

М Н Е Н И Е

за дисертационен труд

за получаване на образователната и научна степен "доктор"

Автор на дисертационния труд: **Антонина Цекова Николова**

Тема на дисертационния труд: **"Комплексни съединения на Ru(III) с хетероциклени лиганди и цитостатичните им ефекти"**

Научен ръководител: доц. д-р Дарвин Иванов

От: проф. д-р **Иво Хр. Иванов**, д.х.н.

Катедра по органична химия при Фармацевтичния факултет на Медицинския университет – София, ул. Дунав 2, 1000 София, сл. тел. 9236-533; дом. тел. 724435; телефакс: (02) 987-9874; ел. поща: ivo43bg@hotmail.com

Представеният ми за мнение дисертационен труд е написан върху 150 стандартни страници, цитирани са 147 литературни източници.

Предмет на настоящата дисертация е едно проучване на възможностите за синтез на нови комплексни съединения на Ru(III) с производни на имидазола, бензимидазола, 2-аминотиазола и първоначални фармакологични и токсикологични изследвания на получените комплекси. Работата обхваща четири научни съобщения на колективи с участие на дисертантката в периода 1998-2003 г., три отпечатани и едно – изпратено и прието за публикуване. Приведеният литературен преглед е достатъчно аналитичен и убеждава, че избраната от дисертантката проблематика е съвременна и актуална: синтез на нови комплекси на посочените по-горе хетероциклени съединения. При това дисертантката се ръководи не само от чисто теоретичен интерес към използваните реакции, но и от възможността да се синтезират нови полезни съединения, притежаващи биологична – очаквана преди всичко противотуморна – активност. Теоретичните изследвания се отнасят до протичащите реакции и до особеностите в молекулярния строеж, както и до подбора на оптимални реакционни условия.

Дисертационният труд е построен по следната схема: увод, литературен обзор, дефиниране на целите и задачите, опитна част, резултати и обсъждане на

собствените изследвания и накрая – изводи и библиография. Дадени са и многобройни приложения, предимно спектри.

В литературния обзор са обобщени и подложени на компетентен анализ значителен брой източници, като голяма част от приведените релевантни публикации са от последните три десетилетия. Разгледани са платиновите комплексни съединения и механизма на тяхното антитуморно действие. Успоредно са разгледани и рутениеви комплекси на близки до дисертацията хетероциклически лиганди, включително и такива с доказана фармакологична активност. Прави впечатление, че голям дял от цитираните статии са от последните няколко години (до 2002 г.), следователно получените от авторката нови резултати са критично съпоставени с появяващите се в литературата съвременни разработки в тази специфична научна област. Това ми дава основание да считам, че г-жа Николова отлично познава състоянието на изследваните от нея научни проблеми.

В дисертацията си авторката демонстрира сполучливо прилагане на основните съвременни методи на изследване в препаративната химия на комплексните съединения и довежда поставените задачи до успешни решения. За установяване на структурите на получаваните съединения са използвани и компетентно интерпретирани данни от електронната, инфрачервената, ЯМР и ЕПР-спектроскопия. Те са съпоставени с литературните данни за рутениеви комплекси с аналогични лиганди. Предложените структури са в съгласие с намерените стойности от елементния анализ. Сравнени са и данните за електропроводимост на лигандите и комплексите, като по този начин е доказан йонния характер на комплексите. Изследван е комплексообразователния процес чрез потенциометрично титруване и са определени протолизните константи на лигандите, както и общите стабилитетни константи на комплексите.

Научните резултати в дисертационния труд са изведени изцяло от обективни, експериментално проверени факти и наблюдения. Строежът на всички новосинтезирани съединения е предложен въз основа на данните от спектрални и химични методи. Експериментите са извършени в препаративен мащаб. След запознаване със спектрите на изходните вещества и на комплексите и след сравняване с подобни съединения от литературата у мен не остава никакво съмнение в добросъвестното описание на получените експерименталните резултати.

Научните приноси в дисертацията мога да квалифицирам като **новост за науката** – ново приложение на познати от литературата реакции и като **обогавяване на съществуващите знания** – използвани са познати от литературата реакции и са адаптирани за целите на дисертантката. **Нови** са и получените девет комплексни съединения, за които може да се очаква антитуморна активност,

тъй като имат структурно сходство с някои платинови и рутениеви комплекси, съдържащи лиганди, утвърдени като фармакофорни групи. Намерено е, че комплексът на Ru(III) с бензимидазола и комплексът с 2-амино-4-фенил-1,3-тиазол-5-карбоксилния естер са показали цитотоксична активност, сравнима с **цис-платин** и **оксиплатин**, но са 8, съответно 17 пъти по-слабо токсични.

Освен обобщените в дисертацията четири достатъчно обширни научни съобщения, части от дисертацията са докладвани на Международна конференция на химическите дружества на страните от Югоизточна Европа в Гърция (2002 г.), както и на още четири регионални конгреси в България, Македония, Полша и Югославия. Две от включените публикации (2001 и 2003 г.) са в реномираното специализирано списание *Arzneim.-Forsch. / Drug. Res.* Приемането на тези работи за печат потвърждава високата стойност на постигнатите научни резултати. Другите две статии са в българските списания *Фармация* (1998) и *Годишник на Бургаския университет "Асен Златаров"* (2002). Приятно съм изненадан, че статиите са написани прецизно, на съвременно научно равнище и обобщават експериментален материал, чиято стойност е неоспорима. За това красноречиво говори и писмото от редактора на *Arzneim.-Forsch.*, с което втората работа се приема за печат без никакви забележки и корекции. Забелязани са вече две цитирания, въпреки краткия период след публикуването.

Критични бележки. Стилът и езикът на дисертацията са общо взето прецизни, високопрофесионални, точни и ясни. Някои забелязани технически и правописни грешки съм отбелязал с молив върху текста. Непременно трябва да се избегне използването на двупосочна стрелка (резонанс!) за означаване на равновесие (с. 40, 60 и др.).

Мисля, че голяма част от дадените химически наименования на получените комплекси са неправилни. Там, където участва протониран имидазол, катионът следва да се казва "имидазолиев", а не имидазолил (с. 62, 70-71); на с. 84 вместо карбоксилат в скобите по-правилно е да се използва представка "5-етоксикарбонил..." и др.

Все пак, доколкото не е проведен рентгеноструктурен анализ на нито един от получените комплекси, считам предложените структури за твърде вероятни, но не окончателно доказани. Това според мен се отнася особено до дадения на с. 71 строеж на съед. **V**, в който не мога да си представя как точно е свързан хлороводородът. Но отново ще подчертая, че повечето от предложените структури са в добро съответствие с известни от литературата рутениеви комплекси на аналогични лиганди.

Намирам че разделът "Основни резултати и изводи" трябва основно да се преработи, като заглавието остане или само "Основни резултати", или само "Изводи", а ударението да пада ясно и точно върху постигнатите от дисертантката оригинални научни и експериментални приноси. Тук бих се поколебал дали самите фармакологични изследвания да се считат за личен принос на дисертацията, тъй като не са проведени от нея и в нейната лаборатория. Но разбира се намерените ефекти и тяхното отношение към структурите на новите комплекси трябва да се причислят към нейните приноси, тъй като това е една от целите на изследването.

Заклучение. Въпреки направените препоръки и бележки, оценката ми за научно-теоретично качество на представения дисертационен труд е висока. Мисля, че по обем на изследванията и по значение на постигнатите резултати той напълно съответства на изискванията на ЗНСНЗ за образователната и научна степен *доктор*. Ето защо препоръчвам на почитаемите участници в заседанието на разширения катедрен съвет да дадат на г-жа *Антонина Цекова Николова* ход за защита на дисертацията.

26.10.2003

(И. Иванов)