

РЕЦЕНЗИЯ

ОТ

Професор дхн Цонко Митев Колев, Химически Факултет на Пловдивски
Университет „П. Хилендарски“

Относно: представения дисертационен труд на докторант
АНГЕЛИНА ДЕЛЧЕВА ПОПОВА
за присъждане на образователна и научна степен “ДОКТОР”- област на висше образование: 4. Природни науки, математика и информатика., професионално направление 4.2 Химически науки (Органична химия, бивш шифър 01.05.03)

Тема на дисертационния труд:
БИОЛОГИЧНО АКТИВНИ ВЕЩЕСТВА, СЪДЪРЖАЩИ СУЛФОНАМИДНА
ГРУПА: ЕКСПЕРИМЕНТАЛНИ ИЧ И КВАНТОВОХИМИЧНИ ИЗСЛЕДВАНИЯ

Научни Ръководители:

ПРОФ. ДН ИВАН БИНЕВ

ДОЦ. Д-Р ЕВЕЛИНА ВЕЛЧЕВА

Кратки биографични данни АНГЕЛИНА ДЕЛЧЕВА ПОПОВА е родена на 08.07.1984 г. в гр. Димитровград основно образование е завършила в основно общообразователно училище “Васил Левски”, гр. Димитровград през 1994 г.

От 1994 г. до 1999 г. учи в Природоматематическа гимназия “Иван Вазов”, гр. Димитровград, профил: математика и английски език.

През периода 1999-2003 г. е студентка в СУ „Св. Климент Охридски“ специалност Химия и Физика, бакалавър. От 2003 до 2005 г. е магистър в магистърска програма Медицинска химия - Съвременни методи на органичния синтез, механизъм на лекарственото действие, фармакология и токсикология, химия на лекарствените средства, методи за анализ и контрол. От 15.03.2006 г. – 11.06.2007 г. е назначена като химик в Институт по органична химия с център по фитохимия – БАН, ул. “Акад. Г. Бончев” бл.9, гр. София 1113, Лаборатория “Структурен Органичен Анализ”.

Основна дейност: Експериментални ИЧ и теоретични изследвания относно структурата стабилността и вибрационните спектри на молекули и аниони.

От 11.06.2007 г. до 11.06.2009 г. е н.с. III ст. От 11.06.2009 г. – досега н. с. II ст. в същия Институт

Участие в научни проекти:

2008г. - договор №МУ01/0149 към Министерство на образованието и науката Национален Фонд "Научни изследвания":

научен ръководител: гл.ас. д-р Бойко Цинцарски, ИОХЦФ-БАН

2008 г. - договор №DVU01/0199 към Министерство на образованието и науката Национален фонд "Научни изследвания":

Научен ръководител: проф. Борис Гълъбов, ФХФ - Софийски университет

2005г. - договор № X-1510 към Министерство на образованието и науката Национален фонд "Научни изследвания»

Научен ръководител: ст.н.с.І ст.дхн Иван Бинев, ИОХЦФ БАН.

Представеният от докторант Ангелина Делчева Попова, комплект материали на хартиен носител е в съответствие с Правилника на ИОХЦФ – БАН за развитие на академичния състав на ИОХЦФ-БАН включва следните документи:

- автобиография в европейски формат;
- копие от диплома за висше образование ‘магистър’
- заповеди за записване в докторантура
- заповед за провеждане на изпит от индивидуалния план и съответен протокол за издържан изпит по специалността.
- протоколи от секционни съвети, свързани с докладване на
- готовност за откриване на процедурата и с предварително
- обсъждане на дисертационния труд;
- дисертационен труд;
- автореферат;
- списък на научните публикации по темата на дисертацията;
- копия на научните публикации;
- списък на забелязани цитирания

Представената ми за рецензиране дисертация е написана на 125 стр., съдържа 23 фигури, 31 таблици и 9 схеми. Цитирани са 250 литературни източника.

Построена е по вече станалия класически начин:

I. УВОД написан на една страница, въвеждащ в същността на проблемите, разглеждани в дисертационния труд.

Раздел II. БИОЛОГИЧНО АКТИВНИ ВЕЩЕСТВА, СЪДЪРЖАЩИ СУЛФОНАМИДНА ГРУПА: ЕКСПЕРИМЕНТАЛНИ ИЧ И КВАНТОВОХИМИЧНИ ИЗСЛЕДВАНИЯ, разглеждащ обектите на изследване в настоящата дисертация представители на сулфонамидните противомикробни лекарствени средства (сулфонамиди), както и представител на изкуствените подсладители: ацесулфам-калий. Този важен раздел е представен стегнато и информативно, като са разгледани основните приложения на този клас органични съединения.

II.1 ФАРМАКОЛОГИЧНО ДЕЙСТВИЕ И ПРИЛОЖЕНИЕ

Подчертано е че, сулфонамидите са се използвали широко през 40-те години на миналия век за лечение на бактериални инфекции, както при човека, така и при животните. Считаю, че разделът е добра мотивация за представените в дисертацията изследвания. Дискусията за вредата от изкуствения подсладител *ацесулфам-калий* продължава и само силното лоби на фармацевтичните концерни пречи за неговата забрана. В този аспект смятам, че представеният труд е дисертабилен. Дисертантката е привела данни за разрешената концентрация на ацесулфама в хранителната промишленост в България, които са наистина „смуцаващи” до 1000 mg/l, като във вафлите може да е до 2000 mg/kg ??

II.2. СИНТЕЗ

Разгледани са различните методи за синтез и са систематизирани в няколко основни класа. Посочени са методите за синтез на най-интересните представители: Сулфаниламид, Сулфациетамид, Сулфагуанидин, Ацесулфам-калий.

В раздел II.3. ВИБРАЦИОННИ СПЕКТРИ, КВАНТОВОХИМИЧНИ И СТРУКТУРНИ ИЗСЛЕДВАНИЯ е представен количественият анализ на връзката между химична структура и биологична активност (QSAR) намиращ широко приложение в процеса на

изследване и откриване на нови лекарствени средства, за оценка на токсични ефекти и вредни влияния в околната среда. Цитирани са пионерските работи на FOERNZER и MARTIN, публикувани през 1967 г. които прилагат метода на Хюкел за да изчислят атомните заряди на сулфонамидни съединения. Разгледани са и полуемпиричните методи. Най-значително внимание е отделено на множество QSAR изследвания за различните производни на бензенсулфонамидите, вкл. на някои производни на сулфаниламидите), които разглеждат поставения проблем строго индивидуално. От изложеното по-горе става ясно, че не е постигнато единно решение по проблема за връзката структура – активност.

Основно внимание е отделено на детайлното разглеждане на инфрачервените спектри на сулфонамидите. Дискутираните в този раздел изследвания само на неутрални молекули и липсат изследвания на съответните азаниони.

Кристална и молекулна структура на изследваните съединения е дискутирана във връзка със известните кристални фази на сулфаниламида, сулфацетамид, сулфацетамид-Na монохидрат. С помощта на рентгенова дифракция е определена кристалната и молекулна структура на сулфагуанидина и на сулфагуанидин монохидрат.

Както трябва да се очаква основно внимание в литературния обзор е отделено на *Анионите на органичните съединения, като е подчертано, че вибрационната спектроскопия е достатъчно чувствителен и информативен метод по отношение на структурните промени, предизвикани от превръщането на органичните молекули в аниони, които се изразяват в резки изменения във вибрационните спектри, и поради това може да даде надежни сведения за структурата на изследваните частици.*

В литературата по ИЧ и Раманова спектроскопия обикновено не се разглеждат спектрите на органични аниони (с изключение на карбоксилатните и сулфонатните), но в някои от монографиите се съдържат ограничен брой сведения за радикал-аниони и карбаниони.

В раздел III. ОПИТНА ЧАСТ

е описано ПОЛУЧАВАНЕТО НА НЕУТРАЛНИТЕ МОДЕЛНИ СЪЕДИНЕНИЯ

Изследваните от дисертантката съединения, които не са търговски продукти, са синтезирани по известни методи. Подробно са описани схемите за получаване на изследваните съединения, начините за изолиране и пречистване на продуктите и тяхното спектрално охарактеризиране.

ПОЛУЧАВАНЕ НА НЕУТРАЛНИТЕ ИЗОТОПНО БЕЛЯЗАНИ МОДЕЛНИ СЪЕДИНЕНИЯ е извършено по методите развити в лаборатория СОА особено в работите на проф. Иван Бинев.

Добивите са достатъчно високи-над 90% изотопна чистота.

Раздел III.2. е посветен на получаване на анионните производни Всички азаниони са получени чрез добавяне на разтвори на съответните N- H киселини в DMSO и към излишък от сух NaOCH /NaOCD.

ИЧ спектри са измерени на Bruker IFS-113v и Bruker Tensor 27 Фурие-трансформ спектрометри.

За изследване на структурата и вибрационните параметри на неутралните съединения и анионните системи е използван програмен пакет GAUSSIAN 98. Излишно подробно е представено развитието на квантовохимичните методи от времето на „класическата“ квантова химия на Хартри-Фок-Рутаан, до наши дни *ab initio* методите. Пертурбационната теория е разгледана в приближението на MÖLLER-PLESSET и BARTLETT.

Подробно е разгледана теорията на плътностния функционал (*DFT*), която е развита в последните 20 г. и е дефинирана като теория за определяне на електронната структура на материалните обекти, основана на разпределението на електронната плътност в нея. Подчертано е, в основата на тези методи лежи теоремата на Hohenberg-Kohn според която енергията и плътността се дефинират чрез функционал. Подробно е описан най-популярният днес хибриден функционал B3LYP. Мнението ми за този раздел е положително, въпреки подчертаната преди прекалена подробност. Литературния обзор би могъл да се използва от бъдещи докторанти и навлизащи в материята млади учени.

Основните резултати от собствените изследвания на дисертантката са представени в раздел V. РЕЗУЛТАТИ И ОБСЪЖДАНЕ. Разделът е с най-голям обем от 45 до 114 страница. Оформлението му е стандартно: по обекти в следната последователност: обект, кратко въведение относно направените изследвания от работния колектив, дискутиране на резултатите и сравняването им с литературните данни. Този начин на изложение има своите предимства но и някои недостатъци напр. той придава известна монотонност на изложението, въпреки това смятам, че изложението е достатъчно ясно и нагледно. Първото разгледано съединение в подраздел V.1.e СУЛФАНИЛАМИД. Представени са квантовохимичните пресмятания за неутралните съединения сулфаниламид, сулфаниламид-d₄ сулфаниламид -¹⁵N на ниво *DFT/B3LYP* базис 6-31++G**. Дискусията по въпроса за използването на скалиращите фактори вместо корелационните уравнения остава, въпреки, почти всички работещи в тази област предпочитат скалиращите фактори.

ИЧ спектрален анализ е извършен на гореспоменатите съединения и честотите на ивиците са отнесени към съответните нормални трептения. Сравнени са ИЧ спектрите на неутралните молекули с тези на азаанионите. Убедително е отнесено симетричното и асиметричното трептение на SO₂ групата. Тези две честоти претърпяват чувствителни понижения, чиято сума е: предсказана 122 cm⁻¹, измерена 140 cm⁻¹. Последната стойност е значително по-голяма от съответстващите стойности за други двойки молекула→анион, съдържащи и други електроноакцепторни групи : сулфобензимид (захарин), 93 cm⁻¹ и сулфотиобензимид (тиозахарин), 60 cm⁻¹.

Конформационният анализ извършен на ниво *DFT/B3LYP* в базис 6-31++G**, показва добро съгласие между експерименталните и теоретичните дължини на връзки на сулфонамидната молекула: средното абсолютно отклонение между тях е 0.020 Å. Електронният строеж на молекулите и азаанионите включва: нетните заряди по Mulliken и NBO (natural bond orbitals) на атомите в молекулата и азаниона на сулфаниламида. В случая на изследвания азанион на сулфаниламида анализът на данните от Таблица 11 показва, че новият (азанионен) заряд се разпределя както следва: 0.08 (0.08) e⁻, 0.23 (0.13) e⁻ и 0.12 (0.18) e⁻ съответно върху amino-, фенилен- и сулфонилната групи и 0.58 (0.61) e⁻ от него остават локализирани при азанионния център.

Същият подход е използван и при сулфацетамидът, който е представител на сулфонамидите, който се използва широко в медицинската практика. В таблица 17. на стр. 84 са представени теоретични (B3LYP 6-31++G**) и експериментални (Рентгенова дифракция) дължини на химичните връзки R (Å), валентни ъгли A (°) и избрани торзионни ъгли на сулфацетамидния азанион. Изводите, направени от данните са достоверни.

В раздел V.3 - Сулфагуанидин са представени изследванията на 4-амино-N-(аминоиминометил)бензенсулфонамид, който е антибактериално лекарство, което се прилага при лечение на бактериални инфекции на стомашно-чревния тракт. Успоредно с изследванията на неутралната молекула са представени и изследванията на азаниона на сулфагуанидина. Извършен е анализ на енергиите, конформационната

предпочетеност, ИЧ-спектрален анализ е извършен коректно, като основните данн и са представени в Таблица 21 Теоретични B3LIP/6-311+(2df,p) и експериментални (разтворител DMSO) ИЧ честоти (1 cm^{-1}) и интегрални интензивности (km/mol) на молекулата на сулфагуанидина. Отнасянето на вибрационните честоти към съответните нормални трептения се базира на пресметнатите честоти. Не всички пресметнати честоти са наблюдават в ИЧ-спектър. На Фиг. 18 добре са представени драстичните промени в ИЧ спектри на сулфагуанидина и неговия азанион в разтвор на DMSO.

В последната глава V.4. ацесулфам-калий посветена изследванията на тази спорна хранителна добавка. Изследванията са направени по вече известната схема: *Анализ на енергиите и стабилността*, Структурите на двата възможни тавтомера на молекулата на ацесулфама, т.е. лактам A1 и лактим A2, както и на неговия азанион A1, оптимизирани на ниво B3LYP/6-311+G(2df,p) са представени на Фигура 20, стр. 101. Спектралният анализ показва, че лактам формата е по-стабилна в газова фаза, а лактим формата се стабилизира от водородни връзки, които образува с DMSO.

Приносите на дисертационния труд могат да се формулират като доказване с нови средства на съществени нови страни в съществуващи научни проблеми и теории. Получените експериментални и теоретични данни за изследваните системи ми дават основание да определя дисертацията като насочено-фундаментално изследване. В нея се разглеждат получаването и свойствата на сулфонамидни препарати с важно практическо приложение, теоретично са изследвани конформациите на неутралните молекули и техните азаниони и изотопомери.

Докторантката е приложила 5 броя. публикации в български и чуждестранни специализирани списания с импакт фактор а именно:

1. М. К. Georgieva, O. I. Petrov, K. V. Petrova, **A. D. Popova**, E. A. Velcheva, *C. R. Acad. Bulg. Sci.*, **58** (2005) 561.
2. **A. D. Popova**, M. K. Georgieva, O. I. Petrov, K. V. Petrova, E. A. Velcheva, IR Spectral and Structural Studies of 4-Aminobenzenesulfonamide (Sulfanilamide)-d0, -d4, and ^{-15}N , As Well As Their Azanions: Combined DFT B3LYP/Experimental Approach, *Int. J. Quant. Chem.*, **107** (2007) 1752-1764.
3. B. A. Stamboliyska, **A. D. Popova**, E. A. Velcheva, Theoretical and experimental studies on the IR spectral, structural changes and their conformational preferences caused by the conversion of N-[(4-aminophenyl) sulfonyl]acetamide (sulfacetamide) into azanion, *Bulg. Chem. Commun.*, **40** (2008) 445-449.
4. A. D. Popova, Evelina A. Velcheva, Ivan G. Binev, Theoretical and experimental studies on the IR spectral and structural changes caused by the conversion of N-[(4-aminophenyl) sulfonyl]acetamide (sulfacetamide) into azanion, *Asian Chemistry Letters*, **13** (2009) 187-194.
5. **A. D. Popova**, E. A. Velcheva, B. A. Stamboliyska, DFT and experimental study on the IR spectra and structure of acesulfame sweetener, *J. Mol. Struct.*, **1009** (2012) 23-29.

Забелязани цитати на публикациите:

Публикация 2. М. К. Georgieva, O. I. Petrov, K. V. Petrova, **A. D. Popova**, E. A. Velcheva, *Int. J. Quant. Chem.*, 107 (2007) 1752-1764.се цитира от:

1. Borba, A., Gómez-Zavaglia, A., Fausto, R. *Journal of Physical Chemistry A* 117 (4) , 2013, pp. 704-717.

2. Castro, J.L., Lopez-Ramirez, M.R., Arenas, J.F., Otero, J.C., *Journal of Raman Spectroscopy* 43 (7) (2012) pp. 857-862.
3. Vahid, S., Dashti-Khavidaki, S., Sormaghi, M.S., Ahmadi, F., Amini, M. *Journal of Liquid Chromatography and Related Technologies* 35 (6) (2012) pp. 805-818.
4. Ogruc Ildiz, G., Akyuz, S., *Vibrational Spectroscopy* 58 (2012) pp. 12-18.
5. Halim, M.A., Shaw, D.M., Poirier, R.A., *Journal of Molecular Structure: THEOCHEM* 960 (1-3) 2010 pp. 63-72.
6. Stoyanov, S.S., *Journal of Physical Chemistry A* 114 (15) (2010) pp. 5149-5161.
7. Tsenov, J.A., Stoyanov, S.S., Binev, I.G. *Bulgarian Chemical Communications*, 40 (4) 2008, pp. 520-525.

Публикация 5. A. D. Popova, E. A. Velcheva, B. A. Stamboliyska, DFT and experimental study on the IR spectra and structure of acesulfame sweetener, *J. Mol. Struct.*, 1009 (2012) 23-29 се цитира от:

1. Andrews, P.C., Ferrero, R.L., Junk, P.C., *Journal of Organometallic Chemistry*, 724, pp. 88-94, 2013.

Части от дисертацията са представени в общо 5 съобщения на:

1. Трета Хумболтова Конференция за Изчислителна химия, 24-28 Юни 2006 г., гр. Варна, България.
2. VI-та Национална конференция на химичните дружества на югоизточните европейски страни, 10-14 Септември 2008 г., гр. София, България.
3. 7-та Научна Конференция по Химия с международно участие, 10-11 Октомври 2008 г. в Туристическия комплекс „Св. Св. Кирик и Юлита”, гр. Пловдив, България.
4. XIII-та Европейска конференция по спектроскопия на биологично активни молекули, Палермо, Италия.
5. Четвърта Хумболтова Конференция за Изчислителна химия, 12-15 Юли 2010 г., гр. Варна, България.

Наукометричните показатели на дисертантката са напълно достатъчни за придобиването на образователната и научна степен “ДОКТОР”.

Актуалността на тематиката на тематиката на дисертационния труд не буди съмнение поради факта, че в световен мащаб изследването на свойствата на сулфонамидите продължава и се задълбочава. Целесъобразността на поставените цели и задачи е очевидна и не буди съмнение

Докторантката познава добре проблема и оценява в достатъчна степен литературния материал, който и е послужил да формулира добре целта и задачите на дисертацията

Избраната методика на изследване включва: вибрационната спектроскопия, съвременни квантовохимични изчислителни методи които, дават адекватно описание на електронния и пространствен строеж на

органичните молекули и йони, както и на техните вибрационни спектри. При изследванията е приложен комбиниран подход, основан на синтез (включително на изотопните аналози D и ^{15}N), спектроскопски експерименти и провеждане на съвременни квантовохимични изчисления.

Основна цел на настоящата дисертация е изясняване на структурите, стабилността и вибрационните характеристики на неутралните молекули и съответните азаниони на сулфаниламида, сулфацетамида, сулфагуанидина и ацесулфама, както и проследяване на промените в инфрачервените спектри и строежа, причинени от превръщането на молекулите в азаниони. При изследванията е приложен комбиниран подход, основан на синтез (включително на изотопните аналози D и ^{15}N), спектроскопски експерименти и провеждане на съвременни квантовохимични изчисления.

Приносите на дисертационния труд могат да се формулират като доказване с нови средства на съществени нови страни в съществуващи научни проблеми и теории. Получените експериментални и теоретични данни за изследваните системи ми дават основание да определя дисертацията като насочено-фундаментално изследване.

Изводите и обобщенията са дадени информативно и стегнато без излишни отклонения и подробности.

Личното участие на докторанта оценявам като значително. В три от работите тя е първи и в една е втори автор, което свидетелства за нейния значителен личен принос.

Авторефератът е изготвен според изискванията и отразява основните резултати, постигнати в дисертацията.

Критични забележки: Дисертантката използва редица чуждици като Density

Functional Theory и Теория на Плътностния функционал като съкращението е на латиница (DFT) вместо Теория на Функционала на Плътността. Излишно подробно са описанията на биологичното действие на сулфонамидите. На страница 10, схема 4 са представени възможните пътища за метаболизма на протозил рубрум и за неговото бактерицидно действие, като голяма част от тези превръщания са хипотетични. Не смятам, че цитати като ARMENTA и колеги (стр. 24) са добър стил. В този случай трябва да се цитира ARMENTA и съавтори. Това се отнася и за всички останали случаи. Липсва критично отношение към подсладителя Ацесулфам-Калий. Вместо това тя се надява изследванията и да допринесът за отричане на канцерогенността на същия. Забелязват се някои правописни и стилови грешки и др. Правейки тези забележки аз съм с ясното съзнание, че защитата на българския език в научната литература е почти загубена кауза. Въпреки това все пак се налага спазването на някои езикови норми.

Всички отбелязани забележки не променят общото ми мнение за високата стойност на дисертационния труд.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

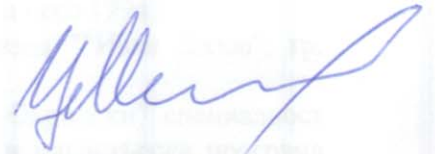
Дисертационният труд съдържа научни, и научно-приложни данни, които представляват оригинален принос в науката и отговарят на изискванията на Закона за развитие на академичния състав в Република България (ЗРАСРБ) и Правилника за прилагане на ЗРАСРБ. Представените материали и дисертационни резултати съответстват на специфичните изисквания на ИОХЦФ-БАН. Дисертационният труд показва, че докторантката Ангелина Делчева Попова притежава задълбочени експериментални и теоретични знания и професионални умения по научна специалност Органична химия като демонстрира качества и умения за самостоятелно провеждане на научно изследване.

Поради гореизложеното, убедено давам своята *положителна оценка* за проведеното изследване, представено от рецензираните по-горе дисертационен труд, автореферат, постигнати резултати и приноси, и *предлагам на почитаемото научно жури да присъди образователната и научна степен „Доктор”* на Ангелина Делчева Попова в област на висше образование: 4. Природни науки, математика и информатика., професионално направление 4.2 Химически науки (Органична Химия, бивш шифър 01.05.03)

23.07.2013. г.

София

Рецензент:



/Проф. дхн Цонко Колев./