

## СТАНОВИЩЕ

от проф. д-р Велизар Костадинов Гочев, ПУ „Паисий Хилендарски”

на дисертационен труд за присъждане на научна степен „доктор на науките“

в област на висше образование 4. Природни науки, математика и информатика,  
професионално направление 4.2 Химически науки (Органична химия)

Автор: доц. д-р Петко Иванов Бозов

Тема: Клероданови дитерпеноиди от видове на семейство *Lamiaceae*

### 1. Общо представяне на процедурата и дисертанта

Със заповед № Р33-902 от 11.03.2021 г. на Ректора на Пловдивския университет „Паисий Хилендарски” (ПУ) съм определен за член на научното жури за осигуряване на процедура за защита на дисертационен труд на тема „**Клероданови дитерпеноиди от видове на семейство *Lamiaceae***” за придобиване на научната степен „доктор на науките” в област на висше образование 4. Природни науки, математика и информатика, професионално направление 4.2 Химически науки (Органична химия). Автор на дисертационния труд е доц. д-р Петко Иванов Бозов от катедра „Биохимия и микробиология” към Биологически факултет на ПУ.

Представеният от доц. д-р Бозов комплект материали на хартиен и електронен носител е в съответствие с чл.45 (4) от Правилника за развитие на академичния състав на ПУ, включва следните документи: молба до Ректора на ПУ за разкриване на процедурата за защита на дисертационен труд (вх.№ К1-6/04.03.2021 г.); автобиография в европейски формат; копие от диплома за образователната и научна степен „доктор” („кандидат на химическите науки”); протоколи от катедрени съвети, свързани с откриване на процедурата и с предварителното обсъждане на дисертационния труд (Протокол 177/12.02.2021 г.); дисертационен труд; автореферат на български и английски език; списък на научните публикации по темата на дисертацията; копия на научните публикации; декларация за оригиналност и достоверност на приложените документи; справка за спазване на минималните национални изисквания. От представената декларация за изпълнение на минималните национални наукометрични критерии за придобиване на НС „доктор на науките” в съответното професионално направление е видно, че минималните изисквания по отделните критерии и сумарно са изпълнени. Всичко горепосочено ми дава основание да определя процедурата като законосъобразна и да пристъпя към същинска оценка на дисертационния труд и постигнатите приноси.

### 2. Актуалност на тематиката

Високата степен на разпространение на антибиотичната резистентност сред патогенните микроорганизми; желанието за развитие на биологичното земеделие и замяна на синтетичните препарати за растителна защита с естествени и биоразградими съединения; както и необходимостта от ефективни химиотерапевтици с цитотоксично действие, правят търсенето на нови съединения с широк спектър на биологични активности като антимикробна, противотуморна, антиоксидантна, антифидантна и др., особено актуално. Българската флора е изключително богата на лечебни и етеричномаслени растения, които са потенциален източник на такива вещества. Едно от най-широко проучваните семейства в това отношение е семейство *Lamiaceae*, но изследванията фокусирани върху клеродановите дитерпеноиди, както в национален, така и в световен мащаб са малко, което прави настоящата работа актуална не само от практическа, но и от фундаментална научна гледна точка.

### **3. Познаване на проблема**

Литературният обзор се базира на 276 литературни източника, които обхващат всички значими научни открития в сферата на изследването, за период от над 30 години, което ми позволява да го определя като изчерпателен. Обзорът обхваща клеродановите дитерпеноиди, изолирани от представители на род *Scutellaria*, *Teucrium polium* и *T. scordium* както и изолираните полифеноли във видове на род *Scutellaria*. В него са разгледани тяхната класификация, номенклатура, биосинтез, биологична активност. Обърнато е внимание на връзката строеж-биологична активност и на възможностите за приложение на някои дитерпеноиди. Описани са скелетните подструктури, основните функционални групи, естерни заместители и особености, характерни за съединенията, изолирани от видовете на род *Scutellaria*, растящи в България. Направен е преглед на химичния състав и биологичната активност на етеричното масло от *Ajuga laxmanii*, *Salvia amplexicaulis* и *Stachys cretica*, растящи на Балканския полуостров. Литературните данни са обобщени и аналитично представени. Накратко са посочени основните постижения на колектива, в който доц. д-р Бозов е работил, в сферата на фитохимията на видове от родовете *Scutellaria* и *Ajuga*, на които настоящата дисертация е логично продължение. Обхватът и начинът на оформяне на обзора ми дават основание да считам, че доц. д-р Бозов познава разработвания изследователски проблем в детайли.

### **4. Методика на изследването**

За реализация на поставената цел и адекватен отговор на задачите са използвани методи, които позволяват получаването на коректни и възпроизводими резултати. Всички методи са описани детайлно, което дори в някаква степен е излишно.

### **5. Характеристика и оценка на дисертационния труд и приносите**

Дисертационният труд е структуриран по възприетия начин и включва Въведение, Литературен обзор, Цел и задачи, Материали и методи, Резултати и обсъждане, Изводи приноси, Литература и 23 бр. Приложения. Спазени са оптимални съотношения между отделните раздели. От видовете на род *Scutellaria* са изолирани 41 вторични метаболита, от които два стерола, два иридоида гликозидно свързани с глюкоза, два клероиндицина и 35 нео-клероданови дитерпеноида. С нови за науката структури са 15 дитерпеноида. Неоаюгапирин А е нов дитерпен за род *Scutellaria*. Десет съединения са нови за растителния вид, от които са изолирани. От ацетоновите екстракти получени от надземните части на двата вида *Teucrium* са изолирани 11 фуруклероданови лактондитерпеноида, новите поливинцини А-С, 6-ацетилтеукрин F, теукрин Е ацетат, 3 $\alpha$ -ацетокси-теуквин, скордидесин А и познатите теуламифин В, теуполин XII, теукрин А и 6-кетотеускордин. Клероданът теуламифин В е доказан за първи път в *Teucrium polium*. На 6-кетотеускордин е регистриран и отнесен въглероден спектър, които данните не са публикувани в литературата. Осем от веществата са с нео-клероданов скелет. Не е установено присъствие в растителния материал от *Teucrium polium* subsp. *vincentinum* (Rouy) D. Wood на капитатин и аурополин. И петте изолирани дитерпена са различни от всичките 11 клеродана доказани от Малаков в дитерпеновата фракция на вида *Teucrium polium* subsp. „*polium*“. Съединенията от род *Teucrium* се характеризират с наличието в молекулата на фуранов пръстен. Не се съдържа фурофуранова система, която е характерна за видовете на род *Scutellaria* и род *Ajuga*. В дитерпеноидите изолирани от род *Teucrium* се установяват единствено ацетати докато в нео-клероданите доказани в род *Scutellaria* и род *Ajuga* се срещат различни естерни групи. Доказано е, че във видовете на род *Teucrium* и род *Salvia* не се биосинтезират клеродани с фурофуранов пръстен. Дитерпените доказани в род *Salvia* съдържат само ацетатни естерни групи както тези от род *Teucrium*, за разлика от нео-клеродановите дитерпени разпространени в род *Scutellaria* и род *Ajuga*. Силно антифидантно действие проявяват нео-клероданови дитерпеноиди, които съдържат лактонов пръстен в декалиновото ядро. Доказана е връзката между структурата и антифидантната активност на изолираните нео-клероданови дитерпеноиди. Тестваните съединения не проявяват съществен потенциал като противотуморни и антимикробни агенти.

В дисертационния труд ясно се открояват съществени научни приноси с оригинален характер. Изолирани и спектрално охарактеризирани са 48 дитерпеноида. Един от тях е с лабданов скелет (склареол), три са с 19-нор-клероданов скелет, а останалите 44 са нео-клероданови дитерпеноиди. С нови за науката структури са 22 дитерпена: два с 19-нор-клероданов скелет и двадесет с нео-клероданов скелет. Други 13 дитерпеноида са доказани за първи път в изследваните видове. Коригирана е структурата на неоаюгапирин А (докладван като 1 $\beta$ -хидроксискутекиприн) и на 3 $\beta$ -хидроксискутекиприн. Изолирана и спек-

трално е охарактеризирана реалната структура  $1\beta$ -хидрокси-скутекиприн, с тривиално наименование скутегалерин А. При 11 клероданови дитерпеноида е доказано наличието на епимерни двойки. При пет от тях са охарактеризирани спектрално и двата изомера. Изолиран е *нео*-клеродан (скуталтисин С) с необичайната С-11R конфигурация. За първи път частично е разделена епимерната смес от скутеколумнин С (с 11S конфигурация) и 11-епи-скутеколумнин С (с 11R конфигурация), публикувана по-рано като “неделима”. На всички изолирани дитерпени е извършено пълно отнасяне на сигналите в  $^{13}\text{C}$ -ЯМР спектри. Попълнени са липсващите в литературата  $^{13}\text{C}$  ЯМР данни за аюгапирин А (неоаюгапирин А), както и за 6-кетотеускордин. Съществената част от приносите в дисертационния труд на доц. д-р Бозов, определено са с фундаментален характер.

#### **6. Преценка на публикациите и личния принос на дисертанта**

Резултатите от дисертационния труд са отразени в: 11 публикации в индексирани списания в Scopus и Web of Science, от които 5 бр. в списания от кватил Q2, 1 бр. - Q3 и 5 бр. - Q4 с общ импакт-фактор 8,789; 5 публикации в реферирани списания, които не са индексирани в Scopus и Web of Science и 1 пълнотекстова публикация в сборник от научна конференция.

Доц. д-р Бозов е представил резултатите от работата си на 5 международни и 7 национални научни форума. Убедено считам, че най-голям атестат за качеството на една публикация е не стойността на импакт-фактора или кватила на списанието в което е публикувана, а нейната цитируемост. В тази връзка високо оценявам факта, че публикациите на доц. Бозов, свързани с темата на дисертацията, са цитирани 141 пъти (по Scopus). В публикациите са отразени основни резултати от работата и те са по съществуващото на дисертационния труд. Във всички публикации доц. д-р Бозов е водещ автор (първи, последен или кореспондентен), което по недвусмислен начин доказва водещата му роля при тяхната реализация.

#### **7. Автореферат**

Авторефератът отговаря на всички изисквания във формален и съдържателен план, като са отразени всички по-важни резултати и тълкувания, изводи и приноси.

#### **8. Препоръки за бъдещо използване на дисертационните приноси и резултати**

Нямам съществени критични бележки към дисертационния труд и качеството на получените резултати. Считам, че в работата не е достатъчно ясно представена връзката между изследванията свързани с дитерпеноидите от *Scutellaria*, *Teucrium* и *Salvia* и изследванията, свързани със състав на етеричните масла и фенолни съединения в представители на *Ajuga* и *Stachys*. Препоръчвам, при възможност и интерес от страна на автора, да се разширят биологичните експерименти, особено онези, касаещи инсектицидно действие на новоизолира-

ните съединения, за да може резултатите от дисертационния труд, освен фундаментално-теоретично, да намерят и практическо приложение.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Дисертационният труд *съдържа научни и научно-приложни резултати, които представляват оригинален принос в науката* и отговарят на всички изисквания на Закона за развитие на академичния състав в Република България (ЗРАСРБ), Правилника за прилагане на ЗРАСРБ и съответния Правилник на ПУ „Паисий Хилендарски“. Представените материали и дисертационни резултати **напълно** съответстват на специфичните изисквания на Биологически факултет, приети във връзка с Правилника на ПУ за приложение на ЗРАСРБ.

Дисертационният труд показва, че дисертантът доц. д-р Петко Иванов Бозов **притежава** задълбочени теоретични знания и професионални умения по научна специалност Органична химия като **демонстрира** качества и умения за провеждане на изследвания с получаване на оригинални и значими научни приноси.

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 научната степен „доктор на науките“* на доц. д-р Петко Иванов Бозов в област на висше образование: 4. Природни науки, математика и информатика, професионално направление 4.2 Химически науки (Органична химия).

12.04.2021 г.

Изготвил становището: .....

(проф. д-р Велизар Гочев)