

# РЕЦЕНЗИЯ

от доц. д-р **Юлиан Димитров Загранярски**

Софийски Университет „Св. Климент Охридски“, Факултет по химия и фармация,

член на научно жури, съгласно заповед № РД-09-1179/03.07.2020 год. на Директора на ИОХЦФ – БАН на дисертационен труд за присъждане на образователната и научна степен „доктор“ в област на висше образование 4. Природни науки, математика и информатика професионално направление 4.2. Химически науки, научна специалност, „Органична Химия“

**Автор:** асистент Красимира Петкова Дикова

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

**Научни ръководители:** 1. проф. дхн Владимир Димитров  
2. доц. д р Калина Костова

Представените от асистент **Красимира Петкова Дикова** дисертационен труд, автореферат и документи на хартиен и електронен носител отговарят 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 форуми; списък на участия в проекти. Документите са добре оформени и систематизирани.

## 1. Общо представяне

Красимира Петкова Дикова е завършила Факултета по химия и фармация на СУ “Св. Кл. Охридски” – като магистър в специалност „Химия“ през 2001 г. През периода 2002 – 2004 год. работи като химик-специалист в лаборатория „Органичен синтез и стереохимия“ в ИОХЦФ – БАН, а от 2004 год. е назначена като асистент в същата лаборатория. Асистент Красимира Дикова владее английски и руски език, работи с високо-ефективен течен

хроматограф; газов хроматограф, поляриметър, стандартни и специализирани химически компютърни програми.

Красимира Петкова Дикова е представила дисертационен труд, написан на 165 страници, структуриран, както следва:

- Съдържание – 4 страници;
- Увод – 2 страници;
- Цели и задачи (1 страница), в която са поставени и целите на дисертацията;
- Литературен обзор (55 страници). В обзора са разгледани различни варианти и особености на реакцията на Бети-кондензация. Голямо внимание е обърнато и на енантиоселективното присъединяване на диалкилцинкови съединения към алдехиди, катализирано от хирални аминокиселини и аминокиселини от тип „Бети бази“;
- Резултати и дискусия (55 страници), в която са обсъдени резултатите от експерименталната работа;
- Изводи (1 страница) – представени са приносите на проведените изследвания;
- Експериментална част (38 страници) – представени са експерименталните процедури, по които са осъществени синтетичните изследвания, както и данните за спектралното охарактеризиране на новополучените съединения;
- Използвана литература – цитирани са 165 литературни източници (5 страници). Голяма част от цитираните литературни източници са публикувани след 2000 г., което показва актуалност на изследваната проблематика;
- Дисертацията е илюстрирана с 97 схеми, 15 фигури и 39 таблици.

## **2. Основни приноси на дисертационния труд**

Дисертационният труд на ас. Красимира Дикова има фундаментален характер в областта на органичния синтез и стереохимията. Представените резултати определено имат и практическа насоченост. В дисертацията на ас. Красимира Дикова ясно са очертани три основни цели, а именно:

- синтез на нови хирални лиганди от Бети-тип при използване на фeroцен- и рутеноценкарбалдехид, както и на ароматните алдехиди 1-пиренкарбалдехид, 2-флуоренкарбалдехид и 1-нафталдехид като алдехидни компоненти с 2-нафтол или 3-метокси-2-нафтол, като нафтолни компоненти, и (*S*)-(-)-фенилетиламин или (*S*)-левцинол, като аминок-компонента;
- определяне на относителната конфигурация на новоформирувания стереогенен център посредством съвременни ЯМР техники и рентгеноструктурен анализ;
- приложение на новополучените диастереоизомерно чисти аминометилнафтоли като катализатори в моделната реакция за енантиселективно присъединяване на диетилцинк към алдехиди;

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

- ✓ Синтезирани и изолирани са металоцен заместени хирални, нерацемични аминометилнафтоли чрез трикомпонентна Бети-кондензация на фeroцен- или рутеноценкарбалдехид, 2-нафтол или 3-метокси-2-нафтол и (*S*)-(-)-фенилетиламин;
- ✓ Синтезирани и изолирани са хирални, нерацемични аминометилнафтоли чрез трикомпонентна *Betti* кондензация на 1-пиренкарбалдехид и 2-флуоренкарбалдехид, 2-нафтол и (*S*)-(-)-фенилетиламин;
- ✓ Използван е (*S*)-левцинол като аминок компонента и източник на хиралност за синтез на хирални, нерацемични аминометилнафтоли чрез трикомпонентна Бети-кондензация с 1-нафталдехид и 2-нафтол.
- ✓ Всички хирални, нерацемични аминометилнафтоли от Бети-тип са трансформирани до съответните дихидрооксазини с почти количествени добиви.
- ✓ Хиралните аминометилнафтоли и съответните им дихидрооксазини са охарактеризирани с помощта на  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  ЯМР спектроскопия и двумерни спектри: хомоядрена корелация (COSY), хетероядрена корелация с едноквантова кохерентност (HSQC), хетероядрена корелация през няколко връзки (HMBC),

двумерна хомоядрена корелация за измерване на ядрен ефект на Оверхаузер (NOESY), мас-спектрометрия, елементен анализ и ъгъл на въртене.

- ✓ Определена е относителната конфигурация на всички синтезирани хирални аминометилнафтоли и на съответните дихидрооксазини посредством съвременни ЯМР техники и рентгеноструктурен анализ (на част от съединенията).
- ✓ 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.
- ✓ Всички хирални, нерацемични аминометилнафтоли от Бети-тип са приложени в моделна реакция като катализатори за енантиоселективно присъединяване на диетилцинк към алдехиди, като е постигната висока степен на енантиоселективност (до 93% *ee*).
- ✓ В допълнение е изследвана ефективността на природните алкалоиди хинин и (–)-ефедрин, на аминокиселините L-пролин и L-фенилаланин като хирални катализатори за енантиоселективно присъединяване на диетилцинк към различни алдехиди.

Представените резултати показват, че асистент Красимира Дикова се е развила като специалист в областта на органичния синтез, който умело борави със съвременните инструментални методи.

### **3. Оценка на дисертационния труд**

Дисертацията е написана последователно и ясно като съдържа оригинални приноси научни изследвания и резултати. Научните резултати имат определена стойност и са постигнати чрез подходящи методи и подходи. Много добро е впечатлението от прецизно проведения експеримент, от коректно описаните процедури за синтез и от подробното спектрално охарактеризиране на съединенията. Вижда се, че ас. Дикова е усвоила и успешно прилага в работата си съвременни методи за синтез и спектрално изследване на органични съединения, т. е. изпълнени са и образователните цели на докторантурата.

Проведените изследвания имат научни и научно-приложни приноси с обогатяване на съществуващите познания в областта на органичния синтез – в направлението синтез на нови хирални, нерацемични аминометилнафтоли от Бети-тип.

#### **4. Наукометрични показатели**

Резултатите от дисертационния труд на ас. Красимира Петкова Дикова са обобщени в две публикации в реферирани списания – *Bulgarian Chemical Communications* (Q4, IF 0.64 за 2019-2020) и *Polyhedron* (Q2, IF 2.27 за 2019-2020). Докторантката е първи автор и в двете статии, което потвърждава нейното лично участие в изработването и интерпретацията на публикуваните резултати. Забелязан е само един цитат на първата статия, което отдавам по-скоро на скорошното излизане в международната преса. Резултатите от дисертационния труд са представени на 11 постерни съобщения в международни научни форуми. Красимира Дикова е участник в 16 научни проекти – европейски, национални и проекти, финансирани от индустрията.

#### **5. Автореферат**

Авторефератът на дисертацията е в обем от 39 страници, като пълно и коректно отразява съдържанието на дисертацията и е написан в съгласие с утвърдените правила.

#### **6. Въпроси, критични бележки и препоръки**

Нямам съществени критични бележки към дисертационния труд на Красимира Петкова Дикова. Забелязват се обаче някои технически грешки и неточности. Имам няколко забележки и въпроси:

- Схеми **4-5** (стр. 72), **4-12** (стр. 77), **4-16** (стр. 80), **4-25** (стр. 87) и **4-26** (стр. 88) и др. са некоректно написани, като редуциращите реагенти би трябвало да са над реакционната стрелка. В противен случай ще трябва да се обясни тяхната трансформация.
- На страница 86 е използван термина „N-Ме производни“, което е некоректно.
- При приложението на хиралните аминометилнафтоли в моделната реакция на диетилцинк на страница 99 е посочен обема на използвания разтворител, без да

се посочи концентрация или количество на използвания диетилцинк, което губи смисъл.

- Какво означава изрза „реакцията беше проведена в етанол като разтворител и нагряване в интервала от 75 ° до 100°C“ (страница 68)? Ако реакцията не е провеждана в затворен съд, то този интервал на нагряване няма смисъл.

### **ЗАКЛЮЧЕНИЕ:**

Дисертационният труд на ас. Красимира Дикова напълно отговаря на изискванията на Закона за развитие на академичния състав в Република България (ЗРАСРБ), Правилника за неговото приложение (ППЗРАСРБ) и Правилника за условията и реда за придобиване на научни степени и заемане на академични длъжности в БАН и ИОХЦФ-БАН.

Дисертацията на асистент Дикова е продължение на традиционните изследвания на групата по Органичен синтез и стереохимия. В рамките на дисертационния труд асистент Дикова е извършила голям обем експериментална работа в актуалната научна област на синтез и трансформации на аминометилнафтолови производни от Бети-тип.

Знанията и уменията, придобити от докторант Красимира Дикова по време на изработване на дисертационния труд и постигнатите научни резултати, ми позволяват да препоръчам на почитаемото Научно жури да присъди на асистент Красимира Дикова образователната и научна степен „Доктор“ в област на висше образование: 4. Природни науки, математика и информатика, професионално направление 4.2. Химически науки, специалност „Органична химия“.

26.08.2020 г.

София

Рецензент:

доц. д-р Юлиан Загранярски