

**Софийски Университет „Свети Климент Охридски”**

**Медицински факултет**

**Катедра „Химия и биохимия, физиология и патофизиология”**

**Справка за научните приноси, съдържащи се в трудовете на**

**проф. дхн Иво Грабчев**

**участник в конкурс за чл. кор. на БАН по направление Химически науки**

**София 2021**

## НАУЧНИ ПРИНОСИ, ОПИСАНИ В ПУБЛИКАЦИИТЕ, УЧАСТВАЩИ В КОНКУРСА

Изследванията на проф. дхн инж. Иво Грабчев са в областта на синтеза и изследването на нови материали за приложение в биологията, медицината, опазването на околната среда, „високите технологии” и др.

Справката за приносния характер е направена върху 196 научни труда [*представен списък*]. Проф. Грабчев има водеща роля в тези публикации, в които той е първи или кореспондиращ автор, което представлява 85%, от общия брой, а в останалите е участвал в охарактеризиране и изследване функционалните свойства на съединенията и в интерпретиране на експерименталните резултати. От представената справка относно забелязаните цитати на кандидата се вижда, че публикациите, описващи приносния характер за участие в конкурса са намерили много добър прием в научните среди като са цитирани над 2876 пъти.

Приносният характер накратко може да бъде обобщен като:

1. През 1991 год. беше защитена първата в България дисертация в областта на триазин стилбеновите оптически избелители.
2. Синтез и охарактеризиране на нови, неописани в литературата, функционализирани нискомолекулни флуорофори на база:
  - 1,8-нафталимид;
  - 3-заместенбензантрон;
  - Ксантенови производни;
  - Антрахинон;
  - Триазинстилбен.
3. Синтез и охарактеризиране и иновативно приложение на флуоресцентни линейни полимери, с включени флуорофори в страничната полимерна верига, на база 1,8-нафталимид и 3-заместен бензантрон.
4. За първи път е осъществен синтез и са охарактеризирани флуоресцентни дендримери, производни на полиамидоамин (ПАМАМ) и полипропиленамин (ППА) от различни генерации с 1,8- нафталимидни и бензантронови флуорофори в периферията им като нова форма на организация на полимерните материали и са изследвани иновативните им приложения в микробиологията, биомедицината и екологията. Синтезирани са нови водоразтворими катионни и анионни дендримери с микробиологична активност.
5. Синтезирани са нови флуоресцентни металодендримери, съдържащи Cu(II) и Zn(II) йони с микробиологична и антитуморна активност.
6. Дизайн и синтез на флуоресцентни молекулни устройства, задвижвани от светлината и променящи спектралните си характеристики в зависимост от параметрите на околната среда. Поставено е началото в България на задълбочени и систематични изследвания в областта на сензорни системи на базата на фотоиндуциран електронен трансфер с ниско- и вискомолекулни 1,8-нафталимидни флуорофори като сигнален фрагмент.
  - За първи път са получени хетерогенени флуоресцентни сензори, при които нискомолекулните 1,8-нафталимидни сензори са ковалентно свързани към основната полимерна верига.
  - Като високо чувствителни сензорни системи са използвани периферно модифицирани ПАМАМ и ППА дендримери за откриване на метални йони в концентрационния интервал  $10^{-6}$ – $10^{-7}$  мол/л.

- Получени са селективни сензори за откриване на  $\text{Li}^+$ ,  $\text{Zn}^{2+}$ ,  $\text{Cu}^{2+}$  и  $\text{Fe}^{3+}$  йони на база ПАМАМ и ППА дендримери.
  - За първи път са получени “интелигентни” текстилни материали със сензорни свойства, реагиращи на промени в околната среда с промяна на цветовете си характеристики и интензитета на излъчваната флуоресценция за приложение като хетерогенни гъвкави сензори за детекция на рН промени и различни по природа метални йони.
7. Синтезирана е светлосъбираща антена система на база ПАМАМ трипод с алкокси и алкиламино заместители в С-4 позиция на 1,8-нафталимид като е получен 99% енергиен трансфер, която е приложена при детекцията на метални йони.
  8. Поставено е началото на задълбочени и систематични изследвания в България в областта на цветни течностно-кристални системи, работещи в активен и пасивен режим. Като дихроични багрила са изследвани производни на 1,8-нафталимида, техните съполимери с винилови мономерни са използвани за механично стабилизиране на течностно-кристални системи за изработване на широкопрофилни информационни табла.
    - За първи път като дихроични багрила в „гост-хазяин“ течностно-кристални системи са използвани 3-заместени производни на бензантрона с удължена хромофорна структура.
    - За първи път са изследвани флуоресцентни полимер-диспергирани течностно-кристални системи, с включени високомолекулни флуорофори (съполимери на стирен, винилкарбазол или метилметакрилат с 1,8-нафталимидни флуорофори), със синя и жълто-зелена флуоресценция.
  9. Синтезирани и изследвани са нови ефективни фотостабилизатори за полимерни материали.

**През пет годишния период (от 2016 г. до сега) основните научни приноси на проф. Иво Грабчев могат да се групират като:**

1. Разработване и приложение на нови синтетични схеми, съответстващи на изискванията на „Зелената химия”: синтез в условията на междофазов катализ, ултразвуков и микровълнов синтез, клик химия (click chemistry) и повърхностно иницирирана фотополимеризация, с което се съкращава реакционното време, температурата се понижава до стайна и се увеличават добивите на крайните продукти.
2. Разработен е нов оригинален метод за синтез на флуоресцентен хидрогел върху текстилен материал чрез повърхностно иницирирана фотополимеризация и получаване *in situ* на метални наночастици с висока микробиологична активност.
3. Изолирани и охарактеризирани са нови  $\text{Cu(II)}$  и  $\text{Zn(II)}$  комплекси на 1,8-нафталимиди с висока микробиологична активност спрямо различни по природа грам-положителни и грам-отрицателни бактерии и гъбични щамове.
4. За първи път са синтезирани и охарактеризирани флуоресцентни ППА и ПАМАМ металодендримери при използване на  $\text{Cu(II)}$  и  $\text{Zn(II)}$ , с потенциално биомедицинско приложение, показващи висока антибактериална, противогъбична и антитуморна активност. Установено е, че металодендримерите, отложени върху памучни текстилни тъкани възпрепятстват образуването на биофим при контакт с патогенни микроорганизми, като по този начин придават на текстилните материали антибактериални и противогъбични свойства.
5. Използван е Електронен парамагнитен резонанс (ЕПР) за анализ на фината структура на металодендримери в твърдо състояние, като е определен типа на координиране на модифицираните с 1,8 нафтилимидни фрагменти дендримерни

лиганди към медни йони. Информацията от тези изследвания може да послужи за обясняване на микробиологичната активност на медните комплекси.

6. За първи път са синтезирани кватернерни амониеви соли на 3-заместени бензантронови и антрахинонови производни с висока микробиологична активност, която се запазва след отлагането им в тънък полимерен филм от полилактид или върху текстилен материал.
7. Започнати са изследвания за използването на 1,8-нафталимидни производни като фотосенсибилизатори и тяхното приложение във фотодинамична антибактериална терапия.

## **1. СИНТЕЗ НА НОВИ ФЛУОРОФОРИ**

### **1.1. Целенасочен синтез на полимеризиращи 1,8-нафталимидни флуорофори**

Полимеризиращите флуорофори се получават чрез подходяща модификация на известни флуорофори, целяща въвеждането на активни групи в хромофорната им система, без да се променят спектралните им свойства.

В тази насока усилено се работи по синтеза на нови полимеризиращи флуорофори, притежаващи комплексни свойства, като фотостабилност, интензивна флуоресценция и възможност за допълнителни структурни модификации, целящи вариране на физико-химичните им свойства. Сравнително ниската молекулна маса, компактната молекулна структура и устойчивостта на светлина прави производните на 1,8-нафталимида предпочитани пред останалите класове флуорофори за структурно модифициране на синтетични полимери.

#### **1.1.1. Синтез на нови полимеризиращи 1,8-нафталимидни флуорофори с жълто-зелена флуоресценция [4, 6, 14, 17, 18, 20, 31, 45, 49, 65, 94, 178, 193]**

През 1992 г., с цел получаване на нови флуоресцентни полимеризиращи флуорофори, ние за първи път въведохме алилна група, свързана към имидния азотен атом на 1,8-нафталимида. Наличието на първична, вторична или третична амино група при C-4 атом на нафталеновото ядро води до излъчване на жълто-зелена флуоресценция с различен оттенък и интензивност, в зависимост от природата и структурата на амино заместителите.

По-късно освен алилна група, към хромофорната система на 1,8-нафталимида, чрез различни синтетични подходи са въведени заместители, съдържащи полимеризиращите акрилова и метакрилова група.

Получени са серия нови 1,8-нафталимидни флуорофори с различни алкиламино заместители при C-4 атом, варирайки по този начин нюанса и интензитета на излъчваната флуоресценция. За въвеждането на алкиламино група в C-4 позиция на хромофорната система са използвани два синтетични подхода:

- *нуклеофилно заместване на бром атом при C-4* със съответните амини. При този метод реакцията се провежда в органични разтворители при високи температури и използване на катализатори.
- *нуклеофилно заместване на нитро група при C-4* със съответните амини. При синтеза на полимеризиращи флуорофори високите температури не винаги са благоприятни поради възможността за инициране на термополимеризация. За да се намерят по-благоприятни условия за получаване на 4-аминозаместени-1,8-

нафталиמידни производни през 2000 г. от нас са намерени подходящи условия за протичането на реакцията на нуклеофилната замяна на нитро с amino група в среда на диметилформамид при стайна температура.

Използвайки тези два метода са синтезирани серия от 1,8-нафталиמידни производни, при които полимеризиращата група е свързана към имидния азотен атом или в C-4 позиция.

### **1.1.2. Синтез на нови полимеризиращи 1,8-нафталиמידни флуорофори със синя флуоресценция [10, 19, 47, 88, 98, 131, 193]**

Заменяйки amino групата в C-4 позиция на нафталиמידната структура с алкокси група са получени флуорофори, излъчващи твърде актуалните от приложна гледна точка съединения с виолетова и синя флуоресценция. Хипсохромното изместване на абсорбционните и флуоресцентни максимуми и смяната на цвета на излъчваната флуоресценция в сравнение с amino заместените 1,8-нафталимиди се дължи на по-слабите електрондонорни свойства на кислородния атом в сравнение с азотния атом.

Получени и изследвани са нови производни на 1,8-нафталимида, излъчвайки интензивна синя флуоресценция с алкокси групи (метокси, етокси и пропилокси) и с *N,N*-диметиламиноетилокси група в C-4 позиция и алилна група, свързана към амидния азотен атом.

Освен към имидния азотен атом полимеризиращите алилови групи са въведени и в C-4 позиция на нафталеновото ядро, при използване на алилов алкохол като реагент. Нуклеофилната замяна на бромния атом от 4-бromo-*N*-заместен-1,8-нафталиמיד с алилокси група е осъществена в условията на междофазов катализ, като за първи път е използван този метод при синтеза на 1,8-нафталиמידни производни, позволяващ реакцията да се провежда при стайна температура и в еквимолни количества на алилов алкохол.

## **1.2. Синтез и свойства на линейни флуоресцентни полимери [15, 17, 21, 24, 28, 29, 34, 35, 41, 42, 44, 45, 54, 57, 58, 62, 69, 78, 81, 88, 94, 101, 178]**

Получаването на структурно модифицирани полимери с 1,8-нафталиמידни флуорофори е ново и перспективно направление във връзка с широкото им иновационно приложение във „високите технологии“. При тях процесът на синтез на полимера се съчетава с процеса на оцветяването му и придаване на флуоресценция. По този начин се съкращава един технологичен процес в сравнение с механичното въвеждане на флуорофорите в предварително получените полимери.

Като основни структурни мономерни при синтеза на флуоресцентните линейни полимери ние изследвахме акрилонитрил, стирен и метилметакрилат главно по следните две причини:

- Те са достъпни суровини с много добре изучени полимеризационни процеси във връзка с тяхното широко приложение в текстилната и пластмасова промишленост.
- Прозрачните флуоресцентни съполимери на метилметакрилата и на стирена се използват в оптоелектрониката, лазерните технологии, в устройствата за оптичен запис на информация, като преобразователи на слънчева енергия и др.

Използвайки метода на свободно радикаловата полимеризация са получени интензивно флуоресциращи полимери на база на акрилонитрил, стирен и

метилметакрилат, съдържащи като структурен елемент в страничната верига синтезираните от нас флуорофори. Намерени са най-подходящите условия за синтеза на тези полимери, като е обърнато внимание на концентрацията на флуорофорите така, че да не се променят структурните и функционалните им характеристики, в сравнение със съответните хомополимери. Установено е, че при концентрации под 1%, включването на флуорофорите в полимерната верига не променя съществено молекулно-масовите характеристики на полимерите. Също така по време на съполимеризацията и в резултат на ковалентното свързване на флуорофорите не настъпват структурни изменения в хромофорната им система, поради което техните абсорбционни и флуоресцентни максимуми са идентични с тези на получените флуоресцентни полимери.

За първи път кинетиката на химичното свързване на флуорофорите в полимерната верига е изследвана колориметрично, чрез използване цветовата разлика на полимерите, променяща се с времето на полимеризация.

### **1.3. Синтез на неполимеризиращи 1,8-нафталиמידни производни [9, 14, 43, 53, 59, 63, 90, 111, 123, 125, 134, 137, 140, 146, 152, 167]**

Във връзка с изследване връзката: структура-свойства на 1,8-нафталиמידни производни са синтезирани мономерни 1,8-нафталиמידни производни с различни по природа заместители, свързани към имидния азотен атом или при C-4 атом. Също така за синтезирани и бис-1,8-нафталиמידни производни, свързани с въглеродородна верига към имидните азотни атоми, като са варирани заместителите при въглеродния атом в C-4 позиция.

Синтезирани са и симетрични триподи с бензеново ядро в сърцевината и три 1,8-нафталимиди, свързани чрез амидни връзки с бензеновото ядро.

### **1.4. Синтез на нови триазин стилбенови оптически избелители [1-3, 5-7, 12, 12, 30, 32, 36]**

Оптическите избелители се наложиха като ефективно средство за постигане на висока степен на белота, която не може да се постигне по нито един от известните методи на химическо избелване. Важен клас сред тях са триазин стилбеновите оптически избелители, които се използват широко в текстилната и хартиена индустрия. Чрез специална модификация на хромофорната им система са въведени полимеризиращи групи и на тяхна база са получени прозрачни синьо флуоресциращи полимери като полистирен и полиметилметакрилат. Ковалентното им свързване осигурява траен на мокра обработка ефект.

### **1.5. Синтез на нови антрахинонови производни [25, 39, 158]**

Синтезирани са нови антрахинонови производни и са изследвани техните спектрални характеристики с оглед използването им за реактивно багрене на текстилни материали. Установено е, че кватернерните антрахинонови производни имат много добре изразена антибактериална и противогъбична активност, която се запазва след нанасянето им върху памучни материали.

#### **1.6. Периферна модификация на ПАМАМ и ППА дендримери с 1,8-нафталимидни единици [52, 55, 64, 67, 68, 71, 82, 84-87, 95, 100, 103, 107, 116, 119, 122, 124, 126, 127, 130, 132, 133, 135, 139, 143, 155, 160, 163, 168, 172, 176, 177, 181, 183, 185, 186]**

Като нов момент от развитието на синтетичната работа след синтеза на нискомолекулните 1,8-нафталимидни флуорофори и линейните флуоресцентни полимери, логично вниманието ни беше насочено към синтез на флуоресцентни дендримери като нова форма на организация на полимерите. Изследваните поли(амидоамин) (ПАМАМ) и поли(пропиленамин) (ППА) дендримери са нови търговски продукти, които имат крайни първични amino групи, с възможност да реагират с 1,8-нафталов анхидрид и неговите нитро- и бромпроизводни. Разположените в сърцевината им amidни или третични amino групи дават възможност модифицираните с 1,8-нафталимидни флуорофори да променят спектралните си свойства при различни външни въздействия.

За първи път като флуорофори за модифицирането на тези дендримери са използвани 1,8-нафталимидни производни. Важно свойство на модифицираните в периферията дендримери с 1,8-нафталимидни хромофори е усилването на сигнала. Това означава, че всяка хромофорна единица проявява самостоятелно свойствата си, като общия ефект на дендримерната молекула е сума от индивидуалните фотофизични свойства на отделните хромофори в макромолекулата. Именно този ефект на дендримерите насочват вниманието към тях при дизайн на флуоресцентните сензори за детекция на метални йони в областта на ниските концентрации.

Както при нискомолекулните 1,8-нафталимидни производни, така и при дендримерите е целесъобразно заместителите в C-4 позиция да бъдат amino, алкиламино или алкокси групи. С оглед изследване на връзката структура-свойства за нуклеофилната субституция на нитрогрупата са използвани различни по природа първични и вторични амини. Аналогично на amino производните, при ПАМАМ и ППА дендримерите, са получени нови дендримери със синя флуоресценция при използване на *N,N*-диметиламиноетаноламин като заместител в структурата на 1,8-нафталимидните флуорофори. В този случай за първи път е използван методът на ултразвуков синтез, позволяващ провеждане на реакцията при стайна температура.

Освен 1,8-нафталимидни производни, като флуорофори при модифицирането дендримерите за първи път са използвани и 3-заместен бензантрон, акридин, 4-нитробензофуразан, които излъчват жълто зелена и оранжева флуоресценция в разтвор на органични разтворители.

#### **1.7. Периферна модификация на свръхразклонени полимери с 1,8-нафталимидни, акридинови и данзилни единици [ 145, 161,174, ].**

Свръхразклонените полимери са макромолекули с уникална химична структура и свойства, наподобяващи тези на дендримерите, но са значително по евтини. Техните биомедицински приложения представляват голям интерес и са обект на широко изследване. Синтезирани и охарактеризирани са свръхразклонени полимери, модифицирани с акридинови, 1,8-нафталимидни и данзилни фрагменти, като при синтеза е използвана т.нар. «клик» химия. Доказано е, че полимерите излъчват интензивна флуоресценция, като цвета зависи от използваните флуорофори.

## **2. КОМБИНИРАНЕ НА ФЛУОРЕСЦЕНТНИ СЪЕДИНЕНИЯ В СВЕТЛИННО УСИЛВАЩИ СИСТЕМИ С „АНТЕНА” ЕФЕКТ [104, 111, 117]**

Базирайки се на натрупания опит при периферната модификация на ПАМАМ и ППА дендримери, ние разработихме нови съединения на база спектрално-енергетична концентрираща система с отлични припокриващи се абсорбционни и емисионни спектри (изкуствена „светлинна антена”). В тези структури възбуждащата енергия, получена при абсорбцията от определени хромофори, ефективно се пренася до друг хромофор, участващ в същата система. Разработването на такива високо ефективни системи е ново научно предизвикателство, тъй като много аспекти се нуждаят от подобрение, като избор на хромофори с подходящо припокриване на спектрите и разположение на енергийните нива, вида на свързващите звена и начина им на взаимодействие с хромофорите, стратегията за синтез и т.н. Маркирането на архитектурата на дендритните съединения с флуоресцентни фрагменти, притежаващи специални фотофизични свойства е един от начините за получаването на флуоресцентни дендрони, със свойства, които могат да се регулират с цел тяхната употреба като ефективни антена системи със сензорни свойства. В този случай като флуорофори ние за първи път използвахме комбинация от 4-етокси - и 4-аминозаместени 1,8-нафталимиди, свързани в една молекула чрез амидни връзки, като е получен 99% енергиен трансфер от етокси към аминозаместените флуорофори. Въвеждането на рецепторен фрагмент за свързване на метални йони към една такава система доведе до увеличаване чувствителността при детекцията им в сравнение със системи, които не са базирани на антена ефекта.

## **3. ЕДНОВРЕМЕННО СЪЧЕТАВАНЕ ПРОЦЕСИТЕ ФОТОСТАБИЛИЗАЦИЯ И ОЦВЕТЯВАНЕ ПРИ СИНТЕТИЧНИ ПОЛИМЕРИ [44, 46, 48, 50, 65, 68, 70, 76, 77, 83, 183]**

Фотостабилността на флуоресцентните вещества е важно тяхно свойство, поради протичащите в тях интензивни фотофизични и фотохимични процеси по време на реалната им експлоатация. Ето защо по време на нашите изследвания, наред със синтеза и изследване на функционалните свойства на флуоресцентните вещества, ние обръщаме специално внимание на изследването на тяхната фотостабилност, а така също търсенето на нови фотостабилизатори с интересни свойства, които да съчетават възможността за едновременно структурно оцветяване и стабилизиране на синтетични полимерни материали. За целта за първи път са синтезирани нови светлостабилизатори, комбиниращи 1,8-нафталиמידните флуоресцентни свойства с тези на известни фотостабилизатори. Проведените фотофизични изследвания на тези съединения, показаха, че включването на фотостабилизиращите фрагменти към хромофорната система на 1,8-нафталиמידите не променя спектралните им характеристики и тези съединения с успех биха могли да се използват за получаване на синтетични полимери със синя или жълто-зелена флуоресценция. Показано е, че при комбинираните съединения фотостабилността е значително по-висока в сравнение със съответните алилокси или алиламинопроизводни на 1,8-нафталиמידните флуорофоори, което демонстрира високия потенциал на новите съединения за приложение при едновременно оцветяване или избелване и фотостабилизиране на синтетични полимери.



Фотохимичните процеси, протичащи в дендримерните молекули под влияние на светлината бяха слабо изучени. Ето защо в нашата работа детайлно са изследвани процесите на фотодеструкция, протичащи в дендримерните молекули в разтвор и след имобилизирането им върху текстилни материали. Показно е, че дендримерите, модифицирани с 1,8-нафталимидни флуорофори се отнасят към групата на фотостабилните съединения. Фотодеструкцията при тях зависи както от вида на заместителите в С-4 позиция на нафталимидното ядро, така и от тяхната генерация, като при дендримерите с по-висока генерация фотостабилността е по-добре изразена. Видът на разтворителя оказва съществено влияние върху фотодеструкцията, а наличието на метални катиони стабилизират деструктивните процеси на дендримерните молекули.

#### **4. СИНТЕЗ НА 3-ЗАМЕСТЕНИ ПРОИЗВОДНИ НА БЕНЗАНТРОНА [22, 23, 26, 37, 38, 61, 66, 73, 79, 106, 136, 138, 148, 184]**

Бензантроновите багрила са друг клас, флуоресцентни багрила, които излъчват в широка спектрална област, като в зависимост от заместителите в С-3 позиция на хромофорната система, цветът на бензантроновите багрила, може да бъде от жълтозелен до червено-виолетов. Тези съединения проявяват отлични цветови характеристики, интензивна флуоресценция и висока фотостабилност в разтвор и в твърдо състояние.

С оглед разширяване цветовата гама и областите на приложение от нас за първи път са синтезирани нови:

- 3-заместени производни на бензантрона с алкокси, арилокси и аминоксидни заместители в С-3 позиция.
- съединения с удължена система от спрегнати двойни връзки в хромофорната система на бензантрона, чрез въвеждане на различно заместени ароматни ядра, свързани към хромофорната система посредством азометинова ( $\text{CH}=\text{N}$ ) група.
- водоразтворими бензантронови производни с кватернерна амониева група, свързана към заместителя в С-3-позиция.
- симетричен трипод, съдържащ три бензантронови фрагмента и негови  $\text{Zn(II)}$  и  $\text{Cu(II)}$  комплекси.
- ППА дендример от втора генерация, модифициран с бензантронови флуорофори в дендримерната периферия.

#### **5. ИЗСЛЕДВАНЕ СЕНЗОРНИТЕ СВОЙСТВА НА НИСКО- И ВИСОКО-МОЛЕКУЛНИ 1,8-НАФТАЛИМИДНИ ПРОИЗВОДНИ ЗА ДЕТЕКЦИЯ НА МЕТАЛНИ ЙОНИ И ПРОТОНИ [49, 69, 88, 90, 92, 94, 98, 101, 104, 106, 111, 123, 125, 131, 134, 137, 140, 178, 184]**

Флуоресцентните вещества със сензорни свойства представляват композиция от подходящо съчетани молекулни компоненти, изпълняващи конкретни логически функции. Те са мултикомпонентни системи, състоящи се от сигнален фрагмент-флуорофор, рецепторен фрагмент, който разпознава изследвания обект и мост свързващ двата компонента. Те са подбрани така, че реализирането на вътрешномолекулен фотоиндуциран електронен трансфер (ФЕТ) от рецептора към флуорофора да гаси флуоресценцията. В присъствие на анализираното вещество, което селективно

взаимодействия със свободната електронна двойка на рецептора, фотоиндуцираният електронен трансфер не се реализира и флуоресценцията на системата се възстановява, като този процес се сигнализира с промяна в интензитета и/или цвета на флуоресценцията. Такива структури, съдържащи електронно-дефицитен хромофор, могат да включват или изключват флуоресценцията си в присъствие на йони на преходни и тежки метали и протони, които да бъдат използвани като сензори за откриването им в околната среда и живите организми.

През 2001 г. бях поканен от една от водещите световни лаборатории, занимаващи се с дизайн, синтез и приложение на сензорни молекулни устройства (prof. Xuhong Qian, Далиян, Китай) за провеждане на съвместни научни изследвания. Целта беше да се обединят уменията ни в целенасочен дизайн и синтез на полимеризиращ 1,8-нафталимид със сензорни свойства, след което с него да бъде изготвен полимерен хетерогенен сензор за метални йони и протони. Като резултат от тези съвместни изследвания е синтезиран първият полимеризиращ сензор на база 1,8-нафталимид, с рецепторен фрагмент *N,N*-диметиламиноетиламино група свързана към С-4 атом, а като полимеризираща група е използвана алилова група, свързана към имидния азотен атом.

След завръщането ми в България, в Института по полимери на БАН започнаха първите изследвания в областта на сензорната химия в България. С това у нас се постави началото на синтеза и изследването на различни по природа съединения, като флуоресцентни молекулни устройства, задвижвани от светлината, способни да изпълняват сензорни функции чрез промяна в интензитета на флуоресценцията или цвета си. Тук продължихме изследванията в тази насока, като синтезирахме 1,8-нафталимидни съединения със сензорни свойства, съдържащи *N*-метилпиперизин, като рецепторен фрагмент. С оглед разширяване цветовата гама за първи път е използвана *N,N*-диметиламиноетилокси група като рецепторен фрагмент при С-4, излъчващ синя флуоресценция.

Използването на високомолекулни вещества за дизайна на флуоресцентни сензори дава възможност за получаване на механично стабилни хетерогенни сензори, които да се използват многократно за разлика от съответните нискомолекулни производни. Основно предимство на хетерогенните полимерни сензори е, че те могат да се използват за откриване на аналити във водни разтвори. Реализирането на потенциала на полимерните сензори изисква да се изследва влиянието на структурата върху фотофизичните им свойства, както и въздействието на конкретната среда върху тези параметри. В нашите разработки ние получихме съполимери на стирен, метилметакрилат или винилкарбазол с различни нискомолекулни 1,8-нафталимидни сензори за откриване на метални йони и протони във водна среда.

### **5.1. Поли(амидоамин) и поли(полипропиленамин) дендримери със сензорни свойства [52, 55, 60, 64, 68, 71, 84-87, 95, 99, 100, 103, 105, 108, 110, 112, 116, 119, 124, 125, 127, 129, 130-133, 139, 160, 169, 182]**

Чрез специален дизайн са синтезирани ПАМAM и ППА дендримери, периферно модифицирани с 1,8-нафталимидни фрагменти, съдържащи *N,N*-диметиламиноетиламино и *N*-метилпиперизинови и *N,N*-диметиламиноетилокси рецепторни фрагменти с оглед използването им за детекция на метални йони и протони. Установено е, че свързването на

няколко 1,8-нафталимидни сензорни фрагмента в структурата на една молекула (триподи или дендримери от различни генерации) повишава чувствителността и селективността при детекцията на метални йони, в сравнение с мономерните 1,8-нафталимидни сензори благодарение на надмолекулната структура “Флуорофор-мост-Рецептор”.

С тези нови дендримери се откриват метални йони в нисък концентрационен интервал  $10^{-6} \div 10^{-7}$  мол/л. Установено е увеличаване на излъчваната флуоресценция вследствие на комплексообразуването на металните йони с рецепторните фрагменти, гасейки по този начин фотоиндуцирания електронен трансфер. Изследвани са и дендримери, при които в 1,8-нафталимидните флуорофори като заместители са използвани алифатни и циклични амини без рецепторни свойства. Изследван е механизмът на комплексообразуване с метални йони и протони и е установено, че при дендримери с рецепторни фрагменти, комплексообразуването се осъществява първо в сърцевината на дендримерната молекула, при което флуоресценцията се гаси и след това в резултат на взаимодействие на металните йони с рецепторните фрагменти флуоресценцията се увеличава.

Модифицираният с бензантрон дендример е използван за откриване на алифатни амини като метиламин, диметил амин и триметил във водни среди.

Освен използването на дендримерите в разтвор, от нас са разработени две нови иновативни направления при използването им за детекция на метални йони и протони.

- За първи път са използвани текстилни материали като носители на дендримери след имобилизирането им върху тях. Тези нови композитни материали могат да се използват като гъвкави хетерогенни сензори за метални йони, протони и алифатни амини във водна среда.
- За първи път е използвана Повърхностно Усилена Раманова Спектроскопия (SERS) като бърз спектрален метод, проследяващ детекцията на йони на тежки и преходни метали ( $\text{Cd}^{2+}$ ,  $\text{As}^{2+}$ ,  $\text{Sb}^{2+}$ ,  $\text{Al}^{3+}$ ,  $\text{Pb}^{2+}$ ) от ППА дендримери в концентрационен интервал  $5 \times 10^{-4} \div 1 \times 10^{-6}$  мол/л в присъствие на сребърни наночастици.

## **6. Приложение на ниско- и високомолекулни флуорофори в течно-кристални системи [16, 22, 23, 26, 28, 31, 37, 38, 40, 51, 56, 58, 61, 66, 78, 79, 82]**

През 1995 г. за първи път в България ние започнахме изследването на флуоресцентни течно-кристални системи от типа “гост-хазяин”, във връзка с тяхното потенциално приложение в електро-оптичните дисплеи, използвани в активен и пасивен режим на работа. Включването в такива системи на подходящи дихроични багрила води до подобряване контраста на изображение и ъгъла на виждане.

Усилията на изследванията ни в това направление са фокусирани в търсенето на нови линейни и планарни дихроични багрила с интензивна флуоресценция, с добра разтворимост и ориентация в течно-кристалните матрици.

Предложена е серия нови 1,8-нафталимидни производни с жълто-зелена и синя флуоресценция. С оглед подобряване планарността на „гост” молекулите бяха синтезирани нови 4-алиламино-*N*-арил-1,8-нафталимидни багрила с различни заместители в арилното ядро и изследвани техните функционални свойства в течно кристални системи от типа “гост-хазяин”.

За първи път е изследвана възможността за приложението на 3-заместени бензантрони като дихроични багрила в „гост-хазяин” течно-кристални системи. При тези хромофорни системи дългата ос на молекулата съвпада с вектора на абсорбционния преходен момент, като много високо дихроично отношение е наблюдавано при азометиновите производни на бензантрона. Освен това тези производни имат много добра разтворимост в голяма част от търговските течни кристали и отлични цветови и флуоресцентни характеристики.

Резултатите от изследванията на всички тези багрила показаха, че ориентацията им в течна кристалната матрица не влияе на електро-оптичните свойства и не дестабилизира температурите на фазов преход на течния кристал при прехода от нематична в изотропна фаза.

За първи път са използвани ПАМAM дендримери, съдържащи 1,8-нафталиמידни флуорофорни единици в периферията им като гост молекули в течна кристална матрица. Високата моларна абсорбируемост и добрите цветови показатели на тези дендримери позволяват те да бъдат използвани с концентрация 0.3% спрямо течния кристал, която е по-ниска в сравнение с нискомолекулните 1,8-нафталимиди. Показано е, че въпреки разклонената си структура дендримерните молекули се ориентират и преориентират много добре в течна кристална матрица под влияние на приложено външно електрично поле.

Друго важно направление в изследване на течна кристалните системи са т. нар. полимер-диспергирани течна кристални системи. При тях течните кристали са диспергирани в полимерната матрица. С оглед използването на такива композитни системи за изработване на широкопрофилни информационни табла, като полимерни матрици са изследвани предварително синтезираните прозрачни флуоресцентни полимери.

За първи път са предложени високомолекулни флуорофори (съполимери на стирен или на метилметакрилат с 1,8-нафталиמידни флуорофори) със синя и с жълто-зелена флуоресценция, в които е диспергиран нискомолекулен течен кристал. В този случай не е необходимо използване на дихроични багрила, тъй като тази роля изпълняват флуорофорите, свързани към полимерната верига. Установено, е че при такива двукомпонентни системи не се променят драстично спектралните свойства и температурите на фазовите преходи на течния кристал.

## **7. ИНТЕЛИГЕНТЕН ТЕКСТИЛ С МИКРОБИОЛОГИЧНА АКТИВНОСТ [141,150,151, 196]**

Научните приноси, свързани с получаване на интелигентен текстил с микробиологична активност могат да се обобщят в следните две направления:

- Модифициране на текстилни материали с хидрогел чрез повърхностно иницирана фотополимеризация с видима светлина;
- Равномерно разпределение на наночастици (сребърни, от цинков оксид, и от бариев хексаферит, железен оксид) върху повърхността на памучни и полиамидни влакна по методите *ex situ* и *in situ*;

### **7.1. Повърхностно модифициране на текстилни материали с хидрогел чрез повърхностно иницирана фотополимеризация с видима светлина**

Като фотоинициатор на полимеризацията за получаване на хидрогел е използван еозин Y, който предварително е модифициран с подходящи функционални групи, с които образува ковалентна връзка с текстилните материали. Така фотоинициаторът изпълнява ролята на свързващо звено между влакнестия материал и хидрогела. В този случай иницирането на радикаловата полимеризация е осъществено при облъчване с видима светлина, а като съинициатор е използван *N*-метилдиетаноламин. При тези условия на синтез хидрогелът се нанася като филм върху повърхността на отделните влакна, при което се запазва типичната йерархична текстилна структура.

Като основни предимства на метода се открояват, провеждане на полимеризацията във въздушна среда, при стайна температура.

### **7.2. Равномерно разпределение на наночастици (сребърни, от цинков оксид, железен оксид и от бариев хексаферит) върху повърхността на памучни и полиамидни влакна по методите *ex situ* и *in situ***

През последните няколко години се развива едно ново направление в областта на текстилното облагородяване чрез прилагане на покрития, съдържащи наночастици. Известно е, че за разлика от частиците с големи размери, наночастиците притежават по-голяма повърхност и повърхностна енергия, което осигурява много добър афинитет към платовете и води до по-добра устойчивост на взаимодействието им, а съответно и на новите свойства. Съществуват обаче и проблеми при обработката на текстилните материали с наночастици, които са свързани с агрегирането им и с неравномерното им разпределение, което влияе върху крайния ефект. Затова водеща идея при определяне условията за получаването на композитни материали наночастици-хидрогел-текстилен материал е равномерното разпределение на наночастиците в структурата на хидрогела, който да е свързан с функционалните групи на текстилните материали с ковалентна връзка. За получаването са използвани два подхода. Единият е т.нар. метод *ex situ*, при който първо се синтезират наночастиците, след което се прилагат при обработката на текстилните материали. За да се избегне агрегирането на наночастиците е необходимо да бъдат стабилизирани в процеса на получаването и приложението им. Друг метод, който осигурява по-равномерно разпределение на наночастиците е тяхното т.нар. *in situ* получаване и свързване към текстилната повърхност.

В тези изследвания хидрогелът е на база основен мономер акриламид, а като омрежител е използван *N*, *N'*-метиленбисакриламид, при което са получени:

- Композитен материал наночастици от бариев хексаферит-хидрогел-памучен плат, при използване на наночастици от бариев хексаферит получен по метода *ex situ*.
- Композитен материал сребърни наночастици-хидрогел-памучен плат е получен по метода *in situ*. Използвана е възможността за едновременната редукция на сребърните йони и полимеризацията на хидрогела след облъчване с дневна светлина. Получени са наночастици със сферична форма и размер между 5 и 20 nm
- Композитни материали на база цинково оксидни наночастици-хидрогел-памучен плат. ZnO наночастици са синтезирани *in situ* във водна среда, при наличието на *N*-

метилдиетаноламин и последваща термообработка при 80°C в продължение на 30 минути и при 140°C за 3 минути.

- Композитни материали на база наночастици от железен оксид-хидрогел-полиамиден плат. Получените материали са изследвани при хетерогенен Фетонов процес за обработка на реални отпадни води след багрене на памучен плат с реактивно багрило.

Получен е нов флуоресцентен рН чувствителен хидрогел върху повърхността на памучен плат, при използване на мономерите 2-аминоетилметакрилат хидрохлорид, *N,N'*-метиленбисакриламид и 1,8-нафталимид, съдържащ метакрилова група. Основният мономер съдържа крайна amino група, която се протонира и депротонира в зависимост от рН на разтвора. В кисела среда положително заредените amino групи се отблъскват и гелът набъбва цветът се углъбява, а флуоресцентната емисия намалява. В алкално рН, хидрогелът се свива и цветовете и флуоресцентните характеристики обратимо се променят.

## **8. СИНТЕЗ НА КОМПЛЕКСИ С ПРЕНОС НА ЗАРЯДА [75, 80, 89, 91, 102, 107, 113-115, 128, 162, 164, 166, 191]**

В последните години, получаването и изследването на комплекси с пренос на заряд е нова и атрактивна област за научни изследвания във връзка с тяхното потенциално приложение при изработване на фотоволтаични слънчеви клетки. Друга интересна област на изследване е тяхната микробиологична активност спрямо различни по природа бактерии и гъбички.

Във връзка с тези иновативни области ние проведехме целенасочен синтез на нови комплекси с пренос на заряд, на база:

- нискомолекулни amino и алкокси производни на 1-8-нафталимиди;
- дендримери, съдържащи 1,8-нафталимиди в периферията си;
- *N,N*-бис-алкил-1,4,6,8-нафталендиимид;
- 3-заместени бензантрони.

Като акцептори са използвани йод, метални йони (Cu(II), Zn(II), Ni(II)), 4-аминофенол, 4-метилфенол, 4-нитрофенол, пикринова киселина и др. Детайлно са изследвани функционалните им свойства чрез УВ, флуоресцентна, ИЧ и ЯМР спектроскопия и термични методи за анализ и др.

## **9. *IN VITRO* МИКРОБИОЛОГИЧНО ИЗСЛЕДВАНЕ НА НОВИ СЪЕДИНЕНИЯ, ДЕНДРИМЕРНИ, ВЛАКНЕСТИ И ДРУГИ ПОЛИМЕРНИ МАТЕРИАЛИ [134, 136, 138, 139, 141-148, 150-161, 163, 165-168, 170-177, 180, 185, 187, 189, 190, 192]**

Изследвана е микробиологичната активност на нови 1,8-нафталимидни и бензантронови производни с различна химична структура.

Като новост в тези изследвания е използването на някои биологично важни метални йони като Cu(II) и Zn(II) комплекси и най-вече, използването на металодендримери.

Добрите сензорни свойства на модифицираните с 1,8-нафталиמידните производни на ПАМАМ и ППА дендримери, дадоха основание да бъдат получени и изолирани в твърдо състояние металните им комплекси с тези йони. Металодендримерите са ново и перспективно направление в борбата с резистентни микроорганизми срещу прилаганите в медицинската практика антибиотици, особено при пациенти с намалена имунна защита.

Установено е, че антимикробното действие на дендримерите се дължи на способността им да се свързват с бактериалната клетъчна повърхност, нарушавайки пермеабилитета и целостта на мембраната. В зависимост от концентрацията на дендримерните биоциди мембранната пропускливост може да бъде променена или напълно дезинтегрирана. Включването на нафталиמידни единици в структурата на ПАМАМ и ППА дендримерите допринася за увеличаване на хидрофобните свойства, което улеснява взаимодействието и преминаването им през външната мембрана, което води до повишаване на антимикробната активност.

Получените микробиологични резултати показаха, че новосинтезираните дендримери оказват по-силен токсичен ефект спрямо грам-положителните бактерии, отколкото спрямо грам-отрицателните. Тази разлика в биологичната активност се дължи на разликите в структурата на клетъчната стена на двата типа бактериални клетки. Установено е, че дендримерите придават антимикробни свойства на текстилни тъкани и полилактидни тънки фолиа, след обработването им с тях.

Установено е, че металодендримерите могат да се адсорбират и да образуват наноразмерни филми върху текстилните повърхности при различни взаимодействия. Антимикробният ефект на тъканите може да бъде повлиян от няколко фактора, като механично задържане на микробни клетки върху тъканта в зависимост от повърхностната морфология; разпределение на антимикробния материал върху текстилната повърхност; изменение на хидрофобната/хидрофилна природа на тъканите, което може да повлияе на степента на контакт на микробния инокулум с тъканта.

Микробиологичният ефект на, обработените с биологично активни вещества, памучни тъкани се дължи на бавното им освобождаване в средата и на прекия контакт с микробните клетки. Микробната адхезия като първа стъпка при образуването на биофилм може да бъде ограничена чрез взаимодействие на дендримера с клетъчната повърхност или с йони, които стимулират микробната адхезия, в резултат на което се променят свойствата на клетъчната стена и се предотвратява микробното прикрепване. Установено е, че изследваните дендримери инхибират секрецията на извънклетъчни биополимери, което води до отделянето на клетките от повърхността на памучния плат.

За първи път от нас са изследвани антимикробните свойства на бензантронови багрила.

- Синтезиран е нов трипод на база бензантрон и неговия  $\text{Cu(II)}$  комплекс с широкоспектърен микробиологичен профил.  $\text{Cu(II)}$  комплекс показва много добри антибактериални свойства и след отлагането си върху памучен плат. Значителното потискане в развитието на *A. Johnsonii* и *E. Coli* предполага потенциалното приложение на получения материал като антибактериална превръзка при третиране на хронични рани.

- Използван е и друг механизъм за въздействие върху развитието на патогенните микроорганизми. В този случай съединенията, съдържат кватернерна амониева група.
- За първи път кватернерни съединения са включени в структурата на влакнообазуващия полимер полилактид, като по този начин се съчетава цветовия с микробиологичния ефект.

За първи път е изследвана антибактериалната активност на композитен материал наночастици от бариерен хексаферит-хидрогел-памучен плат срещу грам-отрицателни бактерии *E. coli* и *P. aeruginosa*. Получените резултати показват добър антимикробен ефект и срещу двата патогена, свързвани с инфектирани рани.

Установено е, че антибактериалната активност на композитните материали сребърни наночастици-хидрогел-памучен плат срещу *E. coli* и *A. Johnsonii* зависи от концентрацията на сребърните частици и от вида на изследваните патогени. Наблюдавана е висока активност и срещу двата щама, но пълно инхибиране е постигнато срещу *A. Johnsonii*. Това определя възможното приложение на получените материали като антибактериални превръзки за рани.

Композитните материали наночастици от цинков оксид-хидрогел-памучен плат също проявяват добра инхибиторна активност срещу *A. Johnsonii*. Спрямо *P. aeruginosa* се наблюдава по-слаба инхибиторна активност. При тестване в течна среда същите мостри водят до значително инхибиране растежа на *P. Aeruginosa*, съответно около 62% и 81%. Следователно настъпва дифузия на наночастиците ZnO от мострите в средата. В резултат наночастиците се прикрепват към клетъчната повърхност и проникват в клетъчната мембрана, нарушавайки нейните функции, което впоследствие води до инхибиране на клетъчния растеж и в крайна сметка до клетъчна смърт.