

# Quantum Mechanical Investigation of the Mechanism of Nickel-Catalyzed Cycloaddition Reaction of 3-azetidinone with Alkynes

Dr. Mohammad Abd Al-Hakim Badawi\*  
Ahmad Sotal\*\*

(Received 5 / 6 / 2023. Accepted 15 / 1 / 2024)

## □ ABSTRACT □

The reaction mechanism of the 1-Boc-3-azetidinone with nickel-catalyzed alkenes was studied using the function M06-2X with two basis sets: def2-TSVP and LANL2DZ for the nickel atom with two basis sets def2-SVP and 6-31G(d) for the main elements atoms. The computational results indicate that the reaction takes place through two independent pathways, one of which is linked by the coordination of 1-Boc-3-azetidinone on the Ni(0) center to form an intermediate state that includes the Ni–C(O) bond, then the insertion of the alkyne to the Ni–CO bond (pathway 1), As for pathway 2, it is related to the coordination of the 1-Boc-3-azetidinone on the Ni(0) center to form an intermediate state that includes the Ni–C(sp<sup>3</sup>) bond, and then the insertion of the alkyne to the Ni–C(sp<sup>3</sup>) bond.

Analysis of the global nucleophilic and electrophilic indices of the reagents indicates that the nickel complex shows a strong nucleophilic role, while the compound 1-Boc-3-azetidinone shows an electrophilic role, and that the reaction is polar in its nature. In addition, the local electrophilic and nucleophile indices of the reactants indicate that the nickel atom in the complex is the most nucleophilic center, while the carbon atom C(=O) in the compound 1-Boc-3-azetidinone is the most electrophilic center, and thus, pathway 1 More likely than Pathawy 2. The computational results of our studies are consistent with previous research with the exception that the mechanism proceeds through two independent pathways; That is, there are no common transitional or intermediate states in the two pathways, and this contradicts what was indicated in previous computer studies

**Keywords:** 1-Boc-3-azetidinone, cycloaddion, elemiation process, heterocyclic cycles, density functional theory (DFT), nucleophilic electrophilic indices.

**Copyright**



:Tishreen University journal-Syria, The authors retain the copyright under a CC BY-NC-SA 04

\*Professor, Department of Chemistry, Faculty of Sciences, Tishreen University, Lattakia, Syria. [badawihakim@gmail.com](mailto:badawihakim@gmail.com)

\*\* Postgraduate Student (Master) Physical Chemistry, Department of Chemistry - Faculty of Science - Tishreen University, Lattakia - Syria. [Ahmad.sotal@tishreen.edu.sy](mailto:Ahmad.sotal@tishreen.edu.sy)

## التحقق الميكانيكي الكومبي لآلية تفاعل تحلق 1Boc-3-أزيتيدينون مع الألكينات المحفز بالنيكل

د. محمد عبد الحكيم بدوي\*

أحمد سوتل\*\*

(تاريخ الإيداع 5 / 6 / 2023. قُبِلَ للنشر في 15 / 1 / 2024)

### □ ملخص □

تم دراسة آلية تفاعل تحلق 1Boc-3-أزيتيدينون (1-Boc-3-azetidinone) مع الألكينات المحفز بالنيكل باستخدام الوظيفة M06-2X مع مجموعتي الأساس def2-TSVP و LANL2DZ لذرة النيكل، ومجموعتي الأساس def2-SVP و 6-31G(d) لذرات العناصر الرئيسية. تشير النتائج الحاسوبية إلى أن التفاعل يتم عبر مسارين مستقلين، إحداهما مرتبط باستناد المركب 1-Boc-3-azetidinone إلى المركز Ni(0) لتشكيل حالة وسطية تضم الرابطة Ni-CO، ثم ادراج الألكين إلى الرابطة Ni-CO (المسار 1)، أما المسار 2، فمرتبط باستناد المركب 1-Boc-3-azetidinone إلى المركز Ni(0) لتشكيل حالة وسطية تضم الرابطة Ni-C(sp<sup>3</sup>)، ثم ادراج الألكين إلى الرابطة Ni-C(sp<sup>3</sup>). يشير تحليل المؤشرات النيكلوفيلية والإلكتروفيلية العامة إلى أن معقد النيكل يبدى دوراً نيكلوفيلياً قوياً، في حين يبدى المركب 1-Boc-3-azetidinone دوراً إلكتروفيلياً، وأن التفاعل قطبياً في طبيعته. فضلاً عن ذلك، تشير المؤشرات الإلكترونية والنيكلوفيلية للمواد المتفاعلة إلى أن ذرة النيكل في المعقد تعد أكثر المراكز نيكلوفيلياً، في حين تكون ذرة الكربون C(=O) في المركب 1-Boc-3-azetidinone أكثر المراكز إلكتروفيلياً، وبذلك، يكون المسار 1 أكثر رجحاناً من المسار 2. تتوافق النتائج الحاسوبية لدراساتنا مع الأبحاث السابقة باستثناء أن الآلية تتم عبر مسارين مستقلين؛ أي أنه لا توجد حالات انتقالية أو وسيطة مشتركة في المسارين، وهذا يتعارض مع ما تم الإشارة إليه في دراسات الحاسوبية السابقة.

**الكلمات المفتاحية:** 3-أزيتيدينون، التحلق، عملية الفصل، الحلقات غير متجانسة، نظرية تابعة الكثافة، المؤشرات النيكلوفيلية الإلكترونية.

حقوق النشر : مجلة جامعة تشرين - سورية، يحتفظ المؤلفون بحقوق النشر بموجب الترخيص



CC BY-NC-SA 04

\* أستاذ - قسم الكيمياء - كلية العلوم - جامعة تشرين - اللاذقية - سورية. [badawihakim@gmail.com](mailto:badawihakim@gmail.com)

\*\* طالب دراسات عليا (ماجستير - الكيمياء الفيزيائية)، قسم الكيمياء - كلية العلوم - جامعة تشرين - اللاذقية - سورية.

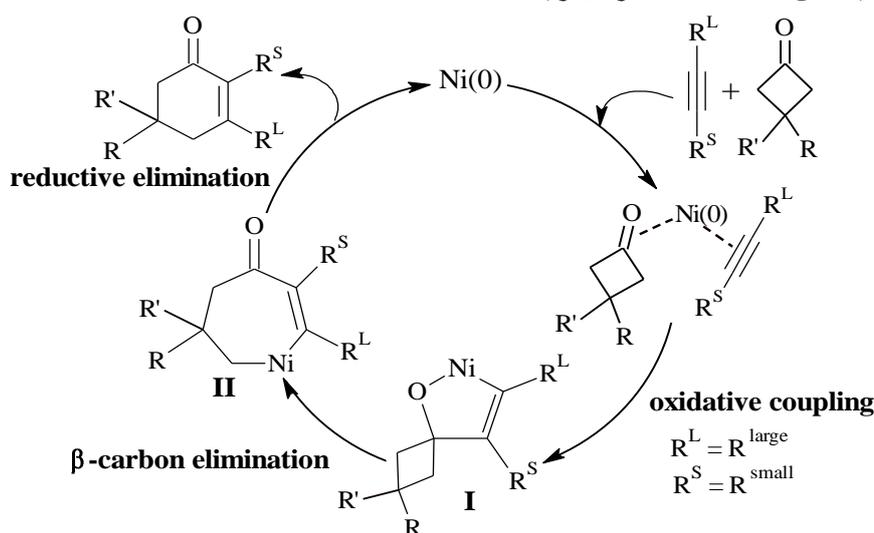
[Ahmad.sotal@tishreen.edu.sy](mailto:Ahmad.sotal@tishreen.edu.sy)

## مقدمة:

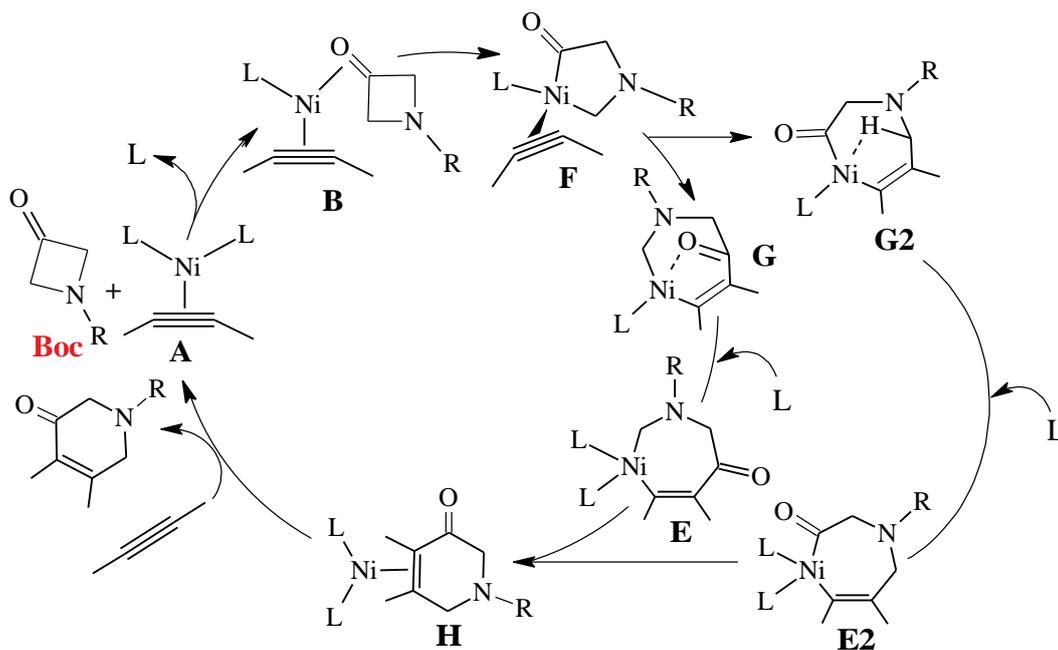
يعد تفاعل التعلق المحفز بالنيكل للمركب 1-Boc-3-azetidinone مع الألكينات أداة تركيبية قوية لاصطناع البيريدينات التي تمثل كواشف متعددة الاستخدامات، ومفيدة في العديد من المنتجات الطبيعية النشطة بيولوجياً، والمستحضرات الصيدلانية [1-3]. وقد تم إيلاء اهتمام كبير لتصنيع هذه الأشكال باستخدام استراتيجيات مختلفة [8-4]، وتعد التفاعلات المحفزة بواسطة معقدات بعض العناصر الانتقالية Pd، Zn، و Au استراتيجيات جذابة أيضاً [9-13]. يتضمن هذا التفاعل تنشيط كل من 1-Boc-3-azetidinone و alkyne بواسطة محفز النيكل، مما يؤدي إلى تكوين رابطة جديد C – C وتشكيل حلقة سداسية غير متجانسة. يمكن أن يوفر فهم آلية هذا التفاعل نظرة ثاقبة للعوامل التي تحكم انتقائيته وكفاءته، وتمكين تطوير منهجيات تركيبية أكثر كفاءة واستدامة.

قام Murakami وزملاؤه [14] في الآونة الأخيرة بإجراء تفاعل التعلق المحفز بالنيكل لحلقي البوتانون مع الألكينات لإنتاج 2-حلقي الهكسينونات المستبدلة (المخطط 1)، واستناداً إلى هذا التفاعل قامت المجموعة البحثية لـ Aissa و Louie [15,16] بإجراء التفاعل نفسه ولكن مع 3-أزا حلقي البوتانون لإنتاج البيريدينات المستبدلة، كما تم الإشارة إلى أن وجود الذرة Si أو Sb في الألكن يظهر انتقائية موضعية مختلفة. تبدأ الآلية بالاقتران بالأكسدة لجزء الألكين المؤدي إلى تشكل الحالة الوسطية I، التي تخضع إلى عملية نزع الكربون - β لفصم الرابطة الأحادية كربون - كربون في حلقي البوتانون الأصلي أو الأزيتيدون [17,18]، مما يؤدي إلى تشكل الحلقة السباعية المعدنية II، وفي النهاية يحدث النزع بالإرجاع في II لتشكيل الناتج، وتجديد المكونات النشطة.

قام Lin و Li بدراسات نظرية لتفاعل تعلق 3-أزيتيدون مع الألكينات المحفز بالنيكل [19]، واستخدما المحفز  $(PMe_3)_2Ni(MeC\equiv CMe)$  كمحفز نموذجي. يستند اختيار المحفز النموذجي على حقيقة أن معقدات Ni(0) ثلاثية التساند التي تشمل معقدات الألكن أو الألكين هي معقدات معروفة [20,21]، وقدا آلية بديلة تتجنب تورط فصل β-carbon في تفاعلات التعلق المحفز بالنيكل لـ 1-Boc-3-azetidinone (Boc) مع الألكينات المتمثلة في المخطط 2. يتضمن المخطط ست مراحل رئيسية:



المخطط (1): الآلية المقترحة لتفاعلات التعلق المحفزة بالنيكل لحلقي البوتانون مع الألكينات [14].



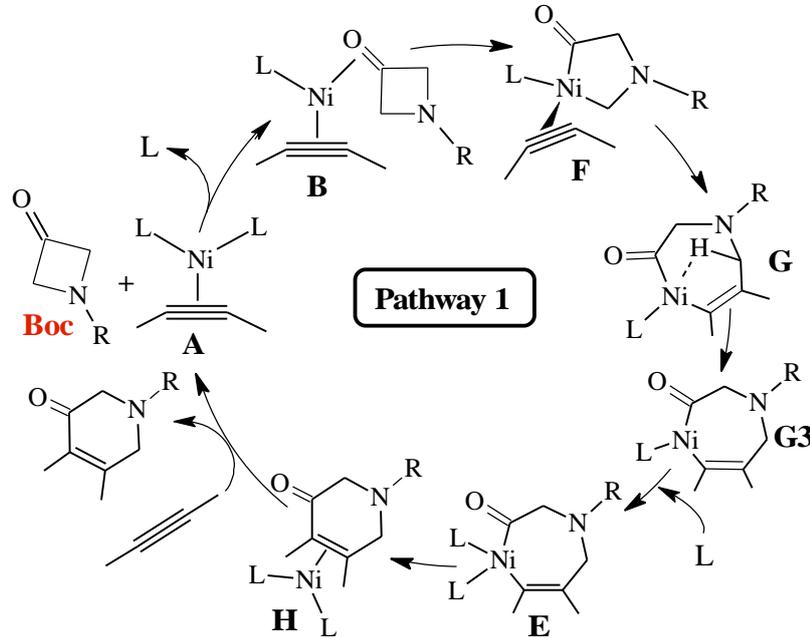
المخطط (2): الآلية المقترحة لتفاعلات التحلق المحفزة بالنيكل لـ Boc مع الألكينات [19].

1. استبدال المرتبطة بالمرتبطة  $\text{PMe}_3$  Boc ليعطي الحالة الوسيطة **B**.
2. بدلاً من التزاوج بالأكسدة بين ثنائي ميثيل الأسيتيلين  $(\text{PMe}_3)_2\text{Ni}(\text{MeC}\equiv\text{CMe})$  والجزء الكربونيلي المستند، تؤدي إضافة العامل المؤكسد Boc المستند على المركز  $\text{Ni}(0)$  إلى فصم الرابطة الأحادية  $\text{C}-\text{C}(\text{O})$  أو  $\text{C}-\text{C}$  ليعطي الحالة الوسيطة **F**.
3. إن إدراج الألكين إلى الرابطة المتشكلة حديثاً  $\text{Ni}-\text{C}(\text{sp}^3)$  أو  $\text{Ni}-\text{C}(\text{O})$  للمركب **F** يعطي على الترتيب الحلقة المعدنية السباعية **G** أو **G2**. يتم في الحلقة المعدنية **G** تفاعل محايد بين الجزء  $\text{C}=\text{O}$  والمركز المعدني، أما في **G2** فيستند الجزء الكربونيلي  $\text{C}=\text{O}$  إلى المركز المعدني.
4. يؤدي إعادة ترتيب شكل الحلقة السباعية في **G** أو **G2** مع إعادة استناد مرتبطة الفوسفين إلى المكونين المعدنيين الحلقين **E** أو **E2**.
5. يعطي الفصل بالإرجاع لـ **E** أو **E2** في الدورة المعدنية المركب **H**؛ إذ يعمل ناتج التحلق كمرتبطة.
6. أخيراً، يؤدي استبدال المرتبطة بالألكين إلى إعطاء جزيء ناتج التحلق، وإلى تجديد المكونات المحفزة النشطة **A**.

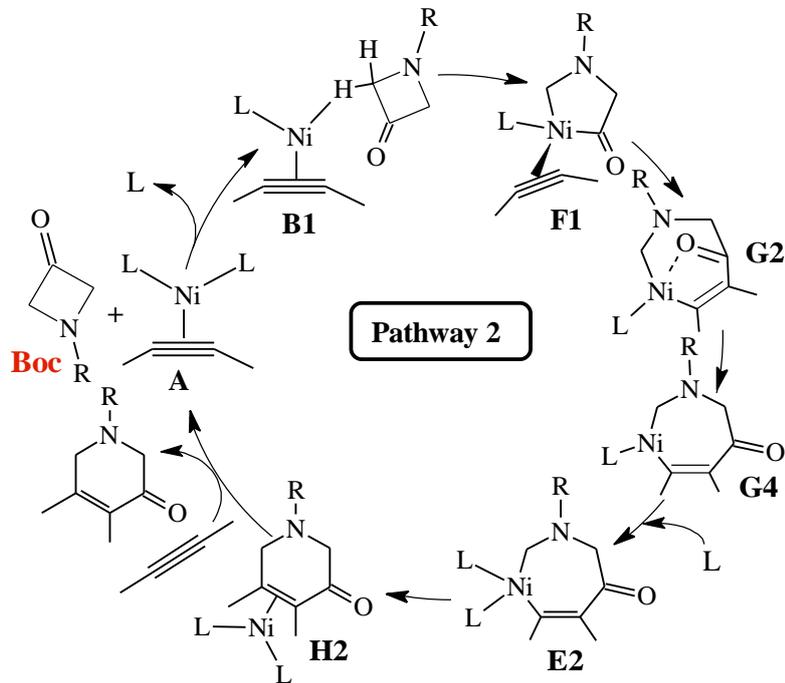
وفي النتيجة، لم تدعم حسابات DFT الآلية المقترحة في الأصل، والتي تتضمن توسيع الحلقة من خلال فصل الكربون  $\beta$ . بدلاً من ذلك، دعمت الحسابات الآلية التي تتضمن إضافة عامل الأكسدة Boc إلى مركز  $\text{Ni}(0)$  لتشكيل حالة وسيطة تضم كلتا الرابطين  $\text{Ni}-\text{C}(\text{O})$  و  $\text{Ni}-\text{C}(\text{sp}^3)$ ، ثم إدراج الألكين إما إلى الرابطة  $\text{Ni}-\text{C}(\text{O})$  أو  $\text{Ni}-\text{C}(\text{sp}^3)$ ، تبعاً للألكن المدروسة، وفي النهاية تتم عملية الفصل بالإرجاع لإعطاء ناتج التحلق.

يلاحظ من الآلية السابقة أن تفاعل التحلق المحفز بالنيكل للمركب Boc مع الألكن يتم عبر مسارين، إحداهما مرتبط باستناد ذرة الكربون  $\text{C}(\text{O})$  إلى النيكل، والآخر مرتبط باستناد ذرة الكربون  $\text{C}(\text{sp}^3)$  إلى النيكل، ولكن لا يمكن أن يتضمن أحد المسارين أية حالة انتقالية أو وسيطة عائدة إلى المسار الآخر، فمثلاً لا يمكن أن تعطي الحالة الوسيطة

**F** الحالتين الوسيطيتين **G** و **G2** في الوقت نفسه، وذلك بسبب اختلافهما بالبنية الفراغية، وبناء على ذلك، يجب أن يتم كل مسار بصورة مستقلة عن المسار الآخر؛ أي يجب أن لا يتضمن المسارين حالات وسطية أو انتقالية مشتركة، كما هو مبين في المخططين (3) و(4).



المخطط (3): المسار 1 لتفاعلات التحلق المحفزة بالنيكل للمركب Boc مع الألكينات.



المخطط (4): المسار 2 لتفاعلات التحلق المحفزة بالنيكل للمركب Boc مع الألكينات.

في هذا البحث، سنقوم بدراسة الآليات المقترحة للتفاعل المذكورة أعلاه عبر حسابات DFT مع إعادة النظر بالآلية المقترحة [المخططين (3) (4)]، ودراسة تأثير استخدام مجموعات أسس مختلفة مخصصة للمعادن الانتقالية، ومدى تطابقها مع الدراسات المرجعية.

### أهمية البحث وأهدافه:

يهدف هذا البحث إلى ما يلي:

1. التحقق من آلية المقترحة لتفاعل تحلق Boc مع الألكين المحفز بالنيكل باستخدام طرائق نظرية تابعة الكثافة (DFT).
  2. حساب تغيرات طاقة جيبس الحرة على امتداد الدورة الحفزية للتفاعل المذكور أعلاه.
  3. تحديد المؤشرات النيكلوفيلية والإلكتروفيلية للمواد المتفاعلة باستخدام مفاهيم نظرية تابعة الكثافة (CDFT) [22] لتوضيح فعالية المواد المتفاعلة والانتقائية الموضعية للتفاعل.
- تكمن أهمية هذا البحث في التأكد من آلية التفاعل المدروس باستخدام إحدى وظائف النظرية DFT، مثل الوظيفة M06-2X التي تم تصنيفها بوساطة دراسات سابقة [23] بأنها تعد من المرتبة الثانية من حيث الأداء والدقة لدراسة التفاعلات الكيميائية مقارنة بالوظائف الأخرى، فضلاً عن ذلك، إن استخدام مفاهيم نظرية تابعة الكثافة [24] لدراسة فعالية المواد المتفاعلة والانتقائية الموضعية للتفاعل قد تبين المسار المؤدي إلى الناتج المطلوب الأكثر نشاطاً، وهذا ما يقلص من الإجراءات الحسابية المعقدة المتعلقة بالمسارات الأخرى.

### طرائق البحث ومواده:

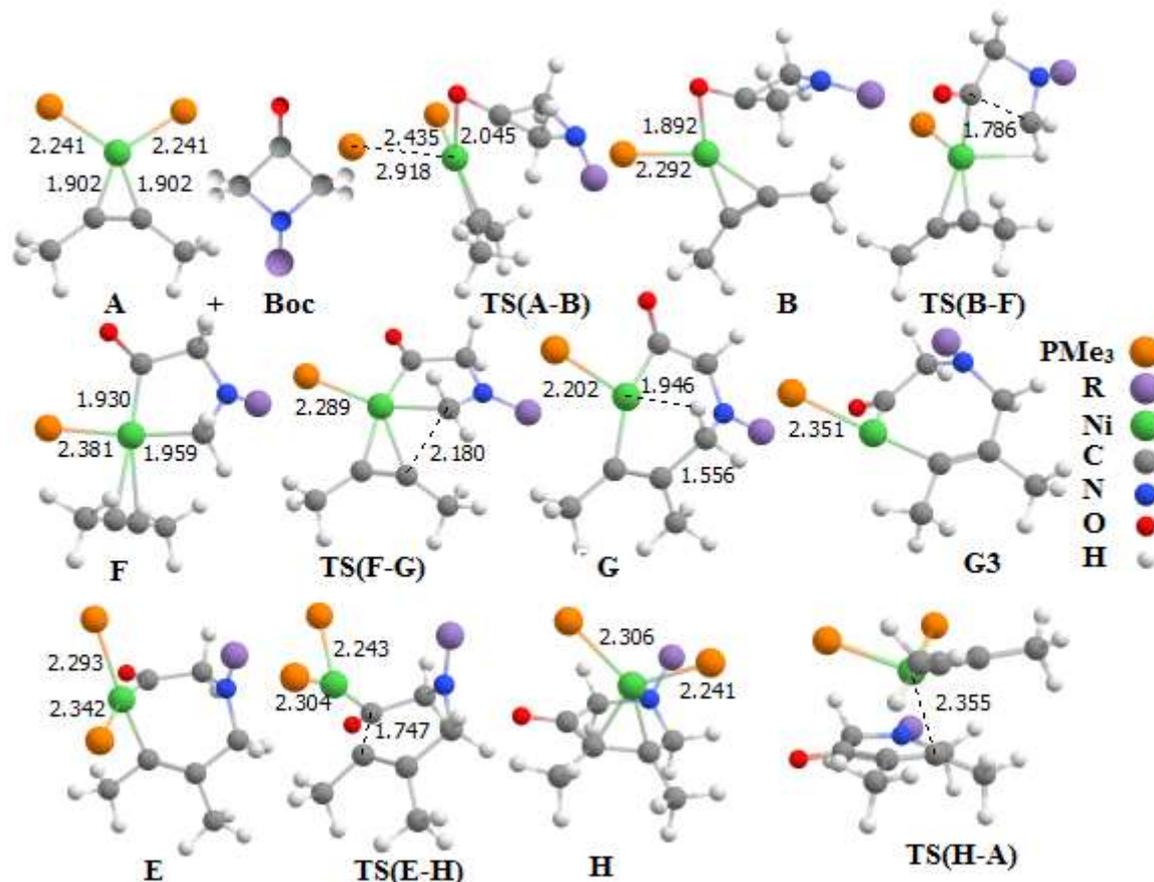
تم تحديد البنى الهندسية المثلى لمكونات الدورة الحفزية للتفاعل باستخدام طرائق الوظيفة M06-2X [25] مع مجموعتين أساس: الأولى وهي def2-TSVP لذرة النيكل Ni و def2-SVP لذرات العناصر الأساسية (الطريقة [M06-2X(I)]، والثانية: هي LANL2DZ من أجل ذرة النيكل مع 6-31g(d) من أجل ذرات العناصر الأساسية [الطريقة (M06-2X(II))]. تم تطبيق نظرية الاستقطاب المستمر (PCM) [26] لدراسة تأثير المذيب. إن جميع الحسابات النظرية أجريت باستخدام البرنامج GAUSSIAN-16 [27]، أما المؤشرات النيكلوفيلية والإلكتروفيلية حسب استخدام الصيغ الرياضية المذكورة في البحث [24].

### النتائج والمناقشة:

#### • نتائج دراسة المسار 1 (المخطط (3)):

يوضح الشكل (1) بنى الحالات الانتقالية والوسطية للمسار 1 [المخطط (3)] المحددة باستخدام الوظيفة M06-2X مع مجموعتي الأساس def2-TSVP لذرة النيكل Ni و def2-SVP لذرات العناصر الأساسية، مع بعض المسافات المميزة للحالات الانتقالية المقدره بالأنغستروم (Å). كما هو واضح من الشكل (1)، يؤدي استناد المركب A (محفز النيكل) إلى العامل المؤكسد Boc إلى تشكل الحالة الوسطية B عبر الحالة الانتقالية TS(A-B)؛ إذ تستند ذرة الأكسجين O على ذرة النيكل Ni. بمعنى آخر يؤدي استناد المركب Boc وخروج المرتبطة PMe<sub>3</sub> إلى تشكل الحالة الوسطية B. تخضع هذه الحالة الوسطية إلى فسم الرابطة C – C(O) لتتشكل الحالة الوسطية F عبر الحالة

الانتقالية **TS(B-F)**، وفي مرحلة لاحقة، ينتج عن تشكل الرابطة الجديدة  $C-C$  عبر الحالة الانتقالية **TS(F-G)** الحالة الوسيطة الحلقية السباعية **G** أو **G3** التي تخضع إلى إعادة الترتيب واستناد المرتبطة  $PMe_3$  من جديد لتشكل الحالة الوسيطة **E**، ثم تتشكل الحالة الوسيطة الحلقية السداسية **H** نتيجة تشكل الرابطة الأحادية  $C-C(O)$  عبر الحالة الانتقالية **TS(E-H)**. أخيراً، يستند الألكين إلى المركز  $Ni$  ليزيح ناتج التحلق وتجديد المحفز **A** عبر الحالة الانتقالية **TS(H-A)**. يوضح الجدول (1-1) بعض أطوال الروابط المميزة للحالات الانتقالية المحسوبة الحالية



الشكل (1): البنى الهندسية للحالات الانتقالية والوسيطة ذات الصلة بالمسار (1) المحددة بواسطة الطريقة M06-2X(def2/SVP-def2-TSVP).

والمرجعية [16]. نلاحظ من الجدول (1) أن طول الرابطة بين المرتبطة  $PMe_3$  وذرة النيكل تبلغ القيمة نفسها المحسوبة بالطرائق المختلفة؛ إذ تم تثبيت هذه القيمة عند البحث عن الحالة الانتقالية المؤدية إلى المركب الوسيطي **B**؛ أي الحالة الانتقالية **TS(B-F)** بسبب عدم الحصول على التقارب الكامل عند البحث عنها بدون تثبيت بواسطة الطريقتين M06-2X(I) و M06-2X(II). فضلاً عن ذلك، قمنا أيضاً بتثبيت الرابطة بين ذرة النيكل وذرة الكربون للناتج عند البحث عن الحالة الانتقالية **TS(H-A)** المؤدية إلى الناتج النهائي بواسطة الطريقتين السابقتين. استناداً إلى النتائج الحاسوبية تم تحديد تغيرات طاقة جيبس الحرة على امتداد المسار 1 في الحالة الغازية وبوجود التولوين كمذيب. يوضح الجدول (2) والشكل (2) القيم المحسوبة الحالية بواسطة الوظيفة M06-2X مع مجموعتي أساس مختلفتين والمرجعية [16] لهذه التغيرات في طاقة جيبس. تجدر الإشارة هنا إلى ان القيم المرجعية حسبت باستخدام الوظيفة B3LYP مع مجموعة الأساس LAN2DZ لذرتي النيكل والفوسفور والمجموعة 6-31G(d) لذرات العناصر الرئيسية.

تشير المعطيات الواردة في الجدول (2) والشكل (2) إلى تقارب القيم المحسوبة بالطريقتين M06-2X(I) و M06-2X(II)، ولكنها مختلفة عن القيم المرجعية المحسوبة باستخدام الوظيفة B3LYP على الرغم من أنه استخدمنا z

الجدول (1): بعض قيم اطوال الروابط (في وحدة Å) والتواترات التخيلية (في وحدة  $\text{cm}^{-1}$ ) المميزة للحالات الانتقالية المحسوبة في هذا البحث والمرجعية ذات الصلة بالمسار 1.

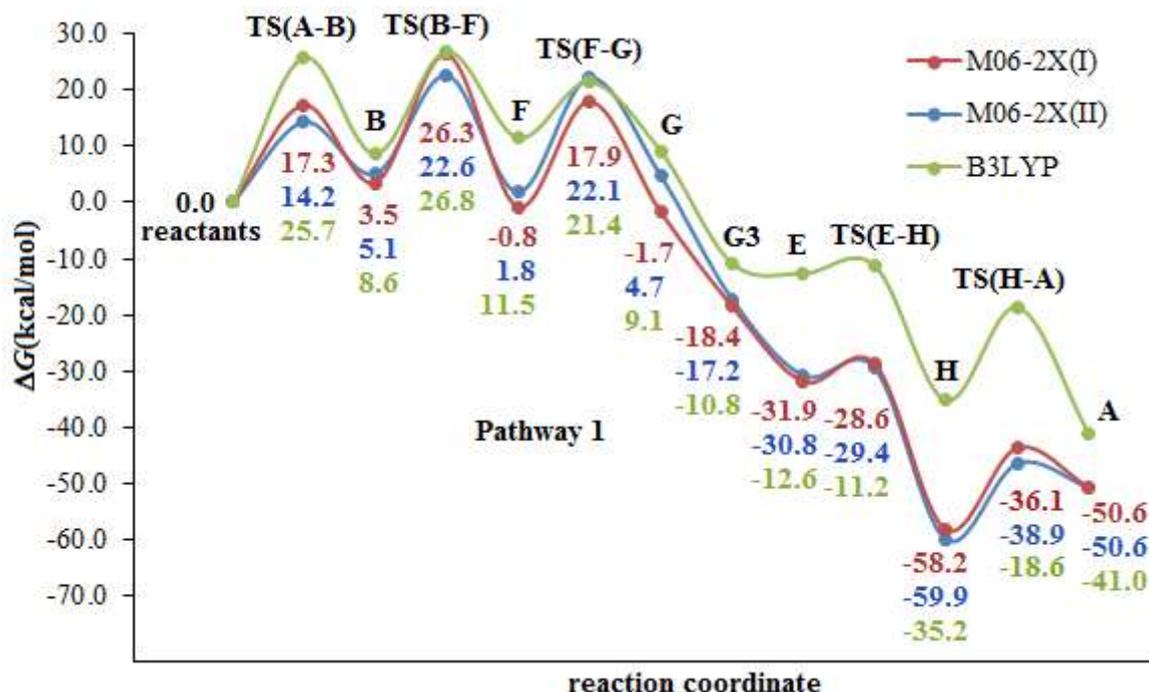
transition states	M06-2X(I) <sup>a</sup>	M06-2X(II) <sup>b</sup>	B3LYP <sup>b</sup> [19]
<b>TS(A-B) (imag. freq.)</b>	<b>12.0i</b>	<b>26i</b>	-
Ni – PMe <sub>3</sub>	2.918	2.918	2.918
<b>TS(B-F) (imag. freq.)</b>	<b>301.4i</b>	<b>-302.7i</b>	-
C – C	1.786	1.816	1.789
<b>TS(F-G) (imag. freq.)</b>	<b>233.7i</b>	<b>-248.8i</b>	-
C – C	2.180	2.155	2.084
<b>TS(E-H) (imag. freq.)</b>	<b>178.5i</b>	<b>-187.2i</b>	-
C-C(O)	1.747	1.855	1.860
<b>TS(E-H) (imag. freq.)</b>	<b>113.6i</b>	-	-
Ni – C	2.437	-	2.001
<b>TS(E-H) (imag. freq.)</b>	<b>149.0i</b>	<b>179.9i</b>	-
Ni – C	2.355	2.274	-

<sup>a</sup> مع مجموعة الأساس def2/SVP-def2/TSVP. <sup>b</sup> مع مجموعة الأساس LAN2DZ/6-31G(d).

الجدول (2): تغيرات طاقة جيبس الحرة (في وحدة kcal/mol) على امتداد المسار 1 لتفاعل تحلق المركب Boc مع الألكين المحفز بالنيكل.

$\Delta G$	M06-2X (I) <sup>a</sup>		M06-2X (II) <sup>b</sup>		B3LYP <sup>b</sup> [19]
	Gas	Toluene	Gas	Toluene	Toluene
<b>reagents</b>	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
<b>TS(A-B)</b>	15.3	17.3	13.9	14.2	25.7
<b>B</b>	2.9	3.5	4.6	5.1	8.6
<b>TS(B-F)</b>	26.2	26.3	23.3	22.6	26.8
<b>F</b>	-0.3	-0.8	2.2	1.8	11.5
<b>TS(F-G)</b>	16.9	17.9	21.1	22.1	21.4
<b>G</b>	-2.1	-1.7	4.2	4.7	13.0
<b>G3</b>	-19.0	-18.4	-17.5	-17.2	-3.8
<b>E</b>	-32.7	-31.9	-31.7	-30.8	-12.6
<b>TS(E-H)</b>	-29.4	-28.6	-30.3	-29.4	-11.2
<b>H</b>	-59.3	-58.2	-59.7	-59.9	-35.2
<b>TS(H-A)</b>	-36.9	-36.1	-40.2	-38.9	-18.6
<b>A</b>	-51.4	-50.6	-51.3	-50.6	-41.0

<sup>a</sup> مع مجموعة الأساس def2/SVP-def2/TSVP. <sup>b</sup> مع مجموعة الأساس LAN2DZ/6-31G(d).



الشكل (2): مخطط تغيرات طاقة جيبس الحرة ذات الصلة بالمسار 1 لتفاعل تحلق المركب Boc مع الألكينات بوجود التولوين كمذيب.

في الطريقة M06-2X(II) مجموعة الأساس نفسها المستخدمة في المرجع [16]، باستثناء ذرة الفوسفور؛ إذ تم استخدام مجموعة الأساس 6-31g(d) من أجلها كذرة رئيسية، وقد يعود السبب في عامل التصحيح هارتي - فوك الاستبدالي المتضمن في عبارة الطاقة الإلكترونية للوظيفة B3LYP، فضلاً عن ذلك، وعلى الرغم من اظهار فشل وعدم دقة الوظيفة B3LYP بواسطة دراسات حول أداء ودقة بعض طرائق نظرية تابعة الكثافة (DFT) [28]، مازالت هذه الوظيفة تستخدم حتى الآن.

قبل البدء بمناقشة النتائج الحاسوبية ذات الصلة بالمسار (II) سنناقش في الفقرة الآتية المؤشرات النيكلوفيلية والإلكتروفيلية للمواد المتفاعلة.

#### • مؤشرات Parr الإلكترونية والنيكلوفيلية العامة والموضعية للكواشف:

يعد تحليل مؤشرات الفعالية العامة أداة مفيدة جداً لفهم تفاعلات التحلق، وتوضيح الفعالية والانتقائية الموضعية للتفاعل المدروس. حسبت المؤشرات النيكلوفيلية والإلكتروفيلية للكواشف تبعاً للعلاقات الواردة في المرجع [24]. يسمح التحليل البسيط لوظائف Parr بوصف أكثر المراكز إلكتروفيلياً ونيوكليوفيلياً في الجزيء. إن هذه المراكز هي تلك التي تحتوي على أعلى كثافة إلكترونية تم تحسينها على امتداد انتقال الكثافة الإلكترونية GEDT [24] المشاركة في العمليات القطبية. يرد في الجدولين (3) و(4) القيم المحسوبة للمؤشرات الإلكترونية والنيكلوفيلية العامة والموضعية باستخدام الطريقة M06-2X(I)، على الترتيب. نلاحظ من الجدول (3) أن الكمون الكيميائي  $\mu$  لمعقد النيكل A (-2.27 eV) أكبر مما هو للمركب Boc (-4.27 eV). يتوقع من هذه النتيجة أن يحصل انتقال الكثافة الإلكترونية من معقد النيكل A إلى المركب Boc، وهذا يتفق اتفاقاً كاملاً وواضحاً مع قيمة الانتقال  $GEDT = 0.39e$  للحالة الانتقالية،

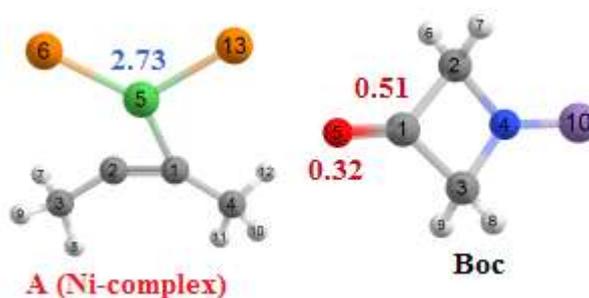
ويكون تفاعل التحلق قطبياً في طبيعته. فضلاً عن ذلك، إن المؤشر النيكلوفيلي العام للمعقد A ( $N = 2.68 \text{ eV}$ ) أكبر بكثير من المؤشر الموافق للمركب Boc ( $N = 0.14 \text{ eV}$ )، لذلك سيشارك المعقد A باعتباره نيكلوفيلياً قوياً

الجدول (3): الكمون الكيميائي الإلكتروني ( $\mu$ )، والقساوة الكيميائية ( $\eta$ )، والمؤشر النيكلوفيلي ( $N$ ) والإلكتروفيلي ( $\omega$ ) العامين لمعقد النيكل والمركب 3-azetidinone في الحالة الغازية المحسوبة باستخدام الطريقة M06-2X(I) (في وحدة eV).

Compound	$\mu$	$\eta$	$\omega$	$N$
A	-2.27	7.79	0.33	2.68
Boc	-4.27	8.87	1.03	0.14

الجدول (4): قيم مؤشرات Parr الموضعية الإلكترونية  $P_k^+$  والنكليوفيلية  $P_k^-$ ، والمؤشرات النيكلوفيلي ( $N_k$ )، والإلكتروفيلي ( $\omega_k$ ) الموضعيين لمعقد النيكل A والمركب في الحالة الغازية المحسوبة باستخدام الطريقة M06-2X(I) (في وحدة eV).

Molecule	Center	Parr Function		Electrophilic	Nuclophilic
		$P_k^+$	$P_k^-$	$\omega_k$	$N_k$
A	Ni5	0.66	1.02	0.22	2.73
Boc	O5	0.31	0.31	0.32	0.04
	C1	0.50	0.50	0.51	0.07
	C2	-0.03	-0.03	-0.03	0.00
	C3	-0.03	-0.03	-0.03	0.00
	H6	0.05	0.05	0.05	0.01
	H7	0.05	0.05	0.05	0.01
	H8	0.05	0.05	0.05	0.01
	H9	0.05	0.05	0.05	0.01



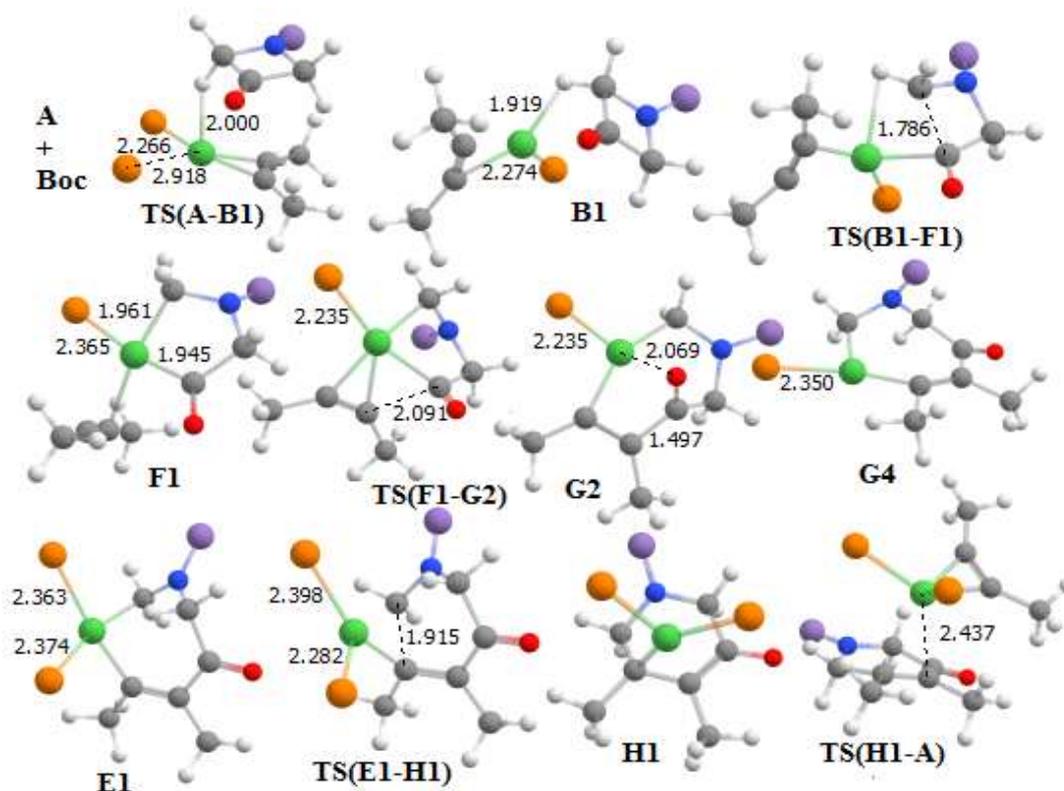
الشكل (3): المراكز النيكلوفيلية (الأرقام الزرقاء) والإلكتروفيلية (الأرقام الحمراء) للكاشفين A وBoc.

تجاه المركب Boc، في حين يؤدي المركب Boc دوراً إلكترونياً ( $\omega = 1.03 \text{ eV}$ ) في هذا التفاعل. نلاحظ من الجدول (3-4) أن المركز Ni أكثر المراكز نيكلوفيلياً ( $N_{Ni5} = 2.73 \text{ eV}$ ) مقارنة بالمراكز الأخرى لمعقد النيكل، في حين أن ذرتي الكربون C1 والأوكسجين O5 في المركب Boc تمثلان أكثر المراكز إلكترونياً ( $\omega_{C1} = 0.51 \text{ eV}$  و  $\omega_{O5} = 0.31 \text{ eV}$ ) مقارنة بالمراكز الأخرى، وبذلك تقوم ذرة النيكل في المعقد بالهجوم الإلكتروني نحو الذرتين C1 وO5. تجدر الإشارة هنا إلى أن المؤشرات الإلكترونية أو الإلكترونية لذرات الهيدروجين المرتبطة بالكربون C2 أو

C3 تعد شبه مهملة التي تبلغ قيمتها أقل من الواحد (0.05 eV و 0.01 eV، على الترتيب)، وبذلك فهذه المراكز لا يمكن ان تساهم في الارتباط مع ذرة النيكل كمؤشر نكليوفيلي أو إلكتروفيلي قوي.

#### • نتائج دراسة المسار 2 (المخطط 4):

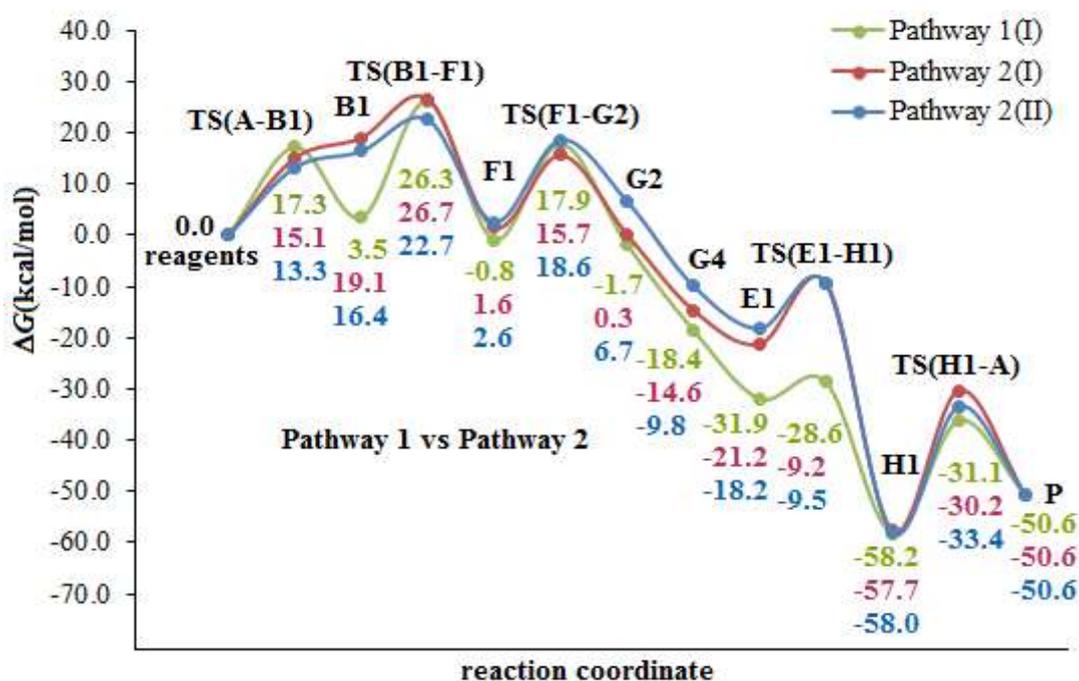
تبعاً لنتائج تحليلنا السابق للمؤشرات الإلكترونية والنكليوفيلية، لا يمكن أن تساهم ذرات الهيدروجين المرتبطة بالكربون C2(sp<sup>3</sup>) أو C3(sp<sup>3</sup>) كمركز نكليوفيلي، ومع ذلك قمنا بتحليل تغيرات طاقة جيبس الحرة على امتداد المسار 2 المبين في المخطط (2)، ويبين الشكل (4) البنى الهندسية المحسنة لمكونات الدورة الحفزية ذات الصلة بهذا المسار. كما هو واضح من الشكل (4) يبدأ التفاعل في المسار 2 عبر استناد ذرة الهيدروجين عند C(sp<sup>3</sup>) إلى مركز النيكل ليؤدي إلى تشكل الحالة الوسطية B1 عبر الحالة الانتقالية TS(A-B1). إن هذه الإحالة الانتقالية لم يتم الإشارة إليها من قبل Li وزملاؤه [16]، بل أشار في مخطط تغيرات طاقة جيبس الحرة إلى تشكل B1 دون ذكر هذه الحالة الانتقالية. فضلاً عن ذلك، في مرحلة لاحقة تتشكل الحالة الوسطية F1 عبر الحالة الانتقالية TS(B1-F2)، وهذا يتناقض مع نتائج تحليل الآلية من قبل Li؛ إذ أشار إلى أن هذه الحالة F1 تتشكل عبر الحالة الانتقالية TS(B-F) ذات الصلة بالمسار 1 التي أشار إليها بالرمز TS(B1-F) في مخطط الطاقة للباحث Li، وهذا غير ممكن كما هو واضح عند مقارنة بنيتي الحالتين الوسطيتين F و F1. بمعنى آخر، لم يتم دراسة الحالة الوسطية F1 من قبل الباحث Li وزملاؤه، وبذلك ستختلف الحالات الوسطية المتشكلة في المراحل اللاحقة من أجل المسار 2 عما هو في المسار الموافق المقترح من قبل Li. يوضح الجدول (5) والشكل (5) مقارنة بين



الشكل (4): البنى الهندسية للحالات الانتقالية والوسطية ذات الصلة بالمسار 2 المحددة بواسطة الطريقة M06-2X(def2/SVP-def2-TSVP).

الجدول (2): تغيرات طاقة جيبس الحرة (في وحدة kcal/mol) على امتداد المسار 2 (والمسار 1) لتفاعل تحلق 3-ازيتيدونون مع الألكين المحفز بالنيكل.

$\Delta G$	Pathway 2 M06-2X(I)		Pathway 2 M06-2X(II)		Pathway 1 M06-2X (I)	Pathway 2 B3LYP
	Gas	Toluene	Gas	Toluene	Toluene	Toluene
reagents	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
TS(A-B1)	13.8	15.1	13.4	13.3	17.3	-
B1	15.5	19.1	15.5	16.4	3.5	23.1
TS(B1-F1)	26.4	26.7	23.3	22.7	26.3	-
F1	2.7	1.6	4.2	2.6	-0.8	-
TS(F1-G2)	15.6	15.7	18.5	18.6	17.9	-
G2	1.0	0.3	7.4	6.7	-1.7	9.1
G4	-12.5	-14.6	-8.1	-9.8	-18.4	-10.8
E1	-20.5	-21.2	-17.7	-18.2	-31.9	-
TS(E1-H1)	-8.5	-9.2	-9.3	-9.5	-28.6	-11.2
H1	-58.8	-57.7	-59.4	-58.0	-58.2	-
TS(H1-A)	-32.5	-30.2	-35.5	-33.4	-36.1	-
A	-51.4	-50.6	-51.3	-50.6	-50.6	-



الشكل (5): مخطط تغيرات طاقة جيبس الحرة ذات الصلة بالمسار 2 (الأحمر والأزرق) المحسوبة بالطريقتين M06-2X(I) و M06-2X(II) على الترتيب، والمسار 1 (الأخضر) المحسوبة بالطريقة M06-2X(I) لتفاعل تحلق المركب 3-azetidinones مع الألكينات بوجود التولوين كمذيب.

تغيرات طاقات جيبس الحرة على امتداد المسار 2 المحسوبة الحالية. يلاحظ من الجدول (3) أن معظم الحالات الانتقالية والوسطية ذات الصلة بالمسار 2 لم يتم تحديدها من قبل Li وزملائه، وقد أشار إلى أن

الحالة الوسطية **B1** تؤدي إلى الناتجين **F** و **F1** عبر الحالتين الانتقاليين **TS(B1-F)** و **TS(B1-F1)**، وهذا غير ممكن على الإطلاق [انظر بنية الحالتين الوسطيتين **F** و **F1** في الشكلين (2) و(4)]؛ إذ إن كل حالة وسطية ناتجة عن حالة انتقالية مختلفة، وكذلك الأمر بالنسبة إلى الحالتين الوسطيتين **H** و **H1**.

تشير قيم طاقات جيبس الحرة المحسوبيتين بالطريقة M06-2X(I) بوجود التولوين كمذيب للحالتين الانتقاليين **TS(B-F)** (26.3.kJ/mol) و **TS(B1-F1)** (26.7.kJ/mol) كمحولاتين محددتين لسرعة التفاعل للمسارين 1 و2، على الترتيب، إلى أن التفاعل يفضل المسار 1 طاقياً بنحو 0.4.kJ/mol، وعلى الرغم من هذا الفرق الصغير، إلا أنه سيزيد من سرعة هذا التفاعل بنحو مرتين تقريباً، وهذا يتفق مع نتائج تحليل مؤشرات Parr النيكلوفيلية والإلكتروفيلية. فضلاً عن ذلك، يلاحظ من الشكل (5) أن تشكل الحالات الوسطية اللاحقة للمسار 1 يكون أكثر تلقائية مقارنةً بالمسار 2.

### الاستنتاجات والتوصيات:

تم التحقق من آلية تفاعل التعلق المحفزة بالنيكل للمركب 1-Boc-3-azetidinone مع الألكينات باستخدام الوظيفة M06-2X مع مجموعات أساس مختلفة. تضمنت الآلية المقترحة البديلة من دون تدخل مرحلة نزع الكربون  $\beta$ ، والتي تتضمن استناد المركب 1-Boc-3-azetidinone كعامل مؤكسد إلى مركز النيكل Ni(0)، وانفصال الرابطة الأحادية C-C(O) المؤدي إلى حالة وسطية تضم كلا الرابطين Ni-C(O) و Ni-C(sp<sup>3</sup>)، ثم ادراج الألكن إلى الرابطة Ni-C(O) أو الرابطة Ni-C(sp<sup>3</sup>) تبعاً لركازة الألكن، وفي النهاية يتم عملية الاختزال لاعطاء ناتج التعلق، وتجدد المحفز. تشير النتائج الحاسوبية إلى أن التفاعل المدروس يتم على مسارين مستقلين، أحدهما مرتبط باستناد الكربون C(=O) للمركب 1-Boc-3-azetidinone إلى مركز النيكل، والآخر مرتبط باستناد الكربون C(sp<sup>3</sup>) إلى Ni، ولا يوجد فيما بينهما أية حالة وسطية أو انتقالية مشتركة خلافاً للدراسات النظرية السابقة. يشير تحليل المؤشرات النيكلوفيلية والإلكتروفيلية إلى أن المسار الأول هو المرجح، وتتفق هذه النتيجة مع نتائج تحليل تغيرات طاقات جيبس الحرة على امتداد المسارين.

ينصح بدراسة تأثير متبادلات الألكن المانحة والأخذة للإلكترونات، وذلك لفهم وتوضيح الانتقائية الموضعية للتفاعل، وخاصة عند استبدال أحد ذرات الكربون في الألكن بذرة السيزيوم Si أو الرصاص Sb اللتان تبديان تأثيراً واضحاً في الانتقائية الموضعية للتفاعل كما اشير إلى ذلك تجريبياً ونظرياً، وذلك باستخدام طرائق DFT المستخدمة في هذا البحث.

### References:

- [1] Michael, J. P. "Indolizidine and quinolizidine alkaloids". Nat. Prod. Rep. 2008, 25, 139.
- [2] Watson, P. S.; Jiang, B.; Scott, B. A diastereoselective synthesis of 2, 4-disubstituted piperidines: scaffolds for drug discovery . Org. Lett. 2000, 2, 3679.
- [3] Daly, J. W.; Spande, T. F.; Garraffo, H. M. "Alkaloids from amphibian skin: a tabulation of over eight-hundred compounds. Journal of natural products" . J. Nat. Prod. 2005, 68, 1556.

- [4] Celestini, P.; Danieli, B.; Lesma, G, et al. "Trans-6-Aminocyclohept-3-enols, a new designed polyfunctionalized chiral building block for the asymmetric synthesis of 2-substituted-4-hydroxypiperidines". *Org. Lett.* 2002, 4, 1367.
- [5] Hande, S. M.; Kawai, N.; Uenishi, J. "An efficient synthesis of 2-and 2, 6-substituted piperidines using Pd<sup>II</sup>-catalyzed 1,3-chirality transfer reaction". *J. Org. Chem.* 2009, 74, 244.
- [6] Terada, M.; Machioka, K.; Sorimachi, K. "Chiral Brønsted acid-catalyzed tandem aza-ene type reaction/cyclization cascade for a one-pot entry to enantioenriched piperidines". *J. Am. Chem. Soc.* 2007, 129, 10336.
- [7] Leverett, C. A.; Cassidy, M. P.; Padwa, A. "Application of the aza-Achmatowicz oxidative rearrangement for the stereoselective synthesis of the Cassia and Prosopis alkaloid family ". *J. Org. Chem.* 2006, 71, 8591.
- [8] Cossy, J.; Willis, C.; Bellosta, V.; BouzBouz, S. "Enantioselective allyltitanations and metathesis reactions. Application to the synthesis of piperidine alkaloids (+)-sedamine and (-)-prosopphylline". *J. Org. Chem.* 2002, 67, 1982.
- [9] Kim, H.; Rhee, Y. H. "Stereodefined N, O-acetals: Pd-catalyzed synthesis from homopropargylic amines and utility in the flexible synthesis of 2, 6-substituted piperidines". *J. Am. Chem. Soc.* 2012, 134, 4011.
- [10] Lebold, T. P.; Leduc, A. B.; Kerr, M. A. "Zn(II)-catalyzed synthesis of piperidines from propargyl amines and cyclopropanes". *Org. Lett.* 2009, 11, 3770.
- [11] Kim, C.; Bae, H. J.; Lee, J. H., et al. "Formal alkyne aza-Prins cyclization: gold (I)-catalyzed cycloisomerization of mixed N, O-acetals generated from homopropargylic amines to highly substituted piperidines". *J. Am. Chem. Soc.* 2009, 131, 14660.
- [12] Schlummer, B.; Hartwig, J. F. "Brønsted acid-catalyzed intramolecular hydroamination of protected alkenylamines. Synthesis of pyrrolidines and piperidines". *Org. Lett.* 2002, 4, 1471.
- [13] Guerinot, A.; Serra-Muns, A.; Gnamm, C., et al. "FeCl<sub>3</sub>-catalyzed highly diastereo-selective synthesis of substituted piperidines and tetrahydropyrans". *J. Org. Lett.* 2010, 12, 1808.
- [14] Murakami, M.; Ashida, S.; Matsuda, T. "Nickel-catalyzed intermolecular alkyne insertion into cyclobutanones". *J. Am. Chem. Soc.* 2005, 127, 6932.
- [15] Kumar, P.; Louie. "A single step approach to piperidines via Ni-catalyzed β-carbon elimination". *J. Org. Lett.* 2012, 14, 2026.
- [16] Ho, K. Y. T.; Aïssa, C. "Regioselective Cycloaddition of 3-Azetidinones and 3-Oxetanones with Alkynes through Nickel-Catalysed Carbon–Carbon Bond Activation". *Chem. Eur. J.* 2012, 18, 3486.
- [17] Terao, Y.; Wakui, H.; Satoh, T., et al. "Palladium-Catalyzed Arylative Carbon–Carbon Bond Cleavage of α, α-Disubstituted Arylmethanols". *J. Am. Chem. Soc.* 2001, 123, 10407.
- [18] Youn, S. W.; Kim, B. S.; Jagdale, A. R. "Pd-catalyzed sequential C–C bond formation and cleavage: evidence for an unexpected generation of arylpalladium (II) species". *J. Am. Chem. Soc.* 2012, 134, 11308.
- [19] Li Y; Lin Z. "Theoretical studies on nickel-catalyzed cycloaddition of 3-azetidione with alkynes". *Organometallics.* 2013, 32, 3003.
- [20] Pörschke, K. " Mono-and bis (ethyne) nickel (0) complexes". *J. Am. Chem. Soc.* 1989, 111, 5691.

- [21] Ogoshi, S.; Oka, M.; Kurosawa, H. "Direct observation of oxidative cyclization of  $\eta^2$ -alkene and  $\eta^2$ -aldehyde on Ni (0) center. significant acceleration by addition of  $\text{Me}_3\text{SiOTf}$ ". J. Am. Chem. Soc. 2004, 126, 11802.
- [22] Domingo, L. R., Pérez, P., & Sáez, J. A. "Understanding the local reactivity in polar organic reactions through electrophilic and nucleophilic Parr functions". RSC advances, 2013, 3(5), 1486.
- [23] Galano, A., & Alvarez-Idaboy, J. R. "Kinetics of radical-molecule reactions in aqueous solution: A benchmark study of the performance of density functional methods". Journal of computational chemistry, 2014, 35(28), 2019.
- [24] Domingo L. R., et al. "Applications of the conceptual density functional theory indices to organic chemistry reactivity". Molecules, 2016, 21, 748.
- [25] Zhao, Y., Schultz, N. E., & Truhlar, D. G. "Design of density functionals by combining the method of constraint satisfaction with parametrization for thermochemistry, thermochemical kinetics, and noncovalent interactions". Journal of chemical theory and computation, 2006, 2(2), 364-382.
- [26] Cossi, M., et al. "New developments in the polarizable continuum model for quantum mechanical and classical calculations on molecules in solution". The Journal of Chemical Physics, 2002, 117(1), 43-54.
- [27] Frisch, M. J., et al. Gaussian 09. Revision D. 01 [CP]. Pittsburgh USA: Gaussian. Inc., Wallingford CT, 2013.
- [28] Chéron, N., Jacquemin, D., & Fleurat-Lessard, P. "A qualitative failure of B3LYP for textbook organic reactions". Physical Chemistry Chemical Physics, 2012, 14(19), 7170.

