

РЕЦЕНЗИЯ

на дисертацията на инж. Никола Димитров Павлов, представена за придобиване на образователната и научна степен „доктор” на ХТМУ и Docteur de l'Université Montpellier 2

Тема на дисертацията:

„Асиметричен синтез на аналози на β^2 – триптофана и приложението им в пептидния синтез”

Дисертацията, представена от Никола Димитров Павлов (105 страници), написана на френски език, включва литературен обзор (27 страници), резултати и дискусия (27 страници) и експериментална част (26 страници). В приложението е даден списък на публикации на докторанта и ЯМР спектри на основните съединения, описани в експерименталната част.

Настоящата дисертационна работа е част от сътрудничеството между екипите на проф. Моник Калмес, Институт по биомолекули Макс Мусерон (IBMM, Университет в Монпелие 2) и доц. д-р Емилия Найденова, Химикотехнологичен и металургичен университет - София, България(ХТМУ). Целта на настоящата дисертация е да се синтезират нови β^2 – триптофанови аналози чрез разработване на асиметричен метод за алкилиране на индоли по Фридел-Крафтс с помощта на хирални β -нитроакрилати, след което новосинтезираните β^2 -аминокиселини да се включат във веригата на хексапептиди с потенциални аналгетични свойства.

В литературния обзор е направен кратък преглед на биологично значимите индолови производни. Също така Никола Димитров Павлов представя синтетичните методи, описани в литературата за получаване на триптофан и неговите производни и хомолози. Що се отнася до производните на 2-индолил- β -аланин (" β^2 -триптофан"), които са целта на тази дисертационна работа, в литература са описани само два метода за асиметричен синтез. Първият използва отварянето на пръстена на хирален азиридин от индол, а другият тип е Манихова реакция, която използва хирални имидни

производни на 3-индолил оцетна киселина. В уводната част се прави ясен, актуализиран преглед на принципите на пептидния синтез върху твърдофазен носител по Fmoc-стратегия, който ще бъде използван във втората част на тази работа.

Въз основа на тези данни, Никола Димитров Павлов започва своята работа по синтез на хирални β -нитроакрилати, съдържащи пантолактамно спомагателно съединение, доказало ефективността си и за други типове реакции при по-ранни разработки на членове на колектива. От получения пантолактама в енантиочиста форма се синтезира неговото нитроакрилатно производно като се използва реакцията на Хенри със съответния глиоксилат в присъствие на нитрометан, с последваща реакция на елиминиране. След намиране на подходящите условия на тази много деликатна реакция на елиминиране, β -нитроакрилатът с конфигурация (R) е получен от рацемичен пантолактон чрез общо 8 етапа. За намиране на подходящите условия за асиметрично алкилиране по Фридел-Крафтс е използван N-метилиндол като базов субстрат. Реакционните условия, заимствани от литературата, а именно каталитичното количество меден трифлат в дихлорметан, водят до получаването на алкилирания продукт с диастереоселективност превишаваща 9/1. Смяната на разтворители и различните видове Люисови киселини не допринасят за подобряването на тази селективност. Направените опити за оптимизация показват, че алкилирането може да протече и без Люисова киселина дори при ниски температури, но диастереоселективността в този случай е слабо намалена. На база на получените резултати тази реакция е реализирана успешно и с 5 други индолови производни, като се наблюдава сходна диастереоселективност винаги в полза на 3'R, 2S - формата, с добиви след хроматографското разделяне между 30 и 36% от чистия диастереоизомерен продукт. Тази преобладаваща конфигурация (3'R, 2S) е установена чрез рентгеноструктурен анализ, а в останалите случаи е потвърдена чрез сравняване на данните от ЯМР. Предложен е модел за диастереофасиална селективност на реакцията. Превръщането на тези нитроестери в β^2 -триптофанови производни е осъществено в два етапа: редукция на нитрогрупа и освобождаване от хиралното спомагателно съединение. За да се постигне желаната селективност при този етап, Н. Павлов е намерил подходящите условия, включително и за бромирания субстрат. Заклучителният етап от многоетапната синтеза е алкалната хидролиза на пантолактамния естер. Тази стъпка е много деликатна, защото използването на литиев

хидроксид води до частична рацемизация (епимеризация); загубата на оптична чистота е предотвратена чрез използването на триметилкалаен хидроксид.

В последната част от работата си, Н. Павлов използва твърдофазен пептиден синтез за получаването на четири хексапептида, скъсени аналози на ноцицептин, чрез включване на синтезираните от него аналози на β^2 -триптофан в два различни пептида. Синтезът на пептиди е осъществен с използването по Fmoc стратегия. Като полимерен носител е използвана смолата Rink Amide MBHA, която накратко е описана в дисертацията. Този метод е довел до безпрепятствено получаване на целевите съединения. Теоретичната част завършва с кратко описателно заключение.

Експерименталната част съдържа ясни рецептури. Синтезираните съединения са охарактеризирани чрез ^1H , ^{13}C ЯМР, мас – спектрометрия и мас- спектрометрия с висока резолюция. Представените в приложение II спектри свидетелстват за чистотата на основните съединения, които са обект на синтез (нитроестери, β^2 -триптофанови аналози). Контролът на оптичната чистота на всички енантиочисти съединения е осъществен чрез HPLC-анализ.

В заключение, дисертацията е добре написана, макар и да изисква някои граматични корекции във френския си вариант. Никола Димитров Павлов е представил значителна по обем експериментална работа, която е довела до синтеза на нови производни на (S)- β^2 -триптофанови аналози. Тези резултати са публикувани през 2011 г. в *Journal of Organic Chemistry*. Също така са синтезирани и различни хексапептиди, чиято биологична активност в бъдеще ще бъде изследвана. Тази съвместна работа със сигурност е в състояние да изгради и допълни уменията на екипите, които участват. За съжаление, предвидените биологични тестове на синтезираните хексапептиди не са направени навреме и докторантът не е успял да ги включи в дисертацията си.

Въз основа на всичко изложено до тук, давам с убеденост положителната си оценка на дисертационния труд на Никола Димитров Павлов и препоръчвам на научното жури да му присъди степента „доктор” на Университета Монпелие 2, както и образователната и научна степен „доктор” на Химикотехнологичния и металургичен университет –София.

проф. д-р Жил Дюжарден

