

РЕЦЕНЗИЯ

за дисертационен труд на тема
***„Синтез и изследване на молекулна структура и динамика на паладиеви
комплекси на азот-хетероциклени карбени“***

представен от асистент **Мирослав Георгиев Дангалов**
за присъждане на образователната и научна степен "Доктор"
професионално направление 4.2. Химически науки (Органична химия)

Автор на рецензията: доц. д-р Павлета Шестакова, Институт по органична химия с център по фитохимия, БАН

Представените от ас. Мирослав Дангалов дисертационен труд, автореферат и комплект документи са в съответствие с изискванията за придобиване на научната и образователна степен доктор, отразени в ЗРАСРБ, Правилника за приложение на ЗРАСРБ и Правилника за придобиване на научни степени и заемане на академични длъжности в ИОХЦФ-БАН.

Общо представяне на докторанта

Мирослав Дангалов е роден на 26.01.1987 г. в гр. Пловдив. Средното си образование завършва в Образцова математическа гимназия "Акад. Кирил Попов", Пловдив. През 2006 г. постъпва във Факултета по химия и фармация на Софийски Университет, където първо получава бакалавърска, а след това магистърска степен в магистратурата по „Съвременни методи за синтез и анализ на органични съединения“ през 2012 г. През 2012 г. е зачислен като редовен докторант в Центъра по ЯМР спектроскопия към ИОХЦФ-БАН, с научен ръководител доц. д-р Николай Василев от ИОХЦФ и научен консултант гл.ас. д-р Петър Петров от ФХФ на СУ. От 1.09.2015 г. е отчислен с право на защита и назначен като асистент в Центъра по ЯМР спектроскопия към ИОХЦФ.

Цел на дисертацията и актуалност на научната тематика

Дисертационният труд представя научни изследвания в актуална, важна и перспективна научна област, свързана с разработването на нови ефективни каталитични системи за органичния синтез. В този смисъл избраните като обект на изследванията N-хетероциклени карбени (ННС) притежават атрактивни свойства, т.к. те са силни неутрални σ-донори, които лесно координират преходни метали и образуват здрави връзки с тях. В допълнение, ННС са термично по-стабилни от алтернативните фосфорни лиганди, което е важно свойство обуславящо по-голямата стабилност на съответните катализатори. Съвременните изследвания върху ННС, показват, че каталитично най-ефективни са ННС-катализатори на базата на имидазолиеве и 4,5-дихидроимидазолиеве соли, с обемисти ароматни или алкилови заместители при N-атоми. Чрез въвеждане на подходящи функционални групи е възможно да се настройват структурните и електронни характеристики на ННС комплексите, което позволява да се модифицира тяхната каталитична активност и да се разширят областите на тяхното приложение.

Мотивацията на изследванията в дисертационния труд е свързана с разбирането, че по-задълбоченото познаване на стереоелектронните свойства на ННС е от ключово значение за успешното разработване на нови по-ефективни каталитични системи с подобрени свойства.

Във връзка с това е формулирана и основната цел на дисертационния труд: да се моделират химичните, фотофизичните и каталитичните свойства на N-хетероцикленни карбенови комплекси с Pd и Pt чрез въвеждане на нафталиמידен структурен елемент, който да позволява настройка на електронните свойства на карбена, посредством модифициране на взаимодействието в спрегната система между имидазолния и нафталиמידния фрагмент чрез въвеждане на подходящи заместители в тях. Конкретните задачи за постигане на тази цел са подходящо дефинирани, методично и логически свързани помежду си, което още в началото на дисертацията създава впечатление, че дисертационният труд е разработен на базата на внимателно обмислена и добре подредена концепция.

Преглед на дисертационния труд и резултатите

Дисертационният труд е написан на 192 страници и съдържа 118 фигури и 32 таблици. Цитирани са 215 литературни източника, като над половината от тях са статии, публикувани след 2000 година. Дисертацията се състои от три основни раздела: Литературен обзор (54 стр.), Резултати и обсъждане (49 стр.) и Експериментална част (65 стр.).

Литературният обзор е разделен най-общо на две основни части. В първата част е направен подробен и задълбочен преглед на известните в литературата синтетични подходи за получаване на N-хетероциклените карбени и техните органометални комплекси. Посочено е, че основният метод за получаване на N-хетероциклените карбени е чрез депротониране на азолиевии соли с подходяща база. Разгледани са някои от методите за получаване на симетрични и несиметрични азолиевии соли. Последователно са представени шест метода за получаване на органометални комплекси на NHC, в зависимост от природата на NHC прекурсора и начина на активирането им, като са посочени предимствата и недостатъците им. Поради интересът към приложение на NHC комплексите с Pd като катализатори в различни процеси в органичния синтез, както и към свързаните с техните каталитични функции промишлени приложения, систематично са разгледани три реакции, с участието на Pd-NHC комплекси като катализатори. Това са реакциите на *Wacker* (реакция на окисление), на *Mizoroki-Heck* и на *Suzuki-Miyaura* (реакции на кръстосано свързване за образуване на C-C връзки). Детайлно са дискутирани механизмите на тези реакции, обърнато е особено внимание на свойствата и структурата на NHC лигандите във връзка с тяхната каталитична ефективност и са разгледани възможностите за моделиране и модифициране на каталитичната активност чрез подходящи заместители. Активността на N-хетероциклените карбени като лиганди в паладий катализирани реакции е сравнена с тази на другия основен клас лиганди - третичните фосфини, като са посочени някои основни предимства на N-хетероциклените карбени.

Втората част на литературния обзор е фокусирана върху приложението на динамичната ЯМР спектроскопия (ДЯМР) за изследване на стереохимията и динамичното поведение в разтвор на органо-паладиеви комплекси. Накратко са представени теоретичните и методологични аспекти на ДЯМР, разгледани са подходите за определяне на кинетичните параметри на процеси на химичен обмен в областите на бърз, междинен и бавен обмен (Методът на пълен анализ на формата на линията и двумерна обменна ЯМР спектроскопия (2D EXSY/ROESY техниките)), които са използвани в дисертацията. Възможностите на ДЯМР спектроскопията са илюстрирани с подходящи примери за изследване на динамични процеси в органометални комплекси - миграция на метал, затруднена ротация при олефини, затруднена ротация при P-C и P-M връзки. Отделено е специално внимание на приложението

на ДЯМР за изследване на конфигурационната стереохимия на Pd комплекси, включително N-хетероциклени карбенови комплекси и комплекси с алилни лиганди.

Направеният преглед на научната литература по темата на дисертацията показва, че докторантът е отлично запознат със синтетичните подходи, свързани с темата на дисертацията, както и с утвърдените ЯМР методи за изследване на молекулна структура и динамика. Начинът по който е представен литературния обзор показва, че докторантът умее компетентно и критично да анализира, осмисля и обобщава съществуващата литература, което определено е допринесло за правилното формулиране на целите и задачите на дисертацията, за намирането на правилни подходи за тяхното успешно решаване и за високото ниво на проведените изследвания.

Резултатите от собствените научни изследвания са предствени и дискутирани в три основни раздела: 1) Синтез на 4-амино-3-нитронафталимиди; 2) Синтез, структура и свойства на имидазолиевии соли; 3) Синтез, структура и свойства на паладиеви комплекси на азот-хетероциклени карбени.

Синтетичната стратегия е базирана на използването на 1,8 нафталиמידен скелет като основа на имидазолиевите соли, които са прекурсори на целевите N-хетероциклени карбени. Изборът на нафталиמידната система е много удачен, поради нейните интересни оптични свойства и електронни характеристики, които позволяват чрез подходящи лиганди с различни донорни и акцепторни свойства да се изучат по-детайлно електронните взаимодействия в комплексите и да се оцени влиянието на различните заместители от нафталиמידната система и лиганда върху свойствата и стабилността на комплексите.

В първия раздел от частта Резултати и обсъждане е представен синтезът на серия от 4-амино-3-нитронафталимиди, като първи етап от получаването на имидазолиевите соли. Изследвани са най-подходящите условия за получаване на продукти с висок добив и чистота, дискутирани са механизмите на проведените реакции. Получени са 5 нови съединения, различаващи се по заместителите при позиции 2 и 6 в бензо[de]изохинолин-1,3(2H)-дион-овия скелет. Изследвани са техните фотофизични свойства и е показано, че абсорбционните свойства зависят от полярността и основността на средата, както и от обема на заместителя при N-атом на четвърта позиция.

Във втория раздел от частта Резултати и обсъждане е представен синтезът на целевите имидазолиевии соли. Чрез редуция на нитрогрупата от синтезираните вече 4-амино-3-нитронафталимиди са получени 3,4-диамино заместени нафталимиди, които са използвани след това в реакции на циклизиране за получаване на нафтоимидазоловия скелет. Един от продуктите на циклизация е успешно кватернизиран, при което е получена съответната имидазолиева сол, прекурсор на NHC. Чрез UV-Vis спектроскопия са изследвани абсорбционните и емисионни свойства на получените съединения, като е оценено влиянието на полярността на разтворителя върху фотофизичните характеристики.

В третия раздел от частта Резултати и обсъждане са дискутирани резултатите свързани със синтеза и структурното охарактеризиране на Pd и Pt комплекси на NHC. Получени и охарактеризирани са 15 нови органометални NHC комплекси. При синтетичната работа проблемът с нестабилността на свободния карбен е решен успешно чрез използване на подход за генериране на карбен *in situ*. В някои случаи синтетичната процедура, описана в литературата, е умело варирана с цел намиране на по-подходящи условия за получаване на целевите комплекси с висок добив и чистота, което демонстрира иновативност и творчески

подход при решаване на проблемите. Структурата и динамичното поведение на синтезираните комплекси в разтвор са изследвани чрез динамичен ЯМР, като са определени скоростните константи и бариерите на конформационните превръщания. За тази цел са използвани едномерни и двумерни ЯМР методи, (Пълен анализ на формата на линията и 2Д EXSY/ROESY експерименти). Бих искала да отбележа, че поради сложния характер на ^1H ЯМР спектрите в резултат на голямия брой сигнали със сложна мултиплетност в ароматната област, прилагането ДЯМР подходите не е тривиално, независимо от факта, че става дума за сравнително простия случай на обмен между две състояния. Този проблем е умело решен в дисертацията чрез избор на подходящи сигнали при анализа на ^1H спектрите или чрез използване на ^{31}P спектри, за изследване на фосфаладацикличния комплекс. Изчислените на базата на ЯМР експериментите термодинамични параметри са сравнени с резултатите от квантовохимични (DFT) пресмятания, което позволява да се изясни механизма на конформационните превръщания и да се оцени влиянието на стеричните и електронни фактори върху енергетичните характеристики на обменния процес. Каталитичната активност на ННС комплексите съдържащи паладацикъл е изследвана в реакция на *Suzuki-Miyaura* и е демонстрирана тяхната висока каталитична ефективност.

Цялостното ми впечатление е, че дисертационният труд представлява сериозна по обем синтетична, ЯМР експериментална и изчислителна работа, проведена изключително прецизно и на високо научно ниво. Принос за правилния подход и интересните резултати безспорно има високата компетентност на научния ръководител и на научния консултант, както и съществуващите традиции и дългогодишен опит на ЯМР Центъра в областта на ДЯМР, и доказаната експертиза на групата по Елементарорганична химия към ФХФ на СУ в областта на синтетичната органична химия.

Основни приноси на дисертационния труд

Получените в дисертационния труд резултати представляват обогатяване на съществуващите знания и опит в областта на химията на N-хетероциклените карбени и техните метални комплекси, и имат ценен принос за разработването на нови каталитични системи за органичния синтез. Проведените ЯМР изследвания допринасят за утвърждаване на възможностите на ДЯМР като важен метод за изследване на обменни процеси, свързани с конформационни превръщания в структурно сложни системи.

Основните приноси на дисертационни труд могат да бъдат обобщени както следва:

- Разработен е последователен синтетичен подход, чрез който са получени 14 нови съединения представляващи производни на: 4-амино-3-нитро-1,8-нафталимида (5 съединения); 3,4-диамино-1,8-нафталимида (3 съединения); производни на бензо[de]имидазо[4,5g]изохинолин-4,6-дион (3 съединения); две имидазолиевии соли, като ННС прекурсори и един тетрааминоетилен. Техните фотофизични характеристики са изследвани с UV/Vis спектроскопия и е показано, че свойствата им могат да бъдат модифицирани чрез промяна на стеричния обем и електронните характеристики на заместителя при N-4.
- Успешно са синтезирани 10 нови паладиеви ННС комплекси (съдържащи паладацикъл, бис-карбенови комплекси, алилни комплекси, пиридинов комплекс), както и 5 ННС платинови комплекси с различна структура. Структурата на получените съединения е доказана чрез едномерни (^1H , ^{13}C , ^{31}P , ^{195}Pt) и двумерни ЯМР техники (COSY, HSQC, HMBC).

- Чрез методите на динамичната ЯМР спектроскопия, в комбинация с квантовохимични (DFT) изчисления, са изследвани конформационното поведение и механизма на стереохимичните превръщания в разтвор на новосинтезираните NHC комплекси с бидентатни N- и P-донори, както и с алилни лиганди. Като най-вероятен, е предложен механизъм включващ затруднена ротация около Pd-C (Pt-C) връзката или чрез промяна на хиралността при фосфоновия лиганд (пропелерна изомерия).
- Донорните свойства на NHC лигандите в комплексите са оценени на базата на промените в химичните отмествания на карбеновите C-атоми.
- Изследвани са каталитичните свойства на двата NHC паладацикленни комплекса, като са оптимизирани условията и е показана тяхната висока каталитична ефективност, което е предпоставка за разширяване на изследванията в тази насока, с цел намиране на конкретни приложения.

Наукометрични показатели

Изследванията по темата на дисертацията са обобщени в 4 научни публикации, две от които са публикувани в Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry (IF = 2.495) и Journal of Organometallic Chemistry (IF = 2.173), а две от публикациите са изпратени за рецензиране в Journal of Organometallic Chemistry и Journal of Molecular Structure (IF = 1.780). По една от публикациите са забелязани три цитата. Резултатите от научната работа на ас. Дангалов са представени на 9 научни форума (4 в чужбина и 5 в България) чрез 8 постера и 1 устен доклад, като постерът представен на 11th European Workshop on Phosphorus Chemistry, в София е спечелил награда за отличен постер.

Забележки

Тук бих искала да отбележа най-вече някои съществени неточности при описанието на методологията на ДЯМР в литературния обзор:

- стр. 42 – Уравненията на Блох описват поведението на компонентите на магнетизацията и са приложими за системи **без** спин-спиново взаимодействие, а не както е отбелязано в дисертацията „... приложими за системи **със** спин-спиново взаимодействие“.
- стр. 42 – В уравненията на Блох във ВКС, $u = M_x'$ и $v = M_y'$ са съответните **компоненти на магнетизацията във ВКС**, а не осите на ВКС (както е отбелязано в дисертацията), които по конвенция се означават с x' и y' .
- стр. 43. – С А и В се обозначават двете обменящи се състояния (не страни), чиито Ларморови честоти (не химични отмествания!) се обозначават с $\pm\delta$, което означава че във ВКС, усреднената честота е нула.
- стр. 43 – Уравненията на Блох за система с химичен обмен трябва да включват като първи член производната на магнетизацията по времето, съответно за двете състояния, т.е. dM_A/dt и dM_B/dt , а не както е посочено в дисертацията: M_A/dt и M_B/dt .
- Не е посочен крайният резултат от решението на уравненията на Блох, който дава аналитичната форма на ЯМР сигнала, т.е. формата на линията която се търси чрез методите на ДЯМР.
- стр. 49 – Изречението „Получените данни за параметрите при съответните температури, се задават като входни в програмата,, може да бъдат определени термодинамичните параметри за съответната температура.“, е некоректно. Програмите за анализ на формата на линията се използват за определяне на кинетичните (скоростни константи), а не на термодинамичните параметри (ΔG^\ddagger , ΔH^\ddagger и ΔS^\ddagger).

- Обща забележка – параметърът, който се използва в теорията на ДЯМР е честотата, а не химично отместване.

Предполагам, че посочените неточности и многобройните технически грешки се дължат най-вече на невнимание и бих искала да отбележа, че те не повлияват като цяло отличното ми впечатление от качеството на работата на докторанта и научното ниво на дисертационния труд.

Въпрос-препоръка, свързан с комплекс 2. Предполагам, че в ^1H спектрите, сигналите за CH_3 групите от о-толилния заместител се припокриват с тези от заместителите при имидазолиевите N-атоми, което прави невъзможно използването им за изследване на пропелерната изомерия. От друга страна, именно анализът на броя и поведението на тези сигнали би помогнало да се изясни в детайли механизма на „ring-flip“ процеса (работите на Mislow, M. Gielen, R. Willem), който води до смяна на хиралността (което е невъзможно от ^{31}P спектрите). Възможно ли е да се синтезира алтернатива на комплекс 2, като се изберат подходящи заместители, които не пречат на анализа на CH_3 групите, така че този много интересен проблем да бъде изследван с ДЯМР в детайли?

Заклучение

Дисертационният труд представя асистент Мирослав Дангалов като задълбочен, сериозен и перспективен млад изследовател с отлични знания и експериментални умения в областта на синтетичната органична химия, които умело съчетава със съвременни ЯМР и други спектрални методи. Убедена съм, че приносът на докторанта в извършените изследвания и получените резултати е безспорен. Личните ми впечатления от Мирослав като част от екипа на ЯМР Центъра са прекрасни и аз му пожелавам здраве, много успехи и още много интересни изследвания и хубави резултати в бъдещата му работа. Бих искала също да поздравя научния ръководител и научния консултант за интересната научна тематика, добре формулираната изследователска стратегия и интересните резултати, получени в дисертацията.

Въз основа на гореизложеното давам своята положителна оценка на дисертационния труд на ас. Мирослав Дангалов и с удоволствие препоръчвам на Уважаемото Научно жури да му присъди образователната и научна степен “Доктор” в професионално направление 4.2. „Химически науки” (Органична химия).

София, 8. 07. 2016 г.

Рецензент:



доц. д-р Павлиета Шестакова
/ИОХЦФ, БАН/