

РЕЦЕНЗИЯ

от доц. д-р **Ирена Любомирова Филипова**,
Институт по органична химия с Център по фитохимия, БАН

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: Ирена Бочева Загранярска

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

Научни ръководители: доц. д-р Калина Костова и проф. д-р Владимир Димитров

Общо описание на представените материали

Със заповед № РД-09-180/03.07.2020 год. на Директора на ИОХЦФ – БАН съм утвърдена за член на научното жури във връзка с процедура за защита на дисертация за придобиване на образователната и научна степен „доктор“ на асистент Ирена Бочева Загранярска, докторант на самостоятелна подготовка в ИОХЦФ – БАН по професионално направление 4.2. „Химически науки“, научна специалност „Органична химия“, на тема „Стереоселективен синтез на функционализирани хирални аминокиселини – конфигурация и приложение“. На първото заседание на научното жури бях избрана за рецензент на дисертацията.

Представеният ми комплект документи и материали на хартиен и електронен носител отговаря 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 длъжности в ИОХЦФ – БАН и включва следните документи: молба за допускане до защита; автобиография; копие от диплома за завършена магистърска степен; протоколи от успешно положени изпити по индивидуален план на обучение; дисертационен труд; автореферат на български и английски език; списък и копия на научните публикации по темата на дисертацията; списък на забелязани цитирания; списък на участия в научни мероприятия; списък на участия в проекти. Документите са добре оформени и систематизирани.

1. Кратки биографични данни за докторанта

Ирена Загранярска е завършила висше образование в Софийски университет „Св. Климент Охридски“, Химически факултет през 2007 год. с магистърска степен по Органична Химия. През периода 2005 – 2008 год. работи като химик-специалист в лаборатория „Органичен синтез и стереохимия“, а от 2008 год. е назначена като асистент в същата лаборатория. Ирена Загранярска е съавтор на 2 научни публикации, в които е

първи автор. Тя е участва в 16 научно-изследователски проекта, финансирани от Фонд НИ, програма SCOPES на Швейцарския фонд за подпомагане на научните изследвания, 7-ма РП на ЕС, програма Хоризонт 2020 на ЕК, както и на такива финансирани от фармацевтични компании.

2. Актуалност на тематиката и целесъобразност на поставените цели и задачи

Разработването на ефективни стереоселективни методи за създаване на стереогенни центрове чрез използване на хирални реагенти и катализатори е изключително актуална област на органичната химия. Енантиоселективното нуклеофилно присъединяване към карбонилни съединения, катализирано от хирален лиганд, е удобен метод за създаване на въглерод-въглеродна връзка. Продуктите на реакцията могат да бъдат използвани в най-разнообразни области – терапевтични препарати и лекарствени форми, козметични препарати и парфюмерия, хранителни добавки, агрохимикали и др. Всеки енантиоселективен процес изисква фина настройка, следователно множеството от хирални лиганди е оправдано както от научна, така и от индустриална гледна точка. Хиралните аминокиселини се използват успешно в асиметричния синтез като катализатори. Използването на лесно достъпни природните съединения като източници на хиралност е икономически обосновано. В тази връзка, тематиката определено е актуална и постигнатите резултати са в перспективна научна област.

Основна цел на дисертационния труд е разработването на нови хирални аминокиселини и серни аналози с ментанов скелет, както и на стероидни аналози на аминометилнафтоли от типа „Бети бази“ и приложението им в реакции на асиметричен катализ. Поставените цели и задачи са в логическа последователност: синтез и доказване на структурата на новите съединения, оценка на синтезираните диастереоизомерно чисти аминокиселини и аминометилнафтоли като лиганди в моделната реакция за енантиоселективно присъединяване.

3. Познаване на проблема

Литературният обзор на дисертацията обхваща 203 литературни източника в реномирани списания, което показва, че докторантката е добре запозната със състоянието на проблема. Той е структуриран в четири раздела. Литературният обзор в първата си част разглежда механизма и стереоселективността на присъединяване на диалкилцинкови съединения към алдехиди. Дадени са исторически данни, обяснени са явленията лиганд-предизвикано ускорение (*amplification*) и хирално усилване (*chirality amplification*). Подробно е описан механизмът на каталитичния цикъл на присъединителната реакция открит от *Noyori*. В следващите два раздела са систематизирани голям брой хирални β -, γ - и δ - аминокиселини като лиганди в моделната реакция. Особено внимание се обръща на синтеза на хирални аминокиселини с ментанов скелет и тяхното приложение като насочващи лиганди за асиметрични синтези. Последният раздел на литературния обзор е най-обширен и е посветен на синтеза на хирални аминафтоли чрез трикомпонентна кондензация от Бети тип. Отделено е специално внимание върху приложението на „Бети-базите“ в реакции на енантиоселективно присъединяване на диетилинк към алдехиди, което подчертава актуалността на описаните в дисертацията изследвания.

4. Методика на изследването

В рамките на дисертационния труд се демонстрира значителна по обем експериментална работа. Овладейн е комплекс от методи на синтез: осъществяване на органометални реакции в инертна среда; синтез на нови хирални лиганди за асиметрични превръщания, базирани на достъпни носители на хиралност; провеждане на стереоселективни реакции, създаващи C-C връзки. Изследванията включват синтез на хирални аминокиселини и серни аналози чрез присъединителни реакции на органометални реагенти към (-)-ментон, както и синтез на стероидни аналози на аминометилнафтоли чрез трикомпонентна кондензация от Бети тип с участие на стероиден аналог на 2-нафтол, ароматни алдехиди и хирални амини и на съответните им 1,3-дихидрооксазени при реакция с формалдехид. Оптимизиран е синтеза на стероидния аналог на 2-нафтол, деоксо-изокиленин, чрез селективна трансформация на естрон. Изолираните съединения са охарактеризирани с подходящи физични и спектрални методи: ъгъл на специфично въртене, ЯМР спектроскопия (¹H ЯМР, ¹³C ЯМР, DEPT, HSQC, HMBC и NOESY) и Масспектрометрия (електронна, химична или електроспрей йонизация). Конфигурациите на новоформираните стереогенни центрове на получените аминометилнафтоли са определени с помощта на ЯМР техники и потвърдени допълнително с помощта на рентгеноструктурен анализ. Това е постигане на целта чрез изпълнение на основните задачи на дисертацията чрез използване на нови синтетични процедури, разработване на техники за изолиране и пречистване, както и инструментални методи за характеризиране и структурно изясняване на органичните съединения.

5. Характеристика и оценка на дисертационния труд

Дисертационният труд е добре подреден и структуриран и отговаря на утвърдените изисквания. Изложението на материала в дисертацията е оформено на 149 стр. и включва: въведение (3 стр.), цели и задачи (1 стр.), литературен обзор (42 стр.), резултати и дискусия (45 стр.), изводи (1 стр.), експериментална част (37 стр.) и литература (6 стр.). Цитирани са 203 литературни източника. Резултатите от дисертацията са представени и дискутирани в два основни раздела: 1) Синтез и приложение на аминокиселини и серни аналози с ментанов скелет; 2) Синтез на аминометилнафтоли от типа „Бети база“ чрез трикомпонентна реакция на кондензация и тяхното приложение в асиметричния катализ.

Дисертацията е написана ясно на добър научен език. Много добро впечатление прави коректното и подробно описание на синтетичните експерименти, както и детайлното спектрално охарактеризиране на получените съединения и еднозначното установяване на структурата и стереохимията на новите съединения посредством прилагане на комбинация от съвременни ЯМР техники и рентгеноструктурен анализ.

6. Приноси и значимост на разработката за науката и практиката

Дисертационен труд на ас. Ирена Загранярска има фундаментален характер в областта на органичния синтез, макар и с практическа насоченост. Представени са резултатите от проведените изследвания върху методите на синтез на функционализирани хирални аминокиселини с ментанов скелет, както и на стероидни

аналози на аминометилнафтоли от типа „Бети бази“ с акцент върху приложението им като катализатори в реакции на енантиоселективно присъединяване диетилцинк към алдехиди.

Основните приноси и достойнства на дисертацията могат да бъдат обобщени както следва:

- Синтезирани са нови хирални аминокалкохоли и серни аналози с ментанов скелет чрез стереоселективно присъединяване на азот- и сяра-функционализирани органолитиеви реагенти към (-)-ментон. Лигандите са приложени в реакцията на присъединяване на диетилцинк към различни алдехиди с постигане на максимална енантиоселективност от 80%.
- Оптимизиран е синтеза на стероидни аналози на 2-нафтол, изоекиленин и деоксо-изокиленин, чрез селективна трансформация на естрон.
- Синтезирани и изолирани в диастереоизомерно чист вид са голям брой хирални стероидни аналози на аминометилнафтоли чрез трикомпонентна Бети кондензация на деоксо-изокиленин, различни ароматни алдехиди и хирални амини. Еднозначно са определени структурата и конфигурациите на новоформираните стереогенни центрове с помощта на ЯМР техники и потвърдени с рентгеноструктурен анализ на три от синтезираните съединения.
- Хиралните аминометилнафтоли са оценени като лиганди в моделната реакция на енантиоселективно присъединяване на диетилцинк към различни алдехиди, като е постигната енантиоселективност до 98% *ee*.

7. Преценка на публикациите по дисертационния труд и личното участие на докторантката

Научните резултати от дисертационния труд на ас. Ирена Загранярска са публикувани в две научни публикации в *Bulg. Chem. Comm.* и *Molecular diversity*. Докторантката е първи автор и в двете статии, което потвърждава нейното лично участие в изработването и интерпретацията на публикуваните резултати. Забелязан един цитат на първата статия. Резултатите от научната ѝ работа са представени на девет международни и пет национални научни форума с постерни презентации и един доклад. В осем от постерите докторантът е първи автор.

Нямам съмнения относно личното участие на Ирена Загранярска в изпълнението на поставените задачи и постигането на научните резултати в дисертационния труд, разбира се под ръководството на нейните научни ръководители.

8. Автореферат

Авторефератът на дисертацията е в обем от 40 страници. Написан е в съответствие с утвърдените правила и отразява точно и коректно основните резултати, постигнати в дисертацията в резюмиран вид. Отбелязани са изводите и научните приноси, публикациите и участието в научни форуми във връзка с дисертацията.

9. Критични бележки и препоръки

Като цяло дисертационната работа е изработена и написана старателно. Забелязват се обаче някои технически грешки и неточности. Имам няколко забележки и препоръки.

- Обозначенията на литературните цитати, като правило, се поставят в края на изречението, а когато се изброяват много последователни като номерация цитати е възприето да се изписват с тире от най-малкия към най-големия номер.
- В повечето схеми в раздел „Резултати и дискусия“ не са посочени добивите на продуктите, а когато се получава смес от диастереоизомери, съотношението между тях. Онагледяването на схемите с тази информация би улеснила читателя.
- Описването на експериментални данни относно пречистването на продуктите в раздел „Резултати и дискусия“ в някои случаи е прекалено подробно. Мястото им е в „Експериментална част“. Освен това, считам, че при описване изолирането на индивидуалните съединения чрез колонна хроматография, не е коректно да се дават процентни добиви на реизолираните изходни съединения, още повече, когато те не са вложени в еквимоларни съотношения в реакцията.
- Би било добре да се представят някои типични ЯМР спектри, които макар и илюстративни биха били ценни за по-лесното разбиране на методите за отнасяне на протоните и на въглеродните атоми.
- По литературни данни, съединенията от тип „Бети база“ проявяват и разнообразна биологична активност. Обмисляли ли сте да изследвате вашите съединения в тази насока? Такова проучване би обогатило още повече работата.

Забелязаните неточности и технически грешки са несъществени и не повлияват като цяло отличното ми впечатление от проведените изследвания и научното ниво на дисертационния труд.

10. Лични впечатления

Познавам лично Ирена Загранярска от назначаването ѝ на работа в ИОХЦФ-БАН и съм следила нейното научно развитие. Експерименталната ѝ подготовка, затвърдена от дългогодишна работа в лаборатория „ОСС“, е спомогнала за реализация на изследователската ѝ работа, осъществена под ръководството на доц. Калина Костова и проф. Владимир Димитров.

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 **напълно** съответстват на специфичните изисквания на ИОХЦФ-БАН.

Дисертационният труд недвусмислено показва, че докторантката **Ирена Бочева Загранярска** притежава теоретични знания и професионални умения по научната 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 Ирена Бочева Загранярска в област на висше образование: 4. Природни науки, математика и информатика; 4.2. Химически науки; професионално направление „Органична Химия“.

03.08.2020 г.

Рецензент:.....

доц. д-р Ирена Филипова