

„Тавтомерни изследвания на органични съединения:
Спектрални свойства, структурни модификации и
потенциални приложения“

Хабилитационна справка
на гл. ас. д-р Вера Денева,

Институт по органична химия с Център по фитохимия Българска академия
на науките, за участие в конкурс за доцент в професионална област 4.2.
Химически науки, научна специалност "Органична химия" за нуждите на
Лаборатория по органичен синтез и стереохимия, обявен в Държавен
вестник бр. 9/30.01.24г.

София, 2024г.

Въведение

Настоящата хабилитационна справка съдържа двадесет (16) оригинални научни публикации - представени като приравнен еквивалентен брой статии – шест (6) от списък с публикации "В" и десет (10) от списък с публикации "Г", съобразно изискванията на Закона за Развитие на Академичния Състав на Република България (ЗРАСРБ) и правилника за условията и реда за придобиване на научни степени и академични длъжности в Института по Органична Химия с Център по Фитохимия, БАН (ИОХЦФ, БАН). Научните ми приноси са в областта на тавтомерните системи - тавтомерно състояние на органични съединения, включително азобагрила, Шифови бази и техни производни; изясняване на факторите, които влияят върху тавтомерното равновесие; спектрални изследвания - УВ-ВИС абсорбция и флуоресценция.

В тази справка са обобщени най-значимите ми научни приноси, получени в периода 2017-2023 г. в следните научни области:

1. Тавтомерия на азобагрила;
2. Тавтомерия на Шифови бази;
3. Други тавтомерни системи;
4. Други тематика.

1. Тавтомерия на азобагрила [1–6].

Азо багрилата, отдавна са признати като основен клас оцветители с широко практическо приложение в текстилната, хранителната и печатната индустрии. Уникалните електронни и оптични свойства на азо съединенията ги правят изключително желани за използване като нелинейни оптични устройства. Един от интригуващите аспекти на азобагрилата, е способността им да съществуват в различни тавтомерни форми, което значително влияе на техните химични и физични свойства.

Тавтомерията представлява обратима изомеризация между конституционни изомери - тавтомери, които се различават по мястото на подвижния водороден атом. Това явление има важна роля за реактивността и поведението на много органични съединения. При азобагрилата тавтомерията повлиява цвета, стабилността и фотохимичните им свойства.

Един общ подход за разбиране на факторите, които оказват влияние върху тавтомерното равновесие в азосъединенията, и за разработване на стратегии за контрол и манипулиране на техните тавтомерни състояния, включва добавянето на специфични функционални групи или заместители - донори или акцептори на протони, които биха повлияли върху положението на тавтомерното равновесие.

1.1 Тавтомерия при азоафтолни багрила [1–3].

Тавтомерното поведение на арил-азо производни на нафтоли със структурни модификации за контрол на протонния пренос, са описани в публикация 1 (Схема 1). Судан I - широко използвано азо багрило, служи като референтно съединение при изследване на тавтомерното равновесие в различни разтворители. Чрез добавяне на допълнителни функционални групи и странични вериги към азопроизводните, беше изследвана конкуренцията за тавтомерния протон. Използваните експериментални

методи включваха УВ-ВИС и ЯМР спектроскопия, квантово-химични изчисления и кристалографски анализ. Получените спектрални и изчислителни резултати показаха, че структурните модификации влияят върху тавтомерията. Също така образуването на комплекси с йони на алкалоземни метали, води до значителни спектрални отмествания, което улеснява откриването на специфични катиони.

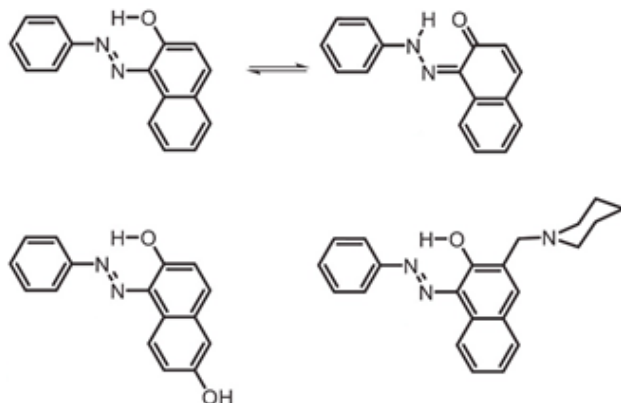


Схема 1: Тавтомерно равновесие и структури на изследваните съединения в публикация 1.

Публикация 2 проследява тавтомерията като основен превключващ механизъм при селективното комплексообразуване с лиганда 4-(фенилдиазенил) нафтаден-1-ол като тавтомерен фрагмент и амидна група като антена за свързване с метални йони (Схема 2). Изследването дискутира тавтомерното равновесие между енолната и кето-формите, с потенциал за образуване на вътрешномолекулна водородна връзка за стабилизиране на енолната форма. Наблюдаваха се ясно изразени батохромни и хиперхромни ефекти в УВ-ВИС спектрите, при образуване на комплекси с йони на алкалоземни метали. По този начин беше разработена система, при която комплексообразуването с метални йони отмести напълно тавтомерното равновесие към кето тавтомера и повиши стабилността на образувания комплекс.

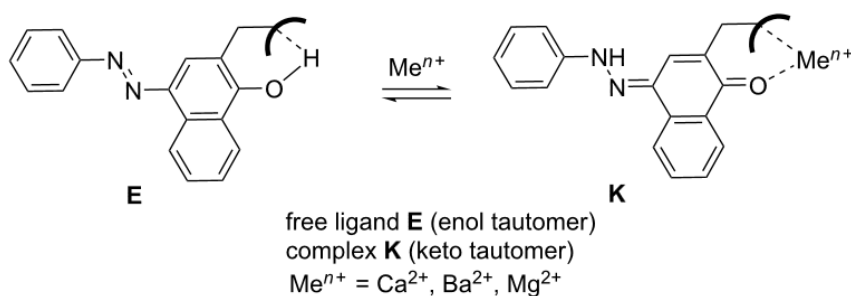
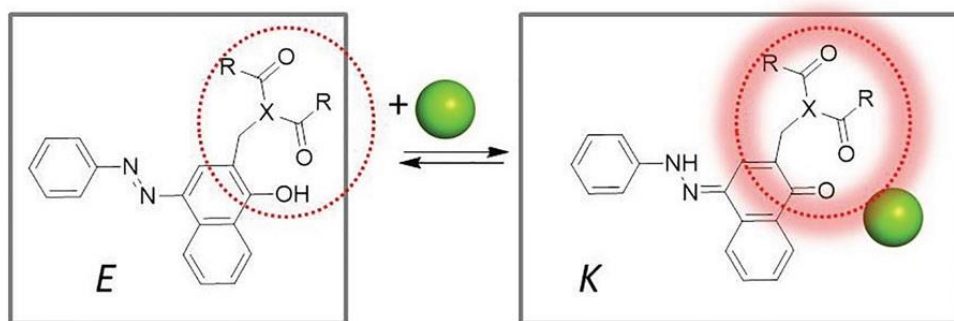


Схема 2: Концептуална идея за тавтомерен сензор, описана в публикация 2.

Публикация 3 дискутира теоретичния дизайн на тавтомерни оптични сензори, на базата на 4-(фенилдиазенил) нафтаден-1-ол, за откриване на метални йони (Фигура 1). Органичните молекули използват страничната йонофорна група, свързана с тавтомерния скелет, за да стабилизират енолната форма в отсъствие на метални йони и да отместят тавтомерното равновесие към кето-формата при комплексообразуване с метални йони. В изследването е проучен ефектът на симетричните (пинсетоподобни) йонофори върху тавтомерното състояние и способността на комплексообразуване на лигандите.

Теоретичните изчисления показват, че предсказаните структури биха били подходящи за откриване на метални йони на алкалоземни метали, чрез отместване на тавтомерното равновесие.



Фигура 1. Графичен абстракт на публикация 3.

1.2 Гранични случаи на азо и хидразо тавтомери [4].

Публикация 4 разглежда тавтомерното състояние на две серии азобагрила с помощта на молекулярна спектроскопия (УВ-ВИС и ЯМР) и квантово-химични изчисления (Схема 3). Резултатите показват, че едната серия съществува в азо тавтомерна форма, докато другата серия съществува в хидразо тавтомерна форма. Наличието на нитро група не влияе върху тавтомерното равновесие. Изследваните съединения биха могли да се използват като моделни тавтомерни съединения, при ЯМР определяне на сходни тавтомерни азобагрила. Изводите направени за тавтомерията в разтвор са валидни и в твърдо състояние.

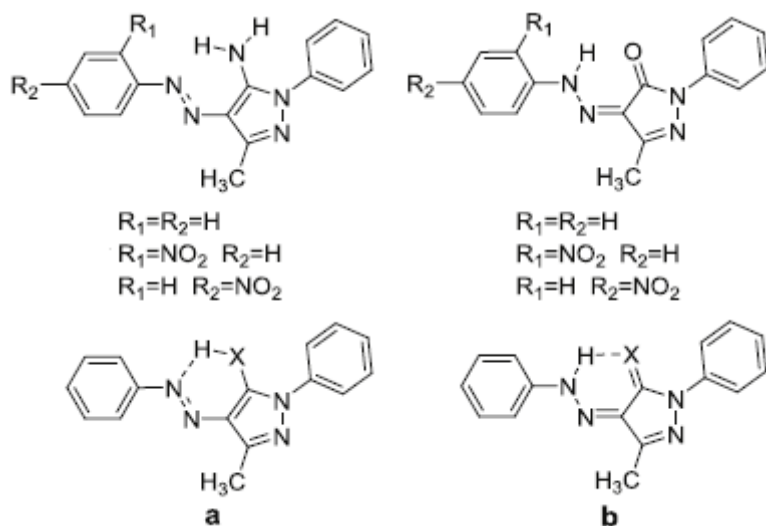
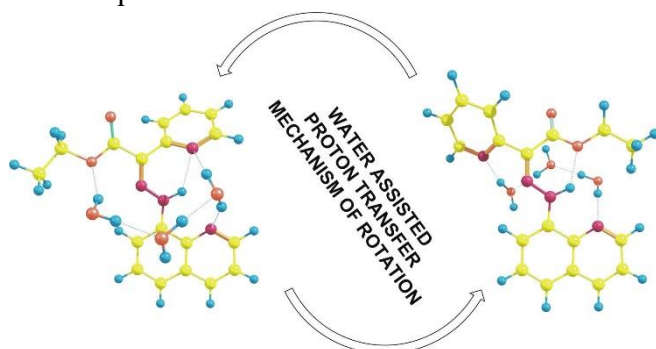


Схема 3. Изследвани съединения и скица на тавтомерните форми (отдолу - азо, енол **a** и хидразо, кето **b**, X = O или NH).

1.3 Механизъм на превключване в етил-2-(2-(хинолин-8-ил)хидразоно)-2-(пиридин-2-ил)ацетат [5].

В публикация 5 е изследван механизъмът на превключване на етил-2-(2-(хинолин-8-ил) хидразоно)-2-(пиридин-2-ил) ацетат, чрез комбинация от експериментални и теоретични методи (Фигура 2). За изучаване на процеса на изомеризация бяха

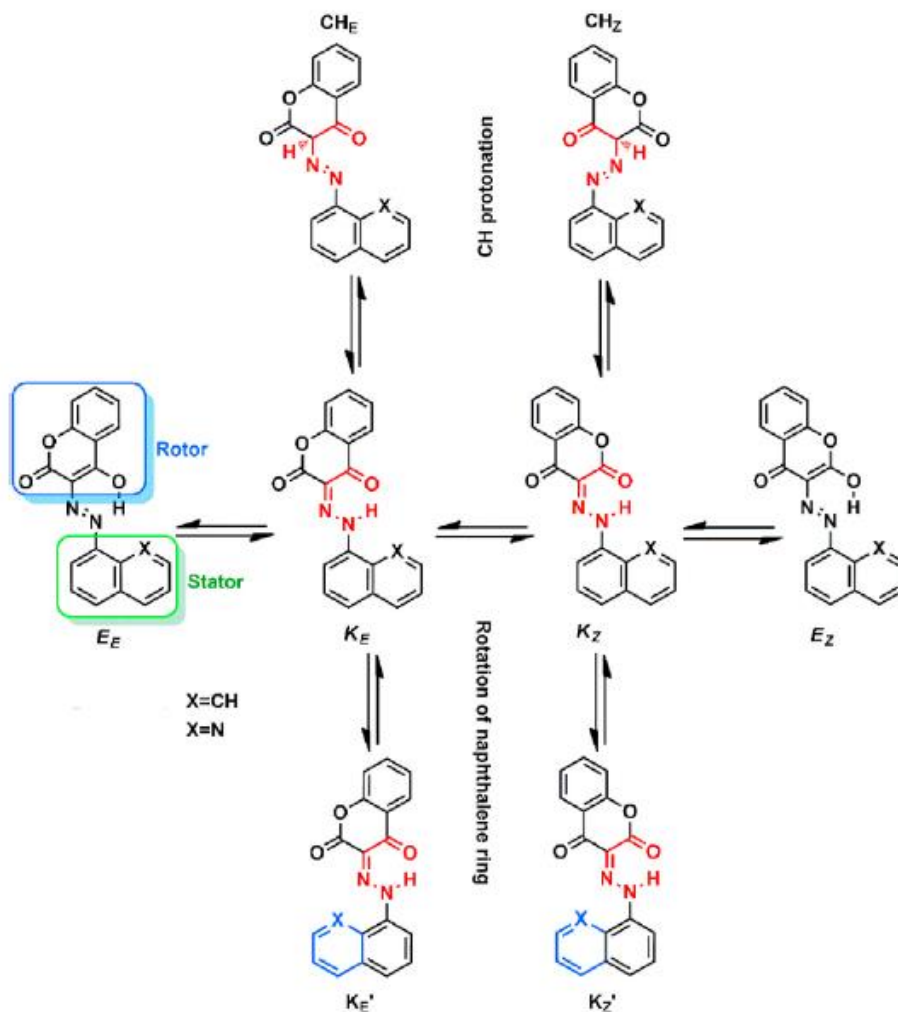
използвани ЯМР и УВ-ВИС спектроскопии. Бяха извършени теоретични изчисления, за изследване на различните механизми, включително въртене извън равнината, инверсия в равнината и пренос на протон. Резултатите показаха, че механизмът на протонен пренос, включващ прехвърляне на протон от една форма в друга чрез верига от реакции, е най-вероятният механизъм за процеса на превключване. Изследването дава нов поглед върху механизма на изомеризация при ротационните превключватели и хидразоновата тавтомерия.



Фигура 2. Графичен абстракт на публикация 6.

1.4 Тавтомерно състояние на 4-ОН кумариново производно [6].

Анализирани са два нови ротационни превключвателя на базата на 4-ОН кумарин, съдържащи фиксирани карбонилни групи в ротора, и техните свойства са изследвани чрез комбинирано използване на квантово-химични изчисления и молекулна спектроскопия (УВ-ВИС абсорбция и емисия, ЯМР) (публикация 6, Фигура 3). Установено е, че структурата на статора (нафтилова или хинолинова част) и полярността на разтворителите не оказват влияние върху тяхната азохидразонова тавтомерия. И двете съединения съществуват като кето (хидразонови) тавтомери. Данните от ЯМР спектралния анализ, показаха смес от изомери - *E* (основна) и *Z* (второстепенна) кето-форма в разтвор. Резултатите са в много добро съответствие с квантово-химичните изчисленията в основно състояние. Кето тавтомерите показаха различно емисионно поведение в зависимост от структурата на статорите. Според спектралните данни и квантово-химичните изчисления наблюдаваната емисия е в следствие от възбуждането на кето тавтомерите и не включва пренос на протони във възбудено състояние. Показано е, че протонирането е подходящ стимул за *E/Z* превключване, при което е показан и възможния механизъм. Добавянето на киселина води до протониране на хинолиновия азотен атом, което леко повлиява съотношението на *E/Z* изомеризация.



Фигура 3. Графично резюме на публикация 6.

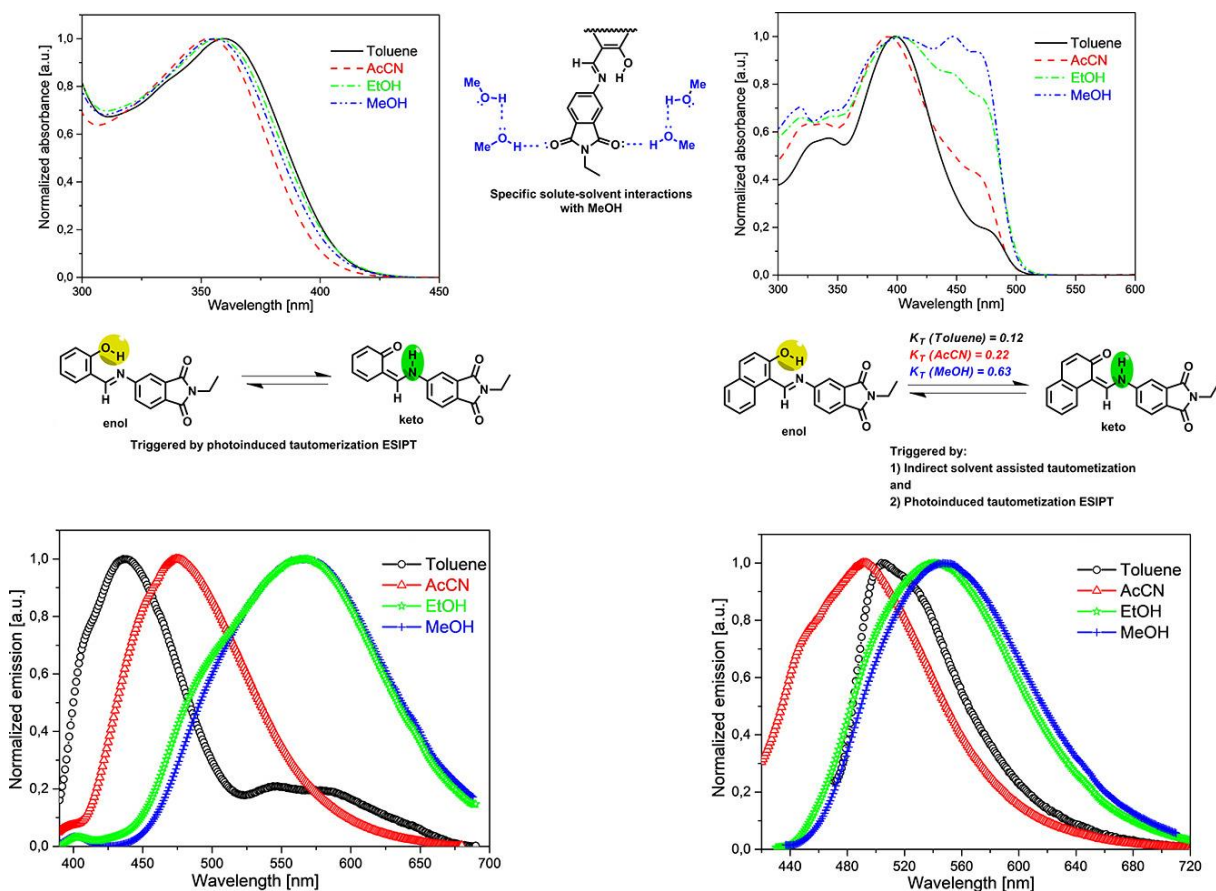
2. Тавтомерия на Шифови бази [7–9].

Тавтомерията при Шифовите бази представлява обратима миграция на подвижния водороден атом между различни позиции в молекулата, което води до съществуването на две или повече изомерни форми. Това динамично равновесие играе решаваща роля за реактивността, стабилността и свойствата на Шифовите бази, като оказва влияние върху приложението им в области като координационна химия, катализ и биологични процеси. Разбирането и контролирането на тавтомерията при Шифовите бази е от основно значение за използването на пълния им потенциал в различни области.

2.1 Тавтомерия при 4-заместени фталимидни 2-хидроксилни Шифови бази [7].

Публикация 7 охарактеризира две 4-заместени фталимидни 2-хидроксилни Шифови бази с различни 2-хидроксиарилови части (Фигура 4). При съединението с нафтилова част, се наблюдава тавтомерно равновесие, зависещо от разтворителя, докато при съединението с фенилова част тавтомерия липсва. И при двете съединения е регистриран вътрешномолекулен пренос на протон във възбудено състояние (ESIPT) с високи скорости на фотоконверсия до кето тавтомери, и кетоемисии с големи Стоксови отмествания в различни разтворители. Изследването съчетава експериментална УВ-ВИС спектроскопия, кристалография и флуоресцентна спектроскопия с квантовохимични

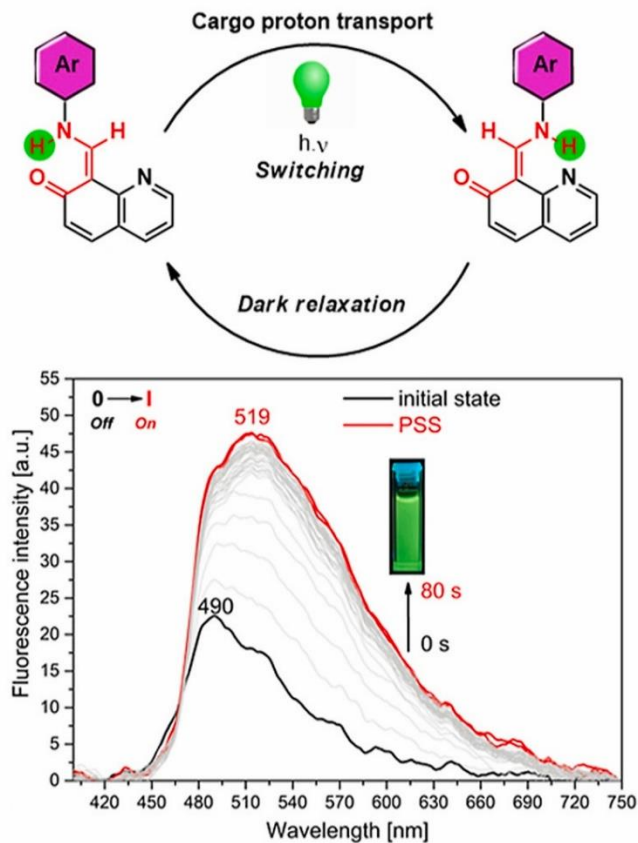
изчисления, за изясняване на тавтомерното поведение и механизма на протичане в тези съединения.



Фигура 4. Графично резюме на публикация 7.

2.2 Тавтомерия при 7-хидрокси хиолинови Шифови бази [8].

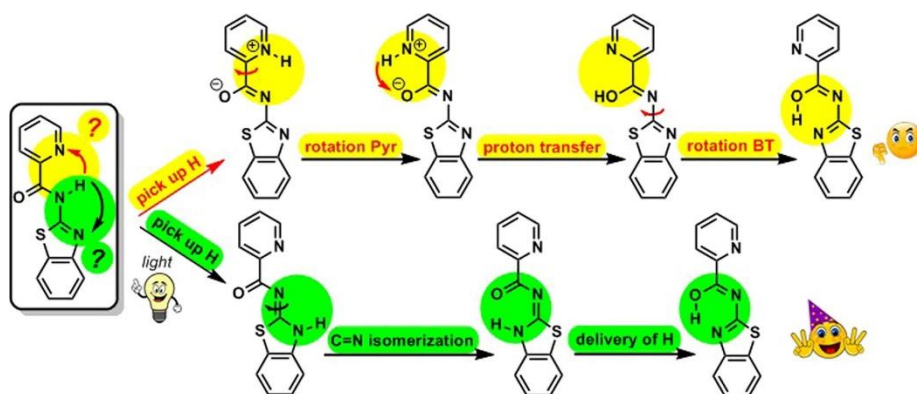
Публикация 8 изследва тавтомерното равновесие при две новосинтезирани Шифови бази, получени от 7-хидрокси хиолин (Фигура 5). В разтвор, изследваните органични съединения, съществуват като смес от енолни и кето тавтомери, като едното съединение съществува единствено в енолна форма. При облъчване и двете съединения проявяват въртене около специфична връзка чрез вътрешномолекулен пренос на протон във възбудено състояние, което ги прави подходящи кандидати за използване като двустабилни превключватели. При протониране, образуването на комплекси с киселинни аниони спира вътрешномолекуленото въртене.



Фигура 5. Графичен абстракт на публикация 8.

2.3 Тавтомерия при бензотиазо пиколин/изоникотинамидни Шифови бази [9].

Публикация 9 разглежда тавтомерията в основно състояние и преноса на протон във възбудено състояние в два молекулни превключвателя - N-(бензо[d]тиазол-2-ил) пиколинамид и N-(бензо[d]тиазол-2-ил) изоникотинамид, чрез УВ-ВИС спектроскопия и квантовохимични изчисления. Въпреки че теоретичните изчисления предполагат два потенциални начина на превключване за N-(бензо[d]тиазол-2-ил)пиколинамид (Фигура б), експерименталните резултати разкриха, че предпочитаният начин е преносът на протон във възбудено състояние от amidния към бензотиазоловия азот и при двете изследвани съединения, които имат еднакво фотодинамично поведение. Получените резултати изясниха фотофизиката и динамиката на протонния пренос на тези молекулни превключватели, което разкри потенциалните им приложения като оптоелектронни устройства.



Фигура 6. Графичен абстракт на публикация 9.

3. Други тавтомерни системи [10–14].

В публикация 10 е описан механизмът на пренос на протон в 10-хидроксibenзо[h]хинолин (HBQ) и негови структурно модифицирани съединения чрез експериментални и теоретични методи (Схема 4). Доказано е, че добавянето на електронноакцепторни заместители в позиция 7 в скелета на HBQ, води до появата на кето тавтомер в основно състояние и до промени във възбуденото състояние. Получените резултати разкриха преход от едно- към дву- степенен механизъм на пренос на протон, повлиян от вида на разтворителя. Наблюдаваното батохромно отместване на абсорбционните спектри на съединенията, ясно показаха наличието на тавтомерия в основно състояние. Флуоресценцията възниква от кето формата, дори когато енолната форма е възбудена, което доказва вътрешномолекулния пренос на протон във възбудено състояние.

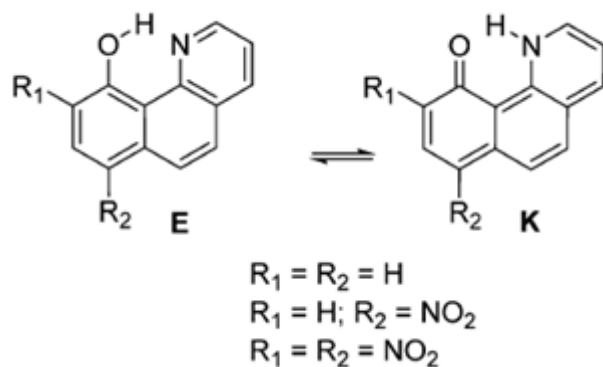


Схема 4. Хидроксibenзохинолин и неговите заместени съединения.

Роторен превключвател (публикация 11, Схема 5), синтезиран с пиридилов пръстен и карбоксилна група като подвижни заместители, демонстрира анти-Каша поведение във възбудено състояние при вътрешномолекулен протонен пренос (ESIPT). В основно състояние се наблюдава един изомер поради пространственото запречване на пиридиловия азотен атом. Наличието на киселинна функционалност в ротора позволява протичане на ESIPT, което води до анти-Каша поведение - рядко срещано явление при ESIPT реакциите. Експерименталните и теоретичните методи са комбинирани за изследване на спектралните и превключващите свойства на съединението.

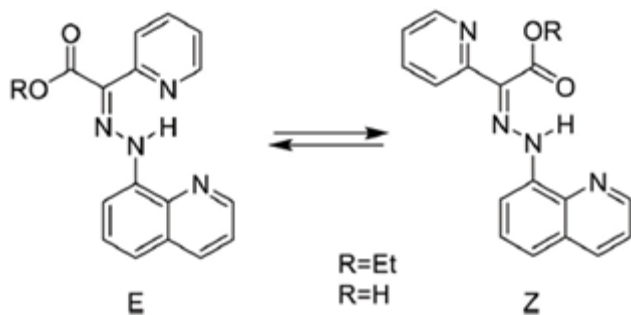


Схема 5. Роторни превключватели разглеждани в публикация 11.

Тавтомерното поведение и асоциацията в разтвор и в твърдо състояние на два лиганда от пиненов тип са изследвани в публикация 12. Единият лиганд е ацетилирано производно на 5,6-пинен-бипиридин, което проявява кето-енолна тавтомерия. Равновесието е изследвано с помощта на ЯМР и УВ-ВИС спектроскопия в различни разтворители, като резултатите са подкрепени от съответните квантово-химични изчисления. Другият лиганд, получен от окислението на пинен-фенантролиновата част, съществува като единичен тавтомер в разтвор, способен да образува димери (Схема 6) чрез междумолекулна водородна връзка. Получената рентгенова структура и направените квантово-химични изчисления, също потвърждават тези резултати. Проведеното изследване, изяснява тавтомерните равновесия на органичните лиганди, производни на пинен.

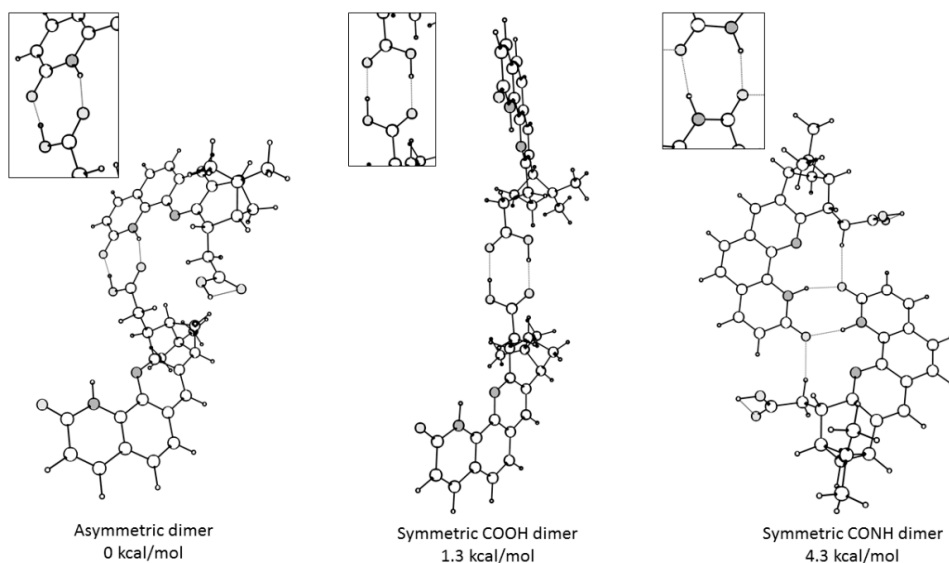
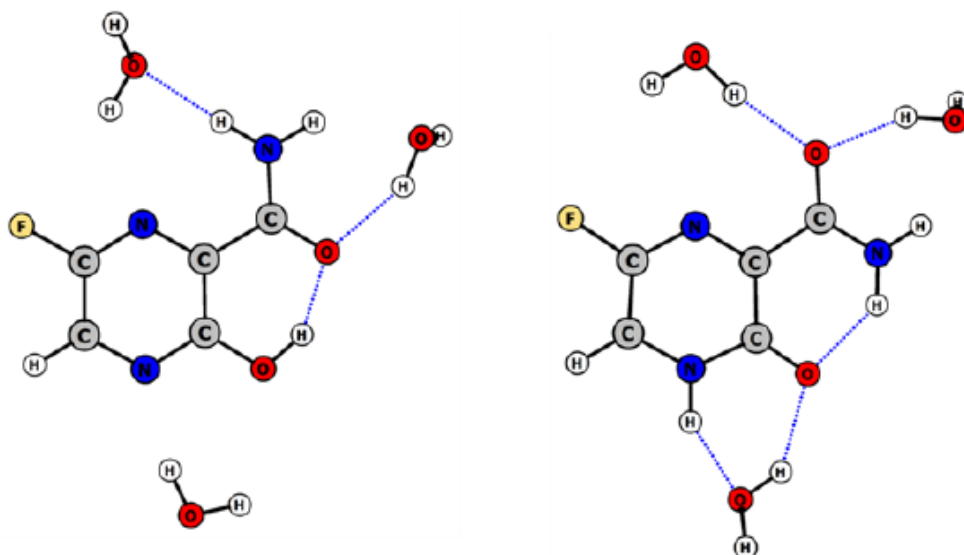


Схема 6. Димери на изследваните лиганди в публикация 12.

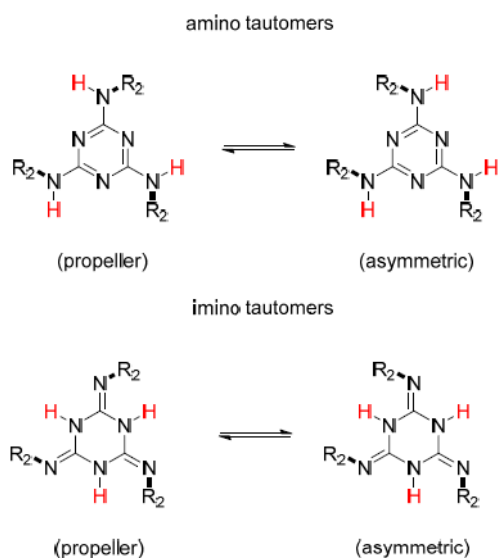
Тавтомерното поведение на фавипиравир в разтвор с помощта на молекулна спектроскопия и квантово-химични изчисления (публикация 13, Фигура 7), включва изясняване на динамичното равновесие между различните структурни форми на съединението, което повлиява биологичната му активност и ефективност. Изследването установи, че в повечето органични разтворители енолният тавтомер на фавипиравир е по-стабилен, докато в присъствието на вода предпочетена е кето-формата. Това се дължи на специфичните взаимодействия между разтворителя и разтвореното вещество. Добавянето на йони на алкални и алкалоземни метали, води до депротониране и

образуване на комплекси в съотношение 2:1 (лиганд:метал). Теоретичните изчисления показаха, че металните йони се захващат между карбонилните групи, поради ефекта на точния размер на образуваната кухина. Това е първото подобно експериментално изследване на тавтомерните свойства на фавипиравир в разтвор.



Фигура 7. Оптимизирана геометрия (M06-2X/def2-TZVPPD) на кълстери вода-фавипиравир с три молекули вода.

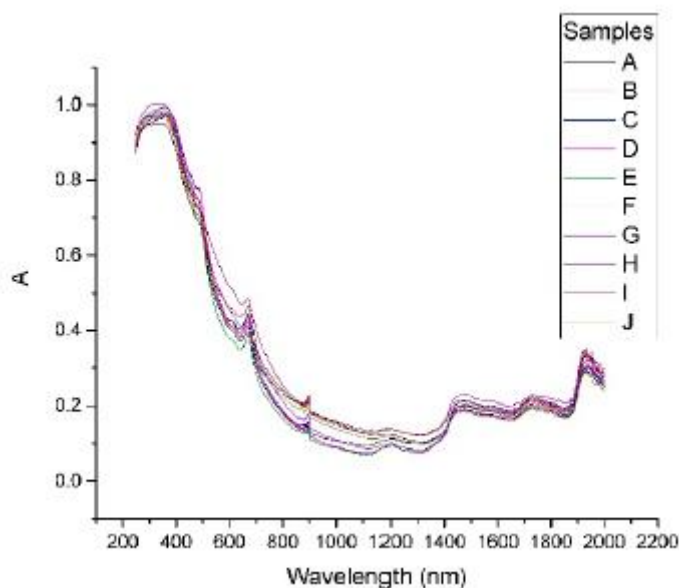
Тавтомерното поведение на серия съединения с 1,3,5-триазиново ядро, свързани с различни заместители, е изследвано в публикация 14 (Фигура 8). Получените резултати водят до заключението, че не се наблюдава пренос на протон нито в основно, нито във възбудено състояние, което е подкрепено от получените абсорбционни и емисионни спектри. Съединенията със заместители хидроксилни групи, стабилизират структурата и повлияват преноса на протон.



Фигура 8. Възможни тавтомери изследвани в публикация 14.

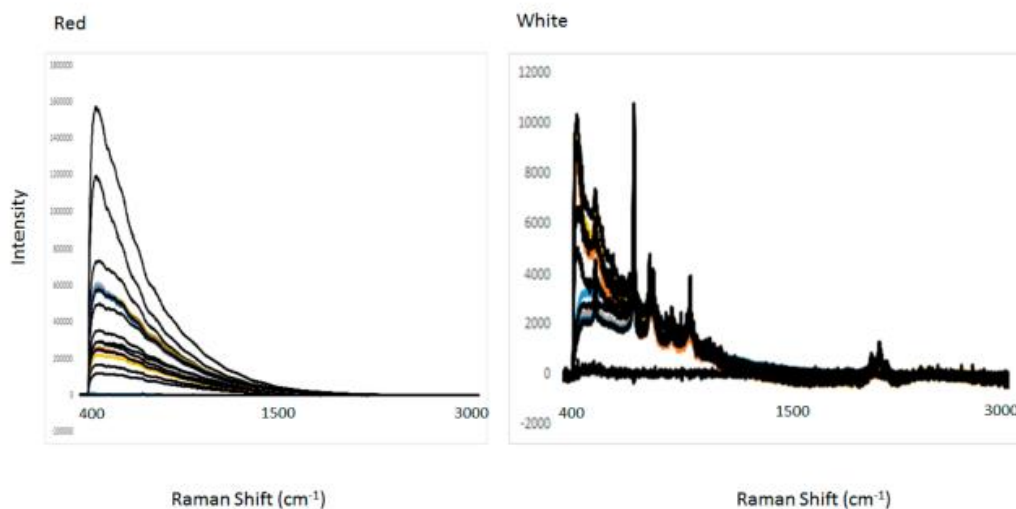
4. Други тематики [15,16].

Публикация 15 изяснява използването на близката инфрачервена спектроскопия за бързо количествено определяне на активните компоненти в *Arnicae flos*, вещество, получено от растенията *Arnica montana L.* и *Arnica chamissonis Less.* Те се използват в природната медицина, заради противовъзпалителните си свойства. Целта на изследването беше да се открие и разработи, недеструктивен и бърз метод за анализ на фармакологично значимите компоненти на *Arnicae flos* (фенолни киселини, флавоноиди и сескитерпенови лактони). Беше разработен модел за калибриране, използващ абсорбционни спектри в близката инфрачервена област (НИР), за количествено определяне на съдържанието на тези активни компоненти в проби от *Arnicae flos*, като референтна техника беше използвана високоефективна течна хроматография. Вниманието беше насочено към тринадесет активни компонента, които бяха сравнени с различни методи за предварителна обработка на спектъра. Установихме, че стъпковият филтър (SBSF), осигурява по-добро съотношение сигнал/шум при калибриране на седем от тези компонента, (включително протокатехуева, хлорогенова и кафеена киселини) в сравнение с директната обработка чрез конвенционалната процедура на Голей-Савицки (Фигура 11). Резултатите показаха, че НИР спектроскопията е обещаващ и ефективен метод за недеструктивен анализ на *Arnicae flos*.



Фигура 9. Необработени абсорбционни спектри на *Arnicae flos*.

Публикация 16 проследява използването на Рамановата спектроскопия като бърза, недеструктивна аналитична техника за класифициране на български вина и оценка на техния химичен състав (Фигура 10). Изследването имаше за цел да класифицира вината въз основа на сорта и географския им произход и да разработи калибрационни модели за измерване на фенолни съединения във виното с помощта на Раманова спектроскопия. Бяха изследвани фенолни съединения както в червени, така и в бели вина, и бяха описани ползите от вибрационните техники за контрол на автентичността на спиртните напитки. Рамановата спектроскопия има предимство пред инфрачервената спектроскопия поради възможността за анализ на съдържащи вода проби като виното.



Фигура 12. Характерни Раманови спектри на проби от червено и бяло вино.

Споменатите в представената литературна справка синтез, кристалографски, хроматографски, фемтосекундни и ЯМР изследвания бяха извършени в рамките на съвместна научноизследователска дейност от колеги в Института по Органична химия с център по Фитохимия, Институт по Електроника, Институт по Минерология и Кристалография към Българска Академия на Науките, Химикотехнологичен и металургичен Университет, София, Химически факултет - Университет на Копенхаген, Дания, Химически факултет - Университет на Фрибург, Швейцария и Университет Роскилде, Факултет по наука и околна среда, Дания.

Заклучение

Понастоящем научните ми интереси са насочени основно към изучаването на тавтомерните свойства на разнообразни органични съединения в УВ-ВИС областта, способността им за комплексообразуване и потенциалните им приложения като молекулни превключватели. Бъдещите ми научни изследвания ще продължат в следните научноизследователски направления:

1. Изследване на тавтомерните състояния и комплексообразуващите способности на различни органични съединения, изяснявайки техните структурни свойства и поведение.
2. Комбиниране на квантовохимични изчисления, експериментални техники и спектрални анализи за разбиране на свойствата на нови органични съединения.
3. Разработване на органични материали с потенциално приложение в нанотехнологиите.

Гореописаните изследвания ще се развиват както чрез активно сътрудничество в рамките на ИОХЦФ и българската научна общност, така и чрез международни сътрудничества с колеги от други научноизследователски институти – Химически факултет - Университет на Копенхаген, Дания, Химически факултет - Университет на Фрибург, Швейцария и Университет Роскилде, Факултет по наука и околна среда, Дания.

Литературни източници

- [1] Hristova S, Deneva V, Pittelkow M, Crochet A, Kamounah FS, Fromm KM, et al. A concept for stimulated proton transfer in 1-(phenyldiazenyl)naphthalen-2-ols. *Dyes and Pigments* 2018;156:91–9. <https://doi.org/10.1016/j.dyepig.2018.03.070>.
- [2] Deneva V, Dobrikov G, Crochet A, Nedeltcheva D, Fromm KM, Antonov L. Tautomerism as primary signaling mechanism in metal sensing: the case of amide group. *Beilstein J Org Chem* 2019;15:1898–906. <https://doi.org/10.3762/bjoc.15.185>.
- [3] Deneva V, Antonov L. Attaching tweezers like ionophore to a proton crane: theoretical design of new tautomeric sensors. *Molecular Physics* 2019;117:1613–20. <https://doi.org/10.1080/00268976.2018.1562127>.
- [4] Deneva V, Lyčka A, Hristova S, Crochet A, Fromm KM, Antonov L. Tautomerism in azo dyes: Border cases of azo and hydrazo tautomers as possible NMR reference compounds. *Dyes and Pigments* 2019;165:157–63. <https://doi.org/10.1016/j.dyepig.2019.02.015>.
- [5] Deneva V, Vassilev NG, Hristova S, Yordanov D, Hayashi Y, Kawauchi S, et al. Chercher de l'eau: The switching mechanism of the rotary switch ethyl-2-(2-(quinolin-8-yl)hydrazono)-2-(pyridin-2-yl)acetate. *Computational Materials Science* 2020;177:109570. <https://doi.org/10.1016/j.commatsci.2020.109570>.
- [6] Yordanov D, Deneva V, Georgiev A, Vassilev N, Vala M, Zhivkov I, et al. 4-OH coumarin based rotary switches: Tautomeric state and effect of the stator. *Dyes and Pigments* 2021;184:108861. <https://doi.org/10.1016/j.dyepig.2020.108861>.
- [7] Yordanov D, Deneva V, Georgiev A, Crochet A, Fromm KM, Antonov L. Indirect solvent assisted tautomerism in 4-substituted phthalimide 2-hydroxy-Schiff bases. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy* 2020;237:118416. <https://doi.org/10.1016/j.saa.2020.118416>.
- [8] Georgiev A, Yordanov D, Ivanova N, Deneva V, Vassilev N, Kamounah FS, et al. 7-OH quinoline Schiff bases: are they the long awaited tautomeric bistable switches? *Dyes and Pigments* 2021;195:109739. <https://doi.org/10.1016/j.dyepig.2021.109739>.
- [9] Georgiev A, Deneva V, Yordanov D, Völzer T, Wolter S, Fennel F, et al. Benzothiazol picolin/isonicotinamides molecular switches: Expectations and reality. *Journal of Molecular Liquids* 2022;356:118968. <https://doi.org/10.1016/j.molliq.2022.118968>.
- [10] Marciniak H, Hristova S, Deneva V, Kamounah FS, Hansen PE, Lochbrunner S, et al. Dynamics of excited state proton transfer in nitro substituted 10-hydroxybenzo[h]quinolines. *Phys Chem Chem Phys* 2017;19:26621–9. <https://doi.org/10.1039/C7CP04476C>.
- [11] Georgiev A, Yordanov D, Vassilev N, Deneva V, Nedeltcheva D, Angelov I, et al. A single isomer rotary switch demonstrating anti-Kasha behaviour: Does acidity function matter? *Phys Chem Chem Phys* 2021;23:13760–7. <https://doi.org/10.1039/D1CP01378E>.
- [12] Solea AB, Cornu I, Deneva V, Crochet A, Fromm KM, Antonov L, et al. Tautomerism and Self-Association in the Solution of New Pinene-Bipyridine and Pinene-Phenanthroline Derivatives. *Molecules* 2020;25:298. <https://doi.org/10.3390/molecules25020298>.
- [13] Deneva V, Slavova S, Kumanova A, Vassilev N, Nedeltcheva-Antonova D, Antonov L. Favipiravir—Tautomeric and Complexation Properties in Solution. *Pharmaceuticals* 2022;16:45. <https://doi.org/10.3390/ph16010045>.
- [14] Dobrikov GM, Nikolova Y, Slavchev I, Dangalov M, Deneva V, Antonov L, et al. Structure and Conformational Mobility of OLED-Relevant 1,3,5-Triazine Derivatives. *Molecules* 2023;28:1248. <https://doi.org/10.3390/molecules28031248>.
- [15] Ivanova D, Deneva V, Zheleva-Dimitrova D, Balabanova-Bozushka V, Nedeltcheva D, Gevrenova R, et al. Quantitative Characterization of Arnicae flos by RP-HPLC-UV and NIR Spectroscopy. *Foods* 2018;8:9. <https://doi.org/10.3390/foods8010009>.
- [16] Deneva V, Bakardzhiyski I, Bambalov K, Antonova D, Tsobanova D, Bambalov V, et al. Using Raman Spectroscopy as a Fast Tool to Classify and Analyze Bulgarian Wines—A Feasibility Study. *Molecules* 2019;25:170. <https://doi.org/10.3390/molecules25010170>.