



مطالعه نظری توتومری در ۲-آمینو-۷-H پورین-۶- تیول با استفاده از تئوری تابعی چگال

سیدجواد حسینی*، بیتا محمداصغری

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

تاریخ ثبت اولیه: ۱۳۹۵/۱۰/۰۸، تاریخ دریافت نسخه اصلاح شده: ۱۳۹۵/۱۱/۱۳، تاریخ پذیرش قطعی: ۱۳۹۵/۱۲/۲

چکیده

در این تحقیق با استفاده از محاسبات کوانتومی به روش DFT در سطح محاسباتی B3LYP/6-31++G(d,p) توتومریزاسیون مولکول ۲-آمینو-۷-H پورین-۶- تیول به ۲-آمینو-۹-H پورین-۶- تیول مورد بررسی قرار گرفته است. این توتومری می‌تواند از سه مسیر مختلف که A، B و C نامیده شده‌اند انجام شود. نتایج مربوط به فاز گاز نشان می‌دهد که هر سه مسیر A، B و C دارای انرژی آزاد گیس فعال سازی بسیار بالایی به ترتیب $47/6$ ، $69/4$ و $52/1$ kcal/mol بوده، بنابراین این فرایند نمی‌تواند در فاز گازی انجام شود. در صورت اعمال اثر ثابت دی الکتریک حلال (آب) انرژی آزاد گیس فعال سازی به ترتیب به $51/1$ ، $71/1$ و $55/4$ kcal/mol افزایش می‌یابد که نشان دهنده عدم نقش کلیدی اثرات دوربرد حلال در این فرایند است. مشارکت مستقیم سه مولکول آب در فرایند انتقال پروتون موجب کاهش انرژی آزاد گیس فعال سازی به $24/8$ kcal/mol می‌شود که نشان دهنده اهمیت اثرات کوتاه برد مولکول های حلال بر پایداری حالت گذار در این فرایند است. ترکیب اثرات کوتاه برد و دور برد مولکول های حلال نیز منجر به کاهش انرژی آزاد گیس فعال سازی به $23/6$ kcal/mol شد. نتایج به وضوح نشان می‌دهد یک حلال قطبی پروتیک می‌تواند سد انرژی را در توتومری در مولکول ۲-آمینو-۷-H پورین-۶- تیول به ۲-آمینو-۹-H پورین-۶- تیول به مقدار قابل توجهی کاهش دهد.

واژه های کلیدی: β -کتودای اون، نظریه تابعی چگالی، ۲-پرومو-۳-ای-۳-ای فنیل پروپان-۳-ای-۳-ای اون.

۱. مقدمه

مطالعات تجربی و نظری روی اشکال توتومری و نحوه انجام این فرایند به دلیل توضیح خواص بسیاری از ترکیبات آلی، بیوشیمیایی و دارویی همواره مورد توجه محققان بوده است. عملکرد و خواص بسیاری از ترکیبات دارویی و بیولوژیکی تحت تاثیر

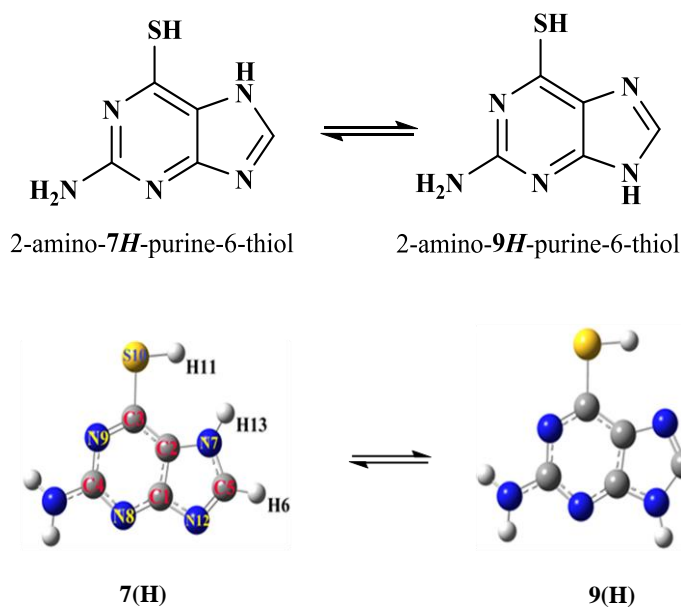
*عهده دار مکاتبات: سید جواد حسینی

نشانی: شاهرود- دانشگاه آزاد اسلامی شاهرود- دانشکده علوم - گروه شیمی

تلفن: ۰۲۳۲۲۲۹۲۷۴ پست الکترونیک: E-mail: Javadhosseni@yahoo.com

اشکال توتومری آنها است [۱]. متداول ترین نوع توتومری، توتومری هیدروژن است که طی آن یک اتم هیدروژن یا پروتون همراه با پیوند ساده از کربن مجاور پیوند دوگانه به انتهای سیستم π منتقل شده و در نتیجه آن تعادل یا تعادل‌هایی بین اشکال متفاوت از یک مولول بوجود می‌آید [۲-۴]. فعالیت بسیاری از بتا کتو آمیدها که در سنتز بسیاری از آنتی‌بوتیک‌ها به صورت حدواسط عمل می‌کنند [۵]، تشکیل زوج بازهای آلی شرکت کننده در ساختار DNA [۶]، عملکرد آنتی‌اکسیدان‌ها [۷] و تشکیل کمپلکس‌های آلی-فلزی [۸] همه تحت تاثیر تعادلات توتومری هستند. بسیاری از داروهای مورد استفاده در درمان HIV [۹-۱۱]، صرع [۱۲] و سرطان های پوست [۱۳-۱۴]، ریه و پانکراس [۱۵-۱۶] دارای اشکال توتومری هستند.

پورین‌های استخلاف شده در موقعیت ۲ و ۶ ترکیبات مفیدی برای مطالعات شیمی درمانی سرطان و مطالعات شناخت آسیب به DNA هستند [۱۵-۱۶]. به‌ویژه ساختارهای نوکلئیک اسیدی استخلاف شده با گوگرد به عنوان دارو به کار می‌روند [۱۷-۲۱]. ۲-آمینو-۷-پورین-۶-تیول، (7(H) دارای چند شکل توتومری است و این اشکال با امکان جابه‌جایی پروتون در هر دو حلقه مولکول به یکدیگر تبدیل می‌شوند. جابه‌جایی پروتون در حلقه ایمیدازول مولکول ۲-آمینو-۷-پورین-۶-تیول، (7(H) موجب تشکیل توتومر ۲-آمینو-۹-پورین-۶-تیول، (9(H) می‌شود که در شکل ۱ نشان داده شده است. در این تحقیق سد انرژي این تبدیل در فاز گاز و مقدار اثرات کوتاه برد و دور برد یک حلال قطبی مانند آب بر سد انرژي این تبدیل بررسی شده است.



شکل ۱. توتومرهای ۷(H) و ۹(H) از مولکول ۲-آمینو-۷-پورین-۶-تیول با شماره اتم‌ها.

۲. روش‌های محاسباتی

ساختار هندسی ماده اولیه، حالت‌های گذار، حدواسط‌ها و محصول در فاز گاز و محلول در سطح [DFT-B3LYP[22] با به-کارگیری توابع پایه 6-311++G(d,p) و استفاده از نرم افزار Gaussian 09 بهینه شدند.

دقت و صحت روش B3LYP برای مطالعات همراه با برهمکنش‌های از نوع پیوند هیدروژنی و انتقال پروتون قبلاً سنجیده شده است [۲۴-۲۶]. محاسبات فرکانس نیز در همان سطح محاسباتی برای بهینه‌سازی ساختارها، تعیین فرکانس‌های هارمونیک، توابع ترمودینامیکی و فرکانس موهومی حالت گذار انجام شد.

۳. نتایج و بحث

سه مسیر برای انتقال H13 از N7 به N12 در مولکول 7(H) در فاز گاز و حلال آب پیشنهاد می‌شود و برای لحاظ اثرات دور برد حلال از روش PCM/SCRF استفاده شد. همچنین برای تعیین اثر مشارکت مستقیم مولکول‌های حلال (آب) بر سد انرژی توتومری سه مولکول آب در فاصله مناسب از ماده اولیه، حالت‌های گذار، حدواسط‌ها و محصول قرار داده شد و محاسبات فاز گاز انجام شد. برای ترکیب اثرات کوتاه برد و دور برد حلال در حالت مشارکت سه مولکول آب نیز از روش PCM/SCRF استفاده شد. ساختارهای هندسی بهینه شده (ماده اولیه، حالت‌های گذار، حدواسط‌ها و محصول) در سه مسیر پیشنهادی که شامل چهار حد واسط و هفت حالت گذار هستند در شکل‌های ۲ نشان داده شده است. انرژی‌های گرمایی، U، آنتالپی‌های استاندارد، H، انرژی‌های آزاد گیبس، G، در ۲۹۸/۱۵ K برای همه اجزاء و همچنین فرکانس‌های موهومی حالت‌های گذار مربوطه در جدول ۱ لیست شده‌اند. پارامترهای سینتیکی و ترمودینامیکی محاسبه شده نظیر آنتالپی‌های فعال‌سازی، ΔH^\ddagger ، آنتالپی‌های هر واکنش، ΔH ، انرژی‌های آزاد گیبس فعال‌سازی، ΔG^\ddagger ، انرژی‌های آزاد گیبس هر واکنش، ΔG ، در جدول ۲ نشان داده شده‌اند. همچنین ثابت سرعت واکنش $k_{T.S.T}$ ، [۲۹] ضرایب تونل زنی ویگنر، χ ، [۳۰] انرژی‌های فعال‌سازی تصحیح شده، E_{acorr} ، [۲۹] و ثابت تصحیح شده سرعت واکنش k_{corr} که توسط معادله‌های ۱-۴ محاسبه شده‌اند در جدول ۲ ارائه شده‌اند.

$$k_{T.S.T} = \frac{k_B T}{h} e^{-\frac{\Delta G^\ddagger}{RT}} \quad (1) \quad \chi = 1 + \frac{1}{24} \left(\frac{h.c.\bar{v}_{im}}{k_B T} \right)^2 \quad (2)$$

$$E_{acorr} = \Delta H^\ddagger + RT \left[1 + 2 \left(\frac{\chi-1}{\chi} \right) \right] \quad (3) \quad k_{corr} = \chi \cdot k_{T.S.T} \quad (4)$$

در معادلات فوق k_B , T, h, C, R, \bar{v}_{im} به ترتیب ثابت جهانی گازها، سرعت نور، ثابت پلانک، دما، ثابت بولتزمن و فرکانس موهومی حالت گذار هستند. لحاظ χ در معادله (۳) و (۴) جهت تصحیح انرژی فعال‌سازی و ثابت سرعت واکنش با توجه به اثر تونل زنی کوانتومی برای اتم‌های سبک نظیر هیدروژن بسیار حائز اهمیت است.

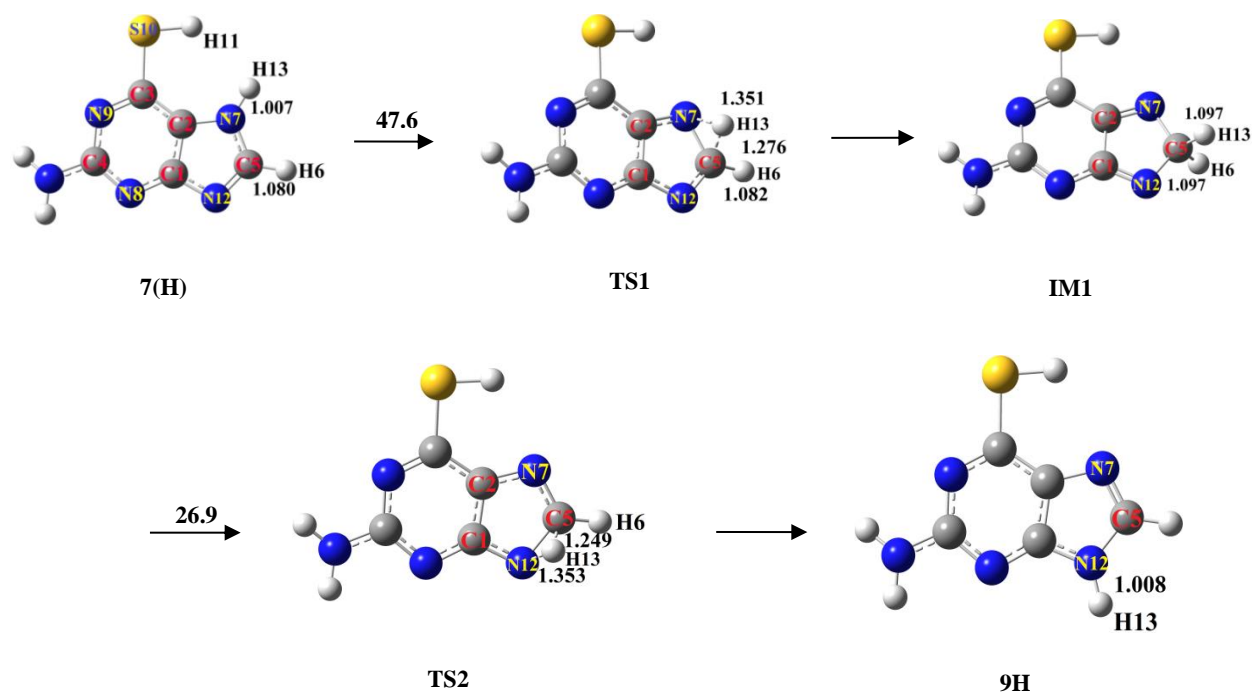
جدول ۱. انرژی گرمایی، U، آنتالپی استاندارد، H، انرژی آزاد گیبس، G، و فرکانس موهومی حالت‌های گذار در ۲۹۸/۱۵ K برای اجزاء درگیر در انتقال پروتون در فاز گاز و آب (نشان داده شده در داخل پرانتز) با استفاده از روش PCM/SCRF

Species	U	H	G	Imaginary frequency
7(H)	-865.539924 (-865.561406)	-865.538979 (-865.560462)	-865.538979 (-865.604951)	-
9(H)	-865.552207 (-865.566854)	-865.551263 (-865.565910)	-865.595154 (-865.609827)	-
IM1	-865.50389 (-865.519110)	-865.502946 (-865.518166)	-865.547556 (-865.562628)	-
IM2	-865.505272 (-865.522926)	-865.504328 (-865.521982)	-865.549332 (-865.566677)	-
IM3	-865.498505 (-865.515860)	-865.49756 (-865.514915)	-865.541389 (-865.558835)	-
IM4	-865.473175 (-865.487610)	-865.47223 (-865.486666)	-865.47223 (-865.531371)	-
TS1	-865.464515 (-865.480088)	-865.463571 (-865.479143)	-865.50796 (-865.523452)	1480.2 i 1484.7i
TS2	-865.461499 (-865.475026)	-1730.88883 (-865.474082)	-865.460555 (-865.518001)	1512.4i (1533.8i)
TS3	-865.429218 (-865.457439)	-865.428274 (-865.456495)	-865.473237 (-865.500949)	1720.45 i (1636.4 i)
TS4	-865.443649 (-865.446922)	-865.442705 (-865.445978)	-865.486923 (-865.490264)	1637.2 i (1721.8 i)
TS5	-865.457998 (-865.473542)	-865.457054 (-865.472598)	-865.500808 (-865.516626)	1525.5 i (1563.0 i)
TS6	-865.45363 (-865.469354)	-865.452686 (-865.468410)	-865.496241 (-865.512297)	1057.9 i (1035.2 i)
TS7	-865.451694 (-865.464270)	-865.45075 (-865.463326)	-865.494382 (-865.507122)	1318.3 i (1348.8i)

۳-۱. انتقال درون مولکولی پروتون

مسیر A (P) این مسیر همانطور که در شکل ۲ نشان داده شده است، شامل دو مرحله انتقال پروتون بوده که در آن اتم C5 به طور عمده درگیر شده است. در مرحله اول، اتم هیدروژن (H13) مستقیماً از طریق TS1 با سد انرژی $47/6 \text{ kcal mol}^{-1}$ از N7 به اتم C5 منتقل شده و حدواسط (IM1) را تشکیل می‌دهد. در TS1، اتم H13 بیرون از حلقه ایمیدازول بالای پیوند N7-C5 قرار دارد

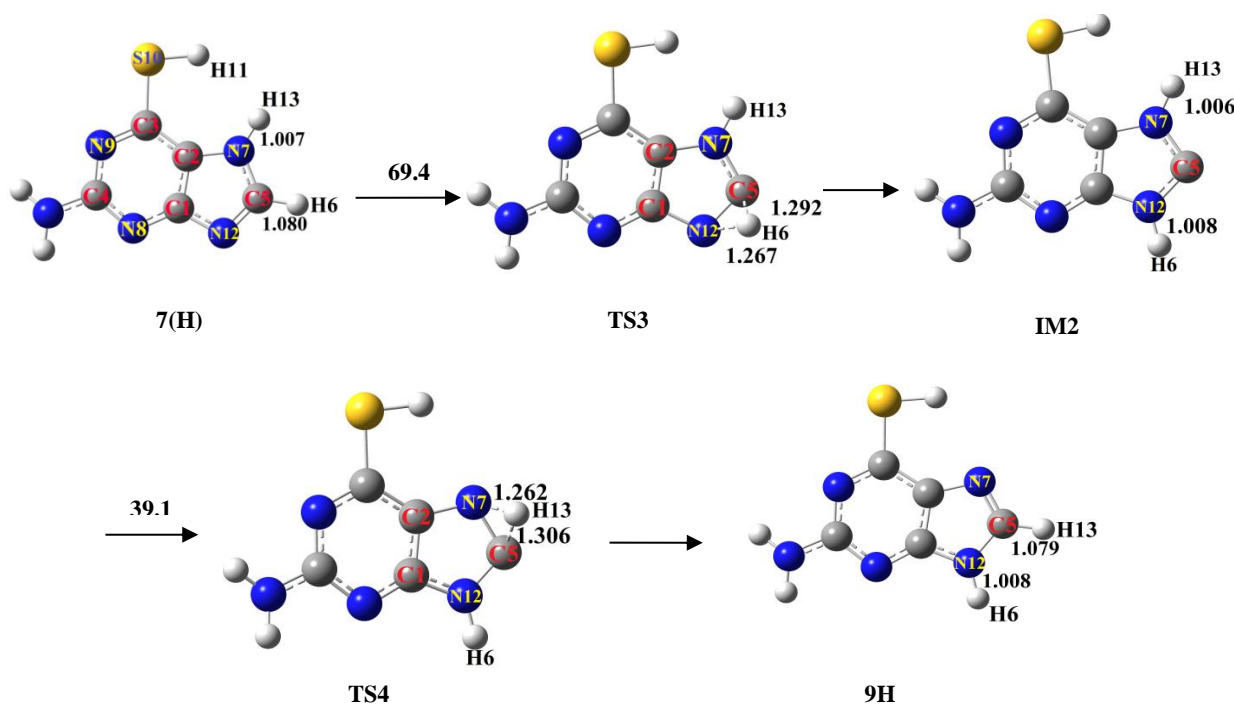
طوری که طول پیوند N7-H13 از 1.07 \AA به 1.351 \AA افزایش یافته و فاصله C5-H13 از 2.128 \AA به 1.276 \AA کاهش یافته است. این نشان می‌دهد که پیوند C5-H13 در حال تشکیل و پیوند N7-H13 در حال شکستن است. اتم C5 در IM1 دارای هیبرید SP^3 است (دو پیوند C-H و دو پیوند C-N). این مرحله از واکنش با انرژی $22.8 \text{ kcal mol}^{-1}$ endergonic است. در مرحله دوم، اتم هیدروژن (H13) از طریق TS2 با سد انرژی $26.9 \text{ kcal mol}^{-1}$ از C5 به اتم N12 منتقل شده و محصول 9(H) تشکیل می‌شود. در TS2، طول پیوند C5-H13 از 1.0971 \AA به 1.294 \AA افزایش یافته و طول پیوند C5-H6 از 1.097 \AA به 1.082 \AA کاهش یافته است. محصول 9(H) دارای ساختار مسطح است که در آن C5 همانند 7(H) هیبریداسیون SP^2 دارد. این مرحله با انرژی $29.8 \text{ kcal mol}^{-1}$ exergonic است. نتایج نشان می‌دهد که فرایند توتومری شدن در حلقه ایمیدازول مولکول 7(H) از طریق این مسیر A به علت سد بالای انرژی ($47.6 \text{ kcal mol}^{-1}$) در مرحله تعیین سرعت، غیر قابل تصور است.



شکل ۲. انتقال پروتون درون مولکولی در ترکیب 7(H) از طریق مسیر A، انرژی‌های آزاد گیبس فعال‌سازی (kCal/mol) در بالای فلش آمده‌اند و فاصله پیوندهای داده شده برحسب آنگستروم هستند.

مسیر B ((P (B))) در شکل ۳ نشان داده شده است که شامل دو مرحله انتقال پروتون بوده و اتم C5 مجدداً به طور عمده درگیر شده است. در مرحله اول، اتم هیدروژن (H6) از طریق TS3 با سد انرژی $69.4 \text{ kcal mol}^{-1}$ از C5 به اتم N12 منتقل شده و حد واسط (IM2) را که دارای ساختار شبه کربنی است تشکیل می‌دهد. در TS3، اتم H6 بیرون از حلقه ایمیدازول بالای پیوند C5-N12 قرار دارد طوری که در آن طول پیوند C5-H6 از 1.080 \AA به 1.292 \AA افزایش یافته و فاصله N9-H6 از 2.120 \AA به 1.267 kcal/mol کاهش یافته است. همان‌طور که در شکل ۵ و جدول ۲ نشان داده شده است این مرحله از واکنش با انرژی 21.7 kcal/mol

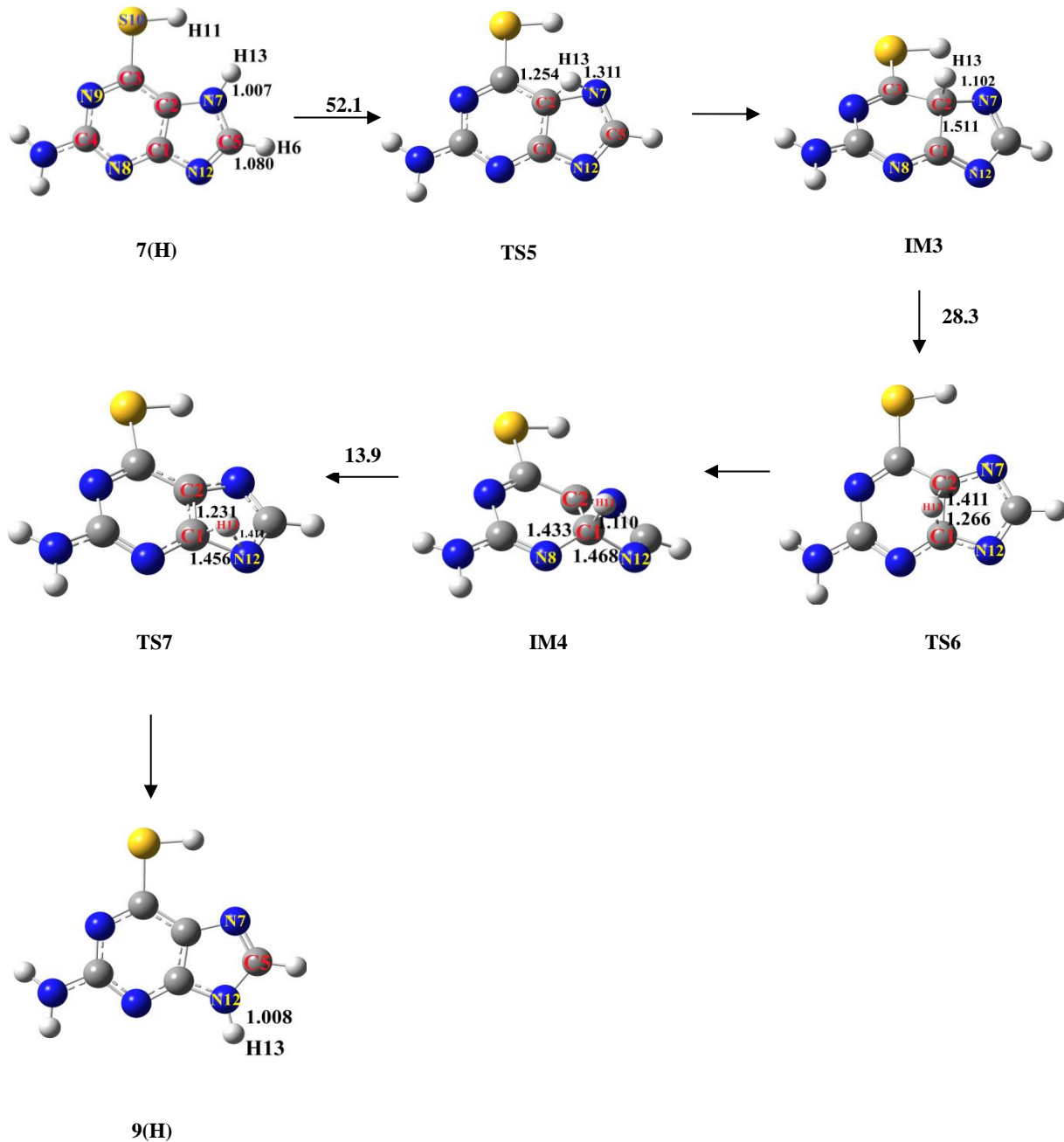
endergonic است. در مرحله دوم، اتم هیدروژن (H13) از طریق TS4 با سد انرژی $۲۶/۹ \text{ kcal mol}^{-1}$ از N7 به اتم C5 منتقل شده و محصول 9(H) را تشکیل می‌دهد. در TS2، طول پیوند C5-H13 از $۱/۰۹۷ \text{ \AA}$ به $۱/۲۹۴ \text{ \AA}$ افزایش یافته و فاصله C5-H6 از $۱/۰۹۷ \text{ \AA}$ به $۱/۰۸۲ \text{ \AA}$ کاهش یافته است. محصول 9(H) یک دارای ساختار مسطح، که در آن C5 هیبریداسیون SP2 دارد. این مرحله با انرژی $۲۸/۷ \text{ kcal mol}^{-1}$ exergonic است. انرژی‌های آزاد گیبس فعال‌سازی در مرحله اول مسیر B، $(69.18 \text{ kcal mol}^{-1})$ بیشتر از مسیر A است. بنابراین فرایند توتومری شدن در حلقه ایمیدازول مولکول 7(H) از طریق مسیر B نیز غیر قابل تصور است.



شکل ۴. انتقال پروتون درون مولکولی در ترکیب 7(H) از طریق مسیر B، انرژی‌های آزاد گیبس فعال‌سازی (kCal mol^{-1}) در بالای فلش آمده است و فاصله پیوندهای داده شده بر حسب آنگستروم هستند.

مسیر C (P(C)) در شکل ۵ نشان داده شده است که شامل سه مرحله انتقال پروتون بوده که در آن اتم کربن C1 و C2 درگیر شده‌اند. در مرحله اول، اتم هیدروژن (H13) از طریق TS5 با سد انرژی از $۵۲/۱ \text{ kcal mol}^{-1}$ از N7 به اتم C2 منتقل شده و حد واسط (IM3) را تشکیل می‌دهد. در TS5، اتم H13 بیرون از حلقه ایمیدازول بالای پیوند C2-N7 قرار دارد طوری که در آن طول پیوند N7-H13 از $۱/۰۰۷ \text{ \AA}$ به $۱/۳۱۱ \text{ \AA}$ افزایش یافته و فاصله C2-H13 از $۲/۱۵۱ \text{ \AA}$ به $۱/۲۵۴ \text{ \AA}$ کاهش یافته است. در حد واسط IM3 اتم C2 دارای هیبریداسیون SP^3 بوده و زوایای پیوندی H13-C2-C1، H13-C2-N7، و H13-C2-C3 به ترتیب $۱۰۸/۹^\circ$ ، $۱۰۷/۷^\circ$ و $۱۰۵/۲^\circ$ هستند. این مرحله از واکنش با $۲۶/۶ \text{ kcal mol}^{-1}$ endergonic است. اتم هیدروژن (H13) از طریق TS6 با سد انرژی از $۲۸/۳ \text{ kcal mol}^{-1}$ از C2 به اتم C1 منتقل شده و حد واسط (IM4) را تشکیل می‌دهد. در TS6، اتم H13 بالای پیوند C2-C1 قرار دارد طوری که

در آن طول پیوند C2-H13 از $1/102 \text{ \AA}$ به $1/411 \text{ \AA}$ افزایش یافته و فاصله C1-H13 از $2/139 \text{ \AA}$ به $1/266 \text{ \AA}$ کاهش یافته است. در حد واسط IM4 اتم C1 دارای هیبرید SP^3 بوده و زوایای پیوندی H13-C1-C2، H13-C1-N8، و H13-C1-N12 به ترتیب $106/9^\circ$ ، $108/3^\circ$ و $102/6^\circ$ هستند. این مرحله از واکنش با $15/4 \text{ kcal mol}^{-1}$ endergonic است. در مرحله سوم، اتم هیدروژن (H13) از طریق TS7 با سد انرژی $13/9 \text{ kcal mol}^{-1}$ از C1 به اتم N9 منتقل شده و محصول 9(H) را تشکیل می‌دهد. این مرحله از واکنش نسبت به IM4 با $49/1 \text{ kcal mol}^{-1}$ exergonic است.



شکل ۵. انتقال پروتون درون مولکولی در ترکیب 7(H) از طریق مسیر C، انرژی‌های آزاد گیبس فعال‌سازی (kCal mol^{-1}) در بالای فلش آمده است و فاصله پیوندهای داده شده برحسب آنگستروم هستند.

انرژی‌های آزاد گیبس فعال‌سازی در مسیر A، مسیر B و مسیر C به ترتیب 47.7 ، 49.4 و 52.1 kcal/mol است. بزرگترین سد انرژی مربوط به مسیر B بوده که حاصل انرژی بالای پیکربندی کاربنوئیدی اتم C5 در حدواسط IM2 است. مرحله تعیین سرعت در هر دو مسیر A و مسیر C یک جابه‌جایی ۱ و ۵ هیدروژن (H~[1,5]) تک رخ است که براساس قاعده حالت گذار هوکلی مجاز است. سد انرژی توتومری در حلال آب بدست آمده از روش برای مسیر A، مسیر B و مسیر C به ترتیب 55.4 ، 71.9 و 51.1 kcal/mol هستند. نتایج نشان می‌دهد که در هر سه مسیر برهم‌کنش‌های دور برد حلال بیشتر از حالت گذار مواد اولیه را در مرحله تعیین سرعت واکنش پایدار نموده است.

جدول ۲. آنتالپی فعال‌سازی، آنتالپی واکنش، آنتالپی استاندارد، انرژی آزاد گیبس، انرژی فعال‌سازی تصحیح شده برحسب k_{Calmol}^{-1} و ثابت سرعت تصحیح شده برحسب S^{-1} برای تمامی مراحل در $298/15$ K برای اجزاء درگیر در انتقال پروتون در فاز گاز و آب (نشان داده شده در داخل پرانتز) با استفاده از روش

PCM/SCRF

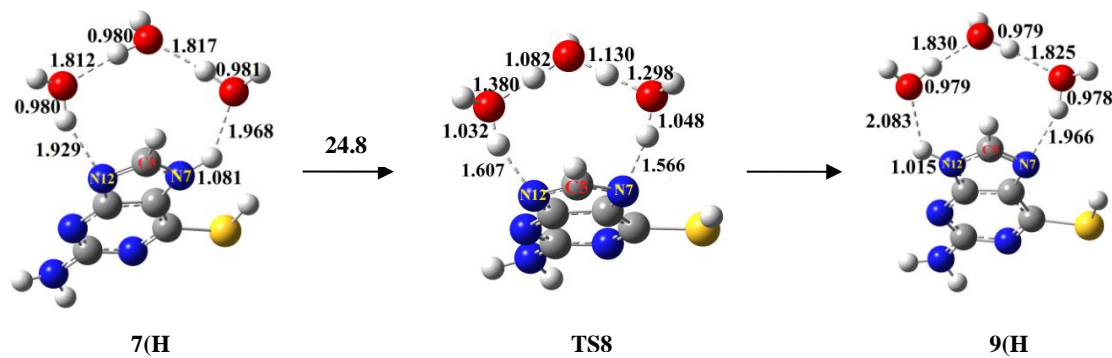
Transition	TS	ΔH^\ddagger	ΔH_r	ΔG^\ddagger	ΔG_r	E_{acorr}	k_{Corr}
7(H) → IM1	TS1	47.3 (51)	22.6 (26.5)	47.7 (51.1)	22.8 (26.5)	47.1 (50.8)	1.988×10^{-22} (6.024×10^{-25})
IM1 → 9(H)	TS2	26.6 (27.6)	-30.4 (-29.9)	27.0 (28.0)	-29.9 (-29.6)	26.37 (27.4)	3.118×10^{-7} (5.882×10^{-8})
7(H) → IM2	TS3	69.4 (71.8)	21.7 (24.1)	69.49 (72.0)	21.7 (24.0)	69.1 (71.5)	2.570×10^{-38} (3.950×10^{-40})
IM2 → 9(H)	TS4	38.6 (41.1)	-29.5 (-27.5)	39.1 (41.2)	-28.8 (-27.0)	38.4 (40.8)	4.222×10^{-16} (1.251×10^{-17})
7(H) → IM3	TS5	51.4 (55.1)	25.9 (28.6)	52.19 (55.4)	26.72 (28.9)	51.18 (54.9)	1.056×10^{-25} (4.667×10^{-28})
IM3 → IM4	TS6	28.1 (29.1)	15.8 (17.8)	28.3 (29.2)	15.4 (17.2)	28.1 (29.2)	3.450×10^{-21} (4.832×10^{-9})
IM4 → 9(H)	TS7	13.4 (-49.7)	-49.6 (-29.9)	14.03 (15.2)	-49.1 (-49.2)	13.3 (14.8)	8.460×10^2 (1.186×10^3)

۲-۳. بررسی توتومری با اثرات حلال آشکار

به منظور بررسی اثرات صریح یک حلال قطبی و پروتون‌دار مانند آب در سینتیک و ترمودینامیک فرآیند توتومری مورد مطالعه یک مکانیزم شامل سه مولکول آب که به عنوان دهنده و پذیرنده پروتون به طور مستقیم در جابجایی اتم هیدروژن شرکت دارد ارائه شده است (شکل ۶).

در این مسیر سه مولکول آب در بالا حلقه ایمیدازول در فاصله مورد مناسب از N7 به N12 طوری مرتب می‌شوند که هر مولکول آب بتواند به عنوان پذیرنده و دهنده یک پروتون عمل کند (TS8). در TS8، H13 بالای اتم N12 قرار داشته و طول پیوند N12- N12 از 1.018 \AA به 1.066 \AA افزایش یافته و فاصله HOH-N12 از 1.929 \AA به 1.607 \AA کاهش یافته و سد انرژی

$24/8 \text{ kCalmol}^{-1}$ است. همچنین اثرات برهم کنش‌های دور برد حلال آب بر توتومری درون مولکولی 7(H) به 9(H) همراه با مشارکت مستقیم سه مولکول آب با استفاده از روش PCM/SCRF مورد مطالعه قرار گرفت. در این حالت سد انرژی به $23/6 \text{ kCalmol}^{-1}$ کاهش می‌یابد که نشان می‌دهد که ترکیب اثرات دور برد و کوتاه برد حلال سد انرژی توتومری درون مولکولی 7(H) به 9(H) را کاهش داده است.



شکل ۶. مسیر واکنش برای فرآیندهای توتومری درون مولکولی 7(H) به 9(H) با مشارکت مستقیم سه مولکول آب در فاز گاز، انرژی آزاد گیبس فعال سازی $24/8 \text{ kCalmol}^{-1}$ است در دمای $298/15 \text{ K}$ و سطح محاسباتی B3LYP/6-311++G (d,p). فاصله پیوندها به آنگستروم هستند

انتالپی‌های فعال‌سازی، ΔH^\ddagger ، انتالپی‌های واکنش، ΔH ، انرژی‌های آزاد گیبس انرژی فعال‌سازی، ΔG^\ddagger ، انرژی‌های آزاد گیبس واکنش، ΔG ، انرژی‌های فعال‌سازی تصحیح شده، E_{acorr} و ثابت‌های سرعت تصحیح شده k_{corr} در جدول ۳ گزارش شده‌اند.

جدول ۳. انتالپی فعال‌سازی، انتالپی واکنش، انرژی آزاد گیبس، انرژی فعال‌سازی تصحیح شده بر حسب kCalmol^{-1} و ثابت سرعت تصحیح شده بر حسب s^{-1} برای مکانیزم‌های پیشنهادی در $298/15 \text{ K}$

Mechanism	ΔH^\ddagger	ΔH_r	ΔG^\ddagger	ΔG_r	E_{acorr}	k_{corr}
gas phase explicitly assisted by water	19.77	-3.44	24.83	-3.98	20.04	4.657×10^{-6}
gas phase explicitly assisted by water in combination with SCRF/PCM	17.22	-0.458	23.65	0.627	17.79	2.862×10^{-5}

۴. نتیجه گیری

مطالعه نظری روی توتومری در مولکول ۲-آمینو-۶-تیول به ۲-آمینو-۹-پورین-۶-تیول در سطح محاسباتی B3LYP/6-31++G(d,p) با ارائه سه مسیر مختلف A، B و C انجام شد. نتایج مربوط به فاز گاز نشان می‌دهد که هر سه مسیر A، B و C دارای انرژی آزاد گیبس فعال‌سازی بسیار بالای به ترتیب $47/6$ ، $69/4$ و $52/1$ هستند. بنابراین این فرآیند نمی‌تواند در

فاز گاز انجام شود. هنگام لحاظ اثر ثابت دی الکتربیک حلال (آب) انرژی آزاد گیبس فعال سازی به ترتیب $۷۱/۱$ ، $۵۱/۱$ kcal/mol و $۵۵/۴$ افزایش می یابد که نشان دهنده عدم نقش کلیدی اثرات دوربرد حلال در این فرایند است. مطالعات نشان داد که این انتقال پروتون با مشارکت مستقیم در سه مولکول آب به عنوان دهنده و پذیرنده پروتون می تواند به راحتی انجام گیرد در این حالت انرژی آزاد گیبس فعال سازی به طور قابل توجه به $۲۴/۸$ kcal/mol کاهش می یابد که حاکی از غلبه اثرات کوتاه برد حلال بر اثرات دور برد آن در توتومری مورد مطالعه است. ترکیب اثرات کوتاه برد و دور برد، انرژی آزاد گیبس فعال سازی را به $۲۳/۶$ kcal/mol کاهش می دهد. در نهایت مطالعات نشان داد که توتومری مورد مطالعه در یک حلال قطبی پروتون دار می تواند با عبور از سد انرژی کمتری انجام شود.

۶. مراجع

- [1] Wojnarowska, Z., Wlodarczyk, P., Kaminski, K., Grzybowski, K., Hawelek, L. and Paluch, M., On the kinetics of tautomerism in drugs: new application of broadband dielectric spectroscopy. *The Journal of chemical physics*, 133(9) (2010) 094507-094515.
- [2] Smith, M.B. March, J., *Advanced Organic Chemistry*. fifth ed., Wiley Interscience, New York, (2001).
- [3] Wu, C.C. and Lien, M.H., Ab initio study on the substituent effect in the transition state of keto-enol tautomerism of acetyl derivatives. *Journal of Physical Chemistry*, 100(2) (1996) 594-600.
- [4] Chahkandi, B., Tayyari, S.F., Bakhshaei, M. and Chahkandi, M., Investigation of simple and water assisted tautomerism in a derivative of 1, 3, 4-oxadiazole: A DFT study. *Journal of Molecular Graphics and Modelling*, 44 (2013) 120-128.
- [5] Lázár, L. and Fülöp, F., Recent Developments in the Ring-Chain Tautomerism of 1, 3-Heterocycles. *European Journal of Organic Chemistry*, 2003(16) (2003) 3025-3042.
- [6] Laurella, S., Sierra, M.G., Furlong, J. and Allegretti, P., Analysis of Tautomerism in [beta]-Ketobuanamides by Nuclear Magnetic Resonance: Substituent, Temperature and Solvent Effects. *Journal of Applied Solution Chemistry and Modeling*, 1(1) (2012) 6-12.
- [7] Isha, A., Yusof, N.A., Ahmad, M., Suhendra, D., Yunus, W.M.Z.W. and Zainal, Z., Optical fibre chemical sensor for trace vanadium (V) determination based on newly synthesized palm based fatty hydroxamic acid immobilized in polyvinyl chloride membrane. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 67(5) (2007) 1398-1402.
- [8] Liu, Y.H., Lin, S.Y., Lee, C.C. and Hou, W.C., Antioxidant and nitric oxide production inhibitory activities of galacturonyl hydroxamic acid. *Food chemistry*, 109(1) (2008) 159-166.
- [9] Fudemberg, S.J., Batiste, C. and Katz, L.J., Efficacy, safety, and current applications of brimonidine. *Expert opinion on drug safety*, 7(6) (2008) 795-799.
- [10] Jackman, L.M. and Jen, T., Nuclear magnetic resonance spectroscopy. XIII. Amidines. VII. Proton and carbon-13 nuclear magnetic resonance studies on the tautomerism, geometrical isomerism, and conformation of some cyclic amidines, guanidines, and related systems. *Journal of the American Chemical Society*, 97(10) (1975) 2811-2818.

- [11] Daluge, S.M., Good, S.S., Faletto, M.B., Miller, W.H., St Clair, M.H., Boone, L.R., Tisdale, M., Parry, N.R., Reardon, J.E., Dornsife, R.E. and Averett, D.R., a novel carbocyclic nucleoside analog with potent, selective anti-human immunodeficiency virus activity. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 41(5) (1997) 1082-1093.
- [12] Rusch, V., Baselga, J., Cordon-Cardo, C., Orazem, J., Zaman, M., Hoda, S., McIntosh, J., Kurie, J. and Dmitrovsky, E., Differential expression of the epidermal growth factor receptor and its ligands in primary non-small cell lung cancers and adjacent benign lung. *Cancer research*, 53(10) (1993) 2379-2385.
- [13] Grandis, J.R. and Tweardy, D.J., Elevated levels of transforming growth factor α and epidermal growth factor receptor messenger RNA are early markers of carcinogenesis in head and neck cancer. *Cancer research*, 53(15) (1993) 3579-3584.
- [14] Beutner, K.R., Geisse, J.K., Helman, D., Fox, T.L., Ginkeld, A. and Owens, M.L., Therapeutic response of basal cell carcinoma to the immune response modifier imiquimod 5% cream. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 41(6) (1999) 1002-1007.
- [15] Ren, H.J., Su, K.H., Liu, Y., Wang, X., Wang, Y.L. and Xiao, J., Proton transfer tautomerization mechanisms of 2-thioxanthine. *Computational and Theoretical Chemistry*, 982 (2012) 40-46.
- [16] Speina, E., Cieřła, J.M., Grąźewicz, M.A., Laval, J., Kazimierczuk, Z. and Tudek, B., Inhibition of DNA repair glycosylases by base analogs and tryptophan pyrolysate, Trp-P-1. *Acta Biochim Polon*, 52 (2005) 167-178.
- [17] Wang, Z. and Rana, T.M., RNA Conformation in the Tat- TAR Complex Determined by Site-Specific Photo-Cross-Linking. *Biochemistry*, 35(20) (1996) 6491-6499.
- [18] Darensbourg, D.J., Frost, B.J., Derecskei-Kovacs, A. and Reibenspies, J.H., Coordination chemistry, structure, and reactivity of thiouracil derivatives of tungsten (0) hexacarbonyl: a theoretical and experimental investigation into the chelation/dechelation of thiouracil via CO loss and addition. *Inorganic chemistry*, 38(21) (1999) 4715-4723.
- [19] Dafali, A., Hammouti, B., Mokhlisse, R. and Kertit, S., Substituted uracils as corrosion inhibitors for copper in 3% NaCl solution. *Corrosion science*, 45(8) (2003) 1619-1630.
- [20] Nielsen, O.H., Vainer, B. and Rask-Madsen, J., The treatment of inflammatory bowel disease with 6-mercaptopurine or azathioprine. *Alimentary pharmacology & therapeutics*, 15(11) (2001) 1699-1708.
- [21] Neunert, C.E. and Buchanan, G.R., 6-mercaptopurine: Teaching an old drug new tricks. *Pediatric blood & cancer*, 52(1) (2009) 5-6.
- [22] Becke, A.D., Density-functional thermochemistry. III. The role of exact exchange. *The Journal of chemical physics*, 98(7) (1993) 5648-5652.
- [23] 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)*.

[24] Fu, A., Li, H., Du, D. and Zhou, Z., Density functional study on the reaction mechanism of proton transfer in 2-pyridone: effect of hydration and self-association. *The Journal of Physical Chemistry A, 109(7) (2005)* 1468-1477.

[25] Hagemester, F.C., Gruenloh, C.J. and Zwier, T.S., Density functional theory calculations of the structures, binding energies, and infrared spectra of methanol clusters. *The Journal of Physical Chemistry A, 102(1) (1998)* 82-94.

[26] Tayyari, S.F., Zahedi-Tabrizi, M., Rahemi, H., Mirshahi, H.A., Emampour, J.S., Rajabi, M. and Milani-Nejad, F., A two-dimensional potential function for bent hydrogen bonded systems. II-6-hydroxy-2-formylfulvene. *Journal of Molecular Structure: THEOCHEM, 730(1) (2005)* 17-21.

[27] Fukui, K., Formulation of the reaction coordinates. *The Journal of Physical Chemistry A, 74 (1970)* 4161-4163.

[28] Tomasi, J. and Persico, M., 1994. Molecular interactions in solution: an overview of methods based on continuous distributions of the solvent. *Chemical Reviews, 94(7) (1994)* 2027-2094.

[29] Warren J. Hehre, 1986. *Ab initio molecular orbital theory*. Wiley-Interscience.

[30] Wigner, E.P., Über das Überschreiten von Potentialschwellen bei chemischen Reaktionen. In *Part I: Physical Chemistry. Part II: Solid State Physics* (pp. 96-109). Springer Berlin Heidelberg, (1997).