

РЕЦЕНЗИЯ

на дисертационен труд на тема “Лантанидни комплекси с някои бис-кумаринови производни, притежаващи оптични и фармакологични свойства ”

на ас. Деница Кирилова Еленкова

за присъждане на образователна и научна степен „доктор“
по професионално направление – 4.2. Химически науки,
научна специалност – Неорганична химия

от доц. д-р Нели Николова Минчева-Пенева,
Минно-геоложки университет “Св. Иван Рилски”

Представената ми за рецензия дисертация описва синтезирането на комплекси на лантанидите с производни на 4-хидрокси-бис-кумарини и тяхното структурно охарактеризиране; детайлно изследване на оптичните свойства на получените комплекси в твърдо състояние, в разтвор и вградени в неорганични и органични матрици; определяне на цитотоксичността на лигандите и лантанидните комплекси спрямо три злокачествени клетъчни линии.

Дисертацията съдържа 214 страници, от които основният текст обхваща 162 страници, а в 9 приложения са представени както допълнителни данни (геометрични параметри, вибрационни честоти, абсорбционни спектри и др.), така и важни резултати като оптимизирани структури, цитотоксичност на комплексите, графичен анализ на повърхността на тънки филми. Цитирани са 288 литературни източника, умело използвани в литературния обзор и при дискусията на резултатите, което говори за добрата теоретична и научна осведоменост на кандидата. Дисертационният труд е написан ясно, точно, в научен стил, с логическа последователност на изложението. Той е много добре структуриран и съдържа увод, преглед на литературата, цели и задачи, експериментална част, резултати и обсъждане, изводи от изследванията. По съдържание литературният обзор е изцяло подчинен на обектите на изследване, техните специфични свойства и приложение, и показва отличната компетентност в областта на дисертанта. Описани са методите за синтез, киселинно-основните, оптичните и фармакологичните свойства на хидрокси-бис-кумариновите производни и е посочена зависимостта на флуоресценцията на кумарините от вида и позицията на заместителите в кумариновия фрагмент, от вида на разтворителя и рН на средата, с което е обоснован изборът на кумарините и изследваните им свойства. Представена е кратка характеристика на лантанидните йони и възникването на емисионния им спектър, въведени са параметрите „време на живот на възбуденото състояние“,

„квантов добив“, „енергия на триплетното състояние на лиганда“, характеризиращи емисията на светлина на лантанидни йони и техните комплекси и подробно изучени за обектите от настоящата дисертация. Направен е преглед на публикуваните в литературата комплекси на преходни и редкоземни метали с моно-кумарини и бис-кумарини. За някои от тях е доказана бидентатна координация на 4-хидрокси-бискумарина чрез карбонилния кислород и кислорода от депротонираната ОН група. Някои спектроскопски данни за тези комплекси са сравнени с данните за новополучените от докторантката съединения и представени в раздела „резултати и обсъждане“. Едновременно с това става ясно, че изследванията върху флуоресцентните свойства и биологичната активност на лантанидните комплекси с бис-кумарини са ограничени, което определя значителния принос на получените и докладвани резултати в настоящата дисертация. В този смисъл изследванията и тяхната значимост могат да се обособят в няколко направления, последователно изложени в дисертацията:

1. Изследване на структурата и физико-химичните свойства на съединенията 3,3'-(4-хидроксифенилметил)-бис-(4-хидрокси-2Н-хромен-2-он), L10 и 3,3'-(4-хлорофенилметил)-бис-(4-хидрокси-2Н-хромен-2-он), L15, използвани като лиганди

Посочените лиганди са предоставени от доц. дхн Илия Манолов за целите на дисертацията. С участието на ас. Д. Еленкова е определена кристалната структура на двете съединения. За лиганда L10 са установени две вътрешномолекулни водородни връзки между двата бис-кумаринови фрагмента и междумолекулни водородни връзки между кумарина и етанола, образуващи линейни вериги, докато при L15 се наблюдават само две вътрешномолекулни водородни връзки между С=О и О-Н групи. Експериментално определената структура е в съгласие с оптимизираните геометрии за L10 и с ^1H ЯМР спектъра, където се наблюдава широк сигнал при δ 8,25 ppm, типичен за Н атом(и) от ОН група, ангажирана във водородна връзка. Това означава, че наблюдаваните в твърдо състояние водородни връзки се запазват и в разтвор. Считам, че направената интерпретация на ЯМР спектрите може да се допълни и обогати, и да се извлече допълнителна информация за структурата на новополучените комплекси, които се охарактеризират преди всичко на базата на спектроскопски данни.

Чрез потенциометрично титруване са определени дисоциационните константи на двете кумаринови производни – за L10: $\text{pK}_{\text{a}1} < 2$, $\text{pK}_{\text{a}2} 10$, $\text{pK}_{\text{a}3} 12$, а за L15: $\text{pK}_{\text{a}1} < 2$, $\text{pK}_{\text{a}2} 10,5$, от където е установено, че подходяща стойност на рН за провеждане на комплексообразуване с лантанидните йони е около 5, при което лигандите съществуват

в монодепротонирана форма. Изследвани са абсорбционните свойства на двата лиганда в разтворители с различна полярност и е установено, че абсорбцията им силно зависи от диелектричната константа на разтворителя.

2. Комплекси на L10 с Tb(III)

При различни реакционни условия и съотношение M:L са синтезирани три комплекса на Tb(III) със следния предполагаем състав: $Tb(H_2L)_3 \cdot 5H_2O$ (TbL10-1); $Tb(HL)(NO_3) \cdot 3H_2O$ (TbL10-2) и $Tb(L) \cdot 0,4[Tb(OH)_3] \cdot 7,2H_2O$ (TbL10-3). Начинът на координация на лиганда е предложен от данните от ИЧ, ЯМР спектроскопия и теоретично изследване на оптимизираните геометрии на комплексите. Съставът е определен чрез органичен елементарен анализ и комплексометрично титруване на металните йони. Прави впечатление, че е намерено много добро съответствие между теоретичната и експерименталната стойност за съдържанието на метала, докато за въглерода има значителни отклонения с някои случаи. Въпросът ми е дали можете да посочите точността на определянето на метала при комплексометричното титруване?

Много подробно и задълбочено са изучени оптичните свойства на новосинтезираните комплекси. В твърдо състояние L10 има абсорбция до 380 nm, а комплексите поглъщат в целия интервал 200-700 nm, с локален максимум при 450 nm, отговарящ за синята светлина и свързан с оранжево-червения цвят на комплексите. За интерпретация на оптичните свойства на комплекса TbL10-1 е определена енергията на триплетното състояние на лиганда в комплекса, като е използван изоструктурния La(III) комплекс, за който не се наблюдава луминисценция. Енергията на триплетта на лиганда в етанол е $\sim 22800 \text{ cm}^{-1}$, а в прахова проба $\sim 19000 \text{ cm}^{-1}$. Енергията на 5D_4 нивото на Tb(III) е 20500 cm^{-1} , което означава, че поради малката разлика ($\sim 1500 \text{ cm}^{-1}$) в твърдо състояние може да се очаква обратен пренос на енергия и ниски стойности на времето на живот и квантовия добив. Експерименталните данни сочат намалена луминесценция на комплекса TbL10-1, а също, че в разтвор квантовият добив е около 6 пъти по-висок, отколкото този за прахова проба. Комплексът TbL10-1 проявява зелена луминесценция, с най-интензивен емисионен пик при 545 nm, който се счита за характеристичен на йона Tb(III). При другите два Tb комплекса TbL10-2 и TbL10-3 също се наблюдават аналогични пикове, но с по-слаба интензивност.

3. Комплекси на L15 с лантанидни йони

Синтезирани и изолирани в твърдо състояние са серия комплекси на лиганда L15 с лантанидни йони (Pr, Nb, Sm, Eu, Gd, Tb, Dy, Ho, Er и Yb) в съотношение M:L=1:3. Лигандът е монодепротониран и участва в координация чрез O атом от карбонилната група и O атом от депротонираната хидроксилна група. Доказателства за начина на свързване на лиганда са намерени от ИЧ спектри на лиганда и лантанидните комплекси, които показват съществени разлики в областите на характеристичните ивици за C=O и C-O групи.

Определена е енергията на триплетното състояние на лиганда L15 за референтния комплекс GdL15. Установено е, че комплексите на йоните Pr(III), Sm(III), Eu(III), Tb(III), Dy(III), Ho(III), Er(III) излъчват във видимата област на спектъра, а някои от тях и в близката ИЧ област, намерени са техните времена на живот и квантов добив, от където следва, че лигандът L15 може да се използва за повишаване на луминесценцията на лантанидните йони. Много подробно са обсъдени оптичните свойства на всеки един от комплексите. Докторантката е развила отлични умения за записване на спектри и тяхната интерпретация, определяне на енергията на триплетно състояние, времето на живот и квантовия добив.

Освен това е определена цитотоксичността на комплексите на лантанидите с L15. Почти винаги комплексите показват по-добра антипролиферативна активност, отколкото лиганда. Сред изследваните клетъчни линии BV-173 е най-силно повлияна от действието на комплексите, следвана от линията K-562, докато клетъчната линия SKW-3 е най-устойчива.

4. Вграждане на комплекса TbL10-1 в органични и неорганични матрици

Комплексът е вграден в матрица от PMMA и SiO₂, като много подробно са описани методиките за получаване на композитите. Те са под формата на мембрани, тънки филми върху стъклена подложка и монолити. Изследвани са морфологията и оптичните свойства на получените материали. Присъствието на комплекса в композитите е доказано чрез ИЧ спектроскопия.

След вграждане на TbL10-1 в PMMA матрица, както мембраните, така и филмите показват по-добри флуоресцентни свойства (имат по-високи времена на живот), отколкото чистия комплекс. Получените композити имат съдържание на комплекса TbL10-1 до 10%, като има тенденция към намаляване времето на живот на възбуденото състояние при нарастване на съдържанието на комплекса в матрицата. Още повече композитът TbL10-1/PMMA показва най-високи времена на живот при стайна

температура сред всички докладвани тук композити и лантанидни комплекси, което го прави перспективен луминесцентен материал. При вграждане на комплекса в матрица от SiO₂ са получени тънки филми с по-слаби луминесцентни свойства, докато за монолитите времената на живот са по-високи от стойностите за чистия комплекс.

Въз основа на направените коментари имам следните въпроси към докторантката:

1. Сравнете подбрани сигнали от ¹H и ¹³C ЯМР спектрите на L10 и TbL10-1 с литературни данни за подобни комплекси, за да подкрепите направените отнасяния.

2. В приложение 6 е показан мас-спектърът на EuL15. Смятате ли, че в него намирате доказателство за предлаганата от Вас емпирична формула Eu(C₂₅H₁₄O₆Cl)₃?

3. По какви причини сте избрали комплекса TbL10-1 за вграждане в матрици и кои комплекси от серията с L15 бихте избрали за имобилизиране при бъдещи изследвания?

4. От опита и знанията, които сте натрупали бихте ли посочили критерии за подбор на лиганди, които да реализират успешно „антена-ефекта“ и да подобрят луминесцентните свойства на лантанидните йони.

Част от резултатите, изложени в дисертацията са публикувани в 3 научни статии (с първи автор Д. Еленкова) в реномирани специализирани издания: *Cent. Eur. J. Chem.*, IF 1.329, *Acta Chim. Slov.*, IF 1.135, и *Intern. J. Polymer Anal. Charact.*, IF 1,23. По първата работа е забелязан 1 цитат. Пет по-кратки научни съобщения са представени в резюме на национални и международни конференции.

От всички представени резултати в дисертацията става ясно, че ас. Д. Еленкова е придобила отлични умения за лабораторна работа – синтез на комплексни съединения, получаване на композити в неорганична и органична матрица. Тя е използвала изключително богат набор от методи за анализ на съединения като рентгено-структурен анализ, ИЧ, ЯМР и УВ-ВИС спектроскопия, елементен анализ, комплексометрично титруване, потенциометрично титруване, мас-спектрометрия; методи за охарактеризиране на тънки филми, мембрани и монолити – сканираща електронна спектроскопия (СЕМ), трансмисионна електронна спектроскопия (ТЕМ), атомно-силова микроскопия (АСМ), флуоресцентен микроскоп. Тя е усвоила техники за изследване на оптични свойства като определяне на луминесценция, време на живот на възбудено състояние, квантов добив, определяне на енергия на триплетно състояние на лиганди, солватация на лантанидни йони. Участвала е в интерпретацията и обсъждането на данните за цитотоксичност на комплексите, оптимизиране на геометрията на молекулите и графичен анализ на повърхности.

В заключение, ас. Д. Еленкова е извършила огромна по обем експериментална работа, натрупала и анализирала е данни от редица съвременни методи за анализ на нови материали, с което е изпълнила поставените задачи за постигане на целта на дисертацията си. Тя е достигнала високо ниво в обучението си, което ще ѝ позволи да се развива като млад учен способен да решава самостоятелно нови научни проблеми.

Смятам, че дисертационният труд представя пълно, последователно и методично обширно научно изследване. Авторефератът отразява правилно съдържанието на дисертацията. Представените документи съответстват на изискванията на ЗРАСРБ, Правилника за прилагането му и препоръчителните изисквания за придобиване на научни степени във ФХФ на СУ „Св. Климент Охридски“. Всичко това ми дава основание убедено да препоръчам на уважаемите членове на научното жури да гласуват за присъждането на образователната и научна степен «доктор» на ас. Деница Еленкова.

14.02.2015 г.

София

(доц. д-р Н. Минчева)