

## **Кратка справка за най-важните научни постижения на проф. д-н Людмил Антонов**

- **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 елемент на биологичната активност.
- **Научно-приложни:** Разработване на методологии обработка на спектрални данни и на технологии 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 както чрез използване на методите на **Физичната химия** (зависимост структура-свойства, ефект на средата, теоретична химия) и **Аналитичната химия** (молекулна спектроскопия за структурен и количествен анализ, хеометрикс), така 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 експерименталното изучаване на такива системи изключително трудно, намалява възможностите за изясняване на връзката структура-свойства и затруднява насоченият дизайн. Разработен е уникален метод за анализ на тавтомерни системи<sup>1</sup>, който постави моята група във водеща позиция в тази научна област. Двете книги за тавтомерията, на които съм редактор, са една добра индикация 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 отнасяния 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 при основни серии азо багрила и Шифови бази<sup>2</sup>. Това беше потвърдено теоретично чрез използване за първи път на *експлицитен модел на солватация* при квантово-химичните изчисления на тавтомери в разтвор<sup>2</sup>;
- 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. Тези резултати са с непосредствен практически ефект при дизайна на лазерни багрила и фотопротектори и бяха публикувани в Physical Chemistry Chemical Physics като Hot Article<sup>3</sup>;
- На базата на поученията от нас количествени данни за тавтомерията при азобагрила и Шифови база беше създаден функционал на плътността, който коректно описва тавтомерното състояние в разтвор.<sup>4</sup> По този начин беше решен проблемът с недостатъчната способност на съществуващите теоретични методи за предсказване на 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 с

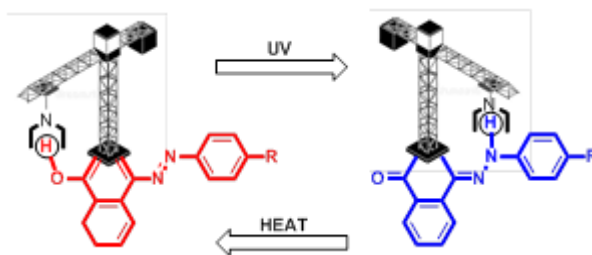
<sup>1</sup> C.9; B.2; C.35; B.3; A.4

<sup>2</sup> C.1; C.6; C.10; C.13; C.17; C.18; C.25-27; C.30; C.33; C.34; C.39-42; C49; C.50; C.58; C.61; C.66; C.94; C.100; C.110; C.111; C.131

<sup>3</sup> C.74; C.78; C.91; C92

<sup>4</sup> C.102

приложение в съхранението и трансформацията на енергия и персонализираната медицина. Идеята е индивидуални органични молекули да се използват като гравивни 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 по 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, устойчивост на стареене). Първият пробив беше на правен през 2007г. в IBM-Zurich, които демонстрираха молекулно превключване при ултраниски температури. През 2009г. ние демонстрирахме молекулен превключвател (протонен кран),<sup>5</sup> 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.<sup>6</sup> След внимателен структурен дизайн, тази година демонстрирахме първият молекулен превключвател<sup>7</sup>, основан на пренос на протон във възбудено състояние с изключителна ефективност - почти 100%.



#### 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 страните 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:

- Беше установено, че способността на *куркумина* да образува разтворими супрамолекулни комплекси във вода се определя от неговото тавтомерно състояние.<sup>8</sup> 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 подготовка;
- Беше изследвана тавтомерията на *фавипиравир*<sup>9</sup> (перспективен антивирусен препарат срещу КОВИД19 под търговското име Avigan). Тези изследвания поставиха основа на обещаващо сътрудничество с международна фармацевтична компания върху детайлно изучаване на тавтомерния ефект върху 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 *моноамид оксидазни инхибитори тип A и B*, свързани с болестта Паркинсон и вероятно - на Алцхаймер. 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

<sup>5</sup> C.51; C.59; C.62; C.65; C.72; D.1

<sup>6</sup> C.53; C.55; C.59; A.8; C.99; C105

<sup>7</sup> C.132; C.87; C.98; C.101; C.109; C.113; D.3; C.115; C.117; C.118; C.120; D.4; C.122; C.123; C.125; C.130; C.131

<sup>8</sup> C.69; C.68; C.86; C.103

<sup>9</sup> C.112; C.127; C.129

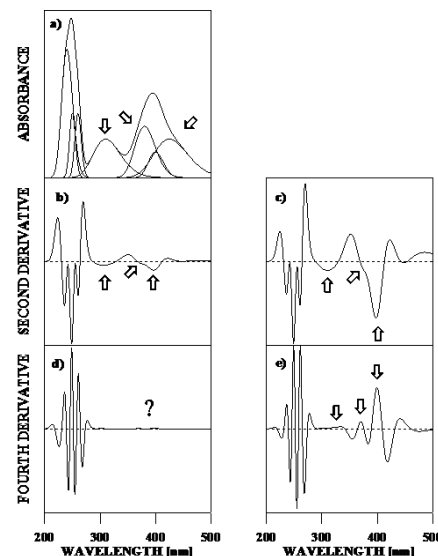
разработеният метод за обработка на данни, основаващ се на математическо разделяне на припокриващи се ивици, този проблем вече е решен.<sup>10</sup> Методът едновременно определя количествата на компонентите в сместа и техните индивидуални спектри и е приложим за обработка на спектрални данни от електронната 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 димерите<sup>11</sup>. 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 тавтомерите<sup>12</sup>. Този изследвания са свързани с разработването на материали за 3D запис на информация и 3D микропроизводство<sup>12</sup>.

### Зелена аналитична химия (експресен недеструктивен анализ):

Експресният недеструктивен анализ се основава на използването на Раманова спектроскопия и на спектроскопия в близката и средна инфрачервена област. На базата на подходяща математическа обработка могат да предскажат концентрациите на търсени вещества чрез снемане на спектъра (често през опаковката) без това да разрушава пробата или да се докаже произход/оригиналност. Този подход е изключително перспективен от гледна точка на себестойност и бързина и 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 търговските продукти преди. 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 начин на производство. Това дава възможност за разработване на системи за мониторинг на качеството и откриване на фалшификати, което е от изключителна важност за защита на българското розово масло като национален продукт<sup>13</sup>;
- С помощта на вибрационна спектроскопия е показано, че може експресно да се определя количеството на полифеноли в български бели и червени вина без химическа обработка на пробата<sup>14</sup>;
- *Производните спектри* са един важен инструмент за намаляване на шума при експресния недеструктивен 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 (b и d на фигурата). Развихме един алтернативен подход, наречена “*Step-by-step filter*”, който позволява тези недостатъци да бъдат избегнати (c и e на фигурата)<sup>15</sup>. 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 недеструктивен анализ на сухи дроги от Arnica<sup>16</sup> и на български бели и червени вина.



<sup>10</sup> C.19; B.2; C.35; A.4; C.3

<sup>11</sup> C.28

<sup>12</sup> C.43; C.36; C.37; C.45; C.46; C.48

<sup>13</sup> C.88; C.114; C.119; а също в известна степен C.80 и C.124

<sup>14</sup> C.84; C.106

<sup>15</sup> C.85; B.1; C.4; C.14; C.15

<sup>16</sup> C.97