

## СТАНОВИЩЕ

от Ивелина Мирчева Георгиева, проф. д-р, Институт по обща и неорганична химия -БАН  
на дисертационен труд за присъждане на образователната и научна степен „доктор”  
в област на висше образование **4. Природни науки, математика, информатика**  
професионално направление **4.2. Химически науки (Аналитична химия)**

*Автор на дисертационния труд:* **Радослава Димитрова Стамболийска** – задочен докторант, Катедра „Аналитична химия“, Факултет по химия и фармация, СУ „Св. Климент Охридски“, научен ръководител: проф. д-р Ивайла Панчева-Кадрева.

*Тема на дисертационния труд:* **„Медни(II) комплекси на природните антибиотици монензин, лазалоцид, тилозин и тилмикозин“.**

**Предмет на рецензиране:** Със заповед № РД-38-136/02.03.2022 г. на Ректора на СУ, проф. д-р Анастас Герджиков съм определена за член на научно жури по процедура за защита на дисертационен труд за придобиване на ОНС “доктор“. Представеният от докторанта комплект материали е в съответствие със ЗРАСРБ и Правилника за прилагане на ЗРАСРБ на СУ.

**Информация за докторанта.** Радослава Стамболийска придобива бакалавърска (2011 г.) и магистърска (2015 г.) степен на висше образование, специалност „Екохимия“ във ФХФ-СУ, Катедра „Аналитична химия“. Темата на дипломната ѝ работа за магистърска степен е в областта на Аналитичната химия. През 2017 г. е зачислена за задочно обучение по докторска програма „Аналитична химия“ към същата катедра и през декември 2021 г. е отчислена с право на защита. От 2011 г. до днес работи като експерт в Централна митническа лаборатория, Агенция „Митници“.

Дисертационният труд на Радослава Стамболийска е насочен към изучаване на способността на природните антибиотици, по специално полиетерни йонофорни (монензин (MonH) и лазалоцид (LasH)) и макролидни (тилозин (HTyl) и тилмикозин (HTilm)), да образуват комплекси с есенциалния биоелемент Cu(II). Изследването цели чрез комплексообразуване с преходни метали да се повиши активността на терапевтиците и намали антибиотичната резистентност. Наличието на многобройни електрон-донорни групи, големи (16-членни) макроцикли и гъвкави вериги в изследваните антибиотици обуславя възможности за образуване на разнообразни по състав и структура комплексни съединения с Cu(II), което усложнява изследването им. С оптимизиране на реакционните условия: изходна медна сол (CuCl<sub>2</sub>×2H<sub>2</sub>O, CuClO<sub>4</sub>×6H<sub>2</sub>O, Cu(NO<sub>3</sub>)<sub>2</sub>×3H<sub>2</sub>O), разтворител (ацетонитрил, вода, ацетон), молно съотношение (M:L = 1:2; 1:1; 2:1), контролиране на активната лигандна форма – неутрална или депротонирана (с алкализиране на разтвора с Et<sub>4</sub>NOH или KOH) са получени **10 нови медни комплекса** с подобрените антибиотици: моноядрени [Cu(Mon)<sub>2</sub>(H<sub>2</sub>O)<sub>2</sub>] (**1**, електриковосин), [Cu(Las)<sub>2</sub>(H<sub>2</sub>O)<sub>2</sub>] (**2**, тъмнозелен), [Cu(Tyl)<sub>2</sub>] (**3**, виолетов) и [Cu(Tilm)<sub>2</sub>] (**4**, виолетов); диядрени [Cu<sub>2</sub>(Tyl)<sub>2</sub>(NO<sub>3</sub>)<sub>2</sub>] (**5**, син), [Cu<sub>2</sub>(Tilm)<sub>2</sub>(NO<sub>3</sub>)<sub>2</sub>] (**6**, син), [Cu<sub>2</sub>(HTyl)<sub>2</sub>Cl<sub>4</sub>] (**7**, зелен) и [Cu<sub>2</sub>(HTilm)<sub>2</sub>Cl<sub>4</sub>] (**8**, зелен) и два жълти медно хлоридни комплекса с HTyl и HTilm, чиято структура ще се доизяснява. Координационните полиедри около Cu(II) са охарактеризирани чрез умело съчетаване на богат набор от експериментални физикохимични (елементен анализ, термогравиметричен анализ, мас-спектри) и

спектроскопски методи в разтвор (UV-Vis, ЯМР, кръговодихроични със синхротронно лъчение спектри) и в твърдо състояние (инфрачервени, електронни парамагнитни и ЯМР спектри). Надеждното интерпретиране на наблюдаваните спектри е подпомогнато от квантовохимични изчисления с теорията на функционала на плътността. С помощта на моделни изчисления е изведена зависимост между начина на координиране на лигандите и координационния полиедър от една страна и спектроскопските характеристики на моделния комплекс от друга. Установеното добро съгласие на изчислените спектроскопски данни с експерименталните подкрепя предсказаните структури (при остъствие на кристалографски такива) за синтезираните комплекси. С определяне на минималната инхибираща концентрация, е тествана антибактериалната активност на комплексите **3-8** за подбрани три Грам-положителни аеробни бактерии (*B. Subtilis*, *B. Cereus* и *K. Rhizophila*) и е сравнена с тази на изходните лиганди. Проведеното изследване има принос в изясняване на координационното поведение на четирите антибиотика към Cu(II) и за оптимизиране на условията за получаване на комплексите. Наличието на депротониран лиганд и съотношение M:L=1:2 в реакционната смес води до моноядрени комплекси: 1) в неводна среда Mon и Las координират съответно би- и полидентатно чрез кислородите на депротонираната карбоксилатна и хидроксилна/карбонилна групи; 2) във водна среда Tyl и Tilm координират към Cu(II) бидентатно посредством третичен азотен атом и депротонирана хидроксилна група на микаминозния фрагмент. Интерес представляват предсказаните диядрени медни комплекси с тилозин и тилмикозин, получени при определени реакционни условия: неводна среда, M:L=1:1, нитратни или хлоридни медни соли, чиито аниони се явяват мостови за двата медни катиона в комплекса. В случая на меден нитрат, към всеки Cu(II) координира по един депротониран лиганд (Tyl/Tilm, вероятно бидентатно), докато при медния хлорид, лигандите които координират към Cu(II) са протонирани (HTyl/HTilm). Първоначално получените резултати за по-високата активност на моноядрения комплекс [Cu(Tilm)<sub>2</sub>] в сравнение с тилмикозина срещу трите бактериални щампа доказва иновативността и потенциала на предложения в дисертационния труд подход, а именно да се разработват медни комплекси на природните антибиотици като алтернатива в борбата с антибиотичната резистентност. В бъдеще биоактивният комплекс изисква по-задълбочено структурно изследване.

Обемът, съдържанието и структурата на дисертационния труд отговарят на изискванията на ЗРАСРБ, Правилника за прилагане на ЗРАСРБ и съответните Правилници на СУ. Дисертационният труд е оформен на 93 страници, включва 10 таблици и е богато илюстриран с 47 фигури като в допълнителен материал са приложени още 8 фигури. Структуриран е в 5 раздела и отделно са обособени Изводи, Приноси и Литература с цитирани 142 източника. Научните изследвания в дисертационния труд са публикувани в една излязла от печат научна статия в

*Transition Metal Chemistry* (IF=1.588, Q3) и една приета за печат в *Comptes rendus de l'Academie bulgare des Sciences* (IF 0.41; Q2), с което се покриват специфичните критерии за ОНС «доктор» на ФХФ-СУ (от 2018 г.). Резултатите, включени в дисертацията са представени от докторантката на една национална конференция с устен доклад и на три международни научни форума - с постерно участие. Съдържанието на автореферата отразява достоверно целите, задачите, основните резултати и изводите в дисертационния труд. Докторантката е натрупала ценен опит при успешното разработване на процедурата за синтез на моно- и диядрени медни комплекси с кислород- и азот-съдържащи антибиотици. Прави отлично впечатление познаването и прилагането на подходящи експериментални техники и квантовохимични изчисления, както и адекватното и взаимносвързващо интерпретиране. Това несъмнено я утвърждава като изграден учен в областта на биокординационната химия.

*Забележка:* В дисертационния труд, на стр. 45: вероятно цитираната литература е [54] вместо [64]. При номерация на фигурите в автореферата се забелязват неточности: стр. 19, Фиг. 20 (трябва да е 4); стр. 32, Фиг. 31 (15); стр. 34, Фиг. 32-33 (16-17); два пъти е означена Фиг. 19; стр. 40, Фиг. 37.

**Заклучение:** Изследванията в дисертационния труд, които имат фундаментален характер с приложна насоченост водят до натрупване на нови знания за биоактивността на комплексните съединения на природните антибиотици с медни йони и представляват оригинален принос в областта на биокординационната и биоаналитичната химия. Поради гореизложеното, убедено давам своята положителна оценка за проведеното изследване, постигнатите резултати и приноси представени в дисертационния труд и гласувам с “да” за присъждане на **образователната и научна степен “доктор” на Радослава Стамболийска** в област на висше образование 4. Природни науки, математика и информатика, професионално направление 4.2. Химически науки (Аналитична химия).

29.04.2022 г.  
гр. София

Рецензент  
проф. д-р Ивелина Георгиева