

МЕХАНИЗМ РЕАКЦИИ ПОЛУЧЕНИЯ N-МЕТИЛ-N-[2-(ДИФЕНИЛФОСФОРИЛ)ЭТИЛ]АМИДА ДИФЕНИЛФОСФОРИЛУКСУСНОЙ КИСЛОТЫ

© 2023 г. А. А. Кузнецова^a, Д. В. Чачков^b, О. И. Артюшин^c,
Н. А. Бондаренко^{d, e}, Я. А. Верещагина^{a, *}

^a ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», Россия, 420008 Казань, ул. Кремлевская, 18

^b Казанское отделение Межведомственного суперкомпьютерного центра Российской академии наук – филиал ФГУ «Федеральный научный центр «Научно-исследовательский институт системных исследований РАН», Россия, 420111 Казань, ул. Лобачевского, 2/31

^c ФГБУН «Институт элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова РАН», Россия, 119991 Москва, ул. Вавилова, 28

^d Институт химических реактивов и особо чистых химических веществ Национального исследовательского центра «Курчатовский институт», Россия, 107076 Москва, ул. Богородский вал, 3

^e Национальный исследовательский центр «Курчатовский институт», Россия, 123182 Москва, пл. Академика Курчатова, 1

*e-mail: yavereshchagina@yahoo.com

Поступила в редакцию 7.04.2022 г.

После доработки 18.04.2022 г.

Принята к публикации 20.04.2022 г.

Механизм реакции получения *N*-метилзамещенного амида дифенилфосфорилуксусной кислоты изучен методом DFT. Первый этап реакции – взаимодействие трихлорфосфина с дифенилфосфорилуксусной кислотой – протекает за 3 элементарные стадии, учет растворителя в виде 2 молекул хлороформа позволяет заметно снизить энергию активации каждой из них. Второй этап реакции – взаимодействие хлорангидрида дифенилфосфорилуксусной кислоты с фосфорилсодержащим амином – протекает в одну элементарную стадию с небольшой энергией активации.

Ключевые слова: механизм реакции, карбамоилметилфосфиноксиды, строение, DFT расчеты

DOI: 10.31857/S0514749223020064, **EDN:** QJMXKQ

ВВЕДЕНИЕ

Триденатные фосфорилированные ацетамида выступают перспективными экстрагентами различных ионов металлов [1–4] и лигандами для получения комплексов металлов, обладающих каталитической [5] и биологической активностью [6, 7]. В настоящее время известен обширный круг способов синтеза карбамоилметилфосфиноксидов, к основополагающим методам относятся реакции Арбузова и Михаэлиса–Беккера, прямое амидирование фосфорилуксусных кислот и их эфиров, взаимодействие хлорангидридов фосфо-

рилуksусных кислот и аминов [8]. Однако подробное теоретическое изучение механизмов реакций получения карбамоилметилфосфиноксидов, а также сравнение методов синтеза с точки зрения термодинамики не проводилось.

Недавно были синтезированы триденатные лиганды – *N*-алкил-*N*-[2-(дифенилфосфорил)этил]амида дифенилфосфорилуксусной кислоты, содержащие P=O группу в амидной части молекулы [9]. Пространственное строение *N*-метил-*N*-[2-(дифенилфосфорил)этил]амида дифенилфосфорилуксусной кислоты (**1**), *N*-бутил-

N-[2-(дифенилфосфорил)этил]амида дифенилфосфорилуксусной кислоты (**2**) и *N*-октил-*N*-[2-(дифенилфосфорил)этил]амида дифенилфосфорилуксусной кислоты (**3**) в растворе было детально исследовано нами методами дипольных моментов, ИК спектроскопии и квантовой химии DFT B3PW91/6-311++G(df,p) [10]. Получение данных по конформационным свойствам модифицированных карбамоилметилфосфиноксидов способствует прогнозу их свойств и реакционной способности. С целью выяснения механизма образования *N*-метилзамещенного амида кислоты (**1**) в результате прямого амидирования дифенилфосфорилуксусной кислоты триамидофосфитом мы провели теоретическое изучение этой реакции.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящей работе для теоретического изучения механизма реакции получения *N*-метилзамещенного амида дифенилфосфорилуксусной кислоты (**1**) мы использовали данные конформационного анализа этого соединения, полученные нами ранее [10].

Рассмотрен способ синтеза карбамоилметилфосфиноксидов, в котором дифенилфосфорилуксусная кислота **4** при комнатной температуре была превращена в хлорангидрид **5** реакцией с треххлористым фосфором (схема 1, этап I), а последующее его взаимодействие с фосфорилсодержащим амином **6** в присутствии триэтиламина привело к целевому амиду **1** (схема 1, этап II).

Квантово-химические расчеты проводили гибридным методом теории функционала плотности B3PW91/6-311++G(df,p), который применялся нами для изучения структуры и свойств, а также механизмов химических реакций элементоорганических соединений [11, 12]. Выбор именно этого метода также основывается на результатах других исследований, в частности [13]. Были рассчитаны термодинамические параметры обоих этапов син-

теза, а также осуществлены поиск и локализация структур переходных состояний всех стадий синтеза. Сумма энергий бесконечно удаленных друг от друга реагентов принималась за 0, далее на схемах 2 и 3 слева направо приведены энтальпии и энергии Гиббса (все значения в кДж/моль) предреакционного комплекса, переходного состояния, постреакционного комплекса и продукта (тепловой эффект реакции).

Анализ теоретических данных показал, что первый этап синтеза – взаимодействие трихлорфосфина с дифенилфосфорилуксусной кислотой – протекает в 3 элементарные стадии с последовательным образованием дихлорангидрида фосфористой кислоты, хлорангидрида фосфористой кислоты, фосфористой кислоты и хлорангидрида дифенилфосфорилуксусной кислоты на каждой стадии (схемы 2, 3). Этот этап – лимитирующий в синтезе. В газовой фазе даже первая стадия получения хлорного ангидрида протекает с довольно большой энергией активации, равной 253.7 кДж/моль (схема 2, этап I).

Учет влияния растворителя в квантово-химических расчетах не просто в виде одной из континуальных моделей, а в явном виде – заданием 2 молекул хлороформа – позволил снизить энергию активации первой элементарной стадии на чуть более чем 40 кДж/моль (схема 3, а). Вторая элементарная стадия получения хлорангидрида **5** имеет несколько меньшее значение энергии активации и присутствующий растворитель снижает ее еще больше – до 176.4 кДж/моль (схема 3, б). На третьей элементарной стадии получения хлорангидрида **5** энергия активации возрастает и примерно соответствует энергии активации первой элементарной стадии – 207.1 кДж/моль (схема 3, в), участие растворителя и в этом случае снижает энергию активации.

Каждая стадия первого этапа протекает через переходное состояние, образующееся из предре-

Схема 1

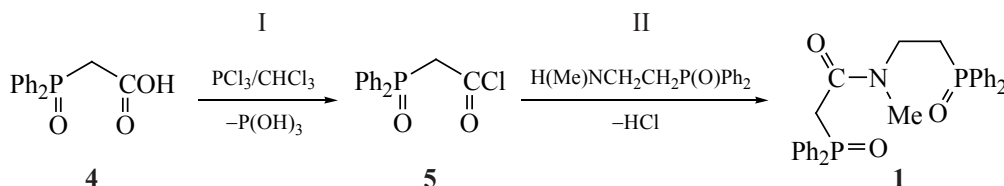
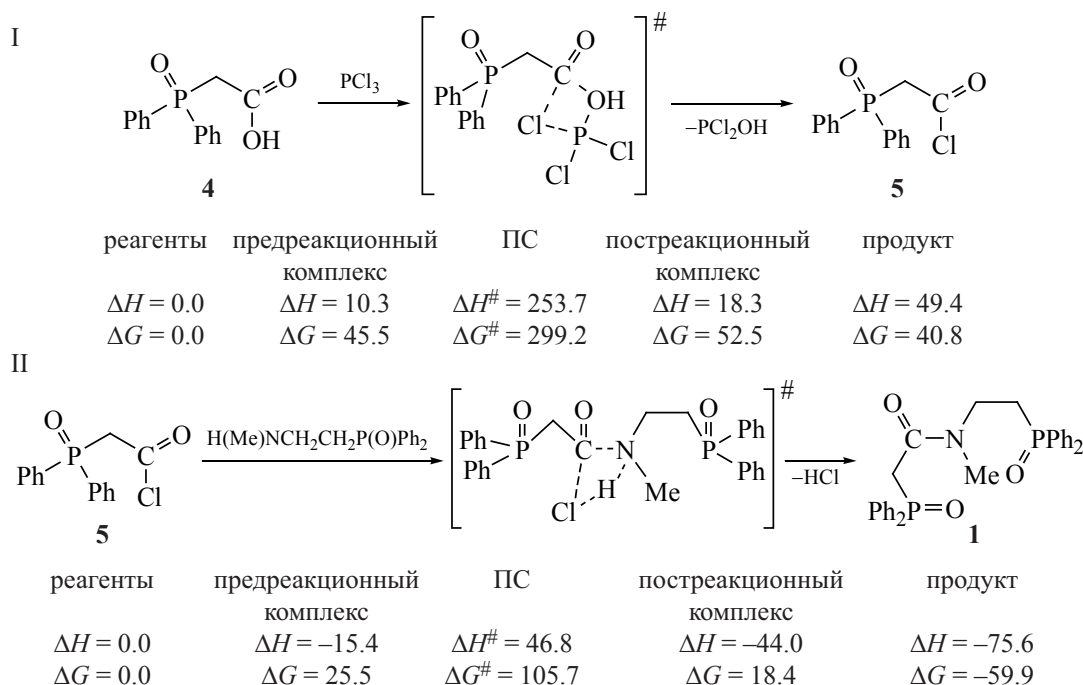


Схема 2



акционного комплекса, в котором 2 молекулы хлороформа связаны с фосфорильной группой, а молекула трихлорфосфина приближается со стороны гидроксильной группы. В каждом переходном состоянии стадий a, b и c в молекуле дифенилфосфорилуксусной кислоты значительно растягивается связь C–OH карбоксильной группы: расстояние C–O составляет 1.347 Å в соединении **4**, тогда как на стадиях a, b и c это расстояние равно 2.289, 2.254 и 2.075 Å соответственно. Одновременно наблюдается удлинение связей P–Cl в молекулах PCl_3 , $\text{P}(\text{OH})\text{Cl}_2$ и $\text{P}(\text{OH})_2\text{Cl}$, образуются короткие контакты $\text{P}\cdots\text{O}$ (a – 1.821 Å, b – 1.771 Å, c – 2.091 Å) и $\text{C}\cdots\text{Cl}$ (a – 2.238 Å, b – 2.379 Å, c – 2.048 Å). В результате разрыва связи C–OH и образования новой связи C–Cl переходное состояние трансформируется в продукт этапа I – хлорангидрид кислоты **5** с последовательным отщеплением дихлорангидрида фосфористой кислоты, хлорангидрида фосфористой кислоты и фосфористой кислоты. В молекуле **5** атом фосфора пирамидален, фенильные заместители при нем *цис*-ориентированы, а метильный мостик имеет *гош*-ориентацию; фрагмент C–C(O)Cl – плоский.

Второй этап синтеза – взаимодействие хлорангидрида дифенилфосфорилуксусной кисло-

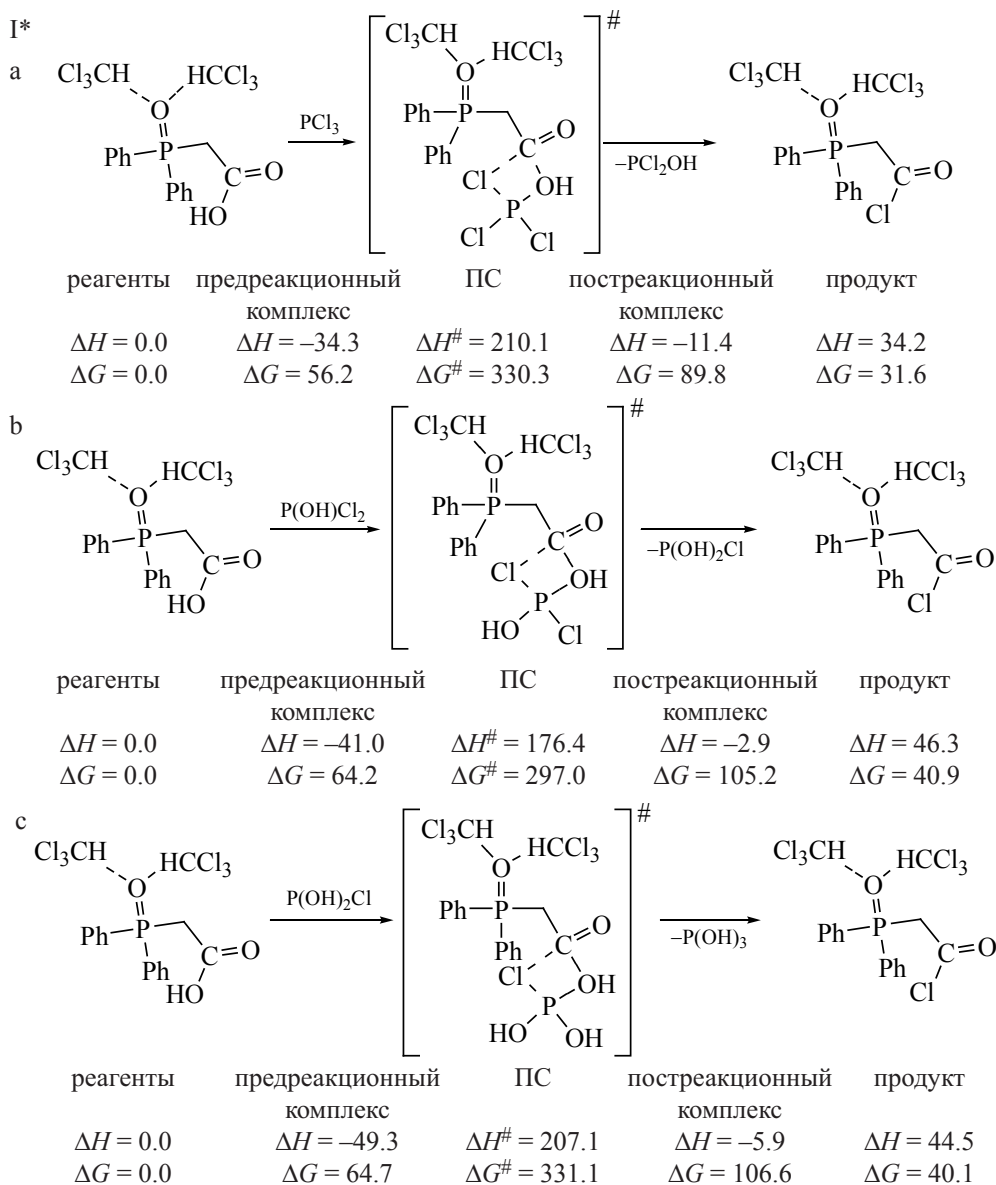
ты **5** с *N*-метил-*N*-[2-(дифенилфосфорил)этил]-амином (**6**) протекает в одну элементарную стадию с энергией активации всего 46.8 кДж/моль (схема 2, этап II). Переходное состояние этапа II образуется в результате приближения фосфорилированного амина **6** к хлорангидриду **5** со стороны карбонильной группы, растягиваются связи C–Cl и N–H, возникают контакты $\text{C}\cdots\text{N}$ и $\text{Cl}\cdots\text{H}$. Разрыв связи C–Cl и отщепление молекулы HCl приводят к образованию целевого продукта – *N*-метил-*N*-[2-(дифенилфосфорил)этил]амида дифенилфосфорилуксусной кислоты (**1**).

Пространственное строение *N*-метиламида **1** описано нами ранее [10]. Данные теоретического расчета свидетельствуют о том, что строение соединения **1**, образующегося на этапе II, соответствует конформеру с *E*-ориентацией карбонильной и метильной групп относительно связи $\text{C}_{sp^2}\text{--N}$, а объёмные дифенилфосфорильные фрагменты имеют *син*-расположение относительно амидной плоскости.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Квантово-химические расчеты с полной оптимизацией геометрии были выполнены с помощью программы Gaussian 09 [14] в рамках теории функционала плотности (DFT) с использованием

Схема 3



гибридного функционала B3PW91 [15, 16] и расширенного базисного набора 6-311++G(df,p) [17]. Во всех случаях после оптимизации проводили расчет вторых производных энергии по координатам атомов (процедура FREQ в Gaussian) для доказательства того, что полученная структура соответствует либо минимуму энергии (в этом случае все частоты – положительные вещественные числа), либо переходному состоянию (в этом случае присутствует только одна мнимая частота – отрицательное вещественное число). Для доказательства того, что найденные переходные состояния соответствуют изучаемым процессам, во всех слу-

чаях выполнялся спуск из переходного состояния вдоль координаты реакции в сторону продуктов и реагентов (процедура IRC в Gaussian).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Изучен механизм реакции получения *N*-метилзамещенного амида дифенилфосфорилуксусной кислоты методом DFT B3PW91/6-311++G(df,p) и установлено, что лимитирующий этап – взаимодействие трихлорфосфина с дифенилфосфорилуксусной кислотой – протекает в 3 элементарные стадии. Согласно квантово-химическим расчетам, явный учет влияния растворите-

ля – 2 молекул хлороформа – позволяет заметно снизить энергию активации всех трех элементарных стадий первого этапа. Второй этап синтеза – взаимодействие хлорангидрида дифенилфосфорилуксусной кислоты с фосфорилсодержащим амином протекает в одну элементарную стадию с энергией активации 46.8 кДж/моль.

БЛАГОДАРНОСТИ

Расчеты выполнены в Межведомственном суперкомпьютерном центре Российской академии наук <http://www.jscc.ru>.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (проект № 20-03-00119).

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Кузнецова Анастасия Андреевна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6736-0698>

Чачков Денис Владимирович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0073-3672>

Артюшин Олег Иванович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6333-5973>

Бондаренко Наталья Александровна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6704-6957>

Верещагина Яна Александровна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8259-8143>

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Leoncini A., Huskens J., Verboom W. *Chem. Soc. Rev.* **2017**, *46*, 7229–7273. doi 10.1039/c7cs00574a
2. Аляпышев М.Ю., Бабаин В.А., Устынюк Ю.А. *Усп. хим.* **2016**, *85*, 943–961. [Alyapyshev M.Y., Babain V.A., Ustynuk Y.A. *Russ. Chem. Rev.* **2016**, *85*, 943–961.] doi 10.1070/rcr4589
3. Туранов А.Н., Карандашев В.К., Артюшин О.И., Перегудов А.С., Хвостиков В.А., Бондаренко Н.А. *ЖНХ.* **2020**, *65*, 837–845. [Turanov A.N., Karandashev V.K., Artyushin O.I., Peregudov A.S., Khvostikov V.A., Bondarenko N.A. *Russ. J. Inorg. Chem.* **2020**, *65*, 905–913.] doi 10.1134/s0036023620060248
4. Turanov A.N., Karandashev V.K., Vinogradova N.M., Sharova E.V., Artyushin O.I. *Solvent Extr. Ion Exch.* **2014**, *32*, 408–432. doi 10.1080/07366299.2013.866854
5. Vasil'ev A.A., Aleksenko V.Y., Aleksanyan D.V., Kozlov V.A. *Mendeleev Commun.* **2013**, *23*, 344–346. doi 10.1016/j.mencom.2013.11.014
6. Яркевич А.Н., Сафронова З.В., Петрова Л.Н., Габрельян А.В., Замойский В.Л., Григорьев В.В., Бачурин С.О., Зефилов Н.С. *ЖОХ.* **2013**, *83*, 46–50. [Yarkevich A.N., Safronova Z.V., Petrova L.N., Gabrelyan A.V., Zamoyski V.L., Grigor'ev V.V., Bachurin S.O., Zefirov N.S. *Russ. J. Gen. Chem.* **2013**, *83*, 41–45.] doi 10.1134/s1070363213010076
7. Яркевич А.Н., Брель В.К., Махаева Г.Ф., Серебрякова О.Г., Болтнева Н.П., Ковалева Н.В. *ЖОХ.* **2015**, *85*, 1120–1125. [Yarkevich A.N., Brel V.K., Makhayeva G.F., Serebryakova O.G., Boltneva N.P., Kovaleva N.V. *Russ. J. Gen. Chem.* **2015**, *85*, 1644–1649.] doi 10.1134/s1070363215070129
8. Шарова Е.В., Артюшин О.И., Одинец И.Л. *Усп. хим.* **2014**, *83*, 95–119. [Sharova E.V., Artyushin O.I., Odinets I.L. *Russ. Chem. Rev.* **2014**, *83*, 95–119.] doi 10.1070/rc2014v083n02abeh004384
9. Бондаренко Н.А., Белусь С.К., Артюшин О.И., Перегудов А.С. *ЖОХ.* **2020**, *90*, 1867–1875. [Bondarenko N.A., Belus' S.K., Artyushin O.I., Peregudov A.S. *Russ. J. Gen. Chem.* **2020**, *90*, 2273–2280.] doi 10.1134/s1070363220120099
10. Kuznetsova A.A., Chachkov D.V., Artyushin O.I., Bondarenko N.A., Vereshchagina Y.A. *Molecules.* **2021**, *26*, 4832. doi 10.3390/molecules26164832
11. Верещагина Я.А., Исмагилова Р.Р., Чачков Д.В., Чернышева Н.А. *ЖОрХ.* **2020**, *56*, 1509–1515. [Vereshchagina Y.A., Ismagilova R.R., Chachkov D.V., Chernysheva N.A. *Russ. J. Org. Chem.* **2020**, *56*, 1696–1701.] doi 10.1134/S1070428020100048
12. Chachkov D.V., Ismagilova R.R., Vereshchagina Y.A. *Molecules.* **2020**, *25*, 2803. doi 10.3390/molecules25122803
13. Medvedev M.G., Bushmarinov I.S., Sun J., Perdew J.P., Lyssenko K.A. *Science.* **2017**, aah5975. doi 10.1126/science.aah5975
14. Frisch M.J., Trucks G.W., Schlegel H.B., Scuseria G.E., Robb M.A., Cheeseman J.R., Montgomery J.A. Jr., Vreven T., Kudin K.N., Burant J.C., Millam J.M., Iyengar S.S., Tomasi J., Barone V., Mennucci B., Cossi M., Scalmani G., Rega N., Petersson G.A., Nakatsuji H., Hada M., Ehara M., Toyota K., Fukuda R., Hasegawa J., Ishida M., Nakajima T., Honda Y., Kitao O., Nakai H., Klene M., Li X., Knox J.E., Hratchian H.P., Cross J.B., Adamo C., Jaramillo J.,

Gomperts R., Stratmann R.E., Yazyev O., Austin A.J., Cammi R., Pomelli C., Ochterski J.W., Ayala P.Y., Morokuma K., Voth G.A., Salvador P., Dannenberg J.J., Zakrzewski V.G., Dapprich S., Daniels A.D., Strain M.C., Farkas O., Malick D.K., Rabuck A.D., Raghavachari K., Foresman J.B., Ortiz J.V., Cui Q., Baboul A.G., Clifford S., Cioslowski J., Stefanov B.B., Liu G., Liashenko A., Piskorz P., Komaromi I., Martin R.L., Fox D.J., Keith T., Al-Laham M.A., Peng C.Y., Nanayakkara A., Challacombe M.,

Gill P.M.W., Johnson B., Chen W., Wong M.W., Gonzalez C., Pople J.A. *Gaussian 09*. Pittsburgh PA: Gaussian Inc. **2009**.

15. Becke A.D. *Phys. Revs. A* **1988**, 38, 3098–3100. doi 10.1103/PhysRevA.38.3098
16. Perdew J.P., Burke K., Wang Y. *Phys. Rev. B* **1996**, 54, 16533–16539. doi 10.1103/PhysRevB.54.16533
17. McLean A.D., Chandler G.S. *J. Chem. Phys.* **1980**, 72, 5639–5648. doi 10.1063/1.438980

Reaction Mechanism of the Formation of *N*-Methyl-*N*-[2-(diphenylphosphoryl)-ethyl]amide of Diphenylphosphorylacetic Acid

A. A. Kuznetsova^a, D. V. Chachkov^b, O. I. Artyushin^c,
N. A. Bondarenko^{d, e}, and Ya. A. Vereshchagina^{a, *}

^a Kazan Federal University, ul. Kremlevskaya, 18, Kazan, 420008 Russia

^b Kazan Department of Joint Supercomputer Center of Russian Academy of Sciences – Branch of Federal State Institution
“Scientific Research Institute for System Analysis of the RAS”,
ul. Lobachevskogo, 2/31, Kazan, 420111 Russia

^c A.N. Nesmeyanov Institute of Organoelement Compounds of Russian Academy of Sciences,
ul. Vavilova, 28, Moscow, 119991 Russia

^d Institute of Chemical Reagents and High Purity Chemical Substances of National Research Centre “Kurchatov Institute”,
ul. Bogorodskii val, 3, Moscow, 107076 Russia

^e National Research Centre “Kurchatov Institute”, pl. Akad. Kurchatova, 1, Moscow, 123182 Russia
*e-mail: yavereshchagina@yahoo.com

Received April 7, 2022; revised April 18, 2022; accepted April 20, 2022

The reaction mechanism of the formation of *N*-methyl-substituted diphenylphosphorylacetic acid amide was studied by DFT. According to theoretical calculations, at the first stage, explicit allowance for the solvent makes it possible to reduce the activation energy of three elementary stages of the interaction of trichlorophosphine with diphenylphosphorylacetic acid; at the second stage, the interaction of diphenylphosphorylacetic acid chloride with a phosphoryl-containing amine proceeds in one elementary stage.

Keywords: reaction mechanism, carbamoylmethylphosphine oxides, structure, DFT calculations