

Работна програма на гл. ас. д-р Неда Анастасова, лаборатория „Структурен органичен анализ“, Институт по Органична химия с център по фитохимия, БАН,

за трети етап на Национална програма „Млади учени и постдокторанти“

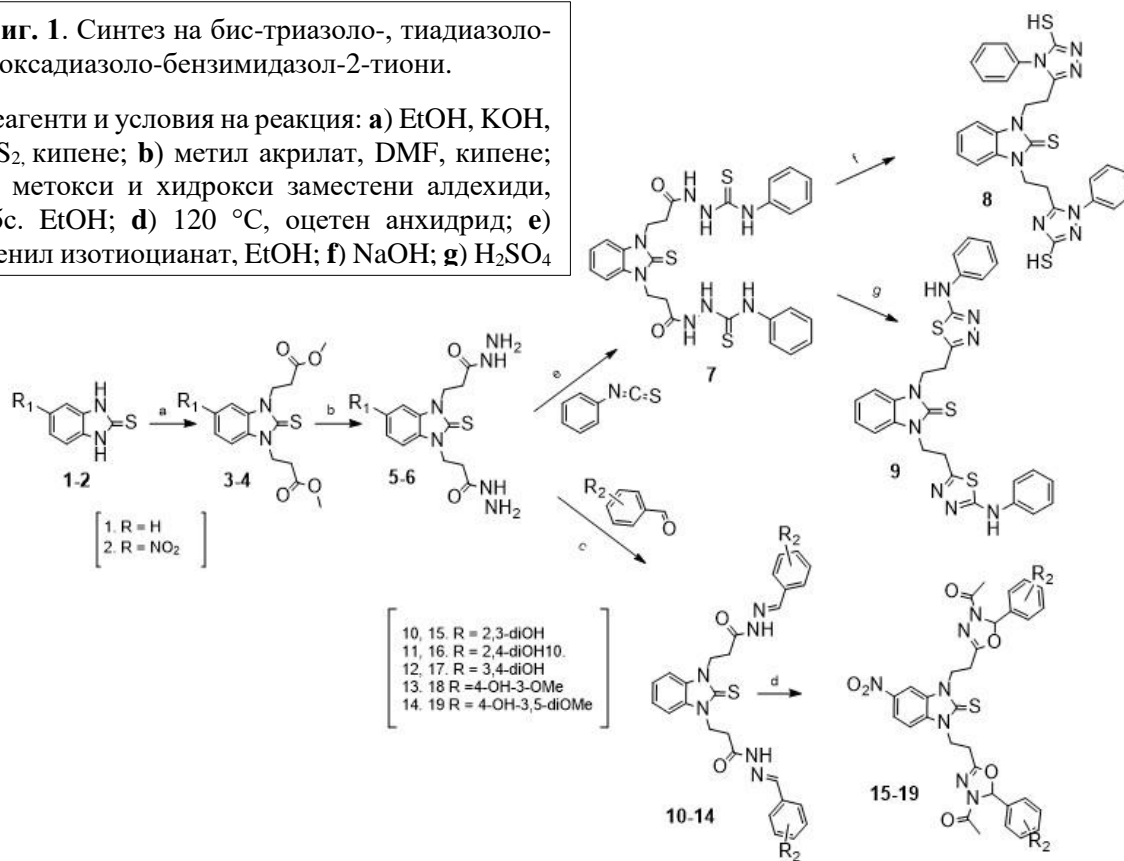
Тема на проекта: Синтез и изследване на N,N'-дизаместени триазоло-, тиадиазоло- и оксадиазоло-бензимидазол-2-тиони като потенциални мултифункционални средства с антинеопластично и антиоксидантно действие

В третия етап на програмата е планирано разширяване на досегашната работа със синтез и изследване на нови серии N,N'-бензимидазол-2-тиони, съдържащи различни хетероцикли, като потенциални биологично активни съединения с комбинирано действие, които ще подлежат на сходни с предишния етап изследвания. Изборът на новите фармакофори (триазолов, тиадиазолов, оксадиазолов хетероцикъл, както и карботиоамидна група) изхожда от литературни данни, потвърждаващи тяхната противоракова активност и че въвеждането им в една молекула дава възможност за разработване на нови архитектури с по-висока активност, в комбинация с групи, проявяващи антиоксидантно действие.

1. Синтез на серия нитрозаместени и незаместени бензимидазолтиазолонови производни.

Фиг. 1. Синтез на бис-триазоло-, тиадиазоло- и оксадиазоло-бензимидазол-2-тиони.

Реагенти и условия на реакция: а) EtOH, KOH, CS₂, кипене; б) метил акрилат, DMF, кипене; в) метокси и хидрокси заместени алдеhideи, абс. EtOH; г) 120 °C, оцетен анхидрид; д) фенол изотиоцианат, EtOH; е) NaOH; ж) H₂SO₄



2. Охарактеризиране на структурата на новите съединения с ИЧ и ЯМР-спектроскопия

След изолиране и пречистване на новополучените съединения чрез подходящи методи (прекрystalизация, колонна хроматография), физико-химичното охарактеризиране на структурните им свойства ще се осъществи чрез спектроскопски методи ИЧ и ЯМР-спектроскопия (^1H , ^{13}C) елементарен анализ и масспектрометрия.

3. Електрохимично генериране на анион радикал *in situ* на нитро производните в специална ИЧ кювета и спектроскопско изследване на продуктите от редукцията.

За да се изследва за възможността за образуване на анион-радикал е избран подход, при който редукцията се извършва в специална електрохимична кювета и промените се проследяват чрез ИЧ спектроскопия. Тъй като ИЧ абсорбциите са директно свързани със структурните характеристики на връзките като дължина и порядък, *in situ* генерирането на анион-радикал в електрохимична ИЧ кювета и наблюдаването на спектралните промени дава възможност да се направят изводи за структурните промени, породени от редукцията на неутралното съединение. Методът позволява също така да се направят серия измервания с течение на времето и идентифициране на продуктите на редукция чрез техните характеристични ИЧ абсорбции. Провежда се *in situ* в ИЧ кюветата в разтворител деутериран диметилсулфоксид, в присъствие на тетрабутиламониев бромид като електролитна сол. В хода на експеримента, редукцията на съединенията се проследява при прилагане на електричен ток и измерване на ИЧ спектри през определени интервали от време. Обратимостта на редукцията ще бъде охарактеризирана чрез обръщане на поляритета на електродите и измерване на нова серия от ИЧ спектри.

4. Квантово-химични изчисления за установяване на молекулната геометрия.

За да се определи предпочетената молекулна геометрия, вероятните изомери в изолирана среда (газова фаза), както и в различни разтворители като бензен, ДМСО, вода, съединенията ще бъдат оптимизирани, използвайки набор от функционали - B3LYP, M062X и базисни набори 6-31+G(d) и 6-311++G(d,p), част от програмния пакет GAUSSIAN 16/09. Въз основа на известните възможни механизми за обезвреждане на свободните радикали, SET-PT, SPLET ще бъдат направени изследвания в полярна (вода) и неполярна (газова фаза и бензен) среда. Предпочетената конформация, дължини на връзки, възможни стереоизомери, тавтомерни и аннионни форми, разпределение на зарядите, спиновата плътност по молекулни фрагменти и други електронни характеристики, показващи склонността за приемане на електрон и превръщане в радикал-аниони, реактивоспособността и стабилността на съответните радикал-аниони ще бъдат изследвани чрез теоретични пресмятания. Ще бъдат определени също така молекулни дескриптори като липофилност, молекулен обем, гъвкавост на молекулите и др., въз основа на които може да се направи предварителна оценка на бионаличността и лекарственото подобие на новосинтезираните съединения.



/ проф. д-р Д. Панталеева /

С уважение: 

/ гл. ас. д-р Н. Анастасова /

04.02.2021 г., София