

## РЕЦЕНЗИЯ

за получаване на образователната и научна степен „Доктор“ на тема  
**„Zn(II) – фталоцианинови комплекси с аминокиселини като заместители за  
фотодинамични приложения“**  
по професионално направление 4.2. Химически Науки (Органична Химия)

Дисертант: асистент Мелиха Бахри Алиосман в лаб „СОА“, ИОХЦФ-БАН

Рецензент: професор дхн Цонко Митев Колев, ПУ „П Хилендарски“ и ИМБ „Румен  
Цанев“ -БАН

Докторантката асистент Мелиха Бахри Алиосман е родена на 15, октомври, 1988г.

Като постоянен адрес докторантката е посочила: Студентски град, бл.58 вх.А ет.8 стая  
813, гр. София, 1202, България

За защитата докторантката е приложила следните документи:

1. Научна автобиография;
2. Диплома за завършено висше образование;
3. Заповед за зачисляване и отчисляване;
4. Протоколи от успешно положени докторантски изпити;
5. Списък и копие на научните трудове, включени в дисертационния труд;
6. Списък на забелязаните цитати;
7. Списък на участия в научни мероприятия;
8. Дисертационен труд;
9. Автореферат на дисертационния труд;

Материалите са подготвени старателно и техният прочит е улеснен максимално.

През периода 2006 – 2010г. е студентка в Факултет по химия на Пловдивски Университет  
„Паисий Хилендарски“, където получава степента бакалавър по химия и физика

Завършила образователната степен Магистър в СУ “Климент Охридски” гр. София - през периода Октомври 2011- Март 2013 г

От Януари 2014 до Декември 2017г. е редовен докторант в Институт по Органична Химия с Център по Фитохимия- БАН Лаб. “Химия и Биофизика на Протеини и Ензими”.

Списъкът с публикациите с участието на докторантката: асистент Мелиха Бахри Алиосман е даден заедно с броя на цитатите, където има и е даден по-долу:

1. **M. Aliosman**, I. Angelov, Y. Mitrev, I. Iliev, M. Durmuş, V. Mantareva, Novel Zn (II) phthalocyanine with tyrosine moieties for photodynamic therapy: Synthesis and comparative study of light-associated properties, *POLYHEDRON*, 162, 121-128, **2019**.

**Q2, IF:2.067 (Cited by 0)**

2. V. Mantareva, **M. Aliosman**, M. Durmuş, I. Angelov, Amino acids substituted phthalocyanine complexes: an overview on the synthetic approaches and UV-Vis properties related to photodynamic applications, *Bulg. Chem. Comm.*, 50, Special Issues J, 185-192, 2018.

**Q4, IF:0.242 (Cited by 0)**

3. I. Eneva, **M. Aliosman**, I. Angelov, K. Popov, V. Mantareva, Mono-ring phthalocyanine complexes of large ions Lu<sup>+3</sup> and Sn<sup>+4</sup>: synthesis and comparison of photophysical properties, *Bulg. Chem. Comm.*, 49, Special Issue D, 246-252, **2017**.

**Q4, IF:0.242 (Cited by 0)**

4. **M. B. Aliosman**, I. Z. Eneva, M. Durmuş, I. B. Stoineva, V.N. Mantareva, Aminophenoxy-substituted zinc(II) phthalocyanines as basic photosensitizers for conjugation with biologically active moieties via amide bond, *Bulg. Chem. Comm.*, Special Issue E, 79-85, **2017**.

**Q4, IF:0.242 (Cited by 0)**

5. **M. Aliosman**, M. Göksel, V. Mantareva, I. Stoineva, M. Durmuş, Tyrosine conjugated zinc (II) phthalocyanine for photodynamic therapy: Synthesis and photophysicochemical properties. *J. Photochem. Photobiol. A: Chem.* 334, 101-106, **2017**

**Q2, IF:2.680 (Cited by 7)**

6. V. Mantareva, M. Durmuş, **M. Aliosman**, I. Stoineva, I. Angelov “Lutetium(III) acetate phthalocyanines for photodynamic therapy applications: Synthesis and photophysicochemical properties”, *Photodiag. Photodyn. Ther.*, 14, 98-103, **2016**.

**Q2, IF:2.412 (Cited by 6)**

От този списък ясно се вижда, че тя надвишава значително минималните наукометрични показатели за придобиването на образователната и научна степен "Доктор".

Със заповед №РД-09- 12 от 30.01.2014 на основание за дейността на Центъра за обучение(ЦО) при БАН и АС на ЦО при БАН, Правилник на ИОХ ЦФ – БАН, чл. 4(2) и решение на научния съвет на ИОХ ЦФ – БАН, Протокол №1 от 30.01.2014 г. и (протокол № 13/09.10.2014г. т. 4, за научен ръководител е определена доц. д-р Ваня Мантарева) е

зачислена на редовна докторантура по област на висшето образование „природни науки“ – шифър 4.

професионално направление „химически науки, - шифър 4.2,  
научна специалност: „Биоорганична химия, химия на природните и физиологично активни вещества“

със тема :

„Хидрифилни фталоцианиниката фотосенсибилизатори за фотодинамична терапия“  
към лаборатория „ХББЕ“

със срок на обучение 3(три) години, считано от 01.01.2014г.до 31.12.2017г.

Със заповед на директора на ИОХ ЦФ – БАН проф. Петко Иванов на основание на чл.45 от Правилника за обучение на докторанти ЦО И АС при БАН, доклад на научния ръководител доц. д-р Ваня Мантарева и решение на научния съвет - Протокол №15/13.11.2014г. т. 7 докторантурата на Мелиха Бахри Алиосман е прекъсната , считано от01.12.2014 до 31.05.2017 г. вкл. За срок от 6(шест) месеца.

Със заповед на директора на ИОХ ЦФ – БАН проф. Петко Иванов № РД-09-42/28.05..2015г. на основание на чл. 54 от правилника за обучение на докторанти доклад на научния ръководител доц, д-р Ваня Мантарева и решение на научния съвет - Протокол №8/13.05.2015г. т. 4 е удължено прекъсването на с още 6(шест) месеца от 01.06.2015 до 30.11.2017г.

На основание на чл. 54 от правилника за обучение на докторанти доклад на научния ръководител доц, д-р Ваня Мантарева и решение на научния съвет - Протокол №8/12.11.2015г. е възстановена докторантурата на Мелиха Бахри Алиосман, редовен докторант в Институт по Органична Химия с Център по Фитохимия- БАН Лаб. “ Химия и Биофизика на Протеини и Ензими”, считано от 01.12.2015г.

Със заповед на директора на Институт по Органична Химия с Център по Фитохимия- БАН проф.дн Светлана Симова №НО-05-06/Д-29/13.12.2017г., решение на НС- Протокол №20 от 07.12.2017г. т. 7г. , Мелиха Бахри Алиосман е отчислена с право на защита, считано от 01.01.2018г.

Асистент Мелиха Бахри Алиосман успешно е положила. докторантски изпит по професионално направление „Химически науки, шифър 4.2, научна специалност Биоорганична химия, химия на природните и физиологично активни вещества пред комисия назначена от директора на Институт по Органична Химия с Център по Фитохимия- БАН, със заповед №НО-05-06 от 23,10.2017 пред комисия в Лаб. “ Химия и Биофизика на Протеини и Ензими” с общ успех мн.добър (5).

#### Общо описание на представените материали

Дисертацията съдържа 169 страници, заедно с приложенията са 207 страници, в които са включени 54 фигури, и 5 схеми. Цитирани са литературни източници след всяка глава.

Дисертационният труд е базиран на изследвания, отразени в 6 публикации, за които досега са намерени 13 цитати.

#### Обща характеристика на дисертационния труд на кандидата

Внимателният анализ на цялостната научна дейност на докторант показва, че тя е учен с широки интереси, въпреки младостта си, включващи: синтез и спектрално изследване на фталоцианини и техни метални комплекси. Дисертацията е написана по класическия начин.

I. Литературен обзор – написан доста подробно на 50 страници от 11 до 61 стр.

ФДТ фотосенсибилизатори: порфирини и фталоцианини – този подраздел е написан добре и дава информация на читателя за важни физико-химични свойства на най-често използваните класове органични съединения във фотодинамичната терапия.

В подраздел 1.7.4. Фталоцианини като Фс от второ поколение и в подраздел 1.7.5. Трето поколение Фс са представени съвременните поколения фотосенсибилизатори за медицината. Към този раздел са цитирани са 139 литературни източника.

### Цели и задачи на дисертационния труд

Дисертантката описва, че целта на настоящият дисертационен труд е да бъдат разработени нови биологично-активни и селективни фотосенсибилизатори с биологична активност за целите на метода фотодинамично действие. Новите съединения са хибридни молекули, състоящи се от фотоактивно съединение като цинк (II) фталоцианин и биологично-активни аминокиселини като тирозин, фенилаланин, аргинин и лизин. Новосинтезираните конюгати са изучени като фотосенсибилизатори по фотофизикохимичните им свойства и чрез *in vitro* изследвания за натрупване в клетъчни линии на патогенни клетки и за фотобиологичната им активност върху тумори и патогени микробни клетки.

За постигане на поставените цели са реализирани следните експериментални задачи:

1. Синтез и химически анализи на фталоцианинови комплекси на цинка като конюгати с протеиногенни аминокиселини:

1.1. Синтез и химически анализи на производни на фталонитрили;

1.2. Синтез и химически анализи на тетра- и окта нитро- и amino- фенокси заместени цинк (II) фталоцианини;

1.3. Синтез и химически анализи на тетра- и окта цинк (II) фталоцианини с аминокиселините- тирозин, фенилаланин, лизин и аргинин.

2. Фотофизикохимично охарактеризиране на новополучените тетра- и окта конюгати на цинк (II) фталоцианин с аминокиселините тирозин, фенилаланин, лизин и аргинин:

2.1. Изследване на абсорбционните и флуоресцентни свойства

2.2. Определяне на квантовия добив на синглетен кислород.

2.3. Определяне на фотостабилност.

3. Фотобиологични изследвания на новополучените тетра- и окта конюгати на цинк фталоцианини с аминокиселините:

3.1. Натрупване и локализация върху туморни моделни клетки и патогенен щам;

3.2. Селективност на фотоцитотоксичността при туморни клетъчни линии спрямо здрави периферни клетки;

3.3. Антимикробна фотодинамична ефективност;

3.4. Антитуморна фотодинамична ефективност.

Решаването на всички тези задачи е много трудоемко и изисква значителна концентрация на усилията. Резултатите показват, че дисертантката се е справила успешно с решаването на тези задачи. Дисертацията започва с благодарност на Мелиха Алиосман към всичките и колеги и съавтори, което показва, че дисертацията и е плод на колективните усилия на синтетици и спектроскописти както на микробиолози.

## **II. ЕКСПЕРИМЕНТАЛНА ЧАСТ**

Заема обем от 71 до 115 страница. В този раздел е описан синтезът на полупродуктите, фталоцианините и металните им комплекси. Написан е доста подробно и дава реална представа за трудностите на експеримента, разделянето на получените смеси от продукти и изолирането на чисти крайни вещества. Оценката ми за раздела е много добра. В този раздел е описана апаратурата за изследване на Фц и техните комплекси. Основен метод за изследване на Фц и техните комплекси е електронната спектроскопия – УВ-видима и флуоресцентна спектроскопия. Подобавашо място заемат и фотохимичните изследвания, които са описани подробно. В текста на дисертацията е отбелязано, че за провеждане на ефективна ФДТ е необходимо прилагане на светлина с дължина на вълната от т.нар. терапевтичен прозорец, това е областта между 630-850 nm, където биологичните тъкани се считат за прозрачни, тъй като природните (ендогенни) хромофори имат минимална абсорбция. Друг важен въпрос е дълбочината на проникване на светлината в тъканите, която расте с удължаване на дължината на вълната на възбуждане. например, дълбочината на проникване на светлината при облъчване с дължина на вълната 630 nm е 5 mm, а при 660 nm. е вече 10 mm. Много стегнато са описани свойствата на идеалния фотосенсибилизатор. На Фигура 1-14. са представени формулите на клинично одобрени Фц. На Таблица 1 са представени някои от клинично одобрените фотосенсибилизатори използвани при ФДТ в страни като Канада, Дания, Финландия, Франция, Германия, Ирландия, Япония, Холандия, Обединено Кралство, САЩ.

Глава трета РЕЗУЛТАТИ И ДИСКУСИЯ е представенана 45 страници от 116 до 161 страница, Цитирани са 15 литратурни източника.

Дисертантката подчетава, че изследванията в дисертационния труд имат за цел синтезиране на нови производни на цинк (II) фталоцианини с периферни тетра- и окта биологично-активни заместители (Схема 3-1). Новосинтезираните фталоцианини са изследвани като фотосенсибилизатори за фотодинамични приложения в биологията и медицината. На Схема 3-1. са представени химичните структура на синтезираните и изследвани като фотосенсибилизатори фталоцианинови конюгати с аминокиселини. По-нататък в текста на дисертацията се подчертват предимствата на избраните аминокиселини. Подбраните за функционализиране на фталоцианиновата молекула биологично- активни заместители са следните аминокиселини: тирозин и фенилаланин с цел да имат принос във флуоресцентните свойства на крайната молекула състояща се от фталоцианин и аминокиселина; аминокиселини с положителен заряд като лизин и аргинин, които са добре изучени като допринасящи за натрупването и задържането на съдържащите ги съединения в клетъчните мембрани. Смятам, че гореспоменатите аминокиселини са допринесли до

голяма степен за по-добрите свойства на фталоцианиновите конюгати в сравнение с понатите вече фталоцианини.

Новосинтезираните фталоцианинови комплекси на цинка се класифицират като трето поколение фотосенсибилизатори за ФДТ с медицински приложения. В тази глава са описани подробно синтезите на прекурсорите, фталоцианините, конюгатите и комплексите на фталоцианините.

Синтез на конюгати на цинк фталоцианини с аминокиселини.

Познати са различни начини за конюгиране на фталоцианини с биологично-активни функционални групи и в частност с аминокиселини. Получените аминокиселини заместени цинкови фталоцианини са ковалентно свързани с подобрите за целта аминокиселини със защитни групи при аминокиселините.

Използуван е директен синтез между двете молекули, съответно фотосенсибилизатор и аминокиселина, с получаване на amidна връзка даден на схема 3-12. В резултат на работата на дисертантката под ръководството на научния ръководител е разработена реакционна схема за свързване на аминокиселината група на фталоцианина и карбоксилната група на целевата аминокиселина. Смятам този синтетичен принос за много съществен за доброто качество на дисертацията.

Разтворимостта на новополучените конюгати в различни разтворители е описана в **таблица 3-1**. Всички получени крайни съединения се разтварят в органични разтворители като DMSO и DMF, които бяха използвани при експериментите за изучаване на основните им фотофизикохимични свойства като фотосенсибилизатори. Разтворимост във вода показва конюгатите с тирозин и лизин (OZnPcTyr и OZnPcLys), докато тези с аргинин и фенилаланин имат амфибилна природа. Определям тези резултати като много важни за бъдещото приложение на новите ФЦ за фотодинамична терапия, тъй като разтворимостта на новите съединения има ключова роля за терапията с тях.

На Таблица 3-2 са обобщени абсорбционни свойства на новополучените конюгати в разтворител ДМСО. Флуоресцентните емисионни спектри на новополучените периферно тетра- и окта заместени цинк фталоцианини с аминокиселините тирозин, фенилаланин, лизин и аргинин (**18a-18d** и **19a-19d**) са получени в DMSO при спектр на възбуждане с максимум при  $\lambda_{ex}$ =360, 615 и 660 nm. Получените спектри са показани на **фигура 3-6**. Интересно е да се отбележи, че емисионните максимуми на финалните съединения (689 - 694 nm) са отместени батохромно спрямо емисионния максимум на незаместения ZnPc (671 nm) с 18-23 nm. Обяснението на този факт не е тривиално и заслужава по-подробно изучаване в бъдещите работи на групата. Флуоресцентните свойства на конюгатите като квантови добиви и времена на живот на флуоресценция са показани в **таблица 3-4**. Получените квантови добиви при всички конюгати с изключение на TZnPcTyr са с 2 порядъка по-ниски в сравнение с незаместения ZnPc комплекс (използван като стандарт). Дисертантката смята, че ниските стойности на флуоресцентните квантови добиви може да се дължат на физично гасене от обемните групи заместители или поради преминаване към триплетно възбуденото състояние на молекулата чрез безизлъчвателен преход или на вътрешна конверсия синглет-синглет или триплет-синглет, в резултат, на което се отделя топлина. Съгласен съм с това обяснение но смятам, че са необходими повече усилия за пълното му обяснение.

Извесно е че синглетният кислород е най-реактивна способната позната форма на кислорода, която е и основната реактивна молекула във фотодинамичния процес. Квантовият добив на

синглетния кислород се явява най-важният индикатор за фотодинамичната ефикасност при фотосенсибилизатори. Способността на новите конюгати да генерират синглетен кислород с помощта на фотохимичен метод, който се състои в гасене на генерирания в системата синглетен кислород. Посредством веществото уловка 1,3-дифенилизобензофуран (DPBF) е определен квантовият добив на синглетния кислород.

За приложение като ФДТ е необходимо фотосенсибилизаторът да бъде стабилен във физиологични условия достатъчно време за протичане на фотодинамичното действие (въздействие). Ето защо важна част от охарактеризирането на съединенията като фотосенсибилизатори са изследванията за фотостабилността на новите конюгати. Вътрешномолекулните взаимодействия при металофталоцианини влияе върху тяхната фотостабилност и играе основна роля в определянето на броя фотони необходими за фотовъзбуждане на една молекула, което е определящият параметър при редица фоточувствителни измервания, както и при флуоресцентна диагностика. След редица експерименти Мелиха Алиосман стига до извода, че не се наблюдава образуване на нови ивици на абсорбция по време на промените, което свидетелства за липса на фотодеградия или протичане без трансформация на молекулата (**фигура 3-15**). Всички конюгати са показали идентични резултати.

*Candida albicans*, вид диморфна гъбичка, който расте като дрожди и хифи. Това е една от малкото видове на *под Candida*, които причиняват инфекциите кандидоза у човека. *Candida albicans* е една от най-важните патогенни гъби. Отслабването на защитните механизми на гостоприемника и способността на микроорганизма да се адаптира към средата, преобладаваща в тъканите на гостоприемника, превръща гъбичката от доста безвреден сапрофит в агресивен патоген. Отбелязано е, че заболяването кандидоза варира от леки повърхностни инфекции до дълбоки процеси, които застрашават живота на пациента. Получените резултати от докторантката показват, че фталоцианиновите комплекси инкубирани в гъбичните клетки не са токсични на тъмно. При облъчване със светлина се наблюдава намаление на преживяемостта на клетките в резултат от фотоцитотоксичния ефект.

Антитуморни свойства на новите конюгати са една от основните задачи на дисертационния труд. Новосинтезираните конюгати TZnPcTug и OZnPcTug са изследвани за фотоцитотоксичност в сравнение с ZnPc спрямо две туморни клетъчни линии на млечна жлеза (MDA-MB-231 and MCF-7) и нормални клетки (MCF-10A). Фталоцианиновите конюгати бяха изследвани в широк концентрационен диапазон (0.15–20  $\mu\text{M}$ ) след облъчване със специфичен източник на червена светлина (LED 665 nm) при светлинна доза 50  $\text{J}\cdot\text{cm}^{-2}$  и плътност на мощността 60  $\text{mW}\cdot\text{cm}^{-2}$  (фигура 3-19). Изследването е показало липса на тъмнинна токсичност за OZnPcTug и TZnPcTug за туморни и здрави клетки. За сравнение незаместеният ZnPc също е изследван при същите условия. Двата тирозинови конюгата са показали незначителна фотоцитотоксичност с ефикасност при много високи концентрации (20  $\mu\text{M}$ ), които не се прилагат при изследвания с фотосенсибилизатори. С незаместения ZnPc се наблюдава висока фотоцитотоксичност при ниски концентрации (0.15 -10  $\mu\text{M}$ ), като подобен е ефектът и при нормалната клетъчна линия (MCF-10A).

Част 5. са изводите от експерименталните резултати- синтетични и спектрални

1. Получени са нови цинк (II) фталоцианини конюгирани с аминокиселините тирозин, фенилаланин, лизин и аргинин в тетра- и окта периферни позиции на макроцикъла (**18a-18d**; **19a-19d**).
2. Разработени са нови синтетични схеми за постигане на целевите структури. Представен е нов подход на директното конюгиране чрез активиране на карбоксилната група на аминокиселините с два реагента (DMTMM.BF4 и 4-метилморфолин), с което се постига кратко време за активиране и висока чистота на продукта.
3. Новите фотосенсибилизатори са в мономерно състояние в органични разтворители и с интензивна Q ивица при 680-683 nm; относително ниски стойности на квантовите добиви на флуоресценцията ( $\Phi_F = 0.01-0.05$  до 0.1 за на TZnPcTyr) и флуоресцентни времена на живот 2.82-2.91 ns за тетра и 2.03-2.67 ns за окта-заместените конюгати.
4. Новите конюгати са показали относително високи квантови добиви на генерирания синглетен кислород ( $\Phi_\Delta = 0.71-0.30$ ) и съизмерима на заместени фталоцианинови комплекси фотостабилност  $1.53 \times 10^{-10}$  -  $32 \times 10^{-10}$ .
5. Установено е сравнително високо натрупване на конюгираните фталоцианини в патогенни клетки на *Candida albicans*, като резултат от наличието на аминокиселини и свободна аминокиселинна група като структурно благоприятна за клетъчните мембрани.
6. Новите конюгати в широк концентрационен диапазон (0.05 – 10  $\mu\text{M}$ ) нямат тъмнинна токсичност, но показаха относително висока фотоцитотоксичност при *Candida albicans*.
7. Новите конюгати на фталоцианина с аминокиселини показаха висока селективност на фотодинамичният ефект при туморни спрямо здрави клетки, който зависи от природата на аминокиселината (най-ефективен при тирозин и лизин), което определя новосинтезираните конюгати като надеждни фотосенсибилизатори за метода ФДТ.

Приносителите, описани от асистент Мелиха Бакри Алиосман са следните:

1. Синтезирани са нови, неописани в литературата цинк (II) фталоцианини с периферно тетра- и окта- заместители от аминокиселините тирозин, фенилаланин, лизин и аргинин.
2. Разработени са нови синтетични схеми за получаване на конюгати на фталоцианини с аминокиселини чрез директен синтез с образуване на amidна връзка.
3. Разработени са специфични условия за фотофизикохимични изследвания на новите съединения, охарактеризиращи ги като фотосенсибилизатори.



4. Разработен е метод за химическа екстракция с цел количествено определяне на клетъчното натрупване на новите съединения в патогенни клетки (*Candida albicans*) на базата на флуоресцентните им свойства.
5. Доказана е висока фотодинамична активност на новите конюгати при патогенен щам на *Candida albicans* и при две туморни клетъчни линии с произход млечна жлеза (MDA-MB-231 and MCF-7).
6. Доказана е относително висока селективност на фотоцитотоксичния ефект при туморни спрямо здрави клетки при фталоцианинови конюгати с аминокиселините тирозин и лизин.
7. Доказана е относително висока селективност на фотоцитотоксичния ефект при туморни спрямо здрави клетки при фталоцианинови конюгати с аминокиселините тирозин и лизин.
8. Доказана е относително висока селективност на фотоцитотоксичния ефект при туморни спрямо здрави клетки при фталоцианинови конюгати с аминокиселините тирозин и лизин. Смятам, че описните приноси вярно отразяват постиженията на дисертантката и ги приемам без възражение.

Внимателният анализ на експериментите, включени в дисертацията, показва, че работата на докторант Мелиха Алиосман е довела до запознаването и с най-модерните синтетични и инструментални методи за изследване на фотофизичните, термодинамичните и спектралните свойства на „Zn(II) – фталоцианинови комплекси с аминокиселини като заместители за фотодинамични приложения“. Много добро впечатление правят резултатите от използването на модерните аналитични методи като , MALDI-TOF , <sup>1</sup>HMR с висока разделителна способност, УВ-видима и Флуоресцентна спектроскопия. С това е изпълнена първата част на дисертацията – образователната. Научната част е изпълнена с представянето на дисертационния труд в по-горе посочените 6 научни публикации във високо импактфакторните специализирани списания. Намерените в литературата 13 цитата показват интерес в специализираната литература към изследванията на групата на доц. д-р Ваня Мантарева и доц.д-р Иван Ангелов. Продължителният престой на докторантката Мелиха Алиосман в тази група е довел до натрупването на богат експериментален и спектрален опит, който е от решаващо значение за бъдещето и развитие.

### **Критични бележки**

При прочита на всички приложени документи не открих съществени грешки. Допуснати са дребни неточности и правописни грешки: Пропуснала е да отбележи родното си място На страница 162 цитатът е написан грешно. Работата би спечелила ако са коментирани ИЧ спектрите на изследваните съединения в някои случаи кристали, което би направило дисертацията по-богата и информативна. Внимателният преглед на ИЧ спектрите показва, че молекулите са силно спрегнати и молекулните трептения са силно смесени. Изучаването на такива системи има важно значение за фундаменталната молекулярна както и за приложната спектроскопия. На места липсва добра хронология и т.н.

Намирам всички тези критични бележки за поносими и нормални за един дисертационен труд и те не омаловажават неговата стойност.

### **Заклучение**

Въз основа на задълбочения анализ на представените материали убедено заявявам, че докторант Мелиха Алиосман е учен с широки интереси, въпреки младостта си, включващи: синтез и спектрално изследване на, „Zn(II) – фталоцианинови комплекси с аминокиселини като заместители за фотодинамични приложения“ и е изграден специалист притежаващ добър научен опит. Значителните научни постижения на кандидата, актуалността и перспективността на резултатите от изследователската и дейност ми дават основание убедено да препоръчвам на Научното жури да приеме изцяло предоставените материали в дисертацията, да ги оцени положително, да избере и предложи

### **докторант Мелиха Бахри Алиосман**

За получаване на образователната и научната степен „Доктор“ . Област на висшето образование: 4.2. Химия, (Органична химия). научна специалност: „Биоорганична химия, химия на природните и физиологичноактивни вещества“

София 16.06.2019г.

Подпис:.....

/проф. Цонко Колев/