

РЕЦЕНЗИЯ

от д-р Пламен Ангелов Ангелов – доцент в ПУ „Паисий Хилендарски“

на дисертационен труд за присъждане на образователната и научна степен '**доктор**' в област на висше образование „Природни науки, математика и информатика“, професионално направление 4.2. „Химически науки“, докторска програма „Органична химия“

Автор: Жанина Стоянова Петкова

Тема: Синтетични подходи за получаване на хирални и биологично активни съединения

Научни ръководители:

проф. дн Владимир Димитров, ИОХ ЦФ – БАН

гл. ас. д-р Малинка Стоянова, ИОХ ЦФ – БАН

1. Общо описание на представените материали

Със заповед на Директора на ИОХ ЦФ № РД-09-291/28.09.2020 съм определен за член на научното жури в процедура за защита на дисертационен труд на тема „Синтетични подходи за получаване на хирални и биологично активни съединения“ за придобиване на образователната и научна степен '**доктор**' в област на висше образование „Природни науки, математика и информатика“, професионално направление 4.2. „Химически науки“, докторска програма „Органична химия“. Автор на дисертационния труд е Жанина Стоянова Петкова, редовен докторант в ИОХЦФ – БАН с научни ръководители проф. дн Владимир Димитров и гл. ас. д-р Малинка Стоянова. Представеният от Жанина Петкова комплект материали на хартиен и електронен носител е в съответствие с Правилника за развитие на академичния състав на ИОХЦФ, и отговаря на критериите на ИОХЦФ-БАН и ЗРАСРБ за придобиване на научната и образователна степен „доктор“.

Докторантката е приложила три публикации в списания с импакт фактор, една от които е придружена от разделителен протокол, деклариращ съавторския принос на Жанина Петкова и обосноваващ включването му в дисертационния труд.

2. Биографични данни

Жанина Петкова е завършила бакалавърска степен по химия във факултета по химия и фармация на СУ „Св. Климент Охридски“ през 2009 г., а през 2011 получава и магистърска степен по химия от същия факултет с дипломна работа в областта на полимерната химия. От Октомври 2011 г. е редовен докторант в ИОХЦФ – БАН, където по-късно, през 2014 г., заема асистентска позиция, на която е и до момента.

3. Актуалност на тематиката и целесъобразност на поставените задачи

Представеният ми за оценка дисертационен труд е в областта на органичния синтез. Целите на изследванията са разделени в две направления - синтез на дифенилфосфинови производни на хирални сулфонамиди с потенциално приложение като P,O-лиганди в паладий-катализираните реакции, и синтез на хирални аминокиселини с потенциално анти tuberkulozno действие. Каталитичните методи за стереоселективното формиране на C-C връзки са от голяма важност за органичния синтез, поради което откриването на ефективни нови хирални лиганди за целите на асиметричния катализ е актуален проблем. Актуален проблем е и разработването на нови анти tuberkulozni средства, предвид сериозността на заболяването в световен мащаб и добре известните трудности при лечението му. Изброените в уводната част задачи напълно съответстват на поставените в дисертационния труд цели.

4. Характеристика и оценка на дисертационния труд и приносите

Дисертационният труд е изложен на 198 страници (вкл. заглавна, съдържание и списък на съкращенията), съдържа 8 таблици, 38 фигури и 79 схеми. Обособени са следните раздели:

- Въведение (3 стр.)
- Цели и задачи (2 стр.)
- Литературен обзор (76 стр.)
- Резултати и дискусия (48 стр.)
- Изводи (2 стр.)
- Експериментална част (50 стр.)
- Списък на цитираната литература (12 стр.)

Литературният обзор е значителен по обем (цитирани са общо 437 източника) и е структуриран съобразно тематиката на изследователските проблеми в дисертацията. Най-голяма част от обзора е отделена за функционализирането на ароматни съединения чрез реакции на насочено орто-металиране – реагенти, механизъм и насочващи групи. Особено внимание е обърнато върху орто-литирането, насочено от сулфонамидна група и известните до момента негови приложения за получаване на хирални съединения. Следва кратко разглеждане на механизмите и особеностите на паладий-катализираните реакции на C-C свързване, с акцент върху реакциите на *Heck*, *Negishi* и *Suzuki-Miyaura* и техните приложения в синтеза. Подробно са разгледани механизма и особеностите на паладий-катализираното алилово заместване, предвид мястото на тези реакции в собствените изследвания на докторантката. В последната част на обзора е отделено място и за някои хирални биологично активни съединения, по специално анти tuberkulozni такива. Като цяло, обзорът на литературата е обстоен и показва добро познаване на изследователския проблем и избраната тематика. Допуснати са незначителни езикови неточности при превода от първичните литературни източници (вж. точка 6 - „Забележки и препоръки“).

В раздел „Резултати и обсъждане“ са представени собствените изследвания на докторантката, методиката на които следва най-добрите практики в областта - използвани са съвременни методи за структурен анализ на органични съединения и определяне на енантиомерна чистота. Синтетичната работа е добре извършена и изчерпателно описана, което би улеснило по-нататъшното използване на постигнатите резултати. Ясно са обособени две изследователски направления с различни цели, но с общи предизвикателства от областта на органичния синтез. В първото направление е описан практичен подход за получаване на фосфин-функционализирани хирални сулфонамиди, с оглед приложението им като лиганди в реакция на паладий-катализирано алилово заместване. Във второто направление е разработена процедура за синтез на поредица от камфан-заместени аминокиселини с очаквана антитуберкулозна активност и са проведени *in vitro* изпитания за оценка на тази активност.

За получаването на фосфин-функционализираните хирални сулфонамиди първоначално са получени поредица вторични сулфонамиди чрез взаимодействие между хирални амини и фенилсулфонил хлорид. Използвани са 12 търговски достъпни амина (4 двойки енантиомери и още 4 само в една конфигурация), както и два хирални амина с камфанов скелет, които докторантката синтезира сама, следвайки литературни методи. Така получените вторични сулфонамиди след това са подложени на N-етилиране под действието на натриев хидрид и етил йодид, за да бъде получена и съответната поредица третични бензенсулфонамиди. Двете серии сулфонамиди след това са подложени на орто-литиране с *n*-бутиллитий и последващо взаимодействие с хлоридифенилфосфин, при което са получени целевите хирални фосфин-функционализирани сулфонамиди, които могат да бъдат разгледани и като трифенилфосфини, носещи хирален сулфонамиден заместител в един от бензеновите пръстени. При изолирането на тези продукти са срещнати трудности, поради лесното окисление на P(III) до P(V) от кислорода на въздуха. Особено податливи на окисление са се оказали продуктите с вторична сулфонамидна група, при които на практика са изолирани само фосфиноксидини съединения, вместо очакваните трифенилфосфини. Поради тази причина, за по-нататъшните изследвания са използвани само третични фосфин-функционализирани сулфонамиди.

Така синтезираните хирални трифенилфосфин-сулфонамидни производни са приложени като бидентатни P,O-лиганди в реакция на паладий-катализирано алилово заместване, за да бъде изучена каталитичната активност на формираните Pd-комплекси и способността им за хирална индукция. За целта е използвана моделна реакция между *rac*-(*E*)-1,3-дифенил-2-пропенил ацетат и диметил малонат. Активният паладиев катализатор се генерира при взаимодействие на изучаваните нови хирални лиганди с димерен алилпаладиев хлорид. Проведени са множество опити с вариране на реакционните условия (температура, разтворител, база, лиганд), при което са постигнати енантиомерни излишъци до 83%. Препаративно изолираният добив от алилиран диметил малонат във всички случаи е висок (95 – 99%).

Каталитичната активност на част от получените хирални P,O-лиганди е изследвана и в реакция на *Suzuki-Miyaura* за получаване на хирални бинафтилови производни, но тук успех не е бил постигнат.

Второто изследователско направление в дисертацията е разработване на нови камфанови производни с потенциална антитуберкулозната активност. Получаването на целевите структури е осъществено на базата на вече разработена в групата на Димитров процедура за въвеждане на нови функционални групи в камфановия скелет. Реализираната синтетична стратегия включва разработване на ефективен подход за получаване на C-1-оксиран заместени камфорови аналози и последващо аминолитично отваряне на епоксидния пръстен, водещо до създаване на серия от полифункционални хирални производни. Синтетичната процедура включва получаване на винилното производно от изходен *R*-(+)-камфор-10-сулфонил хлорид, последвано от епоксидиране с *meta*-хлорпербензоена киселина. Посредством аминолитично отваряне на оксирановия пръстен са получени общо 21 съединения, от които 14 са новосинтезирани. Синтезираните по този начин аминокиселини са изследвани по отношение на тяхната *in vitro* активност спрямо стандартен лабораторен щам *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv. С активните структури, съдържащи камфанов скелет, са проведени изследвания и срещу мултирезистентен щам. Общо десет от тези съединения са показали отлична активност, между 10 и 27 пъти по-висока от тази на ЕМВ, използван като референт. Оценена е цитотоксичната активност на част от синтезираните съединения спрямо клетъчна линия от човешки ембрионални бъбречни клетки 293Т. Получените резултати предоставят възможност за планиране на структурни вариации и оптимизиране на биологичната активност.

Като цяло, извършен е много голям обем експериментална работа, която е подробно описана в експерименталната част на дисертацията. Всички получени съединения са надлежно охарактеризирани с различни ЯМР техники, мас-спектрометрия, елементарен анализ, точки на топене и специфичен ъгъл на въртене. Енантиомерните излишъци са определяни с високоефективна течна хроматография с хирална неподвижна фаза и съответните хроматографски условия са надлежно описани за всяко вещество.

5. Публикации по дисертационния труд и оценка на личния принос на докторанта

Резултати от дисертационния труд са публикувани в три статии в списания с импакт фактор:

5.1. Petkova, Zh., Stoyanova, M., Dimitrov, V., Palladium-catalyzed allylic alkylation using chiral P,O-ligands synthesized *via* sulfonamide directed *ortho*-lithiation, *Tetrahedron Letters* **2014**, 55, 13, 2093-2096.

5.2. Petkova, Zh., Valcheva, V., Momekov, G., Petrov, P., Dimitrov, V., Doytchinova, I., Stavrakov, G., Stoyanova, M., Antimycobacterial activity of chiral aminoalcohols with camphene scaffold, *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, *81*, 150-157.

5.3. Ravutsov, M., Petkova, Zh., Dimitrov, V., Directed *ortho*-lithiation as a tool for synthesis of chiral 1,2-disubstituted arylsulfonamides, *Monatshefte für Chemie* **2018**, *149*, 12, 2207-2229.

Публикациите напълно съответстват на резултатите представени в дисертационния труд, като докторантката е първи съавтор в две от тях и втори съавтор в третата публикация, за която е приложен и разделителен протокол. Това е индикация за личния ѝ принос в проведените изследвания. До момента са забелязани общо 16 цитирания на статиите в специализираната литература, което е един много добър показател за актуалността на научната тематика.

Работата по дисертацията е представена на 13 научни форума и е отличена с три награди.

6. Забележки и препоръки

На няколко места в литературния обзор са допуснати малки езикови неточности при превода от първичните литературни източници. Така например, използвани са изрази като „в голяма скала“, вместо „в голям мащаб“ или „в голямо количество“ (стр. 40); „Временната скала на процеса“, вместо „времевия мащаб“ или просто „скоростта“ (стр. 58); „по-реактивния“ вместо „по-реакционноспособния“ (стр. 70). Също така, в раздел „Резултати и обсъждане“ са поместени някои текстове, които повече подхождат за литературния обзор – например „предистория и обосновка на планираните изследвания“ (стр. 91), както и описанието на процедурите за определяне на антимикубактериална и цитотоксична активност (стр. 124, 125, 128). Последните биха могли да намерят място и в експерименталната част, подраздел „апаратура, реагенти, методи“.

Изброените забележки не променят цялостното отлично впечатление от дисертационния труд.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Дисертационният труд **съдържа научни и научно-приложни резултати, които представляват оригинален принос в науката** и **отговарят на всички** изисквания на Закона за развитие на академичния състав в Република България (ЗРАСРБ), Правилника за прилагане на ЗРАСРБ и съответния Правилник на ИОХ ЦФ. Представените материали и резултати **покриват** специфичните изисквания за придобиване на научната и образователна степен „доктор“ в областта на органичния синтез.

Дисертационният труд показва, че докторантът Жанина Стоянова Петкова **притежава** задълбочени теоретични знания и професионални умения по научна специалност Органична химия (Органичен синтез) като **демонстрира** качества и умения за самостоятелно провеждане на научно изследване.

Поради гореизложеното, убедено давам своята **положителна оценка** за проведеното изследване, представено от дисертационния труд и **предлагам на почитаемото научно жури да присъди образователната и научна степен 'доктор'** на Жанина Стоянова Петкова в област на висше образование: „Природни науки, математика и информатика“, професионално направление 4.2. „Химически науки“, Научна специалност „Органична химия” .

10.11.2020 г.

Изготвил рецензията:

доц. д-р Пламен Ангелов