



СОФИЙСКИ УНИВЕРСИТЕТ „СВ. КЛИМЕНТ ОХРИДСКИ“
ФАКУЛТЕТ ПО ХИМИЯ И ФАРМАЦИЯ
КАТЕДРА ПО ОРГАНИЧНА ХИМИЯ И ФАРМАКОГНОЗИЯ
ЛАБОРАТОРИЯ ПО ОРГАНИЧЕН СИНТЕЗ И ЯМР-СПЕКТРОСКОПИЯ

СПРАВКА

за научните приноси

За участие в конкурс за заемане на академичната длъжност **професор** по професионално направление 4.2. Химически науки /**Органична химия – Органичен синтез**/, обявен в ДВ бр. 52 от 02.07.2019 г.

доц. д-р Росица Димитрова Николова

Август 2019,

София

Научни публикации – общо:**I. 44 научни труда, от които:**

- 33 в чуждестранни научни списания (1-33);
- 2 в български списания (34 и 35)
- 4 в сборници от научни конференции (36-39)
- 5 учебни помагала (40-44).

Научни публикации – за конкурса:**II. 22 научни труда, от които:**

- 16 в чуждестранни научни списания (1-16);
- 2 в сборници от научни конференции (17-18)
- 4 учебни помагала (19-22).

III. Хабилитационен труд за участие в конкурса (X45)

Според изискванията на Закона за научните степени и звания, публикациите, включени в конкурса:

N ⁰	Публикации по приложения списък	Q	T.	Общо
1.	1. <i>Molecules</i> , 24 , 2030, 2019 2. <i>Molecules</i> , 23 , 2810-2825, 2018 3. <i>RSC Advances</i> , 8 , 3178-3188, 2018 5. <i>Phys. Chem. Chem. Phys.</i> , 9919-9926, 17 , 2015 6. <i>J. Phys. Chem. A</i> 118 , 11062–11073, 2014 7. <i>Molecules</i> 17 , 4936-4949, 2012	Q1	25	150
2	4. <i>Synlett</i> 27 , 2676-2680, 2016 10. <i>J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem.</i> 67 , 317 (2010) 11. <i>Anal. Sci.</i> , X-ray Structure Analysis Online 26 , 27 (2010) 12. <i>Collect. Czech. Chem. Commun.</i> 74 (9), 1295-1308 (2009) 14. <i>Spectr Acta A: Mol. & Biomol. Spectr.</i> , 73 (5) 929-935 (2009) 15. <i>J. Phys. Org. Chem.</i> 22 (8) 726-734 (2009) 16. <i>Spectr Acta A: Mol. & Biomol. Spectr.</i> 73 (1),72 (2009)	Q2	20	140
3	8. <i>Phosp. Sulf. Sil. and Rel. Elem.</i> 187 , 39-50, 2012 13. <i>J. Coordin. Chem.</i> 62 (19), 3179-3186 (2009)	Q3	15	30
4	9. <i>Phosp. Sulf. Sil. and Rel. Elem.</i> 186 , 1626-1634, 2011	Q4	12	12

Общо точки за показатели В и Г:

332

От тях публ.1, 2, 3 и 7, включени към показател В

100

НАУЧНИ ПРИНОСИ

Всички трудове са в областта на органичната химия и органичния синтез. Основна част от изследванията са ориентирани към разработване на нови методи за синтез на хетероциклени съединения – главно кумаринови производни. С помощта на спектрални методи са проведени и структурни изследвания на част от новополучените вещества и на техни метални комплекси. Използвани са възможностите на квантово-химичните изследвания за установяване механизмите на протичащите взаимодействия, както и за ролята на различни фактори върху хода и селективността им.

Научните приноси в резултат на тези изследвания могат да бъдат обобщени в следните две направления:

I. Синтетични изследвания

1. При изучаване на взаимодействието на диетиловия естер на 2-оксо-2*H*-1-бензопиран-3-фосфоновата киселина с нитрометан при различни реакционни условия (публикации **8** и **1**) е установено:
 - 1.1. При провеждане на реакцията в разтворител етанол и база калиев флуорид протичат последователно реакция на Михаел и отваряне на лактоновия пръстен след атака от молекулите на разтворителя, поведение аналогично на изучените по-рано естери и амиди на кумарин-3-карбоксилната киселина. С 3-фосфонокумарина реакцията протича по-бързо и с по-висок добив.
 - 1.2. В отсъствие на разтворител с добър добив е изолиран продуктът на спрегнато присъединяване диетила 4-(нитрометил)-2-оксохроман-3-илфосфоната. Такъв продукт не е получен с естерите и амидите на кумарин-3-карбоксилната киселина, изследвани по-рано.
 - 1.3. При използване на органични бази (пропиламин, пиперидин и триетиламин) в разтворител етанол се получават смеси от изомерните продукти на отваряне на лактоновия пръстен, а в отсъствие на разтворител първичния и вторичния амин дават смеси от съответните амиди и пиролидиндион. С триетиламин се получава само пиролидиндиона с висок добив.
 - 1.4. Предложен е предполагаем механизъм за формиране на пиролидиндиона, включващ последователно протичане на реакция на Михаел, реакция на Нейф

и молекулна прегрупировка, водеща до отваряне на лактоновия и формиране на нов пирролидинов пръстен.

2. Разработен е нов, ефективен метод за синтез на 3,4-дизаместени пирролидин-2,5-диони от 3-заместени кумарини. В хода на изследванията е установено, че: (публикации **7** и **3**).

2.1. При взаимодействие на нитрометан с кумарини с електроноакцепторни заместители в положение 3 в присъствие на триетиламин се получават съответните пирролидинови производни с високи добиви. Изключение правят съединенията, които образуват стабилни енолни форми на продуктите на присъединяване по Михаел.

2.2. Незаместеният кумарин в същите реакционни условия реагира по-бавно и с по-нисък добив, отново до пирролидиново производно. С кумарини, заместени с електронодонорни заместители в положение 3, взаимодействие при тези условия не протича.

2.3. Взаимодействието на 3-етоксикарбонил-1,2-бензоксафосфорина с нитрометан води до получаване на продукт на присъединяване по Михаел под формата на диастереоизомерна смес, независимо от вида на използваната база. И в този случай, както и при предишни изследвания, диастереоизомерите се различават само по конфигурацията на фосфорния атом.

2.4. Чрез квантово-химични изследвания е установен най-изгодния реакционен път за новооткритата прегрупировка, включващ последователно присъединяване на нитрометан по реакция на Михаел, миграция на кислороден атом и циклизация на новообразуващия се пирролидинов пръстен.

3. Изучена е реакцията на 3-фосфонокумарина с органометални съединения при нагряване и при облъчване с ултразвук (публикации **2** и **4**) като е установено, че:

3.1. При нагряване реакцията с органомгнезиеви реагенти протича лесно като 1,4-присъединяване - изолирани са съответните продукти с добиви вариращи от 38 до 78%. Като недостатък на метода трябва да се отбележи липсата на възпроизводимост на резултатите. При използване на хлормгнезиевата сол на трет-бутилацетат добивите на продукта варират от 40 до 78%, а при бензилмагнезиев хлорид съответно от 15 до 38%.

- 3.2. При облъчване с ултразвук реакциите на органомгнезиевите реагенти протичат значително по-гладко, като възпроизводимостта на получените резултати е повишена - средно статистическо отклонение за добивите 0.8-1.5%. Наблюдавано е пълно превръщане на изходното вещество, като добивите на продуктите са в интервала от 53-94%.
- 3.3. Много добри резултати се получават с използване на ултразвук и при взаимодействието на етиловия естер на бромоецетната киселина с 3-фосфонокумарин в условия на реакцията на Реформатски - с добив 85% е изолиран етил 2-(3-(диетоксифосфорил)-2-оксохроман-4-ил)ацетат.
- 3.4. При провеждане на реакция на диетиловия естер на 2-оксо-2*H*-1-бензопиран-3-фосфоновата киселина с хлороецетен анхидрид в присъствие на метален цинк под действие на ултразвук, вместо очакваният присъединителен продукт е изолиран и охарактеризиран димер от директно свързани при четвъртия въглероден атом два еднакви кумаринови фрагмента.
- 3.5. Разработен е нов удобен метод за димеризация на 3-заместени кумарини с използването на ултразвуково лъчение, при който се постига увеличаване скоростта и добива на реакцията, в сравнение с описаните в литературата. Добивите на продуктите варират в интервала от 45 до 92% и се наблюдава зависимост между ефективния обем на заместителя и времето, за което се провежда реакцията.
- 3.6. Реакция на хомодимеризация в условия на ултразвук в присъствие на цинк и хлороецетенанхидрид, е приложима само при кумарини с електронакцепторна група в 3-та позиция, незаместен кумарин и кумарини, чийто заместители в 3-то положение, притежават електронодонорни свойства не търпят промяна.
- 3.7. Установено е, че в условията на метода не протича хетеродимеризация, получава се хомодимер на по-реакционноспособния изходен кумарин.
- 3.8. На базата на получените резултати е направено предположение за механизма на реакцията на димеризация - реакцията протича по-скоро като сдвояване на радикали, а не като Михаелово присъединяване. Сдвояването на получените хоморадикали се благоприятства от облъчване с ултразвук т.к. е възможно още на етапа на инициране на кумариновите радикали на повърхността на метала, два от тях да се сдвоят.

4. Изучени са реакции на декарбоксилиране на диетилен 3-ацил-2-оксохроман-3-илфосфонати, при което са получени два нови типа продукти β -кетофосфонати и пропионови киселини. Установено е, че (публикация **17**):
 - 4.1. Декарбоксилирането протича лесно при кипене във вода в присъствие или отсъствие на киселини. Реакциите, провеждани в присъствие на киселини като катализатори, водят до напускане на ацилната група и последващо отваряне на лактоновия пръстен. Предпочетеното образуване на β -кетофосфонати се благоприятства единствено при термично декарбоксилиране във вода, протичащо с първоначално отваряне на лактоновия пръстен.
 - 4.2. Дължината на ацилната група в трета позиция е определяща за стабилността на изходните ацилирани хромани. Добивите на β -кетофосфонатите нарастват с удължаване на ацилната група с една метиленова група.
5. Изучено е взаимодействието на седем нови заместени мероцианинови багрила с α -CD, γ -CD както и функционализираната γ -циклодекстринова фосфатна натриева сол. Получените продукти са изследвани с помощта на прахова рентгенова дифракция, спектроскопски и термични методи и е установено, че (публикация **10**):
 - 5.1. Взаимодействието води до образуване на 1D и 2D "супрамолекулни полимери" с наноразмери. Багрилата се адсорбират на повърхността на циклодекстрините и образуват хексагонални микрокристални подструктури.
 - 5.2. Наблюдавани са значими флуоресцентни свойства в твърдо състояние в системите γ -CD/багрило, каквито не се наблюдават в чистите багрила или циклодекстрин както в разтвор, така и в твърдо състояние.
6. Синтезиран, изолиран, спектрално и структурно охарактеризиран е трихидрата на моноетиловия естер на 2-оксо-2*H*-хромен-3-ил)фосфоновата киселина. Направени са квантово-химични DFT изчисления за електронната структура и вибрационните му свойства. Разгледана е връзката между структурата и спектроскопските характеристики (публикация **9**).
7. Получени са соли и комплекси на 3-заместени кумарини и 1,10-фенантролин (публикации **13**, **14**, **15** и **16**). Структурата им е доказана с помощта на спектрални методи и рентгеноструктурен анализ.

II. Квантово-химични и структурни изследвания

8. С помощта на рентгенова фотоелектронна спектроскопия (XPS) експериментално бяха измерени енергиите за свързване на 1s нивата на С и О, които бяха сравнени с теоретично изчислените стойности. Тяхната корелация с атомния електростатичен потенциал е анализирана с крайна цел да се оцени приложимостта на C1s и O1s енергии на свързване като експериментален дескриптор на реактивността за органични съединения (публикация 6).
 - 8.1. Изчислените електронни структури се характеризират с висок отрицателен заряд при C-3-атом, докато за C-4 атомният заряд има стойности близки до нула. Изчислените атомни електростатични потенциали също показаха, че електрофилността на реакционните центрове в кумариновата система се увеличава в присъствието на фосфонова група, особено в кумарин-3-фосфонова киселина.
 - 8.2. Наличието на електронодонорна група при C-7 води до повишена електрофилност на C-7 въглерода, но C-3 и O-2 атомите от лактоновия пръстен също увеличават своята нуклеофилност.
 - 8.3. В моделираните структури на фосфонокумарините въглеродните C-3 атоми могат да бъдат определени като меки центрове. Всъщност, съдържащите фосфор заместители не оказват влияние върху локализацията на електроните при C-3.
 - 8.4. Установена е по-ниска нуклеофилност на O-2 атом в сравнение с C-3, което е указание, че той ще бъде предпочетен реакционен център при нуклеофилно присъединяване. Заместените кумарини за предпочитане ще реагират с меки нуклеофили в позиция 2 и с твърди нуклеофили в позиция 4.
9. Изследвани са процесите на разтваряне и динамиката на Н-връзки около 3-фосфоно-7-аминокумарин и 7-аминобензоксафосфорин в електронно възбудено състояние, използвайки времево разрешена флуоресцентна спектроскопия, както и квантово-химични симулации (публикация 5).
 - 9.1. Анализът на конвенционалните спектри на абсорбция и флуоресценция с помощта на метода на Камлет-Тафт за изследваните кумарини, разтворени в различни разтворители, показва отслабване на Н-връзките разтворител-разтворено вещество при оптично възбуждане, което е в противоречие с

подобни резултати, публикувани за кумаринови производни без фосфонови групи.

- 9.2. Квантово-химичните симулации при фотовъзбуждане показват разкъсване на Н-връзката към аминок групата на кумарина, докато Н-връзки към карбонилните и фосфоновите групи са заздравиени.
- 9.3. Наблюдава се частичен пренос на електронна плътност към първата солватационна обвивка, където участва точно фосфовата група. Локалното изменение в диелектричните свойства на разтворителя, поради този частичен пренос на електронна плътност, може да бъде причината анализът на Камлет-Тафт да не е приложим за тези съединения.
- 9.4. Динамиката на разтваряне, изследвана с флуоресцентна спектроскопия, показва, че времето на релаксация на Н-връзки в електронно възбудено състояние за различните разтворители е съответно 0,6 ps във вода, 1,5 ps в етанол и 2,8 ps във формаמיד.
10. С помощта на рентгенова дифракция структурно са охарактеризирани 3-изоникотиноилкумарин и съ-кристала на N-(пиридин-3-ил) бензамид бензоена киселина (публикации **11** и **18**).
11. Изследвана е самоасоциацията на 2- и 3- (ацетиламино)пиридини в кондензирана фаза с помощта на конвенционална и линейно поляризирана ИЧ спектроскопия. Направени са теоретични квантово-химични изчисления за електронната структура и вибрационните характеристики на двете съединения (публикация **12**).

София, август 2019 г.

Изготвил справката:

(доц. д-р Росица Николова)