

مطالعه نظری ناحیه‌گزینی و شیمی‌گزینی واکنش حلقه‌افزایی نیترون با وینیلیدین سیکلوپروپان به روش نظری تابعی چگالی (DFT)

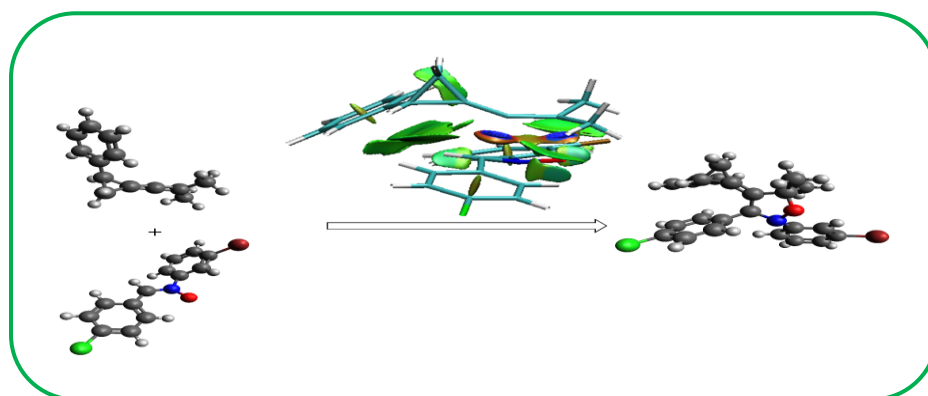
مینا حق‌دادی*^۱، مهشید حمزه‌لویبیان^۲، مرجان لطفی^۱
^۱گروه شیمی، واحد بابل، دانشگاه آزاد اسلامی، بابل، ایران
^۲گروه شیمی، واحد جویبار، دانشگاه آزاد اسلامی، جویبار، ایران

تاریخ پذیرش: ۲۱ دی، ۱۴۰۲

تاریخ دریافت: ۱۸ آذر، ۱۴۰۱

چکیده: مکانیسم مولکولی ناحیه‌گزینی و شیمی‌گزینی واکنش حلقه‌افزایی نیترون و وینیلیدین سیکلوپروپان با استفاده از روش محاسباتی نظری تابعی چگالی در سطح M06-2X/6-311G(d,p) بررسی شده است. تمام مسیرهای احتمالی واکنش بررسی شدند و عواملی که بر گزینش‌پذیری موثر هستند به‌طور سیستماتیک مورد مطالعه قرار گرفتند. تجزیه و تحلیل مقادیر انرژی حاصل از محاسبات نشان داد که از بین مسیرهای مورد مطالعه مطلوب‌ترین مسیرهای واکنش از نظر سینتیکی و ترمودینامیکی مسیرهای ناحیه‌گزین Regio 1 و Regio 4 می‌باشند. هم‌چنین انتظار می‌رود فراورده اصلی حاصل از واکنش حلقه‌افزایی به‌صورت مخلوطی از ایزومرها باشد. تجزیه و تحلیل مقادیر خواص سراسری محاسبه شده واکنش‌دهنده‌ها مشخص می‌کند که وینیلیدین سیکلوپروپان به‌عنوان هسته‌دوست و نیترون به‌عنوان الکترون‌دوست در این نوع واکنش‌ها ایفای نقش می‌کنند. نتایج تجزیه و تحلیل تابع محلی‌سازی الکترون برخی از نقاط انتخاب شده در امتداد نمودار مسیرهای مختصات واکنش ذاتی، مسیرمنتهی به محصول تجربی گزارش شده، نیز نشان دهنده یک مکانیسم یک مرحله‌ای دو بخشی برای انجام این واکنش می‌باشد.

کلید واژه: ناحیه‌گزینی، شیمی‌گزینی، نیترون، وینیلیدین سیکلوپروپان، نظریه تابعی چگالی



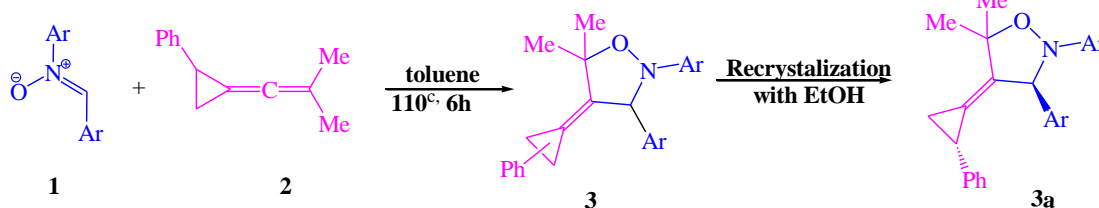
می‌کنند [۱ و ۲]. در این واکنش‌ها تشکیل پیوند کربن-کربن به‌صورت دیاستریو و انانتیو انتخابی انجام می‌گیرد و فراورده‌های حاصل دارای فعالیت زیست‌شناختی می‌باشند [۳]. از آنجایی- که باز شدن پیوند اکسیژن-نیتروژن در ایزوکسازولیدین‌ها آسان است، از آن‌ها برای تهیه β -آمینواسیدها [۴]، β -لاکتام‌ها

۱- مقدمه

نیترون‌ها از جمله ترکیبات سه‌جزئی مهمی هستند که با شرکت در واکنش‌های حلقه‌افزایی ۳،۱-دوقطبی، بستر مناسبی را برای تهیه ایزوکسازولیدین‌ها و ایزوکسازولین‌ها فراهم

گزارش نمود [۱۵]. لارینا و همکارانش نیز واکنش حلقه‌افزایی ۳،۱-دوقطبی مشتقاتی از وینیلیدین سیکلوپروپان‌های پایدار با نیترون‌ها را بررسی کردند که نتیجه آن تشکیل ۴-سیکلوپروپیلیدین ایزوکسازولیدین ۳ با راندمان متوسط بود (شکل ۱) [۱۶].

به‌طور کلی حضور واکنش‌دهنده‌های نامتقارن در واکنش‌های حلقه‌افزایی، امکان تشکیل ایزومرهای ناحیه‌ای و فضایی متنوعی را امکان‌پذیر می‌کند که مسیر منتهی به ایزومر پایدارتر تحت تاثیر عوامل الکترونی و فضایی می‌باشد. به‌علاوه وجود بیشتر از یک پیوند دوگانه مستعد در دوقطبی‌دوست، امکان تشکیل ایزومرهای دیگر که نسبت به هم شیمی‌گزین می‌باشند را نیز محتمل می‌کند. بنابراین بررسی مکانیسم واکنش‌های حلقه‌افزایی ترکیباتی مانند وینیلیدین سیکلوپروپان با دو پیوند دوگانه مستعد، حائز اهمیت می‌باشد. از آنجایی‌که، روش‌های شیمی کوانتومی ابزار قدرتمند و مناسبی جهت بررسی مکانیسم، ناحیه‌گزینی و شیمی‌گزینی واکنش‌های حلقه‌افزایی می‌باشند [۱۷-۱۸]، در پروژه حاضر ناحیه‌گزینی و شیمی‌گزینی واکنش حلقه‌افزایی ۳،۱-دوقطبی (۳-بروموفنیل) (۱-۴-کلروفنیل) متان ایمین اکسید ۱ با ۲- (۲-متیل پروپیل) ۱-ان-ایلیدن) سیکلوپروپیل بنزن ۲ که به‌صورت تجربی توسط لارینا مطالعه شده بود (شکل ۱)، به‌روش محاسباتی DFT با روش M06-2X/6-311G(d,p) بررسی شد.



شکل ۱: شمای واکنش ۱،۳-دوقطبی وینیلیدین سیکلوپروپان با نیترون

۲- روش محاسبات

تمام مولکول‌ها با استفاده از روش M06-2X و مجموعه پایه 6-311G(d,p) بهینه‌سازی شدند [۱۹]. برای تایید ساختارهای حالت گذار فرکانس تمام شکل‌های حالت‌های گذار تجزیه و تحلیل شدند و حالت‌های گذار محاسبه شده دارای تنها یک فرکانس موهومی در راستای تشکیل پیوندهای سیگمای جدید می‌باشند. مسیرهای مختصات واکنش ذاتی (IRC) برای

[۵]. پیرولیدینون‌ها [۶] و ۳،۱-آمینو الکل‌ها [۷] استفاده می‌شود.

بررسی ناحیه‌گزینی و فضاگزینی واکنش‌های حلقه‌افزایی ۳،۱-دوقطبی نیترون‌ها با پیوندهای چندگانه کربن-کربن در الفین‌ها و استیلنی‌ها، همواره مورد توجه بوده است. در همین راستا، ضمن بررسی‌های تجربی، مطالعات نظری نیز برای درک مکانیسم واکنش‌پذیری و گزینش‌پذیری واکنش‌های حلقه‌افزایی نیترون‌ها، به‌کار رفته‌اند [۸-۱۰]. بیشتر مطالعات نظری انجام شده در این زمینه، براساس نظریه تابعی چگالی (DFT) می‌باشد که ضمن داشتن هزینه محاسباتی مناسب، نتایج قابل قبولی دارد [۱۰].

ترکیبات وینیلیدین سیکلوپروپان‌ها نیز امروزه به‌طور گسترده‌ای مورد بررسی قرار گرفته‌اند. نوآرایی درون مولکولی و واکنش‌های حلقه‌افزایی با ترکیبات حاوی پیوندهای چندگانه کربن-کربن یا کربن-هترواتم مانند ایمین‌ها، آلدئیدها، نیتریل‌ها و کتون‌های غیراشباع از جمله واکنش‌هایی است که این ترکیبات انجام می‌دهند [۱۳]. در این زمینه استپاکوف و همکارانش نیز واکنش‌های مختلفی را بر روی این ترکیبات بررسی کرده‌اند [۱۴]. اخیراً نیز شیئی اولین مثال از واکنش حلقه‌افزایی وینیلیدین سیکلوپروپان دی‌کربوکسیلات با نیترون در حضور کاتالیزور تری‌فلات ایریدیوم که به تشکیل ۲-بنزیلیدین پی‌پیریدین ۳-ان‌ها با راندمان بالا منجر می‌شد را

برای بررسی ناحیه‌گزینی مشاهده شده در این دسته واکنش‌ها از محاسبه اندیس‌های سراسری بهره گرفته شد. هم‌چنین با استفاده از تجزیه و تحلیل تابع استقرار الکترونی (ELF) که تغییرات الکترونی پیوندها را در مسیر یک واکنش نشان می‌دهد، مکانیسم مسیر منجر به محصول تجربی واکنش بررسی شد. هم‌چنین از تجزیه و تحلیل توپولوژیکی برهم‌کنش‌های غیرکووالانسی (NCI) برای بررسی حالت‌های گذار استفاده گردید [۳۰].

۳- نتایج و بحث

همان‌طور که در شمای شکل ۲ نشان داده شده است با توجه به عدم تقارن دو واکنش‌دهنده، چهار مسیر احتمالی برای واکنش ۱، ۳- دو قطبی نیترون ۱ با وینیلیدین سیکلوپروپان ۲ قابل پیش‌بینی است. این چهار مسیر به دو بخش ایزومری ناحیه‌ای و ایزومری فضایی تقسیم شده‌اند. برای حفظ ساختار فضایی واکنش‌دهنده‌ها در محصولات، در همه مسیرهای مورد مطالعه، گروه‌های آریل متصل به N و C در بخش نیترونی محصول، همیشه به صورت ترانس در نظر گرفته می‌شود، در حالی که جهت این گروه‌ها نسبت به جهت استخلاف فنیل حلقه سیکلوپروپان می‌تواند تغییر کند. هم‌چنین مکان استخلاف فنیل بر روی حلقه سیکلوپروپان در بخش وینیلیدنی محصولات نیز متغیر است، به طوری که وقتی حلقه فنیل روی کربن C₇ حلقه باشد مسیر فضایی ایزومری (استرنوایزومر) a و وقتی روی کربن C₈ قرار گیرد، مسیر فضایی ایزومری b در نظر گرفته می‌شود. به علاوه دو ایزومر فضایی سیس و ترانس نیز برای هر مسیر استرنوایزومری در نظر گرفته می‌شود. در ایزومرهای فضایی اگر گروه آریل متصل به N با حلقه فنیل متصل به سیکلوپروپان هم‌جهت باشند، ایزومر سیس c و اگر خلاف جهت باشند ایزومر ترانس t می‌باشد. در مسیرهای ناحیه‌گزین نیز بسته به اتصال اتم‌های C₄، C₅ و C₆ وینیلیدین سیکلوپروپان به اتم‌های O₁ و C₃ نیترون به صورت مسیرهای Regio نام‌گذاری شده‌اند. با توجه به وجود دو پیوند دوگانه غیرمتقارن در وینیلیدین سیکلوپروپان، علاوه بر چهار مسیر احتمالی توضیح داده شده، دو مسیر Chemo 1 و Chemo 2 نیز قابل تعریف است. به صورتی که در مسیر Chemo 2، پیوند دوگانه، C₄ و C₅ وینیلیدین سیکلوپروپان و در مسیر Chemo 1، پیوند دوگانه، C₅ و C₆ وینیلیدین سیکلوپروپان با O₁ و C₃ نیترون در واکنش حلقه‌افزایی شرکت می‌کنند.

بررسی TSهای صحیح اعمال شد [۲۰]. ساختارها در فاز گازی کاملاً بهینه شده و برای محاسبه اثرات حلال تولون با استفاده از مدل پیوسته قطبش‌پذیر (PCM) توسعه یافته [۲۱] و در مدل میدان واکنش خودسازگار (SCRFF) بهینه و بررسی شدند [۲۲]. پارامترهای ترمودینامیکی نیز در دمای ۲۹۸ کلوین و فشار ۱ اتمسفر محاسبه شدند [۲۳]. هم‌چنین تجزیه و تحلیل جمعیت طبیعی (NPA) [۲۴]، برای محاسبه انتقال چگالی الکترونی جهانی (GEDT) [۲۵] در حالت‌های گذار (TSS) اعمال شد. پتانسیل شیمیایی الکترونی، μ و سختی شیمیایی، η برحسب انرژی اوربیتال‌های مولکولی مرزی HOMO (ϵ_H) و LUMO (ϵ_L) از رابطه‌های ۱ و ۲ محاسبه می‌شوند [۲۶].

$$\mu = (\epsilon_H + \epsilon_L) / 2 \quad (1)$$

$$\eta = \epsilon_L - \epsilon_H \quad (2)$$

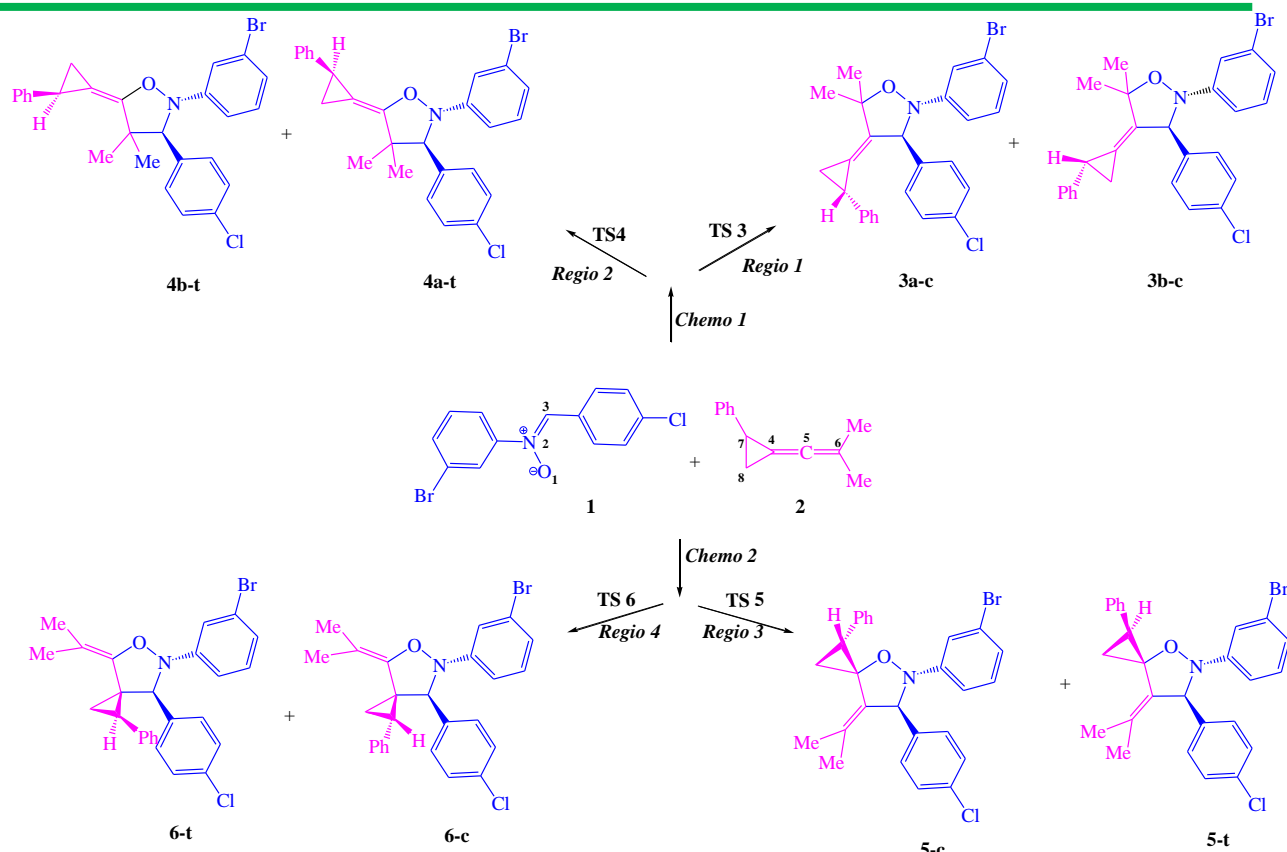
شاخص جهانی الکتروفیلی، ω برحسب پتانسیل شیمیایی، μ و سختی شیمیایی، η از طریق عبارت ساده ۳ محاسبه می‌شود [۲۷].

$$\omega = \frac{\mu^2}{2\eta} \quad (3)$$

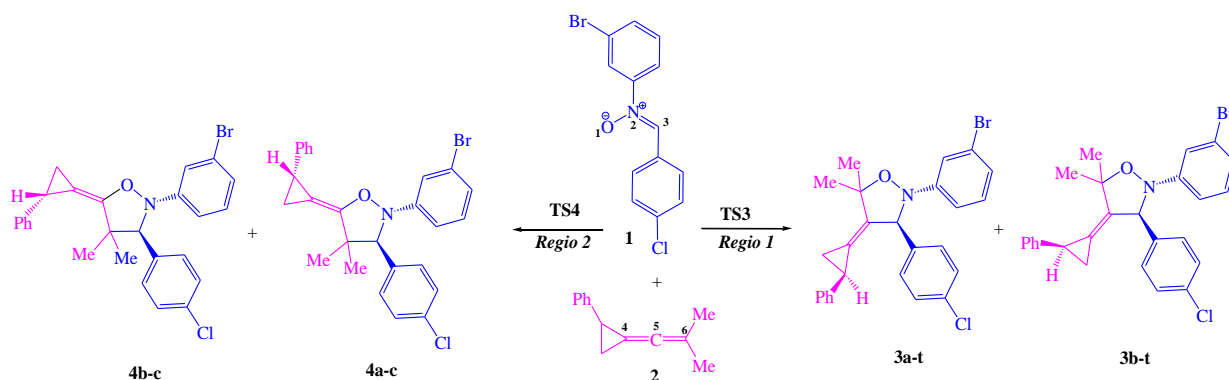
شاخص جهانی هسته‌دوستی، N [۲۸] با در نظر گرفتن تتراسیانواتیلین (TCE) به عنوان مرجع به صورت رابطه ۴ تعریف می‌شود. (در این رابطه $\epsilon_H(\text{NU})$ انرژی اربیتال HOMO هسته-دوست و $\epsilon_H(\text{TCE})$ انرژی اربیتال HOMO تتراسیانواتیلین می‌باشد).

$$N = \epsilon_H(\text{NU}) - \epsilon_H(\text{TCE}) \quad (4)$$

تجزیه و تحلیل ELF نقاط شاخص برگزیده بر روی نمودار IRC برای مسیر مطلوب واکنش در سطح محاسباتی M06-2X/6-311G(d,p) با استفاده از نرم‌افزار TOPMOD انجام شده است [۲۹]. تجزیه و تحلیل طرح‌های NCI مربوط به حالت‌های گذار محتمل با استفاده از نرم‌افزار NCIPOLT انجام شده است [۳۰].



شکل ۲: شمای برخی از مسیرهای احتمالی واکنش ۱، ۳-۱- دوقطبی نیترون ۱ با وینیلیدین سیکلوپروپان ۲



شکل ۳: شمای سایر ترکیبات احتمالی مسیر Chemo 1 واکنش ۱، ۳-۱- دوقطبی نیتروژن وینیلیدین سیکلوپروپان

محصولات پایین آمده است. لذا برای مطالعه دقیق‌تر، نتایج حاصل از محاسبات در فاز حلال در اینجا بررسی شده است. مقادیر انرژی و توابع ترمودینامیکی برای تمام ساختارهای بهینه شده در حلال در جدول‌های ۱ و ۲ و در فاز گازی در جدول ۳ گزارش شده است. براساس نتایج محاسبات در دو مسیر ناحیه شیمیایی Chemo 1 و Chemo 2، به ترتیب مسیرهای Regio 1 و Regio 4 از نظر سینتیکی و ترمودینامیکی مسیرهای برتر

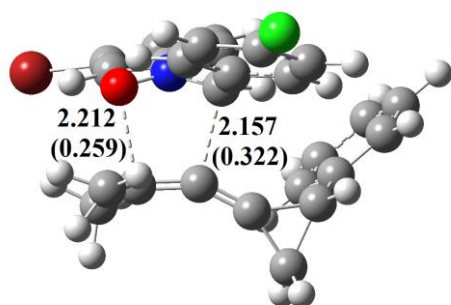
با توجه به شواهد تجربی و به‌منظور تعیین بهترین مسیر واکنش، تمامی مسیرهای محتمل بررسی و مقایسه شده‌اند. مسیرهای بررسی شده در شمای شکل ۲ و ۳ نشان داده شده‌اند. همه ساختارهای حالت پایه و حالت گذار در دو فاز گازی و حلال و در سطح M06-2X/6-311G(d,p) بهینه شدند. از مقایسه مقادیر انرژی‌های به‌دست آمده، ملاحظه می‌شود با اعمال اثر حلال تولوئن سطح انرژی واکنش‌دهنده‌ها و

استرئوایزومری انتخاب شد و نتایج حاصل از محاسبات انرژی برای این مسیرهای مطلوب در جدول ۱ و به صورت نمودار انرژی در شکل ۴ گزارش گردید. مقادیر انرژی محاسبه شده برای سایر استرئوایزومرها در جدول‌های ۲ و ۳ و به صورت نمودار انرژی در شکل ۵ آورده شده است.

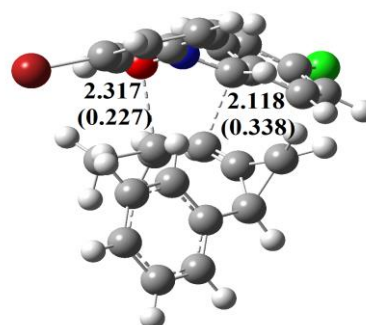
این واکنش می‌باشند. در اینجا ابتدا مسیر 1 Chemo مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفته است که شامل دو مسیر ناحیه‌گزینی 1 Regio و 2 و در مجموع چهار مسیر استرئوایزومری است که دو به دو نسبت به هم سیس و ترانس می‌باشند. سپس از بین استرئوایزومرهای سیس و ترانس، پایدارترین مسیر

جدول ۱: انرژی فعال‌سازی ΔE^\ddagger ، آنتالپی فعال‌سازی ΔH^\ddagger و انرژی آزاد گیبس فعال‌سازی ΔG^\ddagger و همین‌طور انرژی واکنش ΔE_r ، آنتالپی واکنش ΔH_r و انرژی آزاد گیبس ΔG_r محاسبه شده در پایدارترین مسیرهای واکنش حلقه‌افزایی نیترون (۱) و وینیلیدین (۲) در سطح (M06-2X/6-311G(d,p) در حلال. مقادیر انرژی بر حسب kcal/mol می‌باشند.

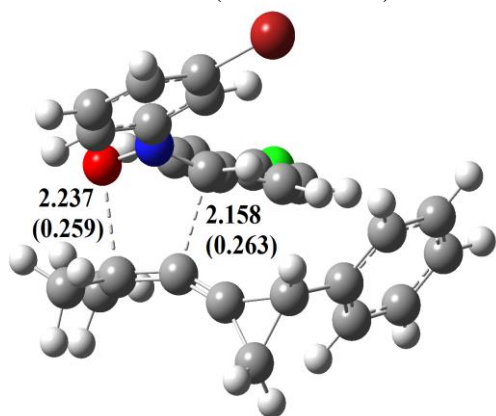
Reaction	TSs	ΔE^\ddagger	ΔG^\ddagger	ΔH^\ddagger	ΔE_r	ΔG_r	ΔH_r	Imaginary frequency
1+2 \rightarrow 3a-c	TS3a-c	8.51	24.24	18.22	-46.16	-31.49	-39.43	-482.08
1+2 \rightarrow 3a-t	TS3a-t	10.26	25.89	18.7	-49.40	-33.17	-41.83	-476.78
1+2 \rightarrow 3b-c	TS3b-c	10.09	25.68	17.56	-45.90	-30.75	-38.25	-484.19
1+2 \rightarrow 3b-t	TS3b-t	11.07	26.62	16.4	-46.23	-30.95	-38.53	-452.21
1+2 \rightarrow 5-c	TS5-c	10.45	25.61	18.65	-48.79	-33.29	-41.15	-394.67
1+2 \rightarrow 6-c	TS6-c	7.40	23.08	15.60	-55.03	-38.51	-47.51	-389.31



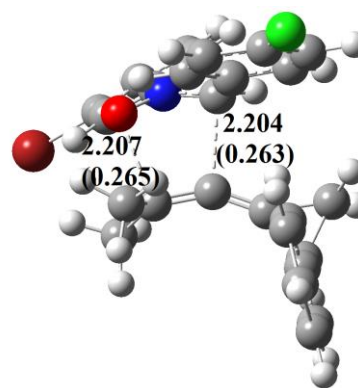
TS3a-c (GEDT=0.056)



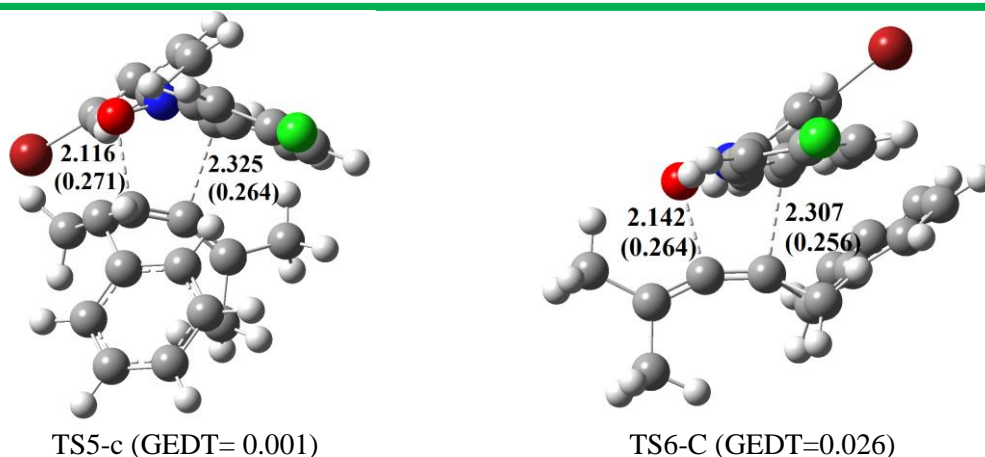
TS3b-c (GEDT=0.061)



TS3a-t (GEDT=0.020)



TS3b-t (GEDT=0.022)



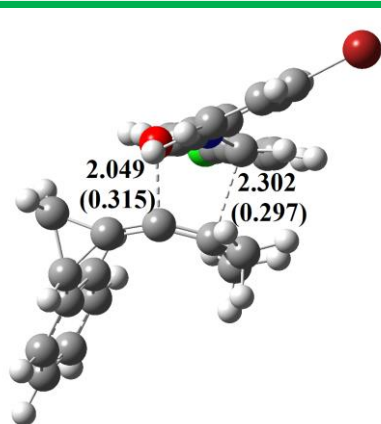
شکل ۴: ساختار حالت‌های گذار بهینه شده در پایدارترین مسیرهای Chemo 1 و Chemo 2. مقادیر طول پیوندهای در حال تشکیل و مقادیر درجه پیوند (در پرانتز) نشان داده شده است.

جدول ۲: انرژی‌های فعال‌سازی ΔE^\ddagger ، آنتالپی فعال‌سازی ΔH^\ddagger و انرژی آزاد گیبس فعال‌سازی ΔG^\ddagger و همین‌طور انرژی واکنش‌ها ΔE_r آنتالپی واکنش‌ها ΔH_r و انرژی‌های آزاد گیبس ΔG_r محاسبه شده در ناپایدارترین مسیر واکنش حلقه‌افزایی نیترون (۱) و وینیلیدین سیکلوپروپان (۲) در سطح محاسباتی M06-2X/6-311G(d,p) در فاز حلال. همه انرژی‌ها بر حسب kcal mol^{-1} می‌باشند.

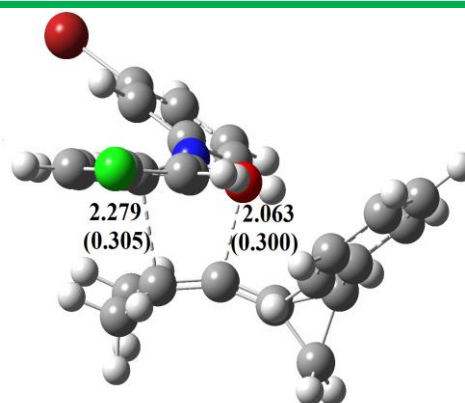
Reactants	TSs	ΔE^\ddagger	ΔG^\ddagger	ΔE_r	ΔG_r	ΔH^\ddagger	ΔH_r
1+2 \rightarrow 4a-c	TS4a-c	12.25	27.10	20.38	-44.07	-28.54	-36.48
1+2 \rightarrow 4a-t	TS4a-t	12.10	26.93	20.27	-43.89	-29.19	-36.23
1+2 \rightarrow 4b-c	TS4b-c	12.75	27.76	20.93	-44.60	-29.01	-36.49
1+2 \rightarrow 4b-t	TS4b-t	12.44	26.92	20.77	-44.99	-28.61	-37.48
1+2 \rightarrow 5-t	TS5-t	13.67	29.04	21.82	-48.50	-31.77	-41.31
1+2 \rightarrow 6-t	TS6-t	13.63	27.29	21.99	-49.92	-34.99	-41.97

جدول ۳: انرژی‌های فعال‌سازی ΔE^\ddagger ، آنتالپی فعال‌سازی ΔH^\ddagger و انرژی‌های آزاد گیبس فعال‌سازی ΔG^\ddagger و همین‌طور انرژی واکنش‌ها ΔE_r آنتالپی واکنش‌ها ΔH_r و انرژی‌های آزاد گیبس ΔG_r محاسبه شده در همه مسیرهای پیشنهادی واکنش حلقه‌افزایی نیترون (۱) و وینیلیدین سیکلوپروپان (۲) در سطح محاسباتی M06-2X/6-311G(d,p) در فاز گازی. همه انرژی‌ها بر حسب kcal mol^{-1} می‌باشند.

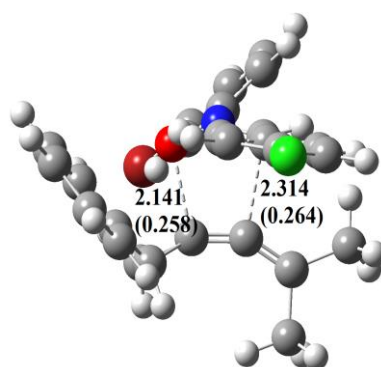
Reactants	TSs	ΔE^\ddagger	ΔG^\ddagger	ΔE_r	ΔG_r	ΔH^\ddagger	ΔH_r
1+2 \rightarrow 3a-t	TS3a-t	8.63	24.16	-50.85	-34.73	8.15	-51.92
1+2 \rightarrow 3a-c	TS3a-c	6.77	22.46	-48.58	-32.97	6.24	-49.43
1+2 \rightarrow 3b-t	TS3b-t	9.58	25.64	-47.52	-32.18	8.70	-48.48
1+2 \rightarrow 3b-c	TS3b-c	7.78	22.98	-47.75	-32.11	7.72	-48.30
1+2 \rightarrow 4a-t	TS4a-t	10.70	25.41	-40.70	-30.33	10.1	-46.14
1+2 \rightarrow 4a-c	TS4a-c	10.5	26.32	-45.74	-30.33	10.36	-46.77
1+2 \rightarrow 4b-c	TS4b-c	11.3	26.57	-46.21	-30.87	11.1	-47.28
1+2 \rightarrow 4b-t	TS4b-t	11.6	26.01	-46.52	-30.14	9.10	-47.57
1+2 \rightarrow 5-c	TS5-c	9.03	24.07	-50.22	-34.73	8.69	-55.03
1+2 \rightarrow 6-t	TS6-t	12.45	26.30	-51.26	-36.14	12.23	-51.91



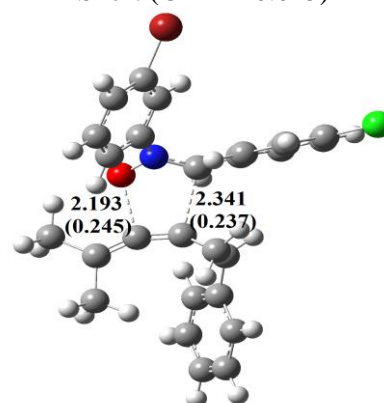
TS4a-t (GEDT=0.048)



TS4b-t (GEDT=0.045)



TS5-t (GEDT=0.019)

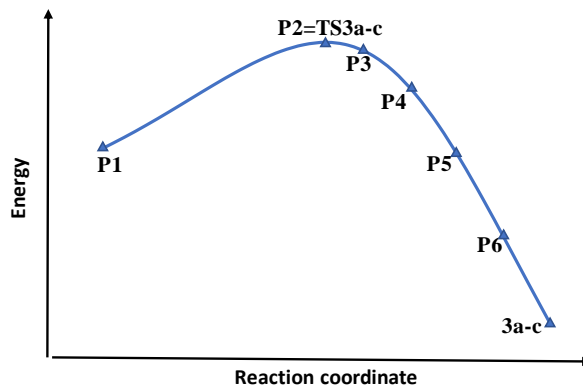
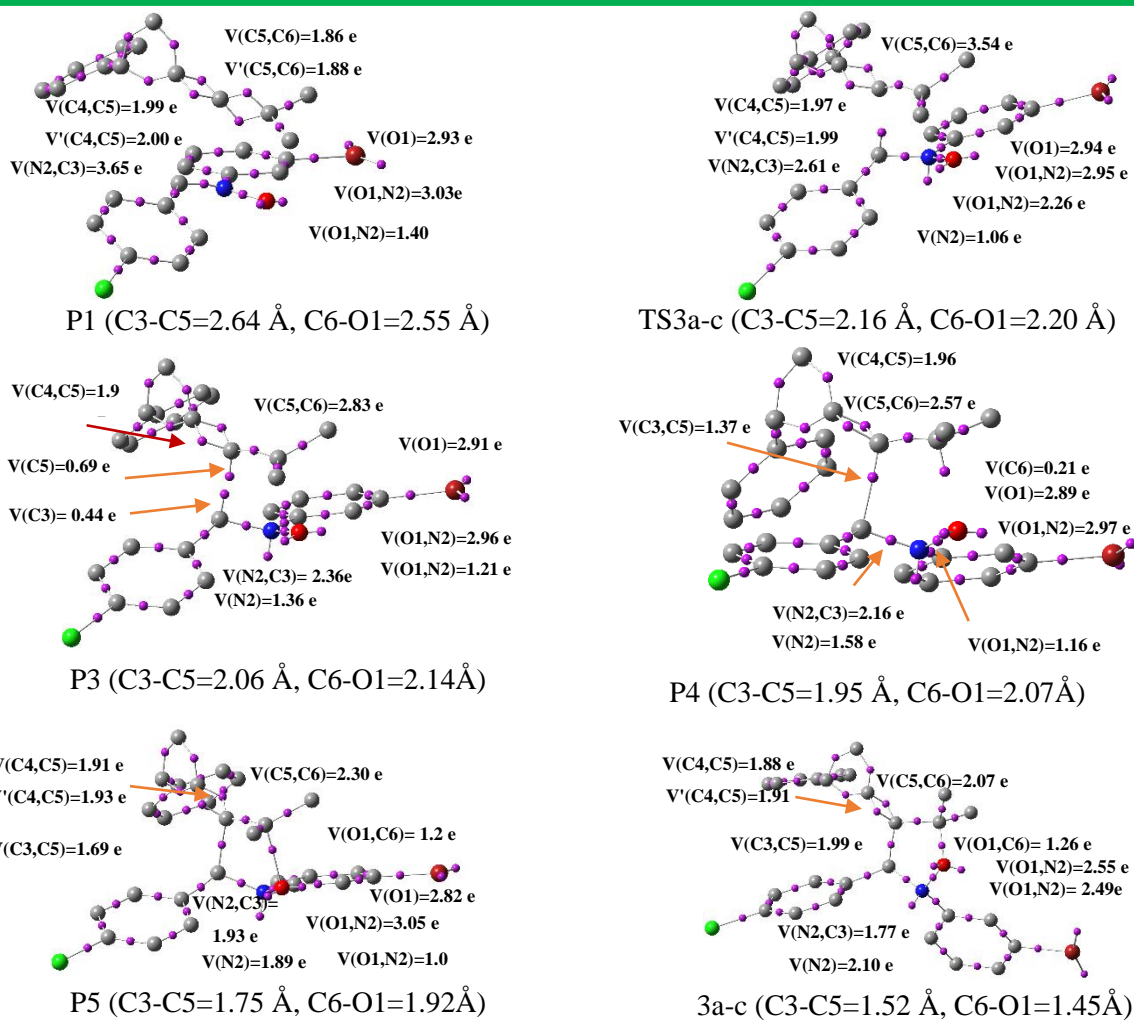


TS6-t (GEDT=0.026)

شکل ۵: ساختار حالت‌های گذار بهینه شده مسیرهای ناپایدارتر 1 Chemo و 2 Chemo. مقادیر طول پیوندهای در حال تشکیل و مقادیر درجه پیوند (که در پرانتز نشان داده شده است).

سینتیکی و ترمودینامیکی مطلوب‌ترین مسیر واکنش است. نتایج به دست آمده از محاسبات با داده‌های آزمایشگاهی کاملاً مطابقت دارد. مسیرهای واکنش به شدت گرمازا هستند و بنابراین واکنش‌های فوق برگشت‌پذیر نمی‌باشند. لازم به ذکر است که مقادیر انرژی محاسبه شده نشان داد که مسیرهای منتهی به استرئوایزومرهای ترانس ترکیب 3 (3a-t و 3b-t) نیز از نظر ترمودینامیکی و سینتیکی قابل مقایسه با مسیرهای سیس می‌باشند و به همین دلیل مقادیر انرژی این دو استرئوایزومر نیز در جدول ۱ لحاظ شده است. هم‌چنین مقادیر انرژی برای سایر مسیرهای استرئوایزومری در جدول‌های ۲ و ۳ نشان داده شده است.

بر این اساس و همان‌طور که در شمای شکل ۲ نشان داده شده است، پایدارترین محصولات محتمل برای مسیر 1 Regio به صورت استرئوایزومر سیس و در مسیر 2 Regio به صورت استرئوایزومر ترانس می‌باشند. برای دو مسیر ناحیه‌گزین 1 Regio و 2 Regio چهار حالت گذار TS3a-c، TS3b-c، TS4a-t و TS4b-t و چهار محصول 3a-c، 3b-c، 4a-t و 4b-t که دو به دو نسبت به هم استرئوایزومر هستند، در نظر گرفته شد (شکل ۶). براساس محاسبات انجام شده مسیرهای ناحیه‌گزین 1 Regio حدود ۲-۴ کیلوکالری بر مول انرژی فعال‌سازی پایین‌تری نسبت به مسیرهای 2 Regio دارند (جدول ۱) و مسیر منتهی به محصول 3a-c در 1 Regio از نظر



شکل ۶: نمایش حوضه‌های الکترونی (کره‌های بنفش رنگ) حاصل از محاسبات ELF نقاط برگزیده از نمودار IRC مربوط به مطلوب‌ترین مسیر واکنش وینیلیدین سیکلوپروپان با نیترون

برای این مسیر $7/40$ کیلوکالری بر مول می‌باشد که حدود یک کیلوکالری بر مول پایدارتر از مسیر Chemo 1-Regio 1 است. این نتایج نشان می‌دهند که محصول واکنش حلقه‌افزایی $3,1$ -دوقطبی وینیلیدین سیکلوپروپان و نیترون می‌تواند شامل

در ادامه، در مسیر Chemo 2، از بین دو مسیر ناحیه‌گزین Regio 3 و Regio 4 مسیری که با عبور از حالت گذار TS6-C به تشکیل محصول 6-C منتهی می‌شود مطلوب‌ترین مسیر از نظر سینتیکی و ترمودینامیکی می‌باشد. مقدار انرژی فعال‌سازی

در حالت گذار، TS3a-c، مقادیر درجه پیوند برای C-C برابر ۰/۳۲۲ و برای O-C برابر ۰/۲۵۹ می‌باشد و بنابراین به نظر می‌رسد که پیوند C-C کمی سریع‌تر از پیوند O-C تشکیل شود. در واقع واکنش به صورت هماهنگ غیرهم‌زمان انجام می‌گیرد که برای سایر حالت‌های گذار نیز قابل مشاهده است. نتایج حاصل از بررسی پیوندهایی که در واکنش شرکت می‌کنند نشان می‌دهند که در پایدارترین حالت‌های گذار، TS3a-c، طول پیوندهای در حال تشکیل C-C و O-C به ترتیب برابر ۲/۱۶ و ۲/۲۱ آنگستروم، در TS3b-c، برابر ۲/۱۲ و ۲/۳۱ آنگستروم، در TS5-c، برابر ۲/۳۲ و ۲/۱۲ آنگستروم و در TS6-c، برابر ۲/۳۱ و ۲/۱۴ آنگستروم می‌باشد. با توجه به مقادیر طول پیوندهای در حال تشکیل پدیده غیرهم‌زمانی کمی برای حالت‌های گذار مشاهده می‌شود.

در ادامه قطبیت واکنش مورد مطالعه نیز با محاسبه مقادیر انتقال دانسیته الکترونی سراسری (GEDT) حالت‌های گذار مورد بررسی قرار گرفت [۲۵]. مقادیر انتقال دانسیته الکترونی محاسبه شده در TS3a-c برابر ۰/۰۵۶e در TS3b-c برابر ۰/۰۶۱e در TS5-c برابر ۰/۰۰۱e و در TS6-c برابر ۰/۰۲۶e می‌باشد. با توجه به مقادیر پایین GEDT به نظر می‌رسد واکنش ماهیت قطبی بسیار کمی داشته باشد.

۴- تجزیه و تحلیل اندیس‌های واکنش‌پذیری

مقادیر خواص سراسری محاسبه شده واکنش دهنده‌ها که شامل مقادیر هسته‌دوستی (N)، الکترون‌دوستی (ω)، پتانسیل شیمیایی (μ) و سختی (η) است، در جدول ۴ گزارش شده است. با تجزیه و تحلیل نتایج به دست آمده انتظار می‌رود که انتقال بار از وینیلیدین سیکلوپروپان با پتانسیل شیمیایی بزرگ‌تر ۳/۴۸- به سمت نیترون اتفاق افتد. هم‌چنین براساس مقایسه هسته‌دوستی، وینیلیدین سیکلوپروپان با ۱/۶۴ N= به عنوان یک هسته‌دوست ضعیف در نظر گرفته می‌شود. از طرف دیگر ضریب الکترون‌دوستی نیترون، ω= ۱/۶۰ تقریباً دو برابر وینیلیدین سیکلوپروپان است و نقش الکترون‌کشندگی قوی دارد. بنابراین با توجه به اطلاعات فوق انتقال بار از دوقطبی دوست به سمت دوقطبی اتفاق می‌افتد.

مخلوطی از دو ترکیب 3a-c و 6-c باشد. شواهد تجربی نیز جداسازی محصول 3a-c با راندمان نسبتاً پایین از مخلوط استرئوایزومرها را گزارش داده است. بنابر این با توجه به نتایج محاسباتی به دست آمده و مقادیر بازده محصول جداسازی شده، به نظر می‌رسد که تشکیل محصول 6-c نیز امکان‌پذیر باشد، ولی از آنجایی که جداسازی محصولات به طور کامل انجام نشده، نتیجه‌ای برای این محصول گزارش نشده است.

لازم به ذکر است، برای بررسی اثر توابع نفوذی بر مقادیر انرژی واکنش، محاسبات در سطح M06-2X/6-311+G(d,p) نیز انجام شد. بررسی نتایج نشان داد که با اعمال توابع نفوذی انرژی فعال‌سازی محاسبه شده در همه مسیرهای واکنش افزایش یافت، به طوری که مقدار انرژی فعال‌سازی TS3a-c به ۹/۴۶، TS3b-c به ۱۲/۱۳، TS5-c به ۱۲/۰، TS6-c به ۹/۴، TS3a-t به ۱۲/۳ و TS3ab-t به ۱۲/۸۱ کیلوکالری بر مول رسید. همان‌طور که ملاحظه می‌شود با اعمال توابع نفوذی تغییری در روند نتایج به دست آمده ایجاد نشده است. بنابراین با توجه به صرف زمان بسیار بیشتر در این سطح از محاسبات، می‌توان به محاسبات در سطح M06-2X/6-311G(d,p) بسنده کرد.

ساختارهای بهینه شده همه حالت‌های گذار برای مسیرهای احتمالی واکنش حلقه‌زایی ۳،۱-دوقطبی وینیلیدین سیکلوپروپان و نیترون به همراه پیوندهای در حال تشکیل و مقادیر درجه پیوند در شکل‌های ۴ و ۵ نشان داده شده است. تجزیه و تحلیل طول پیوندهای درگیر در واکنش در حالت‌های گذار نسبت به واکنش دهنده‌های اولیه، تغییرات قابل انتظاری را نشان می‌دهند. به عنوان مثال طول پیوند دوگانه C₅=C₆ وینیلیدین سیکلوپروپان ۱/۳۹ آنگستروم است که در حالت گذار TS3a-c به ۱/۳۶ آنگستروم افزایش یافته است. هم‌چنین طول پیوندهای N₂=O₁ و N₂=C₃ در نیترون ۱ به ترتیب برابر ۱/۳۷ و ۱/۲۷ آنگستروم می‌باشد که در حالت گذار TS3a-c به ترتیب به ۱/۳۴ و ۱/۲۹ آنگستروم افزایش یافته است. این تغییرات طول پیوند برای همه حالت‌های گذار دیده می‌شود. همان‌طور که در شکل ۴ و ۵ مشاهده می‌گردد، مقادیر درجه پیوندهای در حال تشکیل C-C و O-C می‌تواند هم‌زمانی و یا غیرهم‌زمانی را برای حالت‌های گذار نشان دهد. به عنوان مثال

جدول ۴: خواص سراسری محاسبه شده نیترون (۱) (دوقطبی) و وینیلیدین سیکلوپروپان (۲) (دوقطبی دوست) و انرژی اوربیتال‌های پیشتاز

واکنش دهنده‌ها در سطح B3LYP/6-31G(p,d)

Reactant	E_{HOMO}	E_{LUMO}	$\mu(\text{eV})$	$\eta(\text{eV})$	$\omega(\text{eV})$	$N(\text{eV})$
1	-7.381	-1.391	-4.382	5.990	1.601	1.741
2	-7.479	0.520	-3.481	7.990	0.750	1.643

(N₂) در این نقطه به ۲/۶۱e کاهش یافته است. در این نقطه هم‌چنین یک حوضه تک‌سیناپسی با جمعیت ۱/۰۶e بر روی N₂ ایجاد شده است. با کاهش فاصله بین دو واکنش دهنده، زمانی که فاصله C₃ و C₅ به ۲/۰۶Å کاهش می‌یابد، دومین حوضه تک‌سیناپسی با جمعیت ۰/۶۹e بر روی C₅ ایجاد می‌شود و هم‌زمان جمعیت حوضه دوسیناپسی V(C₅, C₆) به ۲/۸۳e کاهش یافته است. در این نقطه جمعیت حوضه تک‌سیناپسی V(C₃) نیز به ۰/۴۴e افزایش یافته است. با کاهش فاصله بین C₃ و C₅ به ۱/۹۵Å در P₄ دو حوضه تک‌سیناپسی V(C₃) و V(C₅) به یکدیگر می‌پیوندند و با تشکیل حوضه دوسیناپسی V(C₃, C₅) اولین پیوند سیگمای جدید با جمعیت الکترونی ۱/۳۷e تشکیل می‌شود. در این نقطه هم‌چنین یک حوضه تک‌سیناپسی بر روی C₆ با جمعیت الکترونی ۰/۲۱e ایجاد شده است و هم‌زمان جمعیت حوضه دوسیناپسی V(C₅, C₆) به ۲/۵۷e کاهش یافته است. با کاهش فاصله بین C₆ و O₁ به ۱/۹۲ در نقطه P₅ بر روی نمودار IRC، دومین پیوند سیگما با تشکیل حوضه دوسیناپسی V(O₁, C₆) با جمعیت الکترونی ۱/۲۰ مشاهده می‌شود. براین اساس، مکانیسم این واکنش به صورت یک مرحله‌ای دویخشی است که تشکیل دو پیوند سیگمای جدید در آن به صورت غیرهم‌زمان اتفاق می‌افتد.

۶- تجزیه و تحلیل توپولوژیک NCI حالت‌های

گذار

تجزیه و تحلیل نمودارهای NCI و گرادیان دانسیته کاهش یافته (RDG) حالت‌های گذار ابزارهای مفیدی برای مطالعه برهم‌کنش‌های غیرکووالانسی مطلوب و نامطلوب در حالت‌های گذار است [۳۴]. در نقشه‌های NCI و RDG، برهم‌کنش‌های ضعیف مطلوب یا نامطلوب و اندروالس به صورت مناطق سبز نشان داده می‌شود و برهم‌کنش‌های قوی جاذبه و دافعه به ترتیب با سطوح آبی و قرمز نشان داده می‌شوند. نمودارهای NCI و RDG حالت‌های گذار محتمل واکنش در شکل ۷ نشان داده

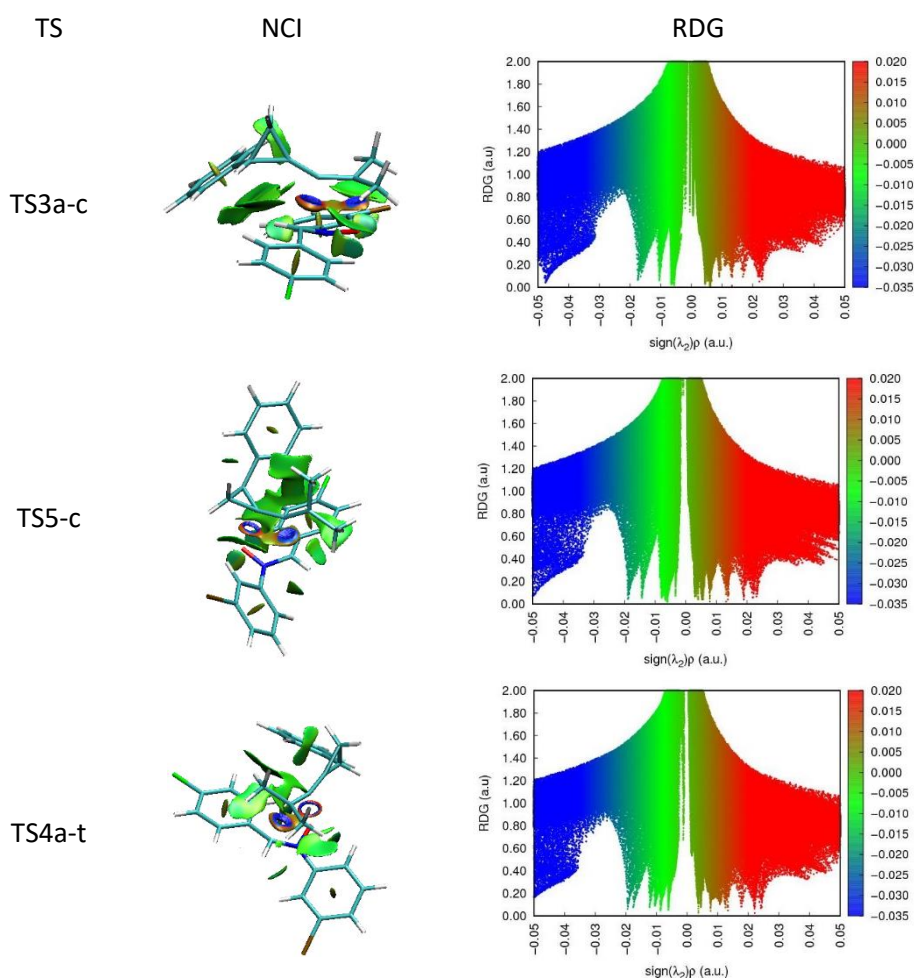
از محاسبه اختلاف سطح انرژی اوربیتال‌های HOMO و LUMO واکنش دهنده‌ها نیز می‌توان نتیجه گرفت که مطلوب‌ترین برهم‌کنش بین اوربیتال HOMO دوقطبی دوست با اوربیتال LUMO دوقطبی رخ می‌دهد که نشان دهنده یک واکنش حلقه‌افزایی با تقاضای الکترونی معکوس است.

۵- تجزیه و تحلیل تابع استقرار الکترونی (ELF)

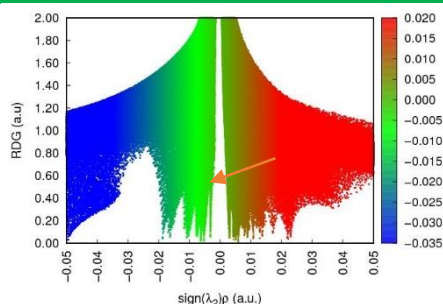
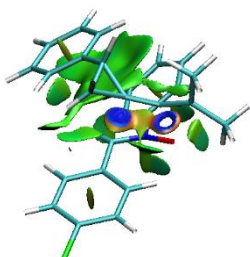
اخیراً، تحلیل توپولوژیکی ELF برای مطالعه تغییرات پیوندها در طول مسیرهای واکنش بسیار مورد استفاده قرار گرفته است [۳۱]. حوضه‌های الکترونی که از تجزیه و تحلیل توپولوژیکی میدان‌های گرادیان ELF به دست می‌آیند، مربوط به الکترون‌های پیوندی یا الکترون‌های جفت نشده براساس تصاویر لوئیس می‌باشند. براساس تجزیه و تحلیل چگالی الکترون، ELF، می‌توان حوضه‌های الکترونی که حداکثر احتمال یافتن جفت الکترون را دارند را به دو گروه هسته داخلی و ظرفیتی طبقه‌بندی کرد. حوضه‌های ظرفیتی با تعداد اتم‌هایی که در آن حوضه‌ها سهیم هستند مشخص می‌شوند که به آن مرتبه سیناپسی می‌گویند. بر این اساس، یک جفت الکترون غیرپیوندی بر روی اتم A و یک جفت الکترون پیوندی بین اتم‌های A و B به ترتیب توسط حوضه تک‌سیناپسی V(A) و حوضه دوسیناپسی V(A, B) نمایش داده می‌شوند [۳۲ و ۳۳]. تجزیه و تحلیل تابع استقرار الکترونی ELF این واکنش به بررسی حوضه‌های الکترونی مستقر بر روی مراکز واکنش متمرکز می‌باشد. برای درک بهتر چگونگی تغییرات الکترونی در مسیر واکنش، ساختارهای شاخص بررسی شده بر روی نمودار IRC با نمادهای P₁، P₂، P₃ و ... مشخص شده‌اند. در اولین نقطه، P₁ جمعیت کل حوضه‌های دوسیناپسی V, V' (C₄, C₅) و V, V' (C₅, C₆)، به ترتیب ۳/۹۹e و ۲/۷۴e است و جمعیت حوضه‌های دوسیناپسی V(C₃, N₂) برابر ۳/۶۵e می‌باشد. در TS3a-c یک حوضه تک‌سیناپسی با جمعیت ۰/۳۱e بر روی C₃ ظاهر شده است و جمعیت الکترونی V(C₃,

ناحیه آبی رنگ مربوط به برهم کنش‌های جاذبه‌ای قوی بین اتم‌های اکسیژن نیترون و کربن وینیلیدن در نمودار NCI جاذبه بین مراکز واکنش ضعیف‌تر می‌باشد و عدم وجود یک شیب تیز در نقشه RDG که تا پایین محور امتداد داشته باشد، نشان دهنده نقش کمتر برهم کنش‌های قوی می‌باشد. این نتایج با مشاهدات تجربی و بررسی انرژی مسیره‌های محتمل واکنش مطابقت دارد. انرژی‌های نسبی واکنش دهنده‌ها، حالت‌های گذار و محصولات مسیره‌های برگزیده نیز در شکل ۸ مشاهده می‌شود.

شده است. دو سطح آبی توپر در نمودار NCI مربوط به TS3a-c، به جاذبه قوی بین اتم‌های C₅ و C₆ وینیلیدن با اتم‌های O₁ و C₃ نیترون مربوط است که برای تشکیل دو پیوند سیگمای جدید استفاده می‌شود. این برهم کنش‌ها با یک شیب تند آبی رنگ در نقشه RDG نشان داده شده است. شیب مشابهی با شدت کمتر در نقشه RDG مربوط به TS5-c و TS6-c مشاهده می‌شود. با این وجود، در TS6-c سطوح گسترده سبز رنگ در نمودار NCI و شیب‌های متعدد مربوطه در نقشه RDG نشان دهنده وجود برهم کنش‌های ضعیف جاذبه و اندروالسی می‌باشد. در حالت گذار نامطلوب TS4a-t، به دلیل تراکم کمتر



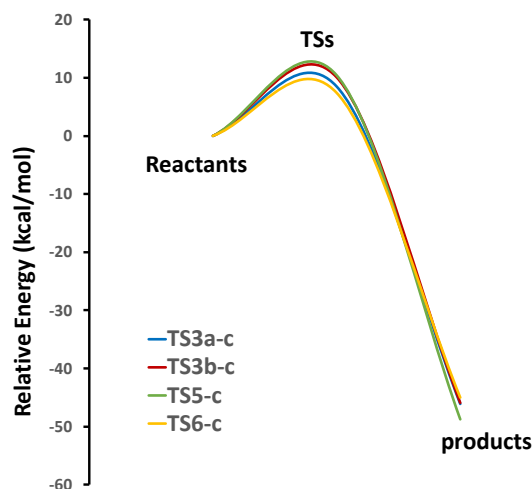
TS6-c



شکل ۷: سطوح گرادیان NCI که در مقدار ارزش 0.5 a.u. نشان داده شده است و نمودارهای RDG در برابر چگالی الکترون ضرب در علامت دومین مقدار ویژه هسی برای حالت‌های گذار محتمل واکنش

۷- نتیجه‌گیری

مکانیسم واکنش حلقه‌افزایی دوقطبی نیترون ۱ و وینیلیدین سیکلوپروپان ۲ در سطح M06-2X/311G(d,p) و در حلال تولوئن بررسی شد. بهترین مسیر واکنش که به صورت تک‌مرحله‌ای، هماهنگ و غیرهم‌زمان اتفاق می‌افتد، از نظر ترمودینامیکی و سینتیکی مسیرهای Regio 1 و Regio 4 با استرئوایزومری سیس می‌باشند که با کمترین انرژی فعال‌سازی منتهی به تشکیل پایدارترین محصولات 3a-c و 6-c با انرژی گرمایی بالا می‌شود. تجزیه و تحلیل مقادیر خواص سراسری محاسبه شده واکنش دهنده‌ها در سطح B3LYP مشخص می‌کند که وینیلیدین سیکلوپروپان به‌عنوان هسته‌دوست و نیترون به‌عنوان الکترون‌دوست در این نوع واکنش‌ها ایفای نقش می‌کنند. نتایج انرژی‌های پیش‌تاز HOMO و LUMO نیز این موضوع را تأیید می‌کند.



شکل ۸: انرژی‌های نسبی واکنش دهنده‌ها، حالت‌های گذار و محصولات مسیرهای برگزیده

[9] L. R. Domingo, M. Ríos-Gutiérrez, P.A. Pérez, RSC Adv., 7 (2017) 26879–26887.
 [10] a) E. Opoku, R. Tia, E. Adei, J. Mol. Graph. Model., 92 (2019) 17–31. b) L. R. Domingo, M. Ríos-Gutiérrez, N. Acharjee, European J. Org. Chem., (2022) 24–37. c) A. Kačka-Zych, J. Mol. Graph. Model., 97 (2020) 107549.
 [11] R. G. Parr, W. Yang, Annu. Rev. Phys. Chem., 46 (1995) 701–728.
 [12] P. Geerlings, F. De Proft, Chem. Rev., 103 (2003) 1793–1874.
 [13] a) M. Chen, Chem. Commun., 57 (2021) 9212–9215. b) S. Sikandar, A. F. Zahoor, A. Ghaffar, M. N. Anjum, R. Noreen, A. Irfan, B. Munir, K. Kotwica-Mojzych, M. Mojzych, Molecules, 28 (2023) 704–726. c) Y.-Y. Zhou, C. Uyeda, Science, 363 (2019) 857–862. d) M. Farley, K. Sasakura, Y.-Y. Zhou, V. V. Kanale, C. Uyeda, J. Am. Chem. Soc., 142 (2020) 4598–4603.
 [14] a) A.V. Stepanov, A.G. Larina, O.V. Radina, Chem. Heterocycl Compd., 44 (2008) 430–434. b) A.V.

مراجع

[1] K. V. Gothelf, K. A. Jørgensen, Chem. Rev., 98 (1998) 863.
 [2] H. Feuer, Nitrile oxides, nitrones and nitronates in organic synthesis: novel strategies in synthesis, Wiley, New York, (2008).
 [3] S. I. Murahashi, Y. Imada, Chem. Rev., 119 (2019) 4684–4716.
 [4] S. Kobayashi, K. Jørgensen, Cycloaddition reactions in organic synthesis, Wiley, New York, (2002).
 [5] R. Hanselmann, J. Zhou, P. Ma, P. N. Confalone, J. Org. Chem., 68 (2003) 8739–8741.
 [6] E. Coutouli-Argyropoulou, E. Malamidou-Xenikaki, X. N. Stampelos, I.N. Alexopoulou, Tetrahedron, 53 (1997) 707–718.
 [7] S. M. Lait, D.A. Rankic, B.A. Keay, Chem. Rev., 107 (2007) 767–796.
 [8] Y. Salehi, M. Hamzehloueian, Tetrahedron, 73 (2017) 4634–4643.

- [24] A. E. Reed, R. B. Weinstock, F. Weinhold, *J. Chem. Phys.*, 83 (1985) 735–746.
- [25] L. R. Domingo, *RSC Adv.*, 4 (2014) 32415–32428.
- [26] P. Blanchard, E. Brüning, *Prog. Math. Phys.*, 69 (2015) 563–573.
- [27] R. G. Parr, L.V. Szentpály, S. Liu, *J. Am. Chem. Soc.*, 121 (1999) 1922–1924.
- [28] L. R. Domingo, E. Chamorro, P. Pérez, *J. Org. Chem.*, 73 (2008) 4615–4624.
- [29] S. Noury, X. Krokidis, F. Fuster, Silvi B., *Comput. Chem.*, 23 (1999) 597–604.
- [30] J. Contreras-García, E.R. Johnson, S. Keinan, *J. Chem. Theory Comput.*, 7 (2011) 625–632.
- [31] J. Andrés, P. González-Navarrete, V.S. Safont, *Int. J. Quantum Chem.*, 114 (2014) 1239–1252.
- [32] J. Andres, S. Berski, L.R. Domingo, *Curr. Org. Chem.*, 15 (2011) 3566–3575.
- [33] V. Polo, J. Andres, S. Berski, *J. Phys. Chem. A*, 112 (2008) 7128–7136.
- [34] E. R. Johnson, S. Keinan, P. Mori-Sánchez, *J. Am. Chem. Soc.*, 132 (2010) 6498–6506.
- Stepakov, A. G. Larina, A. P. Molchanov, *Russ. J. Org. Chem.*, 43 (2007) 40–49.
- [15] L. Wu, M. Shi, , *J. Org. Chem.*, 75 (2010) 2296–2301.
- [16] A. G. Larina, A. V Stepakov, V. M. Boitsov, *Tetrahedron Lett.*, 52 (2011) 5777–5781.
- [17] L. R. A. Domingo, *J. Org. Chem.*, 66 (2001) 3211–3214.
- [18] L.R. Domingo, P. Pérez, *European J. Org. Chem.*, (2006) 498–506.
- [19] Y. Zhao, D.G. Truhlar, *Theor. Chem. Acc.*, 120 (2008) 215–241.
- [20] C. Gonzalez, H. B. Schlegel, *J. Phys. Chem.*, 94 (1990) 5523–5527.
- [21] J. Tomasi, M. Persico, *Chem. Rev.*, 94 (1994) 2027–2094.
- [22] E. Cancès, B. Mennucci, *J. Chem. Phys.*, 107 (1997) 3032–3041.
- [23] W. Hehre W., L.P. Radom v.R. Schleyer and J.A Pople, *Ab initio Molecular Orbital Theory*·Wiley, New York, (1986).