

بررسی پایداری نسبی ایزومرهای تاتومری ۲-هیدروکسی و ۲-مرکاپتو نیکوتینونیتریل ها با استفاده از محاسبات نظریه تابع چگال

باقر محمدی^{۱*}، آمنه ستوده^۱

۱ گروه شیمی، دانشگاه پیام نور، ص.پ. ۴۶۹۷-۱۹۳۹۵، تهران، ایران

(تاریخ وصول: ۹۵/۱۰/۲۲ - تاریخ پذیرش: ۹۶/۴/۱۴)

Relative stability investigation of 2-hydroxy and 2-mercaptho nicotinonitrile tautomeric isomers using density functional theory calculations

Bagher Mohammadi^{1*}, Amaneh Sotodeh¹

1 Department of Chemistry, Payame Noor University (PNU), P.O.Box 19395-4697, Tehran, Iran

(Received: Jan. 11, 2017 - Accepted: July. 05, 2017)

Abstract

The relative stability of 2-hydroxy nicotinonitrile and 2-mercaptho nicotinonitrile molecules with nitrile substitution exchanging and their tautomeric isomers was investigated in this research. The applied substitutions at ring position 3, were included nitrile, Chloro, Fluoro, Hydrogen, Methyl and Hydroxy. The DFT (Density Functional Theory) showed that the conversion of 2-hydroxy nicotinonitrile (enolic form) to 2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-carbonitrile (ketonic form) is exothermic, but conversion of 2-mercaptho nicotinonitrile (enolic form), to 2-thio-1,2-dihydropyridin-3-carbonitrile (ketonic form) is endothermic. The optimizations of these molecules were performed using B3LYP method and aug-cc-pVDZ bases set with Gaussian 09 software. The relative stability of 2-hydroxy nicotinonitrile and 2-mercaptho nicotinonitrile molecules with nitrile substitution exchanging and their tautomeric isomers was investigated in this research. The applied substitutions at ring position 3, were included nitrile, Chloro, Fluoro, Hydrogen, Methyl and Hydroxy. The DFT (Density Functional Theory) showed that the conversion of 2-hydroxy nicotinonitrile (enolic form) to 2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-carbonitrile (ketonic form) is exothermic, but conversion of 2-mercaptho nicotinonitrile (enolic form), to 2-thio-1,2-dihydropyridin-3-carbonitrile (ketonic form) is endothermic.

Keywords:

Tautomer, Pyridin-2-ol, Pyridine-2-thiol, Calculation, Density functional theory.

چکیده

مشقات نیکوتینونیتریل ها دارای فعالیت های ضد توموری و ضد سرطان قابل توجهی هستند. در این تحقیق پایداری نسبی مولکولهای ۲-هیدروکسی نیکوتینونیتریل و ۲-مرکاپتو نیکوتینونیتریل با تعویض استخلاف کربونیتریل، با ایزومرهای آنها که در اثر تاتومری شدن به هم تبدیل می شوند، بررسی شد. استخلاف های اعمال شده در موقعیت ۳ حلقه شامل گروههای الکترون دهنده و الکترون کشنده از قبیل نیتریل، کلرو، فلورو، هیدروژن، متیل و هیدروکسی بودند. محاسبات نظریه تابع چگال نشان داد که تبدیل ۲-هیدروکسی نیکوتینونیتریل (فرم انولی) به ۲-اکسو-۱،۲-دی هیدروپیریدین-۳-کربونیتریل (فرم کتونی) گرمازا است ولی تبدیل ۲-مرکاپتو نیکوتینونیتریل (فرم انولی) به ۲-تیوکسو-۱،۲-دی هیدروپیریدین-۳-کربونیتریل (فرم کتونی) گرماگیر می باشد. در مورد اکثر ترکیبات و ایزومرهای اشاره شده، فرم کتونی نسبت به فرم انولی پایدارتر می باشد. فرم انولی فقط در ترکیبات پیریدین-۲-تیون با استخلافهای الکترون کشنده نسبت به فرم کتونی پایدارتر می باشد. بهینه سازی این مولکول ها با روش B3LYP و تابع پایه ی aug-cc-pVDZ با استفاده از نرم افزار Gaussian 09 انجام شد.

واژگان کلیدی:

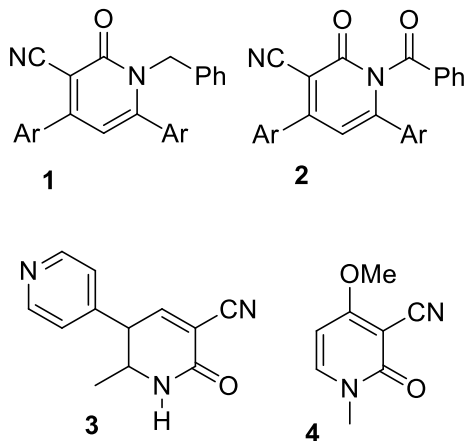
تاتومر، پیریدین-۲-اول، پیریدین-۲-تیول، محاسبات، نظریه تابع چگال.

*Corresponding Author: Bagher Mohammadi

Email: bagher.mohammadi@yahoo.com

*نویسنده مسئول: باقر محمدی

بتا یا مشتقات آکریلونیتریل‌ها [۱۵].



۱ ساختار مولکولی ترکیب ۴ و ۶-دی آریل-۱-بنزیل-۲-اکسو-۱ شکل ۱
۲-دی هیدرو پیریدین-۳-کربونیتیل (۱)، ۴ و ۶-دی آریل-۱-بنزیل-۲-
اکسو-۱ و ۲-دی هیدرو پیریدین-۳-کربونیتیل (۲)، میلرینون (۳) و ریسین
(۴).

امروزه روش‌های محاسباتی بر پایه روش نظریه تابع چگالی توسعه فراوانی یافته‌اند. برای به دست آوردن اطلاعات بیشتر در مورد مقایسه پایداری انواع ترکیبات و نحوه توزیع دانسیته الکترونی روی اوربیتال‌های مرزی و همچنین بررسی مکانیسم‌های واکنش‌های شیمیایی و غیره، محاسبات DFT انجام می‌یابد [۱۶-۱۸]. چگونگی ساختار ترکیبات شیمیایی و نوع گروه‌های عاملی موجود در آن‌ها در ایجاد خواص بیولوژیکی تأثیر دارند. ترکیباتی که فعالیت بیولوژیکی دارند و دارای چندین فرم تعادلی نسبتاً پایدار، مثل فرم‌های تعادلی انول-کتون هستند، با توجه به تفاوت عملکرد گروه‌های عاملی انولی یا کتونی، می‌توانند تأثیرات متفاوتی داشته باشند [۱۹، ۲۰]. در سال‌های قبل، مطالعات زیادی درباره تعادل‌های فرم‌های انولی-کتونی و پایداری آن‌ها و همچنین تأثیرات این تعادل‌ها در فعالیت بیولوژیکی انجام یافته است [۲۱-۲۴]. در این تحقیق با تغییر اتم‌های اکسیژن و کربن و همچنین تغییر در گروه‌های استخلافی، نتایج ارزشمند و جالب توجهی در مورد سطح انرژی و پایداری ایزومرهای تاتومری مشتقات ۲-هیدروکسی پیریدین‌ها و ۲-تیوکسی پیریدین‌ها، با استفاده از محاسبات نظریه تابع چگالی، گزارش شده است.

ترکیبات هتروسیکل با هسته پیریدینی یکی از مهم‌ترین ترکیبات طبیعی‌ای هستند که کاربردها و خواص بیولوژیکی عمده‌ای دارند [۱].

مشتقات پیریدین‌ها طیف وسیعی از فعالیت‌ها را از قبیل فعالیت‌های فارماکولوژیکی، آنتی میکروبیال و آنتی باکتریال، فعالیت‌های آنابولیک و ضدالتهاب، در زمینه‌های قلبی و عصبی عضلانی، هورمون‌های جنسی و داروهای ادرارآور (دیورتیک‌ها^۱)، از خود نشان می‌دهند [۲]. از دیگر ترکیبات پیریدینی می‌توان به ویتامین ب ۳ (نیاسین) ضد بیماری پلاگر [۳] در انسان اشاره کرد که در ساختمان مولکولی کوآنزیم نیکوتین آمید آدنین دی‌نوکلئوتید (DNA) و نیکوتین آمید آدنین دی‌نوکلئوتید فسفات (NADP) شرکت دارد. همچنین ویتامین ب ۶ [۴]، نیکوتین، پیرفیندون، هورپوزین A^۲ و سیکلوپروکس^۳، ریسین^۴ و میلرینون^۵ از جمله ترکیبات پیریدینی هستند که خواص دارویی و بیولوژیکی عمده‌ای دارند. مشتقات پیریدین ۳-کربونیتیل دارای فعالیت‌های ضد توموریو استفاده ضد سرطانی قابل مقایسه‌ای هستند. مشتقاتی نظیر ترکیبات (۱) و (۲) نتایج امیدوارکننده‌ای را برای برخی از بیماری‌ها نظیر سرطان کبد، سرطان سینه و سرطان ریه از خود نشان داده‌اند (شکل ۱) [۵-۹].

در دهه‌های اخیر روش‌های سنتزی زیادی برای تهیه ترکیبات پیریدینی و پیریدون‌ها گزارش شده است [۲، ۱۰، ۱۱].

مهم‌ترین روش‌های سنتزی عبارت‌اند از: واکنش کتون‌های غیراشباع آلفا و بتا با آمونیوم استات و مالونونیتیل [۱۲]، تراکم اتیل سیانواستات با کتون‌های غیراشباع در حضور مقدار زیادی آمونیوم استات [۱۳]، تراکم سیانواستیک استر با او ۳ دی کتون در حضور آمونیاک که شبیه واکنش هانش است [۱۴] و تراکم سیانواستامید با کتون‌های غیراشباع آلفا و

¹ Diuretic

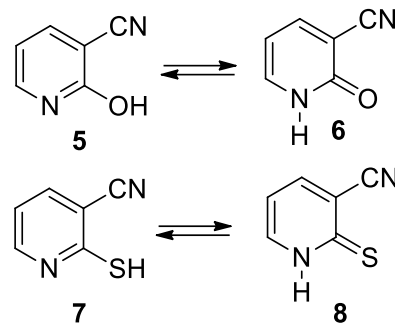
² Huperzine A

³ Ciclopirox

⁴ Ricinine

⁵ Milrionone

درون مولکولی، برای ترکیب ۲-هیدروکسی نیکوتینونیتریل نشان می‌دهد. با توجه به نمودار شکل (۴)، حالت گذار نسبت به فرم انولی ۱۵۳/۳۸۷ کیلوژول بر مول ناپایدارتر است و فرم کتونی پایدارتر از فرم انولی است.



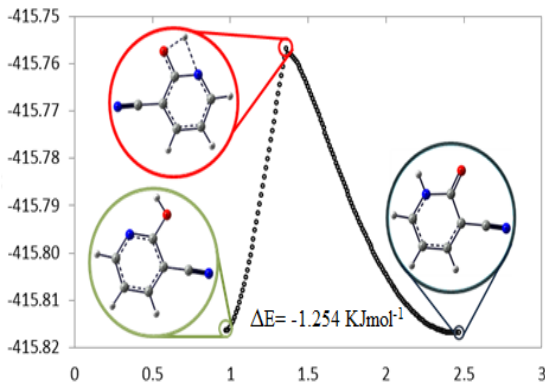
۲. ساختارهای ایزومری ۲-هیدروکسی نیکوتینونیتریل (۵)، ۲-اکسو-۲-نیکوتینونیتریل (۶) و ۲-تیوکسو-۲-نیکوتینونیتریل (۷) و ۲-تیمو-۲-نیکوتینونیتریل (۸).
 ۲-تیمو-۲-نیکوتینونیتریل (۷) و ۲-تیوکسو-۲-نیکوتینونیتریل (۸).

روش محاسبات

در این تحقیق با استفاده از شیمی محاسباتی به بررسی و بهینه‌سازی ساختار انواع مشتقات مولکول‌های پیریدین ۲-اول و پیریدین ۲-تیول استخلاف‌دار شده در موقعیت ۳ و ایزومرهای حاصل از تاتومری شدن به ترتیب مولکول‌های پیریدین ۲-اون و پیریدین ۲-تیون پرداخته می‌شود (شکل ۲). برای انجام محاسبات DFT در ترکیبات مورد تحقیق از برنامه گوسین^۱ ۰۹ [۲۵] و روش B3LYP/basisset: DFT , aug-cc-pVDZ استفاده می‌شود.

نتایج و بحث

با استفاده از توابع پایه و روش‌های گفته شده، برای ترکیب ۲-هیدروکسی نیکوتینونیتریل سه ساختار ایزومری محاسبه و بهینه شد. این ساختارها از نظر هندسی سطح، بدون تاشدگی و واپیچش حلقه هستند. براساس اطلاعات به دست آمده از جدول (۱)، از میان این ایزومرها، ابتدا ساختار مربوط به ایزومر اول ۹ و سپس ایزومر دوم ۱۰ از نظر انرژی آزاد و آنتالپی مقدار منفی تری دارند و از پایداری بیشتری برخوردارند (شکل ۳). در نتیجه، با توجه به شکل (۴)، فرایند تاتومری شدن از نظر آنتالپی مساعد است و اختلاف انرژی آزاد بین این دو فرم برابر ۱/۲۵۴- کیلوژول بر مول به دست می‌آید. شکل (۴) انتقال پروتون را با مکانیسم



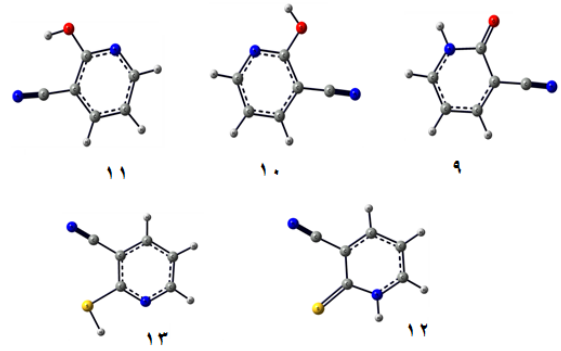
تعداد مراحل بر اساس فاصله H و O

محاسبات اسکن در بازه ۰/۰۱/۰۱ آنگستروم برای ترکیب ۲-شکل ۳
 هیدروکسی نیکوتینونیتریل

برای ترکیب ۲-مرکاپتو نیکوتینونیتریل، مشابه ترکیب ۲-هیدروکسی نیکوتینونیتریل، از بین سه ساختار ایزومری پیشنهاد شده، ساختار ایزومر اول و دوم دارای کمترین انرژی بودند. محاسبات اسکن در بازه ۰/۰۱/۰۱ آنگستروم برای ترکیب ۲-مرکاپتو نیکوتینونیتریل نشان داد که حالت گذار حدود ۱۰۷/۷۷ کیلوژول بر مول نسبت به فرم انولی سیانو پیریدین ناپایدارتر، و برخلاف ترکیب قبلی (۲-هیدروکسی نیکوتینونیتریل)، فرم انولی ۴/۴۸۹ کیلوژول بر مول نسبت به فرم کتونی سیانوپیریدین پایدارتر است.

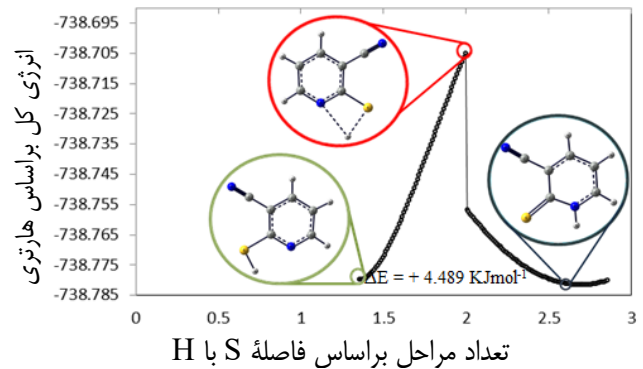
^۱Gaussian

باقر محمدی و آمنه ستوده - بررسی پایداری نسبی ایزومرهای تاتومری ۲-هیدروکسی و ۲-مرکاپتو نیکوتینونیتریل ها با ...



شکل ۴. ساختارهای ایزومری پیشنهادشده برای ۲-هیدروکسی نیکوتینونیتریل و ۲-مرکاپتو نیکوتینونیتریل

با تعویض استخلاف در موقعیت ۳ به جای گروه عاملی نیتریل در هر چهار ساختار ایزومری ۲-هیدروکسی نیکوتینونیتریل (۵)، ۲-اکسو-۱ و ۲ دی هیدروپیریدین-۳-کربونیتریل (۶)، ۲-مرکاپتو نیکوتینونیتریل (۷) و ۲-تیوکسو-۱ و ۲ دی هیدروپیریدین-۳-کربونیتریل (۸) با گروه‌های عاملی نیتریل، کلرو، فلئورو، هیدروژن، متیل و هیدروکسی، محاسبات اسکن نظریه تابع چگال انجام پذیرفت. با تغییر استخلاف، انرژی حالت گذار و همچنین اختلاف انرژی بین فرم انولی و کتون (ΔE) تغییر می‌کند.



شکل ۵. محاسبات اسکن در بازه ۰/۰۱/۰۱ آنگستروم برای ترکیب ۲-مرکاپتو نیکوتینونیتریل

جدول ۱. برخی پارامترهای حاصل از محاسبات «نظریه تابع چگال» برای مقایسه پایداری ساختارهای مشتقات ایزومرهای پیریدین-۲-ال و پیریدین-۲(H)-اون

| مشتقات | ممان دوقطبی/دبای | مجموع انرژی الکترونی و نقطه صفر/هارتری | مجموع انرژی الکترونی و گرمایی/هارتری | مجموع انرژی الکترونی و آنتالپی/هارتری | مجموع انرژی الکترونی و انرژی آزاد/هارتری | انرژی کل/هارتری | انرژی حالت گذار (کیلوژول بر مول) | اختلاف انرژی تبدیل فرم انولی به کتونی (کیلوژول بر مول) |
|---------------------------------|---------------------|--|--|---|--|--------------------|---|--|
| ۳-سیانو پیریدین-۲-ال (۱۱) | ۳/۵۱۲۳ | -۴۱۵/۷۲۰۵ | -۴۱۵/۷۱۳۵ | -۴۱۵/۷۱۲۶ | -۴۱۵/۷۵۲۰ | -۴۱۵/۸۱۲۰ | | |
| ۳-سیانو پیریدین-۲-ال (۱۰) | ۴/۷۷۸۸ | -۴۱۵/۷۲۴۷ | -۴۱۵/۷۱۷۷ | -۴۱۵/۷۱۶۸ | -۴۱۵/۷۵۶۲ | -۴۱۵/۸۱۶۴ | ۱۵۳/۳۸۷ | -۱/۲۵۴ |
| ۳-کلرو پیریدین-۲-ال | ۲/۰۲۵۶ | -۷۸۳/۰۹۷۳ | -۷۸۳/۰۹۰۹ | -۷۸۳/۰۸۹۹ | -۷۸۳/۱۲۸۳ | -۷۸۳/۱۸۰۹ | ۱۴۴/۹۶۰ | -۱/۹۱۹ |
| ۳-فلوئورو پیریدین-۲-ال | ۲/۰۷۶۴ | -۴۲۲/۷۲۴۶ | -۴۲۲/۷۱۸۶ | -۴۲۲/۷۱۷۷ | -۴۲۲/۷۵۴۸ | -۴۲۲/۸۰۹۶ | ۱۴۳/۰۹۰ | -۲/۱۶۶ |
| پیریدین-۲-ال | ۱/۳۵۹۶ | -۳۲۳/۷۲۵۰ | -۳۲۳/۴۷۷۳ | -۳۲۳/۴۶۶۳ | -۳۲۳/۵۰۱۳ | -۳۲۳/۵۰۷۷ | ۱۵۱/۸۲۱ | -۱/۱۸۴ |
| ۳-متیل پیریدین-۲-ال | ۱/۲۷۹۹ | -۳۶۲/۷۶۶۷ | -۳۶۲/۷۵۹۹ | -۳۶۲/۷۵۸۹ | -۳۶۲/۷۹۷۵ | -۳۶۲/۸۸۷۴ | ۱۳۶/۲۶۰ | -۴/۶۲۳ |
| ۳-هیدروکسی پیریدین-۲-ال | ۰/۲۲۳۰ | -۳۹۸/۷۰۵۳ | -۳۹۸/۶۹۹۰ | -۳۹۸/۶۹۸۱ | -۳۹۸/۷۳۵۵ | -۳۹۸/۸۰۲۹ | ۱۴۰/۴۷۲ | -۱۸/۶۲۰ |
| ۳-سیانو پیریدین-۲(H)-اون (۹) | ۸/۱۶۱۰ | -۴۱۵/۷۱۷۰ | -۴۱۵/۷۱۷۱ | -۴۱۵/۷۱۷۰ | -۴۱۵/۷۵۶۷ | -۴۱۵/۸۱۶۹ | - | - |
| ۳-کلرو پیریدین-۲(H)-اون | ۵/۳۷۹۷ | -۷۸۳/۰۹۷۹ | -۷۸۳/۰۹۱۵ | -۷۸۳/۰۹۰۵ | -۷۸۳/۱۲۹۰ | -۷۸۳/۱۸۱۸ | - | - |
| ۳-فلوئورو پیریدین- ۲(H)-اون | ۵/۴۶۲۰ | -۴۲۲/۷۲۵۴ | -۴۲۲/۷۱۹۳ | -۴۲۲/۷۱۸۴ | -۴۲۲/۷۵۵۶ | -۴۲۲/۸۱۰۷ | - | - |
| پیریدین-۲(H)-اون | ۴/۴۲۸۸ | -۳۲۳/۴۷۲۸ | -۳۲۳/۴۶۷۵ | -۳۲۳/۴۶۶۵ | -۳۲۳/۵۰۱۷ | -۳۲۳/۵۶۶۱ | - | - |
| ۳-متیل پیریدین-۲(H)-اون | ۳/۸۶۷۸ | -۳۶۲/۷۶۸۵ | -۳۶۲/۷۶۱۶ | -۳۶۲/۷۶۰۷ | -۳۶۲/۷۹۹۳ | -۳۶۲/۸۸۹۴ | - | - |
| ۳-هیدروکسی پیریدین- ۲(H)-اون | ۳/۳۸۵۲ | -۳۹۸/۷۱۲۵ | -۳۹۸/۷۰۶۴ | -۳۹۸/۷۰۵۴ | -۳۹۸/۷۴۲۶ | -۳۹۸/۸۱۰۸ | - | - |

جدول ۲. برخی پارامترهای حاصل از محاسبات «نظریه تابع چگال» برای مقایسه پایداری ساختارهای مشتقات ایزومرهای پیریدین-۲-تیول و پیریدین-۲(H)-تیون

| مشتقات | ممان دوقطبی/دبای | مجموع انرژی الکترونی و نقطه صفر/هارتری | مجموع انرژی الکترونی و گرمایی/هارتری | مجموع انرژی الکترونی و آنتالپی/هارتری | مجموع انرژی الکترونی و انرژی آزاد/هارتری | انرژی کل/هارتری | انرژی حالت گذار (کیلوژول بر مول) | اختلاف انرژی تبدیل فرم انولی به کتونی (کیلوژول بر مول) |
|------------------------------|---------------------|--|--|---|--|--------------------|-------------------------------------|--|
| ۳-سیانو پیریدین-۲-تیول | ۴/۵۱۰۰ | -۷۸۳/۶۹۳۹ | -۷۸۳/۶۸۶۲ | -۷۸۳/۶۸۵۳ | -۷۸۳/۷۸۱۶ | -۷۸۳/۷۷۹۸ | ۱۰۷/۷۷۰ | ۴/۴۸۹ |
| ۳-کلرو پیریدین-۲-تیول | ۲/۳۹۶۴ | -۱۱۰۶/۰۶۸۴ | -۱۱۰۶/۰۶۱۵ | -۱۱۰۶/۰۶۰۵ | -۱۱۰۶/۱۰۰۵ | -۱۱۰۶/۱۴۶۴ | ۱۰۸/۷۴۸ | ۷/۷۷۹ |
| ۳-فلوئورو پیریدین-۲-تیول | ۲/۳۲۳۱ | -۷۴۵/۶۹۷۵ | -۷۴۵/۶۹۰۸ | -۷۴۵/۶۸۹۸ | -۷۴۵/۷۲۸۸ | -۷۴۵/۷۷۶۷ | ۱۱۰/۹۰۶ | ۵/۹۷۸ |
| پیریدین-۲-تیول | ۲/۰۲۷۰ | -۶۴۶/۴۴۲۲ | -۶۴۶/۴۳۶۳ | -۶۴۶/۴۳۵۳ | -۶۴۶/۴۷۲۳ | -۶۴۶/۵۱۱۵ | ۱۱۰/۶۶۵۱ | -۱۴/۷۰۲ |
| ۳-متیل پیریدین-۲-تیول | ۲/۰۷۷۳ | -۶۸۵/۷۳۶۴ | -۶۸۵/۷۲۸۸ | -۶۸۵/۷۲۷۹ | -۶۸۵/۷۶۸۳ | -۶۸۵/۸۵۱۲ | ۱۰۰/۹۲۹ | -۳/۸۲۵ |
| ۳-هیدروکسی پیریدین-۲-تیول | ۰/۷۱۷۵ | -۷۲۱/۶۷۴۰ | -۷۲۱/۶۶۷۳ | -۷۲۱/۶۶۶۴ | -۷۲۱/۷۰۵۲ | -۷۲۱/۷۶۵۰ | ۹۷/۱۴۴ | -۳۲/۸۲۰ |
| ۳-سیانو پیریدین-۲(H)-تیون | ۸/۴۴۷۰ | -۷۸۳/۶۹۱۷ | -۷۸۳/۶۸۴۴ | -۷۸۳/۶۸۳۴ | -۷۸۳/۷۲۴۳ | -۷۸۳/۷۸۱۶ | - | - |
| ۳-کلرو پیریدین-۲(H)-تیون | ۶/۱۱۱۶ | -۱۱۰۶/۰۶۵۶ | -۱۱۰۶/۰۵۸۹ | -۱۱۰۶/۰۵۷۹ | -۱۱۰۶/۰۹۷۶ | -۱۱۱۰۶/۱۴۷۶ | - | - |
| ۳-فلوئورو پیریدین-۲(H)-تیون | ۶/۳۰۱۹ | -۷۴۵/۶۹۵۷ | -۷۴۵/۶۸۹۳ | -۷۴۵/۶۸۸۴ | -۷۴۵/۷۲۶۸ | -۷۴۵/۷۷۹۰ | - | - |
| پیریدین-۲(H)-تیون | ۵/۶۵۶۵ | -۶۴۶/۴۴۲۵ | -۶۴۶/۴۳۶۹ | -۶۴۶/۴۳۶۰ | -۶۴۶/۴۷۲۴ | -۶۴۶/۵۳۴۰ | - | - |
| ۳-متیل پیریدین-۲(H)-تیون | ۵/۱۸۴۲ | -۶۸۵/۷۳۸۱ | -۶۸۵/۷۳۱۱ | -۶۸۵/۷۳۰۱ | -۶۸۵/۷۶۹۸ | -۶۸۵/۸۵۷۲ | - | - |
| ۳-هیدروکسی پیریدین-۲(H)-تیون | ۴/۹۸۵۹ | -۷۲۱/۶۸۶۸ | -۷۲۱/۶۸۰۴ | -۷۲۱/۶۷۹۴ | -۷۲۱/۷۱۷۷ | -۷۲۱/۷۸۳۰ | - | - |

نتایج و بحث

محاسبات نظریه تابع چگال در مورد پایداری ایزومرهای تاتومری در ترکیبات هتروسیکل فعال بیولوژیک، مثل پیریدین-۲-اون‌ها و پیریدین-۲-تیون‌ها، نتایج جالب توجهی را ارائه می‌دهند. محاسبات نشان می‌دهند که قرار گرفتن گروه‌های الکترون کشنده و یا الکترون دهنده روی حلقه‌هایی شامل عناصر گوگرد و یا اکسیژن تأثیر متفاوت و مؤثری بر پایداری ایزومرهای تاتومری مورد بحث دارند. در مورد اکثر ترکیبات و ایزومرهای اشاره شده، فرم کتون نسبت به فرم انولی پایدارتر است. برای ایجاد فرم انولی در ترکیبات پیریدین-۲-تیون‌ها می‌توان از استخلاف‌های الکترون کشنده استفاده کرد که موجب پایداری فرم کتون می‌شوند.

منابع

[1] Liu X. H SZH, Yang M.Y, Tan C.X, Weng J.Q, Zhang Y.G, Ma Y. Microwave Assisted One Pot Synthesis, Crystal Structure, Antifungal Activities and 3D-QSAR of Novel 1, 2, 4-Triazolo [4, 3-a] pyridines. *Chemical biology & drug design*. 2014;84(3):342-7.

[2] Adib M.; Tahermansouri H KSA, Mohammadi B, Bijanzadeh H.R. Kröhnke pyridines: an efficient solvent-free synthesis of 2, 4, 6-triarylpyridines. *Tetrahedron letters*. 2006;47(33):5957-60.

[3] M RH. A review of nicotinamide: treatment of skin diseases and potential side effects. *Journal of cosmetic dermatology*. 2014;13(4):324-8.

[4] Percudani R PA. A genomic overview of pyridoxal-phosphate-dependent enzymes. *EMBO reports*. 2003;4(9):850-4.

[5] Alaa A.M Subbagh H.I. El KT. Lewis acid-promoted transformation of 2-alkoxy pyridines into 2-aminopyridines and their antibacterial activity. Part 2: Remarkably facile C-N bond formation. *Bioorganic & medicinal chemistry*. 2005;13(16):4929-35.

[6] Dorigo P GR, Belluco P, Fraccarollo D Maragno I Bombieri G Benetollo F Mosti

در ساختارهای ایزومری پیریدین-۲-اون‌ها و پیریدین-۲(H)-اون‌ها، در تمامی استخلاف‌هایی که کاررفته، فرم کتون پایدارتر است و اختلاف انرژی مربوط به تبدیل فرم انولی به کتون منفی است (جدول ۱). در حالی که در ساختارهای ایزومری پیریدین-۲-تیول‌ها و پیریدین-۲(H)-تیون‌ها، با توجه به جدول (۲)، برای گروه‌های الکترون کشنده مقدار ΔE مربوط به تبدیل فرم انولی به کتون مثبت است و انرژی‌های حالت گذار نیز برای این گروه‌ها بیشتر از گروه‌های الکترون دهنده هستند؛ یعنی گروه‌های الکترون کشنده بیشتر موجب پایداری فرم انولی یا ناپایداری فرم کتون می‌شوند. یکی از دلایل اختلاف پایداری فرم کتون و انولی مربوط به اختلاف قدرت پیوندهاست. میانگین قدرت پیوندها به صورت $C=S < C=N < C=O$ است؛ یعنی تشکیل پیوند دوگانه قوی‌تر $C=O$ بر تشکیل پیوند دوگانه $C=N$ اولویت دارد (اولویت فرم کتون در تعادل پیریدین-۲-اون و پیریدین-۲(H)-اون). از طرف دیگر، در ساختارهای پیریدین-۲-تیول و پیریدین-۲(H)-تیون با استخلاف‌های الکترون کشنده، تشکیل پیوند قوی‌تر $C=N$ بر تشکیل پیوند $C=S$ اولویت پیدا می‌کند و فرم انولی پایدارتر می‌شود. در این ساختارها (پیریدین-۲(H)-تیون‌ها) گروه‌های الکترون دهنده، از نظر الکترونی، حلقه پیریدین را پر الکترون می‌کنند و این کار رزنانس جفت الکترون‌های نیتروژن به داخل حلقه پیریدین و تشکیل فرم انولی را با مشکل مواجه می‌سازد و در نتیجه، فرم کتون پایدارتر می‌شود. عامل مهم دیگری که می‌تواند پایداری پیریدین-۲-تیول‌ها را توجیه کند زیاد بودن طول پیوندهای C-S (۱۷۸/۰ نانومتر) و S-H (۱۳۶/۰ نانومتر) نسبت به متناظر آن‌ها در پیریدین-۲-اون C-O (۱۳۵/۰ نانومتر) و O-H (۹۷/۰ نانومتر) است که در نتیجه فاصله اتم H از N (۲۴۹/۰ نانومتر) بیشتر از فاصله اتم H از N در پیریدین-۲-اون (۲۲۷/۰ نانومتر) است. به همین دلیل، امکان انتقال H از گروه عاملی SH به N و تشکیل فرم کتون با مشکل مواجه می‌شود.

- [16] Namazian M AHA, Noorbala M.R, Zare H.R. DFT calculation of electrode potentials for substituted quinones in aqueous solution. *Chemical physics letters*. 2004;396(4):424-8.
- [17] Vueba M PM, Batista de Carvalho L. Conformational stability of ibuprofen: assessed by DFT calculations and optical vibrational spectroscopy. *Journal of pharmaceutical sciences*. 2008;97(2):845-59.
- [18] Zhang G MCB. Comparison of DFT methods for molecular orbital eigenvalue calculations. *The Journal of Physical Chemistry A*. 2007;111(8):1554-61.
- [19] Matwiczuk A KD, Walkowiak R, Furso J, Gładyszewska B. e, Wybraniec S, Niewiadomy A, Karwasz G. P, Gagoś M. Effect of solvent polarizability on the keto/enol equilibrium of selected bioactive molecules from the 1, 3, 4-thiadiazole group with a 2, 4-hydroxyphenyl function. *The Journal of Physical Chemistry A*. 2017;121(7):1402-11.
- [20] Rodriguez A.M GFA, Baldoni H. A, Suvire F. D, Zacchino S, Enriz R. D, Csaszar P, Csizmadia I. G. Exploratory molecular orbital calculations on the keto and enol forms of selected antifungals and those of side-chain substituted acetophenone model compounds. *Journal of Molecular Structure: THEOCHEM*. 1999;463(3):283-303.
- [21] Giannini F, Devia C, Rodríguez A, Enriz R, Suvire F, Baldoni H, Furlan R, Zacchino S. The importance of keto-enol forms of arylpropanoids acting as antifungal compounds. *Molecules*. 2000;5(3):580-2.
- [22] Greer E. M AV, Greer A, Bentley R. Computational Studies of the Tropone Natural Products, Thiotropocin, Tropodithietic Acid, and Troposulfenin. Significance of Thiocarbonyl-Enol Tautomerism. *The Journal of organic chemistry*. 2008;73(1):280-3.
- [23] Jeong Y-C, Moloney M.G. Tetramic acids as scaffolds: synthesis, tautomeric and antibacterial behaviour. *Synlett* 2009. 2009;15:2487-91.
- L.Orsini F. A pharmacological, crystallographic, and quantum chemical study of new inotropic agents. *Journal of medicinal chemistry*. 1993;36(17):2475-84.
- [7] Jose J, Burgess K. Benzophenoxazine-based fluorescent dyes for labeling biomolecules. *Tetrahedron letters*. 2006;62(48):11021-37.
- [8] Saad H MM, El-Gendy A, Haikal A. Synthesis of some glycosides of pyridinone derivatives. *Synthetic communications*. 2002;32(8):1189-95.
- [9] Shiao M.-J SL-M, Chen C.-F. Synthesis of milrinone, a cardiotoxic agent. *Heterocycles*. 1990;31(3):523-7.
- [10] B M. Microwave assisted one-pot pseudo four-component synthesis of 2, 4, 6-trisubstituted pyridines using γ -MnO₂ nanoparticles. *Monatshefte für Chemie-Chemical Monthly*. 2016;147(11):1939-43.
- [11] Raghukumar V TD, Ramakrishnan V, Karunakara V, Ramamurthy P. Synthesis of nicotinonitrile derivatives as a new class of NLO materials. *Tetrahedron*. 2003;59(21):3761-8.
- [12] Popat K KV, Nimavat K.S, Joshi H. Synthesis of some new cyanopyrans and cyanopyridines and their biological activities. *Journal of the Indian Chemical Society*. 2004;81(2):157-9.
- [13] Sakurai A MH. The cyclization of malononitrile and ketones by ammonium acetate. *Bulletin of the Chemical Society of Japan*. 1968;41(2):430-2.
- [14] Khidre R.E A-HAA, El-Shazly A.A. Synthesis and anti-microbial activity of some 1-substituted amino-4, 6-dimethyl-2-oxo-pyridine-3-carbonitrile derivatives. *European journal of medicinal chemistry*. 2011;46(10):5057-55064.
- [15] Gorobets N.Y SYV, Shishkina S.V, Shishkin O.V, Yermolayev S.A, Desenko S.M. Structure of the intermediate in the synthesis of 6-methyl-2-oxo-1, 2-dihydropyridine-3-carbonitrile. *Arkivoc*. 2009;13:23-30.

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 M, Klene M, Knox J. E, Cross J. B, Bakken V, Adamo C, Jaramillo C, 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, Fox D. J. Gaussian 09, revision A 02, Gaussian, Inc, Wallingford, CT, 2009 Search PubMed; (b) C Lee, W Yang and RG Parr Phys Rev B: Condens Matter Mater Phys. 2009;37:578.

[24] Milagre C. D MHM, Moran P. J, Rodrigues J. A. R. Chemoenzymatic Synthesis of α -Hydroxy- β -methyl- γ -hydroxy Esters: Role of the Keto- Enol Equilibrium To Control the Stereoselective Hydrogenation in a Key Step. The Journal of organic chemistry. 2010;75(5):1410-8.

[25] Frisch M. J TGW, 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,

COPYRIGHTS



© 2022 by the authors. Licensee PNU, Tehran, Iran. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution 4.0 International (CC BY4.0) (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0>)