

## РЕЦЕНЗИЯ

от проф. д-р Росица Димитрова Николова,  
Факултет по химия и фармация, Софийски Университет “Св. Климент Охридски”  
относно представените документи на **гл. ас. д-р Никола Томов Бурджиев**  
по конкурс за доцент в професионално направление 4.2. Химически науки, научна специалност  
Органична химия (Химия на хетероциклените съединения) за нуждите на катедра Органична  
химия и фармакогнозия на Факултет по химия и фармация, Софийски Университет “Св.  
Климент Охридски”  
**обявен в Държавен вестник, бр. 105/11.12.2020 г.**

Единственият кандидат, кандидатствал и допуснат до участие в конкурса е гл. ас. д-р Никола Томов Бурджиев, който работи в групата по „Органичен синтез и ЯМР-спектроскопия“ към катедра Органична химия и фармакогнозия на Факултета по химия и фармация.

### **Биографични данни за кандидата**

Никола Бурджиев е завършил бакалавърска степен по Химия в Химическия факултет на Софийския университет през 2002 г. с отличен успех. От 2003 е редовен докторант в Катедрата по Органична химия към СУ с научен ръководител доц. д-р Елена Станоева. Докторската му дисертация на тема “Полифункционални пиперидинони и пиролидинони – синтетични и хроматографски изследвания” е защитена успешно през 2007 г. През същата година е назначен като специалист, а през 2008 г. след конкурс за старши асистент. От 2010 год. до сега е главен асистент в катедрата по Органична химия и фармакогнозия.

Д-р Бурджиев е бил на три краткосрочни специализации University of Oxford, Oxford, UK (януари-февруари 2015), Max-Planck-Institut für Polymerforschung, Mainz, Germany (септември 2018) и Universitat de Barcelona, Barcelona, Spain (юни 2019).

### **Обща характеристика на постъпилите материали и допустимост**

Д-р Никола Бурджиев е представил всички изискуеми документи на електронен носител, които са в съответствие със ЗРАСРБ, неговия правилник, Правилника за условията и реда за придобиване на НС и заемане на АД в СУ „Св. Климент Охридски” и Препоръките за критериите при придобиване на научни степени и заемане на академични длъжности в СУ за професионално направление „Химически науки”, свързани с процедура за заемане на академичната длъжност

„Доцент”. Представената документация е подготвена коректно, прегледно и съгласно всички изисквания и препоръки.

Приложени са:

• **По показател А1.** 50 точки

Кандидатът Никола Бурджиев е защитил дисертационния си труд на тема “Полифункционални пиперидинони и пиролидинони – синтетични и хроматографски изследвания” през 2007 г., разработен в катедра Органична химия на ХФ при СУ.

• **По показател В4.** 109 точки

Представен е хабилитационен труд на тема „Полифункционални хетероциклени съединения – синтетични и спектрални изследвания“ в обем от 33 страници.

Хабилитационният труд се базира на най-значимата част от изследванията на кандидата, публикувани в 6 научни публикации в международни списания. Подчертана е важноста на тематиката с оглед възможностите на приложение на синтезираните полифункционални хетероциклени азот-съдържащи съединения като вещества с потенциална биологична активност. Аналитично и задълбочено са представени литературните данни за синтез и структурно охарактеризиране на монопръстенни и поликондезирани хетероциклени съединения, както и собствените резултати. Включени са 80 литературни източника.

Всички публикации са по тематиката на конкурса, отпечатани в специализирани международни списания, реферирани в SCOPUS и ISI Web of Science са с импакт фактор, от които една с Q1 (17%), три с Q2 (50%) и две с Q3 (33%). По този показател кандидатът надвишава минималните изисквания от 100 точки.

• **По показател Г7.** 224 точки

Кандидатът гл. ас. д-р Никола Бурджиев е съавтор на 27 научни публикации, от които 24 са с импакт фактор или SJR и реферирани в Scopus и ISI Web of Science - 8 с Q1 (33%), 8 с Q2 (33%), 1 с Q3 (13%) и 7 с Q4 (29%), както и на 3 учебни помагала.

По настоящия конкурс са представени 13 научни публикации, от които 3 са публикувани в специализирани международни списания с Q1 (23%), 4 - в списания с Q2 (31%), 1 в списание с Q3 (8%), 2 в списания с Q4 (15%) и 3 в списания с SJR, но без IF (23%). И по този показател

кандидатът надвишава минималните изисквания по ЗРАСРБ от 200 точки и покрива изискванията на Правилника на ФХФ от 220 точки.

- **По показател Д11.** 108 точки

До подаване на документите са забелязани 97 цитата, регистрирани в Scopus. Минималните изисквания по този показател за ФХФ са 70 точки, кандидатът е представил 54 цитата, с което почти двукратно надхвърля изискванията.

- **По показатели Ж** 125 точки

Включва допълнителни изисквания на Факултета по Химия и Фармация.

Научните резултати от изследванията са представени на национални и международни форуми с 15 устни доклада и постерни съобщения. Д-р Бурджиев е ръководител на 1 и участник в 7 научни проекта към Университетския фонд за научни изследвания. H-индекса на д-р Бурджиев в Scopus е 7. Д-р Бурджиев отново надхвърля изисквания минимум от 70 точки.

- Авторска справка за основни научни приноси в обем от 8 страници;

Справката за научните приноси подчертава личните приноси на кандидата в синтеза на хетероциклични съединения от циклични анхидриди и модифицирането им до съединения с потенциална биологична активност, както и синтез спектрално охарактеризиране на хетероциклични съединения с приложение в практиката.

- Резюмета на научните публикации
- Справка за преподавателска дейност (включена в автобиографията);

Анализът на представените резултати показва, че д-р Бурджиев не само изпълнява, но и по повечето показатели надхвърля минималните изисквания по конкурса.

Представените научни съобщения, на кандидата, са в научната област, по която е обявен конкурсът. **Научните изследвания** на гл. ас. д-р Никола Бурджиев са в областта на синтеза на хетероциклични съединения и са свързани главно с:

- Получаване на съединения с потенциална биологична активност чрез синтез на хетероциклични съединения от циклични анхидриди и последващи модификации

Синтезирани са оксопиролдин, оксопиперидин и оксоморфолин карбоксилни киселини в реакции на N-бензилиденбензиламин с янтарен [3], глутаров [6,12] и дигликолов [8] анхидрид. Реакционните условия са оптимизирани и е постигната е висока диастереоспецифичност по

отношение на *транс*-диастереомерите. Карбоксилната група е трансформирана до карбоксамидна [3,6,8] , заместена аминотилова [3,12] или заместена аминогрупа [6]. Конфигурацията на стартовата киселина и нейните производни, както и предпочетената конформация в разтвор са определени еднозначно с помощта ЯМР спектроскопия. Част от новополучените съединения са предоставени на международна фармацевтична компания за изследване на биологична активност.

Използвани са два подхода за превръщане на карбоксилната група на ( $\pm$ )-транс-1-бензил-6-оксо-2-фенилпиперидин-3-карбоксилната киселина се в пептидна [6] - директно ацилиране с различни аминокиселини или превръщане в аминокиселина и последващо заместване.

Получени са аминотилпиперидинони по реакцията на Мицунобу [12]. Аминогрупата е ацилирана с помощта на различни аминокиселини като са получени различни псевдо ди- и трипептиди с потенциална АСЕ инхибираща активност. Намерени са оптимални условия за сваляне на защитните групи на псевдодипептидите. Установено е, че две от съединенията проявяват слаба АСЕ инхибираща активност. Всички изследвани съединения проявяват антихистаминова активност, най-силно изразена при псевдопептида, получен от L-триптофан [7]. Пиперазиновите производни проявяват концентрационно зависима активност, която свидетелства за специфичното им взаимодействие с хистаминовите рецептори.

Проведена е реакцията на дигликоловия анхидрид с имини до изграждане на морфолинов пръстен [8]. Карбоксилната група на една от новосинтезираните *транс*-киселини е амидирана с метиловите естери на триптофан и пролин. Проучена е и възможността за превръщането ѝ в аминотилово производно чрез реакция на Мицунобу. Конфигурацията на всички новосинтезирани съединения е определена с помощта на ЯМР-изследвания, а за някои съединения, и с монокристална рентгенова дифракция.

Предложен е едностадийен синтез за получаване на бензо[а]хинолизидинова система и нейните биоизостерични O, и S аналози чрез взаимодействие на циклични имини с моноциклените анхидриди [23]. С помощта на ЯМР-техники е показано, че реакцията на 3,4-дихидроизохинолина с янтарен, глутаров, дигликолов и тиодиоцетния анхидриди протича без изразена диастереоселективност. Реакцията на 1-метил и 1-етил заместените 3,4-дихидроизохинолини е пряк път към 11b-ангуларно заместената [1,4]тиазино- [3,4-а] изохинолинова пръстенна система и тече с изключителна *транс* диастереоспецифичност. Направено е предположение за механизъм на получаване на изследваните съединения.

Проверена е реакционната способност на 1-( $\omega$ -(N-ацилирани аминок)алкил)-3,4-дихидроизохинолини към хомофталов анхидрид и са получени 13a-алкиламино заместени дибензо[a,g]хинолизидинови производни с потенциална биологична активност. При взаимодействие на дибензо[a,g]хинолизинова киселина със Z-защитена аминотилова група с диазометан за първи път е получен продукта дибензо[a,g]пироло[3,4-i]хинолизидиндион.

Синтезирани са тетраидроизохинолини, съдържащи индолов, фталимиден и имидазолен фрагмент с цел проучване на антиароматазната им активност [21]. Индоловият фрагмент е въведен при реакция на N-(индол-3-ил)метиленамини с хомофталов анхидрид, а за въвеждане на фталимиден фрагмент е използвана реакцията на Мицунобу. Първоначалната оценка на антиароматазната активност показва способността на един от фталимидите да инхибира ензима.

- Синтез и спектрално характеризиране на хетероциклени съединения с потенциално приложение в практиката

Синтезирани са производни на 2-ацетил-1,3-индандиона с 4-(1,4,7,10-тетраокса-13-азациклопентадекан-13-ил)бензалдехид [5] и 4-хидрокси-1-нафталдехида с 4-(1,4,7,10-тетраокса-13-азациклопентадекан-13-ил)анилин [4] като потенциални нови оптични сензори и реагенти за екстракция на метални йони. В хода на изследванията за първи път е наблюдавано деацетилиране на 2-ацетилиндандион, което протича вместо реакцията на кондензация с алдехиди в кисела среда. Предложен е и механизъм на реакцията. Изучено е влиянието на металните йони ( $K^+$ ,  $Na^+$ ,  $Mg^{2+}$ ,  $Sr^{2+}$  и  $Ba^{2+}$ ) върху оптичните свойства на новосинтезирания индандион с кондензиран краунетерен фрагмент. Наблюдаваните промени са леки и се забелязват най-добре в присъствие на стронциеви и бариеви йони.

Изучено е и поведението на тавтомерни Шифови бази, съдържащи краунетерен фрагмент в присъствие на алкални и алкалоземни метали [4]. Новосинтезираните лиганди комплексообразуват с алкални метални йони, което предизвиква хипсохромно отместване в позициите на тавтомерните ивици. В присъствие на  $Ca^{2+}$ ,  $Sr^{2+}$  и  $Ba^{2+}$  първоначално се образува комплекс, но при добавяне на излишък от солта тавтомерното равновесие се отмества в посока на кето-тавтомерния комплекс. Такава промяна при прибавяне на метални йони към имини, съдържащи краунетерни фрагменти е наблюдавана за първи път. Структурата на новосинтезираните съединение е потвърдена с ИЧ и ЯМР спектроскопия, а за производните на индандиона и с рентгеноструктурен анализ.

Разработен е нов „зелен“ подход за получаване на скуариново багрило от квадратна киселина и два еквивалента 1,3,3-триметил-2-метилениндолин в разтворител етил L-лактат [15]. Целевото багрило е получено с много добър добив и за много по-кратко време в сравнение с познатите методи. Модифицирани са и условията за получаване на (3-бромпропил)трифенилфосфониев бромид [14], както и за кватернизирани на 2-метилбензотиазол с 2-бромоетанол в разтворител етоксietанол [11].

Синтезирани и изследвани са 3'-амино-4-тио-1*H*-тетрахидропиранспиро-5'-хидантоин и комплексите му с Pd(II) и Pd(IV) [13]. Геометрията на лиганда и на неговите паладиеви комплекси е изследвана с помощта на хибриден DFT метод. Комплексите са тествани *in vitro* и е установено, че проявяват концентрационно зависима цитотоксичност върху изследваните пет човешки туморни клетъчни линии.

- Спектрални свойства на хетероциклени съединения, използвани в практиката

Изследвана е разтворимостта на препарата Итраконазол в колоидни агрегати от 16 повърхностно активни вещества (ПАВ) и 3 смеси от ПАВ и фосфолипиди [22]. Установено е, че разтворимостта се дължи на електростатично привличане на положително заредените молекули на лекарството и отрицателно заредените молекули на сърфактанта. С <sup>1</sup>H ЯМР спектроскопия е показано, че Итраконазола е протониран по N-атом на пиперазиновия пръстен, свързан с феноксидната част на молекулата, и втори път по N-атом на триазоловия фрагмент, което обяснява силното взаимодействие с ПАВ. Установено е, че разтворимостта на лекарството се увеличава с увеличаване дължината на алифатната опашка на моноверижните ПАВ, но при употреба на двойноверижни сърфактанти от типа на фосфатидилглицеролите – намалява. Получените резултати биха могли да се използват и при други слабо разтворими лекарствени системи с подобни физикохимични свойства.

Изследвани са растителни смеси, съдържащи синтетичния канабиноид 5F-ADB (метил (S)-3,3-диметил-2-[1-(5-флуоропентил)-1*H*-индазол-3-карбоксамидо]бутаноат) [18]. Присъствието на 5F-ADB е доказано с газхроматография-маспектрометрия (ГХ-МС) и е потвърдено с помощта на протонна ЯМР спектроскопия. С помощта на ГХ-МС анализ в дрога е доказано наличие на два синтетични канабиноида 5F-ADB и FUB-AMB (метил (S)-3-метил-2-[1-(4-флуоробензил)-1*H*-индазол-3-карбоксамидо]бутаноат) [19]. Присъствието им е потвърдено и чрез <sup>1</sup>H и <sup>19</sup>F ЯМР спектри и е определено относителното съдържание (1:1) на двата компонента в сухата дрога.

Изследванията показват, че комбинирането на ГХ-МС с ЯМР представлява ефективен инструмент за идентифициране на известни и неизвестни, забранени от закона субстанции, чиято структурата често се променя, с цел избягване на правни последици.

Оформени са две обзорни публикации: за синтез на бензо[а]хинолизидинови производни [10] и за свойствата и начина на приложение на петте радиоизотопа на медта с медицинско приложение [16] с акцент върху синтеза, дизайна и развитието на различни хетероцикленни хелатори и наноматериали с потенциално приложение в диагностиката и лечението на ракови заболявания.

### **Преподавателска дейност**

От постъпването си на работа в Химически факултет през 2007 г. д-р Никола Бурджиев се включва активно в учебната дейност на катедра Органична химия и фармакогнозия. Като асистент той води упражнения и семинари по Органична химия – I и II част за студенти от бакалавърска степен от ФХФ и БФ на СУ, семинарни занятия и упражнения по Химия на хетероциклените съединения за всички химически специалности на ФХФ, редовно обучение, както и семинарни занятия по Строеж и биологична активност на органичните съединения – за всички химически специалности, редовно и задочно обучение. Съавтор е в издаденото 2020 г. Ръководство за лабораторни упражнения със сборник от задачи по Органична химия за студентите от специалност „Фармация”.

През 2012 г му е възложено четенето на лекции по Строеж и биологична активност на органичните съединения за специалност Химия, редовно и задочно обучение, задължителен, както и като избираем за всички химически специалности. През същата година започва четене и на курса по Химия на хетероциклените съединения за всички химически специалности, редовно обучение, избираем. От 2016 г. е лектор и на курса по Органична химия II за специалност Химия, задочно обучение, задължителен. Програмите на курсовете са преразгледани и осъвременени.

През 2018 год. разработва упражненията за два нови курса за Факултета по химия и фармация ЯМР-спектроскопия и Съвременни техники в ЯМР-спектроскопията за всички специалности на ФХФ, редовно обучение.

Д-р Бурджиев активно участва в преподавателската дейност и като научен ръководител на дипломанти - бил е ръководител на 5 успешно защитили дипломанта от магистърските програми и 4 от бакалавърските.

Към преподавателската дейност на д-р Бурджиев трябва да се включи и участието му от 2011 год. в Националната комисия за организиране и провеждане на Националните олимпиади по химия и опазване на околната среда, както и в Националната комисия за организиране и провеждане на Националното състезание по химия и опазване на околната среда, а от 2019 год. той е председател на втората комисия. Съавтор е и на два сборника със задачи за олимпиади. Д-р Бурджиев е носител на почетен знак на Софийския университет „Св. Кл. Охридски“ II степен, което е израз на високата оценка, която академичната общност дава за работата му с изявени ученици.

Гл. ас. д-р Бурджиев се отличава с добрата си теоретична подготовка в областта на органичната химия, органичния синтез и ЯМР спектроскопията, творчески подход към решаване на научни, и проблеми свързани с обучението. Високите изисквания към студентите и сериозното отношение към учебния процес са в основата на авторитета, с който се ползва от страна на колегите като преподавател по органична химия. Високата оценка на студентите намира израз и в избирането за най-добър асистент в периода 2012-2016 год.

Не бих искала да пропусна факта, че д-р Бурджиев и д-р Петкова-Янкова вложиха много енергия, ентузиазъм и лично време за създаването и развитието на Лабораторията по ЯМР спектроскопия от 2015 год. до сега. Факт, който се оценява високо не само от мен, но и от цялата факултетна общност.

В **заключение** считам убедено, че гл. ас. д-р Никола Бурджиев отговаря на всички изисквания на Закона за заемане на академичната длъжност **Доцент** по Органична химия – научни постижения и преподавателска дейност, като е изпълнил и всички допълнителни препоръчителни критерии, приети от ФС на Факултета по химия и фармация на Софийски Университет „Св. Климент Охридски“.

Въз основа на приложените документи и дългогодишните ми преки впечатления, убедено предлагам на почитаемото Научно жури и на Научния съвет на Факултета по химия и фармация да присъди научното звание „Доцент“ на д-р Никола Томов Бурджиев по професионално направление 4.2. Химически науки, научна специалност Органична химия (Химия на хетероциклените съединения).

София, 14.04.2021 г.

Подпис: