СОФИЙСКИ УНИВЕРСИТЕТ
„СВ. КЛИМЕНТ ОХРИДСКИ“
ФАКУЛТЕТ ПО
ХИМИЯ И ФАРМАЦИЯ

SOFIA UNIVERSITY
St. KLIMENT OHRIDSKI
FACULTY OF
CHEMISTRY AND PHARMACY

Моника Георгиева Мутовска

ХЕТЕРОЦИКЛИЧНО КОНДЕНЗИРАНИ 1,8-НАФТАЛИМИДИ – СИНТЕЗ И ПРИЛОЖЕНИЯ В OLED И КАТО ПРОТИВОТУМОРНИ СРЕДСТВА

АВТОРЕФЕРАТ

на дисертация за присъждане на образователна и научна степен „Доктор“

Научна специалност: 4.2.Химически науки (Органична химия)

Научен ръководител: проф. д-р Юлиан Загранярски

София, 2025 г.

Изследванията, свързани с дисертационния труд, са проведени в лаборатория „Органичен синтез“ – Факултет по химия и фармация, Софийски университет „Св. Климент Охридски“.

Дисертантът е бил редовен докторант в Катедра Органична химия и фармакогнозия. Понастоящем работи като асистент в същата катедра.

Дисертационният труд е обсъден и насочен за защита от Катедрен съвет при Катедра Органична химия и фармакогнозия, при ФХФ-СУ на 16.12.2024 г.

Дисертационният труд е изложен на 180 страници, включва 6 таблици, 97 фигури и 43 схеми. Библиографията обхваща 158 литературни източника. Резултатите са публикувани в 2 научни публикации и са представени на 7 научни форума.

Номерацията на разделите, фигурите, таблиците и съединенията в автореферата е същата, както в дисертацията.

Защитата на дисертационния труд ще се проведе на …….2025 г. от ……. часа в Заседателната зала във Факултет по химия и фармация, бул. „Дж. Баучер“ 5, на открито заседание на Научното жури.

Материалите по защитата са на разположение на интересуващите се в канцеларията на Факултет по химия и фармация, бул. „Дж. Баучер“ 5, гр. София.

СПИСЪК НА ИЗПОЛЗВАНИТЕ СЪКРАЩЕНИЯ

- ^{1}H-ЯМР – Протонен спектър
- ^{13}C-ЯМР – Въглероден спектър
- DMSO – Диметилсулфоксид
- DMF – Диметилформамид
- NMP – *N*-метилпиролидон
- OLED – Диод за излъчване на органична светлина
- *One pot* – в един съд
- TGA – Термо-гравиметричен анализ
- THF – Тетрахидрофуран
- UV – Ултравиолетов/а/о
- V – Волт
- ДНК – деоксирибонуклеинова киселина

1. ВЪВЕДЕНИЕ

Деоксирибонуклеиновата киселина (ДНК) се смята за една от основните цели при създаването на нови лекарства за химиотерапия. Тези лекарства имат способността да променят конформацията на ДНК и да спират растежа на раковите клетки, инхибирайки репликацията или транскрипцията. Има три основни метода за обратимо свързване на малки молекули с двойноверижна ДНК (ds-DNA), които са значително различни помежду си: (i) взаимодействие с анионния гръбнак на ДНК (които обикновено са неспецифични), (ii) взаимодействие с краищата на азотните бази и в двете бразди на ДНК – голяма или малка, и (iii) интеркалация на планарни полиароматни циклични системи между съседни азотни бази. Въпреки това, тази класификация на взаимодействащите с ДНК съединения е сравнително проста и схематична, защото най-известните интеркалатори съдържат и неинтеркалиращи части (например захари, пептиди). Когато тези неинтеркалиращи части се разположат в голямата или малката бразда на ДНК, те повишават стабилността на образувания комплекс. Интеркалаторите обикновено се класифицират в три основни категории: (i) класически интеркалатори, (ii) интеркалатори, които взаимодействат с браздите на ДНК, и (iii) многофункционални интеркалатори (*Фигура 1*).

Фигура 1. Различни видове интеркалатори: (ляво) класически моно-интеркалатор с положително заредени странични вериги, (в средата) интеркалатор със заместители, които се свързват с браздата на ДНК и (дясно) многофункционален интеркалатор със странични вериги ковалентно свързани с ДНК.

Процесите на взаимодействие и структурните изисквания за интеркалаторите са подробно разглеждани в литературата и са обект на задълбочено изучаване [1–3]. Въпреки, че има връзка между цитотоксичната активност и стабилността на ДНК-интеркалиращия комплекс, биологичната активност не зависи само от силата на взаимодействие между интеркалаторите и ДНК. Има много интеркалатори, които образуват здрави комплекси с ДНК, но не проявяват цитотоксичност. Оформянето на комплекса между интеркалаторите и ДНК обикновено е първата стъпка в целия процес, която подчертава цитотоксичността.

Интеркалаторите не причиняват прекъсване на веригите в изолирана и пречистена ДНК [4]. Затова, се предполага, че двуверижните разкъсвания, наблюдавани в клетъчната ДНК, могат да са резултат от действието на ензими, които реагират на топологични нарушения в ДНК, предизвикани от интеркалация [5]. За да бъде ефективен, интеркалаторът трябва да инхибира ензима *Топоизомераза II* (*Topo II*), който е отговорен за запазването на правилните топологични свойства на ДНК в клетките, чрез стабилизиране на тройния комплекс ДНК – интеркалатор – *Topo II*. След образуването на комплекса, взаимодействието на интеркалатора с *Topo II* води до увреждане на ДНК [6,7].

В настоящия обзор се изследват статии и патенти, публикувани след 2000 г., които се фокусират върху 1,8-нафталимидни съединения като особено внимание се обръща на тяхната селективност и взаимовръзката между структурата и активността им. Повечето от тези съединения са добре описани като ДНК-интеркалиращи агенти, но има публикации за противоракова активност, за които липсва информация относно конкретния начин на действие, т.е. дали се случва интеркалация в ДНК. Поради високата степен на структурно сходство между тези съединения, се предполага, че имат подобен механизъм на действие.

3. ЦЕЛИ И ЗАДАЧИ

Изследванията в настоящия дисертационен труд са в областта на органичния синтез и са насочени към разработване на подходи за получаване на бензофуран- и бензодиоксинзаместени 1,8-нафталимиди, както и за създаване на библиотека от съединения с потенциална биологична активност. В тази връзка бяха поставени четири основни цели:

- Концепция и изработване на синтетична стратегия за синтез на дибензофуран- и бензодиоксинзаместени 1,8-нафталимиди;
- Разработване и оптимизиране на методите за синтез на дибензофуранзаместени 1,8-нафталимиди;
- Разработване и оптимизиране на методите за синтез на бензодиоксинзаместени 1,8-нафталимиди;
- Разработване на синтетична концепция за получаването на хетероциклично кондензирани 1,8-нафталимидни аналози на *Mitonafide* и *Amonafide*.

За осъществяване на планираните цели, бяха набелязани следните експериментални задачи:

- Разработване на метод за получаване на дибензофуранзаместени 1,8-нафталимиди;
- Оптимизиране на реакционните условия за получаване на дибензофуранзаместени 1,8-нафталимиди;
- Синтез на серия дибензофуранзаместени 1,8-нафталимиди на базата на оптимизираните реакционни условия;
- Разработване на метод за получаване на бензодиоксинзаместени 1,8-нафталимиди;
- Синтез на серия бензодиоксинзаместени 1,8-нафталимиди на базата на оптимизираните реакционни условия;
- Синтез на серия хетероциклично кондензирани 1,8-нафталимиди аналози на *Mitonafide* и *Amonafide*.

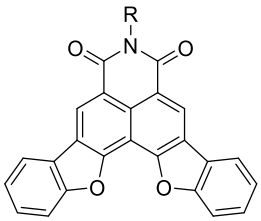
4. РЕЗУЛТАТИ И ДИСКУСИЯ

4.1. Синтез на дибензофуранил заместени нафталенмоноимиди

Ароматните съединения с разширени π-спрегнати ароматни системи привличат значителен научен интерес през последните десетилетия поради обещаващите им свойства в различни оптоелектронни устройства, като например органични соларни клетки [8–11] или органични светодиоди [12] и дори за съхранение на енергия [13]. Линейно кондензираните ацени и хетероацени [14–16] бяха недвусмислено признати за един от най-важните класове органични полупроводникови материали. Огромен брой синтетични стратегии за получаване на такива системи от перилен- и нафталендиимиди бяха успешно приложени [17–19]. За разлика от тях, използването на 1,8-нафталимиди като изходен материал за изграждане на π-удължени ароматни системи не е напълно развито.

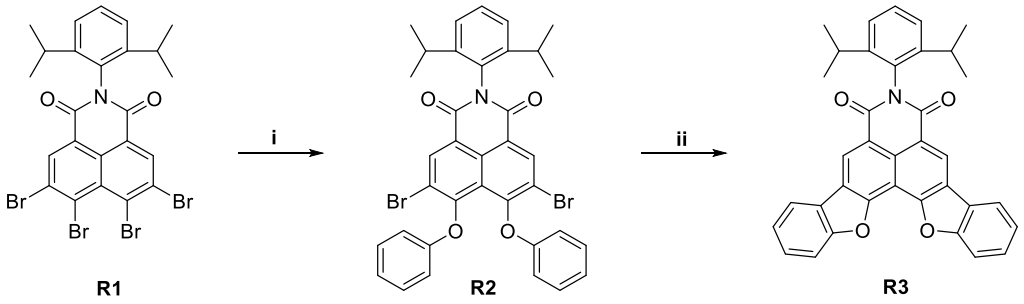
Въпреки наличието на повече позиции за кондензация в 1,8-нафталимидите, в сравнение с нафталендиимидите, и успешното приложение в различни области (биоизобразяване [20], противотуморни агенти [21], ДНК интеркалатори [22] и полупроводници [23]), някои модели на заместване остават пренебрегнати или просто неизследвани. Такъв е например случаят с кондензацията на петчленни хетероциклични системи на позиции 3 и 4. Доколкото ни е известно, са докладвани само два примера за несиметрични бензофуранови кондензирани 1,8-нафталимиди [24,25] и само няколко за техните *N*- [24,26] и *S*-съдържащи [25,27–30] аналози. Наистина към днешна дата няма примери за симетрични 1,8-нафталимидни производни, съставени от два петчленни хетероциклични пръстена, кондензирани съответно на 3, 4 и 5, 6 позициите.

1,8-Нафталимидите, съдържащи халоген/и в положение 4 или 4 и 5 лесно взаимодействат със силни нуклеофили в полярни разтворители. Базирайки се на този факт реших да използвам като моделно съединение имиди на 3,4,5,6-тетрабромо-1,8-нафталанхидрида. Идеята, че след двукратно *пери*-заместване на моделния имид с фенол и наличието на бромни атоми в положение 3 и 6 дават предпоставка за сформирането на два бензофуранови пръстена. Поради планарността си и малките размери, такъв тип съединения (*Фигура 73*) биха били изключително интересни, като ДНК-интеркалатори от една страна, а друга като потенциално нови флуорофори за приложението им във високите технологии.



Фигура 73

Реакцията между *N*-(2,6-диизопропил)-3,4,5,6-тетрабромо-1,8-нафталимида **R1** и фенол беше проведена в DMF при 150ºC в присъствието на калиев карбонат като база. След 1 час се наблюдава пълно превръщане на изходния имид в съответния 4,5-дифенокизаместен 1,8-нафталимид **R2** (*Схема 1*).



i) Phenol, K_2CO_3, DMF, 150ºC, 1h
ii) $Pd(OAc)_2$, PCy_3, K_2CO_3, DMF, 150ºC, 1h

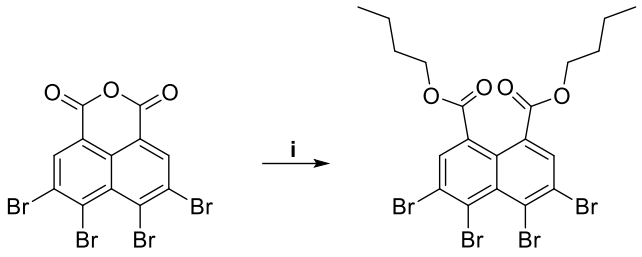
Схема 1

Към реакционната смес се добавя паладиев ацетат и трициклохексилфосфин, като реакцията се провежда под инертна среда при 150ºC [31]. За около един час се наблюдава пълно превръщане на имида **R2** в целевия продукт **R3**. Тънкослойната хроматография на суровата реакционна смес показва почти изцяло само наличието на таргетния имид. След разработване и пречистване с колонна хроматография продукта **R3** беше изолиран с добив 77%.

За нас представляваше интерес получаването на анхидридна структура с два бензофуранови фрагмента. Дибензофуранмидът **R3** има сравнително добра разтворимост в повечето органични разтворители, но въпреки това всички опити за алкална или кисела хидролиза бяха неуспешни.

Поради планарността си, както и възможността за силно π-π-взаимодействие между молекулите, води до изключително ниска разтворимост в органични разтворители на всички имиди с линейна верига, а от там и невъзможност за използване на колонна хроматография за пречистване. За това, за нас от особена важност бе синтез на чист 1,8-нафталанхидрид, съдържащ два дибензофуранилови хетероцикъла.

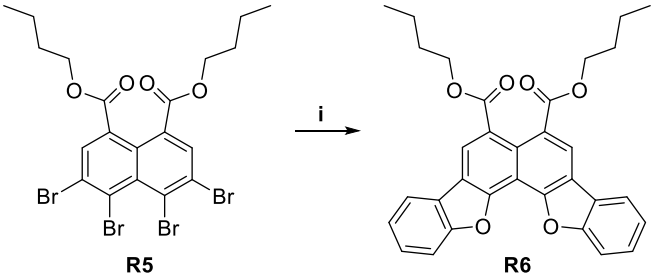
Използването на диалкиловите естери на халогензаместени 1,8-нафталанхидриди имат предимства пред съответните имиди по няколко причини: 1) по-лесна хидролиза или деалкилиране до съответния анхидрид в базична или кисела среда съответно, за разлика от съответните имиди; 2) имат по-голяма разтворимост в органични разтворители; 3) лесният синтез от съответния анхидрид с почти количествени добиви и без странични продукти на нуклеофилно заместване; 4) запазват реакционната подвижност на халогените заместители в *пери*-положение на нафталеновия пръстен.



i) 1) KOH, aliquat 336, water 90°C, 15 min; 2) 1-bromobutane, reflux, 2 h

Схема 2

Алкилирането на анхидрида **R4** до съответния дибутилов естер **R5** се провежда при класически условия, като първоначално анхидридът **R4** се трансформира в съответната дикалиева сол, която се алкилира с 1-бромобутан в условията на междуфазов катализ в присъствието на *aliquat 336* (*Схема 2*). След разработване и пречистване чрез колонна хроматография, естер **R5** се изолира с количествен добив.



i) 1)Phenol/K_2CO_3, DMF, 150°C, 2 h
2) $Pd(OAc)_2$/PCy_3, 2.5 h

Схема 3

Взаимодействието на дибутиловия естер на 3,4,5,6-тетрабромо-1,8-нафталанхидрида с фенол проведохме отново в DMF, като при 150°C за 2 часа в присъствието на калиев карбонат като база се наблюдава пълно превръщане на изходния естер до 4,5-дизаместения междинен продукт. Към реакционната смес се добавя паладиев ацетат и трициклохексилфосфин, като реакцията се провежда под инертна среда. За 2.5 часа

се наблюдава пълно превръщане на 4,5-дизаместения междинен продукт в целевия продукт **R6** (*Схема 3*). След разработване и колонна хроматография се изолира естерът **R6** в чист вид с добив 79%.

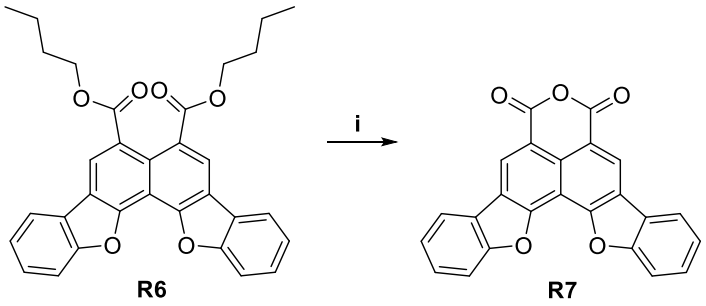
С цел да оптимизираме реакционните условия, проведохме серия от експерименти, варирайки разтворителя и каталитичната система, а в един от случаите и базата (*Таблица 1*). Най-добри резултати бяха получени при използването на разтворител NMP и каталитична система паладиев ацетат и трифенилфосфин, приложени в 2 mol% и 4 mol% съответно за бром (*опит 3*). Използването на по-силна база – цезиев карбонат в същите реакционни условия не доведе до по-добър резултат (*опит 6*). Замяната на NMP с DMSO също не води до повишаване на реакционния добив или съкращаване на реакционните времена (*опит 1 и 2*). Изследвано беше и влиянието на скалата, като реакцията беше проведена в 20 mmol скала. В този случай се наблюдаваше слабо понижение в добива и значително увеличение на реакционните времена (*опит 5*). Замяната на каталитичната система, като цяло не води до подобрение в добивите и реакционните времена (*опит 7, 8 и 9*).

опит	**разтворител**	**време на заместване, min**	**база**	**каталитична система**	**време на C–H активиран, min**	**добив, %**
1	DMSO	120	K_2CO_3	$Pd(OAc)_2/PCy_3$	150	77
2	DMSO	120	K_2CO_3	$Pd(OAc)_2/PPh_3$	150	81
3	NMP	100	K_2CO_3	$Pd(OAc)_2/PPh_3$	60	92
4	DMF	120	K_2CO_3	$Pd(OAc)_2/PPh_3$	150	79
5	NMP	150	K_2CO_3	$Pd(OAc)_2/PPh_3$	180	85*
6	NMP	100	Cs_2CO_3	$Pd(OAc)_2/PPh_3$	70	88
7	NMP	100	K_2CO_3	$Pd(OAc)_2/PCy_3$	120	75
8	NMP	100	K_2CO_3	$Pd(PPh_3)_4$	80	85
9	NMP	100	K_2CO_3	$Pd(dppf)Cl_2$	240	71
10	DMSO	100	K_2CO_3	$Pd(OAc)_2/PCy_3$	150	77

*20 mmol скала

Таблица 1

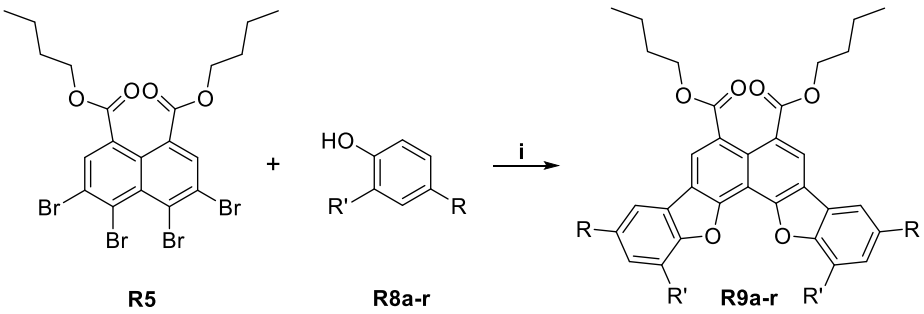
Естерът **R6** лесно беше превърнат в анхидрида **R7** при нагряване в ледена оцетна киселина и присъствието на концентрирана сярна киселина (*Схема 4*). Процесът протича като киселинно катализирано деалкилиране и получаващият се анхидрид започва да се утаява/кристализира в реакционната смес. По този начин се получава анхидридът **R7** с много висока чистота и количествен добив.



i) Sulfuric acid, AcOH, 110°C, 30 min, 100%

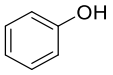
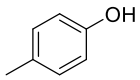
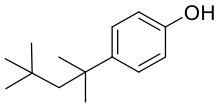
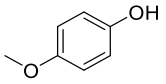
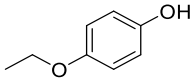
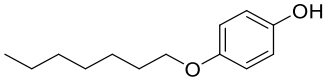
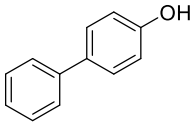
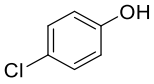
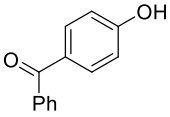
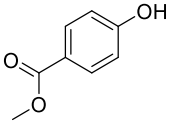
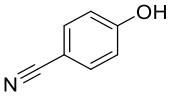
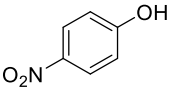
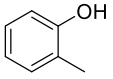
Схема 4

С оглед на отличните резултати получени в тази насока, решихме да използваме различно заместени феноли, за да определим приложимостта на реакцията. Бяха използвани 11 *para*-заместени феноли и 3 *ortho*-заместени феноли (*Схема 5, Таблица 2*). Реакцията протича успешно във всички случаи, като при електродонорните заместители се наблюдава леко намаляване на добива и значително увеличение на времето за заместване и *C–H активиране*. Очаквано, обратният ефект беше наблюдаван при електронакцепторните заместители – повишаване на добива и значително намаляване на времето за заместване и C-H активиране. Всички реакции бяха проведени в две скали – 5 mmol и 10 mmol изходен естер **R5**. Във всички случаи при увеличаване на скалата се наблюдава леко понижение на добива и увеличаване на времето за заместване и *C–H активиране*. Посочените добиви в таблицата са на база 5 mmol изходен естер **R5**.



i) 1)Phenol/K_2CO_3, NMP, 150°C, 1-5 h
2) $Pd(OAc)_2$/PPh_3, 0.25-3 h

Схема 5

	фенол	**време на заместване/C-H активиране, min**	**добив, %**
R6		150/180	**92**
R9a		300/240	**82**
R9b		180/360	**73**
R9c		180/240	**79**
R9d		180/210	**79**
R9e		210/300	**81**
R9f		90/70	**85**
R9g		90/90	**75**
R9h		90/90	**78**
R9i		180/60	**93**
R9j		60/45	**86**
R9k		70/15	**94**
R9l		180/240	**75**

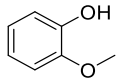
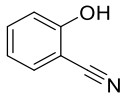
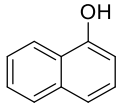
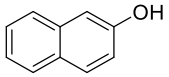
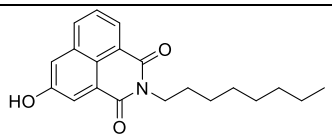
	фенол	време на заместване/C-H активиране, min	добив, %
R9m		300/180	**88**
R9n		60/45	**91**
R9o		90/90	**77**
R9p		90/60	**85**
R9q		90/90	**89**

Таблица 2

За нас, интересно беше да изследваме регеоселективността на реакцията на *C–H активиране* с нафтолови компоненти. 1-Нафтолът има възможност за сформиране, както на пет-, така и на шестчленни хетероцикли, докато при 2-нафтола е възможно да се наблюдават три изомерни продукта в зависимост от предпочетеното място на *C–H активиране*. Взаимодействието на дибутиловия естер **R6** с 1-нафтол. на проведохме в NMP, като при 150ºC за 90 min в присъствието на калиев карбонат като база се наблюдава пълно превръщане на изходния естер до 4,5-дизаместения междинен продукт. Към реакционната смес се добавя паладиев ацетат и трифенилфосфин, като реакцията се провежда под инертна среда. За 90 min се наблюдава пълно превръщане на 4,5-дизаместения междинен продукт в нов хроматографски хомогенен продукт (*Схема 6*). След разработване и колонна хроматография беше изолиран естерът **R9o** в чист вид с добив 77%. ^{1}H-ЯМР и ^{13}C-ЯМР спектри показаха, че сме получили единствено структура **R9o**. Вероятно по-лесното сформиране на петчленния ароматен хетероцикъл е причината за този резултат.

Аналогично взаимодействието на дибутиловия естер на 3,4,5,6-тетрабромо-1,8-нафталанхидрида с 2-нафтол (*Схема 5)* протича гладко, като след разработване и колонна хроматография изолирахме хроматографски хомогенен продукт с добив 85%. ^{1}H-ЯМР и

^{13}C-ЯМР спектри показаха, че сме получили смес от трите възможни изомерни продукта **R9p-R9p''**. Всички опити за изолиране на чист изомерен продукт не дадоха резултат.

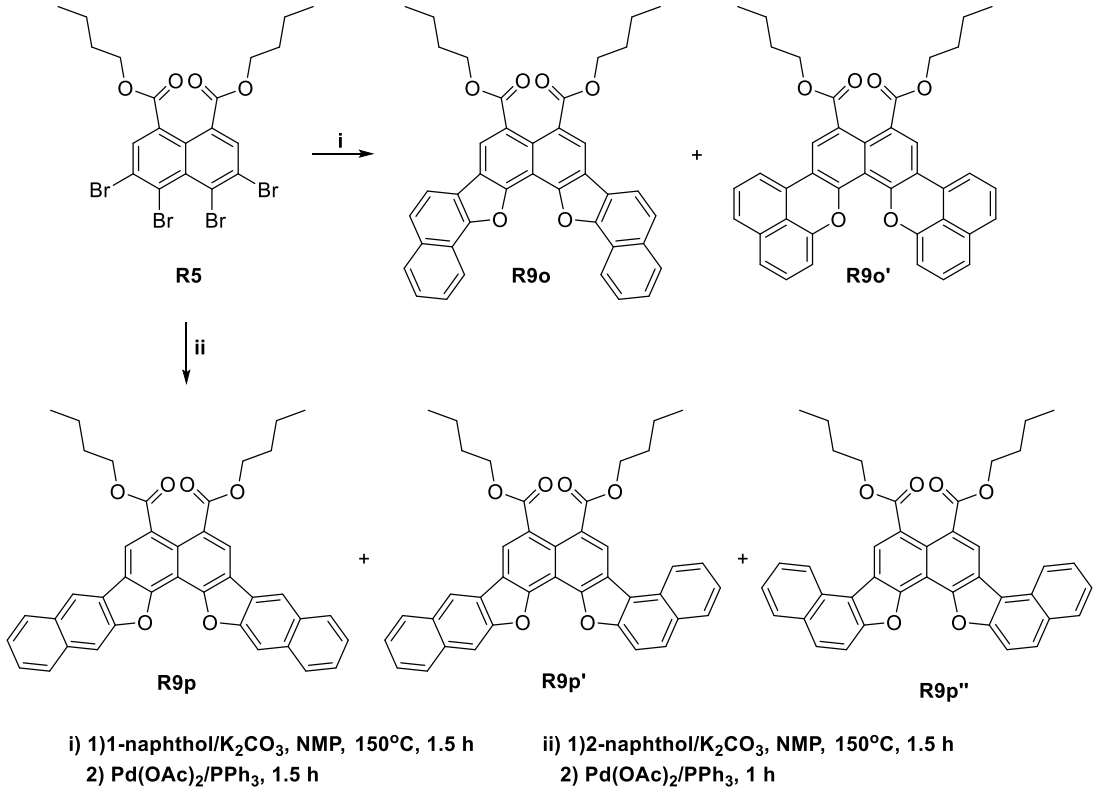


Схема 6

Превръщането на дибензофураните **R9a-q** в съответните анхидриди проведохме чрез известния в литературата метод на деалкилиране [32] (*Схема 7*). Частично модифицирахме метода, като заменихме *para*-толуенсулфоновата киселина със сярна киселина с изключение на **R9b**. Във всички случаи изолирахме анхидридите с количествен добив и висока чистота. Очаквано, анхидридите **R10a-q** са малко разтворими в повечето органични разтворители, с изключение на **R9b**.

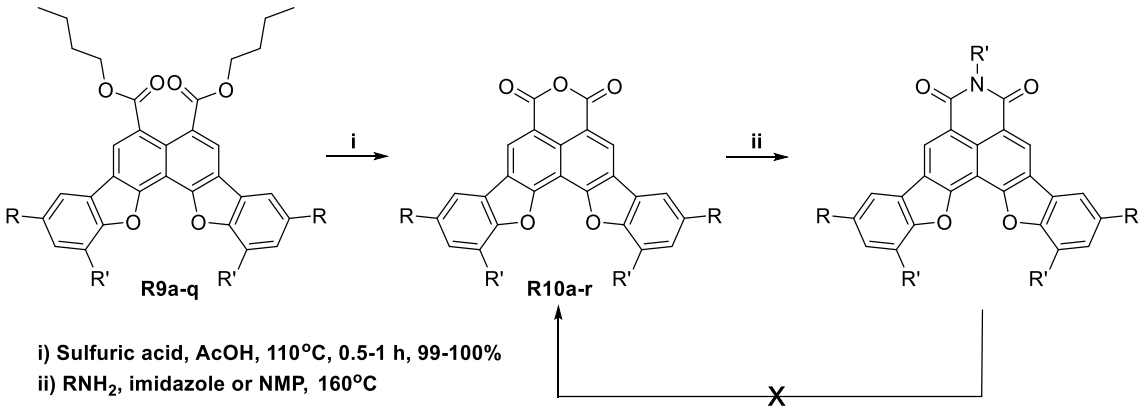
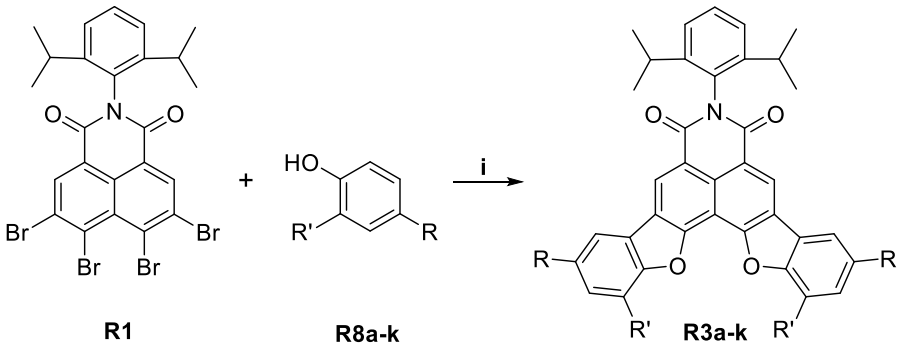


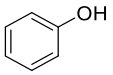
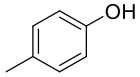
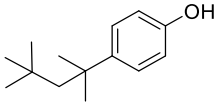
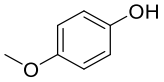
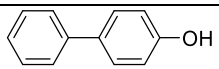
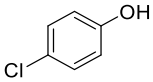
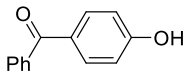
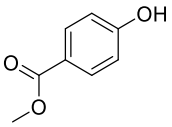
Схема 7

Оптимизираните условия за получаване на дибензофуранови производни **R9a-q** бяха приложени и към изходния имид **R1** с голяма част от наличните феноли (*Схема 8*). Резултати за добивите, както и за реакционните времена са представени в *таблица 3*.



i) 1)ArOH/K_2CO_3, NMP, 150°C, 1-5 h
2) $Pd(OAc)_2/PPh_3$, 0.5-3 h

Схема 8

	фенол	**време на заместване/C-H активиране, min**	**добив, %**
R3a		60/120	**90%**
R3b		90/60	**73%**
R3c		60/120	**65%**
R3d		150/240	**72%**
R3e		60/120	**53%**
R3f		60/120	**60%**
R3g		60/60	**80%**
R3h		60/30	**77%**

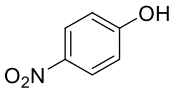
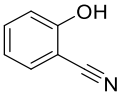
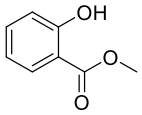
	фенол	време на заместване/C-H активиране, min	добив, %
R3i		60/30	**62%**
R3j		40/40	**43%**
R3k		120/60	**70%**

Таблица 3

4.2. Бензо- и нафтодиоксин кондензирани 1,8-нафталимиди

Въпреки широкото използване на 1,8-нафталимидите в различни области на химията, фармацията и медицината, някои модели на заместване в тях остават неизследвани. Например, докладвани са производни с един хетероатом[33,34], но доколкото ни е известно, в литературата не могат да бъдат намерени структури, притежаващи шестчленни пръстени с два кислородни атома, кондензирани в позиции 3 и 4 на 1,8-нафталимидното ядро.

Сформирането на шестчленен диоксинов пръстен към 1,8-нафталимидното ядро е възможно при наличието на *ortho*-разположени един спрямо друг халогенни заместители. Допълнително важно условие е и отсъствието на два *пери*-разположени халогенни заместители, което би довело да сформиране на диоксепинов хетероцикъл (*Схема 9*). 3,4,6-Трибромозаместеният 1,8-нафталимид е много подходяща *building block* молекула за синтез на диоксин кондензирани системи, като и на други пет или шестчленни хетероциклични системи.

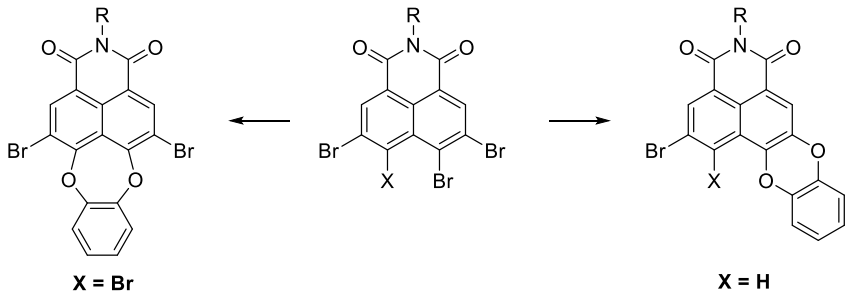
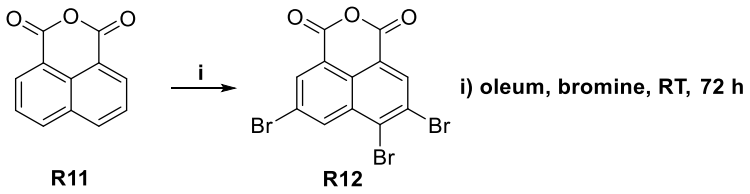


Схема 9

След успешно разработените методи за синтез на 3,4,5,6-тетрабромо- и 3,4,5,6-тетрахлоро-1,8-нафталанхидрид [35], решихме да опитаме възможността за получаване на 3,4,6-трибромо-1,8-нафталанхидрид. Макар бромирането на 1,8-нафталанхидрид с NBS в сярна киселина до тетрабромоанхидрида да минава през междинно получаващия се 3,4,6-трибромо-1,8-нафталанхидрид, реакцията не позволява контрол за изолиране на чисти по-малко заместени бромоанхидриди. Независимо от използваните еквиваленти бромиращ реагент се получават сложни смеси от ди-, три- и тетрабромо-1,8-нафталанхидрид. От получените смеси практически е невъзможно да се изолира чист целевитя 3,4,6-трибромо-1,8-нафталанхидрид. При използването на елементен бром, като бромиращ реагент, в концентрирана сярна киселина се наблюдава само следи от продукт на монобромиране в положение 3 на 1,8-нафталанхидрида.

Замяната на концентрираната сярна киселина с 30% олеум и елементен бром доведе до успешно бромиране на 1,8-нафталанхидрида до целевия 3,4,6-трибромо-1,8-нафталанхидрид. Първоначално използвахме 4 еквивалента от елементен бром, който впоследствие беше намален само до 2 еквивалента. Причината е, че отделящият се бромоводород от реакцията се окислява от наличния серен триоксид отново до елементен бром. Оптимизирането на реакцията на бромиране ни позволи да синтезираме 3,4,6-трибромо-1,8-нафталанхидрида **R12** в мултиграмова скала с много висока чистота и добив от 71% (*Схема 10*).



R11 **R12**

Схема 10

Имидизацията на 3,4,6-трибромо-1,8-нафталанхидрида проведохме в среда от NMP и оцетна киселина в съотношение 2:1 при 120°C (*Схема 11).* Взаимодействието протича гладко за 2 часа като се изолира продуктът *N*-октил-3,4,6-трибромо-1,8-нафталимид **R13** с почти количествен добив (93%).

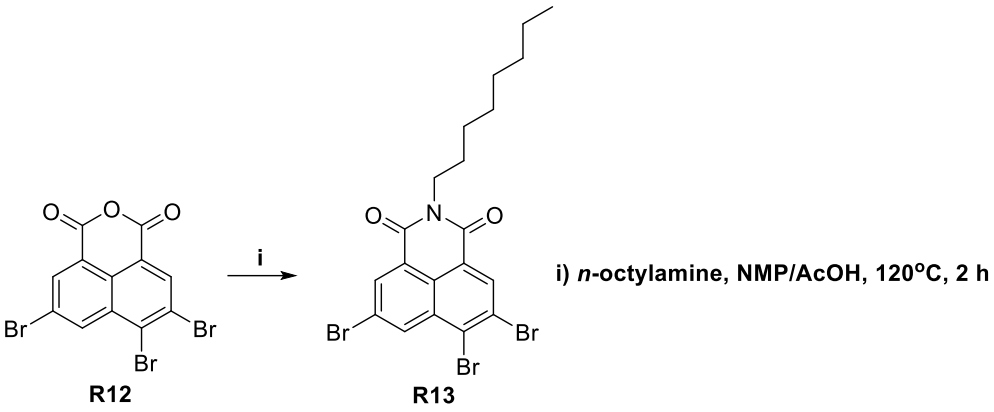


Схема 11

За получаването на бензо- и нафтодиоксин кондензирани 1,8-нафталимиди беше използван моделният имид **R13**. Ароматното нуклеофилно заместване проведохме в NMP при 140°C в присъствието на калиев карбонат като база и инертна среда (*Схема 12)*. Бензо- и нафтодиоксин-1,8-нафталимидите **R14** и **R15** бяха изолирани с добив 89% и 92% съответно в грамова скала. Двете съединения **R14** и **R15** са яркожълти слабо разтворими в органични разтворители. Нафтодиоксиновото производно **R15**, поради по-удължената планарна система има значително по-ниска разтворимост.

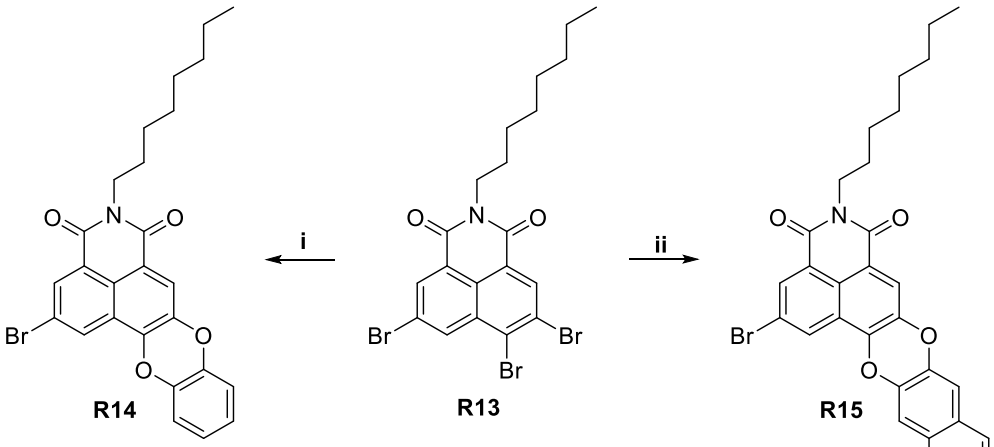
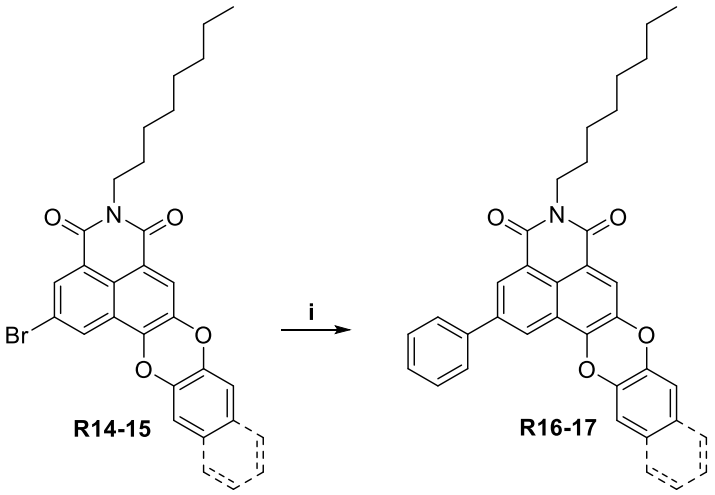


Схема 12

Наличието на халогенен атом в положение 6, дава много възможности за допълнителна функционализация посредством метал-катализирани реакции. Решихме да въведем допълнителен арилов заместител в положение 6, като използваме реакцията на *Suzuki-Miyaura*.



i) $PhB(OH)_2$, $Pd(PPh_3)_4$, Na_2CO_3, toluene/ethanol, reflux

Схема 13

Реакцията на *Suzuki-Miyaura* проведохме в класически условия – в среда от толуен и етанол в съотношение 5:1, воден разтвор на динатриев карбонат и тетракис-(трифенилфосфин)паладий като катализатор (*Схема 13)*. Първоначално в реакцията беше тествана само фенилборонова киселина, като боронов компонент. В тези условия взаимодействието на бензодиоксинимида **R14** с фенилбороновата киселина протича гладко в грамова скала. След пречистване с колонна хроматография изолирахме продукта **R16** с добив 88%. Протонният и въглеродният ЯМР-спектри, показаха че сме получили несиметрична структура. Мултиплетността, интегралната интензивност и броят на сигналите напълно съответстват на целевото съединение.

Взаимодействието на нафтодиоксинимида **R15** с фенилбороновата киселина също протича гладко в грамова скала. В реакционната смес се получава суспензия от продукта, поради драстично по-ниската разтворимост. За съжаление ниската разтворимост на целевия продукт не ни позволи да го изолираме в чист вид и да го охарактеризираме.

С цел да увеличим разтворимостта на продуктите, решихме вместо фенилборонова киселина да използваме 4-хексилоксифенилборонов пинаколестер. Взаимодействието на бензо- и нафтодиоксин-1,8-нафталимидите **R14** и **R15** с 4-хексилоксифенилборонов пинаколестер води до съответните продукти на сдвояване **R18** и **R19** с добиви 83% и 79%, съответно (*Схема 14)*. Допълнителният хексилоксилов заместител дава добра разтворимост на двете съединения в повечето органични разтворители.

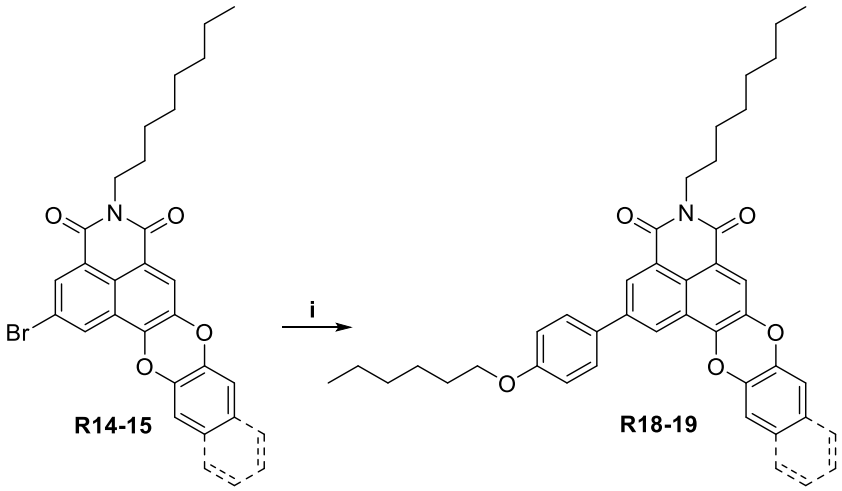
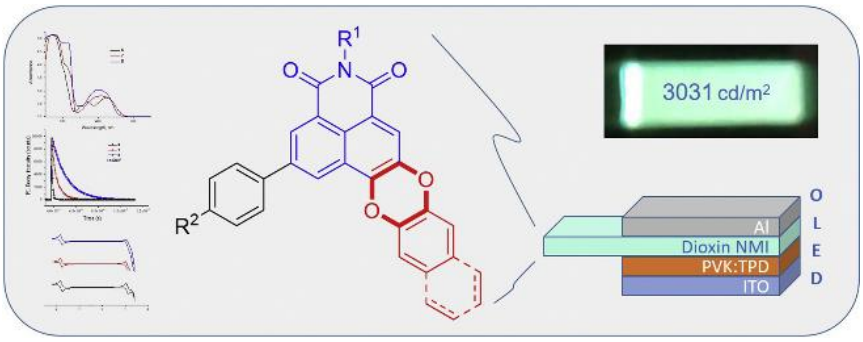


Схема 14

Протонният и въглеродният ЯМР-спектри, показаха че сме получили несиметрични структури. Мултиплетността, интегралната интензивност и броят на сигналите напълно съответстват на целевите съединения.

Синтезираните флуоресцентни багрила **R16**, **R18** и **R19** показаха зависима от средата емисия и техните фотофизични и електролуминесцентни свойства бяха оценени по отношение на тяхното приложение в OLED. TGA измерванията показват, че всички съединения са стабилни до над 400°C. Най-доброто OLED тестово устройство има напрежение на включване от 8 V; максимален луминесцентен интензитет от 3031 cd/m^2 и токова ефективност от 6,9 cd/A (*Фигура 79*).



Фигура 79

Отличните резултати получени при тестовото OLED устройство на базата на имида **R16** ни накраха да синтезираме серия нафталимиди съдържащи по-големи ароматни ситеми в положение 6 – 1-нафтилов, 2-нафтилов и 1-пиренилов заместител.

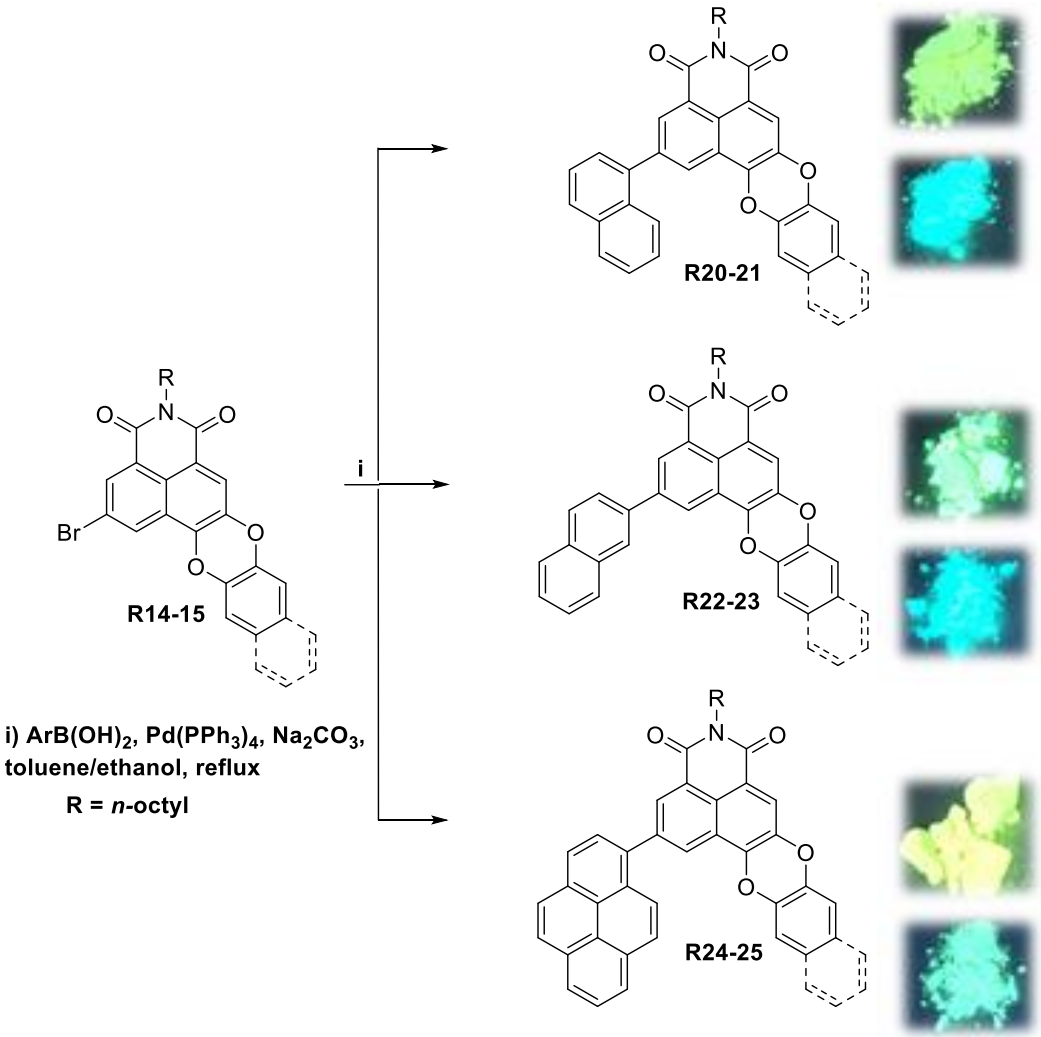


Схема 15

Реакцията на *Suzuki-Miyaura* проведохме в отново в използваните по-горе условия – в среда от толуен и етанол в съотношение 5:1, воден разтвор на динатриев карбонат и тетракис-(трифенилфосфин)паладий като катализатор (*Схема 15)*. Резултати за добивите, както и за реакционните времена са представени в таблица 4. Всички имиди **R20-25** са добре разтворими в органични разтворители и са пречистени посредством колонна хроматография. ЯМР-спектрите показаха че сме получили целевите структури. Мултиплетността, интегралната интензивност и броят на сигналите напълно съответстват на целевите съединения.

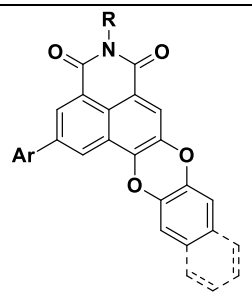
			**реакционно време, h**	**добив, %**
фенил	бензо	**R16**	3	88
4-хексилоксифенил	бензо	**R18**	4	83
4-хексилоксифенил	нафто	**R19**	5	79
1-нафтил	бензо	**R20**	5	92
1-нафтил	нафто	**R21**	6	90
2-нафтил	бензо	**R22**	4	95
2-нафтил	нафто	**R23**	4	96
1-пиренил	бензо	**R24**	6	91
1-пиренил	нафто	**R25**	7	92

Таблица 4

Изработени са тестови OLED устройства на базата на всики новосинтезирани имиди **R20-25**, като най-добри показатели (напрежение на включване, максимален луминесцентен интензитет и токова ефективност) показват имидите **R20** и **R22**. Като цяло може да се заключи че бензодиоксиновите производни имат по-добри показатели при така изработените тестови OLED устройства. Вероятно „по-втърдената“ структура на нафтодиксиновите производни предизвиква частична кристализация на луминисцетния слой, което води до влошаване на основните характеристики на тестовите OLED устройства.

Базирайки се на предходни наши изследвания върху взаимодйиствието на пери-дихалогензаместени 1,8-нафталимиди със слаби нуклеофили като алкохоли и алкални флуориди изработени по време на дипломната работа, избрахме структура **R27**. Структурата на съединение **R27**, предполага да се използва, като нов и интересен *building block*, поради специфичното разположение на халогенните атоми в нафталимидното ядро.

Имидът **R27** лесно се получава в грамова скала от съответния 3,4,5,6-тетрахлоро-1,8-нафталимид в присъствието на изопропанол и калиев флуорид като база в DMSO при нагряване *(Схема 16)*.

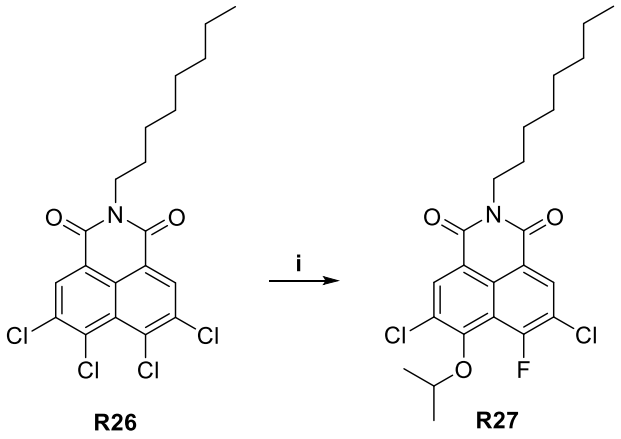


Схема 16

Ароматното нуклеофилно заместване на имида **R27** с катехол или 2,3-дихидроксинафтален отново проведохме в NMP при 150ºC в присъствието на калиев карбонат като база и инертна среда *(Схема 17)*. Бензо- и нафтодиоксин-1,8-нафталимидите **R28** и **R29** бяха изолирани в грамова скала с добив 91% и 94%, съответно.

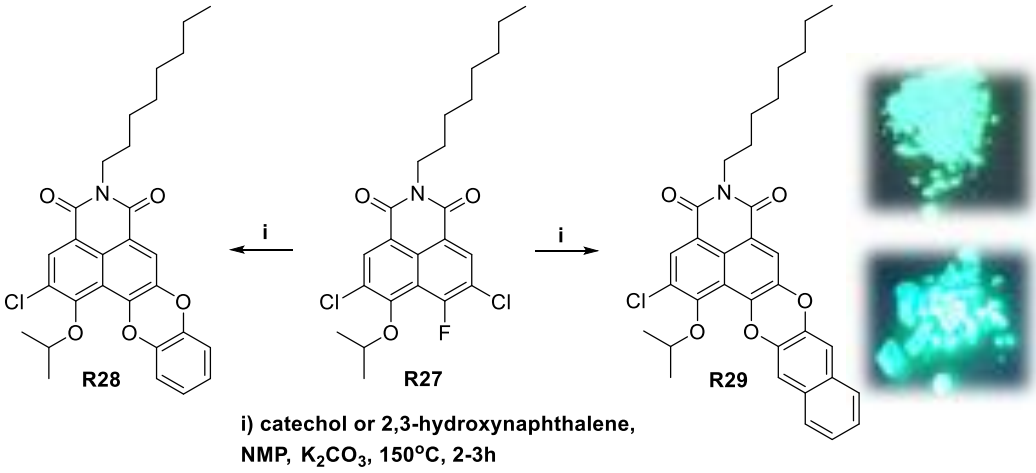


Схема 17

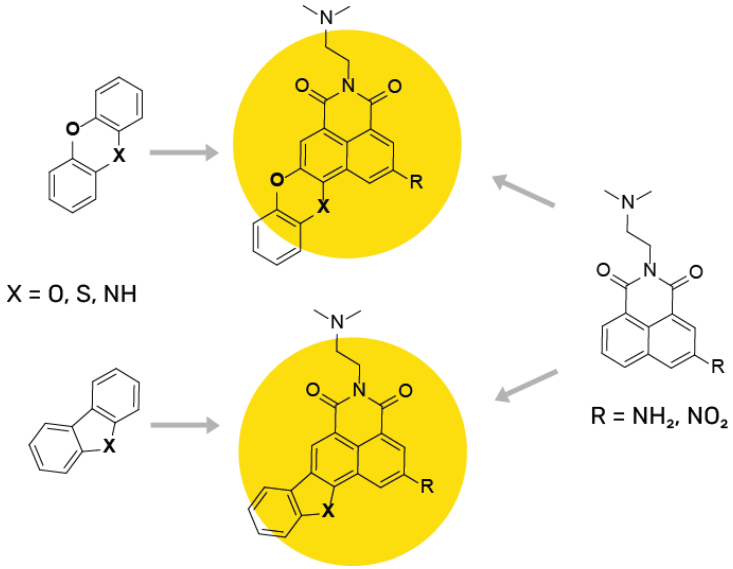
Двете съединения **R28** и **R29** са бледожълти силно флуоресцентни в твърдо състояние. Наличието на изопропокси групата в положение 5 дава значителна разтворимост в органични разтворители. Новосинтезираните диоксинови производни са обект на изследване на техните оптоелектронни свойства и приложението им за OLED устройства.

Структурата на съединенията **R28** и **R29** беше доказана с помощта на ЯМР-спектроскопия, мас-спектрометрия и елементен анализ. Мултиплетността, интегралната

интензивност и броят на сигналите в ЯМР спектрите напълно съответстват на целевите съединения.

4.3. Синтез на ДНК-интеркалатори базирани на хетероциклични аналози на 1,8-нафталимида

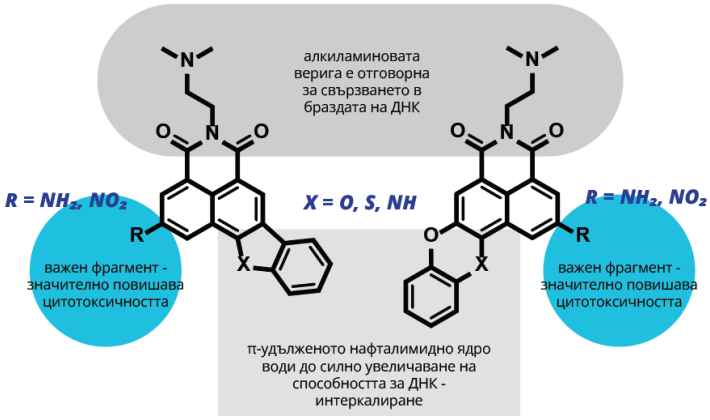
Една от най-успешните стратегии при проектирането на нови ДНК-интеркалиращи молекули и топоизомеразни инхибитори е комбинирането на структурни единици от съществуващи съединения с доказано действие. Оптималният размер за интеркалиращ хромофор е три-, тетра- или пентациклична пръстенна система. Следователно, трицикличният планарен дибензодиоксинов (ксантинов и феноксазинов аналог също) и дибензофуранов (и дибензотиофенов) хромофори са предназначени да се интеркалират в ДНК и често се използват като изходни структурни фрагменти за проектиране на нови цитотоксични интеркалиращи лекарства. Предполагаме, че комбинирането на фрагменти от такъв тип хромофори с цитотоксичните *Amonafide* и *Mitonafide* би довело до значително повишаване на тяхната интеркалираща способност. Нещо повече, от литературата е известно, че въвеждането на допълнителен карбо- или хетероцикъл в положение 2 и 3 или 3 и 4 в 1,8-нафталимида, води до значително повишаване на интеркалиращата способност, а от там и по-висока цитотоксичност *(Фигура 84)*.



Фигура 84. Концепция за проектиране на новите структури.

Базирайки се на изследванията върху синтеза на диоксин- и бензофуранзаместени нафталимиди описани в предходните глави ни позволява да проектираме концептуално нови структури без аналози в научната литература. Тези концепции са изключително подходящи да бъдат приложени конкретно тук, за да се удължи π-нафталимидното ядро и

това би довело до значително увеличаване на тяхната интеркалираща способност *(Фигура 85)*. Този тип насочен дизайн е довел до разработването на голям брой биологично активни молекули, които впоследствие са превърнати в ефективни лекарствени форми.



Фигура 85

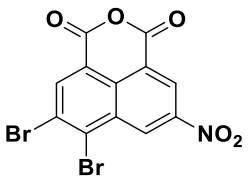
4.3.1. Синтез на диоксин заместени нафталимиди, като ДНК интеркалатори

Запазването на някой важни в структурно отношение фрагменти (*N,N*-диметилетилендиаминов, нитро или амино група в положение 3 от молекулите на *Amonafide* и *Mitonafide* и въвеждането на кондензирани хетероциклични системи към нафталимидното ядро представлява сериозно синтетично предизвикателство. Класическата концепция използвана в по-горе описаните глави – от анхидрид, имидизация и последваща функционализация е почти неприложима тука, поради няколко синтетични недостатъка:

1) веднъж, въведен *N,N*-диметилетилендиаминовия фрагмент води до ниска разтворимост още на етап изходни съединения;
2) почти невъзможност за пречистване с класическа колонна хроматография, дължащо се на силното задържане върху силикагел на същия фрагмент;
3) висока нуклеофилност на третичната амино група, както и сравнително по-лесното и окисление в по-твърди условия.

За да избегнем споменатите недостатъци, първоначалните ни изследвания бяха фокусирани върху разработване на нова синтетична стратегия – функционализация на анхидрида, превръщане до естер, последваща допълнителна функционализация, хидролиза (или деалкилиране) и последващо превръщане в анхидрид и финална имидизация с целевия амин.

За постигането на тази цел, трябваше да разработим 1,8-нафталанхидрид с подходяща функционализация. Базирайки се на предходни изследвания се насочихме към синтез на 3,4-дибромо-6-нитро-1,8-нафталанхидрид *(Фигура 86)*.

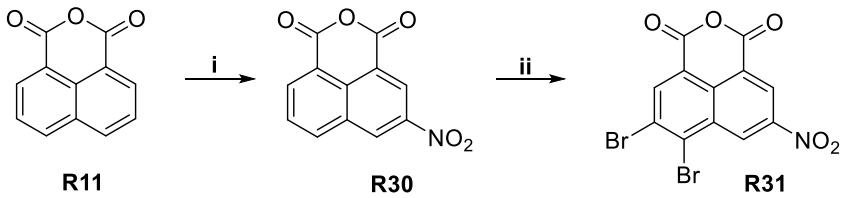


Фигура 86

Изготвената от нас стратегия включва нитриране и последващо бромиране на търговски достъпния и евтин 1,8-нафталанхидрид.

Нитрирането проведохме по модифицирана процедура описана в литературата [36]. Реакцията проведохме в концентрирана сярна киселина и натриев нитрат, като нитриращ реагент при стайна температура. Реакцията протича гладко в голяма скала (200 mmol), като за 3 часа се наблюдава пълно превръщане на изходния анхидрид в целевия нитропродукт. След разработване и прекристализация из хлоробензен изолирахме 3-нитро-1,8-нафталанхидрид **R30** с много висок добив (84%).

Последващата стъпка на бромиране решихме да опитаме с NBS в концентрирана сярна киселина при стайна температура. Добре известно е от литературата, че тази система е мощен бромиращ агент дори и за силно дезактивирани ароматни субстрати [35]. Реакцията на бромиране в тези условия протича успешно, като за 4 часа се наблюдава (по TLC) пълно превръщане на изходния нитроанхидрид в продукт на дибромиране (*Схема 18)*. След разработване и прекристализация из хлоробензен на суровия продукт изолирахме продукт с много висок добив (91% пресметнат за дибромо производно). ^{1}H- и ^{13}C-ЯМР спектрите еднозначно показват, че сме получили желаната от нас структура.

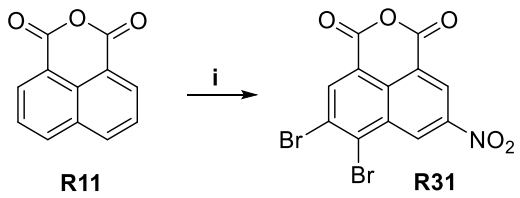


i) 1.05 eq $NaNO_3$, sulfuric acid, RT, 4 h
ii) 2.5 eq NBS, sulfuric acid, RT, 4 h

Схема 18

Тъй като и двете реакции – на нитриране и бромиране, протичат в концентрирана сярна киселина, решихме да оптимизираме реакцията за получаване на 3,4-дибромо-6-нитро-1,8-нафталанхидрид, като я проведем *one pot*. Изходният 1,8-нафталанхидрид

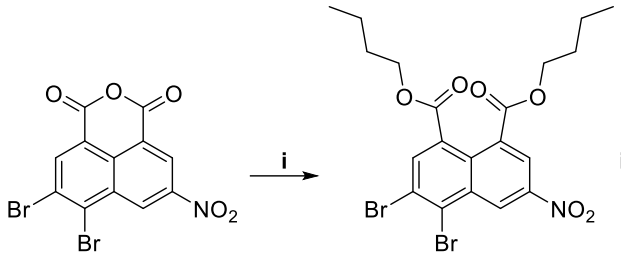
подложихме последователно на нитриране и последващо бромиране в концентрирана сярна киселина при стайна температура *(Схема 19)*. Резултатът беше впечатляващ, като изолирахме след прекристализация целевия продукт **R31** с добив 94% (спрямо 76% за двете стъпки).



i) 1) 1.05 eq $NaNO_3$, sulfuric acid, RT, 3 h
2) 2.5 eq NBS, RT, 5 h

Схема 19

Анхидрида **R31** превърнахме в дибутиловия естер посредством реакция на алкилиране във водна среда, като изолирахме желания продукт **R32** с висок добив (92%) в грамова скала *(Схема 20)*. Дибутиловият естер **R32** представлява бледо кафеникаво масло, много разтворимо в повечето органични разтворители. HRMS, ^{1}H- и ^{13}C-ЯМР спектри, и елементния анализ еднозначно показват, че сме получили целевата структура.



i) 1) KOH, aliquat 336, water;
2) 1-bromobutane, reflux

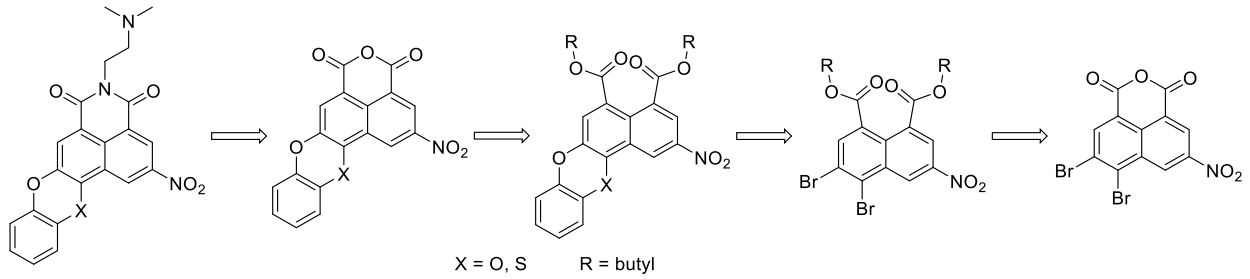
Схема 20

Въпреки провеждането на реакцията в 50 mmol скала, тя беше повторена няколкократно с цел за натрупване на по-значителни количества. Практически бяха събрани над 100 g от целевото изходно съединение. Естерът **R32** е интересен *building block*, както за сформирането на хетероцикли кондензирани с нафталеновото ядро, така и за нуклеофилно заместване или за трансформации с метал-катализирани реакции.

4.3.2. Синтез на диксин и феноксантинкондензирани 1,8-нафталимиди, като ДНК-интеркалатори

Основна цел беше да разработим синтетична стратегия за получване на специфично диоксинзаместени (и негови тиоаналози) 1,8-нафталимиди. За постигането на тази цел решихме да следваме синтетичната стратегия на *Фигура 88*. Важна част от избраната от нас

стратегия беше да включва получаването в чист вид на хетероциклично кондензирани 1,8-нафталанхидриди, които са ключови съединения позволяващи лесно въвеждане на различни фармакофорни и сензорни фрагменти.



Фигура 88

Реакцията на нуклеофилно заместване на естера **R32** с катехол или 2,3-дихидроксинафтален отново проведохме в NMP при 150ºC в присъствието на калиев карбонат като база и инертна среда *(Схема 21)*. Реакцията при тези условия протича количествено (по TLC) само за няколко часа. Бензо- и нафтодиоксинестерите **R33** и **R34** бяха изолирани и пречистени с добив 89% и 92% съответно в грамова скала.

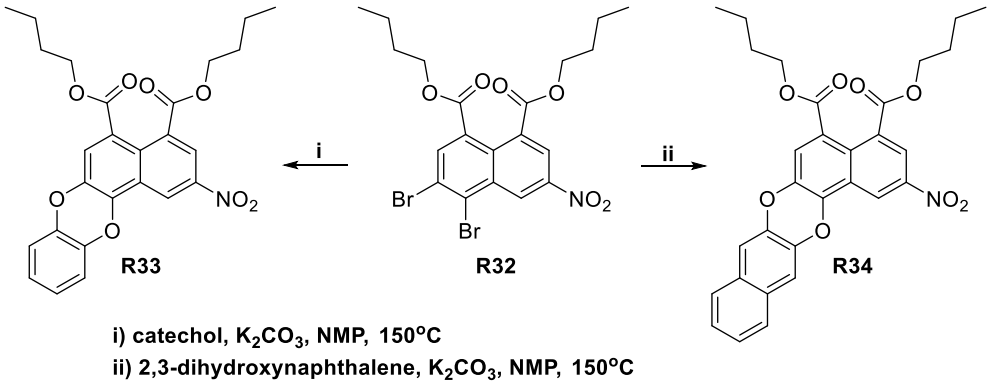


Схема 21

Естерите **R33** и **R34** лесно бяха превърнати в анхидридите **R35** и **R36** при нагряване в ледена оцетна киселина и присъствието на концентрирана сярна киселина *(Схема 22)*. Процесът протича като киселинно катализирано деалкилиране и получаващият се анхидрид започва да се утаява в реакционната смес. По този начин се получават анхидридите **R35** и **R36** с много висока чистота и количествен добив.

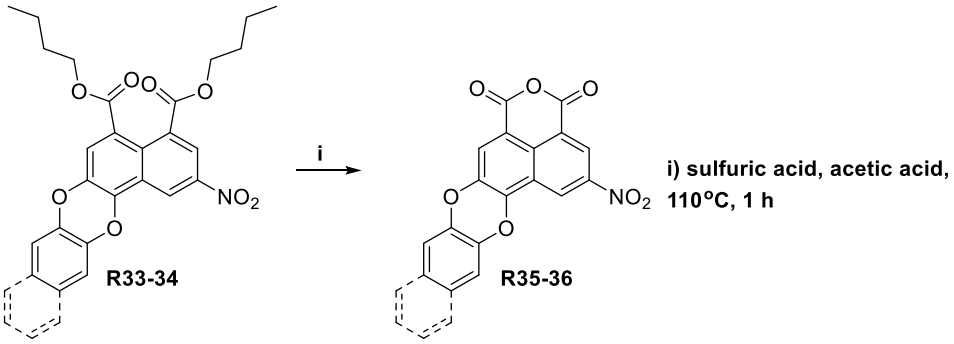


Схема 22

Така получените анхидриди в чист вид подложихме на имидизация с несиметричен *N,N*-диметилетилен-1,2-диамин. Реакцията проведохме в третичен амилов алкохол при кипене за 30 min *(Схема 23)*. Целевите крайни имиди **R37** и **R38** бяха изолирани с почти количествени добиви и висока чистота (HPLC).

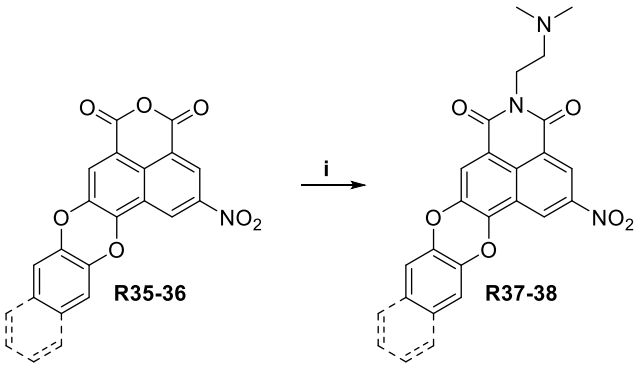
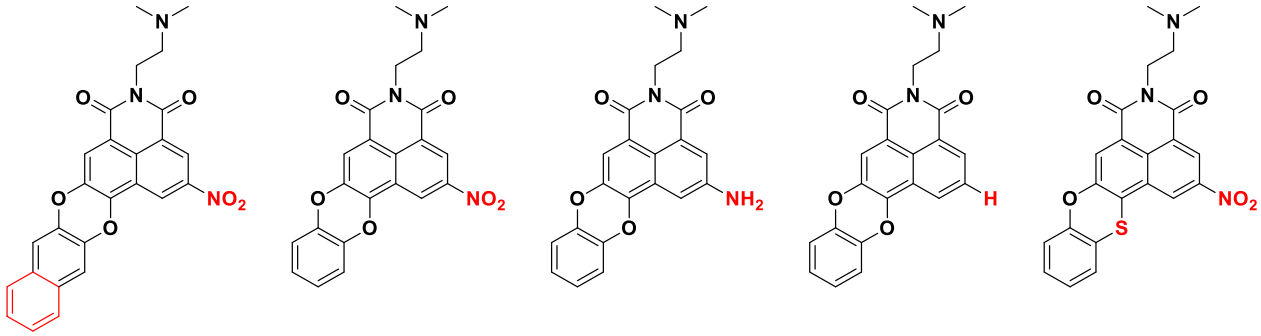


Схема 23

Освен удължаването π-системата в допълнителното кондензирано ядро, за нас представляваше интерес да проследим влиянието на заместителя в положение 6, както и вида на хетероцикъла върху интеркалиращата способност, а от там и цитотоксичността на целевите молекули (*Фигура 90*).



Фигура 90

За да получим амино аналога на имида **R37**, можехме да използваме две стратегии – директна редукция на имида **R37** или на естера **R33**. Поради по-ниската разтворимост, както и силното задържане върху силикагел на имида **R37**, а от там и трудното пречистване се спряхме на втората стратегия. Редукцията на естера **R33** проведохме с желязо на прах в оцетна киселина при нагряване *(Схема 24)*. Реакцията протича бързо с много висок добив на аминоестера **R39** (92%).

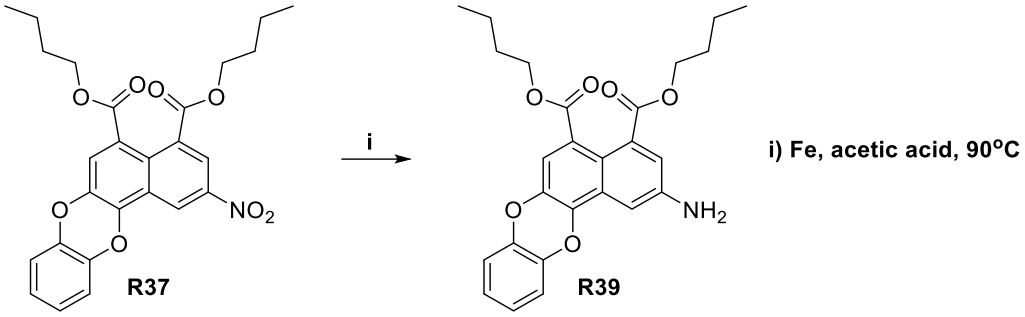


Схема 24

Аминоестерът **R39** беше подложен на деалкилиране и последваща имидизация с *N,N*-диметилетилен-1,2-диамин по аналогичен начин описан по-горе *(Схема 25)*. По този начин беше изолиран имидът **R41** в грамова скала и с добив от 91% за двете стъпки.

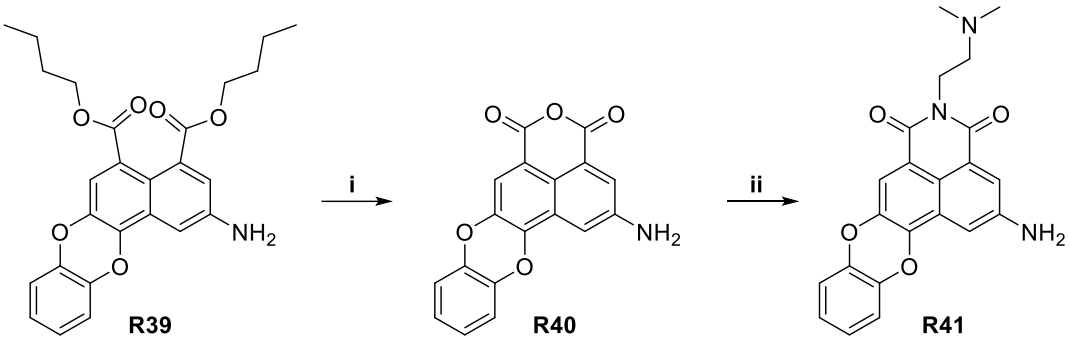
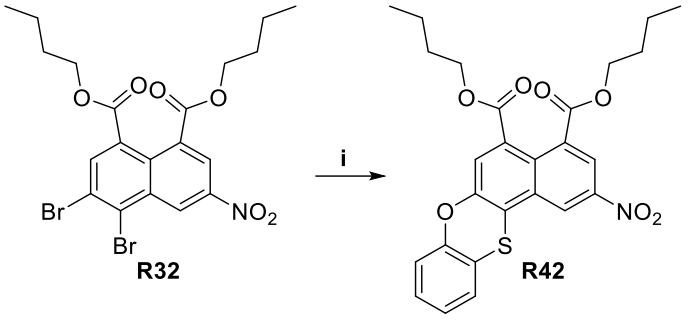


Схема 25

Феноксантинкондензиран 1,8-нафталимид може да се получи по аналогична синтетична стратегия както при имида **R37**, като вместо катехол се използва 2-меркаптофенол. За сключването на феноксантиновия хетероцикъл при взаимодействието с естера **R32** използвахме по-слабата база – натриев хидрогенкарбонат, с цел да се избегне сформирането на региоизомери *(Схема 26)*. Поради по-високата нуклеофилност на тиолната от хидроксилната група, реакцията протича при сравнително по-ниски температури. Въпреки по-меките реакционни условия се наблюдава образуване и на малки

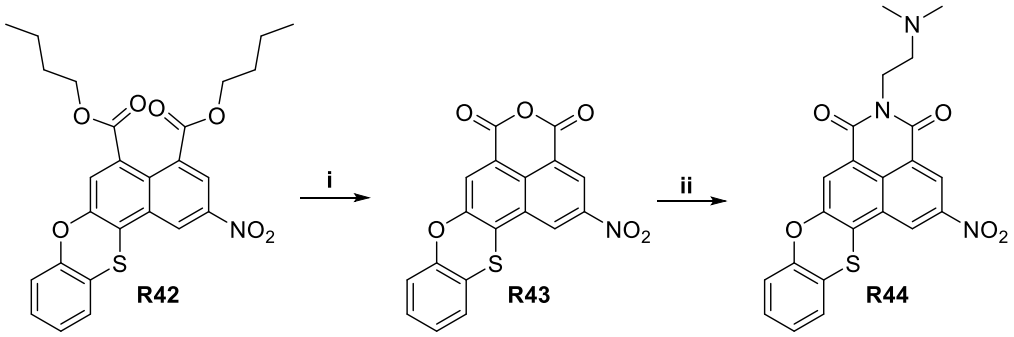
количества от другия региоизомер. Премахването на региоизомера беше невъзможно посредством колонна хроматография поради което беше използвана допълнителна прекристализация из дихлорометан/метанол.



i) 2-mercaptophenol, $NaHCO_3$, NMP, 90°C

Схема 26

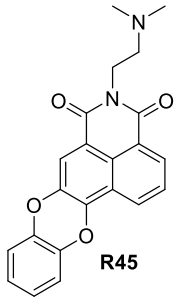
Нитроестерът **R42** поетапно беше трансформиран в целевия имид **R44** по разработената от нас вече процедура *(Схема 27)*. Общият добив за двете реакции е много висок, като имида **R44** беше изолиран в грамова скала.



i) sulfuric acid, acetic acid,110°C, 1 h
ii) *N,N*-dimethyletylenediamine, *t*-AmOH, reflux, 30 min

Схема 27

За нас беше предизвикателство разработването и осъществяването на синтетична стратегия за получаване на имида **R45** *(Фигура 92)*. В литературата има описана методика за получаване на 3,4-дихалоген заместени 1,8-нафталимиди с различни халогени [37,38]. Във всички случаи вторият халоген се въвежда при условията на реакцията на *Sandmayer* и във всички примери един от халогените е йод, което води до два значителни недостатъка: (1) общите добиви не са много високи и (2) йодо-1,8-нафталимидите не са идеалните прекурсори нито за ароматно нуклеофилно заместване, нито за реакции на кръстосано свързване, катализирани от метал, поради значителни количества дейодиране.



Фигура 92

Както показа нашето изследване на литературата, има само няколко примера за получаване на 3,4-дихалоген заместени 1,8-нафталимиди и всички докладвани методи използват 3-амино-1,8-нафталинов анхидрид. Използването на заместени 1,8-нафталови анхидриди в условията на реакцията на *Sandmeyer* има няколко недостатъка: 1) ниска разтворимост на анхидридите във водна кисела среда или органични разтворители; 2) невъзможност за пречистване на продукта чрез колонна хроматография или прекристализация; 3) трудности при проследяване на реакцията чрез TLC, поради силното задържане върху силикагел, както и лесното отваряне на цикличния анхидрид до дикарбоксилна киселина. За да избегнем тези недостатъци, решихме да използваме ортогонален подход за синтеза на 3,4-дихалоген заместени нафталимидни производни, базиран на диалкилови естери вместо анхидриди (*Схема 28*).

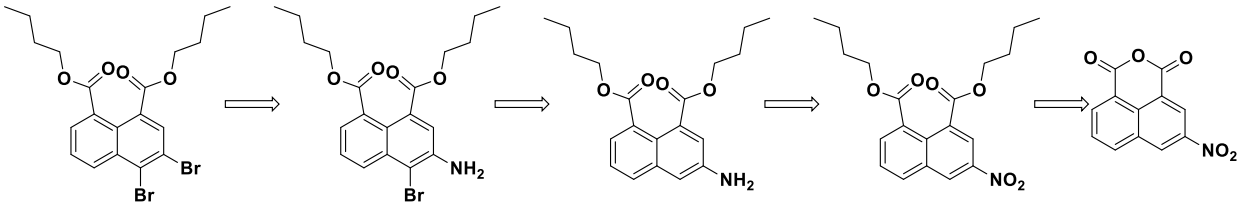
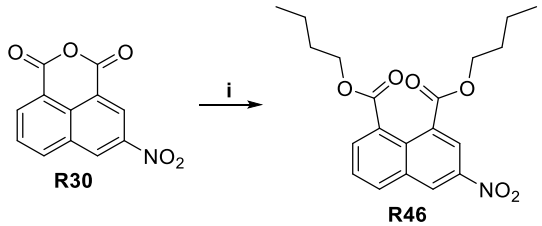


Схема 28

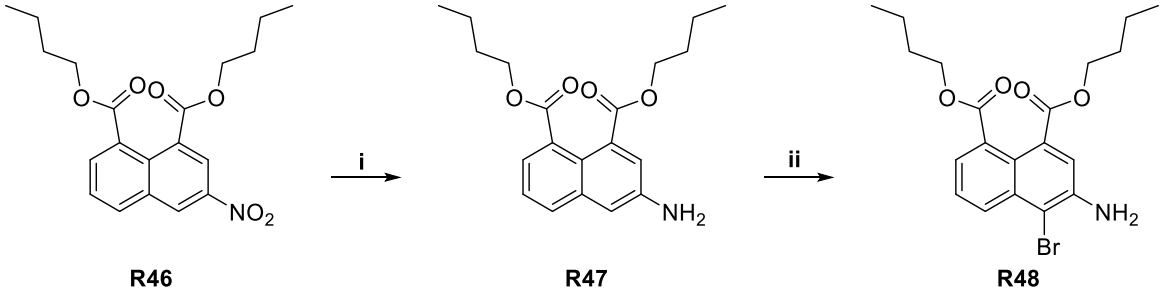
Алкилирането на калиевата сол на 3-нитро-1,8-нафталанхидрида **R30** проведохме с 1-бромобутан и *Aliquat 336* във водна среда при кипене за 2 часа *(Схема 29)*. Добивът на реакцията е почти количествен (97%), като продукта **R46** се изолира като кристализиращо масло.



i) 1) KOH, aliquat 336, water, 90°C, 30 min
2) 1-bromobutane, reflux

Схема 29

Така полученият нитроестер **R46** подложихме на редукция с желязо на прах в оцетна киселина. Полученият аминоестер бромирахме с излишек (1.5 екв.) от елемнтен бром в ледена оцетна киселина. Бромирането протича напълно селективно, като се получава дибутил 3-амино-4-бромо-1,8-нафталенкабоксилат с много висок добив *(Схема 30).*

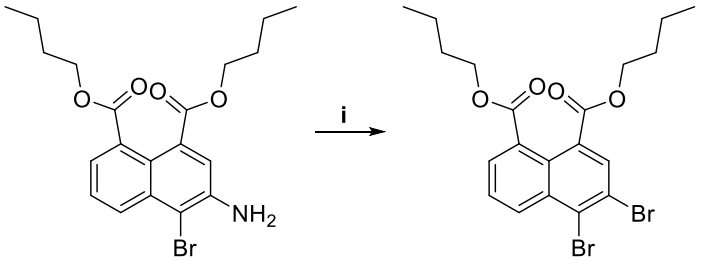


R46 **R47** **R48**

i) Fe, acetic acid, 90°C, 1h
ii) Br_2, acetic acid, RT, 15 min

Схема 30

Превръщането на аминоестера **R48** в съответното дибромопроизводно проведохме в условията на реакцията на *Sandmeyer (Схема 31)*. Дибромоестерът **R49** се изолира с колонна хроматография с висок добив (79%) като безцветно масло. ЯМР-спектрите показаха че сме получили несиметрична структура, като мултиплетността, интегралната интензивност и броят на сигналите напълно съответстват на целевото съединение **R49**.



R48 **R49**

i) 1) $NaNO_2$, acetic acid, sulfuric acid, water, 0-5°C
2) CuBr, HBr, RT, 5 h

Схема 31

Взаимодействието на естера **R49** с катехол проведохме в в NMP при 150 °C в присъствието на калиев карбонат като база и инертна среда. Реакцията при тези условия протича количествено (по TLC) само за няколко часа. Бензодиоксинът **R50** беше изолиран и пречистени с добив 89% в грамова скала *(Схема 32)*.

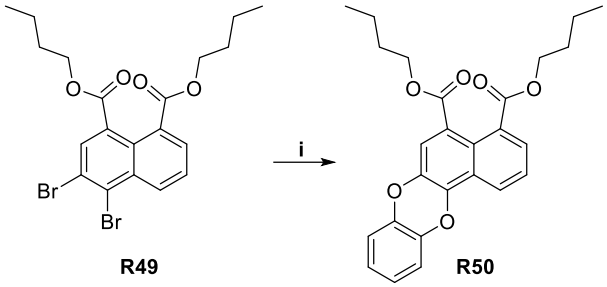


Схема 32

Естерът **R50** беше превърнат в съответния анхидрид при нагряване в ледена оцетна киселина и присъствието на концентрирана сярна киселина *(Схема 33)* като получаващия се анхидрид започва да се утаява в реакционната смес. След филтруване и промиване с вода и метанол, анхидрида **R51** се изолира с много висока чистота и количествен добив.

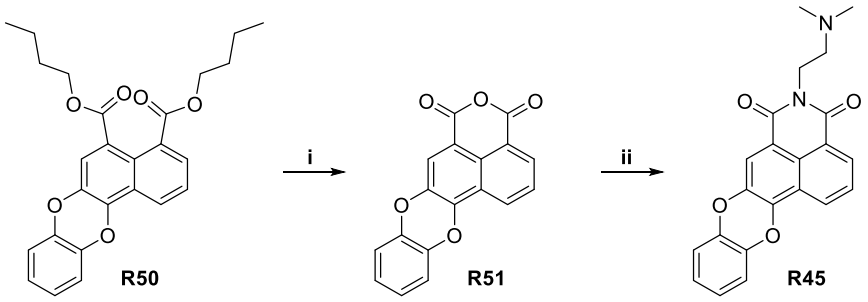


Схема 33

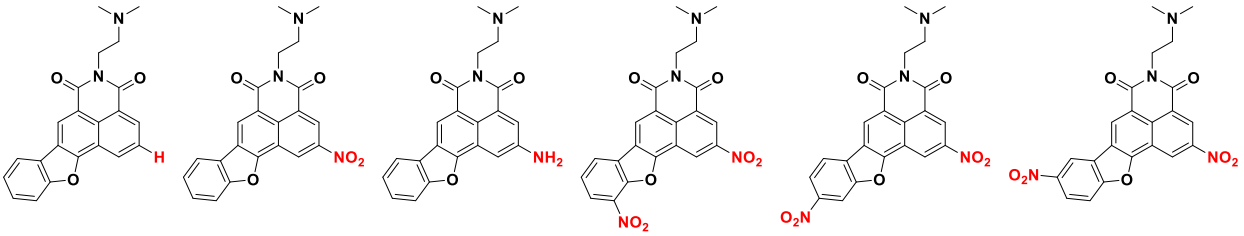
Диоксинанхидридът **R51** е сравнително разтворими и ни позволи да измерим ЯМР спектри. Протонният и въглеродният ЯМР-спектри, показаха че сме получили несиметрична структура, като мултиплетността, интегралната интензивност и броят на сигналите напълно съответстват на целевото съединение **R51**.

Така полученият анхидрид в чист вид подложихме на имидизация с несиметричен *N,N*-диметилетилен-1,2-диамин. Реакцията проведохме отново в третичен амилов алкохол при кипене за 30 мин *(Схема 32)*. Целевият имид **R45** беше изолиран с почти количествен добив.

4.3.3. Синтез на бензофуран заместени нафталимиди, като ДНК интеркалатори

Втората група интеркалатори, както беше споменато по-горе, която имахме за цел, беше да комбинира *Mitonafide* и кондензирано бензофураново ядро (*Фигура 95*). Незаместеният бензофуран-1,8-нафталимид е известен в литературата и притежава висока цитотоксичност [39]. Изследванията на цитотоксичност на този имид върху няколко клетъчни

линии – рак на белия дроб (A549) и левкимия при мишки (P388) показват висока цитотоксична активност в наномоларната скала (IC_{50} 360 и 650 nM съответно). Предполагаме че въвеждането на допълнителни нитро или амино групи в нафталимидното или бензофурановото ядро ще доведе до повишаване на интеркалиращата способност, а от там и по-висока цитотоксичност. Концепционално заложихме да изследваме влиянието на нитро или амино група в нафталимидното ядро, както и трите позиционни изомера с допълнителна нитро група в бензофурановото ядро. На фигура 95 са представени целевите бензофуран заместени 1,8-нафталимида.



Фигура 95

Предложеният от авторите метод на синтез на незаместения 1,8-нафталимид, вкючва четири стъпки и използва като изходно съединение 4-бромо-3-нитро-1,8-нафталанхидрид (*Схема 34*). Тази синтетична стратегия е практически неприложима за нас, тъй като включва редукция на нитро групата и използването на диазониева сол.

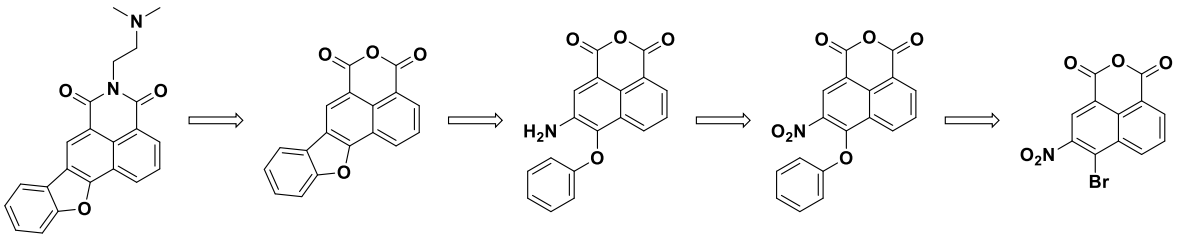


Схема 34

Базирайки се на предходните ни изследвания върху синтеза на диоксин и дибензофуран заместени нафталимиди, предложихме вариант на синтез, позволявайки ни да въведем нитро или амино групи, както в нафталимидното, така и в бензофурановото ядро. Отново избраната от нас стратегия включваше трасформации през дибутилов естер, с цел получаване на заместени анхидриди с висока чистота *(Схема 35)*.

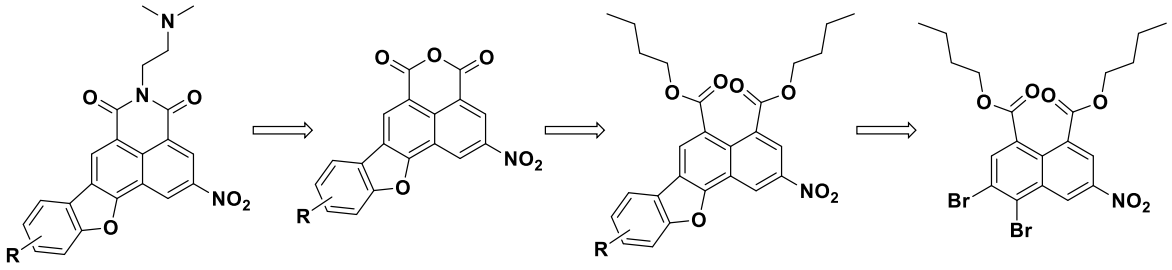
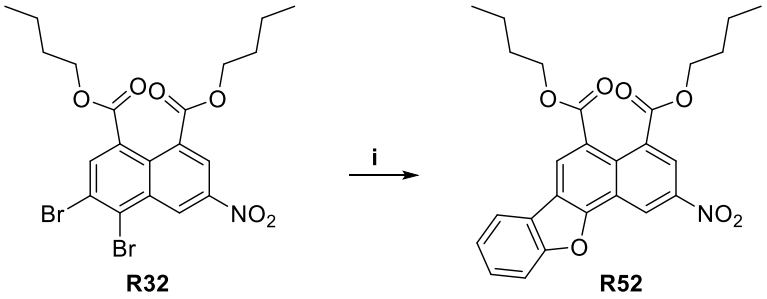


Схема 35

За синтеза на нитро-заместените бензофуранови производни използвахме вече оптимизираните условия, както при получаването на дибензофурановите естери **R9a-R9r** описани по-горе. Взаимодействието на дибутиловия естер **R32** с фенол проведохме отново в NMP при 150ºC, като за 1 час в присъствието на калиев карбонат като база се наблюдава пълно превръщане на изходния естер до заместения в положение 4 междинен продукт. Към реакционната смес се добавя паладиев ацетат и трифенилфосфин, като реакцията се провежда под инертна среда. За около два часа се наблюдава пълно изчерпване (по TLC) на 4-заместения междинен продукт в целевия продукт **R52** (*Схема 36*). След разработване и пречистване с колонна хроматография, беше изолиран естерът **R52** в чист вид с добив 47%. Структурата на естера **R52** беше доказана с помощта на ^{1}H- и ^{13}C-ЯМР спектри, а чистотата му с елементен анализ.



i) 1) Phenol, NMP, K_2CO_3, 150°C
2) $Pd(OAc)_2$, PPh_3,NMP, K_2CO_3, 150°C

Схема 36

За нас беше изненада ниският добив на реакцията, в сравнение с добива на **R6** – практически на половина, въпреки че се извършва само една реакция на *C–H активиране*. Вероятно се дължи на по-ниската стабилност на нитро групата в нафталимидното ядро в тези твърди базични условия. С цел да повишим добива, решихме да проведем реакцията последователно – първоначално да проведем реакцията на нуклеофилно заместване и последващо изолиране и да опитаме да оптимизираме реакционните условия за *C–H активиране*.

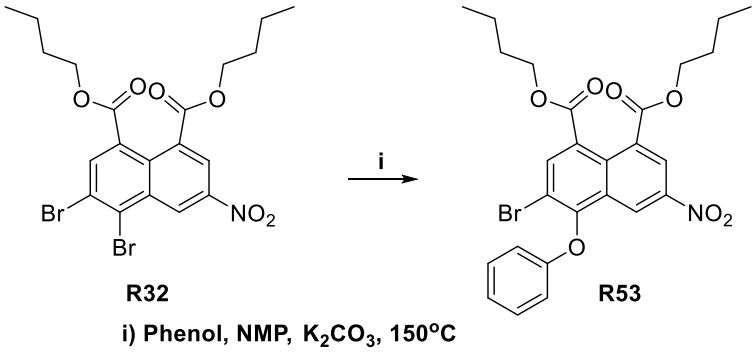


Схема 37

Взаимодействието на дибутиловия естер **R32** с фенол проведохме в NMP при 150°C в присъствието на калиев карбонат като база, като за 1 час се наблюдава пълно превръщане на изходния естер до 4-фенокси заместения продукт (*Схема 37*). След разработване и пречистване с колонна хроматография, беше изолиран естерът **R52a** в чист вид с добив 97%.

С цел оптимизция на реакцията на *C–H активиране* естерът **R52a** беше тестван в различни реакционни условия (*Схема 38* и *Таблица 5*).

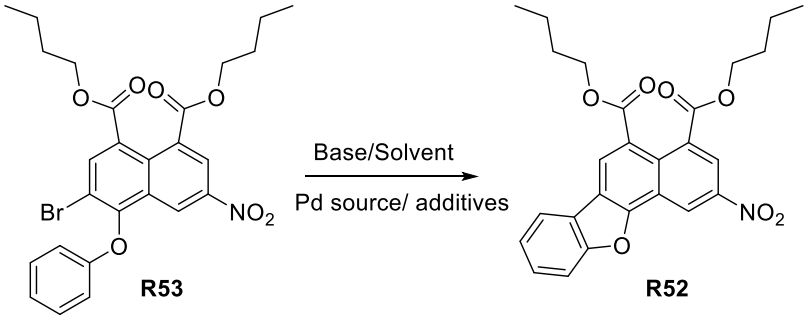


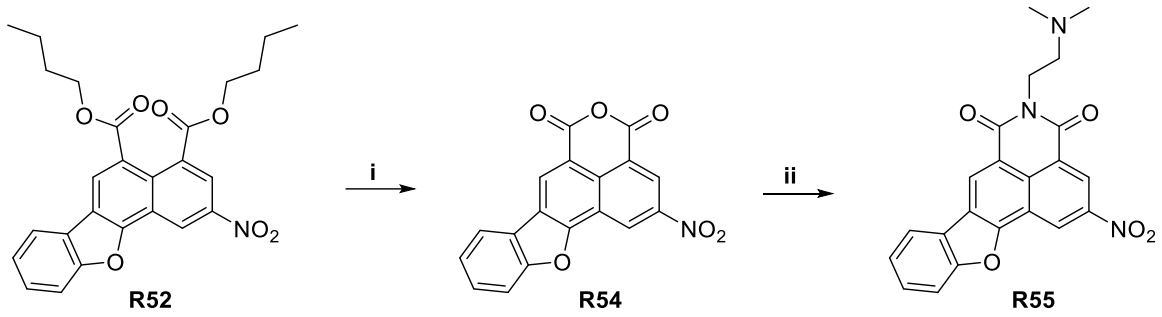
Схема 38

	разтворител	**каталитична система**	**температура**	**база**	**добавка**	**добив (%)**
1	NMP	$Pd(OAc)_2/PPh_3$	150	K_2CO_3	–	45
2	NMP	$Pd(OAc)_2/PPh_3$	120	K_2CO_3	–	50
3	NMP	$Pd(OAc)_2/PPh_3$	120	Cs_2CO_3	–	39
4	NMP	$Pd(OAc)_2/PPh_3$	120	K_2CO_3	18-crown-6	51
5	NMP	$Pd(OAc)_2/PCy_3$	120	K_2CO_3	–	42
6	DMA	$Pd(OAc)_2/PCy_3$	120	K_2CO_3	–	48
7	DMA	$Pd(OAc)_2/PPh_3$	120	K_2CO_3	–	45
8	DMSO	$Pd(OAc)_2/PPh_3$	120	K_2CO_3	–	36
9	xylene	$Pd(OAc)_2/PPh_3$	130	K_2CO_3	18-crown-6	96
10	toluene	$Pd(OAc)_2/PPh_3$	110	K_2CO_3	18-crown-6	87

Таблица 5

Изследванията върху добива на реакцията на *C–H активиране* показва, че полярни разтворители като NMP, DMA и DMSO драстично понижават добива (опити 1-8). Обратното, при неполярните разтворители – толуен и ксилен се наблюдава почти количествени добиви. В тези условия е използвана добавка от 18-краун-6 с цел да се повиши разтворимостта на базата в тези условия. По-високите добиви при ксилена спрямо толуена, вероятно могат да се отдадат на по-високата температура при която позволява да се провежда реакцията.

Естерът **R52** беше успешно деалкилиран до съответниия анхидрид при нагряване в ледена оцетна киселина в присъствието на концентрирана сярна киселина *(Схема 39)*, аналогично на описаните по-горе процедури. След филтруване и промиване с метанол се изолира анхидрида **R54** с почти количествен добив. Имидизацията на анхидрида **R54** с N,N-диметилетилендиамин проведохме отново в трет.-амилов алкохол при кипене за 30 минути. Целевият имид **R55** беше изолиран с почти количествен добив.



i) sulfuric acid, acetic acid, 110°C,1 h
ii) *N,N*-dimethylethylenediamine, *t*-AmOH, reflux 30 min

Схема 39

За нас беше важно да изследваме влиянието на допълнителна нитро група в бензофурановото ядро, като в допълнение изследваме и позицията на заместване. И тук аналогично на базата на изследванията описани по-горе, реакциите на синтез на динитроестерите бяха проведени в две стъпки. По този начин бяха синтезирани и динитроестерите **R59-61** с добиви 94, 91 и 92% съответно, общо за двете стъпки (*Схема 40*). Наблюдават се по-къси реакционни времена както за заместването на нитрофенолите, така и *C–H активирането*, сравнено с незаместения фенол. Естерите **R59-61** са бели твърди вещества, много разтворими в органични разтворители.

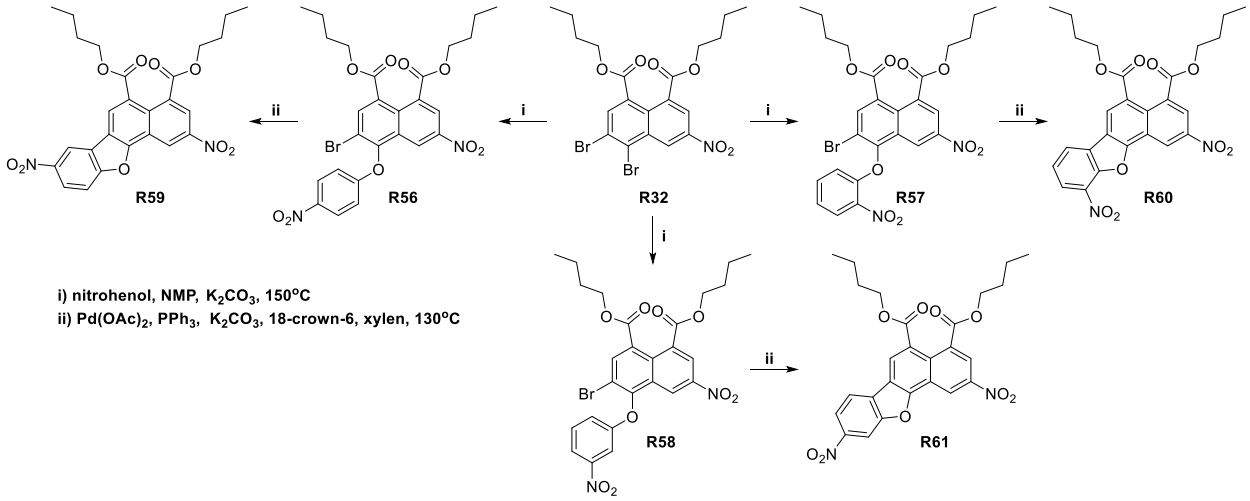


Схема 40

Структурата на динитроестерите **R59**, **R60** и **R61** беше доказана с помощта на ^{1}H- и ^{13}C-ЯМР спектри (*Фигура 97*), а чистотата им с елементен анализ.

Превръщането на естерите **R59-61** в съответните анхидриди беше проведено при нагряване в ледена оцетна киселина в присъствието на концентрирана сярна киселина *(Схема 41)*, аналогично на описаните по-горе процедури. В ходът на реакцията получаващите се анхидриди започват да се утаяват в реакционната смес. След филтруване и промиване с метанол се изолират анхидридите **R62-64** с почти количествен добив. Имидизацията на анхидридите **R62-64** с *N,N*-диметилетилендиамин проведохме по аналогичен начин, с трет-амилов алкохол при кипене за 30 минути. Целевите имиди **R65-67** бяха изолирани с почти количествени добиви.

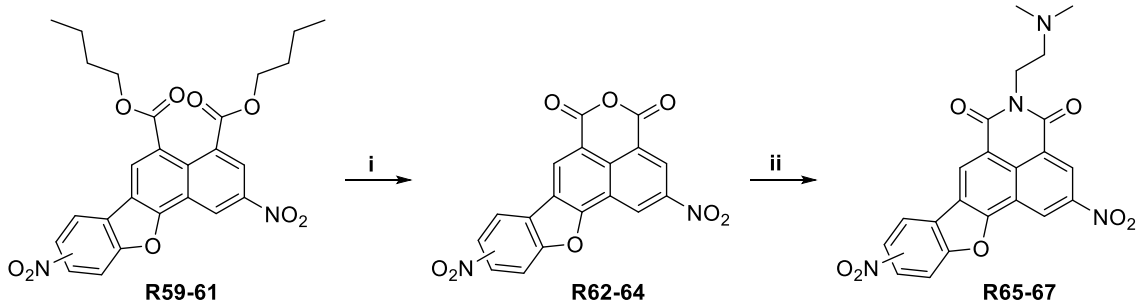


Схема 41

За да проследим влиянието на заместителя в положение 3 в нафталимидното ядро, решихме да редуцираме нитро групата до амино. За целта проведохме редукция на естера **R52** с паладий над въглерод в смес от THF и метанол във водородна атмосфера *(Схема 42)*. Реакцията протича за 5 часа при стайна температура с добив 95%.

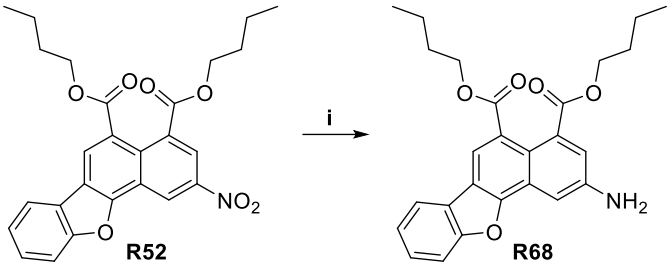


Схема 42

Последващата функционализация на естера **R68** до имида **R70** беше проведена аналогично на предходните случай. Общия добив и за двете стъпки – деалкилиране и имидизация е над 90% *(Схема 43)*.

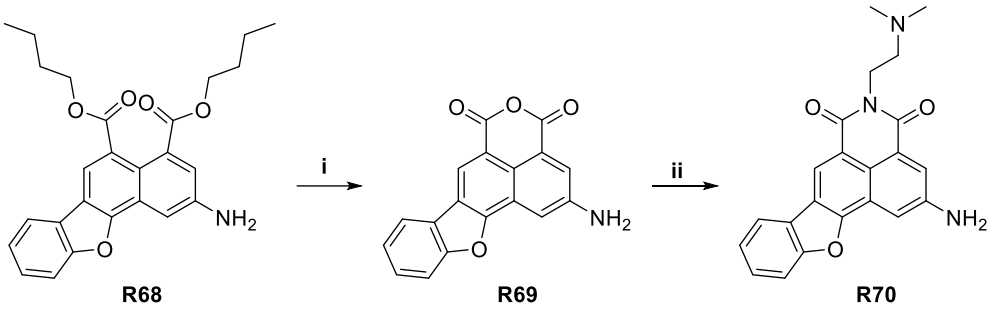
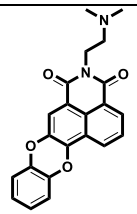


Схема 43

4.3.4. Данни за цитотоксичността на целевите имиди

Всички in vitro изследвания на целевите имиди са проведени в Института по молекулярна биология към БАН в групата на проф. д-р *Ива Угринова*.

Всички целеви имиди (с изключение на R38) показват много висока цитотоксичност спрямо избраните ракови клетъчни линии. Наблюдава се между 5 до 1000 пъти по-висока активност от стандартите *Mitonafide* и *Amonafide*.

Съединение/ Клетъчна линия	*Hela* [nM]	*A-549* [nM]	*MRC-5* [nM]	*HEK 293* [nM]	*L929* [nM]	*H1299* [nM]
	290.5	303.3	1128 (3.7)	586.6	809.7	–

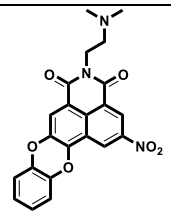
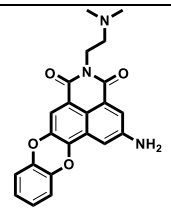
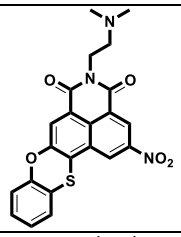
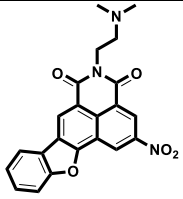
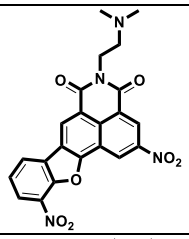
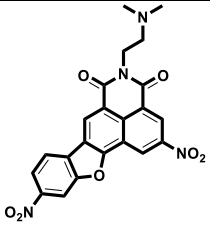
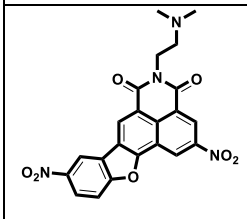
Съединение/ Клетъчна линия	*Hela* [nM]	*A-549* [nM]	*MRC-5* [nM]	*HEK 293* [nM]	*L929* [nM]	*H1299* [nM]
	35	32.72	483.6 (14.8)	86.89	432.9	–
	–	302.9	931.2 (3.1)	–	–	132
	–	60	1704 (28.4)	–	–	65
	–	101	4270 (42.3)	–	–	–
	–	213.1	832.4 (3.9)	–	–	–
	–	50	–	–	–	132
	–	14.51	606.7 (41.8)	–	–	–

Таблица 6

Като цяло може да се заключи, че нитро групата в положение 3 нафталимидното ядро играе ключова роля върху цитотоксичността, като във всички случай я повишава от 3

до 8 пъти. Въвеждането на допълнителна нитро група в бензофурановото ядро, оказва също съществено влияние върху цитотоксичността, като от особена важност е положението на тази група. Замяната на нитро групата с амино в нафталимидното ядро, като цяло понижава цитотоксичността, но пък покачва селективността.

5. ОБОБЩЕНИЕ НА РЕЗУЛТАТИТЕ

Въз основа на представените експериментални резултати могат да се обобщят следните резултати:

- Разработен е ефикасен *one pot* подход за синтез на алкилови естери на дибензофуран-1,8-нафталендикарбоксилната киселина. Оптимизирани са реакционните условия и е получена серия от алкилови естери на дибензофуран-1,8-нафталендикарбоксилната киселина. Тези условия са успешно приложени и за синтез на дибензофуран-1,8-нафталимиди. Всички изолирани съединения са доказани и структурно охарактеризирани чрез ЯМР спектроскопия, масспектрометрия (за някои от тях) и елементен анализ.
- Всички алкилови естери на дибензофуран-1,8-нафталендикарбоксилната киселина са успешно превърнати в съответните анхидриди с почти количествен добив. Разработеният от нас метод води до получаването на анхидриди с много висока чистота.
- Разработен е ефикасен метод за синтез на 3,4,6-трибромо-1,8-нафталанхидрид. Методът позволява получаването на анхидрида в мултиграмова скала.
- Получена е серия бензо- и нафтодиоксинзаместени-1,8-нафталимиди. Получените имиди са модифицирани в позиция 6 с различни арилови заместители посредством реакцията на *Suzuki-Miyaura.*
- На базата на бензо- и нафтодиоксинзаместени-1,8-нафталимидите са направени тестови OLED устройства с отлични характеристики.
- Разработен е ефикасен *one pot* метод за синтез на 3,4-дибромо-6-нитро-1,8-нафталанхидрид. Методът позволява получаването на анхидрида в мултиграмова скала от евтиния и търговски достъпен 1,8-нафталанхидрид.
- Показан е огромният потенциал на 3,4-дибромо-6-нитро-1,8-нафталанхидрид за синтез на серия хетероциклично кондензирани 1,8-нафталимиди аналози на *Mitonafide* и *Amonafide.*
- Показани са концепционално нови хетероциклично кондензирани 1,8-нафталимидни аналози на *Mitonafide* и *Amonafide*, притежаващи изключително висока цитотоксичност срещу ракови клетъчни линии и отлична селективност.
- Синтезирани и охарактеризирани са 104 нови неописани в литературата съединения.

7. ЛИТЕРАТУРА

(1) Martínez, R.; Chacón-García, L, *Curr Med Chem*, **2005**, *12*(2):127-51. https://doi.org/10.2174/0929867053363414

(2) Řeha, D.; Kabeláč, M.; Ryjáček, F.; Sponer, J.; Šponer, J. E.; Elstner, M.; Suhai, S.; Hobza, P., *J Am Chem Soc* **2002**, *124* (13), 3366–3376. https://doi.org/10.1021/ja011490d

(3) Rescifina, A.; Zagni, C.; Varrica, M. G.; Pistarà, V.; Corsaro, A., *Eur J Med Chem* **2014**, *74*, 95–115. https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2013.11.029

(4) Capranico, G.; Zunino, F.; Kohn,', K. W.; Pommier, Y., *Biochemistry*, **1990**, *29*(2):562-9. https://doi.org/10.1021/bi00454a033

(5) Ross, W. E.; Bradley, M. O., *Biochim. Biophys. Acta, Nucleic Acids Protein Synth.* **1981**, *654* (1), 129–134. https://doi.org/10.1016/0005-2787(81)90145-3

(6) Dorr, R. T.; Bellamy, W.; Liddil, J. D.; Baker, A.; Bair, K. W. Correlation of Cytotoxicity and Protein-Associated DNA Strand Breaks for 2-(Arylmethylamino)-1,3-Propanediols. *Anticancer Drug Des* **1998**, *13* (7), 825–835.

(7) Pommier, Y.; Zwelling, L. A.; Kao-Shan, C. S.; Whang-Peng, J.; Bradley, M. O. Correlations between Intercalator-Induced DNA Strand Breaks and Sister Chromatid Exchanges, Mutations, and Cytotoxicity in Chinese Hamster Cells. *Cancer Res*, **1985**, *45* (7), 3143–3149.

(8) Leydecker, T.; Wang, Z. M.; Torricelli, F.; Orgiu, E. *Chem. Soc. Rev.,* **2020***,49,* 7627-7670, https://doi.org/10.1039/d0cs00106f

(9) Brus, V. V.; Lee, J.; Luginbuhl, B. R.; Ko, S. J.; Bazan, G. C.; Nguyen, T. Q., *Adv. Mater*, **2019**, *31*(30), 1900904, https://doi.org/10.1002/adma.201900904

(10) Bronstein, H.; Nielsen, C. B.; Schroeder, B. C.; McCulloch, I., *Nat. Rev. Chem.*, **2020**, *4*, 66–77, https://doi.org/10.1038/s41570-019-0152-9

(11) Yue, Q.; Liu, W.; Zhu, X., *J. Am. Chem. Soc.* **2020***, 142*, 27, 11613–11628, https://doi.org/10.1021/jacs.0c04084

(12) Dayneko, S. V.; Rahmati, M.; Pahlevani, M.; Welch, G. C., *J. Mater. Chem. C*, **2020**,*8*, 2314-2319*,* https://doi.org/10.1039/c9tc05584c

(13) Biradar, M. R.; Bhosale, S. V.; Morajakar, P. P.; Bhosale, S. V., *Fuel*, **2022**, *310*(C), 122487, https://doi.org/10.1016/j.fuel.2021.122487

(14) Anthony, J. E., *Chem. Rev.* **2006**, *106,* 12*,* 5028–5048*,* https://doi.org/10.1021/cr050966z

(15) Niimi, K.; Shinamura, S.; Osaka, I.; Miyazaki, E.; Takimiya, K. Dianthra, *J Am Chem Soc* **2011**, *133* (22), 8732–8739. https://doi.org/10.1021/ja202377m

(16) Jiang, W.; Li, Y.; Wang, Z., *Chem Soc Rev* **2013**, *42* (14), 6113–6127. https://doi.org/10.1039/c3cs60108k

(17) Würthner, F.; Stolte, M., *ChemComm* **2011**, *47* (18), 5109–5115. https://doi.org/10.1039/c1cc10321k

(18) Suraru, S. L.; Burschka, C.; Würthner, F., *J. Org. Chem.* **2014**, *79* (1), 128–139. https://doi.org/10.1021/jo402365s

(19) Zhan, X.; Facchetti, A.; Barlow, S.; Marks, T. J.; Ratner, M. A.; Wasielewski, M. R.; Marder, S. R., *Adv. Mater*, **2011**, *23*(2), 268–284. https://doi.org/10.1002/adma.201001402

(20) Havlík, M.; Talianová, V.; Kaplánek, R.; Bříza, T.; Dolenský, B.; Králová, J.; Martásek, P.; Král, V., *ChemComm,* **2019**, *55* (18), 2696–2699. https://doi.org/10.1039/c8cc09638d

(21) Ge, C.; Chang, L.; Zhao, Y.; Chang, C.; Xu, X.; He, H.; Wang, Y.; Dai, F.; Xie, S.; Wang, C., *Molecules* **2017**, *22* (2). https://doi.org/10.3390/molecules22020342

(22) Tomczyk, M. D.; Walczak, K. Z. L., *Eur. J. Med. Chem*., **2018**, *159*, 393–422, https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2018.09.055

(23) Li, Y.; Zhang, G.; Yang, G.; Guo, Y.; Di, C.; Chen, X.; Liu, Z.; Liu, H.; Xu, Z.; Xu, W.; Fu, H.; Zhang, D., *J. Org. Chem,* **2013**, *78* (7), 2926–2934, https://doi.org/10.1021/jo302677k

(24) Umeda, R.; Nishida, H.; Otono, M.; Nishiyama, Y., *Tetrahedron Lett* **2011**, *52* (42), 5494–5496, https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2011.08.066

(25) Tan, S.; Yin, H.; Chen, Z.; Qian, X.; Xu, Y., *Eur J Med Chem* **2013**, *62*, 130–138, https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2012.12.039

(26) Wu, D.; Zhang, Y.; Zhang, J.; Liu, S. H.; Yin, J., *Chem Asian J* **2015**, *10* (6), 1344–1353, https://doi.org/10.1002/asia.201500018

(27) Huang, Q.; Wang, X.; Chen, A.; Zhang, H.; Yu, Q.; Shen, C.; Awadasseid, A.; Zhao, X.; Xiong, X.; Wu, Y.; Zhang, W., *Biochem Pharmacol* **2022**, *201*, https://doi.org/10.1016/j.bcp.2022.115062.

(28) Yao, W.; Qian, X.; Hu, Q., Novel and Highly Efficient DNA Photocleavers: Hydroperoxides of Heterocyclic-Fused Naphthalimides; *Tetrahedron Lett.,* **2000**, *41*, 7711-7715

(29) Xu, Y.; Qian, X.; Yao, W.; Mao, P.; Cui, J., *Bioorg Med Chem* **2003**, *11* (24), 5427–5433, https://doi.org/10.1016/j.bmc.2003.09.026

(30) Yin, H.; Zhu, W.; Xu, Y.; Dai, M.; Qian, X.; Li, Y.; Liu, J., *Eur J Med Chem* **2011**, *46* (7), 3030–3037, https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2011.04.040

(31) Campeau, L. C.; Parisien, M.; Jean, A.; Fagnou, K., *J Am Chem Soc* **2006**, *128* (2), 581–590, https://doi.org/10.1021/ja055819x

(32) Sengupta, S.; Dubey, R. K.; Hoek, R. W. M.; Van Eeden, S. P. P.; Gunbasç, D. D.; Grozema, F. C.; Sudhölter, E. J. R.; Jager, W. F., *Journal of Organic Chemistry* **2014**, *79* (14), 6655–6662, https://doi.org/10.1021/jo501180a

(33) Zhang, L.; Huang, Z.; Dai, D.; Xiao, Y.; Lei, K.; Tan, S.; Cheng, J.; Xu, Y.; Liu, J.; Qian, X., *Org Lett* **2016**, *18* (21), 5664–5667, https://doi.org/10.1021/acs.orglett.6b02902

(34) Sciutto, A.; Berezin, A.; Lo Cicero, M.; Miletić, T.; Stopin, A.; Bonifazi, D., *J. Org. Chem.,* **2018**, *83* (22), 13787–13798, https://doi.org/10.1021/acs.joc.8b02076

(35) Abul-Futouh, H.; Zagranyarski, Y.; Müller, C.; Schulz, M.; Kupfer, S.; Görls, H.; El-Khateeb, M.; Gräfe, S.; Dietzek, B.; Peneva, K.; Weigand, W., *Dalton Trans.,* **2017**, *46* (34), 11180–11191, https://doi.org/10.1039/c7dt02079a

(36) Lovrinčević, V.; Zheng, D.; Baudin-Marie, M.; Marić, M.; Uzelac, L.; Škorić, I.; Ma, J.; Vuk, D., *J Photochem Photobiol A Chem,* **2024**, *454*, https://doi.org/10.1016/j.jphotochem.2024.115715

(37) Meng, X.; Zhu, W.; Zhang, Q.; Feng, Y.; Tan, W.; Tian, H., *J. Phys. Chem. B.,* **2008**, *112* (49), 15636–15645, https://doi.org/10.1021/jp807179v

(38) Brana, M. F.; Mordna, M.; Jeslss Ptrez De Vegaa, M.; Pita-Romeroa, I.; Walkerb, N. Synthesis and Cytostatic Activity of Enynes, Enediynes and Dienediynes Linked to Intercalators; **1995**, *51*.

(39) Tan, S.; Yin, H.; Chen, Z.; Qian, X.; Xu, Y., *Eur J Med Chem* **2013**, *62*, 130–138, https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2012.12.039

НАУЧНИ ПУБЛИКАЦИИ ПО ТЕМАТА НА ДИСЕРТАЦИЯТА

1. Y. Zagranyarski, **M. Mutovska**, P. Petrova, R. Tomova, P. Ivanov, S. Stoyanov, Dioxin-annulated 1,8-naphthalimides – Synthesis, spectral and electrochemical properties, and application in OLED, *Dyes Pigm*, **2021**, *184*, 108585, (IF 4.24, 2021, Q1). https://doi.org/10.1016/j.dyepig.2020.108585

Забелязани цитати:

1. Ai, L., Shen, S., Zhou, L., Li, B., & Wang, Y., ACS Applied Electron. Mater., **2024**, *6*(9), 6688–6697. https://doi.org/10.1021/acsaelm.4c01091
2. Ai, L., Xie, X., Li, B., & Wang, Y., *Dyes Pigm*, **2023**, *213*, 111153. https://doi.org/10.1016/j.dyepig.2023.111153
3. Alam, M. Z., Mohasin, M., Mujeeb, M. A., Basha, H. A., & Khan, S. A.. Donar-π-Acceptor (D-π-A) chromophores use as smart material for OLED. In *Concepts in Smart Societies: Next-generation of Human Resources and Technologies*, **2024**, 194–221.
4. Boonnab, S., Chaiwai, C., Nalaoh, P., Manyum, T., Namuangruk, S., Chitpakdee, C., Sudyoadsuk, T., & Promarak, V., *Eur. J. Org. Chem.*, **2021,** (17), 2402–2410. https://doi.org/10.1002/ejoc.202100134
5. Hosseinnezhad, M., Nasiri, S., Nutalapati, V., Gharanjig, K., & Arabi, A. M., *Prog. Color Color. Coat.*, **2024**, *17*(4), 417–433. https://doi.org/10.30509/pccc.2024.167247.1267
6. Kagatikar, S., & Sunil, D., *J. Mater. Sci.*, **2022**, *57*(1), 105–139. https://doi.org/10.1007/s10853-021-06602-w
7. Li, S., Zhang, Y., Xu, Y., Li, L., Liu, J., Quan, H., Zhang, W., & Li, A., *Comput. Theor. Chem.*, **2024**, 1240, 114832, https://doi.org/10.1016/j.comptc.2024.114832
8. Raghava, T., Bhavana, P., & Banerjee, S., *ChemistrySelect*, **2022**, *7*(47). https://doi.org/10.1002/slct.202202839
9. Raghava, T., Bhavana, P., & Banerjee, S, *J. Mol. Struct.*, **2024**, 1318. https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2024.139340
10. Tongsuk, S., Malatong, R., Unjarern, T., Wongkaew, C., Surawatanawong, P., Sudyoadsuk, T., Promarak, V., & Ruangsupapichat, N., *J. Lumin.*, **2021**, *238*. https://doi.org/10.1016/j.jlumin.2021.118287
11. Wang, J., Cai, P., Jia, L., Yao, D., Xue, X., Li, D., Wang, L., Lu, Z., Hu, F., & Zhang, X., *J. Electron. Mater.*, **2022**, *51*(4), 1850–1856. https://doi.org/10.1007/s11664-022-09443-8
12. Zhang, H., Zhou, M., Wang, H., Zhao, Y., & Yu, T., *Chem. pap.*, **2022**, *76*(4), 2397–2404. https://doi.org/10.1007/s11696-021-02058-z

2. **M. Mutovska**, A. Skabeev, K. Konstantinov, C. Cabanetos, S. Stoyanov. Y. Zagranyarski, One-pot synthesis of fused-rings heterocyclic systems based on symmetrically benzofuran annulated 1,8-naphthalimides, *Dyes Pigm*, **2023**, *220*, 111701, (IF 4.14, 2023, Q2). https://doi.org/10.1016/j.dyepig.2023.111701

Забелязани цитати:

1. Alshaye, Najla A., Badran, Al-Shimaa, Ibrahim, Magdy A.Alshaye, N. A., Badran, A.-S., & Ibrahim, M. A., *Molecules*, **2024**, *29*(18). https://doi.org/10.3390/molecules29184496
2. Staneva, D., Todorov, P., Georgieva, S., Peneva, P., & Grabchev, I., *Molecules*, **2024**, *29*(22). https://doi.org/10.3390/molecules29225421

НАУЧНИ ПУБЛИКАЦИИ ИЗВЪН ТЕМАТА НА ДИСЕРТАЦИЯТА

1. G. Ivanova, N. Bozova, N. Petkov, C. An, B. Hu, **M. Mutovska**, K. Konstantinov, Y. Zagranyarski, V. Videva, A. Yordanova, M. Baumgarten, A. Ivanova, Benchmarking of Density Functionals for the Description of Optical Properties of Newly Synthesized π-Conjugated TADF Blue Emitters, *Chem. Eur. J*, **2022**, *28* (16), e202104411, DOI: 10.1002/chem.202104411 (IF 4.69, Q1).

2. Y. Zagranyarski, D. Valentinova Cheshmedzhieva, **M. Mutovska**, A. Ahmedova, S.r Stoyanov, Dioxepine-Peri-Annulated PMIs—Synthesis and Spectral and Sensing Properties, *Sensors*, **2023,** *23* (6), 2902, DOI: 10.3390/s23062902 (IF 4.50, Q1).

3. **M. Mutovska**, N. Simeonova, S. Stoyanov, Y. Zagranyarski, S. Stanchovska, D. Marinova, Naphthalene Monoimides with Peri-Annulated Disulfide Bridge—Synthesis and Electrochemical Redox Activity, *Materials*, **2023,** *16* (23), 7471, DOI: 10.3390/ma16237471 (IF 3.59, Q2).

4. S. Stanimirov, S. Djumayska, N. Todorova, **M. Mutovska**, K. Konstantinov, P. Petrova, R. Tomova, P. Ivanov, G. Ivanova, S. Stoyanov, T. Spassov, A. Trifonov, I. Buchvarov, M. Baumgarten, A. Ivanova, Y. Zagranyarski, TADF Blue Emitters with Balanced π-Conjugation─Design, Synthesis, Spectral Characterization, and a Model OLED with 8-(5-(tert-Butyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-N,N-bis(4-(tert-butyl)phenyl)dibenzo[b,d-]furan-2-amine**,** *J. Phys. Chem. A*, **2024,** *128* (26), Pages 5100 – 5114, DOI: 10.1021/acs.jpca.4c01371, (IF 2.77, 2023, Q2).

5. D. Puchán Sánchez, **M. Mutovska**, L. Khrouz, P. Josse, M. Allain, F. Gohier, P. Blanchard, C. Monnereau, T. Le Bahers, N. Sabouri, Y. Zagranyarski, C. Cabanetos, M. Deiana, Heavy-Atom-Free π-Twisted Photosensitizers for Fluorescence Bioimaging and Photodynamic Therapy, *J. Mater. Chem. B*, **2024**, *12*, 8107-8121 DOI: 10.1039/D4TB01014K, (IF 6.64, 2023, Q1).

6. V. Petkova, D. Anastasova, S. Dobrev, **M. Mutovska**, N. Kircheva, V. Nikolova, S. Kolev, S. Stoyanov, Y. Zagranyarski, T. Dudev, S. Angelova, Naphthalimide-Based Amphiphiles: Synthesis and DFT Studies of the Aggregation and Interaction of a Simplified Model System with Water Molecules, *Molecules*, **2024**, *29* (17), DOI: 10.3390/molecules29174204, (IF 4.85, 2023, Q2).

7. D. Puchán Sánchez, P. Josse, **M. Mutovska**, B. Siegler, M. Allain, K. Morice, P. Blanchard, F. Gohier, T. Le Bahers, C. Monnereau, Y. Zagranyarski, D. Lungerich, C. Cabanetos, Radical Formation Management: Towards Aza Analogues of the Benzothioxanthene Imide, *Chem. Eur*, **2024**, *2* (1), e202300071 DOI: org/10.1002/ceur.202300071, (IF 4.85, 2023, Q1).

8. **M. Mutovska**, D. Anastasova, N. Simeonova, I. Zagranyarska, Z. Vlahova, I. Ugrinova, S. Stoyanov, Y. Zagranyarski, One Pot Synthesis of New Powerful Building Blocks in 1, 8-Naphthalimide Chemistry, *Molbank*, **2024**, *4*, M1914, DOI: 10.3390/M1914, (IF 0.484, 2023, Q4).

9. D. Anastasova, **M. Mutovska**, N. Simeonova, I. Zagranyarska, Zl. Vlahova, S. Stoyanov, Y. Zagranyarski, A Gram Scale Synthesis of 3, 4-Dihalogen Substituted 1, 8-Naphthalimides, *Molbank*, **2024**, *4*, M1918, DOI: 10.3390/M1918, (IF 0.484, 2023, Q4).

УЧАСТИЯ В НАУЧНИ ФОРУМИ ВЪВ ВРЪЗКА С ТЕМАТА НА ДИСЕРТАЦИЯТА

1. XVIII Научна постерна сесия за млади учени, докторанти и студенти; Постер на тема: „Диоксин анелирани 1,8-нафталимиди – синтез, оптични своиства и приложение”; София, България, 25/06-25/06 2021;

2. Работна среща по проект EXTREME, „Научни изследвания и иновации в науката за колоиди и междуфазови граници”; Доклад на тема: „Dioxin-annulated 1,8-naphthalimides – Synthesis, spectral and electrochemical properties, and application in OLED“; Варна, България, 18/07-21/07 2021;

3. XIX Национална конференция по химия за студенти и докторанти; Доклад на тема: „Синтез на пери-заместени диалкокси 1,8-нафталимидни флуорофори“; СУ „Св. Климент Охридски“, София, България, 2-4 юни 2021

4. Работна среща по проект EXTREME, „Научни изследвания и иновации в науката за колоиди и междуфазови граници”; Доклад на тема: „Dioxine, benzofurane and halcogene anulated 1,8-naphthalimides as a DNA intercalators“; Варна, България, 11/07-14/07 2022

5. 3rd Journal of Thermal Analysis and Calorimetry Conference and 9th V4 (Joint Czech-Hungarian-Polish-Slovakian) Thermoanalytical Conference; Постер на тема: „Synthesis Of Heterocyclic Extended 1,8-naphtalimides”, Балатонфюрд, Унгария, 20/06-23/06 2023

6. 13th International Advances in Applied Physics & Materials Science Congress & Exhibition (APMAS 2023); Постер на тема: „Synthesis of Heterocyclic Extended 1,8-Naphtalimides“, Турция, 11/10-17/10 2023

7. Научна сесия на Факултет по химия и фармация СУ ”Св. Климент Охридски”; Постер на тема: „Synthesis of Heterocyclic Extended 1,8-Naphtalimides“, София, България, 21/11-21/11 2023