

## РЕЦЕНЗИЯ

от Петко Маринов Иванов, дхн, професор в ИОХЦФ-БАН

по конкурса за заемането на академичната длъжност “ПРОФЕСОР” в Институт по обща и неорганична химия, БАН, по професионално направление 4.2 Химически науки (теоретична химия, щифър на научна специалност, 01.05.01), обявен в ДВ бр. 53/18.06.2013 год.

*Единствен кандидат:* Наташа Средкова Трендафилова, д-р, доцент

Доцент Трендафилова е завършила висше образование в СУ „Св. Климент Охридски” (1972 г.), Химически факултет, специалност химия, квалификация „специалист химик – неорганик”. Защитила е дисертация за „кандидат на химическите науки” в ИОНХ-БАН през 1984 г. с тема на дисертационния труд „Молекулна и електронна структура на някои трис-хелатни комплекси с бидентатни лиганди” (щифър 01.05.01). Започва работа в ИОНХ-БАН като химик през 1972 г. Последователно е н.с. III ст. (1981 г. – 1985 г.), н.с. I ст. (1985 г. – 1992 г.). Ст. н.с. II ст./доцент от 1992 г. Доцент Трендафилова има около 40 г. трудов стаж, като същите са по специалността и в ИОНХ-БАН. Специализирала е в Технически университет на г. Виена (1984, 1986, 1988, 1992 г., Университет Регенсбург, Германия, 1992 г.

Общият брой публикации на доцент Трендафилова е 77, от които 71 са в списания с импакт-фактор (62 в международни списания с импакт-фактор) и по 3 научни статии в реферирани списания без импакт-фактор и в сборници трудове от конференции. В конкурса се представя с 53 научни публикации, като 51 са в международни списания с импакт-фактор. 9 са в *Chem. Phys.*, 6 в *Spectrichimica Acta*, по 4 в *J. Phys. Chem. A*, *Vibr. Spectr.*, *Inorgan. Chim. Acta*, *J. Mol. Struct.* 19 от работите са в списания с импакт-фактор по-голям от 2.0. Около 70% от работите и са с повече от трима съавтори. Това е индикация че г-жа Трендафилова притежава ценното качество да ръководи работа в екип. Няма самостоятелни научни съобщения. Изнесла е 22 устни доклада и е участвала с 34 постерни презентации на научни конференции (41 международни и 15 национални). По друг повод съм рецензирал по-рано 45% от представените за конкурса публикации. Научните и трудове са цитирани общо 491 пъти. 451 цитирания са за 52 от публикациите с които кандидатът се представя в конкурса, като една публикация е цитирана повече от 60 пъти.  $h=11$ .

Има участие в 9 международни проекта и 11 национални, на 3 от които е била ръководител. Преподавателска дейност в ПУ „П. Хилендарски” 1995-1999 г. и в ЦО на БАН: „Теоретична спектроскопия” и „Изчислителни методи в материалознанието”. Ръководител на двама защитили докторанти. Ръководител на лаб. „Теоретична и изчислителна химия”, ИОНХ-БАН. Председател на Научния съвет на ИОНХ-БАН. Рецензент към 4 престижни международни списания.

Насоките на изследване са формулирани от г-жа Трендафилова като акцентирани върху „изучаване на пространствената и електронната структура, енергетиката и специфичните молекулни свойства на метални комплекси намерили приложение в медицината, агрохимията, индустрията и катализа”. Охарактеризирани са за първи път и нови комплекси (структура, физико-химични свойства в различни фазови състояния). Сложността на изследваните обекти е предопредило необходимостта от използване на широк арсенал от физични методи, класически (молекулна механика) и квантови (ЕНМО, ab initio MO, пост-HF, DFT, TD-DFT, Periodic DFT). Високият професионализъм на кандидата проличава в умелият подбор на подходящи теоретични

методи за молекулно моделиране на метални комплекси, за предсказване на координационната способност на полидентатни лиганди към метални йони и за оценка на характера и силата на метал-лиганд взаимодействията. Основните научни приноси могат да се формулират като **получаване на потвърдителни факти и доказване на нови факти.**

90% от публикациите включени в конкурса (47) третираат проблеми свързани с изучаването на структурата и свойствата на метални комплекси с биологично активни лиганди. В 47% от тях (22 работи; на 12 от тях е отговорен/кореспондиращ автор) са представени резултати за кумаринови лиганди и техни 3d- и 4f метални комплекси – сериозно научно изследване продължило около 7-8 години. Използвани са както теоретични методи (HF, MPn, CCSD(T), RI-CC2, DFT, TD-DFT), така и експериментални спектрални техники (ИЧ, Раман, ЯМР). Кумарините са клас хетероциклени съединения с кислород в пръстена в съседство с карбонилна група, които притежават широк спектър на биологична активност. Те имат инхибиращо действие върху ензими, действат антиоксидантно, антикоагулантно, спазмолитично, проявяват и противотуморна и антимикробна активност. Някои кумаринови производни проявяват интересни фотофизични свойства, поради което са подходящи за лазерни багрила, оцветители, хромофори с NLO свойства. Не по-малко интересни свойства притежават и металните комплекси на кумарини. Установена е много добра противотуморна активност на лантанидни комплекси на кумарини, която в някои случаи дори надвишава тази на лигандите. Известни са лантанидни комплекси с луминисцентни свойства, които се използват като луминисцентни материали. Свързването на метал към кумарини запазва и дори засилва биологичното действие. В общия случай активността на металните комплекси се дължи на различен механизъм на действие в сравнение с органичните съединения, което предоставя алтернативни подходи за разработване на нови лекарствени препарати.

Използвани са от Трендафилова и съавтори два теоретични подхода за предсказване на координационните свойства на кумариновите лиганди: (i) на основата на свойствата на изолирания лиганд; (ii) на основата на енергетиката на моделни структури на координирани към метални йони лиганди. Координационните свойства на лигандите са предсказани на основата на разпределението на електронната плътност (NPA, AIM), изчислени глобални (електроотрицателност, твърдост, електрофилност) и локални (функции на Фукуи, локален индекс на електроотрицателност) реактивни индекси, MEP, електронен афинитет и базичност в газова фаза. С различни дескриптори са охарактеризирани вътрешно- и/или междумолекулни водородни връзки (енергия,  $d(A...p^+)$ ,  $d(D...p^+)$ , ъгъл на водородната връзка, отместване на  $D...p^+$  валентната вибрация). При подобни системи (със силни електростатични взаимодействия) са възможни и представяния с по-сложна ъглова зависимост на водородните връзки.

Изучен и предсказан е за 7-хидрокси-4-метилкумарин (7X4MeK; мендиаксон) недисоциативен механизъм на енол (основно състояние) → кето (възбудено състояние) тавтомеризация чрез моделиране на пренос на протон във възбудено състояние по нишка от молекули вода, свързани с водородни връзки, реализиращи взаимодействието между донорната и акцепторната групи на 7X4MeK [26, 39]. Потенциалната енергетична крива дава добре дефинирани  $C_s$  минимума за енолен и кето клъстери на системата 7X4MeK + нишка от 3 молекули вода, разделени с бариер от около 17-20 ккал/мол. На основата на изчислените вертикални енергии на възбуждане и излъчване са интерпретирани електронните спектри като е оценен и ефекта на разтворителя. По този начин са **коригирани съществуващи в литературата твърдения** относно природата на ивиците в спектъра [26]. Установено е, че както електростатични, така и стерични фактори са от значение за асиметрията във водородните връзки при 2- и 6-

пиридил заместени ди-4-хидроксикумарини [30]. МЕР пресмятания дават ред на предпочетеност за електрофилна атака N (пиридин) → карбонилен =O → хидроксилен кислород (ред на намаляване).

Познанията придобити от изследване на изолираните лиганди са обогатени с резултатите получени от прилагане на втория подход (изучаване на моделни структури на координирани към метални йони лиганди). Използването на метални комплекси като терапевтици за третиране на различни заболявания е актуален изследователски проблем. Предсказани са най-вероятни молекулни структури на комплексите и са оценени характера и силата на M—L взаимодействията. **Коригирана е съществуваща в литературата хипотеза** за бидентатно хелатно координиране на 7X4MeK и негови производни към метален йон. Предсказани и потвърдени са два различни начина за координиране на кумарин-3-карбоксилната киселина [48, 49]: (i) бидентатно хелатно чрез депротонирания карбоксилен кислороден атом и кумариновия карбонилен кислороден атом (характерно за лантанидни йони); (ii) бидентатно хелатно чрез карбоксилната група (характерно за 3d преходните метални йони). Установена е зависимост между специфичните характеристики на връзката Ln-хромофор (ковалентен характер и дължина) и лантанидния луминисцентен добив, която може да се използва за подобряване на емисионните свойства на лантанидите [36]. **Коригирана е предложена в литературата хипотеза** за свързване на един метален йон към четирите кислородни атома на кумариновия лиганд [37, 40]. **Предсказана е верижна структура**, в която всеки лиганд взаимодейства с два Ln(III) йона чрез двата карбонилни и двата карбоксилни кислородни атома.

В поредица от осем научни съобщения в периода 1999-2013 г. са представени резултати от проучване на конформационната стабилност, вибрационните свойства и координационното поведение на оксима на глиоксаловата киселина (gao) към Cu(II), Zn(II), Co(II), Ni(II), Cd(II) [25, 29] и към Pt(II) и Pd(II) [15, 42]. Gao е аналог на най-простата аминокиселина (глицин) и има голямо значение като моделно съединение в химията и биологията. Има два донорни атома, карбонилния кислород и оксимния азот и може да се проявява като монодентатен или като бидентатен лиганд в метални комплекси. Бидентатното свързване се осъществява чрез оксимния азот и карбоксилните кислородни атоми като се образуват неутрални бисхелатни квадратно-планарни комплекси с Pt(II) и Pd(II). Показано е, че за разлика от Cu(II)-глицин, в който комплекс структурата в основно състояние е бидентатна с участие на цвтерийонната форма на лиганда, при Cu(II)-gao, най-стабилния изомер представя монодентатно свързване на Cu(II) с карбоксилния кислород на неутралната форма. При комплексите с участие на депротонирания форми на gao ( $\text{gao}^-$ ,  $\text{gao}^{2-}$ ), свързването към металния йон е бидентатно, чрез карбоксилните кислороди. Интересен от методологична гледна точка резултат е установяването на значителна зависимост („чувствителност“) на резултатите за относителната стабилност на комплексите с различаващо се координационно обкръжение (т.е. с различно спиново разпределение) от степента на точния “Hartree-Fock” обмен, включен в използвания функционал. Установено е, че от изследваните функционали, BLYP (0.0%), B3LYP (20.0%) и BHandHLYP, последният функционал (с 50.0% точен HF обмен) най-добре корелира с CCSD(T) резултати [25]. Чрез изчислителен вибрационен анализ е установена корелация между степента на ковалентен характер на взаимодействието M(II)—O(gao) и разликата между асиметричното и симетричното трептене на COO групата в комплексите [29]. **Предсказаната от моделни разглеждания бидентатна координация** на gao-лигандите (чрез карбоксилатния O атом и оксимния N атом [15]) е потвърдена по-късно от рентгеноструктурен анализ. Установено е, че комплексите са анионни бис-хелатни,

съдържащи един моно- и един би-депротониран лиганд, свързани с водородна връзка [42].

Шест публикации (1997-2003 г.) третират биологично активни комплекси на Pt(II) и Pd(II) с N-съдържащи фосфин-оксидни лиганди и N,N',N''-трифенилгуанидин (Ph<sub>3</sub>G) [7, 8, 13, 14, 16, 19]. С изчислителни и спектрални методи са проучени пространствената им структура и вибрационните характеристики. На основата на резултати от конформационен анализ на свободните лиганди е предсказана най-вероятната конформация за координиране и е направена оценка на координационната способност на серия N-донорни лиганди към Pt(II) и Pd(II) йони. Предсказан е типът координация на нови комплекси със заместени фосфинови оксиди. Показано е, че фосфиновите оксиди с N-съдържащи заместители координират към Pt(II) и Pd(II) само чрез азотния атом, т.е. фосфиновата група не участва в координация [19]. По този начин **авторите коригират съществуваща в литературата хипотеза** за определяща роля на фосфиновите оксиди при координация с металния йон (бидентатно чрез N- и O-донорни атоми). Предсказана е монодентатна координация на Ph<sub>3</sub>G към Pd(II) чрез иминния азот [16].

Три най-ранни работи представят резултати от изследвания с молекулна механика (MM2 силово поле), MNDO метод, ИЧ, Раман и рентгеноструктурен анализ на координационни съединения на Cu(II) с моно- и тридентатни лиганди (напр. диетилентриамин, *dien*) [3, 5, 6]. Изучена е зависимостта на вибрационните характеристики на изследваните съединения от начина на координиране (меридионален и фасиален). За *dien* е потвърден енергетично по-изгоден меридионален начин на координиране в серия комплекси с този лиганд. Теоретично определената характеристична ивица на енергетично по-неблагоприятната фасиална конформация (933 cm<sup>-1</sup>) отсъства в експерименталните спектри на комплексите на Cu(II) [3]. Предсказването на структурата на медни комплекси не е тривиално тъй като координационните полиедри на Cu(II) (електронна конфигурация d<sup>8</sup>) се деформират освен от вида на противойона и кристалната опаковка в твърдо състояние, още и в резултат на ефекта на Ян-Телер (виброелектронни взаимодействия) и спин-орбитално взаимодействие. Влиянието на тези фактори върху структурата е изследвано с температурно зависима ИЧ спектроскопия на серия тетрахлорни комплекси на Cu(II), Ni(II) и Zn(II) с различни противойони: [Bu<sub>4</sub>N]<sup>+</sup>, [Et<sub>4</sub>N]<sup>+</sup>, Rb<sup>+</sup>, Cs<sup>+</sup> (обща формула R<sub>2</sub>MCl<sub>4</sub>). **Доказана е деформирана тетраедрична структура** за [ML<sub>4</sub>]<sup>2-</sup> комплексната единица, като степента на деформацията зависи от размера на противойона – по-голяма е при по-големите противойони. За комплексите на Cu(II) и Ni(II) е установена допълнителна деформация в резултат на ефекта на Ян-Телер [5].

Молекулна механика и разширен метод на Хюкел са използвани за предсказване на най-вероятните конформации и молекулни структури в газова фаза и в разтвор на реагенти и продукти, участващи в първия етап на хидролизната реакция на цисплатината и на серия цис-дихлоро комплекси на Pt(II) с amino (NH<sub>3</sub>) и етилендиаминови лиганди (Ph(*en*)Ph, (PhOH(*en*)PhOH)), протичаща по S<sub>N</sub><sup>2</sup> механизъм [4, 10]. **Доказана е доминиращата роля на междулигандното отблъскване при формиране на геометрията на комплексите.** Изчислените резултати са в много добро съгласие с клинични изследвания, които са показали, че естрогенната активност на изследваните комплекси не се влияе от вида на напускащите лиганди, но силно зависи от типа конформация [11, 12]. Определено е предпочитано преходно състояние - тригонална бипирамида при хидролизата на цисплатина и квадратна пирамида за комплексите със заместените етилендиаминови лиганди [10]. **Намерени са зависимости** позволяващи уточняване на факторите, определящи биологичната (противотуморна) активност, както и за предсказване на структурата на нови

лекарствени препарати с противотуморни свойства. Тази група публикации съдържа и методологичен принос изразяващ се в използване на молекулна механика в годините когато това не беше тривиално за „black-box” потребители на софтуер за молекулно моделиране. Като се изключат изследвания с молекулярна механика на рецензента по фероценфани, изолирани молекули и кристални опаковки, изследванията проведени от доцент Трендафилова и сътрудници са пионерни в областта на неорганичната химия в България.

Най-ранните изследвания на кандидата са върху вибрационните свойства на комплекси на преходни метали (Ni(II), Cu(II), Zn(II)) с дитиокарбаматни лиганди [1, 2, 9]. На по-късен етап е **валидирана надеждността на съвременните изчислителни методи** (DFT(B3LYP/6-31++G(d,p))) за предсказване на структурата и вибрационните свойства на такива комплекси [35]. DFT с отчитане на периодичността в твърда фаза дава асиметрично M—S свързване за Cu(Et<sub>2</sub>dtc)<sub>2</sub> (в съгласие с експеримента). Чрез NBO (електронно разпределение) и EPA (енергетични приноси на метал-лиганд взаимодействията) анализи е предсказан доминиращ електростатичен характер на връзката M—L. Изчислителното вибрационно изследване на тази група съединения потвърждава изводите от по-ранните изследвания, че броят на ивиците в областта 1060-920 cm<sup>-1</sup> не е показателен за типа на свързването. Единствената вибрационна характеристика, която може да се използва за разграничаване на моно- от бидентатното свързване при комплексите на Ag(I) и Cu(II) е интензитета на ν(C-S) в Рамановия спектър в областта 1060-920 cm<sup>-1</sup>: той е висок за монодентатното свързване и нисък при бидентатното свързване [35].

Второ основно и най-ново направление в изследванията проведени от кандидата са метални комплекси с оптични свойства. Предмет на едно научно съобщение [45] е изследването на механизма на солватохромно и йнохромно отместване на Fe(II)бис(1,10-фенантролин) в различни разтворители (вода, ацетонитрил) и в присъствието на метални (Mg<sup>2+</sup>) йони (DFT/TD-DFT; DFT/MRCI). Този комплекс проявява фотофизични свойства които са в основата на ново поколение сензори за околната среда. Доказана е определящата роля на циано групите за солватохромните и йнохромните свойства на комплекса. Установената корелация електронна структура / абсорбционни свойства на комплекса може да се използва при дизайн и синтези на метални комплекси с променящи се оптични свойства. Друга публикация [50] е посветена на проучване на структурата и абсорбционните свойства на ацетилацетонатни комплекси на Zr(IV), образуващи се в хода на получаване на хибридни циркониеви зол-гел материали. Симулирани и интерпретирани са абсорбционните спектри на възможните моделни комплекси. На основата на сравнение на изчислени абсорбционни и инфрачервени спектри с експериментални са предложени най-вероятни комплекси като градивни единици на полимерния гел-материал. Това изследване в областта на изчислителното материалознание предоставя полезна информация за една от най-изследваните зол-гел системи – отличните свойства на ZrO<sub>2</sub> прави този материал особено ценен за използване като порести мембрани, матрици в катализа и за диелектрични и фероелектрични филми в електрониката.

Резултати за метални комплекси с каталитични свойства са обособени в трета група най-нови проучвания [46, 51]. Това са платинови комплекси (моноядрени и двуядрени) със силсескиоксани, използвани в хомогенния и хетерогенния катализ. При тези разглеждания са отчетени и скаларни релативистични ефекти в рамките на ZORA (Zero Order Regular Approximation) приближението. Изчислените изотропни константи на екраниране (в рамките на GIAO метода; Gauge Independent Atomic Orbitals) са трансформирани в химични отмествания, които са използвани за интерпретиране на експериментални ЯМР сигнали на комплексите. Доброто съответствие с експеримента

потвърждава предсказаните структури. Изследвани са и нитрозилни комплекси на Co(II) („периодично” DFT) [44]. **Предсказани са активните места в зеолити**, подходящи за заселване с Co(II) йони, и е изучена способността на последните да образуват нитрозилни комплекси с различен брой (1 до 4) NO молекули. Чрез изчислените честоти на адсорбираните NO молекули са интерпретирани ИЧ спектрите. Показано е, че моонитрозилни комплекси се образуват както на  $\alpha$  -, така и на  $\beta$  -място за Co(II) в различни зеолити, докато динитрозилни комплекси се образуват само при Co(II) обменен на  $\alpha$ -място в зеолита. Получени са полезни резултати за изясняване на механизма на редукция на NO до N<sub>2</sub>. Изследването е и с насоченост към практиката предвид връзката с проблема за по-ефективно изгаряне на горивото в двигатели с вътрешно горене (*lean burn diesel engines*).

Една от последните работи представя резултати от “периодично”-DFT изследване на ефекти на заместване с La<sup>3+</sup> и Mn<sup>3+</sup> в проявяващия мултифероични характеристики BiFeO<sub>3</sub> [52]. Предсказани са подобрени мултифероични свойства за комплекс с определено съдържание на Mn. Мултифероичите са клас материали проявяващи мултифункционални физични свойства. При определени условия, в една и съща фаза, те могат да имат поведение както на фероелектрици така и на феромагнетици. Тези им свойства ги правят подходящи и много обещаващи материали за целите на разработване на нови спинтронни устройства при които чрез магнитно поле може да се осъществява контрол на фероелектричните свойства, както и да се променят магнитните свойства на материала под влияние на електрично поле. Резултати и изводи от подобни моделни изследвания биха могли да бъдат полезни и при дизайн и синтез на молекулни устройства, активиращи се при различни външни въздействия.

**Обобщение:** Трудовете на доц. Трендафилова съдържат полезни резултати предоставящи допълващи експериментални данни, които не могат да се получат от него. Това е основното предназначение на методите на изчислителната химия – да се използват в случаите при които експерименталните техники не могат да предоставят необходимата информация. Надеждно са предсказани структури на координационните полиедри, интерпретирани са електронни, ИЧ, Раманови и ЯМР спектри. Предложени са нови хипотези и са коригирани съществуващи такива за начина на координиране на лигандите към метални йони. Приносите на кандидата са много добре представени в синтезиран вид в авторската справка и трябва да се признае, че никак не ми беше лесно на места с други думи да охарактеризирам творчеството и. С отлични впечатления съм от доц. Трендафилова от съвместната ни работа в СНС по Теоретична и изчислителна химия и в инфраструктурен проект „МАДАРА” в който тя беше Зам. Председател на Управителния съвет на консорциума. Използването на изчислителни ресурси по този проект е коректно отразено във всички най-последни публикации с които тя се представя в конкурса. От представения списък на научни проекти става ясно, че на доц. Наташа Трендафилова е било гласувано доверие да бъде съ-ръководител и на други важни проекти финансирани от Фонд „Научни изследвания” и по европейски програми. Високият и професионализъм и лични качества на скромна, етична, коректен човек, я правят търсен партньор при съвместни научни изследвания.

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ:** Направеният анализ на представените за конкурса материали ми дава основание да дам много висока оценка за творчеството на кандидата и с дълбоко убеждение да подкрепя избирането на доцент д-р Наташа Средкова Трендафилова на академичната длъжност “ПРОФЕСОР” в ИОНХ-БАН.

София, 16 октомври 2013 г