

РЕЦЕНЗИЯ

от доц. д-р Надежда Василева Маркова
Институт по органична химия с център по фитохимия-БАН

на материалите, представени за участие в конкурс
за заемане на академичната длъжност *ДОЦЕНТ*
в Институт по Органична химия с Център по Фитохимия (ИОХЦФ), БАН

професионално направление 4.2 Химически науки
научна специалност: "Органична химия"

В конкурса за „доцент“, обявен в Държавен вестник, брой 9 от 30.01.2024 г. и на интернет-страницата на ИОХЦФ-БАН, като единствен кандидат участва **гл. ас. д-р Вера Венциславова Денева** от Институт по органична химия с център по фитохимия-БАН.

1. Общо представяне на получените материали

Представеният за участие в конкурса комплект материали е в пълно съответствие с изискванията на ЗРАСРБ и Правилника за неговото приложение и отговаря на критериите на Институт по органична химия с център по фитохимия-БАН за заемане на академичната длъжност (АД) „доцент“. Всички материали по конкурса са подготвени много старателно, нагледно и в детайли, със съответните доказателствени материали и не оставят никакво съмнение относно тяхната достоверност. Справката за изпълнението на минималните национални изисквания за професионално направление 4.2. „Химически науки“, при заемане на АД „доцент“ показва, че гл. ас. д-р Вера Денева изпълнява и дори надвишава, необходимия минимален брой точки. Подробен анализ на наукометричните показатели е даден в Раздел 3.

2. Кратки биографични данни

Гл. ас. д-р Вера Денева завършва висшето си образование през 2009 г. в Софийски университет „Св. Климент Охридски“, Химически факултет, където се дипломира с образователно-квалификационна степен (ОКС) „Магистър по органична химия“. Непосредствено след това тя постъпва като редовен докторант в Института по органична химия с център по фитохимия - БАН. През периода 2009-2013 г. кандидатката е докторант по научна специалност „Органична химия“ под ръководството на проф. дхн. Людмил Антонов. През 2013 г., след успешна защита на дисертационен труд на тема: „Експериментални и теоретични изследвания на тавтомерни системи на основата на азо-нафтоли и техни азометинови аналози“, Вера Денева придобива образователната и научна степен „доктор“. От 2012 г. до 2017 г. тя е назначена на длъжност „асистент“ в ИОХЦФ-БАН, а през 2017 г. е избрана за „гл. асистент“ в същия институт, където продължава да работи до момента. От 01.10.2011 г. до 15.06.2012 г., д-р Денева е провела

специализация, по спечелена от нея стипендия от научна програма на Швейцарската конфедерация, в Университета на Фриборг.

През 2012 г. тя е носител на наградата на БАН „Иван Евстатиев Гешов“ за млад учен до 30 г.

3. Обща характеристика на дейността на кандидата

Оценка на научната и научно-приложна дейност на кандидата

Д-р В. Денева е съавтор на 26 научни труда, като 4 от тях са включени в дисертационния труд на кандидатката за придобиване на образователната и научна степен „доктор“. Всички публикации са в реферирани в *Scopus* и *Web of Science* реномирани списания, попадащи в квартали Q1-Q3. Общият импакт фактор на списанията е 97. В 2 от научните статии с квартали в реферирани списания д-р Денева е кореспондиращ автор, а в 8 е първи автор. Разпределението на 26-те статии по квартали на списанията, в които са публикувани е както следва: в списания от категорията Q1 – 20 бр., в списания Q2 – 4 бр., в списания Q3 – 2 бр. Големият брой на статиите в издания с квартал Q1 е впечатляващ и говори за високото научно ниво, на което работи кандидатката. Броят на забелязаните цитати върху публикациите е 683 съгласно *Google scholar* (*h*-индекс = 12) и 391 съгласно *Scopus* (*h*-индекс = 10). Тази стойност е показателна за висока научна продуктивност, съчетана с широк отзвук в литературата.

За участие в конкурса за „доцент“, д-р Денева е избрала 16 научни труда, всичките по темата на настоящия конкурс. Те не са използвани в конкурси по други процедури. Шест от тях, равностойни на хабилитационен труд, са включени в Група показатели „В“. В една от тези статии, кандидатката е първи автор и е един от основните изпълнители на изследванията. Статиите, приравнени на Хабилитационен труд са публикувани в реномирани международни списания, като всички са в Q1 списания. С тези публикации кандидатката напълно удовлетворява и дори надхвърля изискванията на чл. 26 от ЗРАСРБ и правилника на ИОХЦФ-БАН за неговото приложение. Останалите 10 публикации, с които са изпълнени изискванията на Група показатели „Г“, също са по темата на конкурса и представят изследвания в УВ и видимата област върху тавтомерното превръщане на азотсъдържащи органични съединения (основно азобагрила и Шифови бази), способността им за комплексобразуване и потенциалните им приложения като молекулни превключватели. Две от публикациите в тази група са свързани с вибрационен спектрален анализ на билки и вино. Повечето от тези изследвания са от особено значение за приложната органична химия и могат да бъдат оценени като новост в науката. Разпределението на статиите включени в Група показатели „Г“ по квартали на списанията, в които са публикувани, е както следва: осем публикации са в списания Q1 и 2 публикации в Q2 списания. С тези публикации са удовлетворени и надхвърлени изискванията за минимум от 220 точки (достигнати са 235 т.). В материалите по конкурса (Група показатели „Д“) е представен списък от 118 бр. цитати, взети от системата *Sonix* на работите за участие в конкурса, с което са постигнати 236 точки и така, повече от трикратно са надвишени изискванията за минимум от 70 точки по тази група показатели. За рецензиране приемам всичките 16 научни публикации, представени от гл. ас. д-р Вера Денева за участие в настоящия конкурс.

Д-р Денева е представила достатъчно данни и убедителни доказателства за 8 участия в научни форуми и 5 участия в летни училища у нас и в чужбина.

Едновременно с научната си дейност гл. ас. Вера Денева е активен участник в разработването и изпълнението на научни проекти. Тя е ръководител на проект в конкурс Млади учени 2016 към Фонд „Научни Изследвания“ (ФНИ) на МОН. Участник е в девет проекта към ФНИ и две научни мрежи по надмолекулярна химия (SUPRACHEM@BALKANS.EU И SUPRAMEDCHEM@BALKANS.NET) , финансирани от Швейцарската Национална Научна фондация.

Основни приноси в научната и научно-приложната дейност на кандидата

Научните трудове на гл. ас. д-р Вера Денева са на много високо научно ниво, отговарят на тематиката на конкурса и са в областта на органичната химия. В повечето от научните публикации са използвани комбинирани експериментални (спектрометрични и хроматографски) и теоретични методи за охарактеризиране и изследване на органичните съединения. Проведените проучвания могат да се отнесат към категориите новост за науката, както и обогатяване на научното познание, като изясняват процесите на тавтомерно превръщане при множество азотсъдържащи ароматни органични молекули.

Научните приноси на д-р Денева могат да се групират в следните две направления:

A. *Експериментални и теоретични изследвания на тавтомерията при азотсъдържащи ароматни органични съединения – азобагрила, Шифови бази и други.*

B. *Анализ и определяне на активните компоненти в билки и вино с помощта на спектрални и хроматографски методи.*

По **първото направление** изследванията са свързани с тавтомерното превръщане при: азнафтолови багрила; пиразолови Шифови бази, съдържащи азо група; кумаринови производни; 4-заместени фталимидни Шифови бази, 7-хидрокси хинолинови Шифови бази; бензотиазо пиколин/изоникотинамидни Шифови бази; 10-хидроксибензохинолин; роторни превключватели с пиридилов пръстен и карбоксилна група; производни на 5,6-пинен-бипиридин; фавипиравир и съединения с 1,3,5-триазиново ядро, свързани с различни заместители.

Три научни публикации (*публ. 1-3 от Хабилитационната справка*) са посветени на възможността за тавтомерно превръщане при азнафтолови багрила, както и на възможността за промяна и контрол на неговата посока. С помощта на УВ и ЯМР спектроскопия, квантово-химични изчисления и кристалографски анализ е изследван преносът на протон в три 1-(фенилдиазенил)нафтален-2-оли, производни на Судан I (**1**), аза багрило за което е известно, че съществува като тавтомерна смес (*публ. 1*). Чрез модифициране в структурата на референтното съединение (добавяне на допълнителна –ОН група или пиперидинов остатък) се показва, че тавтомерния процес може да бъде контролиран в разтвор. В случая на 1-(фенилдиазенил)нафтален-2,6-диол (**2**) изместването на равновесието може да се постигне чрез депротониране на допълнителната хидроксилна група, докато при 1-(фенилдиазенил)-3-(1-пиперидинилметил)нафтален-2-ол (**3**) протонирането на азотния атом от пиперидиновия остатък стимулира изместването към кето тавтомера. Направен е изводът, че съединение **3** е по-подходящо като тавтомерен

превключвател, тъй като пиперидиновата част не е в близост до мястото, където се осъществява преносът и процесът на протониране не влияе пряко върху абсорбционните спектри. При други съединения, производни на 4-(фенилдиазенил)нафтаген-1-ол (*публ. 2*), с помощта на теоретични и експериментални методи е разгледана възможността за пренос на протон и за комплексообразуване, като причина за промяна в посоката на тавтомерното равновесие. Според теоретичните изчисления, стабилизирането на енолната форма може да се постигне чрез силна вътрешномолекулярна водородна връзка, образувана между донорната хидроксилна група и акцепторната карбонилна група. Въпреки това междумолекулната връзка играе роля в някои разтворители, както показват експерименталните резултати. Изчисленията предвиждат, че комплексообразуването с йони на алкалоземни метали може да доведе до пълно изместване на тавтомерното равновесие към кето тавтомера, което е наблюдавано в разтвор. Образуваните 1:1 комплекси показват големи батохромни и хиперхромни измествания във видимите спектри. Подобни изследвания са проведени и с други производни на 4-(фенилдиазенил)нафтаген-1-ол (*публ. 3*), при които симетричните йонофорни заместители варират и са използвани различни катиони на метали от алкални основи - Na^+ , K^+ , Mg^{2+} , Ca^{2+} и Zn^{2+} , за да се проследи възможността за промяна в посоката на тавтомерното равновесие. Изчисленията предвиждат, че комплексообразуването с йони на метали от алкални основи може да доведе до пълно изместване на тавтомерното равновесие към кето тавтомера.

В търсене на референтни съединения за ЯМР чрез използване на молекулярна спектроскопия (УВ и ЯМР) и квантово-химични изчисления (M06-2X/TZVP) в разтвор са изследвани две серии от азобагрила, получени от 3-метил-1-фенил-4-(фенилдиазенил)-1Н-пиразол-5-амин и 5-метил-2-фенил-4-(2-фенилхидразоно)-2,4-дихидро-3Н-пиразол-3-он (*публ. 4*). Резултатите ясно показват, че 3-метил-1-фенил-4-(фенилдиазенил)-1Н-пиразол-5-амин присъстват в азо тавтомерна форма, докато 5-метил-2-фенил-4-(2-фенилхидразоно)-2,4-дихидро-3Н-пиразол-3-оните съществуват като хидразонови тавтомери. Тавтомерното равновесие не се влияе съществено от наличието на нитро група в бензолното ядро. В резултат на това първият набор от съединения може да се използва като ЯМР референти за азо тавтомер, докато другите за хидразо форма. Според кристалографските данни (описани в статията или от литературата) изводите за тавтомерията на изследваните багрила в разтвор са валидни и в твърдо състояние.

С помощта на ЯМР, УВ, ултрабърза спектроскопия и теоретични методи е изследван механизъмът на E/Z ротация при етил-2-(2-(хинолин-8-ил)-хидразо)-2-(пиридин-2-ил)-ацетат (*публ. 5*). Теоретично са разгледани три възможни механизма: въртене извън равнината, инверсия в равнината и пренос на протон. Като се има предвид наличието на вода в използваните разтворители, които влияят на измерените скоростни константи, е конструиран модел на супермолекулата, в която три водни молекули образуват мост между възможните места на взаимодействие (азотните атоми в пиридиновете и хинолиновите пръстени и кислородните атоми в етоксикарбонилната група). Според този опростен модел, водните молекули могат да прехвърлят протона от Z към E форма на превключвателя. Това води до значително понижаване на енергетичния бариер и съответства на експериментално наблюдаваните

скоростни константи. Тези резултати са опит за изясняване механизма на изомеризация във въртящите се превключватели, а от там и на механизма на тавтомерните реакции при хидразонови съединения.

В публ. 5 от Хабилитационната справка на кандидатката е представен синтез на два нови ротационни превключвателя, производни на 4-хидроксихинолин, съдържащи фиксирани карбонилни групи в ротора. Техните свойства са изследвани чрез комбинация от DFT изчисления и молекулна спектроскопия (ЯМР, УВ и флуоресцентна спектроскопия). Установено е, че структурата на статора (нафтилов или хинолилов) и полярността на разтворителите не влияят върху азо-хидразовата тавтомерия. И двете съединения съществуват като хидразо тавтомери. Данните от ЯМР показват смес от изомери на *E* (основни) и *Z* (второстепенни) хидразо форми в разтвор. Резултатите са в много добро съответствие с DFT изчисленията в основно състояние. Кето тавтомерите проявяват различно емисионно поведение в зависимост от структурата на статорите. В сравнение с багрилото с нафтилов пръстен, по-интензивно излъчване и по-дълъг живот се наблюдава при съединението с хинолинов пръстен, където образуването на вътрешномолекулна водородна връзка между водородния атом от NH-групата на хидразона и азотния атом в хинолина ограничава въртенето на статора. Според спектралните данни и теоретичните изчисления на ниво TDDFT наблюдаваната емисия произлиза от възбуждането на хидразо тавтомерите и не включва пренос на протон във възбудено състояние. Показано е, че чрез протониране се извършва *E/Z* превключване в нафтиловото производно и е предложен възможен механизъм. В случая на хинолиновия превключвател, добавянето на киселина води до протониране на хинолиновия азотен атом, което слабо повлиява *E/Z* изомеризацията.

Представен е синтез и охарактеризиране на две 4-заместени фталимидни 2-хидрокси Шифови бази, (*E*)-2-етил-5-((2-хидроксibenзилиден)амино)изоиндолин-1,3-дион (**4**) и (*E*)-2-етил-5-(((2-хидроксинафтален-1-ил)метил)амино)изоиндолин-1,3-дион (**5**) (публ. 7). С помощта на УВ-ВИС спектроскопия е изследвано влиянието на 2-хидроксиариловите заместители върху кето-енолната тавтомерия при съединенията в зависимост от разтворителя. При съединение **5** тавтомерното равновесие се влияе от вида на разтворителя, докато при **4** не се наблюдава тавтомерно превръщане. Теоретичните изчисления в метанол на ниво IEFPCM/M06-2X/TZVP в основно състояние показват, че енергетичната бариера на реакцията на тавтомерно превръщане между енолния и кето тавтомера е 5,6 kcal mol⁻¹ за **4** и 0,63 kcal mol⁻¹ за **5**, което потвърждава експериментално наблюдаваната невъзможност за тавтомерно равновесие в **4**. Експериментално наблюдаваният специфичен ефект на разтворителя (метанол) е моделиран чрез експлицитно включване на молекулите на разтворителя. Вътрешномолекулният пренос на протон във възбудено състояние (ESIPT) е изследван чрез флуоресцентна спектроскопия в стационарно състояние. И двете съединения показват висока скорост на фотопреобразуване в кето тавтомери, следователно емисии с големи Стоксови отмествания в пет алкохола (метанол, етанол, 1-пропанол, 1-бутанол и 1-пентанол) и различни апротонни разтворители (толуен, дихлорметан, ацетон, ацетил цианид). Съгласно изчисленията в метанол на ниво TDDFT във възбудено състояние, е установено, че енолните тавтомери на **4** и **5** са с по-висока енергия в сравнение с кето тавтомерите, което обяснява произхода на експериментално наблюдаваното излъчване на кето тавтомерната форма.

Изследвано е кето-енолното тавтомерно равновесие в две новосинтезирани, производни на 7-хидроксихинолин Шифови бази (*публ. 8*). Спектралните им свойства бяха охарактеризирани чрез ЯМР, УВ и флуоресцентна спектроскопия, както и с помощта на теоретични методи. Резултатите показват, че 8-((фенилимино)метил)хинолин-7-ол съществува като смес от енолен и два кето таавтомера в разтвор, докато 8-(((пентарфлуорофенил)имино)метил)хинолин-7-ол е представен само в енолна форма. При облъчване и при двете съединения, чрез механизъм за вътрешномолекулен пренос на протон, във възбудено състояние се осъществява ротация около връзката между хинолиновия фрагмент и въглеродния атом от СН-връзката, което ги прави подходящи за превключватели.

В *публ. 9* се разглежда тавтомерното превръщане в основно и възбудено състояние чрез вътрешномолекулен пренос на протон в два нови молекулни превключвателя - N-(бензо[d]тиазол-2-ил)пиколинамид и N-(бензо[d]тиазол-2-ил)изоникотинамид. За целта са използвани комбинация от експериментални (стационарна флуоресцентна спектроскопия и флуоресцентна спектроскопия, зависеща от времето) и теоретични методи. Въпреки, че според теоретичните изчисления са възможни два потенциални пътя на превключване в N-(бензо[d]тиазол-2-ил)пиколинамид - през пиридиновата, или през бензотиазоловата част, експерименталните резултати показват същата фотодинамика, както при N-(бензо[d]тиазол-2-ил)изоникотинамид. Това показва, че във възбудено състояние преносът на протон от NH-групата към азотния атом от бензотиазоловата част е предпочитан и в двете съединения. Подобни изследвания са направени и в *публ. 10* от Хабилютационната справка за 10-хидроксибензо[h]хинолин (НВQ) и неговите нитро производни, 7-нитробензо[h]хинолин-10-ол (**2**) и 7,9-динитробензо[h]хинолин-10-ол (**3**), в ацетонитрил. Съгласно експерименталните и теоретичните изследвания, в основно състояние НВQ съществува само като енолен таавтомер, докато във възбудено състояние е представена само кето формата. В основно състояние при съединения **2** и **3** по-стабилна е също енолната форма, докато във възбудено състояние при **3** е кето таавтомерът.

В *публикации 11-14* е изследвана възможността за пренос на протон в разтвор на няколко азотсъдържащи ароматни органични съединения като арилхидразони, производни на пинен-бипиридин, пинен-фенантролин и 1,3,5-триазин, както и фавипиравир. Изясняването на тавтомерните процеси при тези съединения са свързани с приложението им като молекулни превключватели, координационни съединения на *d* и *f* метали, органични диоди, излъчващи светлина (OLED) и лекарства.

В представените ми за рецензиране материали по **първото научно направление** приносите на д-р Денева са свързани с прилагане на абсорбционна УВ-ВИС и флуоресцентна спектроскопия, както и квантово-химични методи за изследване на различните тавтомерни системи.

По **второто научно направление** приносите на кандидатката включват спектроскопски изследвания, свързани с изясняване състава на билки и различни сортове вина. В *публикация 15* е използвана инфрачервена спектроскопия в близката ИЧ област за бързо количествено определяне на активните компоненти в *Arnicae flos*, получен от растенията *Arnica montana L.* и *Arnica chamissonis Less.* Разработен е модел за калибриране, използващ абсорбционни спектри в близката инфрачервена област, за количествено определяне на съдържанието на тези активни компоненти в проби от *Arnicae flos*, а като

референтна техника е използвана високоефективна течна хроматография. Съгласно получените резултати инфрачервената спектроскопия в близката ИЧ област е много ефективен метод за недеструктивен анализ на *Arnicae flos*. Приносите на д-р Денева в публ. 16 са свързани с приложението на Рамановата спектроскопия като бърза, недеструктивна аналитична техника за класифициране на български вина въз основа на сорта и географския им произход, както и оценка на техния химичен състав. Разработени са модели за калибриране при измерване на фенолни съединения, както в червени, така и в бели вина. Показано е, че вибрационната спектроскопия е подходящ метод, който може да се използва за контрол на автентичността на спиртните напитки. Рамановата спектроскопия има предимство пред инфрачервената спектроскопия, поради възможността за анализ на съдържащи вода проби като виното.

4. Критични забележки и препоръки

След внимателно разглеждане на всички документи, предоставени ми за изготвяне на рецензия, аз мога да дефинирам няколко критични забележки и препоръки, свързани както с технически, така с терминологични неточности.

1. В електронния набор от документи липсва Заявление за участие в конкурс за „доцент“ професионално направление 4.2. Химически науки, научна специалност: "Органична химия" за нуждите на лаб. ОСС, обявен в Държавен вестник, брой 9 от 30.01.2024 г. Такъв документ, с личния подпис на кандидата и опис на приложените документи е задължително да присъства в електронния носител, тъй удостоверява собственоръчното подаване на материалите по конкурса.
2. В представените ми за рецензиране материали липсва информация за приносите в научните трудове на кандидатката. Такава няма и в Хабилизационната справка.
3. Хабилизационната справка не е направена по изискванията на ЗРАСРБ и Правилника на ИОХЦФ-БАН. Тя трябва да включва основно научните приноси на кандидата в работите от Хабилизационния труд, т.е. тези по Показател В, а не всички статии по конкурса.
4. Списъкът от публикации, включени в Хабилизационната справка не отговаря по номерация на тези, от списъците със статии по показатели В и Г. Успоредно с това, номерацията на самите статии в електронния носител не са подредени по нито един от представените списъци, което затруднява съществено рецензентската дейност.

Критичните ми бележки, свързани с терминологията в представените ми материали започват със заглавието на Хабилизационната справка. То е прекалено общо и не само неправилно, но и не описва достатъчно добре съдържащата се информация. Самата същност на справката е представена прекалено кратко и на моменти неясно. В нея и в публикациите, които включва има множество систематични терминологични неправилности, като използването на термините „тавтомерно състояние“, „тавтомерен фрагмент“, „тавтомерен скелет“, „тавтомерни изследвания“ и др. Тавтомерията е вид структурна изомерия и като такава не би могла да бъде състояние. Вместо това могат да се използват термините „тавтомерен процес“, „тавтомерно равновесие“, „реакции на тавтомерно превръщане“ и т.н. Имам критични бележки и за частта, свързана с

перспективите за научни изследвания през следващите 3 години на кандидатката. Няма ясно очертани бъдещи планове за научно развитие и тематика.

Бих окуражила бъдещата доцент д-р Вера Денева за повече самочувствие и самостоятелна работа по интересна за нея тематика.

5. Лични впечатления

Личните ми впечатления от д-р Вера Денева са много добри. Познавам я откакто беше докторант. Тя е много добър специалист в областта абсорбционната и флуоресцентната спектроскопии и не буди съмнение, че повечето приноси в тези области от нейните публикации са именно нейни. Тя е уважаван колега, който умее да работи в екип. Това, заедно с високото ниво на научно-изследователската ѝ дейност, доказва по безспорен начин нейната компетентност и я прави изграден учен в областта на Химическите науки.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В конкурса за заемане на АД „доцент“, гл. ас. д-р Вера Денева е представила достатъчен брой научни трудове, публикувани в реферирани международни списания с импакт фактор и импакт ранг, които напълно съответстват на темата на конкурса, на ЗРАСРБ и на специфичните изисквания на ИОХЦФ-БАН за неговото приложение. Представената научна продукция доказва по безспорен начин компетентността на кандидатката да провежда и ръководи стойностни изследвания в бъдеще. Постигнатите резултати в научно-изследователската ѝ дейност, както и участията ѝ в редица научни проекти и форуми, очертават профила на талантлив млад и задълбочен учен, с ясно оформени изследователски интереси и постижения в областта на органичната химия. След анализа на представените в конкурса материали и на базата на личните ми впечатления, намирам за основателно да дам своята положителна оценка и убедено да гласувам с „да“ за избора на гл. ас. д-р Вера Венциславова Денева на АД „доцент“ по Професионално направление 4.2. „Химически науки“, научна специалност „Органична химия“.

21.05.2024 г.

Рецензент:

доц. д-р Надежда Маркова