

РЕЦЕНЗИЯ

от проф. дхн Валерий Христов Христов

на дисертационен труд за присъждане на образователната и научна степен доктор в област на висше образование 4. Природни науки, математика и информатика, професионално направление 4.2. Химически науки, докторска програма Органична химия

Със заповед № НО-05-05-11 / 27. 04. 2016 год. на Директора на ИОХЦФ-БАН и Протокол № 1 / 28. 04. 2016 год. от заседание на научното жури съм определен за член на научното жури (рецензент) за осигуряване на процедура за защита на дисертационен труд на тема „Синтетична стратегия за получаване на съединения с централна и осева хиралност с приложение в асиметричния синтез“ 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, докторска програма Органична химия. Автор на дисертационния труд е ас. Мая Красиминова Маринова - докторант в лаборатория "Органичен синтез и стереохимия" на ИОХЦФ-БАН с научни ръководители проф. дхн Владимир Димитров и Prof. Jérôme Lacour и научен консултант доц. д-р Калина Костова.

Представеният от ас. Мая Маринова комплект материали на електронен носител е съобразно изискванията на ЗРАСРБ, ППЗРАСРБ и Правилника за придобиване на научни степени и заемане на академични длъжности в ИОХЦФ-БАН към кандидатите за придобиване на научната степен доктор.

Кратки биографични данни за докторанта

Ас. Мая Маринова е завършила ФХФ на СУ през 2008 год. с ОКС бакалавър по химия. През 2010 год. завършва с отличие магистърска програма по Съвременни методи за синтез и анализ на органични съединения в същия факултет на същия университет със защита на дипломна работа на тема "Синтез на хирални аминокиселини посредством трикомпонентна Vetti кондензация" с научни ръководители проф. дхн Владимир Димитров и доц. д-р Калина Костова. От 2010 до сега е последователно химик, научен сътрудник III степен и асистент в лаборатория "Органичен синтез и стереохимия" на ИОХЦФ-БАН.

Характеристика на дисертационния труд

Дисертационният труд е структуриран в съответствие с утвърдените изисквания и е написан на 181 стр. влючващ 31 фигури, 11 таблици и 76 схеми. Дисертацията съдържа следните раздели: Съдържание – 6 стр., Съкращения и понятия – 2 стр., Увод – 3 стр., Цели и задачи – 1 стр., Литературен обзор – 52 стр., Резултати и дискусия – 45 стр., Изводи – 1 стр., Експериментална част – 61 стр., Литература – 5 стр., Списък на новосинтезираните съединения – 5 стр. Цитирани са 186 литературни източника, като 130 от тях (~70 %) са

публикувани след 2000 год., от тях 26 (~20%) – след 2010 год., а 6 статии (~6%) са публикувани през 2014 год.

Актуалност на тематиката и целесъобразност на поставените цели и задачи

Представеният за рецензия дисертационен труд включва изследователски материал на актуална тема в областта на синтеза на нови хирални органични и органометални съединения. Обясним е огромния интерес към получаването на енантиомерно или диастереоизомерно чисти съединения и към управлението на стереоселективността на органичните синтези. Разработването на ефективни синтетични подходи за получаване на хирални съединения, притежаващи не само център на хиралност, но и към такива с ос на хиралност, създаването и изследването на енантиселективни каталитични варианти на всяка органична реакция е сред основните задачи на съвременната органична химия и по-специално на модерния органичен синтез. От споменатото по-горе става ясно, че целите и задачите на дисертацията са безспорно в съвременна, актуална и перспективна област на органичния синтез.

В дисертацията на ас. Маринова ясно са поставени целите на дисертационен труд, но някак изкуствено са изредени веднага след увода. По мое мнение, много по-удачно би било след направения литературен обзор да се очертае идеята на дисертационния труд и съвсем естествено да се мотивира и изведе целта на настоящата дисертация, за постигането на която ясно и конкретно да се формулират основните задачи по синтеза на хирални α -аминобензилнафтоли от Vetti-тип и хирални функционализирани хетерохелицени, изследване на свойствата им, както и някои приложения на първите съединения като катализатори в моделната реакция на енантиселективно присъединяване на диетилцинк и алкинилцинкови реагенти към алдехиди.

Познаване на проблема

В съответствие с поставените цели и задачи на дисертационния труд, литературният обзор е построен върху хиралността в асиметричния синтез и катализ и най-вече разглежда структурата, свойствата и приложението на диалкилцинк в органичния синтез, както и използването на хирални аминокалкохоли и биноли в реакцията на енантиселективно присъединяване на органоцинкови (основно алкил- и алкинилцинк) съединения към алдехиди. Значително място в литературния обзор е определено на трикомпонентната кондензация от Vetti-тип за синтез на аминокбензилнафтоли, двойнозаместени аминокбензилнафтоли, както и дихидро-1,3-оксазини при реакция с различни алдехиди и хирални амини. Особено внимание е отделено на дискусиата върху приложението на Vetti-базите в реакции на енантиселективно присъединяване на диетилцинк към алдехиди.

Поради нарастващия интерес на химиците-органици към органичните съединения с осева хиралност, в отделен раздел са представени функционализираните хелицени, основните

им методи за синтез, техните свойства и най-вече приложението на хелицените като катализатори в асиметричния синтез. От така показаните примери става ясно, че хелицените имат голям потенциал в асиметричния синтез. Изтъква се, че определен интерес има към синтеза на хетероциклени хелицени от семейството на триангулените. Подробно са разгледани синтеза и изолирането в енантиомерно чист вид на хетерозаместените [4] и [6] хелицени като, според мен, доста срамежливо е споменато, че другият вид хелицени, а именно [5] хелицените са на практика неизследвани до момента. Би трябвало по-ясно и категорично да се наблегне на това, че изследванията на докторанта върху получаването и изолирането на хетерозаместени [5] хелицени са пионерни.

Към тази част от дисертацията трябва да се отпрати забележка, че в края на литературния обзор или в края на всеки раздел, липсват изводи и обобщение, което по-добре би очертавало идеите на дисертационния труд, както и да мотивира по-добре поставената цел и задачите за нейното достигане. Независимо от това, литературният обзор е достатъчно информативен и показва високата компетентност на докторанта в областта на темата на дисертационния труд.

Литературният обзор оставя добро впечатление със стегнатото и компетентно изложение на цитираните трудове и характеризира дисертанта като оформен органик-химик в областта и способен да намира, систематизира и анализира критично литературните данни. Прави впечатление уметелото цитиране основно на оригинални статии, но когато е основателно (по-рядко) и на вторични източници – монографии и справочници.

Методика на изследването

Избраният подход за изследване на трикомпонентната Vetti-кондензация за синтез на хирални α -аминобензилнафтоли и приложенията им като катализатори в моделната реакция на енантоселективно присъединяване на диетилцинк и алкинилцинкови реагенти към алдехиди, както и оригиналният синтетичен подход за получаване на хирални функционализирани хетерохелицени и изследване на свойствата им, се оказаха особено продуктивни за получаването на нови енантиомерно или диастереоизомерно чисти органични и органометални съединения, притежаващи не само център на хиралност, но и към такива с ос на хиралност и за изследване управлението на енантоселективни каталитични варианти на органичните реакции, т. е. за постигане на поставената цел чрез изпълнение на изведените основни синтетични задачи на дисертационния труд.

Приноси и значимост на разработката за науката и практиката

Дисертационният труд на ас. Мая Маринова има по-скоро фундаментален характер в областта на органичния синтез, макар и с практическа насоченост. Представени са резултатите от проведените изследвания върху търсенето и намирането на методи за синтез на

хирални α -аминобензилнафтоли от Vetti-тип с особен акцент върху приложението им като катализатори в реакция на енантиселективно присъединяване на органоцинкови реагенти към алдехиди, както и за оригиналния синтез на хирални функционализирани хетерохелицени и изследване на техните свойства. По мое мнение, основните научни приноси и достойнства на дисертацията са следните:

✓ Синтезирани са нови хирални аминокбензилнафтоли посредством диастереоселективна трикомпонентна Vetti-кондензация на дихидроксиафталиени, алдехиди и (S)-(-)-фенилетиламин. Изолирани са набор от диастереоизомерно чисти аминокбензилнафтоли като е определена конфигурацията им чрез прилагане на съвременни ЯМР техники и е потвърдена с рентгеноструктурен анализ на две от синтезираните съединения;

✓ Изследвано е приложението на синтезираните хирални и енантиомерно чисти аминокбензилнафтоли като катализатори (хирални лиганди) за осъществяване на енантиселективно (от 90 до 98%) присъединяване на алкил- и алкинил-цинкови реагенти към различни алдехиди;

✓ Чрез разработване на оригинален подход за получаване на ключов прекурсор за синтез на функционализирани хелицени за първи път са синтезирани хетеро [5]хелицени с включен хетероатом (кислороден и/или азотен) в хелиценовия скелет. Намереният синтетичен подход е подходящ за функционализиране в периферията на скелета с възможности за въвеждане на разнообразни заместители;

✓ Изолирани са в чист вид редица структурно разнообразни хетеро [5]хелицени в катионна или неутрална форма, подходящи за оценка на техните фотофизични свойства. Чрез хроматографско разделяне с хирални колони са изолирани в енантиомерно чист вид хетеро [5]хелицени като е установена бариерата на рацемизация при едно от съединенията.

Оценка на дисертационния труд

Дисертацията е написана последователно и ясно като съдържа оригинални приноси научни изследвания и резултати. Научните резултати имат определена стойност и са постигнати чрез подходящи методи и подходи. Много добро е впечатлението от прецизно проведения експеримент, от коректно описаните процедури за синтез и от подробното спектрално охарактеризиране на съединенията. Вижда се, че ас. Маринова е усвоила и успешно прилага в работата си съвременни методи за синтез и изследване на органични съединения, т. е. изпълнени са и образователните цели на докторантурата. Особено оригинално и допринасящо за по-добра нагледност е поставянето в края на дисертацията на списък с новосинтезираните съединения, заедно с наименованията им, като по-този начин се допринася и за изтъкване достойнствата на работата.

Проведените изследвания имат научни и научно-приложни приноси с обогатяване на съществуващите познания в областта на органичния синтез – в направлението синтез на нови енантиомерно или диастереоизомерно чисти органични и органометални съединения, притежаващи не само център на хиралност, но и към такива с ос на хиралност и изследване управлението на енантиселективни каталитични варианти на органичните реакции.

Преценка на публикациите по дисертационния труд

Научните резултати от дисертационния труд на ас. Мая Маринова са публикувани в една статия в *Tetr. Asymmetry*, една статия е приета за публикуване в *Bulg. Chem. Comm.* и една статия е в процес на подготовка за публикуване в международно списание. В две от статиите докторантът е първи автор, а в третата - втори автор. Забелязани са два цитата, естествено на статията, публикувана в *Tetr. Asymmetry*. Резултатите от дисертационната работа са докладвани чрез постерни участия на седем научни форуми, пет, от които са международни. В пет от постерите докторантът е първи автор, а в други два, съответно втори и трети автор. Освен това, ас. Маринова е изнесла два устни доклади в университети в чужбина.

Лично участие на докторанта

Нямам никакво съмнение в същественния принос на дисертанта в изпълнението на поставените цел и задачи, така както, че получените резултати и изведените научни приноси са лична заслуга на докторант Мая Маринова, разбира се, със съществената менторска помощ на научните си ръководители и консултант.

Автореферат

Авторефератът на дисертацията точно и коректно отразява в резюмиран вид съдържанието на дисертацията и е написан в съответствие с утвърдените правила.

Критични забележки и препоръки

Като цяло представеният ми за рецензиране дисертационен труд и съпътстващите материали удовлетворяват напълно изискванията на нормативните документи. Независимо от постигнатите повече от много добри резултати, към работата могат да се отправят някои забележки, критични бележки и неточности:

- В „Резултати и дискусия“, а също и в автореферата, подробно, даже в някои случаи, прекалено подробно, са описани експериментални данни за синтезите. Това е напълно излишно – мястото им е само в „Експерименталната част“. Вероятно това е и причината за обширния автореферат (39 стр.), който повече подхожда на „синтетична“ дисертация за доктор на науките – излишно е описанието на експериментални процедури;

- Работата би спечелила с по-голяма обхватност и пълнота, ако наред с предложените методи за синтез на двете групи хирални съединения и изследване на някои от свойствата им,

се представят данни от експерименти за приложение в асиметричния синтез не само на получените α -аминобензилнафтоли, но и на хетерозаместените [5] хелицени;

- Не добро впечатление прави изписването на автора на трикомпонентната кондензация в едни случаи с латиница (Betti), а в други – с кирилица (Бети);
- Удачно и подпомагащо четенето на дисертацията е включването в началото на списък с използваните съкращения и понятия. С този списък е подходящо да започва и автореферата;
- Несъответствие с броя на обявените страници на дисертационния труд в автореферата (XXX страници?!?) с реалния брой (181 страници). Освен това, хубаво би било страниците на автореферата да се номерират.

Могат да се направят и някои стилистични забележки, както и по отношение на химическия език – на някои места в дисертационния труд не е достатъчно ясен и точен. Забелязаните неизбежни неточности не променят цялостното отлично впечатление от проведените изследвания и тяхното представяне в дисертационния труд.

Лични впечатления

Нямам лични впечатления от делови качества на ас. Маринова, но съдейки по дисертационния труд, без съмнение тя има много добра теоретична и експериментална подготовка, въз основа на които мога да констатирам, че те са били продуктивни при реализацията на изследователската ѝ работа, осъществена под ръководството на проф. д-р В. Димитров и Prof. Jérôme Lacour и научното консултантство на доц. д-р Калина Костова.

Препоръки за бъдещо използване на дисертационните приноси и резултати

От гледна точка на това, че ас. Маринова очевидно е усвоила и успешно прилага в работата си най-съвременните методи за синтез и изследване на хирални органични съединения, а също и поради големия потенциал на хетероциклените хелицени в асиметричния синтез, бих препоръчал да продължат изследванията в тази област най-вече по насочен синтез на [5]-хелицени и то такива с включен(и) в структурата хетероатом(и) и приложението им в различни органични реакции, катализирани от аксиално хирални лиганди.

В обобщение на казаното до тук, може да се заключи, че докторантът успешно се е справил с трудоемката синтетична работа на голям брой сложни и комплексни съединения. В рамките на дисертационния труд е извършена огромна по обем и качество експериментална работа, която разкрива значителен потенциал за бъдещо развитие на тази изключително интересна и перспективна тематика в посока на практическото приложение на синтезираните групи хирални съединения в управлението на редица моделни реакции в органичния синтез.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Дисертацията на ас. Мая Маринова представлява задълбочено и системно изследване в актуална област на органичния синтез и съдържа оригинални научни проучвания за синтеза

на хирални α -аминобензилнафтоли от Vetti-тип, приложенията им като катализатори в моделната реакция на енантиселективно присъединяване на диетилцинк и алкинилцинкови реагенти към алдехиди, както и за оригиналния синтез на хирални функционализирани хетерохелицени и изследване на свойствата им. Извършената работа е значителна по обем и разнообразна по характер, което дава основание да се предположи, че докторантът е натрупал достатъчно опит и способности за провеждане на научна работа в областта на органичния синтез.

Дисертационният труд съдържа научни резултати, които представляват оригинален принос в науката и отговарят на всички изисквания на ЗРАСРБ, ППЗРАСРБ и Правилника за придобиване на научни степени и заемане на академични длъжности в ИОХЦФ-БАН към кандидатите за придобиване на научната степен доктор. Дисертационният труд показва, че докторантът Мая Красиминова Маринова притежава задълбочени теоретични знания и професионални умения по научната специалност Органична химия като демонстрира качества и умения за самостоятелно провеждане на научно изследване.

Всичко казано по-горе ме мотивира да дам без колебание положителна оценка на проведеното изследване, представено от рецензираните по-горе дисертационен труд, автореферат, постигнати резултати и приноси и предлагам на почитаемото научно жури да присъди образователната и научна степен доктор на ас. Мая Красиминова Маринова в област на висше образование 4. Природни науки, математика и информатика, професионално направление 4.2 Химически науки, научна специалност Органична химия.

28. 05. 2016 г.

София

Рецензент:

(проф. дхн Валерий Христов)