

Abstracts/Резюме

на английски и на български език на статиите на гл. ас. д-р Руси Иванов Русев

(използвано име в публикациите Rusi Rusev, Rusi Rusew)

Конкурс за заемане на академичната длъжност доцент по професионално направление 4.2. Химически науки (Структурен анализ и физикохимична характеристика на малки органични молекули) за нуждите на направление „Структурна кристалография и материалознание“ в ИМК – БАН.

Критерий В, Показател 4. Хабилизационен труд - научни публикации в издания, които са реферирани и индексирани в световноизвестни бази данни с научна информация (Web of Science и Scopus)

4.1. Gerova, M.S, Stateva, S.R., Radonova, E.M., Kalenderska, R.B., **Rusew, R.I.**, Nikolova, R.P., Chaney, C.D., Shivachev, B.L., Apostolova, M.D., Petrov, O.I. Combretastatin A-4 analogues with benzoxazolone scaffold: Synthesis, structure and biological activity. European Journal of Medicinal Chemistry, 2016, 120, 14, 121-133. SJR:1.289 (2016г.), JCR IF:4.519 (2016г.), Q1 по JCR за 2016г. DOI:10.1016/j.ejmech.2016.05.012

Abstract. In order to design and synthesize a new class of heterocyclic analogues of natural combretastatin A-4 and its synthetic derivative AVE8062, the benzoxazolone ring was selected as a scaffold for a bioisosteric replacement of the ring B of both molecules. A library of 28 cis- and trans-styrylbenzoxazolones was obtained by a modified Wittig reaction under Boden's conditions. Structures of the newly synthesized compounds bearing the 3,4,5-trimethoxy-, 3,4-dimethoxy-, 3,5-dimethoxy-, and 4-methoxystyryl fragment at position 4, 5, 6 or 7 of benzoxazolone core were determined on the basis of spectral and X ray data. The *in vitro* cytotoxicity of styrylbenzoxazolones against different cell lines was examined. Stilbene derivative 16Z, (Z)-3-methyl-6-(3,4,5-trimethoxystyryl)-2(3H)-benzoxazolone, showed highest antiproliferative potential of the series, with IC₅₀ of 0.25 mM against combretastatin resistant cell line HT-29, 0.19 mM against HepG2, 0.28 mM against EA.hy926 and 0.73 mM against K562 cells. Furthermore, the results of flow cytometric analysis confirmed that 16Z induced cell cycle arrest in G₂/M phase in the cell lines like combretastatin A-4. This arrest is followed by an abnormal exit of cells from mitosis without cytokinesis into a pseudo G₁-like multinucleate state leading to late apoptosis and cell death. Accordingly, synthetic analogue 16Z was identified as the most promising potential anticancer agent in present study, and was selected as lead compound for further detailed investigations.

Герова, М.С, Статева, С.Р., Радонова, Е.М., Календарска, Р.Б., **Русев, Р. И.**, Николова, Р. П., Чанев, Х.Д., Шивачев, Б.Л., Апостолова, М.Д., Петров, О.И. **Комбретагастатин А-4 аналози с бензоксазолонов скелет: Синтез, структура и биологична активност.**

Резюме. С цел проектиране и синтез на нов клас хетероциклични аналози на природния комбретагастатин А-4 и неговото синтетично производно AVE8062, бе избран бензоксазолоновият пръстен като скелет за биоизостерична замяна на един от пръстените в двете молекули. Получена бе библиотека от 28 цис- и транс-стирилбензоксазолони чрез модифицирана реакция на Витиг при условията на Боден. Структурите на новосинтезираните съединения, носещи 3,4,5-триметокси-, 3,4-диметокси-, 3,5-диметокси-, 3,5- и 4-метоксистирил фрагмент в позиция 4, 5, 6 или 7 на бензоксазолоновото ядро, бяха определени въз основа на спектрални и рентгенови данни. Изследвана е *in vitro* цитотоксичността на стирилбензоксазолоните спрямо различни клетъчни линии. Едно от получените

производни на стилбена 16Z, (Z)-3-метил-6-(3,4,5-триметоксистирил)-2(3H)-бензоксазолон, показва най-висок антипролиферативен потенциал от серията, с IC₅₀ от 0.25 mM срещу комбретастатин резистентната клетъчна линия HT-29, 0.19 mM срещу HepG2, 0.28 mM срещу EA.hy926 и 0.73 mM срещу клетки K562. Освен това резултатите от флоуцитометричния анализ потвърждават, че 16Z предизвиква прекратяване на клетъчния цикъл във фаза G2/M в клетъчните линии подобно на комбретастатин А-4. Този процес е последван от аномално излизане на клетките от митоза без цитокинеза в псевдо G1-подобно многоядрено състояние, което води до късна апоптоза и клетъчна смърт. В съответствие с това синтетичният аналог 16Z е идентифициран като най-обещаващ потенциален противораков агент в настоящото изследване и е избран като водещо съединение за по-нататъшни изследвания.

4.2. Todorov, P, Peneva, P, Georgieva, S., **Rusew, R**, Shivachev, B, Georgiev, A. Photochromic and molecular switching behaviour of new Schiff bases containing hydantoin rings: synthesis, characterization and crystal structures. *New Journal of Chemistry*, 2019, 43 (6), 2740-2751. SJR:0.712 (2019г.), JCR-IF:3.288 (2019 г.), **Q1 по SJR за 2019г.** DOI:10.1039/C8NJ05748F

Abstract. The present study reports synthesis, structural, photophysical and electrochemical properties of five new Schiff bases containing hydantoin ring. The compounds were synthesized via condensation reaction between 3-amino-5,5'-dimethylhydantoin and five different aromatic aldehydes. All compounds were characterized using different spectroscopic and electrochemical tools as well as single crystal X-ray diffraction analysis. The photochromic and molecular switching behaviour of the switchable -CH=N groups of Schiff bases were investigated by real time UV-Vis spectroscopy in DMF under long wavelength UV light at $\lambda = 365$ nm for 90 min (mostly E→Z) and dark relaxation at room temperature for 60 min (mostly Z→E) in the spectral region 250 – 600 nm at equal concentrations. The electrochemical properties of the compounds were investigated on a glassy platinum electrode (Pt-) in DMF using cyclic voltammetric (CV) technique before and after UV irradiation. The effect of functional groups on reduction potential of the Schiff bases was discussed. Electrochemical study has shown that the reduction of -CH=N groups are mostly quasi-reversible with the adsorption controlled process for (E)-3-((2-hydroxybenzylidene)amino)- 5,5'-dimethylimidazolidine-2,4-dione (SB2) and (E)-3-((4-(dimethylamino)benzylidene)amino)-5,5'- dimethylimidazolidine-2,4-dione (SB4) and intermediate process for the rest compounds

Тодоров, П, Пенева, П, Георгиева, С., **Русев, Р**, Шивачев, Б, Георгиев, А. **Фотохромно и молекулярно превключващо поведение на нови Шифови бази, съдържащи хидантоинови пръстени: синтез, характеризирани и кристални структури.**

Резюме. Настоящото изследване докладва синтеза, структурните, фотофизичните и електрохимичните свойства на пет нови Шифови бази, съдържащи хидантоинов пръстен. Съединенията са синтезирани чрез реакция на кондензация между 3-амино-5,5'-диметилхидантоин и пет различни ароматни алдехида. Всички съединения са охарактеризирани с помощта на различни спектроскопски и електрохимични инструменти, както и с монокристален рентгенов дифракционен анализ. Фотохромното и молекулярно-превключващото поведение на превключващите се -CH=N групи на Шифовите бази беше изследвано чрез УВ-Вис спектроскопия в реално време в диметилформаид под дълговълнова ултравиолетова светлина $\lambda = 365$ nm в продължение на 90 min (предимно E→Z) и релаксация на тъмно при стайна температура в продължение на 60 min (предимно Z→E) в спектралната област 250 - 600 nm при еднакви концентрации на веществата. Електрохимичните свойства на съединенията са изследвани върху стъклен платинен електрод (Pt-) в диметилформаид с помощта на циклична волтаперометрия (ЦВ) преди и след УВ облъчване. Дискутирано е влиянието на функционалните групи върху редукционния потенциал на Шифовите бази. Електрохимичното изследване показва, че редукцията на -CH=N групите е предимно квазиобратима с контролиран адсорбционен процес за (E)-3-((2-хидроксиден)амино)- 5,5'-диметилимидазолидин-2,4-дион (SB2 според публикацията) и (E)-3-((4-(диметиламино)бензилиден)амино)-5,5'-диметилимидазолидин-2,4-дион (SB4 според публикацията) и междинен процес за останалите съединения.

4.3. Todorov, P., Georgieva, S., Peneva, P., **Rusew, R.**, Shivachev, B., Georgiev, A. Experimental and theoretical study of bidirectional photoswitching behavior of 5,5'-diphenylhydantoin Schiff bases: synthesis, crystal structure and kinetic approaches. *New Journal of Chemistry*, **2020**, *44* (35), 5081-15099. SJR:0.693 (2020 г.), JCR-IF:3.591 (2020 г.), **Q1 по JCR за 2020 г.** DOI:10.1039/d0nj03301d

Abstract. Herein, the synthesis and characterization of four novel 5,5'-diphenylhydantoin Schiff bases containing different aromatic species are presented. Their structure–property relationship was studied by X-ray, optical and electrochemical methods as well as DFT calculations in terms of their E/Z photoisomerization and enol/keto phototautomerization. The big challenge in photoinduced motion is achieving control and stability over the two isomers. Solvent-driven bidirectional photoswitching behavior was studied in nonpolar 1,4-dioxane and polar aprotic DMF. T-type photochromism in 1,4-DOX and opposite behavior in DMF as P-type switches (bistable system) were observed. The obtained results lead to a conclusion that by variation of the solvent environment a direct control over the bidirectional switching behaviour from T-type to P-type can be achieved.

Тодоров, П., Георгиева, С., Пенева, П., **Русев, Р.**, Шивачев, Б., Георгиев, А. **Експериментално и теоретично изследване на поведението на двупосочно фотопревключване на 5,5'-дифенилхидантоин Шифови бази: синтез, кристална структура и кинетични подходи.**

Резюме. Представен е синтезът и характеризирането на четири нови 5,5'-дифенилхидантоинови шифови бази, съдържащи различни ароматни заместители. Връзката между структурата и свойствата им е изследвана чрез рентгенови, оптични и електрохимични методи, както и чрез DFT изчисления по отношение на тяхната E/Z фотоизомеризация и енол/кетотавтомеризация. Голямото предизвикателство при фотоиндуцираното движение е постигането на контрол и стабилност върху двата изомера. Поведението на двупосочно фотопревключване, задвижвано от разтворител, беше изследвано в неполярен 1,4-диоксан и полярен апротонен DMF. Наблюдавани са фотохромизъм от Т-тип в 1,4-диоксан и противоположно поведение в DMF като Р-тип превключватели (бистабилна система). Получените резултати водят до заключението, че чрез промяна на средата на разтворителя може да се постигне пряк контрол върху двупосочното поведение на превключване от Т-тип към Р-тип.

4.4. Atanasov, G., **Rusev, R. I.**, Gelev, V. M., Chanev, Ch., Nikolova, R., Shivachev, B., Petrov, O., Apostolova, M. New Heterocyclic Combretastatin A-4 Analogs: Synthesis and Biological Activity of Styryl-2(3H)-Benzothiazolones. *Pharmaceuticals*, **2021**, *14* (12), 1331. SJR :0.851 (2021г.), JCR-IF:5.215 (2021г.), **Q1 по JCR за 2021г.**, DOI:10.3390/ph14121331

Abstract. Here, we describe the synthesis, characterization, and biological activities of a series of 26 new styryl-2(3H)-benzothiazolone analogs of combretastatin-A4 (CA-4). The cytotoxic activities of these compounds were tested in several cell lines (EA.hy926, A549, BEAS-2B, MDA-MB-231, HT-29, MCF-7, and MCF-10A), and the relations between structure and cytotoxicity are discussed. From the series, compound (Z)-3-methyl-6-(3,4,5-trimethoxystyryl)-2(3H)-benzothiazolone (26Z) exhibits the most potent cytotoxic activity (IC_{50} 0.13 ± 0.01 μ M) against EA.hy926 cells. 26Z not only inhibits vasculogenesis but also disrupts pre-existing vasculature. 26Z is a microtubule-modulating agent and inhibits a spectrum of angiogenic events in EA.hy926 cells by interfering with endothelial cell invasion, migration, and proliferation. 26Z also shows anti-proliferative activity in CA-4 resistant cells with the following IC_{50} values: HT-29 (0.008 ± 0.001 μ M), MDA-MB-231 (1.35 ± 0.42 μ M), and MCF-7 (2.42 ± 0.48 μ M). Cell-cycle phase-specific experiments show that 26Z treatment results in G2/M arrest and mitotic spindle multipolarity, suggesting that drug-induced centrosome amplification could promote cell death. Some 26Z-treated adherent cells undergo aberrant cytokinesis, resulting in aneuploidy that perhaps contributes to drug-induced cell death. These data indicate that spindle multipolarity induction by 26Z has an exciting chemotherapeutic potential that merits further investigation.

Атанасов, Г., **Русев, Р. И.**, Гелев, В. М., Чанев, Хр., Николова, Р., Шивачев, Б., Петров, О., Апостолова, М. **Нови хетероциклични комбретастатин А-4 аналози: Синтез и биологична активност на Стирил-2(3H)-Бензотиазолони.**

Резюме. Представени са синтеза, характеризирането и биологичната активност на серия от 26 нови стирил-2(3H)-бензотиазолонови аналози на комбретастатин А-4 (КА-4). Цитотоксичната активност на тези съединения е тествана в няколко клетъчни линии (EA.hy926, A549, BEAS-2B, MDA-MB-231, HT-29, MCF-7 и MCF-10A) и са обсъдени връзките между структурата и цитотоксичността. От серията, съединението (Z)-3-метил-6-(3,4,5-триметоксистирил)-2(3H)-бензотиазолон (26Z) проявява най-мощна цитотоксична активност (IC_{50} 0.13 ± 0.01 μ M) срещу клетките EA.hy926. 26Z не само инхибира васкулогенезата, но и разрушава вече съществуващата васкулатура. 26Z е агент, който модулира микротубулите и инхибира спектър от ангиогенни събития в клетките EA.hy926, като пречи на инвазията, миграцията и пролиферацията на ендотелните клетки. 26Z също така показва антипролиферативна активност при резистентни клетки КА-4 със следните стойности на IC_{50} : HT-29 (0.008 ± 0.001 μ M), MDA-MB-231 (1.35 ± 0.42 μ M) и MCF-7 (2.42 ± 0.48 μ M). Експериментите свързани с изследване на фазите на клетъчния цикъл, показват, че третирането с 26Z води до спиране на G2/M и мултиполярност на митотичното вретено, което предполага, че индуцираното от лекарството усилване на центрозоите може да насърчи клетъчната смърт. Някои третирани с 26Z адхерентни клетки претърпяват аберантна цитокинеза, което води до анеуплоидия, която може би допринася за индуцираната от лекарството клетъчна смърт. Тези данни показват, че индуцирането на мултиполярността на делителното вретено от 26Z има химиотерапевтичен потенциал, който заслужава по-нататъшно проучване.

Критерий Г. Показател 7. Научна публикация в издания, които са реферирани и индексирани в световноизвестни бази данни с научна информация (Web of Science и Scopus), извън хабилитационния труд

7.1. Todorova, S., **Rusew, R.**, Petkova, Z., Shivachev, B., Nikolova, R., Kurteva, V. Acylpyrazolones possessing a heterocyclic moiety in the acyl fragment: intramolecular vs. intermolecular zwitterionic structures. *New Journal of Chemistry*, **2022**, *46*, 1080-1086. SJR:0.601 (2022 г.), JCR IF 3.3 (2022 г.), **Q2 по JCR за 2022г.** DOI:10.1039/D1NJ05458A

Abstract. A series of acylpyrazolones possessing methylene bridged heterocyclic unit in the acyl fragment is synthesized and characterized in solution and solid state. It is found that the products exist in solid state as intramolecular or intermolecular zwitterions between the tautomeric pyrazolone hydroxyl group and the nitrogen atom of the acyl substituents. Aliphatic amine units with variable number and type of heteroatoms and ring size are attached and the type of zwitterions formed are analysed by single crystal XRD. It is observed that the products coordinate spontaneously with cesium carbonate used as a base. These complexes are also studied by XRD.

Тодорова, С., **Русев, Р.**, Петкова, Ж., Шивачев, Б., Николова, Р., Куртева, В. **Ацилпиразолони, притежаващи хетероциклична част в ацилния фрагмент: вътрешномолекулни срещу междумолекулни цвителионни структури.**

Резюме. Синтезирана е серия от ацилпиразолони, притежаващи метилен свързана хетероциклична единица в ациловия фрагмент, които са характеризирани в разтвор и твърдо състояние. Установено е, че продуктите съществуват в твърдо състояние като вътрешномолекулни или междумолекулни цвителиони между тавтомерната пиразолонова хидроксилна група и азотния атом на ациловите заместители. Чрез монокристален рентгеноструктурен анализ е изследван вида на цвителионите получени чрез присъединяване на различни аминоклифатни единици с различен брой и вид хетероатоми и размер на пръстена. В допълнение чрез рентгеноструктурен анализ е установено спонтанното координиране на продуктите с цезиев карбонат, използван като база при синтеза.

7.2. Tsvetanova, L., Barbov, B., **Rusev, R.**, Delcheva, Z., Shivachev, B. Equilibrium Isotherms and Kinetic Effects during the Adsorption of Pb(II) on Titanosilicates Compared with Natural Zeolite Clinoptilolite. *Water*, **2022**, 14 (14), 2152. SJR:0.723 (2022г.), JCR-IF:3.4 (2022г.), **Q1 по SJR за 2022г.**, DOI:10.3390/w14142152

Abstract. The present study focuses on the adsorption of Pb(II) by the H-form of titanosilicates (ETS-4, GTS-1) and clinoptilolite. The H-forms were prepared by first exchanging the extra-framework cations – Na⁺, K⁺, Ca²⁺, etc.—with NH₄⁺, and by subsequent thermal treatment for obtaining H-forms. The purity and thermal behaviour of the initial, NH₄⁺, and H-forms of ETS-4, GTS-1, and clinoptilolite were analysed by powder XRD, while the morphology and size of the particles were determined by SEM. The chemical composition of the solids and the solutions was obtained by WDXRF and ICP-OES, respectively. The kinetics research of the Pb(II) adsorption processes was based on WDXRF and ICP-OES. The H-forms of the materials displayed favourable properties for the adsorption of Pb(II). The best behaviour in this respect was demonstrated by GTS-1 when compared to ETS-4 and clinoptilolite.

Цветанова, Л., Барбов, Б., **Русев, Р.**, Делчева, З., Шивачев, Б. **Равновесни изотерми и кинетични ефекти при адсорбцията на Pb(II) върху титаносиликати в сравнение с естествен зеолит клиноптилолит.**

Резюме. Настоящото изследване е посветено на адсорбцията на Pb(II) от H-формата на титаносиликати (ETS-4, GTS-1) и клиноптилолит. H-формите са получени чрез първоначален обмен на извънскелетните катиони – Na⁺, K⁺, Ca²⁺ и др. с NH₄⁺ и последваща термична обработка. Чистотата и термичното поведение на първоначалните, NH₄⁺ и H-форми на ETS-4, GTS-1 и клиноптилолита бяха анализирани чрез прахова рентгенова дифракция, а морфологията и размерът на частиците бяха определени чрез SEM. Химическият състав на твърдите вещества и разтворите е получен съответно чрез WDXRF и ICP-OES. Кинетичните изследвания на процесите на адсорбция на Pb(II) се основават на WDXRF и ICP-OES. H-формите на материалите показват благоприятни свойства за адсорбция на Pb(II). Най-добро поведение в това отношение демонстрира GTS-1 в сравнение с ETS-4 и клиноптилолита.

7.3. Lazarova, H., **Rusev R.**, Kostadin, I., Tsvetanova, L., Barbov, B., Shivachev, B. Photodegradation of Methylene Blue and Crystal Violet by Zr-Modified Engelhard Titanium Silicate 10. *Water*, **2023**, 15 (23), 4186. SJR:0.723 (2022г.), JCR-IF:3.4 (2022 г.), **Q1 по SJR за 2022 г.** DOI:10.3390/w15234186

Abstract. The present work focuses on the removal of dyes from polluted water, and, more precisely, the targets are crystal violet (CV) and methylene blue (MB). For this purpose, a series of Zr-modified catalysts based on microporous Engelhard Titanium Silicate 10 (ETS-10) were developed and synthesized. Aiming at improvement in the photodegradation efficiency and stability of ETS-10, Zr centers replacing part of Ti ones were introduced during the synthesis procedure. The obtained Na-K-ETS-10/xZr catalysts were characterized by X-ray powder diffraction (XRD), wavelength dispersive X-ray fluorescence (WDXRF), N₂ physisorption and Fourier transform infrared spectroscopy (FTIR). The photocatalytic properties of Na-K-ETS-10/xZr- (x = 5, 10, 15 and 20 wt% Zr) catalysts were studied in terms of water purification from crystal violet and methylene blue. The Na-K-ETS-10/xZr wt% x = 6 catalyst appeared to be the most efficient in the photodegradation of CV and MB, removing nearly 100% of the dyes. Kinetic studies showed that the removal of CV and MB is a rapid process and one, which obeys the non-linear pseudo-second-order model.

Лазарова, Х., **Русев Р.**, Костадин, И., Цветанова, Л., Барбов, Б., Шивачев, Б. Фоторазграждане на Метиленово синьо и кристално виолетово от Zr-модифициран Енгелхард Титаносиликат - 10.

Резюме. Настоящата работа се фокусира върху отстраняването на багрила от замърсени води, и по-точно, целите са кристално виолетово (КВ) и метиленово синьо (МС). За тази цел са разработени и синтезирани серия Zr-модифицирани катализатори на базата на микропорестия Енгелхард титаниев силикат-10 (ETS-10). С цел подобряване на ефективността на фоторазграждане и стабилността на ETS-10, по време на процедурата на синтез са въведени Zr центрове, които заместват част от Ti центрите в скелета. Получените Na-K-ETS-10/xZr катализатори са охарактеризирани чрез рентгенова прахова дифракция (XRD), вълноводисперсионен рентгенофлуоресцентен анализ (WDXRF), азотна (N₂) физисорбция и инфрачервена спектроскопия (FTIR). Фотокаталитичните свойства на Na-K-ETS-10/xZr- (x = 5, 10, 15 и 20 тегловни % Zr) катализаторите са изследвани по отношение на пречистването на вода от кристално виолетово и метиленово синьо. Катализаторът Na-K-ETS-10/xZr с тегловен % x = 6 се оказва най-ефективен при фоторазграждането на CV и MB, като отстрани почти 100 % от багрилата. Кинетичните изследвания показват, че отстраняването на CV и MB е бърз процес, подчиняващ се на нелинейния модел от псевдовтори ред.

7.4. Todorova, S., **Rusev, R.**, Shivachev, B., Kurteva, V.. Polydentate N,O-Ligands Possessing Unsymmetrical Urea Fragments Attached to a p-Cresol Scaffold. *Molecules*, **2023**, 28 (18), 6540. SJR:0.704 (2022г.), JCR-IF:4.6 (2022г.), **Q1 по SJR за 2022г.** DOI:10.3390/molecules28186540

Abstract. In this study, three series of polydentate N,O-ligands possessing unsymmetrical urea fragments attached to a p-cresol scaffold are obtained, namely mono- and bi-substituted open-chain aromatics, synthesised using a common experiment, as well as fused aryloxazinones. Separate protocols for the preparation of each series are developed. It is found that in the case of open-chain compounds, the reaction output is strongly dependent on both bis-amine and carbamoyl chloride substituents, while oxazinones can be effectively obtained via a common protocol. The products are characterized via 1D and 2D NMR spectra in solution and using single-crystal XRD. A preliminary study on the coordination abilities of the products performed via ITC shows that there are no substantial interactions in the pH range of 5.0–8.5 in general.

Тодорова, С., **Русев, Р.**, Шивачев, Б., Куртева, В.. **Полидентатни N,O-лиганди, притежаващи несиметрични карбамидни фрагменти, прикрепени към р-крезолов скелет.**

Резюме. В това изследване са получени три серии от полидентатни N,O-лиганди, притежаващи несиметрични карбамидни фрагменти, прикрепени към р-крезолово скеле, а именно моно- и би-заместени ароматни съединения с отворена верига, синтезирани с помощта на общ експеримент, както и кондензирани арилоксазинони. Разработени са отделни протоколи за получаване на всяка серия. Установено е, че в случая на съединенията с отворена верига резултата от реакцията е силно зависим както от бис-аминовите, така и от карбамоилхлоридните заместители, докато оксазиноните могат да бъдат ефективно получени чрез общ протокол. Продуктите са охарактеризирани чрез 1D и 2D ЯМР спектроскопия в разтвор и чрез използване на монокристална рентгенова дифракция. Предварителното проучване на координационните способности на продуктите, извършено чрез ИТС, показва, че като цяло няма съществени взаимодействия в рН диапазона 5.0-8.5.

7.5. Sbirkova-Dimitrova, H., **Rusew, R.**, Kuvandjiev, N., Heroux, A., Doukov, Tz., Shivachev, B. Structural Characterization of Alzheimer DNA Promoter Sequences from the Amyloid Precursor Gene in the Presence of Thioflavin T and Analogs. *Crystals*, **2022**, 12 (12), 1717. SJR:0.458 (2022г.), JCR-IF:2.7 (2022г.), **Q2 по JCR за 2022г.** DOI:10.3390/cryst12121717

Abstract. Understanding DNA–ligand binding interactions requires ligand screening, crystallization, and structure determination. In order to obtain insights into the amyloid peptide precursor (APP) gene–Thioflavin T (ThT) interaction, single crystals of two DNA sequences 50-GCCCACCACGGC-30 (PDB 8ASK) and d(CCGGGGTACCCCGG)₂ (PDB 8ASH) were grown in the presence of ThT or its analogue 2-((4-(dimethylamino)benzylidene)amino)-3,6-dimethylbenzo[d]thiazol-3-ium iodide (XRB). Both structures were solved by molecular replacement. In the case of 8ASK, the space group was H3 with unit cell dimensions of $a = b = 64.49 \text{ \AA}$, $c = 46.19 \text{ \AA}$. Phases were obtained using a model generated by X3DNA. The novel 12-base-pair B-DNA structure did not have extra density for the ThT ligand. The 14-base-pair A-DNA structure with bound ThT analog XRB was isomorphous with previously the obtained apo-DNA structure 5WV7 (space group was P4₁2₁2 with unit cell dimensions $a = b = 41.76 \text{ \AA}$, $c = 88.96 \text{ \AA}$). Binding of XRB to DNA slightly changes the DNA's buckle parameters at the CpG regions. Comparison of the two conformations of the XRB molecule: alone and bound to DNA indicates that the binding results from the freedom of rotation of the two aromatic rings.

Сбиркова-Димитрова, Х., **Русев, Р.**, Куванджиев, Н., Херо, А., Дуков, Ц., Шивачев, Б. **Структурна характеристика на Алцхаймер ДНК промоторни последователности от амилоидния прекурсорен ген в присъствието на тиофлавин Т и Аналози.**

Резюме. Определянето на взаимодействията на свързване на ДНК-лиганд изисква скрининг, кристализация и структурно определяне. За да се получи информация за взаимодействието между гена на прекурсора на амилоидния пептид (APP) и Тиофлавин Т (ThT), монокристали от две ДНК последователности 5'-GCCCACCACGGC-3' (PDB 8ASK) и d(CCGGGGTACCCCGG)₂ (PDB 8ASH) бяха израснати в присъствието на ThT или неговия аналог 2-((4-(dimethylamino)benzylidene)amino)-3,6-dimethylbenzo[d]thiazol-3-ium iodide (XRB). И двете структури бяха решени чрез молекулно заместване. В случая на 8ASK пространствената група беше H3 с размери на елементарната клетка $a = b = 64,49 \text{ \AA}$, $c = 46,19 \text{ \AA}$. Фазите са получени с помощта на модел, генериран от X3DNA. В новата B-DNA структура от 12 базови двойки не се наблюдава допълнителна електронна плътност за ThT лиганда. Структурата на 14-базова A-DNA със свързан аналог XRB е изоморфна с получената преди това ДНК структура 5WV7 (пространствена група е P4₁2₁2 с размери на елементарната клетка $a = b = 41.76 \text{ \AA}$, $c = 88.96 \text{ \AA}$). Свързването на XRB с ДНК леко променя параметрите на ДНК в CpG регионите. Сравнението на двете конформации на молекулата XRB: самостоятелно и свързано с ДНК показва, че свързването е резултат от свободата на въртене на двата ароматни пръстена.

7.6. Chochkova, M., **Rusew, R.**, Kalfin, R., Tancheva, L., Lazarova, M., Sbirikova-Dimitrova, H., Popatanasov, A., Tasheva, K., Shivachev, B., Petek, N., Štícha, M. Synthesis, Molecular Docking, and Neuroprotective Effect of 2-Methylcinnamic Acid Amide in 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP)–An Induced Parkinson’s Disease Model. *Crystals*, **2022**, *12* (11), 1518. SJR:0.458 (2022г.), JCR-IF:2.7 (2022г.), **Q2 по JCR за 2022г.** DOI:10.3390/cryst12111518

Abstract. Parkinson’s disease (PD) has emerged as the second most common form of human neurodegenerative disorders. However, due to the severe side effects of the current antiparkinsonian drugs, the design of novel and safe compounds is a hot topic amongst the medicinal chemistry community. Herein, a convenient peptide method, TBTU (O-(benzotriazole-1-yl)-N,N,N’,N’-tetramethyluronium tetrafluoroborate), was used for the synthesis of the amide (E)-N-(2-methylcinnamoyl)-amantadine (CA(2-Me)-Am; 3)) derived from amantadine and 2-methylcinnamic acid. The obtained hybrid was studied for its antiparkinsonian activity in an experimental model of PD induced by MPTP. Mice (C57BL/6, male, 8 weeks old) were divided into four groups as follows: (1) the control, treated with normal saline (i.p.) for 12 consecutive days; (2) MPTP (30 mg/kg/day, i.p.), applied daily for 5 consecutive days; (3) MPTP + CA(2-Me)-Am, applied for 12 consecutive days, 5 days simultaneously with MPTP and 7 days after MPTP; (4) CA(2-Me)-Am + oleanoic acid (OA), applied daily for 12 consecutive days. Neurobehavioral parameters in all experimental groups of mice were evaluated by rotarod test and passive avoidance test. Our experimental data showed that CA(2-Me)-Am in parkinsonian mice significantly restored memory performance, while neuromuscular coordination approached the control level, indicating the ameliorating effects of the new compound. In conclusion, the newly synthesized hybrid might be a promising agent for treating motor disturbances and cognitive impairment in experimental PD.

Чочкова, М., Русев, Р., Калфин, Р., Танчева, Л., Лазарова, М., Сбиркова-Димитрова, Х., Попатанасов, А., Ташева, К., Шивачев, Б., Петек, Н., Стича, М. **Синтез, молекулярен докинг и невропротективен ефект на амид на 2-метилканиелена киселина в 1-метил-4-фенил-1,2,3,6-тетрахиdropиридин (МРТР)–индуциран модел на болестта на Паркинсон.**

Резюме. Болестта на Паркинсон (БП) се превърна във втората най-често срещана форма на невродегенеративни заболявания при човека. Въпреки това, поради тежките странични ефекти на настоящите антипаркинсонови лекарства, разработването на нови и безопасни съединения е гореща тема сред общността на медицинските химици. В настоящата разработка, за синтеза на амида (Е)-N-(2-метилцинамоил)-амантадин (означен в публикацията като СА(2-Ме)-Ам; 3)), получен от взаимодействието на амантадин и 2-метилцинамова киселина, беше използван удобен пептиден метод - ТВТУ (О-(бензотриазол-1-ил)-N,N,N’,N’-тетраметилуринов тетрафлуороборат). Полученият хибрид е изследван за антипаркинсоновата си активност в експериментален модел на БП, индуциран от МРТР. Мишки (C57BL/6, мъжки, на възраст 8 седмици) бяха разделени на четири групи, както следва: (1) контрола, третирана с нормален физиологичен разтвор в продължение на 12 последователни дни; (2) МРТР (30 mg/kg/ден) прилаган ежедневно в продължение на 5 последователни дни; (3) МРТР + СА(2-Ме)-Ам, прилаган в продължение на 12 последователни дни, 5 дни едновременно с МРТР и 7 дни след МРТР; (4) СА(2-Ме)-Ам + олеанова киселина (ОА), прилаган ежедневно в продължение на 12 последователни дни. Невроповеденческите

параметри при всички експериментални групи мишки бяха оценени чрез ротарод тест и тест за пасивно избягване. Експерименталните ни данни показаха, че СА(2-Ме)-Am при мишки с паркинсонова болест значително възстановява работата на паметта, докато нервно-мускулната координация се доближава до контролното ниво, което показва подобряващото действие на новото съединение. В заключение, новосинтезираният хибрид може да се окаже обещаващо средство за лечение на двигателни смущения и когнитивни увреждания при експериментална БП.

7.7. Shishkova, K., Stoymirska, A., Chayrov, R., Shishkov, S., Sbirikova-Dimitrova, H., **Rusew, R.**, Shivachev, B., Stankova, I. Amantadine and Rimantadine Analogues—Single-Crystal Analysis and Anti-Coronaviral Activity. *Crystals*, **2023**, 13 (9), 1374. SJR:0.458 (2022г.), JCR-IF:2.7 (2022г.), **Q2 по JCR за 2022г.** DOI:10.3390/cryst13091374

Abstract. In this study, we utilized the human coronavirus 229E (HCoV-229E) for evaluating the in vitro efficacy of some analogues of the ion-channel inhibitors Amantadine and Rimantadine. The application of these investigated compounds did not result in any detectable cytotoxic effects. Furthermore, we observed that the derivatives of both analogues did not affect the viability of MDBK cells. Amantadine and Rimantadine applied at a concentration of 50 µg/mL inhibited the replication by 47% and 36%, respectively. The derivatives of Amantadine displayed a slightly weaker inhibitory effect in comparison with its own inhibitory effect. The derivative 4R of Rimantadine exhibited the same antiviral effect as the Rimantadine control, inhibiting viral replication by 37%. However, the other two derivatives of Rimantadine demonstrated lower activities. The molecular structures of the newly synthesized compounds were investigated thoroughly using single-crystal X-ray analysis. Molecular docking studies were performed using Autodock Vina. Two of the studied compounds 2A and 4A showed a promising binding affinity (−8.3 and −8.0 kcal/mol) towards SARS-CoV-2 RNA-dependent polymerase RNA site and SARS-CoV-2 Nsp3 (207-379, MES site) respectively.

Шишкова, К., Стоймирска, А., Чайров, Р., Шишков, С., Сбиркова-Димитрова, Х., **Русев, Р.**, Шивачев, Б., Станкова, И. **Амантадинови и римантадинови аналози – монокристален анализ и антикоронавирусна активност.**

Резюме. В това проучване използвахме човешки коронавирус 229Е (HCoV-229Е) за оценка на in vitro ефикасността на някои аналози на инхибиторите на йонните канали – амантадин и римантадин. Прилагането на тези изследвани съединения не доведе до никакви откриваеми цитотоксични ефекти. Освен това наблюдавахме, че производните на двата аналога не влияят на жизнеспособността на MDBK клетките. Амантадин и римантадин, приложени в концентрация 50 µg/ml, инхибират репликацията на вируса съответно с 47 % и 36 %. Амантадиновите производни показват малко по-слаб инхибиращ ефект в сравнение с амантадина. Производното 4R на римантадин проявява същия антивирусен ефект като контролата с римантадин, като инхибира вирусната репликация с 37 %. Другите две производни на римантадин обаче демонстрират по-ниска активност. Молекулните структури на новосинтезираните съединения бяха изследвани обстойно с помощта на монокристален рентгеноструктурен анализ. Бяха направени изследванията за молекулен докинг с помощта на програмата Autodock Vina. Две от изследваните съединения 2А и 4А показаха обещаващ афинитет на свързване (−8.3 и −8.0 ккал/мол) в РНК-зависимата полимераза на SARS-CoV-2 и на SARS-CoV-2 Nsp3 (207-379, MES).

7.8. Tavlinova-Kirilova, M., Dikova, K., Marinova, M., Kamenova-Nacheva, M., **Rusev, R.**, Sbirikova-Dimitrova, H., Shivachev, B., Kostova, K., Dimitrov, V. Synthesis and Structural Analysis of Chiral Bis-dihydro[1,3]-naphthoxazines and Imidazolidine Derivatives Prepared by Three-Component Mannich-Type Condensation. *Crystals*, **2023**, *13* (10), SJR:0.458 (2022г.), JCR-IF:2.7 (2022г.), **Q2 по JCR за 2022г.** DOI: 10.3390/cryst13101495

Abstract. Enantiomerically pure (S)-1-phenylethan-1-amine has been applied in Mannich-type condensation between formaldehyde and naphthalenediols leading to the synthesis of chiral bis-dihydro[1,3] naphthoxazines in excellent yields. Salen-type structures have been synthesized, applying R,R or S,S-cyclohexane-1,2-diamines in condensation with formaldehyde and naphthalene-2-ol. The obtained chiral imidazolidine derivatives of the type 1,10-(((3a,7a)-hexahydro-1H-benzo[d]imidazole- 1,3(2H)diyl)bis(methylene))bis(naphthalen-2-ol) were evaluated as pre-catalysts for the addition of diethyl zinc to aldehydes. The structures of the newly synthesized compounds were elucidated using 1D and 2D NMR experiments (COSY, HMBC, HSQS), elemental analysis, mass spectrometry (HRMS spectra) and single-crystal X-ray diffraction (SCXRD). The products were further characterized with powder X-ray diffraction (PXRD) and thermal analysis (DSC)

Тавлинова-Кирилова, М., Дикова, К., Маринова, М., Каменова-Начева, М., **Русев, Р.**, Сбиркова-Димитрова, Х., Шивачев, Б., Костова, К., Димитров, В. **Синтез и структурен анализ на хирални бис-дихидро[1,3]-нафтоксазини и имидазолидинови производни, получени чрез трикомпонентна кондензация от Манихов тип.**

Резюме. Енантиомерно чистият (S)-1-фенилетан-1-амин е приложен в Манихов тип кондензацията между формалдехид и нафталендиоли, което води до синтез на хирални бис-дихидро[1,3] нафтоксазини с отлични добиви. Синтезирани са структури от Саленов тип, като са приложени R,R или S,S-циклохексан-1,2-диамини в кондензация с формалдехид и нафтален-2-ол. Получените хирални имидазолидинови производни от типа 1,10-(((3a,7a)-хексахидро-1H-бензо[d]имидазол- 1,3(2H)диил)бис(метилен))бис(нафтален-2-ол) бяха оценени като прекатализатори в моделната реакция за добавяне на диетилцинк към алдехиди. Структурите на новосинтезираните съединения бяха уточнени с помощта на 1D и 2D ЯМР експерименти (COSY, HMBC, HSQS), елементен анализ, масспектрометрия (HRMS спектри) и монокристална рентгенова дифракция (SCXRD). Продуктите бяха допълнително охарактеризирани с прахова рентгенова дифракция (PXRD) и термичен анализ (DSC).

7.9. Dyulgerov, V.M., Dimowa, L.T., **Rusev, R.**, Nikolova, R.P. Shivachev, B. Conformational polymorphism in (3-acetamidophenyl)boronic acid. *Bulgarian Chemical Communications*, **2018**, 50 (Special Issue F), 23-30. SJR:0.137 (2018г.), JCR-IF: не, **Q4 без ИФ по SJR за 2018г.**

Abstract. This study focuses on the structural peculiarities of two conformational polymorphs of (3-acetamidophenyl)boronic acid, C₈H₁₀BNO₃. The two polymorphs were generated by crystallization from different solvents: chloroform and ethanol. The crystal structures of both polymorphs have been characterized by single-crystal X-ray diffraction analyses, DTA/TG and FTIR. Single crystal analyses showed that the title compound crystallizes in the triclinic system space group P-1 (No 2) and in the monoclinic crystal system, space group P2₁/c (No 14) in function of the employed crystallization solvent. The differences between the two crystal structures are centered on the different hydrogen bonding pattern, producing a different three-dimensional arrangement of the molecules. The DTA/TG and FTIR spectra of the two polymorphs are nearly identical and therefore they are not very suitable for differentiation. The DFT calculations showed that the energy minima of the two polymorphs differ by 0.9 kcal.mol⁻¹ while the generated potential energy surface revealed a low value of 5.8 kcal mol⁻¹ for the barrier of rotation of the acetamide group.

Дюлгеров, В.М., Димова, Л.Т., **Русев, Р.**, Николова, Р.П. Шивачев, Б. **Конформационен полиморфизъм в (3-ацетамидофенил)борна киселина.**

Резюме. Настоящото изследване е съсредоточено върху структурните особености на два конформационни полиморфа на (3-ацетамидофенил)боронова киселина, C₈H₁₀BNO₃. Двата полиморфа са получени чрез прекристализация из различни разтворители: хлороформ и етанол. Кристалните структури на двата полиморфа са охарактеризирани чрез монокристални рентгенови дифракционни анализи, DTA/TG и FTIR. Монокристалните анализи показаха, че докладваното съединение кристализира в триклинната кристална система, пространствена група P-1 и в моноклинна кристална система, пространствена група P2₁/c в зависимост от използвания разтворител при кристализацията. Разликите между двете кристални структури се изразяват в различен модел на водородни взаимодействия, което води до различно триизмерно разположение на молекулите. DTA/TG и FTIR спектрите на двата полиморфа са почти идентични и поради това не са много подходящи методи за тяхното разграничаване. DFT изчисленията показват, че енергийните минимума на двата полиморфа се различават с 0.9 kcal.mol⁻¹, докато генерираната повърхност на потенциалната енергия разкрива ниска стойност от 5.8 kcal.mol⁻¹ за бариерата на въртене на ацетамидната група.

7.10. Dyulgerov, V., Sbirikova-Dimitrova, Hr., Tsvetanova, L., **Rusew, R.**, Shivachev, B. A new polymorph of Bisacodyl. *Bulgarian Chemical Communications*, **2018**, 50 (Special Issue J), 73-78. SJR:0.137 (2018г.), JCR-IF: не, **Q4 без ИФ по SJR за 2018г.** Link:

Abstract. A new polymorph structure of bisacodyl, (pyridin-2-ylmethylene)bis(4,1-phenylene) diacetate, was determined. The starting bisacodyl was extracted from suppositories with petroleum ether and the precipitate was recrystallized from acetone. The purity of the recrystallized product was verified with powder X-ray diffraction. The single crystal structure of bisacodyl shows that the compound crystallizes in a noncentrosymmetric manner in orthorhombic P212121 space group, with unit cell parameters $a = 8.06862(18) \text{ \AA}$, $b = 8.27567(18) \text{ \AA}$, $c = 28.3631(7) \text{ \AA}$.

Дюлгеров, В., Сбиркова-Димитрова, Хр., Цветанова, Л., **Русев, Р.**, Шивачев, Б. **Нов полиморф на бисакодил.**

Резюме. Установена е нова полиморфна модификация на бисакодил, (пиридин-2-илметилен)бис(4,1-фенилен) диацетат. Изходният бисакодил беше екстрахиран от супозитории с помощта на петролев етер, а получената утайката беше прекристализирана от ацетон. Чистотата на прекристализирания продукт бе проверена с прахова рентгенова дифракция. Анализа на кристалната структура на бисакодил показва, че съединението кристализира по нецентросиметричен начин в орторомбична пространствена група P2₁2₁2₁, с параметри на елементарната клетка $a = 8.06862(18) \text{ \AA}$, $b = 8.27567(18) \text{ \AA}$, $c = 28.3631(7) \text{ \AA}$.

7.11. Rusev, R., Tsvetanova, L., Shivachev, B., Kossev, K., Nikolova, R. Ureates and hydrates of magnesium chloride, nitrate and tetrafluoroborate. *Bulgarian Chemical Communications*, **2018**, 50(Special Issue J), 79-89. SJR:0.137 (2018г.), JCR-IF: не, **Q4 без ИФ по SJR за 2018г.**

Abstract. Five magnesium complexes two of which with tetrafluoroborate anion $[\text{U}_6\text{Mg}]^{2+} \cdot 2\text{BF}_4^-$ – **1**, $[(\text{H}_2\text{O})_6\text{Mg}]^{2+} \cdot 2\text{BF}_4^-$ – **2**, two with chloride anion – $[\text{U}_6\text{Mg}]^{2+} \cdot 2\text{Cl}^- \cdot 4\text{U}$ – **3**, $[\text{U}_4\text{Mg}(\text{H}_2\text{O})_2]^{2+} \cdot 2\text{Cl}^-$ – **4** and one with nitrate anion – $[\text{U}_6\text{Mg}]^{2+} \cdot 2\text{NO}_3^-$ – **5**, have been synthesized. Crystals suitable for X-ray diffraction have been obtained by slow evaporation from aqueous solutions. The single crystal X-ray studies showed that compounds **1** and **2** crystallize in orthorhombic P21212 ($a = 9.964(5)$, $b = 11.979(6)$, $c = 9.638(5)$) and in orthorhombic Pnmm ($a = 5.4322(6)$, $b = 13.2050(12)$, $c = 7.6786(6)$) space groups respectively. Compounds **3** and **4** crystallize in the monoclinic P21/c space group with unit cell parameters $a = 9.6317(8)$, $b = 7.2241(7)$, $c = 23.506(3)$, $\beta = 94.045(9)$ and $a = 8.0168(16)$, $b = 14.844(2)$, $c = 28.662(4)$, $\beta = 94.194(16)$ respectively. Compound **5** crystallizes in the triclinic P-1 space group with $a = 7.1917(6)$, $b = 8.279(3)$, $c = 9.555(9)$, $\alpha = 71.01(6)$, $\beta = 89.17(3)$, $\gamma = 84.158(19)$.

Русев, Р., Цветанова, Л., Шивачев, Б., Косев, К., Николова, Р. **Уреати и хидрати на магнезиев хлорид, нитрат и тетрафлуороборат.**

Резюме. Синтезирани са пет магнезиеви комплекса, два от които съдържат тетрафлуороборатен анион $[\text{U}_6\text{Mg}]^{2+} \cdot 2\text{BF}_4^-$ – **1**, $[(\text{H}_2\text{O})_6\text{Mg}]^{2+} \cdot 2\text{BF}_4^-$ – **2**, два хлориден анион – $[\text{U}_6\text{Mg}]^{2+} \cdot 2\text{Cl}^- \cdot 4\text{U}$ – **3**, $[\text{U}_4\text{Mg}(\text{H}_2\text{O})_2]^{2+} \cdot 2\text{Cl}^-$ – **4** и един нитратен анион – $[\text{U}_6\text{Mg}]^{2+} \cdot 2\text{NO}_3^-$ – **5**. Кристали, подходящи за изследване чрез монокристална рентгенова дифракция, са получени чрез бавно изпаряване из водни разтвори. Монокристалните рентгенови изследвания показаха, че съединения **1** и **2** кристализират съответно в орторомбична пространствена група P2₁2₁2 ($a = 9,964(5)$, $b = 11,979(6)$, $c = 9,638(5)$) и в орторомбична пространствена група Pnmm ($a = 5,4322(6)$, $b = 13,2050(12)$, $c = 7,6786(6)$). Съединения **3** и **4** кристализират в моноклинна пространствена група P2₁/c с параметри на елементарната клетка съответно $a = 9,6317(8)$, $b = 7,2241(7)$, $c = 23,506(3)$, $\beta = 94,045(9)$ и $a = 8,0168(16)$, $b = 14,844(2)$, $c = 28,662(4)$, $\beta = 94,194(16)$. Съединение **5** кристализира в триклинната пространствена група P-1 с параметри на елементарната клетка $a = 7,1917(6)$, $b = 8,279(3)$, $c = 9,555(9)$, $\alpha = 71,01(6)$, $\beta = 89,17(3)$, $\gamma = 84,158(19)$.

7.12. Dimowa, L.T., Piroeva, I., Atanasova-Vladimirova, S., **Rusew, R.**, Shivachev, B. Structural peculiarities of natural chabazite modified by ZnCl₂ and NiCl₂. *Bulgarian Chemical Communications*, **2018**, 50 (Special Issue J), 114-122. SJR:0.137 (2018г.), JCR-IF: не, **Q4 без ИФ по SJR за 2018г.**

Abstract. Chabazite single crystals were modified to NH₄⁺, Zn²⁺ and Ni²⁺ chabazite forms and characterized by EDS/SEM, DTA/TG, FTIR and single crystal X-ray diffraction. The modification procedure includes successive conversion of the starting natural chabazite (Na_{0.37}Ca_{1.56})Al_{3.63}Si_{8.36}O₂₄.xH₂O into its ammonium form (NH₄-CHA) where after the NH₄-CHA form is converted to either zinc or nickel forms by ion-exchange with 1M ZnCl₂ and NiCl₂ water solutions at 100 °C. The EDS, FTIR and structural studies revealed remains of ammonium cations in Zn and Ni exchanged forms. The structural analyses disclosed that the water molecules present within the CHA framework tend to occupy sites that are usually related with nearby cation(s) sites. As the cation amounts required for the framework charge compensation is limited the water molecules amounts are also adjusting to this detail. The distribution of the water molecules in the 8-membered ring is of radial type

Dimowa, L.T., Piroeva, I., Atanasova-Vladimirova, S., Rusew, R., Shivachev, B.
Структурни особености на природен хабазит модифициран с ZnCl₂ and NiCl₂.

Резюме. Монокристали от хабазит бяха модифицирани до съответните им NH₄⁺, Zn²⁺ и Ni²⁺ форми и бяха характеризирани чрез EDS/SEM, DTA/TG, FTIR и монокристална рентгенова дифракция. Процедурата за модифициране включва последователно превръщане на изходния естествен хабазит (Na_{0.37}Ca_{1.56})Al_{3.63}Si_{8.36}O₂₄.xH₂O в неговата амониева форма (NH₄-CHA), след което последната се превръща в цинкова или никелова форма чрез йонообмен с 1M водни разтвори на ZnCl₂ и NiCl₂ при 100 °C. EDS, FTIR и структурните изследвания разкриват остатъци от амониеви катиони в обменените Zn и Ni форми. Структурните анализи разкриват, че водните молекули, присъстващи в скелета на хабазита, проявяват склонност да заемат места, които обикновено са заети от различни катиони. Тъй като количествата катиони, необходими за компенсиране на заряда на скелета, са ограничени, количествата водни молекули също се приспособяват към този детайл. Разпределението на водните молекули в 8-членния пръстен е от радиален тип

7.13. Kurteva, V., **Rusew, R.**, Shivachev, B. 4-Methyl-7-((2-((5-methyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)thio)ethyl)thio)-coumarin. *Molbank*, **2022**, 4, M1491. SJR:0.148 (2022г.), JCR-IF:0.6 (2022г.), **Q4 по JCR за 2022г.** DOI:10.3390/M1491

Abstract. The novel compound 4-methyl-7-((2-((5-methyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)thio)ethyl)thio)-coumarin is obtained in good yield via a two-step protocol; that is, initial synthesis of the reagent 2-((2-chloroethyl)thio)-5-methyl-1,3,4-thiadiazole followed by alkylation of 7-mercapto-4-methylcoumarin. The product's structure is assigned by 1D and 2D NMR experiments and is confirmed by single-crystal XRD.

Куртева, В., **Русев, Р.**, Шивачев, Б. **4-метил-7-((2-((5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)тио)етил)тио)-кумарин.**

Резюме. Новото съединение 4-метил-7-((2-((5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)тио)етил)тио)-кумарин се получава с добър добив чрез двуетапен протокол; т.е. първоначален синтез на реагента 2-((2-хлороетил)тио)-5-метил-1,3,4-тиадиазол, последван от алкилиране на 7-меркапто-4-метилкумарин. Структурата на продукта е определена чрез 1D и 2D ЯМР експерименти и е потвърдена чрез монокристална рентгенова дифракция.

7.14. Petkova, Z., **Rusew, R.**, Bakalova, S., Shivachev, B., Kurteva, V. 2-(1H-Imidazol-2-yl)-2,3-dihydro-1H-perimidine. *Molbank*, **2023**, *1*, M1587. SJR:0.148 (2022г.), JCR-IF:0.6 (2022г.), **Q4 по JCR за 2022г.**, DOI:10.3390/M1587

Abstract. The novel compound 2-(1H-imidazol-2-yl)-2,3-dihydro-1H-perimidine was obtained in very good yield via a known eco-friendly protocol. The product was isolated in pure form as a solvate by simple filtration from the crude mixture. Its structure was assigned by 1D and 2D NMR experiments and was confirmed by high resolution MS and single crystal XRD. The temperature of methanol release was determined by DSC and the energy of the process theoretically estimated.

Петкова, Ж., **Русев, Р.**, Бакалова, С., Шивачев, Б., Куртева, В. **2-(1H-имидазол-2-ил)-2,3-дихидро-1H-перимидин.**

Резюме. Новото съединение 2-(1H-имидазол-2-ил)-2,3-дихидро-1H-перимидин е получено с много добър добив по известен екологосъобразен протокол. Продуктът е изолиран в чиста форма под формата на метанолен солват чрез обикновена филтрация от суровата реакционна смес. Структурата му е определена чрез 1D и 2D ЯМР спектроскопия и е потвърдена чрез мас спектроскопия с висока резолюция и монокристална рентгенова дифракция. Температурата на отделяне на метанол от структурата е определена чрез диференциална сканираща калориметрия, а енергията на процеса е теоретично изчислена.

7.15. Petkova, Z., **Rusev, R.**, Shivachev, B., Kurteva, V. 3-Methyl-1-phenyl-4-thioacetylpyrazol-5-one. *Molbank*, **2023**, *1*, M1588, SJR:0.148 (2022г.), JCR-IF:0.6 (2022г.), **Q4 по JCR за 2022г.** DOI: 10.3390/M1588

Abstract. The novel compound 3-methyl-1-phenyl-4-thioacetylpyrazol-5-one is obtained in excellent yield via a thionation of the corresponding oxygen analogue. The product is isolated in pure form using column chromatography and is characterised using 1D and 2D NMR experiments, ATR IR and HRMS spectra, and single-crystal XRD.

Петкова, Ж., **Русев, Р.**, Шивачев, Б., Куртева, В. **3-Метил-1-фенил-4-тиоацетилпиразол-5-он.**

Резюме. Новото съединение 3-метил-1-фенил-4-тиоацетилпиразол-5-он се получава с отличен добив чрез тиониране на съответния кислороден аналог. Продуктът се изолира в чист вид чрез колонова хроматография и се характеризира чрез 1D и 2D ЯМР експерименти, ATR IR и HRMS спектри и монокристална рентгенова дифракция.

7.16. Milenkova, S., Pilicheva, B., Zahariev, N., Shivachev, B., **Rusev, R. I.**, Yovcheva, T., Marudova, M. Milk protein-based formulations as controlled delivery systems for tolfenamic acid. *Bulgarian Chemical Communications*, 2022, 54 (Special Issue B1), 64-70. SJR :0.169 (2022г.), JCR-IF: не, **Q4 по SJR без ИФ за 2022г.** DOI: 10.34049/bcc.54.B1.0409

Abstract. Casein-based gels were examined as potential drug carrier for a model drug, namely tolfenamic acid (TA). TA is widely applied as anti-cancer agent along with its ability to induce degradation of specific tumor proteins and decrease metastasis in liver in the case of pancreatic cancer. Casein-based spheres were formulated at high pH by ionotropic gelation in the presence of crosslinker CaCl_2 . To optimize their chemical content and structure, casein concentration, TA concentration and casein/crosslinker ratio were varied. Sizes and morphology of casein gels loaded with TA were examined. The structure's phase state was tested by differential scanning calorimetry. ATR-FTIR was used to establish the crosslinking process between casein and CaCl_2 . The efficiency of the loading process of drug was calculated. Studies on the drug release kinetics were conducted under simulated physiological conditions.

Миленкова, С., Пиличева, Б., Захариев, Н., Шивачев, Б., **Русев, Р. И.**, Йовчева, Т., Марудова, М. **Формулировки на основата на млечен протеин като системи за контролирано доставяне на толфенамова киселина.**

Резюме. Гелове на казеинова основа бяха изследвани като потенциален носител моделното лекарствено вещество - толфенаминова киселина (ТА). ТА се прилага широко като противораково средство, поради способността си да предизвиква разграждане на специфични туморни протеини и да намалява метастазите в черния дроб в случай на рак на панкреаса. Сфери на основата на казеин бяха получени при високо рН чрез йонотропно желиране в присъствието на омрежващия агент CaCl_2 . За да се оптимизира химическото съдържание и структурата им, концентрацията на казеина, концентрацията на ТА и съотношението казеин/кръстосано свързващо вещество бяха променени. Изследвани са размерите и морфологията на казеиновите гелове, натоварени с ТА. Фазовите преходи в зависимост от температура бяха проследени чрез диференциална сканираща калориметрия. За установяване на процеса на омрежване между казеина и CaCl_2 е използван ATR-FTIR. Изчислена е ефективността на процеса на натоварване с лекарство. Проучванията на кинетиката на освобождаване на лекарството бяха проведени при симулирани физиологични условия.

7.17. Petrova, A.A, Angelova S.M, Nikolchina I.A, **Russev R.I**, Kurteva V.B, Shivachev B.L, Petrova R.N. Novel 13-membered cyclic dioxatetraaza scaffolds—synthesis, solution and solid state characterization. Bulgarian Chemical Communications, 2015, 47, 208-20. SJR :0.153 (2015г.), JCR-IF: 0.229 , **Q4 по JCR за 2015**

Abstract. A series of three novel ligands with 1,4,8,11-tetraazacyclotridecine-2,10-dione skeleton, possessing relatively hindered amine fragment and variable substitution pattern at the aryl group in the amide moiety, was designed and obtained via an improved synthetic protocol. The macrocycles were analysed by NMR spectra in solution and by single crystal and powder XRD in solid state. The 13-membered ring conformation was discussed and compared with literature data..

Петрова, А.А., Ангелова С.М., Николчина И.А., **Русев Р.И.**, Куртева В.Б., Шивачев Б.Л., Петрова Р.Н. **Нови 13-членни циклични диоксатетрааза лиганди – синтез, характеризация в разтвор и в твърдо състояние.**

Резюме. Серия от три нови лиганда с 1,4,8,11-тетраазациклотридецин-2,10-дионон скелет, притежаващ относително заперчен аминен фрагмент и променлив модел на заместване при ариловата група в амидната част, беше проектирана и получена чрез подобрен синтетичен протокол. Макроциклите бяха анализирани чрез ЯМР спектри в разтвор и чрез монокристален и прахов рентгенодифракционен анализ в твърдо състояние. Конформацията на 13-членния пръстен беше обсъдена и сравнена с литературни данни.