



بررسی علت از بین رفتن خاصیت نوکلئوفیلی اتم نیتروژن در برخی از مشتقات دارویی ایساتین با بهره-گیری از مطالعات DFT و NBO

عبدالرضا نکویی*، معصومه کیهانیان، فاطمه غیثی

دانشگاه صنعتی شیراز، دانشکده شیمی، شیراز، ایران

تاریخ ثبت اولیه: ۱۳۹۵/۰۲/۱۴، تاریخ دریافت نسخه اصلاح شده: ۱۳۹۵/۰۴/۲۳، تاریخ پذیرش قطعی: ۱۳۹۵/۰۶/۱۱

چکیده

به منظور مطالعه نظری خط مشی سنتزی برخی از مشتقات دارویی بسیار مهم ترکیب ایندولین-۲ و ۳-دی آن (ایساتین) دو واکنش مهم برای این شیوهی سنتزی مورد توجه قرار گرفته‌اند. واکنش N-آلکیلاسیون روی دو ترکیب ایندولین-۲ و ۳-دی آن و ۳-(۲-فنیل هیدرازون) ایندولین-۲-آن بررسی شده است تا علت واکنش پذیری ناچیز ترکیب دوم با برمواتوکسی متیل کلرید (RX به عنوان الکتروفیل برای N-آلکیلاسیون) مشخص گردد. تجزیه و تحلیل انرژی‌های پایداری نسبی برای تمامی صورتبندی‌های ممکن مولکول‌های مورد بررسی بر اساس نظریه تابعی چگالی (DFT) به عنوان یکی از روش‌های محاسبات مکانیک کوانتومی در سطح محاسباتی B3LYP و با استفاده از چندین مجموعه پایه‌ای انجام شده است. صورتبندی‌های پایدار شناسایی و محاسبات با روش‌های دقیق‌تر برای ساختار هندسی، نوع پیوندهای درون مولکولی، اوربیتال‌های اتمی و مولکولی، موقعیت جفت‌های آزاد الکترونی و ... با استفاده از محاسبات اوربیتال طبیعی پیوندی NBO انجام شده و نتایج مورد بررسی و مقایسه قرار گرفته‌اند. بر اساس نتایج، تبدیل جفت الکترون آزاد اتم نیتروژن در مشتق فنیل هیدرازونی ایساتین به یک پیوند دوگانه مسئول ناپدید شدن خاصیت نوکلئوفیلی در این مشتق ایساتینی می‌باشد.

واژه‌های کلیدی: N-آلکیلاسیون، ایندولین-۲ و ۳-دی آن، ۳-(۲-فنیل هیدرازون) ایندولین-۲-آن، نظریه تابعی چگالی، اوربیتال پیوندی طبیعی.

۱. مقدمه

ایساتین (ایندولین-۲ و ۳-دی آن) یک مولکول هتروسیکل است که در طبیعت در ساختار موجودات زنده متعددی از جمله گیاه ایساتیز [۱] و در بافت‌های بدن پستاندارانی مانند انسان و موش وجود دارد [۲-۳]. تاکنون ایساتین و مشتقات آن خواص بیولوژیکی ممتازی در شیمی دارویی از خود نشان داده‌اند، لذا در سال‌های اخیر سنتز این ترکیبات بسیار مورد توجه قرار گرفته است. برای مثال این ترکیبات به عنوان ضد باکتری،

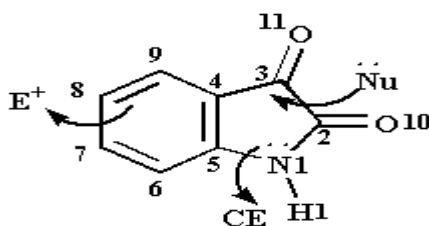
*عهده‌دار مکاتبات: عبدالرضا نکویی

نشانی: شیراز، دانشگاه صنعتی شیراز، دانشکده شیمی

تلفن: ۰۷۱۳۳۵۴۵۰۱-۷ پست الکترونیک: E-mail: nekoei@sutech.ac.ir

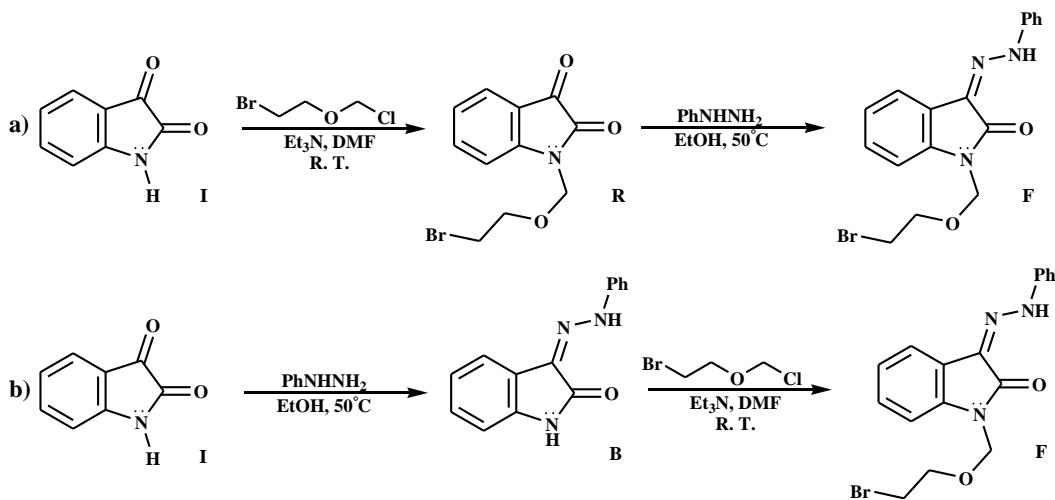
ضد قارچ، ضد سرطان، ضد میکروب، ضد ویروس، ضد حساسیت و ضد ایدز معرفی شده‌اند [۹-۴]. طیف گسترده مقالات و تحقیقات ارائه شده درباره ایساتین و مشتقات آن و نقش آن‌ها در درمان بیماری‌های گوناگون نشان می‌دهد که تنوع سنتزی ایساتین از خواص بیولوژیکی و دارویی ممتاز مشتقات آن ریشه می‌گیرد [۱۰].

ایساتین دارای دو گروه کربونیل غیر مشابه است. این دو گروه شامل یک گروه کربونیل لاکتامی (یا آمیدی) و یک گروه کربونیل کتون می‌باشند که به ترتیب در موقعیت‌های ۲ و ۳ شکل ۱ نشان داده شده‌اند. همان‌طور که در شکل ۱ مشاهده می‌شود، ایساتین در سه موقعیت مختلف دست‌خوش واکنش‌های شیمیایی می‌گردد که شامل واکنش جانشینی الکتروفیلی روی حلقه آروماتیک در C8، N1-آلکیلاسیون در N1 و حمله نوکلئوفیلی به گروه کربونیل در C3 می‌باشد [۱۱].



شکل ۱. سه موقعیت مختلف ایساتین شرکت کننده در واکنش‌های شیمیایی (CE: Carbon Electrophile)

همان‌طور که در شکل ۲ نشان داده شده است، دو مسیر برای سنتز ۳- (۲- فیل هیدرازونو)-۱- (۲- برمواتوکسی) متیل ایندولین-۲-آن (ترکیب F) از ایساتین (ترکیب I) ارائه شده است [۱۲].

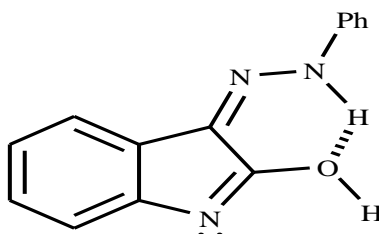


شکل ۲. مسیرهای واکنش

مسیر اول (a) عبارت است از تراکم مستقیم ایساتین در حضور باز Et_3N با ۲- برمواتوکسی متیل کلرید (RX به عنوان الکتروفیل برای N-آلکیلاسیون) که نوکلئوزید غیر حلقوی ۱- (۲- برمواتوکسی) متیل) ایندولین-۳و۲-دی‌ان (R) را تولید می‌کند. پس از آن ترکیب R با استفاده از محلول فنیل هیدرازین در EtOH، به آنالوگ فنیل هیدرازونی خودش (F) تبدیل می‌شود [۱۲].

مسیر دوم (b) برای حصول ترکیب F نیز شامل دو مرحله است که در ابتدا ایساتین با استفاده از محلول فنیل هیدرازین در EtOH، به آنالوگ فنیل هیدرازونی خودش تبدیل می‌شود [۱۲-۱۵]. مرحله دوم را می‌توان تراکم مستقیم ترکیب ۳- (۲- فنیل هیدرازونو) ایندولین-۲-آن که به اختصار PHIO نامیده می‌شود (B) با ۲- برمواتوکسی متیل کلرید در نظر گرفت، اما بصورت تجربی ثابت شده که بازده این مرحله بسیار ناچیز می‌باشد [۱۲].

برخی مطالعات قبلی به این موضوع اشاره داشته‌اند که واکنش ندادن ترکیب B با RX به علت تشکیل پیوند هیدروژنی درون مولکولی در فرم لاکتیمی ترکیب B، که در آن اتم نیتروژن حلقه، هیدروژنی برای از دست دادن ندارد، می‌باشد (شکل ۳) [۱۲].



شکل ۳. فرم لاکتیمی احتمالی برای ترکیب B و پیوند هیدروژنی درون مولکولی آن

از آنجا که RX استفاده شده الکتروفیلی بسیار قوی می‌باشد (که حتی با بخار آب موجود در بازدم تنفس واکنش می‌دهد)، در این مقاله سعی شده است تا علت بازده ناچیز مسیر دوم واکنش (b)، از طریق بررسی علت از بین رفتن خاصیت نوکلئوفیلی N1 در ترکیب B به کمک شیمی محاسباتی، مورد بررسی قرار گیرد. برای این منظور به بررسی تمامی ایزومرها و صورتبندی‌های واکنش‌دهنده‌ها و حدوسط‌ها و پایدارترین آنها، و همچنین دلایل این پایداری‌ها به کمک نظریه تابعی چگالی (DFT) پرداخته می‌شود و در نهایت بهترین دلیل نظری ارائه و بحث می‌گردند.

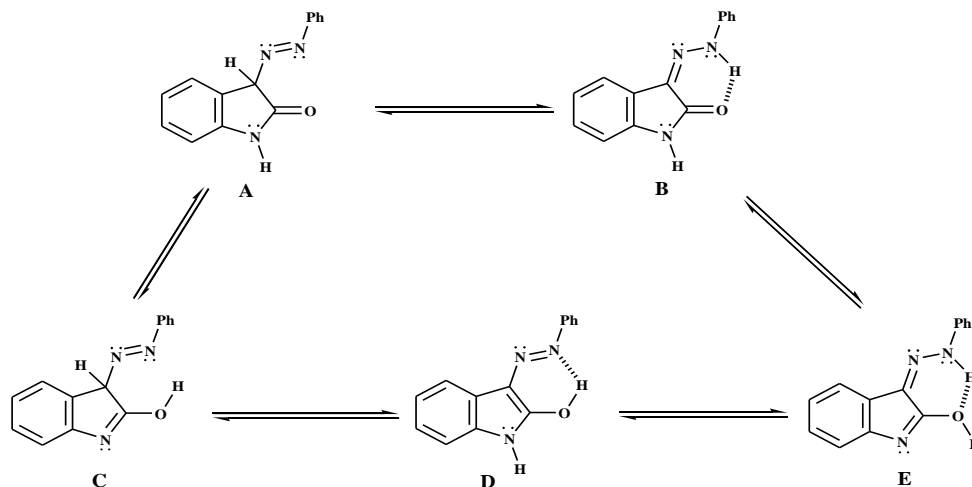
۲. روش محاسبات

تمامی ساختارهای اولیه مولکول‌های مورد مطالعه در این کار توسط نرم‌افزار GaussView 5.0 رسم گردیده [۱۶] و محاسبات کوانتومی به کمک نرم‌افزار گوسین G09 [۱۷] انجام شده است. کلیه محاسبات با بکارگیری روش DFT یا نظریه تابعی چگالی انجام شده‌اند که دارای سطوح نظری مختلفی است و در این مطالعه از سطح نظری B3LYP استفاده شده است که B3 به مفهوم استفاده از تابع تبادل الکترونی ۳ پارامتری بک [۱۸] و LYP نشان دهنده بکار گرفتن تابعی همبستگی الکترونی لی، یانگ، پار [۱۹-۲۰] می‌باشد. تمام ایزومرها و واکنشگرهای B و I و ساختمان آنیون‌های مربوط به پایدارترین ایزومرها این دو ترکیب در سطح B3LYP و با استفاده از مجموعه‌های پایه‌ای 6-31G(d,p)، 6-311++G(d,p) و 311G(d,p) به طور کامل بهینه شده‌اند. سپس محاسبات تجزیه و تحلیل اوربیتال‌های پیوندی ذاتی در سطح B3LYP/6-311++G(d,p) با استفاده از نرم‌افزار GEN NBO 5.0 [۲۱] برای پایدارترین فرم‌ها صورت گرفته است.

۳. نتایج و تجزیه و تحلیل داده‌ها

۳-۱. مطالعات ساختاری

از لحاظ نظری مولکول PHIO (ترکیب B) در قالب ۵ دسته فرم‌های تاتومری که در شکل ۴ تعادل تاتومری بین آن‌ها نشان داده شده است، وجود دارد. بر اساس گروه‌های عاملی، این ۵ دسته به فرم‌های لاکتام-آزویی A، لاکتام-هیدرازونی B، لاکتیم-آزویی C، پیرولول-آزویی D و لاکتیم-هیدرازونی E تقسیم می‌شوند که از میان آن‌ها صورتبندی‌های A و C غیر مسطح هستند.



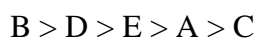
شکل ۴. تعادل تاتومری در PHIO

جدول ۱ مقادیر مطلق انرژی الکترونی کل (E) بر حسب هارتری و انرژی نسبی (RE) بر حسب کیلو کالری بر مول تاتومرهای شکل ۴ را در سطح نظری B3LYP/6-31G(d,p) نشان می‌دهد.

جدول ۱. انرژی‌های محاسباتی تاتومرهای A تا E در سطح نظری B3LYP/6-31G(d,p)

Tautomers	E (hartrees)	RE (kcal/mol)
A	-۷۷۹/۵۸۰۸۸۵	۲۰/۶۳
B	-۷۷۹/۶۱۳۷۵۷	۰/۰۰
C	-۷۷۹/۵۵۷۷۲۸	۳۵/۱۶
D	-۷۷۹/۵۹۱۶۰۳	۱۳/۹۰
E	-۷۷۹/۵۸۴۱۹۰	۱۸/۵۵

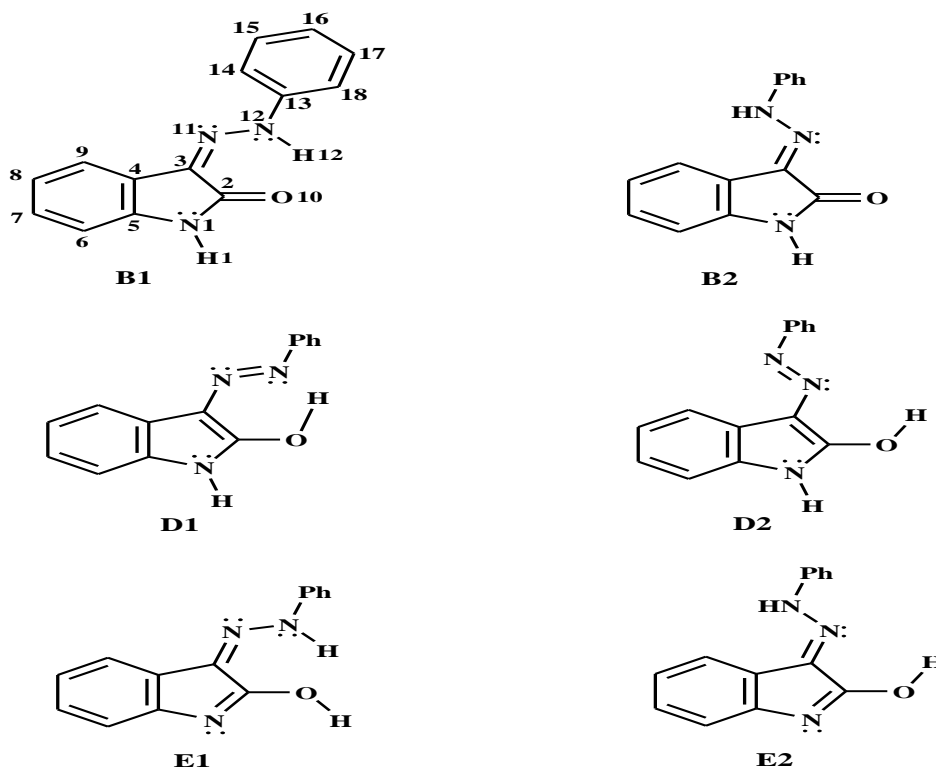
مقادیر پایداری نسبی تاتومرها به خوبی نشان می‌دهد که فرم لاکتام-هیدرازونی ایزومر B پایدارترین تاتومر نسبت به بقیه است. پایداری تاتومرها بر اساس جدول ۱، از ترتیب زیر پیروی می‌کند:



همچنین، نتایج محاسبات نشان می‌دهند که تاتومرهای غیر مسطح A و C دارای کمترین میزان پایداری در مقایسه با تاتومرهای B، D و E هستند. بررسی‌های دقیق‌تر روی ساختارهای بهینه شده ۵ فرم تاتومری ذکر شده جهت یافتن علت این موضوع، تعیین می‌کند که فرم‌های مسطح B، D و

E شامل یک شبه حلقه شش عضوی که حلقه کی لیتی نامیده می شود، بوده و توانایی تشکیل پیوند هیدروژنی درون مولکولی را دارند. این در حالی است که تاتومرهای غیر مسطح A و C فاقد پیوند هیدروژنی درون مولکولی می باشند.

شکل ۵ برخی از صورتبندی های مهم متعلق به سه ایزومر پایدارتر PHIO (فرم های لاکتام-هیدرازونی B، پیرولول-آزویی D و لاکتیم-هیدرازونی E) را نشان می دهد. به علاوه، انرژی های نسبی صورتبندی های شکل ۵، در سطوح مختلف نظری در جدول ۲ خلاصه شده است.



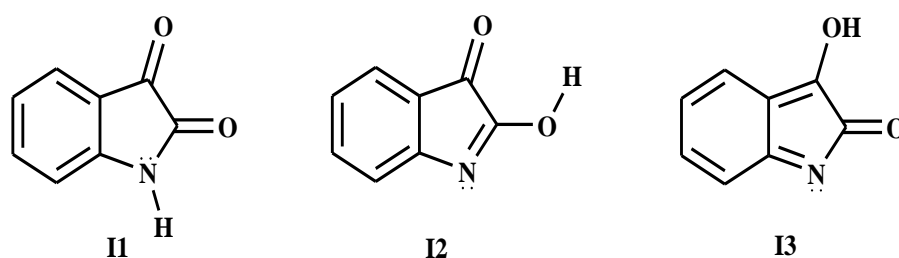
شکل ۵. بعضی از صورتبندی های مهم PHIO

جدول ۲. انرژی های نسبی (کیلو کالری بر مول) برخی از صورتبندی های ترکیب PHIO

Isomer	B3LYP		
	6-31G(d,p)	6-311G(d,p)	6-311++G(d,p)
B1	۰/۰۰	۰/۰۰	۰/۰۰
B2	۹/۱۰	۸/۴۹	۷/۹۳
D1	۱۳/۹۰	۱۴/۳۵	۱۴/۱۵
E1	۱۸/۵۵	۱۸/۳۴	۱۷/۸۸
D2	۱۹/۷۶	۱۹/۶۵	۱۹/۰۴
E3	۲۲/۳۹	۲۲/۲۳	۲۱/۲۶

نتایج بدست آمده تعیین می‌کند که فرم لاکتام-هیدرازونی B1 تنها ایزومر پایدار بوده و بقیه به اندازه‌ای ناپایدارند که احتمال حضور آن‌ها در نمونه بسیار ناچیز است. بنابراین، هیچ فرم لاکتیمی که در آن پروتون H1 در گیر در پیوند هیدروژنی درون مولکولی باشد، وجود ندارد. به عبارتی در مقایسه با ایزومر B1، فرم‌های دیگری که دارای پیوند هیدروژنی درون مولکولی هستند (D1 و E1) به طور غیر منتظره‌ای ناپایدارند. این نتیجه با نتایج به دست آمده از پراش اشعه X ترکیب ایساتین-۳-فنیل هیدرازون در توافق بسیار خوبی قرار دارد [۱۵]. بنابراین، بر اساس محاسبات انجام شده در تمامی سطوح ذکر شده حضور دیگر فرم‌ها غیر از ایزومر B1 غیر ممکن است. از اینرو، تشکیل پیوند هیدروژنی درون مولکولی در فرم لاکتیمی ترکیب B، نمی‌تواند دلیل صحیحی برای از بین رفتن خاصیت نوکلئوفیلی N1 در ترکیب B باشد.

به منظور مقایسه خاصیت نوکلئوفیلی N1 در ترکیب واسطه B با ایساتین، تمامی محاسبات نظری برای ایزومرهای مختلف ترکیب ایساتین (شکل ۶) نیز انجام شده است. مقادیر انرژی‌های نسبی برای این ایزومرها در سطوح مختلف نظری، در جدول ۳ خلاصه شده‌اند.



شکل ۶. ایزومرهای ایساتین

جدول ۳. انرژی‌های نسبی (کیلوکالری بر مول) ایزومرهای مختلف ایساتین

Isomer	B3LYP		
	6-31G(d,p)	6-311G(d,p)	6-311++G(d,p)
I1	۰/۰۰	۰/۰۰	۰/۰۰
I2	۱۳/۸۶	۱۴/۳۰	۱۳/۹۹
I3	۳۱/۰۸	۳۱/۹۸	۳۱/۶۷

بر اساس نتایج جدول ۳، تنها ایزومر پایدار ایساتین، که در توافق با نتایج حاصل از کریستالوگرافی نیز می‌باشد [۲۲]، فرم I1 بوده و بقیه به اندازه‌ای ناپایدارند که احتمال حضور آن‌ها در نمونه بسیار ناچیز است.

۲-۳. بررسی خاصیت نوکلئوفیلی

همان‌طور که گفته شد در گیر بودن اتم H1 در پیوند هیدروژنی درون مولکولی فرم لاکتیمی به عنوان عامل تضعیف یا از بین رفتن خاصیت نوکلئوفیلی N1 در ترکیب واسطه PHIO رد شد. به منظور ارائه توجیه صحیح این مسأله، محاسبات نظری اوربیتال‌های پیوندی ذاتی (NBO) در سطح نظری B3LYP/6-311++G(d,p) انجام گرفته است [۲۱]. نتایج این محاسبات شامل اوربیتال پیوندی ذاتی و هیبریداسیون، عدد اشغال و

انرژی برهم کنش بین آنها از طریق نظریه اختلال مرتبه دوم ($E^{(2)}$) می‌باشد. در ابتدا این محاسبات برای ایزومرهای پایدار واکنشگرهای I و B (یعنی فرم‌های I1 و B1) انجام شده و نتایج آن در جدول‌های ۴ و ۵ ارائه شده است. داده‌های جدول ۴ نشان می‌دهد که در ساختار I1 و B1، اتم N1 دارای دو پیوند σ (با اتم‌های C2 و C5) بوده و در هر دو ترکیب این اتم دارای یک جفت الکترون تنها در اوربیتال خالص p با میزان اشغال تقریباً برابر می‌باشد (۱/۶۸ برای I1 و ۱/۶۶ برای B1).

جدول ۴. مقایسه خصوصیات اتم N1 در ایزومرهای I1 و B1 حاصل از محاسبات NBO در سطح نظری B3LYP/6-311++G(d,p)

NBO	I1		B1	
	Hybrids	Occupancy	Hybrids	Occupancy
LP (N1)	$p^{1.00}$	۱/۶۸	$p^{1.00}$	۱/۶۶
σ (N1 – C2)	$sp^{1.92} - sp^{2.20}$	۱/۹۹	$sp^{1.89} - sp^{2.28}$	۱/۹۹
σ (N1 – C5)	$sp^{1.79} - sp^{2.75}$	۱/۹۹	$sp^{1.78} - sp^{2.80}$	۱/۹۸

علاوه بر این‌ها، اختلاف قابل توجهی در مقادیر انرژی برهم کنش انتقال بار بین جفت الکترون تنهای N1 با سایر NBOها در مولکول‌های I1 و B1 مشاهده نشده است (جدول ۵). بنابراین، نتایج حاصل از محاسبات NBO تفاوت قابل توجهی در خاصیت نوکلئوفیلی N1 برای دو ترکیب نشان نمی‌دهد.

جدول ۵. انرژی برهم کنش بین NBOهای دهنده (جفت الکترون آزاد N1) و گیرنده در ایزومرهای I1 و B1 بر حسب کیلو کالری بر مول

Donor	Acceptor	$E^{(2)}$	
		I1	B1
LP (N1)	RY^*3 (C2)	۲/۲۴	۱/۴۹
LP (N1)	RY^*3 (C5)	۱/۹۱	۱/۴۷
LP (N1)	π^* (C2 – O10)	۵۰/۷۱	۶۰/۱۳
LP (N1)	π^* (C5 – C6)	۳۸/۳۰	۳۵/۷۳

RY^* اوربیتال‌های مجازی ضد پیوندی

در گام بعدی، با در نظر گرفتن دو مرحله‌ای بودن واکنش B1 و I1 با RX در حضور باز، آنیون‌های B^- و I^- به عنوان نوکلئوفیل مورد بررسی قرار گرفته‌اند (شکل ۷). ابتدا ساختار این دو آنیون در سطح نظری B3LYP/6-311++G(d,p) بهینه شده و سپس محاسبات NBO برای آن‌ها انجام گرفته است. نتایج این محاسبات در جداول ۶ تا ۸ آورده شده‌اند.



شکل ۷. آنیون‌های حاصل از واکنش B1 و I1 با باز

جدول ۶. مقایسه خصوصیات اتم N1 در آنیون‌های I⁻ و B⁻ حاصل از محاسبات NBO در سطح نظری B3LYP/6-311++G(d,p)

LP1 (N1)	sp ^{1.83}	۱/۹۳	sp ^{1.90}	۱/۹۳
LP2 (N1)	p ^{1.00}	۱/۴۰	-	-
σ (N1 – C2)	sp ^{2.13} – sp ^{1.81}	۱/۹۸	sp ^{1.98} – sp ^{1.81}	۱/۹۸
σ (N1 – C5)	sp ^{2.01} – sp ^{2.22}	۱/۹۸	sp ^{2.08} – sp ^{2.31}	۱/۹۸
π (N1 – C5)	-	-	p ^{1.00} – p ^{1.00}	۱/۶۷

جدول ۶ نشان می‌دهد که در ساختار آنیون B⁻، اتم N1 دارای دو پیوند σ (با اتم‌های C2 و C5) و یک پیوند π (با اتم C5) می‌باشد. این در حالی است که این اتم در آنیون I⁻ دارای پیوند پای نبوده و فقط دو پیوند سیگما دارد. در مقابل در آنیون I⁻، اتم N1 دارای دو جفت الکترون تنها می‌باشد (یکی در اوربیتال هیبریدی sp^{1.83} با میزان اشغال ۱/۹۳ و دیگری در اوربیتال خالص p با میزان اشغال ۱/۴۰) اما در آنیون B⁻ تنها یک جفت الکترون غیر پیوندی (در اوربیتال هیبریدی sp^{1.90} با میزان اشغال ۱/۹۳) وجود دارد. همچنین انرژی برخی از برهم کنش‌ها میان NBOهای دهنده و گیرنده (E⁽²⁾) در آنیون‌های I⁻ و B⁻ در جدول ۷ ارائه شده است. نتایج نشان می‌دهد که جفت الکترون دوم در I⁻ به یک پیوند π در B⁻ تبدیل شده است، که برهم کنش‌های قوی با برخی از اوربیتال‌های پیوندی ذاتی در مولکول دارد و نه تنها به عنوان دهنده الکترون، بلکه به عنوان پذیرنده الکترون نیز عمل می‌کند.

جدول ۷. انرژی برخی از برهم کنش‌ها میان NBO دهنده و گیرنده در آنیون‌های I⁻ و B⁻

I ⁻			B ⁻		
Donor	Acceptor	E ⁽²⁾	Donor	Acceptor	E ⁽²⁾
LP1 (N1)	RY*2 (C2)	۳/۲۲	LP1 (N1)	RY*2 (C2)	۲/۸۱
LP1 (N1)	RY*1 (C5)	۴/۴۴	LP1 (N1)	RY*1 (C5)	۳/۹۷
LP1 (N1)	σ* (C2 – C3)	۷/۷۵	LP1 (N1)	σ* (C2 – C3)	۸/۱۱
LP1 (N1)	σ* (C4 – C5)	۷/۶۸	LP1 (N1)	σ* (C4 – C5)	۷/۰۴
LP2 (N1)	π* (C2 – O10)	۸۷/۳۰	π (N1 – C5)	π* (C2 – O10)	۵۶/۳۵
LP2 (N1)	π* (C4 – C5)	۸۰/۷۷	π (N1 – C5)	π* (C4 – C9)	۹/۸۲
π (C2 – O10)	LP2 (N1)	۷/۲۲	π (C6 – C7)	π* (N1 – C5)	۲۶/۶۷
π (C4- C5)	LP2 (N1)	۴۴/۳۷	π* (N1 – C5)	π* (C6 – C7)	۴۱۳/۸۶

بنابراین بر اساس نتایج جداول ۶ و ۷ می‌توان گفت که تبدیل یک جفت الکترون غیر پیوندی در I⁻ به یک پیوند π در B⁻، که بر اساس مقادیر انرژی E⁽²⁾ دارای برهم کنش‌های بسیار قوی با سایر اوربیتال‌های پیوندی طبیعی در مولکول است، عامل اصلی از بین رفتن خاصیت نوکلوفیلی اتم N1 در آنیون B⁻ می‌باشد.

۴. نتیجه گیری

مطالعات ساختاری ترکیب PHIO نشان می‌دهد که فرم لاکتام-هیدرازونی ایزومر B1 تنها ایزومر پایدار این ترکیب می‌باشد. همچنین در بررسی ایزومرهای ایساتین، فرم کتو-لاکتامی II نسبت به سایر فرم‌ها پایدارتر است. نتایج محاسبات نشان می‌دهد که درگیر بودن پروتون H1 در پیوند هیدروژنی درون مولکولی فرم لاکتیم-هیدرازونی ترکیب واسطه PHIO، به عنوان عامل تضعیف یا از بین برنده خاصیت نوکلوفیلی N1 قابل قبول نمی‌باشد. به منظور ارائه توجیه صحیح این مساله، محاسبات نظری اوربیتال‌های پیوندی ذاتی به کار گرفته شد. نتایج حاصل از این محاسبات برای ایزومرهای پایدار واکنشگرهای I و B (یعنی I1 و B1) تفاوت چشمگیری در خاصیت نوکلوفیلی N1 دو ترکیب نشان نمی‌دهد. در حالیکه نتایج محاسبات NBO روی آنیون‌های B⁻ و I⁻ به عنوان نوکلوفیل، نشان می‌دهد که تبدیل یک جفت الکترون غیر پیوندی در I⁻ به یک پیوند π در B⁻، که بر اساس مقادیر انرژی E⁽²⁾ دارای برهم کنش‌های بسیار قوی با سایر اوربیتال‌های پیوندی طبیعی در مولکول و در نتیجه به شدت غیر مستقر است، عامل اصلی از بین رفتن خاصیت نوکلوفیلی اتم N1 در آنیون B⁻ می‌باشد.

۵. مراجع

- [1] Guo, Y. and Chen, F., TLC-UV-spectrophotometric and TLC-scanning determination of isatin in leaf of *Isatis*. *Zhongcaoyao*, 17 (1986) 8-11.
- [2] Igosheva, N., Matta, S. and Glover, V., Effect of acute stress and gender on isatin in rat tissues and serum. *Physiology & behavior*, 80(5) (2004) 665-668.
- [3] Usami, N., Kitahara, K., Ishikura, S., Nagano, M., Sakai, S. and Hara, A., Characterization of a major form of human isatin reductase and the reduced metabolite. *European Journal of Biochemistry*, 268(22), Usami, N., Kitahara, K., Ishikura, S., Nagano, M., Sakai, S. and Hara, A., Characterization of a major form of human isatin reductase and the reduced metabolite. *European Journal of Biochemistry*, 268(22) (2001) 5755-5763.
- [4] Pakravan, P., Kashanian, S., Khodaei, M.M. and Harding, F.J., Biochemical and pharmacological characterization of isatin and its derivatives: from structure to activity. *Pharmacological Reports*, 65(2) (2013) 313-335 .
- [5] Xie, C., Tang, L.M., Li, F.N., Guan, L.P., Pan, C.Y. and Wang, S.H., Structure-based design, synthesis, and anticonvulsant activity of isatin-1-N-phenylacetamide derivatives. *Medicinal Chemistry Research*, 23(5) (2014) 2161-2168.
- [6] Brittenham, G.M., Griffith, P.M., Nienhuis, A.W., McLaren, C.E., Young, N.S., Tucker, E.E., Allen, C.J., Farrell, D.E. and Harris, J.W., Efficacy of deferoxamine in preventing complications of iron overload in patients with thalassemia major. *New England Journal of Medicine*, 331(9) (1994) 567-573.
- [7] Jarrahpour, A., Khalili, D., De Clercq, E., Salmi, C. and Brunel, J.M., Synthesis, antibacterial, antifungal and antiviral activity evaluation of some new bis-Schiff bases of isatin and their derivatives. *Molecules*, 12(8) (2007) 1720-1730.
- [8] Sridhar, S.K., Saravanan, M. and Ramesh, A., Synthesis and antibacterial screening of hydrazones, Schiff and Mannich bases of isatin derivatives. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 36(7) (2001) 615-625.
- [9] Nami, N. and Hosseinzadeh, M., Synthesis of some isatin-3-substituted derivatives. *Heterocyclic Communications*, 13(6) (2007) 403-406.
- [10] Naumov, P. and Anastasova, F., Experimental and theoretical vibrational study of isatin, its 5-(NO₂, F, Cl, Br, I, CH₃) analogues and the isatinato anion. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 57(3) (2001) 469-481.
- [11] Da Silva, J.F., Garden, S.J. and Pinto, A.C., The chemistry of isatins: a review from 1975 to 1999. *Journal of the Brazilian Chemical Society*, 12(3) (2001) 273-324.
- [12] Rad, M.S. and Maghsoudi, S., Two-step three-component process for one-pot synthesis of 8-alkylmercaptocaffeine derivatives. *RSC Advances*, 6(74) (2016) 70335-70342.
- [13] Stojčeva Radovanović, B.C. and Anđelković, S.S., Synthesis and spectral characterization of N-[5-nitro-2-furfurylidene]-N2-[β-isatin] azine and its Zn (II), Cu (II) and Ni (II) complexes. *Spectroscopy letters*, 31(1) (1998) 63-70.
- [14] Vine, K.L., Locke, J.M., Ranson, M., Pyne, S.G. and Bremner, J.B., In vitro cytotoxicity evaluation of some substituted isatin derivatives. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 15(2) (2007) 931-938.
- [15] Konstantinović, S.S., Radovanović, B.C., Sovilj, S.P. and Stanojević, S., Antimicrobial activity of some isatin-3-thiosemicarbazone complexes. *Journal of the Serbian Chemical Society*, 73(1) (2008) 7-13.
- [16] Dennington, R., Keith, T. and Millam, J., Semichem Inc. *Shawnee Mission KS, GaussView, Version, 5* (2009).
- [17] 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. and Nakatsuji, H., Gaussian 09, Revision A. 02; Gaussian, Inc: Wallingford, CT, 2009. *There is no corresponding record for this reference* (2015).

- [18] Becke, A.D., Density-functional exchange-energy approximation with correct asymptotic behavior. *Physical review A*, 38(6) (1988) 3098-3110.
- [19] Becke, A.D., Density-functional thermochemistry. III. The role of exact exchange. *The Journal of chemical physics*, 98(7) (1993) 5648-5652.
- [20] Lee, C., Yang, W. and Parr, R.G., Development of the Colle-Salvetti correlation-energy formula into a functional of the electron density. *Physical review B*, 37(2) (1988) 785-812.
- [21] Weinhold, F. and Glendening, E.D., *NBO 5.0 Program Manual: Natural Bond Orbital Analysis Programs. Theoretical Chemistry Institute and Department of Chemistry, University of Wisconsin, Madison, WI*, (2001) 53706.
- [22] Garden, S.J., Pinto, A.C., Wardell, J.L., Low, J.N. and Glidewell, C., Hydrogen-bonded chains of rings linked by iodo-carbonyl interactions in 5-iodoisatin and hydrogen-bonded sheets in 7-trifluoromethylisatin. *Acta Crystallographica Section C: Crystal Structure Communications*, 62(6) (2006) o321-o323.

