



## تحلیل نظری واکنش نوآرایی کورتیوس مولکول مالونیل آزید در فاز گازی و حلال با استفاده از محاسبات کوانتومی به روش DFT

وجیهه کیشی<sup>۱</sup>، بهزاد چهکندی<sup>۱</sup>، احسان زاهدی<sup>۲</sup>، صادق علامه<sup>۱</sup>

<sup>۱</sup> گروه شیمی، دانشکده علوم پایه، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد مشهد، مشهد، ایران

<sup>۲</sup> گروه شیمی، دانشکده علوم پایه، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد شاهرود، شاهرود، ایران

تاریخ ثبت اولیه: ۱۴۰۳/۰۶/۱۵، تاریخ دریافت نسخه اصلاح شده: ۱۴۰۳/۰۸/۲۰، تاریخ پذیرش قطعی: ۱۴۰۳/۰۹/۰۲

### چکیده

در این پژوهش، واکنش نوآرایی کورتیوس مولکول مالونیل آزید (MA) برای کنفورم‌های سین-سین و آنتی-آنتی در فاز گازی و حلال آب مورد بررسی قرار گرفته است. در فاز گازی کنفورم‌های سین-سین و آنتی-آنتی MA و حالات گذار مربوط به واکنش‌های نوآرایی آنها با استفاده از روش تئوری تابع چگال (DFT)، در سطوح محاسباتی B3LYP و B2PLYP با استفاده از سری پایه 6-311++G(2d,d,p) بهینه شده‌اند و در حلال محاسبات در سطح B3LYP/6-311++G(2d,d,p) صورت گرفته است. کنفورم سین-سین از نظر انرژی پایدارتر از کنفورم آنتی-آنتی است و طی یک مکانیسم یک مرحله‌ای هماهنگ (Concerted) با عبور از یک حالت گذار تحت نوآرایی کورتیوس قرار می‌گیرد، در حالیکه کنفورم آنتی-آنتی با استفاده از یک مکانیسم دو مرحله‌ای (Stepwise)، و با عبور از دو حالت گذار واکنش نوآرایی را انجام می‌دهد. کنفورم‌های سین-سین و آنتی-آنتی تحت نوآرایی کورتیوس به ترتیب محصولات سین-۲- و ایزوسیاناتواستیل آزید و آنتی-۲- ایزوسیاناتواستیل آزید را ایجاد می‌کنند. در مکانیسم Concerted انرژی آزاد گیبس فعالسازی مسیر رفت کمتر از برگشت است، به طوری که انرژی فعالسازی در مسیر برگشت بیش از ۳ برابر مسیر رفت است. در مکانیسم Stepwise مرحله اول گرماگیر و مرحله دوم فرایندی گرمازا است. در فاز حلال برای مکانیسم یک مرحله‌ای و در مرحله دوم مسیر مرحله‌ای سد انرژی فعالسازی کمی کاهش می‌یابد. به طور کلی می‌توان گفت در فاز حلال فرآیندهای نوآرایی کورتیوس از طریق هر دو مکانیسم هماهنگ و مرحله‌ای، با سرعت بیشتری رخ می‌دهند.

واژه های کلیدی: مالونیل آزید، اثر حلال، نوآرایی کورتیوس، حالت گذار، مکانیسم هماهنگ، مکانیسم مرحله‌ای، تئوری تابع چگال

\*معهده دار مکاتبات: بهزاد چهکندی

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

پست الکترونیک: bchahkandi@gmail.com

تلفن: ۰۲۳۲۲۳۹۴۲۸۹

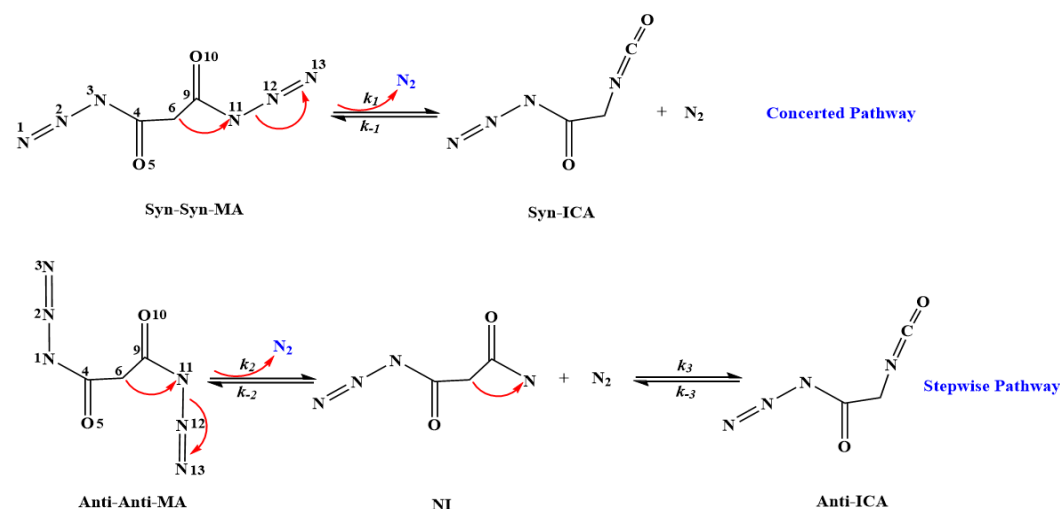
## ۱. مقدمه

اهمیت آزیدهای آلی به عنوان ترکیباتی کلیدی به پارامترهایی از جمله توانایی آن‌ها در سنتز ترکیبات آلی و حلقوی [۳-۱] و همچنین ماهیت ضروری آن‌ها به عنوان مواد سازگار با محیط زیست نسبت داده می‌شود [۴،۵]. این ترکیبات سبز، نیازهای کاربردی مرتبط با علم مواد، شیمی، زیست‌شناسی و داروسازی را تامین می‌کنند [۶]. به عنوان مثال، آزیدونوکلئوزیدها به عنوان درمان‌های امیدوارکننده برای بیماری‌هایی مانند ایدز و بیماری‌های خود ایمنی، با اهمیت بیوشیمیایی و دارویی قابل توجهی ظهور کرده‌اند [۷،۸]. با این حال، درک کاملی از شیمی بسیاری از آزیدها و مشتقات آنها هنوز به دست نیامده است [۹،۶]. یکی از مهم‌ترین فرآیندهای شیمی آلی، تشکیل پیوند کربن-نیتروژن (C-N) است. روش‌های سنتز متعددی برای ایجاد پیوندهای C-N به خوبی در منابع علمی آورده شده‌اند. به عنوان مثال، تجزیه حرارتی آسیل آزید برای تشکیل ایزوسیانات یا نوآرایی کورتیوس و سپس هیدرولیز، می‌تواند برای سنتز آسان آمین‌های اولیه استفاده شود [۱۰-۱۲]. نوآرایی کورتیوس به طور فزاینده‌ای در زمینه کشف دارو و سنتز انواع محصولات طبیعی، مولکول‌های زیستی مختلف و کاندیداهای بالقوه دارو اهمیت پیدا می‌کند، که علت آن را می‌توان به نقش حیاتی آمین‌ها و گروه‌های عاملی مشتق شده از آمین، از جمله اوره‌ها و اورتان‌ها در شیمی دارویی نسبت داد [۱۳]. علاوه بر این، در صورت نبود آب برای هیدرولیز آزیدهای آسیل به آمین‌ها، نوآرایی کورتیوس این مزیت را دارد که جداسازی ایزوسیانات‌ها را تسهیل می‌کند. این ایزوسیانات‌ها می‌توانند هنگامی که با طیف وسیعی از نوکلئوفیل‌ها واکنش نشان دهند، به عنوان بلوک‌های سازنده ارزشمند برای حلقوی سازی یا سنتز ترکیبات هتروسیکلیک عمل کرده و طیف وسیعی از مولکول‌های حاوی نیتروژن را تولید کنند [۱۲]. با توجه به کاربردهای متنوع آزیدها در علم مواد، شیمی، زیست‌شناسی و صنایع دارویی، تحقیقات اخیر به طور موثری از پتانسیل آنها بهره‌برداری کرده‌اند [۱۴،۱۵].

در دهه‌های اخیر، نوآرایی کورتیوس آسیل آزیدها [۱۶-۲۱] از طریق تحقیقات تجربی و محاسبات نظری مورد بررسی گسترده قرار گرفته است. در طی این تحقیقات، دو مکانیزم پیشنهادی به عنوان پیشرو مطرح شده‌اند. مکانیزم اول شامل یک واکنش دو مرحله‌ای<sup>۱</sup> است که در آن حذف نیتروژن [۲۲] از آسیل آزید منجر به تشکیل یک نیترون واسطه می‌شود که پس از آن تحت نوآرایی به ایزوسیانات تبدیل می‌شود [۲۳]. مکانیزم دوم واکنشی هماهنگ<sup>۲</sup> را پیشنهاد می‌کند که در آن حذف نیتروژن و تشکیل ایزوسیانات به طور همزمان اتفاق می‌افتد [۲۴]. نوآرایی کورتیوس را می‌توان به صورت فوتوشیمیایی یا حرارتی قابل انجام است [۲۵،۲۶]. مالونیل آزید (MA) به عنوان پیش ماده‌ای برای تهیه متیلن دی ایزوسیانات، طبق روش کورتیوس از مالونیل هیدرازید سنتز شده است [۲۷]. همچنین شواهد نشان می‌دهند که نوع تجزیه آزیدها می‌تواند تأثیر زیادی بر ماهیت هماهنگ یا مرحله‌ای بودن مکانیزم واکنش داشته باشد [۲۸]. طبق مطالعات انجام شده، واکنش نوآرایی کورتیوس در شرایط فوتوشیمیایی می‌تواند از هر دو مکانیزم هماهنگ و مرحله‌ای پیروی کند، در حالی که در شرایط گرمایی، تنها مکانیزم هماهنگ قادر به انجام این واکنش است [۲۹،۳۰].

<sup>1</sup>Stepwise<sup>2</sup>Concerted

آسیل آزیدها می‌توانند به دو فرم کنفورمیری پایدار *Syn* و *Anti* نسبت به پیوند (C-N) وجود داشته باشند [۳۱]. بر اساس تحقیقات، نوآرایی کورتیوس برای کنفورمر *Syn* تحت مکانیسم هماهنگ ایزوسیانات تولید می‌کند، در حالی که برای کنفورمر *Anti*، این واکنش تحت مکانیسم مرحله‌ای و از طریق تشکیل حدواسط آسیل نیترن صورت می‌گیرد [۳۲-۳۴]. درک حالت کوانتومی آسیل نیترن حدواسط، برای تحلیل دقیق مکانیسم نوآرایی کورتیوس بسیار حیاتی است [۳۵-۳۶]. در این پژوهش نوآرایی کورتیوس کنفورمرهای *Syn-Syn* و *Anti-Anti* مالونیل آزید برای مسیرهای هماهنگ و مرحله‌ای در فاز گاز و حلال مورد بررسی قرار گرفته است (شکل ۱ را ببینید).



شکل ۱. مسیرهای هماهنگ و مرحله‌ای نوآرایی کورتیوس کنفورمرهای سین-سین و آنتی-آنتی مولکول MA

## ۲. روش های محاسباتی

در این تحقیق بهینه‌سازی کنفورمرهای سین-سین و آنتی-آنتی MA و حالات گذار مربوط به واکنش‌های نوآرایی آنها با استفاده از روش تئوری تابع چگال (DFT<sup>۱</sup>) [۳۷،۳۸]، در سطوح محاسباتی B3LYP [۳۹،۴۰] و B2PLYP [۴۱] و سری پایه 6-311++G(2d,d,p) [۴۲،۴۳] انجام شده‌اند. در ابتدا ساختارهای اولیه مربوط به ماده اولیه، محصول و حالت گذار مربوط به هر نوآرایی، توسط نرم افزار GaussView ترسیم و سپس محاسبات فرکانس و بهینه‌سازی در سطوح فوق برای مسیرهای هماهنگ و مرحله‌ای در فاز گازی و حلال (آب) انجام شده است. محاسبات در فاز آب با استفاده از مدل پیوستار قطبیده (PCM)<sup>۲</sup> و مدل انحلال مبتنی بر چگالی (SMD)<sup>۳</sup> صورت گرفته‌اند. عدم وجود فرکانس منفی در محاسبات فرکانس، تأییدی بر پایداری ترمودینامیکی کنفورمرها است. برای بدست آوردن حالات گذار از روش QST3 استفاده شده و سپس مقادیر سنتیکی و ترمودینامیکی واکنش‌های نوآرایی محاسبه گردیده است. جهت درک بهتر مکانیسم واکنش در هر دو مسیر هماهنگ و مرحله‌ای،

<sup>۱</sup>Density functional theory

<sup>۲</sup>Polarized continuum model

<sup>۳</sup>solvation model based on density

از محاسبات IRC نیز استفاده شده است. برای محاسبه ثابت تعادل واکنش‌های نوآرایی کورتیوس MA از معادله ۱ استفاده شده است. همچنین برای محاسبه ثابت سرعت رفت و برگشت معادله ایرینگ (رابطه ۲) بکاربرده شده است [۴۴]، که اثرات تونل‌زنی ویگنر [۴۵] نیز طبق رابطه ۳ در محاسبه ثابت‌های سرعت در نظر گرفته شده است.

$$\Delta G = -RT \ln K_{eq} \quad (1)$$

$$k = \kappa \frac{k_B T}{h} e^{-\frac{\Delta G^\ddagger}{RT}} \quad (2)$$

$$\kappa = 1 + \frac{1}{24} \left( \frac{h\nu^\ddagger}{k_B T} \right)^2 \quad (3)$$

در روابط ۱ تا ۳  $\Delta G$ ،  $R$ ،  $T$ ،  $K_{eq}$ ،  $k$ ،  $k_B$ ،  $h$ ،  $\Delta G^\ddagger$ ،  $\kappa$  و  $\nu^\ddagger$  به ترتیب تغییر انرژی آزاد گیبس، واکنش، ثابت عمومی گازها، دما، ثابت تعادل، ثابت سرعت، ثابت بولتزمن، ثابت پلانک، انرژی آزاد گیبس فعالسازی، ضریب ویگنر و فرکانس مجازی حالت گذار هستند. همه محاسبات در دمای ۲۹۸/۱۵ کلوین و فشار ۱ اتمسفر و با استفاده از نرم افزار Gaussian09 انجام شده است [۴۶].

### ۳. نتایج و بحث

دو مکانیسم اصلی جهت نوآرایی کورتیوس دوکنفورمر Syn-Syn و Anti-Anti مولکول MA در شکل ۱ نشان داده شده است. مکانیسم هماهنگ (Concerted)، از طریق مهاجرت کربن به نیتروژن، تشکیل مستقیم سین-سین ۲-ایزوسیاناتواستیل آزید (ICA) و آزاد شدن مولکول نیتروژن انجام می‌شود در حالی که در مکانیسم مرحله‌ای (Stepwise) در مرحله اول حدواسط نیترون (NI) از طریق آزاد شدن مولکول نیتروژن، ایجاد و سپس در مرحله دوم، مهاجرت کربن به نیتروژن و تشکیل ICA رخ می‌دهد.

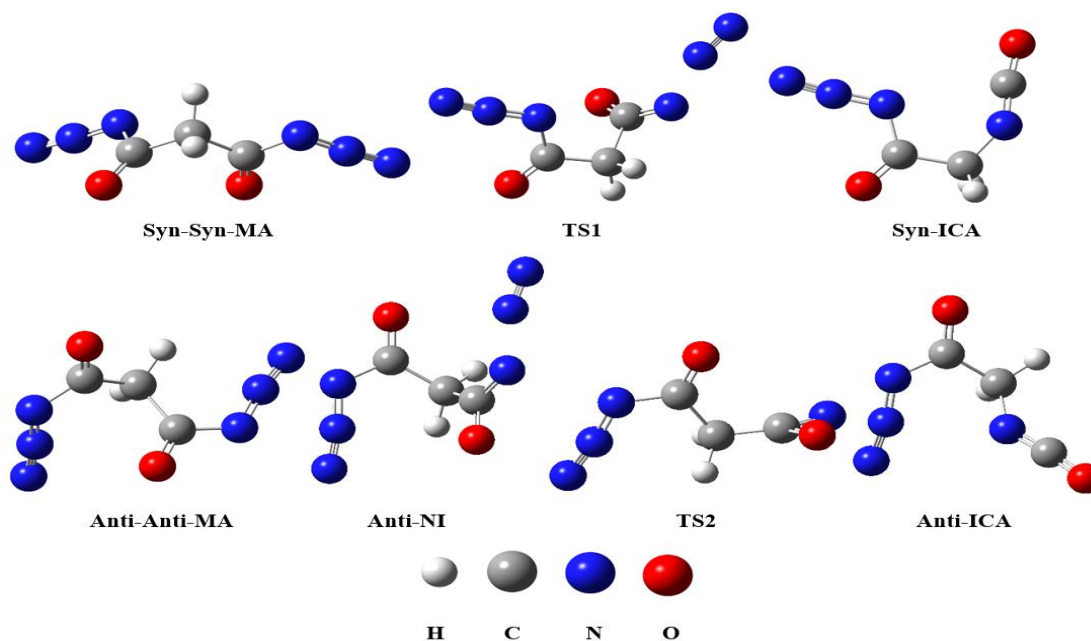
ساختارهای سه بعدی بهینه‌شده شامل مواد اولیه، فرآورده‌ها، و حالات گذار مولکول MA در سطح محاسباتی B3LYP برای مکانیسم‌های هماهنگ و مرحله‌ای در شکل ۲ ارائه شده است. پایداری ترمودینامیکی کنفورمرهای سین-سین و آنتی-آنتی با استفاده از محاسبات فرکانس در سطوح محاسباتی B3LYP و B2PLYP و با به کارگیری سری پایه 6-311++G(2d,d,p) تایید شده است. عدم وجود فرکانس منفی نشان می‌دهد که این ساختارها در نقطه مینیم انرژی پتانسیل خود قرار دارند. محاسبات نشان می‌دهند کنفورمر سین-سین MA در فازهای گازی و حلال از نظر انرژی بین ۴/۵۹ تا ۱۰/۰۶ کیلوکالری بر مول پایدارتر از کنفورمر آنتی-آنتی است. به عنوان مثال مقادیر انرژی آزاد گیبس نسبی کنفورمر آنتی-آنتی در فاز گاز در سطوح محاسباتی B3LYP و B2PLYP به ترتیب ۱۰/۰۶ و ۹/۹۸ کیلوکالری بر مول است. و همچنین در فاز آب انرژی آزاد گیبس نسبی کنفورمر آنتی-آنتی با استفاده از روش‌های PCM و SMD به ترتیب ۶/۹۴ و ۵/۱۴ کیلوکالری بر مول است. مقادیر انرژی نسبی ساختارهای سین-سین و آنتی-آنتی مالونیل آزید در جدول ۱ آورده شده است. مقادیر داخل پرانتز انرژی درونی نسبی را نشان می‌دهند. همانطور که از نتایج جدول ۱ مشاهده می‌شود در فاز حلال مقادیر انرژی‌های نسبی کمتر از فاز گازی هستند به عبارتی در فاز آب ساختارها پایداری

بیشتری دارند که علت آن را میتوان به ممان دوقطبی آنها ربط داد. مقادیر ممان دوقطبی کنفورمر آنتی-آنتی در فاز گازی و حلال بیشتر از کنفورمر سین-سین است و با رفتن به فاز حلال هر دو پایدار می‌شوند ولی این پایداری برای کنفورمر آنتی-آنتی بیشتر است. به عنوان مثال مقادیر ممان دوقطبی کنفورمرهای سین-سین و آنتی-آنتی در فاز گازی و آب به روش PCM در سطح محاسباتی B3LYP/6-311++G(2d,d,p) به ترتیب ۲/۹۴۱۷، ۳/۷۴۶۲ و ۳/۹۹۰۵، ۵/۷۹۵۰ هستند (جدول ۱).

علاوه بر این، مقادیر ترمودینامیکی و سینتیکی واکنش نوآرایی کورتیوس مولکول MA، تغییرات انرژی آزاد گیبس ( $\Delta G$ )، تغییرات آنتالپی ( $\Delta H$ )، تغییرات انرژی درونی ( $\Delta E$ )، تغییرات انرژی آزاد گیبس فعال‌سازی مراحل رفت و برگشت ( $\Delta G^\ddagger$ )، ثابت‌های تعادل ( $K_{eq}$ )، و ثابت‌های سرعت مراحل رفت و برگشت ( $k$ ) نیز محاسبه شده‌اند (جدول ۲ را ببینید). واکنش نوآرایی کورتیوس کنفورمر سین-سین مولکول MA گرمازا بوده و از طریق مسیر هماهنگ و حالت گذار TS1، با شکستن پیوندهای N11-N12 و C6-C9 و تشکیل پیوند C6-N11 منجر به تولید محصول ICA می‌شود (شکل ۱).

جدول ۱. انرژی‌های نسبی (RE) و ممان دوقطبی (DM) کنفورمرهای سین-سین (S-S) و آنتی-آنتی (A-A) مولکول MA در سطوح محاسباتی مختلف در فاز گازی و حلال.

	Gas phase			Water	
	Conformer	B3LYP	B2PLYP	PCM	SMD
RE	S-S	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	A-A	10.06(9.98)	9.83(9.51)	6.94(6.21)	5.14(4.59)
DM	S-S	2.9714	2.9862	3.9905	4.6013
	A-A	3.7462	4.3950	5.7950	6.6701



شکل ۲. ساختارهای بهینه شده و حالت‌های گذار واکنش نوآرایی کورتیوس کنفورمرهای سین-سین (S-S) و آنتی-آنتی (A-A) مولکول MA با استفاده از روش B3LYP/6-311++G(d,p)

در فاز گازی برای این کنفورمر مقادیر ترمودینامیکی  $\Delta E$ ،  $\Delta H$  و  $\Delta G$  در سطوح محاسباتی B2PLYP و B3LYP به ترتیب  $(-53/06, -52/46, -63/34)$  و  $(-54/20, -53/60, -64/29)$  کیلوکالری بر مول هستند. همچنین مقدار ثابت تعادل برای مسیرهماهنگ در سطوح محاسباتی B2PLYP و B3LYP به ترتیب  $4/41 \times 10^{46}$  و  $2/21 \times 10^{47}$  هستند. نتایج نشان می‌دهد سد انرژی فعالسازی در واکنش هماهنگ برای مسیر برگشت بیش از ۳ برابر مسیر رفت است، به عنوان مثال انرژی آزاد گیبس فعالسازی در مسیر رفت و برگشت در سطوح محاسباتی B2PLYP و B3LYP به ترتیب  $(26/27, 89/61)$  و  $(27/28, 91/56)$  است. همچنین مقادیر آنتالپی فعالسازی در این سطوح محاسباتی به ترتیب  $(27/16, 79/62)$  و  $(28/25, 81/86)$  است که در جدول ۲ آورده شده‌اند. مقادیر ثابت سرعت در مسیرهای رفت و برگشت با استفاده از رابطه ۱، برای سطوح محاسباتی B2PLYP و B3LYP به ترتیب  $(3/47 \times 10^{-7}, 7/87 \times 10^{-54})$  و  $(55/62 \times 10^{-8}, 3/05 \times 10^{-55})$  هستند.

نوآرایی کورتیوس کنفورمر آنتی-آنتی، مولکول MA طی دو مرحله به ترتیب شامل حذف مولکول نیتروژن از طریق شکستن پیوند  $N_{11}-N_{12}$  و ایجاد حد واسط نیتروژن و سپس تبدیل نیتروژن به محصول ICA از طریق شکستن پیوند  $C_6-C_9$  و تشکیل پیوند  $C_6-N_{11}$  انجام می‌شود (شکل ۱). نتایج بدست آمده در فاز گازی نشان می‌دهند مرحله اول گرماگیر و مرحله دوم فرایندی گرمازا است.

جدول ۲. داده‌های ترمودینامیکی و سینتیکی واکنش نوآرایی کورتیوس کنفورمرهای سین-سین (S-S) و آنتی-آنتی (A-A) مولکول مالونیل آزید در سطوح محاسباتی مختلف در فاز گازی و حلال.

	$\Delta E$	$\Delta H$	$\Delta G$	$K_{eq}$	$\Delta H_f^\ddagger$	$\Delta H_r^\ddagger$	$\Delta G_f^\ddagger$	$\Delta G_r^\ddagger$	$\kappa$	$k_f$	$k_r$
→ S-ICA S-S											
B2PLYP	-54.20	-53.60	-64.29	$2.21 \times 10^{47}$	28.25	81.86	27.28	91.56	1.31	$6.62 \times 10^{-8}$	$3.05 \times 10^{-55}$
B3LYP	-53.06	-52.46	-63.34	$4.41 \times 10^{46}$	27.16	79.62	26.27	89.61	1.24	$3.47 \times 10^{-7}$	$7.87 \times 10^{-54}$
B3LYP (Water) (PCM)	-46.10	-51.94	-62.77	$1.68 \times 10^{46}$	26.32	78.26	25.46	88.23	1.23	$1.36 \times 10^{-6}$	$8.10 \times 10^{-53}$
B3LYP (Water)(SMD)	-49.93	-49.34	-60.81	$6.05 \times 10^{44}$	29.90	79.24	28.57	89.38	1.23	$6.97 \times 10^{-9}$	$1.15 \times 10^{-53}$
A-A → A-NI											
B2PLYP	17.06	17.66	6.66	$1.25 \times 10^{-5}$	29.09	11.43	28.39	21.73	1.28	$9.84 \times 10^{-9}$	$7.90 \times 10^{-4}$
B3LYP	20.09	20.68	9.86	$5.48 \times 10^{-8}$	28.27	7.59	27.64	17.78	1.14	$3.13 \times 10^{-8}$	$5.70 \times 10^{-1}$
B3LYP (Water) (PCM)	18.91	19.50	8.53	$5.23 \times 10^{-7}$	29.88	10.38	28.49	19.97	1.14	$7.40 \times 10^{-9}$	$1.39 \times 10^{-2}$
B3LYP (Water)(SMD)	18.50	19.09	7.90	$1.52 \times 10^{-6}$	29.99	10.90	28.79	20.89	1.14	$4.45 \times 10^{-9}$	$2.92 \times 10^{-3}$
A-NI → A-ICA											
B2PLYP	-75.51	-75.51	-76.12	$1.14 \times 10^{56}$	15.88	91.39	16.76	92.88	1.78	$5.02 \times 10^0$	$4.41 \times 10^{-56}$
B3LYP	-77.66	-77.66	-78.47	$6.12 \times 10^{57}$	10.00	87.66	10.95	89.42	1.52	$8.15 \times 10^4$	$1.33 \times 10^{-53}$
B3LYP (Water) (PCM)	-73.87	-73.87	-74.36	$5.75 \times 10^{54}$	12.72	86.59	13.06	87.42	1.46	$2.20 \times 10^3$	$3.80 \times 10^{-52}$
B3LYP (Water)(SMD)	-68.95	-68.95	-68.35	$2.16 \times 10^{50}$	13.54	82.50	13.84	83.20	1.46	$6.00 \times 10^2$	$4.87 \times 10^{-49}$

\* مقادیر انرژی بر حسب کیلوکالری بر مول و واحد ثابت‌های سرعت  $sec^{-1}$  هستند.

مقادیر  $\Delta E$ ،  $\Delta H$  و  $\Delta G$  برای مرحله اول واکنش نوآرایی کنفورمر آنتی-آنتی در سطوح محاسباتی B2PLYP و B3LYP به ترتیب  $(20/09, 20/09, 9/86)$  و  $(6/66, 17/66, 17/06)$  کیلوکالری بر مول هستند و در مرحله دوم فرایند نوآرایی کنفورمر آنتی-

آنتی مقادیر  $\Delta E$ ،  $\Delta H$  و  $\Delta G$  در سطوح محاسباتی B3LYP و B2PLYP به ترتیب (۷۷/۶۶، ۷۷/۶۶، ۷۸/۴۷) و (۷۵/۵۱، ۷۵/۵۱، ۷۶/۱۲) کیلوکالری بر مول هستند. بیشترین مقدار ثابت تعادل برای مراحل اول و دوم واکنش نوآرایی کنفورمر آنتی-آنتی به ترتیب با استفاده از روش‌های B3LYP و B2PLYP بدست آمده اند که به ترتیب  $۱۰^{-۱} \times ۲۵$  و  $۱۰^{-۵} \times ۱۲$  هستند.

سد انرژی آزاد گیس فعالسازی در مرحله اول برای مسیر رفت نزدیک به ۱/۵ برابر مسیر برگشت است در حالیکه برای مرحله دوم نوآرایی این سد در مسیر برگشت بسیار بیشتر از مسیر رفت بوده و در بعضی موارد تا بیش از ۸ برابر آن است که در سطوح محاسباتی B3LYP و B2PLYP به ترتیب بیشترین و کمترین مقادیر بدست آمده‌اند. مقادیر  $\Delta G^\ddagger$  برای مسیرهای رفت و برگشت مرحله اول (۲۷/۶۴، ۱۷/۷۸)، (۲۸/۳۹، ۲۱/۷۳) و دوم نوآرایی (۱۰/۹۵، ۸۹/۴۲)، (۱۶/۷۶، ۹۲/۸۸) کیلوکالری بر مول به ترتیب در سطوح محاسباتی B3LYP و B2PLYP بدست آمده‌اند. بیشترین مقدار ثابت سرعت برای مرحله اول و دوم نوآرایی مولکول MA در مسیرهای رفت و برگشت با استفاده از روش B3LYP به ترتیب (۳/۸-۱۰×۱۳)، (۵/۱-۱۰×۷۰) و (۸/۱۰-۴×۱۵) و (۱/۵-۳×۳۳) هستند.

در فاز حلال، محاسبات در سطح B3LYP با استفاده از سری پایه 6-311++G(2d,d,p) با استفاده از روش‌های PCM و SMD انجام شده است. نتایج جدول ۱ نشان می‌دهد مقادیر ترمودینامیکی  $\Delta E$ ،  $\Delta H$  و  $\Delta G$  در حلال آب برای مسیرهای هماهنگ و مرحله‌ای کاهش می‌یابند. این مقادیر در فاز حلال برای واکنش نوآرایی کنفورمر سین-سین برای روش‌های PCM و SMD به ترتیب (۴۶/۱۰، ۵۱/۹۴، ۶۲/۷۷) و (۴۹/۹۳، ۴۹/۳۴، ۶۰/۸۱) هستند. همچنین برای مراحل اول و دوم واکنش نوآرایی کنفورمر آنتی-آنتی مقادیر  $\Delta E$ ،  $\Delta H$  و  $\Delta G$  برای روش‌های PCM و SMD به ترتیب (۱۸/۹۱، ۱۹/۵۰، ۸/۵۳)، (۱۸/۵۰، ۱۹/۰۹، ۷/۹۰) و (۷۳/۸۷، ۷۳/۸۷، ۷۴/۳۶) هستند. مقادیر ثابت تعادل برای مرحله اول و دوم فرایند مرحله‌ای نوآرایی در فاز آب برای روش‌های PCM و SMD به ترتیب (۵/۷-۱۰×۲۳) و (۱/۶-۱۰×۵۲) و (۵/۱۰-۵۴×۷۵) هستند. نتایج نشان می‌دهد واکنش در فاز حلال برای مکانیسم Concerted با سرعت بیشتری رخ می‌دهد. ثابت سرعت واکنش نوآرایی کنفورمر سین-سین برای روش‌های PCM و SMD برای مسیرهای رفت و برگشت به ترتیب (۱/۶-۱۰×۳۶) و (۸/۵-۱۰×۱۰) و (۶/۹-۱۰×۹۷) و (۱/۵-۱۰×۱۵) هستند. در مورد مکانیسم Stepwise برای مرحله اول مقادیر آنتالپی و انرژی آزاد گیس فعالسازی مسیرهای رفت و برگشت کمی افزایش یافته و در نتیجه ثابت سرعت واکنش کاهش می‌یابد و در مرحله دوم با رفتن از فاز گاز به حلال مقادیر مذکور برای مسیر رفت افزایش و در مسیر برگشت با کاهش مواجه می‌شود. ثابت سرعت مرحله اول واکنش نوآرایی کنفورمر آنتی-آنتی برای روش‌های PCM و SMD برای مسیرهای رفت و برگشت به ترتیب (۷/۹-۱۰×۴۰) و (۱/۲-۱۰×۳۹) و (۴/۹-۱۰×۴۵) و (۲/۳-۱۰×۹۲) هستند و برای مرحله دوم مقادیر به ترتیب ثابت سرعت مسیرهای رفت و برگشت (۲/۱-۱۰×۲۰) و (۳/۵-۱۰×۸۰) و (۶/۱۰-۲×۰۰) و (۴/۴-۱۰×۸۷) هستند.

#### ۴- نتیجه گیری

نوآرایی کورتیوس کنفورمرهای سین-سین و آنتی-آنتی مولکول MA در فاز گازی و حلال، با استفاده از محاسبات کوانتومی به روش تئوری تابع چگال (DFT)، در سطوح محاسباتی B3LYP و B2PLYP سری پایه 6-311++G(2d,d,p) مورد بررسی قرار گرفته‌اند که نتایج آن به شرح زیر است:

۱- انجام نوآرایی کورتیوس برای کنفورمرهای سین-سین و آنتی-آنتی به ترتیب از طریق مکانیسم‌های Concerted و Stepwise انجام می‌شوند.

۲- کنفورمر سین-سین از کنفورمر آنتی-آنتی در همه سطوح محاسباتی در فاز گازی و حلال پایدارتر است.

۳- در فاز گاز و حلال آب نتایج نشان می‌دهد واکنش نوآرایی کورتیوس کنفورمر سین-سین مولکول MA گرمازا بوده در حالیکه برای کنفورمر آنتی-آنتی، مرحله اول که با ایجاد حد واسط نیترن همراه است، گرماگیر و مرحله دوم شامل تبدیل نیترن به ایزوسیانات، فرایندی گرمازا است.

۴- سد انرژی در واکنش هماهنگ برای مسیر برگشت بیش از ۳ برابر مسیر رفت است، و در مسیر مرحله‌ای سد انرژی آزاد گیبس فعالسازی در مرحله اول برای مسیر رفت نزدیک به ۱/۵ برابر مسیر برگشت است در حالیکه برای مرحله دوم نوآرایی این سد در مسیر برگشت بسیار بیشتر از مسیر رفت بوده و بیش از ۸ برابر آن است.

۵- نتایج نشان می‌دهد واکنش در فاز حلال برای مکانیسم Concerted با سرعت بیشتری رخ می‌دهد. و در مورد مکانیسم Stepwise برای مرحله اول سرعت واکنش کاهش می‌یابد و در مرحله دوم با رفتن از فاز گاز به حلال مقادیر مربوط به سد انرژی فعالسازی مسیرهای رفت و برگشت کمی کاهش یافته و در نتیجه سرعت واکنش افزایش می‌یابد.

#### ۵. مراجع

- [1] M.T. Nguyen, R. Flammang, A theoretical study of thionitrosyl azide (N<sub>3</sub>-N=S), thiazyl azide (N<sub>3</sub>-S=N) and nitrosyl azide (N<sub>3</sub>-N=O), *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* 129 (1996) 1373–1377.
- [2] E.F.V. Scriven, K. Turnbull, Azides: their preparation and synthetic uses, *Chem. Rev.* 88 (1988) 297–368.
- [3] H. Holfter, T.M. Klapotke, A. Schulz, Preparation of the first iminodisulfurylazide: a nitrogen bound covalent azide containing an N<sub>4</sub> unit, *Polyhedron* 15 (1996) 1405–1407.
- [4] T.M. Klapotke, A. Schulz, Zerfall von Nitrosylazide, N<sub>4</sub>O: existieren auch cyclische stickstoff-oxide? *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* 128 (1995) 201–203.
- [5] T.M. Klapotke, A. Schulz, I.C. Tornieporth-Oetting, Studies of the reaction behavior of nitril compounds towards azides: evidence for tetranitrogen dioxide, N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* 127 (1994) 2181–2185.



- [6] Y. Kuramoto, Y. Ohshita, J. Yoshida, A. Yazaki, M. Shiro, T. Koike, A novel antibacterial 8-chloroquinolone with a distorted orientation of the N1-(5-amino-2, 4-difluorophenyl) group, *J. Med. Chem.* **46** (2003) 1905–1917.
- [7] D.L. Shinabarger, K.R. Marotti, R.W. Murray, A.H. Lin, E.P. Melchior, S.M. Swaney, D.S. Duniyak, W.F. Demyan, J.M. Buysse, Mechanism of action of oxazolidinones: effects of linezolid and eperzolid on translation reactions, *Antimicrob. Agents Chemother.* **41** (1997) 2132–2136.
- [8] T. Curtius, Ueber stickstoffwasserstoffsäure (azoimid) N<sub>3</sub>H, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **23** (1890) 3023–3033.
- [9] G. Labbe, Decomposition and addition reactions of organic azides, *Chem. Rev.* **69** (1969) 345–363.
- [10] T.L. Capson, C.D. Poulter, A facile synthesis of primary amines from carboxylic acids by the curtius rearrangement, *Tetrahedron Lett.* **25** (1984) 3515–3518, [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(01\)91063-9](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(01)91063-9).
- [11] S.S. Washburne, W.R. Peterson, Curtius degradation utilizing trimethylsilyl azide. A facile isocyanate synthesis, *Synth. Commun.* **2** (1972) 227–230, <https://doi.org/10.1080/00397917208081772>.
- [12] M. Balci, Acyl azides: Versatile compounds in the synthesis of various heterocycles, *Synth.* **50** (2018) 1373–1401, <https://doi.org/10.1055/s-0036-1589527>.
- [13] A.K. Ghosh, A. Sarkar, M. Brindisi, The Curtius rearrangement: Mechanistic insight and recent applications in natural product syntheses, *Org. Biomol. Chem.* **16** (2018) 2006–2027, <https://doi.org/10.1039/c8ob00138c>.
- [14] S. Bräse, C. Gil, K. Knepper, V. Zimmermann, Organic azides: An exploding diversity of a unique class of compounds, *Angew. Chem. - Int. Ed.* **44** (2005) 5188–5240, <https://doi.org/10.1002/anie.200400657>.
- [15] M. Khalid, A. Ali, M.U. Khan, M.N. Tahir, A. Ahmad, M. Ashfaq, R. Hussain, S.F. de A. Morais, A.A.C. Braga, Non-covalent interactions abetted supramolecular arrangements of N-Substituted benzyldiene acetohydrazide to direct its solid-state network, *J. Mol. Struct.* **1230** (2021) 129827. [10.1016/j.molstruc.2020.129827](https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2020.129827)
- [16] X. Zeng, M. Gerken, H. Beckers, H. Willner, Anomeric effects in sulfonyl compounds: An experimental and computational study of fluorosulfonyl azide, FSO<sub>2</sub>N<sub>3</sub>, and trifluoromethylsulfonyl azide, CF<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>N<sub>3</sub>, *J. Phys. Chem. A* **114** (2010) 7624–7630, <https://doi.org/10.1021/jp103616q>.
- [17] X. Zeng, M. Gerken, H. Beckers, H. Willner, Spectroscopic and structural studies of Difluorophosphoryl Azide F<sub>2</sub>P(O)N<sub>3</sub>, Difluorophosphoryl Isocyanate F<sub>2</sub>P(O)NCO, and Difluorophosphoric Acid Anhydride, F<sub>2</sub>(O)POP(O)F<sub>2</sub>, *Inorg. Chem.* **49** (2010) 3002–3010, <https://doi.org/10.1021/ic902524u>.
- [18] X. Zeng, M. Gerken, H. Beckers, H. Willner, Synthesis and characterization of carbonyl diazide, OC(N<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, *Inorg. Chem.* **49** (2010) 9694–9699, <https://doi.org/10.1021/ic1015143>.

- [19] R. Taherian, B. Chahkandi, E. Zahedi, A comprehensive theoretical analysis of Curtius rearrangement of syn-syn and syn-anti conformers of oxalyl diazide, *J. Mol. Graph. Model.* 109 (2021) 108012. <https://doi.org/10.1016/j.jmgm.2021.108012>.
- [20] V. Kishi, B. Chahkandi, E. Zahedi, S. Allameh, A theoretical assessment of Curtius rearrangement of malonyl azide: Molecular mechanism insight and solvent effects, *J. Mol. Liq.* 396 (2024) 124078.
- [21] R. Taherian, B. Chahkandi, E. Zahedi, Theoretical investigation of Curtius rearrangement of oxalyl di azide molecule using quantum calculations in gas phase and solution, *J. Quant. Chem& Spect.* 35 (2020) 1-12.
- [22] P.J. Hendra, P.M. Stratton, Laser-raman spectroscopy, *Chem. Rev.* 69 (1969) 325–344, <https://doi.org/10.1021/cr60259a003>.
- [23] A.A. Caraculacu, S. Coseri, Isocyanates in polyaddition processes. Structure and reaction mechanisms, *Prog. Polym. Sci.* 26 (2001) 799–851, [https://doi.org/10.1016/S0079-6700\(00\)00033-2](https://doi.org/10.1016/S0079-6700(00)00033-2).
- [24] C. Wentrup, H. Bornemann, The curtius rearrangement of acyl azides revisited - Formation of cyanate (R-O-CN), *Eur. J. Org. Chem.* (2005) 4521–4524, <https://doi.org/10.1002/ejoc.200500545>.
- [25] A. Rauk, P.F. Alewood, A theoretical study of the Curtius rearrangement. The electronic structures and interconversions of the CHNO species, *Can. J. Chem.* 55 (1977) 1498–1510, <https://doi.org/10.1139/v77-209>.
- [26] W. Lwowski, Acyl Azides and Nitrenes, 1984. 10.1016/b978-0-12-633480-7.50008-0.
- [27] P.A.S. Smith, The Curtius rearrangement, *Org. React. N. Y.* 3 (1946) 377–392.
- [28]. (3) (a) Lwowski, W.; Tisue, G. T. *J. Am. Chem. Soc.* 1965, 82, 4022. (b) Tisue, G. T.; Linke, S.; Lwowski, W. *J. Am. Chem. Soc.* 1967, 89, 6303. (c) Linke, S.; Tisue, G. T.; Lwowski, W. *J. Am. Chem. Soc.* 1967, 89, 6308.
- [29]. C. Wentrup, H. Bornemann, The Curtius rearrangement of acyl azides revisited–Formation of cyanate (R–O–CN), *Eur. J. Org. Chem.*, 2005 (2005) 4521-4524.
- [30]. W.Lwowski, in: Azide and Nitrenes(Ed.; E. F. V.Scriven),Academic Press,NewYork,1984, p.205.
- [31]. M. V. Zabalova and R. P. Tiger, Mechanism and structural aspects of thermal Curtius rearrangement. Quantum chemical study, *Russian Chemical Bulletin, International Edition*, Vol. 54, No. 10, pp. 2270—2280, October, 2005.
- [32]. (a) Stieglitz, *J. Am. Chem. J.* 1896, 18, 751. (b) Brower, K. R. *J. Am. Chem. Soc.* 1961, 83, 4370. For a thorough discussion of early mechanistic proposals on the Curtius rearrangement, see: (c) Smith, P. A. In *Molecular Rearrangements*; de Mayo, P., Ed.; Interscience Publishers: New York, 1963; pp 457-591.
- [33]. (4) (a) Wentrup, C.; Bornemann, H. *Eur. J. Org. Chem.* 2005, 4521. (b) Lwowski, W. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* 1967, 6, 897. (c) Linke, S.; Tisue, G. T.; Lwowski, W. *J. Am. Chem. Soc.* 1967, 89, 6308. (d) Lwowski, W.; Tisue, G. T. *J. Am. Chem. Soc.* 1965, 87, 4022. (e) Tisue, G. T.; Linke, S.;

Lwowski, W. J. Am. Chem. Soc. 1967, 89, 6303. (f) Hauser, C. R.; Kantor, S. W. J. Am. Chem. Soc. 1950, 72, 4284. (g) Horner, L.; Bauer, G.; Dörries, J. Chem. Ber. 1965, 98, 2631. (h) Huisgen, R.; Anselme, J.-P. Chem. Ber. 1965, 98, 2998. (i) See pp 171-172 in Abramovitch, R. A.; Davis, B. A. Chem. Rev 1964, 64, 149.

[34]. V. Tarwade, O. Dmitrenko, R.D. Bach, J.M. Fox, The Curtius rearrangement of cyclopropyl and cyclopropenoyl azides. A combined theoretical and experimental mechanistic study, *J. Org. Chem.*, 73 (2008) 8189-8197.

[35]. Umar, Y. *Spectrochim. Acta Part A*, 64, 568–573 (2006)

[36]. Badawi, H.M. (2008) *J. Mol. Struct.*, 888, 379 –385.

[37] A. Bhan, Y.V. Joshi, W.N. Delgass, K.T. Thomson, DFT investigation of alkoxide formation from Olefms in H-ZSM-5, *J. Phys. Chem. B* 107 (2003) 10476–10487, <https://doi.org/10.1021/jp034382h>.

[38] X. Rozanska, R.A. Van Santen, T. Demuth, F. Hutschka, J. Hafner, A periodic DFT study of isobutene chemisorption in proton-exchanged zeolites: Dependence of reactivity on the zeolite framework structure, *J. Phys. Chem. B* 107 (2003) 1309–1315, <https://doi.org/10.1021/jp021646b>.

[39] A.D. Becke, Density-functional thermochemistry. III. The role of exact exchange, *J. Chem. Phys.* 98 (1993) 5648–5652. 10.1063/1.464913.

[40] C. Lee, W. Yang, R.G. Parr, Development of the Colle-Salvetti correlation-energy formula into a functional of the electron density, *Phys. Rev. B* 37 (1988) 785–789, <https://doi.org/10.1103/PhysRevB.37.785>.

[41] T. Schwabe, S. Grimme, Double-hybrid density functionals with long-range dispersion corrections: Higher accuracy and extended applicability, *Phys. Chem. Chem. Phys.* 9 (2007) 3397–3406, <https://doi.org/10.1039/b704725h>.

[42] A. Mahmood, M.H. Tahir, A. Irfan, A.G. Al-Sehemi, M.S. Al-Assiri, Heterocyclic azo dyes for dye sensitized solar cells: A quantum chemical study, *Comput. Theor. Chem.* 1066 (2015) 94–99, <https://doi.org/10.1016/j.comptc.2015.05.020>.

[43] K.B. Wiberg, Basis set effects on calculated geometries: 6-311++G\*\* vs. aug-cc-pVDZ, *J. Comput. Chem.* 25 (2004) 1342–1346, <https://doi.org/10.1002/jcc.20058>.

[44] H. Eyring, *Chem. Rev.*, 17 (1935) 65.

[45] E. Wigner, Über das Überschreiten von Potentialschwellen bei chemischen Reaktionen, 19B (1932) 203–216. <https://doi.org/doi:10.1515/zpch-1932-1920>.

[46]. M.J. Frisch, G.W. Trucks, H.B. Schlegel, G.E. Scuseria, M.A. Robb, J.R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, B. Mennucci, G.A. Petersson, Gaussian 09, version D. 01, Gaussian, Wallingford. (2009).

## Theoretical investigation of the Curtius rearrangement of malonyl azide using quantum calculations in the gas phase and solution

Vajihe Kishi<sup>1</sup>, Behzad Chahkandi<sup>1</sup>, Ehsan Zahedi<sup>2</sup>, Sadegh Allameh<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Chemistry, Mashhad Branch, Islamic Azad University, Mashhad, Iran.

<sup>2</sup>Department of Chemistry, Shahrood Branch, Islamic Azad University, Shahrood, Iran.

### Abstract

In this research, the Curtius rearrangement reaction of malonyl azide (MA) was investigated for the syn-syn and anti-anti conformers in the gas phase and aqueous solution. In the gas phase, the syn-syn and anti-anti conformers of MA, their corresponding transition states for rearrangement reactions, were optimized using Density Functional Theory (DFT) at the computational levels of B3LYP and B2PLYP with the 6-311++G(2d,d,p) basis set. In solution, calculations were performed at the B3LYP/6-311++G(2d,d,p) level. The syn-syn conformer is energetically more stable than the anti-anti conformer and undergoes the Curtius rearrangement through a concerted one-step mechanism via a single transition state. In contrast, the anti-anti conformer follows a stepwise two-step mechanism, involving two transition states, to complete the rearrangement. The syn-syn and anti-anti conformers produce syn-2-isocyanatoacetyl azide and anti-2-isocyanatoacetyl azide as their respective products via the Curtius rearrangement. In the concerted mechanism, the Gibbs free energy of activation for the forward reaction is lower than that of the reverse reaction, with the reverse activation energy being more than three times higher than the forward pathway. In the stepwise mechanism, the first step is endothermic, while the second step is exothermic. In solution, the activation energy barriers for both the concerted mechanism and the second step of the stepwise pathway decrease slightly. Overall, it can be concluded that in solution, the Curtius rearrangement processes proceed more rapidly via both the concerted and stepwise mechanisms.

**Keywords:** Malonyl azide, Curtius rearrangement, Transition state, Solvent effect, Concerted mechanism, Stepwise mechanism, Density functional theory

---

\*Corresponding author : Behzad Chahkandi

Address: Department of Chemistry, Mashhad Branch, Islamic Azad University, Mashhad, Iran

E-mail: [bchahkandi@gmail.com](mailto:bchahkandi@gmail.com)