

СТАНОВИЩЕ

от д-р Румяна Иванова Бакалска,

доцент в Пловдивски университет „Паисий Хилендарски“.

по: област на висше образование 4. Природни науки, математика и информатика

професионално направление 4.2. Химически науки

научна специалност Органична химия

на дисертационен труд за присъждане на образователната и научна степен „**доктор**“

по: област на висше образование 4. Природни науки, математика и информатика

професионално направление 4.2. Химически науки

докторска програма Органична химия

Автор: Йорданка Димитрова Сапунджиева

Тема: “Синтез на хинолинови производни с потенциално антибактериално действие“

Научен ръководител: доц. д-р Пламен Ангелов от ПУ „Паисий Хилендарски“

1. Общо описание на представените материали

Със заповед № РД-22-265 от 4.02.2025 г. на Ректора на Пловдивския университет „Паисий Хилендарски“ (ПУ) съм определена за член на научното жури за осигуряване на процедура за защита на дисертационен труд на тема “Синтез на хинолинови производни с потенциално антибактериално действие“ за придобиване на образователната и научна степен „доктор“ в област на висше образование - 4. Природни науки, математика и информатика; професионално направление – 4.2. Химически науки; докторска програма – Органична химия. Автор на дисертационния труд е Йорданка Димитрова Сапунджиева – докторантка в задочна форма на обучение към катедра Органична химия с научен ръководител доц. д-р Пламен Ангелов от ПУ „Паисий Хилендарски“.

Представеният от Йорданка Сапунджиева комплект материали на електронен носител е в съответствие с Чл.36 (1) от Правилника за развитие на академичния състав на ПУ. Докторантката е приложила 6 броя публикации, които са индексирани в базите данни *Scopus* и *Web of Science*.

2. Актуалност на тематиката

Представената ми за рецензия дисертация на тема “Синтез на хинолинови производни с потенциално антибактериално действие“ е в една много интересна и

бързоразвиваща се през последните години област на органичния синтез. Изборът на темата е основан на актуалния проблем със застрашителното нарастване на резистентостта към утвърдените в медицинската практика антибактериални средства. Според световната здравна организация (2014 год.), заплахата от настъпване на т.нар. „пост-антибиотична ера“, в която познатите до момента антимикуробни лекарства ще са загубили своята ефективност, е реална. Настоящият дисертационен труд е фокусиран основно върху разработването на нови методи за синтез на хинолинови производни, и по-конкретно на производни от 2- и 4-хинолонов тип с потенциално антибактериално действие, структурно близки до познати лекарствени вещества и бактериални метаболити. С приоритет като целеви молекули са 4-хинолоните, включващи познати метаболити на опортюнистичния патоген *Pseudomonas aeruginosa*, както и нови техни аналози с антибактериално действие. В по-малка степен е изследвано получаването на структури от 2-хинолонов тип и някои проблеми в реализацията на синтеза на Кнор при по-сложно функционализирани субстрати. Като основни изходни съединения и обща отправна позиция за двата типа целеви структури са използвани β -кетоамиди, достъпни чрез по-рано разработен в катедрата по Органична химия метод.

Основната част от изследванията по дисертацията е изработена под научното ръководство на доц. д-р Пламен Ангелов в катедрата по Органична химия на Пловдивския университет "Паисий Хилендарски", и само някои специфични измервания са извършени в други лаборатории, като например тези за антимикуробно действие - в Биологическия факултет на ПУ „Паисий Хилендарски“ и в Университета по хранителни технологии в Пловдив.

3. Познаване на проблема

Литературният обзор по темата е отлично написан и структуриран и обхваща 137 литературни източника. Стегнатото и логично изложение на методите за синтез на 2- и 4-хинолоните и тяхната биологична активност демонстрира задълбочено познаване на предходните изследвания по темата. Много приятно впечатление прави познаването от докторантката на огромен брой именни органични реакции, включително с механизма на протичането им, както и безупречното боравене със специфичната терминология на органичния синтез. Това впечатление се допълва и от блестящо изпълнения графичен материал, който изключително улеснява читателя във възприемането на информацията. Цитирането на най-новите публикации в изследваната научна област (92% от цитираните литературни източници са след 2000 год.) затвърждава мнението ми, че докторантката

познава много добре конкретната научна проблематика и бораи свободно с литературата по темата.

4. Методика на изследването

В дисертационния труд са използвани модерни и адекватни методи за изследване и доказване на свойствата на получените органични съединения. Химичната структура и чистотата на съединенията е доказана с протонен и ^{13}C ЯМР, включително и двумерни техники (HSQC, HMBC, NOE корелации); HRMS- и UPLC-MS анализи; ИЧ-спектроскопия. Избраната методика на изследване позволява постигане на поставената цел и получаване на адекватен отговор на задачите, решавани в дисертационния труд.

5. Характеристика и оценка на дисертационния труд

Работата с обем от 144 печатни страници е добре структурирана и включва въведение (2 стр.), литературен обзор (50 стр.), резултати и обсъждане (39 стр.), експериментална част (48 стр.), обобщени резултати и изводи (1 стр.). Дисертационният труд е онагледен със 100 схеми, 12 таблици и 45 фигури. Библиографията обхваща 155 цитирани литературни източника, като около 62% от тях са от последните десет години.

Въведението на дисертационния труд много умело насочва читателя към предмета на изследванията и мотивира целта на научното дирене. Литературният обзор започва с общ преглед на методите за конструиране на хинолинов пръстен, а след това условно включва две части: в първата се представят 4-хинолоните с биологично активните им представители и методи за синтез (класически и съвременни); а във втората част се разглеждат методите за синтез и биологична активност на 2-хинолоните. Допадна ми аналитичното проследяване и дълбочината на сравнителното разглеждане на различните синтетични подходи. Тази логика в структурната организация се следва и в раздела Резултати и обсъждане. За постигане на поставената в уводната част цел, а именно синтез на хинолинови производни с потенциално антибактериално действие, са изследвани два различни подхода, от които авторите очакват да доведат до получаване на хинолинови производни от 4-хинолонов и 2-хинолонов тип, съответно. Общото между тези два подхода, е използването на β -кетоамиди като прекурсори. За разлика от комплексния подход **A**, който се опира на замислена от екипа многоетапна методика и включва няколко възможни реализации, подход **B** е по същество реализация на едноетапна циклизация по Кнор, която привлича интереса с възможни последващи етапи и конкурентни процеси при някои изходни β -кетоамиди с по-сложно функционализирани

остатъци. Чудесно впечатление ми направи задълбоченият поглед при решаването на проблеми на динамичната и статична стереохимия, възникнали в хода на изследванията.

Приносите на дисертационния труд на Йорданка Сапунджиева са безспорни, като най-съществените могат да се обобщят както следва: 1) изследвани са три различни подхода за получаване на хинолинови производни, всеки от които изхожда от β -кетоамиди като изходни съединения; 2) разработен е нов метод за получаване на 2-алкил-4-хинолони, 2-алкил-4-хинолон-3-карбоксамиди и техни *N*-хидрокси производни чрез редуктивни циклокондензации на *орто*-нитробензоилирани енаминни интермедиати, като този синтетичен метод позволява за пръв път да бъдат изолирани и охарактеризирани като индивидуални съединения двете тавтомерни форми на бактериалния токсин 2-нонил-4-хинолон-*N*-оксид (NQNO); 3) разработен е метод за получаване на 1,2-диалкил-4-хинолон-3-карбоксамиди чрез вътрешномолекулно ароматно нуклеофилно заместване в *орто*-флуоробензоилирани енаминни интермедиати; 4) с помощта на новоразработените методи са синтезирани шест природни съединения от групата на 4-хинолоните, които са известни метаболити на *P. aeruginosa* или растителни алкалоиди, като наред с това са синтезирани тридесет и седем нови и неизучени техни структурни аналози, с вариране на заместители в позиции 1, 2 и 3 в 4-хинолоновата пръстенна система; 5) изследвано е поведението на γ -аминофенил-функционализирани β -кетоамиди при условия на Кнор-циклизация в полифосфорна киселина, при което наред с очакваните 2-хинолони са изолирани още два типа продукти на конкурентни циклизационни процеси, като е доказано, че конкурентният продукт от индолов тип търпи допълнителна деаромативна спироциклизация; 6) получените нови 4-хинолонови производни са тествани за антибактериално действие, при което са открити няколко вещества със силно действие срещу *S. aureus* и едно вещество с широкоспектърно действие срещу грам-положителни и грам-отрицателни бактерии.

6. Преценка на публикациите и личния принос на докторанта

Резултатите, включени в дисертацията, са публикувани в 6 научни статии в специализирани списания - *Molecules* (Q1), *Beilstein journal of organic chemistry* (Q2) и три в *Molbank* (Q4), като шестата статия е на етап предпечатна подготовка, но си има DOI в *ChemRxiv* (няма импакт фактор). Всички статии са на английски език, като в статиите по-горе, докторантката е първи, съответно втори автор.

Нямам съществени забележки към дисертационния труд, автореферата и другите материали, представени от Йорданка Сапунджиева. Напротив, бих искал да изкажа

своята удовлетвореност от пълнотата, подредеността и прецизността на представените ми за рецензиране материали, които не само напълно удовлетворяват изискванията на нормативните документи, но и облекчават работата на членовете на научното жури. Единствено бих искала да спомена техническата неточност на стр. 23 (коментарът касае схема 16, а не схема 14) и някои правописни грешки, но техният брой е незначителен. Забелязаните неизбежни неточности не променят цялостното отлично впечатление от проведените изследвания и тяхното представяне в дисертационния труд.

Според тези данни, напълно са покрити и значително надвишени наукометричните изисквания за придобиване на образователната и научна степен „Доктор“.

7. Автореферат

Афторефератът в обем от 32 стр. е направен съгласно изискванията и представя в кратък и информативен вид съдържанието на дисертацията. Отразени са целите и задачите, основните резултати и обсъждането им, изводите на постиженията, както и списъка с публикации. Добро впечатление правят изказаните благодарности към фондове, без чието финансиране настоящият труд би бил невъзможен.

8. Препоръки за бъдещо използване на дисертационните приноси и резултати

От гледна точка на това, че докторантката Йорданка Сапунджиева очевидно е усвоила и успешно прилага в работата си най-съвременни методи за синтез и изследване на хетероциклени органични съединения, а също и поради големия потенциал на тези съединения, бих препоръчала да продължат изследванията в тази област с разширен състав на научната група.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Дисертацията на Йорданка Сапунджиева представлява задълбочено и системно изследване в актуална област на органичния синтез и **съдържа оригинални научни проучвания** за синтеза на 2- и 4-хинолоните от β -кетоамиди като изходни съединения. **Научно-приложните резултати** в дисертационния труд са свързани с проведените изследвания върху антибактериалната активност на получените съединения. Извършената работа е значителна по обем и разнообразна по характер, което дава основание да се предположи, че докторантката Йорданка Димитрова Сапунджиева **притежава** задълбочени теоретични знания и професионални умения по научна

специалност Органична химия като **демонстрира** качества и умения за самостоятелно провеждане на научно изследване.

В заключение, дисертационният труд **отговаря на всички** изисквания на Закона за развитие на академичния състав в Република България (ЗРАСРБ), Правилника за прилагане на ЗРАСРБ и съответния Правилник на ПУ „Паисий Хилендарски“.

Поради гореизложеното, убедено давам своята **положителна оценка** за проведеното изследване, представено от рецензираните по-горе дисертационен труд, автореферат, постигнати резултати и приноси, и **предлагам на почитаемото научно жури да присъди образователната и научна степен „доктор“** на **Йорданка Димитрова Сапунджиева** в област на висше образование: 4. Природни науки, математика и информатика; професионално направление 4.2. Химически науки; докторска програма Органична химия.

25.02.2025 г.

Рецензент:

(доц. д-р Румяна Бакалска)