

РЕЦЕНЗИЯ

върху дисертационен труд

за получаване на образователната и научна степен "доктор"

Автор на дисертационния труд: **Катя Василева Петрова**

Тема на дисертационния труд: **"Синтез на (2-меркаптоарил)имидазолони – нов подход към имидазобензотиазепини и имидазобензотиазини"**

Научни ръководители: проф. Венета Калчева и доц. Антонина Антонова

Рецензент: проф. д-р **Иво Хр. Иванов**, д.х.н.

Катедра по органична химия, Фармацевтичен факултет на Медицинския университет – София, ул. Дунав 2, 1000 София, сл. тел. 9236-533; дом. тел. 724435; телефакс: (02) 987-9874; ел. поща: ivo43bg@hotmail.com

Представеният ми за рецензия дисертационен труд е написан върху 147 стандартни страници, цитирани са 230 литературни източници.

Актуалност на темата

Предмет на настоящата дисертация е задълбочено проучване на възможностите за синтез и химичните превръщания на заместени 1-(2-меркаптоарил)-2-имидазолони, имидазо[5,1-d][1,5]бензотиазепин-1,4-диони и получените за първи път трициклични имидазо[5,1-c][1,4]бензотиазин-1-они. Работата обхваща три научни съобщения на колективи с участие на дисертантката от 1999 и 2003 г. Приведеният литературен преглед е достатъчно подробен и аналитичен, за да докаже на читателя, че изследваната от дисертантката проблематика е съвременна и актуална: синтезирани са разнообразни нови производни на посочените по-горе класове хетероциклени съединения. При това дисертантката се ръководи не само от чисто теоретичен интерес към използваните реакции и нови химични приложения, но и от възможността да се синтезират нови полезни съединения, притежаващи биологична активност. Теоретичните изследвания се

отнасят до механизма на протичащите реакции и до особеностите в молекулярния строеж на получените вещества, както и до подбора на оптимални реакционни условия за по-добри добиви и избягване на нежеланите странични продукти.

Дисертационният труд е построен по традиционната схема: увод с дефиниране на поставените за решаване задачи, литературен обзор, резултати и обсъждане на собствените изследвания върху синтеза на биологичноактивни N,S-съдържащи хетероциклени съединения с кондензирани ядра и накрая – опитна част и библиография. Голямо удобство за читателя е изписването още веднаж на конкретните структурни формули на съединенията в опитната част при съответните експериментални данни.

Литературна осведоменост

В литературния обзор са обобщени и подложени на компетентен анализ значителен брой източници, като по-голямата част от приведените релевантни публикации са от последните пет десетилетия. Успоредно са разгледани и представители на близки до дисертацията хетероциклени съединения с доказана биологична активност (най-често като лекарствени вещества). Прави впечатление, че голям дял от цитираните статии са от последните няколко години (до 2002 г.), следователно получените от авторката нови резултати са критично съпоставени с появяващите се в литературата съвременни разработки в тази специфична научна област. Всичко това ми дава основание да считам, че г-жа Петрова отлично познава състоянието на изследваните от нея научни проблеми в световен мащаб.

Методи

В дисертацията си авторката демонстрира добро познаване и сполучливо прилагане на основните съвременни методи на изследване в препаративната органична химия, с което довежда поставените задачи до успешни решения. За установяване и доказване на структурите на получаваните съединения са използвани и компетентно интерпретирани данни от инфрачервена, ^1H - и ^{13}C -ЯМР (вкл. корелационна) спектроскопия и мас-спектрометрия. От друга страна, сложната препаративна експериментална работа е извършена прецизно, често при вариране на реакционните условия с цел изучаване на реакционния механизъм, оптимизиране на добивите или подобряване качеството на продуктите. Широко е застъпена тънкослойната хроматография за проследяване на реакционния ход или за контрол на чистотата на веществата.

Достоверност на резултатите

Научните резултати в дисертационния труд са изведени изцяло от обективни, експериментално проверени факти и наблюдения. Строежът на всички

новосинтезирани съединения е установен еднозначно чрез модерни спектрални и химични методи. Експериментите са извършени в препаративен мащаб и е постигнато изолиране и охарактеризиране на химически индивидуални вещества. Ето защо у мен не остава никакво съмнение в достоверността на постигнатите научни резултати.

Научни приноси

Научните приноси в дисертацията мога да квалифицирам (а) като **новост за науката: нови** синтетични методи за химията на 2-имидазолоните, както и синтез на производни на **новите** трициклични пръстенни системи имидазо[5,1-*d*]-1,5-бензотиазепин и имидазо[5,1-*c*]-1,4-бензотиазин; (б) като **обогатяване на съществуващите знания** – използвани са подходящи синтетични реакции, познати от литературата, и са адаптирани за целите на дисертацията. **Нови** са и получените 85 съединения, за повечето от които може да се очаква биологично действие, тъй като съдържат утвърдени фармакофорни групи.

Приносите могат да се систематизират по следния начин:

1. С помощта на първични амини в присъствие на протонова киселина чрез преобразуване на съществуващия в изходните вещества бензотиазолов пръстен са синтезирани 3-алкил-1-(2-меркаптофенил)-4-метил-1,3-дихидро-2-имидазолони и в резултат на тяхното окисление – съответните дисулфиди като странични продукти. Варирани са някои от параметрите на реакцията, проведени са опити за замяна на разтворителя и на перхлорната с оцетна киселина, и в крайна сметка са получени задоволителни добиви.

Към тази част от изследванията у мен възниква въпросът, как се подбрани посочените в "процедура 1" (с. 88-90) реакционни условия, по-специално молните съотношения на реактантите: 10 еквивалента перхлорна киселина и 20 еквивалента първичен амин за всеки мол субстрат – съответния заместен 1,3-бензотиазолон. Съгласно твърденията на дисертантката (с. 49) това са "най-добрите резултати" за превръщане на тиазолоновия в имидазолонов пръстен. Очевидно успехът на тази реакция е бил от основно значение за целия развой на изследванията по-нататък в дисертацията. Има ли авторката работна хипотеза защо е необходима толкова силна киселина и този голям излишък от амин? Защо при провеждане на реакцията във водна среда ("процедура 2") не се налага използване на киселина? Оптимизирани ли са чрез някакъв системен подход условията? Както става ясно от литературния преглед, при 1,3-бензоксазолоните тази реакция протича без особени затруднения.

Никъде в текста не намерих коментар дали са правени опити за избягване на окислението до нежеланите дисулфиди, освен чрез провеждане на реакцията в затворен реакционен съд, например в инертна атмосфера (азот, аргон), включително и при прекристализацията.

2. При детайлно изучаване на S-алкилирането на 1-(2-меркаптофенил)-2-имидазолони с халогенопроизводни на оцетната, фенилоцетната и пропионовата киселина е намерен добър препаративен метод за получаване на съдържащи 2-имидазолонов остатък фенилмеркаптооцетни, фенилмеркаптофенилоцетни и фенилмеркаптопропионовы киселини директно от 3-(2-оксопропил)-2(3H)-бензотиазолони без изолиране и пречистване на междинните 1-(2-меркаптофенил)-2-имидазолони.

3. По удобен синтетичен метод са получени съответните производни на новата трипръстенна система имидазо[5,1-d][1,5]-бензотиазепин-1,4-диони със заместители на второ и пето място. Чрез редукция с натриев борохидрид тези бензотиазепиндиони са превърнати по-нататък в 4-хидроксипроизводни. Представители на тези съединения са били дадени за фармакологични изследвания във Фармацевтичния факултет (София) и е установено, че някои от тях имат ниска токсичност и антидепресивен ефект. Трябва да се отбележи, че имидазобензотиазепините са в известна степен структурни аналози на 5-арил-1,4(1H)-бензодиазепиновите транквилизатори, както и на някои наложили се като лекарствени вещества 1,5-бензотиазепини (дилтиазем, клентиазем и др.).

4. Дисертантката предлага добър препаративен подход и към новата трициклична система имидазо[5,1-c][1,4]-бензотиазин-1-он. Реакцията е осъществена чрез обработка на 1-(2-меркаптофенил)имидазолоните с формалдехид в присъствие на мравчена киселина. Варирани са условията за тази реакция и е установено, че мравчената киселина дава по-добри резултати от солната.

Изобщо дисертантката борава с една интересна и разнообразна хетероциклена химия, съпроводена на места с приятни изненади.

Лично участие

Прочитът на дисертационния труд и обхванатите в него три статии в реномирани международни списания дават достатъчно основание да се приеме, че г-жа Петрова има най-съществен дял при провеждане на трудоемките експериментални изследвания, обобщаването на резултатите и оформянето на дисертацията. В статиите тя е първи автор, но разбира се при разработката на този тип дисертации немалка е ролята и на научните консултанти.

Характер на публикациите

Освен обобщените в дисертацията три достатъчно обширни научни съобщения, части от дисертацията са докладвани на 18-тия Международен симпозиум по органична химия на сярата в Италия (1998 г.) и на 2-рата Международна конференция за Югоизточна Европа в Гърция (2000 г.). Две от включените публикации са в известните международни специализирани списания *Phosphorus, Sulfur and Silicon* (2000) и *Synth. Commun.* (приета за печат 2003 г.). За третата работа е приложено писмо, че е получена в редакцията на *Heterocyclic Commun.*, но наскоро бях осведомен, че и тя е приета вече за печат. Приемането на тези работи за печат в посочените реномирани списания потвърждава високата стойност на постигнатите научни резултати. Категорично може да се каже, че статиите са написани на съвременен научно равнище и обобщават експериментален материал, чиято доказателствена стойност е неоспорима. Използувана е необходимата комбинация от съвременни методи за изследване и доказване на строежа на получените съединения. Цитирания не са посочени, но и едва ли могат да се очакват за толкова кратък период след публикуването.

Критични бележки

Трудно могат да се намерят съществени слабости в текста на дисертацията. Ще отбележа обаче, че редица систематични наименования в експерименталната част и на други места според мен са неточни. Вярно е, че в редица случаи е трудно да се избере правилното название, но все пак не може да се пише "...2H-имидазол-2-онил...", т. е. наставка за главна група "он" плюс наставка за остатък "ил", както е допуснато при съединенията **4** (с. 90 и сл.). Ще посоча още само следните три примера: за съед. **2a** (с. 87) наименованието следва да бъде 3-(2-оксопропил)-1,3-бензотиазол-2(3H)-он; за съед. **5a** (с. 101) следва да бъде 1-(4-бромо-2-метилсулфанилфенил)-3,4-диметил-1,3-дихидроимидазол-2-он; за съед. **8a** (с. 104) следва да бъде [5-бромо-2-(3,4-диметил-2-оксо-2,3-дихидроимидазол-1-ил)-фенилсулфанил]-оцетна киселина.

Стилът и езикът на дисертацията са общо взето прецизни и професионални. Все пак не мога да се приема термина "полупродукти", който очевидно е възприет от индустрията, а всъщност става дума за междинни продукти при многостадийни синтези или за продукти, които се използват като изходни вещества за други синтези.

Струва ми се, че в специалната част дисертантката малко прекалява с употребата на първо лице мн. ч. вместо безлична форма или страдателен залог на глаголните форми.

Отделни забелязани от мен технически или правописни грешки съм маркирал с молив в дисертацията.

Формулярът "Сирена" отразява вярно съдържанието на дисертацията.

9. Заключение

Тези препоръки и бележки не могат да повлияят високата ми оценка за отличното научно-теоретично качество на представения дисертационен труд. Ще подчертая още веднъж, че в него се съдържат съществени научни приноси към синтеза и химичното поведение на имидазоловите производни, както и към синтеза на имидазо[5,1-*d*][1,5]-бензотиазепини и на имидазо[5,1-*c*][1,4]-бензотиазини, обширна група нови съединения, между които и представители с биологична активност. Мисля, че по обем на изследванията и по значение на постигнатите резултати представеният труд напълно съответства на изискванията на ЗНСНЗ за образователната и научна степен *доктор*. Ето защо без колебание препоръчвам на почитаемите членове на СНС по органична химия и органична технология при ВАК да подкрепят присъждането на тази академична степен на *Катя Василева Петрова*.

08.10.2003

Рецензент:

(И. Иванов)