



مطالعه نظری توتومری در ۱، ۲، ۴- تری آزول- ۵- آن با استفاده از نظریه تابعی چگال در فاز گاز

مبارکه شمسیان*، سید سعیدرضا امامیان، بهزاد چهکندی

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

تاریخ ثبت اولیه: ۱۳۹۰/۱۱/۱۷، تاریخ دریافت نسخه اصلاح شده: ۱۳۹۱/۱/۱۰، تاریخ پذیرش قطعی: ۱۳۹۱/۱/۲۲

چکیده

در این تحقیق واکنش توتومری در ۱، ۲، ۴- تری آزول- ۵- آن در فاز گاز (مکانیزم مستقیم و غیر مستقیم) با استفاده از متد B3LYP و مجموعه پایه 6-311++G** مورد مطالعه قرار می گیرد و توابع ترمودینامیکی و سینتیکی واکنش محاسبه می شوند. از آنجایی که در واکنشهای توتومری فاکتور تونل زنی اهمیت بسزایی دارد، ضریب تونل زنی ویگنر و در نتیجه ثوابت سرعت اصلاح شده نیز محاسبه می شوند.

واژه های کلیدی: ۱، ۲، ۴- تری آزول- ۵- آن، نظریه تابعی چگال، توتومری شدن، توابع ترمودینامیکی و سینتیکی.

۱. مقدمه

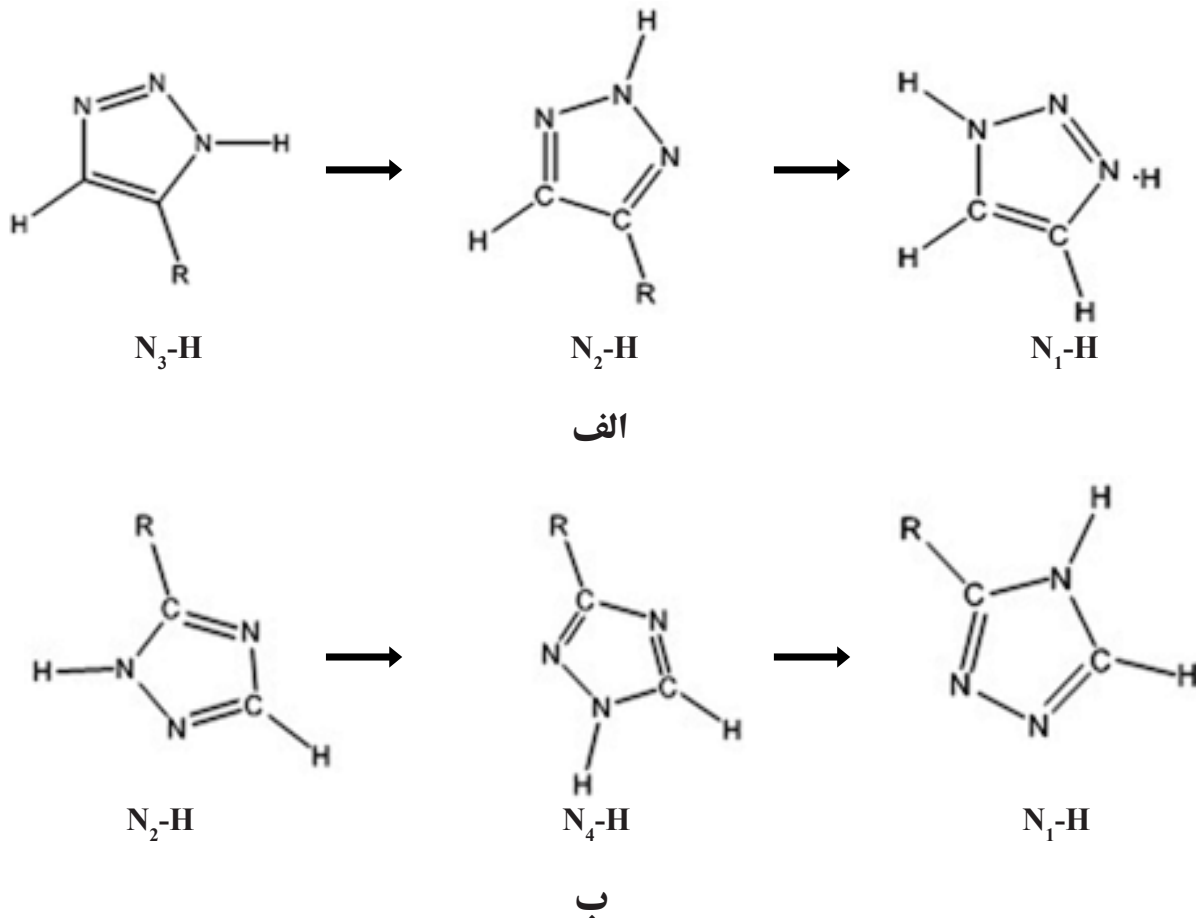
فرم در آنها به ترتیب N_2-H [۳-۵] و N_1-H [۶] است (شکل ۱). نتایج مطالعات پیشین بر روی توتومرهای ۱، ۲، ۴- تری آزول نشان داد که فرم N_1-H ۲۸/۲۲ کیلوژول بر مول (با روش HF/6-311G//) یا N_4-H ۲۹/۷۸ کیلوژول بر مول (با روش B3P86/6-311G) پایدارتر از فرم N_4-H است [۷-۸]. مشتقات ۱، ۲، ۳- تری آزول به علت در دسترس بودن و پایداری زیاد در برابر آنزیم ها، به عنوان داروهای ضد باکتری، آنتی ویروس [۹]، درخشان کننده نوری [۱۰] و ... به کار می روند. همچنین در حال حاضر حلقه ۱، ۲، ۴- تری آزول در ساختار بسیاری از داروها وجود دارد. به عنوان مثال در ساختار اناستروزول [۱۱-۱۲]، استازولام [۱۳-۱۴]، ریباویرین [۱۵-۱۷] و تری آزولام [۱۸-۱۹]

ترکیبات آلی ساختارهای گوناگونی دارند و بسیاری از این ساختارها واجد سیستم حلقوی هستند. اگر سیستم حلقوی کربن دار حداقل یک هترواتم داشته باشد این ترکیب هتروسیکل محسوب می شود. ترکیبات هتروسیکل کاربرد وسیعی در ترکیبات دارویی، شیمی گیاهی و ... دارند [۱]. گروه وسیعی از ترکیبات هتروسیکل پنج عضوی که دارای سه هترواتم هستند، تری آزولها می باشند. حلقه های تری آزول شامل سه اتم نیتروژن می باشد که به دو فرم اصلی ۱، ۲، ۳- تری آزول و ۱، ۲، ۴- تری آزول وجود دارد [۲]. با انتشار نتایج حاصل از مطالعات انجام شده بر ساختار ایزومرهای تری آزول ها نشان داده شد که پروتون شیفیت در ۱، ۲، ۳- تری آزول و ۱، ۲، ۴- تری آزول سه فرم توتومری ایجاد می کند که پایدارترین

* عهده دار مکاتبات: مبارکه شمسیان

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

تلفن: ۰۲۷۳-۳۳۹۴۲۸۹ پست الکترونیکی: mshamsian20@yahoo.com



شکل ۱. اشکال توتومری در ۱، ۲، ۳-تری آزول (الف) و ۱، ۲، ۴-تری آزول (ب).

۳. نتایج و بحث

در شکل ۱ و ۲ توتومری بررسی شده در فاز گاز، به ترتیب با مکانیسم مستقیم و غیر مستقیم (دیمر شدن) نشان داده شده است.

۳-۱. فاز گاز، مکانیزم مستقیم

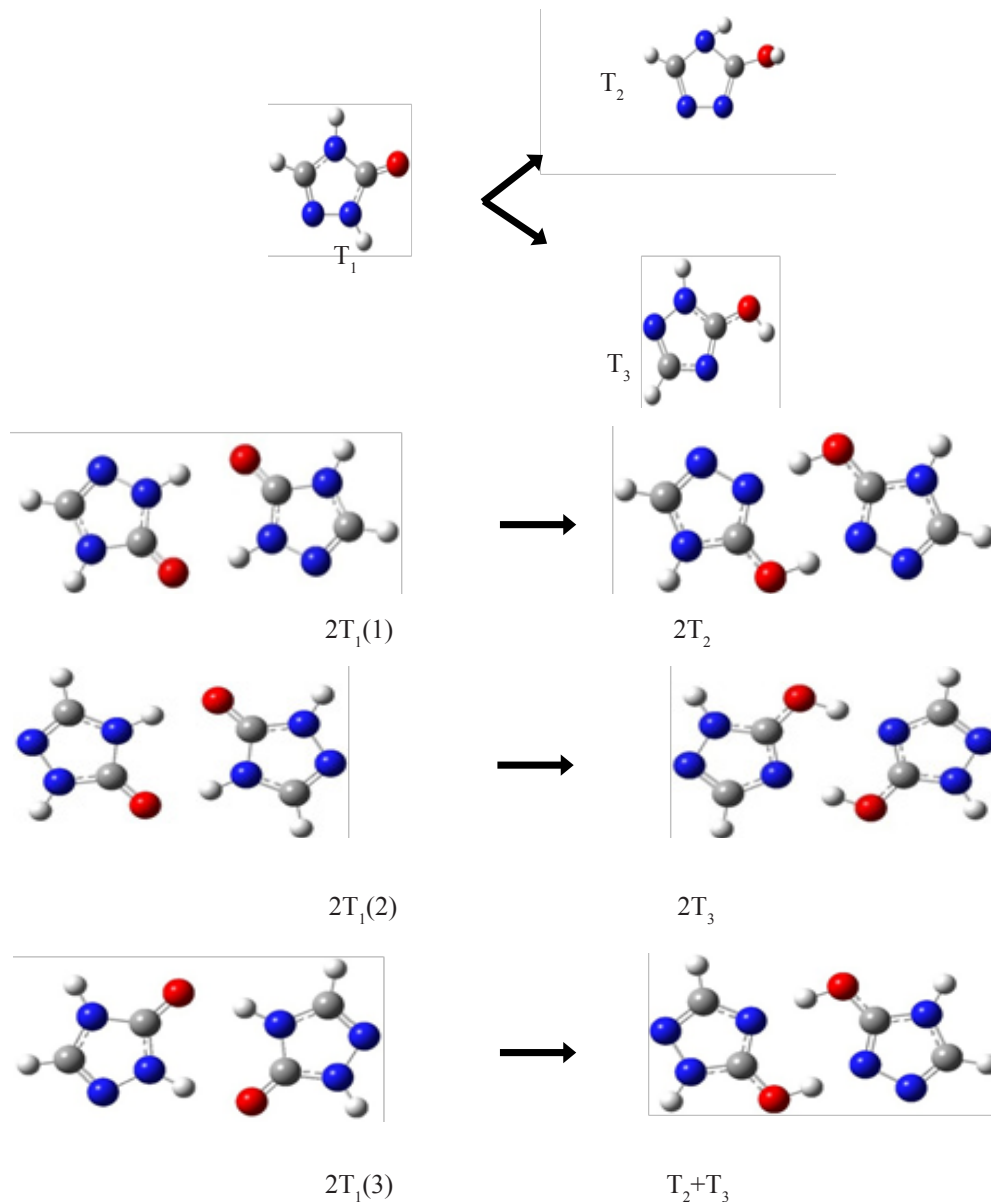
جهت بررسی خود به خود یا غیر خود به خودی بودن واکنش در فاز گاز مقادیر ΔG^0 محاسبه شده است (جدول ۱). مقادیر مثبت ΔG^0 نشان می دهد که واکنش در هر دو مسیر غیر خود به خود است. در هر دو مسیر محصول آروماتیسسته بیشتری نسبت به ماده اولیه دارد، اما در هر دو مسیر پیوند کربونیل که یک گروه بسیار پایدار است از بین می رود. علاوه بر این در توتومر T_2 ، دو گروه نیتروژن sp^2 مجاور هم قرار دارند که دافعه جفت الکترون های غیر پیوندی آنها باعث می شود نسبت به T_3 ناپایدارتر باشد. بنابر این ترتیب پایداری توتومرها باید به صورت $T_1 > T_3 > T_2$ باشد که با

به کار می رود.

۱، ۲، ۴-تری آزول-۵-ان (یا شکل توتومری آن، ۵ هیدروکسی ۱ هیدروژن ۱، ۲، ۴-تری آزول) ترکیبی شناخته شده می باشد که به آن اطلاق می گردد و به عنوان یک ترکیب واسطه در تولید مواد منفجره به کار می رود و نسبت به شوک، ضربه و سایش حساس نمی باشد. در عمل ماده واسطه TO نیتراته می شود تا ترکیب ۳ نیترو ۱، ۲، ۴-تری آزول ۵ ان حاصل شود که این ماده در ترکیبات انفجاری به کار می رود.

۲. روش های محاسباتی

کلیه بهینه سازی های هندسی و محاسبه توابع ترمودینامیکی و سینتیکی واکنش مورد مطالعه در سطح $B3LYP/6-311++G^{**}$ و با استفاده از نرم افزار گوسین ۰۹ [۲۰] انجام شده است.



شکل ۲. توتومری در فاز گاز (مکانیزم مستقیم).

که با نتایج ترمودینامیکی همخوانی دارد. به عبارت دیگر محصول سینتیکی و محصول ترمودینامیکی مشابه است.

عامل تونل زنی: یک بیان بسیار ساده و مقدماتی از اثر تونل زنی آن است که در عده ای از واکنش ها، سیستم واکنش در موقع گذشتن از سد انرژی پتانسیل ممکن است از سطح مقطع آستانه ای که کمی پایین تر از بالاترین نقطه آن سد است، عبور کند. این عمل که تونل زنی نامیده می شود باعث کاهش انرژی فعالسازی کلاسیکی می شود. توضیح فرآیند تونل زنی جز از راه مکانیک کوانتومی میسر نیست و اساساً یک مفهوم کوانتومی است [۲۱]. با توجه به اینکه χ

جدول ۱. توابع ترمودینامیکی در فاز گاز (مکانیزم مستقیم).

توابع ترمودینامیکی	گاز
ΔG_1^0 (kcal/mol)	15.86
ΔG_2^0 (kcal/mol)	8.77
K_{eq1}	2.29×10^{-12}
K_{eq2}	3.68×10^{-7}

نتایج ما همخوان است. یعنی:

$$\Delta G_1^0 (T_1 \rightarrow T_2) > \Delta G_2^0 (T_1 \rightarrow T_3)$$

در بررسی سینتیکی نیز توتومر T_3 ، با سرعت بیشتری تشکیل می شود

نسبت به مکانیزم مستقیم بسیار کمتر شده است می توان گفت که سرعت تولید محصول در مکانیزم غیر مستقیم نسبت به مکانیزم مستقیم بسیار بیشتر است که دلیل آن را می توان به صورت زیر بیان کرد:

در مکانیزم مستقیم حالات گذار، از حلقه های ۴ عضوی عبور می کند که به شدت ناپایدار است. اما در مکانیزم غیر مستقیم حالات گذار، از حلقه های ۸ عضوی مسطح عبور می کند که نسبت به ۴ عضوی پایدارتر است. (انحراف از زوایای ایده ال در ۸ عضوی از ۴ عضوی کمتر است).

مقادیر ضریب تونل زنی نیز در مقایسه با مکانیزم مستقیم کمتر

جدول ۴. توابع سینتیکی در فاز گاز (مکانیزم غیر مستقیم).

توابع سینتیکی	دایمر
$\Delta G^{0\ddagger}_1$ (kcal/mol)	15.40
$\Delta G^{0\ddagger}_2$ (kcal/mol)	9.27
$\Delta G^{0\ddagger}_3$ (kcal/mol)	10.05
k_{un1} (s ⁻¹)	31.80
k_{un2} (s ⁻¹)	9.83×10^5
k_{un3} (s ⁻¹)	9.09×10^3
X_1	1.09
X_2	1.82
X_3	1.45
k_{corr1} (s ⁻¹)	34.92
k_{corr2} (s ⁻¹)	17.89×10^5
k_{corr3} (s ⁻¹)	13.21×10^3

شده اند (جدول ۴) که مورد توقع ما نیز بوده است. زیرا در مکانیزم غیر مستقیم با کاهش سد پتانسیل فرکانس موهومی TS نیز کاهش چشمگیری نسبت به مکانیزم مستقیم می یابد. بنابراین در فاز گاز مکانیزم غیر مستقیم ارجح خواهد بود.

۴. نتیجه گیری

با توجه به محاسبات انجام شده در این تحقیق، نتایج زیر را می توان به اجمال نتیجه گرفت:

۱- مقادیر مثبت ΔG^0 در فاز گاز نشان دهنده غیر خودبه خودی بودن واکنش است.

۲- در فاز گاز (مکانیزم مستقیم) محصول ترمودینامیکی و سینتیکی (توتومر T_3) مشابه است.

۳- در فاز گاز و مکانیزم مستقیم ترتیب پایداری توتومرها به صورت

جدول ۲. توابع سینتیکی در فاز گاز (مکانیزم مستقیم).

توابع سینتیکی	گاز
$\Delta G^{0\ddagger}_1$ (kcal/mol)	57.46
$\Delta G^{0\ddagger}_2$ (kcal/mol)	51.66
k_{un1} (s ⁻¹)	4.60×10^{-30}
k_{un2} (s ⁻¹)	8.24×10^{-26}
X_1	4.51
X_2	4.61
k_{corr1} (s ⁻¹)	20.76×10^{-30}
k_{corr2} (s ⁻¹)	38.00×10^{-26}

طبق رابطه Wigner (رابطه ۱) [۲۴-۲۲] با توان دوم فرکانس موهومی حالت گذر متناسب است، بنابراین توقع داریم χ عدد نسبتاً بزرگی باشد که در توافق با مقادیر χ (جدول ۲) است. به طوری که ملاحظه می شود با دخالت دادن عامل تونل زنی ثوابت سرعت اصلاح شده K_{corr} در مسیر های T_2 و T_3 به ترتیب ۴/۵ و ۴/۶ برابر ثوابت سرعت اصلاح نشده (k_{un})، شده است. ثوابت سرعت اصلاح نشده و اصلاح شده به ترتیب از رابطه های ۲ و ۳ به دست آمده اند [۲۵].

$$\chi = 1 + 0.042 (h\nu_{im} / K_B T)^2 \quad (1)$$

$$K_{un} = K_B T / h e^{(-\Delta G^0 \ddagger / RT)} \quad (2)$$

$$K_{corr} = \chi K_{un} \quad (3)$$

۳-۲. فاز گاز، مکانیزم غیر مستقیم

همانطور که ملاحظه می شود میل ترمودینامیکی واکنش به

جدول ۳. توابع ترمودینامیکی در فاز گاز (مکانیزم غیر مستقیم).

توابع ترمودینامیکی	دایمر
ΔG^0_1 (kcal/mol)	16.56
ΔG^0_2 (kcal/mol)	11.26
ΔG^0_3 (kcal/mol)	14.04
K_{eq1}	7.14×10^{-13}
K_{eq2}	5.00×10^{-9}
K_{eq3}	1.26×10^{-12}

انجام از طریق مکانیزم غیر مستقیم کمتر از مکانیزم مستقیم است. بدین معنی که محصولات حاصل از مکانیزم غیر مستقیم به مراتب از محصولات مکانیزم مستقیم (البته نسبت به ماده اولیه) ناپایدارترند. مقادیر ΔG^0 و K_{eq} جدول ۳ موید این ادعاست.

از منظر سینتیکی مکانیزم غیر مستقیم کاملاً بر مکانیزم مستقیم ارجحیت دارد. با توجه به اینکه در مکانیزم غیر مستقیم مقادیر $\Delta G^{0\ddagger}$

12 (2002) 2771.

[10] A.C. Cunha, J.M. Figueiredo, J.L.M. Tributino, A.L.P. Miranda, H.C. Castro, R.B.Zingali, C.A.M. Fraga, M.C.B.V. de Souza, V.F. Ferreira and E.J. Barreiro, *Bioorg. Med.Chem.*, 11 (2003) 2051

[11] A.U. Buzdar, *Exp. Rev. Anticancer Ther.*, 2 (2002) 623.

[12] K. Wellington and D.M. Faulds, *Drugs.*, 62 (2002) 2485.

[13] G.W. Vogel and D. Morris, *J. Clin. Pharmacol.*, 32 (1992) 647.

[14] M.A. Cohn, D.D. Morris and D. Juan, *Drug Safety.*, 7 (1992) 152.

[15] Z. Hong and C.E. Cameron, *Prog. Drug Res.*, 59 (2002) 41.

[16] K.K. Rockstroh, M. Mudar, M. Lichterfeld, H.D. Nischalke, G. Klausen, J. Golz, S. Dupke, G. Notheis, L. Stein and S. Mauss, *AIDS.*, 16 (2002) 2083.

[17] J.D. Graci and C.E. Cameron, *Virology.*, 298 (2002) 175.

[18] S. Kanamitsu, K. Ito, C.E. Green, C.A. Tyson, N. Shimada and Y. Sugiyama, *Pharm. Res.*, 17 (2000) 419.

[19] B.L. Lobo and W.L. Greene, *Ann. Pharmacother.*, 31 (1997) 625.

[20] M.J. Frisch, Gaussian09, Revision A. 02-SMP, Gaussian, Inc., Wallingford CT, (2009).

[۲۱] ح. آقایی، شیمی فیزیک جلد ۲، مبانی سینتیک شیمیایی، انتشارات آقاییگ، ایران، (۱۳۷۹)

[22] E. Henon and F. Bohr, *J. Mol. Struct.*, (Theochem) 531 (2000) 283.

[23] D. Rapp, *Statistic Mechanics.*, Holt, Rinehart and Winston, Inc., New York, (1972).

[24] D.G. Truhlar, A.D. Isaacson and B.C. Garrett, *Generalized Transition State Theory, Theory of Chemical Reaction Dynamics*, vol. 4, CRC Press, Inc, Boca Raton, FL, (1985).

[25] K.J. Laidler, *Theories of Chemical Reaction Rates.*, McGraw-Hill, Newyork, (1941).

است. $T_1 > T_3 > T_2$

۴- محصولات حاصل از مکانیزم دایمر شدن به مراتب از محصولات مکانیزم مستقیم (البته نسبت به مواد اولیه) ناپایدارترند.

۵- از منظر سینتیکی در فاز گاز، مکانیزم غیر مستقیم کاملاً بر مکانیزم مستقیم ارجحیت دارد.

۶- در فاز گاز و مکانیزم غیر مستقیم ترتیب پایداری توتومرها به صورت $2T_3 > T_2 + T_3 > 2T_2$ است.

۵. مراجع

[1] Z. Gracy, *Reviews of several application of heterocyclic compounds can be found in comprehensive heterocyclic chemistry*, Vol.1, ed. O. Meth-cohn Pergamon Press Oxford, (1984).

[2] H.A. Dabbagh, E. Rasti and A. Najafi Chermahini, *Journal of Molecular. Structure (Theochem)* 947 (2010) 92.

[3] M. Bergtrup, C.J. Nielsen, L. Nygaard, S. Samdal, C.E. Sjoergen and G.O. Soerensen, *Acta Chem. Scand. A.*, 42 (1988) 500.

[4] J.R. Cox, S. Woodcock, I.H. Hillier and M.A. Vincent, *J. Phys. Chem.*, 94 (1990) 5499.

[5] W.P. Oziminski, J.Cz. Dobrowolski and A.P. Mazurek, *J. Mol. Struct.*, (Theochem) 697 (2003) 651.

[6] V. Jime'nez, J.B. Alderete, *Journal of Molecular. Structure (Theochem)* 775 (2006) 1.

[7] O. Mo, J.L.G. de Paz and M. Yanez, *J. Phys. Chem.*, 90 (1986) 5597.

[8] F. Billes, H. Endre'di and G. Keresztury, *J. Mol. Struct.*, (Theochem) 530 (2000) 183.

[9] M.A. Letavic, B.S. Bronk, C.D. Bertsche, J.M. Casavant, H. Cheng, K.L. Daniel, D.M.George, S.F. Hayashi, B.J. Kamicker, N.L. Kolosko, L.J.L. Norcia, V.D. Oberton, M.A. Rushing and S.L. Santoro, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*,

