

СТАНОВИЩЕ

от д-х Милена Танкова Цанова-Стоева,

доцент по Биохимия в Аграрен факултет към Тракийски университет, гр. Стара Загора

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 Ангелов, ПУ „П. Хилендарски“, гр. Пловдив

1. Общо представяне на процедурата и докторанта

Със заповед № РД-22-265 от 04.02.2025г. 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 редовна форма на обучение към катедра „Органична химия“, Химически факултет към ПУ с научен ръководител доц. д-р Пламен Ангелов от ПУ „П. Хилендарски“.

Представеният от докторант Йорданка Сапунджиева комплект материали на хартиен носител е в съответствие с Чл.36 (1) от Правилника за развитие на академичния състав на ПУ, включва следните документи:

- молба до Ректора на ПУ за разкриване на процедурата за защита на дисертационен труд;
- автобиография в европейски формат;
- протокол от катедрения съвет, свързан с докладване на готовността за откриване на процедурата и с предварително обсъждане на дисертационния труд;
- дисертационен труд;
- автореферат;
- списък на научните публикации по темата на дисертацията;
- копия на научните публикации;
- декларация за оригиналност и достоверност на приложените документи;

Докторантът е приложил **6 публикации**, и доказателства за участие в **3 научни конференции**, една от които с международно участие.

2. Актуалност на тематиката

В „пост-антибиотичната ера“ търсенето на нови биологично-активни вещества с анти-микробен потенциал е повече от актуално. То е предизвикателство, свързано със спасяване

на човешки животи. Хинолиновите деривати имат доказана антимикробна активност, но далеч не е изчерпан техният потенциал. Темата, поставена в настоящата Дисертация е фокусирана, не само върху търсенето на такива нови структури, но и върху разработване на нов подход за техния синтез. Значенето за науката е безспорно: нов метод за синтез и възможност да се изяснят реакционните механизми. Освен това, постигнатите резултати имат практическа приложимост във фармацията.

3. Познаване на проблема

В Дисертацията има обособена част „Литературен обзор“, който включва 40 страници детайлно запознаване на проблема. Прегледани са 155 източника. Информацията е подредена в няколко подточки като от общото се преминава към избора от Докторантката обект на изследването, 4-хинолони. Съпоставени и обобщени са познатите до сега методи за техния синтез. Също така в детайли са представени съвременните познания за биологичната активност на тази група органични съединения и тяхната приложност.

4. Методика на изследването

За постигане на поставената в Дисертацията цел са изследвани три различни подхода за синтез на хинолинови деривати с потенциално антибактериално действие от β -кетоамиди като изходни съединения. Изпълнени са няколко ясно дефинирани задачи, включително и синтез на изходните β -кетоамиди. Всяка структура (изходно, междинно вещество и краен продукт) е доказана и охарактеризирана чрез няколко аналитични метода (Тънкослойна хроматография, ЯМР-, Мас-, ИЧ- спектроскопия), както и чрез тяхната Тг. Нещо повече, за изясняване на механизма на циклизация (последния етап от синтеза) са използвани данни от UPLC-MS анализ. Докторантката Йорданка Сапунджиева е усвоила отлично използваните методи и лабораторни похвати, не само в областта на Органичния синтез, но и в областта на Аналитичната химия.

5. Характеристика и оценка на дисертационния труд и приносите

Дисертацията е написана на 144 печатни страници и съдържа 100 схеми, 12 таблици и 45 фигури. Библиографската справка обхваща 155 литературни източника. Дисертационният труд е разделен на пет основни раздела: Въведение, Литературен обзор, Резултати и обсъждане, Експериментална част и Обобщение. Всяка глава е представена изчерпателно, като превес имат частите, посветени на собствените изследвания: 78 страници от общо 131 страници основен ръкопис. Изводите и приносите са обобщени както следва:

Изследвани са три различни подхода за получаване на хинолинови производни от β -кетоамиди, които са получени по оригинален метод, разработен по-рано от изследователския колектив.

Разработен е нов метод за получаване на 2-алкил-4-хинолони, 2-алкил-4-хинолон-3-карбоксамиди и техни N-хидрокси производни, по който за пръв път са изолирани и охарактеризирани като индивидуални съединения двете тавтомерни форми на бактериалния токсин 2-нонил-4-хинолон-N-оксид (NQNO).

Разработен е метод за получаване на 1,2-диалкил-4-хинолон-3-карбоксамиди чрез вътрешномолекулно ароматно нуклеофилно заместване в орто-флуоробензоилирани енаминни интермедиати.

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, както и 37 нови и неизучени техни структурни аналози.

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 конкуренти циклизационни процеси.

Получените в резултат на изследванията 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

Експерименталните данни в тази Дисертация са публикувани в 5 рецензирани и индексирани списания с висок рейтинг, от които една в списание с Q1, една в списание с Q2 и три в списание с Q4. Шеста статия е в процес на рецензиране и към момента е достъпна в препринт вариант. Въпреки скорошните години на публикуване (2023 и 2024) се забелязват и цитирания: По данни на Scopus се забелязват 1, а по данни на Google-Scholar – три статии с различен брой цитирания (от 1 до 4). Освен това, резултатите са популяризирани и на форуми с два доклада и два постера.

7. Автореферат

Авторефератът съдържа 32 страници и е съставен според изискванията на съответните правилници, като във фокус попадат основните резултати и научни постижения на Дисертационния труд. Представен е според изискванията - на основния език на Дисертацията и на английски.

8. Препоръки за бъдещо използване на дисертационните приноси и резултати

Дисертационният труд е написан на висок академичен език, с много добър стил, стегната и подредена. Материалът се чете и възприема лесно. Докторантката Йорданка Сапунджиева, разработва този труд с подкрепата на два национални проекта и един международен. Работи съвместно с учени от университета на Аликанте, Испания, колеги от Биологическия факултет на ПУ „Паисий Хилендарски“, УХТ в Пловдив, както и от Института по органична химия с център по фитохимия към БАН, София. Работата спокойно може да бъде определена като интердисциплинарна, тъй като данните са получени не само чрез похвати и методи на органичния синтез, но и от областта на аналитичната химия и биологичните науки, чрез които е доказан големия им потенциал като биологично-активни вещества.

Критични бележки нямам. Бих препоръчала на Докторантката Йорданка Сапунджиева да продължава своето развитие в избраната от нея научна област и да ползва и надгражда своите компетентности и умения в мултидисциплинарната област на биологично-активните вещества в полза на човешкото здраве!

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Дисертационният труд съдържа научни, научно-приложни и приложни резултати, които представляват оригинален принос в науката и отговарят 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“.

Дисертационният труд показва, 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.

Поради гореизложеното, убедено давам своята положителна оценка за проведеното изследване, представено в изложения 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“.

14.03.2025 г.

Изготвил становището:

/доц. Милена Цанова, дхн /