

РЕЦЕНЗИЯ

от доц. д-р Донка Николова Ташева,

Софийски Университет „Св. Климент Охридски“, Факултет по химия и фармация,
член на научното жури, назначено със Заповед на Ректора на СУ „Св. Кл. Охридски“
РД 38-105/13.02.2020 г.

на дисертационния труд за присъждане на образователната и научна степен „Доктор“ в област на висше образование: 4. Природни науки, математика и информатика, професионално направление 4.2. Химически науки, специалност „Органична химия“, представен от редовен докторант **Ана Иванова Колева**
тема на дисертационния труд:

„Синтез и химични трансформации на кумаринови производни“

научен ръководител: проф. д-р Росица Николова

Представените от редовен докторант **Ана Иванова Колева** дисертационен труд, автореферат и документи на хартиен и електронен носител, са в съответствие с изискванията на Закона за развитие на академичния състав в Република България (ЗРАСРБ), Правилника за неговото приложение (ППЗРАСРБ) и Правилника за условията и реда за придобиване на научни степени и заемане на академични длъжности в СУ „Св. Кл. Охридски“.

Общо представяне

Ана Иванова Колева е завършила Факултета по химия и фармация на СУ „Св. Кл. Охридски“ – като бакалавър в специалност „Химия“ през 2011 г., а през 2012г. – като магистър в магистърска програма „Съвременни методи за синтез и анализ на органични съединения“. В периода 01.02.2013 г. – 26.01.2016 г. е редовен докторант в Катедра „Органична химия и фармакогнозия“ по специалност „Органична химия“ с научен ръководител проф. д-р Росица Николова. От 23.01.2015 г. е асистент на половин щат, а от 16.02.2016 г. до момента е асистент на пълен щат в Катедра „Органична химия и фармакогнозия“.

Ана Колева е представила дисертационен труд, написан на 139 страници, структуриран, както следва:

- Увод (5 страници), в който са поставени и целите на дисертацията.
- Литературен обзор (62 страници). В обзора са разгледани реакции на кумарин и заместени кумарини с нуклеофили – редуциращи агенти, органометални съединения на литий, магнезий, алуминий, цинк, както и с енолати и с фосфити.
- Специална част (43 страници), в която са обсъдени резултатите от експерименталната работа.
- Експериментална част (15 страници) – представени са експерименталните процедури, по които са осъществени синтетичните изследвания, както и данните за спектралното охарактеризиране на новополучените съединения.
- Обобщение на резултатите и изводи (2 страници)
- Съдържание – 2 страници
- Използвана литература - цитирани са 259 литературни източници (7 страници).

Голяма част от цитираните литературни източници са публикувани след 2010 г., което показва актуалност на изследваната проблематика.

- Дисертацията е илюстрирана с 21 схеми, 16 фигури, а резултатите са представени в 16 таблици.

Основни приноси на дисертационния труд

Дисертантката е обобщила получените резултати в две части:

1. Взаимодействие на естери на кумарин-3-фосфонова киселина с нуклеофилни агенти.
2. Взаимодействие на 3-заместени кумарини с хлорооцетен анхидрид в присъствие на цинк при ултразвуково облъчване.

В първата част са изследвани реакциите на диетиловия естер на кумарин-3-фосфоновата киселина с Гринярови реактиви – изопропилмагнезиев бромид, етилмагнезиев бромид, пропилмагнезиев хлорид, бензилмагнезиев хлорид и с органомгнезиево съединение, получено от *трет*-бутилхлороацетат. Взаимодействията са проведени при нагриване. При използване на реакцията на изопропилмагнезиев бромид с диетиловия естер на кумарин-3-фосфоновата киселина като моделна система, са варирани съотношението на реагентите (кумарин: Гриняров реактив), както и вида и съотношението

на използваните разтворители. Намерени са условия, в които реакцията протича с висок добив. В тези условия са осъществени и реакциите на 1,4-присъединяване с останалите Гринярови реактиви.

Трябва да отбележа, че дисертантката подхожда критично към получените експериментални резултати и търси причините за невисоките добиви, получени с някои от органомгнезиевите съединения. След което провежда допълнителни експерименти за намиране на по-подходящи условия за извършване на взаимодействията. Реакциите на диетиловия естер на кумарин-3-фосфоновата киселина с изследваните Гринярови реактиви са извършени и при облъчване с ултразвук. Намерени са условия, в които взаимодействията протичат с високи добиви. В тези условия е осъществено и присъединяване на реактив на Реформатски към диетиловия естер на кумарин-3-фосфоновата киселина.

Докторантката прави предположение и за механизма на протичащите взаимодействия. Относителната конфигурацията на получените присъединителни продукти е приписана при използване на ЯМР спектроскопия. Направено е предположение за предпочетените конформации на получените продукти на основата на техните ЯМР-спектри. Структурата на едно от съединенията (продуктът **5**) е потвърдена с рентгеноструктурен анализ.

Във втората част на раздела „Специална част“ са описани изследванията на реакциите на 3-заместени кумарини с хлорооцетен анхидрид. Реакцията с диетиловия естер на кумарин-3-фосфоновата киселина се извършва в присъствие на магнезий или цинк при ултразвуково облъчване. Установено е, че при използване на магнезий реакциите протича с ниски добиви. В присъствие на цинк са проведени изследвания в различни реакционни условия, като са варирани съотношенията на реагентите (фосфонокумарин: Zn: хлорооцетен анхидрид), както и вида и съотношението на използваните разтворители. Намерено е, че с висок добив протича реакцията при използване на голям излишък от цинк спрямо изходния естер на кумарин-3-фосфоновата киселина в среда от етер/тетрахидрофуран. В тези условия са проведени взаимодействия и с диметиловия естер на кумарин-3-фосфоновата киселина. В избраните условия протичат процеси на хомодимеризация. С добри до високи добиви са изолирани съответните

бискумарини. Дисертантката прави предположение, че бискумарините се получават по радикалов механизъм.

Реакцията е изследвана и при използване на други кумарини – незаместен кумарин и 3-заместени кумарини, съдържащи фенилов заместител, естерна, нитро-, циано-, ацетамино- групи. Установено е, че продукти на хомодимеризация се наблюдават с 3-заместените кумарини, съдържащи електроноакцепторни заместители, докато с незаместения кумарин и с кумарините с електронодонорни заместители не се получават бискумарини.

Изследвана е и реакцията между реактивоспособни 3-заместени кумарини с електроноакцепторни групи - диетиловия естер на кумарин-3-фосфоновата и етилов естер на кумарин-3-карбоксилната киселина в присъствие на хлорооцетен анхидрид и цинк. Установено е, че се получава само бискумарин, продукт на хомодимеризация на етил-кумарин-3-карбоксилат. При опит за провеждане на взаимодействие между 3-ацетилкумарин и 3-бензоилкумарин в условията на реакцията, също се получават само продукти на хомодимеризация.

Докторантката е определила относителната конфигурация и предпочетените конформации на получените бискумарини посредством ЯМР спектроскопия. Относителната конфигурация на съединение **12a** е потвърдена посредством рентгеноструктурен анализ.

Направените от дисертантката изследвания имат научен характер. Безспорен е личният принос на Ана Колева при изработването на дисертационния труд. Представените резултати показват, че докторант Ана Колева се е развила като специалист в областта на органичния синтез, който умело борави със съвременните инструментални методи.

Наукометрични показатели и преподавателска дейност

Резултатите от дисертационния труд на Ана Колева са обобщени в две публикации в реферирани списания – Synlett (Q2) и Molecules (Q1). Забелязани са 4 цитата по една от публикациите от дисертацията. Резултатите от дисертационния труд са представени на научни форуми с доклади (10 доклада), пет от които са изнесени от дисертантката и 10 постерни съобщения. Дисертантката е съавтор и на една публикация извън темата на дисертацията. Ана Колева е участник в научни проекти – един европейски, национални и проекти, финансирани от Университетския ФНИ.

От 2015 г. Ана Колева е асистент в Катедра „Органична химия и фармакогнозия“. Имам преки впечатления от учебната дейност на асистент Ана Колева. Смятам, че тя е отговорен преподавател, който проявява постоянство в работата си със студентите, обогатява теоретичните си знания и се развива непрекъснато.

Автореферат

Авторефератът пълно и коректно отразява съдържанието на дисертацията и е написан в съгласие с утвърдените правила.

Въпроси, критични бележки и препоръки

Нямам съществени критични бележки към дисертационния труд на Ана Колева.

Имам следните въпроси:

1. При реакциите на диетиловия естер на кумарин-3-фосфоновата киселина с Гринярови реактиви, установено ли е наличието и на другите стереоизомери в суровите реакционни смеси, освен изолираните изомери на съединения **5-9**?
2. Провеждани ли са реакции между 3-заместени кумарини и цинк в отсъствие на хлорооцетен анхидрид?

Към дисертантката имам препоръка:

Във втората част на раздела „Специалната част“ по-удачно би било в химичните уравнения, изразяващи изследванията върху процесите на хетеродимеризация на 3-заместените кумарини, да не са написани структурни формули на съединения, чието присъствие не е установено в реакционните смеси (стр. 101, 102, 103).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ:

Дисертационният труд на Ана Иванова Колева напълно отговаря на изискванията на Закона за развитие на академичния състав в Република България (ЗРАСРБ), Правилника за неговото приложение (ППЗРАСРБ) и Правилника за условията и реда за придобиване на научни степени и заемане на академични длъжности в СУ „Св. Кл. Охридски“.

Знанията и уменията, придобити от докторант Ана Колева по време на изработване на дисертационния труд и постигнатите научни резултати, ми позволяват да препоръчам на почитаемото Научно жури да присъди на

редовен докторант Ана Иванова Колева

образователната и научна степен „Доктор“ в област на висше образование:

4. Природни науки, математика и информатика, професионално направление

4.2. Химически науки, специалност „Органична химия“.

11.03.2020 г.

Рецензент:

доц. д-р Донка Ташева