

РЕЦЕНЗИЯ

от проф. Марияна Димитрова Аргирова, дхн

на дисертационен труд за присъждане на образователната и научна степен „доктор“ област на висше образование 4. Природни науки, математика и информатика, професионално направление 4.2. Химически науки, докторска програма „Органична химия“.

Автор: Мария Валентинова Бъчварова – редовен докторант към катедра „Органична химия“ на Химически факултет на ПУ „Паисий Хилендарски“

Тема: „Синтетични трансформации на 2-арил тиазолови и бензотиазолови съединения“

Научен ръководител: доц. д-р Стела Миронова Статкова-Абегхе

1. Общо описание на процедурата и представените материали

Със заповед № РД-22-1002 от 15.05.2026 г. на Ректора на Пловдивския университет „Паисий Хилендарски“ (ПУ) съм определена за член на научно жури по процедура за защита на дисертационен труд на тема „Синтетични трансформации на 2-арил тиазолови и бензотиазолови съединения“, представен от докторантката Мария Бъчварова за придобиване на образователната и научна степен „доктор“. На първото заседание на научното жури, проведено на 19.05.2026 г. ми бе възложено да изготвя рецензия върху дисертационния труд. Всички материали, необходими за изготвяне на настоящата рецензия, получих в електронен формат. Те са в съответствие с Чл.36 (1) от Правилника за развитие на академичния състав на ПУ. Докторантката е представила декларация за оригиналност и достоверност на приложените документи, както и декларация, че включените в дисертационния труд резултати са оригинални и не са заимствани от изследвания и публикации, в които тя няма участие.

2. Кратки биографични данни

Докторантката Мария Бъчварова е възпитаник на ПУ „Паисий Хилендарски“, където през 2019 г. се дипломира като бакалавър със специалност „Медицинска химия“, а през 2020 г. получава магистърска степен по същата специалност. Има и две следдипломни квалификации като учител по химия и специалист по хроматографски методи. Зачислена е като редовен докторант по докторска програма „Органична химия“ на 13.07.2022 г. и е отчислена на 15.07.2025 г. с право на защита. В момента е химик-изследовател в Университета по хранителни технологии – гр. Пловдив, Център за изследователски проекти и трансфер на технологии (ЦИПТТ), като участва и в работата по проекта „Персонализирана иновативна медицина“ (ПЕРИМЕД-2)

Като студент и докторант Мария Бъчварова участвала в редица теоретични и практически курсове и семинари. Съавтор е на 11 научни труда, публикувани в авторитетни международни списания. Член е на работните колективи на 5 национални проекта.

3. Цели и задачи на дисертационния труд и тяхната реализация

Дисертационният труд, представен от докторантката Мария Бъчварова, доразвива една традиционна тематика, разработвана в Катедрата по органична химия – създаване на нова въглерод-въглеродна връзка чрез реакции на амидоалкилиране. Този метод позволява чрез подбор на подходящи нуклеофили да бъдат получени както известни природни съединения, така и техни аналози с потенциална биологична активност. Предимствата на този метод са, че най-често той не налага изолиране на междинни съединения (т.н. one-pot метод) и при сравнително меки условия да бъдат получени продукти с висок добив.

Целта на дисертационния труд е разработване на ефективни синтетични подходи за трансформации на 2-арил/хетероарил тиазолови и бензотиазолови съединения с получаване на нови функционализирани аналози на природни и биологично активни съединения. Формулирани са и 5 конкретни задачи за постигането на тази цел. Резултатите от експерименталната работа на докторантката показват, че поставената цел е успешно постигната. Синтезирани са над 40 съединения, между които 3 нови фероцен-съдържащи хибридни молекули, 13 нови N-ацилирани прекурсори на природния фитоалексин камалексин, 2 нови имидазолинови производни, съдържащи фенолен фрагмент и 10 нови окси-камалексини. Структурите на всички получени продукти са охарактеризирани чрез техните протонни ^1H - и въглеродни $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -ЯМР спектри, прилагане на двумерни техники HSQC-ЯМР, инфрачервена спектроскопия с Фурие трансформация – (FTIR) и високоразрешителна маспектрометрия (HRMS).

4. Обща характеристика и оценка на дисертационния труд

Дисертационният труд обхваща 145 страници. Литературният обзор, написан на 45 страници, прави преглед на известните данни за биологична активност на 2-заместени тиазолови и бензотиазолови съединения, използваните методи за синтез на 2-арил/хетероарил тиазолови и бензотиазолови съединения, прилаганите окислителни трансформации на хетероциклени съединения и реакции на формилиране. Намирам литературния преглед за ненужно обширен (около 40% от основното съдържание на дисертацията), особено що се отнася до биологичните свойства на камалексина – неговите биотрансформации от патогенни, табличните данни за IC_{50} на камалексина и негови производни спрямо различни туморни клетъчни линии и др. Тази информация би била по-логична да бъде използвана при бъдещи биологични изпитвания на новите синтезирани съединения.

Съвсем уместно докторантката обединява резултатите и тяхното обсъждане в една глава, тъй като по този начин многообразието от методи и резултати логично се свързва с техния смисъл и значение. В експерименталната част са описани подробно синтетичните процедури, представени са и спектралните характеристики на получените продукти. В библиографията са включени 264 литературни източника.

Сред впечатляващите достойнства на рецензирания дисертационен труд бих отбелязала:

- Безупречното графично оформление, много информативните реакционни схеми;
- Докторантката не спестява неуспешните опити;

- Проверена е приложимостта на предложените синтетични подходи с голям брой субстрати;
- Много от използваните методи са рескалирани към по-големи количества изходни реактанти, което води до получаване на грамове количества от търсените продукти с добър добив и позволява провеждане на бъдещи проучвания за биологична активност на новополучените съединения.

Дисертационният труд е разработен в Катедрата по органична химия към Химическия факултет на ПУ – един утвърден научен център, в които работят доказани в своята област специалисти в областта на органичния синтез, което не поставя под съмнение достоверността на получените резултати и тяхното обсъждане.

Резултатите на докторантката са една добра основа, върху която да продължат по-нататъшни проучвания върху биологична и/или фармакологична активност на синтезираните съединения.

5. Приноси и значимост на разработката за науката и практиката

Стойността на една дисертация в областта на органичния синтез най-често се оценява по получените нови съединения и предложените нови, по-рационални синтетични подходи. По тези критерии дисертационният труд несъмнено е с висока стойност.

Синтезирани са общо 43 съединения, от които 28 нови, неописани в литературата. Всички те са структурно доказани и охарактеризирани с подходящи инструментални методи. Цялата стратегия на работата – утвърдени фармакофори като тиазол и бензотиазол да бъдат химично модифицирани или използвани с цел получаване на нови биоактивни съединения, е неизменно следвана при всички експерименти.

По отношение на използваните синтетични подходи научните достижения и научни приноси на дисертационния труд могат да бъдат групирани в следните основни направления:

- За първи път са проведени реакции на α -амидоалкилиране на фероцен с N-ацилиминиеви реагенти, получени от бензотиазол и алкилхлороформиати;
- Установени са подходящите условия за α -амидоалкилиране на хидрокси-, метокси-, N-метил- и бензилоксииндоли с N-ацилиминиеви реагенти, получени от тиазол/метилтиазоли и алкилхлороформиати;
- За първи път са установени подходящите условия за α -амидоалкилиране на резорцин и тимол с 1,3-диацилиминиеви реагенти, получени от имидазол;
- Оптимизирането на метода с разкриване на алдехидна група при редукивни трансформации на 1,3-диацилимидазолините, съдържащи в структурата си фенолен фрагмент, дава възможност за селективно получаване на ароматни алдехиди с различни заместители и чувствителни други функционални групи.

В заключение дисертационният труд на Мария Бъчварова има фундаментален характер в областта на органичния синтез с потенциал за практическо приложение.

6. Преценка на публикациите по дисертационния труд

По-голямата част от съдържанието на дисертацията е включено в 2 научни статии, публикувани в международни списания, реферирани в международни бази данни за научна литература WoS и/или Scopus. Докторантката е първи автор на една от тях, а на другата е втори. Първата статия, публикувана през 2023 г. в списание Journal of Organometallic Chemistry (Q2) включва получаването на производни на фероцил бензотиазол и вече е цитирана от един чуждестранен автор. Втората статия, публикувана в списание Molecules (Q1) през 2025, включва синтеза и структурното охарактеризиране на кислород-съдържащи производни на камалексина.

По отношение на точките, посочени в Правилника за приложение на Закона за развитие на академичния състав в Република България (ЗРАСРБ), докторантката напълно покрива изискваните от него 30 точки от публикации, като публикуваните статии върху дисертационния труд събират общо 45 точки.

Резултатите, включени в дисертационния труд, са получили публичност пред научната общност не само чрез публикуване в международни списания, но и чрез представяне пред 13 научни форума.

7. Автореферат

Авторефератът е с обем 32 страници и включва в кондензиран, но изчерпателен вид съдържанието на дисертационния труд. Включени са голяма част от схемите от дисертацията, които са самостоятелно номерирани, както и обобщените резултати и изводи. Приложена е и библиографска справка за публикациите върху дисертационния труд и участията в научни форуми. В този вид авторефератът е напълно информативен за представяне при следващи процедури за научни и академични степени.

8. Критични бележки, препоръки и въпроси

Дисертационният труд е написан на много добър научен език, следва логичната последователност на експериментите и тяхната интерпретация и това го прави много убедителен. Той впечатлява с множеството използвани методи и значително количество данни, графично представени в 92 схеми, 59 фигури, 11 таблици. Някои термини биха могли за се заменят с по-съвременните, напр. резорцинол вместо резорцин, гранични вместо канонични структури. На стр. 9 ред 5 най-вероятно връзката е обратна – фитоалексините повлияват сигнални пътища, които водят до апоптоза на клетките на патогена.

Прегледът на дисертационния труд породил и някои въпроси, на които докторантката вероятно може да даде обоснован отговор:

- Има ли някакви предимства използването на о-хлоранил пред р-хлоранил, който е най-често използвания окислител при синтеза на Ханч на пиридинов пръстен (на схема 88 е показан механизмът на окисление с р-хлоранил)?
- На фигура 43 са показани някои от синтезираните чрез нови и по-рационални синтетични подходи съединения, които са известни и са търговски продукти. Сравнявани ли са техните характеристиките (температура на топене, спектрални данни) с литературни данни или данни на фирмите-производители?
- В структурата на редица вторични растителни метаболити (фитоалексини, алкалоиди, флавоноиди, каротеноиди и др.) много често се среща метокси група. Има ли някакви специални причина природата да „обича“ тази група?

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Съгласно ЗРАСРБ „доктор“ е образователна и научна степен. Съдържанието на дисертационният труд убедително показва, че докторантката Мария Бъчварова не само е надградила знания, получени в магистърската степен и е покрила образователната компонента на степента „доктор“, но и е овладяла редица синтетични и инструментални методи, умее да обсъжда критично получените резултати и да ги представя в писмен вид. Представеният за рецензиране дисертационен труд по своята научна стойност отговаря на изискванията на ЗРАСРБ, Правилника за прилагане на ЗРАСРБ и съответния Правилник на ПУ „Паисий Хилендарски“.

Въз основа на направения анализ на значимостта на проведените изследвания, разработения дисертационен труд и представените публикации давам уверено своята положителна оценка и **препоръчвам на уважаемите членове на научното жури да присъдят образователната и научна степен „доктор“ на Мария Валентинова Бъчварова** в научна област 4. Природни науки, математика и информатика, професионално направление 4.2 Химически науки, докторска програма „Органична химия“.

8 юни 2026 г.
гр. Пловдив

Рецензент: