

**ОТЧЕТ ПО ПРОЕКТ ЗА НАУЧНО И КАРИЕРНО РАЗВИТИЕ**  
**НАЦИОНАЛНА ПРОГРАМА**  
**„МЛАДИ УЧЕНИ И ПОСТДОКТОРАНТИ“ - II ЕТАП**

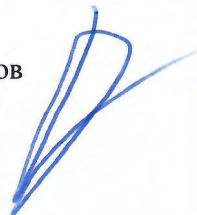
Тема:

Разработване на нови методи за синтез на биологично активни съединения

Участник: главен асистент д-р Ивайло Славчев



Научен ръководител: доц. д-р Георги Добриков



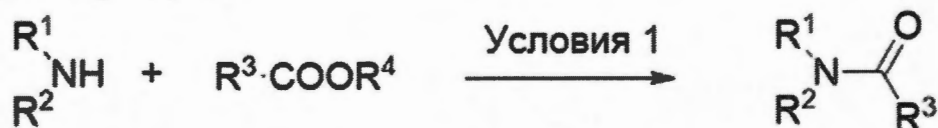
София, февруари 2021 г.

**Въведение (включва анотация на представения проект, цели, работна програма, предвидени дейности - до 2 стр.)**

Настоящият проект за кариерно и научно развитие по Национална програма „Млади учени и постдокторанти“ е базиран върху изследвания в областта на синтетичната органична химия и медицинската химия. Най-общо проучванията засягат развитието на нови синтетични техники и използването им за получаване на серии от съединения с потенциална биологична активност.

В процес на разработка са няколко теми, залегнали в работната програма и започнати през първия етап:

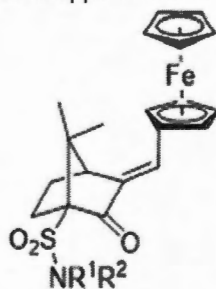
- През първия етап започна разработване на синтетична схема за директно ацилиране на амини с естери (Фиг. 1). Бяха синтезирани няколко примерни съединения, които доказаха перспективността на реакционната постановка, като за втория етап остана пълното разкриване на потенциала на реакцията:



Фиг. 1.

- През първия етап започна синтеза на серия съединения с потенциална антиоксидантна активност, който трябваше да бъде продължен и разширен през втория, съобразно получените данни за биоактивността на първите синтезирани производни.

- През първия етап беше синтезирана серия фeroцен-съдържащи съединения с потенциална антитуморна активност (Фиг. 2). Като работата през втория трябваше да продължи в посока биологични тестове и подготовка на публикация.



Фиг. 2.

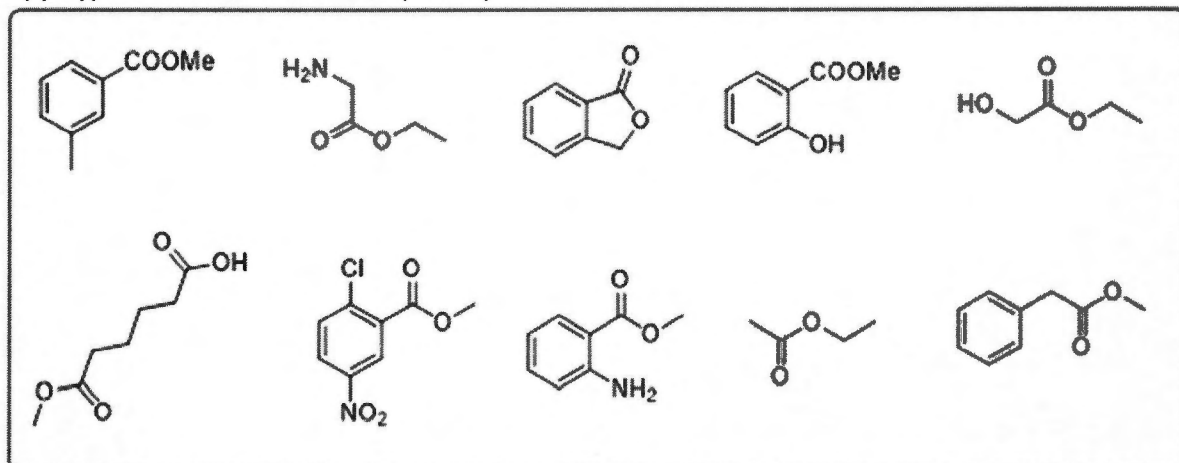
- Също в първия етап беше синтезирана голяма серия съединения с разнородна структура, които показваха потенциална анти-HIV активност. Предстоеше отчитане на данните за активността им и оформянето на резултатите в публикация.

**Резултати и обсъждане (до 10 стр.)**

В рамките на кариерното развитие в посочения период беше придобита академична длъжност „главен асистент“ (24.02.2020). Научната работа беше организирана в следните направления:

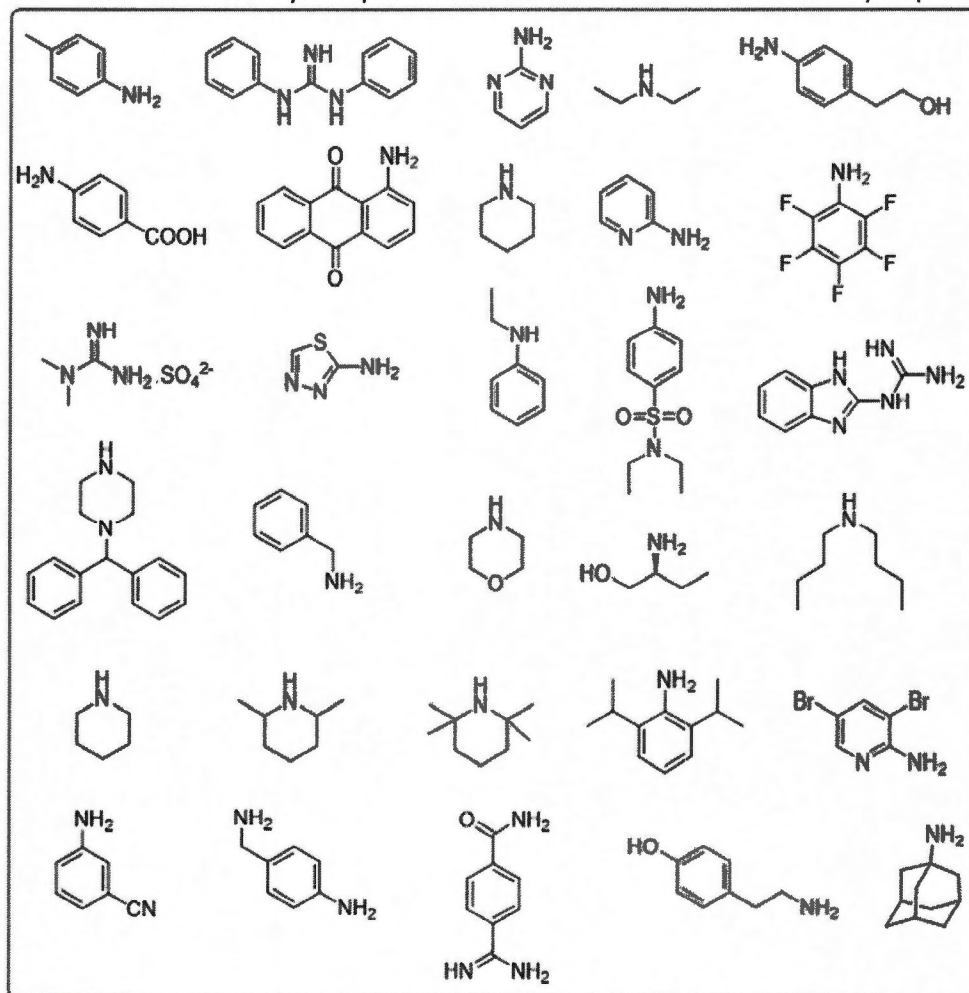
1. Беше проведено мащабно изследване на възможностите за директно ацилиране на амини с естери (Фиг. 1). Беше цялостно проучено влиянието на реакционните условия върху скоростта, добива и спектъра от изходни реагенти. Чрез фина настройка на реакционните параметри бяха достигнати оптимални стойности на **Условия 1**, позволяващи провеждането на бърза, ефективна и универсална реакция на ацилиране. Подробното описание на тези условия е все още конфиденциална информация, докато не се публикува. Особена ценност представлява практически пълното изследване на възможните изходни реагенти, както по отношение на аминната компонента, така и по отношение на естерната (Таблицы 1, 2 и 3). Натрупани бяха експериментални данни за реактивоспособността на различни субстрати, в зависимост от тяхната структура и функционални групи. Въз основа на тези данни бяха направени няколко важни извода за обхвата и ограниченията на предложената реакционна постановка.

1.1 Универсалност. Настоящата реакционна схема работи ефективно с широк набор от амини и естери. И ако по отношение на аминната компонента все пак са наблюдавани известни ограничения, то 100% от изпробваните естери реагираха успешно, без значение от структурата и заместителите си (Фиг. 3).



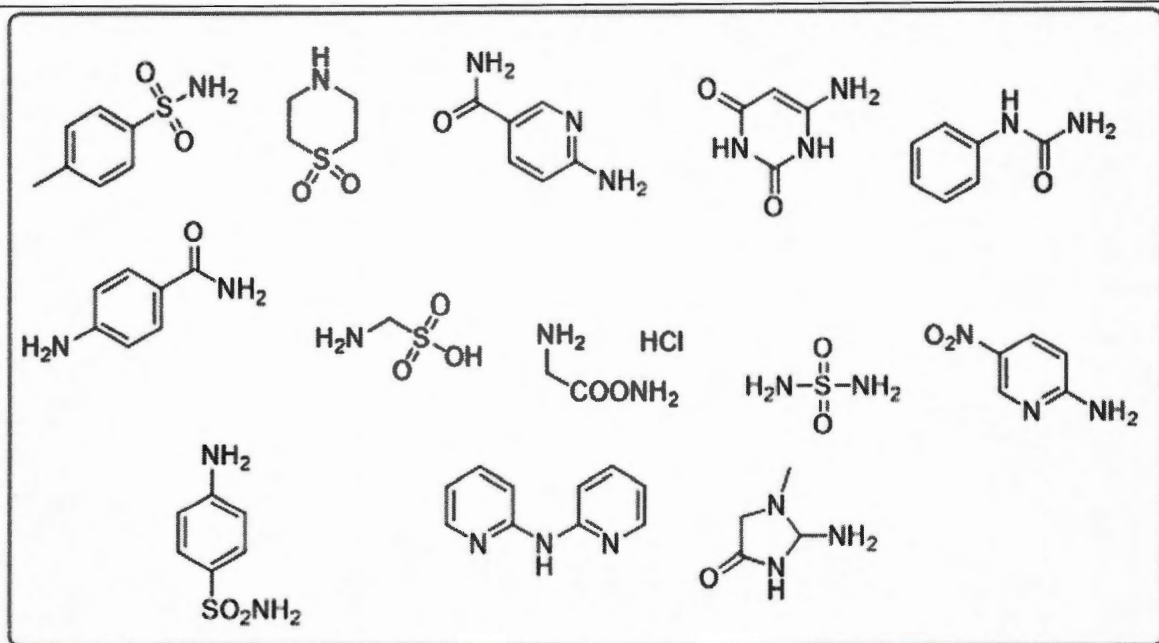
Фиг. 3

Реакцията показва значителна универсалност и по отношение на аминните субстрати (Фиг. 4).



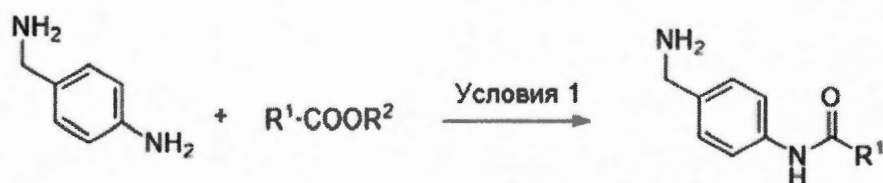
Фиг. 4

1.2 Ограничения. Бяха забелязани някои характерни ограничения при протичането на реакцията. Диариламини, както и амини, съдържащи нитро, амидна и сулфо група, както и някои хетероциклени амини, не са подходящи субстрати за тази реакция (Фиг. 5).



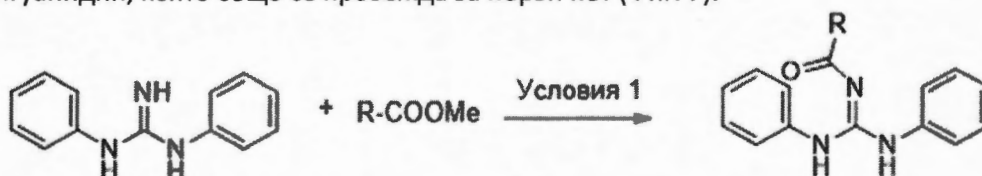
Фиг. 5

1.3 Селективност. Благодарение на установените разлики в реактивността на различните азот-съдържащи съединения, беше открита селективност с потенциално огромна стойност за бъдещи научни и научно-приложни изследвания. Само като пример може да се даде безпрецедентното 100% селективно ацилиране на  $\text{NH}_2$ -група от анилинов тип в присъствието на  $\text{NH}_2$ -група от бензилов тип в същата молекула, без нужда от защитни групи (Фиг. 6).



Фиг. 6

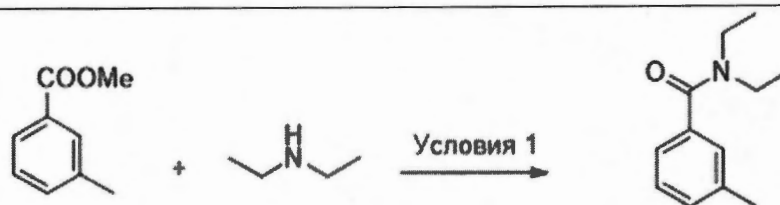
1.4 Ексклузивност. Някои от реакциите, открити чрез тези изследвания са без аналог в научната литература. Освен посочения вече пример за селективно ацилиране на анилинова аминогрупа, си струва да се отбележи и реакцията по директно ацилиране на дифенилгуанидин, която също се провежда за първи път (Фиг. 7).



Фиг. 7

1.5 Практическа насоченост. Огромен е потенциала на настоящата реакционна схема за реализиране на реакции с чисто практическа насоченост. Например беше извършен синтез на най-използвания в момента репелент *N,N*-diethyl-3-methylbenzamide (DEET). Вместо със по-скъпия и труден за работа ацилхлорид на 3-метил бензоената киселина, реакцията беше проведена с достъпния метилов естер на тази киселина (Фиг. 8).





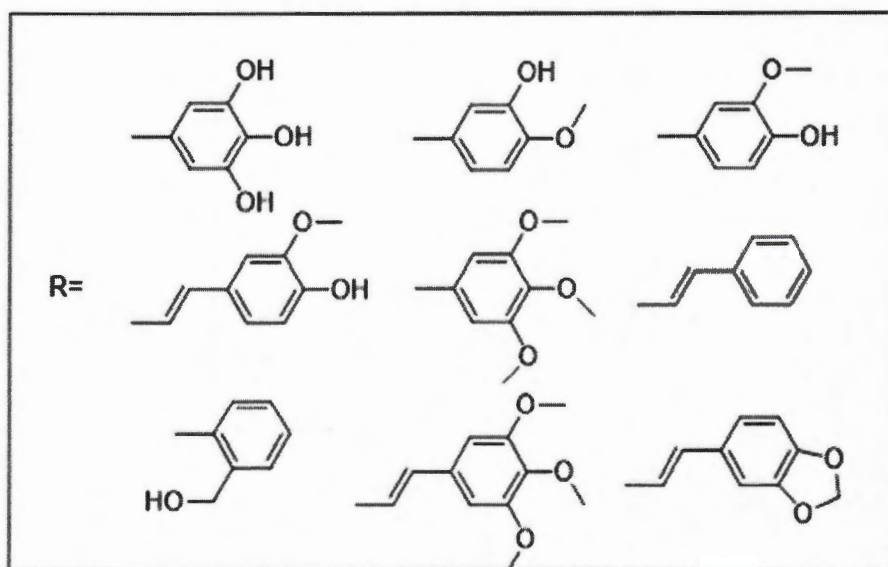
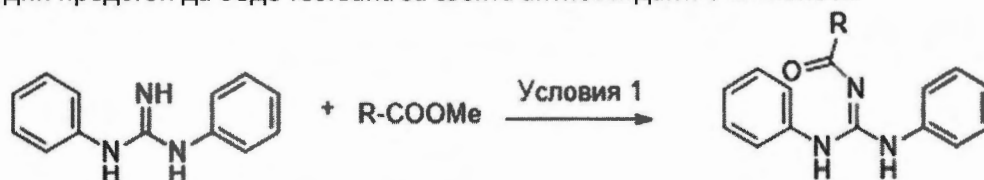
Фиг. 8

2. Антиоксиданти. Серията от 3 новосинтезирани вещества от първия етап беше допълнена във втория с още 12 (Таблица 1):


\* Синтезирани в първи етап.

Биологичните тестове на серията показаха че някои от съединенията имат антиоксидантна активност. Поради сравнително невисоките стойности на демонстрираната биоактивност беше взето решение работата по темата да продължи до постигането на по-добри резултати, по-подходящи за публикуване в списание с импакт-фактор. В резултат на това беше синтезирана нова серия от 9 вещества (Фиг. 9). За получаването на серията беше успешно

приложена на практика разработената от нас синтетична схема за директно ацилиране на амини с естери. Изходния дифенилгуанидин беше директно ацилиран с поредица от естери на карбоксилни киселини – реакция, която е без аналог в научната литература. Получената серия производни предстои да бъде тествана за своята антиоксидантна активност.



Фиг. 9

3. Съединения с антитуморна активност. Синтезираните в първия етап съединения с потенциална антитуморна активност (Фиг. 2) все още се намират в етап на биологични тестове. Работата по това направление беше силно засегната от настъпилата пандемия, тъй като колегите от Института по молекулярна биология бяха заети изцяло с обслужване на PCR тестове. С нормализиране на епидемиологичната обстановка обаче, работата по антитуморните изследвания на новосинтезираните вещества постепенно се възобновява. На базата на получените досега добри предварителни резултати имаме увереност, че тази част от работата ще бъде успешно завършена и оформена в публикация.

4. Съединения с анти-HIV активност. Подобна е ситуацията с биологичните изследвания на синтезираните в първия етап съединения с анти-HIV активност. Тестовите се провеждаха в Luxembourg Institute of health и до началото на пандемията се извършваше интензивен обмен на резултати и новосинтезирани вещества. С настъпилото силно ограничаване на международната комуникация и вероятното затваряне на някои научни институции, работата към момента стагнира. Надяваме се в най-скоро време контактите да се възстановят и работата по това направление да продължи.

#### **Изводи/Обобщение**

Работата през втория етап на Национална програма „Млади учени и постдокторанти“ представлява логично и успешно продължение започнатото през първия етап, както и систематично изпълнение на дейностите, предвидени в работния план. Освен това, извършеното през този етап се явява преход към завършващия, трети етап на Програмата, когато се очаква всички извършени научни дейности да бъдат финализирани и да придобият завършен вид под формата на научни публикации.

Към настоящият момент степента на завършеност на задачите, предвидени в Програмата, ни дава увереност че те ще бъдат успешно реализирани в срок. По три от направленията

(антитуморни, антиоксидантни и анти-HIV съединения) синтетичната работа е приключена и с нормализация на обстановката се очаква само приключване на биологичните експерименти и подготовката и написването на публикации. Работата по развитие на реакцията на ацилиране на амини ще продължи, като целта е максимално разкриване на нейния фундаментално-научен и приложен потенциал. Разработките по това направление нямат за цел продуцирането на конкретна научна публикация. По-скоро те се явяват начало на нова, обширна научна тематика, която да залегне като фундамент за бъдещо кариерно и научно развитие. Следва да се отбележи, че всички научни дейности, подкрепени от Национална научна програма „Млади учени и пост-докторанти“ не са част от работата по текущи проекти и за провеждането им не е използвано финансиране от бюджета на други проекти.

***Публикации (излезли или подадени за печат публикации, в които изрично е изказана благодарност към Програмата) и участия на научни форуми***

Дата: 04.02.2021 г.

Изготвил: гл. ас. д-р Ивайло Славчев

