

كلية العلوم

قسم الكيمياء

أطروحة مقدمة لنيل شهادة دكتوراه في العلوم

التخصص: الكيمياء الفيزيائية

إعداد الطالبة: بن نبيلة نبيلة

العنوان

دراسة نظرية آلياتية لمشتقات البنزوكينولين

تاريخ المناقشة 28-02-2024

أمام لجنة المناقشة المكونة من السادة:

رئيسا	جامعة المسيلة	أستاذ	دبيح الهادي
مشرفا ومقررا	جامعة باتنة 2	أستاذ محاضر أ	مرواني حفيظة
مشرفا مساعدا	جامعة المسيلة	أستاذ	لعظلي نجية
ممتحنا	جامعة المسيلة	أستاذ محاضر أ	برارمة خديجة
ممتحنا	جامعة باتنة 2	أستاذ	لكحل سليمة
ممتحنا	جامعة سطيف 1	أستاذ	حناشي دنيا زاد

## تشكرات

بادئ ببدء أشكر الله عز وجل على توفيقه لي بإتمام هذا العمل المتواضع. لقد تم بعون الله إنجاز هذا العمل، تحت إشراف الأستاذة **مرواني حفيظة** جامعة باتنة 2 التي أشكرها جزيل الشكر على اقتراحها لموضوع البحث وعلى كل ما قدمته لي من نصائح ودعم ومعلومات قيمة. بدون أن أنسى مساعد المشرف الأستاذة **لعطي نجية** من جامعة المسيلة على دعمها ومساعدتها خلال إنجاز هذا العمل.

كما أعرب عن شكري وامتناني لجميع الحاضرين في مناقشة رسالتي بقبولهم تقييم هذا العمل وعلى وقتهم الثمين وجهدهم الذي قدموه خلال المناقشة. على رأسهم رئيس اللجنة الأستاذ **دبيح الهادي** من جامعة المسيلة. وأعضاء اللجنة الأستاذات الفاضلات:

الأستاذة **برارمة خديجة** من جامعة المسيلة

الأستاذة **لكحل سليمة** من جامعة باتنة 2

الأستاذة **حناشي دنيا زاد** من جامعة سطيف 1

كما أتقدم بشكر خاص للأستاذ **ماي عبد الغاني** من جامعة قسنطينة على المساعدات التي قدمها لي خلال إنجاز هذا العمل.

---

## الإهداء

إلى ذكرى والدي رحمه الله تعالى

إلى الوالدة الكريمة التي صاحبتني بدعواتها طوال مشواري.

إلى زوجي وأبنائي محمد أحمد أمينة

إلى كل إخوتي وأخواتي وعائلاتهم كل باسمه

إلى كل ريح طيبة مرت في حياتي من أهل أو أصدقاء أو زملاء كل باسمه

## ملخص

تم دراسة آلية التفاعل لتخليق الكينولين المنصهر بنزو / ديا / أوكسا / ثيا / زييين باستخدام طريقة DFT/B3LYP/6-31G(d) . سمح تحليل معاملات الفعالية المستتبطة من دالة الكثافة الوظيفية بتصنيف (II,X = O) o- aminophenol ، (II,X = S) o-aminothiophenol و (II,X = NH) o-phenylenediamine على أنها نيوكليوفيلات قوية و 2-كلوروكينولين -R- 3-كربالديهيد (ac) I كمواد إلكتروفيلية قوية ، مما يشير إلى وجود عملية قطبية. بالإضافة إلى ذلك، تتبأت كل من وظائف Parr ومؤشرات Fukui بالمواقع الأكثر تفاعلاً لتشكيل الناتج الملاحظ تجريبياً، وتتفق النتائج مع تحليل الواسف المزدوج. في جانب الطاقة، لا يوجد أي تأثير للمجموعة الاستبدالية R (R = CH<sub>3</sub> OCH<sub>3</sub>)، على الكميات الديناميكية الحرارية في حين أن المستبدل X له تأثير ملحوظ. ويصنف الناتج (Va-c X = N) على أنه الأكثر ثباتاً وأسهل تحليفاً. تم إجراء تحليل موسع باستخدام نموذج إجهاد التنشيط/تحليل تحلل الطاقة (ASM/EDA) تشير النتائج التي تم الحصول عليها إلى أن التفاعل المداري والتثبيت الكهروستاتيكي هما العاملان الرئيسيان المفضلان اللذان يعملان على تثبيت تفاعل H-N . يشير التحليل الطوبولوجي لوظيفة التوقع الإلكتروني (ELF) للبنيات الفراغية للنقاط المختارة على طول مسار التفاعل الكيميائي إلى أن التفاعل يحدث عبر آلية من خطوتين غير متزامنتين. كما أظهر التحليل NCI وجود روابط هيدروجينية وتفاعلات غير تساهمية في هذه المركبات.

الكلمات المفتاحية: الكينولين المنصهر بنزو / ديا / أوكسا / ثيا / زييين، حساب DFT ، حساب ELF ، حساب NCI ، حساب QTAIM ، نموذج ASM/EDA .

---

---

## ABSTRACT

The reaction mechanism for the synthesis of quinoline fused benzo/dia/oxa/thia/zepines is investigated using the DFT/B3LYP/6-31G(d) method. DFT conceptual reactivity indices analysis allows classification of o-aminophenol (2, X=O), o-aminothiophenol (2, X=S) and o-phenylenediamine (2, X=NH) as strong nucleophiles and R-substituted 2-chloroquinoline-3-carbaldehydes (1 ac) as strong electrophiles, suggesting a polar process. Besides Parr functions and Fukui indices predict the most reactive sites for observed experimentally product formation, in agreement with the dual descriptor analysis. In the energy aspect, there is no effect of the R (R=CH<sub>3</sub>, OCH<sub>3</sub>) substituent on the thermodynamic quantities whereas the substitution of the X has a remarkable effect. The products (4a-c, X = N) are the most stable and their cyclizations are the easiest. An extended analysis was performed using the activation strain model/energy decomposition analysis ASM/EDA model. The obtained results indicate that the orbital interaction and electrostatic stabilizations are the principal factors favoring the reaction with X=N. Topological analysis of the electron localization function (ELF) of the bending point structures along the reaction path indicates that the reaction occurs via a non-concerted two-step mechanism. NCI analysis also showed hydrogen bonds and non-covalent reactions in these compounds.

**Key words: benzo/oxa/thia/dia/zepines fused quinoline, DFT Calculations, ELF Calculations, NCI Calculations, QTAIM Calculations, ASM/EDA model.**

---

---

## RESUME

Le mécanisme de réaction pour la synthèse des benzo/dia/oxa/thia/zépines fusionnées à la quinoléine est étudié à l'aide de la méthode DFT/B3LYP/6-31G(d). L'analyse des indices de réactivité conceptuels DFT permet de classer l'o-aminophénol (II, X=O), l'o-aminothiophénol (II, X=S) et l'o-phénylènediamine (II, X=NH) en tant que nucléophiles forts et 2-chloroquinoléine R-substituée -3-carbaldéhydes (I ac) comme électrophiles forts, suggérant un processus polaire. Outre les fonctions de Parr et les indices de Fukui prédisent les sites les plus réactifs pour la formation de produits observée expérimentalement, en accord avec l'analyse du double descripteur. Sur le plan énergétique, il n'y a pas d'effet du radical substituant R (R=CH<sub>3</sub>, OCH<sub>3</sub>) sur les grandeurs thermodynamiques alors que la substitution des X a un effet remarquable. Les produits (Va-c, X = N) sont les plus stables et leurs cyclisations sont les plus faciles. Une analyse approfondie a été réalisée à l'aide du modèle de déformation d'activation/analyse de décomposition de l'énergie modèle ASM/EDA. Les résultats obtenus indiquent que l'interaction orbitale et les stabilisations électrostatiques sont les principaux facteurs favorisant la réaction avec X=N. L'analyse topologique de la fonction de localisation des électrons (ELF) des structures de point de flexion le long du chemin de réaction indique que la réaction se produit via un mécanisme en deux étapes non concerté. L'analyse NCI a également montré des liaisons hydrogène et des réactions non covalentes dans ces composés.

**Mots-clés** : benzo/oxa/thia/dia/zépines quinoléine fusionnée, Calculs DFT, Calculs ELF, Calculs NCI, Calculs QTAIM, Modèles ASM/EDA.

## قائمة الأشكال

- 24 الشكل 1.2: مختلف الارتباطات بين المدارات الجزيئية الحدودية
- 25 الشكل 2.2: تغيرات الطاقة خلال مسار التفاعلات الكيميائية
- 32 الشكل 3.2: تمثيل ثلاثي الأبعاد ل ASD مع دوال Parr
- 34 الشكل 4.2: مجالات تموضع الوظيفة ELF للجليسين.
- 36 الشكل 5.2: تمييز التفاعلات غير التساهمية
- 38 الشكل 6.2: النقاط الحرجة في التحليل QTAIM
- 49 الشكل 1.3: الشكل الهندسي للمتفاعلات I(R)
- 49 الشكل 2.3: الشكل الهندسي للمتفاعلات II(X)
- 53 الشكل 3.3: ترتيب الفعالية للمتفاعل I(R) مع II(X)
- 62 الشكل 4.3: خريطة تساوي الكثافة للواصف المزدوج للمتفاعلات.
- 64 الشكل 5.3: تمثيل ثلاثي الأبعاد لكثافة البرم الذري لميليكان (ASD)
- 68 الشكل 6.3: البنية الجزيئية للحالات الانتقالية للتفاعلات المدروسة
- 82 الشكل 7.3: تطور أنثالبي التنشيط خلال التفاعل
- 87 الشكل 8.3: تمثيل مجموعة الكاربونيل
- 98 الشكل 1.4: خريطة محدد المدارات المتموضعة و الشكل الهندسي للمتفاعلات I a ، I.1 a ، II
- 101 الشكل 2.4: نسبة الشغل الإلكتروني للأحواض خلال مسار التفاعل
- 102 الشكل 3.4: مجالات تمركز (ELF)، ممثلة بقيمة متساوية السطح  $ELF = 0.83$ .
- 107 الشكل 4.4: ميل السطوح المتساوية NCI
- 109 الشكل 5.4: الميل المختزل للكثافة (RDG)
- 111 الشكل 6.4: التمثيل ثلاثي الأبعاد النقاط الحرجة في التحليل QTAIM
- 112 الشكل 7.4: التمثيل ثنائي الأبعاد النقاط الحرجة في التحليل QTAIM
- 115 الشكل 8.4: خريطة الكثافة الإلكترونية للنواتج

## قائمة الجداول

- 34 الجدول 1.2: تصنيف أحواض ELF حسب درجة التشبيك.
- 48 الجدول 1.3: الشكل الهندسي والتسمية الكيميائية للمفاعلات.
- 51 الجدول a.2.3: طاقات المدارات الجزيئية الحدودية (ev) ل Ia و II والفرق الطاقوي  $\Delta E_1$  و  $\Delta E_2$
- 51 الجدول b.2.3: طاقات المدارات الجزيئية الحدودية (ev) ل Ib و II والفرق الطاقوي  $\Delta E_1$  و  $\Delta E_2$ .
- 51 الجدول c.2.3: طاقات المدارات الجزيئية الحدودية (ev) ل Ic و II والفرق الطاقوي  $\Delta E_1$  و  $\Delta E_2$
- 54 الجدول 3.3: أعلى مدار جزيئي مشغول HOMO وأدنى مدار جزيئي خال LUMO.
- 57 الجدول 4.3: السطح الإلكترونيستاتيكي للجزيئات المدروسة
- 59 الجدول 5.3: معاملات الفعالية الكيميائية الإلكترونية للمركبات I و II وطاقة المدارات الحدودية
- 61 الجدول 6.3: قيم مؤشرات فوكوي  $f^+$  و  $f^-$ ،  $\omega_k$ ، باستخدام التحليلات MPA و NPA.
- 65 الجدول 7.3: الشكل الهندسي والتسمية الكيميائية للنواتج.
- 72 الجدول 8.3: الشكل الفراغي للمركبات IV(R-X)
- 74 جدول 9.3: المؤشرات  $\Delta f$  محسوبة على المستوى باستخدام التحليلات MPA و NPA
- 75 الجدول 10.3: حساب نسق التفاعل الفعلي لأجل كل الحالات الانتقالية (IRC)
- 78 الجدول 11.3: قيم الإنتالبي ( $\Delta H_{298}$ )، والإنتالبي الحرة ( $\Delta G_{298}$ ) (kcal/mol)
- 80 الجدول 12.3: قيم إنتالبي التنشيط ( $\Delta H_{298}^*$ )، والإنتالبي الحرة للتنشيط ( $\Delta G_{298}^*$ ) (kcal/mol).
- 84 الجدول 13.3: طاقات ASM عند الحالة الانتقالية TS1 (kcal/mol) مع جميع المركبات.
- 85 الجدول 14.3: طاقات التفاعل في الحالة الانتقالية (kcal/mol) لتفاعلات H-N و H-O و H-S
- 103 الجدول 1.4: نسبة شغل أحواض التكافؤ الأكثر بروز للمركبات المدروسة.
- 113 الجدول 2.4: معاملات QAIM للنقاط الحرجة (CPs)
- 114 الجدول 3.4: معاملات QAIM للنقاط الحرجة (CPs)
- 114 الجدول 4.4: عزم ثنائي العزم للجزيئات الناتجة

---

---

## قائمة المخططات

- 45 المخطط 1.3: تخليق مركبات benzoquinoline
- 71 المخطط 2.3: آلية التفاعل المقترنة بالحالتين الانتقاليتين ST1 و ST2
- 71 المخطط 3.3: آلية التفاعل المقترنة بالحالة الانتقالية ST3
- 87 المخطط 4.3: تفاعل مجموعة الأمين الأولي مع مجموعة الكربونيل لتحضير قواعد شيف
- 95 المخطط 1.4: البنيات الفراغية للنقاط المختارة على طول مسار التفاعل الكيميائي.

## قائمة المختصرات والرموز

AIM	Atoms In Molecules »	الذرات في الجزيئات
ASD	Atomic Spin Density	كثافة البرم الذري
ASM	activation strain model	نموذج إجهاد التنشيط
B3LYP	Becke 3Parameter Lee Yang Parr	
DD	descripteur dual	الواصف المزدوج
DFT	Density Functional Theory	نظرية الدالة الوظيفية للكثافة
E	Electrophilicity	الرغبة في الإلكترونات
ELF	Electron Localization Function	وظيفة التوقع الإلكتروني
FMO	Frontier Molecular Orbital	المدارات الجزيئية الحدودية
HF	Hartree fock	هارتري و فوك
HOMO	Highest occupied Molecular Obital	أعلى مدار جزيئي مشغول
IRC	Intrinsic Reaction Coordinate	نسق التفاعل الفعلي
GEDT	Global Electron Density Transfer	انتقال الكثافة الإلكترونية الكلية
QTAIM	Théorie quantique Atoms In Molecules	النظرية الكمية للذرات في الجزيئات
LOL	localized orbital locator	محدد المدارات المتموضعة
LUMO	Lowest Unoccupied Molecular Orbital	أدنى مدار جزيئي شاغر
MPA	Mulliken Population Analysis	تحليل التوزيع ميليكان
N	Nucleophilicity	الرغبة في شحنة النواة الموجبة
NCI	Non-Covalent Interactions	التفاعلات غير التساهمية
NPA	Natural Population Analysis	تحليل التوزيع الطبيعي
RDG	reduced density gradient	الميل المختزل للكثافة
TCNE	(Tetracyanoethylene (TCNE)	جزيء رباعي الإيثيلين
TS	Transition state	حالة انتقالية
TST	Transition state theory	نظرية الحالة الانتقالية
VSEPR	Valence shell electron pair repulsion theory	نظرية تدافع الزوج الإلكتروني في مدارات التكافؤ
2D	Two dimensional	ثنائي البعد
3D	Three dimensional	ثلاثي البعد

## الفهرس

1	مقدمة عامة
5	المراجع
<b>الفصل الأول: طرق الحساب والبرامج المستخدمة</b>	
7	I. 1. تطورات الكيمياء الحاسوبية
9	I. 2. الطرق والنظريات المستعملة
10	I. 1.2. نظرية الدالة الوظيفية للكثافة (DFT)
11	I. 2.2. الدوال الوظيفية الهجينة
11	I. 3.2. المجموعات الأساسية
11	I. 3. تطبيقات الكيمياء الحاسوبية
12	I. 4. البرامج الحاسوبية المستعملة
17	المراجع
<b>الفصل الثاني: المناهج النظرية للفعالية الكيميائية</b>	
20	II. 1. مقدمة
21	II. 2. نظرية المدارات الجزيئية الحدودية (FMO)
24	II. 3. نظرية الحالة الانتقالية (TST)
26	II. 4. المفاهيم الكيميائية لمعاملات الفعالية الكيميائية المستنبطة من DFT
27	II. 1.4. المؤشرات الخارجية
27	II. 1.1.4. الصلابة الجزيئية $\eta$
27	II. 2.1.4. الجهد الكيميائي الإلكتروني $\mu$
27	II. 3.1.4. الكهروسلبية $\chi$
28	II. 4.1.4. المؤشرات الإلكترونية $\omega$
28	II. 5.1.4. المؤشرات النيوكليوفيلية
29	II. 2.4. المؤشرات الداخلية
29	II. 1.2.4. مؤشرات فوكوي
30	II. 2.2.4. المؤشرات الإلكترونية الداخلية $\omega$
30	II. 3.2.4. المؤشرات النيوكليوفيلية الداخلية
30	II. 3.4. تحليل الواصف المزدوج (Dual)
31	II. 4.4. مخطط Parr
32	II. 5. طرق التحليل الطوبولوجي
32	II. 1.5. التحليل الطوبولوجي لدالة التوقع الإلكتروني ELF
35	II. 2.5. تحليل التفاعل غير التساهمي NCI
37	II. 3.5. تحليل الذرات في الجزيئات QTAIM
39	المراجع

## الفصل الثالث: الدراسة النظرية الآليائية لتكوين مركبات benzoquinoline

44	1.III	مقدمة
45	2.III	اختيار الطرق التي ستستخدم في النمذجة
47	3.III	النتائج والمناقشة
47	1.3.III	تهيئة البنية الجزيئية للمتفاعلات
50	2.3.III	المدارات الجزيئية الحدودية (FMO)
51	1.2.3.III	الفرق الطاقوي $E_{HOMO}-E_{LUMO}$
52	2.2.3.III	التفاعل النسبي
53	3.2.3.III	أشكال المدارات الجزيئية الحدودية
55	4.2.3.III	قطبية المتفاعلات
56	3.3.III	خريطة الكثافة الإلكترونية للمتفاعلات
58	4.3.III	الفعالية الكيميائية
59	1.4.3.III	معاملات الفعالية الكيميائية من المدارات الحدودية
60	2.4.3.III	تحليل الفعالية بواسطة مؤشرات فوكوي
62	3.4.3.III	تحليل الفعالية بواسطة الوصف المزدوج (Dual)
63	4.4.3.III	تحليل الفعالية بواسطة مخطط Parr (كثافة السبين)
64	5.3.III	البنية الجزيئية للنواتج
66	6.3.III	البنية الجزيئية للحالات الانتقالية
69	7.3.III	دراسة آلية التفاعل
72	8.3.III	البنية الجزيئية للمركب الوسيط
74	1.8.3.III	تحليل الفعالية بواسطة الوصف المزدوج (Dual)
74	9.3.III	حساب نسق التفاعل الفعلي IRC
77	10.3.III	ميكانيكية التفاعلات
77	1.10.3.III	حساب المعاملات الترموديناميكية للتفاعل
80	2.10.3.III	حركات التفاعل
81	3.10.3.III	التمثيل البياني لطاقة التنشيط
82	4.10.3.III	نموذج اجهاد التنشيط (ASM) وتحليل تحلل الطاقة (EDA)
84	11.3.III	دراسة آليائية للتفاعل
92		المراجع

## الفصل الرابع: طبيعة الروابط الكيميائي

94	1. IV	مقدمة
96	2. IV	اختيار الطرق التي ستستخدم في التحليل
97	3. IV	النتائج والمناقشة
97	1.3. IV	التحليل الطبولوجي لمحدد المدارات المتموضعة (LOL)
99	2.3. IV	التحليل الطبولوجي لدالة التمرکز الإلكتروني (ELF)
106	3.3. IV	تحليل مؤشر التفاعلات غير التساهمية NCI

---

---

110.....	IV 4.3. التحليل الطبولوجي للذرات في الجزيئات QAIM
114.....	IV 5.3. تحليل التفاعلات الكهروستاتيكية
116.....	المراجع
117 .....	خلاصة عامة

# المقدمة العامة

---

## مقدمة عامة

تشتمل المركبات الحلقية غير المتجانسة على العديد من المواد الكيميائية الحيوية الضرورية للحياة، و أكثر الحلقات الغير المتجانسة شيوعاً هي تلك التي تحتوي على حلقات من ذرات غير متجانسة من الكبريت (S) أو الأكسجين (O) أو النيتروجين (N). حيث تُعرف المركبات الحلقية غير المتجانسة بفعاليتها الدوائية التي يمكن استغلالها في تركيب الجزيئات الجديدة النشطة بيولوجياً [1,2]. كما لها أهمية كبيرة في التنمية الصناعية في مجال الأصباغ والمبيدات والمنتجات الطبيعية [3-6]. علاوة على ذلك، أصبحت الكيمياء في الوقت الحاضر أكثر تقدماً في تطوير مركبات متعددة الحلقات غير المتجانسة. لهذا السبب كرس العلماء جهوداً هائلة لإيجاد طرق تركيبية فعالة لمجموعة متنوعة من المركبات الحلقية غير المتجانسة [7,8].

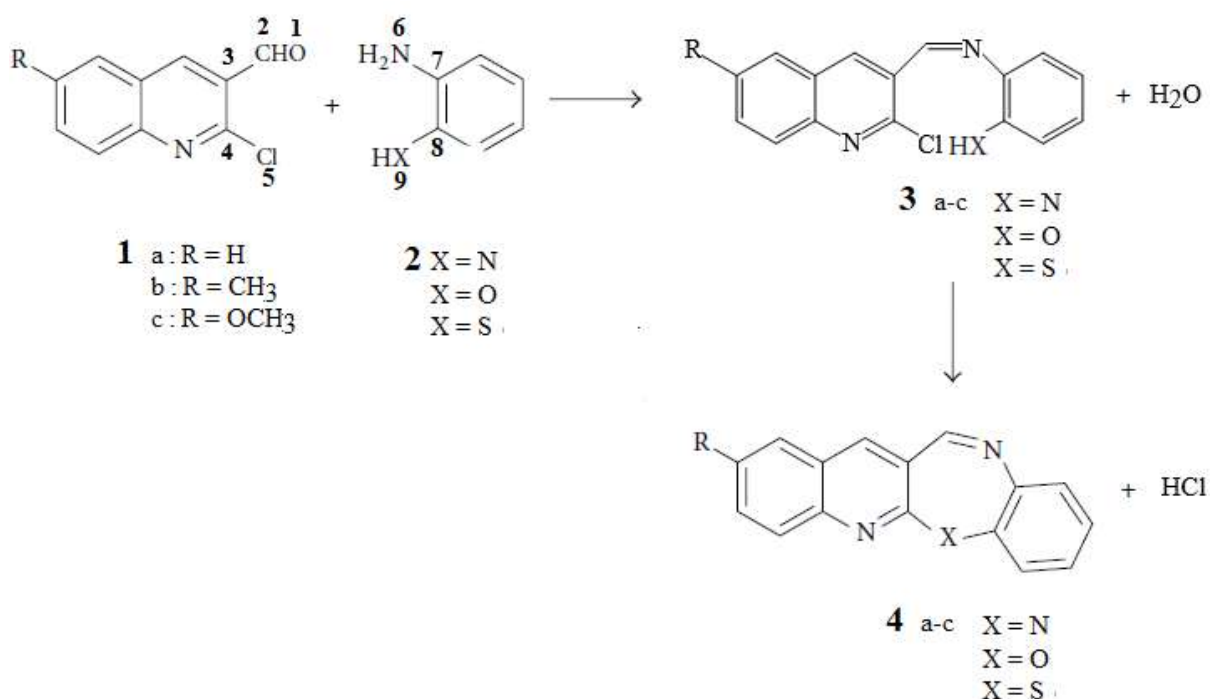
ومع ذلك، فإن استخراج المركبات النشطة بيولوجياً من المنتجات الطبيعية أمر شاق للغاية ولا يعطي سوى كميات صغيرة، ومن هنا تأتي ميزة تركيبها في المختبر. وعليه فقد بات البحث عن طرق جديدة لتخليق الحلقات غير المتجانسة أمراً بالغ الأهمية لتطوير مركبات جديدة ذات إمكانات بيولوجية لتلبية الطلب المتزايد باستمرار على الجزيئات الأصلية، ومن الضروري تطوير سلسلة تفاعلات جديدة تكون أكثر كفاءة وانتقائية ضمن عدد محدود من العمليات.

نظراً لتعدد الأنشطة البيولوجية للمركبات الحلقية غير المتجانسة المحتوية على النيتروجين و الأكسجين وحتى الكبريت حيث احتلت هذه المركبات مكاناً مرموقاً في تصميم وتشبيد العديد من المركبات الكيميائية التي يمكن استخدامها كمضادات للميكروبات والفيروسات والسرطان ومنها ما هو مستخدم بنجاح علاجياً [9-11]. وقد لاحظنا أنه على الرغم من أن الحلقات غير المتجانسة المكثفة المكونة من سبع ذرات كانت موضوعاً للعديد من الدراسات التركيبية مع الأخذ في الاعتبار خصائصها الدوائية، فقد تم بذل القليل من العمل في تحضير المشتقات الرباعية الحلقات. وبناءً على ما تقدم، واستكمالاً لجهود الباحثين عن مركبات جديدة بهذا النمط لها تأثير دوائي فعال، فقد تم التخطيط في هذا المشروع البحثي دراسة مجموعات متنوعة من المركبات العضوية تحتوي كلها بصفة أساسية على مركبات حلقية غير متجانسة يوجد بها النيتروجين [12-21].

حيث تمت المحاولة لأول مرة لإعداد بعض الحلقات غير المتجانسة المكثفة، من بينها تخليق البنزوديازيبينات المنصهرة بالكينولين، من طرف N. Bhanumathi ومساعديه، من خلال تفاعل

التفاعلات عند درجة حرارة الغرفة ولم يتمكن من عزل الإيمينات الوسيطة [17][22].  
 chloro-3 formylquinoline مع o-phenylenediamine، لدراسة نشاطها الدوائي، تم إجراء

يضم المخطط الموالي تكثيف 2-كلوروكينولين-3-كربالدهيد مع o-aminophenol و o-aminothiophenol و phénylènediamine في ظل الظروف التي اعتمدها الباحثين [17-19]،  
 وقد أنتجت كميًا إيمينات وسيطة، والتي تم تدويرها بعد ذلك بإنتاجية عالية لمشتقات البنزوكينولين؛ بنزو  
 كينولينو [1,5] [b-3,2] أوكسا و ثيا و ديا-زيبين كمنتجات رئيسية على التوالي ( quino [2,3-b] )  
 ([1,5] benzo oxa, thia et dia-zépines).



غالبًا ما يتضمن فهم مثل هذه العمليات الكيميائية اللجوء إلى الدراسة النظرية لمختلف التفاعلات الكيميائية التي تحدث. وقد أتاح التطور الكبير لأجهزة الكمبيوتر (ذاكرة أكبر، وحسابات علمية، ورسومات كمبيوتر، وما إلى ذلك) خلال السنوات القليلة الماضية، إلى إثراء الكيمياء بأجهزة مجهزة خصيصًا لتمثيل الجزيئات. وتُعد الكيمياء الحاسوبية رخيصة الكلفة إلى حدٍ ما، إذا قُورنت بإجراء التجارب المعملية، وهي سريعة مُقارنةً بالتجربة [23]. لكنها لا تحلُّ محلَّ التجربة، التي ما زالت تُمثِّل حقيقةً لطبيعة ما ندرسه معملياً. علاوةً على ذلك، فإنه لصنع شيءٍ ما (مثل أدوية جديدة، أو مواد جديدة للطاقة مثلاً) يجب

إجراء التجارب في المعمل. لكن أصبح اللجوء إلى الحسابات أمرًا بديهيًا وموثوقًا به لجدوى اقتراح المادة المراد تحضيرها، وذلك قبل الشروع في إجراء التجارب معمليًا.

تتضمن النمذجة الجزيئية استخدام طرق الحساب النظري (الميكانيكا الجزيئية، الديناميكيات الجزيئية، ميكانيكا الكم ab-initio أو شبه التجريبية، إلخ) لتحديد التمثيل البياني للهندسة ولتقييم الخصائص الفيزيائية والكيميائية للجزيء المدروس، والتي تمكن من تفسير الظواهر الفيزيائية والكيميائية، لاقتراح تجارب جديدة وبالتالي تحليل النتائج بطريقة أكثر أهمية من التجارب المستخدمة تقليديًا، وبالتالي فهي مكتملة للتجربة. [24]

تعتبر معرفة التركيب الإلكتروني للجزيئات مهمة جدًا لفهم الهندسة والخصائص والتفاعل. فلا يمكن للنماذج الكلاسيكية البحتة للذرات والجزيئات تفسير بعض الخصائص مثل أطراف الامتصاص والانبعاث. أدت الحاجة إلى تفسير هذه الظواهر إلى تطوير ميكانيكا الكم التي جعلت من الممكن تطوير نظريات دقيقة وكمية للبنية الإلكترونية للجزيئات. من بين جميع الطرق الكيميائية الكمية المتاحة للكيميائيين النظريين، تم استخدام تلك القائمة على نظرية الكثافة الوظيفية (DFT)، من أجل التسوية الجيدة التي يقدمونها بين الموثوقية والجهد الحسابي.

على عكس الطرق الأخرى في كيمياء الكم المؤهلة على أنها مبتدئة، لا تتمحور طرق DFT حول وظيفة الموجة، ولكن حول كثافة الإلكترون، والتي يمكن ملاحظتها فيزيائيًا. هذه الطرق، مثل جميع الطرق الكيميائية الكمومية، تجعل من الممكن حساب الطاقة والبنية الإلكترونية للأنظمة الجزيئية النموذجية. من هاتين الكميتين، يمكن تقييم مؤشرات التفاعل المختلفة المشتقة من النماذج النوعية للتفاعل الكيميائي، مما يجعل من الممكن ترشيد أو حتى التنبؤ بالتفاعل الكيميائي.

من بين هذه النماذج النوعية، أشهرها بلا شك النظرية المدارية الحدودية التي فازت بجائزة نوبل في الكيمياء عام 1981 والتي تعود إلى كينيتشي فوكوي (Kenichi Fukui) [25,26]. وقد تمكن هذا النموذج من تبرير العديد من القواعد التجريبية للانتقائية في الكيمياء العضوية. كما أنه ومنذ بضع سنوات حتى الآن، تم استخدام نموذج آخر بشكل متزايد: نموذج المفاهيم الكيميائية لمعاملات الفعالية الكيميائية المستنبطة من DFT. هذا الأخير والذي تم اعتماده في بداية هذا العمل. من ناحية أخرى، فإنه يوفر إطارًا متميزًا لتعريف مؤشرات التفاعل الكيميائي [27-29]. فقد أصبحت نظريات التفاعل

الكمومية لا تسمح حالياً فقط بتطوير آليات التفاعل وحسابات الطاقة ولكن أيضاً تبرير وتوقع الانتقائية الموضوعية والانتقائية الفراغية والمناوغة الفراغية.

وصدق الرأي القائل إننا في الكيمياء الحاسوبية نحكي سلوك الجزيئات الحقيقية بمساعدة النماذج التي تعكس بدقة كبيرة سلوك الذرات والجزيئات في الواقع.

سيكون الهدف من عملنا هو دراسة آلية التفاعل والتفاعلية والخصائص الكيميائية لهذه الحلقات غير المتجانسة عن طريق حسابات كيمياء الكم، باستخدام نظرية الكثافة الوظيفية. إضافة إلى دراسة طوبولوجيا الكثافة الإلكترونية التي يمكن أن تقدم صورة مجهرية وتوفر مستوى من الوضوح للخصائص الداخلية للنظام المدروس.

قسمنا دراستنا هذه إلى أربع فصول حيث خصصنا الفصل الأول والثاني للدراسة المرجعية بينما الفصل الثالث والرابع لدراسة المحاكاة في الحاسوب كما يلي:

**الفصل الأول** مخصص لعرض الطرق والنظريات المستعملة في كيمياء الكم وكذلك طرق الحساب والبرامج المستخدمة حيث يتم عرض جميع النماذج التي تم استخدامها في هذا العمل. يعرض **الفصل الثاني** وهو جزء نظري، نظريات مختلفة لدراسة الظواهر الكيميائية والمناهج النظرية للفعالية الكيميائية وتطبيقها على دراسة التفاعل الكيميائي إضافة إلى بعض الطرق التحليلية لدراسة الخصائص الداخلية للنظام المدروس.

في **الفصل الثالث** تم أولاً عرض وتحليل نتائج الدراسة الهندسية والإلكترونية للمركبات في الحالة المعزولة وقمنا بدراسة تأثير المستبدلات المانحة و الساحبة على مختلف الحسابات للخواص الفيزيائية والكيميائية وعلى مختلف أشكال الطاقات المدروسة. كما قمنا بدراسة آليات شملت آلية التفاعل والحركات والطاقات اللازمة لتكوين مركبات البنزوكينولين.

**الفصل الرابع** قمنا بدراسة تشكل الروابط الكيميائية ونوعها خلال التفاعل المدروس. لجأنا لدراسة طوبولوجيا الكثافة الإلكترونية التي يمكن أن تقدم صورة مجهرية وتوفر مستوى من الوضوح للخصائص الداخلية للنظام المدروس. بعدد من طرق التحليل الطوبولوجية.

وفي الأخير قدمنا خلاصة عامة لمختلف النتائج المتحصل عليها.

## المراجع

- [1] Katritzky AR, Rees CW. *Comprehensive heterocyclic chemistry*. Pergamon Press; 1984.
- [2] Katritzky AR. *Advances in heterocyclic chemistry*. Academic press; 1997.
- [3] Carey FA, Sundberg RJ. *Advanced organic chemistry: part A: structure and mechanisms*. Springer Science & Business Media; 2007.
- [4] Bruckner R. *Advanced organic chemistry: reaction mechanisms*. Elsevier; 2001.
- [5] Southon IW, Cordell GA, Buckingham J. *Dictionary of alkaloids*. Chapman & Hall/CRC; 1989.
- [6] Gothelf K V, Jørgensen KA. Asymmetric 1, 3-dipolar cycloaddition reactions. *Chem Rev* 1998;98:863–910.
- [7] Pozharskii AF, Soldatenkov AT, Katritzky AR. *Heterocycles in Life and Society: An Introduction to Heterocyclic Chemistry, Biochemistry and Applications: Second Edition*. Heterocycles Life Soc An Introd to Heterocycl Chem Biochem Appl Second Ed 2011. <https://doi.org/10.1002/9781119998372>.
- [8] Balaban AT, Oniciu DC, Katritzky AR. Aromaticity as a Cornerstone of Heterocyclic Chemistry. *Chem Rev* 2004;104:2777–812. <https://doi.org/10.1021/CR0306790>.
- [9] Tsai M, Hong Y, Chang C, Su H, Wu C, Matoliukstyte A, et al. 3-(9-Carbazolyl) carbazoles and 3, 6-Di (9-carbazolyl) carbazoles as effective host materials for efficient blue organic electrophosphorescence. *Adv Mater* 2007;19:862–6.
- [10] Hu Z-J, Yang J-X, Tian Y-P, Zhou H-P, Tao X-T, Xu G-B, et al. Synthesis and optical properties of two 2, 2': 6', 2''-terpyridyl-based two-photon initiators. *J Mol Struct* 2007;839:50–7.
- [11] Park S, Kwon O-H, Kim S, Park S, Choi M-G, Cha M, et al. Imidazole-based excited-state intramolecular proton-transfer materials: synthesis and amplified spontaneous emission from a large single crystal. *J Am Chem Soc* 2005;127:10070–4.
- [12] Kumar RN, Suresh T, Mohan PS. Synthesis of Quino [3, 2-f][1, 5] benzoxazepines. *ChemInform* 2003;34:no-no.
- [13] Basavaraju B, Bhojya Naik HS, Prabhakara MC. Transition metal complexes of quinolino [3, 2-b] benzodiazepine and quinolino [3, 2-b] benzoxazepine: synthesis, characterization, and antimicrobial studies. *Bioinorg Chem Appl* 2007;2007.
- [14] Abdel-Wahab BF, Khidre RE. 2-Chloroquinoline-3-carbaldehyde II: synthesis, reactions, and applications. *J Chem* 2013;2013.
- [15] Sekhar BC. Fused 1, 5-benzothiazepines from o-aminothiophenol and its derivatives as versatile synthons. *Acta Chim Slov* 2014;61:651–80.
- [16] Abdel-Wahab BF, Khidre RE, Farahat AA, El-AhI AAS. 2-Chloroquinoline-3-carbaldehydes: Synthesis, reactions and applications. *Arkivoc* 2012;2012:211–76. <https://doi.org/10.3998/ark.5550190.0013.107>.
- [17] Bhanumathi N, Rao KR, Sattur PB. Novel formation of 11,12-dihydro-6H-quinolo[2,3-b] [1,5] benzodiazepines: Reaction of 2-chloroquinoline-3-carbaldehydes with o-phenylenediamine. *Heterocycles* 1986;24:1683–5. <https://doi.org/10.3987/R-1986-06-1683>.
- [18] Zecchini GP, Torrini I, Paradisi MP. Synthesis of quino[2,3-b] [1,5] benzoxazepines: a novel tetracyclic ring system. *Heterocycles* 1987;26:2443–2447. <https://doi.org/10.3987/R-1987-09-2443>.
- [19] Torrini I, Zecchini GP, Paradisi MP. The condensation products of 2-chloro-3-formylquinolines with o-aminothiophenol. *Heterocycles (Sendai)* 1988;27:401–5.

- [20] Hamama WS, Ibrahim ME, Gooda AA, Zoorob HH. Recent advances in the chemistry of 2-chloroquinoline-3-carbaldehyde and related analogs. *RSC Adv* 2018;8:8484–515.
- [21] Sonar SS, Sadaphal SA, Pawar SS, Shingate BB, Shingare MS. Microwave assisted convenient synthesis of quino [2, 3-b][1, 5] benzoxazepines. *Chinese Chem Lett* 2009;20:557–61.
- [22] Bhanumathi N, Rao KR. *m/z* 247. 1986:11–3.
- [23] Williams CI. A computational study of nitrogen heterocyclic compounds. 1997.
- [24] Young DC. A practical guide for applying techniques to real-world problems. vol. 9. 2001.
- [25] Fukui K, Koga N, Fujimoto H. Interaction frontier orbitals. *J Am Chem Soc* 1981;103:196–7.
- [26] Fukui K. The Role of Frontier Orbitals in Chemical Reactions (Nobel Lecture). *Angew Chemie Int Ed English* 1982;21:801–9. <https://doi.org/10.1002/anie.198208013>.
- [27] Chermette H. Chemical reactivity indexes in density functional theory. *J Comput Chem* 1999;20:129–54. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1096-987X\(19990115\)20:1<129::AID-JCC13>3.0.CO;2-A](https://doi.org/10.1002/(SICI)1096-987X(19990115)20:1<129::AID-JCC13>3.0.CO;2-A).
- [28] Yang W, Mortier WJ. The use of global and local molecular parameters for the analysis of the gas-phase basicity of amines. *J Am Chem Soc* 1986;108:5708–11.
- [29] Salampuria S, Chaudhuri T, Banerjee M. Solvatochromism and Molecular Selectivity of C-(4-chlorophenyl)-N-phenylnitron: A Photophysical Study. *Opt Photonics J* 2012;02:30–9. <https://doi.org/10.4236/opj.2012.21005>.

# الفصل الأول

طرق الحساب والبرامج المستخدمة

---

## 1.1. تطورات الكيمياء الحاسوبية

**الكيمياء الحاسوبية** هي مجموعة من التقنيات الحسابية تستخدم للتحقيق في المسائل الكيميائية باستخدام الحاسوب، نما هذا المجال و ازدهر خلال السنوات القليلة الماضية بسبب التطور الكبير في البرمجيات والحواسيب وزيادة كفاءتها، وقد تم استخدامها لمعرفة التراكيب والتفاعلات الجزيئية في كثير من التطبيقات الكيميائية [1].

تكمّن أهمية الكيمياء الحاسوبية في ارتباطها مع مختلف العلوم الأخرى حيث شملت الكيمياء النظرية وميكانيك الكم والكيمياء الحركية وحتى الترموديناميك..... وغيرها. ونظرا لسهولة طرق الكيمياء الحاسوبية تم استخدامها للوصول إلى مكتسبات إضافية حول المركبات التي تتم معالجتها في التجارب المخبرية، فهي تساعد على فهم المشكلة بشكل كامل ومعالجتها بطرق حسابية بسيطة بدلا من الوسائل التجريبية، حيث يمكن من خلالها تحديد التغيرات التي ستطرأ على مختلف المركبات الكيميائية والوصول إلى نتائج جديدة وبدقة أكثر [2].

تعود جذور الكيمياء الحاسوبية إلى المحاولات التي قام بها علماء الفيزياء النظرية، ابتداء من عام 1928 لحل معادلة شرودنغر باستخدام آلات حسابية ميكانيكية. لقد تحققت هذه الحسابات من أن حلول معادلة شرودنغر قد استتسخت خصائص كمية يمكن ملاحظتها تجريبيا للأنظمة النووية التي تحتوي على إلكترون واحد مثل شاردة الهليوم ودرة الهيدروجين [3]. تلك الحلول التقريبية للأنظمة التي تكون أكبر والحلول الدقيقة لمشكلات النماذج البسيطة سمحت فيما بعد للفيزيائيين والكيميائيين بتفسير نوعية الأطياف، وبنية، وتفاعلية مختلف أنواع المواد [4,5].

خلال الحرب العالمية الثانية تم اختراع الحواسيب، وبعد عقد من الزمن أصبحت هذه الأجهزة متاحة للاستخدام من قبل العلماء، وقد قام الكيميائيين بتطوير اختصاصات جديدة ابتداء من منتصف خمسينيات القرن العشرين. حيث قاموا بإجراء محاولات عديدة للحصول على معلومات كمية عن سلوك بعض الجزيئات وذلك من خلال التقريب العددي لحل معادلة شرودنغر، وقد تم الحصول عليها باستخدام الحاسوب. ويرجع النجاح الحالي لهذا المجال الى تطور أجهزة الكمبيوتر و الزيادة الهائلة في سرعتها، إضافة الى التطورات في مجال المنهجية والخوارزميات [6,7].

أدت التطورات في المنهجية و الخوارزميات خلال الستينات من القرن الماضي إلى الاستفادة من كيمياء الكم، وفي أوائل السبعينيات برزت هذه التطورات في العديد من البرامج التي كانت متاحة بسهولة لكثير من الكيميائيين على يد الثلاثي مارتن كارپلس (Martin Karplus) ومايكل ليفيت (Michael Leavitt) وأورييه ورسيل (Arieh Warshel) ، والذين حازوا على نوبل في الكيمياء سنة 2013 لتطويرهم الكيمياء الحاسوبية [8]، وقد أدى هذا إلى زيادة كبيرة في التطبيقات الحاسوبية والمسائل الكيميائية. استخدمت هذه البرامج لتفسير التفاعلات الكيميائية والتنبؤ ببنية الجزيئات الكيميائية وتكملت البيانات التي تم الحصول عليها من القياسات الطيفية، وقد بدأ تطور البرامج من عام 1928 حيث تم استخدامها لدراسة أنظمة ثنائية أو أحادية الذرة واستمر هذا التطور إلى عام 1970 أين استخدمت هذه البرامج لدراسة أنظمة ثنائية وحتى خماسية الذرة، وصولاً إلى البرامج الحالية التي تعطي نتائج كمية جيدة للجزيئات التي تصل في تكوينها إلى عشرات الذرات [9-11].

بحلول سنة 1980 أصبح استخدام مثل هذه البرامج الحاسوبية روتينياً من أجل نمذجة التفاعلات الكيميائية والجزيئات في المرحلة الغازية [12]، وفي خلال هذه الفترة استخدم الكيميائيون أبسط تقريب من أجل تقدير طاقة الجزيئات قرب حالة الاتزان. في طرق الميكانيكا الجزيئية، يكون مجموع الطاقة في نظام كيميائي ما يساوي بالتقريب مقدار مجموع بعض المعطيات البسيطة التي تشمل زوايا الرابطة والمسافات بين الذرات. تحتوي هذه المعطيات على معلومات مقدرة والتي يجب أن يكون لها قيم متساوية مع تلك التي تم الحصول عليها من بيانات لجزيئات أبسط. هذا التمثيل للطاقات يجعل من تصميم الأدوية ونمذجة النظم البيولوجية ممكن وهذا طبعاً بمساعدة العديد من البرامج الحاسوبية التي تنتج لنا صوراً ثنائية وثلاثية الأبعاد للرسومات للجزيئات الحاسوبية. وهذا ما أدى إلى انتشار الميكانيكا الجزيئية لدرجة أن العديد من الكيميائيين يساؤون بينها وبين الكيمياء الحاسوبية [13].

وقد تعاقب ظهور ميكانيكا الكم ظهور نظرية الحالة الانتقالية وقد عرفت هذه النظرية نجاحاً كبيراً في تفسير التفاعل الكيميائي، إذ اعتبرت أن التفاعل الكيميائي هو تجاوز التفاعلات لمستوى معين من الطاقة، للوصول إلى حالة عالية الطاقة (الحالة الانتقالية) التي تتحول بدورها إلى نواتج التفاعل، حيث استخدم هذا النموذج الطاقة كدالة لإحداثيات التفاعل، وقد ظل هذا النموذج المفاهيمي البسيط هو السائد من أجل تقدير معدلات التفاعلات الكيميائية. ونظراً لتعدد الأنظمة التفاعلية، كان من الصعب حسابياً تنفيذ ذلك بشكل صارم، وبمرور الوقت ركزت الجهود على تحسين أساليب تقدير خصائص المواد

المتفاعلة وحواجز التفاعل، مما أدى إلى إعطاء حلولاً أفضل للحالات الانتقالية الإلكترونية منها أو النووية [14].

المهم أنه تم الاعتراف بنضج مجال الكيمياء الحاسوبية من خلال منح جائزة نوبل في الكيمياء عام 1998 إلى جون بوبل (John A. Pople) و والتر كون (Walter Kohn) لمساهمتهما في تطوير التقنيات الحاسوبية؛ من أجل توضيح التفاعلات والتراكيب الجزيئية [15].

## I. 2. الطرق والنظريات المستعملة

نظراً لاستحالة الحل الرياضي الكامل لمعادلة شرودنغر عملياً وهذا لصعوبته البالغة، فقد طور العلماء النظريون خلال العقود الماضية عدداً من النماذج الحسابية من أجل حساب الدالة الموجية للمواد بطرق تقريبية [16]. حيث يمكن ترتيب هذه الطرق من حيث التكلفة الحسابية و الدقة بطريقة هرمية، ابتداءً من طريقة هارترى [17] في قاعدة الهرم (أقل دقة، أقل تكلفة)، و مروراً بمجموعة من الطرق ذات الدقة الأعلى (الطرق التي تعتمد على طريقة هارترى كبدائية لها) مثل: تأثر التوزيعات الإلكترونية (configuration interaction) و الكتلة المترابطة (coupled cluster) [18] وهي تعتبر أدق نموذج موجود حالياً لحساب التركيب الإلكتروني حيث تمكنت من حسابات عالية الدقة، إلا أن تكلفتها الحسابية مرتفعة جداً حتى مع استخدام أقوى أجهزة حواسيب متاحة، لهذا يقتصر تطبيقها فقط على أنظمة كيميائية تحتوي على عدد محدد من الذرات.

اعتمدت الدراسة النظرية في تطبيق الكيمياء الحاسوبية على مجموعة من الطرق والنظريات لتحليل وتفسير المسائل والمشاكل الكيميائية. حيث يمكن توزيع هذه الطرق على حسب نوعية وخصائص الدراسة المعتمدة فيها التي تخص أنواع مركبات كيميائية مختلفة ومن أبرز الطرق التي اعتمدت عليها الكيمياء الحاسوبية نذكر [19–22].

1. طرق الميكانيكا الجزيئية Molecular Mechanics Methods .
2. طريقة الحل الشامل Ab -initio Method
3. الطرق شبه العملية Semi-Empirical Methods
4. نظرية الدالة الوظيفية للكثافة Density Functional Theory

من أكثر المجالات البحثية نشاطا الآن في الكيمياء النظرية هو العمل على تطوير خوارزميات جديدة أكثر سرعة وكفاءة لحساب التراكيب الإلكترونية. مع التطور المستمر في سرعة الحواسيب وفي الذاكرة المتاحة، وكذلك مع التطور المستمر في هذه الخوارزميات، هناك دائما زيادة في عدد الإلكترونات (وبالتالي الذرات والجزيئات) التي يمكن حساب دالة موجية لها باستخدام الطرق المختلفة التي ذكرت أعلاه [23].

نظرية الكثافة الوظيفية [24] من النظريات التي لاقت رواجا كبيرا مؤخرا في نظرية التركيب الإلكتروني، إذ تعطي نتائج مقبولة الدقة وفي وقت حساب معقول، وقد مثلت توجها مختلفا عن طريقة هارترى فوك والتي تقوم على حساب دالة موجية. في الوقت الحالي، تعتبر هذه الطريقة هي المناسبة للحسابات على الأنظمة الكيميائية ذات الجزيئات الضخمة (الآلاف من الذرات) [25,26].

### I. 1.2. نظرية الدالة الوظيفية للكثافة (DFT)

تعتبر نظرية الدالة الوظيفية للكثافة من أكثر الطرق المستخدمة في العمليات الحسابية الكمومية [27,28] وهذا لإمكانية تطبيقها بسرعة عالية على أنظمة متنوعة. كما أن هذه الطريقة تشبه طرائق Ab-Initio والطرائق الشبه تجريبية في اعتمادها على معادلة شرودينغر ولكن الاختلاف يكمن في الدالة الموجية، حيث يتم الاستعانة بالكثافة الإلكترونية مباشرة كبديل عن استخدام الدالة الموجية (أي دالة الكثافة الإلكترونية) [29] والدالة الوظيفية هي عبارة عن دالة ينتج عن حلها دالة أخرى أي دالة الدالة. وبالتالي يتم اعتبار الطاقة تابع لدالة الكثافة [30].

تعود جذور نظرية دالية الكثافة الوظيفية للنموذج الذي وضعه لويلين توماس و أنريكو فيرمي (Fermi و Thomas) في أواخر 1927 [31,32]. ومع ذلك لاحظ أن نظرية دالية الكثافة أنشئت فعلا مع ظهور النظريات الأساسية لهونبرغ (Hohenberg) في عام 1964 [33,34]. ومنذ ذلك الوقت وهي في تطور متصاعد مع تطور وقوة البرامج المعلوماتية وسرعة تطبيق العمليات وهي تعتمد على حل معادلة شرودنغر باستخدام تقريب بطريقة مبتكرة، حصل بسببها عالمان أمريكيان على جائزة نوبل في الكيمياء في تسعينيات القرن الماضي [15]. وتعتمد هذه الطريقة على حسابات مباشرة للكثافة الإلكترونية، والتي نحصل منها على طاقة الجزيء. ويمكن القول أن هذه الطريقة تعد حلا تقريبا لمعادلة شرودنغر تتخطى به حلول الدوال الموجية للوصول إلى الطاقة مباشرة [29]. وقد عرفت هذه الطريقة اهتماما كبيرا في أواخر الثمانيات وحتى وقتنا هذا.

استعملت معالجات DFT بشكل كبير لتحديد مختلف خصائص الجزيئات بسبب القدرة العالية التي تمتلكها وباستعمال B3LYP [35] في الحساب فقد حققت DFT درجة ممتازة من الدقة وكفاءة الحساب لأطياف الاهتزاز لعدد كبير من الجزيئات ذات الحجم المتوسط .

### 2.2. I. الدوال الوظيفية الهجينة

غالبا ما تستخدم طريقة الحساب (B3LYP). في هذه الطريقة الهجينة يتم دمج نظرية الدالة الوظيفية DFT مع مجموعة من طرق هارترى فوك لوصف الدالة الوظيفية لطاقة التبادل، إذ يمثل المصطلح (B3) طاقة التبادل المهجنة الثلاثية للعالم بيك (Becke). أما المصطلح (LYP) فيمثل الطاقة الترابطية لكل من العلماء لي-ينك-بار (Lee, Yang and Parr) [35]. وتعد هذه الطريقة من بين الطرق الجيدة في تحديد الشكل الهندسي المتوازن والتي تعطي أفضل توافق بين القيم المحسوبة والعملية. بالإضافة إلى ذلك يوجد العشرات من هذه الدوال الوظيفية الهجينة والغير الهجينة وكل واحدة منها لها سلبياتها و إيجابياتها.

### 3.2. I. المجموعات الأساسية

المجموعة الأساسية هي عبارة عن مجموعة من الدوال المستخدمة للتعبير عن شكل المدارات الجزيئية وذلك من خلال التركيب الخطي لهذه الدوال. استخدمنا في حساباتنا مجموعة أساس دالة الاستقطاب 6-31G (d) وهذا لحساب عدد دوال القاعدة التي توصف بها الدوال الموجية الجزيئية وشكلها في حالة الاستقطاب [35].

### 3. I. تطبيقات الكيمياء الحاسوبية

نظرا لأهمية الدراسات النظرية وما وصلت إليه من نتائج إيجابية، وخاصة في مجالي الكيمياء والصيدلة، تزايدت نسبة الاهتمام بطرق الكيمياء الحاسوبية في أواخر القرن الماضي وبداية القرن الحالي، فكانت الطرق الحسابية وسيلة هامة لتوقع المركبات الناتجة الجديدة أو المجهولة، وفهم المشكلة بشكل جيد ومعالجتها بطرق حسابية بسيطة بدلا من الطرق التجريبية، وعلى الرغم من أن هذه الحسابات قد تكون غير كافية، إلا أنها تستبعد نسبة كبيرة من احتمالية استخدام مركبات غير مناسبة حيث تمكننا من تصميم بنية الجزيء من خلال التعرف على بعض خصائصه قبل تركيبته في المختبر بطرق

حسابية سهلة وبسيطة بدلا من الطرق التجريبية التي قد تتطلب عدة شهور لتكوين مركب واحد ولسهولة استخدام الطرق الحسابية في الوصول إلى نتائج نظرية لا يمكن الوصول إليها بأي طريقة من الطرق التجريبية كنتائج الارتباطات الجزيئية، تم استخدام النمذجة الحسابية من قبل مجموعة من الكيميائيين المختصين في الدراسات التجريبية [36-38] للحصول على معلومات إضافية حول المركبات التي يتم فحصها في المختبر و قد استخدمت في الكيمياء الحاسوبية العديد من البرامج [39] (أكثر من

50برنامج) نذكر منها :

[40] SNATRAP ✓

[41] GAMESS ✓

[42] ORCA ✓

[43] GAUSSIAN ✓

ويعد برنامج Gaussian 09 W من أهم هذه البرامج حيث يمكنه العمل في كل من نظام ويندوز و لينكس، و يكون مرفق ببرنامج إضافي يساعد في عملية تبادل الأوامر وكذلك إخراجها كبرنامج [44] Gauss Veiw و Avogadro [45]...

وقد أصبحت للبرمجيات الحاسوبية تطبيقات متعددة من أجل حساب الخواص الكيميائية للكثير من المواد في مختلف المجالات العلمية البحتة، مثل الخواص الكهربائية والحرارية والحسابات المتعلقة بالتوزيع الإلكتروني لبعض المواد، وكذلك في مجالات عملية مثل صناعة وتصميم الأدوية، وفي كيمياء البيئة والغلاف الجوي، وفي النانو تكنولوجي وفي علم المواد...

#### I. 4. البرامج الحسابية المستعملة

تتوفر الكيمياء الحاسوبية على مجموعة من البرامج المتعددة الاستخدامات من أجل دراسة البنية الإلكترونية، وأطياف المركبات الكيميائية وتفاعلاتها وميكانيكياتها... وقد أجريت الحسابات بالاعتماد على عدة برامج وهي:

• برنامج الحساب Gaussian 09 [46,47] :

وضع من قبل بوبل وجماعته (Pople and et al) حيث استخدموا دوالا ذرية تحتوي على دوال كاوسية (Gaussian- Type Orbital (GTO)) ظهرت لأول مرة في برامج Gaussian .

يعبر برنامج Gaussian عن حل معادلة روثنان هو (RH) (Roothaan-Hall) ويقوم بالحساب لمركبات معظم العناصر في الجدول الدوري وتعتمد دقة الحساب على عدد الدوال الموجية أو عناصر القاعدة المستعملة في الحساب فكلما كان عددها أكبر كانت القيم الناتجة أكثر دقة يعد هذا البرنامج من أفضل البرامج المعروفة لإجراء حساب دوال الكثافة الوظيفية (DFT) حيث يحسب من خلال هذا البرنامج:

- ✓ الشكل الهندسي المتوازن وإيجاد أطوال الروابط وقيم الزوايا والأبعاد الجزيئية.
- ✓ حسابات الطاقة الكلية للجزيئات وطاقات المدارات الجزيئية والجزيئية الحدودية.
- ✓ حساب الدوال الترموديناميكية وحساب طيف الأشعة تحت الحمراء والأشعة المرئية - فوق البنفسجية وطيف رامان وغيرها.
- ✓ حساب العزم ثنائي القطب ( $\mu$ )
- ✓ حل معادلات المدارات للأنظمة المغلقة والمفتوحة وهذه الحسابات تكون بدرجة عالية من الدقة.
- ✓ .....الخ

#### • التطبيق البرمجي GaussView [44]:

وهو مهياً لمساعدة المستعمل في إعداد بيانات الإدخال وإخضاعها لبرنامج Gaussian وكذلك فحص البيانات الخارجة منه. وهذا التطبيق البرمجي ليس وحدة مندمجة مع الجزء الأساسي الحسابي لبرنامج Gaussian ، لكنه معالج مساعد في استعمال برنامج Gaussian ويقدم ثلاثة فوائد رئيسية لمستعمليه :

- من خلال وسيلة التصوير المتقدمة التي يتمتع بها هذا التطبيق، فهو يستعمل لبناء صور أو رسوم تخطيطية حتى للجزيئات الكبيرة، كما يوفر إمكانية التدوير والنقل والتكبير للجزيئة.
- يجعل من السهل إعداد حسابات برنامج Gaussian. إذ أن بيانات الإدخال المعقدة للتحضير تصبح سهلة باستعمال GaussView لكلا النوعين من الوظائف الاعتيادية والطرائق المتقدمة.
- يسمح بفحص نتائج حسابات Gaussian باستخدام العديد من تقنيات التخطيط والرسوم ومن أهم وظائفه عرض النتائج المحسوبة من خلال برنامج Gaussian باستعمال تقنيات متعددة وهذه النتائج تتضمن:

✓ أفضل تركيب للجزيئة

- ✓ المدارات الجزيئية
- ✓ الكثافة الإلكترونية
- ✓ الشحنة الذرية
- ✓ الخواص المغناطيسية
- ✓ التحكم بحركة رسوم الأنماط الطبيعية المقابلة للترددات الاهتزازية.
- ✓ أطراف التقنيات IR, Raman وبقية الأطياف الأخرى.
- ✓ تحديد الطاقة الكلية للجزيئة وبقية البيانات.

• برنامج **Multiwfn** [48,49]:

يعتبر برنامجا قوي لتحقيق تحليل دالة الموجة الإلكترونية وهو عنصر أساسي في كيمياء الكم. كما يعتبر عالي الكفاءة وسهل الاستخدام، وهو يدعم تقريبًا جميع طرق تحليل الدالة الموجية الأكثر أهمية، باختصار يمكنه إجراء تحليلات الدالة الموجية بناء على الملف الناتج عن برنامج Gaussian. قمنا باستخدام البرنامج بشكل تفاعلي مع ملفات (.gif) لبرنامج Gaussian وهذا للوصول إلى التحليلات التالية:

- ✓ تحليل الطوبولوجيا ELF
- ✓ تحليل مؤشر التفاعلات غير التساهمية NCI
- ✓ تحليل الذرات في الجزيئات QTAIM
- ✓ Laplacian
- ✓ يمكن تحديد موقع النقاط الحرجة (CPs)
- ✓ والإمكانات الكهروستاتيكية

• التطبيق البرمجي **VMD** [50]

الديناميكا الجزيئية المرئية هو تطبيق برمجي للكمبيوتر للنمذجة الجزيئية والتصوير لعرض وتحريك وتحليل أنظمة جزيئية حيوية كبيرة باستخدام رسومات ثلاثية الأبعاد وبرمجة نصية مدمجة. ويشمل أيضًا أدوات للعمل مع البيانات الحجمية والبيانات التسلسلية. قمنا باستخدام التطبيق بشكل تفاعلي كأداة لعرض وتحليل نتائج محاكاة مؤشر التفاعلات غير التساهمية NCI مع البرنامج النصي Multiwfn .

### • التطبيق البرمجي IrfanView [51]

هو تطبيق صغير إلا أنه متعدد الوظائف، الوظيفة الأولى والأكثر أهمية في هذا التطبيق هي وظيفة عرض الملفات الرسومية. يعرض نوعياً صوراً للتنسيقات المختلفة التي يمكن عرضها في الوضع العادي، أو عرضها في شرائح.

إضافة إلى تنسيقات الرسومات، يسمح لنا التطبيق بعرض بعض ملفات الصور والفيديو. بشكل عام، يدعم Irfan View العمل مع الملفات التي تحتوي على 120 إمتداداً مختلفاً.

يحتوي التطبيق على وظائف لتحرير الصور، لذلك قمنا باستخدامه مع تطبيق VMD لتحرير الصور المستخرجة من هذا الأخير.

### • التطبيق البرمجي Gnuplot [52]

هو تطبيق رسم وظيفي تفاعلي يحركه الأوامر، يمكنه رسم وظائف رياضية أو بيانات رقمية على أنواع مختلفة من أجهزة الإخراج في شكل مخطط أو مخططات ثنائية و ثلاثية الأبعاد. كما له القدرة على قراءة البيانات التي تولدها البرامج الأخرى تم تطويره بواسطة Colin Kelley و Thomas Williams في عام 1986.

قمنا باستخدام التطبيق بشكل تفاعلي يحركه الأوامر باستخدام البرنامج النصي Multiwfn . من أجل رسم مخطط الميل المختزل للكثافة الملون (RDG).

### • التطبيق البرمجي Chimera [53]

هو تطبيق برمجي للتصور التفاعلي وتحليل الهياكل الجزيئية والبيانات ذات الصلة ، بما في ذلك خرائط الكثافة والمسارات وغيرها.

قمنا باستخدامه بشكل تفاعلي كأداة لعرض وتحليل نتائج محاكاة تحليل الطوبولوجيا ELF مع البرنامج النصي Multiwfn .

**• برنامج ChemDraw [54]:**

هو برنامج رسم كيميائي عالمي يتوفر على مجموعة هائلة من الأدوات والخيارات سهلة الاستعمال ويساعد في إعداد أساسيات البيانات الكيميائية وتوليد خصائص مشتركة وأسماء الجزيئات. وهو يهدف لرسم التركيب الكيميائي المطلوب بسهولة وبدرجة عالية من الجودة قدر الإمكان.

## المراجع

- [1] Horn AHC. Essentials of Computational Chemistry, Theories and Models By Christopher J. Cramer. Wiley: Chichester, England. 2002. 562 pp. ISBN 0-471-48551-9 (hardcover). \$110. ISBN 0-471-48552-7 (paperback). \$45. vol. 43. 2003. <https://doi.org/10.1021/ci010445m>.
- [2] Jensen F. Introduction to computational chemistry. John wiley & sons; 2017.
- [3] Leach AR. Molecular Modelling Principles 2001.
- [4] Ramachandran KI, Deepa G, Namboori K. Computational chemistry and molecular modeling: principles and applications. Springer Science & Business Media; 2008.
- [5] Marquardt R, Quack M. Handbook of High-resolution Spectroscopy. vol. 1. 2011. <https://doi.org/10.1002/9780470749593>.
- [6] Doucet J-P, Weber J. Computer-aided molecular design: theory and applications. Elsevier; 1996.
- [7] Young DC. A practical guide for applying techniques to real-world problems. vol. 9. 2001.
- [8] The Royal Swedish Academy of Sciences. The Nobel Prize in Chemistry 2013 (Press release). Press Release 2013:50005.
- [9] Hocquet A, Wieber F. "Only the Initiates Will Have the Secrets Revealed": Computational Chemists and the Openness of Scientific Software. IEEE Ann Hist Comput 2017;39:40–58. <https://doi.org/10.1109/MAHC.2018.1221048>.
- [10] Hase WL. Encyclopedia of computational chemistry 1998.
- [11] Council NR. Mathematical challenges from theoretical/computational chemistry. National Academies Press; 1995.
- [12] Errol GL. Computational Chemistry: Introduction to the theory and applications of molecular and quantum mechanics. Springer, New York 2011;43:44–5.
- [13] Rogers DW. Computational Chemistry Using the PC. 2003. <https://doi.org/10.1002/0471474908>.
- [14] Atkins P, Paula J de, Friedman R. Physical Chemistry: Quanta, Matter, and Change second edition. 2009.
- [15] Wong C-Y, Lo JS, Lo S-Y. Additional Background Material on the Nobel Prize in Physics 1998. Joy Search Knowl 1999:9–20. [https://doi.org/10.1142/9789812385284\\_0002](https://doi.org/10.1142/9789812385284_0002).
- [16] Rauscher A. Quantum Mechanics & the Role for Consciousness in the Physical World. Subtle Energies Energy Med J Arch 2005;16:1–42.
- [17] Levine IN. Quantum Chemistry Pearson advanced chemistry series. 2014.
- [18] Lowe JP, Peterson K. Quantum chemistry. Elsevier; 2011.
- [19] Eschrig H. Current Density Functional Theory 1996:176–92. [https://doi.org/10.1007/978-3-322-97620-8\\_10](https://doi.org/10.1007/978-3-322-97620-8_10).

- [20] Wieber F, Hocquet A. Computational chemistry as “voodoo quantum mechanics”: Models, parameterization, and software. ArXiv 2018:1–20.
- [21] Atkins P, De Paula J, Friedman R. *Quanta, matter, and change: a molecular approach to physical chemistry*. Oxford University Press, USA; 2009.
- [22] Jungwirth P. *Density Functional Theory. A Practical Introduction*. By David Sholl and Janice A. Steckel. 2010.
- [23] Simos TE, Karadakov PB, Bernhardt DJ, Sholl D, Todd BD, Wilson S, et al. *Chemical Modelling: Applications and Theory Volume 4*. Royal Society of Chemistry; 2007.
- [24] Piela L. *Ideas of quantum chemistry*. Elsevier; 2006.
- [25] Fiolhais C, Nogueira F, Marques MAL. *A primer in density functional theory*. vol. 620. Springer Science & Business Media; 2003.
- [26] Gu Y, Li M. *Molecular modeling*. 2011. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-53790-4.00048-5>.
- [27] Bajaj A, Janet JP, Kulik HJ. Recovering the flat-plane condition in electronic structure theory at semi-local DFT cost. *J Chem Phys* 2017;147:0–18. <https://doi.org/10.1063/1.5008981>.
- [28] Roy AK. A new density functional method for electronic structure calculation of atoms and molecules. *Handb Comput Chem Res* 2010:409–34.
- [29] Parr RG, Yang W. *Density-functional theory of atoms and molecules* Oxford Univ. Press. Ed Oxford 1989.
- [30] Dreizler RM, Gross EKV. *Density functional theory: an approach to the quantum many-body problem*. Springer Science & Business Media; 2012.
- [31] Lieb EH, Simon B. The Thomas-Fermi theory of atoms, molecules and solids. *Adv Math (N Y)* 1977;23:22–116. [https://doi.org/10.1016/0001-8708\(77\)90108-6](https://doi.org/10.1016/0001-8708(77)90108-6).
- [32] Thomas LH. The calculation of atomic fields. *Math. Proc. Cambridge Philos. Soc.*, vol. 23, Cambridge University Press; 1927, p. 542–8.
- [33] Kohn W, Sham LJ. Self-consistent equations including exchange and correlation effects. *Phys Rev* 1965;140:A1133.
- [34] Hohenberg P, Kohn W. Inhomogeneous electron gas. *Phys Rev* 1964;136:B864.
- [35] Hertwig RH, Koch W. On the parameterization of the local correlation functional. What is Becke-3-LYP? *Chem Phys Lett* 1997;268:345–51. [https://doi.org/10.1016/S0009-2614\(97\)00207-8](https://doi.org/10.1016/S0009-2614(97)00207-8).
- [36] Domingo LR, Chamorro E, Pérez P. Understanding the reactivity of captodative ethylenes in polar cycloaddition reactions. A theoretical study. *J Org Chem* 2008;73:4615–24. <https://doi.org/10.1021/jo800572a>.
- [37] Fukui K, Yonezawa T, Nagata C, Shingu H. Molecular orbital theory of orientation in aromatic, heteroaromatic, and other conjugated molecules. *J Chem Phys* 1954;1433:1433–42. <https://doi.org/10.1063/1.1740412>.
- [38] Pérez P, Domingo LR, Aurell MJ, Contreras R. Quantitative characterization of the

- global electrophilicity pattern of some reagents involved in 1,3-dipolar cycloaddition reactions. *Tetrahedron* 2003;59:3117–25.  
[https://doi.org/10.1016/S0040-4020\(03\)00374-0](https://doi.org/10.1016/S0040-4020(03)00374-0).
- [39] Jensen F. Introduction to Computational Chemistry. *Angew Chemie Int Ed* 2007;624. <https://doi.org/10.1007/s00214-013-1372-6>.
- [40] Zakharian TY, Coon SR. Evaluation of Spartan semi-empirical molecular modeling software for calculations of molecules on surfaces: CO adsorption on Ni(111). *Comput Chem* 2001;25:135–44. [https://doi.org/10.1016/S0097-8485\(00\)00075-9](https://doi.org/10.1016/S0097-8485(00)00075-9).
- [41] Perri MJ, Weber SH. Web-based job submission interface for the GAMESS computational chemistry program 2014.
- [42] Neese F. Software update: the ORCA program system, version 4.0. *Wiley Interdiscip Rev Comput Mol Sci* 2018;8:e1327.
- [43] Frisch MJ, Trucks GW, Schlegel HB, Scuseria GE, Robb MA, Cheeseman JR, et al. Official Gaussian 09 Literature Citation NORMAL NAME ORDER LAST NAME FIRST BIBTEX STARTING POINT 2009.
- [44] D’Ambruoso GD, Cremeens ME, Hendricks BR. Web-based animated tutorials using screen capturing software for molecular modeling and spectroscopic acquisition and processing 2018.
- [45] Rayan B, Rayan A. Avogadro program for chemistry education: To what extent can molecular visualization and three-dimensional simulations enhance meaningful chemistry learning. *World J Chem Educ* 2017;5:136–41.
- [46] Frisch Æ, Plata RE, Singleton DA. Gaussian 09W Reference. *J Am Chem Soc* 2009;137:3811–26.
- [47] Tomberg A. Gaussian 09w Tutorial an Introduction to Computational Chemistry Using G09w and Avogadro Software 2020.
- [48] Analyzer AMW, Lu T. *Multiwfn* 2021;8.
- [49] Lu T, Chen F. *Multiwfn: a multifunctional wavefunction analyzer*. *J Comput Chem* 2012;33:580–92.
- [50] Humphrey W, Dalke A, Schulten K. VMD: visual molecular dynamics. *J Mol Graph* 1996;14:33–8.
- [51] Skiljan I. IrfanView. URL <Http://Irfanview Tuwien Ac at/> Retrieved June 2012.
- [52] Janert PK. *Gnuplot in action: understanding data with graphs*. Simon and Schuster; 2016.
- [53] Pettersen EF, Goddard TD, Huang CC, Couch GS, Greenblatt DM, Meng EC, et al. UCSF Chimera—a visualization system for exploratory research and analysis. *J Comput Chem* 2004;25:1605–12.
- [54] Mendelsohn LD. ChemDraw 8 ultra, windows and macintosh versions. *J Chem Inf Comput Sci* 2004;44:2225–6.

# الفصل الثاني

المناهج النظرية للفعالية الكيميائية

---

## 1.II. مقدمة

تتطلب دراسة استقرار الجزيئات المتكونة و انتقائية التفاعلات الكيميائية التي تسمح بالحصول عليها، تطبيق نظريات كيمياء الكم، حيث توفر الأخيرة إمكانية دراسة تفاعل المواد المتفاعلة في الحالة الأساسية (جزيئات منفصلة) و انتقائية التفاعلات بالإضافة إلى آليات تفاعلها [1-3]. كما أن دراسة الخواص الفيزيائية والكيميائية للمركبات الكيميائية في شكلها المعزول وكذلك بعد تفاعلها مع مركبات أخرى، وهذا باستخدام الدراسة النظرية، يساهم بشكل كبير في فهم سلوك المواد المتفاعلة خلال مسار التفاعل الكيميائي [1].

بصفة عامة، في الكيمياء النظرية يمكن تمييز اتجاهين: يكون الاتجاه الأول باستخدام الحاسوب وهذا من أجل حل المعادلات المعقدة التي تتحكم في سلوك جزيئي، والذي يساعد على نمذجة الجزيئات وخواصها وهو ما يعرف بالكيمياء الحسابية [2,3]. أما فيما يخص الاتجاه الثاني فإنه يعتمد على تطوير "نظريات تحليلية" جديدة [4]، وهو مرتبط بالأنظمة الكيميائية أي صياغة معادلات تصف سلوك المواد، و قد تستخدم هذه الطرق ميكانيكا الكم أو الميكانيكا الكلاسيكية.

في وقتنا الحالي، باتت الكيمياء النظرية مرتبطة بشكل كبير بميكانيكا الكم وتطبيقاتها في مجال الكيمياء [5]. حيث أنه يمكننا وصف أي تفاعل كيميائي يتم بين الجزيئات من خلال الظواهر الكمومية، و يظهر هذا جليا عند الرجوع للمحتوى العلمي للمراجع المتخصصة في هذا المجال وكذا في مؤتمرات الكيمياء النظرية [6-8]. لذلك، فالتوجه العام هو أن نستخدم تعبير "الكيمياء النظرية" كمصطلح مرادف لتطبيقات ميكانيكا الكم في الكيمياء، بينما نستخدم مصطلحات النمذجة الجزيئية و الكيمياء الحاسوبية في نطاق أوسع [9].

تهتم كيمياء الكم بصفة عامة بدراسة التركيب الإلكتروني للمواد، وهذا بحساب الدالات الموجية لمختلف الحالات الإلكترونية لأي نظام كيميائي [10]، مما يقود إلى حساب مستويات الطاقة الإلكترونية والدورانية و الاهتزازية سواء في حالاتها المثارة أو المستقرة. إضافة إلى تحديد التفاعلات بين هذه الحالات الإلكترونية المختلفة للذرات وما ينتج عنها من ظواهر عديدة، مثل تشكل المركبات الجديدة عند حصول التفاعلات الكيميائية، تشكل الروابط وغيرها. وتهتم كيمياء الكم كذلك بدراسة العلاقة بين بنية الجزيء وطاقته، وتحديد شروط تغير هذه الطاقة سواء عن طريق التفاعل بين الجزيئات أو عن طريق التفاعلات الكيميائية التي هي في الحقيقة تغيرات في بنى الجزيئات [1].

إن كل من الكيميائيين والفيزيائيين طوروا سوية المنهجيات والبرامج الحاسوبية لتوضيح الخصائص الذرية والجزيئية ومسارات التفاعلات الكيميائية. وتعتمد هذه المناهج على عدد من الحسابات وهي كالتالي:

- ✓ إيجاد التركيب الجزيئي للجزيئات لحساب الشحنات الذرية، طول الروابط والزوايا بين الذرات.
- ✓ حساب عزم ثنائي القطب.
- ✓ حساب معاملات الفعالية الكيميائية.
- ✓ يمكن معرفة أماكن تموضع الإلكترونات في الجزيء والتعرف على المواقع الفقيرة والغنية بالإلكترونات
- ✓ حساب الخصائص الترموديناميكية للتفاعل.
- ✓ حساب الطاقات من خلال تعيين بنية الحالات الانتقالية.
- ✓ توقع آلية التفاعل
- ✓ .... الخ

تم اكتشاف نظريات مختلفة لدراسة هذه الظواهر الكيميائية ، على وجه الخصوص ، نظرية الحالة الانتقالية [11]، ونظرية المدارات الجزيئية الحدودية [12-15] و مؤشرات الفعالية المشتقة من دالة الكثافة الوظيفية [16-19].

في هذا الفصل سوف نعرض أهم النظريات المستعملة لدراسة الفعالية الكيميائية، وكذلك بعض نظريات التحليل الطوبولوجي المستعملة في الكيمياء الحاسوبية.

## II. 2. نظرية المدارات الجزيئية الحدودية (FMO)

**المدار الجزيئي** هو دالة رياضية لوصف السلوك الموجي للإلكترون موجود في جزيء ما [20]. يمكن استخدام هذه الدالة من أجل حساب و تحديد الخصائص الكيميائية و الفيزيائية للجزيء، كما يمكن بواسطتها تعيين احتمال وجود إلكترون في منطقة ما حول ذرات الجزيء [21].

**نظرية المدارات الجزيئية** : تنطلق هذه النظرية من دراسة التأثيرات المتبادلة بين مجموعة من الذرات، والتي تشكل جزيء ما، و المسافة الفاصلة بين هذه الذرات، من أجل معرفة الخواص الإلكترونية لهذا الجزيء [22]. كما تعطي هذه النظرية فكرة عن كيفية توزيع الكثافة الإلكترونية و تفسير العلاقات

الكمية الميكانيكية للذرة بصورة أعقد و هي الجزيء. ففي الجزيء جميع الإلكترونات تتوزع على مداراتها الموافقة. ويتصف كل مدار بمجموعته الخاصة من الأعداد الكمية. بحيث تختلف المدارات في الذرات عنها في الجزيئات [21]

تتحد المدارات الذرية فيما بينها أثناء تقاربها من بعضها مكونة المدارات الجزيئية. ويطلق على هذين المدارين الجزيئيين بالمدار الرابط والمدار ضد الرابط على التوالي. يقضي الإلكترون أكثر وقته على المدار الرابط بين النوى مما يساعد على زيادة ارتباطها الكيميائي، بينما يقضي الإلكترون أكثر وقته على المدار ضد الرابط خلف النوى مما يتسبب في تباعدها عن بعضها. وحسب طبيعة التوزيع الإلكتروني على المدارات الجزيئية يمكن تعيين طاقة الرابطة والمسافات بين النوى وخواص الجزيئات المغناطيسية و غيرها [21].

عام 1928، طرح روبرت موليكين ( Robert S. Mulliken ) [23,24] و فريدرش هوند (Friedrich Hand) [25] نظرية المدارات الجزيئية، وقد قَدّم وصف رياضي لهذا المخطط من قبل دوكلاس هارتري (Douglas Hartree) عام 1928 [26] وفلاديمير فوك (Vladimir Fock) عام 1930 [27].

في عام 1952، نشر فوكوي ( Fukui ) أول عرض له للمفهوم القائل بأن العملية الحاسمة في العديد من التفاعلات الكيميائية تتكون من تفاعل بين المدار الجزيئي HOMO لمركب ما مع المدار LUMO للمركب الآخر. ينتج عن التفاعل تكوين مدار جديد مشغول له خصائص وسيطة بين الإثنين السابقين. وصف فوكوي هذه المدارات الملتصقة بالمدارات الحدودية وقدم أمثلة على أهميتها في التفاعلات التي تنتج فئات مهمة من المركبات العضوية [6].

نظرية المدارات الجزيئية الحدودية تعتمد على التقريبات التالية [8,28,29]:

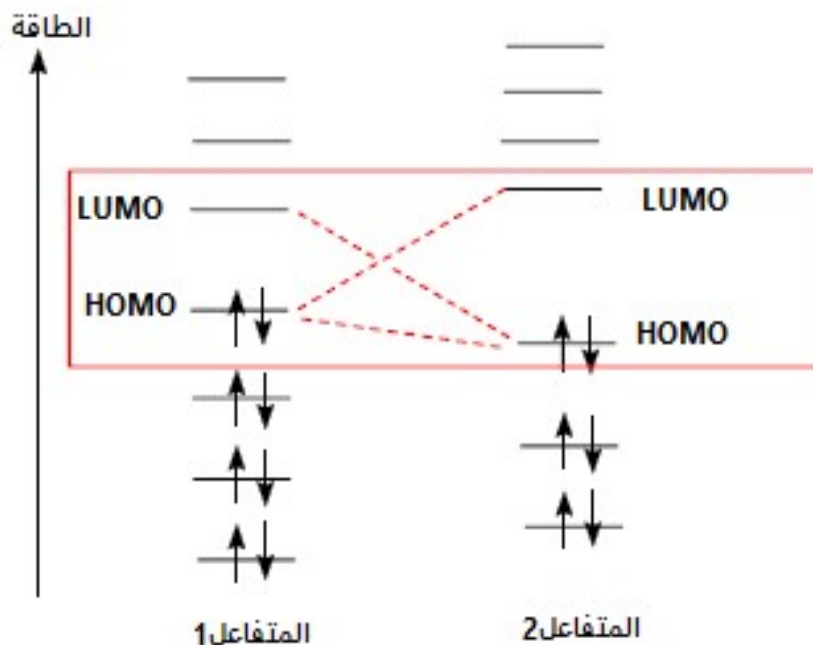
- ✓ نظرية المدارات الجزيئية الحدودية تستعمل إلا في حالة التفاعلات بين جزيئين.
- ✓ تهمل كل الارتباطات بين المدارات الجزيئية المشغولة فيما بينها (المدارات المشغولة للجزيئات المختلفة تتنافر).
- ✓ تهمل كل الارتباطات بين المدارات الجزيئية المشغولة والشاغرة باستثناء الارتباطات بين المدارين الحدوديين LUMO-HOMO (المدارات المشغولة لجزيء ما والمدارات الشاغرة للجزيء الآخر أثناء تفاعلها مع بعضها البعض تسبب الانجذاب).
- ✓ المدارات الحدودية المستعملة في المعالجات والحسابات هي مدارات التفاعلات الأولية (الانطلاق).
- ✓ النظام يوصف بواسطة توزيع إلكتروني وحيد.

من خلال هذه الملاحظات، يمكن لنظرية المدارات الجزيئية الحدودية (FMO) تبسيط التنبؤ بالتفاعل بين اقتران HOMO-LUMO المتوافق بقوة أكبر بين المتفاعلين. بالإضافة إلى تقديم شرح موحد للجوانب المتنوعة للتفاعل الكيميائي والانتقائية.

كما أن هذه التقريبات سمحت بتفسير قواعد Woodward-Hoffmann التي نشأت سنة 1965 [30].

من أجل تفاعلات ثنائية الجزيئية: متفاعل 1 + متفاعل 2 ← ناتج

مختلف الارتباطات بين المدارات الجزيئية الحدودية موضحة في الشكل 2.2:

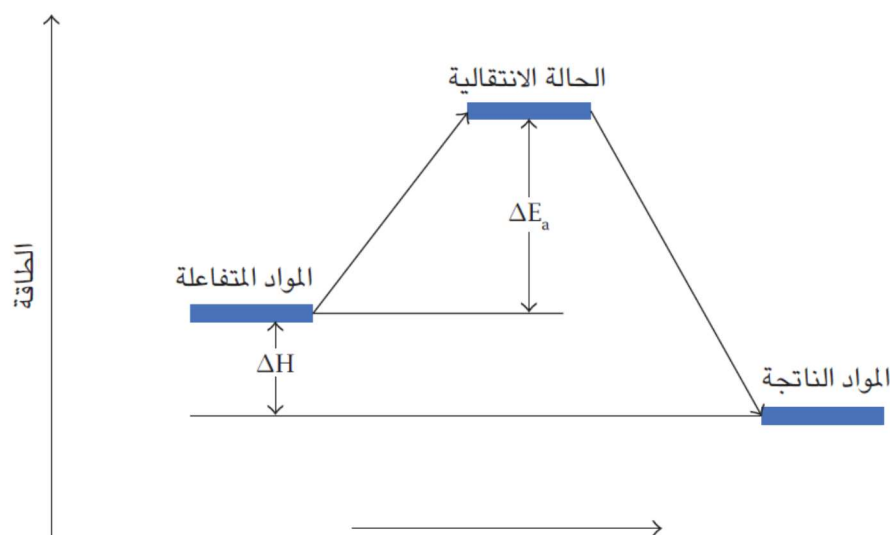


الشكل 1.2: مختلف الارتباطات بين المدارات الجزيئية الحدودية

### II 3. نظرية الحالة الانتقالية (TST)

نظرية الحالة الانتقالية تشرح معدل التفاعل في تفاعلات كيميائية بسيطة. حيث تفترض هذه النظرية وجود اتزان كيميائي بين المواد المتفاعلة والنااتجة وحالات مثارة للجزيئات تعرف بالحالة الانتقالية [31,32].

وقد استخدمت النظرية لعرفة كيفية سير التفاعلات الكيميائية. ولكنها لم تحقق نجاحا معتبرا لحساب ثابت سرعة التفاعل، حيث أن حساب ثابت السرعة يتطلب معرفة دقيقة لسطح الطاقة الكامنة، وبالرغم من ذلك فقد نجحت النظرية لحساب أنتروبي التنشيط ( $\Delta S^\ddagger$ )، و في حساب إنتالبي التنشيط ( $\Delta H^\ddagger$ ) وكذلك حساب الطاقة الحرة للتنشيط ( $\Delta G^\ddagger$ ) لتفاعلات معينة وهذا في حالة تعيين مسبق لثابت معدل التفاعل لها بطريقة عملية [33,34].



الشكل 2.2: تغيرات الطاقة خلال مسار التفاعلات الكيميائية

وقد وضعت هذه النظرية في عام 1935 من قبل هنري فيرينغ (Henry Eyring) [11,35]، في جامعة برينستون ، و ميريديث جوين إيفانز (Meredith Gwynne Evans) و مايكل بولاني (Michael Polanyi) من جامعة مانشستر [36,37]. يشار إلى TST أيضا باسم "نظرية المركب المنشط" و "نظرية المعدل المطلق" و "نظرية معدلات التفاعل المطلقة" . الأفكار الأساسية وراء نظرية الحالة الانتقالية هي كما يلي :

✓ معدلات التفاعل يمكن دراستها من خلال دراسة المركبات المنشطة بالقرب من أعلى نقطة من سطح الطاقة الكامنة. تفاصيل كيفية تشكل هذه المركبات ليست مهمة. هذه النقطة نفسها تسمى الحالة الانتقالية .

✓ حتى عندما لا تكون المواد المتفاعلة والنواتج في حالة توازن كيميائي، فإن المركبات المنشطة تكون في حالة توازن خاص (شبه توازن) مع جزيئات المادة المتفاعلة.

✓ يمكن تحويل المركبات المنشطة إلى نواتج، ويمكن استخدام النظرية الحركية لحساب معدل هذا التحويل.

تمر جميع التحولات الكيميائية من خلال بنية غير مستقرة تسمى حالة الانتقال، والتي تتأرجح بين الهياكل الكيميائية للمتفاعلات والنواتج. يقترح أن يكون لحالات الانتقال للتفاعلات الكيميائية أعمار تقترب من 10 إلى 13 ثانية، بترتيب وقت اهتزاز الرابطة الواحدة. لا تتوفر أي طريقة فيزيائية أو طيفية لمراقبة

بنية الحالة الانتقالية للتفاعلات الكيميائية بشكل مباشر، ومع ذلك فإن بنية الحالة الانتقالية تعتبر أساسية لفهم التحول الكيميائي.

استخدمت نظرية الحالة الانتقالية من أجل فهم آلية التفاعل الكيميائي الأولي. وهي بديل أكثر دقة لمعادلة أرهينيوس (Arrhenius). وفقاً لنظرية الحالة الانتقالية، هناك ثلاثة عوامل رئيسية تؤثر على آلية التفاعل: [33,34]

- ✓ تركيز مركب الحالة الانتقالية (المعروف باسم المركب المنشط)
  - ✓ معدل انهيار المركب المنشط وهذا يحدد معدل تكوين الناتج المطلوب
  - ✓ طريقة تفكك المركب المنشط وهذا يحدد النواتج المتكونة في التفاعل الكيميائي
- وعليه، ووفقاً لنظرية الحالة الانتقالية، توجد طريقتان للتفاعل الكيميائي:
- ✓ الأولى هي أن يعود المركب المنشط إلى شكل المادة المتفاعلة.
  - ✓ الثانية أن يتفكك من أجل تكوين نواتج.

فرق الطاقة بين الطاقة للمواد المتفاعلة وطاقة الحالة الانتقالية يعرف باسم طاقة التنشيط.

## II. 4. المفاهيم الكيميائية لمعاملات الفعالية الكيميائية المستنبطة من DFT

من خلال الدراسة النظرية بطرق الكيمياء الحاسوبية للجزيئات يمكن معرفة أماكن تموضع الإلكترونات في الجزيء والتعرف على المواقع الفقيرة والغنية بالإلكترونات. كما يمكن حساب شحنات الذرات المنفردة. و حساب عزم ثنائي القطب بالإضافة إلى الخصائص الحرارية مثل طاقة جيبس و الأنتالبي ولأن الجزيئات تتكون من الذرات (أنوية والكترونات) ، لذلك تطبق طرائق ميكانيك الكم [38] من أجل معرفة مفاهيم كيميائية قد تساعد في الفهم الجيد لطريقة تفاعل هذه الجزيئات ما إن التقت مع جزيئات أخرى.

تعتبر نظرية الكثافة الوظيفية حالياً مصدراً حقيقياً لعدد كبير من المفاهيم الكيميائية مثل الجهد الكيميائي الإلكتروني، الكهروسلبية، الصلابة، إلكتروفيلية، .. إلخ.

**1.4.II. المؤشرات الخارجية**

خاصة بالمتفاعلات في الحالة المعزولة، وهي كميات مستقلة عن الفضاء، تأخذ نفس القيمة في جميع نقاط النظام الذي تنتمي إليه. تسمح لنا بإعطاء المفهوم الكيميائي للاستقرار والفعالية الخارجية للجزيئات. وأهم هذه المعاملات وأكثرها استعمالاً في المراجع العلمية كالاتي:

**1.1.4.II. الصلابة الجزيئية  $\eta$** 

هو مقياس الصعوبة في إعطاء إلكترونات، ويدل على الاستقرار الكيميائي للجزيء. وقد اقترح بار وبيرسون (Parr and Pearson) صيغة تقريبية لتقييم الصلابة [39-42]:

$$\eta = (E_{LUMO} - E_{HOMO}) \dots \dots \dots (2.3)$$

مقلوب الصلابة الجزيئية يتميز بالليونة في التخلي عن الإلكترونات، ويسمى هذا المقياس بمقياس السيولة

$$S = \frac{1}{\eta} \dots \dots \dots (2.4)$$

**2.1.4.II. الجهد الكيميائي الإلكتروني  $\mu$** 

وهو مقياس القدرة على الفعالية، لذا يعد معاملاً للقابلية على تبادل الإلكترونات مع الجزيئات المتفاعلة. يعطى بعلاقة تقريبية تعتمد على نظرية كوبمان (Koopmans) [43,44].

$$\mu = \frac{E_{HOMO} + E_{LUMO}}{2} \dots \dots \dots (2.5)$$

**3.1.4.II. الكهروسلبية  $\chi$** 

الطاقات المدارية HOMO-LUMO تستعمل لتقدير عوامل فيزيائية مهمة جداً لدراسة الفعالية الكيميائية. حيث اقترحت نظرية كوبمان أن طاقة HOMO هي تقريب جيد إلى جهد التأين السالب إذ أن  $(IP = -E_{HOMO})$  وكذلك الألفة الإلكترونية والتي تساوي القيمة السالبة ل LUMO  $(EA = - E_{LUMO})$  لنظام N من الإلكترونات [45].

يلعب مفهوم الكهروسلبية دوراً هاماً في إيضاح كيفية تشكل الروابط الكيميائية بين الذرات بشكل مبسط. فعندما ترتبط ذرتان أحدهما بالأخرى برابطة كيميائية فإن الذرات ذات الكهروسلبية الأكبر تسحب

إلكترونات الرابطة إلى طرفها مما يؤدي إلى تشكل رابطة قطبية أو أيونية. هناك عدة مقاييس للكهروسلبية، لكن الأكثر شيوعاً بينها هو الذي يعتمد على تعريف الكهروسلبية بالعلاقة التالية (التي اقترحها Mulliken) [46-48]:

$$\chi = \frac{IP+EA}{2} \dots \dots \dots (2.6)$$

#### 4.1.4.II المؤشرات الإلكترونية $\omega$

مؤشر الإلكتروني هو نوع من الطاقة المحبة للكهرباء وهو مقياس الرغبة في البحث عن الإلكترونات أو القدرة على جذبها. توجد عدة طرق لتصنيف المواد الإلكترونية بالترتيب التفاعلي وواحدة منها ابتكرها روبرت بار (Robert Parr) [49-51] بمؤشر إلكتروني  $\omega$  المعطى على النحو التالي:

$$\omega = \frac{\mu^2}{2\eta} \dots \dots \dots (2.7)$$

$\eta$  هي الصلابة الجزيئية و  $\mu$  هو الجهد الكيميائي.

#### 5.1.4.II المؤشرات النيوكليوفيلية

في سنة 2008 أظهر دومينغو (Domingo) أن نيوكليوفيلية جزيء ما قد تكون مرتبطة بالقدرة على فقد كثافته الإلكترونية. وإن أبسط طريقة للتعامل مع النيوكليوفيلية هي اعتبارها قيمة سالبة لجهد التأين في الطور الغازي. وقد استخدم في دراسته طاقات المدارات HOMO التي تم الحصول عليها من طريقة Kohn-Sham. حيث تعطى علاقة مؤشر النيوكليوفيلية على النحو التالي: [52-54]

$$N = E_{HOMO(Nu)} - E_{HOMO(TCE)} \dots \dots \dots (2.8)$$

جزيء رباعي الإيثيلين (Tetracyanoethylene (TCNE)) يعتبر مرجعاً في سلم النيوكليوفيلية، لأنه يملك أقل طاقة HOMO في سلسلة كبيرة من الجزيئات المدروسة. هذا الاختيار يجعل من الممكن إنشاء مقياس نيوكليوفيليا بقيم إيجابية [55,56].

## II.2.4. المؤشرات الداخلية

على عكس المؤشرات الخارجية تأخذ المؤشرات الداخلية قيم مختلفة عند كل نقطة من النظام الذي تنتمي إليه. تسمح لنا بإعطاء المفهوم الكيميائي للانتقائية والفعالية الداخلية للجزيئات. والواضح أن كثافة الإلكترون هي أفضل واصف فيما يتعلق بالتفاعلات الكهروستاتيكية البحتة، وأهم المعاملات وأكثرها انتشارا قد عرفت في المراجع العلمية كالاتي:

### II.1.2.4. مؤشرات فوكوي

مؤشرات فوكوي هي أحد مؤشرات الفعالية الكيميائية وتفيد في معرفة أي ذرة من ذرات الجزيء لها قدرة عالية على كسب الإلكترونات (الإلكتروفيل) أو منح الإلكترونات (النيوكليوفيل). يتم تعريف دالة فوكوي ( $f_k$ ) ، الموافقة للموقع  $k$  للجزيء ، بأنها استجابة من الكثافة الإلكترونية عندما يتغير عدد الإلكترونات. وهي المشتق الأول لكثافة الإلكترون  $\rho(r)$  لنظام ما على عدد الإلكترونات  $N$  لها جهد خارجي ثابت  $v(r)$  [57].

$$f(r) = \left( \frac{\partial \rho(r)}{\partial N} \right)_{v(r)} \dots \dots \dots (2.9)$$

دوال فوكوي  $f_k^+$  و  $f_k^-$  هي مؤشرات جد مهمة لأنها تسمح بوصف الإلكترونيات و النيوكليوفيل من الداخل في نظام كيميائي، مما يجعله مؤشر للانتقائية [58,59]. يمكن حساب مؤشرات فوكوي باستخدام المعادلات التي اقترحها يانغ (Yang) ومورتير (Mortier) [19]:

$$f^+(r) = \rho_{N_0+1}(r) - \rho_{N_0}(r) \approx \rho_{LUMO} \dots \dots \dots (2.10)$$

$$f^-(r) = \rho_{N_0}(r) - \rho_{N_0-1}(r) \approx \rho_{HOMO} \dots \dots \dots (2.11)$$

من خلال هذه التقريبات الدوال  $f_k^+$  و  $f_k^-$  تساوي على التوالي كثافات المدارات الإلكترونية HOMO و LUMO. و قد أثبت الدراسات [57,60] ، في تفاعلات بين المدارات الحدودية ، أن القيمة الكبيرة لمؤشر Fukui تعني فعالية كبيرة للموقع

**2.2.4.II. المؤشرات الإلكترونية الداخلية  $\omega_k^+$** 

عام 2003، اقترح شاتاراج (Chattaraj) ومساعديه طريقة لحساب  $\omega$  من أجل إيجاد المواقع الأكثر تفاعلا. يعطى مؤشر الإلكتروني الداخلية بالعلاقة [61-63].

$$\omega_k^+ = \omega f_k^+ \dots \dots \dots (2.12)$$

$\omega$ : المؤشرات الإلكترونية الخارجية.

$f_k^+$ : مؤشر فوكوي للإلكترونية

**3.2.4.II. المؤشرات النيوكليوفيلية الداخلية  $N_k^-$** 

يعطى مؤشر النيوكليوفيلية الداخلية بالعلاقة [62]:

$$N_k^- = N f_k^- \dots \dots \dots (2.13)$$

$N$ : المؤشرات النيوكليوفيلية الخارجية.

$f_k^-$ : مؤشر فوكوي للنيوكليوفيلية

من خلال النموذج الذي اقترحه دومينغو (Domingo) في عام 2009 [64]. تكوين الرابطة الكيميائية يرجع إلى الارتباط الأكثر ملاءمة بين الإلكترونيات و النيوكليوفيل والذي يحدث بين الموقع أكثر إلكترونية (تتميز بأكثر قيمة ل  $\omega_k$ ) للجزء الإلكتروني و الموقع الأكثر نيوكليوفيلية (تتميز بأكثر قيمة  $N_k$ ) للجزء النيوكليوفيلي.

**3.4.II. تحليل الواصف المزدوج (Dual)**

الواصف المزدوج للفعالية يمكن تعريفه كمايلي:

- سواء كاستجابة دالة فوكوي ( $f_k$ ) ، لتغير عدد الإلكترونات في النظام [57].
  - أو كتغير في الصلابة الجزيئية للنظام عند تغير الكمون الخارجي [65].
- هذا يترجم رياضيا من خلال العلاقة التالية:

$$\Delta f(r) = \left( \frac{\partial f(r)}{\partial N} \right)_{v(r)} = \left( \frac{\delta \eta}{\delta v(r)} \right)_N \dots \dots \dots (2.14)$$

على عكس دالة فيكوي،  $\Delta f$  يمكن أن تكشف عن كلا النوعين من المواقع التفاعلية في وقت واحد. حسب العلاقة التالية:

$$\Delta f(\mathbf{r}) = [f^+(\mathbf{r}) - f^-(\mathbf{r})] \dots \dots \dots (2.15)$$

وفقاً للعلاقة ، يعرف الواصف المزدوج بأنه الفرق بين وظائف فوكوي للإلكتروفيل ( $f^+$ ) والنيوكليوفيل

( $f^-$ ) [66,67]. يمكن أن يأخذ القيم موجبة أو سالبة، وبالتالي سمي بوصف "مزدوج". وعليه فإنه:

- $\Delta f > 0$ : هو موقع ملائم لتلقي كثافة إلكترونية أي أنه يتميز بإلكتروفيلية أكثر .
- $\Delta f < 0$ : هو موقع ملائم للتخلي عن الكثافة الإلكترونية أي أنه يتميز بنيوكليوفيلية أكثر .
- وتجدر الإشارة إلى أنه يمكن أيضا تقييم الواصف المزدوج من حيث كثافة الدوران  $\rho^s$  .

$$\Delta f(\mathbf{r}) \approx \rho_{N+1}^s(\mathbf{r}) - \rho_{N-1}^s(\mathbf{r}) \dots \dots \dots (2.16)$$

## II. 4.4. مخطط Parr

سنة 2013 اقترح دومنغو (Dognimo) دوال Parr ( $P(r)$ ) التي تميز تغير الكثافة الإلكترونية للسبين والتي تتكون خلال انتقال الكثافة الإلكترونية الكلية انطلاقاً من النيوكليوفيل نحو الإكتروفيل (GEDT) [68,69].

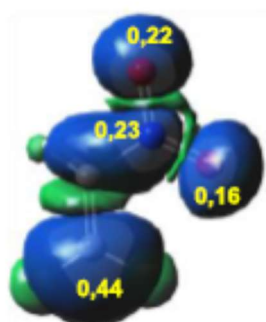
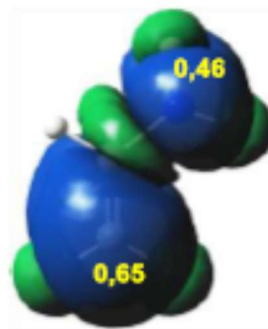
من أجل هجوم إلكتروفيلي

$$P^-(\mathbf{r}) = P_s^{rc}(\mathbf{r}) \dots \dots \dots (2.17)$$

من أجل هجوم نيوكليوفيلي

$$P^+(\mathbf{r}) = P_s^{ra}(\mathbf{r}) \dots \dots \dots (2.18)$$

حيث  $P_s^{ra}(\mathbf{r})$  و  $P_s^{rc}(\mathbf{r})$  هما كثافة السبين الذرية (ASD) للذرة  $r$  للجدر الكاتيوني والجدر الأنوني على التوالي للجزيئة المدروسة.

 $P^+$  (إلكتروفيل) $P^-$  (نيوكليوفيل)

الشكل 3.2: تمثيل ثلاثي الأبعاد ل ASD مع دوال Parr.

## 5.II طرق التحليل الطوبولوجي

### II. 1.5 التحليل الطوبولوجي لدالة التوقع الإلكتروني ELF

وظيفة التوقع الإلكتروني ELF هي دالة محلية (داخلية) مستخدمة في كيمياء الكم لتفسير نتائج حسابات دالة الموجة باستخدام مفاهيم بسيطة مثل الطبقة الذرية أو الرابطة الكيميائية أو الزوج الحر. تم تقديم هذه الوظيفة في عام 1990 بواسطة أكسل بيك (Axel Becke) و كين إدجكومب (Ken Edgecombe) [70]، من أجل تحديد مجموعات الإلكترونات الموجودة داخل الذرات والجزيئات.

يعتبر الاشتقاق الأصلي الذي قام به A.Becke و K.Edgecombe كمعيار توطين احتمال وجود إلكترون مغزلي  $\sigma$  داخل حجم كروي صغير،  $r_2$ ، مع العلم أن الإلكترون المرجعي لنفس الدوران يشغل موقع  $r_1$ . هذه الكمية  $D_\sigma(r)$  يتم الحصول عليها من خلال دمج الاحتمال الشرطي  $P_{cond}^{\sigma\sigma}$ ، على الحجم  $v$  حسب العلاقة:

$$D_\sigma(r) = \int_v P_{cond}^{\sigma\sigma}(r_1, r_2) dr_2 \dots \dots \dots (2.19)$$

حيث يعطى الاحتمال الشرطي بالعلاقة:

$$P_{cond}^{\sigma\sigma}(r_1, r_2) = \frac{\pi^{\sigma\sigma}(r_1, r_2)}{\rho^\sigma(r_2)} \dots \dots \dots (2.20)$$

التعبير عن الاحتمال الشرطي  $\pi^{\sigma\sigma}(r_1, r_2)$  هو احتمال إيجاد إلكترونين لهما نفس الدوران في  $r_1$  و  $r_2$ .

$\rho^\sigma(r_2)$  هو احتمال إيجاد إلكترون سبين  $\sigma$  في  $r_2$ .

قيم  $D_\sigma(r)$  ضعيفة جدًا في المناطق التي يسيطر عليها وجود إلكترون واحد من الدوران المدروس وتصبح أكثر أهمية عندما يكون من المحتمل أن يكون الإلكترون الثاني من نفس السبين بالقرب من الإلكترون المرجعي.

استخدم Becke و Edgecombe تعبيرًا تقريبيًا لـ  $D_\sigma(r)$  [70] تم الحصول عليها من خلال النظر في المصطلح الأول غير الصفري لتوسيع تايلور للاحتمال الشرطي في التقريب هارترتي فوك. التعبير التقريبي عن  $D_\sigma(r)$  مقسومًا على ما يعادله محسوبًا لنظام مرجعي ، وهو غاز الإلكترون المتجانس من نفس الكثافة. ومنه تم الوصول إلى العلاقة القياسية للوظيفة EFL على النحو التالي [71]:

$$ELF(\mathbf{r}) = \frac{1}{1 + \left(\frac{D_\sigma(\mathbf{r})}{D_\sigma^0(\mathbf{r})}\right)^2} \dots \dots \dots (2.21)$$

قيم ELF بين 0 و 1، قيم عالية لـ ELF تتوافق مع مناطق "التوطين القوي".

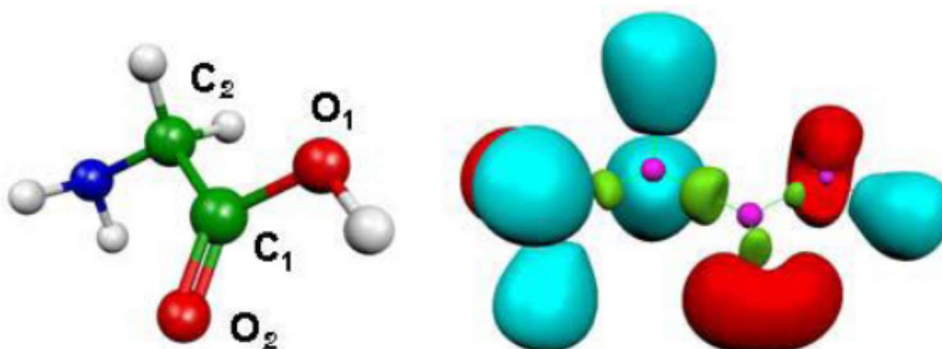
أهملت صيغة Becke و Edgecombe العديد من التفسيرات من بينها تلك التي اقترحها اندرياس سافين (Andréas Savin) و مساعديه [72-74].

يسمح التحليل الطوبولوجي للوظيفة ELF التي اقترحه سيلفي (Silvi) وسافين (Savin) [74] بتقسيم الفضاء الجزيئي ليس إلى أحواض ذرية كما في نظرية بدر (Bader)، أو إلى مناطق تركيز الشحنات، ولكن إلى أحواض تموضع الإلكترونات التي تكون فيها الزيادة في الطاقة الحركية بسبب تنافر باولي محدودة. الموقع المكاني لهذه الجاذبات يسمح بالتمييز بين أحواض القلب وأحواض التكافؤ. أحواض القلب تتموضع حول النواة (باستثناء الهيدروجين) ونرمز لها  $C(A)$ ، حيث يمثل الحرف  $A$  رمز الذرة. بالنسبة لأحواض التكافؤ، يتم تصنيفها وفقًا لاتصالها بأحواض القلب. وهذا يحدده درجة التشبيك (الجدول 1.2) [75].

الجدول 1.2: تصنيف أحواض ELF حسب درجة التشبيك.

درجة التشبيك	التسمية	الرمز	المعنى الكيميائي
1	أحادي التشبيك	V(X)	زوج حر
2	ثنائي التشبيك	V(X,Y)	رابطة تكافؤية
>3	متعدد التشبيك	V(X,Y,...)	رابطة متعددة المراكز

من الممكن تصور أحواض ELF، بتلوين مجالات التموضع حيث يتم تخصيص لون لكل نقطة من السطح المتساوي حسب درجة التشبيك للحوض الذي ينتمي إليه (الشكل 5.2).



الشكل 4.2: مجالات تموضع الوظيفة ELF للجليسين.

الشكل 5.2 يوضح طوبولوجيا ELF لجزيء الجليسين، حيث يشير اللون الأرجواني إلى أحواض القلب (C(O)، C(C)، C(N))، اللون الأحمر يمثل أزواج الأكسجين والنيروجين الحرة، الأخضر يمثل أحواض للروابط (C-N و C-C)، وأخيرا اللون الأزرق ويشير إلى أحواض الروابط البروتونية (O<sup>-</sup>، C-H، N-H، H). تم تنفيذ التطبيقات الأولى في كيمياء الكم، النوعية بشكل أساسي، على الذرات والجزيئات الصغيرة والأنظمة البلورية البسيطة. تسلط تقنيات التصوير المختلفة الضوء بوضوح على مناطق الفضاء حيث يتوقع وجود طبقات ذرية وروابط كيميائية تساهمية وأزواج حرة. العروض التي قدمها ELF تتفق مع نظرية التكافؤ لويس ومع نموذج VSEPR. بالإضافة إلى الوظيفة ELF تبين أنها إحدى الطرق القليلة القادرة على تمييز غلاف التكافؤ للذرات.

## II. 2.5. تحليل التفاعل غير التساهمي NCI

التفاعلات غير التساهمية هي تفاعلات تحدث بين الذرات الموجودة ضمن العناصر الكيميائية بحيث أن الإلكترونات لا تشترك في هذه التفاعلات كما هو الحال في الرابطة التساهمية، بل تكون نتيجة للتفاعلات الكهرومغناطيسية (ارتباط كهرومغناطيسي) بين الجزيئات أو ضمن نفس الجزيء [76].

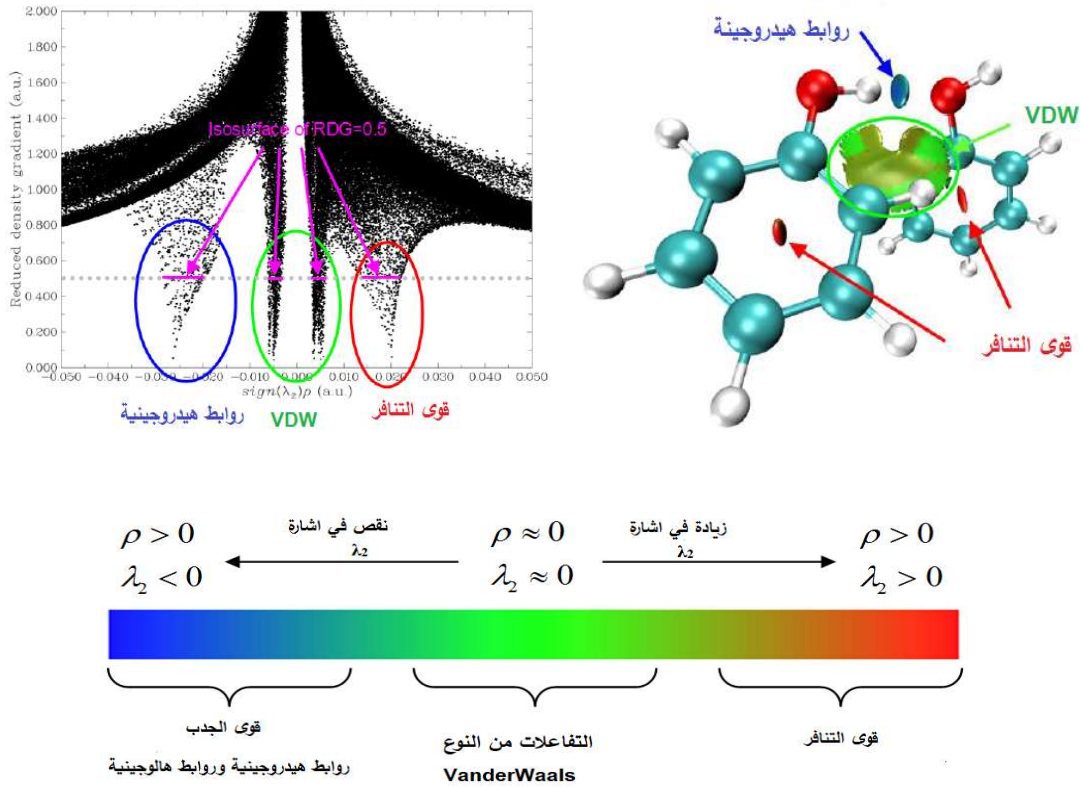
مؤشر التفاعلات غير التساهمية هو مؤشر مرئي قائم على كثافة الإلكترون ( $\rho$ ) والميل المختزل للكثافة (RDG). وهو يعتمد على الملاحظة التجريبية التي تفيد بأن التفاعلات غير التساهمية يمكن أن ترتبط بمناطق التدرج الصغير المنخفض الكثافة عند الكثافة الإلكترونية المنخفضة. [77] في كيمياء الكم، يتم استخدام مؤشر التفاعلات غير التساهمية لتصوير التفاعلات غير التساهمية في الفضاء ثلاثي الأبعاد. تعطى الدالة العددية s (RDG) من أجل تحليل طبيعة التفاعل [78]:

$$s(\rho) = \frac{|\nabla\rho|}{2(2\pi^2)^{\frac{1}{3}}\rho^{\frac{4}{3}}} \dots \dots \dots (2.22)$$

تتوافق التفاعلات غير التساهمية مع مناطق الفضاء ذات كثافة الإلكترون المنخفضة. في هذه الحالة ، هناك حالتان ممكنتان [79]:

- تقول s إلى قيمة المالا نهائية عندما تكون  $\rho=0$  وهذا يوافق منطقة بعيدة عن النظام. يبقى علينا دراسة إشارة لابلاسيا للكثافة الإلكترونية. الذي يسمح بتحديد وجود التفاعلات المشتركة مع الإلكترونات أم لا، ولكن ليس في حالة NCI.
- يتحلل لابلاسيا إلى مجموع ثلاث قيم ذاتية لمصفوفة هيسية (Hessian) لكثافة الإلكترون وفقاً للمحاور الثلاثة الرئيسية:

$$\nabla^2\rho = \lambda_1 + \lambda_2 + \lambda_3 \dots \dots \dots (2.23)$$



الشكل 5.2: تمييز التفاعلات غير التساهمية

$\lambda_2$  يميز التغير في الكثافة في المستوي العمودي على المحور الداخلي للأنوية، ويمكن أن يكون موجب أو سالب. عند استخدام هذا المتغير في طريقة NCI يكون لدينا [80]:

- إذا ارتفع التغير  $\lambda_2 > 0$  ستكون التفاعلات على أشكال روابط هيدروجينية.
- إذا انخفض التغير  $0 < \lambda_2$  سيكون تنافر.
- إذا انعدم التغير  $0 = \lambda_2$  ستكون التفاعلات على شكل فاندر فولس.

يمكن من خلال سلم الألوان أن تميز بين الحالات الثلاثة سابقة الذكر، حيث سيتم تمثيل الروابط الهيدروجينية باللون الأزرق، تفاعلات من النوع Vander-Waals ستكون باللون الأخضر وستظهر التفاعلات من نوع التنافر باللون الأحمر.

### II. 3.5. تحليل الذرات في الجزيئات QAIM

تلعب النمذجة الرياضية باستخدام أجهزة الكمبيوتر دور مهم في الكيمياء الرياضية. و من أشهر نماذج الكيمياء الرياضية الرسم البياني الجزيئي... تم تقديم إثبات ميكانيكا الكم لهذا النموذج نسبتاً مؤخرًا في نظرية (QAIM) للعالم ر. بدر (Richard Bader) ( [81-83] )، والتي يستخدم فيها تحليل طوبولوجي لدراسة كثافة الإلكترون وتقسيم الفضاء الجزيئي إلى مجالات ذرية. كما أنه يجعل من الممكن دمج خصائص معينة للكثافة على "حجم الذرة" من أجل الوصول إلى قيم بعض الخصائص الذرية مثل الشحنة الجزيئية على سبيل المثال.

تعتمد هذه الطريقة على التحليل الطوبولوجي للأنظمة الديناميكية وبشكل أكثر تحديدًا على تحليل الأنظمة الديناميكية المترجة [84,85].

تم تطبيق هذه النظرية على نطاق واسع لتحليل طبيعة التفاعلات في الأنظمة الجزيئية المختلفة ولتصنيف وفهم تفاعلات الربط من حيث ميكانيكا الكم مثل كثافة الإلكترون في نقاط الربط الحرجة.

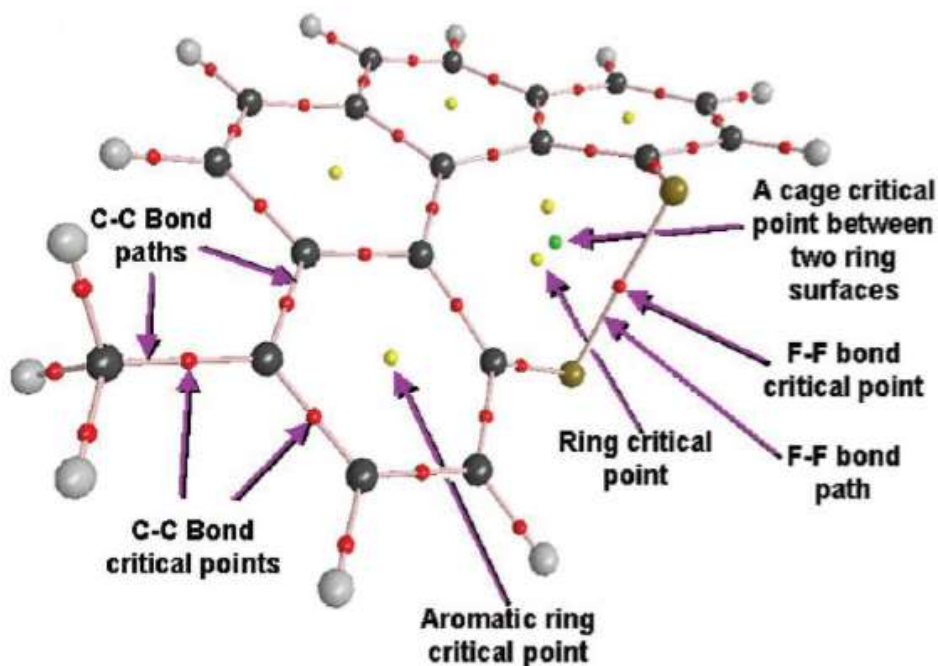
في نظرية QAIM ، تتم كتابة مصفوفة هس كمايلي:

$$H(r) = \begin{pmatrix} \frac{\partial^2 \rho}{\partial x^2} & 0 & 0 \\ 0 & \frac{\partial^2 \rho}{\partial y^2} & 0 \\ 0 & 0 & \frac{\partial^2 \rho}{\partial z^2} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} \lambda_1 & 0 & 0 \\ 0 & \lambda_2 & 0 \\ 0 & 0 & \lambda_3 \end{pmatrix} \dots \dots \dots (2.24)$$

حيث  $\lambda_1$  و  $\lambda_2$  و  $\lambda_3$  تمثل انحناءات الكثافة بالنسبة للمحاور الديكارتيّة الثلاثة.

قصر مصفوفة هس للكثافة هي Laplacian للكثافة.

النقاط الحرجة تصف طوبولوجيا تدرج الكثافة (الشكل 3.8).



الشكل 6.2: النقاط الحرجة في التحليل QTAIM

يمكن تصنيف قوة الرابطة الهيدروجينية إلى ثلاثة أنواع، وهي:

- رابطة هيدروجينية قوية  $H(r) > 0$  و  $\nabla^2 \rho(r) < 0$
- رابطة هيدروجينية متوسطة  $H(r) < 0$  و  $\nabla^2 \rho(r) > 0$
- رابطة هيدروجينية ضعيفة  $H(r) > 0$  و  $\nabla^2 \rho(r) > 0$

العناصر المكونة لهذه النظرية هي رياضيات بحتة، بما في ذلك الخصائص الطوبولوجية لكثافة الإلكترون، والتي يمكن أن تكون متاحة للقياس التجريبي. علاوة على ذلك، يمكن وصف التفاعلات الكيميائية والتغيرات الهيكلية في الجزيئات [86,87].

## المراجع

- [1] Doucet J-P, Weber J. Computer-aided molecular design: theory and applications. Elsevier; 1996.
- [2] Young DC. A practical guide for applying techniques to real-world problems. vol. 9. 2001.
- [3] Jensen F. Introduction to computational chemistry. John Wiley & Sons; 2017.
- [4] Paldus J, Pittner J, Čársky P. Multireference coupled-cluster methods: Recent developments. *Recent Prog Coupled Clust Methods* 2010;455–89.
- [5] Simons J. An introduction to theoretical chemistry. Cambridge University Press; 2003.
- [6] Fukui K, Yonezawa T, Shingu H. A molecular orbital theory of reactivity in aromatic hydrocarbons. *J Chem Phys* 1952;20:722–5.
- [7] Fukui K, Yonezawa T, Nagata C. Theory of Substitution in Conjugated Molecules. *Bull Chem Soc Japan* 1954;27:423–5.
- [8] Fukui K, Yonezawa T, Nagata C, Shingu H. Molecular orbital theory of orientation in aromatic, heteroaromatic, and other conjugated molecules. *J Chem Phys* 1954;22:1433–42.
- [9] Leach AR, Leach AR. Molecular modelling: principles and applications. Pearson education; 2001.
- [10] Simons J, Nichols J. Quantum Mechanics in Chemistry Oxford 1997.
- [11] Eyring H. The activated complex in chemical reactions. *J Chem Phys* 1935;3:107–15.
- [12] Furukawa Y. From Fuel Chemistry to Quantum Chemistry : Kenichi Fukui and the Rise of the Kyoto School. *Int Work Hist Chem* 2015;4:138–43.
- [13] Rauk A. Orbital interaction theory of organic chemistry. John Wiley & Sons; 2004.
- [14] Hafner K, Rees CW, Trost BM, Lehn J-M, Schleyer PVR, Zahradnik R. Reactivity and structure concepts in organic chemistry. Springer; 1977.
- [15] Fukui K. Theory of orientation and stereoselection. *Oriental Stereoselection*, Springer; 1970, p. 1–85.
- [16] Salampuria S, Chaudhuri T, Banerjee M. Solvatochromism and Molecular Selectivity of C-(4-chlorophenyl)-N-phenylnitrene: A Photophysical Study. *Opt Photonics J* 2012;02:30–9. <https://doi.org/10.4236/opj.2012.21005>.
- [17] Chakraborty D, Chattaraj PK. Conceptual density functional theory based electronic structure principles. *Chem Sci* 2021;12:6264–79.
- [18] Chermette H. Chemical reactivity indexes in density functional theory. *J Comput Chem* 1999;20:129–54. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1096-987X\(19990115\)20:1<129::AID-JCC13>3.0.CO;2-A](https://doi.org/10.1002/(SICI)1096-987X(19990115)20:1<129::AID-JCC13>3.0.CO;2-A).
- [19] Yang W, Mortier WJ. The use of global and local molecular parameters for the

- analysis of the gas-phase basicity of amines. *J Am Chem Soc* 1986;108:5708–11.
- [20] Mulliken RS. Electronic structures of polyatomic molecules and valence VI. On the method of molecular orbitals. *J Chem Phys* 1935;3:375–8.
- [21] Proteau-gagn A. *Liaisons chimiques Exercices* 2011.
- [22] Hall GG, Lennard-Jones JE. The molecular orbital theory of chemical valency. III. Properties of molecular orbitals. *Proc R Soc London Ser A Math Phys Sci* 1950;202:155–65.
- [23] Mulliken RS. The assignment of quantum numbers for electrons in molecules. ii. correlation of molecular and atomic electron states. *Phys Rev* 1928;32:761.
- [24] Mulliken RS. Electronic States and Band Spectrum Structure in Diatomic Molecules. VII.  $P 2 \rightarrow S 2$  and  $S 2 \rightarrow P 2$  Transitions. *Phys Rev* 1928;32:388.
- [25] Hund F. Molecular spectra. *Zeitschrift Für Phys Li* 1928:759–95.
- [26] Hartree DR. The wave mechanics of an atom with a non-Coulomb central field. Part I. Theory and methods. *Math. Proc. Cambridge Philos. Soc.*, vol. 24, Cambridge university press; 1928, p. 89–110.
- [27] Fock V. Näherungsmethode zur Lösung des quantenmechanischen Mehrkörperproblems. *Zeitschrift Für Phys* 1930;61:126–48.
- [28] Fukui K. The Role of Frontier Orbitals in Chemical Reactions (Nobel Lecture). *Angew Chemie Int Ed English* 1982;21:801–9.  
<https://doi.org/10.1002/anie.198208013>.
- [29] Fukui K, Koga N, Fujimoto H. Interaction frontier orbitals. *J Am Chem Soc* 1981;103:196–7.
- [30] Hoffmann R, Woodward RB. Selection rules for concerted cycloaddition reactions. *J Am Chem Soc* 1965;87:2046–8.
- [31] Billing GD, Mikkelsen K V. *Introduction to molecular dynamics and chemical kinetics*. John wiley & sons; 1996.
- [32] Glasstone S, Laidler KJ, Eyring H. *The theory of rate processes; the kinetics of chemical reactions, viscosity, diffusion and electrochemical phenomena*. McGraw-Hill Book Company,; 1941.
- [33] Berthier G. Configurations électroniques incomplètes. *J Chim Phys* 1954;51:363–71.
- [34] BERTHIER G. Extension de la Methode du Champ Moleculaire Self-Consistent a Letude des Etats a Couches Incompletes. *COMPTEs RENDUS Hebd DES SEANCES L Acad DES Sci* 1954;238:91–3.
- [35] Laidler KJ, King MC. The development of transition-state theory. *J Phys Chem* 1983;87:2657–64.
- [36] Evans MG, Polanyi M. Inertia and driving force of chemical reactions. *Trans Faraday Soc* 1938;34:11–24.
- [37] Evans MG, Polanyi M. Some applications of the transition state method to the calculation of reaction velocities, especially in solution. *Trans Faraday Soc*

- 1935;31:875–94.
- [38] Gázquez JL. Perspectives on the density functional theory of chemical reactivity. *J Mex Chem Soc* 2008;52:3–10.
- [39] Pearson RG, Bond AM, Deacon GB, Forsyth C, Spiccia L. *Inorg. Chim. Acta* 1995.
- [40] Ayers PW, Parr RG, Pearson RG. Elucidating the hard/soft acid/base principle: a perspective based on half-reactions. *J Chem Phys* 2006;124:194107.
- [41] Ayers PW. The physical basis of the hard/soft acid/base principle. *Faraday Discuss* 2007;135:161–90.
- [42] Mendoza-Huizar LH, Rodríguez DEG, Rios-Reyes CH, Alatorre-Ordaz A. Theoretical quantum study about the adsorption of BH<sub>4</sub><sup>-</sup> onto X(100) where (X = Cu, Ag and Au). *J Mex Chem Soc* 2012;56:302–10. <https://doi.org/10.29356/jmcs.v56i3.294>.
- [43] Parr RG, Donnelly RA, Levy M, Palke WE. Electronegativity: the density functional viewpoint. *J Chem Phys* 1978;68:3801–7.
- [44] Parr RG, Yang W. *Density-functional theory of atoms and molecules* Oxford Univ. Press. Ed Oxford 1989.
- [45] Pearson RG. Absolute Electronegativity and Hardness: Application to Inorganic Chemistry. *Inorg Chem* 1988;27:734–40. <https://doi.org/10.1021/ic00277a030>.
- [46] Parr RG, Pearson RG. Absolute hardness: companion parameter to absolute electronegativity. *J Am Chem Soc* 1983;105:7512–6.
- [47] Yang W, Parr RG. Hardness, softness, and the fukui function in the electronic theory of metals and catalysis. *Proc Natl Acad Sci* 1985;82:6723–6.
- [48] Pearson RG, Lipman DJ. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1986;83:8440.
- [49] Parr RG, Szentpály L v, Liu S. Electrophilicity index. *J Am Chem Soc* 1999;121:1922–4.
- [50] Pérez P, Domingo LR, Aurell MJ, Contreras R. Quantitative characterization of the global electrophilicity pattern of some reagents involved in 1, 3-dipolar cycloaddition reactions. *Tetrahedron* 2003;59:3117–25.
- [51] Domingo LR, Aurell MJ, Pérez P, Contreras R. Quantitative characterization of the local electrophilicity of organic molecules. Understanding the regioselectivity on Diels–Alder reactions. *J Phys Chem A* 2002;106:6871–5.
- [52] Domingo LR, Pérez P. The nucleophilicity N index in organic chemistry. *Org Biomol Chem* 2011;9:7168–75.
- [53] Kohn W, Sham LJ. Self-consistent equations including exchange and correlation effects. *Phys Rev* 1965;140:A1133.
- [54] Domingo LR, Chamorro E, Pérez P. Understanding the reactivity of captodative ethylenes in polar cycloaddition reactions. A theoretical study. *J Org Chem* 2008;73:4615–24.
- [55] Sahu V, Sharma P, Kumar A. Impact of Global and Local Reactivity Descriptors on the Hetero-Diels-Alder Reaction of Enaminothione with Various Electrophiles. *J*

- Chil Chem Soc 2014;59:2327–34.
- [56] Soto-Delgado J, Domingo LR, Contreras R. Quantitative characterization of group electrophilicity and nucleophilicity for intramolecular Diels-Alder reactions. *Org Biomol Chem* 2010;8:3678–83. <https://doi.org/10.1039/c004628k>.
- [57] Parr RG, Yang W. Density Functional Approach to the Frontier-Electron Theory of Chemical Reactivity. *J Am Chem Soc* 1984;106:4049–50. <https://doi.org/10.1021/ja00326a036>.
- [58] Fuentealba P, Pérez P, Contreras R. On the condensed Fukui function. *J Chem Phys* 2000;113:2544–51.
- [59] Tiznado W, Chamorro E, Contreras R, Fuentealba P. Comparison among four different ways to condense the Fukui function. *J Phys Chem A* 2005;109:3220–4.
- [60] Chattaraj PK, Nath S, Sannigrahi AB. Hardness, chemical potential, and valency profiles of molecules under internal rotations. *J Phys Chem* 1994;98:9143–5.
- [61] Domingo LR, Aurell MJ, Pérez P, Contreras R. Quantitative characterization of the global electrophilicity power of common diene/dienophile pairs in Diels–Alder reactions. *Tetrahedron* 2002;58:4417–23.
- [62] Pérez P, Domingo LR, Aizman A, Contreras R. Theoretical aspects of chemical reactivity. *A Toro-Labbé* 2007;19:139–201.
- [63] Chattaraj PK, Maiti B, Sarkar U. Philicity: a unified treatment of chemical reactivity and selectivity. *J Phys Chem A* 2003;107:4973–5.
- [64] Domingo LR, Sáez JA. Understanding the mechanism of polar Diels–Alder reactions. *Org Biomol Chem* 2009;7:3576–83.
- [65] Pearson RG. Hard and soft acids and bases, HSAB, part 1: Fundamental principles. *J Chem Educ* 1968;45:581.
- [66] Ayers PW, Morell C, De Proft F, Geerlings P. Understanding the Woodward–Hoffmann rules by using changes in electron density. *Chem Eur J* 2007;13:8240–7.
- [67] Morell C, Grand A, Toro-Labbé A. Theoretical support for using the  $\Delta f(r)$  descriptor. *Chem Phys Lett* 2006;425:342–6.
- [68] Domingo LR, Pérez P, Sáez JA. Understanding the local reactivity in polar organic reactions through electrophilic and nucleophilic Parr functions. *RSC Adv* 2013;3:1486–94.
- [69] Chamorro E, Pérez P, Domingo LR. On the nature of Parr functions to predict the most reactive sites along organic polar reactions. *Chem Phys Lett* 2013;582:141–3.
- [70] Becke AD, Edgecombe KE. A simple measure of electron localization in atomic and molecular systems. *J Chem Phys* 1990;92:5397–403.
- [71] Silvi B. The spin-pair compositions as local indicators of the nature of the bonding. *J Phys Chem A* 2003;107:3081–5.
- [72] Savin A, Becke AD, Flad J, Nesper R, Preuss H, Von Schnering HG. A new look at electron localization. *Angew Chemie Int Ed English* 1991;30:409–12.
- [73] Savin A, Jepsen O, Flad J, Andersen OK, Preuss H, von Schnering HG. Electron

- localization in solid-state structures of the elements: the diamond structure. *Angew Chem Int Ed English* 1992;31:187–8.
- [74] Silvi B, Savin A. Classification of chemical bonds based on topological analysis of electron localization functions. *Nature* 1994;371:683–6.
- [75] Savin A, Silvi B, Colonna F. Topological analysis of the electron localization function applied to delocalized bonds. *Can J Chem* 1996;74:1088–96.
- [76] Anslyn E V, Dougherty DA. *Modern physical organic chemistry*. University science books; 2006.
- [77] Johnson ER, Keinan S, Mori-Sánchez P, Contreras-García J, Cohen AJ, Yang W. Revealing noncovalent interactions. *J Am Chem Soc* 2010;132:6498–506.
- [78] Contreras-García J, Johnson ER, Keinan S, Chaudret R, Piquemal J-P, Beratan DN, et al. NCIPLOT: a program for plotting noncovalent interaction regions. *J Chem Theory Comput* 2011;7:625–32.
- [79] Contreras-García J, Yang W, Johnson ER. Analysis of hydrogen-bond interaction potentials from the electron density: integration of noncovalent interaction regions. *J Phys Chem A* 2011;115:12983–90.
- [80] Analyzer AMW, Lu T. *Multiwfn* 2021;8.
- [81] Bader RF. *Atoms in Molecules: a quantum theory*, International series of monographs on chemistry, 22, Oxford University Press, Oxford Henkelman G, Arnaldsson A, Jónsson H (2006) A fast and robust algorithm for Bader decomposition of charge density. *Comput Mater Sci* 1990;36:354–60.
- [82] Popelier PLA, Aicken FM, O'Brien SE. *Atoms in molecules*. vol. 188. Prentice Hall Manchester; 2000.
- [83] Bader RFW, Austen MA. Properties of atoms in molecules: atoms under pressure. *J Chem Phys* 1997;107:4271–85.
- [84] Abraham R, Shaw CD. *Dynamics--the geometry of behavior*. *Dyn Geom Behav* 1982.
- [85] Abraham R, Marsden JE. *Foundations of mechanics*. American Mathematical Soc.; 2008.
- [86] Bader RFW, Slee TS, Cremer D, Kraka E. Description of conjugation and hyperconjugation in terms of electron distributions. *J Am Chem Soc* 1983;105:5061–8.
- [87] Cremer D, Kraka E. A description of the chemical bond in terms of local properties of electron density and energy. *Croat Chem Acta* 1984;57:1259–81.

# الفصل الثالث

الدراسة الآليائية لتكوين مركبات

البنزوكينولين

---

## III.1. مقدمة

من بين التفاعلات الكيميائية، يمكننا التمييز بين ما يسمى بالتفاعلات "الأولية" التي تحول المواد المتفاعلة إلى نواتج دون المرور عبر تفاعل وسيط، وبين التفاعلات "المعقدة" التي تتم في عدة تفاعلات أولية [1,2]. الطريقة التي تنظم بها هذه الأخيرة هي ما يسمى بآلية التفاعل. يعد تحديد آلية التفاعل تحدياً حقيقياً للكيميائيين، سواء تعاملوا مع المشكلة من وجهة نظر تجريبية أو نظرية. علاوة على ذلك، غالباً ما يمكن اقتراح نموذج مقبول لمسار التفاعل الكيميائي من خلال تقاطع النتائج التجريبية والنتائج النظرية.

الميزة الرئيسية للوصول الميكانيكي للمعلومات الهائلة والمتباينة التي تضمها التفاعلات الكيميائية العضوية هي الطريقة التي يمكن من خلالها استخدام عدد قليل نسبياً من المبادئ الأساسية، لا لتفسير وربط الحقائق الموجودة فقط بل أيضاً توقع نتيجة تغير الظروف التي تجري تحتها التفاعلات المعروفة أو الإخبار مسبقاً عن النواتج التي يمكن توقعها من التفاعلات الجديدة [3].

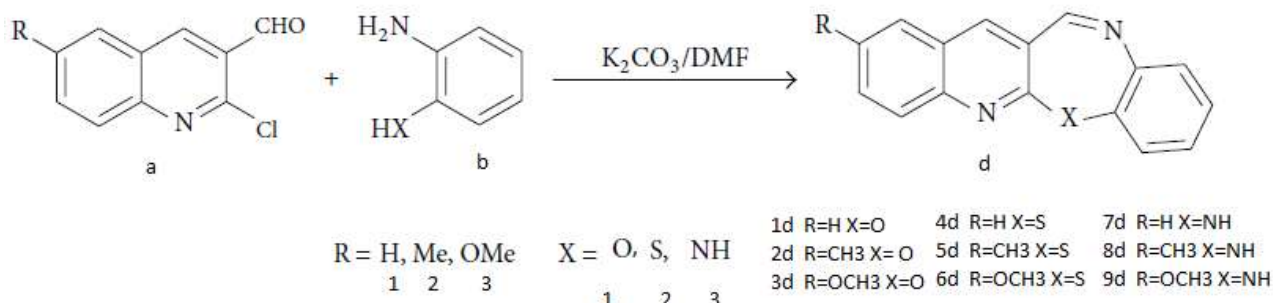
الكيمياء الحاسوبية أو ما يسمى بالنمذجة الجزيئية؛ هي مجموعة من البرامج والتقنيات تستعمل لإيجاد حل باستخدام أجهزة الكمبيوتر للمشكلات الكيميائية. كما تستخدم لمعرفة التراكيب والتفاعلات الجزيئية. وقد تطور هذا المجال خلال العقود الماضية بسبب التطور الهائل في الحواسيب والبرمجيات، وزيادة كفاءتها واستخدامها لحساب خصائص الجزيئات في كثير من التطبيقات في الكيمياء [4,5].

في هذا الفصل سوف نقوم بنمذجة الهياكل العضوية باستخدام الرسومات الجزيئية وتقريب ميكانيكا الكم من أجل التنبؤ بالسلوك الهيكلي والتفاعلي للأنظمة المدروسة، تُستخدم هذه الطرق في شكل رموز حاسوبية لتحديد الخواص الفيزيائية والكيميائية للجزيئات نظرياً وهذا من أجل فهم أفضل للعوامل التي تتحكم في التفاعل. حيث سنتطرق لدراسة تفاعلات التكاثر لثلاثة متفاعلات إلكتروفيلية ;

1c(R=OMe), 1b(R=Me), 1a(R=H) ) 2-chloro-6-R-quinoline-3- carbaldehyde

مع ثلاثة نيكليوفيلات; o-phénylènediamine, 2-aminothiophénol, 2-aminophénol

وهذا بغرض تحضير بعض مشتقات البنزوكينولين باستخدام نظرية الكثافة الوظيفية (DFT) (المخطط 1.3).



### المخطط 1.3: تخليق مركبات benzoquinoline

سمحت لنا معاملات الفعالية الكيميائية بوصف وتوقع سلوك هذه المواد المتفاعلة. كما سيتم تمييز آليات التفاعل من خلال تحديد الحالات الانتقالية المقابلة، أما بالنسبة للدراسة الحركية فستتبع بتحليل للخصائص الترموديناميكية.

كما سمح لنا نموذج إجهاد التنشيط وتحليل تحلل الطاقة (ASM/EDA) بمراقبة العوامل الفيزيائية التي تتحكم في حركية هذه التفاعلات.

الدراسة النظرية الآليانية لتكوين التسع مركبات benzoquinoline (1d....9d) ستكون الهدف الرئيسي من هذا الفصل.

### 2.III. اختيار الطرق التي ستستخدم في النمذجة

تعتمد جميع الدراسات النظرية المقدمة في هذا الفصل على استخدام نظرية الكثافة الوظيفية DFT ونظام الدالة الهجينة B3LYP (Becke-Lee-Yang and Parr). مجموعة أساس دالة الاستقطاب المستخدمة لوصف المدارات الجزيئية هي 6-31G (d). وقد تم إجراء هذه الدراسات باستخدام برنامجين :

• برنامج GAUSSIAN 09

• برنامج Gauss View

قمنا بهذه الحسابات:

- إجراء تهيئة البنية الفراغية للمتفاعلات والنواتج مع حساب الترددات (Opt Freq) المعلومات التي نحصل عليها من خلال إجراء هذه الحسابات ما يلي: البنية الفراغية المهيئة (المحسنة) وإحداثيات الذرات، أطوال الروابط وقيم الزوايا، طاقة النقطة صفر، شحنة الذرات، المدارات الجزيئية وطاقتها، بالإضافة إلى العزم ثنائي القطب. نستخدم الطريقة للتأكد من عدم وجود ترددات سالبة يعني نقطة حدية، فوجود قيمة سالبة واحدة فقط تعني حالة انتقالية.
- تم حساب معاملات التفاعلية Fukui، باستخدام تحليل الكثافة Mulliken (MPA)، وتحليل التوزيع الطبيعي (NPA).
- إيجاد الحالة الانتقالية باستخدام  $Opt=Qst2$  نظرا لعدم معرفة البنية الفراغية فبرنامج غاوسيان يمكنه توقع الحالة الانتقالية وذلك عن طريق إدخال المركبات الداخلة والخارجة في نفس الحسابات، والشئ المهم هو ترتيب الذرات. تنتهي الحسابات عند الوصول إلى النقطة الحدية وعند اختيار  $TS(Qst2)$  يقوم برنامج غاوسيان بحساب الترددات وبما أننا نبحث عن حالة انتقالية فيجب وجود قيمة سالبة واحدة فقط للترددات (تردد وهمي).
- حساب نسق التفاعل الفعلي (IRC) تم استخدام خيار IRC للتحقق من تفرد حالة الانتقال المحددة ولرسم مسار التفاعل. حيث تبدأ هذه الحسابات انطلاقا من الحالة الانتقالية المتوفرة وتبدأ بعملية انزلاق للحالة الانتقالية على سطح الطاقة الكامنة حتى تصل إلى نقطة حدية بحيث تمت الحسابات في كلا الاتجاهين.
- تم تقييم الأنتالبي والأنتالبي الحرة لكل نقطة ثابتة عند 298K وعند 1atm.
- تم حساب طاقة التشوه وطاقة التفاعل باستعمال نموذج إجهاد التنشيط وتحليل تحلل الطاقة (ASM/EDA) باستعمال برنامج ADF.

### III.3. النتائج والمناقشة

قبل التطرق لدراسة التفاعلات الكيميائية نقوم أولاً بدراسة خصائص الجزيئات في الحالة المعزولة.

#### III.3.1. تهيئة البنية الجزيئية للمتفاعلات

قبل البدء بإجراء الحسابات تم تحسين البنية الهندسية (geometry optimisation) للجزيئات قيد الدراسة، أشكال الجزيئات في الفراغ تمثلها أطوال الروابط والزوايا والزواوية بين سطحين. تحمل الصيغ المرسومة نسبة عالية من الأخطاء من ناحية تموضع المجموعات الوظيفية و أطوال الروابط وغيرها، وعليه فإن الحسابات التي ستجرى عليها ستؤدي حتماً إلى نتائج غير معتمدة، لذلك يعتبر التحسين الهندسي أهم خطوة لدعم دقة الحساب، يتم من خلال تطبيقه تغيير تموضع الجزيء المرسوم حتى الوصول إلى أفضل هيكل مستقر يملك أدنى حالة للطاقة ويعتمد التحسين على معادلات هندسية و خوارزميات صممت خصيصاً لتحاكي سلوك الذرات داخل تركيب مختلف الجزيئات [6]. إضافة إلى ذلك فإنه في كثير من الأحيان تساعد الدراسات الفراغية للمركبات الداخلة في التفاعل والمركبات الناتجة منه على توقع ميكانيكية معينة واستبعاد أخرى.

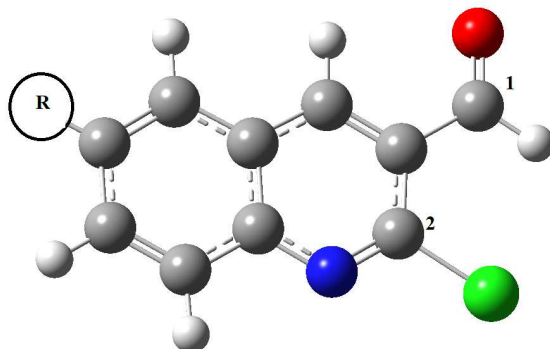
يضم الجدول 1.3 الشكل الهندسي الأمثل الأقل طاقة أي الأكثر استقراراً للمتفاعلات إضافة إلى التسمية الكيميائية.

الجدول 1.3: الشكل الهندسي والتسمية الكيميائية للمتفاعلات.

اسم المركب	الشكل الهندسي الأمثل
<b>I a(R=H)</b> 2-chloroquinoline-3-carbaldehyde	
<b>I b(R=Me)</b> 2-chloro-6-methyl-quinoline-3-carbaldehyde	
<b>I c(R=OMe)</b> 2-chloro-6-methoxy-quinoline-3-carbaldehyde	
<b>II(X=O)</b> 2-aminophenole	
<b>II(X=S)</b> 2-aminothiophenole	
<b>II(X=NH)</b> o-phenyldiamine	

من خلال أشكال الجزيئات في الفراغ وقيم أطوال الروابط والزوايا والزوايا بين سطحين وكذلك الشحنة يمكن وضع بعض الملاحظات.

بالنسبة للمفاعلات  $I(R)$ :



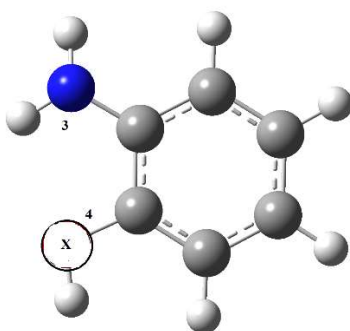
الشكل 1.3 : الشكل الهندسي للمفاعلات  $I(R)$

- الشحنة: تتغير شحنة الذرات بتغير المجموعة الاستبدالية R التي يحملها المركب، وعلى أي حال التغير بسيط جدا لكن يمكن أن نأخذه بعين الاعتبار، لأنه قد يؤثر على فعالية الحسابات في التفاعلات القادمة. حيث أن الشحنة لكل من (O, C1, C2, Cl) تتناقص كالتالي:

$$I_c < I_b < I_a$$

- أطوال الروابط: على خلاف الشحنة تتزايد أطوال الروابط كالتالي:  $I_a < I_b < I_c$ . وهذا راجع للتأثير التحريضي للمجاميع الاستبدالية التي يحملها المركب وعلى أي حال التغير بسيط جدا لكن يمكن أن نأخذه بعين الاعتبار، لأنه قد يؤثر على فعالية الحسابات في التفاعلات القادمة.

بالنسبة للمفاعلات  $II(X)$ :



الشكل 2.3 : الشكل الهندسي للمفاعلات  $II(X)$

- الشحنة: تتغير شحنة الذرة N بتغير المجموعة الاستبدالية X التي يحملها المركب في نفس الموقع، وعلى أي حال التغير بسيط جدا لكن يمكن أن نأخذه بعين الاعتبار، لأنه قد يؤثر على فعالية الحسابات خلال التفاعلات القادمة. حيث أن الشحنة تتناقص كالتالي:  

$$II(N) < II(O) < II(S)$$
 نفس الملاحظة بالنسبة لشحنة ذرة الكربون المتصلة بذرة الازوت.  
 وكذلك طول الرابطة C-N.
- ملاحظة عامة: من خلال نتائج التراكيب في الجدول أعلاه للمركبات قيد الدراسة، يلاحظ أنه لها تركيب فراغي متشابه وهو توزيع فراغي مستوي.

من خلال هذه الملاحظات يمكننا أن نتوقع تأثر ميكانيكية التفاعلات تأثيرا واضحا نتيجة لاختلاف المجاميع المستبدلة وتكون النتيجة نقصانا أو زيادة واضحة في سرعة التفاعل كلما تغيرت R أو X. ولكن قبل الخوض في التفاعلات التي ستحدث باقتراب المتفاعل I (R) من II (X) نقوم أولا بتعيين مانح الإلكترونات (النيوكليوفيل) ومستقبل الإلكترونات (الإلكتروفيل)، أثناء التفاعل.

### III.2.3. المدارات الجزيئية الحدودية (FMO)

أثبتت الدراسات النظرية عن أهمية فهم طبيعة تفاعلات نقل الإلكترونات المحددة لسلوك وخصائص الجزيئات المدروسة [7]، والتي تكون فعالة في دراسة آليات التفاعل الكيميائية لمختلف المركبات العضوية من خلال التعرف على العلاقة بين إمكانية التآين ومستويات الطاقة HOMO وLUMO [8-10].

من خلال هذه الدراسة الحاسوبية للجزيئات المدروسة سنقوم بتحديد أي من الزوجين (HOMO-LUMO) (HOMO<sub>1</sub>-LUMO<sub>2</sub> أو HOMO<sub>2</sub>-LUMO<sub>1</sub>) أقل فرق في الطاقة حتى نتمكن من تعيين مانح الإلكترونات (النيوكليوفيل) ، ومستقبل الإلكترونات (الإلكتروفيل)، أثناء التفاعل. بشكل عام، يتميز النيوكليوفيل بـ HOMO عالي الطاقة ويتميز الإلكترونيفيل بـ LUMO منخفض الطاقة [11].

الطاقة العالية لـ (LUMO) تفسر الاستقرار الكبير للجزيئة، أما الطاقة المنخفضة له فتدل على الفعالية أي الميول الكبير لاكتساب الإلكترونات. أما الطاقة العالية لـ (HOMO) فتشير إلى الميول

العالي لفقد الإلكترونات وحيث أن الانتقالات تحصل من الحالة الارضية إلى الحالة المهيجة ، لذلك يمكن وصفها بأنها انتقالات من HOMO إلى LUMO [8] .

### III. 1.2.3. الفرق الطاقي $E_{HOMO}-E_{LUMO}$

لقد قمنا بجمع قيم طاقات HOMO و LUMO للمتفاعلات المدروسة وكذلك

$\Delta E_1 = LUMO_1 - HOMO_2$  و  $\Delta E_2 = LUMO_2 - HOMO_1$  في الجداول التالية:

الجدول a.2.3: طاقات المدارات الجزيئية الحدودية (ev) ل Ia(H) و II(X) والفرق الطاقي  $\Delta E_1$  و  $\Delta E_2$ .

	$E_{HOMO}$	$E_{LUMO}$	$\Delta E_1$	$\Delta E_2$
Ia(H)	-6.869	-2.394		
II(O)	-5.341	-0.402	2.947	6.467
II(S)	-5.534	-0.288	3.140	6.581
II(NH)	-5.042	-0.542	2.648	6.327

الجدول b.2.3 : طاقات المدارات الجزيئية الحدودية (ev) ل Ib(CH<sub>3</sub>) و II(X) والفرق الطاقي  $\Delta E_1$  و  $\Delta E_2$ .

	$E_{HOMO}$	$E_{LUMO}$	$\Delta E_1$	$\Delta E_2$
Ib(CH <sub>3</sub> )	-6.704	-2.320		
II(O)	-5.341	-0.402	3.021	6.302
II(S)	-5.534	-0.288	3.214	6.416
II(NH)	-5.042	-0.542	2.722	6.162

الجدول c.2.3 : طاقات المدارات الجزيئية الحدودية (ev) ل Ic(OCH<sub>3</sub>) و II(X) والفرق الطاقي  $\Delta E_1$  و  $\Delta E_2$ .

	$E_{HOMO}$	$E_{LUMO}$	$\Delta E_1$	$\Delta E_2$
Ic(OCH <sub>3</sub> )	-6.426	-2.198		
II(O)	-5.341	-0.402	3.198	6.024
II(S)	-5.534	-0.288	3.336	6.138
II(NH)	-5.042	-0.542	2.844	5.884

الجدول أعلاه تتضمن قائمة حسابات المدارين HOMO و LUMO والفرق الطاقي  $\Delta E_1$  و  $\Delta E_2$  للمركبات الستة قيد الدراسة. من خلال النتائج المبينة نجد أن طاقات HOMO و LUMO للجزيئات مختلفة قليلا وهذا يشير إلى أن التراكيب المختلفة لهذه الجزيئات تلعب دورا رئيسيا على الخصائص الإلكترونية بالإضافة إلى أن الفرق الطاقي للجزيئات يختلف من 2.64 الى 6.581 بالاعتماد على التراكيب المختلفة. وبما أن النظام الإلكتروني الذي يمتلك فرق طاقي ( $\Delta E$ ) أكبر يكون

أقل فعالية وأكبر استقراراً من ذلك الذي له فرق طاقي أقل. وبما أن فرق الطاقة  $\Delta E_2$  هو أكبر من  $\Delta E_1$  وهذا من خلال نتائج الجدول مما يدل على أن المركب ذو فعالية كيميائية ضعيفة نظراً لصعوبة انتقال الإلكترونات بين المدارين وهذا يسمح لنا بالاستنتاج أن  $I(R)$  يلعب دور إلكتروفيل (مستقبل الإلكترون)، في حين أن  $II(X)$  يلعب دور النيوكليوفيل (المانح الإلكتروني).

كما نلاحظ أن أكبر قيمة لطاقة HOMO هي (-5.042) الخاصة بالمركب  $II(NH)$  وبالتالي فإنه يعتبر نيوكليوفيل قوي مقارنة بالمركبات المستبدلة الأخرى.

في حين يأخذ المركب  $Ia(H)$  أصغر قيمة طاقة LUMO (-2.394ev) وبالتالي يعتبر إلكتروفيل قوي مقارنة بالمركبات الأخرى.

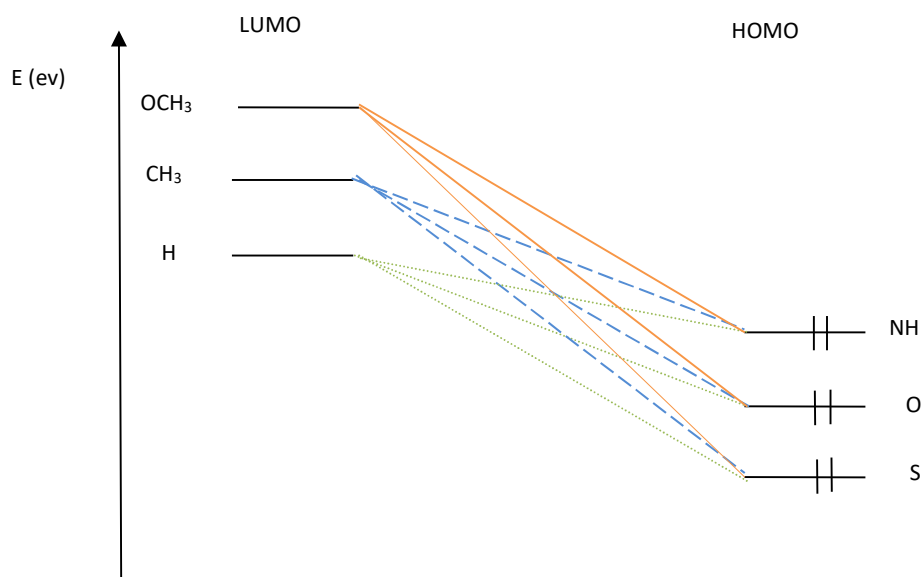
يتم التفاعل بين المركبين " $I(R)$ " و " $II(X)$ " لكن الأشكال المطروح هو مع أي من المتفاعلات يكون التفاعل بشكل أفضل؟ هذه هي مشكلة التفاعل النسبي أو التنافسي بين متفاعلين [9].

### III.2.2.3. التفاعل النسبي

وفقاً لنظرية FMO، من الأفضل أن يتفاعل الجزيء مع واحد له مدارات حدية أقرب إلى مداراته [9] لذلك:

- نتبع في ترتيب فعالية النيوكليوفيل ترتيب HOMO الخاص بهم، لذلك يفضل أن يتفاعل  $I(R)$  مع النيوكليوفيل الذي يمتلك أعلى HOMO.
- نتبع في ترتيب فعالية الإلكتروليفيل ترتيب LUMO الخاص بهم، لذا يفضل أن يتفاعل  $II(X)$  مع الإلكتروليفيل الذي لديه أدنى مستوى LUMO.

الشكل 3.3 يوضح ترتيب الفعالية للمتفاعلات الستة قيد الدراسة حسب قيم طاقات المدارات الحدية الموافقة لكل نوع.



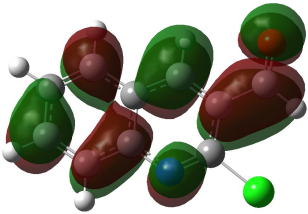
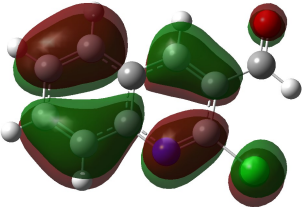
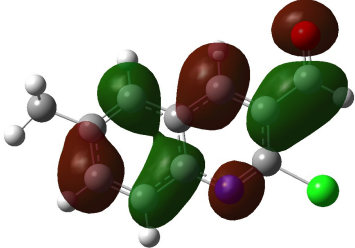
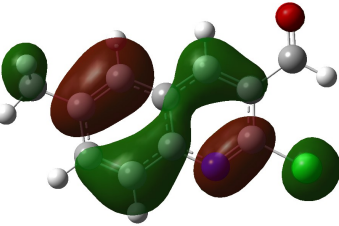
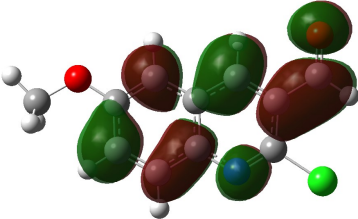
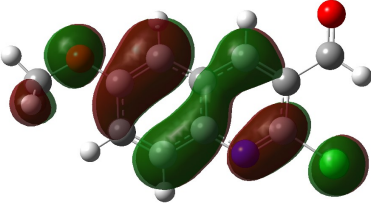
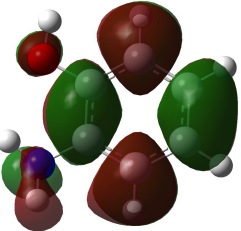
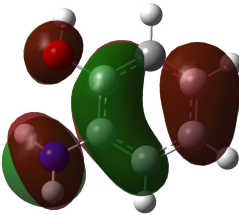
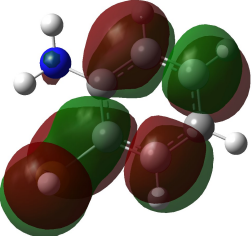
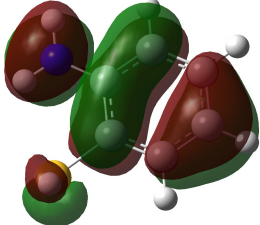
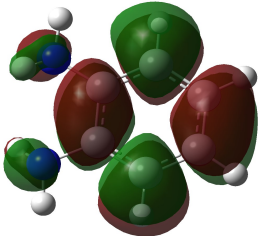
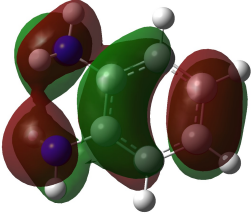
الشكل 3.3: ترتيب الفعالية للمتفاعل I(R) مع II (X)

- بالنسبة لنيوكلوفيلات: حسب ترتيب قيم HOMO يكون ترتيب الفعالية كالتالي:  
II(S) ، II(O) ، II(NH)
- بالنسبة لإلكتروفيلات: يتفاعل Ia(H) مع II(X) بشكل أفضل من Ib(CH<sub>3</sub>)، وهذا الأخير سوف يتفاعل مع II(X) بشكل أفضل من Ic(OCH<sub>3</sub>).  
وعليه فإن أحسن تفاعل يكون بين Ia(H) و II(NH).

### 3.2.3.III أشكال المدارات الجزيئية الحدودية

حساب الطاقة المدارية الحدودية يساعدنا على توصيف التفاعل الكيميائي والاستقرار الحركي للجزيء. أما الشكل الهندسي فهو يمكننا من معرفة توزيع الكثافة الإلكترونية بالنسبة لمستويي الطاقة HOMO و LUMO.

الجدول 3.3: الشكل الهندسي HOMO و LUMO للمركبات و قيم العزم القطبي

المركبات / $\mu$	LUMO	HOMO
Ia (H) 5.9332 Debye		
Ib (CH <sub>3</sub> ) 6.5263 Debye		
Ic(OCH <sub>3</sub> ) 5.9790 Debye		
II(O) 1.2767 Debye		
II(S) 2.2772 Debye		
II(NH) 1.2344 Debye		

من خلال الشكل الهندسي الذي يبين توزيع الكثافة الإلكترونية بالنسبة لمستويي الطاقة HOMO و LUMO يمكن ملاحظة ما يلي:

**I (R):** فرق في التوزيع الإلكتروني للمدارين

- ذرة كربون مجموعة الكربونيل C1 في جزيء I(R) أقل كثافة (لا تظهر أي مشاركة في مستوى الطاقة HOMO) مُقارَنَةً بتمثيلها C2 في نفس الجزيء وعليه تزداد فيه الرغبة في الإلكترونات.
- في مدار LUMO التوزيع شمل تقريبا كل ذرات المركب باستثناء ذرة الكلور مما يدل على وجود حركة و انتقال للإلكترونات داخل المركبات.

**II(X):** المتفاعل

- الكثافة الإلكترونية شملت كل الذرات في كلا المدارين HOMO و LUMO وعليه فإن II(X) يملك كثافة إلكترونية عالية بالمقارنة مع I (R).

### III.4.2.3. قطبية المتفاعلات

تعتبر معرفة قطبية الروابط والجزيئات من أهم الأسس التي تبنى عليها ميكانيكيات التفاعلات، وتؤدي معرفة قطبية الروابط في جزيئة ما إلى معرفة قطبية هذه الجزيئة بشكل عام، ويمكن وصف الجزيئة بأنها جزيئة قطبية إذا كانت محصلة العزم القطبي فيها لا يساوي صفر، ويمكن القول هنا أنها جزيئة ثنائية القطب [12].

بالنسبة للعزم القطبي فهو الخاصية التي يمكن قياسها من توزيع الشحنة الكهربائية لجزيء ما من خلال قياس مدى عدم انطباق مركز التوزيع الإلكتروني في الجزيء على مركز توزيع الشحنة النووية الموجب [12]، فنلاحظ من خلال القيم الموجودة في الجدول أعلاه (الجدول 3.3) أن أكبر قيمة كانت للمركب Ia، وأقل قيمة كانت 1.2344 الخاصة بالمركب II (NH)، و من خلال بني المركبات نلاحظ وجود العديد من الذرات ذات الكهروسالبية العالية مما يفسر لنا هاته القيم الكبيرة نوعا ما للعزم القطبي. وعليه فإن الخاصية القطبية التي تتمتع بها مجموعة الكاربونيل وذرة الكلور في المركب I(R) هما مفتاح التفاعلات التي ستسلكها المتفاعلات. وهذا ما سوف نستدل بعد تحديد المناطق المستقطبة من خلال خريطة الكثافة الإلكترونية.

### III.3.3. خريطة الكثافة الإلكترونية للمفاعلات

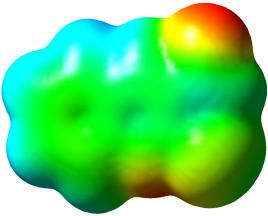
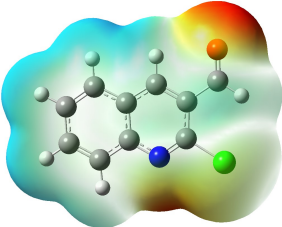
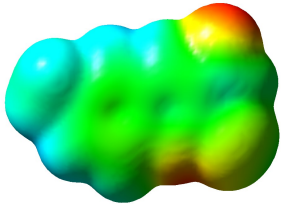
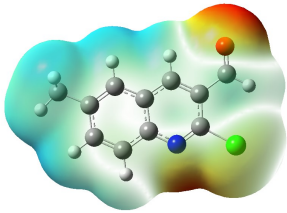
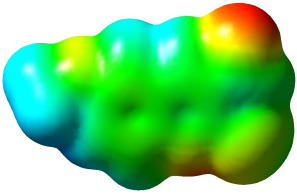
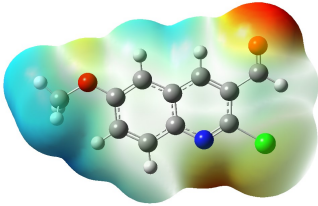
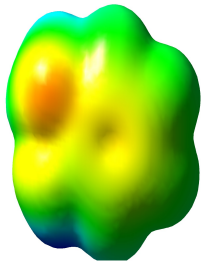
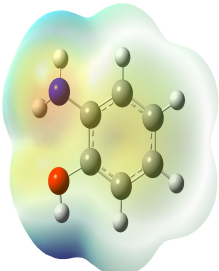
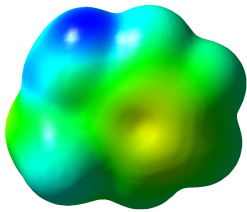
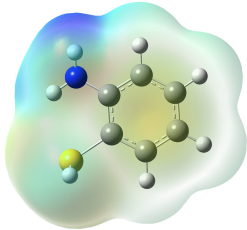
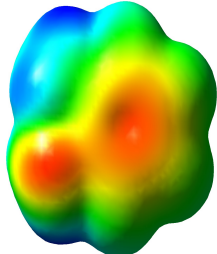
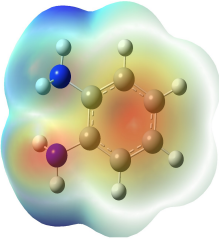
سنستدل في هذا العنصر على الفعالية الكيميائية للجزيء وأي الأماكن ستكون أكثر نشاطا واستعدادا للتفاعل على سطحه مع جزيئات أخرى؛ فبمعرفة أماكن تركز الإلكترونات (النيوكليوفيلات)، وأين ستذهب هذه الإلكترونات (الإلكتروفييلات) تمكننا من التنبؤ بالمكان الذي ستهاجم فيه أي كاشف جزيئاً ما.

الكثافة الإلكترونية هي مقياس مدى احتمال العثور على الإلكترون في منطقة ما من الفضاء؛ سواء كان هذا الإلكترون حول نواة ذرية، أو كان موجود داخل هيكل الجزيئات. فعند زيادة تركيز الإلكترونات في نقطة معينة، تزيد كثافة الإلكترون، وبالتالي، سيتم تمييزها عن البيئة المحيطة بها وتظهر خصائص معينة تشرح التفاعل الكيميائي. تتمثل الطريقة الرسومية لتمثيل مثل هذا المفهوم في الخريطة الإلكترونية [13].

تم تعيين السطح المتساوي بواسطة الكمون الكهربائي للجزيئات المتفاعلة الستة قيد الدراسة (PEM) في الأشكال داخل الجدول 4.3 .

توضح الخرائط الإلكترونية، والمعروفة أيضاً بخرائط الطاقة الإلكترونية، أو السطوح الإلكترونية، توزيعات الشحنة للجزيئات ثلاثية الأبعاد، حيث تمكننا من تصور توزيعات الشحنة للجزيئات وخصائص الشحنة المرتبطة بالجزيئات، كما تسمح لنا بتصوير حجم وشكل الجزيئات في الكيمياء العضوية، لهذه الخرائط فائدة كبيرة في التنبؤ بسلوك الجزيئات خاصة المعقدة. يعد تحليل الجهد الكهروستاتيكي مهماً لدراسة التفاعلات الجزيئية. في الواقع، المناطق الكهروستاتيكية السالبة مواتية للهجمات الإلكترونية، في حين أن المناطق ذات الخصائص الموجبة أكثر حساسية لهجمات النيكلوفيل.

الجدول 4.3 : السطح الإلكتروني للجزيئات المدروسة

	صلب	شفاف
1a(H)		
1b(Me)		
1c(MeO)		
II(O)		
II(S)		
II(N)		

في الخريطة الإلكترونية 3D أعلاه، يتم تمثيل القيم المختلفة للجهد على السطح بألوان مختلفة، نستطيع أن نميز وجود ثلاث مناطق تختلف باختلاف ألوانها وهي:

1. المناطق ذات الكمون السالب هي منطقة غنية بالإلكترونات (ذات كثافة إلكترونية كبيرة) يتدرج فيها اللون من الأحمر إلى البرتقالي ويليه اللون الأصفر ويظهر هذا التدرج كالتالي:
  - في المركب I(R) توجد المناطق السالبة على ذرة أكسجين مجموعات الكربونيل وكذلك على ذرة الكلور. حيث تكون ذرة الأكسجين، أكثر كثافة من ذرة الكلور.
  - في المركب II(X) توجد المناطق السالبة على الذرتين X و N3 حيث تكون الذرة N3 لديها كثافة أكبر من الذرات X.

يحتوي الـ HN<sub>2</sub>- على مزدوجات إلكترونية غير مرتبطة فهو غني بالإلكترونات يبحث عن موقع فقير بالإلكترونات ليتفاعل معه.

2. المناطق ذات الكمون الموجب وهي مناطق فقيرة من الإلكترونات يتدرج فيها اللون الأزرق من الداكن إلى البارد وعليه تكون هذه المواقع (كل هيدروجينات المركب خاصة منها المرتبطة مع X و N التي تظهر جليا باللون الأزرق الداكن وذلك راجع للاختلاف في الكهروسالبية بينهما) أكثر عرضة للهجوم النيكليوفيلي.

3. المناطق الملونة بالأبيض أو الأخضر لا تحمل شحنات فهي مناطق حيادية ذات كمون معدوم. وعليه فقد توصلنا من خلال هذه التفسيرات إلى أخذ معلومات حول المنطقة التي يمكن أن يكون للمركبات فيها تفاعلات بين الجزئيات. وكذلك لاحظنا أن طرفا الجزئ الأحمـر والأزرق يدلان على قطبية الجزئ.

### III.4.3. الفعالية الكيميائية

يَكْمُن النشاط الكيميائي أو الفعالية الكيميائية في السؤال: كيف سيتصرف الجزئ الكيميائي

عندما يلتقي مع جزئ آخر؟

لذا فالنشاط الكيميائي بصورة عامة يمكن النظر إليه على أنه قدرة المركبات الكيميائية على التفاعل فيما بينها لتكوين مركبات كيميائية جديدة. وسنستدل على الفعالية الكيميائية بعدد من الطرق النظرية من حسابات الكم.

## III.1.4.3. معاملات الفعالية الكيميائية من المدارات الحدودية

تشير معاملات النشاط إلى فعالية أفراد سلسلة من المركبات مقارنة بعضها البعض، هذه المعاملات يمكننا حسابها من طاقة المدارات الحدودية (HOMO–LUMO). مستويات الطاقة داخل أي جزيء وطاقة المدارات تحسب دائما عند حسابات الشكل الأمثل للجزيء، فأعلى مدار مشغول بالإلكترونات HOMO ستكون طاقته السالبة أكبر من أدنى مدار خاو أو غير مملوء بالإلكترونات LUMO [9].

من أجل تسليط الضوء على طبيعة التفاعلات I(R) و II (X) الكهروفيلية، وإثبات ما تم استنتاجه في نظرية المدارات الجزيئية الحدودية. قمنا بحساب المعاملات الكيميائية الإلكترونية:  $\eta$  (الصلابة الجزيئية)،  $\mu$  (الجهد الكيميائي)،  $\omega$  (مؤشر الإلكتروفيلية) و N (مؤشر النيكلوفيلية).

الجدول 5.3: معاملات الفعالية الكيميائية الإلكترونية  $\mu$ ،  $\eta$ ،  $\omega$  و N للمركبات I(R) و II (X) وطاقة المدارات الحدودية (ev).

	$E_{HOMO}$	$E_{LUMO}$	$\mu$	$\eta$	$\omega$	N
Ia (R=H)	-6.897	-2.394	-4.632	4.475	2.397	2.224
Ib (R=Me)	-6.705	-2.320	-4.512	4.385	2.322	2.416
Ic (R=MeO)	-6.427	-2.160	-4.312	4.229	2.199	2.694
II (X=S)	-5.534	-0.289	-2.912	5.245	0.808	3.587
II (X=O)	-5.341	-0.403	-2.842	4.939	0.835	3.780
II (X=N)	-5.042	-0.544	-2.792	4.500	0.866	4.079

الجدول 5.3 يحوي نتائج حُصل عليها من حسابات بسيطة للمدارات الحدودية، ومنها حُسبت المعاملات للمتفاعلات (العلاقات 2.3 حتى 2.8)، حيث يتضح من القيم العددية ما يلي:

- قيم الجهود الكيميائية الإلكترونية للمتفاعل II(X) (-2.912؛ -2.792؛ -2.842) أكبر منها في I(R) (-4.632؛ -4.512؛ -4.312)؛ مما يعني أن نقل الإلكترون سيتم من II(X) إلى I(R).

- قيم المؤشر  $\omega$  ل  $I(R)$  (2.199 ; 2.322 ; 2.397) هو أعلى من  $II(X)$  (0.835 ; 0.866 ; 0.808). لذلك، سوف يتصرف  $I(R)$  كإلكتروفيل.
  - قيم المؤشر  $N$  ل  $II(X)$  (3.587 ; 4.079 ; 3.780) هو أعلى من  $I(R)$  (2.224 ، 2.416 ، 2.694)، لذلك، سيتصرف  $II(X)$  كنيوكليوفيل.
- وعليه يمكن القول، أن النتائج التي تم الحصول عليها تتفق مع النتائج السابقة.
- وجود المجموعة الاستبدالية  $R$  (المتيل و الميثوكسي) في المتفاعلات  $I(R)$  لا يغير من الخاصية الإلكترونية للمركب لكن ينقصها ( $H < HC_3 < HCO_3$ ). نفس الملاحظة للمركب  $II(X)$  حيث تتناقص الخاصية النيوكليوفيلية على النحو التالي:  $S < O < NH$ .

من خلال الحسابات السابقة للمدارات الحدودية ومعاملات الفعالية الكيميائية الخارجية، تمكنا من معرفة فعالية الجزيئات المدروسة وتصنيفها حسب طبيعتها الكهربائية. لكن هذا لم يكن كافيا وفعالا في فهم الانتقائية الموضعية للتفاعلات العضوية. لذلك سوف نستعمل فيما يأتي مفاهيم كيميائية لمعاملات الفعالية الكيميائية الداخلية.

### III.2.4.3. تحليل الفعالية بواسطة مؤشرات فوكوي

ما يمكن ملاحظته في هذه المتفاعلات أن العامل النيوكليوفيلي له مركزين نيوكليوفيليين يحملان الزوج الإلكتروني الحر وكذلك بالنسبة للإلكتروفيل. في مثل هذه الحالات فإن العامل النيوكليوفيلي قد يهاجم بطريقتين أو أكثر ليعطي نواتج مختلفة، لكن المهم هنا هو تحديد أي الذرات قادرة على الهجوم قبل الأخرى وتحت أي الظروف. في مثل هذه الحالات نقوم بحساب مؤشرات فوكوي [14,15].

الجدول 6.3 يضم قيم مؤشرات فوكوي  $f^+$  و  $f^-$ ، مؤشر الإلكتروني الداخلية  $\omega_k$ ، مؤشر النيوكليوفيلية الداخلية  $N_k$  محسوبة على المستوى (d) B3LYP/6-31G، باستخدام التحليلات MPA و NPA.

بما أننا حددنا سابقاً أن  $I(R)$  هو الإلكتروفيل و  $II(X)$  هو النيوكليوفيل. سنقوم بحساب  $f^+$  فقط للمتفاعلات  $I(R)$  و  $f^-$  للمتفاعلات  $II(X)$  حسب القانون التالي:

$$f_k^+ = [q_k(N + 1) - q_k(N)] \dots \dots \dots (3.1)$$

$$f_k^- = [q_k(N) - q_k(N - 1)] \dots \dots \dots (3.2)$$

- مؤشر الإلكتروفيلية الداخلية  $\omega_k$  يحسب من العلاقة (2.12).
- مؤشر النيوكليوفيلية الداخلية  $N_k$  يحسب من العلاقة (2.13).

الجدول 6.3: قيم مؤشرات فوكوي  $f^+$  و  $f^-$ ،  $\omega_k$ ،  $N_k$  باستخدام التحليلات MPA و NPA.

Atom	MPA				NPA			
	$f^+$	$f^-$	$\omega_k$	$N_k$	$f^+$	$f^-$	$\omega_k$	$N_k$
Ia (R=H)	C1	0.06		0.15	0.07		0.18	
	C2	0.01		0.03	-0.01		-0.02	
Ib (R=Me)	C1	0.06		1.54	0.07		0.18	
	C2	0.01		0.02	-0.01		-0.02	
Ic (R=MeO)	C1	0.06		0.14	0.07		0.15	
	C2	0.01		0.02	-0.01		-0.02	
II (X=O)	N3		0.12			0.19		0.74
	O4		0.07			0.07		0.28
II (X=NH)	N3		0.02			0.13		0.53
	N4		0.02			0.13		0.53
II (X=S)	N3		0.13			0.13		0.47
	S4		0.13			0.09		0.34

يشير تحليل هذا الجدول إلى أن ذرة N3 لديها أعلى مؤشرات فوكوي للنيوكليوفيل بغض النظر عن طريقة التحليل المستخدم، بالمقابل تكون لذا C1 أعلى مؤشرات فوكوي الإلكتروفيلية. لذلك، فإن أي هجوم إلكتروفيلي يكون على ذرة N3 عندما يحدث هجوم نيوكليوفيلي على ذرة C1. وقد لاحظنا أن جميع الجزيئات الثلاثة Ia(H) و Ib(Me) و Ic(OMe) لها نفس الموقع الإلكتروفيلي المحتمل (ذرة C1). كما نلاحظ تساوي مقدار مؤشر فيكوي على ذرة الكربونيل (C1) وكذلك على الذرة (C2) وعدم تأثير المجموعة الساحبة وهذا نظراً لثبات المادة المتفاعلة بواسطة الرنين الذي يثبط هذه الذرات تجاه هذه الإضافة.

حيث تتفق النتائج التي تم الحصول عليها مع الفرضية [16].

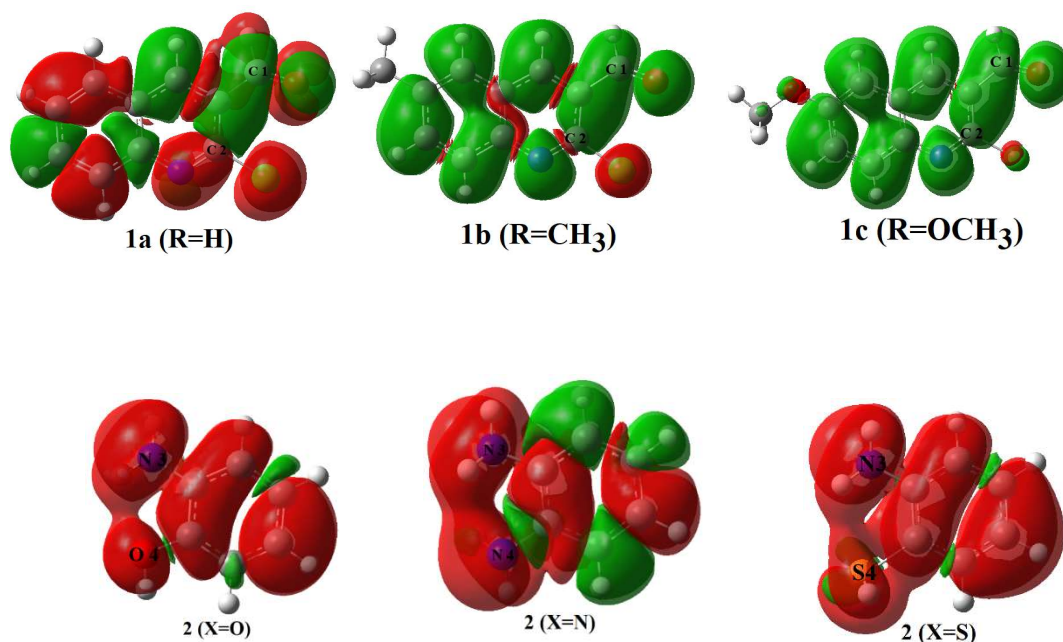
## III.3.4.3. تحليل الفعالية بواسطة الواصف المزوج (Dlau)

يعد الواصف المزوج وظيفة مفيدة أخرى تسمح بالتنبؤ بالموقع الأكثر تفاعلا للهجوم الإلكتروني أو النيوكليوفيلي [17]. حيث تعتبر إشارة  $\Delta f$  معيار مهم للفعالية حيث يعرف الواصف المزوج بالعلاقة (2.15) حيث يكون:

- من أجل  $\Delta f > 0$  المواقع الجزيئية تظهر سلوك إلكتروفيل
- من أجل  $\Delta f < 0$  المواقع الجزيئية تكون نيوكليوفيل

في جميع تمثيلات الخرائط المتساوية الكثافة للواصفات المزوجة، سيتم تلوين المناطق التي تكون فيها قيم الواصفات سالبة ( $\Delta f < 0$ ) باللون الأحمر، بينما المناطق التي تكون فيها قيم الواصف موجبة ( $\Delta f > 0$ ) سوف يتم تلوينها باللون الأخضر.

الشكل 1 يوضح خريطة تساوي الكثافة للواصف المزوج للمتفاعلات الستة قيد الدراسة.



الشكل 4.3: خريطة تساوي الكثافة للواصف المزوج للمتفاعلات.

تظهر خريطة تساوي الكثافة للواصف المزوج  $\Delta f$  أن مواقع الإلكتروفيلية والنيوكليوفيلية قريبة من بعضها وأحيانا مدمجة، لذلك سنستدل في تعيين طبيعة المتفاعلات عن طريق كثافة اللون، ويمكن ملاحظة مايلي:

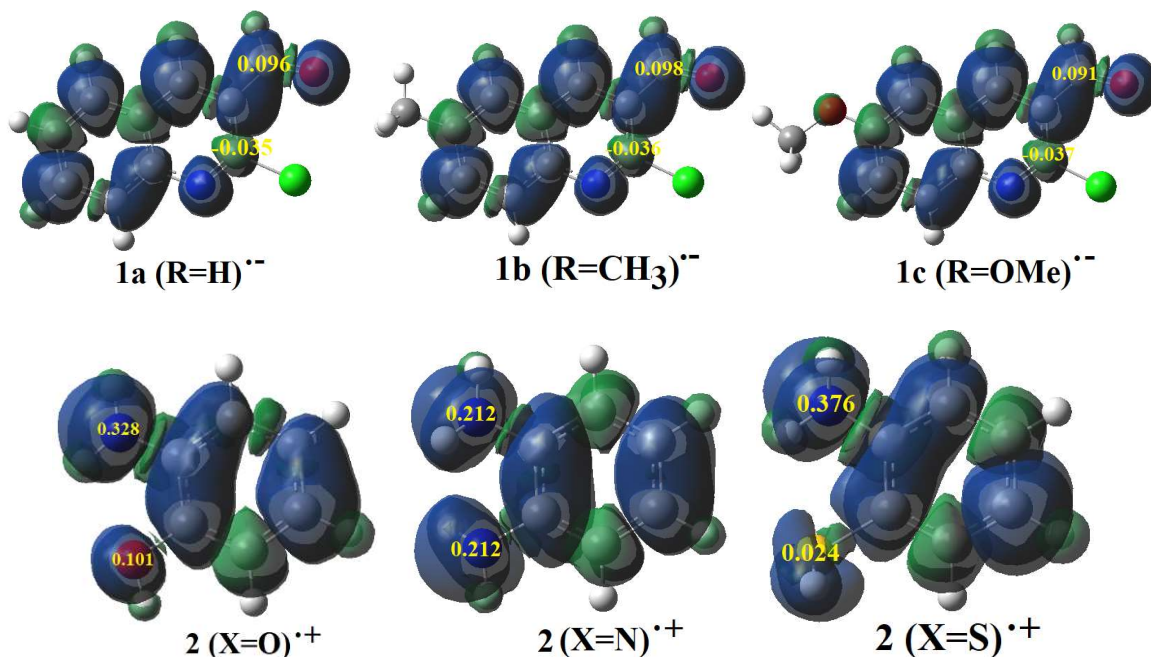
- اللون الأحمر يدل على كثافة إلكترونية عالية (كمون السالب)، تغطي جزء كبير من الذرات بما فيها الموقعين N3 و X4 وهذا ما يكسبه خصائص نيوكليوفيلية أكثر من الإلكتروليفية. وهذا ما يرشح المتفاعل II(X) أن يكون نيوكليوفيلًا.
  - كود اللون على ذرات الكربون التي يحدث عندها التفاعل خضراء في حالة (I(R). هذا يتوافق مع موقع أكثر إلكترونية لذا فقابلية تفاعلها مع النيوكليوفيلات تكون مرتفعة.
  - ذرة كربون مجموعة الكربونيل C1 في جزيء I(R) أكثر كثافة موجبة مقارنة بمثلتها C2 في نفس الجزيء وعليه تزداد فيه الرغبة في الإلكترولونات.
  - نفس الملاحظة بالنسبة للموقع N3 الذي يظهر بأكثر كثافة بالمقارنة مع الموقع X4. أي أن أول هجوم إلكتروني سيكون على الذرة N3 من طرف الذرة C1.
- تتفق النتائج التي تم الحصول عليها مع نتائج التحليل بمعاملات فيكوي.

### III.4.4.3. تحليل الفعالية بواسطة مخطط Parr (كثافة السبين)

من الناحية الإلكترونية ، فإن التفاعل المناسب في تفاعلات الإضافة الحلقية القطبية بين المتفاعلات غير المتماثلة القطبية هو ذلك الذي يتضمن التفاعل بين المركز الأكثر نيوكليوفيلية في النيوكليوفيل و المركز الأكثر إلكترونية في الإلكتروليل [18].

يمكننا أن نستدل عن الارتباطات المناسبة للتفاعل بين المركبات I(R) و II(X) بالاقتراح الذي وضعه دومنغو ومساعديه [19,20]، وهو طريقة كيميائية كمومية تعتمد على مخطط لدالة مشتقة من تغير الكثافة الإلكترونية للسبين والتي تتكون خلال انتقال الكثافة الإلكترونية الكلية انطلاقاً من النيوكليوفيل نحو الإلكتروليل (GEDT). وقد أثبتت هذه الطريقة نجاحها في دراسة الفعالية الكيميائية للتفاعلات القطبية.

وعليه ومن أجل التنبؤ بالانتقائية الموضعية المناسبة بين الإلكتروليل والنيوكليوفيل في التفاعلات المدروسة لاحقاً، وتمييز المواقع الأكثر تفاعلاً للهجوم الإلكتروليلي والنيوكليوفيلي قمنا بتحليل دالة Parr الإلكتروليفية ( $P_K^+$ ) للمركبات I(R) وكذلك دالة Parr النيوكليوفيلية ( $P_K^-$ ) للمركبات II(X). التمثيل الهندسي ثلاثي الأبعاد لكثافة البرم الذري لميلكان (ADS) للجر الأنيوني I(R)<sup>-</sup> والجر الكاتيوني II(X)<sup>+</sup>، إلى جانب دالة Parr الإلكتروليفية ( $P_K^+$ ) للمركبات I(R) و دالة Parr النيوكليوفيلية ( $P_K^-$ ) للمركبات II(X) ممثلة في الشكل 5.3.



الشكل 5.3: تمثيل ثلاثي الابعاد لكثافة البرم الذري لميليكان (ADS)

إن وجود إلكترون منفرد سواء أكان نتيجة فقدان الجزيئة لإلكترون وتكوين الجذر الموجب (+1) أم اكتسابها لإلكترون وتكوين الجذر السالب (-1) يعطي مصطلح كثافة البرم و تبين فترة بقاء الإلكترون عند كل موقع، وأظهرت نتائج :

- الجزيئات السالبة I(R) تمتلك كثافة برم أعلى عند الموقع C1 (0.091, 0.098, 0.096) أي أن الإلكترون يقضي الفترة الأطول عند هذا الموقع، ويليه الموقع C2 الذي يمتلك كثافة برم أقل (-0.035, -0.036, -0.037).
- أما الجذور الموجبة الناتجة عن فقد إلكترون من الجزيئة فإن الموقع N3 يحظى بكثافة البرم الأكبر قياساً ببقية المواقع.
- وعليه فإنه خلال التفاعل بين I(R) و II(X) ، يكون أولاً هجوم نيوكليوفيلي على ذرة C1 من طرف الذرة N3. ثم يكون الهجوم النيوكليوفيلي على ذرة C2 من طرف الذرة X.

تتفق النتائج التي تم الحصول عليها مع نتائج التحليل بمعاملات فيكوي والواصفات المزدوجة.

### III.5.3. البنية الجزيئية للنواتج

تأتي أكثر المعلومات بخصوص التفاعل من خلال تقرير شكل النواتج التي تتكون خلال مراحلها ونسب هذه المعلومات إلى المادة الأولية. فأهمية إثبات الشكل الصحيح للنواتج تتضح من

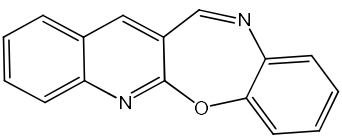
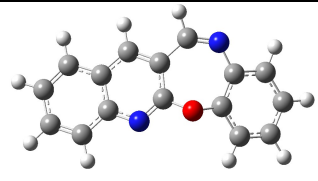
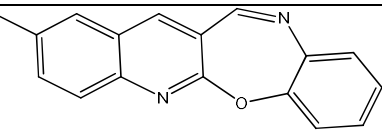
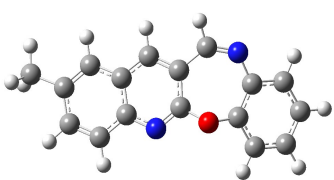
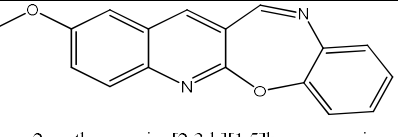
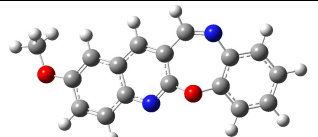
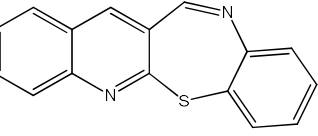
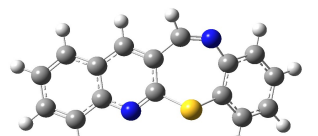
مقدار الإرباك الذي يمكن أن ينتج عند افتراض الشكل الخطأ كبرهان ذاتي أو عندما يثبت بصورة خاطئة. ففي الكثير من الأحيان تساعد الدراسات الفراغية للمركبات الداخلة في التفاعل والمركبات الناتجة منه على توقع ميكانيكية معينة واستبعاد أخرى.

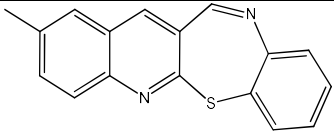
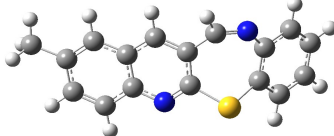
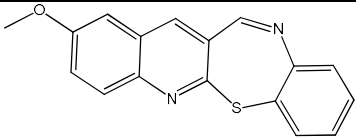
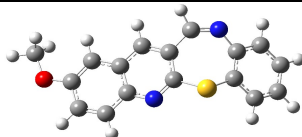
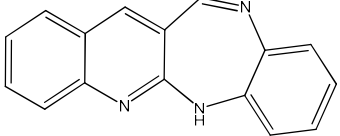
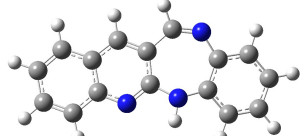
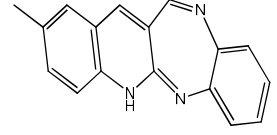
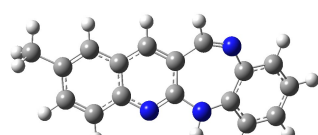
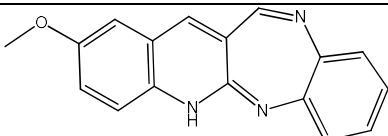
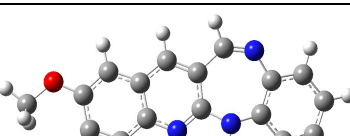
تتكوّن النواتج خلال التفاعلات الكيميائية بين المواد المتفاعلة وتكون طاقتها أقل من طاقة هذه الأخيرة، حيث تنتج النواتج خلال التفاعل حسب القانون الثاني في الترموديناميك [21]. بسبب التغير الذي يحدث في الروابط الكيميائية، بين ذرات الجزيئات المتفاعلة، تصدر طاقة والتي قد تبعث على شكل ضوء أو حرارة. تتجه النواتج خلال التفاعل الكيميائي نحو الاتزان الكيميائي بسرعة تفاعل معينة، تعتمد أساساً على المتفاعلات والظروف التجريبية من درجة حرارة و ضغط

يضم الجدول 7.3 الشكل الهندسي الأمثل الأقل طاقة أي الأكثر استقراراً للنواتج إضافة إلى التسمية الكيميائية.

من خلال نتائج التراكيب في الجدول أدناه للمركبات الناتجة، يلاحظ أنه لها تركيب فراغي متشابه وهو توزيع فراغي مستوي.

الجدول 7.3: الشكل الهندسي والتسمية الكيميائية للنواتج.

الصيغة التركيبية و اسم المركب	الشكل الهندسي الأمثل
 <p>quino[2,3-b][1,5]benzoxazepine</p>	
 <p>2-methyl quino[2,3-b][1,5]benzoxazepine</p>	
 <p>2-methoxy quino[2,3-b][1,5]benzoxazepine</p>	
 <p>quino[2,3-b][1,5]benzothiazepine</p>	

 <p>2-methyl quino[2,3-b][1,5]benzothiazepine</p>	
 <p>2-methoxy quino[2,3-b][1,5]benzothiazepine</p>	
 <p>6H-quino[2,3-b][1,5]benzodiazepine</p>	
 <p>2-methyl quino[2,3-b][1,5]benzodiazepine</p>	
 <p>2-methoxy quino[2,3-b][1,5]benzodiazepine</p>	

### III.6.3. البنية الجزيئية للحالات الانتقالية

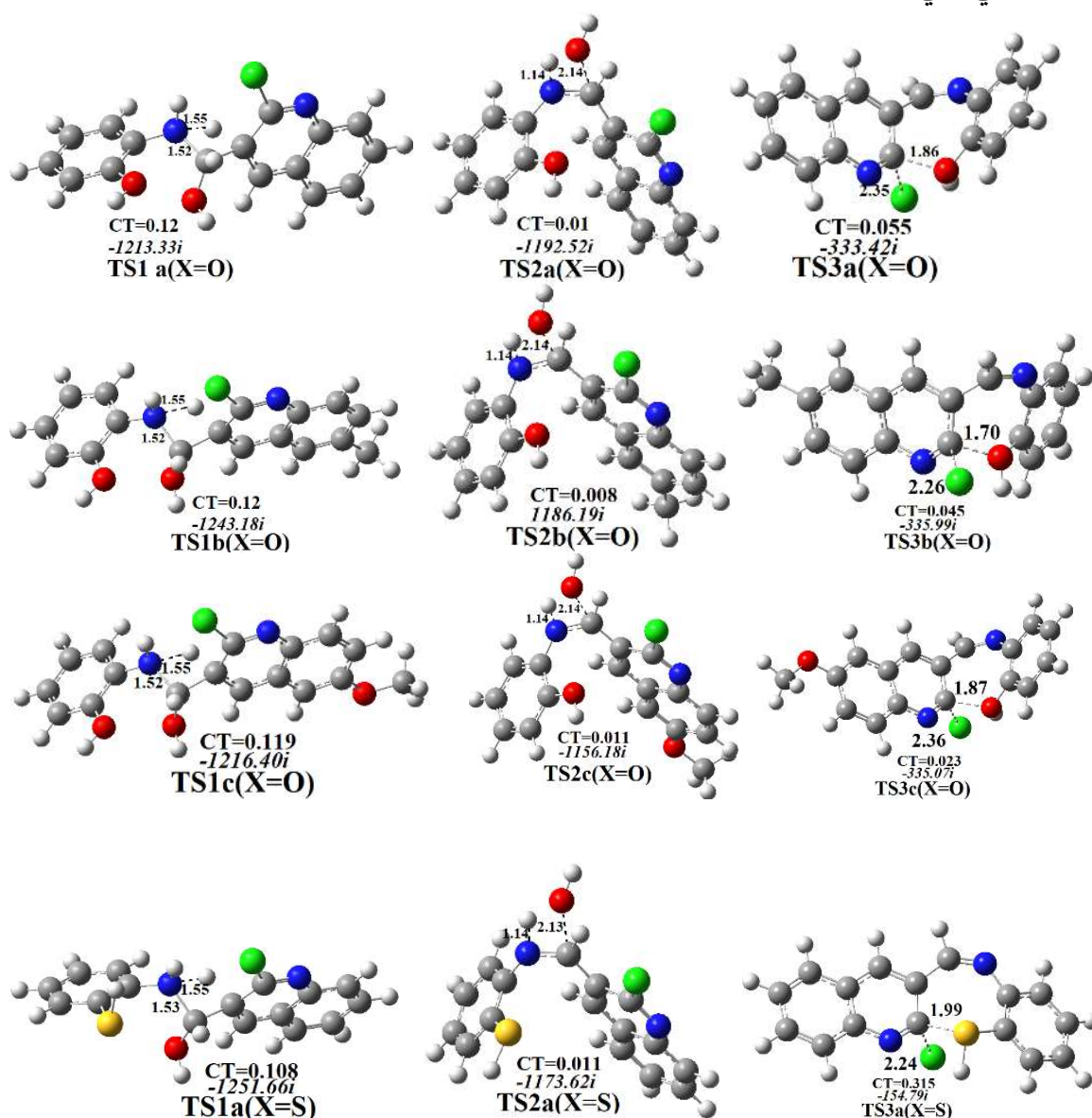
إن الهدف من تمثيل التفاعلات الكيميائية بمعادلة إجمالية هو التبسيط وتجنب الخوض في تفاصيل زائدة نحن في غنى عنها. ونظرا لأن معظم التغيرات الكيميائية تتم في عدت خطوات وليس في خطوة واحدة، فإنه من المتوقع أن تظهر نواتج ومكونات في مرحلة وتختفي في أخرى ضمن هذه الخطوات. وهذا ما جعل الكيميائيين يضعون نظرية الحالة الانتقالية وتشتمل هذه النظرية على العديد من الحقائق والمفاهيم.

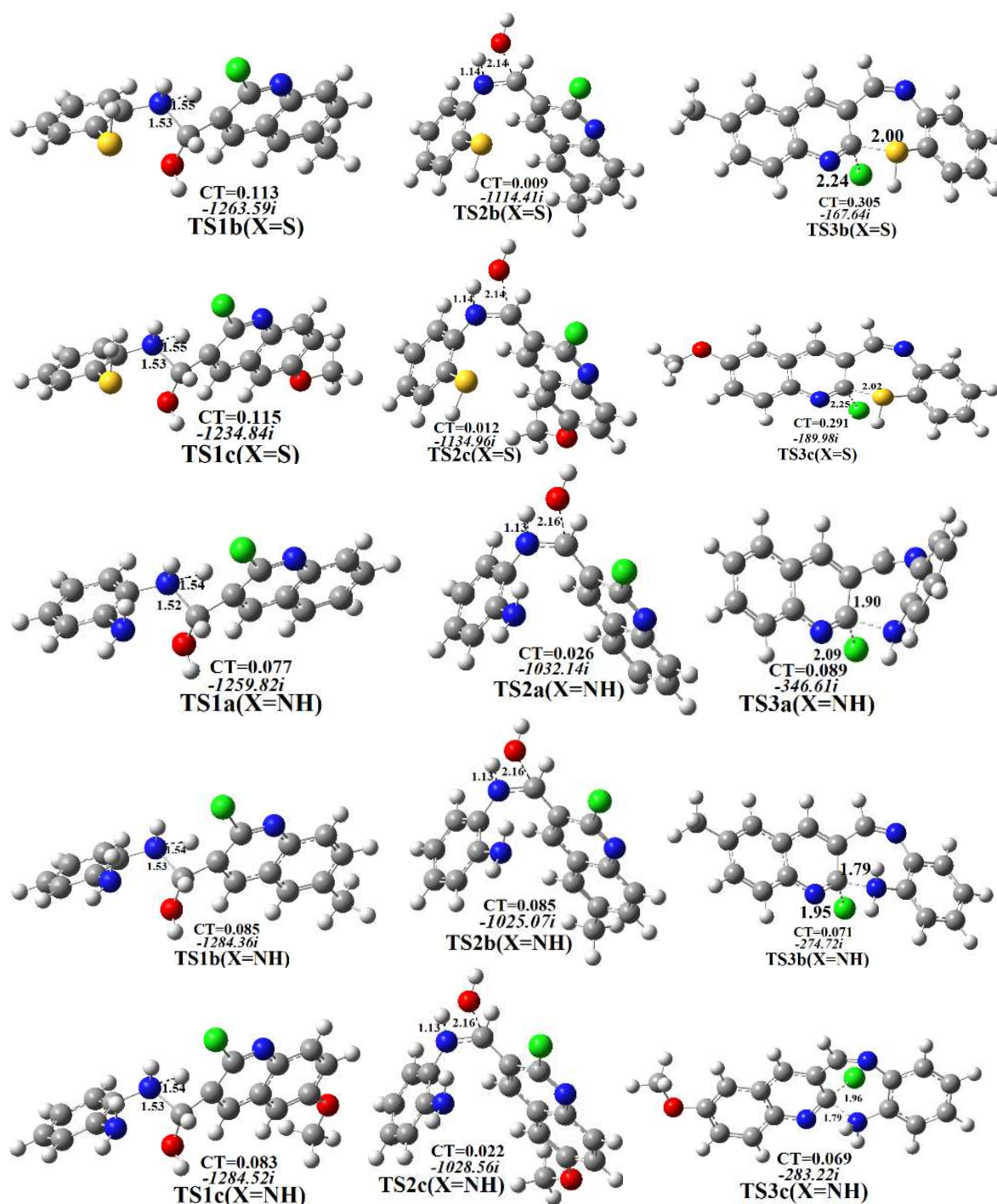
يمكن القيام بتهيئة البنية الفراغية للحالة الانتقالية بتغير معاملات البنية الفراغية للجزيئات المدخلة ( كلما كان البنية قريبة كانت النتيجة أسرع) حيث يتم تغير كل من أطوال الروابط و قيم الزوايا و حساب الطاقة المقابلة لكل مجموعة من المعاملات إلى أن يتم الحصول على إحدى النقط الحدية الأقرب (أي الأقل طاقة).

يمكننا أن نميز بين مختلف النقاط الحدية ( حالة انتقالية ، حد أدنى... ) وهذا من خلال حساب ترددات الاهتزازات، فعند القيام بعملية تهيئة البنية الفراغية يستحسن أن يرافقها عملية حساب لترد

الاهتزازات حيث يمكن الاستفادة منها لتحديد نوع النقطة الحدية. اضافة إلى أهمية الاهتزازات للحصول على بعض الخصائص الحرارية. وبالنسبة لكل حالة انتقالية وجود قيمة سالبة واحدة فقط للترددات (تردد وهمي) [22].

الشكل الموالي يضم أشكال البنية الفراغية للحالات الانتقالية التي تتضمن المسافات بين الذرات المنفصلة والتي ستكون روابط جديدة خلال التفاعلات المدروسة وقد تم تحديد الطبيعة القطبية للمركبات الجديدة عن طريق حساب نقل الشحنة (CT) عند كل TS. كما تحوي الأشكال على قيمة التردد الوهمي التي تؤكد أننا عند الحالة الانتقالية.





الشكل 6.3: البنية الجزيئية للحالات الانتقالية للتفاعلات المدروسة

من خلال النتائج الناتجة عن حساب الحالات الانتقالية المدونة في الشكل أعلاه يمكن وضع بعض الملاحظات والاستنتاجات:

- أن الحالة الانتقالية التي يمر بها كل من المواد المتفاعلة تكون ذات طاقة أكبر من كل من المواد المتفاعلة ومن النواتج. ولو نسبنا الطاقة إلى طاقة النواتج (وهي الأكثر استقرارا) لوجدنا أن الحالة الانتقالية أكثر بُعْدًا في طاقتها، تليها الطاقة النسبية للمفاعلات.
- الحالة الانتقالية كانت في نقطة ما بين المواد الداخلة والمواد الخارجة من التفاعل .
- هناك قيمة سالبة واحدة فقط للترددات الاهتزازية.
- من خلال حركة الاهتزازات كانت هجرة ذرة الهيدروجين واضحة بين ذرتي الأزوت و الأكسجين بالنسبة للتفاعل الأول، وبين ذرتي الكلور والذرة X بالنسبة للتفاعل الأخير .
- سمح لنا حساب نقل الشحنة (CT) بإثبات الطابع القطبي للتفاعلات الحاصلة خلال الحالة الانتقالية الأولى (TS1). بينما تنقص أو تكاد تنعدم خلال المرحلتين (TS2) و (TS3) وهذا في المركبات التي تحتوي على الأكسجين والأزوت، بينما بالنسبة لمركبات الكبريت فتكون ذات طابع قطبي للتفاعلات الحاصلة خلال الحالة الانتقالية الأخيرة (TS3).
- ما يمكن ملاحظته من خلال الجدول أعلاه أن التفاعلات كانت مصحوبة بانقلاب في الهيئة الفراغية حيث تختلف هذه الأخيرة في المتفاعلات عنها في النواتج في المرحلة الأولى من التفاعل. وسنفسر هذا لاحقا عند شرح آلياتية التفاعل.

### III.7.3. دراسة آلية التفاعل

التفاعل الكيميائي هو عملية الانتقال التدريجي من المتفاعلات إلى النواتج، ويعد ترتيب الذرات عند مرحلة متوسطة للتفاعل مفيد جدا، كما لو كان هناك جزيء فعلي، وتدعى هذه المرحلة بالبنية المتوسطة. ويكون تتابع التفاعل كما يلي: متفاعلات + حالة انتقالية + نواتج.

فمن النادر جدا، أن يكون بالإمكان إعطاء معلومات كاملة وشاملة عن المسار الذي سيسير فيه أي تفاعل كيميائي من ناحية الشكل الهندسي، الطاقة، الكيمياء الفراغية. كما لا يمكن إثبات صحة آلية ما مطلقا ولكن بالإمكان جمع معلومات كافية لبيان أن واحدا أو أكثر من الآليات النظرية الممكنة ليس منسجما مع النتائج العملية أو بيان كون واحد من الاحتمالات العديدة المتبقية هو معقول أكثر من غيره.

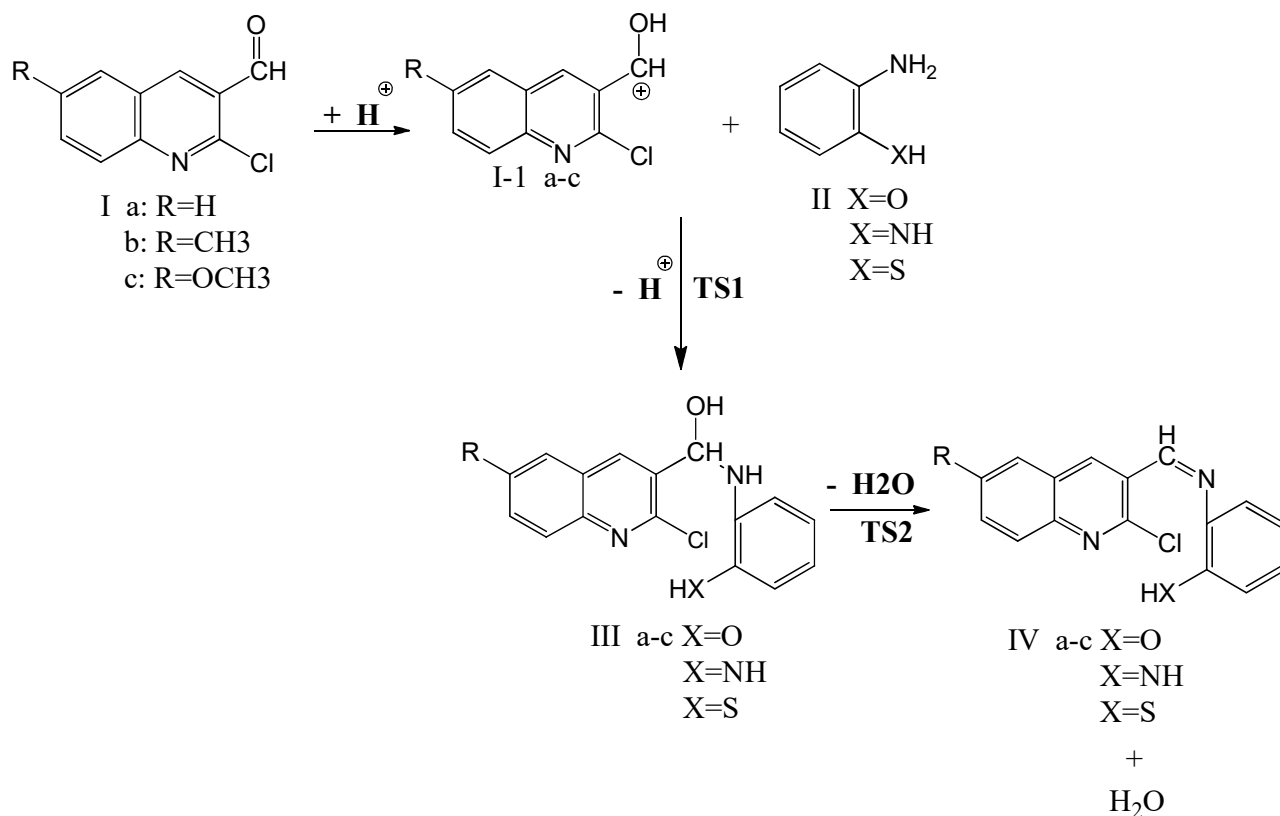
من خلال ما توصلنا إليه سابقا من نتائج حساب الحالات الانتقالية يمكن القول أن المواد الأولية تمر عبر حالتين انتقاليين TS1 و TS2 إلى المركب الوسيط الذي يتحول بدوره إلى نواتج عبر حالة انتقالية TS3. كما يمكننا التنبؤ بتطور هندسة الجزيئات الداخلة والناجمة في كل تفاعل. وعليه فإن آلية التفاعل المقترحة هي آلية من ثلاث خطوات أساسية، موضحة على المخططين 2.3 و 3.3.

- التفاعل الأول يبدأ بإضافة بروتون إلى ذرة أكسجين مجموعة الكربونيل يليه اقتراب كل من المتفاعل I.1(R) وهو مركب مستقر والمتفاعل النوكليوفيلي II(X) من بعضهما البعض تتشكل الرابطة C-N بين المتفاعلين بعد انفصال بروتون من المركب II (X) وتتمثل هذه الخطوة بالمرحلة الانتقالية TS1 والتي تنتهي بتشكيل المركب III(R) وهو مركب عديم الثبات.
- ينتقل البروتون المتحرر من ذرة النيتروجين الموجبة إلى ذرة الأكسجين السالبة فتتكون الرابطة الثنائية C=N ، بعدها يتم تحرير الماء من هذا الارتباط مشكلة بذلك وسيط ( IV(R-X) +H<sub>2</sub>O). هذه الخطوة مقترنة مع الحالة الانتقالية TS2 .

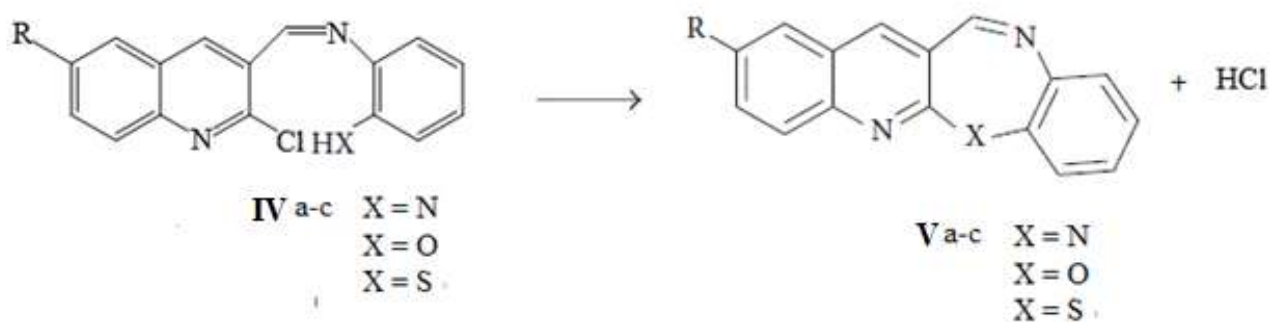
هتان الخطوتان موضحان في المخطط 2.3:

التفاعل عبارة عن تفاعل الأمين الأولي مع الألاهيد لتكوين مركبات نيتروجينية غير مشبعة هي الأنيلات. وهي مركبات غير مستقرة.

- المركب الذي لعب دور ناتج في التفاعل الأول سوف يكون متفاعل في التفاعل الثاني حيث تنكسر الرابطة (C-Cl) الموجودة في الشظية I.1(R) و رابطة X-H في الشظية II(X) ويتكون رابطة (C-X) مشكلة بذلك الناتج النهائي وهي مركب البنزوكينولين (V (R-X)) وهذا عن طريق تحرير حمض الكلور من هذا الارتباط عبر الحالة الانتقالية TS3 . هذه الخطوات موضحة في المخطط 3.3:



المخطط 2.3: آلية التفاعل المقترنة بالحالتين الانتقائيتين ST1 و ST2

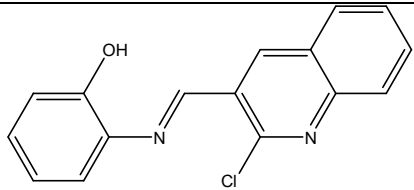
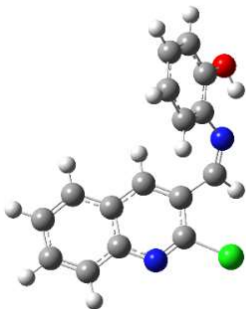
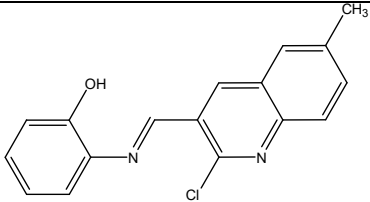
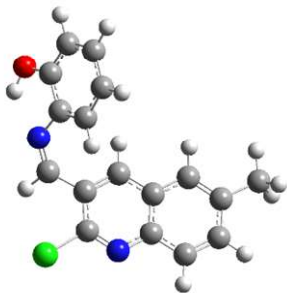
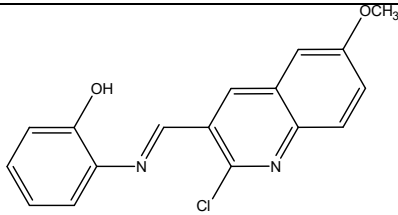
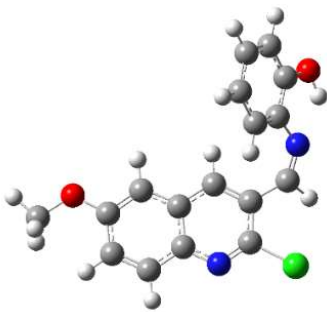
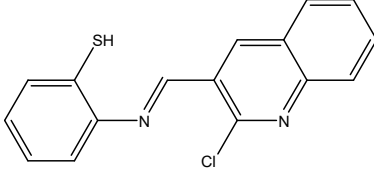
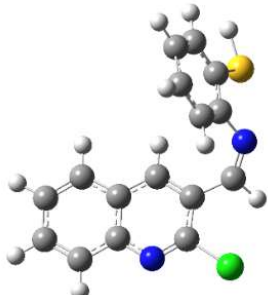


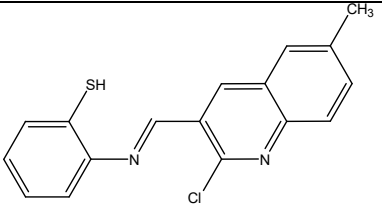
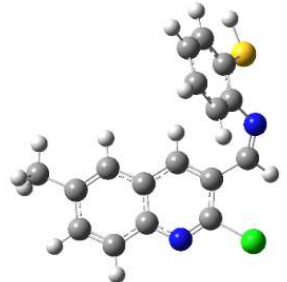
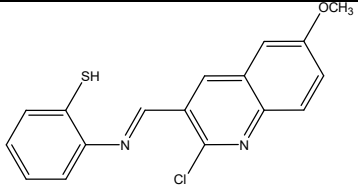
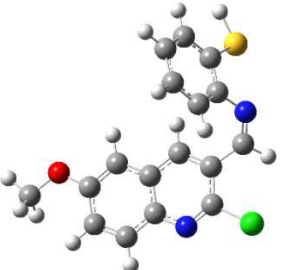
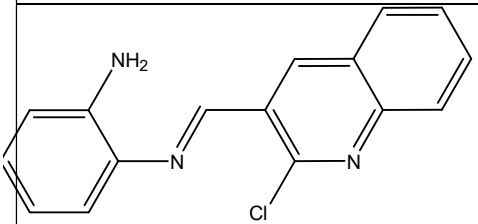
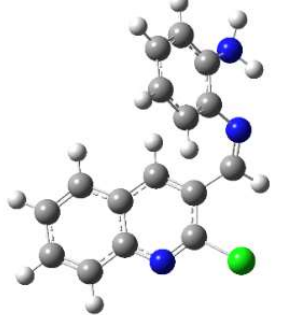
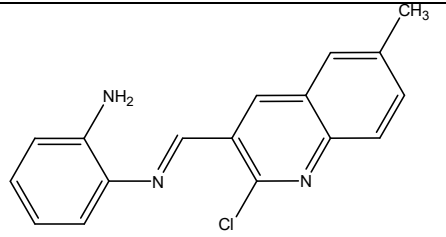
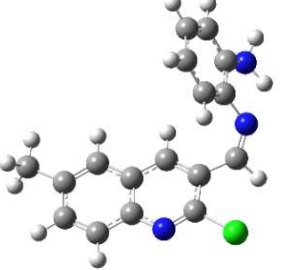
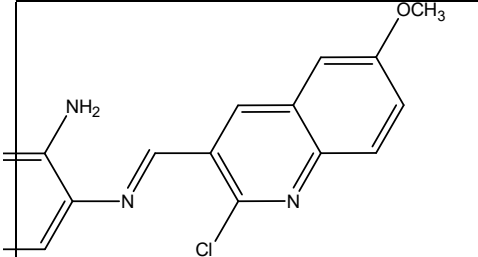
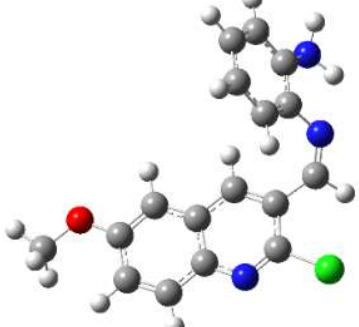
المخطط 3.3: آلية التفاعل المقترنة بالحالة الانتقالية ST3

## III.8.3. البنية الجزيئية للمركب الوسيط

يحدث خلال المرحلة الأولى من التفاعل انقلاب للوضع الفراغي للجزيء وهذا يشبه المظلة عندما تنقلب بسبب الريح ويسمى هذا بانقلاب فالدن (Walden inversion) للشكل الفراغي [3]. وهذا ما أظهره الشكل الفراغي للمركبات IV(R-X) في الشكل الموالي.

الجدول 8.3 : الشكل الفراغي للمركبات IV(R-X)

الصيغة التركيبية و اسم المركب	الشكل الهندسي الأمثل
 <p>2-[(2-Chloro-quinolin-3-ylmethylene)-amino]-phenol</p>	
 <p>2-[(2-Chloro-6-methyl-quinolin-3-ylmethylene)-amino]-phenol</p>	
 <p>2-[(2-Chloro-6-methoxy-quinolin-3-ylmethylene)-amino]-phenol</p>	
 <p>2-[(2-Chloro-quinolin-3-ylmethylene)-amino]-benzenethiol</p>	

 <p>2-[(2-Chloro-6-methyl-quinolin-3-ylmethylene)-amino]-benzenethiol</p>	
 <p>2-[(2-Chloro-6-methoxy-quinolin-3-ylmethylene)-amino]-benzenethiol</p>	
 <p>Chloro-quinolin-3-ylmethylene)-benzene-1,2-diamine</p>	
 <p>Chloro-6-methyl-quinolin-3-ylmethylene)-benzene-1,2-diamine</p>	
 <p>6-methoxy-quinolin-3-ylmethylene)-benzene-1,2-diamine</p>	

## III.1.8.3. تحليل الفعالية بواسطة الواصف المزدوج (IaUD) للمركب الوسيط

الجدول 6.3 يضم قيم المؤشرات  $\Delta f$  محسوبة على المستوى (d) B3LYP/6-31G، باستخدام التحليلات MPA و NPA.

جدول 9.3 : المؤشرات  $\Delta f$  محسوبة على المستوى (d) B3LYP/6-31G، باستخدام التحليلات MPA و NPA

		MPA	NPA
		$\Delta f$	$\Delta f$
IVa (X=O)	C2	0.00	0.01
	O4	-0.06	-0.07
IVb (X=O)	C2	0.00	0.01
	O4	-0.06	-0.07
IVc (X=O)	C2	0.00	0.01
	O4	-0.05	-0.06
IVa (X=NH)	C2	0.01	0.01
	N4	-0.09	-0.13
IVb (X=NH)	C2	0.00	0.01
	N4	-0.08	-0.13
IVc (X=NH)	C2	0.00	0.01
	N4	-0.07	-0.11
IVa (X=S)	C2	0.00	0.01
	S4	-0.16	-0.24
IVb (X=S)	C2	0.00	0.01
	S4	-0.15	-0.18
IVc (X=S)	C2	0.00	0.01
	S4	-0.13	-0.16

رأينا سابقاً أن إشارة  $\Delta f$  تعتبر معيار مهم للفعالية حيث يعرف الواصف المزدوج بالعلاقة (2.15). وحسب النتائج المدونة في الجدول أعلاه يتضح أن المواقع C2 تكون عندها  $\Delta f > 0$  وعليه فإن المواقع الجزيئية تظهر سلوك إلكتروفييل. وكل المواقع X4 تكون عندها  $\Delta f < 0$  وعليه فإن المواقع الجزيئية تكون نيوكليوفيل. ويتفق هذا مع النتائج السابقة.

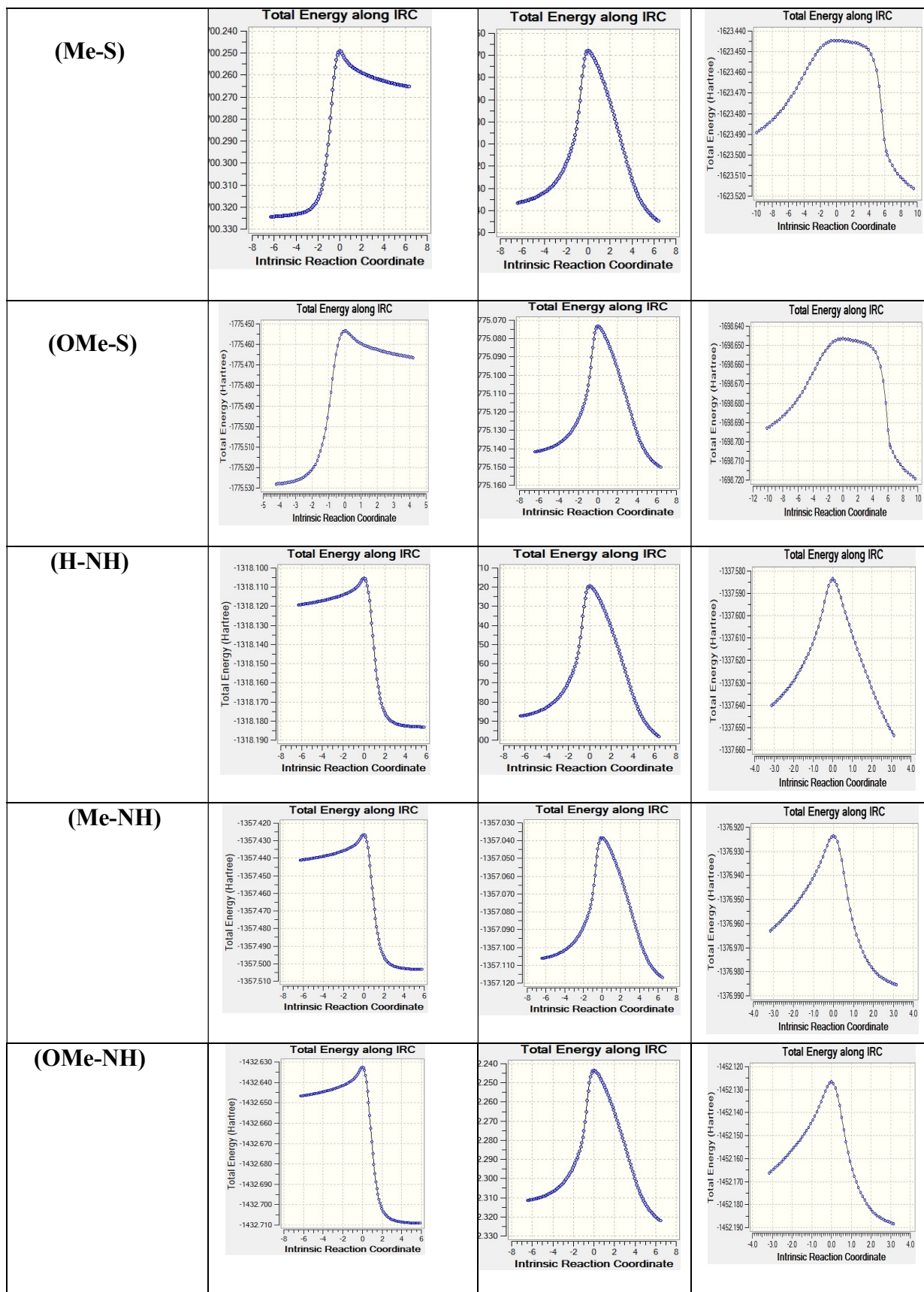
## III.9.3. حساب نسق التفاعل الفعلي IRC

بعد تحديد الحالة الانتقالية للتفاعلات والتأكد عند ايجادها إلى عدة نقاط مهمة منها أن تكون الحالة الانتقالية صحيحة وأن تكون في نقطة ما بين المواد الداخلة والمواد الناتجة من التفاعل، وأن يكون هناك قيمة سالبة واحدة فقط وواحدة للترددات الاهتزازية وأن تكون طاقة الحالة الانتقالية أعلى من طاقة المواد الداخلة والخارجة. سوف نقوم الآن بتحديد مسار التفاعل وربط الحالة الانتقالية

بالحد الأدنى (الكاشف والمنتج)، وهذا بإجراء حسابات لنسق التفاعل الفعلي و في كلا الاتجاهين للتفاعلات المختلفة.

الجدول 10.3: حساب نسق التفاعل الفعلي لأجل كل الحالات الانتقالية (IRC)

التفاعل	TS1	TS2	TS3
(H-O)			
(Me-O)			
(OMe-O)			
(H-S)			



يمكن معرفة خط سير التفاعل من خلال تحديد الطريق ذي الطاقة الأقل الواصل بين نقطتي حد أدنى و يسمى بنسق التفاعل الفعلي. اختصارا هو الطريق المتوقع أن يتبعه المركب عند الانتقال من نقطة حد أدنى إلى نقطة حد أدنى ثانية.

الحالة الانتقالية هي عبارة عن نقطة حدية أيضا على سطح الطاقة الكامنة و تكون ذات الحد الأعلى على الخط الواصل بين نقطتين من الحد الأدنى و بالتالي تكون على شكل سرج لذا تسمى بنقطة السرج.

و من هنا يمكن أن نميز بين الحالة الانتقالية و المركب الوسيطى بأن الحالة الانتقالية هي حالة آنية (مركب آني) و عندها تكون الطاقة عند الحد الأعلى و تصل بين نقطتي حد أدنى (قد يكون أحدهما أو كلاهما مركبا وسطيا أو قد لا يكون) أما المركب الوسيطى فتكون الطاقة عند إحدى نقاط الحد الأدنى.

### III.10.3. ميكانيكية التفاعلات

سبق وأن ذكرنا عددا من العوامل الإلكترونية والفراغية والتي يمكنها التأثير على فعالية المركبات في وضع ما، ولكننا لغاية الوقت لم نذكر وبصورة مباشرة إلا القليل من التعابير الحركية وتعابير الطاقة عن كيفية تغير هذه العوامل الإلكترونية والفراغية من شكل لآخر وكيفية عملها حقيقة في التأثير على اتجاه وسرعة التفاعل. هذه الاعتبارات هي ذات أهمية كبرى في إلقاء بعض الضوء على تفصيلات المسار الذي يسير من خلاله التفاعل.

من بين الأمور التي نريد أن نعرفها عند دراسة تحول مادة أولية إلى نواتج في التفاعل العضوي هو إلى أي مدى سيكون سير التفاعل باتجاه النواتج؟ الأنظمة تميل للتحرك باتجاه أكثر حالاتها استقرارا، لذلك نتوقع بأن يميل التوازن أكثر باتجاه النواتج كلما كانت هذه الأخيرة أكثر استقرارا مقارنة بالمادة الأولية: أي كلما كبرت قيمة ثابت الاتزان  $K$  كلما توقعنا تحولا أكبر إلى النواتج. لذلك يستحسن في المقام الأول حساب المتغيرات الترموديناميكية قبل الدخول في شرح التفاعلات.

### III.10.3.1 حساب المعاملات الترموديناميكية للتفاعل

تعد الطاقة أحد المفاهيم الأكثر أهمية في العلوم، فتحليل قيم الطاقة يمكننا من التنبؤ بالتفاعلات المحتمل أن تحدث إضافة إلى العمليات الجزيئية، كل التقنيات المرتبطة بالكيمياء

الحاسوبية تعطي الطاقة بالاعتماد على حقيقة أن النظام الأقل طاقة أكثر استقرار وهكذا يتوافق شكل الجزيء لتكوين شكل بأقل طاقة [4].

إن التغيير البسيط في الطاقة الذي يحصل عند الانتقال من المادة الأولية إلى النواتج، والذي يمكن قياسه بسهولة كحرارة التفاعل  $\Delta H$ ، ليس بمقياس مناسب لفرق الاستقرار بينهما، وهذا لعدم وجود علاقة بين  $\Delta H$  وثابت التوازن  $K$  للتفاعل. ونفس الملاحظة يمكننا قولها بالنسبة للمقدار  $\Delta S$  الذي يمثل مقياس درجة عدم الانتظام للنظام. لهذا فإن عامل الأنتروبي لا يمكن تفسيره ببساطة، فهو يقترن فعليا بعدد الطرق الممكنة التي يمكن لمجموعة من الجزيئات أن تشترك بالطاقة الكلية المجتمعة. وأيضا عدد الطرق التي فيها كمات الطاقة لجزيئة واحدة، يشترك فيها لأغراض عمليات الانتقال، التدوير والاهتزاز، والتي منها يتوقع أن تكون الأولى أكبرها قيمة [3][23].

نجد بالمقابل أن التغيير في الطاقة الحرة  $\Delta G$  عند الانتقال من المادة الأولية إلى النواتج يقترن بثابت التوازن  $K$  بالعلاقة (2.2).

التغير في الطاقة الحرة خلال التفاعل عند درجة حرارة معينة يعطى بالمعادلة (1.2).

ويتضح من المعادلة أنه كلما زادت سالبية  $\Delta H$  و إيجابية  $\Delta S$  كلما كانت  $\Delta G$  أكثر سالبية مما يعني أن التفاعل طارد للحرارة.

يضم الجدول 3 قيم الإنثالبي ( $\Delta H_{298}$ ) ، والإنثالبي الحرة ( $\Delta G_{298}$ ) التي تم حسابها للتفاعلات السابقة (عددها 9) حيث أن كل تفاعل يضم ثلاثة مراحل.

الجدول 11.3: قيم الإنثالبي ( $\Delta H_{298}$ ) ، والإنثالبي الحرة ( $\Delta G_{298}$ ) (kcal/mol).

	$\Delta rH_1$	$\Delta rG_1$	$\Delta rH_2$	$\Delta rG_2$	$\Delta rH_3$	$\Delta rG_3$
<b>X=O, R=H</b>	23.26	27.28	6.52	-4.39	-1.94	-10.29
<b>X=O, R=Me</b>	23.24	28.10	6.40	-4.33	-1.75	-10.16
<b>X=O, R=OMe</b>	23.15	29.04	6.46	-4.26	-2.95	-11.17
<b>X=S, R=H</b>	22.18	22.51	9.91	-1.44	-2.13	-10.10
<b>X=S, R= Me</b>	22.12	23.20	9.90	-1.50	-2.07	-9.97
<b>X=S, R= OMe</b>	22.81	23.08	9.91	-1.40	-3.45	-11.29
<b>X=NH, R=H</b>	23.82	25.52	9.28	-2.19	-9.03	-17.57
<b>X=NH, R= Me</b>	23.82	26.34	9.10	-2.26	-8.66	-17.32
<b>X=NH, R=, R=OMe</b>	23.38	26.03	9.11	-2.24	-8.53	-17.00

تحليل قيم الطاقة الموجودة في الجدول 11.3 تبين أن:

- قيم الإنثالبي ( $\Delta H_1$ ) للتفاعل الأول أي عند الانتقال من المادة الأولية ((I.1(R)+II(X)) إلى النواتج ((III(R-X)) تحت ظروف قياسية من درجة الحرارة والضغط تأخذ قيم موجبة في كل التفاعلات. وبمأن H هي مقياس المحتوى الحراري للمركب، نقول أن للنواتج محتوى حراري أكبر مما للمواد الأولية، وبهذه الزيادة في الأنتالبي يكون لدينا تفاعل ماص للحرارة (enthothemic). نفس النتيجة يمكن وضعها عند انتزاع الماء أي عند الانتقال من ((III(R-X)) إلى النواتج ((IV(R-X) + H<sub>2</sub>O) (قيم  $\Delta H_2$ )).
- قيم الإنثالبي ( $\Delta H_3$ ) للتفاعل الثالث أي عند الانتقال من المادة ((IV(R-X)) إلى النواتج ((V(R-X)+HCl)) تحت ظروف قياسية من درجة الحرارة والضغط تأخذ قيم سالبة في كل التفاعلات. نقول إن للنواتج محتوى حراري أقل مما للمواد الأولية، وبهذا النقصان في الإنثالبي يكون لدينا تفاعل باعث للحرارة (exothermic).
- قيم الإنثالبي الحرة ( $\Delta G_1$ ) للتفاعل الأول أي عند الانتقال من المادة الأولية ((I.1(R)+II(X)) إلى النواتج ((III(R-X)) تحت ظروف قياسية من درجة الحرارة والضغط تأخذ قيم موجبة في كل التفاعلات. وهذه القيم تؤدي إلى النقص في قيم ثابت الاتزان K ويميل التوازن بصورة مرجحة أكثر باتجاه المتفاعلات. وهذا يقودنا للقول بأن التفاعل لا يمكن أن يتم بشكل تلقائي.
- من المتوقع أن يكون هناك نقصان كبير في الأنتروبي بسبب عدم الاستفادة في حرية الانتقال. التعبير ( $-\Delta S$ ) كان كبير إلى درجة بحيث طغى على ( $+\Delta H_1$ ) لتفاعل ماص للحرارة وبذلك أدى إلى قيمة موجبة ل  $\Delta G_1$ .
- قيم الأنتالبي الحرة ( $\Delta G_2$ )، ( $\Delta G_3$ ) للتفاعلين الثاني و الثالث أي عند الانتقال من المادة ((III(R-X)) إلى النواتج ((IV(R-X)+H<sub>2</sub>O)) و من المادة ((IV(R-X)) إلى النواتج ((V(R-X)+HCl)) على التوالي تحت ظروف قياسية من درجة الحرارة والضغط تأخذ قيم سالبة في كل التفاعلات. وهذه القيم تؤدي إلى الزيادة في قيم ثابت الاتزان K ويميل التوازن بصورة مرجحة أكثر باتجاه النواتج. وهذا يقودنا للقول بأن التفاعل يتم بشكل تلقائي في الحالتين.
- عند التفاعل الثاني من المتوقع أن يكون هناك زيادة كبيرة في الأنتروبي بسبب الاستفادة في حرية الانتقال. وبمأن التفاعل باعث للحرارة أي أن  $\Delta H_2$  سالبة ومنه تكون  $\Delta G_2$  سالبة فسوف يميل التوازن بصورة أفضل إلى النواتج وهذا ما أظهرته الحسابات.

- يلاحظ أن اختلاف الجذر R ليس له أي تأثير على الكميات الديناميكية الحرارية، في حين أن الاستبدال X له تأثير ملحوظ.

### III.2.10.3. حركيات التفاعل

بالرغم من أن القيم السالبة للطاقة الحرة هي شرط ضروري لحصول التفاعل تحت مجموعة شروط معينة بشكل تلقائي، إلا أننا لانزال بحاجة إلى معلومات إضافية لأن قيم  $\Delta G$  لا تخبرنا أي شيء بخصوص أي سرعة تتحول المواد الأولية إلى نواتج.

بغض النظر عما إذا كان التفاعل طارد أو ماص للحرارة فبمجرد بدء التفاعل تنتج كمية من الطاقة تكفي لاستمراره، وتسمى هذه الكمية المحدودة من الطاقة واللازمة لبدء التفاعل بطاقة التنشيط ( $E_A$ ) كما تعرف بأنها فرق الطاقة بين المواد المتفاعلة وأعلى نقطة في المنحنى (الطاقة الكامنة) على طول إحداثي التفاعل وهذا الحد الأعلى من الطاقة تسمى طاقة المعقد النشط والمعقد النشط ليس بمركب وسيط يمكن فصله ولكنه عبارة عن حالة انتقالية [22].

ويستخدم غالباً  $\Delta G^\ddagger$  بدلا من  $E_A$  كما يعبر عن  $\Delta H^\ddagger$  بإنثالبي التنشيط و  $\Delta S^\ddagger$  بأنثروبي التنشيط كما هو موضح في المعادلة:

$$\Delta G^\ddagger = \Delta H^\ddagger + T\Delta S^\ddagger$$

يضم الجدول 3 قيم الأنثالبي التنشيط ( $\Delta H_{298}^\ddagger$ ) والأنثالبي الحرة للتنشيط ( $\Delta G_{298}^\ddagger$ ) التي تم حسابها للتفاعلات السابقة (عددها 9) حيث أن كل تفاعل يضم ثلاث مراحل.

الجدول 12.3: قيم إنثالبي التنشيط ( $\Delta H_{298}^\ddagger$ ) ، والإنثالبي الحرة للتنشيط ( $\Delta G_{298}^\ddagger$ ) (kcal/mol).

	$\Delta H_1^\ddagger$	$\Delta G_1^\ddagger$	$\Delta H_2^\ddagger$	$\Delta G_2^\ddagger$	$\Delta H_3^\ddagger$	$\Delta G_3^\ddagger$
X=O, R=H	20.83	34.07	49.07	48.13	45.93	47.75
X=O, R=Me	21.08	34.51	49.00	48.38	53.52	56.03
X=O, R=OMe	21.02	34.45	49.19	48.19	42.24	48.06
X=NH, R=H	20.64	34.38	49.32	48.06	33.06	35.51
X=NH, R= Me	20.96	34.82	49.26	48.00	32.37	35.39
X=NH, R=OMe	20.85	34.70	49.20	47.75	31.94	35.07
X=S, R=H	27.17	40.35	49.63	48.82	48.44	51.07
X=S, R= Me	27.29	40.97	49.70	48.57	48.82	51.51
X=S, R= OMe	27.26	40.85	49.63	48.63	49.19	51.95

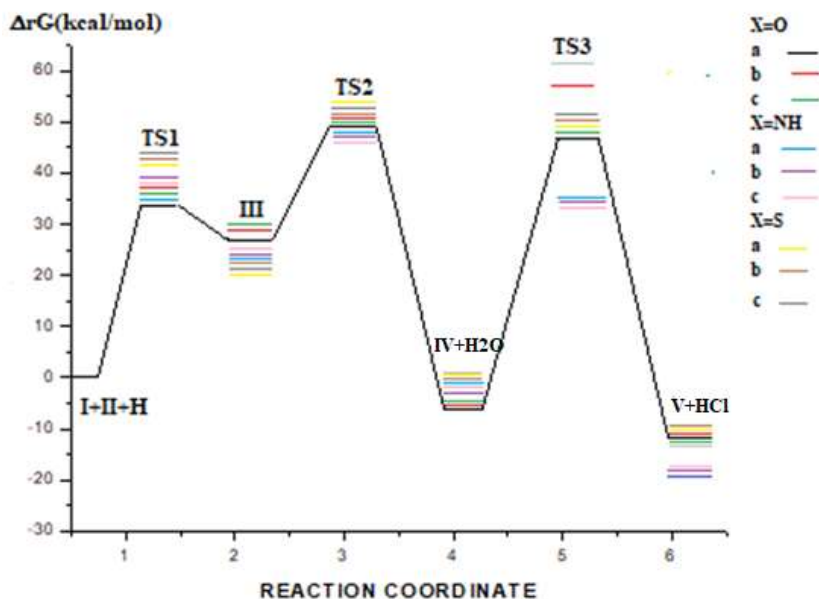
تحليل قيم الطاقة الموجودة في الجدول 12.3 تبين أن:

- قيم إنثالبي التنشيط  $\Delta H^\ddagger$ ، وهي الطاقة الضرورية لشد أو حتى كسر الروابط وهذا هو أول المستلزمات لحصول التفاعل، كلها موجبة في كل المراحل. وكما نعلم أن هذه القيمة هي الحد الأدنى من الطاقة الذي تجلبه الجزيئات عند التصادم لكي يصبح التفاعل ممكن، ويلاحظ أن اختلاف الجدر R ليس له أي تأثير على الكميات الحرارية، في حين أن الاستبدال X له تأثير ملحوظ.
- المركبات IIIa-c (X= O) أكثر استقرارا من الناحية الديناميكية الحرارية مقارنة بالكواشف الأخرى، في حين أن تكوين المركبات IIIa-c (X=S) يكون أبطأ (قيم أكبر ل  $\Delta G^\ddagger$ ).
- المركبات الناتجة IVa-c (X = NH) و IVa-c (X = S) وهي أكثر استقرارا مقارنة بالنواتج IVa-c (X = O).
- بالنسبة للناتج النهائي Va-c، استقرار كبير للمركبات (X=NH، Va-c) مع المحتوى الحراري مقارنة بالمنتجات الأخرى.
- $\Delta S^\ddagger$  يرتبط بالعشوائية، فهو مقياس للتغير في مقدار ترتيب أو تنظيم الجزيئات المتفاعلة نفسها وإلى كيفية توزيع الطاقة بينها عند الانتقال من المواد الأولية إلى الحالات الانتقالية. وبما أن تكوين الحالة الانتقالية يحتاج إلى فرض درجة عالية من التنظيم بحيث يجب على الجزيئات المتفاعلة أن تقترب بعضها من بعض (وضع تزاممي عالي) وكذلك تركيز طاقتها في روابط معينة بحيث تسمح بكسرها في الأخير، وهذا ما سيؤدي إلى النقصان الكبير في أنثروبي التنشيط فمن المتوقع أن تكون كل قيم أنثروبي التنشيط سالبة (قيم صغيرة).

### III.10.3. التمثيل البياني لطاقة التنشيط

اتفق الكيميائيون أن محور اهتمام نظرية الحالة الانتقالية هو طاقة حركة الجزيئات واتجاهات تصادمها من أجل إحداث تفاعل كيميائي والحصول على النواتج. وكما نعلم أنه في كثير من الحالات لا يكون التصادم بين الجزيئات كافيا لإحداث التفاعل والوصول إلى النواتج، وهذا يقودنا إلى مفهوم آخر من مفاهيم نظرية الحالة الانتقالية هو مفهوم طاقة التنشيط.

يلخص الشكل 7.3 تطور أنثالبي التنشيط بيانيا خلال التفاعلات الحاصلة بين المركبات المدروسة:



الشكل 7.3: تطور أنثالبي التنشيط خلال التفاعل

- الموقع TS1 و TS2 و TS3 في بياني الطاقة يقابل أقل التركيبات استقرارا والتي تمر عبره المواد الأولية خلال تحولها إلى نواتج، ويشار إليه عموما بالحالة الانتقالية. وهي مجرد حالة غير مستقرة تمر من خلالها العملية الديناميكية.
- ارتفاع الحاجز البياني  $\Delta G^\ddagger$  هو الطاقة الحرة للتنشيط للتفاعل، فكلما ارتفع مقدارها كلما أصبح التفاعل أبطأ. ونلاحظ أن تكوين المركب الوسيط عبر الحالة الانتقالية الأولى هو أكثر احتياجا للطاقة ما بين الخطوتين ولذلك ستكون الخطوة الأبطأ، أي الخطوة التي ستقيس تجاربنا الحركية معدل سرعتها فعلا. يعقب ذلك تحول سريع (أقل احتياجا للطاقة) غير محدد لمعدل السرعة من الوسيط إلى النواتج.

### III.4.10.3. نموذج اجهاد التنشيط (ASM) وتحليل تحلل الطاقة (EDA)

يعتبر التمثيل البياني لطاقة التنشيط تقنية قديمة تتطلب حسابات يدوية دقيقة ولشرح وفهم التفاعل الكيميائي من خلال استخدام أحدث التقنيات الحسابية بات امرا ضروريا يمكننا من وصف ارتفاع حواجز التفاعل. يعد نموذج إجهاد التنشيط (التشويه) / التفاعل أحد هذه التقنيات وهو أداة لتحليل حواجز التنشيط التي تحدد معدلات التفاعل.

بالنسبة للتفاعلات ثنائية الجزيئات، فإن طاقات التنشيط هي مجموع الطاقات اللازمة لتشويه المواد المتفاعلة إلى الأشكال الهندسية الموجودة في الحالات الانتقالية بالإضافة إلى طاقات التفاعل بين

الجزئيين المشوهين. تسمى الطاقة التي تشوه الجزيئات بإجهاد التنشيط أو طاقة التشويه. هذه الطاقة هي المساهمة الرئيسية في حاجز التنشيط. تحدث الحالة الانتقالية عندما يتم التغلب على إجهاد التنشيط عن طريق تثبيت طاقة التفاعل. إن متابعة التغيرات في هذه الطاقات على طول إحداثيات التفاعل يعطي نظرة ثاقبة للعوامل التي تتحكم في التفاعل. تم تطبيق هذا النموذج على جميع أنواع التفاعلات في الكيمياء العضوية وغير العضوية، بما في ذلك الاستبدالات والحذف، والإضافات الحلقية، والعديد من أنواع التفاعلات الفلزية العضوية. فحساب طاقة التشويه (أو تسمى أيضاً طاقة التحضير) وطاقة التفاعل يسمح بمراقبة العوامل الفيزيائية التي تتحكم في حركية هذه التفاعلات. وقد تم تقديم نموذج ASM [24] ، والذي يُسمى أيضاً نموذج التشويه/التفاعل، بواسطة هوك ومساعديه [25-27] (Houk et al).

تتحلل طاقة التنشيط إلى قسمين: وهي الطاقة الذي تحصل عند الانتقال من المادة الأولية إلى النواتج

- القسم الأول هو طاقة التشويه  $\Delta E_{\text{strain}}(\zeta)$  التي ترتبط بالطاقة اللازمة لتشويه المواد المتفاعلة المنفصلة للوصول إلى بنية الحالة الانتقالية.
- والقسم الثاني هو طاقة التفاعل  $\Delta E_{\text{int}}(\zeta)$  وهي اكتساب الطاقة من خلال التفاعل بين المواد المتفاعلة المشوهة:

$$\Delta E(\zeta) = \Delta E_{\text{int}}(\zeta) + \Delta E_{\text{strain}}(\zeta)$$

- في الحالة الانتقالية، تتحلل طاقة التنشيط إلى طاقة إجهاد التنشيط  $\Delta E_{\text{strain}}^{\ddagger}$  وطاقة تنشيط التفاعل  $\Delta E_{\text{int}}^{\ddagger}$  "على النحو التالي:

$$\Delta E^{\ddagger} = \Delta E_{\text{int}}^{\ddagger} + \Delta E_{\text{strain}}^{\ddagger}$$

تم اقتراح تحلل طاقة التفاعل  $\Delta E_{\text{int}}(\zeta)$  ، بين المواد المتفاعلة المشوهة ، في شروطها المختلفة من قبل زيغلر (Ziegler) و راوك (Rauk) [28] للسماح بإجراء تقييم شامل لهذا التفاعل.

$$\Delta E_{\text{int}}(\zeta) = \Delta V_{\text{elstat}}(\zeta) + \Delta E_{\text{Pauli}}(\zeta) + \Delta E_{\text{oi}}(\zeta) + \Delta E_{\text{disp}}(\zeta)$$

- حيث يتوافق المصطلح  $\Delta V_{\text{elstat}}(\zeta)$  مع التفاعل الكهروستاتيكي شبه الكلاسيكي بين توزيعات الشحنة غير المضطربة للمواد المتفاعلة المشوهة.
- طاقة التنافر باولي  $\Delta E_{\text{Pauli}}(\zeta)$  هي المسؤولة عن التنافر الفراغي الاستاتيكي و تأتي من تبادل الإلكترونات بين الشظايا.
- أما بالنسبة للتفاعل المداري  $\Delta E_{\text{oi}}(\zeta)$  ، فإنه يأخذ في الاعتبار نقل الشحنة والاستقطاب.
- $\Delta E_{\text{disp}}(\zeta)$  هي طاقة تفاعل التشنت

أظهرت النتائج النظرية للمرحلة الأولى من التفاعلات أن اختلاف المجموعة الاستبدالية ( $R=H, CH_3, OCH_3$ ) ليس له أي تأثير على الطاقة في حين أن استبدال  $X$  له تأثير ملحوظ. من أجل شرح هذه النتائج، تم إجراء تحليل ASM/EDA على طول إحداثيات التفاعل. تشير نتائج ASM إلى أن طاقة التشوه هي العامل الوحيد الذي يتحكم في حركية هذه التفاعلات. تم إجراء نفس الملاحظة بالنسبة لكل المركبات (انظر الجدول 13.3)

الجدول 13.3: طاقات ASM عند الحالة الانتقالية TS1 (kcal/mol) مع جميع المركبات المدروسة.

(a)	H-O	Me-O	OMe-O
E Strain	39.03	36.99	37.05
E Int	-12.58	-13.13	-13.23
$\Delta E$	26.45	23.86	23.83
(b)	H-S	Me-S	OMe-S
E Strain	35.93	35.82	35.90
E Int	-11.85	-11.83	-11.73
$\Delta E$	24.07	24.00	24.17
(c)	H-NH	Me-NH	OMe-NH
E Strain	35.28	35.01	39.85
E Int	-13.27	-13.01	-15.62
$\Delta E$	22.01	22.00	24.23

تم حساب الطاقات النسبية ASM فيما يتعلق بالطاقات ما قبل التفاعل.

أظهرت نتائج الحساب بالفعل أن اختلاف  $X$  ( $X = O, S, N$ ) له تأثير كبير على طاقة هذه التفاعلات. لذلك، تم إجراء تحليل ASM للمرحلة الأولى من التفاعل لحالة  $R=H$ ، من أجل فهم العوامل الفيزيائية التي تتحكم في ارتفاعات حاجز التنشيط. تظهر مقارنة نتائج ASM للتفاعلات الثلاثة أن الخطوة الأولى من التفاعل حيث  $R = H$  و  $X = N$  (تفاعل H-N) تكون أكثر ملاءمة من

الناحية الحركية.

تشير نتائج ASM لتفاعلات H-N و H-O و H-S إلى أن تفاعل H-N مفضل من خلال طاقة الإجهاد المنخفضة ( $E(HN) = 35.28$ ) مقابل ( $E(H-O) = 39.03$ ) ومع ذلك، فإن هذه الطاقة متقاربة مع ( $E(H-S) = 35.93$ ) وعليه فإن طاقة التفاعل هي العامل الوحيد الذي يتحكم في حواجز التنشيط لصالح تفاعل R=H و X.

كما تم تعزيز تحليل طبيعة طاقة التفاعل لتفاعلات H-N، H-O، و H-S باستخدام تحليل تحلل الطاقة (EDA). نتائج EDA في الحالة الانتقالية موضحة في الجدول 14.3.

الجدول 14.3: طاقات التفاعل في الحالة الانتقالية (kcal/mol) لتفاعلات H-N و H-O و H-S

	H-N	H-O	H-S
$E_{\text{Pauli}}$	331.66	319.37	319.44
$E_{\text{Elstat}}$	-147.91	-141.60	-140.68
$E_{\text{OI}}$	-195.22	-187.43	-186.68
$E_{\text{disp}}$	-3.78	-3.66	-4.03

تظهر هذه النتائج أن التثبيت الكهروستاتيكي ( $E_{\text{elstat}} = -147.91$  kcal/mol) والتفاعل المداري ( $E_{\text{OI}} = -195.22$  kcal/mol) هما المتغيران اللذان يعملان على تثبيت تفاعل H-N مقارنة بتفاعلات H-O و H-S.

لذلك، تم تعويض تنافر باولي القوي عن طريق استقرار التفاعل الكهروستاتيكي والمداري.

### III.11.3. دراسة آلياتية للتفاعل

سوف نعرض في هذا الجزء الأدلة والشواهد عن تفاصيل آلية التفاعل من الجانب الميكانيكي الحركي والكيميائي بشكل مفصل.

تعتبر تفاعلات الاستبدال النيوكليوفيلية في المركبات الأروماتية غير المتجانسة من أهم وأعد أصناف التفاعلات العضوية. وذلك لما لهذه المركبات من أهمية كبيرة من الناحية الصناعة والحيوية، لكونها موجودة في كثير من المنتجات الطبيعية والدوائية [29]. وقد حازت تفاعلات الاستبدال النيوكليوفيلي على قسط كبير من الاهتمام والدراسة التفصيلية ونخص بالذكر أعمال أنغولد (Ingold) ومدرسته في هذا الشأن [2]. وبصفة عامة يمكن التحدث عن تفاعلات الاستبدال النيوكليوفيلية بأنها تلك التفاعلات التي يهاجم فيها العامل النيوكليوفيلي (وهو الذي يحمل زوجاً من الإلكترونات الحرة أو الشحنة السالبة)

ذرة الكربون المشبعة. ويقوم الزوج الإلكتروني بتكوين رابطة جديدة، وحينئذ تغادر المجموعة المغادرة حاملة زوجها الإلكتروني [2].

يجب التنويه هنا إلى أن التفاعلات النيوكليوفيلية تفاعلات قطبية حيث تقوم المجموعة الخارجة ذات الكهروسالبية العالية بجذب الإلكترونين المكونين للرابطة بينه وبين ذرة الكربون وعليه تصبح هذه المجموعة حاملة لشحنة جزئية سالبة بينما تحمل ذرة الكربون شحنة جزئية موجبة مما يسهل هجوم النيوكليوفيل على ذرة الكربون وهذا بسبب خروج هذه المجموعة وهي تحمل زوج الكترونات الرابطة [3].

لقد استطاع Ingold وآخرون بعد دراسة على أمثلة مختلفة من تفاعلات الاستبدال الاستنتاج بأن هناك ميكانيكيتين لهذه التفاعلات يشترك في أولاهما المادة المتفاعلة في الخطوة البطيئة المحددة لسرعة التفاعل ( $S_N1$ ) أما الميكانيكية الثانية فيشارك في الخطوة المحددة لسرعة التفاعل كل من المادة المتفاعلة والعامل النيوكليوفيلي ( $S_N2$ ) [2]. وسوف نرى فيما بعد وذلك حسب الدراسة الحركية أن التفاعل المدروس خلال هذه الرسالة يبدأ بإحدى الميكانيكيتين وينتهي بالأخرى.

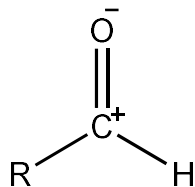
من خلال النتائج السابقة يتضح أن الحالتين الانتقاليتين  $ST1$  و  $ST2$  هما في مستوى طاقة أقل من  $ST3$ ، مبينة السهولة الأكثر لكسر الرابطة  $C=O$  مقارنة بالرابطة  $C-Cl$ . وهذا ما سيتم تفصيله فيما يأتي.

### الحالة الانتقالية $TS1$ و $ST2$ (استبدال نيوكليوفيلي في $C=O$ )

يتألف التركيب الإلكتروني للرابطة المزدوجة بين ذرة الأكسجين والكربون في مجموعة الكربونيل من رابطة  $\sigma$  و رابطة  $\pi$  حيث أن المدارات المكونة للرابطة  $\sigma$  هي من نوع  $ps^2$ . وتقع روابط  $\sigma$ ، التي تصل بين ذرة الأكسجين وذرة الكربون والمجموعتين الأخريين المتصلة بمجموعة الكربونيل، في مستوى واحد وتقدر الزاوية بينها بحوالي 120 درجة.

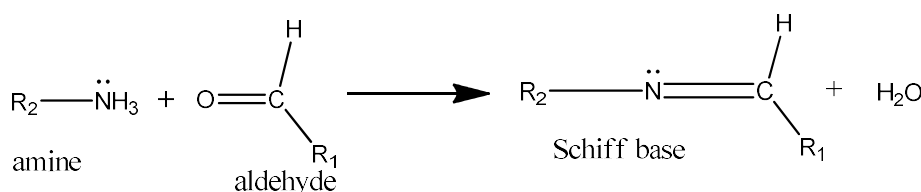
إن صفات مجموعة الكربونيل كاستوائها، احتوائها على الكترونات  $\pi$ ، استقطابها ومداراتها المليئة، تساهم مجتمعة في جعل مجموعة الكربونيل تتفرد بفعالية مميزة. وفي الحقيقة فإن الصيغة الحقيقية لمجموعة الكربونيل يمكن وصفها بأنها هجين أحدهما تساهمي والآخر قطبي وربما تكون أحسن صيغة تمثل مجموعة الكربونيل وجود شحنات موجبة وسالبة جزئية على كل من ذرة الكربون

والأكسجين على التوالي دلالة على إستقطابها. وهو نفس التمثيل الذي تحصلنا عليه من خلال تهيئة البنية الجزيئية للمتفاعلات I (R).



### الشكل 8.3: تمثيل مجموعة الكربونيل

- كما نعلم أن ذرة أكسجين المجموعة هي ذات كهروسالبية عالية حيث تقوم بجذب الإلكترونين المكونين للرابطة بينها وبين ذرة الكربون، لذلك فإن مركب الكربونيل سيظهر عزم ثنائي القطب تحمل فيه ذرة الكربون شحنة موجبة مما يسهل على العامل النيوكليوفيلي الهجوم عليها. وقد رأينا في النتائج السابقة بأن محصلة العزم القطبي فيها لا يساوي صفر.
- بالإضافة إلى تأثير الحث  $C \rightarrow O$  في الرابطة  $\sigma$  التي تربط الذرتين فإن إلكترونات  $\pi$  الأسهل للاستقطاب تتأثر أيضا بحيث أن أنسب طريقة لتمثيل مجموعة الكربونيل هي الشكل الهجين. تسلك مجموعة الكربونيل نوعين من تفاعلات الإضافة أحدهما إضافة عوامل نيوكليوفيلية إلى ذرة الكربون والآخر إضافة إلكتروفيلية إلى ذرة الأكسجين. وتعتبر الإضافة النيوكليوفيلية هي الشائعة وذات أهمية أكبر من الإضافة الإلكترونية بالنسبة لمجموعة الكربونيل [30].

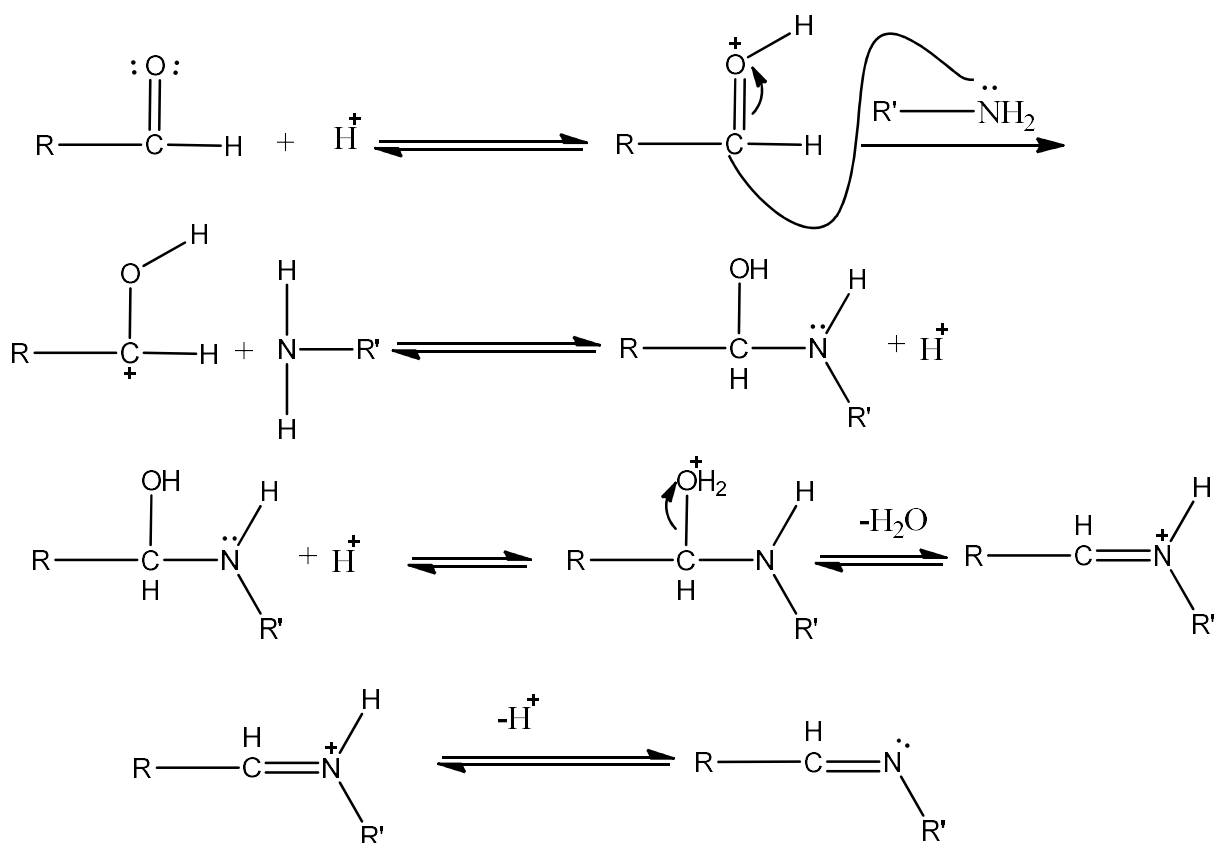


### المخطط 4.3: تفاعل مجموعة الأمين الأولى مع مجموعة الكربونيل لتحضير قواعد شيف

التفاعل أعلاه هو بصفة عامة حصيلة التفاعل الذي سيحصل في الحالة الانتقالية الأولى والثانية، وهو تفاعل مجموعة الأمين الأولى  $R-\text{NH}_2$  مع مجموعة الكربونيل في الألددهايد لتحضير قواعد شيف. ومن الناحية التركيبية فإن تفاعل تحضير قواعد شيف يتمثل باستبدال مجموعة الكربونيل في الألددهايد بمجموعة إزوميثين ( $>C=N$ ) وذلك ضمن ظروف معينة. وقد سميت هذه المركبات بقواعد

شيف نسبة إلى من قام بتحضيرها العالم Hugo Schiff عام 1846 كما في المعادلة السابقة [31,32].

في الحقيقة إن هذا التفاعل لا يتم ببساطة كما هو موضح في المعادلة السابقة بل يمر بعدة خطوات. ويتحكم كل من مدى قاعدية مركب النتروجين القاعدي وكذلك مدى فعالية مجموعة الكربونيل في شروط التفاعل . وتوضح المعادلات التالية ميكانيكية هذه الإضافة.



- يحفز تفاعل الإضافة النيكلوفيلي للأمونيا ومشتقاتها إلى الألدهيدات بواسطة الأحماض، حيث يتم إضافة البروتون إلى ذرة أكسجين مجموعة الكربونيل. ويجب أن تكون حمضية وسط التفاعل معتدلة لأن الوسط الذي تكون حموضته عالية - على الرغم من أنه يجعل ذرة كربون مجموعة الكربونيل أكثر عرضة للهجوم النيكلوفيلي - يؤدي إلى تقييد العامل النيكلوفيلي وهذا يضعف هجومه لذرة كربون مجموعة الكربونيل.

- يتكون أيون الأكسونيوم (I.1) عند إضافة بروتون إلى ذرة أكسجين مجموعة الكربونيل، ومن ثم يتم الهجوم النيكلوفيلي على ذرة كربون الأكسونيوم، وفي الخطوة الموالية يتكون الهيبي

أمينال (hemiaminal) (III) وهي مركبات عديمة الثبات، فإذا ما حدث انتزاع الماء من هذا الناتج فإنه يحدث عن طريق انتزاع ذرة هيدروجين المتصلة بالنتروجين حيث تنشأ رابطة مضاعفة بين ذرتي كربون لينتكون مركب الإيمين (VI).

وبمعرفة آلية تفاعلات الاستبدال على ذرة الكربون في الكربونيل نجد أن الرابطة بين المجموعة المغادرة والمادة المتفاعلة تظل مرتبطة جزئياً أثناء الخطوة البطيئة كما أن طبيعة المجموعة المغادرة أيضاً لها تأثير واضح على نشاط تفاعلات مجموعة الكربونيل.

علينا أن نتوقع بأن الرابطة C—OH تخضع لتفاعلات إضافة بحيث يحفز الهجوم القطبي بإثنين:  
- هجوم إلكتروفيلي من قبل  $H^+$  على الأكسجين. وهذا الهجوم ذو أهمية قليلة لأنه لن يؤثر على تكلمة الإضافة لأن الناتج سيكون هو الماء. كما سيزيد من الصفة الموجبة لذرة كربون الكربونيل الذي من المفترض أن تقل طبيعته الموجبة عند الانتقال من المادة الأولية إلى الحالة الانتقالية، وبذلك تسهل الهجوم النيوكليوفيلي عليها (مجموعة الكربونيل تعمل على استقطاب العامل النيوكليوفيلي عند اقترابه مما يؤدي إلى كون الطرف المتقدم من النيوكليوفيل أكثر سالبية مما يزيد من قوة العامل النيوكليوفيلي).

- هجوم نيوكليوفيلي من قبل N على الكربون وهي الخطوة المحددة لسرعة التفاعل. يجب أن نشير هنا أنه بإمكان العوامل الفراغية وكذلك الإلكترونية أن تؤثر على نسب معدلات سرعة التفاعل. يمكن ملاحظة تأثير العوامل الإلكترونية وحدها في السلسلة (H>Me>OMe). بالنسبة إلى ما يخص العوامل الفراغية، فإن أقل متطلبات طاقة لاتجاه الاقتراب من قبل النيوكليوفيل إلى ذرة كربون مجموعة الكربونيل سيكون عمودياً من فوق أو من تحت مجموعة الكربونيل المستوي إلى حد كبير ويتوقع أن يحصل من خلف ذرة الكربونيل قليلاً بسبب التناثر الكولومبي بين النيوكليوفيل المقتراب والكثافة الإلكترونية العالية على ذرة أكسجين الكربونيل. نتيجة لهذا الهجوم تنشأ الرابطة (C-N) بين النيوكليوفيل وذرة الكربون فتتزعج إلكترونات الرابطة  $\pi$  نحو ذرة الأكسجين ويتغير تهجين ذرة الكربون من  $ps^2$  إلى  $ps^3$ .

• زيادة الحجم في المجاميع R تبطئ التفاعل لأن ذرة الكربون  $Sp^2$  التهجين في مركب الكربونيل الأصلي تتحول إلى ذرة كربون  $Sp^3$  التهجين في مركب الحالة الانتقالية. لذلك تتحرك المجاميع R أقرب لبعضها كلما استمر التفاعل أي أن الحالة الانتقالية تصبح أكثر ازدحاماً وبذلك يزداد

- مستوى طاقتها، وتقل سرعة التفاعل عند تزايد حجم المجاميع. ولذلك فإن التقليل الملاحظ في معدل سرعة التفاعل ( $H > Me > OMe$ ) هو معين بالتأثيرات الإلكترونية والفراغية.
- زيادة حجم النيوكليوفيل مع مركب الكربونيل يمكن أن تؤدي إلى تقليل سرعة التفاعل، وللسبب نفسه العديد من تفاعلات الإضافة إلى  $C=O$  هي متعاكسة وهذا ما يفسر أن التفاعل في بداية هذه المرحلة يكون بشكل غير تلقائي.
  - يتضح مما سبق أن كلا المادتين المتفاعلتين اشتراكا في تحديد سرعة التفاعل وعليه يوصف مثل هذا النوع من التفاعلات بأنه تفاعل من الدرجة الثانية  $S_N2$ . وقد اقترح العالم Ingold أن الحالة الوسطية والتي يقوم العامل النيكليوفيلي فيها بمهاجمة المادة المتفاعلة تبدأ بارتباط العامل النيكليوفيلي جزئياً بذرة الكربون المركزية التي تحمل المجموعة المغادرة ، وفي الوقت نفسه تظل المجموعة المغادرة متصلة جزئياً بذرة الكربون المركزية (كما هو موضح في الحالة الانتقالية 1).
  - يحدث في تفاعلات  $S_N2$  انقلاب للوضع الفراغي للجزء وذلك لأن العامل النيكليوفيلي يهاجم الجزء من الجهة المعاكسة للمجموعة الغادرة وهذا يشبه المظلة عندما تتقلب بسبب الريح ويسمى هذا بانقلاب فالدن (Walden inversion) للشكل الفراغي [3]. وهذا ما أظهره الشكل الفراغي للحالات الانتقالية الأولى والثانية في النتائج السابقة.
  - تتضمن ميكانيكية إضافة مشتقات الأمونيا إلى مركبات الكربونيل عملية إضافة تليها عملية نزع، حيث تتم في الخطوة الأولى إضافة مكونات الكاشف ( مشتق الأمونيا)، يلي ذلك وفي الخطوة الثانية تتم نزع جزيئة ماء ليتكون الناتج.

### الحالة الانتقالية TS3 (استبدال نيكليوفيلي في H-Cl)

في هذا التفاعل لا يشترك في الخطوة المحددة لسرعة التفاعل سوى المادة المتفاعلة فقط  $(IV(R-X))$ . وهي الناتجة عن تفاعل الأدهيد مع الأمونيا وتسمى هذه المركبات Imines وهي مركبات غير مستقرة تعرف بقواعد شيف.

يمكننا وضع بعض الملاحظات على النقاط الفعالة في هذا التفاعل:

- ذرة الكلور مرتبطة بكربون ( $ps^2$ ) التهجين، وعليه يكون الزوج الإلكتروني المكون للرابطة  $(C-Cl)$  مسحوبا بصورة أقرب إلى الكربون مقارنة بالرابطة  $(ps^3)$  التهجين. هذا ما يجعل ذرة كربون الحلقة المتصلة بالكلور موجبة أكثر وبالتالي تهاجم بسهولة أكبر من قبل نيوكليوفيل.

- المركز Cl هو إلكتروفيلى إلى درجة كبيرة بسبب الكهروسالبية العالية للكلور وبالتالي فإنه سيهاجم المواقع ذات الكثافة الإلكترونية العالية بصورة مفضلة. على العكس المركز الذي ينقصه إلكترونات مثل ذرة الكربون في المركبات المدروسة ستهاجم بسهولة كبيرة بواسطة الأنيونات (السالبة الشحنة) مثل ( $\text{HO}^-$ ) أو بواسطة فواصل أخرى رغم عدم كونها أنيونات حقيقية تحوي ذرة أو مركزا غنيا بالإلكترونات مثل ذرة النيتروجين والكبريت التي يشار إليها بالكواشف النيوكليوفيلية.
- من الواضح أن كسر الرابطة ( $\text{C}-\text{Cl}$ ) أقل صعوبة من كسر الرابطة ( $\text{C}-\text{O}$ ) أو ( $\text{C}-\text{S}$ ) أو حتى ( $\text{C}-\text{N}$ ) أي أن ( $\text{Cl}^-$ ) مجموعة مغادرة جيدة. حيث يعتقد بأنه في بعض الحالات، وليس بالضرورة جميعها، تكون عملية فقدان ( $\text{Cl}^-$ ) و ( $\text{H}^+$ ) تواقئية. مؤدية بصورة مباشرة إلى تكوين الحالة الانتقالية TS3 وبخطوة سريعة غير محددة لمعدل السرعة يهاجم النيوكليوفيل ذرة الكربون مكونا الناتج الأخير.
- تنفصل ذرة الكلور ذات الكهروسالبية العالية عن ذرة الكربون لتكون  $\text{Cl}^-$  محتقظة بالزوج الإلكتروني للرابطة بينما تصبح ذرة الكربون موجبة وتكون الكربوكتيون الموجب.
- في الحالة الانتقالية تكون ذرة الكربون المركزية والنيوكليوفيل والمجموعة المغادرة ( $\text{Cl}$ ) في مستوى واحد وتكون المسافة بين الذرة المركزية وكل من العامل النيوكليوفيلي والمجموعة المغادرة متساوية تقريبا كما أن الشحنة السالبة تتوزع في الحالة الانتقالية بين ال ( $\text{Cl}$ ) و ( $\text{X}$ )، وتمتاز هذه الحالة بعدم الاستقرار وبطاقة تنشيط عالية، مما يؤدي إلى انفصال المجموعة المغادرة نهائيا عن المادة المتفاعلة وفي الوقت نفسه ترتبط ( $\text{X}$ ) برابطة تساهمية ونحصل على الناتج المستقر.
- يتم خلال هذه المرحلة انتزاع ذرتين الأولى هي الكلور من ذرة الكربون المركزية، والثانية هي ذرة الهيدروجين المتصلة بالذرة  $\text{X}$ ، وهذا دون استبدالهما بذرات أو مجموعات أخرى، وينج عن ذلك تكون رابطة بين ذرتي الكربون و  $\text{X}$ .
- تخضع الرابطة بين المجموعة المستبدلة والذرة المركزية (ذرة الكربون) لعدة تغيرات ومن أهمها هو تحول الرابطة التساهمية إلى رابطة مستقطبة ثم تنفصل جزئيا (أيونات متقاربة) ثم يحيط بكل أيون هالة من المذيب مما يؤدي إلى تباعدها عن بعضها البعض. وعليه يوصف مثل هذا النوع من التفاعلات بأنه تفاعل من الدرجة الأولى  $\text{S}_{\text{N}}1$ .

## المراجع

- [1] Muller P. Glossary of terms used in physical organic chemistry (IUPAC Recommendations 1994). *Pure Appl Chem* 1994;66:1077–184.
- [2] Laidler KJ. A glossary of terms used in chemical kinetics, including reaction dynamics (IUPAC Recommendations 1996). *Pure Appl Chem* 1996;68:149–92.
- [3] Sykes P. A guidebook to mechanism in organic chemistry. Pearson Education India; 1986.
- [4] Young D. Computational chemistry: a practical guide for applying techniques to real world problems. John Wiley & Sons; 2004.
- [5] Doucet J-P, Weber J. Computer-aided molecular design: theory and applications. Elsevier; 1996.
- [6] Errol GL. Computational Chemistry: Introduction to the theory and applications of molecular and quantum mechanics. Springer, New York 2011;43:44–5.
- [7] Fukui K, Yonezawa T, Shingu H. A molecular orbital theory of reactivity in aromatic hydrocarbons. *J Chem Phys* 1952;20:722–5.
- [8] Fujimoto H, Inagaki S, Fukui K. On the donor-acceptor relationship in cyclic additions. *J Am Chem Soc* 1976;98:2670–1.
- [9] Fukui K, Koga N, Fujimoto H. Interaction frontier orbitals. *J Am Chem Soc* 1981;103:196–7.
- [10] Inagaki S, Fujimoto H, Fukui K. Orbital mixing rule. *J Am Chem Soc* 1976;98:4054–61.
- [11] Jean Y, Volatron F. Structure électronique des molécules. *Analisis* 1997;6:M37–41.
- [12] Hertwig RH, Koch W. On the parameterization of the local correlation functional. What is Becke-3-LYP? *Chem Phys Lett* 1997;268:345–51.  
[https://doi.org/10.1016/S0009-2614\(97\)00207-8](https://doi.org/10.1016/S0009-2614(97)00207-8).
- [13] Mottishaw JD, Erck AR, Kramer JH, Sun H, Koppang M. Electrostatic potential maps and natural bond orbital analysis: visualization and conceptualization of reactivity in Sanger's reagent. *J Chem Educ* 2015;92:1846–52.
- [14] Parr RG, Yang W. Density functional approach to the frontier-electron theory of chemical reactivity. *J Am Chem Soc* 1984;106:4049–50.
- [15] Yang W, Parr RG. Hardness, softness, and the fukui function in the electronic theory of metals and catalysis. *Proc Natl Acad Sci* 1985;82:6723–6.
- [16] Domingo LR, Sáez JA. Understanding the mechanism of polar Diels–Alder reactions. *Org Biomol Chem* 2009;7:3576–83.
- [17] Morell C, Grand A, Toro-Labbé A. New dual descriptor for chemical reactivity. *J Phys Chem A* 2005;109:205–12.
- [18] Domingo LR, Pérez P, Sáez JA. Understanding the local reactivity in polar organic reactions through electrophilic and nucleophilic Parr functions. *RSC Adv* 2013;3:1486–94.
- [19] Domingo LR, Pérez P. The nucleophilicity N index in organic chemistry. *Org Biomol Chem* 2011;9:7168–75.
- [20] Domingo LR, Chamorro E, Pérez P. Understanding the reactivity of captodative ethylenes in polar cycloaddition reactions. A theoretical study. *J Org Chem* 2008;73:4615–24.
- [21] McNaught AD, Wilkinson A. Compendium of chemical terminology. vol. 1669. Blackwell Science Oxford; 1997.
- [22] Hoarau J, Rayez J-C. Du diamagnétisme à la chimie théorique. *L'actualité Chim* 2009:41.

- [23] Smith MB. March's advanced organic chemistry: reactions, mechanisms, and structure. John Wiley & Sons; 2020.
- [24] Bickelhaupt FM. Understanding reactivity with Kohn–Sham molecular orbital theory: E2–SN2 mechanistic spectrum and other concepts. *J Comput Chem* 1999;20:114–28.
- [25] Ess DH, Houk KN. Distortion/interaction energy control of 1,3-dipolar cycloaddition reactivity. *J Am Chem Soc* 2007;129:10646–7. <https://doi.org/10.1021/ja0734086>.
- [26] Hamlin TA, Fernández I, Bickelhaupt FM. How Dihalogens Catalyze Michael Addition Reactions. *Angew Chemie - Int Ed* 2019;58:8922–6. <https://doi.org/10.1002/anie.201903196>.
- [27] Kelly TR, McNutt RW. Cyclobutenones: The synthesis and Diels Alder reactivity of 4, 4-dimethylcyclobutenone. *Tetrahedron Lett* 1975;16:285–8.
- [28] Ziegler T. Calculation of Bonding Energies by the Hartree-Fock Slater Transition State Method, Including Relativistic Effects. *Relativ. Eff. Atoms, Mol. Solids*, Springer; 1981, p. 421–36.
- [29] سليم اسب, محمد بن إبراهيم ا, عبد امب, الله. الكيمياء العضوية الأروماتية 1992.
- [30] Mandell L. A guidebook to mechanism in organic chemistry (Sykes, Peter) 1966.
- [31] Sondhi SM, Singh N, Kumar A, Lozach O, Meijer L. Synthesis, anti-inflammatory, analgesic and kinase (CDK-1, CDK-5 and GSK-3) inhibition activity evaluation of benzimidazole/benzoxazole derivatives and some Schiff's bases. *Bioorg Med Chem* 2006;14:3758–65.
- [32] عبيد اعا. مدخل إلى ميكانيكيات التفاعلات العضوية 2010. [https://play.google.com/store/books/details/\\_مدخل\\_إلى\\_ميكانيكيات\\_التفاعلات\\_العضوية?id=y-sDQAAQBAJ&hl=ar&gl=US](https://play.google.com/store/books/details/_مدخل_إلى_ميكانيكيات_التفاعلات_العضوية?id=y-sDQAAQBAJ&hl=ar&gl=US) (accessed March 7, 2022).

# الفصل الرابع

## طبيعة الروابط الكيميائية

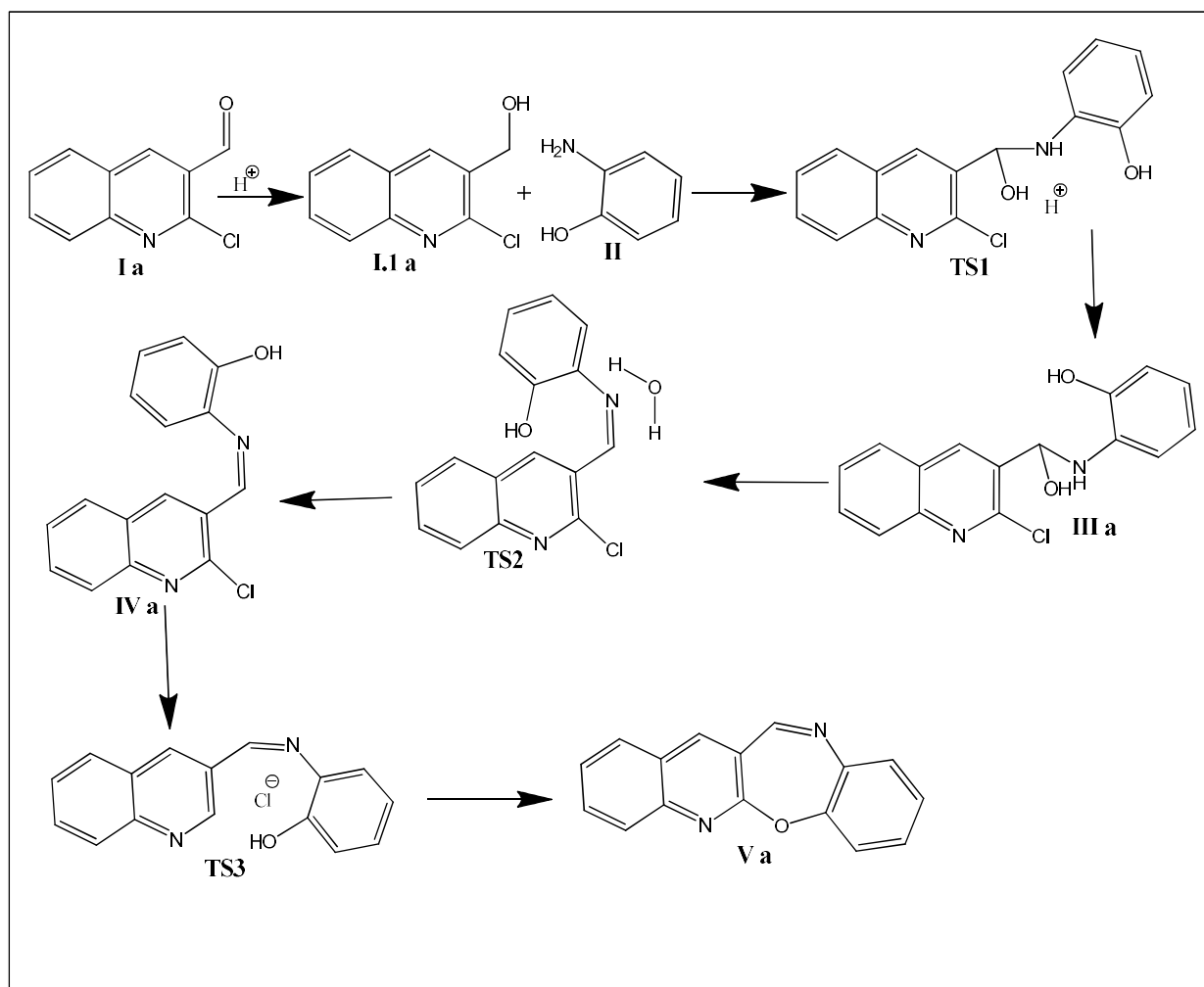
---

## 1.IV. مقدمة

ترتبط الذرات بذرات أخرى من خلال روابط كيميائية ناتجة عن قوى الجذب القوية الموجودة بين هذه الذرات. الرابطة الكيميائية هي منطقة تتشكل عندما تتحد إلكترونات من ذرات مختلفة مع بعضها البعض. الإلكترونات التي تشارك في الروابط الكيميائية تسمى إلكترونات التكافؤ، وتوجد هذه الإلكترونات في الغلاف الخارجي للذرة. تتنافر الإلكترونات فيما بينها لكنها تنجذب إلى البروتونات الموجودة داخل الذرات. ينتج عن تفاعل القوى أن بعض الذرات تشكل روابط مع بعضها البعض وتلتصق ببعضها البعض. هذه الروابط الكيميائية هي التي تحافظ على الذرات معا في المركب الناتج.

من أجل تحقيق فهم أفضل للتفاعلات الكيميائية بين المتفاعلين I a و II(O) ودراسة تشكل الروابط الكيميائية ونوعها. لجأنا لدراسة طوبولوجيا الكثافة الإلكترونية التي يمكن أن تقدم صورة مجهرية وتوفر مستوى من الوضوح للخصائص الداخلية للنظام المدروس فهي تعتبر دراسة مرئية للتفاعلات الكيميائية خاصة الضعيفة منها. طرق التحليل المستعملة هي على التوالي، وظيفة التوقع الإلكتروني (ELF) [1,2]، تحليل التفاعلات غير التساهمية (NCI) [3] و نظرية التحليل للذرات في الجزيئات (QTAIM) [4]. إن هذه التحليلات تستطيع أن تقسم النظام الذري المدروس إلى مجالات نوعية تسمى الأحواض الذرية، التي تمكننا من دراسة طبيعة الروابط الكيميائية للمركبات المدروسة خلال المسار التفاعلي. استعمال هذه التحاليل معا يعطينا تحليل مثالي للمركبات المراد دراستها. في هذا الفصل سوف تقتصر الدراسة على تفاعل وحيد وهو تفاعل 2-chloroquinoline-3- carbaldehyde ; مع النيوكليوفيل 2-aminohenol.

المخطط 1.4 يوضح البنات الفراغية للنقاط الحدية على سطح الطاقة الكامنة والمصاحبة لتكسير و تكوين الروابط على طول مسار التفاعل الكيميائي المدروس.



المخطط 1.4: البنيات الفراغية للنقاط المختارة على طول مسار التفاعل الكيميائي.

النقاط I a ، I.1 a ، II ، TS1 ، III a ، TS2 ، IV a ، TS3 ، V a هي نقاط حدية على سطح الطاقة الكامنة للمركبات الداخلة و الخارجة من التفاعل بالإضافة إلى المركبات الوسيطة.

ننوه هنا أن هذا المسار هو خاص فقط عند إجراء التحليل الطوبولوجي ELF وهذا من أجل توضيح شامل لاختفاء وظهور الروابط الكيميائية خلال مسار التفاعل، أما بالنسبة لبنية التحليل فالدراسة تقتصر

على النواتج والحالات الانتقالية فقط لأنها تهتم إلا بدراسة الروابط المتشكلة.

## 2.IV. اختيار الطرق التي ستستخدم في التحليل

- قمنا باستخدام برنامج Multiwfn بشكل تفاعلي مع ملفات (.gif) لبرنامج Gaussian وهذا للوصول إلى التحليلات التالية:
    - ✓ التحليل الطوبولوجي لمحدد المدارات المتموضعة (LOL)
    - ✓ تحليل الطوبولوجيا ELF.
    - ✓ تحليل مؤشر التفاعلات غير التساهمية NCI.
    - ✓ تحليل الذرات في الجزيئات QTAIM.
    - ✓ Laplacian
    - ✓ تحديد موقع النقاط الحرجة (CPs).
    - ✓ الإمكانات الكهروستاتيكية
  - قمنا باستخدام برنامج VMD بشكل تفاعلي كأداة لعرض وتحليل نتائج محاكاة NCI مع البرنامج النصي Multiwfn .
  - قمنا باستخدام برنامج Chimera بشكل تفاعلي كأداة لعرض وتحليل نتائج محاكاة تحليل الطوبولوجيا ELF مع البرنامج النصي Multiwfn .
  - قمنا باستخدام برنامج IrfanView مع برنامج VMD لتحرير الصور المستخرجة من هذا الأخير.
  - قمنا باستخدام برنامج gnuplot بشكل تفاعلي يحركه الأوامر باستخدام البرنامج النصي Multiwfn وهذا من أجل رسم مخطط الميل المختزل للكثافة الملون (RDG).
- ملاحظة:** ترقيم الذرات في الجزيئات المدروسة في هذا الفصل تختلف عن ترقيمها في الفصل السابق.

### 3.IV. النتائج والمناقشة

#### IV. 1.3. التحليل الطوبولوجي لمحدد المدارات المتموضعة (LOL)

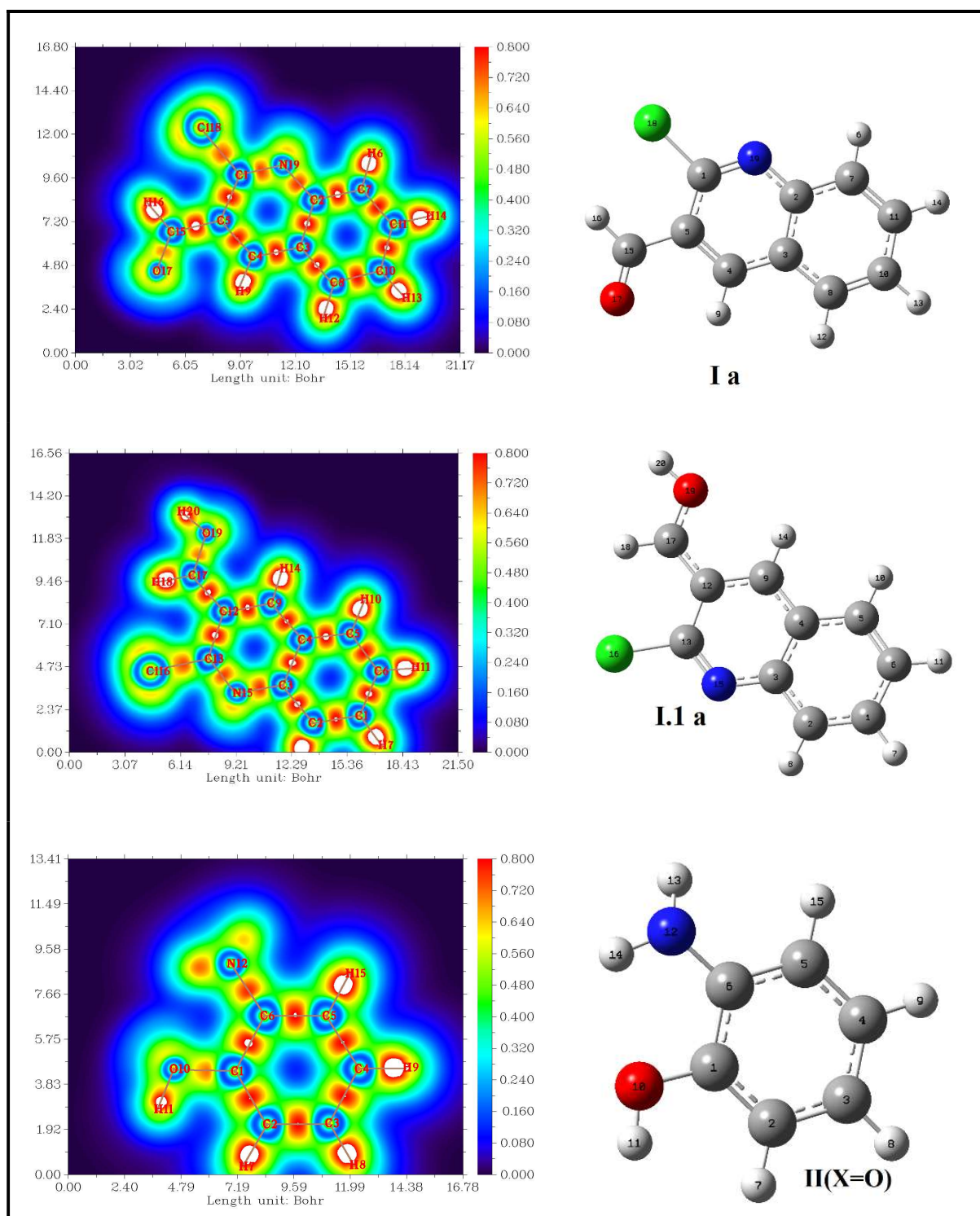
قبل التحدث عن انكسار أو انشطار الرابطة التساهمية في المركبات المدروسة وهذا من خلال دراسة دالة التمرکز الإلكتروني (ELF)، قمنا برسم واصف للترابط الكيميائي للمواد المتفاعلة، وهو محدد المدارات المتموضعة (LOL)، والذي يعتمد على كثافة الطاقة الحركية. خلال تحليل طوبولوجيا LOL يتم التحقيق في تأثير الإلكترونات الأساسية على الترابط الكيميائي وهذا للكشف عن طابع تمرکز الإلكترونات. وهي وظيفة أخرى لتحديد المناطق عالية التمرکز للإلكترونات.

الشكل 1.4 هو رسم توضيحي لخريطة محدد المدارات المتموضعة للمتفاعلات I a، I.1 a، II بالإضافة إلى الشكل الهندسي لها.

في هذه الخريطة تم عرض تسميات جميع الذرات وكذلك الروابط المقابلة. يكشف اللون الأحمر إلى حد كبير عن طابع تمرکز الإلكترون العالية.

المناطق ذات الكثافة الإلكترونية الكبيرة هي منطقة غنية بالإلكترونات يتدرج فيها اللون من الأحمر إلى البرتقالي ويليه اللون الأصفر وهي تمثل روابط تساهمية. أما المناطق ذات الكثافة الإلكترونية المنخفضة فهي مناطق فقيرة من الإلكترونات يتدرج فيها اللون الأزرق من الداكن إلى البارد وعليه تكون هذه المواقع كل هيدروجينات المركب. المناطق الملونة بالأبيض والأخضر لا تحمل شحنات فهي مناطق حيادية ذات كثافة معدومة.

كما تم كذلك الكشف عن مناطق تمرکز الإلكترون المنخفضة للغاية بين التكافؤ والأغلفة الداخلية للذرات الثقيلة بواسطة المنطقة الحلقية الزرقاء حول كل نواة.



الشكل 1.4: خريطة محدد المدارات المتموضعة و الشكل الهندسي للمفاعلات I a ، I.1 a ، II

من خلال هذه الخرائط يمكن وضع بعض الملاحظات والتي تقتصر فقط على أماكن الترابط التي تم تحديدها في الفصل السابق:

**المتفاعل I a:** درجة تمرکز الإلكترون في الرابطة (C 15 - O 17) ليست عالية مثل ما هو الحال في روابط (C-C) وهذا راجع إلى قطبية الجزيء وهو ما يعرف برابطة تحويل الشحنة حيث تلاحظ كثافة عالية حول ذرة الأكسجين. الرابطة (C 1 - Cl 18) تكون نوعا ما أكثر كثافة من سابقتها، أما على المستوى الخارجي تكون ذرة الأكسجين، أكثر كثافة من ذرة الكلور. وهذا ما يسهل انفصال ذرة الأكسجين في بداية التفاعل قبل ذرة الكلور.

**المتفاعل I.1 a:** نفس الملاحظات الموجودة على المركب فقط الاختلاف في نقص الكثافة حول ذرة الأكسجين بعد ارتباطها بالبروتون.

**المتفاعل II:** الرابطة (C 10 - O 1) تكون نوعا ما أكثر كثافة من الرابطة (C 12 - N 6)، أما على المستوى الخارجي تكون ذرة النيتروجين أكثر كثافة من ذرة الأكسجين. وهذا ما يسهل ارتباط ذرة النيتروجين في بداية التفاعل قبل ذرة الأكسجين.

ما يمكن قوله أن هذه الاستنتاجات التي تم استخراجها بصريا تتفق مع ما تم تفسيره في الفصل السابق.

#### IV. 2.3. التحليل الطبولوجي لدالة التمرکز الإلكتروني (ELF)

تحدث التفاعلات العضوية عندما تتكسر أو تنشطر رابطة تساهمية في المركب العضوي بفعل عوامل متعددة ليعاد تكوينها مرة ثانية وبشكل يختلف عن الرابطة الأولى لتعطي مركبا جديدا. حيث يعتمد كسر الروابط بشكل رئيسي على الكهروسالبية لذرتي الرابطة وعليه تكون طاقة الانشطار مختلفة لكل رابطة كما يؤدي الانشطار إلى احتفاظ الذرة الأكثر سالبية بالزوج الإلكتروني للرابطة وتكون سالبة الشحنة بينما تكون الذرة الأخرى موجبة الشحنة. وهو ما يحدث غالبا في التفاعلات الكيميائية حيث تتكون وسيطات فعالة موجبة وسالبة.

بعد ما وضحنا من خلال التحليل والحسابات السابقة (الفصل الثالث) أن هذا التحليل (cycloaddition) يتبع آلية منسقة غير متزامنة من ثلاثة مراحل تتميز بتشكيل أول رابطة (C2-N5) يتكون عبرها وسيط يليها إغلاق الحلقة بتشكيل رابطة (C3-O6)، و من أجل الفهم الجيد لعملية تكوين هذه الروابط الجديدة، قمنا بالتحقق من ذلك باستعمال التحليل الطبولوجي لدالة التمرکز

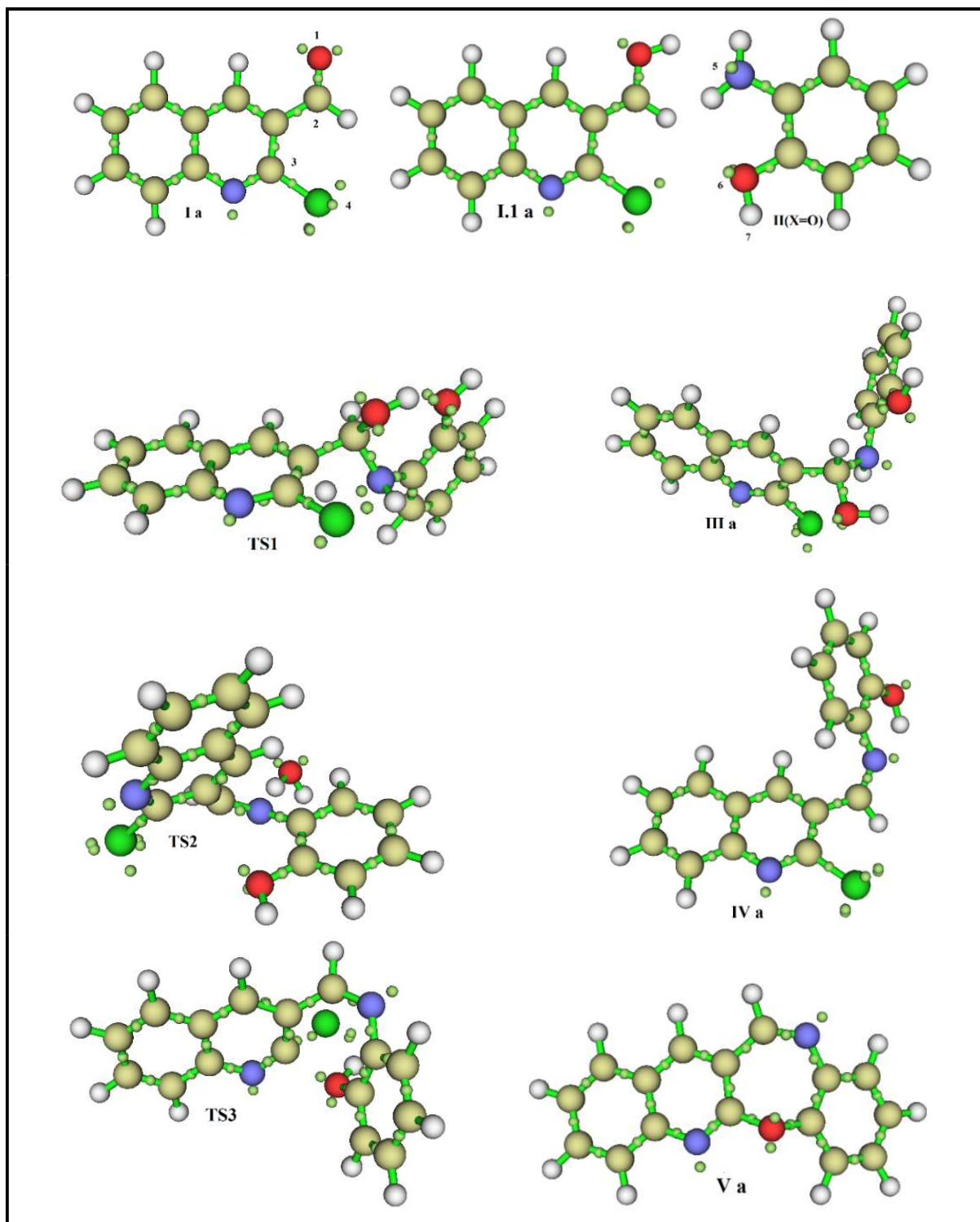
الإلكتروني (ELF)، عند النقاط الحدية على سطح الطاقة الكامنة للمركبات الداخلة و الخارجة من التفاعل بالإضافة إلى المركبات الوسيطة وهذا للحصول على معلومات إضافية عن تطور توزيع كثافة الإلكترون للجزيئات خلال مسار التفاعل.

التحليل الطوبولوجي لدالة التمرکز الإلكتروني للمركبات I a ، I.1 a ، II ، TS1 ، III a ، TS2 ، IV a ، TS3 ، V a يهدف إلى فهم المزيد عن الطبيعة الإلكترونية وإعادة ترتيب الشحنات على طول هذه العملية (cycloaddition) القطبية وكذلك خصائص ونوع الروابط الجديدة، كما يعتبر هذا النوع من التحليل رابطاً مباشراً بين توزيع كثافة الإلكترون والتركيب الكيميائي [1].

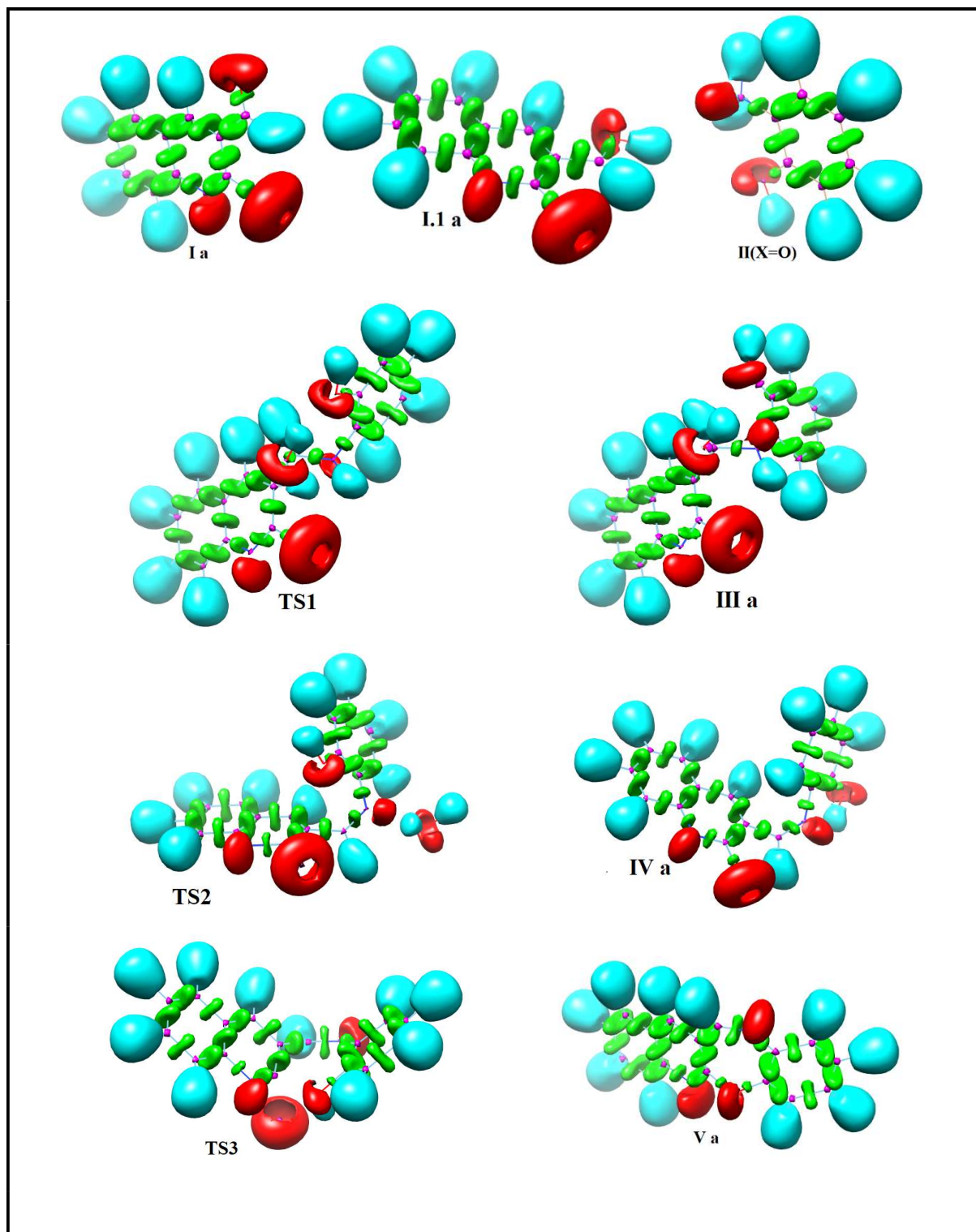
يضم الجدول 1.4 نسبة شغل أحواض التكافؤ الأكثر بروز N (الأحواض التي توجد في المنطقة التي تتضمن الذرات التي تشكل الروابط الكيميائية) للمركبات المذكورة أعلاه. الرسم التوضيحي لتطورات نسبة الشغل الإلكتروني للأحواض خلال مسار التفاعل موضح في الشكل 2.4.

قمنا بوضع ترقيم للذرات التي توجد في منطقة تشكل الروابط الكيميائية من 1 إلى 7 لتسهيل شرح آلية تشكيل روابط جديدة. بالنسبة لألوان الذرات كان كالتالي:

- ذرة الأكسجين باللون الأحمر،
- ذرة الأزوت باللون الأزرق،
- ذرة الكلور باللون الأخضر،
- الهيدروجين ذرات صغير باللون الرمادي
- الذرات ذات اللون البني هي ذرات الكربون.
- الكرات الخضراء الصغير هي عبارة عن الجادبات والتي تمثل نسبة الشغل الإلكتروني للأحواض.



الشكل 2.4: نسبة الشغل الإلكتروني للأحواض خلال مسار التفاعل



الشكل 3.4: مجالات تمرکز (ELF)، ممثلة بقيمة متساوية السطح  $ELF = 0.83$ .

يوضح الشكل 3.4 مجالات تمرکز (ELF)، ممثلة بقيمة متساوية السطح  $ELF = 0.83$ . بالنسبة لألوان الأحواض كان كالتالي:

- الأحواض أحادية التشبيك  $V(X)$  تتوافق مع المناطق غير مرتبطة [5] (والذي يشير في تمثيل لويس إلى زوج الإلكترونات الحرة [6]) وتأخذ اللون الأحمر.
  - الأحواض ثنائية التشبيك  $V(X,Y)$  وتوجد في مناطق الارتباط [5] ( $C-X$  و  $C-C$ ) وتأخذ اللون الأخضر.
  - الأحواض البروتونية ثنائية التشبيك ( $X-H$  و  $C-H$ ) تأخذ اللون الأزرق.
  - النقاط البنفسجية تمثل الذرات.
- إن وجود حوض أحادي التشبيك بمركز الكربون هو نتيجة للهندسة المستوية، بسبب تهجين  $sp^2$  لذرة الكربون المقابلة.
- نسبة شغل أحواض التكافؤ المرتبطة بمناطق الذرات الأكثر تفاعلاً للجزيئات المشاركة في هذا التفاعل من بين المعاملات المهمة التي يمكن الاعتماد عليها لتسهيل شرح آلية تشكيل الروابط الجديدة.
- الجدول 1.4: نسبة شغل أحواض التكافؤ الأكثر بروزاً للمركبات المدروسة.

الأحواض	نسبة شغل أحواض التكافؤ $N [e^-]$							
	I a et II	I.1 a	TS1	III.1 a	TS2	IV a	TS3	V a
d (C2-N5)	-----	-----	1.52	146	1.33	1.28	1.28	1.28
d (C3-O6)	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	1.37
V(O1,C2)	2.37	1.78	1.39	1.29	----	----	-----	-----
V(C3,C14)	1.43	1.52	1.54	1.43	1.44	1.44	-----	-----
V(O1)	2.60	4.05	2.40	2.44	2.51	-----	-----	-----
V'(O1)	2.58	-----	2.28	2.39	2.24	-----	-----	-----
V(C3)	-----	-----	-----	-----	-----	-----	0.52	-----
V(C14)	2.70	2.80	3.04	x23.13	x23.00	x23.04	x21.25	-----
V'(C14)	3.34	3.51	3.26	x23.12	x23.23	x23.21	x22.90	-----
V''(C14)	0.17	3.51	3.04	0.13	0.15	0.12	x23.34	-----
V(C2,N5)	-----	-----	1.80	1.67	2.97	2.99	2.96	2.97
V(C3,O6)	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	1.42
V(O6,H7)	1.61	-----	1.62	1.62	1.62	1.65	1.83	-----
V(N5)	1.90	-----	1.77	1.94	----	2.60	2.64	2.56
V(O6)	2.33	-----	2.30	2.22	2.41	2.03	1.24	2.69
V'(O6)	2.32	-----	2.21	2.42	2.21	2.56	2.96	2.09
V'(O6)	-----	-----	0.13	-----	-----	-----	----	-----

تعطى المسافات بالأنغستروم  $\text{Å}$  ، وقيم نسبة شغل أحواض ب  $e^-$  .  
تم تحليل الجدول والرسوم الموضح في الأشكال أعلاه في مايلي:

## أولاً: خصائص التركيب الإلكتروني للمتفاعلات

أحواض التكافؤ الأساسية للمتفاعلين I a و I.1 a هي:

• ذرة الأكسجين O1 في المركب I a ذات التوزيع الإلكتروني  $s^2s^22p^2_xp^2^1_y p^2^1_z$ . المرتبطة بذرة الكربون C2 تملك حوضين أحاديي التشبيك  $V(O1)$  و  $V'(O1)$  حيث نسبة شغل الأحواض الكلية (population totale) تقدر بـ  $5.18e^-$ . وهذا لاحتوائها على مزدوجين إلكترونيين منفردين ( $p^1_z$  و  $p^1_y$ )، بالمقابل تملك O1 حوض واحد فقط في المركب I.1 a بسبب ارتباطها بالبروتون وسنلاحظ زيادة هذه الاحواض خلال التفاعل بسبب زيادة الإلكترونات المنفردة وهذا دلالة على انفصال O1 عن C2 (كسر الرابطة C2-O1).

ذرة الكلور Cl 4 ذات التوزيع الإلكتروني  $s^323p^2_xp^3^2_y p^3^1_z$ . المرتبطة بذرة الكربون C3 تملك ثلاث احواض أحادية التشبيك  $V(Cl4)$ ،  $V'(Cl4)$  و  $V''(Cl4)$  حيث نسبة شغل الأحواض الكلية (population totale) تقدر بـ  $6.21e^-$  و  $9.82e^-$  في المركبين I a و I.1 a على التوالي. وسنلاحظ زيادة عدد هذه الأحواض خلال مسار التفاعل دلالة على انفصال Cl 4 عن C3. هذه الاحواض تنزل على الخصائص الإلكترونية للمتعامل I a.

• الحوض  $V(O1,C2)$  ,  $N=2.37e^-$

• الحوض  $V(C3,Cl4)$  ,  $N=1.43e^-$

الحوضين ثنائيي التشبيك السابقين سيختفيان خلال مسار التفاعل.

أحواض التكافؤ الأساسية للمتعامل II (O) هي:

• ذرة النيتروجين N5 ذات التوزيع الإلكتروني  $s^2s^22p^1_xp^2^1_y p^2^1_z$ . تملك حوض أحاديي التشبيك  $V(N5)$  حيث  $N=1.90e^-$ .

وسنلاحظ اختفاء هذه الاحواض خلال التفاعل بسبب تكوين روابط مع C2.

• حوضين أحاديي التشبيك  $V(O6)$  و  $V'(O6)$  على ذرة الأكسجين O6 حيث نسبة شغل الأحواض الكلية تقدر بـ  $4.65e^-$ . وسنلاحظ تغير نسبة شغل الأحواض الكلية لهذه الأحواض خلال التفاعل دلالة على تخلي O6 عن H ثم نقصانها بسبب تكوين رابطة مع C3. هذه الأحواض تنزل على الخصائص النيوكليوفيلية للمتعامل (II)

هذه النتائج تتفق مع النتائج المتحصل عليها في التحاليل السابقة.

### ثانياً: التحليل الطوبولوجي خلال مسار التفاعل

تخضع الرابطة بين المجموعة المراد استبدالها وذرة الكربون المركزية C2 لعدة تغيرات خلال مسار التفاعل أهمها:

- في المركب (I.1) تتحول الرابطة التساهمية (C2—O1) إلى رابطة مستقطبة ويلاحظ هذا من الشكل ومن قيمة N التي تغيرت من  $(2.37e^-)$  إلى  $(1.78 e^-)$  وتبقى تنقص تدريجياً في المركبات الأخرى حتى تختفي كلياً عند (ST2).
- عند المركب (ST1) يلاحظ ظهور الحوض  $V(C2,N5)$  ( $N=1.80e^-$ ) الدال على تشكل الرابطة C2-N5 . بحيث يتم مهاجمة العامل النيوكليوفيلي لأيون الكربونيوم بعد تكونه مباشرة وبسرعة.

تجدر الإشارة هنا إلى أنه في هذه الحالة الانتقالية تكون ذرة الكربون المركزية والعامل النيوكليوفيلي والمجموعة المغادرة في مستوى واحد وتكون المسافة بين الذرة المركزية وكلا من المجموعة المغادرة و العامل النيوكليوفيلي متساوية تقريباً. وكما أن الشحنة السالبة تتوزع في الحالة الانتقالية بين مجموعة الأكسجين و النتروجين وهذا ما أدى لظهور  $V(N5)$

وهذا يتوافق مع اقتراح العالم Ingold [7] أن الحالة الوسطية والتي يقوم العامل النيوكليوفيلي فيها بمهاجمة المادة المتفاعلة تبدأ بارتباط العامل النيوكليوفيلي جزئياً إلى ذرة الكربون المركزية التي تحمل المجموعة المغادرة، وفي الوقت نفسه تظل الذرة المغادرة متصلة جزئياً بذرة الكربون المركزية.

- في المركب III a تراجع في قيمة N للرابطة (O1-C2) دلالة عن بداية تفككها.
- عند المركب (ST2) اختفاء الحوض  $V(O1,C2)$  بسبب انفصال O1 عن C2 بعد تحرر الماء.
- الزيادة في قيمة N للحوض  $V(C2,N5)$  دلالة عن تكوين الرابطة الثنائية (C2-N5).
- في المركب IV a استقرار في قيم N للأحواض واختفاء  $V(O1)$  الذي تحول مع جريء الماء.

تخضع الرابطة بين المجموعة المراد استبدالها و ذرة الكربون المركزية C3 لعدة تغيرات خلال مسار التفاعل أهمها:

- في المركب ST3 حيث  $d(C2-N5) = 1.28 \text{ \AA}$  نلاحظ اختفاء الحوض  $V(C3,Cl4)$  بسبب انفصال C3 عن Cl4 جزئيا (أيونات متقاربة) حيث يحيط بكل أيون مجموعة من الأحواض الأحادية التشبيك  $V(C3)$  وكما نلاحظ زيادة في نسبة الشغل في الاحواض  $V(Cl4)$  مما سيؤدي إلى تباعدها عن بعضها البعض.
- ظهور  $V(C3)$  يسبب تعديل الهندسة المستوية بسبب تهجين  $sp^2$  لذرة الكربون المقابلة، وهو تغيير ضروري لتشكيل الرابطة الجديدة
- في المركب V a ، يلاحظ اختفاء كل من  $V(O6,H7)$   $V(C3)$  تزامنا مع ظهور الحوض  $V(C3,O6)$  ( $N=1.42e^-$ ) الدال على تشكل الرابطة C3-O6 ،  $d(C3-O6)=1.37\text{A}^\circ$ .
- وأخيرا، في المركب V a التحليل ELF يبين وجود حوضين ثنائي التشبيك  $V(C2,N5)$ ،  $V(C3,O6)$  حيث نسبة شغل هذه الاحواض تقدر ب  $2.97e^-$  و  $1.42e^-$  على التوالي. هذه الأحواض توافق تكوين الرابطين الجديدتين  $(C2-N5)$  و  $(C3-O6)$

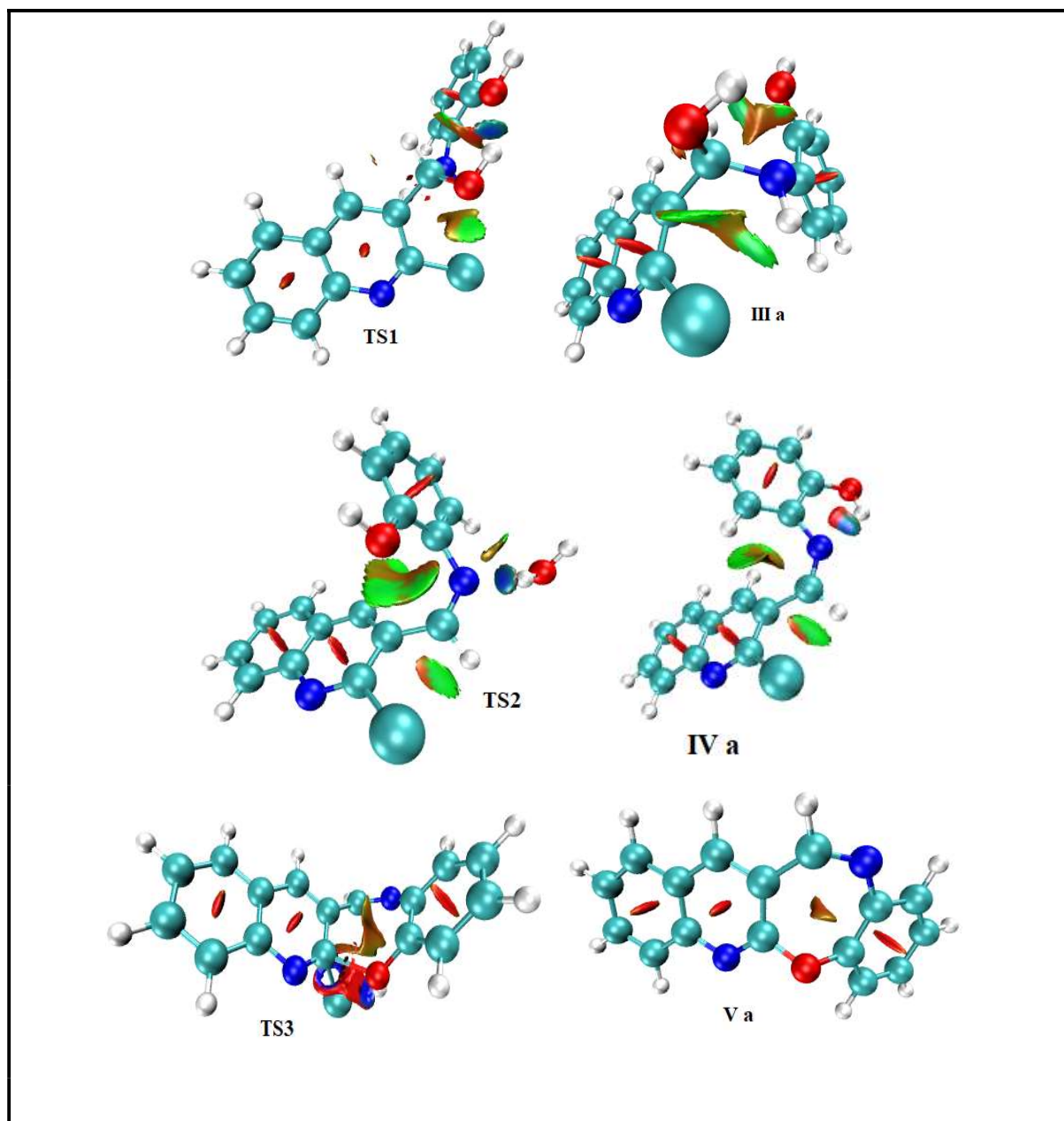
#### IV. 3.3. تحليل مؤشر التفاعلات غير التساهمية NCI

كما سبق وأن رأينا أن الطاقات النسبية للحالات الانتقالية والمركبات الناتجة منخفضة جدا، وكذلك بالنسبة لطاقة التنشيط للتفاعلات الحاصلة بين المتفاعلين I و II. وعليه فإن استقرار هذه المركبات الجزيئية راجع لوجود أنواع معينة من التفاعلات الكهروستاتيكية أو غير التساهمية. التحليل للبنيات الفراغية للمركبات الناتجة عن المتفاعلين الكيميائيين (I و II) وكذلك للحالات الانتقالية (ST1 ، TS2 و ST3)، يظهر احتمال تشكل روابط هيدروجينية أو غيرها في بعض المناطق خلال مسار التفاعل. وهذا ما يفسر قوة استقرار هذه الجزيئات.

ومن أجل التأكد من وجود هذه الروابط الهيدروجينية وتفاعلات غير تساهمية في هذه المركبات، قمنا بإجراء تحليلا طوبولوجيا للتفاعلات غير تساهمية (NCI) والموضحة في الشكل 2.4.

تم استخدام مؤشر التفاعلات غير التساهمية لتصوير التفاعلات غير التساهمية في الفضاء ثلاثي الأبعاد. حيث سيتم تمثيل الروابط على النحو التالي:

- الروابط الهيدروجينية تمثل بأقراص بيضوية باللون الأزرق.
- تفاعلات من النوع VanderWaals ستكون مساحات باللون الأخضر.
- التفاعلات من نوع التنافر تظهر كبقع باللون الأحمر.



الشكل 4.4 : ميل السطوح المتساوية NCI

التحليل الطوبولوجي للتفاعلات غير تساهمية (NCI) الموافق ل TS1، III a، TS2، IV a، TS3، V a يظهر ما يلي:

من هذا الشكل، يمكننا أن نرى أن التفاعلات من النوع فان دير فالس (VanderWaals) ممثلة بالمساحات الخضراء أو البنية مما يدل على أن كثافة الإلكترون في هذه المنطقة منخفضة، وروابط الهيدروجين ممثلة بأقراص بيضوية زرقاء تقع دائما بين ذرة الهيدروجين وذرة أخرى، وقوى التناثر يتم تصورها من خلال البقع الحمراء الموجودة غالبا في مركز الحلقات.

• ST1: وجود مساحات خضراء صغيرة بين الشظايا I و II. تتوافق هذه المساحات مع وجود تفاعلات غير تساهمية ضعيفة مثل تفاعلات قوى فان دير فالس أما المساحات الزرقاء فهي تدل على وجود روابط هيدروجينية وهي تقع بين H...O.

• III a: نلاحظ انحصار المساحات الخضراء بين ذرة هيدروجين تحوي شحنة جزئية موجبة وذرة عالية الكهربية وهي الكلور تحوي شحنة جزئية سالبة (غير مرتبطة تساهميا بذرة الهيدروجين المذكورة) ومع ذلك لا يمكن اعتبارها رابطة هيدروجينية نظرا لبعدها المسافة بين الذرتين المذكورتين وعليه فهي تخص تفاعلات قوى فان دير فالس. كما يمكننا وضع نفس الملاحظة بالنسبة للمساحة المحصورة بين ذرة هيدروجين وذرة الاكسجين.

• ST2: إضافة إلى المساحات الخضراء الموجودة في المركب السابق، نلاحظ ظهور دائرة زرقاء تدل على وجود رابطة هيدروجينية بين بروتون الماء المنزوع وذرة الأزوت.

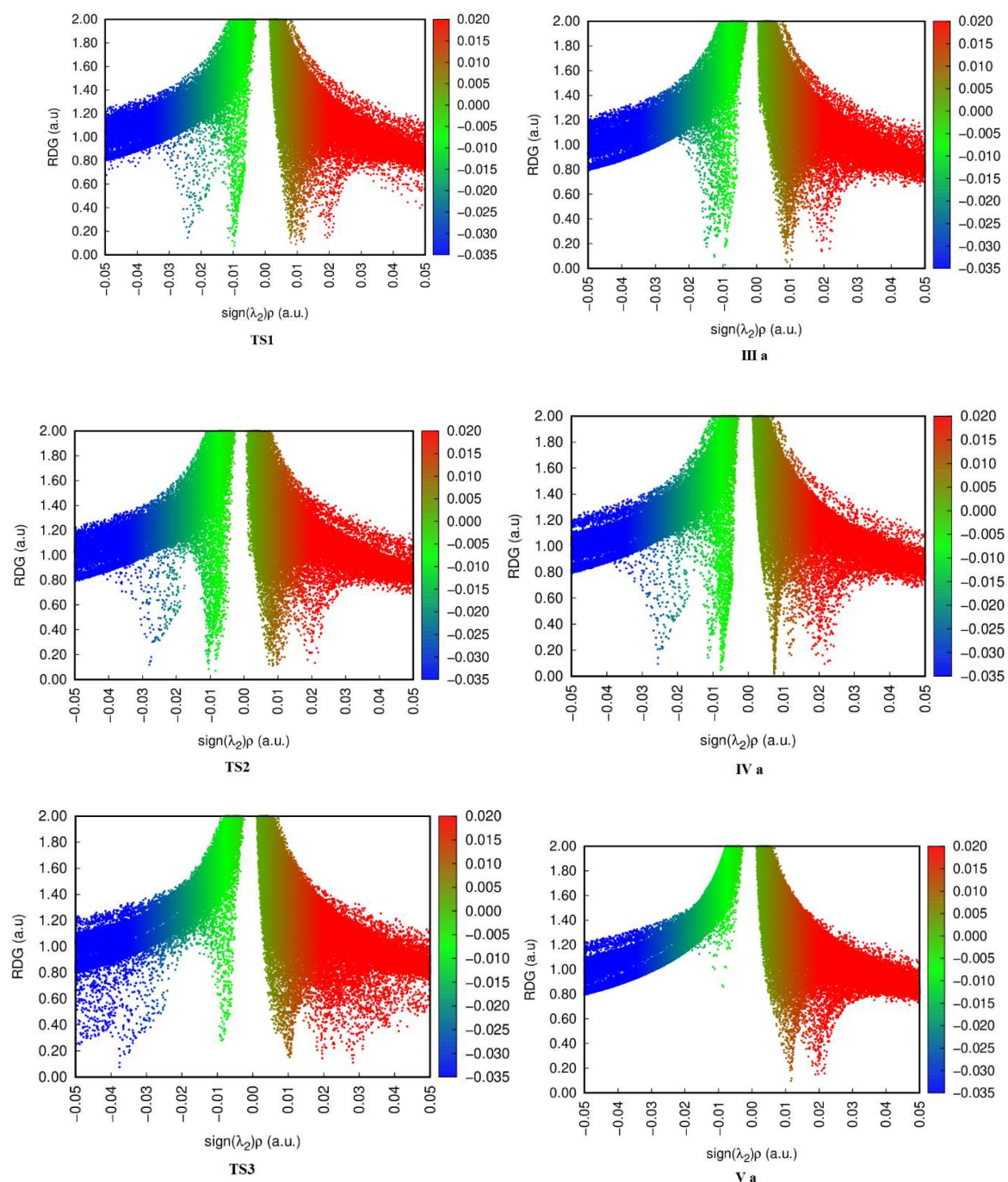
• IV a: اعتدال الوضع الفراغي للجزء أدى من جديد إلى ظهور رابطة هيدروجينية بين بروتون المرتبط بالأكسجين وذرة الأزوت السابقة.

• ST3: المساحة البيضوية الزرقاء بين ذرة الكلور وذرة الهيدروجين تدل على وجود رابطة هيدروجينية في هذه المنطقة. أما الزيادة من اللون الأزرق فتشير إلى التفاعل الكهروستاتيكي أو أن تأثير الرابطة في المنطقة المقابلة أقوى، ويشير اللون الأحمر إلى تأثير إعاقة أكثر كثافة. تشير المنطقة الخضراء إلى كثافة إلكترون منخفضة، تتوافق مع تفاعل فان دير فالس.

• V a: اختفاء تام للمساحات الملونة باستثناء الحمراء وهذا نظرا لوصول الجزء إلى حالة الاستقرار.

• بالرجوع دائما للبنية الفراغية للمركبات الناتجة وكذلك للحالات الانتقالية، يظهر احتمال وجود روابط هيدروجينية في بعض المناطق خلال مسار التفاعل لم تظهر من خلال ميل السطوح المتساوية، قد يعود ذلك لاختفائها بمساحات ملونة أخرى، وعليه فقد قمنا برسم مخطط الميل المختزل للكثافة

الملون (RDG) للتأكد والتوضيح أكثر. يوضح الشكل 3.4 الميل المختزل للكثافة للمركبات الناتجة وكذلك للحالات الانتقالية.



الشكل 5.4 : الميل المختزل للكثافة (RDG)

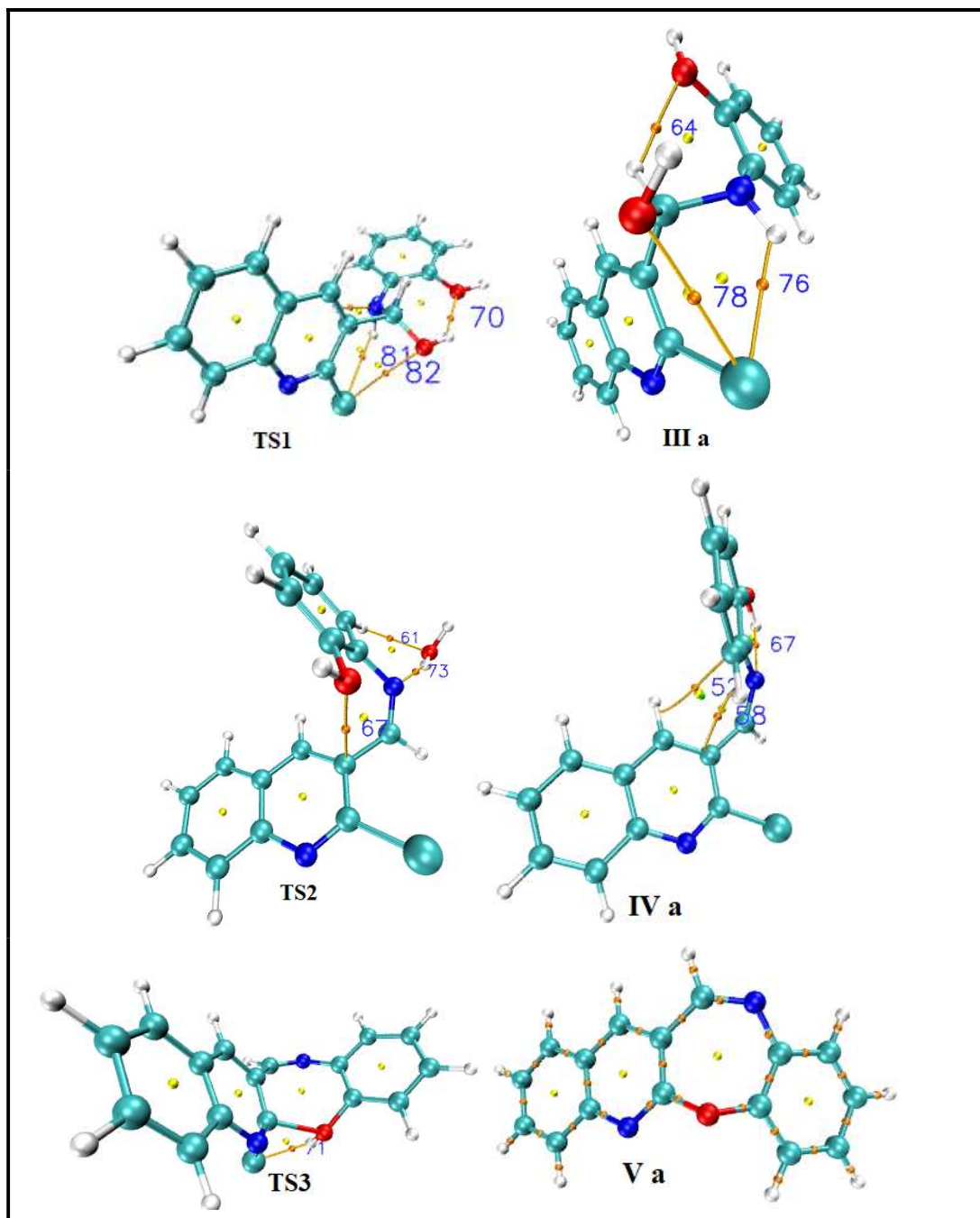
تظهر أسطح الميل المختزل للكثافة الملون في الشكل أعلاه بوضوح المناطق المكانية وأنواع التفاعلات الضعيفة الموجودة في كل متفاعل. ويمكن من خلالها وضع بعض الملاحظات والتي تتفق مع ما لاحظناه من خلال أشكال ميل السطوح المتساوية NCI.

- التفاعلات من النوع فان دير فالس ممثلة بالمناطق الخضراء، وهي موجودة في جميع الجزيئات، إلا أن تأثيرها تضاعف في الجزيء V a بسبب قوى الشد الموجودة بشكل دائم نظرا لاستقرار هذا الأخير.
- روابط الهيدروجين ممثلة بالمناطق الزرقاء، تقل في الجزيء V a بسبب اختفاء بعض الذرات عالية الكهرسلبية.
- قوى التنافر يتم تصورها من خلال المناطق الحمراء. وتكون أكثر كثافة خلال الحالات الانتقالية، بسبب وجود حالة عدم استقرار في هذه الجزيئات.
- وجود روابط الهيدروجين في المركب III a والتي لم يتم رؤيتها خلال ميل السطوح المتساوية.

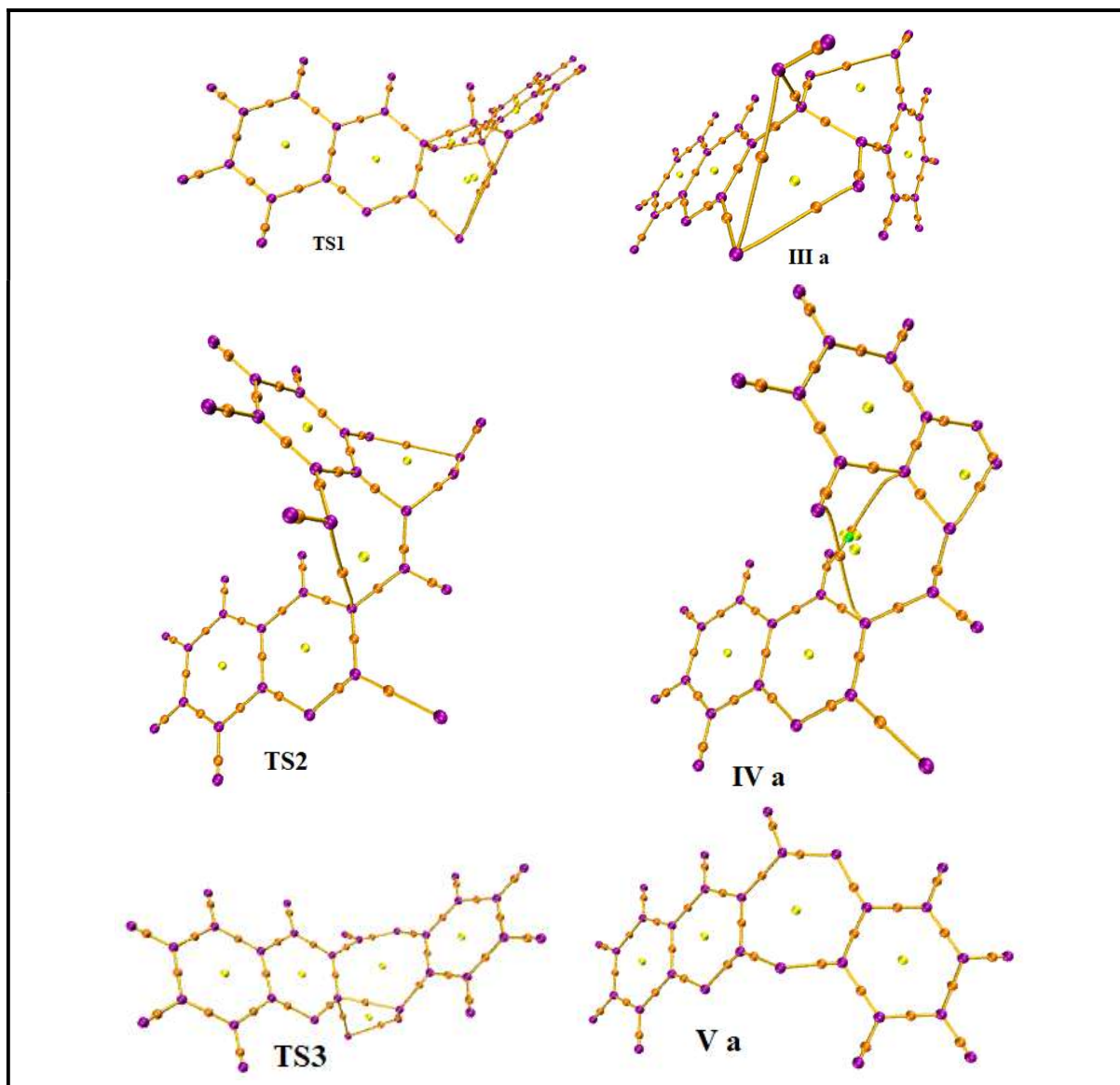
#### IV. 4.3. التحليل الطبولوجي للذرات في الجزيئات QTAIM

كما رأينا في التحليل السابق أن الجزيئات اعتمدت في ثباتها على وجود روابط هيدروجينية داخلية، وقد أظهرت الدراسات بأن المعاملات الطبولوجية، مثل نقاط الرابطة الحرجة ونقاط الحلقة الحرجة، يمكن أن توظف لقياس مدى قوة الرابطة الهيدروجينية [8].  
للتحقق من القوة الضعيفة لهذه الروابط الهيدروجينية، قمنا بالتحليل الطبولوجي لكثافة الإلكترون في منطقة الترابط للمركبات III a، IV a، V a، ST1، TS2، ST3.

معاملات QTAIM للنقاط الحرجة (CPS) الموجودة عند نقاط الترابط للمركبات المذكورة سابقا تم جمعها في الجدول 2. بينما يضم الشكلين 4.4 و 5.4 التمثيل ثلاثي وثنائي الأبعاد للنقاط الحرجة في التحليل QTAIM على التوالي.



الشكل 6.4 : التمثيل ثلاثي الأبعاد النقاط الحرجة في التحليل QTAIM



الشكل 7.4 : التمثيل ثنائي الأبعاد للنقاط الحرجة في التحليل QTAIM

الجدول 2.4 : معاملات QTAIM للنقاط الحرجة (CPs)

	منطقة الترابط	النوع	$\rho_{bcp}$	$\nabla^2 \rho_{bcp}$	$H_{bcp}$
TS1	H...N	64 (3,-1)	0.0835	0.1368	-0.1683
	H...O	70(3,-1)	0.0248	0.0826	-0.00048
	H...Cl	81 (3,-1)	0.0096	0.0379	0.0018
	O...Cl	82 (3,-1)	0.0102	0.0380	0.00104
III a	H...O	64(3,-1)	0.1534	0.0543	0.0007
	H...Cl	76(3,-1)	0.0125	0.0467	0.0017
	O...Cl	78(3,-1)	0.0094	0.0356	0.0012
TS2	H...O	61(3,-1)	0.0110	0.0360	0.0007
	O...C	67(3,-1)	0.0106	0.0377	0.00095
	H...N	73 (3,-1)	0.0283	0.0779	-0.00095
IV a	H...C	52(3,-1)	0.0073	0.0284	0.0015
	H...C	58(3,-1)	0.0078	0.0285	0.0016
	H...N	67(3,-1)	0.0260	0.0864	0.00031
TS3	H...Cl	71(3,-1)	0.0380	0.1057	-0.00307
V a	-----	-----	-----	-----	-----

أظهرت العديد من الدراسات أن قوة التفاعل، ولا سيما رابطة الهيدروجين، يتم التعبير عنها بخصائص النقطة الحرجة للرابطة  $H \cdots X$  [9,10]. حيث ترتبط الزيادة في قوة هذه الرابطة بزيادة كثافة إلكترونها  $(\rho)$ . كما أن زيادة كثافة الطاقة الحركية  $G_{bcp}$  تؤدي إلى نقص الطاقة الكامنة  $V_{bcp}$  وهذا ما يسبب انخفاض كثافة الطاقة الإلكترونية  $H_{bcp}$  في النقطة  $bcp$  [11]. أما العلاقة بين قوة الارتباط ولا بلاسيان فهي جد معقدة، فعند أضعف رابطة هيدروجينية يأخذ لا بلاسيان قيمة موجبة تتخفف بزيادة قوة هذا الترابط، في حين تكون قيمة سالبة من أجل الرابطة الهيدروجينية الأقوى.

من خلال النتائج المدونة في الجدول أعلاه، لمعاملات QTAIM، يلاحظ أن كل من الكثافة الإلكترونية  $\rho$  و الطاقة الإلكترونية  $H_{bcp}$  تأخذ قيم منخفضة جدا كما يأخذ لا بلاسيان قيمة موجبة وهذا يشير إلى أن هذه النقاط الحرجة (3,-1) توافق روابط هيدروجينية ضعيفة جدا. ويتفق هذا مع التحليل NCI.

انخفاض كثافة الطاقة الإلكترونية  $H_{bcp}$  في بعض النقاط في الحالات الانتقالية دليل على زيادة كثافة الطاقة الحركية خلال هذه المرحلة والتي تتميز بعدم الاستقرار.

بما أن موقع ذرة النتروجين في الجدول الدوري يجعلها أقل سالبية من ذرة الأكسجين فهذا يجعل قابلية ارتباط الزوج الإلكتروني الحر في ذرة النتروجين أكثر منها في ذرة الأكسجين ولهذا السبب فإن الخواص الأيونية للرابطة (H-N) هي أقل منها في الرابطة (H-O) وأن الروابط الهيدروجينية التي تتكون مع النتروجين تكون أضعف مما هي مع الأكسجين، وقد أوضحت قيم الجدول اعلاه ضعف الرابطة الهيدروجينية مع النتروجين مقارنة بمثلتها مع الاكسجين.

كما يمكننا من خلال هذا التحليل دراسة قوة الروابط المتشكلة خلال هذا التفاعل الكيميائي وهي مبينة في الجدول 3.4.

### الجدول 3.4: معاملات QTAIM للنقاط الحرجة (CPs)

	منطقة الترابط	النوع	$\rho_{bcp}$	$\nabla^2 \rho_{bcp}$	$H_{bcp}$
V a	C-N	62(3,-1)	0.375	-0.754	-0.648
	C-O	45(3,-1)	0.283	-0.528	-0.430

زيادة الكثافة الإلكترونية  $\rho$  تدل على قوة هذه الروابط المتشكلة. كما أن زيادة كثافة الطاقة الإلكترونية  $H_{bcp}$  في النقطة  $bcp$  وهذا بسبب انخفاض الطاقة الحركية  $G_{bcp}$  وزيادة الطاقة الكامنة  $V_{bcp}$  وهذا لزيادة الاستقرار. يأخذ لابلاسيان قيمة سالبة من أجل الرابطة الأقوى.

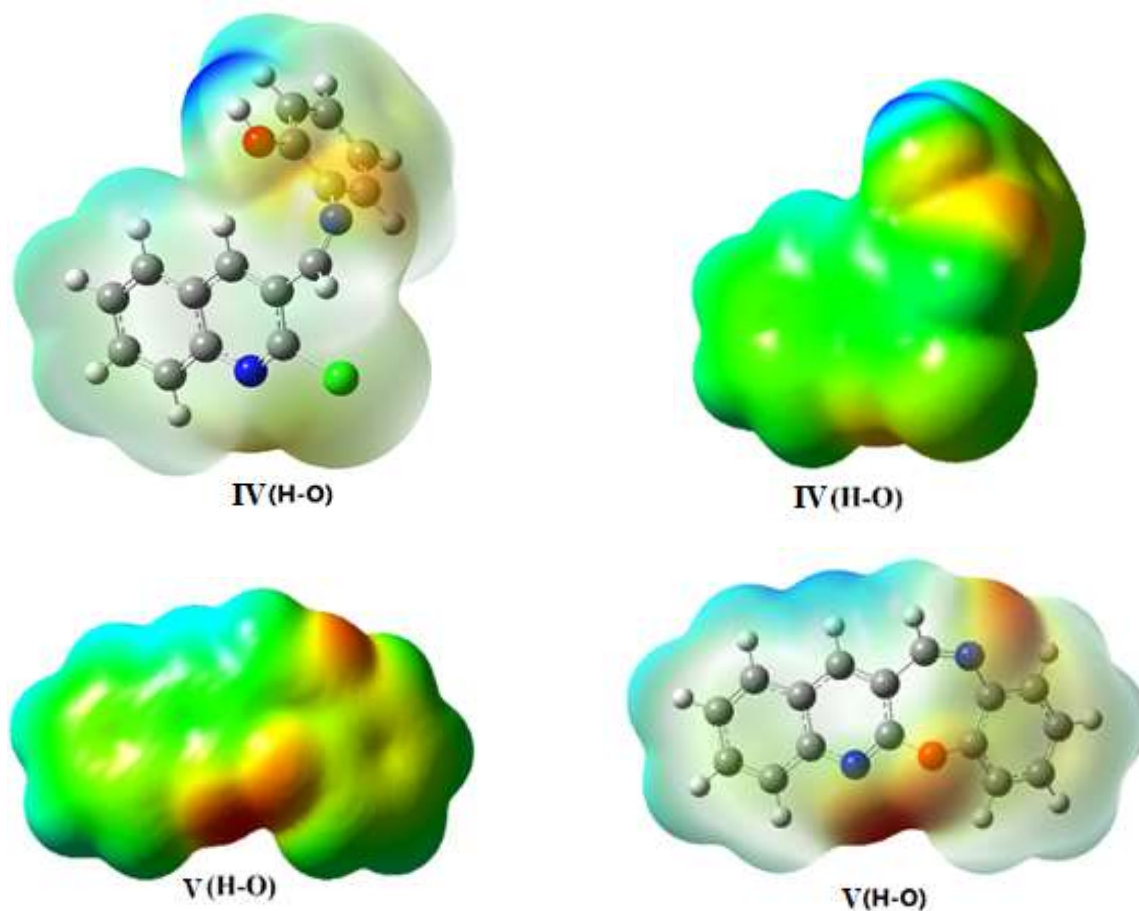
### IV. 5.3. تحليل التفاعلات الكهروستاتيكية

نظرا للاستقرار الكبير للمواد الناتجة عن التفاعل وكذلك الحالة الانتقالية، واعتمادا على أن الروابط الهيدروجينية هي روابط ضعيفة جدا، أجرينا تحليلا للتفاعلات الكهروستاتيكية المحتملة الأخرى مثل تفاعلات ثنائي القطب-ثنائي القطب والتفاعلات الكهروستاتيكية الداخلية لشرح استقرار هذه الأنظمة الجزيئية من ناحية، وعزم ثنائي القطب من جهة أخرى.

الجدول 4.4: عزم ثنائي القطب للجزيئات الناتجة.

Produit/	Dipole moment $\mu$
I(H)	5.9332 Debye
II(O)	1.2767 Debye
IV	3.7454Debye
V	3.2926Debye

من خلال قيم في الجدول أدناه نلاحظ أن عزم ثنائي القطب للمواد الناتجة أقل منه للمواد المتفاعلة وهذا راجع وجود بعض التفاعلات ثنائية القطب في المواد الناتجة عن التفاعل والتي بفضلها يحدث استقرار للنظام. كما أن خريطة الكثافة الإلكترونية للنواتج توضح كذلك وجود تفاعل إلكتروستاتيكي.



#### الشكل 8.4: خريطة الكثافة الإلكترونية للنواتج

المنطقة الخضراء، بين الأحمر والأزرق، لا تحمل شحنات وفي هذه المنطقة الخضراء تكون الرابطة تساهمية. أما طرفا الجزيء الأحمر والأزرق فيدلان على قطبية الجزيء يتلقى الإلكترون فيل خلال الحالة الانتقالية ST1 شحنة مقدارها  $0.305 e$  ويصبح مشحن سالب. أما مجموعة الأمين فتصبح حاملةً لشحنة موجبة، وتتلون الخريطة في هذه المنطقة باللون الأزرق دليلاً على الفقر الإلكتروني أو وجود شحنة كهربية موجبة. يكون الارتباط بين N-C عن طريق رابطة قطبية وهذا ما أدى الى تلوّن السطح باللون الأحمر في منطقة الروابط. هذه القيم العالية للشحنة تشير إلى أن هذه التفاعلات لها خصائص قطبية قوية ، أما خلال ST2 فالشحنة المتبادلة هي  $0.055e$ .

## المراجع

- [1] Becke AD, Edgecombe KE. A simple measure of electron localization in atomic and molecular systems. *J Chem Phys* 1990;92:5397–403.
- [2] Piquemal J, Pilmé J, Parisel O, Gérard H, Fourré I, Berges J, et al. What can be learnt on biologically relevant systems from the topological analysis of the electron localization function? *Int J Quantum Chem* 2008;108:1951–69.
- [3] Johnson ER, Keinan S, Mori-Sánchez P, Contreras-García J, Cohen AJ, Yang W. Revealing noncovalent interactions. *J Am Chem Soc* 2010;132:6498–506.
- [4] Bader RF. *Atoms in Molecules: a quantum theory*, International series of monographs on chemistry, 22, Oxford University Press, Oxford Henkelman G, Arnaldsson A, Jónsson H (2006) A fast and robust algorithm for Bader decomposition of charge density. *Comput Mater Sci* 1990;36:354–60.
- [5] Silvi B. The synaptic order: a key concept to understand multicenter bonding. *J Mol Struct* 2002;614:3–10.
- [6] Lewis GN. The atom and the molecule. *J Am Chem Soc* 1916;38:762–85.
- [7] Laidler KJ. A glossary of terms used in chemical kinetics, including reaction dynamics (IUPAC Recommendations 1996). *Pure Appl Chem* 1996;68:149–92.
- [8] Bader RFW. *Atoms in Molecules: A Quantum Theory*, Claren 1990.
- [9] Rozas I, Alkorta I, Elguero J. Behavior of ylides containing N, O, and C atoms as hydrogen bond acceptors. *J Am Chem Soc* 2000;122:11154–61.
- [10] Grabowski SJ, Sokalski WA, Dyguda E, Leszczyński J. Quantitative classification of covalent and noncovalent H-bonds. *J Phys Chem B* 2006;110:6444–6.
- [11] Grabowski SJ. What is the covalency of hydrogen bonding? *Chem Rev* 2011;111:2597–625.

# الخلاصة العامة

---

## الخلاصة العامة

في هذا العمل، أجرينا دراسة حسابية باستخدام أحد طرق كيمياء الكم وهي DFT على المستوى النظري B3LYP/6-31G(d) لتكوين الحلقات غير المتجانسة المكثفة رباعية الحلقات المكونة من سبع ذرات أنا وهي البنزو/ أوكسا/ثيا/ديا/زيبينات المندمجة مع الكينولين. حيث تم تسليط الضوء على آليات التفاعل لهذه التفاعلات، ولفهم أفضل للعوامل التي تتحكم في التفاعل استخدمنا مجموعة من الحسابات تعتمد على عدد من المفاهيم الكيميائية المستنبطة من نظرية الكثافة الوظيفية وقد كانت النتائج كالتالي:

- ساعدتنا الدراسات الفراغية للمركبات الداخلة في التفاعل والمركبات الناتجة منه على توقع ميكانيكية التفاعلات الحاصلة وكذلك الحصول على الشكل الهندسي الأمثل الأقل طاقة أي الأكثر استقرار.
- تعرفنا من خلال حسابات نظرية المدارات الجزيئية الحدودية على الخواص الكيميائية للمتفاعلات. كما سمحت لنا معاملات الفعالية الكيميائية بوصف وتوقع سلوك هذه المواد المتفاعلة.
- تمكنا من معرفة أماكن تموضع الإلكترونات في الجزيء والتعرف على المواقع الفقيرة والغنية بالإلكترونات عن طريق خريطة الكثافة الإلكترونية للمتفاعلات.
- قدم الوصف المزدوج للتفاعل الكيميائي معلومات قيمة تتعلق بتأثير المؤشرات الإلكترونية على التفاعل. حيث يشير تحليل مؤشرات التفاعل إلى أن المركبات II (X = O, S, N) تصنف على أنها نيوكليوفيلات جيدة و Ia-c تصنف على أنها إلكتروفيلات جيدة، مما يشير إلى طابع قطبي قوي لهذه التفاعلات، وهي نقطة تؤكدها القيم العالية لنقل الشحنة المحسوبة عند TS المقابل.
- يكشف تحليل مؤشرات التفاعل لوظائف فوكوي وبار (Parr) أن التفاعل الأكثر ملائمة بين مراكز التفاعل على طول هذه التفاعلات القطبية سيحدث بين المركز الأكثر نيوكليوفيلية في النيكلوفيل (X) II، وهو النيتروجين N3 و المركز الأكثر إلكتروفيلية في الإلكتروليفيل I (R)، وهو الكربون C1، وهي نفس النتائج التي تم الحصول عليها من خلال تحليل الوصف المزدوج.
- حساب الطاقات تم من خلال تعيين بنية الحالات الانتقالية. والتي سمحت لنا بتوقع آلية التفاعل
- من وجهة نظر الطاقوية، ليس للمجموعة الاستبدالية R أي تأثير على الكميات الديناميكية الحرارية، في حين أن لـ المستبدل X تأثير ملحوظ خاصة في النواتج النهائية V (R-X)، حيث كانت النواتج (Va-c X = N) هي الأكثر استقرار وتكوينها هو الأسهل.

## الخلاصة العامة

- من أجل فهم العوامل الفيزيائية التي تتحكم في حركية الخطوة الأولى من هذه التفاعلات، تم إجراء حسابات ASM/EDA . تشير نتائج ASM التي تم الحصول عليها لتغيرات R إلى أن طاقة الإجهاد هي العامل الوحيد الذي يتحكم في ارتفاعات حواجز التنشيط.
- كما سمح لنا نموذج إجهاد التنشيط وتحليل تحلل الطاقة (ASM/EDA) بمراقبة العوامل الفيزيائية التي تتحكم في حركية هذه التفاعلات. حيث اظهر نتيجة ASM أن اختلاف المجموعة الاستبدالية R لا يؤثر على  $E_{strain}$  و  $E_{int}$  بحيث يكون لديهم طاقة تنشيط متطابقة مما يشير إلى أن R ليس له أي تأثير على الطاقة. من ناحية أخرى، في حالة اختلاف المستبدل X ، يتحكم  $E_{int}$  في حركية تفاعلات الإضافة الحلقية. يشير تحلل طاقة التفاعل إلى مصطلحاتها المختلفة إلى أن التفاعل المداري والاستقرار الكهروستاتيكي هما العاملان الرئيسيان اللذان يحددان التفاعل  $R = H$  ،  $X = N$  ،

من أجل تحقيق فهم أفضل للتفاعلات الكيميائية بين المتفاعلات ودراسة تشكل الروابط الكيميائية ونوعها. لجأنا لدراسة طوبولوجيا الكثافة الإلكترونية التي يمكن أن تقدم صورة مجهرية وتوفر مستوى من الوضوح للخصائص الداخلية للنظام. طرق التحليل المستعملة هي على التوالي، وظيفة التوقع الإلكتروني (ELF) ، تحليل التفاعلات غير التساهمية (NCI) و نظرية التحليل للذرات في الجزيئات (QTAIM) وقد كانت النتائج كالتالي:

- أثبتنا من التحليل الطوبولوجي ELF تشكيل رابطتين جديدتين خلال مسار التفاعل هما  $d(C3-O6) = 1.37 \text{ \AA}$  و  $d(C2-N5) = 1.28 \text{ \AA}$  على التوالي ، تفسير الرابطة وتكوين الأخرى على طول هذه التفاعلات غير متزامن، مما يسمح باثبات صحة آلية التفاعل المقترحة.
- توصلنا من خلال التحليل الطوبولوجي NCI و QTAIM، بالإضافة إلى MEP إلى ان استقرار المركبات الجزيئية رغم انخفاض الطاقات النسبية للحالات الانتقالية والمركبات الناتجة ، وكذلك بالنسبة لطاقة التنشيط راجع لوجود أنواع معينة من التفاعلات الكهروستاتيكية أو غير التساهمية وكذلك وروابط هيدروجينية.

الملحق

---



# DFT study of the condensation products of 2-chloro-3-formylquinolines with o-aminophenol, o-aminothiophenol and o-phenylenediamine

Nabila Benabila<sup>1,2</sup> · Hafida Merouani<sup>2,3</sup> · Nadjia Latelli<sup>1,2</sup> · Abd Alghani May<sup>4</sup> · Christophe Morell<sup>5</sup> · Lynda Merzoud<sup>5</sup> · Henry Chermette<sup>5</sup>

Received: 22 December 2022 / Accepted: 8 September 2023

© The Author(s), under exclusive licence to Springer-Verlag GmbH Germany, part of Springer Nature 2023

## Abstract

The reaction mechanism for the synthesis of quinoline-fused benzo/dia/oxa/thia/zepines is investigated using the DFT/B3LYP/6-31G(d) method. DFT conceptual reactivity indices analysis allows classification of o-aminophenol (2, X = O), o-aminothiophenol (2, X = S) and o-phenylenediamine (2, X = N) and R-substituted 2-chloroquinoline-3-carbaldehydes (1 ac) as strong electrophiles, suggesting a polar process. Besides, Parr functions and Fukui indices predict the most reactive sites for observed experimentally product formation, in agreement with the dual descriptor analysis. In the energy aspect, there is no effect of the R (R = CH<sub>3</sub>, OCH<sub>3</sub>) substituent on the thermodynamic quantities, whereas the substitution of the X has a remarkable effect. The products (4a–c, X = N) are the most stable, and their cyclizations are the easiest. An extended analysis was performed using the activation strain model/energy decomposition analysis ASM/EDA model. The obtained results indicate that the orbital interaction and electrostatic stabilizations are the principal factors favoring the reaction with X = N. Topological analysis of the electron localization function (ELF) of the bending point structures along the reaction path indicates that the reaction occurs via a non-concerted two-step mechanism.

**Keywords** Benzo/oxa/thia/dia/zepines-fused quinolone · DFT · ELF · ASM/EDA model

## 1 Introduction

In the uninterrupted development of heterocyclic chemistry, now indispensable in organic synthesis, the heterocycle constitutes the basic skeleton in a wide variety of compounds of chemical, biological interest pharmacological and industrial

interest [1, 2]. Heterocyclic compounds constitute an important class of organic molecules [3, 4] and constantly attract the interest of synthetic organic chemists. The search for new methods of heterocycles synthesis is crucial for the development of new compounds with biological potential to satisfy an ever-increasing demand for original molecules, and it is

✉ Hafida Merouani  
h.merouani@univ-batna2.dz; merouani\_hafida@yahoo.fr

✉ Henry Chermette  
henry.chermette@univ-lyon1.fr

Nabila Benabila  
nabila.bennabila@univ-msila.dz

Nadjia Latelli  
nadjia.latelli@univ-msila.dz

Abd Alghani May  
may01dz@yahoo.fr

Christophe Morell  
christophe.morell@univ-lyon1.fr

Lynda Merzoud  
lynda.merzoud@isa-lyon.fr; lyndamerzoud@gmail.com

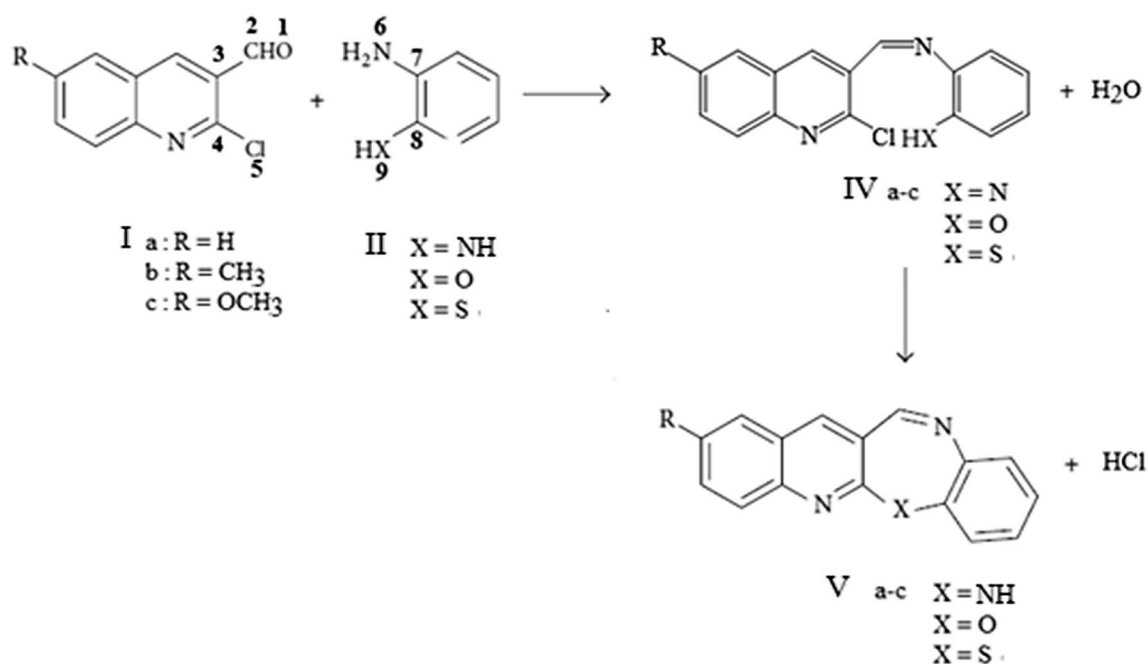
<sup>1</sup> Faculty of Science, Department of Chemistry, University of Msila, BP 166 Ichbilia, 28000 M'sila, Algeria

<sup>2</sup> Laboratoire Chimie Des Matériaux Et Des Vivants: Activité, Réactivité, Université El-Hadj, Lakhdar Batna1, 05001 Batna, Algeria

<sup>3</sup> Faculty of Technology, Common Core Department, University of Ben Boulaid Batna 2, Batna, Algeria

<sup>4</sup> Département de Chimie, Université Frères Mentouri, Route de Ain El Bey, 25017 Constantine, Algeria

<sup>5</sup> University of Lyon, Université Lyon 1 et CNRS UMR 5280, Institut des Sciences Analytiques, 5 rue de la Doua, 69100 Villeurbanne, France



**Scheme 1** The condensation of 2-chloroquinoline-3-carbaldehydes (**I a-c**) with *o*-phenylenediamine (**II**, X = NH), *o*-aminophenol (**II**, X = O) and *o*-aminothiophenol (**II**, X = S)

essential to develop new reaction sequences that are more efficient and selective within a limited number of operations.

Nitrogen heterocycles are of particular interest because they constitute an important class of natural and synthetic products, many of them exhibit important biological activities and unique electrical and optical properties [5–7]. Although condensed seven-membered heterocycles have been the subject of many synthetic studies considering their pharmacological properties, little work has been done on the preparation of tetracyclic derivatives. This is particularly the case in the area that interests us, namely the synthesis of benzoquinoline derivatives.

As new examples of synthetic applications of 2-chloro-3-formylquinolines, several condensed heterocycles have been prepared, among them the synthesis of quinoline-fused benzodiazepines (**V a-c**, X = NH) was attempted for the first time, by Bhanumathi et al. [8], through a reaction of 2-chloro-3-formylquinoline (**I a-c**) with *o*-phenylenediamine (**II**, X = NH) (Scheme 1) to study their pharmacological activity.

The condensation of 2-chloroquinoline-3-carbaldehydes (**I a-c**) with *o*-aminophenol (**II**, X = O) [9] and *o*-aminothiophenol (**II**, X = S) [10] in *N,N*-dimethylformamide (DMF) in the presence of dry potassium carbonate under the conditions adopted by Nielsen and Pedersen [11], quantitatively yielded intermediate imines (**IV a-c**), which were then cyclized with high yields to quino-benzoxazepines (**V a-c**, X = O) and quino-benzothiazepine (**V a-c**, X = S), respectively (Scheme 1), as the main products. The reactions were

carried out at room temperature, and the intermediate imines could not be isolated.

For a better understanding of the factors controlling the reaction, a theoretical approach is carried out by density functional theory (DFT). The activation strain model and energy decomposition analysis (ASM/EDA) allow monitoring the physical factors controlling the kinetics of these reaction. More details about ASM and EDA are given in Sect. 3.4.1.

## 2 Methodology and equations of the used calculation

All geometries were optimized at the B3LYP/6-31G (d) [12, 13] computational level using the Gaussian 09W [14] program. The existence of the transition state was confirmed by the presence of one and only one imaginary frequency, which leads to the formation of the corresponding product. The IRC calculation [15, 16] was carried out in order to verify that the TS is well connected to the two minima (reactants and product). The enthalpy and the free enthalpy of each stationary point were evaluated at  $T = 298.15$  K and at  $P = 1$  atm.

The reactivity of molecules and the mechanisms of reactions are first studied through the analysis of the wave function, which defines the quantum state of the molecular system. For example, the theory of Frontier Orbitals [17, 18] has been very effective in understanding the regioselectivity of organic

reactions, through the study of phase overlap or phase opposition between the highest occupied orbital of the nucleophile and the lowest vacant orbital of the electrophile. Electrophilic power is therefore defined as the energy stabilization due to charge transfer [19–21]:

$$\omega = \frac{\mu^2}{2\eta} \quad (1)$$

The electronic chemical potential  $\mu$  and the global hardness  $\eta$  can be calculated from the energies of the frontier molecular orbitals  $\epsilon_{\text{HOMO}}$  et  $\epsilon_{\text{LUMO}}$  [22–24]:

$$\mu = (\epsilon_{\text{HOMO}} + \epsilon_{\text{LUMO}})/2 \quad (2)$$

$$\eta = \epsilon_{\text{LUMO}} - \epsilon_{\text{HOMO}} \quad (3)$$

In 2008, Domingo's group proposed an empirical (relative) nucleophilicity index ( $N$ ) based on the energy (HOMO) obtained by the Kohn–Sham method [25]. This index is defined as follows [26, 27]:

$$N = \epsilon_{\text{HOMO}}(\text{Nu}) - \epsilon_{\text{HOMO}}(\text{TCE}) \quad (4)$$

where Nu means the nucleophile reactant.

Note that the scale of nucleophilicity is referenced against the tetracyanoethylene (TCE) molecule taken as a reference because it exhibits the lowest HOMO energy in a large series of molecules.

The condensed form of the Fukui functions corresponding to the site  $k$  in a molecule with  $N$  electrons was proposed by Yang and Mortier [28]:

$$f_k^+ = [q_k(N+1) - q_k(N)] \quad \text{for a nucleophilic attack} \quad (5)$$

$$f_k^- = [q_k(N) - q_k(N-1)] \quad \text{for an electrophilic attack} \quad (6)$$

$q_k(N)$ : Electronic population of atom  $k$  in the neutral molecule.

$q_k(N+1)$ : Electronic population of atom  $k$  in the anionic molecule.

$q_k(N-1)$ : Electronic population of atom  $k$  in the cationic molecule.

It has been shown, for reactions controlled by the frontier orbitals, that high values of the Fukui indexes mean a high reactivity of the site [29].

In 2013, Domingo [30, 31] proposed the Parr functions  $P(r)$  that characterize the change in spin electron density that occurs during the process of GEDT (Global Electron Density Transfer) from the nucleophile to the electrophile.

$$P^-(r) = \rho_s^{rc}(r) \quad \text{for an electrophilic attack} \quad (7)$$

$$P^+(r) = \rho_s^{ra}(r) \quad \text{for a nucleophilic attack} \quad (8)$$

where  $\rho_s^{rc}(r)$  and  $\rho_s^{ra}(r)$  are the atomic spin densities (ASD) of the atom  $r$  of the cation radical and the anion radical, respectively, of the molecule studied.

The spin densities of the  $N+1/N-1$  systems have been shown to be good approximations for the nucleophilic and electrophilic Fukui functions. Thus, the dual descriptor is calculated by the difference between the Fukui functions  $f^+$  and  $f^-$  [32, 33].

$$\Delta f(r) = f^+(r) - f^-(r) = \rho_{\text{LUMO}}(r) - \rho_{\text{HOMO}}(r) \quad (9)$$

Since the dual descriptor encapsulates both electrophilic and nucleophilic reactivity tendencies in a single value, it is a powerful descriptor because chemical reactions often involve a complex interplay between these two types of reactivity. Then, the use of the dual descriptor  $\Delta f(r)$  allows an unambiguous prediction of the most reactive site toward an electrophilic or nucleophilic attack.

The Electron Localization Function (ELF) is a mathematical and conceptual tool used in the field of theoretical chemistry to quantify the spatial distribution of electrons within molecules. Introduced by Becke and Edgecombe in 1990 [34], ELF provides insights into the nature of chemical bonding, electron pair localization, and regions of high electron density in molecular systems, and the ELF value at a specific point in a molecule indicates the probability of finding an electron pair at that point. It is particularly useful for analyzing molecular structures with complex bonding patterns or investigating weak interactions like hydrogen bonding [35]. ELF is derived from the electron density and its gradient, utilizing quantum mechanical calculations, often based on density functional theory (DFT) [36, 37].

The topological analyses of the ELF,  $\eta(r)$  were carried out with the Multiwfn\_3.7 program [38], and the graphical representations were visualized by the Chimera 1.16 program [39].

## 3 Results and interpretation

### 3.1 Analysis of reactivity by global descriptors

In a first step, the nature of the mechanism of these reactions is analyzed using global reactivity indices. These indices are effective tools that have been successfully used in many studies focused on Diels–Alder and [3 + 2] cycloaddition reactions to understand the reactivity of molecules to their ground state.

The values of the global reactivity indices, which are the electronic chemical potential ( $\mu$ ), the chemical hardness ( $\eta$ ), the global electrophilicity ( $\omega$ ) and the nucleophilicity ( $N$ ), of the reactants involved in these reactions are given in Table 1.

**Table 1** B3LYP/6-31G(d) energies of the HOMO and LUMO in eV, electronic chemical potential  $\mu$ , hardness  $\eta$ , electrophilic index  $\omega$  and nucleophilic index  $N$  in eV of **Ia-c** and **II** (X=O, NH and S)

	$E_{\text{HOMO}}$	$E_{\text{LUMO}}$	$\mu$	$\eta$	$\Omega$	$N$
<b>Ia</b> (R=H)	-6.89	-2.39	-4.63	4.47	2.39	2.22
<b>Ib</b> (R=Me)	-6.70	-2.32	-4.51	4.38	2.32	2.41
<b>Ic</b> (R=MeO)	-6.42	-2.16	-4.31	4.23	2.20	2.69
<b>II</b> (X=S)	-5.53	-0.29	-2.91	5.24	0.80	3.58
<b>II</b> (X=O)	-5.34	-0.40	-2.84	4.94	0.83	3.78
<b>II</b> (X=NH)	-5.04	-0.54	-2.79	4.50	0.86	4.08

Table 1 shows that the electronic chemical potential of **II** (X=O, NH, S) is always the largest, thus confirming that during these reactions, a charge transfer (CT) takes place from **II** (X=O, N, S) to **Ia-c**, and this result is in good agreement with the computed CT analysis at the transition states (see later).

The electrophilic index of **I a-c** is higher than that of **II** (X=O, NH, S). On the other hand, the electrophilic values  $\omega$  favor the electrophilic character for **II a-c** compounds, while compounds **II** (X=O, NH, S) behave as nucleophiles.

Reagents **I a-c** possess an electrophilicity index  $\omega$  of 2.20 to 2.39 eV, being classified as borderline moderate and strong electrophiles based on the electrophilicity scale.[20]. In addition, reagents **II** (X=S, O and NH) have a nucleophilicity index  $N$  of 3.58 eV, 3.78 eV and 4.08 eV, respectively, which allow us to classify them as strong nucleophiles on the basis of the scale of nucleophilicity [32]. The introduction of the electron-releasing methyl and methoxy groups slightly decreases the electrophilicity of **I-b** and **I-c** and slightly improves the nucleophilicity, while the methyl and methoxy groups do not change the electrophilicity of **Ia-c**. On the other hand, the heteroatomic substitution of X=S in **II** by X=O and X=NH slightly increases their nucleophilicity, and the reagent **II** (X=NH) is the most nucleophilic among these heteroatoms due to its higher electron density and lower electronegativity (see Table 1).

Therefore, since reactants **II** (X=S, O and NH) are strong nucleophiles and **II a-c** are strong electrophiles, the corresponding reactions are therefore expected to have strong polar characters.

### 3.2 Reactivity analysis by local descriptors

According to Domingo's polar model [40], the static indices of local electrophilicity  $\omega_k$  ( $\omega_k = \omega f_k^+$ ) [41] and local nucleophilicity  $N_k$  ( $N_k = N f_k^-$ ) [42] are reliable descriptors for the prediction of the most favored electrophilic-nucleophilic interaction for the formation of a chemical bond between two atoms. It takes place between the most electrophilic site (characterized by the greatest value of  $\omega_k$ ) of the electrophilic molecule and the most nucleophilic site (characterized by the greatest value of  $N_k$ ) of the nucleophilic molecule. The values of local electrophilicity  $\omega_k$  for the reactive atoms of **Ia-c** and of local nucleophilicity  $N_k$  of the reactive atoms of **II**(X=O, NH and S) calculated with the population analyzes NPA (Natural Population Analysis) and MPA (Mulliken Population Analysis) by the DFT/B3LYP 6-31G (d) method are reported in Table 2. The spurious negative values for  $f^+$  with NPA have been commented by Toro-Labbé and Ayers [refs] underlining the association of orbital relaxation effects and nodal surfaces of the frontier orbitals [43, 44].

**Table 2** Fukui index ( $f_k^+$  and  $f_k^-$ ) and values of local electrophilicity  $\omega_k$  for the reactive atoms of **Ia-c** and of local nucleophilicity  $N_k$  for the reactive atoms of **II**(X=O, N and S) calculated by population analyzes NPA, MK

	Atom	MPA				NPA			
		$f^+$	$f^-$	$\omega_k$	$N_k$	$f^+$	$f^-$	$\omega_k$	$N_k$
<b>Ia</b> (R=H)	C2	0.06	/	0.15		0.07	0.18		
	C4	0.01		0.03		-0.01	-0.02		
<b>Ib</b> (R=Me)	C2	0.06		1.54		0.07	/	0.18	
	C4	0.01		0.02		-0.01	0.02		
<b>Ic</b> (R=MeO)	C2	0.06		0.14		0.07	0.15		
	C4	0.01		0.02		-0.01	0.02		
<b>II</b> (X=O)	N6	/	0.12		0.48	/	0.19		0.74
	O9		0.07		0.26		0.07		0.28
<b>II</b> (X=NH)	N6		0.02		0.09		0.13		0.53
	N9		0.02		0.09		0.13		0.53
<b>II</b> (X=S)	N6		0.13		0.48		0.13		0.47
	S9		0.13		0.47		0.09		0.34

The local nucleophilicity indices  $N_k$  for the reactive atoms of **II** ( $X=O$ , NH and S) and the local electrophilicity indices  $\omega_k$  for the reactive atoms of **Ia-c** show that the most favored interaction takes place between the N6 atom of **II** ( $X=O$ , NH and S) (having the highest value of  $N_k$ ) and the C2 atom of **IIa-c** (having the highest value of  $\omega_k$ ). Therefore, the formation of the N6-C2 bond observed experimentally [9] is correctly predicted by Domingo's polar model.

Recently, from an electronic point of view, Domingo and his co-workers [30] proposed other local descriptors, the  $P_k^+$  electrophilic and  $P_k^-$  nucleophilic Parr functions, which are derived from the change in spin electron density that occurs during the GEDT process from the nucleophile to the electrophile. This method has proven to be a powerful tool in the study of local reactivity in polar processes. Therefore, in order to predict the most favorable electrophile/nucleophile interaction in these reactions, the electrophilic functions of Parr  $P_k^+$  of **I a-c** and the nucleophilic functions of Parr  $P_k^-$  of **II** ( $X=O$ , N and S) were analyzed. The 3D representations of the Mulliken atomic spin density (ASD) of the radical cations **I**<sup>+</sup> a-c and the radical anions **II**<sup>-</sup> ( $X=O$ , NH and S), as well as the Parr nucleophilic functions  $P_k^-$  of **II** ( $X=O$ , NH and S) and the Parr  $P_k^+$  electrophilic functions of **I a-c** are given in Fig. 1.

The analysis of the nucleophilic Parr functions  $P_k^-$  of nucleophiles **II** ( $X=O$ , NH and S) indicates that they are mainly concentrated on the two atoms N6 and X9 (see Scheme 1 for the numbering of the atoms) whose center N6 being more than three times nucleophilic than the X9 center for o-aminophenol and o-aminothiophenol;  $P_{N6}^- = 0.32$  and  $P_{O9}^- = 0.10$  in **II** ( $X=O$ ), and  $P_{N6}^- = 0.376$  and  $P_{S9}^- = 0.024$  in **II** ( $X=S$ ), while the nucleophilic Parr function of nitrogen N6 in o-phenylenediamine **II** ( $X=NH$ )  $P_{N6}^- = 0.21$ . On the other hand, the analysis of the  $P_k^+$  electrophilic Parr functions of **I a-c** indicates that the C2 carbon atom is the most electrophilic center in these molecules,  $P_{C2}^+ = 0.09$ , 0.09

and 0.09 for **Ia** ( $R=H$ ), **Ib** ( $R=CH_3$ ) and **Ic** ( $R=OCH_3$ ), respectively, whereas the C4 carbon atom is not an electrophilic center  $P_{C4}^+ = -0.03$  (**Ia**),  $-0.03$  (**Ib**) and  $-0.03$  (**Ic**).

Consequently, the favorable electrophilic/nucleophilic interaction of these reactions of **I a-c** with **II** ( $X=O$ , NH and S) will take place between the most nucleophilic center of the **II** ( $X=O$ , NH and S) which is the nitrogen N6 and the most electrophilic center of **I a-c** which is the C2 carbon leading to the formation of C2-N6 bond before the C4-X9 bond, in good agreement with the experimental results.

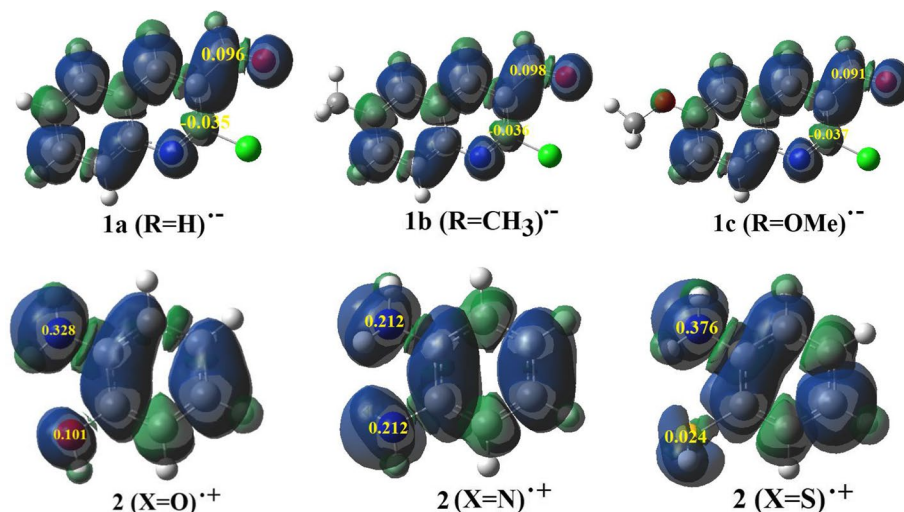
### 3.3 Reactivity analysis by the dual descriptor

The spin densities of the  $N+1/N-1$  systems have been shown to be good approximations for the nucleophilic and electrophilic Fukui functions. Thus, the dual descriptor was calculated by difference between the spin densities of the  $N+1/N-1$  systems. In all representations of the dual descriptor, isodensity maps areas where descriptor values are negative ( $\Delta f(r) < 0$ ) are red colored, whereas areas where descriptor values are positive ( $\Delta f(r) > 0$ ) are colored in green.

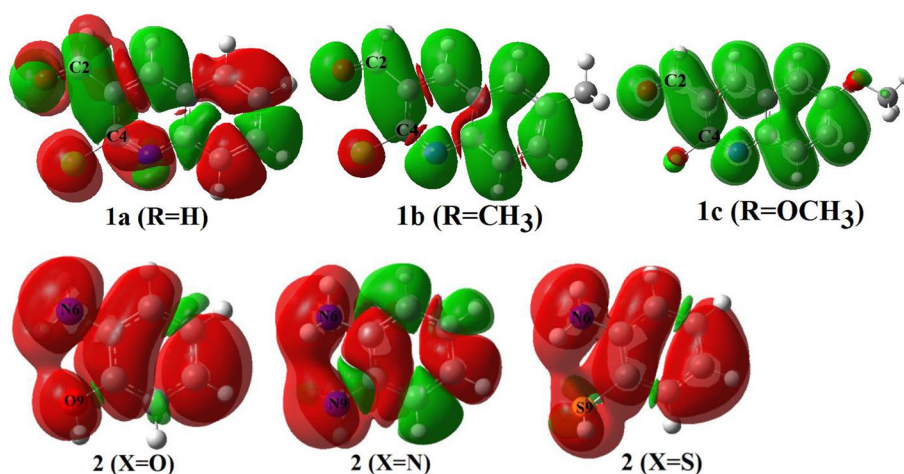
The use of the dual descriptor  $\Delta f(r)$  allows unambiguous prediction of the most reactive site with respect to an electrophilic or nucleophilic attack. Figure 2 represents the isodensity map of the dual descriptor for reactants **I a-c** and **II** ( $X=O$ , NH and S) for the first reaction of condensation, on which it can be observed that the carbon C2 in the three reactants **I a-c** has an electrophilic character ( $\Delta f(r) > 0$ , colored in green), and therefore, will react preferentially with nucleophiles, such as nitrogen N6 of **II** ( $X=O$ , NH and S).

The dual descriptors for the reagents **III a-c** ( $X=O$ , NH and S) calculated at the B3LYP/6-31G\* level are displayed in Table 3, and electronic interaction is also observed between C4 and X9. The hetero atom X9 displays

**Fig. 1** 3D representations of the ASD of the radical cation **2** ( $X=O$ , N, S)<sup>+</sup> and the radical anion **Ia-c**<sup>-</sup>, as well as the nucleophilic and electrophilic Parr functions of **2** ( $X=O$ , N and S) and **Ia-c**



**Fig. 2** The isodensity map of the dual descriptor  $\Delta f(r)$  calculated for reactants 1a-c and 2(X=O, N, S),  $\Delta f(r) > 0$  colored in green and  $\Delta f(r) < 0$  colored in red



**Table 3** Dual descriptor  $\Delta f$  for the reactive atoms of IIIa-c (X=O, N and S) calculated by population analyzes NPA, MPA

		MPA $\Delta f$	NPA $\Delta f$
IIIa (X=O)	C4	0.00	0.01
	O9	-0.06	-0.07
IIIb (X=O)	C4	0.00	0.01
	O9	-0.06	-0.07
IIIc (X=O)	C4	0.00	0.01
	O9	-0.05	-0.06
IIIa (X=NH)	C4	0.01	0.01
	N9	-0.09	-0.13
IIIb (X=NH)	C4	0.00	0.01
	N9	-0.08	-0.13
IIIc (X=NH)	C4	0.00	0.01
	N9	-0.07	-0.11
IIIa (X=S)	C4	0.00	0.01
	S9	-0.16	-0.24
IIIb (X=S)	C4	0.00	0.01
	S9	-0.15	-0.18
IIIc (X=S)	C4	0.00	0.01
	S9	-0.13	-0.16

a nucleophilic chemical behavior ( $\Delta f < 0$ ), while C4 exhibits an electrophilic character ( $\Delta f > 0$ ) in the all reagents.

### 3.4 Energy aspect

The condensation of substituted 2-chloroquinoline-3-carbaldehydes (Ia-c) with o-aminophenol (II, X=O), o-aminothiophenol (II, X=S) and o-phenylenediamine (II, X=NH) to yield imines IV a-c is a stepwise reaction. The proposed reaction mechanism is a three-step mechanism, schematized in Scheme 2. The 2-chloroquinoline-3-carbaldehydes (Ia-c) protonated at carbonylic site leads to the

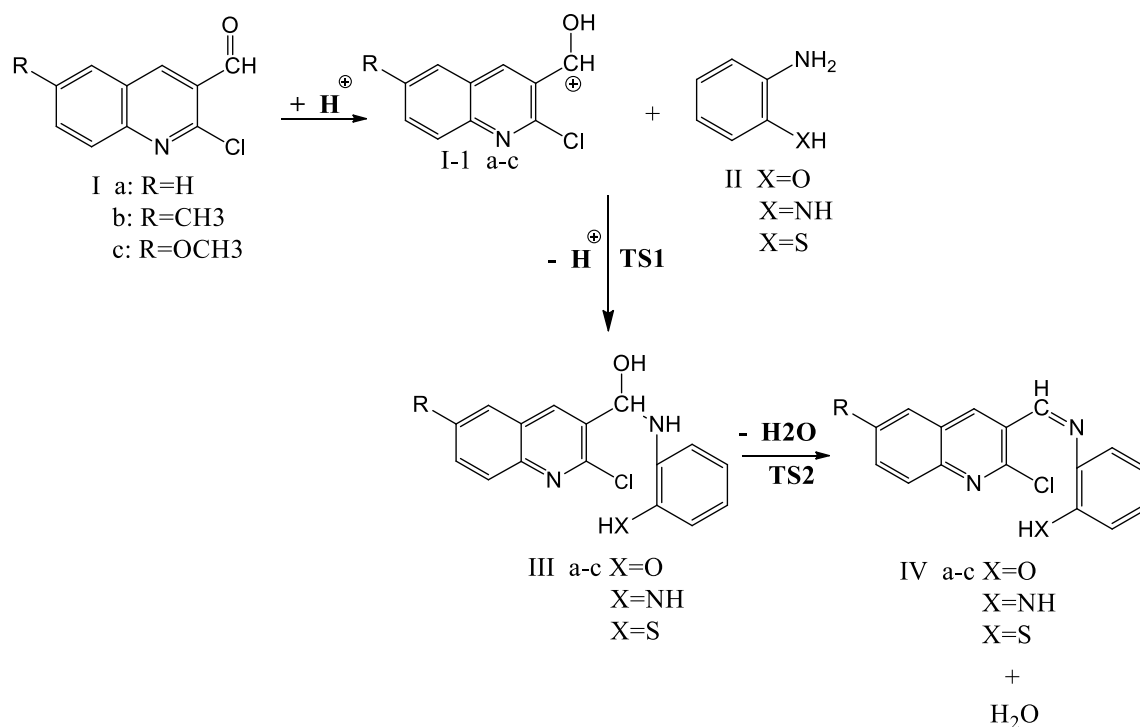
reactants cationic intermediate I-1a-c in acid–base equilibrium with the Ia-c. In the following nucleophilic addition of one of the latter to C2 of I-1a-c, the most favorable geometry is with the angle between the aromatic substitution of amine and carbonyl oxygen amounting  $180^\circ$ , to get finally the imine in a Z configuration. Following that, a proton transfer leads to the reactants intermediate amine IIIa-c. This step is associated with the TS1 transition state. Next, the water molecule is removed from IIIa-c., which leads to the final product V through the transitional state TS2.

The condensation is followed by an intramolecular aromatic nucleophilic substitution, which is cyclized with high yields leading to the products V a-c (X=O, S and NH).

An exhaustive exploration of the potential energy surface allowed us to determine the different transition structures. Relative thermodynamic data and kinetic data calculated with B3LYP are reported in supplementary material. An overview of the geometries obtained for the particular points of the reaction mechanism studies is reported in Fig. 3.

The results shows that in the reaction mechanism, the protonation of the I-a-c carbonyl exocyclic group is thermodynamically favored with a slight difference of stabilization of the I-1-b and I-1c compounds (R=Me, OMe) of about 2 kcal/mol.

In the second step, the nucleophilic addition of molecules II (X=O, NH, S) to C2 of I-1a-c followed by a proton transfer for the formation of intermediates IIIa-c (X=O, NH, S) remains the kinetically determining step, with free activation enthalpies  $\Delta G^\ddagger = 34.10$  kcal/mol at 40.90 kcal/mol. It is noted that the radical R has no effect on the thermodynamic quantities, whereas the substitution X has a remarkable effect. The compounds III a-c (X=O) are thermodynamically more stable compared to other reagents with 3–6 kcal/mol free enthalpy difference, while the formation of compounds III a-c (X=S) is slower ( $\Delta G^\ddagger$  TS1a=40.30 kcal/mol,  $\Delta G^\ddagger$  TS1b=40.90 kcal/mol,  $\Delta G^\ddagger$  TS1c=40.80 kcal/mol).



**Scheme 2** The proposed reaction mechanism of the condensation of 2-chloroquinoline-3-carbaldehydes (Ia-c) with o-aminophenol (II, X = O), o-aminothiophenol (II, X = S) and o-phenylenediamine (II, X = NH)

Calculations show that the next step of removing a water molecule from the compounds III a-c (X = O, NH, S) is endothermic and spontaneous with a slight stabilization difference between IVa-c (X = NH) and IVa-c (X = S), and they are more stable compared to IVa-c (X = O) products by about 3 kcal/mol. It should be noted that the kinetic parameters of the IVa-c products (X = O, NH and S) are very close.

For the final products Va-c (X = O, NH and S), see Scheme 1, the intramolecular aromatic nucleophilic substitution of IVa-c (X = O, NH and S) is thermodynamically favored with significant stabilization of the products (Va-c, X = NH) with the enthalpy and free enthalpy energy difference (from about 5 kcal/mol up to 7 kcal/mol) compared to other products. The cyclization of the compounds IVa-c (X = NH) is the easiest with a difference of their activation energy decreased by 20 kcal relatively to other cycles.

In Fig. 3, the structures of the transition states corresponding to the formation of the cycles Va (X = O, NH and S) are illustrated with the distances of the new bonds and the charge transfer taking place from the nucleophile fragment II (X = O, NH and S) toward the electrophilic fragment Ia, and the other structures of the transition are reported in supplementary material. From the analysis of the CT values, it is deduced that the formation of Va-c (X = S) has a considerable polar character with CT values amounting approximately 0.3e compared to the formation of other products, where their charge transfer lie between 0.0 up to 0.12e.

Figure 4 graphically summarizes the evolution of the free enthalpy during the reaction.

### 3.4.1 Activation strain model ASM

The ASM [45] model, also named distortion/interaction model, has been introduced by Houk et al. [46–48] In this fragment approach, the activation energy is decomposed into two terms:

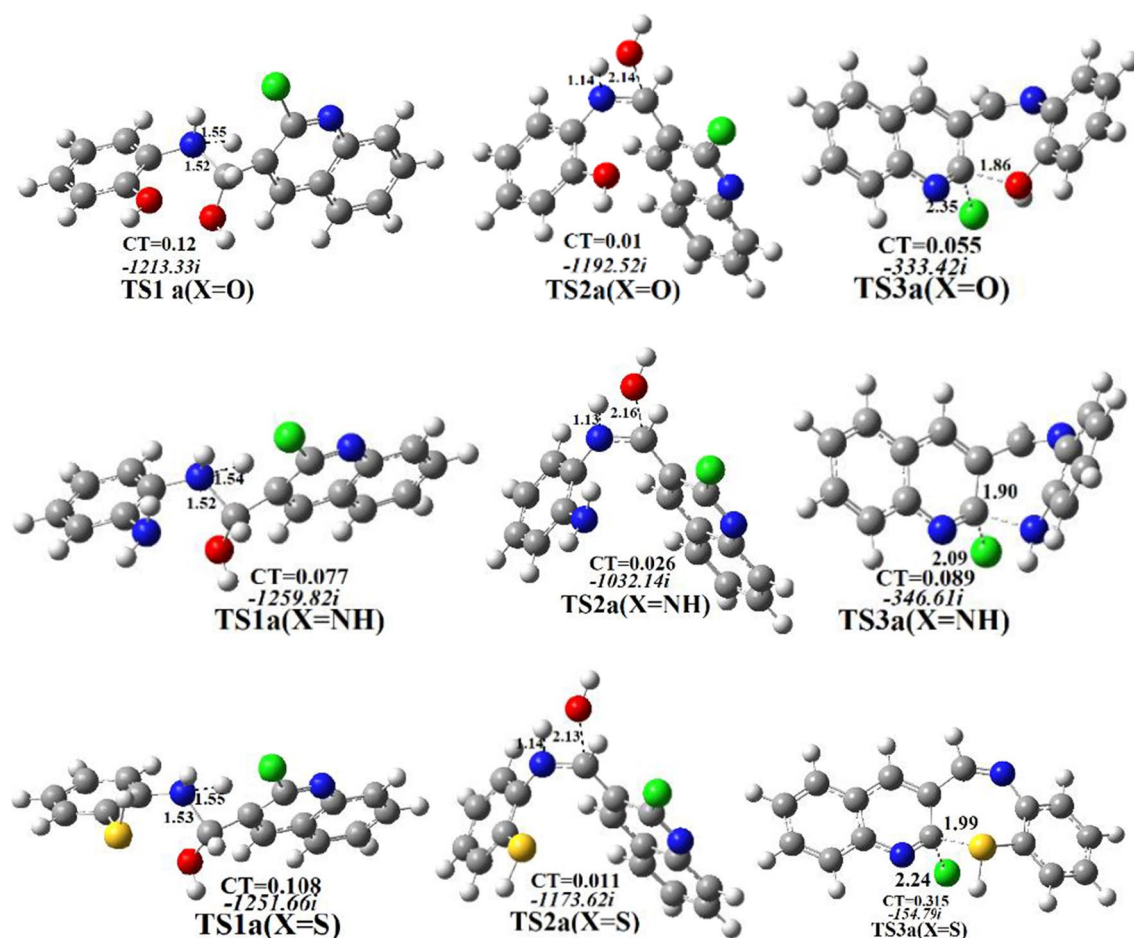
The first is the activation strain energy  $\Delta E_{\text{strain}}(\zeta)$  which is related to required energy to the separate reactants deformation to reach the transition state structure. The second is the interaction energy  $\Delta E_{\text{int}}(\zeta)$  which is the energy gain by the interaction between the deformed reactants:

$$\Delta E(\zeta) = \Delta E_{\text{int}}(\zeta) + \Delta E_{\text{strain}}(\zeta) \quad (10)$$

At the transition state, the activation energy is decomposed into the strain activation energy  $\Delta E_{\text{strain}}^\ddagger$  and the interaction activation energy  $\Delta E_{\text{int}}^\ddagger$  as follow:

$$\Delta E^\ddagger = \Delta E_{\text{int}}^\ddagger + \Delta E_{\text{strain}}^\ddagger \quad (11)$$

The interaction energy  $\Delta E_{\text{int}}(\zeta)$  decomposition, between the deformed reactants, into its different terms has been proposed by Ziegler and Rauk [49] to allow a thorough evaluation of this interaction (see Eq. 12)



**Fig. 3** B3LYP/6-31G(d) geometries of the TS a(X=O, NH,S) structures, (length in Angstroms Å, and charge transfer values in e)

$$\Delta E_{\text{int}}(\zeta) = \Delta V_{\text{elstat}}(\zeta) + \Delta E_{\text{Pauli}}(\zeta) + \Delta E_{\text{oi}}(\zeta) + \Delta E_{\text{disp}}(\zeta) \quad (12)$$

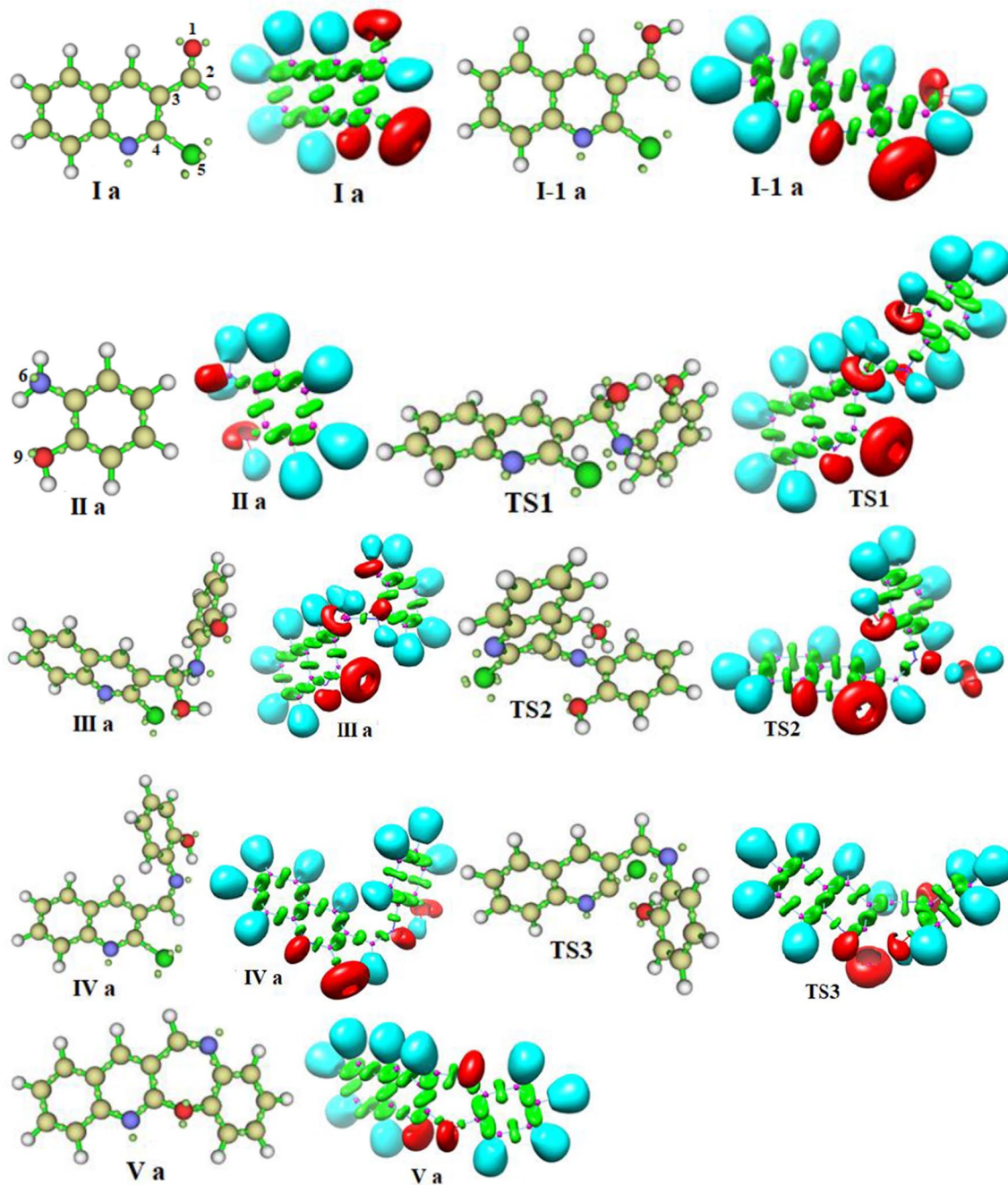
where, the term  $\Delta V_{\text{elstat}}(\zeta)$  corresponds to the quasi-classical electrostatic interaction between the unperturbed charge distributions of the deformed reactants. Pauli repulsive orbital interaction  $\Delta E_{\text{Pauli}}(\zeta)$  is responsible of the steric repulsion. As for the orbital interaction  $\Delta E_{\text{oi}}(\zeta)$ , it considers the charge transfer and polarization. Finally,  $\Delta E_{\text{disp}}(\zeta)$  is the dispersion interaction energy [50–55].

The theoretical results for the first stage of the reactions showed that the variation of the substituent R (R=H, CH<sub>3</sub>, OCH<sub>3</sub>) has no effect on the energy, whereas the substitution of the X has a remarkable effect. In order to explain these results, the ASM/EDA analysis has been performed along the reaction coordinate. The ASM results indicate that the strain energy is the only factor controlling the kinetics of these reactions. The same observation was made for R=H, CH<sub>3</sub>, OCH<sub>3</sub> and X=O, S (see Table 4).

Calculation results have already shown that the variation of X (with X=N, O and S) has a significant influence on the

energy of these reactions. Therefore, the ASM analysis of the first stage of the reaction was performed for the R=H case, in order to understand the physical factors controlling the activation barrier heights. The ASM results comparison of the three reactions shows that the first step of the reaction where R=H and X=N (H-N reaction) is kinetically more favorable. ASM results of the H-N and H-O reactions (see Table 5) indicates that H-N reaction is favored by its low strain energy (E strain (H-N)=35.3 kcal/mol vs E strain (H-O)=39.03 kcal/mol). However, the strain energy of (R=H, X=N) and (R=H, X=S) reactions is almost identical (E strain (R=H, X=N)=35.3 kcal/mol vs E strain (H-S)=35.9 kcal/mol). The interaction energy is, then, the only factor controlling the activation barriers favoring the R=H, X=N reaction.

The nature of the interaction energy promoting of the H-N over H-O and H-S reactions is also analyzed using the EDA analysis. The EDA (Energy Decomposition Analysis) results at the transition state are noted in Table 6. These results show that the electrostatic stabilization (E elstat = -147.91 kcal/mol) and orbital interaction



**Fig. 4** ELF localization domains, represented with an isosurface value of ELF=0.83 and basin attractor positions, monosynaptic basins are colored in red, di-synaptic basins are colored in green and protonated di-synaptic basins C–H and X–H are colored in blue

(E OI = -195.22 kcal/mol) are the terms stabilizing the H–N reaction with respect to H–O and H–S reactions. Therefore, the strong Pauli repulsion was compensated by the electrostatic and orbital interaction stabilizations.

### 3.5 ELF topological analysis of the reaction path

To better understand the process of the formation of new N6–C2 and X9–C4 bonds along the reaction path of the

**Table 4** ASM energies at the transition state given in kcal/mol for DA (decomposition analysis) reactions with (R = H, Me, OMe) and X = N

(a)	H–NH	Me–NH	OMe–NH
E Strain	25.00	25.01	39.85
E Int	–0.19	–0.01	–15.62
$\Delta E$	24.81	25.00	24.23
(b)	H–O	Me–O	OMe–O
E Strain	39.03	36.99	37.05
E Int	–12.58	–13.13	–13.23
$\Delta E$	26.44	23.86	23.83
(c)	H–S	Me–S	OMe–S
E Strain	35.93	35.82	35.90
E Int	–11.85	–11.83	–11.73
$\Delta E$	24.07	24.00	24.17

The ASM relative energies are calculated with respect to the pre-reactive energies

**Table 5** ASM energies at the transition state given in kcal/mol for DA (decomposition analysis) reactions with R = H and X =, N, O and S

	H–N	H–O	H–S
E Strain	35.28	39.03	35.93
E Int	–13.27	–12.58	–11.85
$\Delta E$	22.01	26.44	24.07

The ASM relative energies are calculated with respect to the pre-reactive energies

**Table 6** Interaction energies at the transition state given in kcal/mol for the H–N, H–O and H–S reactions

	H–N	H–O	H–S
E Pauli	331.66	319.37	319.44
E Elstat	–147.91	–141.60	–140.68
E OI	–195.22	–187.43	–186.68
E disp	–3.78	–3.66	–4.03

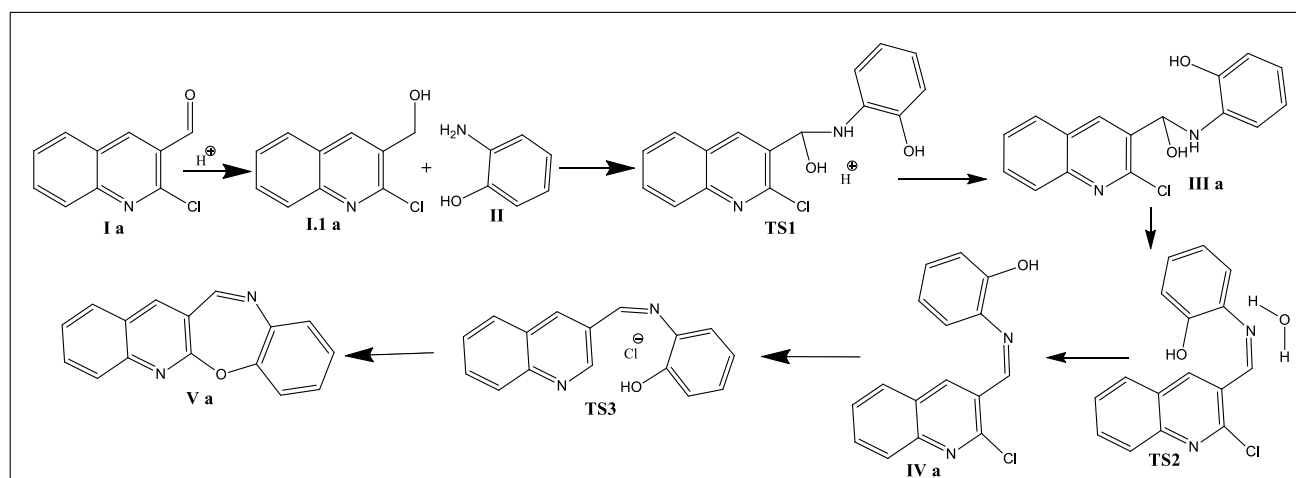
cycloaddition reaction of 2-chloro-3-formylquinoline **1a** and o-aminophenol (**2**, X = O), we carried out an ELF (Electron Localization Function) analysis of stationary points. The populations of the most significant valence basins (those associated with regions involved in bond formation in this reaction), among other important parameters, ELF topological characteristics of separate reactants and selected points are shown in Table 7, while the corresponding positions of the ELF basin attractors are shown in Fig. 5.

As shown in Fig. 5, the Electron Localization Function (ELF) domains are represented with an isosurface value of ELF = 0.83. The colors of the basins are the following:

- monosynaptic basins  $V(X)$  correspond to non-bonded regions (which, in Lewis representation, indicates a lone

pair of electrons) appear in red color.—di-synaptic basins  $V(X, Y)$  are found in bonding regions (C–C and C–X) appear in green color—protonated di-synaptic basins C–H and X–H appear in blue color. Purple points represent atoms.

- **At reactant point Ia**, the two monosynaptic basins  $V(O1)$ ,  $V'(O1)$  corresponds to the non-bonding pair of the oxygen atom O1 with a total population equal to 5.18e. For the chlorine atom Cl5 which binds with carbon C4, where chlorine has three monosynaptic basins  $V(Cl5)$ ,  $V'(Cl5)$  and  $V''(Cl5)$  corresponding to the non-bonding pair of the chlorine atom with 6.21e of a total population, the number of these basins will be increased to 6 basins during the reaction due to the increase in unbound electrons, this indicates the separation of chlorine from the carbon C4 (the breaking of the C4–Cl5 bond). The two di-synaptic basins  $V(C2-O1)$  and  $V(C4-Cl5)$  corresponding to the C2=O1 and C4-Cl5 bonds have electronic populations of 2.37e and 1.43e, respectively, and they will disappear during the reaction following the bonds breaking between these atoms.
- **At reactant point II (X = O)**, the nitrogen atom N6 has a monosynaptic basin with an electron population of 1.9e. The two monosynaptic basins  $V(O9)$ ,  $V'(O9)$  correspond to the non-bonding pair of the oxygen atom O9 with 4.65e a total population. During the reaction, the number of these monosynaptic basins increases due to the dehydrogenation of oxygen and then, they will disappear due to the formation of the O9–C4 bond.
- **At reactant point I-1a**, we notice a decrease in the population of the di-synaptic basin  $V(O1-C2)$  from 2.387e to 1.78e, and it continues to decrease gradually in the other compounds until they completely disappear at TS2. The decrease in the number of monosynaptic basins  $V(O1)$

**Table 7** ELF valence basin populations of the selected points of the IRC directly involved in the formation of the N6–C2 and C4–O9 of reaction of **Ia-c** with **II** (X=O, N and S). Distances are given in angstroms, Å

	I a and II	I.1 a	TS1	III a	TS2	IV a	TS3	V a
d (C2–N6)	–	–	1.52	146	1.33	1.28	1.28	1.28
d (C4–O9)	–	–	–	–	–	–	–	1.37
V(O1,C2)	2.37	1.78	1.39	1.29	–	–	–	–
V(C4,Cl5)	1.43	1.52	1.54	1.43	1.44	1.44	–	–
V(O1)	2.60	4.05	2.40	2.44	2.51	–	–	–
V'(O1)	2.58	–	2.28	2.39	2.24	–	–	–
V(C4)	–	–	–	–	–	–	0.52	–
V(Cl5)	2.70	2.80	3.04	3.13	3.00	3.04	1.25	–
V'(Cl5)	3.34	3.51	3.26	3.12	3.23	3.21	2.90	–
V''(Cl5)	0.17	3.51	3.26	0.13	0.15	0.12	3.34	–
V(Cl5)	–	–	–	3.13	3.00	3.21	3.34	–
V(Cl5)	–	–	–	3.12	3.23	3.04	1.25	–
V(Cl5)	–	–	–	–	–	–	2.90	–
<b>V(C2,N6)</b>	–	–	1.80	1.67	2.97.....	2.99	2.96	2.97
<b>V(C4,O9)</b>	–	–	–	–	–	–	–	1.42
V(O9,H)	1.61	–	1.62	1.62	1.62	1.65	1.83	–
V(N6)	1.90	–	1.77	1.94	–	2.60	2.64	2.56
V(O9)	2.33	–	2.30	2.22	2.41	2.03	1.24	2.69
V'(O9)	2.32	–	2.21	2.42	2.21	2.56	2.96	2.09
V'(O9)	–	–	0.13	–	–	–	–	–

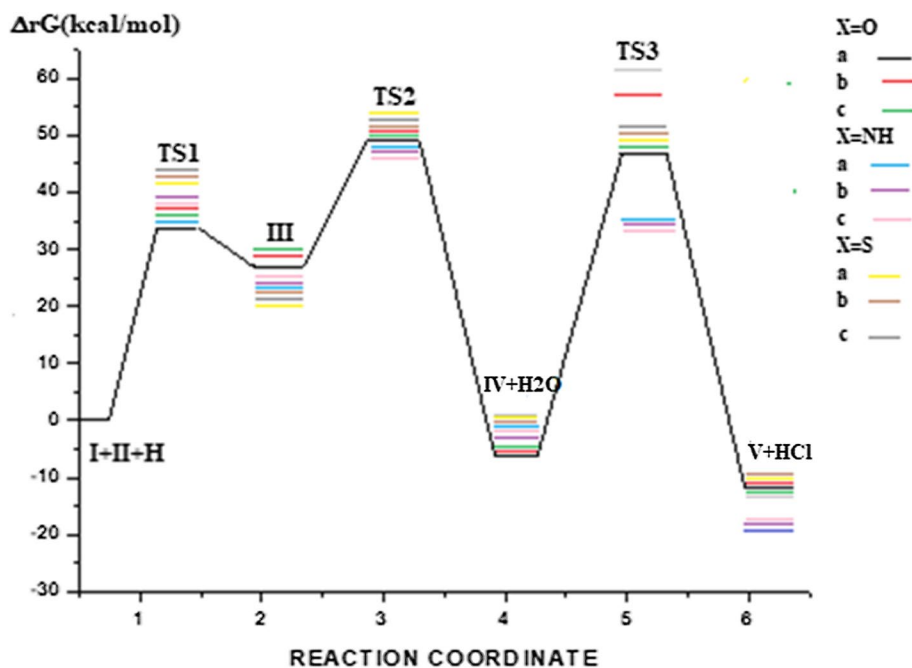
from two to one basin and their population from 5.18e to 4.05e is due to the protonation of oxygen.

- **At transition state TS1**, the first remarkable topological change along the reaction path takes place, and a new dis-synaptic basin V (N6–C2) is created with an initial population of 1.80e. This relevant topological change indicates that the formation of the first N6–C2 bond begins to take place at a distance of 1.52 Å by the coupling of N6-to–C2.
- **At intermediate point IIIa**, the intermediate state in which the nucleophile factor attacks the reactive sub-

stance, when the nucleophile factor is partially associated with the central carbon atom carrying the outgoing group, while the outgoing atom remains partially connected to the central carbon atom.

- **At the transition state TS2**, the disappearance of the di-synaptic basin V(C2–O1) leading to the breaking of C2–O1 bond.
- **At the product point IVa**, the increase in the N value of dis-synaptic basin V (N6–C2) during the reaction up to 2.99e indicates the increase in the strength of the bond until it becomes a double bond after the release of water

**Fig. 5** Evolution of the free enthalpy during the reaction mechanism



at the compound level. We observe the disappearance of the monosynaptic basins of: oxygen O1.

- **At the transition state TS3**, the di-synaptic basin V(C4-C15) disappears, coinciding with the appearance of a new monosynaptic basin V(C4). This corresponds to the rupture of the C4-C15 bond.
- **At the final product 4(a, X = O)**,  $d(C2 = N6) = 1.28 \text{ \AA}$  and  $d(C4-O9) = 1.37 \text{ \AA}$ , the appearance of the di-synaptic basin V(C4-O9) integrating a 1.42e population is indicative of C4-O9 bond formation. This is concomitant to the disappearance of di-synaptic basin V(O9,H) and the monosynaptic basins of C15 and C4 leading to the breaking of O9-H bond.

## 4 Conclusion

In this work, we brought theoretical elements giving light on the reactional mechanisms of the synthesis of benzo/oxa/thia/dia/zepines fused with quinoline, leading to a better understanding of the factors controlling the reaction. For the purpose, we used tools based on the conceptual density functional theory in connection with calculations of the energy and the electronic structure of the molecular systems. The evolution of electron density along the reaction path was performed by topological analysis with the electron localization function (ELF). The dual descriptor of chemical reactivity provided valuable information relating to the influence of electronic effects on the reactivity.

The analysis of the global reactivity indices indicates that  $2(X = O, N, S)$  are classified as good nucleophiles and  $1a-c$

as good electrophiles, thus suggesting a strong polar character of these reactions, a point confirmed by the high values of the computed charge transfer at the corresponding TS.

The analysis of the local reactivity indices of Fukui and Parr functions reveals that the most favorable interaction between the reactive centers along these polar reactions will take place between the most nucleophilic center of the **2** ( $X = O, N, S$ ), namely the nitrogen N6 and the most electrophilic center of **1 a-c**, which is carbon C2, same results obtained by the dual descriptor analysis.

In the energy point of view, the R substituent has no effect on the thermodynamic quantities, whereas the substituted X has a remarkable effect especially in the cyclization of the final products **V**, the products (**Va-c**,  $X = N$ ) are the most stable and their cyclization is the easiest. In order to understand the physical factors controlling the kinetics of the first step of these reactions, ASM/EDA calculations have been performed. ASM results obtained for the substituent R variations indicate that the strain energy is the only factor controlling activation barriers heights. In addition, the ASM result shows that the variation of R influences on Estrain and Eint so as to have an identical activation energy, indicating that R has no influence on the energy. On the other hand, in the case of the substituent X variation, the Eint controls the kinetics of the cycloaddition reactions. The decomposition of interaction energy into its different terms indicates that the orbital interaction and electrostatic stabilization are the principal factors favoring the reaction  $R = H$ ,  $X = N$ .

The ELF topological analysis of the formation of the two new bonds of the reaction path  $d(C2 = N6) = 1.28 \text{ \AA}$  and  $d(C4-O9) = 1.37 \text{ \AA}$  with electronic populations 2.99e and

1.42e, respectively, the bond rupture and bond formation along these reactions are non-concerted, allowing the exclusion of a pericyclic mechanism for these reactions.

**Supplementary Information** The online version contains supplementary material available at <https://doi.org/10.1007/s00214-023-03052-2>.

**Author Contributions** Conceptualization and methodology: were contributed by NB, HM, LM and CM. Investigation was contributed by NB, HM, NL, and HC. Writing—original draft preparation, was contributed by HM. Writing—review & editing, was contributed by CM, LM, HM. Experimental measurements were contributed by NB, NL, HM, AAM. Resources were contributed by NL and CM. Data curation was contributed by NB, HM, NL, LM, and HC. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

## Declarations

**Conflict of Interest** All authors have participated in (a) conception and design, or analysis and interpretation of the data; (b) drafting the article or revising it critically for important intellectual content; and (c) approval of the final version. The authors have no affiliation with any organization with a direct or indirect financial interest in the subject matter discussed in the manuscript.

## References

- Katritzky AR, Rees CW (1984) Comprehensive heterocyclic chemistry. Pergamon Press
- Katritzky AR (1997) Advances in heterocyclic chemistry. Academic press
- Balaban AT, Oniciu DC, Katritzky AR (2004) Aromaticity as a cornerstone of heterocyclic chemistry. *Chem Rev* 104:2777–2812. <https://doi.org/10.1021/CR0306790>
- Pozharskii AF, Soldatenkov AT, Katritzky AR (2011) Heterocycles in Life and Society: An Introduction to Heterocyclic Chemistry, Biochemistry and Applications: Second Edition. Heterocycles Life Soc An Introd to Heterocycl Chem Biochem Appl Second Ed. <https://doi.org/10.1002/9781119998372>
- Tsai M, Hong Y, Chang C et al (2007) 3-(9-Carbazolyl) carbazoles and 3, 6-Di (9-carbazolyl) carbazoles as effective host materials for efficient blue organic electrophosphorescence. *Adv Mater* 19:862–866
- Hu Z-J, Yang J-X, Tian Y-P et al (2007) Synthesis and optical properties of two 2, 2', 6', 2''-terpyridyl-based two-photon initiators. *J Mol Struct* 839:50–57
- Park S, Kwon O-H, Kim S et al (2005) Imidazole-based excited-state intramolecular proton-transfer materials: synthesis and amplified spontaneous emission from a large single crystal. *J Am Chem Soc* 127:10070–10074
- Bhanumathi N, Rao KR, Sattur PB (1986) Novel formation of 11,12-dihydro-6H-quinol[2,3-b] [1,5] benzodiazepines: reaction of 2-chloroquinoline-3-carbaldehydes with o-phenylenediamine. *Heterocycles* 24:1683–1685. <https://doi.org/10.3987/R-1986-06-1683>
- Zecchini GP, Torrini I, Paradisi MP (1987) Synthesis of quino[2,3-b //1,5/ benzoxazepines: a novel tetracyclic ring system. *Heterocycles* 26:2443–2447. <https://doi.org/10.3987/R-1987-09-2443>
- Torrini I, Zecchini GP, Paradisi MP (1988) The condensation products of 2-chloro-3-formylquinolines with o-aminothiophenol. *Heterocycles (Sendai)* 27:401–405
- Nielsen FE, Pedersen EB (1985) Annulated 1,2,3-triazoles. 3. Synthesis of 1,2,3-triazolo[4,5-b][1,5]benzoxazepin-10(9H)-ones and 10-(4-substituted-1-piperazinyl)-1,2,3-triazolo[4,5-b][1,5]benzoxazepines. *J Heterocycl Chem* 22:1693–1701. <https://doi.org/10.1002/JHET.5570220645>
- Becke AD (1993) Density-functional thermochemistry. III. The role of exact exchange. *J Chem Phys* 98:5648–5652. <https://doi.org/10.1063/1.464913>
- Lee C, Yang W, Parr RG (1988) Development of the Colle-Salvetti correlation-energy formula into a functional of the electron density. *Phys Rev B* 37:785
- Frisch MJ, Trucks GW, Schlegel HB et al (2009) Gaussian 09, rev. Gaussian Inc, Wallingford
- Head-Gordon M, Pople JA (1988) A method for two-electron Gaussian integral and integral derivative evaluation using recurrence relations. *J Chem Phys* 89:5777–5786
- Gonzalez C, Schlegel HB (1991) Improved algorithms for reaction path following: higher-order implicit algorithms. *J Chem Phys* 95:5853–5860
- Fukui K, Yonezawa T, Nagata C, Shingu H (1954) Molecular orbital theory of orientation in aromatic, heteroaromatic, and other conjugated molecules. *J Chem Phys* 22:1433–1442
- Fukui K (1970) Theory of orientation and stereoselection. In: Orientation and Stereoselection. Springer, pp 1–85
- Parr RG, Szentpály LV, Liu S (1999) Electrophilicity index. *J Am Chem Soc* 121:1922–1924
- Pérez P, Domingo LR, Aurell MJ, Contreras R (2003) Quantitative characterization of the global electrophilicity pattern of some reagents involved in 1, 3-dipolar cycloaddition reactions. *Tetrahedron* 59:3117–3125
- Domingo LR, Arnó M, Contreras R, Pérez P (2002) Density functional theory study for the cycloaddition of 1, 3-butadienes with dimethyl acetylenedicarboxylate. Polar stepwise vs concerted mechanisms. *J Phys Chem A* 106:952–961
- Parr RG, Yang W (1989) Density-functional theory of atoms and molecules Oxford Univ. Press. ed Oxford
- Parr RG, Pearson RG (1983) Absolute hardness: companion parameter to absolute electronegativity. *J Am Chem Soc* 105:7512–7516
- Chermette H (1999) Chemical reactivity indexes in density functional theory. *J Comput Chem* 20:129–154
- Kohn W, Sham LJ (1965) Self-consistent equations including exchange and correlation effects. *Phys Rev* 140:A1133
- Domingo LR, Chamorro E, Pérez P (2008) Understanding the reactivity of captodative ethylenes in polar cycloaddition reactions. A theoret study *J Org Chem* 73:4615–4624
- Domingo LR, Pérez P (2011) The nucleophilicity N index in organic chemistry. *Org Biomol Chem* 9:7168–7175
- Yang W, Mortier WJ (1986) The use of global and local molecular parameters for the analysis of the gas-phase basicity of amines. *J Am Chem Soc* 108:5708–5711
- Chattaraj PK, Nath S, Sannigrahi AB (1994) Hardness, chemical potential, and valency profiles of molecules under internal rotations. *J Phys Chem* 98:9143–9145
- Domingo LR, Pérez P, Sáez JA (2013) Understanding the local reactivity in polar organic reactions through electrophilic and nucleophilic Parr functions. *RSC Adv* 3:1486–1494
- Chamorro E, Pérez P, Domingo LR (2013) On the nature of Parr functions to predict the most reactive sites along organic polar reactions. *Chem Phys Lett* 582:141–143
- Ayers PW, Morell C, De Proft F, Geerlings P (2007) Understanding the Woodward-Hoffmann rules by using changes in electron density. *Chem Eur J* 13:8240–8247
- Morell C, Grand A, Toro-Labbé A (2006) Theoretical support for using the  $\Delta f(r)$  descriptor. *Chem Phys Lett* 425:342–346
- Becke AD, Edgecombe KE (1990) A simple measure of electron localization in atomic and molecular systems. *J Chem Phys* 92:5397–5403

35. Gatti C (2005) Chemical bonding in crystals: new directions. *Zeitschrift für Krist Mater* 220:399–457
36. Silvi B, Savin A (1994) Classification of chemical bonds based on topological analysis of electron localization functions. *Nature* 371:683–686
37. Savin A, Jepsen O, Flad J et al (1992) Electron localization in solid-state structures of the elements: the diamond structure. *Angew Chemie Int Ed English* 31:187–188
38. Lu T, Chen F (2012) Multiwfn: a multifunctional wavefunction analyzer. *J Comput Chem* 33:580–592
39. Petterson EF, Goddard TD, Huang CC et al (2004) UCSF Chimera—A visualization system for exploratory research and analysis. *J Comput Chem* 25:1605–1612
40. Domingo LR, Aurell MJ, Pérez P, Contreras R (2002) Quantitative characterization of the local electrophilicity of organic molecules. Understanding the regioselectivity on Diels–Alder reactions. *J Phys Chem A* 106:6871–6875
41. Pérez P, Domingo LR, Duque-Noreña M, Chamorro E (2009) A condensed-to-atom nucleophilicity index. An application to the director effects on the electrophilic aromatic substitutions. *J Mol Struct Theochem* 895:86–91
42. Reed AE, Weinhold F (1983) Natural bond orbital analysis of near-Hartree-Fock water dimer. *J Chem Phys* 78:4066–4073. <https://doi.org/10.1063/1.445134>
43. Echegaray E, Cárdenas C, Rabi S et al (2013) In pursuit of negative Fukui functions: examples where the highest occupied molecular orbital fails to dominate the chemical reactivity. *J Mol Model* 19:2779–2783
44. Zamora PP, Bieger K, Cuchillo A et al (2021) Theoretical determination of a reaction intermediate: Fukui function analysis, dual reactivity descriptor and activation energy. *J Mol Struct* 1227:129369
45. Bickelhaupt M, Bickelhaupt M (1999) Understanding reactivity with Kohn–Sham molecular orbital theory: E2–S. *J Comput Chem* 20:114–128
46. Kelly TR, Hcnutt RW (1975) Cyclobutenone: the synthesis and Diels–Alder reactivity of 4,4-dimethylcyclobutenone. *Tetrahedron Lett* 4:285–288
47. Hamlin TA, Fernández I, Bickelhaupt FM (2019) How Dihalogens Catalyze Michael Addition Reactions. *Angew Chemie - Int Ed* 58:8922–8926. <https://doi.org/10.1002/anie.201903196>
48. Ess DH, Houk KN (2007) Distortion/interaction energy control of 1,3-dipolar cycloaddition reactivity. *J Am Chem Soc* 129:10646–10647. <https://doi.org/10.1021/ja0734086>
49. Ziegler T, Rauk A (1977) On the calculation of bonding energies by the Hartree Fock Slater method-I. The transition state method. *Theor Chim Acta* 46:1–10. <https://doi.org/10.1007/BF02401406>
50. Wolters LP, Bickelhaupt FM (2015) The activation strain model and molecular orbital theory. *Wiley Interdiscip Rev Comput Mol Sci* 5:324–343. <https://doi.org/10.1002/wcms.1221>
51. von Hopffgarten M, Frenking G (2012) Energy decomposition analysis. *Wiley Interdiscip Rev Comput Mol Sci* 2:43–62. <https://doi.org/10.1002/wcms.71>
52. Liu S, Lei Y, Qi X, Lan Y (2014) Reactivity for the Diels–Alder reaction of cumulenes: A distortion–interaction analysis along the reaction pathway. *J Phys Chem A* 118:2638–2645. <https://doi.org/10.1021/jp411914u>
53. Levandowski BJ, Hamlin TA, Bickelhaupt FM, Houk KN (2017) Role of orbital interactions and activation strain (distortion energies) on reactivities in the normal and inverse electron-demand cycloadditions of strained and unstrained cycloalkenes. *J Org Chem* 82:8668–8675. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.7b01673>
54. Jin R, Liu S, Lan Y (2015) Distortion–interaction analysis along the reaction pathway to reveal the reactivity of the Alder–ene reaction of enes. *RSC Adv* 5:61426–61435. <https://doi.org/10.1039/C5RA10345B>
55. Fernández I, Bickelhaupt FM (2014) The activation strain model and molecular orbital theory: understanding and designing chemical reactions. *Chem Soc Rev* 43:4953–4967. <https://doi.org/10.1017/CBO9780511544750.008>

**Publisher's Note** Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

Springer Nature or its licensor (e.g. a society or other partner) holds exclusive rights to this article under a publishing agreement with the author(s) or other rightsholder(s); author self-archiving of the accepted manuscript version of this article is solely governed by the terms of such publishing agreement and applicable law.