

## РЕЦЕНЗИЯ

от доц. д-р Елена Рангелова Станоева,  
член на научно жури, съгласно заповед РД 38-456 на г-н Ректора на СУ „Св. Климент  
Охридски“ проф. д-р Анастас Герджиков,  
по конкурс за заемане на академичната длъжност „ДОЦЕНТ“ във ФХФ  
в професионално направление 4.2. Химически науки  
(Органична химия - органичен синтез и анализ)

Конкурсът за Доцент в професионалното направление 4.2. Химически науки (Органична химия - органичен синтез и анализ) е обявен в “Държавен вестник”, брой 50/15.06.2018 г, за нуждите на катедра “Органична химия и фармакогнозия” към Факултет по химия и фармация на СУ “Св. Климент Охридски”. В конкурса единствен кандидат е гл. ас. д-р Меглена Илиева Къндинска - Василева, преподавател в катедра „Органична химия и фармакогнозия” към Факултет по химия и фармация на СУ “Св. Климент Охридски”.

### 1. Биографични данни на кандидатката гл. ас. д-р Меглена Илиева Къндинска-Василева

Гл. ас. д-р Меглена Илиева Къндинска-Василева е родена през 1976 г. в гр. Кнежа, където през 1994 г. завършва средното си образование. От 1994 г. е студентка по химия в СУ „Св. Кл. Охридски”, Факултет по Химия и фармация (тогава – Химически факултет). Завършва като „Магистър“ с петгодишен срок на обучение през 1999 г., с професионална квалификация „Химик“ и специализация „Органична и аналитична химия“. През 2001 г. е назначена като химик в Катедрата по органична химия, а от 2002 г. след спечелен конкурс става асистент, през 2005 г. - старши, а през 2008 г. – главен асистент в същата катедра. През 2007 г. защитава дисертация за ОНС „Доктор“ на тема „Синтез и свойства на тетрахидроизохинолини и изохромани, съдържащи фармакофорни и хирални групи“, под научното ръководство на проф. д-р М. Паламарева. Гл. ас. д-р М. Къндинска-Василева е била двукратно, през 2013 г. и 2014 г., на специализация в Институт по полимерни изследвания в Макс Планк Институт – Германия. Г-жа Къндинска - Василева има общ трудов стаж 23 г 9 м, от тях 16 г 5 м – по специалността. По конкурса са представени всички необходими документи.

### 2. Характеристика на научно-изследователската работа на гл. ас. д-р М. Къндинска-Василева

Гл. ас. д-р М. Къндинска–Василева е съавтор на 23 научни публикации, от които 4 са включени в нейната дисертация за ОНС „Доктор“. Така, тя участва в конкурса за „Доцент“ с 19 публикации (списък 6б). Включените в дисертацията 4 статии са тематична основа за една част от по-нататъшните изследвания на гл. ас. д-р Къндинска, затова макар и по-бегло, ще бъдат отчетени и приносите в тях. От представените публикации 14 са в международни списания, а 9 са в български. Наред с това, 17 статии са отпечатани в реферирани списания с, и 6 – в списания без импакт фактор. Сумарният импакт-фактор е 10.051, h индексът е 3. В 2 от статиите д-р Къндинска е първи автор, в 4 – втори, и в 4 – трети автор; в 3 статии е автор за кореспонденция. Досега са забелязани 32 цитата върху статиите, на които д-р Къндинска-Василева е съавтор. Освен това, д-р Къндинска е участвала в 12 научно-изследователски проекти и в 26 научни конференции.

Съгласно изискванията на СУ за участие в конкурс за заемане на академичната длъжност „Доцент“ гл. ас. д-р Къндинска-Василева е представила хабилюационен труд на тема: „Синтез на нови функционални хетероциклени съединения с потенциална биологична активност или приложение в биомедицинския анализ“. Представена е справка за научните приноси.

Тематичните направления в научно-изследователската работа на гл. ас. Къндинска-Василева са 1. Синтез, трансформации, кристална структура и тънкослойно-хроматографски отнасяния на стереоизомерни хетероциклени съединения от групите на изохинолина и изохромана. 2. Синтез и оптични свойства на функционални багрила - хетероциклени съединения, с приложение в оптоелектрониката и в биомедицинския анализ.

#### *По тематично направление 1.*

В тази област д-р Къндинска-Василева се представя с 14 статии. С помощта на реакциите на хомофталов анхидрид с имини са осъществени синтези на транс- и цис-1-оксо-2,3-дизаместени тетраhydroизохинолин-4-карбоксилни киселини (статии 5, 6 и 9 от списък 6а – тук и по-долу). Чрез реакции на хомофталов анхидрид с алдехиди е осъществен синтез на транс- и цис-4-карбоксиизохроманони (дихидроизокумарини) (статия 3). Г-жа Къндинска-Василева започва тези изследвания във връзка с работата си по

дисертацията за ОНС „Доктор“ и върху тях публикува 4 статии (1, 3, 5 и 6). Изследванията на реакциите на хомофталовите анхидриди със съединения с полярна двойна връзка (иминна и карбонилна) са традиционна тематика за групата по Химия на хетероциклените съединения към Катедрата по органична химия и фармакогнозия. Актуалността на тематиката се определя от това, че изохинолиновият и изохромановият скелет се съдържат в редица природни и синтетични биологичноактивни органични съединения. В тази област изследователите от Факултета по химия и фармация се конкурират с научни групи от САЩ, Великобритания, Русия и Украйна.

1.1. Принос на кандидатката д-р Къндинска е в това, че тя разширява границите на приложимост на реакциите на хомофталовия анхидрид чрез използване на хетероцикленни алдехиди и техни имини. Отнасянията на този вид карбонилни производни в реакция с хомофталов анхидрид са изучени слабо от конкурентните изследователски групи. Чрез изследване на влиянието на реакционните параметри (температура, времетраене, разтворител) д-р Къндинска постига висока транс-стереоселективност на реакциите, а транс-конфигурацията на главните изомери е установена както с помощта на ЯМР-спектроскопия, така и чрез рентгеноструктурен анализ на избрани специфични производни с изохинолинов или изохроманов пръстен. Заслужава да отбележим сполучливо намерения от д-р Къндинска разтворител пиридин, в чиято среда е постигната особено висока транс-диастереоселективност на реакциите на хомофталовия анхидрид, както с имини, така и с алдехиди. Този подход на Къндинска е често цитиран от други автори. (общо за статията в *Molecules* - статия 5, са намерени досега 12 цитата, т.е. 38 % от цитатите).

1.2. Карбоксилната група на киселините с изохинолинов и изохроманов скелет е трансформирана чрез реакции на ацилно нуклеофилно заместване във фармакофорни заместители – хетероцикленни или аминокиселинни производни. Тези трансформации са осъществени чрез висока диастереоселективност при запазване на изходната транс-конфигурация. Така са получени големи серии изохинолинони и изохроманони, които съдържат в молекулите си два фармакофорни хетероцикъла, а при използване на аминокиселини – заместители с хирален С атом. Получените серии полизаместени изохинолинони и изохроманони могат да бъдат разглеждани като библиотеки биологично активни съединения и модели за по-нататъшно изследване на биологична активност на

подобни хетероцикли. Голяма част от съединенията са синтезирани по поръчка на международна фармацевтична компания.

Проведен е стереохимичен анализ с помощта на ЯМР-спектроскопия и рентгеноструктурен анализ. Установено е, че предпочетената дипсевдоаксиална ориентация на заместителите при С-3 и С-4 към пиперидиновия хетероцикъл на изследваните изохинолинони е една и съща в разтвор и в кристално състояние. Стереохимичните кристалографски изследвания на транс-изохинолиноните и на един изохроманон (при него няма диастереомерия) са публикувани в 6 статии в Acta Crystallographica, като една от статиите е в съавторство с български изследователи и е част от дисертацията на д-р Къндинска, а останалите 5 са публикувани след защитата на дисертацията и са в съавторство с колеги от турски университети. Приносът на д-р Къндинска за кристалографските изследвания е в синтеза на съединенията, които не са описани в други публикации, и в подготовката на монокристални образци от тях.

Карбоксилните киселини и техни амиди с изохроманонов пръстен (статии 3, 7 и 10) са показали антибактериална активност. Установени са някои зависимости между структурата и биологичната активност на изследваните изохроманони – напр. при киселините антибактериалната активност не зависи от относителната конфигурация и от вида на заместителя при С-3. И киселините, и амидите са показали по-висока антибактериална активност в сравнение с антигъбичната активност. Статиите 3 и 7 са цитирани общо 6 пъти.

1.3. С помощта на разработената в катедрата компютърна програма LSChrom теоретично са предсказани подвижни фази за тънкослойно-хроматографско разделяне на диастереомерни изохинолинови и изохроманови (изокумаринови) производни. Експериментално извършеното аналитично разделяне на големи серии диастереомерни двойки е потвърдило правилността на теоретичния подход, т.е. налице е добро съгласуване между теория и експеримент, а програмата LSChrom може да бъде успешно прилагана при хроматографския анализ на сложни реакционни смеси. Очевиден е интересът в литературата към този теоретичен подход, защото общо статиите върху приложението на програмата LSChrom (статии 1,2,4) са цитирани досега 8 пъти.

*По тематично направление 2:*

В това направление са представени 9 статии, публикувани в чуждестранни и наши списания, от които 7 имат импакт-фактор.

Статиите са дело на интердисциплинарни колективи, като 6 статии са с участието на колеги от Института по оптични материали и технологии „Акад. Й. Малиновски“ при БАН и от ИОХЦФ-БАН. В тези колективи приносът на кандидатката е в синтеза на функционализирани багрила с хетероциклени фрагменти, с оглед изследване на потенциала им като компоненти за фотоволтаици. Синтезираните съединения са производни на квадратната киселина (скуаринови производни) и на кроконовата киселина (статии 15-20). Съединенията са получени чрез многостадийни синтези, които се базират на познат от литературата подход. Д-р Къндинска-Василева използва съвременните методи на зелената химия и чрез вариране на реакционните условия – разтворители, температура и базични катализатори, оптимизира и подобрява синтезите. Прилага успешно съвременни хроматографски методи и в резултат на това получава целевите багрила със значително по-високи добиви и чистота, при по-кратко реакционно време в отделните етапи на синтеза, отколкото в условията посочени в литературата. При това методиката разработена от Къндинска позволява синтезът да се осъществи в по-големи количества. Синтезираните съединения показват добър потенциал да бъдат компоненти във фотоволтаици.

След работата с колектива от института „Акад. Й. Малиновски“, в последните 2 години г-жа Къндинска-Василева успешно синтезира монометин цианинови багрилни аналози/производни на тиазол-оранж (ТО) – търговски маркер за нуклеинови киселини (статии 21-23). В тези работи кандидатката е съавтор както с колеги от ФХФ, така и с учени от испански университети. Синтезираните багрила представляват модификации на тиазол оранж с други хетероциклени системи: с халоген в тиазол-оранж (статия 21); пиридопиридиниев (азахинолизиниев) вместо типичния за ТО хинолиниев фрагмент (статия 22) и трикатионни багрила, т.е. с 3 кватернерни азотни атоми (статия 23). Новите ТО-аналози са синтезирани с повишени добиви и чистота чрез подбор на по-подходящи реагенти и методи за пречистване на междинните и крайните продукти, с което, по мое мнение, е разработена нова методология за получаване на целевите багрила. Подбраните заместители в новополучените багрила ги правят сравними по качества с изходния ТО,

като след интеркалиране с ДНК комплексите показват висока флуоресценция, а багрилата може да се смятат за успешни нови маркери за биомолекули.

### 3. Учебна дейност на гл. ас. д-р М. Къндинска-Василева

През целия си преподавателски трудов стаж д-р М. Къндинска-Василева има значителна учебна натовареност. Тя води упражнения по органична химия за студенти-бакалаври във Факултет по химия и фармация, в Биологичен факултет и във Физически факултет на СУ „Св. Климент Охридски“. Чете лекции по органична химия за студенти в Биологичния факултет – специалностите Биология и Биотехнология, и за студенти във Физически факултет – специалност Оптометрия. Във ФХФ гл. ас. Къндинска-Василева чете задължително избираем лекционен курс по Методи на органичен анализ за студенти-бакалаври IV курс, направление Органична химия. Освен това тя е лектор на свободно-избираем курс по Стереохимия за студенти-магистри от ФХФ; чете раздел към свободно-избираемия курс по Компютърни методи в химията за студенти-магистри във ФХФ. Важно е да се отбележи, че компютърната програма LSChrom се включва в лекциите на гл. ас. Къндинска-Василева върху курса Методи на органичен анализ и към свободно-избираемия курс по Компютърни методи в химията за студенти-магистри във ФХФ.

Научните резултати, броят публикации и хорариумът на учебната заетост на гл. ас. Къндинска-Василева отговаря на изискванията за академичната длъжност „Доцент“, възприети в СУ - ФХФ.

Справката за приносите вярно отразява авторските приноси в научната дейност на гл. ас. Къндинска-Василева. И справката, и хабилитационният труд са написани стегнато и имат необходимия обобщителен характер. Хабилитационният труд има самостоятелно значение като научен труд и разкрива както постиженията на кандидатката в досегашната ѝ работа, така и очертава някои насоки за продължаване на изследванията.

### 4. Препоръки:

Във връзка с Хабилитационния труд си позволявам да отправя някои препоръки:

1. Да бъдат публикувани в най-скоро време синтеза и структурните характеристики на изохинолинони съдържащи хирални заместители – остатък на аминокиселини при C-4

или при изохинолиновия N атом. Някои от тези съединения са показали ACE – инхибиторна активност, т.е. понижаващо кръвното налягане действие. Такъв тип заместени изохинолинони са слабо изучени в досегашната научна литература, т.е. това е новост и е добре кандидатката да запази приоритет в областта.

2. Бързо да бъдат публикувани резултатите от теоретичните изчисления на стабилността на транс- и цис-1-оксотетрахидроизохинолин-4-карбоксилните киселини, както и теоретичното разглеждане на механизма на цис- в транс-епимеризация. Независимо от конкуренцията, такива изследвания досега не са правени.

#### 5. Лични впечатления от кандидатката гл. ас. д-р Къндинска – Василева

Познавам г-жа Къндинска-Василева от 20 години, т.е. от момента, в който тя дойде като дипломантка в групата по химия на хетероциклените съединения към катедрата по органична химия. Пред очите ми г-жа Къндинска израства от обучаваща се студентка до учен, който самостоятелно и творчески прилага класическите и съвременни методи за синтез и анализ на органични съединения. Благодарение на отличната обща химическа култура и специфична компетентност в областта на органичния синтез гл. ас. д-р Къндинска-Василева успешно се е справила с предизвикателствата в синтеза на разнообразни по структура органични съединения. Тя е изграден учен, който успешно ръководи студенти (11 студентски дипломни работи) и научни проекти (3 проекта към Фонд „Научни изследвания“ на Софийския университет). Проявява се като добър и уважаван от колегите и студентите компетентен преподавател в областта на органичната химия. Показва отлични качества за работа в колектив, както с колегите от катедрата, така и в интердисциплинарни колективи от други научни институции.

#### 6. Заключение:

Очертаните научни приноси в трудовете на гл. ас. д-р Къндинска-Василева и преподавателската ѝ работа напълно съответстват на тематиката на конкурса за „Доцент“ - Органична химия - органичен синтез и анализ. Постиженията ѝ като учен отговарят напълно на препоръчителните критерии за заемане на академичната длъжност „Доцент“ в СУ “Св. Климент Охридски” за професионално направление „Химически науки”. Убедено подкрепям кандидатурата на гл. ас. д-р Къндинска-Василева за академичната длъжност

„Доцент“. Категорично заявявам положително си становище и ще гласувам с „Да“. Апелирам към членовете на почитаемото Научно Жури да предложат на ФС на Факултета по химия и фармация при СУ „Св. Климент Охридски“ да избере гл. ас. д-р Къндинска-Василева за “Доцент” в професионално направление 4.2 Химически науки (Органична химия- органичен синтез и анализ)”

София, 16.11.2018 г.

Рецензент:

(доц. д-р Елена Станоева)