

АВТОРСКА СПРАВКА ЗА ПРИНОСНИЯ ХАРАКТЕР НА ТРУДОВЕТЕ

на гл. ас. д-р Валя Кирилова Николова

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), обявен в ДВ, бр. 50 от 15.06.2018 г.

Авторската справка е направена върху 20 научни публикации на кандидата, от които 19 са в реферирани и индексирани списания с общ импакт фактор (IF) 48.526, 1 е в реферирано списание без импакт фактор. Пет от публикациите [1-5]* са използвани за придобиване на образователната и научна степен "доктор". Включването им в настоящата справка се обосновава от продължаването на изследванията в съответната тематика и след защита на дисертационния труд. Към момента на подаване на документите са забелязани общо 210 цитата (189 по Scopus), h-индексът на кандидата е 7. Част от получените резултати са включени в 6 дипломни работи и са представени на 6 международни и национални конференции.

Представените трудове са в областта на теоретичната химия. Една част от научната работа е свързана с изследване на приложението на атомния електростатичен потенциал (АЕП) като индекс на реактивоспособност а друга част – с изследване на факторите, контролиращи процесите на комплексообразуване на циклодекстрини с метални йони.

Научните приноси на кандидата могат да се групират тематично в четири основни направления:

I. Приложение на АЕП като индекс, описващ реактивоспособността на молекулите при процесите на водородно и π -водородно свързване [1, 2, 3, 9, 10, 13, 14, 19].

II. Изследване на приложението на АЕП при химични реакции и при анализиране на природата на ефектите на заместителите в ароматни системи [4, 5, 6, 7, 8].

III. Изясняване на факторите, управляващи процесите на комплексообразуване на циклодекстрини и метални йони [15, 16, 17, 18].

IV. Моделиране на процеси на конкуренция между различни метални йони в биологични системи [11, 12, 20].

* Номерацията на публикациите съответства на списъка с научни трудове на кандидата

I. Приложение на АЕП като индекс, описващ реактивоспособността на молекулите при процесите на водородно и π -водородно свързване [1, 2, 3, 9, 10, 13, 14, 19].

1. Изследвано е приложението на АЕП като дескриптор, описващ реактивоспособността на молекулите при процеса на водородно свързване на различни серии протонакцепторни молекули и амоняк като протондонор [1,2]. Получените резултати показват, че стойностите на АЕП могат успешно да се прилагат при охарактеризиране на протондонорната способност на молекули, имащи различно обкръжение при водородния атом. В обзорна публикация [3] са разгледани три различни типа водородно свързани комплекси: (1) серии протонакцепторни молекули ($R-CHO$ и $R-CN$) с HF като протон донор; (2) серии монозаместени и дизаместени ацетилени с амоняк като протондонор; (3) $(HCN)_n$ водородно свързани клъстери. От установените зависимости за всички изследвани серии може да се направи извод, че АЕП може да предсказва количествено способността на различни видове молекули да формират водородни връзки.

2. Установено е, че АЕП може да се използва и за описване на реактивоспособността на молекулите при процесите на π -водородно свързване. Изследвани са две серии π -водородно свързани комплекси: (1) серия заместени бензени и фенол и (2) серия заместени феноли и хексаметилбензен [9,14,19]. Резултатите показват, че изчислените енергии на взаимодействие корелират добре със стойностите на АЕП. При комплексите на феноли с хексаметилбензен, стойностите на атомния електростатичен потенциал описват добре и вътрешномолекулните фактори, свързани с ефектите на свръхспрежение на метиловите групи върху процеса на π -водородно свързване.

3. Получени са добри корелации между стойностите на електростатичния потенциал при атомите, участващи в образуването на водородна връзка между заместени аденини и тимин, което би могло да намери приложение при дизайна на нови биологично активни аденинови производни [10]. За да се анализира способността на отделните атомни центрове в 5 бази (нуклеотида), участващи в образуването на ДНК и РНК, е изследвана моделна серия от 64 молекули и е намерено, че най-добър дескриптор, характеризиращ способността за водородно свързване, е АЕП [13].

II. Изследване на приложението на АЕП при химични реакции и при анализиране на природата на ефектите на заместителите в ароматни системи [4,5,6,7,8].

1. При изследване на реакцията на протонен трансфер на серия заместени феноли с хидроксилен анион е установено, че АЕП е подходящ молекулен параметър, описващ добре тяхната реактивоспособност [4]. Реактивоспособността на бензилфлуориди към S_N2 обменната реакция с флуорен анион също се предсказва перфектно със стойностите на атомния електростатичен потенциал при въглеродните атоми в изходните реагенти и в преходните състояния [5].

2. Друго приложение на АЕП, което бе изследвано, е неговото използване за охарактеризиране на ефектите на заместителите в ароматни системи [8]. Изследвана е серия от монозаместени на различна позиция бензени. От получените отлични линейни зависимости между стойностите на молекуления електростатичен потенциал (МЕП) в точки, разположени на различно разстояние над ароматното ядро и константите на заместителите е установено, че стойностите на МЕП отразяват добре и индукционните (through-bond и through-space) и резонансните ефекти.

3. Показано е, че АЕП е един е много подходящ електронен параметър (наред с атомни заряди като например NBO и Hirshfeld заряди), който успешно може да се използва при изучаване на природата на вътрешномолекулните взаимодействия [7]. Стойностите на АЕП могат да се използват и за описване на ефектите на полярни заместители върху интензитета на валентното трептене на C=O група [6]. За разлика от атомните заряди, АЕП е точно дефинирана квантово-механична величина, съответстваща на точността на използваната вълнова функция.

III. Изясняване на факторите, управляващи процесите на комплексообразуване на циклодекстрини и метални йони [15, 16, 17, 18].

1. При моделиране на процесите на комплексообразуване на α - и β - циклодекстрини с метални йони от ПА/ПВ група е установено, че поради концентриране на отрицателния заряд в равнината на тесния ръб на циклодекстрините, там е най-благоприятната позиция за свързване на металния йон [15,16]. За всяка една от изследваните групи (ПА/ПВ) колкото по-малък е йонният радиус, толкова термодинамично по-изгодно е образуването на комплекс с α - и β -циклодекстрин. И при двата вида циклодекстрини отчитането на водата като разтворител прави комплексообразуването термодинамично по-неизгодно.

2. При изследване на комплексите на трите типа представители на циклодекстрините (α -, β - и γ -ЦД) с метални йони от IA, ПА и IIIA групи е показано, че въпреки че трите циклодекстрина се различават по размера на кухината, те проявяват сходен афинитет. Най-голям е афинитетът към метални йони с по-малък йонен радиус и по-голям заряд [17]. Увеличаването на полярността на средата води до увеличаване на стойността на свободната енергия на реакцията и тя става термодинамично по-неизгодна в сравнение с реакцията в газова фаза. Молекулата на циклодекстрина притежава голяма гъвкавост, което дава възможност на металния йон да намери своята оптимална позиция в равнината на тесния ръб на циклодекстрина. Металните йони с по-голям заряд причиняват по-големи деформации на молекулата на циклодекстрина.

3. При изясняване на факторите, контролиращи процеса на хидратиране на най-малкият представител от семейството на циклодекстрините - α -циклодекстрин, е установено, че първата молекула вода се свързва отново в равнината на тесния ръб, където е концентрирана електронна плътност, което улеснява взаимодействието с молекулата на водата. Първата молекула вода има решаваща роля за процеса на хидратиране на циклодекстрина, тя служи като „котва“, с която се свързват с водородни връзки следващите постъпващи в кухината водни молекули. Показано е, че броят на „действителните“ молекули вода, разположени в кухината на α -CD, не може да бъде по-голям от 6. Причината за стабилността на водните кълъстери в кухината на циклодекстрина се дължи на образуването на мрежа от водородни връзки, както между съседни водни молекули, така и между водните молекули и циклодекстрина.

IV. Моделиране на процеси на конкуренция между различни метални йони в биологични системи [11, 12, 20].

1. Чрез квантовохимични изчисления е моделирана реакцията на заместване на Fe^{3+} с Ga^{3+} в комплекс, имитиращ активния център на редуцираната форма на ензима рибонуклеотид редуктаза (ключов ензим в процеса на растеж на туморните клетки), и е установено, че Ga^{3+} може да измести Fe^{3+} , което може да доведе до инхибирането на този ензим [11]. Друг моделиран процес е процесът на конкуренция между Fe^{3+} и Ga^{3+} с лиганди, имитиращи центъра на свързване на трансферина. Поради близките свойства, които двата йона притежават, комплексите на свързване са подобни, но от изчислените стойности на свободната Гибсова енергия може да се направи извод, че термодинамично по-изгодна е реакцията на свързване на Fe^{3+} с трансферин.

2. При изследването на механизма на конкуренция на Fe^{2+} - M^{2+} ($\text{M} = \text{Mg}, \text{Mn}, \text{Zn}$) в протеини, където желязото не е свързано в хем група, е установено, че факторите, контролиращи процеса са три: физикохимичните свойства на металните катиони; свойствата на центровете на свързване на протеина и свободната цитозолна концентрация на конкуриращите се метални катиони [12]. При процесите на конкуренция на $\text{Fe}^{2+}/\text{Mg}^{2+}$ и $\text{Fe}^{2+}/\text{Mn}^{2+}$, Fe^{2+} не може да бъде изместено от двата метала, но при конкуренцията с по-силния преходен метал Zn^{2+} , резултатите показват, че протеинът има по-голям афинитет към Zn^{2+} , отколкото към Fe^{2+} . Ключов фактор за металната конкуренция тук е относителната концентрация на катионите в клетката.

3. Изследвано е взаимодействието между лактоза (млечна захар, съдържаща се в млякото и повечето млечни продукти) и Ca^{2+} , Mg^{2+} и Zn^{2+} йони, които често присъстват като добавки към млякото [20]. Изчисленията показват, че и трите метални катиона могат успешно да се свържат с лактозата, като процесът на конкуренция между тях зависи от физикохимичните свойства на съответния катион и от диелектричните свойства на средата. Реакцията е термодинамично по-изгодна, когато протича с метални йони с по-малък йонен радиус, като Mg^{2+} и Zn^{2+} .