

“Приложни и методологични ЯМР спектрални изследвания”

Разширена хабилитационна справка

на гл. асистент д-р Явор Николаев Митрев
Лаборатория “Център по ЯМР Спектроскопия”
Институт по Органична Химия с Център по Фитохимия
Българска Академия на Науките

за участие в конкурс за доцент в професионална област 4.2. Химически науки, научна специалност „Органична химия“, за нуждите на Център по ЯМР Спектроскопия, обявен в Държавен Вестник на Република България, брой 37 от 17 май 2022 г.

Въведение.

Настоящата разширена справка се основава на 16 оригинални научни публикации, обхващайки последните девет години след назначаването ми на позицията главен асистент. Описаните научни приноси са разделени в три направления, всяко от тях отразявайки отделен аспект в научните ми интереси:

- I. Методологични и приложни ЯМР разработки.
- II. Приложение на твърдотелна ЯМР спектроскопия за изследване на структурата на нови мезопорести материали.
- III. Приложение на ЯМР спектроскопия в разтвор за доказване на структура, конфигурация и изследване на молекулната подвижност на органични съединения.

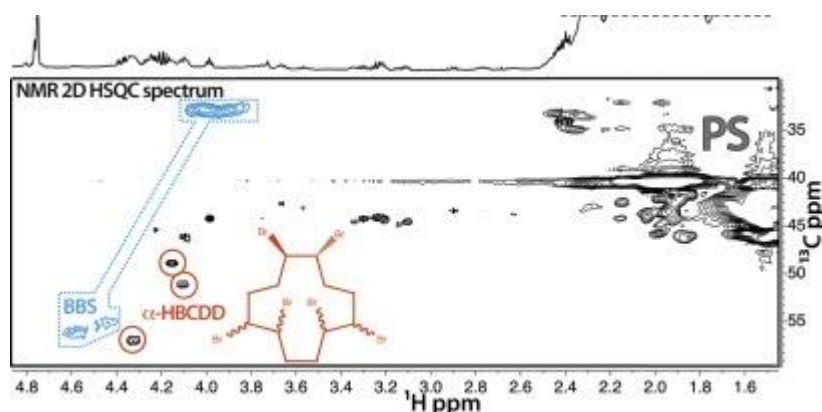
Публикации [1]-[5], разгледани в **глава I** и **глава II**, са представени като приравнен еквивалентен брой статии по критерий „В“, а следващите 11 са представени по критерий „Г“, съобразно изискванията на Закона за Развитие на Академичния Състав на Република България (ЗРАСРБ) и правилника за условията и реда за придобиване на научни степени и академични длъжности в Института по Органична Химия с Център по Фитохимия, БАН (ИОХЦФ, БАН). Поради интердисциплинарния характер на по-голяма част от публикациите, в настоящата справка са описани само ЯМР-спектралните изследвания и резултатите от тях, като в единични случаи са представени и резултати от други аналитични техники. В началото на всеки раздел е посочена кратка информация, за мястото на провеждане на описаните изследвания.

I. Методологични и приложни ЯМР разработки

Настоящия раздел обхваща 3 публикации, изследванията по първите две от които бяха проведени като част от постдокторантска специализация в Университета на Женева, Швейцария, под ръководството на д-р Дамиен Женера. Последната от разгледаните публикации е изцяло изработена в Центъра по ЯМР спектроскопия към ИОХЦФ, БАН.

I.1. Различаване на хексабромциклододекан от броминирани полимери като забавители на горенето с помощта на ЯМР спектроскопия.¹

Основната цел на изследването беше количествена оценка на хексабромциклододекан (*Hexabromocyclododecane, HBCD*), широко използван като забавител на горенето в изолационни материали от полистирен. Съвместното използване на рентгенова флуоресценция за определяне на количеството на бром в пробите, в комбинация с валидиран мас спектрометричен метод за количествено определяне на трите изомера на *HBCD* позволи характеризирането на по-голяма част от изследваните материали, но не даде добра корелация за около 30 % от тях, показвайки, че бром съдържащите забавители на горенето са различни от хексабромциклододекан. Използвайки едномерни и двумерни ЯМР техники бяха определени характеристични протонни и въглеродни химични отмествания за хексабромциклододекан и беше показано, че те се отличават значително от наблюдаваните уширени сигнали за пробите, които не съдържат *HBCD* (**Фигура 1**).

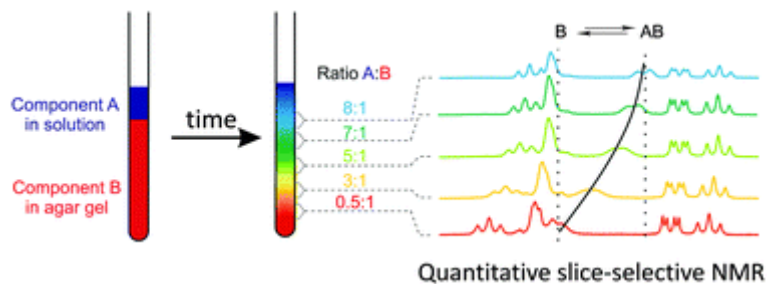


Фигура 1. Графичен абстракт на публикация 1. В червено са показани структурата на хексабромциклододекан и характеристикните за него корелационни пикове в HSQC спектър. В синьо са отбелязани сигнали, отнесени към бром-съдържащ полистиренов съполимер.

С помощта на хетерокорелация тип HSQC с редакция на мултиплетностите беше определено, че сигналите отговарят на структурни фрагменти от типа $\text{CH}_2\text{-Br}$ и CH-Br , предполагайки, че се дължат на бромсъдържащ полистирен-бутадиенов съполимер, който в последните години е идентифициран като възможна алтернатива на *HBCD*. Последното беше потвърдено и посредством техники за филтриране на сигналите на макромолекулите на основа на по-кратките им времена на спин-спинова релаксация (т.нар. T_2 филтър), което не засяга интензитета на сигналите на *HBCD*, но доведе до съществена редукция на интензитета както на полистиреновата матрица, така и на неизвестните сигнали. Като резултат беше разработен бърз ЯМР метод за разграничаване на *HBCD* от по-съвременните забавители на горенето на основата на бром съдържащи полимери. Беше показано, че анализът може да бъде проведен дори и на рутинни спектрометри с ниска работна честота, но това налага използването на филтриращи техники за потискане на сигналите на полимерната матрица с цел повишаване на чувствителността.

1.2. ЯМР анализ на междумолекулни взаимодействия чрез използване на концентрационни градиенти в агарови гелове.²

Беше разработена алтернативна методика за получаване на ЯМР титрувални данни във вода. Методът почива на генериране на концентрационен градиент от титранта в гел от агар, съдържащ хомогенно разпределен в него аналит. Следващо използване на пространствено селективни едномерни експерименти позволява регистриране на спектри от различни участъци на кюветата, от които след стандартна математическа обработка могат да бъдат изчислени параметрите на комплексобразуване. (фигура 2).



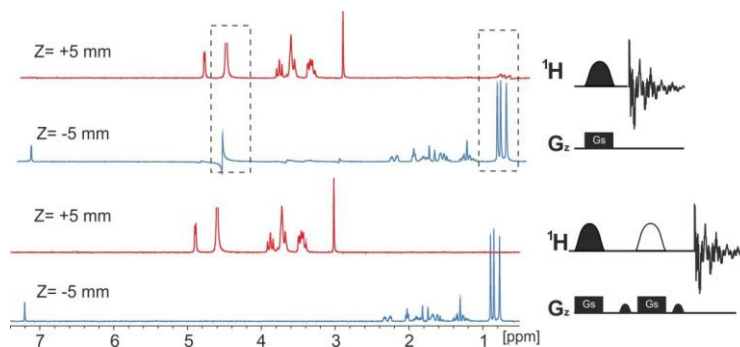
Фигура 2. Графичено резюме на публикация [2], онагледяващо принципната схема на предложената алтернатива на ЯМР титруване.

След оптимизация на условията беше установено, че използването на малки количества от агар (обикновено 1 тегл. %) в D₂O води до получаването на гелове с добра механична стабилност, които са практически невидими в ЯМР спектрите и не повлияват магнитната възприемчивост на пробата, позволявайки провеждането на анализите в автоматичен режим. Съществено преимущество на метода е възможността за паралелното изследване на голям брой системи, тъй като предложената техника не изисква развиването на концентрационните градиенти да става в спектрометъра, позволявайки приготвянето на серия от проби, които да бъдат изследвани след подходящо време за развитие на концентрационния градиент. В конкретния случай това време беше 24 ч., но с цел оптимизиране на аналитичната процедура беше предложен математически модел за оценка на времето за получаване на градиенти в желания концентрационен интервал. За ускоряване на ЯМР анализа, беше разработена експериментална процедура, при която спектрите се регистрират в така наречения „преплетен режим на събиране на данни“ (*interleaved acquisition*). Този подход използва времето за релаксация на вече регистрирани отрязъци за събиране на спектрални данни от останалите части от ЯМР кюветата, позволявайки регистриране на количествени спектри без изчакване, намалявайки експерименталното време за една проба от 40 до около 6 мин.

В резултат, беше разработена аналитична техника, алтернативна на конвенционалното ЯМР титруване във вода, с възможност за паралелно анализиране на голям брой проби, включително и в автоматичен режим на регистриране. Както беше показано за моделна система на комплексобразуване между парацетамол и циклодекстрин, изчислените стойности за параметрите на асоциация бяха идентични с тези, получени при конвенционално ЯМР титруване.

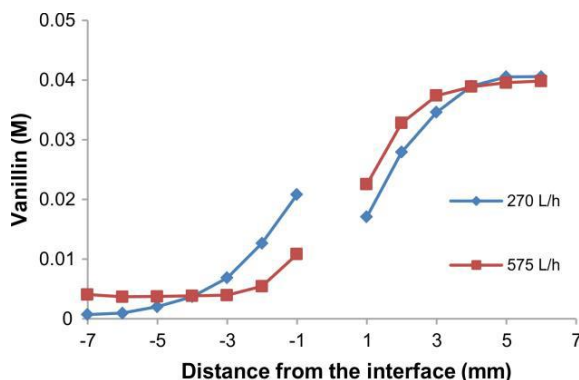
1.3. Пространствено селективна ЯМР спектроскопия за изследване на процеси на разпределение в двуфазни системи.³

Логично продължение на изследванията, описани в предходния раздел, беше разглеждането на възможностите за приложение на пространствено селективната ЯМР спектроскопия за изследване на процеси на разпределение в двуфазни системи. Наличието на два разтворителя с различни магнитни възприемчивости наложи промяна на използваната импулсна поредица (**Фигура 3**), както и разработване на нови програми за ускорено регистриране на спектри в преплетен режим на събиране на данни, което е от критична важност, когато съставът на пробата се променя бързо с времето.



Фигура 3. Сравнение между спектри, получени с едноимпулсен пространствено селективен експеримент (горе) и експеримент, базиран на спиново ехо (долу). Правоъгълниците маркират артефакти, дължащи се на различната магнитна възприемчивост на двете фази.

Като моделна система беше използвано разпределение на ванилин във система $D_2O/CDCl_3$, а за получаване на количествена информация бяха сравнени два различни подхода, като беше показано, че използването на вътрешни стандарти (тетраметиламониев бромид/хексаметилдисилоксан за всяка от двете фази) е практична алтернатива на построяването на калибрационни криви за всеки отделен отрязък. Беше забелязано, че двуфазните системи от този тип са изключително чувствителни към наличието на конвекция в ЯМР кюветата. Използването на поток на температурация въздух по-голям от 270 L/h индуцира значителна конвекция във долната, хлороформена фаза, ефективно хомогенизирайки разтворения в нея ванилин (Фигура 4).



Фигура 4. Сравнение между кривите на разпределение на ванилин в двуфазна система $D_2O/CDCl_3$ при използване на 270 и 575 л/ч поток на температурация въздух. Положителни стойности на абсцисата отговарят на горната фаза (вода), а отрицателните – на хлороформената. Поради наличието на артефакти, затрудняващи интегрирането, отрязъка, съдържащ междуфазовата повърхност не е представен на графиката.

Като резултат от изследванията може да се обобщи, че получаването на количествени данни за разпределението във двуфазни системи посредством пространствено селективна ЯМР спектроскопия е възможно, при спазването на определени експериментални изисквания.

II. Използване на твърдотелна ЯМР спектроскопия за изследване на структурата на нови мезопорести материали

Описаните изследвания обхващат 2 научни публикации и бяха проведени с наличното в Центъра по ЯМР спектроскопия към ИОХЦФ оборудване съвместно с проф. Павлета Шестакова.

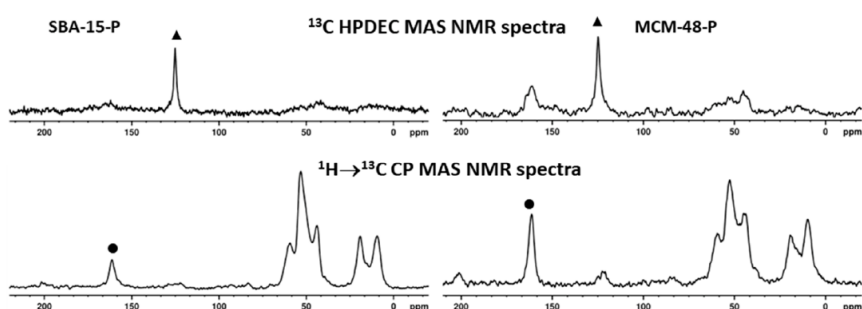
II.1. ЯМР изследване на функционализирани MCM-48 и SBA-15 силикати, като потенциални материали за улавяне и съхранение на CO_2 .⁴

Беше изследвана структурата и възможностите на MCM-48 и SBA-15 силикати, модифицирани с морфолинов и 1-метилиперазинови фрагменти за използването им като материали за улавяне и съхранение на CO_2 . Основната цел на ЯМР спектралните изследвания беше структурното им характеризиране и изследване механизма на адсорбцията на CO_2 .

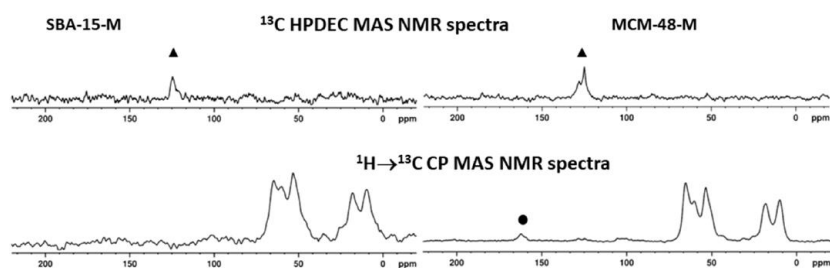
Силикатната матрица на новополучените материали беше характеризирана с помощта на ^{29}Si експерименти с пренос на поляризация, в които заедно с типичните сигнали на -110 и -102 м.ч., съответстващи на Q4 and Q3 структурни единици, бяха наблюдавани два допълнителни резонанса на -66 и -59 м.ч., характеристични за органосилоксанови структурни фрагменти от типа T3 [(SiO)₃Si-R] and T2 [(SiO)₂Si-(R1)-OR2]. Наличието на органични структурни фрагменти беше потвърдено и от ^{13}C спектри, в които бяха наблюдавани характерни за органичните фрагменти химични отмествания. За оценка на

степената на функционализация бяха регистрирани едноимпулсни ^{29}Si -спектри, които, след деконволюция на отделните резонанси показаха степен на функционализация в интервала 20-25 % в зависимост от изходните силикати.

За изследване на природата на адсорбирания CO_2 бяха сравнени резултатите от два вида ^{13}C - базирани техники - експерименти с пренос на поляризация от протони към въглеродни ядра (*cross polarization, CP*) за детектиране на химически адсорбиран CO_2 , и ^{13}C спектри с протонно декуплиране с висока сила (*high power proton decoupling, HPDEC*) за регистриране на физически адсорбиран CO_2 . Съществено предизвикателство към конкретните изследвания беше ниското естествено съдържание на магнитно активния изотоп на въглерода (1.1% естествено съдържание), което наложи използването на изотопно белязан $^{13}\text{CO}_2$. Въпреки значителната цена, използването му беше единствена алтернатива за охарактеризирането на механизма на улавяне на въглероден диоксид, което не би било възможно с други аналитични техники. Резултатите, показани на **фигури 5** и **6**, илюстрират че по отношение на зеолитната матрица, MCM-48 материалите показват по-добра способност за улавяне на въглероден диоксид, в сравнение с SBA-15 модифицираните такива. Значително по-съществен е ефекта на органичната част, като във всички случаи, материалите, функционализирани с 1-метилпиперазин показват по-висок капацитет на улавяне, както и наличието на физисорбиран и хемисорбиран CO_2 , за разлика от морфолин модифицираните адсорбенти, където преобладава физически адсорбиания CO_2 .



Фигура 5. Въглеродни спектри с протонно декуплиране (горе) и пренос на поляризация (долу) на SBA-15 (ляво) и MCM-48 (дясно) адсорбенти, модифицирани с 1-метилпиперазин. (●) маркира резонансите отнесени за хемисорбиран, а (▲) за физисорбиран CO_2 .



Фигура 6. Въглеродни спектри с протонно декуплиране (горе) и пренос на поляризация (долу) на SBA-15 (ляво) и MCM-48 (дясно) адсорбенти, модифицирани с морфолин. (●) маркира резонансите отнесени за хемисорбиран, а (▲) за физисорбиран CO_2 .

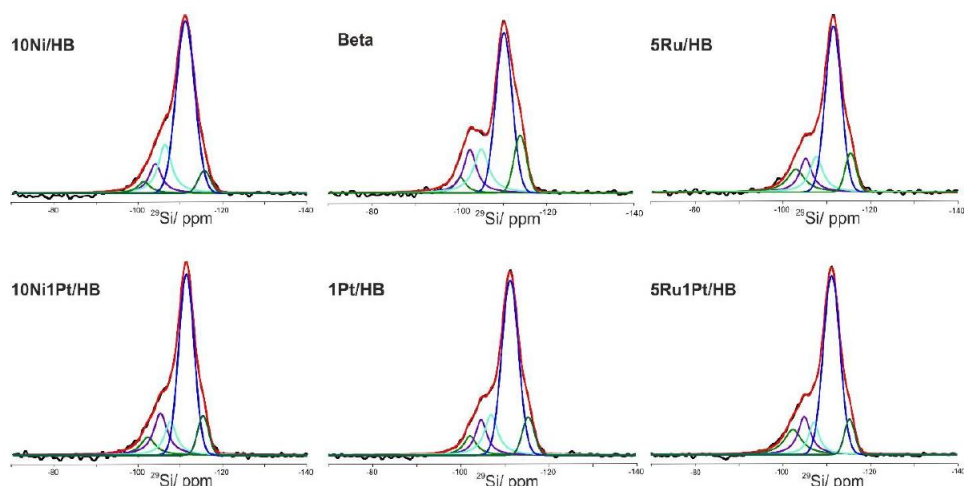
Предвид характеристичното химично отместване на хемисорбираният въглероден диоксид (~161 м.ч.) и значително по-високото му количество в 1-метилпиперазин модифицираните материали, беше предложено образуване на бикарбонатни йони с азотните

атоми от органичната част и водата, съдържаща се в материалите като допълнителен механизъм, подпомагащ улавянето на въглероден диоксид.

В резултат от проведените изследвания, с твърдотелна ЯМР спектроскопия бяха характеризирани 4 нови материала и беше изследван техният механизъм на улавяне на въглероден диоксид, което, в комбинация с други аналитични техники идентифицира един от тях (MCM48, модифициран с 1-метилпиперазин) като изключително перспективен адсорбент за улавяне на въглероден диоксид.

II.2. Изследване на модифицирани наноразмерни мезопорести силикати тип бета, с потенциално приложение като катализатори за получаване на фенол от лигнинова биомаса.⁵

В следващи изследване, с помощта на твърдотелна ЯМР спектроскопия беше охарактеризирана алумосиликатната матрица на 5 нови материала, базирани на зеолит тип бета, модифициран с Ni, Pt, Ru и комбинации от тях. Утвърден подход за анализ на такъв тип материали е регистрирането на едноимпулсни силициеви експерименти, тъй като всяко от петте различни структурни обкръжения на тетракоординирания силиций, обозначавани като Si(nAl), като n = 0, 1, 2, 3, и 4 свързани Al атоми, има своето характеристично химично отместване. След деконволюция на спектрите, всички изследвани материали показаха наличие на 5 основни резонанса в различни съотношения (**Фигура 7 и Таблица 1**). Сигналите на -110 и -114 м.ч. бяха отнесени към Si(0Al) групи от кристалографски нееквивалентни фрагменти. Сигналите на -107 м.ч. и -105 м.ч. отдадохме на Si(1Al) фрагменти, а резонансът на -101 м.ч. е индикация за присъствието на малко количество силанолни групи от типа Si(1OH) като дефекти в зеолитната матрица. На база количествата на различните Si(nAl) фрагменти бяха изчислени съотношенията Si/Al, като трябва да се отбележи, че получените по този начин данни не отчитат количеството на извънрешетъчен алуминий.



Фигура 7. Експериментални (в черно) и симулирани (в червено) едноимпулсни ²⁹Si ЯМР спектри на изследваните зеолити. Индивидуалните сигнали, получени при деконволюция на спектрите са показани с различни цветове.

За охарактеризиране на координационното състояние на Al и симетрията на обкръжението на Al атоми в изследваните материали бяха използвани едноимпулсни ²⁷Al

спектри. В спектрите на всички материали бяха наблюдавани два основни сигнала - при 60 м.ч., който е характеристичен за тетракоординираните Al структури (FAI) със симетрично обкръжение, които са част от решетката на зеолита, и сигнал в областта между 0 и 4 м.ч. показващ наличието на октаедрични (извънрешетъчни) и/или хидратирани трикоординирани (дефектни решетъчни) Al центрове. В спектрите на импрегнираните материали беше наблюдава и слабо интензивен, широк сигнал в областта 35-50 м.ч., обикновено приписван на решетъчни центрове в „деформирано“, несиметрично обкръжение.

Таблица 1. Обобщени количествени данни, получени след обработка на силициевите и алуминиеви спектри.

Проба	Si(1OH) -101 м.ч.	Si(1Al)		Si(0Al)		Si/Al	FAI ^a , %	EFAI ^a , %
		-105 м.ч.	-107 м.ч.	-110 м.ч.	-115 м.ч.			
Beta	19	19	-	49	13	21	80	20
10Ni/HB	9	11	15	59	6	15	95	5
10Ni1Pt/HB	14	17	10	52	7	15	86	14
1Pt/HB	6	12	19	54	9	13	81	19
5Ru/HB	12	13	15	52	9	14	80	20
5Ru1Pt/HB	15	12	10	55	7	18	83	17

^aОтносителни части на решетъчни и извънрешетъчни алуминиеви центрове

На база получените резултати, бяха направени следните изводи:

- При всички модифицирани материали беше наблюдавано понижаване на съотношението Si/Al. Този резултат показва, че при модифициране с метали, протича процес на превръщане на извънрешетъчни центрове в решетъчни такива („лекуване“ на алумосиликатната решетка), което беше потвърдено и от алуминиевите спектри.
- Наблюдаваното значително повишение на количеството на решетъчен алуминий при модифициране с Ni беше отдадено на обмен на никелови йони в зеолитната матрица, които могат да се координират към тригоналните дефектни алуминиеви структури и да образуват тетраедрични състояния. Беше установено, че обменът на йони е специфичен за използването на Ni и не беше наблюдаван при модифициране с при платина и рутений, както беше потвърден и чрез инфрачервена спектроскопия на адсорбиран пиридин.
- Беше установено, че при импрегниране с платина или рутений съотношението Si/Al намалява, докато съотношението решетъчен/извънрешетъчен алуминий не се променя съществено в сравнение с немодифицирания зеолит. Това привидно противоречие беше обяснено с нарушаване на симетрията на част от решетъчните алуминиеви центрове, което в ²⁷Al ЯМР спектъра се проявява с наличието на нискоинтензивни, широки резонанси. Поради тази причина част от сигнала от дефектните Al структури не се регистрират ефективно (т.нар. ЯМР невидими алуминиеви центрове), при което се отчита привидно пониска фракция на решетъчния Al.

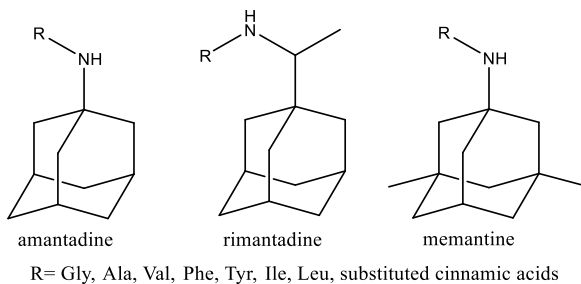
В резултат на проведените изследвания беше характеризирана алумосиликатната матрица на зеолит тип бета и промените, които търпи при модифициране с Ni, Ru и Pt. На база

получените спектрални данни бяха изведени специфични структурни промени, зависещи от вида на използвания за импрегниране метал.

III. Приложение на ЯМР спектроскопия в разтвор за доказване на структура, конфигурация и изследване на молекулната подвижност на органични съединения

Описаните в този раздел изследвания обхващат изискуемите по критерий „Г“ от ЗРАСРБ публикации, и са проведени в ИОХЦФ, с изключение публикация [15], измерванията по която бяха извършени в Университета на Женева.

Като част от сътрудничество с колеги от Югозападен Университет „Св. Неофит Рилски“ бяха характеризирани серии от амиди на аминокиселини и заместени канелени киселини с три адамантанови производни с потенциални противовирусни и невропротективни свойства (**Фигура 8**).⁶⁻⁸ Поради сравнително оскъдните литературни данни, за амантадиновите и римантадиновите производни бяха проведени и по-задълбочени ЯМР изследвания, включващи систематично отнасяне на протонните и въглеродни химични отмествания, а в случаите с римантадиновите производни, които бяха изолирани като диастереомерни смеси, и анализ на ядрените ефекти на Оверхаузер.⁹



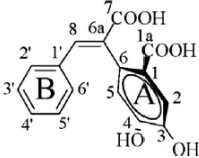
Фигура 8. Обща структура на изследваните адамантанови производни.

В сътрудничество с групата на доц. Мантарева от ИОХЦФ, бяха проведени ЯМР изследвания, целящи доказване на структурата на новополучени цинкови фталоцианинови багрила с потенциално приложение в областта на фотодинамичната терапия.^{10,11} Основната трудност в конкретния случай беше ниската концентрация, при която се провеждат ЯМР изследванията, поради агрегация на фталоцианините в диметилсулфоксид, както и ограничената разтворимост в други органични разтворители. Използвайки различни техники за потискане на сигналите на разтворителя (а при нужда и на водата в него) бяха регистрирани едномерни протонни ЯМР спектри, които, в комбинация със значително почувствителната МАС спектроскопия бяха достатъчни за потвърждаване на структурата на целевите съединения.

С помощта на протонна ЯМР спектроскопия беше определена конфигурацията на двойната връзка в халкон, получен при ензимно катализирана кондензация на Клайзен-Шмид.¹² Високата стойност на вициналната константа на спин-спиново взаимодействие, както и сравняване на химичните отмествания със синтетично приготвена смес от двата диастереомера еднозначно определи Е-конфигурация на получения продукт.

Сравнително по-сложно беше определянето на конфигурацията на двойната връзка в тризаместени полихидрокси стилбени (**Фигура 9**).¹³ Високата стереоселективност на реакцията и спецификата на структурата на съединенията не позволи директното използване

на вицинални протон-протонни константи или сравняване на ЯМР параметри за двата изомера за доказване на стереохимията на двойната връзка. Измерването на хетероядрените константи на спин-спиново взаимодействие през три връзки, които подобно на протон-протонните константи зависят от диедричния ъгъл между двете ядра, беше значително поинформативно в конкретния случай. Сравнително ниската стойност на протон-въглеродната константа между атомите H-8 и C-7, в комбинация с данни от двумерни ЯЕО експерименти, позволи еднозначно определяне на *cis*-ориентация на двете ароматни ядра спрямо двойната връзка.

	4a	4b	4c	4d	4e	
	C-7	168.25 (7.0)	168.55 (7.3)	168.70	168.74 (7.3)	168.60
	C-1a	167.12 (4.0)	167.14 (4.4)	167.20	167.27(4.2)	167.10
	H-2	7.46, s, 1H	7.45, s, 1H	7.45	7.44, s, 1H	7.45 ^b
	H-5	6.36, s, 1H	6.38, s, 1H	ol ^a	6.36, s, 1H	6.41
	H-8	7.50, s, 1H	7.41, s, 1H	7.32	7.22, s, 1H	7.43 ^b

^a Overlapping.

^b The opposite assignment is possible.

Фигура 9. Структура, номерация на атомите и избрани химични отмествания за изследваните съединения. Стойностите на измерените хетероядрени константи на спин-спиново взаимодействие са посочени в скоби.

Съвместно с групата по теоретична химия към Факултета по Химия и Фармация беше проведено изчислително и ЯМР спектралноизследване, целящо определянето на преобладаващата тавтомерна форма на фолиева киселина при физиологични условия.¹⁴ На база на теоретични изчисления беше установено, че предпочетените тавтомери в разтвор са лактамните, като най-вероятно два от тях са в динамично равновесие, което се потвърди и при сравнението на експерименталните и изчислени протонни и въглеродни химични отмествания.

В колаборация с международен колектив от учени бяха изследвани свойствата на смеси на глицерол с диметилсулфоксид в различни съотношения.¹⁵ Посочените смеси са често използвани за изучаване на влиянието на вискозитета върху химическата реактивоспособност при различни реакции, но в научната общност все още липсва единомислие по отношение на нейната пригодност. За целта бяха измерени дифузионните коефициенти на серия от проби, които, в унисон с резултатите от други измервания, показваха, че смесите на глицерол и диметилсулфоксид се отнасят като сравнително хомогенен разтворител, без концентрационно зависими ефекти върху физичните им свойства, с изключение на плътността и способността за образуване на водородни връзки. В друго изследване, данни от дифузионна ЯМР спектроскопия бяха използвана за обясняване на влиянието на холин хлорид и дибутилхидрокситолуен (*BHT*) върху стабилността на 5-хидроксиметил фурфурал (*5-HMF*).¹⁶ Съществен проблем по отношение на стабилността на *5-HMF* е неговата склонност да образува ковалентно свързани димери и/или олигомери, наблюдавани като странични продукти както при неговото получаване и съхранение, така и при реакции с негово участие. На база на измерените дифузионни коефициенти на индивидуални съединения и техни смеси, беше предположено, че холин хлорида прекъсва образуването на нековалентни асоциати на *5-HMF*, ефективно потискайки образуването на нежеланите продукти на олигомеризация. Наблюдаваното умерено стабилизиращо действие на *BHT* по отношение на процеса на олигомеризация по-вероятно се дължи на антиоксидантното му действие, тъй като не бяха наблюдавани съществени

промени в дифузионните коефициенти при изследването на смес от *BHT* и *5-HMF*, които биха показали евентуална агрегация.

Перспективи за бъдещо развитие:

Представените в раздел I и II научни публикации маркират до голяма степен и перспективите за бъдещи изследвания. Наличието на два съвременни ЯМР спектрометра за анализ в течна фаза, както и предстоящото осъвременяване и дооборудване на по-стария спектрометър по отношение възможностите му за изследвания в твърда фаза, предоставя отлични възможности за по-задълбочени изследвания в областта на течната и твърдотелна ЯМР спектроскопия. Конкретни задачи които си поставям като приоритети в следващите три години могат да се обобщят като:

- Продължаване на методологичните и приложни изследвания върху пространствено селективна ЯМР спектроскопия за анализ на неконвенционални проби.
- Въвеждане на съвременни двумензионни техники за анализ на проби в твърдо състояние.
- Идентифициране на потенциални сътрудничества с колеги от международната научна общност и България за разширяване на обхвата на провежданите ЯМР изследвания, с акцент върху кандидатстване за съвместно финансиране и обмен на кадри.

Използвана литература:

1. Jeannerat, D., Pupier, M., Schweizer, S., **Mitrev, Y.**, Favreau, P., Kohler, M.; Discrimination of hexabromocyclododecane from new polymeric brominated flame retardant in polystyrene foam by nuclear magnetic resonance. *Chemosphere* 144, (2016) 1391-1397.
2. **Mitrev, Y.**, Simova, S., Jeannerat, D.; NMR analysis of weak molecular interactions using slice-selective experiments via study of concentration gradients in agar gels. *Chemical Communications*, 52(31), (2016) 5418-5420.
3. **Mitrev, Y.**; Slice selective NMR approach for investigation of distribution phenomena in biphasic samples. *Bulgarian Chemical Communications*, 49(Special Issue F), (2017) 65-69.
4. Ravutsov, M., **Mitrev, Y.**, Shestakova, P., Lazarova, H., Simeonov, S., Popova, M.. CO₂ Adsorption on Modified Mesoporous Silicas: The Role of the Adsorption Sites. *Nanomaterials*, 11(11), (2021) 2831.
5. Popova, M., Szegedi, A., Oykova, M., Lazarova, H., Koseva, N., Mihályi, M.R., **Mitrev, Y.**, Shestakova, P.; Hydrodemethoxylation/Dealkylation on Bifunctional Nanosized Zeolite Beta. *Molecules*, 26(24), (2021) 7694
6. Tencheva, A., Liu, R., Volkova, T.V., Chayrov, R., **Mitrev, Y.**, Štícha, M., Li, Y., Jiang, H., Li, Z., Stankova, I., Perlovich, G.L.; Synthetic analogues of memantine as

- neuroprotective and influenza viral inhibitors: in vitro and physicochemical studies. *Amino Acids*, 52(11), (2020) 1559-1580.
7. Chayrov, R., Parisis, N.A., Chatziathanasiadou, M.V., Vrontaki, E., Moschovou, K., Melagraki, G., Sbirikova-Dimitrova, H., Shivachev, B., Schmidtke, M., **Mitrev, Y.**, Sticha, M., Mavromoustakos, T., Tzakos, A.G., Stankova, I.; Synthetic Analogues of Amino adamantane as Influenza Viral Inhibitors—In Vitro, in Silico and QSAR Studies. *Molecules*, 25(17), (2020) 3989.
 8. Chochkova M., Jiang H., Kyoseva R., Stoykova B., Tsvetanova E., Alexandrova A., Liu R., Li Z., **Mitrev Y.**, Dimitrova-Sbirikova H., Štícha M., Shivachev B.; Cinnamoyl-memantine hybrids: Synthesis, X-ray crystallography and biological activities. *Journal of Molecular Structure*, 1234, (2021) 130147.
 9. **Mitrev, Y.**, Chayrov, R., Stankova, I.; Nuclear magnetic resonance spectroscopy of adamantane derivatives: interpretation of proton and carbon chemical shifts. *Spectroscopy Letters*, 53(7), (2020) 489-493.
 10. Aliosman, M., Angelov, I., **Mitrev, Y.**, Iliev, I., Durmush, M., Mantareva, V.; Novel Zn (II) phthalocyanine with tyrosine moieties for photodynamic therapy: Synthesis and comparative study of light-associated properties. *Polyhedron*, 162, (2019) 121-128.
 11. Syuleyman, M., Angelov, I., **Mitrev, Y.**, Durmus, M., Mantareva, V.; Cationic amino acids linked to Zn(II) phthalocyanines for photodynamic therapy: Synthesis and effects on physicochemical properties. *Journal of Photochemistry & Photobiology A: Chemistry*, 396, (2020) 112555.
 12. **Mitrev Y.**, Mehandzhiyski, A., Batovska, D., Liese, A., Galunsky, B.; Original enzyme-catalyzed synthesis of chalcones: Utilization of hydrolase promiscuity. *Journal of the Serbian Chemical Society*, 81(11), (2016) 1231-1237.
 13. Miliovsky, M., Svinyarov, I., **Mitrev, Y.**, Evstatieva, Y., Nikolova, D., Chochkova, N., Bogdanov, M.; A novel one-pot synthesis and preliminary biological activity evaluation of cis-restricted polyhydroxy stilbenes incorporating protocatechuic acid and cinnamic acid fragments. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 66 (2013) 185-192.
 14. Gocheva, G., Petkov, N., Garcia Luri, A., Iliev, S., Ivanova, N., Petrova, J., **Mitrev, Y.**, Madjarova, G., Ivanova, A.; Tautomerism in folic acid: Combined molecular modelling and NMR study. *Journal of Molecular Liquids*, 292 (2019) 111392.
 15. Angulo, G., Brucka, M., Gerecke, M., Grampp, G., Jeannerat, D., Milkiewicz, J., **Mitrev Y.**, Radzewicz, C., Rosspeintner, A., Vauthey, E., Wnuk, P.; Characterization of dimethylsulfoxide/glycerol mixtures: a binary solvent system for the study of “friction-dependent” chemical reactivity. *Physical Chemistry Chemical Physics*, 18 (2016) 18460-1846.
 16. Gomes, R., **Mitrev, Y.**, Simeonov, S., Afonso, C.; Going Beyond the Limits of the Biorenewable Platform: Sodium Dithionite-Promoted Stabilization of 5-Hydroxymethylfurfural. *ChemSusChem*, 11(10), (2018) 1612-1616.