

## РЕЦЕНЗИЯ

от д-р Пламен Ангелов Ангелов – доцент в ХФ на ПУ „Паисий Хилендарски“

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

област на висше образование 4. *Природни науки, математика и информатика*

професионално направление 4.2 *химически науки*

докторска програма *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, ФХФ на СУ „Св. Климент Охридски“

### 1. Общо описание на представените материали

Със заповед № РД-38-194 от 26.04.2024 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 „**Реакции на моноциклени анхидриди с циклични имини – метод за синтез на диастереомерни хетерополициклени 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 Александър Свиленов Пъшев – докторант в редовна форма на обучение към катедра Органична химия и фармакогнозия с научен ръководител доц. д-р Елена Станоева от ФХФ на СУ „Св. Климент Охридски“.

Представеният от Александър Свиленов Пъшев комплект материали на хартиен носител включва следните документи:

- Дисертационен труд;
- автореферат;
- автобиография в европейски формат;
- декларация за оригиналност и достоверност на приложените документи;
- копие на диплома за придобита магистърска степен;
- списък на научните публикации по темата на дисертацията;

- справка за съответствие с минималните национални изисквания за ОНС „доктор“ за ПН 4.2. (Химически науки);
- протокол за проверка на оригиналността на дисертационния труд;
- становище от научния ръководител, във връзка с процедурата за предотвратяване на плагиатство;

Докторантът е приложил 2 (два) броя публикации по темата на дисертационния труд.

## **2. Кратки биографични данни за докторанта**

Докторантът Александър Пъшев е роден през 1990 година в гр. Плевен. Висше образование с бакалавърска степен по Инженерна химия и съвременни материали завършва във Факултета по химия и фармация на СУ „Св. Климент Охридски“ през 2013 г. с дипломна работа на тема „Реакции на шестчленни циклични анхидриди с циклични съединения, съдържащи азометинова връзка“. През 2014 г. получава и магистърска степен по Медицинска химия в същия факултет, с дипломна работа на тема „Синтез на нови полициклени киселини, съдържащи хинолизидинов пръстен“. От 2015 до януари 2019 г. е редовен докторант в катедра Органична химия и фармакогнозия на ФХФ при СУ, а от октомври 2019 е асистент в катедра „Химия и биохимия“ на Медицинския университет в Плевен. До момента, Александър Пъшев е съавтор на 10 научни публикации, с общо 30 забелязани цитирания.

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

Представеният дисертационен труд е с тематика в областите на органичния синтез и хетероциклената химия. Цел на дисертационния труд е разработването на нов метод за получаване на диастереомерни бензо[а]хинолизидинови производни, както и на техни O– и S– биоизостерични аналози чрез взаимодействие между пет- и шест-членни енолизиращи анхидриди и 3,4-дихидроизохинолини в качеството на хетероциклени имини. Бензо[а]хинолизидиновата пръстенна система се среща в редица биологично активни съединения от природен и синтетичен произход (по-конкретно в алкалоидите от шулцеиновата и ипекуановата група), което обуславя важноста на методите за синтез на този тип хетероциклени съединения и техни биоизостерични аналози. Разработването на нови синтетични методи е актуална изследователска тематика, предвид все по-трудните цели поставяни при синтеза на сложни хетероциклени съединения, свързани с търсенето на нови и

по-ефективни лекарствени средства. Свидетелство за актуалността на тематиката е и значителния дял на публикациите от последните 10 години, цитирани в литературния обзор.

Задачите, решени от докторанта са напълно съобразени с така поставената цел и включват синтез, разделяне и пълно охарактеризиране на нови диастереомерни съединения с приложение на спектрални и хроматографски методи, изследване на границите на приложимост на реакцията, приложение на съвременни спектрални методи (основно ЯМР) за структурно и стереохимично охарактеризиране на получаваните продукти и възможни реакционни интермедиати.

#### **4. Познаване на проблема**

Докторантът показва много добро познаване на научната проблематика в избраната изследователска област, за което може да се съди от подробния и добре структуриран литературен обзор, в който са цитирани общо 179 източника. Литературният обзор се простира върху 43 страници и се състои от два основни дяла, разглеждащи съответно методите за получаване на бензо[а]хинолизидини и реакциите между циклични анхидриди и имини. Съдържанието и структурата на обзора напълно съответстват на целите и задачите на дисертационния труд, като заедно с това много добре това въвеждат читателя в спецификите на изследователския проблем и позволяват да бъдат оценени оригиналните изследователски приноси на дисертационния труд.

#### **5. Методика на изследването**

Методиката на изследване е традиционна за тематична област и включва експерименти върху химическите взаимодействия на подбрани изходни съединения, разделяне, изолиране и охарактеризиране на получаваните при тези взаимодействия продукти, структурен и стереохимичен анализ с приложение на съвременни спектрални методи, анализ на зависимостите между структура и реакционна способност. Методиката позволява решаване на необходимите задачи и постигане на поставената цел в дисертационния труд.

#### **6. Характеристика и оценка на дисертационния труд**

Дисертационният труд се състои от Увод (5 стр.), Литературен обзор (43 стр.), Резултати и обсъждане (33 стр.), Експериментална част (29 стр.), Изводи (2 стр.), Списък с цитирана литература (8 стр.) и Приложение с ЯМР спектри (33 стр.). В уводната част са

добре обосновани актуалността на изследователския проблем, важността на съединенията от бензо[а]хинолизидинов тип и необходимостта от нови методи за получаването им. Ясно е дефинирана целта дисертационния труд и задачите за постигането ѝ. Литературният обзор се състои от два дяла, в които са цитирани общо 179 източника. В първия дял е направена добра класификация на познатите подходи за конструкция на бензо[а]хинолизидинова пръстенна система и в седем подточки подробно са разгледани класически и модерни подходи към целеви структури от тази хетероциклена група. Вторият дял на обзора разглежда реакциите между циклични анхидриди и имини, познатите им приложения в хетероциклената химия и известните до момента детайли за реакционните механизми. Представената в този дял информация има пряко отношение към избраната методика за собствените изследвания в дисертационния труд и позволява добре да бъдат оценени оригиналните приноси и постижения на автора. Резултатите от собствените изследвания са подробно разгледани в раздел Резултати и обсъждане. В началото на този раздел е описано получаването на необходимите 3,4-дихидроизохинолини, използвани от автора в качеството на циклични имини. По-нататък разделът е структуриран съобразно вида на изследваните циклични анхидриди при реакции с 3,4-дихидроизохинолини и включва три основни подточки. В първата са разгледани особеностите на реакции с тиодиоцетен анхидрид, във втората – с глутаров и дигликолов анхидриди, а в третата – с янтарен анхидрид. Резултатите от експерименталната работа са представени подробно и са описани в много добър научен стил. В обсъждането на резултатите централно място заема анализа на стереохимичните характеристики на получените продукти, възможните механизми за получаването им и връзките между структура и реакционна способност при изучаваните реакции между 3,4-дихидроизохинолини и циклични анхидриди. Обсъждането е подкрепено с добре изготвени схеми и фигури. Визуализирани са най-важните аналитични резултати получени с помощта на различни техники на ядрения магнитен резонанс, както и кристалографски данни, получени чрез монокристална рентгенова дифракция на някои от новополучените съединения. Относителната конфигурация на получените съединения е определена посредством константите на спин-спиново взаимодействие от  $^1\text{H}$ -ЯМР спектрите им, с приложение на уравнението на Карплъс за изчисление на ключови диедрични ъгли. В допълнение на това, изложените хипотези за стереохимичните характеристики на продуктите са подкрепени с NOESY-ЯМР спектроскопия, а при едно от съединенията – и с рентгеноструктурен анализ. Разделът „Експериментална част“ съдържа пълния обем аналитични данни, необходими за еднозначното структурно охарактеризиране на новополучените съединения, както и детайлно описани процедури за синтез и изолиране на

съединенията. Експериментите са описани с всички необходими детайли, така че при необходимост лесно да могат да бъдат повторени от заинтересовани изследователи. Постигнатите в дисертационния труд резултати адекватно са обобщени в раздел „Изводи“. Приложените в края на дисертацията ЯМР спектри са отлично допълнение към експерименталната част на работата и биха позволили лесно да се сравняват резултати при евентуално бъдещо развитие на тематиката.

## **7. Приноси и значимост на разработката за науката и практиката**

Приносите в дисертационния труд са преди всичко от фундаментален характер и са значими по отношение разширяването на множеството от достъпни за биологични изпитания нови хетероциклени съединения. Разработен е нов метод за получаване на съединения от бензо[а]хинолизидинов тип и техни биоизостерни аналози с O- и S- атоми във втора позиция на пръстенната система. Методът се основава на взаимодействие между достъпни изходни съединения (3,4-дихидроизохинолини и циклични анхидриди) и е с ниска процедурна сложност. Изследван е обсега на приложение на реакцията и е установено, че реакционната способност и стереселективността силно се повлияват от пространствения обем на C1- заместителя в изходните 3,4-дихидроизохинолини – с нарастване на този обем се понижава реакционната способност, но заедно с това се подобрява диастереоселективността и в редица случаи се получава само един от възможните диастереомери. Установена е корелация между наличието на електрооакцепторни заместители в близост до реакционния център и реакционната способност на 1-арил-3,4-дихидроизохинолини в реакции с тиодиоцетен анхидрид. Наблюдаваната корелация позволява да бъде предложен реакционен механизъм, включващ енолизация на анхидридния компонент и следваща нуклеофилна атака към иминната връзка в 3,4-дихидроизохинолиновия пръстен. Структурата на всички синтезирани съединения е еднозначно доказана посредством спектрални методи, елементни анализи, масспектри с висока разделителна способност, а в три от случаите и с рентгеноструктурен анализ.

## **8. Преценка на публикациите по дисертационния труд**

До момента, резултати от изследванията в дисертационния труд са публикувани в две статии в специализирани международни списания с импакт фактор:

- Pashev, A.; Burdzhiev, N.; Stanoeva, E. One-step route to tricyclic fused 1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline systems via the Castagnoli–Cushman protocol *Beilstein J. Org. Chem.* **2020**, *16*, 1456–1464 (IF = 2.7, WoS Q2)
- Pashev, A.; Burdzhiev, N.; Stanoeva, E. Novel angularly substituted [1,4]thiazino[3,4-a]isoquinoline carboxylic acids prepared by cyclic imine-cyclic anhydride reaction *J. Heterocyclic Chem.* **2023**, *60(3)*, 513–518 (IF = 2.4, WoS Q2)

И двете списания са с добър авторитет и разпознаваемост сред изследователите работещи в областта на органичната химия и химията на хетероциклените съединения. Публикуваните резултати са изцяло свързани с дисертационния труд, като докторантът Александър Пъшев е първи съавтор и в двете статии. До момента са забелязани пет цитирания на първата публикация, което е добър атестат за актуалността и качеството на работата.

## 9. Критични забележки и препоръки

Доколкото всички изследвани в дисертационния труд циклични имини са 3,4-дихидроизохинолини, това би могло да бъде конкретизирано в заглавието и текста на дисертацията.

За много от диастереомерните продукти се докладва първоначално разделяне чрез колонна хроматография и последващо пречистване чрез прекристализация, със съответно различни добиви, като в някои случаи разликите са съществени. Вероятно последващата прекристализация се налага поради непълно разделяне на диастереомерите чрез хроматография, което оставя неяснота относно посочените добиви след хроматография. Би следвало в такива случаи изрично да се подчертае, че добивът не е на чист диастереомер и по възможност да се оцени количествено съотношението на диастереомерите в съответната хроматографска фракция (чрез HPLC или ЯМР на сместа).

Реакциите, при които се получават изохинолиновите производни 237 и 238 с екзоциклена двойна връзка, дори формално не би следвало да се наричат „циклоприсъединителни“, както е направено в точка 2 на раздел Изводи. Грешката не е допусната при обсъждането на резултатите, само изводът не е добре формулиран.

Налице са някои технически грешки (пропуснати, дублирани или сгрешени букви), което е нормално за дисертационен труд с такъв размер. Последното изречение на стр. 71 е

лишено от смисъл, което отново е вероятна техническа грешка. В заглавието на точка 3.2.2. би трябвало да фигурира „1-метил“, вместо „1-алкил-3,4-дихидроизохинолин“. В общите данни на експерименталния раздел е указана  $^{13}\text{C}$  честота от 250 MHz, вместо 125 Mz, каквато съответства на магнит, осигуряващ протонна честота 500 MHz.

Посочените критични бележки по никакъв начин не развалят отличното цялостно впечатление от дисертационния труд и работата на докторанта, както и не омаловажават постигнатите съществени резултати.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

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 „Св. Климент Охридски“.

Дисертационният труд показва, че докторантът Александър Свиленов Пъшев **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, постигнати резултати и приноси, и **предлагам на почитаемото научно жури да присъди образователната и научна степен „доктор“** на Александър Свиленов Пъшев в област на висше образование: 4. Природни науки, математика и информатика; професионално направление 4.2. Химически науки; докторска програма Органична химия

19.06. 2024 г.

Рецензент: .....

(подпис)

доц. д-р Пламен Ангелов