

МОСКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕИТ
имени М. В. ЛОМОНОСОВА

На правах рукописи

Станишевский Владислав Витальевич

Актуальные проблемы спектроскопии ЯМР ^{15}N

1.4.3. Органическая химия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Москва – 2024

Диссертация подготовлена на кафедре органической химии Химического факультета МГУ имени М. В. Ломоносова.

Научный руководитель: Чертков Вячеслав Алексеевич

доктор химических наук

**Официальные
оппоненты:**

Польшаков Владимир Иванович, доктор химических наук, ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», Факультет фундаментальной медицины, лаборатория магнитной томографии и спектроскопии, ведущий научный сотрудник

Трушков Игорь Викторович, доктор химических наук, доцент, ФГБУН «Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН», заведующий лабораторией направленной функционализации органических молекулярных систем

Палюлин Владимир Александрович, кандидат химических наук, старший научный сотрудник, ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», Химический факультет, кафедра медицинской химии и тонкого органического синтеза, НИЛ медицинской химии, ведущий научный сотрудник

Защита диссертации состоится «30» октября 2024 г. в 12.30 часов на заседании диссертационного совета МГУ.014.1 Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова по адресу: 119991, Москва, ГСП-1, Ленинские горы, д.1, стр.3, Химический факультет МГУ, аудитория 446.

E-mail: maloshitskaya@org.chem.msu.ru

С диссертацией можно ознакомиться в отделе диссертаций научной библиотеки МГУ имени М.В. Ломоносова по адресу: г. Москва, Ломоносовский проспект, д. 27 и на портале: <https://dissovet.msu.ru/dissertation/3133>

Автореферат разослан «__»

Ученый секретарь
диссертационного совета,
кандидат химических наук
Малошицкая



О.А.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования. Настоящая работа является частью проводимых на кафедре органической химии систематических исследований структуры и свойств органических соединений. Особый интерес представляют азотсодержащие соединения благодаря исключительной важности знания их физических и химических свойств, для понимания механизмов поведения живых систем и создания новых лекарственных препаратов. Существенную информацию о структуре и свойствах органических соединений дает спектроскопия ЯМР. Для азотсодержащих соединений естественный интерес представляет магнитные свойства ядер азота. Основным изотопом азота является квадрупольное ядро ^{14}N . Сигналы в спектрах ЯМР ^{14}N из-за квадрупольных свойств этих ядер могут иметь короткие времена релаксации T_1 , что делает эти спектры малоинформативными. Напротив, минорный изотоп ^{15}N имеет спин $\frac{1}{2}$ и приемлемые для регистрации спектров ЯМР времена релаксации, однако на природном содержании (0.38%) в спектрах ЯМР ^1H и ^{13}C соответствующие сателлитные сигналы оказываются, как правило, слишком слабыми для того, чтобы извлечь информацию о величинах КССВ с участием ^{15}N . Использование ^{15}N меченых соединений позволяет получить принципиально новую спектроструктурную информацию.

В настоящей работе синтезирован ряд модельных ^{15}N -обогащенных соединений и проведен анализ их спектров ЯМР с целью извлечения точных и надежных параметров спектров ЯМР ^{15}N и параметров молекулярной динамики в этих системах. Актуально создание на этой базе новых методов получения информации о структуре и свойствах азотсодержащих соединений.

Степень разработанности темы. К настоящему времени в литературе достаточно широко представлены синтезы различных ^{15}N -обогащенных органических соединений и их применение. Однако данные не систематизированы по источникам изотопных меток и синтетическим путям, что может не до конца раскрывать синтетический потенциал различных методов введения изотопной метки.

Анализ малых молекул остаётся актуальной задачей в структурной органической химии. В частности, несмотря на кажущуюся простоту молекулы бензамида, значительное количество спектральной ЯМР информации к началу настоящей работы оставалось нераскрытой.

Получившие в последнее время широкое распространение методы двумерной спектроскопии ЯМР COSY, ^{13}C -HSQC и ^{13}C -HMBC могут быть недостаточно эффективными, в частности, для полиядерных азотсодержащих гетероциклов. В этом плане перспективными представляются методики, основанные на параметрах спектров ЯМР ^{15}N . Однако, получение критически значимой структурной информации может потребовать знания опорных значений для межкольцевых КССВ ^1H - ^{15}N , которые к началу настоящей работы были мало изучены.

В литературе представлены многочисленные разрозненные данные по КССВ ^{13}C - ^{15}N . В подавляющем большинстве случаев не были установлены знаки этих констант. Теоретический анализ этих параметров проведен не был. Всё это ограничивало возможность их

использования в структурном анализе.

Целью работы является разработка оригинальных подходов получения новой спектроскопической информации с использованием ^{15}N обогащённых соединений: химических сдвигов ЯМР ^{15}N , КССВ ^{13}C - ^{15}N и ^1H - ^{15}N , изотопных сдвигов ядер ^{13}C , вызванных заменой $^{14}\text{N}/^{15}\text{N}$.

Задачами работы были:

1. Синтез модельных ^{15}N обогащённых соединений: $[\text{}^2\text{H}_5, \text{}^{15}\text{N}]$ бензамида, $[\text{}^{15}\text{N}]$ индола и серии производных $[\text{}^{15}\text{N}]$ бензилиденанилина и $[\text{}^{15}\text{N}]$ бензиланилина.

2. Регистрация спектров высокого разрешения обогащённых по азоту соединений, а также проведение квантово-химических расчетов параметров спектров ЯМР ^{15}N соединений, изученных в настоящей работе, так и представленных в литературе.

3. Построение теоретической модели ЯМР – параметров с участием ядер ^{15}N в рамках современных квантово-химических методов.

Предметом исследования являются методы синтеза ^{15}N -обогащённых по азоту соединений (бензамид, индол и серия бензилиденанилинов и бензиланилинов), получение параметров спектров ЯМР ^{15}N для исследования их конформации и динамики.

Научная новизна диссертации заключается в следующем: 1) разработаны оригинальные схемы синтеза серии ^{15}N -обогащённых соединений исходя из ^{15}N -обогащённых солей аммония и проведен полный анализ их спектров ЯМР ^1H , ^{13}C и ^{15}N ; 2) проведен кластерный анализ расчетных и экспериментальных КССВ ^{13}C - ^{15}N для репрезентативной выборки конформационно жестких и структурно фиксированных азотсодержащих соединений, квантово-химический расчет значений КССВ вместе с анализом их экспериментальных значений. Показано, что этот метод может быть использован для установления структуры новых соединений; 3) на примере бензамида показано, что использование обогащённых по азоту соединений может дать качественно новую информацию об их динамике; 4) расшифрована тонкая мультиплетная структура спектра ЯМР ^1H и протонно-связанного спектра ЯМР ^{15}N индола. Получен полный набор КССВ ^1H - ^1H и ^1H - ^{15}N для $[\text{}^{15}\text{N}]$ индола в растворе CD_3CN . Неэмпирические квантово-механические расчеты КССВ продемонстрировали высокий уровень соответствия с экспериментом.

Теоретическая и практическая значимость.

Показано, что квантово-химический расчет параметров спектров ЯМР ^{15}N азотсодержащих соединений с последующим учетом корреляционных зависимостей экспериментальных и расчетных констант ${}^nJ_{\text{CN}}$ позволяет предсказывать эти параметры с точностью достаточной для решения структурных задач. Методом динамического ЯМР детально исследован процесс внутреннего вращения протонов амидной группы бензамида в растворе полярного ДМСО. В настоящей работе впервые охарактеризован димер $[\text{}^2\text{H}_5, \text{}^{15}\text{N}]$ бензамида в растворе хлороформа и проведено экспериментальное измерение КССВ ^1H - ^{15}N . На примере $[\text{}^{15}\text{N}]$ индола впервые количественно проанализирован механизм передачи спин-спинового взаимодействия между ядрами ^1H и ^{15}N в терминах параметров его электронной структуры.

Методология диссертационного исследования основана на сочетании прецизионных измерений и анализа спектров ЯМР серии ^{15}N -меченых соединений с квантово-химическими расчетами их структуры, динамики и параметров спектров ЯМР. Спектральный анализ выполнен на спектрометрах ЯМР в оптимальных режимах регистрации одномерных и двумерных ЯМР экспериментов. Для расшифровки спектральной информации использовались пакеты программ TopSpin и разработанные ранее в нашей исследовательской группе специализированные программные комплексы VALISA, ANATOLIA, PAREMUS, DNMR6, DNMR DP, Revibr и Razbiralka.

Квантово-химический расчет структуры азотсодержащих соединений и параметров спектров ЯМР ^{15}N проводился с использованием программных комплексов Gaussian09W и NBO-6.0. При моделировании спектральных параметров использовались пакеты программ GaussView, Statistica, OriginPro8.1.

Положения, выносимые на защиту.

1. Разработана оптимальная схема синтеза $[^{15}\text{N}]$ индола, $[^2\text{H}_5, ^{15}\text{N}]$ бензамида, серии обогащенных $[^{15}\text{N}]$ бензилиденанилина и $[^{15}\text{N}]$ бензиланилина.

2. На примере $[^{15}\text{N}]$ индола показано, что изотопные эффекты замены $^{14}\text{N}/^{15}\text{N}$ на химические сдвиги ^{13}C обладают высокой информационной емкостью.

3. Квантово-химический расчет КССВ $^nJ_{\text{CN}}$ в представительной серии азотсодержащих соединений и КССВ $^nJ_{\text{HN}}$ в $[^{15}\text{N}]$ индоле показал, что эти параметры могут быть использованы для предсказания констант в новых соединениях.

4. Динамическая структура бензамида в растворе ДМСО 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.

5. Совокупность данных квантово-химических расчетов и спектроскопии ЯМР может быть использована для количественного описания конформационных равновесий в ряду производных бензилиденанилина и бензиланилина.

Личный вклад автора. В работах, опубликованных в соавторстве, основополагающий вклад принадлежит соискателю. Соискатель непосредственно принимал участие в постановке научных задач, осуществлял сбор и анализ научной литературы по теме исследования, проводил всю экспериментальную работу, участвовал в обсуждении полученных результатов, анализе данных, полученных рядом физических методов: ЯМР, масс-спектрометрии высокого разрешения, проводил квантово-химические расчеты и их обработку, принимал активное участие в предоставлении их в печати, а именно: занимался подготовкой и редактированием текстов публикаций, представлял полученные результаты на научных конференциях.

Публикации. По материалам диссертационного исследования опубликовано 3 статьи в рецензируемых научных журналах, индексируемых международными базами данных (Web of Science, Scopus) и рекомендованных для защиты в диссертационном совете МГУ по специальности 1.4.3 – органическая химия.

Апробация результатов. Результаты работы были представлены на следующих конференциях: Международная конференция студентов, аспирантов и молодых ученых «Ломоносов-2018» (Москва, 2018), 15th International School-Conference «Spinus 2018 – Magnetic resonance and its applications» (Saint Petersburg, 2018), Международная конференция студентов, аспирантов и молодых ученых «Ломоносов-2019» (Москва, 2019), Международная конференция студентов, аспирантов и молодых ученых «Ломоносов-2021» (Москва, 2021), Международная конференция студентов, аспирантов и молодых ученых «Ломоносов-2022» (Москва, 2022), 19th International School-Conference «Spinus 2022 – Magnetic resonance and its applications» (Saint Petersburg, 2022), 20th International School-Conference «Spinus 2023 – Magnetic resonance and its applications» (Saint Petersburg, 2023), Высшая школа: научные исследования. Материалы Межвузовского международного конгресса (Москва, 2024).

Объем и структура диссертационной работы. Работа состоит из 6 разделов: введения, литературного обзора, обсуждения результатов, экспериментальной части, заключения и списка цитируемой литературы. Работа изложена на 201 странице текста и включает 50 рисунков, 81 схему, 25 таблиц и список цитируемой литературы из 299 наименований.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

1. Синтез обогащенных соединений

Осуществлен синтез модельных [^{15}N]обогащенных соединений: [$^2\text{H}_5$, ^{15}N]бензамид (**1**), [^{15}N]индол (**2**) и серия производных [^{15}N]бензалиденанилина и [^{15}N]бензиланилина. Синтез изотопологов бензамида, содержащих изотопную метку ^{15}N , проводили с использованием сульфата [^{15}N]аммония в качестве источника изотопной метки. Аммиак получали непосредственно в реакционной смеси в двухфазной системе: бензол-вода.

[^{15}N]Бензамид (**3**) был получен исходя из бензоилхлорида с выходом 91%, а [$^2\text{H}_5$, ^{15}N]бензамид, исходя из [$^2\text{H}_5$]бензоилхлорида (**4**) с выходом 92%. Все синтезированные изотопологи бензамида были выделены в чистом виде без потери изотопной чистоты.

[^{15}N]Анилин (**5**) получали проведением реакции Гофмана в два этапа, с выделением промежуточного [^{15}N]N-бромбензамида (**6**). Данный подход позволил избежать образования трудноотделимых побочных продуктов и выделить чистый [^{15}N]анилин с выходом 56% в расчете на исходный [^{15}N]бензамид.

Разработан оптимальный метод синтеза селективно меченого [^{15}N]индола, позволивший получить целевой продукт с высокой химической и изотопной чистотой.

[^{15}N]Индол получен восстановлением [^{15}N]индол-2,3-диона (**7**) с помощью диборана при низкой температуре ($-78\text{ }^\circ\text{C}$). Продукт очищали хроматографически, с последующей низкотемпературной перекристаллизацией из пентана. Выход [^{15}N]индола 16 %.

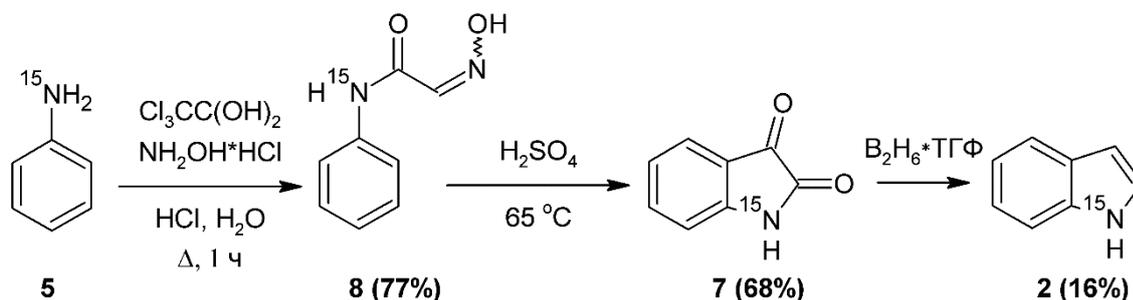


Схема 1. Схема синтеза [^{15}N]индола

Для изучения конформационных равновесий нами использованы *орто*-замещенные [^{15}N]бензалиденанилины и [^{15}N]бензиланилины. В этих системах, по нашим оценкам, может обратимо меняться относительное положение функциональных групп при изменении кислотности среды. Мы изучили динамику этих процессов с использованием параметров спектров ЯМР ^{15}N .

[^{15}N]Бензалиденанилин (**14**) и [^{15}N]бензиланилин (**19**) служат отправной точкой при изучении конформационного поведения исследуемых объектов. При введении заместителей возникают внутримолекулярные эффекты, такие как стерическое отталкивание и/или невалентные взаимодействия с удаленным протоном в протонированных формах оснований Шиффа и/или бензиланилина. Для группы $-\text{CH}_3$ можно ожидать отсутствия специфических взаимодействий с удаленным атомом азота. Напротив, в соединениях содержащих $-\text{OH}$ и $-\text{OCH}_3$ группы можно ожидать существенной дополнительной стабилизации для той конформации, в которой эта группа сближена в пространстве с атомом азота. Отдельный

интерес представляет фтор как заместитель. Этот элемент широко представлен в структуре новых лекарственных препаратов. Полезными могут оказаться новые данные о параметрах водородных связей с участием атома фтора.

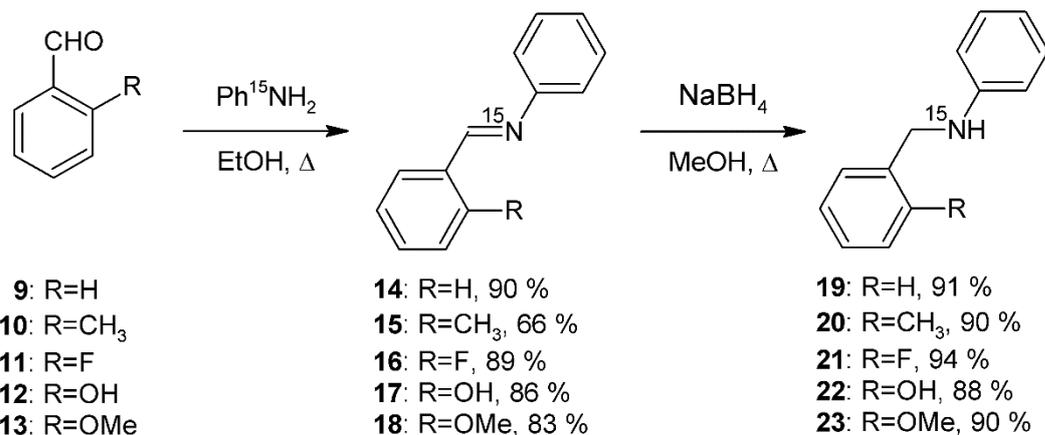


Схема 2. Схема синтеза замещенных [¹⁵N]бензилиденанилинов и [¹⁵N]бензиланилинов

Требуемые основания Шиффа **14-18** получали взаимодействием [¹⁵N]анилина с бензальдегидами **9-13**. Аналогичные замещенные бензиланилины **19-23** были получены восстановлением оснований Шиффа **14-18** действием тетрагидробората натрия.

2. Спектрально-структурная информация синтезированных обогащенных соединений

2.1. ЯМР спектры изотопологов бензамида

Заторможенное внутреннее вращение вокруг частично двойной связи между карбонильным углеродом и азотом в амидах, приводит к неэквивалентности амидных протонов и возникновению динамических эффектов.

Введение изотопной метки ¹⁵N позволило избавиться от эффектов квадрупольного уширения амидных протонов и провести их отнесение методами спектроскопии ЯМР высокого разрешения. Точно определены химические сдвиги амидных протонов, так и ранее неизвестные геминальные КССВ ²J_{HN} амидных протонов в растворах CDCl₃ ²J_{HN} = -2.39 Гц, ДМСО-D₆ ²J_{HN} = -1.23 Гц.

Низкотемпературный протонный спектр [²H₅, ¹⁵N]бензамида в растворе CDCl₃ представлен на рисунке 1. Расшифровка мультиплетной структуры этого спектра в рамках спиновой системы AA'BB'XX', где А, А', В и В' - амидные протоны Н_{cis}, Н'_{cis}, Н_{trans} и Н'_{trans}, Х и Х' - ядра ¹⁵N, позволила определить значения КССВ. Мультиплетность амидного протона Н_{trans} определяется прямой КССВ с ядром ¹⁵N ¹J_{HN} = -88.83 Гц и геминальной КССВ с амидным протоном Н_{cis} (²J_{HH} = -2.39 Гц). Мультиплетная структура слабополюсного сигнала Н_{cis} в этом спектре демонстрирует, что протон Н_{cis} спиново связан не только с ближайшим ядром ¹⁵N и протоном Н_{trans}, но и с удаленным атомом азота ¹⁵N соседней амидной группы ³J_{HN} = -3.71 Гц и удаленным протоном Н_{cis} ⁴J_{HH} = 2.82 Гц. Эти данные позволяют сделать надёжное отнесение сигналов амидных протонов и определить КССВ как с ядром ¹⁵N, так и с протонами, обусловленные образованием димерного комплекса бензамида.

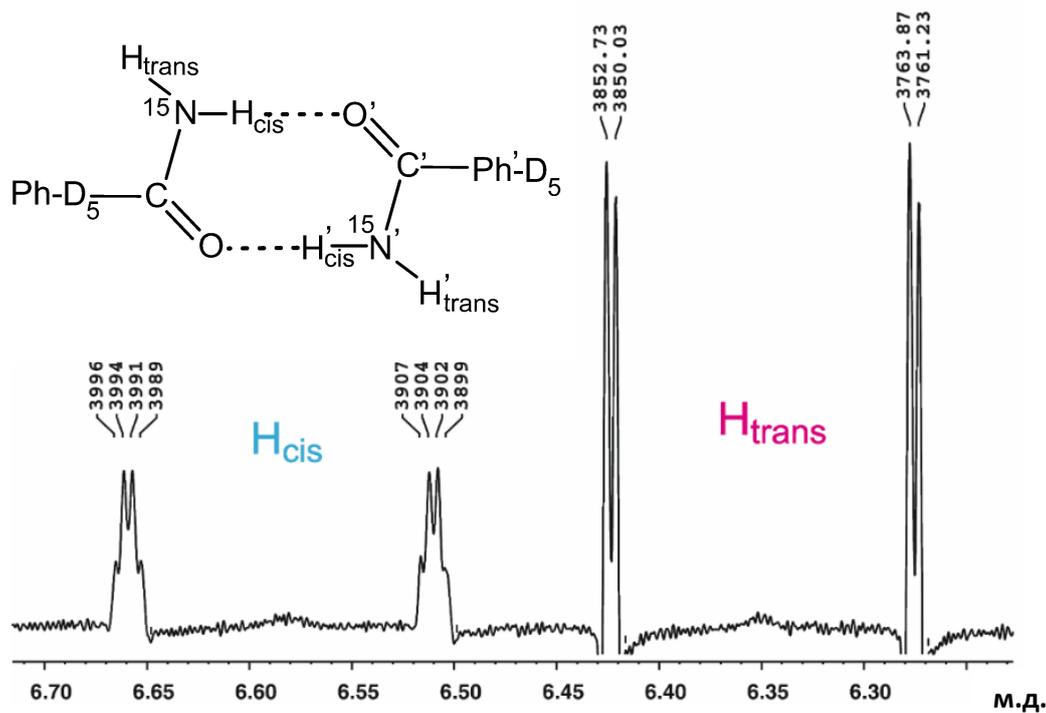


Рисунок 1. Фрагмент спектра ЯМР ^1H [$^2\text{H}_5$, ^{15}N]бензамида (CDCl_3 , 254 К).

Показана область амидных протонов

Напротив, в растворе полярного ДМСО бензамид **1** находится в виде мономера. Это подтверждается данными эксперимента DOSY, который показал, что в растворе ДМСО бензамид **1** существует в форме мономера и не образует прочных комплексов с растворителем.

Зарегистрированы 2D ЯМР спектры HSQC [$^2\text{H}_5$, ^{15}N]бензамида для наблюдения сигнала ^{15}N в ДМСО- D_6 , 303 К: $\delta(^{15}\text{N}) = 96.85$ м.д. и CDCl_3 , 303 К: $\delta(^{15}\text{N}) = 94.32$ м.д.

Пять атомов дейтерия бензольного кольца [$^2\text{H}_5$, ^{15}N]бензамида проявляют суммарный изотопный сдвиг на ядро ^{15}N . Для оценки значения $\Delta\text{N}(\text{D})$ образец амида **1** сравнивали с его недейтерированным аналогом амидом **3** в растворе ДМСО- D_6 (рисунок 2). Количественный анализ положения приведенных на рисунке 2 сигналов показал, что замещение всех пяти атомов водорода на дейтерий бензольного кольца вызывает смещение в сильное поле сигнала ^{15}N : $\Delta\delta^{15}\text{N}(^2\text{H}/^1\text{H}) = -29.4$ млрд. д.

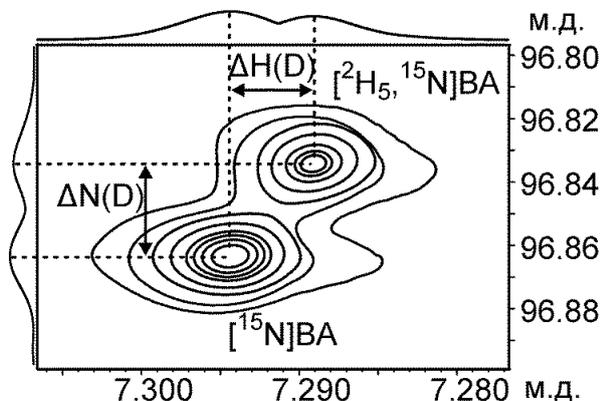


Рисунок 2. Фрагмент двумерного спектра ЯМР ^{15}N HSQC смеси (1 : 1, моль/моль) амидов **1** и **3**, 303 К

Соответствующий изотопный эффект для протонов имеет то же направление, но значительно меньше по модулю и составил -5.4 млрд. д.

2.2. ЯМР спектры [¹⁵N]индола

Зарегистрированы и подробно изучены одномерные и двумерные спектры ЯМР ¹H, ¹³C и ¹⁵N в молекуле [¹⁵N]индола. За счет точной настройки однородности магнитного поля и высокоэффективной методики цифровой обработки достигнуто очень высокое разрешение спектральных компонент (15-20 мГц).

В спектре ЯМР ¹H [¹⁵N]индола визуально просматривается мультиплетная структура двадцати шести констант ССВ [¹⁵N]индола: только две дальние протон-протонные константы через пять связей (⁵J_{H1-H6} и ⁵J_{H3-H5}) не проявляются в виде соответствующих расщеплений (рисунок 3). Для расшифровки мультиплетной структуры спектра ЯМР [¹⁵N]индола использовался подход, основанный на частотах и интенсивностях спектральных компонент.

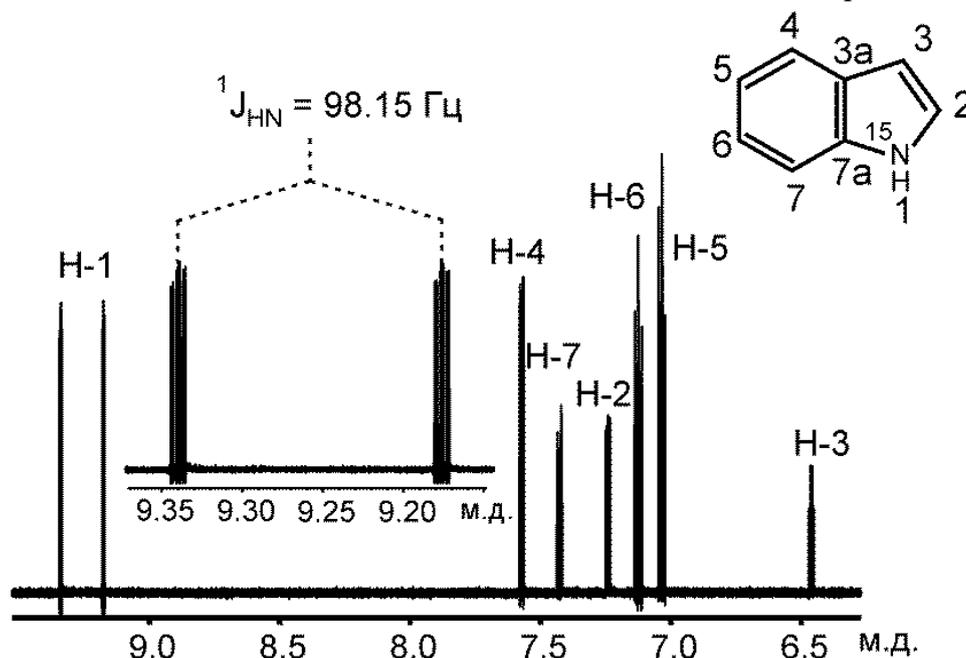


Рисунок 3. Спектр ЯМР ¹H [¹⁵N]индола (0.25 М раствор в CD₃CN, “Bruker AV-600”, 303 К).

На вставке приведена область протона N-H

Итерационный анализ спектра проводили с использованием программного комплекса LCN6DP в рамках восьмиспиновой системы ABCDEFGX, где спины от А до G – семь неэквивалентных протонов пятичленного и шестичленного колец [¹⁵N]индола, а - X – ядро ¹⁵N. В расчете использовались частоты 896 линий, СКО экспериментального и расчетного спектра 0.0053 Гц.

Проведен квантово-химический расчет молекулярной структуры индола (MP2, augccpvtz) и затем, с использованием этих геометрических параметров, - расчеты констант спин-спинового взаимодействия всех протонов индола между собой и с ядром ¹⁵N-¹H в рамках метода DFT/B3LYP в приближении изолированных молекул (таблица 1). Следует отметить высокий уровень соответствия экспериментальных (ⁿJ_{exptl}) и расчетных (ⁿJ_{calcd}) значений (рисунок 4), что характеризуется линейным соотношением *I*:

$${}^n J_{\text{exptl}} = a {}^n J_{\text{calcd}} + b \quad (1)$$

со следующими параметрами: **R** = 0.998; **СКО** = 0.05 Гц, **a** = 1.13(1) и **b** = -0.10(4).

Таблица 1. Сопоставление экспериментальных^а и расчётных КССВ ${}^nJ_{H1-Hj}$ и ${}^nJ_{H1-N}$ (Гц) для $[^{15}\text{N}]$ индола

Тип КССВ	Эксперимент	Расчет	Тип КССВ	Эксперимент	Расчет
${}^5J_{H3-H5}$	(-)0.0135 (5)	-0.04	${}^3J_{H1-H2}$	2.4705 (5)	2.98
${}^6J_{H3-H6}$	-0.0909 (5)	-0.33	${}^4J_{H1-H3}$	2.0320 (5)	2.08
${}^5J_{H3-H7}$	0.9600 (5)	0.87	${}^5J_{H1-H4}$	0.8176 (5)	0.71
${}^3J_{H3-N}$	-4.7338 (6)	-5.23	${}^6J_{H1-H5}$	(±)0.0003 (5)	-0.14
${}^3J_{H4-H5}$	7.9657 (5)	9.05	${}^5J_{H1-H6}$	(±)0.0003 (5)	-0.13
${}^4J_{H4-H6}$	1.1682 (5)	0.72	${}^4J_{H1-H7}$	0.1315 (5)	0.40
${}^5J_{H4-H7}$	0.8163 (5)	0.66	${}^1J_{H1-N}$	-98.2121 (6)	-101.17
${}^4J_{H4-N}$	-0.2966 (6)	-0.38	${}^3J_{H2-H3}$	3.1877 (5)	3.63
${}^3J_{H5-H6}$	7.0458 (5)	8.14	${}^5J_{H2-H4}$	0.1602 (5)	0.06
${}^4J_{H5-H7}$	1.0067 (5)	0.59	${}^6J_{H2-H5}$	0.1038 (5)	-0.13
${}^5J_{H5-N}$	-0.0991 (7)	-0.14	${}^6J_{H2-H6}$	0.3913 (5)	0.34
${}^3J_{H6-H7}$	8.2184 (5)	9.23	${}^4J_{H2-H7}$	(-)0.0564 (5)	-0.29
${}^4J_{H6-N}$	-0.6970 (7)	-0.70	${}^2J_{H2-N}$	-4.7512 (6)	-5.30
${}^3J_{H7-N}$	-1.2130 (6)	-1.66	${}^4J_{H3-H4}$	-0.1477 (5)	-0.06

Примечания: ^а 0.25 М раствор в CD₃CN, “Bruker AM-360”, 303К. В скобках приведены последние значащие цифры стандартных отклонений параметров.

^б Расчеты проведены в рамках метода DFT/B3LYP с базисными функциями augccpvtz.

Высокая точность полученных в настоящей работе соотношений экспериментальных и расчетных КССВ подтверждает справедливость сделанных нами предположений о знаках дальних КССВ протонов с ядром ^{15}N и дальних межкольцевых протон-протонных КССВ.

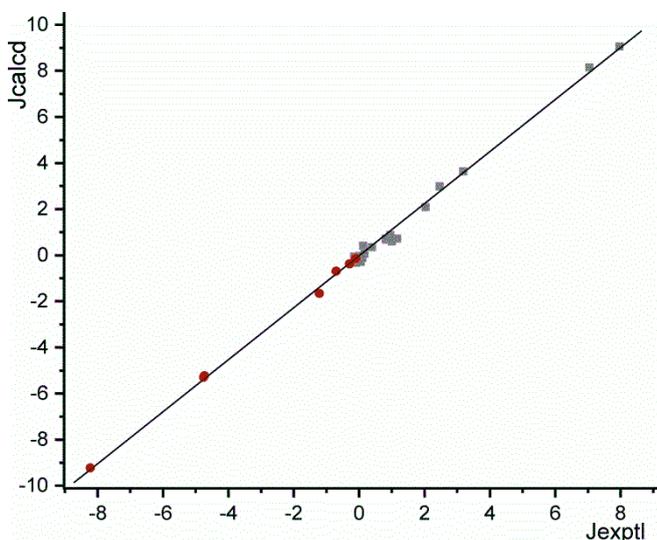


Рисунок 4. Сопоставление полученных в настоящей работе экспериментальных (J_{exptl}) и расчетных (J_{calcd}) КССВ ${}^nJ_{\text{NH}}$ (■, $n = 3-6$) и ${}^nJ_{\text{NH}}$ (●, $n = 2-5$) для $[^{15}\text{N}]$ индола, см. данные в табл. 1

Наряду с протонными спектрами изучены спектры ЯМР ^{13}C и ^{15}N , а также двумерные корреляционные спектры COSY, ^{13}C -HSQC, ^{13}C -HMBC, ^{15}N -HSQC. Использование совокупности спектральной информации позволило провести надежное отнесение сигналов протонов и углеродов в молекуле $[^{15}\text{N}]$ индола. Параметры спектра ЯМР ^{13}C $[^{15}\text{N}]$ индола приведены в таблице 2.

Таблица 2. Химические сдвиги ядер ^{13}C (δC , м.д.), изотопные сдвиги атомов углерода, вызванные заменой ядра ^{14}N на ^{15}N ($\Delta\delta\text{C}$, млрд.д.; в скобках приведены их стандартные отклонения, $\Sigma\Delta$, млрд.д.) и КССВ ^{13}C - ^{15}N ($^nJ_{\text{CN}}$, Гц) в индоле (0.2 М раствор в CD_3CN , 303К)

Атом углерода	δC	$\Delta\delta\text{C}$	$^nJ_{\text{CN}}$
C-2	125.68	-19.8 (0.4)	-13.08
C-3	102.35	-5.7 (0.1)	-2.55
C-3a	128.94	-3.3 (0.2)	-4.80
C-4	121.14	-1.5 (0.1)	-1.18
C-5	120.16	-1.5 (0.1)	(+)0.15
C-6	122.30	-1.2 (0.1)	-2.02
C-7	112.16	-3.0 (0.1)	-1.63
C-7a	136.98	-19.7 (0.5)	-15.36

В спектре ЯМР ^{13}C [^{15}N]индола для всех сигналов наблюдается тонкая мультиплетная структура, обусловленная взаимодействием с азотом ^{15}N . При этом наряду с дублетным расщеплением на ядрах ^{15}N в спектре ЯМР ^{13}C наблюдаются сигналы небогатенного индола (рисунок 5). Как правило, они имеют вид уширенных синглетов. Замена $^{14}\text{N}/^{15}\text{N}$ приводит к смещению сигналов атомов углерода ^{15}N -обогащенного соединения в сильное поле.

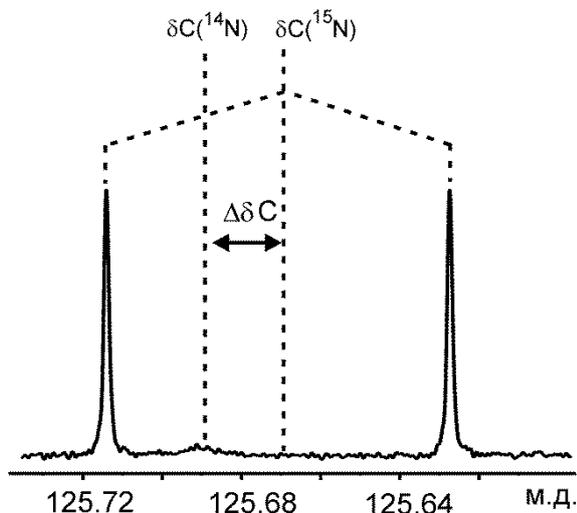


Рисунок 5. Фрагмент спектра ЯМР ^{13}C [^{15}N]индола (0.25 М раствор в CD_3CN , 303 К). Показана область атома углерода C-2

Изотопный химический сдвиг $\Delta\delta\text{C}$ определяется по формуле:

$$\Delta\delta\text{C} = \delta\text{C}(^{15}\text{N}) - \delta\text{C}(^{14}\text{N}), \quad (2),$$

где $\delta\text{C}(^{15}\text{N})$ – химический сдвиг атома углерода в ^{15}N -обогащенном соединении, $\delta\text{C}(^{14}\text{N})$ – химический сдвиг атома углерода соединения содержащего изотоп ^{14}N .

Используя ^{15}N -обогащенные соединения, мы увеличиваем сигнал ЯМР ^{15}N примерно в 300 раз. Это наглядно показывает эксперимент с прямым наблюдением ЯМР на ядрах ^{15}N для [^{15}N]индола. Этот спектр имеет узкие линии ($\Delta\nu_{1/2} \approx 0.03$ Гц) и позволяет наблюдать отдельно спин-спиновое взаимодействие со всеми восемью протонами молекулы.

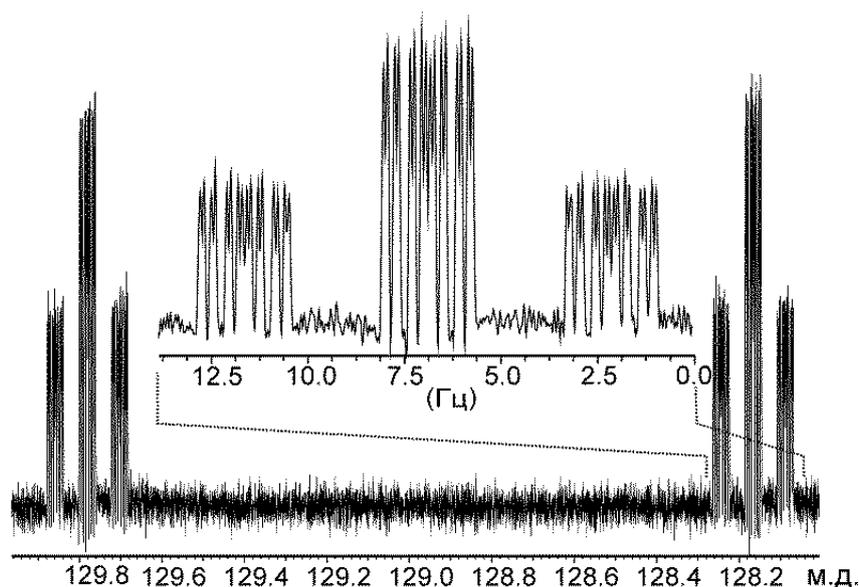


Рисунок 6. Протонно-связанный спектр ЯМР ^{15}N [^{15}N]индола. На вставке изображена правая часть мультиплета и указана относительная ширина в Гц

На завершающем этапе проведена регистрация двумерных спектров ЯМР ^{15}N -HSQC- $\{^{15}\text{N}\}$. При настройке на величину прямой константы ССВ ^{15}N -H порядка 100 Гц в двумерном эксперименте ^{15}N -HSQC- $\{^{15}\text{N}\}$ наблюдается лишь один кросс-пик, обусловленный константой спин-спинового взаимодействия ^{15}N -H через одну связь (рисунок 7).

Наблюдаемый при этом сигнал имеет высокое отношение сигнал/шум. По нашим оценкам предельная концентрация, при которой можно надежно зарегистрировать сигнал этого типа для [^{15}N]индола, составляет величину порядка $1.0 \cdot 10^{-6}$ М. Следует отметить, что двумерный спектр этого типа одновременно характеризует как химический сдвиг ^{15}N меченого соединения, так и сдвиг связанного с ним протона.

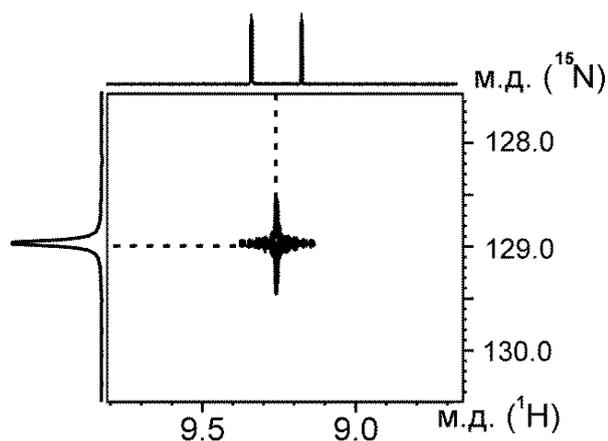


Рисунок 7. Спектр ЯМР ^{15}N -HSQC [^{15}N]индола (0.25 М раствор в CD_3CN , 303 К)

Это важно как для идентификации вещества, так и для получения информации о сохранении и/или модификации ^{15}N -изотопной метки в ходе последовательных химических и биохимических трансформаций. Этот результат свидетельствует о больших возможностях использования предложенного в настоящей работе подхода для характеристики продуктов метаболизма с использованием ^{15}N -меченых соединений при изучении новых лекарственных препаратов и т.д.

3. Динамическая структура бензамида по данным спектроскопии ЯМР и квантово-химических расчётов

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.

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.

Проведенные нами 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 $1.2 \cdot 10^{-2}$ млрд./град.). Это свидетельствует о том, что этот сильно сольватирующий растворитель подавляет процесс димеризации бензамида (см. выше).

Для определения барьера вращения изучаемого бензамида, нами использовался метод динамической спектроскопии ЯМР.

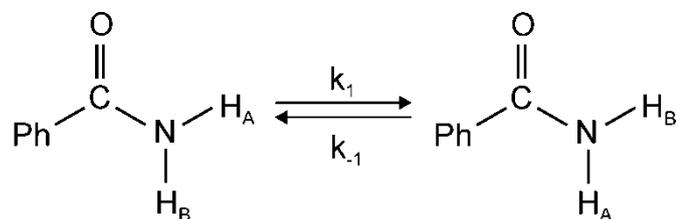


Схема 3. Параметры химического обмена амидных протонов в бензамиде

С увеличением температуры происходит уширение сигналов амидных протонов, а при температуре 372 К происходит их слияние (коллапс) в один широкий пик.

Для каждого из амидных протонов H_{trans} и H_{cis} наблюдается линейная температурная зависимость химического сдвига, которая описывается соотношениями 3 и 4, соответственно:

$$\delta(\text{H}_{\text{cis}}) = -0.0039T + 9.1436 \pm 0.01061 \quad (3)$$

$$\delta(\text{H}_{\text{trans}}) = -0.0055T + 8.9786 \pm 0.01127 \quad (4)$$

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

Энергия активации Гиббса при температуре коалесценции была рассчитана с помощью соотношения 5:

$$\Delta G^\ddagger = RT_c \left(22.96 + \ln \frac{T_c}{\delta_v} \right), \quad (5)$$

где параметры T_c и δ_v – температура коллапса и разница частот обменивающихся сигналов ЯМР. Для амида 2 мы получили этим методом значение ΔG^\ddagger , равное 16.8(0.2) ккал/моль.

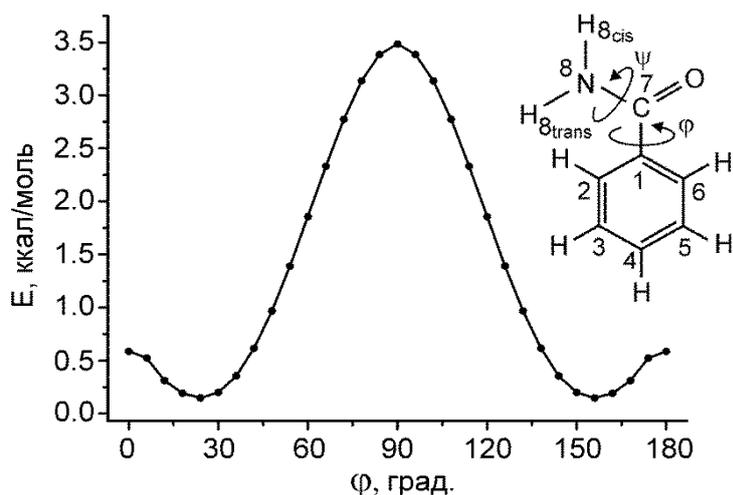


Рисунок 8. Направления главных осей заторможенного внутреннего вращения в бензамиде (углы ψ и ϕ) и Сечение поверхности потенциальной энергии бензамида как функция двугранного угла ϕ при фиксировании плоской геометрии аминогруппы

Цифровую обработку температурной зависимости формы линии амидных протонов амида **2** 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 энтропия активации ΔS^\ddagger равна 1.49 ккал/моль·К. 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 было 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 амидной группы в целом относительно бензольного кольца (угол ϕ). Здесь и в дальнейшем нулевое значение для угла ϕ ($\text{C}^6\text{C}^1\text{C}^7\text{O}$) соответствует плоской ориентации карбонила с *цис* ориентацией H_6 и атома кислорода, а для угла ψ ($\text{C}^1\text{C}^7\text{NH}^{8\text{trans}}$) – плоской конфигурации карбамидной группы (рисунок 8).

Проведена серия расчетов (в том же приближении MP2 с базисными функциями aug-cc-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 рисунке 8. 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 $\text{H}_{8\text{trans}}$ аминогруппы.

Сечение потенциала достигает максимального значения 3.5 ккал/моль в конфигурации, для которой плоскость карбамидной группы ортогональна плоскости бензольного кольца (угол φ равен 90).

Значительно более сложную картину представляет процесс заторможенного вращения аминокруппы вокруг связи C_7-N_8 . Для этого мы воспользовались аналогичной процедурой, как и в предыдущем случае, но сканировали угол ψ с шагом 6° . При этом был зафиксировано значение двугранного угла φ так, чтобы оба сечения сопрягались в точке $\varphi = 24^\circ$. Наблюдаются два максимума потенциала, в которых неподеленная 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 неподеленной 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 потенциала равны 18.3 и 14.2 ккал/моль, соответственно. Сечение поверхности потенциальной энергии заторможенного внутреннего вращения группы NH_2 вокруг связи $C(O)-N$ бензамида как функция координаты реакционного пути представлено на рисунке 9.

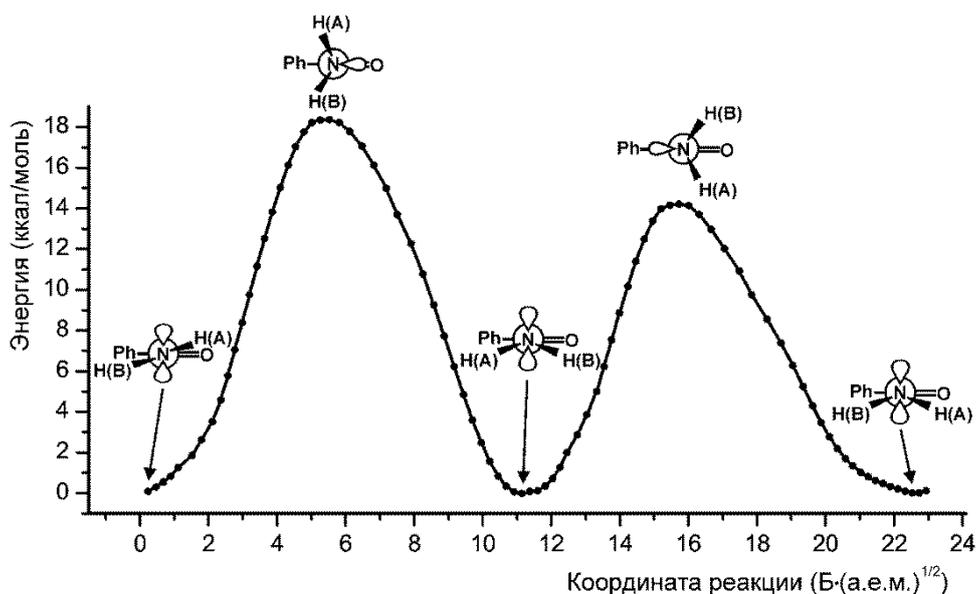


Рисунок 9. Сечение поверхности потенциальной энергии заторможенного внутреннего вращения группы NH_2 вокруг связи $C(O)-N$ бензамида как функция координаты реакции с фиксацией двугранного угла φ (см. текст)

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 $15.7 \text{ Б} \cdot (\text{а.е.м.})^{1/2}$, требует значительно меньшей энергии активации, чем для барьера, соответствующего 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.

4. Квантово-химический расчет КССВ ${}^nJ_{CN}$

Проведенный нами анализ литературных данных показал, что КССВ ${}^{15}\text{N}$ - ${}^1\text{H}$ встречаются в литературе гораздо реже, чем КССВ ${}^{13}\text{C}$ - ${}^{15}\text{N}$, см. ниже. В настоящей работе мы поставили задачу оценить возможности современных методов квантово-химических расчетов для предсказания КССВ ${}^{13}\text{C}$ - ${}^{15}\text{N}$ в представительной серии азотсодержащих соединений. Требовалось выяснить насколько точным может быть этот метод для практической оценки распознавания молекулярной структуры, конформационного анализа, изучения таутомерных форм, заряженных молекул и т.д.

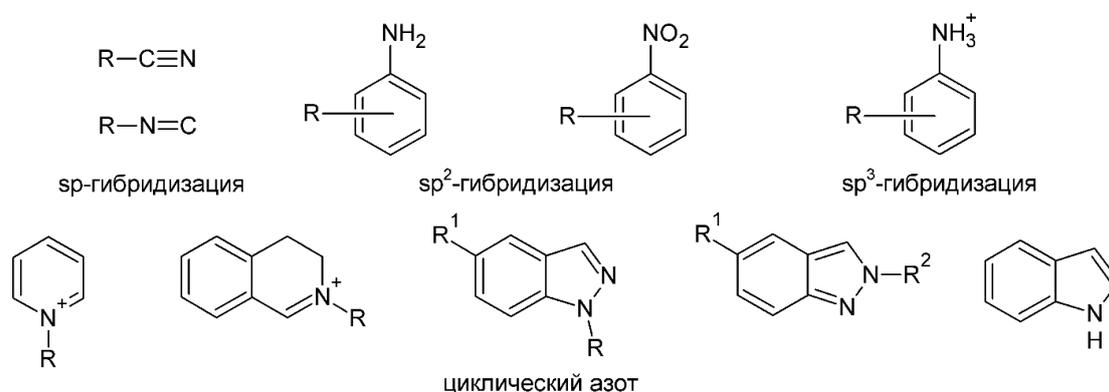


Рисунок 10. Изученные соединения

Для проведения квантово-химических расчетов КССВ были включены нитрилы и изоцианиды, содержащие экзоциклический sp -гибридизованный атом азота. Ароматические амины и нитросоединения, которые содержат азот в состоянии sp^2 -гибридизации, но электронные свойства самих групп сильно отличаются. Протонированные анилины представляют собой соединения с sp^3 -гибридизацией и значительным эффективным зарядом на атоме азота. Среди циклических объектов мы рассмотрели 3,4-дигидроизохинолины и индазолы, а также ряд малых молекул, таких как производные пиридина и индол (рисунок 10).

Представленный выбор объектов охватывает широкий диапазон факторов пространственной и электронной структуры азотсодержащих соединений и, как следствие, широкий диапазон значений констант ${}^nJ_{CN}$, что позволило оценить корректность квантово-химического метода при расчете ${}^nJ_{CN}$ с различным типом атомов азота.

Важнейшим прикладным аспектом данного исследования является определение знаков констант ${}^nJ_{CN}$. Модуль константы ${}^nJ_{CN}$ может быть определен экспериментально как расщепление дублета из обычного спектра ЯМР ${}^{13}\text{C}$. Использование расчетных величин позволяет определить абсолютное значение констант, не прибегая к сложным и трудоемким экспериментам ЯМР для каждого отдельного соединения.

В данной работе предлагается критерий, базирующийся на доверительной вероятности принятия решения, в основе которых лежат методы теории вероятностей. Исходная

информация для определения знака константы может быть получена из сравнения совокупности экспериментальных и расчетных данных для достаточно представительной выборки данных. Метод принятия решения основан на выявленной в ходе настоящей работы кластеризации двумерных зависимостей расчетных (DFT, B3LYP) и экспериментальных КССВ ^{13}C - ^{15}N .

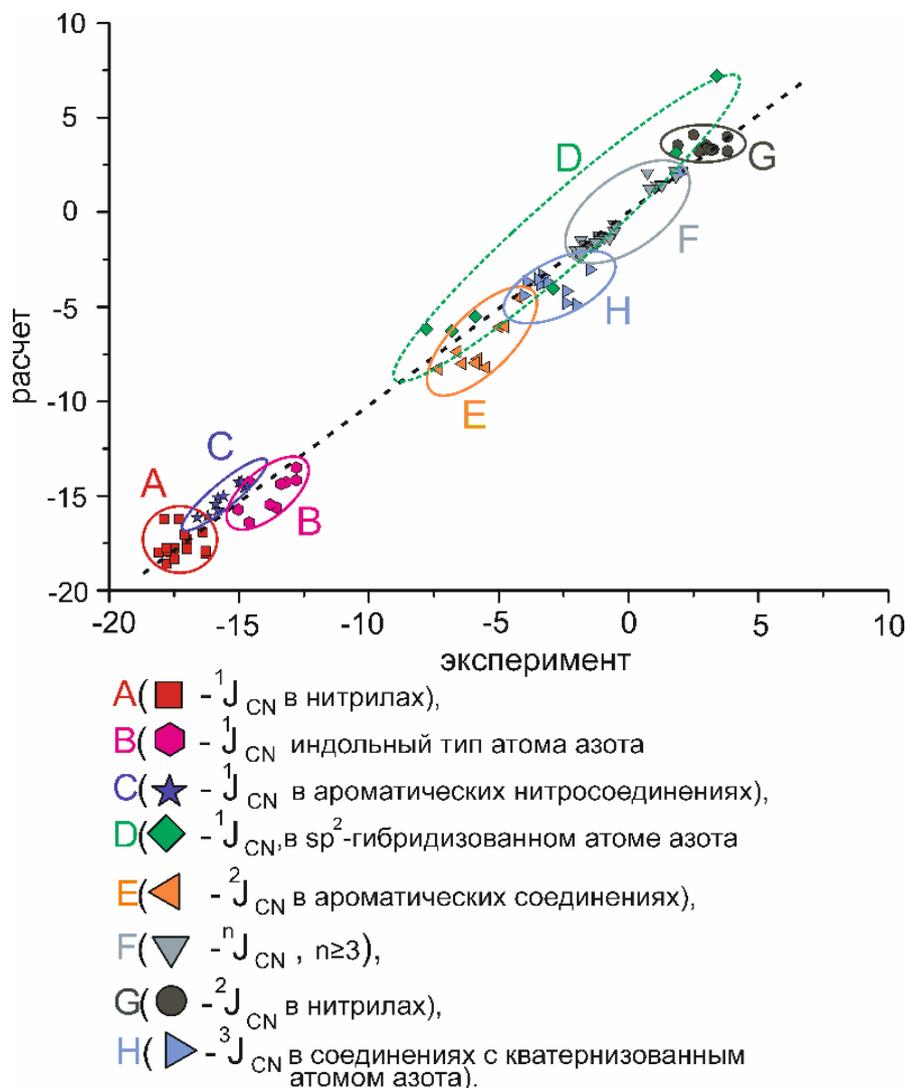


Рисунок 11. Общая корреляция между расчетными и экспериментальными значениями КССВ $^nJ_{\text{CN}}$ во всех исследованных соединениях

На рисунке 11 показана корреляция между экспериментальными и расчетными значениями всего набора КССВ $^nJ_{\text{CN}}$, изученных в данной работе. Представлены как прямые, так и дальние КССВ с широким диапазоном значений. Для полученных значений КССВ проводилась корреляция с экспериментальными значениями, взятыми из литературы или полученными в настоящей работе.

Для статистической обработки экспериментальных и рассчитанных констант спин-спинового взаимодействия использовалась двухпараметрическая модель линейной регрессии.

$$J_{\text{эсп}} = \alpha J_{\text{расч}} + \beta. \quad (6)$$

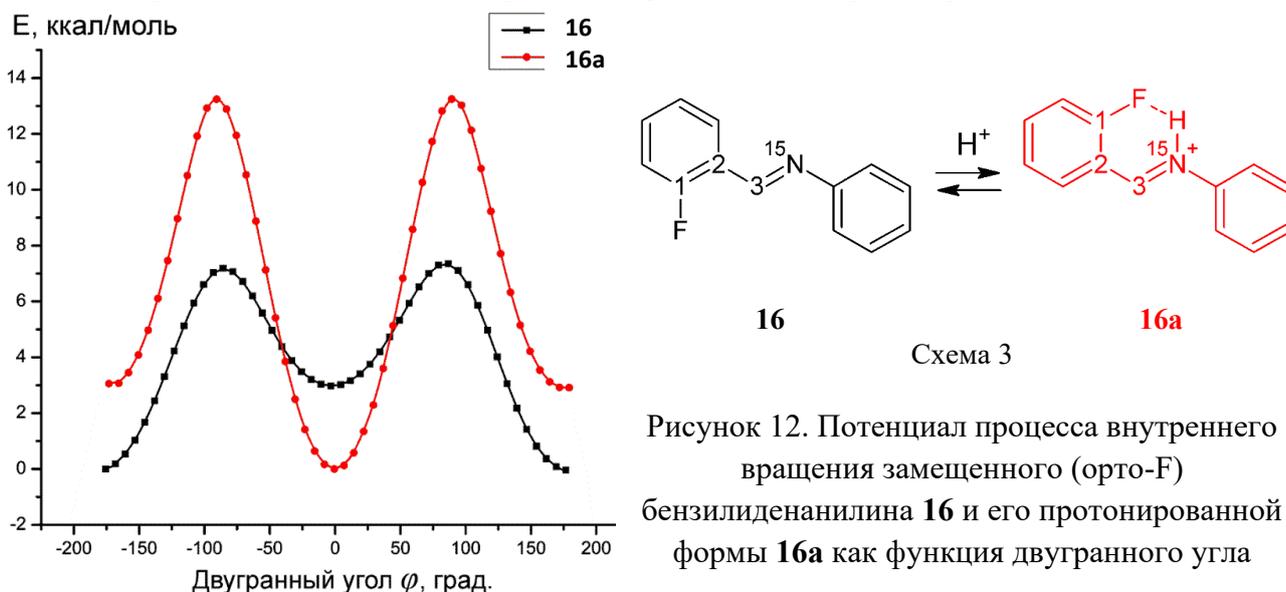
Для уравнения **6** в серии изученных соединений (193 КССВ) коэффициент корреляции равен 0.98 при значении коэффициента наклона, незначительно отличающемся от единицы ($\alpha = 1.01 \pm 0.01$) и свободного члена ($\beta = 0.08 \pm 0.16$ Гц). Совокупность данных по 193 константам демонстрирует высокую сходимость рассчитанных значений и возможность использования этих регрессионных схем для предсказания неизвестных экспериментальных значений. Среднеквадратичное отклонение для всей выборки данных составляет 1.48 Гц, что позволяет надежно определять знак констант, превышающих это значение.

5. Молекулярные переключатели на основе бензилиденанилина и бензиланилина

Для характеристики структурных фрагментов бензольного кольца с удаленным атомом азота в связях $-C=N-Ph$, $-C=NH^+-Ph$, $-CH_2-NH-Ph$ и $-CH_2-NH_2^+-Ph$ в настоящей работе в качестве опорных параметров использовали расчетные КССВ с участием ядер азота: ${}^nJ(^{13}C-^{15}N)$.

Зарегистрированы спектры ЯМР высокого разрешения с использованием техники ЯМР 1H -титрования и проведен “встречный” квантово-механический расчет ППЭ и целевых КССВ ${}^{15}N-^{13}C$ для канонических конформаций изучаемых молекул, как в форме свободных оснований, так и в протонированных формах. Данные эксперимента сопоставляли с результатами квантомеханических расчетов потенциалов внутреннего вращения вокруг связи $Ar-CH$ и КССВ ${}^{13}C-^{15}N$ во всех изученных структурах.

Было показано, что протонирование соединений с жестким каркасом приводит к изменениям в величинах КССВ ${}^nJ_{CN}$, предложенный нами подход служит перспективным инструментом для описания конформационных равновесий с использованием значений КССВ, которые зависят как от геометрии молекулы, так и от протонирования атома азота.



Для построения поверхности потенциальной энергии производных бензилиденанилина **14-18** и бензиланилина **19-23** использовали метод сканирования по двугранному углу $\phi(C_2-C_1-C_H-N)$. Оптимизацию структуры для каждой точки проводили методом FPT DFT (B3LYP) с базисными функциями 6-311++G(2d,p) с использованием программного комплекса

GAUSSIAN 09. Сечение поверхности потенциальной энергии соединения **16** и его протонированной формы **16a** от двугранного угла представлены на рисунке 12.

Соединение **16** имеет глобальный минимум энергии при $\varphi = -180^\circ$, а при $\varphi = 0^\circ$ наблюдается довольно высокий локальный минимум $E = 2.97$ ккал/моль. В протонированной форме **16a** наблюдается обратная картина: глобальный минимум энергии находится при значении двугранного угла $\varphi = 0^\circ$, а локальный – при $\varphi = -180^\circ$. Максимумы обоих соединений находятся при $\varphi = \pm 90^\circ$. Максимальное значение энергии протонированной формы **16a** находится гораздо выше по энергии ($E = 13.37$ ккал/моль), чем максимальное значение энергии для непротонированного соединения **16** – $E = 7.19$ ккал/моль. Такое поведение потенциалов свидетельствует о том, что при протонировании соединения **16** происходит образование сильной внутримолекулярной водородной связи атома фтора с протоном кватернизованного атома азота азометиновой группы (схема 4).

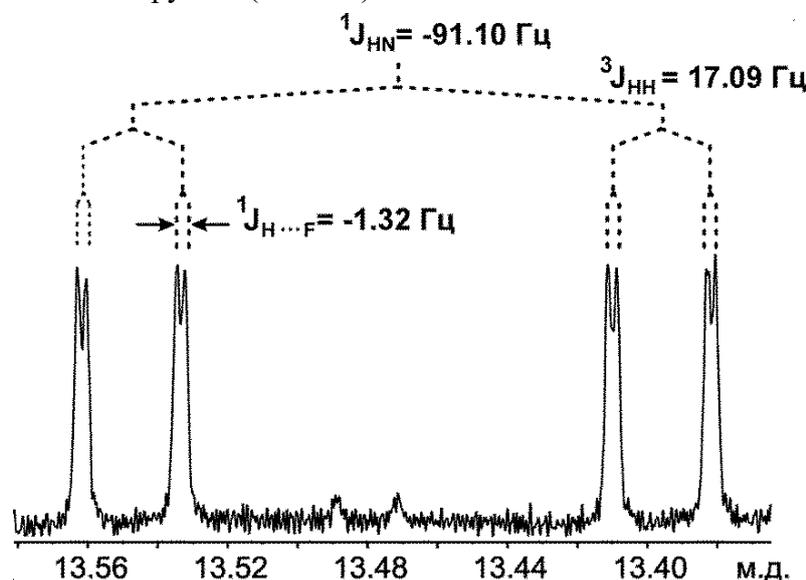


Рисунок 13. Фрагмент спектра ЯМР ^1H протонированной формы ^{15}N орто-фторбензилиденанилина, показан сигнал протона кватернизованного атома азота (CD_3CN , 303 К, “Bruker AV-600”)

Энергию этой внутримолекулярной водородной связи можно оценить величиной примерно 6 ккал/моль. Образование прочной внутримолекулярной водородной связи проявляется в спектрах ЯМР ^1H . Протон кватернизованного атома азота в соединении **16a** проявляется в спектре ЯМР ^1H в виде дублета дублетов дублетов, что соответствует трем расщеплениям. Прямая КССВ с атомом азота ^{15}N и вицинальная константа с протоном метинового фрагмента проявляют весьма характерные значения (рисунок 13). Особый интерес представляет КССВ этого протона со фтором $^1J_{HF} = -1.32$ Гц, которая проявляется в спектре благодаря наличию водородной связи. По нашему мнению, в этом случае не может реализоваться альтернативный маршрут пути передачи спин-спинового взаимодействия через цепочку пяти ковалентных связей.

Построены графики зависимости КССВ для всех пар атомов замещенного бензольного кольца с ядром ^{15}N , которые можно сравнить с экспериментом. Все КССВ были получены методом FPT DFT (B3LYP) с базисными функциями типа 6-311++G(2d,p). Конечное значение

КССВ рассчитывали суммированием всех четырех членов: ферми-контактного, спин-дипольного, орбиталь-парамагнитного и орбиталь-диамагнитного.

Сопоставление экспериментальных и расчетных значений обнаруживает хорошую корреляцию для всей совокупности КССВ через две, три, четыре и пять связей (рисунок 14).

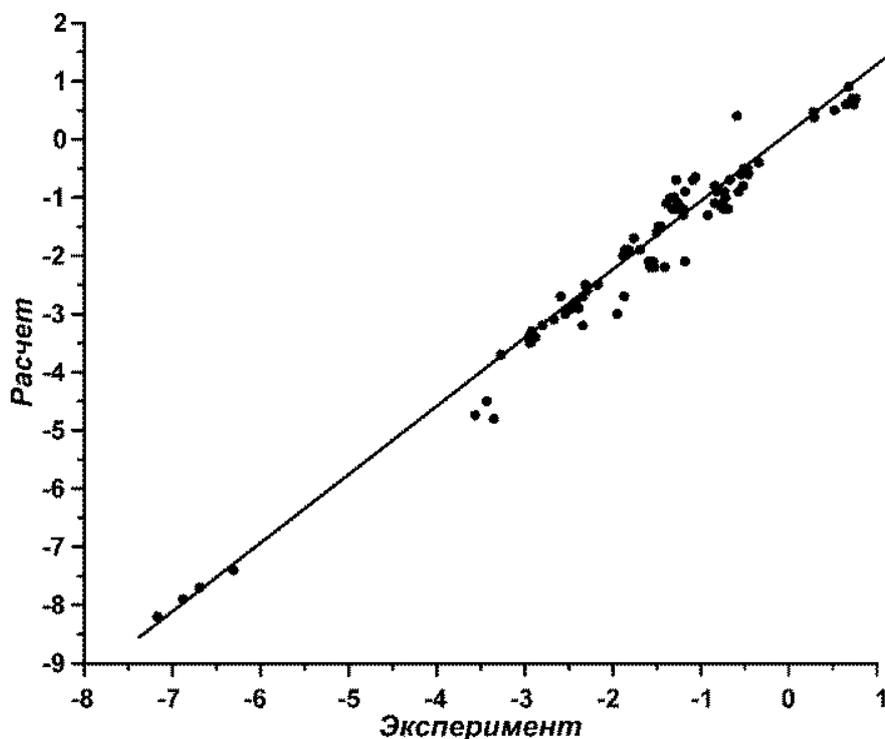


Рисунок 14. Сопоставление экспериментальных и расчетных КССВ ${}^nJ_{CN}$, где $n = 2-5$ в серии изученных соединений

Для уравнения 7 коэффициент корреляции равен 0.982 при значении коэффициента наклона, незначимо отличающегося от единицы ($A = 0.98 \pm 0.02$) и практически нулевым свободным членом ($B = -0.08 \pm 0.04$ Гц).

$$J_{\text{эксп}} = a J_{\text{расч}} + \beta. \quad (7)$$

Среднеквадратичное отклонение экспериментальных и расчетных КССВ составляет 0.27 Гц, что сопоставимо с точностью проведенных нами экспериментальных измерений и всей совокупности квантовомеханических расчетов. На этой базе в работе сделана оценка конформационного состояния в ряду исследуемых молекулярных систем и проанализирована возможность построения молекулярных переключателей нового типа, основанных на рассматриваемом структурном мотиве.

Выводы

1. [^{15}N]бензамид, [$^2\text{H}_5$, ^{15}N]бензамид, [^{15}N]анилин, [^{15}N]индол, серия производных [^{15}N]бензилиденанилина и [^{15}N]бензиланилина с заместителями H-, CH_3 -, F-, HO-, CH_3O - в *орто*- положении удаленного от азота кольца получены с высоким выходом из обогащенного сульфата аммония в качестве источника изотопной метки ^{15}N .

2. В ходе детального анализа спектров ЯМР изученных в настоящей работе соединений получен ряд неизвестных ранее параметров спектров ЯМР: КССВ ^1H - ^{15}N и изотопных эффектов замены ядра $^{14}\text{N}/^{15}\text{N}$ на химические сдвиги ^{13}C . Эти параметры могут быть использованы в качестве опорных для установления структуры новых соединений, в частности, полиядерных азотсодержащих гетероциклов.

3. Исследована динамическая структура бензамида методами динамического ЯМР и квантовой химии. Показано, что динамика внутреннего вращения протонов амидной группы относительно бензольного кольца в растворе ДМСО описывается тремя факторами: заторможенным внутренним вращением NH_2 -группы вокруг связи $\text{C}(\text{O})\text{-N}$; карбамидной группы в целом относительно бензольного кольца и изменяющейся гибридизацией атома азота в области переходного состояния.

4. Расшифрована тонкая мультиплетная структура спектра ЯМР ^1H и протонно-связанного спектра ЯМР [^{15}N]индола. Впервые с высокой точностью получен полный набор КССВ ^1H - ^1H и ^1H - ^{15}N для [^{15}N]индола. Проведенные неэмпирические квантово-механические расчеты КССВ в рамках метода DFT/B3LYP показали высокий уровень соответствия расчета с экспериментом. Это свидетельствует о больших возможностях использования этого подхода для характеристики продуктов новых азотсодержащих соединений, в частности, при изучении новых лекарственных препаратов и т.д.

5. Показано, что кластерный анализ представительного массива экспериментальных и расчетных КССВ ^{13}C - ^{15}N в форме двумерного кросс-корреляционного отображения может служить новым инструментом при установлении структуры азотсодержащих соединений.

6. Показано, что найденные в настоящей работе факторы конформационного равновесия в производных [^{15}N]бензилиденанилина и [^{15}N]бензиланилина могут быть полезными для конструирования молекулярных переключателей нового типа на основе бензилиденанилина и бензиланилина.

Основные результаты работы изложены в публикациях:

Публикации в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных для защиты в диссертационном совете МГУ:

1. Shestakova A.K., Stanishevskiy V.V., Chertkov V.A. Synthesis and NMR spectra of [¹⁵N]indole // Chemistry of Heterocyclic Compounds. 2023. – Т. 59. № 9-10. – С. 657-665. **IF = 1.4 (Web of Science)**. Объем 1.07 п.л. Личный вклад автора 45%.
2. Stanishevskiy V.V., Shestakova A.K., Chertkov V.A. Analysis of 2D Maps Based on Similarity in DFT-Calculated vs Experimental ¹³C–¹⁵N Spin Couplings for a Representative Sample of Conformationally Rigid and Structurally Fixed Nitrogen-Containing Organic Compounds // Applied Magnetic Resonance. 2022. – Т. 53. № 12. – С. 1693-1713. **IF = 1.1 (Web of Science)**. Объем 1.30 п.л. Личный вклад автора 60%.
3. Станишевский В.В., Шестакова А.К., Чертков В.А. Динамическая структура молекул в растворе по данным спектроскопии ЯМР и квантово-химических расчетов: IV. Бензамид // Журнал органической химии. 2023. – Т. 59. №8. – С. 1012-1024. **IF = 0.541 (РИНЦ)**. Stanishevskii V.V., Schestakova A.K., Chertkov V.A. Dynamic structure of organic compounds in solution by dynamic NMR measurements and quantum molecular dynamics calculations: IV. Benzamide // Russian Journal of Organic Chemistry. 2023. – Т. 59. № 8. – С. 1298-1308. **IF = 0.8 (Web of Science)**. Объем 1.10 п.л. Личный вклад автора 50%.