

## EVALUATION REPORT

by Prof. Dr. Valerij Christov Christov, PhD, DSc, Konstantin Preslavsky University of Shumen in regard to the dissertation submitted for awarding the educational and scientific degree **Doctor** field of higher education **4. Natural Sciences, Mathematics and Informatics**, professional field

### **4.2. Chemical Sciences, Organic Chemistry** Doctoral Programme

**Author:** Ivaylo Momchilov Slavchev

**Dissertation:** „Synthetic Transformations of Natural Products“

**Scientific Advisors:** Prof. Brigitte Deguin and Prof. Vladimir Dimitrov

Further to the Protocol of the meeting of the Scientific Jury from 31.07.2019, I was appointed by Order № ПД-09-05-165/12. 07. 2019 signed by the Director of The Institute of Organic Chemistry with Centre of Phytochemistry (IOCCP) to be a member of the scientific jury (reviewer) for awarding the educational and scientific degree Doctor on dissertation named "Synthetic Transformations of Natural Products", field of higher education **4. Natural Sciences, Mathematics and Informatics**, professional field **4.2. Chemical Sciences, Organic Chemistry** Doctoral Programme. It is Ivaylo Momchilov Slavchev's dissertation. Mr. Slavchev is a Doctoral student at Laboratory of Organic Synthesis and Stereochemistry, IOCCP. His scientific advisors are Prof. Brigitte Deguin from Université Descartes, Paris, France and Prof. Vladimir Dimitrov from IOCCP.

The set of electronic materials submitted by Ivaylo Slavchev is in compliance with the Regulation on the Terms and Procedure for Acquisition of Academic Degrees and the Occupation of Academic Jobs at IOCCP. The Doctoral student attached 2 articles and a list of 7 participations in scientific forums.

#### **Brief Biographical Information about the PhD student**

Ivaylo Slavchev has completed his higher education at the Faculty of Chemistry at Sofia University "St. Kliment Ohridski", bachelor's program in Chemistry, in 2007. From 2007 to 2010 he worked as a technologist at Yana AD, Industrial Zone, Pleven. In 2013, he graduated with honors from the Master's program in Medical Chemistry at the same faculty of the same university with the thesis defense "Synthesis of new chiral trans-aryl acrylamides with a fenchone skeleton and in vitro study of their antitubercular activity". He was a full-time PhD student in Organic Chemistry at the Organic Synthesis and Stereochemistry Laboratory of IOFCF-BAS from 2014 to 2018, with some interruptions of his doctorate. He was a chemist in the same laboratory in 2013 and 2014. Since 2019 he works again in that laboratory. He completed his education as a full-time doctoral student in and he was given rights of defense since 01.07.2019.

## **The Relevance of the Doctoral Thesis and the Aims and Objectives Set in Dissertation**

The dissertation submitted for review includes research material on a topic in the field of natural product chemistry. The use of compounds isolated from biological sources for further synthetic transformations or so-called partial chemical synthesis is one of the great ways to take advantage of nature's unlimited creative potential, as well as to provide additional modification and tuning of natural structures. The research for potential new drugs from herbal and other natural sources through the application of partial chemical synthesis techniques to the vast variety of natural products, as well as the so-called chiral pool, that is, the accumulation of a set of chiral organic structures to be isolated in enantiomerically pure form from biological sources is the general purpose of this dissertation. From the point of view of organic chemistry (organic synthesis), this objective encourages the use of new synthetic procedures, reagents, solvents and catalysts, the development of new isolation and purification techniques, as well as instrumental methods for characterizing and structural elucidation of organic compounds. The main tasks of the dissertation are focused on the synthetic transformations of three representatives of the terpene family:

- ✓ *Aucubin*, to obtain new chiral synthons to be tested as ligands for asymmetric catalysis;
- ✓ *Fenchone*, to obtain its derivatives to be tested for their antitubercular activity;
- ✓ *Camphor*, for chemical modification in derivatives with potential anticancer activity.

From the above it is clear that the purpose and tasks of the dissertation are undoubtedly in the contemporary, current and perspective area of organic synthesis.

### **Discussion of the Problem**

In accordance with the purpose and tasks of the dissertation, the literature review has been constructed on terpenes as chiral starting compounds for synthetic conversions. The classification, structure and biosynthesis of monoterpenes are mentioned in a sufficiently brief but very informative way, with particular attention to iridoids as an important natural source of chirality. The classification, biosynthesis and, in particular, their biological and pharmacological properties as well as their toxicity are examined.

Particular attention has been paid to the literature data for the three natural products objects of this dissertation. The biosynthesis of (+)- and (-)-camphor and (+)- and (-)-fenchone and natural sources and the methods of isolation and purification of (+)-camphor and (-)-fenchone are described. The known literature data on the biological and pharmacological properties of (+)-camphor and (-)-fenchone, as well as their toxicity, are reviewed briefly, but at the same time competently. The structure, biosynthesis, and natural plant sources of aucubin are examined in a similar scheme. Particular attention is paid to the ecological role, pharmacological properties and mechanism of action of aucubin.

The general literature review discussed above successfully complements the specific literature data from previous research on the three components of dissertation, namely chiral sources (camphor, fenchone and aucubin) for the preparation of chiral synthons and catalysts, for antitubercular activity of certain natural products and their derivatives, as well as the anticancer activity of terpenoids and ferrocenes.

The literature review leaves a very good impression with the concise and competent presentation of the quoted works and characterizes the author as a well-formed specialist in the field who is able to find, systematize and analyze critically the literature data. It is impressive to cite mostly original articles, but when based on secondary sources, monographs. The cited literature is a significant number (276 issues), with 56 (20%) of them being published after 2010 and 22 (8%) after 2015. The list of cited works makes a very good impression with 5 articles published in 2018 and even one article this year (2019).

Note: it is accepted that the cited journals should be done using the appropriate standard abbreviation.

### **Research Methodology**

The used approach for the application of partial chemical synthesis techniques on the three natural chiral sources (camphor, fenchone and auccubin) has proved to be particularly productive for the preparation of chiral synthons in order to be used as ligands for asymmetric catalysis and their derivatives for the study of their antitubercular activity and potential anticancer activity. That is to achieve the goal by fulfilling the three main tasks of the dissertation through the use of new synthetic procedures, solvents and catalysts, the development of new isolation and purification techniques, as well as instrumental methods for characterizing and structurally elucidation of organic compounds.

### **Characteristics and Evaluation of the Thesis**

The dissertation is structured in compliance with the established requirements and is consists of 232 pages, including 69 diagrams, 20 tables and 26 figures. It has the following structure: List of abbreviations - 1 page, Introduction - 2 pages, Literature review (in both variants - general and specific) - 59 pages, Personal works (three parts) - 57 pages, Experimental part (three parts) - 94 pages, Literature (four parts) - 18 pages, Conclusions - 1 page.

The dissertation is constructed clearly, logically and is illustrated with appropriate diagrams, tables and figures, containing original research contributions and results. Scientific results have a certain value and are achieved by the means of appropriate methods and approaches. The impression is very good in regard to the precision experiment, the synthesis procedures described, and the detailed spectral characterization of the compounds. It is obvious that Ivaylo Slavchev has knowledge

and successfully applies in his work modern methods for the synthesis and research of organic compounds, this is the educational goals of the doctoral program have been fulfilled.

### **Scientific and Practical Contributions and Importance of the Dissertation**

Ivaylo Slavchev's dissertation is rather fundamental in the field of organic synthesis, albeit with practical focus. The studies carried out have scientific and applied contributions with the enrichment of the existing knowledge in the field of partial organic synthesis on three natural chiral sources (camphor, fenchone and aucubin) for the preparation of chiral synthons for use as ligands in asymmetric catalysis and derivatives thereof to investigate their antitubercular activity and potential anti-cancer activity. In my opinion, the main scientific contributions and merits of the dissertation are the following:

✓ In search of effective ways of converting aucubin into a library of novel enantiomerically pure ligands for use in asymmetric catalysis, a synthetic scheme has been proposed for converting the natural product into simple and stable compounds with the desired stereochemistry and functional groups;

- This scheme involves the application of a sequence of reactions described by Cachet et al., which allows the release of the aglycon of aucubin and its conversion into carboxylic esters formed as the mixtures of four possible 2,4-diastereoisomers. Appropriate reaction conditions have been found to provide one of these stereoisomers more selectively;

- After applying a sequence of cationic reduction of the acetal moiety at C(4) and double additions of Grignard reagents to the carboxylic ester, six new diastereoisomerically pure tertiary alcohols were obtained;

- The synthesized ligand structures derived from aucubin have been investigated as chiral ligands in the addition reaction of diethylzinc to benzaldehyde. Despite the low levels of the asymmetric induction of the ligand series (1-12%), these compounds remain potentially suitable for catalytic purposes;

✓ 31 new derivatives containing cinnamic acid residue with high chemical and diastereoisomeric purity have been synthesized from the available natural product (-)-fenchone. The *in vitro* testing of the newly synthesized compounds with respect to their action against a standard laboratory susceptible strain showed significant antitubercular activity in comparison with the reference ethambutol;

✓ A series of 4 new chiral compounds synthesized from (+)-camphor containing arylidene and ferrocenylmethylidene moiety was prepared and its cytotoxic and cytostatic activities against a large set of cancer and normal human cell lines were tested. Due to insufficient experimental data,

the significance of the arylidene and ferrocene moiety for the anticancer activity cannot be established;

#### **Assessment of Dissertation Publications**

The scientific results have been published in two articles published in *Bioorg. Med. Chem. Lett.* (Q2) and *New J. Chem.* (Q1). There are two citations from the first article. The results of the dissertation have been reported in seven scientific forums, five of which are international and three of them have been conducted abroad.

#### **Doctoral Student's Personal Involvement**

I have no doubt about the substantial contribution of the doctoral student in the fulfillment of the set goals and tasks and that the obtained results and the scientific contributions are a personal merit of Mr. Ivaylo Slavchev, with the considerable mentoring assistance of his scientific advisors.

#### **Autoreferat**

The author's extended summary (autoreferat) of the dissertation accurately and correctly reflects the content of the dissertation and is written in accordance with the established rules.

#### **Critical Remarks and Recommendations**

In general, the dissertation submitted to be reviewed by me and the materials submitted answer the requirements of the normative documents. There are some critical remarks:

- A very general title of the dissertation;
- In the Personal works part, the experimental details of the reactions are too detailed, even in some cases, extensively described. This is completely unnecessarily - they should be in the "Experimental Part";
- The same goes for the abstract - the description of the experimental procedures is unnecessary. In addition, in Autoreferat (in Bulgarian), it is evident that some of its inaccuracies have been admitted in the English translation, such as the construction of certain sentences (reverse word order), the use of literally translated words such as „дериватизация/деривати“, (“derivatization/derivatives”), „хемиацетал“ (“hemiacetal”), „вариация“ (“variation”), „контракция“, (“contraction”), „рефлукс“, (“reflux”) and etc.

Also, some remarks can be made regarding the chemical language and expression - the dissertation is not sufficiently clear and precise in certain parts. In some paragraphs punctuation and grammatical errors related to the use of full and short terms are observed.

The inevitable mistakes and inaccuracies noted do not change the overall excellent impression of the research and their presentation in the dissertation.

#### **Personal Impressions**

I know Ivaylo Slavchev mainly from our participation in conferences and I have no personal impressions of his personal qualities, but having in mind his dissertation work, he undoubtedly has very good theoretical and experimental background, which I am sure, that they were productive in the implementation of his research work, led by Prof. Brigitte Deguin and Prof. Vladimir Dimitrov.

### CONCLUSION

Ivaylo Slavchev's dissertation represents an in-depth and systematic study in the field of organic synthesis and contains original scientific studies on the application of partial organic synthesis on three natural chiral sources (camphor, fenchone and aucubin) for the preparation of chiral synthons for use as ligands in asymmetric catalysis and their derivatives to study their antitubercular activity and potential anticancer activity. The work presented is considerable in scope and diverse in nature, which suggests that the PhD student has acquired sufficient experience and ability to perform independent scientific work in the field of organic synthesis. The dissertation contains scientific and applied scientific results, which make an original contribution to science and meet all the requirements of the Law for the Development of the Academic Staff in the Republic of Bulgaria (LDASRB), the Rules for the implementation of the LDASRB and the Rules for the acquisition of scientific degrees and academic positions at IOCCF-BAS. The dissertation shows that the doctoral student Ivaylo Momchilov Slavchev possesses in-depth theoretical knowledge and professional skills in the field of organic chemistry, demonstrating qualities and skills for conducting independent research.

All of the above motivates me to give a *positive evaluation* of the research presented by the dissertation, the autoreferat, the results achieved and the contributions made and reviewed above. I would like to suggest the Honorable Scientific Jury to award *a doctoral degree* to **Ivaylo Momchilov Slavchev** in the field of higher education: **4. Natural sciences, Mathematics and Informatics**, professional field **4.2. Chemical Sciences, Organic Chemistry** Doctoral Programme.

19. 09. 2019  
Sofia

Reviewer:  
(Prof. Dr. Valerij Christov, PhD, DSc)

## РЕЦЕНЗИЯ

от проф. дхн Валерий Христов Христов

Шуменския университет „Епископ Константин Преславски“

на дисертационен труд за присъждане на образователната и научна степен доктор в област на висше образование 4. Природни науки, математика и информатика професионално направление 4.2. Химически науки, докторска програма Органична химия

**Автор:** Ивайло Момчилов Славчев

**Тема:** „Синтетични трансформации на природни продукти“

**Научни ръководители:** Prof. Brigitte Deguin и проф. дхн Владимир Димитров

Със заповед № РД-09-05-165 / 12. 07. 2019 год. на Директора на ИОХЦФ-БАН и Протокол / 31. 07. 2019 год. от заседание на научното жури съм определен за член на научното жури (рецензент) за осигуряване на процедура за защита на дисертационен труд на тема „Синтетични трансформации на природни продукти“ за придобиване на образователната и научна степен доктор в област на висше образование 4. Природни науки, математика и информатика, професионално направление 4.2. Химически науки, докторска програма Органична химия. Автор на дисертационния труд е Ивайло Момчилов Славчев - докторант в лаборатория „Органичен синтез и стереохимия“ на ИОХЦФ-БАН с научни ръководители Prof. Brigitte Deguin от Université Descartes, Париж, Франция и проф. дхн Владимир Димитров от ИОХЦФ-БАН.

Представеният от Ивайло Славчев комплект материали на електронен носител е съобразно изискванията на ЗРАСРБ, ППЗРАСРБ и Правилника за придобиване на научни степени и заемане на академични длъжности в ИОХЦФ-БАН. Докторантът е приложил копия на 2 броя статии и списък със 7 броя участие на научни форуми.

### **Кратки биографични данни за докторанта**

Ивайло Славчев е завършил висшето си образование в Химическия факултет на СУ „Св. Климент Охридски“, бакалавърска програма “Химия”, през 2007 год. От 2007 до 2010 год. работи като технолог в „Яна“ АД, Индустриална зона, гр. Плевен. През 2013 год. завършва с отличие магистърската програма по Медицинска химия в същия факултет на същия университет със защита на дипломна работа на тема „Синтез на нови хирални транс-арилакриламиди с фенханов скелет и изучаване *in vitro* на тяхната антитуберкулозна активност“ От 2014 до 2018 год., с няколко прекъсвания и възстановявания, е редовен докторант по Органична химия в лаборатория „Органичен синтез и стереохимия“ на

ИОХЦФ-БАН. През 2013-2014 год. и от 2019 до сега е химик в същата лаборатория. От 01. 07. 2019 год. е отчислен от редовна докторантура с право на защита.

### **Актуалност на тематиката и целесъобразност на поставените цели и задачи**

Представеният за рецензия дисертационен труд включва изследователски материал на актуална тема в областта на химията на природните продукти. Използването на съединения, изолирани от биологични източници, за по-нататъшни синтетични трансформации или т. н. частичен химичен синтез, е един от прекрасните начини за възползване на неограничените съзидателни способности на природата, както и за осигуряване на допълнителна модификация и настройка на природните структури. Търсенето на потенциални нови лекарства от растителни и други природни източници чрез прилагане на техниките на частичния химичен синтез върху огромното разнообразие от натурални продукти, както и т. н. *chiral pool*, т. е. натрупване на набор от хирални органични структури, които да бъдат изолирани в енантиомерно чиста форма от биологични източници е генералната цел на настоящия дисертационен труд. От гледната точка на органичната химия (органичния синтез), тази цел стимулира използването на нови синтетични процедури, реактиви, разтворители и катализатори, разработването на нови техники за изолиране и пречистване, както и инструментални методи за характеризирание и структурно изясняване на органични съединения. Основните задачи на дисертацията са фокусирани върху синтетичните трансформации (превръщания) на три природни продукти от семейството на терпените:

- ✓ аukuбин, за получаване на нови хирални синтони, които да бъдат тествани като лиганди за асиметричен катализ;
- ✓ фенхон, за получаване на негови производни, за да се изследват за тяхната противотуберкулозна активност;
- ✓ камфор, за химическа модификация в производни с потенциална противоракова активност.

От споменатото по-горе става ясно, че целта и задачите на дисертацията са безспорно в съвременна, актуална и перспективна област на органичния синтез.

### **Познаване на проблема**

В съответствие с целта и задачите на дисертационния труд, литературният преглед е построен върху терпените като хирални изходни съединения за синтетични превръщания. Достатъчно кратко, но пределно информативно, са споменати класификацията, структурата и биосинтезът на монотерпените като е обърнато особено внимание на иридоидите като важен природен източник на хиралност. Разгледани се класификацията, биосинтеза и най-вече биологичните и фармакологичните им свойства, както и тяхната токсичност.



Особено внимание е обърнато на литературните данни за трите природни продукти обекти на настоящата дисертация. Описани са биосинтезът на (+)- и (-)-камфор и на (+)- и (-)-фенхон и природните източници и начините на изолиране и пречистване на (+)-камфор и на (-)-фенхон. Разгледани са накратко, но същевременно компетентно, известните литературни данни за биологичните и фармакологичните свойства на (+)-камфор и на (-)-фенхон, както и данните за тяхната токсичност. По аналогична схема са разгледани структурата, биосинтезът и природните растителни източници на аукубин. По-специално внимание е отделено на екологичната роля, фармакологичните свойства и механизма на действието на аукубин.

Разгледаният по-горе общ литературен преглед удачно се допълва със специфичните литературни данни от предишните изследвания по трите съставни части на дисертационния труд, а именно по хиралните източници (камфор, фенхон и аукубин) за получаване на хирални синтони и катализатори, по противотуберкулозната активност на някои природни продукти и техни производни, както и по противораковата активност на терпеноидите и фероцените.

Литературният преглед оставя много добро впечатление със стегнатото и компетентно изложение на цитираните трудове и характеризира дисертанта като оформен специалист в областта и способен да намира, систематизира и анализира критично литературните данни. Прави впечатление уелото цитиране предимно на оригинални статии, но когато е основателно и на вторични източници – монографии. Цитираните литературни източници са значителен брой (276 броя) като 56 (20%) от тях са публикувани след 2010 год., а 22 броя (8%) – след 2015 год. Изключително добро впечатление прави фактът, че в списъка на цитираната литература има 5 статии, публикувани през 2018 и дори една статия от тази година (2019).

*Една забележка:* възприето е изписването на списанията да става чрез съответната стандартна абревиатура (съкратена форма).

### **Методика на изследването**

Избраният подход за прилагане на техниките на частичния химичен синтез върху трите природни хирални източници (камфор, фенхон и аукубин) се оказва особено продуктивен за получаването на хирални синтони, за да бъдат използвани като лиганди за асиметричен катализ и на техни производни за изследване на тяхната противотуберкуозна активност и потенциална противоракова активност, т. е. за постигане на поставената цел чрез изпълнение на изведените три основни задачи на дисертационния труд чрез използването на нови синтетични процедури, реактиви, разтворители и катализатори, разработването на нови техники за изолиране и пречистване, както и инструментални методи за характеризиране и структурно изясняване на органични съединения.

### **Характеристика и оценка на дисертационния труд**

Дисертационният труд е структуриран в съответствие с утвърдените изисквания и е написан на 232 стр. като включва 69 схеми, 20 таблици и 26 фигури. Структуриран е в следните раздели: Списък на съкращенията – 1 стр., Въведение – 2 стр., Литературен преглед (в двата варианта – общ и специфичен) – 59 стр., Собствени изследвания (в трите части) – 57 стр., Експериментална част (в трите части) – 94 стр., Литература (в четирите части) – 18 стр. Изводи – 1 стр.

Дисертационният труд е построен ясно, логично и е онагледен с подходящи схеми, таблици и фигури като съдържа оригинални приноси научни изследвания и резултати. Научните резултати имат определена стойност и са постигнати чрез подходящи методи и подходи. Много добро е впечатлението от прецизно проведения експеримент, от коректно описаните процедури за синтез и от подробното спектрално охарактеризиране на съединенията. Очевидно е, че Ивайло Славчев е усвоил и успешно прилага в работата си съвременни методи за синтез и изследване на органични съединения, т. е. изпълнени са и образователните цели на докторантурата.

#### **Приноси и значимост на разработката за науката и практиката**

Дисертационният труд на Ивайло Славчев има по-скоро фундаментален характер в областта на органичния синтез, макар и с практическа насоченост. Проведените изследвания имат научни и научно-приложни приноси с обогатяване на съществуващите познания в областта на частичния органичен синтез върху три природни хирални източници (камфор, фенхон и аукубин) за получаването на хирални синтони за приложение като лиганди в асиметричен катализ и на техни производни за изследване на тяхната противотуберкулозна активност и потенциална противоракова активност. По мое мнение, основните научни приноси и достойнства на дисертацията са следните:

✓ В търсене на ефективни пътища за превръщане на аукубин в библиотека от нови енантиомерно чисти лиганди за приложение в асиметричния катализ е предложена синтетична схема за превръщане на природния продукт в прости и стабилни съединения с желана стереохимия и функционални групи.

▪ Тази схема включва прилагането на последователност от реакции, описани от Sachet и сътр., която позволява освобождаването на агликон на аукубин и неговото превръщане в смеси от карбоксилни естери, образувачи се като четирите възможни 2,4-диастеоизомери. Намерени са подходящите реакционни условия довели до по-селективно получаване на един от тези стереоизомери;

- Прилагайки след това последователност от катионно редуциране на ацеталната част при C(4) и двойно присъединяване на реактиви на Гриняр към карбоксилния естер, са получени шест нови диастереоизомерно чисти третични алкохола;

- Синтезираните лигандни структури, получени от аукубин, са изследвани като хирални лиганди в реакцията на присъединяване на диетилцин към бензалдехид. Въпреки ниските нива на измерената обща енантиомерна индукция на серията лиганди (1-12% ee), тези съединения остават потенциално подходящи за каталитични цели.

✓ От достъпния природен продукт (-)-фенхон са синтезирани 31 нови производни, притежаващи остатък от канелена киселина, с много висока химична и диастереоизомерна чистота. Тестването *in vitro* на новосинтезираните съединения по отношение на действието им спрямо стандартен лабораторен чувствителен щам е показало значителна противотуберкуозна активност спрямо референтния етамбутол.

✓ Синтезирана е серия от четири нови хирални съединения, получени от (+)-камфор, съдържащи арилиденови и фeroценилметилиденови остатъци. Изследвани са техните цитотоксични и цитостатични свойства срещу набор от ракови и нормални човешки клетъчни линии като поради недостатъчни експериментални данни не може да се установи значението на фeroценилметилиденовата и арилиденовата част за противораковата активност.

### **Преценка на публикациите по дисертационния труд**

Научните резултати са публикувани в две статии, публикувани в *Bioorg. Med. Chem. Lett.* (Q2) и *New J. Chem.* (Q1). Забелязани са две цитата на първата статия. Резултатите от дисертационната работа са докладвани на седем научни форуми, пет, от които са международни като три от тях са проведени в чужбина.

### **Лично участие на докторанта**

Нямам никакво съмнение в същественния принос на дисертанта в изпълнението на поставените цел и задачи, така както, че получените резултати и изведените научни приноси са лична заслуга на докторант Ивайло Славчев, разбира се, със съществената менторска помощ на научните си ръководители.

### **Автореферат**

Авторефератът на дисертацията точно и коректно отразява в резюмиран вид съдържанието на дисертацията и е написан в съответствие с утвърдените правила.

### **Критични забележки**

Като цяло представеният ми за рецензиране дисертационен труд и съпътстващите материали удовлетворяват изискванията на нормативните документи. Могат да се отправят някои критични бележки:

- Много общо заглавие на дисертацията;
- В „Собствени резултати“ прекалено подробно, даже в някои случаи, обширно, са описани експериментални подробности за реакциите. Това е напълно излишно – мястото им е в „Експерименталната част“;
- Същото се отнася и за автореферата – излишно е описанието на експерименталните процедури. Освен това, очевидно при превода му от английски са допуснати някои неточности като: конструкцията на някои изречения (обратен словоред), използване на буквално преведени думи като „дериватизация/деривати“, „хемиацетал“, „вариация“, „контракция“, „рефлукс“ и др.

Могат да се направят и някои забележки, най-вече по отношение на химическия език и стил – на някои места в дисертационния труд не е достатъчно ясен и точен. На някои места се забелязват пунктуални и граматически грешки, свързани с употребата на пълен и кратък член.

Забелязаните неизбежни грешки и неточности не променят цялостното отлично впечатление от проведените изследвания и тяхното представяне в дисертационния труд.

#### **Лични впечатления**

Макар да познавам бегло Ивайло Славчев (най-вече от участието ни в конференции), нямам лични впечатления от неговите делови качества, но съдейки по дисертационния труд, 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, осъществена под ръководството на Prof. Brigitte Deguin и проф. Владимир Димитров.

#### **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Дисертацията на Ивайло Славчев представлява задълбочено и системно изследване в актуална област на органичния синтез и съдържа оригинални научни проучвания за приложението на частичния органичен синтез върху три природни хирални източници (камфор, фенхон и аукубин) за получаването на хирални синтони за приложение като лиганди в асиметричен катализ и на техни производни за изследване на тяхната противотуберкулозна активност и потенциална противоракова активност. Извършената работа е значителна по обем и разнообразна по характер, което дава основание да се предположи, че докторантът е натрупал достатъчно опит и способности за провеждане на самостоятелна научна работа в областта на органичния синтез. 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 Правилника за придобиване на научни степени и

заемане на академични длъжности в ИОХЦФ-БАН. Дисертационният труд показва, че докторантът Ивайло Момчилов Славчев притежава задълбочени теоретични знания и професионални умения по научна специалност Органична химия като демонстрира качества и умения за самостоятелно провеждане на научно изследване.

Всичко казано по-горе ме мотивира да дам без колебание *положителна оценка* за проведеното изследване, представено от рецензираните по-горе дисертационен труд, автореферат, постигнати резултати и приноси и *предлагам на почитаемото научно жури да присъди образователната и научна степен доктор* на **Ивайло Момчилов Славчев** в област на висше образование: **4. Природни науки, математика и информатика**, професионално направление **4.2. Химически науки**, докторска програма **Органична химия**.

19. 09. 2019 г.

София

Рецензент:

(проф. дхн Валерий Христов)