

РЕЦЕНЗИЯ

от проф. дхн Валерий Христов Христов

Шуменски университет „Епископ Константин Преславски“

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: ас. Иван Владимиров Свиняров

Тема: „Синтез и биологична активност на полизаместени бензопиранони“

Научен ръководител: доц. д-р Милен Богданов

1. Общо описание на представените материали

Със заповед № Р33-5847 от 22. 12. 2012 г. на Ректора на Софийския университет „Св. Климент Охридски“ (СУ) съм определен за член на научното жури за осигуряване на процедура за защита на дисертационен труд на тема „Синтез и биологична активност на полизаместени бензопиранони“ 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 ас. Иван Владимиров Свиняров – докторант в редовна форма на обучение към катедра **Органична химия и фармакогнозия (ОХФ)** с научен ръководител доц. д-р Милен Багданов от Факултета по химия и фармация (ФХФ) на СУ.

Представеният от ас. Иван Владимиров Свиняров комплект материали на хартиен и електронен носител е в съответствие с Правилника за развитие на академичния състав на СУ и включва следните документи:

- автобиография в европейски формат;
- копие от диплома за висше образование (ОКС „бакалавър“)
- копие от диплома за висше образование (ОКС „магистър“)
- заповед за зачисляване в редовна докторантура;
- заповед за предсрочно отчисляване с право на защита;
- удостоверение за положените изпити от индивидуалния план на докторанта;
- дисертационен труд;
- автореферат;

- списък на публикациите на ас. Иван Свиняров (като Приложение 1 към Автобиографията);
- участия в изследователски проекти на ас. Иван Свиняров (като Приложение 2 към Автобиографията);
- участия в конференции на ас. Иван Свиняров (като Приложение 3 към Автобиографията);
- списък на публикациите по дисертацията и забелязани цитати (като раздел от Дисертацията);
- копия на 3 бр. статии;
- списък на участията в научни форуми по темата на дисертацията (като раздел от Дисертацията);

2. Кратки биографични данни за докторанта

От 2005 до 2010 год. Иван Свиняров следва в Химическия факултет на СУ и завършва с отличие бакалавърска програма по химия със защита на дипломна работа на тема: „Синтез и антимикробна активност на полизаместени *цис-/транс*-3,4-дихидроизокумарин-4-карбоксилни киселини“ с научен ръководител доц. д-р Милен Богданов. През 2011 год. получава диплома за Магистър по органична химия от ФХФ на СУ като завършва, също с отличие, магистърската програма по „Съвременни методи за синтез и анализ на органични съединения“ със защита на дипломна работа на тема: „Синтез и антимикробна активност на полизаместени *цис-/транс-N*-хексил-3,4-дихидроизокумарин-4-карбоксамиди“ под ръководството на доц. д-р Милен Богданов. От 19. 01. 2012 до 12. 01. 2015 год. е редовен докторант по Органична химия в Групата по хетероциклена химия на Катедрата по ОХФ на ФХФ на СУ. В периода от 2013 год. до момента е асистент по Фармакогнозия в същата Катедра. От 12. 01. 2015 год. е отчислен предсрочно от докторантура с право на защита.

За участие в научните изследвания в Групата по хетероциклена химия е номиниран за именна стипендия на фондация „Еврика“ за химия и химични технологии на името на акад. Ростислав Каишев за 2010 год. и награждаван четири пъти с наградата на СУ (2008, 2010, 2012 и 2014 год.).

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

Представеният за рецензия дисертационен труд включва изследователски материал на актуална тема в областта на синтеза на биологично активни съединения. Доказаната биологична активност на полизаместените бензопиранони и по специално на 3-заместените и 3,4-дизаместените 1*H*-2-бензопиран-1-они, е причина за непрекъснатото търсене на нови подходи за техния синтез. Разработването на нови методи за синтез и изследване на

биологичната активност на серии от полизаместени 3,4-дихидроизокумарини и полихидроксизаместени 3-арилкумарини като вещества с потенциална биологична активност е *основната цел* на настоящия дисертационен труд. Синтетичните изследвания в него се основават върху реакцията на хомофталови анхидриди с карбонилни съединения като в хода на изследванията са потвърдени описаните в литературата зависимости и са установени нови такива по отношение на реакционната способност на реактантите и на свойствата на получените бензопиранонови продукти. В съответствие с генералната цел са поставени и решени *пет конкретни задачи* като основните *три* са синтетични и са свързани с изучаване взаимодействието между хомофталови анхидриди и ароматни, хетероароматни и алифатни алдехиди. Останалите *две задачи* са във връзка с конформационния анализ на конформационно подвижните 3,4-дихидроизокумарини и с установяване на връзката структура – биологична активност, т. н. SAR.

Изследванията за приложение на реакцията на хомофталови анхидриди със съединения, съдържащи активирана двойна връзка (карбонилни съединения, имини, киселинни хлориди и анхидриди) за синтез на разнообразни хетероциклени съединения, са традиционни за Катедрата по ОХФ на ФХФ на СУ и са започнати от проф. дхн Мариета Хаимова още през 1977 год., продължени от проф. дхн Мариана Паламарева и доц. д-р Елена Станоева и в наши дни от доц. д-р Милен Богданов като настоящата дисертация е естествено продължение на тази интересна проблематика.

От споменатото по-горе става ясно, че целта и задачите на дисертацията са безспорно в съвременна, актуална и перспективна област на органичния синтез.

4. Познаване на проблема

В съответствие с целта и задачите на дисертационния труд, в литературния обзор достатъчно кратко, но същевременно компетентно, е направен преглед на публикуваните предимно през последните 15 години синтетични подходи за получаване на полизаместени 1*H*-2-бензопиран-1-они като те са групирани в зависимост от вида на формирация се бензопиранонов скелет, използвания подход за неговото получаване и местата и вида на заместителите в него, т. е. в отделни раздели съответно за 3-моно- и 3,4-ди-заместените производни. Разгледани са както някои класически, така и модифицирани методи за синтез на 3-моноарил(алкил)- и 3,4-ди-арил(алкил)-заместени изокумарини и 3,4-дихидроизокумарини, като подробно са дискутирани техните предимства и недостатъци от гледна точка на добивите, условията, *стерео-* и *регио-*селективността на реакциите. Споменати са и различните видове биологична активност, както и е обърнато внимание на SAR, за някои биологично активни представители на полизаместените бензопиранони. Една малка

забележка по литературния обзор: прави впечатление еднообразността при представяне на методите за синтез, напр. почти всеки абзац започва със следното изречение: „През 20.. год. Khan (например) и съавтори синтезират (предлагат, публикуват, показват и т. н.)...“.

Добре би било, в края на прегледа на литературата по темата, да има обобщение, което би могло да очертае идеите на дисертационния труд и съвсем естествено да се мотивира и изведе целта на настоящата дисертация, за постигането на която ясно и конкретно са формулирани петте основни задачи по синтеза на полизаместените 3,4-дихидроизокумарини и 3-арилкумарини.

Литературният обзор оставя много добро впечатление със стегнатото и компетентно изложение на цитираните трудове и характеризира дисертанта като оформен специалист в областта и способен да намира, систематизира и анализира критично литературните данни. Прави впечатление, че са умело цитирани само оригинални статии, а не вторични източници като монографии и справочници. Цитираните литературни източници са значителен брой (234) като 67 от тях (29 %) са публикувани след 2010 год., а 179 броя (76%) – след 2000 год. Изключително добро впечатление прави фактът, че в списъка на цитираната литература има 8 броя статии, публикувани през 2014 год.

5. Методика на изследването

Избраният подход за изследване синтетичните възможности за приложение реакцията на на хомофталови анхидриди с карбонилни съединения се оказва особено продуктивен за синтез на серии от полизаместени 3,4-дихидроизокумарини и полихидроксизаместени 3-арилкумарини като вещества с потенциална биологична активност, т. е. за постигане на поставената цел чрез изпълнение на изведените три основни синтетични задачи на дисертационния труд.

Избраните способности за решаване на останалите две задачи за провеждане на конформационен анализ на конформационно подвижните 3,4-дихидроизокумарини и за провеждане на *in vitro* изследвания за установяване на противогъбични, антибактериални и антиоксидантни свойства на синтезираните бензопиранонови продукти, както и за извършване на сравнителен анализ с цел установяване на SAR и за намиране на перспективни структури за следващо модифициране, също се оказва достатъчно удачни и подходящи за постигане целта на дисертацията.

6. Характеристика и оценка на дисертационния труд

Дисертационният труд е структуриран в съответствие с утвърдените изисквания и е написан на 151 печатни страници, съдържа 72 схеми, 9 таблици и 10 фигури. Структуриран е в следните раздели: Въведение – 3 стр.; Литературен обзор – 36 стр.; Резултати и обсъждане – 39

стр.; Експериментална част – 59 стр.; Обобщение и изводи – 2 стр.; Използвана литература – 10 стр.; Публикациите по дисертацията и забелязани цитати – 1 стр.; Участия в конференции – 1 стр. Цитирани са 234 литературни източници, като 179 от тях (76 %) са публикувани след 2000 год., от тях 67 (29%) – след 2010 год., а 8 статии (3 %) са публикувани през 2014 год.

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 проведения експеримент, от коректно описаните процедури за синтез и от подробното и естетически отлично оформено спектрално охарактеризиране на съединенията. Вижда се, че ас. Свиняров е усвоил и успешно прилага в работата си съвременни методи за синтез и изследване на органични съединения, т. е. изпълнени са и образователните цели на докторантурата.

Проведените изследвания имат научни и научно-приложни приноси с обогатяване на съществуващите познания в областта на органичния синтез и определяне на SAR в направлението синтез на полизаместени 3,4-дихидроизокумарини и полихидроксизаместени 3-арилкумарини чрез приложение реакцията на хомофталови анхидриди с карбонилни съединения и изследване за установяване на противогъбични, антибактериални и антиоксидантни свойства на синтезираните бензопиранонови продукти.

7. Приноси и значимост на разработката за науката и практиката

Дисертационният труд на ас. Иван Свиняров има по-скоро фундаментален характер в областта на органичния синтез, макар и с практическа насоченост. Представени са резултатите от проведените изследвания върху синтеза на серии от полизаместени 3,4-дихидроизокумарини и полихидроксизаместени 3-арилкумарини като удачен и продуктивен пример за приложение реакцията на хомофталови анхидриди с алдехиди. По мое мнение, основните научни приноси и достойнства на дисертацията са следните:

1. Предложен е високодобивен и ефективен метод за *регио*- и *стерео*-селективен синтез на 3-заместени *цис*-/*транс*-3,4-дихидроизокумарин-4-карбоксилни киселини (тип 3) чрез приложение на реакцията между хомофталови анхидриди и алдехиди като е показана възможността DMAP да катализира ефективно, включително и взаимодействие с алифатни алдехиди;

1.1. Установена е зависимост между скоростта и електронните ефекти на заместителите в анхидридния компонент. Видът на алдехидния компонент не оказва влияние върху скоростта на реакцията, но влияе върху нейната *диастереоселективност*, която е установена посредством ^1H ЯМР спектрални анализи;

1.2. На база намерените зависимости е предложен вероятен механизъм на реакцията на хомофталови анхидриди с алдехиди като наблюдаваната *дистереоселективност* е обяснена с промяна в ефективните обеми на заместителите в алдехидния компонент;

2. С цел въвеждане на допълнителен фармакофорен фрагмент в структурата и извеждане на конкретни зависимости по отношение на проявяваната биологична активност, част от киселините от тип 3 са превърнати успешно в амиди от тип 10 чрез киселинно-хлоридния метод. Общите добиви са количествени (90-99%), а отделните диастереомери са изолирани с фракционна прекристализация или колонно-хроматографско разделяне;

3. Разработена е нова *one-pot* процедура за синтез на полихидроксизаместени 3-арилкумарини (тип 14) от хомофталови анхидриди и 2-метоксибензалдехиди. Описаният метод е лесен за изпълнение и дава възможност целевите съединения да бъдат получени с високи добиви и чистота над 98%. Въз основа на два изолирани интермедиати е предложен и вероятен реакционен механизъм;

4. Посредством ^1H ЯМР спектрални анализи, а в някои от случаите и с помощта на рентгеноструктурен анализ, е определена относителната конфигурация на съединения от тип 3 и тип 10. ^1H ЯМР изследванията върху конформационната населеност при *цис*- и *транс*-изомерите от тип 3 и тип 10 са показали, че вероятно предпочетената конформация на киселините *транс*-3 в разтвор е с аксиално разположен заместител на трета позиция в пираноновия пръстен, а в амидите (тип 10), вероятно равновесието се измества към конформера с екваториално разположен заместител. За *цис*-изомерите е предположена предпочетена конформация с екваториално разположен заместител на трета позиция;

5. Проведени са *in vitro* изследвания на биологичната активност, както и на антиоксидантни свойства на новосинтезираните съединения от бензопираноново тип;

5.1. Изследването на антимикробната активност срещу бактериални и гъбични щамове на част от съединения от типове 3, 10 и 14 са показали, че 3,4-дихидроизокумариновите производни от типове 3 и 10 са по-перспективни като антимикробни агенти. Определящ фактор за по-висока активност е наличието на дълга алифатна верига (C8-C10) в комбинация с групи, повишаващи хидрофилността им;

5.2. Установена е висока радикалоулавяща активност на кумарините тип 14 срещу 1,1-дифенил-2-пикрилхидразил радикали (DPPH^\bullet), хидроксилни радикали (HO^\bullet) и супероксидни анион радикали ($\text{O}_2^{\bullet-}$) като е показано е, че активността зависи повече от разположението на хидроксилните групи в кумариновото ядро, отколкото от техния брой, като съществен принос има и кумариновият скелет, който осигурява по-добра стабилизация на

образуваните радикали и повишава активността на съединенията в сравнение с използваните референти.

8. Преценка на публикациите по дисертационния труд

Научните резултати са публикувани в **три** статии – **една** статия е публикувана в реномираното международно списание с висок импакт фактор *European Journal of Medicinal Chemistry* (IF = 3.849), **една** статия - в международното списание също с импакт фактор *Acta Crystallographica Section E* (IF = 0.347) и **една** статия – в *Българско списание за химия (Bulgarian Journal of Chemistry)*. В две от статиите кандидатът е **първи автор** заедно с научния си ръководител. Забелязани са **три** цитати, естествено на статията, публикувана в *Eur. J. Med. Chem.*

Резултатите от дисертационната работа са докладвани на **11** научни форуми, **пет**, от които са международни (четири са проведени в чужбина). **Седем** от докладите са устни, останалите **четири** са постерни участия. Прави впечатление, че един и същ доклад е представен четири пъти (два пъти като постер и два пъти като устен доклад) на четири различни форуми (три международни и един национален). Не мога да преценя участието на дисертанта в докладите, тъй като не са дадени съавторите и тяхната подредба, както и копия от докладите или поне резюмета на докладите или даже само програмата на съответния научен форум. По моето скромно мнение, това е съществен пропуск, тъй като освен заглавието на доклад в даден научен форум, другата важна негова характеристика са авторите, даже бих поспорил, дали те не са толкова важна характеристика поне, колкото заглавието.

9. Лично участие на докторанта

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

10. Автореферат

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

11. Критични забележки и препоръки

Нямам съществени забележки към дисертационния труд, автореферата и другите материали, представени от ас. Свиняров. 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.

Все пак могат да се направят някои забележки. Не съм удовлетворен достатъчно от начина, по който е конструиран и представен разделът „**Обобщение и изводи**“. Първо, спомняйки си с умиление за научните съвети на ВАК, това, по своята същност, би трябвало да са научните приноси на кандидата. Второ, забелязва се прекалено обобщаване на приносите, което води до компрометиране на конкретиката. Трето, в някои приноси се набляга на броя синтезирани съединения, а не на същността на приносите. Четвърто, не е логично в един принос да е описан методът за синтез, а в следващия – *диастереоселективността* и механизмът на реакцията. По отношение на 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 думи като „вероятно, предполагаме и т. н.“.

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 запетая в изречението.

Ще се въздържа от технически забележки, каквито винаги има, защото те не са толкова съществени.

Гореизложените критични забележки по никакъв начин не променят цялостното отлично впечатление от проведените изследвания и от тяхното представяне в дисертационния труд.

12. Лични впечатления

Макар да познавам бегло ас. Свиняров, нямам лични впечатления от неговите делови качества, но съдейки по дисертационния труд, без съмнение той има отлична 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 Милен Богданов.

13. Препоръки за бъдещо използване на дисертационните приноси и резултати

От гледна точка на това, че ас. Свиняров очевидно е усвоил и успешно прилага в работата си съвременни методи за синтез и изследване на органични съединения, бих препоръчал да продължат изследванията в тази област, най-вече по насочен синтез (т. н. органичен дизайн) на полизаместени 3,4-дихидроизокумарини и полихидроксизаместени 3-арилкумарини, след проведения скрининг за различни видове биологична активност и антиоксидантни свойства, т. е. тези изпитания да „насочат“ синтеза на подходящи продукти.

Като асистент по Фармакогнозия пожелавам на Иван Свиняров творчески успехи и в областта на фитохимията.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Дисертацията на **ас. Иван Свиняров** представлява задълбочено и системно изследване в актуална област на органичния синтез и съдържа оригинални научни проучвания за приложение на реакцията на хомофталонови анхидриди с карбонилни съединения за синтез на полизаместени 3,4-дихидроизокумарини и полихидроксизаместени 3-арилкумарини като вещества с потенциална биологична активност. 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 самостоятелна научна работа в областта на органичния синтез.

Дисертационният труд *съдържа научни и научно-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 СУ. Представените материали и дисертационни резултати **напълно** съответстват на специфичните изисквания на ФХФ, приети във връзка с Правилника на СУ за приложение на ЗРАСРБ.

Дисертационният труд показва, че докторантът **Иван Владимиров Свиняров 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* за 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 **ас. Иван Владимиров Свиняров** в област на висше образование: **4. Природни науки, математика и информатика**, професионално направление **4.2. Химически науки**, докторска програма **Органична химия**.

20. 02. 2015 г.

София

Рецензент:

(проф. дхн Валерий Христов)