

РЕЦЕНЗИЯ

На дисертационен труд за присъждане на образователна и научна степен „Доктор” в професионално направление “Химически науки”, шифър 4.2, по научната специалност „Органична химия”.

Тема на дисертационния труд:

„Синтез на многофункционални органични съединения с потенциална биологична активност и приложение в асиметричния синтез”

Автор на дисертационния труд:

Асистент Яна Иванова Николова, докторант в лаб. „ОСС” по професионално направление „Химически науки”, шифър 4.2; научна специалност „Органична химия”, Институт по Органична химия с Център по фитохимия – БАН.

Научни ръководители:

Проф. дн Владимир Димитров и доц. д-р Георги Добриков, от ИОХЦФ-БАН.

Рецензент:

Доцент д-р Елена Рангелова Станоева – пенсионер, преди – Софийски университет „Св. Климент Охридски“, Факултет по химия и фармация, член на научно жури по процедура за придобиване на научно-образователната степен „Доктор“, съгласно заповед № НО-05-05/07.04.2017г. на директора на ИОХЦФ-БАН, проф. дн Св. Симова

1. Биографични данни за дисертанта

Ас. Яна Иванова Николова е родена в гр. Пловдив на 05.06.1987 г. Завършва средното си образование в езиковата гимназия „Иван Вазов“ - Пловдив през 2006 г. Същата година е приета в специалността „Химия“ на Софийски университет „Св. Климент Охридски“, Факултет по химия и фармация, която завършва със степен „Бакалавър“. През 2012 г. придобива степен „Магистър по химия – съвременни методи за синтез и анализ на органични съединения“ в СУ – ФХФ. От 01.10.2012 г. до 30.09.2015 г. е редовен докторант в ИОХЦФ – БАН, с научни ръководители проф. дн Владимир Димитров и доц. д-р Георги Добриков, от същия институт, по професионално направление „Химически науки“, шифър 4.2, научна специалност „Органична химия“. От 01.10.2015 г. до сега е асистент в ИОХЦФ – БАН в лаб. „ОСС”

От приложеното CV се вижда че ас. Яна Николова има много добра чуждоезикова подготовка по английски, испански, италиански и руски езици.

В рамките на докторантурата ас. Яна Николова е положила следните изпити: 1. Докторантски минимум за специалността Органична химия с оц. Мн. Добър 5.00; 2. „Получаване на металорганични съединения за селективни трансформации в органичния синтез“ с оц. 20 т.; 3. „Аспекти на енантиселективния синтез и съвременни приложения“ с оц. 20 т.; 4. „Умения за презентиране“ с оц. Отл. 6.00; 5. Английски език с оц. Отл. 6.00.

Проектодисертацията на ас. Яна Николова е обсъдена на заседание на колоквиума по Строеж и реакционна способност на органичните съединения и органичен синтез проведено на 28.03.2017 г., където е прието докторантката да бъде допусната до защита на дисертация за придобиване на образователната и научна степен „Доктор“.

2. Актуалност на изследването

Дисертацията съдържа 171 страници, илюстрирана е с 41 фигури, 40 схеми и 12 таблици. Списъкът на литературата съдържа 174 източника. Дисертацията се състои от: Увод, Цели и задачи, Литературен обзор, Резултати и дискусия, Изводи, Експериментална част, Литература, в реда както са споменати.

Тематиката на дисертацията на Яна Николова е продължение на изследванията на групата на проф. Вл. Димитров по структурни модификации на хирални природни съединения, като камфор и фенхон, с оглед намиране на хирални катализатори за асиметричен и енантиселективен синтез, а в последните няколко години чрез изследванията на Добриков, Филипова и др. - на оптично активни съединения с потенциална антимикулобактериална активност.

Изследванията по дисертацията на Яна Николова условно се разделят на две части. Това са 1. Синтез на хирални съединения с оглед изследване на тяхната антимикулобактериална активност; 2. Синтез на хирални аминокиселини, и производни на квадратната киселина с хирални амини и изследване на приложението им за нуждите на асиметричния синтез. Двете части на дисертацията са свързани една с друга, тъй като синтезираните хирални съединения са структурно близки, като съдържат сходни аминокиселинни фрагменти. Изследванията са предимно върху превръщания на (*R*)-2-аминобутанол и на фенхани с аминокиселинен фрагмент. Изборът на аминокиселинни производни почива на структурна аналогия с противотуберкулозния препарат етамбутол – съединение, което комбинира два

фрагмента на аминокбутанола с диметиленов линкер към вторичните аминокгрупи. Намирането на нови съединения с антимикуобактериални свойства е важна цел на медицинската и фармацевтичната химия. Съвременното лечение на туберкулозата се осъществява чрез комбинирано приложение на няколко групи лекарствени средства – синтетични и антибиотици. Наблюдава се обаче възникване на резистентни микобактериални щамове, което силно затруднява постигането на лечебен ефект с досега съществуващите препарати. Това поражда необходимостта от създаването и прилагането на нови, по-ефективни антитуберкулозни агенти за борба със заболяването. Съвременната научна литература свидетелства за интензивни изследвания върху синтез на съединения с очаквана антимикуобактериална активност.

Изследванията върху хирални катализатори и помощни реагенти (лиганди) за нуждите на енантиселективния синтез е от значение за фармацевтичната химия, тъй като много лекарствени средства са оптично активни съединения, като обикновено само единият енантиомер има фармакологично значение. В дисертацията на Яна Николова се описва синтез на нови хирални съединения, съдържащи близки по структура фрагменти, които могат да намерят приложение в синтеза на потенциално биоактивни съединения, вкл. и на такива с антимикуобактериално действие. С това искам да подчертая актуалността на описаните в дисертацията изследвания. В съответствие с тематиката на дисертацията Литературният обзор е посветен на преглед на структурите с антимикуобактериална активност и на разработването на хирални лиганди, като акцентът е върху съединения с вграден аминокалкохолен фрагмент аналогично на етамбутол.

Целите и задачите на дисертацията са ясно формулирани.

В рамките на първата част на дисертацията е извършен синтез на производни на (*R*)-2-аминокбутанол и на 2-аминоетилфенхол, като структурните модификации засягат аминокгрупата. N-Заместителите са избрани въз основа на резултати от предходни изследвания на Добриков и Димитров по трансформации на посочените два аминокалкохола. Това са карбамиди и ацилкарбамиди, тиокарбамиди и карбаматни производни, а при аминокетилфенхола – и на амиди и сулфонамиди. Изследването на антимикуобактериалната активност на синтезираните съединения е показало, че ацилкарбамидите получени от (*R*)-2-аминокбутанол имат антимикуобактериална активност съизмерима с тази на референтния етамбутол (съединения 4-18а-д). При производните на фенола по-силно активни са се оказали тези с ацилирана аминокгрупа, като сулфонамидът 4-22и е показал най-висока активност.

Втората част на дисертацията е посветена на синтеза и приложението на хирални аминокиселини и хирални амиди на квадратната киселина като лиганди за асиметричен синтез. Изборът на квадратната киселина като структурна сърцевина, в която са вградени амидните фрагменти, се основава на литературни данни. Чрез аминолиза на диетилскуарат под действието на хирални амини и аминокиселини са въведени един или два амидни фрагмента, като при две амидни групи поне едната съдържа хирален С атом. Така са получени 20 нови съединения със скелета на квадратната киселина.

Използваните хирални амини и аминокиселини са както търговски продукти, така и синтезирани от докторантката съединения. Оптимизирани са синтезите на три известни аминокиселини с оглед натрупването на по-големи количества. Синтезирани са стерично задръжани производни на 2-аминобутанол, фенилглицинол и 2-аминофенхол – 10 съединения, чрез въвеждане на допълнителни заместители при азотния атом с цел да се провери доколко пространственото пречене в молекулата на хиралния лиганд повлиява енантиселективността на избраните тестови реакции.

3. Приноси на дисертационния труд на ас. Яна Николова

Чрез структурни модификации на първичната аминогрупа на (*R*)-2-аминобутанол и на 2-аминоетилфенхола са получени 40 нови съединения, които са описани по спектрален път, елементарен анализ и ъгъл на въртене. Изследвана е тяхната антимикробактериална активност по метода на Канети (Canetti) и е намерено за 5 производни, че притежават активност, съизмерима с тази на етамбутол. Най-висока активност е показал споменатият по-горе сулфонамид 4-22и. Повечето от активните съединения съответстват по структура на правилото на Липински, а освен това проявяват невисока цитотоксичност. Съединенията са подходящи като водещи структури за разработване на нови производни с биологична активност.

Синтезираните производни на квадратната киселина – амид-естери и диамиди, както и свободните аминокиселини са използвани в сравнително изследване като лиганди при редукция на α -хлороацетофенон с $\text{BH}_3 \cdot \text{Me}_2\text{S}$. Показано е, че свободните аминокиселини са по-добри хирални лиганди - редукцията в тяхно присъствие има по-висока енантиселективност. За първи път при редукция на кетони с борани е използван оптично активен 2-аминобутанол като хирален лиганд.

Потърсено е обяснение за по-добрите каталитични свойства на (*R*)-2-аминобутанола в сравнение със скуарамидите. Реакционни смеси от (*R*)-2-

аминобутанол и два скуарамида с $\text{BH}_3\cdot\text{Me}_2\text{S}$ са изследвани с помощта на различни ЯМР техники, вкл. и с $^{10/11}\text{B}$ -ЯМР спектри. От спектрите се съди, че хиралните лиганди и борана дават оксазаборолидинови комплекси с различна стабилност. Предложени са вероятни структури (моно- и димерни) на комплексите, които са по-стабилни когато в тях участва аминокалкохол. Тези резултати са предварителни и са необходими допълнителни изследвания.

Стерично запречените аминокалкохоли синтезирани от докторантката са изследвани при асиметричната редукция на пропиофенон с $\text{BH}_3\cdot\text{Me}_2\text{S}$ и на присъединяването на диетилцинк към бензалдехид, като наблюдаваната енантиселективност е незадоволителна.

В резултат на експерименталната работа са получени голям брой нови съединения, съдържащи хирални аминокалкохолни фрагменти, като най-силно са застъпени 2-аминобутаноловия и аминокетилфенхоловия фрагменти. По мое мнение, заедно със съединенията синтезирани по-рано в групата на проф. В. Димитров, се получава мини-библиотека от перспективни биологично активни съединения с антимикуобактериална активност, която би могло да се анализира от гледна точка на връзката структура-активност. Формирана е голяма група хирални аминокалкохолни производни, която също може да бъде предмет на анализ за връзката структура-свойства като хирални лиганди за нуклеофилно присъединяване към карбонилна група.

4. Оценка на съответствието между автореферата и дисертационния труд

Представеният автореферат добре отразява структурата на дисертационния труд и отлично резюмира експерименталните данни и изводите от изследването. На тази основа считам, че авторефератът може да бъде предаден за печат в този му вид.

5. Мнение за публикациите на дисертантката по темата на дисертационния труд

Резултатите от синтеза и изследването на антимикуобактериалната активност на новите съединения са публикувани в две статии в *European Journal of Medicinal Chemistry* от 2013 г. и от 2014 г. с импакт фактор съответно 3,439 и 3,447. Забелязани са вече общо 8 цитата, което говори за актуалността и значимостта на получените резултати. Части от дисертацията са представени на 7 научни форума у нас и в чужбина – като постери и като устни доклади. Наукометричните данни напълно

покриват критериите, възприети в ИОХЦФ БАН за придобиване на образователната и научна степен „Доктор“.

6. Критични бележки и коментари

Бих желала да отправя въпрос към докторантката, а също и към нейните научни ръководители – предвижда ли се изследване на антимикробактериална активност на производните на квадратната киселина? Има ли литературни данни за друг вид биологична активност на производни на квадратната киселина? Като забележки и препоръки:

1. Добре би било да се упомене в текста къде са проведени биологичните експерименти, независимо че колегите биолози са съавтори на публикациите.
2. Когато в текста се обсъждат конкретни структури, чиито структурни формули са дадени няколко страници по-назад, това донякъде затруднява читателя. Напр. при обсъждане на ЯМР спектралните изследвания върху реакцията с борандиметилсулфид, би било много удобно за читателя да бъдат дадени и структурните формули на трите изследвани съединения наред със спектрите на реакционните смеси. Подобен е случаят с обсъждането на биологичната активност и най-силно активните съединения.
3. Изводите добре отразяват постиженията на докторантката. Би могло да бъдат по-кратки, но с по-силен акцент върху резултатите.

7. Заключение

Дисертацията на ас. Яна Николова е продължение на традиционните изследвания в лаборатория „ОСС“ върху връзката между структурата и свойствата на хирални природни и синтетични съединения. В рамките на дисертационния труд, докторантката е извършила голям обем експериментална работа в актуалната научна област на потенциалните антимикробактериални производни.


Налице е дисертабилно изследване, насочено към намиране на нови факти и създаване на нови знания в областта на синтеза, биологичната активност и приложение в асиметричния синтез на хирални съединения и особено на такива съдържащи аминокиселинен фрагмент. Получените от докторантката резултати дават основание за по-нататъшно продължаване на изследванията, с оглед осъществяване на насочен синтез на нови съединения с по-висока фармакологична активност. В хода на

експерименталната работа докторантката е придобила знания и умения върху синтеза на полифункционални оптично-активни съединения, и охарактеризиране на структурата им с помощта на инструментални методи. Дисертацията прави отлично впечатление както с обема на извършената работа, така и с доброто си оформление. В текста почти не се срещат печатни грешки, което свидетелства за прецизността на докторантката.

Гореизложеното ми дава основание да изкажа положителна оценка на дисертацията на ас. Яна Николова и убедено да подкрепя тя да получи образователната и научна степен „Доктор“ по професионално направление “Химически науки”, шифър 4.2, научна специалност „Органична химия”, с пожелание за успешна и плодотворна научна кариера.

София, 22.05.2017 г.

Рецензент:



(Доц. д-р Елена Станоева)