

РЕЦЕНЗИЯ

на дисертационен труд за присъждане на образователната и научната степен „Доктор“ в професионално направление 4.2. Химически науки

Докторант: Мария Христова Вакарелска-Поповска, редовна форма на обучение, катедра „Химия“, Природо-математически факултет, ЮЗУ „Неофит Рилски“, Благоевград

Научен ръководител: доц. д-р Живко Велков

Рецензент: доц. д-р Силвия Емилова Ангелова, Институт по оптически материали и технологии “Акад. Й. Малиновски“, Българска академия на науките (ИОМТ-БАН)

I. Кратки биографични данни за докторанта

Мария Христова Вакарелска-Поповска е завършила средно образование в 31 СУЧЕМ „Иван Вазов“ в гр. София през 2003 г. В периода 2006-2011 г. е студент в ЮЗУ „Неофит Рилски“, Благоевград и придобива ОКС „Бакалавър“ (специалност „Химия“) през 2009 г. и ОКС „Магистър“ („Биологично-активни вещества и лекарствени средства“) през 2011 г. В периода 2011-2013 г. придобива ОКС „Магистър“ по специалност „Биотехнологии“ в ХТМУ. Зачислена е като редовен докторант в катедра „Химия“, Природо-математически факултет, ЮЗУ „Неофит Рилски“, Благоевград, през 2013 г. От 2014 г. работи като експерт в Главна дирекция „Жандармерия, специални операции и борба с тероризма“ при Министерство на вътрешните работи, сектор „Специална физикохимия“, отдел „Противодействие на бомбен тероризъм и специална физикохимия“ в Дирекция „Специални операции и борба с тероризма“.

II. **Общо описание на дисертационния труд**

Представеният за рецензиране дисертационен труд на тема „**Квантово-химични изследвания на монохидроксифлавонови комплекси**“ е с общ обем от 143 страници и е структуриран традиционно - състои се от увод, литературен обзор, цели и задачи на дисертационния труд, начин на работа, резултати и обсъждане, по-важни резултати и изводи, приноси, списък на съкращенията, библиография (използвана литература) и приложение. Библиографията включва 222 литературни източника. Използваната литература е достатъчно разнообразна и фокусирана към изследвания научен проблем. Приложенията имат пряко отношение към материала в дисертацията и следва да се разглеждат като част от дисертационния труд. Изложението в дисертационния труд е кратко и ясно, подкрепено от илюстративен материал и таблици с резултати. Дисертацията е придружена от автореферат с обем от 60 страници, който стриктно следва нейната структура и напълно възпроизвежда съдържанието ѝ с изключение на литературния обзор. Темата на дисертацията е изключително популярна и много изследвана, както с експериментални, така и с теоретични методи - антирадикалова активност на една от най-разпространените групи антиоксиданти – флавоноидите.

Литературният обзор запознава читателя със структурата и свойствата на флавоноидите – растителни вторични метаболити, класифицирани като растителни пигменти (съдържат се в почти всички растения и са причина за тяхното оцветяване в жълто, оранжево и червено). В обзора на биохимичните и фармакологичните свойства на флавоноидите се акцентира на предполагаемото им антиоксидантно действие, и на база на структурата им – на тяхната способност да улавят свободни радикали (т.е. да проявяват антирадикалова активност). Описани са начините, по които се генерират свободни радикали в организма и вредите, причинени от

дисбаланса между свободните радикали и антиоксидантите в тялото, т. нар. „оксидативен стрес“.

Целта на дисертационния труд е изучаване на структурните характеристики, които определят антирадикаловата активност на флавоните. За постигане на целта докторантката формулира следните изследователски задачи: пресмятане на различни квантово-химични дескриптори на реакцията на улавяне на радикали; изясняване на ролята на позицията на хидроксилните групи върху реакцията на улавяне на радикали; изследване на сродни на флавоните съединения – 3-фенилкумарини; изследване на комплексообразуваща способност и активност спрямо DPPH• на монохидроксифлавонови; изясняване на предпочетените механизми на радикалоулавяща активност при тези съединения.

Използваните квантово-химични и експериментални методи за изучаване на проблема са подходящи за конкретното изследване – те са широко използвани за подобни изследвания; доказано е, че дават адекватна оценка на антирадикаловата активност *in vitro*. Изследването е методически издържано.

III. Основни научни и научно-приложни приноси

В дисертацията са включени изследвания на 3 групи съединения:

- монохидроксифлавонови;
- 3-фенилкумарини;
- Cu(II) комплекси на 3-хидроксифлавонови.

За монохидроксифлавоните е проведено систематично изследване на връзката структура/активност. Моделирани са всички възможни монохидроксилни производни на флавоните и съответните заредени и незаредени радикали, които се получават при различните механизми на дисоциация на O-H връзката. В газова фаза е определена енталпията на

хомолитична дисоциация на O-H връзка (BDE) (HAT механизъм) за флаволи с различно позиционирана хидроксилна група. Отчетена е възможността за образуване на вътрешно-молекулни водородни връзки с карбонилната група в позиция 4 и е дискутирано тяхното влияние върху BDE. Според получените резултати с най-ниска BDE е хидроксилната група, разположена на позиция 2' в пръстен В. По литературни данни 3' и 4' ОН групите от пръстен В най-реактивоспособните (при наличие на катехолова структура). Освен BDE докторантката използва и други дескриптори - енергията на най-високата заета молекулна орбитала (E^{HOMO}) и максимална спинова плътност (MSD).

За да се проведе изследването в условия, които са по-близки до тези в живите организми, е приложен имплицитен метод за отчитане на влиянието на средата (вода, диелектрична константа $\epsilon=78$). Във водна среда хомолитичното разкъсване на O-H връзка не е предпочетен механизъм, значително по-изгодни са двуетапните процеси на взаимодействие между активния радикал и радикал-уловителя (SET-PT и SPLET механизми). Способността на монохидроксифлаволи да обезвреждат свободни радикали по HAT, SET-PT и SPLET механизми във вода е оценена чрез изчисленията на ниво DFT/B3LYP/6-311++G** стойности на енталпия на дисоциация, йонизационен потенциал, протонен афинитет и енталпия на пренос на електрон. Наблюдаваните тенденции са дискутирани компетентно. Доказателство за надеждността на получените резултати, както и за правилния избор на теоретичните методи и модели е фактът, че теоретично предсказаната относителна активност на монохидроксифлаволи е в съгласие с експериментални и/или теоретични данни, получени от други автори при независими изследвания на биологично активни флавоноиди.

Като дескриптори са тествани и зарядите на Мъликен за десетте изомера на монохидроксифлаволи. Установено е кои атоми от скелета са

чувствителни към положението на хидроксилните групи – изненадващ резултат е, че зарядът на карбонилния кислороден атом не се влияе силно от позицията на ОН групата в монохидроксифлавоните.

Втората група изследвани съединения – **3-фенилкумарините**, са структурни изомери на флавоните. Моделирана е серия от моно-, ди-, три- и тетраhydroксилни производни на 3-(6'-карбоксифенил)-кумарин. Като най-стабилна е намерена структурата с вътрешномолекулна водородна връзка между карбоксилния водороден атом и кумариновия карбонилен кислороден атом. Разгледани са и различни възможни конформери. От оптимизираните структури на неутралните молекули са получени геометриите на съответните радикали. Детайлно е описана пространствената структура на изследваните серии съединения (моно-, ди-, три- и тетраhydroксилни производни на 3-(6'-карбоксифенил)-кумарин) и техните радикали. Проследена е реактивността в сериите, като са сравнени стойностите на енталпия на дисоциация, йонизационен потенциал, протонен афинитет и енталпия на пренос на електрон. Получените резултати за 3-фенилкумарините са сравнени с тези за известни антиоксиданти – тролокс (водоразтворим аналог на вит. Е), кафеена киселина, протокатехуева киселина (3,4-дихидроксибензоена киселина) и галова киселина. Не е пропуснато сравнението на моноhydroкси производните със структурните им аналози – моноhydroксикумарините и моноhydroксифлавоните, като крайният извод е, че моноhydroксилните 3-(1'-6'-карбоксифенил)-кумарини се очаква да проявяват по-ниска антирадикалова активност в сравнение с моноhydroксикумарините и моноhydroксифлавоните.

Изцяло теоретичното изследване на моноhydroксифлавоните е разширено с експериментални изследвания на структурата и антирадикаловата активност на един представител на моноhydroксифлавоните, **3-хидроксифлаво**н, и неговите комплекси с

Cu(II) йони с различна стехиометрия: 1:1, 2:1 и 3:1 (лиганд:метал). За комплексите са проведени и теоретични изследвания при всички възможни съотношения метал:лиганд и при различно рН; проследена е промяната в геометрията на лиганда/ите в комплексите. Антирадикаловата активност на комплексите е оценена спрямо DPPH•, като е установено, че в началото на реакцията те проявяват прооксидантна активност, а на по-късен етап – антиоксидантна активност. Установена е корелация структура-активност.

IV. Критични бележки и препоръки

В текста на дисертацията някои наименования на съединения и термини са дадени на английски. В някои случаи за едно и също съединение са използвани и наименования на английски, и на български (quercetin, epicatechin, rutin - стр.16; керцетин (кверцетин), рутин – стр. 21).

Полезно би било докторантката да продължи изследванията си върху флаволи, заместени с повече от една хидроксилни групи, особено такива, разположени в пръстен В, като използва същата методология. Също така би било интересно да се сравнят получените експериментални резултати за **Cu(II)** комплексите на 3-хидроксифлаволи с теоретични изчисления (ИЧ и УВ спектри, антирадикалова активност на лиганда и на комплексите).

Формулирани са приноси само за първата група изследвани съединения, липсват тези за 3-фенилкумарините и металните комплекси на 3-хидроксифлаволи.

Тези забележки и препоръки не намаляват стойността на дисертационния труд.

V. Заключение

Докторантката е успяла да реализира поставените цел и задачи. Постигнатите резултати са публикувани (5 публикувани + 1 приета статия), включително 2 публикации (2016 и 2021 г.) в специализирано списание в

областта - *Computational and Theoretical Chemistry* (ИФ=1.87, Q3). Резултатите са представени на множество научни форуми в страната и чужбина (Македония, Турция). Дисертационният труд напълно отговаря на изискванията за присъждане на образователната и научна степен “Доктор”. На базата на научните приноси и значимостта на дисертационния труд изразявам своето положително мнение и предлагам на членовете на почитаемото научно жури на Мария Христова Вакарелска-Поповска да бъде присъдена образователната и научна степен “Доктор” по научна специалност “4.2. Химически науки”.

София

08.01.2022 г.

/доц. д-р Силвия Ангелова/