

## Проект за бъдещо научно и кариерно развитие

от ас. инж. Николай Борисов Лумов

**Тема:** „Синтез на нитроароматни съединения с бензимидазолов скелет като нови биоредуциращи се предлекарства“

Голяма част от усилията на медицинската химия са насочени към използването на нитро съединения като противоракови, антитуберкулозни и противопаразитни препарати. Тези лекарства проявяват цитотоксичното си действие посредством разнообразни механизми, като например инхибиране на топоизомеразата, хистон деацетилазата, също така чрез алкилиране на ДНК или чрез инхибиране на полимеризацията на тубулина. Възможността за поява на ефекта в хипоксидна среда се приписва на техния потенциал за активиране чрез биоредукция. Биоактивността на нитро съединенията се дължи на формиращите се, в следствие на биоредукция в хипоксидна среда, нитро анион радикали, които са много реактивоспособни. Те се свързват с ДНК на анаеробните паразити, бактерии и туморни и водят до клетъчна смърт. Попаднали в човешката кръвоносна система, анион радикалите се възстановяват до началната си, неутрална форма, тъй като средата е аеробна, и се екскретират от организма без да причиняват увреждания.

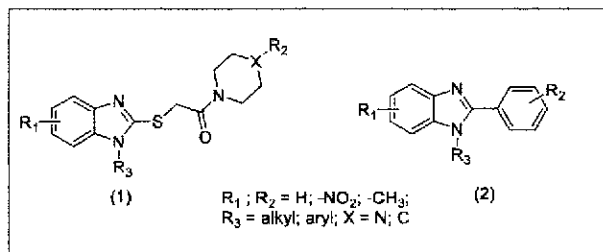
Една такава мултифункционална нитрохетероциклична структура – широко прилагана за постигането на различни биологични ефекти и често проучвана във връзка с биоредукцията ѝ, е нитроимидазоловият фрагмент. Той се съдържа в структурата на голям брой клинично одобрени лекарства за инфекциозни заболявания, както и на съединения, показващи обещаващ потенциал в предклинични изпитания. Нитробензимидазолите производни, които са структурно свързани с него, също са демонстрирали перспективни свойства за разработване на биоредуциращи се предлекарства.

Във връзка с това **цел на настоящия план** за бъдещо научно и кариерно развитие е *получаването на нови нитроароматни производни, съдържащи бензимидазолов цикъл в комбинация с различни арилни и хетероарилни фрагменти и изясняване на структурата и склонността им към нитроредукция посредством експериментални ИЧ спектроскопски методи и квантово-химични изчисления.* Информацията за структурата, стабилността и реактивоспособността на образуваните радикал аниони в зависимост от присъствието на различни заместители (нитро група на 5(6)-позиция в бензимидазоловия фрагмент или интегрирана във фенилен, фуранов или тиофенов пръстен) дава възможност да се определи по-нататъшната насока за моделиране на биологичната активност на нитроароматните производни чрез структурни модификации.

За постигане на тези цели са формулирани следните **научно-изследователски задачи**: 1. Синтез на нови нитроароматни съединения с бензимидазолов скелет:

1.1. Синтез на бензимидазол-2-илтиоацетилови производни (група 1)

1.2. Синтез на бензимидазол-2-арилови производни (група 2)



Бензимидазол-2-илтиоацетиловите производни ще бъдат получени в няколко стадия чрез взаимодействие на съответните бензимидазол-2-тиони с хлороцетна киселина в присъствие на калиева основа, циклизиране на продуктите до тиазолобензимидазолони и последващо разкъсване на цикъла при кондензация с подходящи пиперазини или пиперидини.

5(6)-нитро-1*H*-бензимидазол и 2-алкил (арил) производните му ще бъдат синтезирани чрез взаимодействие на 4-нитро-*o*-фенилендиамин с различни киселини. Иминният водороден атом в бензимидазоловата пръстенна система лесно се замества с алкилова(арилова) група и води до получаването на 1-алкил(арил) бензимидазоли при нагряването с алкил(арил) халогенид в присъствие на етилов или метилов алкохол.

2. *Изолиране, пречистване и охарактеризиране на получените съединения, чрез ИЧ- и ЯМР-спектроскопия.*
3. *Пресмятане на оптималната геометрия чрез квантово-химични методи.*
4. *Изследване на способността за превръщане в радикал анион и последващо възстановяване на неутралната форма, чрез електро-химична редукция.*

#### **Мнение на ръководителя:**

Ас. инж. Николай Лумов е млад човек с дълбок интерес към научна работа, благодарение на което се включва много успешно в научно-изследователската работа на лаборатория „Структурен органичен анализ“. Ас. Лумов проявява обширни научни интереси не само в областта на органичния синтез и изследване на биологичната активност, но и в други области като изследване на органични материали за културното наследство и ИЧ спектроскопия – той е част от колектива на научните проекти „Българско културно наследство – методология за изследване на органични материали (КП-06-ОПР 05/5)“ и „Разпределена инфраструктура от центрове за производство и изследване на нови материали и техните приложения за консервация, достъп и е-съхранение на артефакти (археологически, фолклорни) (Д01-155/28.08.2018 ИНФРАМАТ)“. Предложеният план за бъдещо научно и кариерно развитие е продължение на изследванията, започнати при разработване на магистърската му дипломна работа и предлагат ценна възможност за по-нататъшно развитие на тематиката, което би било както от полза за неговото научно израстване, така и за научната дейност на лабораторията. Темата е актуална и приложима, а резултатите биха дали основа за разработване на докторска теза.

Декларирам, че за планираните изследвания не е планирано финансиране и заплащане на възнаграждението по друг проект. Предлагам ас. инж. Николай Лумов за участие в програмата „Млади учени и постдокторанти“ с допълнително възнаграждение 500 лв. (като млад учен понастоящем назначен в ИОХЦФ).

Дата: 04.02.2021г.

С уважение:

/ Ас. инж. Николай Лумов /

/ Проф. д-р Деница Панталеева /