

## РЕЦЕНЗИЯ

на дисертационен труд за придобиване на образователната и научна степен «Доктор» в област на висше образование: 4. Природни науки, математика и информатика; професионално направление: 4.2. Химически науки; «Органична химия» от Мая Красиминова Маринова в Институт по Органична Химия с Център по Фитохимия, Българска Академия на Науките

**Тема:** „Синтетична стратегия за получаване на съединения с централна и осева хиралност с приложение в асиметричния синтез”

**Научни ръководители:** проф. дхн Владимир Димитров, проф. Jérôme Lacour

**Научен консултант:** доц. д-р Калина Костова

**Рецензент:** проф. дхн Стефан Е. Бояджиев, Медицински Университет – Плевен

Със заповед № НО-05-05-11 от 27. 04. 2016 г. на Директора на Института по Органична Химия с Център по Фитохимия (ИОХЦФ), Българска Академия на Науките съм утвърден за член на научното жури за провеждане на процедура по защита на дисертационен труд на тема „Синтетична стратегия за получаване на съединения с централна и осева хиралност с приложение в асиметричния синтез“ за присъждане на образователната и научна степен «Доктор» по научната специалност „Органична химия“ на докторант на самостоятелна подготовка Мая Красиминова Маринова от Лаборатория “Органичен синтез и стереохимия” в ИОХЦФ. На първото си неприсъствено заседание журито взе решение да изготвя рецензия по материалите включени в процедурата.

Мая Маринова е представила, съгласно изискванията на ИОХЦФ за прилагане на Закона за развитието на академичния състав в Република България, неговия правилник и съответния правилник на БАН, пълен комплект документи. Те включват: заявление до Директора на ИОХЦФ за допускане до защита на дисертацията; автобиография; диплома за завършено висше образование; протоколи за успешно положени докторантски изпити, съгласно индивидуален план за обучение; дисертационен труд; автореферат на дисертационния труд; списък и копие на публикациите, включени в дисертацията; списък на забелязаните цитати по публикациите; списък на участията в научни конференции, на които са представени част от резултатите; протокол от заседание на Колоквиум „Строеж и реакционна способност на органичните съединения и органичния синтез“ за проведената предзащита на 15. 04. 2016 г.

Мая Маринова е придобила образователната и квалификационна степен «Магистър» през 2010 г. от Факултета по химия и фармация на Софийския Университет „Св. Климент Охридски” с професионалната квалификация „Съвременни методи за синтез и анализ на органични съединения”. Работи една година (2009-2010 г.) като химик в ИОХЦФ, след което е избрана за научен сътрудник III ст. (2010-2011 г.) и асистент (2011 г. до сега) в същия Институт. В този период от шест години, нейната професионална квалификация се задълбочава в областта на типичния органичен синтез. Докторантката е работила по проекти, насочени към получаване на мултифункционални органични съединения с потенциална биологична активност и багрила проявяващи флуоресцентни свойства; към селективно формиране на въглерод-въглеродна връзка чрез метал-катализирани реакции; към дизайн на нови хирални катализатори за асиметрични

трансформации и към получаване на нови материали – синтез на различни дълговерижни алкантиоли имащи способността да се самоорганизируют върху метална повърхност. В продължение на работата си в България, докторантката е била на специализирана подготовка четири пъти за различни периоди от време в Университета в Женева, в групата на проф. Jérôme Lacour, където са проведени изследванията по синтеза и характеризирането на хетерохелицени.

Мая Маринова владее английски език и работи със стандартни софтуерни пакети под операционна система Windows, както и със специализирани програми за управление на инструменти и обработка на експериментални данни в химията. Запозната е с използването на популярни бази данни в химията. Била е член на Организационния комитет на „14-ти Симпозиум по ЯМР и потребители на Bruker инструменти в централна и източна Европа“, 2012 г.

Резултатите от изследванията в представената ми за рецензия дисертация са публикувани в две статии в научни списания с импакт фактор и в една, която се подготвя за печат. По статиите са забелязани до момента три цитата (последният в списъка е в *Tetrahedron:Asymmetry*, а не в *Tetrahedron*). Част от резултатите са представени чрез постерни съобщения на седем международни специализирани конференции. Изнесени са и две устни съобщения по тематиките на дисертацията.

Изложението на материала в дисертацията от 183 стр. е оформено според утвърдената в страната ни традиция: Увод (4 стр.), Цели и задачи (1 стр.), Литературен обзор (52 стр.), Резултати и дискусия (45 стр., от които 22 стр. по едната тематика и 23 стр. по втората тематика на дисертацията), Изводи (1 стр.), Експериментална част (61 стр.), Литературни източници (5 стр.) и Списък със структури и номенклатурните наименования на новосинтезираните съединения (7 стр.). Цитирани са 186 литературни източника, като само 9 от тях са използвани в главата „Резултати и дискусия“. Фактическият материал от литературата и от собствените проучвания е богато илюстриран с много схеми на синтетични превръщания и фигури. Значителна част от получените от докторантката данни са представени в 8 таблици и още 3 таблици са включени в литературния обзор. Схемите, фигурите и таблиците спомагат за прегледното представяне на синтезите и за сравнение на добивите и енантиомерните излишъци, както и на данните от рентгеноструктурни анализи.

Дисертационният труд е ясно разделен на две части и в трите си основни компонента: литературен преглед, резултати с дискусия и описание на експериментите. В едната част се разглеждат съединения с един и повече центрове на хиралност (със стереогенни въглеродни атоми), а във втората – съединения с ос на хиралност (вътрешно присъща хиралност), много от които в хирално хомогенна форма. Двете тематиките произтичат от интересите на двете изследователски групи, в които са проведени изследванията на Мая Маринова – лабораториите на проф. Вл. Димитров от ИОХЦФ и на проф. J. Lacour от Университета в Женева. По мое мнение такова обединение на тематиките има положително значение за обучението и квалификацията на докторантката защото тя е усвоила стила на работа и приложението на разнообразни лабораторни техники и инструментални методи в две различни работни среди.

И двете тематики са актуални в съвременния органичен синтез. Те представляват както фундаментален интерес, така и с възможността за приложение на резултатите в практиката, тъй като редица фармацевтични производства имат за цел синтез на единствен енантиомер. Най-прекият път към него е енантиоселективен синтез с висока селективност и най-икономичният – когато хиралният селектор е катализатор.

Основните цели и задачи в дисертацията са формулирани твърде обстойно и подробно, но пределно ясно. Те включват: 1) осъществяване на трикомпонентна кондензация от *Betti*-тип с вариране на нафтолната и алдехидната компоненти на реакцията; изолиране в диастереоизомерно чист вид на продуктите и оценка на диастереоселективността на реакцията; 2) определяне на конфигурацията на новоформирания стереогенен център в аминокбензилнафтолите чрез приложение на ЯМР методи; 3) използване на диастереоизомерно чисти аминокбензилнафтоли като катализатори в моделната реакция за енантиоселективно присъединяване на диетилцинк и алкинил-цинкови реагенти към алдехиди; 4) разработване на синтетичен подход към важен предшественик за получаване на хетерохелицени с възможности за въвеждане на функционални заместители и осъществяване на структурни промени; 5) синтез на функционализирани [5]хелицени с включен кислороден и/или азотен хетероатом в хелиценовата структура, последван от изучаване стереохимията на формиране, както и на възможностите за изолиране на енантиомерно чисти хелицени; изучаване свойствата на получените хетерохелицени. Съобразно тези цели са избрани подходящи съвременни методи, както синтетични, така и инструментални, за ефективното постигане на крайните резултати.

Литературният обзор проследява последователно и подробно необходимите етапи за достигане до целите. Фундаменталните понятия централна, осева и планарна хиралност са въведени в началото на обзора, заедно с базисни познания за използвания в дисертацията диетилцинк. Изчерпателно са посочени редица литературни данни (първите са от 1984 г.) за приложение на енантиомерно чисти аминокалкохоли и биарилдиоли като катализатори за енантиоселективно присъединяване на органоцинкови реактиви към алдехиди. Структурно подобни катализатори може да са ( $\alpha$ -амино-бензил)нафтоли, синтезирани по реакция на *Betti*, която е разгледана с подробности в литературния обзор. Използването на енантиомерно чисти амини в реакцията на *Betti* датира в литературата от 2000 г. и този подход е използван от докторантката. Обекти на обзора са също производни на дихидро-1,3-оксазини и двойно заместени ( $\alpha$ -амино-бензил)нафтоли, които се синтезират по същия тип реакция и някои от тях притежават биологична активност. Във втората част на литературния обзор са обобщени сведения от общ и специфичен характер за хелицени, техни функционални производни, хетерохелицени и приложението им в енантиоселективния синтез от 1997 г. насам. Специално внимание е отделено на методите за синтез и свойствата на неутрални и катионни хетеро [4]- и [6]хелицени. Те са структурно подобни на целевите за Мая Маринова хетеро [5]хелицени, които не са познати в литературата.

Докторантката е постигнала в собствените си изследвания трикомпонентна кондензация от *Betti*-тип между 2,6-дихидроксинафтаден, (*S*)-(-)-фенилетиламин и 3-метилбензалдехид, в резултат на която е изолиран чист един от двата диастереоизомера

на монозаместен продукт и смес стереоизомери от дизаместен продукт. Замяната на алдехида с 1-нафталдехид е дала задоволителен добив на продукта от монокондензация, но много нисък добив от двойна кондензация. Възможните причини за разликата не са дискутирани и е трудно да се сравняват двата експеримента защото реакционното време във втория случай е двойно по-кратко. И от тази реакция е изолиран един чист диастереоизомер. От реакцията между 2,3-дихидроксинафтаден, (S)-(-)-фенилетиламин и 3-метилбензалдехид е получен само продукт от монокондензация, което е неочаквано за мен, имайки предвид, че едното ядро на нафтаденовия компонент е двойно активирано от фенолните групи. В следващи две комбинации са използвани 2-хидроксинафтаден, (S)-(-)-фенилетиламин и 3-метилбензалдехид или 1-нафталдехид, като добивът с втория алдехид е висок, а с първия – умерен, но реакционното време с него е по-кратко. И от двете комбинации е изолиран единствен чист диастереоизомер.

От така вече получените и изолирани стереохомогенни пет ( $\alpha$ -аминобензил)-нафтола са синтезирани заместени аналози на 3,4-дихидро-2*H*-бензо[e][1,3]оксазини чрез циклизация по два метода с формалдехид. В един случай е доказана възможността за разделяне на смес от диастереоизомерни ( $\alpha$ -аминобензил)нафтоли след циклизацията до дихидро-1,3-оксазини. Формирането на оксазини е съчетано успешно с трикомпонентната кондензация с участието на 2-нафтол, формалдехид и енантиомерно чисти амини. В резултат са получени три нови аналози, които са редуцирани с отваряне на оксазиновия пръстен до 1-(N,N-(дизаместен)аминометил)-2-нафтоли.

Относителната конфигурация, а заедно с нея и абсолютната конфигурация на новоформирания хирален център в два ( $\alpha$ -аминобензил)нафтола (единият произлизащ от 2,6-дихидроксинафтаден и 1-нафталдехид, вторият – от 2-хидроксинафтаден и 3-метилбензалдехид) е доказана чрез рентгеноструктурен анализ. Илюстрацията на втората молекула **B-16a** във Фигура **B-2** показва, обаче, една метилова група в повече на ядрото от алдехида или част от два различни конформера в кристалната решетка. Резултатът от рентгеноструктурния анализ е подкрепен убедително с двумерни ЯМР NOESY експерименти, които доказват пространствена близост на отдалечени по връзки атоми или групи и от анализа на наблюдаваните ядрени ефекти на *Overhauser* е направен извод за относителната конфигурация в два диастереоизомера на две съединения. В тях е установена ограничена конформационна подвижност в разтвор, сходна с тази на 1,3-оксазините, която се дължи на вътрешномолекулна водородна връзка (ясно показана от кристалните структури).

Осем хирално хомогенни аминоклкохола или аминокдиола са тествани като лиганди в каталитично енантиселективно присъединяване на диетилцинк към 2-метоксибензалдехид, фероценкарбалдехид и 1-нафталдехид. В много от случаите (от твърде голям обем лабораторна работа) е постигната умерена енантиселективност, а с три от лигандите – много висока селективност, над 90% до 98% енантисемерен излишък (ee) с висок добив на продукта. Отбелязано е успешното използване на някои от лигандите в същата реакция с алифатен алдехид, с какъвто е трудно да се постигне висока енантиселективност. Два от аминокбензил-2-нафтолите са изпитани в каталитично присъединяване на алкинцинк (получен *in situ* от диетилцинк и фенилацетилен, циклопропилацетилен и 4-хлоробут-1-ин) към алдехиди. Постигнати са 5 до 50% ee и

умерени до добри добиви. В тези реакции се формира също така страничен продукт на присъединяване на диетилцинк към алдехида.

В изпълнение на задачите по хетеро [5]хелицени Мая Маринова е оптимизирала петстадиен синтез на нов важен предшественик – полифункционализиран бензоксантенон. Той е изолиран с почти количествени добиви на всички стъпки и, по-важно, без трудоемки процедури за пречистване, което е позволило всички трансформации да се проведат с голямо количество изходно търговско съединение. Въпреки успешното арилиране чрез реакция на *Suzuki* и следващо присъединяване на (3-метоксинафтален-2-ил)литий към карбонилната група на споменатия предшественик, опитите, съгласно литературни данни, за циклизация до [5]хелицен не са били успешни, но са съобщени структурите от рентгенова дифракция на един триарилметанол и един триарилметиламин. Затова синтетичният подход е бил променен, като най-напред е присъединен 2-метоксифениллитий към споменатия ксантенон и следващо формиране на карбениев йон и неговата циклизация до катионен диокса [5]хелицен. В литературата са били описани само два подобни диоксахелицена – аналогичните [4]- и [6]хелицена. Структурата на катионния диокса [5]хелицен е доказана с разнообразни ЯМР спектри и с рентгеноструктурен анализ.

Наличието на бромов атом в така получения диокса [5]хелиценов катион е позволило периферно въвеждане на фенилова, три различно заместени фенилови групи и три различни стирилови групи с използване на паладий-катализирана реакция с боронови киселини. Същата реакция с алилборонова киселина дава очаквания продукт, но не е било възможно пречистването му от изходното съединение.

Докторантката е синтезирала катионен диаза [5]хелицен по два начина от вече описаните диоксахелицен или от неговия нециклизиран предшественик чрез внедряване на два остатъка от *n*-пропиламин. Продуктът е напълно характеризирен и структурата му в кристал е определена. Същата трансформация е реализирана с фенил-модифициран диокса [5]хелицен. С много нисък добив е получен оксаза [5]хелицен чрез циклизация на възловия катионен предшественик в присъствие на *n*-пропиламин.

Чрез присъединяване на хидриден йон към два катионни диокса и диаза [5]хелицени са получени неутрални съединения. Опит да се докаже с рентгеноструктурен анализ една от структурите е показал окислена димеризирана форма с пероксо мост. Неутралните хелицени са разделени на енантиомери с помощта на хроматография върху хирална фаза и техните кръговодихроични (КД) спектри са измерени. Намалването на интензитета на Котоновите ефекти (предполагам) с времето при различни температури на диаза [5]хелицена е позволило изчисление на активационните параметри ( $\Delta G^\ddagger$ ,  $\Delta H^\ddagger$  и  $\Delta S^\ddagger$ ) на „рацемизация“, които не са изведени от Таблица в текста (в случая не съм съгласен с термина „рацемизация“ ако връзката  $C_{\text{(хирален)}}-N$  е стабилна; вероятно става дума за инверсия на спиралността). Изчислената енергетична бариера от около 90 kJ/mol (293 K) се оказва твърде ниска в сравнение с дефинираната в литературата гранична стойност от 110 kJ/mol (300 K), над която се изолират стабилни атропизомери. В тази последна част на дисертацията не става съвсем ясно каква е структурата на изследваните с КД, „йонни форми“ и как са получени изходните за изчислението скоростни константи в Таблица **Н-1**, стр. 106. Обяснението за възникналите само два енантиомера, а не две

диастереоизомерни двойки енантиомери в случай, че се наслагват хирален център и хирална ос, предизвиква въпроса дали е налице бърза спирална инверсия в съединенията **H-31** и **H-33**, от която се обезличава осевата хиралност.

В експерименталната част са описани кратко и ясно проведените синтези, както и характерните спектрални данни и елементни микроанализи за всички получени съединения. Докторантката е синтезирала и характеризирала 53 неописани в литературата органични съединения. В обобщение – експерименталният материал е на високо и съвременно ниво с приложение на разнообразни лабораторни техники и физични методи за анализ.

Авторът е обобщил в 7 извода резултатите от изследванията си. Изводите отразяват правдиво постигнатото. Авторефератът включва всичко най-съществено от представения ми за рецензия труд.

Нямам забележки по същество към проведените изследвания и форматиране на резултатите от тях. Ще отбележа няколко критични бележки от техническо естество. Авторефератът изобилства с експериментални подробности повтарящи буквално текст от дисертацията. По мое мнение, в автореферата биха намерили подходящо място преработени Таблиците **B-1** и **B-2**, които макар и дълги, съдържат голям обем работа. Както в текста на дисертацията, така и в автореферата са допуснати редица технически и печатни грешки („граматиката плаче” когато изборът „пълнен / непълнен член” е неправилен), например „торсионен”, стр. 57, вместо „торзионен”; „хирална колона”, стр. 7, 103, 104, 129 и следващи (колоната не е хирална; \* E. L. Eliel, *Infelicitous Stereochemical Nomenclature. Chirality* **9**, 428-430, 1997); „енантиоселективен излишък”, стр. 19 в автореферата и стр. 83 в дисертацията е неправилен термин; DDQ, стр. 22 в автореферата и стр. 88 в дисертацията е дицианодихлоро-1,4-бензохинон, а не „хинолин”.

**Заклучение:** Мая Маринова се очертава с дисертационния си труд като перспективен учен в областта на органичния синтез, в частност насочен към органичната стереохимия. Получените резултати и изпълнената от нея работа надхвърлят по обем необходимия минимум за придобиване на образователната и научна степен «Доктор». Кандидатът притежава необходимите теоретични знания по специалността и с труда си досега демонстрира завидни лабораторни умения. Несъмнена е способността на докторантката за бъдещи научни изследвания на високо ниво в областта на органичната химия и синтез.

Оценката ми за дисертационния труд „Синтетична стратегия за получаване на съединения с централна и осева хиралност с приложение в асиметричния синтез” е изцяло положителна. С убеденост ще гласувам «ДА» за присъждане на образователната и научна степен «Доктор» на Мая Красиминова Маринова в област на висше образование 4. Природни науки, математика и информатика; професионално направление 4.2. Химически науки; специалност «Органична химия».

23. 05. 2016 г.

Плевен

Рецензент:

(проф. дхн Стефан Е. Бояджиев)