

Справка за приносния характер на трудовете на гл. ас. д-р Диана Чешмеджиева

Катедра Фармацевтична и приложна органична химия,
Факултет по химия и фармация, СУ „Св. Климент Охридски”,
за участие в конкурс за „Доцент” по професионално направление 4.2. Химически науки
(Теоретична химия)

Авторската справка е направена върху 22 научни публикации (21 отпечатани и 1 под печат). Всички статии са в реферирани и индексирани списания с общ импакт фактор (IF) 42.523. Четири от публикациите [1,2,5,6]^{*} са използвани за придобиване на образователна и научна степен „доктор”. Включването им в настоящата справка се обосновава от продължаването на изследванията в съответната област и след защита на дисертационния труд. Към момента на подаване на документите са забелязани общо 149 цитата с h-индекс 9. Част от получените резултати са включени в 5 дипломни работи и са представени на 15 международни и национални конференции. Научната работа, отразена в 22 публикации, е в областта на приложението на квантово-химични подходи за изследване на реакционни механизми и реактивоспособност на органични съединения. Научните приноси на кандидата се групират в следните основни насоки:

I. Приложение на теоретични и експериментални подходи за изясняване на механизми на органични реакции.

a. Квантово-механично и кинетично изследване на реакцията на алкална хидролиза на амиди.

b. Изясняване на механизма на (реакции на нуклеофилно присъединяване) органично-катализирани multiple bond-forming transformations (MBFTs) с участието на кетоамиди. Изясняване на енатиоселективността на реакцията

c. Определяне на произхода на диастереоселективността при реакция на присъединяване по Михаел.

d. Изясняване на механизма на реакция на полимеризация на лактид с отваряне на пръстена.

II. Количествено охарактеризиране на реакционна способност на амиди, анилиди и карбамати при реакции на алкална хидролиза

III. Теоретични подходи за изчисляване на σ константи на заместители.

^{*}Номерацията на публикациите съответства на списъка с научни трудове на кандидата

IV. Абсорбционни и флуоресцентни свойства на различни флуорофори на базата на 1,8-нафталимиди – модели на заместване, солватохромизъм, приложение.

V. Други

I. Приложение на теоретични и експериментални подходи за изясняване на механизми на органични реакции [1,2,5,6,8,13,16]

a. Проведено е систематично теоретично изследване на механизма на алкалната хидролиза на N-монозаместени амиди - N-метилбензамид, N-метилацетамид и ацетанилид - в газова фаза и разтворител вода на различни нива на теория HF, B3LYP и MP2 [1, 2, 5, 6]. Показано е, че скоростопределящ етап при реакцията на алкална хидролиза на N-монозаместени амиди е вторият етап - етапът на разпадане на тетраедричния интермедиат. Установено бе, че в случаите на N-метилбензамид и N-метилацетамид процесът на алкална хидролиза е катализиран от водна молекула, която улеснява преноса на протон. При реакцията на ацетанилид, реакцията протича по-бързо и водната молекула само стабилизира стационарните състояния по реакционния път, но не е пряк участник в преходните състояния. Енергетичният профил на реакцията на алкална хидролиза за N-метилбензамид и ацетанилид бе определен с помощта и на проведени **кинетични изследвания** [5,6]. Теоретично изчислените свободни енергии на активация (ΔG^\ddagger) за процеса са завишени в сравнение с експериментално установените. От направения анализ на приносите на енталпията (ΔH^\ddagger) и ентропията (ΔS^\ddagger) на активация ясно се вижда, че теоретично изчислени ентропийните членове, са значително завишени. Теоретично изчислените енталпии на активация, изчислени на ниво MP2/6-311++G(2d,2p) са в добро съответствие с експерименталните стойности [5].

b. С цел изясняване произхода на диастереоселективност при реакцията на Михаел са проведени квантово-химични изчисления върху механизма на присъединяване на [(дифенилметилен)амино]ацетонитрил (ДФМАН) към бензилиденацетофенон и към алкил-заметен α,β -ненаситен кетон (4,4-диметил-1-фенил-1-пентен-3-он) [8]. Показано е, че високата диастереоселективност на реакцията между [(дифенилметилен)амино]ацетонитрил и бензилиденацетофенон се дължи голямата енергетична разлика между двата предреакционни комплекса: предреакционния комплекс, водещ до получаването на (2R*, 3S*)-изомера има

значително по-ниската енергия в сравнение с енергията на предреакционния комплекс, водещ до формирането (2S*, 3S*)-изомера. Което води до получаването само на единия диастереоизомер. От друга страна при взаимодействието на изходния нитрил с 4,4-диметил-1-фенил-1-пентен-3он, енергиите на двата предреакционни комплекси, водещи до получаване на (2R*, 3S*)- и (2S*, 3S*)-изомерите са близки, което определя близки енергетични бариери на двата реакционни пътя, в съгласие с експериментално полученото диастереомерно съотношение 1:1.

с. Разработена е асиметрично катализирана реакция на присъединяване по Михаел на α -заместени β -кетоамиди към различни ненаситени карбонилни съединени. И в това изследване теоретични и експериментални – спектрални и кинетични техники са комбинирани с цел да се разгадае механизма на реакцията и да се определят факторите, от които зависи енантиселективността в хода на реакцията. Колкото и популярна и изучавана да е реакцията на Михаел в различни вариации от субстрати и условия, в момента на започване на изследванията, субстрати като β -кетоамиди не са били използвани. Опитите с β -кетоамиди водят до получаване на интересни резултати като добив и висока енантиселективност (99% ee). Изучени са условията за протичане на реакцията – среда, катализатор и температура. Варирането на заместителите в субстрата, както и катализаторите показва, че за протичане на реакцията с висока селективност от съществено значение е киселинността на amidния протон (при субстрати с третичен амид реакцията не протича). Реакционните условия са оптимизирани и е направен опит да се определи обхвата на реакцията. Определена е абсолютната конфигурация на продуктите с помощта на рентгеноструктурен анализ. С помощта на *теоретични изчисления върху механизма на реакцията бе определен скоростопределящия етап на реакцията. Енантиселективността зависи от етапа на образуване на C-C връзката*. Изчислената разлика между енергиите на активация на преходното състояние, водещо до (R) адукта и това, водещо до (S) адукта е 2.9 kcal/mol, което е в пълно съответствие с експериментално установения енантиомерен излишък 99% ee. Установено бе, че освобождаването на катализатора е термодинамично неизгодно. Потърсен бе алтернативен път за освобождаване на катализатора. Предложена и тествана е възможността за образуване на цикличен хемиаминал чрез вътрешномолекулно присъединяване на амида към електрофилния карбонилен въглероден атом, което да измести равновесието в посока на

освобождаване на катализатора. Изследвани са кетони и алдехиди, като бе установено, че при алдехидите, образуването на такъв цикличен продукт е всъщност изгодно и води до стабилен спирохемиаминал. С помощта на рационален подход, съчетаващ експериментални и теоретични техники бе разработен метод за синтез на голям брой атрактивни структурно различни съединения (с различен скелет), притежаващи стереогенен въглероден център, обикновено с висока степен на енантиоконтрол (до 99% ee). Въз основа на установената реактивоспособност на акролеина с адуктите от реакцията на присъединяване по Михаел, бяха разработени допълнителни реакционни условия, водещи до нови спирохемиаминали. Практичността на получения скелет беше допълнително демонстрирана чрез няколко реакции на допълнителна функционализация, водещи до ценни енантио-обогатени производни на glutarimиди, 2-пиперидони и др. Този подход може да намери приложение в синтеза на лекарства

d. Проведено е систематично изследване на механизма на инициране на полимеризация на лактид с катализатори метални алкоксиди. Реакцията е изследвана в газова фаза и в разтворител – тетраhydroфуран. Оценено е влиянието на различни метални йони (Li, Mg, Zn) и лиганди (O^iPr , O^tBu) върху скоростта и механизма на етапа на инициране на полимеризация с отваряне на пръстена (ПОП) на лактиди. При всички моделни системи иницирането протича в два етапа: (1) атака на алкоксида по една от карбонилните групи в лактида и (2) отваряне на цикъла и внедряване на лактида във връзката O-M. Установено е, че скоростоопределящ при всички случаи е първият етап. Вариацията на метала и лиганда в инициатора не променят скоростоопределящия етап. Изучено е влиянието на металния йон и лиганда върху скоростта на инициране на ПОП. Активността нараства в следния ред $Zn < Mg < Li$ при промяна на метала и $O^tBu < O^iPr$ при промяна на лиганда. Относителната реактивоспособност на алкоксидите, инициатори на процеса, е обяснена с помощта на теоретични индекси: NBO зарядите върху карбонилния кислороден атом и енергията на LUMO орбиталите на катализатора. Изследвано е влиянието на разтворителя върху скоростта на реакцията като среда и като експлицитни молекули, които могат да взаимодействат специфично с металните йони от катализаторите. Координирането на молекули на тетраhydroфуран не променя механизма на реакцията. Установено е, че преходните състояния имат по-нисък диполен момент от реактантите, което означава, че използването на разтворители с по-висока полярност би довело до повишаване на

енергиите на активация и съответно, забавяне на реакцията. Това е в съответствие с експерименталните наблюдения.

II. Количествено охарактеризиране на реакционна способност на амиди, анилиди и карбамати при реакции на алкална хидролиза [2,6,7,9,11,12,18,19]

Проведени са научни изследвания, които съчетават теоретични квантово-химични изчисления и спектрални експерименти за количествено охарактеризиране на реакционната способност на органични молекули чрез приложение на нов индекс на реактивоспособност - атомен електростатичен потенциал **EPN**, въведен от Лабораторията по компютърна химия и спектроскопия в Химически факултет на СУ.

а. За първи път е показано успешно, че атомният електростатичен потенциал EPN може да се прилага като индекс на **реактивоспособност при химични реакции** [2]. Изследвана е реактивоспособността на серия заместени ацетанилиди при реакция на алкална хидролиза. Теоретично са изчислени енергетиката на процеса и редица индекси на реактивоспособност. Експериментално са определени скоростните константи на реакцията на алкална хидролиза за серия ацетанилиди. Установени са много добри линейни корелации на EPN както с теоретично изчислените енергетични бариери [2], така и с експериментално измерените скоростни константи на хидролиза [6]. Корелационният коефициент на зависимостта $\ln k/V_c$ $r = 0.993$ доказва, че една теоретично изчислена величина може отлично да предсказва експериментално определената реактивоспособност на ацетанилидите. Предсказващата способност на други реакционни индекси е проверена чрез съпоставянето им с експериментално измерени скоростни константи за реакцията. Показано е, че NBO зарядите и индексът на електрофилност ω предоставят добро описание на експериментално установената реактивоспособност на съединенията от изследваната серия, докато експерименталните Хаметови константи показват задоволителна корелация с експерименталните скоростни константи на реакцията. Най-добро предсказване на експерименталните резултати осигурява EPN при въглеродния атом от реакционния център. Общата реактивоспособност на N-заместени амиди зависи от баланса между три основни фактора: (1) електрофилността на въглеродния атом от карбонилната група; (2) стабилността на напускащата група; (3) солватирания ефект на водата, която е способна селективно да повлиява височината на бариерата за скоростопределящия етап на процеса при различните N-монозаместени амиди. Проведените изследвания

убедително свидетелствуват, че атомният потенциал може да се използва като индекс на реактивоспособност за голям брой органични реакции, при които електростатичното взаимодействие между реактантите е важен фактор за кинетиката на процеса. Значението на работата не се ограничава до предлагането на много точен предсказващ апарат за скоростите на органични реакции. По-съществено е, че резултатите дават основа за количествено охарактеризиране на свойствата на органичните съединения, определящи тяхното поведение при основни реакции в органичната химия.

b. Атомният електростатичен потенциал EPN бе тестван като индекс на реактивоспособност при реакцията на **алкална хидролиза на карбамати** [9]. За изследване на реактивоспособността им бяха използвани следните дескриптори на реактивоспособност: Хаметови константи, теоретично изчислени NBO атомни заряди, Hirshfeld заряди, атомен електростатичен потенциал (EPN) и индекс на електрофилност на Parr (ω). Индексът на електрофилност характеризира общата електрофилност на съединенията, докато атомните заряди и EPN са локални индекси. Изследвано бе приложението на различни теоретични индекси (атомни заряди, електрофилен индекс на Parr и електростатичният потенциал върху кислородния V_O и въглеродния атом от реакционния център), описващи реактивоспособността за серия фенил N-фенилкарбамати в реакция на алкална хидролиза. Спектрофотометрично бяха определени скоростните константи на серия заместени карбамати. Експериментално определените скоростни константи са съпоставени с теоретично изчислени индекси на реактивоспособност за заместените арил N-фенилкарбамати. Теоретичните индекси са изчислени за реактантите и напускащата група. Най-добрата корелация между теоретични индекси и скоростни константи е получена с електростатичният потенциал върху кислородния V_O ($r = 0.984$) в напускащата фенолатна група. Този резултат е в съгласие с литературни данни, според които скоростта на реакцията на алкална хидролиза на карбамати зависи от второто преходно състояние, което има фенолатен характер. Получена е перфектна зависимост на скоростните константи на изследваните съединения със σ Хаметовите константи ($r=0.994$). Получената зависимост е индикация, че преходното състояние, което доминира скоростта е процесът на формиране на арил изоцианат и освобождаването на фенолат.

III. Теоретични подходи за изчисляване на σ константи на заместители

a. Предложен е нов теоретичен метод за изчисляване на σ константи на заместители [7,12]. Предложен е нов теоретичен метод за изчисляване на индукционните σ_I и резонансните σ_R константи на заместители при ароматни съединения. Въз основа на получената линейна зависимост между експериментално измерени σ_I и σ_R константи и теоретични стойности на EPN при въглеродния атом (V_C) при заместени бензени и производни на бицикло[2,2,2]октан, съдържащи еднакви полярни заместители, е предложен ефикасен теоретичен подход за оценка на σ_I и σ_R константи на заместители. Изчисленията са извършени на B3LYP/6-311+G(2d,2p) ниво на теория. Получените уравнения осигуряват семпъл и смислен подход за изчисляване на σ_I и σ_R константи. Методът е приложим при полизаместени и полиядрени ароматни системи. Резултатите подчертават надеждността на EPN като локален дескриптор на реактивоспособността.

b. Изследвани са вътрешномолекулните ефекти, определящи σ^+ константите при ароматни заместители [12]. Сравнението на отместването на заряда, индуциран от полярни заместители на *p*-позиция в заместени феноксиди и на 4-та позиция в 4-бицикло[2,2,2]октан-1-олат, показва, че високите стойности на тези константи за електрон-акцепторните заместители се дължат на много силни ефекти на спрежение. Това необичайно резонансно взаимодействие между заместителите и отрицателно заредения реакционен център е оценено количествено.

c. Теоретичното предсказване на IR интензивности [11] все още е предизвикателство и изисква високо ниво на изчисление. От друга страна успехът в прилагането на теоретични дескриптори в количественото описание на молекулните свойства и реактивоспособност за различни процеси оправдава използването на изчислени теоретични индекси в анализа на вибрационни интензивности. Изчисленията са проведени на различни нива на теория B3LYP, M06-2X и MP2 в комбинация с два базисни набора: 6-31+G(d,p) и 6-311+G(2d,2p). Изчислени са честотите на валентното карбонилно трептене, както и интензивностите на съответната ивица. Установени са отлични корелации между електронните параметри за въглеродния и кислородния атом от групата и честотата на трептене ($r = 0.966-0.999$). Установено е, че теоретичните индекси на реактивоспособност от DFT ниво по-добре описват изменението в честотите на валентното трептене, докато за инфрачервени интензивности, по добро обяснение дават индексите изчислени на MP2 ниво.

Установено е, че интензивностите на карбонилното валентно трептене в ацетанилиди може да бъде осмислено с помощта на електронни индекси, характеризиращи разпределението на зарядите в молекулите. Подходът позволява предсказването на IR интензивности.

d. Приложени са теоретични параметри, за количествено описание на реакционна способност при водородно свързване на отделните атомни центрове в петте основни бази на нуклеиновите киселини [18]. Проведени са DFT M06-2X/6-311+G(2d,2p) изчисления на атомния електростатичен потенциал, NBO и Хиршфелд атомни заряди за серия от 64 моделни системи. Определени са протонните афинитети на протон-акцепторните групи и енергиите на депротониране на протон-донорните групи в базите. Моделните системи са така подбрани, че да могат да формират единични водородни връзки с цел да се избегнат неяснотите, свързани с формирането на бидентатни водородни връзки в нуклеиновите бази. Получените корелационни уравнения, свързващи изчислените енергии на взаимодействие с параметри, характеризиращи електростатичните сили при атомите, са приложени за извеждането на дескриптори на реактивоспособността за отделните атомни позиции в нуклеиновите бази. Сред изследваните теоретични параметри EPN дава най-добра корелация с енергиите на водородно свързване. Изведените зависимости бяха използвани за дефинирането на дескриптор на реакционната способност при водородно свързване за отделните атомни позиции в нуклеиновите бази. Ефектите на формиране на двойки бази върху реактивоспособността бяха оценени количествено. Въведен е нов дескриптор NB_{descry} (който може да се прилага в QSAR анализи) за описанието за отделните атомни позиции в нуклеиновите бази, който се дефинира като абсолютната стойност на енергията на водородно свързване на определена позиция в базите.

e. Изследвана е серия от комплекси на хексаметилбензен и 19 монозаместени фенола с помощта на теорията на функционала на плътността и инфрачервена спектроскопия (FTIR) [19]. Всички комплекси имат T-образна структура. Оценена е силата и степента на образуваната π -водородна връзка. Получените данни са сравнени с предварителни данни за π -водородна връзка при комплекси на бензен и монозаместени феноли. Наблюдаваните отмествания за честотата на валентното хидроксилно трептене ($\Delta\nu_{OH}$) при π -водородно свързаните комплекси на хексаметилбензен с монозаместени феноли е почти два пъти по-голямо в сравнение с

това при комплекси на бензен. За охарактеризиране и количествено описание на ефектите на заместителите са използвани различни теоретични и експериментални величини като атомни заряди, изчислени по различни схеми, електростатични потенциали върху атомните ядра, електростатични потенциални карти, pK_a стойности и енергия на депротониране в газова фаза. Фокусът на това изследване е ефекта на свръхспрежение на шесте метилови групи в НМВ върху π -водородното свързване.

IV. Абсорбционни и флуоресцентни свойства на различни флуорофори на базата на 1,8-нафталимиди – модели на заместване, солватохромизъм, приложение [11,14,15,17]

1,8 – Нафталиמידите са широко изследвана система поради техните фотофизични свойства. Те са добра отправна точка за синтеза на флуоресцентни материали с голям квантов добив и значителни Стоксови отмествания.

а. Определени са фотофизичните свойства на заместени арилхидразони на 1,8-нафталиמידите и е изяснена връзката между структура и спектрални свойства, с оглед на приложението им за визуализация на ензимна активност [11]. Хидразоните на 1,8-нафталиמידите дават отлична възможност за флуоресцентно хистохимично локализиране на ензими и могат да се използват като маркери за злокачествени заболявания. Валидирани са теоретичен метод /базисен набор за изчисляване на абсорбционните и флуоресцентните максимуми на хидразоните на 1,8-нафталимиди. Оценено е влиянието на заместителите върху спектралните характеристики на съединенията. Абсорбционните и флуоресцентни свойства са разгледани в светлината на експериментални и теоретични електронни индекси. Изведени са отлични линейни зависимости между измерената флуоресценция и σ^+ Хаметовите константи на заместителите. Изведен е модел на базата на атомния електростатичен потенциал, който предсказва флуоресценцията на заместени хидразони в това число и полизаместени съединения, при които Хаметовите константи не са приложими. По този начин се разшири областта на приложение на атомния електростатичен потенциал като дескриптор. Показана е възможността на този молекулен параметър да обяснява електронната плътност както в основно, така и във възбудено състояние.

б. Синтезирани са серия арил хидразони на 4-хидразино –N-хексил - 1,8нафталимиди [14]. Съединенията са охарактеризирани с 1H NMR и масспектрометрия. Изследван е ефекта на заместителите върху твърдофазната

флуоресценция на съединенията. Представено е приложението на тези флуорофори като маркери на ензимна активност. Синтезираните хидразони демонстрират стабилна червена флуоресценция в твърда фаза.

c. Разработени са нови мероцианинови хромофори на основата на 1,8-нафталиמידно ядро [15]. Предложен е нов метод на синтез на монометинова група, при който се използва нитро-група като напускаща група в реакция S_N-Ar . Синтезирани са серия от нови мероцианинови производни. Описани и анализирани са техните фотофизични свойства. Съединенията демонстрират висока химична и фотостабилност. Едно от съединенията в серията проявява различни абсорбционни свойства в метанол и етанол и е потенциален сензор за метанол. Всички ново синтезирани съединения са изследвани с NMR, UV-Vis, флуоресцентна спектроскопия и FDMS маспектроскопия. Внасянето на хиноиден фрагмент в структурата на багрилата води до ясно изразен вътрешномолекулен пренос на заряд, а от там и значителен позитивен солватохромизъм. Тези експериментални данни са потвърдени и от проведените теоретични изчисления на геометричните параметри и абсорбционни свойства на багрилата. От анализа на формата на молекулните орбитали е потвърдено, че HOMO-LUMO прехода е ICT. Изследван е солватохромизма на съединенията в различни по полярност разтворители. Багрилата проявяват позитивен солватохромизъм. Това е ясна индикация, че възбуденото състояние е по-полярно в сравнение с основното състояние за всички изследвани багрила. За количествено определяне на солватохромизма на съединенията бяха използвани уравненията на Камлет –Тафт. Корелационният анализ и изведените зависимости ни позволяват да определим факторите, които определят силата и големината на солватохромизма. Тези уравнения освен, че помагат да се обясни солватохромизма на съединенията, позволяват да се предскаже абсорбционния максимум в различни неизследвани разтворители.

d. Синтезирани са серия съединения, съдържащи 1,8-нафталиמידно ядро: диамино-заместени нафталимиди и 3,4-имидазо-1,8-нафталимиди [17]. Съединенията са изследвани с помощта на UV-Vis, флуоресцентна спектроскопия и теоретични подходи. Оценено е изменението на техните фотохимични свойства, в следствие на структурните изменения. Наличието на спрегната система от вида Донор- π -Акцептор в 3,4-диамино нафталимидите води до широка, безструктурна ивица във видимата област, която може да бъде приписана на ICT преход. Включването на двата азотни

атома в позиции 3 и 4 в имидазолов пръстен води до образуването на разширена ароматна система при тези нафталимиди, която вече не е от вида Донор-π-Акцептор. При тези съединения не се наблюдава абсорбционен максимум във видимата област. Получените имидазолни производни са флуоресцентни съединения с емисия в синята област на спектъра.

V. Други [3,4,20,21,22]

a. В спектрите на тризаместени производни на урея, съдържащи фенилов или бензилов заместител може да се наблюдават два типа ивици за трептенето на валентната N-H честота [4]. С помощта на експериментални ИЧ спектри и теоретични изчисления на V3LYP ниво бе определено конформационното състояние на тези съединения и причините за появяването на тези ивици. Двата вида честоти за N-H трептенето в спектрите на тризаместени производни на урея са отнесени като: а) тип А, които се дължат на класическа транс конформация на amidната група –CO–NH– (*trans I*) и б) тип Б, които се дължат на алтернативна транс форма (*trans II*), при която е възможно образуването на водородна връзка между N-H и ароматното ядро при съседния азотен атом. *Trans I* ивиците се наблюдават при по-висока честота от 3460 cm^{-1} докато N-H честотата на *trans II* ротамера се наблюдава в интервала $3430\text{--}3420\text{ cm}^{-1}$.

b. Нарушаването на действието на ензимите от групата на хистон деацетилазите (HDAC) се свързва с широк спектър от заболявания, включително някои видове рак, възпаления, метаболитни и неврологични заболявания. В търсене на нови ефикасни и по-толерантни HDAC инхибитори, са изследвани различни аналози на утвърденото лекарство субероил анилид хидроксамова киселина (SAHA), съдържащи серни и селенови атоми в хидроксилната или карбонилната група на хидроксамовия остатък [21,22]. С помощта на теорията на плътностния функционал (density functional theory – DFT) са изследвани техните физикохимични свойства, както и афинитета/селективността им към метали в газова фаза и разтворител. Изследвано е влиянието на заместването в хидроксамовата група върху нейната конформационна стабилност. Определени са предпочитаните места за депротониране на хидроксамовата част и начина на свързване към металния катион. Оценено е как обмена на $O \rightarrow S$ и $O \rightarrow Se$ в хидроксамовата част модулира афинитета и селективността към основни биогенни метални катиони като Mg^{2+} , Fe^{2+} и Zn^{2+} . Изчисленията разкриват

ключовите фактори, определящи лигиращите свойства на хидроксамовата част на инхибитора и нейните серни и селенови аналози. Установено е, че при всички случаи на заместване със S и Se (в хидроксилната група – SH и SeH или в карбонилната група – C=S и C=Se), аналозите се депротонират по-лесно от САХА, като енергиите на депротониране на аналозите, заместени в карбонилната група, имат най-ниски енергии на депротониране на NH групата. Установено е, че в разтворител САХА и неговите S- и Se-аналози проявяват по-голям афинитет/селективност към Zn^{2+} катионите в сравнение с другите двувалентни метални катиони - Mg^{2+} , Fe^{2+} , като афинитета значително нараства в реда $O < S < Se$, за аналозите, заместени в хидроксилната група. При заместване на карбонилния кислород, S – и Se – аналози проявяват близък афинитет $O < S \sim Se$.

с. Заместването на нативните метали (най-вече магнезий) в някои протеини с абиогения алуминий се свързва с различни заболявания при хората. [20] Острата токсичност на алуминия обаче е много ниска – LD_{50} на алуминиев сулфат при мишки е 6200 mg kg^{-1} , за сравнение тази на живак (в $HgCl_2$) е 12.9 mg kg^{-1} . За да отговорим на въпроса защо алуминият проявява толкова ниска токсичност в сравнение с други „чужди“ метални катиони е проведено систематично теоретично термодинамично изследване на реакцията на обмен на Al^{3+} със серия биогенни метални катиони: Mg^{2+} , Fe^{2+} и Zn^{2+} в моделни системи на активни центрове на протеини. Изследвани са модели с различна структури, състав, експозиция на активния център към средата и заряд. За пръв път е моделирано присъствието на различни разтворими комплексни йони на Al^{3+} при физиологично рН. Резултатите показват, че комбинацията от концентрация и физикохимични фактори определят степента на заместване на биогенните катиони и последващото инхибиране на металоензимите: по-активната форма на алуминия $[Al(H_2O)_6]^{3+}$ при физиологични условия ($pH \sim 7$) е в много ниско количество, докато разтворимия при тези условия алуминиев хидрат $\{[Al(OH)_4](H_2O)_2\}^-$ е неспособен да замести нативните катиони. Използваният подход (M06-2X/6-311++G(d,p)) е валидиран спрямо експериментални данни и дава добри резултати за геометриите на комплекси на Al^{3+} , Mg^{2+} , Fe^{2+} и Zn^{2+} , както и свободните енергии на метален обмен при ацетати, имидазол и глицинови комплекси.