

## СТАНОВИЩЕ

от доц. д-р Георги Милчев Добриков,  
Институт по Органична химия с център по фитохимия-БАН (ИОХЦФ)

за материалите, представени за участие в конкурс за заемане на академичната длъжност ДОЦЕНТ в Катедра „Фармацевтична и приложна органична химия“, Факултет по химия и фармация, Софийски университет „Св. Климент Охридски“, направление 7.3. Фармация (Фармацевтична химия)

Конкурсът за доцент е обявен в Държавен вестник бр. 23 от 17.03.2017 г. и в интернет-страницата на Факултета по химия и фармация на Софийския университет „Св. Климент Охридски“ (ФХФ-СУ) за нуждите на Катедра „Фармацевтична и приложна органична химия“. Като единствен кандидат участва гл. ас. д-р Мариана Стефанова Герова от същата катедра.

Със заповед № РД-38-262 от 09.05.2017 г. на Ректора на СУ съм определен за член на научното жури на конкурс за заемане на академичната длъжност доцент в ФХФ-СУ по направление 7.3. Фармация (Фармацевтична химия), обявен за нуждите на Катедра „Фармацевтична и приложна органична химия“ на ФХФ-СУ. Представеният комплект материали на електронен носител е в съответствие с Правилника за условията и реда за придобиване на научните степени и академични длъжности в СУ и включва всички необходими за процедурата документи от административен и научен характер.

### • **Обща характеристика на професионалната дейност на кандидата**

Кандидатът гл. ас. д-р Мариана Герова е представил общо 21 научни труда (освен изискуемия хабилитационен труд), 15 от които са в списания със сумарен импакт-фактор 20.366. Останалите 5 труда са публикувани в международни издания без импакт фактор, а 1 труд е публикуван на български език в национално издание без импакт фактор. Три от публикациите са използвани за придобиване на образователната и научна степен "доктор" (през 2012 г.), а с останалите 18 публикации кандидатът участва в настоящия конкурс за доцент. Към момента на подаване на документите са забелязани общо 121 цитата (104 по Scopus) с h-индекс 5. Част от получените резултати са включени в 10 дипломни работи и са представени на 17 международни и национални конференции. Кандидатът е ръководител на 3 научни проекта (един от тях финансиран от ФНИ) и участник в още 6 други проекти. Ръководител е на 3 и консултант на още 7 успешно защитили дипломанти.

Гл. ас. д-р Мариана Герова е била на 2 краткосрочни специализации в Германия и Франция, както и на едногодишна специализация в Université Toulouse III "Paul Sabatier", Laboratoire des Interactions Moléculaires et Réactivité Chimique et Photochimique (Тулуза, Франция) по програма Marie Curie Fellowships for Early Stage Research Training.

Кандидатът има зад гърба си значителна преподавателска дейност в рамките на СУ за периода 2012-2017 г. – над 450 часа годишно. Провела е 3 лекционни курса - два за студенти по магистърски програми „Медицинска химия“ и „Биология и химия“ и един избираем курс за студенти от различни специалности в бакалавърска степен на обучение на ФХФ. Ръководител е на упражнения по различни дисциплини за бакалаври и магистри: Фармацевтична химия, Приложна органична химия, Химични технологии, Химия на лекарствените препарати, Органична химия. Разработила е семинарни задачи към курса по Фармацевтична химия I и II за специалност "Фармация".

## • Научни приноси

Научноизследователската дейност на кандидата съответства на направлението на обявения конкурс. Основните научни интереси и приноси на д-р Мариана Герова са в областта на медицинската химия, обединяваща различни изследователски направления като синтетична органична химия, фармацевтична химия и фармакология. Научните приноси на кандидата могат да се групират тематично в две основни направления:

- I. Синтез, структурно охарактеризиране и биологична активност на стилбени и халкони (11 публикации).
- II. Синтез, структурно охарактеризиране и биологична активност на бензозолови и други хетероциклени производни (10 публикации).

В рамките на първото направление може да се изброят следните по-важни приноси:

- ✓ по модифициран метод на реакцията на Витиг са синтезирани нов клас хетероциклени *E*- и *Z*-стилбени (близки структурни аналози на природния цис-стилбен комбретастатин А-4) с потенциално приложение като противоракови средства. Съединенията съдържат 3,4,5-триметокси-, 3,4-диметокси-, 3,5-диметокси- или 4-метоксистирилов фрагмент; стойностите на  $IC_{50}$  са в ниски микромолярни (и дори наномоларни) концентрации; установени са и ензимите, върху които въздействат някои от новополучените вещества (2 публикации);
- ✓ предложен е нов вариант за синтез на комбретастатин А-4, базиран на реакцията на Витиг. В сравнение с класическата процедура, изискваща работа със силни бази в инертна атмосфера и сухи разтворители, използването на калиев карбонат като база в условията на междуфазов катализ дава възможност за получаването на природния цис-стилбен и неговия транс-изомер (както и техни нитро-производни) в по-меки реакционни условия; Структурите на *E*- и *Z*-нитро комбретастатините са доказани чрез рентгеноструктурен анализ. Изследвана е и тяхната цитотоксичност върху две клетъчни линии (2 публикации);
- ✓ разработен е оригинален метод за синтез на комбретастатин А-4 от бензофеноновия аналог фенстатин чрез прегрупировка на Колвин до диарилалкин (1 публикация);
- ✓ синтезирани са нови хетероциклени халкони чрез базично катализирана кондензация на Клайзен-Шмид между 6-ацетил-2(3*H*)-бензокса(тия)золони и ароматни алдехиди или между заместени ацетофенони и 3-метил-2(3*H*)-бензокса(тия)золон-6-карбалдехиди. Някои от новополучените съединения показват изразен цитотоксичен ефект в микромолярни концентрации спрямо клетъчна линия SKW-3. Наличието на фенолна хидроксилна група в бензозол-съдържащите халкони води до съединения с антиоксидантни свойства (4 публикации);
- ✓ разработен е ефективен метод за синтез на халкони чрез киселинно-катализирана алдолна кондензация в присъствието на  $SOCl_2/EtOH$ . Под действие на *in situ* генерирания хлороводород, взаимодействията между ацетофенони и ароматни алдехиди протичат с високи добиви. Методът е приложим за получаването на различно заместени халкони, включително и такива, съдържащи хидроксилна група (3 публикации);

В рамките на второто направление може да се изброят следните по-важни приноси:

- ✓ като аналози на противогъбичния препарат *bifonazole* са получени серия бензозолови производни, съдържащи имидазолов или триазолов фрагмент. Проведеното микробиологично изследване показва, че синтезираните съединения са неактивни срещу *Candida albicans*, *Candida parapsilosis* и *Candida krusli* (2 публикации);
- ✓ разработен е метод за синтез на серия метокси- и хидроксизаместени 5-бензоил-2(3*H*)-бензотиазолони чрез ацилиране на съответните метоксибензени с 3-нитро-4-хлоробензоилхлорид, последващо изграждане на тиазолоновия пръстен и деметилиране на метоксигрупите в последния етап. Установено е, че някои от съединенията могат да бъдат използвани като средства за цитопротекция поради високия им антиоксидантен потенциал и ниска цитотоксичност. Предложен е и метод

за получаването на 4-ацетил-2(3*H*)-бензотиазолон като серен биоизостер на бензоксазолоновите алелохимикали. Съединението е синтезирано в 12 етапа от евтиния и достъпен *o*-толуидин с 23% тотален добив, а структурата му е еднозначно доказана чрез рентгеноструктурен анализ (2 публикации);

- ✓ подобрена е процедура за получаване на 3-(2-оксопропил)-2(3*H*)-бензоксазолони, използвани като ключови реагенти при синтеза на нов клас хетероцикленни системи. Под действието на нуклеофили като първични амини, съединенията претърпяват пръстенна трансформация, водеща до съответните 1-(2-хидроксифенил)-4-метил-1,3-дихидро-2*H*-имидазол-2-они, от които в три стадия са получени трициклични имидазо[1,5-*d*][1,5]бензоксазепини (2 публикации);
- ✓ разработен е метод за синтез на противораковия агент scriptaid, принадлежащ към нов клас терапевтични съединения, наречени инхибитори на хистонови деацетилази. Препаратът е получен в два стадия от достъпни изходни реагенти с 56% тотален добив. Методът дава възможност за синтез на различно заместени хидроксамови киселини като потенциални инхибитори на хистонови деацетилази (1 публикация);
- ✓ получена е серия повърхностно активни вещества чрез реакция на *N*-ацилиране на пролин и други аминокиселини с палмитоилхлорид. Изследвани са физикохимичните характеристики на агрегатите, образувани от натриевите соли на съединения във воден разтвор. Не е наблюдавана значителна разлика в стойностите на критичната концентрация на агрегация на чистите енантиомери и рацемичните смеси (1 публикация);

#### • **Оценка на личния принос на кандидата и лични впечатления**

Личният принос на кандидата в разработваните теми и публикации е несъмнен и значителен. Представената справка за научните приноси правилно обобщава извършената дейност и отразява постигнатите научни резултати. Личните ми впечатления от гл. ас. д-р Мариана Герова датират предимно от началото на нейната научна кариера, когато тя бе за кратко време в Лаборатория „Органичен синтез и стереохимия“ към ИОХЦФ. Още тогава тя проявяваше необходимите делови и професионални качества, които очевидно са й помогнали и на по-късен етап, при реализацията на изследователската ѝ работа.

#### • **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Документите и материалите, представени от гл. ас. д-р Мариана Герова, отговарят на всички изисквания на Правилника за условията и реда за придобиване на научни степени и академични длъжности в СУ. Наличен е достатъчен брой научни трудове, публикувани след защита на докторската дисертация. В работите на кандидата има съществени научни приноси в областта на медицинската химия и органичния синтез, които са получили международно признание. Научната и преподавателската квалификация на д-р Мариана Герова е несъмнена и високо оценена. Постигнатите от него резултати в научноизследователската и преподавателска дейност отговарят на специфичните изисквания, приети в Препоръките за критериите при придобиване на научни степени и заемане на академични длъжности в СУ за професионално направление Химически науки. След запознаване с представените в конкурса материали и научни трудове, анализ на тяхната значимост и съдържащите се в тях научни приноси, намирам за основателно да дам своята положителна оценка и убедено да препоръчам на Научното жури да изготви доклад-предложение до Факултетния съвет на ФХФ-СУ за избор на **гл. ас. д-р Мариана Герова** на академичната длъжност **доцент** в Катедрата „Фармацевтична и приложна органична химия“ на ФХФ-СУ по професионално направление 7.3. Фармация (Фармацевтична химия).

24.07.2017 г.

Член на научното жури: .....

/доц. Георги Добриков/