

УДК 541.038.2:543.422.25:541.63

ИЗУЧЕНИЕ МЕТОДОМ СПЕКТРОСКОПИИ ЯМР И ТЕОРЕТИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ СТРУКТУРЫ И ВНУТРИМОЛЕКУЛЯРНЫХ ПРОЦЕССОВ В НЕКОТОРЫХ N-ДИМЕТОКСИ(ТИО)ФОСФОРИЛ(ТИО)АЦЕТАМИДАХ

Ф.Х. Каратаева, В.В. Клочков

Аннотация

Методом спектроскопии ЯМР с привлечением расчетного моделирования изучена структура и внутримолекулярная динамика N-диметокси(тио)фосфорил(тио)ацетамида (1) и N-метокси,тиометоксифосфориацетамида (2) в растворах CCl_4 , CD_2Cl_2 и CD_3CN . Показано, что соединение 1 существует в равновесии двух *цис*-, *транс*-амидных (50 : 50) и двух прототропных форм, а соединение 2 – только в *транс*-форме.

Ключевые слова: N-диметокси(тио)фосфорил(тио)ацетамид, спектроскопии ЯМР, химический сдвиг, амидный протон, объемный заместитель, связь, полуэмпирические квантово-химические расчеты (метод PM3), *цис*-ротамеры, *транс*-ротамеры, прототропия, внутри- и межмолекулярные процессы, синглет, дублет.

Введение

N-фосфорилированные амиды представляют интерес как с точки зрения большой практической значимости, поскольку среди них выявлены препараты с высокой антивирусной и фунгицидной активностью, так и в плане изучения общетеоретических проблем химии, поскольку они являются удобными объектами для изучения механизмов реакций, перегруппировок, конформационных и таутомерных превращений, а также электронных эффектов и водородного связывания в соединениях, содержащих пептидный фрагмент $(X)C-NH-R$. В настоящей статье представлены результаты изучения структуры и внутримолекулярных процессов N-диметокси(тио)фосфорил(тио)ацетамидов (1, 2) в растворах CCl_4 , CD_2Cl_2 и CD_3CN :

1. $CH_3C(S)-NH-P(O)(OCH_3)_2$,
2. $CH_3C(O)-NH-P(O)(OCH_3)(SCH_3)$.

Обсуждение результатов

Ранее было показано [1–3], что схема внутримолекулярного обмена N-(тио)фосфорил(тио)ацетамидов $[CH_3C(X)-NH-P(Y)(OR)_2]$, $X, Y = O, S$ в растворах довольно разнообразна, но чаще всего включает в себя две амидные формы А с *цис*- и *транс*-расположением групп NH и $C=X$ относительно связи C–N (схема 1, рис. 1) (процесс заторможенного вращения вокруг связи C–N) и две прототропные формы Б и В (миграция амидного протона к реакционным центрам O

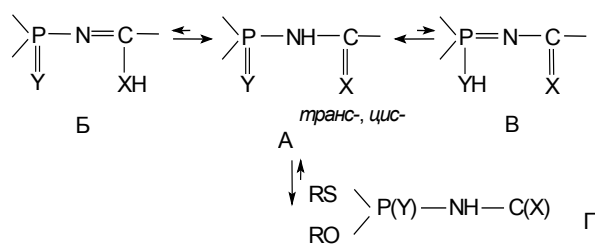


Схема 1

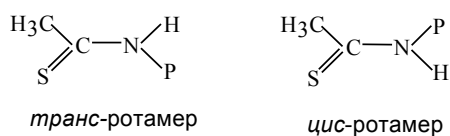


Рис. 1. Транс- и цис-ротамеры N-(тио)фосфорил(тио)амидов

или S (схема 1)). Было также показано [1–3], что с уменьшением объема заместителя у атома углерода доля *цис*-ротамера растет. В этой связи соединение **1** является удобным объектом для изучения влияния размера заместителей у атомов углерода и фосфора на указанные процессы в растворах.

В спектрах ЯМР ¹H N-фосфорилированных амидов наиболее характерной является резонансная область амидных протонов. Так, в спектре соединения **1** в растворе CCl₄ (298 K) сигнал протона NH представляет собой уширенный синглет при δ 8.2 м.д., а в растворе CD₂Cl₂ в интервале 313–183 K сигнал NH эволюционирует от сильно уширенного синглета при δ 8.2 м.д. в два уширенных дублета с приблизительно равным отношением интегральных интенсивностей (T 243 K, рис. 2).

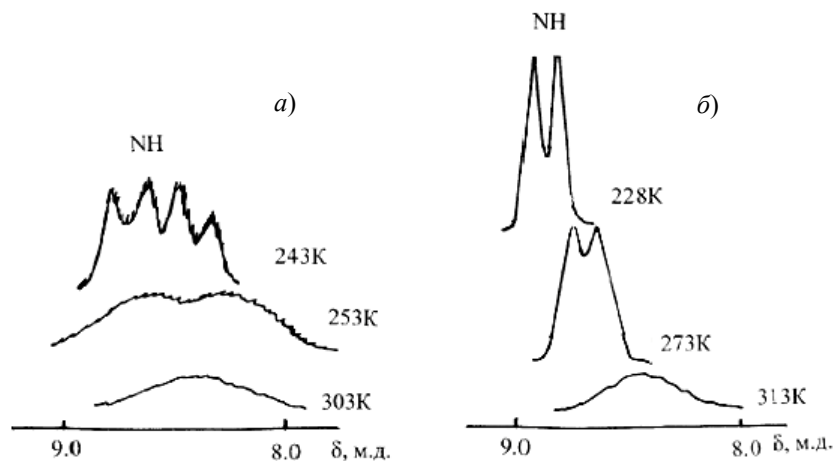


Рис. 2. Резонансная область амидных протонов в спектрах ЯМР ¹H соединений **1** (а) и **2** (б) в растворе CD₂Cl₂

Табл. 1

Рассчитанные значения теплот образования ($-\Delta H$, ккал/моль) для соединений **1** и **3**

№	A^{trans}	A^{cis}	Б	В
1	-68.766	-69.188	-72.297	-67.272
3	-81.60	-83.383	-86.088	-74.728

Слабопольный дублет при δ 8.68 м.д. с учетом величины стереоспецифичной геминальной константы спин-спинового взаимодействия $^2J_{PNH}$ -18.0 Гц отнесен к *транс*-ротамеру [4], так же как и в случае N-диизопропокситиофосфорилтиоацетамида $CH_3-C(S)-NH-P(O)(Org-i)_2$ **3** [1], а сильнопольный дублет при δ 8.35 м.д. с $^2J_{PNH}$ -14.0 Гц – к *цис*-ротамеру.

В диапазоне 313–183 К большой сдвиг в слабые поля испытывает дублет *цис*-ротамера ($\Delta\delta$ 0.62 м.д.), сигнал *транс*-ротамера сдвигается на 0.46 м.д. в ту же сторону. Сохраняющееся уширение сигналов свидетельствует об участии протонов $NH^{cis, trans}$ в процессе прототропии [1–3, 5, 6]. Однако наличие интенсивных сигналов групп CH_3 (δ 2.5 м.д.) и OCH_3 (δ 3.7 м.д.) в области, характеристичной для прототропных форм Б и В [1–3], а также обычно малая интенсивность сигналов последних не позволили детально изучить этот процесс. Тем не менее мы провели теоретическое моделирование амидных и прототропных форм соединения **1** и сравнили результаты с таковыми для близкого по структуре соединения **3**.

Согласно данным по теплотам образования (табл. 1), для соединений **1** и **3** наиболее предпочтительна прототропная форма Б (схема). В отличие от соединения **3**, для соединения **1** велика вероятность образования и второй прототропной формы В: $|\Delta(-\Delta H^{trans-B})|$ 1.494 ккал/моль (**1**) и 6.872 ккал/моль (**3**). Из двух амидных форм меньшей теплотой образования характеризуется *цис*-форма. При этом отметим, что практически во всех изученных нами производных N-(тио)фосфорил(тио)амидов в растворах доминирует форма A^{trans} [1–3, 5, 6]. В данном случае разность теплот образования амидных форм в соединении **1** (0.422 ккал/моль) меньше, чем в соединении **3** (1.7830 ккал/моль). Возможно, уменьшение величины $|\Delta(-\Delta H)|$ в соединении **1** обязано уменьшению объема заместителя OCH_3 у атома фосфора по сравнению с $i-OC_3H_7$ в соединении **3**, приводящему к ослаблению стерического напряжения в структуре **1**, а следовательно, и к увеличению доли *цис*-ротамера до 50% относительно 20% этой формы в соединении **3** (в обоих случаях растворитель CD_2Cl_2).

Ослабление стерического напряжения (то есть увеличение скорости вращения вокруг связи C–N) в соединении **1** согласуется также и с уменьшением величины свободной энергии перехода из *транс*-формы в *цис*- (ΔG^\ddagger 313 К) до 64.1 кДж/моль по сравнению с 67.01 кДж/моль в соединении **3**.

И, наконец, увеличение размера заместителя у атома углерода также оказывает влияние на соотношение *транс*-, *цис*-ротамеров в подобных соединениях. Например, замена метильной группы у атома углерода на фенильную в N-диизопропокситиофосфорилтиобензамиде приводит к сильному торможению процесса вращения вокруг связи C–N и, соответственно, увеличению $|\Delta(-\Delta H)|$ до 8 ккал/моль [6, 7].

Табл. 2

Расчитанные угловые характеристики для *транс*- и *цис*-ротамеров соединений **1** и **3**

№ соединения	Углы, °				
	C–N–P ^{a)}	C ^α –C–N–P ^{б)}	HNC=S ^{в)}	HNP=S ^{б)}	Θ ^{в)}
1 <i>транс</i> -	132.03	168.2	-179.5 ^{г)}	-10.84	171.88
<i>цис</i> -	135.86	-2.44	2.6	-5.6	-4.2
3 <i>транс</i> -	135.04	163.3	137.99	11.72	-167.7
<i>цис</i> -	131.76	-9.2	8.27	-165.7	-164.8

Примечания: а) плоский угол; б) двугранный угол; в) угол между проекциями связей C=S и P=S; г) знак «минус» означает расположение связей по разные стороны от рассматриваемой плоскости.

Таким образом, данные по теплотам образования и эксперимента ЯМР для соединения **1** свидетельствуют о возможной реализации равновесия с участием двух амидных форм (процесс вращения вокруг связи C–N) и двух прототропных форм (прототропия), а также об увеличении доли *цис*-ротамера, обязанного уменьшению объема заместителя у атома фосфора по сравнению с соединением **3**.

Сравнительный анализ геометрических характеристик соединений **1** и **3**, важных с точки зрения прогноза стерической предпочтительности внутримолекулярных переходов, показал следующее:

– угол C–N–P, равный 109° для неплоского атома азота [8], в *транс*- и *цис*-формах соединений **1**, **3** свидетельствует об уплощении остова молекул в обоих случаях (табл. 2);

– двугранные углы C^α–C–N–P, меньшие 180° в *транс*-формах и больше нуля в *цис*-формах (рис. 1), указывают на выход атома углерода метильной группы из плоскости основной цепи молекулы;

– двугранный угол HNC=S, определяющий принадлежность к *транс*- или *цис*-формам, характеризует планарность связей H–N и C=S в обеих формах в соединении **1** (~180° – *транс*- и 2.6° – *цис*-, рис. 1), в то время как в *транс*-форме соединения **3** наблюдается значительное отклонение от планарности (табл. 2), что, вероятнее всего, связано с большим объемом заместителя у атома фосфора в соединении **3**;

– двугранные углы HNP=S подобны в *транс*-формах **1**, **3**;

– противоположные знаки двугранных углов между проекциями связей C=S и P=S в двух амидных формах соединения **1** согласуются с аналогичными для углов C^α–C–N–P, что также подтверждает расположение групп CH₃ в этих формах по разные стороны от плоскости скелета молекулы.

Таким образом, данные табл. 2 свидетельствуют о подобии стерических соотношений в соединениях **1** и **3**, за исключением величин двугранных углов HNC=S в *транс*-формах, что, в принципе, должно отразиться на предпочтительности внутримолекулярных переходов в этих соединениях. Действительно, рассмотрение проекций Ньюмена для *транс*- и *цис*-форм соединения **1** (рис. 3) с учетом укорочения связи P–N во фрагменте PNC=S (1.66 Å [8]) показывает некоторое преимущество перехода A^{*транс, цис*} → В по сравнению с A^{*транс, цис*} → Б, что согласуется с уменьшением величин разности энергий |Δ(–ΔH^{*транс, цис*}–В)| 1.494 и 1.92 ккал/моль по сравнению |Δ(–ΔH^{*транс, цис*}–Б)| 3.531 и 3.1 ккал/моль

соответственно (табл. 1). И, наоборот, в соединении **3** переход $A^{trans, cis} \rightarrow B$ более предпочтителен [$|\Delta(-\Delta H^{trans, cis-B})|$ 4.488 и 3.305 ккал/моль] относительно перехода $A^{trans, cis} \rightarrow B$ [$|\Delta(-\Delta H^{trans, cis-B})|$ 6.872 и 8.645 ккал/моль], в частности и из-за уменьшения величины угла $\text{HNC}=\text{S}$ (табл. 1, 2).

Несмотря на некоторые расхождения данных по энергетике и стереохимии внутримолекулярных переходов, результаты сравнительного анализа можно считать удовлетворительными и не противоречащими эксперименту ЯМР прежде всего из-за крайне низких барьеров активации прототропных миграций [9], приводящих к усреднению сигналов и, в принципе, неоднозначной их интерпретации. В работе [9, с. 349–350] о явлении прототропии сказано следующее: «давно предполагаемая, но никогда еще не зафиксированная таутомерия амидов».

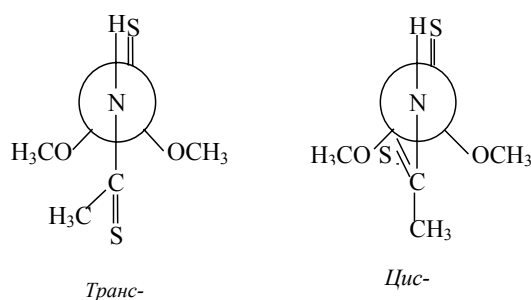


Рис. 3. Проекция Ньюмена для *транс*- и *цис*-форм соединения **1**

В результате прохождения внутримолекулярных процессов в амидах часто, кроме выше обозначенных форм, появляются и другие, минорные формы, например, продукт **2**, образующийся в результате обмена гетероатомов O и S у атома фосфора во фрагменте $-\text{NHP}(\text{S})(\text{OR})_2$ [1, 10, 11]. В отличие от соединения **1**, в спектре ЯМР ^1H (растворы в CD_3CN и CD_2Cl_2) в резонансной области ключевого протона NH с понижением температуры «вымораживается» единственный дублет *транс*-ротамера при δ_{H} 8.52 м.д. (CD_3CN , 353–228 K) и 8.9 м.д. (CD_2Cl_2 , 283–228 K) с $^2J_{\text{PNH}} -11.0$ Гц (рис. 2), который в первом растворителе испытывает необычно большой слабополюсный «сдвиг от температуры», равный 1.56 м.д., а во втором – 0.6 м.д. Поскольку сигналы остальных групп протонов имеют приблизительно одинаковые химические сдвиги при смене растворителя, приведем данные спектра ЯМР в растворе CD_3CN : дублет OCH_3 3.68 м.д. с $^3J_{\text{POCH}} 13.0$ Гц, дублет SCH_3 2.24 м.д. с $^3J_{\text{PSCH}} 15.7$ Гц, синглет CH_3 1.95 м.д. Реализация единственного *транс*-ротамера подтверждается также и данными спектров ЯМР ^{13}C и ^{31}P . Так, спектр ЯМР ^{13}C содержит сигналы групп $\text{C}=\text{O}$ (δ_{C} 171.4 м.д.), CH_3 (12 м.д.), OCH_3 (дублет при 52.8 м.д., $^2J_{\text{POC}} 3.5$ Гц) и SCH_3 (23.8 м.д., $^2J_{\text{PSC}} 7.0$ Гц) одной амидной формы, а спектр ЯМР ^{31}P – единственный сигнал в резонансной области амидной формы при δ_{P} 28.2 м.д. Величина δ_{P} согласуется с таковой для продукта со смешанным окружением у атома фосфора, сопутствующего внутримолекулярным перегруппировкам в N-фосфориламидах [1].

Возможной причиной отсутствия *цис*-формы в общей схеме обмена соединения **2** является смешанное окружение у атома фосфора, где объемная группа

SCH₃ оказывает стерическое препятствие процессу вращения вокруг связи C–N, но с учетом подвижности протона NH инициирует другие процессы. Действительно, в спектрах всех трех ядер имеются дополнительные сигналы. Прежде всего это касается сильно уширенного сигнала, имеющего необычно большую величину химического сдвига (δ_{H} 5.85 м.д. в CD₃CN и 6.2 м.д. в CD₂Cl₂) при 298 К, который в растворе CD₃CN (283–228 К) испытывает слабopольный «сдвиг от температуры» (0.86 м.д.), а во втором растворителе с понижением температуры, еще более уширяясь, пропадает. Обычно сигналы прототропных форм Б и В при 298 К в N-фосфориламидах имеют $\delta_{\text{H}} \sim 2.0$ м.д. [1, 2, 5–7, 10]. С понижением температуры они, сужаясь, сдвигаются в слабые поля, поэтому однозначное отнесение этого сигнала к одной из форм вызывает затруднения. Но с учетом уширения обсуждаемого сигнала и сигналов амидной формы в обоих растворителях и во всем температурном диапазоне со значительной величиной их слабopольного сдвига можно сделать предположение об участии протона NH в образовании достаточно сильных внутри и межмолекулярных водородных связей типа C=O...H–N и P=O...H–N или обеих одновременно. Тогда уширенный дополнительный сигнал в спектре ЯМР ¹H, возможно, является усредненным, характеризуя совокупность процессов. Во всяком случае в спектре ЯМР ³¹P, кроме сигнала основной формы, имеются дополнительные сигналы при δ_{P} 46.6, 36.6, 22.8 и 1.3 м.д., которые наблюдались нами ранее при изучении внутримолекулярных перегруппировок в N-(тио)фосфорил(тио)ацетамидах [1].

Суммируя вышеизложенное, можно сделать следующее заключение: причиной реализации *цис*-, *транс*-равновесия (50 : 50) в N-диметокси(тио)фосфорил(тио)ацетамиде (**1**) является отсутствие стерических препятствий со стороны заместителей (OCH₃)₂ у атома фосфора и, наоборот, увеличение объема заместителя у фосфора за счет атома серы в N-метокси, тиометоксифосфорилацетамиде (**2**) усугубляет эти препятствия для осуществления процесса вращения вокруг связи C–N, но (с учетом подвижности протона NH) не препятствует участию его в других внутри- и межмолекулярных процессах.

Экспериментальная часть

Регистрацию спектров ЯМР ¹H (300 МГц), ¹³C (75.43 МГц) и ³¹P (121.42 МГц) при различных температурах и концентрациях растворов проводили на спектрометре Varian UNITY-300. Спектрометр работал в режиме внутренней стабилизации по линии резонанса ²H и был снабжен температурной приставкой. При записи спектров ЯМР ³¹P обычно использовали 10–15°-ные импульсы и задержки между импульсами *RD* 1–2 с. Ширина спектра *SW* 100 м.д. Число накоплений *NT* от 10 до 100, цифровую фильтрацию не применяли. При записи спектров ЯМР ¹³C обычно использовали 20–30°-ные импульсы и широкополосную развязку от протонов *RD* 0, *SW* 200 м.д., *NT* от 400 до 1000, применяли цифровую экспоненциальную фильтрацию с *LB* 2–4 Гц.

Образцы представляли собой растворы с концентрацией 3–5 мас. % при записи спектров ЯМР ¹H и 10–15 мас. % при записи спектров ¹³C и ³¹P. Отсчет химических сдвигов производили от линий резонанса эталонных жидкостей, растворенных в образцах (внутренний стандарт).

Расчет конформационных энергий (теплоты образования) соединений в вакууме проводился в рамках полуэмпирического подхода по программе МОРАС 7 с использованием метода AM1 [Semiempirical package МОРАС 7.0 QCPE № 445 (Public Domain)]. Определения геометрических параметров молекулы путем последовательного задания внутренних координат атомов проводилось с помощью пакета прикладных программ системы молекулярного моделирования HYPERCHEM 4.

Выводы

Совокупным анализом данных спектров ЯМР и теоретического моделирования изучена структура и внутримолекулярная динамика N-диметокси(тио)-фосфорил(тио)ацетамида (**1**) и N-метокси, тиометоксифосфорилацетамида (**2**) в растворах CCl₄, CD₂Cl₂ и CD₃CN. Показано, что соединение **1** существует в равновесии двух *цис*-, *транс*-амидных (50 : 50) и двух прототропных форм, а соединение **2** – только в *транс*-форме.

Работа выполнена при поддержке РФФИ (проект № 09-03-00-077).

Summary

F.Kh. Karataeva, V.V. Klochkov. Experimental (NMR spectroscopy) and Semiempirical Calculations of the Structure and Intramolecular Processes in Some N-dimetoxy(thio)phosphoryl(thio)acetamides.

NMR study and semiempirical quantum-chemical calculations of the structure and intramolecular processes in some N-dimetoxy(thio)phosphoryl(thio)acetamides in solutions of CCl₄, CD₂Cl₂, and CD₃CN are presented. N-dimetoxy(thio)phosphoryl(thio)acetamide is shown to exist in equilibrium of two amide *cis*- and *trans*- (50 : 50) and two prototropic forms. Only single *trans*-form is realized for N-metoxy,thiometoxyphosphorylacetamide.

Key words: N-dimetoxy(thio)phosphoryl(thio)acetamide, NMR spectroscopy, chemical shift, amide proton, bulky substituent, bond, semiempirical quantum-chemical calculations (PM3 method), *cis*-rotameres, *trans*-rotameres, prototropy, intra- and intermolecular processes, singlet, doublet.

Литература

1. Каратаева Ф.Х. Структура и внутримолекулярная подвижность N-(фосфорил) или (тиофосфорил)амидов. VII. Структура и динамика N-(диизопропокситиофосфорил)ацетамида и тиоацетамида // Журн. общ. химии. – 2000. – Т. 70, Вып. 3. – С. 433–438.
2. Каратаева Ф.Х. Структура и внутримолекулярная подвижность N-(тио)фосфорил(тио)амидов. IX. Исследование строения N-диизопропоксифосфорилтиометиламида в растворах методом спектроскопии ЯМР ¹H, ¹³C и ³¹P // Журн. общ. химии. – 2000. – Т. 70, Вып. 7. – С. 1133–1138.
3. Каратаева Ф.Х. Полуэмпирические расчеты структуры и внутримолекулярной динамики N-диизопропоксифосфорил(тио)ацетамида // Учен. зап. Казан. ун-та. Сер. Естеств. науки. – 2007. – Т. 149, кн. 4. – С. 66–76.
4. Самитов Ю.Ю. Применение спектроскопии ЯМР для изучения пространственной структуры гидрированных гетероциклов // Химия гетероцикл. соед. – 1978. – № 12. – С. 1587–1610.

5. *Karatayeva F.Kh., Aganov A.V., Klochkov V.V.* Dynamic NMR ^1H , ^{13}C , ^{31}P spectroscopy of the crown containing N-(thio)phosphoryl(thio)ureas // *Appl. Magn. Reson.* – 1998. – V. 14, No 4. – P. 545–558.
6. *Каратаева Ф.Х., Забиров Н.Г., Клочков В.В.* Структура и внутримолекулярная подвижность N-(тио)фосфорил(тио)амидов. III. Исследование методом спектроскопии ЯМР ^1H , ^{13}C и ^{31}P структуры N-диизопропокси(тио)фосфорил(тио)бензамидов // *Журн. общ. химии.* – 1997. – Т. 67, Вып. 7. – С. 1080–1084.
7. *Каратаева Ф.Х.* Структура и внутримолекулярная подвижность N-(тио)фосфорил(тио)амидов. XIV. Электронное и пространственное строение N-диизопропокси(тио)фосфорил(тио)бензамидов // *Журн. общ. химии.* – 2006. – Т. 76, Вып. 1. – С. 95–101.
8. *Наумов В.А., Вилков Л.В.* Молекулярные структуры фосфорорганических соединений. – М.: Наука, 1986. – 319 с.
9. *Потанов В.М.* Стереохимия. – М.: Химия, 1988. – 464 с.
10. *Каратаева Ф.Х., Клочков В.В.* Структура и внутримолекулярная подвижность N-(тио)фосфорил(тио)амидов. V. Исследование динамических свойств краунсодержащих N-(тио)фосфорил(тио)карбониламидов методом ЯМР ^1H , ^{13}C и ^{31}P // *Журн. общ. химии.* – 1999. – Т. 69, Вып. 7. – С. 1175–1182.
11. *Каратаева Ф.Х.* Структура и внутримолекулярная подвижность N-(тио)фосфорил(тио)амидов. VI. Интерпретация методом спектроскопии ЯМР ^1H , ^{13}C и ^{31}P фосфорилотропной перегруппировки в N,N'-бис(диизопропокси(тио)фосфорил(тио)амидокарбонил)-1,10-диаза-18-краун-6-эфире в растворе ДМСО // *Журн. общ. химии.* – 1999. – Т. 69, Вып. 7. – С. 1183–1187.

Поступила в редакцию
12.08.09

Каратаева Фарида Хайдаровна – доктор химических наук, профессор кафедры органической химии Химического института им. А.М. Бутлерова Казанского государственного университета.

E-mail: Farida.Karataeva@ksu.ru

Клочков Владимир Васильевич – доктор химических наук, профессор кафедры общей физики Казанского государственного университета.

E-mail: Vladimir.klochkov@ksu.ru