

**Авторска справка за приносите на научните трудове на
гл.ас. д-р Никола Томов Бурджиев**

във връзка с участие в конкурс за заемане на академичната длъжност „Доцент“
(професионално направление 4.2. Химически науки (Органична химия – Химия на хетероциклените съединения)), обявен в ДВ, бр. 105 от 11.12.2020 г.

Кандидатът е съавтор на 27 научни публикации, от които 24 са в списания, реферирани и индексирани в световните бази данни с научна информация (Web of Science и Scopus; 8 публикации – Q1; 8 публикации – Q2; 1 публикация – Q3; 7 публикации – Q4), а 3 са учебни помагала. В конкурса за доцент, кандидатът участва с 19 научни публикации. Към момента на подаване на документите за участие в конкурса са забелязани 97 цитата (реферирани и индексирани в Scopus), h факторът е 7. Научните резултати са представени в общо 15 устни доклади и постерни съобщения на национални и международни форуми.

Научните приноси, в представените за участие в конкурса публикации, са в областта на синтеза и модифициране на разнообразни по строеж хетероцикленни съединения с определени свойства, и определяне на тяхната структура и стереохимия с помощта на ЯМР спектроскопия. Основните приноси могат да бъдат обобщени в следните научни направления:

- (1) Синтез на хетероцикленни съединения чрез реакции на циклични анхидриди и следващи модификации, с цел получаване на съединения с потенциална биологична активност [3,6-10,12,21,23];
- (2) Синтез и спектрално характеризиране на хетероцикленни съединения с потенциално приложение в практиката [4,5,11,14-15];
- (3) Спектрални свойства на хетероцикли използвани в практиката [16,18,19,22].

Номерацията на публикациите, коментирани по-долу следва реда от цялостния списък с научни трудове на кандидата. Авторската справка за приносите на кандидата е базирана само на научните трудове, включени в конкурса за доцент.

1. Синтез на хетероцикленни съединения чрез реакции на циклични анхидриди и следващи модификации, с цел получаване на съединения с потенциална биологична активност

Реакцията на циклични анхидриди със съединения съдържащи C=N двойна връзка е известен метод за получаване на хетероцикленни съединения. Проведена е реакцията на *N*-бензилиденбензиламин с янтарен, [3] глутаров [6,12] и дигликолов [8] анхидрид като са получени съответните оксопиролидин, оксопиперидин и оксоморфолин карбоксилни киселини. За първи път е определена относителната конфигурация на получените киселини. Реакционните условия са оптимизирани и е очертана ключовата роля на високата температура за успешното провеждане на реакцията. Постигната е висока диастереоспецифичност по отношение на *транс* диастереомера. Множество трансформации на карбоксилната група водят до превръщането ѝ в карбоксаמידна,[3,6,8] заместена аминометилова [3,12] или заместена аминогрупа [6]. Конфигурацията на стартовата киселина и нейните производни, както и предпочетената конформация в разтвор са определени еднозначно с помощта ЯМР спектроскопия. Голяма част от синтезираните серии съединения се изследват от международна фармацевтична компания за наличие на биологична активност.

Карбоксилната група на (±)-транс-1-бензил-6-оксо-2-фенилпиперидин-3-карбоксилната киселина се превръща в пептидна чрез два подхода. [6] Директно ацилиране с различни аминокиселини или превръщане в амино група и последващо заместване, като по този начин се получават съединения с потенциална възможност за свързване с човешкия неврокинин-1 рецептор, свойство, което обуславя анти-субстанция Р активност. За превръщане на карбоксилната група в аминогрупа, директно свързана с пиперидиновия пръстен е използвана Хофмановата прегрупировка. Показано е, че употребата на оловен тетраацетат или диацетокси йодобензен не води до задоволителни резултати. Употребата на класическия протокол с бром в натриева основа дава най-добри резултати, но само при провеждане на реакцията с 1-2 mmol от стартовия amid. Установено е, че прегрупировката на Курциус не превъзхожда Хофмановата в синтеза на целевите съединения.

Аминометилпиперидинони се получават по реакцията на Мицунобу от съответния алкохол. [12] Показано е, че употребата на ултразвук скъсява реакционното време.

Оптимизирани са условията за отстраняване на фталимидната група като е установено, че най-добър резултат се получава с употребата на 40% воден разтвор на метиламин. Аминогрупата се ацилира с помощта на различни аминокиселини като се получават различни псевдо ди- и три-пептиди с потенциална АСЕ инхибираща активност. Намерени са оптимални условия за сваляне на защитните групи на псевдо дипептидите. Две от съединенията проявяват слаба АСЕ инхибираща активност.

Инхибиращата активност срещу хистамин-индуцираните контракции на гладката мускулатура на няколко от аминометилите псевдопептиди и новосинтезирани пиперазинови производни е проверена. [7] Установява се, че всички изследвани съединения проявяват антихистаминова активност, като тя е най-силно изразена при псевдопептида, получен от L-триптофан. Производните съдържащи пиперазин проявяват концентрационно зависима активност, която свидетелства за специфичното им взаимодействие с хистаминовите рецептори.

Проведена е реакцията на дигликоловия анхидрид с имини като удобен синтетичен подход за изграждане на морфолинов пръстен. [8] Всички имини с изключение на *N*-бензилиденбензиламин водят до получаване на диастереомерна смес от *транс* и *цис* киселини в съотношения от 3:1 до 6:1. Киселината с *N*-метил заместител притежава най-голямо количество от *цис* изомера и при нея колонната хроматография води до индивидуални диастереомери. Карбоксилната група на една от новосинтезираните *транс* киселини е амидирана с метиловите естери на триптофан и пролин. Проучена е възможността за превръщането на тази киселина в аминометилово производно чрез реакция на Мицунобу. Доказано е, че фталимидното производно е по-подходящо от glutarimидното и служи за изходно съединение при конверсията в аминометилова група. Конфигурацията на всички новосинтезирани съединения е надеждно определена с помощта на едномерни и двумерни ЯМР експерименти, а за някои съединения, и с монокристална рентгенова дифракция. Въз основа анализ на константите на спин-спиново взаимодействие е определена предпочетената конформация в разтвор, която за киселините и естерите е с аксиално-псевдоаксиално разположение на заместителите при хиралните центрове, а за псевдопептидите с екваториално-псевдоекваториално.

През последните години бензо[а]хинолизидиновата пръстенна система придобива все по-голямо значение като фармакофорен фрагмент в структурата на молекули с природен и синтетичен произход, притежаващи разнообразна биологична активност. Направената литературна справка, оформена в обзорна статия, [10] разкрива наличието на множество многостадийни методи за изграждане на пръстени **B** и **C**, но са налични малко подходи за директно получаване на хетероциклената система в един стадий. В тази връзка използването на взаимодействието на циклични имини с моноциклените анхидриди [23] представлява значително разширяване на границите на приложимост на реакцията, която в този случай представлява едностадийен път към бензо[а]хинолизидиновата система и нейните биоизостерични *O*, и *S* аналози. Установено е, че употребата на янтарен анхидрид е удобен едностадийен метод за достигане до пироло[2,1-а]изохинолиновата хетероциклена система. С помощта на едномерни и двумерни ЯМР техники е показано, че реакцията на 3,4-дихидроизохинолина с янтарен, глутаров, дигликолов и тиодиоцетния анхидриди протича без изразена диастереоселективност. Реакцията на 1-метил и 1-етил заместените 3,4-дихидроизохинолини е пряк път към 11b-ангуларно заместената [1,4]тиазино-[3,4-а]изохинолинова пръстенна система и тече с изключителна *транс* диастереоспецифичност. Показано е, че реакцията на 1-метил заместения 3,4-дихидроизохинолин с глутаровия и дигликоловия анхидриди води до заместени тетраидроизохинолини, съдържащи екзоциклична двойна връзка. Структурата на последните е доказана с едномерни и двумерни ЯМР техники и рентгеноструктурен анализ. Янтарният анхидрид също не дава пироло[2,1-а]изохинолин при реакция със заместените дихидроизохинолини. С 1-метил заместения цикличен имин се получава ацилиран по метиловата група продукт. На база структурата на получените продукти е изказан предполагаем механизъм за тяхното получаване. Тези данни са полезно допълнение към наличната информация, с потенциал да разкрият механизма на реакцията на цикличните анхидриди с имини. Изследвания с помощта на квантовомеханични изчисления в тази посока са в ход.

Изследвана е реакционната способност на 1-(ω -(*N*-ацилирани аминок)алкил)-3,4-дихидроизохинолини към хомофталовия анхидрид. [9] Този метод демонстрира значението на лесната енолизация на анхидрида за протичането на реакцията при по-меки условия дори когато имините са запрещени. Получените дибензо[а,g]хинолизидинови

производни са 13а-алкиламино заместени и по този начин се явяват β,γ' - и β,δ' -диаминокиселинни производни с потенциална биологична активност. Реакцията протича диастереоселективно с преимуществено получаване на диастереомера с *цис* разположение на карбоксилната група и алкиламиновия заместител, определено с ЯМР. Реакцията на получените дибензо[а,г]хинолизинови киселини с diazometan дава съответните метилови естери, освен в случая на киселината със Z-защитена аминометилова група, където половината киселина се превръща в дибензо[а,г]пироло[3,4-і]хинолизидиндион. Това е първият случай на получаване на тази пет-пръстенна хетероциклена система.

Синтезирани са тетрахидроизохинолини, съдържащи индолов, фталимиден и имидазолен фрагмент с цел проучване на антиароматазната им активност. [21] Индоловият фрагмент се въвежда при реакция на N-(индол-3-ил)метиленамини с хомофталов анхидрид. Диастереоселективността на реакцията е изследвана чрез ^1H ЯМР спектроскопия на реакционните смеси и суровите продукти, получени при вариране на експерименталните условия. За една от киселините, получена при стайна температура, е установено почти 1:1 *транс/цис* съотношение, което само при престой в разтвор за три седмици се променя до почти 100% *транс* изомер. Показано е, че разработката с разтвор на натриева основа също води до епимеризация и получаване само на *транс* диастереомер. Относителната конфигурация е установена с помощта на едномерни и двумерни ЯМР техники. Естерите на *транс*-киселините са използвани за по-нататъшни трансформации. Установено е, че селективната им редукция с LiBH_4 значително се ускорява при употребата на ултразвук. Демонстрирано е, че употребата на ултразвук скъсява и реакционното време при реакцията на Мицунобу, използвана за въвеждане на фталимиден фрагмент. Първоначалната оценка на антиароматазната активност на пет от новосинтезираните хетероциклени съединения с фталимидни и имидазолни заместители показва способността на един от фталимидите да инхибира ензима.

2. Синтез и спектрално характеризирание на хетероциклени съединения с потенциално приложение в практиката

Синтезът на съединения, които променят оптичните си свойства при комплексообразуване с метални йони, има особено значение за практиката, тъй като такива вещества могат да се използват за сензори на метални йони или оптически

превключватели. В търсене на нови оптични сензори и реагенти за екстракция на метални йони са синтезирани производни на 2-ацетил-1,3-индандиона с 4-(1,4,7,10-тетраокса-13-азациклопентадекан-13-ил)бензалдехид [5] и 4-хидрокси-1-нафталдехида с 4-(1,4,7,10-тетраокса-13-азациклопентадекан-13-ил)анилин [4]. Установено е, че кондензацията на 2-ацетилиндандиона с азакраунетера не протича при базична катализа, а киселата катализа изненадващо води до продукт, вследствие на реакция на деацетилиране. [5] Това се наблюдава и при реакцията с *N,N*-диметиламинобензалдехид и е първият случай на деацетилиране на 2-ацетилиндандион, което протича паралелно с реакцията на кондензация с алдехиди. Предложен е и механизъм на реакцията. Изучено е влиянието на металните йони (K^+ , Na^+ , Mg^{2+} , Sr^{2+} и Ba^{2+}) върху оптичните свойства на новосинтезирания индандион с кондензиран краунетерен фрагмент. Наблюдаваните промени са леки и се забелязват най-добре в присъствие на стронциеви и бариеви йони. Изучено е и поведението на тавтомерни Шифови бази, съдържащи краунетерен фрагмент в присъствие на алкални и алкалоземни метали. [4] Новосинтезираните лиганди комплексообразуват с алкални метални йони, което предизвиква хипсохромно отместване в позициите на тавтомерните ивици. В присъствие на Ca^{2+} , Sr^{2+} и Ba^{2+} първоначално се образува комплекс, но при добавяне на излишък от солта тавтомерното равновесие се отмества в посока на кето-тавтомерния комплекс. За първи път е коментирана такава промяна при прибавяне на метални йони към имини, съдържащи краунетерни фрагменти. Структурата на новосинтезираните съединение е потвърдена с ИЧ и ЯМР спектроскопия, а за производните на индандиона и с рентгеноструктурен анализ.

През последните години, с бързото развитие на оптичните информационни технологии и тези за конвертиране и запазване на слънчевата енергия се засилва и нуждата от различни по структура и свойства фото-електрични функционални материали. Това води и до развитие на методите за получаване на различни групи багрила и на прекурсорите за тяхното получаване. Разработен е нов „зелен“ подход за получаване на скуариново багрило от квадратна киселина и два еквивалента 1,3,3-триметил-2-метилениндолин в разтворител етил L-лактат. [15] Методът е значително по-бърз от предходните (само 4 минути), вследствие на комбинацията от разтворител и прилагането на микровълново облъчване. Целевото багрило е получено с много добър добив, а структурата и чистота са доказани чрез ЯМР спектроскопия и мас-спектрометрия.

Микровълново облъчване е използвано и за ускоряване на реакцията за получаване на (3-бромпропил)трифенилфосфониев бромид. [14] В този случай реакционното време е намалено от 20 ч. при класическите методи (нагриване в ксилен или толуен) до 2 минути като добивът и чистотата са подобрени. Намаляване на реакционното време е постигнато и в случая на кватернизирани на 2-метилбензотиазол с 2-бромоетанол в разтворител етоксиетанол. [11] Полученият 2-метил-3-(2-хидроксиетил)бензотиазолиев бромид е важен интермедиат за получаване на цианинови багрила.

Синтезирани и изследвани са едно ново органично съединение - 3'-амино-4-тио-1*H*-тетрахидропиранспиро-5'-хидантоин и два нови негови комплекса на Pd(II) и Pd(IV) чрез елементарен анализ, ИЧ и ЯМР спектрални методи. [13] Геометрията на лиганда и на неговите паладиеви комплекси е изследвана с помощта на хибриден DFT метод. Комплексите са тествани *in vitro* и е установено, че проявяват концентрационно зависима цитотоксичност върху изследваните пет човешки туморни клетъчни линии.

3. Спектрални свойства на хетероцикли използвани в практиката

Много хетероциклени съединения намират приложение в практиката, но тяхната ниска разтворимост във вода представлява често срещан проблем при разработването на нови лекарствени продукти. Едно такова съединение е Итраконазола с разтворимост на неутралната форма ≈ 1 ng/mL. Изследвана е разтворимостта на Итраконазол в колоидни агрегати от 16 повърхностно активни вещества (ПАВ) и 3 смеси от ПАВ и фосфолипиди. [22] Експериментите са проведени при рН, което предполага, че молекулата на Итраконазола е или протонирана, или неутрална. Много висока разтворимост (до 3.6 g/L) се постига при солубилизация в анионни ПАВ при рН = 3. Установено е, че разтворимостта се дължи на електростатично привличане на положително заредените молекули на лекарството и отрицателно заредените молекули на сърфактанта. С ^1H ЯМР спектроскопия е показано, че Итраконазола е протониран по *N*-атом на пиперазиновия пръстен, свързан с феноксидната част на молекулата, и втори път по *N*-атом на триазоловия фрагмент, което обяснява силното взаимодействие с ПАВ. Установено е, че разтворимостта на лекарството се увеличава с увеличаване дължината на алифатната опашка на моноверижните ПАВ, но при употреба на двойноверижни сърфактанти от типа на фосфатидилглицеролите – намалява. Получените резултати предоставят насоки, които

лесно могат да се приложат и към други слабо разтворими лекарства, с подобни на Итраконазола физикохимични свойства.

Не всички хетероциклени съединения, притежаващи биологична активност се използват законно, затова и спектралното характеризирание и идентифициране е от особена важност. Такива съединения се явяват синтетичните канабиноиди, които имитират психоактивния ефект на тетраhydroканабинола и по този начин се използват като заместители на канабиса. [18,19] Изследвани са пет случая на заловени “растителни смеси”, съдържащи синтетичния канабиноид 5F-ADB (метил (S)-3,3-диметил-2-[1-(5-флуоропентил)-1*H*-индазол-3-карбоксамидо]бутаноат). [18] Присъствието на 5F-ADB е доказано с газхроматография-масспектрометрия (ГХ-МС) и е потвърдено с помощта на протонна ЯМР спектроскопия. В някои случаи честата употреба на синтетични канабиноиди може да доведе до здравословни усложнения, а острата интоксикация дори до смърт. [19] ГХ-МС анализ на дрогата иззета от местопрестъплението доказва наличие на двата синтетични канабиноида 5F-ADB и FUB-AMB (метил (S)-3-метил-2-[1-(4-флуоробензил)-1*H*-индазол-3-карбоксамидо]бутаноат). Присъствието им е потвърдено чрез ¹H и ¹⁹F ЯМР спектри и е определено относителното съдържание (1:1) на двата компонента в сухата дрога. Изследванията показват, че комбинирането на ГХ-МС с ЯМР представлява ефективен инструмент за идентифициране на известни и неизвестни, забранени от закона субстанции, чиято структурата често се променя, с цел избягване на правни последици.

Напредъкът в такова интердисциплинарно поле като ядрената медицина изисква участието и експертните познания на учени от различни сфери на науката. Направената научна справка върху свойствата и начина на приложение на петте радиоизотопа на медта с медицинско приложение е обобщена в обзорна статия. [16] Особено внимание е обърнато на синтеза и ядрената химия, биологичните изследвания на радиофармацевтични препарати, дизайна и развитието на различни хетероциклени хелатори и наноматериали с потенциално приложение в диагностиката и лечението на ракови заболявания. Събраната информация подчертава ролята на производните на макрохетероциклите като предпочетени хелатори в бъдещи медни радиофармацевтични продукти.

София, 27.01.2021 г.