

## Справка за основните научни приноси на доц. д-р Ваня Куртева

изготвена във връзка с участие в конкурс за заемане на академичната длъжност „професор” по професионално направление 4.2 Химически науки, научна специалност „Органична химия“ за нуждите на лаборатория “Органичен синтез и стереохимия“ на ИОХЦФ-БАН, обявен в Държавен вестник брой 79 от 07.10.2016 г.

Научните ми приноси са в областта на синтеза и стереохимията на органични съединения. След избора за доцент през 2007 г. научните ми изследвания са насочени главно към синтез и функционализация на разнообразни серии от карбо- и хетероциклени съединения с определени свойства и приложение. Основните приноси, публикувани в 41 научни съобщения (статии 24-64 от приложения списък), могат да бъдат обобщени в следните научни направления:

### ***Съединения с потенциална биологична активност***

За първи път е осъществено енантиселективно формиране на *транс*- $\beta$ -лактамен пръстен с реакция на циклоприсъединяване по Щаудингер при използване на хирални амини като стереонасочваща матрица (статии 28, 37 и 54), едни от най-евтините и лесно достъпни хирални суровини на пазара. Проверена е ефективността на енантиселективността на 1-фенилетиламини, 1-(1-нафтил)етиламини, 1-(2-нафтил)етиламини, 1-(1,2,3,4-тетрахидронафтил)амини, 1-инданиламини и (+)-аминометилпинан в комбинация със серия ароматни алдехиди, притежаващи електроноакцепторни заместители в ядрото. Постигната е 100% *транс*-селективност и до 58% енантиселективност по отношение на азетидиновия цикъл. Показано е, че селективността зависи от отдалечеността на хиралния център от азотния атом на амина и от запречеността му, както и от вида и броя на заместителите в алдехидния компонент на имина. Най-висока селективност е индуцирана от имини на базата на 1-фенилетиламин, 1-(2-нафтил)етиламин, 1-(1,2,3,4-тетрахидронафтил)амин и 1-инданиламин и алдехиди с три метоксилови групи в ароматното ядро. Установено е, че повишаването на реакционната температура от 110°C на 140°C води до съизмерима селективност при значително ускорено превръщане, 3 ч. вместо 24 ч.

За първи път е предложен директен киселинно-катализиран едностадийен протокол за синтез на 2,3-дизаместени имидазо[1,2-а]-пиридини от 2-аминопиридини и ацетофенони (статия 42). Обяснено е получаването на продукти с два модела на заместване, 3-(1-арилетил)-2-арил и 3-(1-арилетенил)-2-арил, с паралелно протичащи реакции, преминаващи съответно през кетимин или през Ортолива-Кинк тип реакционен

интермедиат (статия 46). Установено е, че заместители в ацетофенона и/или пиридина с електронодонорен индукционен ефект (Me; +I) не влияят съществено на реакционния ход, докато такива с електроноакцепторен индуктивен и електронодонорен резонансен ефект (X; -I, +M) подпомагат формирането на Ортолива-Кинг реакционен интермедиат. Постигнати са отлични добиви (до 99%) и селективности (до 97:3) посредством вариране на катализаторите (статия 48). Показано е, че п-толуенсулфоновата киселина толерира формирането на кетимин, сярната киселина катализира и двете реакции докато изохинолин-5-сулфоновата киселина е най-ефективен катализатор като цяло, но толерира и двете трансформации. В ЯМР спектрите в твърда фаза на подбрана проба от 3-(1-арилетил)-2-арил заместен имидазопиридин са наблюдавани сдвоени сигнали, които са интерпретирани като принадлежащи на двата енантиомера на продукта (статия 48).

### ***Лиганди за селективно извличане на лантаноидни йони***

Екстракционните процеси са най-широко прилагания метод за извличане и разделяне на метални йони. В рамките на сътрудничество с колеги от ХТМУ-София, усилията ни са насочени към синтез на екстрагенти и синергисти, изследване на екстракционните им параметри и на взаимодействията между компонентите на екстракционната система.

Синтезирани са серия 4-ароил-пиразол-5-они, едни от най-широко използваните хелатиращи екстрактанти за извличане и разделяне на метални йони, притежаващи разнообразни заместители в ароматното ядро на ацилния остатък; 3-Me, 4-Me, 4-F, 4-CF<sub>3</sub> и 4-Ph. Доказано е, че калциевият хидроксид има решаващата роля за осъществяване на селективно С-ацилиране (статии 50 и 62) като изтегля равновесието в изходния пиразолон към енолна форма, защитава тавтомерната хидроксилна група като калциев комплекс, улавя отделящия се при реакцията хлороводород и поддържа реакционната среда базична за да предпази комплекса от разрушаване по време на реакцията. За първи път са изолирани повече от два дезмотропа на едно съединение (статия 55). От 3-метил-4-(4-метилбензоил)-1-фенил-пиразол-5-он са израстнали пет различни кристални фази, които представляват три дезмотропа на съединението и два конформационни полиморфа, доказани чрез монокристална рентгенова дифракция и ЯМР спектри в твърда фаза (статия 55).

Получените лиганди са използвани за селективно извличане на лантаноидни йони, както с молекулни разтворители, така и с йонни течности, и е показано, че

заместителя в ацилната група оказва съществено влияние върху екстракционните свойства на съединенията (статии 36, 41, 47, 49, 56, 57 и 60).

Синтезирани са разнообразни класове молекули и е изследвана синергистичната им ефективност за извличане на лантаноидни йони с ацилпиразолони като хелатиращ екстрактант (статии 36, 41, 47, 49, 56, 57, 59 и 60). Постигнати са много високи синергистични ефекти, до  $10^6$ . Показано е, че фенилазонафтол с аза-коронен етерен фрагмент в странична верига предизвиква синергистичен ефект над два порядъка и че основна роля за ефективността му оказва азо-багрилният компонент (статия 47). Установено е, че фосфорилирани в тесния край каликс[4]арени оказват висок синергистичен ефект при екстракция на лантаноидни йони с молекулни разтворители или йонни течности (статии 49, 57 и 59). Доказано е, че синергистичната ефективност се повишава с увеличаване броя на фосфорилните остатъци, докато дължината на мостовата група не оказва съществено влияние върху екстракционните параметри.

Получени са лиганди, съчетаващи в молекулите си елементите на екстрактант и синергист. Синтезирани са серия 4-ацил-пиразол-5-они, притежаващи наситен хетероциклен фрагмент в ацилния остатък. Установено е посредством монокристална рентгенова дифракция и ЯМР в твърдо състояние, че съединенията кристализират под формата на вътрешномолекулни цвистерйони, което до момента не е докладвано в научната литература.

Осъществява се детайлно изследване на факторите, обуславящи ефективността на синергистичните екстракции. Изучава се ролята на взаимодействията екстрактант–синергист, екстрактант–йонна течност и синергист–йонна течност върху екстракционните параметри (статии 58 и 63).

#### ***Азо-багрила и техни азометинови аналози***

За първи път са синтезирани индивидуални тавтомери на арилазонафтоли и техни азометинови аналози и е доказано, че под действие на външен стимул молекулите преминават пълно и обратимо в другия тавтомер, което обуславя потенциалното им приложение като молекулни превключватели и машини. Установено е, че тавтомерните предпочитания на съединенията в основно състояние се диктуват от вида на страничната верига.

Лиганди, съществуващи в основно състояние в енолна форма (статии 26, 27, 30, 31, 34, 35, 38, 39, 43, 45, 51 и 52), са получени чрез имплантиране на хетероциклен фрагмент в странична верига с различна подвижност; подвижна  $\text{CH}_2$  група или

ограничаваща подвижността C=O група, изтеглящ равновесието към енолната форма чрез вътрешномолекулна водородна връзка между азотния атом от хетероциклената единица и тавтомерната OH група. Показано е, че тавтомерното равновесие, което пълно и обратимо се превключва към кето формата под действие на протониране или комплексообразуване, не се влияе от вида на мостовата група в страничната ръка.

Синтезирани са серия пиридилазонафтоли, притежаващи NH-пиридилова група в страничната верига, свързана с нафтилния остатък както с подвижна CH<sub>2</sub>-група, така и със стерично запречена арилметинова мостова група. Доказано е, че обектите съществуват в основно състояние в кето форма поради вътрешномолекулна водородна връзка между тавтомерната C=O група и NH протона от мостовия фрагмент. Установено е, че провеждането на реакция на Маних в класическите условия при тези съединения води и до аклиране на азотен атом от азо-багрилния мост. Показано е, че посредством двустъпкова процедура, първоначално взаимодействие на 3-аминопиридин с параформалдехид и проследваща реакция с пиридилазонафтол, се получава единствено желания продукт. Лигандите с арилметинова мостова група са получени с добри добиви с трикомпонентна Бети кондензация от 4-пиридилазо-1-нафтол, 3-аминопиридин и ароматен или хетероароматен алдехид, за което данните в литературата са оскъдни и се счита, че реакцията, която е подходяща за функционализация на 2-нафтоли, не протича или е с много ниско превръщане изхождайки от 1-нафтоли. При опитите за формиране на сребърни комплекси са изолирани неочаквани продукти на подмяна на пиридиловия остатък с етилова група.

### ***Лиганди за координационни полимери и интеркалатори на ДНК***

Синтезирани са серия нови 13-членни полихетероциклени съединения с 1,4,8,11-тетраазациклотридецин-2,10-дионон скелет, симетричен продукт без заместители в ароматното ядро и несиметрични съединения, притежаващи електронодонорен (Me) или електроноакцепторен (NO<sub>2</sub>) заместител (статия 53). Показано е, че провеждането на стадия на циклизация на междинния бис-хлорид с пропилендиамин в хомогенна среда, осъществено чрез подмяната на разтворителя и базата, DMF-Et<sub>3</sub>N вместо докладваните в литературата ацетонитрил-K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, води до значително повишаване и ускоряване на превръщането; 61-70 % добив общо за двата стадия след 3-5 ч. при стайна температура срещу 52 % за втория стадий след 24 ч. нагряване. Показано е, че съединенията притежават благоприятна геометрия за координация с метални йони, която не се влияе съществено от заместителя в ароматното ядро. Доказано е с двумерни ЯМР техники, че

пространствената ориентация на лигандите в разтвор е идентична с тази в твърдо състояние, което е важна информация при провеждането на експерименти за комплексообразуване.

Синтезирани са серии нови полидентатни лиганди, представляващи несиметрични карбамидни фрагменти прикачени към оксазинонова и/или п-крезолна матрица, притежаващи разнообразен брой и вид координационни донори и акцептори (статия 64). Показано е, че пространствената ориентация на съединенията с отворена верига е насочена към оптимално вътрешномолекулно водородно свързване на карбамидните хетероатоми, докато предпочетената геометрия на оксазиноните се диктува от междумолекулно свързване.

### ***Синтез и функционализация на карбоциклени съединения***

Получени са серия симетрични ароматни алдазини (статии 25, 33 и 44) главно за изследване на антимикробиалната им активност, при което част от продуктите показаха по-високи активности от референтните съединения (статия 33).

Синтезирани са флуоресцентно белязани мономери, представляващи фенантренилови и антранилови производни с дълга странична верига и краен метакрилатен остатък, от които са получени полимерни филми с възстановяеми свойства (статия 40) в сътрудничество с колеги от Университета в Лисабон, Португалия.

Оформени са две обзорни статии, които са публикувани в *Chemical Reviews*, по синтез на циклопентитоли (статия 29) и хирални циклопентенони (статия 61) в сътрудничество с научната група на проф. Карлуш Афонсо от Новия Университет в Лисабон като завършек на обстояните съвместни разработки в областта в предишния период.

### **Актуални научни тематика и сътрудничества**

Енантиселективното формиране на *транс*- $\beta$ -лактам пръстен с реакция на циклоприсъединяване по Щаудингер при използване на хирални амини като стереонасочваща матрица е насочено към нови вариации в аминния компонент, например конформационно ограничени циклични аналози, и към употребата на разнообразни кетен-прекурсори. Планирани са и експерименти за осъществяване на реакцията в каталитичен вариант, както и продължаване на започнатите изследвания на антибактериалната и противогъбична активност на продуктите.

Поставено е началото и на изследване на ефективността новополучените 3-(1-арилетил)-2-арил-имидазо[1,2-а]-пиридини, които са близки структурни аналози на основните лекарствени препарати на пазара, за лечение на безсъние и мозъчни разстройства в сътрудничество с колеги от Университета в Ниш, Сърбия. На базата на резултатите от тези изследвания ще бъде направен и дизайн на нови синтетични обекти. Планирани са и експерименти за осъществяване на трансформацията в асиметричен вариант.

Започната е работата по синтез на нови представители от циклични  $\beta$ -дикарбонилни съединения и проверка на екстракционната им ефективност. В ход са експерименти по израстване на монокристали от ацилпиразолони с различни заместители в ацилната група и изясняване на факторите, обуславящи формирането на различните кристални фази. В ход са експерименти за синтез на лиганди, съчетаващи в молекулите си елементите на екстрактант и синергист. Провеждат се опити за изясняване на причините за формиране на вътрешномолекулни цвистерйони от 4-ацилпиразол-5-они, притежаващи наситен хетероциклен фрагмент в ацилния остатък, както и към получаването на нови представители с вариране на хетероцикления фрагмент и на дължината на мостовата верига. Предстои проверката на екстракционната ефективност на лигандите и дизайна на нови обекти.

В процес на завършване са опитите по синтез на пиридилазонафтоли, притежаващи допълнителна NH-пиридилова група в страничната верига. Провеждат се експерименти за изясняване на механизма и факторите обуславящи наблюдаваното необичайно заместване на пиридиловия остатък в страничната верига с етилова група, както и за получаване на сребърни комплекси на лигандите в различни условия в сътрудничество с Университета във Фрибург, Швейцария.

Продължава работата по синтез на серии нови полидентатни лиганди, представляващи несиметрични карбамидни фрагменти прикачени към оксазинонова и/или п-крезолна матрица, притежаващи разнообразен брой и вид координационни донори и акцептори. Предвидена е вариация в аминния компонент както на изходните бис-имини, така и на заместителите в карбамидния участък. Изследването на координационните свойства на лигандите спрямо различни метални йони се извършва в сътрудничество с колеги от Университета в Любляна, Словения.

Получени са серия бензо-1,3-диоксини в условията на реакция на Ешвайлер-Кларк, които са далеч по-меки от прилаганите до момента. В ход е оптимизацията на

условията с цел повишаване на реакционните добиви на част от примерите. Планирано е установяването на факторите, обуславящи ефективно превръщане, разширяване на серията и проверка на стабилността на диоксиновия фрагмент в условията на разнообразни реакции в ароматното ядро.

Синтезираните 13-членни полидентатни хетероциклени съединения предлагат безкрайни възможности за функционализация по азотните атоми. Настоящите и бъдещи изследвания са насочени към вариране на размера на пръстена и заместителите в двата края на макроцикъла, както и към проверка на координационните им свойства в сътрудничество с колеги от Университета в Любляна, Словения. Допълнително е планирано алкилиране по аминно групите с цел получаване на лиганди с разнообразен обем и подвижност на заместителите като интеркалатори на ДНК в сътрудничество с колеги от ИМК-БАН.

Получени са серия лиганди, притежаващи пиразидолов и пиперазинов фрагмент, свързани с алифатна верига. Пиразидолът е тетрациклично съединение с антидепресантни свойства, което се използва клинично в редица страни, поради което е избрано като звено в набелязаните молекули. В ход са оптимизацията на условията, разширяването на серията от заместени пиперазини и вида и дължината на мостовата верига. На следващ етап е планирано изследването на ефективността на лигандите като ДНК интеркалатори в сътрудничество с колеги от ИМК-БАН. Паралелно започна работа по синтез на пиразидолови производни с хидроксилови, тиолови или карбоксилови групи в страничната верига за целите на получаване на координационни полимери в сътрудничество с колеги от Университета в Лисабон, Португалия. Планирано е и провеждането на изследвания за биологична активност на новополучените съединения.

05.12.2016 г.

София

Подпис:

/В. Куртева/