

## РЕЦЕНЗИЯ

от проф. дхн Валерий Христов Христов

пенсионер, 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:** Мартин Антониев Равуцов

**Тема:** „Сулфонамид насочено *орто*-металиране като средство за регио- и стереоселективен синтез на мултифункционални ароматни съединения“

**Научни ръководители:** проф. дхн Владимир Димитров и доц. д-р Георги Добриков

Със заповед № РД-09-20 / 21. 01. 2021 год. на Директора на ИОХЦФ-БАН и Протокол 1 / 25. 01. 2021 год. от заседание на научното жури съм определен за член на научното жури (рецензент) за осигуряване на процедура за защита на дисертационен труд на тема „Сулфонамид насочено *орто*-металиране като средство за регио- и стереоселективен синтез на мултифункционални ароматни 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 Мартин Антониев Равуцов - докторант в лаборатория „Органичен синтез и стереохимия“ на ИОХЦФ-БАН с научни ръководители проф. дхн Владимир Димитров и доц. д-р Георги Добриков от ИОХЦФ-БАН.

Представеният от Мартин Равуцов комплект материали на електронен носител е съобразно изискванията на ЗРАСРБ, ППЗРАСРБ и Правилника за придобиване на научни степени и заемане на академични длъжности в ИОХЦФ-БАН.

Мартин Равуцов е завършил висшето си образование във Факултета по химия и фармация на СУ „Св. Климент Охридски“, бакалавърска програма “Химия”, през 2011 год. През 2012 год. завършва с отличие магистърската програма по „Съвременни методи за синтези и анализ на органични съединения“ в същия факултет на същия университет. От 2013 год. е редовен докторант в лаборатория „Органичен синтез и стереохимия“ на ИОХЦФ-БАН. От 2016 до 2017 год. е асистент по органична химия, а от 2018 год. до сега е химик в същата лаборатория. Отчислен е от редовна докторантура с право на защита.

Представеният за рецензия дисертационен труд включва изследователски материал на актуална тема в областта на органичния синтез и е насочен към разработване на подходи за получаване на хирални многофункционални съединения с приложение в асиметричния синтез и медицинската химия. Докторантът се е насочил към разработването на надеждни процедури за селективна функционализация на нафтален и фeroцен на базата на сулфонамид-насочено *орто*-лителиране. В тази връзка са поставени следните две цели:

- Синтез на хирални *P*-съдържащи нафталенови лиганди за Pd-катализирано асиметрично алилово заместване; и
- Синтез на фeroценсулфонамиди с потенциална биологична активност срещу *Mycobacterium tuberculosis*.

От гледна точка на органичния синтез, тези цели стимулират използването на нови синтетични процедури, реактиви, разтворители и катализатори, разработването на нови техники за изолиране и пречистване, както и инструментални методи за характеризиране и структурно изясняване на органични съединения. Основните шест задачи на дисертацията са фокусирани върху:

- ✓ Синтез на хирални нафталенови *P,O*-лиганди чрез изучаване региоселективността на реакцията на насочено *орто*-лителиране на 1- и 2- нафтилсулфонамиди;
- ✓ Изследване каталитичната активност на хиралните нафталенови *P,O*-лиганди в моделна реакция на Pd-катализирано асиметрично алилово заместване;
- ✓ Разработване на синтетичен подход за получаване на планарно хирални 1,2-дизаместени фeroценови производни чрез реакция на *орто*-лителиране, насочено от хирална сулфонамидна група;
- ✓ Изучаване на диастереоселективността на реакцията и взаимодействието на получените органолитиеви интермедиати с различни електрофили и разработване на подходящи техники за разделяне и изолиране на получените диастереоизомери;
- ✓ Изучаване на структурните характеристики на 1,2-дизаместени планарно хирални фeroценови производни чрез прилагане на физико-химични методи;
- ✓ Изследване на *in vitro* антимикобактериалната активност на избрани фeroценсулфонамиди срещу *Mycobacterium tuberculosis* и разработване на потенциални лекарствени кандидати чрез открояване на водещи структури.

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

Дисертационен труд е написан на английски език, изложен е на 144 страници и съдържа 17 таблици, 21 фигури и 37 реакционни схеми. Изложението на дисертацията

започва с въведение (2 стр.), което обосновава интереса на докторанта към избраната тематика, след което се дефинират основните цели и поставените задачи на дисертационния труд. Следва литературният обзор, представен на 44 страници, като са цитирани 165 литературни източници. Прави се обзор на наличната литература по реакцията на насочено *орто*-металиране (DoM) като инструмент за региоселективно създаване на сложни и разнообразни полизаместени ароматни и хетероароматни структури като са разгледани структурата и свойствата на органолитиетивите съединения, както и известните видове механизми на DoM. Основно е обърнато вниманието на региоселективното насочено *орто*-литиране на нафталени и диастереоселективното *орто*-литиране на фероцени.

Разгледаният литературен 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. Начинът, по който е написан литературният обзор на дисертационния труд показва, че Мартин Равуцов е запознат много добре с наличната литература, което му е помогнало да планира ясно и точно експерименталната работа и да подбере методика и подходи, позволяващи успешно реализиране на целите на дисертационния труд. Прочита на дисертацията ме убеждава в задълбоченото познание на разработваните проблеми. Освен това трябва да се спомене и елегантния начин на излагане на материала.

Дисертационният труд е построен ясно, логично и е онагледен с подходящи схеми, фигури и таблици като съдържа оригинални приноси научни изследвания и резултати. Много добро е впечатлението от прецизно проведения експеримент, от коректно описаните процедури за синтез и от подробното спектрално охарактеризиране на съединенията.

Очевидно е, че Мартин Равуцов 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.

Дисертационният труд на Мартин Равуцов има по-скоро фундаментален характер в областта на органичния синтез, макар и с практическа насоченост. Проведените изследвания имат научни и научно-приложни приноси с обогатяване на съществуващите познания в областта на органичния синтез – в направлението синтез на нови енантиомерно или диастереоизомерно чисти органични и органометални съединения, изследване управлението на енантиселективни каталитични варианти на органичните реакции и изследване на тяхната биологична активност. По мое мнение, основните научни приноси и достойнства на дисертацията са следните:

- Разработен е ефективен метод за региоселективно *орто*-литиране на 1- и 2-нафтилсулфонамиди;
- Синтезирани са хирални *P,O*-лиганди чрез региоселективно *орто*-литиране на 2-нафтилсулфонамиди, последвано от реакция с дифенилфосфин, като е изследвана тяхната каталитичната активност в моделна реакция на Pd-катализирано асиметрично алилово заместване, при което продуктите са получени с ниска до умерена асиметрична индукция;
- Оптимизирани са процедурите за получаване на монозаместени хирални фероценсулфонамиди;
- Разработен е практичен метод за получаване на 1,2-дизаместени планарно хирални фероценови производни, базиран на диастереоселективно *орто*-литиране, насочено от хирални сулфонамидни групи. Отделните диастереоизомери са изолирани в чист вид чрез прилагане на подходящи техники за разделяне;
- Конфигурацията на получените диастереоизомери е определена чрез прилагане на набор от едномерни и двумерни ЯМР експерименти. Направените изводи относно планарната конфигурация на съединенията са потвърдени чрез рентгеноструктурен анализ;
- Определена е *in vitro* антибактериалната активност на 11 нови съединения спрямо стандартен лабораторен щам H<sub>37</sub>Rv и мултирезистентен щам 43 на *Mycobacterium tuberculosis*.

Научните резултати са оформени в три статии, публикувани в *ChemSusChem* (Q1), *Organometallics* (Q1)(под печат) и *Monatshefte für Chemie* (Q3). В две от статиите Мартин Равуцов е първи автор, а в третата – втори. Забелязани са 3 цитати на две от статиите. Резултатите от дисертацията са докладвани на 12 научни форуми, от които 9 са международни като 8 от тях са проведени в чужбина. В 8 от докладите дисертантът е първи автор, а в четири – втори.

Цялостното изложение на дисертационния труд не оставя съмнение за достоверността на получените експериментални данни и за начина на тяхната интерпретация. Нямам никакво съмнение в същественния принос на дисертанта в изпълнението на поставените цели и задачи, така както, че получените резултати и изведените научни приноси са лична заслуга на докторант Мартин Равуцов, разбира се, със съществената менторска помощ на научните си ръководители.

Методически оригинално и допринасящо за по-добра нагледност е поставянето в края на дисертацията на раздел „Бъдещи планове за работа“, в който фокусът на бъдещите изследователски разработки е върху следните два аспекта:

○ допълнително оптимизиране на реакционните условия за *орто*-литиране на фероценсулфонамида **4.30exo**, тъй като най-активните съединения са производни на този субстрат; и

○ изследване влиянието на други фармакофорни групи върху антимиkobактериалната активност. Като потенциален кандидат в този аспект е избран природният лактон тернатолид, за синтеза на който са проведени предварителни експерименти на два подхода: а) от биовъзобновим фурфурилов алкохол, както и б) „зелен“ метод чрез реакция на Ir-катализирана изомеризация на двойната C-C връзка. Освен това, ще бъде изследвано и влиянието на алифатните фрагменти върху биологичната активност чрез модифициране на фероценовите производни с ациклични заместители.

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

Като цяло представеният ми за рецензиране дисертационен труд и съпътстващите материали удовлетворяват изискванията на нормативните документи. Ще се въздържа от технически забележки, каквито винаги има, защото те не са толкова съществени, като например забележки по отношение на химическия език и стил – на някои места в дисертационния труд не е достатъчно ясен и точен. Освен това, в автореферата, очевидно при превода му от английски, са допуснати някои неточности като конструкцията на някои изречения (обратен словоред).

Макар да познавам бегло Мартин Равуцов (най-вече от участието ни в конференции), нямам лични впечатления от неговите делови качества, но съдейки по дисертационния труд, без съмнение той има много добра 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 проф. д-н Владимир Димитров и доц. д-р Георги Добриков.

## **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Дисертацията на Мартин Равуцов представлява задълбочено и системно изследване в актуална област на органичния синтез и съдържа оригинални научни проучвания за синтез на хирални съединения с приложение в асиметричния синтез и изследване на тяхната *in vitro* антибактериална 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 ЗРАСРБ, ППЗРАСРБ и Правилника за придобиване на научни степени и заемане на академични длъжности в ИОХЦФ-БАН. Дисертационният труд показва, че докторантът Мартин Равуцов притежава задълбочени теоретични знания и професионални умения по научната специалност Органична химия като демонстрира качества и умения за самостоятелно провеждане на научни изследвания.

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 **Мартин Антониев Равуцов** в област на висше образование: **4. Природни науки, математика и информатика**, професионално направление **4.2. Химически науки**, докторска програма **Органична химия**.

11. 02. 2021 г.

София

Рецензент:

(проф. дхн Валерий Христов)