

Научни приноси и бъдещи планове на д-р Свилен Симеонов

1. Въведение

В настоящата справка се обобщават най-съществените научни приноси, докладвани в 21 научни публикации в периода 2010-2016 година. Тъй като представените в настоящото изложение научни приноси са с разнообразна насоченост, за по-голяма яснота те са групирани тематично в три основни направления със съответни подточки:

- изследвания в областта на зелената химия
- синтез на молекулни превключватели
- други

2. Изследвания в областта на зелената химия

2.1. Синтез на 5-хидроксиметил фурфурал

5-хидроксиметил фурфурала (ХМФ) е ключов интермедиат с приложение в производството на мономери и биогорива, пред производството на който в промишлен мащаб стоят два основни проблема.

Първият проблем е свързан с трудностите при изолиране на ХМФ, дължащи се главно на факта, че той е водоразтворим и съответно екстракционните методи са неефективни. От друга страна ХМФ е термично нестабилен, което силно затруднява неговата дестилация. Следва да се отбележи, че поради тези трудности докладваните в литературата добиви на ХМФ, са базирани предимно на аналитични методи, докато докладването на реално изолирани добиви е силно ограничено.

В рамките на настоящото изследване беше разработена принципно нова синтетична стратегия, която използва амониеви соли като реакционна среда за дехидратиране на фруктоза до ХМФ.¹ Амониите соли бяха подбрани като реакционна среда, тъй като те могат да бъдат селективно кристализирани след приключване на реакцията и по този начин отделени от целевия ХМФ чрез филтруване. След проведеното изследване на серия от амониеви соли беше установено, че тетраетиламониевият бромид е най-подходящ за провеждане на реакцията в присъствие на Амберлист 15, като катализатор. Също така беше установено, че добавянето на контролирано количество вода (10%) е от изключителна важност за постигане на добри резултати, тъй като тя подтиска протичането на странични реакции. В оптимизирани реакционни условия ХМФ беше изолиран с добиви от 98% и чистота от над 95% без необходимост от допълнително пречистване. В допълнение използваните Амберлист 15 и тетраетиламониевият бромид бяха успешно изолирани и повторно използвани. Бяха проведени и опити за получаване на ХМФ от други изходни суровини, като са постигнати умерени до добри добиви от захароза, инулин и глюкоза.

В наши дни използването на “flow chemistry” синтетични подходи привлича все по-голям научен и индустриален интерес, поради редицата предимства, които предлага тази технология, като подобрен температурен и масов обмен, лесно повишаване на обема на реакциите и безопасното им провеждане. В рамките на настоящото изследване беше конструирана подходяща апаратура и ХМФ беше успешно получен с 90% добив в условия на непрекъснато подаване на смес от фруктоза, тетраетиламониев бромид и вода в нагрят реактор съдържащ Амберлист 15.

Разработеният синтетичен метод за получаване на ХМФ, чрез използване на тетраетил амониев бромид като реакционна среда беше многократно възпроизведен в лабораторни условия от различни изследователи, като по този начин беше доказана неговата възпроизводимост и надеждност. В следствие на тази база бяха разработени два синтетични протокола подходящи за студентски упражнения с образователна цел.

Експериментите бяха успешно повторени от студенти във Факултета по Фармация на Лисабонския Университет и публикувани в списание *Journal of Chemical Education*.² След успешно преминаване на процедурите по проверка на докладваните реакционни условия и добиви от външна лаборатория, методът беше публикуван в *Organic Syntheses*.³

Вторият проблем свързан с получаване на ХМФ в индустриален мащаб са изходните суровини. В литературата са докладвани редица методи за получаване на ХМФ от фруктоза с високи добиви, но получаването му от по-разпространената и евтина глюкоза, е значително по-трудно. Съгласно литературните данни реакцията на превръщане на глюкоза в ХМФ протича в два стадия; първоначална изомеризация на глюкозата във фруктоза, и последващо дехидратиране до ХМФ, като определящ стадий на реакцията е първоначалната изомеризация.

На база на вече разработения от нас синтетичен подход за получаване на ХМФ от фруктоза, беше разработен метод за неговото получаване от глюкоза, посредством интегриран двустадийн синтез, използващ ензимен катализ за изомеризация на глюкозата до фруктоза и последващо дехидратиране до ХМФ.⁴ Индустриално изомеризацията на глюкоза се провежда в присъствие на ензима глюкозоизомераза (*sweetzyme*[®]), който е евтин и лесно достъпен, което беше основната причина да се насочим към този подход. Ензимно-катализираната изомеризация на глюкоза е равновесен процес, като равновесието се установява при 50% превръщане, което е основен недостатък и наложи търсенето на селективен катализатор, който да катализира единствено дехидратирането на получената фруктоза. По този начин остатъчната глюкоза може да бъде изолирана и използвана в следващ реакционен цикъл.

Първоначално бяха проведени изследвания на ензимната активност в среда от тетраетиламониев бромид и вода, като беше установено, че максимална ензимна активност може да бъде постигната при наличие на минимум 50% вода. В следствие така получената реакционна смес съдържаща 50% фруктоза и 50% глюкоза, след концентриране, беше използвана за получаване на ХМФ. След изолиране на получения ХМФ чрез селективна кристализация на тетраетиламониевият бромид и нереагиралата глюкоза, последните бяха вложени отново в процес на изомеризация, като по този начин бяха постигнати добиви от 89% ХМФ с чистота над 99%, което и към днешна дата остава един от най-добрите докладвани в литературата изолирани добиви при получаване на ХМФ от глюкоза.

2.2. Синтез на производни на ХМФ

В рамките на това изследване беше използвана реакция на Каницаро за едновременно получаване на 2,5-дихидроксиметил фуран и 5-хидроксиметил 3-фуран карбоксилна киселина от ХМФ.⁵ Реакцията на Каницаро е окислително-редукционна химическа реакция на диспропорциониране на алдехиди в базична среда, водеща до получаване на смес от производните им алкохоли и карбоксилни киселини в равни количества. В практиката реакцията на Каницаро не е добила широко приложение поради факта, че води до получаване на смес от два продукта, като в редица случаи целеви е само единият. В случая на ХМФ обаче двата продукта представляват еднакъв интерес и реакцията на Каницаро дава възможност за тяхното едновременно получаване без използване на допълнителни редуктори или окислители. Целта на изследването беше както оптимизиране на реакционните условия за провеждане на реакцията, така и разработване на метод за разделяне и пречистване на двата продукта без използване на скъпи и замърсяващи методи като колонна хроматография и базично-кисела екстракция. След изследване на различни разтворители и бази, беше установено, че реакцията протича с високи добиви, 82% 2,5-дихидроксиметил фуран и 81% 5-хидроксиметил 3-фуран карбоксилна киселина, във вода в присъствие на NaOH. Получените крайни продукти бяха успешно разделени чрез селективна кристализация на 5-хидроксиметил 3-фуран карбоксилна киселина в система етанол/етил ацетат.

Поради силно нарастващият интерес към ХМФ и неговите производни като интермединиати и суровини за химическата индустрия от особена важност е изясняването на потенциалните им токсични ефекти върху хората. За тази цел бяха получени, изолирани и пречистени 21 производни на ХМФ.⁶ Тяхната токсичност беше определена спрямо CRL-1502 човешки кожни клетки. 18 от получените съединения показаха ниска до умерена токсичност, като само в три от случаите, а именно 2,5-диформил фуран, 5,5'-(оксибис(метилен))бис(фуран-2-карбоалдехид) и (5-формилфуран-2-ил)метил хексаноат, беше наблюдаван значителен токсичен ефект.

2.3. Екологичен синтез на симетрични ароматни азини

Широкото използване на органични разтворители от химическата индустрия е основен съвременен екологичен проблем. В тази връзка разработването на синтетични подходи с намалено използване на органични разтворители е от особена важност. В рамките на това изследване беше разработен синтетичен метод за получаване на симетрични ароматни азини, съединения проявяващи разнообразна биологична активност, чрез реакция на ароматен алдехид и семикарбазид или терт-бутил карбазат в условия на микровълново нагряване в отсъствие на разтворител.⁷ Бяха получени, изолирани и пречистени десет симетрични ароматни азина, като беше изследвано влиянието на мощността на микровълновото нагряване, реакционното време и наличието на електродонорни или електроакцепторни заместители в ароматното ядро на изходните алдехиди. В хода на изследването беше установено, че наличието на заместител в ароматното ядро играе ключова роля върху хода на реакцията. Отлични резултати и добиви до 99% бяха постигнати в случаите, когато изходните ароматни алдехиди са незаместени или притежават електродонорен заместител, докато в случаите на ароматни алдехиди с електроакцепторни заместители целевите съединения не бяха получени. Симетричните ароматни азини бяха получени като *E,E*-изомери, което беше потвърдено и чрез рентгеноструктурен анализ на кристали от бис(3,4-диметоксифенил) азин. Разработеният от нас нов синтетичен подход предлага редица предимства пред конвенционалните методи за получаване на азини, а именно, елиминиране на нуждата от използване на токсични разтворители и реагенти, като хидразин, и намалено потребление на енергия чрез използване на микровълново нагряване.

3. Синтез и изследване на йонни течности и евтектични смеси.

Йонните течности са важен клас йонни съединения с точка на топене под 100°C, а в редица случаи и под стайна температура. Поради ниският си парен натиск и висока термична стабилност тези съединения са обект на интензивни изследвания при създаване на модерни зелени технологии.

3.1. Синтез и изследване на температурата на топене на йонни течности

Изключителното многообразие от йонни течности и възможни комбинации анион-катион, дават възможност за получаване на йонни течности със специфични, търсени свойства. Един от основните проблеми при създаването на такъв тип йонни течности е тяхната температура на топене, която в редица случаи може да бъде по-висока от желаната. Използването на газове, и в частност CO₂, под налягане, може да доведе до понижение на температурите на топене на йонните течности и съответно да предложи решение на този проблем. С цел изследване на връзката между разтворимостта на CO₂ и понижението на температурата на топене бяха синтезирани и охарактеризирани пет йонни течности – [(C₈H₁₇)₃(CH₃)N][tos]; [(C₈H₁₇)₃(CH₃)N][CF₃SO₃]; [(C₁₂H₂₅)₂(CH₃)₂N][sac], [(C₆H₁₃)₄N][Br], [(C₄H₉)₄N][BF₄].⁸ Точките на топене на получените йонни течности бяха определени преди и след прилагане на налягане от CO₂ като беше наблюдавано понижение

на температурата на топене във всички случаи, като то варира в границите 25°C ($[(C_8H_{17})_3(CH_3)N][CF_3SO_3]$) до 120°C ($[(C_4H_9)_4N][BF_4]$). Разтворимостта на CO₂ също беше измерена. Въпреки големите разлики в понижението на температурата на топене при различните йонни течности, изненадващо не беше наблюдавана пряка връзка с количеството разтворен CO₂.

3.2. Синтез и изследване на магнитни йонни течности.

Магнитните йонни течности представляват уникален клас съединения, които съдържат парамагнитен анион и реагират на прилагането на външно магнитно поле. С цел изследване на свойствата на този клас съединения бяха получени редица магнитни йонни течности на базата на хлориди на Fe, Mn, Co и Gd в комбинация с различни имидазоли, четвъртични амониеви и фосфониеви соли като катиони.⁹⁻¹¹ Токсичността на получените съединения беше изследвана с използване на CaCo-2 и CRL-1502 клетки, като беше установено, че Fe магнитните йонни течности са най-нетоксични следвани от Gd. Във всички случаи беше установено, че катиона има основно значение за наблюдаваната токсичност.⁹

$[P_{66614}]FeCl_4$, $[P_{66614}]_2MnCl_4$, $[P_{66614}]CoCl_4$ и $[P_{66614}]_3GdCl_6$ магнитни йонни течности бяха охарактеризирани чрез измерване на тяхното магнитно поведение, като бяха измерени съответно магнитни моменти от – 4.29, 4.23, 2.1, 6.51 emu K/mol, които с изключение на $[P_{66614}]_3GdCl_6$ показаха добро съвпадение с литературни данни.¹⁰ В последствие получените магнитни йонни течности бяха нанесени върху хидрофилни или хидрофобни PDVF мембрани. Пропускливостта и селективността на така получените мембрани беше изследвана за смеси от CO₂, N₂ и въздух, като във всички случаи беше наблюдавана висока селективна пропускливост на CO₂, като най-добри резултати бяха наблюдавани за $[P_{66614}]_2MnCl_4$. Докладваните от нас резултати водят до извода, че този тип мембрани могат успешно да се прилагат за селективно разделяне на газове и извличане на CO₂.

3.3. Изследване на стабилността на дълбоко евтектични смеси

Като основно направление в намирането на по-устойчиви и зелени технологии в химията се оформя търсенето на нови разтворители, тъй като те са широко използвани в индустрията и са основен замърсител. В последните години нов клас флуиди наречени дълбоко евтектични смеси (ДЕС) са обект на все по-широк интерес, тъй като в редица случаи те показват сходни свойства с йонните течности, но са по-евтини и нетоксични. По дефиниция ДЕС се формират при смесване на два или три компонента, които взаимодействат чрез водородни връзки, водещи до получаването на смес с по-ниска точка на топене от всеки индивидуален компонент. Широко използвана е уреята, която успешно се комбинира с моно- и полиалкохоли за получаването на ДЕС с ниски температури на втвърдяване. Поради потенциала си за практическо приложение този тип ДЕС са широко изучавани, като е установено, че в тях успешно се провеждат базично катализирани реакции без необходимост от допълнителна база като катализатор. Тези необичайни базични свойства на ДЕС нямаха своето обяснение в литературата. В рамките на проведено от нас изследване беше установено, че базичността се дължат на наличие на амоняк в ДЕС.¹² Този факт беше неочакван, тъй като разпадът на уреята до амоняк протича при висока температура (над 150°C), а изследваните от нас ДЕС бяха получени и използвани при температури под 100°C. В последствие беше установено, че при ДЕС получени от урея и полиакохоли протича реакция на формиране на циклични карбонати с освобождаване на амоняк, което беше доказано с ЯМР и мас-спекторскопия и дава обяснение за наблюдаваните и от други автори базичност на ДЕС. В рамките на нашето изследване беше доказано, че формираният амоняк може да играе, не само роля на

катализатор, но и да участва в реакции като нуклеофил, което следва да се има предвид, когато ДЕС се използват като реакционна среда.

3.4. Екстракция на лабданулова киселина

Лабдануловата киселина ЛК е природен дитерпен притежаващ биологична активност и служещ като прекурсор при синтеза на (-)-Ambrox[®], продукт намиращ приложение при производството на парфюми. ЛК се съдържа в относително големи количества в екстракти от растението *Cistus ladaniferus*, широко разпространено в Португалия. В рамките на това изследване за първи път беше разработен аналитичен метод за количествено определяне на ЛК в сурови растителни екстракти с използване на високо ефективна течна хроматография (ВЕТХ) след предколонна дериватизация с бензил бромид.¹³ Разработеният от нас метод позволи за първи път да бъде проведено мащабно изследване на географската и сезонна зависимост на съдържанието на ЛК в *Cistus ladaniferus* на територията на Португалия.

Изолирането и пречистването на ЛК от природни екстракти е трудоемък и скъп процес, който изисква използването на големи количества разтворители и сложни хроматографски разделяния. Това създава сериозни пречки пред получаването на ЛК в по-големи количества. Дори в лабораторен мащаб изолирането на ЛК е трудно и изисква значителни количества разтворители и силикагел. С цел преодоляването на тези проблеми, беше получен набор от полимери, които бяха синтезирани в присъствие на ЛК. Така получените материали притежават специфични кухини с формата на молекулата на ЛК и биха могли да бъдат използвани за селективното и екстрахиране от сложни смеси, каквито са растителните екстракти. За съжаление повечето от изследваните от нас полимери не показваха селективна екстракция на ЛК, като само в случая на поли-2-(диметиламино)етил метакрилат беше наблюдавана ниска селективност.

4. Синтез на молекулни превключватели.

В наши дни молекулните превключватели привличат все по-голям научен интерес поради приложението си в нанотехнологиите и молекулните компютри. Основно изискване към конструирането на молекулен превключвател е възможността за бързо, пълно и обратимо превръщане между две или повече структурно различни стабилни молекулни състояния. В тази връзка тавтомерните превръщания могат да служат като основа за молекулен превключвател, тъй като се извършват чрез бърз протонен пренос между структури с различни молекулни свойства. С цел получаване на тавтомерни молекулни превключватели бяха синтезирани 2 съединения на базата на 4-(фенилдиазенил) фенол и 4-(енилдиазенил) нафтол, притежаващи пиперидинов фрагмент във фенолната/нафтолната част на молекулата.¹⁴ Наличието на кето-енолна тавтомерия в такъв тип съединения е добре известно в литературата, но при изходните 4-(фенилдиазенил) фенол и 4-(енилдиазенил) нафтол енолната и кето формата се намират в непрекъснато равновесие и техни индивидуални тавтомери не се наблюдават при стайна температура. Наличието на пиперидиновия фрагмент обаче дава възможност за създаване на водородна връзка между азотния атом от пиперидина и енолната ОН група в неутрална среда, което стабилизира енолната форма на съединенията. В кисела среда протича протониране на азотния атом и пълно изместване на кето-енолното равновесие към кето формата.

Целевите съединения бяха получени по два синтетични пътя, като в първият случай изходните, фенол или 2-нафтол, бяха вложени в реакция на Маних с използване на параформалдехид и пиперидин, в присъствие на толуен сулфонова киселина като катализатор. Получените метилпиперидин заместени интермедии бяха използвани в реакция на азо-купелуване с диазониева сол получена от анилин. Крайните продукти бяха пречистени и охарактеризирани, като на база на абсорбционни спектри беше установено,

че са получени протонираните форми на съединенията. Тъй като за целите на изследването беше необходимо да се изолират депротонираните форми, същите бяха получени, като беше разменена последователността на проведените реакции, а именно първоначално беше проведена реакцията на азо-купелуване последвана от реакция на Маних, като по този начин бяха изолирани желаните от нас депротонирани форми. Разработеният синтетичен подход в последствие беше използван за синтеза на редица заместени азоафтоли с цел изследване на тяхната кето-енолна тавтомерия.¹⁵⁻¹⁷

5. Други

Успешно беше разработен ВЕТХ метод за анализ на хирални бензилови алкохоли след предколонна дериватизация с използване на евтина и широко достъпна неподвижна фаза на базата на динитробензоилфенил глицин.¹⁸

Бяха синтезирани 19 познати и 3 нови симетрични ароматни азина и бяха изследвани техните антибактериални и антигъбични свойства срещу 10 бактериални и 3 гъбични култури. 11 от получените съединения показаха средна до добра антибактериална активност, докато антигъбична активност беше установена в само 4 от случаите.¹⁹

В рамките на провежданите изследвания в областта на получаване на биовъзобновими химически продукти от въглехидрати беше изработена и публикувана обзорна статия върху биологичната активност, получаване и синтетични трансформации на ХМФ, която беше включена в 10-те най-четените публикации в списанието *Green Chemistry* за 2012 година.²⁰ През 2016 година беше публикувана втора обзорна статия, в рамките на която бяха подробно описани синтетичните подходи за получаване на хирални циклопентинони.²¹

6. Заключение

Понастоящем научните ми интереси са насочени основно към изследвания в областта на зелената химия и органичния синтез като се развиват в следните основни направления:

- Спечелен е проект за изследвания в областта на зелената химия финансиран от ЮНЕСКО. В рамките на проекта беше изследвана прегрупировката на Ахматович като ключова стъпка в преработката на въглехидрати до ценни химически продукти, което представлява принципно нова концепция. Постигнати са добри научни резултати, които са в процес на обработка и публикуване в две научни статии. Предвижда се задълбочаване на изследванията по тематиката на база вече постигнатите резултати.
- Продължаване изследванията в областта на синтеза на нови производни на ХМФ с потенциално приложение като мономери и др.
- Синтез на нови съединения и изследване на реактивоспособността на шикимова киселина.
- Продължаване на работата по изготвяне на обзорни статии в областта на органичния синтез, като в момента се подготвя за публикуване обзорна статия върху изследвания на шикимова киселина.

Научни изследвания ще се развиват както чрез активно сътрудничество в рамките на ИОХЦФ и българската научна общност, така и чрез международни сътрудничества с Факултета по фармация към Университета на Лисабон, Португалия; Института по приложна синтетична химия към Техническия университет на Виена, Австрия; Факултета по химия и биоинженерство към Техническия университет на Тампере, Финландия и др.

- (1) Simeonov, S. P., J. A. Coelho, C. A. Afonso, *ChemSusChem*, **2012**, 5, 1388-1391.
- (2) Simeonov, S. P., C. A. M. Afonso, *Journal of Chemical Education*, **2013**, 90, 1373-1375.
- (3) Svilen P. Simeonov, J. A. S. C., and Carlos A. M. Afonso, *Organic Syntheses*, **2016**, 29-36.
- (4) Simeonov, S. P., J. A. Coelho, C. A. Afonso, *ChemSusChem*, **2013**, 6, 997-1000.
- (5) Subbiah, S., S. P. Simeonov, J. M. S. S. Esperanca, L. P. N. Rebelo, C. A. M. Afonso, *Green Chemistry*, **2013**, 15, 2849-2853.
- (6) Frade, R. F. M., J. A. S. Coelho, S. P. Simeonov, C. A. M. Afonso, *Toxicology Research*, **2014**, 3, 311-314.
- (7) Simeonov, S. P., V. B. Kurteva, R. P. Bontchev, *Bulgarian Chemical Communications*, **2008**, 40, 409-417.
- (8) Zakrzewska, M. E., A. A. Rosatella, S. P. Simeonov, C. A. M. Afonso, V. Najdanovic-Visak, M. Nunes da Ponte, *Fluid Phase Equilibria*, **2013**, 354, 19-23.
- (9) Frade, R. F. M., S. Simeonov, A. A. Rosatella, F. Siopa, C. A. M. Afonso, *Chemosphere*, **2013**, 92, 100-105.
- (10) Albo, J., E. Santos, L. A. Neves, S. P. Simeonov, C. A. M. Afonso, J. G. Crespo, A. Irabien, *Separation and Purification Technology*, **2012**, 97, 26-33.
- (11) de Pedro, I., A. Garcia-Saiz, J. Gonzalez, I. Ruiz de Larramendi, T. Rojo, C. A. M. Afonso, S. P. Simeonov, J. C. Waerenborgh, J. A. Blanco, B. Ramajo, J. R. Fernandez, *Physical Chemistry Chemical Physics*, **2013**, 15, 12724-12733.
- (12) Simeonov, S. P., C. A. M. Afonso, *RSC Advances*, **2016**, 6, 5485-5490.
- (13) Martins, A. N. C., S. P. Simeonov, L. M. T. Frija, R. Viveiros, A. Lourenço, M. S. d. Silva, T. Casimiro, C. A. M. Afonso, *Industrial Crops and Products*, **2014**, 60, 226-232.
- (14) Antonov, L., V. Deneva, S. Simeonov, V. Kurteva, D. Nedeltcheva, J. Wirz, *Angewandte Chemie International Edition*, **2009**, 48, 7875-7878.
- (15) Antonov, L. M., V. B. Kurteva, S. P. Simeonov, V. V. Deneva, A. Crochet, K. M. Fromm, *Tetrahedron*, **2010**, 66, 4292-4297.
- (16) Ahmedova, A., S. P. Simeonov, V. B. Kurteva, L. Antonov, *Chemistry Central Journal*, **2013**, 7,
- (17) Antonov, L., V. Deneva, S. Simeonov, V. Kurteva, A. Crochet, K. M. Fromm, B. Shivachev, R. Nikolova, M. Savarese, C. Adamo, *ChemPhysChem*, **2015**, 16, 649-657.
- (18) Svilen P. Simeonov, A. P. S., Aleksandar R. Todorov, Vanya B. Kurteva, *n, American Journal of Analytical Chemistry*, **2010**, 1, 1-3.
- (19) Vanya B. Kurteva, S. P. S., Margarita Stoilova-Disheva, *Pharmacology & Pharmacy*, **2011**, 2, 63-67.
- (20) Rosatella, A. A., S. P. Simeonov, R. F. M. Frade, C. A. M. Afonso, *Green Chemistry*, **2011**, 13, 754-793.
- (21) Simeonov, S. P., J. P. M. Nunes, K. Guerra, V. B. Kurteva, C. A. M. Afonso, *Chemical Reviews*, **2016**, 116, 5744-5893.