

БЪЛГАРСКА АКАДЕМИЯ НА НАУКИТЕ
ИНСТИТУТ ПО ОРГАНИЧНА ХИМИЯ С ЦЕНТЪР ПО ФИТОХИМИЯ

**Приложение на вибрационната спектроскопия за
изучаване на структурата и стабилността на
анионни производни, съдържащи циано-,
карбонил- и нитрогрупи. Експериментален и
теоретичен подход.**

Разширена хабилитационна справка на научните приноси

на гл.ас. д-р Симеон Стоянов Стоянов

лаб. Структурен органичен анализ
Институт по органична химия с център по фитохимия

За участие в конкурс за академичната длъжност "доцент" по професионално направление
4.2. Химически науки, научна специалност „Органична химия“, за нуждите на лаб.
“Структурен органичен анализ“, Обявен в Държавен вестник: брой 40 от 16.05.2025 г.
София

За участие в конкурса е приложен списък с 26 научни трудове (цитирани според критериите в образца с индекс както следва **1В; 1Г**), извън който са публикациите, включени в дисертацията за образователната и научна степен „доктор”. Научните трудове за конкурса са публикувани в списания, индексирани в световните бази данни Scopus и Web of Science както следва: в списания, попадащи в категорията Q1 (6 публ.); в списания, попадащи в категорията Q2 (8 публ.), в списания, попадащи в категорията Q3 (3 публ.); в списания, попадащи в категорията Q4 (7 публ.); в нереферирани печатни издания (2 публ.). До юни 2025 г. са забелязани общо 119 цитата от списания, индексирани в световните бази данни Scopus и Web of Science, от научните трудове, представени в настоящия конкурс за „доцент“.

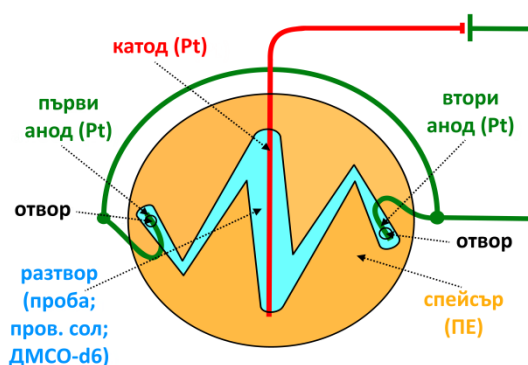
Всички научни трудове представени за участие в конкурса са в областта на органичната химия и по-специално в получаването на анионни производни на органични съединения, представляващи лекарства, силни отрови или нови съединения с потенциална биологична активност. Ще се спрем по-обстойно върху интерпретацията на вибрационните спектри и начините на тяхното симулиране. Представянето на научните резултати ще бъде придружено от дискусия относно мястото на изследванията в съответната научна област и приноса им за изясняване на научните проблеми в нея.

I. Въведение

Органичните анионни производни – карба-, аза-, оксианиони са интермедиати в огромен брой химични реакции [1-4], в това число органичните синтези и биохимичните реакции в биологична среда [5,6]. Също така много от лекарствата се приемат под формата на соли или пък са достатъчно С-Н, N-Н или О-Н кисели за да се депротонират в значителна степен в организма. Ето защо изучаването на строежа и свойствата на анионите е важно за органичната и биохимията [3-6]. Анионни производни са също така радикаланионите, макар че те притежават отворена обвивка. Освен химически, те могат да бъдат получени и в биологични условия под действието на ензими [7,8]. Получаването на нитросъдържащи радикаланиони в човешкия организъм води до разнообразни, понякога желани, но често и нежелани ефекти на някои лекарствени препарати. В аеробна среда радикаланионите могат да бъдат източник на супероксид [7,9], а в анаеробна среда радикаланионите на нитросъединенията могат да се редуцират до нитрозо-, хидроксилнамино- и аминоксидни производни, които са хепатотоксични [7,10-15]. Радикаланионите в биологична среда са много реактивоспособни и могат също така да се свържат с анаеробните

паразити, бактерии, туморни клетки и да проявят значителна цитотоксичност [7]. Попаднали в човешката кръвоносна система те бързо се окисляват с образуване на супероксидни аниони, а водородният пероксид и хидроксидните радикали, образувани по време на нитроредукцията, могат да имат канцерогенен ефект [7,9,14,15].

Данните за строежа на анионните производни са от фундаментално значение за изясняване на механизма и кинетиката на химичните реакции или имат значение към изясняването на биологичната активност на тези съединения, във връзка с предполагаемото участие на техните аниони и радикали в механизма на действие на лекарствата в организма. Образуването на органични аниони и радикаланиони води до значителни, понякога коренни промени в техните вибрационни спектри [3,4,16]. Това най-често се изразява в отчетливо до силно отместване на ивиците на функционалните групи и в значително до силно повишение на интензитета на въпросните ивици [4,16]. Промените са толкова по-големи, колкото по-голяма е промяната в разпределението на електронната плътност. За това вибрационната спектроскопия е много чувствителна и информативна относно промените в строежа при превръщането на органичните молекули в анионни производни. Преобладаващо обаче те са доста нетрайни и само в редки случаи могат да бъдат изолирани. За изследването им е разработена методология, базирана на съчетаното използване на експериментални ИЧ спектри и квантовохимични изчисления, с помощта на която правилно са интерпретирани структурите на много аниони, данни за които в литературата отсъстват или са оскъдни [4,16]. Поради разтворимостта и реактивностността им се използват нетривиални спектроскопски техники и разтворители, кюветите са с по-специални прозорци. Разработени са и техники за електрохимично получаване на радикаланиони в специална електролизна кювета [Фиг.1]



Фиг. 1. Схема на ИЧ електролизна кювета

II. Комбиниран експериментално-теоретичен подход при интерпретация на вибрационните спектри на анионни производни

II.1. Трудности и особености при измерването на експерименталните ИЧ-спектри на аниони и радикаланиони

Получаването на карба-, аза-, и оксианионите обикновено се извършва по реакцията: $A-H + MB \rightarrow A:^- M^+ + HB$, където MB са алкални/алкалоземни метилати или хидриди в шишенце или ампула за няколко минути. Реакцията може да се проведе в някои апротни разтворители тетраhydroфуран (ТХФ), хексаметилфосфорен триамид (ХМФА), диметилформамид (ДМФА), диметилсулфоксид (ДМСО). Най-подходящ е последният поради следните причини: 1) разтваря максимален брой органични съединения; 2) разтваря максимален брой аниони; 3) образува солветно-разделени йонни агрегати, което стабилизира допълнително анионите и предотвратява странични реакции; 4) притежава най-малко собствени ивици в средната ИЧ-област; 5) сравнително некорозивен спрямо полимери и кювети от CaF_2 ; 6) сравнително достъпна цена на деутерираното производно. Техниката позволява получените анионни производни да бъдат веднага прехвърлени в кювета от CaF_2 и да бъдат измерени. Недостатък е, че изследваната област е ограничена от 4000 до 1100 cm^{-1} .

Радикаланиони могат да се получат в разтвор на ТХФ или ХМФА директно с алкален метал по уравнението: $A + M \rightarrow [A]^- + M^+$. Тази техника обаче има силно ограничено приложение поради следните причини: 1) тези разтворители имат твърде много ивици в средната ИЧ-област; 2) разтварят ограничен брой радикаланиони; 3) често образуват контактни йонни агрегати, а това отнема и разширява най-важните при анализа циано-, карбонилни-, нитроивичи. 4) висока склонност към нежелани реакции като например отделяне на водород. Поради тези причини в лаб. СОА е разработена специална електролизна кювета (Фиг 1.) която позволява електрохимично генериране на радикаланиони в среда от ДМСО или $DMSO-d_6$ и тетрабутиламониева сол. Тя е конструирана така, че да се отделят катодните от анодните продукти, което позволява да се наблюдава само спектъра около катода. Предимствата на метода са, че реакцията се извършва в квази-херметична среда, позволяваща ограничаване на пагубното действие на влагата и кислорода; може да се проследяват промените в спектъра с времето; образуват се солвентно-разделени йонни агрегати; реверсивност т. е. може да се обърне поляритетът на електродите, така че накрая да се провери дали се

възстановява първоначалния спектър. Последната процедура дава указания за стабилността на радикаланиона в процеса на електрохимично генериране. Недостатък е непълната конверсия, но това обикновено не пречи на анализа, тъй като на равни интервали през 5 или 10 мин. се следи интензитетът на кои ивици нараства, на кои намалява и на кои остава непроменен. Основната трудност на експеримента се състои във високите изисквания за чистота на разтворителя и реагентите, особено по отношение на влажността и достъпа на кислород.

II.2. Предизвикателства при интерпретацията на получените експериментални резултати

В литературата има десетки хиляди статии за ИЧ спектри на органични съединения, докато сведенията за аниони и радикаланиони са оскъдни. Интерпретацията и отнасянето на един вибрационен спектър обикновено включва нормален координатен анализ, съпоставяне на данни от литературата, често от таблици в учебници и справочници. Но в тях данни за аниони (освен може би карбоксилати) не присъстват. Основните характеристични интервали за циано-, карбонилна- и нитрогрупа на анионите и радикаланионите се разширяват и отместват значително спрямо тези, наблюдавани при молекулите. Това затруднява отнасянето на спектрите и налага прилагането на експериментално-теоретичен подход. И ако за нитрилните анионни производни новите ивици попадат в областта $2200\text{--}2000\text{ cm}^{-1}$, където рядко поглъщат органичните съединения, то при карбонилните и особено при нитросъединенията характеристичните интервали на функционалните групи се припокриват с тези на ароматните, хетероциклените и останалите функционални групи. Отнасянето на карбонилна или нитроивица по интензитет в спектрите на анионните производни не винаги е възможно. В редица случаи ивиците на ароматните скелетни трептения конкурират или превъзхождат по интензивност тези на функционалните групи. Така е при фенолати [17,**1Г**], азаниони на ацетанилиди [18,**1В**], радикаланиони на бензофенони [2В], радикаланиони на нитробензени [3В], азаниони на бензимидазоли [3В]. Изотопното белязване е скъпо и времеемко, затова се успешно се прилага смесен подход – комбинират се експерименталните данни с теоретични.

Теорията на функционала на плътността с най-често използваният хибриден функционал B3LYP [19] дава добри възможности за симулация на вибрационни спектри [16,**2В**,**4В**]. Теоретичните изчисления на анионни производни обаче налагат

някои съществени отлики от тези, които се прилагат при молекулите. На първо място стои въпросът с йонната агрегация. От литературата е известно, че при органичните съединения се наблюдават два вида йонни двойки – контактни и солвентно-разделени [1,16]. Неполярните разтворители и ниските температури благоприятстват образуването на контактни, а полярните разтворители и високите температури – солвентно-разделени йонни агрегати [1]. При симулацията на вибрационните спектри на контактните йонни двойки от съществено значение е да се опише влиянието на разтворителя по някакъв начин (експлицитно или континуум), защото вибрационните честоти зависят както от йонния радиус, така и от полярността на разтворителя [16]. Йонни агрегати от различни видове могат да съществуват едновременно в разтвор, какъвто е случаят с дианиона на малонитрила в р-р на ТХФ [16]. При някои йонни агрегати ефектът може да бъде повишение на нитрилните честоти до 30 cm^{-1} (σ -координиране), при други понижение с до 20 cm^{-1} (π -координиране) [16,20], могат да се формират и nestехиометрични агрегати, които водят до появата на широки около 100 cm^{-1} , мултиплетни ивици [16]. Поради тези особености за предпочитане е да се работи в ДМСО или ДМСО- d_6 където геометрията на солвентно-разделения анион/радикаланион може да се изчисли най-лесно (без противойон) като резултатите са задоволителни дори ако изчисленията се проведат за газова фаза [16].

Известно е, че изчислените квантовохимично вибрационни честоти са по-високи от наблюдаваните експериментално с няколко процента [21,22], като това се дължи на наборът от приближения, най-съществен дял от които има хармоничното приближение [21,22]. При съединения с няколко десетки честоти отклонения с около 100 cm^{-1} силно затрудняват анализа. За това са изведени специални скалиращи фактори за различни методи и функционали, които да „доближат“ теорията до експеримента [21,22]. Този начин на скалиране дава добри резултати при органични молекули измерени в неполярни разтворители, но не работи много добре, когато става дума за заредени частици като аниони и радикаланиони, измерени в полярния ДМСО [16,2B,4B]. Допълнителна грешка се натрупва, когато се описва и влиянието на разтворителя чрез РСМ [23], тъй като скалиращите фактори са изведени за прости, предимно неорганични молекули за газова фаза [16,21,22]. Допълнително неудобство е, че са изведени два скалиращи фактора за честотите над и под 1800 cm^{-1} , което надценява честотите на средночестотните трептения [16,4B]. Поради тези причини в нашата лаборатория е възприет по-различен подход: измерва се спектърът на изходната молекула в ДМСО, съпоставят се теоретичните и експерименталните честоти и чрез регресионен анализ се

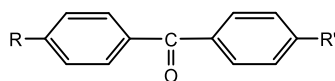
извежда скалиращо уравнение по което се скалират теоретичните честоти на аниона/радикаланиона. По този начин се получават средни абсолютни отклонения (CAO) $5\text{--}10\text{ cm}^{-1}$ [16].

II.3. Предсказване на нитрилни честоти и интензивности, наблюдавани при молекули, аниони и радикали на базата на *ab-initio* и теорията на функционала на плътността

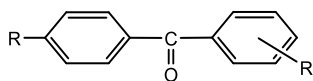
При отнасянето на спектрите за полинитрилни анионни производни [16] беше забелязано, че дори при скалиране с уравнение специфично за молекулата, теорията леко подценява само нитрилните честоти спрямо тези на всички останали трептения. Това доведе до извеждане на специални скалиращи фактори за нитрилните валентни трептения, благодарение на събраните достатъчно обширни експериментални данни [3B]. Изчислени бяха валентните нитрилни честоти за 45 молекули и бяха намерени съответните скалиращи фактори и уравнения за 11 базиса и функционал B3LYP [3B]. Най-ниско CAO от 8 cm^{-1} се получи на ниво B3LYP/6-311++G(d,p). За 42 нитрилни аниона на 11 нива на теорията бяха изчислени съответните честоти и определени скалиращите фактори и уравнения. Най-ниско CAO от 11 cm^{-1} се получи на ниво B3LYP/6-31+G(d) [3B]. Резултатите за останалите по-високи базиси от типа „Pople“ обаче бяха почти толкова добри. От тези резултати беше направен извода, че използването в бъдеще на базиси с дифузни функции е задължително, а базисите от типа „Dunning“ не са за предпочитане за симулация на ИЧ спектри от гледна точка на точност и изчислително време. Изчислени бяха нитрилните честоти на 32 радикаланиона на 10 нива на теорията и бяха определени съответните скалиращи фактори и уравнения. Установено беше, че добавянето на поляризационни d-функции води до повишаване на CAO. Това доведе до използване на базиси само с добавени дифузни функции и се получи най-ниско CAO - 9 cm^{-1} на ниво B3LYP/6-311+G [3B]. Прието беше, че нитрилните радикаланиони правят някакво изключение от общите зависимости и че все пак е добре да се използва нивото B3LYP/6-311++G** когато се отнася целия спектър и радикаланионите съдържат други функционални групи. Все пак беше направен извода, че “triple zeta” базисите са за предпочитане пред “double zeta” при симулация на ИЧ-спектри на радикаланиони, докато в системите със затворени обвивки “double zeta” могат да бъдат добър компромис от гледна точка на изчислителното време [3B].

Натрупването на теоретични данни доведе до изследването на възможностите на теорията за предсказване на нитрилни интензивности, макар да е известно от литературата, че количественото им предсказване за различни типове трептения е практически невъзможно [24]. Пресметнати бяха нитрилните интензивности в р-р на ДМСО на 56 съединения и бяха определени съответните скалиращи фактори, уравнения и CAO на 16 нива на теорията HF и B3LYP [3B]. Резултатите показаха, че разширяването на базисите с добавени функции не подобрява резултатите, а *ab initio* превъзхожда в това отношение DFT. Все пак използването на ниво PCM-B3LYP/6-31G (изчислени на Gaussian-03) даде задоволителни резултати - CAO 15 km.mol⁻¹.

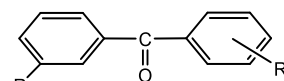
II.4. Приложение на теорията на функционала на плътността и солватационните модели за редсказване на спектралните и структурните промени, породени от превръщането на заместени бензофенони в кетилони радикали



1. R=H; R'=H
2. R=H; R'=Ph
3. R=CN; R'=H
4. R=CN; R'=CN



5. R=NO₂; R'=H
6. R=NO₂; R'=4-OMe
7. R=NO₂; R'=4-NMe₂
8. R=NO₂; R'=3-NO₂
9. R=NO₂; R'=4-CN



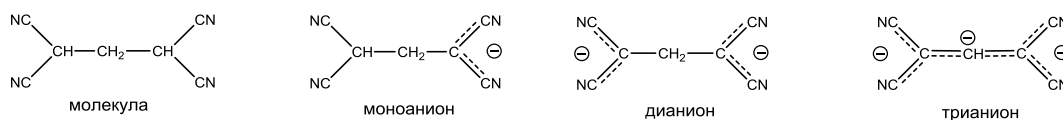
10. R=NO₂; R'=H
11. R=NO₂; R'=4-CN
12. R=NO₂; R'=4-NMe₂
13. R=NO₂; R'=3-CN
14. R=NO₂; R'=3-NO₂

При симулацията на ИЧ-спектри на серия от 14 бензофенона, съдържащи заместители се оказа, че нивото B3LYP/6-311+G(d,p) не е в състояние да предскаже задоволително понижението на карбонилните честоти, породени от превръщането им в радикаланиони. Този резултат беше неочакван и породил съмнения относно възможността този функционал да бъде използван в бъдеще при нашите изследвания, особено при радикаланиони с непланарни структури като бензофеноните. Проведени са допълнителни изчисления с по-малка серия и различни функционали, от които е определено, че функционалите B3LYP [19], B1LYP [25], BHandHLYP [26], CAM-B3LYP [27] са най-перспективни, и се пристъпи към вдигане на теоретичното равнище на пресмятанията [2B]. Поради ограничените изчислителни ресурси беше избран смесен модел ONIOM - IEF-PCM [23,28,29], който предлага програмният пакет Gaussian 09. Достигнато беше до извода, че функционалът B3LYP е достатъчно надежден за предсказване на спектралните промени ако се опише влиянието на разтворителя, а нивото ONIOM[B3LYP/6-311+G(2df,p)//6-311+G]-IEFPCM е много

добър компромис от гледна точка точност и изчислителен ресурс [2B]. САО между предсказаните и наблюдаваните карбонилни честоти намаля от 31 до 4-6 cm^{-1} при различните функционали, което беше основание да се приеме, че моделът описва адекватно структурата и спрежението в съединенията, както и поляризуемостта на функционалните групи [2B]. На същото теоретично равнище беше проведен анализ на промяната на дължините на връзките, валентните ъгли и разпределението на електронната плътност при превръщането на молекулите в радикаланиони [2B].

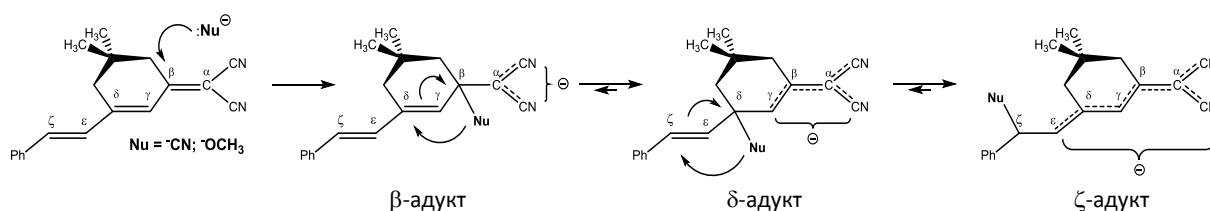
II.5. Вибрационни спектри и структура на карбанионни производни

II.5.1. ИЧ-спектри и структура на карбанионите на 1,1,3,3-тетрацианопропан



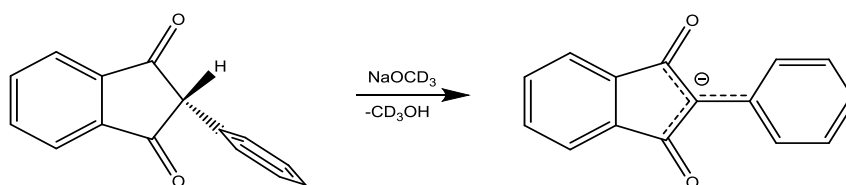
Тетрацианопропанът (метилен-бис-малононитрилът) беше синтезиран по известна методика и след това бяха получени неговите карбаниони. Целта беше да се проследи влиянието на близко разположените карбанионни центрове върху честотата на нитрилната група. Моноионът беше получен с NaOCH_3 в р-р на ДМСО, дианионът в същият разтворител с димсил натрий, а трианионът - в р-р на ТХФ с алкални нафталениди като металиращи реагенти [5B]. Нитрилните честоти на моноаниона се оказаха типични за наблюдавани по-рано дицианометаниди с тази разлика, че не се наблюдава Ферми резонанс, както например в карбаниона на малононитрила [16]. Превръщането на моноаниона в дианион, доведе до отчетливо понижение на нитрилните честоти средно около 30 cm^{-1} и с това може да бъде отчетен индукционният ефект на вициналния карбанионен център. Превръщането на дианиона в трианион доведе до допълнително понижение на нитрилните честоти с около 100 cm^{-1} и така може да бъде отчетен мезомерният ефект на геминалния карбанионен център, а кумулативния ефект на трите съседни карбанионни центъра е понижение с почти 300 cm^{-1} [5B]. На ниво B3LYP/6-31++G(d,p) е проведен конформационен анализ на получените карбаниони, оценени са промените в дължините на връзките и валентните ъгли. Изчислено е разпределението на NBO-карбанионния заряд по фрагменти за всяка степен на депротониране [5B].

II.5.2. Проследяване на получаването и изомеризацията на карбанионните адукти на 2-{5,5-диметил-3-[(2-фенил)винил]циклохекс-2-енилиден}малононитрил чрез техните експериментални и теоретични ИЧ-спектри



Пригответни бяха разтвори в ДМСО и ДМСО- d_6 с определена концентрация на неутралното съединение, определени бяха интегралните интензивности на най-силните ивици и данните бяха съпоставени с изчисленияте теоретично на ниво B3LYP/6-31++G(d,p) [6B]. Намерено е много добро съответствие между теория и експеримент $\text{CAO} = 5 \text{ cm}^{-1}$. За получаването на адуктите в последствие към разтворите бяха добавени нуклеофилите KCN и NaOCH₃ и през определено време беше измерван ИЧ-ният спектър. Данните показаха практически пълното превръщане на β -карбанионния адукт през δ - в ζ -адукт в рамките на 3 часа [6B]. Увеличаването на площта на делокализацията на карбанионния заряд в хода на изомеризацията доведе до слабо, но измеримо повишение на нитрилните честоти с около 10 cm^{-1} . На база на изчисленията са определени най-съществените промени в дължините на връзките, валентните ъгли и електронните заряди на получените изомери [6B].

II.5.3. ИЧ-спектри и структура на карбаниона на фениндиона

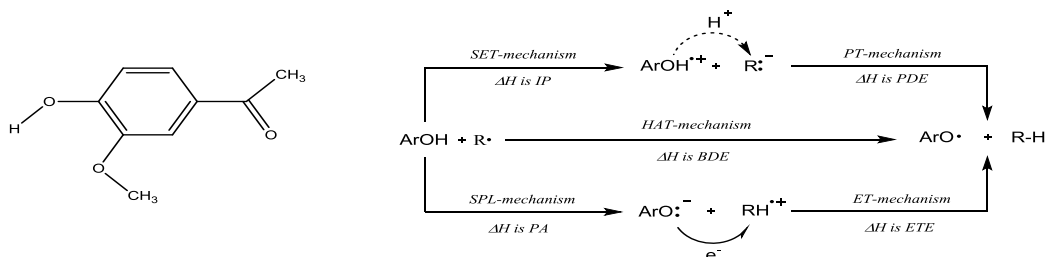


Фениндионът е антикоагулант с фармацевтично значение. Централният въглероден атом е силно СН-кисел и предполага значителна степен на депротониране в организма. За по-доброто разбиране на биологичното му действие, при което намалява действието на витамин К и увеличава времето на съсирване на кръвта, бяха проведени експериментални и теоретични изследвания на структурата и вибрационните спектри на неговия карбанион [2Г]. На ниво IEFPCM B3LYP/6311+G(2df,p) бяха намерени

отлични съответствия между теоретичните и експерименталните ИЧ-спектри със САО 3 и 5 cm^{-1} за неутралното съединение и карбаниона. Предсказаното понижение на карбонилните честоти е 105 и 168 cm^{-1} , а измереното 105 и 164 cm^{-1} . Сравнени са теоретичните данни за дължините на връзките и валентните ъгли с данните от рентгеноструктурен анализ на неутралното съединение и отново е постигнато отлично съответствие между теория и експеримент [2Г]. Установено е, че превръщането на молекулата в карбанион е съпроводено с коренна промяна във формата на съединението, тъй като тетрагоналната конфигурация на централния въглерод се трансформира в тригонална, което води до планарната структура на карбаниона [2Г]. Чрез изчислените заряди на Hirshfeld беше показана високата степен на резонансна стабилизация на карбанионния заряд – само 13% от него остават локализирани при карбанионния център, останалите се разпределят почти по равно към останалите 3 цикъла [2Г].

II.6. Вибрационни спектри и структура на окси- и азанионни производни

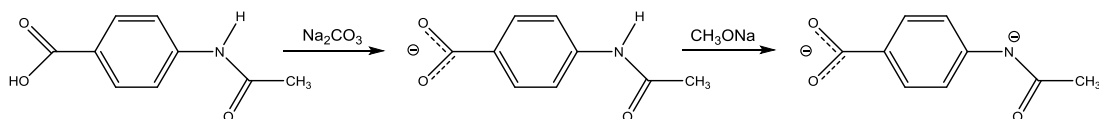
II.6.1. ИЧ-спектри и структура на оксианиона на апоцинина



Апоцининът е активната съставка на растението *Picrorhiza kurroa*, екстрактите от което се ползват отдавна в народната медицина на Индия [30,31]. Клинични изследвания показват, че проявява разнообразна активност спрямо чернодробни, сърдечносъдови [32] и невродегенеративни заболявания като Алцхаймер и Паркинсон [31]. Механизмът му на действие е дискуссионен, но се предполага се, че апоцининът инхибира NADPH оксидазата в левкоцитите, а в ендотелните и съдовите гладкомускулни клетки той действа предимно като антиоксидант [33]. С цел изясняване на механизма на антиоксидантно действие на ниво M05-2X/ 6-311++G(3df,3dp) [34] бяха определени най стабилните конформери на молекулата и интермедиатите по трите реакционни пътя – радикала, радикалкатиона и аниона [1Г]. На същото теоретично равнище бяха пресметнати енталпиите на дисоциация BDE (НАТ-механизъм), и енталпиите по останалите два механизма SET-PT и SPLET.

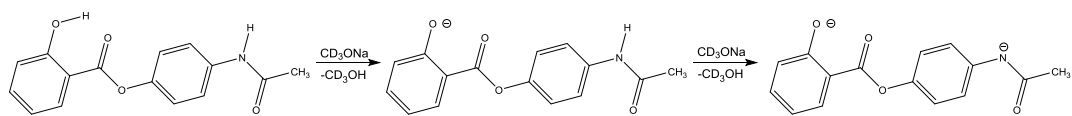
Изчисленията са проведени в различна среда: газ, бензен, вода (солватационен модел (IEFPCM) и бяха сравнени със същите стойности, пресметнати за ванилина [1Г]. Оценена беше възможността за улавяне на реактивните кислородни видове от двете съединения, чрез съпоставяне на енталпиите в трите, споменати по-горе среди. Теоретичните резултати показаха, че в липофилна среда е предпочетен НАТ-механизмът, а в хидрофилна SPLET-механизмът [1Г]. Тъй като в последния случай интермедиатът е оксианион, ние получихме, измерихме и отнесохме ИЧ-ния му спектър в р-р на ДМСО като за теоретичните данни използвахме ниво IEFPCM B3LYP/6-311++G(2df,p) [1Г].

II.6.2. ИЧ-спектри и структура на оксианиона и дианиона на ацедобена



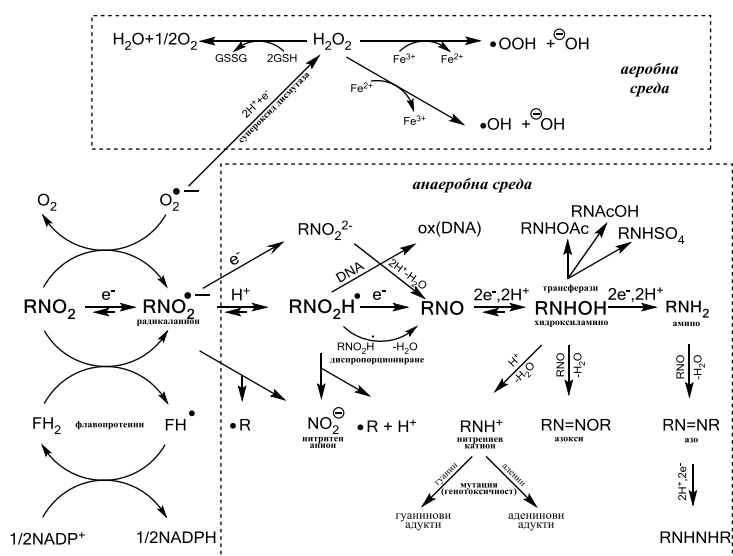
Ацедобенът (4-ацетамидобензоена к-на или 4-карбоксиацетанилид) и неговите натриеви и калиеви соли се съдържат в различни фармацевтични продукти с антивирусен ефект [35-36]. Установено е, че той е метаболит на пара-аминобензоената киселина [35], бензокаина [36], получил е приложение в координационна химия и кристалното инженерство [37,38]. Въпреки големият брой изследвания на ацедобена и метаболитите му, в това число ATR-FTIR спектри на човешка кожа [39], в литературата липсват детайлни спектроскопски изследвания на неговите аниони. По тази причина се пристъпи към тяхното получаване в р-р на ДМСО-d₆, като оксианионът е получен с Na₂CO₃, а дианионът с NaOCD₃ [3Г]. На ниво B3LYP/6-311+G(2df,p) в р-р на ДМСО (IEFPCM) са изчислени енергиите на депротониране, различните конформери на молекулата и анионите в т. ч. *s-trans-cis* конформацията [3Г]. На същото теоретично равнище са отнесени и техните ИЧ-спектри, обсъдени са промените в спектрите при двете степени на депротониране, показани са промените на позициите на карбонилните, амид-II и амид-III ивиците [3Г]. Проведен е структурен анализ, изчислени са най-големите промени в дължините на връзките и валентните ъгли при анионите и разпределението по фрагменти на оксианиония и азанионния заряд [3Г].

II.6.3. ИЧ-спектри и структура на азаниона и дианиона на салофена



Салофенът (Фенецал, Ацетаминосалол, (4-ацетамидофенил)2-хидроксibenзоат) е антиревматично, антипиретично, аналгетично и чревно антисептично средство [14]. Поради антимикробната си функция, се използва като съставка в козметични продукти, фармацевтични съставки, хирургически материали и др. [15]. Неговите ИЧ-спектри са включени в много бази данни, но липсват изследвания на неговите аниони. Оксианионът е получен в еквимоларно, а окси-аза- дианионът в излишък на натриев метилат в р-р на ДМСО- d_6 [7B]. На ниво B3LYP/6-311++G(d,p) (IEFPCM ДМСО) са пресметнати геометриите и енергиите на депротониране на молекулата до получаването на двата аниона. Отнесени са ивиците на получените съединения, е определена позицията на новополучените амид-I, амид-II, амид-III ивици и са определени CAO за молекулата и анионите съответно 8, 6 и 9 cm^{-1} [7B]. Извършен е структурен анализ, като данните за молекулата са сравнени с кристалографски данни. Определени са теоретично най-големите промени в дължините на връзките, валентните ъгли, NBO-електронните заряди при превръщането на молекулата в оксианион и на оксианиона в дианион [7B].

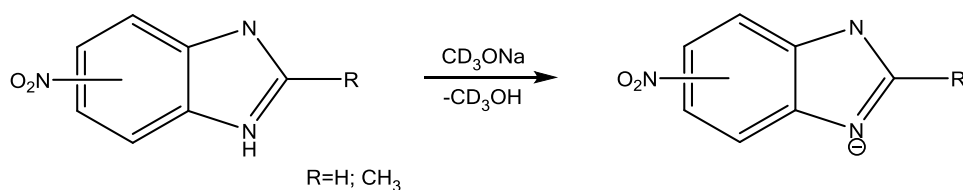
II.7. Вибрационни спектри и структура на анионни и радикаланионни производни на нитроароматни съединения



Фиг. 2. Метаболитни превръщания на нитросъединения

Органични съединения, съдържащи нитрогрупа (нитробензени, нитроимидазоли, нитрофурани) са включени в състава на много лекарства с разнообразно приложение за лечение на сърдечносъдови заболявания, бактериални и паразитни инфекции, рак. [10-12]. В биологични условия под действие на ензими като Цитохром Р-450 (СYP) редуктаза, ксантин оксидаза, алдехид оксидаза и хинолин редуктаза се получават нитросъдържащи радикаланиони, които водят до получаване на супероксид, реактивни кислородни видове и в крайна сметка оксидативен стрес (Фиг. 2) [10-12,42]. От друга страна в хипоксидни условия, които се наблюдават при солидните тумори, нитрогрупата в получените радикаланиони се редуцира особено в кисела среда до нитрозо, хидроксиламино и аминопризодни, което води до доказана цитотоксичност [7,43-45] (Фиг. 2.) Така се получават разнообразни азотсъдържащи производни, едно от които е нитрениевият катион, който води до мутации в ДНК на тумора и затруднява клетъчното делене [10,43]. На тази основа са създадени нитросъдържащи предлекарства, допълващи химио- и лъчетерапията [43,46,47]. Освен полезните ефекти, нитропроизводните могат да проявяват и хепатотоксичност [42,48]. Ето защо разработването на нови нитроароматни производни, с намалена токсичност към здравите клетки е важно за фармацевтичната химия.

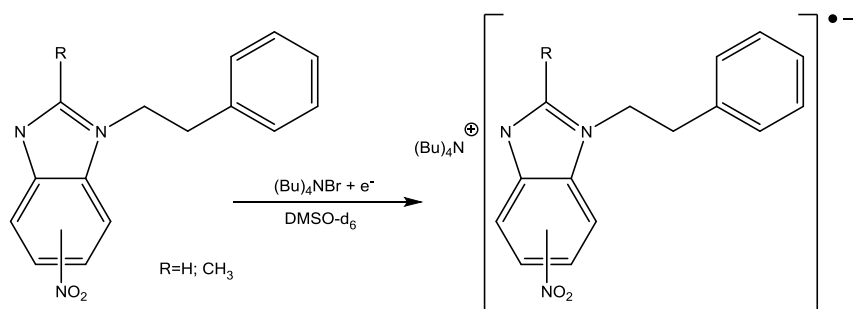
II.7.1 ИЧ-спектри на и структура азанионите на 5(6)-нитробензимидазол и 2-метил-5(6)-нитробензимидазол



Бензимидазоловият хетероцикъл взаимодейства с много ензими и протеини и е фармакофор с разнообразни медицински приложения. Бензимидазоловите производни са показали широк спектър биологична активност като антинеопластични, противовъзпалителни, антибактериални, противогъбични, антихелминнови, антивирусни и антиоксидантни свойства. Заместените на второ място 5(6)-нитробензимидазоли са показали потенциал да бъдат нитроредуциращи предлекарства в [49,50]. В литературата има откъслечни данни за редукционните потенциали на продуктите от нитроредукцията на радикаланиона на незаместеното производно чрез циклична

волтаметрия в буферни разтвори [51], но не открихме никакви данни (спектрални или волтаметрични) за самия радикаланион. Отсъстват всякакви данни и за неговите азаниони. За съжаление радикаланиони на двете съединения не бяха получени, тъй като електрохимичната редукция в кюветата (Фиг. 1) доведе до получаването на азаниони и отделяне на водород. По-чисти обаче бяха спектрите получени с натриев метилат. На ниво IEFPCM B3LYP/6-311++G(d,p) бяха пресметнати молекулите и азанионите [3В]. Честотите на нитрогрупата се понижават за асиметричното валентно трептене с 28 и 30 cm^{-1} ; за симетричното съответно с 25 и 30 cm^{-1} . Но най-големите спектрални промени засягат C-N валентните скелетни трептения на имидазоловия цикъл, чиято интензивност нараства значително и това са най-интензивните ивици в спектрите на азанионите [3В]. Теорията потвърди спектралните промени и показва, че най-големите промени в дължините на връзките са именно в имидазоловия цикъл, а над половината от азанионния заряд остава локализиран в анионния център [3В].

II.7.2. ИЧ-, раманови спектри и структура на радикаланионите на 5(6)-нитро фенилпропил-1Н-бензимидазол и 2-метил-5(6)-нитро-1-фенилпропил-1Н-бензимидазол

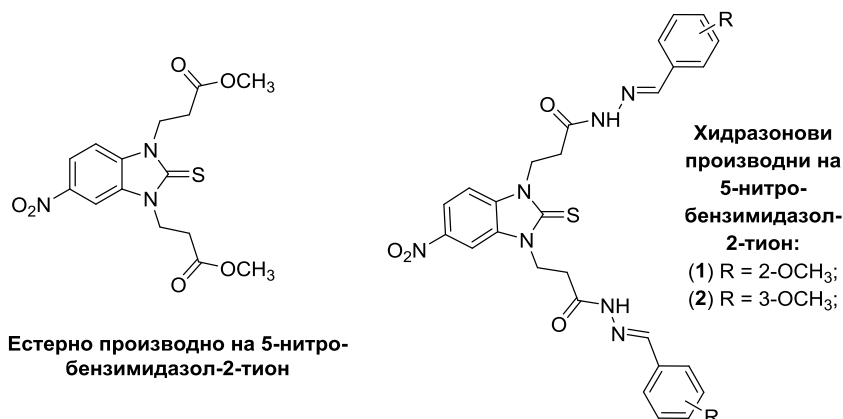


В литературата има данни за цитотоксични изследвания на 1 и 2 заместени нитро бензимидазоли [52-54] като активността се приписва на получаването на радикаланион в хипоксидна среда, но единствените данни за получаването на такъв са цикловолтаметричното изследване на 2-фенил-5(6)нитробензимидазола [55]. Данните са важни, тъй като измерванията са проведени в апротна среда и полученият редукционен потенциал отговаря именно на това междинно съединение, а не на по-нататъчните продукти на неговата електрохимична редукция (Фиг. 2). В литературата обаче не бяха намерени данни да са получени други радикаланиони на бензимидазоли. Електрохимичната редукция на двете съединения беше проведена и данните бяха съпоставени с теоретичните на ниво IEFPCM B3LYP/6-311++G(d,p). Превръщането на молекулите в радикаланиони води до силно понижение $\nu^{\text{as}}(\text{NO}_2)$ със 278 и 283 cm^{-1} .

Съгласно теорията понижението на $\nu^s(\text{NO}_2)$ е 318 cm^{-1} и 285 cm^{-1} попада под 1100 cm^{-1} и не може да бъде наблюдавано. Рамановите спектри обаче, потвърдиха наличието на тази ивица при 1067 cm^{-1} [3B]. Силна ивица, типична за ИЧ-спектри на нитроароматни радикаланиони се появява при 1336 и 1332 cm^{-1} отговаряща за валентното $\nu(\text{C-NO}_2)$ трептене. При превръщането на молекулите в радикаланиони нейната честота съгласно теорията се повишава над 300 cm^{-1} (а теоретичния интензитет и силно нараства) и за съжаление ние не можехме да потвърдим експериментално честота и в спектрите на неутралните съединения (теор. 1082 и 1079 cm^{-1}) тъй като под 1100 cm^{-1} в инфрачервената спектроскопия поглъщат стъклата от калциев флуорид, а в Рамановите спектри такава ивица не може да бъде регистрирана поради силната флуоресценция и не много високата и интензивност [3B]. Като цяло може да се обобщи, че спектралните промени са качествено подобни на тези, наблюдавани при нитроароматни съединения, в които нитрогрупата не е пряко спрегната с друга електронакцепторна група. Най-големите промени засягат бензимидазоловия цикъл и нитрогрупата, а ивиците на страничния заместител почти не се влияят. В Рамановия спектър на радикаланиона особено интензивна е ивицата за $\nu(\text{C=N})$ при 1596 cm^{-1} , която е доста по-слаба в инфрачервения спектър [3B]. Структурните данни, почучени от теорията са в съответствие с промените във вибрационните спектри N=O връзката в нитрогрупата се удължава от $1,21$ до $1,30\text{ \AA}$, а C-N връзката към бензеновото ядро се скъсява от $1,46$ до $1,40\text{ \AA}$. 100% от NBO спиновата плътност е разположена в нитробензимидазоловия фрагмент, а над 70% от нея - в нитрогрупата [3B].

С цел да се изследва склонността на синтезираните съединения към нитроредукция в хипоксидни условия и да се оцени тяхната хепатотоксичност бяха проведени допълнителни теоретични и експериментални цикловолтаметрични изследвания [3B]. Определеният редукционен потенциал от -1.17 V е в много добро съответствие с данните от литературата за 1-фенил-нитробензимидазол: -1.14 V [55]. На ниво M06-2X/6-311++G(d,p) бяха изчислени спиновите плътности, енергетичните разлики HOMO-HUMO и HOMO-SOMO и електронните сродства на двете съединения, като данните бяха сравнени с други биоактивни нитробензени и нитробензимидазоли. Резултатите показват, че склонността към нитроредукция на двете съединения е по-голяма отколкото при 1-метил-4-нитроимидазола, но по-ниска отколкото при нитробензен и мисонидазол [3B].

II.7.3 ИЧ-спектри и структура на радикаланионите на нитробензимидазол-тиони

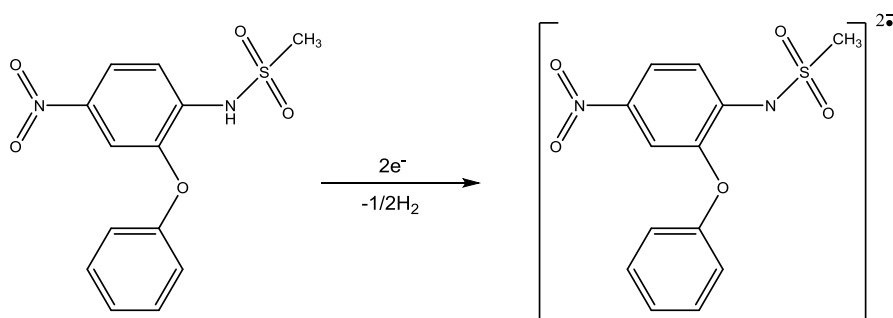


Бензимидазол-тионите като аналози на мелатонина са синтезирани в търсене на нови съединения с антиоксидантни и хепатопротективни свойства [4Г]. За естерното производно са проведени биохимични изследвания с хепатоцити и теоретични изследвания на възможните механизми на антиоксидантното действие в липидна среда [4Г]. На нива IEFPCM B3LYP/6-311++G(d,p) за естера и IEFPCM B3LYP/6-311+G(d) за хидразоните са пресметнати всички възможни конформери на молекулите и радикаланионите и са определени най-стабилните форми [5Г, 8В]. Те бяха използвани при симулацията на ИЧ-спектри. Промените в честотите на нитрогрупата в спектрите на получените радикаланиони на тионите качествено са подобни, но малко по-слабо изразени от тези, които се наблюдават при нитробензимидазолите. $\nu^{\text{as}}(\text{NO}_2)$ се понижава с 230 cm^{-1} при естера и 266 cm^{-1} при хидразоните, $\nu^{\text{s}}(\text{NO}_2)$ съответно с 242 и 240 cm^{-1} , а повишението на $\nu(\text{C}-\text{NO}_2)$ е 205 и 248 cm^{-1} . Ивиците на тиоловите групи не се изместват значително и не променят значително интензивността си. Ивиците дължащи се на трептенията на заместителите не търпят съществена промяна, тъй като спиновата плътност се разпределя изцяло върху бензимидазолтионовите фрагменти [5Г, 8В]. С цел да се разбере влиянието на заместителя са сравнени NBO спиновите плътности и заряди при радикаланионите като беше установено, че повече електронна плътност се разпределя към нитрогрупата в радикаланиона на естера. Изчислени са енергетичните разлики между HOMO-LUMO и HOMO-SOMO орбиталите и електронните сродства, като данните са сравнени с други нитросъдържащи ароматни и хетероциклени съединения. Теоретичните данни показват, че SOMO орбиталата не съответства на LUMO+1, а на LUMO+2 орбиталата при хидразоновото производно.

Този факт в допълнение на енергетичното отместване на SOMO орбиталата спрямо LUMO говори, че при анализа на енергиите следва в бъдеще да се взема предвид HOMO-SOMO стойността, а не тривиално наложилата се HOMO-LUMO енергетична разлика [5Г, 8В]. От анализа на теоретичните данни беше направен извода, че склонността към образуване на радикаланиони в хипоксидни условия е почти еднаква и стабилността им доста близка, което означава, че разликите в хепатотоксичността им се дължи не на първия начален етап на нитроредукцията, а на някой от последващите етапи, представени на Фиг. 2 [5Г, 8В].

Получен е диазаниона на хидразоновото производно и е измерен неговият ИЧ-спектр. Най-големите промени са близо до азанионния център, карбонилната честота се понижава с 144 cm^{-1} , $\nu(\text{C}=\text{N})$ с 44 cm^{-1} , $\nu(\text{C}-\text{NCO})$ с 58 cm^{-1} , а $\nu(\text{N}-\text{NCO})$ с 56 cm^{-1} . Теоретичните данни показват, че електронната плътност от азанионния заряд се делокализира в целия хидразонов фрагмент и се спряга с този на фенилния фрагмент, а само около 3% се разпределя към нитробензимидазолтионовия фрагмент [5Г, 8В].

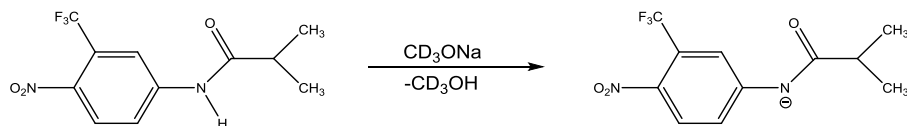
II.7.4. ИЧ-спектри и структура на радикалдианиона на нимезулида



Нимезулидът е нестероидно противовъзпалително средство, което притежава силен аналгетичен и антипиретичен ефект [56]. Той предизвиква редки, но непредсказуеми чернодробни реакции, които се дължат да биохимична нитроредукция при недостиг на кислород [57,58]. Редукционните продукти на нимезулида са изследвани чрез цикловолтаметрия в буферни разтвори при различно pH [59-61], като е установено, че радикаланионът се стабилизира в силно основна среда pH=12 [61]. На

ниво IEFPCM B3LYP/6-311++G(2df,2dp) и разтворител ДМСО са пресметнати различните конформери на неговите анионни производни [9B]. Теоретичните спектри показват, че в хода на електрохимичната редукция в ИЧ кюветата (Фиг.1) се е получил радикалдианион. Този резултат не е за учудване, тъй като по време на процеса се наблюдава отделяне на водород, но теоретичните данни показват, че това не се дължи на получаване на азанион, което също може да се очаква [9B]. Превръщането на молекулата в радикалдианион води до съществени промени в ИЧ-спектър. $\nu^{\text{as}}(\text{NO}_2)$ се понижава с 303 cm^{-1} ; $\nu^{\text{s}}(\text{NO}_2)$ се понижава с 283 cm^{-1} ; $\nu^{\text{as}}(\text{SO}_2)$ се понижава с 105 cm^{-1} ; $\nu^{\text{s}}(\text{SO}_2)$ се понижава с 75 cm^{-1} ; а $\nu(\text{C-NO}_2)$ се повишава с 248 cm^{-1} [9B]. Силна ивица, дължаща се на валентното трептене на връзката $\nu(\text{C-NSO}_2)$, се появява при 1298 cm^{-1} [9B]. Изчислени са NBO електронните заряди и спиновите плътности на молекулата, радикаланиона и радикалдианиона. Установено е че превръщането на радикаланиона в радикалдианион води до увеличение на спиновата плътност и заряда на нитрогрупата, а над 80% от азанионния заряд остава локализиран в азанионния център [9B].

II.7.5. ИЧ-спектри и структура на анионните производни на флутамида



Флутамидът е нестероиден конкурентен инхибитор на дихидротестостерона и се използва при лечение на рак на простатата [62,63]. Предполага се, че той проявява хепатотоксичност, в следствие на нитроредуктивен метаболизъм [64,65]. Според електрохимичните изследвания той се редуцира необратимо във фосфатен буфер [66]. Измерени бяха неговите ИЧ спектри в ДМСО- d_6 /CaF₂ и CDCl₃/NaCl [1B]. На ниво IEFPCM B3LYP/6-311++G(d,p) разтворител ДМСО бяха пресметнати възможните конформери на молекулата и анионните производни като въз основа на Гибсовите енергии са изчислени Болцмановите разпределения на съответните конформери в проценти. Получен е азанион в разтвор на ДМСО- d_6 и натриев метилат. Карбонилната честота се понижава с 170 cm^{-1} , честотата на валентното трептене на C-N връзката се увеличава с 62 cm^{-1} , честотите на асиметричното и симетричното трептене на нитрогрупата се понижават съответно с 87 и 99 cm^{-1} [1B]. Превръщането на молекулата в азанион е съпроводено със силно увеличение на интензивността на ивиците

отговарящи за ароматните скелетни трептения. Пресметнати са NBO и Hirshfeld електронните заряди, които показват сравнително слаба делокализация към електронакцепторните групи, като 70% от азанионния заряд остава локализиран в амидния фрагмент [1B].

Електрохимичната редукция проведена в ИЧ кюветата (Фиг. 1) води до отделяне на водород, а при сравнение на спектрите беше установено, че се поличава азанион, а не радикалданион за разлика от резултата наблюдаван при нимезулида [9B]. Това вероятно се дължи на ниската стойност на рКа на флутамида: 4,8 [64]. Поради тези причини анализът на очакваните спектрални промени и структурата беше само теоретичен [1B]. На ниво M06-2X/6-311++G(2df,2dp) и разтворител вода бяха изчислени разликите на HOMO-SOMO енергиите за радикаланона и радикалданиона, като и в този случай се получиха големи разлики с тези, пресметнати при HOMO-LUMO. Според данните за редукционния потенциал и NBO спиновите плътности, склонността за нитроредукция на флутамида е по-ниска отколкото при нимезулида, но по-висока отколкото при нитробензена [1B].

III. Перспективи за бъдеща работа

- 1) Получаване на радикаланиони на нитрофуранови и нитроимидазолови съединения.
- 2) Разширяване на експерименталния обхват на изследванията чрез Раманови, ЕПР-спектри и циклична волтаметрия.
- 3) Разширяване на теоретичния обхват на изследванията чрез намиране на най-подходящият функционал за теоретично пресказване на редукционните потенциали на нитросъединения.
- 4) Подобряване и разширяване на оборудването чрез закупуване на софтуер и компютърни конфигурации за квантовохимични изчисления, източник на ток с променливо напрежение и ампераж, необходим при бъдещите електрохимични изследвания.

Използвана литература:

1. M. Szwarc, *Ions and Ion Pairs in Organic Reactions*; Polymer Research Center, State University College of Forestry; Syracuse, New York (1972).
2. I. Watt, *Carbanions and electrophilic aliphatic substitution*. In: *Org. React. Mech.* 1982-1983 (Pub 1985) 323.
3. J. Corset. *Vibrational infrared and Raman spectroscopy of carbanions*. In: *Stud. Org. Chem.(Comprehensive Carbanion Chem, Pt A)*. 5, Ed. By E. Buncl and T. DUST, Elsevier, Amsterdam, Ch.4, 125 (1980).
4. I. Juchnovski, I. Binev, *Infrared spectra of cyano of isocyanogroups*. In: *The Chemistry of Functional Groups, Suppl. C*. Ed. By S.Patai and Z.Rappoport, Wiley, New York, Ch. 4, 107 (1983).
5. J. Koolman, K. Rhoehm, *Color Atlas of Biochemistry*, 2nd edition Thieme (2005).
6. D. Metzler, *BIOCHEMISTRY In: The Chemical Reactions of Living Cells*, 2nd Edition (2003).
7. P. Kovacic, R. Somanathan, *J. Appl. Toxicol.* 2014.
8. Y. Shinkai, Y. Nishihara, M. Amamiya, T. Wakayama, S. Li, T. Kikuchi, Y. Nakai, N. Shimojo, Y. Kumagai. *Free Radical Biology and Medicine* 91, 178 (2016).
9. A-Chr. Macherey, P. Dansette, *Biotransformations Leading to Toxic Metabolites: Chemical Aspects*, In: *The Practice of Medicinal Chemistry* (Fourth Edition), 585 (2015).
10. K. Nepali, H-Y. Lee, J-P. Liou, *Journal of Medicinal Chemistry* 62 (6), 2851 (2019).
11. D. Olender, J. Żwawiak, Lucjusz Zaprutko, *Pharmaceuticals (Basel)*. 11(2), 54 (2018).
12. S. Patterson, S. Wyllie, *Trends parasitol.*, 30, 289 (2014).
13. K. Shah, (Ed.), D. Chauhan, (Ed.), N. Singh Chauhan, (Ed.), P. Mishra, (Ed.). (2020). Recent Advancement in Prodrugs. Boca Raton: CRC Press
14. C. Ramogida, J. Pan, C. Ferreira, B. Patrick, K. Rebullar, D. Yapp, K-S. Lin, M. Adam, C. Orvig. *Innorg. Chem.* 54(10), 4953, (2015).
15. J. Squella, S. Bollo, L. Núñez-Vergara, *Current Organic Chemistry*, 9, 565, (2005).
16. **С. Стоянов**, Дисертация за придобиване на образователната и научна степен „доктор“, София, (2009).
17. M. Georgieva, P. Angelova, I. Binev, *J. Mol. Struct.* 692, 23, (2004).
18. E. Velcheva, Z. Glavcheva, B. Stamboliyska, *Bulg. Chem. Commun.*, 48,(3), 514, (2016).
19. A. D. Becke, *J. Chem. Phys.*, 98, 5648, (1993).
20. B. Loo, *J. Mol. Struct.* 661-662, 451, (2003).
21. A. Scott, L. Radom, *J. Phys. Chem. A*, 100, 16502, (1996).
22. J. Merrick, D. Moran, L. Radom, *J. Phys. Chem. A*, 111, 11683, (2007).
23. J. Tomasi, M. Perisco, *Chem. Rev.*94(7), 2027, (1994).
24. T. Dudev, P. Bogdanova-Parvanova, D. Pencheva, B. Galabov, *J. Mol. Struct.* 436-437, 427 (1997).
25. C. Adamo, V. Barone, *Chem. Phys. Lett.* 274, 242, (1997).
26. A. Becke, *J. Chem. Phys.* 98, 1372, (1993).

27. T. Yanai, D. Tew, N. Handy, *Chem. Phys. Lett.* 393, 51, (2004).
28. J. Tomasi, B. Mennucci, E.J. Cances, *J. Mol. Struct. (THEOCHEM)* 464, 211, (1999).
29. S. Dapprich, I. Komáromi, K.S. Byun, K. Morokuma, M.J. Frisch, *J. Mol. Struct. (THEOCHEM)* 462, 1, (1999).
30. F. Engels, B. F. Renirie, B. A. Hart, R. P. Labadie, F. P. Nijkamp, *FEBS Lett.*, 305, 254 (1992).
31. B. Hart, S. Copray, I. Philippens, *Biomed. Res. Intern.*, 2014, ID 298020 (2014)
32. J. Yu, M. Weïwer, R. J. Linhardt, J. S. Dordick, *Curr. Vasc. Pharmacol.*, 6, 204 (2008).
33. S. Heumüller, S. Wind, E. Barbosa-Sicard, H. H. Schmidt, R. Busse, K. Schröder, R. P. Brandes, *Hypertension*, 51, 211 (2008).
34. Y. Zhao, D. G. Truhlar, *Theor. Chem. Acc.*, 120, 241(2008).
35. C. Nortje, P. Jansen Van Rensburg, C. Cooke, E. Erasmus, *Bioanalysis*, 7, 1211 (2015).
36. A. Szoke , W. L. Hayton, I. R. Schultz, *J. Pharm. Biomed. Anal.*, 16, 69 (1997).
37. X. Yin, J. Fan, Z. H. Wang, S. R. Zheng, J. B. Tan, W. G. Zhang, *J. Solid State Chem.*, 184, 1850 (2011) .
38. J. Aríñez-Soriano, J. Albalad, J. Pérez-Carvajal, I. Imaz, F. Busqué, J. Juanhuix, D. Maspoch, *Cryst. Eng. Comm.*, 18, 4196 (2016).
39. L. H. Wang, J. X. Chen, *Microchim. Acta*, 168, 93 (2010).
40. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/1984>
41. J. Stopek, *US Patent* 8 758 798 B2 (2014); D. Friedman, *US Patent* 9 186 324 B2(2015).
42. U. A. Boelsterli, H. K. Ho, S. Zhou, K. Y. Leow *Curr. Drug Metab.* 7, 715 (2006).
43. S. McKeown, R. Coweny, K. Williamsy, *Clin. Oncol.* 19(6), 427 (2007).
44. W. Denny, *Future Oncol.*, 2010, 419 (2010).
45. C. Guise, A. Mowday, A. Ashoorzadeh, *Chin. J. Cancer.*, 33(2), 80 (2014).
46. Y. Taylor, A. Rauth, *J. Cancer*, 41(6), 892 (1980).
47. J. Overgaard, M. Horsman, *Sem. Rad. Oncol.*, 6(1), 10, (1996).
48. D. Fau, D. Eugene, A. Berson, P. Letteron, B. Fromenty, C. Fisch, D. Pessayre, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 269, 954 (1994).
49. K. Błaszczak-Świątkiewicz, P. Olszewska, E. Mikiciuk-Olasik, *Pharmacol. Rep.*, 66(1), 100 (2014).
50. A. Romero-Castro, I. León-Rivera, L. Ávila-Rojas, *Arch. Pharm. Res.*, 34, 181 (2011).
51. D. Deylova, J. Barek, V. Vyskocil Collection of Czechoslovak Chemical Communications · October 2009 DOI: 10.1135/cccc2009059

52. M. Ramla, M. Omar, M. Abdel-Momen, *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 14(21), 7324(2006).
53. Y. Shaker, M. Omar, K. Mahmoud, *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.*, 30(5), 826, (2015).
54. N. El-Gohary, M. Shaaban, *European Journal of Medicinal Chemistry*, 131, 255 (2017).
55. G. Barriga-Gonzales, C. Olivares-Petit, P. Toro, A. Klahn, C. Olea-Azar, J. Maya, Y. Huentupil, R. Arancibia. *J. Chil. Chem. Soc.*, 65(1), 6492, (2020).
56. H. Suleyman, E. Cadirci, A. Albayrak, Z. Halici, *Curr. Med. Chem.*, 15, 278 (2008).
57. U. Boelsterli, *Int. J. Clin. Pract.*, 128, 30 (2002).
58. U. Boelsterli, H. Ho, S. Zhou, K. Leow, *Curr. Drug Metabol.*, 7, 715 (2006).
59. F. Ribeiro, T. Soares, S. Oliveira, L. Melo, J. Soares, H. Becker, D. Souza, P. de Lima-Neto, A. Correia, *J. Anal. Chem.*, 69, 62 (2014).
60. A. Alvarez-Lueje, P. Vasquez, L. Núñez-Vergara, J. Squella, *Electro-anal.*, 9, 1209 (1997).
61. J. Squella, P. Gonzalez, S. Bollo, L. Núñez-Vergara, *Pharm Res.*, 16, 161 (1999).
62. A. Brufsky, P. Fontaine-Rothe, K. Berlane, P. Rieker, M. Jiroutek, I. Kaplan, D. Kaufman, P. Kantoff, *Urology* 49, 913 (1997).
63. J. Kemppainen, M. Lane, M. Sar, E. Wilson, *J. Biol. Chem.* 267, 968 (1992).
64. A. Alvarez-Lueje, C. Pena, L.J. Nunez-Vergara, J.A. Squella, *Electroanalysis* 10(15), 1043 (1998).
65. B. Wen, K. Coe, P. Rademacher, W. Fitch, M. Monshouwer, S. Nelson, *Chem. Res. Toxicol.*, 21(12), 2393 (2008).
66. P.K. Brahman, R.A. Dar, K.S. Pitre, *Arab. J. Chem.*, 9, S1884 (2016).

1B. S. Stoyanov, D. Yancheva, E. Velcheva, B. Stamboliyska, „Anion and radical anion products of flutamide studied by IR spectra and density functional calculations“; *J. Mol. Struct.* 1271, 133927, (2023).

2B. S. Stoyanov, D. Yancheva, B. Stamboliyska, „DFT study on IR spectral and structural changes caused by the conversion of substituted benzophenones into ketyl radicals“; *Comp. Theor. Chem.* 1046, 57 (2014).

3B. S. Stoyanov, K. Anichina, B. Ivanova, S. Georgieva, N. Todorov, B. Stamboliyska, D. Yancheva. „Conversion of 1-alkylated 5(6)-nitro-1H-benzimidazoles into Radical Anions and Characterization of Their Bioreductive Potential“; *J. Electrochem. Soc.*, 172(6), 065501 (2025).

4B. S. Stoyanov, „Scaling of Computed Cyano-Stretching Frequencies and IR Intensities of Nitriles, Their Anions, and Radicals“, *J. Phys. Chem. A*, 114(15), 5149 (2010).

5B. S. Stoyanov, J. Tsenov, „IR spectra and structure of 1,1,3,3-tetracyanopropane and its carbanions: experimental and quantum chemical study“, *Bulg. Chem. Commun.*, 46, Special Issue-A, 170, (2014).

6B. S. Stoyanov, J. Tsenov, D. Yancheva, IR spectra and structure of 2-{5,5-dimethyl-3-[(2-phenyl)vinyl]cyclohex-2-enylidene}-malononitrile and its potassium cyanide and sodium methoxide carbanionic adducts: Experimental and B3LYP theoretical studies, *J. Mol. Struct.*, 1009, 42 (2012).

7B. S. Stoyanov, E. Velcheva, B. Stamboliyska, IR spectral and structural changes caused by the conversion of salophen into oxyanion and dianion, *Bulg. Chem. Commun.*, 50, Special Issue-J, 147, (2018).

8B. N. Anastassova, S. Stoyanov, A. Mavrova, D. Yancheva, „Spectroscopic and in silico study on the conversion of N,N'-disubstituted hydrazone derivatives of 5-nitrobenzimidazole-2-thione into anion and radical anion products: Implications in hepatotoxicity“, *Spectrochimica Acta - Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 234, 118279, (2020).

9B. S. Stoyanov, D. Yancheva, A. Kosateva, IR study on the electrochemical reduction of nimesulide, *Bulg. Chem. Commun.*, 49, Special Issue-D, 181. Q4 (2017).

1Г. D. Yancheva, S. Stoyanov, E. Velcheva, B. Stamboliyska, A. Smelcerovic, “DFT study on the radical scavenging capacity of apocynin with different free radicals”, *Bulg. Chem. Commun.*, 49, 137, (2017).

2Г. E. Velcheva, S. Stoyanov, B. Stamboliyska, “A theoretical investigation on the structure and vibrational spectra of phenindione carbanion,” *Compt. Rend. de L'Acad. Bulg. des Sci.*, 72(5), 610, (2019).

3Г. E. Velcheva, B. Stamboliyska, S. Stoyanov, „Experimental and DFT studies on the IR spectra and structure of 4-acetamidobenzoic acid (acedoben), its oxyanion and dianion“, *Bulg. Chem. Commun.*, 49, Special Issue-D, 137, (2017).

4Г. N. Anastassova, A. Mavrova, D. Yancheva, M. Kondeva-Burdina, V. Tzankova, S. Stoyanov, B. Shivachev, R. Nikolova, „Hepatotoxicity and antioxidant activity of some new N,N'-disubstituted benzimidazole-2-thiones, radical scavenging mechanism and structure-activity relationship“, *Arab. J. Chem.*, 11,353, (2018).

5Г. D. Yancheva, S. Stoyanov, N. Anastassova, A. Mavrova, „IR study on the electrochemical generation of a nitro radical anion by a hepatotoxic N,N'-disubstituted benzimidazole-2-thione.“ *Vibr. Spectrosc.*, 92, 200 (2017).