

## التحقق الميكانيكي الكمومي لآلية تفاعل تحلق أزيد - ألكين المحفز بنواتي نحاس بوساطة طرائق DFT

د. نبيل الباني\*

(تاريخ الإيداع 2020 / 10 / 27 . قبل للنشر 2020 / 12 / 23)

### □ الملخص □

تمت دراسة تفاعل التحلق أزيد - ألكين المحفز بنواتي نحاسي (Cu(I)) باستخدام حسابات DFT عند المستوى النظري B3LYP/6-31G(d) (مع مجموعة الأساس LANL2TZ المخصصة لذرة النحاس) لتفاعل تحلق بنزيل أزيد مع بنزيل أسيتيلين بوجود المرتبطتين MeCN و HCN، وكذلك ميتيل أزيد مع ميتيل أسيتيلين بوجود المرتبطتين MeCN و NHC، استخدم المستوى النظري B3LYP/6-31G(d) مع التشتت التجريبي GD2 أيضاً لدراسة التفاعل الأول. تقدم النتائج الحسابية للبحث الحالي والأبحاث المرجعية آلية متماثلة، ولكنها تختلف بقيم طاقات جيبس الحرة النسبية للمكونات المتشكلة على امتداد الدورة التحفيزية؛ وخاصة عند استخدام الطريقة B3LYP/6-31G(d) مع GD2؛ إذ تصبح طاقة جيبس الحرة للمركب الفعال (RC) سالبة خلافاً ما تقدمه الطرائق النظرية الأخرى. الكلمات المفتاحية: المركب الفعال (RC)، المركب الوسيط (IC)، التشتت التجريبي GD2. N - كربينات حلقيّة غير متجانسة (NHC)، نظرية تابعة الكثافة (DFT).

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

## Quantum Mechanical Investigation of Mechanism of Bicopper(I) catalyzed azide–alkyne cycloaddition reaction by DFT Methods

D. Nabil Albani\*

(Received 27 / 10 / 2020 . Accepted 23/12/2020 )

### □ ABSTRACT □

The bicopper(I) catalyzed azide–alkyne cycloaddition reaction (CuAAC) have been studied using DFT calculations at the level of theory B3LYP/6-31G(d) (with the LANL2TZ base set for Cu) for the benzyl azide – benzylacetylene cycloaddition with MeCN and NCH ligands, as well as for methylazide - methylacetylene cycloaddition with MeCN and NHC ligands. The B3LYP/6-31G(d) level of theory with empirical dispersion GD2 was also used to study the first reaction. The current and reference computational results present a similar mechanism, but they differ in the values of the relative free Gibbs energies of the formed components over the catalytic cycle; Especially when using the method B3LYP/6-31G(d) with GD2; where the free Gibbs energy of the active compound ( RC ) becomes negative, unlike other theoretical methods.

**Key words:** active compound (RC), intermediate compound (IC), GD2 empirical dispersion. N - heterocyclic carbenate (NHC), density functional theory (DFT).

---

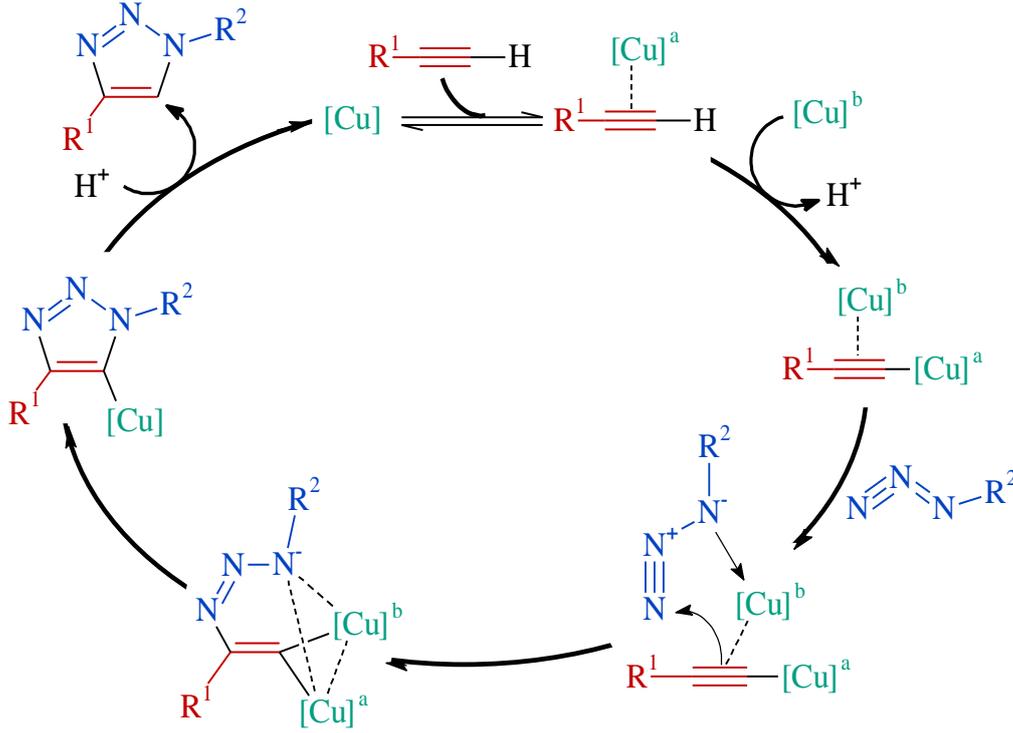
\* Associate Professor, Department of Chemistry, Faculty of Sciences, Tishreen University, Lattakia.

## مقدمة:

صنف النحاس من أفضل المحفزات المختارة لتشكيل الإيزومير 1,4-تريازول منذ استخدامه في اصطناع 1,2,3-تريازولات بواسطة تفاعلات التحلق بين الأزيد والألكين [2,1]. وجد لعملية التحلق أزيد - ألكين المحفز بالنحاس (CuAAC) استخداماً واسع النطاق في العديد من التطبيقات، ومع ذلك، لا يزال كشف الطبيعة الدقيقة لهذا التحلق المحفز مهمة صعبة. يعد فهم مسار (مسارات) التفاعل جنباً إلى جنب مع مختلف الحالات الوسيطة المحتملة والحالات الانتقالية أمراً بالغ الأهمية لتطوير وتعميم الإجراءات المستخدمة حالياً. لتحقيق هذا الهدف، تم إجراء كل من عمليات التحقق التجريبية [3-16] والنظرية [17-29].

اقترح الباحث Sharples وآخرون آلية أحادية النواة تشتمل على هيكل نحاسي أحادي النواة (I) ذات حلقة سداسية [2]، وأظهرت التجارب اللاحقة أن نواة هذا الهيكل كانت قابلة للنقاش إلى حد كبير وأن أكثر من نواة واحدة من النحاس يمكن أن يشارك بنشاط في التفاعل [3,5,6,8-16]. دعمت عمليات التحقق الميكانيكية الكمومية هذه الفكرة من خلال إثبات أن مسار التفاعل مع بنية ثنائية النواة يحتوي على حاجز طاقة أقل من ذلك الخاص ببنية أحادية النواة؛ إذ تم العثور على حاجز طاقة خاص بها مقارنة بالمسار غير المحفز [17,18]. يتشكل اللون الأصفر عند إضافة محفز النحاس، ويتلاشى خلال المراحل المنجزة المرتبطة بتشكيل مكونات النحاس ثنائية النواة [6]. تشير البنية المحددة بواسطة الأشعة السينية للبوليمرات المتجانسة (Cu<sup>I</sup>arylethynyl)  $[\text{PhC}\equiv\text{CCu}]_n$  أن طول الرابطة Cu-Cu في هذه المكونات تتأرجح بين 2.49 و 2.83 Å [30]، وتتوافق هذه النتيجة مع تحقق الـ DFT التي أجريت لمعقدات Cu(I) ثنائية النواة [17]. شجعت هذه الملاحظة الباحث Heaney وآخرون على استخدام phenylethynylcopper(I) polymer كمحفز في تفاعل CuAAC، حيث يمكن الحصول على هيكل التريازول المتوقع بمرود جيد [6]، وتم في الدراسات التجريبية الثلاثة الأخيرة إثبات الطبيعة الثنائية النوى لآلية CuAAC من خلال دراسة نظائر النحاس [3]، وتم عزل [12]، وكشف [13] الحالات الوسيطة ثنائية النحاس عن طريق تقنيات قياس طيف الكتلة للتأين الكهربائي. أدت الدراسات الحركية إلى نتيجة مفادها أن تفاعل CuAAC هو من المرتبة الثانية بالنسبة إلى النحاس عند استخدام النحاس بكميات محفزة مناسبة. خلافاً لذلك، تميل السرعة إلى التغير بين الرتبين الأولى والثانية، ربما بسبب تكوين معقدات متعددة النوى للنحاس [4]. قد يختلف قانون السرعة بالنسبة إلى النحاس أيضاً تبعاً لنوع المرتبطات والمذيبات المستخدمة [5]. في الواقع، وجد أن الكفاءة التحفيزية للتفاعل CuAAC تتعلق بطبيعة المرتبطة، والمذيب الذي يمكن أن يعمل كمرتبطة في وسط التفاعل. تمثل التأثيرات المثبطة للأسيتونيتريل ( $\text{CH}_3\text{CN}$ ) كمرتبطة منافسة للنحاس مثلاً على ذلك [6,9]. تعد المرتبطات ضرورية لتنشيط Cu(I)، نظراً لأن غيابها يعزز معقدات متعددة النوى للنحاس و (أو) الاستقرار المستند على المذيب. فضلاً عن ذلك، إذا كانت طبيعة المرتبطات تعزز عملياً الحالات الوسيطة ثنائية النوى، فيتوقع التسريع القائم على المرتبطة [9]. عند اختيار المرتبطات لتكون رابطة تساندية أقوى مقارنة بالرابطة التساندية للوسط، يمكن ملاحظة التثبيط القائم على المرتبطات، ويصبح عدد المرتبطات الموجودة مهماً.

إن الخصائص الفريدة للكربينات الحلقية غير المتجانسة (NHC) جعلت منها مرتبطات فعالة للغاية للمحفزات المعدنية الرئيسية. تعمل المرتبطات NHC في التفاعلات الحفزية بشكل عام على تثبيت النحاس، وبذلك فإن استخدامها كمرتبطات تسمح باصطناع التريازول بمرود جيد [10,31-35]، كما تم إظهار تعدد استخداماتها في تفاعل CuAAC في دراسات الـ DFT [25].



المخطط (1): الآلية المقترحة لتفاعل التحلق المحفز بذرتي نحاس.

يبدأ مسار التفاعل ثنائي النوى برابطة  $\pi$  تساندية للألكين مع نواة النحاس الأولى المركزية (المخطط 1)، وبعد نزع البروتون، يشكل الألكين رابطة تساندية مع نواة النحاس الأخرى المركزية. يشكل هذا المركب ثنائي النواة مع الأزيد حلقة سداسية، والتي تتحول لاحقاً إلى حلقة تريايزول خماسية. عموماً، تؤمن الشروط الحمضية الضعيفة بسهولة التريايزول المطلوب من حلقة التريايزوليد.

قدمت التجربة التي أجراها Fokin وزملاؤه [3] دليلاً مقنعاً للآلية ثنائية النواة: يتفاعل الأزيد مع أسيتيل النحاس (I) المرتبط برابطة  $\sigma$  والذي يحتوي على نسبة طبيعية من نظير النحاس النقي  $^{63}\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})\text{PF}_6$  كمحفز، لقد لاحظوا 50% لمنتج التريايزوليد مع  $^{63}\text{Cu}$  النقي. توضح هذه النتيجة بوضوح ضرورة المشاركة النشطة لكلا مركزي النحاس في العملية التحفيزية. كان تفسير تأثير النظير هو أن عملية تبادل المرتبطة المحتملة بين مركزي النحاس يتطلب هجرة NHC من Cu1 ( $^{63}\text{Cu}:^{65}\text{Cu} = 69\%:31\%$ ) إلى Cu2 (النظير النقي  $^{63}\text{Cu}$ ). لتحديد تبادل المرتبطة في الدورة التحفيزية، قام Fokin وزملاؤه بإجراء تفاعلات تجريبية إضافية. في ظل وجود أسيتيليد النحاس (I) المرتبط برابطة  $\sigma$  مع المحفز الثاني، لم يلاحظ أي تأثير، مما يعني ضرورة وجود جزيء الأزيد. توصل Fokin وزملاؤه من تجاربهم اللاحقة إلى أن عملية تبادل المرتبطة يجب أن تتم خلال مراحل التحلق.

قام الباحث Bertrand وزملاؤه في عام 2015 بعزل المركبات الوسطية الهامة من تفاعل  $\text{CuAAC}$ ؛ إذ تم في تجربتهم إجراء تفاعل  $\text{CuAAC}$  باستخدام بنزليل أزيد والمعقد  $\text{acetylide-Cu-CAAC}$  ثنائي النوى المحضر مسبقاً بوجود ثنائي كلورو الميثان [12]؛ إذ يرتبط النحاس Cu مع ذرة الكربون في مرتبطة الكرين، ثم تم عزل المركب الوسطي في تجربتهم، ولم يتم الإبلاغ عنه من قبل كنتاج وسطي محتمل في المراجع. تم تفسير هذا المركب الوسطي على أنه أحد حالات السكون في الدورة التحفيزية. قام Ozkılıç وزملائه [28] مؤخراً بالحسابات الميكانيكية الكمومية (DFT) في ضوء النتائج التجريبية الأخيرة التي قدمت مساهمات كبيرة

في حل هذا التفاعل الصعب والمهم. تم استخدام الآلية الثنائية النوى المقبولة عموماً كإطار عمل للتحقق من استفسارين أثارتهما تجارب جديدة. أولاً، اقترح Fokin وزملاؤه [3] عملية تبادل المرتبطات التي يمكن أن تُحدث مسارات بديلة محتملة للمسار العام وبهذه الطريقة أثبتوا الطبيعة الثنائية النوى لآلية CuAAC. ثانياً، تم الأخذ بالحسبان المسارات المحتملة لتشكيل المركب الوسيط (التريازوليد ثنائي النحاس) المعزول حديثاً بواسطة حسابات DFT لشرح هذه الآلية تماماً. لقد تبين أن تكوينه غير موات بشكل كبير خلال خطوة التحلق، في حين أنه يمكن أن يكون سهلاً بعد تكوين التريازوليد ثلاثي النوى. بالنظر إلى هذا التنوع الميكانيكي والعدد الكبير من محفزات المعادن الانتقالية المستخدمة في تفاعلات (MAAC حيث M معدن انتقالي)، فمن الضروري معالجة المشكلات الميكانيكية من خلال مراجعة حالة معروفة في المراجع، وإجراء الحسابات النظرية على تفاعلات MAAC، ومقارنة هذه النتائج مع تلك الواردة في المراجع. في هذا البحث سنقوم باستخدام طرائق حديثة لدراسة آلية تفاعل التحلق المحفز بذرتي نحاس بين البنزول أزيد والبنزول أسيتيلين [الشكل (1)]، وكذلك بين الميثيل أزيد والميثيل أسيتيلين، بهدف معرفة تأثير متبادلات الأزيد أو متبادلات الأسيتيلين في هذه الآلية، ومقارنة النتائج مع نتائج لأبحاث مرجعية.

### أهداف البحث وأهميته:

يهدف هذا البحث إلى ما يلي:

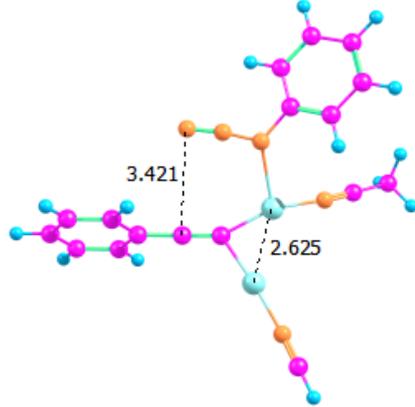
1. التحقق من آلية تفاعل التحلق CuAAC المحفز بذرتي نحاس (المخطط 1) بالمستوى النظري B3LYP/6-31G(d)؛ من أجل الحالتين  $R^1 = R^2 = \text{Bn}$  و  $R^1 = R^2 = \text{Me}$ ؛ حيث أن  $\text{Bn} = \text{Benzene}$ ، و  $\text{Me} = \text{Methyl}$ ؛ وفي الحالة الأولى تم استخدام المرتبطتين MeCN و HCN، أما في الحالة الثانية تم استخدام المرتبطتين MeCN و NHC مع النحاس.
  2. تحديد الخواص الترموديناميكية، والعوامل الحركية (ثابت السرعة، وطاقة التنشيط) لكل مرحلة في آلية التحلق.
  3. توضيح تأثير المرتبطات المذكورة سابقاً المرتبطة بذرتي النحاس.
  4. دراسة تأثير المذيب ( $\text{H}_2\text{O}$ ) في نتائج دراسة آلية التحلق في الحالة الغازية.
  5. مقارنة نتائج الحسابات الحالية مع الحسابات المرجعية ذات الصلة.
- تكمُن أهمية هذا البحث في توضيح دور التشنّت التجريبي GD2، وكذلك دور مجموعة الأساس LANL2TZ في التحقق من آلية التحلق المحفز بذرتي نحاس.

### طرائق البحث ومواده:

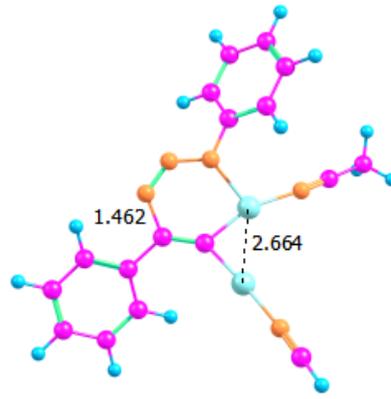
يتم تحديد البنى الهندسية المثلى لمكونات التفاعل باستخدام الطريقة النظرية B3LYP [37,36] مع مجموعة الأساس LANL2TZ [39] من أجل ذرة النحاس، ومجموعة الأساس 6-31g(d) للذرات الأخرى. إن جميع الحسابات النظرية ستتم باستخدام البرنامج GAUSSIAN-09 [40]. فضلاً عن ذلك، استخدم المستوى النظري B3LYP/6-31G(d) مع التشنّت التجريبي GD2 [41] من أجل تفاعل التحلق بنزول أزيد - بنزول أسيتيلين فقط.

## النتائج والمناقشة:

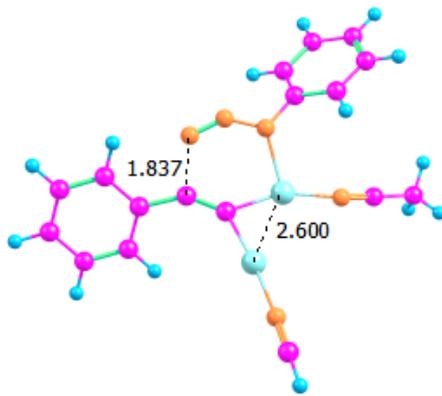
يبين الشكلان (1) و (2) البنى الهندسية للمواد المتفاعلة، والمركب الفعال (RC)، والمركب الوسيط (IC)، وكذلك الحالتين الانتقاليتين TS1 و TS2، والمعقد الناتج (P) المحددة بالمستوى النظري B3LYP/6-31G(d)-LANL2TZ، في حين يمثل الجدول (1) قيم الطاقات الإلكترونية  $E_0$ ، والخواص الترموديناميكية المصححة  $G_{corr}$  و  $H_{corr}$  لمكونات التفاعل المحسوبة بالطريقة المذكورة أعلاه.



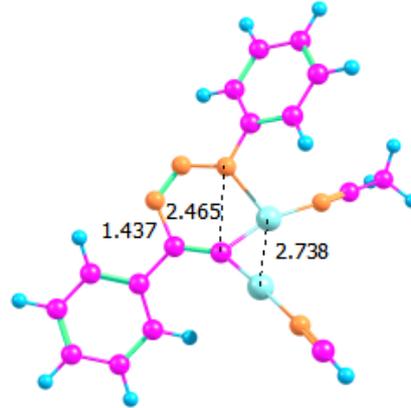
RC



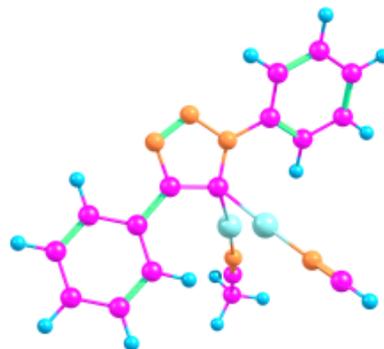
IC



TS1



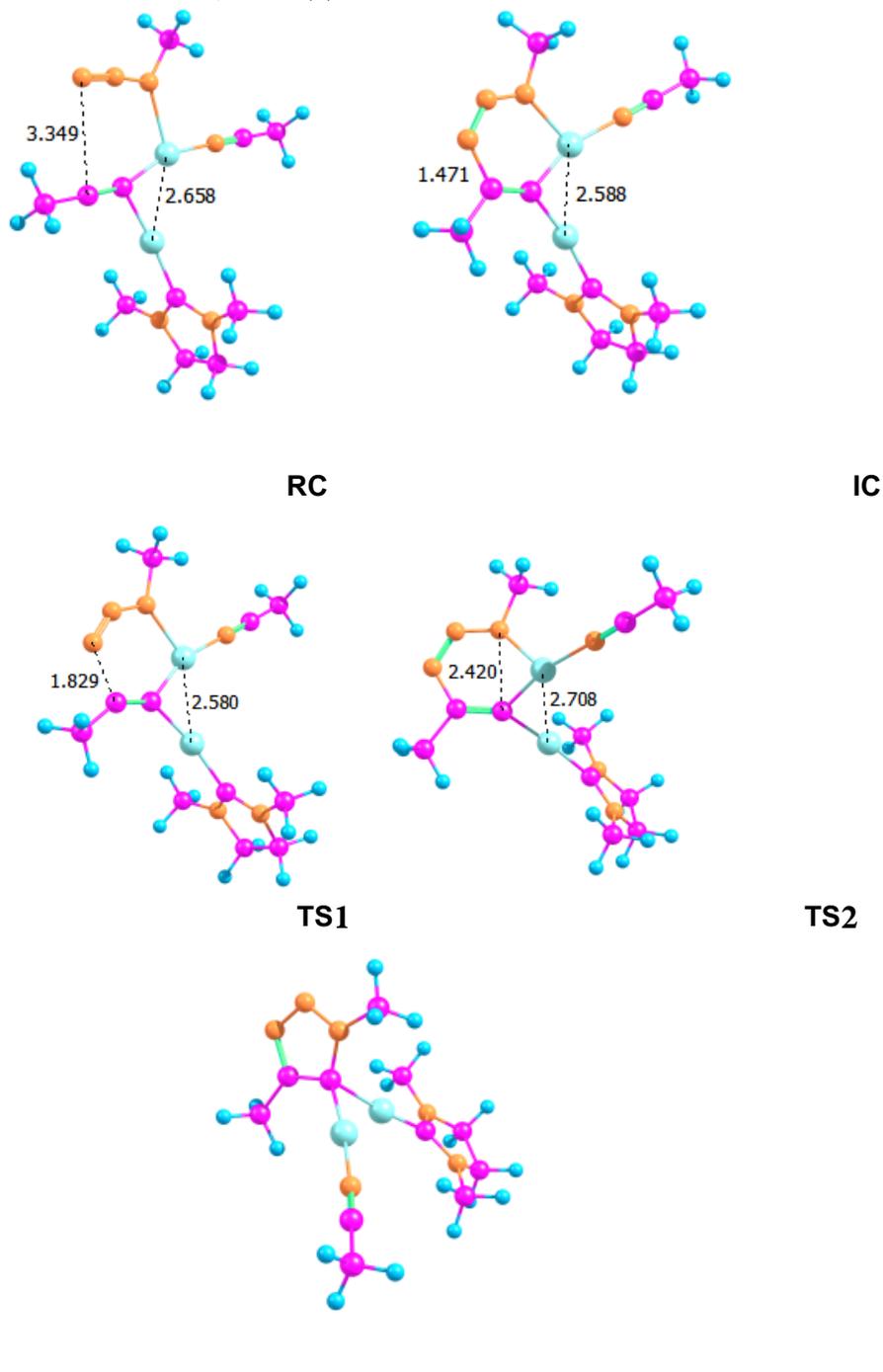
TS2



P(2Cu)



الشكل (1): البنى الهندسية لمكونات تفاعل التحلق بنزيل أزيد - بنزيل أسيتيلين المحفز بذرتي نحاس (أطوال الروابط بالانغستروم Å) المحددة بالطريقة B3LYP/6-31G(d)-LANL2TZ.



الشكل (2): البنى الهندسية لمكونات تفاعل التحلق ميتيل أزيد - ميتيل أسيتيلين المحفز بذرتي نحاس (أطوال الروابط بالانغستروم Å) المحددة بالطريقة B3LYP/6-31G(d)-LANL2TZ.

الجدول (1): القيم المحسوبة للطاقة الإلكترونية الكلية ( $E_0$ )، وللخواص الترموديناميكية  $H_{corr}$  و  $G_{corr}$  والعوامل الحركية لمكونات التفاعل بواسطة النظرية DFT (بوحدة Hartree).

compound	B3LYP/6-31G(d)-LANL2TZ					
	$R^1 = R^2 = \text{Benzyl}^a$			$R^1 = R^2 = \text{Methyl}^b$		
	$E_0$	$H_{corr}$	$G_{corr}$	$E_0$	$H_{corr}$	$G_{corr}$
acetylide-2Cu	-926.2385521	0.186838	0.114934	-947.1269793	0.270929	0.191587
Azid	-395.8382835	0.111738	0.071887	-395.8382835	0.111738	0.071887
RC	-1322.078060	0.300321	0.203966	-1151.228569	0.329037	0.229790
IC	-1322.060229	0.300001	0.212446	-1151.214517	0.328999	0.239093
TS1	-1322.053313	0.298658	0.210541	-1151.208710	0.327666	0.238676
TS2	-1322.059814	0.299036	0.214340	-1151.212744	0.327781	0.239056
P(2Cu)	-1322.143696	0.302533	0.215801	-1151.299587	0.331732	0.242775

<sup>a</sup> مع المرتبطتين MeCN و HCN. <sup>b</sup> مع المرتبطتين MeCN و NHC.

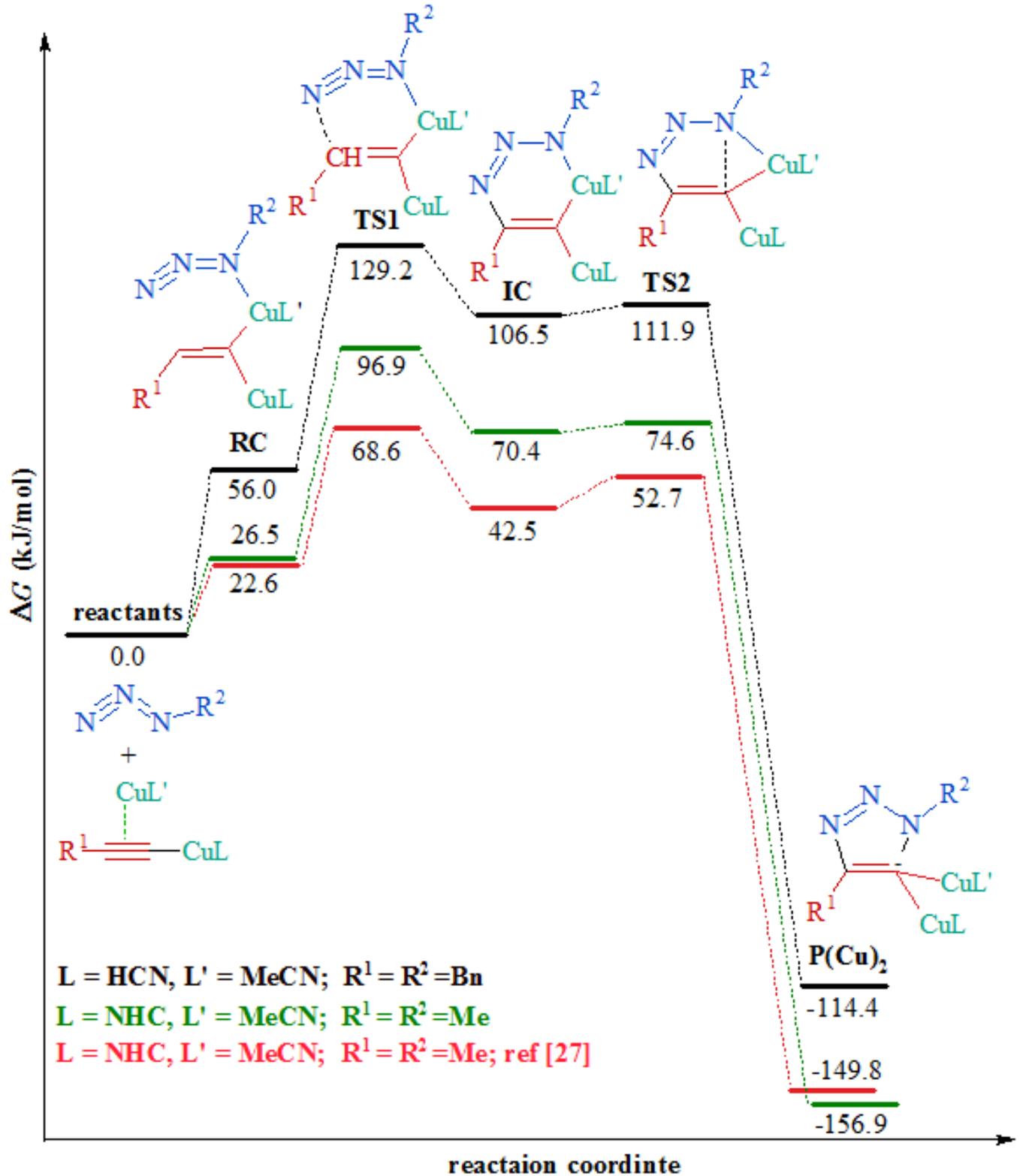
نلاحظ من الشكلين (1 و 2) أن طول الرابطة C-N<sub>terminal</sub> للحالة الانتقالية TS1 تبلغ نحو 1.837 Å و 1.829 Å من أجل  $R^1 = R^2 = \text{Methyl}$  و  $R^1 = R^2 = \text{Benzyl}$  على الترتيب، وتبين الدراسة النظرية المرجعية [27] أن طول هذه الرابطة تبلغ نحو 1.915 Å  $R^1 = R^2 = \text{Methyl}$  المحسوبة بالطريقة B3LYP/6-31+G-LAN2TZ+، نجد أيضاً أن طول الرابطة C-N<sub>iner</sub> للحالة الانتقالية TS2 تبلغ نحو 2.465 Å و 2.420 Å المحسوبة بواسطة الطريقة نفسها المستخدمة على الترتيب، في حين يبلغ هذا الطول المحسوب في البحث [27] نحو 2.347 Å. وتشير هذه النتائج إلى أن متبادلات الأسيتيلين والأزيد، وكذلك الطريقة النظرية المستخدمة تبدي تأثير واضح في نتائج الحسابات (انظر أدناه).

قمنا أيضاً بحساب الخواص الترموديناميكية، والعوامل الحركية لكل مرحلة في الدورة التحفيزية، ويمثل الجدول (2) القيم المحسوبة لهذه الخواص وطاقات التنشيط (بوحدة kJ/mol)، وثوابت السرعة (بوحدة sec<sup>-1</sup>) لكل مرحلة في هذه الدورة التحفيزية المحسوبة بالطريقة B3LYP/6-31G(d)-LANL2TZ بوجود الماء كمذيب عند درجة الحرارة 298.15 K. يتضمن الجدول (2) أيضاً نتائج حسابات DFT للبحث [27] للمقارنة.

الجدول (2): قيم طاقات جيبس الحرة والعوامل الحركية لمراحل تفاعل التحلق المحفز بالنحاس المحسوبة بطرائق نظرية مختلفة بوجود الماء كمذيب (بوحدة kJ/mol) المحسوبة بالطريقة B3LYP/6-31G(d)-LANDL2TD.

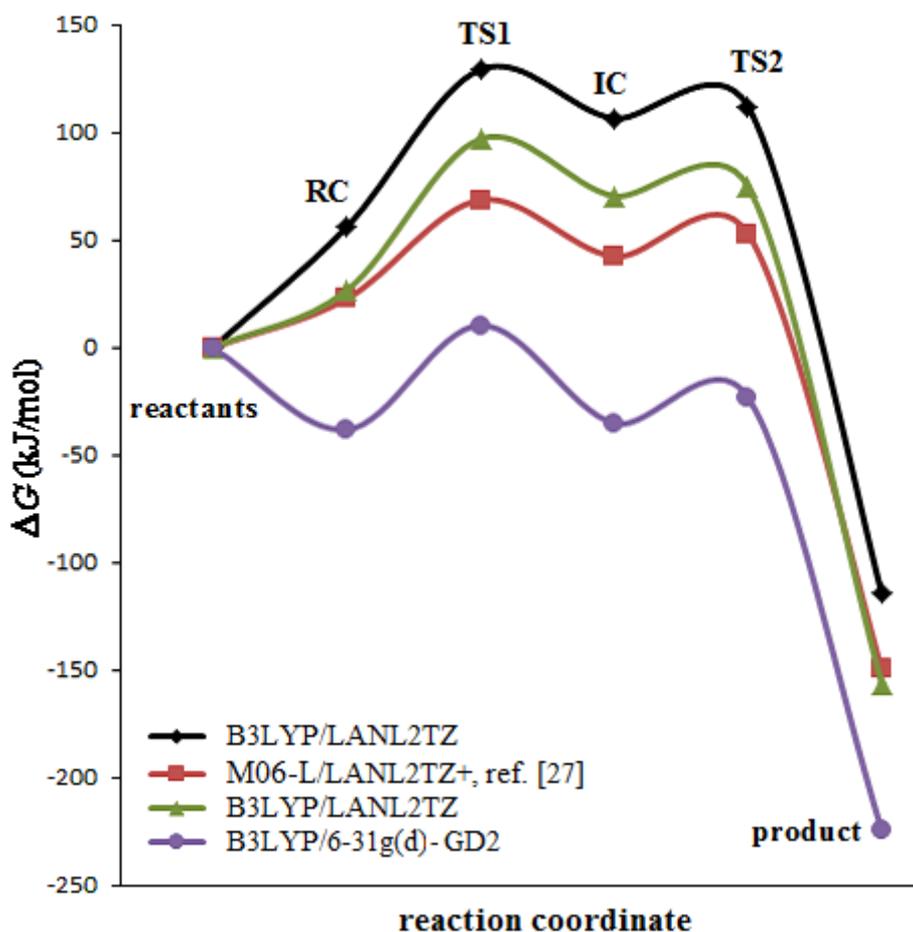
Properties	R <sup>1</sup> = R <sup>2</sup> = Benzyl	R <sup>1</sup> = R <sup>2</sup> = Methyl	Ref.[27]
$\Delta_r G^\circ(\text{RC})$	56.97	26.48	22.56
$\Delta G^\ddagger(\text{TS1})$	73.27	70.44	46.00
$\Delta_r G^\circ(\text{IC})$	50.52	43.93	19.69
$\Delta G^\ddagger(\text{TS2})$	5.39	4.20	10.67
$\Delta_r G^\circ(\text{P})$	-220.88	-227.33	-191.76
$E_a(\text{IC})$	54.12	45.99	35.41
$E_a(\text{P})$	0.36	3.58	10.29
$k_1(\text{IC})$	$9.05 \times 10^{-1}$	2.83	$5.43 \times 10^4$
$k_2(\text{P})$	$7.07 \times 10^{11}$	$1.14 \times 10^{12}$	$8.39 \times 10^{10}$

يمثل الشكل (3) تغير طاقة جيبس الحرة على امتداد مسار التفاعل بدءاً من المواد المتفاعلة. يلاحظ من الشكل أن الشكل العام لهذا التغير متوافق مع جميع الطرائق النظرية المستخدمة في هذا البحث وفي البحث [27]، وتختلف فقط بقيم الطاقات الحرة على امتداد مسار التفاعل. نلاحظ أيضاً أن النتائج الحالية والمرجعية [27] من أجل الحالة R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = Methyl باستخدام المرتبطات نفسها مختلفة، وذلك بسبب اختلاف مجموعة الأساس المستخدمة. أما من أجل الحالة R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = Benzyl لا توجد معطيات مرجعية نظرية حول هذه الحالة، ولكن من الواضح أنه عند استبدال البنزول محل الميثيل تتزايد طاقة جيبس الحرة على امتداد مسار التفاعل مقارنة بوجود الميثيل، وتختلف قيمة التغير في طاقة جيبس الحرة للمرحلة الأخيرة بنحو -42.5 kJ/mol، وهذا يعني أن التفاعل بوجود الميثيل أكثر تلقائية



الشكل (3): تغير طاقة جيبس الحرة لتفاعل التحلق CuCCA على امتداد مسار التفاعل بدءاً من المواد المتفاعلة بوجود المذيب مما هو بوجود البنزول، ولكن من المحتمل أن تكون النتيجة معاكسة فيما لو تم استخدام المرتبطة NHC بدلاً من NHC في آلية تحلق البنزول أزيد مع البنزول أسيتيل؛ إذ تشير النتائج التجريبية إلى أن هذه المرتبطة تؤدي إلى تسريع تفاعلات التحلق CuCCA ثنائية النوى [25].

قمنا أيضاً بدراسة تفاعل التحلق من أجل الحالة Benzyl  $R^1 = R^2 =$  بواسطة الطريقة B3LYP/6-31G(d) مع التشتت التجريبي GD2، ويمثل الشكل (3) تغير طاقات جيبس الحرة على امتداد مسار التفاعل تبعاً لنتائج الحسابات النظرية المختلفة. يلاحظ من هذا الشكل عند الأخذ بالحسبان التشتت التجريبي GD2، أولاً - تتخفف القيم النسبية لطاقة جيبس الحرة من أجل جميع المكونات المشكلة على امتداد مسار التفاعل، ثانياً - تصبح طاقة جيبس الحرة لتشكيل المركب الفعال (RC) سالبة مقارنةً بالنتيجة التي تقدمها الحسابات بالطرائق الأخرى. وبذلك فإن اختيار المستوى النظري للتحقق من آلية التفاعل ضروري، وخاصة عندما لا تتوفر النتائج التجريبية. إن النتيجة الثانية لوحظت في أثناء دراسة آلية تفاعل التحلق ميتيل أزيد - ميتيل أسيتيلين المحفز بنواتي نحاس مع مرتبطين متماثلتين (مرتبطة الماء) بواسطة المستوى النظري B3LYP/6-31G(d)-LANL2TZ [29].



الشكل (4): تغير طاقة جيبس الحرة لتفاعل التحلق CuCCA على امتداد مسار التفاعل بدءاً من المواد المتفاعلة. تم استخدام مجموعة الأساس 6-31G(d) في جميع الطرائق المستندة على B3LYP، ومجموعة الأساس 6-31+G(d,p) في الطريقة المستندة على M06-L [27]. الخط الأسود والبنفسجي يعودان إلى  $R^1 = R^2 =$  Benzyl؛ أما الخطين الآخرين فيعودان إلى  $R^1 = R^2 =$  Methyl.

### الاستنتاجات والتوصيات:

تم في هذا البحث دراسة تفاعل تحلق بنزير أزيد - بنزير أسيتيلين، وكذلك تفاعل ميتيل أزيد - ميتيل أسيتيلين المحفزين بواسطة نواتي نحاس مع المرتبطتين MeCN و HCN، وكذلك MeCN و NHC على الترتيب. تم دراسة التفاعل الأول باستخدام الطريقتين B3LYP/6-31G(d)-LANL2TZ و B3LYP/6-31G(d)-GD2، أما التفاعل الثاني فدرس بالطريقة الأولى. تشير النتائج النظرية الحالية والمرجعية إلى آلية متماثلة، ولكنها مختلفة بقيم الطاقة النسبية الحرة، وخاصة عند استخدام التشتت التجريبي GD2؛ إذ تصبح طاقة جيبس الحرة للمركب الفعال RC سالبة خلافاً ما تقدمه الطرائق الأخرى. لذلك ينصح بدراسة حالة واحدة بعدة طرائق نظرية للتحقق من آلية التفاعل، وخاصةً عندما لا تكون المعطيات التجريبية متاحة، وينصح أيضاً بدراسة تأثير متبادلات الأزيد والأسيتيلين معاً لمعرفة مدى تأثير هذه المتبادلات في الخواص الترموديناميكية والحركية؛ فضلاً عن ذلك، ينصح أيضاً بدراسة متبادلات البنزير في حالة تفاعل التحلق للبنزير أزيد مع الألكينات.

نأمل من خلال هذا البحث أن نكمل العمل الحسابي والتجريبي الأساسي في المراجع ذات الصلة بآلية CuAAC بحيث يمكن أن يشجع ذلك التجارب الإبداعية مع كل من النطاقات الميكانيكية والعملية في الكيمياء الحفزية وما بعدها.

## References

- [1] TORNOE; C. W., CHRISTENSEN; C., MELDAL; M. "Peptidotriazoles on Solid Phase: [1,2,3]-Triazoles by Regiospecific Copper(I)-Catalyzed 1,3-Dipolar Cyclo-additions of Terminal Alkynes to Azides". *J. Org. Chem.*, 2002, 67, p. 3057.
- [2] ROSTOVTSEV; V. V., GREEN; L. G and et al. "A Stepwise Huisgen Cycloaddition Process: Copper(I)-Catalyzed Regioselective "Ligation" of Azides and Terminal Alkynes". *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2002, 41, p. 2596.
- [3] 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.
- [4] LEWIS; W. G., MAGALLON; F. G. and et al. "Discovery and Characterization of Catalysts for Azide-Alkyne Cycloaddition by Fluorescence Quenching". *J. Am. Chem. Soc.* 2004, 126, p. 9152.
- [5] RODIONOV; V. O., FOKIN; V. V., FINN; M. G. "Mechanism of the Ligand-Free CuI-Catalyzed Azide-Alkyne Cycloaddition Reaction". *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2005, 44, p. 2210.
- [6] BUCKLEY; B. R., DANN; S. E., HEANEY; H. "Experimental Evidence for the Involvement of Dinuclear Alkynylcopper(I) Complexes in Alkyne-Azide Chemistry". *Chem. - Eur. J.*, 2010, 16, p. 6278.
- [7] SMITH; N. W., POLENZ, B. P and et al. "Base and concentration effects on the product distribution in copper-promoted alkyne-azide cycloaddition: additive-free route to 5-iodo-triazoles". *Tetrahedron Lett.*, 2010, 51, p. 550.
- [8] BUCKLEY; B. R., DANN; S. E. and et al. "Alkynylcopper(I) polymers and their use in a mechanistic study of alkyne-azide click reactions". *Chem. Commun.*, 2010, 46, p. 2274.
- [9] PRESOLSKI; S. I., HONG; V. and et al. "Tailored Ligand Acceleration of the Cu-Catalyzed Azide-Alkyne Cycloaddition Reaction: Practical and Mechanistic Implications". *J. Am. Chem. Soc.* 2010, 132, p. 14570.
- [10] NOLTE; C., MAYER; P., STRAUB; B. F. "Isolation of a Copper(I) Triazolide: A "Click" Intermediate". *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2007, 46, p. 2101.
- [11] MAKAREM; A., BERG, R and et al. "A Fluxional Copper Acetylide Cluster in CuAAC Catalysis". *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2015, 54, p. 7431.
- [12] Jin; L., Tolentino, D. R and et al. "Isolation of bis(copper) key intermediates in Cu-catalyzed azide-alkyne "click reaction". *Science advances*, 2015, 1, e1500304.
- [13] IACOBUCCI; C., REALE; S. and et al. "Dinuclear Copper Intermediates in Copper(I)-Catalyzed Azide-Alkyne Cycloaddition Directly Observed by Electrospray Ionization Mass Spectrometry". *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2015, 54, p. 3065.
- [14] RODIONOV; V. O., PRESOLSKI, S. I. and et al. "Benzimidazole and Related Ligands for Cu-Catalyzed Azide-Alkyne Cycloaddition". *J. Am. Chem. Soc.*, 2007, 129, p. 12696.
- [15] RODIONOV; V. O., PRESOLSKI; S. I. and et al. "Ligand-Accelerated Cu-Catalyzed Azide-Alkyne Cycloaddition: A Mechanistic Report". *J. Am. Chem. Soc.*, 2007, 129, p. 12705.

- [16] BERG; R., STRAUB; J. and et al. "Highly Active Dinuclear Copper Catalysts for Homogeneous Azide–Alkyne Cycloadditions". *Adv. Synth. Catal.* 2012, 354, p. 3445.
- [17] AHLQUIST; M., FOKIN; V. V. "Enhanced Reactivity of Dinuclear Copper(I) Acetylides in Dipolar Cycloadditions". *Organometallics*, 2007, 26, p. 4389.
- [18] STRAUB; B. F. " $\mu$ -Acetylide and  $\mu$ -alkenylidene ligands in 'click' triazole syntheses". *Chem. Commun.*, 2007, 7, p. 3868.
- [19] ALBANI; N. "Quantum Mechanical Investigations of copper(I)-catalyzed cycloaddition reaction between benzyl azide and Aryl acetylene. *Tish. Uni. J.*, 2020, 42.
- [20] 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.
- [21] ÖZEN; C., TÜZÜN; N. Ş. "A DFT Study on the Mechanism of Cyclopropanation via Cu(acac)<sub>2</sub>-Catalyzed Diazo Ester Decomposition". *J. Mol. Graphics Modell.*, 2012, 34, p. 101.
- [22] CANTILLO; D., AVALOS; M. and et al. "Assessing the whole range of CuAAC mechanisms by DFT calculations—on the intermediacy of copper acetylides". *Org. Biomol. Chem.*, 2011, 9, p. 2952–2958.
- [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. 1.
- [24] CALVO-LOSADA; S., PINO-GONZALEZ, M. S.; QUIRANTE; J. J. "Rationalizing the Catalytic Activity of Copper in the Cycloaddition of Azide and Alkynes (CuAAC) with the Topology of  $\nabla^2\rho(r)$  and  $\nabla\nabla^2\rho(r)$ ". *J. Phys. Chem. B*, 2015, 119, p. 1243.
- [25] STRAUB; B. F.; BESSEL; M.; BERG; R. "Dicopper Catalysts for the Azide Alkyne Cycloaddition: A Mechanistic DFT Study". In *Modeling of Molecular Properties*; Comba, P., Ed.; Wiley-VCH: Weinheim, Germany, 2011; pp 207–214.
- [26] WANG; C., IKHLEF; D. and et al. "Metal-Catalyzed Azide-Alkyne "Click" Reactions: Mechanistic Overview and Recent Trends". *Chem. Rev.* 2016, 316, p. 1.
- [27] IKHLEF; D., WANG C. and et al. "Reaction Mechanisms of Transition-Metal-Catalyzed Azide-Alkyne Cycloaddition "Click" Reactions: A DFT Investigation". *Compu. and Theo. Chem.*, 2015, 1073, p. 131.
- [28] ÖZKILIÇ; Y., TÜZÜN; N. Ş. "A DFT Study on the Binuclear CuAAC Reaction: Mechanism in Light of New Experiments". *Organometallics*, 2016, 35, 16, p. 2589.
- [29] BEN EL AYOUCHEA; H., BAHSIS; L. 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.
- [30] CHUI; S. S. Y., NG; M. F. Y., CHE; C. M. "Structure Determination of Homo-leptic Au<sup>I</sup>, Ag<sup>I</sup>, and Cu<sup>I</sup> Aryl/Alkylethynyl Coordination Polymers by X-ray Powder Diffraction". *Chem. - Eur.*, J. 2005, 11, p. 1739.

- [31] DÍEZ-GONZÁLEZ; S., CORREA; A. and et al. "(NHC)Copper(*i*)-Catalyzed [3+2] Cycloaddition of Azides and Mono- or Disubstituted Alkynes". Chem. - Eur. J., 2006, 12, p. 7558.
- [32] GOJ; L. A., BLUE; E. D. and et al. "Cleavage of X–H Bonds (X ) N, O, or C) by Copper(I) Alkyl Complexes To Form Monomeric Two-Coordinate Copper(I) Systems". Inorg. Chem., 2005, 44, p. 8647.
- [33] DÍEZ-GONZÁLEZ; S., NOLAN; S. P. "[NHC]<sub>2</sub>Cu]X Complexes as Efficient Catalysts for Azide–Alkyne Click Chemistry at Low Catalyst Loadings" Angew. Chem., Int. Ed., 2008, 47, p. 8881.
- [34] LAL; S.; RZEPA, H. S., DÍEZ-GONZÁLEZ; S. "Catalytic and Computational Studies of N-Heterocyclic Carbene or Phosphine-Containing Copper(I) Comp-lexes for the Synthesis of 5-Iodo-1,2,3-Triazoles". ACS Catal. 2014, 4, p. 2274.
- [35] DÍEZ –GONZÁLEZ; S., ESCUDERO-ADAN; E.C. and et al. "[NHC]CuX complexes: Synthesis, characterization and catalytic activities in reduction reactions and Click Chemistry. On the advantage of using well-defined catalytic systems". Dalton Transactions 2010, 39, p. 7595.
- [36] BECKE; A. D. "Density- functional thermochemistry. III. The role of exact exchange". J. Chem. Phys., 1993, 98, p. 5648.
- [37] LEE; C., YANG; W., PARR; R. G., "Development of the Colle-Salvetti correlation-energy formula into a functional of the electron density". Phys. Rev. B, 1988, 37, p. 785.
- [38] GRIMME; S., ANTONY; J. and et al. "A consistent and accurate ab initio parameterization of density functional dispersion correction (DFT-D) for the 94 elements H–Pu". J. Chem. Phys., 2010, 132, p. 154104.
- [39] HAY; P. J., WADT; W. R. "Ab initio effective core potentials for molecular calculations. Potentials for the transition metal atoms Sc to Hg". J. Chem. Phys., 1985, 82, p. 299.
- [40] FRISCH; M. J., TRUCKS; G. W. and et. al. Gaussian 09, Revision D.01. Gaussian, nc., Wallingford, CT, 2009.
- [41] GRIMME; S., "Semiempirical GGA-type density functional constructed with a long-range dispersion correction". J. Comp. Chem., 2006, 27, p. 1787.