



## بررسی ساختارهای گذار فرایندهای توتومریزاسیون حاصل از انتقالات (N-N) یکی از مشتقات سیتوزین

بهزاد چهکندی\*، علی محبوبی فر، مجید محمد حسینی

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

تاریخ ثبت اولیه: ۱۳۹۰/۱۰/۲۷، تاریخ دریافت نسخه اصلاح شده: ۱۳۹۰/۱۲/۲۰، تاریخ پذیرش قطعی: ۱۳۹۱/۱/۲۳

### چکیده

در این تحقیق بررسی توتومریزاسیون و ساختارهای گذار یکی از مشتقات سیتوزین (۹-۱) در فاز گازی در عدم حضور و در حضور یک تا سه مولکول آب با استفاده از محاسبات کوانتومی به روش DFT در سطح B3LYP/6-311++G(d,p) در فاز گازی انجام شده است. ژئومتری های ۱۰ توتومر ممکن ۶-هیدروکسی-۵-فلوئوروسیتوزین و تعادل های بین آنها که ناشی از انتقال ۱ و ۳ پروتون بین اتمهای N است مورد بررسی قرار گرفتند. نتایج نشان میدهد که توتومرهای ۶ و ۱۰ به ترتیب پایدار ترین و ناپایدار ترین ساختارها و تعادل ۶  $\rightleftharpoons$  ۵ کمترین مقدار  $\Delta G$  و بیشترین مقدار ثابت تعادل را دارد. بررسی تعادل های توتومری و محاسبه ثابت سرعت آنها در غیاب مولکول های آب و در حضور یک تا سه مولکول آب نشان می دهد در حضور مولکول های آب سد انرژی پتانسیل به طور قابل توجهی کاهش می یابد بنابراین توتومریزاسیون در حضور مولکولهای آب به ویژه به کمک دو مولکول آب سریعتر انجام می شود.

واژه های کلیدی: فلوئوروسیتوزین، توتومری، انتقال پروتون، حالت گذار.

### ۱. مقدمه

و بررسی بوده است و این به دلیل اهمیت ساختار آنها در فرآیندهای بیولوژیکی می باشد. اسید های نوکلئیک به زنجیره های طویل مولکولی که از بهم پیوستن تعداد زیادی نوکلئوتید تشکیل شده است گفته می شود [۳]. باز های پیریمیدینی عضوی از خانواده دی آزینها می باشند که در بسیاری از ترکیبات طبیعی نظیر ویتامین تیامین (B<sub>1</sub>)، ریوفلاوین، اسید فولیک [۴] و بسیاری از ترکیبات سنتتیک نظیر

مفهوم توتومری را می توان ورای شکل های انول-کتو بسط داد [۱]. ترکیبات هتروسیکلیک موادی حلقوی هستند که دارای هر دو نوع اتم کربنی و غیر کربنی (هترو) می باشند [۲]. واکنش توتومریزاسیون بازهای سازنده اسید های نوکلئیک و مطالعه پایداری آنها در محیط های مختلف و نیز مقایسه نتایج بدست آمده از محاسبات تئوری و داده های تجربی از سال های پیش مورد تحقیق

\* عهده دار مکاتبات: بهزاد چهکندی

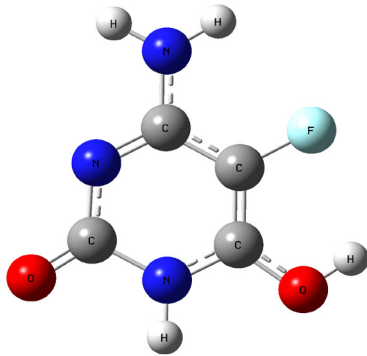
نشانی: دانشگاه آزاد اسلامی، واحد شاهرود، گروه شیمی، شاهرود، ایران.

تلفن: ۰۲۷۳-۳۳۹۴۲۸۹ پست الکترونیکی: behahkandi@gmail.com

در این رابطه  $k_B$  ثابت بولتسمان،  $h$  ثابت پلانک و  $\Delta G^\ddagger$  انرژی آزاد گیبس اکتیواسیون واکنش است. همه محاسبات در فاز گازی و دمای ۲۹۸/۱۵ کلوین و فشار ۱ اتمسفر با استفاده از نرم افزار Gaussian 09 انجام شده اند [۱۴].

### ۳. نتایج و بحث

۱-۳. بررسی تعادل های توتومری در عدم حضور مولکول های آب  
ساختار سه بعدی بهینه شده مولکول ۶- هیدروکسی  
۵-فلوئوروسیتوزین در شکل ۱ نشان داده شده است. محاسبات انجام شده حاکی از وجود ۵ تعادل توتومری ناشی از انتقال ۱ و ۳ پروتون بین اتم های N و ۱۰ توتومر است (شکل ۲). انرژی های نسبی توتومرهای مختلف در جدول ۱ آورده شده است. بر اساس نتایج جدول ۱ توتومرهای ۶ و ۱۰ به ترتیب پایدارترین و ناپایدارترین ساختارها هستند. مقادیر انرژی آزاد گیبس نیز همین نتیجه را نشان می دهد.



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

همانطور که مشاهده می شود ترتیب پایداری ساختارها به صورت  $۱۰ < ۴ < ۸ < ۹ < ۷ < ۲ < ۱ < ۳ < ۵ < ۶$  است.

بعد از بهینه سازی تمام حالات مشخص شد که به غیر از توتومرهای ۱، ۲، ۳ و ۴ که مسطح می باشند، بقیه توتومرها غیر مسطح هستند که آن هم به علت وجود اتم هیدروژن بر روی اتم کربن متصل به فلوئور می باشد که یکی از علل آن تغییر هیبریداسیون کربن از  $sp^3$  به  $sp^2$  است.

با استفاده از محاسبات فرکانس در سطح محاسباتی مشابه برای همه توتومرها و عدم وجود مقادیر منفی فرکانس، پایداری ترمودینامیکی

اسید باربیتویک و ورنال [۵] یافت می شود. سیتوزین یکی از چهار باز اصلی DNA و RNA می باشد [۳] که اولین بار در سال ۱۸۹۴ در غده تیموس یافت و در سال ۱۹۰۳ سنتز شد [۶].

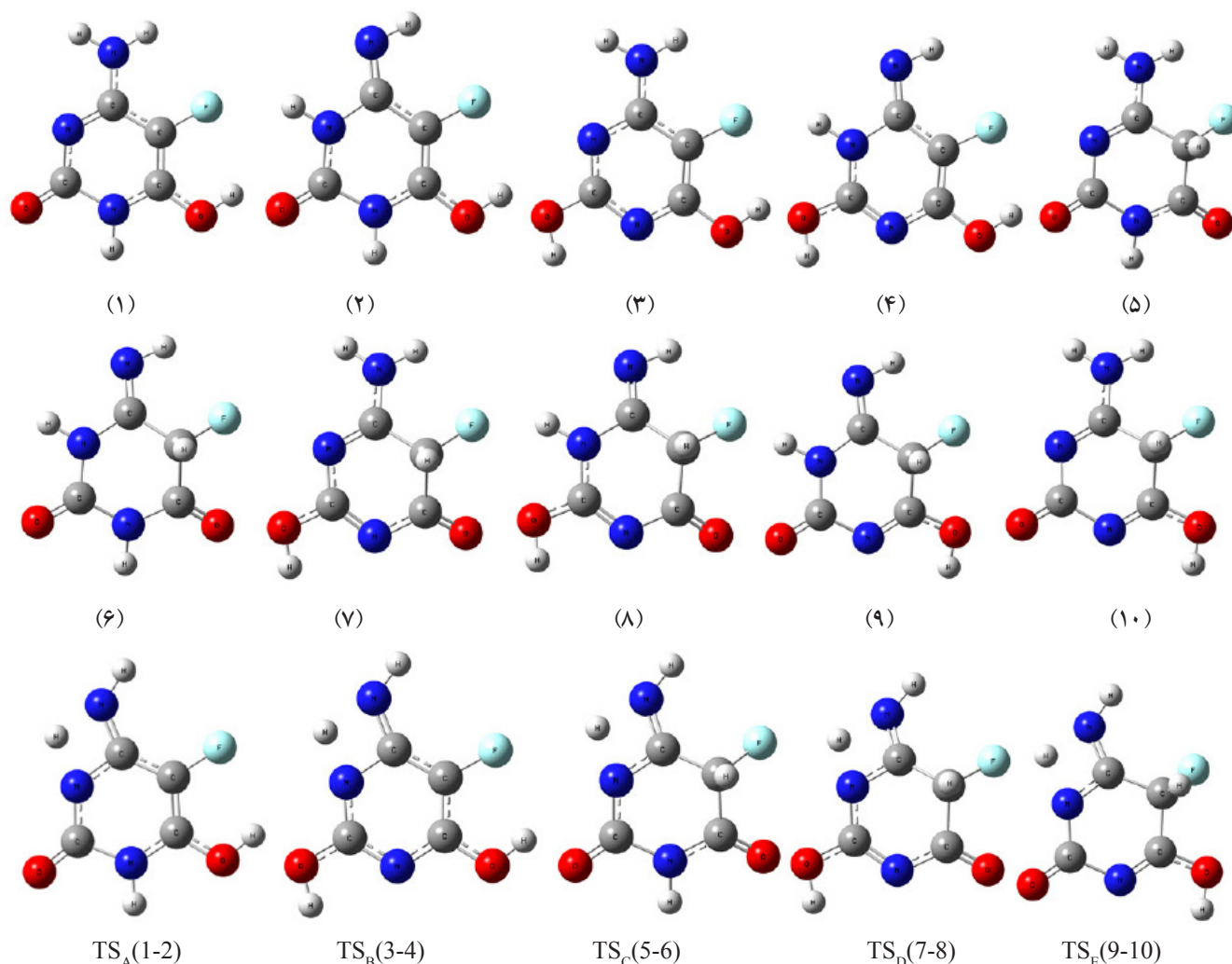
از جمله مطالعات انجام شده در این زمینه میتوان به بررسی توتومریزاسیون اوراسیل، تیمین، ۵-فلوئورو اوراسیل در فاز گازی و محلول [۷-۸] و مطالعه تئوری فرآیند توتومری سیتوزین در محیط آبی اشاره کرد [۹]. فلوسیتوزین یک عامل ضد قارچی است که برای درمان اثرات قارچی شدید استفاده می شود. به خصوص وقتی که با آمفوتریسین B ترکیب شده باشد [۱۰]. فعالیت ضد قارچی فلوسیتوزین ناشی از ترکیب فلوئور و اوراسیل است که از فرآیند سنتز DNA و RNA جلوگیری می کند.

بررسی فرآیند های توتومریزاسیون و حالات گذار ناشی از انتقال پروتون بین اتمهای N مولکول ۶- هیدروکسی-۵-فلوئوروسیتوزین (HFC) در فاز گازی در عدم حضور و در حضور یک تا سه مولکول آب با استفاده از محاسبات کوانتومی در سطح B3LYP/6-311++G(d,p) انجام شده است.

### ۲. روش های محاسباتی

برای بدست آوردن ساختار بهینه توتومرهای مختلف HFC از روش DFT در سطح محاسباتی B3LYP/6-311++G(d,p) [۱۲-۱۳] استفاده شده است. همچنین با استفاده از محاسبات فرکانس در سطح محاسباتی مشابه خواص ترمودینامیکی فرآیند های توتومری مربوطه تعیین شده اند. عدم وجود فرکانس منفی برای توتومرهای مورد مطالعه نشان دهنده پایداری ترمودینامیکی آنهاست. همچنین حالات گذار تعادل های توتومری مربوطه در عدم حضور و در حضور یک تا سه مولکول آب با استفاده از روش های QST2 و QST3 محاسبه و مقادیر ترمودینامیکی و سینتیکی واکنش های مربوطه تعیین شده اند. وجود یک فرکانس منفی در محاسبات فرکانس تأییدی بر وجود حالت گذار است، همچنین با انجام محاسبات IRC صحت حالت های گذار مورد تأیید قرار گرفتند. برای بدست آوردن ثابت سرعت از معادله آیرینگ (رابطه ۱) استفاده شده است [۱۱-۱۳].

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



شکل ۱. ده تومر مختلف مولکول HFC ناشی از انتقال ۳ پروتون بین اتم های نیتروژن و حالات گذار مربوط به آنها.

جدول ۱. انرژی های نسبی ( $\Delta E$  و  $\Delta G$ ) تومر های مولکول HFC در فاز گازی در سطح محاسباتی B3LYP/6-311++G(d,p) بر حسب kcal/mol.

Tautomer	۱	۲	۳	۴	۵	۶	۷	۸	۹	۱۰
Relative Energies	۸/۳۱(۶/۲۸)	۱۰/۷۷(۱۰/۱۸)	۵/۱۲(۴/۷۰)	۱۹/۰۱(۱۸/۹۷)	۰/۷۲(۰/۱۷)	۰(۰)	۱۴/۴۵(۱۴/۱۸)	۱۷/۳۴(۱۷/۰۸)	۱۷/۱۳(۱۶/۷۶)	۱۹/۸۶(۱۹/۰۲)

\* مقادیر داخل پرانتز انرژی های آزاد گیبس نسبی ( $\Delta G$ ) هستند.

باشند. با توجه به نتایج جدول ۲ واکنش های  $۳ \rightarrow ۴$  و  $۵ \rightarrow ۶$  به ترتیب بیشترین و کمترین مقادیر  $\Delta G$  را دارند. همچنین ثابت تعادل واکنش های تومری از رابطه  $K = e^{\frac{-\Delta G}{RT}}$  محاسبه می شود که برای واکنش های  $۳ \rightarrow ۴$  و  $۵ \rightarrow ۶$  به ترتیب  $۳/۱۸ \times 10^{-11}$  و  $۱/۴۰$  می باشند به عبارتی واکنش  $۵ \rightarrow ۶$  محصولی با بیشترین پایداری ترمودینامیکی (تومر ۶) را تولید می کند.

آنها تأیید شده اند به عبارتی در نقطه مینیم انرژی پتانسیل خود قرار دارند. همچنین با استفاده از محاسبات فرکانس مقادیر ترمودینامیکی تعادل های تومریزاسیون از قبیل  $\Delta E$ ،  $\Delta H$ ،  $\Delta G$ ،  $K_{eq}$  بدست آمده اند (جدول ۲). نتایج نشان می دهند تغییرات انرژی آزاد گیبس برای تعادل های تومری  $۱ \rightarrow ۲$ ،  $۳ \rightarrow ۴$ ،  $۵ \rightarrow ۶$ ،  $۷ \rightarrow ۸$ ،  $۹ \rightarrow ۱۰$  به ترتیب  $۳/۹۰$ ،  $۱۴/۲۷$ ،  $-۰/۱۷$ ،  $۲/۹۱$  و  $۲/۲۵$  کیلوکالری بر مول می

ناشی از انتقال پروتون در غیاب مولکول های آب قابل انجام نیستند [۲۹]. در این بخش برای بررسی اثر مولکول های آب در فرایندهای توتومریزاسیون مولکول HFC با قرار دادن ۱ تا ۳ مولکول آب در مجاورت توتومرهای مورد مطالعه و انجام محاسبات کوانتومی ساختارهای بهینه توتومرهای مربوطه را بدست آورده و با استفاده از محاسبات فرکانس خواص ترمودینامیکی واکنش های مربوطه محاسبه شده اند، همچنین برای بدست آوردن حالات گذار بین هر جفت توتومر از روش های QST2 و QST3 استفاده شده است. خواص ترمودینامیکی و سینتیکی واکنش های مورد نظر در حضور یک تا سه مولکول آب در جدول ۲ آورده شده است. به عنوان نمونه ساختارهای بهینه توتومرهای ۱، ۲ و حالت گذار آنها در حضور یک تا سه مولکول آب در شکل ۳ آورده شده است.

جدول ۲. مقادیر ترمودینامیکی و سینتیکی توتومرهای مختلف، تعادل های آنها و حالات گذار مربوطه در عدم حضور آب و در حضور ۱-۳ مولکول آب در فاز گازی در سطح محاسباتی B3LYP/6-311++G(d,p).

	No Water	1 Water	2 Water	3 Water
1→2				
ΔE	۳/۲۱	۳/۷۶	۴/۳۸	۴/۴۰
ΔH	۲/۸۳	۳/۵۸	۴/۲۲	۴/۴۴
ΔG	۳/۹۰	۳/۹۵	۴/۵۴	۳/۷۴
K <sub>eq</sub>	۱/۳۵×۱۰ <sup>-۲</sup>	۱/۲۴×۱۰ <sup>-۲</sup>	۴/۵۷×۱۰ <sup>-۲</sup>	۱/۷۷×۱۰ <sup>-۲</sup>
ΔG <sup>#</sup> <sub>1-TSA</sub>	۴۲/۰۵	۱۶/۱۰	۱۵/۴۴	۱۹/۰۳
ΔG <sup>#</sup> <sub>2-TSA</sub>	۳۸/۱۵	۱۲/۱۵	۱۰/۹۰	۱۵/۲۹
k <sub>1,2</sub> forward	۷/۲۱×۱۰ <sup>-۱۹</sup>	۸/۸۸	۲۷/۱۷	۶/۲۱×۱۰ <sup>-۲</sup>
k <sub>1,2</sub> reverse	۵/۳۳×۱۰ <sup>-۱۶</sup>	۷/۱۵×۱۰ <sup>-۳</sup>	۵/۹۴×۱۰ <sup>-۲</sup>	۳۵/۰۲
3→4				
ΔE	۱۴/۴۲	۱۲/۰۳	۱۱/۱۲	۱۱/۲۱
ΔH	۱۴/۵۵	۱۱/۶۹	۱۰/۷۹	۱۰/۹۶
ΔG	۱۴/۲۷	۱۲/۵۱	۱۱/۵۹	۱۱/۴۸
K <sub>eq</sub>	۳/۱۸×۱۰ <sup>-۱۱</sup>	۶/۲۶×۱۰ <sup>-۱۱</sup>	۲/۹۸×۱۰ <sup>-۹</sup>	۳/۵۸×۱۰ <sup>-۹</sup>
ΔG <sup>#</sup> <sub>3-TSB</sub>	۴۶/۹۳	۲۰/۵۵	۱۹/۰۴	۲۲/۰۸
ΔG <sup>#</sup> <sub>4-TSB</sub>	۳۲/۶۶	۸/۰۴	۷/۴۴	۱۰/۶۰
k <sub>3,4</sub> forward	۱/۸۵×۱۰ <sup>-۲۲</sup>	۴/۷۳×۱۰ <sup>-۲</sup>	۶/۱۰×۱۰ <sup>-۲</sup>	۳/۵۴×۱۰ <sup>-۲</sup>
k <sub>3,4</sub> reverse	۵/۸۳×۱۰ <sup>-۱۲</sup>	۷/۵۵×۱۰ <sup>-۶</sup>	۲/۰۹×۱۰ <sup>-۷</sup>	۹/۹۰×۱۰ <sup>-۴</sup>
5→6				
ΔE	-۰/۲۷	۰/۹۴	۱/۶۸	۲/۴۲
ΔH	-۰/۴۳	۰/۸۱	۱/۵۵	۲/۳۵
ΔG	-۰/۱۷	۱/۰۶	۱/۸۵	۲/۳۴
K <sub>eq</sub>	۱/۴۰	۱/۶۶×۱۰ <sup>-۱</sup>	۴/۳۶×۱۰ <sup>-۲</sup>	۱/۹۰×۱۰ <sup>-۲</sup>
ΔG <sup>#</sup> <sub>5-TSC</sub>	۴۲/۴۴	۱۵/۸۲	۱۴/۶۲	۱۶/۸۸
ΔG <sup>#</sup> <sub>6-TSC</sub>	۴۲/۶۲	۱۴/۷۶	۱۲/۷۷	۱۴/۵۴
k <sub>5,6</sub> forward	۳/۷۲×۱۰ <sup>-۱۹</sup>	۱۴/۲۷	۱/۰۹×۱۰ <sup>-۲</sup>	۲/۳۷
k <sub>5,6</sub> reverse	۲/۷۴×۱۰ <sup>-۱۹</sup>	۸۵/۹۶	۲/۵۰×۱۰ <sup>-۲</sup>	۱/۲۵×۱۰ <sup>-۲</sup>

همچنین حالات گذار واکنش های مورد نظر با استفاده از روش های QST2 و QST3 بدست آمده اند که ساختار بهینه شده آنها در شکل ۲ آورده شده است، سپس با استفاده از محاسبات بهینه سازی و فرکانس در سطح B3LYP/6-311++G(d,p) برای حالات گذار خواص ترمودینامیکی و سینتیکی واکنش های رفت و برگشت تعادل های مورد نظر محاسبه شده اند. نتایج نشان می دهند به طور کلی در عدم حضور مولکول های آب واکنش های مورد مطالعه مقادیر انرژی آزادگیس فعالسازی (ΔG<sup>#</sup>) بالایی دارند.

برای مسیر رفت (forward)، تعادل های ۱→۲ و ۳→۴ به ترتیب کمترین و بیشترین مقدار ΔG<sup>#</sup> را دارند در نتیجه مسیر رفت واکنش ۱→۲ بیشترین و واکنش ۳→۴ کمترین سرعت را دارا می باشند (جدول ۲). مقادیر ΔG<sup>#</sup> و ثابت سرعت (k) برای مسیر رفت تعادل های ۱→۲، ۳→۴، ۵→۶، ۷→۸، ۹→۱۰ به ترتیب ۴۲/۰۵، ۳۸/۱۵، ۴۶/۹۳، ۴۲/۴۴، ۴۳/۶۸، ۴۴/۴۶، ۷/۲۱×۱۰<sup>-۱۹</sup>، ۱/۸۵×۱۰<sup>-۲۲</sup>، ۳/۷۲×۱۰<sup>-۱۹</sup>، ۴/۵۶×۱۰<sup>-۲۰</sup>، ۱/۲۲×۱۰<sup>-۲۰</sup> هستند و برای مسیر برگشت (reverse) این مقادیر به ترتیب ۳۸/۱۵، ۳۲/۶۶، ۴۲/۶۲، ۴۰/۷۷، ۴۲/۲۱ و ۵/۳۳×۱۰<sup>-۱۶</sup>، ۵/۸۳×۱۰<sup>-۱۲</sup>، ۲/۷۴×۱۰<sup>-۱۹</sup>، ۶/۳۰×۱۰<sup>-۱۸</sup>، ۵/۵۰×۱۰<sup>-۱۰</sup> می باشند که واکنش های ۳→۴ و ۵→۶ به ترتیب کمترین و بیشترین سد انرژی فعالسازی را دارند به عبارتی در مسیر برگشت واکنش ۳→۴ بیشترین سرعت و واکنش ۵→۶ کمترین سرعت را دارد. به طور کلی واکنش ۳→۴ در مسیر برگشت کمترین انرژی فعالسازی و بیشترین سرعت را در بین همه واکنش ها داراست.

### ۲-۳. بررسی تعادل های توتومری در حضور مولکول های آب

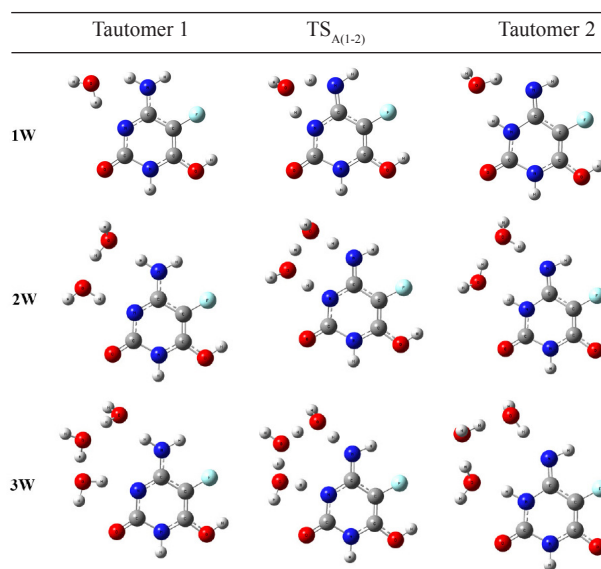
انتقالات بین مولکولی با استفاده از محیط پروتیک یکی از موضوعات مهم در مطالعات تئوری و تجربی است [۱۸-۱۵]. در واقع کلاسترهای آب با انتقالات متعدد و هماهنگ پروتون می توانند مسیر انتقال پروتون [۱۹] را در فرایندهای توتومری [۲۰-۲۶] و ایزومریزاسیون [۲۶-۲۷] تحت تأثیر قرار دهند. مولکول های آب بدلیل شرکت در ایجاد پیوندهای هیدروژنی درون مولکولی [۲۶-۲۸] واکنش انتقال پروتون را در مقایسه با سیستم های بدون حضور آب، در مسیری با سد انرژی کمتر هدایت می کنند. Enchev و همکارانش دریافتند برخی از انواع فرایندهای توتومری

ادامه جدول ۲.

7→8				
$\Delta E$	۲/۹۵	۲/۹۲	۲/۹۶	۳/۱۵
$\Delta H$	۳/۰۱	۲/۸۱	۲/۸۴	۳/۱۷
$\Delta G$	۲/۹۱	۳/۰۳	۳/۱۷	۲/۷۵
$K_{eq}$	$7/23 \times 10^{-2}$	$5/90 \times 10^{-2}$	$4/65 \times 10^{-2}$	$9/48 \times 10^{-2}$
$\Delta G_{7-TSD}^\ddagger$	۴۳/۶۸	۱۶/۵۵	۱۴/۴۰	۱۷/۴۷
$\Delta G_{8-TSD}^\ddagger$	۴۰/۷۷	۱۳/۵۲	۱۱/۲۲	۱۴/۷۲
$k_{7-8}$ forward	$4/56 \times 10^{-2}$	۴/۱۴	$1/58 \times 10^2$	$8/72 \times 10^{-1}$
$k_{7-8}$ reverse	$6/30 \times 10^{-18}$	$7/02 \times 10^2$	$3/46 \times 10^4$	$9/20 \times 10^1$
9→10				
$\Delta E$	۲/۲۶	۰/۵۷	-۰/۵۵	-۱/۲۳
$\Delta H$	۲/۴۴	۰/۷۱	-۰/۳۹	-۱/۱۸
$\Delta G$	۲/۲۵	۰/۵۰	-۰/۷۰	-۰/۹۴
$K_{eq}$	$2/21 \times 10^{-2}$	$4/3 \times 10^{-1}$	۳/۲۷	۴/۹۲
$\Delta G_{9-TSE}^\ddagger$	۴۴/۴۶	۱۵/۹۵	۱۳/۰۲	۱۶/۰۳
$\Delta G_{10-TSE}^\ddagger$	۴۲/۲۱	۱۵/۴۵	۱۳/۷۲	۱۶/۹۷
$k_{9-10}$ forward	$1/22 \times 10^{-2}$	۱۱/۴۵	$1/64 \times 10^2$	۱/۰۰
$k_{9-10}$ reverse	$5/50 \times 10^{-19}$	۲۶/۷۱	$5/00 \times 10^2$	۲/۰۳

a)  $\Delta E(1 \rightarrow 2) = E_2 - E_1$ ,  $\Delta H(1 \rightarrow 2) = H_2 - H_1$ ,  $\Delta G(1 \rightarrow 2) = G_2 - G_1$ ,  $K_{eq}(1-2) = [2]/[1]$ ,  $\Delta G^\ddagger(1-TS_1) = G_{ts} - G_1$ ,  $\Delta G^\ddagger(2-TS_2) = G_{ts} - G_2$ ,  $k(1-2)$  forward: rate for conversion of 1 to 2,  $k(1-2)$  reverse: rate for conversion of 2 to 1. b) All energetic data have been reported in kcal/mol.

شکل ۳. ساختارهای بهینه توتومرهای ۱ و ۲ و حالت گذار آنها در حضور یک تا سه مولکول آب.



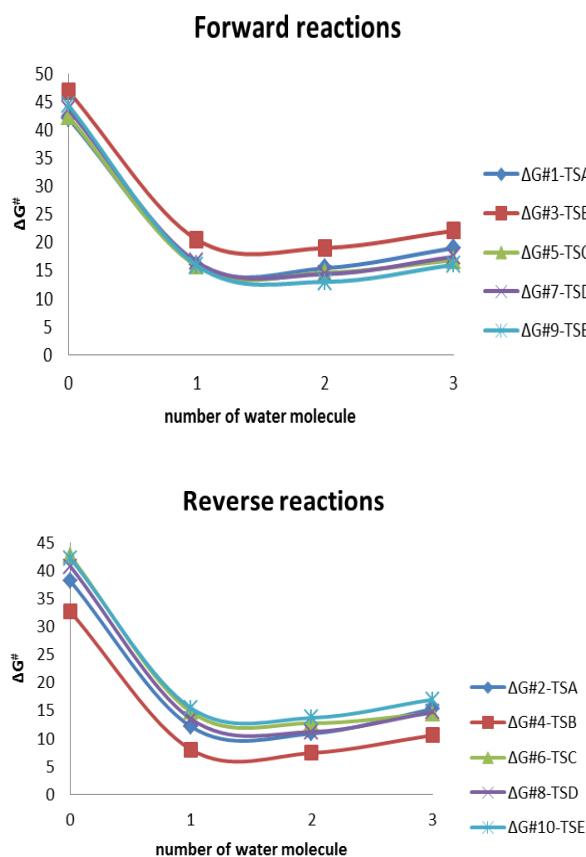
نتایج نشان می دهد مقادیر  $\Delta G$  برای واکنش  $1 \rightarrow 2$  در عدم حضور آب و در حضور یک، دو و سه مولکول آب به ترتیب  $3/95$ ،  $3/90$ ،  $4/54$  و  $3/74$  کیلوکالری برمول هستند، بنابراین مقدار ثابت تعادل به ترتیب  $1/77 \times 10^{-2}$ ،  $4/57 \times 10^{-4}$ ،  $1/24 \times 10^{-3}$  و  $1/35 \times 10^{-3}$  است. این مقادیر نشان می دهد مقدار ثابت تعادل در حضور ۳ مولکول آب

بیشترین مقدار را دارد به عبارتی با افزایش ملکول های آب توتومر پایدارتر می شود. این نتیجه برای تعادل های  $3 \rightarrow 4$ ،  $8 \rightarrow 7$  و  $10 \rightarrow 9$  نیز صادق است، ولی برای واکنش تعادلی  $6 \rightarrow 5$  با افزایش مولکول های آب ثابت تعادل کاهش می یابد (جدول ۲).

با توجه به نتایج جدول ۲ مشاهده می شود در حضور ۱ تا ۳ مولکول آب تعادل های  $10 \rightarrow 9$  و  $4 \rightarrow 3$  به ترتیب کمترین و بیشترین مقادیر  $\Delta G$  را دارند. ثابت تعادل این دو واکنش در حضور یک، دو و سه مولکول آب به ترتیب  $4/3 \times 10^{-1}$ ،  $3/27$ ،  $4/92$  و  $6/26 \times 10^{-1}$ ،  $2/98 \times 10^{-9}$ ،  $3/58 \times 10^{-9}$  هستند که تعادل  $10 \rightarrow 9$  بیشترین مقدار ثابت تعادل را در بین دیگر تعادل های دارا است. روند تغییرات  $\Delta G$  برای همه واکنش ها در حضور ۱، ۲ و ۳ مولکول آب یکسان و به ترتیب  $4 \rightarrow 3 < 3 \rightarrow 2 < 1 \rightarrow 2 < 8 \rightarrow 7 < 6 \rightarrow 5 < 10 \rightarrow 9$  زیر است. همچنین محاسبات حالت گذار نشان می دهد با افزایش مولکول های آب سد انرژی فعالسازی واکنش های توتومری دچار تغییر می شوند. با افزایش یک مولکول آب سد انرژی فعالسازی کاهش می یابد و با افزایش دومین مولکول آب کاهش بیشتری مشاهده می شود ولی افزایش سومین مولکول آب سد انرژی را افزایش می دهد. به عنوان مثال برای واکنش  $1 \rightarrow 2$  در مسیر رفت انرژی فعالسازی  $\Delta G_{1-TSA}^\ddagger$  در عدم حضور آب و در حضور ۱ تا ۳ مولکول آب به ترتیب  $42/05$ ،  $16/10$ ،  $15/44$  و  $19/03$  کیلوکالری بر مول و برای مسیر برگشت  $38/15$ ،  $12/15$ ،  $10/90$  و  $15/29$  است که کمترین مقدار انرژی آزاد گیبس فعالسازی مربوط به حالت ۲ آبه است. همچنین مقادیر ثابت سرعت در مسیرهای رفت و برگشت در عدم حضور آب و در حضور ۱ تا ۳ مولکول آب به ترتیب  $7/21 \times 10^{-19}$ ،  $8/88$ ،  $27/17$ ،  $27/17 \times 10^{-2}$  و  $6/21 \times 10^{-2}$ ،  $5/33 \times 10^{-16}$ ،  $7/15 \times 10^3$ ،  $5/94 \times 10^4$  است که بیشترین مقدار ثابت سرعت در مسیر های رفت و برگشت برای واکنش  $1 \rightarrow 2$  به ترتیب  $27/17$  و  $5/94 \times 10^4$  است.

نتایج جدول ۲ نشان می دهد برای مسیر رفت کمترین مقدار سد انرژی در حضور ۲ مولکول آب مربوط به تعادل  $10 \rightarrow 9$  و برای مسیر برگشت مربوط به تعادل  $4 \rightarrow 3$  است که به ترتیب  $13/02$  و  $7/74$  و ثابت های سرعت برای این واکنش ها به ترتیب  $1/64 \times 10^3$  و  $2/09 \times 10^7$  هستند.

نمودار تغییرات انرژی فعالسازی بر حسب تعداد مولکول های آب در



شکل ۴. تغییرات انرژی آزاد گیبس فعالسازی  $\Delta G^\ddagger$  (kcal/mol) فرایندهای توتومریزاسیون بر حسب تعداد مولکول های آب.

۲- نتایج نشان می دهد کمترین تغییرات انرژی آزاد گیبس و بیشترین مقدار ثابت سرعت مربوط به واکنش  $5 \rightarrow 6$  است به عبارتی واکنش  $5 \rightarrow 6$  محصولی با بیشترین پایداری ترمودینامیکی (توتومر ۶) را تولید می کند.

۳- برای مسیر رفت تعادل های  $1 \rightarrow 2$  و  $3 \rightarrow 4$  به ترتیب کمترین و بیشترین مقدار  $\Delta G^\ddagger$  را دارند در نتیجه مسیر رفت واکنش  $1 \rightarrow 2$  بیشترین و واکنش  $3 \rightarrow 4$  کمترین سرعت را دارا می باشند.

۴- در مسیر برگشت واکنش های  $3 \rightarrow 4$  و  $5 \rightarrow 6$  به ترتیب کمترین و بیشترین سد انرژی فعالسازی را دارند به عبارتی در مسیر برگشت واکنش  $3 \rightarrow 4$  بیشترین سرعت و واکنش  $5 \rightarrow 6$  کمترین سرعت را دارد.

۵- فرایندهای توتومری مورد مطالعه در غیاب مولکول های آب بسیار آهسته هستند اما در حضور آب بویژه یک یا دو مولکول آب خیلی سریع هستند.

مسیر رفت و برگشت برای تعادل های توتومری مختلف در شکل ۴ آورده شده است. همانطور که مشاهده می شود کمترین مقدار  $\Delta G^\ddagger$  و بیشترین مقدار ثابت سرعت در همه فرایندهای توتومری مربوط به حضور ۲ مولکول آب است که برای توجیه آن دو عامل را می توان در نظر گرفت: الف) افزایش سایز حلقه ب) افزایش تعداد جابجایی های اتم هیدروژن در فرایند توتومریزاسیون.

در عدم حضور مولکول آب سایز حلقه از ۴ عضوی به ۶، ۸ و ۱۰ عضوی به ترتیب در حضور یک، دو و سه مولکول آب افزایش می یابد که باعث افزایش سرعت توتومریزاسیون می شود که به دلیل کاهش فشار زاویه ای حلقه است در حالیکه با افزایش تعداد مولکول های آب تعداد جابجایی های اتم هیدروژن به کمک مولکول های آب در فرایند توتومریزاسیون افزایش می یابد (شکل ۳)، بنابراین دلیل اثر دوم سرعت کم می شود. این دو عامل در خلاف جهت هم عمل می کنند که باعث می شود که حداکثر سرعت و به عبارتی حداقل سد انرژی مربوط به دو مولکول آب باشد. طبق شکل ۴ تعداد بهینه مولکول های آب بین ۱ و ۲ است. به طور خلاصه می توان گفت فرایندهای توتومری مورد مطالعه در غیاب مولکول های آب بسیار آهسته هستند اما در حضور آب بویژه یک یا دو مولکول آب خیلی سریع هستند.

#### ۴. نتیجه گیری

محاسبات DFT در سطح B3LYP/6-311++G(d,p) برای بررسی توتومریزاسیون HFC در فاز گازی در عدم حضور و در حضور ۱ تا ۳ مولکول آب مورد استفاده قرار گرفته اند. در این مطالعه همه ساختارهای توتومری ممکن HFC ناشی از انتقال پروتون بین اتم های N بهینه شده و با محاسبات فرکانس پایداری ترمودینامیکی آنها تأیید شده اند. به علاوه ساختار گذار بین هر جفت توتومر با استفاده از روش های QST2 و QST3 بدست آمده اند و با انجام محاسبات فرکانس و IRC مورد تأیید قرار گرفته اند. بر اساس محاسبات انجام شده نتایج زیر بدست آمده اند:

۱- توتومرهای ۶ و ۱۰ به ترتیب پایدارترین و ناپایدارترین ساختارها هستند و ترتیب پایداری توتومرهای مورد مطالعه به صورت  $10 > 4 > 8 > 9 > 7 > 2 > 1 > 3 > 5 > 6$  است.

- R. L. Martin, K. Morokuma, V. G. Zakrzewski, G. A. Voth, P. Salvador, J. J. Dannenberg, S. Dapprich, A. D. Daniels, Ö. Farkas, J. B. Foresman, J. V. Ortiz, J. Cioslowski, and D. J. Fox, Gaussian, Inc., Wallingford CT, (2009)
- [15] Y. Shao, L. Yao and S.H. Lin, *Chem. Phys. Lett.*, 478 (2009) 277.
- [16] J.M. Herbert and H.M. Gordon, *J. Phys. Chem. A.*, 109 (2005) 5217.
- [17] A. Allouche, *Surface Sci.*, 406 (1998) 279.
- [18] C.K. Lutrus, D.E. Hagen and S.H. Salk, *J. Chem. Phys.*, 99 (1993) 9962.
- [19] D. Yepes, J.S. Murray, J.C. Santos, A. Toro-Labbé, P. Politzer and P. Jaque, *J. Mol. Model.* (2012), DOI:10.1007/s00894-012-1475-3.
- [20] D. Ahn, S. Lee and B. Kim, *Chem. Phys. Lett.*, 390 (2004) 384.
- [21] A. Karton, R.J. O'Reilly and L.J. Radom, *J. Phys. Chem. A.*, 116 (2012) 4211.
- [22] S. Nachimuthu, J. Gao and D.G. Truhlar, *Chem. Phys.*, 400 (2012) 8.
- [23] A. Furmanchuk, O. Isayev, L. Gorb, O.V. Shishkin, D.M. Hovorun and J. Leszczynski, *Phy. Chem. Chem. Phys.*, 13 (2011) 4311.
- [24] N. Markova, V. Enchev and I. Timtcheva, *J. Phys. Chem. A.*, 109 (2005) 1981.
- [25] D.E. Folmer, E.S. Wisniewski, J.R. Stairs and A.W. Castleman Jr, *J. Phys. Chem. A.*, 104 (2000) 10545.
- [26] Y. Ren, M. Li and N.B. Wong, *J. Mol. Model.*, 11 (2005) 167.
- [27] T. Loerting and K.R. Liedl, *J. Phys. Chem. A.*, 105 (2001) 5137.
- [28] M. Macernis, B.P. Kietis, J. Sulskus, S.H. Lin, M. Hayashi and L. Valkunas, *Chem. Phys. Lett.*, 466 (2008) 223.
- [29] V. Enchev, N. Markova and S. Angelova, *Chem. Phys. Res. J.*, 1 (2007) 1.
۵. مراجع
- [۱] م. هروی، دوره ای کوتاه شیمی آلی هارت کارت هارت، نشر مشهد، ویرایش نهم، (۱۹۹۵).
- [2] Morrison and Boyd, *Organic chemistry.*, 3 (1989).
- [3] D. Elson, *Annu. Rev. Biochem.*, 34 (1965) 449.
- [4] R.A. Cox, *Quart.Rev.*, 22 (1968) 499.
- [5] A. Porter, D. Barton, W. D. Ollis and P. G. Sammes, *In Comprehensive Organic Chemistry.*, Eds; Pergamon Press: London, (1979).
- [6] A. Kossel and H.Z. Steudel, *Physiol. Chem.*, 38 (1903) 49.
- [7] M.B. Smith and J. March, *Advanced Organic Chemistry.*, Wiley Inter Science, New York, 5th ed (2001).
- [8] G.W. Anderson, I.F. Halverstdt, W.H. Miller and O. Richard and Jr. Robin, *J. Am. Chem. Soc.*, 67 (1945) 2197.
- [9] K.H. Meyer, *Ann. Chem. Liebigs.*, 380 (1911) 212.
- [10] P. Beak, *Acc. Chem. Res.*, 10 (1977) 186.
- [11] H.J. Eyring, *Chem. Phys.*, 3 (1935) 107.
- [12] W.F.K. Wynne-Jones and H.J. Eyring, *Chem. Phys.*, 3 (1935) 492.
- [13] H. Eyring, *Chem. Rev.*, 17 (1935) 65.
- [14] Gaussian 09, Revision A.1, M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, B. Mennucci, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Caricato, X. Li, H. P. Hratchian, A. F. Izmaylov, J. Bloino, G. Zheng, J. L. Sonnenberg, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, T. Vreven, J. A. Montgomery, Jr., J. E. Peralta, F. Ogliaro, M. Bearpark, J. J. Heyd, E. Brothers, K. N. Kudin, V. N. Staroverov, R. Kobayashi, J. Normand, K. Raghavachari, A. Rendell, J. C. Burant, S. S. Iyengar, J. Tomasi, M. Cossi, N. Rega, J. M. Millam, M. Klene, J. E. Knox, J. B. Cross, V. Bakken, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R. E. Stratmann, O. Yazyev, A. J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J. W. Ochterski,