

# СТАНОВИЩЕ

от доц. д-р Георги Милчев Добриков (ИОХЦФ-БАН)  
член на научно жури съгласно Заповед на Директора на ИОХЦФ-БАН  
РД-09-179 от 03.07.2020 г.

относно дисертационния труд на  
Красимира Петкова Дикова  
на тема:

„Бети кондензация – инструмент за получаване на хирални аминометилнафтоли“

за получаване на образователната и научна степен „доктор“  
професионално направление: „4.2 Химически науки“  
научна специалност: „Органична химия“

Красимира Петкова Дикова работи над 15 години в лаборатория „Органичен синтез и стереохимия“ (ОСС) към ИОХЦФ-БАН, за който период е участвала в редица проекти, свързани предимно с фармацевтичната индустрия. В момента заема позиция „асистент“ към същата лаборатория. Тя представя дисертационния си труд като докторант на самостоятелна подготовка с научни ръководители проф. д-р Владимир Димитров и доц. д-р Калина Костова. Насочена е за защита от колоквиума „Природни и синтетични биологично активни съединения“ при ИОХЦФ-БАН на 23.06.2020 г.

Дисертационният труд е изложен на 165 страници, включва 34 таблици, 10 фигури и 76 схеми. Основните раздели са седем и включват: Увод, Цели и задачи, Литературен обзор, Резултати и дискусия, Изводи, Експериментална част и Литература. Предпочетено е самостоятелно номериране на фигурите, схемите и таблиците за всеки раздел. Библиографията обхваща 165 литературни източника, подредени в единна номерация. Резултатите са отразени в 2 научни публикации и са представени на 11 научни форума, като е забелязан 1 цитат. Количеството и качеството на извършената работа е повече от достатъчно за оформянето на един завършен дисертационен труд, чиито основни пунктове могат да се обобщят накратко, както следва:

- Синтезирана е серия от нови хирални аминометилнафтоли с висока диастереоселективност посредством три компонентна Бети-кондензация, чрез вариране на алдехидната компонента (фероценкарбалдехид, рутеноценкарбалдехид, 1-пиренкарбалдехид и 2-флуоренкарбалдехид) и нафтолната компонента (2-нафтол или 3-метокси-2-нафтол). Като аминок-компонента във всички случаи е използван хирален (S)-(-)-фенилетиламин. Хиралните аминометилнафтоли са изолирани като чисти диастереоизомери. Те са охарактеризирани главно с помощта на  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  ЯМР спектроскопия и двумерни спектри.
- Показана е възможността за прилагане на функционализирани хирални амини в три компонентната Бети-кондензация. Синтезиран е нов функционализиран хирален аминометилнафтол чрез кондензация на (S)-левцинол, 1-нафталдехид и 2-нафтол.
- Доказана е приложимостта на ЯМР спектроскопията като метод за определяне на конфигурацията на новоформираните стереогенни центрове на хиралните аминометилнафтоли. Валидността на подхода е доказана с помощта на рентгеноструктурен анализ.
- Постигната е висока степен на енантиселективност (до 93% ее) при прилагане на синтезираните хирални аминометилнафтоли като катализатори за енантиселективно присъединяване на диетилцинк към алдехиди.
- Изучена е ефективността на алкалоидите хинин и (-)-ефедрин, на аминокиселините L-пролин и L-фенилаланин, както и на аминокиселините (S)-пролинол за енантиселективно присъединяване на диетилцинк към фероценкарбалдехид и към бензалдехид. Присъединителните реакции протичат с приемливи добиви и ниски до умерени енантиселективности.

## Критични бележки и препоръки

Красимира Дикова има дългогодишен стаж в лаборатория „ОСС“ към ИОХЦФ-БАН и проявява старание и прецизност при изпълнението на поставените ѝ задачи, на което съм свидетел през годините. Но имам една критична бележка към нея, отнасяща се не толкова директно към дисертационния ѝ труд. Както е известно, нормативната уредба в България не предлага

административна самостоятелност на докторантите. Предвижда се обаче развитието на научна такава, с цел придобиване на качества, необходими за кариерно израстване. Съгласно личните ми наблюдения, тя имаше на разположение доста повече време извън обичайното необходимото за изработване на завършен дисертационен труд. През това време, тя би трябвало да проявява склонност към самостоятелност, разнообразяване на научните си търсения и инициране на научни дискусии с колегите си, което не съм забелязал. Подобни обстоятелства не спомагат за развитие на научната ѝ кариера в посока към хабилизация.

Бележките и въпросите ми по дисертационния труд са предимно граматични и стилистични. Например, разстоянията между фигурите и текстовете над и под тях често са ненужно големи. Същото се отнася и за прекалено широките редове в някои таблици. На стр. 10 е написано „В настоящата работа ще разгледаме някои особености на...“, а на стр. 12 - „В настоящият обзор ще се анализира...“. Подобни изрази са налични и на други места в дисертационния труд. Желателно е да се използва предимно сегашно време и безлични глаголни форми. Т.е. съответните текстове би трябвало да изглеждат така: „В настоящата работа се разглеждат някои особености на...“ и „В настоящия обзор се анализира...“. На стр. 16 е написано „Fülör и сътрудници успешно използват амониев карбамат и амониев хидрогенкарбонат (като амониеви източници)...“. Правилното е „като източници на амоняк“. Изразът „йонни соли“ на стр. 24 ми се струва погрешен. По-добре е да се напише „метални соли“. На стр. 68 се коментира пречистването на фероценовия аминафтол 4-6. Пробвана ли е колонна хроматография с използване на базичен  $Al_2O_3$ ? Той е особено подходящ за вещества, чувствителни на кисела среда и окисление. На стр. 70 са налични данни за ъгъл на въртене и точка на топене на съединение 4-7. Не е необходимо наличието на тези данни точно тук при положение, че те не се коментират, нито са важни доказателства за успешния синтез именно на 4-7. Още такива примери има и на стр. 75, 78, 82, 83, 85, 86, 89 и 90. На стр. 82 се споменава грамаж наред с добив, което на конкретното място е безсмислено. С оглед по-ясна структура на получените резултати, всичките опити за аминометилиране на аминафтолите, макар и неуспешни, е по-добре да бъдат отделени в самостоятелна, но по-компактна подточка. В Таблицы 4-5 до 4-9 са споменати вторични алкохоли с неизвестна конфигурация (явно липсват и литературни данни). Защо не са направени техни естери с енантиомерно чиста карбоксилова киселина, с цел евентуално изолиране на чисти диастереоизомери и изясняване на конфигурацията им?

Имам и препоръка относно все още непубликуваните резултати от дисертацията. Бих посъветвал бъдещите публикации на докторантката да бъдат изцяло в чуждестранни реферирани и индексирани списания с Q-фактор, дори ако се налага провеждане на допълнителни експерименти. Постигнатите резултати (а и тематиката като цяло) не предполагат че списания като „Доклади на БАН“ и „Bulgarian Chemical Communications“ са подходящи за целта. Посочените списания така и не могат да достигнат и задържат през годините необходимото ниво в международен мащаб.

### **Заклучение**

Дисертационният труд е изграден върху обширен по обем експериментален материал, част от който все още не е публикуван. Получени, пречистени и охарактеризирани са редица нови съединения в енантиомерно чист вид. Някои съединения са използвани като лиганди при асиметрично присъединяване на диетилцинк към алдехиди, а постигнатата степен на енантиоселективност е умерена до висока (до 93% ee).

Представените дисертационни резултати представляват оригинален принос в науката и съответстват на изискванията на Закона за развитие на академичния състав в Република България (ЗРАСРБ), Правилника за прилагане на ЗРАСРБ и съответния Правилник на БАН. Авторефератът ясно и кратко отразява резултатите, описани в дисертацията. Докторантката удовлетворява и всички специфични изисквания на Правилника за условията и реда за придобиване на научни степени и за заемане на академични длъжности в ИОХЦФ-БАН.

Въпреки изразените критични бележки, предоставените материали ми дават основание да изразя **положително становище** по представения дисертационен труд и предлагам на почитаемото научно жури да **присъди образователната и научна степен „доктор“ на Красимира Петкова Дикова.**

София, 11 август 2020 г.

Изготвил становището: .....

/доц. д-р Георги Добриков/