

ДО НАУЧНО ЖУРИ ЗА ИЗБОР
НА ДОКТОР

РЕЦЕНЗИЯ

Върху дисертационен труд за получаване на научно-образователната степен “доктор” по научна специалност
Фармацевтична химия

автор на дисертационния труд инж. Мая Боянова Георгиева

Тема на дисертационния труд: **Синтез и изследване на пирол-съдържащи хидразони, като принос в разработването на нови туберкулостатици**

Рецензент: Проф. дбн Милка Асенова Кръстева

Представеният ми за рецензия дисертационен труд се отнася до синтез и изследване на пирол-съдържащи хидразони като потенциални инхибитори на *Mycobacterium tuberculosis*. Изследването на зависимостта структура-функция, както и оценяване на токсичност, химическа стабилност и фармако-кинетично поведение на синтезираните съединения, правят дисертационния труд актуален и дисертабилен.

Дисертационният труд е написан на 149 страници и съдържа 58 фигури, 38 схеми, 19 таблици и приложения. Изследването е разработено в следните направления: а. подбор и синтез на целеви химически структури; б. микробиологични изследвания; в. оценка за приложимост на получените съединения, включваща токсикологични

изследвания, химическа стабилност при съхранение и физиологични условия; г. значимост на изомерните структури на някои от получените съединения. д. изследване на зависимостта структура – биологична активност на основа на получените резултати и други данни.

Литературният обзор обхваща 42 страници и разказва увлекателно за туберкулозата, като заболяване и нейното разпространение в света и в България. Причинителят на туберкулозата е *Mycobacterium tuberculosis*, открит от Роберт Кох в края на 19 век и охарактеризиран, като високо аеробен бактерий и илюстриран с микроскопска снимка и са посочени други бактерии, открити по късно от същия род. По-нататък литературния обзор разисква противотуберкулозната терапия с препарати от различни поколения и техните мишени. Докторантката е отделила съществено внимание на химията на пирола и негови производни и важната природна роля на пирола, включен в структурата на различни структури с значима биологична роля като хемоглобин, миоглобин, хлорофил, цитохроми, витамин В₁₂ и някои ензими. Разгледана е и чистата химия за синтез на пирол и негови производни. Обзорът включва 236 литературни източника, голяма част от, които са от последните 10-15 години.

Докторантката разработва стратегия за синтез на пиролови производни на основата на структури, синтезирани по-рано от екипа на Проф.Бижев, както и литературни данни и определя моделно съединение, което запазва общата конструкция на съединението, съдържащо пирол, като централен цикъл и СІ или F в бенzenовото ядро на хидразидната част. Тя изследва вида на халогенния атом и дължината на веригата свързваща централния пиролов пръстен, със

съответния карбонилен заместител. Основното съединение е синтезирано последователно чрез редица стъпки, с внесените модификации, описани подробно с подобрите условия на реакциите. Установява се, че влиянието на халогенния атом и дължината на ацилната група са във взаимна връзка, като активността нараства в реда $\text{Br} < \text{F} < \text{Cl}$, а оптимална туберкулостатична активност се наблюдава при две метиленови групи и наличност на Cl атом в ключовия хидразид. Синтезирани са общо 30 нови съединения, от които два нови хидразида и 28 техни хидразони. Наличието на хидразоновата група в целевите съединения, предполага геометрична изомерия, поради присъствието на двойна връзка. Докторантката успява да раздели геометричните изомери от синтезирания хидразон, означен като 7₀, чрез тънкослойна хроматография, намирайки подходящи хроматографски системи за тях и да докаже структурата им, използвайки ИЧ и ЯМР-спектоскопия. Докторантката се опитва на основата на математически методи и анализ на отделни параметри на изследваната химическа структура, да анализира и прогнозира, кои са важните фактори, които имат значение за инхибиторните свойства спрямо туберкулозния бацил, който очевидно е природно защитим и с добре изразена склонност към пренастройване към различни неблагоприятни за него условия.

Научната значимост на изследванията в дисертационния труд виждам в следното:

1. Синтезирани и анализирани са нови аналози на пирол-съдържащи хидразони, с потенциална *in vitro* активност като инхибитори на *Mycobacterium tuberculosis*. С най-добри свойства като инхибитори са отделени няколко съединения, като един от тях (означен в дисертацията като 7₀) се отличава с $\text{IC}_{50}=5.921$. Тези съединения

показват добра стабилност при условията на телесната топлина и рН и добра резорбция около 50%.

2. Използвани са съвременни подходи за оценяване на съотношението структура-биологична активност, които позволяват да се изготвят модели на активните хидразони и да се прогнозира техните най-важни свойства. Те показват, че молекулата на активното съединение, трябва да има средно голяма молекулна повърхност, дължината на ацилната верига не трябва да е по-дълга от две метиленови групи, а халогения заместител на 4-място в ароматното ядро трябва да е хлор. Получените фармакофорни модели, определят като съществени хидрофобна група и електроно-акцепторни заместители в ароматното ядро, свързано с пироловия пръстен на хидразоните.

Най-съществените научни приноси на дисертацията на Мая Георгиева са публикувани в 3 научни статии, публикувани в едно чуждо списание с импакт фактор и 2 български списания. Докторантката е участвала в 8 научни конференции, 4 от които са международни или с международно участие.

Към докторантката имам следните препоръки и въпроси:

1. Има ли данни характеризиращи структурните характеристики на *M.tuberculosis* напр. известно ли е дали някои от ензимите, участващи в метаболизма на клетките на бактерията са метал-зависими ? Може ли да се търси подобие в механизмите на пренасяне на кислород в пирол-съдържащи природни съединения (порфирины), като хемоглобин и тези в бактериалната клетка, както и техната защита от пероксиди, която е високо аеробна?

2. Дали изследванията за инхибиране на клетки от *M.tuberculosis* с новосинтезираните съединения са направени в растяща култура, където условията са “насцентни” и реактивоспособността е много по-висока или са с изолирани клетки ?
3. Какви са структурните особености на двата изомера от изследвания хидразон, които позволяват те да бъдат разделени, чрез хроматографски методи?

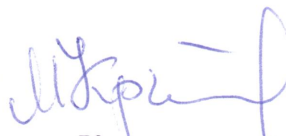
Мая Боянова Георгиева е родена през 1977г. в София. Завършва Техникум по Химическа промишленост и Биотехнологии “Проф.д-р Асен Златаров” в София след което завършва висшето си образование в ХТМУ през 2001г по спец.Технология на Биопроизводствата с много добър успех. Дипломната си работа изработва в Политехниката в Хамбург и я защитава с отличен успех. Работи като асистент по Аналитична химия във Фармацевтичния факултет на Медицинския Университет в продължение на 5 години. През 2008г е зачислена като редовен докторант в ХТМУ-катедра Орг.синтез и Горива по научна специалност “Фармацевтична химия” под ръководството на Проф.дхн Атанас Бижев. По време на разработване на дисертацията си Мая Георгиева се запознава и провежда много голям брой химически синтези и изучава различни методи и техники като УВ, ИЧ-спектроскопии, ЯМР, микробиологични изследвания, токсикологични изследвания върху животни, разделяне на изомери, както и математични методи за интерпретация на експериментални резултати, използва и компютърен дизайн на химически структури. Има много добри познания по английски език. Всичко това ми дава основание да смятам, че Мая Георгиева по-време на изработване на дисертацията се

изгражда като много добър специалист, както в синтетичната химия, така и в областта на охарактеризиране и приложение на лекарствени препарати за което и помага доброто ѝ образование по Биотехнология. Авторефератът по съдържание съответства на представения в дисертацията материал.

Заключение

Представеният дисертационен труд е разработен в актуална област на химическите туберкулостатици, където се изискват комплексни познания, както в областта на синтетичната химия и стереохимията, така и такива по фармация и микробиология. Очевидно е, че докторантката се е справила много добре, тъй като получените резултати са с определена научна стойност, което личи и от публикуваните статии и изнесени доклади и постери на конференции. Наред с това тя е усвоила много нови методики и обогатила знанията си в различни области на научното познание. Докторският труд отговаря на всички изисквания на новия закон и правилник към него. Предвид на всичко това убедено подкрепям даването на научно-образователната степен **доктор** на инж. Мая Боянова Георгиева.

23.06.2011

Рецензент: 
Проф. д-р Милка Кръстева