

## РЕЦЕНЗИЯ

от проф. дхн Валерий Христов Христов

пенсионер, Шуменски университет „Епископ Константин Преславски“

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:** Жанина Стоянова Петкова

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

**Научни ръководители:** проф. дхн Владимир Димитров и гл. ас. д-р Малинка Стоянова †

Със заповед № РД-09-291 / 28. 09. 2020 год. на Директора на ИОХЦФ-БАН и Протокол 1 / 05. 10. 2020 год. от заседание на научното жури съм определен за член на научното жури (рецензент) за осигуряване на 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 4. Природни науки, математика и информатика, професионално направление 4.2. Химически науки, докторска програма Органична химия. Автор на дисертационния труд е Жанина Стоянова Петкова - докторант в лаборатория „Органичен синтез и стереохимия“ на ИОХЦФ-БАН с научни ръководители проф. дхн Владимир Димитров и гл. ас. д-р Малинка Стоянова † от ИОХЦФ-БАН.

Представеният от Жанина Петкова комплект материали на електронен носител е съобразно изискванията на ЗРАСРБ, ППЗРАСРБ и Правилника за придобиване на научни степени и заемане на академични длъжности в ИОХЦФ-БАН.

### **Кратки биографични данни за докторанта**

Жанина Петкова е завършила висшето си образование във Факултета по химия и фармация на СУ „Св. Климент Охридски“, бакалавърска програма “Химия”, през 2009 год. През 2011 год. завършва с отличие магистърската програма по „Съвременни методи за синтези и анализ на органични съединения“ в същия факултет на същия университет със защита на дипломна работа на тема „Получаване и охарактеризиране на нови микровлакнести материали от кватернизирани производни на хитозана и съполимери на стирена с малеиновия анхидрид“. От 2011 год. е назначена като химик в лаборатория „Органичен синтез и стереохимия“ на ИОХЦФ-БАН. Редовен докторант е от 2011 до 2014 год., а от 2014 год. до сега е асистент по органична химия в същата лаборатория. Отчислена е от редовна докторантура с право на защита.

### **Актуалност на тематиката и целесъобразност на поставените цели и задачи**

Представеният за рецензия дисертационен труд включва изследователски материал на актуална тема в областта на органичния синтез и е насочен към разработване на подходи за получаване на хирални съединения с приложение в асиметричния синтез, както и за създаване на библиотеки от съединения с потенциална биологична активност. Необходимо е да се подчертае, че асиметричният катализ е едно от най-бързо развиващите се направления на асиметричния синтез. Негово важно предимство е, че предоставя възможност за получаване на енантимерно чисти съединения чрез прилагане на малко количество от носителя на хиралната информация (катализатора). Това обосновава необходимостта от разработване на нови подходи за синтез на хирални помощни вещества,

реагенти, лиганди и катализатори за постигане на висока стереоселективност при провеждането на иначе добре познати химични трансформации. Асиметричното паладий-катализирано алилово заместване заема важно място в органичния синтез като един от ефективните методи за получаване на продукти с висок енантиомерен излишък. Използването на подходящи хирални лиганди има решаваща роля за постигане на висок енантиомерен излишък. Широко прилагани и ефективни са хиралните фосфинови лиганди, съдържащи допълнителна хетероатомна функционалност. Такъв тип структури улесняват създаването на регулирана каталитична система и постигането на висока енантоселективност при определени трансформации. В настоящия дисертационен труд докторантът се е насочил към прилагане на асиметрични синтетични подходи за получаване на хирални сулфонамидни съединения, модифицирани допълнително с фосфинов заместител, които да се прилагат като лиганди в паладий-катализирано алилово заместване. В тази връзка са поставени следните две цели:

1) получаване на нови дифенилфосфинови производни на хирални фенилсулфонамиди, които да бъдат приложени като Р,О-лиганди в паладий-катализирано алилово заместване;

2) получаване на серия от енантиомерно чисти  $\beta$ -аминоалкохоли с камфанов скелет и изследване на тяхната *in vitro* антитуберкулозната активност.

От гледната точка на органичния синтез, тези цели стимулират използването на нови синтетични процедури, реактиви, разтворители и катализатори, разработването на нови техники за изолиране и пречистване, както и инструментални методи за характеризиране и структурно изясняване на органични съединения. Основните шест задачи на дисертацията са фокусирани върху:

✓ Разработване на синтетичен подход за синтез на хирални дифенилфосфин-заместени сулфонамиди;

✓ Изучаване на каталитичните свойства на синтезираните хирални съединения като Р,О-лиганди в паладий-катализирано алилово заместване;

✓ Изучаване на каталитичната активност на хиралните Р,О-лиганди в реакция на *Suzuki-Miyaura*;

✓ Синтез на винил-заместено съединение с камфанов скелет, чрез използване на лесно достъпен (+)-камфор-10-сулфонил хлорид, като основен интермедиат за синтеза на диастереоизомерни оксирани с камфанов скелет, от които чрез аминолитично отваряне на епоксидния пръстен с подходящи вторични амини за получаване на серии от нови хирални  $\beta$ -аминоалкохоли;

✓ Изследване на получените  $\beta$ -аминоалкохоли за *in vitro* антитуберкулозна активност;

✓ Използване на компютърни методи за намиране на количествена връзка между структура и антимикулобактериална активност (QSAR) на получените  $\beta$ -аминоалкохоли.

От споменатото по-горе става ясно, че целите и задачите на дисертацията са безспорно в съвременна, актуална и перспективна област на органичния синтез.

### **Познаване на проблема**

В съответствие с целите и задачите на дисертационния труд, литературният обзор е построен върху реакцията на насочено *орто*-металиране (DoM) като инструмент за региоселективно създаване на сложни и разнообразни полизаместени ароматни и хетероароматни структури. Пояснено е, че реакцията на DoM намира широко приложение в асиметричния синтез поради възможността за получаване на хирални съединения. Доста-

тъчно кратко, но пределно информативно, са разгледани реагентите за осъществяване и механизма на реакцията на DoM. Насочено е вниманието към *орто*-литирането като мощен метод за въвеждане на разнообразни функционалности в ароматното ядро. Споменати са основните видове насочващи групи за металиране (DMG). Подробно е дискусирано *орто*-литирането с използване на една от най-ефективно насочващите групи, а именно сулфонамидната функция. Комбинацията на реакция за DoM с паладий-катализираните реакции за образуване на въглерод-въглеродни връзки е полезен подход в органичния синтез, който намира широко приложение при получаването на разнообразни ароматни и хетероароматни съединения. В следващия раздел накратко, но същевременно компетентно, са разгледани известните литературни данни за особеностите и механизмите на известните реакции на кръстосано свързване, катализираните от паладий, като реакцията на *Heck*, на *Suzuki-Miyaura*, на *Negishi*, на *Stille*, на *Hiyama*, на *Kumada* и на *Sonogashira*, както и приложение на тези реакции за тотален синтез на редица природни продукти и биологично активни съединения.

Особено внимание е обърнато на литературните данни за реакцията на паладий-катализираното енантиселективно алилово заместване като ефективна реакция за създаване на въглерод-въглеродна връзка и образуване на нов център на хиралност. Компетентно са представени нейните особености и механизъм. Сериозно внимание е обърнато на формирането на ( $\pi$ -алил)металните комплекси, по-точно на тяхната стереодиамика, както и на различните фактори оказващи влияние върху региоселективния ход на процеса като пространствените и електронни ефекти, заместителите в алиловия субстрат, функционалните групи, видът на преходния метал, природата на нуклеофила, използваните лиганди, разтворителят, природата на напускащата група.

В следващият раздел е обоснована необходимостта от разработване на ефективни методи за получаване на енантиомерно чисти лекарствени форми при производството на хиралните терапевтични средства, поради често пъти различната физиологична активност на различните изомери на едно и също съединение. Насочено е вниманието към биологично активните структури с антитуберкуозна активност като е описана класификацията на използваните антитуберкуозни препарати. Накрая са обобщени литературните данни за антитуберкуозната активност на производни на етилендиамин и аминоклкохоли с насочващо по-специално внимание на досегашните проучвания върху синтеза на съединения с антитуберкуозна активност на групата на проф. дхн Владимир Димитров, към която принадлежи и докторантката Жанина Петкова.

Разгледаният по-горе литературен обзор оставя много добро впечатление със стегнатото и компетентно изложение на цитираните трудове и характеризира дисертанта като оформен специалист в областта и способен да намира, систематизира и анализира критично литературните данни. Прави впечатление уметелото цитиране предимно на оригинални статии, но когато е основателно и на вторични източници – монографии. Цитираните литературни източници са значителен брой (437 броя), те са прецизно записани съгласно утвърдения начин. Изключително добро впечатление прави фактът, че в списъка на цитираната литература има 11 статии, публикувани след 2015 г.

#### **Методика на изследването**

Избраните два подхода за:

- синтез на хирални дифенилфосфин-заместени сулфонамиди, на които да бъде изследвана каталитичната активност като хирални Р,О-лиганди в паладий-катализирано алилово заместване и в реакцията на *Suzuki-Miyaura*, както и

- за получаване на винил-заместено съединение с камфанов скелет като основен интермедиат за синтеза на диастереоизомерни оксирани с камфанов скелет, от които чрез аминолитично отваряне на епоксидния пръстен с подходящи вторични амини, се оказаха особено продуктивни за получаването на хирални съединения с приложение в асиметричния синтез, както и за създаване на библиотеки от нови хирални  $\beta$ -аминоалкохоли, които да бъдат изследвани за *in vitro* антитуберкулозна активност, т. е. за постигане на поставените цели чрез изпълнение на изведените основни задачи на дисертационния труд. Това се постига чрез използването на нови синтетични процедури, реактиви, разтворители и катализатори, разработването на нови техники за изолиране и пречистване, както и инструментални методи за характеризирание и структурно изясняване на органични съединения.

#### **Характеристика и оценка на дисертационния труд**

Дисертационният труд е структуриран в съответствие с утвърдените изисквания и е написан на 198 стр. като включва 79 схеми, 38 фигури и 8 таблици. Структуриран е в следните раздели: Въведение – 3 стр., Цели и задачи – 2 стр., Литературен обзор – 75 стр., Резултати и обсъждане – 39 стр., Изводи – 2 стр., Експериментална част – 36 стр., Списък на новосинтезираните съединения – 3 стр., Литература – 13 стр.

Дисертационният труд е построен ясно, логично и е онагледен с подходящи схеми, фигури и таблици 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.

Особено оригинално и допринасящо за по-добра нагледност е поставянето в края на дисертацията на списък с новосинтезираните вторични и третични сулфонамиди, *ortho*-фосфино-заместени третични сулфонамиди и хирални  $\beta$ -аминоалкохоли с камфанов скелет, заедно с точните им наименования, като по-този начин се допринася и за изтъкване достойнствата на работата.

Очевидно е, че Жанина Петкова е усвоила и успешно прилага в работата си съвременни методи за синтез и изследване на органични съединения, т. е. изпълнени са и образователните цели на докторантурата.

#### **Приноси и значимост на разработката за науката и практиката**

Дисертационният труд на Жанина Петкова има по-скоро фундаментален характер в областта на органичния синтез, макар и с практическа насоченост. Проведените изследвания имат научни и научно-приложни приноси с обогатяване на съществуващите познания в областта на органичния синтез – в направлението синтез на нови енантиомерно или диастереоизомерно чисти органични и органометални съединения, притежаващи център на хиралност, изследване управлението на енантиоселективни каталитични варианти на органичните реакции и изследване на тяхната биологична активност. По мое мнение, основните научни приноси и достойнства на дисертацията са следните:

- Разработен е ефикасен подход за синтезиране на серия от хирални фенилсулфонамиди с дифенилфосфинов заместител, въведен посредством реакция на *орто*-литиране, насочено с висока ефективност и селективност от сулфонамидната функционалност;
- Изучени са каталитичните свойства на синтезираните дифенилфосфин-заместени хирални фенилсулфонамиди като Р,О-лиганди в реакция на паладий-катализирано алилово заместване като след оптимизация на реакционните условия е постигната енантиселективност до 83% *ee*. Част от синтезираните съединения са използвани като Р,О-лиганди и в паладий-катализирана реакция на *Suzuki-Miyaura*, но при тестваните условия не са изолирани желаните продукти на свързване;
- Получена е серия от хирални  $\beta$ -аминоалкохоли с камфанов скелет чрез провеждане на аминолитично отваряне на оксирановия пръстен и въвеждане на различни фармакофорни заместители;
- Определена е *in vitro* антитуберкулозната и цитотоксичната активност на част от синтезираните съединения. Някои от съединенията проявяват отлична ефективност срещу мултирезистентния шам като едно от тях се откроява с ниска цитотоксичност;
- Демонстриран е компютърен модел за оценка на приноса на всеки структурен фрагмент към активността на камфан-заместените  $\beta$ -аминоалкохоли (QSAR). Изследваните съединения са обещаващи и водещи структури за получаване на продукти с оптимизирана биологична активност.

#### **Преценка на публикациите по дисертационния труд**

Научните резултати са публикувани в три статии, публикувани в *Eur. J. Med. Chem.* (Q1), *Monatsh. Chem. (Chemical Monthly)* (Q2) и *Tetrahedron Lett.* (Q2). В две от статиите Жанина Петкова е първи автор, а в третата – втори. Забелязани са 17 цитати и на трите статии като най-много (13) са цитатите на статията в *Eur. J. Med. Chem.* Резултатите от дисертацията са докладвани на 13 научни форуми, от които 7 са международни като 4 от тях са проведени в чужбина. В 10 от докладите дисертантът е първи автор, а в три – втори.

#### **Лично участие на докторанта**

Нямам никакво съмнение в същественния принос на дисертанта в изпълнението на поставените цели и задачи, така както, че получените резултати и изведените научни приноси са лична заслуга на докторант Жанина Петкова, разбира се, със съществената менторска помощ на научните си ръководители. За статията в *Monatsh. Chem.* коректно е приложен разделителен протокол с Мартин Равуцов.

#### **Автореферат**

Авторефератът на дисертацията точно и коректно отразява в резюмиран вид съдържанието на дисертацията и е написан в съответствие с утвърдените правила.

#### **Критични забележки**

Като цяло представеният ми за рецензиране дисертационен труд и съпътстващите материали удовлетворяват изискванията на нормативните документи. Могат да се отправят някои критични бележки:

- Много общо заглавие на дисертацията. В този вид то повече е подходящо за монография на тази тема;
- В „Резултати и обсъждане“, в някои случаи, доста подробно са описани експериментални подробности за реакциите. Това е напълно излишно – мястото им е само в „Експерименталната част“;

○ Същото се отнася и за автореферата – излишно е описанието на експерименталните процедури. Освен това, по мое мнение, не е необходимо в началото на всеки раздел да се прави кратък литературен обзор с цитиране на голям брой литературни източници - това вече е направено в самата дисертация. Очевидно това е основната причина за доста обширния реферат. Липсва списъкът със съкращенията;

○ В края на литературния обзор липсват обобщение и изводи, което по-добре би очертавало идеите на дисертационния труд, както и да мотивира по-добре поставените цели и задачите за тяхното достигане. Независимо от това, литературният обзор е достатъчно информативен и показва високата компетентност на докторанта в областта на темата на дисертационния труд.

Отправените критични забележки не променят цялостното отлично впечатление от проведените изследвания и тяхното представяне в дисертационния труд.

#### **Лични впечатления**

Макар да познавам бегло Жанина Петкова (най-вече от участието ни в конференции), нямам лични впечатления от нейните делови качества, но съдейки по дисертационния труд, без съмнение тя има много добра теоретична и експериментална подготовка, въз основа на които мога да констатирам, че те са били продуктивни при реализацията на изследователската ѝ работа, осъществена под ръководството на проф. дхн Владимир Димитров и гл. ас. д-р Малинка Стоянова †.

#### **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Дисертацията на Жанина Петкова представлява задълбочено и системно изследване в актуална област на органичния синтез и съдържа оригинални научни проучвания за синтез на хирални съединения с приложение в асиметричния синтез, както и за създаване на библиотеки от енантиомерно чисти  $\beta$ -аминоалкохоли с камфанов скелет за изследване на тяхната *in vitro* антитуберкулозна активност. Извършената работа е значителна по обем и разнообразна по характер, което дава основание да се предположи, че докторантът е натрупал достатъчно опит и способности за провеждане на самостоятелна научна работа в областта на органичния синтез. Дисертационният труд съдържа научни и научно-приложни резултати, които представляват оригинален принос в науката и отговарят на всички изисквания на ЗРАСРБ, ППЗРАСРБ и Правилника за придобиване на научни степени и заемане на академични длъжности в ИОХЦФ-БАН. Дисертационният труд показва, че докторантът Жанина Петкова притежава задълбочени теоретични знания и професионални умения по научна специалност Органична химия като демонстрира качества и умения за самостоятелно провеждане на научно изследване.

Всичко казано по-горе ме мотивира да дам без колебание *положителна оценка* за проведеното изследване, представено от рецензираните по-горе дисертационен труд, автореферат, постигнати резултати и приноси и *предлагам на почитаемото научно жури да присъди образователната и научна степен доктор* на **Жанина Стоянова Петкова** в област на висше образование: **4. Природни науки, математика и информатика**, професионално направление **4.2. Химически науки**, докторска програма **Органична химия**.

15. 11. 2020 г.  
София

Рецензент:  
(проф. дхн Валерий Христов)