

**АВТОРСКА СПРАВКА**  
**за научните приноси**

*на д-р Людмил Манолов Антонов*

Научните ми изследвания са в областта на *Аналитичната химия* (методични разработки при използване на методите на молекулната спектроскопия за структурен и количествен анализ и последваща обработка на спектралните данни чрез използване на хемометрични методи) и нейните приложения в *Органичната химия* (изучаване на връзката структура-свойства на органични съединения, техни метални комплекси и надмолекулни асоциати чрез използване на молекулна спектроскопия и теоретична химия). Отнасянето им към едната или другата област може да бъде направено на базата на използваните методи (молекулна линейна и нелинейна спектроскопия, хемометрия, рентгено-структурен анализ) или на базата на обектите на изследване (органични и хибридни системи). В настоящият случай са дискутирани приложения, които се базират на количествени данни, осигурени чрез използване на разработените от нас подходи.

***Методични приноси – Разработване на подходи за анализ на спектрални данни:***

- A. Разработване на методи за анализ на припокриващи се ивици в абсорбционната UV-Vis спектроскопия.** Абсорбционните спектри са съставени от множество силно припокриващи се ивици, следствие от множеството електронни преходи в изследваните молекули. Тези ивици са носители (като положение и интегрална интензивност) на важна информация за енергията и вероятността за протичане на съответния електронен преход и за структурата на молекулата. Тъй като разделянето на индивидуалните ивици по експериментален път (като нискотемпературни или поляризационни спектри) е изключително трудно, изчислителните процедури са една приемлива и достъпна алтернатива. Анализът на припокриващи се ивици води до оценка на трите основни параметъра, които ги характеризират (положение, полуширина и интензивност), чрез използване на оптимизационна процедура по нелинейния метод на най-малките квадрати.
- A.1. Разработен е принципен алгоритъм за разделяне на припокриващи се ивици, който акцентира върху ефекта на нисколежащите абсорбционни ивици, процедурите за оценка на броя на припокриващите се ивици и на

необходимостта от променлива метрика и подходящи начални приближения при нелинейната оптимизация (3, 30<sup>\*</sup>).

A.2. Показано е, че при абсорбционни спектри, снети линейно по дължината на вълната, абсорбционните ивици са асиметрични и тяхната асиметрия е функция от полуширината и местоположението им в линейната скала (4). Предложен в алтернативен израз за формата на индивидуалните ивици, който отчита тази асиметрия (24, 30).

A.3. Разработена е методика за оценка на планарността на спрегнати системи чрез модификация на метода на Брауде (замяна на наблюдаваната абсорбция с интегрална интензивност след разделяне на припокриващите се ивици в абсорбционните спектри) (7).

A.4. Разработена е процедура за разделяне на сигнала на двуфотонната абсорбция на изследваните съединения от трифотонния принос на разтворителя. По този начин се постига точно определяне на двуфотонните параметри при използване на техниката на Z-сканиране (38). Тази процедура наречена „глобално оптимизиране на Z-кривите“ сега е стандартна при обработката на данни от двуфотонните експерименти.

**B. Разработване на методи за количествен анализ на недефинирани смеси, основаващи се на разделяне на припокриващи се ивици в абсорбционната UV-Vis спектроскопия.** Имайки предвид ограниченията на спектрофотометричния анализ при системи, чиито компоненти не могат да бъдат разделени и изолирани експериментално и оттам индивидуалните им спектри са неизвестни, разработването на нови методи за количествен анализ е от значителна важност при изследването на тавтомерни системи, кинетични изследвания, фотохимични процеси, някои процеси на комплексобразуване и т.н.

V.1. На основата на разработената процедура за разделяне на припокриващи се ивици е създаден метод за количествен анализ на дву- (5, 6, 8, 29, i) и многокомпонентни (18, 30, 37) смеси с неизвестни спектри на индивидуалните компоненти. Този подход дава възможност за отнасяне на индивидуалните ивици от абсорбционните спектри към индивидуалните компоненти и използване на техните интегрални интензивности за количествен анализ. Методът е развит в софтуерния продукт FiNAL (Fishing Net Algorithm), който се разпространява като shareware. Чрез неговото използване за **първи път** са изследвани количествено множество тавтомерни равновесия, агрегационни

---

\* Номер на публикация, съгласно приложения списък

процеси и процеси на комплексообразване с ниски стабилитетни константи. За изброените равновесия е характерно, че поне един от компонентите в равновесната смес е с неизвестни спектрални характеристики, което прави класическия спектрофотометричен анализ невъзможен.

В.2. Разработена е дендрологична процедура, която с висока степен на автоматичност, определя броя на припокриващите се ивици (37).

**С. Методи за получаване на производни спектри и тяхното използване.** Производната спектроскопия е един бърз и лесен метод за оценка на броя и положението на ивиците при някои методи на молекулната спектроскопия (UV-Vis-NIR, IR, Raman, CD, ESCA), както и за повишаване на точността на количествения анализ (с многобройни приложения във фармацевтичния анализ), което определя актуалността на научните изследвания в тази област.

С.1. Показано е, че производните спектри на абсорбционни криви, снети линейно по дължината на вълната, прогресивно затихват с отместване в дълговълновата област, което е следствие от асиметрията на абсорбционните ивици (4, 24).

С.2. Разработен е метод, наречен simple step-by-step filter, който коригира това затихване, използвайки процедурата на просто диференциране (14).

С.3. Чрез модифициране на метода на Golay-Savitzky е разработена процедура (universal step-by-step filter), която коригира дълговълновото затихване и намалява нивото на шума без това да води до деформация на производните спектри. Нейните преимущества са демонстрирани чрез сравнение с класическия метод на Golay-Savitzky и с метода на диференциране/интегриране с използване на сплайн функции (15, 23).

С.4. За да се намали изчислителния шум, който е следствие от матричното изчисление на конволюционните коефициенти при метода на Golay-Savitzky, са използвани Грам полиноми. Това води до по-добро съотношение сигнал/шум и до запазване на крайните точки от абсорбционния спектър, които се губят при използване на класическите процедури за изчисляване на производни спектри. Разработен е софтуерен продукт SBSF, който се разпространява като shareware (31).

**D. Методи за количествен анализ на прости двукомпонентни системи.** Въпреки своите възможности за универсално приложение, описаните в част **В** методи са сложни за употреба. По тази причина, в случаите, когато е възможно да се направят опростявания на общата концепция за спектрофотометричен анализ са разработени подходи с по-прост математически апарат.

D.1. На базата на използване на производни спектри от първи порядък е предложен прост метод за оценка на стабилитетните константи на процеси на комплексобразуване, които не протичат до край (19). Той се базира на факта, че индивидуалния спектър на свободния лиганд е известен.

D.2. Предложен е метод за количествен анализ на двукомпонентни системи при които индивидуалните компоненти имат индивидуални области на поглъщане. След намирането на тези области количественият анализ се свежда до линейна регресия (метод на най-малките квадрати) между измерените в тях абсорбции, която дава оценка за молните части на компонентите в сместа (1, 50).

***Приложения на разработените хемометрични методи за спектрално изследване на сложни системи в разтвор:***

**E. Изследване на тавтомерни системи.** Първите тавтомерни съединения са открити преди 120г. Въпреки това и досега тяхното изучаване остава предизвикателство, тъй като в много от случаите отделните тавтомери не могат да бъдат изолирани експериментално и оттам изучени с методите на класическата спектроскопия. Тавтомерните процеси лежат в основата на предаване на информацията в живите организми, а тавтомерни системи се използват като фотопротектори, молекулни превключватели, лазерни багрила, оптични сензори и флуоресцентни маркери.

E.1. Изследване на ефектите, определящи кето-енолното тавтомерно равновесие и преноса на протон при азнафтоли и Шифови бази. Тези съединения са базични за големи класове от органични багрила и лиганди и изучаването на тавтомерията е важно от гледна точка на техните колористични и комплексообразуващи свойства. Количествените изследвания описани по-долу, извършени с помощта на методите от т. **В**, дават за **първи път** една завършена количествена картина на тавтомерното равновесие при изследваните съединения (тавтомерна константа и спектри на индивидуалните тавтомери) и на факторите, които го определят (8, 50).

E.1.1. Изучени са подробно ефектите на взаимно разположение на протонообменящите групи (1, 6, 10, 12, 13, 32, 41, 45, v, vii), наличието на донорни или акцепторни заместители (1, 32, 41, 43), влиянието на разтворителя за стабилизация на отделните тавтомери (1, 10, 12, 28, 32, 35, 41, 42, 51). Обяснени са ефектите на средата върху тавтомерното равновесие при азнафтоли (28, 35, 41, 42), Шифови бази (32, 35, 41, 42) и хетероциклени съединения (2, 21).

- Е.1.2. Ефект на концентрацията: Установено е, че поради по-високата си полярност кето тавтомерната форма образува димери при увеличаване на концентрацията (26, 45, 50) с което могат да се обяснят системно по-високите тавтомерни константи (отношение кето/енол) получени посредством NMR спектроскопия. Чрез рентгено-структурен анализ е показано, кето формата съществува в твърдо състояние като кето димер (52).
- Е.1.3. Трябва да се отбележи, че при тавтомерни системи, притежаващи вътрешно-молекулна водородна връзка, спектралните промени са много слаби и единствено разработените от нас подходи за анализ на спектралните данни позволяват да се получат количествени резултати (които са и първите публикувани до сега). Беше установено, че при тавтомерните азнафтоли вътрешно-молекулната водородна връзка е слаба и лесно може да бъде разкъсана от протон акцепторни разтворители. Това обяснява различните спектрални промени на тези съединения при ниски температури в неполярен разтворител и в етанол (35). В етанол при ниски температури протонния трансфер между двете форми е блокиран именно поради разкъсване на вътрешно-молекулната водородна връзка и установяване на по-стабилни междумолекулни връзки с разтворителя. При аналогичните тавтомерни Шифови бази вътрешно молекулната водородна връзка е по-здрава и трудно може да бъде разкъсана. Потвърждение за това е фактът, че при тях протонния трансфер продължава и при ниски температури независимо от типа на разтворителя.
- Е.1.4. Механизъм на пренос на протон: Посредством различни спектрални методи (стационарна и динамична флуоресцентна спектроскопия и ниско температурна абсорбционна UV-Vis спектроскопия) е изследван механизмът на протон трансфер при азнафтоли и Шифови бази с вътрешно-молекулна водородна връзка. Установено е, че при азо багрилата протонния трансфер се осъществява в основно състояние, докато при Шифовите бази ефективността му във възбудено състояние е значителна. Предложена е една обща схема на протонен трансфер. Изследван е и ефектът на различни заместители върху ефективността на пренос на протон във възбудено състояние и е показано, че наличието на заместител (независимо от електронното му действие) води до нарастването на тази ефективност, което е резултат от допълнително, стеришно определено, намаляване на възможностите за безизпълвателна дезактивация при ниски температури (36).

E.1.5. Оценени са за първи път термодинамичните параметри на тавтомерното равновесие при серия азофтоли и Шифови бази (35). Това даде възможност за първи път да бъде оценена обективността на различните нива на теория при използване на *ab initio* и DFT квантово-химични изчисления (27, 28, 41, 60, vi, ix). Това калибриране ни позволява да предсказваме задоволително тавтомерните свойства на сходни системи и оттам да намалим синтетичните разходи при дизайна на нови тавтомерни лиганди.

E.1.6. На базата на наличните количествени данни са оценени коректно нелинейните оптични свойства на тавтомерни системи (44, 56, xi).

E.2. Амониево-азониева тавтомерия при протонирани азосъединения.

E.2.1. Изследвано е количествено амониево-азониевото тавтомерно равновесие, възникващо при протониране на 4-N,N-диметиламино-4'-амино азобензен в DMSO. Изчислени са за първи път тавтомерните константи, индивидуалните спектри на тавтомерите и микроконстантите на йонизация. Обяснен е ефектът на DMSO върху абсорбционните спектри на непротонираното багрило (44).

E.2.2. Анализирани са спектралните свойства и амониево-азониевата тавтомерия при серия N,N-диалкиламиноазобензени в неутрална и кисела среда. Наблюдаваните промени в цвета са обяснени с помощта на модели, отчитащи вътрешно-молекулния пренос на заряд. Константите на тавтомерно равновесие и рКа стойностите на индивидуалните тавтомерни форми са оценени с оглед изясняване на факторите, благоприятстващи наблюдавания позитивен халохромизъм, който е свързан с потенциалната им приложимост като рН, фото- и радиохромни индикатори и оптични сензори (17, 20, ii).

F. Количествено изучаване на процеси на агрегация. Концентрационните ефекти могат драматично да променят абсорбционните спектри и да затруднят тяхната интерпретация. По тази причина разработването на методи за оценка на степента на агрегация в разтвор и на параметрите, характеризиращи индивидуалните агрегати (разстояние и ъгъл на завъртане между мономерните молекули в асоциатите) има своето значение при използването на органични молекули като индикатори, сензори и сенсibiliзатори.

F.1. Промените в абсорбционните спектри при увеличение на концентрацията са анализирани при серия йонни багрила, използвани като индикатори, посредством нелинейна оптимизация и разработеният от нас метод за

количествен анализ на базата на разделяне на припокриващи се ивици. Налице е много добро съответствие между получените резултати за димеризационните константи във воден разтвор (29, iii). Определени са структурните параметри на димерите.

- F.2. Установено е, че димеризацията при серия стиролови багрила, съдържащи аза-15-краун-5 остатък е сравнително слаба поради пречещото действие на обемният макроцикъл. Показано е, че при добавяне на перхлорати или протониране с перхлорна киселина се образуват олигомери (16).
- F.3. Изследвано е, чрез използване на нелинейна оптимизационна процедура, сложното тавтомерно-димерно равновесие при търговското багрило Acid Red 138. Оценени са тавтомерните и димеризационни константи (26).
- F.4. Количествено е изследвано тавтомер-димерното равновесие при 2-амино бензимидазол чрез използване на спектрални и квантово-химични методи. Установено е, че в разтвор равновесието е напълно отместено към амино тавтомера, който се стабилизира като два типа димери (симетричен и асиметричен). Предложена е цялостна схема описваща количествено тавтомерните и агрегационните процеси в неутрална и в кисела среда (58).

**G. Изследване на процеси на комплексообразуване.** Разработването на нови органични лиганди е свързано с определяне на стабилитетните константи на комплексите и интерпретация на абсорбционните спектри при комплексообразуване.

- G.1. С помощта на UV-Vis абсорбционна и емисионна спектроскопия са определени стабилитетните константи на серия макроциклични лиганди съдържащи като хромофор стиролови багрила (5, 9, 11, 19, 25), Шифови бази (34) и азнафтоли (53, 54, 55, 57, 61, x), което дава възможност за намиране на връзка между структурата и комплексообразуващата способност и улеснява създаването на нови лиганди (виж т. **H** по-долу).
- G.2. Детайлно е изследвана кинетиката на окисление и комплексообразуване на Билирубин в метанолов разтвор, който представлява една изключително сложна система за анализ, както и е оценено комплексообразуването на различните окислителни форми с злато (III/I). Предложена е схема, описваща окислението на Билирубина и комплексообразуването на окислителните продукти, както и тяхната следваща трансформация (40).
- G.3. Различни техники на абсорбционната UV-Vis спектроскопия (вкл. производни спектри) бяха използвани при изследване на стабилността и

комплексообразуването на лиганда TCNQ в разтвор. Показано е, че лигандът съществува като неутрална молекула и като радикал-анион (33).

#### ***H. Разработване на нови органични лиганди на базата на аза-15-краун-5 макроцикъл.***

H.1. Изследвано е влиянието на структурата на някои стиролови багрила, съдържащи аза-15-краун-5 етер, върху техните спектрални и комплексообразуващи свойства. Показана е зависимост между оценените стабилитетни константи и съответствието между размера на металния йон и макроцикъла. Резултатите показват, че системи в които азотния атом от макроцикъла е в спрежение с ароматна система имат ниската практическа приложимост като оптични сензори. Предложен е модел описващ влиянието на водата върху стабилността на получените комплекси (5, 9, 11, 19, 25).

H.2. Изследвани са спектрално и квантово-химично някои прости Шифови бази съдържащи аза-15-краун-5. Описан е ефектът на положението на макроцикъла в молекулата върху спектралните и комплексообразуващи свойства, както и ефектите на допълнителни донорни и акцепторни заместители. Предложен е модел, описващ преноса на заряд в молекулата. Установено е, че съществува зависимост между електронната плътност на макроцикличния азотен атом и стойността на стабилитетната константа на съответния комплекс. За първи път е изследвано комплексообразуването на  $Be^{2+}$  с аза-15-краун-5 съдържащи лиганди и е установено, че за разлика от останалите алкалоземни и алкални метални йони, той, поради по-малкия си размер, комплексообразува главно за сметка за кислородните атоми в макроцикъла (34).

H.3. Изследвана е сензорна тавтомерна система на основата на (4-((фенилимино)метил)-нафтален-1-ол, където азотния атом от макроцикличния етер е директно свързан с ароматната система. В свободния лиганд съществува тавтомерно равновесие, което се измества към кето тавтомера при комплексообразуване. Тази система показва, че моделирането на ефекта на азотния атом (от донор в свободния лиганд към акцептор в комплекса) не води до задоволителна промяна в положението на тавтомерното равновесие и оттам до ясно дефинирани спектрални промени при комплексообразуване (54).

H.4. Разработена е сензорна система на базата на 1-фенилазо-4-нафтол, при която макроцикличния азотен атом е свързан с ароматната система посредством метиленов мост. По този начин неговата електронна плътност остава непроменена. В свободния лиганд образуването на вътрешно-молекулярна водородна връзка отмества тавтомерното равновесие напълно към енолния



тавтомер, докато при комплексообразване или протониране силното взаимодействие между карбонилната група на кето тавтомера и присъединения катион води до пълно отместване на равновесието по посока на кето формата. По този начин се реализира една ефективна сензорно-тавтомерна система с червено отместване при комплексообразване и с много високи стабилитетни константи за алкални и алкалоземни метални йони. При отместване на тавтомерното равновесие обратно металния йон се изхвърля от системата (53, 55, 57, x). Установено, че гъвкавостта на метиленовият мост е отговорна за ниската селективност на синтезираните лиганди. По тази причина метиленовият мост е заместен с карбонилна група, но този случай е налице повишена склонност към агрегация (61).

### **I. Органични молекули с нелинейни оптични свойства.**

Разработването на нови органични материали за оптиката и електрониката е от изключителна важност в съвременното общество. Счита се, че органичните и хибридните материали в бъдеще ще заместят неорганичните такива, поради възможностите на органичния синтез за насочено подобряване на определени свойства, както и в следствие на възможността за масово производство на материали с ниска себестойност и висока чистота. Нашите изследвания са насочени към изучаване на връзката между структурата и нелинейните свойства от втори (нелинейни оптични материали) и от трети (3D запис на информация) порядък.

I.1. Разработена е процедура за разделяне на сигнала на двуфотонната абсорбция на изследваните съединения от трифотонния принос на разтворителя. По този начин се постига точно определяне на двуфотонните параметри при използване на техниката на Z-сканиране (38).

I.2. Изследвано е влиянието на  $\pi$ -електронния мост, планарността и ефекта на заместителите върху двуфотонните абсорбционни характеристики на серия прости стилбени, Шифови бази и азобензени. Показано е, че определящо влияние за асиметричните съединения има планарността на системата. По отношение на заместителите е показано, че не съществува директна зависимост между техните Хаметови константи и получените двуфотонни интензивности. Получените линейни и двуфотонни спектри са предсказани задоволително чрез използване на *ab initio* молекулни орбитални методи (39, 46).

I.3. За първи път е изследвано влиянието на протонирането върху двуфотонните спектрални характеристики в разтвор. При протониране на 4-N,N-диметиламино-4'-амино азобензен в DMSO е показано, че свойствата на

поглъщащата молекула се променят от D- $\pi$ -D, през D- $\pi$ -A до A- $\pi$ -A, което дава възможност за една постепенна промяна на техните нелинейни оптични свойства (44).

I.4. Изследвани са двуфотонните спектрални характеристики на някои сложни органични системи и получените резултати са интерпретирани по отношение на молекулната геометрия и степента на делокализация на електронната плътност в основно и във възбудено състояние (47, 49).

I.5. Изследвана е възможността за контролирана промяна на нелинейните оптични свойства чрез отместване на тавтомерното равновесие при тавтомерни системи. Установено е, че увеличаването на полярността на разтворителя води до нарастване на количеството на кето тавтомера и оттам до значително нарастване на първата хиперполяризуемост (56, xi).

**J. Използване на методите на молекулната спектроскопия и на квантовата химия за структурно охарактеризиране на органични молекули:**

J.1. Предложен е метод за определяне на завъртането между двете ароматни ядра при 4-фенилпиридин, основаващ се на IR линейни дихроични измервания и DFT квантово-химични изчисления (48).

J.2. Чрез модифициране на метода на Брауде за оценка на непланарността на спрегнати системи и използване на разделянето на припокриващи се ивици е оценена непланарността на серия прости Шифови бази. Получените резултати са в много добро съответствие с данните от електронната дифракция (7).

J.3. Посредством производна спектроскопия са изследвани абсорбционните спектри на серия 4-арил-3-циано-1,1-дифенил-2-азабута-1,3-диени и са определени положенията на абсорбционните максимуми на по-слабо интензивните ивици. Спектралните данни показват, че заместители, стабилизиращи спрегнатата система водят до получаване на Z-изомер, което се потвърждава и от данните от рентгено-структурния анализ (22).

J.4. Изследвано е поведението на т.нар. Реагент на Ярив при свързването на протеини (62).

**ПЕРСПЕКТИВИ**

за бъдещо развитие

1. Разработване на нови лиганди на основата на вече доказаната възможност за използване на тавтомерен пренос на протон за промяна на цвета;

2. Разработване на системи за молекулната електроника (превключватели, жици и логически елементи);
3. Използване на разработените подходи в производната спектроскопия за анализ на спектри в близката инфрачервена област (анализ на храни и лекарства, доказване на оригиналност и географски произход).

София, 04.04.2013г.

Подпис: