

مطالعه نظری توتومری شدن ۳، ۴-دی هیدرو پیریمیدین-۲ (H1) -ایمین با استفاده از مدل‌های حلال آشکار و قفس حلال

سید جواد حسینی*

گروه شیمی، واحد شاهرود، دانشگاه آزاد اسلامی، شاهرود، ایران

چکیده: در این تحقیق توتومری شدن مولکول ۳، ۴-دی هیدرو پیریمیدین-۲ (H1) -ایمین (3,4DHP) به ۱، ۶-دی هیدرو پیریمیدین-۲-آمین (1,6DHP) و به ۱، ۴-دی هیدرو پیریمیدین-۲-آمین (1,4DHP) در سطح محاسباتی $B3LYP/6-31++G(d, p)$ در دمای ۲۹۸/۱۵ کلوین مورد مطالعه قرار گرفته است. هر یک از این دو فرایند با دو مکانیسم پیشنهادی بررسی شدند. مکانیسم اول (مکانیسم A) انتقال مستقیم هیدروژن از طریق حالت‌های گذار چهار عضوی TS13 و TS24 است که مسیرهای $p(a)$ و $p(b)$ نامیده می‌شوند. مکانیسم دوم (مکانیسم B) تشکیل سه دیمرو انتقال همزمان دو هیدروژن از طریق حالت‌های گذار TS1133، TS1324 و TS2224 است. نتایج نشان می‌دهد که در فاز گازی انرژی مورد نیاز برای تبدیل توتومرها از طریق مکانیسم A در دو مسیر $p(a)$ و $p(b)$ به دلیل فشار موجود در حلقه چهار عضوی حالت‌های گذار مربوطه نسبتاً بالا بوده و به ترتیب برابر ۳۸/۳۱ و ۴۰/۲۹ کیلوکالری بر مول است. در حالیکه انرژی مورد نیاز برای غلبه بر سد انرژی در حالت‌های گذار TS1133، TS1324 و TS2224 بسیار کمتر بوده و به ترتیب برابر با ۷/۰۱، ۸/۱۹ و ۸/۹۸ کیلوکالری بر مول است. برای بررسی اثر حلال بر سینتیک و ترمودینامیک فرایند توتومری در مسیرهای $p(a)$ و $p(b)$ مدل‌های حلال آشکار، قفس حلال و ترکیب آن دو، در حلال‌های متفاوت (پروتون دهنده و غیر پروتون دهنده) مورد بررسی قرار گرفت. نتایج نشان می‌دهد که بکارگیری حلال قطبی پروتون دهنده، سد انرژی حالت‌های گذار مربوطه را به مقدار بسیار قابل توجهی کاهش می‌دهد.

واژگان کلیدی: توتومری شدن، پیریمیدین‌ها، مطالعه تئوری تابع چگال، اثر حلال، مدل حلال آشکار، مدل قفس حلال

KEYWORDS: Tautomerization, Pyrimidines, DFT study, Effect of solvent, Explicit solvation model, Implicit solvation model

مقدمه

تشکیل زوج بازهای آلی شرکت کننده در ساختار DNA [۴،۳]، عملکرد آنتی اکسیدان‌ها [۵] و تشکیل کمپلکس‌های آلی-فلزی [۶]، همه تحت تاثیر تعادل‌های توتومری هستند. بسیاری از ترکیب‌های دارویی مورد استفاده در درمان HIV [۸،۷]، صرع [۹]، سرطان پوست [۱۰،۱۱]، سرطان ریه [۱۲] و سرطان پانکراس [۱۳]

از آنجایی که عملکرد و خواص بسیاری از ترکیب‌های دارویی و بیولوژیکی تحت تاثیر شکل‌های توتومری آنها می‌باشد، مطالعه توتومری شدن و مکانیسم تبدیل آنها به یکدیگر همواره مورد توجه پژوهشگران بوده است [۲،۱]. فعالیت بسیاری از بتاکتوآمیدها که در سنتز آنتی‌بوتیک‌های مختلف به عنوان حدواسط عمل می‌کنند،

*Email: javadhosseni@yahoo.com, jhosseini@iau-shahrood.ac.ir

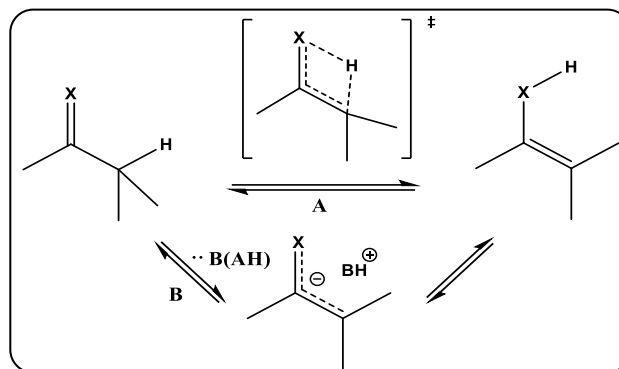
* عهده‌دار مکاتبات

الکترونی مهم مرتبط با برهمکنش‌های کوتاه‌برد حلال-حل شونده، مانند پیوند هیدروژنی را شامل نمی‌شوند. در نتیجه، هنگامی که حل شونده در حلالی قرار می‌گیرد که قابلیت ایجاد پیوند هیدروژنی به ویژه با هیدروژن درگیر در فرآیند توتومری شدن را دارد، استفاده از روشهای SCRF ممکن است منجر به درجه بالایی از خطا در بدست آوردن بهینه‌ترین ساختار و محاسبه انرژی شود. این نقص در رویکردهای SCRF را می‌توان با گنجاندن تعداد مناسبی از مولکولهای حلال که مستقیماً با حل شونده به ویژه در محل واکنش، برهمکنش دارند (طرح ۲) برطرف نمود. کمپلکس تشکیل شده از حل شونده و یک یا چند مولکول از حلال که معمولاً به عنوان مدل حلال آشکار^۴ شناخته می‌شود، یک استراتژی کارا برای در نظر گرفتن برهمکنش‌های کوتاه‌برد حلال-حل شونده است [۳۷].

مولکول ۳، ۴-دی هیدرو پیریمیدین-۲(H)-ایمین (3,4DHP) بسته به پیکربندی پیوند ایمنی (C=N) می‌تواند دارای ایزومری Z و E باشد. هر یک از این ایزومرها دارای شکل‌های توتومری هستند که با جابجایی پروتون بین گروه آمینی و گروه ایمنی، به یکدیگر تبدیل می‌شوند. طرح ۳، جابجایی پروتون‌های آمینی را در دو ایزومر Z و E به گروه ایمنی و تشکیل دو توتومر ۱، ۴-دی هیدرو پیریمیدین-۲-۱، ۶-دی هیدرو پیریمیدین-۲-۲ (1,4DHP) و ۱، ۶-دی هیدرو پیریمیدین-۲-۲ (1,6DHP) را در دو مسیری که P(a) و P(b) نامیده می‌شوند، نشان می‌دهد. در این تحقیق سد انرژی این تبدیل‌ها در فاز گاز و اثرات کوتاه‌برد و دور‌برد حلال‌های متفاوت بر این سد انرژی، در دمای ۲۹۸/۱۵ کلوین مورد مطالعه قرار گرفته است.

محاسبات نظری

ساختار هندسی واکنش دهنده‌ها^۵ (R)، حالت‌های گذار^۶ (TSs) و محصولات^۷ (P) در فاز گاز و محلول با استفاده از روش B3LYP [۳۸] و مجموعه پایه 6-311++G (d, p) و نرم افزار Gaussian 09 [۳۹] در دمای ۲۹۸/۱۵ کلوین بهینه شدند. دقت روش B3LYP برای مطالعه‌های شامل برهمکنش‌هایی از نوع پیوند هیدروژنی و انتقال پروتون قبلاً ثابت شده است [۴۰-۴۲]. محاسبه‌های فرکانس نیز در دمای ۲۹۸/۱۵ کلوین و در همان سطح محاسباتی برای تعیین فرکانس‌های هارمونیک، توابع ترمودینامیکی و فرکانس‌های موهومی^۸ حالت‌های گذار انجام شد. حالت‌های گذار صحیح، فقط و فقط شامل



طرح ۱ - دو روش متفاوت پیشنهادی برای فرآیند انتقال هیدروژن

در چندین شکل توتومری وجود دارند. مشتق‌های پیریمیدینی و پورین‌های استخلاف شده که مسیرهای مفیدی برای مطالعه شیمی درمانی و شناخت آسیب به DNA در اختیار قرار می‌دهند، شکل‌های توتومری بسیار متنوعی دارند [۱۵، ۱۴]. این ترکیب‌ها به عنوان بخشی از ساختار نوکلئیک اسیدها و به دلیل خواص ضد سرطانی و ضد باکتری همواره به عنوان دارو مطرح بوده‌اند [۱۶-۱۸]. متداول‌ترین نوع توتومری، توتومری هیدروژن است که طی آن یک اتم هیدروژن همراه با پیوند ساده از کربن مجاور پیوند دوگانه، به انتهای سیستم π منتقل می‌شود و در نتیجه آن، تعادل یا تعادل‌هایی بین شکل‌های متفاوت از یک مولکول بوجود می‌آید [۱۹-۲۱]. دو مکانیسم برای انتقال پروتون پیشنهاد شده است: یکی انتقال مستقیم درون مولکولی، مکانیسم A، و دیگری با مشارکت واکنشگرهای اسید/باز به عنوان دهنده و پذیرنده پروتون، مکانیسم B، [۲۲-۲۳] (طرح ۱). توتومری شدن می‌تواند در فاز گاز، محلول و در حالت بلور رخ دهد، اگرچه در حالت بلوری شرایط سخت‌تری مانند دماهای بالا مورد نیاز است [۲۴-۲۶]. اثر حلال بر فرآیند توتومری شدن در بسیاری از مطالعه‌های نظری [۲۷-۳۲]، با استفاده از رویکردهای میدان واکنش خودسازگار^۱ (SCRF) مورد بررسی قرار گرفته است [۳۳-۳۵]. در روش‌های SCRF، حلال توسط شاخص ثابت دی‌الکتریک یکنواخت^۲ (ϵ)، در میدان واکنش مدل‌سازی می‌شود و اثرات حلالیت محاسبه شده، تنها ناشی از قطبش الکترواستاتیکی متقابل بین حلال و حل شونده است [۳۶]. (مدل قفس حلال^۳).

اگرچه این رویکردها روش‌های قدرتمندی برای در نظر گرفتن برهمکنش‌های دور‌برد حلال-حل شونده هستند، اما برخی از اثرات

(۱) Self-Consistent Reaction Field

(۳) Implicit solvent

(۵) Reactants

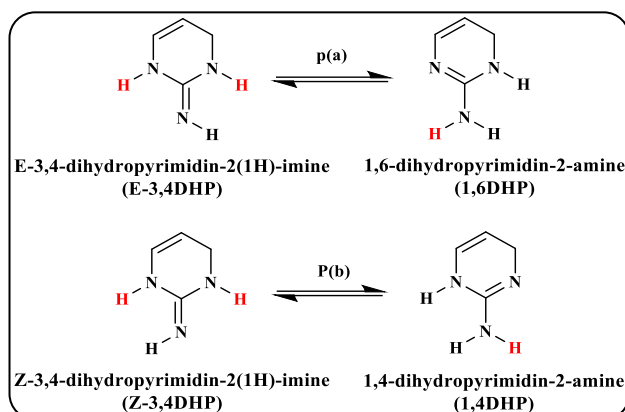
(۷) Products

(۲) Dielectric constant

(۹) Explicit solvent

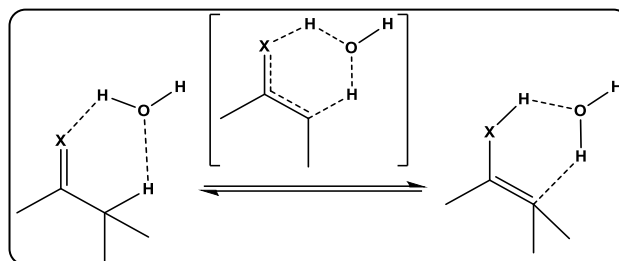
(۶) Transition States

(۸) Imaginary frequencies



طرح ۳ - انتقال پروتون آمینی به گروه ایمینی در دو ایزومر E و Z مولکول ۳، ۴-دی هیدرو پیریمیدین-۲(H)۱-ایمینی

و محصولات در هر دو مکانیسم برای مسیره‌های P(a) و P(b) در جدول ۱ نشان داده شده است. آرایش هندسی اتم‌ها در حالت‌های گذار مرتبط با این دو مکانیسم و فرکانس‌های موهومی مربوطه، در شکل ۱ و نمودار انرژی به مختصات ذاتی واکنش برای مسیره‌های P(a) و P(b) در شکل ۲ به ترتیب در قسمت‌های a و b نشان داده شده است. همانطور که در طرح ۴ مشاهده می‌شود، توتومری شدن در مسیره‌های P(a) و P(b) از طریق مکانیسم A شامل تشکیل حالت‌های گذار چهار عضوی TS13 و TS24 می‌باشد. انرژی مورد نیاز برای غلبه بر TS13 و TS24 به ترتیب ۳۸/۳۱ و ۴۰/۳۹ کیلوکالری بر مول است. مقدار نسبتا بالای آن ناشی از تشکیل حالت‌های گذار چهار عضوی تحت فشار است. تفاوت ۱/۹۸ کیلوکالری بر مول مشاهده شده در سد انرژی می‌تواند مربوط به پایداری نسبی ناشی از تشکیل دو پیوند دوگانه مزدوج شده در TS13 باشد. توتومری شدن در مسیره‌های P(a) و P(b) از طریق مکانیسم A به ترتیب با ۰/۹۳ و ۰/۴۸ کیلوکالری بر مول گرمازا هستند. در مکانیسم B، همانطور که در طرح ۵ ارائه شده است، بسته به شیوه نزدیک شدن مونومرها، توتومری شدن می‌تواند از سه مسیر متفاوت با عبور از حالت‌های گذار هشت عضوی TS1133، TS1234 و TS2244 انجام شود که به ترتیب به انرژی آزاد فعال‌سازی بسیار کمتر، ۷/۰۱، ۸/۱۹ و ۸/۹۸ کیلوکالری برمول نیاز دارند. بنابراین می‌توان نتیجه گرفت که توتومری شدن مورد مطالعه در فاز گاز از طریق انتقال غیرمستقیم هیدروژن، مکانیسم B، صورت می‌گیرد. انتقال هیدروژن از طریق مکانیسم B در هر سه مسیر با



طرح ۲ - فرآیند انتقال هیدروژن از طریق برهمکنش مستقیم یک حلال پروتون دهنده مانند آب با حل‌شونده

یک فرکانس موهومی هستند و برای اطمینان از اینکه حالت‌های گذار بدست آمده، واقعا ماده اولیه و محصول را به یکدیگر ارتباط می‌دهد، مسیریابی مختصات ذاتی واکنش^۱ (IRC) [۴۳ و ۴۴] برای هر یک از مسیره‌ها انجام شد. برای بررسی اثرات حلال روی توتومری شدن مورد مطالعه از مدل قطبش پذیری پیوسته^۲ (PCM) [۴۵ و ۴۶] در چارچوب SCRF استفاده شد و ساختارهای فاز گاز در حلال مورد نظر مجدداً بهینه‌سازی شدند. تجزیه و تحلیل اوربیتال پیوند طبیعی^۳ (NBO) به عنوان یک ابزار مفید برای بررسی برهمکنش‌های پیوند درون و بین مولکولی، و بررسی انتقال بار در ترکیبات شیمیایی استفاده می‌شود [۴۷ و ۴۸]. برای پیش‌بینی برهمکنش‌های پیوند درون و بین مولکولی، محاسبات NBO روی مواد اولیه و حالت‌های گذار درگیر در فرآیند توتومری شدن در سطح محاسباتی B3LYP/6-311++(d, P) انجام شد و جزئیات انتقال بار بین اوربیتال‌های دهنده و گیرنده الکترون، پایداری انرژی ناشی از برهمکنش مزدوج با استفاده از نظریه اغتشاش مرتبه دوم^۴، در فاز گاز و حلال‌های متفاوت مورد بررسی قرار گرفت.

نتیجه‌ها و بحث

توتومری شدن در فاز گازی

جابجایی پروتون در مسیره‌های P(a) و P(b) (طرح ۳) با دو مکانیسم در فاز گاز مورد بررسی قرار گرفت. (۱) مکانیسم A که در آن هیدروژن مستقیماً و بدون واسطه انتقال می‌یابد (طرح ۴). (۲) مکانیسم B که در آن دو هیدروژن از طریق دیمردن^۵ ماده اولیه به طور غیر مستقیم انتقال می‌یابند که بسته به شیوه نزدیک شدن مونومرها می‌تواند از سه مسیر متفاوت انجام شود (طرح ۵). انرژی آزاد الکترونی کل و نسبی برای واکنش دهنده‌ها، حالت‌های گذار

(۱) Intrinsic Reaction Coordinate

(۲) Natural Bond Orbital

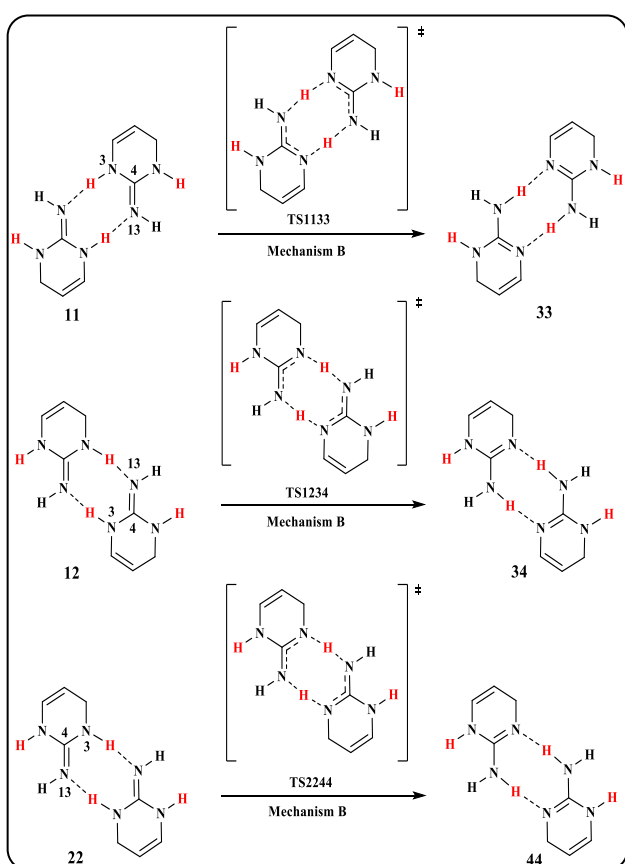
(۳) Dimerization

(۴) Polarizable continuum model

(۵) Second-order perturbation theory

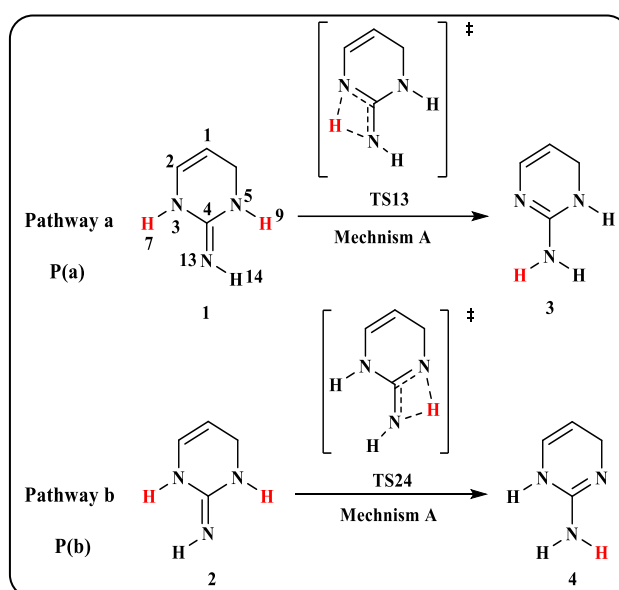
جدول ۱ - انرژی آزاد الکترونی کل (G) برای گونه‌های درگیر در مکانیسم A و B به علاوه انرژی آزاد فعال‌سازی مربوطه (ΔG^\ddagger) و انرژی آزاد واکنش (ΔG_r)

| مکانیسم / مسیر واکنش | G(a.u) | | | ΔG^\ddagger (kcal/mol) | ΔG_r (kcal/mol) |
|----------------------|-------------|-------------|-------------|-----------------------------------|----------------------------|
| | R | TS | P | | |
| P(a)/A | -۳۲۰/۸۸۲۹۹۵ | -۳۲۰/۸۲۱۹۴۱ | -۳۲۰/۸۸۴۴۹۱ | ۳۸/۳۱ | -۰/۹۳ |
| P(b)/A | -۳۲۰/۸۸۲۰۴۴ | -۳۲۰/۸۱۷۸۲۸ | -۳۲۰/۸۸۲۸۱۲ | ۴۰/۲۹ | -۰/۴۸ |
| Dimer11/B | -۶۴۱/۷۷۲۰۳۲ | -۶۴۱/۷۶۰۷۲۶ | -۶۴۱/۷۷۱۱۴۲ | ۷/۰۹ | -۰/۵۵ |
| Dimer12/B | -۶۴۱/۷۶۹۷۰۹ | -۶۴۱/۷۵۶۶۵۵ | -۶۴۱/۷۶۷۶۸۴ | ۸/۱۹ | ۱/۲۷ |
| Dimer22/B | -۶۴۱/۷۶۷۳۲۶ | -۶۴۱/۷۵۳۰۰۲ | -۶۴۱/۷۶۴۷۷۸ | ۸/۹۸ | ۱/۵۹ |



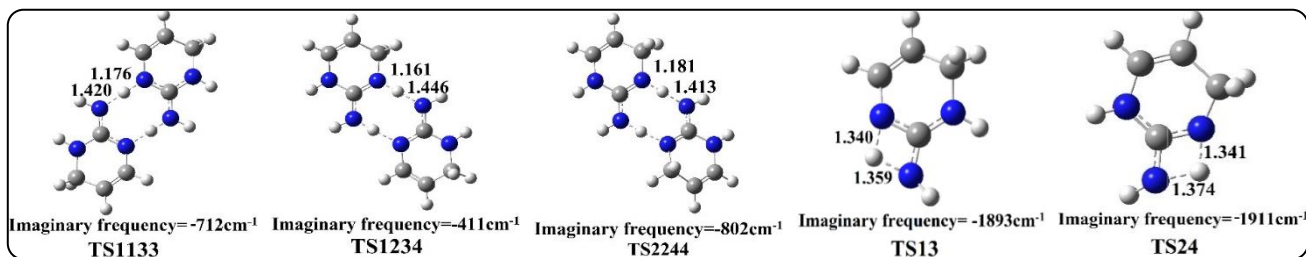
طرح ۵ - انتقال غیرمستقیم هیدروژن، مکانیسم B، برای توتومری شدن 3,4DHP(1)2 به 1,4DHP 3 و 1,6DHP 4 در فاز گاز

TS2244 طول پیوندهای N-H در حال گسستن به ترتیب ۱/۴۶۱، ۱/۵۳۰ و ۱/۴۶۲ آنگستروم و طول پیوندهای N-H در حال تشکیل به ترتیب ۱/۱۵۵، ۱/۱۲۱ و ۱/۱۵۴ آنگستروم است.

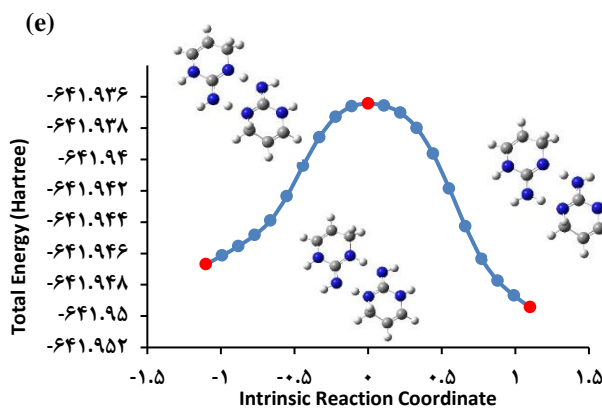
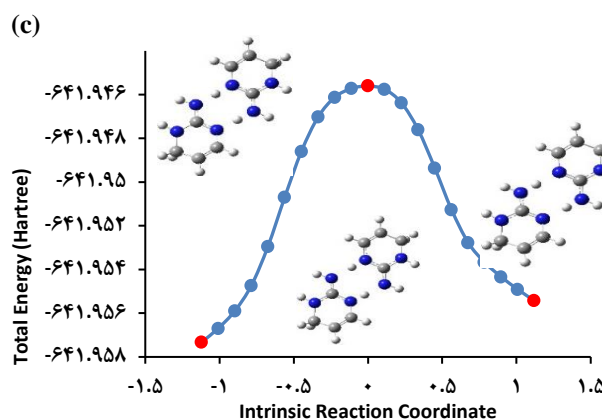
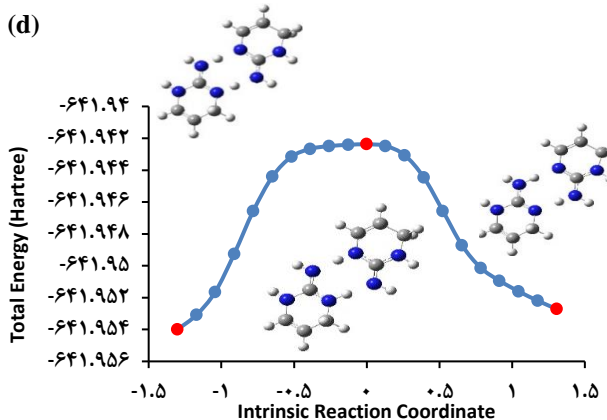
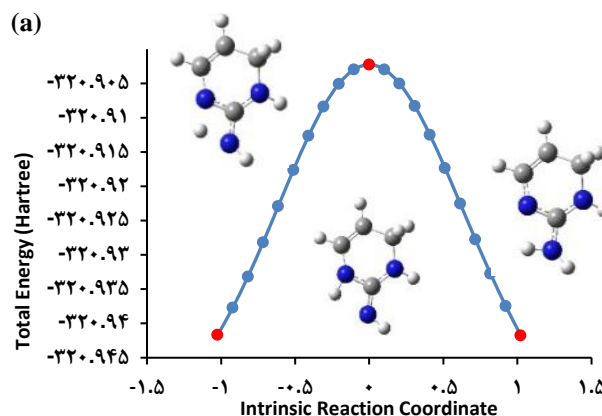
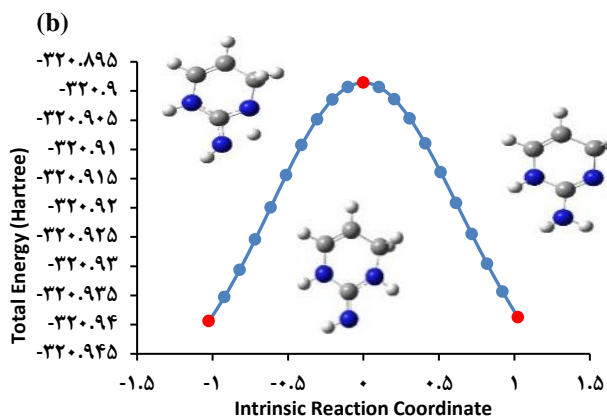


طرح ۴ - انتقال مستقیم هیدروژن از طریق مکانیسم A: توتومری شدن 3,4DHP(1)2 به 1,4DHP 3 و 1,6DHP 4 در فاز گاز

۱/۵۹ و ۱/۲۷، ۰/۵۵ کیلوکالری بر مول گرماگیر است. آرایش هندسی اتمها در حالت‌های گذار 1,3,4DHP، TS1234، TS1133، TS24، TS13 و TS2244 در شکل ۱ و نمودار انرژی به مختصات ذاتی واکنش برای توتومری شدن از طریق دایمرهای ۱۱، ۱۲ و ۲۲ در شکل ۲ به ترتیب در قسمت‌های c، d و e نشان داده شده است. در حالت‌های گذار چهار عضوی TS24 و TS12 طول پیوندهای N-H در حال گسستن به ترتیب ۱/۳۴۰ و ۱/۳۴۱ آنگستروم و طول پیوندهای N-H در حال تشکیل به ترتیب ۱/۳۵۹ و ۱/۳۷۴ آنگستروم است. در حالت‌های گذار هشت عضوی TS1133، TS1234 و TS13



شکل ۱ - ساختارهای بهینه شده حالت‌های گذار در مکانیسم A (بالا) و مکانیسم B (پایین)، شامل فرکانس‌های موهومی مربوطه و طول پیوندهای N-H در حال تشکیل و گسستن برحسب انگستروم.



شکل ۲ - نمودارهای انرژی به مختصات ذاتی واکنش برای مسیره‌های P(a) و P(b) (قسمت‌های a و b) و برای توتومری شدن از طریق دیمراهی (۱، ۱۲ و ۲۲) (قسمت‌های c، d و e)

جدول ۲ - انرژی آزاد کل الکترونی (G) برای گونه های درگیر در مسیر P(a) از طریق مکانیسم A به علاوه انرژی آزاد فعال سازی مربوطه (ΔG^\ddagger) و انرژی آزاد واکنش (ΔG_r) در محیط های متفاوت.

| حلال | ثابت دی الکتریک (ϵ) | G(a.u) | | | ΔG^\ddagger (kcal/mol) | ΔG_r (kcal/mol) |
|-------------------|--------------------------------|-------------|-------------|-------------|-----------------------------------|----------------------------|
| | | R | TS | P | | |
| فاز گازی | ۱/۰۰ | -۳۲۰/۸۸۲۹۹۵ | -۳۲۰/۸۲۱۹۴۱ | -۳۲۰/۸۸۴۴۹۱ | ۳۸/۳۱ | -۰/۹۳ |
| تتراهیدروفوران | ۷/۴۲ | -۳۲۰/۸۹۳۰۴۸ | -۳۲۰/۸۲۸۹۴۶ | -۳۲۰/۸۹۴۲۹۸ | ۴۰/۲۲ | -۰/۷۸ |
| استن | ۲۰/۴۹ | -۳۲۰/۸۹۴۸۰۳ | -۳۲۰/۸۳۰۲۱۹ | -۳۲۰/۸۹۶۳۱۱ | ۴۰/۵۲ | -۰/۹۴ |
| متانول | ۳۲/۶۱ | -۳۲۰/۸۹۵۲۰۷ | -۳۲۰/۳۰۵۱۷۰ | -۳۲۰/۸۹۶۷۷۴ | ۴۰/۵۹ | -۰/۹۸ |
| دی متیل سولفوکسید | ۴۶/۸۲ | -۳۲۰/۸۹۵۴۲۰ | -۳۲۰/۸۳۰۶۷۵ | -۳۲۰/۸۹۷۰۱۷ | ۴۰/۶۲ | ۱/۰۰ |
| آب | ۷۸/۳۵ | -۳۲۰/۸۹۵۶۴۳ | -۳۲۰/۸۳۰۸۰۹ | -۳۲۰/۸۹۷۲۲۱ | ۴۰/۶۸ | -۰/۹۹ |

جدول ۳ - انرژی آزاد کل الکترونی (G) برای گونه های درگیر در مسیر P(b) از طریق مکانیسم A به علاوه انرژی آزاد فعال سازی مربوطه (ΔG^\ddagger) و انرژی آزاد واکنش (ΔG_r) در محیط های متفاوت.

| حلال | ثابت دی الکتریک (ϵ) | G(a.u) | | | ΔG^\ddagger (kcal/mol) | ΔG_r (kcal/mol) |
|-------------------|--------------------------------|-------------|-------------|-------------|-----------------------------------|----------------------------|
| | | R | TS | P | | |
| فاز گازی | ۱/۰۰ | -۳۲۰/۸۸۲۰۴۴ | -۳۲۰/۸۱۷۸۲۸ | -۳۲۰/۸۸۲۸۱۲ | ۴۰/۲۹ | -۰/۴۸ |
| تتراهیدروفوران | ۷/۴۲ | -۳۲۰/۸۹۲۴۹۱ | -۳۲۰/۸۲۵۵۵۷ | -۳۲۰/۸۹۲۰۱۴ | ۴۰/۰۰ | ۰/۲۹ |
| استن | ۲۰/۴۹ | -۳۲۰/۸۹۴۳۰۱ | -۳۲۰/۸۲۶۷۹۰ | -۳۲۰/۸۹۳۶۰۲ | ۴۲/۳۶ | ۰/۴۳ |
| متانول | ۳۲/۶۱ | -۳۲۰/۸۹۴۷۱۷ | -۳۲۰/۸۲۷۰۷۹ | -۳۲۰/۸۹۳۹۲۱ | ۴۲/۴۴ | ۰/۴۹ |
| دی متیل سولفوکسید | ۴۶/۸۲ | -۳۲۰/۸۹۴۹۳۶ | -۳۲۰/۸۲۷۲۳۲ | -۳۲۰/۸۹۴۰۹۹ | ۴۲/۴۸ | ۰/۵۲ |
| آب | ۷۸/۳۵ | -۳۲۰/۸۹۵۱۵۰ | -۳۲۰/۸۲۷۳۸۱ | -۳۲۰/۸۹۴۲۵۰ | ۴۲/۵۲ | ۰/۵۶ |

اثر حلال بر توتومری شدن

درگیر در فرایند توتومری شدن در مکانیسم های A و B در چندین حلال قطبی با ثابت های دی الکتریک متفاوت با استفاده از روش SCRF/PCM بهینه سازی شدند. انرژی آزاد الکترونی کل و نسبی برای گونه های درگیر در مکانیسم A در جدول های ۲ و ۳ و برای مکانیسم B در جدول های ۴ الی ۶ ارائه شده است. به منظور مقایسه آسانتر، نتایج فاز گاز نیز در ردیف اول این جداول نمایش داده شده است. همانطور که مشاهده می شود، انرژی آزاد الکترونی گونه های درگیر در هر دو مکانیسم تحت تاثیر حلال ها قرار می گیرند، اما تغییرات انرژی با تغییر حلال، به ویژه برای آنهایی که ثابت دی الکتریک بالای ۲۰ دارند، بسیار ناچیز است. به بیان دیگر انرژی آزاد فعال سازی انتقال هیدروژن در مسیرهای P(a) و P(b) از طریق مکانیسم A، در حلال نسبت به فاز گاز در حدود ۲ کیلوکالری بر مول افزایش یافته و با افزایش قطبیت متوسط حلال به مقدار بسیار ناچیز افزایش می یابد (تقریباً ثابت است)، که نشان می دهد در مسیرهای P(a) و P(b) از طریق مکانیسم A واکنش دهنده و حالت گذار در حلال های متفاوت، قطبیت مشابه دارند. تغییرات انرژی آزاد

اثر حلال روی توتومری شدن مورد مطالعه با استفاده از سه مدل محاسباتی مورد بررسی قرار گرفت: (۱) بررسی برهمکنش های دوربرد بین حلال و حل شونده، با استفاده از روش SCRF در مکانیسم های A و B در فاز گاز (مدل قفس حلال). (۲) بررسی برهمکنش های کوتاه برد بین حل شونده و حلال در مکانیسم A در فاز گاز، که با گنجاندن یک مولکول از حلال های قطبی پروتون دهنده^۱ (آب و متانول^۲) و قطبی غیر پروتون دهنده^۳ (استون^۴)، تتراهیدروفوران^۵ و دی متیل سولفوکسید^۶) مدل سازی می شود (مدل حلال آشکار). مدل حلال آشکار در مکانیسم B بررسی نشد. (۳) ترکیب برهمکنش های دوربرد و کوتاه برد بین حل شونده و حلال با استفاده از ترکیب مدل قفس حلال و مدل حلال آشکار.

اثر قفس حلال بر توتومری شدن در مکانیسم های A و B با استفاده از روش SCRF

به منظور بررسی اثرات قفس حلال (برهمکنش های دوربرد) بر روی سینتیک و ترمودینامیک واکنش توتومری شدن، گونه های

(۱) Protic
(۳) Aprotic
(۵) Acetone

(۲) Methanol
(۴) Tetrahydrofuran (THF)
(۶) Dimethyl sulfoxide (DMSO)

جدول ۴ - انرژی آزاد کل الکترونی (G) برای گونه‌های درگیر در مکانیسم B در dimer11 به علاوه انرژی آزاد فعال سازی (ΔG^\ddagger) و انرژی آزاد واکنش (ΔG_r) در محیط‌های متفاوت.

| حلال | ثابت دی‌الکتریک (ϵ) | G(a.u) | | | ΔG^\ddagger (kcal/mol) | ΔG_r (kcal/mol) |
|-------------------|--------------------------------|-------------|-------------|-------------|-----------------------------------|----------------------------|
| | | R | TS | P | | |
| فاز گازی | ۱/۰۰ | -۶۴۱/۷۷۲۰۳۲ | -۶۴۱/۷۶۰۷۲۶ | -۶۴۱/۷۷۱۱۴۲ | ۷/۰۹ | -۰/۵۵ |
| تتراهیدروفوران | ۷/۴۲ | -۶۴۱/۷۸۴۴۹۰ | -۶۴۱/۷۷۴۳۲۹ | -۶۴۱/۷۸۵۲۹۷ | ۶/۳۷ | -۰/۵۰ |
| استن | ۲۰/۴۹ | -۶۴۱/۷۸۶۸۸۹ | -۶۴۱/۷۷۷۳۱۴ | -۶۴۱/۷۸۸۱۱۹ | ۶/۰۰ | -۰/۷۷ |
| متانول | ۳۲/۶۱ | -۶۴۱/۷۸۷۴۸۴ | -۶۴۱/۷۷۸۰۳۷ | -۶۴۱/۷۸۸۸۰۵ | ۵/۹۲ | -۰/۸۲ |
| دی متیل سولفوکسید | ۴۶/۸۲ | -۶۴۱/۷۸۷۷۸۵ | -۶۴۱/۷۷۸۴۰۸ | -۶۴۱/۷۸۹۱۸۱ | ۵/۸۸ | -۰/۸۷ |
| آب | ۷۸/۳۵ | -۶۴۱/۷۸۸۰۶۳ | -۶۴۱/۷۷۸۷۷۳ | -۶۴۱/۷۸۹۵۳۹ | ۵/۸۲ | -۰/۹۲ |

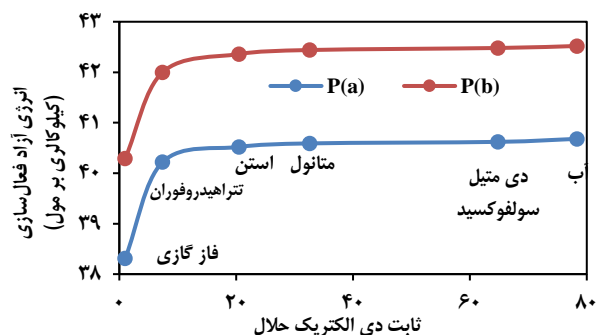
جدول ۵ - انرژی آزاد کل الکترونی (G) برای گونه‌های درگیر در مکانیسم B از طریق dimer12 به علاوه انرژی آزاد فعال سازی (ΔG^\ddagger) و انرژی آزاد واکنش (ΔG_r) در محیط‌های متفاوت.

| حلال | ثابت دی‌الکتریک (ϵ) | G(a.u) | | | ΔG^\ddagger (kcal/mol) | ΔG_r (kcal/mol) |
|-------------------|--------------------------------|-------------|-------------|-------------|-----------------------------------|----------------------------|
| | | R | TS | P | | |
| فاز گازی | ۱/۰۰ | -۶۴۱/۷۶۹۷۰۹ | -۶۴۱/۷۵۶۶۵۵ | -۶۴۱/۷۶۷۶۸۴ | ۸/۱۹ | ۱/۲۷ |
| تتراهیدروفوران | ۷/۴۲ | -۶۴۱/۷۸۲۵۳۰ | -۶۴۱/۷۷۲۰۷۳ | -۶۴۱/۷۸۱۴۸۳ | ۶/۵۶ | ۰/۶۵ |
| استن | ۲۰/۴۹ | -۶۴۱/۷۸۵۰۲۲ | -۶۴۱/۷۷۴۷۶۰ | -۶۴۱/۷۸۴۳۸۰ | ۶/۴۳ | ۰/۴۰ |
| متانول | ۳۲/۶۱ | -۶۴۱/۷۸۵۶۱۴ | -۶۴۱/۷۷۵۴۲۲ | -۶۴۱/۷۸۵۰۵۳ | ۶/۳۹ | ۰/۳۵ |
| دی متیل سولفوکسید | ۴۶/۸۲ | -۶۴۱/۷۸۵۹۲۹ | -۶۴۱/۷۷۵۷۸۰ | -۶۴۱/۷۸۵۴۲۳ | ۶/۳۶ | ۰/۳۱ |
| آب | ۷۸/۳۵ | -۶۴۱/۷۸۶۲۲۷ | -۶۴۱/۷۷۶۱۲۰ | -۶۴۱/۷۸۵۷۵۸ | ۶/۳۴ | ۰/۲۹ |

جدول ۶ - انرژی آزاد کل الکترونی (G) برای گونه‌های درگیر در مکانیسم B از طریق dimer22 به علاوه انرژی آزاد فعال سازی (ΔG^\ddagger) و انرژی آزاد واکنش (ΔG_r) در محیط‌های متفاوت.

| حلال | ثابت دی‌الکتریک (ϵ) | G(a.u) | | | ΔG^\ddagger (kcal/mol) | ΔG_r (kcal/mol) |
|-------------------|--------------------------------|-------------|-------------|-------------|-----------------------------------|----------------------------|
| | | R | TS | P | | |
| فاز گازی | ۱/۰۰ | -۶۴۱/۷۶۷۳۲۶ | -۶۴۱/۷۵۳۰۰۲ | -۶۴۱/۷۶۴۷۷۸ | ۸/۹۸ | ۱/۵۹ |
| تتراهیدروفوران | ۷/۴۲ | -۶۴۱/۷۸۰۲۸۱ | -۶۴۱/۷۶۶۵۶۸ | -۶۴۱/۷۷۸۵۶۳ | ۸/۶۰ | ۱/۰۷ |
| استن | ۲۰/۴۹ | -۶۴۱/۷۸۲۹۹۰ | -۶۴۱/۷۷۰۰۶۱ | -۶۴۱/۷۸۱۰۴۶ | ۸/۱۱ | ۱/۲۱ |
| متانول | ۳۲/۶۱ | -۶۴۱/۷۸۳۶۵۷ | -۶۴۱/۷۷۰۵۴۹ | -۶۴۱/۷۸۱۶۷۹ | ۸/۲۲ | ۱/۲۴ |
| دی متیل سولفوکسید | ۴۶/۸۲ | -۶۴۱/۷۸۴۰۱۶ | -۶۴۱/۷۷۰۷۷۸ | -۶۴۱/۷۸۲۰۱۱ | ۸/۳۰ | ۱/۲۵ |
| آب | ۷۸/۳۵ | -۶۴۱/۷۸۴۳۵۸ | -۶۴۱/۷۷۱۱۰۷ | -۶۴۱/۷۸۲۳۲۶ | ۸/۳۱ | ۱/۲۷ |

فعال سازی در مسیرهای P(a) و P(b) از طریق مکانیسم A نسبت به ثابت دی‌الکتریک حلال در شکل ۳ ارائه شده است. همانطور که در این شکل قابل مشاهده است، انرژی آزاد فعال سازی به صورت غیرخطی با افزایش ثابت دی‌الکتریک با شیب بسیار کم افزایش می‌یابد و با تغییر قطبیت در حلال‌های با ثابت دی‌الکتریک بالای ۲۰ تغییر قابل توجهی ندارد. نتایج ذکر شده در جدول‌های ۴ الی ۶ نیز نشان می‌دهد که انرژی آزاد فعال سازی مرتبط با مکانیسم B در حلال نسبت به فاز گاز در حدود ۱/۵ تا ۲ کیلوکالری بر مول کاهش یافته و با افزایش قطبیت متوسط حلال به مقدار بسیار ناچیزی تغییر می‌یابد و تقریباً ثابت



شکل ۳ - تغییرات انرژی آزاد فعال سازی در مسیرهای a و b از طریق مکانیسم A نسبت به ثابت دی‌الکتریک حلال

جدول ۷ - انرژی‌های برهمکنش مرتبه دوم $E_{(2)}$ بین اوربیتال‌های دهنده-گیرنده برای برخی اتم‌ها در **Dimer11**، **Z-3,4DHP**، **E-3,4DHP** و **Dimer12** و **Dimer22**

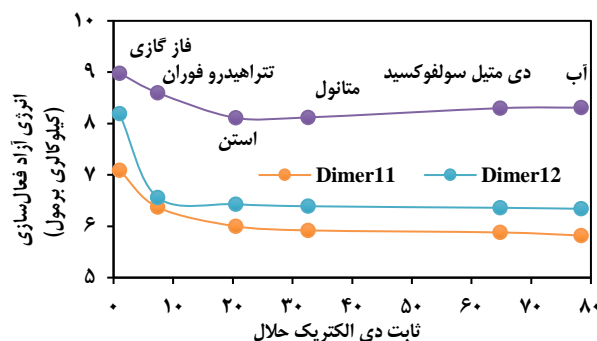
| ماده اولیه | Donor NBO (i) | Acceptor NBO (j) | $E_{(2)}$ (kcal/mol) | | | | | |
|------------|---------------|------------------|----------------------|-------|---------|----------|-------|-------|
| | | | Gas phase | THF | Acetone | Methanol | DMSO | water |
| E-3,4DHP | LP(1)N3 | BD*(2)C4-N13 | ۳۶/۲۱ | ۳۵/۰۸ | ۳۴/۶۹ | ۳۴/۵۹ | ۳۴/۵۴ | ۳۴/۴۲ |
| Z-3,4DHP | LP(1)N5 | BD*(2)C4-N13 | ۳۱/۷۷ | ۲۹/۸۱ | ۲۹/۳۴ | ۲۹/۰۹ | ۲۹/۰۲ | ۲۹/۰۹ |
| Dimer11 | LP(1)N3 | BD*(2)C4-N13 | ۴۴/۳۰ | ۴۱/۵۳ | ۴۱/۰۹ | ۴۱/۰۹ | ۴۱/۰۷ | ۴۱/۰۵ |
| Dimer12 | LP(1)N3 | BD*(2)C4-N13 | ۴۴/۵۸ | ۴۲/۱۹ | ۴۱/۶۶ | ۴۱/۵۳ | ۴۱/۴۷ | ۴۱/۴۱ |
| Dimer22 | LP(1)N3 | BD*(2)C4-N13 | ۴۰/۷۳ | ۳۴/۱۷ | ۳۳/۰۹ | ۳۲/۸۲ | ۳۲/۷۱ | ۳۲/۵۹ |

الکترون دهنده و الکترون گیرنده است. هرچه مقدار $E_{(2)}$ بزرگتر باشد، تمایل به انتقال الکترون از اوربیتال‌های پیوند طبیعی دهنده الکترون به اوربیتال‌های پیوند طبیعی گیرنده الکترون بیشتر می‌شود. این انتقال منجر به جابجایی بیشتر چگالی الکترون و در نتیجه پایداری بیشتر سیستم می‌شود. مقدار $E_{(2)}$ از معادله (۱) [۴۹] محاسبه می‌شود.

$$E_{(2)} = -q_i \left(\frac{F_{ij}^2}{E_j - E_i} \right) \quad (1)$$

پارامترهای q_i ، $f_{i,j}$ ، ϵ_j و ϵ_i به ترتیب اشغال اوربیتال اهداکننده^۱، فاکتور غیر مورب ماتریس فوک^۲، انرژی اوربیتال‌های پذیرنده و انرژی اوربیتال‌های اهداکننده^۳ هستند.

برای بدست آوردن برهمکنش‌های درون و بین مولکولی و بررسی اثر حلال بر آنها، در گونه‌های درگیر در توتومری در مکانیسم‌های A و B، محاسبات NBO در فازهای گاز و محلول در سطح محاسباتی B3LYP/ 6-311++G (d, p) انجام شد. در جدول ۷ مقادیر انرژی پایداری $E_{(2)}$ حاصل از مهمترین انتقال‌های الکترون در مواد اولیه درگیر در فرایند توتومری، در مسیرهای P(a) و P(b) از طریق مکانیسم A و دیمرهای تشکیل شده در مکانیسم B نشان داده شده است. همچنین در شکل ۵ تغییرات انرژی پایداری $E_{(2)}$ نسبت به ثابت دی‌الکتریک حلال‌های متفاوت برای مواد اولیه درگیر در فرایند توتومری در مسیرهای P(a) و P(b) از طریق مکانیسم A، و دیمرهای تشکیل شده در مکانیسم B نشان داده شده است. همانطور که مشاهده می‌شود در هر دو ماده اولیه dimer12، dimer11 و E-3,4DHP و Z-3,4DHP و در هر سه دیمر (dimer12، dimer11 و dimer22)، تحت تاثیر حلال، مقدار $E_{(2)}$ نسبت به فاز گاز کاهش یافته است. این کاهش انرژی پایداری در دو ماده اولیه E-3,4DHP و Z-3,4DHP، با افزایش انرژی آزاد فعال‌سازی توتومری شدن در مسیرهای P(a) و P(b) در اثر حلال سازگار است. همان طور که



شکل ۴ - تغییرات انرژی آزاد فعال‌سازی در رویکرد **dimer11** و **dimer12** در مکانیسم B نسبت به ثابت دی‌الکتریک حلال.

است. در واقع با وجود اینکه گونه‌های درگیر در این مکانیسم به طور محسوسی توسط حلال تحت تاثیر قرار گرفته‌اند، حلال اثر قابل توجهی بر انرژی آزاد فعال‌سازی مرتبط با مکانیسم B ندارد.

تغییرات انرژی آزاد فعال‌سازی در رویکرد انتقال هیدروژن از طریق dimer11، dimer12 و dimer22 در مکانیسم B نسبت به ثابت دی‌الکتریک حلال در شکل ۴ ارائه شده است. همانطور که در این شکل مشاهده می‌شود، انرژی آزاد فعال‌سازی به صورت غیرخطی با شیب بسیار کم با افزایش ثابت دی‌الکتریک حلال کاهش یافته و در ادامه تقریباً ثابت است. بنابراین انرژی آزاد فعال‌سازی توتومری شدن در مکانیسم B به قطبیت حلال‌های با ثابت دی‌الکتریک بالای ۲۰ حساسیت چندانی ندارد.

تجزیه و تحلیل اوربیتال پیوند طبیعی

جابجایی الکترون بین اوربیتال‌های پیوند طبیعی دهنده $(NBO(i))$ و اوربیتال‌های پیوند طبیعی گیرنده $(NBO(j))$ باعث نوعی پایداری مرتبط با برهمکنش‌های فوق مزدوج می‌شود که انرژی برهمکنش‌های نوع دوم یا انرژی پایداری^۱ $E_{(2)}$ نامیده می‌شود. مقدار $E_{(2)}$ معیاری برای تعیین درجه برهمکنش بین اوربیتال‌های

(۱) Stabilization energy

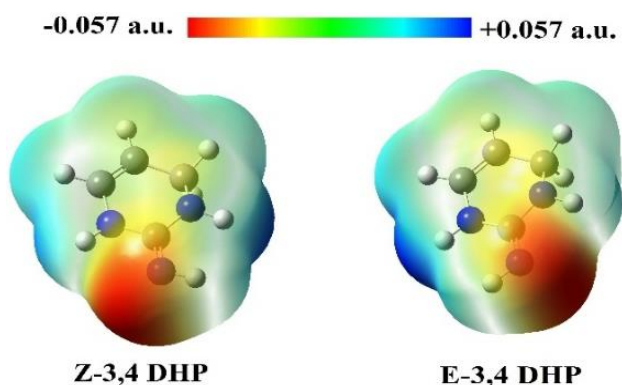
(۲) Donor orbital occupancy

(۳) The off-diagonal NBO Fock matrix

(۴) The energies of the acceptor and donor orbitals

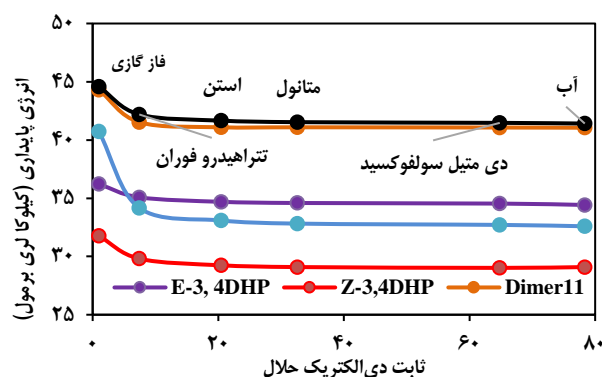
جدول ۸ - مقدار بار طبیعی محاسبه شده برای برخی از اتمهای ماده اولیه و حالت گذار در مسیر P(a) از طریق مکانیسم A

| اتم | بار طبیعی (واحد اتمی) | | | | | | | | | | | |
|-----------------------|-----------------------|----------|----------|----------|-------------------|----------|----------|----------|----------------|----------|----------|----------|
| | فاز گازی | | استن | | دی متیل سولفوکسید | | متانول | | تتراهیدروفوران | | آب | |
| | R | TS | R | TS | R | TS | R | TS | R | TS | R | TS |
| N3 | -۰/۶۲۵۲۴ | -۰/۶۹۹۳۳ | -۰/۶۲۸۸۱ | -۰/۷۲۰۸۲ | -۰/۶۲۹۰۴ | -۰/۷۲۲۰۳ | -۰/۶۲۸۹۶ | -۰/۷۲۱۶۱ | -۰/۶۲۸۱۶ | -۰/۷۱۷۴۲ | -۰/۶۲۹۱۶ | -۰/۷۲۲۳۹ |
| C4 | -۰/۶۱۲۱۲ | -۰/۶۴۴۱۳ | -۰/۶۲۱۰۱ | -۰/۶۴۶۱۴ | -۰/۶۲۱۴۰ | -۰/۶۴۶۲۴ | -۰/۶۲۱۲۷ | -۰/۶۴۶۲۱ | -۰/۶۱۹۸۶ | -۰/۶۴۵۸۶ | -۰/۶۲۱۵۵ | -۰/۶۴۶۲۶ |
| H7 | -۰/۴۰۸۶۰ | -۰/۴۶۳۵۴ | -۰/۴۱۵۰۲ | -۰/۴۵۵۱۷ | -۰/۴۱۵۲۶ | -۰/۴۵۷۴۱ | -۰/۴۱۵۱۸ | -۰/۴۵۴۸۷ | -۰/۴۱۴۲۸ | -۰/۴۵۶۴۸ | -۰/۴۱۵۳۱ | -۰/۴۵۴۵۵ |
| N13 | -۰/۷۶۶۷۵ | -۰/۸۶۴۰۳ | -۰/۸۴۰۶۵ | -۰/۸۹۰۶۰ | -۰/۸۴۴۴۶ | -۰/۸۹۱۹۱ | -۰/۸۴۳۱۵ | -۰/۸۹۱۴۶ | -۰/۸۲۹۷۱ | -۰/۸۸۶۸۱ | -۰/۸۴۵۷۶ | -۰/۸۹۲۳۷ |
| N13 Occupancy | ۱/۹۹۹۴۲ | ۱/۹۹۹۳۷ | ۱/۹۹۹۴۴ | ۱/۹۹۹۳۸ | ۱/۹۹۹۴۴ | ۱/۹۹۹۳۸ | ۱/۹۹۹۴۴ | ۱/۹۹۹۴۰ | ۱/۹۹۹۴۴ | ۱/۹۹۹۳۸ | ۱/۹۹۹۴۴ | ۱/۹۹۹۴۰ |
| Dipole Moment (Debye) | ۲/۷۹۹ | ۳/۰۱۳ | ۳/۹۹۸ | ۴/۱۰۳ | ۴/۰۶۱ | ۴/۱۶۳ | ۴/۰۳۹ | ۴/۱۴۳ | ۳/۸۱۶ | ۳/۹۳۲ | ۴/۰۸۴ | ۴/۱۸۳ |



شکل ۶ - نقشه‌های پتانسیل الکتروستاتیک مولکولی در سطح محاسباتی B3LYP/6-311++G(d,p) برای هر دو مواد اولیه با استفاده از یک مقیاس چگالی الکترونی یکسان (از $+۰/۰۵۷$ a.u. تا $-۰/۰۵۷$ a.u.) و چگالی هم ارز الکترونی $+۰/۰۰۴$ a.u.

این نقشه‌ها با استفاده از یک مقیاس چگالی الکترونی یکسان، توزیع دانسیته الکترونی در مولکول را با تفاوت رنگ در سطوح رسم شده همسان^۷ نشان می‌دهد. همانطور که در شکل ۶ مشاهده می‌شود در هر دو مواد اولیه رنگ قرمز که نشان دهنده تراکم الکترون و حداقل پتانسیل الکتروستاتیکی می‌باشد، روی اتم N₁₃ بیشترین است. تغییرات مقدار بار طبیعی روی اتم N₁₃ برای مواد اولیه و حالت‌های گذار در مسیرهای P(a) و P(b) از طریق مکانیسم A نسبت به ثابت دی‌الکتریک حلال‌های متفاوت در شکل ۷(a) و تغییرات ممان دوقطبی مواد اولیه و حالت‌های گذار در مسیرهای P(a) و P(b) از طریق مکانیسم A نسبت به ثابت دی‌الکتریک حلال‌های متفاوت در شکل ۷(b) نشان داده شده است. همانطور که



شکل ۵ - تغییرات انرژی پایداری $E(2)$ نسبت به ثابت دی‌الکتریک حلال در مواد اولیه درگیر در مسیرهای P(a) و P(b) از طریق مکانیسم A، و دیمروهای تشکیل شده در مکانیسم B

در شکل ۵ مشاهده می‌شود تغییرات $E(2)$ در حلال‌های متفاوت بسیار ناچیز است. این نتایج نشان می‌دهد در فرایند مورد بررسی، انرژی پایداری $E(2)$ با تغییر قطبیت حلال، تغییر محسوسی ندارد. همچنین نحوه توزیع بار طبیعی^۱ محاسبه شده در NBO برای برخی از اتم‌ها و ممان دوقطبی^۲ برای مواد اولیه و حالت‌های گذار در مسیرهای P(a) و P(b) از طریق مکانیسم A در جدول‌های ۸ و ۹ نشان داده شده است. همانطور که مشاهده می‌شود در هر دو مسیر بیشترین بار طبیعی روی اتم نیتروژن شماره ۱۳ (N₁₃) قرار گرفته است و بیشترین اشغال^۳ در بین اوربیتال پیوند طبیعی نیز مربوط به اوربیتال جفت هسته تک مرکز^۴ همین اتم است. شکل ۶ توزیع دانسیته الکترونی در مواد اولیه درگیر در فرایند توتومری را با استفاده از نقشه‌های پتانسیل الکتروستاتیک مولکولی^۵ نشان می‌دهد.

(۱) Natural charge

(۳) Occupancy

(۵) Molecular electrostatic potential (MEP)

(۷) Isosurfaces

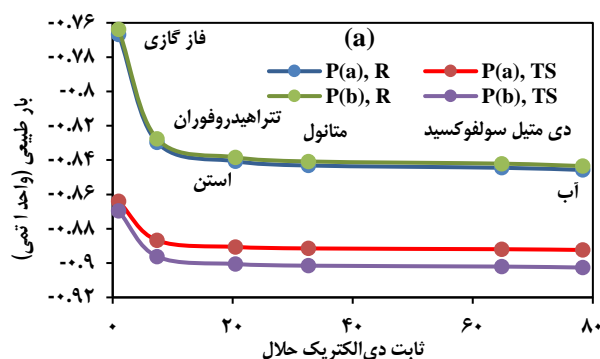
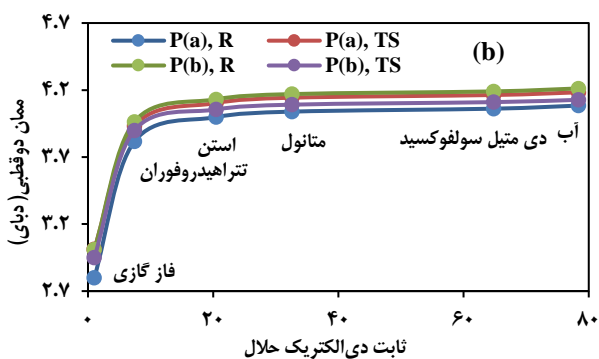
(۲) Dipole moment

(۴) Center core pair

(۶) Identical electron density scale

جدول ۹ - مقدار بار طبیعی محاسبه شده برای برخی از اتمهای ماده اولیه و حالت گذار در مسیر P(b) از طریق مکانیسم A

| اتم | بار طبیعی (واحد اتمی) | | | | | | | | | | | |
|-----------------------|-----------------------|----------|----------|----------|-------------------|----------|----------|----------|----------------|----------|----------|----------|
| | فاز گازی | | استن | | دی متیل سولفوکسید | | متانول | | تتراهیدروفوران | | آب | |
| | R | TS | R | TS | R | TS | R | TS | R | TS | R | TS |
| N5 | -۰/۶۴۵۳۳ | -۰/۶۸۲۳۷ | -۰/۶۴۶۱۰ | -۰/۷۰۱۰۰ | -۰/۶۴۶۲۶ | -۰/۷۰۲۰۹ | -۰/۶۴۶۲۰ | -۰/۷۰۱۷۱ | -۰/۶۴۵۷۲ | -۰/۶۹۸۰۴ | -۰/۶۴۶۲۴ | -۰/۷۰۲۳۹ |
| C4 | -۰/۶۱۱۰۹ | -۰/۶۲۹۶۱ | -۰/۶۲۰۵۶ | -۰/۶۳۰۷۵ | -۰/۶۲۰۹۶ | -۰/۶۳۱۰۱ | -۰/۶۲۰۸۲ | -۰/۶۳۰۹۲ | -۰/۶۱۹۳۵ | -۰/۶۳۰۰۸ | -۰/۶۲۱۴۴ | -۰/۶۳۱۱۲ |
| H9 | -۰/۳۹۵۱۱ | -۰/۴۵۳۴۹ | -۰/۴۰۰۶۲ | -۰/۴۴۳۸۶ | -۰/۴۰۰۸۲ | -۰/۴۴۳۳۳ | -۰/۴۰۰۷۵ | -۰/۴۴۳۵۱ | -۰/۳۹۹۹۹ | -۰/۴۴۵۳۳ | -۰/۴۰۰۹۲ | -۰/۴۴۳۱۵ |
| N13 | -۰/۷۶۳۸۰ | -۰/۸۶۹۶۵ | -۰/۸۳۸۳۴ | -۰/۹۰۰۵۵ | -۰/۸۴۲۰۶ | -۰/۹۰۲۰۳ | -۰/۸۴۰۷۸ | -۰/۹۰۱۵۲ | -۰/۸۲۷۶۱ | -۰/۸۹۶۲۲ | -۰/۸۴۳۷۴ | -۰/۹۰۲۶۱ |
| N13 Occupancy | ۱/۹۹۹۴۱ | ۱/۹۹۹۳۹ | ۱/۹۹۹۴۴ | ۱/۹۹۹۴۱ | ۱/۹۹۹۴۴ | ۱/۹۹۹۴۱ | ۱/۹۹۹۴۴ | ۱/۹۹۹۴۱ | ۱/۹۹۹۴۳ | ۱/۹۹۹۴۱ | ۱/۹۹۹۴۴ | ۱/۹۹۹۴۱ |
| Dipole Moment (Debye) | ۳/۰۱۰ | ۲/۹۵۰ | ۴/۱۳۱ | ۴/۰۵۵ | ۴/۱۹۰ | ۴/۱۱۰ | ۴/۱۷۰ | ۴/۰۹۱ | ۳/۹۶۳ | ۳/۸۹۹ | ۴/۲۱۲ | ۴/۱۲۷ |



شکل ۷ - (a) تغییرات بار طبیعی روی اتم نیترون شماره ۱۳ (N13) در مسیرهای P(a) و P(b) از طریق مکانیسم A نسبت به ثابت دی الکتریک حلال. (b) تغییرات ممان دوقطبی مواد اولیه و حالت‌های گذار در مسیرهای P(a) و P(b) از طریق مکانیسم A نسبت به ثابت دی الکتریک حلال

مشاهده می‌شود در هر دو مسیر مقدار بار طبیعی روی اتم N13 و ممان دوقطبی تحت اثر حلال، هم در ماده اولیه و هم در حالت‌های گذار افزایش یافته است و با تغییر حلال، به ویژه برای حلال‌هایی که ثابت دی الکتریک بالای ۲۰ دارند، تغییر محسوسی ندارد. بنابراین با توجه اینکه در هر دو مسیر مواد اولیه و حالت‌های گذار قطبیت مشابه دارند، انرژی آزاد فعال‌سازی توتومری شدن در مسیرهای P(a) و P(b) با تغییر قطبیت حلال، به ویژه برای حلال‌هایی که ثابت دی الکتریک بالای ۲۰ دارند تغییر چندانی ندارد.

مشاهده می‌شود در هر دو مسیر مقدار بار طبیعی روی اتم N13 و ممان دوقطبی تحت اثر حلال، هم در ماده اولیه و هم در حالت‌های گذار افزایش یافته است و با تغییر حلال، به ویژه برای حلال‌هایی که ثابت دی الکتریک بالای ۲۰ دارند، تغییر محسوسی ندارد. بنابراین با توجه اینکه در هر دو مسیر مواد اولیه و حالت‌های گذار قطبیت مشابه دارند، انرژی آزاد فعال‌سازی توتومری شدن در مسیرهای P(a) و P(b) با تغییر قطبیت حلال، به ویژه برای حلال‌هایی که ثابت دی الکتریک بالای ۲۰ دارند تغییر چندانی ندارد.

اثر حلال آشکار بر توتومری شدن در فاز گازی

به این منظور اثر دو نوع از حلال‌های قطبی بررسی شد: (۱) حلال‌های قطبی پروتون‌دهنده مانند آب و متانول، که قادر به پذیرش و اهدای پروتون هستند. (۲) حلال‌های قطبی غیرپروتون‌دهنده مانند استون، دی متیل سولفوکسید و تتراهیدروفوران، که تنها قادر به پذیرش پروتون هستند. برای بررسی اثرات صریح حلال‌های قطبی بر سینتیک و ترمودینامیک توتومری شدن،

جدول ۱۰ - انرژی آزاد کل الکترونی (G) برای گونه‌های درگیر در مسیر P(a) از طریق مکانیزم A به همراه یک مولکول (در مورد آب، یک و دو مولکول) از حلالهای متفاوت در فاز گازی به علاوه انرژی آزاد فعال سازی (ΔG^\ddagger) و انرژی آزاد واکنش (ΔG_r)

| حلال | ثابت دی‌الکتریک (ε) | G(a.u) | | | ΔG^\ddagger (kcal/mol) | ΔG_r (kcal/mol) |
|--------------------|---------------------|-------------|-------------|-------------|--------------------------------|-------------------------|
| | | R | TS | P | | |
| تتراهیدروفوران | ۷/۴۲ | -۵۵۳/۳۰۵۱۶۳ | -۵۵۳/۲۳۸۴۵۰ | -۵۵۳/۳۰۷۹۴۶ | ۴۱/۳۶ | -۱/۷۴ |
| استن | ۲۰/۴۹ | -۵۱۴/۰۴۰۲۵۳ | -۵۱۳/۹۶۳۶۷۶ | -۵۱۴/۰۴۰۳۹۶ | ۴۸/۰۵ | -۰/۰۸ |
| دی متیل سولفو کسید | ۴۶/۸۲ | -۸۷۴/۱۰۰۷۴۹ | -۸۷۴/۰۳۶۱۹۳ | -۸۷۴/۰۹۹۴۷۶ | ۴۰/۵۰ | ۰/۷۹ |
| متانول | ۳۲/۶۱ | -۴۳۶/۶۱۹۹۶۵ | -۴۳۶/۶۰۲۱۳۴ | -۴۳۶/۶۲۰۴۲۵ | ۱۱/۱۸ | -۰/۲۸ |
| (یک مولکول) آب | ۷۸/۳۵ | -۳۹۷/۳۳۸۷۵۵ | -۳۹۷/۳۱۹۷۵۰ | -۳۹۷/۳۳۹۲۰۴ | ۱۱/۹۲ | -۰/۲۸ |
| (دو مولکول) آب | ۷۸/۳۵ | -۷۴۳/۷۹۴۵۶۴ | -۴۷۳/۷۷۷۸۶۱ | -۴۷۳/۷۹۴۲۶۲ | ۱۰/۴۸ | ۰/۱۸ |

جدول ۱۱ - انرژی آزاد کل الکترونی (G) برای گونه‌های درگیر در مسیر P(b) از طریق مکانیزم A به همراه یک مولکول (در مورد آب، یک و دو مولکول) از حلالهای متفاوت در فاز گازی به علاوه انرژی آزاد فعال سازی (ΔG^\ddagger) و انرژی آزاد واکنش (ΔG_r)

| حلال | ثابت دی‌الکتریک (ε) | G(a.u) | | | ΔG^\ddagger (kcal/mol) | ΔG_r (kcal/mol) |
|--------------------|---------------------|-------------|-------------|--------------|--------------------------------|-------------------------|
| | | R | TS | P | | |
| تتراهیدروفوران | ۷/۴۲ | -۵۵۳/۳۰۶۱۵ | -۵۵۳/۲۳۱۲۹۶ | -۵۵۳/۳۰۵۷۱۷ | ۴۶/۹۴ | -۰/۲۷ |
| استن | ۲۰/۴۹ | -۵۱۴/۰۳۸۳۳۵ | -۵۱۳/۹۵۶۶۹۰ | -۵۱۴/۰۳۸۳۱۲۶ | ۵۱/۲۳ | -۰/۰۱ |
| دی متیل سولفو کسید | ۴۶/۸۲ | -۸۷۴/۰۹۷۳۰۱ | -۸۷۴/۰۲۹۳۸۴ | -۸۷۴/۰۹۶۷۱۹ | ۴۲/۶۱ | -۰/۳۶ |
| متانول | ۳۲/۶۱ | -۴۳۶/۶۱۸۶۱۳ | -۴۳۶/۵۹۹۰۴۲ | -۴۳۶/۶۱۷۹۳۲ | ۱۲/۲۸ | -۰/۴۲ |
| (یک مولکول) آب | ۷۸/۳۵ | -۳۹۷/۳۳۷۳۲۱ | -۳۹۷/۳۱۶۵۸۴ | -۳۹۷/۳۳۶۸۱۴ | ۱۳/۰۱ | -۰/۳۱ |
| (دو مولکول) آب | ۷۸/۳۵ | -۷۴۳/۷۹۲۹۷۵ | -۴۷۳/۷۷۵۲۷۴ | -۴۷۳/۷۹۱۴۶۹ | ۱۱/۱۰ | -۰/۹۴ |

$\Delta \Sigma$ نشان دهنده مشابهت بیشتر بین حالت پایه و حالت گذار مربوطه است و این یعنی توتومری شدن می‌تواند از طریق مسیر کوتاه‌تر، با مقدار انرژی آزاد فعال سازی کوچک‌تری انجام شود.

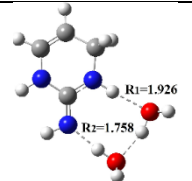
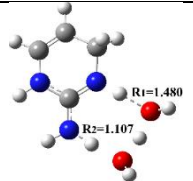
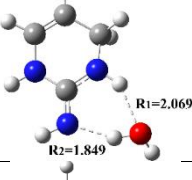
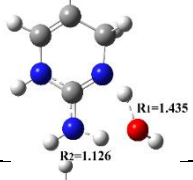
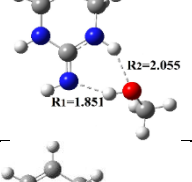
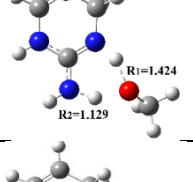
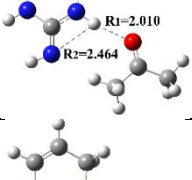
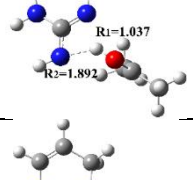
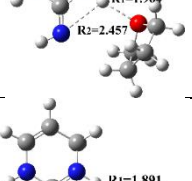
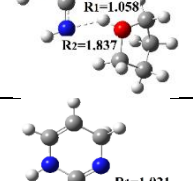
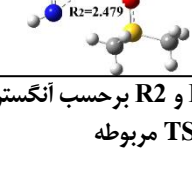
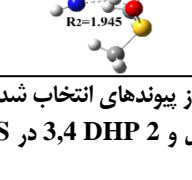
روند نتایج به دست آمده برای مقادیر شاخص $\Delta \Sigma$ برای حلال‌های پروتون دهنده در مسیر P(a) نشان می‌دهد که این شاخص برای یک مولکول آب ($1/316 \text{ \AA}$) < متانول ($1/309 \text{ \AA}$) < دو مولکول آب ($1/077 \text{ \AA}$) که با روند کاهشی انرژی‌های آزاد فعال سازی حاصل یعنی، یک مولکول آب ($11/92$ کیلوکالری بر مول) < متانول ($11/18$ کیلوکالری بر مول) < دو مولکول آب ($10/48$ کیلوکالری بر مول) مطابقت عالی دارد. به طور مشابه، روند به دست آمده برای مقادیر شاخص $\Delta \Sigma$ برای حلال‌های پروتون دهنده در مسیر P(b) به صورت زیر است: یک مولکول آب ($1/357 \text{ \AA}$) < متانول ($1/353 \text{ \AA}$) < دو مولکول آب ($1/097 \text{ \AA}$) که با روند کاهشی انرژی‌های آزاد فعال سازی حاصل یعنی، یک مولکول آب ($13/01$ کیلوکالری بر مول) < متانول ($12/28$ کیلوکالری بر مول) < دو مولکول آب ($11/10$ کیلوکالری بر مول) (کاملاً سازگار است. در مورد حلال‌های غیر پروتون دهنده، R1 معنای مشابه حلال پروتون دهنده را دارد، در حالیکه R2 را می‌توان

کاهش یافته است. به منظور توضیح اثرات حلال آشکار، باید هر دو عامل قابلیت پذیرش پروتون و ظرفیت اهدای پروتون حلال در نظر گرفته شود. این هدف را می‌توان با تعریف شاخص $\Delta \Sigma$ [۲۱] توصیف کرد (معادله (۱)).

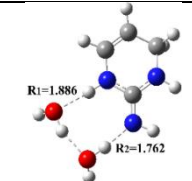
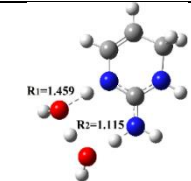
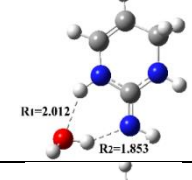
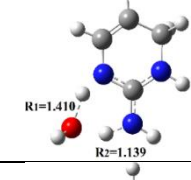
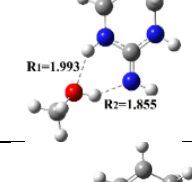
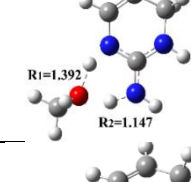
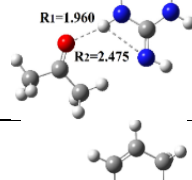
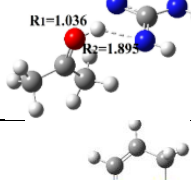
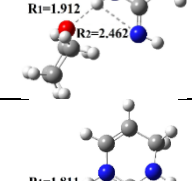
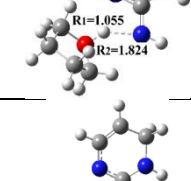
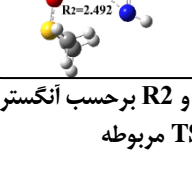
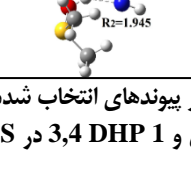
$$\Delta \Sigma = (R1 \text{ in GS} - R1 \text{ in TS}) + (R2 \text{ in GS} - R2 \text{ in TS}) \quad (1)$$

R1 فاصله پروتون در حال تبادل با اتم (هترو اتم) حلال که با پروتون مورد نظر برهم کنش دارد و R2 فاصله همان پروتون در حال تبادل با اتم (هترو اتم) مقصد در توتومری است. شاخص $\Delta \Sigma$ توصیف کننده تغییرات فواصل پیوندی در گذر از حالت پایه^۱ (GS) به حالت گذار (TS) است. برخی از فواصل پیوند انتخاب شده بین حلال و مولکول 3,4DHP1(2) در حالت پایه و حالت‌های گذار مربوطه در مسیرهای P(a) و P(b) به علاوه شاخص $\Delta \Sigma$ به ترتیب در شکل‌های ۸ و ۹ نشان داده شده است. در حلال پروتون دهنده مقادیر R1 و R2 به ترتیب با قابلیت پذیرش پروتون و قابلیت اهدای پروتون حلال مرتبط هستند و مقادیر کمتر R1 و R2 به ترتیب نشان دهنده تمایل بیشتر حلال به پذیرش و اهدای پروتون است. مقدار کوچکتر برای شاخص

(۱) Ground state

| Ground state (GS) | TS | $\Sigma \Delta$ (Å) |
|---|---|---------------------|
|  |  | ۱/۰۹۷ |
|  |  | ۱/۳۵۷ |
|  |  | ۱/۳۵۳ |
|  |  | ۱/۵۴۵ |
|  |  | ۱/۵۲۶ |
|  |  | ۱/۴۰۴ |

شکل ۹ - برخی از پیوندهای انتخاب شده (R1 و R2 برحسب انگستروم) بین مولکول حلال و 3,4 DHP 2 در GS و TS مربوطه

| Ground state (GS) | TS | $\Sigma \Delta$ (Å) |
|--|---|---------------------|
|  |  | ۱/۰۷۷ |
|  |  | ۱/۳۱۶ |
|  |  | ۱/۳۰۹ |
|  |  | ۱/۵۰۴ |
|  |  | ۱/۴۹۵ |
|  |  | ۱/۳۳۸ |

شکل ۸ - برخی از پیوندهای انتخاب شده (R1 و R2 برحسب انگستروم) بین مولکول حلال و 3,4 DHP 1 در GS و TS مربوطه

به دست آمده برای مقادیر شاخص $\Sigma \Delta$ برای حلال غیرپروتون دهنده در مسیر P(b) به صورت زیر است: استن ($1/545 \text{ \AA}$) < تترا هیدروفوران ($1/526 \text{ \AA}$) < دی متیل سولفو کسید ($1/404 \text{ \AA}$) که با روند کاهشی انرژی آزاد فعال سازی حاصل یعنی، استن ($51/23$ کیلوکالری بر مول) < تترا هیدروفوران ($46/94$ کیلوکالری بر مول) < دی متیل سولفو کسید ($42/61$ کیلوکالری بر مول) کاملاً سازگار است. همانطور که مشاهده می شود، اثر برهمکنش های کوتاه برد در مورد حلال های پروتون دهنده بسیار قابل توجه تر است، به طوری که انرژی های آزاد فعال سازی در این نوع حلال ها به طور کاملاً محسوس کاهش می یابد.

تمایل پروتون برای فرار از حلال در نظر گرفت. در اینجا نیز مقدار کوچکتر برای شاخص $\Sigma \Delta$ نشان دهنده شباهت بیشتر حالت پایه به حالت های گذار مربوطه است که منجر به انرژی آزاد فعال سازی کوچکتری می شود. روند به دست آمده برای مقادیر شاخص $\Sigma \Delta$ برای حلال غیرپروتون دهنده در مسیر P(a) به صورت زیر است: استن ($1/504 \text{ \AA}$) < تترا هیدروفوران ($1/495 \text{ \AA}$) < دی متیل سولفو کسید ($1/338 \text{ \AA}$) که با روند کاهشی انرژی های آزاد فعال سازی حاصل یعنی، استن ($48/05$ کیلوکالری بر مول) < تترا هیدروفوران ($41/36$ کیلوکالری بر مول) < دی متیل سولفو کسید ($40/50$ کیلوکالری بر مول) کاملاً سازگار است. به طور مشابه روند

جدول ۱۱ - انرژی آزاد کل الکترونی (G) برای گونه‌های درگیر در مسیر P(a) از طریق مکانیسم A کمپلکس شده‌اند با یک مولکول از حلالهای متفاوت (در مورد آب، یک و دو مولکول) با استفاده از روش SCRF به علاوه انرژی آزاد فعال‌سازی (ΔG^\ddagger) و انرژی آزاد واکنش (ΔG_r)

| حلال | ثابت دی‌الکتریک (ϵ) | G(a.u) | | | ΔG^\ddagger (kcal/mol) | ΔG_r (kcal/mol) |
|-------------------|--------------------------------|-------------|-------------|-------------|-----------------------------------|----------------------------|
| | | R | TS | P | | |
| تتراهیدروفوران | ۷/۴۲ | -۵۵۳/۳۱۸۳۳۱ | -۵۵۳/۲۵۲۸۲۵ | -۵۵۳/۳۱۸۴۱۵ | ۴۱/۱۰ | -۰/۰۵ |
| استن | ۲۰/۴۹ | -۵۱۴/۰۵۳۲۰۱ | -۵۱۳/۹۸۳۹۶۰ | -۵۱۴/۰۵۵۴۳۷ | ۴۳/۴۴ | -۱/۴۰ |
| دی متیل سولفوکسید | ۴۶/۸۲ | -۸۷۴/۱۱۶۳۸۴ | -۸۷۴/۰۶۲۶۰۰ | -۸۷۴/۱۱۸۱۵۷ | ۳۳/۷۴ | -۱/۱۱ |
| متانول | ۳۲/۶۱ | -۴۳۶/۶۳۳۳۹۱ | -۴۳۶/۶۱۷۷۴۹ | -۴۳۶/۶۳۴۰۲۸ | ۹/۱۸ | -۰/۰۲ |
| (یک مولکول) آب | ۷۸/۳۵ | -۳۹۷/۳۵۳۷۸۴ | -۳۹۷/۳۳۹۲۶۸ | -۳۹۷/۳۵۵۳۱۶ | ۹/۱۸ | -۰/۹۶ |
| (دو مولکول) آب | ۷۸/۳۵ | -۷۴۳/۸۱۰۹۸۸ | -۴۷۳/۸۰۲۶۹۷ | -۴۷۳/۸۱۱۸۵۷ | ۵/۲۰ | -۰/۵۴ |

جدول ۱۲ - انرژی آزاد کل الکترونی (G) برای گونه‌های درگیر در مسیر P(b) از طریق مکانیسم A کمپلکس شده‌اند با یک مولکول از حلالهای متفاوت (در مورد آب، یک و دو مولکول) با استفاده از روش SCRF به علاوه انرژی آزاد فعال‌سازی (ΔG^\ddagger) و انرژی آزاد واکنش (ΔG_r)

| حلال | ثابت دی‌الکتریک (ϵ) | G(a.u) | | | ΔG^\ddagger (kcal/mol) | ΔG_r (kcal/mol) |
|-------------------|--------------------------------|-------------|-------------|-------------|-----------------------------------|----------------------------|
| | | R | TS | P | | |
| تتراهیدروفوران | ۷/۴۲ | -۵۵۳/۳۱۶۲۳۲ | -۵۵۳/۲۴۵۲۲۰ | -۵۵۳/۳۱۶۱۱۳ | ۴۴/۵۶ | ۰/۷۸ |
| استن | ۲۰/۴۹ | -۵۱۴/۰۵۱۹۰۳ | -۵۱۳/۹۷۶۷۷۸ | -۵۱۴/۰۵۲۲۰۲ | ۴۷/۱۴ | -۰/۱۸ |
| دی متیل سولفوکسید | ۴۶/۸۲ | -۸۷۴/۱۱۵۶۱۹ | -۸۷۴/۰۵۵۰۲۱ | -۸۷۴/۱۱۶۰۲۶ | ۳۸/۰۲ | -۰/۲۵ |
| متانول | ۳۲/۶۱ | -۴۳۶/۶۳۲۵۱۲ | -۴۳۶/۶۱۵۸۱۲ | -۴۳۶/۶۳۱۱۵۵ | ۱۰/۴۷ | -۰/۸۵ |
| (یک مولکول) آب | ۷۸/۳۵ | -۳۹۷/۳۵۴۰۲۲ | -۳۹۷/۳۳۷۸۱۲ | -۳۹۷/۳۵۳۲۱۸ | ۱۰/۱۶ | ۰/۵۰ |
| (دو مولکول) آب | ۷۸/۳۵ | -۷۴۳/۸۱۰۹۸ | -۴۷۳/۸۰۱۲۱۸ | -۴۷۳/۸۰۸۸۷۴ | ۵/۵۷ | -۰/۷۶ |

حلال‌های قطبی پروتون‌دهنده، که به طور همزمان دارای خصلت اسیدی/بازی هستند، کارآمدتر از حلال‌های قطبی غیرپروتون-دهنده که فقط دارای خصلت بازی هستند، عمل می‌کنند. از این رو یک حلال قطبی پروتون‌دهنده می‌تواند به فرایند انتقال هیدروژن از طریق تشکیل حالت‌های گذار شش عضوی یا بالاتر کمک نموده و سد انرژی مربوطه را کاهش دهد. (۲) از آنجایی که گونه‌های درگیر در فرایند توتومری شدن (ماده اولیه و حالت گذار) قطبیت نسبتاً مشابهی دارند، در روش SCRF (مدل قفس حلال) میدان حلال در نظر گرفته شده تأثیر کمی در پارامترهای جنبشی داشته و همه گونه‌های درگیر در توتومری شدن به طور مشابه در حلال حل می‌شوند.

بررسی ترمودینامیکی

تجزیه و تحلیل ترمودینامیکی فرایند توتومری شدن در مسیرهای P(a) و P(b) در فاز گاز و حلال‌های متفاوت انجام شد. مقادیرهای انرژی آزاد واکنش (ΔG_r)، آنتالپی واکنش (ΔH_r)، ممان دو قطبی برای ماده اولیه و محصول و ثابت تعادل توتومری شدن (K_t) محاسبه شده از معادله (۲) در جدول ۱۳ گزارش شده است.

$$K_t = e^{-\frac{\Delta G_r}{RT}} \quad (2)$$

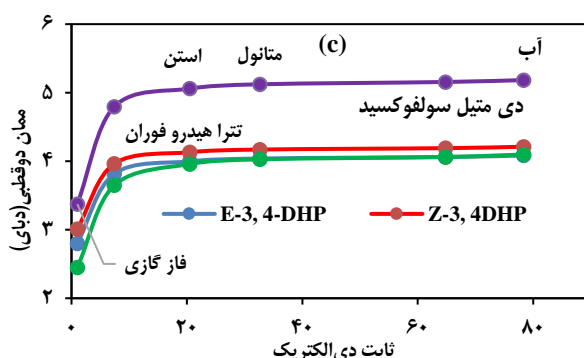
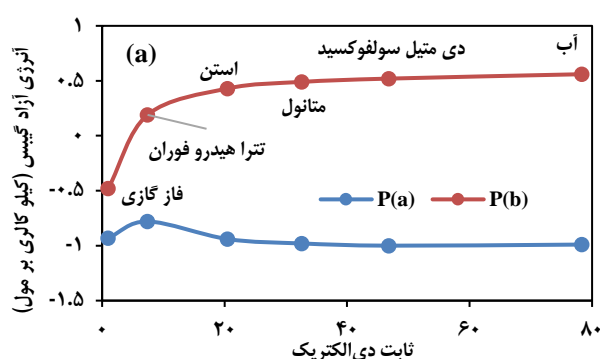
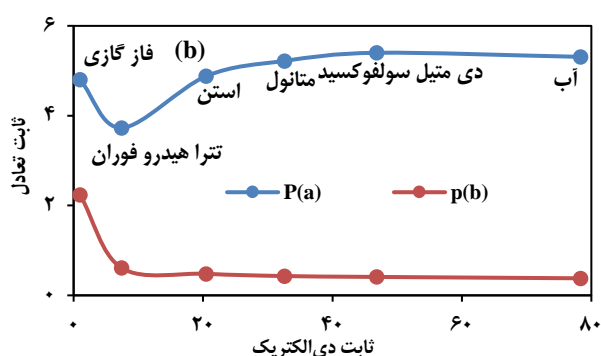
اثر توانان حلال آشکار و قفس حلال بر توتومری شدن

در این بخش، به منظور بررسی اثر همزمان برهمکنش‌های کوتاه برد و دور برد حل‌شونده - حلال بر فرایند توتومری مورد مطالعه، توتومری شدن مولکول 3,4DHP(1)2 کمپلکس شده با مولکول حلال از طریق مکانیسم A، که در بخش قبل شرح داده شد، به روش SCRF/PCM، مورد بررسی قرار گرفت. انرژی آزاد کل و نسبی الکترونی در مسیرهای P(a) و P(b) برای گونه‌های درگیر در مکانیسم A که با یک مولکول از حلال‌های متفاوت (در مورد آب، یک و دو مولکول) کمپلکس شده‌اند، با استفاده از روش SCRF/PCM در جداول ۱۱ و ۱۲ نشان داده شده است.

این نتایج را می‌توان با در نظر گرفتن دو نوع رفتار در توتومری شدن 3,4DHP 1(2) از طریق مکانیسم A درک نمود. (۱) انرژی فعال‌سازی بالا در توتومری شدن 3,4DHP 1(2) به 1,6DHP و 1,4DHP از طریق TS13 و TS24، عمدتاً نتیجه فشار مرتبط با تشکیل حالت‌های گذار چهار عضوی فرایند انتقال هیدروژن درون مولکولی است. هر مولکول حلال اسید/باز که بتواند با مشارکت در این انتقال هیدروژن فشار حالت‌گذار را کمتر نماید، می‌تواند به طور قابل توجهی به فرایند توتومری شدن کمک کند. در این روند،

جدول ۱۳ - مقدارهای انرژی آزاد واکنش (ΔG_r)، انتالی واکنش (ΔH_r)، ممان دوقطبی برای ماده اولیه و محصول و ثابت تعادل توتومری شدن (K_t) در مسیره‌های P(a) و P(b) در فاز گاز و حلال

| حلال | ثابت دی‌الکتریک (ϵ) | مسیر P(a) | | | | | مسیر P(b) | | | | |
|-------------------|--------------------------------|-------------------------|-------------------------|----------------------------|----------------------------|-------|-------------------------|-------------------------|----------------------------|----------------------------|-------|
| | | ΔG_r (kcal/mol) | ΔH_r (kcal/mol) | Dipole Moment in R (Debye) | Dipole Moment in P (Debye) | K_t | ΔG_r (kcal/mol) | ΔH_r (kcal/mol) | Dipole Moment in R (Debye) | Dipole Moment in P (Debye) | K_t |
| فاز گازی | ۱/۰۰ | -۰/۹۳ | -۰/۵۹ | ۲/۷۹۹ | ۳/۳۷۵ | ۴/۸۰ | -۰/۴۸ | -۰/۵۴ | ۳/۰۱ | ۲/۴۴۷ | ۲/۲۴ |
| تتراهیدرو فوران | ۷/۴۲ | -۰/۷۸ | -۰/۷۶ | ۳/۸۱۶ | ۴/۷۹۶ | ۳/۷۳ | -۰/۲۹ | -۰/۳۹ | ۳/۹۶۳ | ۳/۶۴۸ | ۰/۶۱ |
| استن | ۲۰/۴۹ | -۰/۹۴ | -۰/۸۸ | ۳/۹۹۸ | ۵/۰۵۹ | ۴/۸۸ | -۰/۴۳ | -۰/۴۹ | ۴/۱۳۱ | ۳/۹۵۹ | ۰/۴۸ |
| متانول | ۳۲/۶۱ | -۰/۹۸ | -۰/۹۱ | ۴/۰۳۹ | ۴/۰۳۹ | ۵/۲۲ | -۰/۴۹ | -۰/۵۲ | ۴/۱۷۰ | ۴/۰۲۷ | ۰/۴۳ |
| دی‌متیل سولفوکسید | ۴۶/۸۲ | -۰/۱۰۰ | -۰/۹۳ | ۴/۰۶۱ | ۴/۰۶۱ | ۵/۴۰ | -۰/۵۲ | -۰/۵۴ | ۴/۱۹۰ | ۴/۰۶۲ | ۰/۴۱ |
| آب | ۷۸/۳۵ | -۰/۹۹ | -۰/۹۳ | ۴/۰۸۳ | ۴/۰۸۳ | ۵/۳۱ | -۰/۵۶ | -۰/۵۵ | ۴/۲۱۲ | ۴/۰۹۸ | ۰/۳۸ |



شکل ۱۰ - (a) تغییرات انرژی آزاد فرایند توتومری شدن در مسیره‌های P(a) و P(b) نسبت به ثابت دی‌الکتریک حلال‌های متفاوت، (b) تغییرات ثابت تعادل در مسیره‌های P(a) و P(b) نسبت به ثابت دی‌الکتریک حلال‌های متفاوت و (c) تغییرات ممان دوقطبی ماده اولیه و محصول در مسیره‌های P(a) و P(b) نسبت به ثابت دی‌الکتریک حلال

مقدارهای ΔG_r و ΔH_r بسیار بهم نزدیک هستند. با توجه به مقدار منفی ΔG_r در فاز گاز در دو مسیر P(a) و P(b)، هر دو فرایند در فاز گاز گرمازا هستند. ثابت تعادل محاسبه شده در فاز گاز برای مسیر P(a) برابر ۴/۸۰ و برای مسیر P(b) برابر ۲/۲۴ می‌باشد. بنابراین توتومری شدن E-3,4DHP به 1,6DHP و Z-3,4DHP به 1,4DHP در فاز گاز از نظر ترمودینامیکی قابل انجام است. مقدارهای ΔG_r

مقدار R برابر $1/987 \text{ cal K}^{-1} \text{ mol}^{-1}$ ، برابر $298/15$ کلین و ΔG_r تفاوت انرژی آزاد گیبس توتومرها ($G_p - G_r$) است. تغییرات انرژی آزاد، ثابت تعادل و تغییرات ممان دوقطبی در ماده اولیه و محصول فرایند توتومری شدن در مسیره‌های P(a) و P(b) نسبت به ثابت دی‌الکتریک حلال‌های متفاوت به ترتیب در شکل‌های (a) ۱۰، (b) ۱۰ و (c) ۱۰ نشان داده شده است. همانطور که مشاهده می‌شود

دلیل فشار موجود در حلقه چهار عضوی در حالت گذار، نسبتاً بالا بوده و به ترتیب برابر $31/38$ و $29/40$ کیلوکالری بر مول است. در حالیکه در مکانیسم B انرژی مورد نیاز برای غلبه بر سد انرژی حالت‌های گذار TS1133، TS1324 و TS2224 بسیار کمتر بوده و به ترتیب برابر با $0.7/19$ و $8/98$ کیلوکالری بر مول است. اثرات حلال بر مکانیسم A با استفاده از سه مدل محاسباتی بررسی شد. در مدل اول، اثرات میدان (قفس حلال) حلال‌های قطبی پروتون-دهنده و غیرپروتون‌دهنده با استفاده از روش SCRF/PCM بررسی شد. در مدل دوم، به منظور بررسی اثرات صریح حلال، بهینه‌سازی ساختارها در فاز گاز، همراه با گنجاندن یک مولکول از حلال‌های قطبی متفاوت و تشکیل کمپلکس حل‌شونده-حلال انجام شد (مدل حلال آشکار). در مدل سوم، اثرات توامان قفس حلال و حلال آشکار، با ترکیب دو روش اول مورد بررسی قرار گرفت. با این مطالعه مقایسه‌ای می‌توان نتیجه گرفت، وارد کردن اثرات دور برد (قفس حلال) یک سری از حلال‌های قطبی انرژی مورد نیاز برای غلبه بر سد انرژی در فاز گاز در مکانیسم A را به طور قابل ملاحظه‌ای تغییر نمی‌دهد، اما گنجاندن یک مولکول حلال قطبی پروتون‌دهنده (مدل حلال آشکار) فرایند را از حالت گذار با فشار کمتری عبور می‌دهد. به این ترتیب در حالیکه قطبیت مشابه ماده اولیه و حالت‌های گذار درگیر در فرایند توتومری، باعث کاهش تاثیر حلال‌های قطبی غیرپروتون‌دهنده بر سد انرژی حالت گذار می‌شود، امکان جابجایی هیدروژن در حلال‌های قطبی پروتون‌دهنده به دلیل خصلت اسیدی/بازی آنها و امکان تشکیل حالت‌های گذار شش عضوی یا بالاتر با عبور از سد انرژی بسیار کمتری انجام می‌شود.

تاریخ دریافت: ۲۶/۰۳/۱۴۰۱؛ تاریخ پذیرش: ۲۳/۰۸/۱۴۰۱

K_1 در مسیر P(a) چندان تحت تاثیر حلال قرار نمی‌گیرد، به ویژه برای آنهایی که ثابت دی‌الکتریک بالای ۲۰ دارند. شکل (c) ۱۰ نشان می‌دهد که در مسیر P(a) با افزایش قطبیت متوسط حلال، ممان دوقطبی محصول و در نتیجه پایداری نسبی آن بیش از ماده اولیه افزایش می‌یابد. بنابراین توتومری شدن E-3,4DHP به 1,6DHP در حلال‌های متفاوت در حدود یک کیلوکالری بر مول گرمازا است در حالیکه در مسیر P(b) با افزایش قطبیت متوسط حلال، افزایش ممان دوقطبی در ماده اولیه و در نتیجه پایداری نسبی آن بیشتر از محصول است و در نتیجه توتومری شدن Z-3,4DHP به 1,4DHP در حلال‌های متفاوت در حدود نیم کیلوکالری بر مول گرماگیر می‌باشد. ثابت تعادل فرایند توتومری شدن در مسیر P(b) کوچکتر از یک است که با افزایش قطبیت حلال به مقدار بسیار کم و نامحسوس کاهش می‌یابد (تقریباً ثابت است). بنابراین مقدارهای ΔG_r و K_1 در مسیر P(b) نیز چندان تحت تاثیر تغییر قطبیت حلال قرار نمی‌گیرد.

نتیجه‌گیری

توتومری شدن مولکول ۳، ۴-دی هیدرو پیریمیدین-۲(HI)-ایمین (3,4DHP) به ۱، ۶-دی هیدرو پیریمیدین-۲-آمین (1,6DHP) و ۱، ۴-دی هیدرو پیریمیدین-۲-آمین (1,4DHP) در سطح محاسباتی B3LYP/6-31++G(d, p) مورد مطالعه قرار گرفت. دو مکانیسم برای انتقال هیدروژن در فاز گاز بررسی شد. (۱) مکانیسم A: در این مکانیسم هیدروژن مستقیماً از نیتروژن آمینی به نیتروژن ایمینی از طریق TS13 و TS24 منتقل می‌شود. (۲) مکانیسم B: که در آن با تشکیل دایمر به طور همزمان دو هیدروژن از طریق حالت‌های گذار مربوطه، TS1133، TS1234 و TS2244، منتقل می‌شوند. انرژی آزاد فعال‌سازی مکانیسم A در هر دو مسیر P(a) و P(b) به

مراجع

- [1] Singh I., Al-Wahaibi L.H., Srivastava R., Prasad O., Pathak S.K., Kumar S., Parveen S., Banerjee M., El-Emam A.A., Sinha L., *DFT Study on the Electronic Properties, Spectroscopic Profile, and Biological Activity of 2-Amino-5-Trifluoromethyl-1, 3, 4-Thiadiazole with Anticancer Properties*, *ACS omega*, **5(46)**: 30073-30087 (2020).
- [2] Liu Y., Wang L., Zhao L., Zhang Y., *Structure, Properties of Gossypol and its Derivatives from Physiological Activities to Drug Discovery and Drug Design*, *Nat. Prod. Rep.*, **39**: 1282-1304 (2022).

- [3] El-Meligie S.E., Khalil N.A., El-Nassan H.B., Ibraheem A.A., [A Review on the Synthetic Routes to \$\beta\$ -Keto Amides](#), *Curr. Org. Chem.*, **23(19)**: 2005-2015 (2019).
- [4] Diego Soler-Polo D., Mendieta-Moreno J.I., Trabada D.G., Mendieta J., Ortega J., [Proton Transfer in Guanine-Cytosine base Pairs in B-DNA](#), *J. Chem. Theory Comput.*, **15(12)**: 6984–6991 (2019).
- [5] Queiroz A.N., Martins C.C., Santos K.L., Carvalho E.S., Owiti A.O., Oliveira K.R., Herculano A.M., da Silva A.B., Borges R.S., [Experimental and Theoretical Study on Structure-Tautomerism Among Edaravone, Isoxazolone, and their Heterocycles Derivatives as Antioxidants](#), *Saudi Pharm. J.*, **28(7)**: 819-827 (2020).
- [6] Oberoi D., Dagar P., Shankar U., Vyas G., Kumar A., Sahu S., Bandyopadhyay A., [Design, Synthesis, and Characterization of an Fe\(II\)-Polymer of a Redox non-Innocent, Heteroatomic, Polydentate Schiff's Base Ligand: Negative Differential Resistance and Memory Behaviour](#), *New J. Chem.*, **42(23)**: 19090-19100 (2018).
- [7] Namasivayam V., Vanangamudi M., Kramer V.G., Kurup S., Zhan P., Liu X., Kongsted J., Byrareddy S.N., [The Journey of HIV-1 non-Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors \(NNRTIs\) from Lab to Clinic](#), *J. Med. Chem.*, **62(10)**: 4851-4883 (2018).
- [8] Ziegler R.E., Desai B.K., Jee J.A., Gupton B.F., Roper T.D., Jamison T.F., [7-Step Flow Synthesis of the HIV Integrase Inhibitor Dolutegravir](#), *Angew. Chem. Int. Ed.*, **57(24)**: 7181-7185 (2018).
- [9] Yang S., Lu, D. and Ouyang, P., [Design, synthesis and evaluation of novel N-phenylbutanamide derivatives as KCNQ openers for the treatment of epilepsy](#), *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **28(17)**: 3004-3008 (2018).
- [10] Safwat, M.A., Soliman, G.M., Sayed, D. and Attia, M.A., [Fluorouracil-loaded gold nanoparticles for the treatment of skin cancer: development, in vitro characterization, and in vivo evaluation in a mouse skin cancer xenograft model](#), *Mol. Pharm.*, **15(6)**: 2194-2205 (2018).
- [11] Sajadimajd S., Bahramsoltani R., Iranpanah A., Patra J.K., Das G., Gouda S., Rahimi R., Rezaeiamiri E., Cao H., Giampieri F., Battino M., [Advances on Natural Polyphenols as Anticancer Agents for Skin Cancer](#), *Pharmacol. Res.*, **151**: 104584-104620 (2020).
- [12] Matthes S., Bader M., [Peripheral Serotonin Synthesis as a New Drug Target](#), *Trends Pharmacol. Sci.*, **39(6)**: 560-572 (2018).
- [13] Pullan J.E., Confeld M.I., Osborn J.K., Kim J., Sarkar K., Mallik, S., [Exosomes as Drug Carriers for Cancer Therapy](#), *Mol. Pharm.*, **16(5)**: 1789-1798 (2019).
- [14] Xie B.B., Cui C.X., [Theoretical Studies on Photo-Induced Cycloaddition and \(6-4\) Reactions of the Thymidine: 4-Thiothymidine Dimer in a DNA Duplex](#), *Phys. Chem. Chem. Phys.*, **21(4)**: 2006-2016 (2019).
- [15] Dilek G., Tekin I.O., Coban B., Disli A., Gercek Z., [Synthesis of Novel Selenotetrazole Purine Derivatives and their Potential Chemotherapeutic Activities](#), *Medicinal Chemistry Research*, **30(1)**: 84-97 (2021).

- [16] Bhaskar J., Srinivas B., Gouthami D., Suresh P., [One-Pot Multi-Component Synthesis and Biological Evaluation of Novel Indole-Pyrimidine Derivatives as Potent Anti-Cancer and Anti-Microbial Agents](#), *Russian Journal of Bioorganic Chemistry*, **47(4)**: 954-962 (2021).
- [17] Rasheed M.K., Al-Rifaie D.A., Alsammarrarie H.J.M., [Synthesis of Fused Pyrimidines Derivatives and Mannich bases and Assess of their Antibacterial Activity, Laser Efficacy and Molecular Docking](#), *Biochem. Cell. Arch.*, **21(2)**: 4847-4854 (2021).
- [18] Dudhabale V.V., Mohite M.T., Chandgude K.V., [In Silico Anticancer Activity Prediction of Pyrimidine Derivatives](#), *World Journal of Pharmaceutical Research*, **8(11)**: 998-1010 (2019).
- [19] Smith M.B., March J., "Advanced Organic Chemistry", Wiley Interscience, New York, (2001).
- [20] Dhaked, D.K., Guasch, L. and Nicklaus, M.C., [Tautomer Database: A Comprehensive Resource for Tautomerism Analyses](#), *J. Chem. Inf. Model.*, **60(3)**: 1090-1100 (2020).
- [21] (a) Emamian S.R., Domingo L.R., Tayyar S.F., [Tautomerism in Pyridazin-3\(2H\)-One: A Theoretical Study Using Implicit/Explicit Solvation Models](#), *J. Mol. Graph. Model*, **49**: 47-54 (2014). (b) Chahkandi B., Tayyari S.F., Bakhshaei M., Chahkandi M., [Investigation of Simple and Water Assisted Tautomerism in a Derivative of 1, 3, 4-Oxadiazole: A DFT Study](#), *J. Mol. Graph. Model*, **44**: 120-128 (2013).
- [22] Zhang T., Yang G., Jia M., Song X., Zhang Q., Yang D., [A Detailed DFT/TDDFT Study on Excited-State Intramolecular Hydrogen Bonding Dynamics and Proton-Transfer Mechanism of 2-Phenanthro \[9, 10-d\] Oxazol-2-yl-Phenol](#), *J. Phys. Org. Chem.*, **31(10)**: 3857 (2018).
- [23] Mirzaei M., Sadeghi F., Molčanov K., Zaręba J.K., Gomila R.M., Frontera A., [Recurrent Supramolecular Motifs in a Series of Acid-Base Adducts Based on Pyridine-2, 5-Dicarboxylic Acid N-Oxide and Organic Bases: Inter-and Intramolecular Hydrogen Bonding](#), *Cryst. Growth Des.*, **20(3)**: 1738-1751(2020).
- [24] Shakhova M.V., Muravyev N.V., Gritsan N.P., Kiselev V.G., [Thermochemistry, Tautomerism, and Thermal Decomposition of 1, 5-Diaminotetrazole: A High-Level ab Initio Study](#), *J. Phys. Chem. A*, **122(15)**: 3939-3949 (2018).
- [25] Lu C., Tang W., Dou Z., Xie P., Xu X., Zhao S., [A Reaction Density Functional Theory Study of Solvent Effects on Keto-Enol Tautomerism and Isomerization in Pyruvic Acid](#), *Chin. J. Chem. Eng.*, **31**: 10-16 (2021).
- [26] Wang D., Zhang X., Han X., Zhou Y., Lei Y., Gao W., Liu M., Huang X., Wu H., [Ketone-Enol Tautomerism, Polymorphism, Mechanofluorochromism and Solid-State Acidochromism of Isoquinolinone-Arylidenehydrazine Derivatives](#), *J. Mater. Chem. C*, **9(37)**: 12868-12876 (2021).
- [27] Bakhouché K., Dhaouadi Z., Hammoutène D., [Thermodynamic, Reactivity and Spectroscopic Properties of Curcumin: Solvent Effect](#), *J. Iran. Chem. Soc.*, **19(4)**: 1159-1165(2022).
- [28] Matsumoto H., Ikeda S., Tosaka T., Nishimura Y., Arai T., [Kinetic Analysis of Tautomer Forms of Aromatic-Urea Compounds with Acetate Ions: Solvent Effect of Excited State Intermolecular Proton Transfer](#), *Photochem. Photobiol. Sci.*, **17(5)**: 561-569 (2018).

- [29] Sigalov M.V., Afonin A.V., Sterkhova I.V., Shainyan B.A., [2H-Indazole Tautomers Stabilized by Intra-and Intermolecular Hydrogen Bonds](#), *J. Org. Chem.*, **84(14)**: 9075-9086 (2019).
- [30] Tian S.X., Xu K.Z., [A Density Functional Approach of Prototropic Tautomerism of Guanine](#), *Chem. Phys.*, **264(2)**: 187-196 (2001).
- [31] Mazurek A.P., Sosnowska N.S., [Studies on Tautomerism in Tetrazole: Comparison of Hartree-Fock and Density Functional Theory Quantum Chemical Methods](#), *Chem. Phys. Lett.*, **330(1-2)**: 212-218 (2000).
- [32] Tomasi J., Persico M., [Molecular Interactions in Solution: An Overview of Methods Based on Continuous Distributions of the Solvent](#), *Chem. Rev.*, **94(7)**: 2027-2094 (1994).
- [33] Cramer C.J., Truhlar D.G., [Implicit Solvation Models: Equilibria, Structure, Spectra, and Dynamics](#), *Chem. Rev.*, **99(8)**: 2161-2200 (1999).
- [34] Barone V., Cossi M., Mennucci B., Tomasi J., [A New Definition of Cavities for the Computation of Solvation Free Energies by the Polarizable Continuum Model](#), *J. Chem. Phys.*, **107(8)**: 3210-3221 (1997).
- [35] Miertus S., Scrocco E., Tomasi J., [Electrostatic Interaction of a Solute with a Continuum, A Direct Utilization of AB Initio Molecular Potentials for the Prevision of Solvent Effects](#), *Chem. Phys.*, **55(1)**: 117-129 (1981).
- [36] Foresman J.B., Frisch A., ["Exploring Chemistry"](#), Gaussian, Inc., Pittsburgh, PA, (1996).
- [37] Raucci U., Perrella F., Donati G., Zoppi M., Petrone A., Rega N., [Ab-Initio Molecular Dynamics and Hybrid Explicit-Implicit Solvation Model for Aqueous and Nonaqueous Solvents: GFP Chromophore in Water and Methanol Solution as Case Study](#), *J. Comput. Chem.*, **41(26)**: 2228-2239 (2020).
- [38] Becke A.D., [Density-Functional Thermochemistry. III. The Role of Exact Exchange](#), *J. Chem. Phys.*, **98**: 5648-5652 (1993).
- [39] Frisch M.J., Trucks G.W., Schlegel H. B., Scuseria G.E., Robb M.A., Cheeseman J.R., Scalmani G., Barone V., Petersson G.A., Nakatsuji H., Li X., Caricato M., Marenich A., Bloino J., Janesko B.G., Gomperts R., Mennucci B., Hratchian H.P., Ortiz J.V., Izmaylov A.F., Sonnenberg J.L., Williams-Young D., Ding F., Lipparini F., Egidi F., Goings J., Peng B., Petrone A., Henderson T., Ranasinghe D., Zakrzewski V.G., Gao J., Rega N., Zheng G., Liang W., Hada M., Ehara M., Toyota K., Fukuda R., Hasegawa J., Ishida M., Nakajima T., Honda Y., Kitao O., Nakai H., Vreven T., Throssell K., Montgomery J. A., Jr., Peralta J. E., Ogliaro F., Bearpark M., Heyd J. J., Brothers E., Kudin K.N., Staroverov V.N., Keith T., Kobayashi R., Normand J., Raghavachari K., Rendell A., Burant J.C., Iyengar S.S., Tomasi J., Cossi M., Millam J.M., Klene M., Adamo C., Cammi R., Ochterski J. W., Martin R. L., Morokuma K., Farkas O., Foresman J. B., Fox D.J., ["Gaussian 09, Revision A.02-SMP, Gaussian"](#), Inc, Wallingford, CT, (2009).

- [40] Gao H., Yang G., Jia M., Song X., Zhang Q., Yang D., [A Detailed Theoretical Study on the Excited-State Hydrogen-Bonding Dynamics and the Proton Transfer Mechanism for a Novel White-Light Fluorophore](#), *J. Chin. Chem. Soc.*, **66(1)**: 56-61 (2019).
- [41] Novoa J.J., Sosa C., [Evaluation of the Density Functional Approximation on the Computation of Hydrogen Bond Interactions](#), *J. Phys. Chem.*, **99(43)**: 15837-15845 (1995).
- [42] Peng H., Huang P., Yi P., Xu F., Sun L., [Theoretical Studies of \$\pi\$ -Electron Delocalization and Localization on Intramolecular Proton Transfer in the Ground State](#), *J. Mol. Struct.*, **1154**: 590-595 (2018).
- [43] Taketsugu T., Gordon M.S., [Dynamic Reaction Path Analysis based on an Intrinsic Reaction Coordinate](#). *J. Chem. Phys.*, **103(23)**: 10042-10049 (1995).
- [44] Maeda S., Harabuchi Y., Ono Y., Taketsugu T., Morokuma K., [Intrinsic Reaction Coordinate: Calculation, Bifurcation, and Automated Search](#), *Int. J. Quantum Chem.*, **115(5)**: 258-269 (2015).
- [45] Fukui K., [Formulation of the Reaction Coordinate](#), *J. Phys. Chem.*, **74**: 4161-4163 (1970).
- [46] Tomasi J., Persico M., [Molecular Interactions in Solution: An Overview of Methods based on Continuous Distributions of the Solvent](#), *Chem. Rev.*, **94(7)**: 2027-2094 (1994).
- [47] Snehalatha M., Ravikumar C., Joe I.H., Sekar N., Jayakumar V.S., [Spectroscopic Analysis and FT Calculations of a Food Additive Carmoisine](#), *Spectrochim. Acta A Mol. Biomol. Spectrosc. Spectrochim Acta A*, **72(3)**: 654-662 (2009).
- [48] Tezer N., Karakus N.I.H.A.T., [Theoretical Study on the Ground State Intramolecular Proton Transfer \(IPT\) and Solvation Effect in Two Schiff bases Formed by 2-Aminopyridine with 2-Hydroxy-1-Naphthaldehyde and 2-Hydroxy Salicylaldehyde](#), *J. Mol. Model.*, **15(3)**: 223-232 (2009).
- [49] Chwenke D.W., Truhlar D.G., [Systematic Study of Basis Set Superposition Errors in the Calculated Interaction Energy of Two HF Molecules](#), *Chem. Phys.*, **82(5)**: 2418-2426 (1985).