

**НАЦИОНАЛНА ПРОГРАМА
„МЛАДИ УЧЕНИ И ПОСТДОКТОРАНТИ“ на МОН**

**РАБОТНА ПРОГРАМА
ЗА ЕТАП III**

на д-р Атанас Атанасов Курутос, гл. асистент

Лаборатория „Органичен Синтез и Стереохимия“

Научен ръководител: доц. д-р Георги Добриков

Рационален синтез на стирилови багрила и приложение като потенциални платформи за биомаркиране

Хидрониевият йон или хидронийът (H^+) изпълнява ключова роля в биологичните системи. Проследяването на процеси с киселинно-алкални сензори при променлива концентрация на H^+ е от съществено значение в областта на биомедицината. Разликите в стойностите на рН в различните части на тъканите и клетките оказват голямо влияние върху дейностите и нормалните функции на човешкото тяло. По този начин вътреклетъчното рН е жизненоважно за модулирането на органелните функции. рН на вътреклетъчните везикули (лизозоми, ендозоми и фагозоми), обикновено варира между 4.5 и 6.5. ^[1,2] Известно е също, че повишената киселинност на клетъчната среда е индикатор за наличие на различни патогенни състояния - например бъбречни болести, тумори, астма и муковисцидоза. ^[3,4] Следователно, разработването на нови сензори, способни на бързо и прецизно проследяване промените на рН в тъканите и клетките, е изключително вискателна задача.

Понастоящем комбинаторната химия се използва широко в областта на медицината, фармацията и в биохимията като инструмент за откриването на нови биологични активни молекули. Въпреки това, реалното практическо приложение на флуоресцентните багрила все още е само в зародиш. През последните години флуоресцентните сензори привличат изключителен интерес поради тяхната висока чувствителност, специфичност и лекота на работа спрямо техните радиоактивни аналози. ^[5-8]

Стириловите багрила са клас флуоресцентни, липофилни катиони които често се използват като митохондриални маркери, антибактериални средства, йонни сензори, както и мембранно-чувствителни агенти за изследване на клетъчната структура и нейната функция. ^[9,10] Афинитетът на някои стирилови молекули за визуализирането на клетъчни макромолекули като ДНК повдига въпросът за това какви структурни или физикохимични характеристики на тези молекули всъщност могат да предоставят специфична локализация на митохондриите и дали някои производни могат да бъдат разработени като маркери за други органели или макромолекули. ^[11]

Рационалното проектиране на съединения със специфични емисионни дължини на вълната и високи квантови добиви е трудна задача, поради което комбинаторният подход е мощна стратегия при разработването на библиотеки флуоресцентни съединения. ^[12-15] За микроскопско изобразяване и поточна цитометрия, често са желани флуоресцентни съединения които могат да бъдат възбудени или излъчващи в определена цвeтова гама. Независимо от това, спектралните свойства и потенциалните им приложения за визуализиране на био-обекти все още са ограничени.

Очаква се да бъде синтезиран набор от флуоресцентни вещества със широк диапазон на поглъщащи/флуоресциращи дължини. Основна задача на настоящето предложение е получаването на нови функционални стирилови багрила чрез използване на широко достъпни и сравнително лесни за получаване изходни *N*-кватернерни бензазолиеви и пиридиниеви хромофори (индоленин, бенз[е]индол, бензотиазол, бензоксазол, бензселеназол, бензимидазол, γ -пиколин, лепидин).

Стириловият скелет следва да бъде образуван чрез кондензация по Knoevenagel на алдехиди заместени в пара- позиция и получените бензазолиеви хетероцикли в присъствие на каталитични количества пиперидин (Схема 1). На базата на предходни изследвания върху киселинно-алкални сензори, молекулите ще бъдат допълнително модифицирани чрез въвеждане на рН чувствителен фрагмент (моно- заместен пиперазин) към алдехидния компонент. По този начин би следвало, целевите багрила да имат изразена способност за промяна на цвета си в зависимост не само от подбора на хетероцикли, но и при промяна на рН чрез използване на външни стимули (протонитане/депротониране).

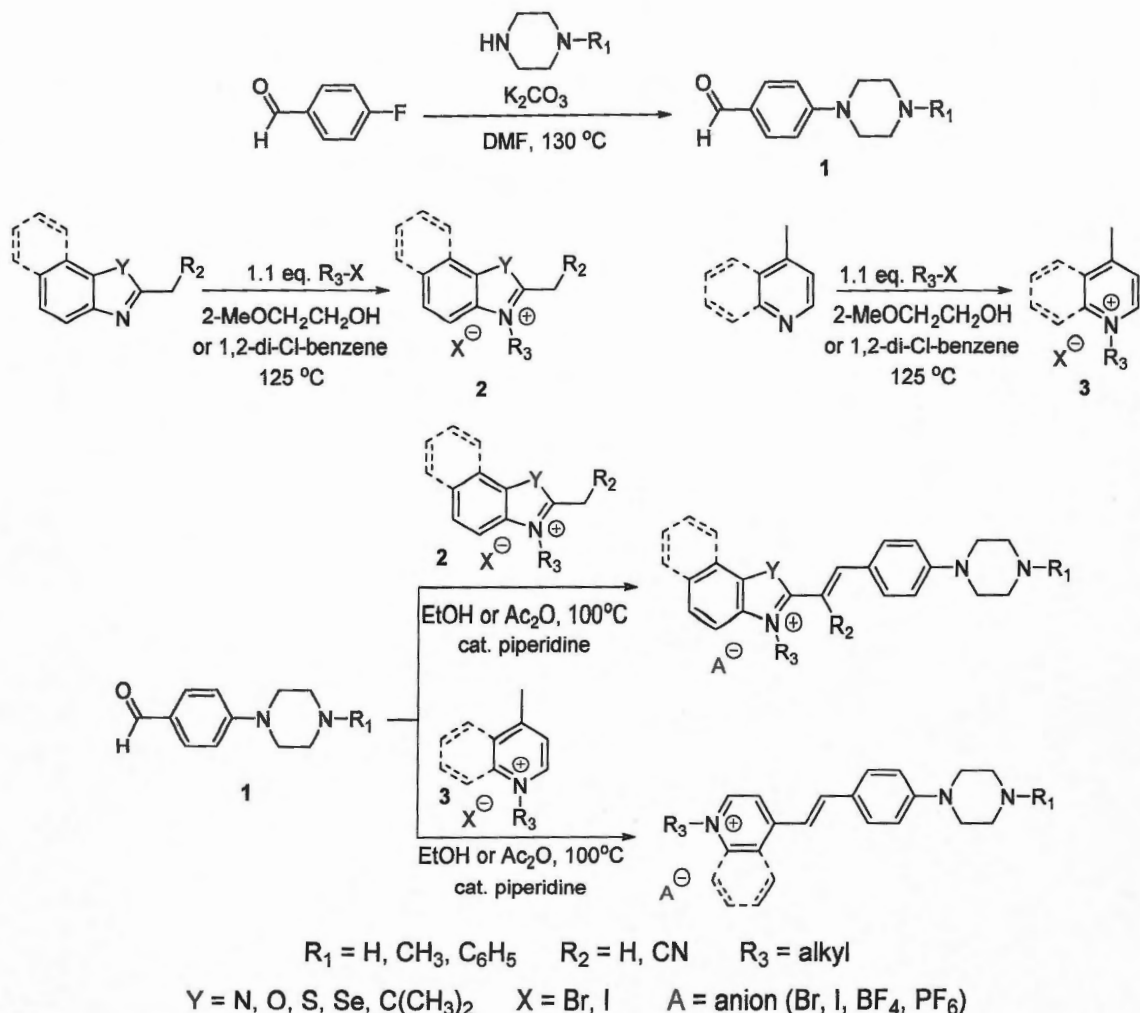


Схема 1. Синтетичен подход за получаване на целевите функционални флуорофори.

Литература:

- [1] O. V. Vieira, R. J. Botelho, S. Grinstein, *Biochem J* **2002**, 366, 689.
- [2] S. A. Hilderbrand, R. Weissleder, *Chem. Commun.* **2007**, 2747.
- [3] F. L. M. Ricciardolo, B. Gaston, J. Hunt, *J. Allergy Clin. Immunol.* **2004**, 113, 610.
- [4] Y. Song, D. Salinas, D. W. Nielson, A. S. Verkman, *Am. J. Physiol., Cell Physiol.* **2006**, 290, C741.
- [5] H. J. Park, C. W. Song, S. Sarkar, Y. W. Jun, Y. J. Reo, M. Dai, K. H. Ahn, *Chem. Commun.* **2020**, 56, 7025.
- [6] G. Feng, X. Luo, X. Lu, S. Xie, L. Deng, W. Kang, F. He, J. Zhang, C. Lei, B. Lin, Y. Huang, Z. Nie, S. Yao, *Angewandte Chemie International Edition* **2019**, 58, 6590.
- [7] C. S. Abeywickrama, H. J. Baumann, N. Alexander, L. P. Shriver, M. Konopka, Y. Pang, *Org. Biomol. Chem.* **2018**, 16, 3382.
- [8] M.-Q. Wang, Y. Wu, Z.-Y. Wang, Q.-Y. Chen, F.-Y. Xiao, Y.-C. Jiang, A. Sang, *Dyes and Pigments* **2017**, 145, 1.
- [9] W. Li, X. Yang, Q. Song, Z. Cao, Y. Shi, Y. Deng, L. Zhang, *Bioorganic Chemistry* **2020**, 97, 103707.
- [10] M. M. Sirim, V. S. Krishna, D. Sriram, O. Unsal Tan, *European Journal of Medicinal Chemistry* **2020**, 188, 112010.
- [11] L. W. M. M. Terstappen, V. O. Shah, M. P. Conrad, D. Recktenwald, M. R. Loken, *Cytometry* **1988**, 9, 477.
- [12] M.-S. Schiedel, C. A. Briehn, P. Bäuerle, *Angewandte Chemie International Edition* **2001**, 40, 4677.
- [13] O. Lavastre, I. Illitchev, G. Jegou, P. H. Dixneuf, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 5278.
- [14] J. C. Loren, J. S. Siegel, *Angewandte Chemie International Edition* **2001**, 40, 754.
- [15] A. Kurutos, Y. Shindo, Y. Hiruta, K. Oka, D. Citterio, *Dyes and Pigments* **2020**, 181, 108611.

гр. София
02.02.2021 г.

Млад учен:
/гл. ас. д-р Атанас Куртос/

Научен ръководител:
/доц. д-р Георги Добриков/