

## РЕЦЕНЗИЯ

За заемане на длъжността ДОЦЕНТ в ИОХ ЦФ - БЪЛГАРСКА АКАДЕМИЯ НА НАУКИТЕ в област на висшето образование 4. Природни науки, математика и информатика, 4.2. Химически науки (Органична химия)

Автор на становището: Добромир Димитров Енчев, доктор, професор, Шуменски университет "Епископ Константин Преславски", член на Научно жури назначено със заповед № НО-05-05-6/11.04.2016г.

Тази рецензия е изготвена съобразно представената ми научна продукция, учебна и административна дейност на кандидата ИРЕНА ЛЮБОМИРОВА ФИЛИПОВА. По-нататък следва мнението ми по отношение на изискванията на ЗРАСБ И ППЗРАСБ, в които документи изискванията за получаване на длъжността ДОЦЕНТ са:

(70). Кандидатите за заемане на академичната длъжност "доцент" трябва да отговарят на следните условия:

Да са придобили образователна и научна степен "доктор";

Според приложената информация, Ирена Любомирова Филипова е придобила образователната и научна степен "доктор" през 1999г.

2. не по-малко от две години:

а) да са заемали академична длъжност "асистент", "главен асистент", или

б) да са били преподаватели, включително хонорувани, или членове на научноизследователски екип в същото или в друго висше училище или научна организация, или

в) да са упражнявали художественотворческа дейност, или

г) да са били специалисти от практиката и да имат доказани постижения в своята област;

Според приложената информация, Ирена Любомирова Филипова е работила като технолог в СКБХ „Верила“, с. Равно поле от 01.1986 – 02.1986, като Научен сътрудник III степен в Научен Институт по Кръвопреливане и хематология, Медицински Академия – София от 03.1986 – 10.1988, като Научен сътрудник III степен в Институт по Органична Химия с Център по Фитохимия – БАН от 10.1988 – 03.2000, като Научен сътрудник II степен степен в Институт по Органична Химия с Център по Фитохимия – БАН от 03.2000- 11.2005, като Научен сътрудник I степен степен в Институт по Органична Химия с Център по Фитохимия – БАН от 11.2005 – 2011 и като Главен асистент в Институт по Органична Химия с Център по Фитохимия – БАН от 2011 до момента.

Общият и трудов стаж като експерт до мометна е 28,9г.

3. да са представили публикуван монографичен труд или равностойни публикации в специализирани научни издания или доказателства за съответни на тях

художественотворчески постижения в областта на изкуствата, които да не повтарят представените за придобиване на образователната и научна степен "доктор" и за придобиването на научната степен "доктор на науките".

Кандидатът е представил списък от общо 26 научни труда и 16 участия на научни форуми.

Публикациите се разделят както следва:

Публикации в списания с импакт фактор – 23

Публикации в реферирани списания без импакт фактор- 3

Според приложеният списък на публикациите доктор Ирена Любомирова Филипова е първи автор на 10 научни труда, а в 1 от работите е автор за кореспонденция.

Тази информация представя доктор Ирена Любомирова Филипова като напълно изграден учен.

Кандидатът е намерил 265 цитата върху нейни работи до 2016г.

Доктор Филипова е участник в 5 проекта, финансиран от български източници- Фонд "Научни изследвания" - No X-528/1995 г., No X-711/1997 г., No X-1002/2000 г., No X-1506/2005 г., No 02/33, ИД02-42(ID\_09\_0105)/2010 г.

Участник е и в 6 проекта с компанията Джонсън&Джонсън – Янсен Фармацевтика 2005 – 2006 - EO#3520/2005, EO#3666/2005, EO#3792/2005, EO#3809/2005, EO#3809/2006, EO#4330/2006 и съръководител на 9 проекта с компанията Джонсън&Джонсън – Янсен Фармацевтика 2005 – 2007 - EO#3934/2005, EO#4018/2005, EO#4186/2005-6, EO#4186/2006, EO#4368/2006, EO#5119/2006-7, EO#5424/2007, EO#5516/2007, EO#5596/2007.

Съръководител на 3 проекта с компанията Асинекс (Холандия) 2008 – 2009 - VAS\_02, VAS\_04, VAS\_06 .

Участник в 1 проект с ЕС - H2ESOT /2013-2015 г. Съизпълнител: Nottingham Univ., Julius-Maximilians Univ., Univ. of Riga, Technical Institute of Moldova, European Thermodynamics Ltd

Научната продукция на доктор Ирена Любомирова Филипова е обособена в три проблемни направления, а именно:

### **1. Изследвания в областта на асиметричния синтез и катализ.**

Разработването на ефективни стереоселективни каталитични методи за създаване на стереогенни центрове чрез използване на хирални реагенти и катализатори. Тези изследвания са разделени на следните подгрупи:

#### **1.1. Синтез на аминокдиоли и приложението им като хирални лиганди за енантоселективно присъединяване на Et<sub>2</sub>Zn към бензалдехид. публ. № 3, 4 и 5).**

Синтезирани са с високи добиви и диастереоселективност нови хирални епоксисалкохоли, производни на природните (1*R*)-(+)-камфор и (1*R*)-(-)-фенхон, чрез реакции на V<sub>5+</sub>-катализирано епоксидиране . Епоксисалкохолите са трансформирани в аминокдиоли чрез високо регио- и диастереоселективно аминоклитично отваряне на епоксидния пръстен в присъствие на метални соли. В хода на изследванията са установени два случая на катализирани от метални йони (V<sub>5+</sub>, Li<sup>+</sup>) *Wagner-Meerwein* тип прегрупировки на епоксисалкохол и аминокдиол с камфанов скелет. Формираните оксатрициклични продукти са експериментално потвърдени и е предложено обяснение за тяхното образуване.

Наблюдавана е  $V_{5+}$ -катализирана прегрупировка на епоксиспирит, произведен на (-)-фенхон, до алилов диол като предложеният механизъм е подкрепен с експериментални данни. При определяне на абсолютните конфигурации на получените диастереоизомерно чисти съединения за пръв път е използван подход прилагаш комбинация от съвременни ЯМР спектрални експерименти и теоретични пресмятания (молекулна механика). Синтезираните диастереоизомерно чисти аминокиселини са изследвани като хирални модифициращи лиганди за енантиселективно присъединяване на  $Et_2Zn$  към бензалдехид. Тяхната ефективност създава предпоставка за използването им и в други метал катализирани процеси.

### **1.2. Синтез на полифункционални съединения с камфанов скелет с участието на органолитиетови реагенти. (публ. № 14)**

Осъществен е синтез на библиотека от  $\beta$ -,  $\gamma$ - и  $\delta$ -аминоспирити с бицикло-хептанов скелет. Като изходно съединение, носител на хиралност, е избран и синтезиран модифициран аналог на (1*R*)-(+)-камфор, съдържащ обемист дихидроинденев заместител в 3-та позиция. Библиотеката от лиганди включва диметиламиноспирити и спирити, съдържащи *N*-хетероциклен остатък. Конфигурациите на новите хирални съединения са доказани с помощта на ЯМР спектроскопия. Абсолютната конфигурация на планарно хиралния фероценов аминокиселин е потвърдена с кристалографски рентгеноструктурен анализ. Прилагането на получените аминокиселини като модифициращи лиганди за енантиселективно присъединяване на  $Et_2Zn$  към бензалдехид води до количествено превръщане и умерена енантиселективност до 58% ее.

### **1.3. Синтез на бис-стероидални диоли и приложението им като хирални лиганди. (публ. № 6)**

В рамките на сътрудничество с немската фирма Шеринг е оптимизиран синтезът на аксиално хирални бис-стероидални диоли от естрон. Те са приложени като лиганди за енантиселективно присъединяване на  $Et_2Zn$  към различни алдехиди. Постигнатата енантиселективност е до 86%. Абсолютната конфигурация на изолираните продукти зависи от аксиалната хиралност на диастереоизомерните лиганди.

### **1.4. Синтез на фосфин-карбоксамиди и аминокиселини, и приложението им в енантиселективни реакции с участие на преходни метали. (публ. № 11, 13, 15, 17, 21, 23)**

Основен принос в тази подгрупа е разработването на ефективен синтез на планарно хирални фероцен съдържащи лиганди посредством високо диастереоселективно амид-насочено *орто*-литиране. Процесът е разработен и за диастереоселективно амид-насочено *орто*, *орто'*-дилитиране. Методологията позволява въвеждане на различни функционални групи и получаването на разнообразни планарно хирални 1,2-дизаместени фероценови производни. Сред тях планарно хиралните фероценови фосфин-карбоксамиди са от особен интерес като *P,O*-хелатиращи лиганди за Pd- катализирани реакции.

Изучено е и влиянието на донорния хетероатом върху реактивоспособността на комплексите с преходния метал и асиметричната индукция на каталитичния процес. Природният алкалоид (-)-цитизин за пръв път е използван като източник хиралност за синтез на три нови хирални фосфин-бензенкарбоксамиди.

## **2. Дизайн и синтез на съединения, притежаващи биологична активност**

Второто направление на научните изследвания е обособено в две под категории:

### **2.1. Синтез и антимикобактериална активност на амиди с камфанов скелет. (публ. № 16, 19, 20, 22, 25, 26)**

Осъществен е синтез на серия от нови  $\beta$ -амидоалкохоли и амидодиоли с камфанов скелет. Синтезираните вещества са оценени за тяхната *in vitro* активност спрямо референтния щам *M. tuberculosis* H37Rv. Някои от съединенията демонстрират активности до 25 пъти по-високи от тази на етамбутол, използван като референт. Малки структурни промени в страничната верига променят активността от микро- в нано-моларни инхибиращи концентрации. На базата на тези резултати е създаден QSAR модел задаващ насоки за

дизайн и синтез на нови по-активни структури. След направен дизайн на нова серия камфанови производни са синтезирани амиди и амидоалкохоли с участието на изоборниламин и борниламин. При реакции с  $\alpha$ -хидрокси киселини са получени нови девет амидоалкохоли. Осъществен е синтез и на серия от амиди с камфанов скелет чрез кондензация на изоборниламин и борниламин с избрани киселинни халогениди. Проведеният биологичния скрининг показва, че активността на новите съединения варира от микромолярни до наномолярни инхибиращи концентрации в зависимост киселинния остатък. Шест от тях демонстрират забележителна антитуберкуозна активност (МИК 0.16  $\mu\text{M}$ ) в комбинация с ниска цитотоксичност. Сред тях амидът, получен чрез кондензация на борниламин и фуран-2-карбоксилова киселина, се очертава като потенциален водещ кандидат за по-нататъшно разработване на нови антитуберкуозни агенти. Създаден е модел предсказващ анти-туберкуозна активност на амиди, получени от теофилин-7-оцетна киселина (7-ТАА) с аминокиселини. Моделът е приложен върху библиотека, съставена от 40 аминокиселини и естери на аминокиселини кондензирани с 7-ТАА. Съединенията, показали най-добри резултати са синтезирани и изследвани за тяхната активност спрямо *M. tuberculosis* H37Rv. Всички са стабилни и нетоксични към човешки клетки, и демонстрират антитуберкуозна активност 60 пъти по-висока от тази на етамбутол.

## **2.2. Дизайн, синтез и антихолинестеразна активност на производни на галантамин с индолов остатък. (публ. № 24)**

С помощта на молекулен докинг са изследвани комплексите между производни на галантамин и ензима АСhЕ и видовете взаимодействия между двете молекули. В резултат е направен дизайн и предсказан афинитета на 10 нови производни на галантамин с индолов остатък в страничната верига. Установено е, че индоловият остатък е подходящ за координиране към ароматните остатъци от периферен анионен център от ензима чрез хидрофобни  $\pi$ - $\pi$  взаимодействия. Четирите производни с най-висок предсказан афинитет са синтезирани и изследвани за тяхната инхибираща активност. Те показват активност между 11 и 95 пъти по-висока от тази на галантамин, което е в подкрепа на предсказания афинитет.

## **3. Синтез на органични съединения с целеви свойства и приложения.**

Третото основно направление на изследванията на кандидата е свързано преди всичко с извършването на прецизни синтези на органични съединения с предварително зададени структури и свойства, а именно:

### **3.1. Синтез на аминостероиди като моделни съединения за кръгово дихроичната спектроскопия. (публ. № 1, 2).**

В рамките на сътрудничество с колеги от Колумбийския Университет в Ню Йорк е оптимизиран синтезът на 3-амино-17-хидрокси стероиди.

### **3.2. Синтез на 2-заместени 4-(3H)-хиназолинони и изследване на структурата им. (публ. № 7, 9)**

В сътрудничество с колеги от лабораторията по теоретична химия и флуоресцентна спектроскопия на ИОХЦФ е разработен удобен метод за синтез на нови 2-арил-заместени производни на 4-(3H)-хиназолинон чрез литиране на 2-метил-4-(3H)-хиназолинон и следващо нуклеофилно присъединяване на заместени ароматни алдехиди към литираната метилова група. Получените вторични алкохоли са трансформирани в съответните  $\alpha$ -хиназоллил- $\omega$ -арил-полиени посредством дехидратация, катализирана от трифлуороцетна киселина.

### **3.3. Синтез на амиди на 16-меркаптохексадеканова киселина, способни да образуват спонтанно подредени моно слоеве върху метални субстрати. (публ. № 10, 12).**

В сътрудничество с колеги от лабораторията по инфрачервена спектроскопия на ИОХЦФ е предложена схема за получаването на съединения с дълги алифатни вериги, съдържащи в единия край тиолова група, а в другия - различно заместени арил-амиди чрез което да се повлияе върху способността за образуване на ориентирани слоеве. Разработен е синтез на

амиди на 16-меркаптохексадеканова киселина от лесно достъпни изходни вещества с високи добиви. Получените  $\omega$ -заместени алкантиоли с амиден остатък в края на веригата са изследвани за получаване на моно слоеве върху Au(111) с помощта на инфрачервена и видима спектроскопска елипсометрия.

**3.4. Прилагане метода на "директна амидна циклизация" при пептиди, съдържащи остатък на антранилова киселина (публ. № 8).**

В рамките на специализация в Института по Органична химия към Университета в Цюрих е изучена възможността за получаване на десет-членни циклотрипептиди, съдържащи антранилов остатък. Цикличните пептиди, съдържащи остатък на антранилова киселина, известни като "циклоаспептиди", са изключително рядко срещани в природата. Сред тях актиномицин – D е широко използван като антибиотик и противотуморно средство.

Трябва да се отбележи и преподавателската работа на кандидата. Доктор Ирена Любомирова Филипова а е била ръководител на 2 дипломни разработки на студенти. Доктор Ирена Любомирова Филипова участвала в работата на 16 научни форума с изнесени общо 18 доклада.

Въз основа на представената ми документация за научните постижения и научната и учебна работа на доктор Ирена Любомирова Филипова, моето мнение е, че въз основа на ЗРАСБ, ППЗРАСБ , тя отговаря на нормативните изисквания за заемане на длъжността ДОЦЕНТ в ИОХ ЦФ - БЪЛГАРСКА АКАДЕМИЯ НА НАУКИТЕ в област на висшето образование 4. Природни науки, математика и информатика, 4.2. Химически науки (Органична химия)

гр. Шумен  
12.05.2016г.

подпис:.....  
(проф. д-р Добромир Енчев)