

РЕЦЕНЗИЯ

От д-р Валерий Христов Христов, професор по органична химия

Шуменски университет „Епископ Константин Преславски“

Със заповед № Р33-1815 / 27. 04. 2018 год. на Ректора на Пловдивския университет „Паисий Хилендарски“ (ПУ) съм определен за член на научно жури, а на първото заседание на научното жури (Протокол № 1 / 03. 05. 2018 год.) - за рецензент на дисертационен труд на тема *“Синтез на бензотиазолови производни чрез мултикомпонентни реакции от Манихов тип”* 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 на дисертационния труд е *Йордан Иванов Стремски* – редовен докторант в Катедрата по органична химия на Химическия факултет на ПУ (ХФ-ПУ) с научен ръководител *доц. д-р Стела Статкова-Абегхе*. Представеният от Йордан Стремски комплект материали на електронен носител е съобразно изискванията на ЗРАСРБ, ППЗРАСРБ и Чл.36 (1) от Правилника за развитие на академичния състав на ПУ.

Кратки биографични данни за докторанта

Йордан Стремски е завършил средното си образование в Математическа гимназия “Константин Величков” в град Пазарджик през 2008 год. От 2008 до 2012 год. следва в ХФ-ПУ и завършва бакалавърска програма “Компютърна химия”. През 2013 год. завършва с отличие магистърската програма по Органична химия в същия факултет на същия университет. От 2015 до 2018 год. е редовен докторант по Органична химия в Катедрата по Органична химия на ХФ-ПУ. В периода от 2013 год. до момента е химик в същата Катедра. От 23. 02. 2018 год. е отчислен от редовна докторантура с право на защита.

Характеристика на дисертационния труд

Дисертационният труд е структуриран в съответствие с утвърдените изисквания и традиции и е написан на 138 стр., включващ 48 фигури, 16 таблици и 65 схеми. Дисертацията съдържа следните раздели: 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 публикации и участия във форуми – 3 стр., Библиография – 20 стр. Цитирани са 237 литературни източника, като 220 от тях (~93%) са публикувани след 2000 год., от тях 157 (~66%) – след 2010 год., а 21 статии (~9%) са публикувани през 2017 и 2018 год. Това ясно показва, че направеният литературен обзор по темата на дисертацията е съвременен и изключително актуален.

Актуалност на тематиката и целесъобразност на поставените цели и задачи

Представеният за рецензия дисертационен труд включва изследователски материал на актуална тема в областта на химията на хетероциклените съединения с потенциална биологична активност. Обясним е интересът на фармацевти и медицински химици към бензотиазол и неговите производни по отношение на дизайна и синтеза на фармакологично важни структури. Проведени са и се провеждат редица научни изследвания, насочени към разработването на нови методи за синтез на структурно разнообразни аналози, притежаващи биологична активност. Интерес представлява възможността за синтез на нови бензотиазолови съединения чрез мултикомпонентна реакция на междумолекулно α -амидоалкилиране на различни хетероцикленни съединения с използване на *N*-ацилиминиеви реагенти, получени от бензотиазол и ацилхлориди. Литературните данни показват, че производните на бензотиазола притежават изключително разнообразна биологична активност като антивирусна, противовъзпалителна, антиоксидантна, антимикробна, антитуморна, антималарийна, противотуберкулозна, анти-ХИВ, антидиабетна, антиконвулсантна, анхибиторна, терапевтична активност против болестите на Алцхаймер, Паркинсон и Хънтингтън и др.

От споменатото по-горе става ясно, че целите и задачите на дисертацията на Стремски са безспорно в съвременна, актуална и перспективна област на органичния синтез и медицинската химия. Много удачно и нагледно, след направения задълбочен литературен обзор, е очертана идеята на дисертационния труд, свързана с разширяване обсега на реакцията на междумолекулно амидоалкилиране за получаването на нови бензотиазолови съединения и съвсем естествено е мотивирана и изведена целта на настоящата дисертация, за постигането на която ясно и конкретно са формулирани основните задачи по приложение на *N*-ацилиминиеви реагенти, получени от бензотиазол и ацилхлориди, в мултикомпонентни реакции на α -амидоалкилиране от Манихов тип за синтеза на 2-заместени производни на бензотиазол с потенциална биологична активност. Изключително добро впечатление прави включването на финалната задача на дисертацията, а именно изследването на възможността за получаване на бис-хетероцикленни съединения аналози на фитоалексина *Camalexin* посредством реакция на окислителна ароматизация.

Познаване на проблема

В съответствие с поставените цел и задачи на дисертационния труд, литературният обзор е построен върху бензотиазол и неговите производни и най-вече разглежда 2-заместените бензотиазолови съединения, притежаващи разнообразна биологична активност, както и някои фитоалексини, съдържащи в структурата си индолов фрагмент, като естествени нискомолекулни антимикробни съединения, синтезиращи се и натрупващи се в растенията при определени условия. Особено внимание е отделено на един от най-изследваните индолови фитоалексини *Camalexin* и на неговия синтетичен аналог с биологична активност бензокамалексин. Значително

място в литературния обзор е определено на основните четири методи за получаване на 2-арил бензотиазоли – чрез реакции на кондензация, директно арилиране, окислителна кондензация и чрез използване в реакциите на елементна сяра.

Поради значителния интерес на химиците-органици към мултикомпонентните реакции, в отделен раздел са представени същността, класификацията и значителните предимства, както и приложение на тези реакции за получаване на заместени пиролови, имидазолови, пиридинови и пиримидинови производни. Подчертано е, че определен интерес има към участието на имини, играещи ролята на нуклеофили, електрофили, азадиени или диенофили, в мултикомпонентни реакции, включително и такива от Манихов тип. Разделът удачно завършва с най-новите съобщения, описаните в литературата, на мултикомпонентни синтези, базирани на кондензационни реакции от Манихов тип за получаването на бензотиазолови производни.

Литературният обзор логично завършва с разглеждане на подхода за функционализиране на имини чрез трансформирането им в *N*-ацилиминиеви реагенти, участващи в реакции на α -амидоалкилиране с нуклеофили, като алтернатива на реакцията на Маних за образуване на C-C или C-хетероатом връзка. Последно са описани сравнително малкото на брой известни в литературата съобщения за реакции на α -амидоалкилиране с електрофилни *N*-ацилиминиеви реагенти, получени от бензотиазол и тиазол.

Литературният обзор е достатъчно информативен и показва високата компетентност на докторанта в областта на темата на дисертационния труд. Обзорът оставя добро впечатление със стегнатото и компетентно изложение на цитираните трудове и характеризира дисертанта като оформен органик-химик в областта и способен да намира, систематизира и анализира критично литературните данни. Прави впечатление уелото цитиране почти само на оригинални статии и изключително рядко (преброих не повече от 9 броя!!!) на вторични литературни източници (монографии и др.).

Методика на изследването

а) Избраният подход за приложение на мултикомпонентната реакция на α -амидоалкилиране на хетероциклени съединения (индол и пирол) с използването на ацилиминиеви реагенти, получени от бензотиазол и ацилхлориди, б) синтетичният подход чрез реакцията на α -амидоалкилиране между бензотиазол, алкилхлороформиати и метиленактивни съединения в условията на мултикомпонентна реакция, както и в) предложеният оригинален двуетапен метод за синтез на биологично активни аналози на фитоалексина *Camalexin* чрез реакция на амидоалкилиране, последвана от окислителна ароматизация с използването на хинони, се оказаха особено продуктивни за получаването на нови хетероциклени съединения – производни на бензотиазол с потенциална биологична активност, демонстрирана чрез установената антибактериална активност срещу четири щама микроорганизми, т. е. за постигане на

поставената цел чрез изпълнение на изведените пет основни синтетични задачи на дисертационния труд.

Приноси и значимост на разработката за науката и практиката

Научната тематика на дисертационния труд е традиционна за Катедрата по органична химия на ХФ-ПУ и е свързана с имената на проф. дхн Никола Моллов, проф. дхн Атанас Венков, проф. д-р Илиян Иванов и доц. д-р Стела Статкова-Абегхе като последната е научен ръководител и на настоящата дисертационната работа. Научните постижения на кандидата най-общо са приноси в обогатяване, разширяване и задълбочаване на знанията предимно в областта на синтеза на хетероциклени съединения и могат да се характеризират като разработване и оптимизиране на синтетични подходи за конструиране на бензотиазоловия пръстен и за синтез на различни производни на бензотиазол, притежаващи биологична активност и потенциал за приложение като такива. По мое мнение, дисертационният труд на Стремски има по-скоро фундаментален характер в областта на органичния синтез, макар и с практическа насоченост. По мое мнение, основните изводи от проведените експерименти, описани в дисертацията като обобщени резултати, са следните:

- С използването на ацилиминиеви реагенти, получени от бензотиазол (или тиазол) и ацилхлориди, удачно е използвана мултикомпонентна реакция на α -амидоалкилиране на някои хетероциклени съединения (индол и пирол) за получаване на нови 2-заместени бензотиазоли или тиазолинини;
- Намерено е, че в кисела среда 2-индолил бензотиазоловите производни са нестабилни и търпят промяна до образуване на трииндолилметан. Предложен е вероятен механизъм, включващ отваряне на тиазолиновия пръстен до получаването на електрофилен интермедиат, встъпващ в последваща реакция с индол до получаването на трииндолилметан;
- Направен е успешен опит за установяване на границите за приложение на мултикомпонентната реакция на α -амидоалкилиране на индол с използването на *N*-ацилиминиеви реагенти, получени от имидазол с цел изследване на зависимостта на реакцията от вида на иминната компонента. Като резултат е предложен нов алтернативен подход за получаване на 2-(3-индолил)-имидазолини чрез мултикомпонентен синтез;
- В молекулите на продуктите е установено наличие на ротамерни равновесия, водещи до коалесцентни сигнали в ^1H ЯМР-спектрите, по всяка вероятност дължащи се на ротамерни превръщания по новообразуваната $\text{C}^2\text{--C}^3$ или по amidната N--C връзки в продуктите;
- Успешно е приложена мултикомпонентна реакция на α -амидоалкилиране между бензотиазол, алкилхлороформиати и метиленактивни съединения като 3-ацетилиндол, бензилиденацетон, инданон, 3,4-метиленоксинданон и димедон за синтез на 2-заместени бензотиазоли с потенциална биологична активност;

- Установени са условията за окислителна ароматизация на част от новосинтезираните съединения с използването на хиноните *o*-хлоранил и 2,3-дихлоро-5,6-дициано-бензохинон за синтез на фитоалексина *Camalexin* и негови синтетични аналози;

- Три от новосинтезираните бензотиазолови производни са показали антибактериална активност при концентрация 100µg срещу три щамове грам-положителни бактерии и един щам грам-отрицателни бактерии като са определени минималните инхибиращи концентрации;

- В процеса на търсене на възможности за получаване на водород-заместени производни на *Camalexin* и бензокамалексин от синтезираните, чрез ацилиминиеви реагенти, получени от тиазол и имидазол, Трос-съдържащи производни, е установено получаването на индол-3-карбалдехид. Предложен е вероятен механизъм на използването на *N*-алкоксикарбонил-тиазолиновата част като маскиран формилен еквивалент, включващ междинно получаване на дихидрокамалексин, който при последваща хидролиза търпи отваряне на тиазолиновия пръстен до 3-формилиндол.

Могат да се обобщат следните основни научни приноси и достойнства на дисертацията:

- ✓ Успешно е разширен обхватът на реакцията на междумолекулно α -амидоалкилиране с прилагане на мултикомпонентен подход;

- ✓ Предложен е нов двуетапен метод за синтез на биологично активни аналози на фитоалексина *Camalexin* чрез реакция на амидоалкилиране, последвана от окислителна ароматизация. Показано е практическото приложение на този метод при синтеза на грамиви количества *Camalexin*;

- ✓ За първи път е демонстрирано въвеждане на „скрита“ формилна група чрез ацилиминиеви реагенти, получени от тиазол и имидазол.

Оценка на дисертационния труд

Дисертацията е написана последователно и ясно 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 проведено експеримент, от коректно описаните процедури за синтез и от подробното спектрално охарактеризиране на съединенията. Вижда се, че Стремски е усвоил и успешно прилага в работата си съвременни методи за синтез и спектрално изследване на органични съединения, т. е. изпълнени са и образователните цели на докторантурата. Особено удачно и допринасящо за по-добра нагледност е поставянето в края на дисертацията на отделен списък с по-важните изводи (в дисертацията обобщени резултати) от проведените изследвания и отделна самооценка на дисертацията чрез изведените научни приноси, като по-този начин се допринася за изтъкване достойнствата на работата.

Проведените изследвания имат научни и научно-приложни приноси с обогатяване на съществуващите познания в областта на органичния синтез – в направлението синтез на нови

хетероциклени съединения - бензотиазолови производни, с потенциална биологична активност чрез приложение на *N*-ацилиминиеви реагенти, получени от бензотиазол и ацилхлориди, в мултикомпонентни реакции на α -амидоалкилиране от Манихов тип.

Преценка на публикациите по дисертационния труд

Научните резултати от дисертационния труд на Стремски са публикувани в две статии в списания с импакт-фактор *J. Heterocycl. Chem.* и *Bulg. Chem. Commun.* и в две статии от участие в конференции и публикувани в пълен размер в съответните сборници с доклади. И в четирите статии докторантът е първи автор. Резултатите от дисертационната работа са докладвани с 8 постерни и 4 устни доклади на 11 научни форуми, два, от които са на международни научни конференции на младите учени в Пловдив, а 4 участия са на научни конференции за студенти и докторанти в СУ и ПУ. В 11 от докладите Стремски е първи автор и само в един е на второ място.

Лично участие на докторанта

Нямам никакво съмнение в същественния принос на дисертанта в изпълнението на поставените цел и задачи, така както, че получените резултати и изведените изводи и научни приноси са лична заслуга на докторант Йордан Стремски, разбира се, със съществената менторска помощ на научния си ръководител.

Автореферат

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

Критични забележки

Нямам съществени забележки към дисертационния труд, автореферата и другите материали, представени от Йордан Стремски. Напротив, бих искал да изкажа своята удовлетвореност от пълнотата, подредеността и прецизността на представените ми за рецензиране материали, които не само напълно удовлетворяват изискванията на нормативните документи, но и облекчават работата на рецензентите и членовете на научното жури и са илюстрация на цялостното отлично впечатление от творческото представяне на кандидата.

Независимо от постигнатите повече от много добри резултати, към работата могат да се отправят някои забележки и критични бележки:

- В „Резултати и обсъждане“, а също и в автореферата, подробно, даже в някои случаи, прекалено подробно, са описани експериментални данни за синтезите. Това е напълно излишно – мястото им е само в „Експерименталната част“. Вероятно това е и причината за обширния автореферат (44 стр.), който повече подхожда на „синтетична“ дисертация за доктор на науките – излишно е описанието на експериментални процедури;

- Участието на докторанта с постери и устни доклади в 11 научни форуми е впечатляващо. Добре би било да се приложат копия или поне резюмета на докладите в съответните научни

форуми, за да може да се прецени оригиналността и съответно дали е налице повторемост на докладваните научни резултати;

- По отношение на изведените изводи (в дисертацията обобщени резултати) от проведените изследвания, се забелязва прекалено обобщаване на изводите, което води до компрометиране на конкретиката и пропускане на някои съществени такива;

- Предложените механизми, на този етап на изследванията, са логични, но, по мое мнение, би трябвало да се подхожда много внимателно към тях като при тяхното описание се използват по-често думи като „вероятно, предполагаме и т. н.“, а за някои етапи да се предлага алтернативност на съответните превръщания;

- Добре би било, при спектралното охарактеризиране на съединенията, всеки сигнал и абсорбционна ивица при описание на ^1H и ^{13}C ЯМР- и ИЧ-спектрите да бъде отнесен към съответния протон, въглероден атом или функционална група (фрагмент) на съединенията.

Могат да се направят и някои забележки, най-вече по отношение на химическия език и стил – на някои места в дисертационния труд не е достатъчно ясен и точен. На някои места се забелязват граматически грешки, свързани с правилното поставяне на пълен член и запетая в изречението. Забелязаните неизбежни неточности не променят цялостното отлично впечатление от проведените изследвания и тяхното представяне в дисертационния труд.

Лични впечатления

Нямам лични впечатления от делови качества на Йордан Стремски, но съдейки по дисертационния труд, без съмнение той има много добра теоретична и експериментална подготовка, въз основа на които мога да констатирам, че те са били продуктивни при реализацията на изследователската му работа, осъществена под ръководството на доц. д-р Стела Статкова-Абегхе.

Препоръки за бъдещо използване на дисертационните приноси и резултати

От гледна точка на това, че докторант Стремски очевидно е усвоил и успешно прилага в работата си най-съвременните методи за синтез и изследване на хетероциклени органични съединения, а също и поради големия потенциал на тези съединения в органичния синтез и медицинската химия, бих препоръчал да продължат изследванията в тази област най-вече по:

- ❖ поведението на 2-заместените бензотиазолови производни в кисела среда, свързано с отваряне на тиазолиновия пръстен и следващата реакция с индол (дали само с него?) до получаването на трииндолилметан;

- ❖ реакциите на редуktivно снемане на Трос-групата и използване на *N*-алкоксикарбонил-тиазолиновата част като маскиран формилен еквивалент като удобен метод за синтез на хетероарилови алдехиди.

В обобщение на казаното до тук, може да се заключи, че докторантът успешно се е справил с трудоемката синтетична работа на голям брой сложни съединения. В рамките на

дисертационния труд е извършена огромна по обем и качество експериментална работа, която разкрива значителен потенциал за бъдещо развитие на тази изключително интересна и перспективна тематика в посока на практическото приложение на синтезираните групи хетероциклени съединения в редица реакции в органичния синтез и в медицинската химия.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Дисертацията на Йордан Стремски представлява задълбочено и системно изследване в актуална област на органичния синтез и съдържа оригинални научни проучвания за синтеза на хетероциклени съединения, производни на бензотиазол с потенциална биологична активност, чрез приложение на *N*-ацилиминиеви реагенти, получени от бензотиазол и ацилхлориди, в мултикомпонентни реакции на α -амидоалкилиране от Манихов тип. 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 научна работа в областта на органичния синтез.

Дисертационният труд съдържа научни резултати, които представляват оригинален принос в науката и отговарят на всички изисквания на ЗРАСРБ, ППЗРАСРБ и Правилника за развитие на академичния състав на ПУ. Дисертационният труд показва, че докторантът Йордан Стремски притежава задълбочени теоретични знания и професионални умения по научната 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 на 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 Йордан Иванов Стремски в област на висше образование 4. Природни науки, математика и информатика, професионално направление 4.2 Химически науки, научна специалност Органична химия.

25. 06. 2018 г.

София

Рецензент:

(проф. дхн Валерий Христов)