

ХИМИЧЕСКИЕ СДВИГИ В ЯМР ^1H И ^{13}C СПЕКТРАХ АЛКИЛ- И АРИЛАЛКИЛМОЧЕВИН

А.А. Сорванов

Научный руководитель: профессор, д.х.н. А.А. Бакибаев
Национальный исследовательский Томский государственный университет,
Россия, г. Томск, пр. Ленина, 36, 634050
E-mail: wellitson@gmail.com

CHEMICAL SHIFTS IN ^1H AND ^{13}C NMR SPECTRA OF ALKYL- AND ARYLALKYLUREAS

A.A. Sorvanov

Scientific Supervisor: Prof., Dr. A.A. Bakibaev
National Research Tomsk State University, Russia, Tomsk, Lenin avenue 36, 634050
E-mail: wellitson@gmail.com

Abstract. The paper dwells on the ^1H and ^{13}C spectra of the *N*-aryl- and *N*-arylalkylureas. The effects of the aryl- and arylalkyl- substituents on the chemical shifts are mutually compared, as well as correlated with the corresponding effects for methylureas. Correlations between methanetriyl group's carbon $\Delta\delta$'s and steric factors are discussed briefly. The neighboring group influence on aromatic carbon's chemical shifts has proven to be insignificant. Comparative analysis of the ^1H spectra allowed us to describe the differences between effects of various substituents on the amino proton shieldings.

Введение. Мочевина – один из конечных продуктов метаболизма белков в организме. В литературе имеется немало сведений и о самостоятельной биологической роли мочевины как, например, кератолика. *N*-Алкил- и *N*-арилалкил- производные мочевины зачастую характеризуются высокой психофармакологической активностью; также для *N*-арилалкилмочевин можно отметить структурную схожесть с эндогенными субстратами (такими как фенилаланин, тирозин и пр.). Одним из основных физико-химических методов идентификации лекарственных препаратов и исследования механизмов действия биологически активных соединений является ЯМР спектроскопия. Однако, в большинстве работ, посвященных синтезу и анализу мочевины или ее производных, ЯМР спектроскопия служит лишь вспомогательным средством подтверждения структуры. Целенаправленный и систематический анализ спектров ^1H и ^{13}C ЯМР мочевины не был проведен. В настоящей работе мы представили данные, полученные из спектров ЯМР ^1H и ^{13}C мочевины и ее алкильных и арилалкильных производных и обсудили влияние этих функциональных групп на химические сдвиги атомов мочевины.

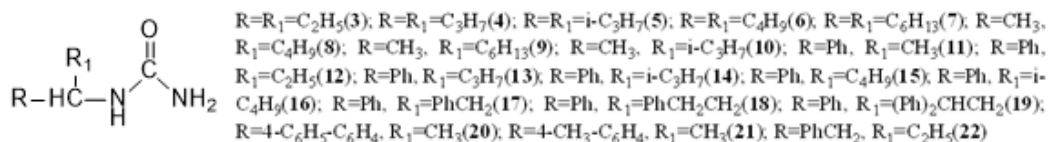


Рис. 1. *N,N*-алкил- и *N,N*-арилалкил- замещенные мочевины

Экспериментальная часть. ^1H и ^{13}C спектры регистрировали на спектрометре Tesla BS-567A с рабочими частотами 100 и 25,14 МГц в растворах ДМСО-*d*₆ и ДМСО соответственно. Химические

сдвиги приведены в δ -шкале относительно ТМС как внутреннего стандарта. Спектры ЯМР ^{13}C получены в режиме полной развязки от протонов. Синтез и очистку образцов осуществляли по известным методам.

Результаты. Химические сдвиги (ХС) в спектрах ЯМР ^1H и ^{13}C мочевины и ее N-алкил-производных **1-10** приведены в табл.1, а N-ариалкилмочевин **17-22** в табл.2. Для спектров ^{13}C приведены значения только ХС карбонильного и метинового атомов углерода, т.к. отнесение сигналов ароматических атомов углерода затруднено из-за их перекрывания. Полученные величины ХС для мочевины (**1**) и N,N'-диметилмочевины (**2**) близки по значению к литературными данным.

Таблица 1

Химические сдвиги ^1H и ^{13}C мочевины 1 и её N-алкильных производных 2-10

№	Спектры ЯМР ^{13}C , ДМСО, δ , м.д			Спектры ЯМР ^1H , ДМСО- d_6 , δ , м.д.			
	СН	СО	R, R ¹	СН	NH, д	NH ₂ , с	R
1		161,47				5,93	
2		160,82			6,12		
3	51,48	158,89	10,25, 27,28	3,54	5,96, 6,03	5,56	1,06т, 1,65к
4	47,97	158,67	14,06, 18,69, 37,59	3,69	5,85, 5,89, 5,94	5,47	1,09т, 1,54к, 2,74
5	49,46	158,52	17,87, 18,47, 32,81				
6	48,49	158,61	14,06, 22,74, 27,73, 35,05	3,70	5,86, 5,95	5,47	1,08, 1,136, 1,47, 2,73
7	48,50	158,67	10,70, 13,98, 22,13, 28,85, 31,39, 36,62	3,70	5,84, 5,93	5,45	1,08, 1,12, 1,46, 2,73
8	44,61	158,37	13,98, 21,53, 22,30, 27,88, 36,62	3,76	5,95, 5,93	5,56	1,09, 1,18, 1,24, 1,48, 2,70
9	44,69	158,45	10,85, 13,98, 21,53, 25,64, 28,85, 31,39, 36,99	3,81	5,97, 6,06	5,52	1,09, 1,18, 1,25, 1,48
10				3,70	5,96, 6,03	5,52	1,01, 1,07, 1,12, 1,18

Таблица 2

Химические сдвиги ^1H и ^{13}C N-ариалкильных производных мочевины 2-10

№ соед.	Спектры ЯМР ^{13}C , ДМСО, δ , м.д							Спектры ЯМР ^1H , ДМСО- d_6 , δ , м.д		
	C(1)	C(2)	C(3)	C(4)	СН	C=O	R	СН	NH	NH ₂
11	145,90	125,88	128,27	126,55	48,57	158,15	23,40	4,94	6,47	5,68
12	144,70	126,33	128,19	126,77	54,62	158,37	10,62, 29,89	4,72	6,66	5,65
13	145,22	126,40	128,19	126,49	52,75	158,22	10,62, 13,68, 19,14	4,82	6,68	5,68
14	143,89	126,85	127,89	127,30	58,58	158,45	18,09, 19,88, 33,40	4,67	6,71	5,71
15	145,15	126,33	128,27	126,56	53,12	158,30	10,77, 13,91, 22,05, 28,18	4,79	6,67	5,66
16	145,52	126,25	128,26	126,85	51,33	158,32	10,70, 22,05, 23,25, 24,66	4,89	6,69	5,70
17					54,77	158,07	43,71 (CH ₂)	5,12	6,81	5,71
18					52,83	158,37	32,21, 43,04 (CH ₂)	4,88	6,82	5,72
19					51,56	158,15	43,34(CH ₂), 47,82(CH)	4,55	6,87	5,63
20					48,04	157,62	22,35	4,99	6,74	5,69
21					48,27	158,07	20,71(CH ₂), 23,34	4,90	6,62	5,70
22					51,70	158,52	10,25, 26,98, 37,96, 43,26	3,84	6,00	5,55

Выводы. Несмотря на существенное варьирование структур изученных алкил- **3-9** и арилалкилмочевин **11-22**, ХС $\delta(\text{CO})$ в их спектрах ^{13}C близки с диапазоном изменений $\Delta\delta(\text{CO}) = 1,27$ м.д.

Необходимо подчеркнуть, что N-алкилирование и N-арилалкилирование мочевины вызывает заметный сильнополюсный сдвиг $\delta(\text{CO})$ до 4 м.д., в отличие от N-метилования, для которых наблюдается противоположный эффект до 7 м.д. Дезэкранирование $\delta(\text{CO})$ в метилмочевинах связывают с эффектами стерического ингибирования сопряжения в амидном фрагменте с соответствующим понижением порядка амидной связи, т.к. установлено с помощью спектроскопии ЯМР ^{13}C , ^{15}N и квантово-химических расчетов, что ХС в спектрах ^{13}C групп C=O мочевины плохо коррелирует с электронной плотностью на атоме углерода. Экранирование карбонильного атома углерода в мочевинах **3–22** при N-замещении «громоздкими» радикалами, по-видимому, прежде всего обусловлен увеличением стерических напряжений в исследованных соединениях, и как следствие этого – усилением порядка амидной связи.

Анализ значений ХС метинового атома углерода (СН) в спектрах ^{13}C мочевины **3–22** свидетельствует о его более высокой чувствительности к структурным вариациям, чем карбонильного углерода. Как видно из данных, приведенных в таблицах 1,2 разница между наиболее и наименее экранированными сигналами СН-углерода для алкилмочевины составляет $\Delta\delta = 6,87$ м.д., а для арилалкилмочевины **11–22** $\Delta\delta = 10,37$ м.д. В ряду алкилмочевины наблюдается тенденция к сильнополюсному сдвигу $\delta(\text{СН})$ -групп по мере роста объема заместителя R(R₁) (по литературным данным стерические константы ν Чартона для алкильных групп составляют: Me = 0,52, Et = 0,97, Pr = 1,43, i-Pr = 1,40, Bu = 1,90). Среди N-алкилмочевины **3–9** наиболее экранированы СН-углероды для асимметричных алкильных групп R и R¹ (соединения **8** и **9**). В то же время, в ряду фенилалкилмочевины **11–16** не прослеживаются каких-либо закономерных изменений ХС СН-углерода от увеличения объема заместителя R¹. Однако, для соединений **12–15** отчетливо выделяется то, что введение фенильной группы вызывает слабополюсное смещение $\delta(\text{С-Н})$ сравнительно с N-алкилмочевинами **3–9**, что это можно связать с некоторым электроноакцепторным и пространственным влиянием фенильного ядра на метиновый атом углерода. Введение заместителей в фенильное кольцо (соединения **20, 21**) практически не меняет ХС С-Н углерода в спектрах ^{13}C сравнительно с их предшественником **11**. Можно отметить, что увеличение разветвленности алкильной цепи при СН-углероде (соед. **17–19, 22**) приводит к его экранированию.

Анализ ХС ароматических атомов углерода в ряду соединений **11–16** показал, что рост объема заместителя практически не сказывается на ХС углеродов C(1)-C(4). Диапазон изменения ХС ароматических атомов углерода составляет: $\Delta\delta_{\text{C}(1)} = 1,20$ м.д., $\Delta\delta_{\text{C}(2)} = 0,35$ м.д., $\Delta\delta_{\text{C}(3)} = 0,06$ м.д., $\Delta\delta_{\text{C}(4)} = 0,36$ м.д., исключая изопропилное производное **14**, в котором несколько экранирован атом C(1), но дезэкранированы C(4) и СН-атомы по сравнению с другими структурными гомологами **11–13, 15, 16**.

Сопоставление ХС $\delta(\text{NH}_2)$ в спектрах ЯМР ^1H мочевины **1** и ее N-производных **3–22** показывает, что сигнал этих протонов у N-производных более экранирован, причём у N-алкилмочевины **3–10** это выражено в большей степени, чем у N-арилалкилмочевины. Анализ значений ХС NH- и СН-протонов соединений **3–22** обнаружил, что для N-алкилмочевины **3–10** изменение ХС этих протонов менее выражено ($\Delta\delta(\text{NH}) = 0,24$ м.д., $\Delta\delta(\text{СН}) = 0,27$ м.д.), чем у N-арилалкилмочевины **11–22** ($\Delta\delta(\text{NH}) = 0,81$ м.д., $\Delta\delta(\text{СН}) = 1,28$ м.д.). Примечательно, что ХС $\delta(\text{NH})$ и $\delta(\text{СН})$ арилалкилмочевины **11–22** приблизительно на 1 м.д. смещены в область слабого поля по сравнению с ХС аналогичных протонов N-алкилмочевины **3–10**. Это явление можно объяснить анизотропным влиянием близкорасположенного фенильного кольца.