

مطالعه محاسباتی سنتز مشتقات ناحیه گزین ۳,۲,۱- تری آزول های استخلاف شده در موقعیت ۴و۱ با بکار گیری روشهای شیمی کوانتومی

نازیلا عاصم و طیبه حسین نژاد*

گروه شیمی، دانشکده فیزیک و شیمی، دانشگاه الزهراء(س)، تهران، ایران

تاریخ دریافت: ۹۴/۰۸/۲۴ تاریخ تصحیح: ۹۵/۰۳/۲۴ تاریخ پذیرش: ۹۵/۰۴/۰۵

چکیده

واکنش سنتز مشتقات ۳,۲,۱- تری آزولی استخلاف شده در ناحیه ۴و۱ در حضور کاتالیستی از یون مس(I) توسط روش های نظریه تابعی چگالی به لحاظ ساختاری و ترمودینامیکی در فاز گازی و در حضور سه حلال مختلف آب، اتانول و استون نیتریل از طریق مدل سازی زنجیره های قطبیده مورد بررسی قرار گرفت.

با توجه به نتایج ترمودینامیکی محاسبه شده برای واکنش، نشان داده شد که تولید محصول ناحیه گزین استخلاف شده در موقعیت ۴و۱ نسبت به محصول استخلاف شده در موقعیت ۵و۱، به لحاظ ترمودینامیکی مطلوب تر و نیز انجام واکنش در محیط استون نیتریل به عنوان حلال از ارجحیت بالاتری برخوردار است.

در مرحله بعد، ساختار حالات گذار متناظر با هر یک از محصولات ایزومری در حضور کاتالیست بهینه سازی شد و سپس خواص ساختاری و انرژی آن ها با در نظر گرفتن نقش کاتالیست SMI-CuI به منظور توجیه منشأ ناحیه گزینی مورد بحث و بررسی قرار گرفت. علاوه بر آن، بر اساس نتایج حاصل از محاسبات نظریه کوانتومی اتم ها در مولکولها روی محصولات و حالات گذار متناظر با آن، منشأ الکترونی ناحیه گزینی واکنش مورد تحلیل قرار گرفت.

واژه های کلیدی: واکنش کلیک، ۳,۲,۱- تری آزول های استخلاف شده در ناحیه ۴و۱، نظریه تابعی چگالی، مدل زنجیره های قطبیده، نظریه کوانتومی اتم ها در مولکول ها.

مقدمه

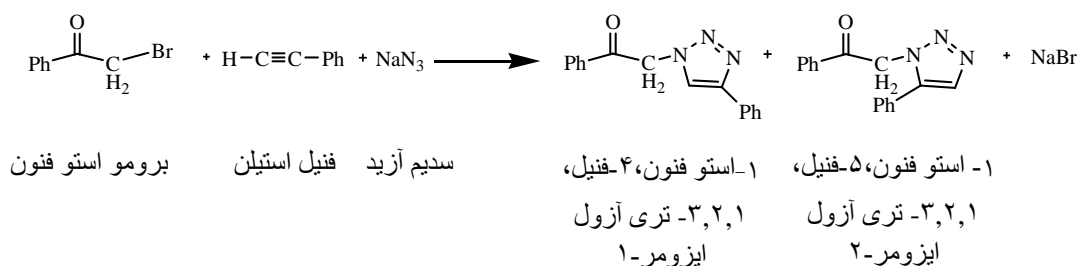
همواره یکی از جذابیت های موجودات زنده در طبیعت برای شیمیدانان، مولکولهایی است که در طبیعت توسط آن ها تولید می شوند. این مولکول ها دارای تعداد زیادی پیوند کربن- کربن و کربن- هترو اتم می باشند [۱]. شیمیدانان با الهام از این مولکول های طبیعی به سوی هدف ارزشمند ساخت محصول هایی با خاصیت دارویی هدایت شده اند. در راستای همین هدف، شارپلس^۱ در سال ۲۰۰۱ میلادی شیمی کلیک را معرفی و گسترش داد [۲].

۳,۲,۱- تری آزول ها حلقه های هتروسیکلی هستند که از حلقه افزایشی دو قطبی آزید و آلکین در حضور کاتالیزور مس به وجود آمده اند.

۳,۲,۱-تری آزول ها در ساختار بسیاری از ترکیب های طبیعی وجود داشته و به دلیل دارا بودن خواص بیولوژیکی مهم و برجسته، سنتز این نوع ترکیب ها اهمیت ویژه ای در شیمی آلی دارد. از جمله خواص بیولوژیکی مهم ۳,۲,۱-تری آزول ها می توان به خواص ضد باکتری، ضد افسردگی، ضد سرطان، ضد ویروس HIV، ضد سل، ضد قارچ و ضد تومور [۳-۵] اشاره نمود.

در سال های اخیر هروی و همکارانشان سنتز مشتقات ناحیه گزین تری آزولی را توسط واکنش کلیک استیلن های انتهایی و سدیم آزیدها در حضور کاتالیست های فلزی مختلف و در محیط مایعات یونی گزارش داده اند [۶-۹]. علاوه بر آن حسین نژاد و همکاران نیز با مطالعات محاسباتی بر روی سنتز کلیک ترکیبات تری آزولی و تترازولی توانسته اند ادله نظری محکم تری را برای توجیه رفتار ناحیه گزینی در سنتز این ترکیبات بیان کنند [۱۰-۱۲] و نیز در یک مقاله مروری به تفصیل به گزارش و تفسیر مطالعه محاسباتی رفتار ناحیه گزین سنتز کلیک ترکیبات تری آزولی پرداختند [۱۳].

در پروژه حاضر مطالعه محاسباتی سنتز مشتقات ناحیه گزین ۳,۲,۱-تری آزول های استخلاف شده در موقعیت ۴ و ۵ و همچنین ۱ و ۵ با استفاده از نظریه تابعی چگالی^۲ (DFT) مد نظر قرار گرفته است. پژوهشهای تجربی انجام شده حکایت از آن دارد که از حلقه افزایشی بین α -بروموکتون، سدیم آزید و استیلن های انتهایی طی واکنش کلیک مشتقات ناحیه گزین در دو موقعیت ۴ و ۵ و همچنین ۱ و ۵ تولید می شوند (شکل ۱) [۱۴].



شکل ۱- واکنش کلیک، سنتز مشتقات ناحیه گزین ۳,۲,۱-تری آزول ها در دو موقعیت ۴ و ۵ و همچنین ۱ و ۵

در پژوهش تجربی مذکور، نشان داده شده است که در شرایط عدم حضور کاتالیست درصد تولید ایزومر-۱ و ایزومر-۲ بسیار بهم نزدیک است و این در حالی است که در حضور کاتالیست، درصد تولید ایزومر-۱ (۱-استو فنون، ۴-فنیل، ۳,۲,۱-تری آزول) بسیار بیشتر از ایزومر-۲ (۱-استو فنون، ۵-فنیل، ۳,۲,۱-تری آزول) می باشد و ایزومر-۱ بعنوان محصول اصلی تولید میگردد [۱۴].

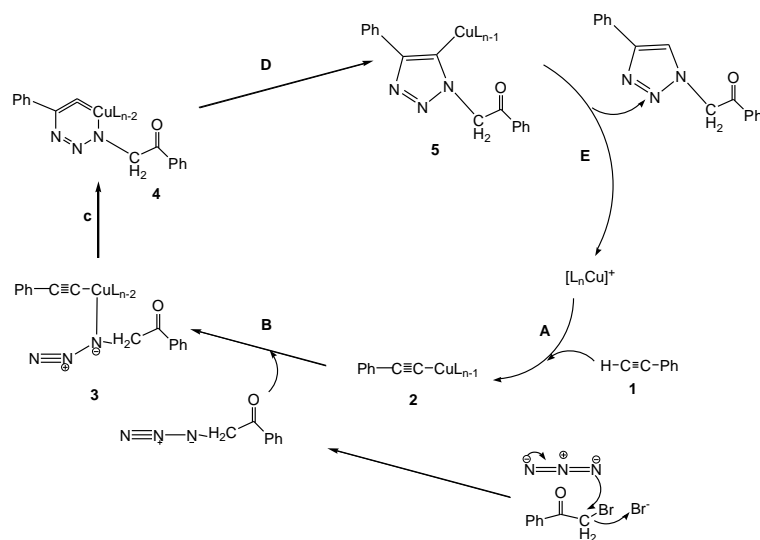
² Density Functional Theory

³ 1-acetophenone-4-phenyl-1,2,3-triazole

⁴ 1-acetophenone-5-phenyl-1,2,3-triazole

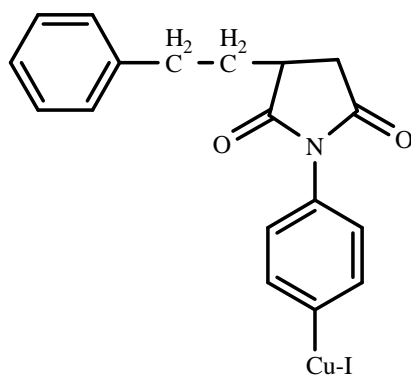
از این پس در این مقاله جهت سهولت، محصول اصلی را با ایزومر ۱- و محصول فرعی را با ایزومر ۲- نمایش می‌دهیم.

مکانیسم پیشنهادی برای تولید ایزومر ۱- در حضور کاتالیست مس (I) در شکل (۲) آورده شده است [۱۴].



شکل ۲- مکانیسم سنتز ایزومر ۱- در حضور کاتالیست مس (I)

ترکیبی که نقش کاتالیستی آن بر ناحیه گزینی سنتز کلیک ترکیبات تری آزولی مورد توجه قرار خواهد گرفت، استایرن-کومالئیک انیدرید اصلاح شده توسط ۴-آمینو پیریدین^۵ نام دارد که توسط نانو ذراتی از مس پوشانده شده است و سنتز و شناسایی آن توسط هروی و همکاران پیش از این در یک کار تحقیقاتی گزارش شده است [۱۵]. این کاتالیست را به اختصار به صورت SMI-CuI نشان می‌دهیم که در شکل (۳) ساختار شماتیک آن را نمایش داده ایم.



شکل ۳- ساختار شماتیک کاتالیست SMI-CuI

⁵ Styrene-Co-Maleic anhydride modified by 4-amino pyridine

هدف اصلی در کار پژوهشی حاضر، مطالعه محاسباتی شیمی کوانتومی بر روی منشا ساختاری و ترمودینامیکی رفتار ناحیه گزین واکنش کلیک تولید تری آزول ها که از حلقه افزایشی بین α - بروموکتون، سدیم آزید و فنیل استیلین حاصل میشوند (شکل-۱)، می باشد. همچنین بررسی نظری خواص ساختاری و انرژی حالات گذار واکنش مذکور در صورت حضور کاتالیست SMI-CuI مورد نظر می باشد. شایان ذکر است که مطالعات ساختاری و ترمودینامیکی مذکور بر روی واکنشگرها، محصولات و حالات گذار، با استفاده از نظریه DFT انجام گرفته است.

برای این منظور، ابتدا ساختار هندسی واکنشگرها و محصولات واکنش را با روش DFT بررسی کرده و سپس به بررسی خواص ترموشیمیایی محصولات حاصل از واکنش در فاز گازی و محلولهای مختلف پرداختیم. از سه حلال آب، اتانول و استون نیتریل به عنوان سه حلال متفاوت استفاده و انرژی آزاد و آنتالپی واکنش، در حضور این حلال ها محاسبه و با استفاده از مقادیر حاصل مطلوب ترین حلال برای انجام فرآیند از لحاظ ترمودینامیکی تعیین گردید.

در گام آخر این پژوهش، منشأ الکترونی ناحیه گزینی در تولید محصولات با تحلیل نتایج محاسباتی حاصل از نظریه کوانتومی اتم ها در مولکول ها^۶ (QTAIM) مورد بحث و بررسی قرار گرفته است. بدین معنا که با تحلیل توپولوژیک توزیع چگالی الکترونی و محاسبات تابع چگالی انرژی الکترونی در محصولات و حالات گذار متناظر با آن ارجحیت الکترونی در تولید ایزومر-۱ در واکنش مذکوره اثبات رسید.

۱- روش های محاسباتی

در این پژوهش مطالعه محاسباتی رفتار ناحیه گزینی واکنش کاتالیستی مذکور در تولید محصولات تری آزولی استخلاف شده و همچنین بررسی نظری خواص ساختاری و انرژی حالات گذار صورت گرفته است. شایان ذکر است که مطالعات انجام شده بر روی واکنشگرها، محصولات و حالات گذار در واکنش مذکور، با استفاده از نظریه DFT توسط نرم افزار GAMESS [۱۶] انجام شده است.

برای این منظور، ابتدا ساختار هندسی واکنشگرها و محصولات واکنش را با روش DFT توسط نرم افزار GAMESS بررسی نمودیم و سپس به بررسی خواص ترموشیمیایی محصولات حاصل از واکنش در دو فاز گازی و محلول پرداختیم. مطالعات در دو سطح محاسباتی $6-31G^*$ و $6-311+G^{**}$ توسط تابعی M06 انجام شده که فراگیرترین نوع توابع مینسوتا می باشد و برای برهم کنش های غیر کووالانسی و ترموشیمی ترکیبات آلی فلزی بویژه فلزات واسطه کارایی بالایی دارد [۱۷]. قابل ذکر است که مطالعات ترمودینامیکی بر روی واکنش با استفاده از محاسبات ماتریس هسین انجام گرفته است. همچنین برای بررسی اثر محیط های شیمیایی مختلف بر روی ترموشیمی واکنش، از مدل زنجیره های قطبیده (PCM)^۷ استفاده گردیده است [۱۸-۱۹]. در ادامه خواص ساختاری و انرژی حالات گذار در دو سطح محاسباتی $M06/6-31G^*$ و $M06/6-$

⁶ Quantum theory of Atoms in Molecules

⁷ Polarizable Continuum Model

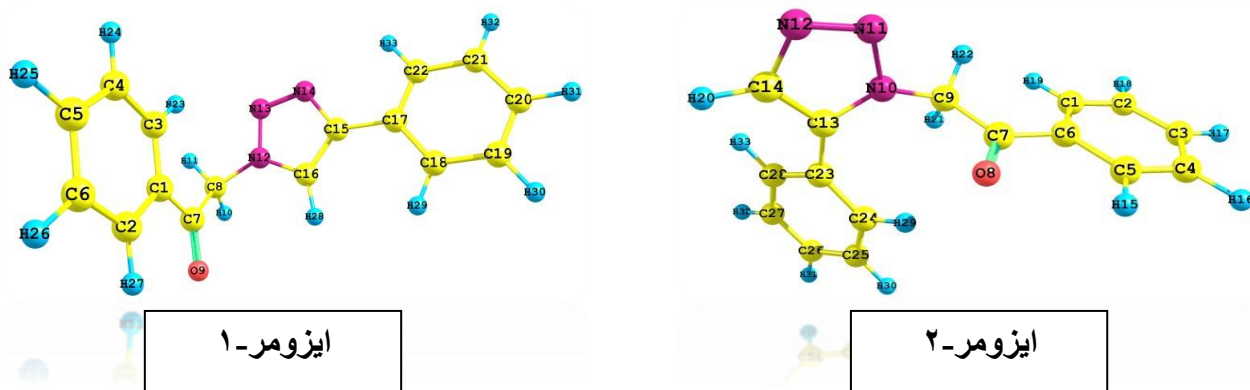
**G+311 مورد بحث و بررسی قرار گرفت و بر اساس نتایج حاصل منشأ ناحیه گزینی محصولات تعیین گردید. شایان ذکر است که در خصوص اتم مس و ید بجای استفاده از مجموعه پایه برای توصیف کلیه الکترون‌ها، از یک تابع پتانسیل مغزی موثر^۸ برای توصیف تعدادی از الکترون‌های درونی و نیز از مجموعه پایه متناظرش برای توصیف الکترون‌های بیرونی استفاده شد. این تابع پتانسیل مغزی موثر توسط گروه تحقیقاتی دولگ^۹ و همکارانش در دانشگاه اشتوتگارت^{۱۰} در دهه‌ی نود معرفی و توسعه داده شد که به Stuttgart RSC 1997 ECP موسوم می‌باشد. [۲۰-۲۱].

همچنین در این تحقیق، منشأ الکترونی ناحیه گزینی در تولید محصولات با تحلیل توپولوژیک توزیع چگالی الکترونی و محاسبات تابع چگالی انرژی الکترونی بر اساس نظریه کوانتومی اتم‌ها در مولکول توسط نرم افزار AIM2000 [۲۲] مورد بحث و بررسی قرار گرفته است.

۳- بحث و نتیجه گیری

۳-۱- مطالعه محاسباتی خواص ترمودینامیکی واکنش سنتز مشتقات ۳،۲،۱- تری آزول‌های استخلاف شده در موقعیت ۱و۴ و همچنین ۵و در فاز گازی

در گام اول از این پژوهش محاسبات بهینه سازی ابتدایی واکنش در سطح محاسباتی *M06/6-31G بر روی ساختارهای هندسی واکنشگرها و محصولات، انجام گرفت. ساختارهای بهینه شده نهایی حاصل از محصولات در شکل (۴) آورده شده است.



شکل ۴- ساختارهای بهینه شده محصولات در سطح محاسباتی *M06/6-31G

سپس محاسبات انرژی الکترونی برای هر یک از ساختارهای بهینه شده‌ی سدیم آزید، فنیل استیلن، برمواستوفنون، ایزومر-۱ و ایزومر-۲ در سطح محاسباتی *M06/6-31G و **G+311+M06/6 صورت گرفت و متعاقباً محاسبات فرکانس

⁸ Effective core potential

⁹ Dolg

¹⁰ Stuttgart

با بکارگیری ماتریس هسین، جهت دستیابی به خواص ترموشیمیایی واکنش در فاز گازی انجام شد. سپس کمیت هایی نظیر انرژی الکترونی واکنش ($\Delta E_{e,r}$)، انرژی الکترونی نقطه صفر واکنش ($\Delta E_{0,r}$)، آنتالپی واکنش (ΔH_r) و انرژی آزاد گیبس واکنش (ΔG_r) را در دو سطح محاسباتی مختلف $M06/6-31G^*$ و $M06/6-311+G^{**}$ ، در فاز گازی و برای هر دو محصول تولید شده طی واکنش مذکور بدست آوردیم.

مقادیر مربوط به خواص ترمودینامیکی محاسبه شده برای ایزومر-۱ و ایزومر-۲ در فاز گازی، در سطح محاسباتی $M06/6-31G^*$ و $M06/6-311+G^{**}$ در جدول (۱) گزارش داده شده است. با مقایسه نتایج حاصل از توابع ترمودینامیکی در دو سطح مختلف درمی یابیم که ایزومر-۱ نسبت به ایزومر-۲ از پایداری ترمودینامیکی قابل ملاحظه ای برخوردار می باشد. جدول ۱: محاسبات خواص ترمودینامیکی واکنش سنتز مشتقات ۳،۲،۱- تری آزول های استخلاف شده در موقعیت ۱ و ۴ و همچنین ۵، در سطح محاسباتی $M06/6-31G^*$ و $M06/6-311+G^{**}$ و در فاز گازی. $\Delta E_{e,r}$ انرژی الکترونی واکنش است. $\Delta E_{0,r}$ انرژی واکنش با احتساب انرژی نقطه صفر و ΔH_r و ΔG_r به ترتیب تغییرات آنتالپی و انرژی آزاد گیبس واکنش می باشند. کلیه واحدها بر حسب kcal/mol می باشد.

ایزومرهای ناحیه گزین	M06/6-311+G**				M06/6-31G*			
	$\Delta E_{e,r}$	$\Delta E_{0,r}$	ΔH_r	ΔG_r	$\Delta E_{e,r}$	$\Delta E_{0,r}$	ΔH_r	ΔG_r
ایزومر-۱	-۷۹/۱۳	-۷۳/۰۳	-۶۹/۰۵	-۳۹/۲۰	-۹۷/۸۸	-۹۱/۶۸	-۸۷/۷۰	-۵۷/۸۵
ایزومر-۲	-۷۷/۷۹	-۷۱/۳۷	-۶۶/۶۳	-۳۷/۵۲	-۹۶/۲۳	-۸۹/۸۲	-۸۵/۰۷	-۵۵/۹۶

نکته قابل توجه این است که، واکنش سنتز مشتقات ۳،۲،۱- تری آزول های استخلاف شده در موقعیت ۱ و ۴ و همچنین ۵ و گرمازا بوده، اما مقدار گرمای آزاد شده در طی تشکیل ایزومر-۱ نسبت به ایزومر-۲ بیشتر می باشد. این بدان معنا است که واکنش مذکور تمایل بیشتری به لحاظ ترمودینامیکی به سنتز مشتقات ۳،۲،۱- تری آزول های استخلاف شده در موقعیت ۱ و ۴ نسبت به موقعیت ۵ از خود نشان می دهد. از طرفی مقایسه مقادیر آنتالپی و انرژی آزاد گیبس واکنش موید کاهش در آنتروپی در تولید هر دو محصول در واکنش مذکور است.

۳-۲- مطالعه محاسباتی خواص ترمودینامیکی واکنش سنتز مشتقات ۳،۲،۱- تری آزول های استخلاف شده در موقعیت ۴و ۵ و همچنین ۵ در حلال های مختلف

جهت بررسی اثر حلال بر ترموشیمی واکنش، خواص ترمودینامیکی مذکور در حلال های آب، اتانول، استونیتریل محاسبه شد و بدین منظور مدل زنجیره های قطبیده (PCM)^{۱۱} مورد استفاده قرار گرفت. شایان ذکر است که اثرسه حلال مذکور در این سنتز ناحیه گزین به لحاظ تجربی نیز بررسی شده است [۱۴].

در جدول (۲) مقادیر خواص ترموشیمیایی واکنش کلیک مذکور بر حسب واحد کیلوکالری بر مول آورده شده است. با مقایسه نتایج حاصل از توابع ترمودینامیکی برای دو ایزومر مذکور، استونیتریل به عنوان حلال مطلوب تر برای واکنش مذکور تعیین می گردد، چراکه مقادیر انرژی آزاد گیبس مربوط به آن کمتر از دو حلال دیگر بدست آمده است که نتایج محاسباتی حاصل در تطابق با نتایج تجربی است [۱۴]. همچنین با مقایسه فاز گازی و فاز محلول (مقایسه جدول ۱ و ۲) می توان به وضوح افزایش در میزان انرژی آزاد گیبس آزاد شده در اثر تشکیل محصولات را برای فاز محلول در مقایسه با فاز گازی مشاهده نمود.

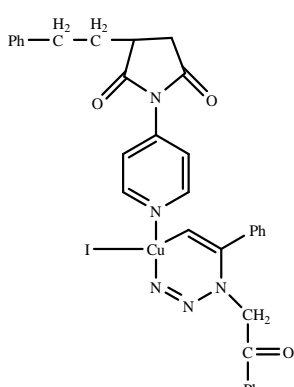
جدول ۲: محاسبات خواص ترمودینامیکی واکنش سنتز مشتقات ۳،۲،۱- تری آزول های استخلاف شده در موقعیت ۴و ۵ و همچنین ۵، در حلال های آب، اتانول و استونیتریل با روش PCM و در سطح محاسباتی $M06/6-311+G^{**}$. اعداد مربوط به محاسبات در سطح $M06/6-31G^{**}$ در داخل پرانتز آورده شده است. کمیت های موجود در جدول همان تعاریف جدول ۱ را دارند. کلیه واحدها بر حسب kcal/mol می باشد.

	ایزومر - ۱				ایزومر - ۲			
	$\Delta E_{e,r}$	$\Delta E_{0,r}$	ΔH_f	ΔG_f	$\Delta E_{e,r}$	$\Delta E_{0,r}$	ΔH_f	ΔG_f
C₂H₅OH	-۸۲/۱۰(-۹۸/۵۶)	-۷۶/۰۰(-۹۲/۴۵)	-۷۲/۰۳(-۸۸/۴۸)	-۴۲/۱۸(-۵۸/۶۳)	-۸۲/۸۲(-۹۸/۹۷)	-۷۶/۴۰(-۹۲/۵۶)	-۷۱/۶۶(-۸۷/۸۱)	-۴۲/۵۵(-۵۸/۷۱)
MeCN	-۸۳/۳۶(-۹۸/۵۶)	-۷۶/۰۸(-۹۲/۴۶)	-۷۳/۲۸(-۸۸/۴۸)	-۴۲/۴۳(-۵۸/۶۴)	-۸۴/۱۱(-۹۹/۰۲)	-۷۶/۵۶(-۹۲/۶۰)	-۷۲/۹۵(-۸۷/۸۶)	-۴۳/۸۵(-۵۸/۷۸)
H₂O	-۸۲/۱۸(-۹۸/۵۷)	-۷۷/۲۵(-۹۲/۴۶)	-۷۲/۱۰(-۸۸/۴۹)	-۴۲/۲۶(-۵۸/۶۵)	-۸۲/۹۸(-۹۹/۰۷)	-۷۷/۶۹(-۹۲/۶۵)	-۷۱/۸۲(-۸۷/۹۱)	-۴۲/۷۲(-۵۸/۸۱)

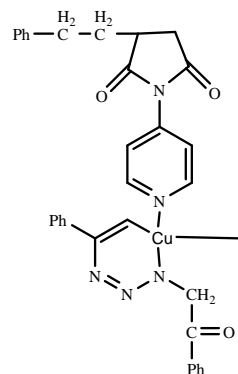
¹¹ Polarizable Continuum Model

۳-۳- بررسی نظری خواص ساختاری و انرژی حالات گذار

با توجه به مکانیسم ارائه شده در شکل ۲ ساختار شماتیک حالات گذار حاصله از سنتز مشتقات ناحیه گزین ۱,۲,۳-تری آزول های استخلاف شده در موقعیت ۱ و ۴ و همچنین ۱ و ۵ در حضور کاتالیست SMI-CuI به قرار زیر است (شکل ۵). که از این پس آنها را به اختصار با T.S-1 و T.S-2 نمایش می دهیم.



حالت گذار ایزومر-۲ (T.S-2)



حالت گذار ایزومر-۱ (T.S-1)

شکل ۵-ساختار شماتیک حالات گذار ایزومر-۱ و ایزومر-۲

پس از بهینه سازی ساختارهای هندسی حالات گذار و محاسبات فرکانس، انرژی الکترونی ساختار حاصله در دو سطح محاسباتی مختلف $M06/6-31G^*$ و $M06/6-311+G^{**}$ محاسبه شد. نتایج مربوط به محاسبات انرژی در جدول (۳) آورده شده است.

جدول ۳: انرژی الکترونی محاسبه شده حالات گذار در دو سطح محاسباتی $M06/6-31G^*$ و $M06/6-311+G^{**}$ کلیه واحدهای انرژی الکترونی بر حسب هارتری می باشد.

حالات گذار	$M06/6-31G^*$	$M06/6-311+G^{**}$
	E_e	E_e
T.S-1	-۹۵۳۹۲۴/۷۴	-۹۵۴۱۳۰/۵۷
T.S-2	-۹۵۳۸۷۷/۰۵	-۹۵۴۱۲۷/۴۳

همانطور که ملاحظه میکنید، T.S-1 از پایداری قابل ملاحظه ای نسبت به T.S-2 برخوردار می باشد. این تفاوت در سطح محاسباتی $M06/6-31G^*$ و $M06/6-311+G^{**}$ به ترتیب برابر $47/69$ و $3/41$ کیلو کالری بر مول می باشد که می تواند به نوبه خود دلیلی بر غالب بودن تولید ایزومر-۱ نسبت به ایزومر-۲ باشد و منشا ناحیه گزینی در سنتز این ترکیبات تری آزولی در نظر گرفته شود.

۳-۴- بررسی منشأ الکترونی ناحیه گزینی در سنتز مشتقات ناحیه گزین ۳،۲،۱- تری آزول های استخلاف شده در موقعیت ۴ و همچنین ۵ بر اساس محاسبات نظریه QTAIM

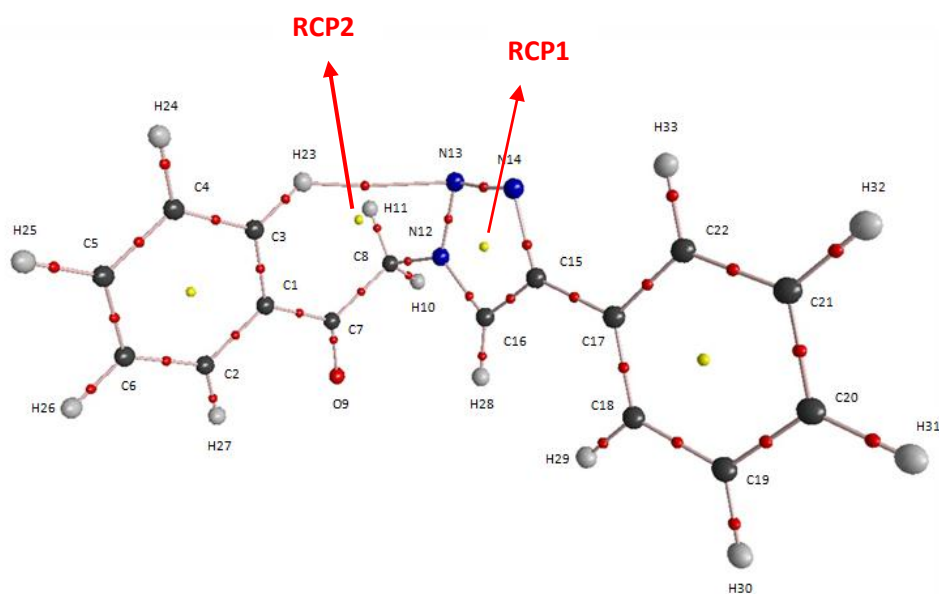
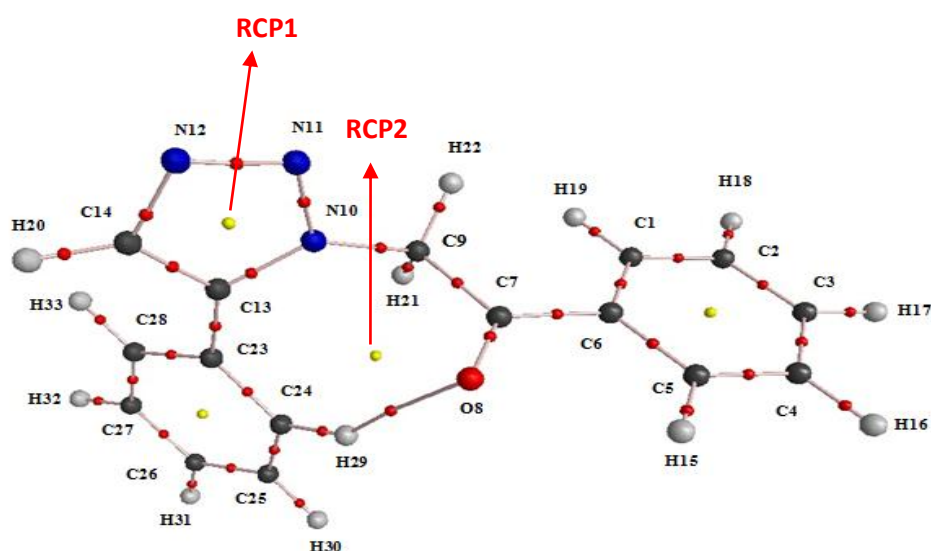
هدف اصلی در این بخش از پژوهش، انجام محاسبات QTAIM بر روی محصولات ناحیه گزین واکنش و حالات گذار و سپس تفسیر نتایج به دست آمده و در نهایت به دست آوردن دلایل کافی برای بیان ایزومر-۱ به عنوان محصول غالب می باشد.

۳-۴-۱- نتایج محاسباتی QTAIM برای محصولات ناحیه گزین تری آزولی

در شکل (۶) گرافهای مولکولی حاصل از محاسبات QTAIM برای دو محصول تولید شده در طی واکنش در سطح محاسباتی $M06/6-31G^*$ نمایش داده شده است. نقاط بحرانی^{۱۲} توزیع چگالی الکترونی و مسیرهای پیوندی^{۱۳} در این شکل ها به نمایش گذاشته شده است.

¹² Critical Points

¹³ Bond Paths

ایزومر-۱
(a)ایزومر-۲
(b)

شکل ۶- نقاط بحرانی حاصل از محاسبات QTAIM برای ساختار بهینه‌ی محصولات در سطح محاسباتی

M06/6-31G* (نقاط قرمز: نقاط بحرانی پیوند، نقاط زرد: نقاط بحرانی حلقه^{۱۵} و مسیرهای پیوندی با خطوط صورتی)

مقادیر محاسبه شده مربوط به چگالی الکترونی ρ_b ، لاپلاسیان چگالی الکترونی $\nabla^2 \rho_b$ ، چگالی انرژی جنبشی الکترونی G_b

، چگالی انرژی پتانسیل الکترونی V_b ، چگالی انرژی الکترونی کل H_b و نسبت $\frac{|V_b|}{G_b}$ به ترتیب برای ایزومر-۱ و ایزومر-۲ و در

سطح محاسباتی M06/6-311+G** در جدول (۴) و (۵) آورده شده است.

¹⁴ Ring Critical Points

¹⁵ Ring Critical Points

جدول ۴: برخی ویژگی‌های ریاضی نقاط بحرانی پیوندی و نقاط بحرانی حلقه مربوط به ایزومر-۱. این خواص از طریق تجزیه و تحلیل QTAIM در

سطح محاسباتی $M06/6-311+G^{**}$ به دست آمده است. شماره گذاری اتم‌ها بر اساس

شکل (۷) انجام گرفته است.

	ρ_b	$\nabla^2 \rho_b$	G_b	V_b	H_b	$ V_b /G_b$
BCPs						
C(۱۵)-N(۱۴)	۰/۳۲۱	-۰/۸۷۲	۰/۲۰۱	-۰/۶۲۰	-۰/۴۱۹	۳/۰۸۵
C(۱۶)-N(۱۲)	۰/۳۰۹	-۰/۵۹۳	۰/۲۸۶	-۰/۷۲۲	-۰/۴۳۵	۲/۵۱۶
C(۱۵)-C(۱۶)	۰/۳۱۲	-۰/۸۳۵	۰/۱۱۶	-۰/۴۴۱	-۰/۳۲۵	۳/۷۹۴
C(۱۵)-C(۱۷)	۰/۲۷۴	-۰/۷۲۱	۰/۰۶۶	-۰/۳۱۳	-۰/۲۴۶	۴/۷۱۴
N(۱۲)-C(۸)	۰/۲۵۷	-۰/۶۲۰	۰/۱۵۲	-۰/۴۵۹	-۰/۳۰۷	۳/۰۱۸
N(۱۲)-N(۱۳)	۰/۳۶۴	-۰/۵۹۹	۰/۲۰۸	-۰/۵۶۵	-۰/۳۵۷	۲/۷۲۰
N(۱۳)-N(۱۴)	۰/۴۱۵	-۰/۸۵۴	۰/۲۴۵	-۰/۷۰۴	-۰/۴۵۹	۲/۸۷۰
RCPs						
RCP _۱	۰/۰۰۸	۰/۰۳۴	۰/۰۰۷	-۰/۰۰۵	۰/۰۰۱	۰/۸۰۳
RCP _۲						

همانطور که در جداول ۵ و ۴ مشاهده می شود، مقادیر لاپلاسیان چگالی الکترونی برای محصولات و در هر دو سطح محاسباتی منفی است. لاپلاسیان چگالی الکترونی با علامت منفی به معنای تراکم بار الکترونی در منطقه‌ی بین هسته‌ای و در نتیجه، یک برهم‌کنش اشتراکی میان اتم‌هاست. همچنین با دقت در مقادیر جداول مشاهده می‌شود، در مورد نقاط بحرانی پیوندی (BCPs) در محصولات، مقادیر لاپلاسیان چگالی الکترونی منفی، H_b منفی و نسبت $\frac{|V_b|}{G_b}$ بزرگتر از ۲ می‌باشد که این هر سه مورد موید این مطلب است که پیوندهای مذکور در جداول خصلت کووالانسی داشته‌اند.

جدول ۵: مشابه جدول ۴ مربوط به ایزومر-۲.

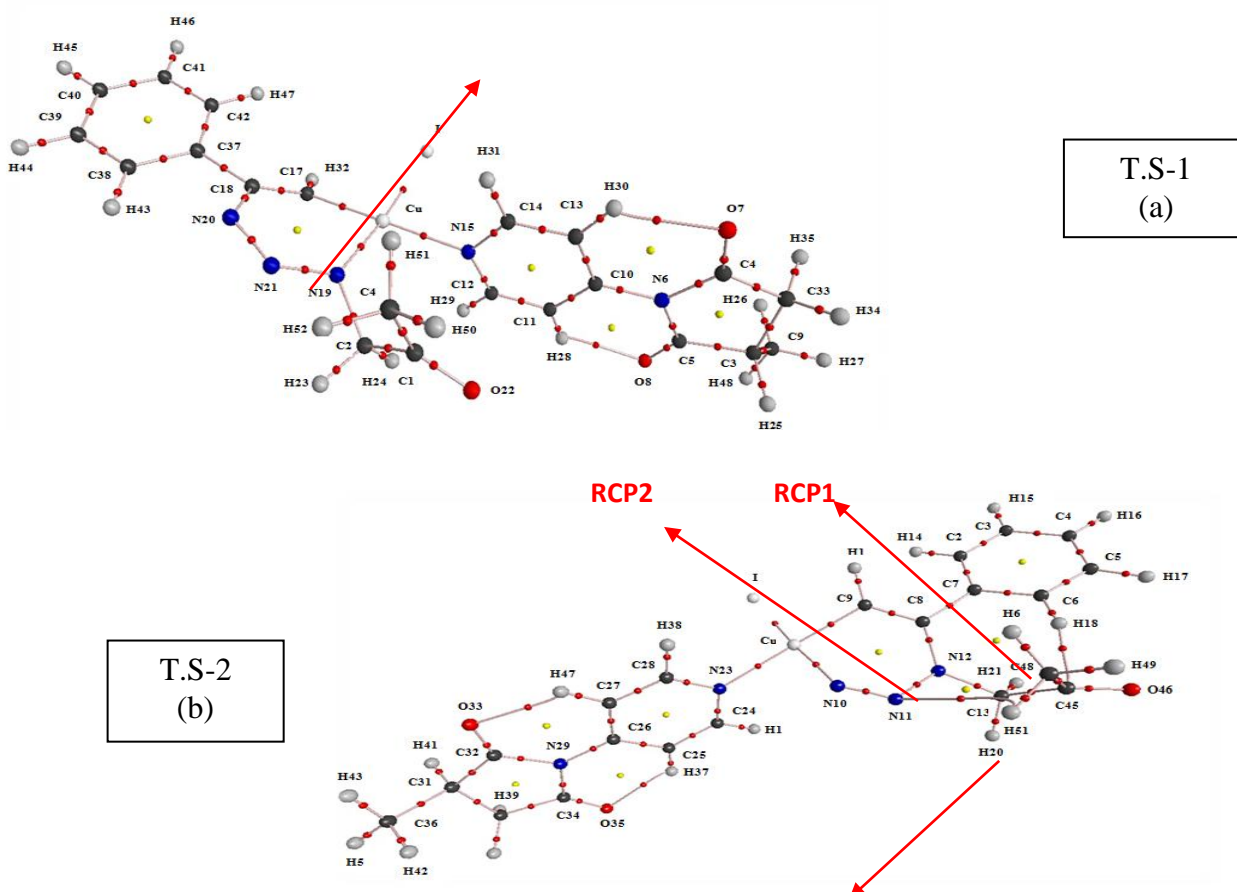
	ρ_b	$\nabla^2 \rho_b$	G_b	V_b	H_b	$ V_b /G_b$
BCPs						
C(۱۳)-N(۱۰)	۰/۳۰۴	-۰/۶۲۷	۰/۲۶۳	-۰/۶۸۳	-۰/۴۲۰	۲/۵۹۵
C(۱۴)-N(۱۲)	۰/۳۲۷	-۰/۸۷۱	۰/۲۲۳	-۰/۶۶۳	-۰/۴۴۰	۲/۹۷۷
C(۱۳)-C(۱۴)	۰/۳۱۳	-۰/۸۳۹	۰/۱۱۷	-۰/۴۴۵	-۰/۳۲۷	۳/۷۸۲
C(۱۳)-C(۲۳)	۰/۲۷۱	-۰/۷۰۶	۰/۰۶۶	-۰/۳۱۰	-۰/۲۴۳	۴/۶۴۰
C(۹)-N(۱۰)	۰/۲۶۶	-۰/۶۷۷	۰/۱۵۱	-۰/۴۷۱	-۰/۳۲۰	۳/۱۲۰
N(۱۰)-N(۱۱)	۰/۳۶۱	-۰/۵۸۶	۰/۲۰۴	-۰/۵۵۲	-۰/۳۵۰	۲/۷۱۷
N(۱۱)-N(۱۲)	۰/۴۱۴	-۰/۸۴۸	۰/۲۴۵	-۰/۷۰۲	-۰/۴۵۷	۲/۸۶۵
RCPs						
RCP _۱	۰/۰۰۶	۰/۰۲۶	۰/۰۰۵	-۰/۰۰۳	۰/۰۰۱	۰/۷۴۷
RCP _۲						

به طور کلی، مقادیر چگالی الکترونی بر روی پیوند های N13-N12 و N14-N13 در ایزومر-۱ به طور نسبی بیشتر از مقادیر چگالی الکترونی بر روی پیوندهای مشابه آنها در ایزومر-۲ (پیوند N12-N11 و N11-N10) می‌باشد. در نتیجه میتوان پایداری نسبی ایزومر-۱ نسبت به ایزومر-۲ را به قوی تر بودن پیوندهای N-N در حلقه تری آزولی در ایزومر-۱ نسبت به ایزومر-۲ نسبت داد.

همانطور که در شکل (۷) مشاهده می کنید، تشکیل حلقه جدید (RCP2) در محصول اصلی ناشی از تشکیل پیوند هیدروژنی درون مولکولی N-H است. این در حالی است که تشکیل حلقه جدید در محصول فرعی ناشی از تشکیل پیوند هیدروژنی درون مولکولی O-H می باشد. همانطور که می دانیم پیوند هیدروژنی O-H قوی تر از N-H می باشد. پس دلیل کاهش چگالی الکترونی C13-N10 در ایزومر-۲ نسبت به چگالی الکترونی پیوند N12-N13 در ایزومر-۱ را شاید بتوان به قوی تر بودن پیوند هیدروژنی O-H نسبت داد. زیرا برای تشکیل RCP2 پیوند N10-C13 در ایزومر-۲ چگالی الکترونی بیشتری را در اختیار می گذارد و از چگالی الکترونی خودش می کاهد.

۳-۴-۲- تحلیل نظری محاسبات QTAIM برای ساختار حالات گذار

هدف اصلی در این بخش از کار محاسباتی انجام محاسبات QTAIM بر روی حالات گذار و تحلیل نتایج حاصل به منظور تعیین ایزومر اصلی حاصل از واکنش می باشد. ساختار نهایی حاصل RCP1 ات QTAIM، برای حالات گذار، در سطح محاسباتی M06/6-31G* در شکار (۷) نمایش داده شده است.



شکل ۷- نقاط بحرانی حاصل از محاسبات RCP3 برای ساختار پهنه‌ی محصولات در سطح محاسباتی M06/6-31G* (نقاط قرمز: نقاط بحرانی پیوند، نقاط زرد: نقاط بحرانی حلقه^{۱۶} و مسیرهای پیوندی با خطوط صورتی)

جدول (۶) و (۷) مقادیر محاسبه شده کمیت های مربوط به T.S-1 و T.S-2 را در سطح محاسباتی *M06/6-311+G N-N و C-N نمایش می دهد. همانطور که در جداول ۶ و ۷ مشاهده می کنید، مقادیر لاپلاسیین چگالی الکترونی برای پیوند های N-N و C-N مربوط به حالات گذار و در هر دو سطح محاسباتی منفی است. پس تراکم بار الکترونی در منطقه ی بین هسته ای زیاد بوده و در نتیجه، یک برهم کنش اشتراکی میان اتم ها حاکم است. بالعکس مقدار لاپلاسیین چگالی الکترونی مربوط به پیوند اتم Cu با اتم های دیگر (C,N,I) مثبت بوده و این به الکتروستاتیک بودن برهم کنش ها اشاره دارد. به طور کلی، همانطور که ملاحظه می کنید در حالات گذار، با در نظر گرفتن حضور کاتالیست، قدرت بر هم کنش بین اتم Cu با اتم های کربن و نیتروژن در T.S-1 نسبت به T.S-2 بیشتر است (چگالی الکترونی پیوند Cu-C17 و Cu-N19 در T.S-1 نسبت به پیوندهای مشابه آنها در T.S-2 یعنی

پیوند Cu-C9 و Cu-N10 بیشتر است). بر این اساس می توان پایداری بیشتر و غالب بودن تولید ایزومر-۱ را به عنوان محصول پایداری الکترونی ساختار T.S-1 نسبت به T.S-2 در فرایند تشکیل حالات گذار دانست.

جدول ۶: مشابه جدول ۴ برای T.S-1

	ρ_b	$\nabla^2 \rho_b$	G_b	V_b	H_b	$ V_b /G_b$
BCPs						
C(18)-N(20)	۰/۲۸۴	-۰/۷۲۹	۰/۱۳۸	-۰/۴۵۸	-۰/۳۲۰	۳/۳۲۰
N(20)-N(21)	۰/۴۵۴	-۱/۰۲۶	۰/۲۹۴	-۰/۸۴۵	-۰/۵۵۱	۲/۸۷۱
N(21)-N(19)	۰/۳۵۳	-۰/۵۲۶	۰/۲۰۰	-۰/۵۳۲	-۰/۳۳۲	۲/۶۰۳
N(19)-C(2)	۰/۲۵۰	-۰/۵۹۵	۰/۱۰۷	-۰/۳۶۴	-۰/۲۵۶	۳/۳۸۲
N(19)-Cu	۰/۱۲۷	۰/۴۴۰	۰/۱۶۶	-۰/۲۲۳	-۰/۰۵۶	۱/۳۴۰
Cu-I	۰/۰۵۲	۰/۱۱۴	۰/۰۳۱	-۰/۰۳۵	-۰/۰۰۳	۱/۱۰۴
Cu-N(15)	۰/۰۸۱	۰/۴۲۱	۰/۱۲۰	-۰/۱۳۴	-۰/۰۱۴	۱/۱۲۲
Cu-C(17)	۰/۱۳۲	۰/۱۰۱	۰/۰۸۷	-۰/۱۴۹	-۰/۰۶۲	۱/۷۰۹
C(17)-C(18)	۰/۳۴۶	-۱/۰۱۴	۰/۱۴۷	-۰/۵۴۸	-۰/۴۰۱	۳/۷۲۱
C(18)-C(37)	۰/۲۵۹	-۰/۶۳۸	۰/۰۶۱	-۰/۲۸۳	-۰/۲۲۱	۴/۵۸۹
RCPs						
RCP1	۰/۰۲۱	۰/۱۳۳	۰/۰۲۷	-۰/۰۲۲	۰/۰۰۵	۰/۸۰۴

جدول ۷: مشابه جدول ۴ برای T.S-2

	ρ_b	$\nabla^2 \rho_b$	G_b	V_b	H_b	$ V_b /G_b$
BCPs						
N(۱۰)-N(۱۱)	۰/۴۹۳	-۱/۲۱۲	۰/۳۴۸	-۰/۹۹۹	-۰/۶۵۱	۲/۸۷۰
N(۱۱)-N(۱۲)	۰/۳۱۴	-۰/۳۷۶	۰/۱۷۰	-۰/۴۳۶	-۰/۲۶۴	۲/۵۶۲
N(۱۲)-C(۸)	۰/۲۷۸	-۰/۶۶۹	۰/۱۸۰	-۰/۵۲۹	-۰/۳۴۸	۲/۹۲۵
C(۸)-C(۹)	۰/۳۴۰	-۰/۹۹۶	۰/۱۵۱	-۰/۵۴۴	-۰/۳۹۲	۳/۵۹۷
N(۱۲)-C(۱۳)	۰/۲۵۲	-۰/۶۱۰	۰/۱۳۲	-۰/۴۱۷	-۰/۲۸۵	۳/۱۵۱
C(۸)-C(۷)	۰/۲۵۳	-۰/۶۰۰	۰/۶۱	-۰/۲۷۳	-۰/۲۱۱	۴/۴۳۶
Cu-N(۱۰)	۰/۱۲۲	۰/۳۹۷	۰/۱۴۹	-۰/۱۹۸	-۰/۰۴۹	۱/۳۳۲
Cu-C(۹)	۰/۱۲۹	۰/۱۳۸	۰/۰۹۳	-۰/۱۵۲	-۰/۰۵۸	۱/۶۲۹
Cu-I	۰/۰۴۹	۰/۱۲۸	۰/۰۳۳	-۰/۰۳۵	-۰/۰۰۱	۱/۰۵۱
Cu-N(۲۳)	۰/۰۷۳	۰/۴۰۳	۰/۱۰۹	-۰/۱۱۷	-۰/۰۰۸	۱/۰۷۶
RCPs						
RCP۱	۰/۰۲۲	۰/۱۴۳	۰/۰۲۹	-۰/۰۲۳	۰/۰۰۶	۰/۷۸۵
RCP۲	۰/۰۱۴	۰/۰۸۰	۰/۰۱۶	-۰/۰۱۲	۰/۰۰۴	۰/۷۵۷
RCP۳	۰/۰۰۹	۰/۰۴۱	۰/۰۰۸	-۰/۰۰۶	۰/۰۰۲	۰/۷۵۰

۳-۴-۳- تحلیل مقایسه ای نتایج محاسبات QTAIM برای ایزومرهای ناحیه گزین و حالات گذار آن ها

برای تحلیل بهتر نتایج محاسبات اتم ها در مولکول، در این بخش از پژوهش به مقایسه ساختار توزیع چگالی الکترونی در محصولات تولید شده با حالت گذار مربوطه در دو بخش مجزا پرداختیم.

۳-۴-۳-۱- تفسیر ناحیه گزینی محصول اصلی بر پایه ی مقایسه نتایج محاسبات AIM با حالت گذار مربوط به آن

با مقایسه نتایج حاصل از محاسبات AIM در جداول ۴ و ۶ با یکدیگر می توان به این نتیجه رسید که پایداری محصول اصلی نسبت به حالت گذار مربوط به آن به افزایش چگالی الکترونی بر روی پیوند N12-N13 در ایزومر-۱ نسبت به پیوند متناظر با آن در T.S-1 می باشد. زیرا پیوند N19-N21 در T.S-1 بخشی از چگالی الکترونی خود را در برهم کنش با اتم مس توزیع می کند تا T.S را تشکیل بدهد. همانطور که در جداول مربوط به حالات گذار نیز مشاهده می کنیم، برهم کنش اتم مس با اتم کربن، برهم کنش قوی است و چگالی الکترونی بر روی آن بالا است.

۳-۴-۳-۲- تفسیر ناحیه گزینی محصول فرعی بر پایه ی مقایسه نتایج محاسبات QTAIM با حالت گذار مربوط

به آن

با مقایسه نتایج حاصل از محاسبات AIM در جداول ۵ و ۷ با یکدیگر می توان به این نتیجه رسید که همانطور که، علت کاهش چگالی الکترونی بر روی پیوند N11-N12 در T.S-2 نسبت به چگالی الکترونی پیوند N10-N11 در ایزومر-۲ را می

توان اینگونه توجیه کرد که تشکیل پیوند هیدروژنی بین اتم N11 و H51، موجب کاهش چگالی الکترونی پیوند N11-N12 در T.S-2 می شود.

۴- نتیجه گیری

در گام اول محاسبات ترموشیمیایی در دو سطح $M06/6-31G^*$ و $M06/6-311+G^{**}$ بر روی واکنش دهنده ها و محصولات واکنش انجام گرفت. از مطالعه خواص ترمودینامیکی واکنش در فاز گازی و محلول های مختلف نتایج زیر قابل دستیابی است:

۱- در هر دو سطح محاسباتی و در فاز گازی، نتایج حاصل از خواص ترمودینامیکی، ناحیه گزینی محصولات سنتز شده طی واکنش کلیک را به اثبات رساند که در توافق با مشاهدات تجربی است.

۲- مدلسازی زنجیره های قطبیده جهت بررسی اثر سه حلال شامل آب، استون نیتریل و اتانول بر ترموشیمی واکنش با محاسبات آنتالپی و تغییرات انرژی آزاد گیبس، مطلوب ترین محیط از نظر ترموشیمی را استون نیتریل تشخیص داد. علاوه بر آن نتایج حاصل در هر سه حلال و در هر دو سطح محاسباتی خود حاکی از آن بود که مشتقات ۱، ۲، ۳- تری آزول های استخلاف شده در موقعیت ۱ و ۴ از پایداری ترمودینامیکی قابل ملاحظه ای نسبت به مشتقات ۱، ۲، ۳- تری آزول های استخلاف شده در موقعیت ۱ و ۵ برخوردار می باشند.

همچنین برای بیان ادله ی دیگری برای اثبات ناحیه گزینی این واکنش، سنتز این محصولات را در حضور کاتالیست SMI-CuI مورد بررسی قرار دادیم. نتایج محاسبات انرژی بر روی حالات گذار حاکی از آن بود که که T.S-1 از پایداری قابل ملاحظه ای نسبت به T.S-2 برخوردار بوده و در نتیجه تولید ایزومر ۱- نسبت به تولید ایزومر ۲- غالب خواهد بود ولذا ناحیه گزینی را در این سنتز تأیید می کند.

تحلیل توپولوژیک توزیع تابع چگالی الکترونی در نقاط بحرانی پیوندی و حلقوی در محصولات و حالات گذار براساس روش QTAIM و همچنین تحلیل توابع چگالی انرژی جنبشی و پتانسیل الکترونی و کمیت های مرتبط با آنها در نقاط بحرانی موارد زیر را نشان می دهد:

۱- مقادیر چگالی الکترونی در حلقه تری آزول تشکیل شده و بر روی پیوند های N-N و N-C و C-C در محصول اصلی در مقایسه با مقادیر متناظر این پیوندها در محصول فرعی پایداری الکترونی بیشتر ایزومر ۱- را تأیید می کند.

۲- همانطور که ملاحظه کردید در مقایسه ی توزیع الکترونی حالات گذار، با وارد شدن کاتالیست SMI-CuI، بر هم کنش بین Cu با اتم های کربن و نیتروژن در T.S-1 نسبت به T.S-2 افزایش پیدا کرد (چگالی الکترونی پیوند Cu-C17 و Cu-N19 در T.S-1 نسبت به پیوندهای مشابه آنها در T.S-2 یعنی پیوند Cu-C9 و Cu-N10 بیشتر بود). پس

دلیل پایداری محصول اصلی نسبت به محصول فرعی را می توان به پایداری بیشتر در توزیع الکترونی در T.S-1 نسبت به T.S-2 نسبت داد.

۳- با مقایسه چگالی الکترونی محصولات با حالات گذارشان نیز در دو بخش مجزا توانستیم پایداری محصولات نسبت به حالات گذارشان را به اثبات برسانیم.

۵- مراجع

- [۱] (a) تبریزیان، علی عموزاده، *مجله شیمی کاربردی* **۹** (۱۳۹۳) ۲۳، (b) نجمه نوروزی، صبا کشت گر، *مجله شیمی کاربردی* **۱۱** (۱۳۹۵) ۱۱۵، (c) رحمان حسین زاده، مریم مهاجرانی، رحمت الله توکلی، *مجله شیمی کاربردی* **۴** (۱۳۸۸) ۳
- [2] a) Z. P. Demko, K. B. Sharpless, *J. Org. Chem.*, **66** (2001) 7945. b) H.C. Kolb, M.G. Finn, K.B. Sharpless, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **40** (2001) 2004.
- [3] Kumar, A. Alimenla, B. Jamir, L. Sinha, D. Sinha, *U. B. Org. Commun.*, **5** (2012) 64.
- [4] A. Oge, M. Mavis, Yolacan. E, Aydogan. C, *Turk. J. Chem.* **36** (2012) 137.
- [5] P. Yadav, D. Devprakash, G. Senthilkumar, *Int. J. Pharm. Sci. Drug. Res.*, **42** (2011) 1.
- [6] A. Fazeli, H. A. Oskooie, Y.S. Beheshtiha, M. M. Heravi, H. Valizadeh, *Org. Chem.*, **10** (2013) 738.
- [7] A. Fazeli, H. A. Oskooie, Y.S. Beheshtiha, M.M. Heravi, H. Valizadeh, F. Bamoharram, *Monatsh. Chem.* **144** (2013) 1407.
- [8] A. Fazeli, H. A. Oskooie, Y. S. Beheshtiha, M.M. Heravi, F. M. Moghaddam, B. K. Foroushani, *Synlett*, **391** (2013) 8.
- [9] M. M. Heravi, A. Fazeli, H. A. Oskooie, H. Valizadeh, *Synlett*, **2927** (2012) 20.
- [10] S. Khaghaninejad, M. M. Heravi, T. Hosseinejad, H. A. Oskooie, M. Bakavoli, *Res. Chem. Intermed.* DOI: 10.1007/s11164-015-2105-3
- [11] R. Mirsafaei, M. M. Heravi, Sh. Ahmadi, M. H. Moslemin, T. Hosseinejad, *J. Mol. Cat. A.* **402** (2015) 100.
- [12] T. Hosseinejad, M. Dinyari, *Comput. Theor. Chem.* **1071** (2015) 53.
- [13] T. Hosseinejad, B. Fattahi, M. M. Heravi, *J. Mol. Modeling.* **21** (2015) 264.
- [14] A. Fazeli, H. A. Oskooie, Y. S. Beheshtiha, M. M. Heravi, H. Valizadeh, *Lett. Org. Chem.* **10** (2013) 738.

- [15] E. Hashemi, S.Y. Beheshtiha, S. Ahmadi, M. M. Heravi, *Transition Met. Chem.* **39** (2014) 593.
- [16] M. W. Schmidt, K. K. Baldrige, J. A. Boatz, S. T. Elbert, M. S. Gordon, J. H. Jensen, S. Koseki, N. Matsunaga, K. A. Nguyen, S. J. S, T. L. Windus, M. Dupuis, J. A. Montgomery, *J. Comput. Chem.* **14** (1993) 1347.
- [17] D. G. Truhlar, Y. Zhao, *Theor. Chem. Account.* **120** (2008) 215.
- [18] B. Mennucci, *J. Phys. Chem.* **106** (2002) 6102.
- [19] E. Cancès, B. Mennucci, Tomasi, J, *J. Chem. Phys.* **107** (1997) 3032.
- [20] P. J. Hay, W. R. Wadt, *J. Chem. Phys.* **82** (1985) 284
- [21] P. J. Hay, W. R. Wadt, *J. Chem. Phys.* **82** (1985) 270.
- [22] R. F. W. Bader, AIM2000 Program, version 2.0, Hamilton, McMaster University, 2000.