

Ана Иванова Колева

Синтез и химични трансформации на кумаринови производни.

Проект за автореферат

на дисертация за присъждане на образователна и научна степен

„Доктор“

Научна специалност: 4.2. Химически науки (Органична химия)

Научен ръководител: проф. д-р Росица Николова

София, 2020 год.

Дисертацията съдържа 139 страници, в които са включени 45 таблици, 124 схеми, 50 фигури и 259 цитирани източника.

Дисертационният труд е обсъден и насрочен за защита от Катедрения съвет на Катедра Органична химия и фармакогнозия при Факултета по химия и фармация на Софийския университет „Св. Климент Охридски“, състоял се на 10.02.2020 г.

Изследванията по дисертационния труд са извършени във Факултета по химия и фармация на Софийски университет “Св. Климент Охридски”.

Защитата на дисертационния труд ще се проведе на 2020 г, от часа, в зала на Факултета по химия и фармация на Софийския университет „Св. Климент Охридски“. Материалите по защитата са на разположение в канцеларията на ФХФ, СУ "Св. Климент Охридски".

През последните години изследванията на групата по *Органичен синтез и ЯМР-спектроскопия* са насочени към:

- разработване на методи за насочен синтез на кумаринови производни, съдържащи различни фармакофорни, хромофорни и комплексообразуващи групи;
- получаване на фосфорсъдържащи аналози на кумарини, допълнителното им функционализиране и сравнително разглеждане на свойствата им с цел установяване на различия в поведението им и факторите отговорни за това различие;
- провеждане на систематично сравнително разглеждане на реакционната способност на новополучените вещества спрямо нуклеофилни реагенти.

Изследванията върху химичните отношения на 3-заместени 2-оксо-2*H*-бензопирани, спрямо различни нуклеофилни реагенти, показват че кумарините са добри акцептори в реакции на 1,4-спрегното присъединяване. Като аналог на естерите на кумарин-3-карбоксилната киселина би трябвало да се очаква, че диетиловия естер на 2-оксо-2*H*-бензопиран фосфоновата киселина **1a** ще проявява аналогични свойства.

При определяне задачите по настоящия дисертационен труд ние бяхме водени от желанието си да продължим систематичните сравнителни изследвания върху поведението на кумарините и техните фосфорсъдържащи аналози.

В тази връзка си поставихме за цел:

1. Да изучим взаимодействието на диетилов естер на 2-оксо-2*H*-1-бензопиран-3-фосфоновата киселина **1a** с органомгнезиеви и органоцинкови реагенти.
2. Да проверим влиянието на условията на реакцията върху добива и стереохимията на продуктите.

1. Присъединяване на нуклеофилни реагенти към 3-фосфонокумарина 1a.

1.1. Присъединяване на нуклеофилни реагенти към диетиловия естер на 3-фосфонокумарина 1a при нагряване.

Като продължение на традиционните изследвания върху отношенията на заместени в положение 3 с електронакцепторна група 2-оксо-2*H*-1-бензопирани към нуклеофилни реагенти, изследванията на групата в последните години са насочени предимно към синтез и

химични превръщания на фосфорсъдържащи кумаринови производни, като с това се цели не само сравнително разглеждане на химичните им отнасяния в изучаваните по-рано реакции на други 3-заместени кумарини, но и получаване на вещества с потенциална биологична активност.

Различни фактори като заместители в лактоновия пръстен, силата на използвания нуклеофил, разтворителя и др. влияят върху скоростта на реакцията, вида и добивите на получените продукти, но като основен продукт се получават адукти на нуклеофилно присъединяване от тип **A** (Схема 1).

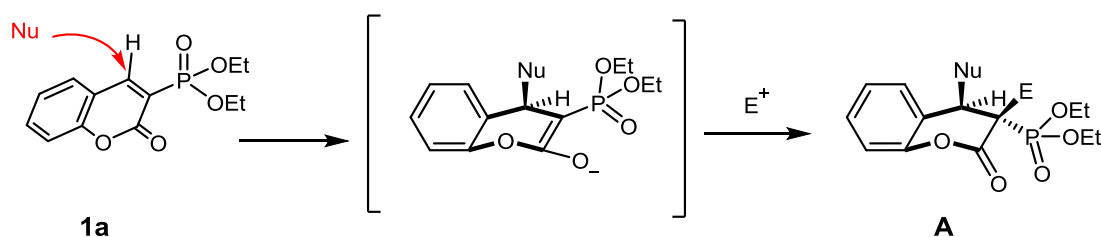
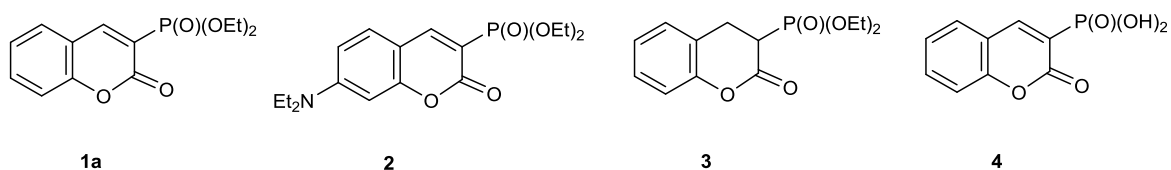


Схема 1.

За изясняване причините и условията, определящи региоселективността и хода на изучаваните от нас реакции, паралелно със синтетичните изследвания бяха проведени и квантово-химични изследвания на 3-диетилфосфонокумарин **1a**, 7-N,N-диетиламино-3-диетилфосфонокумарин **2**, 3,4-дихидро-3-диетилфосфоно-кумарин **3** и кумарин-3-фосфонова киселина **4** (Фигура 1). С помощта на рентгенова фотоелектронна спектроскопия (XPS) експериментално бяха установени атомния електростатичен потенциал и енергиите на свързване, докато електронната локализация беше изследвана теоретично на базата на атомни Фукуи индекси.



Фигура 1.

Логично продължение на изследванията ни беше изучаване на поведението на 3-фосфонокумарина **1a** спрямо органометални съединения. С цел установяване на най-подходящите условия за присъединяване на органомгнезиеви съединения към кумарина **1a** в конвенционални условия (кипене под обратен хладник) за моделно съединение беше

избран *изо*-пропилмагнезиевия бромид. Реакцията беше успешно осъществена при различни съотношения на изходния кумарин, използвания Гриняров реактив и комбинация от разтворители, **Схема 2, Таблица 1**.

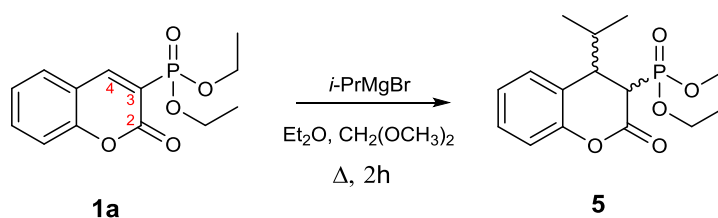


Схема 2.

Таблица 1. Присъединяване на *изо*-пропилмагнезиев бромид към 3-фосфонокумарин **1a** при кипене.

Реакционни условия

	<i>RMX</i> : кумарин	разтворител	Реакционно време [min]	Добив, [%]
Метод А.1	2,5 : 1	Et ₂ O/ CH ₂ (OCH ₃) ₂	120	59
Метод А.2	3 : 1	Et ₂ O/ CH ₂ (OCH ₃) ₂	120	69
Метод А.3	6 : 1	Et ₂ O/ CH ₂ (OCH ₃) ₂	120	68
Метод А.4	2,5 : 1	THF/ CH ₂ (OCH ₃) ₂	120	58
Метод А.5	3 : 1	THF/ CH ₂ (OCH ₃) ₂	120	69
Метод А.6	6 : 1	THF/ CH ₂ (OCH ₃) ₂	120	69

За да проверим ролята на разтворителя решихме да подберем различна комбинация от най-често използваните разтворители за реакции с органометални съединения диетилов етер/метилал (**Метод А.1 – Метод А.3**) или тетраhydroфуран/метилал (**Метод А.4 – Метод А.6**). Както се вижда от получените резултати за проведените взаимодействия в **Таблица 1**, варирането на разтворителите не променя добивите на изолирания продукт **5**.

Беше проверено и влиянието на използваното количество Гриняров реактив върху хода на реакцията. Съществена промяна в добивът, от 58-59% на 68-69%, на целевото съединение се наблюдава при използване на по-голямо количество от органометалното съединение – от съотношение 2,5:1 (**Метод А.1, Метод А.4**) на 3:1 (**Метод А.2, Метод А.5**). При провеждане на реакцията в условията описани в **Метод А.2** и **Метод А.3** не беше отчетена съществена промяна в хода на реакцията – резултатите са съизмерими. Добавянето на голям излишък от органомгнезиевия реагент (**Метод А.3, Метод А.6**) също доведе до получаване на подобни резултати.

Анализирайки резултатите, получени за спрегнатото присъединяване на *изо*-пропилмагнезиевия хлорид към 3-фосфонокумарина **1a**, може да се направи извода, че най-подходящите условия за протичане на реакцията са: използване на съотношение кумарин:органометално съединение 1:3 в среда от диетилов етер/метилал – **Метод А.2**. Допълнително предимство на този метод е, че взаимодействието протича при по-ниски температури.

Оптимизираните условия бяха използвани за провеждане на спрегнато присъединяване на други органометални реагенти (RMX) към диетиловия естер на 2-оксо-2*H*-1-бензопиран-3-фосфоновата киселина **1a** (**Схема 3, Таблица 2**).

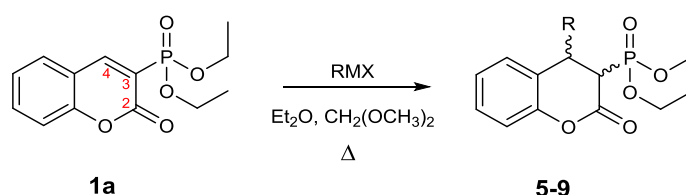


Схема 3. R = Et, *n*-Pr, *i*-Pr, CH₂Ph, CH₂COOEt, CH₂COO*t*-Bu; M = Mg, Zn; X = Br, Cl

Таблица 2. Присъединяване на органометални реагенти към 3-фосфонокумарин **1a** в условия на **Метод А.2**.

	Заместител	Метал	Халоген	Реакционни условия RMX : кумарин	Реакционно време [min]	Добив, [%]
5	<i>i</i> -Pr	Mg	Br	3 : 1	80	69
6	Et	Mg	Br	3 : 1	50	64
7	<i>n</i> -Pr	Mg	Br	3 : 1	60	77
8	PhCH ₂	Mg	Cl	3 : 1	120	38
9	CH ₂ COO <i>t</i> -Bu	Mg	Cl	3 : 1	75	78

Реакцията беше проведена със серия органомгнезиеви съединения – етилмагнезиев бромид, пропилмагнезиев бромид, *изо*-пропилмагнезиев бромид и бензилмагнезиев хлорид. Реактивите бяха получени *in situ* от съответния алкилхалогенид в среда от диетилов етер за 30 мин. при нагряване. След образуване на органометалното съединение към него на порции беше прибавен 3-фосфонокумаринът **1a** разтворен в диметоксиметан. Реакциите бяха проведени при кипене на реакционната смес до изчерпване на изходния кумарин (ТСХ). По аналогичен начин беше проведена и реакцията на кумарина **1a** с хлормagneзиевата сол на *трет*-бутилацетата, получена чрез металиране на съответния ацетат с *изо*-пропилмагнезиев бромид.

Както се вижда от **Таблица 2** взаимодействието на органометалните реагенти с кумарина **1a** протече успешно и с добиви вариращи от 38 до 78% бяха изолирани съответните продукти **5-9**. Като недостатък на изследването трябва да отбележим липсата на възпроизводимост на резултатите, което ни попречи да направим изводи за реактивоспособността на 3-фосфонокумарина. При използване на хлормagneзиевата сол на *трет*-бутилацетат добивите на съединение **9** варираха от 40 до 78%, а при бензилмагнезиев хлорид съответно от 15 до 38%, **Таблица 3**. Според нас вероятна причина за това е получаването на различно количество от органомagneзиевия реактив при всеки отделен опит.

Таблица 3. Стандартно отклонение на получените резултати.

Заместител	Et	<i>i</i> -Pr	<i>n</i> -Pr	PhCH ₂	CH ₂ COO <i>t</i> -Bu
Опит	Добив [%]				
1	50	60	77	38	78
2	64	55	70	15	40
3	64	69	65	30	55
4	48	49	76	25	70
5	57	60	55	30	43
Средна стойност	56.6	58.6	68.6	27.6	57.2
Стандартно отклонение	7.54	7.37	9.02	8.44	16.57

Подобни 3,4-дихидропроизводни са получени при реакции на 3-фосфонокумарин **1a** с органометални съединения и от Янецки и сътр. с добиви 48-95%. Описаните химични реакции са проведени с голям излишък от органометалния реагент (1:5) в присъствието на катализатор (меден(II)йодид) в инертна атмосфера за дълги реакционни времена 24-48h. Сравнението на добивите на получените от нас вещества, в класическите условия показва, че те са съпоставими с тези на Янецки. Това ни накара да потърсим други по-подходящи условия за провеждане на изучаваната реакция, които да доведат до по-добра възпроизводимост на резултатите.

Химичните реакции могат да се иницират чрез термично нагряване, фотохимично облъчване, ултразвуково и микровълново лъчение. Сонохимията е уникална и разпознаваема химия, при която физичните свойства на средата са ключов фактор за повишаване скоростта на химичните реакции. Тя заедно със зелената химия споделя някои цели като използване на малки количества от токсични вещества и разтворители, намаляване на използваната енергия и повишаване на селективността на реакциите.

Интересни са случаите, при които ултразвуковото облъчване напълно променя съотношението на продуктите или предизвиква образуването на други такива. Тук принадлежат органичните реакции протичащи в хетерогенни системи и наречени „сонохимична промяна“.

В предходни изследвания в групата върху присъединяване на фосфити към различни кумаринови системи беше установено, че под действието на ултразвук се намалява реакционното време и се повишават добивите на целевите продукти. Литературните данни показват, че сонохимията дава възможност за провеждане на реакциите при по-меки условия. Не са малко примерите за използване на ултразвук при реакции на спрегнато присъединяване.

Ултразвукът осигурява необичаен механизъм за генериране на високоенергийна химия. Този ефект се дължи на разпадането в хода на облъчване на образуваните кавитационни кухини или балончета, при което на граничната повърхност се създават високи температури и налягане. Ултразвукът може да генерира радикали и да спомага за радикалови и електрон-преносни процеси възникнали в хода на реакцията. Прилаганите честоти спомагат за ускоряване на реакции, при които се налага дълго реакционно време и високи температури или когато при стандартни реакционни условия се получават незадоволителни добиви за продукта.

От литературата са известни и много органични реакции, катализирани от метали или с участие на метали, чийто реакционни времена са били намалени при облъчване с ултразвук. Наблюдаваният ефект се дължи на намаляване на големината на използваните метални частици, което от своя страна води до увеличаване на активната каталитична повърхност, но и спомага за по-бързото формиране на органометални реагенти, тъй като постоянно се активира повърхността на използвания метал под формата на прах, гранули или стружки. Ултразвукът може да ускори и добре познати реакции като реакцията на 1,4-присъединяване на нуклеофилни реагенти към спрегнати системи.

На базата на получените по-рано резултати върху отнасянията на 3-заместени кумарини при взаимодействие с нуклеофилни реагенти и на литературни данни, ние решихме да проверим влиянието на ултразвуковото облъчване върху изучаваната реакция на 3-фосфонокумарина **1a** с органометални реагенти.

1.2. Присъединяване на нуклеofilни реагенти към диетиловия естер на 3-фосфонокумарина **1a** при облъчване с ултразвук.

За да се провери предположението, че Михаелово присъединяване на органометални съединения към диетил-3-фосфонокумарина **1a** в условия на ултразвуково облъчване ще се повлияе положително – в посока увеличаване на добива, възпроизводимостта на резултатите или намаляване на реакционните времена, за моделна реакция беше избрана реакцията на бензопирана **1a** с предварително приготвен етилмагнезиев бромид. И в този случай взаимодействието беше проведено в смес от разтворители – диетилов етер и диметоксиметан.

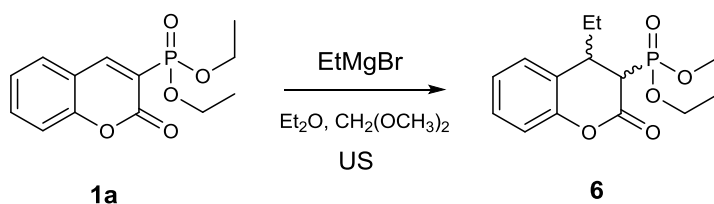


Схема 4. Присъединяване на етилмагнезиев бромид към кумарин **1a** при ултразвуково облъчване

Както се очакваше, в условия на ултразвуково облъчване получаването на етилмагнезиевия реагент и взаимодействието му с изходния фосфонат **1a** протече значително по-бързо, отколкото при използване на класическите условия. Наблюданият по-добър резултат при получаване на органометалния реагент най-вероятно се дължи на механичното въздействие на кавитацията върху металните частици, чиято повърхност непрекъснато се активира и те по-лесно встъпват в реакция. Провеждането на реакцията в тези условия спомогна и за по-бързото протичане на спрегнатото присъединяване към 3-фосфонокумарина **1a** – добивът на продукта **6** значително се повиши, а времето за изчерпване на изходния кумарин беше само десет минути.

Трябва да се отбележи, че при провеждане на част от взаимодействията при класическите условия дори за два часа се наблюдаваше неизчерпан изходен кумарин. Най-голямо предимство на иницирането на реакцията с ултразвуково облъчване е добрата възпроизводимост на резултатите. Средното статистическо отклонение за добивът на продукт **6** е само 1,4%, за сравнение при класическите условия тази стойност е 7.54%.

Получените добри резултати за присъединяването на етилмагнезиевия бромид ни дадоха основа да проверим и химичното отнасяне на диетил-3-фосфонокумарина **1a** към вече описаните органометални съединения, но провеждайки процеса в условия на

ултразвуково облъчване (**Схема 5, Таблица 4**). Инициращото действие на ултразвука беше използвано не само за осъществяване на спрегнатото присъединяване, но и за получаване на органометалните реагенти.

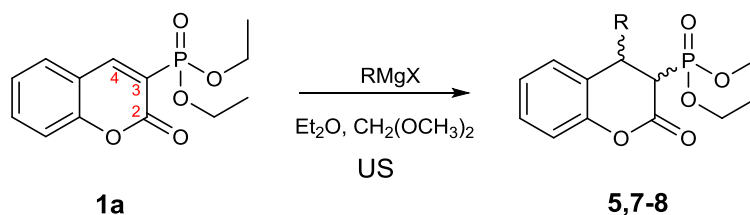


Схема 5. R = *i*-Pr, *n*-Pr, CH₂Ph; X = Br, Cl

Таблица 4. Присъединяване на органометални реагенти към 3-фосфонокумарин **1a** при ултразвуково облъчване.

	Заместител	Метал	Халоген	Реакционни условия RMX : кумарин : разтворител	Реакционно време [min]	Добив, [%]
5	<i>i</i> -Pr	Mg	Br	3 : 1 : Et ₂ O/ CH ₂ (OCH ₃) ₂	50	74
6	<i>Et</i>	Mg	Br	3 : 1 : Et ₂ O/ CH ₂ (OCH ₃) ₂	10	89
7	<i>n</i> -Pr	Mg	Br	3 : 1 : Et ₂ O/ CH ₂ (OCH ₃) ₂	30	94
8	<i>PhCH</i> ₂	Mg	Cl	3 : 1 : Et ₂ O/ CH ₂ (OCH ₃) ₂	90	53
9	<i>CH</i> ₂ COO <i>t</i> -Bu	Mg	Cl	3 : 1 : Et ₂ O/ CH ₂ (OCH ₃) ₂	30	95
10	<i>CH</i> ₂ COOEt	Zn	Br	3 : 1 : Et ₂ O/ CH ₂ (OCH ₃) ₂	80	85

Проведените реакции протекоха значително по-гладко, отколкото при кипене на реакционната смес, като възпроизводимостта на получените резултати за вещества **5,7-8**

Таблица 5. Стандартно отклонение на получените резултати от реакцията на 3-фосфонокумарин **1a** с органометални реагенти при облъчване с ултразвук.

Заместител	Et	<i>i</i> -Pr	<i>n</i> -Pr	PhCH ₂	CH ₂ COO <i>t</i> -Bu	CH ₂ COOEt
Опит	Добив [%]					
1	89	72	93	53	85	95
2	87	72	94	53	85	94
3	87	74	92	51	84	91
4	86	74	93	50	85	95
5	89	73	94	50	83	95
Средна стойност	87.6	73	93.2	51.4	84.4	94
Стандартно отклонение	1.34	1	0.84	1.52	0.89	1.73

беше повишена, средното статистическо отклонение за добивите им беше 0.8 – 1.5%, **Таблица 5**, за разлика от класическите условия, където тази стойност е в интервала 7.37 – 16.57%. Беше наблюдавано пълно превръщане на изходното вещество и добивите на продуктите са от добри до количествени (53-94%).

Най-вероятно по-ниският добив на продукта **8** се дължи на особености при образуване на бензилмагнезиевия хлорид. От литературата е известно, че при силно реактивоспособни алкилхалогениди, какъвто е и бензиловият хлорид, в процеса на получаване на органометалното съединение конкурентно може да се получи и 1,2-дифенилетан (дибензил). Количеството на образувания дибензил може да бъде редуцирано, като се повиши активната повърхност на метала, понижи температурата и/или се повиши масовия пренос в реакционната система като по този начин се благоприятства междумолекулното взаимодействие между магнезиевите частици и бензилхлорида, а не междумолекулното взаимодействие между бензилмагнезиевия хлорид и бензилхлорида (**Схема 6**).

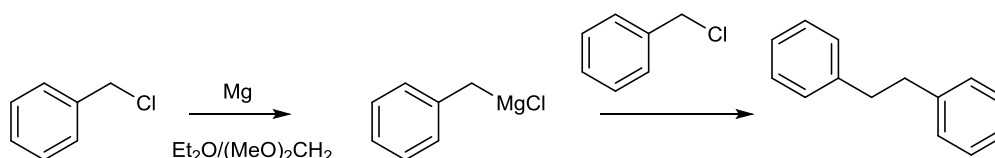


Схема 6. Конкурентно взаимодействие на бензилмагнезиев хлорид в условията на изучаваната реакция.

Бихме могли да предположим, че при получаване на бензилмагнезиевия хлорид, сонохимическият метод повлиява на протичащото взаимодействие само чрез кавитационния механичен ефект, при който механично се почиства/активира повърхността на реагента, намалява се размерът на реагиращите частици и се подобрява масовия пренос, което от своя страна води до повишаване на добива от реакцията. При провеждане на реакцията при нагряване, по-високата температура и по-малката активна повърхност на магнезия спомагат за образуване на 1,2-дифенилетан, а не на целевото органометално съединение, което да реагира с **1a**. Това предположение се подкрепя и от факта, че при провеждане на реакцията в класическите условия в реакционната смес се наблюдава нереагирал изходен кумарин.

Проверено беше влиянието на ултразвука и при взаимодействието на 3-фосфонокумарина **1a** с хлормagneзиевата сол на *трет*-бутилацетата (**Схема 7**). Както се очакваше

металирането на ацетата и взаимодействието му с **1a** протече за по-кратко време с получаване на по-висок добив от целевия продукт **9** в сравнение с класическите условия. Като средно статистическото отклонение за добива на продукт **9** е 1,7%, докато при нагряване е 15%.

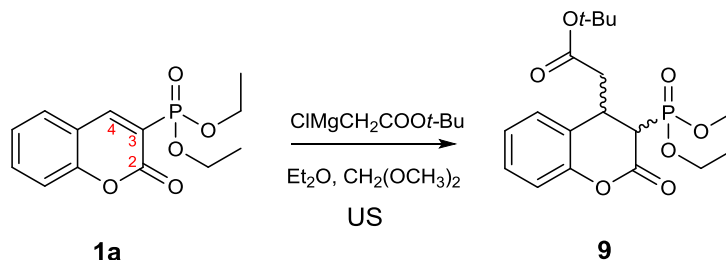


Схема 7. Реакция на фосфоната **1a** с хлормagneзиевата сол на *трет*-бутилацетата

Беше изучено и взаимодействието на етиловия естер на бромоецетната киселина с бензопирана **1a** в условия на реакцията на Реформатски (**Схема 8**) при използване на ултразвук, като получаването на реактива беше извършено *in situ* в среда от диетилов етер за 90 мин. След образуване на органометалното съединение към него беше прибавен на порции фосфонокумаринът **1a**, разтворен в метилал. С добив от 85% беше изолиран етил 2-(3-(диетоксифосфорил)-2-оксохроман-4-ил)ацетатът **10**.

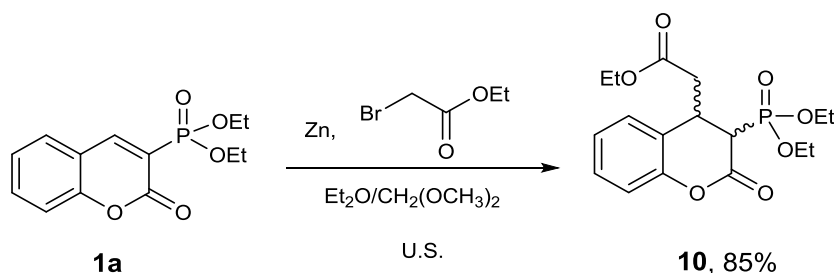


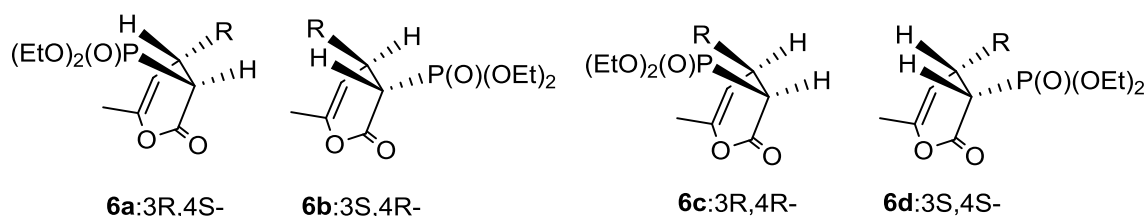
Схема 8. Реакция на фосфоната **1a** с реактив на Реформатски

Получените диетил(4-заместени-2-оксохроман-3-ил)фосфонати **5-10** бяха пречистени чрез използване на колонна хроматография или където е възможно и чрез прекристализация.

1.3. Механизъм на реакцията и структурно охарактеризиране на получените фосфонати.

Михаеловият тип реакции са едни от най-често използваните реакции в органичния синтез тъй като дават възможност само с осъществяването на един синтетичен етап да бъдат въведени няколко стереогенни центъра в една молекула.

При изучаваните от нас реакции, след присъединяване на нуклеофилната частица към двойната връзка от спрегнатата система в молекулата на 3-фосфонокумарина **1a** се генерират два нови асиметрични въглеродни атома (C_3 и C_4) като по този начин могат да се формират четири изомера (Фигура 2). Предполагаме, че нуклеофилната частица атакува



Фигура 2. Възможни изомери на продукт **6**.

двойната връзка от кумариновата система от най-малко запречената страна (Схема 9) като аксиалната атака води до скосено преходното състояние с минимални торзионни взаимодействия със заместителя в трета позиция.

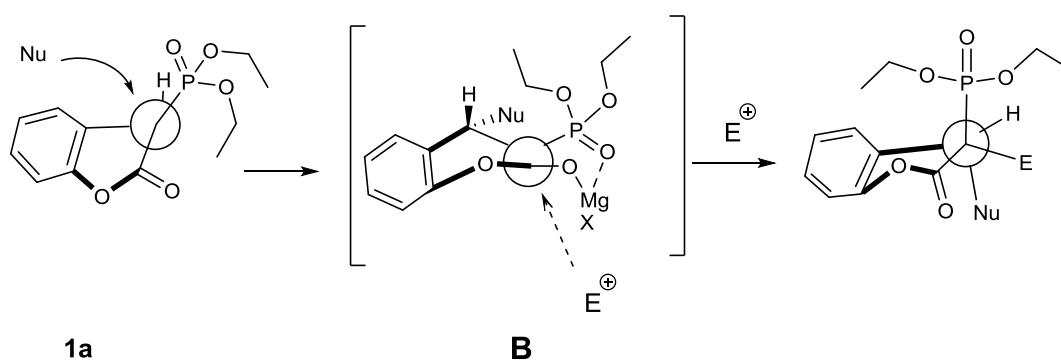


Схема 9. Предполагам механизъм на реакцията.

Възможно е и получаване на хелатирана с магнезия структура, което допълнително ограничава броя на конформациите, достъпни в преходното състояние. След формиране на интермедиата **B**, електрофилната частица се присъединява към по-малко запречената страна на кумариновата система като лактоновият пръстен ограничава допълнително възможните конформации. Върху стереохимичния ход на реакцията най-съществено влияние оказва стеричното отблъскване между присъединяващия се нуклеофил и обемистия заместител в трета позиция, както и фактът, че при промяна на хибридизацията на въглеродните атоми от sp^2 към sp^3 в бензопирановата система се повишава торзионното напрежение в лактоновия пръстен.

Това е причината двата обемисти заместителя да се стремят да заемат *анти*-конформация като се ориентират в псевдоаксиално положение.

Следователно, изучаваната от нас реакция може да бъде класифицирана като *sup*-присъединителна, тъй като нуклеофилната и електрофилната частица се присъединяват от една и съща страна на двойната връзка $C_3=C_4$. В изолираните продукти двата обемисти заместителя са максимално отдалечени един от друг в антиперипланарно псевдоаксиално разположение.

На базата на получени от предходни изследвания резултати, проведени в групата върху 1,4-спрегнато присъединяване, и в съответствие с изказаните предположения за стереохимичния ход на реакцията, най-вероятно преобладават *trans*-изомерите **6a** и **6b**. *trans*-Разположението на заместителите се дължи също и на ефекта на тежкия атом, в този случай на фосфора от фосфоновата група в трета позиция, която засилва спин-орбиталните взаимодействия.

Спектралните данни потвърждават структурата на новополучените съединения **5-10**. А абсолютната конфигурация на диетила(4-*изо*-пропил-2-оксохроман-3-ил)фосфонат **5** е потвърдена и с помощта на рентгеноструктурен анализ.

Основният спектрален метод използван за определяне на конфигурацията на изолираните продукти е ЯМР-спектроскопията. Направен е и сравнителен анализ на спектралните характеристики на новополучените вещества с данни от предходни изследвания. За охарактеризиране на изомерите беше използвана вициналната константа за протоните H_3-H_4 , която варира при наличие на различни заместители в 3-та позиция в хромановата система. В случаите, когато заместителят в тази позиция е електронодонорна група, спиновата константа има стойност между 2-3 Hz, докато при наличие на електронацепторна група стойността е между 0.3-1.3 Hz. Тези зависимости ни дават основание да предположим, че получените изомери са с *trans-gauche* конформация като заместителите при C_3 и C_4 са в псевдоаксиално положение, което от своя страна потвърждава направените предположения за стереохимичния ход на реакцията.

В **Таблица 6** са представени химичните отмествания за протони H_3 и H_4 за съединения **5** до **10**, както и константите на спин-спиново взаимодействие. Стойностите

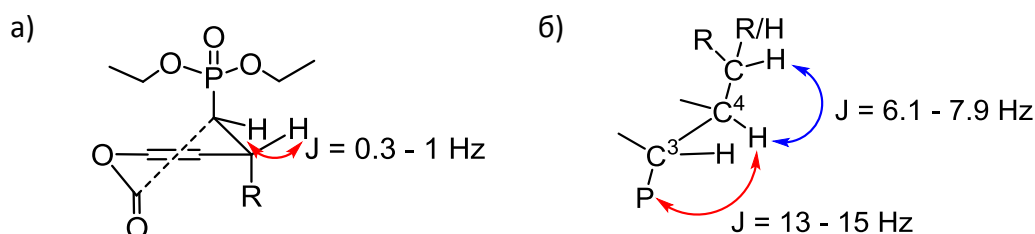
на J -константата са от особено значение при определяне на положението на заместителите около връзката C_3-C_4 и предпочетената конформация при изолираните продукти.

Таблица 6. Химични отмествания и константи на спин-спиново взаимодействие за протони H_3 и H_4 в продукти **5-10** и диетилов естер на 3,4-дихидро-3-фосфонокумарина.

Заместител	H_3 , δ [ppm]	$^3J_{H_3H_4}$ [Hz]	$^2J_{PH_3}$ [Hz]	H_4 , δ [ppm]	$^3J_{H_4R}$ [Hz]	$^3J_{PH_4}$ [Hz]
H^a	3.35			3.37		
<i>i-Pr</i>	3.45	0.9	24.6	3.27	6.1	15.4
<i>Et</i>	3.41	1.0	25.5	3.33	7.6	13.5
<i>n-Pr</i>	3.39	1.0	25.1	3.33	7.6	13.5
$PhCH_2$	3.41	1.0	24.7	3.68	7.9	13.3
CH_2COOEt	3.57	1.0	25.9	3.82	7.3	13.8
$CH_2COOt-Bu$	3.55	0.9	25.9	3.80	7.4	14.3
$CH_2NO_2^a$	3.55	0.3	26.2	4.26	7.1	13.9

^a Литературни данни.

Вициналната константа на спин-спиново взаимодействие $J_{H_3H_4}$ за всички получени продукти е под 1Hz. Използвайки уравнението на Карплус и стойностите за спин-спиновите константи следва, че торзионният ъгъл $H_3-C_3-C_4-H_4$ варира между 70-80 градуса (**Фигура 3, а**). Вземайки предвид спектралните данни при определяне конформацията на подобни продукти, може да се направи заключение, че при наличие на заместители в позиция 3, които проявяват по-малко стерично пречене, *trans-gauche* конформацията е предпочетена с торзионен ъгъл $H_3-C_3-C_4-H_4$ близък до 60 градуса, а в случаите на по-обемисти заместители като фосфонова и нитрометиленова група – диедричния ъгъл при *trans-gauche* е близък до 90 градуса.

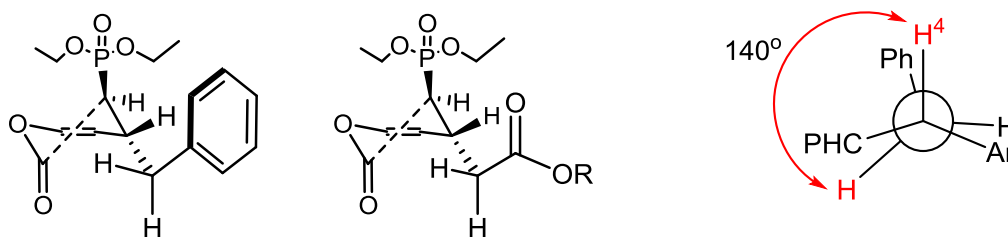


Фигура 3. а) Конформационен анализ за разположение на H_3 и H_4 . б) Конформационен анализ за разположение на заместителят при C_3 и H_4 , както и на H_4 и протони от заместителят при C_4 .

Стойността на константата на спин-спиново взаимодействие на протона в позиция 4 със съседната CH_2 група от нововъведения заместител R е в интервала 6.1 до 7.9 Hz (**Фигура**

3, б)). Вициналните $^3J_{PH_4}$ константи са в интервала 13.3 – 15.4 Hz и определят *cis*-конфигурация около връзката C_3-C_4 на фосфоновата група и H_4 от заместителя.

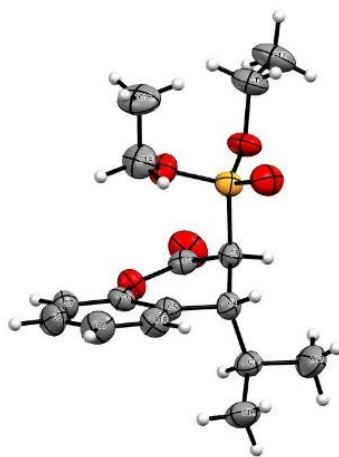
При анализа на спектралните характеристики на получените вещества беше отчетен значителен анизотропен ефект на $PhCH_2$ и CH_2COOR групите по отношение на химичните отмествания на метиловите и метиленовите остатъци на една от етоксигрупите от фосфоновата група, както и при H_4 протоните. При сравняване на 3,4-дихидропроизводните **6** и **8** (Таблица 6) фениловата група от $PhCH_2$ води до отместване на сигналите за една от OEt групите от $-P(O)(OEt)_2$ към по-ниски честоти с 0.03 ppm и за сигналите на H_4 към по-високи честоти с 0.35 ppm. Противоположен ефект върху спектралните характеристики на двата типа протони в продуктите **9** и **10** се наблюдава при отчитане влиянието на карбонилната група в 4-та позиция. В спектрите се отчита отместване към по-високи честоти съответно 0.05 ppm и 0.5 ppm, както в химичните отмествания на метиловия и метиленовия остатък на една от етоксигрупите от фосфоновата група, така и при H_4 .



Фигура 4. Конформационен анализ за разположение на $H_4-H_{заместител}$ при съединения **6** и **8**.

Разглеждайки стойностите за спин-спиновите константи между H_4 и протоните от метиленовата група от нововъведения заместител може да се предположи, че диедричният ъгъл между тези групи протони е от 120-140 (20-40) градуса (Фигура 4). Такава стойност е отчетена при продукта **8**, където се наблюдава и анизотропен ефект на фениловата група. Освен това от данните може да се предположи, че H_4 протона и фениловата група се намират в *gash*-конформация.

В съгласие с гореспоменатите данни са и стойностите определени за торзионния ъгъл $H_3-C_3-C_4-H_4$ от рентгеноструктурния анализ за съединение **5** – 73.69° (Фигура 5), както и диедричният ъгъл между фосфорния атом и въглерода от заместителя в 3-та позиция $P-C_3-C_4-CH_2$ е 162.87° , което потвърждава направените предположения за конформацията на продукта **5**. Структурата на останалите присъединителни продукти е аналогична.



Фигура 5. Рентгеноструктурен анализ на съединение **5**.

Кристалната структура на съединение **5** е представена чрез ORTEP-термични елипсоиди 40%, като данните за получения монокристал $C_{26}H_{32}O_{10}P_2$ ($M = 566.45$ g/mol), показват че той е с моноклинна кристалната решетка и група на симетрия $P2_1/n$, където $a = 12.3959(15)$ Å, $b = 9.3824(10)$ Å, $c = 12.4119(16)$ Å, $\beta = 101.126(5)^\circ$, $V = 1416.4(3)$ Å³, $\mu(\text{MoK}\alpha) = 0.207$ mm⁻¹ и стандартно отклонение спрямо F^2 - 0.936.

2. Взаимодействие на 3-заместени кумарини с хлороцетен анхидрид при ултразвуково облъчване.

2.1. Получаване на 3,3',4,4'-тетрахидро-3,3'-дизаместени-4,4'-бискумарини

Като продължение на изследванията ни върху реакции на 1,4-присъединяване към 3-заместени кумарини бе проведена реакция на диетиловия естер на 2-оксо-2H-1-бензопиран-3-фосфоновата киселина **1a** с хлороцетен анхидрид в присъствие на метален цинк под действие на ултразвук. Вместо очакваният присъединителен продукт **11** бе изолиран и охарактеризиран продуктът **12a** (Схема 10).

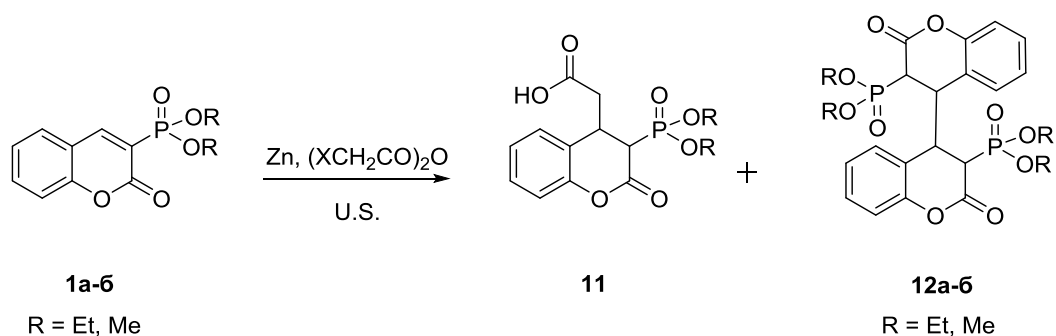
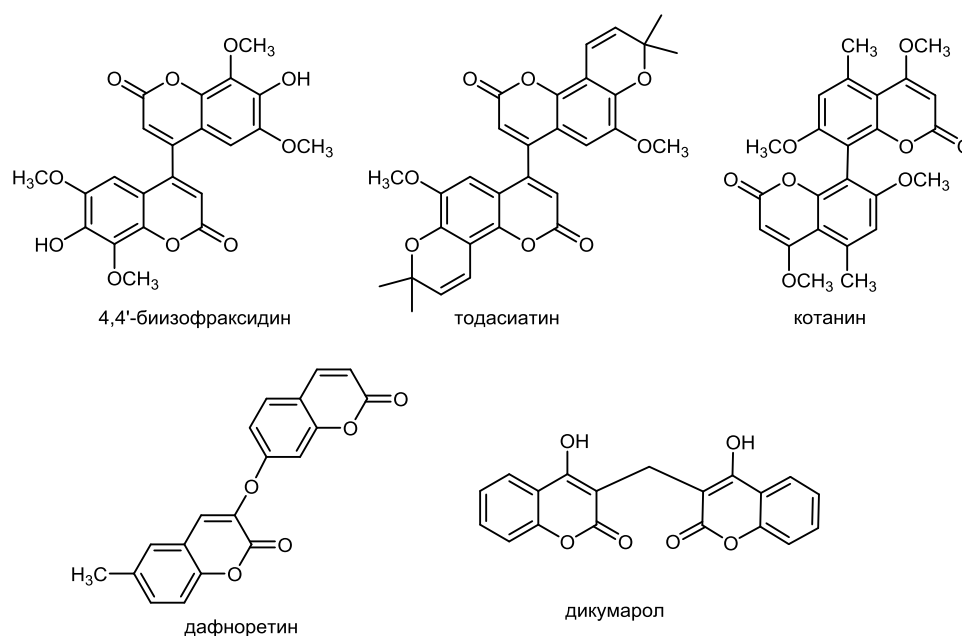


Схема 10. Получаване на димерни продукти **12a-6**.

Съединението **12a** представлява димер от директно свързани при четвъртия въглероден атом еднакви кумаринови фрагмента. Тези структури са известни в литературата като бискумарини. Получаването на продукта **12a** от една страна беше неочаквано за нас, но в литературата съществуват примери за получаването на такъв тип продукти, макар и при различни условия.

Бискумарините са мостово-свързани хетероциклени димери, чиито свойства и биологична активност зависят от вида и мястото на свързване, дължината на образуващият се мост, заместителите в лактоновия и бензеновия пръстен и други. Най-известни примери са кумермицин А1, дикумарол, дафноретин, биизофраксидин и тодасиатин, представени на **Фигура 6**, изолирани от различни растения и обстойно изследвани заради доказаните си противовъзпалителни, противогъбични и антиоксидантни свойства.



Фигура 6. Природни и синтетични представители на бискумарини.

В литературата са посочени няколко метода за получаване на бискумарини и техни производни. Най-успешният и често използван метод се основава на електрохимична реакция. Електрохимичната редукция при кумарини се осъществява при използване на различни метални електроди и/или в присъствие на катализатори, които в голямата си част са амини, алкалоиди и др.. Ограничение на метода е факта, че описаните в литературата електрохимични реакции са приложими единствено при кумарин и кумарини, при които заместителите в 3-та или 4-та позиция са електронодонорни групи. Друг проблем при използването на този метод е, че в случаите, при които в трета позиция в кумариновия

пръстен има карбоксилна или естерна група, се наблюдава декарбоксилиране. Формирането на димерни структури при електрохимичните реакции се обяснява с инициране на радикали или радикал-аниони.

Известни са фотохимични реакции с участието на кумарин или 3,4-дихидро производните му, които също създават условия за димеризация. За разлика от предходният метод, тези реакции протичат само с кумарини заместени в 3-та позиция с електронакцепторни заместители.

От литературата са известни само няколко синтетични подхода за получаване на директно свързани 4,4'-бискумарини. Тези методи включват реакция на Витиг, като двата кумаринови фрагмента могат да се получат едновременно или един след друг. Полученият по този начин бискумарин е аналог на изолирания от растения 4,4'-биизофраксидин. Разработена е многостадийна синтеза за получаване на димерни структури, но общият добив е едва 7%. При последният етап от синтетичната процедура е приложена реакция на кръстосано свързване на кумариновите фрагменти в присъствие на никелови катализатори.

Свързването на два еднакви арилови фрагмента с участието на метални катализатори е известно като реакция на Улман. Няколко години след доказване приложимостта на реакцията, тя е използвана в реакции с кумаринови производни, като са използвани различни напускащи групи в 4-та позиция.

Анализът на литературните данни върху получаване на 4,4'-бискумаринови производни показва, че използваните от нас условия биха могли да доведат до разработването на удобен метод за димеризация на 3-заместени кумарини. Основно предимство на този метод е използването на ултразвуково лъчение, което да увеличи скоростта и добива на реакцията, както и да намали реакционното време. За успешното осъществяване на поставената цел бе необходимо първо да установим най-подходящите условия за провеждане на димеризацията, така че да постигнем високи добиви за хомодимера. Като моделно изходно съединение избрахме диетиловият естер на 3-фосфонокумарина **1a**, при който за пръв път бе наблюдавана димеризация.

При изследванията ни с кумарини неведнъж използваме Гринярови реактиви като нуклеофилни реагенти. Известно е обаче, че тези реактиви могат да бъдат инициатори и на радикалови процеси. Густавсон и сътр. представят един от първите примери за получаване

на радикали от кумарини при провеждане на взаимодействие между третичен бутилмагнезиев хлорид и 3-кумаринкарбоксилат. Полученият бис-3,4-дихидрокумарин не е изолиран в чист вид, а посоченият добив е 1-10%. Авторите допускат, че единствения начин за получаване на димерен продукт е формирането на радикали като интермедиати в хода на реакцията.

В използваните от нас реакционни условия, метален цинк и хлороцетен анхидрид като алкилхалогенид, най-вероятно иницирирането на радикали се дължи на формираното органоцинково съединение. Реакцията беше проведена с металите магнезий и цинк, за да проверим влиянието на органометалното съединение върху хода на реакцията. При използване на органомагнезиево съединение установихме, че времето за изразходване на изходния кумарин **1a** е същото, но добивът на целевия продукт **12a** значително намалява. Добивът при органоцинковия реактив е 70%, докато с органомагнезиевото съединение е едва 14% (Таблица 7).

Както е известно от литературата радикали се генерират върху повърхността на метала по време на получаване на Гриняровия реактив. Ние предполагахме, че ниският добив на получения продукт на хомодимеризация се дължи на малко количество формирани радикали, които успяват да напуснат солватната клетка. От казаното до тук можем да направим заключение, че органомагнезиевите реактиви в реакции с кумаринови производни са по-склонни да проявяват нуклеофилни свойства, отколкото да генерират радикали.

Таблица 7. Хомодимеризация на 3-диалкилфосфокумарини **1a-б** при ултразвук.

Реакционни условия – 1a-б : метал : (ClCH ₂ CO) ₂ O								
Продукт	Заместител	Метал	Метод А		Метод Б		Метод В	
			1 : 2.8 : 2.4		1 : 5.6 : 2.4		1 : 3.4 : 1.5	
			Време	Добив	Време	Добив	Време	Добив
			[минути]	[%]	[минути]	[%]	[минути]	[%]
12a	P(O)(OEt) ₂	Mg	420	14	-	-	-	-
12a	P(O)(OEt) ₂	Zn	420	70	180	89	2040	30 ^a
12b	P(O)(OMe) ₂	Zn	420	25 ^a	200	61	-	-

^a Не се наблюдава пълно изчерпване на **1a-б**.

Както е известно органоцинковите реагенти са по-слабо реакционноспособни от органомагнезиевите, но тяхната реакционна способност може да се подобри като в

реакционната смес присъстват хелатиращи реагенти. В литературата има примери, че радикалови процеси подобно на тези с Гриняровите реагенти протичат, асистиращи от цинкови съединения. Вероятно при провеждане на реакциите с цинк, след генериране на радикалите на повърхността на метала, от солватната решетка могат да напуснат по-голям брой радикалови частици и поради това ние наблюдаваме получаването на хомодимера с по-добри добиви. Друго предимство на използването на $RZnX$ при провеждане на реакциите е факта, че цинкът в $RZnX$ се проявява като добра Люисова киселина и следователно може да стабилизира радикаловото преходно състояние като формира хелатен комплекс с намиращият се в разтвора донорен фрагмент. Това още веднъж показва, че за протичане на реакцията на хомодимеризация на кумаринови системи от изключително значение е използването на органоцинково съединение получено от хлороцетен анхидрид.

Реакцията на хомодимеризация е чувствителна към влиянието на редица фактори и не е толкова лесно да се предвидят резултатите от нея. Първоначално бяха направени опити за намиране на най-подходящия разтворител или смес от разтворители за провеждане на радикаловата реакция като отчетохме и степента на солватацията, която разтворителят може да осигури. Подбрахме разтворители като бензен и хлороформ, които няма силно да солватират получените радикали и по този начин да затруднят сдвояването им.

Установихме, че най-доброто съотношение между двата разтворителя е тетраhydroфуран:диетилов етер е 3.5 : 5 – в тези условия реакцията на хомодимеризация протече гладко за седем часа като целевият продукт беше изолиран с добив от 70% при използване на цинков реагент.

Интересно бе да проверим и ролята на ултразвук за осъществяването на реакцията. Проведохме хомодимеризацията на **1a** и в класически условия, като изходното вещество се изчерпа отново за седем часа. Добивът на реакцията варираше в интервала 55-70%, като и в този случай, както и при реакциите с Гринярови реагенти, не се наблюдава добра възпроизводимост на резултатите. По тази причина се съсредоточихме върху провеждане на реакцията само при ултразвуково облъчване. Реакцията беше проведена и при различно съотношение между използвания кумарин **1a**, метала и хлороцетния анхидрид. Приложените процедури бяха обобщени като **Метод А**, **Метод Б** и **Метод В** в **Таблица 7**. Основната разлика между методите е използваното количество на цинковия прах спрямо количеството на анхидрида.

Пълно превръщане на **1a** беше наблюдавано за 420 минути при осъществяване на реакцията с малък излишък на цинк, съотношение метал:анхидрид 2,8:2,4 – **Метод А**. При провеждане на процеса на хомодимеризация с удвоено количество на цинковия прах (метал:анхидрид 5,6:2,4) спрямо хлороцетния анхидрид, беше наблюдавано скъсяване на реакционното време и повишаване на добива на целевия продукт **12a** – **Метод Б**. В условията на **Метод В** се запазва съотношението между анхидрида и цинка, но се намалява съотношението между кумарина и анхидрида. При реакционно време 24 часа, не се наблюдава пълно превръщане на изходното вещество в тетраетил(2,2'-диоко-[4,4'-бихроман]-3,3'-диил)бис(фосфонат) **12a**. От получените резултати се вижда, че най-подходящото съотношение между изходните вещества е кумарин : Zn : (ClCH₂CO)₂O = 1:5.6:2.4.

Получените резултати от проведените с кумарина **1a** реакции ни дадоха основание да предположим, че в хода на реакцията могат да се формират две различни структури на органоцинковото съединение. При използването на по-малкото количество цинк най-вероятно се получава моноцинково производно, което може да бъде представено като С-цинков и О-цинков енолат (**Схема 11**). Следователно може да се допусне, че по-дългото реакционно време, необходимо за протичане на реакцията при **Метод А**, се дължи на стабилизацията на получения О-цинков енолат I, които реагира по-бавно с кумариновата система. Когато в реакционната смес има достатъчно количество цинков прах (**Метод Б**) би могло при взаимодействие с хлороцетния анхидрид да се получи диорганоцинково съединение, което може да бъде представено като ди-С-цинков енолат и неговата по-стабилна хелатна форма О-цинков енолат II (**Схема 11**).

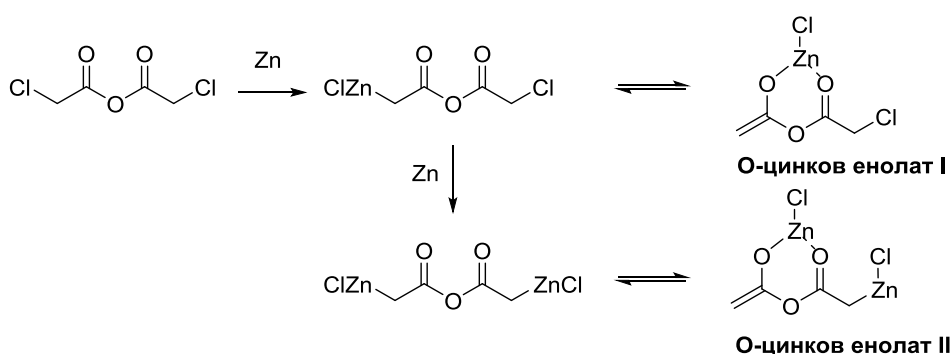


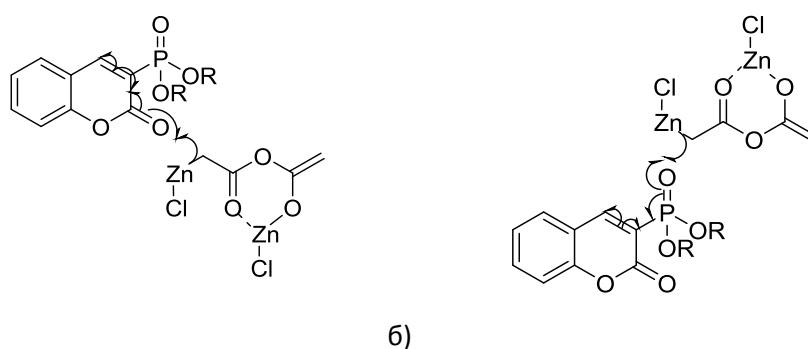
Схема 11. Предполагаеми структури на цинковите енолати.

Така получения О-цинков енолат II, съдържа в структурата си, както хелатиращия фрагмент от О-цинков енолат I, отговорен за стабилността на представената структура, така и една свободна част за реакция с кумариновата система. Ние считаме, че за протичане на

процеса на хомодимеризация от изключителна важност е наличието на свободна, несвързана в хелатен комплекс част от диорганоцинковото съединение.

Основната роля на диорганоцинковото съединение според нас е инициирането на радикали при взаимодействието му с кумарина **1a**. В литературата са известни примери за формиране на радикалови частици в присъствие на органометални реагенти, като първоначално се извършва координиране на приложеното органометално съединение с помощта на електронен трансфер към субстрата.

При реакциите на органоцинковото съединение с **1a**, съществуват две възможности за осъществяване на координацията на органометалния реагент към кумариновата система и иницииране на кумариновия радикал (**Фигура 7**) – през карбонилната група от лактоновия пръстен (**Фигура 7, а**) или през заместителя в трета позиция (**Фигура 7, б**).



Фигура 7. Иницииране на кумариновия радикал чрез координация **а**) през лактоновия пръстен; **б**) през заместителя.

Имайки предвид казаното до тук, ние допуснахме, че в етапа на иницииране могат да бъдат формирани „радикал тип А“ или „радикал тип В“ (**Схема 12**). От друга страна близкото разположение на заместителите, съдържащи свободна електронна двойка и наличието на метален комплекс, дава възможност за формиране на хелат в структурата на получения радикал. Следователно можем да очакваме и получаване на „радикали тип Б“ и „радикали тип Г“, които поради формиране на вътрешномолекулния хелатен комплекс ще са по-стабилни и според нас ще преобладават в преходното състояние.

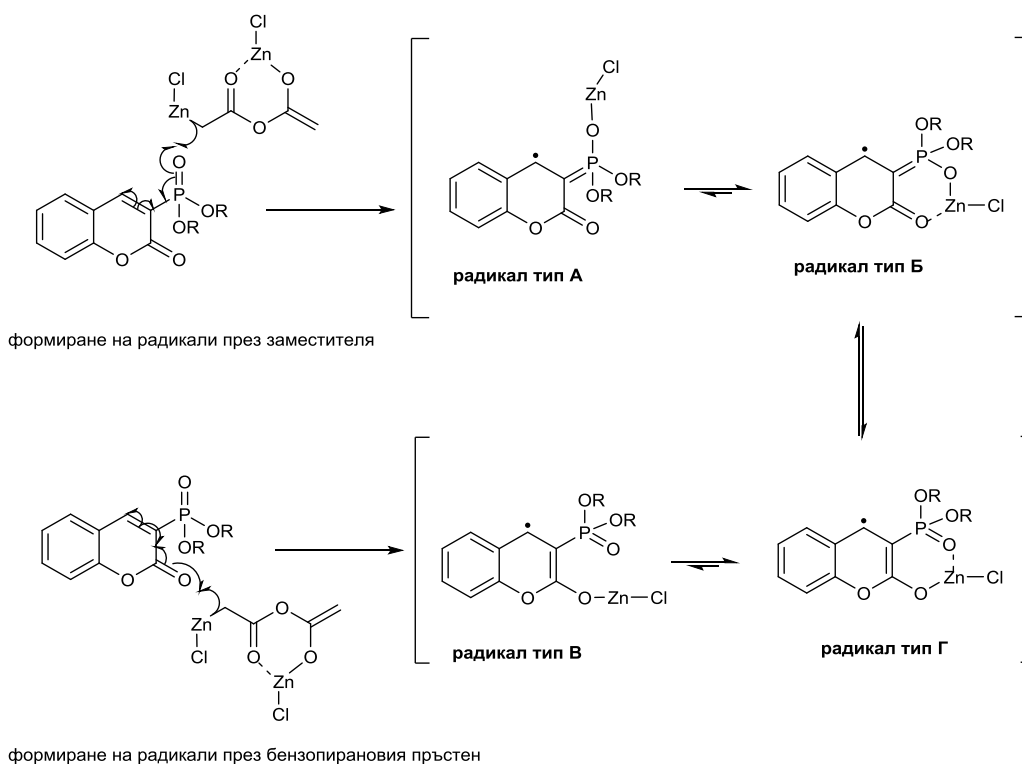


Схема 12. Формирание на кумаринови радикали, използвайки моделните съединения **1**.

При обсъждане на вероятния механизъм на протичане на взаимодействието, ние предположихме, че има два реакционни пътя, чрез които може да се обясни получаването на бисхроман **12**, илюстрирани на **Схема 13**. Първият реакционен път включва Михаелов-тип радикалово спрегнато присъединяване, а втория сдвояване на формираните радикали.

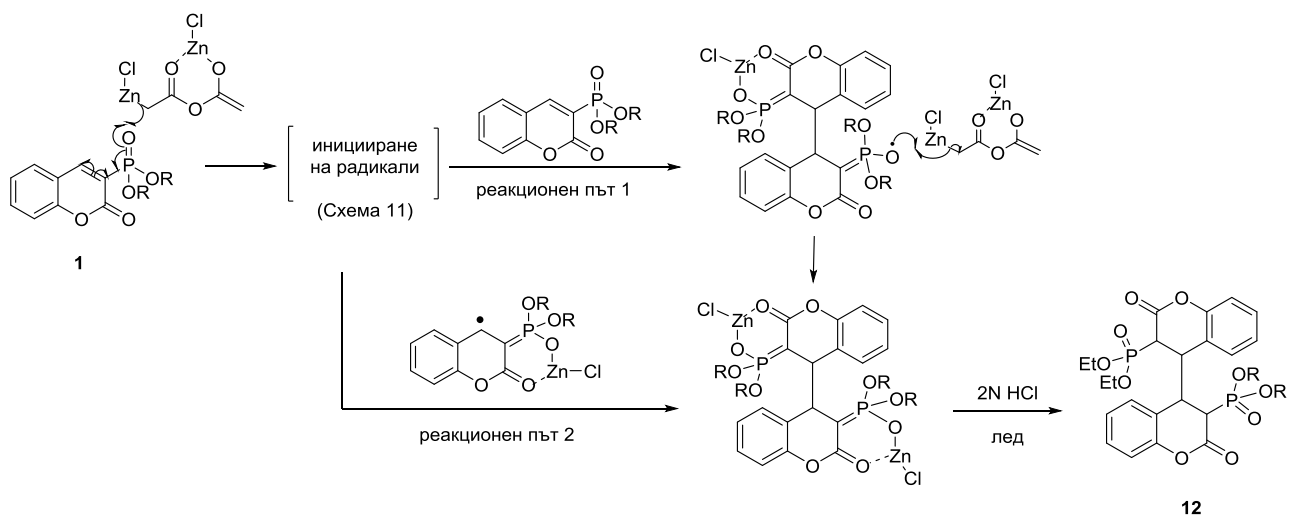


Схема 13. Предполагам механизъм за получаване на 3,3',4,4'-тетраhydro-3,3'-дизаместени-4,4'-бискумарини.

Първият предложен механизъм включва инициране на кумаринов радикал, които чрез 1,4-радикалово спрегнато присъединяване реагира с друга молекула кумарин, намираща се в реакционната смес, която все още не е претърпяла радикалова инициация. След изчерпване на изходното вещество, реакционната смес се разработва с разреден разтвор на солна киселина, при което се отстранява органометалното съединение и се получава продукта **12**. Но този продукт може да бъде получен и при сдвояване на формирания радикал с друг инициран в реакционната смес, както е показано при втория реакционен път.

За да разширим приложението на изучаваната реакция бяха проведени изследвания със серия от естери на кумарин-3-карбоксилната киселина **13а-в** (**Схема 14**). Реакциите бяха проведени в условията описани в **Метод А** и **Метод Б**, които дадоха по-добри резултати при 3-фосфонокумарина (**Таблица 8**). Проверено беше поведението на естерите и в условия на термично инициране, но при метиловия **13б** и фениловия **13в** естер реакция не протече, а при етиловия естер **13а** се получи сложна смес, от която не можахме да изолираме продукт.

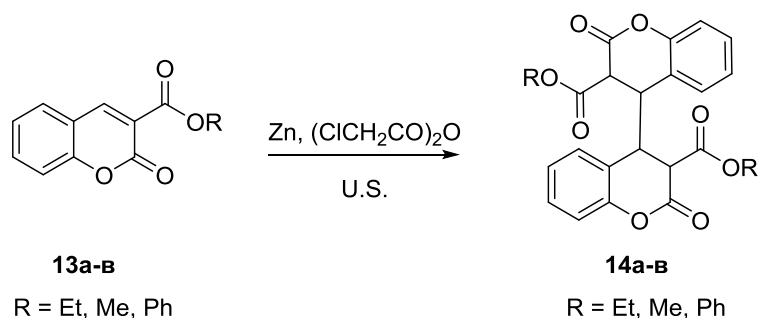


Схема 14. Хомодимеризация на естерите на кумарин-3-карбоксилната киселина **13а-в**.

Таблица 8. Хомодимеризация на алкил кумарин-3-карбоксилати **13а-в** при ултразвук.

Продукт	Заместител	Метод А		Метод Б	
		Реакционно време [минути]	Добив [%]	Реакционно време [минути]	Добив [%]
14а	COOEt	300	60	30	73
14б	COOMe	240	51	30	73
14в	COOPh	120	55	40	67

В **Таблица 8** са представени само реакционните времена и добиви при извършване на реакцията в ултразвук. От таблицата може да се види, че при провеждане на реакцията в условията на **Метод А** се наблюдава зависимост между ефективния обем на заместителя и времето, за което се провежда реакцията. Такава зависимост не се наблюдава при модифицираните условия в **Метод Б**, където реакционните времена за получаване на продуктите **14а-в** са съизмерими. Освен това при прилагане на **Метод Б** значително се повишават добивите на целевите продукти, което потвърждава предложената от нас хипотеза, че от изключително значение за протичане на хомодимеризацията е наличието на диорганоцинково съединение в реакционната смес.

Продължихме изследванията върху реакцията на хомодимеризация със серия от 3-ацилкумарини като за целта подбрахме 3-ацетил- **15а**, 3-бензоил- **15б**, 3-изобутирил- **15в** и 3-пиваноил-2*H*-хромен-2-он **15г** (**Схема 15**). Реакцията протече гладко при използване на условията на **Метод Б** и с отлични добиви бяха получени димерите **16а-г**. При прилагане на **Метод А** резултатите са доста противоречиви: с по-ниски добиви и слаба възпроизводимост се получи само димерите на кетоните **15в** и **15г** (**Таблица 9**).

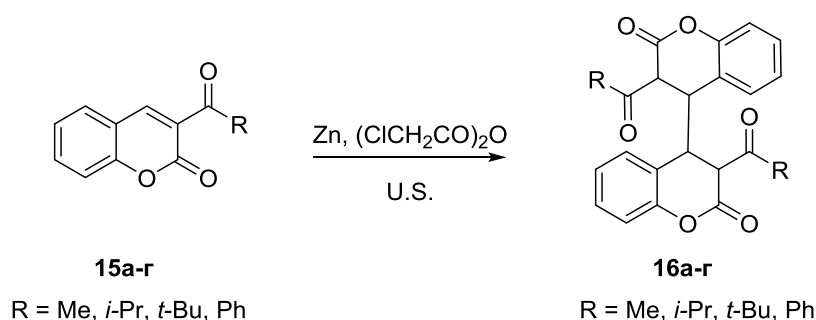


Схема 15. Получаване на димери **16а-г**.

Таблица 9. Взаимодействие на 3-ацилкумарини с хлороцетен анхидрид/цинк при облъчване с ултразвук.

Продукт	Заместител	Метод А		Метод Б	
		Реакционно време [минути]	Добив [%]	Реакционно време [минути]	Добив [%]
16а	COMe	180	Сложна смес	10	92 ^а
16б	COiPr	1020	Частично превръщане	15	86 ^а
16в	COtBu	390	71 ^а	180	92 ^а
16г	COPh	270	52	10	84

^а В ЯМР-спектрите са наблюдавани сигнали за няколко изомера

В реакцията с 3-ацетилкумарина **15a** беше получена сложна смес, факт който най-вероятно се дължи на стабилността на енолната му форма и невъзможността за инициране на кумаринов радикал. При взаимодействие с 3-бензоилкумарина **15g** не беше наблюдавано пълно превръщане на изходното вещество като беше невъзможно изолирането и охарактеризирането на отделните компоненти от реакционната смес.

Както може да се види от **Таблица 9** при ацилните производни на кумарина също се наблюдава зависимост от обема на заместителя и времето за изчерпване на изходното вещество **15**. Това още веднъж показва, че ефективния обем на заместителя в 3-та позиция влияе върху скоростта на инициране на радикала. Реакциите при кумарини съдържащи по-обемисти заместители като 3-фосфонокумарина **1a** и 3-пиваноил-2*H*-хромен-2-она **15b** протичат доста по-бавно в сравнение с ацилните производните **15a,б,г**.

Като продължение на изследванията ни върху изучаваната реакция на хомодимеризация бяха проведени реакции с 3-нитро **17** и 3-цианокумарин **18** (**Схема 16**). При провеждане на взаимодействието в условията на **Метод А**, след изчерпване на изходните вещества се получи сложна смеси, от които не успяхме да изолираме продукти на реакцията.

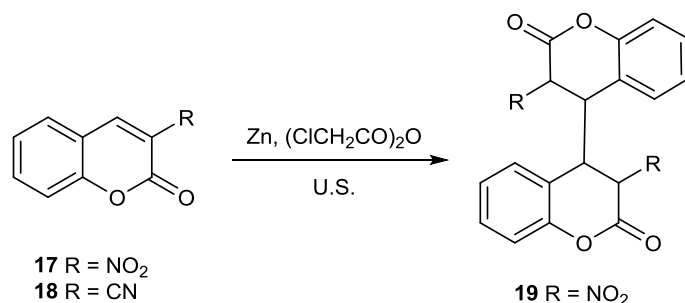


Схема 16. Получаване на димер **19**.

Таблица 10. Хомодимеризация на 3-нитро и 3-цианокумарини под действие на ултразвук.

Продукт	Заместител	Метод А		Метод Б	
		Реакционно време [минути]	Добив [%]	Реакционно време [минути]	Добив [%]
19	NO ₂	840	Сложна смес	90	45
20	CN	840	Сложна смес	270	Сложна смес

При провеждане на реакцията в оптимизираните условия (**Таблица 10**) беше изолиран и пречистен с помощта на колонна хроматография само димерния продукт **19** на 3-нитрокумарин **17**. При реакцията с 3-цианкумарин **18**, от реакционната смес не успяхме да изолираме и охарактеризираме чисти компонентите дори и след колонна хроматография.

Независимо, че реакциите на спрегнато присъединяване не са характерни за кумарини, съдържащи електронодонорни заместител в 3-та позиция, ние решихме да проверим дали това е в сила и при радикаловите реакции.

Неуспешни се оказаха опитите ни за термично или ултразвуково активиране на хомодимеризация при незаместен кумарин и кумарини, съдържащи електронодонорен заместител в 3-та позиция – 3-фенилкумарин **22** и N-(2-оксо-2H-хромен-3-ил)ацетамид **23**. Интересно е да се отбележи, че при тях не беше наблюдавана никаква промяна на изходното вещество, въпреки че в литературата са известни електрохимични методи за получаване на димера на 2-оксохромана **21**.

Получените резултати за незаместен кумарин и кумарини с електронодонорен заместител ни дадоха основание да се върнем отново и към обсъждане на вероятния реакционен механизъм на хомодимеризацията. Ако реакцията преминава през преходно състояние съдържащо радикал **тип В** (**Схема 17**), формиран чрез помощта на карбонилната група от бензопирановия пръстен, би трябвало да наблюдаваме продукти на димеризация и при наличие на електронодонорна група в пирановия пръстен, тъй като формирането на този радикал не е повлиян от заместителя в 3-та позиция.

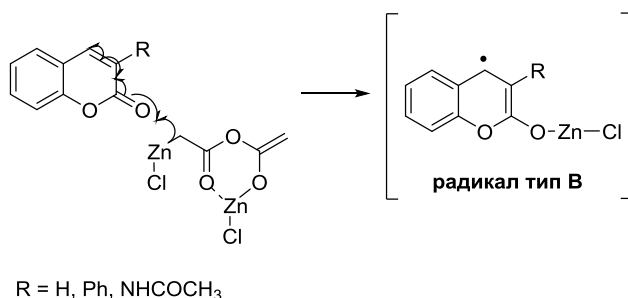


Схема 17. Вероятна структура на радикал **тип В** при кумарини **21-23**.

Ако такава реакция протичаше, най-вероятно продуктите от нейното осъществяване щяха да бъдат с по-нисък добив поради невъзможността за осъществяване на допълнителна

стабилизация чрез формиране на вътрешномолекулен хелатен комплекс – радикал **тип Г**. Липсата дори на следи от получаване на продукти от хомодимеризация ни дава основания да предположим, че по-вероятен се оказва механизъм на реакцията, предложен на **Схема 12** през радикал от **тип А**.

Анализирайки получените от нас резултати за реакцията на хомодимеризация на кумарин и неговите производни може да направим следното заключение: кумарини, чийто заместители в 3-то положение, притежават електронодонорни свойства не могат да встъпват в реакция на хомодимеризация в присъствие на цинк и хлороцетен анхидрид под действие на ултразвук, тъй като този процес протича само при кумарини притежаващи електронакцепторна група в 3-та позиция.

Следващият етап от изследванията ни върху реакцията на димеризация беше свързан с получаване на хетеродимери чрез провеждане на смесени реакции. Подбрахме три различни подхода за осъществяване на смесената реакция в оптимизираните от нас условия (**Метод Б**). Използвахме различни кумаринови системи, които се различават помежду си по време за инициране или образуване на радикали и способност на избрания кумарин да встъпва в реакция на хомодимеризация. Проведените реакции бяха следени чрез тънкослойна хроматография и ^1H ЯМР-спектри.

Най-напред беше проучено взаимодействието на 3-фосфонокумарин **1a** като кумаринова система, която може да участва в реакция на хомодимеризация, следователно може да формира кумаринов радикал като интермедиат, и 3-фенилкумарина **22** като система, която не може да образува димери (**Схема 18**).

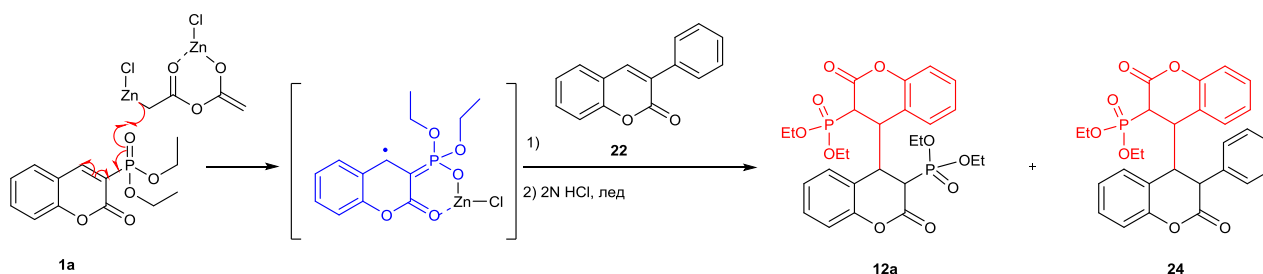


Схема 18. Реакция за получаване на хетеродимери между **1a** и **22**.

След формиране на кумариновия радикал в молекулата на 3-фосфонокумарина има две възможности за изчерпване на изходното вещество – чрез сдвояване на получените радикали (формиране на хомодимер) или чрез атака на радикала в неактивираната

молекула на 3-фенилкумарина (формиране на хетеродимер). Ако реакцията на димеризация протича като радикалово Михаелово присъединяване би трябвало да наблюдаваме получаване на хетеродимера **24**. Но след изчерпване на кумарина **1a** и разработване на реакцията беше установено с помощта на ЯМР-спектроскопия, че в суровата реакционна смес присъства само димера **12a** и нереагиралия 3-фенилкумарин **22**, наличие на хетеродимер не бе установено. Интересно е да се отбележи, че времето за изчерпване на изходното вещество **1a** в условията на смесена реакция и на хомодимеризация и едно и също – 180 мин. Това ни даде основание да предположим, че реакцията на димеризация най-вероятно преминава по реакционен път 2, сдвояване на радикали, а не през реакция на присъединяване.

За да сме сигурни в предположението си и за да изключим възможността, че подобреният от нас 3-фенилкумарин може да не е достатъчно добър акцептор за реакция на Михаел, решихме да проведем взаимодействието с друга кумаринова система. Спряхме на етиловия естер на кумарин-3-карбоксилната киселина **13a**, тъй като е известно, че е добър Михаелов акцептор в реакции на спрегнато присъединяване (**Схема 19**).

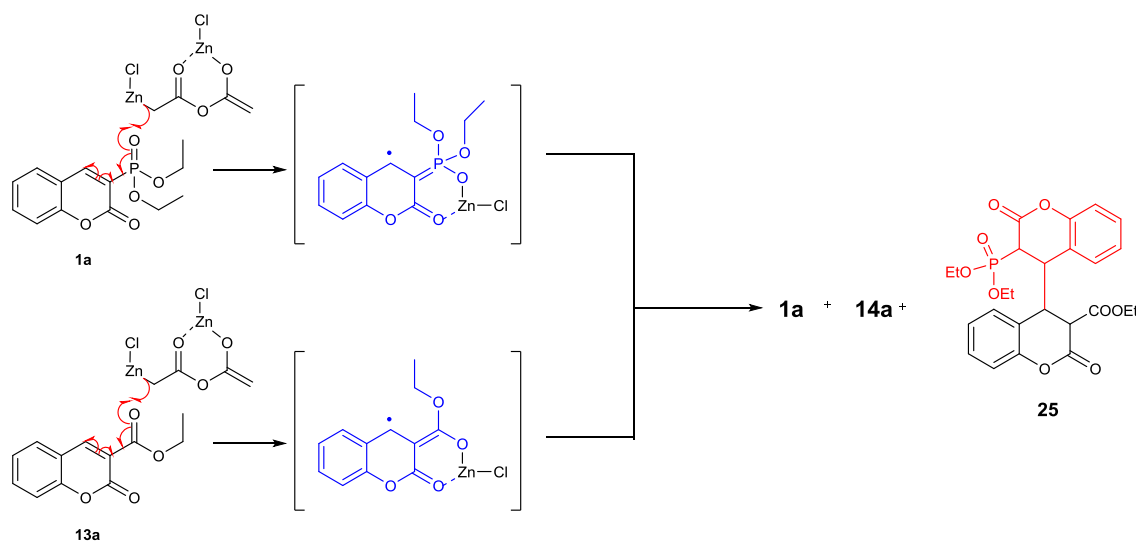


Схема 19. Възможност за хетеродимеризация между **1a** и **13a**.

Предположението ни беше, че при използване на два кумарина, които по отделно реагират в радикаловата реакция и са добри акцептори в реакцията на Михаел, в края на процеса може да получим три различни продукта – димера на **1a**, димера на **13a** и хетеродимера **25**. Проведеното взаимодействие протече за 40 минути с изчерпване на

изходното вещество **13a** и след разработване на реакцията в суровата смес беше установено само наличието на тетрахидроизомера на кумарин **13a** и нереагирал 3-фосфонокумарин.

На базата на тези резултати ние предположихме, че най-вероятно ключов етап за осъществяване на взаимодействието е времето за инициране на кумариновия радикал – поради по-бързото протичане на хомодимеризацията ние смятаме, че процесът на получаване на радикал от кумарин **13a** е значително по-бърз от колкото получаване на радикал от **1a**. По тази причина при смесената реакция се получава само димерния продукт на етиловия естер на кумарин-3-карбоксилната киселина **14a**. Обобщавайки получените резултати можем да твърдим, че реакцията протича по-скоро като сдвояване на радикали, а не като Михаелово присъединяване.

За да потвърдим дали скоростоопределящият етап за формиране на димери е скоростта за формиране на радикали от различните кумаринови системи, ние решихме да осъществим взаимодействие между кумарини, които реагират за аналогично време в изучаваната реакция – 3-ацетил кумарина **15a** и 3-бензоилкумарин **15r** (Схема 20). След приключване на реакция в реакционната смес, чрез тънкослойна хроматография и ЯМР-спектроскопия на суровата смес, беше установено наличието само на димерни системи **16a** и **16r**. Получаване на целевия хетеродимер **26** не беше доказано.

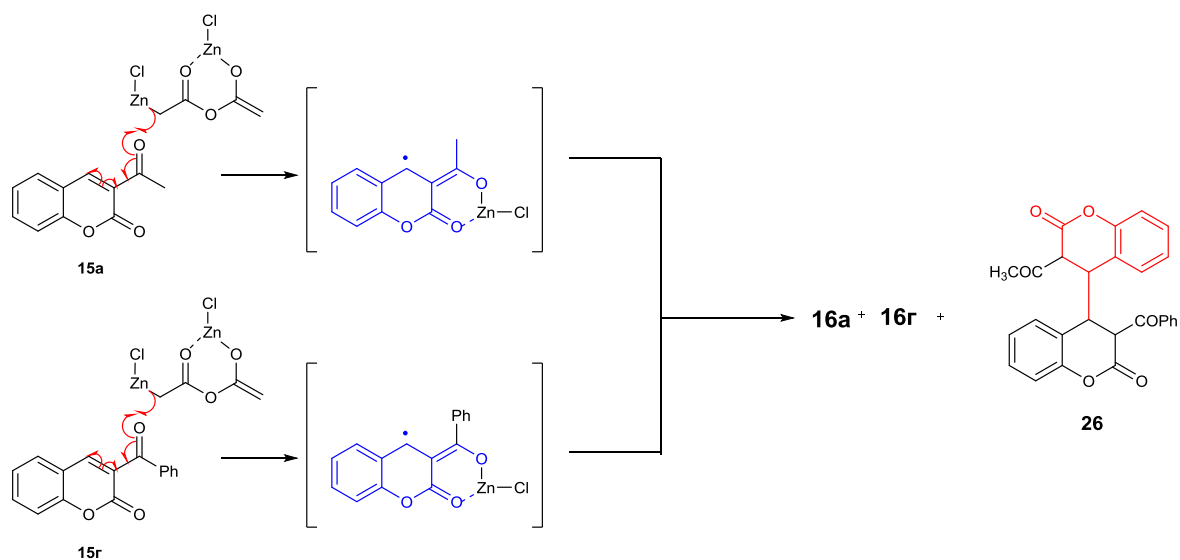


Схема 20. Реакция за получаване на хетеродимери между **15a** и **15r**.

Резултатите от проведените смесени реакции (Таблица 11), ни дават основание да предположим, че сдвояването на получените хоморадикали е благоприятствано от

ултразвуковото облъчване, тъй като може още на етапа на инициране на кумариновия радикал на повърхността на метала да се осъществи сдвояване на два от тях и по този начин да се изключи възможността за получаване на хетеродимери.

Таблица 11. Хетеродимеризация на кумаринови системи.

Смесени реакции	Реакционно време [min]	Продукти
1a : 22	180	12a : 22
1a : 13a	40	1a : 14a
15a : 15г	10	16a : 16г

2.2. Структурно охарактеризиране на получените димери

Структурното охарактеризиране на получените димерни системи беше направено с помощта на едномерни и двумерни ЯМР-спектри. Общият анализ на получените резултати характеризира 3,3',4,4'-тетрахидро-3,3'-дизаместените-4,4'-бискумарини като симетрични структури, в които двата 3,4-дихидрокумаринови пръстена са насочени в противоположни посоки, най-често *анти*-разположение спрямо C₄-C₄' връзката. Това е в съгласие с литературни данни за описаните до момента димерни 4,4'-бис-2-оксохроманови системи, които също са охарактеризирани като симетрични молекули.

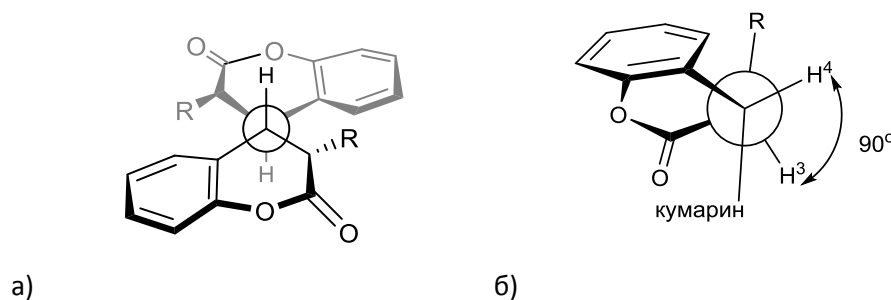
Поради наличието на четири стереогенни центъра в структурите на получените димерни системи – **12a-б**, **14a-в**, **16a-г** и **19**, може да се предположи, че крайните продукти ще са смеси от стереоизомери (**Таблица 12**). Оказа се, че получените чрез хомодимеризация на диалкилфосфоестерите и естерите на кумарин-3-карбоксилната киселина тетрахидробискумарините **12a-б** и **14a-в**, се изолират като единствени изомери.

Таблица 12. Химични отмествания и константи на спин-спиново взаимодействие за протони H₃ и H₄ при фосфоновите естери и естерите на кумарин-3-карбоксилната киселина.

Заместител	H ₃ , δ [ppm]	² J _{PH3} [Hz]	H ₄ , δ [ppm]	³ J _{PH4} [Hz]
P(O)(OEt)₂	4,53	28,3	3,95	15
P(O)(OMe)₂	3,52	26,5	3,56	13,1
COOEt	3,78	-	3,29	-
COOMe	3,82	-	3,29	-
COOPh	4,07	-	3,49	-

Двата характеристични пика за съответните протони в позиция 3 и 4, за всички получени тетрахидробискумарини, бяха потвърдени с помощта на двумерни ЯМР-техники – HMBC и NOESY. В NOESY спектрите се наблюдава взаимодействие между H_5/H_5' от единия бензопиранов пръстен с H_3'/H_3 , както и протони от заместителя в трета позиция. Друга регистрирана корелация е тази между H_5 и H_4 протоните от един от 2-оксохромановите фрагменти. Това са част от данните потвърждаващи, че димерните структури се получават и изолират като *мезо*-форма, при това като *анти*-конформер.

В ^1H -ЯМР-спектрите на вещества **14a-v**, сигналите за протони H_3 и H_4 са синглети без измерими спин-спинови константи. Този резултат показва, че двете ядра са разположени едно спрямо друго така, че спин-спиновото взаимодействие между протоните да е много малко, със стойности по-малки от 0.9 Hz. Липсата на спин-спиново взаимодействие предполага торзионен ъгъл между H_3-H_4 и $H_3'-H_4'$ близък до 90° , което определя и антиперипланарно разположение на обемистите заместители около връзката C_3-C_4 . Взаимното разположение на кумариновите фрагменти е представено на **Фигура 8a**. Аналогично разположение на заместителите при C_3-C_4 връзката (**Фигура 8б**) беше наблюдавано и при продуктите на спрегнато присъединяване на органометални съединения към 3-заместени кумарини **5-10**, проведени в условия на ултразвуково облъчване.

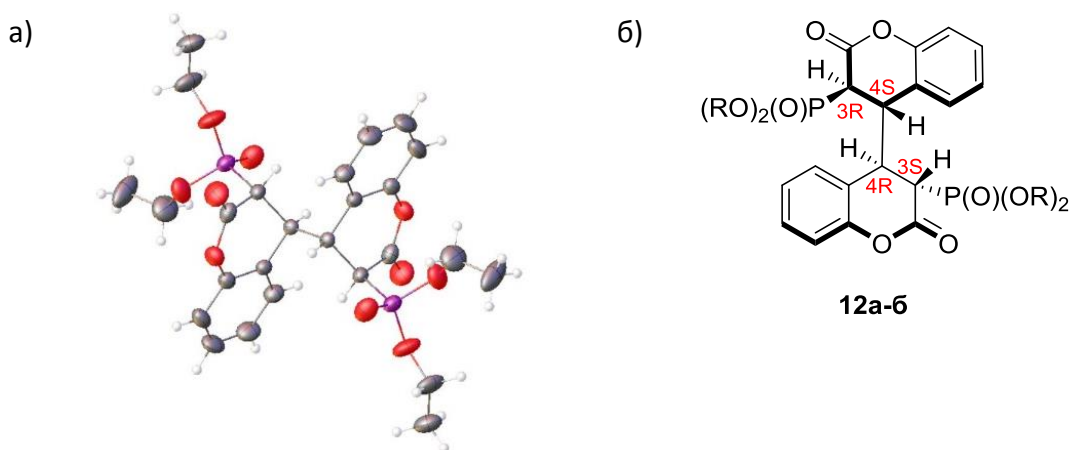


Фигура 8. Структура на тетрахроизомерите определена от ЯМР-спектрални данни с **а)** конформационен анализ по връзка C_4-C_4' ; **б)** конформационен анализ по връзка C_3-C_4 .

За разлика от всички протонни ЯМР-спектри, в съединения **12a-б** сигналите за протоните H_3 и H_4 са дублети. Ясно се регистрира фосфор-протонното взаимодействие през две и три връзки.

Определената въз основа на ЯМР-спектри структура беше потвърдена чрез рентгеноструктурен анализ на съединение **12a** (**Фигура 9a**). В съгласие са и стойностите

определени за торзионния ъгъл $H_4-C_4-C_4'-H_4'$ от рентгеноструктурния анализ за съединение **12a** – 180° , както и диедричния ъгъл $H_3-C_3-C_4-H_4$ е -73.35° , което убедително подкрепя направените предположения за конформацията на получените продукти. Интересен е фактът, че при сравняване на торзионния ъгъл между H_3 и H_4 в съединения **12a** и **5** те са много близки до 73° , което е още едно доказателство за структура с аксиално разположени обемисти заместители при бисоксохромановия скелет, както беше наблюдавано и в продуктите на 1,4-спегнато присъединяване на органометални съединения към 3-фосфонокумарина **1a**.

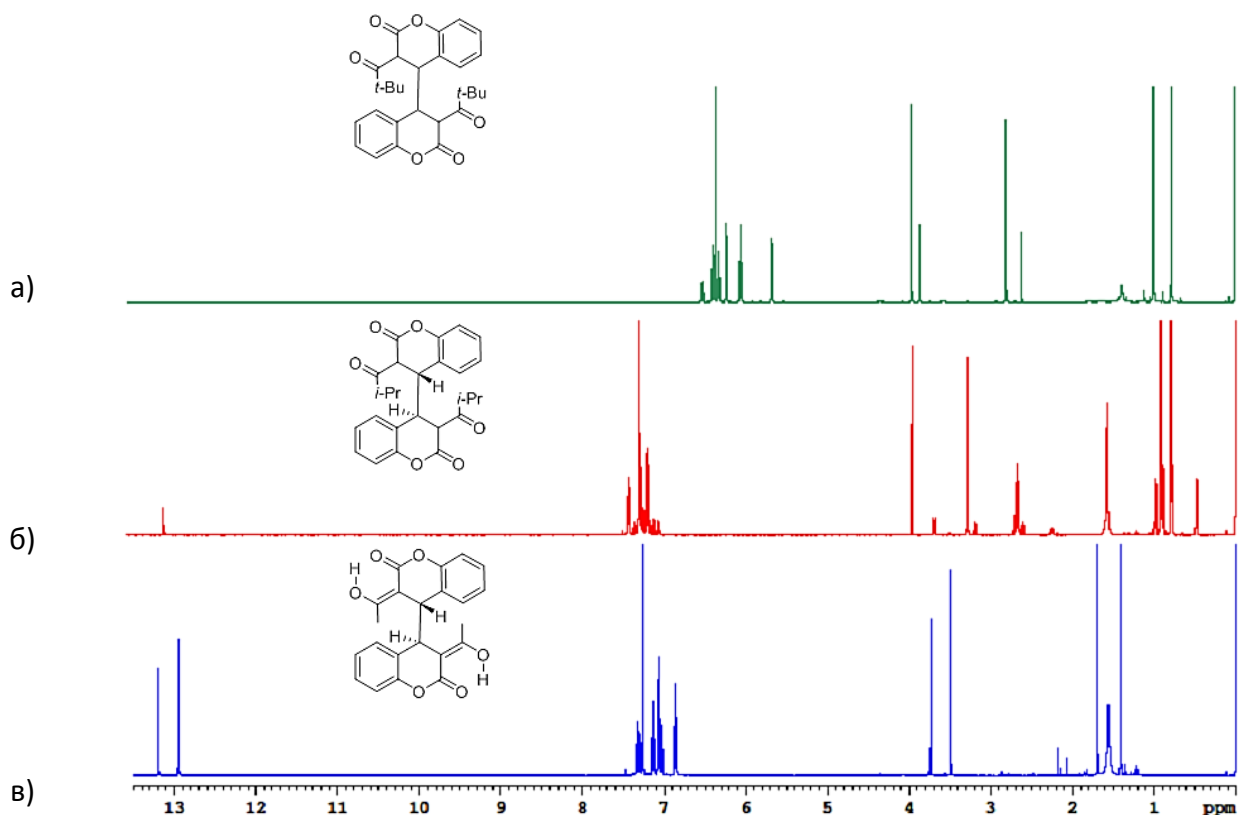


Фигура 9. а) Кристална структура на съединение (представяне чрез ORTEP – термични елипсоиди 40%) **12a**; б) абсолютната конфигурация на продукт **12a-б**.

На базата на получените резултати можем да направим заключение, че основният изомер, които се формира и изолира в изучаваните реакционни условия е (3R,3'S,4S,4'R)-стереоизомерът или *мезо*-формата на димерния продукт **12a-б**, при който наличието на елементи на симетрия намалява броя на получаващите се в хода на реакцията изомери. Допълнителен фактор за наблюдаваната стереоселективност при хомодимеризацията може да се дължи и на стеричното пречене на заместителя в 3-та позиция в пирановия пръстен.

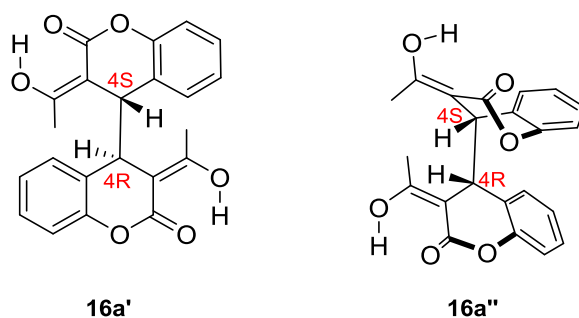
Различна стереоселективност беше наблюдавана при включване в реакцията на 3-ацетил- и 3-*изо*-пропилкумарин. Анализът на ЯМР-спектралните данни за продуктите **16a** и **16b** показва, наличието на сигнали за два тетрахидробискумаринови изомера, които могат да съществуват и като енолни форми по карбонилната кето-група. Подобна тенденция за формиране на енолни форми при продукти на 3-ацетилкумарина е наблюдавано, както от нас, така и от други изследователи.

В протонния спектър на реакционна смес, получена при димеризация на **15a**, представена на **Фигура 10в**, е установено присъствието на два изомера **16a'** и **16a''** в съотношение 1:0.65, в енолните им форми (**Фигура 10**).



Фигура 10. Протонни спектри на реакционни смеси за съединения **16a**, **16b** и **16v**.

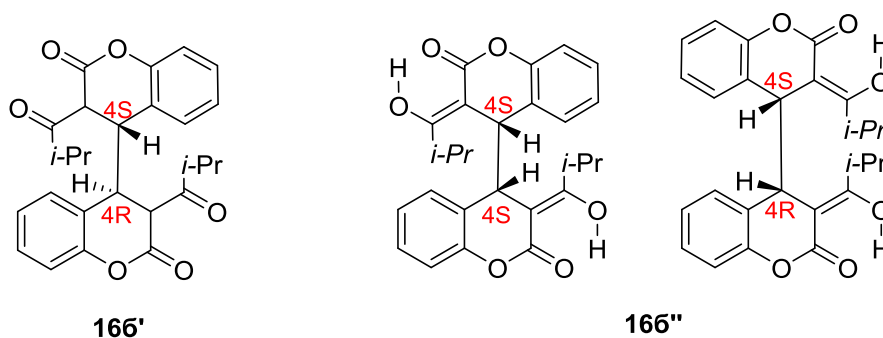
Най-вероятно присъствието на двата диастереомера **16a'** и **16a''** е резултат от стерично пречене, дължащо се на заместителя в трета позиция и конформацията на пирановия пръстен. По-стабилната енолна форма на съединението предполага планарна структура за двата хроманови пръстена. Свързването, най-вероятно като радикали, на два кумаринови фрагмента води до формиране на плоска структура при бискумарина **16a**.



Фигура 11. Двата възможни диастереомера на тетраhydroбискумарин **16a**.

При възможност за атака на пирановите пръстени от двете лица на получения интермедиат се формират две изомера **16a'** и **16a''** (Фигура 11), при които има елементи на симетрия, тъй като протоните H_4 и H_4' в направените ЯМР-изследвания са синглети.

Процесът на хомодимеризация на кумарина **156** протича с образуване на три стереоизомера, съответно в кето-форма **166'** и енолни-форми **166''** (Фигура 12). Изомерите са наблюдавани в протонния спектър на реакционна смес, представен на Фигура 106, и тяхното съотношение е 1:0.4. Сравнявайки химичните отмествания на сигналите за протони H_3 и H_4 с тези на предходните димери заключихме, че основният изомер **166'** е представен от *анти*-конформерът. За изомерите в енолна-форма **166''** могат да се предположат *анти*- и *син*-форма.



Фигура 12. Двата възможни диастереомера на тетрахидробискумарин **166**.

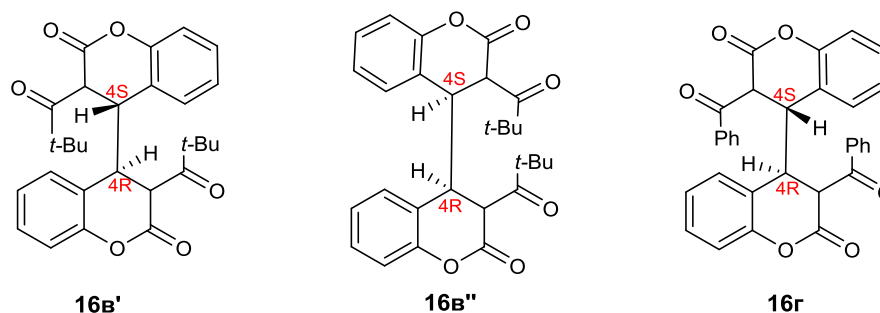
В спектрите на енолните форми **166''** H_4 и H_4' протоните имат различни химични отмествания в сравнение с тези при кето-формата **166'**. Освен това сигналите им са дублети с константа на спин-спиново взаимодействие $J = 9.3$ и 6.9 Hz. Пълно охарактеризиране на съединения **166''** не е направено, тъй като се получават в малко количество и не могат да се разделят колонно-хроматографски.

Химичните отмествания за H_4/H_4'' и протонът от ОН групата за изомерите **166''** са определени от спектри на сурова реакционна смес и са представени в Таблица 13. Двете тавтомерни форми имат различни R_f стойности при прилагане на тънкослойна хроматография. Въпреки това кето- и енолната форма на **166** не могат да бъдат изолирани самостоятелно поради равновесието между едната и другата форми при използване на колонна хроматография. Само *мезо*-изомерът **166'** може да бъде изолиран след разработване на реакционната смес.

Таблица 13. Химични отмествания и константи на спин-спиново взаимодействие за протони H_3 и H_4 при димери **16а-г**.

Заместител	Съединение	H_3 , δ [ppm]	H_4 , δ [ppm]	$=C(R)OH$ [ppm]	H_4 , δ [ppm]	H_4' , δ [ppm]	$=C(R)OH$ [ppm]
COMe	16а'/16а''	-	3.49	12.95	3.73		13.19
COi-Pr	16б'/16б''	3.64	3.26		3.17	3.66	13.05
					3.36	3.90	13.34
COt-Bu	16в'	4.52	3.19				
COt-Bu	16в''	4.41	2.97				
COPh	16г	7.67	7.83				

Тетрахидробискумаринът **16в** (Фигура 13) е охарактеризиран като смес от два изомера в съотношение 1:1,1. Съотношението е определено от протонен ЯМР-спектър на сурова реакционна смес. При вариране на използваните разтворители двете вещества **16в'** и **16в''** кристализират с минимален примес от другият изомер. Сравнявайки данните от протонните спектри за съединения **16а**, **16б** и **16в** може да направим предположение, че двата изомера **16в'** и **16в''** трябва да са изомери по отношение на взаимното разположение на кумариновите фрагменти по връзката C_4-C_4' . Направените допълнителни ЯМР-изследвания за динамични процеси при **16в** не показаха наличие на такива. Причината може да е малкият интервал на промяна на температурата, който използвахме – 20 до 55°C. Ако двата изомера са атропизомери, различия биха се наблюдавали при снимане на спектри при по-високи температури или по-силни магнитни полета. За момента нямаме техническа възможност да направим подобно изследване. Предвиждат се използване на хетерокорелации през повече от две връзки при изследваните системи.

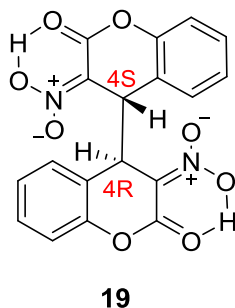


Фигура 13. Химични структури на тетрахидробискумарини **16в'**, **16в''** и **16г**.

От протонния ЯМР-спектър за димерния продукт **16г** може да се заключи, че единствения изолиран изомер е в мезо-форма. За разлика от другите тетрахидро-

бискумарини **16g** се характеризира с малка разтворимост в повечето органични разтворители. Интересно е да се отбележи, че химичните отнасяния (**Таблица 13**) за протони H_3 и H_4 са отместени към по-висока честота за разлика от тези на другите димерни продукти. Това отместване най-вероятно се дължи на магнитната анизотропия на карбонилната група, която не участва във формиране на енолни-форми.

При провеждане на хомодимеризация на 3-нитрокумарин **17** по **Метод Б** целевият продукт **19** беше изолиран след колонна хроматография и охарактеризиран като *аци*-енолна форма представена на **Фигура 14**. Подобни тавтомерни форми на нитросъединенията не са често срещани в литературата и/или не се регистрират често със спектроскопски методи. В предни изследвания в групата подобни форми са били наблюдавани в продукти на 1,4-спрегнато присъединяване на нитрометан към 3-нитрокумарин, като в разтвор са били наблюдавани нитро- и *аци*-нитро-форми на крайните продукти. При съединение **19** разположението на заместителите около връзката C_3-C_4 имат подобна конфигурация и не е изненадващо да се наблюдава формиране на енолна структура. Също така възможността за формиране на водородна връзка между *аци*-формата на нитро групата и карбонилната група от лактоновия пръстен допълнително стабилизира посочената конфигурация (**Фигура 14**).

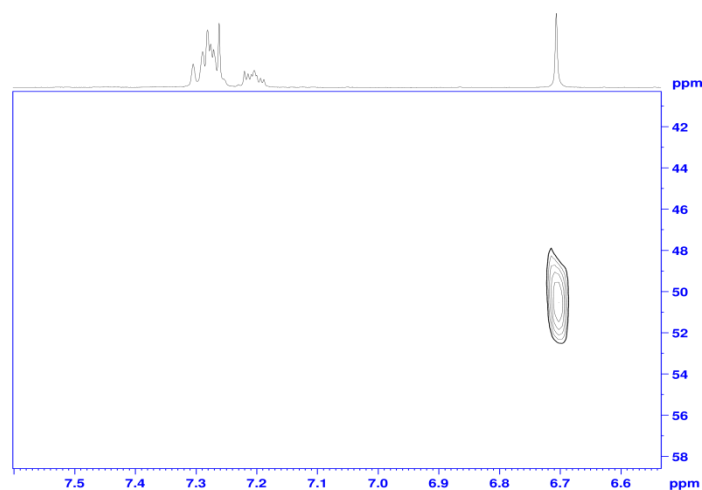


Фигура 14. *Аци*-форма на тетрахидробискумарина **19**.

В NOESY спектъра на съединение **19** се наблюдава обмен между сигналите при 1,66 и 4.24 ppm, което е указание за участието на H_3 протона във формирането на енолна форма.

Друг интересен факт е анизотропния ефект, който нитро групата оказва върху химичното отместване на протона в позиция 4. Сигналът се отмества към по-високи честоти – 6.71 ppm. При сравнение на химичните отмествания на C_3 и C_4 от ^{13}C ЯМР-спектрите за съединение **19** с енолните форми на веществата **16a''** и **16b''** се наблюдава отместване на сигналите към по-високи честоти – съответно от 46 до 110.9 ppm и 92 до 131 ppm. За да

потвърдим предложената от нас структура за димерния продукт **19** и да определим химичното отместване на азотния атом от аци-формата беше използвана ^1H - ^{15}N HMBC корелация (**Фигура 15**). Азотните ядра в структурата на нитрогрупата имат химично отместване над 300 ppm, докато в двумерният спектър се регистрира сигнал при 50.474 ppm и далечно спин-спиново взаимодействие между ядрото на азотния атом и H_4 протонът (**Фигура 15**).



Фигура 15. ^1H - ^{15}N HMBC спектър на **19**.

Обобщение на резултатите и приноси

Изучена е реакцията на диетилен 2-оксо-2*H*-1-бензопиран-3-фосфонат с органометални съединения при нагряване и при облъчване с ултразвук като е установено, че:

1. При нагряване реакцията с органомгнезиеви реагенти (етилмагнезиев бромид, *изо*-пропилмагнезиев бромид, *n*-пропилмагнезиев бромид и бензилмагнезиев хлорид) протича лесно като 1,4-присъединяване – изолирани са съответните продукти с добиви вариращи от 38 до 78%. Като недостатък на метода трябва да се отбележи липсата на възпроизводимост на резултатите. При използване на хлормagneзиевата сол на *трет*-бутилацетат добивите на продукта варират от 40 до 78%, а при бензилмагнезиев хлорид съответно от 15 до 38%.
2. При облъчване с ултразвук реакциите на органомagneзиевите реагенти протичат значително по-гладко, като възпроизводимостта на получените резултати е повишена – средно статистическо отклонение за добивите 0.8-1.5%. Наблюдавано е пълно превръщане на изходното вещество, като добивите на продуктите са в интервала от 53-94%.
3. Много добри резултати се получават с използване на ултразвук и при взаимодействието на етиловия естер на бромоецетната киселина с диетилен 3-фосфонокумарин в условия на реакцията на Реформатски – с добив 85% е изолиран етилен 2-(3-(диетоксифосфорил)-2-оксохроман-4-ил)ацетат.
4. При провеждане на реакция на диетиловия естер на 2-оксо-2*H*-1-бензопиран-3-фосфоновата киселина с хлороецетен анхидрид в присъствие на метален цинк под действие на ултразвук, вместо очаквания присъединителен продукт е изолиран и охарактеризиран димерът тетраетил(2,2'-диоксо-[4,4'-бихроман]-3,3'-диил)бис-фосфонат от директно свързани при четвъртия въглероден атом два еднакви кумаринови фрагмента.
5. Разработен е нов удобен метод за димеризация на 3-заместени кумарини с използването на ултразвуково лъчение, при който се постига увеличаване скоростта и добива на реакцията, в сравнение с описаните в литературата. Добивите на

продуктите варират в интервала от 45 до 92% и се наблюдава зависимост между ефективния обем на заместителя и времето, за което се провежда реакцията.

6. Реакция на хомодимеризация в условия на ултразвук в присъствие на цинк и хлороцетен анхидрид, е приложима само при кумарини с електронакцепторна група в 3-та позиция. Незаместен кумарин и кумарини, чиито заместители в 3-то положение, притежават електронодонорни свойства не търпят промяна.
7. Установено е, че в условията на метода не протича хетеродимеризация, получава се хомодимер на по-реакционноспособния изходен кумарин.
8. На базата на получените резултати е направено предположение за механизма на реакцията на димеризация – реакцията протича по-скоро като сдвояване на радикали, а не като Михаелово присъединяване. Сдвояването на получените хоморадикали се благоприятства от облъчване с ултразвук, т.к. е възможно още на етапа на инициране на кумариновите радикали на повърхността на метала, два от тях да се сдвоят.
9. В резултат на проведените изследвания са изолирани и охарактеризирани 11 нови, неописани в литературата вещества.
10. Структурата на новосинтезираните вещества е потвърдена с помощта на спектрални и аналитични данни – ИЧ, ^1H , ^{13}C , ^{31}P -ЯМР спектри, маспектрометрия с висока разделителна способност, елементен анализ, а за вещества **5** и **12a** и с рентгеноструктурен анализ.

Публикации включени в дисертационния труд:

1. Koleva, A. I.; Petkova, N. I.; Nikolova, R. D. „*Ultrasound-Assisted Conjugate Addition of Organometallic Reagents to 3-Diethylphosphonocoumarin*“ *Synlett* **2016**, *27*, 2676–2680; Q-2, If 2.07 (2016).
2. Koleva, A. I.; Petkova, N. I.; Nikolova, R. D. „*Ultrasound-assisted metal-mediated method for the formation of tetrahydro-3,30-disubstituted biscoumarins*“ *Molecules* **2018**, *23*, 2810; Q-1, If 3.06 (2018).

Забелязани цитати:

1. Kedzia, J.; Bartosik, T.; Drogosz, J.; Janecka, A.; Krajewska, U.; Janecki, T. „*Synthesis and Cytotoxic Evaluation of 3-Methylidenechroman-4-ones*“ *Molecules* **2019**, *24*, 1868. (SCOPUS)
2. Pięta, M.; Kędzia, J.; Kowalczyk, D.; Wojciechowski, J.; Wolf, W. M.; Janecki, T. „*Enantioselective synthesis of 5-methylidenedihydrouracils as potential anticancer agents*“ *Tetrahedron* **2019**, *75*, 2495. (SCOPUS)
3. Bałczewski, P.; Bodzioch, A. „*Quinquevalent phosphorus acids*“ *Organophosphorus Chemistry* **2018**, *47*, 212. (SCOPUS)
4. Pięta, M.; Kędzia, J.; Wojciechowski, J.; Janecki, T. „*Asymmetric synthesis of 1,4-disubstituted 3-methylidenedihydroquinolin-2(1H)-ones*“ *Tetrahedron Asymmetry* **2017**, *28*, 567. (SCOPUS)