

РЕЦЕНЗИЯ

от чл.-кор. проф. дхн инж. Владимир Божинов Божинов

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

научна специалност: Органична химия

Автор: *ас. Мая Трифонова Тавлинова-Кирилова*

Тема: *ХИРАЛНИ АМИНОБЕНЗИЛ-НАФТОЛИ И -ХИНОЛИНОЛИ, И ДИХИДРО-1,3-НАФТОКСАЗИНИ – СИНТЕЗ И КАТАЛИТИЧНИ ПРИЛОЖЕНИЯ*

Научни ръководители: *доц. д-р Калина Костова – ИОХЦФ-БАН*

гл. ас. д-р Мариана Каменова-Начева – ИОХЦФ-БАН

1. Общо описание на представените материали

Автор на дисертационния труд е асистент Мая Трифонова Тавлинова-Кирилова – докторант на самостоятелна подготовка към Институт по органична химия с център по фитохимия – Българска академия на науките, лаборатория по Органичен синтез и стереохимия, с научни ръководители доц. д-р Калина Костова и гл. ас. д-р Мариана Каменова-Начева от Институт по органична химия с център по фитохимия – Българска академия на науките.

Представеният от Мая Тавлинова-Кирилова комплект материали е в съответствие с Правилника за развитие на академичния състав на ИОХЦФ-БАН и отговаря на критериите на института за придобиване на научната и образователна степен „доктор“.

Докторантката е приложила 3 броя публикации в научни списания, автореферат на български и английски език, списъци с цитати (2 броя), участия с постер-доклади на 7 конференции и в колективите на 24 научни проекти. Представен е и разделителен протокол за авторския принос в използваните в дисертационния труд научни публикации.

От представените 3 научни труда, всички в списания с импакт фактор (JCR на Web of Science), един е публикация в списание с ранг **Q2** (20 т.), а другите два са публикации в списание с ранг **Q4** (24 т.). Общият брой точки по показател Г е 44 т., което надхвърля минималния праг от 30 т.

2. Кратки биографични данни за докторанта

Мая Трифонова Тавлинова-Кирилова е родена на 03.02.1977 г. в гр. Плевен. Висшето си образование завършва като магистър-химик с много добър успех през 2000 г. в

Химическият факултет на СУ “Св. Климент Охридски” по специалността “Органична и аналитична химия”. През есента на 2000 г. започва работа като химик в Института по органична химия с център по фитохимия при БАН, от 2005 г. е научен сътрудник III степен, а от 2011 г. е асистент в Лабораторията „Органичен синтез и стереохимия“. От 21.06.2021 г. е зачислена като докторант на свободна подготовка в Института по органична химия с център по фитохимия-БАН.

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

Дисертационният труд е изложен на 220 страници, включва 34 фигури, 11 таблици и 112 схеми. Използвани са 187 литературни източника.

Цел на дисертационния труд е синтезът на нови хирални съединения, които могат да се прилагат като лиганди в енантиселективни нуклеофилни присъединителни реакции на нулеофилни реагенти към карбонилни съединения при получаването на хирални вторични алкохоли.

Основният акцент е поставен върху дизайна и синтеза на нови хирални дихидро-1,3-нафтоксазини и аминокбензилнафтоли и хинолиноли при използване на кондензационните реакции на *Mannich* и *Betti*, както и върху оценката на тяхната антимикробна и антивирусна активност и възможностите за приложението им като катализатори в моделна реакция за енантиселективно присъединяване на диетилцинк към алдехиди.

Търсенето на нови лекарствени средства срещу развиващи резистентност патогени е основна задача на лекарствената химия и е сериозно предизвикателство към научната общност за търсене на нови съединения с разнообразни структурни характеристики. В този контекст, интересът през последните години към многокомпонентните реакции расте поради високият им потенциал за получаване на енантиомерно (диастереоизомерно) чисти продукти, поради голямото влияние на стереохимията върху биологичната активност на веществата. Затова, изследванията на ас. Тавлинова-Кирилова могат да се определят като актуални и иновативни с фундаментален и научно-приложен характер.

4. Познаване на проблема

Прегледът на литературата е представен информативно и кореспондира пряко с поставената цел като акцентира главно върху потенциала и предимствата на многокомпонентните реакции като алтернатива на класическите многоетапни синтези, както и върху възможностите на „Зелената химия“ за екологично приемливо получаване на органични съединения с желани свойства.

Аналитично са дискутирани характеристиките, механизма и потенциалните реагенти на *Mannich* реакцията в кисела и базична среда като класически метод за аминокбензилиране на СН-киселинни съединения, както и нейната разновидност – кондензацията по *Betti*. Особено внимание е обърнато на аминометилирането по *Mannich* на феноли и нафтоли, както и реакцията при използване на диамини и полихидрокси ароматни системи. Обстойно е коментирано влиянието на реагентите и условията на реакциите на *Mannich* и *Betti* върху природата на получаваните кондензационни дихидро-1,3-оксазини, бис-дихидро-1,3-бензоксазини, 1,3-нафтоксазини, бис-дихидро-1,3-оксазинхинолини, аминокбензилхинолиноли и изохинолиноли. Представени са в цялото им многообразие

методите за синтез на дихидро-1,3-оксазини при използването на различни катализатори, „зелени“ разтворители, реагенти на растителна основа и възобновяеми източници.

Задълбочено е дискутиран и натрупаният опит при използването на кондензационните реакции за синтез на нови хирални аминокиселини съединения, в частност *Betti* бази като аминокиселини, които могат да се прилагат като лиганди в енантиселективното присъединяване на диетилцинк към алдехиди.

Литературният преглед по категоричен начин демонстрира високата компетентност на ас. Тавлинова-Кирилова в областта на асиметричния синтез и катализ, които са отправна точка в научните ѝ изследвания. Цитирани са 140 източника от общо 187 в дисертационния труд.

5. Методика на изследването

Избраната методика на изследване в дисертационния труд на ас. Тавлинова-Кирилова се основава на дизайн, синтез в условията на реакциите на *Mannich* и *Betti* и оценка на биологичната активност на широка гама нови хирални съединения като потенциални катализатори (лиганди) в моделната реакция за енантиселективно присъединяване на диетилцинк към алдехиди.

Избраната методика на изследване трябва да се възприеме като подходяща, за което свидетелстват получените обнадеждаващи резултати при изпълнение на поставената цел и решаването на формулираните в дисертационния труд задачи.

6. Характеристика и оценка на дисертационния труд и неговите научни приноси

Постигнатите в дисертационния труд резултати, свързани основно с усилията за синтез на голям брой нови хирални съединения с разнообразен структурен състав и приложение като катализатори за енантиселективно присъединяване на диетилцинк към алдехиди, са изложени ясно и са коментирани критично. Синтезираните съединения са напълно охарактеризирани и доказани с най-добрите методи за структурен анализ в т.ч. маспектрометрия, ЯМР спектроскопия в нейните разновидности, рентгено-структурен и елементен анализ.

Научните достижения в дисертационния труд и неговите научни приноси могат да бъдат групирани в следните основни направления:

1. Получаване на нови дихидро-1,3-нафтоксазини и съответните аминокиселини съединения като хирални лиганди в реакции на енантиселективно присъединяване.

- Чрез кондензация по *Mannich* на нафтален-2-ол с формалдехид (формалин или параформалдехид) и хирални амини ((*S*)-(+)-1,2,3,4-тетрахидронафтален-1-амин и (*S*)-(+)-3,3-диметилбутан-2-амин) са получени съответните дихидро-1,3-нафтоксазини с високи добиви. Синтезираните нови съединения след редукция с литиевоалуминиев хидрид са трансформирани до съответните аминометилнафтоли.

- Кондензацията по *Mannich* на нафтален-2-ол с параформалдехид и хиралната α -аминокиселина фенилглицин не е дала положителен резултат, поради което тя успешно е проведена с участието на хиралните производни на фенилглицин – неговият метилов естер и 2-фенилглицинол. В първия случай е получен целевият дихидро-1,3-нафтоксазин с

добър добив, докато във втория случай е получена изомерна смес от два продукта. Доказано е, че и в двата случая реакцията протича със запазване на конфигурацията на изходните хирални компоненти. След редукция с литиевоалуминиев хидрид на получения дихидро-1,3-нафтоксазин и сместа от продукти се получава с висок добив един и същ нов хирален аминокристал.

- Детайлно е изследвана възможността за получаване на бис-дихидро-1,3-нафтоксазини чрез кондензации на *Mannich* и *Betti* на нафтален-2-ол, алдехиди и циклохексан-1,2-диамин. След мащабна оптимизация на реакционните условия (молни съотношения, разтворители, реакционно време и температура) е установено, че се получава смес от нестабилен дихидро-1,3-нафтоксазин и имидазолидинов бис-хидроксиафтален, които не могат да се разделят в чист вид. Като резултат са намерени оптимални условия за приоритетно получаване по *Mannich* на хирален, нерацемичен имидазолидинов бис-хидроксиафтален, чиято абсолютна конфигурация е определена с рентгеноструктурен анализ на монокристал.

- С цел получаване на лиганди с два хирални координационни центъра е разработена стратегия за синтез на нови хирални бис-дихидро-1,3-нафтоксазини чрез кондензация по *Mannich* на нафтален-2,3 и -2,6 диоли, формалдехид и хирален 1-фенилетан-1-амин. Новите бис-нафтоксазини са получени с високи, почти количествени добиви. Всички опити обаче за синтез на *N*-заместени бис-аминометилнафтоли с третична амино група, чрез редукция на синтезираните бис-нафтоксазини, независимо от варирането на реакционните условия и вида на редуктора, не са довели до изолиране на желаните продукти.

2. Получаване на нови дихидро-1,3-оксазинхинолини и съответните аминокристали като хирални лиганди в реакции на енантиселективно присъединяване.

- С високи, почти количествени добиви, са синтезирани два нови дихидро-1,3-оксазинхинолини след кондензация по *Mannich* на формалдехид с различни хирални амини ((*S*)-(-)-1-фенилетан-1-амин или (*S*)-(+)-1,2,3,4-тетрахидронафтален-1-амин) и хинолин-6-ол. За получаване на хирални аминокристали в качеството им на лиганди в реакции на присъединяване на диетилцинк към алдехиди, новите съединения след редукция с литиевоалуминиев хидрид са трансформирани до съответните хинолиноли, съдържащи третичен амин.

- В условията на трикомпонентна кондензация по *Betti* на хинолин-6-ол с бенз- или нафталдехид (3-метилбензалдехид или 1-нафталдехид) и хиралния амин (*S*)-(-)-1-фенилетан-1-амин са получени съответните аминокристали, притежаващи вторичен азотен атом. При кондензацията с 3-метилбензалдехид са изолирани в чист вид и двата диастереоизомера, докато при реакцията с 1-нафталдехид е изолиран само единият от изомерите. Показано е, че получените аминокристали след редукция с литиевоалуминиев хидрид успешно се трансформират с параформалдехид в съответните дихидро-1,3-оксазинхинолини. Редукцията на последните за получаване на по-ефективните аминокристали, притежаващи третичен азотен атом, обаче не е дала положителни резултати.

- С комбинация от съвременни ЯМР техники и рентгеноструктурен анализ е определена конфигурацията на новообразувания стереогенен център в синтезираните по

Betti аминокбензилхинолиноли с вторичен азотен атом, което потвърждава големите възможности на ЯМР спектроскопията за определяне на конфигурацията на този клас органични съединения.

- При кондензация по *Betti* на хинолин-7-ол с бенз- или нафталдехид (3-метилбензалдехид или 1-нафталдехид) и хиралния амин (*S*)-(-)-1-фенилетан-1-амин са получени съответните аминокбензилхинолиноли с вторичен азотен атом. С 3-метилбензалдехид са изолирани в чист вид и двата диастереоизомера, докато при реакцията с 1-нафталдехид се получава смес от изомери в съотношение 87:13, която не се е отдало да бъде разделена.

3. Изследване на каталитичните възможности на новосинтезираните хирални, нерацемични аминокбензилнафтоли (третични аминокбензилнафтоли, вторични аминокбензилхинолиноли и имидазолидинови бис-хидроксинафталени) като лиганди в моделната реакция за енантиселективно присъединяване на диетилцинк към алдехиди.

- Установено е, че третичните аминокбензилнафтоли, получени при кондензация по *Manich* на нафтален-2-ол, формалдехид и хирални амини, проявяват ниска енантиселективност, докато при вторичните аминокбензилхинолиноли, които са типични *Betti* бази, е регистрирана много висока енантиселективност (98% *ee*).

- Показано е, че имидазолидиновите производни генерират умерена асиметрична индукция, въпреки наличието на два центъра за координация на цинковия атом.

4. Стереоселективно функционализиране на дикетопиперазин, получен от L-пролин и глицин.

- С цел получаване на нови хирални, енантиомерно чисти съединения с потенциална биологична активност е разработена стереоселективна стратегия за получаване на различно заместени 2,5-дикетопиперазини. По публикувана в литературата методика е синтезирано в 4 етапа базовото производно на 2,5-дикетопиперазина при циклизация на L-пролин с метиловия естер на глицина, който не е ново съединение, но е получено с добър сумарен добив (59%), значително по-висок от цитирания в литературата (38%).

- За защита на amidния азотен атом от дикетопиперазиновия цикъл, по значително усъвършенствана синтетичната стратегия на *N*-бензилиране с бензилбромид е получен съответния *N*-бензилиран дикетопиперазин в качеството му на изходна структура за по нататъшни синтетични стереоселективни трансформации.

- От *N*-бензилирания дикетопиперазин след депротониране на моноенолната форма в два варианта, с литиев хексаметилдисилазид или литиев диизопропиламид, е получен литиев моноенонат, който успешно е алкилиран с диметоксибензилбромид до *N*-бензил-6-диметоксифенил-дикетопиперазин с добиви съответно 71% и 55%. И в двата случая, целевият продукт е изолиран по данни от ЯМР като смес от два диастереоизомера в съотношение 95:5 (90% *de*).

- По аналогичен начин, *N*-бензилираният дикетопиперазин след депротониране с литиев хексаметилдисилазид или литиев диизопропиламид е ацилиран с 3-метилбензоилхлорид. И в двата случая се изолира само един диастереоизомер, но във

втория случай се получава и малко количество структурен изомер поради частично протичане на ацилиране при различен въглероден атом от пиперазиновия цикъл.

5. Изследване на биологичната активност на синтезираните съединения

- За част от синтезираните по *Mannich* и *Betti* съединения е направена оценка за тяхната антимикробна активност срещу грам-положителни и грам-отрицателни бактерии (*Bacillus cereus*, *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* и дрождев щам *Candida albicans*), както и за антивирусната им активност спрямо херпес симплекс вирус (HSV).

- Въз основа на получените резултати е установено, че само две от изследваните производни на хинолин-6-ол (хинолинол, съдържащи третичен амин и *Betti* дихидро-1,3-оксазинхинолин) проявяват антимикробна активност към различни патогени. При първото съединение е установена антибактериална активност спрямо тест културата *Staphylococcus aureus*, а при второто е установена антимикробна активност срещу тест патогена *Bacillus cereus*.

- Само един от синтезираните при трикомпонентна кондензация на β -нафтол, формалдехид и метилов естер на глицина по *Mannich* дихидро-1,3-нафтоксазини е показал антивирусна активност, но не се е отдало с точност да бъде определен потенциала на веществото като възможен антивирусен агент в хуманната медицина.

Всички приноси на дисертационния труд на ас. Мая Тавлинова-Кирилова могат да се определят като научни и научно-приложни и да се отнесат към доказване с нови средства на съществени нови страни на вече съществуващи научни области и проблеми.

7. Преценка на публикациите по дисертационния труд

Ас. Мая Тавлинова-Кирилова е включила в дисертационния си труд за придобиване на образователната и научна степен „Доктор“ **3 научни статии**, публикувани в периода между 2016 г. и 2023 г. Няма сведения за използване на тези публикации в други дисертационни трудове за образователната и научна степен „Доктор“, с изключение на случая, за който е представен разделителен протокол за авторския принос в една от използваните в дисертационния труд научни публикации. От представените 3 научни труда, всички в списания с импакт фактор (JCR на Web of Science), един е публикация в списание с ранг **Q2**, а другите два са публикации в списание с ранг **Q4**. В допълнение, върху една от публикациите в *Bulgarian Chemical Communications*, включена в дисертационния труд, са забелязани два цитата.

Представен е и списък със 7 участия в конференции по темата на дисертационния труд у нас и в чужбина с постер доклади.

Ас. Мая Тавлинова-Кирилова е представила списък за участие в 24 научни проекта, което вероятно е нейният цялостен актив по отношение на проектна тематика, но само няколко от тези проекти, по мое мнение, могат да се отнесат към съдържанието на представения дисертационен труд.

8. Лично участие на докторантката

Всички включени в дисертационния труд публикации на ас. Тавлинова-Кирилова са колективни, с 6 до 8 съавтори. Независимо от не малкия брой съавтори, личният принос на

дисертантката за получените резултати в научните трудове с нейно участие е безспорен, тъй като в две от публикациите (Q2 и Q4) тя е първи автор.

9. Автореферат

Авторефератът отразява правилно резултатите, постигнати в дисертационния труд.

10. Критични забележки и препоръки

Дисертационният труд на Мая Тавлинова-Кирилова е написан на високо ниво в стилистично, граматическо, естетическо и визуално отношение. Печатни грешки, с малки изключения, практически отсъстват. Към научното съдържание и техническото оформяне на дисертационния труд нямам критични бележки, освен някои несъществени забележки и препоръки.

- Дисертационният труд е изложен на 220 страници, което намирам неприемливо за обема на една докторска дисертация, дори ако това се отнася до дисертация за придобиване на научната степен „Доктор на науките“.

- В заглавната страница на дисертационния труд липсва информация за областта на висше образование, професионалното направление и научната специалност. Редно е да бъде добавена.

- В раздела Съдържание е пропуснато подзаглавието 3.6. Кондензация по Betti.

- Добре би било литературният обзор да завършва със заключение, което по-добре да мотивира избора на изследователската тематика и формулирането на поставените задачи.

- Не става достатъчно ясно как разделът за синтез на производни на 2,5-дикетопиперазина се вписва в тематиката на дисертационния труд и неговото заглавие.

- Допуснати са известни неточности като несъответствие на някои добиви, числови стойности за селективност и номерация на съединения в автореферата с тези в дисертационния труд, които е редно да се коригират.

- В Автореферата на български език, раздел Изводи, т. 11, да се коригира словосъчетанието „изпрани съединения“, колкото и да е модерен напоследък този термин, на „избрани съединения“.

11. Лични впечатления

Нямам лични впечатления за докторантката извън рамките на настоящата процедура.

12. Препоръки за бъдещо използване на дисертационните приноси и резултати

Добре би било бъдещите усилия да се насочат към разширяване на гамата от хирални продукти, в това число производни на дикетопиперазина, и по-всеобхватно изследване на тяхната биологична активност.

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 Правилника за прилагане на ЗРАСРБ на БАН. Представените материали и дисертационни резултати напълно съответстват на специфичните изисквания на Правилника на ИОХЦФ-БАН за приложение на ЗРАСРБ.

Дисертационният труд показва, че дисертантката ас. Мая Тавлинова-Кирилова притежава задълбочени теоретични знания и професионални умения по научна специалност „Органична химия“ като демонстрира качества и умения за провеждане на изследвания с получаване на оригинални и значими научни приноси.

Поради гореизложеното, убедено давам своята **положителна оценка** за проведеното изследване, представено от рецензираните по-горе дисертационен труд, автореферат, постигнати резултати и научни приноси, и **предлагам на почитаемото научно жури да присъди образователната и научна степен „Доктор“** на ас. Мая Трифонова Тавлинова-Кирилова в област на висше образование: 4. Природни науки, математика и информатика, професионално направление 4.2. Химически науки, научна специалност Органична химия.

София, 20.02.2024 г.

Рецензент:

(чл.-кор. проф. дхн Владимир Божинов)