

РЕЦЕНЗИЯ

на дисертационния труд “Стереохимия на линейни тетрапироли, производни на жлъчните пигменти и техните съставни елементи”
на доц. д-р Стефан Емилов Бояджиев
за придобиване на научната степен **доктор на химическите науки**
по научната специалност органична химия 01.05.03

Рецензент: проф. дхн Светлана Симова – Институт по органична химия с център по фитохимия - БАН

Представеният ми за рецензиране дисертационен труд на тема "Стереохимия на линейни тетрапироли, производни на жлъчните пигменти и техните съставни елементи" обхваща 183 страници компютърно набран текст, разпределен в следните раздели: увод - 10 стр.; цел и задачи - 2 стр.; литературни данни - 26 стр.; резултати и дискусия - 93 стр.; заключение - 3 стр.; допълнение – 6 стр. и литература - 34 стр. Към дисертационния труд е представено приложение от 394 страници, включващо оригиналния текст на 27 статии на докторанта по темата на дисертацията. Всички статии са в международни списания с импакт фактор. Не е приложен списък на цитирания и списък на участия в конференции. Информационният масив от извършените изследвания и анализи е представен и с 53 фигури и 6 таблици. Онагледяването е добре поднесено и улеснява възприемането на многобройните представени данни. Структурата на дисертационния труд съответства на съвременните изисквания за научноизследователско проучване по прецизно дефинирана тема. Цялостното оформление на дисертационния труд се характеризира с логическа последователност, яснота и прецизна редакция.

Актуалност на проблема. Дисертационният труд е посветен на актуален в теоретичен и приложен аспект проблем - съвременно разглеждане на стереохимията на линейни тетрапироли, производни на жлъчните пигменти, която е в непосредствена връзка с химичните им свойства и физиологичното им поведение. От особено значение е възможността от енантиселекция на един от двата огледални конформера на биологичните макромолекули *in vivo*, като причините и механизмът на този процес все още не са проучени в достатъчна степен, например в липидни мембрани, където натрупването на билирубин в мозъчните клетки може да има сериозни последици. Детайлното изследване на стереохимията на био-активни молекули на съвременно ниво се базира на комбинирано използване на разнообразни синтетични подходи с подходящи

изчислителни и инструментални методи, които в настоящия дисертационен труд са използвани с изключителна вещина. Това ми дава основание да определя настоящото проучване като актуално и оригинално, което предоставя нова и важна информация за химията, биохимията и медицината, защитавайки напълно дисертабилността на настоящото проучване.

Анализът и оценката на дисертационния труд са направени в съответствие с последователността на отделните раздели.

В увода авторът аргументирано обосновава необходимостта от научното проучване на линейни тетрапироли на основата на наличните исторически, структурни и синтетични аспекти, обобщавайки значителната по обем информация в литературата и обосновавайки необходимостта от изследване на стереохимията им.

Целта на дисертационния труд е ясно формулирана и обхващаща два основни аспекта – синтез на аналози и синтони на билирубин и оценка на факторите, влияещи върху конформационното разпределение между възможните енантиомерни структури. За постигане на целта авторът е планирал и изпълнил редица конкретни задачи – разработка на методи за интелигентен дизайн на оптично чисти продукти, за разделяне на енантиомери, за определяне на абсолютна конфигурация на изследваните съединения посредством извеждане на корелации между абсолютна конфигурация, предпочетена конформация и кръгово-дихроични данни. При необходимост използва умело изчислителни и ЯМР-спектрални данни.

Литературният обзор е изграден на базата на многобройни научни публикации, анализирани в синхрон с натрупването на информацията, последователно в периода на последните три десетилетия. Много подробно са представени началните познания за стереохимията и оптичната активност на жлъчните пигменти и производните им. Прави впечатление задълбоченият анализ на изчислителните и аналитични методи за оценка на стереохимичните отнасяния с оглед на предвижданията в рамките на алостеричен модел за изместване на конформационното $P \leftrightarrow M$ равновесие в съединения с планарна хиралност с акцент върху съединения с билирубинов скелет.

В раздела резултати и дискусия са представени и обсъдени изводите от 27 научни публикации. Следва да се отбележи, че всички те са в международни издания с висок импакт фактор, както в специализирани издания в областта на синтеза и стереохимията (Tetrahedron: Asymmetry - 11 бр.; Chirality – 3 бр., SYNLETT – 2 бр.), така и в списания от

по-общ интерес в химията (J. Am. Chem. Soc. – 4 бр., J. Org. Chem. – 2 бр., Tetrahedron – 2 бр., Monatshefte, J. Heterocyclic Chem. и Biomolecular Spectroscopy по 1 бр.). В стегнат, но достатъчно представителен вид последователно е изградено изложението, като първоначално са представени най-важните резултати по функционализиране и изолиране на оптично чисти аналози на билирубин. Систематично е представено въвеждането на различни заместители в определени позиции на молекулата и влиянието им върху конформационното разпределение, като е отчетено и влиянието на полярността на използвания разтворител. Особено внимание е отделено на значението на водородни връзки в молекулите, оказващи стабилизиращо влияние на определени конформации. Установена е абсолютната конфигурация и детайлно са разгледани и обсъдени кръгово-дихроичните спектри на 55 новосинтезирани съединения в три различни разтворителя, като интензивностите на Котоновите ефекти и ултравиолетовите спектрални данни са представени в допълнителна таблица и могат да бъдат използвани за определяне на абсолютната конфигурация на неизвестни съединения. Тези резултати в редица случаи са подкрепени от пресмятания с молекулярна механика и динамика, които по мнението ми на неспециалист са компетентно дискутирани. Всички нови съединения са подробно изследвани с ЯМР спектроскопия, като ^1H и ^{13}C ЯМР спектрите са надеждно отнесени с използването на едномерни и двумерни ЯМР спектри. Широко използвани са методи за установяване и/или потвърждаване на стереохимични отнасяния посредством използване на измерените константи на спин-спиново взаимодействие и ядрен ефект на Оверхаузер. Направена е оценка на относителния стеричен размер на заместителите и на влиянието на алифатни амини върху изследваните конформационни равновесия. Подробно са описани и редица структурни аналози (хирални монопироли, дипиринони и мезобиливердини), като структурата и отнасянията в разтвор са изследвани с особена прецизност. При много от производните е наблюдавана и охарактеризирана атропизомерия, като са определени кинетичните и термодинамични параметри на затруднена ротация. Наличието на комплекси с неочаквана структура от типа гост-домакин в разтвор са установени и надеждно охарактеризирани като тримерни молекулни капсули на основата на ЯМР- и КД-спектрални данни.

Авторът е обобщил в осем подробни извода изследванията си по установяване на детайлната структура на оптично активни тетрапироли, производни на жлъчните пигменти и техните съставни елементи и връзката абсолютна конфигурация – хирооптични свойства. Заключениеето има фундаментален характер и правилно отразява

результатите от научното дирене. Формулирането на връзката на тези резултати с възможности за приложението им в практиката би повишило в значителна степен видимостта на прецизно изведените резултати.

В дисертационния труд са използвани общо 499 литературни източника, 9 източника от интернет, които заедно с трудовете на автора и една забележка са обобщени в 301 точки. Литературата е изчерпателна и представена много прецизно. Източници на кирилица не са използвани. Основната научната информация е от последните 30 години, като са цитирани и необходимите по-стари източници. Това позволява на автора да проследи както историческото развитие на проблема, така и да акцентира върху съвременните тенденции.

Съгласно възприетата у нас номенклатура, научните приноси на доц. д-р Стефан Бояджиев могат да се причислят като откриване на нови научни закономерности и факти и обогатяване на съществуващите знания.

Представеният за рецензиране дисертационен труд определя автора му като утвърден учен в областта на органичната химия, с подчертан интерес към синтеза на оптично чисти био-активни органични съединения. Основна насока на изследванията му е връзката структура – хироптични свойства, като за детайлно разглеждане на тази проблематика умело използва изчислителни и спектрални подходи (особено класическа и съвременна ЯМР спектроскопия) за определяне/потвърждаване на стереохимията на изследваните съединения. Почти всички работи (25), включени в дисертационния труд, са в международни научни списания с импакт фактор над 2.6, като са забелязани над 200 цитата за тях. Въз основата на базата данни Scopus за представените трудове индексът на Хирш с отчитане на самоцитирането е $h = 7$, което по моему напълно покрива изискванията за научната степен „доктор на науките”. Във всички работи с изключение на първия научен труд, д-р Бояджиев е първи и очевидно водещ автор. Следва да бъдат отбелязани благотворното влияние на научния и административен ръководител на автора, който изследва жлъчни пигменти от 1965 година, както и на съвременните условия за работа в Химическия факултет на Университета в Невада. В качеството си на пост-докторант в работната група на проф. Lightner, д-р Бояджиев бързо успява да усвои тематиката на работната група. Не след дълго той формулира и следва своя насока на изследванията, което му позволява да обобщи част от резултатите си в настоящия дисертационен труд. От лични разговори ми е известно, че е научен консултант при обучението на няколко докторанта.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Оценката ми за дисертационния труд " Стереохимия на линейни тетрапироли, производни на жлъчните пигменти и техните съставни елементи " на

доц. д-р Стефан Емилов Бояджиев

е **положителна** и аз убедено препоръчвам на научното жури да му присъди научната степен:

„доктор на химическите науки”

по научната специалност 01.05.03. – Органична химия.



Рецензент:

проф.Светлана Симова, дхн

София, 19.05.2011г.