

УДК 543.429.23, 547.814.5

В. Хиля, д-р хім. наук, чл.-кор. НАН України,
 О. Шаблікіна, канд. хім. наук, shablykina@ukr.net,
 М. Цапко, інж.,
 С. Шилін, канд. хім. наук,
 В. Москвіна, канд. хім. наук,
 Г. Бубела, студ.,
 Ю. Заболотна, студ.

Київський національний університет імені Тараса Шевченка, Київ

ВПЛИВ $\text{Eu}(\text{fod})_3$ НА СПЕКТРИ ^1H ЯМР 3-АРИЛІЗОКУМАРИНІВ ТА 3-АРИЛ-3,4-ДИГІДРОІЗОКУМАРИНІВ З АЛКОКСИЛЬНИМИ, ЕСТЕРНИМИ ТА АМІДНИМИ ГРУПАМИ

Досліджено вплив лантанної зсуваючої реагенту тріс(6,6,7,7,8,8,8-гептафлуоро-2,2-диметил-3,5-октадіонату) європію ($\text{Eu}(\text{fod})_3$) на спектри ^1H ЯМР функціоналізованих 3-арилізокумаринів та 3-арил-3,4-дигідроізокумаринів. Встановлено, що основним напрямом координації до молекул 3-(2-гідрокси-5-метилфеніл)-1Н-ізохромон-1-ону, 3-(2-метокси-5-метилфеніл)-1Н-ізохромон-1-ону та 3-(2-метокси-5-метилфеніл)ізохромон-1-ону є екзоциклічний атом оксигену гетероциклу. У випадку етилового естеру [2-(4-(1-оксо-1Н-ізохромон-3-іл)феноксид)оцтової кислоти та метилового естеру [2-(4-(1-оксоізохромон-3-іл)феноксид)оцтової кислоти координація катіону європію до гетероциклу або до аліфатичної естерної групи є майже рівноймовірною; а молекули метилових естерів N-[4-(1-оксо-1Н-ізохромон-3-іл)феноксид]ацетилваліну та N-[4-(1-оксоізохромон-3-іл)феноксид]ацетилваліну взаємодіють з ЛЗР виключно завдяки амідній та естерній групам фрагментів, відповідно, оксидоцтової кислоти та валіну.

Ключові слова: лантанної зсуваючі реагенти, лантанної індуквані зсуви, 3-арилізокумарини (3-арил-1Н-ізохромон-1-они), 3-арил-3,4-дигідроізокумарини (3-арилізохромон-1-они).

Вступ. Використання лантанної зсуваючих реагентів (ЛЗР) при дослідженні будови органічних сполук базується на змінах у спектрі ЯМР, які викликані координацією молекули сполуку до атома лантанної. Величини лантанної індуквані зсуви (ЛІЗ) сигналів інколи сягають значень більших, ніж 30 м.ч. Вплив атома лантанної на магнітні ядра досліджуваних сполук відбувається за двома механізмами: 1) за рахунок контактної взаємодії, яка в спектрах ^1H має значення для протонів, розташованих на відстані 1–2 хімічні зв'язки від атома лантанної; 2) за рахунок псевдоконтактної взаємодії через простір між магнітним моментом неспареного електрона лантанної та магнітними ядрами субстрату. Величина псевдоконтактного ЛІЗ насамперед визначається віддаленістю магнітних ядер від йона лантанної в аддукті [1].

В період свого становлення дана методологія дозволила подолати труднощі в інтерпретації спектрів, пов'язані зі співпадінням кількох сигналів у вузькій ділянці спектру, або неможливістю коректного віднесення сигналів, які мають близькі хімічні зсуви. Також застосування хіра-

льних ЛЗР дозволяє визначити співвідношення енантіомерів безпосередньо у суміші, оскільки в цьому випадку утворюються діастереомерні комплекси з відмінними спектрами [1]. Згодом, внаслідок винайдення більш зручних та надійних методик (двовимірна спектроскопія, кореляції НМҚС, НМВС тощо), які не потребують привнесення додаткових речовин при реєстрації спектру, ЛЗР стали використовувати не так часто. Хоча, поява в останні роки публікацій про застосування ЛЗР у передових наукових дослідженнях свідчить на користь думки, що можливості цієї техніки для розв'язку практичних задач ще не повністю використані. Так, завдяки ЛЗР можна підвищити інформативність спектрів ЯМР таких складних об'єктів природного походження як пептиди [2] або багатокомпонентні екстракти [3]; не менш цікавими є повідомлення про розробки компактних ЯМР спектрометрів, впровадження яких передбачає залучення ЛЗР [4].

Ще один багатообіцяючий, на наш погляд, варіант застосування ЛЗР – це можливість швидко оцінити головні напрямки координації катіонів металів до поліфункціональних органічних молекул.

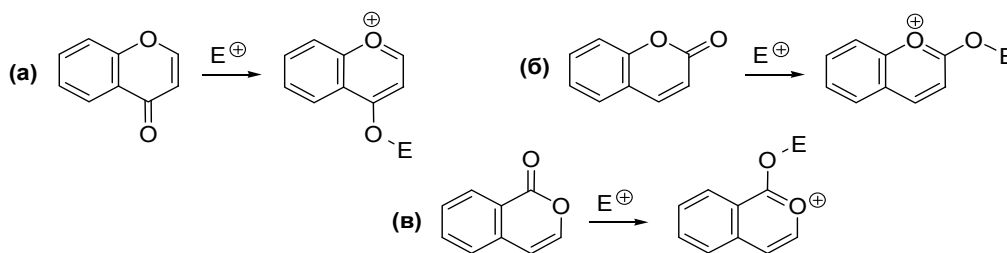


Рис. 1. Схема координації електрофільних частинок (E^+) по екзоциклічному атому оксигену ізомерних бензопіронів: (а) хромонів; (б) кумаринів; (в) ізокумаринів (ізохромонів)

Однією із функцій, що утворює міцні комплекси з катіонами металів, є карбонільна. При збільшенні полярності зв'язку $\text{C}=\text{O}$, як правило, здатність до координації зростає; тому не дивно, що хромонові системи як ліганди вірізняються серед карбонільних сполук, адже цей гетероцикл при координації катіонів по атому оксигену карбонільної групи набуває ароматичного пірилієвого характеру (рис. 1). Координація з катіонами металів доволі ґрунтовно вивчена, зокрема, для природних флавонів [5–8] та

ізофлавонів [9], є досить визначена інформація для кумаринів [10]; тобто, здатність екзоциклічного атома оксигену хромонов до комплексоутворення проілюстрована багатьма прикладами, хоча конкуренцію карбонільній групі хромонової системи можуть скласти інші функціональні групи молекули [11]. Дослідження впливу ЛЗР на ЯМР спектри різноманітних похідних хромонового ряду [12, 13] також продемонструвало перевагу екзоциклічного оксигену гетероциклу в процесі координації.

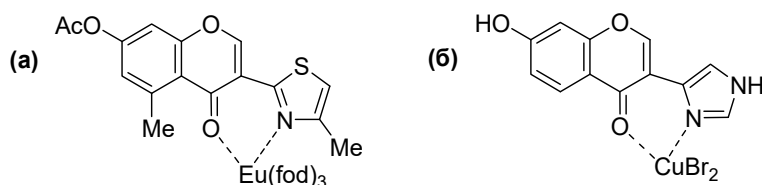


Рис. 2. Приклади комплексів хелатного типу гетероаналогів ізофлавонів з центральними катіонами: (а) Eu^{3+} (у складі ЛЗР – $\text{Eu}(\text{fod})_3$); (б) Cu^{2+}

Цікаво, що деякі гетероаналоги ізофлавонів виявляли властивості бідентантних лігандів при взаємодії з ЛЗР [14, 15] (рис. 2а); а в роботі [16] було описано комплекси близької будови з Cu^{2+} як центральним атомом (рис. 2б). Таким чином, встановлення впливу ЛЗР на спектри ЯМР похідних хромонів може бути базою вивчення здатності таких сполук до комплексоутворення.

При аналізі наявної інформації щодо комплексів, утворених за участю бензопіронів, стає помітним, що такі дослідження практично не проводилися для сполук з ізохромоним (ізокумариним циклом). 3-Арилізокумарини – ізомери флавонів, але ароматичність ізохромоніної системи, звичайно, суттєво менша за хромонову. Отже, хоча і можна припустити, що найбільш вірогідним напрямом координації катіону металу до молекули 3-арилізокумарину буде екзоциклічний атом кисню гетероциклу, все ж потрібно враховувати, що деякі бічні функціональні групи можуть бути сильнішими лігандами. Тому метою дослідження було встановити пріоритетність при координації комплексу евро-

пію $\text{Eu}(\text{fod})_3$ (fod – 1,1,1,2,2,3,3-гептафлуоро-7,7-диметил-октан-4,6-діон) до молекули функціоналізованих 3-арилізокумаринів та їх насичених аналогів – 3-арил-3,4-дигідроізокумаринів – шляхом встановлення значення ЛІЗ для певних протонів даних систем.

Як об'єкти дослідження нами обрано 3-арилізокумарини та 3-арил-3,4-дигідроізокумарини (3-арил-1*H*-ізохромон-1-они та 3-арилізохроман-1-они, відповідно), які містили в арильному залишку замісники з потенційно здатними до координації функціональними групами. Отже, ми розглядали молекули з гідроксифенільним замісником (сполуки **1** та **2**) та з метоксифенільним замісником (сполуки **3** та **4**; у метоксигруп здатність до координації досить низька, тому утворення комплексу за їх участю можна вважати малоімовірним, але за електродонорними характеристиками ароматичного замісника речовини **3**, **4** близькі до інших досліджуваних об'єктів); а також сполуки **5**, **6** з естерними групами та амінокислотні похідні **7**, **8** (рис. 3).

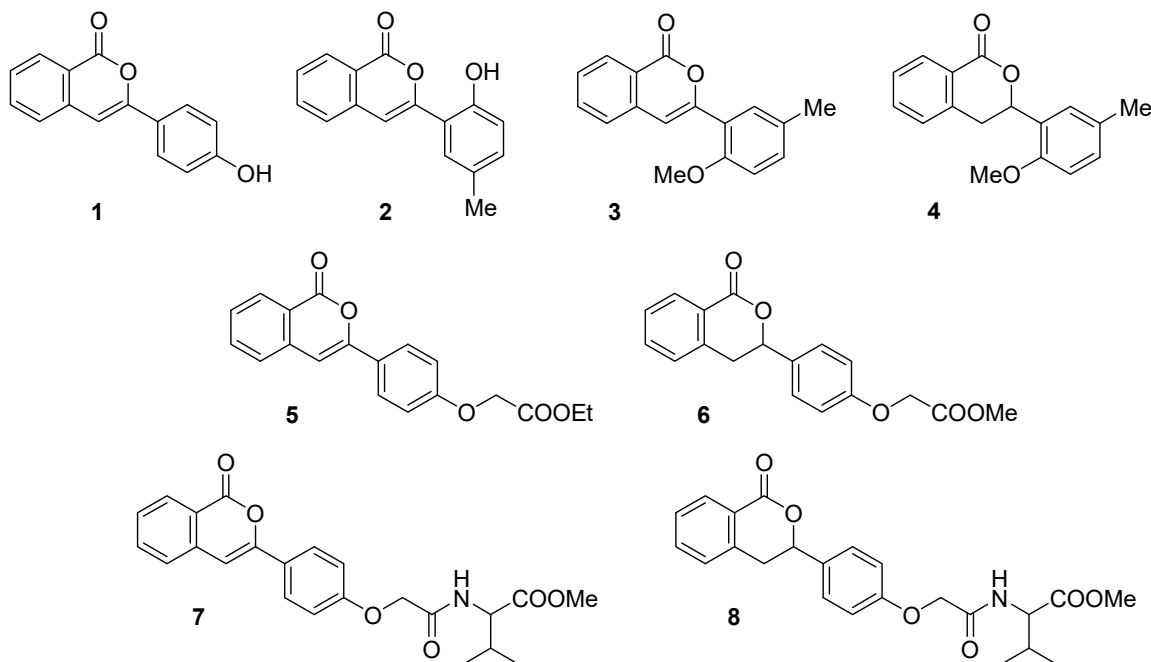


Рис. 3. Об'єкти дослідження: функціоналізовані 3-арилізокумарини та 3-арил-3,4-дигідроізокумарини

Експериментальна частина. Вимірювання проводили на спектрометрі ЯМР Varian Mercury 400 з робочою частотою 400 МГц. Хімічні зсуви (ХЗ) наведено в мільйонних частках відносно внутрішнього еталону – тетраметилсилану. Для вивчення взаємодії ізокумаринів та їхніх похідних із ЛЗР до розчину відповідної досліджуваної сполуки в CDCl_3 поступово додавали порціями розчин $\text{Eu}(\text{fod})_3$ (використовували комерційний реактив без додаткової очистки) у CDCl_3 і після кожного додавання ЛЗР знімали ^1H ЯМР спектр. Кількості $\text{Eu}(\text{fod})_3$ підбиралися для речовин індивідуально, вони вказані нижче у вигляді мольної частки $\text{Eu}(\text{fod})_3$ (екв) щодо субстрату. За отриманими лантаноїд-індукованими зсувами (ЛІЗ) за різних

співвідношень субстрат – реагент було розраховано питомі значення ЛІЗ.

Під час синтезу досліджуваних сполук перебіг реакції контролювали методом ТШХ на пластинках Silufol UV-254, елюент – CHCl_3 – MeOH , 19:1.

3-(4-Гідроксифеніл)-1*H*-ізохромон-1-он **1** синтезований за методикою [17], фізичні характеристики див. [17].

3-(2-Гідрокси-5-метилфеніл)-1*H*-ізохромон-1-он **2** синтезований за методикою [17], фізичні характеристики див. [18].

3-(2-Метокси-5-метилфеніл)-1*H*-ізохромон-1-он **3**.

До розчину 2,52 г 3-(2-гідрокси-5-метилфеніл)-1*H*-ізохромон-1-ону **2** (0,01 моль) у 50 мл ацетону додають 1,42 мл Me_2SO_4 (0,015 моль) та 4,15 г свіжопрожареного

та дрібно розтертого K_2CO_3 (0,03 моль); отриману суспензію кип'яють при перемішуванні 2 год, контролюючи хід реакції за допомогою ТШХ. По завершенні реакції суміш виливають у 150 мл води та додають 5% розчин соляної кислоти до рН 6–7. Осад, що утворився, відфільтровують, промивають водою та перекристалізують із водного ізопропілового спирту. Вихід 85%, т. плав. 108–109 °С.

3-(2-Метокси-5-метилфеніл)ізохроман-1-он 4. Синтезований метилюванням 3-(2-гідрокси-5-метилфеніл)-1*H*-ізохроман-1-ону (одержання та фізичні характеристики наведено в роботі [19]) за методикою, аналогічною синтезу сполуки **3**. Вихід 70%, т. плав. 89–91 °С.

Методикою синтезу та фізичні характеристики етилового естеру [2-(4-(1-оксо-1*H*-ізохроман-3-іл)фенокси)оцтової кислоти **5** див. [20]; метилового естеру [2-(4-(1-оксоізохроман-3-іл)фенокси)оцтової кислоти **6** див. [19].

Метиловий естер *N*-{[4-(1-оксо-1*H*-ізохроман-3-іл)фенокси]ацетил}валіну 7. Синтезований шляхом метилювання карбоксильної групи *N*-{[4-(1-оксо-1*H*-ізохроман-3-іл)фенокси]ацетил}валіну (одержання та фізичні характеристики наведено в роботі [21]) за методикою, аналогічною синтезу сполуки **3**. Вихід 88%, т. плав. 165–167 °С.

Метиловий естер *N*-{[4-(1-оксоізохроман-3-іл)фенокси]ацетил}валіну 8. Синтезований шляхом метилювання карбоксильної групи *N*-{[4-(1-оксоізохроман-3-іл)фенокси]ацетил}валіну **9** (рис. 4) за методикою, аналогічною синтезу сполуки **3**. Вихід 83%, т. плав. 86–87 °С.

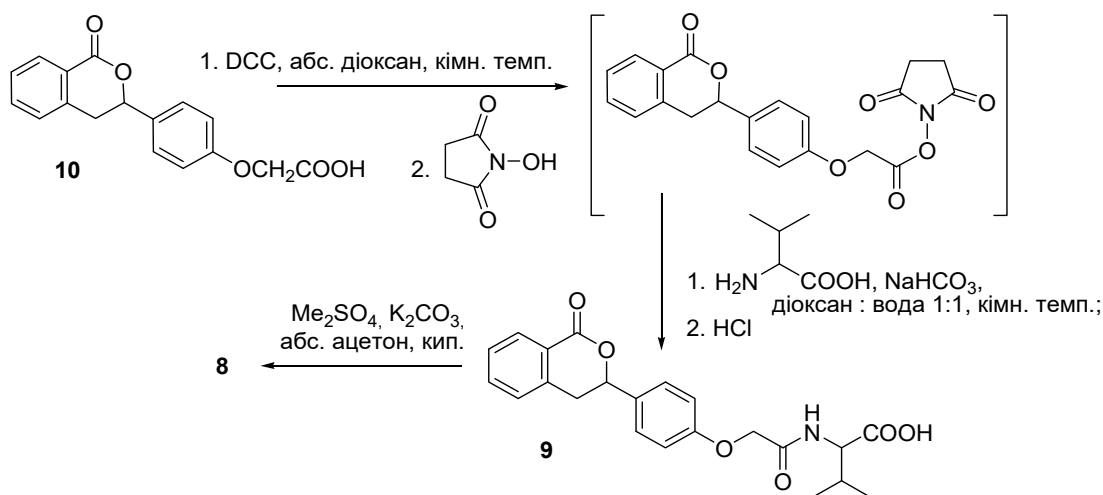


Рис. 4. Схема синтезу сполуки **8**

***N*-{[4-(1-Оксоізохроман-3-іл)фенокси]ацетил}валін 9** (рис. 4). До розчину 0,60 г (2 ммоль) 2-[4-(1-оксоізохроман-3-іл)фенокси]оцтової кислоти **10** [19] та 0,26 г (2,2 ммоль) *N*-гідроксисукциніміду в 20 мл абсолютного діоксану за кімнатної температури та при інтенсивному перемішуванні додають 0,46 г (2,2 ммоль) дициклогексилкарбодііміду. Реакційну суміш перемішують за кімнатної температури 2–3 год (контроль проходження реакції здійснюють методом ТШХ); після чого до утвореного активованого естеру додають розчин 0,26 г (2,2 ммоль) валіну та 0,28 г $NaHCO_3$ в 20 мл води. Реакційну суміш перемішують за кімнатної температури 2 год, контролюючи завершення реакції за допомогою ТШХ. Осад дициклогексилсечовини відфільтровують, фільтрат виливають у 100 мл води та додають розведену соляну кислоту до слабкокислої реакції. Утворений осад відфільтровують та перекристалізують із ізопропілового спирту. Вихід 72%, т. плав. 167–168 °С. Спектр 1H ЯМР, δ , м. ч. (J, Гц): 0,88–0,92 (6H, м, $CH[CH(CH_3)_2]COOH$), 2,08–2,18 (1H, м, $CH[CH(CH_3)_2]COOH$), 3,16 (1H, дд, J = 16,0, J = 2,0, H-4_a), 3,33 (1H, дд, J = 16,0, J = 12,2, H-4_e), 4,22–4,25 (1H, м, $CH[CH(CH_3)_2]COOH$), 4,56 (2H, с, CH_2O-4'), 5,56 (1H, дд, J = 12,2, J = 2,0, H-3), 6,99 (2H, д, J = 8,0, H-3',5'), 7,38 (1H, д, J = 7,6, H-5), 7,40–7,47 (3H, м, H-7,2',6'), 7,60 (1H, т, J = 7,6, H-6), 7,83 (1H, уш. д, J = 8,2, NH), 7,98 (1H, д, J = 7,6, H-8); точне положення сигналу протону групи $COOH$ не вдається встановити через обмінні процеси.

Обговорення експериментальних даних. При спробі зареєструвати спектр 3-(4-гідроксифеніл)ізокумарину **1** з $Eu(fod)_3$ ми зіткнулися з труднощами, пов'язаними з низькою розчинністю даного фенолу: полярні розчинники непридатні

для дослідження за допомогою ЛЗР, а в малополярних розчинниках (у нашому випадку – $CDCl_3$) розчинність сполуки **1** недостатня для одержання достовірних даних.

Однак у випадку сполуки **2**, протон якої є менш кислим унаслідок міцного внутрішньомолекулярного зв'язку, а спорідненість до малополярних розчинників, відповідно, більшою, нам вдалося зняти спектр з $Eu(fod)_3$, який підтвердив, що дійсно основним центром координації з ЛЗР є екзоциклічний атом оксигену ізохроман-1-онової системи. За будь яких співвідношень кількостей ЛЗР та субстрату ЛІЗ для близько розташованого до карбонільної групи протону у положенні 8 гетероциклічної системи були максимальними. Спектральні дані та розрахунки на їх основі для молекули **2** наведені в таблиці 1 та на рис. 5, 6. У таблиці представлено значення ЛІЗ сигналів протонів даної сполуки. Питомі ЛІЗ розраховувались шляхом побудови графіка залежності ХЗ протону від кількості $Eu(fod)_3$ та екстраполяції цього графіка на 1 екв ЛЗР. На рис. 5 це продемонстровано на прикладі ХЗ Н-8 ізокумаринового циклу (екстраполяцію показано сірою крапкою). Узагальнена інформація про взаємодію сполуки **2** з $Eu(fod)_3$ наведена на рис. 6: навколо структурної формули молекули біля певних протонів зазначені їх ХЗ та – у квадратних дужках – питомі значення ЛІЗ.

Хоча спектральні дані дозволяють однозначно визначити головний напрямок координації $Eu(fod)_3$, взаємодія ізокумарину **2** (та, забігаючи наперед, інших досліджуваних сполук) з ЛЗР виявилась досить слабкою: максимальне зафіксоване нами значення питомого ЛІЗ становило близько 5 м.ч., тоді як для деяких із хромонів значення ЛІЗ можуть сягати понад 20 м.ч. [1, 14, 15].

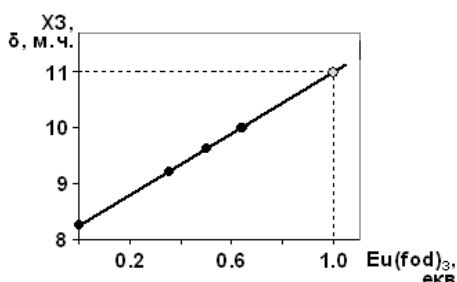
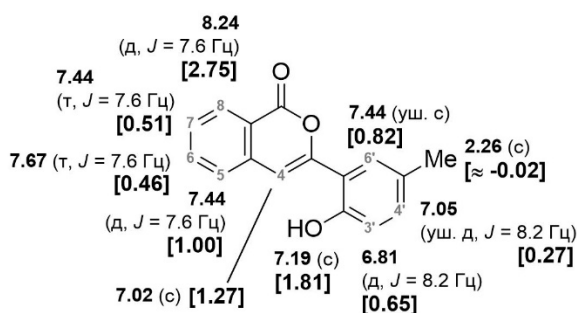
Використання великої кількості ЛЗР спричиняє негативне явище, а саме – уширення сигналів, що не лише заважає точному визначенню ХЗ, а й ускладнює процедуру віднесення сигналів (якщо було неможливо визначити мультплетність сигналів, для коректного віднесення знадобилося застосовувати COSY-спектри, беручи за основу сигнал Н-8, що знаходиться у найслабшому полі). Зазвичай таке уширення є наслідком утворення комплексів хелатного типу [14, 15, 22–24]; але дані стосовно хелатування до ЛЗР гідроксипохідних ізофлавонів нечисельні та суперечні, навпаки – раніше було показано, що наявність ОН-групи у 5-му положенні ізофлавонолу погіршувала координацію ЛЗР до карбонільної групи [14]. У нашому випадку більш вірогідним поясненням уширення сигналів при

збільшенні кількості ЛЗР може бути погана розчинність комплексу. З іншого боку, чим менша кількість ЛЗР застосовується, тим меншим будуть фактичні значення ЛІЗ і, як наслідок, – точність визначення питомих ЛІЗ. Таким чином, при реєстрації спектрів подібних сполук кількість ЛЗР має бути достатньо високою для досягнення великих значень ЛІЗ, але не настільки високою, щоб викликати сильне уширення сигналів. Оскільки представлені дані демонструють, що помітне зміщення сигналів протонів спостерігається вже при додаванні 0,35 екв $\text{Eu}(\text{fod})_3$, то застосування такої кількості ЛЗР при дослідженні подібних сполук можна вважати достатньою.

Таблиця 1

Залежність ХЗ протонів у спектрах ^1H ЯМР сполуки 2 від кількості ЛЗР

Протон	ХЗ, δ, м.ч.			
	—	+ $\text{Eu}(\text{fod})_3$		
		0,35 екв	0,50 екв	0,65 екв
H-4	7,02	7,51	7,68	7,84
H-5	7,44	7,74	7,95	7,97
H-6	7,67	7,79	7,90	7,97
H-7	7,44	7,64	7,68	7,78
H-8	8,24	9,23	9,65	10,01
ОН-2'	7,19	7,88	8,08	8,18
H-3'	6,81	7,06	7,13	7,13
H-4'	7,05	7,16	7,18	7,19
CH_3 -5'	2,26	2,33	2,33	2,31
H-6'	7,44	7,74	7,85	7,97

Рис. 5. Графік залежності ХЗ сигналу Н-8 сполуки 2 від відносної кількості $\text{Eu}(\text{fod})_3$ Рис. 6. ХЗ сигналів протонів індивідуальної речовини 2 та питомі ЛІЗ [у квадратних дужках], викликані $\text{Eu}(\text{fod})_3$

Варто звернути увагу на ХЗ протонів метильної групи в положенні 5' сполуки 2: при додаванні першої порції ЛЗР спостерігаємо невелике зміщення сигналу у слабке поле; однак при зростанні кількості ЛЗР очікуваного збільшення зміщення не спостерігається. Імовірно поясненням цього явища може бути зміна конформації молекули. За відсутності координації арильний фрагмент повернуто так, що гідроксильна група в положенні 2' арильного замісника зближена з ендоциклічним атомом кисню гетероциклу та, як

було сказано вище, утворює внутрішньомолекулярний водневий зв'язок (у протонних ЯМР спектрах її сигнал завжди має вигляд досить вузького синглету, навіть у сильних розчинниках на зразок DMSO-d_6 , де його значення становить близько 10 м.ч.). Але, під час координації утворення даного водневого зв'язку стає невігідним, як через зменшення електрондонорної здатності гетероциклу, так і зі стеричних причин; отже молекула набуває конформації, наведеної на рис. 6, у якій відсутнє відштовхування між електронегативними атомами кисню. На жаль, це припущення не може бути підтвержене на базі сигналів інших протонів ароматичного замісника: унаслідок спряження з гетероциклом на ХЗ сигналів атомів у орто-положенні (вони мають бути найбільш сприйнятливі до зміни конформації) занадто сильно впливають електронні ефекти. Але можливість зміни конформації, а через це – характеру ОН-групи, змушує з обережністю робити висновки стосовно причин зміщення сигналів протонів ароматичного замісника, оскільки на розподіл електронної густини у фенільному циклі гідроксильна група має вирішальний вплив.

Наступний об'єкт дослідження – метоксипохідна 3 дозволяє уникнути викладених вище проблем. Для цієї сполуки головним центром координації з $\text{Eu}(\text{fod})_3$ також є екзоциклічний атом кисню ізокумаринового циклу – ЛІЗ сигналу Н-8 має максимальне значення (рис. 7). Ефективність взаємодії сполуки 3 з $\text{Eu}(\text{fod})_3$ виявилась помітно кращою, ніж у попередника, що дозволило використовувати малі кількості ЛЗР (3 вимірювання в діапазоні 0,04–0,2 екв), які не спричиняли сильного уширення сигналів. Окрім сигналу Н-8, досить значного зміщення зазнає сигнал 4-го протона (рис. 7), чутливого до зміни електронної густини в даному гетероциклі.

Для сполук з 3,4-дигідроізокумариновим циклом можна було б очікувати більш слабку координацію екзоциклічного атому кисню з ЛЗР, порівняно з відповідними ізокумаринами, для яких при координації з електрофі-

лами можливе утворення ароматичної пірилієвої структури (рис. 1, в). І, судячи зі значення ЛІЗ сигналів протонів сполуки **4**, головним чином сигналу Н-8 (рис. 8), за здатністю до координації з $\text{Eu}(\text{fod})_3$ ця молекула дійсно поступається своєму ненасиченому аналогу – сполуці **3**.

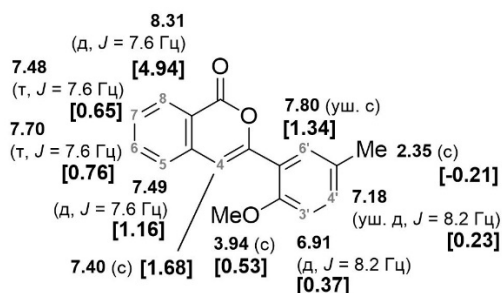


Рис. 7. ХЗ сигналів протонів індивідуальної речовини **3** та питомі ЛІЗ [у квадратних дужках], викликані $\text{Eu}(\text{fod})_3$

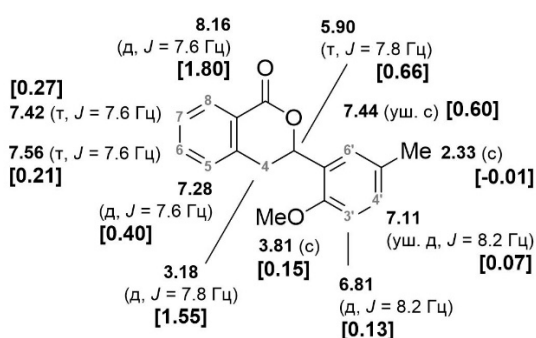


Рис. 8. ХЗ сигналів протонів індивідуальної речовини **4** та питомі ЛІЗ [у квадратних дужках], викликані $\text{Eu}(\text{fod})_3$

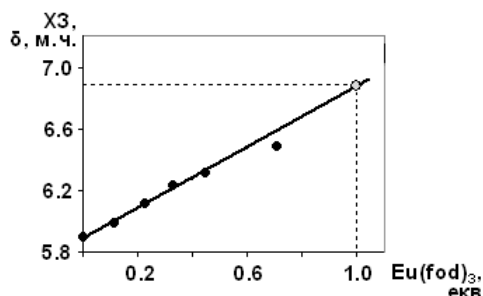


Рис. 9. Графік залежності ХЗ Н-3 сполуки **4** від кількості $\text{Eu}(\text{fod})_3$

Через менші значення фактичних ЛІЗ для кращої точності обрахунку питомих величин у випадку сполуки **4** довелося застосовувати більші концентрації $\text{Eu}(\text{fod})_3$. Цьому сприяла також і висока розчинність цієї похідної: було проведено 5 вимірювань у діапазоні 0,1–0,7 екв $\text{Eu}(\text{fod})_3$. Як виявилось, при перевищенні концентрації ЛЗР у 0,5 екв залежність між кількістю реагенту і ЛІЗ сигналів субстрату втрачає лінійний характер (на рис. 9 це показано на прикладі сигналів Н-3); імовірно, дане явище пов'язане зі зменшенням розчинності або зі зміною будови комплексу. Тому в обчисленні питомих ЛІЗ 3,4-дигідроізокумарину **4**, як і для наступних сполук, значення, отримані у присутності великої кількості $\text{Eu}(\text{fod})_3$, не враховувались.

Метиленова ланка хроманової системи сполуки **4** у протонному спектрі має вигляд дублету, а метинова – триплету, через збіг хімічних зсувів аксіального та екваторіального протонів у положенні 4 гетероциклу. Це нетипово для 3,4-дигідроізокумаринів, у спектрах яких найчастіше всі три аліфатичні протони ізохроманової сис-

теми мають вигляд дублету дублетів (наприклад, див. нижче спектральні дані сполук **6** та **8**). І лише у присутності більш ніж 0,5 екв ЛЗР сигнали протонів метиленової ланки спостерігались у вигляді двох окремих сигналів (різниця ХЗ невелика – близько 0,1 м.ч.); але мультиплетність даних сигналів не вдається встановити внаслідок їхнього уширення. Невеликі значення ЛІЗ протонів метоксильних груп у сполуках **3** та **4** підтверджують очікувану відсутність координації щодо даного положення.

В ароматичному заміснику 3-арилізокумарина **5** та 3-арил-3,4-дигідроізокумарина **6** наявна естерна група, яка розташована в *пара*-положенні (що виключає варіант утворення хелатних комплексів) і не спрощена з ароматичним циклом (тому її вплив на розподіл електронної густини в системі мінімальний). На рис. 10, 11 наведено дані, отримані при оцінюванні впливу на спектри естерів **5** та **6** $\text{Eu}(\text{fod})_3$, із яких можна зробити висновок, що утворення комплексу лактонної та естерної карбонільної групи з ЛЗР приблизно рівномірне; адже і для 8-го протона гетероциклу, і для протонів метиленової ланки фрагменту оксіцтової кислоти значення питомих ЛІЗ близькі і знаходяться в діапазоні 1,8–2,2 м.ч. Суттєвої різниці у здатності до координації ізокумарину **5** та 3,4-дигідроізокумарину **6**, як це було для метоксипохідних **3** та **4**, не спостерігалось. Усього для речовини **5** було проведено 6 вимірювань з мольним співвідношенням $\text{Eu}(\text{fod})_3$ в межах 0,1–0,55 екв, для розрахунку питомих ЛІЗ використовувались дані 5 вимірювань з кількістю $\text{Eu}(\text{fod})_3$ 0,1–0,4 екв; а у випадку естеру **6** – із 6 вимірювань з мольним співвідношенням $\text{Eu}(\text{fod})_3$ у межах 0,1–0,65 екв для розрахунку питомих ЛІЗ використовувались дані 4 експериментів з кількістю $\text{Eu}(\text{fod})_3$ 0,1–0,5 екв.

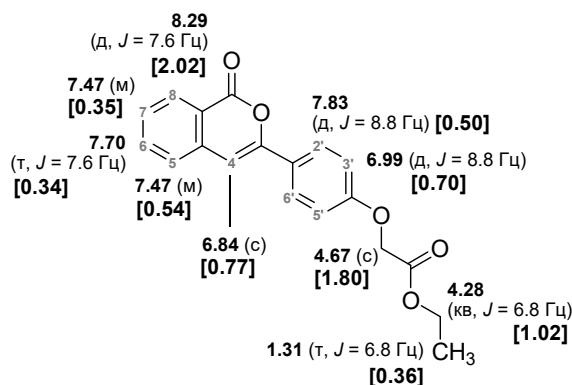


Рис. 10. ХЗ сигналів протонів індивідуальної речовини **5** та питомі ЛІЗ [у квадратних дужках], викликані $\text{Eu}(\text{fod})_3$

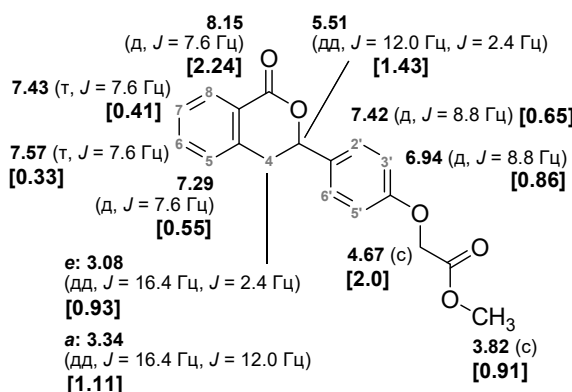


Рис. 11. ХЗ сигналів протонів індивідуальної речовини **6** та питомі ЛІЗ [у квадратних дужках], викликані $\text{Eu}(\text{fod})_3$

Отже, для сполук **5**, **6** оптимальна кількість $\text{Eu}(\text{fod})_3$, під впливом якої відбувається помітна зміна ХЗ та незначне уширення сигналів, міститься в діапазоні 0,3–0,4 екв. Так, на рис. 12 наведено спектри індивідуального ес-

теру **5** (а) та у присутності 0,35 екв $\text{Eu}(\text{fod})_3$ (б); на другому спектрі можна спостерігати роздільно сигнали Н-5 (дублет) та Н-7 (триплет) ізохроменового циклу, ХЗ яких за відсутності ЛЗР збігаються.

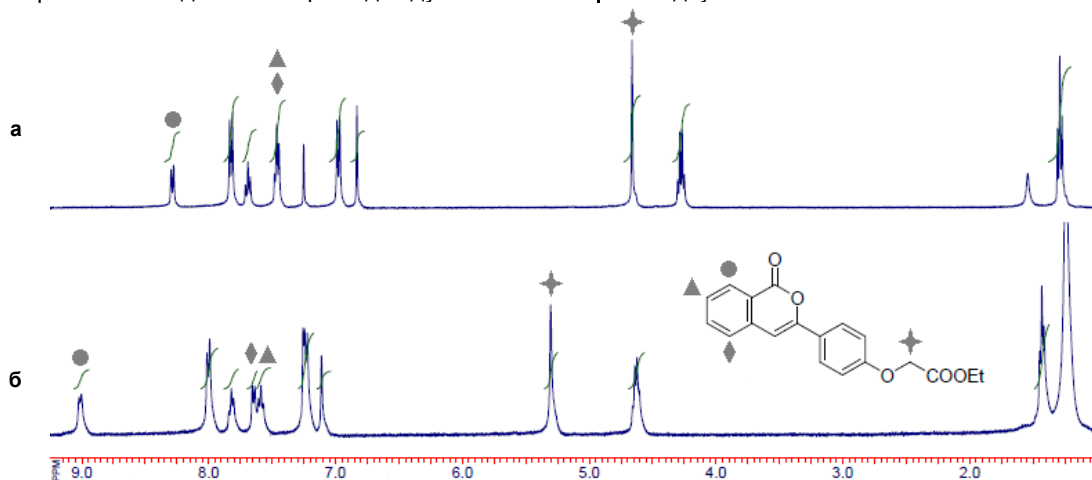


Рис. 12. Спектри ^1H ЯМР сполуки **5** у CDCl_3 за відсутності (а) та у присутності (б) 0,35 екв $\text{Eu}(\text{fod})_3$

За появи в положенні 4' системи 3-арилізокумарину чи 3-арил-3,4-дигідроізокумарину замісника з амідною групою, остання набуває функції головного центру координації. На основі спектральних даних, отриманих для амінокислотних похідних **7** та **8** (рис. 13, 14), можна зробити висновок, що максимальними є значення ЛІЗ для α -протона амінокислотного залишку та протонів метиленової ланки фрагменту оксіоцтової кислоти, а для протонів гетероциклічної системи зміна ХЗ незначна і знаходиться в межах похибки. Уточнимо, що в стеричному плані амідна група є навіть менш вигідною для комплексоутворення, ніж карбонільна група гетероциклу, з огляду на близьке розташування об'ємного ізопропільного замісника.

Проблема уширення сигналів при збільшенні кількості ЛЗР із усіх досліджуваних об'єктів найбільш актуальною була саме для речовин **7** та **8**, тому для дослідів за участю даних амідів довелося застосовувати кількості $\text{Eu}(\text{fod})_3$, що не перевищували 0,2 екв. І саме в цьому випадку найбільш достовірною причиною уширення сигналів є будова самого комплексу: оскільки максимальні значення ЛІЗ зареєстровано для протонів, що оточують і амідну, і близько розташовану до неї естерну групу (рис. 13, 14), можна зробити висновок, що утворюється комплекс хелатного типу.

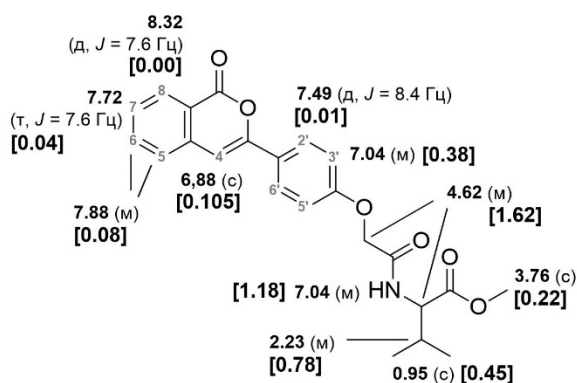


Рис. 13. ХЗ сигналів протонів індивідуальної речовини **7** та питомі ЛІЗ [у квадратних дужках], викликані $\text{Eu}(\text{fod})_3$

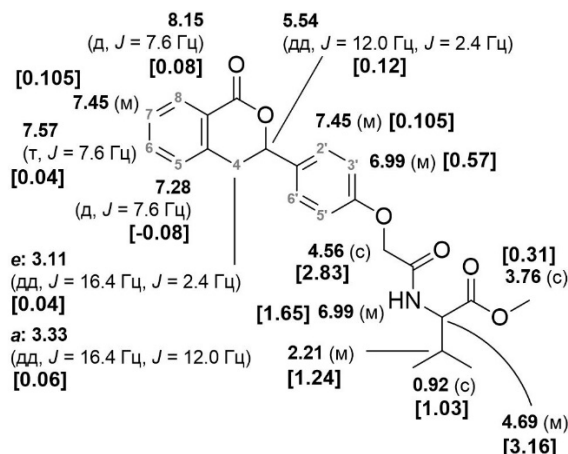


Рис. 14. ХЗ сигналів протонів індивідуальної речовини **8** та питомі ЛІЗ [у квадратних дужках], викликані $\text{Eu}(\text{fod})_3$

Висновки. Аналізуючи ЛІЗ у спектрах ^1H ЯМР 3-арилізокумаринів та 3-арил-3,4-дигідроізокумаринів, викликаних додаванням $\text{Eu}(\text{fod})_3$, зроблено висновок, що насичення гетероциклу впливає на здатність екзоциклічного атома оксигену гетероциклу до координації з европієм лише у випадку речовин з метоксильною групою у положенні 2' ароматичного замісника; хоча MeO -група не бере участі у взаємодії з $\text{Eu}(\text{fod})_3$. Наявність в ароматичному заміснику аліфатичної естерної групи зменшує ймовірність координації карбонільної групи гетероциклу з $\text{Eu}(\text{fod})_3$; а взаємодія з $\text{Eu}(\text{fod})_3$ амідів (утворених аміногрупою валіну) 2-[4-(1-оксо-1H-ізохромен-3-іл)фенокси]оцтової та 2-[4-(1-оксоізохромен-3-іл)фенокси]оцтової кислот відбувається лише за амінокислотним фрагментом і не зачіпає гетероциклічну систему.

Публікація містить результати досліджень, проведених при грантовій підтримці Державного фонду фундаментальних досліджень за конкурсним проектом 33373.

Список використаних джерел

- Воловенко Ю.М., Туров О.В. Ядерний магнітний резонанс. Київ: Ірпінь, Перун, 2007, 480 с.
Volovenko Yu.M., Turov O.V. Nuclear magnetic resonance. Kyiv: Irpin', PTF Perun, 2007, 480 p.
- Göbl C., Resch M., Strickland M., Hartmüller C., Viertler M., Tjandra N., Madl T. Angew. Chem. Int. Ed., 2016, 55 (47), 14847–14851.

3. Genčić M.S., Radulović N.S. RSC Advances, 2015, 5 (89), 72670–72682.
4. Singh K., Blümich B. Appl. Magn. Reson., 2016, 47 (10), 1135–1146.
5. Panhwar Q.K., Memon S. Chem. Papers, 2014, 68 (5), 614–623.
6. Lin S., Zeng L., Zhang G., Liao Y., Gong D. Spectrochim. Acta Mol. Biomol. Spectrosc., 2017, 178, 71–78.
7. Munóz V.A., Ferrari G.V., Sancho M.I., Montañá M.P. J. Chem. Eng. Data, 2016, 61 (2), 987–995.
8. Spoerlein C., Mahal K., Schmidt H., Schobert R. J. Inorg. Biochem., 2013, 127, 107–115.
9. Li P., Shi X., Wei Y., Qin L., Sun W., Xu G., Xu T., Liu T. Molecules, 2015, 20 (9), 17016–17040.
10. Abou-Hussein A.A., Linert W. Spectrochim. Acta Mol. Biomol. Spectrosc., 2015, 141, 223–232.
11. Хиля В.П., Литкей Д., Ковтун Е.Н., Аль Буди Х., Корнилов М.Ю., Туров А.В. Журн. орг. хим., 1991, 27 (4), 690–700.
Khilya V.P., Lytkei D., Kovtun E.N., Al Budy Kh., Kornilov M.Iu., Turov A.V. Zhurnal organycheskoi khymii, 1991, 27 (4), 690–700.
12. A.V. Turov, Komarov I.V., Khilya V.P., Kornilov M.Yu. Theor. Exp. Chem., 1990, 25 (5), 580–583.
13. Turov A.V., Bondarenko S.P., Khilya V.P. Chem. Het. Compd., 1997, 33 (12), 1456–1460.
14. Turov A.V., Khilya V.P. Chem. Het. Compd., 1995, 31 (9), 1108–1111.

15. Артеменко М.В., Литенко В.А., Лампека Е.Г., Хиля В.П., Горбуленко Н.В., Стахов Д.А. Доклады Академии Наук УССР. Серия "Б", 1988, (12), 31–33.
Artemenko M.V., Lytenko V.A., Lampeka E.H., Khilya V.P., Gorbulyenko N.V., Stakhov D.A. Doklady Akademiyi Nauk USSR. Seriya "B", 1988, (12), 31–33.
16. Hubacher M.H., Doernberg S., Horner A. J. Am. Pharm. Assoc., (1912–1977), 1953, 42, 23–30.
17. Rose A., Buu-Hoi N.P., Jacquignon P. J. Chem. Soc., 1965, 6100–6104.
18. Ishchenko V.V., Voevoda N.M., Shablykina O.V., Turov A.V., Khilya V.P. Chem. Het. Compd., 2012, 47 (10), 1212–1224.
19. Shilin S.V., Shablykina O.V., Zabolotnaya Yu.N., Ishchenko V.V., Khilya V.P. Chem. Nat. Compd., 2016, 52 (4), 595–601.
20. Shilin S.V., Shablykina O.V., Ishchenko V.V., Khilya V.P. Chem. Nat. Compd., 2014, 50 (4), 638–643.
21. Cairns H., Hunter D., King J., Rogers N.H. Tetrahedron, 1974, 30 (1), 79–84.
22. Okigawa M., Khan N.U., Kawano N., Rahman W. J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1, 1975, (16), 1563–1568.
23. Turov A.V., Bondarenko S.P., Tkachuk A.A., Khilya V.P. J. Struct. Chem., 2001, 42 (2), 309–311.

Надійшла до редколегії 21.08.17

В. Хиля, д-р хим. наук, чл.-кор. НАН Украины,
О. Шаблыкина, канд. хим. наук, shablykina@ukr.net,
М. Цапко, инж.,
С. Шилин, канд. хим. наук,
В. Москвина, канд. хим. наук,
Г. Бубела, студ.,
Ю. Заболотная, студ.

Киевский национальный университет имени Тараса Шевченко, Киев, Украина

ВЛИЯНИЕ $\text{Eu}(\text{fod})_3$ НА СПЕКТРЫ ^1H ЯМР 3-АРИЛИЗОКУМАРИНОВ И 3-АРИЛ-3,4-ДИГИДРОИЗОКУМАРИНОВ С АЛКОКСИЛЬНЫМИ, СЛОЖНОЭФИРНЫМИ И АМИДНЫМИ ГРУППАМИ

Исследовано влияние лантаноидного сдвигающего реагента трис(6,6,7,7,8,8,8-гептафтор-2,2-диметил-3,5-октадионата) европия ($\text{Eu}(\text{fod})_3$) на спектры ^1H ЯМР функционализированных 3-арилизокумаринов и 3-арил-3,4-дигидроизокумаринов. Установлено, что основным направлением координации к молекулам 3-(2-гидрокси-5-метилфенил)-1Н-изохромен-1-она, 3-(2-метокси-5-метилфенил)-1Н-изохромен-1-она и 3-(2-метокси-5-метилфенил)изохромен-1-она является экзациклический атом кислорода гетероцикла. В случае этилового эфира [2-(4-(1-оксо-1Н-изохромен-3-ил)фенокси)уксусной кислоты и метилового эфира [2-(4-(1-оксоизохромен-3-ил)фенокси)уксусной кислоты координация катиона европия к гетероциклу или к алифатической сложноэфирной группе практически равновероятна; а молекулы метиловых эфиров N-[4-(1-оксо-1Н-изохромен-3-ил)фенокси]ацетил]валина и N-[4-(1-оксоизохромен-3-ил)фенокси]ацетил]валина взаимодействуют с ЛЗР исключительно благодаря амидной и сложноэфирной группам фрагментов, соответственно, оксиуксусной кислоты и валина.

Ключевые слова: лантаноидные сдвигающие реагенты, индуцированные лантаноидом сдвиги, 3-арилизокумарины (3-арил-1Н-изохромен-1-оны), 3-арил-3,4-дигидроизокумарины (3-арилизохромен-1-оны).

V. Khilya, Dr. Sci., Corresponding Member of the NAS of Ukraine,
O. Shablykina, PhD, shablykina@ukr.net,
M. Tsapko, engineer,
S. Shilin, PhD,
V. Moskvina, PhD,
H. Bubela, student,
Yu. Zabolotna, student
Taras Shevchenko National University of Kyiv, Kyiv, Ukraine

$\text{Eu}(\text{fod})_3$ EFFECT ON ^1H NMR SPECTRA OF 3-ARYLISOCOUMARINS AND 3-ARYL-3,4-DIHYDROISOCOUMARINS WITH ALKOXY, ESTER AND AMIDE GROUPS

The effect of the lanthanide shift reagent (LSR) – tris(6,6,7,7,8,8,8-heptafluoro-2,2-dimethyl-3,5-octa-dionate) of Europium – $\text{Eu}(\text{fod})_3$ – on ^1H NMR spectra of functionalized 3-arylisocoumarins and 3-aryl-3,4-dihydroisocoumarins was investigated. Based on previous studies of LSR interactions with benzopyrones, it was expected that the main coordination centre for the Eu^{3+} would be the exocyclic Oxygen atom of the heterocycle, but the possibility of competition from aromatic substituent functional groups was also considered.

By measuring lanthanide-induced shifts (LIS) of the proton signals of the molecules at different ratios of substrate and $\text{Eu}(\text{fod})_3$, specific LIS values were determined. Based on those, it was concluded that the main direction of LSR coordination with 3-(2-hydroxy-5-methylphenyl)-1H-isochromen-1-one, 3-(2-methoxy-5-methylphenyl) 1H-isochromen-1-one and 3-(2-methoxy-5-methylphenyl)isochroman-1-one is the exocyclic Oxygen atom of the heterocycle, because the maximum LIS were recorded for the H-8 atom of isochromone system of these derivatives.

In the case of ethyl ester of [2-(4-(1-oxo-1H-isochromen-3-yl)phenoxy)acetic acid and methyl ester of [2-(4-(1-oxoisochroman-3-yl)phenoxy)acetic acid comparable LIS values were observed both for H-8 and for the methylene group of the hydroxyacetic acid fragment, therefore, in such molecules the coordination of the Eu^{3+} to the heterocycle or to the aliphatic ester group is almost equally probable.

In spectrum of methyl ester of N-[4-(1-oxo-1H-isochromen-3-yl)phenoxy]acetyl]valine and N-[4-(1-oxoisochroman-3-yl)-phenoxy]acetyl]valine there are insignificant LIS of H-8; and the maximum LIS were observed for the signals of the protons neighboring the two carbonyl groups of hydroxyacetic acid and valine fragments. Thus, these compounds interact with LZR simultaneously by a neighboring amide and aliphatic ester group, which allows us to conclude that a chelate-type complex is formed.

Keywords: lanthanide shifting reagents, lanthanide induced shifts, 3-arylisocoumarins (3-aryl-1H-isochromen-1-ones), 3-aryl-3,4-dihydroisocoumarins (3-arylisochroman-1-ones).