

РЕЦЕНЗИЯ

от проф. дхн Владимир Димчев Димитров
от Институт по органична химия с Център по фитохимия при 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
докторска програма: Органична химия

Автор: Павел Руменов Янев

Тема: Синтез на функционализирани β -кетоамиди и изследване на приложението им като прекурсори за хетероциклени съединения

Научен ръководител: доц. д-р Пламен Ангелов Ангелов,

Пловдивски университет „Паисий Хилендарски“

1. Общо описание на представените материали

Със заповед № Р33-6490 от 14.12.2018 г. на Ректора на Пловдивския университет „Паисий Хилендарски“ (ПУ) съм определен за член на научното жури за осигуряване на процедура за защита на дисертационен труд на тема Синтез на функционализирани β -кетоамиди и изследване на приложението им като прекурсори за хетероциклени съединения за придобиване на образователната и научна степен ‘доктор’ в област на висше образование 4. Природни науки, математика и информатика, професионално направление 4.2 Химически науки, докторска програма Органична химия. Автор на дисертационния труд е Павел Руменов Янев – докторант в редовна форма на обучение към катедра „Органична химия“ с научен ръководител доц. д-р Пламен Ангелов от Пловдивския университет „Паисий Хилендарски“.

Представеният от Павел Руменов Янев комплект материали на хартиен носител е в съответствие с Чл.36 (1) от Правилника за развитие на академичния състав на ПУ, включва следните документи:

- молба до Ректора на ПУ за разкриване на процедурата за защита на дисертационен труд;
- автобиография в европейски формат;
- нотариално заверено копие от диплома за висше образование (ОКС ‘магистър’)

- заповеди за зачисляване и отчисляване в докторантура;
- заповед за провеждане на изпит от индивидуалния план и съответен протокол за издържан изпит по специалността с успех много добър (5.00);
- протокол от катедрени съвети, свързани с докладване на готовност за откриване на процедурата и с предварително обсъждане на дисертационния труд;
- дисертационен труд;
- автореферат;
- списък на научните публикации по темата на дисертацията;
- копия на научните публикации;
- списък на забелязани цитирания;
- декларация за оригиналност и достоверност на приложените документи;
- справка за спазване на специфичните изисквания на съответния факултет;

Всички представени документи са описани в молбата на Павел Янев до Ректора на ПУ за откриване на процедура за придобиване на ОНС „доктор“.

Докторантът е приложил две публикации в списания с импакт фактор, дисертационен труд и автореферат.

2. Кратки биографични данни за докторанта

Павел Янев е завършил образованието си през 2014 г. като „Магистър, медицинска химия“ в Пловдивски университет „Паисий Хилендарски“. В периода 2014-2015 г. е работил в РЗИ Кърджали и е придобил опит в работата с аналитична апаратура (газов хроматограф с мас-детектор, УВ/ВИС спектрофотометър и др.). От 01.03.2015 г. до 01.03.2018 г. е редовен докторант в ПУ с ръководител доц. д-р Пламен Ангелов

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

Представени са синтетични подходи и решения за получаване на β -кетоамиди и β -енаминоамиди с приложение за синтез на заместени тетрамови производни, хинолинони, както и пиролидинови и пиперидинови хетероцикли. В органичният синтез разработването на подходи за синтез на многофункционални съединения притежава висока актуалност поради приложението им в различни области, напр. лекарствена химия, материалознание и др. Поставените пред кандидата цели и задачи съответстват на актуалните аспекти в органичния синтез.

4. Познаване на проблема

В рамките на представения литературен обзор, докторантът е демонстрирал задълбочен анализ на научната литература, който кореспондира с поставените цели. Цитирани са 111 научни публикации.

5. Методика на изследването

В рамките на експерименталната дейност при осъществяване на дефинираните цели чрез изпълнение на поставените задачи, докторантът е прилагал модерни методи и оригинални подходи за синтез, както и съвременни физикохимични методи за анализ на органични съединения. Интерпретацията на експерименталните резултати е извършено акуратно.

6. Характеристика и оценка на дисертационния труд

Дисертационният труд съдържа 111 страници (вкл. заглавна страница, благодарности, списък на съкращенията и съдържание). Дисертацията е структурирана, както следва:

- Увод (2 стр.), в които са представени целите на дисертационния проект и следователно е обоснован обхвата на литературния обзор;
- Литературен обзор (39 стр.) – анализирани са методите за получаване на ациклични и циклични β -кетоамини;
- Резултати и обсъждане (31 стр.) – представени са резултатите от експерименталната дейност, които са интерпретирани детайлно, въз основа на физикохимичните аналитични данни;
- Експериментална част (28 стр.) – представени са детайлно и коректно данни за използваната апаратура, както и синтетичните процедури за получаването на значителен брой нови съединения, със съответните спектрални данни;
- Обобщени резултати и изводи (1 стр.) – формулирани са най-съществените приноси от проведените изследвания;
- Следва информацията за публикациите и участия в научни форуми (1 стр.) и списък на цитираната литература (5 стр.).

Дисертацията е написана стегнато, с добро съотношение между анализираната литература и дискусията на собствените резултати. Експерименталната част съдържа необходимата информация, която би позволила на други изследователи да проведат описаните или аналогични синтези.

7. Приноси и значимост на разработката за науката и практиката

Изложението на проведените изследвания и постигнатите резултати следва три задачи, формулирани от дисертанта в началото на дискуссионната част. Първите три са в основата на планираните експерименти, а именно:

1. Синтез на енаминоамиди като изходни съединения с следващите трансформации;
2. Ацилиране на енаминоамидите с подходящо защитени аминокиселини;
3. Изучаване на т.н. домино-фрагментиране на ацилираните енаминоамиди

В процеса на успешното изпълнение на планираните изследвания синтетичните резултати са приложени за получаване на енаминопроизводни на циклични β -кетоамиди от тетрамов тип, а някои β -кетоамиди са използвани за синтеза на хинолинови, пиролидинови и пиперидинови производни.

Осъществяването на планираните задачи започва с получаване на серия енаминоамиди с вариране на защитните групи на amidния азотен атом. Тези съединения са изходни за провеждане на реакциите на ацилиране със N-защитени аминокиселини, като е оптимизирана процедура за активиране на карбоксилната група. Синтезирани са три структурно аналогични серии от β -енаминоамиди и са изучени влиянието на реакционните условия върху добива и възможните причини за получаване на странични продукти. Предложен е логично построен механизъм за обяснение на каталитичния цикъл на ацилиране. Разработеният от дисертанта синтетичен подход би могъл да се използва при синтез на серии от аналогични структурно разнообразни съединения, с приложение за получаване на полифункционални органични структури.

Синтезираните енаминоамиди са използвани за получаване на функционализиране β -кетоамиди, чрез реакция на фрагментиране. Изучено е влиянието на реакционните условия върху добивите на β -кетоамидите и протичането на странична реакция на циклизация. Предложени са механизми за протичането на тези реакции. Установена е рацемизация на стереогенния център в аминокиселинния остатък и е предложено обяснение за този процес.

Всички експериментални резултати и направените заключения са подкрепени от удачно интерпретирани данни, получени от физикохимичните анализи (предимно ЯМР спектроскопия и мас-спектрометрия).

При развитието на синтетичната програма, дисертанта умело използва наблюдението за протичане на странична реакция при определени аминокиселини производни, водеща до тетрамови производни. Това наблюдение е разработено до подход за синтез на енаминотетрамови производни с много добри добиви.

Проведени са проучвателни експерименти за оползотворяване на някои от получените функционализирани β -кетоамиди за синтез на хетероциклени съединения (хинолинони, пиролидинови и пиперидинови производни), с което се демонстрира нова перспективна насока на изследвания.

Извършените от дисертанта експерименти и получените резултати могат да се характеризират като принос в синтеза на нови полифункционални съединения, чрез удачно ком-

биниране на познати методи върху нови структурни обекти и разработване на практически подходи за осъществяване на поставените цели. Приложени са модерни методи за синтез и изучаване на процеси и физикохимични параметри, с което дисертанта демонстрира високо ниво на компетентност и умение да разрешава възникнали проблеми.

8. Преценка на публикациите по дисертационния труд

Резултатите обхванати в дисертационния труд са публикувани в реномирани списания с импакт фактор, както следва в *Tetrahedron Letters* (IF 2.125; Q2 SCImago) и *Beilstein Journal of Organic Chemistry* (IF 2.330; Q1 SCImago). В първата статия е описано α -ацилиране на β -енаминоамиди с N-защитени α -аминокиселини и циклизация на получените продукти до тетрамови производни. Втората публикация се отнася до използването на β -енаминоамиди за ацилиране с N-защитени аминокиселини и получаване на функционализирани β -кетоамиди с аминокиселинен фрагмент в страничната верига. И двете публикации са придружени с обширен допълващ материал, с детайлно описани експериментални данни и спектри. Не са забелязани цитирания на публикациите, но следва да се има предвид, че са отпечатани, съответно, през 2017 и 2018 години.

Публикациите съответстват на резултатите представени в дисертационния труд, от което може да се заключи, че отразяват основно приносът на дисертанта. Освен това в документите дисертантът е приложил декларация за оригиналност и достоверност. В допълнение на всички бюрократични изисквания, бих искал да подчертая, че за мен най-важен аргумент, свидетелстващ за приноса на докторанта е обстоятелството, че научният му ръководител е поставил името си наред с това на докторанта в съвместните публикации.

9. Лично участие на докторанта

Оценката за личното участие на докторанта в проведеното дисертационно изследване, и в каква степен формулираните приноси и получени резултати, са негова лична заслуга е направена очевидно от научния ръководител, чрез становището за разкриване на процедура за защита (приложен документ 4.2).

10. Автореферат

Авторефератът представя адекватно описаната в рамките на дисертационния труд експериментална работа, обсъдените резултати и направените изводи. Последователно са изло-

жени целите, проведените експерименти, интерпретацията на резултатите и са формулирани изводите, което дава обща представа за труда на дисертанта качеството на постигнатите резултати.

11. Критични забележки и препоръки

Като цяло дисертацията е написана пестеливо, като се има предвид не малкия обем на експерименталната работа, което освен положителната си страна има и някои недостатъци. На места дискусията на експерименталните данни би могла да е по-детайлна, например запазването на конфигурацията и/или рацемизацията на стереогенни центрове. Удачно би било да са представят данни за енантиомерната чистота на изходните източници на хиралност. В експерименталната част можеха да се изброят използваните аминокиселини, заедно с данни за чистота, включително енантиомерна. На някои места в изложението се използват чуждици, въпреки че има подходящи български термини (напр. комерсиален вместо търговски), което е възможно да се избягва. В някои случаи може да се използва по-модерна терминология, напр. енантиомерна чистота (или енантиомерно съотношение), вместо „оптическа чистота“.

Забележките, които могат да се направят не променят общото положително впечатление от оформлението на дисертацията.

12. Лични впечатления

Не познавам лично дисертанта, но съм с отлични впечатления от извършената от него експериментална работа и интерпретацията на резултатите.

13. Препоръки за бъдещо използване на дисертационните приноси и резултати

В точка 5 от раздел „Резултати и обсъждане“ дисертантът сам е определил насока на бъдещи изследвания и на това място бих пожелал успех в тези намерения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Дисертационният труд съдържа достатъчни по обем научни резултати, които представляват оригинален научен принос и отговарят на изискванията на Закона за развитие на академичния състав в Република България (ЗРАСРБ), Правилника за прилагане на ЗРАСРБ и съответния Правилник на ПУ „Паисий Хилендарски“. Представените материали и дисерта-

ционни резултати съответстват на специфичните изисквания на Химическия факултет, приети във връзка с Правилника на ПУ за приложение на ЗРАСРБ.

Дисертационният труд показва, че докторантът Павел Янев притежава задълбочени теоретични знания и професионални умения по научната специалност органична химия, демонстрира умения за самостоятелно провеждане експериментална работа в органичния синтез и решаване на научни проблеми.

Поради гореизложеното, убедено давам своята положителна оценка на постигнатите резултати, представени в дисертационния труд и автореферата, и предлагам на почитаемото научно жури да присъди образователната и научна степен 'доктор' на Павел Руменов Янев в област на висше образование: 4. Природни науки, математика и информатика, професионално направление 4.2 Химически науки докторска програма Органична химия

31.01.2019 г.

Рецензент:

Проф. дхн Владимир Димитров