



مطالعه نظری تأثیر کاتالیزگر بر دیاستریوگزینی در واکنش دیلز-آلدر لاکتیک استر و ۳،۱-بوتادیان

عارف نبی*، صفا علی عسگری، سعیدرضا امامیان

گروه شیمی و بیوشیمی، واحد شاهرود، دانشگاه آزاد اسلامی، شاهرود، ایران

تاریخ ثبت اولیه: ۱۴۰۳/۰۲/۰۶، تاریخ دریافت نسخه اصلاح شده: ۱۴۰۳/۰۴/۲۳، تاریخ پذیرش قطعی: ۱۴۰۳/۰۴/۲۵

چکیده

سنتر نامتقارن ۳-سیکلوهگزن-۱-کربوکسیلیک اسید با استفاده از لاکتیک اسید استر مورد بررسی نظری توسط برنامه گوسین ۰۹ و در سطح نظری *B3LYP/6-31G قرار گرفت. تأثیر دما، حلال و کاتالیزگر بر پارامترهای سینتیکی، الکترونی و فضاگزینی واکنش تحلیل شد. از نقطه نظر سینتیکی، در حلال تولوئن و در مجاورت کاتالیزگر $AlCl_3$ و در دمای ۲۹۸ کلوین، واکنش تشکیل دیاستریومر RS با بیشترین سرعت و دیاستریوگزینی رخ می‌دهد. در این شرایط، دیاستریومر RS حدوداً ۲۸ برابر سریع‌تر از SS تشکیل می‌شود. واکنش در تمامی شرایط NED می‌باشد. بر اساس MHP دیاستریوگزینی واکنش در غیاب و مجاورت کاتالیزگر ($TiCl_4$ و $AlCl_3$) به نفع تشکیل دیاستریومر RS است.

واژه های کلیدی: *DFT*، دیلز-آلدر، لاکتیک اسید استر، سنتر نامتقارن، ۳-سیکلوهگزن-۱-کربوکسیلیک اسید

۱. مقدمه

در شیمی آلی، به‌ویژه در صنایع دارویی، سنتر ترکیبات جدید و کایرال از اهمیت بالایی برخوردار است. واکنش‌های دیلز-آلدر، که در دهه ۱۹۲۰ توسط اوتو دیلز و کورت آلدر معرفی شدند، به‌عنوان یکی از ابزارهای کلیدی برای سنتز ترکیبات کایرال و نامتقارن مطرح هستند. این واکنش‌ها به دلیل توانایی منحصربه‌فردشان در ایجاد پیوندهای کربن-کربن و تشکیل ساختارهای حلقوی شش ضلعی با جهت‌گزینی فضایی بالا، در شیمی سنتزی کاربرد ویژه‌ای دارند [۱ و ۲].

یکی از ترکیبات مهم در این زمینه ۳-سیکلوهگزن-۱-کربوکسیلیک اسید فعال نوری است، که در شکل ۱ نشان داده شده و به‌عنوان بلوک سازنده‌ای برای ترکیبات کایرال در داروهای فعال زیستی شناخته می‌شود. این ترکیبات به دلیل وجود مراکز کایرال، که منجر

*عهده دار مکاتبات: عارف نبی

نشانی: گروه شیمی، واحد شاهرود، دانشگاه آزاد اسلامی، شاهرود، ایران

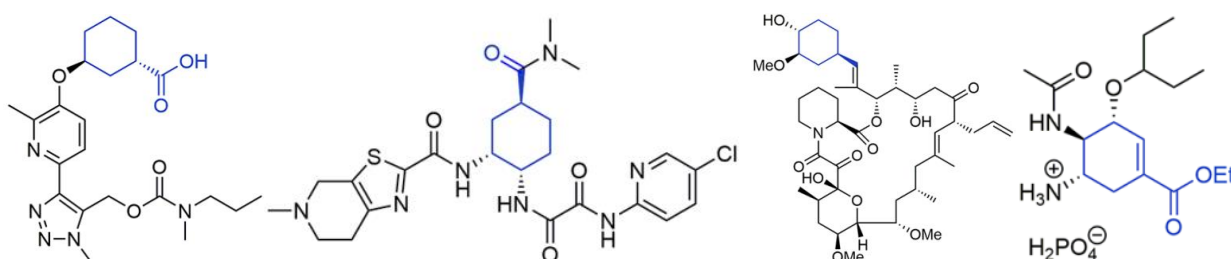
پست الکترونیک: E-mail: ArefNabi76@yahoo.com

تلفن: ۰۹۱۲۶۵۴۹۴۰۰۰

به تولید ایزومرهای فضایی با خواص زیستی متمایز می‌شوند، در تولید داروهای مهمی چون FK-506 [۳]، اوسلتامیویر^۱ [۴]، BMS-986278 و ادوکسابان^۲ [۵] که در شکل ۲ نیز نمایش داده شده‌اند، نقش کلیدی ایفا می‌کنند.

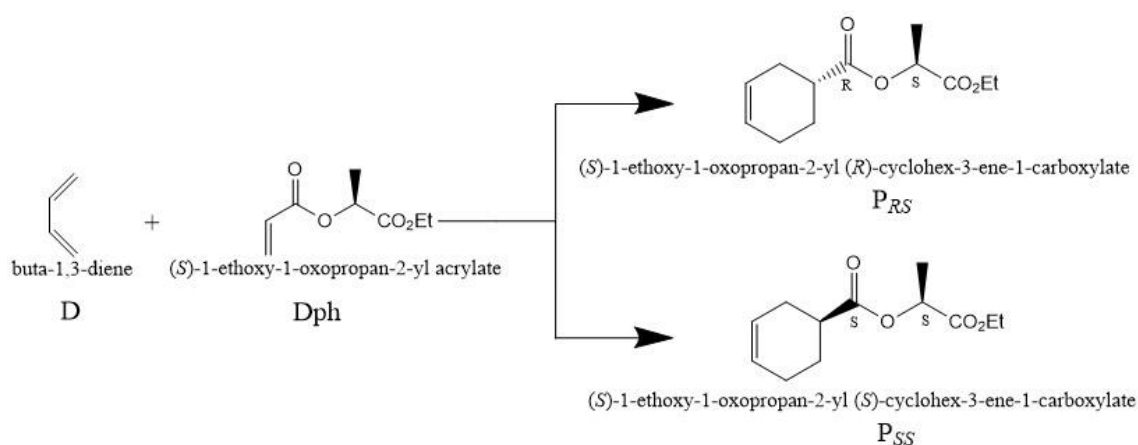


شکل ۱. نمایش کربن کایرال ساختار شیمیایی ۳-سیکلوهگزین-۱-کربوکسیلیک اسید



شکل ۲. به ترتیب از راست به چپ، ساختار شیمیایی FK-506، اوسلتامیویر، BMS-986278 و ادوکسابان

نظریه اوربیتال مولکولی مرزی^۳ [۶] و نظریه تابعیت چگالی^۴ [۷] از ابزارهای حیاتی برای تحلیل و پیش‌بینی رفتار واکنش دهنده‌ها و محصولات در واکنش‌های دیلز-آلدر به شمار می‌آیند. در این تحقیق، واکنش دیلز-آلدر با مشتقی از لاکتیک اسید بررسی شده و تأثیر دما، نوع حلال و کاتالیزگر بر فضاگرینی واکنش مورد توجه قرار گرفته است. در شکل ۳، واکنش دهنده‌های بوت-۱، ۳-دی‌ان به‌عنوان دی‌ان با نماد D، (S)-1-اتوکسی-۱-اکسوپروپان-۲-یل-۲-یل آکریلات به‌عنوان دی‌ان دوست با نماد Dph، و محصولات دیاستریومر RS با نماد P_{RS} و دیاستریومر SS با نماد P_{SS} معرفی شده‌اند.



شکل ۳. نمای کلی واکنش دیلز-آلدر مورد بررسی در این تحقیق

¹ Oseltamivir

² Edoxaban

³ Frontier Molecular Orbital (FMO)

⁴ Density Functional Theory (DFT)

مشقات لاکتیک اسید به عنوان مواد کمکی کایرال^۵ و کاتالیزگرهای اسید لوویس نقش مهمی در بهبود فرآیندها ایفا می کنند. استفاده از روش محاسباتی *B3LYP/6-31G به دلیل دقت بالای آن در پیش بینی خواص الکترونی و سینتیک واکنش موجب بهینه سازی فرایندهای سنتزی می شود [۸ و ۹].

نتایج این تحقیق نشان می دهد که استفاده از این روش ها می تواند به بهبود سنتز مواد اولیه دارویی کمک کند و کاهش هزینه ها و افزایش کارایی تولید داروهای فعال زیستی را به دنبال داشته باشد. همچنین، استفاده از مواد زیست تخریب پذیر نظیر لاکتیک اسید به عنوان رویکردهای سبز و پایدار در صنعت دارویی مورد توجه قرار گرفته است.

۲. روش های محاسباتی

شیمی محاسباتی ابزاری نوین و کاربردی در پیش بینی و تحلیل رفتار مولکولی و واکنش های شیمیایی است. این حوزه، با تکیه بر مفاهیم ریاضی و اصول فیزیکی، امکان شبیه سازی دقیق فرآیندهای شیمیایی و پیش بینی نتایج آن ها را بدون نیاز به آزمایش های فیزیکی فراهم می سازد. یکی از مزایای این روش، کمک به توسعه داروها، کاتالیزگرها و مواد نوین با دقت بالاست. شیمی محاسباتی علاوه بر بررسی واکنش ها، قادر است به درک بهتر ویژگی های ساختاری و انرژیایی مولکول ها نیز پردازد و ابزار مؤثری در بهینه سازی فرآیندهای سنتز و طراحی شیمیایی ارائه دهد [۱۰].

۱-۲. نرم افزار گوسین^۶

نرم افزار گوسین بر پایه اصول مکانیک کوانتومی توسعه یافته و ابزاری قدرتمند برای تخمین انرژی ها، ساختارهای مولکولی، فرکانس های ارتعاشی و سایر خصوصیات مولکول ها است. این نرم افزار به طور گسترده در مطالعات مولکولی و واکنش های شیمیایی تحت شرایط مختلف، از جمله بررسی ساختارهای گذرا که به صورت تجربی به سختی مشاهده می شوند، کاربرد دارد. گوسین به دلیل دقت و کارایی بالا، توسط شیمی دانان، مهندسان شیمی، بیوشیمیست ها و فیزیک دان ها به طور گسترده ای استفاده می شود و امکان تحلیل دقیق سیستم های پیچیده شیمیایی را فراهم می کند [۱۱].

۲-۲. نظریه تابعیت چگالی (DFT)

DFT یکی از ابزارهای قدرتمند در شیمی محاسباتی است که به بررسی دقیق ویژگی های الکترونی مولکول ها با استفاده از چگالی الکترونی می پردازد. برخلاف روش های کلاسیک اوربیتال مولکولی، DFT با تمرکز بر توزیع چگالی الکترونی، امکان محاسبات سریع تر و دقیق تری را فراهم می کند. در این روش، بر اساس قضیه هوهن برگ^۷ و کوهن^۸، انرژی سیستم به طور کامل توسط چگالی الکترونی تعیین می شود. این قابلیت DFT را به یک ابزار بسیار کاربردی برای مطالعه واکنش های شیمیایی پیچیده و

⁵ chiral auxiliary

⁶ Gaussian

⁷ Pierre Hohenberg

⁸ Walter Kohn

بررسی ساختارها و ویژگی‌های فیزیکی مولکول‌ها، به‌ویژه در شیمی آلی و ترکیبات آلی فلزی تبدیل کرده است. از مزایای این روش می‌توان به سرعت بالا و دقت زیاد در پیش‌بینی خواص مولکولی و ترمودینامیکی اشاره کرد، که آن را برای مطالعه سیستم‌های مولکولی با اندازه متوسط ایده‌آل می‌سازد [۱۲].

۳-۲. روش انجام محاسبات

روش انجام محاسبات برای تحلیل جامع پارامترهای سینتیکی و الکترونی واکنش دیلز-آلدر مورد نظر بر اساس بهینه‌سازی ساختارهای اولیه شامل بوت-۱، ۳-دی‌ان و ۱-(S)-توکسی-۱-اکسوپروپان-۲-یل آکریلات و محصولات نهایی (P_{SS} و P_{RS}) و همچنین حالت‌های گذار انجام شد. این محاسبات با استفاده از نظریه DFT در سطح محاسباتی *B3LYP/6-31G* صورت گرفت. برای محاسبه ویژگی‌های سینتیکی در فاز محلول، از مدل حلال‌پوشی PCM و حلال تولوئن استفاده شد. تمام ساختارهای اولیه و محصولات با فرکانس‌های حقیقی و حالت‌های گذار با یک فرکانس موهومی بهینه‌سازی شدند. این تحلیل‌ها به کمک نرم‌افزار گوسین ۲۰۰۹ به منظور بررسی دقیق سرعت و دیاستریوگزینی واکنش انجام شدند، که تأثیر شرایط مختلف واکنش و ساختار بر این پارامترها را به‌خوبی آشکار کردند.

۳. نتایج و بحث

در این تحقیق، واکنش دیلز-آلدر ۳-سیکلوهگزن-۱-کربوکسیلیک اسید با لاکتیک استر مورد بررسی قرار می‌گیرد. تحلیل ما بر پارامترهای سینتیکی و الکترونی متمرکز است. مطالعه در دو دمای ۲۹۸،۱۵ و ۲۵۵،۱۵ کلوین در دو فاز گاز و حلال تولوئن و فشار ۱ اتمسفر انجام می‌شود. هدف، ارائه تصویری دقیق‌تر از تأثیر شرایط واکنش بر سینتیک و فضاگزینی، با تمرکز بر مسیرهای واکنشی و انتقال بار الکترونی است.

۳-۱. مطالعه سینتیکی

مطالعه سینتیکی به بررسی سرعت واکنش‌های شیمیایی و عوامل مؤثر بر آن‌ها می‌پردازد. این تحلیل شامل ارزیابی تغییرات غلظت واکنش‌دهنده‌ها و محصولات در طول زمان، انرژی فعال‌سازی، و تأثیر دما و کاتالیزورها بر سرعت واکنش است. نتایج سینتیک به بهینه‌سازی فرآیندهای شیمیایی و صنعتی کمک می‌کند [۱۲ و ۱۳].

دو پارامتر کلیدی در سینتیک شیمیایی عبارتند از ثابت سرعت و انرژی فعال‌سازی. ثابت سرعت نشان‌دهنده سرعت واکنش و وابسته به شرایط تجربی مانند دما و کاتالیزورها است. انرژی فعال‌سازی حداقل انرژی لازم برای آغاز واکنش می‌باشد، با کاهش آن سرعت واکنش افزایش می‌یابد.

در تبدیل A به B فرض بر این است که ابتدا یک کمپلکس فعال‌شده (C^\ddagger) ایجاد می‌شود و سپس با از بین رفتن آن با ثابت سرعت k^\ddagger محصول تولید می‌گردد.



ثابت سرعت k_r از رابطه زیر به دست می آید:

$$k_r = \frac{K_B T}{h} (RT)^{-\Delta n_g} e^{-\Delta G^\ddagger/RT} \quad (1)$$

که در این فرمول:

- K_B ثابت بولتسمان است و مقدار آن 1.381×10^{-23} J/K می باشد.
- T دما بر حسب کلوین است.
- h ثابت پلانک است و مقدار آن 6.626×10^{-34} J.s می باشد.
- R ثابت عمومی گازها است و مقدار آن 1.987×10^{-3} kcal/mol.K می باشد.
- Δn_g اختلاف مول بین حالت گذار و مواد اولیه است: $\Delta n_g = n_g(\text{TS}) - n_g(\text{IM})$.
- ΔG^\ddagger انرژی آزاد گیبس فعالسازی است که از اختلاف انرژی آزاد حالت گذار و مواد اولیه به دست می آید.

انرژی فعالسازی از رابطه زیر به دست می آید:

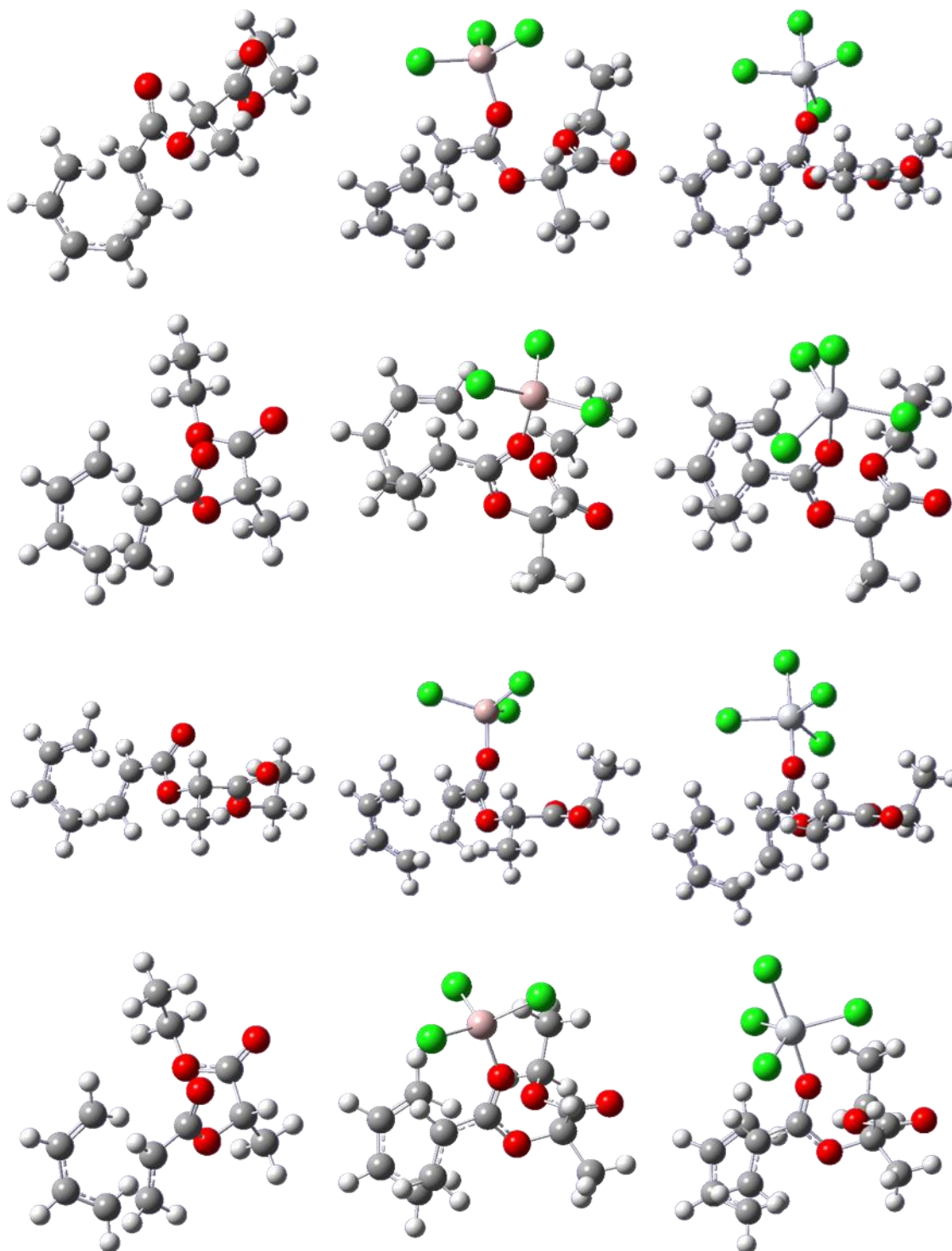
$$E_a = \Delta H^\ddagger + mRT \quad (2)$$

• ΔH^\ddagger اختلاف آنتالپی بین حالت گذار و مواد اولیه است.

• m درجه واکنش است: $m = 1 - \Delta n_g$.

کاتالیزورها با کاهش انرژی فعالسازی، بدون مصرف شدن، سرعت واکنش را تسریع می کنند. درک این مفاهیم برای بهینه سازی واکنش ها، کاهش مصرف انرژی و افزایش کارایی فرایندها ضروری است [۱۳].

ساختار بهینه شده حالت های گذار تشکیل دیاستریومرهای RS و SS در غیاب و مجاورت کاتالیزگر (TiCl_4 و AlCl_3) و در فاز گاز و حلال در شکل ۴ مشاهده می شود. در ادامه، مقادیر مربوط به آنتالپی (H بر حسب هاتری)، آنتروپی (S بر حسب کالری بر مول-کلوین) و انرژی آزاد گیبس (G بر حسب هاتری) برای دو حالت گذار تشکیل دیاستریومرهای RS و SS (TS_{RS} و TS_{SS}) در دو دمای ۲۹۸ و ۲۵۵ کلوین در غیاب و مجاورت کاتالیزگر (TiCl_4 و AlCl_3) و در فاز گاز و حلال تولوئن در جداول ۱ و ۳ ارائه شده اند. همچنین مقادیر آنتالپی فعالسازی (ΔH^\ddagger بر حسب کیلوکالری بر مول)، انرژی فعالسازی (E_a بر حسب کیلوکالری بر مول)، انرژی آزاد گیبس فعالسازی (ΔG^\ddagger بر حسب کیلوکالری بر مول) و ثابت سرعت (k بر حسب لیتر بر مول-ثانیه) برای تشکیل دیاستریومرهای RS و SS در غیاب و مجاورت کاتالیزگر (TiCl_4 و AlCl_3) در دو دمای ۲۹۸ و ۲۵۵ کلوین و در فاز گاز و حلال تولوئن در جداول ۲ و ۴ ارائه شده است.



شکل ۴. ساختار پهنه‌شده حالت‌های گذار تشکیل دیاستریومرهای *RS* در غیاب کاتالیزگر و مجاورت کاتالیزگر TiCl_4 و AlCl_3 از چپ به راست (ردیف اول در فاز گاز، ردیف سوم در حلال) و *SS* در غیاب کاتالیزگر و مجاورت کاتالیزگر TiCl_4 و AlCl_3 از چپ به راست (ردیف دوم در فاز گاز، ردیف چهارم در حلال) در سطح محاسباتی B3LYP/6-31G^*

جدول ۱. مقادیر آنتالپی، آنژی و انرژی آزاد گیبس برای حالت گذار تشکیل دیاستریومر RS در غیاب و مجاورت کاتالیزگر (TiCl₄ و AlCl₃) در دو دمای ۲۹۸ و ۲۵۵ کلوین و در فاز گاز و حلال تولوئن

تولوئن			فاز گاز				TS _{RS}
G	S	H	G	S	H	T	
(Hartree)	(cal/mol.K)	(Hartree)	(Hartree)	(cal/mol.K)	(Hartree)	(K)	
-768.704597	138.892	-768.638605	-768.699538	138.863	-768.633560	298	غیاب
-768.690483	129.672	-768.637757	-768.690351	129.225	-768.637808	255	کاتالیزگر
-2392.016512	183.214	-2391.929461	-2392.003488	178.523	-2391.918666	298	AlCl ₃
-2391.992112	168.015	-2391.923796	-2391.991689	165.729	-2391.924303	255	
-3459.219672	191.866	-3459.128510	-3459.208758	188.885	-3459.119013	298	TiCl ₄
-3459.195585	175.364	-3459.124281	-3459.196281	175.131	-3459.125072	255	

جدول ۲. مقادیر آنتالپی فعالسازی، انرژی فعالسازی، انرژی آزاد گیبس فعالسازی و ثابت سرعت برای تشکیل دیاستریومر RS در غیاب و مجاورت کاتالیزگر (TiCl₄ و AlCl₃) در دو دمای ۲۹۸ و ۲۵۵ کلوین و در فاز گاز و حلال تولوئن

تولوئن				فاز گاز				RS	
k	ΔG [‡]	E _a	ΔH [‡]	k	ΔG [‡]	E _a	ΔH [‡]		T
(L/mol.s)	(kcal/mol)	(kcal/mol)	(kcal/mol)	(L/mol.s)	(kcal/mol)	(kcal/mol)	(kcal/mol)	(K)	
2.44 × 10 ⁻¹⁰	30.56	17.83	16.65	6.81 × 10 ⁻⁹	30.48	17.77	16.59	298	غیاب
2.33 × 10 ⁻¹²	28.43	17.66	16.65	4.39 × 10 ⁻¹¹	28.48	17.64	16.63	255	کاتالیزگر
3.36 × 10 ⁻⁴	22.19	10.47	9.29	6.13 × 10 ⁻⁴	23.73	11.00	9.82	298	AlCl ₃
3.28 × 10 ⁻⁶	21.25	10.94	9.93	2.71 × 10 ⁻⁵	21.72	10.86	9.85	255	
1.95 × 10 ⁻⁵	23.87	12.24	11.05	9.64 × 10 ⁻⁶	26.19	13.31	12.12	298	TiCl ₄
7.75 × 10 ⁻⁹	24.32	13.45	12.44	2.22 × 10 ⁻⁷	24.16	13.16	12.15	255	

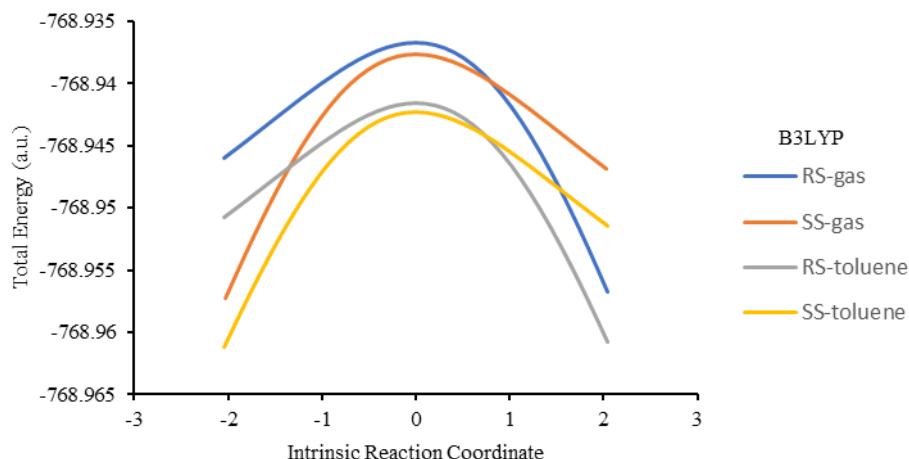
جدول ۳. مقادیر آنتالپی، آنژی و انرژی آزاد گیبس برای حالت گذار تشکیل دیاستریومر SS در غیاب و مجاورت کاتالیزگر (TiCl₄ و AlCl₃) در دو دمای ۲۹۸ و ۲۵۵ کلوین و در فاز گاز و حلال تولوئن

تولوئن			فاز گاز				TS _{SS}
G	S	H	G	S	H	T	
(Hartree)	(cal/mol.K)	(Hartree)	(Hartree)	(cal/mol.K)	(Hartree)	(K)	
-768.705181	138.614	-768.639321	-768.700225	138.449	-768.634444	298	غیاب
-768.691180	129.171	-768.638659	-768.691066	128.814	-768.638690	255	کاتالیزگر
-2392.013378	175.410	-2391.930035	-2392.002633	174.737	-2391.919610	298	AlCl ₃
-2391.990642	162.135	-2391.924717	-2391.991093	161.958	-2391.925240	255	
-3459.218638	188.821	-3459.128923	-3459.208957	188.231	-3459.119523	298	TiCl ₄
-3459.196607	176.938	-3459.124663	-3459.196525	174.491	-3459.125576	255	

جدول ۴. مقادیر آنتالپی فعالسازی، انرژی فعالسازی، انرژی آزاد گیبس فعالسازی و ثابت سرعت برای تشکیل دیاستریومر SS در غیاب و مجاورت کاتالیزگر (TiCl₄ و AlCl₃) در دو دمای ۲۹۸ و ۲۵۵ کلوین و در فاز گاز و حلال تولوئن

تولوئن				فاز گاز				T (K)	SS
<i>k</i> (L/mol.s)	ΔG^\ddagger (kcal/mol)	<i>E_a</i> (kcal/mol)	ΔH^\ddagger (kcal/mol)	<i>k</i> (L/mol.s)	ΔG^\ddagger (kcal/mol)	<i>E_a</i> (kcal/mol)	ΔH^\ddagger (kcal/mol)		
4.52×10^{-10}	30.20	17.38	16.20	1.41×10^{-8}	30.05	17.22	16.03	298	غیاب
5.51×10^{-12}	27.99	17.10	16.08	1.06×10^{-10}	28.03	17.08	16.07	255	کاتالیزگر
1.21×10^{-5}	24.16	10.11	8.93	2.48×10^{-4}	24.26	10.41	9.23	298	AlCl ₃
5.31×10^{-7}	22.18	10.37	9.35	1.30×10^{-5}	22.10	10.27	9.26	255	
6.52×10^{-6}	24.52	11.98	10.79	1.19×10^{-5}	26.06	12.99	11.80	298	TiCl ₄
2.75×10^{-8}	23.68	13.21	12.20	3.00×10^{-7}	24.01	12.85	11.83	255	

نتایج جداول ۲ و ۴ نشان می‌دهد که در هر دو فاز گاز و حلال، وجود کاتالیزگر باعث کاهش انرژی فعالسازی و افزایش ثابت سرعت واکنش در تشکیل هر دو دیاستریومر می‌شود. این اثرات برای کاتالیزگر AlCl₃ بیشتر از TiCl₄ است. همچنین، در تمام شرایط، انرژی فعالسازی برای تشکیل دیاستریومر SS کمتر از دیاستریومر RS می‌باشد. واکنش تشکیل دیاستریومر RS در حضور کاتالیزگر AlCl₃ در فاز گاز و در رتبه بعدی، در حلال تولوئن و در دمای ۲۹۸ کلوین، بیشترین مقدار ثابت سرعت را دارد. به طور کلی، ثابت سرعت تشکیل دیاستریومر SS در بیشتر شرایط بالاتر از RS است، به جز زمانی که واکنش در حضور AlCl₃ یا TiCl₄ در حلال تولوئن و دمای ۲۹۸ کلوین انجام می‌شود. در تمامی شرایط، دیاستریوگزینی به نفع دیاستریومر SS است، به جز در شرایط ذکر شده که واکنش با AlCl₃ در حلال تولوئن و دمای ۲۹۸ کلوین، بیشترین دیاستریوگزینی به نفع RS را نشان می‌دهد. واکنش در حلال تولوئن به دلیل حلالپوشی آهسته‌تر از فاز گاز انجام می‌شود. در دمای ۲۹۸ کلوین و با حضور کاتالیزگر AlCl₃، دیاستریومر RS با سرعت و دیاستریوگزینی بیشتری تشکیل می‌شود و حدود ۲۸ برابر سریع‌تر از SS است. محاسبات IRC برای تشکیل دیاستریومرهای RS و SS در فاز گاز و حلال انجام شد و نمودار آن در شکل ۵ مشاهده می‌شود. این نمودار نشان می‌دهد که TS_{RS} و TS_{SS} هر کدام به دو کمینه (مواد اولیه و محصول) وصل می‌شود یعنی در راستای واکنش هستند. به طور کلی، با توجه به نتایج، هر چند دیاستریوگزینی به نفع تشکیل دیاستریومر SS است اما وجود کاتالیزگر به طور محسوسی در فاز گاز و در هر دو دما موجب افزایش میزان نسبی دیاستریومر RS و بنابراین کاهش دیاستریوگزینی می‌شود. در حلال تولوئن، این تأثیر کاتالیزگر بر دیاستریوگزینی تنها در دمای ۲۵۵ کلوین مشهود می‌باشد.



شکل ۵. نمودار IRC برای تشکیل دیاستریومرهای RS و SS در فاز گاز و حلال با استفاده از سطح محاسباتی B3LYP/6-31G*

۲-۳. تحلیل الکترونی

تحلیل الکترونی، یکی از ابزارهای کلیدی در شیمی محاسباتی است که برای درک رفتار مولکولی و مکانیسم واکنش‌های شیمیایی به‌ویژه در واکنش‌های دیلز-آلدر به کار می‌رود. این تحلیل با بررسی اوربیتال‌های مرزی HOMO و LUMO^۹ و تفاوت انرژی آنها، نقش مهمی در پیش‌بینی مسیرهای واکنش و ویژگی‌های سینتیکی دارد [۱۴ و ۱۵].

۱-۲-۳. تحلیل شاخص‌های واکنش‌پذیری سرتاسری

تحلیل شاخص‌های واکنش‌پذیری مبتنی بر نظریهٔ تابعیت چگالی مفهومی^{۱۰}، ابزاری قدرتمند در شیمی محاسباتی است که به بررسی رفتار شیمیایی مولکول‌ها و پیش‌بینی واکنش‌ها کمک می‌کند. این تحلیل با استفاده از مفاهیمی مانند پتانسیل شیمیایی، نرمی شیمیایی، و عملکرد تابع فوکویی، توانایی مولکول‌ها برای پذیرش یا اهدای الکترون‌ها و تأثیر تغییرات ساختاری بر واکنش‌پذیری را ارزیابی می‌کند. در واکنش‌های دیلز-آلدر، CDFT به شناسایی تمایل مولکول‌ها و اثر استخلاف‌ها بر پایداری و سرعت واکنش کمک می‌کند، و ابزارهای دقیق‌تری برای بهینه‌سازی شرایط واکنش فراهم می‌آورد [۱۶ و ۱۷].

مقادیر انرژی اوربیتال‌های مرزی (HOMO و LUMO بر حسب a.u.)، پتانسیل شیمیایی (μ بر حسب a.u.)، سختی شیمیایی (η بر حسب a.u.)، نرمی شیمیایی (S بر حسب $a.u.^{-1}$) و شاخص الکتروندوستی (ω بر حسب a.u.) برای دی‌ان و دی‌اندوست در غیاب و مجاورت کاتالیزگر ($TiCl_4$ و $AlCl_3$) در فاز گاز و دمای ۲۹۸ کلوین در جدول ۵ آمده است.

⁹ Highest Occupied Molecular Orbital (HOMO) and Lowest Unoccupied Molecular Orbital (LUMO)

¹⁰ Conceptual Density Functional Theory (CDFT)

جدول ۵. مقادیر انرژی اوربیتال‌های مرزی، پتانسیل شیمیایی، سختی شیمیایی، نرمی شیمیایی و شاخص الکتروندوستی

ω (a.u.)	S (a.u. ⁻¹)	η (a.u.)	μ (a.u.)	HOMO (a.u.)	LUMO (a.u.)	واکنش دهنده
0.0774	4.8003	0.1042	-0.1270	-0.23114	-0.02282	D
0.1157	4.5998	0.1087	-0.1586	-0.26731	-0.04991	Dph
0.2326	5.8119	0.0860	-0.2000	-0.28607	-0.11401	Dph-AlCl₃
0.2895	6.3910	0.0782	-0.2128	-0.29106	-0.13459	Dph-TiCl₄

واکنش‌های دیلز-آلدر را می‌توان با توجه به انرژی نسبی اوربیتال مرزی برای سیستم‌های دیان و دیان‌دوست به دو دسته معین تقسیم کرد: (۱) واکنش دیلز-آلدر با تقاضای نرمال الکترون^{۱۱} که تحت کنترل $HOMO_{diene}-LUMO_{dienophile}$ است و (۲) واکنش دیلز-آلدر با تقاضای معکوس الکترون^{۱۲} که در آن شکاف انرژی بین $HOMO_{dienophile}$ و $LUMO_{diene}$ بر سرعت واکنش حاکم می‌باشد. پتانسیل شیمیایی با استفاده از رابطه $\mu = 1/2 (E_{HOMO} + E_{LUMO})$ و استفاده از انرژی اوربیتال‌های HOMO و LUMO در مولکول‌های دیان و دیان‌دوست تعیین می‌شود. اگر دیان‌دوست $\mu > \mu_{دیان}$ باشد، واکنش دیلز-آلدر دارای خصلت NED است و اگر دیان $\mu > \mu_{دیان‌دوست}$ باشد، واکنش دیلز-آلدر خصلت IED دارد. سختی شیمیایی (η)، نرمی شیمیایی (S) و شاخص الکتروندوستی (ω) مولکول‌های دیان و دیان‌دوست با استفاده از روابط $\eta = 1/2S = 1/2 (E_{LUMO} - E_{HOMO})$ و $\omega = \mu^2/2\eta$ محاسبه می‌شوند [۱۸]. نتایج جداول ۵ نشان می‌دهد که پتانسیل شیمیایی دیان در مقایسه با دیان‌دوست، در هر دو حالت غیاب و مجاورت کاتالیزگر، بزرگتر است. این امر به خصلت NED واکنش دلالت دارد، یعنی جریان الکترون از دیان به دیان‌دوست حرکت می‌کند. همچنین، اختلاف پتانسیل شیمیایی بین دیان و دیان‌دوست در مجاورت کاتالیزگرهای $AlCl_3$ و $TiCl_4$ افزایش می‌یابد که به تشدید خصلت NED واکنش اشاره دارد. افزایش شاخص الکتروندوستی نیز این نتایج را تأیید می‌کند و نشان‌دهنده تقویت ویژگی NED واکنش در روند Dph ، $Dph-AlCl_3$ و $Dph-TiCl_4$ است.

۲-۲-۳. بررسی دیاستریوگزینی بر اساس MHP

دیاستریوگزینی به توانایی یک واکنش شیمیایی در ترجیح تشکیل یکی از ایزومرهای دیاستریومری نسبت به دیگری اشاره دارد و نقش مهمی در بهینه‌سازی سنتزهای شیمیایی ایفا می‌کند. اصل بیشینه سختی^{۱۳}، معرفی شده توسط پیرکوسکی^{۱۴} و ساریکایا^{۱۵} در سال ۱۹۸۳، بیان می‌کند که سیستم‌ها در فرایندهای شیمیایی به سمت وضعیت با بیشترین سختی شیمیایی حرکت می‌کنند. این اصل به پیش‌بینی و توضیح روند واکنش‌های شیمیایی، به‌ویژه در واکنش‌های دیلز-آلدر، کمک کرده و می‌تواند در توسعه استراتژی‌های سنتزی و طراحی واکنش‌ها مفید واقع شود [۲۰].

¹¹ normal electron demand (NED)

¹² inverse electron demand (IED)

¹³ maximum hardness principle (MHP)

¹⁴ Pirkuliev

¹⁵ Sarikaya

در این بخش در جدول ۶، مقادیر انرژی اوربیتال‌های مرزی، سختی شیمیایی و سختی فعالسازی برای حالت‌های گذار تشکیل دیاستریوم‌های *RS* و *SS* در غیاب و مجاورت کاتالیزگر (TiCl_4 و AlCl_3) ارائه شده است.

جدول ۶. مقادیر انرژی اوربیتال‌های مرزی، سختی شیمیایی و سختی فعالسازی برای حالت‌های گذار

$\Delta\eta^\ddagger$		η		LUMO		HOMO		واکنش
TS_{SS}	TS_{RS}	TS_{SS}	TS_{RS}	TS_{SS}	TS_{RS}	TS_{SS}	TS_{RS}	
0.1295	0.1287	0.0834	0.0842	-0.05455	-0.05439	-0.2213	-0.22274	D+Dph
0.1202	0.1193	0.0700	0.0708	-0.11382	-0.11271	-0.25377	-0.25551	D+Dph-AlCl₃
0.1209	0.1206	0.0615	0.0618	-0.12406	-0.12456	-0.24699	-0.24822	D+Dph-TiCl₄

نتایج جدول ۶ نشان می‌دهد که در هر سه حالت بررسی شده، سختی شیمیایی حالت گذار تشکیل دیاستریوم *RS* (TS_{RS}) بیشتر از دیاستریوم *SS* (TS_{SS}) است. در مقابل، سختی فعالسازی TS_{RS} از TS_{SS} کوچکتر می‌باشد. این یافته‌ها بر اساس اصل بیشینه سختی شیمیایی نشان می‌دهند که دیاستریوگزینی واکنش، چه در مجاورت و چه در غیاب کاتالیزگر (TiCl_4 و AlCl_3)، به نفع تشکیل دیاستریوم *RS* است.

۴. نتیجه گیری

نتایج این تحقیق نشان می‌دهد که واکنش دیلز-آلدر در تمامی شرایط بررسی شده، گرم‌آزا و خودبه‌خودی است. مجاورت کاتالیزگرها در هر دو فاز گاز و حلال، باعث کاهش انرژی فعالسازی و افزایش سرعت واکنش می‌شود، به‌ویژه AlCl_3 نسبت به TiCl_4 تأثیر بیشتری دارد. همچنین، در تولوئن واکنش کندتر از فاز گاز انجام می‌شود. دیاستریوم *RS* در مجاورت AlCl_3 و دمای ۲۹۸ کلون با بیشترین سرعت تشکیل می‌شود. پتانسیل شیمیایی دی‌ان در تمامی شرایط بزرگ‌تر از پتانسیل شیمیایی دی‌ان‌دوست است که نشان‌دهنده خصلت NED واکنش است. با افزودن کاتالیزگر، این خصلت تشدید می‌شود و شاخص الکتروندوستی نیز در این روند افزایش می‌یابد. در نتیجه، واکنش به سمت تشکیل دیاستریوم *RS* گرایش دارد. از نظر سینتیکی، دیاستریوگزینی به نفع تشکیل *SS* است، اما در مجاورت کاتالیزگر، به‌ویژه AlCl_3 ، موجب افزایش نسبی دیاستریوم *RS* می‌شود. در حلال تولوئن، این اثر تنها در دمای ۲۵۵ کلون مشاهده می‌شود. از منظر الکترونی نیز، نتایج به نفع تشکیل دیاستریوم *RS* هستند. به‌طور کلی، کاتالیزگر AlCl_3 در بهبود واکنش مؤثر است و نتایج این مطالعه با نتایج تجربی همخوانی دارند [۹].

۵. مراجع

- [1] Atkins, P. W., Ratcliffe, R. G., de Paula, J., & Wormald, M. (2023). Physical chemistry for the life sciences. *Oxford University Press*.
- [2] Chattaraj, P. K. (2009). Chemical reactivity theory: a density functional view. *CRC press*.
- [3] Chini, M., Crotti, P., Macchia, F., Pineschi, M., & Flippin, L. A. (1992). Practical, asymmetric synthesis of the cyclohexyl C28-C34 fragment of the immunosuppressant FK-506 via (S)-(-)-3-cyclohexenecarboxylic acid. *Tetrahedron*, 48(3), 539-544.

- [4] Corey, E. J. (2002). Catalytic enantioselective Diels–Alder reactions: methods, mechanistic fundamentals, pathways, and applications. *Angewandte Chemie International Edition*, 41(10), 1650-1667.
- [5] Diels, O., & Alder, K. (1928). Synthesen in der hydroaromatischen Reihe. *Justus Liebigs Annalen der Chemie*, 460(1), 98-122.
- [6] Denmark, S. E., & Stavenger, R. A. (2000). Asymmetric catalysis of aldol reactions with chiral Lewis bases. *Accounts of chemical research*, 33(6), 432-440.
- [7] Janesko, B. G., Proynov, E., Scalmani, G., & Frisch, M. J. (2018). Long-range-corrected Rung 3.5 density functional approximations. *The Journal of Chemical Physics*, 148(10).
- [8] Jensen, F. (2017). Introduction to computational chemistry. John Wiley & Sons.
- [9] Ochiai, H., Hayashi, W., Nishiyama, A., Fujita, R., Kubota, S., Sasagawa, M., & Nishi, T. (2022). Asymmetric Synthesis of Optically Active 3-Cyclohexene-1-carboxylic Acid Utilizing Lactic Ester as a Chiral Auxiliary in the Diastereoselective Diels–Alder Reaction. *Organic Process Research & Development*, 26(3), 1002-1009.
- [10] Lin, Q., Li, Y., Das, D. K., Zhang, G., Zhao, Z., Yang, S., & Fang, X. (2016). N-Heterocyclic carbene-catalyzed desymmetrization of functionalized 1, 4-dienes via Stetter Reaction. *Chemical Communications*, 52(38), 6459-6462.
- [11] Lin, Q., Li, Y., Das, D. K., Zhang, G., Zhao, Z., Yang, S., & Fang, X. (2016). N-Heterocyclic carbene-catalyzed desymmetrization of functionalized 1, 4-dienes via Stetter Reaction. *Chemical Communications*, 52(38), 6459-6462.
- [12] Justi, R., 2002. Teaching and learning chemical kinetics. *Chemical education: Towards research-based practice*, pp.293-315.
- [13] Parr, R. G., & Yang, W. (1989). Book density functional theory of atoms and molecules.
- [14] Parr, R. G., Gadre, S. R., & Bartolotti, L. J. (1979). Local density functional theory of atoms and molecules. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 76(6), 2522-2526.
- [15] Rideout, D. C., & Breslow, R. (1980). Hydrophobic acceleration of Diels-Alder reactions. *Journal of the American Chemical Society*, 102(26), 7816-7817.
- [16] Pearson, R. G. (1993). The principle of maximum hardness. *Accounts of Chemical Research*, 26(5), 250-255.
- [17] Szabo, A., & Ostlund, N. S. (2012). Modern quantum chemistry: introduction to advanced electronic structure theory. *Courier Corporation*.
- [18] Wang, J., Wolf, R. M., Caldwell, J. W., Kollman, P. A., & Case, D. A. (2004). Development and testing of a general amber force field. *Journal of computational chemistry*, 25(9), 1157-1174.
- [19] Yeung, Hong, S., & Corey, E. J. (2006). A short enantioselective pathway for the synthesis of the anti-influenza neuramidase inhibitor oseltamivir from 1, 3-butadiene and acrylic acid. *Journal of the American Chemical Society*, 128(19), 6310-6311.
- [20] Zhao, Y., & Truhlar, D. G. (2008). The M06 suite of density functionals for main group thermochemistry, thermochemical kinetics, noncovalent interactions, excited states, and transition elements: two new functionals and systematic testing of four M06-class functionals and 12 other functionals. *Theoretical chemistry accounts*, 120, 215-241.

Impact of catalyst on diastereoselectivity in the Diels-Alder Reaction between Lactic Acid Ester and 1,3-Butadiene: a DFT study

Aref Nabi^{1*}, Safa Ali-Asgari¹, Saeedreza Emamian¹

¹Department of Chemistry and Biochemistry, Shahrood Branch, Islamic Azad University, Shahrood, Iran

Submitted: 25 April 2024, Revised: 13 July 2024, Accepted: 15 July 2024

Abstract

The asymmetric synthesis of 3-cyclohexene-1-carboxylic acid using lactic acid ester was theoretically investigated by Gaussian 09 software at the B3LYP/6-31G* computational level. The effects of temperature, solvent, and catalyst on the kinetic, electronic, and stereoselective parameters of the reaction were analyzed. From a kinetic perspective, in toluene solvent and in the presence of AlCl₃ catalyst at 298 K, the reaction leads to the formation of the *RS* diastereomer with the highest rate and diastereoselectivity. Under these conditions, the *RS* diastereomer forms approximately 28 times faster than the *SS* diastereomer. The reaction is NED under all conditions. According to MHP, the diastereoselectivity of the reaction, both in the absence and presence of catalysts (AlCl₃ and TiCl₄), favors the formation of the *RS* diastereomer.

Keywords: DFT, Diels-Alder, Lactic Acid Ester, Asymmetric Synthesis, 3-Cyclohexene-1-Carboxylic Acid