

Авторска справка за приносите на научните трудове на гл. ас. д-р Веселин Костадинов Петров

във връзка с участие в конкурс за доцент (професионално направление 4.2. Химически науки /физикохимия/, обявен в ДВ, бр. 51 от 27.06.2017 г.

Авторът е публикувал 40 статии, 37 от които в международни списания с импакт фактор. Общият брой на цитатите съгласно SCOPUS е 453, общ импакт фактор (IF) 105.75, h индекс 13. От тях 20 статии са включени в настоящата авторска справка. Статиите са публикувани в периода 2008-2016 година и всички са обединени от обща тематика – синтез и изследване на свойствата на нови синтетични флавилиуми.

Флавилиумите са семейство от съединения с разнородни свойства намиращи широко приложение от хилядолетия. Тяхното приложение като оцветители на бои и мазилки е описано още преди новата ера от римски архитекти. През вековете флавилиумите са намирали множество приложения в качество на добавки към храните, оцветители, лечебни средства и други, за да се стигне до по-модерните им приложения, като среди за оптичен запис на информация, абсорбиращи светлината вещества във фотосоларни панели, молекулни машини, химически неврони, йонни течности и фотохромни материали. Това внушително многообразие на областите на практическото им приложение се дължи на свойството им да съществуват в различни форми (катйонна форма, хиноидна база, полукетална, *цис*-халкон, *транс*-халкон и съответстващите им йонни форми в зависимост от рН) свързани в обща верига от обратими реакции. Съществуващите в изследваните системи термодинамични и кинетични равновесия могат да бъдат целенасочено подлагани на външни въздействия, като промяна на рН, йонна сила, разтворители, температура, светлина и други и измествани в желана посока. Авторът е работил в почти всички описани насоки. В последното десетилетие повече от половината статии в областта на синтетичните флавилиуми са публикувани или от автора или от негови сътрудници.

Въпреки, че е трудно да бъде поставена строга граница между статии посветени на един клас съединения, статиите в авторската справка могат да бъдат условно разделени на три групи:

I. Разширяване на съществуващата верига от реакции с нови форми:

В тази група попадат статиите с номера¹ [6,7,17,20 и 29]. За особено ценно, при многокомпонентните системи, се смята добавянето на нови форми или реакции, който обогатяват, участват или се свързват в общата система от обратими реакции. Тъй като основната реакционна схема на синтетичните флавилиуми е вече достатъчно пълна и добре изучена, то добавянето към нея на нови форми и последващото им охарактеризиране представлява сериозно предизвикателство. Тук приносите на автора са най-ярки. В статия [6] за първи път е показано получаването на флаванон от флавилиум, което на практика представлява включването на семейството на флаваноните и свързаните с тях флаваноиди във веригата от реакции характерни за флавилиумите. Халконите, които притежават хидроксилна група в позиция 2, могат да се циклизират в кисела среда, което води до получаване на съответния полукетал и последващото получаване на флавилиум. Халконите, със заместител хидроксилна група в позиция 2', в умерено алкална среда се циклизират (в другата посока) и като резултат с получават съответните флаванони. Този факт бе използван при синтезирането на халкон, притежаваш заместители хидроксилни групи в позиции и 2 и 2', което дава възможност едновременно да се осъществяват реакции в двете посоки. Това всъщност представлява удължаване на веригата от реакции, с включване на допълнителна реакция и две допълнителни форми. Всички процеси бяха напълно охарактеризирани от термодинамична и кинетична гледна точка, а всички вещества са с доказана структура, което потвърждава предложените механизми. В публикация [7] е разгледано много подобно съединение, притежаващо заместител метокси група на позиция 2'. Въпреки сходната структура на флавилиума и халкона описан в публикация [6], този описан в [7] не може да се циклизира и получаването на флаванон е невъзможно. Беше показано, че този флавилиум притежава свойства много подобни на описания в литературата 4'-метокси-флавилиум, който е подходящ за оптичен запис на информация, заради наличието на бариера при процеса на *cis-trans* изомеризация, характерна за съединения със заместител електрон-акцептор в позиция 4'. 2'-метокси-флавилиумът описан в публикацията и реакциите в които участва, бяха напълно охарактеризиран с помощта на УВ-ВИС, стоп-флуориметрия и флаш-фотолиза експерименти. Фотохимията на съединението (важна за евентуалният запис на информация) също е

¹ Номерата на статиите следват списъкът с всички публикации.

охарактеризирана, а стабилността демонстрирана чрез множество цикли тип: „четене-запис-изтриване”.

Публикация [29] представлява разширение и допълнение на публикация [6]. Тя разглежда съединение от същия клас – 2,2' дихидрокси халкон, но с допълнителен заместител метокси група на позиция 8. Изследвани са свойствата на съединението в целия рН интервал. Определени бяха всички термодинамични и кинетични константи характеризиращи веригата от последователни реакции. От ключови за системата компоненти бяха изолирани монокристали и тяхната структура беше потвърдена с помощта на рентгеноструктурен анализ и мас-спектрометрия. В тази статия за първи път беше потвърден по абсолютен начин механизъмът предложен в статия [6] и фактът, че флаванонът се получава точно от йонизираната форма на транс халкона. Представена е енергетична диаграма, която онагледява сложната схема от реакции протичащи в многокомпонентната система, като я прави разбираема и за по-широк кръг изследователи от сродни области.

В статия номер [17] е предложен различен подход за увеличаване броя на компонентите, които могат да съществуват в разтвор или да участват във веригата от обратими свързани реакции характерни за флавилиумите, посредством въвеждане на заместител естерна група в структурата на флавилиума. По този начин се получават две различни вериги от реакции на свързани помежду си от общи компоненти. Чрез прилагане на различни външни стимули (киселина/основа/светлина) равновесието може да бъде измествано между различните форми на флавилиумите: 7-диетиламино-2-(4-(метокси-карбонил) фенил)-1-бензопирилюм и 2-(4-карбоксифенил)-7-диетиламино-1-бензопирилюм. Реакционната верига беше напълно характеризирана посредством ЯМР, стоп флоу, УВ-ВИС и флуоресцентна спектроскопия. В твърдо състояние, данните от рентгеноструктурния анализ показват наличие на водородни връзки и образуването на супрамолекулярни структури.

Статия [20] е особена ценна за автора. В нея за първи път е предложено поведението на подобни системи да се разглежда като молекулна метаморфоза. Тук като подход за увеличаване на броя на активните форми в системата от реакции е избрано въвеждане на допълнителна двойна връзка в ядрото на флавилиума превръщайки го в представител на нов клас неразглеждани до момента съединения - стирил-флавилиум. Това дава възможност за получаване на две свързани вериги от реакции (подобно на подхода в [6 и 29]). За разлика от предишните статии тук има възможност за осъществяване на цикли и в двете посоки – Флавилиум – полукетал –

халкон-полукетал - флавилиум или в посоката флавилиум – хиноидна база – спиропиран – хиноидна база – флавилиум. Системата отговаря на множество външни стимули (като промяна на рН, светлина, окисление и други), като превръща 7-ОН заместен стирилфлавилиум (който не притежава *cis-trans* изомеризационна бариера) в 2',4'-дихидрокси заместен флавилиум (типичен представител на флавилиумите с *cis-trans* изомеризационна бариера). Тук на практика, стартирайки от една и съща молекула, контролирано се получават съединения с много различни свойства определени от структурата и положението на заместителя. Системата е изследвана с помощта на УВ-ВИС, ЯМР, стоп-флоу експерименти и е напълно характеризирана както от термодинамична така и от кинетична гледна точка. Една от формите от тази усложнена верига от реакции е фоточувствителен спиропиран, което дава възможност за включване на допълнителна функционалност (като контролирано взаимодействие с метални йони) да бъде постигната. Заради възможната индустриална приложимост на този клас съединения в областта на фоточувствителните комплекси за очистването на води от тежки метали, съхранението на енергия и т.н., авторът планира да се заминава с този клас съединения в следващите години.

II. Изследване на свойствата на производни на флавилиумите

В тази група попадат статиите с номера [11,15,16,21,23,24,25,28 и 36]. Статиите могат да бъдат разделени на три подгрупи: А) Синтезиране и изследване на стирил и стирил-нафто флавилиуми [11, 15, 23 и 28]; Б) Синтез и изследване на свойствата на аналози на натуралните флавилиуми (антоцианини) [24 и 25]; В) Синтез и изследване на бис, бутокси и джулол- заместени флавилиуми [16,21 и 36].

В подгрупа А) са включени 4 статии. В статия [11] е разгледано поведението на 4'-хидрокси нафто флавилиумът в сравнение с неговият аналог 4'-хидрокси флавилиум. Установена бе разлика в поведението – най-вече в скоростта на изомеризация и цвета (поради по-дългата спрегната система), което дава възможност това съединение да намери приложение като фотоактивен материал за запис на информация, молекулен сензор или молекулен ключ. В статията се демонстрира поведението и стабилността на съединението и неговата фотохимия чрез множество последователни цикли от типа „четене-запис-изтриване“. В статия [15] е изследван нафтофлавилиум без заместители. Обикновено флавилиумите без заместители не демонстрират така наречената камбановидна крива на скоростта на изомеризация/изчезване на оцветените форми на

веществото заради липсата на хиноидна база, която да забави хидратацията на катионната форма. При този клас съединения такова поведение бе наблюдавано, като бе показано, че ролята на хиноидната базова форма се поема от заместен на позиция 4 полукетал. Наблюдавано бе получаване на транс-халкон формата директно от полукетал при облъчване, за което бе предложен механизъм. Системата бе напълно изучена с помощта на УВ-ВИС, стоп-флоу, флаш фотолиза, ЯМР и мас спектрометрия. Бяха определени всички константи характеризиращи процесите и реакциите. Това изследване доведе до по-нататъшно развитие на теоретичните модели описващи флавилиумите. В статия [23] изследването на този клас съединения продължава със съединение притежаващо стирилна група и нафтил в структурата на флавилното ядро. Съединението е изследвано с помощта на УВ-ВИС, ЯМР, стоп-флоу, масспектрометрия и флуоресценция и всички параметри на системата са определени. Направена бе енергетична диаграма на състоянията и сравнителен анализ с други подобни съединения. Работата показва възможностите на този нов клас съединения да намерят приложение като фотохромни системи, които заради удължената си спрегната система притежават по-наситен цвят, а заради липсата на изомеризационна бариера са подходящи за молекулни ключове. Статия [28], подобно на по-горе описаните статии, е посветена на изследването на стирил флавилиумите. Тук чрез включване на подходящи заместители в ядрото на флавилиума, заради удължената пи-спрегната система се постига задълбочаване на цвета. Докато при най-разпространените в природата флавилиуми (антоцианините), цвета се променя между червено и синьо, в това съединение се наблюдава промяна от жълто в зелено. Тази комбинация е сравнително рядко срещана и по тази причина съединението може да се използва като оцветител за храни и напитки. Системата е изследвана с всички описани за предишните статии техники, както в разтвор така и в присъствието на СТАВ мицели. Поради наличие на две хидроксилни групи, е възможно взаимодействието с метални иони, което дава възможност за контрол на процесите и изместване на равновесието в желана посока. В статията е демонстрирано и комплексообразуване с алуминиев катйон. Описаните и изследвани в статии [24 и 25] са производни на флавилиуми срещащи се като природни съединения. В статия [24] са описани резултатите от синтезирането и охарактеризирането на два оаклина (производни на пеларгонина – много разпространен антоцианин). Оаклините са цветни съединения, които се образуват естествено при стареенето на вина и имат доказано положително действие върху човешкия организъм: Спомагат за разграждане на холестеролните плаки в кръвоносната система, имат антиоксидантни

свойства, стимулират работата на мозъка и други. Изследваните тук оалкини могат да бъдат използвани като оцветители на храни заради тяхната нетоксичност. По-задълбоченото изследване и тяхното фармацевтично приложение е задача, която все още предстои пред автора. В статия [25] се разглежда флавилиум, който има на позиция 7 заместител глюкозид. В природните флавилиуми, глюкозидните заместители са на позиции 3 и/или 5. Такива с глюкозидни заместители в позиция 7 практически не се наблюдават и поради това техните свойства са недостатъчно добре изучени. Както и в предните статии, съединението е напълно изучено с помощта на вече описаните техники от термодинамична и кинетична гледни точки. Съставена енергетична диаграма даваща възможност за лесно сравняване с други подобни съединения. Тъй като обикновено с изследването на подобни съединения се занимават изследователи от съседни области на науката, като биолози, фармацевти и медици, детайлното описание на целия математически апарат и изчислителните процедури бяха систематизирани и включени в работата. В статия [16] е описан синтезът и свойствата на бис-7-хидрокси флавилиум свързани като заместители към метил виологен. Свойствата на съединението са напълно характеризирани с използване на рН скокове, стоп-флоу, флаш фотолиза, УВ-ВИС спектроскопия и ЯМР. За разлика от типичния флавилиум бис- системата може да заема „комбинирани” състояния от типа флавилиум-флавилиум, флавилиум-халкон или халкон-халкон. Използван е стохастичен модел за описанието на кинетичното поведение на системата. Заради наличието на виологен системата може да осъществява допълнителен тип реакция (окислително-редукционна) и да отговаря на още един външен стимул (окислител или редуктор). Статия [21] описва поведението на 3'бутокси флавилиумите. В тази статия бе приложен модел за изучаване на флавилиуми без цис-транс изомеризационна бариера. Всички реакции на системата бяха охарактеризирани и бе показано ефективното увеличаване на молните части на цветните форми под действие на светлина в рН интервал 2-4. Последната статия в тази група [36] изучава флавилно ядро, което има азот като заместител на позиция 7. Синтезираният (2,3,6,7-tetrahydro-1H,5H-benzo[*ij*]quinolizine) не позволява свободно въртене на заместителя. Статията оборва възприетият модел ПИСТ (Twisted Intramolecular Charge Transfer) и предлага друг, базиран на киселинна катализа, който обяснява по-добре липсата на изомеризационна бариера и наблюдаваният квантов добив. Подобен ефект се наблюдава и при други представители на флавилиумите, което подсказва, че става дума за ефект, който е характерен не само за това конкретно съединение.

III. Развитие на съществуващите модели: Определяне на нови параметри и охарактеризиране на реакционната верига при промяна на средата или външните условия.

В този раздел са включени статии с номера [8, 10, 19, 26, 32 и 33]. Разглежданите съединения са вече изследвани от автора или сътрудници в предишни публикации. Тези статии се представляват на съществуващите модели или изследване на поведението на съединенията в друга среда (често хетерогенна) или при различни условия. В статия [8] е описано изследването на съединение 4',7-дихидрокси флавилиум. Това е най-изследвания и синтетичен флавилиум с многократно определени параметри на веригата от реакции при най-различни условия. Поради тази причина често се използва като маркер или пробно вещество, когато трябва да се определят други параметри на системата. В публикацията флавилиумът е използван като маркер за изследване свойствата на обратни мицели изооктан/АОТ/вода. Показано е, че съществува взаимодействие между флавилиума и мицелите, като всеки от тях влияе върху свойствата на другия. Флавилиумът понижава стабилността на мицелите (което може да се използва при насочен синтез или за пречистване на вещества). Незаредените форми на съединението 4',7 дихидрокси флавилиум „предпочитат” неполярната среда на границата на мицела. Плътната опаковка на АОТ (бис-(2-етилхексил-сулфонат)) молекулите около мицела затруднява бързата релаксация води до повишаването на квантовия добив на фотохимичните реакции. Статия [10] е посветена на математическия апарат описващ термодинамичното и кинетичното поведение на познатите флавилиуми. Тъй като системата от диференциални уравнения описващи системата е сложна, най-често се използват приближени методи за решаването и, а това в общия случай води до грешки или неточности. В статия [10] е предложен метод базиран на Лапласова трансформация, метод на неопределените коефициенти (Хорнер) и формули на Виет за аналитичното решаване на тази система. Статията съдържа над 200 уравнения и публикувана в математическо списание. Изведеният модел дава възможност за създаване на глобална процедура и едновременното напасване на резултати от различни експерименти (global fitting procedure). Статия [19] е надграждане на статия [10], като в разглеждането са включени още два възможни процеса – атака на хиноидната база от хидроксилен анион и ролята която играе в този клас реакции формата В4 описана в публикация [15]. Тъй като този въпрос продължава

да не е изяснен и разбран напълно, авторът работи върху ревью, което включва новооткритите форми и процеси протичащи във веригата от реакции в системата на флавилиумите: (нафтофлавилиумите, стирилфлавилиумите и производните на антоцианините). При анализа на съществуващите флавилиуми и антоцианини много често се пренебрегва фактът, че тези вещества могат да агрегират. Така заради стабилизация на агрегатите, определените от различни експериментатори термодинамични константи биха зависили от концентрацията. В статия [26] с помощта на кръгово дихроични спектри, УВ-ВИС и ЯМР са определени константите на димеризация и параметрите на получените димери (дистанция и ъгъл между диполите) на шестте най-разпространени в природата антоцианини. Изведени са нови формули за пресмятане на термодинамични константи, включващи и процесите на агрегация. Статия [32] е посветена на друг наблюдаван в природата процес – термичната деградация на антоцианидини. Показано е, че формирането на транс-халкон при този клас съединения е свързано с необратим процес на деградация. С използване на HPLC са определени продуктите и скоростта на процеса. Показана е стабилизиращата роля на глюкозаилните заместители в ядрото на антоцианините. В статия [33] е изследвано поведението на вече охарактеризирания 4'хидрокси-флавилиум в присъствие на бета-циклодекстрин. Процесите на оптичен запис на информация или започват от, или създават метастабилно състояние. В тази статия са определени параметрите на комплексите на включване на всички форми на флавилиума в циклодекстрина. Показано е, че най-голяма стабилизация има при транс халкон формата, която е фоточувствителна и може да бъде използвана за запис на информация. Процесите за изцяло характеризирани с помощта на УВ-ВИС, ЯМР, стоп-флоу и флаш фотолиза. Изчислени са молните части на всички компоненти в зависимост от рН и е определен интервалът в който фотореакцията е най-ефективна. Резултатите са представени във вид на енергетични диаграми с цел по-лесно онагледяване и сравняване на резултатите.

София

23.08.2017

гл. ас. д-р В. Петров