

РЕЦЕНЗИЯ

на представените трудове за участие в конкурс, обявен от ЮЗУ „Неофит Рилски“ в Държавен вестник брой 37 от 07.05.2021 г. за заемане на академичната длъжност *ДОЦЕНТ* по Професионално направление 4.2. „Химически науки“, научна специалност „Органична химия“

Рецензент: доц. д-р Надежда Василева Маркова,
Институт по органична химия с център по фитохимия-БАН

Единствен кандидат в обявения конкурс е гл.ас. д-р **Мая Георгиева Чочкова** от Югозападен университет „Неофит Рилски“.

Представеният за участие в конкурса комплект материали е в пълно съответствие с изискванията на ЗРАСРБ и Правилника за неговото приложение и отговаря на критериите на Югозападен университет „Неофит Рилски“ за заемане на академичната длъжност (АД) „доцент“. Всички материали по конкурса са подготвени много старателно, нагледно и в детайли, със съответните доказателствени материали и не оставят никакво съмнение относно тяхната достоверност. Справката за изпълнението на минималните национални изисквания за Професионално направление 4.2. „Химически науки“, при заемане на АД „доцент“ показва, че гл. ас. д-р Мая Чочкова изпълнява, а по някои от показателите съществено надвишава, необходимия минимален брой точки. Подробен анализ на наукометричните показатели е даден в Раздел II.

I. Кратки биографични данни за кандидата

Гл. ас. д-р Мая Чочкова завършва висшето си образование през 2000 г. в Югозападен университет "Неофит Рилски"-Благоевград, където се дипломира с образователно-квалификационна степен (ОКС) „Магистър по химия“. Непосредствено след това тя постъпва в Институт по молекулярна биология – БАН, където работи като лаборант и химик-специалист през 2000-2002 г. и 2005-2008 г. В периода 2002–2006 г. кандидатката е докторант по докторска програма “Биоорганична химия, химия на природните и физиологично активни вещества” в Югозападен университет "Неофит Рилски"-Благоевград под ръководството на проф. дхн. Ценка Савова Милкова. В 2007 г., след успешна защита на дисертационен труд на тема: “Получаване на нови производни на заместени канелени киселини с

потенциална биологична активност”, Мая Чочкова придобива образователната и научна степен „доктор“. През 2008 г. е избрана за „гл. асистент“ в Югозападен университет "Неофит Рилски"-Благоевград, където продължава да работи до момента. От 2003 г. до 2008 г., д-р Чочкова е провела специализации по Централноевропейска програма за обмен на университетски познания (СЕЕPUS) в университети в Унгария, Румъния и Австрия, както и в Университета „Чарлз“, Прага, Чехия по програма *Erasmus+*.

Тя е член на Съюза на учените в България, както и на Европейското и Българското пептидни дружества.

II. Характеристика на научната и научно-приложната продукция на кандидата

1. Публикационна дейност и цитируемост

Д-р М. Чочкова е съавтор на 47 научни труда, като 4 от тях са включени в дисертационния труд на кандидатката за придобиване на образователната и научна степен „доктор“. От тези публикации 28 (60%) са в реферирани в *Scopus* и *Web of science* реномирани списания, попадащи в квартали Q1-Q4, 9 са в списания с SJR, но без импакт фактор, 1 е в българско списание без импакт фактор и 18 са в сборници с материали на конференции. Общият импакт фактор на списанията е 25. В 13 от научните статии с квартали в реферирани списания д-р Чочкова е кореспондиращ автор, а в 14 е първи автор. Това е повече от добър показател за мен, доказващ че личният ѝ принос в представените научни изследвания е безспорен. Разпределението на 28-те статии по квартали на списанията, в които са публикувани е както следва: в списания от категорията Q1 – 4 бр., в списания Q2 – 4 бр., в списания Q3 – 10 бр., в списания Q4 – 9 бр. Броят на забелязаните цитати върху публикациите е 280 съгласно *Google scholar* (h-индекс = 8) и 175 съгласно *Scopus* (h-индекс = 7). Тази стойност е показателна за висока научна продуктивност, съчетана с широк отзвук в литературата.

За участие в конкурса за „доцент“, д-р Чочкова е избрала 38 научни труда, всичките по темата на настоящия конкурс. Пет от тях, равностойни на хабилитационен труд, са включени в Група показатели „В“. В четири от тези статии, кандидатката е първи автор, а в две е автор за кореспонденция и основен изпълнител на изследванията. Статиите, приравнени на Хабилитационен труд са публикувани в реномирани международни списания, като две от тях са в Q1 списания, една е в Q2 списание и две са в Q3 списания. С тези публикации кандидатката напълно удовлетворява изискванията на чл. 26 от ЗРАСРБ и правилника на ЮЗУ „Неофит Рилски“ за неговото приложение. Останалите 33 публикации, с които са изпълнени изискванията на Група показатели „Г“, също са по темата на конкурса и представят изследвания, свързани със синтеза, изолирането, охарактеризирането и биологичната активност на природни съединения и

лекарствени средства, както и извеждане на зависимост структура-биологична активност. Тези изследвания са от особено значение за медицинската химия и биологията. Разпределението на статиите включени в Група показатели „Г“ по квартали на списанията, в които са публикувани, е както следва: една публикация е в списание Q1, 3 публикации са в Q2 списания, 5 - са в Q3 списания и 7 броя публикации са в Q4 списания. С тези публикации са удовлетворени и надхвърлени изискванията за минимум от 200 точки (достигнати са 230 т.). В материалите по конкурса (Група показатели „Д“) е представен списък от 57 бр. цитати по *Scopus* на работите за участие в конкурса, с което са постигнати 114 точки и така, повече от двукратно са надвишени изискванията за минимум от 50 точки по тази група показатели. За рецензиране приемам всичките 38 научни публикации, представени от гл. ас. д-р Мая Чочкова за участие в настоящия конкурс.

Д-р Чочкова е представила достатъчно данни и убедителни доказателства за 48 участия в научни форуми и 3 участия в летни училища.

2. Участие в проекти и преподавателска дейност.

Едновременно с научната си и преподавателска дейност д-р Чочкова е активен участник в разработването и изпълнението на научни проекти и в обучението на дипломанти и докторанти. Тя е ръководител на два проекта – в конкурс *Млади учени 2011* към Фонд „Научни Изследвания“ (ФНИ) на МОН и в ЮЗУ „Неофит Рилски“. Участник е в четири проекта към ФНИ (два от които в двустранно сътрудничество с ФРГ и Русия), в тринадесет вътрешно финансирани проекти на ЮЗУ „Неофит Рилски“ и един договор с *Janssen Pharmaceutica*, Белгия. От 2013 до 2014 г. гл. ас. Мая Чочкова е участвала като експерт в проект на МОН за актуализиране на учебните програми в Природо-математически факултет на ЮЗУ „Неофит Рилски“, в съответствие с изискванията на пазара на труда. Д-р Чочкова има и много успешно участие като академичен наставник в трите фази на проект „Студентски практики“ на МОН. В резултат на това, кандидатката надхвърля многократно изискванията за проектна дейност (Група показатели „Е“), съгласно Правилника за развитие на академичния състав в ЮЗУ „Неофит Рилски“ – при минимални изисквания 30 т. тя е достигнала 285 т.

Гл. ас. Мая Чочкова взема много активно участие в обучение на студенти и докторанти. През 2012 г. тя е била консултант на докторант Любомир Николов Георгиев от ЮЗУ „Неофит Рилски“ (н. р-л проф. дхн. Ценка Милкова), а впоследствие, като главен асистент тя е научен ръководител на докторант Бойка Миладинова Стойкова, с тема на дисертационния труд: „Нови производни на антимикробиални агенти“ по научна специалност „Органична химия“, защитена през 2017 г. Ръководството на докторант доказва по безспорен начин, че д-р Чочкова

притежава висока компетентност, организаторски качества и способност да провежда самостоятелно и да ръководи стойностни изследвания досега и в бъдеще. От 2008 г. до 2020 г. тя е научен ръководител на впечатляващ брой дипломанти – 35 на брой, като 19 от тях са защитили дипломна работа за придобиване на образователна степен „бакълавър“, а 16 – за „магистър“. През 2005 и 2006 г. гл. ас. Мая Чочкова е била консултант при изработването на дипломна работа за придобиване на образователна степен „бакълавър“ на двама дипломанти от специалност „Химия“.

Като гл. ас. по органична химия в ЮЗУ „Неофит Рилски“ д-р Мая Чочкова води лекционни курсове на студенти с образователна степен „бакалавър“ и „магистър“ по дисциплините: „Биоорганична химия“, „Стероиди“, „Съвременни методи в органичния синтез“, „Химия на хетероциклените съединения“, „Химия на природните съединения“ и „Комбинаторна химия“. Кандидатката е взела дейно участие в разработването на множество учебни програми за студенти - бакалаври и магистри, като: “Основи на козметичната химия”, “Вторични метаболити на лечебните растения“, „Стероиди“, „Химия на природните съединения“, “Вторични метаболити на лечебните растения“ и „Биополимери“ за специалностите "Химия" и “Медицинска химия“. Като част от преподавателската ѝ дейност е и нейното участие в колектива, разработил общ учебен план на докторантската програма по Органична химия. Д-р Чочкова е научен ръководител по магистърска програма - “Биологично активни вещества и лекарствени средства”.

III. Основни приноси в научната, научно-приложната и преподавателска дейност на кандидата

Научните трудове на гл. ас. д-р Мая Чочкова са на високо научно ниво, отговарят на тематиката на конкурса и са в областта на органичната химия. В повечето от научните публикации са използвани комбинирани експериментални (спектрометрични и биологични) методи за охарактеризиране и изпитване на изследваните съединения. Проведените проучвания могат да се отнесат към категориите новост за науката, както и обогатяване на научното познание, като изясняват структурата и биологичното действие на множество органични молекули и лекарствени средства.

Научните приноси на д-р Чочкова могат да се групират в следните две направления:

- A. Синтез на органични съединения с потенциална биологична активност**
- B. Спектрофотометрични изследвания на новосинтезираните съединения върху ензими**

По **първото направление** изследванията са свързани с химичните трансформации, структурно охарактеризиране и потенциална биологична активност на природни съединения, производни на канелената киселина и модифицирани лекарствени средства. Пет научни публикации (*публ. 1, 9, 13, 16 и 20*) са посветени на синтеза, антиоксидантната и антивирусна активност на заместени канелени и хидроксиканелени киселини с аналози на алкалоида глауцин. Синтезирани са нови цинамоиламиди чрез свързване на два фармакофора - цинамоилен фрагмент и глауцин. Липсата в глауцина на функционална група, участваща в образуването на amidна връзка е довела до необходимост от модификация – получаване на 3-аминоглауцин и по-реактантния 3-аминометилглауцин, от който са получени амиди на заместени канелени (канелена, ферулова, синапова, *o*- и *p*-кумарови) киселини. Всички тествани съединения показват по-висока антиоксидантна активност, в сравнение с глауцина и 3-аминометилглауцина, но по-слаб антирадикалов ефект в сравнение със съответните хидроксиканелени киселини. От проведените тестове за антивирусна активност става ясно, че всички хидроксицинамоиламиди на глауцина показват обещаващо антивирусно действие срещу репликацията на риновируса HRV-14.

Друга група публикации (*публ. 10, 13, 20 и 36*) са посветени на получаването и антиоксидантната активност на аминокиселинни амиди на глауцин. За първи път са получени серия от аминокиселинни амиди на 3-аминометилглауцин и на две нови глауцинови производни чрез три свързани компонента. Тяхното получаване е свързано с допълнително модифициране на фенилаланил-3-аминометилглауцин с хидроксиканелени киселини (ферулова или синапова), като резултатите от тестовете за антирадикалова активност показват, че *N*-синапоил-фенилаланил-3-аминометилглауцин е по-активен от използваните референтни антиоксиданти (с изключение на синапова киселина и кверцетин).

Получени са амиди на заместени канелени киселини с ароматни (тирамин, триптамин, допамин и 2-фенилетиламин) и алифатни (*n*-хептан, *n*-хексан и *n*-бутан) моноамини. Разработени са два нови метода за получаване на тези амиди - чрез прилагане на ултразвуково- или микровълново-активирана реакция на *Wittig*. Изследвана е и тяхната антирадикалова, антимицробна и антивирусна активност. Почти половината от синтетичните амиди са по-активни от свободните киселини срещу Грам-положителни бактериални щамове, а *N*-бутилцинамоиламид е активен и срещу два ентеровируса - полиовирус тип 1 (LSc-2ab) и коксакивирус В1 (CV-B1). Тези изследвания са описани в осем от списъка с публикации на д-р Чочкова (*публ. 4, 9, 11, 16, 18-20 и 22*).

Новосинтезирани са серии от: 1. Амиди на канелената, хидроксиканелената, феруловата и синаповата киселини с природни и синтетични аминокиселини; 2. *N*-Хидроксицинамоил амиди на

флуорирани аминокарбоксилни киселини; 3. Три amidни производни на хидроксиканелени киселини с глицин-съдържащ оксазол пръстен (2-аминометил-оксазол-4-метилкарбоксилат); 4. Амиди на синапова/ферулова киселина с неприродната аминокарбоксилна киселина 2-амино-3-(бензо[b]тиофен-3-ил) пропанова киселина; 5. Бромирани производни на (*E*)-*N*-цинамоиламинокиселинни амиди с помощта както на „зелени“ сонохимично модифицирани методи, така и чрез конвенционално бромиране; 6. Хидроксицинамоил амиди с олигопептиди чрез твърдофазен синтез, като е изследвано тяхното аналгетично, антимикробно, антивирусно, антиоксидантно и антигъбично действие. Синтезът и изпитванията за биологична активност на получените производни са разгледани в публикации 3, 7-9, 11, 12, 14-17, 21, 24 и 30.

Получени са серии от неприродни и природно срещани естери на заместени канелени киселини чрез хетерогенна течно-твърда модифицирана реакция на *Wittig*, както и микровълново активиране между (карбоалкоксиметил)-трифенилфосфониеви халогениди и фенолни алдехиди (*публ.* 6). По модифицирана методика, описана в литературата е осъществено превръщането на две α -аминокарбоксилни киселини в съответните аминокалкохоли и последващо естерифициране с хидроксиканелени (синапова и ферулова) киселини. Проведеният *in vitro* скрининг показва, че хидроксицинамоил амидите демонстрират по-ниска антирадикалова активност от съответните свободни хидроксиканелени киселини (използвани като референти), но по-висока от тази на хидроксицинаматите (*публ.* 33).

Друг съществен момент в приносите на гл. ас. Мая Чочкова е свързан със синтезирането и модификацията на лекарствени средства (противогрипни и срещу болестта на Алцхаймер) с различни природни киселини и аминокиселини, посредством хибриден подход за ковалентно свързване (*публ.* 5, 27, 29, 32, 35, 37 и 38). Тези изследвания са предизвикани от нарастващата резистентност на циркулиращите човешки щамове към противогрипните лекарства, в резултат на което ефикасността на монотерапията с тях става силно ограничена. Получени са: 1. Производни на *N*-хидроксицинамоиламиди с противогрипните агенти амантадин, римантадин и оселтамивир, показващи висока антирадикаловата активност; 2. Производни на аминокиселинни аналози (тирозин, хистидин, аспарагинова и глутаминова киселини) с противогрипните лекарства оселтамивир, амантадин и римантадин; 3. Производни на *N*-адамантан-1-карбоксамиди с 1,6-диаминохексан, които проявяват силна антибактериална и противогъбична активност (особено *N,N'*-бис-адамантан-1-карбоксамидът на 1,6-диаминохексан). 4. Производни на коджиева киселина с противогрипните лекарства амантадин, римантадин и оселтамивир, от които коджилкарбаматът на римантадина проявява най-висока активност срещу Грам-положителни и

Грам-отрицателни бактериални шамове, както и срещу патогенни гъби (*Candida albicans*). 5. Мемантинови хибриди със заместени канелни киселини, като *N*-синапоиламидът на мемантина може да се разглежда едновременно като радикал-улавящ и обещаващ невропротективен агент при болестта на Алцхаймер.

По **второто научно направление** приносите на кандидатката включват спектрофотометрични изследвания на новосинтезирани съединения върху ензими, участващи в процеса на меланогенезата и ензимното покафеняване. Изследвано е инхибиторното действие *in vitro* върху ензима тирозиназа на полихидрокси *cis*-стилбени, като аналози на канелената киселина. От направения биологичен скрининг на синтетичните производни става ясно, че те притежават тройно биологично действие, включващо атиоксидантна, противогъбична и тирозиназно инхибираща активност, като съчетаването на два фармакофорни фрагмента води до значително повишение на активността в сравнение с тази на индивидуалните компоненти (*публ. 2*). Проведени са изпитвания за тирозиназната инхибираща активност *in vitro* на аминокиселинните амиди на глауцин и хидроксицинамоил-фенилаланил-3-аминометилглауцин чрез модифициран допахром метод (с използване на L-DOPA като субстрат) и е намерено, че най-обещаващият тирозиназен инхибитор е *N*-ферулоил-фенилаланил-3-аминометилглауцин (*публ. 3б*). Направено е проучване и върху тирозиназно инхибиращата активност *in vitro* на хидроксицинамоиламиди с ароматни амини и съответните им аминокиселинни предшественици (*публ. 24*) и хидроксицинамоиламиди с противогрипни агенти (*публ. 5*). За извеждане на зависимостта структура-биологично действие, е изследвано *in vitro* инхибиращото действие на серия от синтетични *trans-N*-цинамоил и хидроксицинамоил амиди върху ензима α -глюкозидаза, във връзка с различни заболявания, включващи захарен диабет тип 2, рак, ХИВ и вирусен хепатит от тип В и С. Установено е, че хидроксицинамоиламидите, съдържащи аминокиселината пролин значително инхибират глюкозидазната активност (*публ. 26 и 34*).

С. Критични бележки и препоръки

Нямам критични бележки. Единствено бих окуражила бъдещата доц. Чочкова за повече самочувствие при избора на списания, в които да публикува своите научни изследвания.

Д. Заключително становище.

В конкурса за заемане на АД „доцент“, гл. ас. д-р Мая Чочкова е представила достатъчен брой научни трудове, публикувани в реферирани международни списания с импакт фактор и импакт ранг, които напълно съответстват на темата на конкурса, на ЗРАСРБ и на специфичните изисквания на ЮЗУ „Неофит Рилски“ за неговото приложение.

Представената научна продукция доказва по безспорен начин компетентността на кандидатката да провежда самостоятелно и да ръководи стойностни изследвания в бъдеще. Постигнатите резултати в научно-изследователската и преподавателската ѝ дейност, както и участията ѝ в редица научни проекти и форуми, очертават профила на талантлив млад и задълбочен учен, с ясно оформени изследователски интереси и постижения в областта на синтетичната и медицинската химия. След анализа на представените в конкурса материали и на базата на отличните ми лични впечатления, намирам за основателно да дам своята положителна оценка и убедено да гласувам с „да“ за избора на гл. ас. д-р Мая Георгиева Чочкова на АД „доцент“ по Професионално направление 4.2. „Химически науки“, научна специалност „Органична химия“.

16.09.2021 г.

Рецензент:

/доц. д-р Надежда Маркова/

REVIEW

of the materials submitted for participation in the competition for occupation of academic position "**Associate Professor**" in the professional field 4.2. "Chemical Sciences", scientific specialty "Organic Chemistry", for the needs of the South-West University "Neofit Rilski", published in the State Gazette, issue 37 of 07.05.2021

Reviewer: Assoc. Prof. Dr. Nadezhda Markova,
Institute of Organic Chemistry with Centre of Phytochemistry-Bulgarian Academy of Sciences

The only candidate in the announced competition is Senior Assistant Professor Dr. Maya Georgieva Chochkova (South-West University "Neofit Rilski").

The set of materials submitted for participation in the competition is in full accordance with the requirements of the Law for the development of the academic staff in Republic of Bulgaria and the Regulations for its implementation, the Rules for the conditions and the order for acquiring scientific degrees and for occupying academic positions and meets the specific criteria of South-West University "Neofit Rilski" for taking the academic position of "Associate Professor". All competition materials have been prepared very carefully, clearly and in detail, with relevant supporting materials and leave no doubt as to their authenticity. The report on the implementation of the minimum national requirements under Art. 2b of the Law for the development of the academic staff in Republic of Bulgaria for Professional field 4.2. "Chemical Sciences", when taking the academic position of "Associate Professor", shows that the candidate fulfills and by some of the indicators significantly exceeds the required minimum points. Detailed analysis is given below, Section II.

I. Brief biographical data of the candidate

Senior Assistant Professor Dr. Maya Chochkova has completed her higher education in 2000 at the South-West University "Neofit Rilski"- Blagoevgrad, where she graduated with a Master's Degree in Chemistry. Immediately after that she joined the Institute of Molecular Biology - BAS, where she worked as a laboratory assistant and chemist-specialist in 2000-2002 and 2005-2008. In the period 2002-2006 the candidate was a PhD student in the PhD program "Bioorganic Chemistry, Chemistry of Natural and Physiologically Active Substances" at South-West University "Neofit Rilski"-Blagoevgrad under the supervision of Prof. DSc. Tsenka Savova Milkova. In 2007, after successful

defense of her PhD thesis on the topic: "Preparation of new derivatives of substituted cinnamic acids with potential biological activity", Maya Chochkova obtained the educational and scientific degree "Doctor". In 2008, she was elected as "Senior Assistant Professor" at South-West University "Neofit Rilski"-Blagoevgrad, where she continues to work until now. From 2003 to 2008, Dr. Chochkova has conducted specializations under the Central European Exchange of University Knowledge (CEEPUS) program at universities in Hungary, Romania and Austria, as well as at Charles University, Prague, Czech Republic under the Erasmus+ program. She is a member of the Union of Scientists in Bulgaria as well as the European and Bulgarian Peptide Societies.

II. Scientific and applied production characteristics of the candidate

1. Publication activity and citation

Dr. Chochkova is a co-author of 47 scientific works, 4 of them are included in the PhD thesis of the candidate for obtaining of the educational and scientific degree "Doctor". 28 (60%) of these publications are refereed in *Scopus* and *Web of science* reputable journals falling into quartiles Q1-Q4, 9 are in journals with SJR but without impact factor, 1 is in a Bulgarian journal without impact factor and 18 are in conference proceedings. The total impact factor of the journals is 25. In 13 of the articles with quartiles in refereed journals, Dr. Chochkova is a corresponding author, and in 14 she is the first author. This is more than a good indicator for me, proving that her personal contribution to the research presented is indisputable. The distribution of the 28 articles by quartiles of the journals in which they were published is as follows: in Q1 journals - 4 items, in Q2 journals - 4 items, in Q3 journals - 10 items, in Q4 journals - 9 items. The number of citations noted on the publications is 280 according to *Google scholar* (h-index = 8) and 175 according to *Scopus* (h-index = 7). This value is indicative of a high scientific productivity combined with a wide response in the literature.

For participation in the competition for "Associate Professor", Dr. Chochkova has selected 38 scientific papers, all on the topic of this competition. Five of them, equivalent to a *Habilitation thesis*, are included in Group indicators "B". In four of these papers, the candidate is the first author, and in two she is the corresponding author and main performer of the research. The Habilitation-equivalent articles have been published in reputable international journals, two of them are in Q1 journals, one is in Q2 journal and two are in Q3 journals. With these publications, the candidate fully satisfies the requirements of Art. 2b of the Law for the development of the academic staff in Republic of Bulgaria and the Regulations of South-West University "Neofit Rilski" for its implementation. The remaining 33 publications, which fulfilled the requirements of Group indicators "G(Γ)", are also on the topic of the competition and present research related to the synthesis, isolation, characterization and biological activity of natural compounds and drugs, as well as the evaluation of structure-biological activity relationships. This research is of particular relevance to

medicinal chemistry and biology. The distribution of articles included in Group indicators "G(Γ) by quartiles of the journals in which they are published, is as follows: one publication is in a Q1 journal, 3 publications are in Q2 journals, 5 are in Q3 journals and 7 publications are in Q4 journals. With these publications, the minimum requirement of 200 points is met and exceeded (230 points achieved). A list of 57 citations according *Scopus* was submitted in the competition materials of the competition papers (Indicator Group "D"), which achieved 114 points and thus the minimum requirement of 50 points for this indicator group is more than twice exceeded. I accept for review all 38 scientific publications, submitted by Assist. Prof. Dr. Maya Chochkova for participation in this competition.

Dr. Chochkova has included in the materials enough data and sufficient evidences for 48 participations in scientific forums and 3 participations in summer schools.

2. Participation in projects and teaching.

Along with her scientific and teaching activities, Dr. Chochkova is an active participant in the development and implementation of scientific projects and in the training of graduate and PhD students.

She is the leader of two projects - in the competition Young Scientists 2011 at the Scientific Research Fund (SRF) of the Ministry of Education and Science of Bulgaria and at the South-West University "Neofit Rilski". She has participated in four projects at the National Research Fund (two of them in bilateral cooperation with Germany and Russia), thirteen internally funded projects at the South-West University "Neofit Rilski" and one contract with *Janssen Pharmaceutica*, Belgium. From 2013 to 2014 Maya Chochkova participated as an expert in the project of the Ministry of Education and Science of Bulgaria for updating the curricula at the Faculty of Science and Mathematics of the South-Westn University "Neofit Rilski", in accordance with the requirements of the labor market. Dr. Chochkova has also very successfully participated as an academic mentor in the three phases of the "Student Practices" project of the Ministry of Education and Science of Bulgaria. As a result, the candidate exceeds many times the requirements for project activity (Group of indicators "E"), according to the Regulations for the Development of Academic Staff at South-Westn University "Neofit Rilski" - with minimum requirements of 30 points she has reached 285 points.

Assist. Prof. Maya Chochkova takes a very active part in the training of students and PhD students. In 2012, she was a consultant of PhD student Lyubomir Nikolov Georgiev from the South-West University "Neofit Rilski" (Supervisor Prof. DSc. Tsenka Milkova), and subsequently, as a senior assistant professor, she was a scientific supervisor of PhD student Boyka Miladinova Stoykova, with the topic of the PhD thesis: "New derivatives of antimicrobial agents". The supervision of a PhD student proves in an indisputable way that Dr.

Chochkova possesses high competence, organizational skills and ability to independently conduct and supervise valuable research so far and in the future. From 2008 to 2020, she has supervised an impressive number of graduate students - 35, 19 of whom have defended their "Bachelor" theses and 16 – “Master” theses. In 2005 and 2006 Assist. Prof. Maya Chochkova was a consultant in the elaboration of theses of two students from the specialty "Chemistry".

As a Senior Assist. Prof. in Organic chemistry at the South-West University “Neofit Rilski”, Dr. Maya Chochkova teaches lecture courses to students with Bachelor's and Master's degrees in the following disciplines: bioorganic chemistry, steroids, modern methods in organic synthesis, chemistry of heterocyclic compounds, chemistry of natural compounds and combinatorial chemistry. The candidate has actively participated in the development of numerous curricula for undergraduate and graduate students, such as: 'Fundamentals of Cosmetic Chemistry', 'Secondary Metabolites of Medicinal Plants', 'Steroids', 'Chemistry of Natural Compounds', 'Secondary Metabolites of Medicinal Plants' and 'Biopolymers' for the 'Chemistry' and 'Medicinal Chemistry' specialties. As part of her teaching activity, she also participated in the team developing the general curriculum of the PhD program in Organic Chemistry. Dr. Chochkova is the scientific supervisor of the Master's program - "Biologically Active Substances and Medicinal Products".

III. Main scientific, applied and teaching contributions in the activities of the candidate

The scientific works of Asist. Prof. Dr. Maya Chochkova are of high scientific level, correspond to the theme of the competition and are in the field of Organic chemistry. In most of the scientific publications combined experimental (spectrometric and biological) methods are used for characterization and testing of the studied compounds. The studies performed can be attributed to the categories of novelty for science as well as enrichment of scientific knowledge by elucidating the structure and biological effect of numerous organic molecules and pharmaceuticals.

The scientific contributions of Senior Assistant Dr. Maya Chochkova can be grouped in the following two areas:

- A. Synthesis of organic compounds with potential biological activity*
- B. Spectrophotometric studies of newly synthesized compounds on enzymes*

In the *first area*, the research is related to the chemical transformations, structural characterization and potential biological activity of natural compounds, cinnamic acid derivatives and modified drugs. Five scientific publications (*Refs. 1, 9, 13, 16 and 20*) are devoted to the synthesis, antioxidant and antiviral activity of substituted cinnamic and hydroxycinnamic acids with

analogues of the alkaloid glaucine. Novel cinnamoylamides were synthesized by bonding two pharmacophores, a cinnamoyl fragment and glaucine. The absence in glaucine of an amide bond formation functional group led to the necessity of modification - preparation of 3-aminoglaucine and the more reactant 3-aminomethylglaucine, from which amides of substituted cinnamic (cinnamic, ferulic, sinapic, *o*- and *p*-coumaric) acids were obtained. All tested compounds showed higher antioxidant activity compared to glaucine and 3-aminomethylglaucine, but weaker antiradical effect compared to the corresponding hydroxycinnamic acids. From the antiviral activity assays performed, it is clear that all the hydroxycinnamoylamides of glaucine show promising antiviral activity against HRV-14 rhinovirus replication.

Another group of publications (*refs. 10, 13, 20 and 36*) describe the preparation and antioxidant activity of amino acid amides of glaucine. For the first time, a series of amino acid amides of 3-aminomethylglaucine and of two new glaucine derivatives were obtained via three related components. Their synthesis involved further modification of phenylalanyl-3-aminomethylglaucine with hydroxycinnamic acids (ferulic or sinapic), and the results of antiradical activity assays showed that *N*-synapoyl-phenylalanyl-3-aminomethylglaucine was more active than the reference antioxidants used (with the exception of sinapic acid and quercetin).

Amides of substituted cinnamic acids with aromatic (tyramine, tryptamine, dopamine and 2-phenylethylamine) and aliphatic (*n*-heptane, *n*-hexane and *n*-butane) monoamines were obtained. Two new methods have been developed for the preparation of these amides, either by applying an ultrasound- or microwave-activated *Wittig* reaction. Their anti-radical, antimicrobial and antiviral activities were also investigated. Almost half of the synthetic amides were more active than free acids against Gram-positive bacterial strains, and *N*-butylcinnamoylamide was also active against two enteroviruses, poliovirus type 1 (LSc-2ab) and coxsackievirus B1 (CV-B1). These studies are described in eight of Dr. Chockova's list of publications (*refs. 4, 9, 11, 16, 18-20, and 22*).

Newly synthesized series of: 1. Amides of cinnamic, hydroxycinnamic, ferulic and sinapic acids with natural and synthetic amino acids; 2. *N*-Hydroxycinnamoyl amides of fluorinated aminocarboxylic acids; 3. Three amide derivatives of hydroxycinnamic acids with glycine-containing oxazole ring (2-aminomethyl-oxazole-4-methylcarboxylate); 4. Amides of sinapic/ferulic acid with the unnatural aminocarboxylic acid 2-amino-3-(benzo[*b*]thiophen-3-yl)propanoic acid; 5. Brominated derivatives of (*E*)-*N*-cinnamoyl amino acid amides using both "green" sonochemically modified methods and by conventional bromination; 6. Hydroxycinnamoyl amides with oligopeptides by solid-phase synthesis and their analgesic, antimicrobial, antiviral, antioxidant and antifungal activities were investigated. The synthesis and bioactivity tests of the derivatives received are described in publications 3, 7-9, 11, 12, 14-17, 21, 24 and 30.

A series of unnatural and naturally occurring esters of substituted cinnamic acids were prepared via a heterogeneous liquid-solid modified *Wittig* reaction as well as microwave activation between (carboalkoxymethyl)-triphenylphosphonium halides and phenolic aldehydes (*ref. 6*). The conversion of two α -aminocarboxylic acids to the corresponding aminoalcohols and subsequent esterification with hydroxycinnamic (sinapic and ferulic) acids was carried out according to a modified methodology described in the literature. *In vitro* screening showed that the hydroxycinnamoyl amides exhibited lower antiradical activity than the corresponding free hydroxycinnamic acids (used as references), but higher than that of the hydroxycinnamates (*ref. 33*).

Another significant point in the contributions of Assist. Prof. Maya Chochkova is the synthesis and modification of drugs (anti-influenza and anti-Alzheimer's disease) with different natural acids and amino acids by means of a hybrid approach for covalent bonding (*publications 5, 27, 29, 32, 35, 37 and 38*). These studies have been prompted by the increasing resistance of circulating human strains to anti-influenza drugs, with the result that the efficacy of monotherapy with them is becoming severely limited. Have been synthesized: 1. *N*-hydroxycinnamoylamide derivatives with the anti-influenza agents amantadine, rimantadine and oseltamivir showing high anti-radical activity; 2. Amino acid analogue derivatives (tyrosine, histidine, aspartic and glutamic acids) with the anti-influenza agents oseltamivir, amantadine and rimantadine; 3. Derivatives of *N*-adamantane-1-carboxamides with 1,6-diaminohexane, which exhibit strong antibacterial and antifungal activity (especially *N,N'*-bis-adamantane-1-carboxamide of 1,6-diaminohexane); 4. Kojic acid derivatives with the anti-influenza drugs amantadine, rimantadine and oseltamivir, of which the kojiumcarbamate of rimantadine exhibits the highest activity against Gram-positive and Gram-negative bacterial strains, as well as against pathogenic fungi (*Candida albicans*). 5. Memantine hybrids with substituted cinnamic acids, such as memantine's *N*-sinapoylamide, can be considered both as a radical-scavenger and a promising neuroprotective agent in Alzheimer's disease.

In the ***second scientific area***, the candidate's contributions include spectrophotometric studies of newly synthesized compounds on enzymes involved in the process of melanogenesis and enzymatic browning. The *in vitro* inhibitory effect on the tyrosinase enzyme of polyhydroxy *cis*-stilbenes, as analogues of cinnamic acid, was investigated. From the biological screening performed on the synthetic derivatives, it is clear that they possess a triple biological action including antioxidant, antifungal and tyrosinase inhibitory activity, and the combination of two pharmacophoric fragments results in a significant increase in activity compared to that of the individual components (*ref. 2*). *In vitro* tyrosinase inhibitory activity assays of the amino acid amides of glaucine and hydroxycinnamoyl-phenylalanyl-3-aminomethylglaucin were performed by a modified dopachrome method (using L-DOPA as substrate) and the most promising tyrosinase inhibitor was found to be *N*-feruloyl-

phenylalanyl-3-aminomethylglaucin (*ref. 36*). A study was also performed on the *in vitro* tyrosinase inhibitory activity of hydroxycinnamoyl amides with aromatic amines and their corresponding amino acid precursors (*ref. 24*) and hydroxycinnamoyl amides with anti-influenza agents (*ref. 5*). To establish the structure-bioactivity relationship, the *in vitro* inhibitory effect of a series of synthetic *trans-N*-cinnamoyl and hydroxycinnamoyl amides on the α -glucosidase enzyme was investigated in relation to various diseases including type 2 diabetes mellitus, cancer, HIV and viral hepatitis B and C. Hydroxycinnamoyl amides containing the amino acid proline have been found to inhibit significantly glucosidase activity (*refs. 26 and 34*)

IV. Critical comments and recommendations

I have no critical remarks. I would only encourage the future Assoc. Chochkova for more self-confidence in choosing journals to publish her research in.

V. Final Opinion

In the competition for the academic position "Associate Professor", Chief Assistant Professor Dr. Maya Chochkova has presented a sufficient number of scientific papers published in refereed international journals with impact factor and impact rank, which fully correspond to the topic of the competition, the Law for the development of the academic staff in the Republic of Bulgaria and the specific requirements of South-West University "Neofit Rilski" for its application. The scientific output presented, undoubtedly proves the applicant's competence to perform and to conduct valuable theoretical studies in the future. The results achieved in her research and teaching activities, as well as her participation in a number of scientific projects and forums, outline the profile of a talented young and thorough scientist, with clearly formed research interests and achievements in the field of synthetic and medicinal chemistry. After analyzing the materials presented and based on my excellent personal impressions, I find it justified to give my positive assessment and vote "yes" for the selection of Assistant Professor Dr. Maya Georgieva Chochkova in the academic position "Associate Professor" in the professional field 4.2. "Chemical Sciences", specialty "Organic Chemistry".

16.09.2021

Reviewer:

(Nadezhda Markova, Assoc. Prof. Dr. IOCCP-BAS)