

РЕЦЕНЗИЯ

от д-р Пламен Ангелов Ангелов – доцент в ПУ „Паисий Хилендарски“

на 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“, докторска програма „Органична химия“

Автор: Ирена Бочева Загранярска

Тема: Стереоселективен синтез на функционализирани хирални аминокиселини – конфигурация и приложение

Научни ръководители:

доц. д-р Калина Костова, ИОХ ЦФ – БАН

проф. дн Владимир Димитров, ИОХ ЦФ – БАН

1. Общо описание на представените материали

Със заповед на Директора на ИОХ ЦФ № РД-09-180/03.07.2020 съм определен за член на научното жури в процедура за защита на дисертационен труд на тема „Стереоселективен синтез на функционализирани хирални аминокиселини – конфигурация и приложение“ за придобиване на образователната и научна степен '**доктор**' в област на висше образование „Природни науки, математика и информатика“, професионално направление 4.2. „Химически науки“, докторска програма „Органична химия“. Автор на дисертационния труд е Ирена Бочева Загранярска, докторантка на самостоятелна подготовка в ИОХЦФ – БАН с научни ръководители доц. д-р Калина Костова и проф. дн Владимир Димитров. Представеният от Ирена Загранярска комплект материали на хартиен и електронен носител е в съответствие с Правилника за развитие на академичния състав на ИОХЦФ, и отговаря на критериите на ИОХЦФ-БАН и ЗРАСРБ за придобиване на научната и образователна степен „доктор“.

Докторантката е приложила две публикации в списания с импакт фактор.

2. Биографични данни

Ирена Загранярска е завършила националната природо-математическа гимназия „акад. Л. Чакалов“, гр. София през 2001 г. През 2005 г. завършва химическия факултет на СУ „Св. Климент Охридски“ с бакалавърска степен по химия, а през 2007 получава и магистърска степен в същия факултет. От 2005 г. до сега, с двугодишно прекъсване по майчинство, работи в ИОХЦФ-БАН първоначално като химик, а от 2008 г. като асистент.

3. Актуалност на тематиката и целесъобразност на поставените задачи

Представеният ми за оценка дисертационен труд е в областта на стереоселективния органичен синтез. Основните цели на изследванията са получаване на нови хирални лиганди от аминокалкохолни тип, с оглед изучаване на каталитичната им активност и способност за хирална индукция в моделни реакции на присъединяване на диетилцинк към ароматни алдехиди. Енантоселективното провеждане на реакции от този тип, водещи до формиране на C-C връзка, е с потенциал за приложение в множество синтези на вещества с най-разнообразно приложение. Поради това, каталитичните методи за стереоселективното формиране на нови C-C връзки са от голяма важност за органичния синтез и разработването на ефективни нови хирални лиганди за целите на асиметричния катализ е проблем с неизменна актуалност. Поставените в уводната част задачи напълно съответстват на целите на дисертационния труд.

4. Характеристика и оценка на дисертационния труд и приносите

Дисертационният труд е изложен на 151 страници (вкл. заглавна, съдържание и списък на съкращенията) и е структуриран в следните основни раздели:

- Въведение (3 стр.)
- Цели и задачи (1 стр.)
- Литературен обзор (42 стр.)
- Резултати и дискусия (48 стр.)
- Изводи (1 стр.)
- Експериментална част (44 стр.)
- Списък на цитираната литература (6 стр.)

Уводната част, формулирането на целите и задачите, както и добре структурираният и подробен литературен обзор (цитирани са общо 203 източника) показват задълбочено познаване на изследователския проблем и избраната тематика. Това впечатление се затвърждава от следващите раздели, в които са описани собствените изследвания и резултати от работата на докторантката. Методиката на изследването е безупречна, използвани са най-добрите съвременни методи за структурен анализ и определяне на енантиомерна чистота. Синтетичната работа е добре извършена и изчерпателно описана, което би улеснило използването на постигнатите резултати и от други изследователи. Дисертацията съдържа 21 таблици, 9 фигури и 57 схеми.

В собствените изследвания са обособени два подраздела, разглеждащи получаването на две групи хирални лиганди - аминокалкохоли (и серни аналози) с ментанов скелет и аминокалкохоли от тип Бети база.

Получаването на първата група лиганди е осъществено чрез присъединителни реакции на органолитиеви реагенти към (-)-ментон. Изборът на ментон като източник на хиралност е обоснован с неговата достъпност, добра реакционна способност, както и с натрупания немалък опит с това

вещество в групата на Димитров. Изследвано е присъединяването на общо пет органолитиеви реагента към (-)-ментон – тиофен-2-иллитий, 2-((диметиламино)метил)фениллитий, 2-(диметиламино)фениллитий, както и TMS-заместени варианти на първите два реагента. Във всички включени в дисертацията примери присъединяването на органометалните реагенти протича с висока диастереоселективност, като е предпочетена екваториална атака и са получени продукти с аксиално разположена OH-група. Продуктите са напълно охарактеризирани с помощта на ЯМР спектроскопия, мас-спектрометрия, елементен анализ и специфичен ъгъл на въртене.

Втората група лиганди, наречена за краткост аминометилнафтоли, е получена чрез трикомпонентна кондензация от Бети тип с участие на стероиден 2-нафтол, ароматни алдехиди и хирални амини. В ролята на нафтолен компонент, съчетаващ обем и хиралност, е избран деоксоекиленин, който докторантката получава от търговски достъпния стероид естрон, чрез последователност от дехидрогениране и Кижнер-Волф редукция. В ролята на аминен компонент са използвани (S)-(-)-1-фенилетиламин и (S)-(-)-1-(2-нафтил)етиламин, а в ролята на алдехиден – четири различни ароматни алдехида. Така, Бети-кондензацията е реализирана в шест различни комбинации на трите компонента. В една от комбинациите кондензацията протича диастереоселективно, с получаване само на един диастереоизомер, а в останалите пет варианта са били получени диастереоизомерни двойки. Съотношенията на диастереоизомерите във всички случаи е определено по ¹H-ЯМР данни на около 8:2. Пълното препаративно разделяне на диастереомерните смеси не винаги е било възможно, но във всички случаи чрез колонна хроматография успешно е бил изолиран преобладаващия диастереоизомер. По-нататък аминометилнафтолите са били дериватизирани до съответните 1,3-дихидрооксазини чрез циклокондензация с формалдехид, с което е постигнато едновременно ограничаване на конформационната подвижност и въвеждане на диастереотопна CH₂ група с добре разделени ¹H-ЯМР сигнали – обстоятелства позволяващи надеждното определяне на относителната конфигурация на нововъзникналия стереогенен център с помощта на NOESY ЯМР експерименти. В конкретните случаи относителната конфигурация лесно бива „преведена“ в абсолютна, благодарение на наличието на съседен стереогенен център, осигурен от аминен компонент с позната конфигурация. В потвърждение на направените стереохимични отнасяния са и кристалографските данни получени чрез монокристална рентгенова дифракция за два от аминометилфенолите и един от 1,3-дихидрооксазините. Допълнителна полза от дериватизацията е и по-лесното хроматографско разделяне на диастереомерните смеси от 1,3-дихидрооксазини, в сравнение с тези от аминанафтолите.

Наред с получаването на хиралните лиганди, във всеки от подразделите е включено и изследване на тяхната каталитична активност в моделни реакции на присъединяване на диетилцинк към ароматни алдехиди. Приложението на аминокалкохолите с ментанов скелет като катализатори е изследвано в реакции на диетилцинк с три различни ароматни алдехида, а това на аминанафтолните лиганди – в реакции с поредица от седем ароматни алдехида. Наред с алдехидите, и при двете групи лиганди са варираны реакционните условия и разтворители. Резултатите от тези експерименти са представени подробно в табличен вид. И двете групи лиганди показват добра каталитична активност,

приложени в 3 молни %, но аминометилнафтолите се открояват със значително по-добра способност за хирална индукция в по-голям брой от изследваните реакции, като в някои случаи с тяхна помощ е постигната енантиселективност водеща до над 90% енантиомерен излишък (98% в най-добрия пример).

Извършената експериментална работа е впечатляваща като обем и качество. В експерименталната част на дисертацията подробно са описани всички разработени синтетични и хроматографски процедури, както и спектралните характеристики на получените съединения. Всички получени съединения са надлежно охарактеризирани с различни ЯМР техники, мас-спектрометрия, елементен анализ, точки на топене и специфичен ъгъл на въртене, а за три от тях са направени и кристалографски измервания чрез монокристална рентгенова дифракция. Енантиомерните излишъци са определяни основно с газова или високоефективна течна хроматография с хирална неподвижна фаза, като съответните хроматографски условия са надлежно описани за всяко вещество.

5. Публикации по дисертационния труд и оценка на личния принос на докторанта

Резултати от дисертационния труд са публикувани в две статии в списания с импакт фактор:

5.1. I. Zagranyska, K. Kostova, A. Chimov, V. Dimitrov, Diastereoselective addition of functionalized organolithium compounds to (–)-menthone – synthesis of chiral ligands for enantioselective addition of diethylzinc to aldehydes, *Bulg. Chem. Commun.*, **2017**, 49 (Special Edition B), 10-17. (IF 0.242, Scimago Q4)

5.2. I. Zagranyska, K. Kostova, A. Chimov, Y. Zagranyski, R. Nikolova, B. Shivachev, V. Dimitrov, Estrone derived 2-naphthol analogue in the diastereoselective one-pot Betti-condensation, *Molecular Diversity* (DOI: <https://doi.org/10.1007/s11030-019-09998-5>). (IF 2.013, Scimago Q3)

Публикациите напълно съответстват на резултатите представени в дисертационния труд, като докторантката е първи автор и в двете, което е индикация за личния ѝ принос в проведените изследвания. До момента е забелязано едно цитиране на първата статия в специализираната литература.

Работата по дисертацията е представена на 14 научни форума.

6. Забележки и препоръки

Нямам съществени забележки по дисертацията.

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 резултати **покриват** специфичните изисквания за придобиване на научната и образователна степен „доктор“ в областта на органичния синтез.

Дисертационният труд показва, че докторантът Ирена Бочева Загранярска **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 Ирена Бочева Загранярска в област на висше образование: „Природни науки, математика и информатика“, професионално направление 4.2. „Химически науки“, Научна специалност „Органична химия“ .

31.08. 2020 г.

Изготвил рецензията:

доц. д-р Пламен Ангелов