

СТАНОВИЩЕ

от доцент д-р Лилия Витева, ИОХЦФ-БАН (пенсионер),
член на научно жури, определено със заповед на Директора на ИОХ ЦФ № НО-05-
05-6/11.04.2016 г.

Относно: дисертационен труд за присъждане на образователната и научна степен “доктор”, област на висше образование „Природни науки, математика и информатика”, професионално направление 4.2. „Химически науки”, Научна специалност „Органична химия”.

Докторант: Мариана Георгиева Каменова-Начева

Тема: „Полифункционални аминокислоты и их аналоги – синтез, абсолютная конфигурация и применение“

Научен ръководител: проф. д-р Владимир Димитров, ИОХЦФ-БАН

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

Представената ми за становище дисертация „Полифункционални аминокислоты и их аналоги – синтез, абсолютная конфигурация и применение“ е задълбочено изследвана в една от най-актуалните области на съвременната органична химия - асиметричния синтез.

Основните цели на дисертационния труд са част от научната тематика, разработвана в групата на проф. д-р Владимир Димитров и са свързани с получаване на нови хирални аминокислоты и их аналоги и прилагането им като лиганди в моделна реакция на алдехиди с диетилцинк.

Като източник на хиралност е използван лесно достъпния и подходящ за въвеждане на сулфонамидна група (+)-камфор-10-сулfoxлорид. От него след подходящи химически трансформации е получен набор от **3-фероценил- и 3-рутеноценилметилиден-камфор-10-сулфонамиди** като изходни съединения за синтез на целевите лиганди.

Новата серия β -, γ - и δ -аминокислоты и техните O- и S- съдържащи аналоги с камфанов скелет е получена чрез присъединяване на подходящо функционализирани органолитиеви реагенти към карбонилната група на хиралните **металоцен сулфон амиди**. Дизайнът на **сулфон амидните субстрати** и **органолитиевите реагенти** е

подчинен на важни цели на изследването, а именно изучаване влиянието на стеричния фактор върху стереохимията на присъединителната реакция както и влиянието на електронодонорността на хетероатома в аминокатола и отдалечеността му от хидроксилната група върху размера на наблюдаваната асиметрична индукция.

Оптимизирани са условията на присъединителната реакция, за която липсват литературни данни. Тъй като използваните металоцен сулфон амиди са спрегнати системи, в някои от изследваните примери е наблюдавано конкурентно 1,4-присъединяване, което усложнява и затруднява разработването на реакционните смеси. Липсата на реакция при използване на по-обемни реагенти, както и стереохимичния ход на 1,2-присъединителната реакция са обяснени със стерично пречене на сулфонамидната група и металоцен-съдържащия заместител, съседни на карбонилната функция.

Новосинтезираните β -, γ - и δ -аминокатола и техните O- и S- съдържащи аналози с камфанов скелет са приложени като хирални спомагателни вещества в реакцията на енантиселективно присъединяване на диетилцинк към бензалдехид, като максималната наблюдавана енантиселективност е 76%.

Извършена е голяма по обем синтетична работа, която е описана прецизно и детайлно в експерименталната част на дисертацията. Конфигурациите на всички хирални съединения са еднозначно установени чрез прилагане на съвременни ЯМР техники.

Важен раздел на дисертационния труд е изучаването на биологичната активност на част от новите хирални полифункционални продукти. Изследванията са стимулирани от литературни данни за **антитуморна активност** на фероценови и рутеноценови производни при сравнително ниска токсичност в сравнение с платиновите цитостатици, което ги прави перспективен клас цитотоксични съединения с потенциално клинично значение.

При някои от изследваните вещества е наблюдавана цитотоксична активност по-висока от тази на референтните вещества **цисплатин** и **тамоксифен**. Излъчена е водеща структура, която ще бъде обект на допълнително оптимизиране след изучаване на механизма на действието ѝ с помощта на експериментални и теоретични методи.

С изключение на някои дребни технически грешки, нямам съществени забележки към дисертационния труд. Дисертацията и авторефератът са написани и оформени добре, схемите и таблиците са подробни и удобни за проследяване.

Резултатите са публикувани в 2 научни съобщения в списания с IF (*Arkivoc* и *Bulgarian Chemical Communications*), а друга публикация е изпратена за печат в

престижното международно списание *Tetrahedron Asymmetry*. Докторантката е и съавтор на обзор, озаглавен „Enantioselective organozinc-catalyzed additions to carbonyl compounds – recent developments“, който е тясно свързан с темата на дисертацията.

Ас. Мариана Каменова-Начева е представила списък за участие с постерни съобщения в **5** международни и **4** национални научни конференции.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Дисертацията на ас. Мариана Каменова-Начева отговаря напълно на изискванията в Закона за развитие на академичния състав в Република България (ЗРАСРБ), Правилника за прилагане на ЗРАСРБ и съответния Правилник за развитие на академичния състав на ИОХЦФ-БАН. Тя съдържа важни **научни** и **научно-приложни** резултати и очертава възможности за търсене на нови перспективни биологично активни продукти с антитуморна активност. В хода на изработване на дисертацията ас. Мариана Каменова-Начева е придобила необходимите за научната специалност „Органична химия“ професионални знания и практически умения.

Поради казаното до тук, убедено давам своята положителна оценка на постигнатите в дисертационния труд резултати и предлагам на научното жури да присъди на ас. Мариана Каменова-Начева 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“ .

София, 08.09.2016 г.

Изготвил становището:

/доц. д-р Лилия Витева/