

РЕЦЕНЗИЯ

по конкурс за получаване на научното звание „Доцент” по научната специалност „Химически науки (Органична химия)” за нуждите на катедра „Органична химия” при ХТМУ-София от проф. дхн Любомир Тодоров Везенков, ХТМУ – София, катедра Органична химия

В конкурса, обявен в ДВ бр. 35, 08. 05. 2012 г. се явява само един кандидат – гл.ас. д-р Петър Тодоров Тодоров.

Гл.ас. Петър Тодоров е роден през 1980 год. След завършване на средното си образование следва в ХТМУ-София. Дипломира се през 2002 год. като бакалавър по специалността „Органични химични технологии, специализация „Технология на органичния синтез”. През 2004 год. във ХТМУ-София става магистър по специалността „Фин органичен синтез” През 2007 год. защитава успешно дисертация на тема „Синтез, охарактеризиране и биологична активност на нови производни на N-фосфонометилглицина” и получава научната степен „доктор” по научната специалност 01. 05. 03-Органична химия. От 2007 до 2008 год. е старши асистент по Органична химия в ХТМУ катедра Органична химия От 2008 г. досега е главен асистент в същата катедра. Преподавателската работа на гл.ас. д-р Петър Тодоров Тодоров включва четенето на курсове по органична химия, и воденето на упражнения и семинари по същата дисциплина.. Понастоящем гл. ас. Тодоров е отговорник по учебната дейност на катедра Органична химия, член на Департаментния съвет по химични науки и член на комисията по дипломни защиты към катедра „Органичен синтез и горива”. Гл. ас Тодоров е член на Българското пептидно дружество, Европейското пептидно дружество и на Българското дружество по YUPAC.

Преглед и анализ на научните трудове на кандидата

1. Трудове, с които кандидатът се представя в конкурса

За участие в обявения конкурс гл. ас Тодоров е представил списък на общо 23 публикации и един автореферат на дисертационна работа за получаване на научната степен доктор. 15 от трудовете са в международни списания с импакт фактор, 4 труда са от доклади на национални и международни научни форуми публикувани в пълен текст в сборник с редактор. 2 от научните трудове са публикувани в Журнала на ХТМУ. 1 от трудовете е публикуван в Доклади на БАН. 1 от трудовете е публикуван в списание „Фармация”. В 12 от публикациите гл. ас. Петър Тодоров е първи автор, в 8 е на втора позиция и в 3 публикации е на трето място. Общият импакт фактор на трудовете е 28,423. Индивидуалният импакт фактор на трудовете е 6,733. Гл. ас. Петър Тодоров има 22 участия в конгреси, симпозиуми и конференции. От тях 11 са

в чужбина, 4 в български форуми с международно участие и 7 в национални форуми. Участието на кандидата в договорни разработки е представено със списък от 6 договора. Три от договорите са с МОМН, като в два от тях е член на колектива и в един е ръководител, другите три договора са Грантови теми с НИС ХТМУ-София, в два от тях е член на колектива и в един е ръководител.

2. Характеристика и оценка на приносите на научните трудове

Досегашната изследователска дейност на гл.ас. д-р Петър Тодоров е свързана със синтеза на органофосфорни съединения – α -аминофосфоновы киселини и аминоксфосфонати и използването на тези съединения в пептидният синтез като средства за синтеза на пептидомиметици на биологично активни природни аминокиселини и пептиди. Гл. ас. Тодоров започва научната си кариера като докторант на проф. д-р Найденова и проф. дхн Троев. От проф. Найденова той научава методологията и техниката на твърдофазния пептиден синтез, а проф. Троев го въвежда във фосфорната химия. Полезен опит, най-вече в разработването на нови стереоселективни методи в органичните синтези, придобива и в постдокторската специализация осъществена през 2010-2011г. в Института по биомолекули Max Mousseron, Департамент по Аминокиселини, Пептиди и Протеини в Университета Монреал 2-Франция. Част от изследванията са продължение на дисертационната му работа свързана със синтез и изследване на биологичната активност на аминоксфосфоновите киселини. Опитът, който гл.ас. д-р Петър Тодоров придобива по време на разработване на дисертационния труд са от голямо значение за по-нататъшната му успешна научна дейност. Като се има предвид значимостта на пептидната химия и фосфорната химия в различни области на науката може убедено да се каже, че изследванията на гл.ас. д-р Петър Тодоров Тодоров, които съчетават тези две научни направления, са в актуална и интересна област. Научните приноси на кандидата са главно върху целенасочен синтез и охарактеризирането на биологично активни пептиди съдържащи фосфорни остатъци, като основното внимание е насочено върху съединения с антитуморно и аналгетично действие. Изходните съединения: спирохидантоини и хидантоини са съединения, които се характеризират с разнообразна биологична активност. Като използват реакцията на Bucherer-Berger авторите синтезират и охарактеризират редица техни производни. Като по-съществен принос в тези изследвания мога да отбележа проведените рентгеноструктурни изследвания на 3-аминоциклохептанспиро-4'-имидазолидин-2',5'-дион, 3-аминоциклооктанспиро-4'-имидазолидин-2', 5'-дион, (9Н-флуорен-9-ил)карбамид и спиро(флуорен-9,4'-имидазолидин-2',5'-дион. Това е спомогнало да се установи тяхната кристална структура, което е от значение при разработването на нови лекарствени средства включващи съединения с подобни структури (трудовете А₃ и А₁₅).

- В труд А₈ приносния характер е в синтезата на нови дипептидни миметици на 3-амино-5,5-диметилхидантоин и в подобряването на методите за тяхното получаване.

- Приносен характер имат и синтезите и охарактеризирането на нови аминокиселини, съдържащи хидантоинова структура. В тази част са включени фосфорни производни на 5,5-диметилхидантоин (труд А₄) и на циклоалканспиро-5-хидантоин с различна големина на пръстена (труд А₅). Експериментирани са два метода с оглед получаване на съединенията с по-високи добиви и чистота. Биологичните изследвания на фосфорните производни на 5,5-диметилхидантоин са показали, че те имат умерен кластогенен и висок антипролиферативен ефект върху ICR костномозъчни клетки. (труд Б₂). От 5,5-диметилхидантоин и циклоалканспиро-5-хидантоин чрез синтез в разтвор и по модифициран от авторите метод са получени някои дипептиди, съдържащи Gly, Phe, Tyr, Leu, Ser (труд В₁). В труд А₁₀ приносите са свързани с превръщане на дипептидните производни на 5,5-диметилхидантоина в дипептидни миметици съдържащи фосфор чрез прилагане на реакцията на Kabachnik-Fields. Би могло да се очакват интересни биологични активности от новосинтезираните съединения.

Значителни научни приноси има и при целенасочения синтез, охарактеризирането и определянето на биологичната активност на новите α -аминофосфонове киселини, като тук мога да отбележа следните по-интересни приноси:

-Синтезирани и охарактеризирани са неописани в литературата циклоалканаминофосфонове киселини с различна големина на пръстена, производни на N-фосфометилглицина (трудове А₁ и А₆). Резултатите от проведените биологични изследвания са дали възможност на Тодоров и съавторите му да установяват, че възникването на противотуморна активност се дължи на вмъкването на фосфатна група в цикличните аминокиселини и да оценят влиянието на големината на циклоалкановия пръстен за проявяването на противотуморна активност.

-Приносен характер имат и асиметричните синтези в разтвор на нови рацемични и оптично активни запрещени N-фосфоалкил бициклични β -аминокиселини. Авторите са установили, че в тези условия реакцията на Kabachnik-Fields протича без епимеризация. Установена е и абсолютната конфигурация на новосинтезираните съединения и кристалната структура на оптично активната форма на (R)-метил {[(2-карбоксибицикло[2.2.2] октан-1-ил) амино]метил}фосфоната. Изследването на противотуморната активност на съединенията е довело до установяване на разлики в активността спрямо изследваните клетъчни линии, което се дължи на структурата на съединенията (трудове А₁₁, А₁₂ и А₁₄).

Следващо интересно направление в работата на гл. ас. Петър Тодоров е синтезата и изследването на биологичната активност на пептидни миметици на биологично активни пептиди включващи α -аминофосфонове киселини (научни трудове А₉, А₁₃, Б₃, Б₄, В₂, В₃ и В₄). За опитен модел те избират два от активните скъсени аналози на ноцицептин-NOR-рецептора.

По твърдофазния метод и Fmoc-стратегия са синтезирани:

- аналози на хексапептида $\text{Ac-Arg-Tyr-Tyr-Arg-Trp-Lys-NH}_2$, като в единия случай Arg в първа позиция е заместен с остатъците на 1-[(метоксифосфоно)метиламино]циклоалканкарбоксилни киселини с различна големина на пръстена, а в другия вариант 1-[(метоксифосфоно)метиламино]циклопентанкарбоксилният остатък е прикрепен към N-края на хексапептида.

- аналози на N/OFQ(1-13)NH_2 съдържащи аминоксидатен остатък.

Тъй като вкарваните остатъци са запречени и слабо разтворими в обичайните разтворители в които се провеждат пептидните синтези, то принос на авторите е успешното преодоляване на значителни трудности при намирането на подходящи условия за успешното протичане на съответните реакции. Въз основа на биологичните изследвания авторите извеждат някои съществени заключения:

-Заместването на Arg с аминоксидатен остатък в първа позиция на хексапептида води до значително намаляване на афинитета на лигандите към NOR-рецептора.

-Увеличаването на пръстена в молекулата на модифицирания хексапептид води до намаляване на активността, селективността и на аналгетичния ефект.

-Включването на аминоксидат към N-края на хексапептида има за резултат запазване на активността и селективността и води до увеличаване на аналгетичния ефект

-Селективността на пептидите свързани със 1-[(метоксифосфоно)метиламино]циклоалканкарбоксилни киселинни остатъци към N-края на N/OFQ(1-13)NH_2 се запазва. Производното с най-големия пръстен е с ефикасност подобна на тази на N/OFQ(1-13)NH_2 , но в 10 пъти по-голяма концентрация (трудове A_{13} , B_2 и B_3).

Научните трудове с участието на гл. ас. Петър Тодоров са цитирани положително 42 пъти, от които в чуждестранни списания – 40 пъти и в български списания – 2 пъти.

Преценка на кандидата като университетски преподавател и оценка на учебните помагала, представени за участие в конкурса

Като се има предвид, че конкурсът е обявен за научното звание „доцент” съществен момент в цялостното оценяване на кандидата е неговата досегашна дейност като университетски преподавател. В това отношение ще отбележа, че според мен гл. ас. Петър Тодоров задоволжава изискванията в това отношение. Той е натоварен да изнася лекции по дисциплината „Органична химия” на бакалаври-редовно и задочно обучение от специалности: „НХТ, БТ, ЕК, ХИ, и на специалност ОХТ”, Във връзка с изнасянето на лекционния материал той е участвал в разработването за споменатите специалности на 4 лекционни програми, от които 3 за обучение на бакалаври и една за обучение на магистри. Автор е на едно учебно помагало „Записки по Органична химия”, което е предназначено за студенти от всички специалности от бакалаварския

курс на обучение при ХТМУ, които изучават едноименната дисциплина „Органична химия”. Съдържанието на учебника включва разглеждане на общите теоритични основи и закономерности в органичната химия, механизмът на органичните реакции, стереохимията на органичните съединения, методите за получаване и свойствата на органичните съединения. Изложението е ясно, разбираемо и в достатъчна степен академично и като цяло прави добро впечатление добрият баланс между теоритичната част и в дадените методи за получаване на отделните класове органични съединения и в разглежданите им свойства. Това учебно помагало е полезно и с това, че отразява промените в учебните програми, които водеха до намаляване на хорариума. Според анкетата, проведена сред студентите за учебните 2005/2006 година и 2007/2008 година, гл. ас. Тодоров получава много добри оценки.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Единственият участник в този конкурс- гл. ас. д-р Петър Тодоров има две успешни области на изява- научен изследовател и университетски преподавател. Той има полезен и успешен организационен опит за годините си- член на департаментния съвет по химични науки и член на комисията по дипломни защиты към катедра „Органичен синтез и горива”. Гл. ас. д-р Петър Тодоров е активен член на Българското пептидно дружество и с готовност се включва във всички негови мероприятия. Той се представя на конкурса за научното звание „Доцент” с много добри резултати в областта на една трудна и интересна област каквато е синтезата на - аминокиселини и аминокиселини и тяхното целенасочено включване в биологично активни пептиди и изследването на биологичната активност. Добрите резултати са довели до публикуване на изследванията в авторитетни международни списания и големия брой цитирания. Кандидатът има активна преподавателска дейност и е автор на едно учебно помагало. Личните ми впечатления от гл. ас. д-р Петър Тодоров като преподавател и учен са много добри.

Посочените научни, педагогически и организационни постижения ми дават основания да подкрепя избора на гл. ас. д-р Петър Тодоров за доцент.

София, 2012-8-11

Рецензент:



/проф. Л. Везенков/