

Софийски университет „Св. Климент Охридски“

Факултет по химия и фармация

Катедра Органична химия и фармакогнозия



Автореферат

Кристина Боянова Симеонова

на дисертация за присъждане на научна и образователна степен

„Доктор“

Професионално направление 4.2 – Химически науки (Органична химия)

на тема:

*„Квантовохимично и експериментално изследване на
реакционните механизми при кумарини“*

Научни ръководители: проф. д-р Петко Петков

проф. д-р Росица Николова

София, 2025

Изследванията, свързани с дисертационния труд са проведени в лабораториите по „Органичен катализ“ и „Органичен синтез и ЯМР спектроскопия“ при Факултет по химия и фармация, СУ „Св. Климент Охридски“.

Дисертантът е бил редовен докторант в катедра „Органична химия и фармакогнозия“ при ФХФ-СУ. Понастоящем работи в същата катедра.

Дисертационният труд е обсъден и насочен към защита от катедрен съвет при катедра „Органична химия и фармакогнозия“ при ФХФ-СУ на 10.03.2025 г.

Дисертационният труд е изложен в 207 страници, включва 52 таблици, 58 фигури и 33 схеми. Библиографията обхваща 71 литературни източника. Резултатите са публикувани в 2 научни публикации и са представени на 6 национални и международни научни форума.

Защитата на дисертационния труд ще се проведе на ... 2025 г. от ... часа в Заседателната зала на Факултета по химия и фармация, СУ „Св. Климент Охридски“, бул. „Джеймс Баучер“ №1, гр. София, на открито заседание на Научното жури.

Материалите по защитата са на разположение в канцеларията на Факултета по химия и фармация, СУ „Св. Климент Охридски“, бул. „Джеймс Баучер“ №1, гр. София.

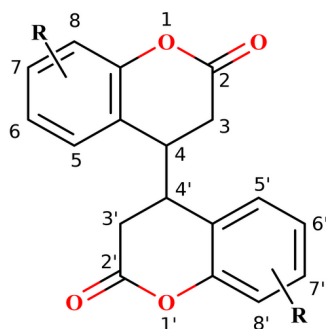
Съдържание

1) Увод.....	4
2) Цели и задачи.....	6
3) Резултати и обсъждане.....	7
3.1) Експериментално получаване на хомодимерни продукти на кумаринови производни. .	7
3.2) Механизъм на реакцията.....	20
3.2.1 Изследвани структури.....	20
3.2.2 Активиращ ефект на разтворителя.....	27
3.2.3 Изследване на реакционния механизъм за получаване на хомодимер К-2а от незаместения 3-ацетилкумарин.....	29
– Радикалов механизъм.....	30
– Йонен механизъм.....	32
3.2.4 Изследване на реакционния механизъм при производни на 3-ацетилкумарина, със заместители в ароматното ядро и използване на различни метални соли в хода на реакцията.....	36
– Формиране на производни на хлороцетен анхидрид, участващи в реакцията на хомодимеризация.....	45
– Изследване на влиянието на използваните соли и промяната в енергетичния бариер в хода на реакцията.....	46
4) Изводи.....	48
5) Използвана литература.....	50

1) Увод

Кумарините (2-оксо-2H-1-бензопираните) представляват клас природни хетероциклени съединения, които намират широко приложение в различни области – от използването им като лазерни устройства [1], [2], [3] до приложението им като биологично активни вещества – антибиотици, антидепресанти, противотуморни средства, препарати за образна диагностика, антикоагуланти и други [4], [5], [6], [7]. определящи за фармакологичните и биологичните свойства са вида и положението на заместителите в бензопирановия пръстен.

Основен обект на настоящото изследване са бискумарините и по-конкретно дихидродимерите на кумарините – клас хетероциклени съединения, които са синтезиран и изследвани през последните години [8], **Фигура 1**.



Фигура 1 Структура на бискумарин (дихидродимер на кумарин).

За дихидродимерите на кумарините, подобно на мономерните производни, е установено, че също притежават изразена биологична активност и потенциал за приложение като фотолуминистентни агенти и колориметрични сензори [9]. Благодарение на оптичните им свойства са подходящи и като лазерни багрила [1], [2], [3].

С цел получаване и изследване на потенциално биологично активни бис дихидрокумарини, от изключителна важност е задълбоченото изучаване на реакцията на хомодимеризация. От публикуваните до момента литературни данни се вижда, че механизма и интермедиатите при формирането на хомодимерите все още не е достатъчно изследван. Изключение правят няколко известни публикации в литературата, в които се разглежда електрокаталитичното получаване на хомодимери на кумарини по радикалов механизъм.

Поради тази причина, квантовохимичните изследвания в дисертационния труд са насочени към изясняване на реакционния механизъм и влиянието на условията на димеризация върху хода на реакцията при 3-ацетилкумарин и неговите производни, като част от теоретичните условия биват приложени и експериментално.

2) Цели и задачи

Основна цел на изследванията в дисертационния труд е да се изучи експериментално и теоретично механизма на формиране на хомодимери на 3-ацетилкумарина и неговите производни. За постигане на поставената цел бяха формирани следните изследователски задачи:

- 1) Посредством квантовохимични изчисления да се оцени стабилността на формиращите се в процеса на хомодимеризация интермедиати и продукти;
- 2) Да се изясни ролята на разтворителите, металните соли и металите върху реакцията на хомодимеризация;
- 3) Да се изследва експериментално и квантовохимично влиянието на електрон-донорни и електрон-акцепторни заместители в кумариновата система върху протичането на реакцията;
- 4) Въз основа на съпоставяне на експериментални и теоретични резултати върху изследваната реакция, да се определи най-вероятния механизъм на нейното протичане.

3) Резултати и обсъждане

Целта на настоящото изследване бе, чрез експериментални и квантовохимични изследвания, да се изучи по-задълбочено реакцията на хомодимеризация на 3-ацетилкумарин, механизмът на протичане и обхвата ѝ, в зависимост от заместителите в кумариновата система. От предходни изследвания в лабораторията по Органичен синтез и ЯМР спектроскопия е известно [10], че добивът и скоростта на реакцията зависят от заместителите в позиция С-3 от кумариновата система **Схема 1**. Поради тази причина, от съществено значение за разбиране на механизма на реакцията, както и нейния обхват, е изучаването на представители, които, освен заместители в позиция С-3, съдържат и заместител в бензеновото ядро на кумариновата система.

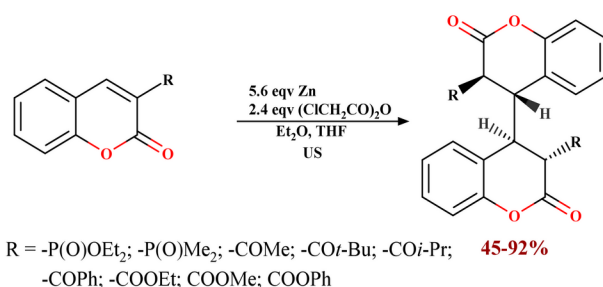


Схема 1: Предходни изследвания върху реакцията на хомодимеризация, [10].

3.1) Експериментално получаване на хомодимерни продукти на кумаринови производни

От предходни изследвания [10], **Схема 1**, е известно, че реакцията на хомодимеризация на 3-ацетилкумарина **К-1а**, **Схема 2**, протича най-лесно под действието на ултразвук, в присъствие на метален Zn, хлороцетен анхидрид, в среда от THF/Et₂O. След анализ на получените резултати е направено предположение, че реакция протича, чрез формиране на интермедиат, посредством енолизация на заместителя в позиция С-3. Благодарение на присъствието на органометалното цинково съединение, 3-ацетилкумаринът **К-1а** може да бъде активиран, като би било възможно образуването на радикалова частица, която да бъде стабилизирана, посредством формиране на хелатен комплекс между карбонилната група от лактоновия пръстен и кислородния атом, част от ацетилния заместител в трета позиция, **Схема 2**.

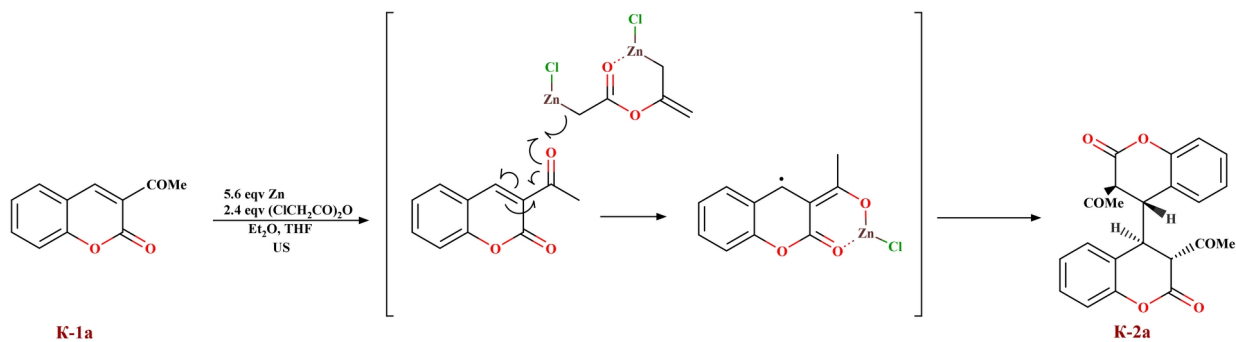


Схема 2: Хомодимеризация на 3-ацетилкумарин и получаване на радикал.

Реакцията на хомодимеризация на 3-ацетилкумарина **K-1a**, в присъствие на метал Zn, хлороцетен анхидрид, протича под действието на ултразвуково облъчване, с цел ускоряване и подпомагане хода на реакцията. Предходни изследвания [10] в групата по Органичен синтез и ЯМР спектроскопия показват, че реакцията на хомодимеризация протича за кратко време, с количествени добиви. С цел оптимизиране на реакционните условия и изследване възможността за замяна на хлороцетния анхидрид с по-малко токсично вещество, бяха използвани два подхода при синтеза на димера **K-2a** на 3-ацетилкумарина **K-1a**. При първият подход използваният хлороцетен анхидрид бе заменен с различни метални соли: цинков хлорид (ZnCl₂), цинков ацетат (Zn(OAc)₂), меден бромид (CuBr₂), меден ацетат (Cu(OAc)₂), магнезиев хлорид (MgCl₂) и др. Вторият подход бе свързан с възможността за замяна на използваният метал. С цел да бъде проверена възможността за инициране на радикали, както и хелатирането на съответния метал към кумарина, бяха проведени изследвания, варирайки използваният метал: мед, желязо, магнезий. При оптимизирането на реакционните условия, бе използван 3-ацетилкумарин като изходно съединение **K-1a**. Реакциите са провеждани под действието на ултразвук (38 kHz, 40°C), при всички изследвани взаимодействия.

Процесът на хомодимеризация на кумарините и неговите производни е чувствителен спрямо редица фактори: условия за инициране, температура, разтворители, катализатори и др., поради което крайният резултат невинаги може да бъде лесно предвидим. В групата по Органичен синтез и ЯМР спектроскопия бе установено, че наличието на соли на преходни метали благоприятстват процеса на хомодимеризация на 3-заместени кумарини, като в хода на реакцията се формират 4,4'-бискумарини [11]. Поради тази причина, в настоящото изследване, бяха разгледани различни метални соли, които биха благоприятствали хода на реакцията и биха стабилизирали предполагаемия формиран радикал, **Схема 2**.

Бяха проведени серия от опити с 3-ацетилкумарина **K-1a**, **Метод А-1 – А-13**, **Схема 3**, в присъствие на различни метални соли и преходни метали, **Таблица 1**. Изборът на метали и метални соли бе повлиян от факта, че Mg, Fe, Cu и Zn се използват като катализатори при реакции на кръстосано свързване, посредством електронен трансфер [65]. Освен това, при избора на металните соли ($ZnCl_2$, $Zn(OAc)_2$, $Cu(OAc)$, $CoCl_2$, $Co(OAc)_2$, $MgBr_2$), бе взето под внимание и способността им да стабилизират формираните интермедиати в хода на реакцията, благодарение на комплексообразуващите им свойства.

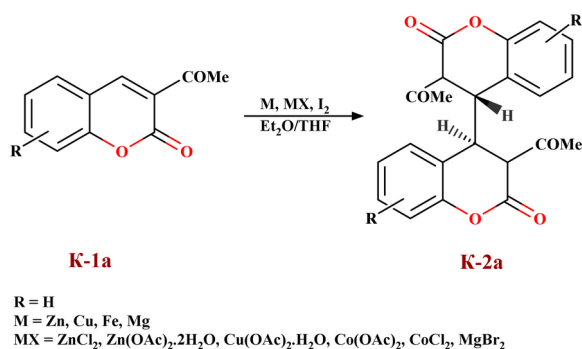


Схема 3: Условия за хомодимеризация на 3-ацетилкумарин **K-1a**.

Таблица 1: Условия за получаване на хомодимер **K-2a**.

Метод	Метал	Метална сол		Реакционно време	Добив [%]
		Сол	Количество		
A-0	Zn	$(ClCH_2CO)_2O$	3.0 eqv	10 min	92%*
A-1	Zn	$Zn(OAc)_2 \cdot 2H_2O$	1.5 eqv	60 min	89%
A-2	Zn	$Zn(OAc)_2 \cdot 2H_2O$	3.0 eqv	30 min	97%
A-3	Zn	$ZnCl_2$ (безв.)	1.5 eqv	60 min	57%
A-4	Zn	$ZnCl_2$ (безв.)	3.0 eqv	30 min	63%
A-5	Zn	$Cu(OAc)_2 \cdot H_2O$	5.6 eqv	60 min	–
A-6	Zn	$CuBr_2$	1.0 eqv	4 d	–
A-7	Zn	$Co(OAc)_2$	1.5 eqv	60 min	–
A-8	Zn	$CoCl_2$	1.5 eqv	1 d	60%
A-9	Zn	$Zn(OAc)_2 \cdot 2H_2O / K_2S_2O_8$	3.0 eqv / 1.5 eqv	390 min	86%
A-10	Cu	$Zn(OAc)_2 \cdot 2H_2O$	1.5 eqv	240 min	–
A-11	Cu	$Cu(OAc)_2 \cdot H_2O$	1.5 eqv	120 min	–
A-12	Fe	$Zn(OAc)_2 \cdot 2H_2O$	1.5 eqv	360 min	–
A-13	Mg	$MgCl_2$	3.0 eqv	120 min	–
A-14	Zn	ZnO	3.0 eqv	120 min	–

*предходни резултати за димеризация на 3-ацетилкумарин **K-1a** [10].

При разглеждане на взаимодействието в присъствие на различни метални соли, първоначално бе избран цинков дихлорид, тъй като е възможно формирането му ($ZnCl_2$) в хода на реакцията, с хлороцетен анхидрид. Освен това, като Люисова киселина, $ZnCl_2$ би могъл да активира 3-ацетилкумарина чрез енолизация на карбонилната група в трета позиция. Изследвана беше и възможността за хомодимеризация и в присъствието на цинков ацетат ($Zn(OAc)_2$), тъй като той се характеризира с по-добра разтворимост в органични разтворители.

От представените резултати в **Таблица 1**, за процеса на димеризация на 3-ацетилкумарин **K-1a**, може да се предположи, че комбинациите от Zn и Zn-соли (**Метод А-1 – А-4**) са от съществено значение за реализиране на електронния трансфер. Това твърдение се основава на резултати, получени при вариране на количествата на изходните вещества – запазване количеството на метала (5.6 eqv), спрямо изходния кумарин и увеличаване на количеството използвана сол ($Zn(OAc)_2$ или $ZnCl_2$) от 1.5 до 3.0 eqv, се наблюдава значително увеличаване на добивите (**Метод А-1 – А-4**). Най-добри резултати, за формиране на хомодимерния продукт **K-2a**, се наблюдават при използване на **Метод А-1** и **Метод А-2** (използвайки $Zn(OAc)_2$ като метална сол), където добивите са почти количествени: 89% (за **Метод А-1**) и 97% (за **Метод А-2**). Въпреки че в тези случаи използваната сол е цинков ацетат, а не хлороцетен анхидрид, трябва да се отбележи, че реакционното време е сравнително кратко 30-60 min. Формирането на желания хомодимерен продукт бе проведено и в присъствието на $ZnCl_2$, като условията са еквивалентни, но добивите са по-ниски: 57% (**Метод А-3**) и 63% (**Метод А-4**).

При провеждане на реакцията при използване на соли на други преходни метали, се забелязва, че хомодимеризацията, макар и бавно, протича в присъствието на $CoCl_2$ (**Метод А-8**). За разлика от кобалтовата сол обаче, при използване на Mg(II) соли, не се наблюдава взаимодействие. Трябва да се отбележи, че при влагане на допълнителен радикалов инициатор, като $K_2S_2O_8$, в реакцията, добивът на димерния продукт е сравнително висок, но по-нисък, в сравнение с условията без неговото използване. Реакционното време също се променя съществено – от 30 min на 390 min. Друг недостатък на **Метод А-9** е трудното изолиране на продукта в чист вид.

Освен с различни метални соли, реакцията на хомодимеризация на 3-ацетилкумарина **K-1a** бе проведена и в присъствие на различни метали – Cu, Fe, Mg – **Методи А-10 – А-13**, като използваните соли в тези случаи са: цинков ацетат, меден ацетат и безводен магнезиев хлорид. Както може да се забележи от **Таблица 1**, в тези реакционни условия, получаването на желания хомодимерен продукт **K-2a** не бе осъществено. Трябва да се отбележи, че при

добавяне на Zn към реакционната смес, в условия на **Метод А-10**, изходният 3-ацетилкумарин **К-1а** се изчерпва изцяло. На база на получените резултати се предполага, че металът Zn има съществено значение в реакцията на хомодимеризация на 3-ацетилкумарин.

На база на дотук направените изследвания, може да се забележи, че в условия на Zn/Zn-сол реакцията на хомодимеризация протича с много висок добив. Но тъй като солите на Zn(II) притежават различна разтворимост, в сравнение с хлороцетния анхидрид, бе необходимо оптимизиране на реакционните условия, посредством промяна на използваните органични разтворители. Представените в **Таблица 2** резултати се отнасят за реакцията на 3-ацетилкумарин **К-1а** с Zn, в присъствие на Zn(OAc)₂ и са съобразени със способността на солватация на съответните разтворители.

Таблица 2: Хомодимеризация на 3-ацетилкумарин **К-1а**, в присъствие на Zn(OAc)₂ и Zn и различни разтворители.

Метод	Разтворител	Резултат
А-1	THF : Et ₂ O (3.5 : 5)	Реакцията протича (30 min)
А-15	C ₆ H ₆	Реакцията не протича (120 min)
А-16	CH ₂ Cl ₂	Реакцията протича (80 min)
А-17	Et ₂ O	Реакцията не протича (135 min)
А-18	THF	Реакцията протича за (10 min)

Високата способност на разтворителите да солватират получения радикал би затруднило реакцията на димеризация. Поради това бе избран бензен като разтворител, тъй като не се характеризира със силна солватиреща способност спрямо радикали. В този случай, реакция не се наблюдава. Реакцията бе проведена и в по-полярен разтворител, който би спомогнал за солватирането на предполагаемото преходно състояние, стабилизирайки го допълнително, като за целта бе използван метиленхлорид. Въпреки дългото реакционно време, което би могло да се дължи на факта, че металната сол (Zn(OAc)₂) е слабо разтворима в метиленхлорид, реакция протича, но пречистването на продукта е затруднено. Хомодимеризацията бе изследвана и в два от най-често използваните разтворители за реакции с органометални съединения – тетраhydroфуран и диетилов етер. При провеждане на реакцията в среда от THF, пълното изчерпване на изходното вещество **К-1а** и формирането на хомодимерния продукт бе постигнато за 10 min. Използвайки Et₂O като разтворител, реакция на хомодимеризация не бе наблюдавана. На база на получените резултати, представени в **Таблица 1** и **Таблица 2**, може да се заключи, че най-благоприятните условия

за провеждане на реакцията на хомодимеризация на 3-ацетилкумарина включват присъствие на Zn, Zn(OAc)₂ и THF като разтворител.

В групата по Органичен синтез и ЯМР спектроскопия бяха оптимизирани методи за разработване на реакционните смеси, съдържащи големи количества соли, така че крайните продукти да бъдат изолирани по-лесно в чист вид [11]. Този подход включва разтваряне с к. HCl, екстрахиране с хлороформ (CHCl₃) и промиване с наситен разтвор на натриев хлорид (NaCl) и бе използван за всички реакционни смеси.

Бяха проведени две допълнителни изследвания, с цел да се намали количеството използван Zn и цинкова сол, спрямо изходния 3-ацетилкумарин **K-1a**. Получените резултати бяха важни по отношение намиране на зависимост между необходимите съотношения на метала и изходния кумарин. От съществено значение за протичане на реакцията е и присъствието на металната сол, както за инициране на реакцията, така и за формирането на комплекси с изходния 3-ацетилкумарин по време на реакцията и не на последно място – за образуване на бискумариновите продукти. Получените Zn-соли и комплекси в хода на реакцията могат допълнително да затруднят изолирането в чист вид на новите продукти. Поради това, при първоначалните опити бе променяно количеството на метала в реакционната смес, а количеството на металната сол бе запазено непроменено (3 eqv), **Таблица 3**. Всички представени реакции са проведени в среда от THF, а след това реакционните смеси разработени с к. HCl.

Таблица 3: Сравнение на хода на реакцията, в зависимост от използваното количество цинк, при провеждане на хомодимеризация на 3-ацетилкумарин **K-1a**.

Метод	Реакционни условия	Реакционно време	Добив [%]
	Кумарин K-1a : Zn	[min]	
Б-1	1 : 1	90 min	65 %
Б-2	1 : 2	90 min	64 %
Б-3	1 : 3	10-15 min	71 %
Б-4	1 : 4	10 min	77 %
Б-5	1 : 5	10 min	69 %
Б-6	1 : 5.6	10 min	62 %
Б-7	1 : 6	10 min	67 %

* Реакциите са проведени в 3 eqv Zn(OAc)₂×2H₂O, в разтворител THF.

Както може да бъде забелязано от **Таблица 3**, най-подходящото съотношение 3-ацетилкумарин : Zn е 1 : 4 еквивалента, **Метод Б-4**. В тези условия, реакцията протича с най-високи добиви (77%), за най-кратко време (10 min). При **Метод Б-1** и **Метод Б-2**, където

използваните еквиваленти метален Zn са съответно 1 eqv и 2 eqv, реакцията на хомодимеризация протича много бавно, а добивите са по-ниски 65% (**Метод Б-1**) и 64% (**Метод Б-2**). Използването на по-големи количества Zn, от друга страна, не води до по-високи добиви (**Метод Б-5 – Б-7**) – 62% – 69%, въпреки че чрез TLC се наблюдава пълното превръщане на 3-ацетилкумарина **К-1а** в хомодимерния продукт **К-2а**. Трябва да се отбележи, че при проследяването на реакцията, посредством тънкослойна хроматография, се наблюдава наличието на допълнителни продукти, което вероятно се дължи на протичането на странични реакции.

Освен варирането на количеството използван метал бе изследвано и влиянието на количеството метална сол ($Zn(OAc)_2 \cdot 2H_2O$). Както бе разгледано в **Таблица 1**, увеличаването на количеството използвана цинкова сол, предполага промяна в скоростта и добива на желанния хомодимерен продукт. Поради тази причина, бяха подбрани различни съотношения 3-ацетилкумарин : $Zn(OAc)_2 \cdot 2H_2O$, запазвайки количеството Zn от 4 eqv, а получените резултати са представени в **Таблица 4**. След изливане в к. HCl, реакционните смеси бяха разработени с хлороформ ($CHCl_3$) и промити с разтвор на натриев хлорид.

Таблица 4: Сравнение на хода на реакцията, в зависимост от използваното количество цинкова сол ($Zn(OAc)_2 \cdot 2H_2O$), при провеждане на хомодимеризация на 3-ацетилкумарин **К-1а**.

Метод	Реакционни условия		
	Кумарин К-1а : $Zn(OAc)_2 \cdot 2H_2O^*$	Реакционно време [min]	Добив [%]
В-1	1 : 1	65 min	–
В-2	1 : 2	30-40 min	66 %
В-3	1 : 3	10-15 min	77 %
В-4	1 : 4	10 min	72 %

*Представените реакции са проведени в THF, с 4 eqv Zn.

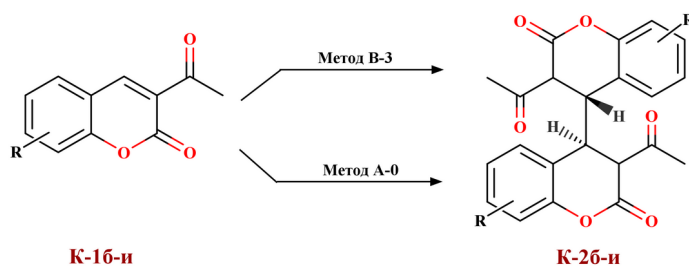
От представените в **Таблица 4** резултати става ясно, че намаляването на съотношението кумарин : метална сол забавя реакцията и понижава добива на хомодимерния продукт **К-2а** (66%), **Метод В-2**. При провеждане на реакцията в съотношение 1 : 1, **Метод В-1**, **Таблица 4**, продуктът на хомодимеризация не бе наблюдаван. Анализирайки представените в **Таблица 4** резултати, се забелязва, че най-добри резултати се получават при използване на 3 еквивалента от металната сол, **Метод В-3**, **Таблица 4**, където добивът е 77%. При използване на по-големи количества цинков ацетат, добивът на хомодимерния продукт

на 3-ацетилкумарина **К-2а** не само, че не се увеличава, а и изолирането му е значително затруднено.

На база на проведените изследвания, може да се отбележи, че оптималните реакционни условия за получаване на хомодимерния продукт **К-2а** включват използване на 5.6 eqv Zn и 3 eqv Zn(OAc)₂×2H₂O за 10-15 min, **Таблица 4**, в среда от THF. Във всички разгледани случаи голямата повърхност на използвания метал е от съществена важност за протичането на реакцията. Използването на по-голямо количество цинков ацетат понижава реакционното време, но изолирането на продукта е по-трудно, **Метод В-4, Таблица 4**, докато използването на по-малки количества Zn(OAc)₂ (**Метод В-3, Таблица 4**) увеличава времето за протичане на реакцията, но повишава добивите и улеснява изолирането на хомодимера.

Оптимизираните условия бяха приложени и при провеждане на реакцията на хомодимеризация на серия от заместени 3-ацетилкумарини, със заместители в бензеновото ядро (**К-1б – К-1ж, Таблица 5, Метод В-3**). Хомодимерните продукти **К-2б-ж, Таблица 5**, бяха изолирани успешно с добиви 42% – 64%. При провеждане на реакцията, в условия на **Метод В-3**, след цялостно изчерпване на 6-метокси-3-ацетилкумарина **К-1б**, беше получена сложна смес, от която изолирането на продукта не беше възможно. При използване на 7-метокси-3-ацетилкумарин **К-1в** като изходно вещество реакция не бе наблюдавана. Реакция на **К-1к** в описаните в **Метод В-3** условия също не се наблюдава, въпреки дългото реакционно време.

Таблица 5: Получаване на производни на 3-ацетилкумарина.



Продукт	R	Метод В-3 сол Zn(OAc) ₂ ×2H ₂ O		Метод А-0	
		Реакционно време [min]	Добив [%]	Реакционно време [min]	Добив [%]
К-2б	6-OMe	60 min	Сложна смес	30 min	64%
К-2в	7-OMe	4 d	–	–	–
К-2г	8-OMe	20 min	42%	45 min	91%

К-2д	6-Br	20 min	64%	40 min	72%
К-2е	6-Cl	15-20 min	55%	30 min	71%
К-2ж	5,6-бензо	45 min	37%	60 min	22%
К-2з	8-OEt	–	–	20 min	93%
К-2и	7-Me	–	–	120 min	82%
К-2к	7-Et ₂ N	1d	–	1 d	–

*Метод А-0: кумарин : Zn : Zn(OAc)₂×2H₂O – 1 : 3 : 4; THF

*Метод Д: кумарин : Zn : хлороцетен анхидрид – 1 : 5.6 : 2.4; THF/Et₂O

Проверена бе и реактивоспособността на производните на 3-ацетилкумарина **К-1в-к**, в реакцията на хомодимеризация, в условия на **Метод А-0**, въз основа на предходни изследвания в лабораторията по Органичен синтез и ЯМР спектроскопия [10]. Разликите в реакционната способност на различните производни на 3-ацетилкумарина, при провеждане на реакцията в различни условия, би могла да се дължи на различната степен на активиране на кумарина, в зависимост от използваната сол или органометално съединение. От литературни данни [10] е известно, че дихидродимерите на 3-ацетилкумарина (3,3'-диацетил-3,3',4,4'-тетрахидро-4,4'-бискумарин) предпочетено се намират в енолна форма. От предходни изследвания е известно, че бискумарините се изолират под формата на смес от изомери, при които преобладаваща е *мезо*-формата.

Невъзможността част от избраните представители (7-метокси и 7-диетиламино) да реагират в посочените условия, **Метод А-0** и **Метод В-3**, може да се дължи на невъзможността за стабилизация на формируения предпологаем радикал в хода на реакцията, **Схема 4**.

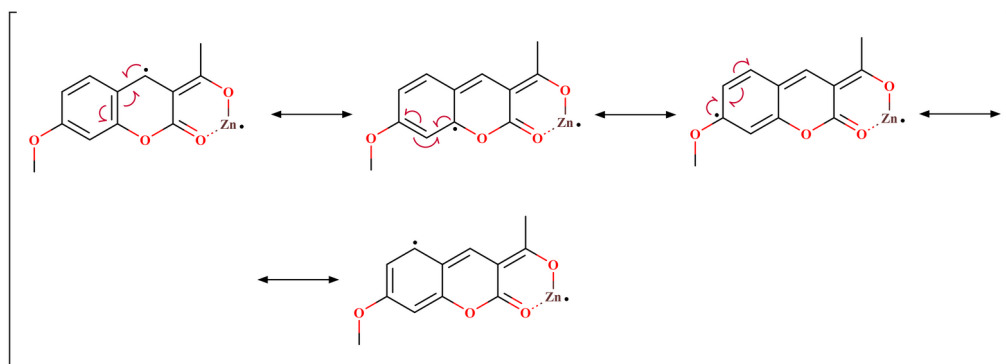
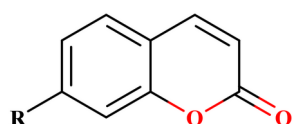


Схема 4: Резонансни структури на формируения радикал.

Радикаловото преходно състояние би се дестабилизирало, ако в позиция С-7 има заместител с +M ефект, както е в случаите при получаване на дихидродимерите **К-2в** и **К-2к**.

Предположението за наличие на радикалово преходно състояние се потвърждава и от факта че се формира, изолира и охарактеризира димер при 3-ацетилкумарин, съдържащ метилова група в позиция С-7 **К-2и**. Метилвата група в тази позиция би стабилизираща и спомогнала формирането на предполагаемия радикал, но въпреки това, за осъществяване на взаимодействието бе необходимо допълнително нагряване на водна баня в ултразвуковата вана. По-трудното получаване на продукта е в съответствие с наблюдаваните резултати в литературата [10], че заместители в позиция С-7 по-скоро активират радикалови реакции в позиция С-3 атом в лактоновия пръстен, а не в позиция С-4, **Фигура 2**.



R = OH, OMe, OEt, OBn, NEt₂, Me

Фигура 2: Заместители, използване при формирането на радикали в кумариновата система в позиция С-3.

За потвърждаване на изказаното предположение, че 7-заместени кумарини, притежаващи електрон-донорни групи в лактоновия пръстен, не участват в реакции на димеризация, бяха проведени и изследвания със заместени 3-фосфокумарини **К-3б-г**. От изследвания [10] в групата по Органичен синтез и ЯМР спектроскопия е известно, че незаместеният 3-фосфокумарин **К-3а** встъпва в реакция на хомодимеризация, при посочените в **Метод А-0** условия. За улесняване на настоящото изследване бяха подбрани 3-заместени производни като 6-бромо, 6-метокси и 7-метокси 3-фосфокумарини.

При провеждане на реакцията с кумарини **К-3б-г**, в посочените условия, **Метод А-0**, формиране на димерни продукти не бе наблюдавано, дори при увеличаване на реакционното време.

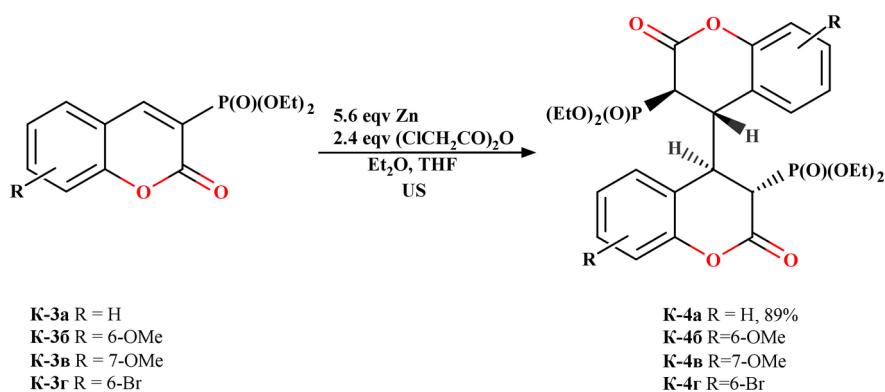


Схема 5: Получаване на хомодимери на производни на 3-фосфокумарина, **Метод А-0**.

Тъй като процесът на хомодимеризация на 3-заместените кумаринови производни протича с участие на заместителя в 3-та позиция, **Схема 5**, слабата реактивоспособност на производните на 3-фосфокумарина може да се дължи на невъзможността на двойната връзка между въглеродни атоми С-3 и С-4 да бъде активирана в приложените условия.

След установяване на най-подходящите реакционни условия за протичане на реакцията на хомодимеризация, при заместени 3-ацетилкумарини, (наличие на Zn и Zn-сол в реакционната смес), бе проверено отнасянето на заместените 3-фосфокумарини **К-36-г** в реакционните условия, представени в **Метод А-2** и **Метод А-4**, **Схема 6**.

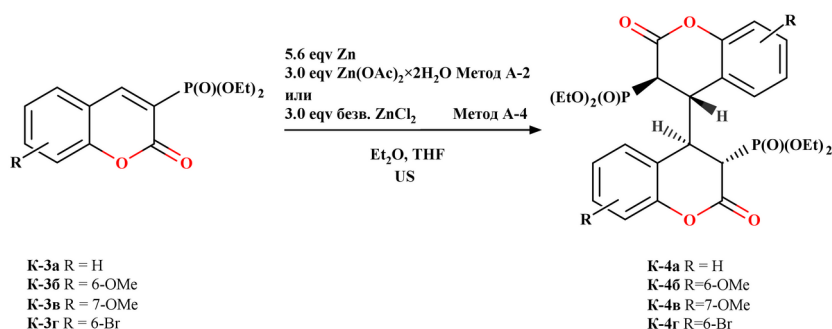
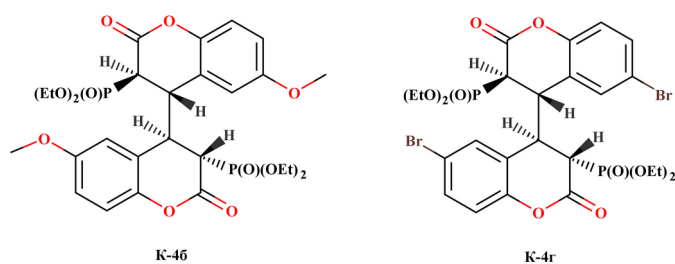


Схема 6: Получаване на хомодимери **К-4а-г**.

При провеждане на реакцията на хомодимеризация на производните на 3-фосфокумарина **К-3а-г**, в избраните реакционни условия, не бе наблюдаван хомодимерен продукт. Вероятна причина за това е по-трудната енолизация на 3-фосфоновата група, в сравнение с карбонилната група от 3-ацетилкумарина.

За да бъдат получени целевите димери **К-4б-г** на заместените 3-фосфокумарини, реакцията бе проведена и в други условия: в присъствие не само на Zn-сол, но и на хлороцетен анхидрид, **Метод Г-1 – Г-5**, **Таблица 6**. Трябва да се отбележи, че незаместеният 3-фосфокумарин **К-3а** не встъпва в реакция в тези реакционни условия. Причина за това може да бъде липсата на заместители в ароматното ядро. При наличие на заместители в ароматното ядро, добавените соли най-вероятно успяват да образуват комплекси, и по този начин да намаляват електронната плътност при двойната връзка между атоми С-3 и С-4, благодарение на електронните си ефекти.

Таблица 6: Сравнение на хода на реакцията, в зависимост от реакционните условия, при провеждане на хомодимеризация на 3-фосфонокумарини **К-3б-г**.

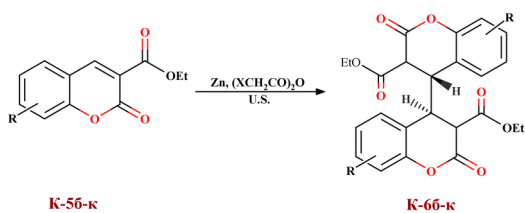


Метод	$(\text{CICH}_2\text{CO})_2\text{O}$		Метална сол		Реакционно време [h]	Добив [%]
	Количество	Сол	Количество			
К-4б	Г-1	2.4 eqv	ZnCl ₂ (безв.)	2.4 eqv	5	40 %
	Г-2	2.4 eqv	ZnCl ₂ (безв.)	3.6 eqv	24	50 %
	Г-3	2.4 eqv	ZnCl ₂ (безв.)	4.8 eqv	4	56 %
	Г-4	2.4 eqv	Zn(OAc) ₂ ×2H ₂ O	1.0 eqv	2.5	22 %
К-4в	Г-2	2.4 eqv	ZnCl ₂ (безв.)	3.6 eqv	2 d	–
	Г-5	2.4 eqv	Zn(OAc) ₂ ×2H ₂ O	1.5 eqv	2 d	–
К-4г	Г-2	2.4 eqv	ZnCl ₂ (безв.)	3.6 eqv	4 h	89 %
	Г-6	2.4 eqv	CuI	0.5 eqv	1.5 h	43 %
	Г-5	2.4 eqv	Zn(OAc) ₂ ×2H ₂ O	1.5 eqv	1.5 h	45 %
	Г-4	2.4 eqv	Zn(OAc) ₂ ×2H ₂ O	1.0 eqv	3 h	41 %

След провеждане на експериментите, продукт на хомодимеризация **К-2в** на 7-метокси-3-фосфонокумарина **К-1в** не беше получен, въпреки че реакцията бе проведена както в присъствието на Zn, Zn(OAc)₂ и хлороцетен анхидрид (Метод **Ж-5**, Таблица 6), така и в Zn, ZnCl₂ и хлороцетен анхидрид (Метод **Ж-2**, Таблица 6). Причина за това може да са електрон-донорните свойства на метокси групата, която се намира в позиция С-7 в кумариновата система. Това наблюдение потвърждава вече наблюдаваната тенденция, че при наличие на електрон-донорен заместител в позиция С-7 радикаловото преходно състояние не може да бъде стабилизирано и да доведе до формиране на желания хомодимерен продукт.

Същата тенденция се наблюдава и при заместените етил кумарин-3-карбоксилати **К-5б-к** (етил-2-оксо-2*H*-хромен-3-карбоксилати). Допълнителни изследвания в лабораторията по Органичен синтез и ЯМР спектроскопия показват [13], че електрон-донорни заместители в позиция С-7 не благоприятстват реакцията на хомодимеризация в позиция С-4, Таблица 7.

Таблица 7: Получаване на хомодимери (39% – 77%).



Съединение	Заместител	Добив [%]
К-6б	6-Br	39 %
К-6в	6-Cl	47 %
К-6г	6-OMe	87 %
К-6д	7-OMe	Сложна смес
К-6е	8-OMe	66 %
К-6ж	5,6-бензо	68 %
К-6з	6-NO ₂	44 %
К-6и	6-Me	77 %
К-6к	5,7-диметокси	76 %

На база на получените експериментални данни, може да се направи заключението, че заместителите в бензеновото ядро влияят върху хода на реакцията при 3-заместени кумарини като наличието на силни електрон-донорни групи в позиция С-7 дезактивират бензопирановата система, поради което тя не може да стъпи в реакция на хомодимеризация. Поради тази причина, с цел изясняване на реакционния механизъм за изследваните кумаринови системи и за по-задълбочено изследване на протичащия процес, са проведени и квантовохимични изчисления.

3.2) Механизъм на реакцията

От експерименталните данни е известно, че хомодимеризацията на 3-ацетилкумарин **К-1а** (3-ацетил-2-оксо-2Н-1-бензопиран) *Схема 7*, протича в присъствието както на метал, така и на метална сол, използвайки различни разтворители (тетраhydroфуран или смес от тетраhydroфуран и диетилов етер), под действието на ултразвук. При провеждане на квантовохимичните изчисления, с цел изследване на реакционния механизъм, е използвана среда от тетраhydroфуран (THF) с имплицитен модел на разтворителя (PCM).

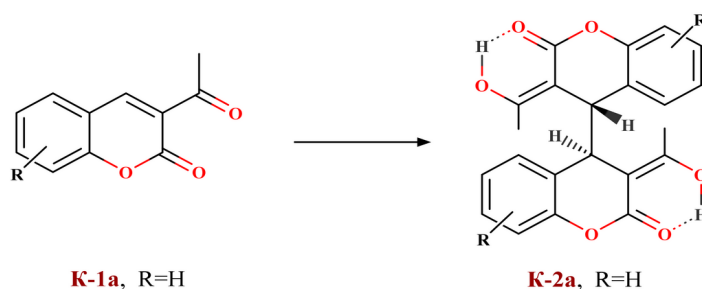


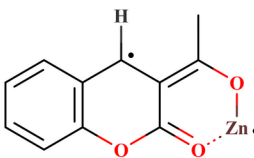
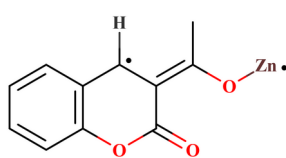
Схема 7: Формиране на хомодимер на 3-ацетилкумарин, **К-2а**.

На база на експерименталните данни бяха предположени два потенциални реакционни пътя, по които би протекла реакцията на хомодимеризация – йонен и радикалов механизъм. Първоначалното разглеждане на реакционния механизъм включва възможността за получаване на хомодимерен продукт от 3-ацетилкумарина **K-1a** в присъствието на различни метали (Zn, Cu), различни метални соли и различни разтворители.

3.2.1 Изследвани структури

Извършена е геометрична оптимизация на потенциалните интермедиати, които биха могли да се получат при взаимодействието на 3-ацетилкумарина **K-1a** с цинк и цинков дихлорид. Оценена е относителната стабилност на интермедиатите и възможността за получаването им.

Таблица 8: Изследване на относителната стабилност на бирадикали, получени от 3-ацетилкумарин **K-1a** и Zn, с различни мултиплетности, имплицитен разтворител РСМ(THF), електронни енергии в kJ/mol.

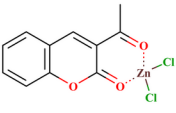
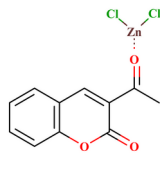
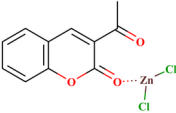
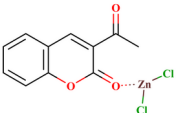
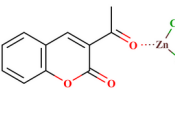
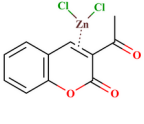
	Структура	Мултиплетност	Относителна стабилност
Па		1	Zn атом се десорбира
		3	0
Пб		1	Zn атом се десорбира
		3	37

На **Таблица 8** са изобразени структури, представящи бирадикали, които биха могли да се получат в хода на реакцията. Разгледани са два варианта за получаването им от изходното вещество – 3-ацетилкумарин **K-1a**, а за всеки от тях е проведена геометрична оптимизация с мултиплетност 1 (наличие на два несдвоени електрона с различен спин) и мултиплетност 3 (наличие на два несдвоени електрона в системата с еднакъв спин). След геометрична оптимизация, при системите с мултиплетност 1 се наблюдава десорбция на атом Zn. Сравнявайки относителната стабилност на двата интермедиата с мултиплетност 3, може да се

отбележи, че структура **Ia**, **Таблица 8**, е по-стабилната от двете изследвани конформации. Това е така, поради възможността за допълнителна стабилизация на системата при формиране на донорно-акцепторни връзки между кислородния атом от карбонилната група, разположена в трета позиция и карбонилния кислороден атом от лактоновия пръстен.

Освен възможността за формиране на бирадикали от 3-ацетилкумарина **K-1a**, бе разгледана и възможността за формиране на хелатирани комплекси с металната сол – цинков дихлорид. В **Таблица 9** са представени различни възможности за координиране на молекула $ZnCl_2$ към изходния 3-ацетилкумарин **K-1a**.

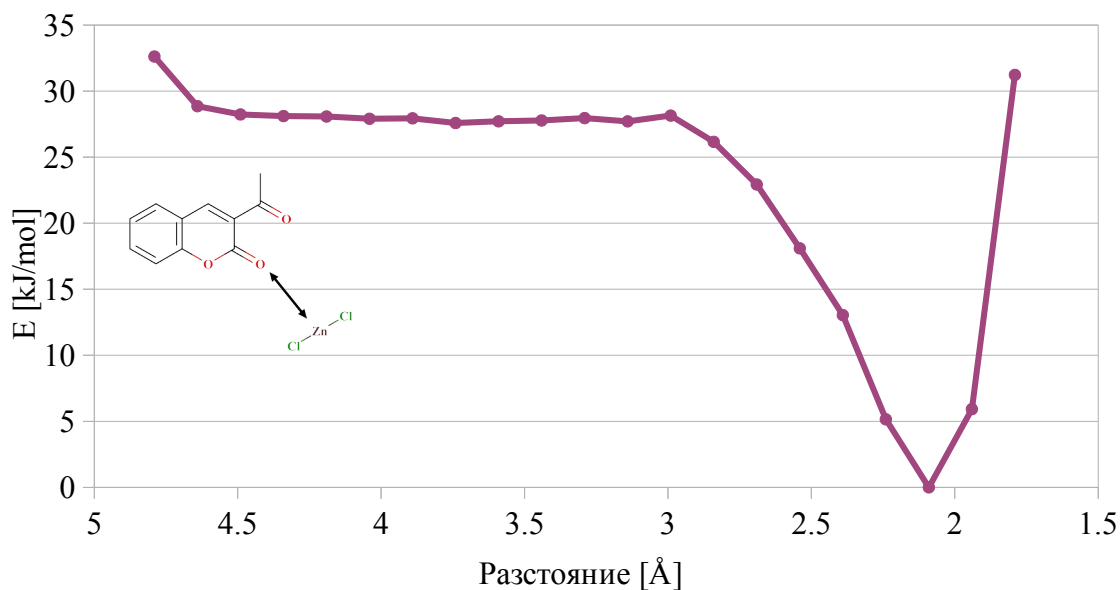
Таблица 9: Относителна стабилност на възможни комплекси, образувани между 3-ацетилкумарин и $ZnCl_2$, имплицитен разтворител РСМ (THF), свободни енергии в kJ/mol.

А	Б	В	Г	Д	Е
					
0	+23	+26	+15	+28	$ZnCl_2$ се десорбира

Разгледаните комплекси на 3-ацетилкумарина **K-1a** в таблицата по-горе, показват различните възможности за хелатиране на молекула цинков дихлорид към изходното съединение. От проведените квантовохимични изчисления става ясно, че такива хелатирани комплекси могат да бъдат образувани между атом Zn от използваната сол и кислороден атом, част от лактоновия пръстен, като разликата в относителната стабилност на изследваните комплекси е около 28 kJ/mol. При опит да бъде адсорбирана молекула $ZnCl_2$ към двойната връзка от лактоновия пръстен (структура **Е**, **Таблица 9**), по време на геометричната оптимизация, молекулата на солта се десорбира от двойната връзка, което предполага липсата на такъв възможен комплекс. На база на проведените квантовохимични изчисления, най-изгодно би било получаването на хелатиран комплекс, при който $ZnCl_2$ е координиран към двата карбонилни кислородни атома (структура **А**, **Таблица 9**).

Изследвана бе и енергията за формиране на хелатирания комплекс между 3-ацетилкумарина **K-1a** и $ZnCl_2$, **Фигура 3**. За целта бе извършено сканиране на повърхността на потенциалната енергия (СППЕ или PES scan), при който бе варирано разстоянието между Zn -атом от $ZnCl_2$ и карбонилния кислороден атом от лактоновия пръстен. Разстоянието между атомите O и Zn при първоначалната геометрия е 4,79 Å, докато в минимума, където се

наблюдава и образуването на самия хелатиран комплекс, то е 2.1 Å. След проведения СППЕ се наблюдава безбарьерното получаване на хелатирания комплекс, който може да участва в последващи етапи на реакцията.



Фигура 3: Хелатиране на $ZnCl_2$ към 3-ацетилкумарин **K-1a**. Проведен е PES scan, променяйки разстоянието между карбонилния O-атом от лактоновия пръстен и Zn-атом от $ZnCl_2$. Приближаване на атомите за 20 стъпки, със стъпка от 0,1 Å. Разстояние между атомите в първоначална геометрия: 4,79 Å; разстояние между атомите при геометрията в минимум: 2,1 Å.

След проведеното изследване за възможността за получаване на потенциални интермедиати, образувани от изходния 3-ацетилкумарин **K-1a** и реагентите в реакционната смес, бе изготвена реакционна схема, по която би протекла реакция на хомодимеризация на 3-ацетилкумарина **K-1a** в известните експериментални условия (разтворител THF, Zn, $ZnCl_2$). В реакционната схема, **Схема 8**, са представени два възможни пътя за протичане на реакцията, като условното им разделяне зависи от възможността за получаване на различни интермедиати – бирадикали или хелатирани комплекси.

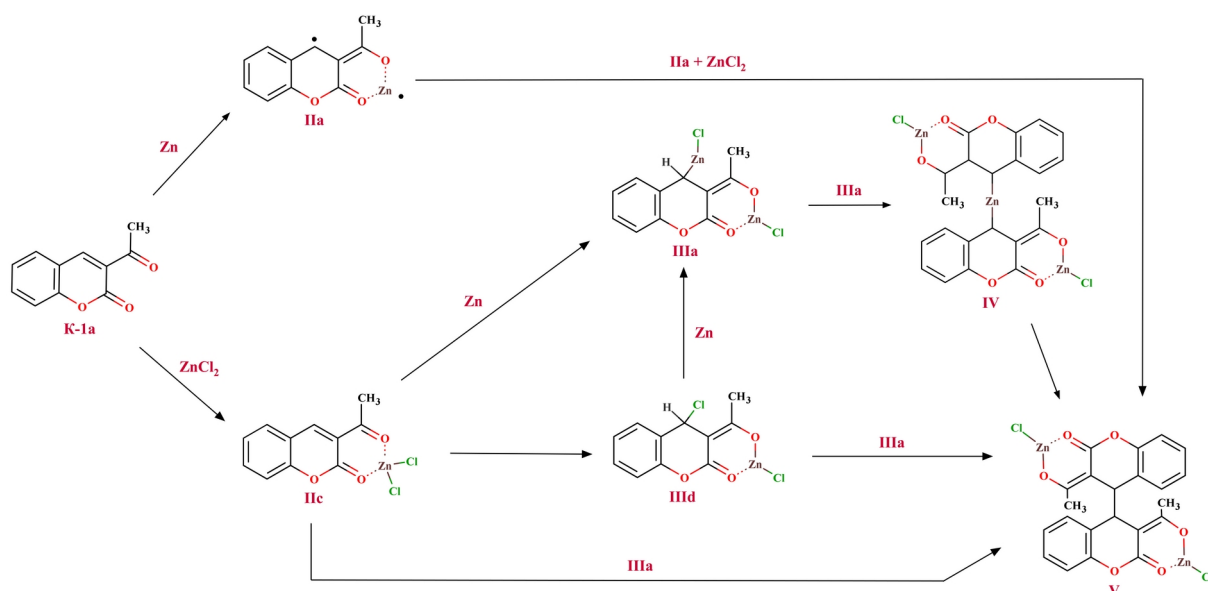
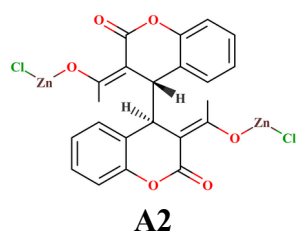


Схема 8: Обща реакционна схема, представяща възможните пътища за протичане на реакцията.

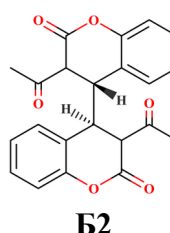
От първоначално оптимизираните енергетично най-изгодни интермедиати (**IIa** и **IIc**, **Схема 8**) бе разгледана възможността за: 1) Директно получаване на продукта на хомодимеризация (съединение **V**, **Схема 8**), посредством радикалов механизъм и 2) Получаването на хомодимерния продукт на реакцията, посредством йонен механизъм, в хода на който е възможно получаването на допълнителни интермедиати (**IIIa**, **IIId**, **IV**, **Схема 8**), които в последствие биха взаимодействали помежду си. За да може да бъде оценена възможността за образуване на допълнителни интермедиати в хода на реакцията, както и за получаване на хомодимерния продукт (**V**, **Схема 8**), бе оценен и енергетичният бариер за тяхното формиране, както и относителната стабилност на различните конформери на хомодимера.

Таблица 10: Относителна стабилност на различните конформери на съединение **V** и продукта на реакцията, изчислени електронни енергии в kJ/mol.

Структура	Относителна стабилност	Структура	Относителна стабилност
<p>A1</p>	0	<p>B1</p>	0



156

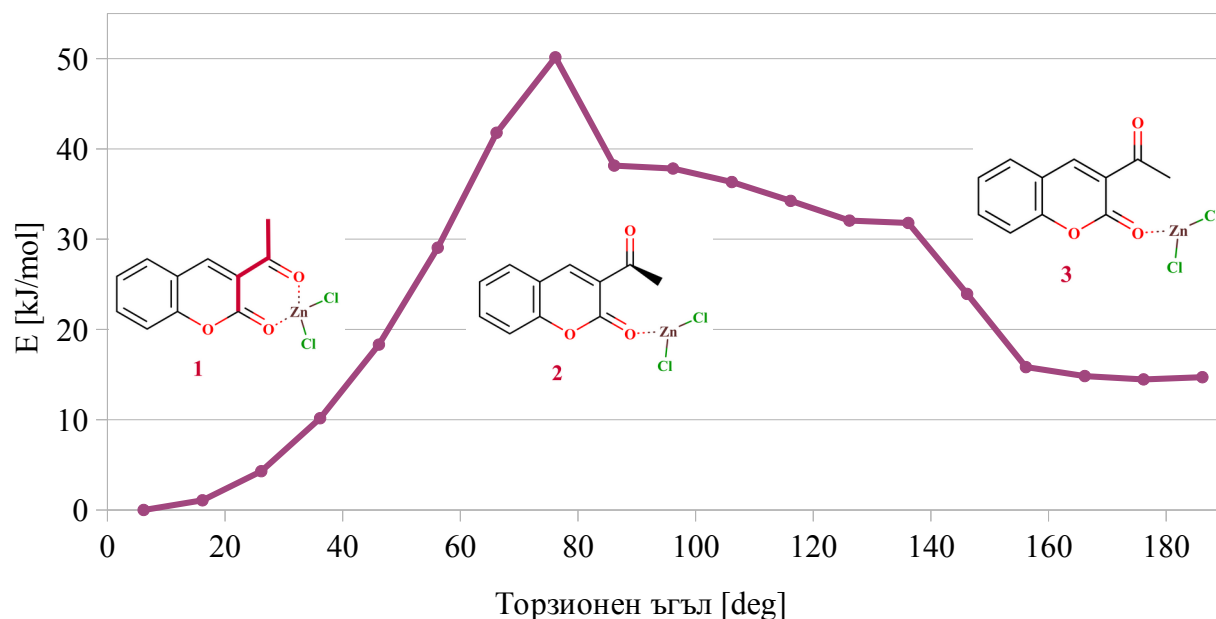


21

В **Таблица 10** са представени различни конформери на хелата **V**, **Схема 8**, както и на продуктът на хомодимеризация на 3-ацетилкумарина **К-2а**. Първоначалната геометрия на хомодимера **К-2а** бе получена, посредством кристалографски данни за аналогично съединение, синтезирано в групата [10], като за по-нататъчни изчисления е използвана оптимизираната такава. Сравнявайки относителната стабилност на конформерите **Б1** и **Б2**, се забелязва, че конформер **Б1** би бил по-предпочетената конформация. Това се дължи на възможността за кето-енолна тавтомерия на ацетилната група в 3-та позиция. В хода на кето-енолната тавтомерия, при енолната форма, водородният атом от ОН-групата би образувал Н-връзка с карбонилния О-атом от лактоновия пръстен, формирайки допълнителен шестчленен цикъл, който би стабилизирил допълнително самата система. Поради тази причина, енолната форма на хомодимера на 3-ацетилкумарина (структура **Б1**, **Таблица 10**) е по-стабилната (с 21 kJ/mol) и е предпочетената конформация. Аналогично, разглеждайки относителната стабилност при конформерите **А1** и **А2**, се наблюдава формиране на шестчленен цикъл между цинковият атом, част от ZnCl-заместител, и карбонилния О-атом от лактоновия пръстен, като разликата в относителната стабилност на двата конформера е 156 kJ/mol в полза на конформер **А1**, **Таблица 10**. Поради тази причина, при разглеждане на потенциалните реакционни пътища за формиране на хомодимерния продукт, са използвани конформациите, при които се образува допълнителен шестчленен пръстен, посредством донорно-акцепторни Н-връзки, поради допълнителната стабилизация на системата.

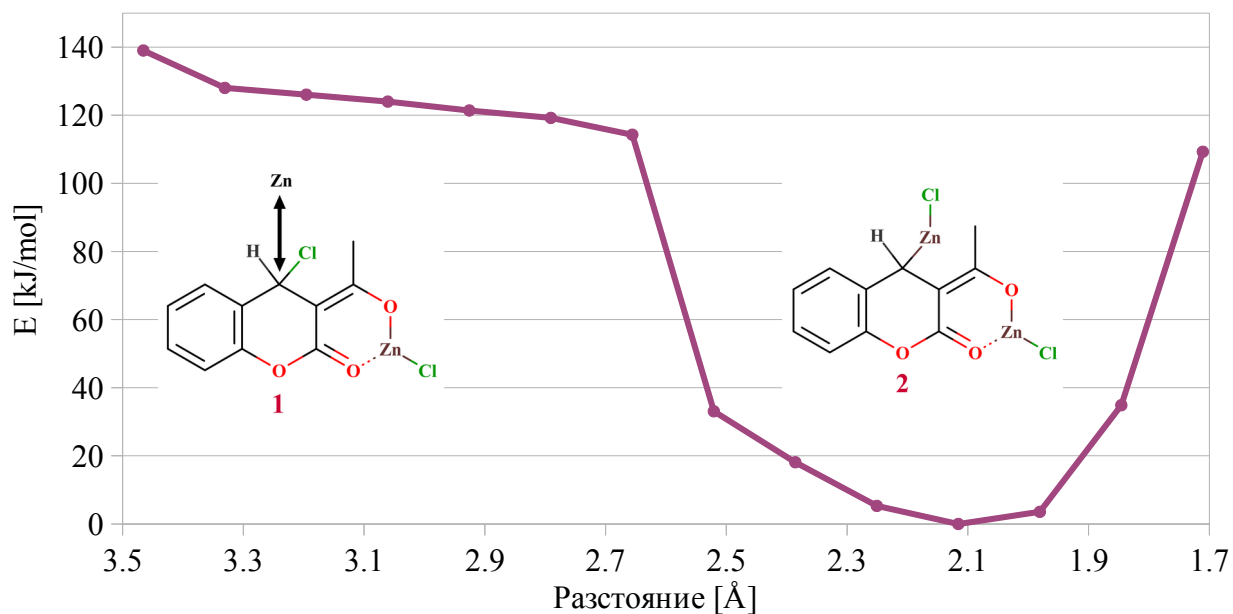
Разгледана бе и възможността за формиране на интермедиат **III_d** от **I_{ic}**, **Схема 8**. За целта бе изследвано въртенето на торизонния ъгъл на ацетилната група в структура **II_c**, **Фигура 4**. По време на сканирането на повърхността на потенциалната енергия (СППЕ) е променян торзионният ъгъл (**Фигура 4**, отбелязан в червено), като са направени 18 стъпки, със стъпка от 10°. Наблюдава се една най-нестабилна конформация на хелатирувания 3-ацетилкумарин (**Фигура 4**, структура 2), при която метиловата група от ацетилния заместител е насочена напред. След завъртане на диедричния ъгъл на 180°, може да се забележи, че ZnCl₂ остава хелатиран към карбонилния кислороден атом от лактоновия пръстен. От проведения СППЕ може да се предположи, че за получаването на интермедиат

IIIд най-вероятно не става директно, посредством миграция на Cl^- , а по-вероятно с участието на допълнителни молекули от използваната сол (ZnCl_2), посредством механизъм на синхронен трансфер на атоми, наподобяващ Гротус механизма.



Фигура 4: Оценка на възможността за преминаване от интермедиат **IIIc** в **IIIд**, посредством завъртане на ацетилната група в 3-ацетилкумарин. PES scan, завъртане на торзионен ъгъл (оцветен в червено, структура 1) от 0° до 180° , през 10° за 18 стъпки. Структура 1 – изходна геометрия; структура 2 – най-нестабилна конформация; структура 3 – структура при завъртане на диедричния ъгъл на 180° .

Изследвана бе и възможността за формиране на интермедиат **IIIa**, Схема 8, посредством директно взаимодействие между интермедиат **IIIд**, Схема 8, и Zn-атом, Фигура 5. За целта отново бе направено изследване на повърхността на потенциалната енергия, при което Zn-атом бе приближаван към атом C-4 от 3-ацетилкумарина. След провеждане на изчисленията, ясно може да се види, че процесът за получаване на интермедиат **IIIa** е благоприятен (наблюдава се значителен спад в относителната енергия, при формиране на връзки C-Zn-Cl) и получаването му по този път е възможно.

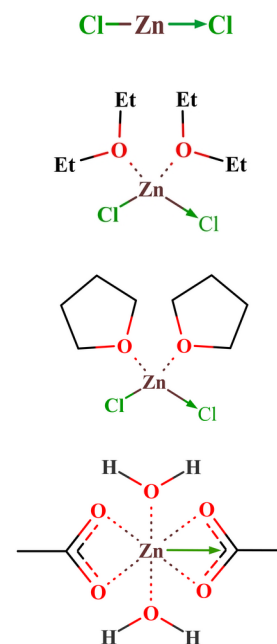
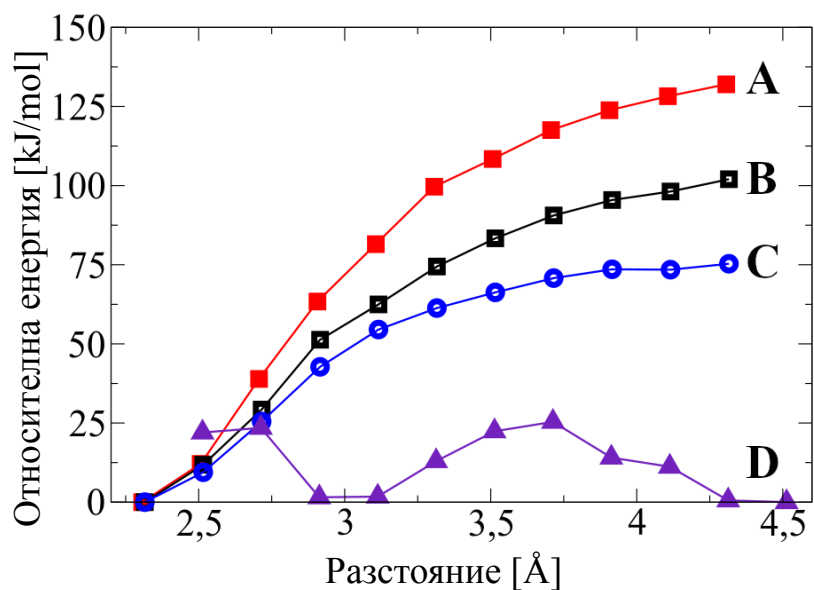


Фигура 5: Изследване на повърхността на потенциалната енергия за получаване на интермедиат **IIIa** от интермедиат **IIId**. Приближаване на Zn-атом към атом C-4 от кумариновото производно, използвайки стъпка от 0.135 Å. **Структура 1** – начална структура; **Структура 2** – структура при минимална относителна енергия (2.1Å).

3.2.2 Активиращ ефект на разтворителя

За да бъде оценена стабилността на металните соли с координирани молекули от разтворителя около тях, бе изчислена енергията на дисоциация на връзката Zn-Cl в молекула ZnCl₂ с и без координирани молекули от разтворителя, **Фигура 6**. Разгледани бяха няколко различни варианта на ZnCl₂ в имплицитен разтворител PCM (THF) (**Фигура 6, (б)**): ZnCl₂ без координирани молекули от разтворител към него; ZnCl₂ с координирани молекули THF; ZnCl₂ с координирани молекули диетилов етер. Енергията за дисоциация на връзката Zn-Cl бе оценена, използвайки СППЕ.

От направените изчисления става ясно, че експлицитното координиране на две молекули Et₂O или THF към Zn-атом от ZnCl₂ намалява енергията за дисоциация на връзка с до 52 kJ/mol, в сравнение с некоординирана молекула ZnCl₂. Това показва, че координираните молекули разтворител могат допълнително да благоприятстват реактивоспособността на металната сол и да понижат енергията за разкъсване на връзката Zn-Cl (**Фигура 6, (а)**).



(a)

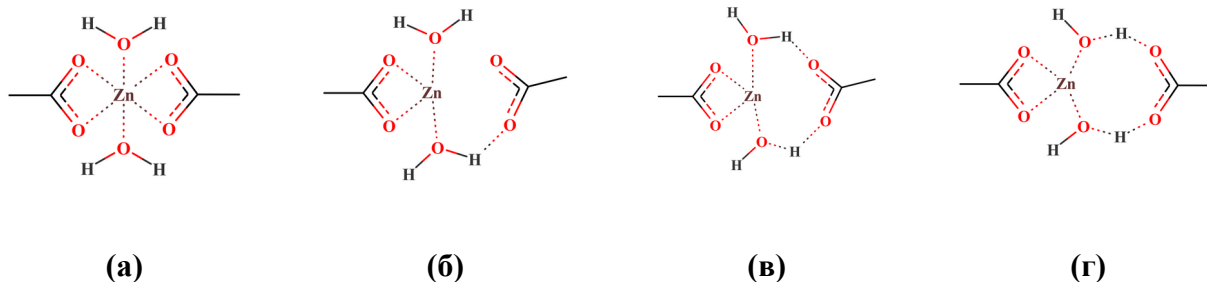
(б)

Фигура 6: Енергия за дисоциация на връзка: **(а)** Промяна в относителната стабилност на металните соли, спрямо разстоянието Zn-Cl в молекула $ZnCl_2$ и Zn-карбонилен C-атом от $Zn(OAc)_2 \cdot 2H_2O$: **A** – Енергия за разкъсване на връзката Zn-Cl в $ZnCl_2$ в имплицитен разтворител PCM(THF); **B** – Енергия за дисоциация на Zn-Cl връзка в $ZnCl_2 \cdot 2Et_2O$ в имплицитен разтворител PCM(Et_2O); **C** – Енергия за дисоциация на връзка Zn-Cl в $ZnCl_2 \cdot 2THF$ в имплицитен разтворител PCM(THF); **D** – Енергия за дисоциация на ацетатен анион от $Zn(OAc)_2 \cdot 2H_2O$ в имплицитен разтворител PCM(THF); **(б)** Схематично представяне на изследваните молекули. Зелените стрелки скочат реакционната координата, по която са раздалечавани атомите, за да бъде изчислена енергията на дисоциация.

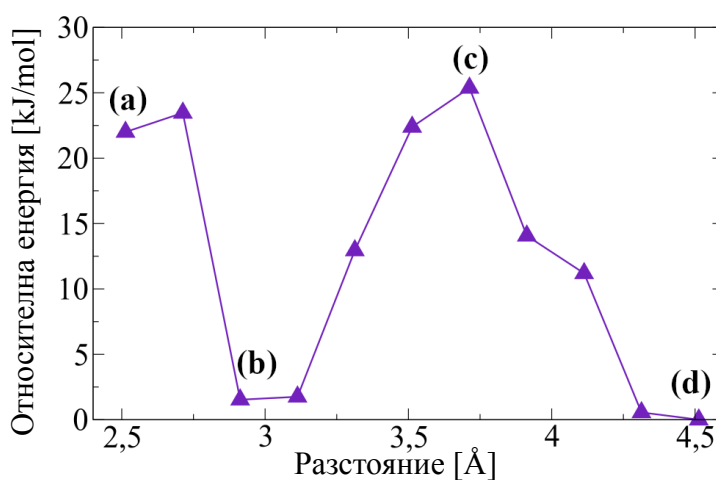
Проведено бе и изследване с другата Zn-сол – цинков ацетат. Изследвана бе енергията на дисоциация на ацетатна група от молекула $Zn(OAc)_2 \cdot 2H_2O$, увеличавайки разстоянието между Zn-атом и карбонилния C-атом от ацетатната група. Проведените изчисления показват, че дисоциацията на ацетатната група е двустъпков процес, поради което енергията за дисоциация е по-ниска, в сравнение с тази при разкъсване на връзката Zn-Cl (**Фигура 7, Б**). По време на квантовохимичните изчисления се забелязва и частично координиране на O-атоми от ацетатния анион с H-атом от молекулите вода (**Фигура 7, (б)**), като тази геометрия отговаря на първия енергетичен минимум, наблюдаван в графиката (**Фигура 7, Б**). Пониският енергетичен бариер за дисоциация на ацетатния анион корелира с експериментални данни, от които е известно, че при провеждане на реакцията за хомодимеризация на 3-ацетилкумарин **K-1a** в присъствие на цинков ацетат, реакционното време е по-кратко, а

продуктите са с по-високи добиви, в сравнение със случаите, при които реакцията е проведена в присъствие на цинков дихлорид.

A



Б



Фигура 7: Дисоциация на ацетатен анион от $Zn(OAc)_2 \cdot 2H_2O$. **(a)** Начална геометрия; **(б)** Геометрия на структурата в първи минимум; **(в)** Геометрия на структурата при втори максимум (разстояние между Zn-атом и карбонилния C-атом, част от ацетилната група – 3,71 Å); **(г)** Геометрия на структурата в минимум – формиране на 6-членен цикъл.

3.2.3 Изследване на реакционния механизъм за получаване на хомодимер К-2а от незаместения 3-ацетилкумарин

След изследване на възможностите за получаване на потенциалните интермедиати в хода на реакцията, както и от оценката на влиянието на заместителя и различните метални соли, бе предложена следната реакционна схема, **Схема 9**, в която са включени както експериментално използваните метали (Zn, Cu), така и различни видове метални соли ($ZnCl_2$, $Zn(OAc)_2$, $Cu(OAc)_2$). В реакционната схема са разгледани два възможни пътя за протичане на реакцията – радикалов и йонен. Първо ще бъде разгледано получаването на хомодимера по радикалов път, а след това – по йонен.

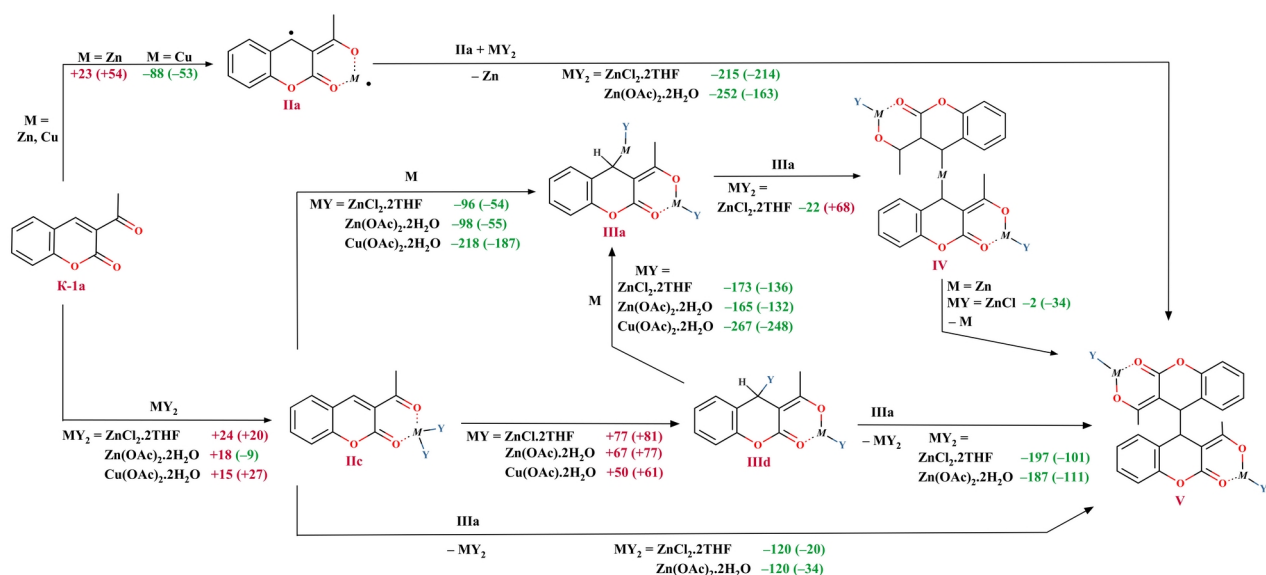


Схема 9: Обща реакционна схема за получаване на хомодимер **K-2a** на 3-ацетилкумарин. Представени енталпите и свободните енергии (в скоби) на образуване за всички интермедати за продукта с различни метали (Cu, Zn) и различни соли ($ZnCl_2 \cdot 2THF$, $Zn(OAc)_2 \cdot 2H_2O$, $Cu(OAc)_2 \cdot 2H_2O$). Отбелязани в зелено – екзотермични процеси; отбелязани в червено – ендотермични процеси. Номерация на всички съединения с цифри (и букви) в квадратни скоби. Всички разгледани енталпии (свободни енергии в скоби) са в kJ/mol.

– Радикалов механизъм

Както е известно от експериментални данни, за формирането на хомодимера **K-2a** на 3-ацетилкумарина **K-1a**, са необходими както метална сол, така и метал. Поради тази причина един от потенциалните реакционни пътища за формиране на продукта включва координирането на метал към 3-ацетилкумарина **K-1a**, като по този начин е възможно да бъдат формирани радикалови частици. Също така, от експерименталните условия е известно, че при използване на Zn като метал, получените продукти на реакцията са с добри добиви, а ако използваният метал е Cu, и съответно Cu(II)-соли, в хода на реакцията не се наблюдава формиране на продукт. Това е и една от основните причини да бъдат разгледани два гранични случая – в присъствие на реактанти, когато се наблюдава получаването на желания продукт (хомодимер) – Zn и Zn-соли, и в присъствие на реактанти, при които реакцията не протича – Cu и Cu(II)-соли.

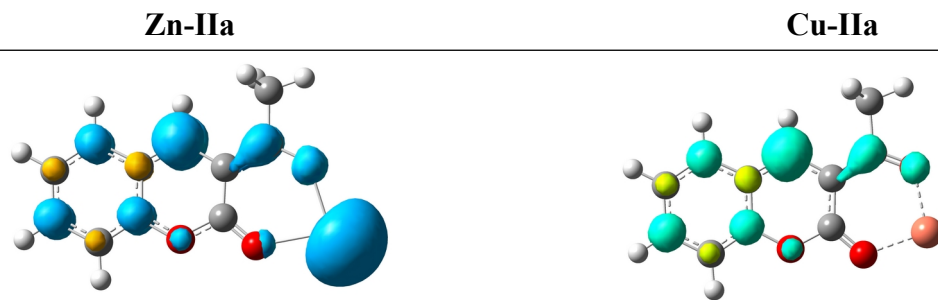
След проведена геометрична оптимизация, бе изследвана относителната енергия за формиране на радикали (интермедият **IIa**, **Схема 9**) от изходното вещество. Интермедиятът **IIa** бива формиран посредством координиране на Zn или Cu-атом към ацетилния карбонилен O-атом и карбонилния O-атом от лактоновия пръстен на кумарина, което води до формирането на бирадикал. Формирането на Zn-координирания интермедият **IIa** е

ендергоничен процес: +54 kJ/mol, **Схема 9**, докато формирането на Cu-координирания интермедиат **IIa** е екзергоничен процес: -53 kJ/mol, **Схема 9**. Въпреки че формирането на интермедиат **Cu-IIa** е енергетично доста по-изгодно, вероятно и двата типа метали биха формирали интермедиат **IIa**, поради експерименталните условия, в които протича реакцията (U.S. и нагряване 40 °C). В случая на **Zn-IIa** формираният бирадикал е триплет, с локализиране на единия несдвоен електрон при металния атом, а вторият при C-4 атом, където би следвало да бъде образувана C-C връзката при формиране на хомодимера. А в случая на **Cu-IIa** формираният радикал е дублет, с локализиране на несдвоен електрон при C-атом в 4-та позиция.

При разглеждане на възможността за формиране на хомодимерния продукт **K-2a** на 3-ацетилкумарина, след проведените квантовохимични изчисления, може да се заключи, че реакцията би протекла спонтанно като процес на хомодимеризация, с участие на 2 интермедиата **IIa**, с помощта на метална сол, **Схема 9**. Разгледани са няколко различни случая за протичане на този етап от реакцията: 1) При формиране на хомодимера от интермедиат **Zn-IIa** (използвайки ZnCl₂ или Zn(OAc)₂·2H₂O като метални соли); 2) При формиране на хомодимера от интермедиат **Cu-IIa**. При всички изследвани случаи, се предполага получаването на продукта на реакцията, структура **V**, **Схема 9**. Формирането на C-C връзката между два отделни интермедиата протича като спонтанен процес: $\Delta G = -214$ kJ/mol за ZnCl₂, -163 kJ/mol за Zn(OAc)₂, което може да бъде индикация за възможността за протичане на реакцията по радикалов механизъм.

Въпреки че формирането на интермедиата **Cu-IIa**, **Схема 9**, е енергетично много по-изгодно от формирането на интермедиата **Zn-IIa**, формирането на желания продукт **V** (CuOAc-фрагменти, координирани към карбонилния O-атом от ацетилната група и карбонилния O-атом от лактоновия пръстен), **Схема 9**, не се наблюдава. По време на геометричната оптимизация на структура **V**, C-C връзката се дисоциира, което отново води до формирането на два мономера. Разкъсването на връзката между двата C-атома, намиращи се в 4-та позиция отговаря на наблюдаваните експериментални данни, при които продукт от реакцията не се наблюдава, дори и след дълъг период от време.

Фигура 8: Спинова плътност за интермедиати Zn-IIa (ляво) и Cu-IIa (дясно), *isovalue*=0.005.



– Йонен механизъм

Разглеждайки възможността за протичане на реакцията по йонен механизъм, могат да бъдат разгледани няколко различни пътя, по които би протекла реакцията. Това се дължи на факта, че изследваните потенциални интермедиати, които биха участвали в хода на реакцията, са повече, в сравнение с радикаловия механизъм. Възможните интермедиати, които могат да бъдат получени са **IIc**, **IIIa**, **IIId** и **IV**, **Схема 9**. Изследвайки предложената реакционна схема, може да се забележи, че интермедиат **IIIa** участва във всички пътища за получаване на хомодимера **K-2a** на 3-ацетилкумарина. Поради тази причина, формирането и присъствието на интермедиат **IIIa** в реакционната смес би имало ключова роля при формирането на желанния продукт от реакцията по йонен механизъм.

На **Схема 10** са представени различните варианти за получаване на интермедиат **IIIa**. От проведените квантовохимични изчисления може да се забележи, че формирането на участващия във всички пътища за формиране на продукта по йонен механизъм интермедиат **IIIa**, е благоприятен, екзотермичен процес. Свободната енергия за формиране на интермедиат **IIIa** от интермедиат **IIc**, използвайки цинкови соли ($ZnCl_2$, $Zn(OAc)_2$) е $\sim -54-55$ kJ/mol, **Схема 10**, докато свободната енергия за формиране, използвайки $Cu(OAc)_2$, е -187 kJ/mol. Въпреки това, поради разпадането на хомодимерния продукт, с координирани $CuOAc$ -заместители, формирането на Cu -съдържащите интермедиати няма да бъде разглеждано.

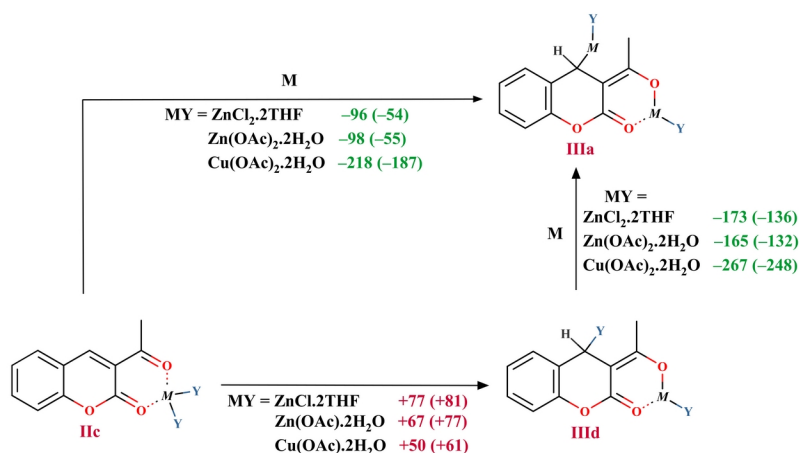
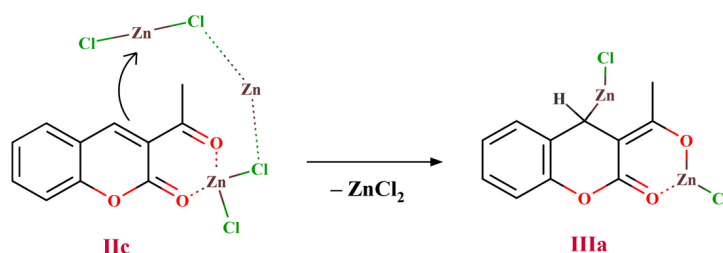


Схема 10: Формиране на интермедиат **IIIa** с различни метали (Cu, Zn) и различни соли ($ZnCl_2 \cdot 2THF$, $Zn(OAc)_2 \cdot 2H_2O$, $Cu(OAc)_2 \cdot 2H_2O$). Отбелязани в зелено – екзотермични процеси; отбелязани в червено – ендотермични процеси. Номерация на всички съединения с цифри (и букви) в квадратни скоби. Всички разгледани енталпии (свободни енергии в скоби) са в kJ/mol .

При първоначалното изследване за формиране на различни интермедиати, които биха могли да участват в хода на реакцията, бе разгледана възможността за завъртане на ацетилната група (в трета позиция), с цел проверка координирането на металната сол. Установено бе, че металната сол остава координирана към карбонилния O-атом от лактоновия пръстен, **Фигура 4**. Проведена бе и моделна реакция за формирането на интермедиат **IIIa**, **Схема 10**. За целта, бе моделирана система, при която се разглежда взаимодействието между интермедиат **IIIc**, молекула $ZnCl_2$ и атом Zn. След провеждане на геометрична оптимизация, се наблюдава спонтанното формиране на интермедиат **IIIa** и отделянето на молекула $ZnCl_2$, посредством синхронна реакция, наподобяваща Гротус механизма, **Фигура 9**.



Фигура 9: Формиране на интермедиат **IIIa** от интермедиат **IIIc**, посредством Гротус механизъм.

Освен директното и безбарьерно получаване на интермедиат **IIIa** (от интермедиат **IIIc**), формирането му може да бъде постигнато, преминавайки през интермедиат **IIId**, **Схема 10**,

разгледано във **Фигура 5**. Въпреки че изчислените свободни енергии за формиране на интермедиат **III_d** са ендотермични: +81 kJ/mol за ZnCl₂ и +77 kJ/mol Zn(OAc)₂, **Схема 10**, формирането му би било възможно, поради експерименталните условия, в които протича реакцията на хомодимеризация, U.S и нагряване от 40°. Формирането на интермедиат **III_a** по този реакционен път отново протича като безбарьерен процес (-136 kJ/mol за ZnCl₂ и -132 kJ/mol за Zn(OAc)₂), което бе проверено и при първоначалното изследване за възможността за формиране на различни интермедиати в хода на реакцията, **Фигура 5**. Подробното изследване на всички възможни реакционни пътища, по които може да бъде получен интермедиат **III_a** е от съществено значение, тъй като този интермедиат участва при формирането на продукта на реакцията **V** във всички разгледани реакционни стъпки в йонния механизъм на реакцията, **Схема 9**.

Тъй като получаването на интермедиат **III_a** е спонтанен процес, е разгледана възможността за встъпване на два интермедиата **III_a** в реакция, което би довело до формирането на интермедиат **IV**, от който би могло да бъде получен и продуктът на хомодимеризация **V**. Формирането на интермедиат **IV** протича слабо екзотермично ($\Delta H = -22$ kJ/mol), но отчитайки и ентропийния фактор, реакцията става ендергонична: $\Delta G = +68$ kJ/mol, **Схема 11**, поради което по-нататък получаването на желания хомодимерен продукт няма да бъде разглеждано, преминавайки през интермедиат **IV**.

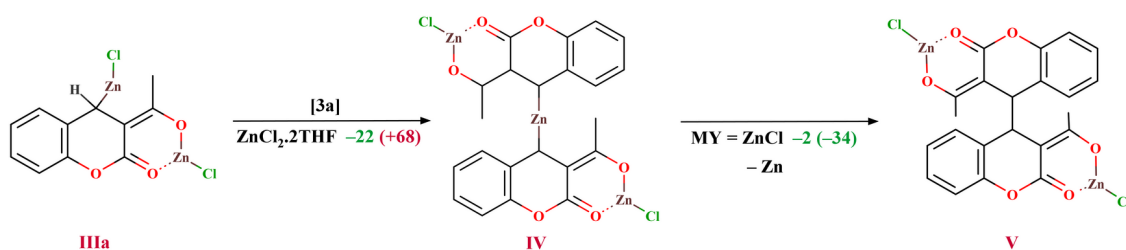


Схема 11: Формиране на интермедиати **IV** и **V**. Отбелязани в зелено – екзотермични процеси; отбелязани в червено – ендотермични процеси. Номерация на всички съединения с цифри (и букви) в квадратни скоби. Всички разгледани енталпии (свободни енергии в скоби) са в kJ/mol.

Друг възможен реакционен път, по който би могла да протече хомодимеризацията на 3-ацетилкумарина **K-1a**, би бил взаимодействието между интермедиати **III_d** и **III_a**, **Схема 12**, с изчислени свободни енергии: $\Delta G = -101$ kJ/mol за ZnCl₂ и $\Delta G = -111$ kJ/mol за Zn(OAc)₂. Основният проблем при този реакционен път е свързан с формирането на интермедиат **III_d**, тъй като реакцията е енергетично неизгодна. При формирането му от интермедиат **III_c**, свободните енергии варират от +61 kJ/mol до +81 kJ/mol, в зависимост от използваната

метална сол. Последващото формиране на интермедиат **IIIa**, от своя страна, е силно екзергоничен процес: -136 kJ/mol (ZnCl_2), -132 kJ/mol ($\text{Zn}(\text{OAc})_2$), -248 kJ/mol ($\text{Cu}(\text{OAc})_2$). Поради тази причина, и въпреки че получаването на интермедиат **IIIc** не е благоприятствано, и предвид експерименталните реакционни условия (нагряване и облъчване с ултразвук) влизането в реакция на тези два интермедиата за достигане до продукта на хомодимеризация, не бива да бъде отхвърляно.

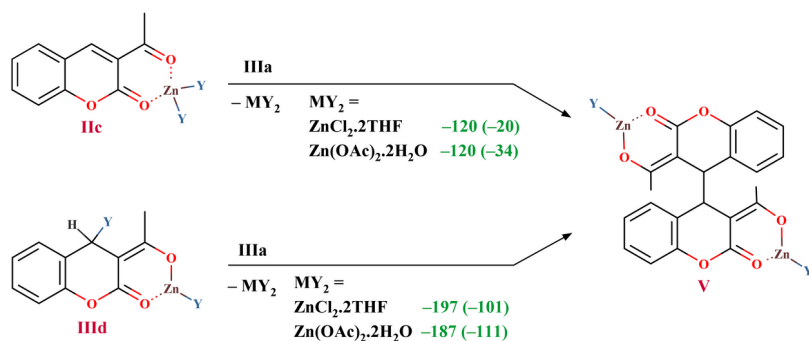


Схема 12: Формиране на продукт **V**. Отбелязани в зелено – екзотермични процеси; отбелязани в червено – ендотермични процеси. Номерация на всички съединения с цифри (и букви) в квадратни скоби. Всички разгледани енталпии (свободни енергии в скоби) са в kJ/mol .

От проведените квантовохимични изчисления може да се заключи, че най-вероятният реакционен път за формиране на хомодимера **K-2a** на 3-ацетилкумарина, би бил по радикалов механизъм. Най-благоприятните реакционни условия включват използването на THF като разтворител и на Zn в комбинация с $\text{Zn}(\text{OAc})_2$ като метална сол. Положителният ефект на разтворителя потвърждава това, благодарение на по-ниския енергетичен бариер за дисоциация на ацетатен анион от $\text{Zn}(\text{OAc})_2$ (формиране на водородни връзки в хода на дисоциацията, които допълнително стабилизират ацетилната група), в сравнение с дисоциацията на Cl-атом от ZnCl_2 .

Въпреки че формирането на интермедиат **Zn-IIIa** е ендергоничен процес, експерименталните реакционни условия (нагряване, ултразвуково облъчване), биха намалили енергетичния бариер, така че формирането му да бъде възможно. От друга страна, формирането на интермедиат **Cu-IIIa** е екзергоничен процес, но желаният хомодимерен продукт не се наблюдава, поради дисоциация на връзки Cu-C в хода на геометричната оптимизация. Тези квантовохимични изчисления корелират с експериментално наблюдаваните резултати, при които продукт на хомодимеризация на 3-ацетилкумарина в присъствието на Cu и Cu-соли не се наблюдава.

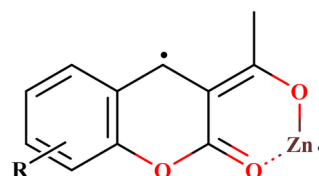
3.2.4 Изследване на реакционния механизъм при производни на 3-ацетилкумарина, със заместители в ароматното ядро и използване на различни метални соли в хода на реакцията

За да може да бъде изяснен предложения радикалов механизъм за хомодимеризация на производните на 3-ацетилкумарина в съответните условия, бяха проведени и квантовохимични изчисления за различни производни, съдържащи електрон-донорни или електрон-акцепторни групи в различни позиции в ароматното ядро. За целта бяха изчислени свободните енергии за формиране на съответните радикали, **Таблица 11**. Този етап от предложения реакционен механизъм, при наличието на заместители в ароматното ядро, отново е слабо екзергоничен, подобно на формирането на радикал при незаместения 3-ацетилкумарин. Забелязва се обаче, че ефектът на заместителите спрямо енергията за формиране на радикалите, варира в зависимост от позицията на съответните заместители.

На база на дотук проведените квантовохимични и експериментални изследвания, може да се предположи, че хомодимеризацията, при използване на Zn и цинкови съединения протича посредством формиране на радикали. За по-лесното сравняване на влиянието на заместителите в 3-ацетилкумариновите производни, в **Таблица 11** са представени свободните енергии за формиране на моноцинковия бирадикалов интермедиат **IIa**. Анализирайки резултатите се наблюдава влияние на позицията и вида на заместителите върху изчислените свободни енергии за формиране на радикалите. При добавяне на заместител в позиции С-6 и С-8, изчислените свободни енергии за формиране на радикалите не се повлияват значително, в сравнение с незаместения 3-ацетилкумарин ($\Delta G = +54$ kJ/mol за 3-ацетилкумариновия радикал, **Таблица 11**).

Таблица 11: Изчислени свободни енергии за формирането на бирадикали при незаместен 3-ацетилкумарин и неговите производни. Всички представени енергии са в kJ/mol.

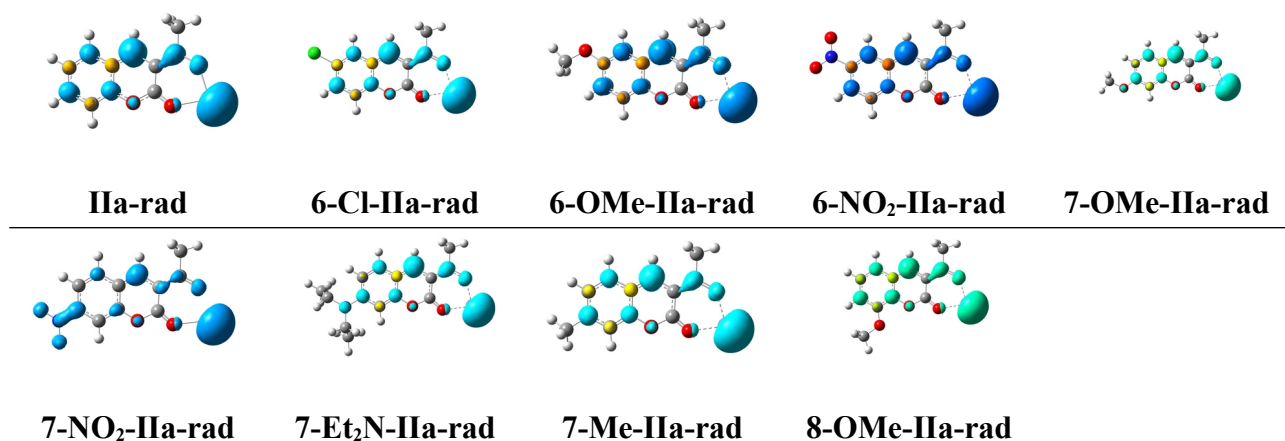
№ ред	R	ΔG за формиране на бирадикал [kJ/mol]
1	H	+54
2	6-Cl	+55
3	6-OMe	+59
4	6-NO ₂	+48
5	7-OMe	+70
6	7-NO ₂	+19
7	7-Et ₂ N	+93
8	7-Me	+66
9	8-OMe	+62



При наличие на заместител в позиции С-6 и С-8, изчислените свободни енергии за формиране на радикала варират с до 14 kJ/mol, сравнено с незаместения 3-ацетилкумаринов радикал, независимо от вида на електронните ефекти на съответните заместители. Причина за това е, че електронната плътност на несдвоенния електрон, при позиция С-4, където се формира новата С-С връзка между двата мономерни остатъка, не се сприва с позиции С-6 и С-8. За разлика от тези две позиции обаче, при наличието на заместител в позиция С7-, изчислените свободни енергии за формирането на радикалите на производните на 3-ацетилкумарина, варират по-значително. При наличие на електрон-донорна група в 7-ма позиция, изчислените свободни енергии варират в диапазона от 12 до 39 kJ/mol, **Таблица 11**, правейки процесът по-неизгоден. Причина за това може да бъде електрон-донорните свойства на съответните заместители, които влияят на електронна плътност към позиция С-4.

От друга страна, разглеждайки наличието на електрон-акцепторни групи в същата позиция – С-7, формирането на радикала става по-благоприятно, в сравнение с формирането на радикал при незаместения 3-ацетилкумарин. Това най-вероятно се дължи на електронния ефект на нитро групата, която благодарение на електрон-акцепторните си свойства, може да спомогне за делокализацията на несдвоенния електрон, разположен при атом С-4. За по-добро представяне, бяха изобразени и спиновите плътности на изследваните радикали на 3-ацетилкумарина **К-1а** и неговите производни **К-1б-о**, използвайки *isovalue* от 0.005. Представените по-долу, **Фигура 10**, спиновите плътности показват разположението на несдвоените електрони, основно върху Zn-атом, координиран към кислородните атоми от лактоновия пръстен, върху позиции С-4 и С-5 и С-7, **Фигура 10**. Освен това, може да се забележи, че при позиции С-6 и С-8 не се наблюдава наличие на спинова плътност, което допълнително подкрепя твърдението, че заместители в тези позиции не биха повлияли пряко реакцията и формирането на желаните хомодимерни продукти.

Фигура 10: Изчислени спиновите плътности за изследваните радикали. *Isovalue*=0.005.



Освен представянето на спиновата плътност на формираните радикали на 3-ацетилкумарина **K-1a** и неговите производни **K-1б-к**, за да бъде анализирана електронната плътност, при самото формиране на радикали, бе направен и анализ на естествените орбитали (NBO) на началните съединения (3-ацетилкумарин и производните му), както и на формираните радикали, **Таблица 12**.

Таблица 12: NBO заряди при атом C-4 в изходните съединения на 3-ацетилкумарина **K-1a** и неговите производни **K-1б-о**, както и NBO заряди при атом C-4 и Zn в изследваните радикали. Δq представя разликата в NBO зарядите между началната и радикаловата форма за съответните атоми. Представените енергии са в eV.

№ ред	R	NBO заряд върху C-4		Zn	Δq -C4	SOMO
		Изходно	Радикал			
1	H	-0.052	-0.200	+0.878	-0.149	-3.49
2	6-Cl	-0.080	-0.195	+0.881	-0.115	-4.20
3	6-OMe	-0.064	-0.199	+0.877	-0.135	-4.06
4	6-NO ₂	-0.079	-0.191	+0.887	-0.112	-4.35
5	7-OMe	-0.057	-0.209	+0.878	-0.152	-3.87
6	7-NO ₂	-0.092	-0.125	+0.900	-0.033	-4.58
7	7-Et ₂ N	-0.063	-0.230	+0.872	-0.167	-3.60
8	7-Me	-0.168	-0.204	+0.879	-0.147	-3.96
9	8-OMe	-0.063	-0.203	+0.877	-0.140	-4.27

Изчислените заряди, представени в **Таблица 12**, показват зарядовото разпределение в изходните съединения, както и радикалите при атом C-4, където протича хомодимеризацията между два мономера от 3-ацетилкумарина и неговите производни. Посредством NBO анализа, може да се оцени промяната в зарядовото разпределение преди и след формирането на радикалите, както и влиянието на заместителите върху позиция C-4. Сравнявайки стойностите за зарядовото разпределение при формираните радикали, най-значителна разлика се наблюдава при наличието на заместител в 7-ма позиция ($\Delta q = -0.152$ за 7-OMe-радикал, ред 5 и $\Delta q = -0.167$ за 7-Et₂N-радикал, ред 7, в сравнение с $\Delta q = -0.143$ за 3-ацетилкумариновия радикал, ред 1, **Таблица 12**). Вероятна причина за тази разлика са електрон-донорните свойства, **Схема 4**, на метокси- и диетиламино- групите, тъй като е възможно спрежение между C-4 атома и заместителя в позиция C-7. В потвърждение на това експериментално продукт на хомодимеризацията на 7-метокси-3-ацетилкумарина **K-1в**, не може да бъде получен. Въпреки че електрон-донорните заместители в тази позиция възпрепятстват формирането на желания хомодимерен продукт, при наличието на метилов

заместител, който притежава слаби електрон-донорни свойства, промените в зарядовото разпределение не са толкова силно изявиени ($q = -0.147$ за 7-Ме-радикал, ред 8, **Таблица 12**). Ако се разгледа зарядовото разпределение при 7-NO₂-радикала, може да се забележи най-малка промяна в зарядите преди и след формирането на радикалите ($\Delta q = -0.033$ за 7-NO₂-радикал, ред 6, **Таблица 12**). Както бе обсъдено по-рано, най-вероятната причина за тази малка разлика в зарядовото разпределение би била електрон-акцепторните свойства на нитро-групата, както и възможността за спрежение между атоми С-7 и С-4.

За да може да бъде изследвана по-добре реакционната способност на 3-ацетилкумарина **К-1а** и неговите производни **К-1б-о** в реакцията на хомодимеризация, бяха изчислени и Фукуи индексите, **Таблица 13**. За тази цел анализът на резултатите бе фокусиран върху индексите f^0 , които представляват осреднената стойност на f^+ (нуклеофил) и f^- (електрофил).

$$f_i^+ = q_i(N+1) - q_i(N) \quad (1)$$

$$f_i^- = q_i(N) - q_i(N-1) \quad (2)$$

$$f_i^0 = \frac{[f_i^+ + f_i^-]}{2}, \quad (3)$$

където q_i е зарядът на атома, а N е номерът на съответния атом в молекулата.

По-висока стойност за f^0 предполага, че тази позиция в молекулата би била по-склонна да формира радикал, докато по-ниските стойности предполагат понижена възможност за формирането му в дадената позиция. Изчислените Фукуи индекси за изследваните системи сочат, че: 1) 8-ОМе-заместеният 3-ацетилкумарин **К-1г** ($f^0 = 0.088$) би бил най-склонен за формиране на радикал в позиция С-4. Силните електрон-донорни свойства на метокси групата в тази позиция биха дестабилизирали радикала, което би направило атом С-4 силно реактивоспособен; 2) Заместители като 7-Ме ($f^0 = 0.076$) и 6-ОМе ($f^0 = 0.069$) също благоприятстват формирането на радикали в позиция С-4, но не толкова изявено, колкото при 8-ОМе производното; 3) 6-Сl ($f^0 = 0.064$) производното на 3-ацетилкумарина **К-1д** бива слабо повлияно от заместителя, сравнено с незаместения 3-ацетилкумарин **К-1а** ($f^0 = 0.056$); 4) 6-NO₂ ($f^0 = 0.043$) и 7-ОМе **К-1в** ($f^0 = 0.049$) производните на 3-ацетилкумарина понижават стойностите на изчислените Фукуи индекси и възможността за формиране на радикал при позиция С-4 е понижена, в сравнение с незаместения 3-ацетилкумарин, **Таблица 13**. Това се дължи на електрон-акцепторните свойства на нитро групата и на стабилизиращия ефект на метокси заместителя в 7-ма позиция.

Таблица 13: Изчислени Фукуи индекси за 3-ацетилкумарина **K-1a** и неговите производни **K-1б-к** при атом C-4.

№ ред	R	Фукуи индекси		
		f^+	f^-	f^0
1	H	0.169	-0.056	0.056
2	6-Cl	0.148	-0.020	0.064
3	6-OMe	0.163	-0.026	0.069
4	6-NO ₂	-0.021	0.107	0.043
5	7-OMe	0.177	-0.080	0.049
6	7-NO ₂	0.022	0.116	0.069
7	7-Et ₂ N	0.200	-0.067	0.067
8	7-Me	0.172	-0.021	0.076
9	8-OMe	0.188	-0.012	0.088

Изчислените Фукуи индекси, съответстват на експерименталните резултати, при които продукт на хомодимеризация **K-2в** на 7-метокси-3-ацетилкумарина **K-1в** не може да бъде получен, докато 8-метокси-3-ацетилкумарина **K-2г**, който притежава най-висока стойност за f^0 , чието формиране на радикал е най-благоприятствано, е синтезиран с най-високи добиви и за кратко време.

Освен изчислените атомни заряди и Фукуи индексите, които представляват локални индекси за реактивоспособност, бяха разгледани и енергиите на граничните орбитали – единично заетите молекулни орбитали (SOMO), които представляват глобален индекс за реактивоспособност. Поради тази причина бе разгледана разликата в енергиите на SOMO за формиране на изследваните радикали при за 3-ацетилкумарина и неговите производни. Подобно на проведения NBO анализ, при анализа на SOMO енергиите, се наблюдават същите тенденции. Електрон-донорните заместители, подобно на метокси групата, в позиции C-6 и C-8, имат по-високи SOMO енергии, при формиране на радикалите, което сочи дестабилизация на SOMO, в сравнение с наличието на заместител в позиция C-7 (където се наблюдава ефектът на електрон-донорния заместител (MeO-група), благодарение на възможността за спрежение между атоми C-4 и заместители в позиция C-7). Наблюдаваната дестабилизация на SOMO, е в съответствие и с наблюдаваната по-висока изчислена свободна енергия за формиране на радикала (11 kJ/mol), при наличие на MeO-група в позиция C-7. Разглеждайки електрон-акцепторните заместители в позиция C-7, NO₂-, се забелязва дестабилизация на SOMO, сравнено с наличието на EWG заместители в позиция C-6, което

води до по-лесно формиране на радикала: около 30 kJ/mol по-лесно, при 7-NO₂-производното на 3-ацетилкумарина.

Изследвани бяха и промените в енергиите на основните нива (1s) при атом С-4, като косвена причина за реактивоспособността, отразявайки промените на електронната среда около активния център, в зависимост от заместителя, **Таблица 14**.

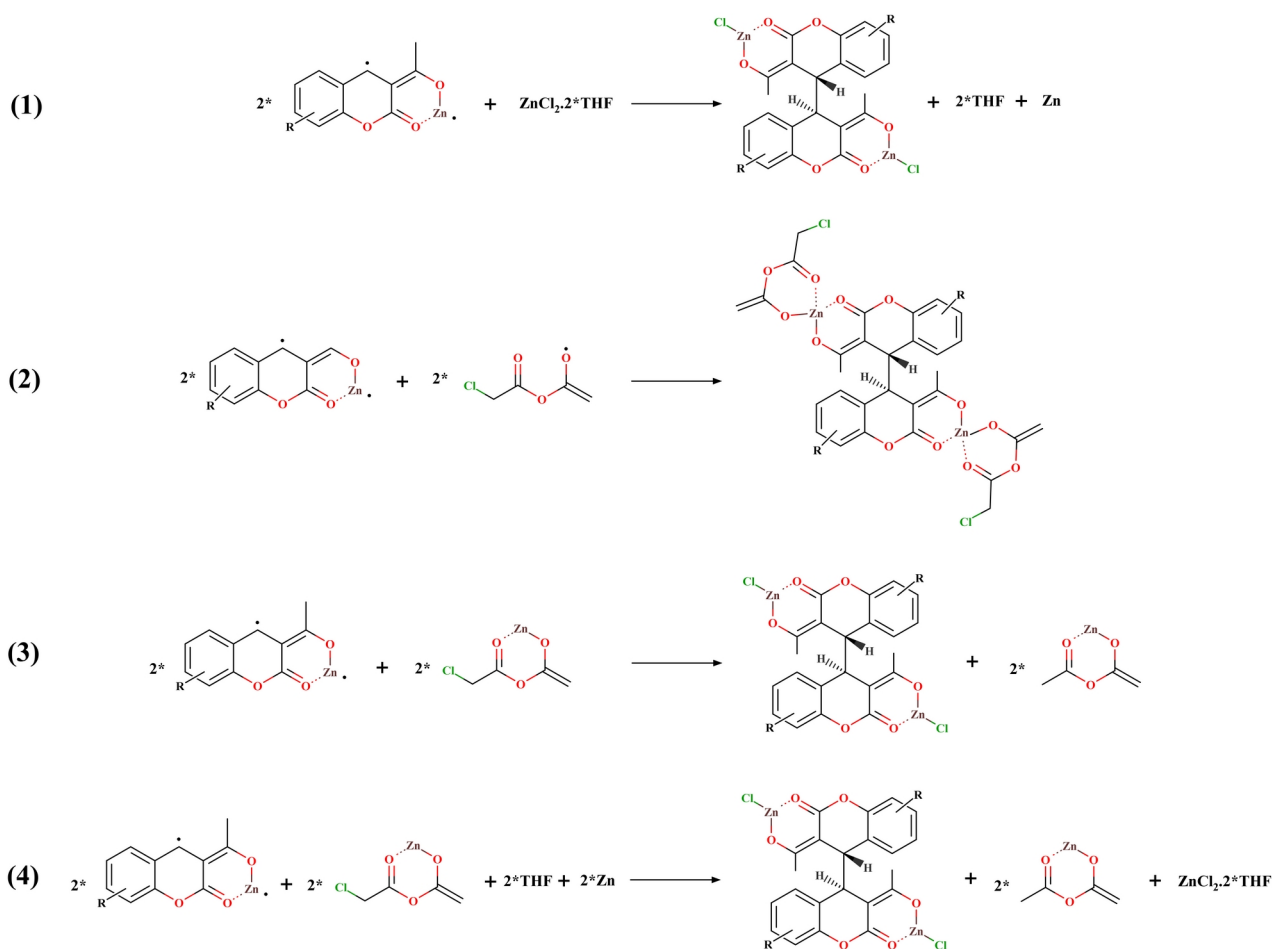
Таблица 14: Изчислени енергии за основните (1s) нива на С-4 атома в 3-ацетилкумарина и неговите производни, както и промените в енергиите, след формиране на съответните радикали (Δ). Представените енергии са в eV.

Entry	R	Initial	Radical			Δ
			α	β	Average	
1	H	-279.001	-277.460	-277.259	-277.359	1.641
2	6-Cl	-279.105	-277.609	-277.414	-277.511	1.594
3	6-OMe	-278.962	-277.447	-277.246	-277.347	1.616
4	6-NO ₂	-279.281	-277.761	-277.558	-277.660	1.622
5	7-OMe	-278.904	-277.352	-277.144	-277.248	1.656
6	7-NO ₂	-279.249	-278.347	-278.239	-278.293	0.957
7	7-Et ₂ N	-278.663	-277.180	-276.974	-277.077	1.586
8	7-Me	-278.946	-277.395	-277.192	-277.293	1.653
9	8-OMe	-278.969	-277.502	-277.220	-277.361	1.603

Квантовохимичните изчисления показват промените при основните нива на С-4 атома преди и след формирането на радикалите, при наличие на MeO- и NO₂- заместители в позиции С-6 и С-7. Наличието на NO₂-заместител в позиция С-6 не влияе значително върху промените в основните нива на С-4 атома при формиране на радикалите ($\Delta = 1.622$ eV за 6-NO₂-радикала, ред 4, and $\Delta = 1.641$ eV за незаместения 3-ацетилкумаринов радикал, ред 1, **Таблица 14**). Тенденцията се запазва и при 6-OMe-производното на 3-ацетилкумарина **К-16**, където наблюдаваните промени след формиране на радикала са още по-малки: $\Delta = 1.616$ eV за 6-OMe-радикала, ред 3, и $\Delta = 1.641$ eV за незаместения 3-ацетилкумаринов радикал, ред 1, **Таблица 14**. Тези малки промени в основните нива на С-4 атомите, при наличие на заместител в позиция С-6, още веднъж показват, че наличието на заместителите в тази позиция не оказват съществено влияние върху С-4 атома, при която се образува новата С-С връзка между два мономера. Обръщайки внимание върху 7-заместените производни на 3-ацетилкумарина, може да се забележи слабо повишаване в енергията на основното ниво при С-4, при наличието на MeO-заместител в 7-ма позиция ($\Delta = 1.656$ eV за 7-OMe-радикал, ред 5, **Таблица 14**) и понижаване на енергията, при наличие на NO₂-заместител ($\Delta = 0.957$ eV за

7-NO₂-радикал, ред 6, **Таблица 14**), в сравнение с незаместения 3-ацетилкумаринов радикал. Най-съществена промяна в енергиите на основните нива при атом С-4, се наблюдава при наличието на EWG заместител в 7-ма позиция – например NO₂-група, което потвърждава влиянието на електрон-акцепторните заместители в тази позиция върху кумариновата система.

Изчислените свободни енергии, показани в **Таблица 15**, по уравненията, представени по-долу **Фигура 11**, предполагат екзергонично протичане на реакцията, във всички предложени варианти, което предполага, че формирането на желаните хомодимерни продукти би било възможно.



Фигура 11: Различни метални соли и органоцинкови съединения, които могат да бъдат формираны в хода на хомодимеризацията.

Както може да бъде забелязано от изчислените свободни енергии за формиране, присъствието на метокси-група, притежаваща електрон-донорни свойства, би стабилизираща формирования продукт при всички представени формални реакции, независимо от позицията на MeO-групата в 3-ацетилкумарина (С-6, С-7, С-8). Подобна тенденция се забелязва както при 6-Cl, така и при 7-Et₂N-продуктите, с изключение на формирането на 7-Et₂N-продукта,

изчислен по уравнение 2, където желаният продукт не успява да се оптимизира. Ако се разгледа наличието на NO₂-заместител в позиции С-6 и С-7, се наблюдава намаляване на изчислените свободни енергии за формиране на хомодимерния продукт при всички предложени варианти. Вероятна причина за това биха били електрон-акцепторните свойства на нитро-групата като заместител.

Таблица 15: Изчислени свободни енергии за формиране на хомодимерния продукт на 3-ацетилкумарина **K-1a** и неговите производни **K-1б-к**. Представените енергии са в kJ/mol.

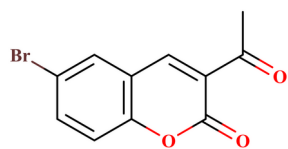
№ ред	R	Формиране на хомодимерен продукт			
		Eq (1)	Eq (2)	Eq (3)	Eq (4)
1	6-Cl	-204	-380	-291	-376
2	6-OMe	-219	-398	-307	-394
3	6-NO ₂	-192	-372	-279	-366
4	7-OMe	-223	-398	-310	-397
5	7-NO ₂	-138	-309	-225	-312
6	7-Et ₂ N	-216	N/A	-303	-390
7	8-OMe	-209	-400	-296	-383

Трябва да бъде отбелязано, че изчислените свободни енергии за формиране на хомодимерния продукт варират значително, в зависимост от формалната реакция, по която биват изчислени. Това може да се дължи на няколко различни причини: 1) използваните метални соли при изчисленията; 2) присъствието на металната сол, координирана към хомодимерния продукт; 3) изходните вещества, разглеждани при формирането на продуктите. Въпреки това, изчислените свободни енергии спазват сходни тенденции при всички разгледани случаи: формирането на продуктите се благоприятства, при наличие на електрон-донорни групи като заместители в ароматното ядро, част от кумариновата система, а електрон-акцепторните групи дестабилизируют формираните хомодимерни продукти. Най-силно влияние върху изчислените свободни енергии оказва 7-NO₂- заместителя. В тези случаи, формирането на 7-NO₂- хомодимерния продукт е с поне 50 kJ/mol енергетично по-неизгодно.

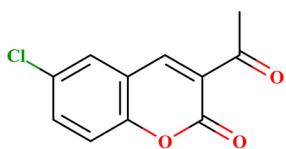
Изследването на реакционния механизъм, по който би протекла реакцията на хомодимеризация бе продължено и с разглеждане на допълнителни системи, при които изходните вещества притежават допълнителни заместители в ароматното ядро от кумариновия скелет, като за целта бяха разгледани 11 различни производни на 3-ацетилкумарина с различно разположение на заместителите и различни електронни ефекти

(добавяне на електрон-донорни или електрон-акцепторни групи), **Таблица 16**, за да бъде проверено влиянието на заместителните на хода на реакцията – дали се наблюдава съществена разлика при добавянето на определени позиции – дали реакцията бива благоприятствана, или не.

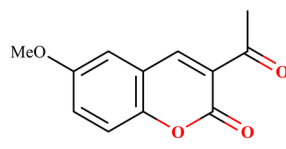
Таблица 16: Заместитени в ароматното ядро 3-ацетилкумарини.



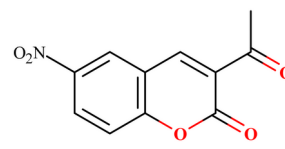
K-1d
6-бромо-3-ацетилкумарин



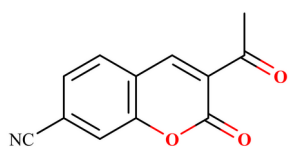
K-1e
6-хлоро-3-ацетилкумарин



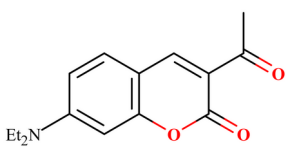
K-1b
6-метокси-3-ацетилкумарин



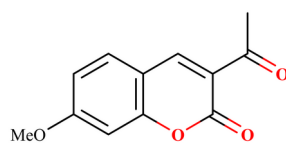
K-1l
6-нитро-3-ацетилкумарин



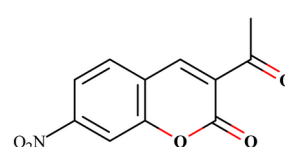
K-1m
7-циано-3-ацетилкумарин



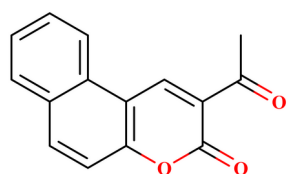
K-1k
3-диетиламино-3-ацетилкумарин



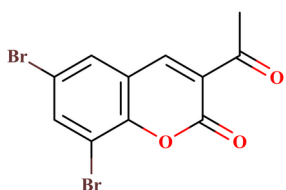
K-1v
7-метокси-3-ацетилкумарин



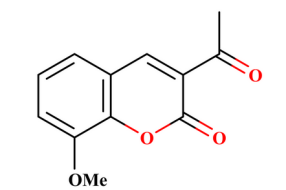
K-1n
7-нитро-3-ацетилкумарин



K-1ж
5,6-бензо-3-ацетилкумарин



K-1o
6,8-дибромо-3-ацетилкумарин



K-1z
8-метокси-3-ацетилкумарин

При изследването на реакционния механизъм за получаване на димери на производните на 3-ацетилкумарина, беше отчетен и ефекта от използването на различни метални съединения. Освен разглеждане на реакционните пътища, за да може да бъде отчетено и влиянието на металните соли ($ZnCl_2$ и $Zn(OAc)_2$) при протичането на реакцията и формирането на желания хомодимерен продукт, бяха разгледани и случаи, в които са използвани съединения, които биха могли да се формират в хода на реакцията като: моноорганозинковото производно на хлороцетния анхидрид.

– **Формиране на производни на хлороцетен анхидрид, участващи в реакцията на хомодимеризация**

Поради възможността за протичане на реакцията на хомодимеризация при използване на хлороцетен анхидрид, като част от органометалните съединения, които биха стабилизирали получените интермедиати, бе разгледана и възможността за получаването на тези цинкови производни. На **Схема 13** е представено възможното формиране на две Zn-производни на хлороцетния анхидрид. От схемата става ясно, че присъединяването на Zn към анхидрида е благоприятствано и поетапното присъединяване на Zn води до формирането на диорганоцинковото производно (-184 kJ/mol за присъединяване на първия Zn-атом и 187 kJ/mol за втория Zn-атом, **Схема 13**). Проведените квантовохимични изчисления показват, че формирането на органоцинкови производни на хлороцетния анхидрид са екзергонични процеси и, следователно, биха могли да участват в хода на реакцията за формиране на хомодимери на кумариновите производни.

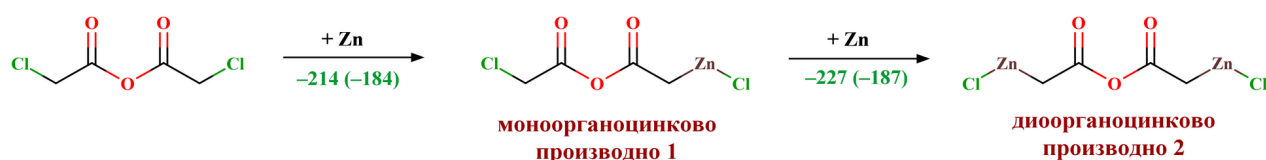


Схема 13: Формиране на моноорганоцинково (1) и дицинково производно (2) на хлороцетен анхидрид. Всички разгледани енталпии (свободни енергии в скоби) са в kJ/mol.

Освен формирането на диорганоцинковите производни на хлороцетния анхидрид, бе разгледана и енолната форма на съединението, поради възможността за формиране на такъв тип хелатирани комплекси в хода на реакцията, **Схема 14**. Получаването на цикличната енолна форма на диорганоцинковото производно, също е благоприятствано (-23 kJ/mol). Това най-вероятно се дължи на допълнителната стабилизация след формиране на 6-членния пръстен между Zn-атом и анхидридният остатък.

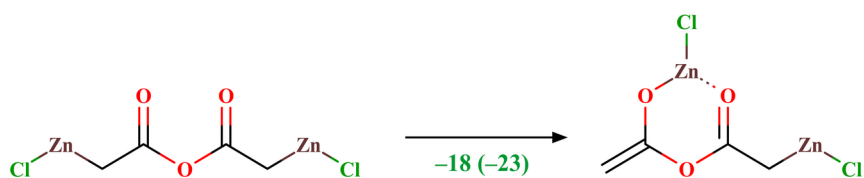


Схема 14: Формиране на хелат, посредством енолизация. Всички разгледани енталпии (свободни енергии в скоби) са в kJ/mol.

– Изследване на влиянието на използваните соли и промяната в енергетичния бариер в хода на реакцията

За да бъде оценено влиянието на различните заместители в ароматното ядро, както и влиянието на използваните инициатори (метални соли, органометални съединения), бяха моделирани реакциите за получаване на интермедиатите и на продуктите по установената по-рано реакционна схема, **Схема 15**. Сравняването на получените резултати е разгледано спрямо: 1) Позицията на заместителите в ароматното ядро; 2) Електронните им ефекти (електрон-донорни групи EDG, електрон-акцепторни групи – EWG); 3) Вида на използваното цинково съединение; 4) Типа механизъм, по който е възможно да протече реакцията (радикалов, йонен).

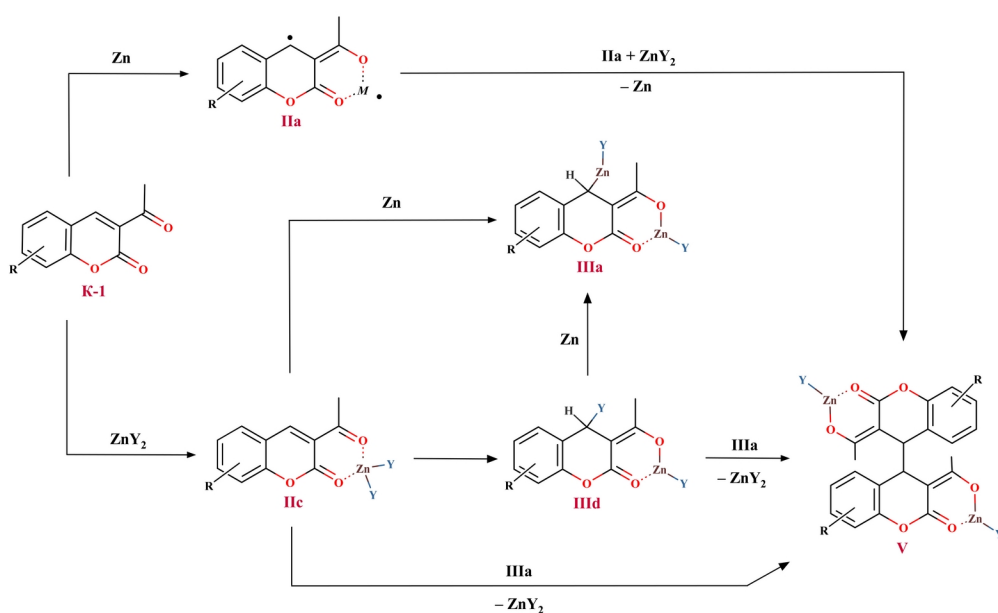


Схема 15: Обща реакционна схема за получаване на хомодимери на производни на 3-ацетилкумарин. **R** = 6-Br; 6-Cl; 6-OMe; 6-NO₂; 7-CN; 7-Et₂N; 7-OMe; 7-NO₂; 5,6-бензо; 6,8-дибромо; 8-OMe. **Метални съединения:** ZnCl₂, Zn(OAc)₂, Zn(OAcCl)₂; цинков хлороцетен анхидрид.

4) Изводи

От проведените експериментални и квантовохимични изчисления за хомодимеризацията на 3-ацетилкумарина и неговите производни става ясно, че:

- 1) Протичането на реакцията на хомодимеризация зависи от вида на използваният метал, метална сол, и разтворител, като най-добри добиви на хомодимерните продукти се наблюдават при използване на Zn, хлороцетен анхидрид, в среда от THF/Et₂O, при ултразвуково облъчване и температура 40° C.
- 2) Експериментално и теоретично е изследвана възможността за протичане на реакцията както по йонен, така и по радикалов механизъм и възможността за формиране на различни интеремедиати в хода на реакцията. Установено е че, реакцията на хомодимеризация най-вероятно протича по радикалов механизъм, поради необходимостта от наличие на метал в реакционните условия, за стабилизиране на получаващия се радикал.
- 3) Изследвана е възможността за формиране на радикалови и йонни интеремедиати с различни метали – Zn и Cu. От проведените квантовохимични изчисления се забелязва, че формирането на радикалов интеремедиат с Cu (Cu-IIa) е енергетично по-изгодно от формирането на интеремедиата Zn-IIa. Въпреки това, използването на Cu като метал не благоприятства формирането на хомодимерен продукт експериментално, което се потвърждава и от проведените квантовохимични изчисления, където продуктът на хомодимеризация на 3-ацетилкумарина се разпада по време на геометричната оптимизация.
- 4) От проведените квантовохимични изчисления за изследване влиянието на разтворителите, се забелязва, че използването на органоцинкови съединения благоприятства хода на реакцията, поради по-лесната дисоциация на връзката Zn-лиганд в органичния лиганд, в сравнение с дисоциацията на Cl-атом от молекула ZnCl₂, което е в съответствие с експерименталните данни.
- 5) Наличието на електрон-донорни и електрон-акцепторни заместители в бензопирановия пръстен влияе на процесът на хомодимеризация. Наличието на заместители в позиция C-7 оказва пряко влияние върху формирането на C4-C4' връзката, поради възможността за спрежение между позиции C-4 и C-7.

- 6) Силните електрон-донорни групи в позиция С-7 (напр. ОМе-) дезактивират кумариновата система и дестабилизируют формирането на радикаловите интермедиати, което е причина експериментално реакция на хомодимеризация да не бъде наблюдавана.
- 7) От проведените квантовохимични изчисления се забелязва, че наличието на заместители в позиции С-6 и С-8 от бензопирановата система не влияят значително върху формирането на радикаловия интермедиат, което съответства и с експерименталните данни, при които получените хомодимерни продукти реагират сравнително бързо и са с добри добиви.
- 8) Проведеният NBO анализ за изходните съединения и формираните радикали, при позиция С-4, показва най-съществена разлика в зарядовото разпределение при 7-заместените производни на 3-ацетилкумарина.
- 9) Електрон-донорните свойства на метокси и диетиламино групите влияят съществено върху спрежението между атоми С-7 и С-4, което се потвърждава и от SOMO енергиите за основните нива при атом С-4, което е индикация за промяната в реакционната способност на кумариновата система в реакции на хомодимеризация.
- 10) Направените изводи от проведените изследвания на заместени 3-ацетилкумарини са приложими и за други заместени кумаринови представители – 3-фосфокумарин и етил кумарин-3-карбоксилат.

5) Използвана литература

- [1] H. Sun, H. Guo, W. Wu, X. Liu, and J. Zhao, “Coumarin phosphorescence observed with N/N Pt(ii) bisacetylde complex and its applications for luminescent oxygen sensing and triplet–triplet-annihilation based upconversion,” *Dalton Trans.*, vol. 40, no. 31, p. 7834, 2011, doi: 10.1039/c1dt10490j.
- [2] D. Hara, H. Komatsu, A. Son, S. Nishimoto, and K. Tanabe, “Water-Soluble Phosphorescent Ruthenium Complex with a Fluorescent Coumarin Unit for Ratiometric Sensing of Oxygen Levels in Living Cells,” *Bioconjug. Chem.*, vol. 26, no. 4, pp. 645–649, Apr. 2015, doi: 10.1021/acs.bioconjchem.5b00093.
- [3] X. Yi, C. Zhang, S. Guo, J. Ma, and J. Zhao, “Strongly emissive long-lived³ IL excited state of coumarins in cyclometalated Ir(III) complexes used as triplet photosensitizers and application in triplet–triplet annihilation upconversion,” *Dalton Trans*, vol. 43, no. 4, pp. 1672–1683, 2014, doi: 10.1039/C3DT52306C.
- [4] A. Singh *et al.*, “Coumarin as an Elite Scaffold in Anti-Breast Cancer Drug Development: Design Strategies, Mechanistic Insights, and Structure–Activity Relationships,” *Biomedicines*, vol. 12, no. 6, p. 1192, May 2024, doi: 10.3390/biomedicines12061192.
- [5] M. Koley, J. Han, V. A. Soloshonok, S. Mojumder, R. Javahershenas, and A. Makarem, “Latest developments in coumarin-based anticancer agents: mechanism of action and structure–activity relationship studies,” *RSC Med. Chem.*, vol. 15, no. 1, pp. 10–54, 2024, doi: 10.1039/D3MD00511A.
- [6] A. Trommschläger *et al.*, “Gold(I)–Coumarin–Caffeine-Based Complexes as New Potential Anti-Inflammatory and Anticancer Trackable Agents,” *ChemMedChem*, vol. 13, no. 22, pp. 2408–2414, Nov. 2018, doi: 10.1002/cmdc.201800474.
- [7] K. Kasperkiewicz, M. B. Ponczek, J. Owczarek, P. Guga, and E. Budzisz, “Antagonists of Vitamin K—Popular Coumarin Drugs and New Synthetic and Natural Coumarin Derivatives,” *Molecules*, vol. 25, no. 6, p. 1465, Mar. 2020, doi: 10.3390/molecules25061465.
- [8] E. M. Pasciak, J. T. Rittichier, C.-H. Chen, M. S. Mubarak, M. S. VanNieuwenhze, and D. G. Peters, “Electroreductive Dimerization of Coumarin and Coumarin Analogues at Carbon Cathodes,” *J. Org. Chem.*, vol. 80, no. 1, pp. 274–280, Jan. 2015, doi: 10.1021/jo502272g.
- [9] A. K. Mahapatra, K. Maiti, P. Sahoo, and P. K. Nandi, “A new colorimetric and fluorescent bis(coumarin)methylene probe for fluoride ion detection based on the proton transfer signaling mode,” *J. Lumin.*, vol. 143, pp. 349–354, Nov. 2013, doi: 10.1016/j.jlumin.2013.05.002.
- [10] A. Koleva, N. Petkova-Yankova, and R. Nikolova, “Ultrasound-Assisted Metal-Mediated Method for the Formation of Tetrahydro-3,3'-Disubstituted Biscoumarins,” *Molecules*, vol. 23, no. 11, p. 2810, Oct. 2018, doi: 10.3390/molecules23112810.
- [11] А.-М. Златанова, “Дипломна работа,” Софийски университет “Св. Климент Охридски,” 2019.
- [12] J. Hassan, M. Sévignon, C. Gozzi, E. Schulz, and M. Lemaire, “Aryl–Aryl Bond Formation One Century after the Discovery of the Ullmann Reaction,” *Chem. Rev.*, vol. 102, no. 5, pp. 1359–1470, May 2002, doi: 10.1021/cr000664r.
- [13] Ю. Романов, “Дипломна работа,” Софийски университет “Св. Климент Охридски,” 2023.
- [14] Q. Peng, F. Duarte, and R. S. Paton, “Computing organic stereoselectivity – from concepts to quantitative calculations and predictions,” *Chem. Soc. Rev.*, vol. 45, no. 22, pp. 6093–6107, 2016, doi: 10.1039/C6CS00573J.
- [15] N. Kise, S. Itaka, K. Iwasaki, and N. Ueda, “Stereoselective Hydrocoupling of Cinnamic Acid Esters by Electroreduction: Application to Asymmetric Synthesis of Hydrodimers,” *J. Org. Chem.*, vol. 67, no. 24, pp. 8305–8315, Nov. 2002, doi: 10.1021/jo026183k.
- [16] M. F. Nielsen, B. Batanero, T. Löhl, H. J. Schäfer, E. U. Würthwein, and R. Fröhlich, “Enantioselective cathodic reduction of 4-methylcoumarin: Dependence of selectivity on reaction conditions and investigation of the mechanism,” *Chem. - Eur. J.*, vol. 3, no. 12, pp. 2011–2024, 1997, doi: 10.1002/chem.19970031216.
- [17] H. Kawata, S. Ichikawa, T. Kumagai, and S. Niizuma, “A new type of photodimerization reaction for coumarin derivatives,” *Tetrahedron Lett.*, 2002, doi: 10.1016/S0040-4039(02)00969-3.

6) Научни публикации

1. **Simeonova K.B.**, Koleva A.I., Petkova-Yankova N.I., Zlatanova A.-M.R., Lozanova V., Nikolova R.D., Petkov P.S., Elucidating the Mechanism of Coumarin Homodimerization Using 3-Acetylcoumarin Derivatives. *Molecules*. 2025; 30(3) : 651; 10.3390/molecules30030651
2. **Simeonova K.B.**, Koleva A.I., Zlatanova A.-M.R., Petkova-Yankova N.I., Aleksandrov H.A., Petkov P.S., Nikolova R.D, Experimental and Theoretical Study on the Homodimerization Mechanism of 3-Acetylcoumarin, 2022, 27 (21), 7228; doi: 10.3390/molecules27217228

7) Участия в конференции

1. Доклад на тема: „Квантовохимично изследване на механизма на формиране на 3,3'-диацетил-[4,4'-бихроман]-2,2'-дион“, XIX Национална конференция по химия за студенти и докторанти, ФХФ, СУ „Св. Климент Охридски“, 02.06–04.06.2021 г.
2. Доклад на тема: „Quantum Chemical study of the mechanism of 3,3'-diacetyl-[4,4'-bichroman]-2,2'-dione formation“, „Colloid and Interface Research & Innovations“, Св. св. Константин и Елена, България, 18.07-21.07.2021 г.
3. Постер на тема: „Quantum Chemical Study of the Mechanism of 3,3'-diacetyl-[4,4'-bichroman]-2,2'-dione Formation“, Hybrid Quantum Mechanics / Molecular Mechanics (QM/MM) Approaches to Biochemistry and Beyond, CECAM-HQ EPFL, Lausanne, Switzerland, 15-20.05.2022 г.
4. Постер на тема: „Quantum chemical investigation of the mechanism of 3,3'-diacetyl-[4,4'-bichroman]-2,2'-dione formation“ CECAM55: Fostering Computational Science for Societal Progress, CECAM-HQ-EPFL, Лозана, Швейцария, 02.09-04.09.2024 г
5. Доклад на тема: „Quantum Chemical Investigation of the Reaction Path of Coumarin Derivatives“, Humboldt-Kolleg „Human and Artificial Intelligence in Science and Society“, София, България, 12.09-15.09.2024 г.
6. Доклад на тема: „Квантовохимично изследване на реакционни механизми при хомодимеризация на кумаринови производни“, Седма научна конференция за студенти, докторанти и млади учени „Предизвикателства в химията“, ПУ „Паисий Хилендарски“, Пловдив, България, 18.10-19.10.2024 г.