



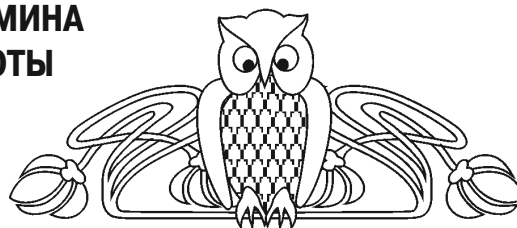
Список литературы

1. Пат. 2093478 Российская Федерация; опубл. 20.10.1997. – 282 с. Способ очистки почвы и воды от нефти, нефтепродуктов и полимерных добавок в буровой раствор / Ягафарова Г. Г., Мавлютов М. Р., Барахнина В. Б. и др. 282 с.
2. Владимирова В. С., Корсун Д. С., Карпухин И. А., Мойзис С. Е. Переработка и утилизация нефтешламов резервуарного типа // Экология производства. 2007. № 2. С. 1–4.
3. Бурлака И. В., Бурлака Н. В., Бурлака В. А., Клементьев И. М., Рыбкин Д. М. Обезвреживание нефтешламов и замазученных грунтов – существенное снижение экологической нагрузки на окружающую среду // ЭКП: Экология и промышленность России. 2008. № 9. С. 34–37.
4. Фаизов К. Ш., Джусупбеков У. Ж., Абиева Л. К., Раимжанова М. М., Назаров Е. А. О реабилитации нефтезагрязненных почв // Нефть и газ. 2003. № 2. С. 119–126.

УДК 544.431.5, 541.124

КВАНТОВО-ХИМИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ МЕХАНИЗМА РЕАКЦИИ АЦИЛИРОВАНИЯ БУТИЛМЕТИЛАМИНА ХЛОРАНГИДРИДОМ ПРОПИОНОВОЙ КИСЛОТЫ В ПРИСУТСТВИИ ГИДРИДА ЛИТИЯ

С. П. Алтухов, И. А. Нельга, И. В. Медвецкий,
С. А. Комиссаренко, А. М. Апаркин, Е. Б. Белоусов



Федеральное государственное казённое учреждение
«33 Центральный научно-исследовательский испытательный институт» Министерства обороны Российской Федерации
E-mail: asp356@hotmail.ru

В настоящей работе проведено квантово-химическое исследование механизма реакции ацилирования бутилметиламина хлорангидридом пропионовой кислоты в присутствии гидрида лития. Проведена оценка двух основных направлений ацилирования бутилметиламина. Рассчитаны в программе PRIRODA методом функционала плотности (DFT) в приближении PBE и базисе L1 предреакционные комплексы, переходные состояния и продукты реакции. Вычислены энергии активации реакций.

Ключевые слова: ацилирование аминов, бутилметиламин, пропионил хлорид, гидрид лития, N,N-бутилметиламид пропионовой кислоты, механизм реакции, квантово-химическое исследование, DFT, PBE L1, PRIRODA.

Quantum-chemical Research of the Mechanism of Reaction of an Acylating Butylmethylamine by Propionyl Chloride in the Presence of Lithium Hydride

S. P. Altukhov, I. A. Nelga, I. V. Medvetsky,
S. A. Komissarenko, A. M. Aparkin, E. B. Belousov

In this paper is presented quantum-chemical research of the mechanism of reaction of an acylating butylmethylamine by propionyl chloride in the presence of lithium hydride. The estimate of two basic synthetic paths of an acylating butylmethylamine is made. Prereactionary complexes, transient states and reaction products are computed in program PRIRODA by a density functional theory (DFT) in approximation PBE and basis L1. Activation energies of reactions are computed.

Key words: acylating of amines, butylmethylamine, propionyl chloride, lithium hydride, N-butyl-N-methyl-propionamide, the reaction mechanism, quantum-chemical research, DFT, PBE L1, PRIRODA.

Настоящая работа является логическим продолжением исследований в области квантовой химии, которые были начаты в 33 ЦНИИИ МО РФ под руководством доктора химических наук, профессора, заслуженного деятеля науки Российской Федерации, действительного члена Академии военных наук Юрия Дмитриевича Марковича (1948–2012 гг.).

Реакция ацилирования аминов находит широкое применение в органическом синтезе, и в частности в фармацевтическом производстве. Например, при получении рентгеноконтрастных препаратов «Трийотраст» и «Билигност», противосудорожных препаратов «Фенакон» и «Хлоракон», антибиотиков «Левомецитин» и «Сульфацил растворимый», а также многих других [1].

Несмотря на широкое использование, существующие методы ацилирования аминов обладают рядом недостатков.

Известно, что взаимодействие аминов с хлорангидридами карбоновых кислот в инертных растворителях при отсутствии акцептора выделяющегося хлороводорода протекает на 50%. При этом введение в реакционную среду третичных аминов в качестве акцепторов хлороводорода не всегда оправданно ввиду возможности образования высокореакционноспособных кетенов и



дикетенов [2], что может привести к получению побочных продуктов при ацилировании сложных замещённых аминов.

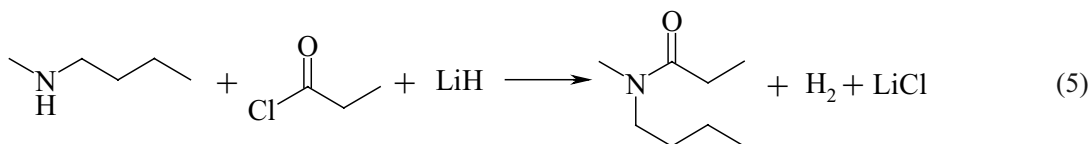
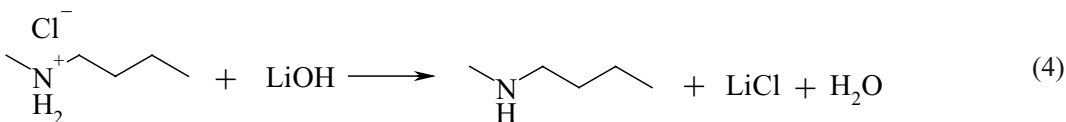
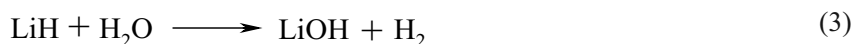
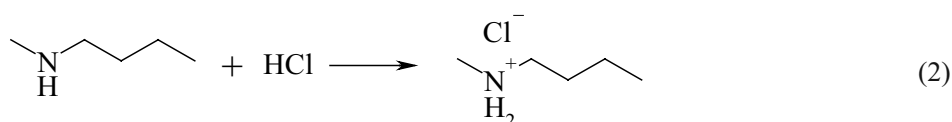
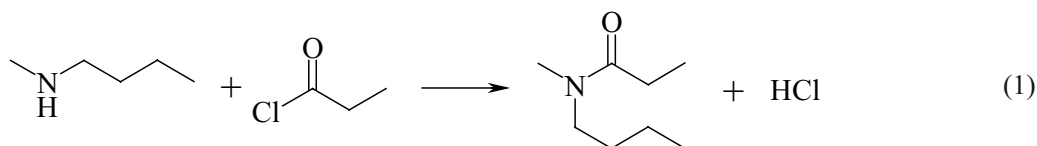
Проведение процесса по методу Шоттена–Баумана осложняется гидролизом хлорангидрида в щелочной среде и его перерасходом.

Таким образом, проведенный анализ недостатков существующих методов ацилирования аминов определил научный и практический интерес настоящего исследования – поиск альтернативных методов ацилирования аминов.

В результате ранее проведенных работ, как собственных [3], так и других авторов [4–6], была показана возможность применения гидрида лития в качестве акцептора хлороводорода в реакции ацилирования по атому азота хлорангидридами карбоновых кислот. Данный способ получения

амидов лишён представленных выше недостатков. В то же время подробного изучения механизмов протекающих реакций не проводилось, в этой связи представляется актуальным проведение квантово-химических исследований ключевых стадий процесса.

Предполагаемый нами механизм реакции состоит из двух основных направлений взаимодействия. Первое – это взаимодействие бутилметиламина и хлорангидрида пропионовой кислоты в растворе без непосредственного участия гидрида лития в ацилировании амина (схемы 1–4) и второе – реакция на поверхности гидрида лития без участия воды как реагента (схема 5). О протекании реакции по схеме (5) свидетельствовало выделение газа до добавления воды в реакционную массу.



Квантово-химические расчёты были проведены для реакции (1), как ключевой в первом пути синтеза и для реакции (5).

Для реакции по схеме (1) определено переходное состояние, проведено сканирование по внутренней координате реакции, вычислена энергия активации – 23,2 кДж/моль и изменение энтальпии – минус 48,2 кДж/моль (рис. 1). Для переходного состояния установлено увеличение длин связей относительно предреакционного комплекса N–H с 0,103 до 0,108 нм, C–Cl с 0,189 до 0,251 нм, расстояние между карбонильным атомом углерода и азотом составило 0,167 нм.

Для моделирования поверхности гидрида лития в реакции по схеме (5) использовали кластер из 25 молекул LiH, упакованных в два слоя

с кубической кристаллической решёткой, среднее расстояние между атомами лития и водородом составило 0,193 нм, что согласуется с литературными данными 0,204 нм [7]. Предреакционный комплекс получен путем оптимизации геометрии всех реагентов. Затем было проведено сканирование при изменении расстояния между атомом азота и карбонильным углеродом в диапазоне от 0,135 до 0,394 нм с оптимизацией других геометрических параметров (рис. 2).

Поиск седловой точки и сканирование по внутренней координате реакции показали наличие нескольких переходных состояний, при этом полное сканирование от исходных веществ до продуктов реакции провести не удалось ввиду больших вычислительных затрат (рис. 3).

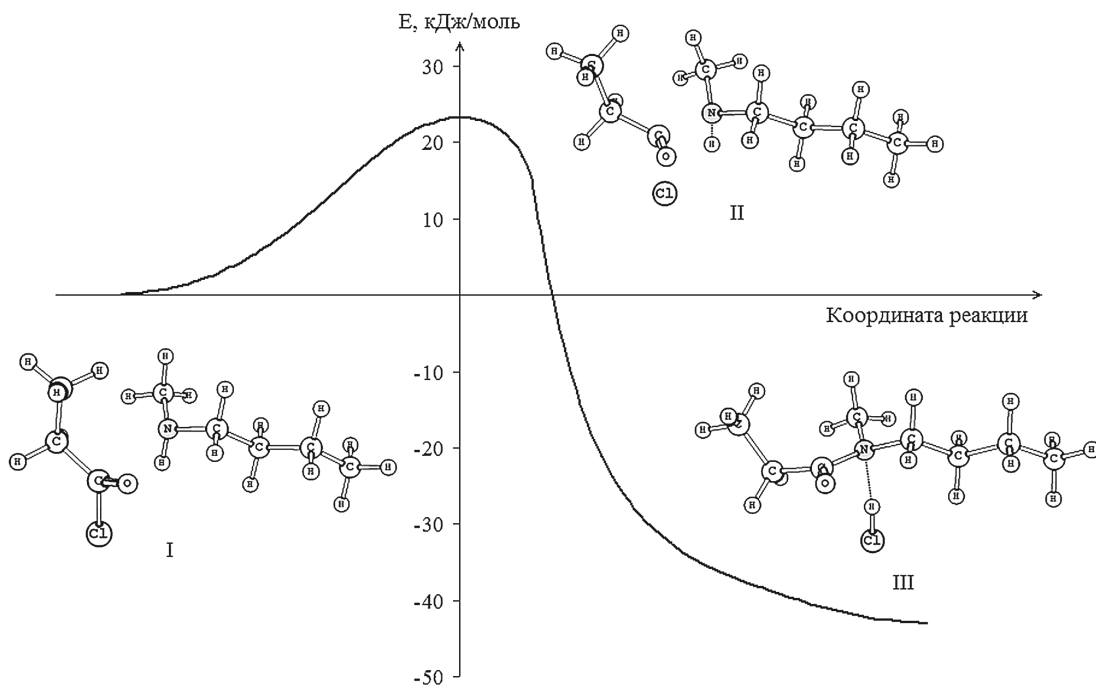


Рис. 1. Промежуточные структуры и схематический профиль реакции (1): I – предреакционный комплекс; II – переходное состояние; III – продукты реакции

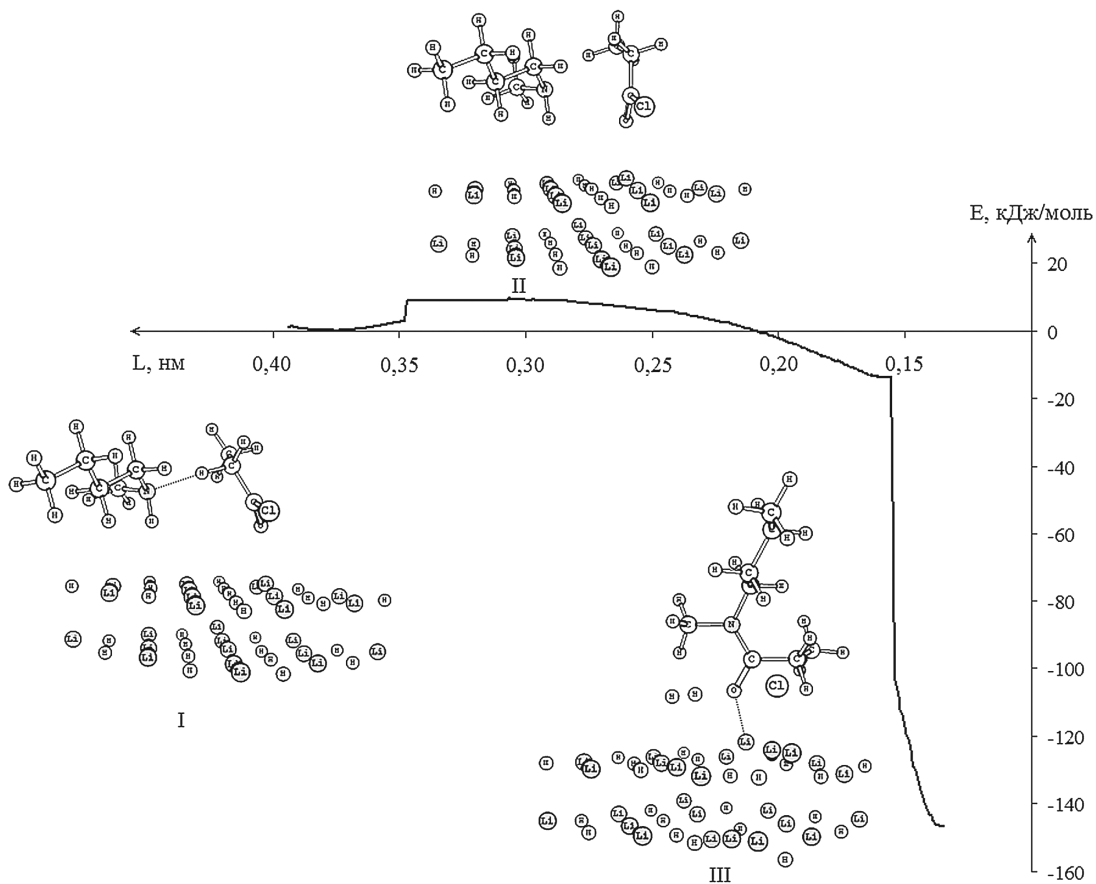


Рис. 2. Промежуточные структуры и зависимость энергии системы от расстояния (L) между атомом азота и карбонильным углеродом для реакции (5): I – исходная структура; II – структура соответствующая максимуму энергии; III – конечная структура

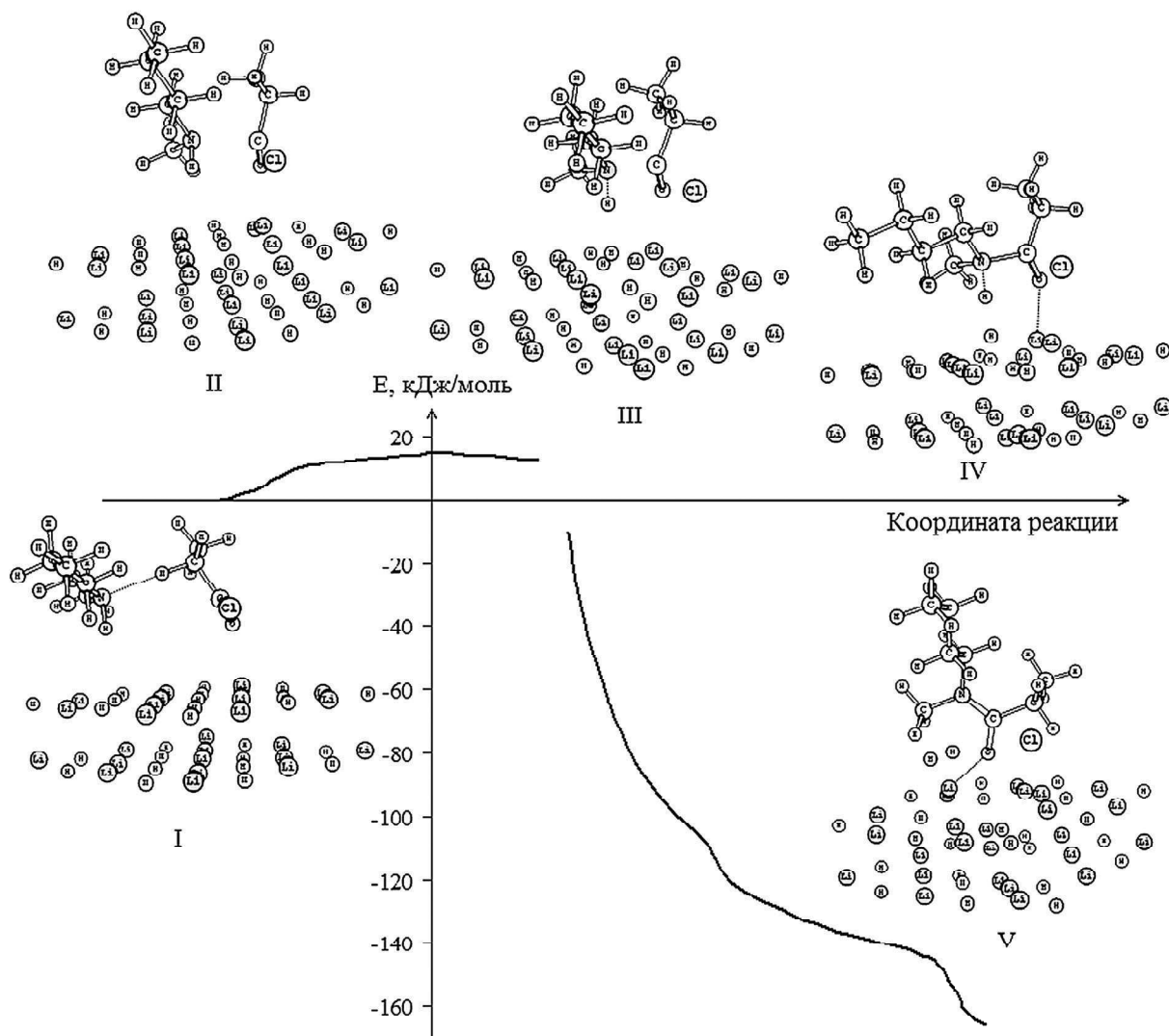


Рис. 3. Промежуточные структуры и схематический профиль реакции (5): I – предреакционный комплекс; II – переходное состояние; III – промежуточная стационарная точка; IV – исходная структура для спуска к продуктам реакции; V – продукты реакции

Тем не менее оценка энергии активации реакции (5) для первого переходного состояния составила величину 15,0 кДж/моль. Для переходного состояния установлено увеличение длины связи C-Cl относительно предреакционного комплекса с 0,185 до 0,196 нм, длина связи N-H практически не меняется (0,103 нм), расстояние между карбонильным атомом углерода и азотом составило 0,216 нм.

Для стационарной точки III (см. рис. 3) длина связи N-H равна 0,109 нм, C-Cl – 0,227 нм, расстояние между карбонильным атомом углерода и азотом составило 0,164 нм. Данные величины близки к аналогичным для переходного состояния реакции без гидроксида лития, что позволяет предположить низкую величину барьера следующего переходного состояния, после которого происходит спуск к продуктам реакции.

В конечной структуре V (см. рис. 3) отмечается координирование амида атомом кислорода с двумя атомами лития, расстояние до поверхности 0,14 нм; сорбция водорода на поверхности гидроксида лития, расстояние до поверхности 0,22 нм, расстояние между атомами в молекуле водорода составило 0,076 нм, что близко к литературному значению 0,074 нм [8]; координирование иона хлора с двумя атомами лития, расстояние до поверхности 0,19 нм, расстояние между атомом лития и хлора составило 0,236 нм, что близко к литературному значению 0,257 нм [7]. Изменение энтальпии реакции – минус 169,9 кДж/моль. Полученные данные позволяют утверждать об образовании молекулярного водорода и хлорида лития.

Сравнение величин энергии активации в отсутствие (23,2 кДж/моль) и присутствии (15,0 кДж/моль) гидроксида лития показало, что



реакция ацилирования на поверхности гидрида лития идёт с меньшим энергетическим барьером. Данный факт позволяет проводить её при более низких температурах, что было подтверждено практически [3].

Для практического осуществления реакции ацилирования в качестве исходных реагентов были взяты гидрид лития (Merck, 95%), бутилметиламин «х.ч.», хлорангидрид пропионовой кислоты (Merck, 98%) без дополнительной очистки, толуол «х.ч.», обезвоженный кипячением над натрием с последующей перегонкой.

Спектры ЯМР ^1H получены на ЯМР-спектрометре модели FT-80A с рабочей частотой 80 МГц, внутренний стандарт – ТМС. Состав реакционных смесей и чистоту полученных соединений контролировали методом ГХ-МС на хроматомасс-спектрометрическом комплексе MS-25 RF, включающем в себя газовый хроматограф FTV-41560 фирмы «Carlo Erba», масс-спектрометр MS-25 RF, интерфейс для соединения газового хроматографа с масс-спектрометром, систему сбора и обработки данных.

Квантово-химические расчёты проводились в приближении разреженного газа без учёта влияния растворителя по программе PRIRODA версии 6 и 10 [9, 10], методом функционала плотности (DFT) в приближении PBE [11] и базисе L1 (6s2p)/[2s1p] для H, (10s7p3d)/[4s3p1d] для Li, (10s7p3d)/[3s2p1d] для N, C, O, (14s11p3d)/[4s3p1d] для Cl [12], визуализацию расчётов проводили в программе Chemcraft v. 1.6 [13].

N,N-бутилметиламид пропионовой кислоты. Реакцию ацилирования проводили при перемешивании со скоростью 60 об./мин в круглодонной колбе ротационного испарителя объёмом 100 мл при температуре от 15 до 25 °С. В 10 мл толуола растворяли 0,5 г (5,7 ммоль) бутилметиламина. Затем загружали 0,1 г (12,5 ммоль) гидрида лития в виде порошка с размером частиц не более 0,1 мм и перемешивали до гомогенизации реакционной массы, но не менее 20 мин. После образования суспензии загружали 0,85 г (6,3 ммоль) хлорангидрида пропионовой кислоты и перемешивали 60 мин. По истечении указанного времени загружали 10 мл дистиллированной воды порциями по 0,5 мл с интервалом в 5 мин и перемешивали до прекращения выделения водорода, но не менее 30 мин, выделяющийся газ отводили из реактора. После прекращения выделения газа отделяли органический слой, сушили его безводным сульфатом натрия и упаривали досуха, получая 0,8 г целевого N,N-бутилметиламида пропионовой кислоты. Выход 97,4 % от теоретического. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн.}}, \%$): 143 (21,8) $[\text{M}]^+$, 114 (39,5) $[\text{M} - \text{C}_2\text{H}_5]^+$, 101 (19,9) $[\text{M} - \text{C}_3\text{H}_6]^+$, 100 (23,6) $[\text{M} - \text{C}_3\text{H}_7]^+$, 58

(42,1), 57 (64,9), 45 (15,9), 44 (100,0), 42 (25,0), 41 (18,0). Спектр ЯМР ^1H (CD_3CN), δ , м.д.: 0,70–1,10 уш. м (5H, CH_2 , CH_3), 1,05 т (3H, CH_3), 1,20–1,70 уш. м (2H, CH_2), 2,32 кв (2H, CH_2), 2,90 д (3H, CH_3), 3,10–3,45 уш. м (2H, CH_2).

Список литературы

1. Рубцов М. В., Байчиков А. Г. Синтетические химико-фармацевтические препараты (справочник). М.: Медицина, 1971. 328 с.
2. Беккер Х., Домике Г., Фангхенель Э. Органикум : в 2 т. Т. 1. М.: Мир, 1992. 487 с.
3. Пат. 2442770 Российская Федерация, МПК C07C 231/02, C07C 233/04, C07C 233/07. Способ ацилирования аминов / Алтухов С. П., Нельга И. А.; заявитель и патентообладатель Федеральное государственное учреждение «33 Центральный научно-исследовательский испытательный институт Министерства обороны РФ». № 2010130965/04; заявл. 23.07.2010; опубл. 20.02.2012. Бюл. № 5. 5 с.
4. Davies S. G., Garner A. C., Roberts P. M., Smith A. D., Sweet M. J., Thomson J. E. Oxazinanones as chiral auxiliaries: synthesis and evaluation in enolate alkylations and aldol reactions // Organic & Biomolecular Chemistry. 2006. № 4. P. 2753–2768.
5. Atzrodt J., Beckert R., Bräuer M., Nordhoff K., Anders E., Görls H. The Stabilization of Lithiated Organic Compounds by Water as a Ligand – Synthesis of a New Lithium–Imidazole Complex and Regioselective Reactions with Selected Electrophiles // Eur. J. Org. Chem. 1998. Vol. 198. P. 2557–2563.
6. Krutošiková A., Kováč J., Chudobová M., Ilavský D. Reactions of ethyl 2-(4-chlorophenyl)-4H-furo[3,2-b]pyrrole-5-carboxylate // Collection Czechoslov. Chem. Com. 1980. Vol. 45. P. 2949–2957.
7. Химическая энциклопедия : в 5 т. / редкол.: И. Л. Кнунянц (гл. ред.) и др. М.: Сов. энцикл., 1990. Т. 2. 671 с.
8. Химическая энциклопедия : в 5 т. / редкол.: И. Л. Кнунянц (гл. ред.) и др. М.: Сов. энцикл., 1988. Т. 1. 623 с.
9. Laikov D. N. Fast evaluation of density functional exchange-correlation terms using the expansion of the electron density in auxiliary basis sets // Chem. Phys. Lett. 1997. Vol. 281. P. 151–156.
10. Лайков Д. Н., Устынюк Ю. А. Система квантово-химических программ «Природа-04». Новые возможности исследования молекулярных систем с применением параллельных вычислений // Изв. Академии наук. Сер. химическая. 2005. № 3. С. 804–810.
11. Perdew J. P., Burke K., Ernzerhof M. Generalized Gradient Approximation Made Simple // Phys. Rev. Lett. 1996. Vol. 77. P. 3865–3868.
12. Laikov D. N. A new class of atomic basis functions for accurate electronic structure calculations of molecules // Chem. Phys. Letters. 2005. Vol. 416. P. 116–120.
13. Zhurko G. A., Zhurko D. A. Chemcraft v. 1.6 (build 348). URL: www.chemcraftprog.com (дата обращения: 10.10.2012).