

## Резюмета

**Публикация 1:** *Molecules* 2022, **27**, 2178

### ENG

*Article*

## Functional Polyion Complex Micelles for Potential Targeted Hydrophobic Drug Delivery

Radostina Kalinova and Ivaylo Dimitrov\*

Institute of Polymers, Bulgarian Academy of Sciences, Akad. G. Bonchev St., Bl. 103-A, 1113 Sofia, Bulgaria;  
kalinova@polymer.bas.bg

\* Correspondence: dimitrov@polymer.bas.bg; Tel.: +359-2979-3628

**Abstract:** Polyion complex (PIC) micelles have gained an increasing interest, mainly as promising nanovehicles for the delivery of various hydrophilic charged (macro)molecules such as DNA or drugs to the body. The aim of the present study is to construct novel functional PIC micelles bearing cell targeting ligands on the surface and to evaluate the possibility of a hydrophobic drug encapsulation. Initially, a pair of functional oppositely charged peptide-based hybrid diblock copolymers were synthesized and characterized. The copolymers spontaneously co-assembled in water into nanosized PIC micelles comprising a core of a polyelectrolyte complex between poly(L-aspartic acid) and poly(L-lysine) and a biocompatible mixed shell of disaccharide-modified poly(ethylene glycol) and poly(2-hydroxyethyl methacrylate). Depending on the molar ratio between the oppositely charged groups, PIC micelles varying in surface charge were obtained and loaded with the natural hydrophobic drug curcumin. PIC micelles' drug loading efficiency, in vitro drug release profiles and antioxidant activity were evaluated. The preliminary results indicate that PIC micelles can be successfully used as carriers of hydrophobic drugs, thus expanding their potential application in nanomedicine.

### BG

## Функционални полийонни комплексни мицели за потенциално насочено доставяне на хидрофобно лекарство

Радостина Калинова и Ивайло Димитров\*

Институт по полимери, Българска академия на науките, ул. „Акад. ул. Г. Бончев, бл. 103-А, 1113 София, България;

[kalinova@polymer.bas.bg](mailto:kalinova@polymer.bas.bg)

\* Кореспонденция: [dimitrov@polymer.bas.bg](mailto:dimitrov@polymer.bas.bg); Тел.: +359-2979-3628

**Резюме:** Полийонните комплексни мицели (РiС) представляват все по-голям интерес, като обещаващи наноносители за доставяне на различни хидрофилни заредени (макро)молекули като ДНК или лекарства до тялото. Целта на настоящото изследване е да бъдат получени нови функционални РiС мицели, носещи клетъчно насочващи лиганди на повърхността си и да се оцени тяхната възможност за капсулиране на хидрофобно лекарство. Първоначално бяха синтезирани и охарактеризирани двойка функционални противоположно заредени хибридни диблокови съполимери на основата на пептиди. Съполимерите спонтанно самоасоциират във вода в наноразмерни РiС мицели, съдържащи ядро от полиелектролитен комплекс между поли(L-аспарагинова киселина) и поли(L-лизин) и биосъвместима смесена обвивка от дизахарид-модифициран поли(етилен) гликол) и поли(2-хидроксиетил метакрилат). В зависимост от моларното съотношение между противоположно заредените групи, бяха получени РiС мицели с вариращ повърхностен заряд, и те бяха натоварени с природното хидрофобно лекарство куркумин. Бяха изследвани ефективността на натоварване на РiС мицелите с лекарство, *in vitro* профилите на освобождаване на лекарството и антиоксидантната активност. Предварителните резултати показват, че РiС мицелите могат да се използват успешно като носители на хидрофобни лекарства, като по този начин се разширява потенциалното им приложение в наномедицината.

**Публикация 2:** *Nanomaterials* 2022, **12**, 434

**ENG**

*Article*

## **Triblock Copolymer Micelles with Tunable Surface Charge as Drug Nanocarriers: Synthesis and Physico-Chemical Characterization**

**Radostina Kalinova and Ivaylo Dimitrov \***

Institute of Polymers, Bulgarian Academy of Sciences, Akad. G. Bonchev St., bl. 103-A, 1113 Sofia, Bulgaria;

[kalinova@polymer.bas.bg](mailto:kalinova@polymer.bas.bg)

\* Correspondence: [dimitrov@polymer.bas.bg](mailto:dimitrov@polymer.bas.bg); Tel.: +359-2979-3628

**Abstract:** Polymeric micelles have gained increasing interest as efficient drug delivery systems for cancer treatment and diagnosis. The aim of the present study was to construct and to evaluate novel polymeric nanosized drug carriers with tunable surface charges. Initially, amphiphilic triblock co-polymers with predetermined molar mass characteristics were synthesized by applying controlled polymerization techniques. The copolymers self-assembled in aqueous media into core-shell spherical micelles, comprising a biodegradable hydrophobic poly(D,L-lactide) core, positively charged middle layer of poly((2-dimethylamino)ethyl methacrylate),

and an outer shell of neutral hydrophilic poly(oligo(ethylene glycol) methyl ether methacrylate), with various densities of the short polyether side chains. The block copolymer micelles with average diameters of about 70 nm and surface charges varying from strongly positive to neutral were characterized and loaded with the model, natural, hydrophobic drug curcumin. Characteristics such as drug loading efficiency, in-vitro drug release profiles, and stability under physiological conditions were evaluated and discussed in terms of nanocarriers' composition. As a result, the most promising candidates for potential application in nanomedicine were identified.

**BG**

## **Триблокови съполимерни мицели с контролиран повърхностен заряд като наноносители на лекарства: Синтез и физикохимично охарактеризиране**

**Радостина Калинова и Ивайло Димитров\***

Институт по полимери, Българска академия на науките, ул. „Акад. ул. Г. Бончев, бл. 103-А, 1113 София, България;

[kalinova@polymer.bas.bg](mailto:kalinova@polymer.bas.bg)

\* Кореспонденция: [dimitrov@polymer.bas.bg](mailto:dimitrov@polymer.bas.bg); Тел.: +359-2979-3628

**Резюме:** Полимерните мицели придобиват все по-голям интерес като ефективни системи за доставяне на лекарства за лечение и диагностика на рак. Целта на настоящото изследване беше да се получат нови полимерни наноразмерни носители на лекарства с повърхностни заряди, които могат да бъдат контролирани. Първоначално чрез прилагане на контролирани полимеризационни техники бяха синтезирани амфифилни триблокови съполимери с предварително определени моларно-масови характеристики. Съполимерите самоасоциират във водна среда в сферични мицели тип ядро-обвивка, включващи биоразградимо хидрофобно поли(D,L-лактидно) ядро, положително зареден среден слой от поли((2-диметиламино)етилметакрилат) и външна обвивка от неутрален хидрофилен поли(олиго(етилен гликол) метил етер метакрилат), с различна плътност на късите полиетерни странични вериги. Блок съполимерните мицели със среден диаметър от около 70 nm и повърхностни заряди, вариращи от силно положителни до неутрални, бяха охарактеризирани и натоварени с моделното, природно, хидрофобно лекарство куркумин. Бяха оценени и обсъдени, по отношение на състава на наноносителите, характеристики като ефективност на натоварване с лекарството, in vitro профили на освобождаване на лекарството и стабилност при физиологични условия. В резултат на това бяха определени най-обещаващите кандидати за потенциално приложение в наномедицината.

**ENG**

## Cinnamyl modified polymer micelles as efficient carriers of caffeic acid phenethyl ester

Radostina Kalinova <sup>a</sup>, Yordan Yordanov <sup>b</sup>, Borislav Tzankov <sup>b</sup>, Virginia Tzankova <sup>b</sup>, Krassimira Yoncheva <sup>b</sup>, Ivaylo Dimitrov <sup>a,\*</sup>

<sup>a</sup> Institute of Polymers, Bulgarian Academy of Sciences, Akad. G. Bonchev St., Bl 103A, 1113 Sofia, Bulgaria

<sup>b</sup> Faculty of Pharmacy, Medical University of Sofia, 2 Dunav St., 1000 Sofia, Bulgaria

**A B S T R A C T**: A synthetic strategy towards modular polymer platform capable of further tunable degree of modification is presented. Initially, a well-defined amphiphilic block copolymer with alkyne side groups distributed along the biodegradable hydrophobic block was successfully prepared applying controlled ring-opening copolymerization of D,L-lactide and an acetylene-functional cyclic carbonate initiated by polyoxyethylene macroinitiator. In the second synthetic step a desired number of cinnamyl pendant groups was introduced into the hydrophobic block *via* “click” reaction. The functional block copolymers self-associated in aqueous media into stable micelles with narrow size distribution and average diameters of around 50 nm. The micelles’ functional hydrophobic cores were loaded with caffeic acid phenethyl ester (CAPE) as bioactive compound with great potential for therapeutic application. It was demonstrated that the initial drug-release profiles, hence the stability of the loaded nanocarriers during circulation, can be modulated via the number of cinnamyl groups into the micelles core. Initial *in-vitro* evaluations were performed on empty and drug-loaded functional polymer micelles indicating their potential for application in nanomedicine as safe and biocompatible drug-delivery nanovehicles with enhanced stability.

**BG**

## Цинамил модифицирани полимерни мицели като ефективни носители на фенетиллов естер на кафеената киселина

Радостина Калинова <sup>a</sup>, Йордан Йорданов <sup>b</sup>, Борислав Цанков <sup>b</sup>, Виржиния Цанкова <sup>b</sup>, Красимира Йончева <sup>b</sup>, Ивайло Димитров <sup>a,\*</sup>

<sup>a</sup> Институт по полимери, Българска академия на науките, ул. „Акад. ул. Г. Бончев, бл. 103А, 1113 София, България

<sup>b</sup> Факултет по фармация, Медицински университет София, ул. Дунав 2, 1000 София, България

Разработена е синтетична стратегия за получаване на модулна полимерна платформа, даваща възможност за регулиране на степента на модификация. Първоначално, чрез прилагане на контролирана съполимеризация с отваряне на пръстена на D,L-лактид и алкин-функционализиран цикличен карбонат, инициирана от полиоксиетиленов макроинициатор беше успешно получен добре дефиниран амфифилен блок съполимер с алкинови странични групи, разпределени по дължината на биоразградимия хидрофобен блок. Във втория синтетичен етап чрез „клик“ реакция бяха въведени желания брой висящи цинамилови групи в хидрофобния блок. Функционалните блокови съполимери самоасоциират във водна среда в стабилни мицели с тясно разпределение по размер и среден диаметър от около 50 nm. Функционалните хидрофобни ядра на мицелите бяха натоварени с фенетилов естер на кафеената киселина (CAPE) като биоактивно съединение с голям потенциал за терапевтично приложение. Беше демонстрирано, че профилите на освобождаване на лекарството, следователно стабилността на натоварените наноносители по време на циркулация, могат да се модулира чрез броя на цинамиловите групи в мицелното ядро. Извършени са *in vitro* оценки на ненатоварени и натоварени с лекарство функционални полимерни мицели, които показват техния потенциал за приложение в наномедицината като безопасни и биосъвместими нанотранспортни средства за доставяне на лекарства с подобрена стабилност.

**Публикация 4:** *ChemistrySelect* 2017, 2, 12006

**ENG**

Materials Science inc. Nanomaterials & Polymers

## **Rational Design of Polypeptide-Based Block Copolymer for Nonviral Gene Delivery**

Radostina Kalinova, <sup>\*</sup>, <sup>[a]</sup> Jordan A. Doumanov, <sup>[b]</sup> Kirilka Mladenova, <sup>[b]</sup> Dushica Janevska, <sup>[b]</sup> Milena Georgieva, <sup>[c]</sup> George Miloshev, <sup>[c]</sup> Tanya Topouzova-Hristova, <sup>[b]</sup> and Ivaylo Dimitrov <sup>[a]</sup>

<sup>[a]</sup> Dr. R. Kalinova, Assoc. Prof. I. Dimitrov, Institute of Polymers, Bulgarian Academy of Sciences, Acad. G. Bonchev Str., block 103-A, Sofia 1113, Bulgaria, E-mail: kalinova@polymer.bas.bg

<sup>[b]</sup> Assoc. Prof. J. A. Doumanov, Dr. K. Mladenova, D. Janevska, Assoc. Prof. T. Topouzova-Hristova, Faculty of Biology, Sofia University “St. Kliment Ohridski”, 8 Dragan Tsankov Blvd., Sofia 1164, Bulgaria

<sup>[c]</sup> Assoc. Prof. M. Georgieva, Assoc. Prof. G. Miloshev, Institute of Molecular Biology “Acad. R. Tsanev”, Bulgarian Academy of Sciences, Acad. G. Bonchev Str., bl. 21, Sofia 1113, Bulgaria

The present work describes the development, characterization, and in vitro evaluation of novel poly(L-lysine)-based polyplexes as nonviral gene delivery systems. Initially, a well-defined hybrid block copolymer comprising poly(ethylene glycol) methacrylate (POEGMA) and poly(L-lysine) (PLL) blocks was successfully synthesized and characterized. The hybrid copolymer shows high ability to condense DNA into stable polyplexes in aqueous media with sizes of approx. 100 nm. The nanoplexes were evaluated for cellular toxicity in A549 alveolar and HepG2 (hepatocarcinoma) cell lines. The nanoparticles cell internalization and transfection ability were assessed in HepG2 cells. The initial experiments showed that DNA was successfully transfected into the nucleus of human liver cancer cells and expressed enhanced green fluorescent protein (EGFP) gene with green fluorescence emission. These results revealed that the newly synthesized POEGMA-b-PLL diblock copolymer might be very attractive candidate as a nonviral gene delivery vector.

## **BG**

### **Рационален дизайн на блоков съполимер на основата на полипептид за невирусна доставка на гени**

Радостина Калинова, \*,<sup>[a]</sup> Йордан А. Думанов,<sup>[b]</sup> Кирилка Младенова,<sup>[b]</sup> Душица Яневска,<sup>[b]</sup> Милена Георгиева,<sup>[c]</sup> Георги Милошев,<sup>[c]</sup> Таня Топоузова-Христова,<sup>[b]</sup> и Ивайло Димитров<sup>[a]</sup>

<sup>[a]</sup> д-р Р. Калинова, ст.н.с. проф. И. Димитров, Институт по полимери, Българска академия на науките, ул. „Акад. ул. Г. Бончев, блок 103-А, София 1113, България, E-mail: kalinova@polymer.bas.bg

<sup>[b]</sup> ст.н.с. проф. Й. А. Думанов, д-р К. Младенова, Д. Яневска, ст.н.с. проф. Т. Топоузова-Христова, Биологически факултет, СУ „Св. Климент Охридски“, бул. Драган Цанков 8, София 1164, България

<sup>[c]</sup> ст.н.с. проф. М. Георгиева, доц. Проф. Г. Милошев, Институт по молекулярна биология „Акад. Р. Цанев“, Българска академия на науките, ул. „Акад. ул. Г. Бончев, бл. 21, София 1113, България

Настоящата работа описва разработването, охарактеризирането и in vitro оценката на нови полиплекси на основата на поли(L-лизин) като невирусни системи за доставка на гени. Първоначално беше успешно синтезиран и охарактеризиран добре дефиниран хибриден блоков съполимер, включващ поли(етиленгликол)метакрилат (POEGMA) и поли(L-лизин) (PLL) блокове. Във водна среда хибридният съполимер кондензира ДНК в стабилни полиплекси с размери от прикл. 100 nm. Цитотоксичността на наноплексите беше оценена върху A549 алвеоларен и HepG2 (хепатокарцином) клетъчни линии. Клетъчната интернализацията на наночастиците и способността за трансфекция бяха оценени върху HepG2 клетки. Първоначалните експерименти показаха, че ДНК е успешно трансфектирана в ядрото на чернодробни човешки ракови клетки и се наблюдава усилена генна експресия на зелен флуоресцентен протеин (EGFP). Тези резултати показаха, че

новосинтезираният диблоков съполимер P(ОEGMA)-b-PLL може да бъде добър кандидат като невирусен вектор за доставка на гени.

**Публикация 5:** *J. Phys. Chem. B* 2015, **119**, 6813

**ENG**

## **Insulin/poly(ethylene glycol)-block-poly(L-lysine) Complexes: Physicochemical Properties and Protein Encapsulation**

**Natassa Pippa,<sup>†‡</sup> Radostina Kalinova,<sup>§</sup> Ivaylo Dimitrov,<sup>§</sup> Stergios Pispas,<sup>\*‡</sup> and Costas Demetzos<sup>†</sup>**

<sup>†</sup>Department of Pharmaceutical Technology, Faculty of Pharmacy, National and Kapodistrian University of Athens, Panepistimiopolis Zografou, Athens 15771, Greece

<sup>‡</sup>Theoretical and Physical Chemistry Institute, National Hellenic Research Foundation, 48 Vassileos Constantinou Ave, Athens 11635, Greece

<sup>§</sup>Institute of Polymers, Bulgarian Academy of Sciences, Sofia 1113, Bulgaria

**ABSTRACT:** Insulin (INS) was encapsulated into complexes with poly(ethylene glycol)-block-poly(L-lysine) (PEG-b-PLys), which is a polypeptide-based block copolymer (a neutralcationic block polyelectrolyte). The particular cationic-neutral block copolymer can complex INS molecules in aqueous media via electrostatic interactions. Light-scattering techniques are used to study the complexation process and structure of the hybrid nanoparticles in a series of buffers, as a function of protein concentration. The physicochemical and structural characteristics of the complexes depend on the ionic strength of the aqueous medium, while the concentration of PEG-b-PLys was constant through the series of solutions. As INS concentration increased the size distribution of the complexes decreased, especially at the highest ionic strength. The size/structure of complexes diluted in biological medium indicated that the copolymer imparts stealth properties and colloidal and biological stability to the complexes, features that could in turn affect the clearance properties in vivo. Therefore, these studies could be a rational roadmap for designing the optimum complexes/ effective nanocarriers for proteins and peptides.

**BG**

## **Инсулин/поли(етиленгликол)-блок-поли(L-лизин) комплекси: Физикохимични свойства и капсулиране на протеин**

**Наташа Пипа,<sup>†‡</sup> Радостина Калинова,<sup>§</sup> Ивайло Димитров,<sup>§</sup> Стергиос Писпас,<sup>\*‡</sup> и Костас Деметзос<sup>†</sup>**

<sup>†</sup>Катедра по фармацевтични технологии, Факултет по фармация, Национален и Каподистрийски университет в Атина, Панепистимиополис Зографу, Атина 15771, Гърция

‡Институт по теоретична и физична химия, Национална гръцка изследователска фондация, бул. Василеос Константиноу 48, Атина 11635, Гърция

§Институт по полимери, Българска академия на науките, София 1113, България

**РЕЗЮМЕ:** Инсулинът (INS) беше кондензиран в комплекси с поли(етилен гликол)-блок-поли(L-лизин) (PEG-b-PLys), който е полипептиден блоков съполимер (неутрален катионен блоков полиелектролит). Конкретният катионно-неутрален блоков съполимер може да образува комплекс с INS молекули във водна среда чрез електростатични взаимодействия. Процесът на комплексобразуване и структурата на хибридните наночастици в серия от буфери, като функция от концентрацията на протеина бяха изследвани чрез метода на разсейване на светлината. При постоянна концентрация на PEG-b-PLys, в серията от разтвори, физикохимичните и структурните характеристики на комплексите зависят от йонната сила на водната среда. При увеличаване на концентрацията на INS, разпределението по размер на комплексите намалява, особено при най-голямата йонна сила. Размерът/структурата на комплексите, разредени в биологична среда, показва че съполимерът придава „стеалт“ свойства, колоидна и биологична стабилност на комплексите. Тези изследвания могат да бъдат основа за проектиране на оптимални ефективни наноносители на протеини и пептиди.

**Публикация 6:** *Molecules* 2021, **26**, 6890

## ENG

Article

### **Flexible Polymer–Organic Solar Cells Based on P3HT:PCBM Bulk Heterojunction Active Layer Constructed under Environmental Conditions**

Georgy Grancharov <sup>1\*</sup>, Mariya-Desislava Atanasova <sup>1</sup>, Radostina Kalinova <sup>1</sup>, Rositsa Gergova <sup>2</sup>, Georgi Popkirov <sup>2</sup>, Christosko Dikov <sup>2</sup> and Marushka Sendova-Vassileva <sup>2</sup>

<sup>1</sup> Institute of Polymers, Bulgarian Academy of Sciences, Akad. G. Bonchev St., Block 103-A, 1113 Sofia, Bulgaria; m.atanasova@polymer.bas.bg (M.-D.A.); kalinova@polymer.bas.bg (R.K.)

<sup>2</sup> Central Laboratory of Solar Energy and New Energy Sources, 72 Tzarigradsko Chaussee, 1784 Sofia, Bulgaria; rositsa.gergova@gmail.com (R.G.); popkirov@phys.bas.bg (G.P.); dikov@phys.bas.bg (C.D.); marushka@phys.bas.bg (M.S.-V.)

\* Correspondence: [granchar@polymer.bas.bg](mailto:granchar@polymer.bas.bg)

**Abstract:** In this study, some crucial parameters were determined of flexible polymer–organic solar cells prepared from an active layer blend of poly(3-hexylthiophene) (P3HT) and the fullerene derivative [6,6]-phenyl-C61-butyric acid methyl ester (PCBM) mixed in 1:1 mass ratio and deposited from chlorobenzene solution by spin-coating on poly(ethylene terephthalate) (PET)/ITO substrates. Additionally, the positive effect of an electron transport layer (ETL)



prepared from zinc oxide nanoparticles (ZnO np) on flexible photovoltaic elements' performance and stability was investigated. Test devices with above normal architecture and silver back electrodes deposited by magnetron sputtering were constructed under environmental conditions. They were characterized by current-voltage (I-V) measurements, quantum efficiency, impedance spectroscopy, surface morphology, and time-degradation experiments. The control over morphology of active layer thin film was achieved by post-deposition thermal treatment at temperatures of 110–120 °C, which led to optimization of device morphology and electrical parameters. The impedance spectroscopy results of flexible photovoltaic elements were fitted using two R||CPE circuits in series. Polymer-organic solar cells prepared on plastic substrates showed comparable current-voltage characteristics and structural properties but need further device stability improvement according to traditionally constructed cells on glass substrates.

**BG**

## **Гъвкави полимерно-органични слънчеви клетки, на основата на активен слой от P3HT:PCBM с обемен хетеропреходен, конструирани при условия на околната среда**

Георги Грънчаров <sup>1,\*</sup>, Мария-Десислава Атанасова <sup>1</sup>, Радостина Калинова <sup>1</sup>, Росица Гергова <sup>2</sup>, Георги Попкиров <sup>2</sup>, Христоско Диков <sup>2</sup> и Марушка Сендова-Василева <sup>2</sup>

<sup>1</sup> Институт по полимери, Българска академия на науките, ул. „Акад. ул. Г. Бончев, блок 103-А, 1113 София, България; m.atanasova@polymer.bas.bg (М.-Д.А.); kalinova@polymer.bas.bg (Р.К.)

<sup>2</sup> Централна лаборатория по слънчева енергия и нови енергийни източници, Цариградско шосе 72, 1784 София, България; rositsa.gergova@gmail.com (Р.Г.); popkirov@phys.bas.bg (G.P.); dikov@phys.bas.bg (ЦД); marushka@phys.bas.bg (М.С.-В.)

\* Кореспонденция: [granchar@polymer.bas.bg](mailto:granchar@polymer.bas.bg)

**Резюме:** Определени са някои важни параметри на гъвкави полимер-органични слънчеви клетки, приготвени от смесен активен слой от поли(3-хексилтиофен) (P3HT) и фулереново производно - [6,6]-фенил-C<sub>61</sub>- метилов естер на маслената киселина (PCBM), смесени в масово съотношение 1:1 и отложени от разтвор на хлоробензен чрез центрофугиране върху субстрати от поли(етилен терефталат) (PET)/ITO. Беше изследван положителния ефект на електронно-проводящ слой от наночастици на ZnO върху производителността и стабилността на гъвкавите фотоволтаични елементи. При условия на околната среда са конструирани тестови устройства с нормална архитектура и сребърни задни електроди, отложени чрез магнетронно разпрашаване. Те бяха охарактеризирани чрез измерване на волт-амперните (V-A) характеристики, квантова ефективност, импедансна спектроскопия, повърхностна морфология и проследяване на стабилността с времето. Беше постигнат контрол върху морфологията на активния слой от тънък филм чрез термична обработка след отлагане при температури 110–120 °C, което доведе до оптимизиране морфологията на устройствата и електрическите параметри. Резултатите от импедансната спектроскопия на гъвкавите фотоволтаичните елементи бяха възпроизведени с помощта на две последователни R||CPE вериги. Полимер-органичните слънчеви клетки приготвени върху

пластмасови субстрати показват сравними V-A характеристики и структурни свойства с тези върху стъклени подложки, но се нуждаят от допълнително подобряване на стабилността на елементите.

**Публикация 7:** *Int. J. Mol. Sci.* 2021, **22**, 9606

## ENG

Article

# Functional Polyglycidol-Based Block Copolymers for DNA Complexation

Radostina Kalinova <sup>1</sup>, Miroslava Valchanova <sup>2</sup>, Ivaylo Dimitrov <sup>1,\*</sup>, Sevdalina Turmanova <sup>2</sup>, Iva Ugrinova <sup>3,\*</sup>, Maria Petrova <sup>3</sup>, Zlatina Vlahova <sup>3</sup> and Stanislav Rangelov <sup>1,\*</sup>

<sup>1</sup> Institute of Polymers, Bulgarian Academy of Sciences, 1113 Sofia, Bulgaria; kalinova@polymer.bas.bg

<sup>2</sup> Department of Material Science and Technology, University "Prof. Assen Zlatarov", 8010 Burgas, Bulgaria; m.a.valchanova@abv.bg (M.V.); sturmanova@abv.bg (S.T.)

<sup>3</sup> Institute of Molecular Biology, Bulgarian Academy of Sciences, 1113 Sofia, Bulgaria; mhristova84@abv.bg (M.P.); vlahova94@gmail.com (Z.V.)

\* Correspondence: dimitrov@polymer.bas.bg (I.D.); ugryiva@gmail.com (I.U.); rangelov@polymer.bas.bg (S.R.)

**Abstract:** Gene therapy is an attractive therapeutic method for the treatment of genetic disorders for which the efficient delivery of nucleic acids into a target cell is critical. The present study is aimed at evaluating the potential of copolymers based on linear polyglycidol to act as carriers of nucleic acids. Functional copolymers with linear polyglycidol as a non-ionic hydrophilic block and a second block bearing amine hydrochloride pendant groups were prepared using previously synthesized poly(allylglycidyl ether)-b-polyglycidol block copolymers as precursors. The amine functionalities were introduced via highly efficient radical addition of 2-aminoethanethiol hydrochloride to the alkene side groups. The modified copolymers formed loose aggregates with strongly positive surface charge in aqueous media, stabilized by the presence of dodecyl residues at the end of the copolymer structures and the hydrogen-bonding interactions in polyglycidol segments. The copolymer aggregates were able to condense DNA into stable and compact nanosized polyplex particles through electrostatic interactions. The copolymers and the corresponding polyplexes showed low to moderate cytotoxicity on a panel of human cancer cell lines. The cell internalization evaluation demonstrated the capability of the polyplexes to successfully deliver DNA into the cancer cells.

**BG**

## **Функционални съполимери на основата на полиглицидол за комплексообразуване с ДНК**

**Радостина Калинова<sup>1</sup>, Мирослава Вълчанова<sup>2</sup>, Ивайло Димитров<sup>1,\*</sup>, Севдалина Турманова<sup>2</sup>, Ива Угринова<sup>3,\*</sup>, Мария Петрова<sup>3</sup>, Златина Влахова<sup>3</sup> и Станислав Рангелов<sup>1,\*</sup>**

<sup>1</sup> Институт по полимери, Българска академия на науките, 1113 София, България; kalinova@polymer.bas.bg

<sup>2</sup> Катедра „Материалознание и технологии“, Университет „Проф. Асен Златаров“, 8010 Бургас, България; m.a.valchanova@abv.bg (М.В.); sturmanova@abv.bg (С.Т.)

<sup>3</sup> Институт по молекулярна биология, Българска академия на науките, 1113 София, България; mhristova84@abv.bg (М.П.); vlahova94@gmail.com (З.В.)

\* Кореспонденция: dimitrov@polymer.bas.bg (I.D.); ugriviva@gmail.com (I.U.); rangelov@polymer.bas.bg (С.Р.)

**Резюме:** Генната терапия е атрактивен терапевтичен метод за лечение на генетични заболявания, за които ефективното доставяне на нуклеинови киселини в прицелната клетка е от решаващо значение. Настоящото изследване е насочено към оценка на потенциала на съполимерите на основата на линеен полиглицидол да служат като носители на нуклеинови киселини. Функционални съполимери с линеен полиглицидол като нейонен хидрофилен блок и втори блок, носещ висящи аминохидрохлоридни групи, бяха получени с използване на предварително синтезирани поли(алилглицидил етер)-блок-полиглицидол блокови съполимери като прекурсори. Амино функционалности бяха въведени чрез високоефективно радикалово присъединяване на 2-аминоетантиол хидрохлорид към страничните алкенови групи. Модифицираните съполимери образуват хлабави (loose) агрегати със силно положителен повърхностен заряд във водна среда, стабилизиращи от присъствието на додецилни остатъци в края на съполимерните структури и взаимодействията на водородните връзки в полиглицидоловите сегменти. Съполимерните агрегати са способни да кондензират ДНК в стабилни и компактни наноразмерни полиплексни частици чрез електростатични взаимодействия. Съполимерите и съответните полиплекси показват ниска до умерена цитотоксичност върху панел от човешки ракови клетъчни линии. Оценката на клетъчната интернализация демонстрира способността на полиплексите успешно да доставят ДНК в раковите клетки.

### **Публикация 8:**

**ENG**

Materials Science inc. Nanomaterials & Polymers

## **Modular Platform for Synthesis of Poly(Ionic Liquid) Electrolytes for Electrochemical Applications in Supercapacitors**

**Radostina Kalinova,<sup>[a]</sup> Ivaylo Dimitrov,<sup>[a]</sup> Christo Novakov,<sup>[a]</sup> Svetlana Veleva,<sup>[b]</sup> and Antonia Stoyanova\*<sup>[b]</sup>**

[a] *Dr. R. Kalinova, Prof. I. Dimitrov, Dr. C. Novakov*, Institute of Polymers Bulgarian Academy of Sciences, Akad. G. Bonchev St., block 103-A, Sofia 1113, Bulgaria

[b] *Dr. S. Veleva, Prof. A. Stoyanova*, Institute of Electrochemistry and Energy Systems, Bulgarian Academy of Sciences, Akad. G. Bonchev St., block 10, Sofia 1113, Bulgaria

E-mail: [antonia.stoyanova@iees.bas.bg](mailto:antonia.stoyanova@iees.bas.bg)

Pyrrolidinium based poly(ionic liquids) (PIL) are successfully obtained and characterized. Special attention is paid to the detailed characterization of the polymer products to determine their molecular-mass characteristics and to establish the composition-property relationship when selecting polymer electrolytes suitable for electrochemical tests. Characterization is performed using: chromatographic methods-combined gel permeation chromatography (GPC) with triple detection-refractometry, UV and laser light scattering; spectroscopy methods- Fourier transform infrared (FTIR), proton (<sup>1</sup>H) NMR spectroscopy; thermogravimetric analysis (TGA) and TGA/gas chromatography (GC)/mass selective detection (MSD). Supercapacitors based on commercial activated carbon, with electrolyte containing PIL dissolved in dimethylformamide (DMF) have been developed and preliminary charge/discharge galvanostatic tests in a two-electrode supercapacitor cell as well as an assessment of electrodes material and its stability in the polymeric ionic electrolyte were conducted. The PIL supercapacitor demonstrates stable capacitance characteristics and is promising for further studies in this direction.

**BG**

## **Модулна платформа за синтез на поли(йонни течни) електролити за електрохимични приложения в суперкондензатори**

**Радостина Калинова,<sup>[a]</sup> Ивайло Димитров,<sup>[a]</sup> Христо Новаков,<sup>[a]</sup> Светлана Велева,<sup>[b]</sup> и Антония Стоянова\*<sup>[b]</sup>**

[a] д-р Р. Калинова, проф. И. Димитров, д-р Ц. Новаков, Институт по полимери Българска академия на науките, ул. „Акад. ул. Г. Бончев, блок 103-А, София 1113, България

[b] д-р С. Велева, проф. А. Стоянова, Институт по електрохимия и енергийни системи, Българска академия на науките, ул. „Акад. ул. Г. Бончев, блок 10, София 1113, България

E-mail: [antonia.stoyanova@iees.bas.bg](mailto:antonia.stoyanova@iees.bas.bg)

Успешно бяха получени и охарактеризирани поли(йонни течности) на основата на пирролидин (PIL). Специално внимание беше отделено на детайлното охарактеризиране на полимерните продукти, за да се определят техните молекулно-масови характеристики и да се намери връзката между състава и свойства при избора на полимерни електролити, подходящи за електрохимични тестове. Охарактеризирането се извършва с помощта на: хроматографски методи - комбинирана гелпроникваща хроматография (GPC) с тройна

детекция - рефрактометрия, UV и лазерно разсейване на светлината; спектроскопски методи - инфрачервена спектроскопия с Фурие трансформация (FTIR), протонна (<sup>1</sup>H) ЯМР спектроскопия; термогравиметричен анализ (ТГА) и ТГА/газова хроматография (GC)/с детектор за маса (MSD). Разработени са суперкондензатори на базата на търговски активен въглен, с електролит, съдържащ PIL, разтворен в диметилформаид (DMF) и са проведени предварителни галваностатични тестове за зареждане/разреждане в двуелектродна суперкондензаторна клетка, направена е и оценка на материала на електродите и неговата стабилност в полимерен йонен електролит. Суперкондензаторът с PIL демонстрира стабилни характеристики на капацитет и е обещаващ за по-нататъшни изследвания в тази посока.

**Публикация 9:** *ACS Biomater. Sci. Eng.* 2019, **5**, 2271

**ENG**

## **Multifunctional Polymer Nanocarrier for Efficient Targeted Cellular and Subcellular Anticancer Drug Delivery**

**Dimitrina Babikova,<sup>†</sup> Radostina Kalinova,<sup>‡</sup> Denitsa Momekova,<sup>‡</sup> Iva Ugrinova,<sup>§</sup> Georgi Momekov,<sup>‡</sup> and Ivaylo Dimitrov<sup>\*†</sup>**

<sup>†</sup>Institute of Polymers, Bulgarian Academy of Sciences, Akad. G. Bonchev Street, Bl 103A, 1113 Sofia, Bulgaria

<sup>‡</sup>Faculty of Pharmacy, Medical University of Sofia, 2 Dunav Street, 1000 Sofia, Bulgaria

<sup>§</sup>Institute of Molecular Biology, "Acad. Roumen Tsanev", Bulgarian Academy of Sciences, Akad. G. Bonchev Street, Bl 21, 1113 Sofia, Bulgaria

**ABSTRACT:** A multifunctional triblock copolymer intended for targeted drug delivery applications has been designed and successfully synthesized. Following various controlled polymerization and modification steps, a saccharide end-functionalized polyoxyethylene block was attached through an aromatic imine bond, cleavable in slightly acidic conditions, to an amphiphilic diblock copolymer comprising a biodegradable hydrophobic block and a partially modified with mitochondria targeting ligands polycationic block. The micelles formed from the triblock copolymer in aqueous media possess key functions (cleavable "stealth" shield, targeting groups) needed for safe extracellular transport, successful cell internalization, and drug delivery to the target cellular organelles. The multifunctional nanocarriers were loaded with the plant-derived anticancer drug curcumin, and in vitro analyses revealed that their cytotoxic, apoptogenic, and NF- $\kappa$ B-inhibitory effects on target cells were superior over those of the free drug and non-functionalized polymer micelles of similar composition. Moreover, the enhanced cellular internalization and mitochondrial accumulation of the multifunctional nanocarriers compared to their nonfunctionalized analogues was visualized by fluorescence microscopy. The results indicate that the presented multifunctional micelles have a potential for application in nanomedicine for enhanced organelle-specific drug delivery.

**BG**

## **Многофункционален полимерен наноносител за ефективно насочено клетъчно и субклетъчно доставяне на противоракови лекарства**

Димитрина Бабикова,<sup>†</sup> Радостина Калинова,<sup>†</sup> Деница Момекова,<sup>‡</sup> Ива Угринова,<sup>§</sup> Георги Момеков,<sup>‡</sup> и Ивайло Димитров<sup>\*,†</sup>

<sup>†</sup>Институт по полимери, Българска академия на науките, ул. „Акад. ул. Г. Бончев, бл. 103А, 1113 София, България

<sup>‡</sup>Факултет по фармация, Медицински университет София, ул. Дунав 2, 1000 София, България

<sup>§</sup>Институт по молекулярна биология, “Акад. Румен Цанев”, Българска академия на науките, ул. „Акад. ул. Г. Бончев, бл. 21, 1113 София, България

**РЕЗЮМЕ:** Успешно е синтезиран мултифункционален триблок съполимер, с предварително зададени молекулно-масови характеристики, предназначен за насочено доставяне на лекарства. След серия от контролирани полимеризации и модификации, полиоксietиленов блок функционализиран с карайни захаридни групи беше свързан чрез ароматна иминна връзка, разграждаща се в леко кисели условия, с амфифилен двублоков съполимер, включващ биоразградим хидрофобен блок и частично модифициран с лиганди за насочено доставяне към митохондриите поликатионен блок. Мицелите, образувани от триблоковия съполимер, във водна среда притежават важни функции (отделящ се хидрофилен блок, групи за насочено доставяне), необходими за безопасен извънклетъчен транспорт, успешна клетъчна интернализация и доставяне на лекарства до прицелните клетъчни органели. Мултифункционалните наноносители бяха натоварени с растителното противораково лекарство куркумин и *in vitro* анализите показаха, че техните цитотоксични, апоптогенни и NF-κB-инхибиторни ефекти върху прицелните клетки са по-добри от тези на свободното лекарство и нефункционализираните полимерни мицели с подобен състав. Освен това увеличената клетъчната интернализация и митохондриалното натрупване на мултифункционалните наноносители в сравнение с техните нефункционализирани аналози беше визуализирано чрез флуоресцентна микроскопия. Резултатите показват, че представените мултифункционални мицели имат потенциал за приложение в наномедицината за подобро доставяне на лекарства към специфични органели.

**Публикация 10:** *RCS Advances* 2016, **6**, 84634

**ENG**

## **Functional block copolymer nanocarriers for anticancer drug delivery**

Dimitrina Babikova,<sup>a</sup> Radostina Kalinova,<sup>a</sup> Ivelina Zhelezova,<sup>b</sup> Denitsa Momekova,<sup>b</sup> Spiro Konstantinov,<sup>b</sup> Georgi Momekov<sup>b</sup> and Ivaylo Dimitrov<sup>\*,a</sup>

<sup>a</sup>Institute of Polymers, Bulgarian Academy of Sciences, 1113 Sofia, Bulgaria. E-mail: dimitrov@polymer.bas.bg; Fax: +359 2 870 0309; Tel: +359 2 979 3628

<sup>b</sup>Faculty of Pharmacy, Medical University-Sofia, 2 Dunav Street, 1000 Sofia, Bulgaria

Polymer-based nanocarriers for anticancer drug delivery bearing “clickable”, biodegradable, pH-sensitive and subcellular targeting functions were designed and successfully obtained. Firstly, well-defined functional amphiphilic diblock copolymers were synthesized applying a multistep controlled polymerization and modification procedure. As a result, copolymers comprising alkyne-end functionalized biodegradable poly(D,L-lactide) and polycationic poly(N,N-dimethylaminoethyl methacrylate) blocks were obtained. The latter blocks were additionally functionalized with subcellular targeting triphenylphosphonium cations. The amphiphilic block copolymers self-associated in aqueous media into nanosized functional micelles that were able to incorporate the natural anticancer drug curcumin into their biodegradable cores. The in vitro cytotoxicity evaluation of block copolymer micelles indicated a low intrinsic inhibitory potential on the proliferation of different human cell lines. More importantly, the drug-loaded nanocarriers demonstrated an obvious ability to induce apoptosis and exhibited more prominent inhibition of the NF-κB transcription factor in cancer cell lines and their drugresistant analogues, as compared to the free drug. The obtained results are optimistic for potential application of the functional block copolymers in nanomedicine.

**BG**

## **Функционални блокови съполимери като носители за доставяне на противоракови лекарства**

Димитрина Бабикова,<sup>a</sup> Радостина Калинова,<sup>a</sup> Ивелина Железова,<sup>b</sup> Деница Момекова,<sup>b</sup> Спиро Константинов,<sup>b</sup> Георги Момеков<sup>b</sup> и Ивайло Димитров<sup>\*, a</sup>

<sup>a</sup>Институт по полимери, Българска академия на науките, 1113 София, България. E-mail: dimitrov@polymer.bas.bg; Факс: +359 2 870 0309; Тел: +359 2 979 3628

<sup>b</sup>Факултет по фармация, Медицински университет-София, ул. Дунав 2, 1000 София, България

Бяха разработени полимерни наноносители за доставяне на противоракови лекарства, носещи „кликнати“, биоразградими, рН-чувствителни и субклетъчно насочващи функции. Първоначално, чрез прилагане на многоетапна процедура включваща контролирана полимеризация и модификации бяха синтезирани добре дефинирани функционални амфибилни диблокови съполимери. В резултат на това бяха получени съполимери, притежаващи функционализирани с крайна алкинови групи биоразградим поли(D,L-лактид) и поликатионни поли(N,N-диметиламиноетил метакрилат) блокове. Последните

блокове бяха допълнително функционализирани със субклетъчно насочващи трифенилфосфониеви катиони. Амфибилните блокови съполимери самоасоциират във водна среда в наноразмерни функционални мицели, които са в състояние да включат в своите биоразградими ядра природното противораково лекарство куркумин. In vitro оценката на цитотоксичността на мицелите от блоковите съполимери показва нисък специфичен инхибиторен потенциал върху пролиферацията на различни човешки клетъчни линии. По-важното е, че натоварените с лекарства наноносители демонстрират очевидна способност да индуцират апоптоза и показват по-забележимо инхибиране на NF- $\kappa$ B транскрипционния фактор в ракови клетъчни линии и техните резистентни към лекарствените аналози, в сравнение със свободното лекарство. Получените резултати са оптимистични за потенциално приложение на функционалните блокови съполимери в наномедицината.

**Публикация 11:** *Polymer Bulletin* 2016, **73**, 2129

**ENG**

ORIGINAL PAPER

## **From cylindrical to spherical nanosized micelles by self-assembly of poly(dimethylsiloxane)-b-poly (acrylic acid) diblock copolymers**

**Radostina Kalinova<sup>1,3</sup>, T. Chinh Ngo<sup>2,4</sup>, Rosica Mincheva<sup>1</sup>, Roberto Lazzaroni<sup>2</sup>, Philippe Leclère<sup>2</sup>, Philippe Dubois<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> Laboratory of Polymeric and Composite Materials, Center of Innovation and Research in Materials and Polymers (CIRMAP), University of Mons (UMONS), 20 Place du Parc, 7000 Mons, Belgium

<sup>2</sup> Laboratory for Chemistry of Novel Materials, Center of Innovation and Research in Materials and Polymers (CIRMAP), University of Mons (UMONS), 20 Place du Parc, 7000 Mons, Belgium

<sup>3</sup> Present Address: Institute of Polymers, Bulgarian Academy of Science, Acad. G. Bonchev Str., Block 103-A, 1113 Sofia, Bulgaria

<sup>4</sup> Present Address: Institute of Research and Development, Duy Tan University, K7/25 Quang Trung, Da Nang, Vietnam

**Abstract:** PDMS-b-PAA block copolymers were synthesized in a two-step procedure. The first step involves atom transfer radical polymerization (ATRP) of the protected ethoxyethyl acrylate (EEA) monomer initiated with  $\alpha$ -bromopoly(dimethylsiloxane) (PDMS) ( $M_n = 10,000$  g/mol) macroinitiator. In the second step the synthesized poly(dimethylsiloxane)-b-poly(ethoxyethyl acrylate) (PDMS-b-PEEA) was deprotected by thermal treatment. The aggregation properties of the copolymers were investigated by atomic force microscopy (AFM) and dynamic light scattering (DLS). The influence of the polymer concentration, the length of the PAA block, the (mixed) solvent composition, and annealing on the size and the shape of the aggregates was evaluated. The results show that the aggregate size and morphology can be successfully



controlled by tuning the experimental conditions. These copolymers might possibly be used in the preparation of adhesive materials.

## **BG**

### **От цилиндрични до сферични наноразмерни мицели чрез самоасоцииране на поли(диметилсилоксан)-b-поли (акрилова киселина) диблокови съполимери**

Радостина Калинова<sup>1,3</sup>, Т. Чин Нго<sup>2,4</sup>, Росица Минчева<sup>1</sup>, Роберто Лазарони<sup>2</sup>, Филип Леклер<sup>2</sup>, Филип Дюбоа<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Лаборатория за полимерни и композитни материали, Център за иновации и изследвания на материали и полимери (CIRMAP), Университет на Монс (UMONS), 20 Плас дю парк, 7000 Монс, Белгия

<sup>2</sup> Лаборатория за химия на нови материали, Център за иновации и изследвания на материали и полимери (CIRMAP), Университет на Монс (UMONS), 20 Плас дю парк, 7000 Монс, Белгия

<sup>3</sup> Настоящ адрес: Институт по полимери, Българска академия на науките, ул. „Акад. ул. Г. Бончев, блок 103-А, 1113 София, България

<sup>4</sup> Настоящ адрес: Institute of Research and Development, Duy Tan University, K7/25 Quang Trung, Da Nang, Vietnam

Резюме: Чрез двустепенен синтез са получени PDMS-b-РАА блокови съполимери. Първата стъпка включва радикалова полимеризация с пренос на атом (ATRP) на защитения мономер етоксietил акрилат (ЕЕА), инициирана от  $\alpha$ -бромополи(диметилсилоксан) (PDMS) ( $M_n = 10\ 000\ \text{g/mol}$ ) макроинициатор. Във втория етап защитните групи на синтезираният поли(диметилсилоксан)-b-поли(етоксietил акрилат) (PDMS-b-PEEA) бяха премахнат чрез термична обработка. Агрегационните свойства на съполимерите бяха изследвани чрез атомно-силова микроскопия (AFM) и динамично разсейване на светлината (DLS). Бяха изследвани влиянието на концентрацията на полимера, дължината на РАА блока, (смесения) състав на разтворителя и отгряването върху размера и формата на агрегатите. Резултатите показват, че размерът и морфологията на агрегатите могат да бъдат успешно контролирани чрез избор на подходящи експерименталните условия. Тези съполимери биха могли да се използват при получаването на адхезивни материали.

**Публикация 12:** *Reviews of Adhesion and Adhesives* 2014, **2**, 30

## **ENG**

### **Imparting Adhesion Property to Silicone Materials: Challenges and Solutions**

**R. Kalinova<sup>1,2</sup>, R. Mincheva<sup>2</sup> and Ph. Dubois<sup>2,\*</sup>**

<sup>1</sup>Institute of Polymers, Bulgarian Academy of Sciences, Acad. G. Bonchev 103A, 1113 Sofia, Bulgaria

<sup>2</sup>Laboratory of Polymeric and Composite Materials (LPCM), Center of Innovation and Research in Materials and Polymers (CIRMAP), University of Mons (UMONS), 23, Place du Parc, 7000 Mons, Belgium

This review summarizes the techniques used in imparting adhesion property to poly(dimethylsiloxane) (PDMS) surfaces. It is well known that the adhesion is strongly dependent on the surface free energy of the substrate, which can be controlled by tuning its hydrophobic/hydrophilic properties. PDMS has very low surface free energy and it can be of interest to alter its surface chemistry by transforming it from hydrophobic to hydrophilic. For this reason, different methods have been developed to introduce functional groups on the PDMS surface. They can reasonably be classified into three main categories: (1) physical approaches, such as plasma/corona discharge treatments, UV-ozone exposure, laser treatments, physical adsorption, (2) wet chemical approaches including layer by layer (LbL) deposition, sol-gel coating, some other wet chemical treatments, and (3) combinations of physical and chemical methods including covalent surface grafting and incorporation of amphiphilic block copolymers.

**BG**

## **Придаване на адхезионни свойства на силиконовите материали: предизвикателства и решения**

**Р. Калинова<sup>1,2</sup>, Р. Минчева<sup>2</sup> и Ф. Дюбоа<sup>2,\*</sup>**

<sup>1</sup>Институт по полимери, Българска академия на науките, ул. „Акад. Г. Бончев 103А, 1113 София, България

<sup>2</sup>Лаборатория за полимерни и композитни материали (LPCM), Център за иновации и изследвания в материали и полимери (CIRMAP), Университет на Монс (UMONS), 23, Плас дю парк, 7000 Монс, Белгия

Настоящата обзорна статия обобщава техниките, използвани за придаване на адхезивни свойства на повърхности от поли(диметилсилоксан) (PDMS). Добре известно е, че адхезията е силно зависима от свободната повърхностна енергия на материала, която може да се контролира чрез регулиране на неговите хидрофобни/хидрофилни свойства. PDMS има много ниска повърхностна свободна енергия и възможността за трансформирането на повърхността му от хидрофобна в хидрофилна е от изключителен интерес. Поради тази причина са разработени различни методи за въвеждане на функционални групи на повърхността на PDMS. Те могат да бъдат класифицирани в три основни категории: (1) физични методи, като третиране с плазма/корона разряд, UV-озониране, обработка с лазер, физическа адсорбция, (2) мокри химични подходи, като отлагане слой по слой (LbL), зол-гел покритие, някои други мокри химически методи и (3) комбинации от физични и химични методи, включително ковалентно присаждане на повърхността и включване на амфибилни блок съполимери.

**Публикация 13:** “Green Metathesis Chemistry, Great Challenges in Synthesis, Catalysis and Technology”, NATO science for peace and security Series A: Chemistry and biology, Eds. V. Dragutan, A. Demonceau, I. Dragutan, E. S. Finkelshtein, Springer Netherlands 2010, p. 207-274.

## ENG

### Recent application of alkene metathesis in fine chemical synthesis

D. Bicchielli <sup>1</sup>, Y. Borguet <sup>1</sup>, L. Delaude <sup>1</sup>, A. Demonceau, <sup>1\*</sup> I. Dragutan <sup>2</sup>, C. Jossifov <sup>3</sup>, R. Kalinova <sup>2</sup>, F. Nicks <sup>1</sup>, X. Sauvage <sup>1</sup>

<sup>1</sup>Laboratory of Macromolecular Chemistry and Organic Catalysis, University of Liège, Sart-Tilman (B.6a), B-4000 Liège, Belgium

<sup>2</sup>Institute of Organic Chemistry of the Romanian Academy, 202B Spl. Independentei, 060023 Bucharest, P.O. Box 35-108, Romania

<sup>3</sup>Institute of Polymers, Bulgarian Academy of Sciences, Acad. Georgy Bonchev Str., bl. 103-A, 1113 Sofia, Bulgaria

\*E-mail: A.Demonceau@ulg.ac.be

**Abstract:** During the last decade or so, the emergence of the metathesis reaction in organic synthesis has revolutionised the strategies used for the construction of complex molecular structures. Olefin metathesis is indeed particularly suited for the construction of small open-chain molecules and macrocycles using crossmetathesis and ring-closing metathesis, respectively. These reactions serve, *inter alia*, as key steps in the synthesis of various agrochemicals and pharmaceuticals such as macrocyclic peptides, cyclic sulfonamides, novel macrolides, or insect pheromones. The present chapter is aiming at illustrating the great synthetic potential of metathesis reactions. Shortcomings, such as the control of olefin geometry and the unpredictable effect of substituents on the reacting olefins, will also be addressed. Examples to be presented include epothilones, amphidinolides, spirofungin A, and archazolid. Synthetic approaches involving silicon-tethered ring-closing metathesis, relay ring-closing metathesis, sequential reactions, domino as well as tandem metathesis reactions will also be illustrated.

## BG

### Нови приложения на алкеновата метатеза във финия химичен синтез

Д. Бикиели <sup>1</sup>, Ю. Борге <sup>1</sup>, Л. Делод <sup>1</sup>, А. Демонсо <sup>1\*</sup>, И. Драгутан<sup>2</sup>, Х. Йосифов <sup>3</sup>, Р. Калинова <sup>3</sup>, Ф. Никс <sup>1</sup>, Х. Соваж <sup>1</sup>

<sup>1</sup> Лаборатория по макромолекулна химия и органичен катализ, Университет на Лиеж, Сарт-Тилман (В.6а), В-4000 Лиеж, Белгия

<sup>2</sup>Институт по органична химия на Румънската академия, 202В Пл. Независимост, 060023 Букурещ, Р.О. Вох 35-108, Румъния

<sup>3</sup>Институт по полимери, Българска академия на науките, ул. „Акад. ул. Георги Бончев, бл. 103-А, 1113 София, България

\*Имейл: [A.Demonceau@ulg.ac.be](mailto:A.Demonceau@ulg.ac.be)

Резюме: През последното десетилетие появата на реакцията на метатеза в органичния синтез революционизира стратегиите, използвани за изграждането на сложни молекулни структури. Олефиновата метатеза е особено подходяща за създаването на малки ациклични молекули и макроцикли, използвайки съответно кръстосана метатеза и метатеза със затваряне на пръстена. Тези реакции представляват ключови стъпки в синтеза на различни агрохимикали и фармацевтични продукти като макроциклични пептиди, циклични сулфонамиди, нови макролиди или феромони от насекоми. Настоящата глава има за цел да илюстрира големия синтетичен потенциал на реакциите на метатеза. Недостатъци, като контрола на геометрията на олефина и непредсказуемия ефект на заместителите върху реагиращите олефини, също ще бъдат разгледани. Примерите, които са представени, включват епотилони, амфидинолиди, спирофунгин А и арказолид. Ще бъдат илюстрирани и синтетични подходи, включващи метатеза за затваряне на пръстена със силиций, последователни реакции, домино, както и реакции на тандемна метатеза.

**Публикация 14:** *Green Metathesis Chemistry: Great Challenges in Synthesis, Catalysis and Nanotechnology, NATO Science for Peace and Security Series A: Chemistry and Biology*, Eds. V. Dragutan, A. Demonceau, I. Dragutan, E. S. Finkelshtein, Springer Netherlands **2010**, p. 305-314

**ENG**

## Carbonyl-Olefin Exchange Reaction and Related Chemistry

Christo Jossifov,\* Radostina Kalinova

Institute of Polymers, Bulgarian Academy of Sciences Acad.G Bonchev 103A, 1113 Sofia, Bulgaria

\* Fax: (+359)2870-03-09; e-mail: [jossifov@polymer.bas.bg](mailto:jossifov@polymer.bas.bg)

**Abstract:** A new carbon-carbon double bond forming reaction (carbonyl olefin exchange reaction) mediated by transition metal catalytic systems has been discovered. The catalytic systems used (transition metal halides or oxohalides alone or in combination with Lewis acids) are active only in the case when the two reacting groups are in one molecules and are conjugated. In addition these systems accelerate other reactions which run simultaneously with the carbonyl olefin metathesis rendering a detailed investigation of the process very complicated.

**BG**

# Карбонил-олефинова обменна реакция и химия свързаната с нея

Христо Йосифов,\* Радостина Калинова

Институт по полимери, Българска академия на науките Акад. Г. Бончев 103А, 1113 София, България \* Факс: (+359)2870-03-09; e-mail: [jossifov@polymer.bas.bg](mailto:jossifov@polymer.bas.bg)

Резюме: Открита е нова реакция за образуване на въглерод-въглерод двойна връзка (карбонил олефинова обменна реакция), протичаща в присъствие на каталитични системи от преходен метал. Използваните каталитични системи (халогениди или оксохалиди на преходни метали самостоятелно или в комбинация с Люисови киселини) са активни само когато двете реагиращи групи са в една молекула и са спрегнати. Освен това тези системи ускоряват други реакции, които протичат едновременно с карбонилолефиновата метатеза, което прави подробното изследване на процеса много сложно.

**Публикация 15:** *Bulgarian Chemical Communications* **2009**, 41, 297

## ENG

### Synthesis and static light scattering studies of hairy rod polymers containing 1,3,4-oxadiazole rings in the repeating units

H. Spasevska<sup>1,\*</sup>, A. Andonovski<sup>2</sup>, C. Brachkov<sup>3</sup>, S. Stoykova<sup>3</sup>, R. Kalinova<sup>3</sup>, V. Sinigersky<sup>3</sup>, I. Schopov<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Faculty of Electrical Engineering and Information Technologies, Sts. Cyril and Methodius University, 1000 Skopje, Republic of Macedonia

<sup>2</sup> Faculty of Sciences and Mathematics, Sts. Cyril and Methodius University, 1000 Skopje, Republic of Macedonia

<sup>3</sup> Institute of Polymers, Bulgarian Academy of Sciences, Acad. G. Bonchev St., Block 103, 1113 Sofia, Bulgaria

Three new 'hairy' polymers containing 1,3,4-oxadiazole rings in the repeating units have been prepared and investigated by static light scattering. The two polymers of rod-like structure of the main chain show evidence of the same aggregation phenomena as other well known hairy rod polymers. The dimensions of the aggregates increase with increasing the polarity of the solvent. No aggregation occurs in the solution of the third polymer whose spacers, connecting the conjugated segments, are longer. This probably is determined by the increased flexibility of the polymer backbone. The third polymer, though hairy, has no rod-like structure of the main chain. Obviously, the rod-like structure is the determining factor<sup>3</sup> for the aggregation observed.

## BG

Синтез и изследване със статичното разсейване на светлината на пръчковидни полимери с плътна корона, съдържащи 1,3,4-оксадиазолони пръстени в основната верига

**Х. Спасевска<sup>1,\*</sup>, А. Андоновски<sup>2</sup>, Х. Брџчков<sup>3</sup>, С. Стойкова<sup>3</sup>, Р. Калинова<sup>3</sup>, В. Синигерски<sup>3</sup>, И. Шопов<sup>3</sup>**

<sup>1</sup> Факултет по електротехника и информационни технологии, Св. Кирил и Методий, 1000 Скопие, Република Македонија

<sup>2</sup> Природо-математически факултет, Св. Кирил и Методий, 1000 Скопие, Република Македонија

<sup>3</sup> Институт по полимери, Българска академия на науките, ул. „Акад. ул. Г. Бончев, блок 103, 1113 София, България

Получени са и изследвани чрез статично разсейване на светлината три нови „полимерни четки“, съдържащи 1,3,4-оксадиазолови пръстени като повтарящи се звена. Два от полимерите с пръчковидна структура на основната верига проявяват същите феномени при агрегиране като други добре известни полимери с пръчковидна структура с плътна корона. Размерите на агрегатите се увеличават с увеличаване на полярността на разтворителя. При третия полимер, чиито спесъри, свързващи спрегнатите сегменти, са по-дълги не се наблюдава агрегиране в разтвора. Това вероятно се определя от повишената гъвкавост на полимерната верига. Третият полимер, макар и космат, няма пръчковидна структура на основната верига. Очевидно пръчковидната структура е определящият фактор за наблюдаваното агрегиране.

**Публикация 16:** *Chimica Oggi- Chem. Today* 2008, **26**, 85

**ENG**

## **Carbonyl olefin metathesis**

**Christo Jossifov <sup>1\*</sup>, Radostina Kalinova<sup>1</sup>, Albert Demonceau<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> Institute of Polymers, Bulgarian Academy of Sciences, Akad. G. Bonchev Str. 103A, Sofia, 1113, Bulgaria

<sup>2</sup> University of Liège, Laboratory of Molecular Chemistry and Organic Catalysis, Sart-Tilman (B.6a), Liège, B-4000, Belgium

The metathesis carbon-carbon bond forming reactions mediated by transition metal catalysts (all variants of olefin metathesis, metathesis and metathesis polymerization of alkynes,  $\sigma$ -bond metathesis, etc.) are powerful tools in organic synthesis. The carbonyl olefin metathesis is a new reaction, which is carried out successfully only in the particular case where the two functional groups are in one molecule and are conjugated. The result is a substituted polyacetylene. Proper catalytic systems for implementation of this reaction in the case where the two functional groups are not conjugated are not yet available. In case such system would be found the carbonyl olefin metathesis will become an alternative to the existing carbon-carbon double bond forming reactions, especially to the carbonyl olefination reactions.

**BG**

## Карбонил-олефинова метатеза

Христо Йосифов<sup>1\*</sup>, Радостина Калинова<sup>1</sup>, Алберт Демонсо<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Институт по полимери, Българска академия на науките, ул. „Акад. Г. Бончев ул. 103А, София, 1113, България

<sup>2</sup> Университет на Лиеж, Лаборатория по молекулярна химия и органичен катализ, Сарт-Тилман (В.6а), Лиеж, В-4000, Белгия

Метатезните реакции за формиране на въглерод-въглеродни връзки, в присъствието на катализатори на преходни метали (всички варианти на олефинова метатеза, метатеза и метатезна полимеризация на алкини, метатеза на  $\sigma$ -връзка и др.) са мощни инструменти в органичния синтез. Карбонил-олефиновата метатеза е нова реакция, която се провежда успешно само в конкретния случай, когато двете функционални групи са в една молекула и са спрегнати. Резултатът е заместен полиацетилен. Все още не са налични подходящи каталитични системи за осъществяване на тази реакция в случая, когато двете функционални групи не са спрегнати. В случай, че такава система бъде намерена карбонил-олефиновата метатезата ще се превърне в алтернатива на съществуващите вече реакции за образуване на въглерод-въглеродни двойни връзки, особено на карбонил-олефиновите реакции.

**Публикация 17:** Metathesis Chemistry: From Nanostructure Design to Sustainable Technologies for Synthesis of Advanced Materials, *NATO Science Series II- Mathematics Physics and Chemistry*, Eds. Y. Imamoglu, V. Dragutan, Springer Netherlands 2007, p. 413-420

**ENG**

## Polydiphenylacetylene with schiff base end groups: synthesis and characterization

RADOSTINA KALINOVA, CHRISTO JOSSIFOV

Institute of Polymers, Bulgarian Academy of Sciences, Acad. G. Bonchev str. 103A, 1113 Sofia, Bulgaria

**Abstract:** The carbonyl–olefin exchange reaction is a new reaction between carbonyl group and olefin double bond, which has a formal similarity with the olefin metathesis – one carbon atom in the latter is replaced with an oxygen atom. Till now the new reaction is performed successfully only when the two functional groups (carbonyl group and olefin double bond) are in one molecule and are conjugated. The  $\alpha,\beta$ -unsaturated carbonyl compounds (substituted propenones) are the compounds with such a structure. They polymerize giving substituted polyacetylenes. The chain propagation step of this polymerization is in fact the carbonyl–olefin exchange reaction. The question arises: is it possible the carbonyl–olefin exchange reaction to take place when the two functional groups are not in one molecule and are not conjugated, and could this reaction become an alternative of the existing carbonyl olefination reactions?

**BG**

## Полидифенилацетилен с крайни Шифови бази: синтез и охарактеризиране

Радостина Калинова, Христо Йосифов

Институт по полимери, Българска академия на науките, ул. „Акад. Г. Бончев ул. 103А, 1113 София, България

Резюме: Карбонил-олефиновата обменна реакция е нова реакция между карбонилна група и олефинова двойна връзка, която има формално сходство с олефиновата метатеза – като един въглероден атом в последната е заменен с кислороден атом. Досега новата реакция е извършвана успешно само когато двете функционални групи (карбонилна група и олефинова двойна връзка) са в една молекула и са спрегнати. Съединения с такава структура са  $\alpha,\beta$ -ненаситените карбонилни съединения (заместени пропенони). Те полимеризират, давайки заместени полиацетилени. Нарастването на веригата при тази полимеризация всъщност е карбонил-олефинова обменна реакция. Възниква въпросът: възможно ли е карбонил-олефинова обменна реакция да се осъществи, когато двете функционални групи не са в една молекула и не са спрегнати и може ли тази реакция да стане алтернатива на съществуващата реакция на олефиниране на карбонилни съединения?

Публикация 18: *Polymer* 2000, **41**, 831

**ENG**

## Synthesis and aqueous solution behaviour of copolymers containing sulfobetaine moieties in side chains

I.V. Berlinova\*, I.V. Dimitrov, R.G. Kalinova, N.G. Vladimirov

Institute of Polymers, Bulgarian Academy of Sciences, Sofia 1113, Bulgaria

### Abstract

A two-step method was developed to synthesize sulfobetaine copolymers with different comonomer units in the main chain. The alternating copolymers, poly(*N*-vinyl-2-pyrrolidone-co-phthalimidoacrylate) and poly(styrene-co-phthalimidoacrylate) were modified with 3-dimethylaminopropylamine to yield copolymers containing tertiary amine groups in the side chains. They were then quaternized with 1,3-propanesultone. The aqueous solution behaviour of the zwitterionic copolymers depended on the structure of the backbone. Thus, the copolymer derived from the *N*-vinyl-2-pyrrolidone-based precursor dissolved only in aqueous salt solutions. The reduced viscosities of these solutions were insensitive to the polymer concentration.



Increasing the salt concentration and “softness” of the salt ions slightly increased the intrinsic viscosity. The results suggest the important role of the intramolecular interactions in the solution behaviour of this sulfobetaine copolymer. In contrast, the sulfobetaine copolymer containing styrene units in the main chain formed micellar solutions whose intrinsic viscosity decreased on salt addition.

**BG**

## **Синтез и поведение във воден разтвор на съполимери, съдържащи странични сулфобетинови групи**

**И.В. Берлинова\*, И.В. Димитров, Р.Г. Калинова, Н.Г. Владимир**

Институт по полимери, Българска академия на науките, София 1113, България

**Резюме:** Разработен е двуетапен метод за синтезиране на сулфобетаинови съполимери с различни съмономерни в основната верига. Алтерниращите съполимери, поли(N-винил-2-пиролидон-съ-фталимидаоакрилат) и поли(стирен-съ-фталимидаоакрилат) бяха модифицирани с 3-диметиламинопропиламин, за да се получат съполимери, съдържащи третични amino групи в страничните вериги. След това те бяха кватернизирани с 1,3-пропансултон. Поведението на водния разтвор на цвителионните съполимери зависи от структурата на основната верига. По този начин съполимерът, получен на основата на N-винил-2-пиролидон прекурсор, се разтваря само в солеви водни разтвори. Редуцираният вискозитет на тези разтвори е нечувствителен към концентрацията на полимера. Увеличаването на концентрацията на сол и "мекотата" на йони леко повишава граничния вискозитет. Резултатите показват важната роля на вътрешномолекулните взаимодействия за поведението на разтвора на този сулфобетинов съполимер. Обратно, сулфобетиновият съполимер, съдържащ стирен в главната верига, образува мицеларни разтвори, чийто граничен вискозитет намалява при добавяне на сол.