

СТАНОВИЩЕ

от **проф. д-р инж. Емилия Димитрова Найденова** – кат. „Органична химия” ХТМУ

ОТНОСНО: Дисертационен труд за придобиване на образователната и научна степен „Доктор” от **Румяна Йорданова Проданова-Камалиева** по научна специалност 4.2 химически науки (Органична химия).

ТЕМА НА ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД: „**Синтез и биологична активност на спирохидантоинови производни**”

НАУЧЕНИ РЪКОВОДИТЕЛИ: проф. д-р инж. Емилия Найденова (ХТМУ-София)
доц. д-р инж. Марин Маринов (АУ-Пловдив)

Спирохидантоините и техните производни намират широко приложение, както в медицината поради тяхното антитуморно, антиконвулсивно, антиепилептично и антиаритмично действие, така и в областта на аграрните науки. Интересът към тези вещества е обусловен и от наличието на фунгицидна, инсектицидна и хербицидна активност. При хидролитично разграждане на хидантоиновия пръстен на спирохидантоините се получават непротеиногенни аминокарбоксилни киселини притежаващи редица биологични свойства. От друга страна 1,8-нафталимидни производни намират приложение, като ензимни инхибитори, хромофори, антитуморни, антиканцерогенни и антиревматични средства. Въз основа на възможностите за приложение на посочените органични съединения е поставена и целта на настоящата дисертационна работа, а именно: проучване на оптималните условия за синтез, изолиране и охарактеризиране на нови азотсъдържащи хетероциклени съединения и техни производни с потенциална биологична активност.

Считам, че темата на дисертационния труд е дисертабилна, а изследванията свързани с получаването на нови съединения с потенциална биологична активност са актуални, переспективни и с практическа насоченост.

Дисертацията е структурирана съгласно възприетите стандарти. Изложена е на 135 страници и включва 42 фигури, 33 таблици и 43 схеми. Цитирани са 184 литературни източници. Литературният обзор е написан компетентно и показва, че докторант Проданова добре познава състоянието на проблема. Намирам, че доста подробно са разгледани биологични активности, които не са обект на провежданите изследвания.

Направената подробна библиографска справка е позволила на докторантката да формулира точно и ясно целта на дисертацията и удачно да подбере задачите за реализиранети ѝ.

Извършена е достатъчна по обем експериментална работа, която е описана съгласно изискванията и без съмнение е дело на докторантката. Усвоени са разнообразни методи и техники. Синтезираните съединения са пречистени и охарактеризирани със съвременни методи, а изводите отразяват получените резултати.

Накратко основните приноси на докторатката са в синтеза и охарактеризирането на 66 съединения, за 39 от които не са открити данни в специализираната литература и се приема, че са нови.

➤ От циклични кетони по реакцията на Bucherer-Lieb е получена серия от спирохидантоини. Те са използвани, като изходни съединения за получаването на 3-аминоспиро-5-хидантоини и непротеиногенни аминокарбоксилни киселини. Установени са най-добрите условия за протичане на реакциите. Получените съединения са напълно охарактеризирани чрез съвременни спектрални методи.

➤ За изясняване структурата на 3-аминоциклохексанспиро-5-хидантоини с алкилови заместители в циклоалкановия пръстен са направени квантово-химични изчисления, като е установено, че дължините на връзките в циклохексановата част и в имидазолидиновия пръстен не търпят промени при удължаването на въглеродородната верига от метилова до пропилова група.

Структурите на посочените съединения са оптимизирани с помощта на Теорията на функционала на плътността. Изчислени са теоретичните ИЧ и ^1H и ^{13}C ЯМР спектри на съединенията. Намерено е добро съответствие между теоретичните и експерименталните резултати.

➤ От проведените тестове за антимикробна активност е установено, че заместените 3-аминоциклохексанспиро-5-хидантоини не проявяват активност спрямо тестовите микроорганизми.

➤ Синтезирани са нови 1,8-нафталимидни производни с неприродни аминокарбоксилни киселини и 3-аминоспиро-5-хидантоини. Анализът на теоретично изчислените ИЧ спектри показва, че промяната в заместителя не оказва силно влияние върху валентните трептения в молекулите на 1,8-нафталимидните производни.

➤ Изследвано е антимикробното действие на новосинтезираните съединения спрямо Gram-положителни и Gram-отрицателни бактерии, плесенни гъби, дрожди и фитопатогени. Установено е, че биологична активност не е проявена към определена група, а към отделни видове микроорганизми. При дрождите и при двата изследвани щама се наблюдава потискане на растежа.

➤ Синтезирани са нови 3-аминоциклоалканспиро-5-хидантоинови производни с биологично активни вещества, като индометацин, налидиксова киселина, 2-тиофеноцетна киселина, миристинова киселина и алрестатин.

➤ Изследвано е противовъзпалителното действие на новосинтезираните производни с индометацин. Получените резултати показват, че повечето от изследваните производни на индометацин с 3-аминоспирохидантоини и 3-амино-5-метил-5-фенилимидазолидин-2,4-дион притежават противовъзпалителна активност, но не по-голяма от неговата. Направена е връзка между структурата и биологичната активност.

Резултатите са отразени в 5 научни публикации, 2 от които в *Bulgarian Chemical Communications* (списание с ИФ) една в *Journal Scientific and Applied Research* (реферирано списание), една в издание на АУ- *Agricultural Sciences* и една в сборник на Русенския университет.

Част от резултатите са докладвани на 3 научни конференции проведени в Разград и Пловдив.

Авторефератът включва основните резултати от проведените изследвания и отговаря на съдържанието на дисертацията, а темата съответства на научната специалност.

Лични впечатления Познавам лично докторант Румяна Проданова, като неин съръководител на дисертационната работа и впечатленията ми от нея са отлични. Тя е един изграден научен изследовател - компетентен и прецизен и напълно заслужава да бъде „доктор“ по Органична химия. За нейната квалификация и израстване безсъмнение е спомогнало и обучението и в Германия.

Заклучение

Дисертационният труд на докторант Румяна Проданова- Камалиева е посветен на актуален за науката проблем. В резултат на проведената изследователска дейност са синтезирани нови хибридни молекули, с потенциална биологична активност и разнообразно приложение.

При изпълнение на задачите тя показва много добро познаване на литературата по проблема, на експерименталните методи и компетентност при представянето и интерпретирането на резултатите.

В заключение считам, че представеният дисертационен труд напълно отговаря по обем, научно-приложни приноси и публикации в научната литература на изискванията за дисертационен труд и на Правилника на ХТМУ за придобиване на научни степени. Въз основа на изложеното по-горе и като изхождам преди всичко от приносите на дисертационния труд и получените резултати, препоръчвам на членовете на Научното жури да гласуват за присъждане на образователната и научна степен "ДОКТОР" по научна специалност 4.2 химически науки (Органична химия) на **Румяна Йорданова Проданова-Камалиева**

Дата: 16.03.2017

Член на Научното жури: 
/Проф.д-р инж. Е.Найденова /