

## РЕЦЕНЗИЯ

от доц. д-р Ирена Любомирова Филипова,  
Институт по органична химия с Център по фитохимия, БАН

на дисертационен труд за присъждане на образователната и научна степен „доктор“ по научно направление 4.4. Науки за Земята, докторска програма „Минералогия и кристалография“.

**Автор:** Руси Иванов Русев

**Тема:** Синтез, структурна характеристика и антимикуробна активност на кватернерни амониеви съединения.

**Научен ръководител:** проф. д-р Борис Шивачев

### Общо описание на представените материали

Със заповед № 115 РД-09-180/27.04.2021 год. на Директора ИМК – БАН съм утвърдена за член на научното жури във връзка с процедура за защита на дисертация за придобиване на образователната и научна степен „доктор“ на Руси Иванов Русев, редовен докторант в ИМК – БАН по научно направление 4.4. Науки за Земята, докторска програма „Минералогия и кристалография“, на тема „Синтез, структурна характеристика и антимикуробна активност на кватернерни амониеви съединения“. На първото заседание на научното жури бях избрана за рецензент на дисертацията.

Представеният ми комплект документи и материали на хартиен и електронен носител отговаря на изискванията на Закона за развитие на академичния състав в Република България и Правилника за условията и реда за придобиване на научни степени и за заемане на академични длъжности в ИМК – БАН и включва следните документи: молба за допускане до защита; автобиография; копие от диплома за завършена магистърска степен; протоколи от успешно положени изпити по индивидуален план на обучение; дисертационен труд; автореферат, списък и копия на научните публикации по темата на дисертацията; списък на участия в научни мероприятия. Документите са добре оформени и систематизирани.

### Кратки биографични данни за докторанта

Руси Русев е завършил висше образование в Химикотехнологичен и металургичен университет – София през 2017 год. като инженер-химик с магистърска степен фин органичен синтез. През 2014 год. постъпва на работа в ИМК – БАН последователно като химик-специалист, докторант и асистент.

Руси Русев е съавтор на 10 научни публикации, като в три от тях е първи автор. Той е участвал в 4 научно-изследователски проекта.

## **Актуалност на тематиката и целесъобразност на поставените цели и задачи**

Дисертационният труд на асистент Руси Русев е в една интензивно развиваща се и перспективна научно-приложна област. Многофункционалността на кватернерните амониеви съединения (КАС), определена от уникалната им структурна специфика, допринася за широк набор от приложения, а именно като катионни повърхностно активни вещества, катализатори за фазов трансфер, йонни течности, омекотители за тъкани, флуоресцентни биологични маркери и много други. Те са се доказали като антибактериални, антитуморни и антималярийни средства. От съществено значение е тяхната употреба като антибактериални средства. В тази връзка, тематиката определено е актуална и постигнатите резултати са в перспективна научна област.

Основна цел на настоящия дисертационен труд е синтез на серия кватернерни амониеви съединения, производни на 4-пиролидино пиридин, хинолин и 4,4'-бипиридин чрез прилагане на възпроизводим и икономически изгоден синтетичен протокол и изследване на тяхната антимикуробна активност. Конкретните задачи за постигане на тази цел са в логическа последователност: синтез, физикохимично и спектрално охарактеризиране на новите съединения, и оценка на синтезираните вещества за антибактериална активност срещу пет бактериални щама.

## **Познаване на проблема**

Литературният обзор на дисертацията обхваща 178 литературни източника в реномирани списания, което показва, че докторантът е добре запознат със състоянието на проблема. Той е структуриран в два основни раздела. В първата част е направен общ преглед на известните в литературата синтетични методи за получаване на КАС. Описан е предполагаемия механизъм на кватернизирание по Меншуткин. Втората част на литературния обзор е фокусирана върху основните приложения на КАС. Те са систематизирани в два раздела: приложение в органичния синтез и промишлеността и приложение в медицината и биологическите науки. Детайлно е разгледано приложението на КАС като антибактериални, антималярийни, противогъбични и антитуморни агенти, като антагонисти на различни рецептори и флуоресцентни контрастни вещества. Литературният обзор оставя добро впечатление със стегнатото и компетентно изложение на цитираните трудове.

## **Методика на изследването**

В рамките на дисертационния труд се демонстрира значителна по обем експериментална работа. Синтезирана е серия от 26 нови кватернерни амониеви съединения, производни на 4-пиролидино пиридин, хинолин и 4,4'-бипиридин, прилагайки модифициран метод на Меншуткин. Оптимизирани са реакционните условия чрез вариране на разтворителя и температурата на реакциите. Получените продукти са изолирани в чист вид посредством промиване с разтворител или прекристализация.

Новосинтезираните съединения са охарактеризирани с подходящи физикохимични и спектрални методи. Чистотата и молекулната структура на получените вещества са доказани чрез ЯМР спектроскопия ( $^1\text{H}$  ЯМР,  $^{13}\text{C}$  ЯМР, HMBC, HSQC, COSY, NOESY). Като допълнителна оценка за чистотата на КАС е използвана Диференциална сканираща

калориметрия. За определяне на фазовия състав на получените кватернерни амониеви соли е използван сравнителен прахов рентгенодифракционен анализ. Молекулната и кристалната структура на синтезираните кватернерни амониеви съединения е доказана с помощта на монокристален рентгеноструктурен анализ. Докладвани са 25 нови кристални структури на 4-пиролидино пиридинови, хинолинови и 4,4'-бипиридинови КАС предимно под формата бромни соли. Синтезираните вещества са изследвани и за техните абсорбционни и флуоресцентни свойства чрез УВ/ВИС и флуоресцентна спектроскопия. Антибактериалният ефект на получените КАС е оценен срещу два щама Грам – положителни и три щама Грам – отрицателни микроорганизми чрез диск-дифузионен метод на Кирби-Бауер. Определена е начална и минимална инхибиращи концентрации на активните вещества по метода на микроразреждане в бульон. Това е постигане на целта чрез изпълнение на основните задачи на дисертацията чрез използване на подходящи синтетични процедури, прилагане на техники за изолиране и пречистване, както и инструментални методи за характеризиране и структурно изясняване на кватернерни амониеви съединения.

### **Характеристика и оценка на дисертационния труд**

Дисертационният труд е добре подреден и структуриран и отговаря на утвърдените изисквания. Изложението на материала в дисертацията е оформено на 157 стр. и включва: Литературен обзор, Материали и методи, Резултати и дискусия и Заключение, Приноси и Литература. Той съдържа 52 фигури, 41 схеми, 8 таблици. Цитирани са 255 литературни източника. Резултатите от дисертацията са представени и дискутирани в седем раздела.

Дисертацията е написана ясно на добър научен език. Добро впечатление прави детайлното спектрално охарактеризиране на получените съединения посредством прилагане на комбинация от съвременни ЯМР техники.

### **Приноси и значимост на разработката за науката и практиката**

Получените в дисертационния труд резултати представляват обогатяване на съществуващите знания и опит в областта на химията на КАС. Основните приноси в дисертационния труд могат да се формулират като научни и научно-приложни. Представени са резултатите от проведените изследвания върху синтеза, охарактеризирането и приложението на КАС като антибактериални агенти. Основните приноси и достойнства на дисертацията могат да бъдат обобщени както следва:

- Разработен е икономически изгоден метод за синтез на ароматни хетероциклени кватернерни амониеви съединения. Получени и изолирани са 26 нови КАС производни на 4-пиролидино пиридин, хинолин и 4,4'-бипиридин.
- Успешно са решени кристалните структури на 25 нови на кватернерни амониеви съединения като част от кристалните структури са депозиранни в кристалографската база данни – Cambridge Structural Database.

- За пет от синтезираните вещества е установена по-добра или сходна антибактериална активност срещу *Staphylococcus aureus* сравнена с търговски използвания Канамицин.
- На база на получените резултати е направен опит за определяне на връзката „Структура- антибактериална активност“ на КАС. Изведен е принципен модел задаващ насоки за бъдещ дизайн на КАС с подобрена антибактериална активност.

### **Преценка на публикациите по дисертационния труд и личното участие на докторантката**

Резултатите от дисертационното изследване са отразени в две публикации в научни списания *Crystals* (IF: 2.404, Q2) и *Bulg. Chem. Comm.* (SJR 0.137). Докторантът е първи автор и в двете статии, което потвърждава неговото лично участие в изработването и интерпретацията на публикуваните резултати.

Резултатите от дисертационния труд са представени на един научен форум с постерна презентация. Нямам съмнения относно личното участие на Руси Русев в изпълнението на поставените задачи и постигането на научните резултати в дисертационния труд под ръководството на научния му ръководител.

### **Автореферат**

Авторефератът на дисертацията е в обем от 37 страници. Написан е в съответствие с утвърдените правила и отразява точно и коректно основните резултати, постигнати в дисертацията в резюмиран вид. Отбелязани са изводите и научните приноси, публикациите и участието в научни форуми във връзка с дисертацията. В списъка с публикации, свързани с дисертацията, е включена и една, която не е отговаря на темата на дисертацията:

A. A. Petrova, R. I. Russev, I. A. Nikolchina, V. B. Kurteva, B. L. Shivachev, R. P. Nikolova, S. M. Angelova (2015). Novel 13-membered cyclic dioxatetraaza scaffolds – synthesis, solution and solid state characterization. *Bulg. Chem. Commun*, 47, 1, 208-220.

Препоръчвам тази публикация да отпадне от представения списък.

### **Критични бележки и препоръки**

Като цяло дисертационната работа е изработена и написана старателно. Забелязват се обаче някои технически грешки и неточности. Като критична забележка бих посочила краткото и недостатъчното описание на синтетичните процедури в раздел Материали и методи. Липсва информация относно методите за изолиране и пречистване на индивидуалните продукти. Това би затруднило възпроизвеждане на процедурите. Защо наименованията на синтезираните съединения са написани на английски език? Считам, че редно те да са на български език.

На няколко места са допуснати езикови неточности. Така например, използвани са изрази като „реактивност“ вместо „реактивоспособност“, „N-хетероциклични съединения“ вместо „N-хетероциклени съединения“, „флуоресцентни качества“ вместо

„флуоресцентни свойства“. Забелязва се употребата на някои чуждици, например „комерсиален“ вместо „търговски“.

Предполагам, че е техническа грешка разминаването в докладвания брой новосинтезирани вещества. В раздел Заключение те са **26**, а малко по-надолу, в раздел Приноси, те са вече **29**. Същата грешка е допусната в Автореферата и Авторската справка. Препоръчвам тя да бъде коригирана.

Забелязаните неточности и технически грешки са несъществени и не повлияват като цяло отличното ми впечатление от проведените изследвания и научното ниво на дисертационния труд.

### **Лични впечатления**

Нямам лични впечатления от работата на докторанта, но съдейки по дисертационния труд, без съмнение той има много добра теоретична и експериментална подготовка, въз основа на които мога да констатирам, че те са били продуктивни при реализацията на изследователската му работа.

### **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Дисертационният труд съдържа **научни и научно-приложни резултати, които представляват оригинален принос в науката и отговарят на всички** изисквания на Закона за развитие на академичния състав в Република България (ЗРАСРБ), Правилника за прилагане на ЗРАСРБ и съответните Правилници на БАН и ИМК-БАН. Представените материали **напълно** съответстват на специфичните изисквания на ИМК-БАН.

Дисертационният труд недвусмислено показва, че докторантът **Руси Иванов Русев** притежава теоретични знания и професионални умения като демонстрира качества и умения за самостоятелно провеждане на научно изследване.

Въз основа на гореизложеното давам своята **положителна оценка** на дисертационния труд и **предлагам на почитаемото научно жури да присъди образователната и научна степен „доктор“** на Руси Иванов Русев по научно направление 4.4. Науки за Земята, докторска програма „Минералогия и кристалография“.

03.06.2021 г.

Рецензент:.

Заличено  
съгласно чл. 2 от  
ЗЗЛД

/доц. д-р Ирена Филипова/