

РЕЦЕНЗИЯ

Относно: конкурс за доцент по научна специалност „Органична химия и Фармакогнозия”, професионално направление 4.2. Химически науки (Органична химия – Органичен синтез и анализ), обявен в ДВ, бр. 50 от 15.06.2018

Кандидат: гл. ас. д-р **Меглена Илиева Къндинска-Василева** от катедра „ Органична химия и фармакогнозия към Факултет по Химия и Фармация на СОФИЙСКИ УНИВЕРСИТЕТ „СВ. КЛИМЕНТ ОХРИДСКИ

Рецензент: професор дхн **Цонко Митев Колев**, Институт по молекулярна биология- БАН

В конкурса за доцент по научна специалност „Органична химия и фармакогнозия”, катедра „Химия и фармакогнозия” при Факултет по Химия и Фармация на СУ-Св. Климент Охридски“ участва **само един кандидат – гл. ас. д-р Меглена Илиева Къндинска-Василева**. За участие в конкурса кандидатът е представил пълен комплект от документи в съответствие с изискванията на Правилник за условията и реда за придобиване на научни степени и заемане на академични длъжности в СОФИЙСКИ УНИВЕРСИТЕТ „СВ. КЛИМЕНТ ОХРИДСКИ. Материалите са подготвени с внимание и са много добре систематизирани.

- Европейски формат автобиография;
- Копие на диплома за образователната и научна степен „доктор”;
- Медицинско свидетелство;
- Свидетелство за съдимост;
- Удостоверение за стаж по специалността (копие на трудова книжка);
- Удостоверение от последната месторабота за преподавателска дейност и учебна натовареност, включително и на хонорар, от предходните две академични години;
- Списък и копия на публикации в специализирани научни издания (статии, монографии, учебни помагала);
- Публикувани учебни материали – учебници, сборници, ръководства и др., разработени от кандидата,
- Служебна бележка за работа по учебна програма или курс на преподаване във висше училище;
- Списък на участията в научни форуми (конгреси, конференции, симпозиуми), придружени с копие на заглавната страница и резюмето от книгката с резюмета на форума;
- Списък с цитирания (разглеждат се само публикации в специализирани научни издания) и резюмета на трудовете след защита на докторската дисертация (на хартиен и електронен носител);
- Справка за участия в редколегии, членство в авторитетна творческа и/или професионална организация в съответната научна област, рецензии, публикации с обществено значение и др. постижения с подпис на кандидата;

- Авторска справка на научните приноси на трудовете;
- Автореферат;

Меглена Илиева Къндинска-Василева. е възпитаник на Химическия факултет на Софийския Университет „Св. Климент Охридски“, където през 1999 година се дипломира като магистър по органична и аналитична химия. Тема на дипломната работа „Синтез и тънкослойна хроматография с компютърно избрани подвижни фази на (+/-) транс-2-бензил-3-(2-фурил)-1,2,3,4-тетрахидроизохинолин-1-они“. През 2007 г. защитава дисертацията за придобиване на образователната и научна степен „Доктор“. Тема на дисертацията „ Синтез и свойства на тетраhydroизохинолини и изохромани, съдържащи фармакофорни и хирални групи“. Меглена Илиева Къндинска-Василева започва своя професионален път, преминавайки през всички степени на кариерното израстване от специалист химик през 2001-2002 г., асистент-2002-2005 г., през периода 2005-2008 г. е старши асистент а от 2008 досега тя е главен асистент.

Преподавателската дейност на гл. ас. д-р Меглена Илиева Къндинска-Василева изцяло преминава в катедра „ Органична химия и фармакогнозия към Факултет по Химия и Фармация на Софийски Университет „Св. Климент Охридски от 2002 досега.

От 2002г. досега тя е водила упражнения и лекции по 7 дисциплини и е разработила 1 практикум по органична химия за електронно обучение.

Ръководила е 6 дипломанти.

Специализации

През 2014 г. д-р Къндинска е на краткосрочна специализация в Макс Планк Института за полимерни изследвания в Майнц, Германия. През 2012-2013 г. тя е на едногодишна специализация в същия институт. Този институт има репутация на водещ институт по полимерни изследвания не само в Европа но и във света.

Публикации

1. Palamarev, Ch.E., Kandinska, M.I. & Palamareva, M.D. Automatic Selection of Mobile Phases. IV. Thin-Layer Chromatography on Silica of Simple and Complex Organic Compounds (2005) Journal of Liquid Chromatography & Related Technologies, 27(13), 2003-2018. (IF = 0.814, 2005)
2. Bogdanov, M.G., Kandinska, M.I., Palamarev, Ch.E., Palamareva, M.D. Automatic selection of mobile phases. V. Thin-layer chromatography on silica vs. alumina of 3,4-disubstituted isochroman-1-ones including spiro analogues (2005) Journal of Liquid Chromatography & Related Technologies, 28 (16), pp. 2539-2550. (IF = 0.814, 2005)

3. Bogdanov, M., Kandinska, M., Yliev, B., Palamareva, M. Synthesis of new (\pm)-*trans*-3,4-disubstituted 3,4-dihydroisocoumarins (2005) *Pharmacia*, 52 (1-2), pp. 7-11. (IF няма, 2005)
4. Kandinska, M.I., Bogdanov, M.G., Palamarev, Ch.E., Palamareva, M.D. LSChrom software in selection of mobile phases. Thin-layer chromatography on silica or alumina of organic compounds with complex structure and potential biological activity (2005) *Pharmacia*, 52 (1-2), pp. 16-23. (IF няма, 2005)
5. Kandinska, M.I., Kozekov I.D., Palamareva, M.D. Synthesis of new *trans*-2-benzyl-3-(furan-2-yl)-4-substituted-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolinones (2006) *Molecules*, 11, pp. 403-414. (IF = 0.841, 2006)
6. Kandinska, M.I., Todorov, I.S., Shivachev, B., Bogdanov, M.G. *trans*-*rac*-2-Hexyl-1-oxo-3-(2-pyridyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-4-carboxylic acid (2007) *Acta Crystallographica Section E: Structure Reports Online*, 63 (5), pp. o2544-o2546. (IF = 0.508, 2007)
7. Bogdanov, M.G., Kandinska, M.I., Dimitrova, D.B., Gocheva, B.T., Palamareva, M.D. Preliminary evaluation of antimicrobial activity of diastereomeric *cis/trans*-3-aryl (heteroaryl)-3,4-dihydroisocoumarin-4-carboxylic acids (2007) *Zeitschrift fur Naturforschung - Section C Journal of Biosciences*, 62 (7-8), pp. 477-482. (IF = 0.756, 2007)
8. Yildirim, S.Ö., Akkurt, M., Bogdanov, M.G., Kandinska, M.I., Kazak, C. (\pm)-Methyl 1-oxo-1*H*-spiro-[benzo[c]pyran-3(4*H*),1'-cyclohexane]-4-carboxylate (2007) *Acta Crystallographica Section E: Structure Reports Online*, 63 (3), pp. o1321-o1323. (IF = 0.508, 2007)
9. Yildirim, S.Ö., Akkurt, M., Kandinska, M.I., Bogdanov, M.G., Büyükgüngör, O. *trans*-*rac*-Methyl 2-hexyl-1-oxo-3-(2-pyridyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-4-carboxylate (2008) *Acta Crystallographica Section E: Structure Reports Online*, 64 (10), p. o1932. (IF = 0.367, 2008)
10. Bogdanov, M.G., Kandinska, M.I., Dimitrova, D.B., Gocheva, B.T., Palamareva, M.D. Antimicrobial Evaluation of *trans*- and *cis*-3-Aryl(Heteroaryl)-3,4-dihydroisocoumarin-4-Carboxamides (2008) *Annuaire de l'Universite de Sofia*, 100, pp. 243-252. (IF няма)
11. Akkurt, M., Yildirim, S.Ö., Bogdanov, M.G., Kandinska, M.I., Büyükgüngör, O. *trans*-*rac*-[1-Oxo-2-phenethyl-3-(2-thienyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-yl]methyl 4-methylbenzenesulfonate (2008) *Acta Crystallographica Section E: Structure Reports Online*, 64 (10), pp. o1955-o1956. (IF = 0.367, 2008)
12. Akkurt, M., Karaca, S., Bogdanov, M.G., Kandinska, M.I., Büyükgüngör, O. Methyl *trans*-(\pm)-1-oxo-2-phenethyl-3-(thiophen-2-yl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-4-carboxylate, (2009) *Acta Crystallographica Section E: Structure Reports Online*, 65 (7), pp. o1287-o1288. (IF = 0.411, 2009)

13. Baktr, Z., Akkurt, M., Kandinska, M.I., Bogdanov, M.G., Büyükgüngör, O. (*S*)-Methyl 2-[(3*R*,4*R*)-2-benzyl-3-(2-furyl)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-4-carboxamido]-3-(1*H*-indol-3-yl)propanoate (2009) Acta Crystallographica Section E: Structure Reports Online, 65 (7), pp. o1461-o1462. (IF = 0.411, 2009)
14. Mitrev, Y., Svinyarov, I., Kandinska-Yotova, M., Bogdanov, M Reaction between homophthalic anhydride and imines – 35 years later (2012) Bulg. J. Chem., 1 pp. 29-41. (IF няма)
15. Kitova, S., Stoyanova, D., Dikova, J., Kandinska, M., Vasilev, A., Angelova, S. Optical modeling of bulk-heterojunction organic solar cells based on squaraine dye as electron donor (2014) Journal of Physics: Conference Series, 558, pp. 012052. (IF = 0.48, 2017)
16. Kitova, S., Stoyanova, D., Dikova, J., Vasilev, A., Kandinska, M., Angelova, S. Optical properties of thin films of new croconium dye for application in organic solar cells (2014) Nanoscience & Nanotechnology, 14, pp. 70-73. (IF няма)
17. Kitova, S., Stoyanova, D., Dikova, J., Kandinska, M., Vasilev, A., Angelova, S., Mankov, V. Optical modeling of organic solar cells with standard and inverted structure based on squaraine dye as electron donor (2015) Nanoscience & Nanotechnology, 15 (2), pp. 19-23. (IF няма)
18. Stoyanova, D., Kitova, S., Dikova, J., Kandinska, M., Vasilev, A., Zhivkov, I., Kovalenko, A. The impact of active layer nanomorphology on the efficiency of organic solar cells based on a squaraine dye electron donor (2016) Journal of Physics: Conference Series, 700, pp. 012052. (IF = 0.48, 2017)
19. Kitova, S., Stoyanova, D., Dikova, J., Kandinska, M., Vasilev, A., Mankov, V. Design of organic solar cells based on a squaraine dye as electron donor (2016) Bulgarian Chemical Communications, 48 (G), pp.219-224. (IF = 0.238, 2016)
20. Spassova, M., Angelova, S., Kandinska, M., Vasilev, A., Kitova, S., Dikova, J. Molecular design of electron-donor materials for fullerene-based organic solar cells (2017) Bulgarian Chemical Communications, 49 (G), pp.166-171. (IF = 0.242, 2017/18)
21. Vasilev, A.A., Kandinska, M.I., Stoyanov, S.S., Yordanova, S.B., Sucunza, D., Vaquero, J.J., Castaño, O. D., Balushev, S., Angelova, S.E. Halogen-containing thiazole orange analogues – new fluorogenic DNA stains (2017) Beilstein J. Org. Chem., 13, pp. 2902-2914. (IF = 2.33, 2017)
22. Vasilev, A.A., Kandinska, M.I., Zagranyski, Y., Sucunza, D., Vaquero, J.J., Castaño, O.D., Angelova, S.E. Novel asymmetric azaquinolinizinium monomethine cyanine dyes versus a Thiazole Orange analog: a comparison of photophysical and dsDNA binding properties (2018) Bulgarian Chemical Communications, 50 (J) pp. 32-39. (IF = 0.242, 2017/18)
23. Kandinska, M.I., Vasilev, A.A., Videva, V.S., Angelova, S.E. A novel monomeric asymmetric tricationic monomethine cyanine dye – Thiazole Orange (TO) analog: synthesis,

photophysical and dsDNA binding properties (2018) Bulgarian Chemical Communications, 50 (J) pp. 178-184. (IF = 0.242, 2017/18)

Други

24. М. Къндинска, Синтез и свойства на тетрахидроизохинолини и изохромани, съдържащи фармакофорни и хирални групи, Автореферат на дисертация за присъждане на образователната и научна степен „доктор“ по научната специалност 01.05.03 „Органична химия“, 2007.
25. М. Къндинска-Василева, Синтез на нови функционални хетероциклени съединения с потенциална биологична активност или приложение в биомедицинския анализ, Хабилизационен труд, 2018.

Участия в конференции

Участията на гл. ас. д-р Къндинска научни конференции са 22. Участието и в тези научни прояви е допринесло за популярирането и за утвърждаването на научната и тематика.

Анализ на научните приноси

Внимателният прочит на научните публикации на кандидата показва, че е налице достатъчен материал за хабилизация като самостоятелна научна тематика, наукометрични показатели, участие в международни и български конференции, участие в международни и български проекти, както и овладени методи за синтез и анализ на получените нови съединения. От прегледа на публикациите и списанията, в които те са публикувани определям научната и област като синтетична и физична органична химия, включваща електронна спектроскопия, масспектрометрия, ЯМР и теоретични методи за пресмятане на структурата на изследваните от д-р Къндинска съединения.

Резултатите от изследванията са отразени в публикации, които не са използвани при придобиване на образователната и научна степен "доктор", като част от тях продължават идоразвиват, представените в докторската дисертация. Хабилизационният труд съдържа и непубликувани данни, които са свързани с първата от тематиките и са в процес на обобщаване в научни съобщения. Хабилизационния труд на Меглена Илиева Къндинска-Василева озаглавен „СИНТЕЗ НА НОВИ ФУНКЦИОНАЛНИ ХЕТЕРОЦИКЛЕНИ СЪЕДИНЕНИЯ С ПОТЕНЦИАЛНА БИОЛОГИЧНА АКТИВНОСТ ИЛИ ПРИЛОЖЕНИЕ В БИОМЕДИЦИНСКИЯ АНАЛИЗ“ написан на 35 страници и в него са цитирани 103 литературни източника. Смятам, че той е достатъчно информативен за постиженията на кандидата и неговия обем е приемлив. Трудът е добре онагледен с 12 фигури и схеми. Вторската Справка за приносния характер на трудовете на гл. ас. д-р Меглена Илиева Къндинска-Василева е направена върху 23 научни публикации на кандидата, излезли от печат, от които 17 са в реферирани и индексирани списания с общ импакт фактор (IF) 10.051, 2 са в реферирани от SCOPUS списания без IF към момента на публикуване, 2 в реферирани от Chemical Abstracts международно списание без IF и 2 – в

нереферираносписание. Четири от публикациите [1,3,5,6]* са използвани за придобиване на образователната и научна степен "доктор". Включването им в настоящата справка е обосновано от продължаването на изследванията по съответната тематика и след защита на дисертационния труд. Към момента на подаване на документите за участие в конкурса са забелязани общо 32 цитата (23 по SCOPUS, 1 по Web of Science) с h-индекс 3. Част от получените резултати са включени в 6 дипломни работи и са представени на 16 международни и национални научни форуми. Справката очертава две основни направления на научните изследвания:

I. Приноси в областта на органичния синтез, структурния и хроматографски анализ на полизаместени хетероциклени съединения с потенциална биологична активност.[1-14, 24,25]. Синтезирани са голям брой полизаместени хетероциклени съединения, съдържащи изохинолинов или изохроманов фрагмент и различни фармакофорни групи в структурата си чрез използването на разнообразни синтетични методи. Голяма част от получените изохинолинови производни са предоставени за изследване на връзката между структурата им и биологичната им активност от международна фармацевтична компания

I.1. Разширени са границите на приложимост на реакцията между хомофталов анхидриди и съединения, съдържащи двойна C=N връзка с използването на нови и неописани в литературата имини [5,6,14,24]. С вариране на реакционните условия е изследван стереохимичният ход на взаимодействието анхидрид-имин и е постигната висока диастереоселективност по отношение на транс-изомерите на целевите 2,3-дизаместени-1-оксо-1,2,3,4-тетрахидроизохинолин-4-карбоксилни киселини. Наличието на два стереогенни центъра в таргетните киселини определя възможността те да съществуват като двойка диастереомери – *цис* и *транс*.

За първи път взаимодействието между хомофталов анхидрид и имин е изследвано в среда от пиридин [5,14,24]. Относителната конфигурация при новите стереогенни центрове, въведени в структурата на новосинтезираните 2,3-дизаместени-1-оксо-1,2,3,4-тетрахидроизохинолин-4-карбоксилни киселини е определена въз основа на данните от ¹H-ЯМР-спектрите им.

I.2. С прилагането на различни синтетични стратегии, карбоксилната група в различни 2,3-дизаместени 1-оксо-1,2,3,4-тетрахидроизохинолин-4-карбоксилни киселини успешно е трансформирана до получаването на разнообразни нови 2,3,4-тризаместени тетрахидроизохинолинови производни с потенциална биологична активност [5,9,11-13,24].

I.3. Успешно е осъществено взаимодействието между хомофталов анхидрид и хетероароматни алдехиди в присъствие на различни базични катализатори до получаване на съответните 3-хетероарилзаместени 3,4-дихидроизокумарин-4-карбоксилни киселини [3,7,24,25]. Последните съдържат в структурата си два стереогенни центъра, поради което могат да съществуват като два диастереомера – *цис*- и *транс*.

I.4. Изследвана е възможността за превръщане на 3,4-дихидроизокумарин-4-карбоксилни киселини в потенциални биоактивни съединения, като различни представители са трансформирани в съответни амиди с включени разнообразни фармакофорни групи в структурата им [3,10].

I.5. Посредством теоретично предсказани подвижни фази (без необходимост от предварителни опити) е осъществено аналитичното разделяне посредством тънкослойна хроматография върху различни адсорбенти на изохинолинови и изокумаринови производни със сложна структура, както и на моделни Z- и E- съединения [1,2,4,24]. Изборът

наподвижни фази е направен автоматично с помощта на програмата LSChrom, разработена в Катедрата по органична химия и фармакогнозия.

II. Приноси в областта на органичния синтез на функционални багрила с потенциално приложение в оптоелектрониката и биомедицинския анализ.[15-23,25]

С цел приложение в съвременни системи за преобразуване на слънчева енергия или за нуждите на биоаналитичната химия, са синтезирани различно функционализирани багрила, съдържащи хетероциклени фрагменти в структурата си. Багрилните съединения са получени по ефективни процедури, изпълними и в по-големи работни скали и с тенденция за включването им в технологични процеси. Съвместно с колеги от Института по оптичестки материали и технологии „Акад. Йордан Малиновски“ към БАН е изследван потенциалът на част от багрилните молекули като компоненти във фотоволтаични устройства.

II.1. В търсене на скуарилиеви багрила, с цел приложението им като електронодонорни компоненти в органични слънчеви клетки, по специално – Bulk-heterojunction solar cells (BHJ), по модифицирана тристадийна процедура, е синтезирано известно в литературата симетрично скуарилиево багрило, съдържащо дифенилхидразонометил-1H-пиролов фрагмент в структурата си [15].

II.2. Като следствие от добрите оптоелектронни свойства, демонстрирани от синтезираното скуарилиево багрило, за целите на квантово-химични изследвания, са предложени структури на моделни симетрично и несиметрично заместени скуарилиеви крокоНИЕВИ багрилни молекули [20]. Съединенията съдържат богати на електрони хетероциклени фрагменти в структурата си и са оценени теоретично като потенциални донори на електрони в органични фотоволтаични слънчеви клетки с акцепторен компонент [60] PCBM фулерен.

II.3. Синтезирано е ново симетрично крокоНИЕВО багрило – резултат от кондензацията на подходящо алкилиран 2,5,6-триметилбензо[d]тиазол и кроконова киселина, като е приложена синтетична методика, описана в литературата при синтеза на аминоксукарилиеви багрила, базирани на индолениневи соли, съдържащи активирана метилова група [16].

II.4. Синтезирани са нови халогенсъдържащи асиметрични мономерни монометинови цианинови багрила – аналози на търговския флуоресцентен маркер на нуклеинови киселини Тиазол Оранжев (ТО) [21]. Установено е, че целевите съединения поглъщат в диапазона 509-519 nm и се характеризират с високимоларни абсорбируемости ($63000-91480 \text{ L mol}^{-1} \text{ cm}^{-1}$). Всички изследвани багрила от серията в свободно състояние в ТЕ-буфер или не са флуоресцентни, или интензитетът им на флуоресценция е пренебрежимо нисък, но те стават силно флуоресцентни след свързването си с биообект – важна характеристика, обуславяща потенциала им за визуализация на биологични молекули.

II.5. Синтезиран е нов мономерен трикатионен аналог на търговския маркер за нуклеинови киселини ТО от достъпни изходни съединения и по процедура, органичаваща замърсяването на околната среда [23]. При изследване на фотофизичните характеристики на трикатионното багрило и сравнение с проявите от ТО, е установено, че новосинтезираното съединение има по-високи стойности на моларната абсорбируемост и демонстрира много по-голяма промяна във флуоресцентните си свойства.

II.6. За пръв път са синтезирани нови асиметрични монометинови цианинови багрила, съдържащи азахинолизиниев фрагмент, включен в структурата им в резултат от успешното хлориране на 4H-пиридо[1,2-a]пиримидин-4-он – съединение с доказано приложение в медицинската химия [22] За получаване на азахинолизиниевите съединения са използвани

изходни съединения, които не налагат приложението на метода на Брукер. Фотофизичните характеристики на багрилата са изследвани детайлно и са сравнени [22,25] с тези на синтезирания от д-р Кандинска [23] мономерен трикатионен аналог на ТО. При изучаване на абсорбционните свойства на азахинолизиниевите съединения е установено, че те се характеризират с повече от един абсорбционен максимум – доказателство за склонността им към образуване на различни типове агрегати.

Критични бележки:

Имайки предвид значителния обем на приложената документация, намирам, че грешките и неточностите са в рамките на допустимото. Забелязах дребни правописни грешки, които не омаловажават стойността на представените постижения на кандидата. Публикуването и дискусиите на данните от единствения „абсолютен“ метод – монокристалната рентгенова дифракция би направило постиженията на кандидата още по-значими. В статии 8, 9, 11-13 са дадени само параметрите на елементарната клетка и асиметричната единица, но няма подробен коментар за молекулната и кристална структура на изследваните съединения. Научните приноси са малко по-обширно написани, но това не намалява тяхната стойност.

Заключение

Критичният анализ на научните публикации на кандидата показва, че тя изграден учен в областта на органичния синтез и анализ, електронната и флуоресцентната спектроскопия, ЯМР спектроскопията, способна самостоятелно да решава научни проблеми в областта на синтетичната и физичната органична химия. Тя може да тъкува грамотно резултатите от рентгеноструктурния анализ и да провежда структурен органичен анализ.

Представените от кандидата публикации са по темата на конкурса и представляват оригинални научни разработки със значителен принос в областта на фундаменталната и приложна органична химия, спектроскопията и фармацията. Изследванията на гл. ас. д-р Кандинска-Василева са проведени на високо научно ниво, като са използвани state-of-the-art експериментални и теоретични подходи. Приложените материали по конкурса ми дават основание да смятам, че кандидатът е изграден учен с добри познания и практически умения в областта на синтетичната органична и теоретична химия, както и на спектралните методи. Гл. ас. д-р Кандинска-Василева демонстрира творческо мислене и умение да подбира и решава успешно задачи от съществено значение за науката и практиката. Наукометричните показатели на гл. ас. д-р Меглена Кандинска-Василева отговарят на изискванията на Правилник за условията и реда за придобиване на научни степени и заемане на академични длъжности в СУ „Св. Климент Охридски, въз основа на научните и приноси и на педагогическата и дейност, **предлагам убедено на членовете на Научното жури и на Факултетския съвет при Факултет по Химия и Фармация да присъдят на гл. ас. д-р Меглена Кандинска-Василева академичната длъжност “доцент” по научна специалност „Органична химия и Фармакогнозия”, професионално направление 4.2. Химически науки (Органична химия – Органичен синтез и анализ).**

12 Ноември 2018г.

.....

/Проф. дхн Цонко Колев/