

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: Мая Трифонова Тавлинова-Кирилова

Тема: Хирални аминокбензил-нафтоли и -хинолиноли, и дихидро-1,3-нафтоксазини – синтез и каталитични приложения

Научни ръководители: доц. д-р Калина Костова и гл. ас. д-р Мариана Каменова-Начева

Общо описание на представените материали

Със заповед № РД-09-06/19.01.2024 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 Мая Трифонова Тавлинова-Кирилова, докторант на самостоятелна подготовка в ИОХЦФ – БАН по професионално направление 4.2. „Химически науки“, научна специалност „Органична химия“, на тема „Хирални аминокбензил-нафтоли и -хинолиноли, и дихидро-1,3-нафтоксазини – синтез и каталитични приложения“. На първото заседание на научното жури бях избрана за рецензент на дисертацията.

Представеният ми комплект документи и материали на 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; разделителен протокол за авторския принос в използваните в дисертационния труд научни публикации. Документите са прецизно оформени и систематизирани.

Кратки биографични данни за докторанта

Асистент Мая Тавлинова е завършила висше образование в Софийски университет „Св. Климент Охридски“, Химически факултет през 2000 год. с ОКС „магистър“ със специалност Органична и Аналитична Химия. През периода 2000 – 2005 год. работи като химик-специалист в лаборатория „Органичен синтез и стереохимия“, а от 2005 год. е

назначена като асистент в същата лаборатория. От юни 2021 г. е зачислена като докторант на свободна подготовка в Института по органична химия с център по фитохимия-БАН. Мая Тавлинова е съавтор на 3 научни публикации, в две от които е първи автор. Тя е участвала в 23 научно-изследователски проекта, финансирани от ФНИ, програма SCOPES на Швейцарския фонд за подпомагане на научните изследвания, 7-ма РП на ЕС, програма Хоризонт 2020 на ЕК, ИНФРАМАТ, Побелч Гле, EthnoHERBS, CNM Technologies-Германия, Оперативна програма Наука и образование за интелигентен растеж (ОП НОИР) за създаване на Център за компетентност.

Актуалност на тематиката и целесъобразност на поставените цели и задачи

Дисертационният труд на асистент Мая Тавлинова-Кирилова е в областта на стереоселективния органичен синтез. Асиметричният синтез или създаването на стереоизомерно чисти съединения е изключително актуална област на органичната химия. Получаването на структурно разнообразни многофункционални съединения в една стъпка е привлекателна област за разработки. Кондензациите по *Mannich* и *Betti* предоставят възможности за синтез на хирални аминаофтоли, аминобензилнафтоли и техни аналози с приложение като лиганди и катализатори, както и като интермедиати за получаване на биологично активни вещества. От особен интерес са приложенията, при които такива съединения се използват като лиганди за енантиселективни нуклеофилни присъединителни реакции към карбонилни съединения. Получените при това хирални вторични алкохоли могат да бъдат използвани за синтез на биологично активни съединения и често са съставна част на природни продукти. Всеки енантиселективен процес изисква фина настройка, следователно множеството от хирални лиганди е оправдано както от научна, така и от индустриална гледна точка. В тази връзка, тематиката определено е актуална и постигнатите резултати са в перспективна научна област.

Основна цел на дисертационния труд е прилагането на трикомпонентните кондензации по *Mannich* и *Betti* за получаване на нови хирални, нерацемични дихидро-1,3-нафтоксазини, *N*-заместени аминометилнафтоли, аминобензил-нафтоли и -хинолиноли с цел използването им като лиганди в енантиселективни реакции. Поставените цели и задачи са в логическа последователност: синтез и доказване на структурата на новите съединения, приложение на синтезираните енантиомерно чисти аминобензил-нафтоли и -хинолиноли като лиганди в моделната реакция за енантиселективно присъединяване диетилцинк към алдехиди.

Познаване на проблема

Литературният обзор на дисертацията обхваща 187 литературни източника в реномирани списания, което показва, че докторантката е добре запозната със състоянието на проблема. В началото на литературния обзор е обоснована ползата от многокомпонентните реакции за получаването на структурно разнообразни многофункционални съединения чрез едноетапна трансформация. Следващите няколко глави са посветени на реакциите на кондензация по *Mannich*. Подробно е описан механизмът и реакционните условия, които определят предпочитания реакционен път на

реакцията. Направен е задълбочен преглед на енантоселективните и каталитични вариации на реакцията в зависимост от компонентите и условията на реакцията: аминометилиране на феноли и нафтоли; получаване на бис-дихидро-1,3-оксазини чрез използване на полихидрокси ароматни системи; реакции с използване на диамини. Следващият раздел разглежда кондензацията по *Betti* като специфичен случай на кондензация по *Mannich*. Подробно са описани механизъмът и особеностите на тази три-компонентна реакция в зависимост от варирането на отделните компоненти. Особено внимание се обръща на синтеза на аминобензил-хинолиноли и -изохинолиноли. Последната част на литературния обзор е посветена на енантоселективното присъединяване на диетилцинк към алдехиди, катализирано от хирални аминобензилнафтоли („*Betti* бази“). Разделът систематизира настоящите знания за синтез на функционализирани вторични аминокилнафтоли, притежаващи богато структурно разнообразие, чрез вариране на компонентите на реакцията: алдехид, нафтол и хирален амин, както и тяхното приложение като катализатори за енантоселективно присъединяване на диетилцинк към ароматни алдехиди.

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, провеждане на стереоселективни реакции, създаващи C-C връзки, изолирането на продуктите в чист вид с помощта на колонна хроматография и прекристализация, охарактеризиране и доказване на структурата на новосинтезираните вещества чрез прилагането на ЯМР спектроскопия, масспектрометрия, специфичен ъгъл на въртене; точки на топене и елементарен анализ. В рамките на дисертационния труд са синтезирани структурно многообразни дихидро-1,3-нафтоксазини и дихидро-1,3-оксазинхинолиноли чрез кондензация по *Mannich* на нафтаден-2-ол или хинолинол, формалдехид и хирални амини, които впоследствие са редуцирани до съответните аминометил-нафтоли и -хинолиноли. Посредством кондензация по *Betti* на хинолинови аналози на нафтаден-2-ол с ароматни алдехиди и хирални амини са получени серии от аминобензилхинолиноли. Изследвана е и кондензацията по *Mannich* на нафтаден-2-ол с енантиомерно чист (*R,R*)- или (*S,S*)- циклохексан-1,2-диамин и параформалдехид, както и на нафтадениоли с (*S*)-(-)-1-фенилетан-1-амин. Абсолютната конфигурация на някои от синтезираните хирални съединения е определена с помощта на ЯМР техники и потвърдена допълнително с рентгеноструктурен анализ. Новополучените лиганди са приложени като катализатори в моделната реакция на енантоселективно присъединяване на диетилцинк към алдехиди.

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 220 стр. и включва: въведение (2 стр.), цели и задачи (1 стр.), литературен обзор (92 стр.), резултати и дискусия (60 стр.), изводи (3 стр.), експериментална част (40 стр.) и литература (9 стр.). Цитирани са 187 литературни източника.

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.

Приноси и значимост на разработката за науката и практиката

Дисертационният труд на ас. Мая Тавлинова има фундаментален характер в областта на органичния синтез, както и с практическа насоченост. Представени са резултатите от проведените изследвания върху методите на синтез на функционализирани хирални *N*-заместени аминометилнафтоли, аминобензил-нафтоли и -хинолиноли с акцент върху приложението им като катализатори в реакции на енантиселективно присъединяване диетилцинк към алдехиди.

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

- Синтезирана е серия от нови дихидро-1,3-нафтоксазини и дихидро-1,3-оксазинхинолиноли, които успешно са трансформирани в съответните аминометилнафтоли и -хинолиноли.
- Използван е метиловия естер на (*R*)-(-)-2-фенилглицин, както и (*R*)-(-)-2-фенилглицинол като аминни компоненти и източник на хиралност за синтез на хирални, нерацемични аминометилнафтоли чрез кондензацията по *Mannich* на 2-нафтол и параформалдехид. Доказано е, че реакцията протича със запазване на конфигурацията на изходния хирален компонент.
- Осъществена е *Mannich* кондензация на нафтален-2-ол, формалдехид и енантиомерно чист (*R,R*)- или (*S,S*)-циклохексан-1,2-диамин. Оптимизирани са условията за предпочетено образуване на хирален, нерацемичен имидазолидинов бис-хидроксинафтален.
- Синтезирани и изолирани в диастереоизомерно чист вид са голям брой хирални аминобензилхинолиноли посредством три компонентна *Betti* тип кондензация на хинолинови аналози на нафтален-2-ол с ароматни алдехиди и хирални амини.
- Новосинтезираните хирални съединения са напълно охарактеризирани с помощта на ЯМР спектроскопия, масспектрометрия, специфичен ъгъл на въртене и елементарен анализ.
- Приложен е ЯМР подход за определяне на новоформирания стереогенен център на аминобензилхинолинола **4-40a**. Абсолютната конфигурация, определена чрез този подход, е потвърдени с помощта на рентгеноструктурен анализ.
- Изолираните в диастереоизомерно чист вид хирални *N*-метиламинонафтоли, аминобензил-хинолиноли и имидазолидин са оценени като лиганди в моделната реакция на енантиселективно присъединяване на диетилцинк към различни алдехиди, като е постигната енантиселективност до 98% *ee*.

➤ Оценена е антимикуробната и антивирусна активност на избрани съединения. Установена антимикуробна активност срещу *Bacillus cereus* и *Staphylococcus aureus*.

Преценка на публикациите по дисертационния труд

Научните резултати от дисертационния труд на ас. Мая Тавлинова са публикувани в три научни публикации: две в *Bulg. Chem. Comm.* и една в *Crystals*. Докторантката е първи автор в две от статии, което потвърждава нейното лично участие в изработването и интерпретацията на публикуваните резултати. Забелязани са два цитата на първата статия. Резултатите от научната ѝ работа са представени на седем научни форума с постерни презентации. В два от постерите докторантът е първи автор.

Лично участие на докторантката

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

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.

Критични бележки и препоръки

Нямам съществени критични бележки към дисертационния труд на ас. Мая Тавлинова. Дисертационната работа е изработена и написана старателно. Възникнаха следните два въпроса:

- При използване на (*R*)-(-)-2-фенилглицин (**4-8**) в модифицирана *Mannich* реакция не се наблюдава образуване на продукт (Схема 4-5). Имате ли обяснение за липсата на реакция?
- В реакцията на присъединяване на Гриняров реагент към Шифова база **4-26** сте използвали голям излишък фенилмагнезиев бромид, предполагам заради наличието на фенолни хидроксилни групи (раздел 4.4.2.). Правилни ли сте опити да защитите предварително хидроксилните групи?

Лични впечатления

Познавам лично Мая Тавлинова от постъпването ѝ в лаборатория „Органичен синтез и стереохимия“ и имам много добри впечатления от нея като усърден и опитен химик. 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.

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 **Мая Трифонова Тавлинова-Кирилова** 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 Мая Трифонова Тавлинова-Кирилова в област на висше образование: 4. Природни науки, математика и информатика; 4.2. Химически науки; професионално направление „Органична Химия“.

01.03.2024 г.

Рецензент:.....

/доц. д-р Ирена Филипова/