta G_f^\ddagger 3-4$	۶۷/۰۷	۲۵/۹۳	۲۹/۶۳	۴۰/۴۴	۶۶/۴۲
	$\Delta G_r^\ddagger 3-4$	۵۷/۵۹	۱۹/۶۳	۲۱/۱۰	۲۹/۶۰	۶۱/۷۳
	$k_f$	$۲/۸۳ \times 10^{-۳۷}$	$۵/۲۱ \times 10^{-۷}$	$۹/۸۸ \times 10^{-۱۰}$	$۱/۱۰ \times 10^{-۱۷}$	$۸/۵۰ \times 10^{-۳۷}$
	$k_r$	$۲/۶۶ \times 10^{-۳۰}$	$۲/۲۵ \times 10^{-۲}$	$۱/۸۶ \times 10^{-۳}$	$۱/۰۴ \times 10^{-۹}$	$۲/۴۰ \times 10^{-۳۳}$
	$w_f$	۵/۲۳	۳/۳۶	۲/۰۳	۱/۴۱	۵/۵۶
	$k_{wf}$	$۱/۴۸ \times 10^{-۳۶}$	$۱/۷۵ \times 10^{-۶}$	$۲/۰۱ \times 10^{-۹}$	$۱/۶ \times 10^{-۱۷}$	$۴/۷۳ \times 10^{-۳۶}$
	$k_{wr}$	$۱/۳۹ \times 10^{-۲۹}$	$۷/۵۶ \times 10^{-۲}$	$۳/۷۸ \times 10^{-۳}$	$۱/۴۷ \times 10^{-۹}$	$۱/۳۳ \times 10^{-۳۲}$
(C)5-6	$\Delta E$	۱۰/۲۰	۸/۸۷	۷/۱۰	۵/۷۱	۱۰/۸۸
	$\Delta H$	۱۰/۵۰	۹/۱۲	۷/۲۱	۵/۶۶	۱۱/۱۱
	$\Delta G$	۱۰/۱۸	۸/۰۹	۷/۱۲	۶/۳۴	۱۰/۹۸
	$K_{eq}$	$۳/۲۴ \times 10^{-۸}$	$۱/۱۲ \times 10^{-۶}$	$۵/۷۸ \times 10^{-۶}$	$۲/۱۷ \times 10^{-۵}$	$۸/۳۶ \times 10^{-۹}$
	$\Delta G_f^\ddagger 5-6$	۶۹/۸۰	۲۵/۵۶	۲۷/۹۴	۳۷/۶۴	۷۱/۰۴
	$\Delta G_r^\ddagger 5-6$	۵۹/۶۲	۱۷/۴۶	۲۰/۸۱	۳۱/۲۹	۶۰/۰۶
	$k_f$	$۲/۷۷ \times 10^{-۳۹}$	$۹/۷۵ \times 10^{-۷}$	$۱/۷۳ \times 10^{-۸}$	$۱/۲۷ \times 10^{-۱۵}$	$۳/۳۹ \times 10^{-۴۰}$
	$k_r$	$۸/۵۵ \times 10^{-۳۲}$	$۸/۸۷ \times 10^{-۱}$	$۳/۰۴ \times 10^{-۳}$	$۵/۹۴ \times 10^{-۱۱}$	$۴/۰۸ \times 10^{-۳۲}$
	$w_f$	۴/۸۰	۲/۳۱	۱/۸۱	۱/۳۶	۴/۸۵
	$k_{wf}$	$۱/۳۳ \times 10^{-۳۸}$	$۲/۲۵ \times 10^{-۶}$	$۳/۱۳ \times 10^{-۸}$	$۱/۷۳ \times 10^{-۱۵}$	$۱/۶۴ \times 10^{-۳۹}$
	$k_{wr}$	$۴/۱۰ \times 10^{-۳۱}$	$۲/۰۵ \times 10^۰$	$۵/۵۰ \times 10^{-۳}$	$۸/۰۸ \times 10^{-۱۱}$	$۱/۹۸ \times 10^{-۳۱}$

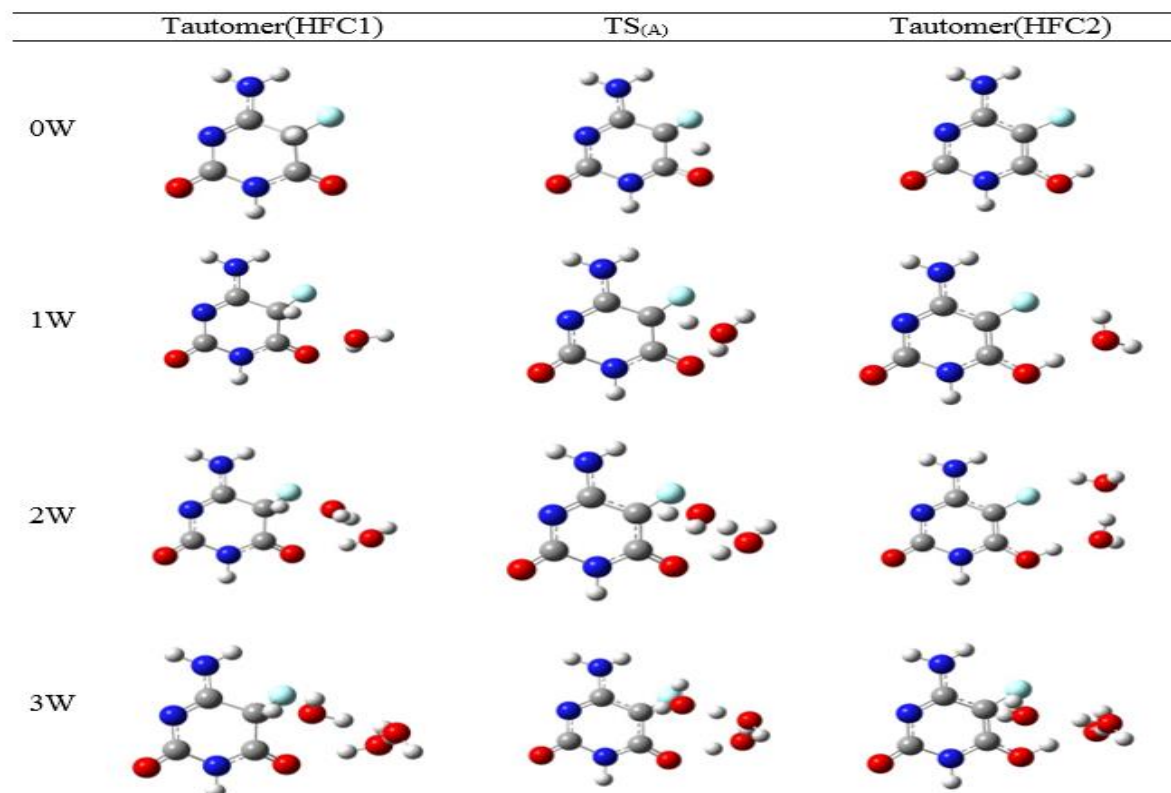
## ادامه جدول ۲.

		No Water	1 Water	2 Water	3 Water	Solvent Water
(D)7-8	$\Delta E$	۱/۶۷	۳/۹۴	۱/۰۰	-۱/۲۲	۴/۶۷
	$\Delta H$	۱/۷۷	۴/۱۷	۱/۰۷	-۱/۳۷	۴/۷۸
	$\Delta G$	۱/۸۸	۳/۸۳	۱/۰۹	۰/۰۳	۴/۸۵
	$K_{eq}$	$۴/۱۴ \times 10^{-۲}$	$۱/۵۲ \times 10^{-۳}$	$۱/۵۸ \times 10^{-۱}$	$۹/۵۰ \times 10^{-۱}$	$۲/۷۰ \times 10^{-۴}$
	$\Delta G_f^\ddagger$ 7-8	۶۳/۵۹	۲۵/۴۲	۲۶/۷۳	۳۶/۴۹	۶۵/۹۵
	$\Delta G_r^\ddagger$ 7-8	۶۱/۷۱	۲۱/۵۸	۲۵/۶۳	۳۶/۸۰	۶۱/۰۹
	$k_f$	$۱/۰۳ \times 10^{-۳۴}$	$۱/۲۴ \times 10^{-۶}$	$۱/۳۴ \times 10^{-۷}$	$۸/۸۷ \times 10^{-۱۵}$	$۱/۸۸ \times 10^{-۳۶}$
	$k_r$	$۲/۴۸ \times 10^{-۳۳}$	$۸/۲۶ \times 10^{-۴}$	$۸/۶۶ \times 10^{-۷}$	$۵/۲۵ \times 10^{-۱۵}$	$۷/۰۹ \times 10^{-۳۳}$
	$w_f$	۴/۹۴	۳/۱۷	۲/۱۱	۱/۵۲	۵/۱۰
	$k_{wf}$	$۵/۰۹ \times 10^{-۳۴}$	$۳/۹۳ \times 10^{-۶}$	$۲/۸۳ \times 10^{-۷}$	$۱/۳۵ \times 10^{-۱۴}$	$۹/۵۹ \times 10^{-۳۶}$
$k_{wr}$	$۱/۲۳ \times 10^{-۳۲}$	$۲/۶۲ \times 10^{-۳}$	$۱/۸۳ \times 10^{-۶}$	$۷/۹۸ \times 10^{-۱۵}$	$۳/۶۲ \times 10^{-۳۲}$	
(E)9-10	$\Delta E$	۱۱/۰۹	۷/۷۲	۶/۹۵	۶/۶۴	۱۰/۴۹
	$\Delta H$	۱۱/۴۴	۷/۸۲	۷/۰۵	۶/۵۴	۱۰/۷۹
	$\Delta G$	۱۰/۹۸	۷/۵۴	۷/۰۲	۷/۳۷	۱۰/۴۸
	$K_{eq}$	$۸/۳۶ \times 10^{-۹}$	$۲/۸۴ \times 10^{-۶}$	$۶/۸۵ \times 10^{-۶}$	$۳/۷۹ \times 10^{-۶}$	$۱/۹۵ \times 10^{-۸}$
	$\Delta G_f^\ddagger$ 9-10	۷۳/۸۹	۲۶/۶۱	۲۹/۴۶	۳۹/۷۵	۷۳/۶۲
	$\Delta G_r^\ddagger$ 9-10	۶۲/۹۰	۱۹/۰۶	۲۲/۴۳	۳۲/۳۷	۶۳/۱۳
	$k_f$	$۲/۷۲ \times 10^{-۴۲}$	$۱/۶۵ \times 10^{-۷}$	$۱/۳۲ \times 10^{-۹}$	$۳/۵۵ \times 10^{-۱۷}$	$۴/۲۹ \times 10^{-۴۲}$
	$k_r$	$۳/۳۰ \times 10^{-۳۴}$	$۵/۹۰ \times 10^{-۲}$	$۱/۹۶ \times 10^{-۴}$	$۹/۵۳ \times 10^{-۱۲}$	$۲/۲۴ \times 10^{-۳۴}$
	$w_f$	۵/۱۷	۲/۳۲	۱/۷۵	۱/۴۰	۵/۰۴
	$k_{wf}$	$۱/۴۱ \times 10^{-۴۱}$	$۳/۸۳ \times 10^{-۷}$	$۳/۴۳ \times 10^{-۹}$	$۱/۳۳ \times 10^{-۱۶}$	$۲/۱۶ \times 10^{-۴۱}$
$k_{wr}$	$۱/۷۱ \times 10^{-۳۳}$	$۱/۳۷ \times 10^{-۱}$	$۲/۳۱ \times 10^{-۴}$	$۴/۹۷ \times 10^{-۱۲}$	$۱/۱۳ \times 10^{-۳۳}$	

\*  $k_f$  = ثابت سرعت مسیر رفت،  $k_r$  = ثابت سرعت برگشت،  $w_f$  = ثابت ویگنر،  $k_{wf}$  = ثابت سرعت مسیر رفت با اعمال ضریب ویگنر،  $k_{wr}$  = ثابت سرعت مسیر برگشت با اعمال ضریب ویگنر،  $\Delta G_f^\ddagger$  = انرژی آزاد گیبس فعالسازی مسیر رفت،  $\Delta G_r^\ddagger$  = انرژی آزاد گیبس فعالسازی مسیر برگشت. \* مقادیر انرژی بر حسب کیلوکالری بر مول هستند.

به عنوان مثال برای تعادل  $۱ \leftrightarrow ۲$  در مسیر رفت انرژی آزاد گیبس فعالسازی در عدم حضور آب و در حضور یک تا سه مولکول آب به ترتیب ۵۹/۳۵، ۱۷/۱۵، ۲۰/۰۵ و ۳۱/۵۱ کیلوکالری بر مول و برای مسیر برگشت ۶۵/۴۵، ۲۳/۵۲، ۲۵/۴۸ و ۳۴/۸۱ کیلوکالری بر مول است و ثابت سرعت ( $k$ ) در مسیرهای رفت و برگشت برای واکنش مذکور به ترتیب  $۱/۳۵ \times 10^{-۳۱}$ ،  $۱/۵۰ \times 10^{-۲}$ ،  $۱/۱۰ \times 10^{-۱۱}$ ،  $۴/۰۹ \times 10^{-۳۶}$  و  $۴/۴۰ \times 10^{-۵}$ ،  $۳/۰۹ \times 10^{-۶}$ ،  $۱/۱۲ \times 10^{-۱۳}$ ،  $۱/۵۳ \times 10^{-۱۳}$  است، که کمترین مقدار انرژی آزاد گیبس فعالسازی و به عبارتی بیشترین مقدار ثابت سرعت مربوط به حالت با حضور یک مولکول آب است. برای سایر واکنش‌های توتومری نیز روند مشابهی مشاهده می‌شود. تغییرات  $\Delta G^\ddagger$  بر حسب تعداد مولکول‌های آب در مسیر رفت و برگشت برای تعادل‌های توتومری مختلف در شکل

۴ آورده شده است. همانطور که مشاهده می شود کمترین مقدار  $\Delta G^\ddagger$  و بیشترین ثابت سرعت برای همه واکنش ها در حضور یک مولکول آب است که برای توجیه آن دو عامل موثر است. عامل اول افزایش اندازه حلقه و دومین عامل افزایش تعداد جابه جایی های اتم هیدروژن در عدم حضور مولکول آب و در حضور یک تا سه مولکول آب است.

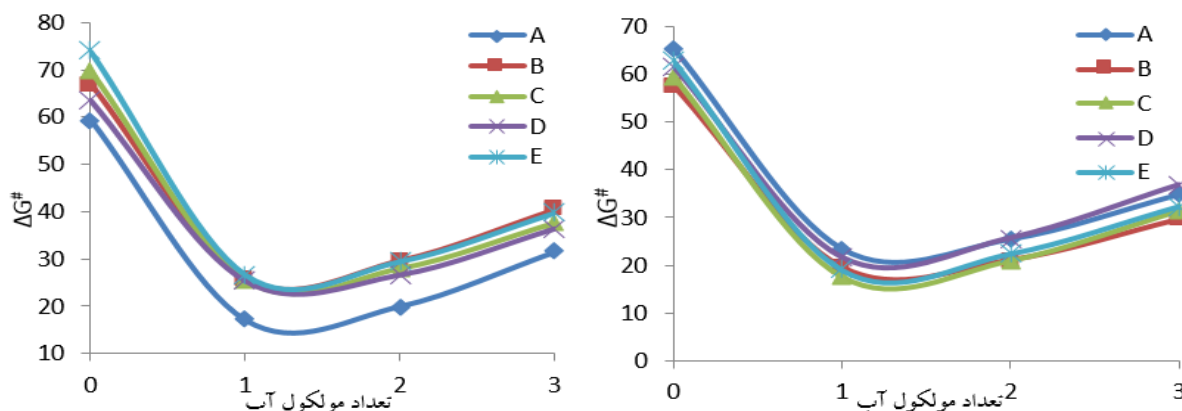


شکل ۳. توتومرهای بهینه شده و حالت گذار، برای واکنش  $1 \leftrightarrow 2$  در حضور مولکول های آب در فاز گاز.

از طرفی با افزایش مولکول های آب سایز حلقه از ۴ به ۶، ۸ و ۱۰ افزایش پیدا میکند که باعث کاهش فشار زاویه ای در حلقه ایجاد شده برای انتقال اتم هیدروژن شده و افزایش سرعت را به همراه دارد، از طرف دیگر با افزایش مولکول های آب تعداد پرش های اتم هیدروژن برای فرایند توتومریزاسیون افزایش یافته که موجب کاهش سرعت واکنش می شود. این دو عامل در جهت عکس یکدیگر عمل می کنند و موجب می شوند واکنش های توتومری در حضور یک مولکول آب بیشترین سرعت را داشته باشند.

همچنین بررسی اثرات تونل زنی بر روی سرعت واکنش نشان می دهد با افزایش مولکول های آب ثابت و یکنگر کاهش می یابد به عبارتی حساسیت فرایند توتومری در حضور مولکول های آب به اثرات تونل زنی کم می شوند. به عنوان مثال در مورد تعادل  $1 \leftrightarrow 2$  ثابت و یکنگر در عدم حضور مولکول های آب و در حضور یک تا سه مولکول آب به ترتیب  $4/71$ ،  $2/60$ ،  $1/91$  و  $1/46$  بوده به عبارتی مقدار آن تا حدود ۳۰ درصد کاهش یافته است. همچنین ثابت سرعت واکنش مذکور با در نظر گرفتن اثرات تونل زنی برای مسیرهای رفت و برگشت به ترتیب  $6/4 \times 10^{-31}$ ،  $3/9 \times 10^{-2}$ ،  $2/1 \times 10^{-2}$ ،  $6/0 \times 10^{-11}$  و  $2/07 \times 10^{-35}$ ،  $8/03 \times 10^{-5}$ ،  $2/14 \times 10^{-6}$ ،  $2/14 \times 10^{-13}$  است.  $2/23 \times 10$





شکل ۴. سد انرژی فعالسازی واکنش های رفت (سمت چپ) و برگشت (سمت راست) در عدم و حضور یک تا سه مولکول آب.

### ۳-۳. توتومری در فاز حلال

برای بررسی اثر حلال بر روی خواص ترمودینامیکی و سینتیکی واکنش های توتومری HFC از روش میدان خودسازگار واکنش (SCRF) و مدل پیوستار قطبیده (PCM) استفاده شده است. همه محاسبات به روش تئوری تابع چگال در سطح محاسباتی B3LYP/6-311++G(d,p) انجام شده اند. در این بخش اثر ثابت دی الکتریک حلال آب بر روی تعادل های توتومری مولکول مورد نظر مورد بررسی قرار گرفته است. نتایج نشان می دهند اثر حلال بر روی خواص ترمودینامیکی بعضاً روند متفاوتی دارد. در مورد تعادل های ۱↔۲، ۱↔۴، ۳↔۴ و ۹↔۱۰ با رفتن از فاز گاز به حلال و افزایش ضریب دی الکتریک  $\Delta G$  کاهش یافته و به تبع آن  $K_{eq}$  افزایش می یابد. به عنوان مثال مقادیر تغییرات انرژی آزاد گیبس و ثابت تعادل واکنش ۱↔۲ در فاز گاز و حلال آب به ترتیب  $6/10$ ،  $-6/90$  و  $3/07 \times 10^4$ ،  $1/19 \times 10^5$  هستند. در حالیکه برای تعادل های ۵↔۶ و ۷↔۸ اثر حلال باعث افزایش  $\Delta G$  و کاهش  $K_{eq}$  می شود. مقادیر تغییرات انرژی آزاد گیبس و ثابت تعادل واکنش ۵↔۶ در فاز گاز و حلال آب به ترتیب  $98/18$ ،  $10/10$  و  $8/36 \times 10^{-9}$ ،  $3/24 \times 10^{-9}$  هستند. همچنین اثر حلال بر روی خواص سینتیکی واکنش های مختلف ناچیز است. برای واکنش ۳↔۴ سرعت واکنش افزایش یافته در صورتی که برای سایر تعادل های اثر حلال باعث کاهش سرعت می شود. به عنوان مثال برای تعادل ۲↔۱ در مسیرهای رفت و برگشت انرژی آزاد گیبس فعال سازی در فاز گاز و حلال آب به ترتیب  $59/35$ ،  $65/45$  و  $61/49$ ،  $68/40$  و ثابت سرعت واکنش به ترتیب  $1/35 \times 10^{-31}$ ،  $4/40 \times 10^{-36}$  و  $3/60 \times 10^{-33}$ ،  $2/97 \times 10^{-38}$  هستند (جدول ۲). علت آن را می توان به ممان دوقطبی توتومرهای مختلف و تغییرات آنها در طی واکنش نسبت داد. مقادیر گشتاور دوقطبی توتومرهای مختلف و حالت های گذار آن ها در جدول ۳ آورده شده اند. همانطور که مشاهده می شود در حلال آب ممان دوقطبی افزایش می یابد و همین تغییر باعث تغییر ثابت تعادل می شود. به عنوان مثال برای تعادل ۱↔۲ تغییرات گشتاور دوقطبی در فاز گاز و حلال آب به ترتیب  $1/94$  و  $2/74$  است. همچنین در فاز حلال نیز اثرات تونل زنی اثر مشابهی مانند فاز گازی بر روی ثابت سرعت واکنش داشته و سرعت واکنش را تا حدود ۵ برابر افزایش می دهد. براساس نتایج جدول ۲ مقادیر ثابت و یکنگر برای تعادل های ۱↔۲، ۳↔۴، ۵↔۶، ۷↔۸ و ۹↔۱۰ به ترتیب  $4/99$ ،  $5/56$ ،  $4/85$ ،  $5/10$  و  $5/04$  هستند.

جدول ۳. مقادیر گشتاورهای دوقطبی توتومرهای مختلف و حالت‌های گذار HFC در فاز گاز و حلال آب.

Tautomer	۱	۲	۳	۴	۵	۶	۷	۸	۹	۱۰
$\mu_{\text{gas}}$	۶/۲۹	۴/۳۵	۳/۲۱	۵/۰۵	۱/۶۷	۴/۱۵	۴/۴۲	۱/۶۹	۳/۷۶	۵/۰۷
$\mu_{\text{water}}$	۹/۰۷	۶/۳۳	۴/۴۸	۷/۴۸	۲/۲۵	۵/۷۵	۵/۴۷	۲/۵۳	۵/۴۲	۷/۷۶
Transition State	Ts <sub>1-2</sub>		Ts <sub>3-4</sub>		Ts <sub>5-6</sub>		Ts <sub>7-8</sub>		Ts <sub>9-10</sub>	
$\mu_{\text{gas}}$	۳/۰۳		۳/۶۷		۱/۹۷		۳/۷۹		۴/۶۶	
$\mu_{\text{water}}$	۴/۵۰		۵/۲۰		۲/۹۶		۵/۴۷		۶/۹۸	

#### ۴. نتیجه گیری

تعدادل‌های توتومری مولکول HFC در فاز گازی در عدم حضور مولکول‌های آب و در حضور یک تا سه مولکول آب و در حلال آب با استفاده از محاسبات کوانتومی در سطح B3LYP/6-311++G(d,p) مورد بررسی قرار گرفته‌اند که نتایج آن به شرح زیر است:

۱- ساختارهای ۵ و ۱۰ به ترتیب پایدارترین و ناپایدارترین توتومرها در فاز گاز هستند. ترتیب پایداری توتومرهای مختلف در فاز گاز و حلال آب به ترتیب  $۱۰ > ۸ > ۹ > ۷ > ۶ > ۴ > ۳ > ۱ > ۲ > ۵$  هستند.

۲- برای مسیرهای رفت و برگشت به ترتیب واکنش‌های  $۱ \leftrightarrow ۲$  و  $۳ \leftrightarrow ۴$  کمترین و واکنش‌های  $۹ \leftrightarrow ۱۰$  و  $۱ \leftrightarrow ۲$  بیشترین مقدار  $\Delta G^\ddagger$  را دارند، در نتیجه برای مسیر رفت به ترتیب واکنش‌های  $۱ \leftrightarrow ۲$  بیشترین و واکنش‌های  $۹ \leftrightarrow ۱۰$  کمترین سرعت رادار می‌باشند.

۳- ثابت سرعت واکنش‌های توتومری مورد بررسی در هر دو فاز گاز و حلال نسبت به اثرات تونل‌زنی حساسیت بالایی دارند و سرعت واکنش در حدود پنج برابر یا بیشتر افزایش می‌یابند.

۴- محاسبات حالت گذار نشان می‌دهند در عدم حضور مولکول آب سد انرژی مقدار بالایی دارد و واکنش‌های توتومری عمدتاً بدون حضور کاتالیزور سرعت پایینی داشته به عبارتی انجام‌پذیر نیستند ولی در حضور یک مولکول‌های آب سد انرژی بطور چشمگیری کاهش یافته و ثابت سرعت واکنش افزایش قابل ملاحظه‌ای را خواهد داشت.

۵- بررسی اثرات تونل‌زنی بر روی سرعت واکنش نشان می‌دهد با افزایش مولکول‌های آب ثابت و یکنگر کاهش می‌یابد به عبارتی حساسیت فرایند توتومری در حضور مولکول‌های آب به اثرات تونل‌زنی کم می‌شوند.

۶- بررسی اثرات ثابت دی‌الکتریک حلال بر روی تعادل‌های توتومری HFC نشان می‌دهد در مورد تعادل‌های  $۱ \leftrightarrow ۲$ ،  $۳ \leftrightarrow ۴$  و  $۹ \leftrightarrow ۱۰$  با رفتن از فاز گاز به حلال و افزایش ضریب دی‌الکتریک  $\Delta G$  کاهش یافته و به تبع آن  $K_{\text{eq}}$  افزایش می‌یابد. در حالیکه برای تعادل‌های  $۵ \leftrightarrow ۶$  و  $۷ \leftrightarrow ۸$  اثر حلال باعث افزایش  $\Delta G$  و کاهش  $K_{\text{eq}}$  می‌شود. همچنین اثر حلال بر روی سرعت واکنش نشان می‌دهد واکنش  $۳ \leftrightarrow ۴$  در فاز آب سرعت بیشتری داشته در صورتی که برای سایر تعادل‌های اثر حلال باعث کاهش سرعت می‌شود.

## ۵. مراجع

- [۱] م. هروی، 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  $\beta$ -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<sup>+</sup> with cytosine and formation of i-motif-like C-M<sup>+</sup>-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 (H<sub>2</sub>O)<sub>20</sub>- and (H<sub>2</sub>O)<sub>24</sub>. *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 Timcheva, 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.