

РЕЦЕНЗИЯ

за получаване на образователната и научна степен „Доктор“ на тема
Определяне на фотофизични, термодинамични и кинетични характеристики
на системи багрило – циклодекстрин

по професионално направление 4.2. Химически Науки (Органична Химия)

Дисертант: Стоянка Стойкова Славчева

Рецензент: професор дхн Цонко Митев Колев, ПУ „П Хилендарски“ и ИМБ „Румен
Цанев“ -БАН

Докторантката Стоянка Стойкова Славчева е родена на 08.02. 1987 г.в гр. Панагюрище

Като постоянен адрес докторантката е посочила : гр. Панагюрище, ул. „Неофит Бозвели“
№4

Месторабота: „Живас“ ООД
гр. София, бул. „Асен Йорданов“ №14

През периода 2006 – 2010г. е студентка в Факултет по химия и фармация на Софийски
Университет „Св. Климент Охридски“, бакалавър по химия, направление „Органична
химия“

Завършила висше образование в СУ “Климент Охридски” гр. София -
магистър „Органични материали във висшите технологии“ през 2012 г.

От 2013 до 2016г. е редовен докторант във Факултет по химия и фармация, Софийски
Университет „Св. Климент Охридски“,

Учебна и педагогическа дейност:

Лабораторни занятия (120 часа) към задължителния курс по Органична химия на студенти
от специалности Молекулярна биология и Биология и география.

Публикации: Публикациите на Стоянка Стойкова Славчева в реномирани международни
списания с добър импакт фактор а именно:

1. **Origin of the Metastable Stability in Flavylum Multistate Systems**, Vesselin Petrov,
Stoyanka Slavcheva, Stanislav Stanimirov, Fernando Pina, *J. Phys. Chem. A*, 2015, 119 (12), pp.
2908-2918

2. On the multistate of 2'-hydroxyflavylium-flavanone system. Illustrating the concept of a timer with reset at the molecular level, Stoyanka Slavcheva, Johan Mendoz, Stanislav Stanimirov, Ivan Petkov, Nuno Basilio, Fernando Pina, Vesselin Petrov, *Dyes and Pigments*, 2018 (158), pp. 465- 473

Участия в научни форуми:

International Conference, Advanced Functional Materials, Sol Nessebar resort, Bulgaria, 3-6 September 2014

Трябва да отбележа, че кандидатката е завършила Факултет по химия и фармация, Софийски Университет „Св. Климент Охридски“, с отличен успех (6.00) и е защитила дипломната си работа също с отличен успех (6.00).

Към молбата си за допускане до предварителна защита тя е приложила следните документи:

1. Заповед на ректора за зачисляване в докторантура;
2. Заповед на ректора за отчисляване с право на защита;
3. Автобиография;
4. Диплома за висше образование и приложението към нея;
5. Дисертационен труд;
6. Автореферат;
7. Удостоверение за положени изпити от индивидуалния план;
8. Научни трудове, свързани с дисертационния труд.

Материалите са подготвени старателно и техният прочит е улеснен максимално.

Със заповед на ректора на СУ „Св. Климент Охридски“ проф. Иван Илчев №ДО20-226 от 29.01.2013 г. На основание на чл. 67от закона за висше образование, чл. 22 от Правилника за условията и реда за придобиване на академични длъжности в СУ„Св. Климент Охридски“, решение на Факултетния съвет на Факултета по Химия и Фармацияот 15.01.2013 г., протокол №7 и доклад на декана с ВХ.№70-07-22 от 17.01.2013г. Стоянка Стойкова Славчева е зачислена на редовна докторантура по професионално направление 4.2 Химически Науки (Органична Химия) към катедра „Органична Химия“, считано от 01.02.2013г. до 01.02.2016г. За научен ръководител е определен проф. дхн Иван Петков. Удължаването на срока на редовната докторантура на Стоянка Стойкова Славчева с 6 месеца е извъшено със заповед №РД20-289 от 0302.2016 на ректора на СУ „Св. Климент Охридски“ проф. А. Герджиков и решение на Факултетния съвет на Факултета по Химия и Фармация от 26.01.2016 г., протокол №8 и доклад на декана с ВХ.№07-07-70 от 29.01.2016г.

Второто удължение на срока на редовната докторантура на кандидадката с 6 месеца е възоснова на заповед №РД 20-1099 от 20.07.2016 на ректора на СУ „Св. Климент Охридски“ проф. А. Герджиков и решение на Факултетния съвет на Факултета по Химия

и Фармация от 12.07.2016 г., протокол №19 и доклад на декана с ВХ.№70.07-487 от 18.07.2016г. Удължението е от 01.08.2016 до 01.02.2017г.

Докторант Стоянка Стойкова Славчева е отчислена с право на защита със заповед №РД20-301 от 08.02.2017г. и решение на Факултетния съвет на Факултета по Химия и Фармация от 31.01.2017 г., протокол №7 и доклади на декана с ВХ.№№70.07-67 от 03.02.2017г. и 70-0768 от 03.02.2017г.

Общо описание на представените материали

Дисертацията съдържа 99 страници, в които са включени 40 фигури, 6 таблици и 12 схеми. Цитирани са 115 литературни източника. В допълнение 1 са разписани 44 уравнения а допълнение 2 уравненията са 62.

Дисертационният труд е базиран на изследвания, отразени в 2 публикации, за които досега не са намерени цитати.

Обща характеристика на дисертационния труд на кандидата

Внимателният анализ на цялостната научна дейност на докторант Стоянка Стойкова Славчева показва, че тя е учен с широки интереси, въпреки младостта си, включващи: синтез и спектрално изследване на флавилиевите соли в присъствие и отсъствие на циклодекстрини. Дисертацията е написана по класическия начин

Част I. Стегнато е представено въведението а именно приложението на флавилиевите соли в миналото и днес на две стандартни страници, Втората част - Литературен обзор включва обща характеристика на системата от химични равновесия при флавилиевите соли, Структура и методи за синтез на флавилиевите соли .

Флавилиевите соли са разгледани като аналози на природните съединения антоцианини Методите за синтез на флавилиевы соли са представени на 2 страници

Особено място е отредено на равновесия при флавилиевите соли: Смятам , че е разумно отделното разглеждане на равновесия при флавилиевите соли съдържащи хидроксилни групи и равновесни системи при флавилиевите соли несъдържащи хидроксилни групи. В следващата подглава: Възможност за контрол и фино моделиране на системата от химични равновесия при флавилиевите соли чрез внедряването им в матрици са разгледани трите основни (и търговско достъпни) циклодекстрина, β -циклодекстрин като подходяща хидрофобна матрица. Накратко е разгледана структура на циклодекстрините

Обща характеристика на процеса на комплексообразуване на органични багрила и циклодекстрините е представена на 3 страници. В следващата глава II.2. е представен Спектрофотометричен анализ на системата от химични равновесия при флавилиевите соли Закон на Beer-Lambert-Beer и принцип на адитивност са разгледани сравнително подробно. Същото се отнася и за Спектрофотометричен анализ на многокомпонентни смеси, които включва: Стандартни методики за определяне на равновесни константи при изследване на киселинно-основни равновесия: Стандартни методи и методики за определяне на скоростни константи, Стандартен метод за определяне на квантов добив на фотохимична реакция. Методите за определяне на термодинамичните характеристики на процесите са описани ясно и стегнато, което е несъмнен плюс на дисертационния труд

Глава III. Цели и задачи е написана ясно и кратко на една страница но съдържа важните и съществени цели както и задачите, които трябва да се решат за постигане на основната цел. Експериментална част включва Описание на използваните техники и апарати и Синтез на използваните флавилиевы соли,

Глава V. Резултати и обсъждане е най-подробната и включва: Използвани флавилиевы соли и техните равновесни системи, Определяне на равновесните, стабилитетните и скоростните константи на отделните равновесия в равновесната система на изследваните флавилиевы соли в отсъствие и присъствие на β циклодекстрин (βCD). Псевдоравновесие, Образуване на хиноидна база от флавилиев катион. Изчерпване на хиноидната база, Установяване на псевдоравновесие в системата. Освен термодинамичните процеси са изследвани и кинетични процеси при псевдоравновесие.

В подглава - Пълно равновесие са разгледани: Получаване и кинетични процеси при флаванон равновесната форма на 2'-хидрокси-5'-метилфлавилиева сол, Кинетични процеси при флаванона, Установяване на равновесие между *транс*-халкона и заредените му форми. В част V.3. е представено Разпределение по масова част на формите при 4'-хидроксифлавилиевата сол в отсъствие и присъствие на βCD при достигане на псевдоравновесие и равновесие. Фотохимия при 4'-хидроксифлавилиевата сол е дискутирана в V.4 както и Определяне на квантов добив на фотохимичното получаване на флавилиев катион от *транс*-халкон и Провеждане на флаш-фотолиза на *транс*-халкон, което смятам за много съществено постижение на дисертацията

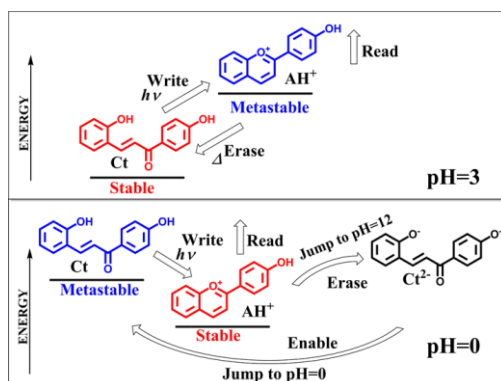
В глава VI. са дадени изводите

VII. Допълнение 1

VIII. Допълнение 2

IX. Публикации. На тази глава ще се спра подробно, поради важността им и заради тяхната висока стойност.

Първата публикация **Origin of the Metastable Stability in Flavylum Multistate Systems**, Vesselin Petrov, Stoyanka Slavcheva, Stanislav Stanimirov, Fernando Pina, *J. Phys. Chem. A*, 2015, 119 (12), pp. 2908-2918 е изработена в съавторство с доц. д-р Веселин Петров и проф. д-р Фернандо Пиня от Universidade Nova de Lisboa. Работата е с акцент върху фотофизиката на метастабилните състояния на флавилиевите съединения както и ролята, която биха могли да играят в моделите за оптична памет, способна за **метастабилно** състояние. Авторите подчертават, че необходимото условие за достигане на същото е съществуването на висока *цис-транс* изомеризационна бариера както в 4'-хидроксифлавилиум, подробно описана в статията. Долупосоченана схема добре онагледява процесите на оптичен запис-четене-изтриване в зависимост от pH на средата.



Фигурите от 1 до 7 показват няколко изобестични почки, което е недвусмислено доказателство за съществуването на сложни равновесия. Разгледани са асоциационните константи на 4'-хидроксифлавилиум със β -циклодекстри (βCD). Подробно са разгледани

транс-халконите и равновесието между тях. Равновесието между *транс*-халконите е представено на схема 4 в стаията. Общото впечатление от представените спектрални експериментални данни и тяхното тълкуване е много добро. Фотохимията на *cis-trans* изомеризацията е описана подробно както и метастабилното състояние във много кисели среди. Общо впечатление: професионално написана статия, подредена по изискванията на изданията на Американското химично дружество.

Публикация 2. **On the multistate of 2'-hydroxyflavylium-flavanone system. Illustrating the concept of a timer with reset at the molecular level**, Stoyanka Slavcheva, Johan Mendoz, Stanislav Stanimirov, Ivan Petkov, Nuno Basílio, Fernando Pina, Vesselin Petrov, *Dyes and Pigments*, 2018 (158), pp. 465- 473

В статията Стоянка Славчева е първи автор а доц. Петров е автор за кореспонденция. Списанието *Dyes and Pigments* е с импакт фактор над 4.0 , което го прави водеща медия за всички изследователи, занимаващи се с химия и фотохимия на багрилата. В работата подробно са изследвани 2'-hydroxyflavylium-flavanone частици, имащи особено поведение, дължащо се на формирането на флаворон от моноионизирани *транс*-халкони в умерено базични разтвори. Ключовият експеримент е последователните обратими рН „скокове“ в целия интервал рН до крайния рН достатъчно кисел за да се получи флавилиев катион под формата на зол.

За постигането на целите на дисертационния труд е използвана модерна апаратура:Uv-Vis спектрите са заснети от Varian-Cary Bio 100 и 5000 спектрофотометър (Palo Alto, CA, USA). Определено смятам, че едно важно постижение на дисертационния труд са стоп-флоу експериментите, които са проведени с помощта на спектрофотометър SX20 (Applied Photophysics; Surrey, UK) снабден с PDA.1/UV фотодиоден матричен детектор с минимално време за снимане 0.65 ms и спектрален диапазон от 200-735 nm. На Фигура 12 в текста на дисертацията е дадена блок диаграма на стоп-флоу апаратура и са подчертани основните предимствата на този вид анализ са неговата бързина и използването на малки по обем изходни разтвори, както и фактът, че кинетичните уравнения, които се използват за моделиране на изследваните реакции не се различават от тези използвани при конвенционалните методи.

Експериментите свързани фотовъзбуждането при непрекъснато облъчване на разтвори на флавилиевите соли са извършени с помощта на ксенон-живачна лампа със средно налягане, като дължината на светлината използвана за възбуждане (340 или 365 nm) е изолирана с помощта на интерферентен филтър (Oriel).

Искам още да отбележа, че един от ключовите експерименти в дисертацията флаш-фотолизата е извършена с помощта на спектрофотометър Varian Cary 5000 оборудван с матрица от оптични влакна Harrick fiber-mate, прикрепена към кюветодържача (Ocean Optics, Dunedin, FL, САЩ), така че фотовъзбуждането на пробата да е перпендикулярно на анализиращия лъч на спектрофотометъра. По време на експериментите е осигурена защита на пробите от дневна светлина, а за пулсиращ източник на бяла светлина е използвана светкавицата на камера Achiever 630AF с времева резолюция от около 0.05 s, която се намира в тесен контакт с кюветодържача.

В заключение подчертавам, че всички използвани апарати и техники са на съвременен ниво, което е предпоставка за получаване на сигурни резултати и дискутиране на сложните равновесия на изследваните съединения. На базата тези експериментални данни са направени логични изводи.

Основните приноси и изводи от настоящата работа могат да бъдат обобщени както следва:

1. Подробно са изследвани и охарактеризирани многокомпонентните равновесни системи на две флавилиеве соли в отсъствие и присъствие на циклодекстрин. За изследването на протичащите процеси в четирите равновесни системи е използвана ключова експериментална процедура по провеждане серия от директни и обратни рН-скокове. Установено е, че в кисела среда при 4`-хидроксифлавилиевата сол се установява псевдоравновесие между „класическите“ циклични и отворени форми, докато при 2`-хидрокси-5`-метилфлавилиевата сол е доказано съществуването на допълнителна форма не наблюдавана досега.

2. Нарушена е твърдо установената с времето практика, равновесните системи на флавилиевите соли да бъдат изследвани единствено в кисела до неутрална среда, като е проведено изследване и в основна среда. Така е установено, че докато 4`-хидроксифлавилиевата сол проявява класическо, очаквано поведение, с образуване на дианион на отворената халконова форма, 2`-хидрокси-5`-метилфлавилиевата сол показва корено различно, нетипично поведение, свързано с образуването на флаванон от аниона на *транс*-халкона в умерено основни разтвори.

3. За охарактеризиране на отделните равновесни форми в системите и изчисление стойностите на всички равновесни, скоростни и стабилитетни константи са използвани както стандартни методи - абсорбционна и ЯМР спектроскопия, така и специфични техники за анализ на изключително бързо протичащи термични и фотохимични реакции, съответно стоп-флоу и флаш-фотолиза. Това даде възможност за изясняване и доказване на последователността от процеси протичащи в много кратък времеви диапазон от няколко милисекунди до няколко минути, доказвайки приложимостта на системите в реални молекулни устройства и превключватели.

4. С цел възможност на фина настройка на свойствата, за първи път е изследвано влиянието на хелатиращ агент върху равновесните системи на двете соли. Чрез сравняване на получените стойностите на равновесните, стабилитетните и скоростните константи в отсъствие и присъствие на βCD бе доказано, че и при двете съединения той оказва сходно влияние върху равновесните процеси, а именно:

- при псевдоравновесието се дестабилизираат равновесните форми хиноидна база и флавилиев йон и равновесието се измества към *цис*-халкона

-термохимичното равновесие се забавя, поради изместване на изомеризацията към получаване на *цис*-халкон.

- при 2`-хидрокси-5`-метилфлавилиевата сол наличието на βCD ускорява и процесите, водещи до образуване на флаванон.

5. Установено бе, че процесът на изомеризация в посока от *транс*- към *цис*-халкон при 4`-хидроксифлавилиевата сол, за разлика от 2`-хидрокси-5`-метилфлавилиевата сол, е фотохимичен процес и бе показано, че в зависимост от киселинността на средата, облъчването със UV-Vis светлина може да доведе до образуването на изходния флавилиев катион или хиноидна база. За първи път е установено и влиянието на βCD върху фотопроцеса при този клас флавилиеве соли, показвайки че в негово присъствие квантовия добив на фотохимичния процес нараства, което от своя страна предполага изтеглянето на фотостационарното равновесие в посока образуване на флавилиев йон.

6. Чрез използването на регресионен анализ от получените експериментални данни е определено разпределението по масова част за целия рН диапазон на всички форми участващи в равновесните системи на 4'-хидроксифлавилиевата и 2'-хидрокси-5'-метилфлавилиевата сол, както в отсъствие така и в присъствие на β -циклодекстрин, давайки реална възможност за количествена оценка на процесите и предсказването на поведението им при бъдещи практически приложения.

Внимателният анализ на експериментите, включени в дисертацията, показва, че работата на докторант Стоянка Славчева е довела до запознаването и с най-модерните синтетични и инструментални методи за изследване на фотофизичните, термодинамичните и кинетични характеристики на системи багрило – циклодекстрин. С това е изпълнена първата част на дисертацията – образователната. Научната част е изпълнена с представянето на дисертационния труд в по-горе посочените научни публикации във високо импактфакторните специализирани списания.

Критични бележки

При прочита на всички приложени документи не открих съществени грешки. Допуснати са дребни неточности и правописни грешки. На страница 15 е написано „структурите на α -и β -циклодекстрина са определени чрез рентгенова кристалография“. Понятието рентгенова кристалография не се използва. Правилният израз е монокристална Ръонтгенова дифракция. Тази грешка засягаща правилния правопис на името Вихелм Конрад Ръонтген е честа в българската литература но е редно да не се допуска. Работата би спечелила ако са показани ИЧ спектрите на изследваните съединения в някои случаи кристали, което би направило дисертацията по-богата и информативна. На места липсва добра хронология и т.н. Намирам всички тези критични бележки за поносими и нормални за един дисертационен труд и те не омаловажават неговата стойност.

Заклучение

Въз основа на задълбочения анализ на представените материали убедено заявявам, че докторант Стоянка Стойкова Славчева показва, че тя е учен с широки интереси, въпреки младостта си, включващи: синтез и спектрално изследване на флавилиевите соли в присъствие и отсъствие на циклодекстрини и е изграден специалист, притежаващ добър научен опит. Значителните научни постижения на кандидата, актуалността и перспективността на резултатите от изследователската и дейност ми дават основание убедено да препоръчам на Научното жури да приеме изцяло предоставените материали в дисертацията, да ги оцени положително, да избере и предложи

докторант Стоянка Стойкова Славчева

За получаване на образователната и научната степен „**Доктор**“ . Област на висшето образование: 4.2. Химия, (Органична химия).

София 16.02.2019г.

Подпис:.....

/проф. Цонко Колев/