

ПРИНОСИ В ТРУДОВЕТЕ

на гл. ас д-р Георги Милчев Добриков
участник в конкурс за академичната длъжност доцент
по професионално направление 4.2 Химически науки; научна специалност
„Органична химия“ за нуждите на лаборатория “Органичен синтез и стереохимия“,
обявен в Държавен вестник бр. 103 от 30.12.2015 г.

Въведение

В настоящата справка се обобщават най-съществените научни приноси, изложени в представените трудове (подредени хронологично с номера от [1] до [26]). Резултатите от публикации [4] и [7] са използвани при изработване на дисертационния труд за придобиване на научната степен “доктор”. За по-голяма яснота приносите са групирани тематично.

Основната научна цел би могла да се определи като „Разработване на синтетични подходи за синтез на нови хирални съединения чрез използване на лесно достъпни източници на хиралност“. Научните дейности по отношение на синтеза на нови хирални съединения са тясно свързани както с възможността тези съединения да се прилагат за „управление“ на енантиоселективни процеси в органичния синтез, а така също и по отношение на изучаването на потенциалната им биологична активност. В тези две основни групи са представени най-съществените приноси, формулирани в настоящето изложение.

1. Синтез на нови хирални съединения с помощта на стереоселективни трансформации и приложение на някои от тях за присъединяване на диетилцинк към алдехиди

В рамките на проведените синтези основно са използвани лесно достъпните (+)-камфор и (-)-фенхон. Тези два кетона предоставят отлични възможности за стереоселективни трансформации с участие на карбонилния въглероден атом, а именно реакции на нуклеофилно присъединяване (напр. присъединяване на органометални реагенти, редукции).

Камфорът и фенхонът притежават специфично стерично запречване по отношение на карбонилния С-атом. Поради това обикновено нуклеофилните реагенти атакуват откъм *ендо*-страната при камфора и съответно *екзо*-страната при фенхона. В рамките на синтетичната стратегия, която е следвана е важно да се синтезират хирални аминокиселини. Известно е, че хиралните аминокиселини се прилагат като лиганди за енантиоселективни редукции и за енантиоселективни присъединителни реакции на диалкил цинкови съединения към алдехиди. Последната реакция е основният процес за тестване на синтезираните от нас съединения.

Подходящ метод за формиране на хирални аминокиселини е присъединяването на Me_3SiCN към карбонилните групи на (+)-камфор и (-)-фенхон, последвано от редукция на нитрилната група. Присъединителната реакция е осъществена в присъствие на каталитични количества $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ [4]. Това е практичен метод за получаване на цианхидрини, чиято редукция води до синтеза на β -аминокиселини. Присъединителната реакция протича с умерена диастереоселективност при (+)-камфора (преобладаваща *ендо*-атака на нуклеофила; *ендо*-CN/*екзо*-CN = 2:1) и напълно диастереоселективно при (-)-фенхона (само *екзо*-атака на нуклеофила). Следва да се отбележи, че присъединителната реакция води първоначално до силни етери, които само частично хидролизират до съответните цианхидрини. Осъществено е разделянето чрез колонна хроматография на получените диастереоизомерни цианхидрини, както и на наблюдаваните като страничен продукт техни Me_3Si етери. Присъединяването на *in situ* получен LiCH_2CN към двата кетона при -78°C в присъствие на безводен CeCl_3 протича изключително диастереоселективно (само *ендо*-атака при камфора и само *екзо*-атака при фенхона) и води

до получаването на съответните диастереоизомерни хидроксинитрили с високи добиви. Всички получени хидроксинитрилни производни са превърнати чрез редукция с LiAlH_4 количествено в съответните чисти β - и γ -аминоалкохоли, без да се променя конфигурацията на въглеродния скелет. Аминоалкохолите са приложени като лиганди за енантиселективно присъединяване на диетилцинк (Et_2Zn) към бензалдехид, като са постигнати стойности на енантиомерен излишък (ee) до 37%.

Получаването нови аминокалкохоли (лиганди) за енантиселективно присъединяване на Et_2Zn към алдехиди, притежаващи камфанов скелет, може да се осъществи и чрез друга синтетична концепция. При камфора α -позицията до карбонилната група (C-3 позиция) е активирана и може да участва в реакции на кондензация с алдехиди в базични условия. Поради това при камфора и негови аналози е възможно да се въведат заместители в C-3 позиция, с което се реализира допълнително стерично запрещение в близост до карбонилната група. Тази възможност беше приложена успешно при камфора и при камфор-10-*N,N*-диметилсулфонамида.

Чрез използване на камфор-10-*N,N*-диметилсулфонамид и фeroцен карбалдехид е синтезирано съответното фeroцен-заместено метилиденово производно. Към карбонилната група на този аналог на камфора са присъединени редица органометални реагенти (предимно такива, съдържащи хетероатом). По този начин са получени многофункционални аминокалкохоли и техни аналози. Тези диастереоизомерно чисти съединения са приложени като лиганди за енантиселективно присъединяване на Et_2Zn към бензалдехид и е постигнатата енантиселективност до 76% [8]. Съгласно наши предварителни непубликувани данни, някои от синтезираните хирални съединения притежават обещаваща антитуморна активност и са перспективни за разработване на серии от нови многофункционални аналози с цел подобряване на активността.

В случая с (-)-фенхона, поради наличие на метиловите групи в C-3 позиция са възможни изключително трансформациите свързани с карбонилния C-атом. Получени са редица нови функционализирани аминокалкохоли и техни аналози чрез енантиселективно *екзо*-присъединяване на поредица от функционализирани органолитиеви реагенти към карбонилната група на фенхона [16]. Този синтетичен подход е разработен в лаборатория ОСС на ИОХЦФ-БАН в препаративен мащаб и в рамките на множество присъединителни реакции. Особено интересна е двойката от планарно-хирални диастереоизомерни фeroценови аминокалкохоли с фенханов скелет, изолирани в чист вид. Следва да се подчертае, че тези съединения са синтезирани само в една стъпка от диметиламино-метил-фeroценит литий и (-)-фенхон. По принцип планарно хиралните фeroценови аминокалкохоли се получават в рамките на многостадийни синтези. Всички съединения с фенханов скелет са тествани като лиганди за енантиселективно присъединяване на Et_2Zn към бензалдехид, като са постигнати стойности на ee до 60%.

В продължение на усилията за синтез на нови хирални съединения, притежаващи структура, която предоставя възможности за прилагане като лиганди в асиметричния синтез, бе осъществен нов подход, а именно използване на хирални органолитиеви реагенти. Известно е, че от (+)-камфор се получава сравнително лесно 1-камфенил хлорид, а от него е възможно да се синтезира 1-камфенил литий. В рамките на нашата концепция е присъединен 1-камфенил литий към фeroцен карбалдехид и е получен с висок добив съответния фeroценит-камфенил метанол [7]. Следва да се подчертае, че 1-камфенил литият е едно от редките органометални съединения на елементи от 1-ва и 2-ра група, които са хирални и конфигурационно стабилни. Поради скелетното напрежение в рамките на 1-камфениловия стереогенният карбанионен въглероден атом е със стабилна конфигурация. Присъединителната реакция на 1-камфенил литий към фeroцен карбалдехид протича с ниска стереоселективност по отношение новоформирания стереогенен център, носещ хидрокси групата. Получените два диастереоизомерни карбинола са разделени успешно чрез колонна хроматография. Хидрокси групата на тези индивидуални фeroценит-камфенил метаноли подлежи на количествено O-ацилиране. В последваща реакция с пиролидин O-ацетилната група се замества успешно с третична

амино група. Следва да се подчертае, че тази трансформация протича с пълно запазване на конфигурацията на стереогенния център, въпреки образуването на карбениев йон като интермедиат. Това се дължи на протичащо взаимодействие от типа на водородните връзки, между запълнени орбитали на желязото и C-атома, носещ положителния заряд, което прави карбениевия йон конфигурационно стабилен. Описаният феномен е познат и се използва за получаването на α -аминоакил фероцени, които от своя страна са ключови съединения за синтез на 1,2-дизаместени планарно хирални фероцени.

Всички нови енантиомерно чисти съединения с терпеноиден скелет са получени в чист вид и охарактеризирани чрез прилагане на ЯМР техники (1D и 2D експерименти), мас-спектрометрия, точки на топене, ъгли на въртене и елементен анализ.

2. Синтез на хирални съединения с антитуберкуозна активност.

Синтезът и *in vitro* антитуберкуозната активност на над 110 нови съединения са представени в статии [17], [20], [22], [24] и [25]. Изследваните съединения може да се разделят на 2 големи групи – производни на (*R*)-2-амино-1-бутанола и производни на диастереоизомерно чист аминокалкохол с фенханов скелет. Използвани са няколко типа реакции, подходящи за синтеза на целевите съединения от изходните аминокалкохоли – предимно ацилиране, алкилиране и кондензации. Всички съединения са получени с висока чистота и са охарактеризирани след колонна хроматография и/или прекристализация. Обикновено добивите са високи, с изключения на някои отделни случаи. В хода на реакциите не се засягат стереогенните центрове на вложените реагенти, нито се създават нови и следователно продуктите наследяват и запазват конфигурацията на изходните аминокалкохоли.

След като в литературата години наред е пренебрегвана възможността за съществуване на активни антитуберкуозни съединения на основата на (*R*)-2-амино-1-бутанола, са получени 47 нови производни на този достъпен аминокалкохол – амиди, имиди, амини и хетероцикли [17]. Осъществените изследвания на тяхната антитуберкуозна активност показват че няколко от амидните производни, структурно близки до клинично използвания препарат етамбутол (минимална инхибираща концентрация (МИК) – 7.22 μM), демонстрират значително по-висока активност спрямо стандартния щам *Mycobacterium tuberculosis* H₃₇Rv (МИК – 1.25-0.65 μM). Синтезирани са и *S*-енантиомерите на активните съединения, които обаче не проявяват антитуберкуозно действие. С това се показва еднозначно ролята на конфигурацията на получените съединения за тяхната биоактивност. Синтезираните съединения са изследвани и за тяхното действие срещу редица условно патогенни микроорганизми и гъбички, като едно от тях показва широкоспектърна активност срещу тях.

В рамките на по-нататъшни изследвания [22] чрез присъединяване на редица изоцианати към (*R*)-2-амино-1-бутанола, е получена серия нови карбамидни производни, които обаче не проявяват антитуберкуозна активност. Следва да се отбележи, че малка структурна промяна, състояща се замяна на карбамидната с ацилтиокарбамидна група, води до друга серия продукти, проявяващи умерена до висока активност (МИК 0.36-7.46 μM).

Диастереоизомерно чист аминокалкохол с фенханов скелет, получен при по-раншни изследвания [4], е избран като интермедиат за получаване на серии от 48 негови нови ацилни производни – амиди, сулфонамиди и фосфонамид [24,25]. Приложени са основно три метода за *N*-ацилирането му – ацилиране с киселинни хлориди в присъствие на база, ацилиране с карбоксилни киселини в присъствие на активиращ агент TBTU и аминоклиза на естери на карбоксилни киселини. Аминоклизата е показала по-слаба ефективност (постигнати са по-ниски добиви поради непълно превръщане на реагентите), поради което са използвани предимно първите два метода. Фенхановите производни като цяло са показали относително слаба антитуберкуозна активност, но две съединения се отличават с МИК под 1 μM .

Извършено кратко изследване показва и умерената антитуберкулозна активност на един нов аминокиселин с камфанов скелет – произведен на 3-екзо-аминоизоборнеол [20].

Подбрани най-активни антитуберкулозни субстанции са тествани и за цитотоксично действие върху чувствителни човешки нетуморни ембрионални клетъчни линии (клетъчни линии НЕК или HUVEC). Резултатите показват ясна тенденция – повечето производни на (*R*)-2-амино-1-бутанола проявяват изключително ниска цитотоксичност, като тя се обуславя по-скоро от заместителя, свързан с остатъка на аминокиселинобутанола. По този начин, в съчетание с високата им антитуберкулозна активност, този тип съединения се оказват най-перспективни като водещи структури. Съединенията с фенханов скелет като цяло са по-слабо активни, а имат относително по-висока цитотоксичност.

3. Получаване и приложение на нови съединения с моделирани фотофизични свойства и потенциална употреба в материалознанието.

Получаването на нови вещества със зададени фотофизични свойства и потенциална употреба в материалната химия е представено в публикации [5], [6], [9], [10], [11], [12], [13], [14], [15], [19], [21], [23] и [26]. Тъй като изследването на фотофизичните свойства изисква висока чистота на съединенията, особено внимание е отделяно на тяхното пречистване.

Серия от 8 нови спрегнати 4(*3H*)-хиназолинони са синтезирани успешно чрез депротониране на метил-4(*3H*)-хиназолинон с LDA при -78°C и последваща реакция с поредица ароматни алдехиди [6]. Получените междинни рацемични вторични алкохоли са изолирани и охарактеризирани, след което са подложени на почти количествено дехидратиране в кисела среда (CF_3COOH в метанол) до съответните спрегнати целеви производни на 4(*3H*)-хиназолинона. Всички крайни продукти са получени в чист вид с *транс*-конфигурации чрез прекристализация из метанол. Получените съединения са изследвани по отношение на техните UV/VIS и флуоресцентни свойства, направени са и задълбочени теоретични пресмятания с оглед потенциалното им приложение в нелинейната оптика [5].

В рамките на международно сътрудничество са синтезирани 5 нови имидазолони – структурно опростени аналози на природния зелено флуоресциращ протеин (GFP), намиращ се в медузата *Aequorea Victoria* [10]. Получаването им е извършено на два етапа – първия включва циклокондензация на хипурова киселина със заместени в ядрото ароматни алдехиди при кипене в $\text{KOAc}/\text{Ac}_2\text{O}$, което води до получаване на междинни оксазолони. Последните реагират ароматни амини в кипяща смес KOAc/AcOH до целевите имидазолони, които са получени в чист вид след колонна хроматография. Получени са абсорбционните и флуоресцентни спектри на тези флуорофори и е изследвана динамиката им във възбудено състояние в среда от различни по полярност и вискозитет разтворители, както и трансфер на заряди. Показано е, че чрез вариране на подходящи заместители в ароматните ядра на имидазолоните, съчетано с вариране на средата (респ. разтворителите) може да се моделират техните абсорбционни и флуоресцентни параметри, така че този тип съединения могат да намерят приложение в електролуминесцентни устройства.

Един друг, получен по-късно имидазolon, притежаващ карбазолов остатък в молекулата си [13], е използван за конструирането на реално електролуминесцентно устройство. Демонстрирани са неговите добри електролуминесцентни свойства, като едновременно с това е показан и двустадийен синтез на нов пирролидин заместен 1,8-нафталимид, притежаващ обещаващи фотофизични характеристики. В няколко по-късни публикации [12], [14], [21] са направени прототипи на различни електролуминесцентни устройства с участието на този нафталимид, като са измервани и някои техни технически характеристики. Резултатите недвусмислено показват че този нафталимид е не по-малко интересен потенциален кандидат за приложение в електролуминесцентни устройства. Един структурно по-сложен 1,8-нафталимид, чиито синтез още не е публикуван, също показва добри характеристики при участието му в такова устройство [23].

Стартирайки от 4-бromo-нафталов анхидрид, в рамките на четириетапен синтез е получен нов 4-метокси заместен 1,8-нафталимид, притежаващ 8-членна метиленова верига, завършваща с тиолна група [15]. Първият етап включва кондензация на 4-бromo-нафталов анхидрид и 8-аминооктанол, последвано от заместване на бромния атом с метокси група в среда от NaOMe/MeOH. Третия етап включва трансформация на алифатната хидрокси група в тиолна, през междинен алифатен йодид. Последният реагира с $(\text{Me}_3\text{Si})_2\text{S}$ до целевия лиганд. Всички междинни продукти (както и лиганда) са получени с високи добиви в чист вид след колонна хроматография и са охарактеризирани с ЯМР и мас-спектрометрия. Дизайнът на този лиганд е оптимизиран с оглед получаването на флуоресцентни златни наночастици, съдържащи ковалентна връзка Au-S. Тази връзка е доказана с помощта на XPS методика, а размерът на наночастиците (от порядъка на 1.5 nm) е определен с тунелна електронна микроскопия. Наночастиците са охарактеризирани допълнително с FT-IR, абсорбционни и флуоресцентни спектри. Самото им получаване се извършва по химически път – редукция на HAuCl_4 с NaBH_4 в двуфазна система толуен-вода и присъствие на лиганда. Чрез сравняване с други златни наночастици (получени по същия начин с търговски хексадекантиол) е доказано че размерът и размерната им дисперсия зависи както от процедурата на получаването им, така и от структурата на лиганда (най-вече от дължината на алифатната му верига). В рамките на други публикации е показано, че полученият 1,8-нафталимид е подходящ за получаването на златни наночастици и чрез чисто физичен метод – лазерна аблация на златна повърхност в присъствие на лиганда [9], [11].

Аналогичен 4-метокси заместен 1,8-нафталимид, притежаващ 6-членна метиленова верига с тиолна група е използван за получаването на кухи/порьозни златни и сребърни наночастици по галваничен път [19]. Оптичните свойства на тези частици позволяват тяхната потенциална употреба като сензорни индикатори в медицината, тъй като излъчват в участък от видимата светлина, прозрачен за много от живите тъкани.

В резултат на съвместни изследвания с международно участие, е синтезирано, пречистено и охарактеризирано ново пирролидиново производно на 10-хидроксибензо[h]хинолина [26]. Реакцията се извършва в един етап при кипене на 10-хидроксибензо[h]хинолин с пирролидин и параформалдехид в оцетна киселина. Направени са абсорбционни и флуоресцентни спектри, изучени са условията за трансфер на протон от фенолната хидроксилна група към двата азотни атома в контекста на възможната тавтомерия на този тип структури, като са получени данни и от други близки аналози на 10-хидроксибензо[h]хинолина, съдържащи нитро- и диазо- групи в ароматната система. Експерименталните резултати са сравнени и обяснени с извършени теоретични изчисления.

4. Други тематика.

В рамките на международно сътрудничество е създадена методика за тотален синтез на (\pm) -куркуменов етер [18]. Ключов нов интермедиат за този синтез е получаването на 2-метил-6-*p*-толилхепт-6-ен-2-ол в количества от порядъка на няколкостотин милиграма. Първоначално е получена (съгласно литературни данни) 5-оксо-5-фенилпентанова киселина. Тя е подложена на естерификация в среда от абсолютен етанол в присъствие на етилхлороацетат и *N*-метилморфолин. След изолиране чрез колонна хроматография, полученият етилов естер е подложен на следваща трансформация – реакция на Витих с участие на MePPh_3Br в базични условия (KOBu-t в толуен). Полученият нов продукт етил 5-*p*-толилхекс-5-еноат е подложен в един последен етап на реакция с MeMgCl в THF при 0°C, при което целевият интермедиат 2-метил-6-*p*-толилхепт-6-ен-2-ол се получава с много висок добив след колонна хроматография. Всички съединения са получени с висока чистота и са охарактеризирани с ЯМР, мас-спектрометрия и елементни анализи.

Извършена е двугодишна оценка (1999-2000 г.) на замърсяването на въздуха с органични вещества в населени места, разположени в близост до нефтената рафинерия

"Лукойл-Нефтохим" - Бургас [1]. За охарактеризиране на замърсяването на изследваните селища е организирано средноденонощно и максимално еднократно пробовземане от въздуха в различните годишни сезони, като е отчитано и влиянието на посоката на вятъра. Проследени са поредица от алифатни и ароматни въглеводороди, отделящи се при преработката на нефта - пентан, хексан, бензен, толуен, ксилен, етилбензен, стирен, метилциклохексан, циклохексан, хептан, октан и нонан и редица техни изомери. За целта са извършени газ-хроматографски анализи на взетите проби (газов хроматограф "Perkin Elmer" 8300 с пламъчно-йонизационен детектор и 30-метрова капиллярна колона DB-1). Резултатите показват, че в повечето случаи измерените средноденонощни концентрации за всеки от въглеводородите са били под откриваемия минимум на използвания метод, а в останалите случаи – многократно под пределно допустимите концентрации (ПДК). Наблюдавани са единични случаи на превишения на ПДК за бензен, етилбензен, стирен и ксилен през топлото полугодие на 1999 г., които обаче след извършени ремонти в инсталациите на рафинерията, не се повтарят през 2000 г.

Представено е проучване на минералните масла като компонент на химичния фактор на работната среда в отоплителни централи, на който са експонирани работниците по инхалаторен и/или дермален път [2]. Проби за определяне на концентрацията на маслени аерозоли от турбинно, компресорно и двигателно масло, предвид приложението им, са взети от въздуха на работната среда на турбинен цех, компресорни помещения и котелни помещения. Определено е и съдържанието на масла в смивки от дланите на ангажирани работници с оглед проучване на дермалната експозиция. Химичният анализ на пробите от въздуха и смивките е извършен по метода на флуоресцентната спектрометрия. Систематизираните таблично резултати, показват сравнително по-висока инхалаторна експозиция на двигателни масла, докато дермалната експозиция е по-висока за турбинното масло.

Разработена е спектрофотометрична методика за определяне на общото съдържание на летливи алифатни амини (метиламин, диметиламин, триметиламин, етиламин, диетиламин, триетиламин, бутиламин, триетаноламин) във въздух на работна среда [3]. Методиката е приложима за определени концентрационни обхвати, които са различни за всеки от посочените амини. Тя се основава на минерализация на амините със сярна киселина до образуване на амониев сулфат като краен продукт. Той от своя страна реагира с тимол и натриев хипобромид, водещо до синьо оцветеното багрило индотимол, което се определя спектрофотометрично. Оптичната плътност се измерва при 600 нм, като нейния интензитет е пропорционален на концентрацията на амониевите йони.

Заклучение:

Понастоящем научните интереси са насочени в няколко актуални насоки на органичния синтез, в които вече се реализират успехи и предстои публикуване:

- синтез на нови хирални съединения с приложение като катализатори на по-широк спектър асиметрични реакции – мед и паладий катализирани реакции, асиметрични редукции с борани и др.;
- синтез и приложение на нови фeroценови съединения – фeroцен суфонамиди и техни 1,2-дизаместени производни, притежаващи планарна хиралност;
- синтез на нови съединения с обещаваща антитуберкулозна активност – производни на (*R*)-2-амино-1-бутанола и (*S*)-2-амино-1-бутанола, амиди на квадратната киселина, хетероциклени производни на камфора;
- синтез на нови спрегнати кетони и техни производни (вкл. такива с камфанов скелет) с антитуморна активност.