

## Рецензия

на материалите, представени за участие в конкурс за заемане на академичната длъжност "доцент" по Професионално направление 4.2. „Химически науки“, научна специалност „Теоретична химия“, за нуждите на Лаборатория „Структурен органичен анализ“ в Института по Органична Химия с Център по Фитохимия при БАН, обявен в Държавен вестник, брой 79 от 08.10.2019 г.

*Рецензент: проф. д-р Наташа Трендафилова,  
Институт по обща и неорганична химия-БАН*

Единствен кандидат в обявения конкурс е гл. ас. д-р **Надежда Василева Маркова** от Института по Органична Химия с Център по Фитохимия при БАН (ИОХЦФ-БАН).

**1. Обща характеристика на постъпилите материали.** Представеният за участие в конкурса комплект материали е в пълно съответствие с изискванията на ЗРАСРБ и Правилника за неговото приложение, Правилника за условията и реда за придобиване на научни степени и за заемане на академични длъжности в БАН и отговаря на специфичните критерии на ИОХЦФ 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 Надежда Маркова изпълнява, а по някои от показателите съществено надвишава, необходимия минимален брой точки. Подробен анализ на наукометричните показатели е даден в Раздел 3.

**2. Кратки биографични данни, образование и професионален опит на кандидата.** Гл. ас. д-р Маркова завършва висшето си образование в 2000 г. в Шуменски университет „Константин Преславски“, където се дипломира с образователно-квалификационна степен (ОКС) „Магистър по органична химия“. В периода 2002–2005 г., кандидатката е редовен докторант по докторска програма „Теоретична химия“ в ИОХЦФ-БАН. В 2006 г., след успешна защита на дисертационен труд на тема: „Теоретични изследвания на тавтомерни равновесия в органични молекули с отчитане на специфичното влияние на разтворителя“, Надежда Маркова придобива образователната и научна степен „доктор“ („Теоретична химия“). В същата година е избрана за „гл. асистент“ в ИОХЦФ, където продължава да работи до момента. През 2006 г., д-р Маркова е провела специализация в Университета в Намюр, Белгия.

### **3. Оценка на научната дейност**

**Научни публикации, Хабилитационен труд, Проекти, Научни форуми.** Пълният списък публикации на д-р Маркова съдържа 34 бр. оригинални научни труда, от които 27 бр. (79%) са публикувани в реномирани международни научни списания с импакт фактор, попадащи в квартали Q1-Q4, 2 са в списания с SJR, но без импакт фактор, 2 са в списания без импакт фактор и три са в сборници с материали на конференции. Общият импакт фактор на списанията е 51.73. В 11 от научните статии д-р Маркова е първи автор, а в 4 е кореспондиращ автор. Разпределението на 27-те статии по квартали на списанията, в които са публикувани е както следва: в списания от категорията Q1 – 7

бр., в списания Q2 – 8 бр., в списания Q3 – 6 бр., в списания Q4 – 6 бр. Броят на забелязаните цитати върху публикациите е 314 съгласно Google scholar (h-индекс = 9) и 261 съгласно Scopus (h-индекс = 7).

За участие в конкурса за „доцент“, д-р Маркова е избрала 18 научни труда, всичките по темата на настоящия конкурс. *Пет от тях представят задълбочени теоретични изследвания, изпълнени на високо научно ниво и обединени от една тема: „Водата като среда и катализатор при тавтомерни реакции“.* Тези публикации формират основата на Хабилизационния труд на кандидатката (Група показатели „В“). В четири от статиите на Хабилизационния труд, д-р Маркова е първи автор и основен изпълнител на изследванията. Статиите, включени в Хабилизационния труд са публикувани в реномирани международни списания, като четири от тях са в Q1 списания, а една е в Q2 списание. С тези публикации кандидатката напълно удовлетворява и дори надвишава изискванията на чл. 26 от ЗРАСРБ и правилника на БАН и ИОХЦФ за неговото приложение - постигнала е 120 точки при необходим минимум от 100 точки по Група показатели „В“. *Останалите 13 публикации, с които са изпълнени изискванията на Група показатели „Г“, също са по темата на конкурса и представят теоретични изследвания, в някои случаи подкрепени от експериментални измервания, насочени към изясняване на структурата и свойствата на различни съединения и структурни фрагменти, които са от особено значение за медицинската химия и биологията.* Разпределението на статиите включени в Група показатели „Г“ по квартали на списанията, в които са публикувани, е както следва: една публикация е в списание Q1, 5 публикации са в Q2 списания, 4 - са в Q3 списания и 3 броя публикации са в Q4 списания. С тези публикации са удовлетворени изискванията за минимум от 220 точки. По Група показатели „Д“, кандидатката е представила 100 броя цитати върху работите за участие в конкурса, с което са постигнати 200 точки и така, неколкостранно са надвишени изискванията за минимум от 70 точки по тази група показатели. *За рецензиране приемам всичките 18 научни публикации, представени от кандидатката за участие в настоящия конкурс.*

**Участие в научни форуми.** Д-р Маркова е представила достатъчно данни и убедителни доказателства за участие в научни форуми, на които тя е изнесла 18 устни доклада и представила 40 постера. Някои от участията са били отличени с награди: Грамота в Конкурса за високи научни постижения на СУБ за 2011 г.; Кристален Приз "The best paper" за най-добър доклад и статия, представена на Научна конференция с международно участие в 2015 г., Русенски университет (РУ) и Кристален Приз "The best paper" за най-добър доклад и статия представена на Научната конференция с международно участие в 2019 г., РУ. Д-р Маркова участва в организацията на два научни форума: IEEE EUROCON 2017, 17th IEEE International Conference on Smart Technologies, Special Session SS-7: "E-Infrastructure for Scientific Excellence", 6 – 8 юли 2017 Охрид, Р. Македония и International Conference on Smart Technologies IEEE 2019, 1-4 Юли, 2019, Нови Сад, Сърбия.

**Участие в проекти и преподавателска дейност.** Неразделна част от научната активност на д-р Маркова е участието ѝ в разработването и изпълнението на научни проекти и обучението на дипломанти и докторанти. Тя е ръководител на три проекта към Фонд „Научни Изследвания“ (ФНИ) и МОН и участник в три проекта към ФНИ, в

един проект между БАН и МАНУ и в три проекта по ЕБР с Белгия. Била е индивидуален участник в един проект на Аграрния университет в Пловдив. Д-р Маркова има и много успешно участие в проект BG051PO001-3.3.07-0002 „Студентски практики“ с 6 студенти (2-ма от СУ, 3-ма от ХТМУ и един от МУ). В рамките на Проект BG05M20P001-2.002-0001 „Студентски практики – Фаза 1”, кандидатката е участвала в обучението на 3-ма студенти (2-ма от СУ и един от МУ). Кандидатката има много активно участие в обучение на студенти и докторанти. През 2016 г. тя е била ръководител на дипломна работа за ОКС „бакалавър“ на студент от СУ - Нина Стоянова-Нанкова (сп. „Компютърна химия“), а по-късно, през 2018 г. и на дипломната ѝ работа за ОКС „магистър“ (сп. „Медицинска химия“). Д-р Маркова е участвала в подготовката и в повишаването на квалификацията на двама докторанти: един редовна форма на обучение в Югозападен Университет, за периода 2015-2017 г. (Бойка Миладинова Стойкова) и един докторант на самостоятелна подготовка в Аграрен Университет, Пловдив, за периода 2015-2017 г. (Румяна Проданова-Камалиева).

**Хабилитационен труд (върху публикации в Група показатели „В“.** Хабилитационният труд на д-р Маркова обединява системни теоретични изследвания, мотивирани от идеята за изследване на специфичната роля на водата като среда и катализатор при тавтомерни реакции. *С подходящи съвременни изчислителни методи тя е изучила термодинамичната стабилност, структурните и кинетичните характеристики на съединения и структурни фрагменти, както и на възможните тавтомерни форми и превръщания на три основни групи съединения: производни на нуклеинови бази, нуклеозиди и салицилиденанилини. Предложени са оригинални и надеждни изчислителни процедури, с които в една или в няколко стъпки, детайлно са изучени механизмите на реакциите на протонен пренос с участието на вода. Чрез изчерпателно молекулно моделиране на високи нива на теорията, са получени нови данни, с които са доказани стабилни молекулни структури и техни тавтомерни форми. Изучена е ролята на водата като катализатор в структурни фрагменти на ДНК и РНК, техни производни и Шифови бази с вътрешно-молекулни водородни връзки. Получените теоретични данни за структурата и за механизмите на реакциите с пренос на протон обясняват и предсказват съществуването на нови структурни форми и са от особено значение, тъй като са недостъпни за определяне по експериментален път.* Конкретните научни приноси на кандидатката, някои по-важни резултати и изводи от тях са дадени накратко по-долу.

**Тавтомерни равновесия при производни на нуклеинови бази: 5-флуороурацил, 5-азаурацил и 6-азаурацил.** Приносите на д-р Маркова при тези изследвания се състоят в натрупването на нови теоретични данни (не винаги достъпни за експеримента) за тавтомерните равновесия при 5-флуороурацил, 5-азаурацил и 6-азаурацил във воден разтвор, с които са осветлени механизмите на реакциите с пренос на протон и е изяснена ролята на водните молекули като среда и катализатор. За първи път, с помощта на *ab initio* квантово-химични изчисления и ЯМР спектроскопия, д-р Маркова изследва неутрални и заредени структури на 5-флуороурацил, формирани при различни рН стойности във воден разтвор (публ. 2). Установено е влиянието на водните молекули върху тавтомерните реакции между различните форми и е предложен механизъм, при който се пренасят няколко протона. Изучено е превръщането между двете тавтомерни

форми (оксо и хидрокси) и двата аниона на диоксо формата посредством раманова спектроскопия. Прилагайки точни *ab initio* квантово-химични изчисления (GAMESS) на вибрационните честоти в газова фаза и на четири-хидратиран клъстер, д-р Маркова доказва различни форми на *5-флуороурацил*. Влиянието на разтворителя върху тавтомерното превръщане на *5-флуороурацил* и неговите аниони е проследено чрез модел на „супермолекула“ по механизъм, при който се предполага пренос на няколко протона. На високо ниво на теорията, CCSD(T)/6-31+G(d,p)//MP2/6-31+G(d,p), са изчислени свободните енергии ( $\Delta G_{298}$ ) и е предсказан редът на стабилност на изследваните форми. *Предложена е комбинирана изчислителна процедура, базирана на методите на молекулната динамика и квантовата химия, с която коректно и задълбочено е изучено тавтомерното равновесие при 5- и 6-азаурацилите в присъствието на водни молекули, както и механизма на реакциите с пренос на протон в разтвор (публ. 3)*. За надеждно изследване ефекта на хидратирането е създаден модел от четири водни молекули, свързани към тавтомерите на *азаурацил* (модел на специфично солватиране). Ролята на водата като среда (глобално солватиране) е оценена чрез метода на самосъгласуваното реакционно поле и модела на проводима непрекъсната поляризуема среда. Изчисленията включват Монте Карло симулация, анализ на моделите на взаимодействие между разтворител и разтворено вещество и квантово-химично моделиране на процеса на образуване на клъстер в присъствие на вода. С надеждно изчислените свободни енергии на Гибс на различни тавтомери на *азаурацилите* е предсказан редът им на стабилност в газова фаза и във воден разтвор. Изследвана е възможността за междумолекулен пренос на протон при *5- и 6-азаурацил* с участието на водните молекули. Оценени са енергетичните бариери на тавтомерните реакции на ниво C-PCM/MP2/6-31+G(d,p). *Предсказано е, че в изследваните реакции, преносът на протон подпомогнат от водни молекули се осъществява по съгласуван механизъм*.

***Тавтомерно равновесие в нуклеозиди. Гуанозин, ацикловир и инозин.*** *Научните приноси на д-р Маркова в рамките на тази тема се състоят в детайлното и коректно теоретично изучаване на структурата и стабилността на различни тавтомерни форми на гуанозин, ацикловир и инозин. Предложен е механизъм на реакциите на пренос на протон с участието на водни молекули.* Изчислени са относителните енергии на тавтомерите на *гуанозин* и *ацикловир* в газова фаза и в разтвор и е оценена стабилността им (публ. 5). Посредством разглеждане на различни конформации на рибозния пръстен в тавтомерната структура Gs-A на *гуанозин* е установено, че конформацията на разглеждания захарен остатък е близка до експерименталната, наблюдавана в естествената РНК. Точни изчисления на MP2/6-31+G(d,p) ниво са предсказали структура на *гуанозин*, близка до експериментално установената. Изчерпателно са разгледани три вида структури за *ацикловир* по отношение на страничната верига, която е свързана към N14. Специфичното солватиране е симулирано чрез експлицитно включване на водни молекули, моделиращи първата хидратна обвивка около молекулата. Позицията на тези водни молекули е уточнена чрез класическа Монте Карло симулация на разреждени водни разтвори на *гуанозин* (Gs) и *ацикловир* (ACV) и анализ на междумолекулните взаимодействия разтворител-разтворено вещество. Механизмът на протонен пренос с участието на водни молекули е

изследван на две нива: MP2/6-31+G(d,p) с отчитане само на близките взаимодействия между разтвореното вещество и водните молекули и на C-PCM/MP2/6-31+G(d,p)) ниво, чрез кълстери поставени в непрекъсната среда на разтворител, с отчитане както на близките така и на далечните взаимодействия. Резултатите са предсказали, че в газова фаза и във воден разтвор, 1Н-2-амино-6-оксо формата е най-стабилната тавтомерна структура за *гуанозин* и *ацикловир*, последвана от 2-амино-6-(sZ)-хидрокси формата. Енергетичните бариери на реакцията на подпомогнат от вода пренос на протон при *гуанозин* и *ацикловир* са много близки (11.74, 11.16 kcal mol<sup>-1</sup>), а съответните скоростни константи са достатъчно големи за да се формира 2-амино-6-(sZ)-хидрокси тавтомер. Проследени са реакционните профили на реакциите и е предсказано, че когато са отчетени само близките взаимодействия на разтворителя (MP2/6-31+G(d,p)), преносът на протон се осъществява в една стъпка без междинни продукти, докато при използване на модела на глобално солватиране, профилът на реакцията се оказва различен. Реакционните профили са предсказали, че процесите на пренос на протон протичат по асинхронен съгласуван механизъм.

С помощта на аналогични изчислителни процедури са изследвани стабилността и структурните характеристики на възможните тавтомерни форми на *инозин* в газова фаза и във воден разтвор (*публ.* 4). Относителните свободни енергии на Гибс, изчислени на MP2/6-31+G(d,p) и SCS-MP2/6-31+G(d,p) нива на теорията са предсказали относителния ред на стабилност. И тук е изследван преносът на протон с участието на водните молекули. Кълстерите, съдържащи молекула *инозин* и пет водни молекули, са моделирани в среда от разтворител, разглеждана като поляризуема непрекъсната среда (CPCM/MP2/6-31+G(d,p)). Изчисленият енергетичен бариер на реакцията с пренос на протон за *инозин* (12.9 kcal mol<sup>-1</sup>) и изчислената скоростна константа ( $k = 6,68 \times 10^1 \text{ s}^{-1}$ ) са предсказали формирането на 6-енол тавтомер. Реакционният профил е показал, че процесът на пренос на протон протича по асинхронен съгласуван механизъм. Според направените теоретични прогнози по отношение на кинетиката на тавтомерното превръщане на *инозин* във вода и според изчисления на вибрационни честоти е предсказано, че хидрокси-тавтомерът може присъства в разтвора, въпреки че експерименталните ИЧ и Раманови спектри на *инозин* във вода не са показали това. *Чрез проведените изчерпателни изчисления представени в този раздел е показано, че ако изчислените енергетични бариери на подпомогнатите от вода реакции на протонен пренос са в интервала 12–17 kcal mol<sup>-1</sup>, то тавтомерните превръщания са кинетично възможни процеси.*

**Кето-енолна тавтомерия при салицилиденанилини.** С помощта на последователни изчислителни процедури, на различни нива на теорията (HF, B3LYP, MP2 и MP4//MP2), д-р Маркова е изследвала в детайли кето-енолното тавтомерно равновесие и по-специално кето-аминното/енол-иминното равновесие при серия от заместени салицилиденанилини (*публ.* 1). Предсказани са най-стабилните структури в газова фаза и в разтвор в зависимост от използваните изчислителни методи. Установена е зависимост на изчислените енергетични бариери на тавтомерните превръщания от използвания структурен модел и изчислителен метод. *Направен е важен извод, че за коректното предсказване на стабилността на структурите и на енергетичните бариери на реакциите с пренос на протон е необходимо да се прилагат комбинирани*

изчислителни модели, включващи както специфично солватиране (отделни молекули разтворител), така и глобално солватиране (поляризуема непрекъсната среда).

**Оригинални научни приноси в публикациите в Група показатели „Г“.** Научните приноси в 13-те научни статии извън Хабилитационния труд са в областта на теоретичното моделиране (DFT и *ab initio*) и изучаване на структурата, физикохимичните и кинетичните свойства на неутрални и заредени структури и биомолекулни фрагменти, различни тавтомерни форми и равновесия с отчитане на ролята на разтворителя и възможността за водородно свързване и пренос на протон с участието на водни молекули. Две научни публикации са посветени на изучаването на механизми на органични реакции. Предложен е нов модел тавтомерна система с малка разлика в енергиите на тавтомерните форми и сравнително ниска активационна бариера. Под въздействие на постоянно външно електрично поле, в зависимост от посоката и амплитудата му, се стабилизират различни тавтомерни форми, поради което тази система би могла да се използва при дизайна на нови молекулни електронни устройства. (публ. 3). Изучени са абсорбционните и флуоресцентните свойства на новосинтезирано съединение, 3,6-бис(4,5-дихидроксиоксазо-2-ил)бензен-1,2-диол в етанол, което показва необичайно силно стоксово отместване. С DFT/TDDFT изчисления са изследвани всички възможни тавтомерни форми в основно и възбудено състояние. Предложен е механизъм за вътрешномолекулен пренос на протон в първо синглетно възбудено състояние, при който се извършват две последователни реакции на тавтомеризация (публ. 4). Друга група публикации са посветени на изучаването на структурата на органични и координационни съединения. Посредством *ab initio* квантово-химични изчисления (MP2, MP4) и ИЧ спектроскопия са проведени структурни изследвания, с които е показано, че 2-амино-тиазолидин-4-он и неговия изомер, 4-амино-тиазолидин-2-он съществуват в разтвор под формата на *амино тавтомер*. С този резултат е опровергано твърдението на други автори, че 4-амино-тиазолидин-2-он съществува като *имино тавтомер*. Теоретично е предсказано и експериментално (ИЧ спектроскопия) е доказано, че в D<sub>2</sub>O присъстват две тавтомерни форми на псевдотиохидантоин: 2-амино-4-оксо-тиазолидин, който доминира и 2-имино-4-оксо-1,3-тиазолидин, който се открива в малки количества (близо до границите на измерване на метода) (публ. 11). С полуемпирични (PM3) и *ab initio* (HF/3-21G, HF/6-31G\*\*//HF/3-21G) квантово-химични изчисления са изучени тавтомерните форми на неутралната молекула на *даунорубицин*, на комплексите им с една молекула DMSO и три димерни структури на *даунорубицин*, като е оценен ефектът на средата върху относителните стабилности на тавтомерите. Проведени са GIAO изчисления за обяснение на експерименталните ЯМР спектри. Квантово-химично моделиране, съвместно с ЯМР спектроскопски измервания и изчисления са използвани за структурно охарактеризиране и определяне на предпочитаното разпределение на стереохимичната последователност на мономерните единици в хомополимерните вериги на наночастици на поли(бутил- $\alpha$ -цианоакрилат) (носител на активна лекарствена субстанция *5-флуороурацил* и *даунорубицин*). Показано е, че наличието на *5-флуороурацил* в реакционната среда (физиологичен разтвор, pH 10–11) оказва влияние върху полимеризацията и върху образуването на наночастиците, повлиявайки иницирането на полимеризационна реакция. *Флуороурацила* действа като инициатор

на анионна полимеризация на мономера *n*-бутилцианоакрилат посредством нуклеофилните си азотни атоми (*публ.* 1,2). С помощта на квантово-химични изчисления, инфрачервени спектри и ЯМР параметри е изяснена структурата на редица новосинтезирани производни на бромирани амиди на цинамоилови аминокиселини, спирохидантоини, на 1,8-нафталимиди и на хидразин с различни приложения в медицината като противотуморни, антимикробни и антиконвулсни агенти (*публ.* 7, 8, 9, 10 и 13). Посредством теоретични и експериментални изследвания са изучени фотофизичните свойства на две тавтомерни форми на 2-карбамидо-1,3-индандион (CAID), който би могъл да бъде донор на протони при водородни връзки и потенциален биомаркер и слънцезащитно средство. Теоретично изчислени и сравнени с експеримента са УВ и флуоресцентни спектри като е показано, че и двете енолни форми, 2-(хидроксиламинометилиден)-индан-1,3-дион и 2-карбоамид-1-хидрокси-3-оксо-индан, съществуват в разтвор (*публ.* 5). С помощта на *ab initio* и DFT методи са оптимизирани и сравнени структурите на N-(4-бензаланилин)-15-краун-5 и неговите комплекси с  $\text{Li}^+$ ,  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Be}^{2+}$ ,  $\text{Mg}^{2+}$ ,  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Sr}^{2+}$  и  $\text{Ba}^{2+}$ . От теоретичните и експериментални ЯМР спектри е установено, че във всички случаи  $\text{M}^{n+}$ -N разстоянията ( $n=1,2$ ) са по-дълги от средните  $\text{M}^{n+}$ -O разстояния в съответните комплекси и, че M-N разстоянията в комплексите с алкални метали са по-дълги от тези с алкалоземните. Предсказано е, че  $\text{Li}^+$ ,  $\text{Na}^+$ ,  $\text{Mg}^{2+}$  и  $\text{Ca}^{2+}$  се разполагат в кухината на короната, докато  $\text{K}^+$ ,  $\text{Sr}^{2+}$  и  $\text{Ba}^{2+}$ , чийто размер е по-голям от диаметъра на кухината на макроцикъла, се разполагат извън него. Конформацията на коронния етер не се променя с изключение на комплекса на  $\text{Be}^{2+}$ , където конформацията на макроцикъла е силно деформирана (*публ.* 12). Доказано е, че две новосинтезирани съединения: 2-(метилтио)-1,3-диазаспиро[4.4]нон-2-ен-4-он и 2-(метилтио)-1,3-диаза-спиро[4.4]нон-2-ен-4-тион, съществуват под формата на различни тавтомери в твърда фаза и в разтвор. Предложено е това явление да бъде наречено *десмокататропия* (от гръцките думи δεσμός (връзка), κατάσταση (състояние) и τροπή (промяна)) (*публ.* 6).

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

26.01.2020 г.

Рецензент:

(Наташа Трендафилова, проф. д-р ИОНХ-БАН)