

STATEMENT

from Plamen Angelov Angelov, PhD – associate professor at the Paisii Hilendarski Univerisvy of Plovdiv, member of the scientific jury appointed with administrative act PD-09-165/12.07.2019

regarding The quality of doctoral thesis in the field of higher education “Natural Sciences, Mathematics and Informatics”, professional classification 4.2. “Chemical Sciences”, scientific specialty “Organic Chemistry”

Author: Ivaylo Momchilov Slavchev

Title: Synthetic transformations of natural products

Supervisors: prof. Vladimir Dimitrov, Institute of Organic Chemistry, BAS, Sofia
prof. Brigitte Deguin, Laboratoire de Pharmacognosie,
Université René Descartes, Paris, France

1. Topicality of the thesis

The presented doctoral thesis is in the fields of organic synthesis and the chemistry of natural products. It describes the development of synthetic approaches for preparation of derivatives of three particular terpenoids – aucubin, fenchone and camphor. The first group of derivatives has been studied as possible ligands for asymmetric catalysis, while the other two groups have been assayed for antitubercular and anticancer activities, correspondingly. Considering the general importance of asymmetric catalytic methods in organic synthesis and the current need for new and more effective drugs, this research is topical and of significant interest.

2. Characteristics and scientific contributions of the thesis

The doctoral thesis is 232 pages long and is divided into four chapters. The first chapter provides an introductory overview of terpenes and terpenoids, with emphasis on the compounds relevant to the own work of the PhD student – aucubin, fenchone and camphor. Each of the next three chapters is composed of literature review on the corresponding subtopic, followed by results, discussion and experimental details of the author’s own work. A total of 276 literature sources have been referenced in the thesis.

The author’s own research results are presented in detail and are discussed at length. Three research subtopics are clearly defined and presented in separate chapters:

1. Synthesis of new chiral building blocks from Aucubin.

The research in this direction is aimed at the development of synthetic methodology for chemical modification of the naturally abundant aucubin into useful chemical compounds, suitable for the purposes

of asymmetric catalysis. The main steps in the methodology are a conversion of aucubin into iodo-, bromo- or chlorolactones, alkaline methanolysis of the halogenolactones and subsequent modification of the obtained cyclopentanofurans by reduction and double Grignard reaction. The compounds obtained in this way have then been tested as ligands in a model asymmetric addition of diethylzinc to benzaldehyde. It has been found that the new Aucubin derivatives catalyse this reaction, but unfortunately with very low asymmetric induction.

2. Synthesis of new *trans*-acrylamides with fenchane skeleton and *in vitro* assay of their antitubercular activity.

For the purposes of this research the author has applied previously published methodology to prepare a series of cinnamic acid analogs and also a fenchane aminoalcohol. The fenchane aminoalcohol has then been coupled to each of the acids with the help of TBTU activation. The acrylamides obtained in this way have been determined to possess the *trans* configuration. The entire series of newly prepared acrylamides has been assayed for antitubercular activity. The results from the *in vitro* tests and the SAR analysis suggest that the activity is most likely associated with the fenchane aminoalcohol substructure. Five new compounds with activity comparable to that of ethambutol dihydrochloride have been chosen as leads for further studies.

3. Synthesis of ferrocenylmethylidene and arylidene-substituted camphor derivatives with potential anticancer activity.

A Claisen-Schmidt reaction between camphorsulfonamides and ferrocenylcarbaldehyde or aryl aldehydes has been used for the preparation of new camphor derivatives, which have then been assayed for cytotoxicity against series of cancer and normal human cell lines. Although the data obtained from the compounds in this thesis are not sufficient for proper SAR analysis and unequivocal assessment of the significance of the ferrocene and the arylidene moiety for the anticancer activity, in the broader context of extended work published with other coauthors (*New J. Chem.*, **2017**, *41*, 9103-9112), these data support a trend showing that the presence of a conjugated ferrocenylmethylidene group is essential for the cytotoxicity.

3. Dissemination of the results

Results from this thesis have been published in two articles in reputable scientific journals: *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2014**, *24*, 5030-5033 and *New J. Chem.*, **2017**, *41*, 9103-9112. The results have also been presented at seven scientific conferences.

4. Remarks and recommendations

There are some minor technical mistakes and terminological inaccuracies throughout the text, especially in the Bulgarian translation. Some terms are taken directly from the English version, although there are more suitable Bulgarian equivalents.

The term “synthon” is used as a synonym of reagent, precursor or starting material. Although this is acceptable, in my opinion the usage of this term should be restricted to its more abstract meaning, combining the concepts of substructure and chemical reactivity. In such an abstract sense a “synthon” is not a physical object and it usually corresponds to more than one real reagent.

CONCLUSION

This doctoral thesis contains original research results which contribute to the development of the scientific field and satisfy the requirements for quality and novelty imposed by the Law for the Development of the Academic Staff in the Republic of Bulgaria. The thesis clearly shows that its author, Ivaylo Slavchev, has sufficient theoretical knowledge and professional skill in the field of Organic Chemistry. The author demonstrates abilities for independent research. In view of the above, I kindly recommend the scientific jury **to grant the PhD degree** to Ivaylo Momchilov Slavchev.

15.09. 2019

.....
Assoc. Prof. Plamen Angelov, PhD

СТАНОВИЩЕ

от д-р Пламен Ангелов Ангелов – доцент в ПУ „Паисий Хилендарски“, член на научно жури, определено със заповед на Директора на ИОХ ЦФ № PD-09-165/12.07.2019

относно дисертационен труд за присъждане на образователната и научна степен '**доктор**' в област на висше образование „Природни науки, математика и информатика“, професионално направление 4.2. „Химически науки“, Научна специалност „Органична химия“ .

Автор: Ивайло Момчилов Славчев

Тема: Синтетични трансформации на природни продукти

Научни ръководители:

проф. дхн Владимир Димитров, ИОХ ЦФ – БАН

проф. Brigitte Deguin, Laboratoire de Pharmacognosie, Université René Descartes, Paris, France

1. Актуалност на тематиката

Представеният ми за оценка дисертационен труд е в областта на органичния синтез и химията на природните съединения. Описани са синтетични подходи за получаване на производни на аукубин, фенхон и камфор. Съединенията от първата група са изследвани като възможни хирални лиганди за асиметричен катализ, а с другите две групи са проведени изпитания съответно за противотуберкулозно и противораково действие. Тематиката на изследванията е актуална, предвид важноста на асиметричния катализ за органичния синтез и нарастващата нужда от нови и по-ефективни лекарствени средства за споменатите заболявания.

2. Характеристика и оценка на дисертационния труд и приносите

Дисертационният труд е изложен на 232 страници и е организиран в четири части. Първата част представлява въвеждащ литературен обзор върху терпени и терпеноиди с акцент върху използваните по-нататък в собствените изследвания съединения – аукубин, фенхон и камфор. В следващите три части са изложени собствените изследвания на докторанта, като всяка от тях съдържа и преглед на литературата по съответния подпроблем. Цитираните литературни източници са общо 276.

Резултатите от собствените изследвания са представени детайлно и тяхното обсъждане е направено в добър научен стил. Ясно са обособени три основни направления на изследванията, а именно:

1. Получаване на нови хирални градивни блокове от аукубин.

Целта на изследванията в това направление е разработване на синтетична методика за превръщане на аукубина в използваеми структури, подходящи за целите на асиметричния синтез. Основните стъпки в методиката са получаване на йодо-, бромо, хлоролактони от аукубин, алкална метанолиза на халогенолактоните и последваща модификация на получените циклопентанофуранови продукти чрез последвателност от редукция и взаимодействие с гринярови реагенти. Изследвано е приложението на така получените съединения като лиганди в моделна реакция на асиметрично присъединяване на диетилцинк към бензалдехид, при което е установено каталитично действие, но за съжаление с твърде ниска степен на асиметрична индукция.

2. Синтез на нови хирални транс-арилакриламиди с фенханов скелет и изучаване на тяхната *in vitro* антитуберкулозна активност.

За целите на тези изследвания първоначално са приготвени серия от аналози на канелената киселина, както и фенханов аминокиселин, съгласно по-рано публикувани методи. След това са получени поредица от амиди чрез свързване на азотния атом от фенхановия аминокиселин с карбоксилния въглерод на канелените киселини. Активирането на карбоксилната група в киселините е извършено с търговски достъпен реагент TBTU. Изпитанията за антитуберкулозна активност и направеният SAR анализ на поредицата акриламиди са показали, че най-вероятно активността се обуславя от аминокиселинния фрагмент и за по-нататъшни изследвания са открити пет водещи съединения, чието *in vitro* антитуберкулозно действие е съпоставимо с това на етамбутол дихидрохлорид.

3. Синтез на фeroценилметилен и арилиден-заместени камфорови производни с потенциално противораково действие.

Чрез алдолна кондензация по Клайзен-Шмидт между камфорсулфонамиди и фeroценилкарбалдехид или ароматни алдехиди е получен набор от нови съединения, които е подложени на тестове за цитотоксично и цитостатично действие срещу поредица от ракови и нормални човешки клетъчни линии. Въпреки че данните за активността на включените в дисертацията съединения сами по себе си се оказват недостатъчни за пълноценен SAR анализ и недвусмислена оценка на ролята на фeroценилметиленовия остатък, поставени в по-широкия контекст на една от публикациите (*New J. Chem.*, **2017**, *41*, 9103-9112), тези данни са позволили да се направи извода, че присъствието на фeroценилметиленов остатък е от съществено значение за цитотоксичността.

В експерименталните части към всеки от разделите подробно са описани всички разработени синтетични и хроматографски процедури, както и спектралните характеристики на получените съединения. Всички новосинтезирани съединения са надлежно охарактеризирани с различни ЯМР техники, ИЧ и Масспектрометрия.

3. Публикации по дисертационния труд

Резултати от дисертационния труд са публикувани в две статии, в авторитетни списания с импакт фактор: *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2014**, 24, 5030-5033 и *New J. Chem.*, **2017**, 41, 9103-9112. Също така, резултатите са докладвани на 7 научни форума. До момента са забелязани две цитирания на първата статия в специализираната литература.

4. Забележки и препоръки

Текстът (и по-специално българския превод на автореферата) съдържа някои дребни технически грешки и терминологични неточности. Термини като „рефлукс“, „кълпинг реагент“, „константа на свързване“ са взети директно от английски, при все че имат своите български съответствия.

Терминът „синтон“ е използван като синоним на реагент, прекурсор или изходно съединение. Въпреки че това е допустимо и често срещано в специализираната литература, смятам че употребата на този термин трябва да бъде ограничена до по-абстрактния му смисъл, обединяващ структурен фрагмент и реакционна способност. В общия случай такава една абстракция обхваща повече от един реален реагент, с чиято помощ въпросния структурен фрагмент може да бъде въведен в дадена целева структура.

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 ИОХ ЦФ. Представените материали и резултати **покриват** специфичните изисквания за придобиване на научната и образователна степен „доктор“ в областта на органичния синтез.

Дисертационният труд показва, че докторантът Ивайло Славчев **притежава** задълбочени теоретични знания и професионални умения по научна специалност Органична химия (Органичен синтез) като **демонстрира** качества и умения за самостоятелно провеждане на научно изследване. Поради гореизложеното, убедено давам своята **положителна оценка** за проведеното изследване, представено от дисертационния труд и **предлагам на почитаемото научно жури да присъди образователната и научна степен ‘доктор’** на Ивайло Момчилов Славчев в област на висше образование: „Природни науки, математика и информатика“, професионално направление 4.2. „Химически науки“, Научна специалност „Органична химия“ .

15.09. 2019 г.

Изготвил становището:

доц. д-р Пламен Ангелов