

До Ректора на Медицински Университет  
Плевен  
До  
Председателя на журито, назначено със  
заповед на Ректора на Медицински  
Университет - Плевен,  
№ 721 от 28.04.2011 г.

### РЕЦЕНЗИЯ

На дисертационния труд за присъждане на научната степен „доктор на химическите науки” на доцент д-р Стефан Емилов Бояджиев, озаглавен „Сtereoхимия на линейни тетрапироли, производни на жлъчните пигменти и техните съставни елементи” (научна специалност 01.05.03 органична химия)

Рецензент: проф. дхн Владимир Димчев Димитров, лаборатория „Органичен синтез и стереохимия” към Института по органична химия с Център по фитохимия, БАН

Д-р Бояджиев е роден на 11.05.1956 г. в гр. Плевен. Средното си образование завършва във 2<sup>-ра</sup> гимназия “Анастасия Димитрова” в гр. Плевен. През 1981 г. завършва висшето си образование в Химическия факултет на СУ “Св. Кл. Охридски”, специалност “химик-органик”. В периода 1981-1984 г. работи като специалист-химик към секция МОЕРОС при Института по органична химия с Център по фитохимия (ИОХЦФ) при БАН. По-късно заема следните длъжности както следва: 1984-1988 г. научен сътрудник III степен; 1988-1992 г. научен сътрудник II степен. През 1988 г. защитава дисертационен труд за придобиване на образователната и научна степен “доктор” на тема “Получаване, стереохимия и кръгов дихроизъм на хирални арил-пиридилметани” с научен ръководител ст.н.с. д-р Николина Берова. В периода 1989-1995 г. работи като пост-докторант в Химическия факултет на Университета в Невада, гр. Рино, САЩ при проф. Дейвид Лайтнер. През януари 1995 г. е повишен в “assistant

research professor”, на която длъжност работи до 2008 г. В момента е доцент в катедра “Химия и биохимия, физика и биофизика” към Медицински университет, гр. Плевен.

По време на престоя си в Университета в Невада, гр. Рино д-р Бояджиев провежда активна изследователска работа и част от постигнатите резултати са обобщени в настоящия дисертационен труд. Запознат съм с дейността на д-р Бояджиев в Университета в Невада и бих искал да подчертая, че той е участвал активно и в обучението на докторанти по теоретични постановки в органичната химия, при овладяване на синтетичните похвати, както и на различни лабораторни техники и използване на специализирани физични методи в органичната химия, за което има отлични отзиви от докторанти, работили непосредствено под негово ръководство.

В представеният ми за рецензиране дисертационен труд са обобщени резултатите, публикувани в рамките на 27 научни съобщения в списания, като *J. Am. Chem. Soc.*, *J. Org. Chem.*, *Tetrahedron: Asymmetry*, *Chirality*, *SYNLETT* и други. Дисертацията е написана на 183 страници, съдържа 53 фигури, 21 схеми и 6 таблици. Авторефератът към дисертацията е написан на 48 страници и отразява най-съществените резултати, описани в дисертацията.

Като отправна точка на тематиката, която е мотивирала д-р Бояджиев за провеждане на системни изследвания върху стереохимията на линейните тетрапироли, може да се приеме съществената разлика във физикохимичните свойства на тези съединения в зависимост от вида и мястото на заместителите. Природните билирубини и мезобилирубини, но и техните синтетични аналози със съответно разположение на заместителите имат аналогични свойства (разтворимост, полярност, лопофилност, както и отделяне от организма на експериментални животни). Противно на това, структурни вариации, при които веригите, съдържащи карбоксилните групи, които не заемат позиции C-8 и C-12 или лактамния пръстен D има различна ориентация, водят до производни с различни свойства. Образуването на вътрешно молекулни водородни връзки и произтичащите стереохимични отнасяния на билирубина и негови аналози имат съществено значение за изучаването на метаболизма и физиологичните функции на този тип съединения.

Задачите, които д-р Бояджиев си е поставил и убедително излага в рамките на дисертационния труд се отнасят до изучаването на пространствената структура на синтетични оптически активни производни на линейни тетрапироли (билирубини и биливердини), както и

на техните съставни елементи дипиринони и монопироли. За целта са проведени системни изследвания и са получени резултати, които могат да бъдат групирани най-общо, както следва:

1. Синтетични приноси – разработени са синтетични методи за получаване на енантимерно чисти монопироли и на редица диастереоизомерни ди- и тетрапироли. Синтезирани са множество дипиринони и тетрапироли, като е реализирано значително структурно разнообразие на получените съединения. В синтетичен аспект са приложени оригинални синтетични подходи и са осъществени отлично планирани експерименти.
2. Определена е абсолютната конфигурация на четири от получените монопироли, което предоставя възможност за определяне на конфигурациите на множество хирални аналози на ксантобилирубиновата киселина, мезобиливердина и мезобилирубина.
3. Предложен е конформационен модел за мезобилирубиновите производни, притежаващи стереогенни центрове. Моделът предоставя възможност за обяснение на конформационното равновесие в зависимост от стабилизиращата функция на вътрешно молекулните водородни връзки и произтичащата от това стереохимия при този тип съединения (конформации, притежаващи осева хиралност). Моделът се основава на детайлно проведени ЯМР и кръгово дихроични експерименти, както и на теоретични пресмятания.

Планираните и проведени от д-р Бояджиев синтези са подчинени на изучаването на конформациите възникващи при структурните аналози на билирубините, биливердините, както и на техните градивни структурни елементи. Съществена част от изследванията е насочена към изучаване стереохимията и хироптичните свойства на жълто-оранжевия пигмент билирубин и негови аналози. От проведения конформационен анализ на природния билирубин и на сходния по свойства мезобилирубин следва, че те съществуват като две стабилни енантиомерни спирални форми. Конформациите на билирубина и негови аналози се отличават със значителната си стабилност, поради наличието на мрежа от вътрешно-молекулни водородни връзки, които в голяма степен определят техните свойства. Взаимната връзка между наличието на водородни връзки, тяхната сила, както и въвеждането на допълнителни стерични фактори и кръговия дихроизъм са обект на задълбочен анализ. Поради ниската бариера на взаимно превръщане на енантиомерните конформации, не е възможно разделянето им. Доказано е, че въвеждането на метилови групи към  $\alpha$ - или  $\beta$ - С-атоми спрямо карбоксилната група в пропионовите вериги, при което се формира нов стереогенен център с определена конфигурация води до силна предпочетеност на една от стабилните енантиомерни конформации на билирубинови аналози, което прави възможно тяхното формиране. Това

влияние намира израз в синтеза на първия оптично активен билирубинов аналог в стабилна енантиомерна форма. Доказано е, че когато конфигурацията на новия стереогенен център при метиловите групи е *R*, това води до (*P*)-спирална молекулна хиралност. Наличието и степента на такава конформационна предпочетеност, намира отражение в хироптичните спектри.

За детайлното изучаване на стабилизацията на определени конформации посредством образуването на водородни връзки са осъществени редица структурни вариации, като например са получени тетрапироли с различни дължини на въглеродородната верига, носеща карбоксилната група или производни носещи естерни или амидни групи. Изучено е влиянието, основно с помощта на спектроскопия на кръгов дихроизъм, на стерични фактори чрез въвеждане на различни по обем  $\alpha$ -заместители. Изведени са количествени зависимости за конформационното равновесие между *M*- и *P*-хиралните конформери.

Особено интересни са резултатите относно възникването на атроп изомерия в мезобилирубини със заместител, формално, от *орто*-бензоена киселина. Изомерията е резултат от затруднено въртене около  $sp^3-sp^2$  въглерод-въглеродна връзка и е изучено влиянието на полярността на разтворителите, както и кинетични параметри на процеса на изомеризация.

Характерен за научните резултати, описани от д-р Бояджиев в дисертационния труд и в публикуваните статии, е хармоничният баланс между синтез, прилагане на модерни спектроскопски и теоретични методи и основната цел, а именно изучаването на стереохимични феномени, дължащи се на конформационни равновесия и конформации, стабилизирани от образуването на водородни връзки. Синтезите са планирани с цел да се установят и докажат процеси, а самият синтез е планиран и осъществен находчиво с прилагане на оригинални решения. Поради това постиженията в трудовете на д-р Бояджиев за полезни като за органичния синтез, защото разработените методи могат да се прилагат при най-разнообразни синтетични трансформации, а така също при изучаването на аналогични стереохимични процеси с образуване на водородни връзки, защото разработените подходи са общо валидни.

### Заклучение

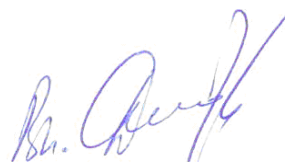
Д-р Стефан Бояджиев представя дисертационен труд основаващ се на задълбочено формулирани проблеми, за чието изучаване и решаване са приложени модерни методи на

съвременния органичен синтез и съвременните физични методи за изучаване на структурата на сложни органични съединения, както и за изучаване на динамични процеси, имащи пряка връзка за зависимостите между структура и биологична активност. В това отношение постигнатите резултати, обобщени в настоящия дисертационен труд могат да се характеризират като съществен принос в изучаването на химични явления, имащи отношение към физиологични процеси протичащи в организмите. Резултатите постигнати от д-р Бояджиев са намерили достойно признание сред научната общност чрез публикуването им в реномирани списания, след строг процес на рефериране.

Поради това, убедено препоръчвам на уважаемите членове на Научното жури да гласуват на д-р Стефан Емилов Бояджиев да бъде присъдена научната степен "доктор на химическите науки".

София, 22.05.2011 г.

Рецензент:



проф. дхн Владимир Димитров