

ДИНАМИЧЕСКАЯ СТРУКТУРА МОЛЕКУЛ В РАСТВОРЕ ПО ДАННЫМ СПЕКТРОСКОПИИ ЯМР И КВАНТОВО-ХИМИЧЕСКИХ РАСЧЕТОВ: IV¹. БЕНЗАМИД

© 2023 г. В. В. Станишевский^a, А. К. Шестакова^b, В. А. Чертков^{a, *}

^a ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова»,
химический факультет, Россия, 119991 Москва, Ленинские горы, 1, стр. 3

^b ФГУП «ГНЦ РФ ГНИИХТЭОС», Россия, 105118 Москва, ш. Энтузиастов, 38
*e-mail: vchertkov@hotmail.com

Поступила в редакцию 28.04.2023 г.
После доработки 10.05.2023 г.
Принята к публикации 11.05.2023 г.

Для изучения структуры и динамики азотсодержащих соединений важную информацию дают параметры ЯМР с непосредственным участием азота, однако получить ее можно лишь с использованием ¹⁵N-обогащенных соединений. В синтезе этих соединений в качестве первичного источника изотопной метки могут использоваться ¹⁵N-аммониевые соли и обогащенные бензамиды. В настоящей работе исследована динамическая структура бензамида, которая определяется двумя независимыми факторами: заторможенным внутренним вращением как NH₂-группы вокруг связи C(O)–N, так и карбамидной группы в целом относительно бензольного кольца. Знание параметров этих процессов важно для содержательной интерпретации и предсказания биологической активности ароматических амидов в живых системах, прочности, конформации супрамолекулярных комплексов амидов с ионами лантанидов и актинидов. Для того, чтобы избежать перекрытия в спектрах ЯМР ¹H протонов карбамидной группы и ароматического кольца синтезирован дважды обогащенный [²H₅, ¹⁵N]бензамид. Анализ температурной зависимости спектров ЯМР ¹H этого соединения позволил получить точные параметры вращения группы NH₂ вокруг связи C(O)–N. Полученные экспериментальные данные хорошо соответствуют результатам проведенных расчетов с использованием методов квантовой молекулярной динамики.

Ключевые слова: бензамид, ЯМР ¹⁵N, динамическая структура, ¹⁵N-обогащенные соединения, амидная группа, динамические спектры ЯМР

DOI: 10.31857/S0514749223080025, **EDN:** JOWIUQ

ВВЕДЕНИЕ

Амидные группы являются важнейшим структурообразующим фактором органических соединений. Они содержатся во многих биологически-активных молекулах, таких, например, как мочевины, глутамин, аспарагин, амид никотиновой кислоты, амиды жирных и ароматических кислот, в олиго- и полипептидах [2, 3]. Настоящая работа посвящена изучению динамики внутреннего

вращения в бензамиде. Знание механизма и параметров этого процесса в бензамиде важно для содержательной интерпретации и прогнозирования биологической активности ароматических амидов в живых системах [4], прочности и конформации супрамолекулярных комплексов с переходными металлами на их основе [5, 6]. Также требуют проверки и уточнения имеющиеся в настоящее время литературные данные (см., например, [7]).

Спектроскопия ЯМР широко используется для описания структуры и свойств азотсодержащих

¹ Сообщение III см. [1].

соединений в растворе, и важную информацию дают параметры ЯМР, в которых непосредственно задействован атом азота. Природный азот существует почти исключительно в виде квадрупольного изотопа ^{14}N (~ 99.63%) со спином 1, сигнал которого в спектрах ЯМР имеет, как правило, очень короткое время релаксации. Это приводит к уширению непосредственно связанных с ним ядер, неизбежной потере точности и появлению систематических ошибок соответствующих параметров спектров ЯМР. Особенно остро задача разделения эффектов, вызванных квадрупольным азотом и уширением линий за счет химического обмена, стоит при измерении параметров динамических процессов.

Изотоп ^{15}N имеет спин $\frac{1}{2}$, спектры ЯМР соединений с этим изотопом не содержат отмеченных выше недостатков, однако его низкое природное содержание во многих случаях не позволяет получить требуемой информации из-за недостаточной чувствительности метода. Задача существенно упрощается, если использовать препараты обогащенные ^{15}N [8, 9]. Однако, замена квадрупольного азота на ядро ^{15}N сама по себе не решает всех проблем, возникающих при описании динамической структуры. Например, для ароматических амидов в растворах одновременно могут протекать два процесса: заторможенное внутреннее вращение аминогруппы вокруг связи $\text{C}_1\text{-N}$ и само-ассоциация с образованием димеров [7]. Серия проведенных нами предварительных экспериментов показала, что во всех изученных нами растворителях наблюдается динамика в шкале времени метода ЯМР. Сигналы ЯМР амидных протонов бензамида обнаруживают температурную зависимость, характерную для вырожденного двухпозиционного обмена в терминах динамической спектроскопии ЯМР [10]. При пониженной температуре наблюдаются узкие линии для сигналов обоих обменивающихся амидных протонов.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Для растворов амидов в большинстве случаев характерно эффективное взаимодействие с растворителем [11–13]. Отмечались случаи, когда положение сигналов ЯМР амидных протонов зависит и от концентрации амида, что свидетельствует о проявлении эффектов само-ассоциации при высо-

ких концентрациях [14–16]. В этих случаях одновременно протекают оба указанные выше внутримолекулярных процесса плюс образование димеров и т.д. Причем, как правило, само-ассоциация протекает со значительно более высокими скоростями, чем заторможенное внутреннее вращение. Количественное описание такого комплексного динамического явления требует разработки специального подхода.

Проведенные нами тестовые эксперименты показали, что для раствора в ДМСО в широком диапазоне концентраций (5.7–57 ммоль/л) химические сдвиги амидных протонов практически не зависят от концентрации бензамида (градиент химических сдвигов каждого амидного протона не превышает 1.2×10^{-2} млрд/град). Это свидетельствует о том, что этот сильно сольватирующий растворитель подавляет процесс само-ассоциации бензамида. Этот вывод подтверждается данными эксперимента DOSY [17, 18], который показал, что в растворе ДМСО бензамид преимущественно мономерен и не образует прочных комплексов с растворителем.

Полученные нами результаты дают основание проводить обработку динамического процесса в бензамиде **1** в рамках модели внутримолекулярного заторможенного внутреннего вращения вокруг связи C-N амидного фрагмента. В настоящей работе мы изучили динамику этого процесса в растворе ДМСО- d_6 как экспериментально методами динамической спектроскопии ЯМР [10], так и теоретически в рамках подхода квантовой молекулярной динамики [19].

Перекрытие уширенных из-за обмена сигналов амидной группы с интенсивными ароматическими протонами вызывает непреодолимые трудности в количественной интерпретации этих динамических процессов. Чтобы обойти эти осложнения, в данной работе мы использовали дважды обогащенный изотопом бензамида **1**, меченый одновременно изотопом ^{15}N по амидной группе и дейтерием по бензольному кольцу.

Этот объект удобен тем, что в спектре ЯМР ^1H не проявляются интенсивные сигналы ароматических протонов, что позволяет исключить нежелательные систематические ошибки, которые неизбежны при обработке динамических экспе-

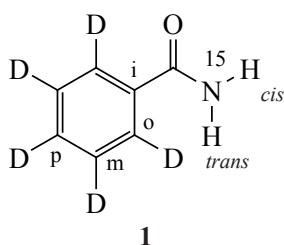


Рис. 1. Структура и нумерация атомов в соединении 1

риментов ЯМР недеутерированного соединения. Помимо этого, соединение **1** позволяет изучить аддитивность изотопных эффектов для параметров спектров ЯМР. Эти результаты могут быть использованы в дальнейшем для точной интерпретации новых экспериментальных данных в более сложных изотопомерах, содержащих много меток.

Синтез соединения **1** был осуществлён, исходя из $[^2\text{H}_5]$ бензойной кислоты (**2**) в соответствии со схемой 1. В качестве источника изотопной метки использовали ^{15}N -обогащённую аммониевую соль.

На первой стадии взаимодействием кислоты **2** с хлористым тионилем получен хлорангидрид **3** с выходом 69%. Ключевым этапом синтеза соединения **1** является взаимодействие хлорангидрида **3** с $[^{15}\text{N}]$ аммиаком в двухфазной системе вода/бензол. Условия проведения реакции и методика выделения целевого продукта отрабатывалась ранее на небогащенных соединениях [20]. Выход бензамида **1** составил 91%.

Расчитанная масса молекулярного иона $[M + \text{H}]^+$ целевого продукта 128.0886, экспериментальная масса 128.0887, что однозначно подтверждает изотопный состав целевого продукта (рис. 1). Помимо основного молекулярного иона, важную информацию несет сигнал с M/e 127.0912, Наблюдаемая разница в массах указывает на молекулярный ион $[M + \text{H}]^+$ $[^2\text{H}_5]$ бензамида, в котором отсутствие изотопной метки наблюдается на атоме азота, а не на одном из пяти атомов дейтерия. Из расчетов интегральной интенсивности молекулярных ионов степень изотопного обогащения на ато-

ме ^{15}N составляет 91.4%, что хорошо согласуется с изотопной чистотой использованного в работе сульфата аммония.

Для амидных протонов характерной особенностью является их неэквивалентность из-за частичной двойной связи между амидным атомом углерода и азотом. В небогащенном бензамиде эти сигналы дополнительно уширены за счёт влияния квадрупольного ядра ^{14}N . Введение изотопной метки ^{15}N позволило избавиться от эффектов квадрупольного уширения амидных протонов и провести их отнесение методами спектроскопии ЯМР высокого разрешения, что, в частности, позволяет корректно сравнить экспериментальные данные с результатами квантовохимических расчетов [21]. Подбор оптимальных условий при регистрации спектров ЯМР ^1H , позволил добиться необходимого разрешения в протонном спектре и в явном виде определить КССВ через две связи между протонами группы NH_2 бензамида: $^2J_{\text{HH}} -1.23$ Гц (рис. 2).

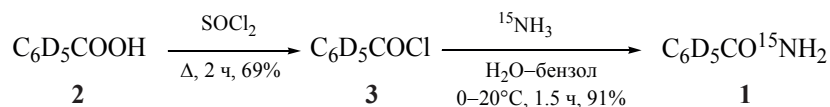
Соединение **1** содержит атомы дейтерия в ароматическом кольце, которые могут служить дополнительным источником информации о характере электронных эффектов молекулы. Имеющиеся экспериментальные данные [22] и теоретические оценки [23] показали, что времена релаксации дейтерия критически зависят от однородности плотности распределения заряда в зоне ядра дейтерия. При этом наличие существенной неоднородности сопровождается увеличением скорости релаксации квадрупольных ядер дейтерия. В настоящей работе мы измерили времена релаксации сигналов дейтерия бензольного кольца соединения **1** (разбавленный раствор в $\text{DMSO}-d_6$, 303 К) методом инверсия-восстановление [24].

Сигналы дейтерия D_o и D_m имеют близкие времена релаксации:

$$T_1(D_o) = 0.0787(4) \text{ с,}$$

$$T_1(D_m) = 0.0767(4) \text{ с.}$$

Схема 1



В то же время для дейтерия в *para*-положении время релаксации оказалось почти в два раза короче:

$$T_1(D_p) = 0.0453(6) \text{ с.}$$

Это может свидетельствовать о том, что навешенный карбамидной группой градиент электрического поля в области *para*-протона бензамида значительно больше, чем в позиции *орто*- и *мета*-протонов [22, 23].

Из литературных данных следует, что для ядер ^1H и ^{13}C замена водорода на дейтерий сопровождается эффектом дополнительного экранирования, или сильнопольным сдвигом сигналов [24–27]. Вызванные заменой водорода на дейтерий смещения химических сдвигов ^{13}C могут быть использованы для установления пространственной и электронной структуры соединений. Этот эффект в ряде ранних работ объясняли тем, что водород несколько более электроотрицателен, чем дейтерий [24]. Однако, по нашему мнению, механизм изотопных сдвигов не связан напрямую с распределением электронной плотности и требует более детального изучения.

Изотопные сдвиги, вызываемые заменой ядра ^{14}N на ^{15}N на текущий момент менее исследованы [28]. В связи с этим можно лишь отметить первичные изотопные эффекты в ^{15}N -обогащенных 2,4- или 2,5-дизамещенных триазолах [29]:

$$^1\Delta\delta\text{C}_2(^{14}\text{N}/^{15}\text{N}) = 22 \text{ млрд.д.}$$

$$^1\Delta\delta\text{C}_4(^{14}\text{N}/^{15}\text{N}) = 34 \text{ млрд.д.}$$

Для более детального изучения изотопных эффектов в произвольно замещенных тяжелыми изотопами водорода и азота производных бензамида были синтезированы ^{15}N бензамид (**4**) из бензойной кислоты и $^{15}\text{NH}_2$ и $^2\text{H}_5$ бензамид (**5**) из $^2\text{H}_5$ -бензойной кислоты и NH_2 (схема 1).

При анализе спектров ЯМР ^{13}C соединений **1**, **4** и **5** оказалось, что все сигналы атомов углерода в изотопмерах с тяжелыми изотопами смещены в более сильное поле по сравнению с незамещенным бензамидом. Это значит, что все наблюдаемые изотопные эффекты положительны. При этом наиболее сложная картина наблюдается для C_1 бензольного кольца и карбамидного углерода, поскольку на химические сдвиги этих атомов влияют замена как всех пяти атомов водорода бензольного кольца

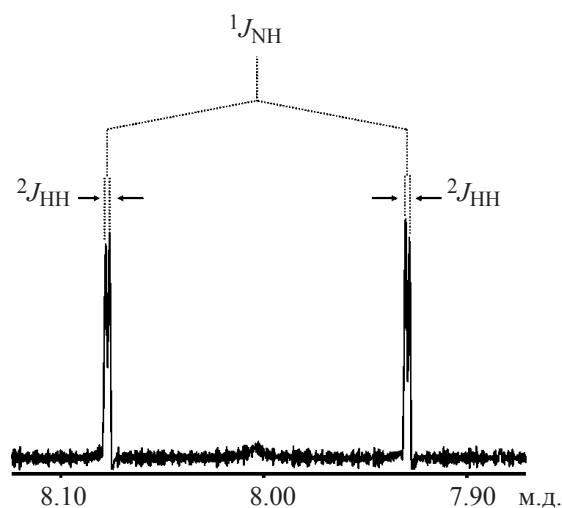


Рис. 2. Фрагмент спектра ЯМР ^1H соединения **1** (ДМСО- d_6 , 293 К, «Bruker AV-600»). Показана область протона H_{trans}

на дейтерий, так и $^{14}\text{N}/^{15}\text{N}$ амидной группы. При наличии нескольких разных изотопных меток в молекуле, каждая из них вносит свой вклад в суммарный изотопный химический сдвиг. Имеющиеся литературные данные показывают, что с увеличением числа связей между атомом углерода и положением изотопной метки изотопный химический сдвиг от замены водорода на дейтерий, как правило, монотонно уменьшается. И для карбамидного углерода в соединении **1** суммарный изотопный эффект замены всех протонов бензольного кольца на дейтерий оказывается сравнимым по величине с локальным эффектом замены ^{14}N на ^{15}N .

Для оценки значений изотопных химических сдвигов ^{13}C мы использовали в качестве внутреннего эталона [30] небогащенный бензамид, что позволяет избежать влияния температурных и концентрационных эффектов при привязке к эталонному сигналу постороннего вещества (см. таблицу).

Как видно из таблицы, изотопный химический сдвиг атомов углерода в соединении **1** с высокой точностью соответствует сумме эффектов, вызванных дейтерием и азотом. Таким образом, вклад атома азота в общий изотопный химический сдвиг для амидного углерода (первичный изотопный эффект) положителен и равен 14.67 млрд.д. Как и ожидалось, вторичный изотопный эффект также положителен, но гораздо менее значителен:

$$^2\Delta\delta\text{C}_i(^{14}\text{N}/^{15}\text{N}) = 0.88 \text{ млрд.д.}$$

Значения изотопных химических сдвигов ^{13}C (млрд.д.) соединений **1**, **4** и **5** относительно соответствующих сигналов необогащенного бензамида (ДМСО- d_6 , 303 К)

| Соединения | $C_{\text{C(O)}}$ | C_i | C_o | C_m | C_p |
|-------------------------------------------------------|-------------------|--------|------------|------------|------------|
| $[^2\text{H}_5, ^{15}\text{N}]$ бензамид (1) | 35.35 | 179.15 | 398.6 | 506.5 | 506.0 |
| $[^{15}\text{N}]$ бензамид (4) | 14.67 | 0.88 | ≤ 0.5 | ≤ 0.5 | ≤ 0.5 |
| $[^2\text{H}_5]$ бензамид (5) | 20.70 | 178.1 | 397.6 | 507.0 | 504.2 |

Замена изотопа азота ^{14}N на ^{15}N амидной группы практически не вносит вклад в изотопный химический сдвиг сигналов C_o , C_m и C_p .

В литературе для ряда монозамещенных ароматических соединений хорошо известна величина прямого изотопного эффекта дейтерия на атом углерода:

$$^1\delta\Delta\text{C}(\text{H/D}) = 280\text{--}310 \text{ млрд.д.}$$

В отличие от ядра ^{15}N , дейтерий оказывает значительное влияние на положение химического сдвига атомов углерода через две и три связи:

$$^2\Delta\delta\text{C}(\text{H/D}) = 75\text{--}110 \text{ млрд.д.}$$

$$^3\delta\Delta\text{C}(\text{H/D}) \leq 20\text{--}25 \text{ млрд.д.}$$

Таким образом, различное расположение пяти атомов дейтерия по отношению к атомам углерода бензольного кольца молекулы **1** достаточно сложным образом влияет на суммарные значения изотопных химических сдвигов. Так для атомов углерода C_m и C_p , изотопный химический сдвиг представляет собой сумму изотопного эффекта через одну связь $^1\delta\Delta\text{C}(\text{H/D})$ и двух эффектов через две связи $^2\delta\Delta\text{C}(\text{H/D})$, так как каждый из этих атомов углерода имеет два атома дейтерия, удаленные на две связи. В результате смещение для этих атомов происходит на величину от 506 до 507 млрд.д. Атом углерода C_o характеризуется наличием только одного дейтерия через две связи, и суммарный изотопный эффект определяется двумя главными членами, что дает более низкое значение изотопного химического сдвига:

$$\Delta\delta C_o(\text{H/D}) = 398.6 \text{ млрд.д.}$$

С помощью изотопных сдвигов можно сделать надежное отнесение, например, сигналов атомов углерода C_m и C_o в соединении **1**, что является весьма непростой задачей с использованием «обычных» методов. Эти сигналы весьма близки

как по относительной интенсивности, так и по величине химического сдвига. Однако значительная разница в величине изотопного химического сдвига в соединении **1**, может служить надежной опорной точкой при отнесении этих сигналов в спектре ЯМР ^{13}C .

Для углерода C_i из-за отсутствия первичного изотопного эффекта дейтерия суммарный изотопный химический сдвиг составляет значительно меньшую величину:

$$\Delta\delta C_i(\text{H/D}) = 165.4 \text{ млрд.д.}$$

Важной особенностью дейтерия является проявление так называемого отрицательного изотопного эффекта при большой степени удаленности от атома углерода: $^n\delta\Delta\text{C}(\text{H/D}) \leq 0$ млрд.д., $n \geq 4$. Отмечается, например, небольшой по модулю суммарный отрицательный изотопный эффект на карбоксильном атоме углерода в кислоте **2** [24]. Согласно полученным нами данным, в амиде **1** наблюдается суммарный положительный изотопный эффект от пяти атомов дейтерия на карбамидном атоме углерода:

$$\Delta\delta C_{\text{C(O)}}(\text{H/D}) = 20.7 \text{ млрд.д.}$$

Изотопное обогащение ^{15}N позволяет за разумное время регистрировать высокоинформативные двумерные спектры ЯМР ^{15}N HSQC бензамида в режиме спиновой развязки от азота. Для соединения **1** наблюдается узкий одиночный сигнал при -284.15 м.д. (ДМСО- d_6 , 303 К) относительно нитрометана в качестве внутреннего эталона. Новую информацию о природе химической связи в группе NH_2 бензамида мы получили из изотопных химических сдвигов ядер ^{15}N , которые вызывает замена атомов водорода на дейтерий бензольного кольца.

Для оценки этих тонких эффектов для ЯМР ^{15}N мы с высокой точностью измерили химические сдвиги ^{15}N бензамида **1** относительно не содер-

жащего дейтерия бензамида **4** с использованием двумерной спектроскопии ЯМР на узкой полосе частот.

На рис. 3 приведена область корреляции *цис*-амидного протона H_{cis} с азотом в двумерном эксперименте ЯМР ^{15}N HSQC для ^{15}N -обогащенных соединений **1** и **4** (смесь 1:1, моль/моль). Этот эксперимент проведен в режиме, выявляющем кросс-пики для ^{15}N соответствующий константе ССВ ^{15}N –Н азота с *цис*-амидным протоном через одну связь. Количественный анализ положения приведенных на этом рисунке частично перекрывающихся сигналов показал, что замещение всех пяти атомов водорода на дейтерий бензольного кольца вызывает достаточно сильное смещение в сильное поле сигнала ^{15}N :

$$\Delta\delta^{15}\text{N}(^2\text{H}/^1\text{H}) = -29.4 \text{ млрд.д.}$$

Соответствующий изотопный эффект для протонов имеет то же направление, но значительно меньше по модулю и составляет примерно -5.4 млрд. д. Следует отметить то, что разрешённость сигналов в двумерном спектре ЯМР выше, чем в проекциях на каждую из осей и то, что данный эффект наблюдался только для *цис*-протона амидной группы. Это очевидно свидетельствует о том, что взаимное расположение места изотопического замещения и ядра-детектора может напрямую влиять на величину изотопного химического сдвига.

В спектре ЯМР ^1H соединения **1** наблюдаются интенсивные сигналы протонов амидной группы. Общее обогащение бензольного кольца дейтерием по данным масс-спектрометрии составляет 99.2%.

Сигналы остаточных протонов ароматического кольца проявляются в виде уширенных триплетов для остаточных *орто*-протонов (8.10 м.д., соотношение интенсивностей компонент 1:1:1) и квинтетов для остаточных *мета*- и *пара*-протонов (7.46 и 7.53 м.д., соотношение интенсивностей компонент 1:2:3:2:1). Мультиплетность сигналов остаточных протонов определяется, главным образом, КССВ $^3J_{\text{HD}}$ с соседними атомами дейтерия (от 0.95 до 1.11 Гц), а быстрая квадрупольная релаксация дейтерия вызывает дополнительное уширение и даже частичное слияние линий, подробнее см. [31]. Степень обогащения для протонов H_{oo} и H_m

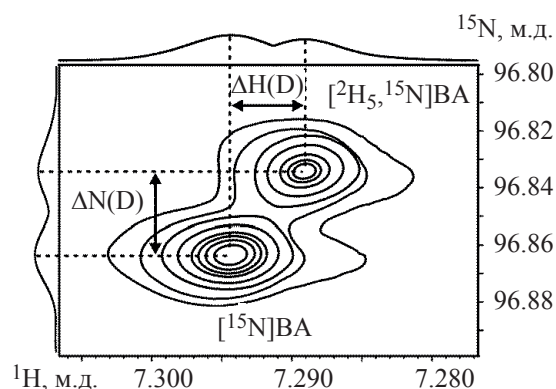


Рис. 3. Фрагмент двумерного спектра ЯМР ^{15}N HSQC смеси (1:1, моль/моль) амидов **1** ($[^2\text{H}_5, ^{15}\text{N}]\text{BA}$) и **4** ($[^{15}\text{N}]\text{BA}$). (ДМСО- d_6 , 303 К, Bruker AV-600)

составляет 99.6%, а для H_p 99.2%, каждый из них занимает компактный диапазон частот и легко опознаётся в спектре ЯМР ^1H как по его положению, так и по мультиплетности (рис. 4). Существенно для настоящего исследования то, что наличие этих остаточных сигналов протонов бензольного кольца не мешает последующей обработке динамических спектров ЯМР амидных протонов.

Одна из основных задач настоящей работы состояла в количественной характеристике молекулярной динамики бензамида как на основании экспериментальных данных для раствора в диметилсульфоксиде, так и на основании результатов моделирования методами квантовой молекулярной динамики.

При вращении вокруг амидной связи пропадает энергетически выгодное перекрывание неподеленной электронной пары азота с карбонильным атомом углерода, что приводит к возникновению барьера вращения. На примере формамида исследовано влияние растворителя на барьер обмена протонов амидной группы. Оценки величины этого барьера имеют близкие значения для растворов формамида в серии полярных растворителей. Значения свободной энергии активации в воде, ДМСО и в чистой жидкости составляют 18.2 (0.1), 17.8 (0.1) и 18.0 (0.1) ккал/моль, соответственно [32]. Следует, однако, отметить, что приведенные данные оценены по температуре коллапса сигналов, которая для процесса каждом новом растворителе своя. Строго говоря, эти данные справедливы лишь для сравнения в очень ограниченном темпе-

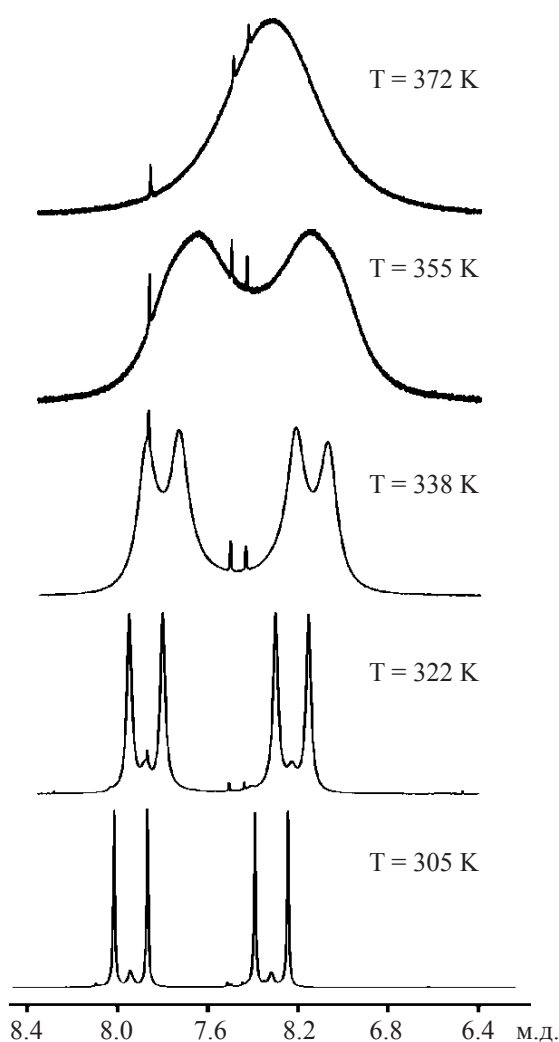


Рис. 4. Характерные точки температурной зависимости сигналов амидных протонов в спектрах ЯМР ^{15}N соединения **1**

ратурном диапазоне. Тем не менее, этим методом получена оценка параметров динамики вращения амидных групп в серии соединений [14, 33].

Для определения барьера вращения изучаемого бензамида, нами использовался метод динамической спектроскопии ЯМР [10]. Как отмечалось ранее, при вращении вокруг амидной связи происходит обмен неэквивалентных амидных протонов, в свою очередь, динамические спектры ЯМР чувствительны к скорости этого обмена и обеспечивают хорошо зарекомендовавший себя способ извлечения кинетических параметров с помощью экспериментов ЯМР с вариацией температуры [10, 34].

Наличие ядра ^{15}N позволяет получить сигналы с хорошим разрешением ввиду отсутствия квадрупольного уширения от ядра ^{14}N . Так при температуре 293 К амидные протоны соединения **1** проявляются в виде хорошо разрешенных дублет дублетов с КССВ. Это позволяет надежно определить значения химического сдвига амидных протонов. С увеличением температуры происходит уширение сигналов амидных протонов, а при температуре 372 К происходит их слияние (коллапс) в один широкий пик (рис. 4).

Для каждого из амидных протонов H_{trans} и H_{cis} наблюдается линейная температурная зависимость химического сдвига, которая описывается соотношениями (1) и (2), соответственно:

$$\delta(\text{H}_{cis}) = -0.0039T + 9.1436 \pm 0.01061 \quad (1),$$

$$\delta(\text{H}_{trans}) = -0.0055T + 8.9786 \pm 0.01127 \quad (2),$$

где $\delta(\text{H})$ – химические сдвиги в м.д. и T – абсолютная температура.

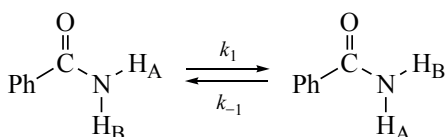
Как видно из приведенных уравнений, оба изученных химических сдвига протонов смещаются в сильное поле при увеличении температуры, причем химический сдвиг протона H_{trans} примерно в 1.4 раза более чувствителен к температурным изменениям, чем сдвиг H_{cis} . Анализ подобных зависимостей позволяет предсказать значения химического сдвига при абсолютном нуле температуры, поскольку эти значения могут быть использованы для сравнения с расчетными значениями.

Вращение группы NH_2 в бензамиде является примером симметричного двухпозиционного обмена [10, 16]. Энергия активации Гиббса при температуре коалесценции может быть рассчитана с помощью соотношения (3) [32]:

$$\Delta G^\ddagger = RT_c(22.96 + \ln \frac{T_c}{\delta_v}) \quad (3),$$

где R – универсальная газовая постоянная, параметры T_c – температура коалесценции (в нашем случае 367 К) и δ_v – разница частот обменивающихся сигналов ЯМР (371 Гц). Для соединения **1** мы получили этим методом значение ΔG^\ddagger , равное 16.8(0.8) кДж/моль, или 16.7(0.2) ккал/моль. Это значение несколько выше, чем для формамида [32]. Такое отличие может быть обусловлено тем, что в данной модели не учитывается влияние рас-

Схема 2



щеплений линий в соединении **1** за счет больших КССВ с ядром ^{15}N .

Ранее такой метод широко применялся при описании заторможенного внутреннего вращения в серии родственных амидов [14, 33] и может служить полезной информацией на ранних стадиях исследования, поскольку во многих случаях достаточно получить качественную характеристику скорости реакции без использования ресурсоемких экспериментов динамического ЯМР. Количественную меру скорости динамического процесса обеспечивает анализ полной формы линии вовлеченных в обмен сигналов ЯМР в достаточно широком диапазоне варьруемой температуры [10].

Хорошо известно, что в используемом нами методе обработки динамических спектров ЯМР по полной форме линии неопределенность задания фактора ширины линии может вносить значительную систематическую ошибку для оценки скорости обмена в низкотемпературной области. Такая проблема может возникнуть из-за того, что определенное при медленных скоростях обмена значение T_2 может сильно меняться на большом диапазоне температуры, например, из-за неучтенных процессов сольватации или из-за того, что оценка времени релаксации T_2 может содержать случайные ошибки из-за ограниченности выборки. Необходимо отметить, что вблизи от точки коалесценции нельзя точно определить положение сигналов, поэтому при использовании этого подхода следует предварительно изучить зависимость химических сдвигов обеих обменивающихся форм на достаточно широком диапазоне температуры.

Цифровую обработку температурной зависимости формы линии амидных протонов соединения **1** проводили с помощью программного комплекса DNMRD5 отдельно для каждого значения температуры. На завершающем этапе температурную зависимость константы скорости реакции анализировали с использованием уравнения Эйринга теории переходного состояния. Стандартная эн-

тропия активации ΔS^\ddagger равна 1.49 ккал/моль·К, что соответствует изменению энтропии при переходе из начального состояния системы в активированный комплекс. Значение энергии активации E_a составляет 16.6 ккал/моль. Энтальпия активации ΔH^\ddagger равна 15.93 ккал/моль. Полученные термодинамические величины могут быть использованы в качестве опорных значений при сравнении барьеров вращения в схожих системах, а также при расчете методами квантовой молекулярной динамики.

Теоретическое описание динамической структуры бензамида основано на предположении, что она определяется двумя основными структурными факторами: вращением группы NH_2 вокруг связи $\text{C}(\text{O})\text{--N}$ (угол ψ) и вращением карбамидной группы в целом относительно бензольного кольца (угол ϕ), (рис. 5). Здесь и в дальнейшем, нулевое значение для угла ϕ ($\text{C}^6\text{C}^7\text{O}$) соответствует плоской ориентации карбонила с *cis* ориентацией H_6 и атома кислорода, а для угла ψ ($\text{C}^1\text{C}^7\text{NH}_2^{\text{trans}}$) – плоской конфигурации карбамидной группы.

Это предположение основано на том, что в основном состоянии как атом азота, так и атом углерода карбонильной группы должны находиться в состоянии гибридизации sp^2 . Этому способствует сопряжение карбонильной группы как с π -системой бензольного кольца, так и с неподеленной парой азота. Проведенные нами квантовомеханический расчет основного состояния бензамида в приближении MP2 с базисными функциями aug-cc-pVTZ [35, 36], в целом, подтвердил это предположение. Однако, эта конфигурация молекулы оказалась не точкой минимума энергии, а седловой точкой.

На следующем этапе мы провели серию расчетов (в том же приближении MP2 с базисными

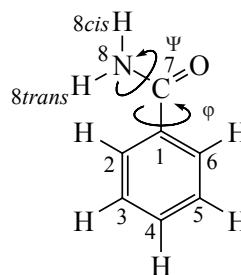


Рис. 5. Направления главных осей заторможенного внутреннего вращения в бензамиде (углы ψ и ϕ)

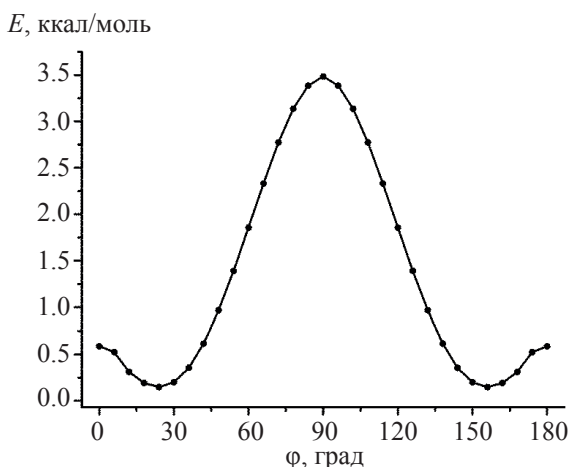


Рис. 6. Сечение поверхности потенциальной энергии бензамида как функция двугранного угла φ при фиксировании плоской геометрии карбамидной группы

функциями aug-сс-pVTZ) с полной оптимизацией энергии молекулы со сканированием двугранного угла φ с шагом 6° при фиксировании плоской геометрии аминогруппы. Сечение поверхности потенциальной энергии бензамида как функция двугранного угла φ приведено на рис. 6. Минимальное значение энергии бензамида достигается для значения двугранного угла φ равного 24° . Анализ геометрии этой структуры показал, что отклонение от плоской формы вызваны стерическим отталкиванием *орто*-протонов бензольного кольца и атома водорода H_{trans}^8 аминогруппы. Аналогичный эффект наблюдался ранее для стирола [37] и бензальдегида [38].

Как и следовало ожидать, это сечение потенциала достигает максимального значения 3.5 ккал/моль в конфигурации, для которой плоскость карбамидной группы отроgonальна плоскости бензольного кольца (угол φ равен 90°). Действительно, в этой конфигурации совершенно отсутствует сопряжение электронных систем карбамидной группы и бензольного кольца.

Значительно более сложную картину представляет процесс заторможенного вращения аминогруппы вокруг связи C^7-N^8 . Для этого мы воспользовались аналогичной процедурой, как и в предыдущем случае, но сканировали угол ψ тоже с шагом 6° . При этом был зафиксировано значение двугранного угла φ так, чтобы оба сечения сопрягались в точке $\varphi = 24^\circ$. Результат оказался нежид-

анным. Уже на самых начальных стадиях процесса наблюдается нарушение плоскостности координационной сферы аминогруппы, которое монотонно усиливается по мере удаления от исходной точки и достигает максимальной степени, когда достигается конфигурация характерная для sp^3 -гибридизации азота. Неподделенная электронная пара занимает при этом направление в сторону одной из вершин тетраэдра. При этом наблюдаются два максимума потенциала, в которых неподделенная пара азота находится в плоскости сопряженного с бензольным кольцом карбонила, но направлена либо в сторону бензольного кольца (конфигурация *син*), либо в сторону атома кислорода (конфигурация *анти*). Очевидно, что сближение неподделенной пары электронов с несущим избыточный отрицательный заряд атомом кислорода в конфигурации *анти* вызывает дестабилизацию энергии по сравнению с конфигурацией *син*. Значения потенциальной энергии в этих точках сечения потенциала равны 18.3 и 14.2 ккал/моль, соответственно. Следует отметить, что графическое изображение сечений поверхности потенциальной энергии как функции двугранного угла ψ оказывается излишне сложным из-за того, что в ходе процесса изменяется конфигурация аминогруппы. Значительно лучше в данном случае в качестве аргумента использовать значение координаты реакционного пути, значения которой определяются совокупностью перемещений всех атомов динамической системы, подробнее см. [39]. Сечение поверхности потенциальной энергии заторможенного внутреннего вращения группы NH_2 вокруг связи $C(O)-N$ бензамида как функция координаты реакционного пути представлено на рис. 7.

Как следует из приведенных данных, этот процесс тоже является циклическим. Минимальное значение энергии соответствует плоской конфигурации карбамидного фрагмента, но плоскость карбамидного фрагмента повернута относительно плоскости бензольного кольца на угол $\varphi = 24^\circ$. При прохождении молекулярной системы через каждый из двух барьеров происходит химический обмен протонов, помеченных символами А и В. Преодоление барьера, соответствующего конфигурации *син* для значения координаты реакционного пути равном $15.7 \text{ Б(а.е.м)}^{1/2}$ требует значительно меньшей энергии активации, чем для барьера, со-

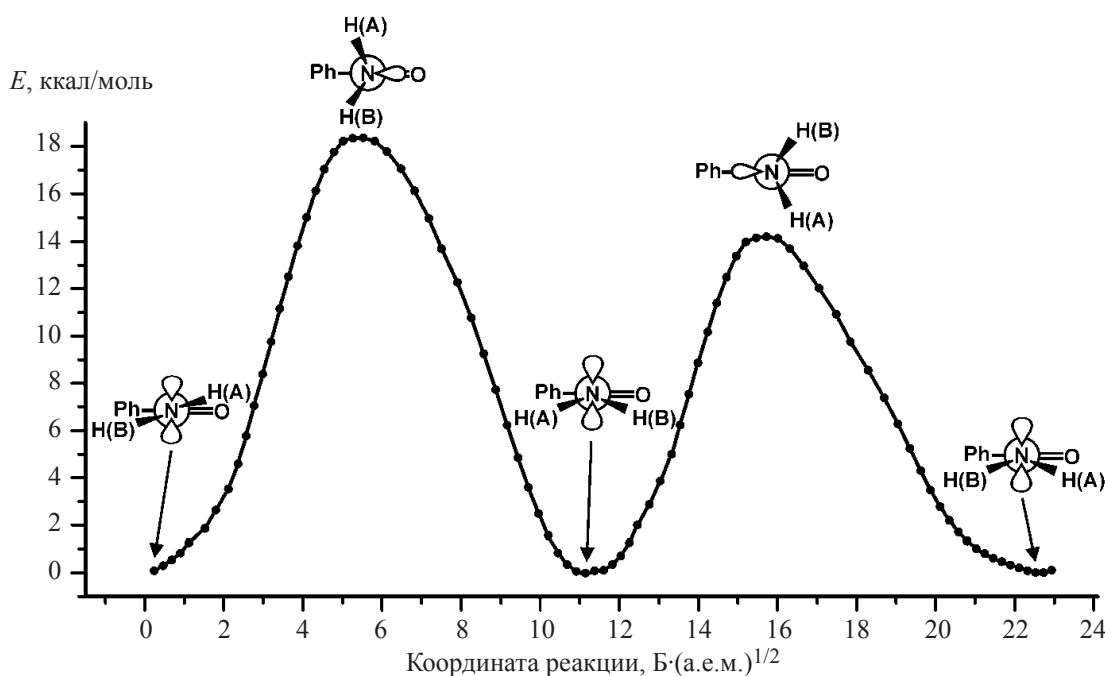


Рис. 7. Сечение поверхности потенциальной энергии заторможенного внутреннего вращения группы NH_2 вокруг связи $\text{C}(\text{O})\text{-N}$ бензамида как функция координаты реакции с фиксацией двугранного угла φ (см. текст)

ответствующего конфигурации *анти*. Поэтому реакция обмена протонов амидной группы должна пойти именно по этому маршруту. Таким образом, рассчитанное значение энергии активации составляет 14.2 ккал/моль, что несколько ниже экспериментального значения. По нашему мнению, это различие может быть обусловлено эффектами среды.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

В работе использовали реагенты и дейтерированные растворители фирм: «Aldrich», «Deutero GmbH» и «Merck». Бензол, хлористый метилен, этанол, гексан подвергали предварительной очистке перед введением в реакции или для отчистки продуктов; хлористый тионил, гидроксид натрия, бензойная кислота- d_5 (Aldrich, изотопная чистота 99%), хлороформ- d (Merck, изотопная чистота 99.8%), ДМСО- d_6 (Aldrich, изотопная чистота 99.8%) использовались без дополнительной очистки.

В качестве источника изотопной метки ^{15}N использовали $(^{15}\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ фирмы «ИЗОТОП» с заявленной изотопной чистотой по азоту ^{15}N 96%. Точные измерения интенсивностей сигналов в спектрах ЯМР и данными масс-спектральных измерений продуктов, показали, что степень изотоп-

ного обогащения продуктов по азоту находится в диапазоне 91.5–92.0%.

Спектры ЯМР ^1H , ^{13}C , ^{15}N и двумерные спектры HSQC ^{13}C и ^{15}N регистрировали в ДМСО- d_6 на спектрометре ЯМР «Bruker AV-600» с рабочими частотами для ядер ^1H , ^{13}C , ^{15}N 600, 150.92 и 60.67 МГц, соответственно, при различных температурах с параметрами, приведенными в [40–43]. В эксперименте ^{15}N -HSQC для определения относительных изотопных сдвигов использовали узкие полосы частот и параметр $D_6 = 0.03$ Гц, см. [44])

Оценку времени релаксации дейтерия проводили при температуре 303 К с использованием метода инверсия-восстановление [26]. Регистрация экспериментов ЯМР ^2H проводилась, с равномерно распределенной в логарифмической шкале варьируемой задержкой D2 в диапазоне от 0.01 до 0.5 с.

Динамические ^1H эксперименты проводили на образце обогащенного бензамида в растворе ДМСО- d_6 с концентрацией 57 ммоль/л в диапазоне температур 305–372 К с шагом в 5–7 К. Перед измерением спектров ЯМР термостатирование образца проводили не менее 45 мин. Температура откалибрована согласно калибровочным кривым,

полученным по сигналу 100% этиленгликоля согласно [45]. Обработку массива спектров ЯМР ^1H проводили с помощью программы DNMRD5 [6, 46].

Масс-спектр высокого разрешения для синтезированного [$^2\text{H}_5$, ^{15}N]BA был зарегистрирован на спектрометре Sciex TripleTOF 5600+.

[$^2\text{H}_5$]Бензоилхлорид (3). Раствор 3.92 г (30.8 ммоль) кислоты **2** в 5.2 мл (71.6 ммоль) тионилхлорида кипятили с обратным холодильником в течение 2.0 ч. Затем в реакционную смесь добавляли небольшое количество бензола 0.5 мл и отгоняли избыток тионилхлорида в вакууме при нагревании. Очистку проводили перегонкой в вакууме 91–92°C (20 торр). Выход 3.10 г (69%), бесцветная жидкость с резким запахом. Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 128.45 т (2C, C_m , $^1J_{\text{CD}}$ 24.9 Гц), 131.01 т (2C, C_o , $^1J_{\text{CD}}$ 25.1 Гц), 133.17 (C_i), 134.79 т (C_p , $^1J_{\text{CD}}$ 24.6 Гц), 168.35 (C_{CO}).

[$^2\text{H}_5$, ^{15}N]Бензамид (1). Синтез проводили согласно методики, подробно описанной в работе [20] исходя из 1.41 г (10.51 ммоль) ($^{15}\text{NH}_4$) $_2\text{SO}_4$ и 3.31 г (22.76 ммоль) свежеперегнанного хлорангидрида **3**. Выход 1.21 г (91%), белые кристаллы с т.пл. 128–130°C (EtOH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 7.32 д.д (1H, H_{cis} , $^1J_{\text{HN}}$ 87.7, $^2J_{\text{HN}}$ –1.2 Гц), 7.94 д.д (1H, H_{trans} , $^1J_{\text{HN}}$ 88.5, $^2J_{\text{HN}}$ –1.2 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 127.09 т (2C, C_o , $^1J_{\text{CD}}$ 24.5 Гц), 127.73 т (2C, C_m , $^1J_{\text{CD}}$ 24.6 Гц), 130.73 т (C_p , $^1J_{\text{CD}}$ 24.1 Гц), 134.16 д (C_i , $^2J_{\text{CN}}$ 8.1 Гц), 169.94 д (C_{CO} , $^1J_{\text{CN}}$ 15.9 Гц). Спектр ЯМР ^{15}N , δ , м.д.: –284.15 уш.с (NH_2). Найдено, m/z : 128.0887 [$M + \text{H}$] $^+$. $\text{C}_7\text{H}_5\text{H}_2^{15}\text{NO}$. Вычислено, m/z : 128.0886.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Синтезирован дважды обогащенный [$^2\text{H}_5$, ^{15}N] бензамид и исследована его динамическая структура бензамида, которая определяется двумя независимыми факторами: заторможенным внутренним вращением как NH_2 -группы вокруг связи $\text{C}(\text{O})\text{--N}$, так и карбамидной группы в целом относительно бензольного кольца. Анализ температурной зависимости спектров ЯМР ^1H этого соединения позволил получить точные параметры вращения группы NH_2 вокруг связи $\text{C}(\text{O})\text{--N}$. Экспериментальные данные хорошо соответствуют результатам прове-

денных расчетов с использованием методов квантовой молекулярной динамики.

БЛАГОДАРНОСТИ

АКШ благодарит фонд AvH за поддержку, ВАЧ благодарит Химический факультет МГУ (проект ХИМОМЕТ-2020).

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Станишевский Владислав Витальевич, ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-5955-8233>

Шестакова Алла Константиновна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2252-6914>

Чертков Вячеслав Алексеевич, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8699-5894>

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ганина Т.А., Чертков В.А. *ЖОрХ*. **2019**, *55*, 411–419. [Ganina T.A., Chertkov V.A. *Russ. J. Org. Chem.* **2019**, *55*, 354–361.] doi 10.1134/S107042801903014X
2. Leskowitz G.M., Ghaderi N., Olsen R.A., Pederson K., Hatcher M.E., Mueller L.J. *J. Phys. Chem. A*. **2005**, *109*, 1152–1158. doi 10.1021/jp0460689
3. Koz'minykh V.O. *Pharm. Chem. J.* **2006**, *40*, 8–17. doi 10.1007/s11094-006-0048-0
4. Wong M.W., Wiberg K.B. *J. Phys. Chem.* **1992**, *96*, 668. doi 10.1021/jp304300n
5. Ustynyuk Yu.A., Zhokhova N.I., Gloriovov I.P., Matveev P.I., Evsiunina M.V., Lempert P.S., Pozdeev A.S., Petrov V.G., Yatsenko A.V., Tafeenko V.A., Nenajdenko V.G., *Int. J. Mol. Sci.* **2022**, *23*, 15538. doi 10.3390/ijms232415538
6. Palyulin V.A., Emets S.V., Chertkov V.A., Kasper C., Schneider H-Y. *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 3479–3482.
7. Stewart W.E., Siddall T.H. III. *Chem. Rev.* **1970**, *70*, 517–551. doi 10.1021/cr60267a001
8. Coursindel T., Farran D., Martinez J., Dewynter G. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 906–909. doi 10.1016/j.tetlet.2007.11.159
9. Shestakova T.S., Shenkarev Z.O., Deev S.L., Chupakhin O.N., Khalymbadzha I.A., Rusinov V.L., Arseniev A.S. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 6975–6982. doi 10.1021/jo4008207
10. Sandström J. *Dynamic NMR Spectroscopy*. New York: Academic Press. **1982**.

11. Bagchi B., Jana B. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 1936–1954. doi 10.1039/b902048a
12. Lopez J.C., Alonso J.L., Pena I., Vaquero V. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2010**, *12*, 14128–14134. doi 10.1039/c0cp00665c
13. Kubica D., Molchanov S., Gryff-Keller A. *J. Phys. Chem. A.* **2017**, *121*, 1842–1849. doi 10.1021/acs.jpca.7b00144
14. Perrin C.L., Nielson J.B. *Annu. Rev. Phys. Chem.* **1997**, *48*, 511. doi 10.1146/annurev.physchem.48.1.511
15. Kamorin D.M., Rumyantsev M., Kazantsev O.A., Sivokhin A.P., Kamorina S.I. *J. Appl. Polym. Sci.* **2017**, *134*, 44412. doi 10.1002/app.44412
16. Aitken R.A., Smith M.H., Wilson H.S. *J. Mol. Struct.* **2016**, *1113*, 171–173. doi 10.1016/j.molstruc.2016.02.030
17. Loening M.N., Keeler J., Morris G.A. *J. Magn. Reson.* **2001**, *153*, 103–112. doi 10.1006/jmre.2001.2423
18. Evans R., A. Hernandez-Cid A., Poggetto G.D., Vesty A., Haiber S., Morris G.A., Nilsson M. *RSC Adv.* **2017**, *7*, 449–452. doi 10.1039/c6ra26144b
19. Shimanski S., Bernatowicz P. *Classical and Quantum Molecular Dynamics in NMR Spectra*. Cham: Springer. **2018**. doi 10.1007/978-3-319-90781-9
20. Stanishevskiy V.V., Shestakova A.K., Chertkov V.A. *Appl. Magn. Reson.* **2022**, *53*, 1693–1713. doi 10.1007/s00723-022-01503-w
21. Abraham R.J., Griffiths L., Perez M. *Magn. Reson. Chem.* **2013**, *51*, 143–155.
22. Leshcheva I.F., Torocheshnikov V.N., Sergeyev N.M., Chertkov V.A., Khlopkov V.N. *J. Magn. Reson.* **1991**, *94*, 1–8. doi 10.1016/0022-2364(91)90289-6
23. Levitt M.H. *Spin Dynamics*. New York: Wiley. **2005**.
24. Berger S. *NMR Basic Principles and Progress.* **1990**, *22*, 1–29.
25. Hansen P.E. *Prog. Nucl. Magn. Reson. Spectrosc.* **2020**, *120*, 109–117. doi 10.1016/j.pnmrs.2020.08.001
26. Dziembowska T., Hansen P.E., Rozwadowskia Z. *Prog. Nucl. Magn. Reson. Spectrosc.* **2004**, *45*, 1–29. doi 10.1016/j.pnmrs.2004.04.001
27. Roznyatovsky V.A., Sergeyev N.M., Chertkov V.A. *Magn. Reson. Chem.* **1991**, *29*, 304–307. doi 10.1002/mrc.1260290404
28. Pietrzak M., Benedict C., Gehring H., Daltrozzo E., Limbach H.H. *J. Mol. Struct.* **2007**, *844–845*, 222–231. doi 10.1016/j.molstruc.2007.04.023
29. Guzzo T., Aramini A., Lillini S., Nepravishta R., Paci M., Topai A. *Tetrahedron Lett.* **2015**, *56*, 4455–4458. doi 10.1016/j.tetlet.2015.05.084
30. Hansen P.E. *Ann. Rep. NMR Spectrosc.* **1983**, *15*, 105–234.
31. Leshcheva I.F., Torocheshnikov V.N., Sergeyev N.M., Chertkov V.A., Khlopkov V.N. *J. Magn. Reson.* **1991**, *94*, 9–19. doi 10.1016/0022-2364(91)90290-a
32. Taha A., True N. *J. Phys. Chem. A.* **2000**, *104*, 2985–2993. doi 10.1021/jp993915c
33. Gamov G.A., Aleksandriiskii V.V., Sharmin V.A. *J. Mol. Liq.* **2017**, *231*, 238–241. doi 10.1016/j.molliq.2017.01.078
34. Olsen R.A., Liu L., Ghaderi N., Johns A., Hatcher M.E., Mueller L.J. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 10125. doi 10.1021/ja028751j
35. Frisch M.J., Trucks G.W., Schlegel H.B., Scuseria G.E., Robb M.A., Cheeseman J.R., Scalmani G., Barone V., Mennucci B., Petersson G.A., Nakatsuji H., Caricato M., Li X., Hratchian H.P., Izmaylov A.F., Bloino J., Zheng G., Sonnenberg J.L., Hada M., Ehara M., Toyota K., Fukuda R., Hasegawa J., Ishida M., Nakajima T., Honda Y., Kitao O., Nakai H., Vreven T., Montgomery J.A., Jr., Peralta J.E., Ogliaro F., Bearpark M., Heyd J.J., Brothers E., Kudin K.N., Staroverov V.N., Kobayashi R., Normand J., Raghavachari K., Rendell A., Burant J.C., Iyengar S.S., Tomasi J., Cossi M., Rega N., Millam J.M., Klene M., Knox J.E., Cross J.B., Bakken V., Adamo C., Jaramillo J., Gomperts R., Stratmann R.E., Yazyev O., Austin A.J., Cammi R., Pomelli C., Ochterski J.W., Martin R.L., Morokuma K., Zakrzewski V.G., Voth G.A., Salvador P., Dannenberg J.J., Dapprich S., Daniels A.D., Farkas O., Foresman J.B., Ortiz J.V., Cioslowski J., Fox D.J. *Gaussian 09W*, Revision A.02, Gaussian, Inc., Wallingford. **2009**
36. Foresman J.B., Frisch A. *Exploring Chemistry with Electronic Structure Methods*. Pittsburgh: Gaussian Inc. **1996**.
37. Ganina T.A., Cheshkov D.A., Chertkov V.A. *Russ. J. Org. Chem.* **2017**, *53*, 12–23. doi 10.1134/S1070428017010043
38. Godunov I.A., Bataev V.A., Abramnikov A.V., Pupyshev V.I. *J. Phys. Chem. A.* **2014**, *118*, 10159. doi 10.1021/jp509602s
39. Ganina T.A., Chertkov V.A. *Russ. J. Org. Chem.* **2016**, *52*, 489–498. doi 10.1134/S1070428016040023
40. Chertkov V.A., Shestakova A.K., Davydov D.V. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2011**, *47*, 45–54. doi 10.1007/s10593-011-0718-z
41. Uvarov V.A., Chertkov V.A., Sergeyev N.M. *J. Chem. Soc. Perkin. Trans. 2.* **1994**, *2*, 2375–2378. doi 10.1039/P29940002375

42. Morgan W.D., Birdsall B., Nieto P.M., Gargaro A.R., Feeney J. *Biochemistry*. **1999**, *38*, 2127–2134. doi 10.1021/bi982359u
43. Williamson R.T., Buevich A.V., Martin G.E. *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 3365–3366. doi 10.1016/j.tetlet.2014.04.060
44. Berger S., Braun S. *200 and more NMR Experiments*. Oxford, Weinheim: Wiley. **2014**.
45. Claridge T.D.W. *High-resolution NMR Techniques in Organic Chemistry. Tetrahedron Organic Chemistry Series*. Oxford: Elsevier. **2009**, *27*.
46. Reutov O.A., Barinov I.V., Chertkov V.A., Sokolov V.I. *J. Organomet. Chem.* **1985**, *297*, C25–C29. doi 10.1016/0022-328X(85)80443-5

Dynamic Structure of Organic Compounds in Solution According to NMR Data and Quantum Mechanical Calculations: IV. Benzamide

V. V. Stanishevskiy^a, A. K. Schestakova^b, and V. A. Chertkov^{a,*}

^a Department of Chemistry, Lomonosov Moscow State University, Leninskie gory, 1/3, Moscow, 119991 Russia

^b State Scientific Research Institute of Chemistry and Technology of Organoelement Compounds, Moscow, sh. Entuziastov, 38 105118 Russia

*e-mail: vchertkov@hotmail.com

Received April 28, 2023; revised May 10, 2023; accepted May 11, 2023

To study the structure and dynamics of nitrogen-containing compounds, NMR parameters with directly involved nitrogen can provide valuable structure information. However, this information can only be obtained using ¹⁵N-enriched compounds due to low natural abundance of ¹⁵N and extremely short relaxation of ¹⁴N nuclei. For synthesis of these compounds from ¹⁵N-ammonium salts, ¹⁵N-enriched benzamides often used as intermediates. In the present work, we study the dynamic structure of benzamide caused by two independent factors: hindered internal rotation of the NH₂ group around the C(O)–N bond and the amide group as a whole relative to the benzene ring. This deeper knowledge of mechanism and parameters of these processes in amides is important for meaningful interpretation and prediction of the biological activity of aromatic amides in living systems, the strength and conformation of its supramolecular complexes with lanthanide and actinide ions. Double enriched [²H₅, ¹⁵N]benzamide was synthesized to avoid unwanted superposition of intense aromatic multiplet on the amide signals in the ¹H NMR spectra. In the ¹H spectrum of this compound observed only intense signals of amide protons, which allowed accurate quantitative characterization of the parameters of the dynamic processes under study. The experimental data obtained is in good agreement with our results of simulation by quantum molecular dynamics techniques.

Keywords: benzamide, ¹⁵N NMR, dynamic structure, ¹⁵N enriched synthesis, amide group, dynamic NMR spectra