

РЕЦЕНЗИЯ

от доц. д-р Георги Костадинов Ставраков

Фармацевтичен Факултет при Медицински Университет – София

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: Красимира Петкова Дикова, лаборатория "Органичен синтез и стереохимия",
Институт по Органична Химия с Център по Фитохимия, БАН

Тема: „Бети кондензация – инструмент за получаване на хирални аминометилнафтоли“

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

Общо описание на представените материали

Със заповед № РД-09-179/03.07.2020 год. на Директора на ИОХЦФ – БАН съм утвърден за член на научното жури във връзка с процедура за защита на дисертация за придобиване на образователната и научна степен „Доктор“ на **ас. Красимира Дикова**, докторант на самостоятелна подготовка в ИОХЦФ – БАН по професионално направление 4.2. „Химически науки“, научна специалност „Органична химия“ на тема „Бети кондензация – инструмент за получаване на хирални аминометилнафтоли“. На първото заседание на научното жури бях избран за рецензент на дисертацията.

Представеният ми за рецензиране 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: дисертационен труд; молба за допускане до защита; автобиография; копие от диплома за завършена магистърска степен; протоколи от успешно положени изпити по индивидуален план на обучение; 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; награда за най-добър постер; списък на участия в проекти; разделителен протокол между авторите Красимира Дикова и Мариана Каменова-Начева.

Кратки биографични данни за докторанта

Красимира Дикова е завършила висше образование в Софийски университет „Св. Климент Охридски“, Химически факултет през 2001 год. с ОКС Магистър по специалност „Химия“, специализация „Органична и аналитична химия“ със среден успех „Много Добър“, и защитена дипломна работа с успех „Отличен“. През 2002 год. постъпва на работа в лаборатория „Органичен синтез и стереохимия“ при ИОХЦФ – БАН и заема последователно длъжностите: Химик-специалист; Научен сътрудник III ст.; Асистент. Докторантката владее английски и руски език, работи с високо-ефективен течен хроматограф; газов хроматограф, поляриметър, ЯМР спектрометър. Красимира Дикова е съавтор на 2 научни публикации, в които е първи автор. Резултатите от научната ѝ работа са представени на 11 научни форума. Тя е участвала в 16 научно-изследователски проекта, финансирани от ФНИ, SCOPES, 7-ма РП на ЕС, фармацевтични компании.

Актуалност на тематиката и целесъобразност на поставените цели и задачи

Асиметричният синтез или създаването на стереоизомерно чисти съединения продължава да е изключително актуална област на органичната химия. Хиралният синтез е ключов за получаването на редица продукти на фармацевтичната промишленост понеже различните енантиомери или диастереомери на едно съединение често притежават различна биологична активност. Асиметричният катализ от своя страна е много перспективен, защото е ефективен при много по-голям брой трансформации отколкото всеки един от другите методи на ена̀тиоселективния синтез.

В дисертацията на Красимира Дикова ясно са очертани две основни цели: диастереоселективен синтез на нови хирални аминокиселини от типа „Бети бази“ и приложението им като катализатори в реакцията на присъединяване на диалкилцинкови съединения към алдехиди. В настоящата работа в детайли е изучен механизмът на диастереоселективна трикомпонентна Бети-кондензация. С помощта на последната са синтезирани шест типа хирални аминометилнафтоли, които са приложени като асиметрични катализатори. Допълнително са изучени хирални лиганди на базата на природни съединения.

Познаване на проблема

В дисертацията са цитирани 165 литературни източника в реномирани списания, което показва, че докторантката е добре запозната със състоянието на проблема. Литературният обзор е структуриран в два раздела. В първата си част разглежда Бети-кондензацията като инструмент за синтез на функционализирани аминометилнафтоли. Подробно са разгледани особеностите на тази три-компонентна кондензация на алдехид, нафтол и амин в зависимост от варирането на отделните компоненти. Подробно са описани и известните вече хирални варианти на Бети-кондензацията. Втората част на литературния обзор е посветен на енантиоселективното присъединяване на диалкилцинкови реагенти към алдехиди, катализирано от хирални аминокалкохоли. Наблегнато е на катализ с хирални аминометилнафтоли от тип „Бети бази“. Разгледан е и енантиоселективния синтез на диарилметаноли при използване на арилборонове киселини и диалкилцинкови реагенти, катализиран от хирални аминокалкохоли.

Методика на изследването

Методиката на изследването включва осъществяването голям брой реакции, включително и осъществяване на такива в инертна среда, изолирането на продуктите в чист вид с помощта на колонна хроматография или прекристализация, охарактеризиране и доказване на структурата на новосинтезираните вещества чрез прилагането на ЯМР техники, маспектрометрия, елементарен анализ, точки на топене и ъгли на въртене. Следването на тази задължителна за съвременния органичен синтез методика позволява постигане на поставените цели и получаване на отговор на поставените задачи.

В рамките на дисертационния труд са синтезирани фероцен и рутеноцен заместени хирални аминафтоли, които последващо са превърнати в съответните дихидрооксазени. Друг вид лиганди синтезирани също с помощта на Бети-кондензации са хирални аминометилнафтоли с участие на алдехиди с кондензирани ароматни ядра, които също са трансформирани до съответните дихидрооксазени. Накрая аминната компонента на кондензационната реакция успешно е подменена с (*S*)-2-амино-4-метилпентанол. Абсолютната конфигурация на синтезираните хирални съединения е определена с помощта на ЯМР техники и потвърдени допълнително с рентгеноструктурен анализ. Новополучените лиганди са приложени като катализатори в моделната реакция на енантиоселективно присъединяване на диетилцинк към алдехиди.

Характеристика и оценка на дисертационния труд

Дисертационният труд е добре подреден и структуриран според утвърдените изисквания. Изложението на материала в дисертацията е оформено на 165 стр. и включва: увод (2 стр.), цели и задачи (1 стр.), литературен обзор (55 стр.), резултати и дискусия (55 стр.), изводи (1 стр.), експериментална част (38 стр.) и литература (5 стр.). Цитирани са 165 литературни източника. Резултатите от дисертацията са представени и дискутирани в три основни раздела: 1) Синтез на хирални аминометилнафтоли; 2) Приложение на новополучените съединения като хирални катализатори; 3) Изследване на хирални лиганди на базата на природни съединения. Добро впечатление правят коректно описаните експериментални процедури и подробното охарактеризиране на новополучените съединения.

Приноси и значимост на разработката за науката и практиката

Дисертационен труд на ас. Красимира Дикова има предимно фундаментален за науката характер. Практическа приложимост би имало ако се задълбочат изследванията на новополучените хирални вещества като лиганди и катализатори. Основните приноси и достойнства на дисертацията могат да бъдат обобщени както следва:

- Синтезирана е серия от нови хирални аминометилнафтоли с висока диастереоселективност посредством три компонентна Бети-кондензация.
- Показана е възможността за прилагане на функционализирани хирални амини в три компонентната Бети-кондензация.
- ЯМР спектроскопия е използвана като метод за определяне на конфигурацията на новоформираните стереогенни центрове.
- Постигната е висока степен на енантиселективност (до 93% ee) при прилагане на синтезираните хирални аминометилнафтоли като катализатори за енантиселективно присъединяване на диетилцинк към алдехиди.
- Изучена е ефективността на серия от алкалоиди като катализатори за енантиселективно присъединяване на диетилцинк към фероценкарбалдехид и към бензалдехид.

Преценка на публикациите по дисертационния труд и личното участие на докторантката

Част от научните резултати от дисертационния труд на ас. Красимира Дикова са публикувани в две научни публикации. Докторантката е първи автор и в двете статии, което потвърждава нейното лично участие при изработването и интерпретацията на публикуваните резултати. Участията в научни конференции под формата на постерни презентации са общо единадесет: четири в национални и седем в международни научни форуми. В пет от презентациите докторантката е първи автор.

Автореферат

Авторефератът на дисертацията на ас. Красимира Дикова е в обем от 39 страници и отговаря на всички изисквания. В него коректно са отразени основните резултати, отбелязани са научните приноси, участията в научни форуми и публикациите във връзка с дисертацията.

Критични бележки и препоръки

След критичен прочит на дисертационния труд възникват някои бележки и въпроси, които по никакъв начин не намаляват значимостта на постигнатите резултати.

- Подточка 3.1.2.3. „Механизъм на Бети кондензацията“ разглежда контрола на диастереоселективността по време на реакцията и според мен трябва да бъде преместена в раздел 3.1.3. с променено заглавие, а именно: „Механизъм на диастереоселективната Бети кондензация“.
- Литературните цитати многократно без да следват никакви правила са поставяни по средата на изреченията, а не след запетая или точка, както е прието.
- В Схема 3-27 хиралният център на съединение **3-68** е отбелязан с 1, което приемам като техническа грешка, която трябва да бъде коригирана. В Схема 3-35 в структурата на хинидин е забравен азота на хинуклидиновия пръстен.
- Бети базите получени с редуциран левцин **4-33a/b** са аминок диоли, които лесно рацемизират с времето, както е доказано в дисертацията. Въпреки, че имаме конкуренция на две хидроксилни групи в комбинация с рацемизация тези съединения са използвани като хирални катализатори и дават очаквано ниски енантиоселективности. Защо производните им оксазини **4-34a/b**, при които отсъстват гореописаните недостатъци не са използвани като катализатори?

- В точка 4.7 се твърди: „1-фероценил-1-пропанол (4-38) може сравнително лесно да се трансформира до диалкиламино производното **A** със запазване на конфигурацията“. В случая очаквам трансформацията да преминава през Валденово обръщане на конфигурацията. Предлагам текста да бъде променен на: „ ... със запазване на хиралния център“.

Лични впечатления

Познавам лично Красимира Дикова от 2004 година. Личните си впечатления съм изградил както по време на съвместната ни работа в лаборатория „ОСС“, така и впоследствие като служител на Фармацевтичен факултет при МУ-София, продължаващ да има активно сътрудничество с ИОХЦФ – БАН. Красимира Дикова е добър човек и колега на който може винаги да се разчита.

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 и дисертационни резултати **напълно** съответстват на специфичните изисквания на ИОХЦФ – БАН.

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

09.08.2020 г.

Рецензент:.....

доц. д-р Георги Ставраков