

Синтез и спектры ЯМР [^{15}N]индола

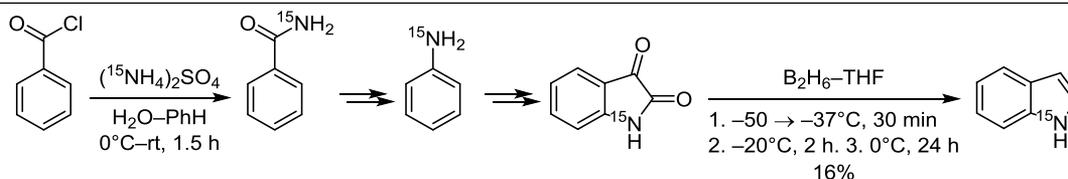
Алла К. Шестакова¹, Владислав В. Станишевский², Вячеслав А. Чертков^{2*}

¹ Государственный научный центр РФ Акционерное общество "Государственный научно-исследовательский институт химии и технологии элементоорганических соединений", шоссе Энтузиастов, 38, Москва 105118, Россия; e-mail: alshestakova@yandex.ru.

² Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова, химический факультет, Ленинские горы, д. 1, стр. 3, Москва 119991, Россия
e-mail: chertkov@org.chem.msu.ru

Поступило 19.06.2023

Принято после доработки 21.07.2023



Разработан метод синтеза селективно меченого [^{15}N]индола, позволивший получить целевой продукт с высокой химической и изотопной чистотой. Изучены одномерные и двумерные спектры ЯМР ^1H , ^{13}C и ^{15}N . Определены химические сдвиги протонов, ядер ^{13}C и ^{15}N , константы спин-спинового взаимодействия с ядром ^{15}N и изотопные химические сдвиги ядер ^{13}C для [^{15}N]индола в растворе CD_3CN , вызванные заменой ядер ^{14}N на ядра ^{15}N . Показано, что изотопные сдвиги этого типа могут дать важную структурную информацию. Совокупность полученных в настоящей работе параметров спектров ЯМР служит важной опорной точкой для установления структуры новых ароматических гетероциклов.

Ключевые слова: [^{15}N]индол, анализ спектров ЯМР, изотопные химические сдвиги, изотопный синтез.

Индольный фрагмент занимает особое место в структурном разнообразии химии гетероциклических и природных соединений, он определяет функцию многих биологически активных веществ и лекарственных препаратов.^{1,2,3} Поэтому поиск новых методов установления структуры, свойств и аналитического контроля продуктов на основе производных индола является актуальным.^{4,5} Получившие в последнее время широкое распространение методы двумерной спектроскопии ЯМР COSY, HSQC и HMBC оказываются недостаточно эффективными, особенно для полиядерных гетероциклов, когда получение критически значимой структурной информации может потребовать знания малых по абсолютной величине межкольцевых КССВ.⁶ В этом плане для азотсодержащих соединений перспективными представляются методики, основанные на параметрах спектров ЯМР ^{15}N .⁷ Настоящая работа посвящена синтезу [^{15}N]индола и детальному исследованию его спектров ЯМР.

На природном содержании индол содержит в смеси 99.636% основного изотомера с ядрами ^{14}N (спин 1) и 0.364% минорного изотомера с ядрами ^{15}N (спин 1/2). В каждом из изотомеров ядра азота вовлечены в спин-спиновое взаимодействие практически со всеми протонами и ядрами ^{13}C молекулы. При этом быстрая релакса-

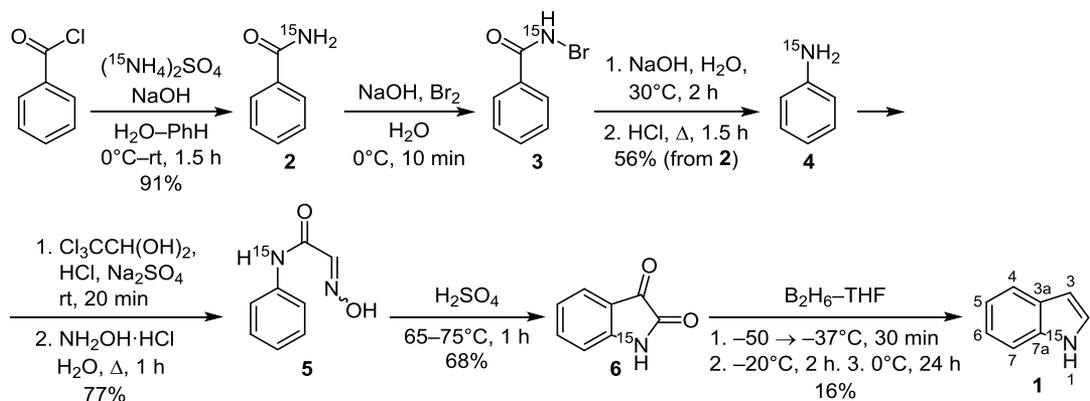
ция квадрупольного ядра ^{14}N вызывает значительное уширение связанных с ним сигналов, что сильно осложняет расшифровку тонкой мультиплетной структуры.^{8–10}

Данные по КССВ дают важную структурную информацию. Для [^{15}N]индола особый интерес представляют КССВ с участием ядер ^{15}N . Эти параметры могут быть особенно полезными для установления структуры замещенных азолов и полиядерных гетероциклов на их основе в тех случаях, когда данных по КССВ ^1H – ^1H и ^1H – ^{13}C может оказаться недостаточно (см. обсуждение в работах^{11–14}). Также надежные данные по КССВ ^1H – ^{15}N в индоле могут служить хорошими опорными значениями для задания оптимальных режимов двумерных экспериментов ^1H – ^{15}N HSQC и ^1H – ^{15}N HMBC.¹⁵

Предсказательная сила спектральных методов определяется среди прочих факторов доступностью и точностью опорных значений спектральных параметров. Сравнение полученных нами ранее результатов⁵ с соответствующими данными в популярной монографии по спектроскопии¹⁶ и базе спектральных данных AIST¹⁷ показало, что доступная информация по химическим сдвигам ЯМР ^{13}C небогатого индола противоречива, несомненно требуется ее проверка и уточнение.

Анализ литературных данных показал, что отсутствует удобный метод получения обогащенного изото-

Схема 1



пом ^{15}N индола в количествах, достаточных для выделения, тщательной очистки и проведения всей совокупности необходимых экспериментов ЯМР. В данной работе разработана методика синтеза ^{15}N индола (**1**), где в качестве источника изотопной метки использована обогащенная изотопом ^{15}N соль аммония (схема 1).

На первой стадии аминлизом бензоилхлорида ^{15}N аммиаком был синтезирован ^{15}N бензамид (**2**)¹⁸ с выходом 91%. Затем бромированием в присутствии щелочи получили ^{15}N бромбензамид **3**, который далее использовали для получения ^{15}N анилина (**4**).¹⁹ 2-(Гидроксимино)-*N*-фенил ^{15}N ацетамид (**5**) был получен по методу Зандмейера взаимодействием ^{15}N анилина (**4**) с хлоральгидратом и солянокислым гидроксил-амином в кислой среде.²⁰ После этого 2-(гидроксимино)-*N*-фенил ^{15}N ацетамид (**5**) обработали концентрированной серной кислотой при нагревании.²⁰ Соединение **1** получено восстановлением ^{15}N индол-2,3-диона (**6**) с помощью диборана.²¹ Раствор ^{15}N индол-2,3-диона (**6**) в ТГФ охладили до -50°C и добавили раствор диборана в ТГФ с такой скоростью, чтобы температура не поднималась выше 0°C .

Детальное исследование всей совокупности спектров ЯМР обогащенного изотопом ^{15}N индола и составило предмет настоящей работы. Для точной расшифровки спектров ЯМР существенное осложнение представляет сам гетероатом. Изотоп азота ^{14}N является квадрупольным ядром, которое релаксирует значительно быстрее, чем ядра со спином $1/2$. При этом ядра ^{14}N и ^{15}N имеют близкие по абсолютной величине значения, но противоположные по знаку гироманнитные соотношения. Соответственно, и КССВ с участием этих ядер имеют относительно близкие по модулю значения, но противоположны по знаку. Все известные к настоящему времени КССВ ядер ^{15}N с протонами и ядрами ^{13}C через одну связь и большинство дальних КССВ имеют отрицательные значения.⁷ Одновременное сочетание двух факторов – наличия относительно больших КССВ ядер ^1H и ^{13}C с азотом ^{14}N (см. ниже) и его быстрой квадрупольной релаксации – приводит к значительному уширению линий в спектрах азотсодержащих соединений на природном содержании изотопов азота. В результате уширенные сигналы не несут полезной информации о значениях КССВ, причем не только о тех константах, которые определяются взаимо-

действием с ядром ^{14}N , но и со всеми остальными ядрами. В принципе это уширение можно устранить с использованием спиновой развязки от ядра ^{14}N , однако эта процедура требует специального оборудования для проведения экспериментов ЯМР с одновременным облучением на резонансных частотах тяжелых ядер ^{13}C и ^{14}N .

Как видно по рис. 1, в спектре ЯМР ^1H ^{15}N индола практически нет примесных сигналов, а мультиплеты имеют вид, близкий к первому порядку. В изученных нами спектрах ЯМР ^{15}N индола (**1**) за счет точной настройки однородности магнитного поля и высокоэффективной методики цифровой обработки достигнуто высокое разрешение и просматривается сложная мультиплетная структура, которая описывается спиновой системой с двадцатью шестью разрешенными КССВ $^nJ_{\text{NH}}$ и $^nJ_{\text{NH}}$ (только две дальние константы с участием протона NH не проявляются в виде расщеплений в спектрах). Очевидно, что полная расшифровка спектров ЯМР со столь сложной мультиплетной структурой представляет самостоятельную задачу и требует использования специальных методов.^{22,23}

На предварительной стадии анализа спектров необходимо сделать надежное отнесение всех мультиплетов к определенным протонам молекулярной структуры. Наряду с протонными спектрами изучены спектры ЯМР ^{13}C и ^{15}N , а также двумерные корреляционные

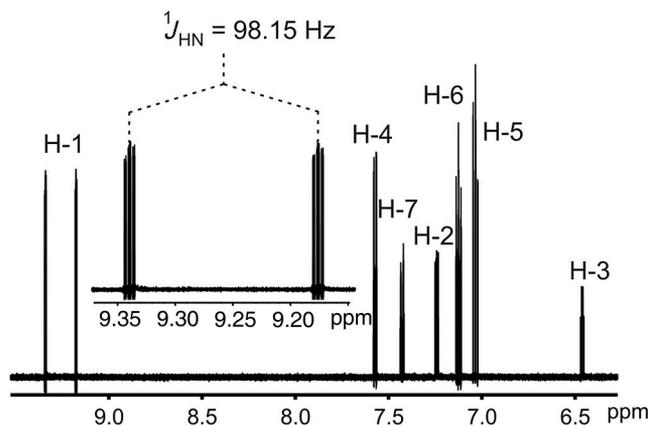


Рисунок 1. Спектр ЯМР ^1H ^{15}N индола (**1**) (0.25 М раствор в CD_3CN , Bruker AV-600, 303K). На вставке приведена область сигнала протона N–H.

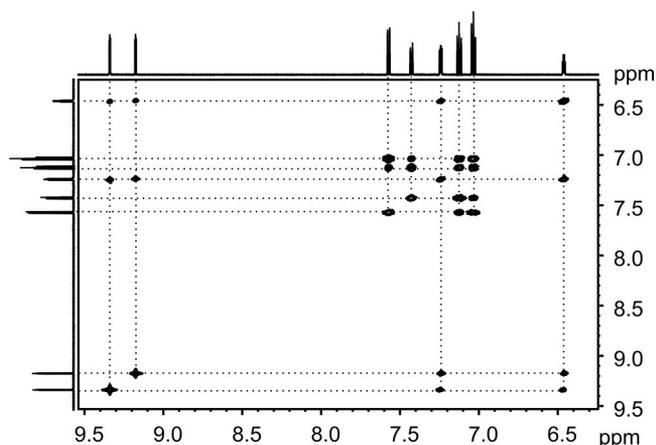


Рисунок 2. Спектр ЯМР COSY [^{15}N]индола (1) (0.25 М раствор в CD_3CN , Bruker AV-600, 303К).

спектры COSY, ^1H - ^{13}C HSQC, ^1H - ^{13}C HMBC, ^1H - ^{15}N HSQC и ^1H - ^{15}N HMBC. Отметим, что из вида обзорного протонного спектра [^{15}N]индола (1) безусловно следует отнесение протона Н-1, непосредственно связанного с азотом и имеющего с ним большую КССВ $^1J_{\text{HN}}$, равную по модулю 98.15 Гц.

Существенную качественную информацию о мультиплетной структуре спектров ЯМР ^1H дают двумерные спектры COSY, в которых проявляются кросс-пики, обусловленные протон-протонными КССВ (рис. 2). В качестве опорного сигнала для отнесения сигналов в спектре ЯМР COSY использовали сигнал протона Н-1.⁶ После этого сразу следует отнесение сигналов протонов пятичленного цикла Н-2,3, которые имеют характерные кросс-пики с протоном Н-1 за счет внутрикольцевых КССВ. Четыре протона шестичленного цикла образуют собственную систему связанности (рис. 3). Так, сигналы протонов Н-4,7 имеют дублетную константу с соседним вицинальным протоном порядка 7–8 Гц, а протоны Н-5,6 имеют триплетное расщепление с константами, близкими к 7–8 Гц.

На представительной серии замещенных бензолов показано, что главными факторами, определяющими изменения параметров спектров ЯМР, являются эффекты сопряжения и индуктивные эффекты, каждый из которых составляет примерно по 35–40% их вариативности.²⁴ При этом индуктивный эффект затухает достаточно быстро по мере удаления от позиции структурного возмущения, в то время как эффекты сопряжения проявляются на значительно большем удалении. Однако эта информация не может быть напрямую использована для отнесения сигналов в ароматических гетероциклах. В последние годы раз-

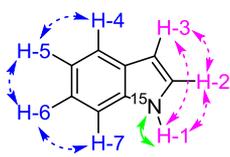


Рисунок 3. Схема главных связанностей протонов между собой (пунктирные линии) и с ядром азота (сплошная линия) в [^{15}N]индоле (1).

работаны два новых подхода для предсказания химических сдвигов. Первый из них основан на расширенной полуэмпирической модели анизотропии химического сдвига и дает достаточно точные предсказания химических сдвигов протонов. Так, для индола в растворе CDCl_3 этот метод для протонов Н-2 и Н-3 дает близкие к эксперименту значения 7.32 и 6.61 м. д. соответственно.²⁵

Второй подход основан на продвинутом квантово-механическом методе.²⁶ Мы провели расчеты химических сдвигов индола в рамках формализма теории функционала плотности (DFT) в приближении B3LYP с базисными функциями 6-311++G(3df,2pd) с последующей коррекцией результатов на завершающем этапе.²⁷ Эта относительно новая методика позволяет оценить химические сдвиги протонов и ядер ^{13}C с точностью 0.12 и 2.07 м. д. соответственно. Результаты наших расчетов в рамках этого подхода также дали близкие к эксперименту оценки химических сдвигов протонов Н-2 и Н-3: 7.18 и 6.70 м. д. соответственно. Этого вполне достаточно для того, чтобы сделать надежное отнесение сигнала Н-3, но недостаточно для отнесения в парах сигналов Н-5, Н-6 и Н-4, Н-7.

Более детальное отнесение сигналов протонов индола становится возможным благодаря использованию гетероядерной корреляционной спектроскопии ЯМР. В углеродном спектре [^{15}N]индола (1) (рис. S22, файл сопроводительных материалов) критичным становится отнесение сильнополюсного сигнала углерода при 102.35 м. д.

Естественно предположить, что перераспределение электронной плотности в π -электронной системе индола существенным образом повысит электронную плотность на атоме углерода С-3, что приведет к смещению сигнала С-3 в сильное поле. Действительно, этот механизм подтверждается проведенными нами расчетами электронной структуры индола методом натуральных связевых орбиталей (NBO).²⁸ При этом наблюдается образование NBO за счет "перетекания" электронной плотности от неподеленной пары электронов азота на разрыхляющую орбиталь двойной связи С(2)–С(3) с энергией стабилизации 36.1 ккал/моль. При этом на атоме С-3 возникает максимальный в молекуле отрицательный заряд 0.286 е.

Количественный DFT-расчет химических сдвигов атомов ^{13}C по приведенной выше схеме^{26,27} (приближение B3LYP с базисными функциями 6-311++G(3df,2pd)) дал значение химического сдвига атома С-3 101.76 м. д., что однозначно решает задачу отнесения сильнополюсного сигнала в спектре ЯМР ^{13}C и делает его опорной точкой для отнесения оставшихся сигналов в рамках настоящей работы. Двумерный корреляционный спектр ^1H - ^{13}C HSQC (рис. S23, файл сопроводительных материалов) однозначно подтверждает правильность отнесения сигналов углерода С-3 и протона Н-3, что позволяет далее методом исключения подтвердить корректность отнесения сигнала протона Н-2.

Соотнесение сигналов атомов углерода с сигналами протонов шестичленного фрагмента становится

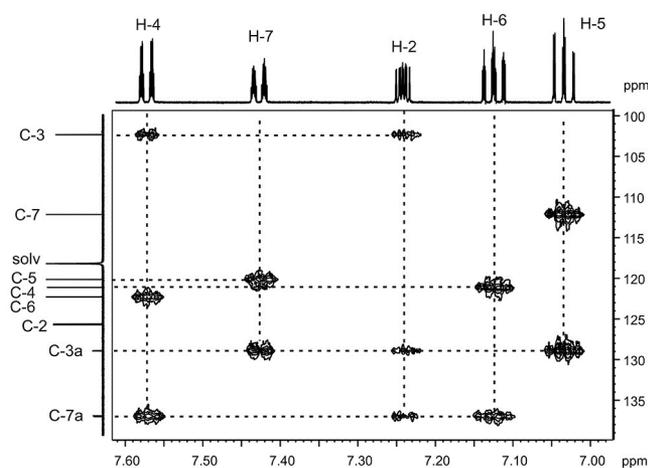


Рисунок 4. Спектр ЯМР ^1H - ^{13}C НМВС [^{15}N]индола (**1**) (0.25 М раствор в CD_3CN , Bruker AV-600, 303К).

окончательно понятным при рассмотрении спектра ^1H - ^{13}C НМВС (рис. 4).

Опорными параметрами для отнесения могут служить характерные для ароматических структур вицинальные КССВ ^{13}C - ^1H .²⁹ Так, для протона Н-4 проявляются кросс-пики с сигналами атомов С-3,7а,6, в то время как для протона Н-7 наблюдается связанность с атомами углерода С-3а,5. Аналогичные соображения актуальны и для протонов Н-5,6, имеющих схожее триплетное расщепление в протонном спектре. Так для протона Н-5 в спектре НМВС наблюдаются кросс-пики с атомами С-3а,7, в то время как для протона Н-6 – с атомами С-4,7а. Таким образом, использование совокупности спектральной информации позволяет надежно произвести отнесение сигналов протонов и углеродов в молекуле [^{15}N]индола (**1**). Параметры спектра ЯМР ^{13}C [^{15}N]индола (**1**) приведены в табл. 1.

Полученные нами данные для большинства углеродных сигналов соответствуют данным из нашей предыдущей работы,⁵ но отличаются отнесением сигналов атомов С-5,6 от данных, приведенных в справочниках.^{16,17} Можно было допустить, что это отличие вызвано влиянием растворителя. Мы провели дополнительные эксперименты ЯМР (рис. S24-S29, файл сопро-

Таблица 1. Химические сдвиги ядер ^{13}C изотопмеров индола (**1**) ($\delta\text{C}(^{15}\text{N})$), изотопные сдвиги атомов углерода, вызванные заменой ядра ^{14}N на ядро ^{15}N ($\Delta\delta\text{C}$) и КССВ ^{13}C - ^{15}N (0.2 М раствор в CD_3CN , 303К)

Атом углерода	$\delta\text{C}(^{15}\text{N})$, м. д.	$\Delta\delta\text{C}$, млрд. д. (стандартные отклонения, млрд. д.)	$^nJ_{\text{CN}}$, Гц
С-2	125.68	-19.8 (0.4)	-13.08
С-3	102.35	-5.7 (0.1)	-2.55
С-3а	128.94	-3.3 (0.2)	-4.80
С-4	121.14	-1.5 (0.1)	-1.18
С-5	120.16	-1.5 (0.1)	(+)0.15
С-6	122.30	-1.2 (0.1)	-2.02
С-7	112.16	-3.0 (0.1)	-1.63
С-7а	136.98	-19.7 (0.5)	-15.36

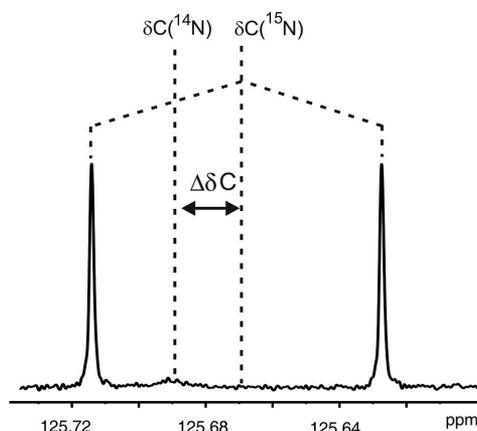


Рисунок 5. Фрагмент спектра ЯМР ^{13}C [^{15}N]индола (**1**) (0.25 М раствор в CD_3CN , Bruker AV-600, 303К). Показана область сигнала атома углерода С-2.

водительных материалов) для 0.2 М раствора в CDCl_3 , использованного в других работах.^{16,17} При этом выявилось незначительное влияние среды при переходе от CD_3CN к CDCl_3 , которое, однако, не меняет последовательности сигналов атомов С-5,6 в спектрах ЯМР ^{13}C .

В спектре ЯМР ^{13}C соединения **1** (рис. S22, файл сопроводительных материалов) 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 необогащенного индола. Как правило, они имеют вид уширенных синглетов (рис. 5). Степень уширения определяется двумя факторами: быстрой релаксацией квадрупольного ядра ^{14}N и наличием значимой КССВ между ядрами ^{14}N и ^{13}C . Количественная теория этого эффекта разработана в серии работ.^{8,9,30}

Наличие в спектрах сигналов обоих изотопных форм азота позволяет определять степень обогащения непосредственно интегрированием соответствующих сигналов. Этот метод дает достаточно точные и воспроизводимые результаты в тех случаях, когда удается зарегистрировать хорошо разрешенные сигналы атомов ^{13}C обоих изотопмеров. При этом подразумевается, что сравнению подлежат интенсивности сигналов одного типа, то есть отдельно сигналы метильных, метиленовых, метиновых или четвертичных атомов углерода. Это позволяет минимизировать нежелательные ошибки, обусловленные различием факторов ЯЭО при спиновой развязке от протонов. В проведенных нами экспериментах ЯМР высокого разрешения (по сигналам атомов С-4,5,6) точность оценки степени обогащения по ядру азота составила 1%.

Замена ядра ^{14}N на ядро ^{15}N приводит к смещению сигналов атомов углерода обогащенного соединения. Изотопный химический сдвиг $\Delta\delta\text{C}$ определяется по формуле:

$$\Delta\delta\text{C} = \delta\text{C}(^{15}\text{N}) - \delta\text{C}(^{14}\text{N}), \quad (1)$$

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

ческий сдвиг атома углерода соединения, содержащего изотоп ^{14}N .³¹

Диапазон изменения изотопных сдвигов атомов углерода, вызванные заменой ядра ^{14}N на ядро ^{15}N составляет примерно 20 млрд. д. (табл. 1). Изотопные химические сдвиги могут быть определены достаточно точно. Для большинства атомов углерода точность измерения параметров $\Delta\delta\text{C}$ составляет 0.1 млрд. д. (табл. 1). Однако для тех атомов углерода, сигналы которых уширены от близко расположенного квадрупольного ядра ^{14}N , точность несколько ниже. Это в первую очередь касается имеющих наибольшие по модулю КССВ с азотом атомов С-2,3а,7а (табл. 1). Сигналы этих атомов углерода приобретают из-за этого дополнительную ширину линии 0.6, 0.2 и 0.5 Гц соответственно (например, рис. 5), что несколько повышает погрешность их измерения. Однако сами значения $\Delta\delta\text{C}$ в этих случаях оказываются значительно большими, что позволяет их считать достаточно информативными параметрами.

Количественно мера информативности H для совокупности N изотопных сдвигов может быть оценена по формуле Шеннона.^{24,32}

$$H = \sum_{i=1}^N \log_2(\text{abs}(\Delta\delta\text{C}_i)/\text{SD}_i), \quad (2)$$

где абсолютные значения изотопных химических сдвигов $\text{abs}(\Delta\delta\text{C})$ выступают в качестве меры варибельности свойства, а их стандартные отклонения как мера точности (табл. 1). Уравнение (2) показывает, что чем больше значение изотопного сдвига превышает экспериментальную точность (в логарифмической шкале), тем более информативным будет данный параметр.

Оценка суммарной информативности H всех восьми изотопных сдвигов в индоле с использованием уравнения (2) составляет 35 бит. Это позволяет рассматривать их сопоставимыми с традиционно используемыми параметрами спектров ЯМР: химическими сдвигами и КССВ. Так, определение всей совокупности традиционных параметров спектров ЯМР – химических сдвигов протонов и ядер ^{13}C вместе с КССВ $^1\text{H}-^1\text{H}$ и $^1\text{H}-^{13}\text{C}$ – в монозамещенных бензолах имеет информационную емкость порядка 120 бит.²⁴ Это, несомненно, больше, чем 35 бит. Но и определение всего этого блока данных является весьма трудоемкой задачей. В то же время анализ мультиплетов в спектрах ЯМР $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$, наблюдающихся для обогащенных изотопом ^{15}N органических соединений, является относительно простой аналитической задачей, и этот подход, по нашему мнению, может оказаться весьма востребованным в структурном анализе.

Возникает вопрос, какую структурную информацию могут передавать эти параметры? Естественно ожидать, что наибольшие значения изотопных сдвигов наблюдаются для тех атомов углерода, которые ближе остальных расположены к изотопной метке. Данная тенденция наблюдалась ранее для изотопных сдвигов атомов углерода, вызванных заменой ядра ^{12}C на ядро

^{13}C в циклогексане, бензоле^{33,34} и $[2-^{13}\text{C}]$ тетрагидрофуране.³⁵

В соответствии с этим предположением, для индола – это непосредственно связанные с атомом азота углеродные атомы С-2,7а, а также удаленные от атома азота на две связи углеродные атомы С-3,3а,7. Действительно, для атомов С-2,7а в индоле наблюдается максимальный изотопный сдвиг (табл. 1). Примерно в три раза меньший изотопный сдвиг наблюдается для атома С-3. Для атомов С-3а,7 изотопный эффект уменьшается еще примерно в два раза по абсолютному значению.

Очевидно, что в этом случае необходимо учитывать другие структурные факторы, в частности то, что атом С-3а занимает узловую позицию молекулы индола и в результате должен иметь пониженную амплитуду колебательных движений. Атом углерода С-7 находится в стороне от направляющего вектора валентного колебания связи N–H, что может вызвать понижение наблюдаемого изотопного эффекта по абсолютному значению. Для наиболее удаленных от изотопной метки атомов углерода С-4,5,6 происходит дальнейшее ослабление изотопного эффекта. Следует отметить, что все приведенные в табл. 1 значения изотопных сдвигов отрицательны. Это означает, что замена изотопа ^{14}N на более тяжелый изотоп ^{15}N приводит к увеличению экранирования всех атомов углерода в индоле. Эффект повышения экранирования, вызванный более тяжелым изотопом, в спектроскопии ЯМР наблюдался ранее экспериментально во многих молекулярных системах.^{31,36} Высказывалось мнение, что формально проявление этого эффекта можно ассоциировать с пониженной электроотрицательностью более тяжелого изотопа.³¹

Описание изотопных химических сдвигов в терминах теории строения молекул в настоящее время имеет лишь качественный характер. Согласно текущей модели явления, изотопные сдвиги определяются тонкими эффектами формы колебательных волновых функций и фактором заполнения соответствующих колебательных уровней с учетом суммарной массы различающихся изотопным составом фрагментов.³⁶ Соответствующие цифровые оценки до настоящего времени проведены только для ограниченного числа модельных систем.³⁷ По нашему мнению, физическая природа изотопных эффектов требует более глубокого теоретического обоснования. Полученные в настоящей работе новые экспериментальные данные могут стать базой для разработки новых количественных методов описания изотопных сдвигов, например на основе квантовой молекулярной динамики параметров спектров ЯМР.^{38,39}

Следует отметить, что семь из восьми приведенных в табл. 1 КССВ $^n\text{J}_{\text{CN}}$ имеют отрицательный знак, что установлено нами с помощью модельных квантово-химических расчетов методом DFT (B3LYP, базис 6-311++G(2df,2p)) по описанной методике.^{7,40,41} Лишь малая по модулю КССВ через четыре связи между атомами С-5 и ^{15}N , скорее всего, положительна.

Значительный интерес представляет разработка методов прямого наблюдения спектров ЯМР ^{15}N . В монографии¹⁵ отмечается, что спектры ЯМР на ядрах ^{15}N с природным содержанием изотопов азота характеризуются исключительно слабыми сигналами. Интенсивность сигналов в спектрах ЯМР ^{15}N примерно в 1000000 раз ниже, чем для сигналов на ядрах ^1H . При этом следует учесть три главных фактора: низкое природное содержание изотопа ^{15}N (0.37%), малое по модулю (примерно в десять раз меньше, чем для протонов) значение гиромагнитной постоянной и медленная продольная релаксация сигналов на ядрах ^{15}N (см., например, обсуждение на примере $^{15}\text{N}_3$ метронид-азола⁴²). Отрицательное значение гиромагнитной постоянной и близкое к единице значение ЯЭО в экспериментах $^{15}\text{N}\{^1\text{H}\}$ приводят к тому, что результирующий сигнал имеет, как правило, весьма малую интенсивность. Дополнительно возникают проблемы из-за длительных времен продольной релаксации ядер ^{15}N , особенно в тех случаях, когда азот не связан непосредственно с протоном.

Получив обогащенные изотопом ^{15}N соединения, мы можем "отыграть" более трехсот раз по чувствительности сигнала ЯМР ^{15}N . Это наглядно показывает эксперимент с прямым наблюдением ЯМР на ядрах ^{15}N для соединения **1**. Соответствующий протонно-связанный спектр ЯМР ^{15}N в режиме монорезонанса, зарегистрированный в течение 10 ч на спектрометре ЯМР Bruker AM-360, приведен на рис. 6. Химический сдвиг атома ^{15}N в спектре индола **1** имеет значение -254.05 м. д., что находится в удовлетворительном соответствии с расчетными данными.⁴³ Этот спектр имеет узкие линии ($\Delta\nu_{1/2} \approx 0.03$ Гц) и позволяет наблюдать отдельно спин-спиновое взаимодействие со всеми семью протонами молекулы. Следует отметить, что привлечение этого спектра может дать ключевую информацию для расшифровки сложной мультиплетной структуры спектра ЯМР ^1H [^{15}N]индола (**1**).

На завершающем этапе проведена регистрация двумерных спектров ЯМР ^1H - ^{15}N HSQC (рис. 7). Необходимо отметить, что этот эксперимент относится

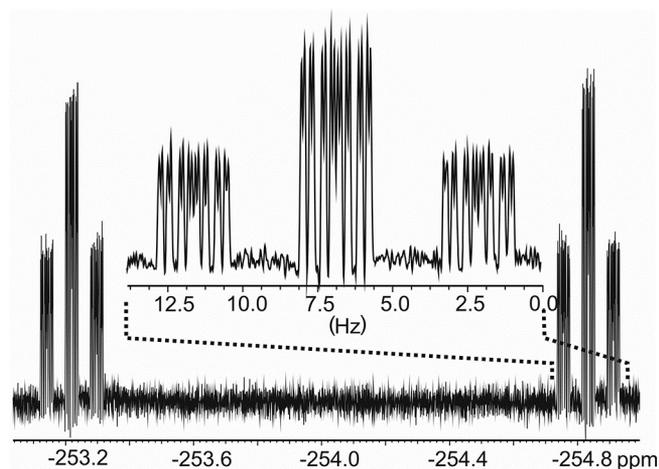


Рисунок 6. Протонно-связанный спектр ЯМР ^{15}N [^{15}N]индола (**1**). На вставке изображена правая часть мультиплета.

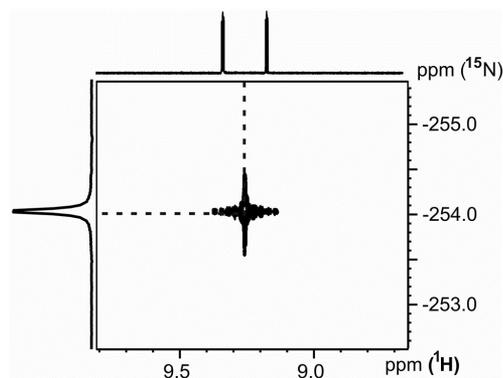


Рисунок 7. Спектр ЯМР ^1H - ^{15}N HSQC индола **1** (0.25 М раствор в CD_3CN , Bruker AV-600, 303К).

к типу инверсных экспериментов. Непосредственно регистрируется сигнал на ядрах ^1H , а для получения спин-развязанного спектра используется облучение на резонансной частоте ядер ^{15}N . Это позволяет решить проблему потери чувствительности сигнала при использовании классической схемы проведения эксперимента в режиме "прямого" наблюдения ядер ^{15}N со спиновой развязкой от протонов. При настройке на значение прямой КССВ ^{15}N - ^1H порядка 100 Гц в двумерном эксперименте ^1H - ^{15}N HSQC наблюдается лишь один кросс-пик, обусловленный КССВ ^{15}N - ^1H через одну связь (рис. 7).

По вертикальной оси (рис. 7) приведена проекция двумерного спектра на ось химического сдвига азота. 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 (**1**), составляет значение порядка $1.0 \cdot 10^{-6}$ М. Следует отметить, что двумерный спектр этого типа одновременно характеризует как химический сдвиг атома ^{15}N меченого соединения, так и сдвиг связанного с ним протона. Это важно как для идентификации вещества, так и для получения информации о сохранении и/или модификации изотопной метки ^{15}N 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 меченных изотопом ^{15}N соединений при изучении новых лекарственных препаратов и т. д.⁴⁴⁻⁴⁶

Таким образом, разработан оригинальный метод синтеза [^{15}N]индола. Расшифрована вся совокупность одномерных и двумерных спектров ЯМР, что позволило сделать однозначное отнесение сигналов и определить точные значения КССВ между ядрами ^{13}C и ^{15}N . Продемонстрирована важность информации об изотопных химических сдвигах в молекуле [^{15}N]индола как нового спектро-структурного фактора.

Экспериментальная часть

Спектры ЯМР ^1H , ^{13}C , ^{15}N зарегистрированы на спектрометре Bruker AV-600 (600, 151 и 61 МГц соответственно) при температуре 303К. В качестве стан-

дарту для спектроскопии ЯМР ^1H и ^{13}C использован сигнал ТМС, а шкала ЯМР ^{15}N выставлена по сигналу аммиака (0.0 м. д.). Протонно-связанный спектр ЯМР ^{15}N зарегистрирован на спектрометре Bruker AM-360 с рабочей частотой для ядер ^{15}N 36 МГц. Для регистрации спектров ЯМР образец [^{15}N]индола (**1**) приготовлен в виде 0.25 М раствора в CD_3CN (Deutero GmbH, 99.8% D с добавкой 0.1% ТМС) в ампуле 5 мм, который дегазируют трехкратным повторением цикла замораживание–скачивание–размораживание, после чего замораживают и отпаивают при пониженном давлении. Для отнесения сигналов соединений **1**, **5** и **6** использованы данные двумерных экспериментов COSY, ^1H - ^{13}C HSQC и ^1H - ^{13}C HMBC (см. параметры¹⁴). Инверсный двумерный эксперимент ЯМР ^1H - ^{15}N HSQC проведен на датчике PATXI в режиме широкополосной спиновой развязки (GARP) от ядер ^{15}N .⁴⁷ Масс-спектр соединения **1** зарегистрирован на хромато-масс-спектрометре Varian MS 220 с ионизацией электронным ударом с энергией электронов 70 эВ. Масс-спектры высокого разрешения записаны на спектрометре Q-TOF LC/MS Agilent Technologies 6530 спаренном с ВЭЖХ Agilent 1260 и с использованием ионного источника (электрораспыление) Agilent JetStream.

В работе использованы реагенты и дейтерированные растворители фирм: Aldrich, Deutero GmbH и Merck. Растворители PhH, ТГФ, Et_2O , CH_2Cl_2 , EtOH, пентан, гексан, а также VzCl предварительной очищены перед введением в реакции или перед очисткой продуктов.

В качестве изначального источника изотопной метки использован ($^{15}\text{NH}_4$) $_2\text{SO}_4$ фирмы "ИЗОТОП" с заявленной изотопной чистотой по азоту ^{15}N 96%. Точные определения интенсивностей сигналов в спектрах ЯМР и данные масс-спектров, показали, что фактическая степень изотопного обогащения продуктов по азоту находится в диапазоне 91–93%.

[^{15}N]Бензамид (2). К раствору 5.00 г (37.28 ммоль) ($^{15}\text{NH}_4$) $_2\text{SO}_4$ в 57.5 мл H_2O добавляют 15 мл бензола и охлаждают раствор на бане со льдом. При 0–5°C к раствору по каплям добавляют сначала охлажденный раствор 7.57 г (189 ммоль) NaOH в 50 мл H_2O , затем раствор 11.34 г (80.7 ммоль) свежеперегнанного бензоилхлорида в 200 мл бензола. Раствор перемешивают при комнатной температуре в течение 1.5 ч, затем охлаждают до 0°C, из раствора выпадает белый объемный осадок амида **2**. Осадок отфильтровывают, собирая фильтрат **1**. Осадок промывают холодной H_2O (4 × 40–50 мл), собирая промывные жидкости **2** отдельно. Потом осадок соединения **2** промывают гексаном (4 × 30–40 мл), собирая промывные жидкости **3** отдельно. Осадок сушат в эксикаторе над P_2O_5 и перекристаллизовывают из абсолютного EtOH. Дополнительные порции соединения выделяют из ранее собранных вытяжек следующим образом. В фильтрате **1** отделяют бензольный слой, с которого отгоняют растворитель на высоком (35 см) дефлегматоре с головкой обратного отбора. Остаток от отгонки сушат при пониженном давлении. Промывные жидкости **2** упаривают до объема 20–25 мл, затем экстрагируют CH_2Cl_2 (4 × 15 мл). Органические

вытяжки упаривают. Промывные жидкости **3** упаривают. Полученные три порции амида **2** объединяют и перекристаллизовывают из абсолютного EtOH отдельно от основной порции **2**. Выход 8.28 г (91%, 93 ат. % ^{15}N), белые кристаллы, т. пл. 127–130°C (EtOH).¹⁸ Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д. (*J*, Гц): 6.29 (2H, уш. д, $^1J_{\text{NH}} = 88.80$, NH $_2$); 7.42–7.47 (2H, м, H-3,5 Ph); 7.51–7.55 (1H, м, H-4 Ph); 7.81–7.84 (2H, м, H-2,6 Ph). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м. д. (*J*, Гц): 127.3 (C-2,6); 128.6 (C-3,5); 132.0 (C-4); 133.4 (д, $^2J_{\text{CN}} = 8.14$, C-1); 169.6 (д, $^1J_{\text{CN}} = 15.54$, CONH $_2$). Найдено, *m/z*: 123.0572 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$. $\text{C}_7\text{H}_7^{15}\text{NO}$. Вычислено, *m/z*: 123.0571.

N-Бром[^{15}N]бензамид (3). К раствору 5.194 г (12.99 ммоль) NaOH в 88 мл H_2O , охлажденному до 0°C, по каплям добавляют 2.65 мл (5.14 ммоль) Br_2 . Образовавшийся желтый раствор перемешивают в течение 10 мин, после чего добавляют 5.06 г (4.14 ммоль) тщательно измельченного соединения **2** до полного растворения. Образовавшийся раствор перемешивают в течение 10 мин на ледяной бане, после чего выливают в смесь 14 мл (24.46 ммоль) ледяной уксусной кислоты и льда. Осадок красно-оранжевого цвета отфильтровывают и промывают холодной H_2O до бесцветной окраски промывных вод. Влажный бромамид **3** массой 8.11 г (93 ат. % ^{15}N) без дополнительной очистки и сушки используют на следующей стадии.¹⁹ Спектр ЯМР ^1H (DMCO-*d* $_6$ - CDCl_3 , 20:80), δ , м. д. (*J*, Гц): 6.65 (1H, уш. д, $^1J_{\text{HN}} = 87.78$, NH); 7.41–7.45 (2H, м, H-3,5); 7.49–7.53 (1H, м, H-4); 7.88–7.92 (2H, м, H-2,6). Спектр ЯМР ^{13}C (DMCO-*d* $_6$ - CDCl_3 , 20:80), δ , м. д. (*J*, Гц): 127.6 (C-2,6); 128.3 (C-3,5); 131.3 (C-4); 134.4 (д, $^2J_{\text{CN}} = 7.97$, C-1); 168.01 (д, $^1J_{\text{CN}} = 15.93$, CO). Найдено, *m/z*: 200.9677 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$. $\text{C}_7\text{H}_7^{79}\text{Br}^{15}\text{NO}$. Вычислено, *m/z*: 200.9676.

[^{15}N]Анилин (4). К раствору 32.0 г (0.8 моль) NaOH в 550 мл H_2O при перемешивании добавляют весь (8.11 г) свежеприготовленный влажный N-бром[^{15}N]бензамид (**3**). Раствор оранжевого цвета нагревают до 30°C и перемешивают при этой температуре в течение 2 ч. Затем к раствору при перемешивании добавляют 40 мл (1.29 моль) концентрированной HCl до pH 1–2. Раствор светло-зеленого цвета кипятят в колбе с обратным холодильником в течение 1.5 ч. Образовавшийся раствор светло-розового цвета охлаждают до комнатной температуры, после чего экстрагируют Et_2O (3 × 25 мл). Эфирный экстракт представляет собой раствор темно-коричневого цвета. Водный раствор соляно-кислого анилина **4** доводят до pH 10–11 добавлением концентрированного раствора NaOH. Щелочной раствор светло-коричневого цвета экстрагируют 5 порциями эфира по 25 мл. Эфирный раствор анилина **4** пропускают через флеш-колонку с Al_2O_3 , сушат безводным MgSO_4 в течение 1 сут. Эфир медленно отгоняют на приборе с высоким (35 см) дефлегматором и головкой обратного отбора, после чего следы эфира отгоняют на роторном испарителе. Дополнительную очистку проводят с помощью вакуумной перегонки в аргоне. Выход 2.191 г (56% в расчете на амид **2**, 91 ат. % ^{15}N), бесцветная маслянистая жидкость с характерным запахом, т. кип. 86–87°C (26 мм рт. ст.). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д.

(*J*, Гц): 3.50 (2H, уш. с, NH₂); 6.67–6.70 (2H, м, Н-2,6); 6.74–6.77 (1H, м, Н-4); 7.13–7.17 (2H, м, Н-3,5). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м. д. (*J*, Гц): 115.1 (д, ²*J*_{CN} = 2.73, С-2,6); 118.61 (С-4); 129.3 (д, ³*J*_{CN} = 1.27, С-3,5); 146.2 (д, ¹*J*_{CN} = 10.84, С-1). Найдено, *m/z*: 95.0623 [M+H]⁺. C₆H₈¹⁵N. Вычислено, *m/z*: 95.0622.

2-(Гидроксимино)-*N*-фенил¹⁵N]ацетамид (5). К раствору 0.500 г (5.3 ммоль) соединения **4** в 5 мл H₂O последовательно при перемешивании добавляют 0.5 мл концентрированной HCl, раствор 0.990 г (5.98 ммоль) хлоральгидрата в 15 мл H₂O и 7.5 г (52.8 ммоль) Na₂SO₄. Образовавшийся мутный раствор перемешивают при комнатной температуре в течение 20 мин. Затем к реакционной смеси добавляют раствор 3.50 г (50.6 ммоль) хлорида гидроксилamina в 5 мл H₂O и образовавшийся раствор кипятят в течение 1 ч. Реакционную смесь светло-оранжевого цвета охлаждают до комнатной температуры, а затем помещают в баню со льдом. Соединение **5** выпадает в виде осадка светло-розового цвета, который отфильтровывают и промывают холодной H₂O 2 раза, затем сушат в вакуумном эксикаторе над P₂O₅. Выход 0.672 г (77%, 92 ат. % ¹⁵N), порошок телесного цвета, т. пл. 173–175°C. Спектр ЯМР ¹H (DMCO-*d*₆), δ, м. д. (*J*, Гц): 7.06 (1H, т, ³*J*_{HN} = 7.38, Н-4); 7.33 (2H, т, ³*J*_{HN} = 7.84, Н-3,5); 7.66 (1H, с, CH=N); 7.68 (2H, д, ³*J*_{HN} = 8.28, Н-2,6); 10.17 (1H, д, ¹*J*_{HN} = 90.57, NH); 12.17 (1H, с, OH). Спектр ЯМР ¹³C (DMCO-*d*₆), δ, м. д. (*J*, Гц): 120.0 (д, ²*J*_{CN} = 1.30, С-2,6); 124.0 (С-4); 128.9 (д, ³*J*_{CN} = 1.70, С-3,5); 138.6 (д, ¹*J*_{CN} = 14.64, С-1); 144.3 (д, ²*J*_{CN} = 9.68, CH=N); 160.4 (д, ¹*J*_{CN} = 16.09, CO). Найдено, *m/z*: 166.0631 [M+H]⁺. C₈H₉¹⁵NNO₂. Вычислено, *m/z*: 166.0629.

[¹⁵N]Индол-2,3-дион (6). К нагретым до 40°C 5 мл концентрированной H₂SO₄ медленно добавляют 0.642 г (3.89 ммоль) тщательно высушенного изонитрозоацетанилида **5**. Реакционную смесь нагревают до 65–75°C, при этом окраска смеси становится темно-красной, затем смесь перемешивают при данной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь выливают на мелкоизмельченный лед, окраска раствора постепенно становится оранжевой, и из раствора выделяется красно-оранжевый осадок, который отфильтровывают, промывают холодной H₂O до нейтральной реакции среды промывных вод, после чего сушат в эксикаторе над P₂O₅. Выход 0.392 г (68%, 93 ат. % ¹⁵N), красно-оранжевые кристаллы т. пл. 198–201°C (EtOH).²⁰ Спектр ЯМР ¹H (DMCO-*d*₆), δ, м. д. (*J*, Гц): 6.91 (1H, д, ³*J*_{HN} = 7.84, Н-7); 7.07 (1H, т, ³*J*_{HN} = 7.52, Н-5); 7.50 (1H, д, ³*J*_{HN} = 7.40, Н-4); 7.59 (1H, т, ³*J*_{HN} = 7.70, Н-6); 11.04 (1H, ¹*J*_{HN} = 95.91, NH). Спектр ЯМР ¹³C (DMCO-*d*₆), δ, м. д. (*J*, Гц): 112.4 (С-7); 118.0 (С-3а); 123.0 (С-5); 124.9 (С-4); 138.6 (С-6); 150.9 (д, ¹*J*_{CN} = 13.77, С-7а); 159.6 (д, ¹*J*_{CN} = 14.54, С-2); 184.6 (д, ²*J*_{CN} = 11.40, С-3). Найдено, *m/z*: 171.0185 [M+Na]⁺. C₈H₅¹⁵NNaO₂. Вычислено, *m/z*: 171.0183.

[¹⁵N]Индол (1). Синтез проводят в атмосфере аргона. К раствору 0.470 г (3.17 ммоль) [¹⁵N]индол-2,3-диона (**6**) в 3 мл абсолютного ТГФ, охлажденному на спиртовой бане до –50°C, медленно по каплям добавляют 35 мл (21.0 ммоль) охлажденного до 0°C 0.6 М

раствора диборана в ТГФ. Раствор диборана в ТГФ получают непосредственно перед синтезом путем добавления по каплям 5.3 мл (42 ммоль) BF₃·Et₂O к 35 мл охлажденного до –20°C 0.9 М раствора борогидрида натрия в ТГФ. Температура реакционной смеси медленно повышается с –50°C до –37°C. После добавления всего раствора диборана смесь перемешивают при –37°C в течение 30 мин. Затем реакционную смесь перемешивают еще в течение 2 ч при температуре –20°C, после чего оставляют на 24 ч при 0°C. После окончания реакции, реакционную смесь разлагают 175 мл H₂O, после чего экстрагируют Et₂O (7 × 5 мл). Синтез проводят два раза, после чего объединенные эфирные вытяжки пурпурного цвета сушат безводным MgSO₄ в течение 1 сут. Эфирный раствор пропускают над SiO₂, после чего большую часть эфира отгоняют на приборе с большим дефлегматором и головкой обратного отбора, оставшийся эфир упаривают при пониженном давлении. Продукт растворяют в минимальном количестве CH₂Cl₂ и вновь пропускают через флеш-колонку с SiO₂ (элюент пентан–эфир, 10:1). Окончательную очистку проводят перекристаллизацией из пентана. Выход 0.118 г (16%, 91 ат. % ¹⁵N), белые кристаллы, т. пл. 50–52°C.²¹ Спектр ЯМР ¹H (CD₃CN), δ, м. д.: 6.45–6.47 (1H, м, Н-3); 7.02–7.05 (1H, м, Н-5); 7.11–7.14 (1H, м, Н-6); 7.23–7.25 (1H, м, Н-2); 7.42–7.44 (1H, м, Н-7); 7.56–7.58 (1H, м, Н-4); 9.17–9.35 (1H, м, Н-1). Спектр ЯМР ¹³C (CD₃CN), δ, м. д. (*J*, Гц): 102.3 (д, ²*J*_{CN} = 2.55, С-3); 112.1 (д, ²*J*_{CN} = 1.63, С-7); 120.1 (д, ⁴*J*_{CN} = 0.14, С-5); 121.1 (д, ³*J*_{CN} = 1.18, С-4); 122.3 (д, ³*J*_{CN} = 2.02, С-6); 125.7 (д, ¹*J*_{CN} = 13.08, С-2); 128.9 (д, ²*J*_{CN} = 4.80, С-3а); 137.0 (д, ¹*J*_{CN} = 15.37, С-7а). Спектр ЯМР ¹⁵N (CD₃CN), δ, м. д. (*J*, Гц): –254.05 (д. т. д. д. д. д, ¹*J*_{HN} = 98.15, *J*_{HN} = 4.74, *J*_{HN} = 1.21, *J*_{HN} = 0.69, *J*_{HN} = 0.29, *J*_{HN} = 0.10, Н-1). Найдено, *m/z*: 119.0623 [M+H]⁺. C₈H₈¹⁵N. Вычислено, *m/z*: 119.0622.

Квантово-химические расчеты распределения электронной плотности и химических сдвигов проведены с использованием программ NBO-6.0²⁸ и Gaussian09.⁴⁸

Файл сопроводительных материалов, содержащий спектры ЯМР и масс-спектры синтезированных соединений, доступен на сайте журнала <http://hgs.osi.lv>.

Авторы выражают благодарность Е. В. Горбатенко и А. В. Черткову за участие на начальных этапах работы и А. Ерину за содержательное обсуждение результатов.

Список литературы

1. Prabagar, B.; Yang, Y.; Shi, Z. *Chem. Soc. Rev.* **2021**, *50*, 11249.
2. Mermer, A.; Keles, T.; Sirin, Y. *Bioorg. Chem.* **2021**, *114*, 105076.
3. Efremov, A. M.; Babkov, D. A.; Beznos, O. V.; Sokolova, E. V.; Spasov, A. A.; Ivanov, V. N.; Kurkin, A. V.; Chesnokova, N. B.; Lozinskaya, N. A. *Mendeleev Commun.* **2023**, *33*, 550.
4. Yurovskaya, M. A.; Afanasyev, A. Z.; Maximova, F. V.; Bundel, Y. G. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 4945.

5. Chertkov, V. A.; Yurovskaya, M. A. *Chem. Heterocycl. Compd.* **1993**, 29, 762.
6. Günther, H. *NMR Spectroscopy: Basic Principles, Concepts and Applications in Chemistry*; Wiley: Weinheim, 2013, 3rd ed.
7. Stanishevskiy, V. V.; Shestakova, A. K.; Chertkov, V. A. *Appl. Magn. Reson.* **2022**, 53, 1693.
8. Leshcheva, I. F.; Torocheshnikov, V. N.; Sergeyev, N. M.; Chertkov, V. A.; Khlopkov, V. N. *J. Magn. Reson.* **1991**, 94, 1.
9. Leshcheva, I. F.; Torocheshnikov, V. N.; Sergeyev, N. M.; Chertkov, V. A.; Khlopkov, V. N. *J. Magn. Reson.* **1991**, 94, 9.
10. Gridnev, I. D.; Leshcheva, I. F.; Sergeyev, N. M.; Chertkov, V. A. *Magn. Reson. Chem.* **1992**, 30, 817.
11. Guzzo, T.; Aramini, A.; Lillini, S.; Nepravishta, R.; Paci, M.; Topai, A. *Tetrahedron Lett.* **2015**, 56, 4455.
12. Muzalevskiy, V. M.; Mamedzade, M. N.; Chertkov, V. A.; Bakulev, V. A.; Nenajdenko, V. G. *Mendeleev Commun.* **2018**, 28, 17.
13. Muzalevskiy, V. M.; Sizova, Z. A.; Panyushkin, V. V.; Chertkov, V. A.; Khrustalev, V. N.; Nenajdenko, V. G. *J. Org. Chem.* **2021**, 86, 2385.
14. Chertkov, V. A.; Shestakova, A. K.; Davydov, D. V. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2011**, 47, 45.
15. Claridge, T. D. W. *High-Resolution NMR Techniques in Organic Chemistry*; Elsevier: Oxford, 2009, 2nd ed.
16. Levy, G. C.; Nelson, G. L. *Carbon-13 Nuclear Magnetic Resonance for Organic Chemists*; Wiley: New York, 1972.
17. AIST, *Spectral Database for Organic Compounds*. https://sdb.sdb.db.aist.go.jp/sdbs/cgi-bin/direct_frame_top.cgi
18. Reich, H. J.; Goldenberg, W. S.; Gudmundsson, B. O.; Sanders, A. W.; Kulicke, K. L.; Simon, K.; Guzei, I. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 8067.
19. Debnath, P. *Curr. Org. Chem.* **2019**, 23, 2402.
20. Osborne, A.; Teng, Q.; Miles, E. W.; Phillips, R. S. *J. Biol. Chem.* **2003**, 278, 44083.
21. Garden, S. J.; Da Silva, R. B.; Pinto, A. C. *Tetrahedron* **2002**, 58, 8399.
22. Cheshkov, D. A.; Synitsyn, D. O.; Sheberstov, K. F.; Chertkov, V. A. *J. Magn. Reson.* **2016**, 272, 10.
23. Chertkov, V. A.; Cheshkov, D. A.; Sinitsyn, D. O. *eMagRes.* **2017**, 6, 359. DOI: 10.1002/9780470034590.emrstml543
24. Сергеев, H. M.; Чертков, B. A. *Докл. АН СССР* **1986**, 286, 1186.
25. Abraham, R.; Mobli, M. *Modelling ¹H NMR Spectra of Organic Compounds*; Wiley: Chichester, 2008.
26. Foresman, J. B.; Frisch, A. *Exploring Chemistry with Electronic Structure Methods*; Gaussian: Wallingford, 2015, 3rd ed.
27. van Eikema Hommes, N. J. R.; Clark, T. *J. Mol. Model.* **2005**, 11, 175.
28. Weinhold, F.; Landis, C. R. *Discovering Chemistry with Natural Bond Orbitals*; Wiley: Hoboken, 2012.
29. Ernst, L.; Wray, V.; Chertkov, V. A.; Sergeyev, N. M. *J. Magn. Reson.* **1977**, 25, 125.
30. Strelenko, Y. A.; Torocheshnikov, V. N.; Sergeyev, N. M. *J. Magn. Reson.* **1990**, 89, 123.
31. Berger, S. In *Isotope Effects in NMR Spectroscopy*; Springer: Heidelberg, 1990, p. 1.
32. Шеннон, К. *Работы по теории информации и кибернетике*; Изд-во иностр. лит.: Москва, 1963, с. 406.
33. Chertkov, V. A.; Sergeyev, N. M. *J. Magn. Reson.* **1983**, 52, 400.
34. Roznyatovsky, V. A.; Sergeyev, N. M.; Chertkov, V. A. *Magn. Reson. Chem.* **1991**, 29, 304.
35. Chertkov, V. A.; Shestakova, A. K.; Chertkov, V. A. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2012**, 48, 412.
36. Hansen, P. E. *Prog. Nucl. Magn. Reson. Spectrosc.* **2020**, 120-121, 109.
37. Wigglesworth, R. D.; Raynes, W. T.; Kirpekar, S.; Oddershede, J.; Sauer, S. P. A. *J. Chem. Phys.* **2000**, 112, 736.
38. Ganina, T. A.; Cheshkov, D. A.; Chertkov, V. A. *Rus. J. Org. Chem.* **2017**, 53, 12.
39. Ganina, T. A.; Chertkov, V. A. *Rus. J. Org. Chem.* **2019**, 55, 354.
40. Deng, W.; Cheeseman, J. R.; Frisch, M. J. *J. Chem. Theory Comput.* **2006**, 2, 1028.
41. Ganina, T. A.; Chertkov, V. A. *Russ. J. Org. Chem.* **2016**, 52, 489.
42. Shchepin, R. V.; Birchall, J. R.; Chukanov, N. V.; Kovtunov, K. V.; Koptuyug, I. V.; Theis, T.; Warren, W. S.; Gelovani, J. G.; Goodson, B. M.; Shokouhi, S.; Rosen, M. S.; Yen, Y-F.; Pham, W.; Chekmenev, E. Y. *Chem.–Eur. J.* **2019**, 25, 8829.
43. Rusakov, Y. Y.; Krivdin, L. B.; Istomina, N. V.; Schmidt, E. Y.; Mikhaleva, A. I. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2009**, 45, 28.
44. Berry, D.; Loy, A. *Trends Microbiol.* **2018**, 26, 999.
45. Yang, J.; Zhang, G.; Wang, Z.; Xiao, Z.; Wen, H. *J. Label. Compd. Radiopharm.* **2019**, 62, 920.
46. Huang, V.; Drouin, N.; Causon, J.; Wegryzn, A.; Castro-Perez, J.; Fleming, R.; Harms, A.; Hankemeier, T. *Anal. Chem.* **2023**, 95, 3255.
47. Berger, S.; Braun, S. *200 and More NMR Experiments*; Wiley: Hoboken, 2nd repr., 2014.
48. 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.