

## АВТОРСКА СПРАВКА ЗА ПРИНОСНИЯ ХАРАКТЕР НА ТРУДОВЕТЕ

на гл. ас. д-р Юлиан Димитров Загранярски

Катедра органична химия и фармакогнозия,  
Софийски университет „Св. Климент Охридски“

за участие в конкурс за „Доцент“ по професионално направление 4.2. Химически науки  
(органична химия), обявен в ДВ, бр. 95 от 29.11.2016 г.

Справката е направена въз основа на **15** научни публикации на кандидата, от които **12** са в реферирани от *Scopus* списания (сумарен импакт фактор  $IF = 67.414$ ), **3** световни патента и **1** български. Две от публикациите [2,3]<sup>1</sup> са включени в дисертационния труд за придобиване на образователната и научна степен „доктор“, но са представени и в настоящата авторска справка, тъй като изследванията по тематиката са продължили и след приключването на докторантурата. Към момента на подаване на документите са забелязани **98** цитата на работите, участващи в конкурса, *h* факторът на тези статии е **5**. Научните резултати са представени на две национални и шест международни форума, от тях една презентация и четири постера – лично от автора.

Всички научни трудове, представени за участие в конкурса, са в областта на органичната химия, и по-специално – на органичния синтез. Основната част от изследванията са ориентирани към разработване на нови методи за синтез на периленови и нафталенови багрила и пигменти, както и тяхното спектрално охарактеризиране и изследване на определени оптични свойства, с оглед на практическото им приложение. Научните приноси могат да се групират тематично в следните направления:

**Направление 1.** Синтез и спектрални свойства на нафталенови и периленови багрила [7, 9, 12, 14, 15, П1, П2, П3, К5, К6, К7, К8]

**Направление 2.** Синтез на графенови наноленти и графеноксид [11, 13, П4]

**Направление 3.** Синтез на нови фосфорорганични съединения, съдържащи диметилфосфинилна група [2, 3, 4, 6, 10, К1, К2, К3, К4, А1]

**Направление 4.** Други [1, 5, 8]

---

<sup>1</sup> Номерацията на публикациите съответства на списъка с научни трудове на кандидата.

## Направление 1. Синтез и спектрални свойства на периленови и нафталенови багрила [7, 9, 12, 14, 15, П1, П2, П3, К5, К6, К7, К8]

### 1.1. Синтез на нови билдинг блок молекули чрез селективно *пери*-бромилане-декарбоксилане на нафтален- и перилендианхидриди

Разработен е лесен за изпълнение метод за получаване на 1,6,7,12-тетрахлоро-9,10-дибромопериленмоноанхидрид, базиран на реакция на *Hunsdiecker*, протичаща с много висок добив в грамова скала, при използване на евтиния 1,6,7,12-тетрахлороперилендианхидрид като изходно съединение [7, П1, К5]. Продуктът дава възможност за донорна функционализация едновременно на двете *пери*-позиции в периленовия моноанхидрид, съответно моноимид, създаване на силен *push-pull* ефект и батохромно отместване на оптичната абсорбция като резултат.

Показано е, че новосинтезираният 9,10-дибромоперилен моноанхидрид встъпва в реакции на нуклеофилно заместване, без използване на паладиеви катализатори, необходими за реакциите на заместване на 9-монобромилания периленмоноанхидрид. Проведена е реакция с анилин като донор, като в една стъпка се извършва имидизация и двойно нуклеофилно заместване в *пери*-позициите [7, П1, К5]. За първи път успешно е реализирана и планаризация на донорната част, при наличието на два донорни заместителя, чрез реакция с параформалдехид, водеща до създаване на дихидропиримидинов цикъл. С цел постигане на пълна планаризация на хромофорната част, допълнително е извършено дехлориране на хлорните заместители в *бей*-позициите. Наличието на два донорни заместителя в *пери*-позициите и пълната планаризация на ПМИ води до силно батохромно отместване на абсорбционния максимум. При използване на *орто*-фенилендиамин като донор е получен за първи път двойнозаместен ПМИ, съдържащ безпрецедентен в периленовата химия седематомен дихидро-1,4-дiazепинов пръстен.

В патент [П1] е показано, че реакцията на *Hunsdiecker*, протича и при нафталендианхидрида, като се получава 4,5-дибромонафталенмоноанхидрид с много високи добиви (над 90%), в един стадий и в грамова скала (над 20 г). За сравнение – синтезът, описан в литературата, се базира на бромилане на аценафтен и последващо двустадийно окисление, с общ добив под 25%.

Ефикасният (с високи добиви и в грамова скала) и евтин синтез на описаните по-горе две многофункционални билдинг блок молекули, както и всички новополучени на тяхна база съединения на перилена, съдържащи акцепторни групи в положение 3 и 4 и донорни – в

положение 9 и 10, са патентовани, съвместно с колектив от най-големия в света химически концерн – BASF.

Приложена е реакцията на *Hunsdiecker* за отстраняване на двете анхидридни групи в перилен-3,4,9,10-дианхидриди и *in situ* въвеждане на бромни атоми в четирите *перу*-позиции, с цел получаване на 3,4,9,10-тетрабромперилени. Използвани са като изходни съединения четири перилендианхидридни (ПДА) субстрата – 1,6,7,12-тетрахлоро-ПДА, 1,6,7,12-тетрабromo-ПДА, 1,6,7,12-тетра(4-*трет.*-октилфенокси)-ПДА и двойно-сяраанелиран ПДА. Намерени са подходящи комбинации от разтворители и реакционни условия, при които те са превърнати в техните *перу*-тетрабромпроизводни [9, П2, К5].

На базата на 3,4,9,10-тетрабromo-1,6,7,12-тетрахлороперилена, който е слабо разтворим в органични разтворители (въпреки силното усукване на структурата, което пречатства агрегацията), са синтезирани три нови периленови багрила и един пигмент. При взаимодействие с 4-*трет.*-октилфенол, сяра, меден (I) цианид и с *n*-бутиллитий/три-метилсилилхлорид се извършва заместване само при четирите bromирани, а не и при хлорираните позиции [9, П2].

Големият потенциал на новосинтезираните структури, както и лесният и евтин метод за синтез на изходните 3,4,9,10-тетрабромперилени, ни даде основание да ги патентоваме, съвместно с колеги от BASF [П2].

Разработен е синтетичен подход за получаване на нови *перу*-кондензирани с имидазолов пръстен нафтаген- и периленмоноимидни хромофори, чрез нуклеофилно заместване с гуанидин на 1,6,7,12-тетрахлоро-9-10-дибромпериленимиди и 4,5-дибромонафтагенмоноимиди [14, К6, К7, К8]. Имидите са функционализирани с 6-хидроксишестисилово заместител, с цел повишаване водоразтворимостта, както и за въвеждане чрез реакции на нуклеофилно заместване на втора функционална група – трифенилфосфинова, притежаваща способност за селективно свързване с някои клетъчни органели. Азидзаместените хромофори са използвани за ковалентно белязване на протеини и нуклеинови киселини чрез мед-катализирана азид-алкин циклоприсъединителна реакция.

Хромофорите показват абсорбция и емисия в близката инфрачервена област с много тесни абсорбционни и емисионни максимуми, висок екстинкционен коефициент и квантов добив, по-висока фотостабилност и по-ниска цитотоксичност в сравнение с всички изследвани търговски биомаркери. Новополучените багрила успешно са приложени в живи клетъчни линии, като едно от тях е най-силно батохромно отместеният митотракер, описан в литературата.

### 1.2. *Пери-дибромоперилен- и нафтаденмоноанхидриди в условията на паладий-катализирано аминиране*

Показано е, че взаимодействието на 9,10-дибромопериленмоноамиди с различни диариламини и техни циклични аналози в условията на реакцията на *Buchwald*, води до получаване с добри до високи добиви (50-70%) на нови силно батохромно отместени хромофори (абсорбционни максимуми над 700 nm), които са флуоресцентни с добри квантови добиви [ПЗ, К5]. Получените структури съдържат акридинов хетероцикъл, сформирани вследствие на реакция на *Buchwald*, последвана от арилиране на едното от бензеновите ядра в диариламина в *ortho*-положение (СН-активиране). Предвид двустадийния механизъм на реакцията са подбрани подходящи паладиеви катализатори за реакцията на аминиране –  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  с лиганд *t*-Bu<sub>3</sub>P и за СН-активираното арилиране –  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  със СузР. Някои от хромофорите са получени в грамова скала и предоставени на *BASF* за изследване на техните *OFET*-свойства.

Отличните резултати от изследванията са патентовани заедно с колеги от *BASF* [ПЗ].

Разработен е метод за синтез с много високи добиви (77-95%) на серия нови бензо[*kl*]акридини на базата на паладий-катализирана тандемна реакция, като за изходни съединения са използвани търговските продукти 1,8-дибromo- и 1,8-дийодонафтаден [15]. Няколкото метода за синтез, описани в литературата за получаване на този тип съединения, включват многостадийни синтези с ниски общи добиви (под 40%). При взаимодействие на 1,8-дихалогенонафтадените с различни диариламини и техни циклични аналози в присъствие на смесен паладиев катализатор и натриев или калиев *трет.*-бутоксид като база са получени пет нови хромофора. Кристалната структура на два от тях показва достатъчно близко разположение на молекулите (под 3.40 Å), което ги прави подходящи за *OFET* приложение, като *p*-тип полупроводници. Съединенията са предоставени на колеги от *BASF* за понататъшно изследване на техните оптични и електрохимични свойства.

### 1.3. *Синтез на амфифилна електронодонорно-акцепторна двойка ПДИ-4Т*

Синтезирана е амфифилната донорно-акцепторна двойка – заместен перилендиимид-тетратиофен (ПДИ-4Т) по описан в литературата десетстадийен метод. Получено е достатъчно количество от целевото съединение (над 300 мг) за провеждане на планираните експерименти. Показано е, че то образува нишковидни агрегати при разтваряне в THF, които при утаяване върху SiO<sub>2</sub> със следи от вода, образуват аморфен слой, състоящ се от подредени наноструктури. При контакт със следи от влага се променя молекулната агрегация, поради

образуване на водородни връзки с хидрофилната част на структурите, а това води до промяна на електропроводимостта между донорната и акцепторната част [12]. Тези свойства правят амфибилната двойка ПДИ-4Т много подходяща като активен компонент за направата на нови високочувствителни, селективни и ултра бързи сензори за влага. Графичният абстракт на статията е избран за корица на броя на списанието, в което беше публикувана.

## Направление 2. Синтез на графенови наноленти и графеноксид [11,13,14]

Разработен е метод за синтез на най-тясната възможна графенова нанолента (5-AGNR) върху златна повърхност чрез сдвояване (класическа реакция на *Ullmann*) на 1,4,5,8-тетрабромонафтаден при висока температура (370-570°C) и ултрависок вакуум [11]. Изходният субстрат е получен от нас за първи път от нафтадендианхидрид чрез отстраняване на двете анхидридни групи и *in situ* въвеждане на бромни атоми в четирите  $\alpha$ -позиции (реакция на *Hunsdiecker*). Добивът не е висок (5-10%), но структурата на съединението е доказана категорично с  $^1\text{H}$ - и  $^{13}\text{C}$ -NMR, MALDI-TOF, FD-Mass. Няколко групи автори претендират, че са получили този (много ценен в синтетично отношение) изомер на тетрабромонафтадена, без да представят каквито и да са доказателства за позицията на бромните атоми в полученото от тях съединение. По-късни публикации дори опровергават предходните такива и доказват, че продуктът е друг позиционен изомер. Затова считаме за обоснована претенцията ни, затвърдена чрез патент [П2], че сме синтезирали и охарактеризирали за първи път 1,4,5,8-тетрабромонафтадена.

За получената ултра тясна риленова лента е измерен посредством STS по-голям от очаквания *band gap* ( $2,8 \pm 0,1$  eV) в сравнение с този на 7-AGNR ( $2,5 \pm 0,1$  eV) – значително по-голям от теоретично предсказания такъв (1,32 eV) без метална подложка.

За получаване на графенов оксид е предложен метод, базиран на алдолна поликондензация на флороглуцинол (1,3,5-трихидроксибензен) в алкална среда [13]. Методът използва евтино изходно съединение, лесен е за изпълнение и качеството на продукта е много добро, макар че добивът е нисък. За сравнение – другите описани в литературата методи включват ексфолирането на графит в присъствие на окислителни в твърди условия (концентрирана сярна киселина и натриев нитрат или калиев перманганат) и водят до графенов оксид с по-лоши показатели. Това, че продуктът е наистина графенов оксид е доказано посредством множество спектрални изследвания и рентгеноструктурен анализ. След оптимизация на условията методът е патентован [П4].

### Направление 3. Синтез на нови фосфорорганични съединения, съдържащи диметилфосфинилна група [2,3,4,6,10,К1,К2,К3,К4, А1]

Получена е серия диметилфосфинилзаместени  $\alpha$ -аминофосфонати [2, 4, К2, К3, А1], като за изходни съединения са използвани диметилфосфинилметанамин (по реакцията на *Kabachnik-Fields*) или негови алдимини (чрез хидрофосфониране с диалкилфосфити). Добивите са много високи и при двата метода (70-98%). Естерите са хидролизирани до съответните  $\alpha$ -аминофосфонови киселини [4], които представляват фосфорни аналози на един от най-използваните пестициди фосфоноглицин (глифозат) [4, А1]. Резултатите от биологичния скрининг на три от синтезираните киселини, проведени в сътрудничество с колеги от Биологическия факултет към СУ, показват добра растеж-регулаторна активност при ниски концентрации [6]. Проведени са успешно първоначални изследвания за установяване на АТФазната активност на една от получените киселини [10].

Получени са няколко диметилфосфинилзаместени тетрахидропиролидина на базата на синтезирания от нас имин на диметилфосфинилметанамина с 4-хлоробензалдеhid, като моделно съединение. Взаимодействието му в различни реакционни условия с три електронодефицитни алкена – бензилиденацетофенон, етилцинамат и цинамонитрил, протича като реакция на 1,3-циклоприсъединяване с високи добиви (72-97%) и с различна стереоселективност [3, К1, К4, А1]. За всеки от продуктите са изолирани в чист вид поне два от възможните осем диастереоизомера. Изследването на относителната конфигурация на синтезираните пиролидини посредством едномерни и двумерни NMR техники показва, че главните два изомера за всеки от тях имат еднаква относителна конфигурация – заместителите при С-3 и С-4 от пиролидиновия пръстен „копират“ *транс*-конфигурацията на изходния михаелов акцептор, а тези при С-2 и С-5 са в *цис*-конфигурация, както и в предпочетената W-конформация за азаалиловите аниони.

### Направление 4. Други [1,5,8]

Синтезирано е ново дицианоизофороново багрило [5] и е изследван солватохромният му ефект в разтворители с различна полярност. Наблюдаваното отместване на абсорбционния максимум от 105 nm показва, че то е подходящо за приложение в нелинейната оптика. Резултатите от проведените квантовохимични (TD DFT) изчисления са в много добро съответствие с експериментално получените абсорбционни максимуми в УВ и ИЧ спектрите на съединението в разтвор.

Изучено е влиянието на реакционните условия върху добива и диастереоселективността на спрегнатото присъединяване на N,N-дизаместени фенилацетамиди и на техния цикличен аналог – 2*H*-индол-2-она към 2-арилметилден-4-бутанолиди [1]. Синтезирани са седем михаелови адукта, като за четири от тях чрез колонна хроматография са разделени и охарактеризирани спектрално (чрез NMR) три от четирите възможни диастереоизомера. Пробите бяха предоставени за определяне относителната конфигурация на колеги от Лабораторията по ядрено-магнитен резонанс към ИОХЦФ на БАН.

Обзорната статия [8] е написана на български език и обхваща класическите и някои съвременни методи за синтез на  $\beta$ -лактами. Подбрани са (на базата на 160 литературни източника) само реакции, в които като изходни съединения участват заместени азометини или получаващите се от тях при реакции от алдолов тип  $\beta$ -аминокарбоксилни киселини и техни производни. Обсъдени са реакционните условия и стереохимичните аспекти на предложените в литературата методи.