

## РЕЦЕНЗИЯ

по конкурс за заемане на академична длъжност “Доцент” в професионално направление „Химически науки“, шифър 4.2, научна специалност „Органична химия” за нуждите на лаборатория „Органичен синтез и стереохимия“ обявен в Държавен вестник, брой 10/05.02.2016 год. с единствен кандидат д-р Ирена Любомирова Филипова, главен асистент в Институт по Органична Химия с Център по Фитохимия при БАН

**Рецензент:** Доцент д-р Лилия Витева

### Кратки биографични данни на кандидатката

Д-р Ирена Филипова е завършила Химическия факултет на СУ „Климент Охридски” през 1985 г. като Магистър по специалността „Органична и Аналитична Химия“ с отличен успех. През 1986 г. работи за кратко в СКБХ „Верила“ като технолог. В периода 1986-1988 г. заема длъжността научен сътрудник III степен в Научен Институт по Кръвопреливане и Хематология към Медицинска Академия. През 1988 г. след конкурс постъпва в ИОХЦФ като научен сътрудник III степен. През 1999 г. защитава успешно дисертация на тема **„Получаване, абсолютна конфигурация и приложение в органичния синтез на епоксидни алкохоли и аминодиоли“** за получаване на образователната и научна степен „Доктор“. През 2000 г. е избрана за научен сътрудник II степен, от 2005–2011 г. е научен сътрудник I степен, а от 2011 г. до момента е главен асистент.

В периода 2000–2002 г. д-р Филипова е реализирала дългосрочна командировка в Института по Органична химия към Университета в Цюрих, Швейцария, където е специализирала фин органичен и пептиден синтез.

Научните приноси на д-р Ирена Филипова са публикувани в **26** научни статии, от които **21** в реномирани международни и **2** в български списания с импакт фактор. Останалите 3 публикации са в списания без импакт фактор. Статиите с импакт фактор са основно в международни научни списания с авторитет в областта на органичния синтез, асиметричния синтез и катализ, както и дизайн и синтез на вещества с очаквана биологична активност като *Tetrahedron: Asymetry*, *Eur. J. Med. Chem. Bioorg. Med. Chem. Lett.*, *J. Organomet. Chem.* и др. Три (**3**) от публикациите с импакт фактор обобщават резултати, включени в дисертационния труд на д-р Филипова. В **10** от представените трудове кандидатката е първи автор, а в **1** е автор за кореспонденция. Кандидатката е

представила списък за участие в **14** международни и **4** национални научни конференции с постерни съобщения и два устни доклада.

Съгласно приложената справка **21** от представените в конкурса публикации са цитирани общо **266** пъти, като **33** цитата са на трудовете включени в дисертацията на кандидатката. Общият импакт фактор на научните публикации е **50.811**, което е добро постижение.

В периода 1995-2015 г д-р Филипова е участвала в **24** научно-изследователски проекта. **Пет** от тях са финансирани от Фонд „Научни Изследвания“, а **18** са свързани с поръчкови синтези и изследвания, включващи разнообразни синтетични трансформации. Важно е да се отбележи, че този тип проекти носят значителни финансови приходи за ИОХ-ЦФ. В **12** от тях д-р Филипова е била съръководител.

Един от проектите е финансиран по линия на 7-ма Ранкова програма на ЕС.

Д-р Филипова е била ръководител на двама дипломанти.

### **Научни приноси на кандидатката**

Представената в конкурса научна продукция на д-р Филипова е в областта на синтетичната органична и органометална химия. Съгласно авторската справка научните приноси от изследователската ѝ работа могат да бъдат обобщени в следните основни тематични направления:

- Стереоселективен синтез на хирални лиганди за асиметричен катализ;
- Дизайн и синтез на съединения притежаващи биологична активност;
- Синтез на органични съединения с целеви свойства и приложения.

**Тематично направление „Стереоселективен синтез на хирални лиганди за асиметричен катализ“ (публ. 3, 4, 5, 6, 11, 13, 14, 15, 17, 21 и 23).**

Асиметричният синтез играе ключова роля в съвременната органична химия. Тъй като фината настройка на всеки стереоселективен процес е във висока степен резултат на емпиричен подход, получаването на нови серии хирални лиганди е **актуално както от научна, така и от индустриална гледна точка**. Важно е да се отбележи, че основната част на синтезираните в рамките на тематичното направление лиганди са базирани на евтини и достъпни хирални природни източници.

Три от публикациите са включени в дисертационния труд на д-р Филипова и се отнасят до **получаване на аминокдиоли и приложението им като хирални лиганди в**

**моделна реакция на енантиселективно присъединяване на Et<sub>2</sub>Zn към бензалдехид (публ. 3, 4 и 5).**

Важно постижение в това изследване е намирането на експериментални условия за стереоселективно епоксидиране на алилови и хомоалилови алкохоли, производни на природните терпенови кетони (1*R*)-(+)-камфор и (1*R*)-(-)-фенхон и следващо регио- и диастереоселективно аминолитично отваряне на пръстена до аминодиоли. Диастереоселективността на епоксидиране е обяснена с предпочетена *Si*- или *Re*- атака на двойната връзка в алиловия фрагмент като резултат на стерично пречене в подходящо подобрите субстрати. Диастереоизомерно чистите аминодиоли са показали от умерена до 80 % енантиселективност в моделната реакция за получаване на 1-фенил-1-пропанол.

Прави отлично впечатление еднозначното установяване на структурата и стереохимията на новите съединения посредством прилагане на комбинация на най-съвременни ЯМР техники, теоретични пресмятания и рентгено-структурен анализ. Същото е валидно и за всички продукти, описани в представените публикации.

За да бъде изучено **влиянето на лигандната структура върху посоката и размера на асиметричната индукция** е синтезирана серия хирални β-, γ- и δ-аминоалкохоли посредством нуклеофилно присъединяване на различно *N*-функционализирани органолитиеви реагенти към (1*R*)-(+)-камфор, модифициран в 3-та позиция с обемистия дихидроинденов заместител (**публ. 14**). Наблюдаваната 100% *ендо*-диастереоселективност е обяснена с влияние на стерични фактори. Лигандите са показали умерена енантиселективност (до 58% *ee*) в моделната реакция на присъединяване на Et<sub>2</sub>Zn към бензалдехид.

Публикации **11, 13, 15, 17, 21 и 23** представляват системно изследване върху синтез на ***P,O*-хелатиращи бидендатни хирални фосфин-карбоксамиди и аминок-фосфини и изучаването на активността им в Pd-катализирани реакции на асиметрично алилово алкилиране (AAA).**

Ключова стъпка и безспорен успех на изследването е оптимизиране на условията за въвеждане на планарна хиралност във фероценкарбоксамиди посредством високо диастереоселективно (> 99%) амид-насочено *орто*-литиране при използването на (1*R*)-(+)-камфор и (1*S*)-(-)-β-пинен като носители на хирална информация. Постигнатата диастереоселективност на литиране предполага получаването на единствен изомер в реакции с различни електрофили. Разработената методика работи успешно и в случаите *орто-орто*'-дилитиране. Наблюдавана енантиселективност в тестовата AAA реакция достига до 82% *ee* (**публ. 11, 13**).

В хода на изследване е получена важна информация за ролята и влиянието на планарната хиралност на субстрата, фината настройка на координиращите amidна и фосфинова групи както и на типа на лиганда (замяна на *P,O*-лигандите със съответни *P,N*-аналози) върху посоката и размера на асиметричната индукция в реакцията на AAA (публ.15, 17 и 21). Изследвано е и влиянието на хиралния спомагателен реагент като за първи път природният алкалоид (-)-цитизин е използван като носител на хиралност. Направен е важния извод, че определяща роля за наблюдаваната до 92% енантоселективност играе наличието на камфанов скелет.

**Тематично направление „Дизайн и синтез на съединения, притежаващи биологична активност“ (публ. 16, 19, 20, 22, 25, 26).**

Разработките в тази група изследвания са съвместни с Института по Микробиология „Стефан Ангелов“-БАН и Фармацевтичния Факултет на МУ-София. Те са проведени на високо научно ниво в съответствие със съвременните подходи за откриване на биологично активни вещества като докинг-анализ на библиотеки от съединения, синтез и *in vitro* изследване за биологична активност на излъчените „хит“ структури, изучаване връзката „структура-активност“ и създаване на модели QSAR (Quantitative Structure–Activity Relationship), които описват качествените и количествени параметри на тази връзка и служат като база за следваща “hit-lead” оптимизация и др.(публ. 16, 19, 20, 22, 25, 26).

Работено е върху получаване на два типа съединения: 1). съединения с антимикробиална (антитуберкулозна) активност и 2). съединения с антихолестеразна активност за лечение на болестта на Алцхаймер.

В търсенето на вещества с антимикробиална активност е получена серия  $\beta$ -амидоалкохоли и амидодиоли с камфанов скелет. Съединенията са тествани за *in vitro* активност спрямо референтния шам *M. tuberculosis* H37Rv и е намерено, че някои представители от серията са до 25 пъти по-активни от референтния етамбутол. Следващи структурни оптимизации, съчетани с биологичен скрининг, са излъчили като водещ кандидат за разработване на антитуберкулозни препарати амида на борниламидин и фуран-2-карбоксилова киселина. Съединението има висока активност съчетана с ниска токсичност при микромолярни инхибиращи концентрации (публ. № 26).

Много добра анти-туберкулозна активност са показали някои амиди на теофилин-7-оцетна киселина (7-ТАА) с аминокиселини. Създаден е модел, предсказващ анти-туберкулозната активност на този клас съединения. След прилагането му към виртуална

библиотека структурни аналози са излъчените и синтезирани „хит“ молекули. Резултатите показват, че съединенията са стабилни, нетоксични и имат антитуберкулозна активност до 60 пъти по-висока от тази на референта етамбутол.

Успешна е и разработката за получаване на продукти с **антихолинестеразна активност, базирани на галантамин**. Последният е утвърден терапевтичен препарат за лечение на болестта на Алцхаймер, като механизмът на действието му се свързва с инхибиране на ензима ацетилхолинестераза. Първоначалният скрининг на „хит-структури“ е направен с докинг-анализ на виртуална библиотека галантаминови производни с индолов остатък в страничната верига. Подбрани представители с най-висок предсказан афинитет на свързване са синтезирани и подложени на биологичен скрининг. Намерените активности са между 11 и 95 пъти по-високи от тази на галантамина. Резултатът е сериозно постижение и отправна точка за следваща оптимизация в търсене на водещи структури с галантаминов скелет.

**Тематично направление „Синтез на органични съединения с целеви свойства и приложения“ (публ. 1, 7, 8, 10, 12).**

Публикациите по това тематично направление се отнасят до получаване на нови съединения с целеви свойства и приложение в материалознанието.

В сътрудничество с Колумбийския Университет в Ню Йорк са получени амидо-стероиди с порфиринов остатък, които са използвани успешно като моделни съединения в спектроскопията на кръговия дихроизъм (CD) за определяне на абсолютни конфигурации на природни съединения с отдалечени стереогенни центрове (публ. 1, 2).

Съвместно с „Лаборатория по теоретична химия и флуоресцентна спектроскопия“ на ИОХЦФ са синтезирани серия 2-заместени-4-(3H)-хиназолинони и са изучени електронните им спектри с оглед потенциално приложение като нови материали с класически и нелинейни оптични свойства, както и като вещества с антибактериална активност (публ. 7, 9).

Осъществен е дизайн и синтез на амиди на 16-меркаптохексадеканова киселина, които са изследвани с помощта на инфрачервена и видима спектроскопска елипсометрия за склонността им да образуват спонтанно подредени моно слоеве върху Au(111). Доказано е, че формирането на моно слоевете протича в предпочетената *транс* конформация на въглеродородната верига при наличие на здрави водородни връзки (публ. № 10, 12). Разработката е в приоритетните за науката области материалознание и нанотехнологии.

## Лични впечатления

Познавам д-р Филипова от години и имам лични впечатления за нея като колега и учен. Д-р Филипова е изграден специалист в областта на органичната и органометална химия и стереохимия, притежаващ едновременно отлични практически умения и теоретична подготовка. Тя ползва умело съвременни инструментални методи като ЯМР спектроскопия, мас-спектрометрия, ГХ/МС и др. за анализ и решаване на сложни структурни и стереохимични въпроси. Работата ѝ в интердисциплинарни колективи е разширила допълнително областта на нейните компетенции.

## Заклучение

Оценявам високо научните изследвания, включени в представените за рецензия публикации. Те са оригинални, проведени са на високо научно ниво и са по темата на конкурса. Анализът на цялостната научно-изследователската дейност на кандидатката показва, че тя е изграден и перспективен изследовател, способен да решава важни въпроси от фундаментален и приложен характер. Признание за качеството и актуалността на научните резултати е публикуването им в реномирани списания и забелязания голям брой цитати. Д-р Филипова има участие във впечатляващ брой проекти с практическа насоченост, като в голяма част от тях е съръководител.

Като имам в предвид качеството и обема на научната продукция, обобщените наукометрични показатели и личните качества на д-р Филипова считам, че кандидатката **отговаря напълно и дори надвишава** както националните критерии, така и специфичните изисквания на правилника на ИОХЦФ-БАН за заемане на академична длъжност „доцент“.

Във връзка с казаното по-горе, убедено препоръчам на уважаемите членове на Научното жури да гласуват за присъждане на гл. ас. д-р Ирена Филипова академичната длъжност **„доцент“** в професионално направление „Химически науки“, шифър 4.2, научна специалност „Органична химия“ за нуждите на лаборатория „Органичен синтез и стереохимия“ към Института по Органична Химия с Център по Фитохимия при БАН.

18.05.2016 г.

Рецензент:

София

/доц. д-р Лилия Витева/