

РЕЦЕНЗИЯ

по конкурс за заемане на академичната длъжност „професор” в област на висше образование 4. Природни науки, математика и информатика по професионално направление 4.2 „Химически науки“, научна специалност „Органична химия“, за нуждите на лаборатория „Органичен синтез и стереохимия“ в Институт по Органична химия с център по фитохимия – БАН (ИОХЦФ-БАН), обявен в ДВ брой 79 от 7 октомври 2016 г., с единствен кандидат доц. д-р Ваня Богданова Куртева

Рецензент: доц. д-р Георги Милчев Добриков (ИОХЦФ-БАН)

В обявения конкурс за заемане на академичната длъжност „професор” по направление 4.2 „Химически науки“, научна специалност „Органична химия“ за нуждите на лаборатория „Органичен синтез и стереохимия“ в ИОХЦФ–БАН, се яви единствен кандидат доц. д-р Ваня Богданова Куртева. Представените от доц. Куртева материали са изготвени според изискванията на конкурса и съгласно изискванията на ЗРАСРБ и правилника към него, както и съгласно ПРАВИЛНИКА ЗА УСЛОВИЯТА И РЕДА ЗА ПРИДОБИВАНЕ НА НАУЧНИ СТЕПЕНИ И ЗА ЗАЕМАНЕ НА АКАДЕМИЧНИ ДЛЪЖНОСТИ В БЪЛГАРСКА АКАДЕМИЯ НА НАУКИТЕ и ПРАВИЛНИКА ЗА УСЛОВИЯТА И РЕДА ЗА ПРИДОБИВАНЕ НА НАУЧНИ СТЕПЕНИ И ЗА ЗАЕМАНЕ НА АКАДЕМИЧНИ ДЛЪЖНОСТИ В ИОХЦФ-БАН.

Кратки биографични данни и професионално развитие.

Доц. д-р Ваня Богданова Куртева е родена на 16 юли 1960 г. През 1983 г. завършва висшето си образование в Химически факултет на Софийски Университет „Климент Охридски“ с квалификация „магистър по органична и аналитична химия“. В периода 1986-1988 г. работи като химик във фармацевтичната индустрия на София - БРВ-ХФК. Научната си кариера започва през 1988-1993 г., когато заема длъжността „химик“ и едновременно с това работи върху дисертацията си в ИОХЦФ-БАН, където и получава титлата „доктор“ (през 1992 г.). През този период тя работи върху синтеза на съединения с ограничена конформационна подвижност; хетероцикли; биологично активни съединения и съединения с интересни стереоелектронни ефекти. От 1993 г до 2000 г. заема длъжността научен сътрудник II степен в ИОХЦФ-БАН, като се занимава основно със синтеза на съединения с известна или потенциална биологична активност, хетероцикли и лиганди за туморна диагностика. От 2000 г. до 2007 г. е научен сътрудник I степен в ИОХЦФ-БАН и работи върху синтез на хирални и ахирални карбоциклени и хетероциклени съединения; алдолно циклоприсъединяване; зелена химия (микровълнов синтез, йонни течности) и супрамолекулни структури. През този период осъществява две важни специализации в чужбина, пряко свързани с тематиката на работата ѝ:

- 2001-2002 г. – едногодишна пост-докторантура в Нов Лисабонски Университет (при проф. Карлуш Афонсо), с тематика в областта на алдолното циклодехидратиране на бис-алдехиди;
- 2002-2004 г. – двугодишна пост-докторантура в Нов Лисабонски Университет (при проф. Карлуш Афонсо), с тематика в областта на асиметричното алдолно циклодехидратиране на бис-алдехиди; микровълнов синтез; синтез и приложение на хирални йонни течности.

През 2007 г. д-р Ваня Куртева се хабилитира в ИОХЦФ като ст. н.с. II ст. (сега отговаря на доцент) и заема тази длъжност до момента. През този период професионалните ѝ интереси се простират върху широк кръг от тематики: синтез на хирални и нехирални хетероциклени и карбоциклични съединения (бета-лактами, азини, азетидини, циклопентитоли); тавтомерни структури; молекулни превключватели и машини; лиганди за синергистична екстракция на лантаноиди; супрамолекулни структури.

Участия в проекти.

Доц. д-р Ваня Куртева е активен участник в почти всички научни и научно-приложни проекти, ангажиращи цялостно лаборатория „Органичен синтез и стереохимия“ – напр. редица научно-приложни проекти с европейски фармацевтични компании за периода 2000-2009 г. Тя участва персонално и в множество чисто научни проекти с ФНИ, FP7, Horizon 2020 и др., по които си сътрудничи с широк кръг колеги не само от ИОХЦФ, но и от СУ, ХТМУ и други научни институции (вкл. такива в чужбина). Статистиката сочи, че за периода след хабилитация (след 2007 г.) тя участва в общо 10 международни и 5 национални научни проекти, а отделно и в 2 научно-приложни проекта (един от тях международен).

Рецензентска дейност.

Доц. д-р Ваня Куртева е Национален представител и член на борда на рецензентите на американското списание *Arkivoc* и член на редакционните колегии на 6 международни списания: *American Journal of Analytical Chemistry*, *International Journal of Organic Chemistry*, *Journal of Chemical Science and Technology*, *American Journal of Chemistry*, *Current Research in Organic Chemistry* и *Bulgarian Chemical Communications*.

Библиометрични данни.

Цялостният принос на доц. д-р Ваня Куртева включва общо 64 научни статии (от тях 4 обзорни), 3 глави от книги, 1 предварително съобщение, 2 авторски свидетелства и 2 научно-популярни статии. Забелязани са общо 465 цитата. Участията в научни форуми включват 7 устни доклада на международни и 2 на национални форуми; 57 постерни представяния на международни и 8 на национални форуми.

Що се отнася до настоящия конкурс, представените материали надхвърлят по всички показатели изискванията, както следва: общ брой научни трудове в специализирани списания след доцент – 41 (от тях 36 с импакт фактор); среден импакт фактор след доцент – 4.075; сумарен импакт фактор след доцент – 163.012. Цитати след доцент – 425. h-фактор = 11. Прави впечатление цитируемостта на някои наскоро публикувани нейни статии, което показва качеството на изследванията ѝ и актуалността на тематиките, по които работи.

Преподавателска дейност и участия в жури.

Преподавателската дейност на доц. д-р Ваня Куртева след 2007 г. включва ръководство на 3 докторанти, 8 дипломанти и 8 студентски практики. Участва също така в 7 научни журита и 14 изпитни комисии.

Основни научно-изследователски направления и приноси.

След избора за доцент през 2007 г. научните изследвания на доц. д-р Ваня Куртева са насочени главно към синтез и функционализация на разнообразни серии от карбо- и хетероцикленни съединения с определени свойства и приложение. Резултатите са публикувани в 41 научни съобщения (статии 24-64 от приложения списък), и могат да бъдат обобщени в следните научни направления:

- съединения с потенциална биологична активност

За първи път е осъществено енантиселективно формиране на транс- β -лактамен пръстен с реакция на циклоприсъединяване по Щаудингер при използване на евтини хирални амини като стереонасочваща матрица (статии 28, 37 и 54). Проверена е ефективността на хиралните амини в комбинация със серия ароматни алдехиди, притежаващи електроноакцепторни заместители в ядрото. Постигната е 100% транс-селективност и до 58% енантиселективност по отношение на новообразувания азетидиноновия цикъл. Показано е, че селективността зависи от отдалечеността на хиралния център от азотния атом на амина и от запречеността му, както и от вида и броя на заместителите в алдехидите. Установено е, че повишаването на реакционната температура води до съизмерима селективност при значително ускорено превръщане.

За първи път е предложен директен киселинно-катализиран едностадийен протокол за синтез на 2,3-дизаместени имидазо[1,2-а]-пиридини от 2-аминопиридини и ацетофенони (статия 42). Описано е получаването на два вида продукти чрез паралелното протичане на два модела на заместване, преминаващи съответно през кетимин или през Ортолива-Кинг тип реакционен интермедиат (статия 46). Установено е, че заместители в ацетофенона и/или пиридина с електронодонорен индукционен ефект не влияят съществено на реакционния ход, докато такива с електроноакцепторен индуктивен и електронодонорен резонансен ефект (-I, +M) подпомагат формирането на Ортолива-Кинг реакционен интермедиат. Постигнати са отлични добиви (до 99%) и селективности (до 97:3) посредством вариране на катализаторите. Показано е, че пара-толуенсулфоновата киселина толерира формирането на кетимин, сярната киселина катализира и двете реакции докато изохинолин-5-сулфоновата киселина е най-ефективен катализатор като цяло, но толерира и двете трансформации. В ЯМР спектрите в твърда фаза на подбрана проба от 3-(1-арилетил)-2-арил заместен имидазопиридин са наблюдавани сдвоени сигнали, които са интерпретирани като принадлежащи на двата енантиомера на продукта (статия 48).

- лиганди за селективно извличане на лантаноидни йони

В рамките на сътрудничество с колеги от ХТМУ-София, усилията са насочени към синтез на екстрагенти и синергисти, изследване на екстракционните им параметри и на взаимодействията между компонентите на екстракционната система.

Синтезирани са серия 4-ароил-пиразол-5-они, притежаващи заместители в ароматното ядро на ацилния остатък (3-Me, 4-Me, 4-F, 4-CF₃ и 4-Ph), които са едни от най-широко използваните хелатиращи екстрактанти за извличане и разделяне на метални йони. Доказано е, че калциевият хидроксид има решаващата роля за осъществяване на селективно С-ацилиране (статии 50 и 62) като изтегля равновесието в изходния пиразолон към енолна форма, защитава тавтомерната хидроксилна група като калциев комплекс, улавя отделящия се при реакцията хлороводород и поддържа реакционната среда базична за да предпази комплекса от разрушаване по време на реакцията. За първи път са

изолирани повече от два дезмотропа на едно съединение (статия 55). От 3-метил-4-(4-метилбензоил)-1-фенил-пиразол-5-он са получени пет различни кристални фази, които представляват три дезмотропа на съединението и два конформационни полиморфа, доказани чрез монокристална рентгенова дифракция и ЯМР спектри в твърда фаза (статия 55). Получените лиганди са използвани за селективно извличане на лантаноидни йони, както с молекулни разтворители, така и с йонни течности, и е показано, че заместителя в ацилната група оказва съществено влияние върху екстракционните свойства на съединенията (статии 36, 41, 47, 49, 56, 57 и 60).

Синтезирани са разнообразни класове молекули и е изследвана синергистичната им ефективност за извличане на лантаноидни йони с ацилпиразолони като хелатиращ екстрактант (статии 36, 41, 47, 49, 56, 57, 59 и 60). Постигнати са много високи синергистични ефекти (до 10^6). Показано е, че фенилазонафтол с аза-коронен етерен фрагмент в странична верига предизвиква синергистичен ефект над два порядъка и че основна роля за ефективността му оказва азо-багрилния компонент (статия 47). Установено е, че фосфорилирани в тесния край каликс[4]арени оказват висок синергистичен ефект при екстракция на лантаноидни йони с молекулни разтворители или йонни течности (статии 49, 57 и 59). Доказано е, че синергистичната ефективност се повишава с увеличаване броя на фосфорилните остатъци, докато дължината на мостовата група не оказва съществено влияние върху екстракционните параметри.

Получени са лиганди, съчетаващи в молекулите си елементите на екстрактант и синергист. Синтезирани са серия 4-ацил-пиразол-5-они, притежаващи наситен хетероциклен фрагмент в ацилния остатък. Установено е посредством монокристална рентгенова дифракция и ЯМР в твърдо състояние, че съединенията кристализират под формата на вътрешномолекулни цвитерйони, което до момента не е докладвано в научната литература. Осъществява се детайлно изследване на факторите, обуславящи ефективността на синергистичните екстракции. Изучава се ролята на взаимодействията екстрактант–синергист, екстрактант–йонна течност и синергист–йонна течност върху екстракционните параметри (статии 58 и 63).

- азо-багрила и техни азометинови аналози

За първи път са синтезирани индивидуални тавтомери на арилазонафтоли и техни азометинови аналози и е доказано, че под действие на външен стимул молекулите преминават пълно и обратимо в другия тавтомер, което обуславя потенциалното им приложение като молекулни превключватели и машини. Установено е, че тавтомерните предпочитания на съединенията в основно състояние се диктуват от вида на страничната верига.

Лиганди, съществуващи в основно състояние в енолна форма (статии 26, 27, 30, 31, 34, 35, 38, 39, 43, 45, 51 и 52), са получени чрез имплантиране на хетероциклен фрагмент в странична верига с различна подвижност; подвижна CH_2 група или ограничаваша подвижността $\text{C}=\text{O}$ група, изтеглящ равновесието към енолната форма чрез вътрешномолекулна водородна връзка между азотния атом от хетероциклената единица и тавтомерната OH група. Показано е, че тавтомерното равновесие, което пълно и обратимо се превключва към кето формата под действие на протониране или комплексобразуване, не се влияе от вида на мостовата група в страничния заместител.

Синтезирани са серия пиридилазонафтоли, притежаващи NH -пиридилова група в страничната верига, свързана с нафтилния остатък както с подвижна CH_2 -група, така и със

стерично запречена арилметинова мостова група. Доказано е, че обектите съществуват в основно състояние в кето форма поради вътрешномолекулна водородна връзка между тавтомерната C=O група и NH протона от мостовия фрагмент. Установено е, че провеждането на реакция на Маних в класическите условия при тези съединения води и до аклиране на азотен атом от азо-багрилния мост. Показано е, че посредством двустъпкова процедура, първоначално взаимодействие на 3-аминопиридин с пара-формалдехид и проследваща реакция с пиридилазонафтол, се получава единствено желанния продукт. Лигандите с арилметинова мостова група са получени с добри добиви с трикомпонентна Бети кондензация от 4-пиридилазо-1-нафтол, 3-аминопиридин и ароматен или хетероароматен алдехид, за което данните в литературата са оскъдни и се счита, че реакцията, която е подходяща за функционализация на 2-нафтоли, не протича или е с много ниско превръщане изхождайки от 1-нафтоли. При опитите за формиране на сребърни комплекси са изолирани неочаквани продукти на заместване на пиридиловия остатък с етилова група.

- лиганди за координационни полимери и интеркалатори на ДНК

Синтезирани са серия нови 13-членни полихетероциклени съединения с 1,4,8,11-тетраазациклотридецин-2,10-дионон скелет, симетричен продукт без заместители в ароматното ядро и несиметрични съединения, притежаващи електронодонорен (Me) или електроноакцепторен (NO₂) заместител (статия 53). Показано е, че провеждането на стадия на циклизация на междинния бис-хлорид с пропилендиамин в хомогенна среда, осъществено чрез промяната на разтворителя и базата, DMF-Et₃N вместо докладваните в литературата ацетонитрил-K₂CO₃, води до значително повишаване и ускоряване на превръщането (61-70 % добив общо за двата стадия след 3-5 ч. при стайна температура срещу 52 % за втория стадий след 24 ч. нагряване). Показано е, че съединенията притежават благоприятна геометрия за координация с метални йони, която не се влияе съществено от заместителя в ароматното ядро. Доказано е с двумерни ЯМР техники, че пространствената ориентация на лигандите в разтвор е идентична с тази в твърдо състояние, което е важна информация при провеждането на експерименти за комплексобразуване.

Синтезирани са серии нови полидентатни лиганди, представляващи несиметрични карбамидни фрагменти прикачени към оксазинонова и/или пара-крезолна матрица, притежаващи разнообразен брой и вид координационни донори и акцептори (статия 64). Показано е, че пространствената ориентация на съединенията с отворена верига е насочена към оптимално вътрешномолекулно водородно свързване на карбамидните хетероатоми, докато предпочетената геометрия на оксазиноните се диктува от междумолекулно свързване.

- синтез и функционализация на карбоциклени съединения

Получени са серия симетрични ароматни алдазини (статии 25, 33 и 44) главно за изследване на антимикробната им активност, при което част от продуктите показва по-високи активности от референтните съединения (статия 33).

Синтезирани са флуоресцентно белязани мономери, представляващи фенантренилови и антранилови производни с дълга странична верига и краен метакрилатен остатък, от които са получени полимерни филми с възстановяеми свойства (статия 40) в сътрудничество с колеги от Университета в Лисабон, Португалия.

Оформени са две обзорни статии, които са публикувани в Chemical Reviews, по синтез на циклопентитоли (статия 29) и хирални циклопентенони (статия 61) в сътрудничество с научната група на проф. Карлуш Афонсо от Новия Университет в Лисабон като завършек на обстойните съвместни разработки в областта в предишния период.

- перспективи в развитието на научните тематики

-енантиселективното формиране на транс- β -лактимен пръстен с реакция на циклоприсъединяване по Щаудингер при използване на хирални амини като стереонасочваща матрица е насочено към нови вариации в аминния компонент; планирано е осъществяване на реакцията в каталитичен вариант и продължаване на започнатите изследвания по антибактериалната и противогъбична активност на продуктите;

-поставено е началото и на изследване на ефективността новополучените 3-(1-арилетил)-2-арил-имидазо[1,2-а]-пиридини, които са близки структурни аналози на съществуващи лекарствени препарати на пазара, за лечение на безсъние и мозъчни разстройства; на базата на резултатите от тези изследвания ще бъде направен и дизайн на нови структури (вкл. асиметрични);

-започната е работата по синтез на нови представители от циклични β -дикарбонилни съединения и проверка на екстракцияната им ефективност; в ход са експерименти по израстване на монокристали от ацилпиразолони с различни заместители в ацилната група и изясняване на факторите, обуславящи формирането на различните кристални фази. В ход са експерименти за синтез на лиганди, съчетаващи свойствата на екстрактант и синергист; провеждат се опити за изясняване на причините за формиране на вътрешномолекулни цвитерйони при някои 4-ацил-пиразол-5-они, както и получаването на нови представители от този клас съединения;

-в процес на завършване са опитите по синтез на пиридилазонафтоли, притежаващи допълнителна NH-пиридилова група в страничната верига; провеждат се експерименти за изясняване на механизма и факторите обуславящи наблюдаваното необичайно заместване на пиридиловия остатък в страничната верига с етилова група, както и за получаване на сребърни комплекси на лигандите в различни условия;

-продължава работата по синтез на серии нови полидентатни лиганди, представляващи несиметрични карбамидни фрагменти прикачени към оксазинонова и/или пара-крезолна матрица, притежаващи разнообразни координационни донори и акцептори; предвидена е вариация в аминните компоненти;

-получени са серия бензо-1,3-диоксини в условията на реакция на Ешвайлер-Кларк, които са далеч по-меки от обичайните; в ход е оптимизацията на условията с цел повишаване на реакционните добиви; планирано е установяването на факторите, обуславящи ефективно превръщане и проверка на стабилността на диоксиновия фрагмент в условията на разнообразни реакции в ароматното ядро;

-синтезираните 13-членни полидентатни хетероциклени съединения предлагат безкрайни възможности за функционализация по азотните атоми; настоящите и бъдещи изследвания са насочени и към вариране на размера на пръстена и заместителите в двата края на макроцикъла, както и към проверка на координационните им свойства и способността им да интеркалират с ДНК;

-получени са серия лиганди, притежаващи пиразидолов и пиперазинов фрагмент, свързани с алифатна верига; в ход са оптимизацията на условията, разширяването на

серията от заместени пиперазини и вида и дължината на мостовата верига; паралелно започва работа по синтез на пиразидолови производни с хидроксилни, тиолови или карбоксилни групи в страничната верига за целите на получаване на координационни полимери; планирано е и провеждане на изследвания относно интеркалация с ДНК и биологична активност на новополучените съединения (съгласно литературни данни би могло да се очаква. антидепресантна активност).

Критични бележки и препоръки.

Към кандидатката имам само една препоръка – по време на по-нататъшното си кариерно развитие да поеме в по-голяма степен инициатива по създаване и ръководство на научни и научно-приложни проекти.

Заклучение

В обобщение, научно-изследователската дейност на доц. д-р Ваня Куртева надхвърля значително заложените в нормативната уредба стандарти. Тя е насочена към решаването на проблеми както с фундаментално научно, така и с чисто практическо значение. Представената научна продукция на кандидатката представлява интердисциплинарно изследване в областта на синтеза и функционализацията на серии от нови карбо- и хетероциклени съединения с разнообразно приложение – биоактивност, селективни екстрактори на лантаниди и т.н. Резултатите ѝ показват солидна подготовка в областта не само на органичния синтез и органичната химия като цяло, но и в редица гранични научни области – биохимия, неорганична химия, кристалография. Кандидатът има способността да се насочва към възникващите в хода на работата проблеми и намира тяхното научно обосновано решение. Това постига с използването на всички налични съвременни методи за анализ в органичния синтез – ЯМР, мас-спектрометрия, рентгеноструктурен анализ, точки на топене, елементен анализ, ъгли на въртене.

Научно-изследователската дейност на доц. д-р Ваня Куртева е свързана с редица солидни сътрудничества, включващи колеги както от страната, така и от чужбина (ИМК-БАН, ФХФ-СУ, ХТМУ, Университета в Ниш – Сърбия, Университета в Любляна – Словения, Университета във Фрибург – Швейцария, Университета в Лисабон – Португалия).

Представените научни трудове в наши и международни издания, данните за импакт факторите и h-индекса, броят на цитиранията и педагогическата ѝ дейност удовлетворяват изискванията на ЗРАСРБ и Правилника на ИОХЦФ за академичната длъжност „професор”. Въз основа на това си позволявам убедено да препоръчам на членовете на журито по конкурса да гласуват за избирането на доц. д-р Ваня Куртева за професор по направление 4.2 „Химически науки“, научна специалност „Органична химия“.

София, 10.01.2017 г.

Рецензент:

/доц. д-р Георги Добриков/