

СТАНОВИЩЕ

по дисертационен труд на тема „Асиметричен синтез на β^2 -триптофанови аналози и приложението им в пептидният синтез” на маг. инж. Никола Димитров Павлов, представен за получаване на научната и образователна степен „доктор” по специалност 4.2 Химични науки (Органична химия)

Член на научно жури: проф. дхн Мартин Славчев Божинов

1. Преглед на дисертационния труд и анализ на резултатите.

Дисертационният труд на маг. инж. Никола Павлов е разработен във важна и перспективна област на модерната органична химия – получаване и характеризиране на енантиочисти вещества (индивидуални енантиомери). Високоефективният анализ и пречистване на енантиомери е от много съществено значение за разработването на нови лекарствени средства. Във връзка със законовите изисквания за по-нататъшно подобряване на безопасността и ефективността на лекарствените средства, фармацевтичната индустрия се нуждае от висококачествени чисти енантиомери за фармакологични изпитания. Исторически, хиралното пречистване се е осъществявало чрез нормална тънкослойна хроматография, като в последно време се прилагат хроматографски методи с хидрофобна матрица или суперкритични флуиди. В настоящия дисертационен труд се предлага една реална алтернатива на сепарационния подход – разработване на нов тип асиметричен синтез на чисти енантиомери (по-специално β^2 -триптофанови аналози). Иновативността на този подход се потвърждава и от факта, че в наскоро завършилия проект на 7ма Рамкова програма на ЕС IntEnant (INTEgrated synthesis and purification of single ENANTiomers, 2008-2011) бе разработен комбиниран метод за синтез и пречистване за получаване и характеризиране на индивидуални чисти енантиомери. В този смисъл считам, че както темата на дисертационния труд, така и използваните методи за синтез и характеризиране, са много съвременни и актуални. За динамичното развитие на тази област свидетелства фактът, че търсене с ключови думи „pure enantiomer synthesis” показва над 300 научни публикации по проблема само в базата данни Scopus за последните 3 години.

Най-съществените научни и научно-приложни резултати от дисертационния труд могат да се обобщят накратко така:

1. Синтез на хирално спомагателно съединение (R)-бензил-4-(4,4-диметил-3-хидрокси-2-оксопиролидин-1-ил)бензоат и неговото производно (R)-бензил-4-(4,4-диметил-3-(3-нитроакрилоилокси)-2-оксо пиролидин-1-ил)бензоат.
2. Чрез вариране на някои експериментални параметри са намерени подходящи условия за ефективно протичане на реакцията на Friedel-Crafts между хиралния нитроакрилат и заместени индоли.
3. Чрез вариране на някои експериментални параметри са намерени подходящи условия за превръщането на алкилираните продукти за по-нататъшно получаване на и оптично чисти аналози на N- флуоренилметилкарбонил- β^2 -триптофан. Установена е абсолютната конфигурация на съответните аминокиселини и е демонстрирано отсъствие на епимери.

4. Чрез използване на защита с флуоренилметилкарбонил (Fmoc) са синтезирани твърдофазно редица нови пептиди с обещаваща биологична активност, както и два референтни пептида.

Като обобщение може да се твърди, че използваните методи за синтез са съвременни, иновационни и на високо научно ниво, методите за характеризиране са модерни и прецизно изпълнени. Авторефератът на дисертацията напълно отговаря на нейното съдържание. Високата научна стойност на резултатите от дисертационния труд не буди съмнение, а тяхната практическа насоченост показва сериозни възможности за директното им приложение в биохимията и фармацевтичната индустрия.

2. Характеристика и оценка на приносите в дисертационния труд.

Теоретични приноси

1. В дисертационния труд е направено успешно обобщение и критичен обзор на предложените в литературата методи за синтез на чисти енантиомери, и по-специално β^2 -триптофанови производни, подходите за тяхното характеризиране и вграждане във веригите на пептиди с биологична активност.
2. Въз основа на това обобщение е разработен нов метод на асиметричен синтез на този тип производни, основа на диастерео селективна реакция на алкилиране по Friedel-Crafts на редица индоли с хирален β -нитроакрилат.
3. За обяснение на лицевата диастереоселективност на реакцията на Friedel-Crafts е предложен качествен модел.

Обогатяване на съществуващи знания и теории:

1. Чрез целенасочено изменение на управляващите параметри на синтеза (температура, катализатор, продължителност на процеса) са намерени подходящи условия за ефикасно протичане на реакцията на диастереоселективно алкилиране.
2. Намерени са също така и най-подходящите условия за трансформация на всеки получен продукт по отношение на синтеза на рацемични смеси и оптично чисти N-флуоренилметилкарбонил- β^2 -триптофанови производни.
3. Процесите на синтез са оптимално контролирани с цел пълно отсъствие на епимеризация.
4. Еднозначно е определена абсолютната конфигурация на изолираните 2-индолил- β -аланини.
5. Чрез използване на Fmoc стратегия, върху твърда подложка са синтезирани четири нови пептида с потенциална биологична активност.

Като обобщение може да се отбележи, че приносите на дисертационния труд са съществени както във фундаментално-научно, така и в научно-приложно отношение и представляват по-нататъшно развитие и обогатяване на знанията в областта на синтез и характеризиране на чисти енантиомери.

3. Мнение за публикациите на дисертанта по темата на дисертационния труд.

Научните резултати на маг.инж. Павлов по темата на дисертационния труд „Асиметричен синтез на β^2 -триптофанови аналози и приложението им в пептидният синтез” са обобщени в четири публикации – една в Journal of Organic Chemistry (излязла през 2011 г., издание на American Chemical Society, импакт фактор за 2010 г. 4.002) и три в сборници от международни конференции с редактор и издателство (една в сборника на 31 Европейски пептиден симпозиум и две в сборника на 22 Американски пептиден симпозиум). В по-общ план, тематиката е предмет и на още две скорошни публикации с участие на дисертанта – една работа под печат в Heteroatom Chemistry (издание на Wiley Interscience) и една работа, излязла през 2010 г. в Amino Acids (издание на Springer). Липсата на цитирания в литературата може да се обясни с факта, че тези научни трудове са на практика току-що излезли.

Като обобщение може да се твърди, че публикационната дейност по темата на дисертацията на практика надхвърля изискванията на закона за израстване на академичния състав и правилника за неговото прилагане в Химикотехнологичния и металургичен университет в частта им, отнасяща се до придобиването на научната и образователна степен „доктор”.

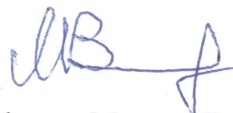
ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Областта, в която са постигнати основните научни резултати на маг.инж. Павлов, е водеща и перспективна за органичната химия и биохимията. Научните приноси на инж. Павлов са съществени и са представени в достатъчна степен пред международната научна общност. Налице са сериозни предпоставки за по-нататъшно развитие на докторанта като млад научен работник със сериозен потенциал, изявяващ се в модерна и важна област на познанието.

Въз основа на тези факти, напълно убедено препоръчвам на Почитаемото научно жури да присъди научната и образователна степен „доктор” по специалност 4.2 Химични науки (Органична химия) на маг.инж. Никола Димитров Павлов.

Дата 24.11.2011 г.

Изготвил становището:



(проф. дхн Мартин Божинов)