

РЕЦЕНЗИЯ

**върху дисертационен труд
за придобиване на образователна и научна степен „доктор”
по докторска програма „Органична химия”
в професионално направление 4.2. „Химически науки” от научна област 4.
„Природни науки, математика и информатика”**

Автор на дисертационния труд: Румяна Йорданова Проданова-Камалиева, докторант на самостоятелна подготовка при катедра „Органична химия” на ХТМУ – София.

Тема на дисертационния труд: „Синтез и биологична активност на спирохидантоинови производни”.

Рецензент: проф. д.н. инж.-хим. Пантелей Петров Денев, определен за член на научно жури със Заповед Р-ОХ-61/23.02.2017 г. на Ректора на ХТМУ и за **рецензент** с решение на Научното жури от 01.03.2017 г.

Във връзка с разработването на настоящата рецензия ми бяха предоставени всички необходими материали, съгласно ЗРАСРБ, правилника за неговото приложение и „Правилник за придобиване на научни степени и заемане на академични длъжности в ХТМУ”.

1. Общо представяне на докторанта и процедурата

Румяна Йорданова Проданова-Камалиева е родена на 28.03.1976 г. в гр. Бургас. Получава средното си образование през 1995 г. в Гимназия с преподаване на немски език “Johann Wolfgang von Goethe”. През 2000 г. в Университет ”Проф. д-р Асен Златаров” - гр. Бургас завършва ОКС магистър, специалност „Промислена екология” и ОКС магистър с втора специалност “Биотехнологии”. Започва работа през 2001 г. като иновационен технолог към „Пластмасови изделия” – гр. Средец, а от 2005 - 2013 г. в направление “Изследвания и природни науки” към химико-фармацевтичния концерн MERCK – Мерк България ЕАД, гр. София. През април 2013 г., след успешно издържан конкурсен изпит по органична химия, е назначена на академичната длъжност асистент към катедра „Обща химия“ във факултет „Растителна защита и агро-екология“ на „Аграрен университет“ - Пловдив. Натоварена е с извеждане на упражнения по дисциплините „Органична химия“ и „Неорганична и аналитична химия“ със студенти от редовна и задочна форма на обучение в бакалавърска степен от различни специалности. От 24.02.2016 г. е зачислена

със Заповед Р-ФХ-115/31.03.2016 г. на Ректора на ХТМУ като докторант на самостоятелна подготовка при катедра „Органична химия“ по научна специалност 4.2. Химически науки (Органична химия), с научни ръководители проф. д-р Емилия Найденова и доц. д-р Марин Маринов и тема на дисертационната работа: „Синтез и биологична активност на спирохидантоинови производни“, със срок на обучение 3 години. Положила е всички изпити от индивидуалния учебен план на докторанта с отличен успех. Отчислена е с право на защита, считано от 02.02.2017 г. със Заповед Р-ФХ-32/07.02.2017 г. на Ректора на ХТМУ. Спазени са всички изисквания съгласно ЗРАСРБ, ППЗРАСРБ и ППНСЗАД на ХТМУ.

2. Обща характеристика на дисертационния труд

2.1. Актуалност на разработвания в дисертационния труд проблем в научно и научно-приложно отношение

Дисертационният труд е представен на 135 стандартни машинописни страници и съдържа 42 фигури и 33 таблици. Цитирани са 184 източника. Конструирането на дисертационния труд отговаря на изискванията, съдържайки необходимите основни части (заглавна страница, увод, литературен преглед (33 страници), цел и задачи, резултати и дискусия, експериментална част, изводи, литература и съдържание), които следват логическа последователност, позволяваща на докторанта да изследва и анализира с избраните научни методи поставените проблеми.

Темата, на която е посветен дисертационния труд, се отличава със своята актуалност. Синтезирането и изучаването на спирохидантоини и техни производни се дължи на широкото им приложение в различни области на човешката дейност. В хуманната медицина те се използват като лекарствени средства с антитуморно, антиконвулсивно, антиепилептично и антиаритмично действие. В земеделието, интересът към подобни вещества е обусловен от наличието на фунгицидна, инсектицидна и хербицидна активност. Някои производни могат да се използват като ензимни инхибитори, хромофори и антиревматични средства.

Дисертационният труд е написан на много добър професионално-научен език, с добър стил, стегнатост и прегледност. Материалът се чете и възприема лесно. Отделните части са добре балансирани по обем.

Авторефератът се състои от 47 страници, 33 таблици и 42 фигури, добре отразява основното съдържание на дисертационния труд и отговаря на изискванията на ППНСЗАД в ХТМУ.

2.2. Степен на познаване на състоянието на проблема и на литературния материал

Докторантът Румяна Проданова-Камалиева творчески е осмислила и интерпретирала съществуващите научни данни, проблеми и литература, които е представила кратко и ясно в обзора. Принос към образователната част на докторантурата е показаното умение за оценка, обсъждане и обобщение на коректно цитираните научни факти и идентифицирането на проблеми, които обосновават ясно формулираната основна цел.

Последователно и задълбочено се прави характеристика в исторически план за синтез на спирохидантоини основно по метода на Bucherer-Bergs. Обобщени са литературните данни за синтез на циклоалкилни спирохидантоини, спирохидантоини с ароматна част и спирохидантоини с хетероциклени заместители. Обърнато е внимание и на възможността за синтез на други спирохидантоинови производни: алкилни, хидроксилалкилни, тиааналоги и аминокиселини, непротеиногенни аминокиселини.

Подобаващо внимание е отделено на биологичната активност на спирохидантоини и техни производни с непротеиногенни аминокиселини и с деривати на 1,8-нафталимида.

Литературният преглед дава възможност на Румяна Проданова-Камалиева да се ориентира правилно в тематиката и да открие съществените проблеми, както в научен така и в научно-приложен аспект. Анализът на научните постижения, както в международен така и в национален мащаб дава възможност да се поставят конкретни и изпълними изследователски задачи, които са правилно подредени, а решаването им изгражда стройна експериментална част на дисертационния труд.

2.3. Съответствие на избраната методика на изследване с поставената цел и задачи на дисертационния труд

Анализът на известното в литературата и направените от това изводи определят и целта на настоящето изследване – проучване на оптималните условия за синтез, изолиране и охарактеризиране на нови азотсъдържащи хетероциклени съединения и техни производни с потенциална биологична активност.

От така дефинираната цел произтичат следните конкретни задачи:

- Синтез на различни спирохидантоини и техни производни; синтез на 1,8-нафталимидни производни с непротеиногенни аминокиселини и с 3-аминоспиро-5-хидантоини; синтез на 3-аминоциклоалкан-спиро-5-хидантоинови производни с биологично активни вещества;

- Изследване на биологичната активност на новосинтезираните вещества, с цел да се направи оценка на тяхното антимикробно действие и определяне на противовъзпалителните им свойства.

В хода на изследванията докторантът е използвал богат набор от класическите методи за доказване структурата на синтезираните съединения – температура на топене, TLC, елементен анализ, спектралните данни (ИЧ, ^1H и ^{13}C ЯМР) за анализ и съвременни квантово-химични компютърни програми за изчисление и потвърждаване конформацията на новополучените продукти.

За изследване на биологичната активност на част от веществата е използвана подходяща препаративна техника

2.4. Характеристика на естеството и оценка на достоверността на материала

Изследванията в дисертационния труд са извършени в „Лаборатория по молекулна спектроскопия“ към Химически факултет на Пловдивски университет „Паисий Хилендарски“, в Лабораторията по ядреномагнитен резонанс към Институт по органична химия с Център по фитохимия – Българска академия на науките.

Микробиологичните изследвания са проведени в катедрата по „Биотехнологии и хранителни технологии“ на Русенския университет „Ангел Кънчев” - филиал Разград и в катедра “Микробиология и екологични биотехнологии” към Факултет по растителна защита и агроекология, на Аграрен университет - Пловдив.

Противовъзпалителният ефект е определен в Института по Невробиология, Българска академия на науките, София.

Представените резултати и направеният научен анализ на тези резултати са оригинални, извършени с необходимата повторяемост, а направените коментари и изводи са достоверни.

Резултатите от дисертационния труд са станали достояние на научната общност чрез представянето им на три международни научни форума в България и отпечатването им в специализирани списания.

2.5. Приноси на дисертационния труд

Приноси с научен характер

- Общо в дисертационния труд са описани 66 синтезирани съединения, от тях за 39 не са открити данни в специализираната литература.

- Синтезирани са нови 3-аминоциклоалканспиро-5-хидантоинови производни с биологично активни вещества, като индометацин, налидиксова киселина, 2-тиофеноцетна киселина, миристинова киселина и алрестатин.
- Синтезирани са нови 1,8-нафталимидни производни с непротеиногенни аминокарбоксилни киселини.
- Синтезирани са нови 1,8-нафталимидни производни с 3-аминоспиро-5-хидантоини.
- Показано е антимикробното действие на новосинтезираните съединения спрямо Gram-положителни и Gram-отрицателни бактерии, плесенни гъби, дрожди и фитопатогени.
- приложена е модифицирана методика за синтез на непротеиногенни аминокарбоксилни киселини.
- приложени са квантово-химични модели за потвърждаване на структурата на новосинтезираните продукти.

Приноси с потвърдителен характер

- Синтезирани са различни спирохидантоини и техни производни. Получените съединения са структурно охарактеризирани чрез – т.т., R_f, елементен анализ, FT-IR с ATR, ¹H и ¹³C NMR спектри.
- Потвърдени са структурите на 27 описани в литературата съединения.

Приноси с научноприложен характер

- Изследвано е противовъзпалителното действие на новосинтезираните производни с индометацин. 3-Аминоспирохидантоиновите производни с индометацин проявяват противовъзпалително действие, макар тяхната ефикасност да не е по-голяма от тази на индометацина. Установена е зависимост между структурата на спирохидантоиновия остатък и проявявания ефект. Въвеждането на метилов остатък в циклохексилния пръстен води до противовъзпалителен ефект сравним с този на еквимоларно количество индометацин.
- Синтезираните продукти са с добив от 55% до 97%, като най-добър е при 3-амино-8-пропил-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2,4-дион.
- Проведените изследвания за наличие на антимикробна активност на синтезираните 1,8-нафталимидни производни с непротеиногенни аминокарбоксилни киселини показват биологична активност, изразена в потискане на растежа върху агаризирана среда.
- Синтезираните 1,8-нафталимиди с 3-аминоспирохидантоини проявяват активност спрямо изследваните щамове дрожди (*Candida*

albicans и *Saccharomyces cerevisiae*). Същото е установено и спрямо *Fusarium oxysporum* и *Aspergillus niger*.

- Изразено антимикробно действие е установено относно модифицирано съединение на 3-аминоциклохексанспиро-5-хидантоин с налидиксова киселина, едновременно срещу тестваните Gram-положителни и Gram-отрицателни бактерии.

2.6. Преценка на публикациите по дисертационния труд

Представени са 5 публикации по дисертационния труд. Три от тях са докладвани на международни научни форуми, отпечатани в пълен текст в сборници с редактор, а две са под печат в списание индексирано в Thomson Reuters-WEB OF SCIENCE и SCOPUS, за което има приложени документи. Материалите от публикациите са включени в дисертацията. По този начин дисертационният труд отговаря на чл. 11 (4) от ППНСЗД на ХТМУ и покрива наукометричните изисквания за получаване на образователната и научна степен „доктор“ на Химикотехнологичен и металургичен университет – София.

2.7. Използване на резултатите от дисертационния труд в научната и социална практика

Резултатите в частта им за изследванията на антимикробно и противовъзпалително действие имат определена приложимост и стойност за продължаване на синтеза на спирохидантоини. Направени са изводи с теоретичен и практически характер, които предопределят възможността за използването на резултатите от дисертацията в научната и технологична практика.

3. Мнения, препоръки и бележки

При разработването на дисертационния труд докторантът е усвоил знания и умения, да интерпретира и анализира съществуващите литературни източници и самостоятелно да формулира научноизследователски хипотези и да разработва експериментална програма за реализацията им.

Препоръчвам на Румяна Проданова-Камалиева да публикува своите бъдещи научни резултати в индексирани и реферирани специализирани списания.

4. Заключение

Рецензияният дисертационен труд илюстрира по неоспорим начин теоретичните познания и способността на Румяна Проданова-Камалиева да провежда самостоятелни научни изследвания. Цялостната ми оценка на дисертационния труд, основаващ се на неговата актуалност, структура, съдържание

и теоретични обобщения, ми дава основание да приема, че в него се съдържат предвидените в чл. 6 (3) на ЗРАСРБ и в чл. 27 (1) от ППЗРАСРБ научно-приложни резултати, които представляват принос в науката и практиката.

Въз основа на направения анализ давам положителна оценка на разработения дисертационен труд и предлагам на Румяна Йорданова Проданова-Камалиева да бъде присъдена образователната и научна степен „доктор“ по докторска програма „Органична химия“ в научна област 4. „Природни науки, математика и информатика“, професионално направление 4.2. „Химически науки“.

14.03.2017 г.

гр. Пловдив

Рецензент:

(проф. д.н. Пантелей П. Денев)