

سنتز کارآمد ۱-آریل-H۱-تترازول ها در حضور زیرکونیوم اکسی کلراید و مطالعه شیمی کوانتومی محصولات با استفاده از تئوری تابعیت دانسیته

بهزاد خلیلی*، نصرت ا... محمودی، حمید افزند

گروه شیمی، دانشگاه گیلان، رشت، گیلان

تاریخ دریافت: ۹۷/۰۹/۱۱ تاریخ تصحیح: ۹۷/۰۹/۲۸ تاریخ پذیرش: ۹۷/۱۰/۰۲

چکیده

روش ساده، کارآمد و تطبیق پذیر برای سنتز ۱-آریل-H۱-تترازول ها با استفاده از واکنش مابین تری اتیل اورتو فورمات، آمین های آروماتیک و سدیم آزید در حضور زیرکونیوم اکسی کلراید به عنوان کاتالیزور ارائه شده است. واکنش در حلال استیک اسید و دمای پایین به خوبی انجام گرفته و منجر به تولید محصولات مورد نظر با بازده عالی می شود. در ادامه محاسبات شیمی کوانتومی با استفاده از تئوری تابعیت چگالی روی محصولات سنتز شده انجام گرفت. روش و مجموعه پایه B3LYP/6-31g(d) برای این منظور به کار گرفته شد. ساختار هندسی، پارامترهای ترموشیمیایی، اوربیتال های مولکولی مقدم (هومو و لومو) و پتانسیل الکترواستاتیک محصولات مورد بررسی و تجزیه و تحلیل قرار گرفت. نتایج نشان دادند که هردوی جایگاه های مربوط به بیشترین و کمترین پتانسیل الکترواستاتیک روی حلقه تترازول قرار دارند بنابراین در برابر هردوی واکنش های هسته دوستی و الکترون دوستی حلقه تترازول بر حلقه فنیل برتری خواهد داشت.

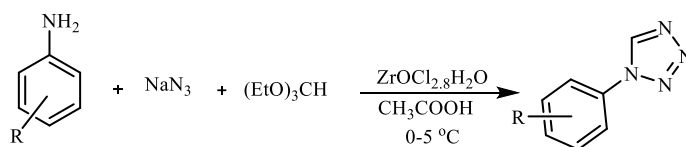
کلمات کلیدی: ۱-آریل-H۱-تترازول، زیرکونیوم اکسی کلراید، تئوری تابعیت دانسیته، پتانسیل الکترواستاتیک.

۱- مقدمه

تترازول ها گروهی از ترکیبات ناجور حلقه می باشند که به واسطه کاربرد های متنوع و گوناگون آنها در صنایع مختلف مورد توجه بسیار قرار گرفته اند [۱]. به طور معمول تترازول ها که به عنوان یک ترکیب ناجور حلقه غنی از نیتروژن مطرح هستند در پیشرانها [۲]، مواد منفجره [۳]، و صنایع دارویی [۴] مورد استفاده قرار می گیرند. تترازول ها همچنین به عنوان یک جز پر کاربرد در سنتز های آلی مطرح هستند [۵ و ۶]. علاوه بر این ترکیبات تترازولی متعددی وجود دارند که تشکیل کمپلکس های متعددی با فلزات واسطه می دهند [۷]. تترازول ها همچنین به واسطه اثر القایی منفی که دارند در ساختار برخی از واکنشگر های آلی جهت تسریع تبدیلات مربوط به گروه های عاملی مخصوصا الکل ها کاربرد دارند [۸]. تترازول ها به طور گسترده در سنتز آمینو اسیدها و ترکیبات مرتبط با آنها به عنوان معادل گروه عاملی اسیدی که در برابر متابولیسم پایدارند،

دارای کاربرد می باشد [۹]. تحقیقات در زمینه توسعه روش های کارآمدتر و بهتر برای سنتز تترازول ها به واسطه کاربردهای جذاب و متنوع آنها هنوز هم مورد تقاضا می باشد.

روش های ارائه شده جهت سنتز تترازول های تک استخلافی عبارتند از حلقه زایی افزایشی نیتریل ها و نمک آزید در شرایط بدون حلال یا با استفاده از حلال و در حضور یک کاتالیزور مناسب که این روش ها دارای معایبی از قبیل طولانی بودن زمان انجام واکنش، استفاده از اسیدهای لوئیس قوی، دمای بالا، استفاده از فلزات گران قیمت و سمی به عنوان کاتالیزور و همچنین تولید ماده سمی و قابل انفجار هیدرازوئیک اسید به صورت در محل می باشد [۱۰-۱۲]. حلقه زایی مابین یک آمین نوع اول و اورتوکربوکسیلیک اسید استر یا اورتوکلروفورمات و سدیم آزید در شرایط مختلف از قبیل مایعات یونی اسیدی و ناترولیت نیز از دیگر روش های تهیه تترازول ها می باشد که تحت شرایط مختلف انجام گرفته است [۱۳-۱۶] که این روش ها نیز از بسیاری از معایب روش قبل رنج می برند. یکی از اشکال های مهم تمامی روش هایی که از شرایط اسیدی استفاده می کنند، تولید هیدرازوئیک اسید سمی و فرار در محیط واکنش می باشد که برخی از محققان برای جلوگیری از این امر واکنش را بدون حضور یک اسید انجام داده اند که خود نیازمند استفاده از مقادیر زیاد نمک آزید برای دستیابی به بازده های قابل قبول می باشد. در کار حاضر سعی بر آن شده است تا با استفاده از یک اسید لوئیس در کنار استیک اسید، شرایط بهینه ای از نظر مقادیر استفاده از نمک آزید و همچنین تولید هیدرازوئیک اسید سمی فراهم شود. میزان تولید هیدرازوئیک اسید وابسته به مقادیر استیک اسید استفاده شده و همچنین دمای واکنش است. اسید لوئیس استفاده شده در کار حاضر سبب انجام واکنش در دمای پایین می شود که این امر از تولید مقادیر زیاد هیدرازوئیک اسید می کاهد و شرایط انجام واکنش را تسهیل می کند. ترکیبی که در اینجا به عنوان اسید لوئیس از آن استفاده شده است زیرکونیوم اکسی کلراید می باشد که به عنوان کاتالیزور اسید لوئیس در فرآیندهای مختلفی استفاده شده است [۱۷-۲۲]. سیستم کاتالیزوری طراحی شده جهت ارزیابی در واکنش سنتز تترازول ها، از طریق واکنش تری اتیل اورتو فورمات، سدیم آزید و آمین های آروماتیک به کار گرفته شد. شمای کلی واکنش انجام گرفته در شکل ۱ نشان داده شده است.



R = 4-NO₂, 4-OMe, H, 3-NO₂, 4-Cl, 3-OMe, 4-Br

شکل ۱- شمای کلی واکنش سنتز ۱-آریل-۱-تریازول ها

۲- بخش تجربی

۲-۱- تکنیک‌های عمومی

مواد شیمیایی و حلال‌های به کار رفته از شرکت مرک آلمان و نیز بعضی از شرکت‌های ایرانی از قبیل کیمیا اکسیر، رادکیمیاگران و آریا ارتو تهیه شدند. پیشرفت واکنش‌ها به وسیله کروماتوگرافی لایه نازک (TLC) و با استفاده از صفحات آلومینیومی پوشیده شده با سیلیکاژل GF₂₅₄, 60 ساخت شرکت مرک آلمان با حلال n-هگزان-اتیل استات کنترل شد. طیف‌های مادون قرمز (IR) با دستگاه اسپکترومتر شیمادزو مدل 470 با ساختن قرص KBr بر حسب عدد موجی cm^{-1} و طیف‌های رزونانس مغناطیس هسته $^1\text{H NMR}$ و $^{13}\text{C NMR}$ توسط دستگاه بروکر 400 در حلال دی‌متیل سولفوکسید و کلروفرم دوتره ثبت شدند.

۲-۲- روش عمومی تهیه مشتق‌های ۱-آریل-H۱-تترازول‌ها با کاتالیزور $\text{ZrOCl}_2 \cdot 8\text{H}_2\text{O}$

مخلوطی از مشتق‌های آنیلین (۱ میلی مول) و تری اتیل اورتو فرمات (۱/۲ میلی مول) در گستره دمایی ۵-۰ درجه به ۵ میلی لیتر استیک اسید اضافه و به مدت ۰/۵ ساعت در همین دما هم زده شد. سپس سدیم آزید (۳ میلی مول) و کاتالیزور $\text{ZrOCl}_2 \cdot 8\text{H}_2\text{O}$ (۱۰ مول درصد) به مخلوط واکنش اضافه شد و برای مدت زمان ۰/۵ ساعت در دمای ۵-۰ درجه سانتیگراد و زمان ۱ ساعت در دمای محیط با همزن مغناطیسی هم زده شد. پیشرفت واکنش با استفاده از کروماتوگرافی لایه نازک (TLC) کنترل شد (n-هگزان: اتیل استات). پس از اتمام واکنش، کاتالیزور توسط کاغذ صافی از مخلوط واکنش جدا شد. سپس مخلوط واکنش با استفاده از محلول NaOH (۲٪) خنثی شد. در ادامه رسوب باقی مانده صاف شده و با آب مقطر سرد شسته شو داده شد. سپس رسوب بدست آمده با استفاده از مخلوط حلال‌های اتیل استات و هگزان جهت بدست آوردن محصول خالص کریستالگیری مجدد شد. تمامی ترکیبات شناخته شده هستند. نقاط ذوب و همچنین اطلاعات طیفی محصولات کاملاً با داده‌های گزارش شده در منابع علمی همخوانی دارند [۲۳-۳۱].

۳- بحث و نتیجه گیری

۳-۱- تعیین شرایط بهینه جهت سنتز ۱-آریل-H۱-تترازول‌ها در حضور کاتالیزور $\text{ZrOCl}_2 \cdot 8\text{H}_2\text{O}$

در ابتدا چندین واکنش در شرایط مختلف جهت به دست آوردن شرایط بهینه طراحی شده و انجام گرفتند که نتایج آنها در جدول ۱ گردآوری شده است. استفاده از حلال‌های مختلف، مقادیر مختلف کاتالیزور و همچنین تغییر شرایط دمایی واکنش از جمله پارامترهای بررسی شده جهت به دست آوردن شرایط بهینه می‌باشند. تمامی نتایج جدول ۱ حاصل واکنش آنیلین، سدیم آزید و تری اتیل اورتو فرمات در حضور کاتالیزور $\text{ZrOCl}_2 \cdot 8\text{H}_2\text{O}$ می‌باشد.

جدول ۱. نتایج حاصل از بهینه سازی شرایط واکنش سنتر ۱-آریل-H۱-تترازول ها*

Entry	Solvent	Catalyst (mol %)	Time (h)	Condition	Yield (%)
1	Solvent free	5	6	120 °C	25
2	Water	5	6	Reflux	20
3	Ethanol	5	6	Reflux	30
4	Acetic acid	5	3	80 °C	42
5	Acetic acid	5	2	5 °C	55
6	Acetic acid	5	4	Reflux	53
7	Acetic acid	10	3	80 °C	65
8	Acetic acid	10	2	5 °C	85
9	Acetic acid	10	4	Reflux	55
10	Acetic acid	15	2	5 °C	72
11	Acetic acid	15	4	Reflux	60

*نتایج جدول ۱ حاصل واکنش آنیلین (۱ میلی مول)، سدیم آزید (۳ میلی مول) و نری اتیل اورتو فرمات (۱/۲ میلی مول) در حضور مقادیر متفاوت از کاتالیزور $ZrOCl_2 \cdot 8H_2O$ تحت شرایط دمایی و زمانی ذکر شده در مقابل هر ردیف می باشد.

نتایج جدول ۱ نشان می دهد که بهترین شرایط برای انجام این واکنش شامل دمای ۵-۰ درجه سانتی گراد، حلال استیک اسید و استفاده از ۱۰ مول درصد از کاتالیزور $ZrOCl_2 \cdot 8H_2O$ است. استفاده از دماهای بالا منجر به تشکیل محصولات مورد نظر با بازده خوب نمی شود که احتمالاً به دلیل خروج بخشی از نمک آزید از محیط واکنش به صورت هیدرازوئیک اسید و کاهش غلظت آن و یا تخریب محصول در دمای بالاتر می باشد. همچنین نتایج به دست آمده حاکی از آن است که مقدار ۱۰ مول درصد از کاتالیزور برای رسیدن به نتایج مطلوب کافی بوده و افزایش مجدد مقدار کاتالیزور تاثیر چندانی در نتایج واکنش اعم از میزان محصول و کاهش زمان انجام واکنش ندارد.

در ادامه با در نظر گرفتن شرایط بهینه به دست آمده از آزمایش های بالا با استفاده از مشتق های مختلف آنیلین که حاوی گروه های الکترون کشنده و الکترون دهنده می باشند، واکنش مورد نظر برای به دست آوردن مشتق های مختلف تترازول انجام گرفت. نتایج در جدول ۲ گردآوری شده است.

جدول ۲. نتایج بدست آمده برای سنتر مشتق های ۱-آریل-H۱-تترازول ها با استفاده از شرایط بهینه

Entry	R	Time (h)	Yield (%)	Melting point (°C)		Reference
				Observed	Reported	
1	2-Cl	2	83	128-130	130-132	23
2	4-Et	2	87	96-98	97-98	24
3	4-Cl	2	87	153-155	155-156	23,25
4	4-Me	2	85	97-98	93-94	23,25
5	4-NO ₂	2	82	202-205	201-203	26
6	3-NO ₂	2	86	109-111	108-109	26
7	4-H	2	85	63-65	65-67	23,25
8	4-Br	2	78	184-186	183-185	23,25
9	4-OMe	2	93	120-122	119-120	24
10	2-py	2	81	126-128	129-130	25
11	2-Me	2	84	152-155	153-155	23,25
12	3-Cl	2	85	136-138	137-139	23
13	3-Me	2	79	54-66	53-54	25
14	2,4-diMe	2	91	135-137	133-135	23,25

۲-۳- مقایسه نتایج حاصل از سنتز مشتق های ۱-آریل- H_1 -تترازول ها در حضور $ZrOCl_2 \cdot 8H_2O$ با سایر

کاتالیزورها

به منظور نشان دادن کارایی روش حاضر، عملکرد $ZrOCl_2 \cdot 8H_2O$ در سنتز مشتق های ۱-آریل- H_1 -تترازول ها در مقایسه با چند کاتالیزور دیگر مورد بررسی قرار گرفت که نتایج حاصل از آن در جدول ۳ آورده شده است.

جدول ۳. مقایسه نتایج حاصل از سنتز مشتق H_1 از ۱-آریل- H_1 -تترازول ها در حضور $ZrOCl_2 \cdot 8H_2O$ با کاتالیزورهای دیگر گزارش شده

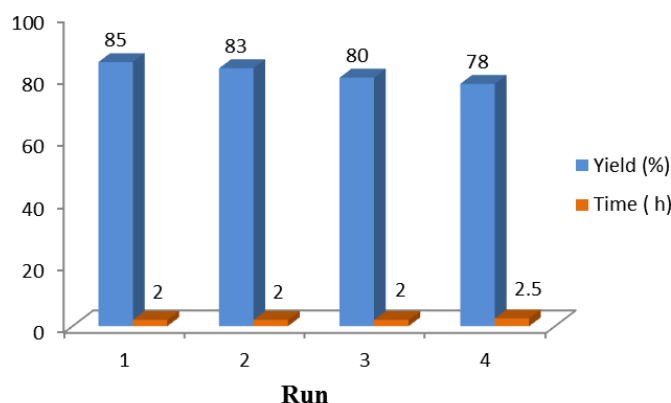
Entry	Catalyst (mol %)	Solvent	Temperature (°C)	Time	Yield (%)	Reference
1	MSA ^a (20)	neat	r.t.	10 min	78	[23]
2	[bbim]Br (50)	DMSO	30	20 min	86	[31]
3	[Hbim]BF ₄ (300)	neat	100	25 min	89	[27]
4	Yb(OTf) ₃ (20)	2-methoxyethanol	100	6 h	85	[28]
5	SSA ^b (0.02g)	neat	120	4 h	90	[29]
6	In(OTf) ₃ (5)	neat	100	2 h	90	[30]
7	Natrolite zeolite	neat	120	4h	94	[25]
8	ZrOCl ₂ ·8H ₂ O(10)	AcOH	0-5	2h	85	Current work

^a Methane sulfonic acid, ^b Silica sulfuric acid

با توجه به اطلاعات جدول ۳ عملکرد کاتالیزور زیرکونیوم اکسی کلراید در حلال استیک اسید باعث کاهش چشمگیر دمای واکنش با حفظ راندمان مطلوب برای سنتز تترازولهای مورد نظر بوده است. در عین حال در مقایسه با برخی دیگر از روشهای استفاده شده روش ارائه شده در اینجا دارای زمان انجام واکنش کوتاهتری میباشد. از طرفی انجام واکنش در دماهای پایین علاوه بر جلوگیری از تخریب حرارتی محصولات تشکیل غیر قابل کنترل هیدرازوئیک اسید سمی را به حداقل میرساند.

۳-۳- بررسی قابلیت بازیابی کاتالیزور

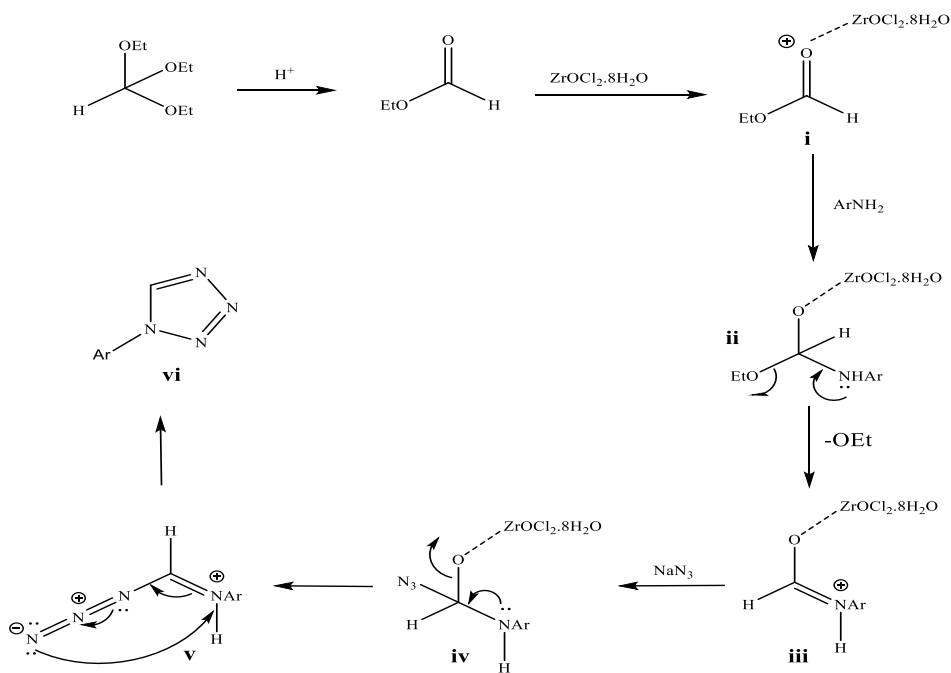
در این واکنش قابلیت کاتالیزور $ZrOCl_2 \cdot 8H_2O$ مورد بررسی قرار گرفت. به منظور ارزیابی قابلیت استفاده مجدد کاتالیزور پس از پایان واکنش، کاتالیزور با کاغذ صافی جدا شد و پس از شستشو با کلروفرم خشک، مورد استفاده مجدد قرار گرفت. نتایج به دست آمده نشان داد که کاتالیزور بازیابی شده همچنان فعالیت خود را حفظ کرده و می تواند دست کم تا ۴ مرتبه مورد استفاده مجدد قرار بگیرد (شکل ۲).



شکل ۲- نمودار بازیابی کاتالیزور $ZrOCl_2 \cdot 8H_2O$ با در نظر گرفتن واکنش مربوط به سنتز مشتق 4-H-

۳-۴- مکانیسم پیشنهادی برای سنتز ۱-آریل- H_1 -تترازول ها در حضور کاتالیزور $ZrOCl_2 \cdot 8H_2O$

در ابتدا تری اتیل اورتوفرمات در حضور استیک اسید به شکل اتیل فرمات در می آید. سپس اتیل فرمات توسط کاتالیزور فعال شده و حدواسط (i) را تشکیل می دهد که نسبت به اتیل فرمات جهت حمله هسته دوستی فعال تر می باشد. در ادامه حد واسط (i) توسط آنیلین مورد حمله قرار گرفته و حدواسط (ii) تشکیل می شود که با از دست دادن یک گروه اتوکسید حدواسط (iii) را ایجاد می کند. حدواسط (iii) توسط سدیم آزید مورد حمله دوستی قرار گرفته و حد واسط (iv) را ایجاد می کند که با به رزونانس درآمدن زوج الکترون های نیتروژن های حدواسط (v) تبدیل می شود. در ادامه حدواسط (v) با یک واکنش هسته دوستی درون مولکولی محصول (vi) را تولید می کند [۲۴ و ۳۲] (شکل ۳).



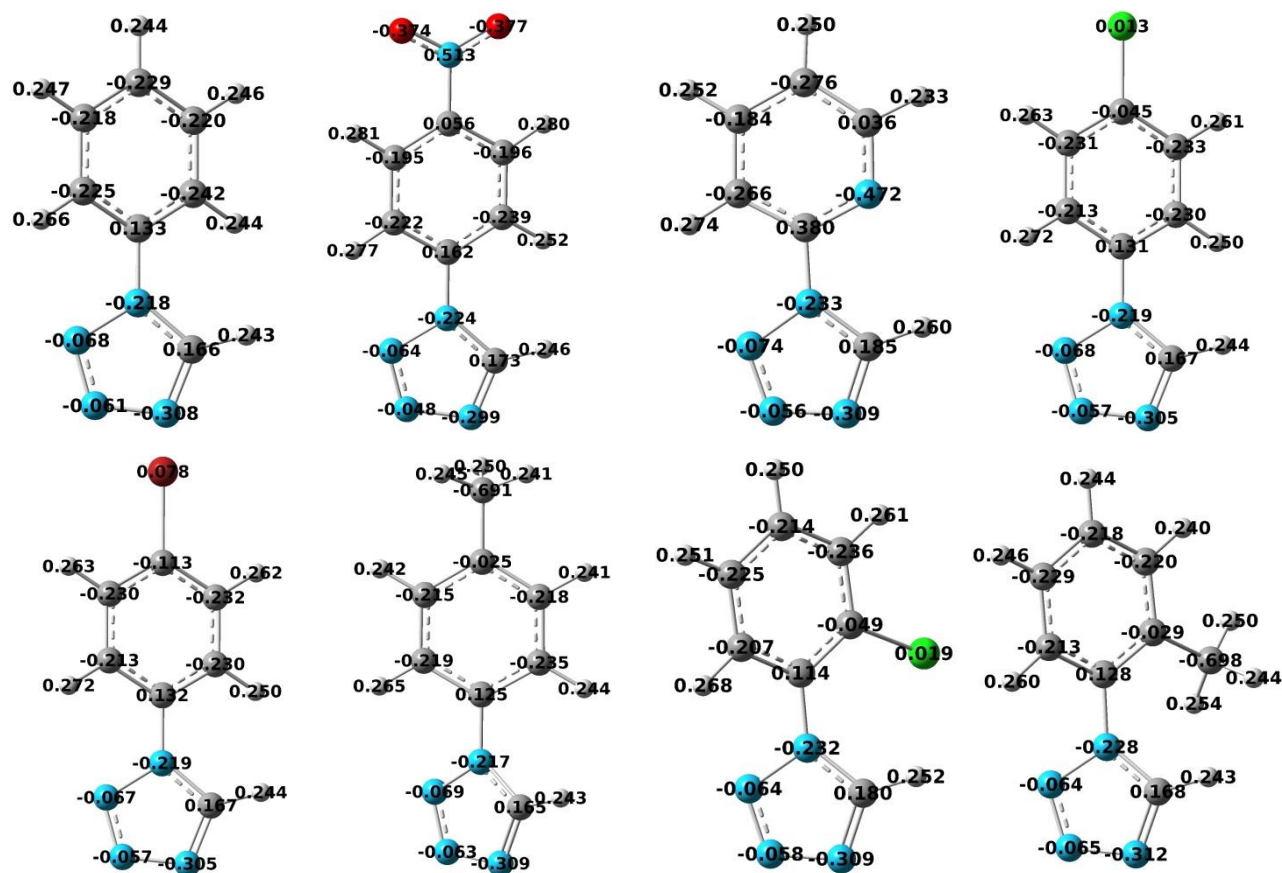
شکل ۳- مکانیسم پیشنهادی سنتز مشتق های ۱-آریل- H_1 -تترازول ها در حضور کاتالیزور $ZrOCl_2 \cdot 8H_2O$

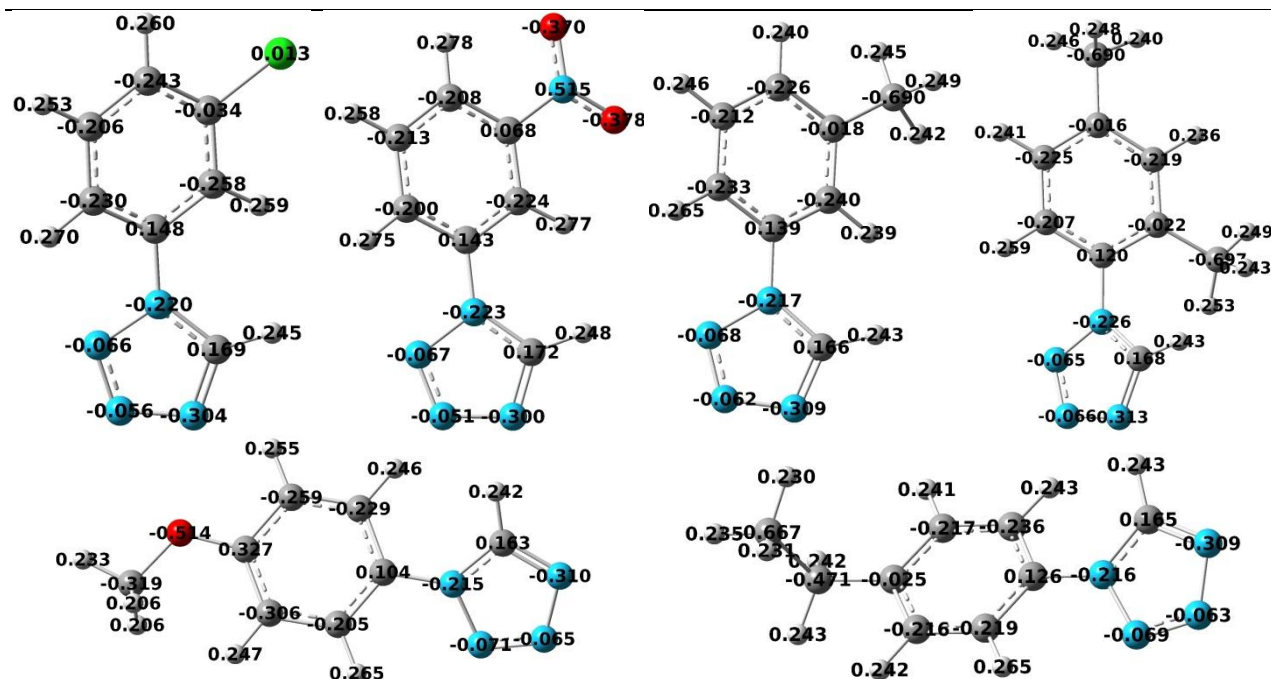
۵-۳- محاسبات شیمی کوانتومی

در این بخش با استفاده از محاسبات شیمی کوانتومی انجام گرفته باروش تئوری تابعیت چگالی به بررسی برخی از خصوصیات ساختاری و همچنین ترمودینامیکی محصولات سنتز شده پرداخته می‌شود. محاسبات با بکارگیری روش B3LYP و مجموعه پایه 6-31G(d) انجام گرفته اند که هم روش و هم مجموعه پایه بکار رفته برای ترکیبات مورد نظر از نظر دقت داده های محاسباتی قابل قبول می‌باشد [۳۳]. برای انجام محاسبات از نرم افزار گوسین ۰۳ استفاده شده است [۳۴].

۱-۵-۳- بهینه سازی ساختارها، محاسبات انرژی ترکیبات و بار اتمها

در ابتدا تمامی ساختارها بهینه شدند و سپس برای اطمینان از واقعی بودن ساختارهای بدست آمده محاسبات مربوط به فرکانس روی آنها انجام گرفت. از روی ساختارهای بهینه شده پارامترهای ساختاری مربوط به هر مولکول از قبیل طول پیوندها، زوایای پیوندی، شکل بهینه شده مولکول و همچنین تقارن مولکول به دست آمدند. اشکال بهینه شده مربوط به ترکیبات سنتز شده که حاوی بارهای محاسبه شده بر روی هر اتم به شیوه اوربیتال پیوند طبیعی (NBO) می‌باشد در شکل ۴ آورده شده است.

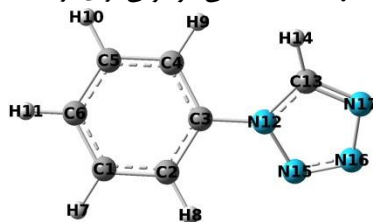




شکل ۴- ساختارهای بهینه شده مربوط به ترکیبات ۱-آریل-H۱-تترازول ها ی سنتز شده حاوی بارهای محاسبه شده بر روی هر اتم

در ادامه برخی از ویژگی‌های الکترونی از قبیل انرژی اوربیتال‌های مقدم (HOMO و LUMO)، انرژی شکاف، بار روی هر اتم و ممان دو قطبی مربوط به هر ساختار از روی نتایج محاسبات تعیین شدند. برای ترسیم ساختار بهینه شده ترکیبات و همچنین به دست آوردن شکل اوربیتال‌های مقدم از نرم افزار گوس و یو ۰۵ استفاده شده است. پارامترهای ترمودینامیکی مولکول‌های مورد نظر از قبیل انرژی، آنتالپی، انرژی آزاد گیبس و ظرفیت گرمایی مولی در حجم ثابت ترکیبات با انجام محاسبات فرکانس تعیین شدند. برخی از پارامترهای ساختاری مهم از قبیل طول و زوایای پیوندی برای ساختارهای بهینه شده ترکیبات در جدول ۴ آورده شده اند.

جدول ۴. پارامترهای ساختاری بدست آمده از محاسبات شیمی کوانتومی برای ترکیبات ۱-آریل-H۱-تترازول ها ی سنتز شده



Comp. Distance/Å	4-H	4-NO ₂	4-F	4-Cl	4-Br	4-Me	4-OMe
C ₁₃ -H ₁₄	1.07889	1.07880	1.07902	1.07895	1.07893	1.07890	1.07900
C ₁₃ -N ₁₇	1.31480	1.31240	1.31493	1.31436	1.31432	1.31529	1.31603
N ₁₇ -N ₁₆	1.36388	1.36650	1.36343	1.36410	1.36416	1.36335	1.36231
N ₁₆ -N ₁₅	1.29104	1.28749	1.29116	1.29034	1.29029	1.29156	1.29249
N ₁₅ -N ₁₂	1.36136	1.36488	1.36154	1.36220	1.36222	1.36120	1.36082
N ₁₂ -C ₁₃	1.35314	1.35627	1.35307	1.35378	1.35384	1.35277	1.35220
N ₁₂ -C ₃	1.42391	1.41806	1.42279	1.42160	1.42158	1.42370	1.42345
Angle/°							
C ₄ C ₃ N ₁₂	119.76	119.88	119.92	120.01	120.00	120.04	120.09

C ₃ N ₁₂ C ₁₃	130.71	131.15	130.78	130.87	130.88	130.68	130.62
N ₁₂ C ₁₃ H ₁₄	124.42	124.68	124.42	124.49	124.50	124.40	124.37
N ₁₂ C ₁₃ N ₁₇	109.26	109.22	109.23	109.22	109.23	109.26	109.26
Dihedral/°							
C ₄ C ₃ N ₁₂ C ₁₃	29.83	22.60	31.59	28.84	28.39	30.18	32.26
C ₄ C ₃ N ₁₂ N ₁₅	-151.02	-158.21	-149.26	-152.03	-152.51	-150.59	-148.59
Comp.	4-Et	2-Cl	2-Me	3-NO₂	3-Cl	3-Me	2,4-diMe
Distance/Å							
C ₁₃ -H ₁₄	1.07890	1.07804	1.07875	1.07903	1.07900	1.07886	1.07879
C ₁₃ -N ₁₇	1.31527	1.31353	1.31512	1.31336	1.31406	1.31504	1.31533
N ₁₇ -N ₁₆	1.36338	1.36526	1.36381	1.36513	1.36457	1.36378	1.36368
N ₁₆ -N ₁₅	1.29159	1.28768	1.29064	1.28869	1.28980	1.29118	1.29099
N ₁₅ -N ₁₂	1.36114	1.36760	1.36425	1.36357	1.36263	1.36142	1.36399
N ₁₂ C ₁₃	1.35279	1.35468	1.35221	1.35517	1.35413	1.35292	1.35199
N ₁₂ -C ₃	1.42374	1.42170	1.43028	1.41998	1.42195	1.42439	1.42991
Angle/°							
C ₄ C ₃ N ₁₂	119.99	122.57	120.73	119.80	119.35	119.55	120.98
C ₃ N ₁₂ C ₁₃	130.65	131.99	131.21	131.13	130.90	130.68	131.14
N ₁₂ C ₁₃ H ₁₄	124.39	124.35	124.26	124.64	124.51	124.40	124.23
N ₁₂ C ₁₃ N ₁₇	109.27	109.19	109.38	109.14	109.20	109.27	109.40
Dihedral/°							
C ₄ C ₃ N ₁₂ C ₁₃	30.29	48.90	53.85	24.32	28.55	30.19	54.13
C ₄ C ₃ N ₁₂ N ₁₅	-150.56	-136.34	-130.16	-156.43	-152.39	-150.68	-129.64

جدول ۵ پارامترهای ترموشیمیایی (انرژی، آنتالپی، انرژی آزاد گیبس و ظرفیت گرمایی مولی در حجم ثابت) همراه با ممان

دوقطبی و گروه نقطه ای (تقارن) ترکیبات ۱-آریل-۱-تترازول ها ی سنتز شده را ارائه می دهد.

مطابق نتایج جدول ۵ گروه نقطه ای تقارن ترکیبات مورد بررسی از نوع C₁ می باشد. ممان دوقطبی هر ترکیب ارتباط نزدیکی به میزان بی تقارنی مولکول دارد به طوری که می توان گفت هرچقدر تقارن مولکول پایین تر باشد باید انتظار ممان دوقطبی های بیشتری را داشته باشیم. با توجه به نتایج جدول ۵ ترکیب 4-OMe دارای بیشترین ممان دوقطبی بوده و کمترین میزان ممان دوقطبی مربوط به ترکیب 4-NO₂ می باشد.

از روی مقادیر محتوی انرژی به دست آمده برای ترکیبات می توان در مورد میزان پایداری آنها اظهار نظر کرد. به طوری که هرچقدر میزان محتوی انرژی کوچکتر (منفی تر) باشد پایداری آن نیز بیشتر خواهد بود. بنابراین ترکیب 4-H با بیشترین میزان انرژی تشکیل (Hartree -489.170254) ناپایدارترین و ترکیب 4-Cl با کمترین میزان انرژی تشکیل (Hartree -948.772728) پایدارترین می باشند. با توجه به منفی بودن مقادیر به دست آمده برای انرژی، آنتالپی و انرژی آزاد گیبس ترکیبات می توان نتیجه گیری کرد که تمامی ساختارهای تشکیل شده پایدار می باشند. با توجه به مقادیر محتوی انرژی محاسبه شده می توان ترتیب زیر را در مورد پایداری ترکیبات سنتز شده به دست آورد: 4-Br > 4-Cl > -2Cl > 3-Cl > 4-NO₂ > 3-



جدول ۵. داده‌های ترموشیمیایی محاسبه شده برای ترکیبات ۱-آریل-H۱-تترازول های سنتز شده

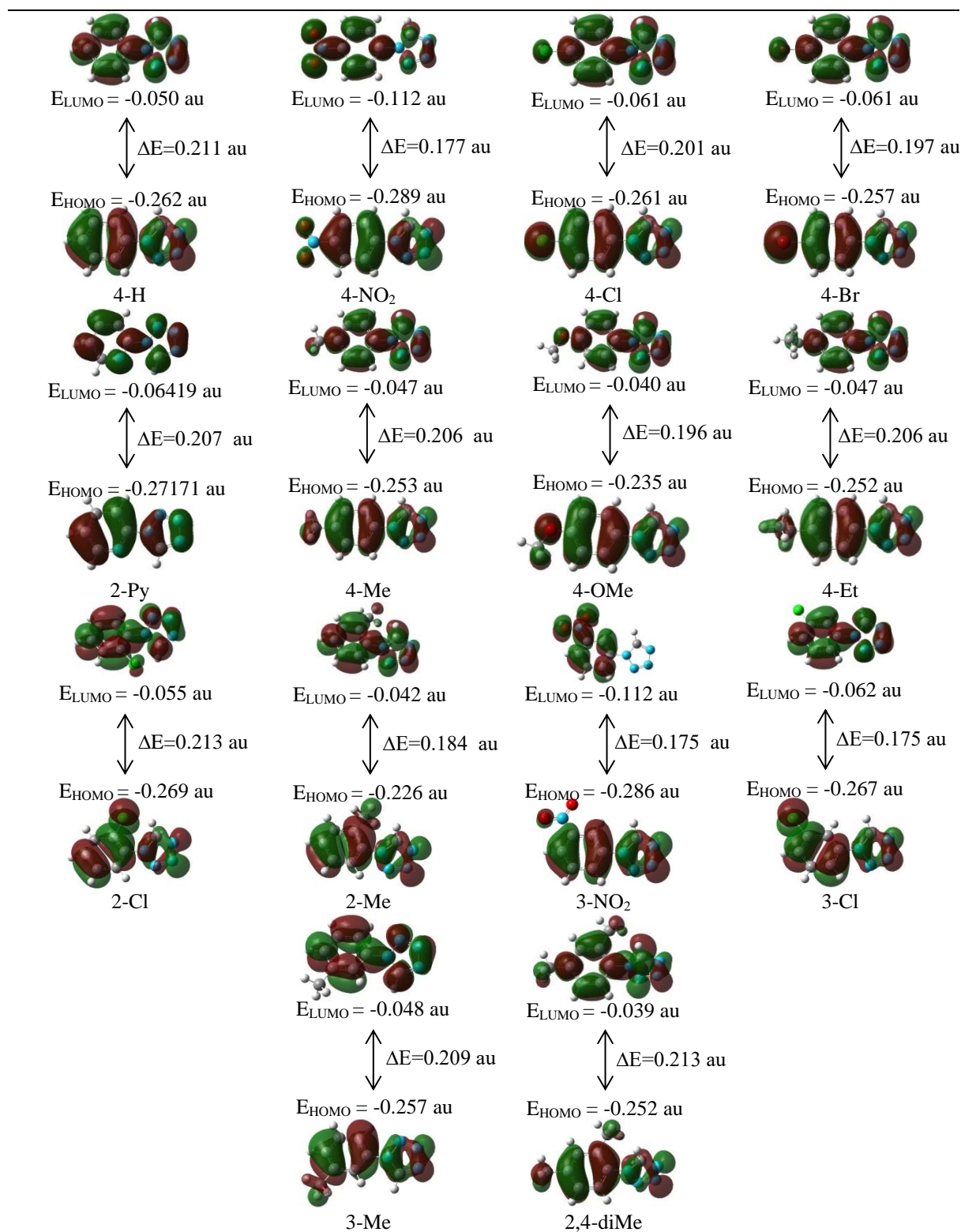
Comp.	μ (Debye)	Symm.	ΔE (Hartree)	ΔH (Hartree)	ΔG (Hartree)	S (calmol ⁻¹ K ⁻¹)	C _v (calmol ⁻¹ K ⁻¹)
4-H	6.069	C1	-489.170254	-489.169310	-489.211851	89.534	30.226
4-NO ₂	2.420	C1	-693.662829	-693.661885	-693.711242	103.880	38.825
4-Cl	4.405	C1	-948.772728	-948.771784	-948.817772	96.789	34.111
4-Br	4.548	C1	-	-3060.280763	-3060.328049	99.522	34.423
4-OMe	6.778	C1	3060.281708	-603.658094	-603.705733	102.252	39.396
4-Et	6.618	C1	-567.742750	-567.741805	-567.791773	105.165	40.921
4-Me	6.566	C1	-528.459361	-528.458417	-528.506574	101.355	36.283
2-Py	6.488	C1	-505.226003	-505.225059	-505.267182	88.654	29.169
2-Cl	6.332	C1	-948.768142	-948.767198	-948.812797	95.973	34.068
2-Me	6.145	C1	-528.456574	-528.455630	-528.501790	97.152	36.118
3-NO ₂	3.477	C1	-693.662440	-693.661496	-693.710825	103.822	38.805
3-Cl	4.689	C1	-948.772408	-948.771463	-948.817353	96.583	34.119
3-Me	6.487	C1	-528.459360	-528.458416	-528.505627	99.364	36.279
2,4-diMe	6.604	C1	-567.745719	-567.744775	-567.796372	108.595	42.175

۲-۵-۳- تحلیل اوربیتال‌های مولکولی مقدم

در این بخش انرژی مربوط به اوربیتال‌های هومو(HOMO)، لومو(LUMO) و همچنین اختلاف انرژی مابین آنها موسوم به انرژی شکاف با استفاده از روش B3LYP/6-31G(d) محاسبه شده اند. نتایج حاصل همراه با اشکال اوربیتال‌های هومو و لومو ترکیبات سنتز شده در شکل ۵ گردآوری شده است. اوربیتال‌های مولکولی و ویژگی‌های آنها از قبیل انرژی اوربیتال‌های مقدم هومو، لومو و همچنین انرژی شکاف در تحلیل واکنش پذیری و فعالیت شیمیایی ترکیبات آلی، مخصوصاً ترکیبات حاوی سیستم‌های الکترونی پای، بسیار حائز اهمیت می‌باشند. بنابراین می‌توان از سطح انرژی اوربیتال هومو یک ترکیب به قابلیت آن و یا میزان تمایل آن برای عمل کردن در نقش یک هسته دوست و از سطح انرژی اوربیتال لومو به قابلیت آن و یا میزان تمایل آن برای عمل کردن در نقش یک الکترون دو ست پی برد. اوربیتال‌های هومو با سطح انرژی بالاتر تمایل بیشتر ترکیب جهت انتقال الکترون و عمل کردن در نقش هسته دوست را نشان می‌دهد. در مقابل پایین بودن سطح انرژی اوربیتال لومو دلالت بر آمادگی بیشتر آن جهت گرفتن الکترون و عمل کردن در نقش الکترون دوست دارد. بنابراین ترکیبات با سطح انرژی اوربیتال هومو بیشتر هسته دوست و ترکیبات با سطح انرژی لومو پایین‌تر الکترون دو ست‌های بهتری خواهند بود. همچنین می‌توان با مقایسه انرژی‌های مربوط به اوربیتال‌های هومو و لومو ترکیبات، آنها را از نظر قابلیت‌های هسته دوستی و الکترون دوستی مقایسه کرد [۳۳]. با بررسی اشکال مربوط به اوربیتال‌های هومو ترکیبات سنتز شده، می‌توان دریافت که این اوربیتال‌ها در اغلب موارد روی حلقه تترازول ترکیبات متمرکز هستند. درحالی که در خصوص اوربیتال‌های لومو تمرکز بیشتر روی حلقه مجاور یعنی حلقه فنیل مشاهده می‌شود. با توجه به مقادیر مربوط به انرژی اوربیتال‌های هومو در شکل ۵ می‌توان دریافت که ترکیب 4-NO₂ دارای بیشترین انرژی هومو بوده و کمترین انرژی هومو به ترکیب 2-Me مربوط است که به ترتیب بیشترین و کمترین ویژگی هسته دوستی را خواهند داشت. همچنین با بررسی انرژی اوربیتال‌های لومو، ترکیب 4-

NO₂ با کمترین انرژی لومو و ترکیب 2,4-diMe با بیشترین انرژی لومو قوی ترین و ضعیف ترین الکترون دوستها محسوب

می شوند.



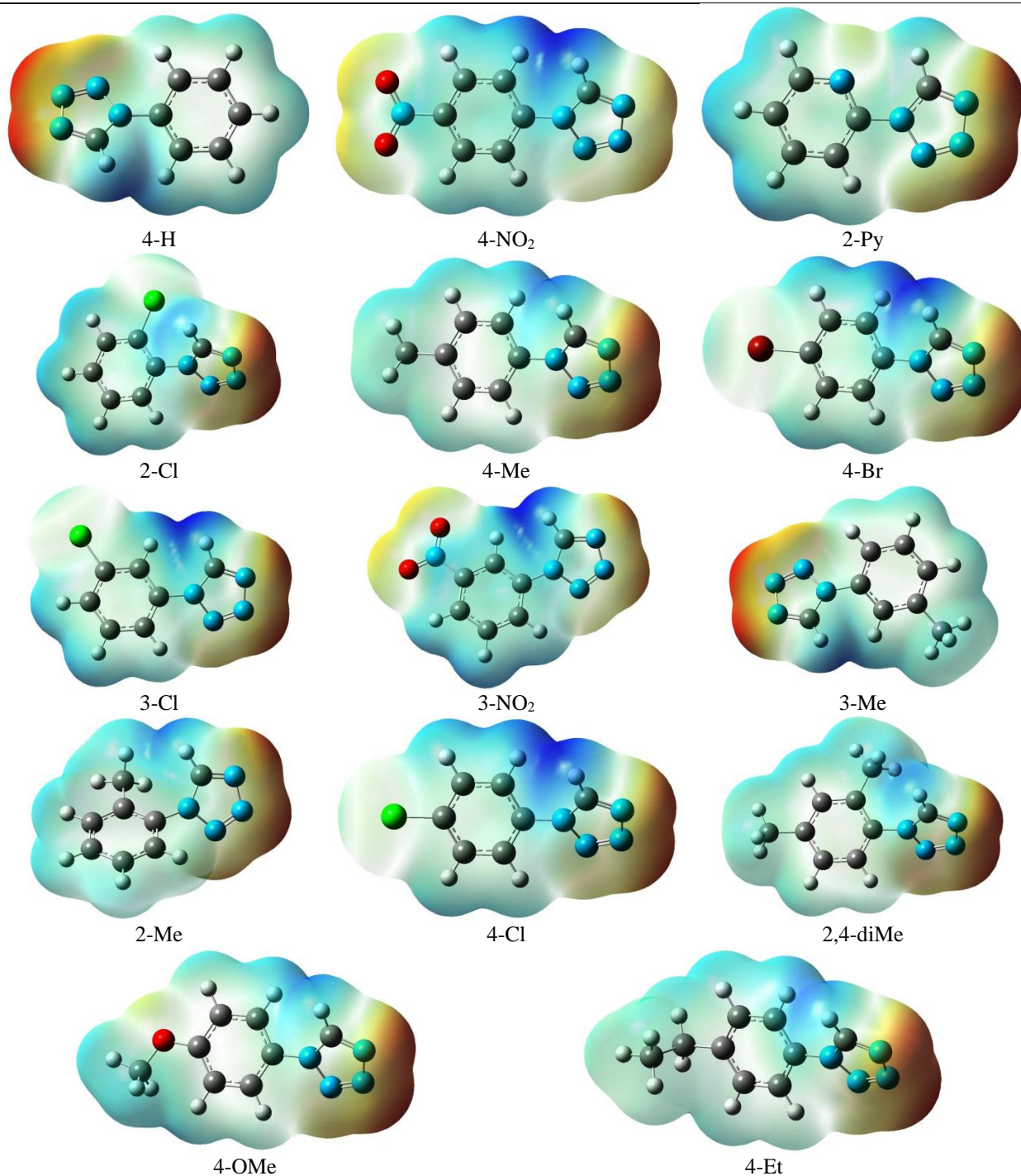
شکل ۵- اوربیتال های مقدم (هومو و لومو) ترکیبات ۱-آریل-۱-تترازول های سنتز شده همراه با مقادیر انرژی هر کدام بر حسب واحد اتمی

اختلاف انرژی مابین اوربیتال های هومو و لومو (انرژی شکاف) یک فاکتور مهم در ارزیابی میزان پایداری یک ترکیب می باشد؛ به طوریکه انرژی شکاف هرچهقدر بیشتر باشد دلالت بر پایداری بیشتر ترکیب دارد و ترکیبات با انرژی شکاف کمتر نسبت به ترکیبات با انرژی شکاف بیشتر، ناپایدارتر و واکنش پذیرتر می باشند. بیشترین انرژی شکاف مربوط به ترکیبات 2-Cl و 2,4-diMe و کمترین آن مربوط به 3-NO₂ می باشد. بنابراین ترکیبات 2-Cl و 2,4-diMe پایدارترین (غیرفعال ترین) و ترکیب 3-NO₂ ناپایدارترین (واکنش پذیرترین) می باشند.

با بررسی مقادیر انرژی های شکاف می توان به تاثیر استخلاف های روی حلقه فنیل در پایداری و واکنش پذیری ترکیبات سنتز شده پی برد. با توجه به نتایج بدست آمده حضور گروه استخلافی الکترون کشنده با پایین آوردن سطح انرژی اوربیتال های هومو و لومو باعث کاهش انرژی شکاف شده، از پایداری ترکیب کاسته و بر واکنش پذیری آن می افزاید. این در حالی است که در مورد گروه استخلافی الکترون دهنده، مانند ترکیب حاوی دو استخلاف متیل روی حلقه فنیل، عکس این تاثیر مشاهده می شود.

۳-۵-۳- بررسی نقشه های پتانسیل الکترواستاتیک ترکیبات

نقشه های پتانسیل الکترواستاتیک مولکول ها یک ابزار مفید جهت شناسایی محل های مناسب انجام واکنش های هسته دوستی و الکترون دوستی در یک ترکیب می باشند. این نقشه ها با استفاده از چگالی الکترونی ترکیب بدست آمده و با بررسی نحوه توزیع الکترونی در اطراف مولکول، اطلاعات مفیدی در ارتباط با پتانسیل الکترواستاتیک در نواحی مختلف ترکیب و حتی روی هر یک از اتم های تشکیل دهنده ترکیب به دست می دهند. در شکل ۶ نقشه های پتانسیل الکترواستاتیک مربوط به ترکیبات سنتز شده به نمایش درآمده است. تغییر رنگ از نواحی قرمز به نواحی آبی نشان دهنده گذر از مناطق با پتانسیل الکترواستاتیک مینیمم به مناطق با پتانسیل الکترواستاتیک ماکزیمم می باشد. نواحی آبی رنگ و قرمز رنگ در نقشه پتانسیل الکترواستاتیک، به ترتیب نواحی مستعد فعالیت های هسته دوستی و الکترون دوستی می باشند.

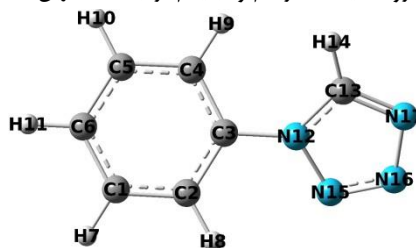


شکل ۶- نقشه پتانسیل الکترواستاتیک ترکیبات ۱-آریل-H۱-تترازول های سنتز شده

در نقشه‌های پتانسیل الکترواستاتیک مربوط به ترکیبات سنتز شده نواحی قرمز رنگ در اطراف حلقه تترازول متمرکز هستند که دلالت بر مستعد بودن این نواحی جهت شرکت در واکنش‌های الکترون دوستی دارند. در مقابل نواحی اطراف اتم هیدروژن متصل به حلقه تترازول نیز بیشترین تراکم رنگ آبی را در اکثر ترکیبات به نمایش می‌گذارند؛ که حاکی از برتری جایگاه آن برای شرکت در واکنش‌های هسته دوستی است. مقادیر به دست آمده برای پتانسیل الکترواستاتیک ماکزیمم و مینیمم هر یک از ترکیبات نشان دهنده این است که در تمامی ترکیبات به ترتیب بیشترین و کمترین پتانسیل الکترواستاتیک مربوط به

اتم‌های هیدروژن شماره ۱۴ و نیتروژن شماره ۱۶ می‌باشد. مقادیر عددی پتانسیل‌های ماکزیمم و مینیمم هر یک از ترکیبات در جدول ۶ آورده شده است.

جدول ۶. مقادیر پتانسیل الکترواستاتیک ماکزیمم و مینیمم ترکیبات ۱-آریل- H_{11} -تترازول ها ی سنتز شده

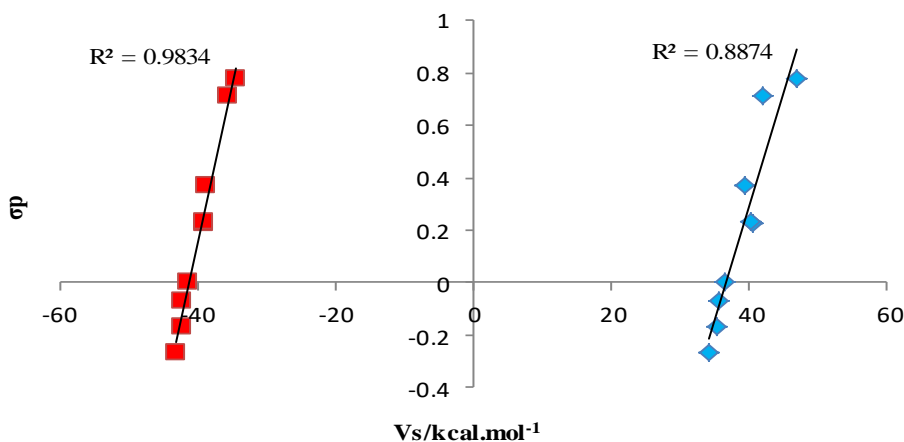


Comp.	Vs (min) kcal/mol	Vs (max) kcal/mol	Vs (min) Location	Vs (max) Location
4-H	-41.35	36.54	N16	H14
4-NO ₂	-34.40	47.01	N16	H14
4-Cl	-38.91	40.51	N16	H14
4-Br	-39.00	40.41	N16	H14
4-OMe	-43.02	34.15	N16	H14
4-Et	-42.29	35.34	N16	H14
4-Me	-42.26	35.37	N16	H14
2-Py	-40.88	25.29	N16	H14*
2-Cl	-40.53	30.53	N16	H14
2-Me	-42.09	35.00	N16	H14
3-NO ₂	-35.58	41.96	N16	H14
3-Cl	-38.78	39.34	N16	H14
3-Me	-42.06	35.64	N16	H14
2,4-diMe	-42.91	33.96	N16	H14

* در مورد استخلاف پیریدین مقدار پتانسیل ماکزیمم روی هیدروژن پارا نسبت به نیتروژن حلقه پیریدین واقع می‌شود و مقدار آن

برابر با ۲۷/۴۳ کیلو کالری بر مول است.

همانطور که مشاهده می‌شود مقادیر مربوط به پتانسیل ماکزیمم با افزایش خاصیت الکترون کشندگی استخلاف روی حلقه فنیل افزایش می‌یابد و در مورد استخلاف ۴-نیترو حداکثر مقدار را دارا می‌باشد. در مقابل پتانسیل الکترواستاتیک مینیمم با افزایش ویژگی الکترون دهنده استخلاف دچار افزایش شده و در مورد استخلاف ۴-متوکسی به ماکزیمم مقدار خود می‌رسد. در شکل ۷ ارتباط بین ثابت هامت و پتانسیل‌های الکترواستاتیک مینیمم و ماکزیمم ترکیبات نمایش داده شده است.



شکل ۷- نمودار پتانسیل الکترواستاتیک ماکزیمم (سمت راست) و پتانسیل الکترواستاتیک مینیمم (سمت چپ) نسبت به ثابت استخلاف هامت

همانطور که از نمودار قابل استنتاج است ارتباط منطقی بین قابلیت الکترون دهنده‌گی و الکترون گیرندگی استخلاف‌ها با پتانسیل‌های الکترواستاتیک ماکزیمم و مینیمم وجود دارد.

۴- نتیجه گیری

در کار حاضر روشی جدید برای سنتز ترکیبات تترازول با استفاده از کاتالیزور زیرکونیوم اکسی کلراید از طریق واکنش تری اتیل اورتو فورمات، آریل آمین‌ها و سدیم آزید ارائه شده است. ترکیب کاتالیزور اسید لوئیس زیرکونیوم اکسی کلراید با استیک اسید بعنوان اسید برونستد و همچنین حلال واکنش باعث انجام واکنش در دماهای پایین شده و بسیاری از مشکلات مربوط به سنتز تترازولها در دماهای بالا از جمله مهمترین آنها یعنی تولید و آزاد شدن هیدرازوئیک اسید را که یکی از دلایل کم بودن بازده واکنش و همچنین استفاده زیاد از سدیم آزید می باشد را به حداقل میرساند.

در بخش دوم مقاله محاسبات مربوط به شیمی کوانتوم روی ترکیبات ۱-آریل- H^1 -تترازول سنتز شده با استفاده از روش و مجموعه پایه B3LYP/6-31G(d) انجام پذیرفت. پارامترهای ترموشیمیایی و اشکال مربوط به اوربیتالهای مقدم و همچنین نقشه های پتانسیل الکترواستاتیک ترکیبات بدست آمدند. نتایج ترموشیمیایی بدست آمده برای ترکیبات تترازولی سنتز شده حاکی از پایداربودن آنها میباشد. با توجه به انرژی های شکاف محاسبه شده میتوان از ترکیبات 2-Cl و 2,4-diMe بعنوان پایدارترین آنها از نظر واکنش ناپذیری نام برد که دارای بیشترین مقدار انرژی شکاف میباشد. داده های مربوط به نقشه های پتانسیل الکترواستاتیک حاکی از قرار گرفتن ماکزیمم پتانسیل الکترواستاتیک روی اتم هیدروژن شماره ۱۴ حلقه تترازول و مینیمم پتانسیل الکترواستاتیک روی اتم نیتروژن شماره ۱۶ حلقه تترازول میباشد در نتیجه حلقه تترازول در مقایسه با حلقه فنیل مجاور در هر دوی واکنشهای هسته دوستی و الکترون دوستی ارجح تر خواهد بود.

۵- تقدیر و تشکر

نویسندگان مقاله از صندوق ملی حمایت از پژوهشگران نهاد ریاست جمهوری بابت حمایت مالی از این پروژه (INSF, Grant Number 95815510) و همچنین از حمایت های دانشگاه گیلان در خصوص انجام این پروژه صمیمانه قدردانی می نمایند.

۶- مراجع

- [1] (a) H. Singh, AS. Chawla, VK. Kapoor, D. Paul and RK. Malhotra, *Prog. Med. Chem.* **17** (1980)151; (b) MJ. Genin, DA. Allwine, DJ. Anderson, MR. Barbachyn, DE. Emmert, SA. Garmon, DR. Graber, KC. Grega, JS. Hester, DK. Hutchinson, J. Morris, RJ. Reischer, CW. Ford, GE. Zurenko, JC. Hamel, RD. Schaadt, D. Stapert, BH. Yagi, *J. Med. Chem.* **43** (2000) 953; (c) RN. Butler, AR. Katritzky, CW. Rees, EFV. Scriven, *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, Pergamon Press, Oxford, UK, **4** (1996).
- [2] M. Brown, US Patent 3, 338 (1967) 915. *Chem. Abstr.* (1968) 87299.

- [3] CM. Tarver, TC. Goodale, R. Shaw, M. Cowperthwaite, *Off Nav. Res.* (Tech Rep) ACR (US), ACR-221, *Proc. Symp. Int. Detonation* 6th, 231, 1967, *Chem. Abstr.* 92, 1980, 8480, Henry R A, US Patent 3, 1963, 096, 312.
- [4] (a) DJ. Carini, VD. John, EA. Paul, TC. Andrew, LJ. Alexander, EP. Michael, AP. William, BS Joseph, JW. Gregory, *J. Med. Chem.* **34** (1991) 2525; (b) M. Koyama, N. Ohtani, F. Kai, I. Moriguchi, S. Inouye, *J. Med. Chem.* **30** (1987) 552; (c) K. Raman, SS. Parmar, SP Singh, *J. Heterocyclic Chem.* **17** (1980) 1137; (d) JR. Maxwell, DA. Wasdahl, AC Wolfson, *J. Med. Chem.* **27** (1984) 1565.
- [5] A. Burger, *Prog. Drug. Res.* **37** (1991) 287.
- [6] T Schelenz, W Schafer, *J. Fuel. Prakt Chem.* **342** (2000) 91.
- [7] LMT Frija, R Fausto, RMS Loureiro, MLS Cristiano, *J. Mol. Cat. A Chem.* **305** (2009) 142.
- [8] (a) NCP. Araujo, PMM. Barroca, JF. Bickley, AF. Brigas, MLS. Cristiano, RAW. Johnstone, RMS. Loureiro, PCA. Pena, *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* **1** (2002) 1213; (b) NCP. Araujo, AF. Brigas, MLS. Cristiano, LMT. Frija, EMO. Guimaraes, RMS. Loureiro, *J. Mol. Cat. A Chem.* **215** (2004)113; (c) LMT. Frija, MLS. Cristiano, EMO. Guimaraes, NC. Martins, RMS. Loureiro, JF. Bickley, *J. Mol. Cat. A Chem.* **242** (2005) 241.
- [9] R. Herr, *Bioorg. Med. Chem.* **10** (2002) 3379.
- [10] A. Hantzsch, A. Vagt, A. Justus Liebig, *Ann. Chem.* **314** (1901) 339.
- [11] JV. Duncia, ME. Pierce, JB. Santella, *J. Org. Chem.* **56** (1991) 2395.
- [12] SJ. Wittenberger, BG. Donner, *J. Org. Chem.* **58** (1993) 4139.
- [13] Y. Satoh, N. Marcopulos, *Tetrahedron Lett.* **36** (1995)1759.
- [14] TM. Potewar, SA. Siddiqui, , RJ. Lahoti, KV. Srinivasan, *Tetrahedron Lett.* **48** (2007) 1721.
- [15] W. Su, Z. Hong, W. Shan, X. Zhang, *Eur. J. Org. Chem.* **12** (2006) 2723.
- [16] D. Habibi, , M. Nasrollahzadeh, TA. Kamali, *Green Chem.* **13** (2011) 3499.
- [17] MM. Hashemi, B. Eftekhari-Sis, A. Abdollahifar, B. Khalili, *Tetrahedron*, **62** (2006) 672.
- [18] Gh. Rezanejade Bardajee, *Comptes Rendus Chimie*, **16** (2013) 872.
- [19] J. Cai, Zh. Qiuyun, H. Congmin, Zh. Kaizhi, M. Peihua, *China Pet. Process. Pe.* **16** (2014) 40.
- [20] S. Hong-Bin, R. Hua, Y. Yin, *Molecules*, **11**(4) (2006) 263.
- [21] VK. Das, S. Das , AJ. Thakur, *Green Chem. Lett. Rev.* **5**:4 (2012) 577.
- [22] B. Khalili, F. Sadeghzadeh Darabi, B. Eftekhari-Sis, M. Rimaz, *Monatsh. Chem.* **144** (2013)1569.
- [23] H. Naeimi, F. Kiani, M. Moradian, *Iran. J. Catal.* **3**(4) (2013) 243.
- [24] F. Darvish, Sh. Khazraee, *Int. J. Org. Chem.* **5** (2015) 75.
- [25] D. Habibi, M. Nasrollahzadeh, TA, Kamali, *Green Chem.* **13** (2011) 3499.
- [26] K. Nishiyama, M. Oba, A. Watanabe, *Tertrahedron*, **43** (1987) 693.
- [27] TM. Potewar, SA. Siddiqui, RJ. Lahoti, KV, Srinivasan, *Tetrahedron lett.* **48** (2007) 1721.
- [28] WK. Su, Z. Hong, WG. Shan, XX. Zhang, *Eur. J. Org. Chem.* **2006** (2006) 2723.
- [29] D. Habibi, H. Nabavi, M. Nasrollahzadeh, *J. Chem.* **2013** (2013) 1.

- [30] D. Kundu, A. Majee, A. Hajra, *Tetrahedron Lett.* **50** (2009) 2668.
- [31] SN. Dighe, KS. Jain, KV. Srinivasan, *Tetrahedron Lett.* **50** (2009) 6139.
- [32] PN. Gaponik, VP. Karavai, YV. Grigor'ev, *Chem. Heterocycl. Compd.* **21** (1985) 1255.
- [33] D. Habibi, AR. Faraji, D. Sheikh, M. Sheikhi, S. Abedi, *RSC Adv.* **4** (2014) 47625.
- [34] MJ. Frisch, WW. Trucks, HB. Schlegel, GES. Scuseria, MA. Robb, JR. Cheeseman, Gaussian 03 revision B03, Gaussian Inc, Pittsburgh, PA,(2003).