

- **Фундаментални:** Разширяване и задълбочаване на познанието за тавтомерията при органичните съединения като фундаментален процес, като елементарен механизъм при молекулните устройства и машини и като важен фактор за биологичната активност.
- **Научно-приложни:** Разработване на методологии за експресен неdestructивен анализ на храни и напитки, сухи дроги и етерични масла, предхождани от детайлно изследване на техния химически състав. Обхванати са както традиционни български продукти – вина, розово масло и екстракти, така и сухи дроги и екстракти.

Резултатите са постигнати основно чрез използване на методите на **Физичната органична химия** (зависимост структура-свойства, ефект на средата, теоретична химия) и **Аналитичната химия** (молекулна спектроскопия за структурен и количествен анализ), както и чрез допълнително прилагане на инструментариум от **Математиката** (обработка на данни и програмиране) и **Физиката** (лазерна двуфотонна спектроскопия).

Пионерни приноси при изследване на тавтомерията като фундаментален процес:

Прототропната тавтомерия е един от най-важните феномени в органичната химия, свързан с многобройни технологични (лазерни багрила, фотопротектори, защитни кремове) и биохимични (предаване на наследствената информация, биологично активни вещества) приложения. Невъзможността индивидуалните тавтомерни форми да бъдат изолирани експериментално прави изучаването на такива системи изключително трудно, намалява възможностите за изясняване на връзката структура-свойства и затруднява насоченият дизайн. Разработен е уникален метод за количествен анализ на тавтомерни системи¹, който постави моята група във водеща позиция в тази научна област. Двете книги за тавтомерията, на които съм редактор, са добро доказателство за това. Най-важни приноси като резултат от тази методология:

- Възможността да осигурим за първи път количествени данни за тавтомерния пренос на протон има два аспекта в химията на багрилата: фундаментален (описание на ефектите на средата) и приложен (дефиниране на структурни изисквания за постигане на желани свойства). Изследваните тавтомерните отношения на азо багрила показват, че тавтомерното състояние е определящо за тяхната багрилна ефективност и стабилност, което е важен приложен аспект, тъй като над 80% от индустриално използваните багрила са тавтомерни и нашите резултати позволяват насочен дизайн на нови по-стабилни и по-ефективни молекули. Беше показано експериментално, че специфичното взаимодействие с разтворителя е основният ефект за стабилизация на даден тавтомер. В сътрудничество с японски колеги това беше потвърдено теоретично чрез използване за първи път на *експлицитен модел на солватация* при квантово-химичните изчисления на тавтомери в разтвор²;
- В сътрудничество с германски колеги показахме, че механизмът на пренос на протон във възбудено състояние при *10-хидроксибензо[h]хинолин* може да бъде контролиран чрез структурни модификации.³ Тези резултати са с непосредствен практически ефект при

¹ L.Antonov & D.Nedeltcheva; *Chemical Society Reviews*, **29**, 217-227 (2000)

² L.Antonov, S.Kawauchi, M.Satoh & J.Komiyama; *Dyes & Pigments*, **40**, 163-170 (1999)

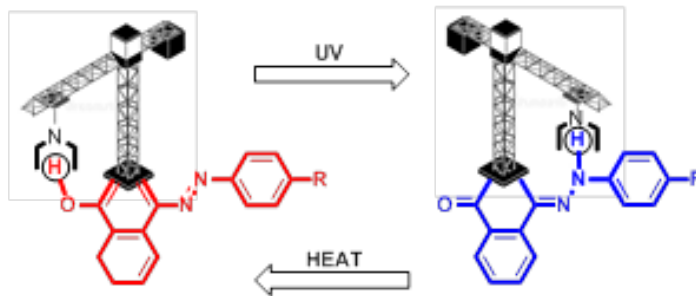
³ H.Marciniak, S.Hristova, V.Deneva, F.S.Kamounah, P.E.Hansen, S.Lochbrunner & L.Antonov; *Physical Chemistry Chemical Physics*, **19**, 26621-26629 (2017)

дизайна на лазерни багрила и фотопротектори и бяха публикувани в Physical Chemistry Chemical Physics като Hot Article;

- На базата на получените от нас количествени данни за тавтомерията при азобагрила и Шифови база беше създаден функционал на плътността, който коректно описва тавтомерното състояние в разтвор.⁴ По този начин беше решен проблемът с недостатъчната способност на съществуващите теоретични методи да предсказват тавтомерните свойства в разтвор.

Молекулно превключване и пренос на сигнал, основани на тавтомерен пренос на протон:

Молекулните устройства (сензори, елементи на молекулната електроника, молекулни машини) се разглеждат като перспективни системи за миниатюризация отвъд използваните сега нанотехнологии. Идеята е индивидуални органични молекули да се използват като градивни елементи на бъдещи миниатюрни изчислителни устройства, сензори и роботи. Експериментира се с различни елементарни процеси (както изомеризация, образуване/разкъсване на химични връзки, добавяне/отнемане на йони), които могат да предизвикат подходящи промени в молекулите под действие на външни стимули (облъчване, електрично поле, прилагане на външно напрежение, промяна на полярността на средата и др.). Ние сме сред пионерните групи, използващи пренос на протон като елементарен процес при молекулните устройства, който има много преимущества спрямо традиционно използваните (бързина, по-добра устойчивост на стареене). Първият пробив беше на правен през 2007г. в IBM Laboratories (Zurich), които демонстрираха тавтомерно молекулно превключване при ултраниски температури. През 2009г. ние демонстрирахме молекулен превключвател (протонен кран) на основата на 1-(фенилдиазенил)нафтален-4-ол,⁵ който работи при стайна температура, което е първият такъв случай в литературата. На базата на същият структурен дизайн беше разработен и молекулен сензор, който използва промяната на тавтомерното състояние за откриване на алкални и алкалоземни метални йони.⁶ Процесът на комплексообразуване е съпроводен с отчетливо, наблюдавано с просто око, батохромно отместване на измерваната абсорбция.



Тавтомерия и биологична активност:

Липсата на количествени данни за тавтомерията досега ограничаваше изследванията върху нейния ефект при биологичната активност на синтетични и природни биологично активни вещества. Това е важен проблем за медицинската химия, тъй като над 20% от органичните съединения, регистрираните в базите данни за лекарствени средства, са тавтомерни и тяхното тавтомерно състояние без съмнение влияе върху активността и страничните ефекти. В тази насока нашите изследвания върху тавтомерията показват важността на структурата и средата върху биологичната активност и създават предпоставки за насочен дизайн на нови биологично активни молекули и на носители на лекарствени средства. Най-съществените приноси в това направление са:

⁴ L.Antonov; *Molecules*, **24**, art. 2252 (2019)

⁵ L.Antonov, V.Deneva, S.Simeonov, V.Kurteva, D.Nedeltcheva & J.Wirz; *Angewandte Chemie Int. Edition*, **48**, 7875-7878 (2009)

⁶ D.Nedeltcheva & L.Antonov; in *Tautomerism – Concepts and Applications in Science and Technology*, L.Antonov (Editor), Wiley-VCH, 273-294 (2016)

- Беше установено, че способността на *куркумина* да образува разтворими супрамолекулни комплекси във вода се определя от неговото тавтомерно състояние. На основата на тези резултати ние създадохме експериментален протокол за получаване на водно-разтворими супрамолекулни комплекси на *куркумин* чрез комплексообразуване в органичен разтворител. Този подход има значителни преимущества пред конвенционално използваните по отношение на ефективността и времето на подготовка⁷;
- Беше изследвана тавтомерията на *фавипиравир*⁸ (перспективен антивирусен препарат срещу COVID-19 под търговското име Avigan). Тези изследвания поставиха основа на обещаващо сътрудничество с международна фармацевтична компания върху детайлно изучаване на тавтомерния ефект при активността на *фавипиравир* с възможност за комерсиализация на резултатите;
- В сътрудничество с фирма NTZ Lab Ltd. и колеги от ИМБ-БАН беше установена важността на тавтомерното състояние на серия от органични съединения (индазол-карбоксамиди, индазоил-метанимини и пироло-пиридинил-бензамиди) върху тяхната активност като *дуално- и мулти-таргетно активни моноамин оксидазни инхибитори тип А/Б и инхибитори на ензима ацетилхолинестераза*, свързани с болестта Паркинсон и вероятно - на Алцхаймер.⁹ Стабилизирането на определено тавтомерно състояние чрез структурни модификации позволява да се засилва съответният терапевтичен ефект.

Пионерни приноси в количествения анализ на недефинирани смеси:

Използването на молекулната спектроскопия в количествения анализ на смеси се основава на изискването индивидуалните спектри на отделните компоненти да бъдат известни *a priori*. Ако спектърът дори на един от компонентите е неизвестен, поради невъзможността той да бъде физически изолиран, системата е спектрално недефинирана и количественият анализ не е възможен. Типични примери са сложни фотохимични процеси, протониране, изомеризация, комплексообразуване и други. Посредством разработеният метод за обработка на данни, основаващ се на математическо разделяне на припокриващи се ивици, този проблем вече е решен.¹⁰ Методът едновременно определя количествата на компонентите в сместа и техните индивидуални спектри и е приложим за обработка на спектрални данни от електронната и от вибрационната спектроскопия. С негова помощ за първи път бяха изследвани системи (включително тавтомерни, виж по-горе), за които се считаше, че количественият им анализ е невъзможен, а именно:

- агрегация на йонни багрила във воден разтвор, което позволи да се получат важни структурни характеристики на димерите¹¹. Описаната методология и получените стойности за агрегационните константи и досега се използват като стандарт в научната литература;
- тавтомерно равновесие при 4-N,N-диметиламино-4'-аминоазобензен, което ни позволи в сътрудничество с японски колеги за първи път *in situ* да променим нелинейните спектрални характеристики в разтвор и да получим индивидуалните линейни и нелинейни спектри на тавтомерите¹². Този изследвания са свързани с разработването на материали за 3D запис на информация и 3D микропроизводство.

⁷ E.Drakalska, D.Momekova, Y.Manolova, D.Budurova, G.Momekov, M.Genova, L.Antonov, N.Lambova & S.Rangelov; *International Journal of Pharmaceutics*, **472**, 165-174 (2014)

⁸ L.Antonov; *Theoretical Chemistry Accounts*, **139**, art. 145 (2020)

⁹ N.T.Tzvetkov, H.-G.Stammle, S.Hristova, A.G.Atanasov & L.Antonov; *European Journal of Medicinal Chemistry*, **162**, 793-809 (2019)

¹⁰ L.Antonov; in *Tautomerism – Methods and Theories*, L.Antonov (Editor), Wiley-VCH, 25-47 (2014)

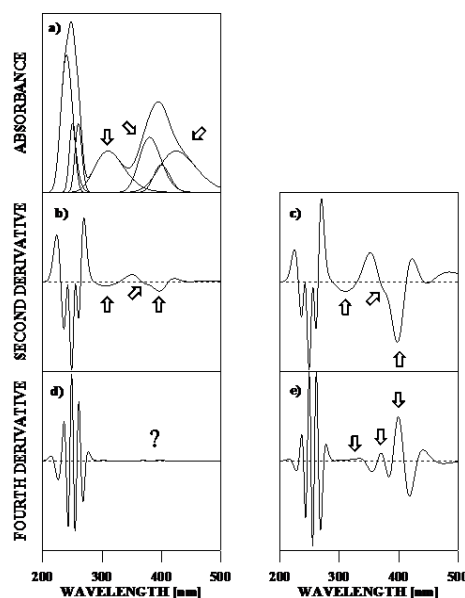
¹¹ L.Antonov, G.Gergov, V.Petrov, M.Kubista & J.Nygren; *Talanta*, **49**, 99-106 (1999)

¹² L.Antonov, K.Kamada, D.Nedeltcheva, K.Ohta & F.Kamounah; *Journal of Photochemistry and Photobiology*, **181A**, 274-282 (2006)

Зелена аналитична химия (експресен неdestructивен анализ):

Експресният неdestructивен анализ се основава на използването на Раманова спектроскопия и на спектроскопия в близката и средна инфрачервена област, чрез създаване на големи бази данни от спектри на изследвани проби. След подходяща математическа обработка тези бази данни могат да се използват за предсказване на концентрациите на търсени вещества чрез снемане на спектъра (често през опаковката) без това да нарушава целостта на изследвания обект. Този подход е изключително перспективен от гледна точка на себестойност и бързина на анализа, поради което масово се внедрява в индустрията. Разглежда се и като основа на бъдещият персонализиран анализ, когато всеки клиент, с помощта на предварително калибрирано микроустройство, ще може да контролира качеството на продуктите преди да ги закупи. Това обаче изисква предварителен задълбочен анализ на продукти от дадена категория и създаване на бази данни. Най-съществените приноси, които могат да се отбележат са:

- Детайлно е изучен, с помощта на хроматографски методи, съставът на *българско розово масло и екстракти*. Показано е, че с помощта на хроматографски пръстов отпечатък може да се идентифицира неговият произход и метод на получаване. Това дава възможност за разработване на аналитични системи за *мониторинг на качеството и автентичността* (откриване на фалшификати), което е от изключителна важност за защитата на българското розово масло като национален продукт¹³;
- С помощта на вибрационна спектроскопия е показано, че може експресно да се определя количеството на *полифеноли в български бели и червени вина* без предварителна химическа обработка на пробата¹⁴;
- *Производните спектри* са един важен инструмент за намаляване на шума при експресния неdestructивен анализ. Стандартната процедура, разработена от Golay & Savitzky през 1966 г., води до силно деформирани и дълговълново затихващи производни криви при съвременните UV-vis спектрометри с дифракционна решетка (лява колона на фигурата). Развихме един алтернативен подход, наречена *“Step-by-step filter”*, който позволява тези неудобства да бъдат избегнати (дясна колона на фигурата)¹⁵. Резултатът е постигнат чрез използване на конволюционна процедура с вариращ интервал на диференциране. Понастоящем разпространяваме този метод под формата на свободен софтуер. Показана е неговата висока ефективност при бърз неdestructивен анализ на сухи дроги от *Arnica*¹⁶ и на български бели и червени вина.



¹³ D.Antonova, Y.Medarska, A.Stoyanova, N.Nenov, A.Slavov & L.Antonov; *Journal of Essential Oil Research*, **33**, 171–181 (2021)

¹⁴ V.Deneva, I.Bakardzhiyski, K.Bambalov, D.Antonova, D.Tsobanova, V.Bambalov, D.Cozzolino & L.Antonov; *Molecules*, **25**, art. 170 (2020)

¹⁵ L.Antonov; *Journal of Near Infrared Spectroscopy*, **25**, 145-148 (2017)

¹⁶ D.Ivanova, V.Deneva, D.Zheleva-Dimitrova, V.Balabanova-Bozushka, D.Nedeltcheva, R.Gevrenova & L.Antonov; *Foods*, **8**, art. 9 (2019)