

## РЕЦЕНЗИЯ

от проф. дхн Соня Върбанова Илиева,

Факултет по химия и фармация, СУ „Св. Кл. Охридски“

на дисертационен труд за присъждане на образователната и научна степен

'Доктор'

професионално направление 4.2. Химически науки (Органична химия)

**Автор:** Кристина Боянова Симеонова

**Тема:** *Квантовохимично и експериментално изследване на реакционните механизми при кумарини*

**Научни ръководители:** проф. д-р Петко Петков и проф. д-р Росица Николова

### *Общо описание на представените материали*

Авторът на дисертационния труд Кристина Боянова Симеонова е редовен докторант към катедра Органична химия и фармакогнозия, Факултет по химия и фармация, СУ „Св. Климент Охридски, зачислена със заповед No РД-20-526/19.02.2021, считано от 01.03.2021, с научни ръководители проф. д-р Петко Петков и проф. д-р Росица Николова. Кристина Симеонова е отчислена с право на защита, считано от 01.03.2024 г. Докторантката е положила успешно с Отличен изпит по специалността, две специализиращи дисциплини и изпит по езикова подготовка.

Кристина Симеонова е завършила висше образование в СУ „Св. Кл. Охридски“, Факултет по химия и фармация като Бакалавър по Компютърна химия (2019) и Магистър по специалност Съвременни методи за синтез и анализ на органични съединения (2020), след което (2021) е зачислена за докторант във ФХФ. Научната работа на Кристина в областта на Теоретичната химия започва още по време на следването ѝ като кръжочник на проф. Петков. Осъществила е две научни визити като студент – изследовател в Лайпциг, Германия. От април 2021 е асистент във ФХФ, катедра ОХФ.

Представените от Кристина Симеонова материали са в съответствие със Закона за развитие на академичния състав в Република България (ЗРАСРБ) и Правилника за прилагането му и отговарят на критериите за придобиване на научната и образователна степен „доктор“. За периода 2021-2025 К. Симеонова има (съавтор е на) 6 публикации в авторитетни международни списания с импакт фактор, отбелязани са 131 цитирания в научната литература и h индекс 3 (по Scopus, без самоцитати). Смятам, че тези наукометрични показатели са забележителни за докторант. Отвъд цифрите, публикуваните статии показват, че Кристина е работила не само по темата на дисертационния труд, а и в други научни области - охарактеризиране на зеолити и порести материали, MOFs, теоретични методи за анализ на тези материали.

Доказателство за това е и представения в автобиографията набор от химичен софтуер, с който Кристина е работила.

В дисертацията са включени **две статии**, публикувани в *Molecules* (IF 4.6, квантил Q1). От необходимите 30 точки по показатели Г на минималните национални изисквания, докторантката е постигнала **50** точки. Освен това, в справката докторантката е представила допълнително **75** точки по показатели Ж (h индекс и участие в научни проекти). **Следователно минималните критерии за научна степен Доктор са покрити и надвишени.**

Дисертационният труд на Кристина Симеонова е посветен на изследвания на реакционната способност на кумаринови производни и механизма на реакцията на хомодимеризация на 3-ацетилкумарини чрез експериментални и теоретични подходи. Комбинирането на теория и експеримент е дало възможност за отчитане на различни фактори, определящи химичното взаимодействие, скоростта и механизма на реакция, формирането на интермедиати и продукти, добива на желания продукт. Темата на дисертацията е актуална и особено интересна от научна гледна точка, т.к. е свързана с оформянето на модели, комбиниращи експериментални и теоретични параметри за изясняване на процеси, водещи до получаване на хетероциклени съединения, притежаващи биологична активност и интересни оптични свойства, което определя и тяхната приложна значимост.

Научните резултати по дисертацията са представени от Кристина Симеонова на 6 научни форума в страната и чужбина- 4 доклади и 2 постерни съобщения.

#### ***Дисертационен труд - научни приноси***

Дисертационният труд (207 стр.) се състои от следните основни части: Увод, в края на който са дефинирани цели и задачи на изследванията; Литературен обзор (95 стр.), след който е формулиран Изчислителен протокол; Резултати и обсъждане (90 стр.) на експерименталните и теоретични изследвания. Включва 58 фигури и 52 таблици. В края на дисертацията са описани експерименталните процедури и са формулирани основните изводи от проведените изследвания.

**Литературният обзор** на дисертационния труд е структуриран в три части. Първата обхваща квантовохимични изследвания, свързани със структурата и свойствата на кумариновите производни. Във втората част са разгледани процесите на образуване на кумаринови хомодимери и възможните механизми на хомодимеризация. Реакцията за получаване на дихидродимери на кумарини и в частност бис-4,4'-дихидрокумарини чрез електрохимична редукция и ултразвуково инициране е изучена обшрно и публикуваните в литературата изследвания са отразени обстойно в тази част на литературния обзор. Третата част представя изключително подробно теоретичните квантовохимични подходи за структурно и енергетично

охарактеризиране на молекулни системи, като се започва от фундаментални сили, класическа и квантова механика, уравнение на Шрьодингер и основни приближения при решаването му, пост-Хартри-Фок методи, Теорията на функционала на плътността (подходът приложен в изследванията по дисертационния труд), видове функционали, приложение на квантовохимични изчисления за моделиране на химични взаимодействия. Изчерпателният литературен обзор, представен в дисертацията, свидетелства за това, че дисертантът познава много добре състоянието на проблема и оценява творчески литературния материал по темата на дисертацията.

**Основната цел** на дисертационния труд е експериментално и теоретично да се изследва механизма на формиране на хомодимери на 3-ацетилкумарин и негови производни.

Първата част от главата **Резултати и обсъждане** е посветена на експериментално проучване и получаване на хомодимерни продукти на 3-ацетилкумарин и 3-фосфонокумарин. Дискутирани са резултати, както от предходни изследвания в Лабораторията по органичен синтез и ЯМР спектроскопия, така и експерименти с участие на докторанта. Проведени са експерименти на хомодимеризация на 3-ацетилкумарин в различни условия – в присъствие на различни двойки метал/метална сол с вариране на количествата, реакционното време, разтворителя. На база на получените резултати е направен извода, че най-благоприятните условия за реакцията на хомодимеризация на 3-ацетилкумарин са в присъствие на  $Zn/Zn(OAc)_2$  и разтворител THF, съотношение 3-ацетилкумарин: $Zn = 1:4$  и 3-ацетилкумарин: $Zn(OAc)_2 = 1:3$ . Тези оптимизирани условия са приложени при хомодимеризация на серия заместени 3-ацетилкумарини (Табл. 29). Въз основа на получените резултати е изказано предположението, че *“7-заместени кумарини, притежаващи електрон-донорни групи в лактоновия пръстен, не участват в реакции на димеризация”, стр. 112*. Моля за пояснение – въз основа на кои експериментални резултати е направено предположението. За потвърждаване на тази хипотеза са проведени експерименти с производни на 3-фосфонокумарин – *стр. 112 „...бяха избрани 3-заместени производни като 6-бромо, 6-метокси и 7-метокси 3-фосфонокумарини“*. Моля за пояснение за кои 3-заместени производни става въпрос. Тук номерацията на съединенията става по-неясна: например на стр. 112 и 113 се дискутират кумарини К-3б-г и К-3а-г, които не са представени на схемите 24 и 25. В текста на стр. 114 се дискутира метод Ж-2, Табл. 30, но в Табл. 30 такъв метод не съществува. Забележка: Тъй като са изследвани доста съединения и са варирани различни условия, номерацията на кумарините и методите е доста усложнена. Представянето на обобщено описание на кумариновите производни и методите/условията за провеждане на реакцията в една страница би улеснило значително читателя.

С цел по-задълбочено изследване и изясняване на реакционния механизъм на хомодимеризация на кумарини са проведени квантово-химични изчисления, които са представени и анализирани във втората част на раздела Резултати и обсъждане и включват дискусия на получените теоретични резултати за (i) *структурата на потенциални интермедиати*; (ii) *активиращ ефект на разтворителя*; (iii) *радикалов и йонен механизъм на хомодимеризация на 3-ацетилкумарин*; (iv) *реакционен механизъм при производни на 3-ацетилкумарин*. Квантовохимичните изчисления са проведени на ниво B3LYP/6-311++G\*\* (LANL2DZ за Cu и Zn), приложен е имплицитен модел РСМ за отчитане на разтворителя тетраhydroфуран, с програмен пакет Gaussian16.

(i) Разгледаните пътища за процеса на хомодимеризация са охарактеризирани чрез анализ на възможни интермедиати и тяхната стабилност като връзката между интермедиатите не е осъществена чрез преходни състояния, а е изследвана чрез изчислителната процедура PES Scan. Във връзка с това бих отбелязала, че сканирането на енергетичната повърхност е довело до интересен резултат на фиг. 40, при което не само се променя разстоянието между двата атома Zn и C, но се получава и качествено различна структура в минимума. От друга страна, представеното на фиг. 39 сканиране на изменението на торзионния ъгъл на ацетилната група не води до превръщането Пс – Пд, резултатът е дискутиран в текста и е предположен алтернативен механизъм за превръщането.

(ii) Установено е, че координирането на експлицитни молекули разтворител благоприятства реактивоспособността на металната сол и понижават енергията на разкъсване на връзката Zn—Cl.

(iii) След проведеното проучване относно възможността за образуване на междинни продукти по време на реакцията, както и анализа на влиянието на различните метални соли, е предложена реакционна схема (Схема 28), в която са включени както използваните в експериментите метали (Zn и Cu), така и различни видове техни соли ( $ZnCl_2$ ,  $Zn(OAc)_2$ ,  $Cu(OAc)_2$ ). Това структурирано визуално представяне според мен е изключително удачно и допринася за по-доброто разбиране на съдържанието от страна на читателя. В схемата са разгледани два потенциални механизма за протичане на реакцията – радикалов и йонен. В хода на дискусията представените теоретични резултати са обсъдени и в светлината на проведените експерименти, съгласувани са данните от двата подхода и са направени съответните изводи. Квантовохимичните изчисления са показали, че най-вероятният механизъм за образуване на хомодимер на 3-ацетилкумарин е радикалов. Най-благоприятните условия включват THF като разтворител и комбинация от Zn и  $Zn(OAc)_2$ . THF улеснява дисоциацията на  $Zn(OAc)_2$  и образуването на ацетатен анион чрез водородни връзки, което води до по-нисък енергиен бариер в сравнение с  $ZnCl_2$ . Направен е извод, че експерименталните условия (нагряване, ултразвук) могат да благоприятстват

образуването на интермедиата Zn-IIa, въпреки че квантово-химичните изчисления го характеризират като ендергоничен процес. За разлика от това, макар образуването на интермедиат Cu-IIa да е екзергоничен процес, липсата на хомодимер в експерименталните реакции с медни соли е обяснена чрез нестабилност на Cu-C връзката.

(iv) Изследвано е влиянието на донорни и акцепторни заместители в ароматното ядро на бензопирановия пръстен върху процеса на хомодимеризация: изчислени са свободните енергии за формиране на бирадикали при 3-ацетилкумарини; спиновата плътност на формираните радикали; NBO заряди при атом C4 в изходните съединения и изменението на зарядите при формиране на радикали; индекси на реактивоспособност - Фукуи индекси, енергии на гранични орбитали, 1s орбитални енергии за C4 атома. Установено е, че заместители в позиция C7 влияят директно върху формирането на C4-C4' връзката поради възможно спрежение между позиции C4 и C7. Силно електрон-донорни групи в тази позиция дезактивират кумариновата система и дестабилизируют радикаловите интермедиати, което обяснява липсата на хомодимеризация в експеримента.

Проведените изследвания и публикуваните резултати имат фундаментални научни приноси, които могат да се формулират като доказване с нови средства на съществени нови страни на съществуващи научни области, проблеми, теории, хипотези и получаване на нови факти.

Имам следните въпроси към докторантката: 1) Реакцията на хомодимеризация е описана чрез изменението на свободната енергия на реагенти, интермедиати и продукти. В случаите, когато  $\Delta G$  за дадена трансформация е отрицателно, процесът е характеризирен като безбарьерен. Въпросът ми е дали намаляването на свободната енергия е достатъчно условие, за да се охарактеризира дадено взаимодействие като безбарьерно.

2) В изчислителния протокол е посочено, че с цел проверка на точността на приложения функционал/базисен набор е проведено валидиране чрез пресмятания на нива MP2/cc-pVTZ B3LYP/cc-pVTZ, вкл. с отчитане на D3 корекция. Бих искала да помоля Кристина да представи процеса на валидиране и някои сравнителни данни, тъй като в дисертацията такива не са дадени.

Представените дисертационен труд и автореферат са написани акуратно и прецизно. Без съмнение считам, че Кристина Симеонова е усвоила и успешно приложила квантово-химични изчисления за решаването на поставените задачи. Смятам, че постигнатите резултати в голяма степен са лично дело на докторантката. Нейната обща презентация демонстрира отлична химическа подготовка, настойчивост, последователност и целенасоченост в работата, както и висока научна образованост.

Познавам лично Кристина като отговорен и амбициозен човек, който се отличава както с академичните си постижения, така и с активната си ангажираност в научната и организационната дейност на факултета. Тя е не само отличен студент и успешен докторант, но и уважаван колега, с когото е удоволствие да се работи. Кристина се включва активно в разнообразни дейности, свързани с академичния живот. Тя изпълнява ролята на отговорник за специалност Компютърна химия и е в близък контакт със студентите. Освен това участва в организирането на Националната конференция по химия за студенти и докторанти. Кристина притежава отлични комуникационни умения и създава добри взаимоотношения с колеги, преподаватели и студенти. Тя умее да работи както самостоятелно, така и в екип, демонстрирайки инициативност, аналитично мислене и ангажираност към общите цели.

### ***ЗАКЛЮЧЕНИЕ***

Въз основа на представените материали и научни публикации, гореизложеня анализ на тяхната значимост и съдържащите се в тях научни приноси, както и на моето лично мнение за докторанта, убедено давам своята **положителна оценка** и гласувам с „да“ за присъждането на образователната и научна степен „Доктор“ на **Кристина Боянова Симеонова в професионално направление 4.2. Химически науки (Органична химия).**

21.05.2025

Рецензент:

*/проф. Соня Илиева/*