

РЕЦЕНЗИЯ

от проф. д-р Милен Георгиев Богданов

Факултет по химия и фармация, Софийски университет „Св. Климент Охридски”

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: Павел Руменов Янев

Тема: „Синтез на функционализирани β -кетоамиди и изследване на приложението им като прекурсори за хетероциклени съединения”

Научен ръководител: доц. д-р Пламен Ангелов, ПУ „П. Хилендарски”.

1. Общо описание на представените материали

Със заповед № Р33-6490 от 14.12.2018 г. на Ректора на Пловдивския университет „Павел Хилендарски” (ПУ) съм определен за член на научното жури за осигуряване на процедура за защита на дисертационен труд на тема „Синтез на функционализирани β -кетоамиди и изследване на приложението им като прекурсори за хетероциклени 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 Павел Руменов Янев – докторант в редовна форма на обучение към катедра „Органична химия” с научен ръководител доц. д-р Пламен Ангелов от същата катедра на Химически факултет, ПУ.

Представеният от докторанта комплект материали на хартиен носител е в съответствие с Чл.36 (1) от Правилника за развитие на академичния състав на ПУ и включва следните документи:

- молба до Ректора на ПУ за разкриване на процедурата за защита на дисертационен труд;
- автобиография в европейски формат;
- нотариално заверено копие от диплома за висше образование ОКС „магистър”;
- заповед за записване в докторантура;
- заповед за провеждане на изпит от индивидуалния план и съответен протокол за издържан изпит по специалността с успех Мн. добър (5.00);

- заповед за смяна на заглавието на дисертационния труд;
- протоколи от катедрени съвети, свързани с докладване на готовност за откриване на процедурата и с предварително обсъждане на дисертационния труд;
- дисертационен труд;
- автореферат;
- списък на научните публикации по темата на дисертацията;
- копия на научните публикации;
- декларация за оригиналност и достоверност на приложените документи;
- справка за спазване на специфичните изисквания на съответния факултет;
- сертификат удостоверяващ участие в практически курс за определяне на антиоксидантна активност

Докторантът е приложил 2 бр. научни публикации, с включена допълнителна информация (*Supporting Information*), и списък с 5 участия в научни конференции.

Документите са оформени прилежно и подредени съгласно изискванията. Не се налага редукция на съответните бройки поради припокриване на съдържанието. Сред документите не открих доказателствен материал удостоверяващ участие в научните конференции.

2. Кратки биографични данни за докторанта

Докторант Павел Руменов Янев е роден на 03.08.1990 г. Завършва висше образование в Химическия факултет (ХФ), ПУ, в ОКС “Бакалавър” по специалност “Медицинска химия” през 2013 г., а през следващата – 2014 г. – и в ОКС “Магистър” по същата специалност. През март 2015 г., след успешно положен конкурсен изпит, е зачислен като редовен докторант с 3 годишен срок на обучение в докторска програма „Органична химия” към катедра “Органична химия” на Химически факултет, ПУ. За периода януари 2014 г. – май 2015 г. работи като младши експерт към РЗИ, гр. Кърджали, а от февруари 2018 г. до сега като асистент в катедра „Химична технология” в ХФ, ПУ. В представените документи липсва информация относно специализации в чужбина, спечелени стипендии и награди.

3. Актуалност на тематиката и целесъобразност на поставените цели и задачи

1,3-Дикарбонилните съединения, вкл. β -дикетоните и β -кетоестерите, намират широка употреба при синтеза на нови съединения с разнообразно приложение. За разлика от тях, β -кетоамидите са изследвани в значително по-малка степен, въпреки че те притежават допълнителни функционални групи в страничната си верига и по този начин осигуряват по-голямо разнообразие при синтеза на нови структури, в частност хетероциклени съединения. Също така, наличието на защитени аминокиселини като фрагменти в структурата на

съответните β -кетоамиди позволява аминокиселинните остатъци да са представени като заместители или да бъдат включени като фрагменти в структурата на целевите хетероцикленни съединения, с което да се повиши техния потенциал като биологично активни агенти.

Избраната от докторанта и неговия ръководител тема приемам за актуална, тъй като намирането на нови подходи за синтез на разнообразно и нетипично заместени хетероцикленни съединения е въпрос, който не спира да вълнува световната научна общност. Също така, от броя на цитираните в дисертацията статии свързани със синтеза на β -кетоамиди (25% публикувани през последните 10 години) може да се направи заключението, че тези съединения са обект на изследване от не малък интерес.

Целта на дисертацията е формулирана ясно и точно – разширяване обсега на приложение на по-рано разработен метод за синтез на β -кетоамиди, чрез включването на аминокиселинни остатъци в структурата им. За постигане на така поставената цел са формулирани и конкретни задачи включващи синтез на полупродукти, изследване на домино-фрагментиране и съпътстващите го конкурентни процеси, получаване на циклични β -кетоамиди, както и синтез на хетероцикленни съединения от групата на хинолина, пиролидина и пиперидина.

4. Познаване на проблема

Докторантът демонстрира добро познаване на тематиката по дисертационния труд. Литературният обзор разглежда методите за синтез на ацикленни и циклични β -кетоамиди и обхваща 107 литературни източника, голяма част от които публикувани през последните 10 години. Разгледаните методи са директно свързани с темата на дисертацията и очертават ясно мястото на изведените от докторанта приноси произлезли в резултат от собствените изследвания. Прави добро впечатление стегнатото и компетентно изложение на цитираните трудове и извеждането на предимствата и недостатъците на съответните синтетични методи, което характеризира докторант Янев като оформен специалист в областта, способен да намира, систематизира и анализира критично литературни данни.

5. Методика на изследването

Дисертационният труд попада изцяло в областта на органичния синтез. За получаването на полупродуктите и целевите функционализирани β -кетоамиди са използвани класически реакции за защита и снемане на защитна група от amino група, получаване на енамино функционална група, ацилиране. Като защитни групи са използвани *трет*-бутилоксикарбонилна в комбинация с трихлороетилоксикарбонилна, бензилоксикарбонилна, етоксикарбонилна и фталоилна, което осигурява селективно снемане на първата и следваща трансформация. За

синтеза на хетероциклени съединения са използвани реакция на Кнор (за получаване на хинолин-2-они) и снемане на защитна група с последващо вътрешномолекулно формиране на енамино функционална група (за получаване на пиперидинови и пиролидинови производни). В много от случаите реакциите протичат количествено, което не налага допълнително пречистване на продуктите. Когато е необходимо, те са пречистени посредством колонна хроматография и/или прекристализация. Синтезираните съединения са охарактеризирани надлежно с помощта на физични методи като ИЧ-спектроскопия, ^1H - и ^{13}C -ЯМР, HRMS. За установяване на енантиомерното отношение при хиралните продукти е използвана ВЕТХ с хирална неподвижна фаза.

Считам, че избраната методика на изследване кореспондира отлично с поставените цели и задачи и позволява получените резултати да се приемат за достоверни.

6. Характеристика и оценка на дисертационния труд

Представеният ми за рецензиране дисертационен труд е написан на 107 страници и е в пълно съответствие с общоприетите изисквания. Съставен е от: увод с включена цел на изследването (2 стр.); литературен обзор (38 стр.); резултати и обсъждане (31 стр.); експериментална част (29 стр.); обобщение и изводи (1 стр.); списък с публикации и участия в конференции (1 стр.) и библиография с цитирани 122 литературни източника (5 стр.). Резултатите са онагледени с 96 схеми, 12 фигури и 10 таблици.

В началото на частта „Резултати и обсъждане” са дефинирани научните задачи по дисертацията, които служат и като съдържание на следващото изложение. Извършените дейности по синтеза на полупродукти и целеви съединения са коментирани компетентно, с използването на правилен химически език. Независимо от факта, че за реакциите се прилагат добре познати методи, докторантът провежда опити за намиране на по-подходящи условия, осигуряващи високи добиви, което включва вариране на реакционни условия и реагенти, характеризирани на странични продукти, оценка на влиянието на заместителите върху реакционната способност и др. Добро впечатление прави дискусията на неуспешни опити и търсенето на решения за преодоляване на проблема, а също и използването на неочаквани резултати за формулиране на допълнителни насоки в дисертацията. Синтезираните съединения са охарактеризирани надлежно с помощта на подходящи физични методи. Някои спектри са приложени като Фигури, което улеснява разбирането и повишава степента на доверие към получените резултати. Всичко това, дава основание да се постави висока оценка на постиженията на докторанта.

7. Приноси и значимост на разработката за науката и практиката

Следвайки логиката на поставените цел и задачи са синтезирани и охарактеризирани полупродукти и значителен брой нови съединения – работа изисваща търпение, отдаденост, прецизност, значително време и усилия. В резултат от проведените изследвания докторант Янев формулира 6 приноса, които могат да бъдат резюмирани по следния начин:

1. Изследвани са възможностите за ацилиране на β -енаминоамиди с *N*-защитени аминокиселини и са намерени условия за преимуществено протичане на α -*C*-ацилиране с много добри добиви и със запазване на конфигурацията на съответните аминокиселини.
2. Чрез превръщане на новосинтезираните α -*C*-ацилирани β -енаминоамиди са синтезирани серии от ациклени β -кетоамиди с включен фрагмент на γ - или ω -аминокиселини, както и на анаминопроизводни на циклични β -кетоамиди от тетрамов и хомотетрамов тип.
3. В детайли е изследвана реакцията за получаване на β -кетоамиди чрез домино-фрагментация на α -*C*-ацилирани β -енаминоамиди. Установено е, че ходът ѝ зависи от условията на провеждане, което позволява селективно получаване на целевите β -кетоамиди или циклични съединения от пиролинонов тип. Наблюдавана е рацемизация на аминокиселинния остатък при синтеза на γ -амино β -кетоамидите и е установено влиянието на определени заместители върхо този процес.
4. Разработен е оригинален метод за синтез на енамини на 3-ацилтетрамови и 3-ацилхомотетрамови киселини.
5. Демонстрирано е приложението на β -кетоамидите за синтез на хетероциклени съединения от хинолинов, пиперидинов и пиролидинов тип.
6. Синтезирани и охарактеризирани са 101 нови съединения.

От казаното до тук мога да направя заключението, че приносите на докторанта попадат изцяло в областта на органичната химия. Те са както с фундаментално-теоретичен характер, така и с научно-приложна стойност.

8. Преценка на публикациите по дисертационния труд

Представени са две научни съобщения по дисертационния труд, публикувани в специализирани международни списания – *Tetrahedron Letters* (2017, IF²⁰¹⁷: 2.125) и *Beilstein Journal of Organic Chemistry* (2018, IF²⁰¹⁷: 2.330). Приемането на статии в тези широко разпознаваеми и признати сред световната синтетична общност реномирани списания допълва общото ми впечатление за високо качество и достоверност на материала по настоящата дисертация. Ав-

торският колектив на статиите е от трима [*Tetrahedron Lett.* (2017)] и двама [*Beilstein J. Org. Chem.* (2018)] съавтори и включва докторанта, научния ръководител и (по мое мнение) дипломант или крѝжочник работещ в същата изследователска група. Към момента на рецензиране не са открити цитати от други автори, което приемем за нормално, поради краткия срок от публикуване на научните трудове.

9. Лично участие на докторанта

Нямам никакво съмнение относно личното участие на докторанта при изработването на експеримента и написването на дисертационния труд. Среещал съм Павел Янев в рамките на научни форуми, където сме дискутирали проблеми от различно естество. Компетентността и заряда демонстрирани от него в тези частни разговори го показват като млад учен със собствена визия, способен да формулира и отстоява научни хипотези. В допълнение, въпреки допуснатите неточности и технически грешки в отделните раздели – пропуски, характерни за все още не толкова опитен учен – огромното количество извършена синтетична работа – синтезирани, изолирани и охарактеризирани 101 нови съединения – и наличието на малък авторски колектив в приложените научни публикации също са индикативни за неговата лична заслуга.

10. Автореферат

Авторефератът е написан ясно и стегнато, отразява последователността на изследванията описани в дисертационния труд и води логично до формулиране на основните постижения на докторанта. Използван е коректен химически език, а дискутираните превръщания и получените резултати са надлежно онагледени със съответните схеми, фигури и таблици. Като критична бележка към Автореферата може да се отбележи липсата на списък с цитирана литература – задължителен реквизит към всеки самостоятелен научен труд.

11. Критични забележки и препорѝки

Имам единствена съществена бележка, а именно че от така поставената цел на изследването и следващата дискусия не става съвсем ясно каква е ползата от включването на аминокиселинни фрагменти в целевите β -кетоамиди и какъв е критерият за избор на конкретните аминокиселини. Отсъствието на подходяща обосновка обезценява до известна степен извършената огромна по обем и с доказано качество работа от докторанта.

Останалите коментари са предимно по оформянето и представянето на дисертационния труд, като например: рандомизирана употреба на минало и сегашно време (Литературен обзор); недефинирани заместители (Схема 11); несъответствие между номер на съединения в текста и съответната схема (стр. 10, съед. 61 и 62 в текста/ 37 и 36 в Схема 15); нецитиране на

схеми в текста (Схеми 15, 16); отбелязване на заместители с долен, а не с горен индекс (Схема 25); несъответствие между описание и съдържание на схема (Схема 26); пропуснати атоми в структури (Схема 37); изписване на имена на автори на кирилица и латиница (напр. Лейси-Дикман и Seebach); обозначаване на градуси с „⁰” и „^o”; и др.

Независимо от забелязаните неточности, общото ми впечатление за дисертационния труд е положително.

12. Лични впечатления

Вж. т.9.

13. Препоръки за бъдещо използване на дисертационните приноси и резултати

13.1 Да се насочи вниманието към синтеза на производни на пирилоиноните **15** – отбелязани като нежелани странични продукти в дисертацията – и да се изследват техните свойства. Литературна справка показва, че няма налични данни за синтез на подобно заместени пирилоинонови структури в световната литература.

13.2. Да се изследва възможността за междумолекулно трансформиране на синтезираните β -кетоамиди до съединения определящи следващи домино-превръщания. С това ще се разшири обсега на приложение на β -кетоамидите и би могло да доведе до разработването на неописани досега реакции за синтез на хетероциклени съединения с комплексна структура.

13.3. Интерес би представлявало и изследването на биологичната активност на новите съединения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Дисертационният труд *съдържа научни, научно-приложни и 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 ПУ „Паисий Хилендарски“. Представените материали и дисертационни резултати **напълно** съответстват на специфичните изисквания на Химическия факултет, приети във връзка с Правилника на ПУ за приложение на ЗРАСРБ.

Дисертационният труд показва, че докторант Павел Руменов Янев **притежава** задълбочени теоретични знания и професионални умения по научна специалност Органична химия, като **демонстрира** качества и умения за самостоятелно провеждане на научно изследване.

Поради гореизложеното, убедено давам своята **положителна оценка** за проведеното изследване, представено от рецензираните по-горе дисертационен труд, автореферат, пос-

тигнати резултати и приноси, и *предлагам на почитаемото научно жури да присъди образователната и научна степен ‘доктор’* на Павел Руменов Янев в област на висше образование: 4. Природни науки, математика и информатика, Професионално направление 4.2 Химически науки, докторска програма Органична химия.

22 януари 2019 г.

Рецензент:

(проф. д-р Милен Георгиев Богданов)