

التحقق الميكانيكي الكمومي لتفاعل التحلّق المحفز بالنحاس (I) بين بنزِيل أزيد وأريل أسيتيلين

د. نبيل الباني*

(تاريخ الإيداع 18 / 8 / 2020. قُبِلَ للنشر في 21 / 9 / 2020)

□ ملخّص □

درست آلية تفاعل تحلّق بنزِيل أزيد - أريل الأسيتيلين المحفز بذرة نحاس واحدة بغية الفهم المنهجي لآلية هذا التحول العضوي باستخدام طرائق DFT: B3LYP، wB97XD، LC-wPBE، وM06-2X مع مجموعة الأساس 6-31G(d). تم أيضاً دراسة تأثير وجود المذيب في نتائج الحسابات في الحالة الغازية. تشير النتائج النظرية بشكل عام إلى أن التفاعل يبدأ بتشكيل المركب الفعال (RC)، ويتشكل بعد ذلك المركب الوسيط (IC) عبر حالة انتقالية أولية، ثم يتشكل الناتج النهائي بدءاً من IC عبر حالة انتقالية ثانية. تبين النتائج الحاسوبية أن طاقة التنشيط لتفاعل تحلّق بنزِيل أزيد - أريل أسيتيلين أخفض مما هي لتفاعل تحلّق ميتيل أزيد - ميتيل أسيتيلين. إن وجود المذيبات تؤثر بصورة طفيفة في طاقة جيبس الحرة للحالات الانتقالية المؤدية إلى تشكل المركب الوسيط (IC)، والناتج النهائي.

الكلمات المفتاحية: تفاعل التحلّق، تفاعل تحلّق أزيد - ألكن (CuAAC)، مركب فعال (RC)، مركب وسطي (IC)، DFT.

* أستاذ مساعد - قسم الكيمياء، كلية العلوم، جامعة تشرين، اللاذقية، سورية.

Quantum Mechanical Investigations of Copper(I)-Catalyzed Cycloaddition Reaction between Benzel Azide and Aryl Acetylene

Dr. Nabil Albani*

(Received 18 / 8 / 2020. Accepted 21 / 9 / 2020)

□ ABSTRACT □

The mechanism of copper (I) catalyzed benzel azide - aryl acetylene cycloaddition (CuAAC) have been studied for systematic understanding of this relevant organic transformation, using DFT Methods: B3LYP, wB97XD, LC-wPBE and M06-2X with basis set 6-31G(d). The effect of the presence of solvents on the calculation results in the gas state was also studied. Theoretical results generally indicate that the reaction begins with the formation of the reactive compound (RC), and then the intermediate compound (IC) is formed via an initial transitional state, then the final product is formed starting from the IC via a second transitional state. Computational results are shown that the activation energy for benzel azide - aryl acetylene cycloaddition is lower than for methyl azide - methyl acetylene cycloaddition. The presence of the solvents slightly affects the Gibbs free energy of the transition states leading to the formation of the intermediate compound (IC), and the final product.

Keywords: Cycloaddion reaction, CuAAC reaction, reactive compound (CR), intermediate compound (IC), DFT.

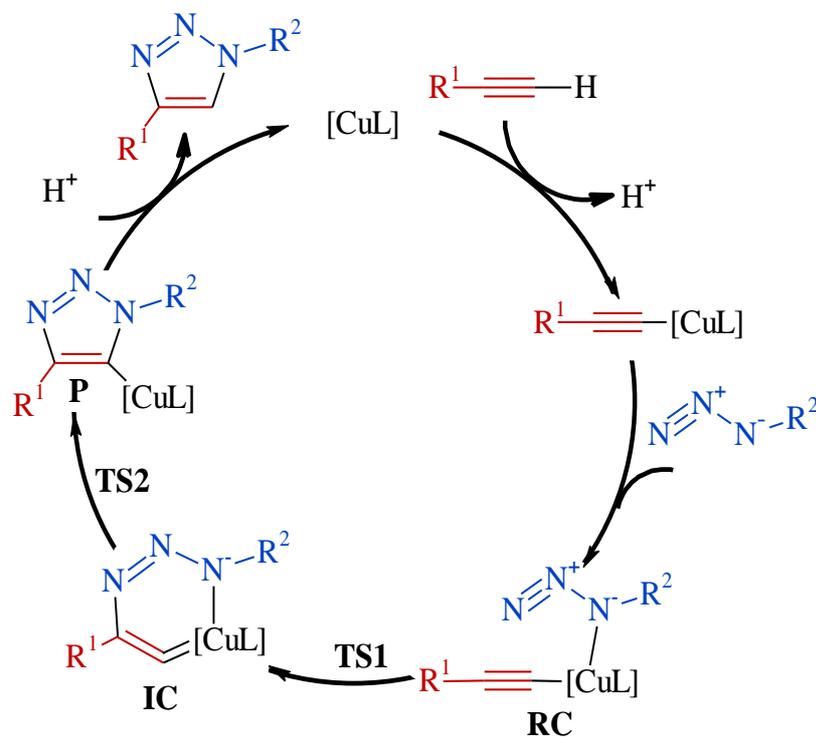
*Associate Professor, Department of Chemistry, Faculty of Sciences, Tishreen University, Lattakia.

مقدمة:

اكتسب تفاعل التحلق (1,3) ثنائي القطب للأزيدات العضوية والألكينات المؤدي إلى تشكل 3,2,1-التريازول [2,1] (والمعروف على نطاق واسع تحت اسم تفاعل النقر أو تفاعل CuAAC) اهتماماً كبيراً في السنوات الأخيرة بسبب إدخال المحفز Cu(I) في عام 2001 من قبل Meldal و Tornøe [3]، مما أدى إلى تحسن كبير في كل من السرعة والانتقائية الموضعية للتفاعل، كما تم إدراك ذلك بشكل مستقل من قبل تجارب Sharpless و Meldal [5,4]. إن النجاح الكبير للتفاعل المحفز بواسطة Cu(I) ناشئ عن حقيقة مفادها أن التحفيز كمي وقوي جداً، حيث يتحد الأزيد مع النحاس على نحو متعامد، ومناسب حتى لمرتبطات جزيئية حيوية [6]، ويستخدم في وشم الجسم الحي [8,7] أو لتفاعل بلمرة اصطناع البوليمرات الخطية الطويلة [9]. إن التريازول المتشكل حامل كيميائياً ولا يؤثر في الظروف التفاعلية، كما هي الحال في تفاعلات الأكسدة-الإرجاع والإماهة.

من أجل فهم التفاعل على نحو تفصيلي، يجب النظر إلى الجوانب الهيكلية والميكانيكية للحفز. إن التفاعل لا يتطلب شروطاً (ظروفاً) طالما أن Cu(I) موجود، ويمكن إجراؤه في وسط سائل؛ مائي أو عضوي، أو حتى في الحالة الصلبة. وتجدر الإشارة إلى أن النحاس يؤدي دور المحفز الفعال في تفاعل التحلق بين بنزول أزيد وأريل أسيتيلين، ويزيد سرعة التفاعل على نحو ملفتٍ للانتباه [4,5].

إن الاقتراح الميكانيكي الأول الذي وضعه Himo وزملاؤه (الموضح في المخطط 1) تم تأكيده لاحقاً من خلال حسابات نظرية تابعة الكثافة DFT/B3LYP مع مجموعة الأساس 6-311+G(2d,2p) من أجل $R^1 = R^2 = CH_3$ [11].



المخطط 1: الآلية المقترحة لتفاعل التحلق المحفز بذرة نحاس واحدة (CuAAC)

في هذا الاقتراح الأحادي النواة، تدرس عملية التحلّق بدءاً من تشكل معقد الأسيتيل وتوجّه الأزيد إلى النحاس الأحادي Cu(I)، حيث تتقدم هذه العملية بألية متدرجة عبر حالة وسطية معدنية سداسية الحلقة، مما يؤدي في النهاية إلى تشكل التريازول مع حاجز طاقة "ضئيل"؛ إذ يبلغ حاجز الطاقة بالنسبة إلى $L = H_2O$ نحو 12.6 kJ/mol، أما بالنسبة إلى $L = CH_3CN$ ، فيبلغ قيمة سالبة غير متوقعة (-0.84 kJ/mol)، وأرجع الباحثون ذلك إلى عيوب تابعة الكثافة المختارة، ومع ذلك لا تزال بعض الجوانب المتعلقة بتلك الآلية موضع بحث واهتمام [12-21]، ولاسيما حالة الأكسدة المتعلقة بذرات النحاس المعدنية [17,22]، ودور المذيب [15]، وتأثير الأزيدات المخيلية و(أو) روابط أخرى مرتبطة بذرة النحاس [14-20].

قام الباحث Losada وزملاؤه [23] بدراسة هذه الآلية بدقة بالاعتماد على طرائق متعددة لنظرية تابعة الكثافة: B3LYP، LC-wPBE، وM06-2X، وM06L، وWB97XD مع مجموعة الأساس 6-311++G(d,p)، بوجود $L=CH_3CN$ كمذيب بالنسبة إلى $L=CH_3CN$.

ووجد أنّ المحتوى الحراري للتنشيط المحسوب عند مستوى النظرية LC-wPBE/6-311++G(d,p) يبلغ نحو 128.62 kJ/mol بدءاً من المواد المتفاعلة المعزولة، ونحو 132.34 kJ/mol بدءاً من المعقد الأولي. وعليه، فإنّه من الواضح أن هذه العملية غير ملائمة بالنسبة إلى 1,4-CuAAC بنحو 51.88 kJ/mol، وبنحو 16.74 kJ/mol بالنسبة إلى العملية غير المحفزة (نتائج LC-wPBE). وثمة سؤال مهمّ يتمحور حول دور النحاس كمحفّز فعّال في هذه الآلية، خاصّة وأنّ الدراسات السابقة تشير إلى أنّ تأثير المحفزات الأخرى (مثل الروثونيوم) لا يرقى إلى تأثير النحاس في سرعة التفاعل [13,22].

فضلاً عن ذلك، تستدعي بعض الأدلة التجريبية المتعلقة بعناقيد متعددة النوى من Cu(I) في آلية CuAAC إلى اهتمام كبير، وثمة دراسات نظرية أولية لدعم ذلك [14-22]. في هذا الصدد، اقترح مؤخرًا Fokin وزملاؤه [21] من خلال عملهم التجريبي آلية جديدة ثنائية النوى تتضمن إضافة ذرة نحاس أخرى، تم تمييزها بالنظائر، منفصلة عن المعقد نحاس (I) - أسيتيليد، وقاموا بتوضيح الدور الخاص بكلّ ذرة من ذرات النحاس، وجرى التحقق من هذه الآلية بواسطة السوية النظرية B3LYP/6-31G(d) (مع مجموعة الأساس LANL2DZ من أجل الذرة Cu المضافة فقط) بالنسبة إلى $L = H_2O$ [24].

تجدر الإشارة إلى أنّ في جميع الدراسات النظرية الآتفة الذكر تم فقط تحديد مخططات تغير الطاقة على امتداد مسار تفاعل التحلّق بين ميثيل أزيد وميثيل أسيتيلين، ولم يتم تحديد الخواص الترموديناميكية والحركية لآلية تفاعل التحلّق المحفز بذرة نحاس واحدة أو أكثر، ولم تتم دراسة تأثير المذيبات في الخواص الترموديناميكية والحركية لهذه التفاعلات (باستثناء البحث [23]). لهذا فإننا سنقوم بدراسة آلية تفاعل التحلّق المحفّز بذرة نحاس واحدة مع المرتبطة HCN بين البنزول أزيد والأريل أسيتيلين بطرائق متعددة لنظرية تابعة الكثافة (DFT): 3LYP [25-27]، و LC-wPBE [28]، و M06-2X [29,39]، و WB79XD [28,31] مع مجموعة الأساس 6-31G(d).

أهداف البحث وأهميته:

يهدف هذا البحث إلى ما يلي:

1. تحديد الخواص الترموديناميكية، والعوامل الحركية لتفاعل التحلّق المحفز بالنحاس Cu(I) بين البنزول أزيد والأريل أسيتيلين باستخدام طرائق مختلفة لنظرية تابعة الكثافة.

2. توضيح تأثير المرتبطة في آلية التفاعل.

3. تأثير المذيب في الخواص الترموديناميكية والعوامل الحركية.

تكمن أهمية هذا البحث في توضيح آلية التحلّق المحفز بالنحاس نوعياً وكمياً، وتوضيح الدور الخاص لذرة النحاس، ودور المرتبطة في تسريع التفاعل، فضلاً عن توضيح تأثير متبادلات الأزيد والأسيتيلين في الخواص الترموديناميكية والعوامل الحركية مقارنة بالمتبادل CH_3 المدروس سابقاً.

طرائق البحث ومواده:

يتم تحديد البنى الهندسية لمكونات التفاعل حسب المخطط (1) مع المرتبطة $L=NCH$ باستخدام طرائق نظرية تابعة الكثافة المذكورة سابقاً مع مجموعة الأساس 6-31G(d). وجميع الحسابات النظرية ستتم باستخدام البرنامج GAUSSIAN-09 [32].

استراتيجية الحسابات:

يتم أولاً تحديد البنى الهندسية المستقرة لجميع مكونات التفاعل وخواصها الترموديناميكية القياسية H_{corr} و G_{corr} المحسوبة تبعاً للترموديناميك الإحصائي المدمج في البرنامج Gaussian-09 باستخدام المستوى النظري M06-2X/6-31G(d)، ثم تحدد الخواص الترموديناميكية للتفاعلات في الحالة الغازية عند الدرجة 298.15 K باستخدام العلاقة:

$$\Delta_r H (298.15) = \sum_{\text{Products}} \Delta_f H (298.15) - \sum_{\text{Reactants}} \Delta_f H (298.15)$$

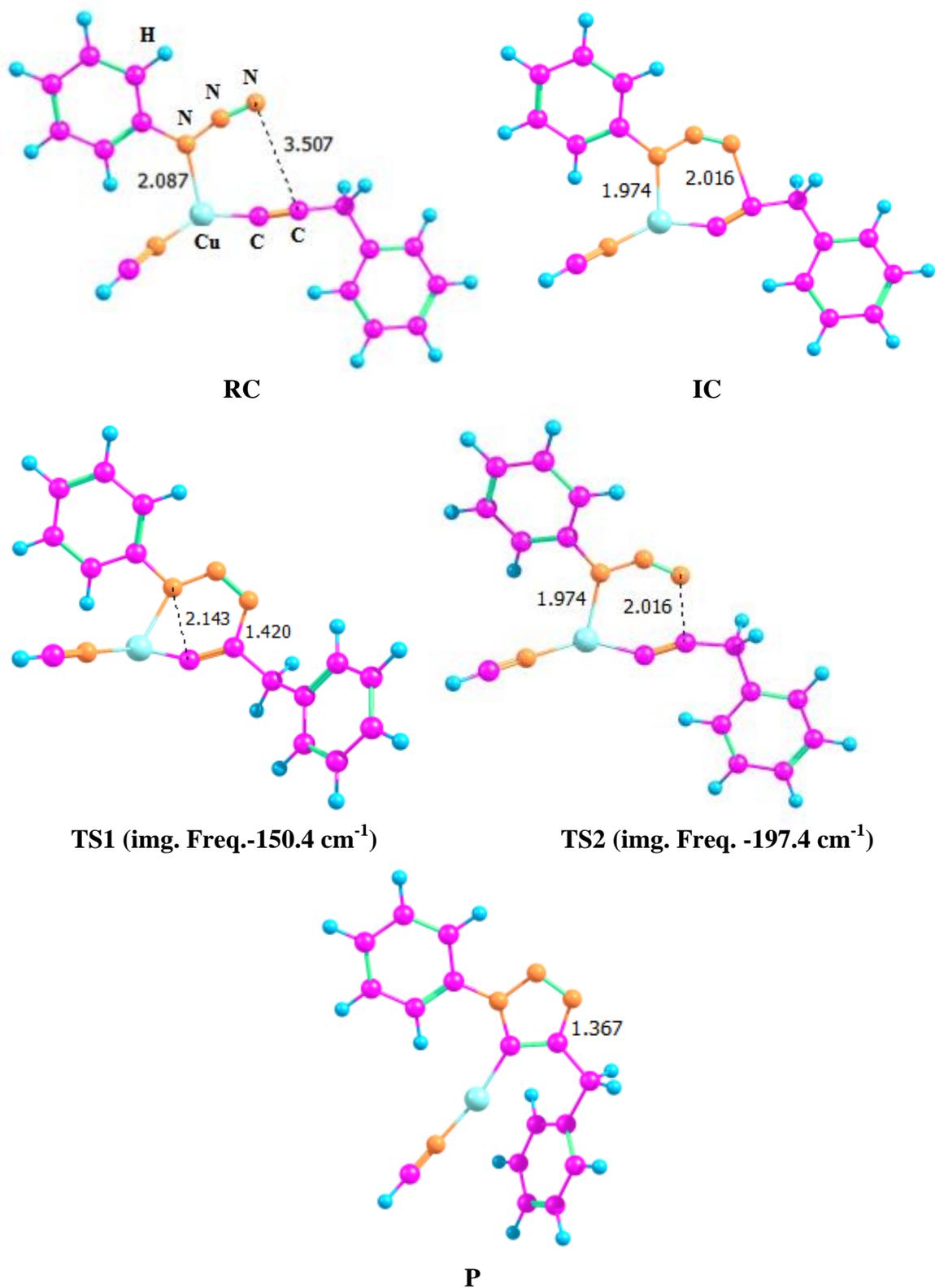
أو باستخدام العلاقة:

$$\Delta_r H (298.15) = \sum_{\text{Products}} (E_0 + H_{\text{corr}}) - \sum_{\text{Reactants}} (E_0 + H_{\text{corr}})$$

وبصورة مشابهة يمكن حساب $\Delta_r G$ ؛ إذ تمثل E_0 الطاقة الإلكترونية المحددة بواسطة الطريقة النظرية المستخدمة. وقد تمثل E_0 الطاقة المحسوبة بوجود المذيب مع الحفاظ على قيم H_{corr} أو G_{corr} المحسوبة في الحالة الغازية.

النتائج والمناقشة:

يبين الشكل (1) البنى الهندسية للمركب الفعال (RC)، والمركب الوسطي (IC)، وكذلك الحالات الانتقالية TS1 وTS2، والمعقد الناتج (P) المحددة بالمستوى النظري B3LYP/6-31G(d)، ويتضمن الجدول (1) بعض أطوال الروابط بين ذرة الأزوت وذرتي الكربون والنحاس [كما هو مشار إليها في الشكل (1)]، أمّا الجدول (2) فيبين قيم الطاقات الإلكترونية E_0 ، والخواص الترموديناميكية المصححة H_{corr} و G_{corr} لمكونات التفاعل المحسوبة بطرائق الـ DFT المختلفة.



الشكل (1): البنى الهندسية للمكونات المتشكلة على امتداد مسار التفاعل المحددة بالسوية النظرية (B3LYP/6-31G(d)).

الجدول (1): بعض قيم أطوال الروابط بين الذرات للمركبات RC، وIC، والنواتج P، والحالات الانتقالية TS1 وTS2 المحسوبة بواسطة طرائق DFT المختلفة مع مجموعة الأساس (6-31G(d) بوحدة Å)

Bonds	B3LYP	wB97XD	LC-wPBE	M06-2X
$r(N_{\text{terminal}} - \text{Cu})$				
RC	2.087	2.082	2.014	2.147
IC	1.974	1.895	1.870	1.949
TS1	2.016	1.968	1.938	2.010
TS2	2.057	1.995	1.948	2.006
$r(N_{\text{terminal}} - \text{C})$				
RC	3.507	3.351	3.503	3.256
IC	1.467	1.446	1.435	1.448
TS1	2.012	2.051	2.038	1.929
TS2 ^a	2.143	2.170	2.151	2.284
Img. freq. for TS1 ^b	-150.4	-255.0	-229.4	-211.2
Img. freq. for TS2 ^b	-197.4	-185.0	-170.5	-111.6

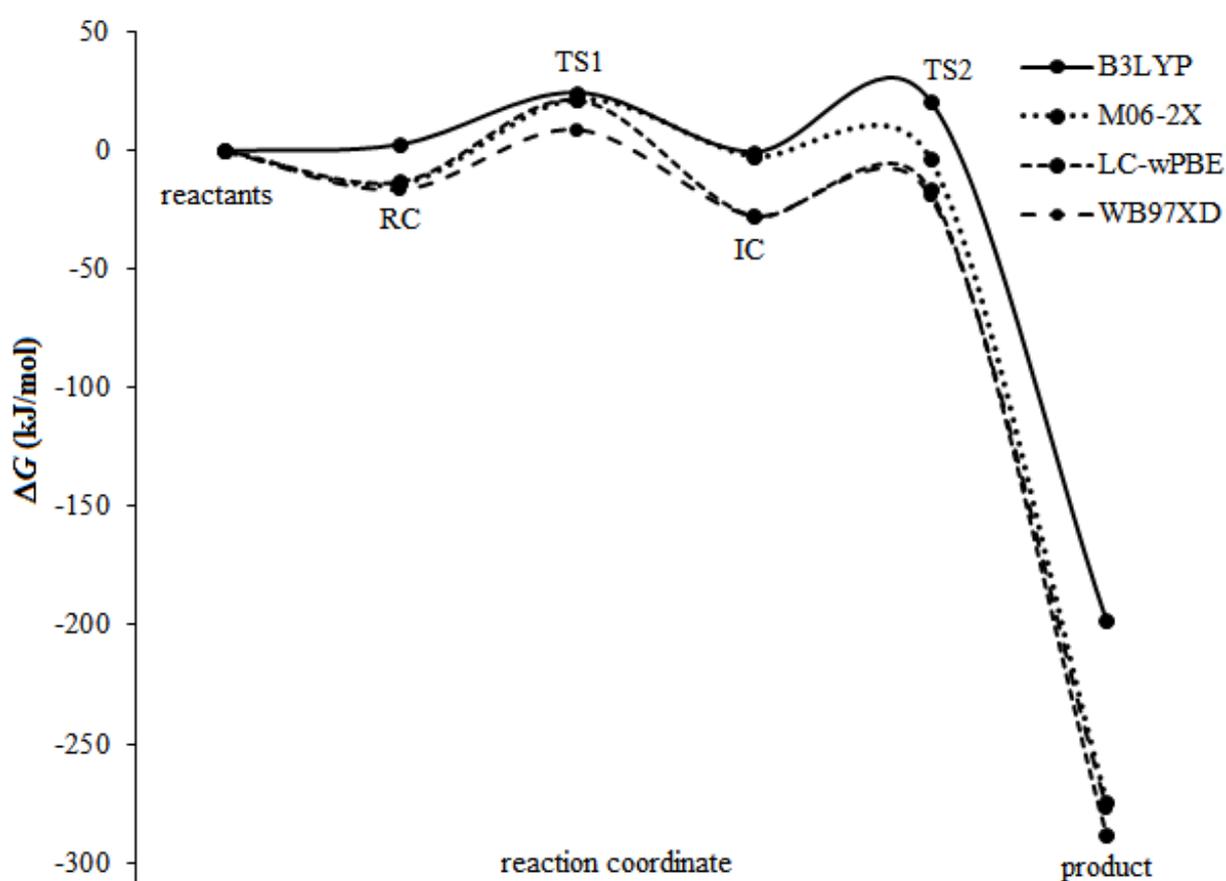
^a طول الرابطة بين ذرة الكربون وذرة الأزوت المرتبطة مع حلقة الأزيد. ^b التواتر التخيلي بوحدة cm^{-1} .

الجدول (2): القيم المحسوبة للطاقة الإلكترونية الكلية (E_0)، وللخواص الترموديناميكية H_{corr} و G_{corr} ، والعوامل الحركية لمكونات التفاعل بواسطة طرائق الـ DFT المختلفة (بوحدة Hartree)؛ 1 Hartree = 2625.5 kJ

compound	B3LYP/6-31G(d)			wB97XD/6-31G(d)		
	E_0	H_{corr}	G_{corr}	E_0	H_{corr}	G_{corr}
Reactant 1	-2080.8468324	0.160332	0.104092	-2080.6794358	0.162261	0.106844
Reactant 2	-395.8382836	0.111738	0.071885	-395.6943046	0.112972	0.073119
RC	-2476.7018335	0.273840	0.193707	-2476.3992115	0.277253	0.199171
IC	-2476.7097799	0.273805	0.200455	-2476.4106767	0.277524	0.206420
TS1	-2476.6983835	0.272239	0.198604	-2476.3938999	0.275806	0.203499
TS2	-2476.7038699	0.273252	0.202809	-2476.4080136	0.276816	0.207043
P	-2476.7924781	0.276897	0.207904	-2476.5113501	0.280521	0.212166
compound	LC-wPBE/6-31G(d)			M06-2X/6-31G(d)		
	E_0	H_{corr}	G_{corr}	E_0	H_{corr}	G_{corr}
Reactant 1	-2080.2413965	0.163856	0.108398	-2080.5472433	0.160989	0.108186
Reactant 2	-395.5432561	0.114231	0.074494	-395.6691585	0.113000	0.073199
RC	-2475.8080871	0.280073	0.201325	-2476.2417195	0.276211	0.201362
IC	-2475.8202730	0.280215	0.207943	-2476.2420896	0.277028	0.206151
TS1	-2475.7980539	0.278248	0.204426	-2476.2292583	0.275182	0.202523
TS2	-2475.8182215	0.279571	0.210139	-2476.2430507	0.276288	0.206843
P	-2475.9267337	0.283052	0.215178	-2476.3507010	0.279959	0.211253

يلاحظ من الجدول (1) أن أطوال المحسوب للرابطة $N_{\text{terminal}} - \text{Cu}$ بالطريقتين B3LYP و M06-2X للحالة الانتقالية TS1 أطول مما هو محسوب بالطريقتين wB97XD و LC-wPBE، ولهذا فإنه من المتوقع أن يكون تغير طاقة جيبس الحرة (ΔG) لتشكل الحالة الوسطية IC بواسطة الطريقتين M06-2X و B3LYP أكبر مما هي محسوبة بالطريقتين wB97XD و LC-wPBE [الجدول (3)]. فضلاً عن ذلك، يكون طول الرابطة $N_{\text{inner}} - \text{C}$ للحالة الانتقالية TS2 المحسوب بالطريقة M06-2X أكبر مما هو محسوب بالطرائق الثلاثة الأخرى، ومع ذلك يلاحظ أن

ΔG لتشكيل الناتج P أخفض مما هي عليه عند حسابها بالطرائق الأخرى. ويلاحظ أيضاً أن ΔG لتشكيل الحالة TS2 سالبة، ويمكن أن يعزى ذلك إلى عيوب الطريقة النظرية M06-2X بالمقارنة مع الطريقة B3LYP [11]. يبين الشكل (2) تغير طاقة جيبس الحرة (على امتداد مسار التفاعل بدءاً من المواد المتفاعلة) المحسوب بالطرائق النظرية المستخدمة في هذا البحث في الحالة الغازية. يلاحظ من هذا الشكل أن ΔG لتشكيل الحالة الفعالة (RC) المحددة بالطريقة B3LYP تأخذ قيمة موجبة (2.66 kJ/mol)، في حين تقدم الطرائق الثلاثة LC-wPBE، وWB97XD، وM06-2X قيمة سالبة لطاقة جيبس الحرة لتشكيل RC؛ إذ تبلغ نحو -16.44 kJ/mol، و-13.13، و-14.02 على الترتيب. فضلاً عن ذلك تكون قيم ΔG للحالة TS1



الشكل (2): تغير طاقة جيبس الحرة على امتداد مسار التفاعل بدءاً من المواد المتفاعلة المحسوب بطرائق DFT المختلفة

الجدول (3): قيم طاقات جيبس الحرة والعوامل الحركية لمراحل تفاعل التحلّق المحفز بالنحاس المحسوبة بطرائق نظرية مختلفة مع مجموعة الأساس (d) 6-31G في الحالة الغازية (بوحدة kJ/mol) *

Properties	B3LYP	wB97XD	LC-wPBE	M06-2X
$\Delta_r G^\circ(\text{RC})$	2.7	-16.4	-13.1	-14.0
$\Delta G^\ddagger(\text{TS1})$	21.9	25.3	34.5	35.8
$\Delta_r G^\circ(\text{IC})$	-3.1	-11.1	-14.6	11.6
$\Delta G^\ddagger(\text{TS2})$	21.7	8.6	11.2	-0.7
$\Delta_r G^\circ(\text{P})$	-197.6	-249.2	-260.5	-271.8
$E_a(\text{IC})$	7.3	12.6	24.0	32.5
$E_a(\text{P})$	16.5	7.6	6.2	-2.0
$k_1(\text{IC})$	9.0×10^8	2.3×10^8	5.7×10^6	3.4×10^6
$k_2(\text{P})$	9.8×10^8	1.9×10^{11}	6.9×10^{10}	8.3×10^{12}

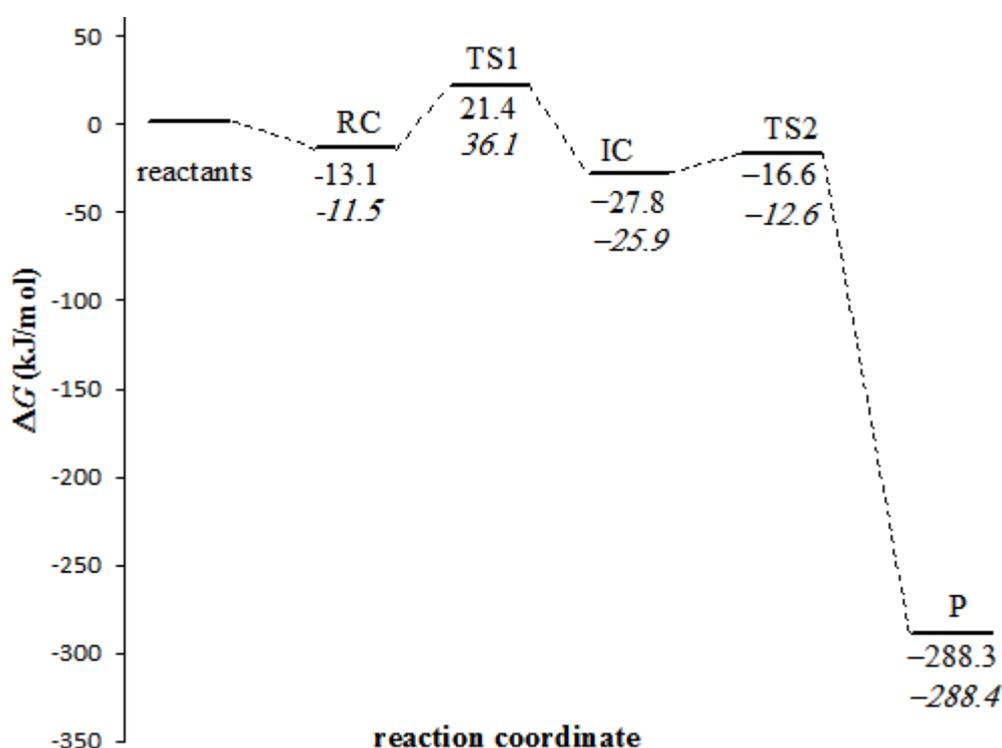
* إن وحدة ثابت السرعة هي sec^{-1} .

المحسوبة بالطرائق B3LYP، LC-wPBE، و M06-2X متقاربة؛ إذ تبلغ نحو 24.57 kJ/mol، و 21.35، و 21.74 على الترتيب، أما الطريقة wB97XD، فتقدم قيمة أصغر؛ إذ تبلغ نحو 8.87 kJ/mol. ونجد من الشكل (2) أيضاً أن قيمة ΔG لتشكل IC المحسوبة بالطريقتين B3LYP و M06-2X كبيرة (0.49- و -2.42 على الترتيب) بالمقارنة مع القيمة المحسوبة بالطريقتين wB97XD و LC-wPBE (-21.74 و -21.35 على الترتيب).

تبلغ قيمة ΔG لتشكل الناتج المعقد (P) المحددة بالطرائق الأربعة B3LYP، wB97XD، و LC-wPBE، و M06-2X نحو -198.06، و -276.75، و -288.27، و -274.18 kJ/mol في الحالة الغازية، على الترتيب. وتجدر الإشارة إلى أن طاقة التنشيط للمرحلة المحددة السرعة (مرحلة تشكل IC) المؤدية إلى تشكل الناتج النهائي تتراوح بين 7.3-32.5 kJ/mol [انظر الجدول (3)]، وهذا يشير إلى أن وجود المحفز Cu(I) يؤدي إلى تسريع تفاعل التحلّق مقارنة بتفاعل التحلّق غير المحفز (إذ تكون طاقة التنشيط للتفاعل غير المحفز أكبر من 104 kJ/mol تقريباً لمثل هذه التفاعلات). فضلاً عن ذلك، وجد أن الحاجز الكموني المحسوب بالمستوى النظري (B3LYP/6-31G(d)) مع مجموعة الأساس LANL2DZ من أجل Cu يساوي 59.8 kJ/mol في الحالة الغازية (37 kJ/mol بوجود الماء) بالنسبة إلى تفاعل ميثيل أزيد مع ميثيل أسيتيلين، وبذلك يلاحظ أن متبادلات الأزيد تبدي تأثيراً واضحاً في طاقة تنشيط التفاعل، وكذلك الأمر بالنسبة إلى متبادلات الأستيلين. من ناحية ثانية جرت دراسة تأثير المذيب DMSO (المستخدم بصورة متكررة) على العوامل الحركية لتفاعل التحلّق المحفز بالنحاس، والجدول (4) نتائج الحسابات التي تمّ التوصل إليها. ويبين الشكل (3) تغيير طاقة جيبس الحرة على امتداد مسار التفاعل في الحالة الغازية، وبوجود المذيب DMSO وفقاً لنتائج حسابات المستوى النظري (d) LC-wPBE/6-31G.

الجدول (4): قيم طاقات جيبس الحرة والعوامل الحركية لمراحل تفاعل التحلّق المحفز بالنحاس المحسوبة بطرائق نظرية مختلفة في الحالة الغازية، ويوجد DMSO كمذيب (بوحدة kJ/mol)*

Properties	B3LYP		wB97XD		LC-wPBE		M06-2X	
	gas	DMSO	gas	DMSO	gas	DMSO	gas	DMSO
$\Delta_r G^\circ(\text{RC})$	2.7	3.2	-16.4	-7.4	-13.1	-11.5	-14.0	-10.9
$\Delta G^\ddagger(\text{TS1})$	21.9	32.9	25.3	49.9	34.5	47.6	35.8	49.9
$\Delta_r G^\circ(\text{IC})$	-3.1	-1.0	-11.1	-12.9	-14.6	-14.4	11.6	14.9
$\Delta G^\ddagger(\text{TS2})$	21.7	22.3	8.6	9.3	11.2	13.3	-0.7	0.1
$\Delta_r G^\circ(\text{P})$	-197.6	-202.5	-249.2	-264.5	-260.5	-262.5	-271.8	-276.7
$E_a(\text{IC})$	7.3	18.3	12.6	37.2	24.0	37.1	32.5	46.7
$E_a(\text{P})$	16.5	17.2	7.6	8.2	6.2	8.3	-2.0	-1.2
$k_1(\text{IC})$	9.0×10^8	1.7×10^7	2.3×10^8	1.1×10^4	5.7×10^6	2.9×10^4	3.4×10^6	1.1×10^4
$k_2(\text{P})$	9.8×10^8	7.7×10^8	1.9×10^{11}	1.5×10^{11}	6.9×10^{10}	2.9×10^{10}	8.3×10^{12}	6.1×10^{12}



الشكل (3): تغير طاقة جيبس الحرة على امتداد مسار التفاعل بدءاً من المواد المتفاعلة المحسوب في الحالة الغازية بواسطة المستوى النظري LC-wPBE/6-31g(d). تعود الأرقام المائلة إلى نتائج الحسابات بوجود DMSO كمذيب

تشير نتائج الحسابات إلى أن وجود المذيب DMSO يؤدي إلى زيادة طفيفة في طاقة جيبس الحرة بالنسبة إلى تشكل المركب RC وزيادة كبيرة بالنسبة إلى تشكل المركب IC، مقارنةً بالحالة الغازية. أما بالنسبة إلى تشكل الناتج النهائي P فيلاحظ تناقص طفيف في طاقة جيبس الحرة مقارنةً بالحالة الغازية، ويمكن أن يعزى ذلك إلى أن وجود المذيب لا يؤدي إلى تغير واضح في توزيع الشحنات الكهربائية للحالات الانتقالية. وعند استخدام مذيبات أخرى، مثل الماء والأسيتونتريل وكذلك الإيثانول، كانت النتائج متشابهة مع النتائج المسجلة عند استخدام DMSO.

الاستنتاجات والتوصيات:

تم في هذا البحث التحقق من آلية تفاعل التحلّق ثنائي القطب المحفز بذرة نحاس مع المرتبطة NCH بين الأريل أسيتيلين وبنزويل الأزيد بطرائق نظرية مختلفة. تبين النتائج الحاسوبية إلى أن وجود المحفز يؤدي إلى تخفيض طاقة التنشيط، ويسرع التفاعل بصورة ملحوظة مقارنة بالتفاعل غير المحفز. فضلاً عن ذلك، يؤدي وجود المذيب إلى تغييرات طفيفة في طاقة جيبس الحرة على امتداد مسار التفاعل بدءاً من المواد الأولية مقارنة بالحالة الغازية. ومن المفيد دراسة هذا التفاعل بوجود مرتبطات أخرى مع النحاس، أو بوجود ذرة أخرى من النحاس إلى جانب ذرة النحاس الموجودة أساساً في المعدّد، وذلك لمعرفة تأثير كل ذرة نحاس في الخواص الترموديناميكية لمثل هذه التفاعلات. كما أنه من المهم أيضاً دراسة تأثير متبدلات البنزويل أزيد أو الأريل أسيتيلين على الخواص الترموديناميكية والعوامل الحركية للتفاعل.

References:

- [1] HUISGEN; R. "Kinetics and reaction mechanisms: selected examples from the experience of forty years". Pure Appl. Chem., 1989, 61, p. 613.
- [2] HUISGEN; R., SZEIMIES; G., MOEBIUS; L. "Kinetik der Additionen organischer Azide an CC-Mehrfachbindungen". Chem. Ber., 1967, 100, p. 2494.
- [3] TORNØE; C. W., MELDAL; M. "Peptidotriazoles: Copper(I)-catalyzed 1,3-dipolar cyclo-additions on solid-phase". Peptides 2001, Proc. Am. Pept. Symp.; American Peptide Society and Kluwer Academic Publishers: San Diego, 2001; p.p. 263-264.
- [4] TORNØE; C. W., CHRISTENSEN; C., MELDAL; M. "Peptidotriazoles on Solid Phase: [1,2,3]-Triazoles by Regiospecific Copper(I)-Catalyzed 1,3-Dipolar Cycloadditions of Terminal Alkynes to Azides". J. Org. Chem., 2002, 67, p. 3057.
- [5] ROSTOVTSEV; V. V., GREEN; L. G., FOKIN; V. V., SHARPLESS; B. K. "A Stepwise Huisgen Cyclo-addition Process: Copper(I)-Catalyzed Regioselective "Ligation" of Azides and Terminal Alkynes". Angew. Chem., Int. Ed., 2002, 41, p. 2596.
- [6] SPEERS; A. E., ADAM; G. C., CRAVATT; B. F. "Activity-Based Protein Profiling in Vivo Using a Copper(I)-Catalyzed Azide-Alkyne [3 + 2] Cycloaddition". J. Am. Chem. Soc., 2003, 125, p. 4686.
- [7] BEATTY; K. E., XIE, F., WANG; Q., TIRRELL; D. A. "Selective Dye-Labeling of Newly Synthesized Proteins in Bacterial Cells". J. Am. Chem. Soc., 2005, 127, p. 14150.
- [8] DEITERS; A., SCHULTZ; P. G. "In vivo incorporation of an alkyne into proteins in *Escherichia coli*". Bioorg. Med. Chem. Lett., 2005, 15, p. 1521.
- [9] GOLAS; P. L., TSAREVSKY; N. V., SUMERLIN; B. S., MATYJASZEWSKI; K. "Catalyst Performance in "Click" Coupling Reactions of Polymers Prepared by ATRP: Ligand and Metal Effects". Macromolecules, 2006, 39, p. 6451.
- [10] WU; P., FOKIN; V. V. "Selecting and driving monolayer structures through tailored intermolecular interactions" Aldrich Chim. Acta, 2007, 40, p. 7.
- [11] HIMO; F., LOVELL; T. and et al. "Copper(I)-Catalyzed Synthesis of Azoles. DFT Study Predicts Unprecedented Reactivity and Intermediates". J. Am. Chem. Soc., 2005, 127, p. 210.

- [12] HEIN; J.E., TRIPO; J.C. and et al. "Copper(I)-Catalyzed Cycloaddition of Organic Azides and 1-Iodoalkynes". *Angew Chem. Int. Ed.*, 2009, 48, p. 8018.
- [13] SPITERI; C., MOSES; J.E. "Copper-Catalyzed Azide-Alkyne Cycloaddition: Regioselective Synthesis of 1,4,5-Trisubstituted 1,2,3-Triazoles". *Angew Chem. Int. Ed.*, 2010, 49, p. 31.
- [14] KUANG; G.C., GUHA; P.M. and et al. "Experimental Investigation on the Mechanism of Chelation-Assisted, Copper(II) Acetate-Accelerated Azide-Alkyne Cycloaddition". *J. Am. Chem. Soc.*, 2011, 133, p. 13984.
- [15] JI; P. ATHERTON, J.H., PAGE; M.I. "Copper catalyzed azide-alkyne cycloaddition (CuAAC) in liquid ammonia". *Org. Biomol. Chem.*, 2012, 10, p. 7965.
- [16] CHIAPPE; C., MENNUCCI; B. and et al. "A theoretical study of the copper(I)-catalyzed 1,3-dipolar cycloaddition reaction in dabco-based ionic liquids: the anion effect on regioselectivity". *Phys. Chem. Chem. Phys.*, 2010, 12, p. 1958.
- [17] RODIONOV; V.O., FOKIN; V.V., FINN; M.G. "Mechanism of the Ligand-Free Cu^I-Catalyzed Azide-Alkyne Cycloaddition Reaction". *Angew Chem. Int. Ed.*, 2005, 44, p. 2211.
- [18] DIÉZ-GONZÁLEZ; S. "Well-defined copper(I) complexes for Click azide-alkyne cycloaddition reactions: one Click beyond". *Catal. Sci. Technol.*, 2011, 1, p. 166.
- [19] STRAUB; B.F. "μ-Acetylide and m-alkenylidene ligands in "click" triazole syntheses". *Chem. Commun.*, 2007, p. 3868.
- [20] OZEN; C., TÜZÜN; C.N.S. "The mechanism of copper-catalyzed azide-alkyne cycloaddition reaction: A quantum mechanical investigation". *J. Mol. Graphics Model*, 2012, 34, p. 101.
- [21] WORRELL; B.T., MALIK; J.A., FOKIN; V.V. "Direct Evidence of a Dinuclear Copper Intermediate in Cu(I)-Catalyzed Azide-Alkyne Cycloadditions". *Science*, 2013, 340, p. 457.
- [22] HEIN; J.E., FOKIN; V.V. "Copper-catalyzed azide-alkyne cycloaddition (CuAAC) and beyond: new reactivity of copper(I) acetylides". *Chem. Soc. Rev.*, 2010, 39, p. 1302.
- [23] CALVO-LOSADA; S., PINO; M. S. QUIRANTE; J. J. "On the regioselectivity of the mononuclear copper-catalyzed cycloaddition of azide and alkynes (CuAAC). A quantum chemical topological study". *J. Mol. Model*, 2014, 20, p. 2187.
- [24] BEN EL AYOUCHE; H. and et al. "Understanding the mechanism and regioselectivity of the copper(I) catalyzed [3 + 2] cycloaddition reaction between azide and alkyne: a systematic DFT study". *RSC Adv.*, 2018, 8, p. 7670.
- [25] BECKE; A.D. "Density-functional exchange-energy approximation with correct asymptotic behavior". *Phys. Rev. A*, 1988, 38, p. 3098.
- [26] BECKE; A.D. "Density-functional thermochemistry. III. The role of exact exchange". *J. Chem. Phys.*, 1993, 98, p. 5648.
- [27] LEE; C., YANG; W., PARR; R. G. "Development of the Colic-Salvetti correlation-energy formula into a functional of the electron density". *Phys. Rev. B*, 1988, 37, p. 785.
- [28] CHAI; J-D., HEAD-GORDON; M. "Long-range corrected hybrid density functionals with damped atom-atom dispersion corrections". *Phys. Chem. Chem. Phys.*, 2008, 10, p. 6615.

- [29] Zhao; Y., Truhlar; D. G. "Exploring the Limit of Accuracy of the Global Hybrid Meta Density Functional for Main-Group Thermochemistry, Kinetics, and Noncovalent Interactions". J. Chem. Theory Comput., 2008, 4, p. 1849.
- [30] HOHENSTEIN; G. E., CHILL; T. S., SHERRILL; D. C. "Assessment of the Performance of the M05-2X and M06-2X Exchange-Correlation Functionals for Noncovalent Interactions in Biomolecules". J. Chem. Theory Comput., 2008, 4, p. 1996.
- [31] STEINMANN; S.N. and et al. "Why are the Interaction Energies of Charge-Transfer Complexes Challenging for DFT?". J. Chem. Theory Comput. 2012, 8, p. 1629.
- [32] FRISCH; M. J. and et. al. Gaussian 09, Revision A.02. Gaussian, nc., Wallingford, CT, 2009.