

## РЕЦЕНЗИЯ

от доц. д-р Георги Костадинов Ставраков

Фармацевтичен Факултет при Медицински Университет – София

на дисертационен труд за присъждане на образователната и научна степен „доктор“ в област на висше образование: 4. Природни науки, математика и информатика; 4.2. Химически науки; професионално направление „Органична Химия“.

**Автор:** Мариана Георгиева Каменова-Начева, лаборатория "Органичен синтез и стереохимия", Институт по Органична Химия с Център по Фитохимия, Българска Академия на Науките

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

**Научен ръководител:** проф. дн Владимир Димитров, ИОХЦФ, БАН

**Научен консултант:** доц. д-р Георги Добриков, ИОХЦФ, БАН

### 1. Общо описание на представените материали

Със заповед № НО-05-05-17 от 04. 07. 2016 год. на Директора на ИОХЦФ, БАН съм утвърден за член на научното жури за защита на дисертационен труд представен от Мариана Георгиева Каменова-Начева, редовен докторант в лаборатория ОСС, за присъждане на образователна и научна степен “доктор”. На първото заседание на научното жури бях избран за рецензент на дисертацията.

Представените ми за рецензиране документи и материали отговарят на изискванията на Закона за развитие на академичния състав в Република България и Правилника за условията и реда за придобиване на научни степени и за заемане на академични в ИОХЦФ, БАН. Те включват: автобиография; диплома за завършено висше образование; протоколи от успешно положени докторантски изпити; дисертационен труд; автореферат на дисертационния труд; списък и копие на публикациите, включени в дисертацията; списък на забелязани цитирания на публикациите свързани с дисертацията; списък на конференциите, на които са представени резултатите; протокол от заседание на Колоквиум „Строеж и реакционна способност на органичните съединения и органичния синтез“, състоял се на 21.06.2016 год.

Докторантката е приложила четири броя публикации, три от които оригинални статии в научни списания с импакт фактор и един обзор в реферирано научно списание.

## **2. Кратки биографични данни за докторантката**

Мариана Каменова-Начева завършва през 1999 год. Химически Факултет на Софийски университет "Св. Климент Охридски" с ОКС Магистър по специалност Химия,, специализация Агрохимия със среден успех „Добър“ и защитава дипломна работа на тема „Получаване на полифункционални производни на D-галактозата“ с успех „Отличен“. През 2001 год. постъпва на работа в ИОХЦФ, БАН като химик, от 2004 до 2007 год. е докторант под ръководството на проф. дн Владимир Димитров, а от 2008 год. е назначена за асистент. Докторантката владее английски и руски език, работи с високо-ефективен течен хроматограф; газов хроматограф, поляриметър, микровълнов реактор, стандартни и специализирани химически компютърни програми, има опит с графичен дизайн.

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

Асиметричният синтез или създаването на стереоизомерно чисти съединения е вече утвърдена, но продължаваща да е изключително актуална област на органичната химия. Хиралният синтез е ключов за получаването на редица продукти на фармацевтичната промишленост понеже различните енантиомери или диастереомери на едно съединение често притежават различна биологична активност. Горезложеното е основната причина тази област на модерната химия да намира добро финансиране, което от своя страна води до бързото ѝ развитие. Асиметричният катализ от своя страна е много перспективен, защото е ефективен при много по-голям брой трансформации отколкото всеки един от другите методи на енагиоселективния синтез. Многотонажното производство на стереоизомерно чисти медикаменти с помощта на все по-нови методи на асиметричния синтез е неоспоримо потвърждение на научно-приложната тежест на тематиката на представения ми за рецензия труд.

В дисертацията на Мариана Каменова-Начева ясно са очертани две основни цели, а именно: синтез на нови хирални лиганди и приложението им в реакции на асиметричен катализ. Новосинтезираните хирални съединения са оценени и за биологична активност, което не е заложено като основна задача на дисертацията и изглежда непредвидено, но допълнително обогатява изследването в посока биоорганична химия.

## **4. Познаване на проблема**

Доброто познаване на проблема от Мариана Каменова-Начева проличава още в увода на труда ѝ. Наблегнато е на търсенето от страна на фармацевтичните фирми на икономически по-изгоден „директен синтез на енантиомерно и диастереомерно чисти форми на лекарствени средства“ с помощта на „асиметрични методи на синтез“. Докторантката дава примери за

редица асиметрични трансформации като хидриране, изомеризация, редукция, епоксидиране, дихидроксилиране и алдолни реакции, като подбраните за онагледяване схеми са на процеси използвани за многотонажно фармацевтично производство.

Литературният обзор в първата си част е последователен от историческа гледна точка. Органоцинковите съединения са разгледани от тяхното откриване от *Frankland* до приложението им в реакцията на асиметрично присъединяване на диалкилцинк към алдехиди и кетони. С разбиране са обяснени явленията лиганд-предизвикано ускорение, хирално усилване и механизма на каталитичния цикъл на присъединителната реакция открити от *Noyori*.

Втората част на литературния обзор е посветена основно на различни типове аминокислотни като катализатори на енантиселективното присъединяване на органоцинкови реагенти към карбонилни съединения. Основно внимание се обръща на аминокислотни получени от циклични терпеноиди и на такива с фероценов фрагмент, което подчертава значимостта на получените и изследвани от докторантката лиганди. Отлично впечатление оставя изключително богатото приложение, в което са дадени 291 примера за съединения използвани като катализатори на реакцията с многообразие от използвани условия и постигнати енантимерни излишъци. Само по себе си това приложение може да се приеме като принос на дисертацията, поради опита за класификация на голям брой лиганди според зависимостта структура – постигната енантиселективност.

## **5. Методика на изследването**

Осъществяването на нови въглерод-въглеродни връзки е залегнало в основата на цялата разработка. Първоначално синтезираните камфор-10-сулфонамиди биват модифицирани чрез *Claisen-Schmidt* алдолна кондензация създавайки нова двойна въглерод-въглеродна връзка на трета позиция в камфановия скелет. Следваща реакция на нуклеофилно присъединяване с редица органолитиеви реагенти по камфоровата карбонилна група води до асиметрично формиране на въглерод-въглеродна връзка и синтез на библиотека от нови хирални съединения. Последните са използвани като лиганди в реакцията на присъединяване на диетилцинк към алдехиди, като се цели отново асиметрично алкилиране на карбонилна група, но този път чрез органичен катализ. В този контекст дисертационния труд е изключително последователен и заитригуващ още повече, че продължава традиции на Органичната Химия в България започнали с откриването на реакцията на *Иванов*.

Методиката на изследването включва осъществяването предимно на органометални реакции, изолирането на продуктите в чист вид основно с помощта на колонна

хроматография, охарактеризиране и доказване на структурата на новосинтезираните вещества чрез прилагането на ЯМР техники и маспектрометрия. Следването на тази класическа, но и задължителна за съвременния органичен синтез методика позволява постигане на поставените цели и получаване на адекватен отговор на задачите, решавани в дисертационния труд.

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

Дисертационният труд е структуриран според утвърдените традиции в четири основни отдела: литературен обзор (24 стр.), резултати и дискусия (45 стр.), експериментална част (42 стр.) и литература (8 стр.). Отделни глави са въведение (5 стр.), цели и задачи (2 стр.), изводи (1 стр.) и приложение (27 стр.). Цитирани са 234 литературни източника, от които 46 (20%) са публикувани след 2006 год. Липсва списък на новосинтезираните съединения.

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

Представената ми за рецензия дисертация има предимно фундаментален за науката характер. Практическа приложимост на резултатите би имало ако те послужат за основа на задълбочено продължаване на изследванията. Позволявам си да подреда основните научни и научно-приложни приноси както следва:

- Оценена е антитуморната активност на нов тип сулфонамиди съдържащи фероценов фрагмент като две от съединенията показват активност по-висока от избраните за референти цисплатин и тамоксифен.
- Извършена е оптимизация на *Claisen-Schmidt* алдолна кондензация за присъединяване фероцен- и рутеноценкарбалдехиди към камфор-10-сулфонамиди. В контекста на първия принос това осигурява достъпни изходни вещества за следващ дизайн и синтез на нови антинеопластични средства.
- Получени са 16 органолитиеви реагенти и част от тях са успешно приложени в реакции на нуклеофилно присъединяване към фероцен и рутеноцен заместени камфор-10-сулфонамиди до получаване на серия от нови хирални лиганди, чиято конфигурация е доказана с помощта на ЯМР техники. Лигандите са приложени в реакцията на присъединяване на диетилицинк към бензалдехид с постигане на максимална енантиселективност от 76%.
- Извършени са опити за въвеждане на централна или планарна хиралност по фероценкарбалдехид съответно чрез асиметричен катализ или насочено депротониране.

## 8. Преценка на публикациите по дисертационния труд

Резултатите постигнати в дисертационния труд са обобщени в един обзор и три статии, като в две от статиите и в обзора Мариана Каменова-Начева е първи автор. Обзорът, който е публикуван в реферирано българско научно списание без импакт фактор, прави впечатление с големия брой цитати забелязани в международната литература. Това несъмнено е признание за актуалността на избраната тематика. Останалите статии са цитирани два пъти, което отдавам по-скоро на скорошното им излизане в международната преса. Участията в научни конференции под формата на постерни презентации са общо девет: четири в национални и пет в международни научни форуми. В пет от презентациите докторантката е първи автор.

## 9. Лично участие на докторанта(ката)

Нямам съмнения относно личната заслуга на Мариана Каменова-Начева за изпълнението на поставените задачи и постигането на научните резултати и приноси описани в дисертационния труд, разбира се под ръководството на нейните научен ръководител и консултант.

## 10. Автореферат

Авторефератът на Мариана Каменова-Начева е в обем от 43 страници и отговаря на всички изисквания. В него коректно са отразени основните резултати, отбелязани са научните приноси, участията в научни форуми и публикациите във връзка с дисертацията.

## 11. Критични бележки и препоръки

След критичен прочит на дисертационния труд възникват някои бележки и въпроси, които по никакъв начин не намаляват значимостта на постигнатите резултати.

Сулфонамидната функция не е ли подценена като координационен център? В част от случаите ясно се вижда, че нейни модификации влияят на енантиоселективността. Синтезът на лиганди чрез присъединяването на литиеви реагенти без хетероатом (например PhLi) би доказало недвусмислено ролята на сулфонамида. От друга страна, защо не е докладван нито един опит с  $Ti(O^iPr)_4$  въпреки отличното познаване (Лит. Обзор и Приложение) на положителното му влияние върху енантиоселективността като добавка при сулфонамидни лиганди?

В случаите с лиганди **4-30** – **4-41**, намирам названието „ $\beta$ -аминоалкохоли“ за некоректно, защото става дума за ароматни хетероциклени съединения, в които хетероатомите участват в ароматното спрежение. Това насочва отново към първата бележка.

Моето лично мнение е, че тези хетероцикли имат стерично, но не и координационно влияние върху изхода на каталитичната реакция.

Обозначенията на литературните цитати бидейки избрани да са малки цифри в “superscript” не могат да бъдат поставяни произволно в изречението. Тяхното място е веднага след запетая или точка. Когато се изброяват много последователни като номерация цитати е възприето да се изписват с тире от най-малкия към най-големия номер, а не с изброяването на всички. Цитатите с по-малък номер се изписват преди тези с по-голям номер. В дисертацията се срещат всякакви вариации по трите забележки.

Схемите се различават в своето форматиране. Разликите не са само в оразмеряването, например в рамките на пет страници (стр.70 до стр.75) фeroцен е нарисуван по 3 различни начина. Наименованията на съединенията в схемите са дадени или на английски, или на български без да има строго изразена тенденция. Срещат се дори схеми, в които има наименования и на двата езика, например Схеми 1-3, 1-5. Същата грешка се наблюдава и в текста.

Схеми 4-3 и 4-4, отразяващи *Claisen-Schmidt* алдолната кондензация (един от основните приноси на дисертацията), са грешни. Депротонирането се извършва по Метод А с LHMDS или LDA, а по Метод В с КОН. В схемите е отбелязан единствено депротониран интермедиат с Li, а по-добър резултат е постигнат с К. Предлагам –OLi в структури 4-6 и 4-9 да бъде заменено с –OM и под формулите да се уточни  $M = Li$  или К.

Експериментална Част: изречението „Всички съединения са **изпарени** на ротационен вакуум изпарител“ е лабораторен жаргон; градус целзий при т.т. е означаван по три различни начина; в описанието на ЯМР спектрите препоръчвам *J* константите да са непосредствено след мултиплетността.

## 12. Лични впечатления

Познавам лично Мариана Каменова-Начева от 2004 год. Първоначалните ми добри впечатления се затвърдиха с годините. Тя е готова винаги при молба на колега да остави настрана своята работа за да помогне. Многократно сме провеждали дискусии на научна тематика, които са били от полза и за двете страни. Опитът ѝ в органичния синтез е неоспорим и затвърден от дългогодишната работа в синтетичните лаборатории на ИОХЦФ, БАН.

### **13. Препоръки за бъдещо използване на дисертационните приноси и резултати**

Препоръчвам да бъде изследвана ролята на сулфонамидната функция в комплексообразуването с диалкилцинк. Желателно е да се проведе опит за „фина настройка“ на изследвания тип лиганди с цел оборване на дългогодишно налаганото в химическата общност клише, че получаването на ефективни лиганди зависи единствено от правилото „проба-грешка“.

### **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 и Правилника за условията и реда за придобиване на научни степени и за заемане на академични в ИОХЦФ, БАН. Представените материали и резултати **надхвърлят специфичните изисквания** за придобиване на научната и образователна степен „доктор“ в областта на органичния синтез.

Дисертационният труд недвусмислено показва, че докторантката притежава задълбочени теоретични знания и професионални умения по научна специалност Органична Химия като демонстрира качества и умения за самостоятелно провеждане на научно изследване.

Въз основа на гореизложеното давам своята **положителна оценка** на дисертационния труд 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; 4.2. Химически науки; професионално направление „Органична Химия“.

Созопол, 23.08.2016 год..

Рецензент: .....

доц. д-р Георги Ставраков