

РЕЦЕНЗИЯ

върху дисертационен труд за получаване на образователна и научна степен „доктор”

на Ангелина Делчева Попова

на тема: **„Биологично активни вещества, съдържащи сулфонамидна група:
експериментални ИЧ и квантовохимични изследвания”**

Рецензент: доцент д-р Николай Георгиев Василев, научна специалност „Органична химия”, Институт по Органична Химия с Център по Фитохимия, БАН

Дисертационният труд на тема „Биологично активни вещества, съдържащи сулфонамидна група: експериментални ИЧ и квантовохимични изследвания” е разработен в лаборатория “Структурен органичен анализ“ под ръководството на проф. дн Иван Бинев и доц. д-р Евелина Велчева, които имат дългогодишен опит в изследването на органични съединения и техните йони посредством експериментална ИЧ спектроскопия и квантовохимични изчисления.

Целта на дисертацията е комбинирано използване на методите на ИЧ спектроскопията и изчислителната химия за изясняване на структурата, стабилността и вибрационните характеристики на 4 моделни съединения, съдържащи сулфонамидна група и намерили приложение като антибактериалните лекарствени средства и изкуствените подсладители, както и проследяване на промените в ИЧ спектрите и строежа на тези съединения, породени от превръщането на молекулите в азаниони.

Конкретните задачи на дисертационния труд могат да се формулират като конформационен, спектрален и структурен анализ (пространствен и електронен) на получените теоретични и експериментални резултати за

1. сулфаниламид,
2. сулфацетамид,
3. сулфагуанидин,
4. ацетсулфам.

За постигането на тези задачи в рамките на дисертационния труд са усвоени методите за измерване ИЧ спектри и са усвоени методите на изчислителната химия за пресмятане на електронните енергии и вибрационните честоти на органични съединения и йони.

Представеният ми за рецензиране дисертационен труд е изложен на 125 страници и съдържа 23 фигури, 9 схеми, 31 таблици и 21 уравнения. Цитирани са 250 литературни източника.

Изложението на дисертацията е структурирано в 6 глави като първата от тях е увод, в който ясно са формулираните целите на дисертацията. Глава втора е литературен обзор върху биологично активните вещества, съдържащи сулфонамидна група. В рамките на 23 страници е направен кратък литературен преглед на фармакологичното действие и приложение на този тип съединения, техния синтез и наличната литература по вибрационни спектри, квантовохимични и структурни изследвания на изследваните съединения като са цитирани 171 литературни източника. В глава трета „Опитна част” са представени методиките за получаване на моделните съединения, които не са търговски продукти – основно D и/или ^{15}N изотопомери, получаването на анионните производни както и условията за измерване на ИЧ спектри. В глава четвърта са представените предпочените методи за провеждане на квантовохимичните пресмятания като са цитирани 34 литературни източника. Глава 5 е „Резултати и обсъждане“, която е разделена на 4 подглави (по една за всяко едно моделно съединение). Всяка подглава методично представя конформационен анализ, спектрален анализ и структурен анализ (пространствен и електронен) на получените теоретични и експериментални резултати за съответното съединение и неговите анионни производни. Глава 6 е „Изводи и обобщения“, в която са резюмирани по-важните изводи от дисертационния труд. Следва литература и публикации по дисертацията.

1. Актуалност на дисертационния труд

Актуалността на дисертационния труд се определя основно от интереса към биологично активните съединения, обект на изследване. В този смисъл не случайни са и забелязаните 9 цитата в реномирани списания на 2 публикации с резултати от настоящия дисертационен труд в рамките на сравнително кратък период.

2. Компетентност на дисертанта

Отговорът на този въпрос се базира основно върху съдържанието на дисертацията. Начинът по който е написано въведението и литературния обзор на дисертационния труд показва, че Ангелина Делчева Попова е запозната много добре с наличната литература, което и е помогнало да планира ясно и точно експерименталната и изчислителна работа и да избере методика и подходи, позволяващи реализиране на

целите на дисертационния труд. Прочита на дисертацията ме убеждава в задълбоченото познание на разработваните проблеми. Освен това трябва да се спомене и начина на излагане на материала, който е богато илюстриран с уравнения, схеми, таблици и фигури. Личните ми впечатления от работата на докторантката са много добри: старателна, методична и усърдна при решаване на поставените задачи..

3. Методика на изследването

Изследванията, представени в дисертационния труд са комбинация от синтез, експериментални спектрални методи, спектрална обработка, квантохимични изчисления и числен анализ на получените резултати. Избраните подходи са адекватни на поставените задачи.

4. Оценка на достоверността на материала

Цялостното изложение на дисертационния труд (таблици, графики, коментари, самите публикации) не оставят съмнение за достоверността на получените експериментални и изчислителни данни и за начина на тяхната интерпретация.

5. Основни приноси

Основните приноси на дисертационния труд на Ангелина Делчева Попова могат да се формулират в две категории „потвърждаване/допълване на хипотези“ и „обогатяване на съществуващите знания с нови факти, съдържащи елементи на новост“.

Към „потвърждаване/допълване на хипотези“ бих включил следния принос, който не е нов, но е ценен от научен и приложен аспект:

- хипотезата, че ако един изчислителен метод описва достатъчно добре строежа и спектралните свойства на една молекула, то той би трябвало достатъчно добре да опише и строежа и спектралните свойства на йоните на тази молекула.

Към формалното „обогатяване на съществуващите знания с нови факти, съдържащи елементи на новост“ бих причилил следните научни приноси:

- уточнен е строежа на биологично активни органични молекули и техните аниони съдържащи сулфонамидна група: сулфаниламид, сулфацетамид, сулфагуанидин и ацетсулфам посредством комбинираното използване на експериментални (ИЧ спектроскопски) и квантохимични (DFT) методи, както и на рентгеноструктурни данни от литературата.

- квантовохимичният подход на ниво (DFT/B3LYP) и базисни набори (6-31++G(d,p), 6-311+G(2df,p)) предсказва адекватно експерименталните вибрационни честоти, включително изотопните отмествания на съответните ИЧ ивици на изследваните обекти като позволява еднозначно отнесяне на вибрационните ивици на изследваните структури.
- определени са най-стабилните конформери на сулфаниламида, сулфацетамида, сулфагуанидина и ацесулфама и на техните аниони като е показано, че най-съществените структурни промени при превръщането на изследваните молекули в аниони са при и непосредствено до анионния център.
- експериментално и теоретично е показано, че молекулата на ацесулфама съществува като лактам форма в твърдо състояние и неполярни разтворители, докато в полярния апротен разтворител DMSO преобладава лактим формата.
- превръщането на изследваните молекули, съдържащи сулфонамиден фрагмент в съответните им аниони води до силно понижаване (от 66 до 140 cm^{-1}) на валентните честоти на сулфоновите групи и до понижаване на валентните трептения на карбонилните групи (от 95 до 124 cm^{-1}).

6. Участие на дисертанта

Фактът, че и в три от петте публикации по дисертацията Ангелина Делчева Попова е на първо място, както и личните ми впечатления не будят у мен съмнение, че приносите в дисертационния труд са нейно лично дело.

7. Публикации по дисертационния труд

Много добро впечатление прави обстоятелството, че част от получените в дисертационния труд резултати са публикувани в реномирани международни списания специализирани в представяне на нови изследвания в областта на изчислителната химия и спектроскопията: *J. Mol. Struct.* (IF=1.404 за 2012) и *Int. J. Quant. Chem.* (IF=1.306 за 2012). Тези публикации са намерили широк отзвук в научната литература и са забелязани до сега 9 цитата. Тези цитати са доказателство както за качеството на публикацията, така и за актуалността на дисертационния труд. Част от резултатите включени в дисертацията са представени на 5 интернационални и национални конференции.

8. Приложение на резултатите от дисертационния труд

Получените резултати в дисертационния труд намират приложение основно в научната практика и не случайно по публикациите от дисертационния труд са забелязани 9 цитата.

9. Препоръки

На някои места в дисертацията бяха допуснати печатни и технически грешки, които са взети предвид от докторантката при отпечатването на окончателния вариант на дисертационния труд, както и на автореферата.

10. Автореферат

Авторефератът е направен съгласно изискванията и отразява точно основните научни приноси на дисертационния труд.

11. Други въпроси

В дисертацията теоретично са предказани ИЧ спектрите само на най-стабилните конформери. Какво би следвало да се очаква при тези съединения: експерименталният ИЧ спектър да е спектър на най-стабилния конформер или суперпозиция от спектрите на отделните конформери?

12. Заключение

Дисертационният труд е на много добро научно ниво и по обем напълно отговаря на изискванията на правилника. Резултатите от научните изследвания, изложени в дисертацията, са публикувани в 5 научни статии, като до сега е цитирани 9 пъти в специализираната литература. В този смисъл са изпълнени изискванията за получаване на образователната и научна степен „доктор“. С цялостното си представяне Ангелина Делчева Попова се доказва като перспективен млад учен със задълбочени знания и опит в ИЧ спектроскопията и изчислителната химия.

Поради гореизложеното убедено считам, че трябва да се присъди образователната и научна степен „Доктор“ на Ангелина Делчева Попова.

05.09.2013 г.

Рецензент:



(доц. д-р Николай Василев)