

УДК 541.038.2:543.422.25:541.63

**ВОЗМОЖНОСТИ ОДНО- И ДВУМЕРНОЙ
СПЕКТРОСКОПИИ ЯМР ^1H , ^{13}C И ^{31}P
В ИССЛЕДОВАНИИ СИСТЕМ
СО СЛОЖНЫМ ХИМИЧЕСКИМ ОБМЕНОМ.
N-ФЕНИЛГИДРАЗИН,
N'-(ДИИЗОПРОПОКСИТИОФОСФОРИЛ)ТИОМОЧЕВИНА
В РАСТВОРЕ CD_2Cl_2**

Ф.Х. Каратаева, Н.И. Копытова

Аннотация

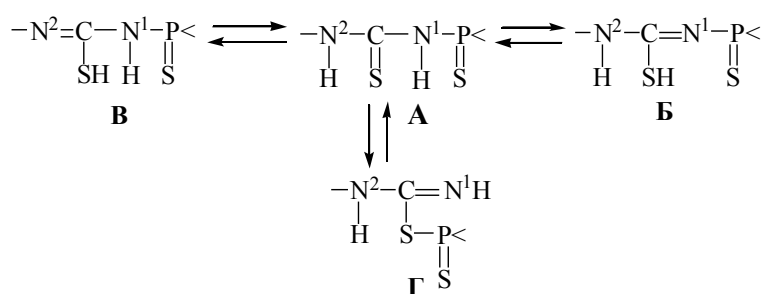
Методом одно- и двумерной спектроскопии ЯМР ^1H , ^{13}C и ^{31}P изучены строение и внутримолекулярные превращения N-фенилгидразин-N'(диизопропокситиофосфорил)-тиомочевина в растворе CD_2Cl_2 . Совокупный анализ данных ЯМР и расчетного моделирования подтвердил высокую подвижность изученного соединения с реализацией различных конформационных и таутомерных форм в растворах. Показано, что медленный процесс Z, E-изомеризации, осуществляющийся путем поворота вокруг связей C–N и N–N, сопровождается таутомерными превращениями молекулы (прототропия, фосфорилотропия), а также образованием внутримолекулярных водородных связей с участием двух амидных протонов и тиофосфорильной группы. Выявлена предпочтительность ZE-конформации амидной формы с *цис*- и *транс*-расположением двух связей N–H относительно связи C=S.

Ключевые слова: ЯМР-спектроскопия, N-фенилгидразин-N'(диизопропокситиофосфорил)тиомочевина, полуэмпирические квантово-химические расчеты, 2D (NOESY), Z, E-изомеризация, внутримолекулярные водородные связи, таутомерные превращения, химический сдвиг, структура, сигнал.

Введение

Производные N-(тио)фосфорил(тио)мочевин относятся к полифункциональным соединениям, поскольку содержат одновременно тиофосфорильную (P=S) и тиокарбонильную (C=S) группы, являющиеся реакционными центрами, а также подвижные амидные протоны NH (два и более), что приводит к разнообразным внутримолекулярным превращениям этих молекул в растворах [1–4] и проявлению биологической активности широкого спектра действия.

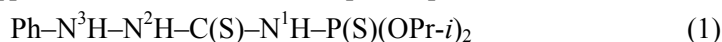
Имеющиеся и прогнозируемые спектральные данные (ЯМР, ИК) по исследованию динамических свойств N-(тио)фосфорил(тио)мочевин, связанные с их внутримолекулярной перестройкой (вращение вокруг связей C–N с реализацией Z, E-изомеров (формы А), миграция амидного протона к реакционным центрам P=S и C=S (прототропия, формы Б, В) [1–4] и (тио)фосфорильной группы к атому S (фосфорилотропия, форма Г) [3]) позволяют составить возможную схему обмена:



Схема

Так, для N-фенил-N'-(диизопропокситиофосфорил)тиомочевины, содержащей два амидных протона, изучены процессы *Z, E*-изомеризации с образованием трех стереоизомерных форм относительно двух связей C–N и прототропия в пентаде $-C(S)-N^1H-P(S)<$ [4].

В продолжение этих исследований методом одно и двумерной (NOESY) спектроскопии ЯМР и расчетного моделирования (полуэмпирические квантово-механические расчеты, метод АМ1) изучены динамические свойства N-фенилгидразин-N'-(диизопропокситиофосфорил)тиомочевины (1), содержащей дополнительно подвижный фрагмент $-N^2H-N^3-H-Ph$, в растворе CD_2Cl_2 :



Обсуждение результатов

Особенностью спектра ЯМР 1H данного соединения в растворе CD_2Cl_2 при 298 К является сложная картина в резонансной области амидных протонов (рис. 1, а). Наличие шести сигналов от трех протонов NH явно указывает на реализацию двух форм. При этом химические сдвиги трех протонов в каждой из форм, а также одноименных протонов в двух формах сильно различаются (рис. 1, а).

На первом этапе однозначно могут быть идентифицированы только два дублета протона N^1H (с учетом спин-спинового взаимодействия этого протона с ядром фосфора с константой $^2J_{PNH}$, равной -13.0 , см. табл. 1) в этих формах при δ 8.2 (*ZE*) и 9.19 (*ZZ*) м.д. с соотношением интегральных интенсивностей $\sim 80 : 20\%$ соответственно.

Идентификация сигналов двух других амидных протонов, а также принадлежность каждого из них соответствующей форме была проведена на основе анализа рассчитанных структур амидных форм А (с учетом *Z, E*-изомеризации) и прототропных форм Б и В (схема, рис. 2), а также данных двумерных спектров ЯМР 1H и ^{31}P .

Оказалось, что две амидные и две прототропные формы попарно и между собой обладают близкими значениями теплот образования (рис. 2).

В амидной форме *ZE* группа N^1H имеет *цис*-ориентацию относительно связи $C=S$, а группа N^2H – *транс*-ориентацию. В амидной форме *ZZ* группы N^1H и N^2H имеют *транс*-ориентацию относительно связи $C=S$.

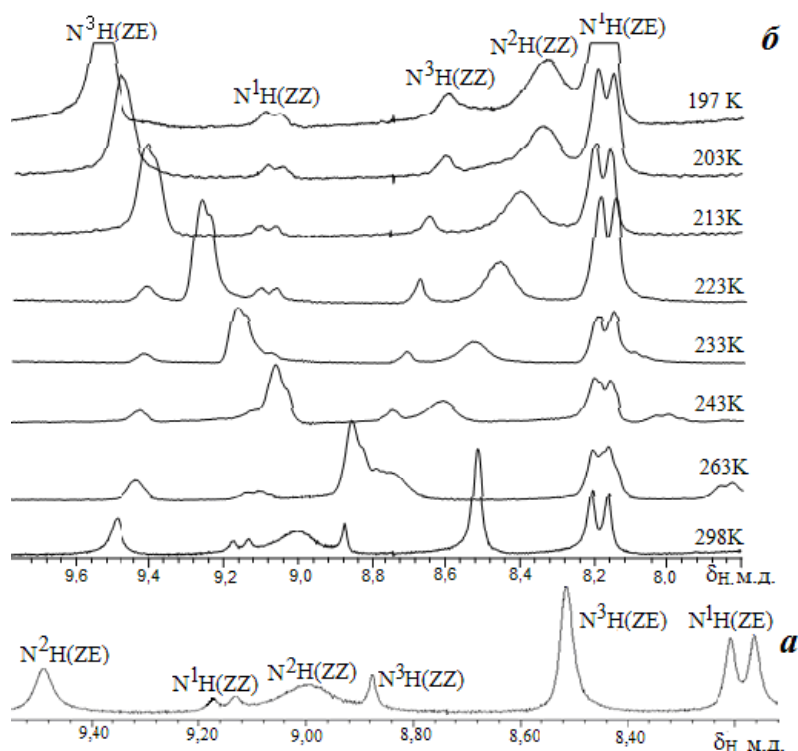


Рис. 1. Температурная зависимость сигналов протонов групп N^1H , N^2H и N^3H для N-фенилгидразин- N' -(диизопропокситиофосфорил)тиомочевины в виде ее 5%-ных растворов в CD_2Cl_2 при 298 К (а) и в интервале 298–197 К (б). $\delta[N^3H(ZE)]$ 9.4 м.д. при 197 К

Табл. 1

Температурные спектры ЯМР 1H N-фенилгидразин- N' -(диизопропокситиофосфорил)-тиомочевины (I) в растворе CD_2Cl_2 [δ , м.д., (J , Гц)] в резонансной области амидных протонов

T , К	$N^1H(ZE)$	$N^1H(ZZ)$	$N^2H(ZE)$	$N^2H(ZZ)$	$N^3H(ZE)$	$N^3H(ZZ)$	Дополнительные сигналы
298	8.2 уш. д (-13.0)	9.16 уш. д (-13.0)	9.49	9.0	8.52	8.88	2.1 уш. с (SH, Б), 6.6 с (SH, В), 7.6 уш. д (N^1H , В)
263	8.2 уш. д (-13.0)	9.14 уш. д (-13.0)	9.45	8.75	8.87	8.8	6.8 (SH, В), 7.82 уш. д (N^1H , В)
243	8.2 уш. д (-13.0)	9.13	9.44	8.62	9.0	8.75	~2.6 (SH, Б), 6.86 (SH, В), 8.02 (N^1H , В)
233	8.2 уш. д (-13.0)	9.10	9.43	8.54	9.18	8.72	6.92 (SH, В), 8.08 (N^1H , В)
223	8.2 уш. д (-13.0)	9.10 уш. д (-13.0)	9.43	8.47	9.28	8.69	6.96 (SH, В), ~8.2 (N^1H , В)
213	8.2 уш. д (-13.0)	9.10 уш. д (-13.0)	9.41	8.40	9.42	8.65	7.08 (SH, В), ~8.3 (N^1H , В)
203	8.2 уш. д (-13.0)	9.10 уш. д (-13.0)	~9.40 уш. с	8.35	9.50	8.61	3.4 уш. с (SH, Б), ~7.1 (SH, В), ~8.4 (N^1H , В)
193	8.2 уш. д (-13.0)	9.10 уш. д (-13.0)	~9.4	8.34	9.56	8.60	7.2 (SH, В), ~8.4 (N^1H , В)

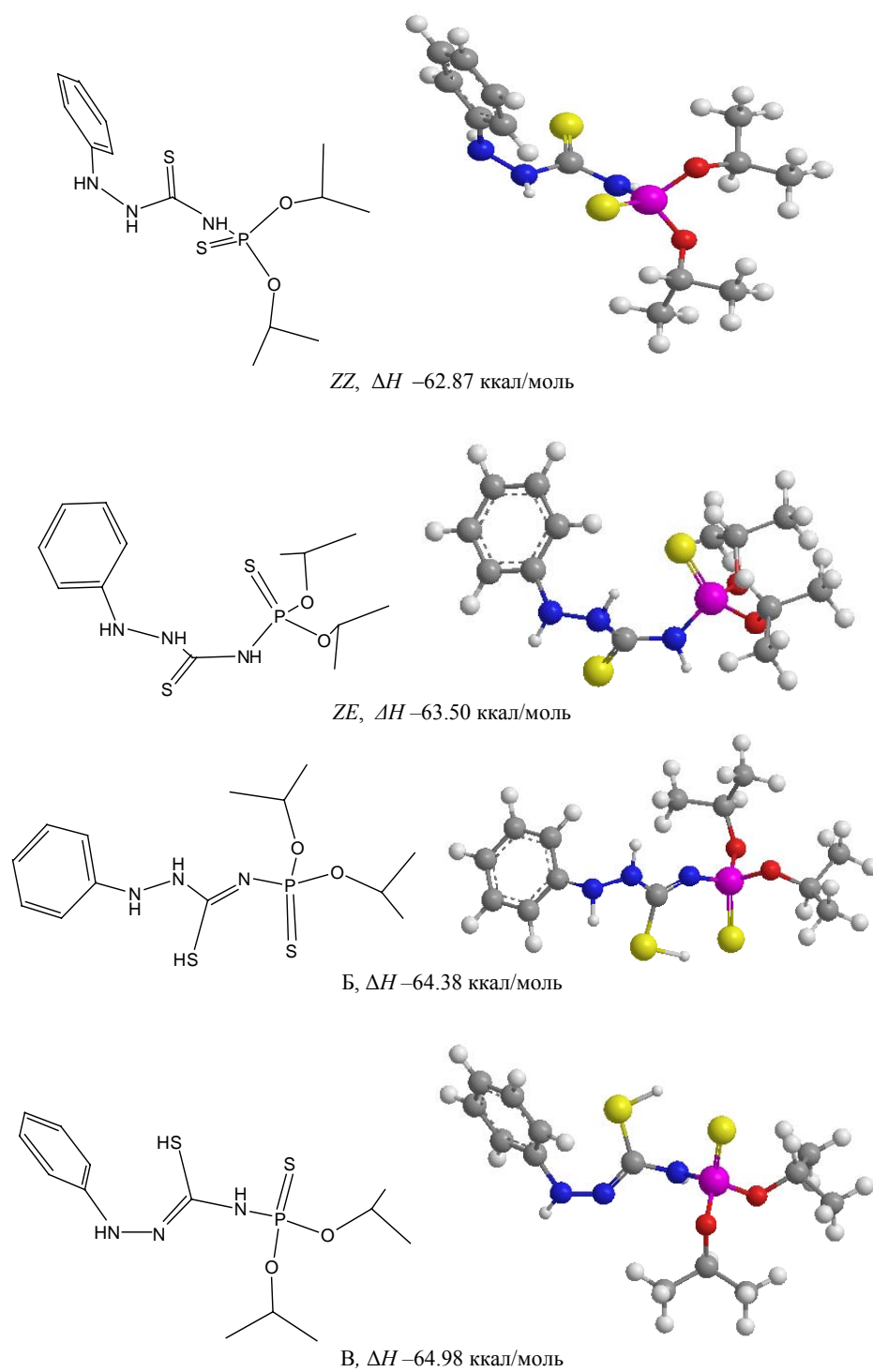


Рис. 2. Рассчитанные структуры N-фенилгидразин-N'-(диизопропокситиофосфорил)тио-мочевины

Анализ структурных соотношений в доминирующей форме ZE (рис. 2) показал, что протон N^2H сближен с объемистым атомом серы тиофосфорильной группы (с возможным образованием внутримолекулярной водородной связи типа $N^2-H \dots S=P$) и *орто*-протоном фенильной группы, попадая в область дезэкранирующего влияния последней. При этом фрагмент $-N^2HC(S)N^1HP(S)<$ должен быть достаточно жестким, поскольку группа $P=S$ препятствует вращению двух изопророксильных групп вокруг связи $P-N^1$, что, в свою очередь, затрудняет процесс вращения и вокруг связи $C-N^1$. Таким образом, создается благоприятная ситуация для быстрой прототропии во фрагменте $-N^2HC(S)N^1HP(S)<$ с образованием форм Б и В (схема).

В форме ZZ (рис. 2), исходя из структурных соотношений, протон N^2H из-за достаточной удаленности от фенильной группы должен испытывать сильно-полюсный сдвиг по сравнению с аналогичным протоном в форме ZE . С учетом этого сильно уширенные сигналы при δ 9.49 и 9.0 м.д. (см. табл. 1, рис. 1) можно отнести к протону N^2H в формах ZE и ZZ соответственно.

Наиболее вероятной причиной сильного слабополюсного сдвига дублета протона N^1H в форме ZZ (9.16 м.д.) по сравнению с $\delta(N^1H)$ 8.2 м.д. в форме ZE является влияние двух атомов кислорода групп $OPr-i$. При этом нельзя исключить процесс образования внутримолекулярной водородной связи этого протона с одним из атомов кислорода изопророксильной группы (рис. 2).

Анализ направления изменения величин химических сдвигов амидных протонов в температурных спектрах ЯМР 1H в интервале 298–197 К показывает следующее (рис. 1, б):

– сигнал протона N^1H в формах ZE и ZZ сохраняет дублетность и практически не меняет положения (см. табл. 1, рис. 1), что с учетом строения этих форм (схема) свидетельствует о быстром внутримолекулярном обмене типа $N^1H(ZE) \rightleftharpoons SH(B) \rightleftharpoons N^1H(ZZ)$ с сохранением спин-спинового взаимодействия этого протона с ядром фосфора. При этом в спектрах ЯМР 1H имеется слабоинтенсивный сигнал протона SH формы Б, который в интервале 298–197 К сдвигается в слабые поля на 1.3 м.д. (см. табл. 1).

– сигнал протона N^2H в форме ZE также проявляет слабый «сдвиг от температуры», что согласуется и с поведением протона N^1H в этой форме (с точки зрения устойчивых стерических соотношений во фрагменте $-N^2HC(S)N^1HP(S)<$), но не исключает быстрой прототропии типа $N^1H(ZE) \rightleftharpoons SH(B)$. Действительно, в спектре ЯМР 1H при $T_{комн}$ имеется сигнал протона SH формы В при δ 6.6 м.д., а также слабоинтенсивный дублет протона N^1H этой формы при δ 7.6 м.д. испытывающие в диапазоне 298–197 К слабополюсный сдвиг на 0.6 м.д. и 0.8 м.д. соответственно (см. табл. 1). В форме ZZ , наоборот, сигнал протона N^2H сдвигается в сильные поля на 0.66 м.д., свидетельствуя о сближении с группой $P=S$ (схема). Следует подчеркнуть, что в спектре ЯМР ^{13}C с частичной развязкой от протонов (*off resonance*) в интервале 263–193 К имеются сигналы групп $S=C$ обеих амидных форм, а также сигналы групп $C=N$ прототропных форм с соотношением интегральных интенсивностей $\sim 80 : 20$. На рис. 3 приведен спектр ЯМР ^{13}C этого соединения при T 193 К;

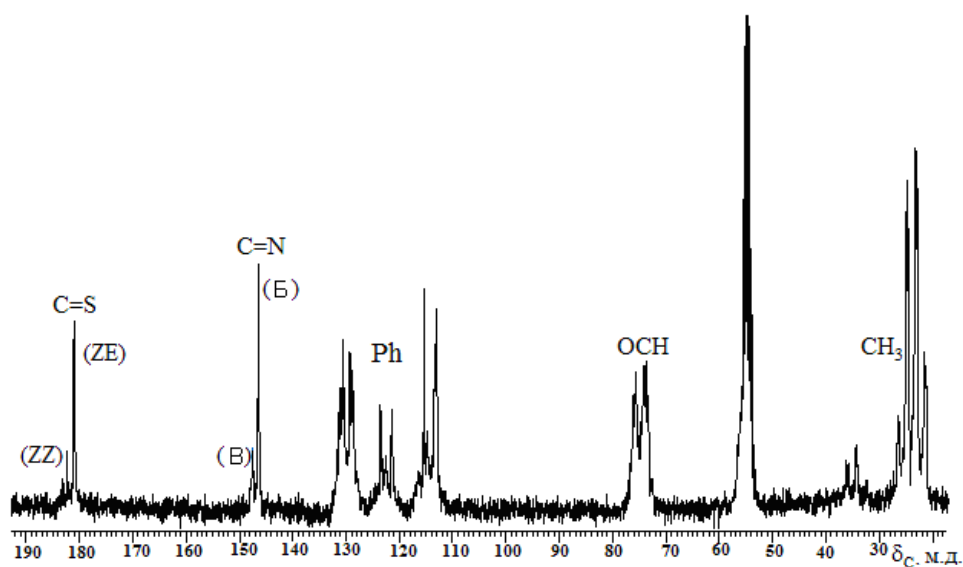


Рис. 3. Спектр ЯМР ^{13}C с частичным подавлением спин-спинового взаимодействия (*off resonance*) N-фенилгидразин-N'-(диизопропокситиофосфорил)тиомочевины (I) в виде ее 10%-ных растворов в растворе CD_2Cl_2 при 193 К

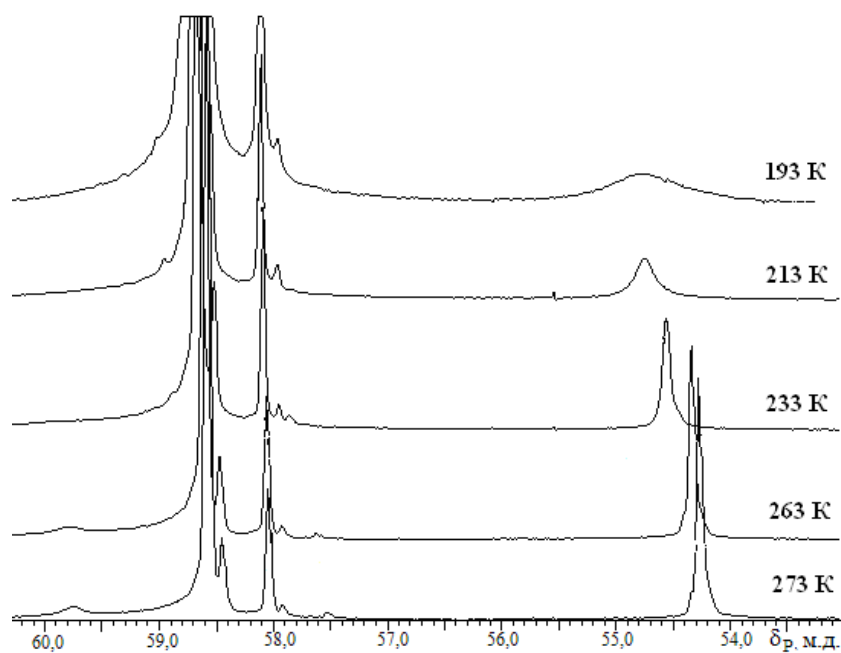


Рис. 4. Температурные спектры ЯМР ^{31}P соединения (I) в CD_2Cl_2

– сигналы протона N^3H в обеих амидных формах имеют противоположное направление изменения величины «сдвига от температуры». Так, сигнал N^3H (ZE), уширяясь, сдвигается в слабые поля на 1.04 м.д., тогда как сигнал N^3H (ZZ), наоборот, испытывает сильнополюсный сдвиг на 0.28 м.д. Причиной этого может служить образование внутримолекулярной водородной связи этого про-

тона в форме *ZE* с атомом серы тиокарбонильной группы ($N^3H...S=C$) с замыканием в пятичленный цикл, что отсутствует в форме *ZZ*.

*Характеристичным является спектр ЯМР ^{31}P , содержащий при T 273 К группу сигналов с близкими значениями δ_p в резонансной области амидной и прототропных форм (рис. 4). Соотношение интегральных интенсивностей сигналов форм *ZE* (δ_p 58.65 м.д.) и *ZZ* (δ_p 58.05 м.д.) соответствует аналогичному в спектрах ЯМР 1H ($\sim 80 : 20$, сигналы протонов N^1H в обеих формах, рис. 1) и ^{13}C (сигналы групп $C=O$, рис. 3), причем в спектрах ЯМР ^{31}P без развязки от протонов эти сигналы представляют собой дублеты триплетов, что также доказывает их принадлежность именно этим формам. Соотношение интенсивностей сигналов форм Б (δ_p 58.5 м.д.) и В (δ_p 57.9 м.д.) соответствует аналогичному для сигналов групп $C=N$ этих форм в спектре ЯМР ^{13}C (рис. 3). В интервале 273–193 К эти сигналы не меняют положения и формы. Кроме того, спектр ЯМР ^{31}P при $T_{комн}$ содержит сигнал при δ_p 54.3 м.д., испытывающий в интервале 273–193 К уширение и слабопольный сдвиг на 0.5 м.д. В спектре без развязки от протонов он остается уширенным синглетом. Вероятнее всего, этот сигнал является усредненным и описывает совокупность процессов образования внутримолекулярной водородной связи с участием протонов N^2H , N^3H и группы $P=S$. При T 263 К в спектре появляется еще два слабоинтенсивных сигнала при δ_p 70.45 и 70.0 м.д. (с отношением интенсивностей $\sim 80 : 20$ соответственно), характерных для фосфорилотропной перегруппировки в *N*-(тио)фосфорил(тио)-амидах, то есть миграции группы $P(S)(O-Pr-i)_2$ к атому серы группы $C=S$ (форма Г, схема) [8], а в данном случае, протекающей как в форме *ZE*, так и в форме *ZZ*. Таким образом, данные спектра ЯМР ^{31}P свидетельствуют, во-первых, о реализации двух амидных форм, а, во-вторых, об обменном состоянии молекулы с участием всех трех амидных протонов (в том числе о прототропии с участием протонов N^1H , N^2H) и об образовании внутримолекулярной водородной связи (протоны N^2H , N^3H и группа $P=S$). Этот результат согласуется с данными *двумерного спектра ЯМР ^{31}P (NOESY)*, который содержит обменные кросс-пики между совокупностью сигналов в области $\delta_p \sim 59.0$ м.д. и сигналом при δ_p 54.3 м.д. (рис. 5).*

С целью определения путей обмена и установления пространственной структуры соединения (I) в растворе CD_2Cl_2 был проведен *двумерный эксперимент ЯМР 1H NOESY*. Для прохождения максимального обмена или формирования максимального эффекта Оверхаузера (ЯЭО) эксперимент был проведен при двух временах смешивания $\tau_{см}$ 0.4 и 0.8 с. Сравнительный анализ двух спектров NOESY показал следующее:

- в спектре с $\tau_{см}$ 0.4 с (рис. 6) имеются обменные кросс-пики между сигналами трех амидных протонов в форме *ZE*. В спектре с $\tau_{см}$ 0.8 с обмениваются сигналы всех трех протонов формы *ZZ*, а также сигналы амидных протонов обеих форм. Все амидные протоны проявляют ЯЭО с протонами фенила;

- в спектре с $\tau_{см}$ 0.4 (рис. 6) наблюдается обмен между сигналами N^2H (*ZE*) и SH (В), что согласуется с обнаруженной прототропией в одномерных спектрах, в отличие от протона N^3H , не участвующего в этом процессе. Этот факт, кроме того, является аргументом в пользу правильности отнесения сигнала при δ_H 9.5 м.д. к протону N^2H , а не N^3H ;

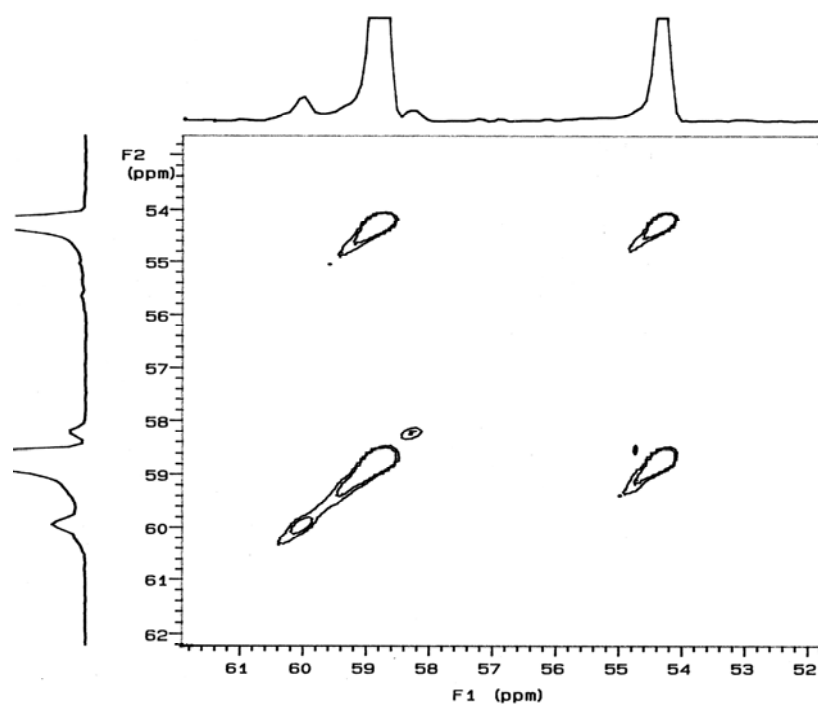


Рис. 5. Двумерный спектр ЯМР ^{31}P (NOESY) N-фенилгидразин-N'-(диизопропокситио-фосфорил)тиомочевины (I) в CD_2Cl_2 при T 298 К

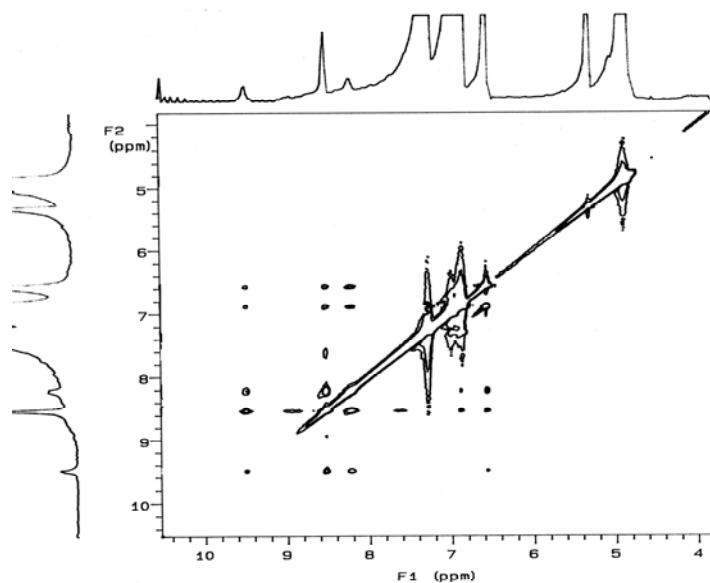


Рис. 6. Двумерный спектр ЯМР ^1H NOESY N-фенилгидразин-N'-(диизопропокситио-фосфорил)тиомочевины (I) в CD_2Cl_2 при T 298 К; $\tau_{\text{см}}$ 0.8 с

– спектр с $\tau_{\text{см}}$ 0.8 с содержит большое количество кросс-пиков, характеризующих сложный обмен, в котором существует соединение (I) в растворах. В частности, наличие кросс-пиков между сигналами протонов SH двух прото-

тропных форм Б и В хорошо согласуется с участием этих протонов в образовании внутримолекулярной водородной связи типа S–H...S=P (рис. 2);

– наличие большого количества кросс-пиков у сигнала протона N³H свидетельствует о его участии в общем внутримолекулярном обмене.

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-градусные 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-градусные 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.

При записи двумерных спектров использовались рекомендации, описанные в руководстве по эксплуатации спектрометра. Число накоплений *ni* для спектров NOESY не менее 8. Число повторений *ni* по временному интервалу *t*₂ для получения второй частотной оси выбиралась из условия $ni > (sw \cdot \frac{1}{2})$, где *sw* – значение ширины спектрального окна. При записи спектров NOESY использовалась фазочувствительная импульсная последовательность. При построении двумерного спектра использовались алгоритмы преобразования Фурье, линейного предсказания для восстановления усеченного ССИ, применялась взвешивающая гауссова функция в качестве цифрового фильтра. Использовалась процедура дополнения ССИ нулями для получения размерности спектра 2048·2048 точек.

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 MOPAC 7 с использованием метода AM1 [Semiempirical package MOPAC 7.0 QCPE № 445 (Public Domain)]. Определение геометрических параметров молекулы путем последовательного задания внутренних координат атомов проводилось с помощью пакета прикладных программ системы молекулярного моделирования HYPERCHEM 4.

Выводы

На основе совокупного анализа данных одномерных и двумерных спектров ЯМР и расчетного моделирования выявлена схема сложного внутримолекулярного обмена N-фенилгидразин-N'-(диизопропокситиофосфорил)тиомочевина в растворе CD₂CL₂.

Показано, что медленный процесс *Z, E*-изомеризации, осуществляющийся путем поворота вокруг связей C–N и N–N, сопровождается таутомерными пре-

вращениями молекулы (прототропия, фосфорилотропия), а также образованием внутримолекулярных водородных связей с участием двух амидных протонов и тиофосфорильной группы.

Summary

F.Kh. Karataeva, N.I. Koputova. The Possibilities of the 1D and 2D NMR ^1H , ^{13}C , ^{31}P Spectroscopy on the Systems with the Complex Chemical Change Study. N-phenylhydrazine, N'-(diisopropoxythiophosphoryl)thiourea in CD_2Cl_2 .

NMR study of N-phenylhydrazine-N'-(diisopropoxythiophosphoryl)thiourea in CD_2Cl_2 is presented. In order to properly assign the structure and dynamic properties, the temperature and two-dimensional (NOESY) experiments, and semi-empirical quantum-chemical calculations were performed. It was shown that *Z*, *E*-isomerization slow process is accompanied by tautomeric transformations and forming of the intramolecular H-bonds of type $\text{NH}\dots\text{P}=\text{S}$. The preferable form are *ZE*-form with *cis*- and *trans*-orientation of two proton NH relatively C=S bond.

Key words: NMR spectroscopy, N-phenylhydrazine-N'-(diisopropoxythiophosphoryl)thiourea, semi-empirical quantum-chemical calculations, two-dimensional (NOESY), *Z*, *E*-isomerization, intramolecular H-bonds, tautomeric transformations chemical shift, spectrum, structure, signal.

Литература

1. *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.
2. *Каратаева Ф.Х., Галиуллина Н.Ф., Аганов А.В., Забиров Н.Г.* Структура и внутримолекулярная подвижность N-(тио)фосфорил(тио)амидов. X. Исследование строения N,N'-бис(тио)фосфорил(тио)мочевины, содержащей открытоцепной фрагмент, методом спектроскопии ЯМР ^1H , ^{13}C и ^{31}P // Журн. общ. химии. – 2000. – Т. 70, Вып. 78. – С. 1303–1307.
3. *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)амидокарбонил)-1,10-диаза-18-краун-6-эфире в растворе ДМСО // Журн. общ. химии. – 1999. – Т. 69, Вып. 7. – С. 1183–1187.
4. *Каратаева Ф.Х., Юльметов А.Р., Забиров Н.Г., Аганов А.В., Клочков В.В.* Структура и внутримолекулярная подвижность N-(тио)фосфорил(тио)амидов. XIII. Исследование структуры N-фенил,N'-(диизопропокси(тио)фосфорил)тиомочевины методом спектроскопии ЯМР // Журн. общ. химии. – 2005. – Т. 75, Вып. 6. – С. 908–911.

Поступила в редакцию
20.06.08

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

Копытова Наталья Игоревна – студент физического факультета Казанского государственного университета.