

СТАНОВИЩЕ

от доцент доктор Регина Комса-Пенкова, МУ-Плевен

за дисертационния труд на доц. доктор Стефан Е. Бояджиев „Стереохимия на линейни тетрапироли, производни от жлъчните пигменти и техните съставни елементи” за придобиване на научната степен доктор на химическите науки

Представеният на вниманието ми дисертационен труд обобщава изследвания по пространствената форма на синтетични аналози на билирубина, които са били получени в оптично активна форма. Пространствената структура на природния билирубин IX α е важна за медицината защото тя е непосредствено свързана с механизма на транспорт на билирубин в организма и има значение при фототерапията на неонатална жълтеница.

От увода става ясно, че съвременното познание по метаболизма на билирубина продължава да се развива и работите в тази насока са удачен пример за ролята на стереохимията в биохимичните процеси. Целта и задачите на дисертацията са поставени ясно и правилно. Те са доста обширни, но докторантът се е справил в изложението (183 стр., от които 33 са литературни източници) с краткото и обобщено представяне на резултатите си, като често използва сравнения с основните за работата структури. Експерименталните резултати са получени чрез прилагане на много от най-съвременните синтетични и спектрални методи, както се вижда от Приложението към дисертацията съдържащо копия на 27 публикации по тематиката.

Основна част от дисертацията е посветена на формулирането и прилагането на един стереохимичен модел (алостеричен модел), съгласно който едната от двете възможни енантиомерни конформации на билирубиновите аналози ще е предпочетена когато планоно и целево са поставени направляващи чрез стерично отблъскване, обикновено метилови групи, на подходящи позиции. Накратко, докторантът е доказал, че две метилови групи на α , α' - или на β , β' -хирални центрове в мезобилирубин изместват в значителна степен конформационното равновесие $M \rightleftharpoons P$ и че M -хиралният конформер се характеризира с отрицателна екситонна хиралност в кръговия дихроизъм. Вътрешномолекулното водородно свързване при контрола на хиралността на билирубинови конформери е от изключителна важност и този факт е доказан със спектралните характеристики на редица мезобилирубини от изследвания тип. Заместител на α -хирален център в остатъка от пропионова киселина има по-високи стерични изисквания от същия заместител на β -хирален

център и от този резултат следва оценка на относителния стеричен размер на групи, които насочват в противоположни посоки конформационното равновесие в α , β' -заместени мезобилирубени. Установено че, екситонната хиралност се обръща в присъствие на амини. Получена е недвусмислена корелация между абсолютна конфигурация, предпочетена молекулна хиралност (екситонна хиралност) и знаците на кръгово-дихроичните ефекти в хирални мезобилирубени. Предложен е нов тип 3D димерни структури при хомолози на ксантобилирубиновата киселина. Хиралните представители от този клас се характеризират с интензивен кръгов дихроизъм вследствие на екситонно взаимодействие, което е от междумолекулен произход. Установена е атропизомерия в мезобилирубени съдържащи остатъци от *орто*-заместена бензоена киселина. Доказана е атропизомерия в пиролови съединения, която възниква поради затруднено въртене около $sp^3 - sp^2$ въглерод-въглеродна връзка. С подходящи методи са изолирани индивидуални атропизомери от този тип, чиито кинетични параметри на изомеризация са установени. Установена е връзката между стереохимия и кръгово-дихроични ефекти в циклични естери на мезобиливердин.

Част от достойнствата на настоящия дисертационен труд могат да се отчетат по редицата публикации в авторитетни международни списания, като: *Tetrahedron: Asymmetry*, *Journal of the American Chemical Society*, *Journal of Organic Chemistry*, *SYNLETT*, *Chirality*, и др., по които до момента са забелязани 217 цитата. Този факт говори за важността и актуалността на проведените изследвания.

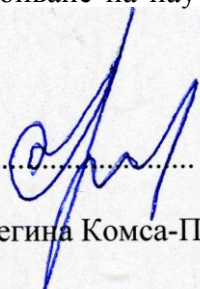
Въпрос към доц. доктор Стефан Е. Бояджиев:

До каква степен представените синтетични модели отговарят на нативните взаимодействия на билирубина и албумина *in vivo*.

В заключение искам да изкажа положителна оценка за този дисертационен труд и да подчертая, както самата работа така и представените статии участващи в нея, надхвърлят значително изискванията на Приложение 1 към правилника на ЗРАСРБ в Медицински Университет – Плевен за придобиване на научната степен “доктор на химическите науки”.

11.05.2011

Плевен



.....
(доцент Регина Комса-Пенкова, дб)