

СТАНОВИЩЕ

от доц. д-р Елена Рангелова Станоева – пенсионер от
Софийски университет „Св. Климент Охридски“
Факултет по химия и фармация
Катедра по органична химия и фармакогнозия

на дисертационен труд за присъждане на образователната и научна степен
„Доктор“

Професионално направление 4.2. Химически науки (Органична химия)

Автор: Александър Свиленов Пъшев

Тема:

„Реакции на моноциклени анхидриди с циклични имини –
метод за синтез на диастереомерни хетерополициклени съединения“

Научен ръководител: доц. д-р Елена Станоева

Научен консултант: доц. д-р Никола Бурджиев

Дисертантът Александър Свиленов Пъшев е редовен докторант в Катедрата по органична химия и фармакогнозия към Факултет по химия и фармация, Софийски университет „Св. Климент Охридски“, зачислен със заповед на г-н Ректора РД20-138/21.01.2015г. с научен ръководител доц. д-р Елена Станоева. Александър Пъшев е отчислен с право на защита през 2019 г. Докторантът е положил успешно изпит по специалността и изпит по английски език.

Александър Пъшев е завършил бакалавърска степен по специалността „Инженерна химия и съвременни материали“ през 2013 г. и магистърска степен по „Медицинска химия“ във ФХФ на СУ през 2014 г., след което от 2015 г. е зачислен за редовен докторант. По време на докторантурата е последователно хоноруван и редовен асистент по органична химия във Факултет „Фармация“ на Медицински университет, Плевен.

Представените от Александър Пъшев материали по дисертацията са в съответствие със Закона за развитие на академичния състав в Република България (ЗРАСРБ) и Правилника за прилагането му и отговарят на критериите за придобиване на образователната и научна степен „Доктор“.

Изследванията в рамките на дисертационния труд са включени в две публикации в авторитетните международни списания *Weilstein Journal of Organic Chemistry*, IF 2.9 за 2020 г., квартал Q2, и *Journal of Heterocyclic Chemistry*, IF 2.4 за 2024 г., квартал Q2. Следователно минималните критерии за образователната и научна степен „Доктор“ са покрити и надвишени: от изискваните 30 точки по показател Г, докторантът е постигнал 40 точки.

Дисертационният труд на Александър Пъшев е посветен на изследването на реакцията на моноциклени енолизиращи анхидриди с 3,4-дихидроизохинолини, като едностадийен метод за изграждане на диастереомерни трициклени съединения с анелиран лактамен пръстен и азотен атом в главата на моста.

Изследванията на реакцията между разнообразни по структура имини и циклични енолизиращи анхидриди (предимно хомофталови) се извършват от около 50 години във Факултета по химия и фармация на СУ и работата е протичала в силна конкуренция с големи научни центрове в САЩ, Русия и др. Тази реакция дава възможност за едностадийно

получаване на съединения, в структурата на които е вграден изохинолинов скелет, който е структурен фрагмент на голяма група алкалоиди. В литературата има и различни възгледи за механизма на реакцията, която формално може да се разглежда като циклоприсъединяване. Докторантът е успял да попадне на малко изследваната област на реакции на дихидроизохинолините като циклични имини, с моноциклени анхидриди. Чрез споменатата реакция се получават в един етап бензохинолизидини и техни хетероциклени аналози, като заслужава да се отбележи, че бензохинолизидиновият скелет се съдържа в алкалоида еметин и негови производни с фармацевтично значение. За сравнение, известните от литературата синтетични подходи към бензохинолизидините и техните хетероциклени аналози включват многостадийни реакционни схеми, с ниски крайни добиви.

Дисертационният труд (157 стр.) се състои от следните части – Увод (4 стр.), Литературен обзор (42 стр.), Резултати и обсъждане (42 стр.), Експериментална част (28 стр.), Списък на цитираната литература (7 стр. и 179 литературни източника) и Приложение (ЯМР спектри на синтезираните съединения, 32 стр.). В края на дисертацията са формулирани ясно основните изводи (2 стр.). Авторефератът отразява пълно и точно съдържанието и научните приноси на проведените изследвания.

От изложението върху проведените научни изследвания, от направените изводи, както и от публикациите се очертават следните приноси на представената дисертация:

1. За първи път е проведено систематично изследване на реакцията на четири моноциклени енолизиращи анхидриди с разнообразно заместени дихидроизохинолини.
2. Чрез вариране на структурата на анхидридите са получени сведения за тяхната реакционна способност спрямо дихидроизохинолините. Установено е, че най-силно реактивоспособен е тиодиоцетният анхидрид, който реагира лесно с 1-алкил- и 1-арил, както и с незаместени при C-1 дихидроизохинолини. Реакцията протича с различна диастереоселективност и добиви в зависимост от вида на C-1 заместителя.
3. Установено е благоприятно влияние на електроноакцепторните заместители в ариловия заместител върху реакционната способност на 1-арилдихидроизохинолините, за разлика от отнасянията на структурно близки арилденимими спрямо хомофталови анхидриди изследвани преди това от други автори.
4. Въз основа на тези данни докторантът подкрепя известната и от литературата хипотеза за механизма на реакцията, според която важен първи етап е енолизацията на анхидрида, последвана от нуклеофилна атака на енола върху иминната двойна връзка на дихидроизохинолина (формиране на връзка C-C) и следващо образуване на анелирания лактамен пръстен (формиране на връзка C-N).
5. Установено е за първи път, че 1-метилдихидроизохинолин реагира с глутаров, дигликолов и янтарен анхидрид с образуване на дихидроизохинолини с екзоциклична двойна връзка и е предложен механизъм за наблюдаваното взаимодействие.
6. Установена е висока реакционна способност на 3-арилдихидроизохинолини спрямо избраните енолизиращи анхидриди, при което са получени трициклени продукти с три хирални центъра.
7. Структурата и относителната конфигурация на всички съединения са установени с помощта на ^1H - и ^{13}C -ЯМР спектри, и в някои случаи с рентгеноструктурен анализ. В хода на работата докторантът е придобил експериментални умения за синтез, пречистване и охарактеризиране на получените съединения чрез най-важните съвременни методи на органичната химия.

8. Изследванията допринасят за разширяване границите на приложимост на реакцията на енолизираци анхидриди с имини, както и получаване на нови данни за нейния механизъм. Извършената работа и публикуваните резултати имат фундаментален характер, който може да се определи като доказване на нови страни на съществуващи научни области, проблеми, теории, хипотези и получаване на нови факти.

Получените резултати са от интерес за медицинската химия, и имат потенциал за практическо приложение предвид биологичната активност на редица бензохинолизидинови производни.

Дисертационният труд и авторефератът са написани изключително ясно и акуратно, на добър химически език. Пропуск на докторанта е, че на места липсват съотнасяния на фигурите/схемите към дискусията в текста. Препоръчвам на стр. 15 в автореферата, към дискусията на конформационното равновесие (сх. 73), да се добави уточнението, че рентгеноструктурният анализ на транс-215 съответства на конформер III, за разлика от транс-216-226, за които NOE данните съответстват на конформер IV.

Като научен ръководител свидетелствам, че докторантът се справи много добре с интерпретацията както на литературните данни, така и на собствените резултати. Той прояви голяма самостоятелност, инициатива и креативност при планирането и провеждането на експериментите, тълкуване на резултатите от тях и оформянето на публикациите, още повече, че част от работата е осъществена и на територията на Факултет „Фармация“ на Плевенския МУ. Цялостното представяне на докторанта свидетелства за отлична химическа подготовка, настойчивост, последователност и целенасоченост. В хода на работата Александър Пъшев се изгради като учен със собствени идеи, и смятам, че той би могъл да бъде успешен научен ръководител на млади, начинаещи изследователи. Моето мнение е потвърдено и от научния консултант доц. д-р Никола Бурджиев.

По темата на дисертацията докторантът е участвал с постерни и устни съобщения на национални и международни научни конференции, проведени в България и в чужбина.

Като щатен преподавател в Плевенския медицински университет той е участвал в работата по 2 научни проекта на Факултет „Фармация“, резултатите от които са публикувани в 7 научни съобщения.

Статията на докторанта в Beilstein Journal of Organic Chemistry (2020) има досега 6 цитирания, а обзорната статия в Org. Prep. Procedures Int. (2016) – 17 цитата, но не е приложен списък на цитатите.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Въз основа на представените материали и научни публикации, гореизложения анализ на тяхната значимост и съдържащите се в тях научни приноси, както и на моето лично мнение за докторанта, убедено давам своята положителна оценка и гласувам с „Да“ за присъждането на образователната и научна степен „Доктор“ на Александър Свиленов Пъшев в професионално направление 4.2. Химически науки (Органична химия).

21.06.2024 г.

Рецензент:

/Доц. д-р Елена Станоева/