

РЕЦЕНЗИЯ

от д-р Валерий Христов Христов, професор по органична химия
в Шуменския университет „Епископ Константин Преславски“

на материалите, представени за участие в конкурс

за заемане на академичната длъжност „доцент“

в Химикотехнологичния и металургичен университет

по област на висше образование **4. Природни науки, математика и информатика**
професионално направление **4.2 Химически науки**
научна специалност **Органична химия**

В конкурса за „доцент“, обявен в Държавен вестник, бр. 35 от 08. 05. 2012 г. и в интернет-страницата на Химикотехнологичния и металургичен университет (ХТМУ) за нуждите на катедра „Органична химия“ към Департамента по химични науки като кандидат участва само гл. ас. д-р Петър Тодоров Тодоров от ХТМУ.

1. Общо представяне на получените материали

Със заповед № ИД-20-247 от 10. 07. 2012 г. на Ректора на ХТМУ съм определен за член на научното жури на конкурс за заемане на академичната длъжност „доцент“ в ХТМУ по област на висше образование 4. Природни науки, математика и информатика, професионално направление 4.2 Химически науки, научна специалност Органична химия, обявен за нуждите на катедра „Органична химия“ към Департамента по химични науки.

За участие в обявения конкурс е подал документи единствения кандидат гл. ас. д-р Петър Тодоров Тодоров от ХТМУ.

Представеният от гл. ас. д-р Петър Тодоров комплект материали на хартиен и електронен носител е в съответствие с Правилника за придобиване на научни степени и заемане на академични длъжности в ХТМУ и включва следните документи:

1. Заявление до ректора на ХТМУ (по образец);
2. Автобиография;
3. Държавен вестник с обявата на конкурса (копие);
4. Диплома за образователно-квалификационна степен „бакалавър“ - копие;
5. Диплома за образователно-квалификационна степен „магистър“ - копие;

6. Свидетелства за професионална квалификация „учител“ и „аналитичен специалист в областта на химията“ – копия;
7. Диплома за образователна и научна степен „доктор“ - копие;
8. Автореферат на дисертационен труд за придобиване на ОНС „доктор“;
9. Списък на научните трудове и учебните помагала по конкурса за „доцент“;
10. Публикации и учебни помагала – копия;
11. Списък на участията в научни форуми и копия на резюметата;
12. Резюмета на основните резултати и научните приноси;
13. Списък и копия на цитиранията;
14. Импакт фактор на списанията, в които са забелязани цитати;
15. Удостоверение за заемане на академичната длъжност „главен асистент“;
16. Списък и копия на договори за финансиране на научноизследователски проекти, в които участва кандидата;
17. Списък и заповеди за възлагане на лекционните курсове, преподавани през последните четири години;
18. Копия на учебни програми, изготвени с участието на кандидата;
19. Членство в научни организации;
20. Списък на направените рецензии;
21. Студентска оценка.

Кандидатът гл. ас. д-р Петър Тодоров е представил за участие в конкурса общо 23 статии, от които 15 статии в специализирани международни списания с импакт-фактор, 4 статии в периодични списания в България и 4 доклади от участия в международни конференции, публикувани в пълен текст. Представил е и 22 резюмета от участия в научни форуми, от които 12 са представени на международни и 10 – на национални научни форуми. Участва в конкурса и със самостоятелно учебно помагало по темата на конкурса - Петър Тодоров, „*Записки по органична химия*“, ХТМУ-София, 2011. Приемам за рецензиране 23 статии, 22 участия в научни форуми и учебното помагало, които са извън дисертацията за „доктор“ и отчитам при крайната оценка.

2. Кратки биографични данни на кандидата

Д-р Тодоров е завършил средното си образование в ОТХПБ „Проф. д-р Асен Златаров“ София, специалност „Технология на опазване на околната среда“ през 1998 год. През 2002 год. завършва висше образование с образователно-квалификационна степен бакалавър в ХТМУ, специалност „Органични химични технологии“, специализация „Технология на органичния синтез“, професионална квалификация „инженер-химик“. Завършва магистърска

програма по "Фин органичен синтез" в ХТМУ през 2004 год. Притежава свидетелства за професионална квалификация „учител“ и „аналитичен специалист в областта на химията“. От 2004 год. е редовен докторант по органична химия в катедра „Органична химия“ на ХТМУ като през 2007 год. защитава пред СНС по органична химия и органична технология при ВАК дисертационен труд на тема: "Синтез, охарактеризиране и биологична активност на нови производни на *N*-фосфонометилглицина" с научни ръководители проф. д-р (тогава доц.) Емилия Найденова и проф. дхн Кольо Троев и получава ОНС „доктор по органична химия“. В периода от 2007 год. до момента е последователно старши и главен асистент по органична химия в катедра „Органична химия“ на Департамента по химични науки на ХТМУ.

Системното самоизграждане, натрупаните знания и опит в съответната област правят придобиването на статут на доцент от кандидата логична и естествена следваща стъпка в неговото професионално развитие, подкрепена и с изложените по-долу аргументи.

3. Обща характеристика на дейността на кандидата

Оценка на учебно-педагогическа дейност на кандидата

От приложената справка за учебната натовареност личи, че д-р Тодоров има изключително активна учебно-педагогическа дейност. През последните пет академични години учебната натовареност на д-р Тодоров е между 161 часа (през учебната 2010/2011 год. когато е на специализация в Université Montpellier 2, France) и 479 часа в упражнения годишно. През този период е водил семинарни и лабораторни упражнения по Органична химия на студенти-бакалаври от всички химически специалности.

През този период д-р Тодоров е чел общо 247 часа лекции по Органична химия на студентите-бакалаври от специалностите „Неорганични химични технологии“, „Биотехнология“, „Химично инженерство“ и „Инженерна екология и опазване на околната среда“, редовно и задочно обучение, както и по Органична химия - II част на студентите-бакалаври от специалност „Органични химични технологии“, редовно и задочно обучение. Приложени са заповедите на Ректора на ХТМУ за възлагане на съответните лекционни курсове, преподавани през последните четири години от гл. ас. д-р Тодоров.

Д-р Тодоров е взел активно участие в разработката на редица учебни програми по органична химия. Съвместно с проф. д-р Емилия Найденова е разработил учебните програми по Органична химия – I и II част за студентите от ОКС бакалавър от специалността „Органични химични технологии“, както и учебната програма по „Химия на хетероциклените съединения“ за студентите от ОКС магистър за всички специалности. Освен това, съвместно с проф. дхн Л. Везенков и доц. д-р Д. Даналев е разработил и приложил в учебния процес учебната програма

по Органична химия за студентите от ОКС бакалавър от специалностите „Биотехнология“ и „Инженерна екология и опазване на околната среда“.

За периода след защитата на докторската дисертация (след 2007 год.) д-р Тодоров е научен ръководител на един дипломант-магистър, успешно защитил дипломната си работа.

Оценка на научната и научно-приложна дейност на кандидата

Кандидатът гл. ас. д-р Петър Тодоров е представил за участие в конкурса списък и копия на **23 статии** за периода след защита на докторската дисертация (след 2007 год.). Статиите могат да бъдат групирани по следния начин: **15 статии** в реферирани международни издания с импакт фактор, **4 статии** в периодични списания в България и **4 доклади** от участия в международни конференции, публикувани в пълен текст. Представил е и **22 резюмета** от участия в научни форуми, от които **12** са представени на международни и **10** – на национални научни форуми, всички на английски език. Представил е и самостоятелно учебно помагало „*Записки по органична химия*“.

Статиите в реферирани международни издания с импакт-фактор са публикувани в следните списания: по **четири** статии в *Amino Acids* и *Heteroatom Chem.*, **две статии** в *Acta Cryst.* и **по една статия** в *Eur. J. Med. Chem.*, *Cent. Eur. J. Chem.*, *Phosphorus, Sulfur, Silicon, Compt. Rend. Chim.* и *J. Chem. Cryst.* Общият импакт фактор е **28.423**, а индивидуалният импакт фактор е **6.733**.

Следва да се подчертае, че д-р П. Тодоров (съвместно със съавторите проф. К. Троев и проф. Найденова) са обобщили удачно в обзорната статия в *Amino Acids*, **2010**, 38, 23-30 (**IF=4,106**) направеното от други автори и от тях в областта на синтеза и биологичната активност на аминокиселините.

Статиите на д-р Тодоров в България са публикувани в: *J. UCTM* (**2 статии**) и **по една статия** в *Compt. rend. Acad. bulg. Sci.* и *Фармация*. Представил е и **4 доклади** от участия в международни конференции, публикувани в пълен текст: **2 доклада**, представени на *22nd American Peptide Symposium* и **по един доклад** от участието на кандидата в *30th* и *31st European Peptide Symposium*.

Кандидатът е представила списък от публикувани резюмета от **22 участия** в научни форуми, от които **12 международни форуми**, **11** от които проведени в чужбина, и **10 национални форуми** като **3** са от годишни научни сесии или конференции на ХТМУ.

Д-р Тодоров е бил ръководител на **един национален** проект, а е участвал като член на колектива, работещ по **два национални** проекти, финансирани от Фонд „Научни изследвания“ при МОМН. Ръководител е бил и на **един университетски** проект и член на колектива на **2 проекти**, финансирани от НИС на ХТМУ.

Приноси (научни, научно-приложни) и цитирания

Научните трудове на доц. д-р Петър Тодоров са в изключително интересна област - химия на аминокиселините и пептидите: синтез, спектрално охарактеризиране и биологична активност на нови α -аминофосфонови киселини, α -аминофосфонати и фосфонопептиди. Представените научни публикации показват, че научно-изследователската дейност на д-р Тодоров е извършена по темата на конкурса - в областта на органичната химия. Научната тематика на кандидата е традиционна за катедра "Органична химия" на ХТМУ и е свързана с имената на проф. дхн Борис Алексиев, проф. дхн Любомир Везенков и проф. д-р Найденова, които въвеждат кандидата в областта. Започва научната си кариера в тази област, работи и защитава докторската си дисертация по тема от нея, продължава да публикува вече в сътрудничество с колеги от други университети и от различни области.

Основните **научните приноси** на кандидата могат да се характеризират като разработване и оптимизиране на синтетични подходи за синтез на органични съединения, притежаващи биологична активност и потенциал за приложение като такива. Приносите на кандидата са основно синтетични и в повечето случаи са водещи в рамките на хармонично сътрудничество с колеги от други области. По мое мнение, работите на д-р Тодоров имат по-скоро фундаментален характер в областта на органичния синтез, макар и с практическа насоченост. Могат да се обобщат в следните направления:

➤ Получаване на производни на спирохидантоини и хидантоини, на α -аминофосфонови киселини и на пептиди получени на тяхна база.

- Изходните спирохидантоини са получени от съответните циклични кетони под действие на KCN и $(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$ по реакцията на Bucherer-Bergs, след което са синтезирани и охарактеризирани редица техни производни;

- Синтезирани и охарактеризирани са нови дипептидни миметици чрез реакция на 2-амино-5,5-диметилхидантоин-2,4-дион със защитени аминокиселини по TBTU/DIEA метода (2-(1-хидроксибензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметилкарбамид тетрафлуороборат)/(N,N-диизопропилетиламин);

- Получени и охарактеризирани са серия от нови циклоалканспиро-5-хидантоинфосфонови киселини при реакция на циклоалканспиро-5-хидантоин с формалдехид и фосфорен трихлорид. На тяхна база е осъществен синтез на серия от нови фосфор-съдържащи дипептидни миметици като потенциални биологично активни вещества;

- Нови аминокиселини, съдържащи хидантоинова структура, са синтезирани по два метода: на Engelmann и Píkl и на Kabachnik-Fields, а техните структури са потвърдени чрез ИЧ, ^1H , $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ и ^{31}P -ЯМР спектрални данни;

- Проведени са ренгеноструктурни и ИЧ-изследвания на синтезираните (9Н-флуорен-9-ил)карбамид и спиро(флуорен-9,4'-имидазолидин)-2',5'-дион. С цел да се определи геометрията на молекулата са извършени и DFT пресмятания като наблюдаваните молекулни структури са сравнени с такива оптимизирани чрез теория на функционала на електронната плътност.

➤ Синтез, спектрално охарактеризиране и изследване на биологичните свойства на α -аминофосфонови киселини и пептиди с тяхно участие.

Основният мотив в тези научни разработки е използването на потенциала на тази група съединения като биологично активни вещества и перспективността на работата по целенасочения синтез на нови α -аминофосфонови киселини, производни на *N*-фосфонометилглицин, с противотуморна активност.

- Синтезирани с висок добив са нови, неописани в литературата, α -аминофосфонови киселини - производни на *N*-фосфонометилглицина, на базата на 1,3-оксазолидин-2-он по реакцията на Engelmann и Píkl;

- По метода на Kabachnik-Fields са синтезирани и охарактеризирани нови циклоалканаминофосфонови киселини, също производни на *N*-фосфонометилглицина;

- Синтезирани са нови фосфонопептиди чрез твърдофазен пептиден синтез по Fmoc-стратегията;

- Синтезиран и охарактеризиран е α -етил-*N*-(фосфонометил)глицин по два нови методи: от 3-етил-2-хидрокси-2-оксо-1,4,2-оксазафосфоринан и от α -етил- α -*N*-(хидроксиптиламино)-метилфосфонова киселина;

- За първи път са синтезирани и охарактеризирани оптично активни аминоксидати съдържащи бицикло[2.2.2]октанова структура. Чрез реакцията на Kabachnik-Fields, при взаимодействие на (*RS*) или (*R*)-1-аминобицикло[2.2.2]октан-2- карбоксилни киселини с параформалдехид/бензалдехид и диметил-*N*-фосфонат, са получени нови рацемични и оптично активни пространствено запречени *N*-фосфоноалкилбициклени β -аминокиселини като е определена абсолютната им конфигурация;

- Синтезирани са нови хексапептидни аналози, в които Arg в първа позиция е заместен с 1-[(метоксифосфоно)метиламино]циклоалканкарбоксилни киселини с 5-, 7- и 8-членен пръстен. Синтезите са проведени по твърдофазния метод по Fmoc-стратегия и Rink Amide MBHA смола като носител;

- Синтезиран е и хептапептиден миметик, в който преди Arg¹ е прикачен 1-[(метоксифосфоно)метиламино]циклопентанкарбоксилен остатък. Това дава възможност да се установи значението на Arg¹ и ацетилната група.

По мое мнение, резултатите от биологичните изследвания на синтезираните аминокиселинни производни, спирохидантоини и хидантоини, α -аминофосфонови киселини и на пептиди, получени на тяхна база, могат да се класифицират като **научно-приложни**. Накратко ще спомена някои от резултатите от биологичните изпитания в научните разработки на д-р Тодоров.

- Проведени са изследвания върху туморни клетъчни линии с оглед установяване на очаквано противотуморно действие на новосинтезираните циклични аминокиселини. Резултатите от цитотоксичните изследвания са показвали, че новите аминокиселини проявяват противотуморна активност, съчетана с ниска кластогенност. Установено е, че: 1) въвеждането на фосфонатна група в молекулите на съответните циклични аминокиселини води до възникване на противотуморна активност; и 2) нарастването на молекулната маса, респективно на големината на циклоалкановия пръстен в молекулата на изследваните аминокиселини, води до повишаване на противотуморна активност;

- С хексапептидните аналози, в които Arg¹ е заменен с 5-, 7- или 8-членен цикличен фосфонатен остатък, са проведени *in vitro* скринингови изследвания за агонистична активност върху електрически предизвикани съкращения на гладко-мускулни сегменти от простатичната част на *vas deferens* от плъх;

- Хексапептидите с включени аминокиселини с фосфонатни остатъци с 5- и 7-членен пръстен, съответно и със запазен Arg в първа позиция, статистически достоверно понижават противоболковия ефект за целия период на изследване, което показва, че освен опиоидно, те притежават и антиопиоидно действие;

- Изследвана е антитуморната активност на новосинтезираните аминокиселини с фосфонатни остатъци, съдържащи бицикло[2.2.2]октанова структура, като са показали различна активност в зависимост от вида на клетъчната линия и концентрацията на съединенията. Някои съединения са показали изразен цитотоксичен ефект спрямо MDA-MB-231 клетки (рак на гърдата), спрямо човешки чернодробен карцином и колоректален карцином, както и спрямо HeLa (рак на маточната шийка).

Получените от д-р Тодоров научни резултати са намерили отражение в химическата литература като във връзка с тях са забелязани **42 цитати** като 41 са от чуждестранни автори, публикували статиите си в едни от най-реномираните химически списания с значително висок импакт фактор. В представения списък от цитати се отличава цитируемостта на обзорната статия на кандидата (в съавторство с проф. Найденова и проф. Троев), публикувана в *Amino Acids*, за която са намерени 18 цитати. Кандидатът е представил ксерокопия на значителна

част от статиите, в които са цитирани трудовете му, поради което мога да преценя характера на цитиранията, а именно, че всички са в положителен план.

Д-р Тодоров е член на Европейското пептидно дружество, на Българско пептидно дружество и на Българското дружество по IUPAC, асоцииран член на IUPAC, от квотата за млади учени от 2009 год.

Кандидатът е бил рецензент на научни публикации в две реномирани международни списания *Heteroatom Chem.* и *Struct. Chem.*

4. Оценка на личния принос на кандидата

Нямам никакво съмнение в съществения личен принос на кандидата в публикациите. Като база за оценка приноса на кандидата в представените научни статии могат да послужат следните факти. Статиите могат да бъдат групирани по брой на съавторите по следния начин: самостоятелни – няма; с един съавтор – 2 броя; с двама съавтори – 4 броя; с трима съавтори – 7 броя; с четирима съавтори – 6; с петима и шестима съавтори – по 2 статии. В 12 статии д-р Тодоров е първи автор, в 8 – втори автор и в останалите 3 статии е трети автор. В 5 от статиите кореспондиращ автор е кандидатът.

Като свидетелство на деловите качества и много добрата експериментална и теоретична подготовка на кандидата са думите на Dr. Monique CALMES, Directeur de Recherche CNRS, Institut des Biomolécules Max Mousseron, Université Montpellier 2, в нейната препоръка за д-р Тодоров: „*The success of these syntheses has been based upon some excellent ideas of Petar Todorov. He worked enthusiastically and always produced high quality experimental results.*“

Приложените студентски анкети ясно и категорично представят д-р Тодоров като много добър преподавател по органична химия. Студентските оценки по отделните критерии варират от много добър 4.57 до отличен 5.71.

5. Критични забележки и препоръки

Нямам съществени забележки към материалите, илюстриращи учебната и научно-изследователската дейност на д-р Тодоров, представени за участие в конкурса. Напротив, бих искал да изкажа своята удовлетвореност от пълнотата, подредеността и прецизността на представените ми за рецензиране материали, които напълно удовлетворяват изискванията на Закона за развитието на академичния състав и Правилника за прилагането му и са илюстрация на цялостното много добро впечатление от творческото представяне на кандидата.

6. Лични впечатления

Не познавам лично гл. ас. Тодоров и нямам лични впечатления от неговите делови качества, но съдейки по научните му трудове, 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. Очевидно е, че д-р Тодоров е компетентен учен с национално и международно признание в областта на пептидната химия и органичния синтез и висококвалифициран преподавател в областта на органичната химия.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Документите и материалите, представени от гл. ас. д-р Петър Тодоров, отговарят на всички изисквания на Закона за развитие на академичния състав в Република България (ЗРАСРБ), Правилника за прилагане на ЗРАСРБ и Правилника за придобиване на научни степени и заемане на академични длъжности в ХТМУ.

Кандидатът в конкурса е представил достатъчен брой научни трудове, публикувани след материалите, използвани при защитата на ОНС „доктор“. В работите на кандидата има оригинални научни и научно-приложни приноси, които са получили международно признание като представителна част от тях са публикувани в международни специализирани списания и научни сборници, издадени от академични издателства. Научната и преподавателската квалификация на гл. ас. д-р Петър Тодоров е несъмнена.

Постигнатите от гл. ас. д-р Петър Тодоров резултати в учебната и научно-изследователската дейност напълно съответстват на минималните количествени показатели съгласно чл. 41, ал. 3 на Правилника за придобиване на научни степени и заемане на академични длъжности в ХТМУ (двадесет публикации в специализирани научни издания, от които десет в специализирани научни списания, както и едно учебно помагало).

След запознаване с представените в конкурса материали и научни трудове, анализ на тяхната значимост и съдържащи се в тях научни и научно-приложни приноси, съм мотивиран да дам без колебание своята положителна оценка и да препоръчам на Научното жури да изготви доклад-предложение до Съвета на Департамента по химични науки за избор на **гл. ас. д-р Петър Тодоров Тодоров** на академичната длъжност „доцент“ в катедра „Органична химия“ към Департамента по химични науки на ХТМУ по професионално направление 4.2 Химически науки, научна специалност Органична химия.

14. 08. 2012 г.

София

Рецензент:

(проф. дхн Валерий Христов)