

A Theoretical Study of The Ni-Catalyzed Reaction Aromatic Amides with Alkynes: C – O(Aryl) /N – H Annulation

Annie Sarko* 

Dr. Mohammad Abd Alhakim Badawi**

(Received 30 / 8 / 2025. Accepted 11 / 2 / 2026)

□ ABSTRACT □

The mechanism of the reaction of amides with alkynes catalyzed by the nickel complex Ni(COD)₂ was studied using the MN12L functional with 6-31G(d) basis sets for the main elements, and SDD with pseudo functions for the nickel atom by applying the SMD and PCM methods. The effect of various solvents (water, toluene, and DMSO) on the activation of the reaction was also studied. Computational results indicate that the SMD method with DMSO is the most energetically favorable, with a free energy barrier (ΔG) of about 8.5 kcal/mol, while the activation free energy (E^\ddagger) is about 15.7 kcal/mol for the TS(B-D) transition state associated with LiOPh group annulation as the rate-determining step. Furthermore, according to the PCM results, toluene is the most energetically favorable compared to the other solvents, with ΔG and E^\ddagger for the rate-determining step being about 18.1 kcal/mol and 22.0 kcal/mol, respectively. The global and local nucleophilic electrophilic indices of the reagents, as well as the topography of non-covalent interactions (NCI) and reduced density gradient (RDG) were analyzed.

Keywords: C-O/N-H annulation, aromatic amides, Parr indices, non-covalent interactions (NCI), reduced density gradient (RDG), density functional theory (DFT).

Copyright




:Latakia University Journal (Formerly Tishreen) -Syria, The authors retain the copyright under a CC BY-NC-SA 04

* Postgraduate Student (Master), Department of Chemistry - Faculty of Science - Latakia University (Formerly Tishreen) , Lattakia - Syria. annie.sarko@latakia-univ.edu.sy

** Professor, Department of Chemistry, Faculty of Sciences, Latakia University(Formerly Tishreen), Lattakia, Syria. badawihakim@gmail.com

دراسة نظرية لتفاعل الأميدات العطرية مع الألكينات المحفزة بالنيكل: نزع الروابط C – O (aryl)/N – H

آني سركو* 

د. محمد عبد الحكيم بدوي**

(تاريخ الإيداع 30 / 8 / 2025. قبل للنشر في 11 / 2 / 2026)

□ ملخص □

درست آلية تفاعل الأميدات مع الألكينات المحفز بمعقد النيكل $Ni(COD)_2$ باستخدام الوظيفة MN12L مع مجموعتي أساس 6-31G(d) للعناصر الأساسية، و SDD مع التتابع الكاذبة لذرة النيكل بتطبيق الطريقتين SMD و PCM. كما دُرِس تأثير مذيبات متنوعة (مثل الماء، والتولوين، و DMSO) في تنشيط التفاعل. تشير النتائج الحاسوبية أن استخدام الطريقة SMD مع المذيب DMSO يعد الأنسب طاقةً، حيث يبلغ حاجز الطاقة الحرة وطاقة التنشيط للمرحلة ذات الصلة بنزع المجموعة LiOPh كمرحلة محددة لسرعة التفاعل نحو 8.5kcal/mol، و 15.7 kcal/mol على الترتيب. فضلاً عن ذلك يعد التولوين تبعاً لنتائج الطريقة PCM الأنسب طاقةً مقارنةً بالمذيبات الأخرى؛ حيث تبلغ قيمة كل من ΔG^\ddagger و E^\ddagger للمرحلة المحددة للسرعة نحو 18.1 و 22.0 بوحدة kcal/mol، على الترتيب. تم تحليل المؤشرات النيكلوفيلية والإلكتروفيلية الشاملة والموضعية للكواشف، وكذلك طوبوغرافية التأثيرات المتبادلة غير التكافؤية (NCI) وتدرج الكثافة المنخفضة (RDG)..

الكلمات المفتاحية: نزع الروابط C-O/N-H، الأميدات العطرية، مؤشرات Parr، التأثيرات المتبادلة غير التكافؤية (NCI)، تدرج الكثافة المنخفضة (RDG)، نظرية الكثافة الوظيفية (DFT).



حقوق النشر : مجلة جامعة اللاذقية (تشرين سابقاً) - سورية، يحتفظ المؤلفون بحقوق النشر بموجب

الترخيص CC BY-NC-SA 04

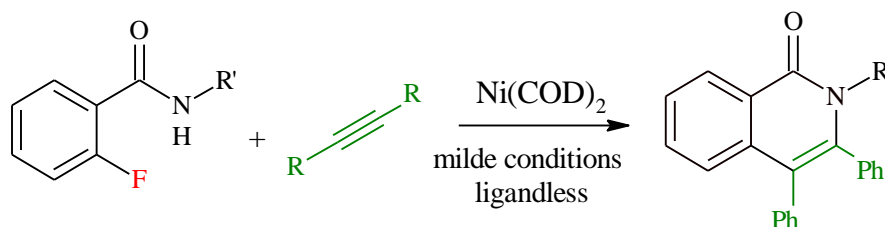
* طالبة ماجستير)، قسم الكيمياء، كلية العلوم، جامعة اللاذقية (تشرين سابقاً)، اللاذقية - سوريا. annie.sarko@latakia-univ.edu.sy

** أستاذ - قسم الكيمياء - كلية العلوم - جامعة اللاذقية (تشرين سابقاً) ، اللاذقية، سوريا.

mohammadabdalhakimbadawi@latakia-univ.edu.sy // badawihakim@gmail.com

مقدمة:

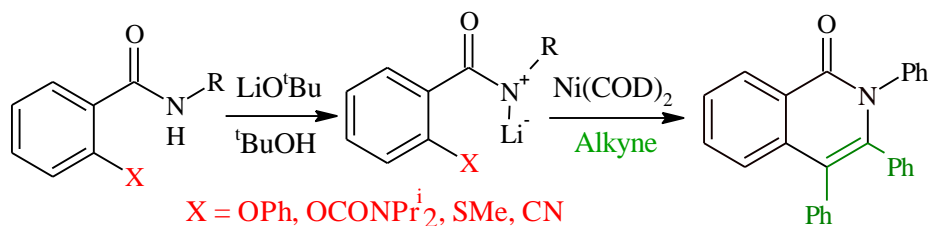
اكتسبت المركبات isoquinolin-1(2H)-ones أهمية كبيرة في العديد من المستحضرات الصيدلانية، والمنتجات الطبيعية، والجزئيات النشطة بيولوجياً، كوحدة هيكلية رئيسية ذات أهمية حيوية لنشاطها الحيوي، كما تُستخدم مشتقاتها على نطاق واسع كوسائط رئيسية في العديد من التحولات العضوية [1-3]، وقد تم تطوير عدد من الطرائق الاصطناعية لبناء هياكل لهذه المركبات على مدى العقود القليلة الماضية [4-7]. تتضمن إحدى طرائق الاصطناع المباشرة لهذه المركبات نزع الرابطتين C – I/N – H المحفزة بالنيكل مع الألكينات [8,9]، كما تمت دراسة المزيد من الطرائق الأخرى، التي تتضمن نزع C – H/N – H مع الألكينات بما في ذلك تنشيط رابطة C – H على نطاق واسع [10-14]. في هذا السياق قام Nohira وزملاؤه في عام 2020 بالإبلاغ عن تفاعل نزع الروابط C – F/N – H المحفزة بالنيكل للأميدات العطرية المستبدلة بأورثو فلورو مع الألكينات [15]، مما أدى إلى إنتاج المركب isoquinolin-1(2H)-ones، والذي يشمل تنشيط الرابطة C – F (المخطط 1) [15].



المخطط 1: نزع الرابطتين C – F/N – H المحفز بالنيكل للأميدات العطرية مع الألكينات.

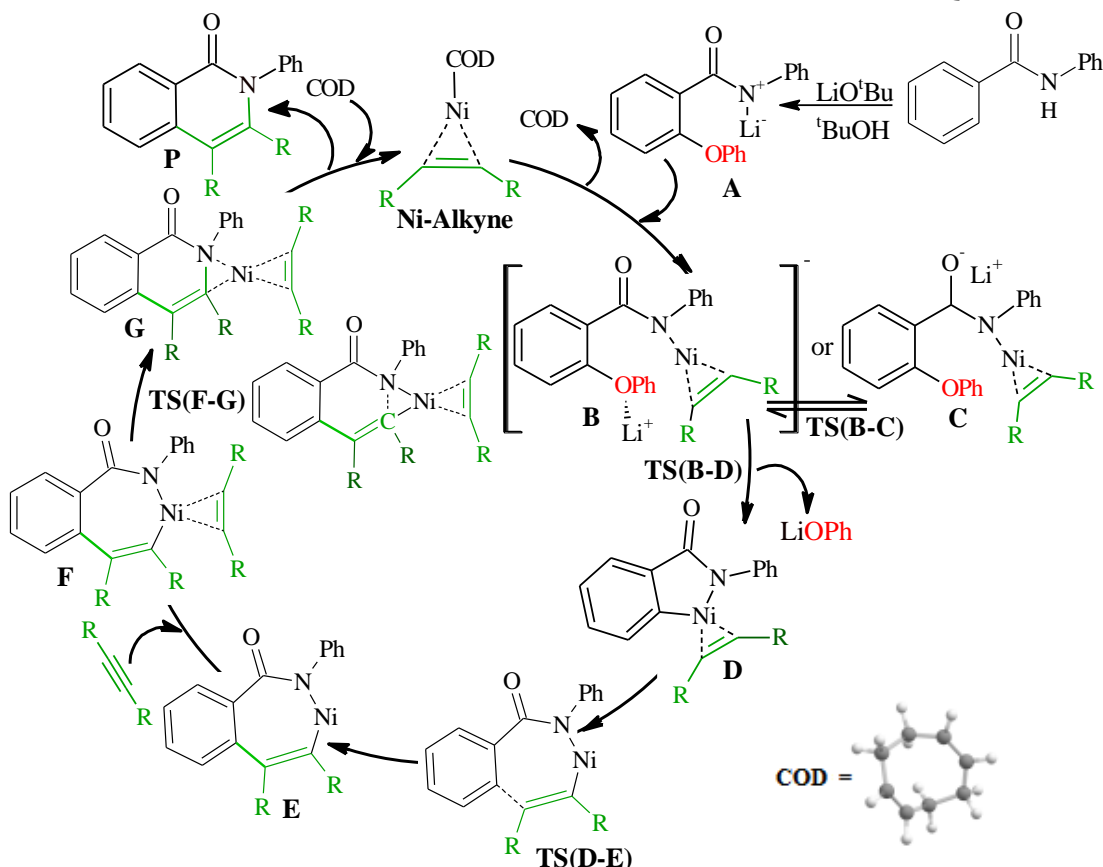
حظيت تفاعلات نزع الرابطة C(aryl) – O بواسطة معقدات المعادن الانتقالية على أهمية كبيرة لتطوير تفاعلات الاقتران المتقطع [16-21]. ثمة مجموعة متنوعة لهذا النوع من التفاعلات تستخدم مشتقات الفينول الإلكتروني، مثل البيفالات، والكرامات، والسلفونات، والأنيسولات كبديل لعملية اقتران هاليدات الأريل، لأنها متاحة بسهولة ولا يتم توليد أي نفايات تحتوي على الهالوجين في أثناء التفاعل. إن المحفزات الأكثر استخداماً على نطاق واسع في مثل هذه التفاعلات لهذه المشتقات المحبة للإلكترونات الحاوية على الأكسجين هي معقدات النيكل. يتطلب نزع الرابطة C(aryl) – O الخاملة بواسطة معقدات النيكل Ni(0) عموماً درجة حرارة عالية بالإضافة إلى ضم مرتبطة مانحة قوية، مثل ثلاثي ألكيل الفوسفين أو N – مرتبطة الكاربين الحلقية غير متجانسة (NHC). على الرغم من دراسة التحولات التي تتضمن تنشيط الرابطة C(aryl) – O كخطوة رئيسية على نطاق واسع، فإن معظم التفاعلات المبلغ عنها حتى الآن تقتصر إلى حد كبير على تفاعلات الاقتران المتبادل [22-24]، وفي هذا السياق، تبقى عملية تنشيط الرابطة C(aryl) – O في أن تكون مجالاً بحثياً غير متطور نسبياً. كما أشار Nohira وزملاؤه أن عملية تحطيم الرابطتين C – F / N – H المحفزة بالنيكل للأميدات الثانوية العطرية مع الألكينات تستمر حتى في حالة عدم وجود مرتبطة وفي درجات حرارة منخفضة (100-40 °C) [15]. إن مفتاح نجاح هذا التفاعل هو استخدام الأساس، الذي يعمل على نزع البروتون من الأميد العطري مما يؤدي إلى تكوين مركب وسطي. نظراً لاستخدام مكافئ واحد للأساس، يكون الوسط عبارة عن ركييزة جيدة، والتي تتفاعل مع المعقد Ni(0) لتعطي مركب نيكل وسطي نشط للغاية. في الأونة الأخيرة، قام Iyori وزملاؤه في عام 2021 [25] بتطبيق منهجية Nohira على تفاعل نزع الروابط C – O/N – H للأميدات العطرية مع الألكينات المؤدي إلى إنتاج المركبات isoquinolin-1(2H)-ones

(المخطط 2) [26-37]، ومن اللافت للنظر أن التفاعل كان قابلاً للتطبيق أيضاً على نزع الروابط C – S/N – H و C – CN الذي يتم عبر تنشيط الروابط C – O، C – S، و C – CN.



المخطط 2: نزع الروابط C – S/N – H، و C – O/N – H، و C – CN/N – H المحفزة بالنيكل للأמידات العطرية مع الألكينات.

استناداً إلى الدراسة النظرية التي قام بها Nohira [15] على تفاعل نزع الرابطتين C – F / N – H، وكذلك إلى الآلية المقترحة من قبل Iyori [25]، يمكن أن تتم عملية نزع الروابط C – O/N – H بالآلية المفصلة المبينة في المخطط 3 مع بعض التعديلات.



المخطط 3: الآلية المفصلة لنزع الروابط C – O/N – H المحفزة بالنيكل للأמיד العطرية مع الألكين.

تبدأ الآلية باستناد الألكين إلى ذرة النيكل ونزع المرتبطة COD (سيكلوأوكتا-1،5-ديين)، ثم يتم ادراج المركب A الذي ينتج عنه تشكل الحالة الوسيطة B التي تقع في حالة توازن مع الحالة الوسيطة C. تتكون الحالة الوسيطة D عبر الحالة الانتقالية TS(B-D) بنزع المجموعة LiOPh. تتشكل E عبر الحالة الانتقالية TS(E-D)،

وينتج عن ادراج الألكين الحالة **F**. ينتج عن تشكل الرابطة C – N عبر الحالة الانتقالية **TS(F-G)** الحالة الوسطية **G**، وأخيراً يؤدي إرجاع المرتبطة COD (سيكلوأوكتا-1،5-ديين) إلى تشكل الناتج **P** وتجدد المحفز. تجدر الإشارة إلى أن Iyori [25] قام بإجراء التفاعل بدون مرتبطات ووجود مرتبطات متنوعة، مثل PPh_3 ، وغيرها، وكان مردود التفاعل بوجود المرتبطات منخفض جداً. كما قام باستخدام مذيبات مختلفة، مثل-N ثنائي ميثيل فورماميد (DMF)، و toluene، و 1,4-dioxane، و ثنائي ميثيل سلفوكسيد (DMSO)، وكان الأخير هو الأنسب. فضلاً عن ذلك، تؤدي مشتقات الأميد، وكذلك مشتقات الألكين تأثيراً واضحاً في مردود التفاعل التجريبي.

أهمية البحث وأهدافه:

تتلخص أهداف البحث بالنقاط الآتية يهدف هذا البحث إلى ما يلي:

1. التحقق من آلية تفاعل الأميدات العطرية مع الألكينات المحفز بالنيكل الموضحة في المخطط 1 التي تتضمن نزع الروابط C – O (aryl)/N – H.
 2. دراسة تأثير بعض المذيبات في الخصائص الترموديناميكية والحركية مقارنة بالحالة الغازية.
 3. تحليل المؤشرات النيكلوفيلية والإلكتروفيلية العامة والموضعية للمواد المتفاعلة التي تعد مهمة لفهم الانتقائية الموضعية للتفاعل.
 4. تحليل طوبوغرافية التأثيرات المتبادلة التكافؤية NCI وكذلك تدرج الكثافة الإلكترونية المنخفضة RDG للحالات الانتقالية لمرحلة التحلق والتي تعد مهمة لمعرفة الحالة الأكثر استقراراً.
- تكمن أهمية البحث كما ذكرنا سابقاً في أن معظم التفاعلات المبلغ عنها حتى الآن تقتصر إلى حد كبير على تفاعلات الاقتران المتبادل، وبذلك، تبقى عملية تنشيط الرابطة C(aryl) – O في أن تكون مجالاً بحثياً مهماً جداً من الناحية التطبيقية والنظرية. ليس من المستغرب أن تصبح نظرية تابعة الكثافة (DFT) الأداة الحسابية المميزة في هذا المجال المهم من الكيمياء الحديثة. في الواقع، أثبت أن DFT تمثل وسيلة قوية لتحسين كفاءة العمليات الحفزية المختلفة وفهمها، بما في ذلك الحفز المتجانس وغير المتجانس.

طرائق البحث ومواده:

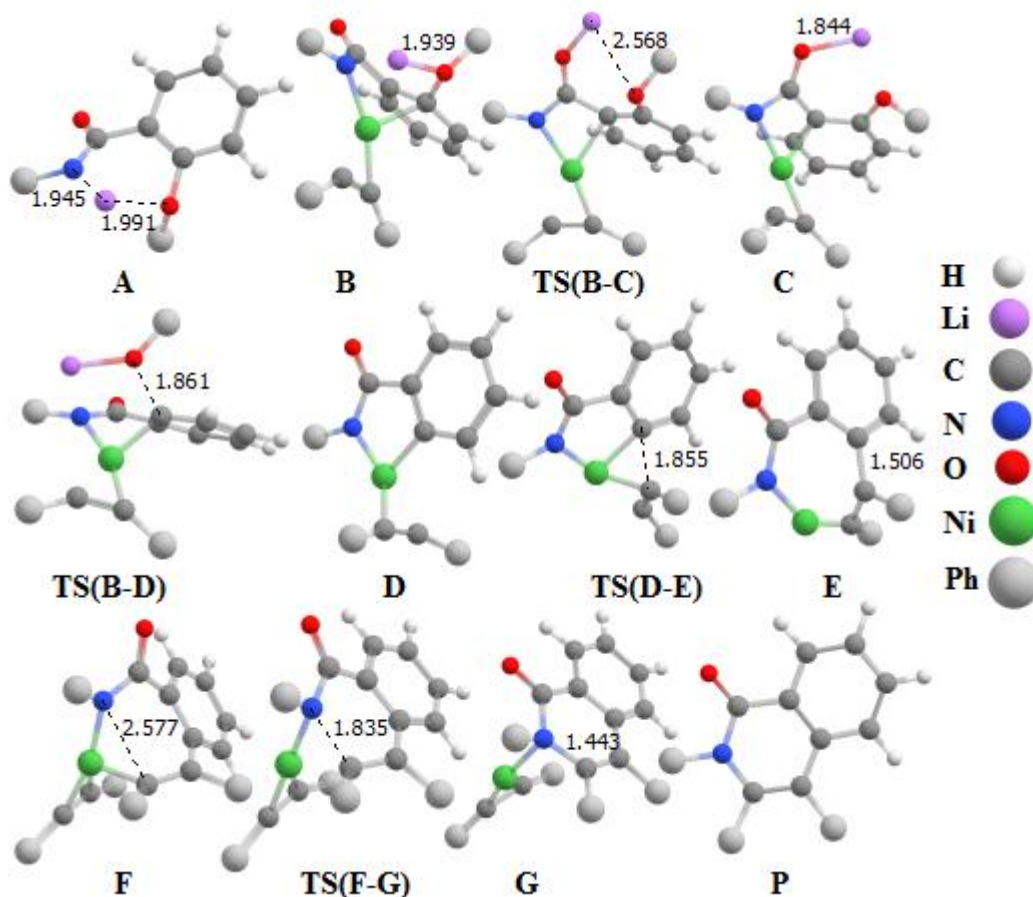
استُخدمت الوظيفة MN12L [38] مع مجموعتي الأساس: 6-31G(d) من أجل العناصر الأساسية، و SDD مخصصة للعناصر الثقيلة مع التوابع الكاذبة من أجل ذرة النيكل للبحث عن هياكل مكونات الدورة الحفزية باستخدام طريقة المذيبات المسندة على الكثافة (SMD) [39] مع المذيب ثنائي ميثيل سلفوكسيد (DMSO) كما هو مُطبق في حزمة برنامج Gaussian03 [40]. حُسبت طاقات البنى الهندسية المتلى لجميع المكونات باستخدام الوظيفة نفسها، ولكن مع مجموعة الأساس 6-31+G(d,p) للذرات الأساسية بتطبيق طريقة الاستقطاب المستمر PCM [41] وكذلك نموذج المذيبات المعتمد على الكثافة (SMD) بوجود مذيبات مختلفة. استُخدمت البرامج NCIplot [43,42]، و VMD [44]، و Multiwfn [45]، لتمثيل التأثيرات المتبادلة غير التكافؤية في الجزيء. حُسبت مؤشرات بار (Parr)، والمؤشرات النيكلوفيلية، والإلكتروفيلية وفقاً للعلاقات الواردة في المراجع [47,46].

النتائج والمناقشة:

1- تحليل البنى الهندسية المثلى للحالات الانتقالية ذات الصلة بالمسارين 1 و2.

يوضح الشكل 1 البنى الهندسية لمكونات الدورة الحفزية لتفاعل التحلق المدروس للإينون الحلقي مع فينيل الأزيد المحددة باستخدام السوية النظرية MN12L/SDD/6-31G(d). يرد في الجدول 2 بعض المميزات للحالات الانتقالية بوجود المذيب DMSO (ثنائي ميثيل سلفوكسيد) بتطبيق الطريقة SMD.

استناداً إلى النتائج الحاسوبية حسب تغيرات طاقة جيبس الحرة (ΔG) على امتداد الدورة الحفزية بدءاً من المواد المتفاعلة كنقطة بدء للحساب (الشكل 1). تجدر الإشارة إلى أنه في أثناء تحديد البنية الهندسية للحالة الانتقالية TS(B-D) تُثبت الرابطة C – O عند القيمة نفسها في الحالة الغازية وبوجود المذيب DMSO، وذلك بسبب عدم الحصول على التوافق التام.



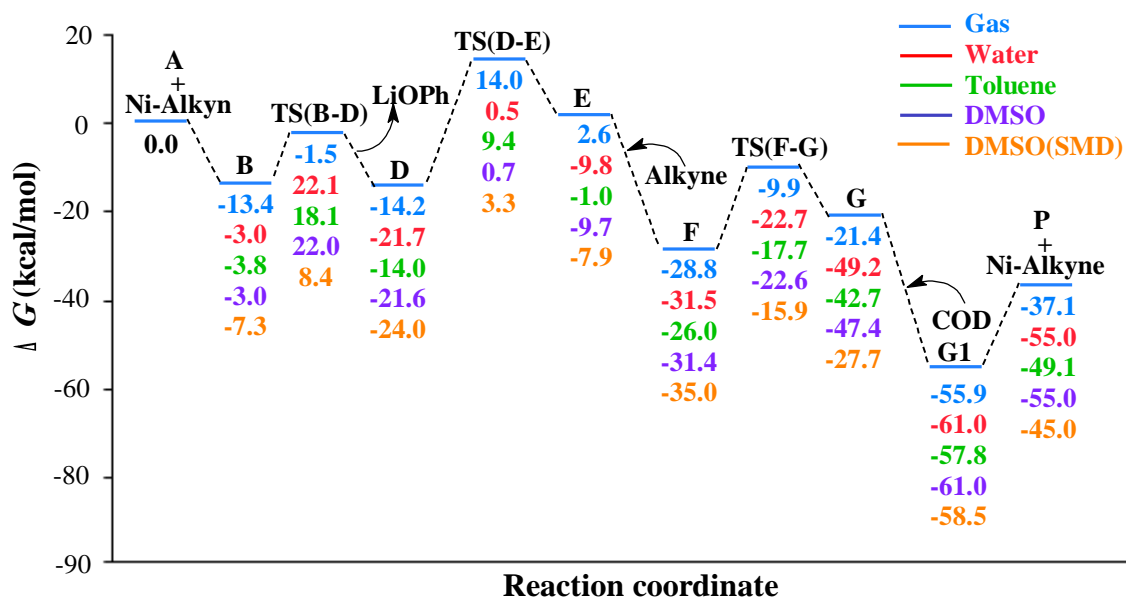
الشكل 1. البنى الهندسية لمكونات الدورة الحفزية المحددة باستخدام الوظيفة MN12L مع مجموعتي الأساس SDD (مجموعة قواعد حسابية تستخدم للعناصر الثقيلة) لذرة النيكل و6-31G(d) للعناصر الأساسية بتطبيق الطريقة SMD (نموذج الإذابة المعتمد على الكثافة) مع المذيب DMSO (ثنائي ميثيل سلفوكسيد)

الجدول (1-3). بعض المسافات الفاصلة بين الذرات (بوحدة Å) للحالات الانتقالية مع تواتراتها العقدية الموافقة.

Transition state	Distance	Gas	Imag. Freq. (cm ⁻¹)	DMSO (SMD)	Imag. Freq. (cm ⁻¹)
TS(B-D)	C – O	1.861	299.0i	1.861	335.7i
TS(D-E)	C – C	1.848	316.0i	1.855	318.1i
TS(F-G)	C – N	1.843	353.2i	1.835	363.3i

2- تحليل تغيرات طاقات جيبس الحرة على امتداد الدورة الحفزية:

يوضح الشكل (2-3) مقارنة بين منحنيات الطاقة الموافقة للبنية الهندسية لمكونات الدورة الحفزية في الحالة الغازية، وبوجود المذيبات الماء، والتولوين، و DMSO بتطبيق الطريقة نموذج الوسط المستقطب المستمر (PCM)، وكذلك بوجود المذيب DMSO بتطبيق الطريقة SMD. كما هو واضح من هذا الشكل وجود اختلافات واضحة بالقيم. تجدر الإشارة هنا إلى أن الطريقة PCM تعمل على تحسين قيم طاقة البنية الهندسية لمكونات الدورة الحفزية في الحالة الغازية بوجود مذيبات مختلفة (الماء أو التولوين أو DMSO)، ثم تستخدم هذه القيم لحساب تغيرات طاقات جيبس الحرة، في حين تعمل الطريقة SMD بالبحث على البنية الهندسية لمكونات التفاعل بوجود المذيب DMSO، وبذلك فتغيرات طاقات جيبس الحرة عائدة للبنية الهندسية بوجود المذيب DMSO ستختلف عما هي في الحالة الغازية.

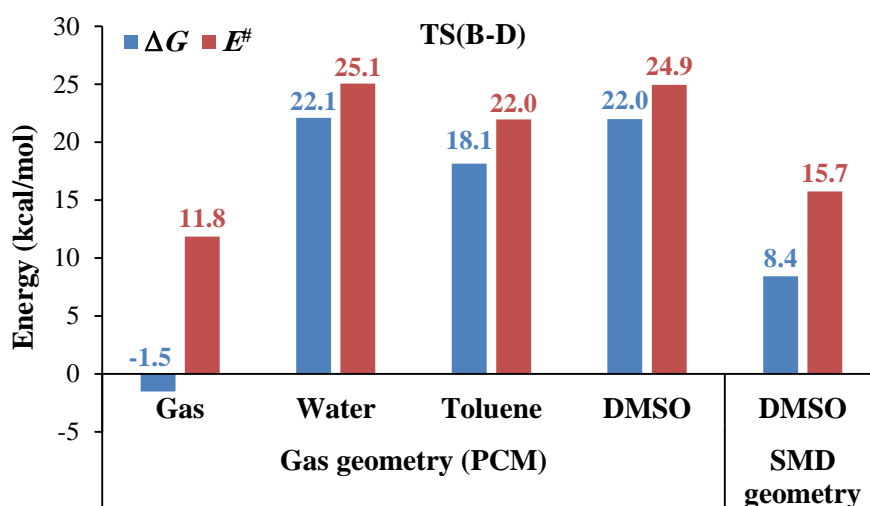


الشكل 2. تغيرات طاقات جيبس الحرة على امتداد الدورة الحفزية للحالة الغازية وبوجود الماء، والتولوين، و DMSO المحسوبة باستخدام البنية الهندسية الغازية بتطبيق الطريقة PCM، وكذلك وبوجود المذيب DMSO من أجل البنية الهندسية لمكونات الدورة الحفزية المحددة بتطبيق الطريقة SMD.

3- تحليل ΔG و E[#] لمرحلة نزع LiOPh وتأثير المذيبات:

نلاحظ من الشكل 2 السابق أن مرحلة نزع المجموعة LiOPh؛ أي TS(B-D) في الحالة الغازية يقابلها أخفض حاجز طاقة حرة الذي يبلغ نحو 1.5 kcal/mol، في حين تصبح هذه الحواجز أعلى بوجود المذيبات الماء، والتولوين، و DMSO عند تطبيق الطريقة PCM، وكذلك بوجود DMSO بتطبيق الطريقة SMD، حيث يوضح

الشكل 3 مخطط تغيرات ΔG وطاقات التنشيط الحرة E^\ddagger ذات الصلة بمرحلة نزع المجموعة LiOPh. كما هو واضح من الشكل 3 أن أخفض حاجز طاقة لمرحلة نزع LiOPh يعزى إلى الطريقة SMD بوجود المذيب DMSO وبالبلغ نحو 8.4 kcal/mol مقارنة بالحالة الغازية باستخدام الطريقة PCM مع المذيب نفسه (22.0 kcal/mol) من جهة أخرى، نلاحظ أن ΔG بوجود التولوين أخفض مما هو بوجود الماء و DMSO بنحو 4.0 kcal/mol و 3.9 kcal/mol عند تطبيق الطريقة PCM. يشير الشكل 2 من الوهلة الأولى أن المرحلة المحددة لسرعة التفاعل هي المرحلة تشكل الرابطة C - C الناتجة عن اقتران ذرة الكربون للألكين مع ذرة الكربون التي تم عندها نزع المجموعة LiOPh؛ أي الحالة الانتقالية TS(D-E). ولكن هذا يعزى إلى الحالة الغازية، وعند مقارنة قيم هذه الحالات مع الحالات TS(B-D) بوجود المذيبات سنلاحظ أن الطاقة الموافقة للحالة TS(B-D) أعلى مما هي (TS(D-E)، وبذلك فهي تمثل المرحلة المحددة لسرعة التفاعل المدروس. فمثلاً نجد من أجل الماء أن قيمة ΔG للحالة TS(B-D) و TS(D-E) تبلغ نحو 22.1 kcal/mol و 0.5 kcal/mol، على الترتيب (الشكل 3). نستنتج أخيراً أن استخدام الطريقة SMD بوجود المذيب DMSO تعد الأنسب طاقياً للتحقق من آلية تفاعل نزع الروابط C - O(aryl)/N - H.

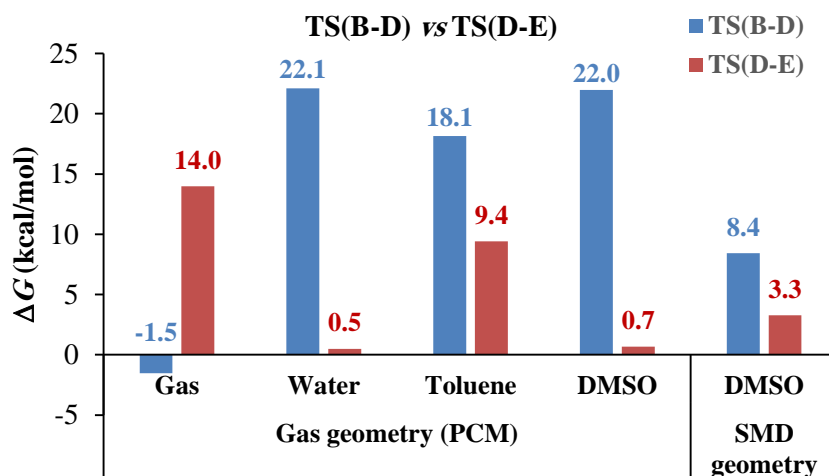


الشكل 3. مخططات تغيرات ΔG وطاقة التنشيط الحرة E^\ddagger لمرحلة نزع المجموعة LiOPh في الحالة الغازية وبوجود الماء، والتولوين، و DMSO كمذيبات بتطبيق الطريقة PCM، وكذلك بوجود المذيب DMSO بتطبيق الطريقة SMD؛ حيث $E^\ddagger = \Delta G[\text{TS(B-D)} - \text{B}]$ (انظر الشكل 2).

4_ تحليل ΔG و E^\ddagger لمرحلة تشكل الرابطة C - C وتأثير المذيبات:

يمثل الشكل 4 مخطط تغيرات طاقات جيبس الحرة لمرحلة تشكل الرابطة C - C الناتجة عن اقتران ذرة الكربون للألكين مع ذرة الكربون التي عندها تم نزع المجموعة LiOPh؛ أي الحالة TS(D-E)، وكذلك طاقات التنشيط الحرة في الحالة الغازية وبوجود مذيبات متنوعة بتطبيق الطريقتين PCM و SMD المذكورتين سابقاً. على الرغم من أن الماء و DMSO كمذيبين يؤديان إلى انخفاض قيم كل من ΔG للحالة TS(D-E) و E^\ddagger مقارنة بالحالة الغازية، وكذلك بوجود مذيب التولوين، إلا أن تطبيق الطريقة SMD مع المذيب DMSO تبقى الأنسب تبعاً لتحليل المرحلة الأولية TS(B-D) لنزع المجموعة LiOPh كمرحلة محددة لسرعة التفاعل؛ إذ يبلغ حاجز الطاقة الحرة ΔG وطاقة

التشيط الحرة $E^{\#}$ نحو 3.3 kcal/mol و 27.3 kcal/mol. عموماً، تعد المراحل الأخيرة الموضحة في الشكل 1 بعد مرحلة تشكل الرابطة C – C تلقائية في جميع الحالات المدروسة.



الشكل 4. مخططات تغيرات ΔG وطاقة التشيط الحرة $E^{\#}$ لمرحلة تشكل الرابطة C – C في الحالة الغازية وبوجود الماء، والتولين، و DMSO كمذيبات بتطبيق الطريقة PCM، وكذلك وبوجود المذيب DMSO بتطبيق الطريقة SMD؛ حيث $E^{\#} = \Delta \Delta G[\text{TS}(E-D) - D]$. [انظر الشكل (2-3)].

5_ تحليل المؤشرات النيكلوفيلية والإلكتروفيلية الشاملة والموضعية للكواشف:

حددت المؤشرات النيكلوفيلية والإلكتروفيلية الشاملة والموضعية للمواد المتفاعلة تبعاً للعلاقات الواردة في المراجع [47,46]، حيث تمثل P_k^+ و P_k^- وظائف Parr. ترد قيم المؤشرات العامة والموضعية المحسوبة باستخدام السوية النظرية MN12L/6-31G(d)-SDD في الجدولين 2 و 3 على الترتيب بتطبيق الطريقة SMD بوجود المذيب DMSO الموافقة للمعقد Ni-Alkyne والمركب A المبينين في الشكل 5.

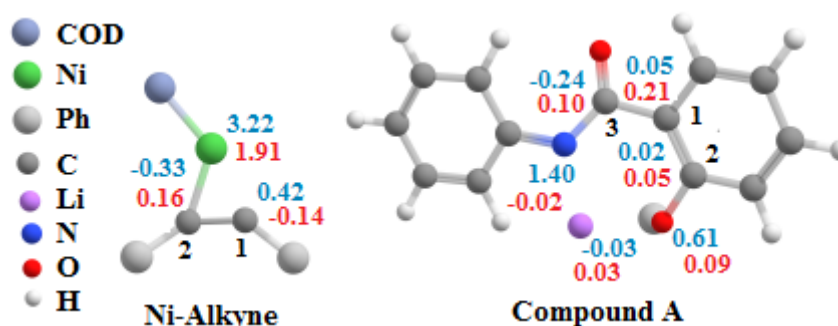
نلاحظ من الجدول 2 أن المعقد Ni-Alkyne والحالة الوسطية A لهما مؤشرين نكلوفيليين متقاربين 3.49 eV و 3.33 eV، على الترتيب، ويصنفان تبعاً لهتين القيمتين ضمن النيكلوفيليات القوية [47]. بالمقابل، تكون قيمة المؤشر الإلكتروني للمعقد ($\omega = 1.73$ eV) أكبر بنحو 0.45 eV مقارنة بالمركب A، ويصنفان ضمن الإلكترونيات القوية [47]، وبذلك يكون المعقد Ni-Alkyne أقوى من المركب A إلكتروفيلياً. فضلاً عن ذلك، نلاحظ من الجدول 2 أيضاً أن للحالة الوسطية A كمون كيميائي ($\mu = -2.98$ eV) أعلى مقارنة بمعقد

الجدول 2: قيم المؤشرات النيكلوفيلية والإلكتروفيلية الشاملة (eV) لفينيل أزيد والحالة الوسطية A مع قيم انتقال الكثافة الإلكترونية العامة (GEDT) ذات الصلة بالحالتين TS1 و TS2.

Compound	μ	η	ω	N
Ni-Alkyne	-3.13	2.83	1.73	3.49
Intermediate A	-2.98	3.46	1.28	3.33

الجدول 3: قيم المؤشرات النيكلوفيلية الإلكترونية الموضعية (eV) لفينيل أزيد والحالة الوسطية A مع وظائف Parr.

Ni-Alkyne	Parr Function		Electrophilic indices	Nucleophilic indices	
	Atom	P_k^+	P_k^-	ω_k	N_k
Ni		1.10	0.92	1.91	3.22
C1		-0.08	0.12	0.14	0.42
C2		0.09	-0.10	0.16	-0.33
Intermediate A					
Atom	P_k^+	P_k^-	ω_k	N_k	
N	-0.01	0.42	-0.02	1.40	
O	0.07	0.18	0.09	0.61	
C1	0.17	0.01	0.21	0.05	
C2	0.04	0.01	0.05	0.02	



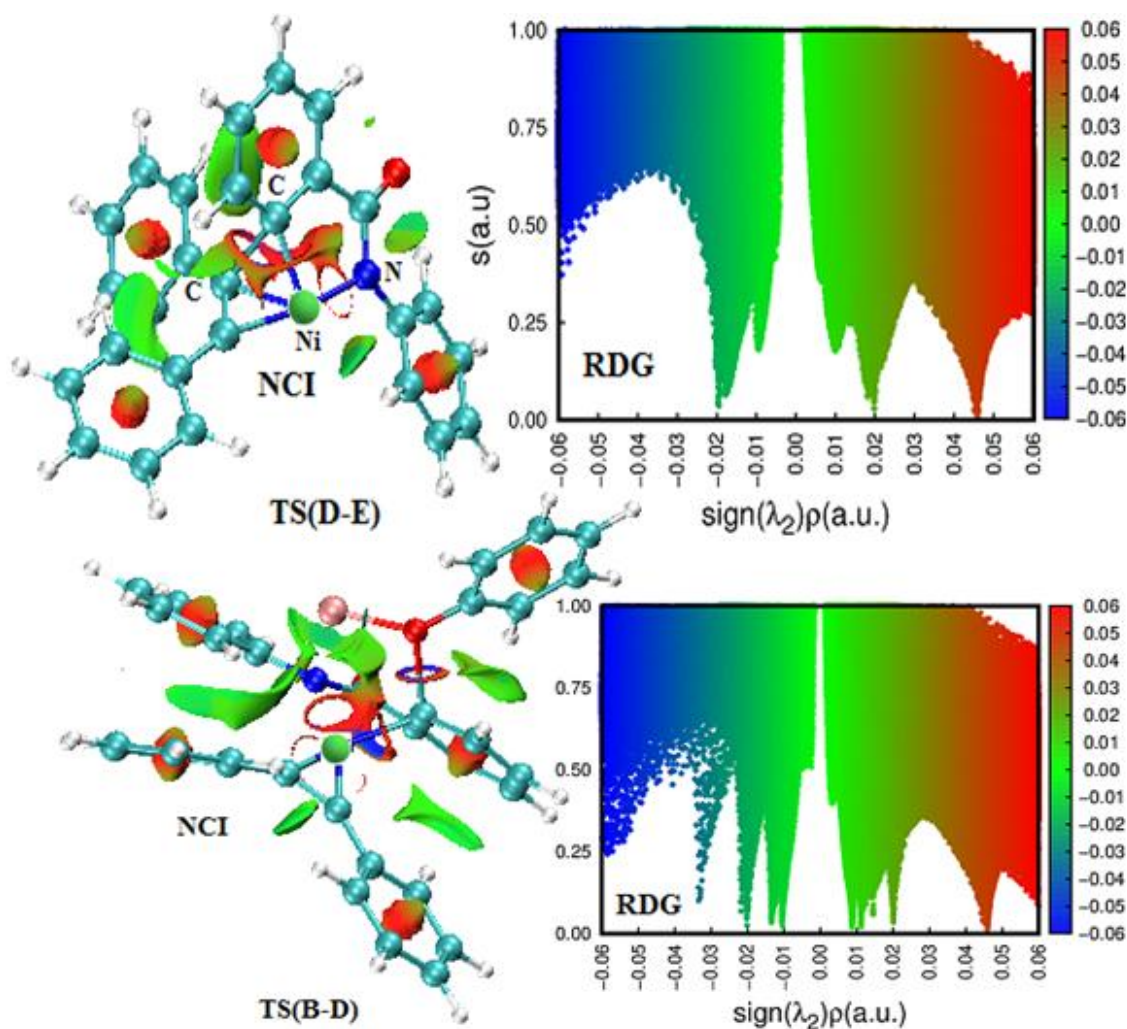
الشكل 5: توزيع المؤشرات النيكلوفيلية (الأرقام الزرقاء) والإلكتروفيلية (الأرقام الحمراء) على بعض المراكز الذرية في المعقد Ni-Alkyne والمركب A.

النيكل، وهذا ما يشير إلى أن تدفق الكثافة الإلكترونية يحدث من الحالة الوسطية A إلى معقد النيكل. تشير النتائج في الجدول 3 إلى أن ذرة الأزوت N تعد أكثر المراكز نيكلوفيلية ($N_N = 1.40$ eV) في المركب A، في حين تعد ذرة النيكل في المعقد Ni-Alkyne أكثر المراكز إلكتروفيلية ($\omega_{Ni} = 1.91$ eV) مقارنة بالذرات الأخرى في المركب A، ومن المفترض أن تقوم ذرة النيكل للمعقد بالهجوم النيكلوفيلي على ذرة الأزوت في المركب A، وفي الوقت نفسه تقوم بالهجوم الإلكتروني على ذرة الكربون C2 ($\omega_{C2} = 0.05$ eV)، وهذا ما يتفق مع بنية الحالة الوسطية المثلى B (انظر الشكل 1).

6_ تحليل التفاعلات غير التكافؤية (NCI):

استخدمت، كما ذكرنا سابقاً، نظرية الكم للذرات في الجزيئات (QTAIM) التي قدمها Bader [48-50] على نطاق واسع للكشف عن التأثيرات التكافؤية وغير التكافؤية في الجمل الجزيئية. يؤدي لابلاسيان الكثافة الإلكترونية $\nabla^2_{\rho(r)}$ دوراً مهماً في وصف هذه التأثيرات الموجودة في الجمل الجزيئية. قدم Yang وزملاؤه [42,43] برنامجاً في عام 2011 لرسم أسطح التدرج التكافؤية وغير التكافؤية، والتي يتم تحديدها بواسطة إشارة المقدار $\text{sign}(\lambda_2)\rho(r)$ لأحد مكونات لابلاسيان للكثافة الإلكترونية ρ . يوضح الشكل 6 أسطح التأثيرات المتبادلة

غير التكافؤية (NCI) وتدرج الكثافة المنخفضة (RDG) بدلالة $\text{sign}(\lambda_2)\rho(r)$ لكل من الحالتين **TS(D-E)** و**TS(B-D)**. تجدر الإشارة هنا إلى أن الأسطح الخضراء، والحمراء، والزرقاء تعزى إلى التأثيرات المتبادلة من نوع فان دير فالس، والتأثيرات التنافرية والتجاذبية، على الترتيب. نلاحظ من مخطط NCI في الشكل 7 وجود دائرة حمراء (قوى تنافر) بين ذرات الكربون في منطقة الارتباط في **TS(D-E)** مع لون أزرق طفيف، وهذا يدل على بدء تشكل الرابطة C – C، وفي الوقت نفسه نلاحظ الظاهرة نفسها بين الذرة Ni والذرة C، وكذلك بين الذرة Ni والذرة N ولكن أقل احمراراً، وهذا يدل على ابتعاد الذرة Ni عن الذرة C عند اقتراب ذرتي الكربون لتشكل الرابطة C – C، أما بالنسبة للحالة **TS(B-D)**، فنلاحظ من مخطط NCI وجود دائرة حمراء بين الذرة O في المجموعة LiOPh وذرة الكربون مع أزرق طفيف، وهذا يدل على انقطاع المجموعة، وكذلك وجود دائرة زرقاء بين الذرة Ni وذكرة الكربون نفسها مع أحمر طفيف، وهذا دليل على تشكل الرابطة بين الذرتين، وهذا ما يتوافق مع البنية الهندسية المثلى للحالة الوسطية **D**.



الشكل 6: مخططات NCI و RDG بدلالة إشارة $\text{sign}(\lambda_2)\rho(r)$ للحالتين الانتقاليين **TS(B-D)** و**TS(D-E)**.

الاستنتاجات والتوصيات:

- تم في هذا البحث التحقق من آلية نزع الروابط C – O(aryl)/N – H المحفزة بالنيكل للأميدات العطرية مع الألكينات، واستناداً إلى تحليل النتائج الحاسوبية تم التوصل إلى النتائج الأساسية الآتية:
1. درست آلية تفاعل نزع الروابط C – O(aryl)/N – H للأميدات العطرية مع الألكينات المحفز بالنيكل بطرائق مختلفة لأول مرة عند المستوى النظري MN12L/6-31G(d)-SDD باستخدام الطريقتين SMD وPCM مع المذيب DMSO، وتعد الأولى الأنسب طاقياً.
 2. تبدي المذيبات المتنوعة (الماء، وDMSO، والتولوين) تأثيراً مختلفاً في تنشيط التفاعل، ويعد التولوين الأنسب من حيث حاجز الطاقة الحرة وكذلك طاقة التنشيط مقارنة بالمذيبات الأخرى وفقاً لنتائج الطريقة PCM.
 3. يؤكد تحليل المؤشرات النيكلوفيلية والإلكتروفيلية تبعاً للمراكز النيكلوفيلية والإلكتروفيلية الموضعية للحالة الوسطية A ومعدن النيكل على تشكل الحالة الوسطية B أو C. وتبعاً للمؤشرات العامة، يصنف المعدن Ni-Alkyle وكذلك الحالة A من النيكلوفيلات والإلكتروفيلات القوية، ولكن يعد الأول الأقوى.
 4. يؤكد تحليل طوبوغرافية NCI وRGD استقرارية الحالات الانتقالية TS(B-D) ذات الصلة بمرحلة نزع المجموعة LiOPh ومرحلة تشكل الرابطة TS(D-E)، وهذا يتوافق مع تحليل تغيرات طاقات جيبس الحرة. ينصح بإعادة إجراء التفاعل المدروس تجريبياً باستخدام التولوين كمذيب الذي يعد الأنسب طاقياً، وإعادة الدراسة النظرية باستخدام مرتببات متنوعة (مانحة للإلكترونات أو آخذة) لمعدن النيكل لظهور تأثير طبيعة المرتبطة في فعالية التفاعل.

References:

- [1] G. R. Pettit, Y. Meng, D. L. Herald, K. A. N. Graham, R. K. Pettit, and D. L. Doubek, "Isolation and structure of ruprechstyryl from Ruprechtia tangarana," *J. Nat. Prod.*, vol. 66, no. 8, pp. 1065–1069, 2003.
- [2] J. H. Rigby, U. S. M. Maharoo, and M. E. Mateo, "Studies on the narciclasine alkaloids: Total synthesis of (+)-narciclasine and (+)-pancratistatin," *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 122, no. 28, pp. 6624–6628, 2000.
- [3] S. Guo, L. Sun, Y. Liu, N. Ma, X. Zhang, and X. Fan, "Rh(III)-catalyzed oxidative spirocyclization of isoquinolones with α -diazo-1,3-indanediones," *Org. Lett.*, vol. 21, no. 11, pp. 4082–4086, 2019.
- [4] A. Poater, S. V. C. Vummaleti, and L. Cavallo, "Catalytic role of nickel in the decarbonylative addition of phthalimides to alkynes," *Organometallics*, vol. 32, no. 21, pp. 6330–6336, 2013.
- [5] H. Wang and S. Yu, "Synthesis of Isoquinolones Using Visible-Light-Promoted Denitrogenative Alkyne Insertion of 1,2,3-Benzotriazinones," *Org. Lett.*, vol. 17, pp. 4272–4275, 2015.
- [6] Z.-J. Fang, S.-C. Zheng, Z. Guo, J.-Y. Guo, B. Tan, and X.-Y. Liu, "Asymmetric synthesis of axially chiral isoquinolones: nickel-catalyzed denitrogenative transannulation," *Angew. Chem. Int. Ed.*, vol. 127, no. 33, pp. 9664–9668, 2015.
- [7] X.-T. Min, D.-W. Ji, and H. Zheng, "Cobalt-Catalyzed Regioselective Carboamidation of Alkynes with Imides Enabled by Cleavage of C-N and C-C Bonds," *Org. Lett.*, vol. 22, pp. 3386–3391, 2020.

- [8] C.-C. Liu, K. Parthasarathy, and C.-H. Cheng, "Synthesis of highly substituted isoquinolone derivatives by nickel-catalyzed annulation of 2-halobenzamides with alkynes," *Org. Lett.*, vol. 12, no. 15, pp. 3518–3521, 2010.
- [9] W.-Z. Weng, J. Xie, and B. Zhang, "Mild and efficient synthesis of indoles and isoquinolones via a nickel-catalyzed Larock-type heteroannulation reaction," *Org. Biomol. Chem.*, vol. 16, no. 21, pp. 3983–3988, 2018.
- [10] S. Tang, D. Wang, Y. Liu, L. Zeng, and A. Lei, "Cobalt-catalyzed electrooxidative C-H/N-H [4+2] annulation with ethylene or ethyne," *Nature Commun.*, vol. 9, p. 798, 2018.
- [11] D. Kalsi, S. Dutta, N. Barsu, M. Rueping, and B. Sundararaju, "Room-temperature C–H bond functionalization by merging cobalt and photoredox catalysis," *ACS Catal.*, vol. 8, no. 9, pp. 8115–8120, 2018.
- [12] R. Mei, N. Sauermann, J. C. A. Oliveira, and L. Ackermann, "Electroremovable traceless hydrazides for cobalt-catalyzed electro-oxidative C-H/N-H activation with internal alkynes," *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 140, no. 25, pp. 7913–7921, 2018.
- [13] K. Yamazaki, A. Obata, A. Sasagawa, Y. Ano, and N. Chatani, "Computational Mechanistic Study on the Nickel-Catalyzed C-H/N-H Oxidative Annulation of Aromatic Amides with Alkynes: The Role of the Nickel(0) Ate Complex," *Organometallics*, vol. 38, pp. 248–255, 2019.
- [14] A. Obata, A. Sasagawa, K. Yamazaki, Y. Ano, and N. Chatani, "Nickel-catalyzed oxidative C-H/N-H annulation of N-heteroaromatic compounds with alkynes," *Chem. Sci.*, vol. 10, no. 11, pp. 3242–3248, 2019.
- [15] I. Nohira, S. Liu, R. Bai, Y. Lan, and N. Chatani, "Nickel-catalyzed C-F/N-H annulation of aromatic amides with alkynes: Activation of C-F bonds under mild reaction conditions," *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 142, no. 41, pp. 17306–17311, 2020.
- [16] S. M. Pound and M. P. Watson, "Asymmetric synthesis via stereospecific C–N and C–O bond activation of alkyl amine and alcohol derivatives," *Chem. Commun.*, vol. 54, no. 87, pp. 12286–12301, 2018.
- [17] C. Lin, F. Gao, and L. Shen, "Advances in Transition Metal-Catalyzed Selective Function- alization of Inert C– O Bonds Assisted by Directing Groups," *Adv. Synth. Catal*, vol. 361, pp. 3915–3924, 2019.
- [18] Z. Qiu and C. J. Li, "Transformations of less-activated phenols and phenol derivatives via C–O cleavage," *Chem. Rev.*, vol. 120, no. 18, pp. 10454–10515, 2020.
- [19] F. Liu, H.-J. Jiang, Y. Zhou, and Z.-J. Shi, "Direct transformation of arenols based on C–O activation: Direct transformation of arenols based on C-O activation," *Chin. J. Chem.*, vol. 38, no. 8, pp. 855–863, 2020.
- [20] T. Zhou and M. Szostak, "Palladium-catalyzed cross-couplings by C–O bond activation," *Catal. Sci. Technol.*, vol. 10, no. 17, pp. 5702–5739, 2020.
- [21] T. B. Boit, A. S. Bulger, J. E. Dander, and N. K. Garg, "Activation of C–O and C–N bonds using non-precious-metal catalysis," *ACS Catal.*, vol. 10, no. 20, pp. 12109–12126, 2020.
- [22] A. Correa, T. León, and R. Martin, "Ni-catalyzed carboxylation of C(sp²)– and C(sp³)–O bonds with CO₂," *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 136, no. 3, pp. 1062–1069, 2014.
- [23] A. Correa and R. Martin, "Ni-catalyzed direct reductive amidation via C–O bond cleavage," *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 136, no. 20, pp. 7253–7256, 2014.

- [24] Y. Li, K. Wang, Y. Ping, Y. Wang, and W. Kong, "Nickel-catalyzed domino Heck cyclization/Suzuki coupling for the synthesis of 3,3-disubstituted oxindoles," *Org. Lett.*, vol. 20, no. 4, pp. 921–924, 2018.
- [25] Y. Iyori, R. Ueno, A. Morishige, and N. Chatani, "Nickel-catalyzed C–O/N–H, C–S/N–H, and C–CN/N–H annulation of aromatic amides with alkynes: C–O, C–S, and C–CN activation," *Chem. Sci.*, vol. 12, no. 5, pp. 1772–1777, 2021.
- [26] V. P. Boyarskiy, D. S. Ryabukhin, N. A. Bokach, and A. V. Vasilyev, "Alkenylation of arenes and heteroarenes with alkynes," *Chem. Rev.*, vol. 116, no. 10, pp. 5894–5986, 2016.
- [27] R. Santhoshkumar and C. H. Cheng, "Reaching green: heterocycle synthesis by transition metal-catalyzed C–H functionalization in sustainable medium," *Chem. Eur. J.*, vol. 25, no. 40, pp. 9366–9384, 2019.
- [28] L. Ackermann, "Metalla-electrocatalyzed C–H activation by earth-abundant 3d metals and beyond," *Acc. Chem. Res.*, vol. 53, no. 1, pp. 84–104, 2019.
- [29] R. Mei, U. Dhawa, R. C. Samanta, W. Ma, J. Wencel-Delord, and L. Ackermann, "Cobalt-catalyzed oxidative C–H activation: strategies and concepts," *ChemSusChem*, vol. 13, no. 13, pp. 3306–3356, 2020.
- [30] Y. Nishii and M. Miura, "Cp* M-catalyzed direct annulation with terminal alkynes and their surrogates for the construction of multi-ring systems," *ACS Catal.*, vol. 10, no. 17, pp. 9747–9757, 2020.
- [31] K. Sun, J. Lei, Y. Liu, B. Liu, and N. Chen, "Electrochemically enabled intramolecular and intermolecular annulations of alkynes," *Adv. Synth. Catal.*, no. adsc.202000876, 2020.
- [32] H. Wang and S. Yu, "Synthesis of isoquinolones using visible-light-promoted denitrogenative alkyne insertion of 1, 2, 3-benzotriazinones," *Organic Letters*, vol. 17, no. 17, pp. 4272–4275, 2015.
- [33] Z.-J. Fang, S.-C. Zheng, Z. Guo, J.-Y. Guo, B. Tan, and X.-Y. Liu, "Asymmetric Synthesis of Axially Chiral Isoquinolones: Nickel-Catalyzed Denitrogenative Transannulation," *Angew. Chem. Weinheim Bergstr. Ger.*, vol. 127, no. 33, pp. 9664–9668, 2015.
- [34] W.-Z. Weng, J. Xie, and B. Zhang, "Mild and efficient synthesis of indoles and isoquinolones via a nickel-catalyzed Larock-type heteroannulation reaction," *Org. Biomol. Chem.*, vol. 16, no. 21, pp. 3983–3988, 2018.
- [35] H. Xie, Q. Xing, Z. Shan, F. Xiao, and G. J. Deng, "Nickel-Catalyzed Annulation of o-Haloarylamidines with Aryl Acetylenes: Synthesis of Isoquinolone and 1-Aminoisoquinoline Derivatives," *Advanced Synthesis & Catalysis*, vol. 361, no. 8, pp. 1896–1901, 2019.
- [36] L. Capdevila, T. H. Meyer, S. Roldán-Gómez, J. M. Luis, L. Ackermann, and X. Ribas, "Chemodivergent nickel(0)-catalyzed arene C–F activation with alkynes: unprecedented C–F/C–H double insertion," *ACS Catal.*, vol. 9, no. 12, pp. 11074–11081, 2019.
- [37] X. T. Min, D. W. Ji, H. Zheng, B. Z. Chen, Y. C. Hu, B. Wan, and Q. A. Chen, "Cobalt-catalyzed regioselective carboamidation of alkynes with imides enabled by cleavage of C–N and C–C bonds," *Org. Lett.*, vol. 22, no. 9, pp. 3386–3391, 2020.
- [38] R. Peverati and D. G. Truhlar, "An improved and broadly accurate local approximation to the exchange-correlation density functional: the MN12-L functional for electronic structure calculations in chemistry and physics," *Phys. Chem. Chem. Phys.*, vol. 14, no. 38, pp. 13171–13174, 2012.

- [39] A. V. Marenich, C. J. Cramer, and D. G. Truhlar, “Universal solvation model based on solute electron density and on a continuum model of the solvent defined by the bulk dielectric constant and atomic surface tensions,” *J. Phys. Chem. B*, vol. 113, no. 18, pp. 6378–6396, 2009.
- [40] Frisch MJ, Trucks GW, Schlegel HB, Scuseria GE, Robb MA, Cheeseman JR, Scalmani G, Barone VP, Petersson GA, Nakatsuji HJ, Li X. Gaussian 16 Revision A. 03, 2016. Gaussian Inc. Wallingford CT. 2016;1:5.
- [41] M. Cossi, G. Scalmani, N. Rega, and V. Barone, “New developments in the polarizable continuum model for quantum mechanical and classical calculations on molecules in solution,” *J. Chem. Phys.*, vol. 117, no. 1, pp. 43–54, 2002.
- [42] E. R. Johnson, S. Keinan, P. Mori-Sánchez, J. Contreras-García, A. J. Cohen, and W. Yang, “Revealing noncovalent interactions,” *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 132, no. 18, pp. 6498–6506, 2010.
- [43] J. Contreras-García *et al.*, “NCIPLOT: a program for plotting noncovalent interaction regions,” *J Chem Theory and Comput*, vol. 7, no. 3, pp. 625–632, 2011.
- [44] W. Humphrey, A. Dalke, and K. Schulten, “VMD: visual molecular dynamics,” *J. Mol. Graph.*, vol. 14, no. 1, pp. 33–8, 27–8, 1996.
- [45] T. Lu and F. Chen, “Multiwfn: a multifunctional wavefunction analyzer,” *J. Comput. Chem.*, vol. 33, no. 5, pp. 580–592, 2012.
- [46] L. R. Domingo, M. Ríos-Gutiérrez, and P. Pérez, “Applications of the conceptual Density Functional Theory indices to organic chemistry reactivity,” *Molecules*, vol. 21, no. 6, p. 748, 2016.
- [47] L. R. Domingo, P. Pérez, and J. A. Sáez, “Understanding the local reactivity in polar organic reactions through electrophilic and nucleophilic Parr functions,” *RSC Adv.*, vol. 3, no. 5, pp. 1486–1494, 2013.
- [48] R. Bader, *Atom in Molecules-A Quantum Theory*. New York: Oxford University Press, 1990.
- [49] P. S. V. Kumar, V. Raghavendra, and V. Subramanian, “Bader’s theory of atoms in molecules (AIM) and its applications to chemical bonding,” *J. Chem. Sci. (Bangalore)*, vol. 128, no. 10, pp. 1527–1536, 2016.
- [50] R. F. W. Bader and H. Essén, “The characterization of atomic interactions,” *J. Chem. Phys.*, vol. 80, no. 5, pp. 1943–1960, 1984.

الاختصارات

Abbreviation	Meaning in English	المعنى بالعربي
DFT	Density Functional Theory	نظرية تابعة الكثافة
SMD	Solvation Model based on Density	طريقة المذيبات المستندة على الكثافة
PCM	Polarizable Continuum Model	طريقة الاستقطاب المستمر
NCI	Non-Covalent Interactions	التأثيرات المتبادلة غير التكافؤية
RDG	Reduced Density Gradient	تدرج الكثافة المختزلة
COD	1,5-Cyclooctadiene	1,5-سيكلوأوكتادين
TS	Transition State	الحالة الانتقالية
DMSO	Dimethyl sulfoxide	ثنائي ميثيل سلفوكسيد
Imag. Freq.	Imaginary Frequency	التواتر العقدي (التخيلي)

