



ФАРМАЦЕВТИЧЕН ФАКУЛТЕТ
на МЕДИЦИНСКИЯ УНИВЕРСИТЕТ - СОФИЯ
ул. Дунав 2, 1000 София

РЕЦЕНЗИЯ

върху дисертационен труд

за получаване на образователната и научна степен "доктор"

Автор на дисертационния труд: Даниела Илиева Тодорова

Тема на дисертационния труд: **"Синтез и биологична активност на производни на стероли"**

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

Катедра по органична химия, Фармацевтичен факултет на Медицинския университет -
София, ул. Дунав 2, 1000 София, сл. тел. 981-7025; дом. тел. 724435;
телефакс: (02) 987-9874; ел. поща: ivo43@hotmail.com

Представеният ми за рецензия дисертационен труд е написан върху 101 стандартни страници, цитирани са 95 литературни източници. Включени са раздели, илюстриращи изпитванията за биологична активност на някои от синтезираните съединения.

1.

Предмет на настоящата дисертация е задълбочено проучване на възможностите за синтетично модифициране на стероли, обхващащо 8 научни съобщения на колективи с участие на дисертантката от периода 1994 - 1999 г. Достатъчно основания могат да се приведат за твърдението, че изследваната от дисертантката проблематика е съвременна и актуална: синтезирани са разнообразни нови 3-заместени производни на природни стероли - гликозиди, етери, естери, амини и техни N-ацилни производни. Дисертантката се ръководи не само от чисто теоретичния интерес към използваните реакции, но и от възможността да се синтезират полезни нови съединения, притежаващи биологична активност. Теоретичните изследвания се отнасят до механизма и стереохимията на протичащите реакции и до особеностите в молекулярния строеж на получените вещества.

2.

Дисертационният труд е построен по класическата схема: увод, цели и задачи, литературен обзор, резултати от собствените изследвания, експериментална част и библиография. Обработен и анализиран е значителен по обем литературен материал, като по-голямата част от приведените литературни източници са от последните пет десетилетия. Получените от авторката нови резултати критично се съпоставят с появилите се в литературата сродни научни разработки. Всичко това ми дава основание да считам, че г-жа Тодорова отлично познава състоянието на изследваните от нея научни проблеми в световен мащаб.

3.

В дисертацията си авторката демонстрира владение и умело прилагане на съвременните методи на изследване в препаративната органична химия, с което довежда поставените задачи до успешни решения. За установяване и доказване на структурите на получаваните съединения са използвани и компетентно интерпретирани данни от инфрачервена, ЯМР (в отделни случаи и корелационна) спектроскопия и мас-спектрометрия. От друга страна сложната препаративна експериментална работа е извършена прецизно, често при вариране на реакционните условия с цел постигане на по-добри добиви или за подобряване качеството на продуктите. Широко са застъпени хроматографските методи за контрол на реакциите или за изолиране и пречистване на продуктите.

4.

Научните резултати в дисертационния труд се извеждат изцяло от обективни, експериментално проверени факти и явления. Строежът на всички новосинтезирани съединения е установен еднозначно чрез спектрални и химични методи. Експериментите са извършени в препаративен мащаб и е постигнато изолиране и охарактеризиране на химически индивидуални вещества. Ето защо у мен не остава и сянка от съмнение в достоверността на постигнатите научни обобщения.

5.

Научните приноси в дисертацията могат да се квалифицират като **новост за науката** – синтез на значителен брой нови съединения, и като **обогатяване на съществуващите знания** – подбрани са подходящи синтетични методи на основата на познати от литературата реакции и са адаптирани за целите на дисертацията. Получени са нови съединения с биологично действие. Приносите могат да се групират по следния начин:

(а) Синтезирани са нови холестеролови и холестанолови глюкозиди, галактозиди и рибозиди.

(б) Разработен е оригинален ултразвуков вариант на реакцията на Витиг, позволяващ провеждане на реакцията без предварителна защита на фенолните групи в изходните

заместени ароматни алдехиди, като по този начин са получени поредица нови холестеролови естери на заместени в ароматното ядро канелени киселини.

(в) Получени са канелени естери, в които естерната функция е отдалечена от въглеродния атом на 3-то място с остатъци на етиленгликола и на диетиленгликола.

(г) Чрез редуктивно аминирание са синтезирани и успешно разделени 3 α - и 3 β -амините на холестанола и от тях са получени съответни N-цинамоилни производни. От реакцията на етилендиамин с холестерилтозилат е изолирана смес от α - и β -N-(2-аминоетил)-3-аминохолест-5-ен и по-нататък – негово N'-ацетилно производно (мисля, че дадените на стр. 59 и 61 други названия са неправилни). N-Аминоетилните производни са превърнати в съответните N'-цинамоилни и N',N'-бис-цинамоилни продукти.

(д) Изолирани са и са изследвани стеролови ферулати от екстракт на български оризови трици; стероловият им състав е определен с помощта на газова хроматография.

(е) Голяма част от новосинтезираните съединения са били предоставени за изследване на биологично действие. Между синтезираните холестеролови естери на канелени киселини са намерени представители, притежаващи антивирусна активност, а между синтезираните аминокиселини на холестерола – вещества с антибактерийна активност. Установено е, че холестероловите естери на кафеената и на трите кумарови киселини се проявяват като инхибитори на течнофазовото окисление на тетралин.

6.

Дисертационният труд и обхванатите в него 8 публикации дават достатъчно основание да се приеме, че г-жа Тодорова има съществен дял при провеждане на изследванията. В пет от работите тя е първи или втори автор, а в две – последен от четирима автори. Логично е при разработката на този тип дисертация водеща да е ролята на научния ръководител (доц. Ц. Милкова). Струва ми се обаче, че изследванията за антивирусна и антибактериална активност, а може би и на антиоксидантните свойства, не е редно да се дават като части от дисертационния труд, ако не са лично провеждани и интерпретирани от дисертантката. Препоръчително е те да се съобщават накратко като приложения към дисертацията.

7.

Освен обобщените в дисертацията 8 научни съобщения, отделни части от дисертацията са докладвани на две научни конференции, проведени у нас и в Гърция. От включените публикации само 3 са отпечатани в България (в Доклади на БАН). Останалите 5 труда са в известни международни специализирани издания като *J. Nat. Prod.*, *J. Photochem. Photobiol.*, *Z. Naturforsch.* и др. Приемането на тези работи за печат в посочените реномирани списания потвърждава високата стойност на постигнатите научни резултати. Без съмнение публикациите са написани на съвременно научно равнище и обобщават експериментален

материал, чиято доказателствена стойност не може да се оспори. Използван е широко необходимият арсенал от съвременни методи за изследване и доказване на строежа на получените съединения. Не е приложен списък на цитирания.

8. Критични бележки.

Има разминаване между "Обобщение на резултатите" в дисертацията и "Справка за научните приноси". Напр. в справката броят на новите съединения е 34, а в дисертацията - 46. Не смятам обаче, че големият брой синтезирани нови съединения е решаващ за стойността на една дисертация.

Не приемам в експерименталната част заглавието "Генерална процедура", по-редно е да се казва "общо" или "обобщено предписание". Убеден съм, че систематичните названия на отделните индивидуални съединения трябва да започват с главна буква, както е прието да започва всяко изречение или нов ред на български език. Необичайно звучи също така названието "канелен хлорид", използвано вместо "цинамоилхлорид"; по подобен начин би звучало например "млечен хлорид" или "ябълчен бромид" !?

Не виждам особен смисъл в предписанията да се дават количествата вещество в хиляди милиграми, още повече, че систематичната грешка при експериментите значително надхвърля 1 %. Напр. на стр. 88 се посочват 11000 мг, 478.26 ммол, вместо 11.0 г (0.48 мол) натрий. Още по-несериозно е да се посочва добив 2610.4 мг, след като експерименталната грешка е най-малко ± 10 мг. Обикновено при описание на опитите са достатъчни три значещи цифри за количеството вещество.

На доста места в текста на дисертацията се забелязват правописни и/или езикови грешки или неуместни изрази като "КОН на зърна", "вмъкната група" и др., които не считам за необходимо да изброявам тук. Дисертантката трябва да поработи върху усъвършенствването на научния си стил и език.

Заклучение:

Направените критични бележки не могат да повлияят съществено високата ми оценка за добро научно-теоретично качество на представения дисертационен труд. Ще подчертая още веднаж, че той съдържа съществени научни приноси към химията на модифицираните стероиди. Мисля, че по обем на изследванията и по значение на постигнатите резултати представеният труд съответствува на изискванията на ЗНЧЗ за образователната и научна степен *доктор*. Ето защо препоръчвам на почитаемите членове на СНС по органична химия и органична технология при ВАК да подкрепят присъждането на тази академична степен на *Даниела Илиева Тодорова*.

08.09.2000

Рецензент:

(*И. Иванов*)