

СТАНОВИЩЕ

от доц. д-р Елена Станоева

относно дисертацията на **Неда Орлинова Анастасова**, редовен докторант в катедра „Органичен синтез и горива“ – Факултет по химични технологии, ХТМУ, на тема:

„Синтез и изследване на хепатотоксичност и антиоксидантна активност на N,N'-дизаместени бензимидазол-2-тиони“

за придобиване на образователната и научната степен „Доктор“
по научна специалност 7.3 Фармация (Фармацевтична химия)

Докторантката Неда Анастасова е завършила ХТМУ с две бакалавърски специалности – по „Фин органичен синтез“ и по „Инженерна екология и опазване на околната среда“ - през 2011 г. , и магистърска специалност по „Фин Органичен синтез“ – през 2012 г. Зачислена е в редовна докторантура по „Фармацевтична химия“ през 2013 г. в ХТМУ, с научни ръководители доц. д-р Анелия Маврова и проф. дхн Владимир Божинов. Анастасова е работила като химик в ИОХЦФ – БАН от 2012 г. до 2013 г., а от октомври 2016 г. е асистент в ИОХЦФ – БАН.

Дисертацията на Неда Анастасова за придобиване на образователната и научна степен „Доктор“ е посветена на синтез на 1,3- или N (1), N (2) - дизаместени бензимидазол-2-тиони съдържащи естерни, хидразидни и хидразонов заместители в страничните вериги при двата азотни атома, с различни заместители в бензеновия пръстен и изследване на хепатотоксичност и антиоксидантна активност на съединенията. Тематиката е продължение на предходни изследвания върху полифункционални хетероциклени съединения с фармакологична активност на групата на доц. д-р Анелия Маврова и проф. дхн Владимир Божинов в катедрата по Органичен синтез и горива - ХТМУ. Ще отбележа, че предшестваща статия на колектива с участието на Неда Анастасова в Bioorg. Med. Chem. 23 (2015) 6317-6326 се отнася да синтеза и биологичната активност на бензимидазоли с иминогрупа в позиция 2. Тази статия има вече 6 цитата, което показва, че синтезът и изследването на биологичната активност на заместени бензимидазоли са актуални и представляват голям интерес за изследователи в областта на фармацевтичната химия.

Дисертационният труд е написан на 136 стр. и се състои от Въведение, Литературен обзор, Цели и задачи, Материали и методи, Резултати и дискусия, Използвана литература (158 литературни източника), Изводи, Приноси и Приложение в електронен вариант.

Дизайнът на целевите съединения е обусловен от структурното им сходство с молекулата на мелатонин - хормон, който има и антиоксидантна активност, освен другите си биологични свойства. Докторантката разработва нов вариант за спрегнато присъединяване на метилакрилат към 5-заместени бензимидазол-2-тиони по реакцията на Михаел (аза-Михаел). Чрез вариране на реакционните параметри са намерени оптимални условия за алкилиране при двата азотни атома на бензимидазол-2-тионите с много добри добиви и чистота на естерните продукти. По-нататък по познати методи е

проведена структурна модификация на естерните групи чрез хидразинолиза до хидразиди, и следващо кондензиране на хидразидогрупата с ароматни алдехиди. В хода на работата са получени 45 съединения, от които 39 са нови. Съединенията са охарактеризирани с физични константи и по спектрален път, а на някои производни – и с рентгеноструктурен анализ. Обект на изследване на биологична активност са 5 - те естера и хидразида, и 30 хидразона, съдържащи бензимидазол – 2 - тионов пръстен. Подборът на заместителите – в позиция 5 на бензимидазола, в арилметиленовия заместител в страничните вериги на хидразоните и тионовата връзка в позиция 2 цели проследяване на влиянието на заместителите върху токсичността и антиоксидантните свойства на съединенията.

Най-слабо токсичните съединения – петте естери и хидразиди, както и девет хидразона, са изследвани подробно с оглед установяване на техните антиоксидантни и хепатоцито-протективни свойства по отношение на оксидативния стрес предизвикан от третирането на хепатоцити с трет. бутилхидропероксид. Методите за изследване включват определяне на нивата на лактат дехидрогеназа, малонов диалдехид и глутатион. Част от съединенията са показали добри цитопротективни и антиоксидантни свойства, съизмерими с тези на известния антиоксидант кверцетин. Изказана е хипотеза за възможния механизъм на осъществяване на антиоксидантните свойства на съединенията. Направен е опит за установяване на възможността за образуване на анион-радикал при електрохимична редукция на един от 5-нитробензимидазолтионите - съединение, показало по-висока токсичност, като процесът е проследен с помощта на ИЧ-спектроскопия.

За избрани съединения са проведени квантовохимични изчисления с оглед на съпоставка с данните от рентгеноструктурния анализ по отношение на молекулната геометрия, което би имало значение при по-нататъшни изследвания на биологичната активност на тези и други подобни съединения. Направени са някои изводи за връзката структура – активност (хепатотоксичност, антиоксидантна активност), които на този етап имат качествен характер.

Целите и задачите на дисертацията са обосновано формулирани. Литературният обзор е доста подробен, тясно е свързан с темата на изследванията и показва добрата осведоменост на докторантката в тази област. Изводите и справката за приносите напълно съответстват на изложените резултати. Авторефератът напълно отговаря на резултатите от експеримента и тяхното тълкуване, представени в дисертацията, така че може да бъде даден за печат в този му вид.

По дисертацията има излязла *on line* една публикация в списанието *Arabian J. Chem.* - рецензирано списание с импакт фактор. В това отношение дисертацията съответства на изискванията към докторантите, приети в ХТМУ. В статията са обхванати резултатите от синтеза и антиоксидантната активност на естерите и хидразидите, като Неда Анастасова е първи автор. Съавтори са научният ръководител доц. Маврова, и колегите провели изследванията върху антиоксидантните свойства и рентгеноструктурния анализ. Не са публикувани все още резултатите върху хидразоните.

Налице е дисертабилно изследване, насочено към намиране на нови факти и създаване на нови знания в областта на синтеза и биологичната активност на

бензимидазолите. Получените от докторантката резултати дават основание за по-нататъшно продължаване на изследванията, с оглед осъществяване на насочен синтез на нови бензимидазоли с по-висока фармакологична активност и по-ниска хепатотоксичност. В хода на експерименталната работа докторантката е придобила знания и умения върху синтеза на полифункционални хетероциклени съединения, охарактеризиране на структурата им с помощта на инструментални методи и приложението на квантово-химичните подходи при анализ на стереохимия и изследване на биологична активност.

Към дисертацията имам забележки от технически характер. Ще спомена само някои от тях.

1. Пропуснат е цитат 143 в текста на стр. 37 – 39 – това е споменатата по-горе статия в *Bioorg. Med. Chem.* 23 (2015) 6317-6326, относно бензимидазол-2-имини.

2. В уравненията описващи механизма SET (стр. 13) радикалкатионът трябва да е $\text{AH}^{+\bullet}$; на стр. 14 при описание на SPLET механизма е означен радикал $\text{A}^{\bullet}$, вм. анион A^- .

3. На стр. 82 – вместо трет. бутилхидропероксид е написана формулата на триметилоцетна киселина. 4. В т. 4 на изводите е пропуснато да се каже „хидразони“.

Бих препоръчала списъкът със собствените публикации да започва със статията в *Arabian J. Chem.*, понеже тя е най-важна, след това – списъкът с участията в научни конференции, с посочване имената на съавторите, и накрая – публикацията под № 143, която е извън дисертацията.

В заключение, представеният труд е дисертабилен по постигнатите резултати, и напълно съответства на изискванията към ОНС „Доктор“, възприети в ХТМУ. Това ми дава основание убедено да подкрепя дисертантката Неда Орлинова Анастасова да получи степента „Доктор“, с пожелание за успешна и плодотворна научна кариера.

24.02.2017 г.

Подпис:


(доц. д-р Елена Станоева)