

АВТОРСКА СПРАВКА ЗА ПРИНОСНИЯ ХАРАКТЕР НА ТРУДОВЕТЕ

на гл. ас. д-р Йорданка Борисова Иванова

Катедра Патология на растенията и химия

Факултет по Екология и ландшафтна архитектура, Лесотехнически университет

за участие в конкурс за "Доцент" по професионално направление 4.2 „Химически науки“, научна специалност „Органична химия“ по дисциплината “Медицинска химия”, обявен в ДВ, бр. 101 от 19.12.2017 г.

Авторската справка е направена върху 25 научни публикации на кандидата, от които 5 са в реферирани с импакт фактор, 18 са в реферирани списания без импакт фактор, и 2 – в нереперирани списания. Към момента на подаване на документите са забелязани общо 145 цитата с h-индекс 5. Резултатите са представени на 20 международни и национални конференции.

Научните и научно-приложните приноси на кандидата могат да се групират тематично в две основни направления:

1. Синтез, структурно охарактеризиране и биологична активност на халкони, стилбени и бензозолови производни [1,2,3,4,5,6,7,8,9,12,13, 20,21,24,25]
2. Изследване на свойствата на полимерни материали [10,11,14,15,16,17,18,19,22,23]

I. Синтез, структурно охарактеризиране и биологична активност на халкони, стилбени и бензозолови производни [1,2,3,4,5,6,7,8,9,12,13, 20,21,24,25]

Представените трудове са в областта на медицинската химия, обединяваща различни изследователски направления като синтетична органична химия, фармацевтична химия и фармакология. Изследванията са част от работата по два научни проекти [IV.1, VI.2 приложение 8]. Основната част от изследванията са ориентирани към насочен синтез на хетероциклени съединения от групата на азолите с потенциална биологична активност. В хода на изследванията са получени нови хетероциклени съединения от различни класове. Чрез съчетаване на два и повече фармакофорни фрагмента в една молекула са

получени серии бензозол-съдържащи халкони и стилбени като потенциални противоракови агенти, както и съединения с противогъбични и антиоксидантни свойства.

1. Синтезирани са за първи път серия 6-(3-фенил-2-пропеноил)-2(3*H*)-бензокса(тия)золони [3,7,13] чрез ацилиране на 2(3*H*)-бензоксазолон и последваща кондензация на Клайзен-Шмид с ароматни алдехиди. Получените нови съединения са изследвани за цитотоксична активност спрямо три туморни клетъчни линии - BV-173, MCF-7 и MDA-MB-231. Установено е, че повечето от тях притежават изразен цитотоксичен ефект при сравнително ниски концентрации. От тестваната серия съединения, най-активен спрямо трите туморни клетъчни линии, е халконът, включващ в молекулата си три метоксигрупи в пръстен А. При изследване механизма на неговото действие чрез “cell death ELISA” тест е установено, че нивото на ДНК-фрагментите е повишено с 210 % в сравнение с нетретираните клетки. Тези данни показват, че този халкон индуцира апоптоза и се доближава по активност до цитостатика cisplatin, използван като положителна контрола. Забелязани са 8 цитата [124-131].
2. Получени са серия нови 3-алкил-6-(3-фенил-2-пропеноил)-2(3*H*)-бензоксазолони [2]. Установено е, че алкилов заместител при азотния атом от азовия цикъл води до запазване или понижаване на цитотоксичната активност.
3. Синтезирани са за първи път 5-(3-фенил-2-пропеноил)-2(3*H*)-бензоксазолони [3] и са изследвани за цитотоксична активност спрямо клетъчна линия BV 173, MCF-7 и MDA-MB-231. Аналогично на 6-[3-(3,4,5-триметоксифенил)-2-пропеноил]-2(3*H*)-бензоксазолон, неговият позиционен изомер 5-[3-(3,4,5-триметоксифенил)-2-пропеноил]-2(3*H*)-бензоксазолон, показва най-изразена активност със стойности за IC₅₀- 4.9 µM и е двукратно по-активен. Разработен е алтернативен метод за получаването на 5-ацетил-2(3*H*)-бензоксазолон в два стадия чрез ацилиране на салициламид и Хофмановата прегрупировка на полученият 5-ацетилсалициламид с йодобензен диацетат. 5-Ацетил-2(3*H*)-бензоксазолонът се получава с висока чистота и добив. Основните предимства на този метод са високия тотален добив, по-кратък синтетичен път, и

използването на по-малък излишък AlCl_3 в сравнение с метода описан в литературата.

4. Разработен е ефективен метод за синтез на халкони чрез киселинно-катализирана алдолна кондензация в присъствието на $\text{SOCl}_2/\text{EtOH}$ [4,9]. 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. За първи път са получени хетероциклени халкони при взаимодействие на 6-ацетил-2(3*H*)-бензокса(тия)золони и хидрокси ароматни алдехиди или 2(3*H*)-бензокса(тия)зolon-6-карбалдехиди и хидрокси ацетофенони. Наличието на фенолна хидроксилна група в бензозол-съдържащите халкони води до съединения с антиоксидантни свойства. Влиянието на изомерията върху биологичната активност е демонстрирана при 3-метил-6-[3-оксо-3-(3,4,5-триметоксифенил)-1-пропеноил]-2(3*H*)-бензоксазolon [2] синтезиран в условията на разработения от нас нов вариант на киселинно катализирана алдолна кондензация. Данните от скрининга, показват че халконът притежава около 20 пъти по-висока активност в сравнение с неговия изомер 6-[3-(3,4,5-триметоксифенил)-2-пропеноил]-2(3*H*)-бензоксазolon.
5. Като аналози на противогъбичния препарат bifonazole са получени серия бензозолови производни, съдържащи имидазолов [1] или триазолов фрагмент [8]. Проведеното микробиологично изследване показва, че синтезираните съединения са неактивни срещу *Candida albicans*, *Candida parapsilosis* и *Candida krusei*. Слаба антимикробна активност срещу патогенни гъбички и бактерии е наблюдавана и при някои карбамоилни производни, съдържащи бензокса(тия)золонов пръстен [12]. Забелязани са 10 цитата [114-123].
6. По модифициран метод на реакцията на Витиг са синтезирани нов клас хетероциклени *E*- и *Z*-стилбени като потенциални противоракови средства [5]. Посредством реакция на деметилиране, проведена с част от метоксизаместените производни, са получени съответните хидроксистирил-2(3*H*)-бензоксазолони като аналози на транс-стилбена ресвератрол, открит в повече от 70 растителни

вида. Съединенията са тествани върху три клетъчни линии (HL-60, MGF-7 и MDA-MB-321) и някои от тях проявяват добър цитотоксичен потенциал.

7. Подобрена е процедура за получаване на 3-(2-оксопропил)-2(3H)-бензоксазолони [6], използвани като ключови реагенти при синтеза на нов клас хетероциклени системи.
8. Структурата, биологично действие и приложение на природни вещества са обобщени в обзорни статии [20,21,24,25].

II. Изследване на свойствата на полимерни материали ^[10,11,14,15,16,17,18,19,22,23]

Представените трудове са в областта на полимерните материали. Основната част от тях са ориентирани към модифициране на състава и изследване свойствата на дървесни композити. Изследванията са част от работата по два научни проекти [IV.1, VI.2 приложение 8].

9. Установени са оптимални стойности на основните технологични фактори на режима на слепване при оптимален разход на лепило, което повишава якостта на слепване [18, 19]. Изследвано е влиянието на някои технологични фактори (температура, налягане, продължителност на слепване) върху физико-механичните свойства на шперплат от иглолистен фурнир с фенолформалдехидни лепила. Експериментално произведеният шперплат се характеризира с добри якостни показатели, висока водоустойчивост и ниска плътност.
10. Подобрени са физико-механичните свойства и е намалена горимостта на дървесните композити чрез нови състави за модифициране на карбамидформалдехидни [17,23] и фенолформалдехидни [10] лепила.
11. Установено е взаимодействието на основните компоненти на дървесината с карбамидформалдехидни [15] и фенолформалдехидни [11] лепила на базата на ИЧ спектроскопия.

- 12.** Изследвани са екстрактните вещества от борови шишарки от четири вида бор (Морски бор, Бял и Черен бор, Веймутов бор). Чрез ИЧ спектроскопия е установено, че количествата и характеристиките на екстрактните вещества зависи от вида на разтворителя и от дървесния вид.[14]
- 13.** В две обзорни публикации [16, 22] е установено значението на основните компоненти на дървесината и приложението на процеса пиролиза за получаване на различни химични вещества с промишлено значение.