

РЕЦЕНЗИЯ

от доц. д-р инж. Петър Тодоров Тодоров

на дисертационен труд на ас. инж. Румяна Йорданова Проданова-
Камалиева

на тема: "Синтез и биологична активност на спирохидантоинови производни"
за придобиване на образователната и научна степен "доктор" по научната
специалност 4.2 Химически науки (Органична химия)

1. Кратки биографични данни и характеристика на научните интереси на кандидата

Докторантката ас. инж. Румяна Йорданова Проданова-Камалиева е завършила висшето си образование в Университет "Проф. д-р Асен Златаров" - Бургас, паралелно в две специалности "Промислена екология" и "Биотехнологии", ОКС Магистър съответно през 2000 г. и 2001 г. В периода април – август 2000 г. Румяна Проданова-Камалиева е разработила и успешно защитила дипломна работа по основната си специалност "Промислена екология" в "Otto-von-Guericke Universität", Магдебург, Германия (притежава грамота от Асоциацията на немските инженери - Verein Deutscher Ingenieure). На 24.02.2016 г. е зачислена като докторант на самостоятелна подготовка към катедра "Органична химия" при ХТМУ с ръководители проф. д-р Емилия Найденова и доц. д-р Марин Маринов. Отчислена е с право на защита на 02.02.2017 г. (Заповед Р-ФХ-32/07.02.2017г.). Докторантката е положила в срок с отличен успех изпитите по научната специалност и немски език. Тя владее английски, немски и руски език.

От 2001 г. до 2004 г. работи като иновационен технолог към Фирма "Пластмасови изделия". От 2004 г. до 2005 г. е технолог внедряване и иновационни технологии към ИТД ЕООД-Съединение. В периода 2005 -2009 г. работи като търговски представител към Аквахим ЕООД-София, а от 2009-2013 г. е търговски представител/експерт продажби към Мерк България ЕАД-София. От 2013 г. до сега е асистент към катедра Обща химия, Факултет по

растителна защита и агроекология при Аграрния Университет – Пловдив.

Научните й интереси са в областта на органичната химия, в частност синтеза, охарактеризирането и приложението на нови спирохидантоинови производни.

2. Преглед на дисертационния труд и анализ на резултатите

Дисертационният труд се отнася до една интересна и широко разработвана тематика, каквато е синтезирането и изследването на нови азотсъдържащи хетероциклени съединения, в частност спирохидантоини и техни производни. Това се дължи на разнообразната биологична активност и широкото им приложение в различни области на фармацията, медицината, аграрните науки и др. Дисертационният труд е представен на 135 страници, от които 33 стр. Литературен преглед, базиран на 184 източника, включително и от 2015 г. Добро впечатление прави умението на дисертантката да обобщава експериментални данни и да илюстрира направените изводи чрез подходящо оформени таблици (33 на брой), схеми (43 на брой) и фигури (42 на брой).

В литературният обзор дисертантката е разгледала подробно методите за синтез на хидантоини и спирохидантоини, получаването на аминокиселини на база циклоалканспиро-5-хидантоини, описани са и заместителните реакции в които участват спирохидантоините, дадени са и основните методи за синтез на тиааналози на спирохидантоините. Описана е и биологичната активност на спирохидантоинови производни и на аминокиселините получени на тяхна база, спомената е и биологичната активност на 1,8-нафталимидни производни. От литературният обзор става ясно, че дисертантката се е запознала много добре с литературните сведения по темата и свободно борава с тях. Въз основа на това точно и ясно е формулирана целта на дисертационния труд и са определени съответните 6 задачи за изпълнение.

В раздела Резултати и дискусия заемащ 58 страници дисертантката разглежда синтеза и спектралното охарактеризиране на заместени спирохидантоинови производни, които се използват като изходни съединения за получаване на крайните нови продукти. При взаимодействие

на различни спирохидантоини с концентриран хидразин хидрат са синтезирани съответните аминоспирохидантоини, чиято структурата е потвърдена с помощта на физикохимични и спектрални анализи. За по-детайлно изследване на структурата на съединения *IXв*-*IXе* са направени и квантово-химични изчисления, като се установява, че две от структурите (*IXв* и *IXг*) са позиционни изомери. Установено е, че разликата в позицията на метиловата група (от 6-метил- в 8-метил-) не води до никакви промени в дължините на връзките, а такива настъпват само в циклоалкановия пръстен на двете съединения. Изчислени са и теоретичните ИЧ- и ЯМР- спектри на тези съединения, като е наблюдавано добро съответствие между теоретичните и експериментални резултати. Тук искам да отбележа, че номерацията на всички синтезирани съединения описани в дисертацията и автореферата са дадени като комбинация от римски цифри и български букви, което е крайно неудачно. Въвеждането на аминокгрупа в хидантоиновия пръстен води до увеличаване на биологичната активност на съединенията. Поради това заместените 3-аминоциклохексанспиро-5-хидантоини (*IXв* - *IXе*) са изследвани за антимикробна активност спрямо Gram-положителни и Gram-отрицателни бактерии, плесенни гъби, дрожди и фитопатогени.

Синтезирана е серия от циклични аминокиселини по стандартен метод, основаващ се на взаимодействието на съответния спирохидантоин с бариев хидроксид при нагряване и под налягане. Разработен е метод, при който са получени нови 1,8-нафталимидни производни, при взаимодействие на съответната неприродна аминокиселина, респективно 3-аминоциклоалканспиро-5-хидантоин с нафталов анхидрид в среда на диметилформамид и ледена оцетна киселина. Структурата на новите 1,8-нафталимидни производни е потвърдена с помощта на физикохимични и спектрални анализи, които доказват получаването на крайните продукти. Според мен би било по-добре теоретичните и експериментални данни от ИЧ- и ЯМР-спектроскопията да бъдат сравнени и представени с реалните спектри между няколко съединения, вместо да се дават в таблици изразени с цифрови стойности на всички съединения. Трябва да се отбележи, че не са представени Приложенията на описаните спектрални анализи. От направените квантово-химични изчисления на 1,8-нафталимидните

производни, става ясно, че промяната във вида на заместителя не води до съществени промени във връзките от нафталимидната част и от карбоксилната група. Изследвана е биологичната активност на 1,8-нафталимидните производни с включени циклични аминокиселини (*XIIa - XIIk*) и спирохидантоини (*XIIIa - XIIIu*), с цел оценка на тяхното антимикробно действие. От резултатите става ясно, че само някои от тестваните съединения проявяват антимикробна активност, изразена в потискане на растежа върху агаризирана среда спрямо някои от изследваните щамове микроорганизми.

Интерес представляват резултатите получени при синтеза, охарактеризирането и биологичната активност на нови 3-аминоциклоалканспиро-5-хидантоинови производни с различни биологично активни вещества, с доказано приложение в медицинската практика, като индометацин, налидиксова киселина, 2-тиофеноцетна киселина, миристинова киселина и алрестатин. Изследвано е тяхното антимикробно действие спрямо Gram-положителни и Gram-отрицателни бактерии, плесенни гъби, дрожди и фитопатогени, като само някои от тестваните съединения проявяват антимикробна активност. Специално внимание е отделено на синтеза и противовъзпалителното действие на нови 3-аминоспирохидантоинови производни с индометацин. Те са получени с висок добив по дициклохексилкарбодиимидния метод (DCC-метод) и спектрално охарактеризирани. От данните за противо-възпалителна активност става ясно, че по голяма част от тези съединения са показали противовъзпалително действие, но то е по-малко от това на индометацина.

Експерименталната част заема 19 страници. Тя е написана кратко, точно и ясно и съдържа необходимата информация за изпълнение на описаните експерименти. Всички синтезирани съединения, както и извършените биологични изследвания са детайлно описани в раздела Експериментална част.

Добро впечатление прави фактът, че всички синтезирани съединения са много надлежно охарактеризирани и идентифицирани с T_t и R_f стойности, с ИЧ-, 1H -ЯМР- и ^{13}C -ЯМР-спектри.

Извършени са и квантово-химични изчисления, направено е и сравнение на експерименталните и теоретични данни относно ИЧ-, 1H - и

¹³C-ЯМР-спектралните отнасяния.

3. Оценка на съответствието между автореферата и дисертационния труд

Авторефератът отговаря на изискванията на Правилника на ХТМУ и отразява напълно резултатите от проведените изследвания.

4. Характеристика и оценка на приносите в дисертационния труд

Резултатите от извършените научни изследвания са обобщени в седем извода. Те отразяват правилно описаните в работата резултати, но от тях не става ясно кои са приносите в осъществените синтези, въпреки че в 3 от тях се споменава “синтезирани са нови”. Считам, че от огромния обем проведени изследвания по настоящия дисертационен труд по значимите приноси, които имат научен и научно-приложен характер са:

- Синтезирани и охарактеризирани са нови 1,8-нафталимидни производни с неприродни аминокиселини и 3-аминоспиро-5-хидантоини.
- Получени са нови 3-аминоциклоалканспиро-5-хидантоинови производни с различни биологично активни вещества, като индометацин, налидиксова киселина, 2-тиофеноцетна киселина, миристинова киселина и алрестатин. Новосинтезираните съединения са детайлно охарактеризирани с помощта на спектрални и квантово-химични методи.
- Някои от новосинтезираните съединения са изследвани за биологична активност – антимикробна активност (спрямо Gram-положителни и Gram-отрицателни бактерии, плесенни гъби, дрожди и фитопатогени) и противовъзпалително действие.

5. Мнение за публикациите на дисертанта по темата на дисертационния труд

Резултатите от дисертационната работа са отразени в 5 научни публикации, 1 в сборника на *Русенски Университет “Ангел Кънчев”*, 1

публикация в списание *Аграрни науки*, 1 публикация в *Journal Scientific and Applied Research* и 2 научни публикации с представен документ “приет за печат” в *Bulgarian Chemical Communications* (IF=0.229). Съгласно правилника на ХТМУ и ЗРАС кандидатът за образователна и научна степен “доктор” трябва да представи поне един труд в списание с импакт фактор или два труда в специализирани издания без импакт фактор, или на три научни публикации в доклади на международни научни форуми отпечатани в пълен текст в сборници с редактор. В предвид това докторантката е изпълнила Законовите изисквания. Във всички представени научни публикации докторантката инж. Проданова-Камалиева е съавтор с научните си ръководители. Представените публикации са посветени на синтеза, охарактеризирането и биологичната активност на новосинтезираните 3-аминоциклоалканспиро-5-хидантоинови производни.

Представени са и 3 участия с постерни съобщения по темата на дисертационния труд на научни форуми в България.

6. Критични бележки и коментари

Дисертацията е написана ясно и точно на високо научно ниво. В работата се забелязват някои стилни и печатни грешки. Имам няколко основни забележки и коментари:

- Би било хубаво да се даде количеството на даденото новосинтезирано съединение в грамове, а не само процентния добив;
- Номерацията на всички синтезирани съединения описани в дисертацията и автореферата са дадени като комбинация от римски цифри и български букви, което е крайно неудачно;
- Не са представени Приложенията на извършените анализи.

Въпреки направените забележки и коментари искам да отбележа, че докторантката инж. Румяна Проданова-Камалиева е извършила огромен

обем от експериментална работа по синтезирането, пречистването и охарактеризирането на новите хидантоинови производни. Тематиката по която работи дисертантката е много интересна, с богати възможности, както за по-нататъшни подобни изследвания, така и за приложение в медицината и аграрните науки.

Препоръчвам на инж. Проданова-Камалиева в бъдещата си работа да засили своята публикационна активност, като публикува повече в международни списания с импакт фактор, тъй като научната област в която тя работи е изключително интересна и перспективна с широко поле за изява.

7. Лични впечатления за дисертанта

Познавам ас. инж. Румяна Проданова-Камалиева от изпита ѝ по научната специалност (2016 г.) и съм с много добри впечатления от нея. Това се потвърди и от представянето на дисертационния ѝ труд пред разширения катедрен съвет при катедра "Органична химия", където с голяма увереност представи научната си работа.

8. Заключение

Представеният дисертационен труд е напълно дисертабилен, с оригинален принос за науката. Представените материали и резултати напълно съответстват на изискванията на ЗРАС в Република България и Правилника за условията за реда на придобиване на научни степени и за заемане на академични длъжности в ХТМУ-София.

Въз основа на изложеното по-горе с убеденост давам положителна оценка на дисертационния труд на ас. инж. Румяна Йорданова Проданова-Камалиева и препоръчвам на уважаемите членовете на научното жури да подкрепят присъждането ѝ на образователната и научна степен "доктор" по научната специалност *4.2 Химически науки (Органична химия)*.

22.03.2017 г.
гр.София

Рецензент:


/доц. д-р инж. Петър Тодоров/