

РЕЦЕНЗИЯ

от проф. дхн Стефан Емилов Бояджиев, Медицински Университет – Плевен
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: Йордан Иванов Стремски в Катедра „Органична химия“, Химически факултет, Пловдивски университет „Паисий Хилендарски“ (ПУ)

Тема: „Синтез на бензотиазолови производни чрез мултикомпонентни реакции от Манихов тип”

Научен ръководител: доц. д-р Стела Статкова-Абегхе; Химически факултет, ПУ

Със заповед № Р33-1815 от 27. 04. 2018 г. на Ректора на Пловдивския университет (ПУ) „Паисий Хилендарски“ съм определен за член на Научното жури за провеждане на процедура по защита на дисертационен труд на тема „Синтез на бензотиазолови производни чрез мултикомпонентни реакции от Манихов тип“ 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» в ПУ по научната специалност „Органична химия“. Автор на дисертационния труд е Йордан Иванов Стремски – докторант в редовна форма на обучение в Катедра „Органична химия“, Химически факултет (ХФ), Пловдивски университет „Паисий Хилендарски“ с научен ръководител доц. д-р Стела Статкова-Абегхе от ХФ–ПУ. На първото си неприсъствено заседание журито взе решение (протокол № 1 от 02. 05. 2018 г.) да изготвя рецензия по материалите включени в процедурата.

Йордан Стремски е представил пълен комплект материали и документи, съгласно изискванията на Закона за развитието на академичния състав в Република България (ЗРАСРБ), неговия правилник (ППЗРАСРБ), съответния правилник на ПУ и специфичните изисквания на Химическия факултет в ПУ. Материалите включват: заявление до Ректора на ПУ за разкриване на процедурата; автобиография в европейски формат; копие от диплома за завършено висше образование; заповеди за зачисляване и отчисляване от докторантура, заповед и протокол за успешно положен докторантски изпит; дисертационен труд; автореферат на дисертационния труд; списък и копие на публикациите, включени в дисертацията; декларация за оригиналност на резултатите и приносите в научната продукция и достоверност на приложените документи, справка за спазване на специфичните изисквания на ХФ–ПУ, протокол от заседание на Катедрения съвет за проведено на 20. 04. 2018 г. предварително обсъждане и насочване към защита на дисертационния труд и други документи. Авторът е приложил 4 научни статии с резултатите от работата си по дисертацията.

Кратки биографични данни Докторантът е придобил образователната и квалификационна степен «Магистър» през 2013 г. от Пловдивския университет „Паисий Хилендарски“, ХФ, със специалност „Органична химия“ и професионална квалификация „Химик–органик“. По време на обучението си за бакалавърска степен (Химик–компютърна химия) е получил също квалификация „Учител по химия“. Впоследствие е

квалифициран от ПУ като „Специалист по високоефективна течна хроматография и газова хроматография“, след участие в няколко курса с обща продължителност 285 часа. От 2013 г. до 2015 г. работи в ПУ като хоноруван асистент и химик в Катедра „Органична химия“. Й. Стремски е зачислен в редовна докторантура под ръководството на доц. д-р Стела Статкова-Абегхе през 2015 г., от която е отчислен през март 2018 г. с право на защита. Като част от обучението по време на докторантурата са отбелязани участия в разнообразни семинари, кратковременни курсове и лекции (общо 19 на брой), някои от които са представени от гостуващи по покана на ПУ чуждестранни учени. Тази последна група участия не бих причислил към „обучение“ на докторанта, а по-скоро към „личен интерес“ към науката химия. В този период от четири години, неговата професионална квалификация се задълбочава в областта на органичната химия и по-конкретно – на типичния органичен синтез. За това заключение свидетелства също работата на Й. Стремски по четири научни проекта финансирани от Фонд „Научни изследвания“ към Министерството на образованието и науката (по тема “Разработване и изпитване на нови синтетични методи за получаване на биологично активни природни съединения и техни аналози“) или Фонд „Научни изследвания“ към ПУ (по сходни теми с насока разработване на синтетични методи, нови материали и технологии), като всички проекти са по органична химия. Преподавателската работа на Й. Стремски също е в областта на органичната химия. Той е водил лабораторните занятия по органична химия за студенти в ПУ по различни специалности в бакалавърски и магистърски програми, като общата му заетост в периода 2015-2018 г. възлиза на 335 учебни часа. Докторантът владее английски език и работи със стандартни софтуерни пакети под операционна система Windows, както и със специализирани програми за управление на апарати и обработка на експериментални данни в химията. Запознат е с използването на популярни бази данни в химията. Член е на Съюза на учените в България и на Научно-техническия съюз.

Характеристика на дисертационния труд Дисертацията е написана на 138 стр. във възприетата у нас структура. Тя включва разделите: Съдържание – 2 стр., Използвани съкращения – 1 стр., Въведение – 1 стр., Литературен обзор – 37 стр., Резултати и обсъждане – 44 стр., Експериментална част – 26 стр., Обобщени резултати – 1 стр., Приноси – 1 стр., Списък на публикациите и участия в научни форуми – 3 стр. и Библиография – 20 стр. Дисертацията съдържа 65 схеми, 48 фигури и 16 таблици, които са номерирани поотделно в отделните глави. Цитирани са 237 литературни източника, като 169 от тях (> 70%) са публикувани през последните 10 години (след 2008 г.). Като основна глава липсва „Цел и задачи“. Те са формулирани в началото на „Резултати и обсъждане“, след кратък анализ на данни от по-ранни изследвания в същата група в ПУ. Счита за подходящо формулирането на целта и конкретните задачи да е изведено веднага след подробния и пълен литературен обзор и да се основава на неговата заключителна част II.4.2., в която се разглеждат реакции на бензотиазолови ацилиминиеви реагенти използвани и от докторанта. Нямам съмнение в достоверността на изложената в дисертацията информация, както по отношение нейното усвояване и описване от литературните източници, така и от проведените експерименти и от охарактеризирането на реакционните продукти. Доказателствата за идентичността на синтезираните съединения са получени със съвременни спектрални методи: инфрачервена

спектроскопия, ядрено-магнитен резонанс (ЯМР) в силно поле и мас-спектрометрия с висока разделителна способност.

Актуалност на тематиката и целесъобразност на поставените цели и задачи

Тематиката на дисертацията е в областта на модерния органичен синтез на нови хетероциклени съединения. Разработването на нови реагенти и тяхното прилагане за ефективен синтез на нови съединения, особено с потенциална биологична активност, или за получаване по нов начин на известни структури може да се тълкува винаги като актуално в органичния синтез. В този смисъл, ясно поставената цел „Приложение на N-ацилиминиеви реагенти от бензотиазол и ацилхлориди в мултикомпонентни реакции на α -амидоалкилиране от Манихов тип за синтез на 2-заместени бензотиазолови съединения с потенциална биологична активност“ е актуална. Формулираните пет конкретни задачи съответстват на целта да се разработят нови синтетични подходи за използване на споменатите реагенти.

Познаване на проблема Й. Стремски е подготвил обстоен литературен обзор, в който са резюмирани статии по няколко аспекта, необходими за реализация на работните хипотези в дисертацията. В обзора са разгледани последователно: (а) бензотиазол и негови 2-заместени производни с биологична активност, по които са посочени повече от 50 цитата, подчертавайки важността на този клас съединения; (б) антимикробни за растения съединения с индолово ядро, с по-специално внимание към 2-(1*H*-индол-3-ил)-тиазол (*Camalexin*); (в) основните методи за синтез на 2-арилбензотиазоли; (г) многокомпонентни реакции, в частност с използване на имини и иминиеви катиони, каквато е класическата реакция на Маних (професор по фармацевтична химия в Гьотинген и Берлин до 1943 г.); (д) приложение на N-ацилиминиеви реагенти за α -амидоалкилиране. Литературният обзор оставя у мен впечатлението, че докторантът е запознат в дълбочина с литературата по главните насоки в работата си. Той е изложил компетентно и систематично необходимата информация. Няма излишно цитиране на вторични източници, но в няколко цитата са пропуснати наименованията на списанията. В заключителната част на обзора би могло по-ясно да се подчертае естественото развитие и приемственост с настоящата дисертация на една традиционна тематика, обособена от проф. д-р Н. Моллов и проф. д-р А. Венков, в Катедрата по органична химия в ХФ-ПУ.

Методика на изследването Главен проблем в експериментите, още в начален стадий, е нестабилността на N-ацилиминиевия реагент и/или нуклеофилния субстрат. Разработената методика, тествана върху системата от бензотиазол, етил хлороформиат, индол и триетиламин (Et_3N), преодолява проблема и дава умерени до високи добиви след внимателно оптимизиране на времетраене и температура в двете последователни стъпки, разтворител и начин на смесване на компонентите. Подобна оптимизация на вариращите условия е била необходима и за останалите ароматни субстрати, които претърпяват електрофилно заместване от хетероциклени N-ацилиминиеви катиони. Така създадената методика е допринесла за постигане на конкретните задачи и целта в дисертационния труд. Част от изолираните по споменатата методика продукти са превърнати в ароматни аналози чрез окисление, съпътствано от снемане на ацилна или алкоксикарбонилна група, посредством което е постигната и друга задача на докторанта.

Приноси и значимост на разработката за науката и практиката Дисертационният труд на Й. Стремски съдържа фундаментални изследвания по органичен синтез. Някои от тях могат да намерят практическо приложение тъй като редица фармацевтични производства използват функционализиране на използваните в работата на докторанта субстрати или продукти. В подкрепа на възможно приложение е цитирана високата цена на *Camalexin*, който е бил синтезиран от докторанта с голям добив от само две стъпки.

От по-ранни изследвания в ХФ-ПУ и от други групи е добре известно, че адуктите от киселинни хлориди или алкил хлороформиати и имини (ациклени и циклени) са активни електрофилни реагенти за създаване на въглерод-въглеродна (в частност към хетероарил) връзка имаща в съседство ациламино група. Те са били използвани преди и от други изследователи за вътрешномолекулно или междумолекулно α -амидоалкилиране на ароматни съединения, СН кисели карбонилни съединения, аминокенони и др. Не са били достатъчно обстойно проучени (само два цитата от 2000 и 2002 г.) възможностите за генериране и реактивоспособността на N-ацилиминиеви адукти от бензотиазол и киселинни хлориди. Именно към тази комбинация, в многокомпонентен вариант, е насочено първоначално вниманието на докторанта и неговия ръководител. Тиазолът и бензотиазолът се считат в литературата за еквивалент на формил или ацилов анион, но в извършената работа от Й. Стремски е генериран и реагирал синтетичният еквивалент на формил катион. Докторантът е намерил най-подходящите реакционни условия (разтворител, температура, време и порядък на смесване) за С-3 заместване в индол от N-ацилиминиевия катион, образуван *in situ* от бензотиазол, алкил хлороформиати или ацилхлориди в присъствието на Et_3N . Крайните продукти от вариации в N-ацилния заместител са изолирани с умерен до висок добив (25-92 %), като примерът с 25 % добив е от стерично запречващ и електронодонорен заместител, който намалява реакционната способност. Изолираният страничен продукт, три(индол-3-ил)метан, доказва нестабилността на първоначалния продукт в отсъствие на Et_3N . Снемането на ЯМР спектри за характеризиране на продуктите също е изисквало оптимизация чрез промяна на разтворителя от CDCl_3 в DMSO, но причината за отсъстващите ^{13}C -ЯМР сигнали в CDCl_3 би могла да е значително по-дълги релаксационни времена (T_1) в този разтворител в сравнение с DMSO, вследствие обратната пропорционалност T_1 – вискозитет.

Докторантът е оптимизирал реакционните условия за получаване на N-ацилиминиеви реагенти от тиазол и алкил хлороформиати. Тези реагенти успешно са формирали С-С връзка към индоловия С-3 с 83-96 % добив. Качеството на ЯМР спектрите от продуктите на тази реакция е подобро при повишена температура, вероятно от ускоряване на конформационни превръщания. В следващата многокомпонентна система Й. Стремски е използвал имидазол / алкил хлороформиати или ацилхлориди и индол в присъствието на Et_3N . α -(Диамидо)алкилирането на С-3 в индола е дало висок добив (92-97 %) от продукти когато N-заместителят в реактанта е различна алкоксикарбонилна група и умерен добив (67-81 %) когато е ацилна група. Фактите, заедно с публикувани други резултати от същата група (2001 г.), могат да се тълкуват с двойно стабилизиране на реагента от имидазол. Едва в описанието на тази система се споменава, че „почистващият“ от HCl в средата Et_3N е бил прибавен заедно, в смес с нуклеофилния

субстрат (индол), което води до повишаване на добива. Възниква въпросът дали такъв подход би оказал положително въздействие и върху предходно описаните комбинации. (Изрази, подобни на „...за поддържане на слабо кисела среда е използван триетиламин“, напр. на стр. 9 в автореферата и стр. 55 и 59 в дисертацията пораждат двусмислие.)

α -Амидоалкилирането на С-2 в пирол с N-ацилиминиеви катиони произлизащи от бензотиазол е описано в следващата част на дисертацията. Добивите са умерени, с изключение на добива (93 %) от по-реакционноспособния катион с N-(трихлороетил)оксикарбонилна група. В тази серия е изолиран и дизаместен в пиrola на С-2 и С-5 продукт, което сочи по-високата реактантност на пиrola. Оставам с впечатлението, че описанието на експериментите в по-горе разгледаната глава от дисертацията следва по-скоро хронологичен ред, отколкото по ред на усложняване структурата на N-ацилиминиевия реагент и на ароматния нуклеофилен компонент.

Във втора насока на работата си, докторантът е изследвал възможността за реакции между N-(етоксикарбонил)бензотиазолов катион и негов низш хомолог с кетоните 3-ацетилиндол и бензилиденацетон като СН киселинни компоненти. Взаимодействията са успешни с добиви 50-80 % от очакваните заместени продукти на α -въглеродния атом до карбонилната група. Значителни усилия са били необходими да се уточнят реакционното време и температура, които са осигурили по-високите и задоволителни добиви. Същите N-ацилимино реагенти са реагирали с циклените кетони индан-1-он и негов 5,6-метилендиокси аналог (при повишена температура и кратко време), както и с цикления β -дикетон димедон (25°C и по-продължителна реакция) с добиви 60-86 %. В случаите на заместване в димедон не е изненадваща характеристиката на единствени продукти поради тяхната силно преобладаваща енолна форма. Интересното в случаите на α -заместване в 1-инданоните е теоретичното получаване на два диастереомера, но само единият от тях е бил изолиран, въпреки индикацията (вероятно от тънкослойна хроматография), че в суровата смес са наблюдавани и двата. Липсват ЯМР данни от непречистена смес, които да потвърдят или отхвърлят това твърдение. Относителната конфигурация на съединенията от серия **20** не е представлявала интерес за докторанта.

В заключителната част на работата си Й. Стремски е успял да модифицира 3-алкоксикарбонил-2-(индол-3-ил)-2,3-дихидротиазолите и 3-алкоксикарбонил (или 3-ацил)-2-(индол-3-ил)-2,3-дихидробензотиазолите чрез ароматизация на тиазолиновия или бензотиазолиновия пръстен, съпроводена с отпадане на N-заместителя. Тя е постигната с окислителите 3,4,5,6-тетрахлоро-1,2-бензохинон (*ortho*-хлоранил) и 2,3-дихлоро-5,6-дициано-1,4-бензохинон (DDQ), като първият се е оказал по-ефективен. Това окисление е довело до природния *Camalexin* с 88 % добив от две синтетични стъпки. Вместо окисление и деацилиране, 1,3-ди(алкоксикарбонил)-2-(индол-3-ил)-2,3-дихидроимидазолите, претърпяват реакция на Дилс-Алдер – циклоприсъединяване по 4,5-връзката в имидазолина когато са третирани с излишък *ortho*-хлоранил. Окислителна ароматизация на тези съединения (до аза аналог на *Camalexin*) е реализирана в по-меки условия с еквивалентно количество *ortho*-хлоранил. Друг аналог на природния продукт е получен от същото по тип окисление / деацилиране на 2-(пирол-2-ил) заместените бензотиа-

золини. Опитите за селективно снемане на N-защитната 2,2,2-трихлороетил-оксикарбонилна група (Трос) чрез редукция с цинк не са били успешни. По време на реакцията протича хидролиза на тиазолиновия или имидазолиновия пръстен, която дава в два случая индол-3-карбалдехид. Това превръщане разкрива потенциала на разработените от Й. Стремски реакции на α -амидоалкилиране да бъдат приложени за формилиране и на по-сложно построени ароматни съединения. Представява интерес възможността за снемане на Трос групата в безводни условия – цинк / ледена оцетна киселина и ниска температура.

Част от 2-заместените бензотиазолини, синтезирани от Й. Стремски, са били тествани за антибактериална активност.

В експерименталната част са описани кратко и ясно проведените синтези, както и характерните спектрални данни и тези от определяне с висока точност на молекулната маса. Докторантът е синтезирал и характеризирал 25 неописани в литературата органични съединения и още 13 публикувани по-рано. В обобщение – експерименталният материал е на приемливо високо ниво с приложение на разнообразни лабораторни техники и физични методи за анализ. Някои от наименованията на синтезираните съединения в „Експериментална част“ не следват номенклатурните правила на IUPAC.

Схемите, фигурите и таблиците в дисертацията спомагат за прегледното представяне на синтезите, за сравнение на добивите и на ЯМР спектрите (виж също „Критични забележки и препоръки“).

Преценявам основните научни приноси в дисертационния труд както следва:

- Използване на междумолекулното α -амидоалкилиране в многокомпонентен вариант между бензотиазол (или тиазол и имидазол), алкил хлороформиати или ацилхлориди и азотсъдържащи хетероцикли (индол и пирол), в присъствието на Et_3N ;
- Приложение на същата реакция върху СН киселини – метилкетони и β -дикарбонилно съединение;
- Формилиране на индол чрез въвеждане на катионен синтон, чийто синтетичен еквивалент е тиазол и имидазол;
- Разработване на високодобивен, двустадиен синтез на природния продукт *Samalexin* прилагайки α -амидоалкилиране, последвано от ароматизация чрез окисление.

Преценка на публикациите по дисертационния труд Резултатите от изследванията в представената ми за рецензия дисертация са публикувани в четири статии в научни списания, две от които с импакт фактор (*Bulgarian Chemical Communication* и *Journal of Heterocyclic Chemistry*). Част от резултатите са представени чрез постерни съобщения в седем научни форума, два от които са конференции с международно участие. Изнесени са и три устни съобщения по тематиката на дисертацията.

Нямам съмнение в личния принос на Й. Стремски за изпълнение на описаните синтези. Получените резултати и изводи от тях са негово дело, доведено до край с методичната помощ на ръководителя му, доц. д-р Ст. Статкова-Абегхе.

Автореферат В автореферата на дисертацията са описани пълно и правдиво постигнатите резултати. Авторефератът е написан в съответствие с общоприетия у нас стандарт.

Критични забележки и препоръки Нямам съществени забележки по идеите и изпълнението им в дисертационния труд на Й. Стремски – синтезирани са нови съединения със сигурно доказана структура; развит е методът на α -амидометилиране и са изследвани за биологична активност някои нови представителни в дисертацията съединения.

Ще отбележа няколко по-значителни за мен слабости:

✓ В текста на дисертацията, и особено – в автореферата, са включени много фигури, които възпроизвеждат стандартни ЯМР спектри. Естествено, част от тях са необходима илюстрация и потвърждават изводите от мисловния процес водещ до доказване структурата на новите съединения. Считам, че повторения на спектрите на подобни съединения не са необходими в главата „Резултати и обсъждане“. Те могат да се покажат в „Експериментална част“, след съответните характеристични данни и да се цитират със съответен номер в частта по дискусия на резултатите. Авторефератът изобилства с експериментални подробности като реакционни условия (температура, разтворител, времетраене) и хроматографски фази.

✓ Въпреки че отнасянето на сигналите в ^1H -ЯМР спектрите на съединенията от серии **15**, **18**, и още по-очевидно в **20**, е правилно, погрешно е описанието „дублет от дублети“, „dd“, за сигналите от CH_2 групата в тези съединения. В разтеглените, вложени фигури, са видни осем линии, а не четири, както се очаква за спектр dd от първи порядък. Спектърът, в тази си част, е от втори порядък и трябва да се опише със спинова система **ABX**. Директно от спектрите може да се извлекат само константата за геминално спин-спиново взаимодействие, $^2J_{\text{AB}}$, и химичното отместване на X. Останалите параметри трябва да се изчислят от симулация с достъпна програма.

✓ Изразът „диастереотопните протони на стереогенния център (бензиловата CH_2 група)“ на стр. 73 в дисертацията и на стр. 28 в автореферата за съединенията от серия **20** е неправилен. Една метиленова група не е стереогенен център. Такъв център е точка в молекулата (не непременно атом), около която, след взаимна размяна на две групи се получава стереоизомер, съгласно дефиниция на IUPAC (<https://goldbook.iupac.org/html/S/S05980.html>), но в конкретния случай размяната на двата водородни атома в CH_2 или на двете други групи не води до различен диастереоизомер.

✓ Забелязвам прекомерно честата употреба на предлога „при“, който се е превърнал в една паразитна дума. Само в автореферата където текстът без схеми и фигури е по-малко от 20 страници са намерени 139 употребени „при“, дори по три пъти в едно изречение на стр. 32! Често тази употреба е граматично грешна, напр. „при предхождани изследвания“, „Биологическия факултет при Пловдивски университет“, „при успешна ароматизация“, „при ацетилна и бензоилна група“, „при съединение“, „при използване“ и т.н. Предлогът „при“ може в преобладаващите случаи да бъде заменен с друг (с друга дума) или цялото изречение да бъде построено по различен начин. Не мисля, че

българският писмен език на един специалист-химик трябва да се отличава значително от писмения език на един филолог.

Заключение: **Преценката ми** за дисертационния труд на Й. Стремски „Синтез на бензотиазолови производни чрез мултикомпонентни реакции от Манихов тип“ **е положителна.** Дисертацията съдържа научни резултати, които представляват оригинален принос в науката и отговарят на всички изисквания на ЗРАСРБ, ППЗРАСРБ, съответния Правилник на ПУ и специфичните изисквания на Химическия факултет в ПУ.

Убеден съм в стойността на извършената експериментална работа и нейното значение за синтетичната органична химия и ще гласувам с «**ДА**» за присъждане на образователната и научна степен «Доктор» на Йордан Иванов Стремски в област на висше образование 4. Природни науки, математика и информатика; професионално направление 4.2. Химически науки; специалност „Органична химия“.

12. 06. 2018 г.
Плевен

Рецензент:
(проф. дхн Стефан Е. Бояджиев)