

РЕЦЕНЗИЯ

на дисертационен труд, представен за придобиване на научната степен
"доктор на науките" по професионално направление
4.2. Химически науки (Органична химия)

Автор на дисертацията: д-р Иво Коцев Грабчев,
професор от Катедрата по Химия и биохимия, физиология и
патофизиология, Медицински факултет, СУ „Св. Климент Охридски”

Тема на дисертационния труд:
”Влияние на заместителите в структурата на 1,8-нафталимиди върху
спектралните, сензорните и микробиологичните им свойства”

Рецензент: чл.-кор. проф. дхн Илия Благоев Рашков, Лаборатория
Биологично активни полимери, Институт по полимери, БАН

Професор д-р Иво Коцев Грабчев завършва магистратура в Химико-технологичния и металургичен университет, София (1986 г.). Разработва и защитава (1991 г.) дисертация на тема “Синтез и свойства на флуоресцентните избелители”, под ръководството на проф. дн Т. Константинова (Катедра Органичен синтез). Работи последователно в: Катедра “Органичен синтез”, ХТМУ, София като специалист, 1991 -1994 г. и в Института по полимери, БАН като н.с. III ст - н.с. I ст. (1994 - 2000 г.) и ст.н.с. II ст. (2000 - 2010 г.). От 2010 г. е доцент, а от 2012 - професор по Органична химия в Катедра „Химия и биохимия, физиология и патофизиология” на Медицинския факултет на СУ “Св. Климент Охридски”. Специализира във Франция - Университета Клод Бернар, Лион, а след това провежда научни изследвания при многократни посещения (за периоди от 1 до 4 месеца) в научни институти и университети в Полша, Китай, Белгия, Франция и Испания. Съавтор е на 156 публикации в специализирани научни списания, по които са забелязани над 2500 цитата; *h*-индексът на Грабчев е 26 (без автоцитирания, Scopus, 18.05.2016 г.).

В настоящия дисертационен труд на Иво Грабчев се разглежда влиянието на заместителите в структурата на 1,8-нафталимиди върху спектралните им свойства и микробиологичната им активност. В действителност в дисертационния труд са описани не само синтезите на 1,8-нафталимиди с различни заместители, а и възможностите за включване на тези съединения,

отличаващи се с интензивна флуоресцентна емисия, в линейни или разклонени полимери (дендримери).

Резултатите, описани в дисертацията, имат подчертано оригинален характер както поради подходящия избор на обектите и комбинирането на методиките на изследване, така и поради това, че повечето от изследваните обекти са сравнително оскъдно изследвани в литературата, а други произтичат от оригиналните и дългогодишни изследвания на Грабчев.

Материалът в дисертацията е разпределен в 6 раздела, съдържа 154 страници, 98 фигури, 42 схеми и 26 таблици. Цитирани са 172 литературни източника (включително и статии на Грабчев; те са посочени с удебелен шрифт).

Списъкът на публикациите, включени в дисертационния труд, съдържа 46 заглавия. От тях 45 статии са публикувани в международни списания с импакт фактор и реферирани в ISI Web of Knowledge и SCOPUS. Като пример ще посоча само тези с импакт фактор, по-голям от 2.5 : *Dyes and Pigments*, IF 3.960 (10 публикации); *Current Medical Chemistry*, IF 3.853 (1 публикация); *Polymer*, IF 3.562 (1 публикация); *Journal of Polymer Science, part A*, IF 3.313 (1 публикация); *New Journal of Chemistry*, IF 3.086; *European Polymer Journal*, IF 3.005 и *Tetrahedron*, IF 2.641. Справката в SCOPUS показва, че статиите на Грабчев, включени в този дисертационен труд, са цитирани 761 пъти в научната литература. Тази висока цитируемост на изследванията му (среден брой на цитатите 16.54 за статия) показва значителния интерес от страна на международната научна общност. Не намерих в дисертационния труд списък на забелязаните цитати на публикациите, включени в дисертацията.

Ще посоча по-съществените резултати, представени в дисертационния труд:

Синтезирани са 23 нови (неописани в литературата) 1,8-нафталимидни флуорофори, съдържащи различни (4-алкокси-, 4-амино-, 4-*N*-метилпиперазино- и др.) заместители. Тези, които съдържат активирани двойни връзки, могат чрез присъединяване към полимерните вериги да модифицират определени видове полимери. Първоначално това е направено за случая на класически линейни полимери (полистирен, полиметилметакрилат). Тези изследвания доразвиват някои идеи на големия френския изследовател професор E. Maréchal, който намира последователи у нас, първоначално - проф. дн Т. Константинова (ХТИ, София), а впоследствие и – проф. дн В. Божинов и проф. д-р И. Грабчев - нейни възпитаници.

Грабчев успява да получи експериментални доказателства за свързването на 1,8-нафталимидните флуорофори с веригите на линейните полимери с помощта на метода на хроматографията с изключване по размери с двойна детекция (стр. 18, трудове 59, 61, 63, 67). Тези изследвания, а впоследствие и модификациите на дендримери, които Грабчев извършва в Института по полимери - БАН, са от съществено значение за израстването му като изследовател със самостоятелен облик. Имам положителни лични впечатления от този плодотворен период на неговата дейност.

1,8-нафталимидните флуорофори с различни заместители в ароматните ядра са използвани успешно и за модификация на полиамидоаминови и полипропиленаминови дендримери от първа (схема 11, стр. 23, труд 95), втора и трета (схеми 12 и 13, стр. 24-25, трудове 91, 96-99) генерация. Следваща стъпка към получаването на флуоресцентни високочувствителни сензори с възможности за усилване на сигнала Грабчев постига чрез получаване на фотоактивни триподи със синя и жълто-зелена флуоресценция (схема 19, стр. 29).

В дисертационния труд е отделено значително място за описване на резултатите от спектралните характеристики на синтезираните линейни и разклонни полимери. Този раздел е най-обемистият в дисертацията (обхваща 40 стр). В стремежа за обстойно посочване на получените резултати и зависимости, този раздел на места е обременен от експериментални подробности. За да добиете представа за формулите на съответните нафталимидни флуорофори, обозначени в този раздел с Н-1 до Н-22, е необходимо да се върнете 10, 20 и повече страници назад. Това затруднява прочита. Използвани са както правилният термин „Стоксово отместване” (англ. Stokes shift, рус. Стоксов сдвиг), така и неправилният „Стоксово изместване” (стр. 34 и на други места).

Представяват интерес и резултатите от изследвания с практическа насоченост. Някои от новосинтезираните периферно модифицирани дендримери са твърди вещества (за разлика от изходните дендримери, които са течни) и могат да бъдат лесно нанесени върху повърхности поради добрата им разтворимост в органични разтворители.

Очаква се някои от новосинтезираните флуорофори (мономерни, съответно полимерни) да намерят приложение във високоефективни сензори за откриване на следи ($10^{-6} \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$ до $10^{-7} \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$, стр. 116) от метални йони (селективни към Zn^{2+} (например дендрон Т2 [110], Fe^{3+} (например дендримери ППА1.7[95] и ППА2.[96]), Cu^{2+} (триподи Т3 [111] и Т4[112], към Li^+ (в присъствие на K^+ или Na^+).

Последните два раздела на дисертацията описват получаването на метални комплекси (Cu^{2+} , Zn^{2+}) на някои от синтезираните нафталимидни нискомолекулни или високомолекулни производни и тяхната антимикробна активност (*in vitro*, спрямо Грам-положителни - *Bacillus subtilis*, Грам-отрицателни - *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* и други бактерии и дрожди - *Candida lipolytica*, трудове 42, 44-46).

Специалността ми не е микробиология, но имам известен опит в работата с биологично активни вещества, ниско- и високомолекулни. Ето защо намирам за прибързани (дори ненужни) твърдения като: например на стр. 135 "...Това е много добър резултат, понеже *C. lipolytica* е известен патоген при използване на катетри..." Намирате ли, че тестваните Zn^{2+} комплекси на дендримерите $[\text{ZnD}_4(\text{NO}_3)_2$ и $\text{ZnD}_{16}(\text{NO}_3)_8]$ действително са подходящи за антибактериално покритие на катетри? Едва ли. Подобни твърдения се намират и на стр. 137 и стр. 141. Още повече, че в заключението самият Грабчев дава реалистична оценка на тези изследвания отбелязвайки: „...Получените резултати имат предимно емпиричен характер и са начален етап на ново направление...” Възникват въпросите: (i) на какво се дължи намаляването на диаметрите на зоната на инхибиране с увеличаване на молната маса на изследваните комплекси? (ii) Защо не е изследвана антибактериалната активност към *S. aureus*?

Професор Грабчев е сред първите изследователи, поставили началото на системните изследвания на химията на 1,8-нафталимидите в България.

Ще си позволя да посоча най-съществените приноси на дисертационния труд :

(i) Синтезирани са голям брой нови 1,8-нафталимиди с различни заместители, включително и такива, които да осигурят модификацията на линейни или разклонени полимери (дендримери). Това създава набор от флуорофори за целенасочена модификация и дизайн на ниско- и високомолекулни материали с интересни фотофизични, а и биологични свойства.

(ii) За първи път с 1,8-нафталимиди са модифицирани ПАМAM и ППА дендримери от първа, втора и трета генерация и са показани промените във фотофизичните им характеристики при взаимодействие с метални йони. Направена е съществена крачка към създаване на флуоресцентни сензорни устройства. Още една съществена крачка в тази насока е синтезът на нови съединения с „антена ефект” при комбинация на 4-амино- и 4-алкокси-заместените 1,8-нафталимиди.

(iii) За първи път са получени и охарактеризирани метални комплекси на флуоресцентни ППА дендримери и е показана способността им да инхибират развитието на патогенни микроорганизми (бактерии и дрожди).

Независимо от критичните бележки, похвални са усилията на проф. Грабчев да търси възможно най-широко приложение на познанията си в областта на синтеза на определен вид перспективни флуорофори и да търси нови сътрудничества. Високото научно ниво на изследванията му е оценено от редица чуждестранни изследователи и обяснява желанието на колеги от Католическия университет, Лувен-ла-Ньов, Белгия; Института по физика на Беларуската академия на науките, Минск; Института за научни изследвания на полимерите, Мадрид, Испания и Политехническият университет в Каунас, Литва да си сътрудничат активно с него.

Авторефератът съответства по съдържание на дисертацията и отразява най-съществените резултати.

Заключение:

Дисертацията представлява съществен принос в областта на синтеза и изследването на свойствата на редица производни на 1,8-нафталимида, включително и на мономерни и полимерни производни. Получените резултати в този дисертационен труд имат подчертано оригинален характер, в редица случаи те разкриват и насочват към някои потенциални възможности за бъдеща реализация в практиката. Дисертационният труд напълно отговаря на изискванията на Закона за развитие на академичния състав в Република България, Правилника за приложението му и Правилника за условията и реда за придобиване на научни степени и заемане на академични длъжности в СУ „Св. Климент Охридски“. Обемът и качеството на изследванията отговарят напълно, а по броя на трудовете, и особено на цитиранията в международната научна литература - надхвърлят препоръчителните изисквания за придобиване на научната степен ”доктор на науките“. Тази дисертация характеризира проф. д-р Иво Грабчев като самостоятелен, зрял и висококвалифициран изследовател. Поради всичко гореизложено предлагам с убеденост на уважаемото Научно жури да присъди на Иво Коцев Грабчев научната степен ”доктор на науките“.

София, 25.05.2016 г.

Рецензент:

(Илия Рашков)