

## РЕЦЕНЗИЯ

от д-р Светлана Димитрова Симова, професор в ИОХЦФ-БАН

за материалите, представени за участие в конкурс  
на дисертационен труд за присъждане на научна степен 'доктор' в ИОХЦФ - БАН  
в област на висше образование .“4. Природни науки, математика и информатика“  
професионално направление .“4.2. Химически науки“  
по докторска програма „Органична химия“

**Автор:** Мариана Георгиева Каменова-Начева.

**Тема:** Полифункционални аминокалкохоли и техни аналози – синтез, абсолютна конфигурация и приложение

**Научен ръководител:** д-р Владимир Димчев Димитров, професор в ИОХЦФ-БАН

**Научен консултант:** д-р Георги Добриков, доцент в ИОХЦФ-БАН

### Общо описание на представените материали

Със заповед № НО-05-05-17 от 4.07.2016 г. на Директора на ИОХЦФ-БАН съм определена за член на научното жури за осигуряване на процедура за защита на дисертационен труд на тема „Полифункционални аминокалкохоли и техни аналози – синтез, абсолютна конфигурация и приложение“ за придобиване на образователната и научната степен ‘доктор’ на ИОХЦФ-БАН в област на висше образование “4. Природни науки, математика и информатика“, професионално направление “4.2. Химически науки“ по докторска програма „Органична химия“. Автор на дисертационния труд е **Мариана Георгиева Каменова-Начева**, асистент в лаборатория „Органичен синтез и стереохимия“ в ИОХЦФ-БАН.

Представеният от **Мариана Георгиева Каменова-Начева** комплект материали на хартиен и електронен носител е в съответствие с Правилника за условията и реда за придобиване на научни степени и за заемане на академични длъжности в ИОХЦФ-БАН, включващ следните документи:

- Молба за допускане до защита;
- Автобиография;
- Копие от диплома за завършена магистърска степен;
- Протоколи от успешно положени изпити по Органична химия (основен и специален), Powerpoint и английски език;
- Екземпляр от дисертационния труд;
- Екземпляр от автореферат на дисертационния труд;

- Копия на публикациите;
- Списък на публикациите и забелязаните цитатите
- Списък с участия в научни събития
- Административни документи (заповеди зачисляване, отчисляване, протокол предзащита

Дисертантката е приложила включените в дисертационния труд 4 публикации, като в литературата са забелязани 7 цитата за тях. Представена е и справка за 9 участия с постери на национални и международни научни мероприятия. Бих препоръчала представяне и на публикациите с цитатите, както и на резюметата от участията в конференциите.

Без колебание мога да кажа, че документацията представена от ас. Каменова по конкурса е добре оформена и съдържа необходимата информация.

### **Кратки биографични данни за докторанта**

Мариана Георгиева Каменова е родена през 1975 г. Завършва петгодишен курс на обучение в Химическия факултет на Софийски университет, специалност „Агрохимия“ през 2001 г. и получава образователно квалификационната степен магистър по химия. През същата година постъпва на работа в ИОХЦФ последователно като химик-специалист, докторант и асистент. Основните ѝ научни интереси са в областите на органичния синтез, асиметричния катализ и синтеза на биологично активни вещества, използвайки активно хроматографски и спектрални методи за анализ на органични молекули, както и литературни бази данни. Следва да се отбележи интересът ѝ към фотографията и графичния дизайн.

### **Актуалност на тематиката и целесъобразност на поставените цели и задачи**

Основните цели в дисертационния труд са част от традиционната научна тематика на групата на научния ръководител, а именно получаване на хирални съединения с приложение в асиметричния синтез. Постигнатите резултати са във важна и перспективна научна област, свързани с разработването на синтетични стратегии за получаване на нови хирални аминокислоты и техните аналози на основата на достъпни източници на хиралност и металоценови (желязо и рутений съдържащи) алдехиди. Конкретните задачи за постигане на тази цел са подходящо дефинирани, методично и логически свързани помежду си, и позволяват постигане на основната цел на дисертационния труд - оценка на новосинтезираните съединения като лиганди в моделни реакции за енантиселективно присъединяване, както и възможност за изучаване на стереохимията на присъединителните реакции на функционализирани органолитиеви съединения към прохирален карбонилен въглероден атом.

## **Познаване на проблема**

В съответствие с поставените цели и задачи на дисертационния труд, литературният обзор разглежда механизма и особеностите на енантиоселективните присъединителни реакции на органоцинкови съединения към алдехиди. Детайлно са разгледани и представени в приложение 291 различни по структура аминокиселини и аналози, и тяхното приложение в реакции на присъединяване на органоцинкови съединения към различни алдехиди с подробни данни за съответните добиви и енантиоселективности. Използвани са 234 литературни източника, които са основно оригинални статии.

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.

## **Методика на изследването**

Изследванията са проведени използвайки утвърдени в лабораторията методики, позволяващи получаване на прецизни и надеждни резултати. Те включват контрол на чистотата на изходните съединения и реактиви, синтетична работа при анаеробни условия, детайлно характеризирани на получените продукти със съвременни инструментални методи, методика за точно определяне на енантиомерния излишък посредством капиларна газова хроматография, както и методика за определяне на цитотоксичната активност посредством МТТ-тест. Може да се отбележи инициативността и креативността на докторантката при провеждане на синтетичните експерименти, както и стриктното спазване на методологията при стандартните експерименти.

## **Характеристика и оценка на дисертационния труд**

Изложението на материала в дисертацията е оформено на 161 страници съгласно утвърдената в страната ни традиция: Въведение (5 стр.), Цели и задачи (2 стр.), Литературен обзор (50 стр., включващ и 26 стр. приложение), Резултати и дискусия (44 стр.), Изводи (1 стр.), Експериментална част (42 стр.) и Литература (8 стр.). Фактическият материал от литературата и от собствените проучвания е богато илюстриран с 52 схеми и 10 фигури. Значителна част от получените от докторантката данни са представени в 11 таблици. Схемите, фигурите и таблиците спомагат за прегледното представяне на материала и осмисляне на тълкуването му.

Резултатите на дисертационния труд са групирани в четири основни раздела:

- Синтез и приложение на нови хирални лиганди за присъединяване на диетилцинкови съединения към алдехиди;
- Изследване приложимостта на някои природни алкалоиди и аминокиселини като хирални лиганди за присъединяване на диетилцинк към фероценкарбалдехид;
- Получаване на 1,2-дизаместени фероценови производни с планарна хиралност;
- Изучаване на биологичната активност на някои от синтезираните хирални съединения.

Дисертацията е написана ясно, съдържа оригинални приноси научни изследвания и резултати. Научните резултати са постигнати чрез подходящи методи и подходи. Много добро е впечатлението от прецизно проведения експеримент, от коректно описаните процедури за синтез и от детайлното спектрално характеризиране на синтезираните съединения. Очевидно е, че ас. **Мариана Каменова** е усвоила надеждно и прилага в работата си класически и съвременни методи за синтез и изследване на органични съединения, т. е. изпълнени са и образователните цели на докторантурата.

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 център на хиралност, както и такива с ос на хиралност и изследване управлението на енантиселективни каталитични варианти на органичните реакции.

### **Приноси и значимост на разработката за науката и практиката**

Дисертационният труд на ас. Мариана Каменова има предимно фундаментален характер в областта на органичния синтез, като някои от резултатите могат да получат и практическо приложение. Представени са резултатите от проведените изследвания върху търсенето и намирането на методи за синтез на нови хирални полифункционални производни на основата на фероцен- и рутеноцен-заместени камфор-10-сулфонамиди с акцент върху приложението им като катализатори в реакции на енантиселективно присъединяване на органоцинкови реагенти към алдехиди. По мое мнение, основните научни приноси на дисертационния труд могат да бъдат обобщени както следва:

- Синтезирани и изолирани в диастереомерно чист вид са голям брой хирални аминокиселини и техни O- и S-съдържащи аналози, като посредством ЯМР методи еднозначно са определени структурата им, както и стереохимичния ход на

реакциите на получаването им. Показно е, че те имат ниска до умерена енантиоселективност (до 76%) като пре-катализатори при енантиоселективно присъединяване на диетилцинк към бензалдехид.

- Изучена е приложимостта на хинин, цинхонин, цинхонидин и S-аланинол като катализатори при реакции на присъединяване на диетилцинк към фероценкарбалдехид.
- Предложен е подход за получаване на 1,2-дизаместени фероценови производни с планарна хиралност.
- Определена е антитуморната активност на новосинтезирани полифункционални хирални съединения, като е постигната по-висока цитотоксична активност в сравнение с референтните вещества цисплатин и тамоксифен.

### **Преценка на публикациите по дисертационния труд и личното участие на докторантката**

Научните резултати от дисертационния труд на ас. **Мариана Каменова** са публикувани в четири научни съобщения, включващи една обзорна статия в националното списание *Journal of the University of Chemical Technology and Metallurgy*, а три от тях са публикации с научни резултати в списанията с импакт-фактор *Arkivoc*, *Bulgarian Chemical Communications* и *Tetrahedron Asymmetry*. За две от публикациите са забелязани 7 цитата, което е указание за актуалността на тематиката. В две от работите дисертантката е първи автор, а в другите две втори, като същественият ѝ личен принос при изработването и тълкуването на получените вещества и данни е въвн от всякакво съмнение. Всички резултати от дисертационната работа са докладвани като постери на девет научни форума, като пет от тях са международни.

### **Автореферат**

Авторефератът много добре обобщава съдържанието на дисертацията.

### **Лични впечатления**

Познавам ас. **Мариана Каменова-Начева** като любопитен, мотивиран и систематичен изследовател от започване на работата ѝ в института. Тя бързо усвои методите на ЯМР спектроскопията за установяване на структурата на органични съединения и работи изклю-

чително самостоятелно в тази област. Отличава се и с много добра компютърна грамотност, което ѝ помага при работата с различни аналитични апаратури.

## 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 съответните Правилници на БАН и ИОХЦФ-БАН. Представените материали и дисертационни резултати **напълно** съответстват на специфичните изисквания на ИОХЦФ-БАН.

Дисертационният труд показва, че докторантътката **Мариана Георгиева Каменова-Начева притежава** задълбочени теоретични знания и професионални умения по научната специалност органична химия като **демонстрира** качества и умения за самостоятелно провеждане на научно изследване.

Предвид гореизложеното, убедено препоръчвам *положителна оценка* за 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

### **Мариана Георгиева Каменова-Начева**

в област на висше образование: “4. Природни науки, математика и информатика“, професионално направление .“4.2. Химически науки“, по научната специалност „Органична химия“.

7.09.2016 г.

София

Рецензент:

/проф. дхн Светлана Симова/