

بررسی نظری مکانیسم و ناحیه گزینی واکنش حلقه افزایی [3+2] آزومتین ایمین ها برای تهیه پیرازولو[α -2,1] پیرازولونها

مهشید حمزه لوثیان* و فریبا مدانلو

گروه شیمی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد جویبار، جویبار، ایران

(تاریخ دریافت: 1397/2/9 تاریخ پذیرش: 1397/7/3)

مکانیسم و ناحیه گزینی واکنش حلقه افزایی [3+2] یک آزومتین ایمین برای تهیه پیرازولو[α -2,1] پیرازولونها در دو سطح محاسباتی B3LYP/6-31G(d,p) و M06-2X بررسی شده است. ناحیه گزینی واکنش بر اساس نمودار انرژی پتانسیل و خواص سراسری واکنش دهنده ها مطالعه شده است. در سطح M06-2X، به دلیل لحاظ کردن اثر پراکندگی و برهم کنش های ضعیف مانند π/π ، تشکیل یک پیش-کمپلکس و اندروالسی پایدارتر از واکنش دهنده های مجزا، در نظر گرفته می شود. ساختار این پیش-کمپلکس ها بهینه شده و انرژی های فعالسازی مسیرهای ممکن واکنش با در نظر گرفتن این پیش-کمپلکس ها، به جای واکنش دهنده های مجزا محاسبه شده است. این واکنش ناحیه گزینی بالا و فضازگزینی متوسطی دارد که منجر به تشکیل مخلوطی از exo3 و endo3 می شود و محصول اصلی تحت شرایط کنترل ترمودینامیکی به دست آمده است. این نتایج با مشاهدات تجربی و با سایر مطالعات نظری در توافق است. تجزیه و تحلیل ELF نقاط برگزیده از نمودار IRC مطلوبترین مسیر واکنش نشان داد که مکانیسم این واکنش از نوع یک مرحله ای دو بخشی است که در آن پیوندهای کربن-کربن نسبت به کربن-نیتروژن سریعتر تشکیل می شوند. در این زمینه، از محاسبه اندیس های پار برای بررسی نقش عامل الکترونی استفاده شده است.

کلید واژه: آزومتین ایمین، حلقه افزایی، DFT، ELF، ناحیه گزینی

مقدمه

ای دی رادیکالی است [16-18]. گزارش های بسیار محدودی از انجام برخی از واکنش های حلقه افزایی با این مکانیسم وجود دارد. به عنوان مثال با توجه به شواهد تجربی، مکانیسم این واکنش ها در شرایط اولتراسونیک به صورت مرحله ای دی رادیکالی گزارش شده است [29-19]. در مجاورت کاتالیزورهای فلزی [30] مانند مس [31-38] و نقره [39 و 40] نیز مکانیسم این واکنش ها به صورت مرحله ای می باشد. این مکانیسم ها در برخی از موارد به روش محاسباتی تایید شده است [42 و 41].

نتایج تجربی و محاسباتی مکانیسم های احتمالی واکنش حلقه افزایی [3+2] غیرفضاویژه تیوکربونیل ایلید و آلکن های کم الکترون نشان داده است که این واکنش از طریق یک مکانیسم مرحله ای با حواسط های دی رادیکالی قطبی پیش می رود [44 و 43]. مرحله ای شدن مکانیسم این واکنش به وجود ممانعت فضایی برای تشکیل همزمان دومین پیوند سیگما نسبت داده شده است. امروزه، مکانیسم واکنش های حلقه افزایی در شرایط حرارتی، عدم مجاورت کاتالیزور فلزی و عدم وجود ممانعت فضایی برای تشکیل همزمان دومین پیوند سیگما، به صورت تک مرحله ای پذیرفته شده است.

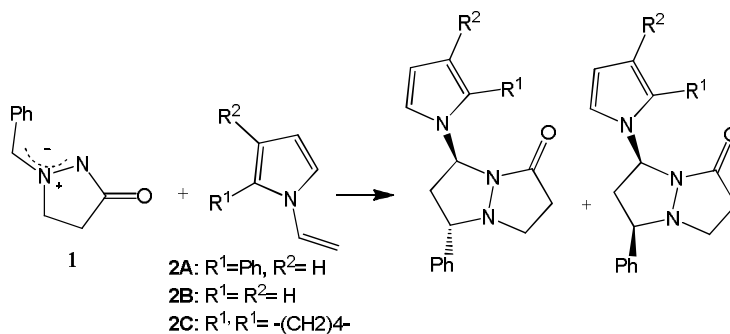
در واکنش های حلقه افزایی، در صورت نامتقارن بودن واکنش دهنده ها، امکان تشکیل دو ناحیه ایزومر وجود دارد [45]. ناحیه گزینی در این واکنش ها بستگی به عوامل الکترونی و فضایی دارد. روش های شیمی کوانتمی ابزار قدرتمند و مناسبی جهت بررسی مکانیسم و ناحیه گزینی این واکنش ها می باشند [46-53]. با محاسبه اندیس های سراسری مانند سختی (η) و نرمی (S) شیمیایی، پتانسیل شیمیایی (μ)، اندیس الکترون دوستی (ω)، جهت انتقال الکترونی در طی یک واکنش حلقه افزایی تعیین می شود [54-55]. پتانسیل شیمیایی (μ) معیاری برای توانایی انتقال بار از یک سامانه در حالت پایدار است و به طور تقریبی به صورت میانگین انرژی اوربیتالهای مولکولی پیش‌تاز HOMO و LUMO تک الکترونی محاسبه می شود. در شیمی محاسباتی، سختی مطلق η یک سامانه الکترونی به صورت $\eta = \epsilon_L - \epsilon_H$ تعریف می شود و نرمی

واکنش های حلقه افزایی نقش مهمی در تهیه ترکیبات هتروسیکل طبیعی و دارویی دارند [1]. از این میان، واکنش های حلقه افزایی [3+2] یکی از مهم ترین روش ها جهت تهیه هتروسیکل های پنج عضوی دارای اتم های O و N می باشند [2]. از جمله دلایل اهمیت این واکنش ها می توان به سهولت انجام آن ها، تنوع دو قطبی دوست ها و تشکیل آسان دو قطبی ها اشاره کرد [3-5]. این واکنش ها به دلیل گزینش پذیری بالا و تشکیل محصولاتی با اثرات دارویی و بیولوژیکی متنوع، از قبیل خواص ضد ویروسی، آنتی بیوتیک، ضد انعقاد خون و ضد سرطان نیز حائز اهمیت می باشند [6,7]. به عنوان مثالی از هتروسیکل های پنج عضوی، پیرازول ها در مواد طبیعی یافت می شوند [8] و دارای طیف گسترده ای از خواص دارویی از قبیل ضدپرگلیسمی، ضد درد، ضد التهابی، ضد پریپتیک، ضد باکتری، هیپوگلیسمی [9,10]، فعالیت های آرامبخش و ضد انعقاد [11] می باشند. آریل پیرازول ها به طور گسترده ای در شیمی درمانی و به عنوان آفت کش استفاده می شوند [12] و برای برخی از آنها، خاصیت ضد HIV گزارش شده است [13].

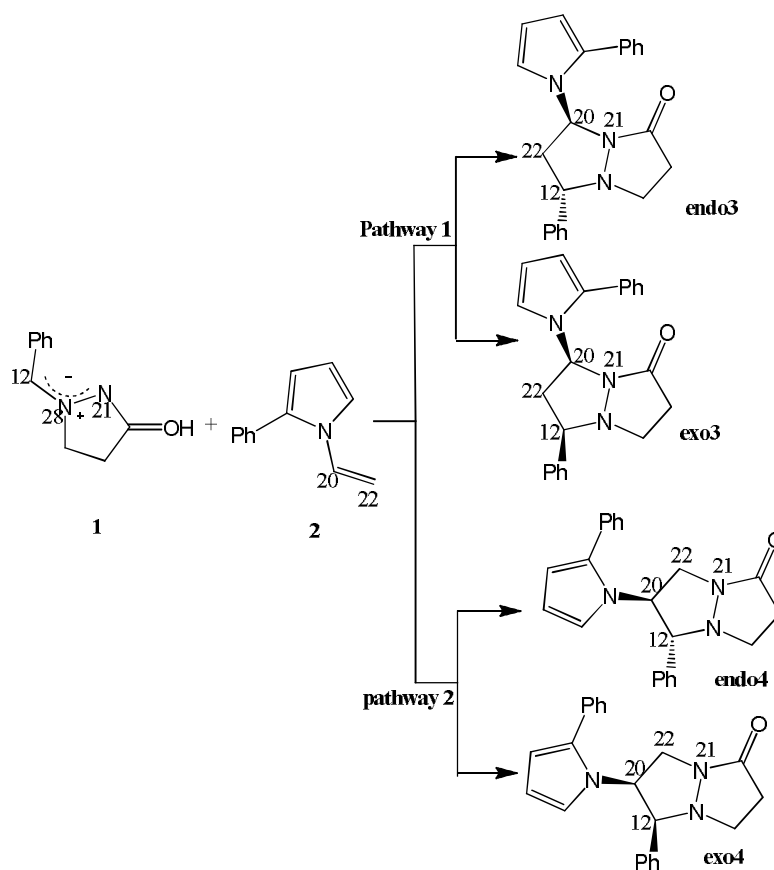
پس از معرفی واکنش های حلقه افزایی [3+2] توسط هویسگن، مطالعات تجربی و نظری بسیاری بر روی این واکنش ها انجام شده است و مکانیسم های پیشنهاد شده موضوع سلسله مناظرات جالبی در سال های 1960 می باشند [14]. هویسگن و همکارانش مکانیسم تک مرحله ای یا به عبارتی هماهنگ را پیشنهاد کردند، که بر اساس آن، واکنش حلقه افزایی با عبور از یک حالت گذار انجام می شود [15]. از جمله مهمترین شواهد مکانیسم هماهنگ، طبیعت سپس این واکنش ها، حفظ شیمی فضایی گروههای استخلافی واکنش دهنده ها در محصول، شواهد سینتیکی و آنروپی فعالسازی بسیار منفی می باشد.

مکانیسم دیگر که توسط فایرستون پیشنهاد شده است، مکانیسم مرحله

بررسی نظری مکانیسم و ناحیه گزینی واکنش حلقه افزایی.../جلد اول، شماره اول، سال 1397



شماي 1. واکنش حلقه افزایی [3+2] آزومتین ایمین 1 با مشتقات N-وینیل پیرول [61].



شماي 2. مسیرهای ممکن واکنش آزومتین ایمین 1 با 2-فنیل-1-وینیل-1H-پیرول 2.

احتمال حضور الکترون بیشینه است را مشخص کرد. این حوضه ها به دو گروه هسته داخلی و ظرفیتی طبقه بندی می شوند. حوضه های ظرفیتی با مرتبه سیناپسی مشخص می شوند، که معرف تعداد اتم های سهیم در هر حوضه است. شامل حوضه های تک سیناپسی، دو سیناپسی و حوضه های تک سیناپسی را با V(A) نشان می دهند که مشخص کننده جفت الکترون های غیرپیوندی است. حوضه های دو سیناپسی V(A,B) نشان دهنده حوضه ی پیوندی بین دو اتم A و B است. حوضه های ظرفیتی، نمایش گرافیکی بسیار قوی از مدل لوئیس سامانه ی مولکولی مورد نظر می باشند [60,59].

شیمیایی که با سختی رابطه عکس دارد، از معادله $S = 1/2\eta$ به سادگی قابل محاسبه است [56]. اندیس الکترون دوستی ω شامل تمایل الکترون-دوست برای به دست آوردن یک بار الکترونی اضافی است که با مقاومت سیستم برای تبادل بار که با سختی شیمیایی توصیف می شود، نسبت عکس دارد و با استفاده از معادله $\omega = \mu^2/2\eta$ تعیین می شود [57].

تجزیه و تحلیل تابع استقرار الکترونی (ELF = Electron Localization Function) که تغییرات الکترونی پیوندها را در طی مسیر یک واکنش نشان میدهد، ابزار قدرتمندی برای بررسی مکانیسم واکنش هاست [58]. با کمک ELF می توان حوضه هایی که در آن ها

تابعی های متداول DFT با استفاده از تعداد زیادی پارامتر، جهت محاسبه بر هم کنش های غیر پیوندی است. این پارامترها توسط روش های نیمه تجربی و با استفاده از داده های حاصل از مطالعات ترموشیمی، سینتیک و برهم کنش های غیر کووالانسی تعیین می شوند [67-69]. بر این اساس، نقص تابعی های هیبریدی روش های DFT، برای محاسبه اثرات پراکندگی (Dispersion effects) به حداقل می رسد. اثر بر هم کنش های برد بلند و اندروال بر پتانسیل مؤثر میدان DFT، با لحاظ کردن تصحیحات نیمه تجربی گریم (Semi-empirical Grimme corrections) بدون در نظر گرفتن منبع واقعی بر هم کنشها، لحاظ می شود. M06-2x یکی از محبوبترین تابعی های شبه GGA (Generalized gradient approximations) است که بر اساس کارهای ژانو و ترولر همبستگی الکترونی را در میان برد به خوبی لحاظ می کنند و جهت توصیف برهمکنش های پراکندگی در بسیاری از سیستم های شیمیایی کارایی مناسبی دارد [70]. از این رو در این تحقیق برای در نظر گرفتن اثرات پراکندگی، علاوه بر روش محبوب B3LYP، از روش محاسباتی M06-2x نیز استفاده شده است.

با توجه به شواهد تجربی، به منظور تعیین بهترین مسیر واکنش، چهار مسیر محتمل مربوط به مکانیسم تک مرحله ای بررسی و مقایسه شده اند. همان طور که در شمای 2 نشان داده شده است این چهار مسیر به دو بخش ناحیه ایزومری و ایزومر فضایی تقسیم شده است. محصولات مسیر ناحیه ایزومری 1 بر اساس محاسبات انجام شده در سطح B3LYP/6-31G(d,p) نسبت به محصولات مسیرهای ناحیه ایزومری 2، سد انرژی فعالسازی کوچک تر و انرژی واکنش منفی تری دارند (در حدود $6-8 \text{ kcal mol}^{-1}$). به عبارت دیگر، این مسیرها دارای حالت های گذار و محصولات پایدارتری نسبت به مسیر 2 هستند (جدول 1). در دو مسیر ممکن آگرو و اندو برای ناحیه ایزومر 1، انرژی فعالسازی مسیر exo3 از مسیر endo3 به میزان $1/9 \text{ kcal mol}^{-1}$ کمتر است، در حالی که محصول endo3 به مقدار $5/1 \text{ kcal mol}^{-1}$ پایدارتر از محصول exo3 است. تغییر انرژی آزاد گیبس ΔG واکنش در مسیر endo3 منفی است، در حالی که مقدار محاسبه شده این انرژی در این سطح برای مسیرهای exo مثبت می باشد. در نتیجه این واکنش قویا به صورت ناحیه گزین انجام می شود، در حالی که فضا گزینی متوسط خواهد داشت و این امر با تشکیل مخلوطی از محصولات مسیر 1 در گزارش تجربی همخوانی دارد. در نهایت محصول تجربی اصلی با ایزومر فضایی پایدارتر یعنی endo3 مطابقت دارد. ساختار بهینه شده حالت های گذار محتمل واکنش آزومتین ایمین 1 و N-وینیل پیروول 2، در شکل 1 نمایش داده شده است.

بر اساس محاسبات انجام شده در سطح M06-2X به دلیل لحاظ شدن اثر پراکندگی، سطح انرژی محاسبه شده برای حالت های گذار نسبت به واکنش دهنده های مستقل پایین تر می باشد. این وضعیت نشان دهنده تشکیل پیش-کمپلکس های پایدار و اندروالسی بین واکنش دهنده ها می باشد، که سطح انرژی آن ها نسبت به واکنش دهنده های مستقل پایین تر است. بنابراین ابتدا ساختار پیش-کمپلکس های ممکن برای هر یک از چهار مسیر محتمل واکنش بهینه شد و سپس انرژی های فعالسازی این مسیرها با در نظر گرفتن این پیش-کمپلکس ها، به جای واکنش دهنده های مستقل، محاسبه گردید. انرژی های محاسبه شده در این سطح در جدول 2 آورده شده است. در این سطح محاسباتی، روند مشاهده شده در پایدارتر

اخیراً مولکانو و همکارانش سنتز دسته ای از مشتقات پیرازولو [2،1- α] پیرازولونها را به روش حلقه افزایی [2+3] آزومتین ایمین 1 با مشتقات N-وینیل پیروول، با ناحیه گزینی بسیار بالا گزارش کرده اند [61] (شمای 1). در سال 2016 گوتیرز و همکارانش مکانیسم و انتخاب پذیری واکنش های حلقه افزایی آزومتین ایمین 1 و دو مشتق آلیفاتیک N-وینیل پیروول (2B و 2C) را به روش محاسباتی DFT و در سطح MPWB1K/6-31G(d) بررسی و گزارش کرده اند [62].

حال با توجه به خواص بیولوژیکی قابل توجه برخی از ناحیه ایزومرهای این دسته از ترکیبات و اهمیت توانایی پیش بینی ناحیه ایزومر غالب و در ادامه مسیر تحقیقاتی نظری ما در زمینه واکنش های حلقه افزایی [63]، در این پژوهش ناحیه گزینی و مکانیسم واکنش حلقه افزایی [2+3] آزومتین ایمین 1 با 2-فنیل-1-وینیل-HI-پیروول 2A به روش DFT در دو سطح B3LYP/6-31G(d,p) و M06-2X بررسی شده است (شمای 2). از این طریق می توان در ضمن بررسی مکانیسم تهیه یک مشتق دیگر از پیرازولو [2،1- α] پیرازولونها در دو سطح متفاوت، نتایج روش های مختلف DFT را نیز ارزیابی و مقایسه کرد.

روش محاسبات

محاسبات این مقاله با استفاده از نرم افزار گوسین 09 انجام شده است [64]. همه ساختارها با روش DFT و با استفاده از تابعی های B3LYP و M062X و مجموعه پایه 6-31 G(d,p) و بدون اعمال هیچ گونه محدودیت تقارنی به طور کامل بهینه شده اند. برای بررسی صحت ساختارها، محاسبات فرکانس انجام شده است و مشخص گردید که در حالی که ساختارهای بهینه شده برای حالت های پایه فاقد فرکانس موهومی هستند، ساختارهای حالت های گذار فقط یک فرکانس موهومی دارند. همچنین محاسبه NBO بر روی ساختارهای الکترونی انجام شده است. برای بررسی نمودارهای انرژی، که حالت های گذار را به دو کمینه مرتبط به واکنش دهنده ها و محصولات پیشنهادی متصل می کند، مسیر مختصات ذاتی واکنش (IRC) بررسی شده است [65]. تجزیه و تحلیل ELF نقاط برگزیده از نمودار IRC مطلوبترین مسیر واکنش، در سطح محاسباتی M062X/6-31G(d,p) با استفاده از نرم افزار TopMod انجام شده است [66].

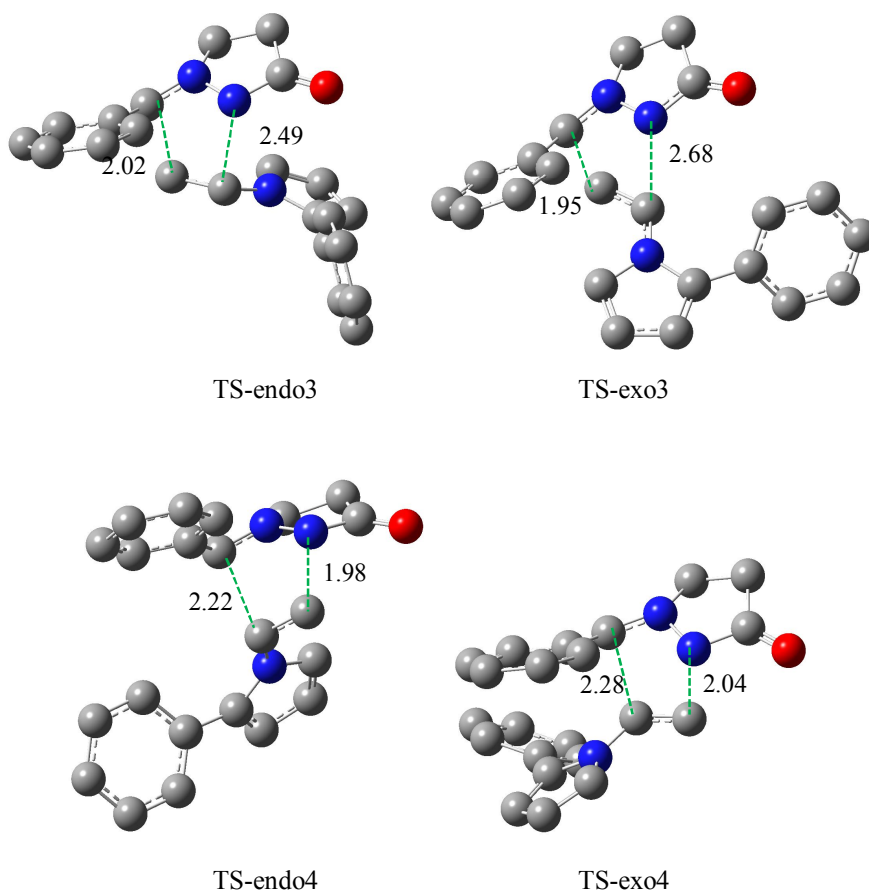
نتیجه ها و بحث

تجزیه و تحلیل نمودار انرژی مسیرهای ممکن واکنش با مکانیسم هماهنگ

دو دیدگاه در رابطه با محاسبه انرژی پراکندگی (Dispersion energy) وجود دارد. دیدگاه اول شامل استفاده از روش های مابعد هارتری-فاک (Post Hartree-Fock methods) از قبیل نظریه اختلال مولر-پلست (Møller-Plesset perturbation) (MP2, MP4)، خوشه های جفت شده (Coupled cluster) و روش های بر هم کنش های پیکربندی (Configuration interactions) است. این روش ها همگی نیازمند منابع محاسباتی قابل توجهی هستند که در حال حاضر فقط برای مولکول های کوچک در دسترس می باشد. روش های مرسوم دیگر که اصطلاحاً DFT-D نامیده می شوند، شامل تکمیل کردن

جدول 1. انرژی‌های فعالسازی E_a ، آنتالپی‌های فعالسازی ΔH^\ddagger ، انرژی‌های آزاد گیبس فعالسازی ΔG^\ddagger و همینطور انرژی واکنش‌ها ΔE_{rxn} ، آنتالپی واکنش‌ها ΔH ، انرژی‌های آزاد گیبس ΔG و محاسبه شده در سطح B3LYP/6-31G(d,p). همه انرژی‌ها بر حسب kcal mol^{-1} می‌باشند

| ساختار | E_a | ΔG^\ddagger | ΔH^\ddagger | ΔE_{rxn} | ΔH | ΔG |
|--------|-------|---------------------|---------------------|------------------|------------|------------|
| endo3 | 21/1 | 35/5 | 20/7 | -18/0 | -18/9 | -2/9 |
| exo3 | 19/2 | 34/3 | 18/6 | -12/9 | -13/9 | 2/2 |
| endo4 | 27/5 | 41/7 | 27/0 | -15/3 | -29/8 | -0/8 |
| exo4 | 27/4 | 42/0 | 27/0 | -10/3 | -24/8 | 4/3 |



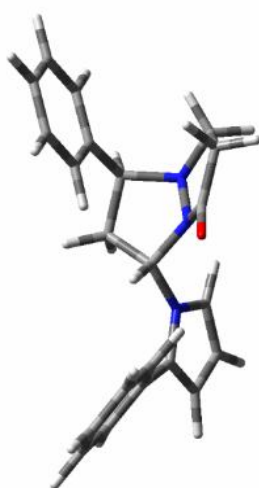
شکل 1. ساختار بهینه شده حالت های گذار محتمل واکنش آزومتین ایمین 1 و N- وینیل پیرول 2 در سطح B3LYP/6-31G(d,p). برای ساده تر شدن شکل از نمایش هیدروژن ها خودداری شده است.

ساختار بهینه شده محصولات محتمل در سطح M062X/6-31G(d,p) در شکل 2 نمایش داده شده است. در بررسی ساختمان بهینه شده محصولات در دو سطح محاسباتی ذکر شده، مشخص شده است که طولها و زوایای پیوندی مشابه می‌باشند. طول پیوندهای C12-N28، C1-N28 و N21 و C20-C22 در محصول endo3 به ترتیب 1/4، 1/5 و

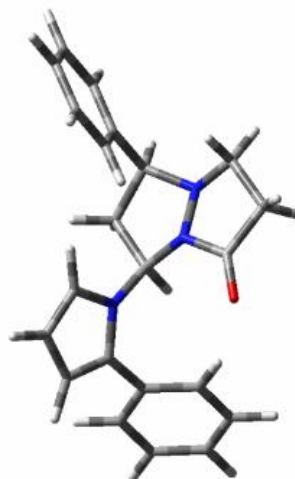
بودن حالت های گذار و محصولات مسیر ناحیه ایزومری 1 نسبت به مسیر 2 مشابه محاسبات در سطح B3LYP می‌باشد. در این روش نیز اگرچه مسیر exo3 انرژی فعالسازی کمتری دارد ولی محصول تجربی اصلی با مسیر endo3 که از لحاظ ترمودینامیکی مطلوب تر است و منجر به تشکیل محصول پایدارتر می‌شود، در تطابق است (جدول 2).

جدول 2. انرژی‌های فعالسازی E_a ، آنتالپی‌های فعالسازی ΔH^\ddagger ، انرژی‌های آزاد گیبس فعالسازی ΔG^\ddagger و همینطور انرژی واکنش‌ها ΔE_{rxn} ، آنتالپی واکنش‌ها ΔH و انرژی‌های آزاد گیبس ΔG محاسبه شده در سطح M06-2X نسبت به پیش-کمپلکس اندروالس تشکیل شده بین واکنش دهنده‌ها. همه انرژی‌ها بر حسب kcal mol^{-1} می‌باشند

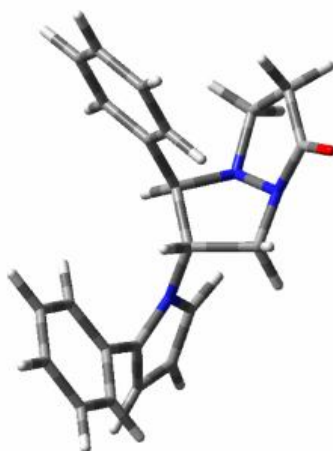
| ΔG | ΔH | ΔE_{rxn} | ΔG^\ddagger | ΔH^\ddagger | E_a | ساختار |
|------------|------------|------------------|---------------------|---------------------|-------|--------|
| -23/1 | -26/7 | -25/2 | 25/1 | 23/9 | 24/7 | endo3 |
| -18/4 | -17/9 | -23/6 | 22/6 | 20/1 | 21/0 | exo3 |
| -22/1 | -23/1 | -22/2 | 27/8 | 28/9 | 29/5 | endo4 |
| -20/7 | -23/4 | -22/1 | 25/9 | 23/9 | 25/8 | exo4 |



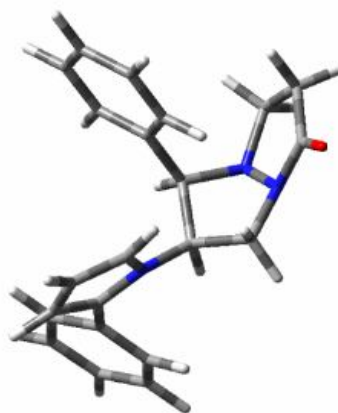
endo3



exo3



endo4

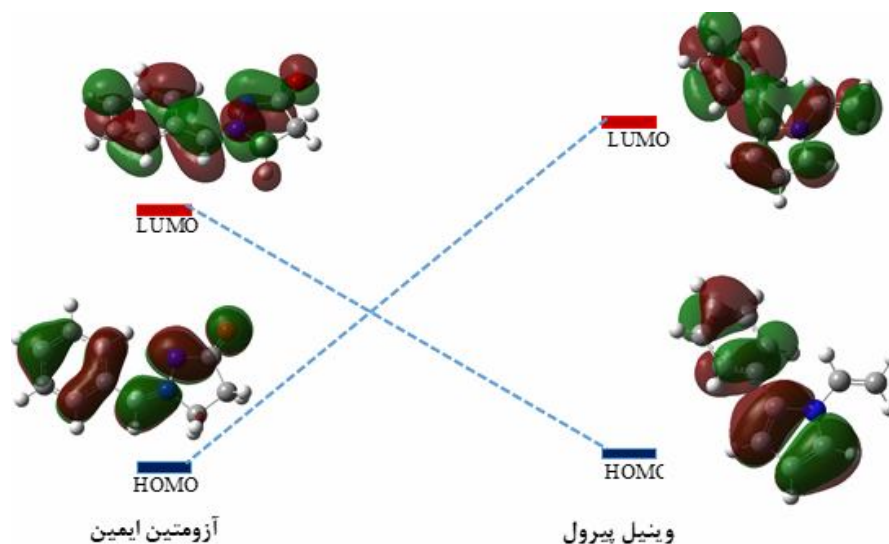


exo4

شکل 2. ساختار بهینه شده محصولات ممکن واکنش در سطح M062X/6-31G(d,p).

جدول 3. خواص سراسری محاسبه شده دوقطبی (آزومتین 1) و دوقطبی دوست (N-وینیل پیرویل 2) و انرژی اربیتال های پیشتاز واکنش دهنده ها در سطح B3LYP/6-31G(d,p). نتایج حاصل از محاسبات M06-2X/6-31G(d,p) در پرانتز آورده شده است

| N | η | μ | ω | E_{LUMO} | E_{HOMO} | ساختار |
|--------|----------|-----------|----------|------------|------------|------------------|
| (eV) | (au) | (au) | (eV) | (eV) | (eV) | |
| 3/70 | 0/1770 | -0/1110 | 0/94 | -0/5 | -5/3 | N-وینیل پیرویل 2 |
| (3/99) | (0/2591) | (-0/1170) | (0/03) | (-0/32) | (-6/6) | |
| 3/62 | 0/1372 | -0/1373 | 1/87 | -1/8 | -5/5 | آزومتین ایمین 1 |
| (3/79) | (0/2111) | (-0/1460) | (0/05) | (-1/08) | (-6/8) | |



شکل 3. انرژی اربیتال های پیشتاز آزومتین ایمین 1 و N-وینیل پیرویل 2 بر اساس روش B3LYP.

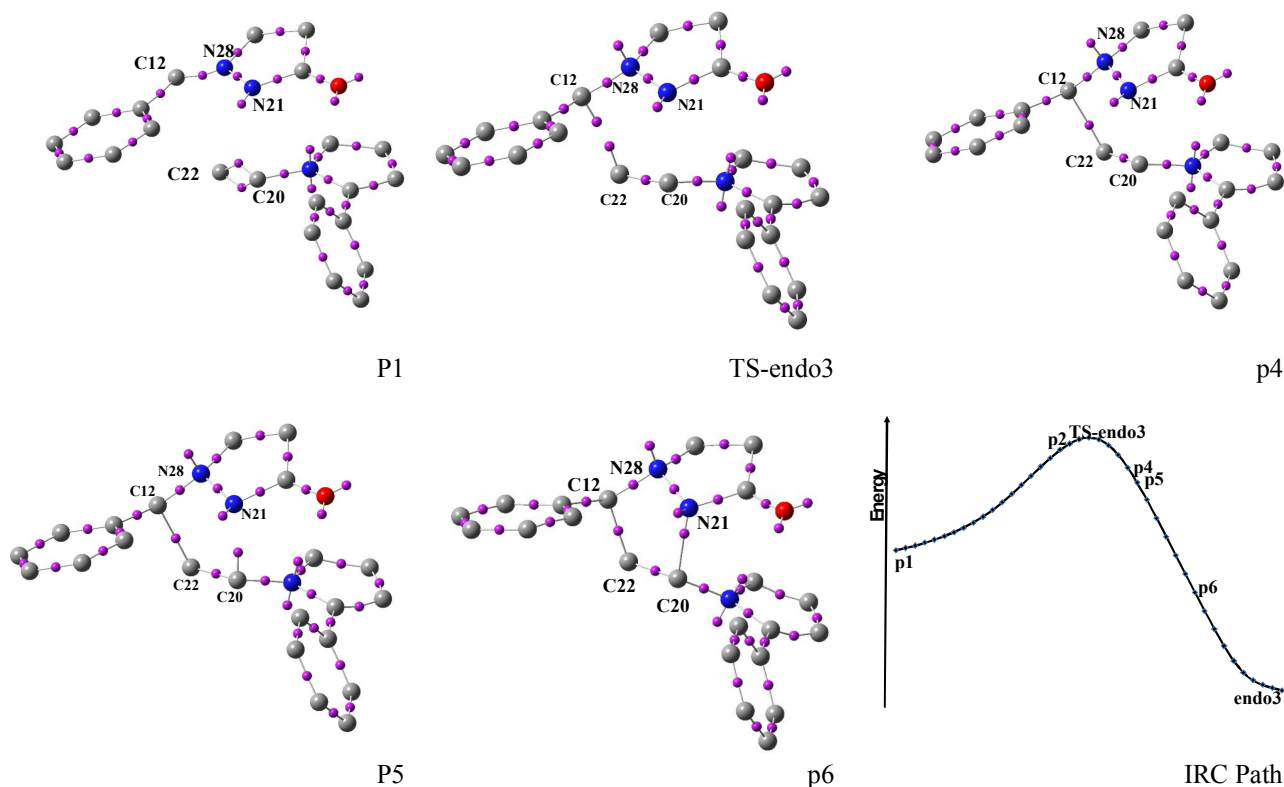
واکنش ها در توافق است.

تجزیه و تحلیل اندیس های واکنش پذیری

خواص سراسری محاسبه شده واکنش دهنده ها شامل مقادیر الکترون دوستی (ω)، هسته دوستی N، پتانسیل شیمیایی μ و سختی η ، همینطور انرژی اربیتالهای پیشتاز در جدول 3 آورده شده است. بر اساس این نتایج همان طور که انتظار می رود، N-وینیل پیرویل 2 غنی از الکترون است و بر اساس مقیاس هسته دوستی [71] یک هسته دوست قوی است، همچنین پتانسیل شیمیایی آن بیشتر از آزومتین ایمین 1 است. از طرف دیگر ضریب الکترون دوستی (ω) آزومتین ایمین 1 بیشتر است، بنابراین در این واکنش، N-وینیل پیرویل 2 نقش الکترون دهنده را دارد و آزومتین ایمین 2A نقش الکترون کشنده را دارد و انتقال بار از دوقطبی دوست به دوقطبی اتفاق می افتد. بر اساس جدول 3 نتایج محاسبات در دو سطح B3LYP و M06-2X با یکدیگر و همچنین با گزارش گوئیروز [62]

1/6 و طول پیوندهای سیگمای جدید C12-C22 و N21-C20 به ترتیب 1/4 و 1/6 آنگستروم بدست آمده است. مقادیر زوایای داخلی حلقه هتروسیکل پنج عضوی حاصل، C12-N28-N21، C12-C22-C20 و C22-C12-N28- N21 به ترتیب عبارت از 104، 106 و 103 درجه می باشد. زوایای دی هیدرال C22-C20-N21-N28 و C22-C12-N28- N21 به ترتیب 18/6- و 4/1- درجه می باشند.

ناحیه گزینی بالا و فضاگزینی متوسط در این واکنش، در بررسی نظری تهیه مشتقات دیگر شمای 1 در سطح MPWB1K/6-31G(d) توسط گوئیروز [62] نیز پیش بینی شده است، که با نتایج تجربی در یک راستا می باشد. بر این اساس، وجود حلقه فنیل تأثیری بر ناحیه و فضاگزینی این واکنش ندارد. کمیت های فعالسازی محاسبه شده در سطح B3LYP/6-31G(d,p) نسبت به واکنش دهنده ها و همچنین در سطح M06-2X نسبت به پیش کمپلکس ها بیشتر از مقادیر گزارش شده توسط گوئیروز است. بالا بودن مقادیر انرژی فعالسازی با طبیعت غیر قطبی این



شکل 4. نمایش حوضه های الکترونی (کره های بنفش رنگ) حاصل از محاسبات ELF نقاط برگزیده از نمودار IRC مربوط به مسیر مطلوب TS-endo3.

جدول 4. جمعیت الکترونی حوضه های ظرفیتی حاصل از محاسبات ELF نقاط برگزیده بر روی نمودار IRC مسیر ارجح واکنش آزومتین ایمن 1 و N-وینیل پیرول 2A. فاصله ها بر حسب آنگستروم می باشد. موقعیت نقاط، بر روی نمودار IRC در شکل 4 نمایش داده شده است

| endo3 | P6 | P5 | P4 | P3 = TS-end3 | P2 | P1 | نقطه |
|-------|------|------|------|--------------|------|------|-------------|
| 1/53 | 1/61 | 1/83 | 1/87 | 2/10 | 2/14 | 3/01 | d(C12-C22) |
| 1/45 | 1/86 | 2/15 | 2/19 | 2/32 | 2/35 | 2/89 | d(N21-C20) |
| | | | | 0/43 | 0/37 | | V(C12) |
| 2/37 | 2/26 | 1/98 | 1/91 | 1/50 | 1/37 | | V(N28) |
| 1/91 | 2/58 | 3/32 | 3/32 | 3/35 | 3/36 | 3/43 | V(N21) |
| | | 0/27 | | | | | V(C20) |
| | | | | 0/47 | 0/37 | | V(C22) |
| 1/74 | 1/83 | 2/01 | 2/08 | 2/38 | 2/49 | 3/78 | V(C12-N28) |
| 1/32 | 1/39 | 1/47 | 1/48 | 1/57 | 1/60 | 1/78 | V(N28- N21) |
| 1/91 | 2/06 | 2/34 | 2/65 | 2/94 | 3/04 | 1/77 | V(C20- C22) |
| | | | | | | 1/79 | V(C20- C22) |
| 1/89 | 1/77 | 1/48 | 1/39 | | | | V(C12- C22) |
| 1/75 | 1/19 | | | | | | V(N21- C20) |

همخوانی دارد.

V(N28-N21) و حوضه تک سیناپسی V(N21) کاهش و جمعیت حوضه تک سیناپسی V(N28) افزایش یافته است. بر اساس تجزیه و تحلیل ELF و همانطور که در شکل 4 نشان داده شده است، می توان نتیجه گرفت که مکانیسم این واکنش از نوع یک مرحله ای دو بخشی است [73] و پیوند سیگمای کربن-کربن سریعتر از پیوند کربن-نیتروژن تشکیل می شود. این روند در محاسبه ELF مسیر exo3 نیز مشاهده شده است.

در سال 2013 دومینگو و همکارانش اندیس واکنش پذیری به نام توابع پار را پیشنهاد کردند [55]. این توابع با استفاده از دانسیته اسپین اتمی رادیکال کاتیون و رادیکال آنیون واکنشگرهای مورد نظر به دست می آید:

$$P_{(r)}^- = \rho_s^{rc} \quad (1)$$

$$P_{(r)}^+ = \rho_s^{ra} \quad (2)$$

که ρ_s^{rc} دانسیته اسپین اتمی رادیکال کاتیون و ρ_s^{ra} دانسیته اسپین اتمی رادیکال آنیون می باشد. با توجه به نتایج تجزیه و تحلیل اندیس های سراسری، می توان پیش بینی کرد که در این واکنش بر هم کنش مطلوب بین موقعیت غنی از الکترون از N- وینیل پیرویل 2 که دارای p^- بیشتر باشد با موقعیتی از آزومتین ایمین 1 که دارای p^+ بیشتری باشد مشاهده می شود. بر اساس محاسبات انجام شده C22 از N-وینیل پیرویل که P^- بیشتری دارد (0/025 در برابر 0/016 محاسبه شده برای C20)، با C12 آزومتین ایمین 1 که P^+ بیشتری دارد، (0/23 در برابر 0/042 مربوط به N21) وارد واکنش می شود. این امر با تشکیل سریعتر پیوند C-C نسبت به C-N در توافق است.

نتیجه گیری

در بررسی ناحیه گزینی این واکنش، از طریق نمودار انرژی مسیرهای ممکن برای مکانیسم هماهنگ، با استفاده از روش B3LYP مسیر ناحیه ایزومری 1 سد انرژی فعالسازی کوچک تر و محصول پایدارتری نسبت به مسیر ناحیه ایزومری 2 دارد. در مسیر رسیدن به ناحیه ایزومر 1، انرژی فعالسازی مسیر exo3 از مسیر endo3 کمتر است. در حالی که محصول endo3 پایدارتر است. در حالی که اختلاف انرژی فعالسازی دو مسیر کمتر از 2 کیلوکالری است، محصول تجربی با ایزومر فضایی پایدارتر یعنی endo3 مطابقت دارد. با توجه به آروماتیک بودن بخش هایی از این واکنش دهنده ها، در نظر گرفتن بر هم کنش های ضعیف تر مانند بر هم کنش π/π حائز اهمیت است. محاسبه مسیر واکنش در سطح M06-2X به منظور در نظر گرفتن این نوع بر هم کنش ها انجام شده است. از آنجاییکه سطح انرژی محاسبه شده برای حالت های گذار در این روش پایین تر از واکنش دهنده های مستقل بدست آمد، بنابراین می توان نتیجه گرفت که ابتدا بین واکنش دهنده ها یک پیش-کمپلکس و اندروالکس تشکیل می شود. بنابراین، انرژی فعالسازی مسیرهای ممکن واکنش با در نظر گرفتن این پیش-کمپلکس ها به جای واکنش دهنده ها محاسبه شده است. در این صورت روند انرژی های محاسبه شده در

محاسبه اختلاف سطح انرژی اوربیتال های HOMO و LUMO دو واکنش دهنده نشان می دهد که اختلاف انرژی اوربیتال HOMO مربوط به N-وینیل پیرویل 2 و اوربیتال LUMO آزومتین ایمین 1 (3/5eV) کمتر از اختلاف انرژی اوربیتال LUMO مربوط به N-وینیل پیرویل 2 و اوربیتال HOMO آزومتین ایمین (5/0 eV) می باشد، بنابراین بر هم کنش مطلوب بین اوربیتال HOMO دوقطبی دوست و اوربیتال LUMO دوقطبی رخ می دهد (نوع سوم طبقه بندی ساستمن [72]). اطلاعات حاصل از روش M06-2X نیز با نتایج B3LYP در تطابق است. این نوع بر هم کنش با نتیجه بررسی اندیس های سراسری دو واکنش دهنده همخوانی دارد. برای تجسم بهتر شکل 3 را ملاحظه کنید.

قطبیت واکنش های حلقه افزایشی [3+2] را می توان با محاسبه انتقال دانسیته الکترونی سراسری (GEDT) در حالت گذار تعیین کرد [55]. در این واکنش محاسبه GEDT بر روی حالت های گذار محاسبه شده به روش B3LYP نیز نشان می دهد که انتقال الکترون از N-وینیل پیرویل (دوقطبی دوست) به آزومتین ایمین (دوقطبی) صورت می گیرد. میزان انتقال دانسیته الکترونی سراسری محاسبه شده در TS-endo3 برابر 0/12، در 0/18 TS-exo3، در 0/05 TS-endo4 و نهایتاً در TS-exo4 برابر 0/03 می باشد. بنابراین می توان پیش بینی کرد که این واکنش در مسیر ناحیه گزینی 2 ماهیت قطبی کمتری دارد.

تجزیه و تحلیل تابع استقرار الکترونی (ELF) واکنش حلقه افزایشی [3+2] آزومتین ایمین 1 با N-وینیل پیرویل 2A

از بررسی نمودار IRC واکنش مشخص می شود که مکانیسم این واکنش به صورت یک مرحله ای است که در آن تشکیل دو پیوند سیگما به صورت غیر همزمان انجام می شود. جمعیت حوضه های الکترونی نقاط انتخابی نمودار IRC واکنش حلقه افزایشی [3+2] آزومتین ایمین 1 با N-وینیل-1-وینیل-HI-پیرویل 2A در جدول 4 نشان داده شده است. زمانی که واکنش دهنده ها به حدی به یکدیگر نزدیک شوند که فاصله C12 و C22 به $2/14 \text{ \AA}$ می رسد، دو حوضه تک سیناپسی با جمعیت 0/37 الکترون بر روی C12 و C22 مشاهده می شود. جمعیت این دو حوضه تک سیناپسی در TS-endo3 به ترتیب به 0/43 و 0/47 الکترون افزایش یافته است. همان طور که در شکل 4 نشان داده شده است، تشکیل این دو حوضه تک سیناپسی، مقدمه ای برای تشکیل یک پیوند سیگما بین C12 و C22 می باشد (شکل 4). با نزدیک تر شدن واکنش دهنده ها و زمانی که فاصله C12 و C22 به 1/87 آنگستروم می رسد (p_4)، دو حوضه تک سیناپسی ذکر شده به یکدیگر می پیوندند و اولین پیوند سیگما بین دو اتم کربن C12 و C22 با مشاهده حوضه دوسیناپسی V(C12-C22) و با جمعیت الکترونی 1/39 ظاهر می شود. با کاهش بیشتر فاصله واکنش دهنده ها در نقطه P5 جمعیت اولین پیوند سیگمای تشکیل شده به 1/48 افزایش می یابد و یک حوضه تک سیناپسی بر روی C20 با جمعیت 0/27 ظاهر می شود. جمعیت این حوضه تک سیناپسی زمانی که فاصله C20 و N21 به $1/98 \text{ \AA}$ می رسد به 0/34 افزایش می یابد. دومین پیوند سیگما با تشکیل حوضه دوسیناپسی V(C20-N21) با جمعیت 1/19 در فاصله $1/86 \text{ \AA}$ مشاهده می شود، که نهایتاً در محصول endo3 جمعیت الکترونی آن به 1/75 افزایش می یابد. در طی این مراحل جمعیت حوضه های دوسیناپسی V(C12-N28)، V(C20-C22) و

- 2105.
- 11) Z.J. Jia, Y. Wu, W. Huang, P. Zhang, Y. Song, J. Woolfrey, U. Sinha, A.E. Arfsten, S.T. Edwards, A. Hutchaleelaha, S.J. Hollenbach, J.L. Lambing, R.M. Scarborough, B.Y. Zhu, *Bioorganic Med. Chem. Lett.* 14 (2004) 1229.
 - 12) J.W. Lyga, R.M. Patera, M.J. Plummer, B.P. Halling, D.A. Yuhas, *Pestic. Sci.* 42 (1994) 29.
 - 13) V.O. Chornous, M.K. Bratenko, M.V. Vovk, *Synth. Commun.* 34 (2004) 79.
 - 14) K.N. Houk, J. Gonzalez, Y. Li, *Acc. Chem. Res.* 28 (1995) 81.
 - 15) K.N. Houk, *Helv. Chim. Acta* 93 (2010) 1241.
 - 16) R.A. Firestone, *J. Org. Chem.* 37 (1968) 2181.
 - 17) R.A. Firestone, *Tetrahedron* 33 (1977) 3009.
 - 18) P.C. Hiberty, G. Ohanessian, H.B. Schlegel, *J. Am. Chem. Soc.* 105 (1983) 719.
 - 19) C. Einhorn, J.L. Einhorn, *Synthesis* 11 (1989) 787.
 - 20) S. Marullo, F.D'Anna, C. Rizzo, R. Noto, *Ultrason. Sonochem.* 23 (2015) 317.
 - 21) J.P. Lorimer, T.J. Mason, *Chem. Soc. Rev.* 16 (1987) 275.
 - 22) Y. Jiang, X. Chen, L. Qu, J. Wang, J. Yuan, S. Chen, X. Lia, C. Qu, *Ultrason. Sonochem.* 18 (2011) 527.
 - 23) T.J. Mason, *Practical Sonochemistry*, Ellis Horwood, 1991.
 - 24) J.L. Luche, *Synthetic Organic Sonochemistry*, Plenum Press, New York, 1998.
 - 25) S.X. Wang, J.T. Li, W.Z. Yang, T.S. Li, *Ultrason. Sonochem.* 9 (2002) 159.
 - 26) T.J. Mason, J.P. Lorimer, *Applied Sonochemistry, The Uses of Power Ultrasound in Chemistry and Processing*, Wiley-VCH, Verlag GmbH, 2002.
 - 27) K. Jadidi, R. Gharemanzadeh, M. Mehrdad, H.R. Darabi, H.R. Khavasi, D. Asgari, *Ultrason. Sonochem.* 15 (2008) 124.
 - 28) S.J. Tabatabaei Rezaei, M.R. Nabid, A. Yari, S.W. Ng, *Ultrason. Sonochem.* 18 (2011) 49.
 - 29) Y. Hu, Y. Zou, H. Wu, D. Shi, *Ultrason. Sonochem.* 19 (2012) 264.
 - 30) C. Wang, D. Ikhlef, S. Kahlal, J.Y. Saillard, D. Astruc, *Coord. Chem. Rev.* 316 (2016) 1.
 - 31) V.O. Rodionov, V.V. Fokin, M.G. Finn, *Angew Chem.* 117 (2005) 2250.
 - 32) S. Stecko, A. Mames, B. Furman, M. Chmielewski, *J. Org. Chem.* 73 (2008) 7402.
 - 33) S. Stecko, A. Mames, B. Furman, M. Chmielewski, *J.*

هر دو سطح محاسباتی مشابه می باشد. بر اساس تجزیه و تحلیل خواص سراسری به روش M06-2X و B3LYP در این واکنش مشخص می شود که N- وینیل پیروئول نقش الکترون دهنده و آزومتین ایمین نقش الکترون کشنده را دارند. این نتیجه با مقایسه اختلاف سطح انرژی اوربیتال های HOMO و LUMO دو واکنش دهنده نیز تایید شده است. تجزیه و تحلیل ELF نقاط برگزیده از نمودار IRC مربوط به مطلوبترین مسیر واکنش نشان داد که مکانیسم این واکنش از نوع یک مرحله ای دو بخشی است و پیوندهای کربن-کربن سریعتر از پیوند کربن-نیتروژن تشکیل می شود. بر اساس محاسبه اندیس های موضعی پار، این نتیجه در راستای تشکیل سریعتر پیوند بین الکترون دوست ترین موقعیت از آزومتین ایمین با هسته دوست ترین موقعیت از N-وینیل پیروئول می باشد.

سپاسگزاری

نویسندگان از دانشگاه آزاد اسلامی واحد جویبار بابت حمایت های انجام شده تقدیر و تشکر می نمایند.

منابع و مراجع

- 1) A. Patel, Z. Chen, Z. Yang, O. Gutierrez, H.-W. Liu, K.N. Houk, D.A. Singleton, *J. Am. Chem. Soc.* 138 3631 (2016).
- 2) a) A. Padwa, *Synthetic Applications of 1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry Toward Heterocycles and Natural Products*, New York, 2002. b) R. Zeniber, R. Achour, A.J. El Hajji, A. Hakan, M.Z. Cherkaui, *Iran. J. Chem. Chem. Eng.* 19 16 (2000). c) S. Souzangarzadeh, *Iran. J. Chem. Chem. Eng.* 35 (2016) 31.
- 3) D. G. J. Young, E. Gomez-Bengoia, A. H. Hoveyda, *J. Org. Chem.* 64 (1999) 692.
- 4) K.M. Werner, J.M. De Los Santos, S.M. Weinreb, M. Shang, *J. Org. Chem.* 64 (1999) 4865.
- 5) G. Pandey, A.K. Sahoo, S.R. Gadre, T.D. Bagul, U.D. Phalgune, *J. Org. Chem.* 64 (1999) 4990.
- 6) M. Biava, G.C. Porretta, G. Poce, D. Deidda, R. Pompei, A. Tafi, F. Manetti, *Bioorg. Med. Chem.* 13 (2005) 1221.
- 7) M. Biava, G.C. Porretta, D. Deidda, R. Pompei, A. Tafi, F. Manetti, *Bioorg. Med. Chem.* 12 (2004) 1453.
- 8) S. Andreas, D. Andrij, *Curr. Org. Chem.* 15 (2011) 1423.
- 9) K.Y. Lee, J. M. Kim, J.N. Kim, *Tetrahedron Lett.* 44 (2003) 6737.
- 10) B. Cottineau, P. Toto, C. Marot, A. Pipaud, J. Chenault, *Bioorganic Med. Chem. Lett.* 12 (2002)

- 2010.
- 55) L.R. Domingo, P. Pérez, J.a. Sáez, RSC Adv. 3 (2013) 1486.
- 56) R.G. Parr, R.G. Pearson, J. Am. Chem. Soc. 105 (1983) 7512.
- 57) R.G. Parr, L.V. Szentpály, S. Liu, J. Am. Chem. Soc. 121 (1999) 1922.
- 58) A.D. Becke, K.E. Edgecombe, J. Chem. Phys. 92 (1990) 5397.
- 59) L.R. Domingo, J.A. Sáez, J. Org. Chem. 76 (2011) 373.
- 60) L.R. Domingo, M. Ríos-Gutiérrez, P. Pérez, RSC Adv. 7 (2017) 26879.
- 61) M.M. Efremova, A.P. Molchanov, A.V. Stepanov, R.R. Kostikov, V.S. Shcherbakova, A.V. Ivanov, Tetrahedron 71 (2015) 2071.
- 62) M. Ríos-Gutiérrez, F. Chafaa, A. Khorief Nacereddine, A. Djerourou, L.R. Domingo, J. Mol. Graph. Model. 70 (2016) 296.
- 63) a) Y. Salehi, M. Hamzehloueian, Tetrahedron 73 (2017) 4634. b) M. Darroudi, Y. Sarrafi, M. Hamzehloueian, Tetrahedron 13 (2017) 1673. c) M. Hamzehloueian, Y. Sarrafi, Z. Aghaei, RSC Adv. 5 (2015) 76368. d) K. Alimohammadi, Y. Sarrafi, M. Tajbakhsh, S. Yeganegi, M. Hamzehloueian, Tetrahedron 67 (2011) 1589. e) Y. Sarrafi, M. Hamzehloueian, K. Alimohammadi, S. Yeganegi, J. Mol. Struct. 1030 (2012) 168.
- 64) M.J. Frisch, G.W. Trucks, H.B. Schlegel, G.E. Scuseria, M.A. Robb, J.R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, B. Mennucci, G.A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Caricato, X. Li, H.P. Hratchian, A.F. Izmaylov, J. Bloino, G. Zheng, J.L. Sonnenberg, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, T. Vreven, J.J.A., Montgomery, J.E. Peralta, F. Ogliaro, M. Bearpark, J.J. Heyd, E. Brothers, K.N. Kudin, V.N. Staroverov, R. Kobayashi, J. Normand, K. Raghavachari, A. Rendell, J.C. Burant, S.S. Iyengar, J. Tomasi, M. Cossi, N. Rega, J.M. Millam, M. Klene, J.E. Knox, J.B. Cross, V. Bakken, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R.E. Stratmann, O. Yazyev, A.J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J.W. Ochterski, R.L. Martin, K. Morokuma, V.G. Zakrzewski, G.A. Voth, P. Salvador, J.J. Dannenberg, S. Dapprich, A.D. Daniels, O. Farkas, J.B. Foresman, J.V. Ortiz, J. Cioslowski, D.J. Fox, Gaussian09, 2009.
- Org. Chem. 74 (2009) 3094.
- 34) A. Mames, S. Stecko, P. Mikołajczyk, M. Soluch, B. Furman, M. Chmielewski, J. Org. Chem. 75 (2010) 7580.
- 35) L. Liang, D. Astruc, Coord. Chem. Rev. 255 (2011) 2933.
- 36) D.Y. Zhang, X.P. Hu, Tetrahedron Lett. 56 (2015) 283.
- 37) N.K. Ojha, G.V. Zyryanov, A. Majee, V.N. Charushin, O.N. Chupakhin, S. Santra, Coord. Chem. Rev. 353 (2017) 1.
- 38) M.S. Singh, S. Chowdhury, S. Koley, Tetrahedron 72 (2016) 5257.
- 39) R. Grigg, M.I. Lansdell, M. Thornton-Pett, Tetrahedron 55 (1999) 2025.
- 40) P. Xiao, H. Yuan, J. Liu, Y. Zheng, X. Bi, J.P. Zhang, ACS Catal. 5 (2015) 6177.
- 41) F. Himo, T. Lovell, R. Hilgraf, V.V. Rostovtsev, L. Noodleman, K.B. Sharpless, V.V. Fokin, J. Am. Chem. Soc. 127 (2005) 210.
- 42) S. Santoro, R.-Z. Liao, T. Marcelli, P. Hammar, F. Himo, J. Org. Chem. 80 (2015) 2649.
- 43) R. Huisgen, G. Mloston, E. Langhals, J. Am. Chem. Soc. 108 (1986) 6402.
- 44) Y. Lan, K.N. Houk, J. Am. Chem. Soc. 132 (2010) 17921.
- 45) P. Yu, T.Q. Chen, Z. Yang, C.Q. He, A. Patel, Y.-H. Lam, C.-Y. Liu, K.N. Houk, J. Am. Chem. Soc. 139 (2017) 8251.
- 46) L.R. Domingo, J. Org. Chem. 66 (2001) 3211.
- 47) L.R. Domingo, M.J. Aurell, P. Pérez, R. Contreras, J. Phys. Chem. A. 106 (2002) 6871.
- 48) L.R. Domingo, M. José Aurell, P. Pérez, R. Contreras, J. Org. Chem. 68 (2003) 3884.
- 49) L.R. Domingo, M.T. Picher, Tetrahedron 60 (2004) 5053.
- 50) L.R. Domingo, P. Pérez, R. Contreras, European J. Org. Chem. 498 (2006).
- 51) L.R. Domingo, M.J. Aurell, P. Pérez, Tetrahedron 71 (2015) 1050.
- 52) G. Bentabed-Ababsa, A. Derdour, T. Roisnel, J.A. Sáez, P. Pérez, E. Chamorro, L.R. Domingo, F. Mongin, J. Org. Chem. 74 (2009) 2120.
- 53) J. Escorihuela, A. Das, W.J.E. Looijen, F.L. van Delft, A.J.A. Aquino, H. Lischka, H. Zuilho, J. Org. Chem. 83 (2018) 244.
- 54) P.W. Ayers, R.G. Parr, J. Am. Chem. Soc. 122 (2000)



- 70) Y. Zhao, D.G. Truhlar, *Theor. Chem. Acc.* 120 (2008) 215.
- 71) P. Jaramillo, L.R. Domingo, E. Chamorro, P. Pérez, *J. Mol. Struct. THEOCHEM.* 865 (2008) 68.
- 72) K.V. Gothelf, K.A. Jørgensen, *Chem. Rev.* 98 (1998) 863.
- 73) L.R. Domingo, J.A. Saéz, R.J. Zaragoza, M. Arnó, *J. Org. Chem.* 73 (2008) 8791.
- 65) K. Fukui, *J. Phys. Chem.* 74 (1970) 4161.
- 66) S. Noury, X. Krokidis, F. Fuster, B. Silvi, *Comput. Chem.* 23 (1999) 597.
- 67) J. Antony, S. Grimme, *Phys. Chem. Chem. Phys.* 8 (2006) 5287.
- 68) S. Grimme, J. Antony, T. Schwabe, C. Muck-Lichtenfeld, *Org. Biomol. Chem.* 5 (2007) 741.
- 69) S. Grimme, J. Antony, S. Ehrlich, H. Krieg, *J. Chem. Phys.* 132 (2010) 19.