

РЕЦЕНЗИЯ

от проф. Пламен Пейков, дф,

за придобиване на образователна и научна степен „Доктор“ на маг. фарм. Таня Неделчева Димова, докторант в редовна форма на обучение, докторска програма „Фармацевтична химия“, област на висше образование 7. „Здравеопазване и спорт“ и професионално направление 7.3. „Фармация“, на тема „Нови ароматни йодопроизводни – синтез, структура, свойства“, Катедра „Фармацевтична химия“, Фармацевтичен факултет, Медицински университет (МУ) „проф. д-р Параскев Стоянов - Варна.

Маг. фарм. Таня Димова е родена през 1982 г. Нейното образование и обучение е забележително: 2006 г. - бакалавър, професионална квалификация „Биолог“ в СУ – София, Биологически факултет, специалност „Биология“; 2010 г. - придобива образователната и квалификационна степен „Магистър фармацевт“ във Фармацевтичен факултет, МУ – София и бакалавър, специалност „Органични химични технологии“, професионална квалификация „Инженер – химик“ в Химикотехнологичен и металургичен университет–София, Факултет по химични технологии; 2019 г. - придобива образователна и научна степен „Доктор“ по научна специалност 5.10. Химични технологии (Технология на композитните материали); 2020 г. - специалност по Технология на лекарствата с биофармация, МУ-Варна; 2020 г. – зачислена като докторант. Професионалната реализацията на маг. фарм. Таня Димова е свързана с МУ-Варна, като асистент (2011-2019) и гл. ас. (2019 и продължава).

Дисертационният труд съдържа 101 страници, 10 таблици, 29 фигури и 75 схеми. Цитирани са 213 литературни източника.

Структурата на докторската работа включва органичен синтез и охарактеризиране на халогенопроизводни (йодо и бром) на 3,4,5-триметоксибензоена киселина, 3,4,5-триметоксибензалдехид и 3,4,5-триметоксифенилоцетна киселина. Темата е актуална, полезна и дисертабилна. Насочена е към химията на ароматни халогенопроизводни и тяхната потенциална приложимост в диагностиката. Основната хипотеза и цел на

изследването е синтез на химични структури, прилагане и оптимизиране на известни в литературата синтетични методи, изолиране, анализ на структурата на съединенията, тяхното охарактеризиране с насоченост към кристализация и фотоиндуцирана токсичност и потенциално приложение в диагностиката. Халогенопроизводните в органичния синтез са важни прекурсори за получаване на различни производни с разнообразна биологична активност.

Литературният обзор е изчерпателен и аргументира целта и задачите на докторската работа, които са поставени много точно и ясно.

Акцент в синтетичната част на докторската работа е оптимизиране получаването на халогеноарените. След вариране на реакционните условия и реагентите, получаването на 2-йодо-3,4,5-триметоксибензоена киселина (ITMBA) (количествен добив и ^1H -ЯМР анализ, кристалната структура е установена посредством SC-XRD анализ.), 2,6-дийодо-3,4,5-триметоксибензоена киселина (DITMBA) (количествен добив, ^1H -ЯМР и ATR-FTIR анализ), 2-йодо-3,4,5-триметокси-бензалдехид (ITMBD) (добив от 85 до 92% и ATR-FTIR спектроскопия) са установени оптималните синтетични условия - йодирание с I_2/AgNO_3 в метанол. Това са приноси с фундаментален и основно с научно-приложен характер. За синтез на 2,6-дибромо-3,4,5-триметоксибензоената киселина (DBrTMBA) и 2-бромо-3,4,5-триметоксибензоена киселина (BrTMBA) е приложена класика – бромиране с KBrO_3 в сярно-кисела среда.

Синтезирани са два нови халогеноарени: 2-бромо-6-йодо-3,4,5-триметоксибензоена киселина (BrITMBA) и 2-(2-йодо-3,4,5-триметоксифенил)оцетна киселина (ITMPhAA). Синтезът на (BrITMBA) е в два етапа, като в първия се получава бромопроизводното с $\text{KBrO}_3/\text{H}_2\text{SO}_4$ и последващо йодирание с I_2/AgNO_3 в метанол. Получената киселина кристализира във водород-свързана активна, катемерна система. Кристалната структура на съединението е доказана с SC-XRD (рентгенова дифракция на единичен кристал). Анализът предполага подреждането на молекулите да е свързано с пространствено транслиране на отделни катемерни вериги и клетката на съединението е с различни характеристики – обем и размер, в сравнение с монозаместени аналози. Подробно е анализирано поведението на (BrITMBA) катемер в IR-спектъра. Отчита се индукционния ефект на халогените, позицията на карбонила и мезомерния ефект между ароматната

система, халогенните атоми и метокси групите. Синтезът на (ITMPhAA) е аналогичен, йодиране с $I_2/AgNO_3$ в метанол. Структурата е определена с ATR-FTIR анализ. Осъществено е подробно изследване на инфрачервения спектър на получения продукт и сравнен с изходната киселина.

Охарактеризирането на получените съединения е с фундаментален и основно с научно-приложен характер. От значение са условията за кристализацията и кристалните структури на (DITMBA), (DBrTMBA) и (BrTMBA). След прекристализация в кипяща вода, получените кристали са структурно (SC-XRD) и спектрално (Raman и UV) охарактеризирани. Кристалната структура на дихалогените е съставена от катемерно свързани, посредством водородни връзки, молекули. Установени са два метода, позволяващи кристализацията на (DITMBA) под формата на толуенов солватоморф и на несолватиран катемер.

С 3T3 NRU тест е изследвана *in vitro* цито- и фототоксичността на (DITMBA), (ITMBA) и изходната киселина. Резултатите определят, че са безопасни за локално приложение. Изследванията доказват, че (DITMBA) не показва фотоиндуцирана токсичност спрямо тестовата клетъчна линия BALB/3T3 клон A31.

Научното изследване има и практическа насоченост свързана с потенциалното приложение на натриевата сол на (DITMBA) в диатностиката при контрастно-усилена мамография. Обширното изследване е на база сравнение с използвания в практиката Omnipaque. Това първично изследване показва перспективност, като показателите на халогенарена са близки с тези на контрастното вещество.

В докторската работа са допуснати някои неточности, пропуски и грешки. В структурата на изложението се забелязва непоследователност. Литературата не е изписана коректно. В някои текстове се забелязват неподходящи термини и думи. Тези забележки не намаляват извършеното от докторантката.

Наукометрия

Научните публикации свързани с докторската работа са четири. Две от тях са публикувани в научни издания, реферирани и индексирани в световноизвестни бази данни с научна информация. Останалите две публикации са в графата на публикации и доклади,

публикувани в нереферирани списания с научно рецензиране или публикувани в редактирани колективни томовете. Докторантката участва в научен проект по темата на докторската работа към Фонд „Наука“, МУ-Варна.

Авторефератът покрива дисертационния труд.

Докторската работа на маг. фарм. Таня Димова напълно отговаря на изискванията на Правилника за развитието на академичния състав в МУ-Варна и Минималните наукометрични изисквания на МУ-Варна и покрива изискванията на докторската програма по „Фармацевтична химия“. Научната хипотеза и целта са изпълнени, експериментът е достатъчен по обем, изводите са точни и приносите са с фундаментален и основно научно-приложен характер.

Заклучение

Това е една сериозна научна разработка в областта на органичния синтез на ароматни халогенопроизводни, анализ на тяхната структура и свойства. Докторантката е извършила сериозна експериментална работа като е овладяла и е приложила разнообразни методики за реализиране на това научно изследване.

Предлагам да се присъди образователната и научна степен “Доктор” на маг.фарм. Таня Неделчева Димова.

Оценката ми е убедено ПОЛОЖИТЕЛНА.

15.01.2024.

Рецензент:

Заличено на основание чл. 5, §1, б. „В“ от Регламент (ЕС) 2016/679
--

(проф. Пейков,дф)