

БЪЛГАРСКА АКАДЕМИЯ НА НАУКИТЕ
ИНСТИТУТ ПО ОРГАНИЧНА ХИМИЯ С ЦЕНТЪР ПО
ФИТОХИМИЯ

ХАБИЛИТАЦИОНЕН ТРУД

на

доц. д-р Свилен Пламенов Симеонов

Лаборатория „Органичен синтез и стереохимия”

Институт по органична химия с Център по фитохимия, БАН

За участие в конкурс за академичната длъжност „професор“ по професионално направление 4.2. Химически науки, научна специалност „Органична химия“ за нуждите на лаборатория „Органичен синтез и стереохимия“, обявен в Държавен вестник, брой 89 от 08.11.2022 г.

София, 2023 г.

I. Въведение

Настоящият хабилизационен труд обхваща периода (2017-2022) на самостоятелната научноизследователска работа след назначаването ми на академичната длъжност „доцент“ в ИОХЦФ-БАН. Пет от представените в конкурса научни публикации (Q1) в областта на биовъзобновимите фуранови производни са приравнени на хабилизационен труд по показател „В“,ⁱ а единадесет публикации Q1 и една Q4 са приравнени към показател „Г“.ⁱⁱ За по-голяма яснота на изложението научните приноси от публикациите, приравнени на хабилизационен труд по показател „В“, са представени в по-големи детайли. Извършените изследвания изцяло попадат в областта на органичния синтез и зелената химия, а приносите са с фундаментален и научноприложен характер и могат да се обобщят в следните основни направления:

- Разработване на нови методи за биорафинерия базирана на биовъзобновими фуранови производни;
- Синтетични модификации на природни продукти;
- Други тематики.

II. Научни приноси

1. Разработване на нови методи за биорафинерия базирана на биовъзобновими фуранови производни

В наши дни биорафинерията се счита за най-обещаващият подход за намаляване използването на изкопаеми ресурси. Сред другите докладвани биовъзобновими химически продукти фурановите производни привличат все по-голямо внимание, поради достъпността си от въглеродната фракция на биомасата. Две основни платформи, а именно фурфурала получаван от пентози и 5-хидроксиметил фурфурала (ХМФ) получаван от хексози, се очертават като най-обещаващи за индустриално производство. Получаването на фурфурал от отпадна биомаса понастоящем е един от най-забележителните примери за индустриализиран процес на биорафинерия, като освен фурфурала, много от неговите производни, например фурфуриловият алкохол (ФА) и тетраhydro фурфуриловият алкохол (ТХФА), също са обект на индустриално производство. От друга страна за разлика от фурфурала и неговите производни, ХМФ все още е до голяма степен в прединдустриален етап на развитие.

Макар да са структурно близки, трудностите, които възпрепятстват по-широкото използване в практиката на фурфурал и ХМФ, са съвършено различни. Фурфуралът и ФА са относително слабо функционализирани органични съединения, което често ограничава обхвата на тяхното използване. Поради наличието на допълнителен заместител във фурановото ядро, ХМФ безспорно притежава по-голям синтетичен потенциал, но той за съжаление е ограничен от нестабилната природа на това

ⁱ В текста тези публикации са отбелязани с В

ⁱⁱ В текста тези публикации са отбелязани с Г

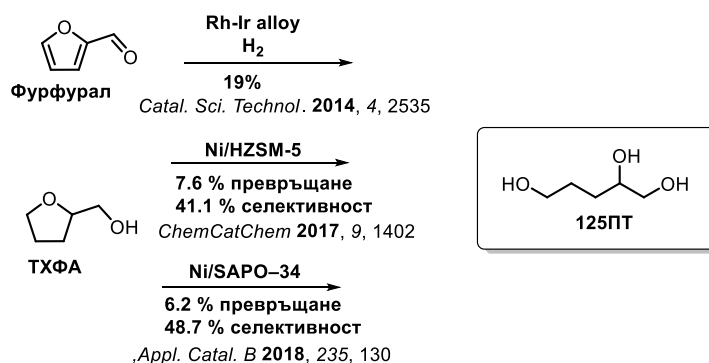
съединение. Тази нестабилност се отразява както на добивите при неговото получаване, така и на устойчивостта му на съхранение и синтетични модификации.

1.1. Приложение на прегрупирутката на Ахматович за получаване на пентан-1,2,5-триол от фурфурилов алкохолⁱⁱⁱ

Получаваните от биомаса алкохоли са широко използвани като мономерни при производството на полиестери, полиуретани и полиетери, и като горивни добавки. Понастоящем портфолиото от биовъзобновими C5 алкохоли, достъпни от фурани, включва 1,5-пентандиол, 1,2-пентандиол, 1,4-пентандиол и др. Директното получаване на пентан-1,2,5-триол (125ПТ), хомолог на индустриално използвания бутан-1,2,4-триол, от фурфурал и ФА, чрез хидролиза на фурановия пръстен, е сериозно предизвикателство. В докладваните методи той по-скоро присъства като страничен продукт в ниски добиви.

От нас беше предложена изцяло нова концепция за получаване на пентан-1,2,5-триол (125ПТ) от ФА, която не включва използване на нискоселективните реакции на отваряне на пръстена чрез каталитична хидролиза на въглерод-кислородни връзки (Схема 1).

Примери за получаване на 125ПТ чрез хидролиза на пръстена



Нов синтетичен подход

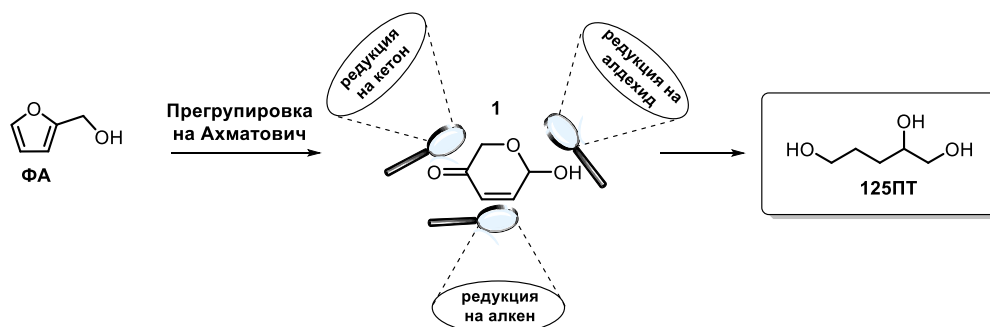


Схема 1. Концепция на нов синтетичен подход за получаване на 125ПТ.

Концепцията се базира на прегрупирутката на Ахматович (Схема 1), и последващо хидрогениране на реактивоспособния интермедиат 1. Първоначално това беше

ⁱⁱⁱ Представените научни приноси върху синтеза на пентан-1,2,5-триол бяха отличени с наградата „Акад. Богдан Куртев“ 2017-2019 за научно постижение в областта на органичната химия в България

постигнато в течна фаза^{1B} с използване търговския катализатор 5% Ru/C (Схема 2). С цел да бъде постигнат по-атраактивен модел за индустриално приложение беше разработен синтетичен подход за непрекъснат режим на производство с използване на реактор H-Cube[®] Pro на фирмата ThalesNano. Двустайният процес позволява получаване на 125ПТ при 0.05M концентрация на изходния ФА. Тъй като хидрогенирането на алкен-а в структурата на **1** беше установено като скоростоопределящ етап на процеса ние се насочихме към използването на тристадийен синтез чрез включването на трети проточен реактор, съдържащ катализатор на Линдлар. Това позволи по-ефективно протичане на хидрогенирането на **1** до интермедиат **2**, като по този начин производителността беше повишена двойно до 0.1M.

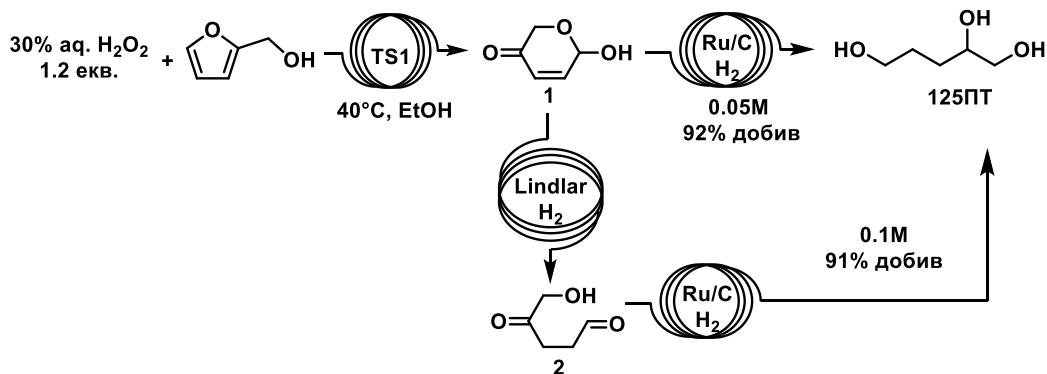


Схема 2. Получаване на 125ПТ в непрекъснат режим на производство.

Независимо от високите добиви на 125ПТ постигнати с използване на редукция в течна фаза, няколко проблема на тази технологията останаха неразрешени, а именно високата цена на катализаторите, много високите съотношения катализатори/субстрати, голямото влияние на разтворителя и концентрацията на изходните съединения.

С цел да се преодолеят тези недостатъци беше проведено хидриране на интермедиат **1** в газова фаза.^{2B} Приготвени и напълно охарактеризирани бяха 6 моно и бикомпонентни SBA-15 и KIT-6 мезопорести силикати, съдържащи Ni и/или Pt наночастици. Всички новополучени катализатори показаха изключително висока селективност на редукция на **1** до 125ПТ, като каталитичната активност на образците се свързва с металните центрове, докато мезопорестият носител има силен ефект върху тяхната дисперсност. Монокомпонентните Pt-модифицирани 1Pt/KIT-6 и 1Pt/SBA-15 катализатори показаха много по-висока каталитична активност в сравнение с монокомпонентните Ni модифицирани 10Ni/KIT-6 и 10Ni/SBA-15. Най-високата стойност на TOF е установена за 10Ni1Pt/KIT-6, показваща благоприятния синергичен ефект на модификацията с Ni и Pt наночастици и структурата на порите на KIT-6. Освен това намаляване на активността е регистрирано за монокомпонентните Pt-модифицирани 1Pt/KIT-6 и 1Pt/SBA-15 катализатори при 3 часа реакционно време, докато за бикомпонентните образци се наблюдава стабилна активност.

Тези резултати доведоха да разработването на изключително високоселективен процес за получаване на 125ПТ с използване на 10Ni1Pt/KIT-6 като катализатор. Методът се характеризира с редица предимства на зелената химия, като липса на органични разтворители, меки реакционни условия и атмосферно налягане (Схема 3).

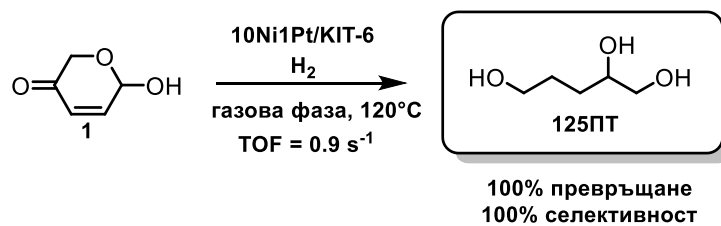


Схема 3. Оптимизиран зелен метод за получаване на 125ПТ в газова фаза.

В сътрудничество с Института по Полимери-БАН, полученият от нас 125ПТ беше използван като мономер за получаване на нов наногел с приложение като антитуморна лекарственодоставяща система на доксорубицин.^{3Г} Наногелът се отличава с биоразградимост, висок енкапсулиращ капацитет и ефективна защита срещу фоторазлагане на доксорубицин, което е основно препятствие пред неговото приложение в практиката.

1.2. Ru-катализирана редокс изомеризация на продукти на Ахматович

Чрез използване на Ru-катализирана изомеризация на алиловия алкохол в структурата на продуктите на Ахматович беше разработен нов синтетичен път за получаване на биовъзновими мономери и биологично активни лактони. За разлика от докладваните в литературата каталитични изомеризации на продукти на Ахматович, които използват редукция на кетона, докладваната от нас изомеризация протича с редукция на алкена водещо до получаване на 4-кето-δ-валеролактони (Схема 4).^{4В}

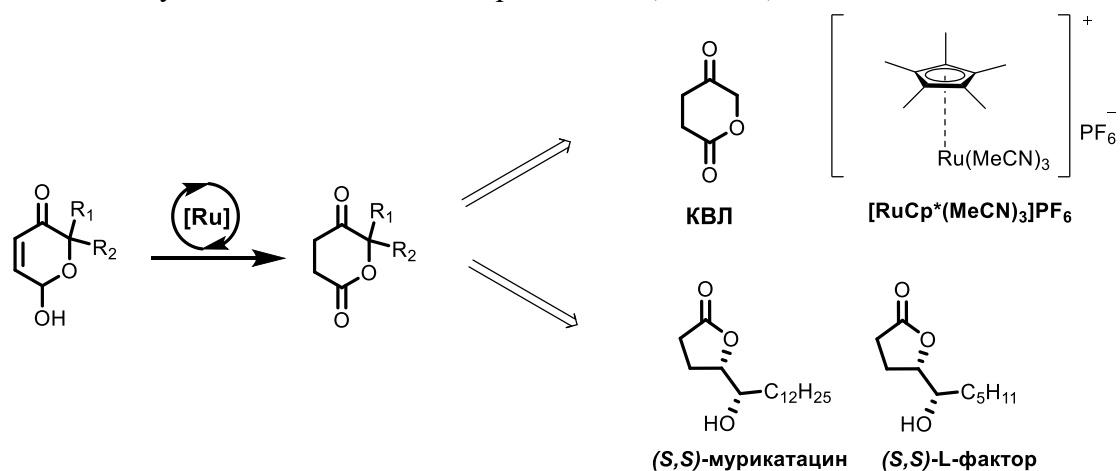


Схема 4. Ru-катализирана изомеризация на продукти на Ахматович и приложения.

Методът беше приложен за получаването на важният мономер 4-кетовалеролактон (КВЛ), както и в тоталния асиметричен синтез на природните, биологично активни ацетогенини (*S,S*)-мурикатацин и (*S,S*)-L-фактор.

Механизмът на реакцията беше детайлно изучен с използване на изотопно маркиране и DFT изчисления. При провеждане на реакцията с D-изотопно маркиран продукт на Ахматович беше наблюдаван пренос на деутериевия атом в позиция 3 на крайния продукт (Схема 5). Това е в противоречие на докладваните в литературата механизми, които протичат с 1,3-пренос на протон към позиция 4.

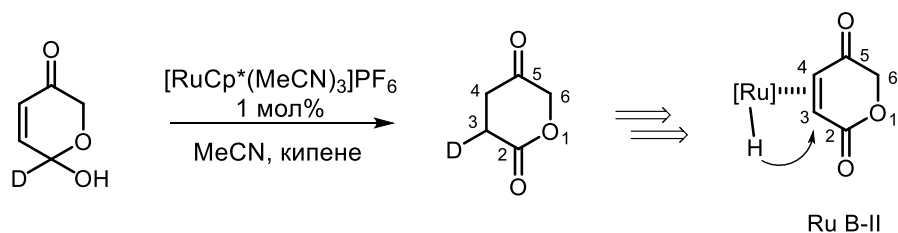


Схема 5. Изследване на механизма на реакцията.

Беше установено, че поради спецификата на субстратите реакцията протича по нов механизъм с формирането на Ru B-II комплекс, който поради електрофилни и/или термодинамични фактори осъществява пренос на протон към позиция 3. Това беше потвърдено и от DFT изчисления.

1.3. Нови подходи за преодоляване на нестабилността на ХМФ

Проблемите свързани с нестабилността на молекулата на ХМФ са добре познати както на научната общност, така и на индустрията. Това съединение проявява склонност към автополимеризация, водеща до получаването на катранообразни вещества известни като “humins”. За първи път от нас беше разработена методика за стабилизация на ХМФ, основаваща се на използването на широкодостъпната и евтина натриева сол $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$, която ефективно инхибира нежеланите реакции на димеризацията и полимеризацията.^{5B} Съгласно докладваните в литературата данни ХМФ формира самоорганизирана мрежа, което благоприятства протичането на автополимеризация. Някои съединения, като например холин хлорид, нарушават тази самоорганизация на молекулите на ХМФ. По този начин те имат положителен ефект върху неговата стабилност, което беше наблюдавано и от нас с помощта на ЯМР спектроскопия. Данните от ЯМР експериментите показаха обаче, че механизмът на стабилизация на $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ е различен и не се дължи на нарушаване на тази мрежа. Вероятна причина за този стабилизиращ ефект е балансираната антиоксидантна активност и слаба базичност на $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$, което ни накара да предположим, че за разлика от други съединения, този стабилизатор е приложим към редица процеси свързани с получаването и преработката на ХМФ.

В рамките на това изследване за първи път от нас беше показано, че $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ е ефективен стабилизатор в условия на получаване на ХМФ, което води до съществено повишаване на добива и чистотата на крайния продукт. Беше преодолян и друг основен проблем пред по-широкото въвеждане на ХМФ в практиката, а именно трудното му пречистване. Докладваните методи за дестилацията на ХМФ обикновено водят до дестилационен добив от 45-60%, дължащ се на термично деградиране. Използването на само 2 тегл.% $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ в процеса на вакуум дестилация доведе до значително повишаване на добива >85% и чистотата >99.9% на дестилирания продукт. Широкият обхват на стабилизация беше показан и чрез използването на $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ в редица реакции на преработка на ХМФ, като кондензация на Кнъовенагел, реакция на Каницаро и получаване на пиридинови соли.

Широката приложимост в биорафинерията на ХМФ, както и достъпността и ниска токсичност на $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$, очертават значението на този научен принос за практиката. Доколкото е известно на кандидата, до момента $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ е единственият докладван в

научната литература стабилизатор за ХМФ, чиято полезност в последствие беше доказана от редица автори.

Поради приложението ѝ като заместител на терефталовата киселина за производството на полимери фуран-2,5-дикарбоксилната киселина (ФДК) е основен индустриален продукт получаван от ХМФ, като производственият и капацитет се очаква да достигне 170 000 тона годишно. За разлика то ХМФ, ФДК е стабилно съединение, което ни накара да я разгледаме като възможна платформа за получаването на структурно сложни фурани. Пред постигането на тази цел идентифицирахме две основни препятствия. От една страна, макар за целите на полимерната химия симетричността на ФДК да е предимство, то от гледна точка на органичния синтез десиметризацията на двете еквивалентни карбоксилни групи е сериозно предизвикателство. От друга страна въвеждането на допълнителни заместители във фурановото ядро изисква активиране на нереактивоспособни въглерод-водородни връзки във фурановото ядро.

С оглед на гореизложеното от нас беше разработена тандемна синтетична стратегия, основаваща се на биокаталитична десиметризация на диетилов естер на ФДК **3** с използване на ензима CAL-B като катализатор и последващото въвеждане на ароматни заместители чрез amid-насочено Ru-катализирано активиране на въглерод-водородна връзка^{6B} (Схема 6). С вариране на реакционните условия, успешно бяха модифицирани всички възможни позиции в молекулата на ФДК.

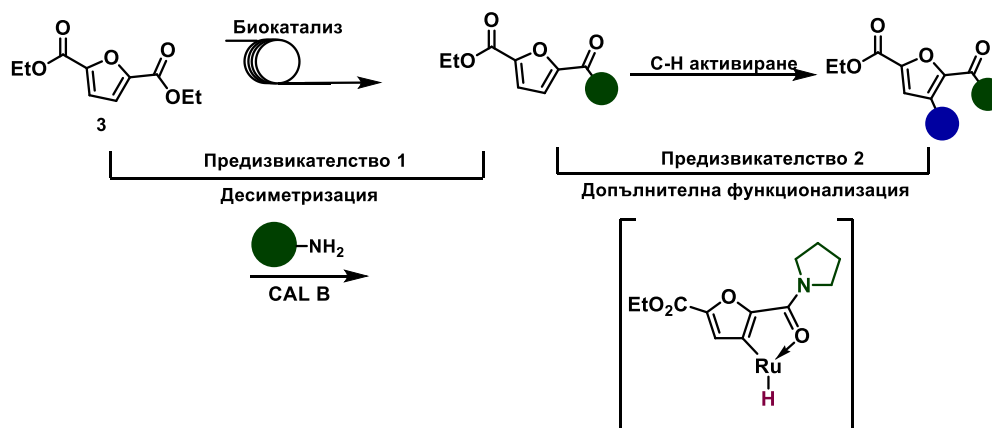


Схема 6. Концепция за получаване на сложни структури базирани на ФДК

Освен диверсификацията на ХМФ платформата, чрез използване на по-стабилния му дериват ФДК, научните приноси на тази разработка обхващат и създаването на нови и по-ефективни синтетични пътища за получаване на заместени фурани - клас съединения с широка биологична активност.

1.4. Други научни приноси върху биорафинерия на ХМФ

Традиционно ХМФ се получава чрез дехидратация на фруктоза в кисела среда. Този процес е добре изучен и в редица случаи води до високи добиви и селективност. Фруктозата от своя страна обаче не е широко разпространена, има висока цена и се използва в хранителната промишленост. За разлика от нея глюкозата е най-разпространения въглехидрат в природата и е леснодостъпна от целулозна биомаса, която не притежава хранителна стойност за човека. Това я превръща в много по-атраکتивен източник за получаване на ХМФ. Глюкозата притежава значителна устойчивост към дехидратация, което налага използването на бифункционални

катализатори, които ефективно катализират нейната изомеризация до фруктоза и последващата дехидратация до ХМФ. От нас беше разработен метод за синтез на ХМФ от глюкоза в система тетраетил амониев бромид/вода, като реакционна среда и модифицирани с Cr^{3+} търговски кисели смоли като катализатори. Целевият продукт беше изолиран с висока чистота и 70% добив. Получените бифункционални катализатори показваха добра стабилност, като за амбруст15/ Cr^{3+} е доказано запазване на каталитичната активност до 4 цикъла. Беше установено, че загубата на каталитична активност се дължи на намаляването на активните кисели центрове на катализатора, които могат да бъдат възстановени чрез регенериране с HCl .^{7Г}

Димерният продукт ОБМФ, получен чрез етерификацията на две молекули ХМФ, привлича все по-голям интерес като потенциален биовъзобновим мономер. Нестабилната природа на ХМФ и равновесната реакция на получаване обаче представляват сериозно предизвикателство. С цел преодоляване на тези проблеми беше получен набор киселинно модифициран силикагели, които бяха използвани като катализатори на димеризация на ХМФ. За първи път реакцията беше проведена в отсъствие на разтворител и използване на вакуум за отвеждане на получаваната в хода на реакцията вода като по този начин чрез изтегляне на правата реакция ОБМФ беше получен с добри добиви.^{8Г}

Друг етер на ХМФ от интерес за индустрията е 5-третбутоксиметил фурфурала *трет*-БМФ, който намира приложение като горивна добавка. С използване на кисели хетерогени катализатори и проточни реактори е разработен процес на получаване на *трет*-БМФ чрез етерификация на ХМФ с третичен бутанол.^{9Г}

2,5-диформил фурана ДФФ е много ценен продукт с редица приложения в индустрията. Чрез окисление на 5-хлорометилфурфурал с пиридин-N-оксид като окислител и CuSO_4 катализатор ДФФ е получен с добри добиви и използване на проточни реактори.^{10Г}

2. Синтетични модификации на природни продукти

Лупанинът е широко разпространен природен алкалоид и отпаден продукт от хранителната промишленост при обработката на бобовите растения *Lupinus*. Той е структурно сходен с друг разпространен алкалоид, спартеин, за който е известно, че ефективно блокира волтаж-зависими натриеви канали (ВЗНК) отговорни за бързото разпространение на електрически импулси в нервите. Наличието на амидна функция в структурата на лупанина беше използвано от нас за получаване на нови C_2 модифицирани аналози на спартеин. Чрез активиране на амида с трифлуорметансулфонов анхидрид и последващо присъединяване на органомгнезиеви съединения, беше получен набор от съединения, които бяха предоставени за биологични изследвания в Департамента по неврофизиология и неврофармакология, Медицински университет на Виена. Всички новополучени съединения показаха високо ниво на необратимо блокиране на ВЗНК достигащо до 100%, което ги прави потенциален нов клас терапевтични агенти с продължително болкоуспокояващо действие.^{11Г}

Ограничените наличности на природен спартеин и неговата достъпност в само една енантиомерна форма налагат употребата на „Спартеиновият сурогат“ (+)-(1R,5S,11aS)-тетрахидродеоксоцитизин в асиметричния синтез. С използване на природен (-)-(1R,5S)-цитизин като изходна суровина от нас беше получен (+)-(1R,5S,11aS)-

тетрахидродеоксоцитизин като свободна база, моно- и ди-хидрохлорид. За първи път е проведено еднозначно отнасяне на сигналите в протонните и въглеродни ЯМР спектри и е направен сравнителен анализ на данните от монокристална рентгенова дифракция и ЯМР спектроскопия.^{12Г}

Олеуропеинът е природен продукт, който се изолира от листата на маслиновото дърво, като неговата висока функционализираност и достъпност представляват интерес за синтетичната химия. Структурата на олеуропеина е изградена от три основни фрагмента: глюкозид-монотерпен-хидрокситиразол. С използване на кисел катализ и прецизен контрол на реакционните условия беше постигната както селективна метанолиза само на глюкозидния, така и едновременна метанолиза на глюкозидния и хидрокситиразолен фрагмент с последваща каскадна синтетична трансформация на монотерпена, водеща до получаване на биологично активни съединения.^{13Г}

3. Други тематика

Разработването на ефективни подходи за улавяне и преработване на CO₂ се превърна в последните години в едно от най-бързо развиващите се научни направления. Сред редицата подходи за улавяне на този парников газ нанопорестите материали с висока специфична повърхност набират все по-голяма популярност. За да могат да бъдат евентуално комерсиализирани, тези материали трябва да притежават абсорбционен капацитет, превишаващ стойността от 2 ммол/г като същевременно са химически и термично стабилни, и селективни към CO₂. Такива нанопорести материали бяха получени от нас чрез модификация на мезопорести силикати с органични амини. Капацитетът на абсорбция на CO₂ на материалите беше определен в статичен и динамичен режим, като модифицираният с 1-метилпиперазин мезопорест силикат МСМ-48-Р показва изключително висок капацитет на абсорбция от 4.2 ммол/г. Механизмите на улавяне на CO₂ бяха изучени чрез ¹³C ЯМР спектроскопия, като е установена хемисорбция на CO₂, водеща до получаване на бикарбонатен йон.^{14Г}

Разработен е нов метод за удобно и евтино получаване на амиди от амини и естери с използване на базични системи KOBu-*t*/DMSO или *n*-BuLi/THF, които са нетоксични и леснодостъпни. Методът толерира разнообразни заместители и функционални групи в изходните естери и амини. Приложим е и за синтез на фосфорамидати от триетилфосфат, чието докладвано в литературата получаване изискват скъпи и токсични изходни фосфорни съединения, както и високи температури, дълго реакционно време и присъствие на метални катализатори. Показано е избирателното ацилиране на незащитени диамини, притежаващи алифатна и ароматна аминогрупи. За първи път е постигната едностадийна автокондензация на метилантранилат, водеща до получаване само в една стъпка на ключов за тоталния синтез на някои хиназолинови алкалоиди интермедиат.^{15Г}

Изготвена е обзорна публикация, която обхваща методите за получаване на Шикимова киселина и нейните епимери чрез синтетични, екстракционни и микробиални процеси, както и нейни синтетични модификации и приложение в тоталния синтез, получаване на лекарствения препарат Тамифлу и др.^{16Г}

Втора обзорна публикация е посветена на методите, използващи нековалентни взаимодействия за насочване на регеоселективността на катализирано от преходни метали функционализиране на въглерод-водородни връзки в ароматни ядра.^{17Г}

III. Перспективи за научно изследователска работа

Плановете ми за бъдеща работа изследователска работа попадат в областта на органичния синтез и зелената химия. След десетилетие на интензивни изследвания посветени на химията на фурановите производни освен тяхното задълбочаване, бъдещите ми изследователски планове са насочени към по-сериозно навлизане в нови тематични направления, които включват:

- Изследванията на катализирано от преходни метали активиране на нереактивоспособни въглерод-водородни химични връзки;
- Използване на биорафинерията за получаване на съединения с приложение в биохимията и фармацията;
- Разработване на нови фотохимични методи за активиране на CO₂.

До голяма степен горепосочените планове за работа се определят от изпълнението на двата основни изследователски проекта Biomass4Synthons по програма „Хоризонт“ 2020 и ReCat4VALUE по ННП ВИХРЕН, които ръководя. Тези научни изследвания ще бъдат развивани както съвместно с колеги от ИОХЦФ-БАН и други изследователски институции в страната, така и в рамките на вече установено широко международно сътрудничество. С проф. Джиовани Поли (Университет Сорбона, Париж) и проф. Нуно Кандейаш (Университет на Авейро, Португалия) успешно се развива сътрудничество в областта на катализа с преходни метали. С проф. Гонсало Бернардеш от Университета на Кеймбридж, Англия е започнато сътрудничество насочено към селективно модифициране на протеини и антитела за фармацевтични приложения. Дългогодишното ми сътрудничество с групата на проф. Карлуш Афонсо (Лисабонски Университет, Португалия) ще продължи да бъде използвано за задълбочаване на изследванията в областта на биорафинерията.

Привличането на млади изследователи, които да се присъединят към тези научни изследвания са основен приоритет в бъдещата ми научна кариера. Към момента съм ръководител на едни редовен докторант, като в рамките на проекта по ННП ВИХРЕН е предвидено зачисляването и на втори. Чрез създадените сътрудничества в рамките на проект Biomass4Synthons активно ще бъдат търсени чуждестранни изследователи, желаещи да кандидатстват като постдокторанти по ННП Петър Берон и НИЕ, ННП ВИХРЕН и други финансиращи механизми.

IV. Научни публикации

1B Simeonov, S. P.; Ravutsov, M. A.; Mihovilovic, M. D. Biorefinery via achmatowicz rearrangement: synthesis of pentane-1,2,5-triol from furfuryl alcohol. *ChemSusChem*, **2019**, *12*, 2748-2754.

2B Simeonov, S. P.; Lazarova, H. I.; Marinova, M. K.; Popova, M. D. Achmatowicz rearrangement enables hydrogenolysis-free gas-phase synthesis of pentane-1,2,5-triol from furfuryl alcohol. *Green Chem.*, **2019**, *21*, 5657-5664.

- 3Γ Kamenova, K.; Radeva, L.; Yoncheva, K.; Ublekov, F.; Ravutsov, M. A.; Marinova, M. K.; Simeonov, S. P.; Forys, A.; Trzebicka, B.; Petrov, P. D. Functional nanogel from natural substances for delivery of doxorubicin. *Polymers*, **2022**, *14*, 3694.
- 4B Dangalov, M.; Fernández-Figueiras, A.; Ravutsov, M.; Vakarelska, E.; Marinova, M.; Candeias, N.; Simeonov, S. Ru-catalyzed isomerization of Achmatowicz derivatives: a sustainable route to biorenewables and bioactive lactones, *ACS catal.*, Accepted, DOI: 10.1021/acscatal.2c04867
- 5B Gomes, R. F. A.; Mitrev, Y. N.; Simeonov, S. P.; Afonso, C. A. M. Going beyond the limits of the biorenewable platform: sodium dithionite-promoted stabilization of 5-Hydroxymethylfurfural. *ChemSusChem*, **2018**, *11*, 1612-1616.
- 6B Ravasco, J. M. J. M.; Monteiro, C. M.; Siopa, F.; Trindade, A. F.; Oble, J.; Poli, G.; Simeonov, S. P.; Afonso, C. A. M. Creating diversity from biomass: a tandem bio/metal-catalysis towards chemoselective synthesis of densely substituted furans. *ChemSusChem*, **2019**, *12*, 4629-4635.
- 7Γ Ravasco, J. M. J. M.; Coelho, J. A. S.; Simeonov, S. P.; Afonso, C. A. M. Bifunctional Cr³⁺ modified ion exchange resins as efficient reusable catalysts for the production and isolation of 5-Hydroxymethylfurfural from glucose. *RSC Adv.*, **2017**, *7*, 7555-7559.
- 8Γ Stanev, N.; Bordado, J. C. M.; Afonso, C. A. M.; Simeonov, S. P. Solvent-free catalytic self-etherification of 5-Hydroxymethylfurfural. *ChemCatChem*, **2018**, *10*, 5406-5409.
- 9Γ Pardo Cuervo, O. H.; Simeonov, S. P.; Peixoto, A. F.; Popova, M. D.; Lazarova, H. I.; Romanelli, G. P.; Martínez, J. J.; Freire, C.; Afonso, C. A. M. Efficient continuous production of the biofuel additive 5-(*t*-butoxymethyl) furfural from 5-Hydroxymethylfurfural. *Energy Technology* **2019**, *7*, 1900780.
- 10Γ Vicente, A. I.; Coelho, J. A. S.; Simeonov, S. P.; Lazarova, H. I.; Popova, M. D.; Afonso, C. A. M. Oxidation of 5-Chloromethylfurfural (CMF) to 2,5-Diformylfuran (DFF). *Molecules* **2017**, *22*, 329.
- 11Γ Gawali, V. S.; Simeonov, S.; Drescher, M.; Knott, T.; Scheel, O.; Kudolo, J.; Kählig, H.; Hochenegg, U.; Roller, A.; Todt, H.; Maulide, N. C2-modified sparteine derivatives are a new class of potentially long-acting sodium channel blockers. *ChemMedChem*, **2017**, *12*, 1819-1822.
- 12Γ S. P. Simeonov, S. D. S., B. L. Shivachev, R. P. Nikolova, V. B. Kurteva. Solution and solid state characterization of “sparteine surrogate” (+)-(1R,5S,11aS)-tetrahydrodeoxocytisine. *Bul. Chem. Comm.* **2017**, *49*, 103-110.
- 13Γ Cavaca, L. A. S.; Rodrigues, C. A. B.; Simeonov, S. P.; Gomes, R. F. A.; Coelho, J. A. S.; Romanelli, G. P.; Sathicq, A. G.; Martínez, J. J.; Afonso, C. A. M. Valorization of oleuropein via tunable acid-promoted methanolysis. *ChemSusChem*, **2018**, *11*, 2300-2305.

14Γ 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*, **2021**, *11*, 2831.

15Γ Slavchev, I.; Ward, J. S.; Rissanen, K.; Dobrikov, G. M.; Simeonov, S. Base-promoted direct amidation of esters: beyond the current scope and practical applications. *RSC Adv.*, **2022**, *12*, 20555-20562.

16Γ Candeias, N. R.; Assoah, B.; Simeonov, S. P. Production and Synthetic Modifications of Shikimic Acid. *Chem. Rev.*, **2018**, *118*, 10458-10550.

17Γ Fernández-Figueiras, A.; Ravutsov, M. A.; Simeonov, S. P. Site-Selective C–H Functionalization of Arenes Enabled by Noncovalent Interactions. *ACS Omega* **2022**, *7*, 6439-6448.