

## СТАНОВИЩЕ

от доц. д-р Жан Стефанов Петров, катедра „Органична химия“, ПУ „Паисий Хилендарски“

относно 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; научна специалност: Органична химия;

Автор: Йордан Иванов Стремски

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

Научен ръководител: доц. д-р Стела Статкова-Абегхе

Представеният от Й. Стремски комплект материали на електронен носител са в съответствие със ЗРАСРБ и правилника за развитие на академичния състав на ПУ „Паисий Хилендарски“ и свързаните с него специфични изисквания на Химическия факултет.

Със заповед на Ректора на ПУ „Паисий Хилендарски“ № Р33-534/09.02.2015 г. Йордан Иванов Стремски е зачислен като докторант – редовна форма на обучение по научната специалност „Органична химия“ в катедра „Органична химия“ при ПУ „Паисий Хилендарски“, считано от 01.03.2015г.

Докторант Йордан Стремски е отчислен с право на защита със заповед на Ректора на ПУ „Паисий Хилендарски“ № Р33-866/23.02.2018г., считано от 01.03.2018г.

Основна цел на дисертационния труд е да се развият алтернативни препаративни подходи за синтез на съединения – продукти на реакцията на междумолекулно  $\alpha$ -амидоалкилиране. Като подходящи реагенти са използвани циклични имини, които при взаимодействие с ацилхлориди водят до получаване на ацилиминиеви соли. Съответният ацилиминиев йон като добър нуклеофил взаимодейства с С-нуклеофил, при което се формира С-С връзка. Като С-нуклеофили са използвани хетероароматни нуклеофили или метиленактивни съединения.

За постигане целите на изследването са проведени взаимодействия на  $\alpha$ -амидоалкилиране от Манихов тип в условията на мултикомпонентна реакция между

бензотиазол, ацилхлориди в това число алкилхлорформиати, трихлороетилхлороформат и киселинни хлориди с индол в присъствие на триетиламин. Проследена е зависимостта на реакционната способност на ацилиминиевия реагент от ацилната компонента, както и зависимостта на добивите на целевите продукти от стабилността на съответния N-ацилбензотиазолиев йон. Оптимизирани са реакционните условия.

Успешно е използван тиазол като източник на *in situ* получени ацилиминиеви йони в мултикомпонентна реакция на  $\alpha$ -амидоалкилиране на индол. Наблюдава се подобна зависимост на реакционната способност на ацилиминиевите реагенти от структурата на ацилната компонента, която е в съгласие с добивите на получените продукти.

Разработеният синтетичен подход за  $\alpha$ -амидоалкилиране на индол при източник на цикличен имин бензотиазол и тиазол в условията на мултикомпонентна реакция е приложен и при имидазол. За определяне границите на приложение на реакцията като ацилиращи реагенти са използвани алкилхлорформиати и киселинни хлориди. Получени са 1,3-диацилирани производни на 2-(3-индолил)-4-имидазолини с много добри добиви. По високата реакционна способност на N-ацилиминиевите реагенти получени при ацилиране на имидазол с киселинни хлориди е съпроводена с бързо разпадане на целевия продукт. Чрез оптимизиране на реакционните условия – понижаване на температурата до 0 °C и въвеждането в реакционната смес на индола заедно с втория еквивалент триетиламин водят до повишаване на добивите съответно двукратно и с 10%.

Амидоалкилирани пириди са получени при мултикомпонентна реакция на бензотиазол с ацилхлориди и пиридин в присъствие на триетиламин. Алкилирането се осъществява региоселективно на втора позиция в пиридиновия пръстен. Най-висока реакционна способност проявяват N-ацилиминиевите реагенти получени при взаимодействие на ацетил- и бензоил хлорид с бензотиазол. Независимо от ниската реакционна температура – 0 °C, ниските добиви на целевите продукти се дължат на техни последващи реакции. В един от случаите е изолиран 2,5-диалкилиран пиридин.

Чрез мултикомпонентна реакция на метиленактивно съединение – 3-ацетилиндол с бензотиазол и етил- и метилхлороформат са синтезирани два аналога на *Salvadoricine* – индолов алкалоид. При тази трикомпонентна реакция проведена в ацетонитрил, реакционно време – една седмица и стайна температура продуктите изкрystalлизират в матерната луга с добиви съответно 80% и 65%.

Известни са хетероциклени съединения съдържащи бензилиденацетонов заместител проявяващи антипролиферативна активност. Това е предпоставка за проучване на приложимостта на мултикомпонентни реакции на  $\alpha$ -амидоалкилиране на бензилиденацетон до получаване на бензотиазолиев производни с потенциална антитуморна активност. Като ацилиращи реагенти са използвани етил- и метилхлороформиат. При дълго реакционно време – 80 часа и температура 25 °C в разтворител дихлороетан, целевите продукти се получават с добиви съответно 50 и 55%.

Мултикомпонентни реакции на  $\alpha$ -амидоалкилиране са проведени при циклични кетони. Осъществено е взаимодействие между бензотиазол, алкилформиати и инданони. Алкилирането се осъществява на  $\alpha$ -място спрямо карбонилната група с добиви 60-86%.

Като цикличен кетон е използван и димедон. Ацилиращи реагенти спрямо бензотиазола са метил- и етилхлороформиат. Реакцията протича за 24 часа при стайна температура с добиви около 65%. Алкилирането се извършва на  $\alpha$ -място спрямо карбонилната група.

В секция Микробиология към катедра "Биохимия и Микробиология" на ПУ "Паисий Хилендарски" е направен скрининг за антимикробна активност на пет от синтезираните  $\alpha$ -амидоалкилирани циклични кетони. Три от изследваните бензотиазолови съединения проявяват антибактериална активност.

Чрез реакции на окислителна ароматизация на синтезираните N-ацилни или N-алкоксикарбонилни 2-(3-индолил)бензотиазолини и 2-(3-индолил)-4-тиазолини с окислителите o-Chloranil и DDQ (2,3-дихлоро-5,6-дицианобензохинон) се сменя ацилната или алкоксикарбонилната група и се получават съответно бензокамалексин и фитоалексина Camalexin.

При реакция на 2-(3-индолил)-4-имидазолин, имащ два етоксикарбонилни заместителя в имидазоловия пръстен с два еквивалента o-Chloroanil при кипене на реакционната смес (85 °C) не се получава целевият продукт – аза-камалексин а продукт на присъединяване по Дилс-Алдер. При по-меки реакционни условия – стайна температура, един еквивалент окислител - o-Chloroanil и четири часа реакционно време се получава синтетичния аналог на Camalexin - аза-камалексин.

2-(2-пиролил)бензотиазол, ацилиран по N-атом на тиазоловия пръстен при реакция с два еквивалента o-Chloroanil претърпява окислителна ароматизация.

При опит да се снемат Трос групата от предшественика на Samalexin, получен при  $\alpha$ -амидоалкилиране на индол с тиазол е установено, че в използваната редукционна среда не протича реакция до дихидропроизводно на Samalexin. Получава се продукт, който е идентифициран като 3-формилиндол. Предполага се, че реакцията преминава през дихидрокамалексин, но след това протича взаимодействие водещо до получения формилиран продукт. Предложен е предполагаем механизъм на реакцията. Предполага се, че методът може да бъде алтернатива при получаване на арилови и хетероарилови алдехиди.

Получените от докторанта резултати, включени в дисертационния труд са публикувани в четири научни издания, две от които са списания с импакт фактор, а именно:

*Journal of Heterocyclic Chemistry*, **2018**, IF<sub>(2017)</sub> = 0.893;

*Bulgarian Chemical Communications*, Special Issue G, 49, 32-36, **2017**, IF<sub>(2017)</sub> = 0.238;

*Scientific Works of the Union of Scientists in Bulgaria - Plovdiv*, Series C. - Technics and technologies, XIV, 196-199, **2017**;

*Сборник с доклади от националната научна конференция - „Образование и наука - за лично и обществено развитие“*; Книжка II; Природни науки - Математика, информатика и технически науки; Биология, химия и медицина, 109-119, **2017**.

Резултатите от проведените изследвания са представени чрез постерни участия на два научни форума в страната, с доклади на 4 в страната и с пет постера на форума с международно участие.

За периода на своето обучение докт. Стремски е изпълнил в пълен обем образователната част от своя индивидуалния план. Положил е успешно изпит по специалността с оценка Мн. добър 5.00.

Съгласно изложеното по-горе давам положителна оценка на представения дисертационен труд и предлагам на почитаемото научно жури да присъди на Йордан Иванов Стремски образователната и научна степен „доктор“.

26.06.2018 г.

Пловдив

Член на научното жури:

(доц. д-р Жан Петров)