

РЕЦЕНЗИЯ

на дисертация на тема:

„Синтез и химични трансформации на кумаринови производни“

на ас. Ана Иванова Колева, редовен докторант в Катедра по органична химия и фармакогнозия, Факултет по химия и фармация, Софийски университет „Св. Климент Охридски“

За присъждане на ОНС „Доктор“ в професионално направление “Химически науки”, шифър 4.2, научна специалност „Органична химия”.

Научен ръководител: проф. д-р Росица Димитрова Николова

Рецензент:

Доц. д-р Елена Рангелова Станоева – пенсионер, предишна месторабота Софийски университет „Св. Климент Охридски“, Факултет по химия и фармация, член на научно жури по процедура за придобиване на образователната и научна степен „Доктор“, съгл. Заповед № РД 38-405/13.02.2020 г. на г-н Ректора на СУ.

Биографични данни на дисертанта: Ас. Ана Иванова Колева е родена през 1987 г. в гр. Севлиево. Завършва средното си образование през 2006 г. в СОУ в гр. Севлиево. От 2007 до 2011 г. е студентка в специалността „Химия“, бакалавърска степен във Факултета по химия и фармация на Софийския университет „Св. Климент Охридски“. От 2011 до 2012 г. е студентка в магистърската програма „Съвременни методи за синтез и анализ на органични съединения“, която завършва с Отличен успех 6.00. През 2013 г. е зачислена като редовен докторант в научната специалност „Органична химия”, професионално направление “Химически науки”, шифър 4.2. и отчислена с право на защита със заповед на Ректора на СУ от 01.02.2016 г. По време на докторантурата ас. Колева е положила изпит по специалността с успех Отл. 5.50; и изпити по Английски език, ИЧ-Спектроскопия и Реакционни механизми в органичната химия – и трите с успех Отл. 6.00. През 2015 г. Ана Колева е назначена като асистент на половин щат в Катедрата по органична химия и фармакогнозия, ФХФ за срок от 1 година, а от 2016 г. до сега е асистент на пълно работно време в същата катедра. Проектът на дисертацията на ас. Колева е обсъден на заседание на

катедрения съвет на Катедрата по органична химия и фармакогнозия, проведено на 10.02.2020 г. и е насочен към защита.

Актуалност на изследването: Дисертационният труд на ас. Ана Колева обхваща 139 стр., и се състои от Увод; Литературен обзор, Специална част (резултати и обсъждане); Експериментална част; Обобщение на резултатите и приноси; и Списък на използваната литература, включващ 259 цитата.

Кумарините са обект на сериозни изследвания с оглед на тяхното приложение във фармацевтичната и парфюмерийната промишленост, в лазерната техника, за производство на препарати за растителна защита и др. Многобройни кумарини са разпространени в природата като вторични метаболити в лечебни растения от различни семейства.

В катедрата по Органична химия и фармакогнозия синтезът на кумарини и тяхната реакционна способност са обект на дългогодишни изследвания. Кондензираният ненаситен лактонов пръстен в структурата на кумарините обуславя високата им реакционна способност по отношение на реакции с нуклеофилни реагенти. Индустриалното приложение на кумарините обуславя подробното изследване на свойствата им. Особен интерес представляват реакциите на нуклеофилно присъединяване на въглеродни нуклеофили, при които се създават нови връзки C-C към хетероцикъла, респ. въвеждат се нови заместители към хетероцикъла. Предмет на дисертацията на докторант ас. Ана Колева е изследване на спрегнатото присъединяване на гринярови и други органометални реагенти (реакция на Михаел) към системата от две двойни връзки в хетероцикъла. Докторантката е систематизирала под формата на литературен обзор значителен обем изследвания на реакции на кумарините с разнообразни реагенти, предимно на такива с нуклеофилен характер. Обстойно са обсъдени изследванията върху реакциите на кумарините провеждани традиционно в катедрата по Органична химия и фармакогнозия. Литературният обзор е написан стегнато и аналитично, поради което смятам, че в хода на изготвянето му докторантката е придобила задълбочени познания върху химията на кумарините.

Големият обем на литературния обзор (почти половината от обема на дисертацията) обуславя неговата самостоятелна роля, като част от процеса на обучение на докторантката.

Същевременно литературният обзор е послужил като основа на обзорна статия, публикувана в списание *Molecules*, 2019.

Целите и задачите на дисертацията са формулирани в увода, а именно изучаване на взаимодействието на диетилен 2-оксо-2H-1-бензопиран-3-фосфонат с гринярови реактиви и полифункционални органомгнезиеви и органоцинкови реагенти; установяване на влиянието на реакционните условия върху добивите и стереохимията на продуктите на присъединителните реакции. Смятам, че тази формулировка е донякъде непълна, предвид необходимостта от сравнителни изследвания на реакционната способност на кумарин-3-фосфонат и други 3-заместени кумарини при взаимодействието им с хлорооцетен анхидрид в присъствие на цинк.

Изследванията проведени в дисертацията върху химията на кумарините, при които се модифицира тяхната структура, са актуални, предвид на практическото значение на кумарините.

Присъединяването на серия органомгнезиеви и органоцинкови съединения (гринярови реактиви, вкл. и реактиви от типа на тези на Д. Иванов и Реформатски), към кумарин-3-фосфоната е изследвано чрез вариране на реакционните параметри: температура, разтворители, съотношение на реактантите, времетраене на взаимодействието. Установено е, че облъчването с ултразвук на реакционните смеси води до повишаване и отлична възпроизводимост на добивите на получените транс-4-заместени 2-оксохроман-3-фосфонати. Проведен е конформационен анализ на получените съединения с помощта на ЯМР спектроскопия и рентгеноструктурен анализ на един от продуктите, които показват, че заместителите при C-3 и C-4 са ориентирани диаксиално спрямо пирановия пръстен. Това е дало основание на дисертантката да приеме, че нуклеофилното присъединяване на органометалните реактиви протича като син-присъединяване, при по-малко стерично отблъскване между реактанта и обемистия фосфонатен заместител при C-3.

Втората задача на дисертацията е изследване на взаимодействието на хлорооцетен анхидрид с диетилен кумарин-3-фосфонат и серия 3-ацилкумарини в присъствие на цинк. Установени са най-благоприятните молни съотношения между реактантите и цинковия

катализатор. Въз основа на предходните изследвания с гриняровите реактиви и в този случай е приложено облъчване на реакционните смеси с ултразвук, при което с отлични добиви като единствени продукти са получени 4,4'-бис-тетрахидрокумарини, т.е. протича региоселективна димеризация. Този резултат е неочакван за докторантката и научните ѝ ръководители, доколкото в литературата има съвсем малък брой примери на димеризация на кумарини, при които обаче димерът се получава в смес с други продукти (стр. 23). Резултатите на ас. Колева са важни, тъй като са известни биологично активни бискумарини от растителен произход, а методът на димеризация изследван от докторантката се оказва достъпен подход за получаване на тези сложно заместени съединения. Методът за синтез на бис-кумариновите производни, описан в дисертацията, е алтернативен на досега известните от литературата синтети на подобни съединения. Изследваната реакция води до образуване на хомодимери като единствени продукти. Опитите за хетеродимеризация от два различни 3-заместени кумарини не са успешни. Бис-тетрахидрокумарините, описани в дисертацията, имат 4 хирални центъра, и се очаква да се получат като смеси от диастереомери. В действителност при бискумарините с 3-фосфонатен заместител се наблюдава образуване на мезо-форми, а при хомодимеризацията на 3-ацилкумарини се образуват смеси от 2 диастереомера. При изследване на хомодимеризацията са направени изводи за връзката между структурата и реакционната способност на 3-заместените кумарини, в зависимост от вида на С-3-заместителя. Например, димеризацията на кумарини с електронакцепторни 3-фосфо-, 3-ацилови и 3-нитро заместители протича успешно, макар и с различна стереоселективност. За съжаление, този аспект на изследване на реакцията на димеризация, както вече споменах и по-горе, е пренебрегнат при формулиране на целите и задачите на дисертацията.

Изказана е хипотеза, че реакцията на димеризация протича по радикалов механизъм, аналогично на реакцията на Улман. Предложена е схема за образуването и структурата на радикаловия интермедиат с участието на органоцинковото производно на хлорооцетния анхидрид. Обсъдени са 2 механизма - радикалово сдвояване и спрегнато присъединяване на радикала към изходния кумарин. Наблюдаваният ход на реакцията дава основание на докторантката да предложи хипотезата за радикалово сдвояване. Структурата и конфигурацията на димерите е доказана с помощта на ЯМР-спектроскопия, а за един от

мезо-димерите и чрез рентгеноструктурен анализ. Очевидно, необходими са допълнителни изследвания върху установяване механизма на образуване на бис-тетраhydroкумарините.

Забележки: В дисертацията са забелязани на места печатни грешки. На стр. 97 – 99 е отпечатано „пиваноил“ вм. „пивалоил“. Стр. 85 е подвързана неправилно. Приносите са смесени с обобщението на резултатите, за читателя не е лесно да бъдат разграничени.

Всички изследвания, обхванати от дисертацията, са включени в 2 научни публикации – Synlett, 2016, Q2, IF 2.07 и Molecules, 2018, Q1; IF 3.06. Забелязани са 4 цитата.

Ас. Колева е участвала в 21 национални и международни научни конференции, като заслужава да отбележа, че в рамките на тези участия влизат 11 устни доклада. Участва в 7 научни проекта, от които 1 е международен (приключил) и 3 са текущите проекти.

Учебна дейност: Ас. Ана Колева води упражнения и семинари по органична химия за всички специалности на ФХФ и БФ. Участва в подготовката и провеждането на упражненията за курсовете „Козметични продукти и грижи“; „Активни съставки в парфюмерията и козметиката“ и „Органични материали в козметичните продукти“. Тя е изграден преподавател, на който Катедрата по органична химия и фармакогнозия напълно може да разчита.

Приноси: Проведени са задълбочени изследвания върху реакции на кумарин-3-фосфонати с органометални реагенти. В резултат на спрегнатото нуклеофилно присъединяване са получени пет транс-4-заместени 2-оксохроман-3-фосфонати. Оптимизирани са реакционните условия. Установен е стеричният ход на реакциите на присъединяване и относителната конфигурация на реакционните продукти. Показано е, че въздействието с ултразвук върху реакционните смеси е от главно значение за протичане на реакциите със стабилни и високи добиви и чистота на крайните продукти.

Разработен е нов удобен метод за региоселективна димеризация на 3-заместени кумарини, чрез взаимодействието им с хлорооцетен анхидрид в присъствие на цинк, под действието на ултразвук. В тези условия е постигнато увеличаване на скоростта и добива на реакцията, в сравнение с описаните в литературата реакции на димеризация.

Получените съединения са бис-4,4'-тетрахидрокумарини, една част от които като единствени мезо-диастереомери. Ефективният обем и електроноакцепторният характер на заместителя са от значение за времето и добива от реакцията. Незаместен кумарин и кумарини с електронодонорни заместители в 3-то положение не търпят промяна.

В хода на работата са изолирани и охарактеризирани 11 нови кумаринови производни. Структурата на синтезираните съединения е потвърдена с помощта на спектрални и аналитични данни – ИЧ и ЯМР спектри, масспектрометрия с висока разделителна способност, елементарен анализ, а за 2 съединения и с рентгеноструктурен анализ.

Оценка на съответствието между автореферата и дисертационния труд:
Представеният автореферат добре отразява структурата на дисертационния труд и отлично резюмира експерименталните данни и изводите от изследването. Препоръчвам авторефератът да бъде предоставен за печат.

Заключение:

Дисертацията на ас. Колева е продължение на традиционните изследвания на групата по органичен синтез и ЯМР спектроскопия. В рамките на дисертационния труд докторантката е извършила голям обем експериментална работа в актуалната научна област на синтетичните трансформации на кумаринови производни.

Налице е дисертабилно изследване, насочено към намиране на нови факти и създаване на нови знания в областта на синтеза и реакционната способност на кумарини със заместител в позиция 3. Получените от докторантката резултати дават основание за по-нататъшно продължаване на изследванията, с оглед осъществяване на насочен синтез на нови кумарини с фармакологична активност. В хода на експерименталната работа докторантката е придобила знания и умения върху синтеза на полифункционални органични съединения, и охарактеризиране на структурата им с помощта на инструментални методи.

Проведените изследвания, публикувани в 2 статии с импакт фактор отговарят на изискванията за придобиване на ОНС „Доктор“, възприети в Софийския университет.

Гореизложеното ми дава основание да изкажа положителна оценка на дисертацията на ас. Ана Колева и убедено да подкрепя тя да получи образователната и научна степен „Доктор“ по професионално направление “Химически науки”, шифър 4.2, научна специалност „Органична химия”, с пожелание за успешна и плодотворна научна кариера.

София, 12.03.2020 г.

Рецензент:

(Доц. д-р Елена Станоева)