



دانشگاه آزاد اسلامی

واحد شاهرود

دانشکده علوم پایه، گروه شیمی

پایان نامه برای دریافت درجه کارشناسی ارشد « M.Sc. »

گرایش: شیمی فیزیک

عنوان:

بررسی اثر استخلاف و حلال بر روی فرآیندهای توتومری برخی مشتقات
اکسادیازولها با استفاده از محاسبات مکانیک کوانتومی

استاد راهنما:

دکتر بهزاد چهکندی

استاد مشاور:

دکتر سید فرامرز طیاری

نگارش:

شیما خلیلیان

تابستان ۱۳۹۰





دانشگاه آزاد اسلامی

واحد شاهرود

دانشکده علوم پایه، گروه شیمی

پایان نامه برای دریافت درجه کارشناسی ارشد « M.Sc. »

گرایش: شیمی فیزیک

عنوان:

بررسی اثر استخلاف و حلال بر روی فرآیندهای توتومری برخی مشتقات
اکسادیازولها با استفاده از محاسبات مکانیک کوانتومی

استاد راهنما:

دکتر بهزاد چهکندی

استاد مشاور:

دکتر سید فرامرز طیاری

نگارش:

شیما خلیلیان

تابستان ۱۳۹۰



دانشگاه آزاد اسلامی

واحد شاهرود

دانشکده علوم پایه، گروه شیمی

پایان نامه برای دریافت درجه کارشناسی ارشد « M.Sc. »

گرایش: شیمی فیزیک

عنوان:

بررسی اثر استخلاف و حلال بر روی فرآیندهای توتومری برخی مشتقات
اکسادیازولها با استفاده از محاسبات مکانیک کوانتومی

نگارش:

شیما خلیلیان

تابستان ۱۳۹۰

۱. دکتر

۲. دکتر

۳. دکتر

هیات داوران:

سپاسگذاری

ستایش...

مخصوص خداست که هستی او اول است، بی‌آنکه قبل از او اولی باشد و آخر است، بی‌آنکه بعد از او آخر و انتهایی باشد. و ستایش مخصوص خداست که خود را به ما شناساند و از نعمت بینهایت شکرش بهره‌ای به ما الهام کرد و از درهای نامنتهای علم به ربوبیتش، بر ما گشود. چنان ستایشی که در طول عمر در شمار بندگان ستایشگزار حق باشیم و از خاصانی که به مقام عفو و رضا و خشنودی او سبقت یافتند، گوی سبقت بریم.

سپاس و قدردانی فراوان خدمت پدر و مادر گرامی‌ام به پاس تمام زحماتی که در دوران پرفراز و نشیب زندگی‌ام متحمل شده‌اند.

از همسر عزیزم و فداکارم به جهت صبر در سختی‌های دوران تحصیل و کمک‌های بی‌دریغ ایشان که این راه را برای من بسیار هموار کرد کمال تشکر را دارم.

زحمات استاد راهنمایم جناب آقای دکتر چهکندی را ارج می‌نهم که در این پروژه همراه من بودند.

زندگی صحنه یکتای، هنرمندی ماست

هرکسی نغمه خود خواند و از صحنه رود

صحنه پیوسته بجاست

خرم آن نغمه که مردم بسازند به یاد.

تقدیم بہ پدر و مادر کرامی و

ہمسرفداکارم

فهرست مطالب

صفحه	عنوان
۲	فصل اول (هتروسیکل‌ها) -----
۲	۱-۱ مقدمه -----
۴	۲-۱ سیستم‌های آروماتیک و هتروآروماتیک -----
۹	۳-۱ نامگذاری ترکیبات ناجور حلقه -----
۱۱	۴-۱ خواص فیزیکی (نقاط ذوب و جوش) ترکیبات ناجور حلقه -----
۱۲	۵-۱ سنتز ترکیبات ناجور حلقه -----
۱۳	۱-۵-۱ سنتز از طریق عامل هسته دوست -----
۱۴	۲-۵-۱ سنتز از طریق عامل الکترون دوست -----
۱۴	۳-۵-۱ بسته شدن حلقه از طریق حالت گذار حلقوی -----
۱۵	۴-۵-۱ تبدیل یک ناجور حلقه به دیگری -----
۱۶	۵-۵-۱ اصلاح حلقه‌ی موجود -----
۱۶	۶-۱ دسته‌بندی‌های مهم ترکیبات ناجور حلقه -----
۱۶	۱-۶-۱ حلقه‌های سه عضوی -----
۱۷	۲-۶-۱ حلقه‌های چهار عضوی -----
۱۸	۳-۶-۱ حلقه‌های پنج عضوی با یک هترواتم -----
۲۰	۴-۶-۱ حلقه‌های شش عضوی با یک هترواتم -----
۲۲	۵-۶-۱ حلقه‌های پنج عضوی با دو یا تعداد بیشتری هترواتم -----
۲۶	۶-۶-۱ حلقه‌های شش عضوی با دو یا تعداد بیشتری هترواتم -----
۲۹	۷-۶-۱ حلقه‌هایی هفت عضوی و یا تعداد اعضای بیشتر -----

۳۰	۷-۱ توتومری
۳۵	فصل دوم (مطالعات پیرامونی)
۳۶	۱-۲ سنتز مشتقات ۴،۳،۱-اکسادیازول
۴۱	۲-۲ مطالعات نظری مشتقات ۴،۳،۱-اکسادیازولها
۴۸	فصل سوم (روش های محاسبات کوانتومی)
۴۹	۱-۳ مکانیک کوانتومی
۵۱	۲-۳ محاسبه‌ی توابع موج الکترونی و ویژگی‌های مولکولی
۵۱	۳-۳ روشهای آغازین
۵۳	۴-۳ روشهای DFT
۵۴	۵-۳ مجموعه‌های پایه
۵۵	۱-۵-۳ اوربیتال‌های نوع اسلیتری
۵۵	۲-۵-۳ اوربیتال‌های گوسی شکل
۵۷	۶-۳ طبقه‌بندی مجموعه‌های پایه
۶۳	فصل چهارم (بررسی توتومری برخی از مشتقات اکسادیازولها)
۶۳	۱-۴ ۱،۳،۴-اکسادیازولها
۶۴	۲-۴ جزئیات محاسبات
۶۵	۳-۴ بحث و نتیجه‌گیری
۶۵	۱-۳-۴ محاسبات ساختاری
۶۸	۲-۳-۴ بررسی مقادیر انرژی توتومرها
۷۳	۳-۳-۴ بررسی مقادیر انرژی واکنش‌های توتومری
۸۰	۴-۳-۴ بررسی مقادیر انرژی آزاد گیس و آنتالپی واکنش‌های توتومری
۸۵	۵-۳-۴ وجود برخی پیوندهای هیدروژنی درون مولکولی
۸۶	۴-۴ نتیجه‌گیری

فهرست تصاویر

عنوان	صفحه
تصویر ۱-۱. شناخته شده ترین ترکیب های ناجور حلقه ی ساده: (به ترتیب از چپ به راست) پیریدین، فوران، پیرول و تیوفن	۴.....
تصویر ۱-۲. فرم های رزونانسی مولکول پیرول	۶.....
تصویر ۱-۳. نمونه ای از ترکیبات ناجور حلقه ی آروماتیک که در مواد دارویی کاربرد فراواران دارند و نقش مهمی در زندگی بشر ایفا کرده اند.	۸.....
تصویر ۱-۴. ساختار مولکول اومپرازول	۹.....
تصویر ۱-۵. نامگذاری ناجور حلقه هایی که دارای بیشترین درجه ی غیر اشباعی هستند	۱۱.....
تصویر ۱-۶. واکنش دی ان دیلز آلدرد	۱۵.....
تصویر ۱-۷. واکنش هسته دوستی تشکیل حلقه در ناجور حلقه های سه عضوی. Y گروهی است که توسط هترواتم Z جایگزین می شود.	۱۷.....
تصویر ۱-۸. واکنش استخلافی هسته دوستی تشکیل حلقه در ناجور حلقه های چهار عضوی. Y معمولاً Cl، Br و SO ₃ H می باشد.	۱۸.....
تصویر ۱-۹. مشتقات اشباع شده ی ترکیبات اصلی ناجور حلقه ی پنج عضوی. تصاویر بالایی به ترتیب از راست به چپ: پیرولیدین، تتراهیدروفوران و تیوفان و ترکیبات دو حلقه ای که با حلقه ی بنزن جوش خورده اند، تصاویر پایینی به ترتیب ایندول، بنزوفوران و بنزوتیوفن.	۱۹.....
تصویر ۱-۱۰. مشتقات متیل دار (ردیف بالا) و کربوکسیلیک اسید دار (ردیف پائین) پیریدین	۲۱.....
تصویر ۱-۱۱. معروفترین سیستم های پنج حلقه ای با دو هترواتم	۲۲.....
تصویر ۱-۱۲. مشتقات پر کاربرد ایمیدازول در پزشکی	۲۳.....
تصویر ۱-۱۳. سیستم های دو حلقه ای که شامل یک حلقه ی پنج عضوی با دو هترواتم و یک حلقه ی بنزن	۲۳.....
تصویر ۱-۱۴. چهار ایزومر اکسادیازول ها. به ترتیب از چپ به راست: ۳،۲،۱- اکسادیازول، ۴،۲،۱- اکسادیازول، ۵،۲،۱- اکسادیازول، ۴،۳،۱- اکسادیازول	۲۵.....

- تصویر ۱-۱۵. حلقه‌ی پنج عضوی که صرفاً از اتم نیتروژن تشکیل شده‌اند. به ترتیب از چپ به راست: ۳،۲،۱- تری‌آزول، ۴،۲،۱- تری‌آزول، ۲۶.....
- تصویر ۱-۱۶. ترکیبات شش حلقه‌ای با دو هترواتم. به ترتیب از چپ به راست: دیازین، اکسازین، تیزین، اکسازین، پیریدازین، پیریمیدین و پیرازین. ۲۷.....
- تصویر ۱-۱۷. بازهای نوکلئوتید (دارای حلقه‌ی پیریمیدینی). به ترتیب از چپ به راست: سیتوزین، تیمین و یوراسیل. ۲۷.....
- تصویر ۱-۱۸. ایزومرهای مختلف اکسازین، که برحسب موقعیت هترواتم و پیوند دوگانه جابه‌جا می‌شود. ۲۸.....
- تصویر ۱-۱۹. ترکیبات شش حلقه‌ای با بیش از دو هترواتم. به ترتیب از چپ به راست: ۳،۲،۱- تری‌آدین، ۴،۲،۱- تری‌آدین، ۵،۳،۱- تری-آدین، ۴،۳،۲،۱- تترازین، ۵،۳،۲،۱- تترازین، ۵،۴،۲،۱- تترازین و هگزازین. ۲۹.....
- تصویر ۱-۲۰. مشتقاتی از ناجور حلقه‌های هفت عضوی که در داروهای روانی کاربرد دارند. سمت چپ ایمپیرامین و راست دیازپام. ۳۰.....
- تصویر ۱-۲۱. ساختار کرون اترهای معمول: به ترتیب از چپ به راست: بالا، ۱۲- کرون-۴، ۱۵- کرون-۵، ۱۸- کرون-۶ پائین: دی-بنزو-۱۸- کرون-۶ دی‌آزا-۱۸- کرون-۶. ۳۱.....
- تصویر ۱-۲۲. توتومری کتو (چپ)- انول (راست). ۳۲.....
- تصویر ۱-۲. مراحل سنتز مشتقات جدید OXD که در نهایت به ترکیبات ۴ و ۵ ختم می‌شود. ۳۷.....
- تصویر ۲-۲. مراحل سنتز مشتقات جدید OXD از واکنش با چهار ماده‌ی اولیه. ۳۸.....
- تصویر ۲-۳. سنتز مشتقات OXD از طریق مواد اولیه‌ی سه عضوی. ۳۸.....
- تصویر ۲-۴. سنتز مشتقات جدید OXD از طریق حلقه‌های کوئینون. ۳۹.....
- تصویر ۲-۵. ساختار ترکیبات سنتز شده‌ی ۵- فوران- ۴،۳،۱- اکسادیازول- ۲- تیون (بالا) و ۵- فنیل- ۴،۳،۱- اکسادیازول- ۲- تیون (پائین). ۴۰.....
- تصویر ۲-۶. سنتز کلی ترکیبات جدید OXD که شامل ۲- فلورو- ۴- متوکسی فنیل می‌باشند. ۴۱.....
- تصویر ۲-۷. توتومرها و روتامرهای ممکن برای ترکیب ۵،۲- بیس(۲- هیدروکسی فنیل) ۴،۳،۱- اکسادیازول و روابط بین آنها. ۴۲.....
- تصویر ۲-۸. ساختار مولکولی مشتقات جدید کوئینوید ۴،۳،۱- اکسادیازول و مدل‌های محاسبه شده. ۴۳.....
- تصویر ۲-۹. فرمهای توتومری (a-c) و ساختارهای حد واسط (ts1,ts2) ترکیبات ۲ و ۵ استخلاف شده‌ی دیازول‌ها. ۴۵.....
- تصویر ۲-۱۰. ساختار مولکولی مشتقات ۴،۳،۱- اکسادیازول. ۴۶.....
- تصویر ۳-۱. نمایش شماتیک از مجموعه‌ی پایه‌ای ۳۱G-۶ اتم کربن. ۵۹.....

تصویر ۱-۴. چهار توتومر مختلف ترکیب ۵- آمینو- ۳،۲- دی هیدرو- ۴،۳،۱- اکسادیازول- ۲ اون. در این ترکیب بجای اتم X از گروه‌های H، CH₃، NO₂، F، Cl، Br، OH، CN و NH₃⁺ استفاده شده است. ۶۶

تصویر ۲-۴. تصاویر بهینه شده‌ی توتومرهای مختلف در استخلاف‌های متفاوت. از چپ به راست به ترتیب توتومرهای ۱ تا ۴. از بالا به پائین به ترتیب استخلاف‌های H، CH₃، NO₂، F، Cl، Br، OH، CN و NH₃⁺. در این تصویر، رنگ سفید اتم هیدروژن، آبی اتم نیتروژن، قرمز اتم اکسیژن و خاکستری اتم کربن می‌باشد. در استخلاف‌ها نیز رنگ آبی فیروزه‌ای اتم فلوئور، سبز اتم کلر و زرشکی اتم برم می‌باشد. ۶۸

تصویر ۳-۴. توتومرهای ۱ با استخلاف‌های CH₃ (سمت چپ) و NH₃⁺ (سمت راست) در حلال آب. مقادیر روی اتم‌های بارهای مولیکن می‌باشند که در سطح محاسباتی B3LYP/6-311++G(d,p) بدست آمده‌اند. ۷۶

تصویر ۴-۴. توتومرهای ۳ با استخلاف‌های CH₃ (سمت چپ) و OH (سمت راست) در حلال آب. مقادیر روی اتم‌های بارهای مولیکن می‌باشند که در سطح محاسباتی B3LYP/6-311++G(d,p) بدست آمده‌اند. ۷۸

تصویر ۵-۴. بارهای اتمی مولیکن در توتومر ۳ (حلال آب) با گروه جایگزین شده‌ی H. ۷۸

تصویر ۶-۴. توتومرهای ۳ با استخلاف‌های NH₃⁺ (سمت چپ) در فاز گازی و CN (سمت راست) در حلال آب. مقادیر روی اتم‌های بارهای مولیکن می‌باشند که در سطح محاسباتی B3LYP/6-311++G(d,p) بدست آمده‌اند. ۷۹

تصویر ۷-۴. وجود پیوند هیدروژنی در توتومر ۲ حلال آب در استخلاف NH₃⁺. این پیوند با خط چین نمایش داده شده است. ۸۶

چکیده

اکسادیازول‌ها، دسته‌ی مهمی از ترکیبات ناجور حلقه هستند که کاربردهای بسیار وسیعی دارند. در بین این ترکیبات، ۴،۳،۱-اکسادیازول‌ها از اهمیت بسیار بالایی در بین سایر ایزومرهای اکسادیازول‌ها برخوردار است. این ترکیب به همراه فرم‌های توتومری آن و سایر مشتقاتش در علوم پزشکی و داروسازی کاربردهای بسیار متعددی دارند. در این پایان نامه با استفاده از روش‌های محاسباتی مکانیک کوانتومی از جمله روش B3LYP و استفاده از سری پایه 6-311++G(d,p) ساختارهای ترکیبات ۴،۳،۱-اکسادیازول‌ها در شش حلال مختلف به همراه فاز گازی و با ۹ استخلاف متفاوت بهینه شده و نتایج ترمودینامیکی و ساختاری آن مورد بررسی قرار گرفته است.

طول پیوندهای انتخاب شده در توتومرهای چهارگانه در فاز گازی مورد بررسی قرار گرفت که اشکال ساختاری توتومرها را تأیید کرد. انرژی مطلق توتومرها در فازهای مختلف و در استخلاف‌های مختلف بررسی شد که در آن روند پایداری توتومرها در هر استخلاف بدست آمد و در اکثر استخلاف‌ها بصورت $3 > 4 > 2 > 1$ حاصل شد. با طبقه بندی استخلاف‌ها به دو گروه الکترون کشنده و دهنده از هر دو دیدگاه القائی و رزونانسی می‌توانیم واکنش‌های توتومری را تفسیر کنیم. همچنین این تفاسیر از طریق بارهای مولیکن اتم‌ها نیز بدست آمد. بنظر می‌رسد که عمده‌ترین نقش را وجود بار جزئی مثبت در اتم N7 در واکنش T1، وجود بار جزئی مثبت در اتم N1 در واکنش T2، وجود بار جزئی مثبت در اتم N2 و بار جزئی منفی در اتم N7 در واکنش T3 داشته باشند. در ضمن واکنش T2 به علت گذار از فرم کتونی به انولی دارای مقادیر مثبت ΔG و ΔH و واکنش T4 به علت گذار از فرم انولی به کتونی دارای مقادیر تماماً منفی ΔG و ΔH می‌باشند. همچنین نقش ضریب دی‌الکتریک حلال‌ها بر افزایش و یا کاهش پایداری واکنش‌های توتومری بررسی شد. به نظر می‌رسد که وجود برخی پیوندهای هیدروژنی درون مولکولی باعث افزایش پایداری استخلاف NH_3^+ در توتومر ۲ می‌شود.

فصل اول

ہتروسیکل ہا

فصل اول

هتروسیکل‌ها

۱-۱ مقدمه

ترکیبات ناجور حلقه^۱ (هتروسیکل)، دسته‌ی مهمی از ترکیبات آلی هستند که از یک یا تعداد بیشتری از حلقه‌های اتمی تشکیل شده‌اند که در آنها حداقل یک اتم (ناجور اتم)، متعلق به عنصری بغیر از کربن می‌باشند که غالباً اکسیژن، نیتروژن و گوگرد هستند. نام حلقه (از واژه‌ی یونانی *kyklos* به معنی دایره)، نشان می‌دهد که دست کم بایستی یک حلقه در ساختار این ترکیبات موجود باشد و پیشوند *ناجور* (از واژه‌ی یونانی *heteros* به معنی دیگر یا متفاوت) نیز نشان‌دهنده‌ی وجود حداقل یک اتم غیر کربن در حلقه می‌باشد. در ساختارهای معمول، ترکیبات ناجور حلقه شبیه ترکیبات آلی حلقوی هستند که تنها اتم‌های کربن را در حلقه‌ی خود جای داده‌اند - برای مثال سیکلو پروپان (حلقه‌ای با سه اتم کربن) و بنزن (حلقه‌ای با شش اتم کربن) - البته حضور اتم‌های غیر کربن در ترکیبات ناجور حلقه، خصوصیات فیزیکی و شیمیایی بسیار متمایزی را نسبت به تمامی حلقه‌های کربنی مشابه فراهم ساخته است.

همانند هیدروکربن‌های عادی، این قبیل ناجور حلقه‌ها می‌توانند شامل پیوندهای یگانه، دوگانه و یا سه‌گانه و یا آروماتیک باشند، و این ترکیبات می‌توانند تک حلقه‌ای یا تعداد بیشتری حلقه داشته باشند و یا حتی شامل حلقه‌های جوش خورده به هم (حلقه‌های مجاور، دو اتم کربن به اشتراک می‌گذارند) باشند.

¹ Heterocyclic compounds

ترکیبات ناجور حلقه شامل بسیاری از مواد ضروری بیوشیمیایی برای زندگی می‌باشد. برای مثال، اسیدهای نوکلئیک که مواد شیمیایی هستند که اطلاعات ژنتیکی وراثت را تحت کنترل خود دارند از زنجیره‌های طولانی واحدهای ناجور حلقه که توسط گروه‌های دیگری از مواد نگه داشته می‌شوند تشکیل شده است. بسیاری از واکنش‌هایی که در رنگدانه‌ها، ویتامین‌ها و آنتی‌بیوتیک‌ها رخ می‌دهند، شامل ترکیبات ناجور حلقه هستند. جوامع مدرن هم‌اکنون وابسته به سنتز ترکیبات ناجور حلقه برای استفاده در داروها، آفت‌کش‌ها، رنگ‌ها و پلاستیک‌ها هستند. نمونه‌ای از ترکیبات شامل حلقه‌های پنج عضوی ناجور حلقه‌ها، شامل کلروفیل، هموگلوبین، تریپتوفان، و برخی از پلیمرها هستند. ترکیبات شش عضوی ناجور حلقه‌ها نیز شامل پیریدین، پیریدوکسین (ویتامین B₆)، ویتامین E، کوئینین^۱ هستند. نیکوتین و مورفین شامل هر دو حلقه‌ی پنج و شش عضوی هستند. برخی آنتی‌بیوتیک‌ها (مانند پنیسیلین)، دارای دو اتم غیر کربن در ساختار حلقه هستند. دیگر ترکیبات مهم ناجور حلقه‌ها، پیریمیدین‌ها هستند که در نمک اسید باربیتوریک^۲ وجود دارند و پورین‌ها که در کافئین و ترکیبات وابسته وجود دارند. پورین و پیریمیدین جز اصلی اسیدهای نوکلئیک هستند.

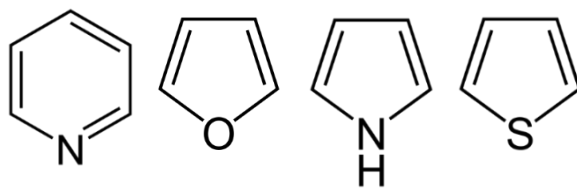
معمول‌ترین ناجور حلقه‌ها، حلقه‌های پنج و شش عضوی هستند که شامل هترواتم‌های نیتروژن، اکسیژن و گوگرد می‌باشند. شناخته‌شده‌ترین ترکیب‌های ناجور حلقه‌ی ساده، پیریدین، پیرول، فوران و تیوفن هستند (تصویر ۱-۱). مولکول پیریدین یک حلقه‌ی شش اتمی دارد که شامل پنج اتم کربن و یک اتم نیتروژن است. مولکول‌های پیرول، فوران و تیوفن دارای حلقه‌های پنج اتمی هستند که شامل چهار اتم کربن و به ترتیب شامل یک اتم نیتروژن، اکسیژن و گوگرد هستند. مولکول‌های بسیاری از ترکیبات زیستی شامل بخش‌هایی از حلقه‌های پیریدین و پیرول هستند. هر دوی این ترکیبات در سال ۱۸۵۰ میلادی در یک ترکیب روغنی کشف شد که در اثر گرمای بسیار زیاد تشکیل یافته‌اند. امروزه پیریدین و پیرول توسط واکنش‌های سنتزی بدست می‌آیند. پیریدین به عنوان یک حلال، عامل ضد آب، ماده‌ی تغییر دهنده‌ی ماهیت^۳ و ماده‌ی افزودنی و کمکی در رنگرزی مورد استفاده قرار می‌گیرد.

مولکول‌های ترکیبات شیمی آلی از چهارچوب اتم‌های کربنی که به اتم‌های هیدروژن و اکسیژن و دیگر اتم‌ها متصل شده‌اند، ساخته شده است. اتم‌های کربن دارای قابلیت منحصر به فردی هستند که می‌توانند به یکدیگر متصل

¹ Quinine

² Barbiturate

³ Denaturant



تصویر ۱-۱. شناخته شده ترین ترکیب های ناچور حلقه ی ساده: (به ترتیب از چپ به راست) پیریدین، فوران، پیروول و تیوفن

شوند و زنجیره ای از آن ها بدست آید. هنگامیکه این زنجیره ها به اتمام می رسد، این اتم ها می توانند به یکدیگر متصل شوند و تشکیل حلقه را دهند که نتیجه ی آن ترکیب حلقوی است. این مواد غالباً با عنوان ترکیب حلقوی کربن^۱ (ترکیب کربوسیقلی) یا آلیسیقلیک^۲ شناخته شده اند. جانشینی یک یا چندتا اتم کربن حلقه در مولکول کربوسیقلی با اتم های هترو تشکیل ترکیب ناچور حلقه را می دهد.

۱-۲ سیستم های آروماتیک و هتروآروماتیک

ترکیبات آروماتیک دسته ی گسترده از ترکیبات سیر نشده ای هستند که توسط یک یا تعداد بیشتری از حلقه های مسطح که توسط پیوندهای کووالانسی به هم متصل شده اند، تشکیل می شود. اگرچه اصطلاح آروماتیک در ابتدا از واژه ی معطر^۳ گرفته شده، ولی امروزه در شیمی محدود به ترکیباتی می شود که دارای خواص ویژه ی الکترونی، ساختاری و شیمیایی هستند. اولین استفاده از لفظ آروماتیک بعنوان یک اصطلاح شیمیایی، در مقاله ای توسط آگوست ویلهلم هافمن^۴ در سال ۱۸۵۵ بکار رفت [1]، که برای موادی بکار برد که شامل رادیکال فنیل بودند.

مفهوم خصلت آروماتیکی^۵ بوسیله ی مولکول بنزن که آشنا ترین و ساده ترین آن ها هستند ارائه شد. تفاوت بین بنزن از یک طرف و آلکن ها از طرف دیگر شناخته شده است: آلکن ها با الکترون دوست ها (الکتروفیل ها)، همانند برم، براحتی بوسیله ی واکنش های افزایشی، واکنش می دهند. در صورتی که بنزن تنها در شرایط بسیار خاص، تحت فشار و معمولاً در واکنش های جانشینی شرکت می کند. این تفاوت ها ناشی از آرایش حلقوی شش الکترون π در بنزن می باشد: این شکل از سیستم اوربیتال مولکولی مزدوج، از نظر ترمودینامیکی بسیار پایدارتر از سیستم های مزدوج غیر حلقوی مشابه

¹ Carbocyclic compound

² Alicyclic

³ Odour

⁴ August Wilhelm Hofmann

⁵ Aromaticity

می‌باشد. قانون عمومی در سال ۱۹۳۱ میلادی توسط هوکل اظهار می‌دارد که خصلت آروماتیکی در سیستم‌های مزدوج حلقوی که از رابطه‌ی $4n + 2$ الکترون پیروی می‌کنند مشاهده شده است که با π الکترون‌های ۲، ۶، ۱۰، ۱۴ و ... مطابقت دارد. اکثر سیستم‌های هتروآروماتیک و آروماتیک تک حلقه‌ای، از شش الکترون π تشکیل شده‌اند.

بطور کلی ترکیبات آروماتیک شامل یکسری از پیوندهای کووالانسی هستند که دارای ویژگی‌های زیر هستند:

۱. سیستم الکترون‌های مزدوج غیر مستقر π ، اغلب آرایش متناوب تک و دو پیوندی.

۲. ساختار هم‌سطح و هم‌صفحه، تمامی اتم‌های شرکت کننده در یک صفحه قرار گرفته‌اند.

۳. اتم‌های شرکت کننده در ترکیب در یک یا چند حلقه آرایش گرفته‌اند.

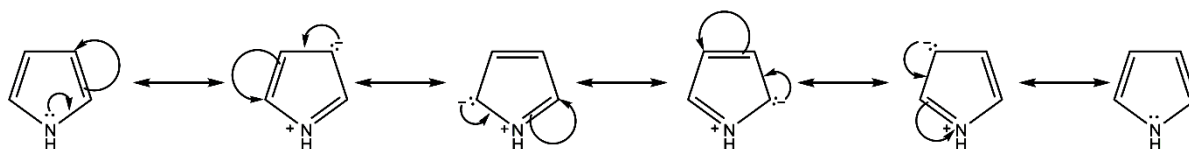
۴. تعداد الکترون‌های غیر مزدوج π زوج می‌باشد، ولی مضربی از چهار نیستند، که $4n + 2$ تعداد

الکترون‌های π می‌باشد که در آن $n = 0, 1, 2, 3, \dots$ (قانون هوکل).

اتم‌ها در یک سیستم آروماتیک می‌توانند الکترون‌های دیگری نیز داشته باشند که در سیستم شرکت نمی‌کنند، و بنابراین در قانون $4n + 2$ از آن‌ها چشم‌پوشی می‌شود. بعنوان مثال در مولکول فوران، یک زوج الکترون در سیستم π شرکت می‌کند و دیگری در صفحه‌ی حلقه قرار می‌گیرد، بنابراین شش π الکترون وجود دارد و فوران آروماتیک است. همانطور که گفته شد، مولکول‌های آروماتیک عموماً پایداری زیادی در مقایسه با مولکول‌های مشابه غیر آروماتیک از خود نشان می‌دهند. این پایداری اضافی، شیمی مولکول را دستخوش تغییر می‌کند. ترکیبات آروماتیک متحمل واکنش‌های *جانشینی الکترون دوستی آروماتیکی* و *جانشینی هسته دوستی آروماتیکی* می‌شوند ولی واکنش‌های *افزایشی الکترون دوستی* را همانند آنچه در پیوند دوگانه کربن-کربن رخ می‌دهد، انجام نمی‌دهند.

خصلت آروماتیکی اهمیت پایداری ترکیبات حلقوی را از طریق پیوندهای متناوب یگانه و دوگانه مشخص می‌کند (که به آن‌ها سیستم‌های مزدوج حلقوی گفته می‌شود)، که عمدتاً شش الکترون π در آن شرکت می‌کنند. اتم نیتروژن در درون حلقه می‌تواند بارهای مثبت و یا منفی بپذیرد، و یا می‌تواند به صورت خنثی باشد. اتم‌های اکسیژن و گوگرد می‌توانند به صورت خنثی و یا بار مثبت داشته باشند. تمایز اساسی معمولاً بین (۱) هترواتم‌هایی که با استفاده از الکترون‌های تنها، غیراشتراکی و یا زوج الکترون در سیستم مزدوج حلقه شرکت می‌کنند که اوربیتال‌های آنها، عمود بر صفحه‌ی حلقه می‌باشد و (۲) هترواتم‌هایی که توسط پیوند دوگانه به دیگر اتم‌ها متصل می‌شوند.

مثالی از اتمی که از نوع اول باشد، اتم نیتروژن در مولکول پیرول (تصویر ۱-۱)، که بوسیله‌ی پیوند کووالان یگانه به دو اتم کربن و یک اتم هیدروژن متصل شده است. اتم نیتروژن پنج الکترون در لایه‌ی ظرفیت خود دارد، که سه‌تای آنها می‌تواند در پیوند کووالان با دیگر اتم‌ها شرکت کند. هنگامی که پیوند تشکیل شد، همانند مورد پیرول، زوج الکترون باقیمانده می‌تواند در مزدوج شدن حلقه درگیر شود. شش الکترونی که برای خصلت آروماتیک شدن لازم است توسط دو الکترونی که هر کدام از دو پیوند دوگانه‌ی کربن-کربن و دو الکترونی که در زوج الکترون غیر اشتراکی نیتروژن وجود دارد، تامین می‌شود. مولکول پیرول را می‌توان به صورت هیبرید رزونانس نیز توصیف کرد (تصویر ۱-۲)، که مولکولی است که ساختار واقعی آن تنها توسط دو یا چند فرم (که به آن‌ها فرم‌های رزونانسی گفته می‌شود) می‌توان تخمین زد.



تصویر ۱-۲. فرم‌های رزونانسی مولکول پیرول.

مثالی از هتروآتمی که شبیه مورد دوم رفتار می‌کند، اتم نیتروژن در پیریدین (تصویر ۱-۱) است، که تنها به دو اتم کربن توسط پیوند کووالان متصل شده است. پیریدین هم شش الکترون π دارد ولی اتم نیتروژن تنها یک الکترون را شرکت می‌دهد. الکترون‌های باقیمانده توسط هر یک از پنج اتم کربن تامین می‌شود. در این حالت خاص، زوج الکترون غیر پیوندی اتم نیتروژن درگیر نمی‌شود. علاوه بر این، جذب الکترون‌ها به سمت نیتروژن (بخاطر الکترون‌گاتیوی) بیشتر از کربن است، که به همین خاطر الکترون‌ها تمایل به حرکت به سمت نیتروژن دارند تا نسبت به کربن، همانند مورد پیرول.

پس بطور کلی، هتروآتم‌ها می‌توانند بصورت شبه پیرول^۱ و یا شبه پیریدین^۲ باشد که بستگی دارد به اینکه در کدامیک از انواع بالا قرار می‌گیرد. هتروآتم‌های شبه پیرول، -NR-، (R می‌تواند هیدروژن یا گروه هیدروکربن باشد)،

^۱ Pyrrole-like

^۲ Pyridine-like

$-N^+R=$ ، $-N=$ ، $-O-$ ، $-S-$ تمایل به دادن الکترون به سیستم π می‌باشد. در حالیکه هترو اتم‌های شبه پیریدین، $-N^+$ ، $-O^+$ و $-S^+$ تمایل به جذب الکترون‌های π پیوند دوگانه دارند.

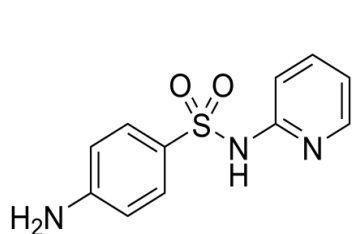
در حلقه‌های شش عضوی هتروآروماتیک، هترو اتم‌ها (معمولاً نیتروژن) شبه پیریدین هستند، بعنوان مثال، ترکیب پیریمیدین، که دو اتم نیتروژن دارد و ترکیب ۱-۲-۴-تری‌آزین که سه اتم نیتروژن دارد. ترکیبات شش عضوی هترو آروماتیک، نمی‌توانند بطور نرمال هترواتم‌های شبه پیرویل داشته باشند. حلقه‌های پنج عضوی هتروآروماتیک، غالباً شامل یک اتم نیتروژن، اکسیژن و یا گوگرد شبه پیرویل هستند، و یا حتی ممکن است که تا چهارتا هترواتم شبه پیرویل داشته باشند، همانند ترکیبات، تیوفن (با یک اتم گوگرد)، ۱،۲،۴-اکسادیازول و ۱،۳،۴-اکسادیازول (با یک اتم اکسیژن و دو اتم نیتروژن) و همچنین پنتازول (با پنج اتم نیتروژن).

اندازه‌گیری کمی آروماتیستی - و حتی تعریف جامعی از آن - از زمانیکه شیمیدان آلمانی به نام آگوست ککوله^۱ ساختار حلقه‌ی بنزن را در اواسط قرن نوزدهم میلادی قاعده‌مند کرد، مسئله‌ی چالش برانگیزی برای شیمیدانان بوده است. روش‌های متعددی مبتنی بر معیارهای انرژی، ساختاری و مغناطیسی به طور گسترده‌ای برای اندازه‌گیری خصلت آروماتیکی ترکیبات هیدروکربن به کار گرفته شد. تمامی آن‌ها برای بکار بردن کمی سیستم‌های هتروآروماتیک، مشکل بود، بعلاوه اینکه مسائل پیچیده‌ای که ناشی از حضور هترواتم بود، پیش می‌آمد.

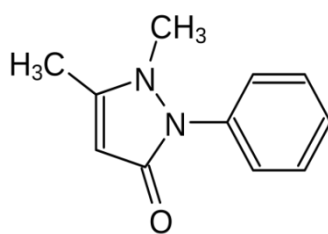
واکنش‌های شیمیایی، بینش کیفی‌ای را در مورد آروماتیستی فراهم آورد. واکنش ترکیبات آروماتیک، توسط پایداری مضاعف سیستم‌های مزدوج، تحت تاثیر قرار می‌گرفت. پایداری مضاعف در راستای تعیین تمایل ترکیبات برای واکنش بوسیله‌ی جانشینی هیدروژن بود. به بیان دیگر، جایگزینی اتم هیدروژن تک پیوندی با اتم یا گروه تک پیوندی (به‌جای افزایش یک یا چند اتم به مولکول از طریق شکستن پیوند دوگانه). بنابراین، درجه‌ی آروماتیستی، توسط تمایل نسبی جانشینی به جای افزایش اندازه‌گیری می‌شود. توسط این ضابطه، پیریدین بسیار آروماتیک‌تر از فوران می‌باشد، ولی این سخت است که تعیین کنیم چه مقدار آروماتیک‌تر است.

¹ August Kekule

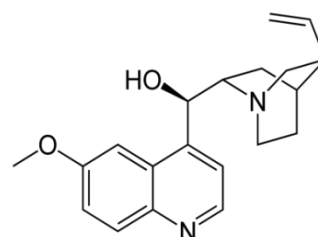
ترکیبات آروماتیک ناجور حلقه اهمیت بسیار زیادی دارند، بعلاوه اینکه بسیاری از ترکیبات شیمیایی، متعلق به این گروه هستند. اگر تنها در مورد داروها صحبت کنیم، می‌توانیم تاریخچه دارویی ناجور حلقه‌های آروماتیک را بررسی کنیم.



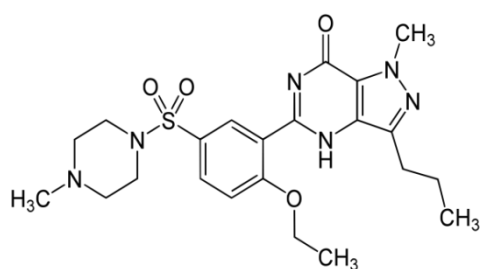
Sulfapyridi



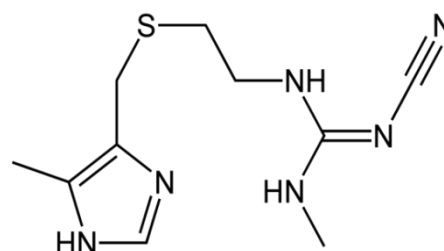
Antipyrin



Quinine



Viagra



Tagame

تصویر ۳-۱. نمونه‌ای از ترکیبات ناجور حلقه‌ی آروماتیک که در مواد دارویی کاربرد فراوان دارند و نقش مهمی در زندگی بشر ایفا کرده‌اند.

در طول قرن ۱۶ میلادی، کوئینین برای پیشگیری و درمان مالاریا مورد استفاده قرار می‌گرفت. اگرچه که ساختار این ماده شناخته نشده بود. اولین داروی سنتزی، آنتی پیرین^۱ (۱۸۸۷) بود که برای کاهش تب به کار رفت. اولین آنتی بیوتیک موثر، سولفاپیریدین^۲ بود (۱۹۳۸) که برای درمان بیماری‌های پوستی به کار می‌رفت. اولین داروی چند میلیون پوندی، تاگامت^۳ (دهه‌ی ۱۹۷۰) نام داشت که دارویی ضد زخم بود، و در میان داروهای موضعی اخیر، ویاگرا^۴ (۱۹۹۷)

^۱ Antipyrine

^۲ Sulfapyridine

^۳ Tagamet

^۴ Viagra