

## СТАНОВИЩЕ

от д-р Пламен Ангелов Ангелов – доцент в ПУ „Паисий Хилендарски“, член на научно жури, определено със заповед на Директора на ИОХ ЦФ № НО-05-05-11/27.04.2016 г.

**относно** дисертационен труд за присъждане на образователната и научна степен '**доктор**' в област на висше образование „Природни науки, математика и информатика“, професионално направление 4.2. „Химически науки“, Научна специалност „Органична химия“ .

**Автор:** Мая Красиминова Маринова, докторант на самостоятелна подготовка

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

**Научни ръководители:**

проф. дхн Владимир Димитров, ИОХ ЦФ – БАН

проф. Jégôte Lascour , Департамент по Органична Химия, Университета в Женева

### 1. Актуалност на тематиката

Представеният ми за оценка дисертационен труд е в областта на органичния синтез и металоорганичната химия. Описани са синтетични подходи за получаване на хирални съединения, които могат да се прилагат като лиганди или помощни съединения в асиметричния синтез. Изследвано е получаването на съединения от групите на  $\alpha$ -аминометил- $\beta$ -нафтолите и хелицените, притежаващи съответно централна или аксиална хиралност. Изследвано е приложението на поредица новополучени съединения от първата група като лиганди в моделна реакция на алдехиди с органоцинкови съединения. Тематиката на изследванията е изключително актуална, предвид нарастващата нужда от нови и по-ефективни хирални катализатори в асиметричния синтез на биологично активни вещества и нови функционални материали.

### 2. Характеристика и оценка на дисертационния труд и приносите

Дисертационният труд е изложен на 181 страници и е организиран в три основни части: Литературен обзор (52 стр.), Резултати и дискусия (45 стр.) и Експериментална част (61 стр).

Литературният обзор обхваща 186 източника и е старателно и подробно изготвен. Литературните данни в обзора са структурирани съобразно поставените цели и задачи, дават добра представа за по-ранните научни изследвания в областта и предоставят отлично въведение към изследователските задачи в дисертацията.

Резултатите от собствените изследвания са представени детайлно и тяхното обсъждане е направено на висок научен стил. В този раздел ясно се обособяват две основни направления на изследванията, а именно:

1. Синтез на хирални аминокбензилнафтоли чрез трикомпонентна *Betti*-кондензация и изследване на тяхното приложение като катализатори в реакции на присъединяване на органоцинкови съединения към алдехиди;
2. Синтез на функционализирани хетеро [5]хелицени;

По първото направление на работа са синтезирани поредица нови аминокбензилнафтоли с вариране на нафтолните и алдехидните компоненти в трикомпонентна *Betti*-кондензация, като в качеството на аминен компонент е използван *S*-(-)-1-фенилетиламин. Изследвани са факторите влияещи върху добива на целевите продукти и са оптимизирани реакционните условия. Установено е, че реакциите протичат с добра диастереоселективност и чрез прекристализация и препаративна колонна хроматография са изолирани чисти диастереоизомери. Получените хирални аминокбензилнафтоли са трансформирани в съответните 1,3-оксазини чрез циклокондензация с формалдехид. С помощта на NOESY спектри успешно е определена относителната конфигурация на новосинтезираните хирални съединения, а от тук и абсолютната, тъй като е известно, че конфигурацията на стереогенния център в аминния компонент не търпи промяна при условията на реакцията. Така определените абсолютни конфигурации са потвърдени чрез рентгенова дифракция на монокристал в някои от изследваните примери.

Изследвано е приложението на част от новополучените хирални аминокбензилнафтоли като катализатори в моделна реакция на присъединяване на диетилцинк към алдехиди. Проведени са опити с 34 различни комбинации от алдехид и лиганд (взет в 3 молни %), като в повечето от изследваните случаи реакциите протичат с висока енантиселективност – в 11 от тях енантиомерния излишък на продукта надхвърля 90%, а в други 7 е между 80 и 90%. Аналогични опити са проведени и с реакции между алдехиди и алкинилцинкови реагенти (получавани *in situ* от съответния алкин и диетилцинк). Изследвани са 17 различни комбинации, но при никоя от тях енантиомерния излишък на целевия продукт не надхвърля

50%, въпреки че тук хиралните лиганди са взети в десетократно по-голямо количество – 30 молни %.

Второто изследователско направление в дисертационния труд е насочено към синтеза на интересен клас съединения с осева хиралност, а именно – функционализирани катионни хетеро [5]хелицени. Разработен е оригинален пететапен подход за получаване на ключов за тези съединения прекурсор – 3-Бromo-11-метокси-12H-бензо[а]ксантен-12-он, като при това методът е оптимизиран за получаване на многограмови количества. Изследвани са три различни подхода, вариращи последователността на синтетичните манипулации за превръщане на този прекурсор в катионни [5]хелицени, благодарение на което е получен широк набор от тези съединения с включени кислороден и/или азотен атоми в хелиценовия скелет. Разработен е синтетичен подход за функционализиране в периферията на хелиценовия скелет чрез реакция на *Suzuki*, с възможности за въвеждане на разнообразни заместители. В два от изследваните примери катионни хетеро [5]хелицени са успешно редуцирани с натриев борхидрид до съответните неутрални хелицени, като при това е установено диастереоселективно протичане на реакцията. Чрез препаративна ВЕТХ с хирална неподвижна фаза успешно са разделени енантиомерните форми на някои от получените съединения. Снети са кръговодинхройчни спектри и е определена бариерата на рацемизация при едно от съединенията.

В експерименталната част на дисертационния труд подробно са описани всички разработени синтетични и хроматографски процедури, както и спектралните характеристики на получените съединения. Всички новосинтезирани съединения са надлежно охарактеризирани с различни ЯМР техники, ИЧ и Масспетрометрия, а в някои случаи и с UV-VIS спектри.

### **3. Публикации по дисертационния труд**

Част от резултатите от дисертационния труд са публикувани в две статии, в списания с импакт фактор: *Tetrahedron Asymmetry* **2013**, *24*, 1453-1466 и *Bul. Chem. Comm.* **2016** (приета за публикация). За отбелязване е, че първата статия вече е цитирана два пъти от чужди изследователски групи. Съществена част от резултатите (изследванията върху хетеро [5]хелицени) предстои да бъде публикувана и за мен няма съмнение, че работата ще бъде приета в списание с висок импакт фактор. Резултатите са докладвани на 7 научни форума, 5 от които международни.

#### 4. Забележки и препоръки

С изключение на някои дребни технически грешки, нормални за труд с такъв размер, нямам никакви съществени забележки към дисертационния труд. Също така, наред с предложеното в дисертацията обяснение за диастереоселективното получаване на неутрални [5]хелицени (Схема Н-16) смятам, че не трябва да бъде изключвана и възможността за предпочетена атака на нуклеофила върху едно от лицата на катионния център, поради структурните различия в двата края на спиралната система.

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Дисертационният труд **съдържа научни и научно-приложни резултати, които представляват оригинален принос в науката** и отговарят на всички изисквания на Закона за развитие на академичния състав в Република България (ЗРАСРБ), Правилника за прилагане на ЗРАСРБ и съответния Правилник на ИОХ ЦФ. Представените материали и дисертационни резултати значително **надхвърлят** специфичните изисквания за придобиване на научната и образователна степен „доктор” в областта на органичния синтез.

Дисертационният труд показва, че докторантът Мая Маринова **притежава** задълбочени теоретични знания и професионални умения по научна специалност Органична химия (Органичен синтез) като **демонстрира** качества и умения за самостоятелно провеждане на научно изследване.

Поради гореизложеното, убедено давам своята **положителна оценка** за проведеното изследване, представено от дисертационния труд и **предлагам на почитаемото научно жури да присъди образователната и научна степен ‘доктор’** на Мая Красиминова Маринова в област на висше образование: „Природни науки, математика и информатика”, професионално направление 4.2. „Химически науки”, Научна специалност „Органична химия” .

25.05. 2016 г.

Изготвил становището: .....

доц. д-р Пламен Ангелов