

С Т А Н О В И Щ Е

от

Професор д-р Иван Петков,

Европейски политехнически университет, Катедра Зелена енергетика

Относно: Дисертационен труд на тема **“Синтез и биологична активност на спирохидантоинови производни”** за придобиване на образователната и научна степен **„доктор”** по научна специалност 4.2. Химически науки – Органична химия с автор **ас. инж. Румяна Йорданова Проданова-Камалиева**, докторант на самостоятелна подготовка към Аграрен университет – Пловдив, Департамент по химични науки, Катедра “Органична химия”. Научни ръководители: проф. д-р инж. Емилия Димитрова Найденова, доц. д-р инж. Марин Нейков Маринов.

Г-жа Румяна Йорданова Проданова-Камалиева е зачислена за докторант на самостоятелна подготовка към катедра Органична химия, със заповед № Р-фх-115 от 31.03.2016. г на Зам.Ректора по “ Научни дейности” на ХТМУ. Тя е отчислена предсрочно с право на защита(заповед № фх -32 от 07.02. 2017). Докторантът е положил изпит по специалността (докторантски минимум) с оценка отличен 5.50 съгласно индивидуалния учебен план.

На свое заседание проведено на .17.02.2017 г. Катедреният съвет на катедра „Органична химия” към ХТМУ е обсъдил и предложил за разкриване на процедура по защита на дисертационния труд.

Представеният от **г-жа Румяна Йорданова Проданова-Камалиева** комплект материали и документи са в съответствие с Правилника за условията и реда за придобиване на научни степени и заемане на академични длъжности в ХТМУ, София.

Г-жа Румяна Йорданова Проданова-Камалиева е родена на 28.03.1976 г. в гр. Бургас. Висше образование завършва през 2001 г. с образователно–квалификационна степен Магистър инженер – химик, специалност Промислена екология. Придобила е и втора специалност Магистър инженер – Биотехнолог в Университета ”Проф. д-р Асен Златаров”- гр. Бургас. Подготвила е и защитила дипломна работа по основната специалност в Магдебург, Германия.

След завършване на висшето си образование е работила на различни места по специалността си, а от 2013г досега работи в Аграрен Университет – Пловдив, на длъжност асистент, катедра Обща Химия, Факултет по растителна защита и агроекология.

Предложеният дисертационният труд съдържа 135 страници, в които са включени 42 фигури, 43 схеми, 33 таблици.

Дисертационният труд е в областта на органичната химия и е посветен на синтезирането и изучаването на спирохидантоинови и техни производни във връзка със широкото им приложение в различни области. От една страна, те са съединения, притежаващи важни за хуманната медицина свойства. В тази насока трябва да се отбележи тяхното антитуморно, антиконвулсивно, антиепилептично и антиаритмично действие, както и възможността да се използват при лечение на астма. Редица техни представители са известни и като алдозоредуктазни инхибитори. В областта на аграрните науки, интересът към подобни вещества е обусловен от наличието на

фунгицидна, инсектицидна и хербицидна активност. Известни са данни относно азаспирохидантоини, които са полезни при лечение на заболявания на централната и периферната нервна система на бозайници.

Важна група биологично активни вещества са непротеиногенните аминокарбоксилни киселини, известни още като α -дизаместени глицини, съединения които се получават при хидролитично разграждане на хидантоиновия пръстен на спирохидантоини. Установено е, че техни представители притежават антитуморна, фунгицидна и инсектицидна активност, както и че се използват при изучаване на механизма на транспортиране на аминокиселини.

Отчитайки това дисертантката ясно е формулирала целта и задачите на дисертационния труд, което представлява една предварителна предпоставка за крайния успех на изследването.

Описаните тенденции в литературния преглед са определили основната цел на настоящата дисертация, а именно: проучване на оптималните условия за синтез, изолиране и охарактеризиране на нови азотсъдържащи хетероциклени съединения и техни производни с потенциална биологична активност.

Поставени са следните конкретни задачи:

1. Синтез на различни спирохидантоини и техни производни.
2. Синтез на 1,8-нафталимидни производни с непротеиногенни аминокарбоксилни киселини.
3. Синтез на 1,8-нафталимидни производни с 3-аминоспиро-5-хидантоини.
4. Синтез на 3-аминоциклоалканспиро-5-хидантоинови производни с биологично активни вещества, като индометацин, налидиксова киселина, 2-тиофеноцетна киселина, миристинова киселина и алрестатин.
5. Структурно охарактеризиране на получените съединения чрез физикохимични показатели, спектрални данни и квантово-химични методи.
6. Изследване на биологичната активност на новосинтезираните вещества, с цел да се направи оценка на тяхното антимикробно действие спрямо Gram-положителни и Gram-отрицателни бактерии, плесенни гъби, дрожди и фитопатогени, както и да се определят противовъзпалителните им свойства.

Веднага искам да обърна внимание, че в литературата съществуват известни дискуссионни въпроси относно някои аспекти от свойства на спирохидантоини и техни производни и в тази връзка научните изследвания са сериозен принос към изясняването на редица проблеми с този тип структури. Получените резултати имат определен принос към тяхното допълнително изясняване и разбиране, повишавайки значително стойността на дисертационния труд.

Дисертационният труд е разработен на съвременно научно ниво. Това определя и заключението, че получените резултати притежават както фундаментална така и определена практическа насоченост. Доказателство за отличното и задълбочено познаване на различните аспекти от свойствата на спирохидантоините и техни производни, отнасящи се до структура, синтез и свойства на изследваните съединения е стегнатия и целенасочен анализ на литературните данни. Обзорът обхваща 184 литературни източника.

Основните резултати на дисертацията могат да се обобщят както следва:

1. Синтез на спирохидантони

Вследствие направения литературен преглед и експерименталните резултати е установено, че най-подходящ метод за синтез на циклоалканспиро-5-хидантоини е методът на Bucherer-Lieb. При неговото прилагане спрямо различни циклоалкани са получени съответните спирохидантоини.

2. Синтез на аминокислотни производни на спирохидантоини

Като основен метод за синтез на аминокислотни производни на спирохидантоини е използвано взаимодействието на различни спирохидантоини с концентриран хидразин хидрат и нагряване при кипене. За изясняване структурата на съединения IXв-IXе са направени квантово-химични изчисления. Установени са някои особености с вариране позицията на заместителите. На базата на литературни данни е установено че, въвеждането на аминокислотна група в хидантоиновия пръстен води до увеличаване на биологичното действие на съответните съединения. Поради тази причина са проведени изследвания за наличие на антимикробна активност на някои хидантоини. Установено е, че изследваните продукти не проявяват активност спрямо тестовите микроорганизми.

3. Синтез на непротеиногенни аминокислотни киселини

Установено е, че най-ефективният метод за синтеза на непротеиногенни аминокислотни киселини е алкалната хидролиза на спирохидантоини с бариев хидроксид при повишено налягане. Именно тази техника е приложена спрямо спирохидантоините, обект на разглеждане в настоящата дисертация. В резултат на това са изолирани непротеиногенните аминокислотни киселини.

4. Синтез на 1,8-нафталимидни производни с непротеиногенни аминокислотни киселини

Заплануваните модифицирани с непротеиногенни аминокислотни киселини 1,8-нафталимиди са синтезирани по разработен метод. Получените съединения са охарактеризирани, включително с квантово-химични изчисления. Направени са някои заключения за влиянието на заместителите върху основни характеристики на съединенията. Проведени са изследвания за наличие на антимикробна активност на синтезираните 1,8-нафталимидни производни с непротеиногенни аминокислотни киселини. Наблюдава се биологична активност, изразена в потискане на растежа върху агаризирана среда спрямо някои от изследваните микроорганизми. Тази биологична активност не е проявена към определена група, а към отделни видове микроорганизми. Изключение правят дрождите, към които и при двата изследвани щамове (*Candida albicans* ATCC 10231 и *Saccharomyces cerevisiae* ATCC 9763) се наблюдава потискане на растежа. От останалите микроорганизми чувствителност към изпитваните съединения проявяват *Staphylococcus aureus* ATCC 6538, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 9027 и фитопатогенната гъба *Fusarium oxysporum*.

5. Синтез на 1,8-нафталимидни производни с 3-аминоспиро-5-хидантоини

Следващата задача, реализирана в настоящата дисертация е проучване на взаимодействието между съответните 3-аминоспиро-5-хидантоини с 1,8-нафталенов анхидрид. Намерени са оптималните условия на синтез. Установено е, че най-високи добиви на продукти се получават при използване на смес от *N,N*-диметилформамид и ледена оцетна киселина. Изпитваните съединения проявяват активност спрямо изследваните щамове дрожди (*Candida albicans* ATCC 10231 и *Saccharomyces cerevisiae*). Същото е установено и спрямо *Fusarium oxysporum* и *Aspergillus niger*. Към изследваните бактериални щамове и изолати, активност не беше установена.

6. Синтез на 3-аминоциклоалканспиро-5-хидантоинови производни с биологично активни вещества

За тази цел, е осъществено взаимодействие на 3-аминоциклохексанспиро-5-хидантоин с други биологично активни вещества, с доказано приложение в медицинската практика, като например: индометацин, налидиксова киселина, 2-тиофеноцетна киселина и миристинова киселина.

7. Синтез на 3-аминоспирохидантоинови производни с индометацин

Известно е, че нестероидните противовъзпалителни средства намират широко приложение в медицината при лечение на възпалителни процеси от различно естество.

По тази причина, освен дискутираният вече продукт **XV**, допълнително са синтезирани и серия нови амиди, въз основа на взаимодействието на различни 3-аминоспирохидантоини и 3-амино-5-метил-5-фенилимидазолидин-2,4-дион с индометацин, с цел получаване на продукти с потенциално противовъзпалително действие.

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

Необходимо е да се подчертае, че при разработката на дисертационната тема са използвани съвременни изследователски подходи, методи и техники за анализ, които са приложими за формулираната цел и предполагат изпълнението на конкретните теоретични и експериментални задачи, свързани с определяне на различните отнасяния на изследваните съединения.

Най-значимото от научните приноси на работата на докторантката може определено да се свърже с евентуалната практическа насоченост на установените свойства на съединенията.

Общото впечатление от написаната работа е отлично, изследванията следват своята логика, прецизно са извършени експериментите и прецизно са интерпретирани.

В хода на работата дисертантката е усвоила съвременни инструментални методи и на тази база е изградил високо ниво на своята научна компетентност.

На базата на резултатите от дисертационния труд са публикувани пет научни публикации в международни списания (*Agricultural Sciences*, и *Journal Scientific and Applied Research*), една в българско списание и две са представени за печат(в списания с импакт фактор).

Част от резултатите са докладвани на три научни конференции.

Представеният от докторантката автореферат отразява коректно и пълно получените основни резултати от проведеното изследване и е написан в съответствие с утвърдените за тази цел изисквания.

Изследователският материал в представения труд е достатъчен по обем, съдържа определени научни приноси, с което отговаря на всички изисквания на Закона за развитие на академичния състав в Република България (ЗРАСРБ), Правилника за прилагане на ЗРАРБ както и съответния Вътрешен Правилник на ХТМУ, София.

Анализът на дисертационния труд показва, че докторантката притежава задълбочени теоретични знания и професионални умения и успешно е изпълнила изискванията за образователната и научна степен **“доктор”** в направление **“Химически науки”**.

Имайки предвид написаното до тук от мен убедено препоръчам на почитаемото научно жури да присъди образователната и научна степен **„ДОКТОР”** на **ас. инж. Румяна Йорданова Проданова-Камалиева, по научна специалност 4.2. Химически науки – Органична химия**

21.03.2017г.
София

проф.дхн Иван Петков