

## РЕЦЕНЗИЯ

от доц. д-р Огнян Иванов Петров  
СУ "Св. Климент Охридски"

на дисертационен труд на тема:  
"Синтез и биологична активност на полизаместени бензопиранони"  
представен от **Иван Владимиров Свиняров**

за присъждане на образователна и научна степен "Доктор"  
в направление 4.2 "Химически науки" (Органична химия)

Иван Свиняров завършва висшето си образование в Химически факултет на СУ "Св. Кл. Охридски" през 2011 г. като магистър по химия, магистърска програма "Съвременни методи за синтез и анализ на органични съединения". От 2012 г. е зачислен като редовен докторант в катедра Органична химия с научен ръководител доц. д-р Милен Богданов. В момента работи във Факултет по химия и фармация на СУ "Св. Климент Охридски", като асистент по фармакогнозия в катедра Органична химия.

Представеният ми за рецензиране дисертационен труд на тема "Синтез и биологична активност на полизаместени бензопиранони" обхваща 149 страници, структуриран в следните раздели: Въведение - 3 стр.; Литературен обзор - 36 стр.; Резултати и обсъждане - 40 стр.; Експериментална част – 58 стр.; Изводи – 2 стр. и Литература – 10 стр. Цитирани са общо 234 литературни източника. Фактическият материал е богато онагледен с 72 схеми и 10 фигури. Значителна част от получените данни са представени в 9 таблици. Илюстрациите и таблиците спомагат за прегледното представяне на синтезите и за сравнението на получените данни за изследваните съединения.

Целта на дисертационния труд е да се синтезират нови полизаместени 3,4-дихидроизокумарини и да се изследва тяхната биологична активност. В хода на работата са поставени пет конкретни задачи: 1) Изследване на взаимодействието между хомофталови анхидриди и ароматни, хетероароматни и алифатни алдехиди с цел установяване ефекта на заместителите и реакционните условия върху химичния и стереохимичния ход на реакциите; 2) Разработване на метод за получаване на полихидроксизаместени 3-арилкумарини; 3) Синтез, изолиране, пречистване и охарактеризиране на серии от разнообразно заместени 3,4-дихидроизокумарини и 3-арилкумарини;

4) Провеждане на конформационен анализ за установяване на факторите, влияещи върху предпочетено заеманите конформации в разтвор и твърда фаза на конформационно подвижните 3,4-дихидроизокумарини; 5) Провеждане на *in vitro* изследвания за установяване на противогъбични, антибактериални и антиоксидантни свойства на новосинтезираните съединения от бензопиранонов тип, и провеждане на сравнителен анализ с цел установяване на връзка структура – биологична активност и намиране на перспективни структури за следващо модифициране.

Основните резултати, постигнатите от Иван Свиняров, могат да се резюмират както следва:

- Синтез на 1*H*-2-бензопиран-1-они (3,4-дихидроизокумарини). В този раздел са описани получаването на 3-заместени 3,4-дихидроизокумарин-4-карбоксилни киселини, 3-арил(алкил)-3,4-дихидроизокумарин-4-карбоксамиди и на полихидроксилирани 3,4-дихидроизокумаринови производни. При получаването на 3,4-дихидроизокумарините (*цис/транс-3б-у*) е изследвана хемоселективността на реакцията при различни реакционни условия и е установено, че най-подходящ катализатор е 4-диметиламинопиридина. Така целевите съединения са получени с много високи, до количествени добиви, като съотношението на изомерите е винаги в полза на *транс*-изомера. Дискутиран е предполагаем механизъм на реакцията между хомофталови анхидриди и алдехиди. Съгласно предложената схема, в първия етап, под действие на катализатора (DMAP), анхидридите преминават в енолатна форма, която атакува електрофилния център в алдехида след което протича вътрешномолекулна циклизация чрез нуклеофилна атака на кислородния атом към анхидридния пръстен. Допълнително изясняване на наблюдаваната диастереоселективност се прави в зависимост от стеричните и електронни ефекти на заместителите, като предпочетено се реализира *и*-атака. 3-Заместени 3,4-дихидроизокумарин-4-карбоксамиди (**10а-й**) са получени по киселинно-хлоридният метод, като изходните киселини са под формата на диастереомерни смеси. Общите добиви от реакциите са в интервала 90-99%. В един от случаите е предложен вероятен механизъм на епимеризация, при който от *транс*-киселина се получава *цис/транс*-амид. Веднага искам да спомена, че става въпрос за интересен случай, тъй като ако се разгледат изходните киселини като аналози на  $\alpha$ -заместени фенилоцетни киселини, би следвало да

се предположи, че епимеризацията ще протече във всички случаи. Полихидроксилирани 3,4-дихидроизокумарини са получени като аналози на голяма част биологично активни природни полифенолни.

- Структурен и конформационен анализ на конформационно подвижни 3,4-дихидроизокумарини. Определена е относителната конфигурация на 3,4-дихидроизокумарин-4-карбоксилни киселини и 3,4-дихидроизокумарин-4-карбоксамиди въз основа на стойностите на вициналните константи на спин-спиново взаимодействие и химичните отмествания на характеристични протони. В някои от случаите относителната конфигурация е определена с помощта на рентгеноструктурен анализ. Установено е, че предпочетената конформация на *транс*-киселините в разтвор е с аксиално разположен заместител на трета позиция в пирановия пръстен, а след трансформация на карбоксилната група в амидна, равновесието се измества към конформера с екваториално разположен заместител. За *цис*-изомерите е предположена предпочетена конформация с екваториално разположен заместител на трета позиция.

- Синтез на полихидроксизаместени 2*H*-1-бензопиран-2-они (3-арилкумарини). Разработена е нова *one-pot* процедура за синтез им от хомофталови анхидриди и 2-метокси-бензалдеhide. Описаният метод е лесен за изпълнение и дава възможност целевите съединения да бъдат получени за кратко време, с високи добиви и чистота над 98%. Въз основа на два изолирани интермедиата е предложен и реакционен механизъм.

- Биологични изследвания. Проведените биологични експерименти са в две направления – антибактериална и противогъбична активност от една страна и от друга антиоксидантна активност. Установено е, че съединения съдържащи 3,4-дихидроизокумаринов фрагмент в структурата си, са перспективни като антимикробни агенти. За кумарините е установена висока радикалоулавяща активност срещу 1,1-дифенил-2-пикрилхидразил радикали (DPPH<sup>•</sup>), хидроксилни радикали (HO<sup>•</sup>) и супероксидни анион радикали (O<sub>2</sub><sup>•-</sup>). Показано е, че активността по отношение на отделните радикали зависи по-скоро от разположението на хидроксилните групи в кумариновото ядро, отколкото от техния брой, като съществен принос има и кумариновият скелет.

Експерименталната част е най-голяма по обем, но това е обяснимо като се имат предвид многобройните и разнообразни експерименти, които са описани много коректно и подробно. В резултат от проведените синтетичните

изследвания са получени 85 нови, неописани в литературата съединения, като тяхната структура е доказана еднозначно с помощта на спектрални методи.

Докторантът е обобщил в 8 извода резултатите от изследванията си по синтез и биологична активност на полизаместени бензопиранони. Авторефератът е изготвен старателно и включва всичко най-съществено от представения ми за рецензия труд. Част от работата по дисертацията е отразена в 3 публикации, цитирани общо 3 пъти, което превишава препоръчителните изисквания за присъждане на тази образователна и научна степен. Извън настоящата дисертация Иван Свиняров е съавтор в още 16 научни публикации, което несъмнено говори за високото качество на научните изследвания, в които участва и за международното признание на това качество.

**Заклучение:** Дисертационният труд представя ас. Иван Владимиров Свиняров като перспективен учен в областта на органичния синтез. Докторантът притежава необходимите теоретични знания по специалността, както и способност за бъдещи самостоятелни изследвания. Извършената работа е внушителна по обем и напълно съответства на изисквания на ЗРАСРБ, Правилника за неговото прилагане и Препоръчителните изисквания за получаване на научни степени на ФХФ на СУ „Св. Кл. Охридски“.

Оценката ми за дисертационния труд “Синтез и биологична активност на полизаместени бензопиранони” е изцяло положителна. С убеденост ще гласувам „ДА” за присъждане на образователната и научна степен „доктор” на ас. Иван Владимиров Свиняров по научно направление 4.2 Химически науки” (Органична химия).

27.02.2015 г  
София

Рецензент: .....  
(доц. д-р Огнян Петров)