

АВТОРСКА СПРАВКА ЗА ОРИГИНАЛНИТЕ НАУЧНИ ПРИНОСИ

на доц. д-р Анифе Исмаилова Ахмедова,

представени за участие в конкурса за заемане на академична длъжност
„професор“ по професионално направление 4.2. Химически науки
(Аналитична химия), обявен в ДВ, бр. 64 от 30.07.2024 г.

Основен акцент в приложената справка са научните приноси на публикациите, включени за рецензиране в цитирания по-горе конкурс. Но тъй като научните изследвания в областта на природните науки касаят широко сътрудничество със специалисти от различни области, както и интензивна проектна дейност за обезпечаване на необходимата материална база, ще си позволя да използвам този общодостъпен документ, за да изразя своята благодарност към всичките ми съавтори и учители, и приложа кратка справка за привлечените средства и закупено оборудване по научните проекти, на които съм била ръководител. Поради това, този документ има следното

Съдържание:

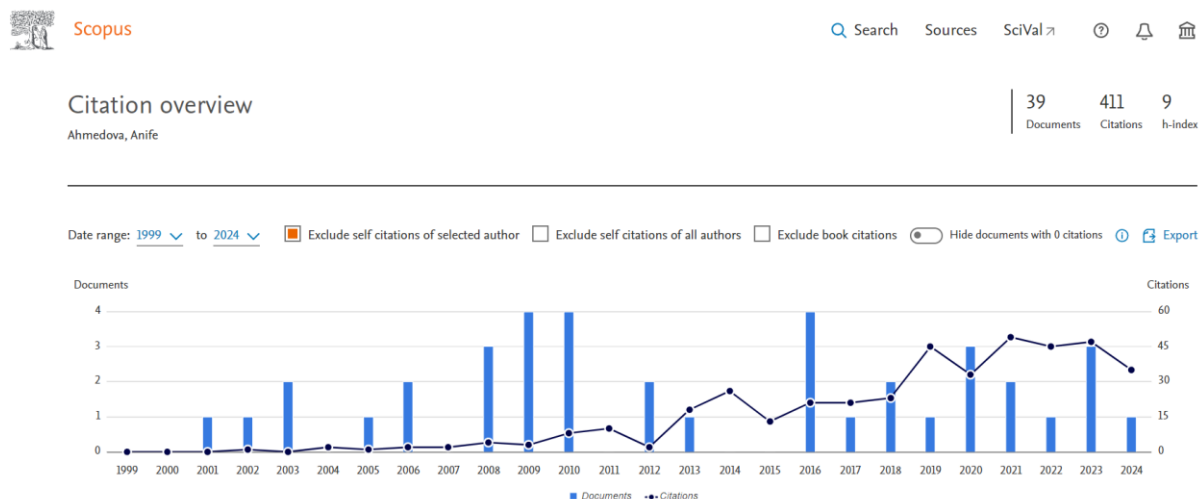
Научни приноси на публикациите.....	1
Обща характеристика	1
Приноси в областта на Бионеорганичната химия.....	3
Приноси в областта на Структурния анализ	9
Финансово-материални приноси	15
Благодарности.....	16

Научни приноси на публикациите

Обща характеристика

В настоящия конкурс прилагам за рецензиране 20 научни статии от общо 45-те научни публикации, на които съм автор или съавтор. Всички те са публикувани след заемане на длъжността „доцент“ (т.е. след 2012 г.) в международни научни списания, реферирани в базите данни Scopus и WoS, с изключение на една (st20). Разпределението по квартали на списанията, в които са публикувани статиите (по **SJR**) е следното: **Q1** – 9;

Q2 – 4; **Q3** – 4; и **Q4** – 2. В 11 от тези статии съм първи автор, а в 16 – съм авторът за кореспонденция, като в пет от тях има и втори кореспондиращ автор. Общият брой цитати (по Scopus без самоцитатите) върху всичките ми публикации е 411, а съответният h-index е 9. Цитатите върху публикациите включени в конкурса са 203 (без самоцитати). Прилагам екранна снимка на справка за цитиранията в Scopus от Септ. 2024 г.



Представените за рецензиране публикации касаят синтез и структурен анализ на вещества с интересни биологични или оптични свойства. Във всички статии с описани биологични свойства на веществата, изследванията са допълнени с детайлни биохимични, спектрални и/или микроскопски анализи. В повечето статии със структурен анализ, експерименталните резултати са подкрепени с квантово-химични изследвания за обяснение на наблюдавани спектрални особености и свързаните с тях процеси на тавтомеризация и/или комплексообразуване. Публикациите, които касаят структура и свойства на метални комплекси са 11 на брой, други две са обзорни статии, а останалите 7 броя са върху структура и свойства на органични вещества.

Формално групирани според научните им приноси, изследванията ми попадат в областта на Бионеорганичната химия и на Структурния анализ. Според характеристиките на изследваните вещества са подбрани и използвани разнообразни спектроскопски методи и/или рентгено-структурен анализ. Основен мотив в повечето изследвания е търсенето на връзката структура-свойства с цел изясняване на механизмите на наблюдаваните биологични, комплексообразователни и/или оптични свойства.

Приноси в областта на Бионеорганичната химия

Всичките ми статии с принос в областта на Бионеорганичната химия са публикувани от 2016 г. насам (общо 8) и върху тях има > 180 цитати. В пет от тях, включени в представения Хабилитационен труд, се разглежда противотуморната активност на супрамолекулярни координационни капсули на Pd(II) и Pt(II) (**st8**, **st11**, **st15** и **st16**), както и на комплекси на Pt(IV) (**st2**). Описаните резултати са получени в хода на екипна работа по научноизследователски договори с Националния ФНИ под мое ръководство. Договорът по супрамолекулярните координационни капсули беше продължение на специализацията ми в Токийския технологичен институт (Април-Октомври 2013), където синтезирах въпросните надмолекулни системи. Благодарение на щедростта и добрата воля на японските колеги, в България продължихме съвместните изследвания върху супрамолекулярните координационни капсули като изучихме в детайли противотуморната им активност и нейната зависимост от структурни характеристики, като вида на свързващия метален йон (Pd(II) или Pt(II)) и наличието на молекули-гости в кухината на капсулите. В резултат на добрата екипна работа с партньорите от Фармацевтичния факултет на МУ-София и от ИОХсЦФ на БАН, успяхме да приключим успешно този договор през 2019 г., който беше оценен с отлична оценка за изпълнение. Резултатите, описани в тези статии, бяха използвани за една дипломна работа и дисертационен труд за степен „Доктор“ на магистър-фармацевт Росица Михайлова. В хода на този договор беше подработена нова система от молекули, които от една страна да са подходящи като молекули-гости за координационните капсули, а от друга, да имат собствена противотуморна активност. Така достигнахме до нов клас комплекси на Pt(IV), който е темата на текущ договор с ФНИ, и за които сме получили много обнадеждаващи резултати за противотуморна активност в наномоларната концентрационна област.

Научните приноси на публикациите ни върху супрамолекулярните координационни капсули на Pd(II) и Pt(II) се изразяват в следното:

В съобщението ни в *Chemistry – An Asian Journal* (**st16**) за първи път се докладва за отчетена противоракова активност на нов клас бис-антраценови координационни капсули със състав M_2L_4 , където L е бис-антраценовият лиганд, а M са йоните на Pt(II) или Pd(II). Характерното за тези системи е, че притежават добре оформена, хидрофобна

кухина с диаметър около 2 nm, заобиколена от полиароматни фрагменти, и са синтезирани с цел използването им като молекули-домакини в надмолекулни взаимодействия от типа „гост-домакин“. В търсене на тяхно потенциално биологично приложение, беше установено, че те проявяват противоракова активност, превъзхождаща тази на цисплатин, срещу два вида човешки левкемични клетки (HL-60 и SKW-3). Същевременно, изразената им токсичност е запазена и срещу клетки резистентни на цисплатин (HL-60/CDDP). За оценка на селективността на противотуморно действие, цитотоксичността на капсулите беше тествана и върху нормални бъбречни клетки (HEK-293). Резултатите показаха, че селективността на противораково действие на капсулите на Pt(II) и Pd(II), изразена чрез съотношението между токсичност към здрави и към ракови клетки, надвишава с до 5,3 пъти тази на цисплатин. С ЯМР измервания беше проследена стабилността или евентуалното взаимодействие гост-домакин с бионалични молекули, като природни аминокиселини, нуклеинови бази и глутатион. С изключение на последния, всички останали биомолекули не взаимодействат и не предизвикват промени в стабилността на капсулите. За оценка ролята на кухнята на капсулите, цитотоксичността на празните капсули беше сравнена с тази на стабилните им комплекси от типа гост-домакин, съдържащи две молекули пирен в кухнята им. Резултатите показаха, че противораковата активност на изследваните координационни капсули може лесно да се модулира при капсулиране на органични молекули-гости, като в конкретния случай се регистрира намаляване на цитотоксичността с 2 до почти 5 пъти в зависимост от вида на раковите клетки и на металния йон в състава на капсулите. Наблюдаваните зависимости на противораковата активност бяха описани с предложените индекси на резистентност, на селективност, и на модулиране чрез капсулиране на молекули-гости (взаимодействие гост-домакин).

Очевидно беше, че тези изследвания трябва да се разширят с оглед изясняване на механизмите на наблюдаваното цитотоксично действие, както от биологична гледна точка, така и от химична. В публикацията ни в *Dalton Trans* (st15) са описани детайлно резултатите относно ефекта на включването на молекули-гости в кухнята на капсулите върху цитотоксичните свойства на получените комплекси на включване (от типа гост-домакин). Данните за модулирането на цитотоксичността на Pt(II) и Pd(II) координационни капсули при включване на молекули-гости като пирен и кофеин бяха

разширени върху по-широк набор от клетъчни линии от човешки тумори, вкл. и адхерентни клетки от твърди(солидни) тумори (HT-29 и T-24) освен суспензионните левкемични клетки (HL-60) и техните резистентни аналози (HL-60/Dox и HL-60/CDDP). Резултатите за цитотоксичността на капсулите и техните комплекси „гост-домакин“ показаха ясно изразена корелация със стабилността им спрямо глутатион, която беше оценена чрез ЯМР-базирани кинетични експерименти за всички изследвани системи. Заключениета за механизмите за наблюдаваната цитотоксичност бяха подкрепени чрез флуоресцентно микроскопско изобразяване на туморни клетки, третирани с капсулите и техните пиренови комплекси. Данните показват, че предизвиканото от глутатион отваряне на координационните капсулите е най-вероятният механизъм за активиране на тяхната цитотоксичност, която корелира със стабилността на получените комплекси „гост-домакин“ от една страна, а от друга – кинетиката на цитотоксично действие на празните капсули корелира с химическата инертност/лабилност на конструиращите ги Pt(II) и Pd(II) йони. Така, основни структурни и комплексообразователни особености на изследваните супрамолекулярни системи намериха пряка взаимовръзка с наблюдаваните профили на противотуморната им активност. Методът на ЯМР и флуоресцентната микроскопия се оказаха мощни средства за установяване на тези заключения.

Държа да отбележа като принос, че част от описаните в **st8** и **st15** резултати от ин витро изследванията са проведени във ФХФ на СУ с наличната апаратура, която за първи път беше използвана за анализ на проби от клетъчни култури, любезно подготвени и предоставени от колегите фармацевти и микробиолози. Тук попадат следните видове анализи: 1) микроскопски изображения с трансмисионен електронен микроскоп (ТЕМ) на препарати от туморни клетки, третирани с капсулите, за оценка на настъпили морфологични промени; 2) биоаналитични тестове за установяване на биохимични промени в клетките (ензимологични, електрофоретични и микроскопски при т.нар. комета-тест); 3) количествена оценка на степента на навлизане на платина в клетките, и разпределението ѝ в различни клетъчни фракции, след третирането им със съответната координационна капсула и проведено с количествени измервания с Масспектрометрия с индуктивно свързана плазма (ИСП-МС); 4) флуоресцентно микроскопски изображения на туморни клетки третирани с капсулите за оценка на стабилността им при навлизане в

клетките и произтичащите от това клетъчни изменения, проследени с допълнително флуоресцентно маркиране. С всичко това демонстрирахме, че наличният във ФХФ инструментариум може да намери широко приложение и за ин витро изследвания върху клетъчни култури по авангардни интердисциплинарни тематики.

В последващите работи върху супрамолекулярните координационни капсули (**st8** и **st11**), описаните по-горе резултати бяха доразвити с протеомен анализ на туморни клетки с цел оценка на промени в експресията на протеини от ключова важност за жизнения цикъл на клетките и бяха установени механизмите на въздействие на капсулите върху апаптозата (програмираната клетъчна смърт) на третираните туморни клетки. Освен това, беше овладян и приложен методът на Chuo-Talalay за прецизна статистическа оценка на ефектите на комбинирано третиране на туморни клетки с повече от един терапевтични агенти, при различни експериментални условия и комбинации. По този начин, бяха прецизирани условията и ефектите на синергизъм при третиране на туморни клетки с комбинация от куркумин и някоя от изследваните супрамолекулярни координационни капсули (**st11**). Всичко това беше постигнато от колегите фармацевти, които продължават с успешното приложение на този метод за оценка на ефективността на комбинирана терапия и с други терапевтични средства и техни комбинации.

Вероятно е интересно да се отбележи, че във времето, когато започнахме изследванията си върху противораковата активност на описаните супрамолекулярни координационни капсули (от 2014 г.), все още бяха рядкост публикации на подобна тема. Изследванията в областта на супрамолекулярната химия интензивно усъвършенстваха синтетичните подходи за получаване на екзотични системи – от откровено красиви до наистина причудливи, но областите на приложение, които се изучаваха бяха предимно в насока молекулни контейнери, колби, преносители до чисто механични превключватели, сензори, че и до молекулните машини, за които беше присъдена Нобеловата награда за химия през 2016 г. По това време нашите резултати за противораковата активност на капсулите бяха публикувани, и следващата година получих покана от списанието *Frontiers in Chemistry* да напиша обзорна статия за напредъка на научните изследвания в тази посока. Тази обзорна статия (**st12**) описва наличните дотогава данни за противоракова активност на металосупрамолекулярни

системи, като илюстрира 30 броя структури, за които имаше данни за тяхната цитотоксичност и химическа стабилност. Към днешна дата, 6 години по-късно, повече от 250 статии се откриват в Scopus за биологична активност на металосупрамолекулярни системи, като повече от половината са от последните 7-8 години. В резултат от обобщенията направени в обзорната статия **st12**, и резултатите ни върху изследваните супрамолекулярни координационни капсули, се породи идеята към търсене на пирен-съдържащи молекулни структури с противотуморна активност, които да изследваме в различни комбинации с капсулите – в комплекс „гост-домакин“ или поотделно. Ето защо, изследванията ми в областта на бионеорганичната химия понастоящем са насочени към пирен-съдържащи комплекси на Pt(IV). Първите ни резултати са описани в списанието *Pharmaceutics* (**st2**) и са получени при работата ни по текущ договор с ФНИ. Изследванията ни попадат в областта на неklasическите платинови противотуморни средства, каквито са изучаваните предлекарства на Pt(IV), за които се предполага, че се активират чрез редукция до Pt(II). В тази статия са представени резултатите за противораковата активност и химическа реакционоспособност на Pt(IV) комплекси, аналози на цисплатин, с един или два аксиални лиганда от пирен-бутанова киселина. Резултатите от скрининга за цитотоксичност към 10 вида ракови клетъчни линии и здрави клетки (HEK-293) показват стойности на IC₅₀ от порядъка на 50–70 nM, каквито са в случая на монозаместения Pt(IV) комплекс срещу химиочувствителните левкемични клетъчни линии (HL-60 и SKW3) и резистентните на цисплатин HL-60/CDDP. Интересен резултат бе получен за дизаместения комплекс, който е практически нетоксичен както към здрави, така и към ракови клетки от адхерентен тип. Въпреки това, обаче, проявява висока цитотоксичност срещу мултирезистентните производни на левкемични клетъчни линии HL-60, като HL-60/CDDP и HL-60/Dox. В търсене на обяснение на описаната противотуморна активност, беше изучена реактивоспособността на комплексите в присъствие на биологични редуктори като глутатион, глюкоза и аскорбинова киселина, проследена с метода на ЯМР по ядрата на ¹H и на ¹⁹⁵Pt. Резултатите показаха, че само аскорбиновата киселина успява напълно да редуцира моноземестения комплекс за по-малко от два дни, докато дизаместеният комплекс остава само частично променен в рамките на три дни. Тези резултати съответстват много добре на наблюдаваната силна цитотоксичност на монозаместения комплекс и липсата на такава за дизаместения комплекс към клетки от адхерентен тип. В допълнение на това, беше определена

степената на навлизане на платина в третираните клетки от двата типа клетъчни култури: адхерентни и суспензионни, и беше проведен протеомен анализ (в HL-60) за проследяване на промените в експресията на ключови протеини, свързани с апоптоза. Общото заключение сочи към възможно цитоскелетно улавяне на по-обемистия бис-пиренов комплекс, което може да бъде причината за ограничената му цитотоксичност към адхерентни клетки (както ракови, така и здрави).

Друга област от бионеорганичната химия, към която проявявам интерес понеже считам, че във ФХФ на СУ има потенциал да се разработи тази тематика, е дизайн и синтез на радиофармацевтични препарати за приложение както за диагностика, така и за терапия – т.нар. тераностика. Усъвършенстването на методите за получаване на петте радиоизотопа на мед, които имат медицинско значение – ^{60}Cu , ^{61}Cu , ^{62}Cu , ^{64}Cu и ^{67}Cu , все повече дава надежда, че медта е най-подходящият елемент за радиофармацевтична тераностика. Предизвикателствата в тази тематика са много, но очакваните ползи от нейното разработване са вероятно повече. Приносът на химиците в тази силно интердисциплинарна област би бил в дизайн и синтез на подходящи бифункционални хелатори за Cu(II) йони, които да подсиgurят изпълнението на множеството изисквания към получаването и стабилността на въпросните мед-съдържащи средства за радиотераностика. С цел обобщаване на известните до момента успехи и предизвикателства в тази посока, съвместно с колеги от ФХФ написахме обзорна статия за медни радиофармацевтични препарати за приложение в тераностиката, която е публикувана в *Eur. J. Med. Chem.* (**st13**), и която се надявам, че продължава да бъде от полза и за други научни колективи, съдейки по цитируемостта ѝ през годините. Ползата за нас беше, че идентифицирахме като най-добър за хелатиране на Cu(II) йони бицикличният хекса-амино лиганд, известен с наименованието Саркофагин. Неговото синтезиране е и основният ми принос в научноизследователски договор с ФНИ и ръководител доц. Станимир Стоянов, посветен на бимодални сензори с медицинско приложение. Публикацията с описанието на синтеза на този бицикличен хелатор и неговото модифициране с флуоресциращи молекулни фрагменти (**st4**) включвам в следващата част, тъй като в нея няма данни от биологични тестове. Друга публикация, в която се докладват резултати за противотуморна активност на платинов комплекси на дитио-хидантоинови лиганди (**st7**), имащи принос в областта на бионеорганичната

химия, ще разгледам в следващата част, тъй като се вписва по-убедително към приносите в структурния анализ на тази серия комплекси.

Освен приносите на научните резултати в областта на бионеорганичната химия, описани в изброените по-горе статии, считам че личният ми принос е в търсенето и стартирането на авангардни за съвременната наука тематики, които да може да разработваме с наличните във ФХФ на СУ материални и интелектуални възможности. Координирането на екипната работа със специалисти от различни области е колкото предизвикателна, толкова и удовлетворяваща дейност, вероятно защото приятелството си остава в основата на съвместните ни научни търсения, и което е не по-малко ценно.

Приноси в областта на Структурния анализ

Паралелно с работата по новите тематики, продължиха и традиционните ми изследвания върху структурно описание на метални комплекси (**st7, st10, st14, st17, st20**) или тавтомерни равновесия в органични съединения (**st1, st9, st19**), както и анализ на техни спектрални характеристики (**st4** и **st18**). Във всички изброени статии са използвани и квантово-химични изчисления за анализ на експерименталните данни и обяснение на наблюдаваните процеси на комплексообразуване, тавтомеризация или други превръщания. В три други статии (**st3, st5, st6**) са описани кристални структури на органични вещества, синтезирани от колеги от Пловдивски университет. Моят принос в тези работи е получаването и описанието на кристалографските данни, което стана възможно благодарение на едномесечната ми специализация в катедрата по Неорганична химия на Политехническият университет на Гданск, Полша (юни 2018). В част от тези публикации, кристалографските данни дадоха допълнителна яснота по синтетичните механизми на получаване на изучените съединения. Кристалографски данни има в други три от публикациите ми (**st1, st7, st10**), с което описаните кристални структури са общо 7. В останалите седем публикации структурният анализ е проведен при комбиниране на експериментални с теоретични данни от спектроскопски и квантово-химични изследвания.

Изследванията върху структурата на синтезираните от мен метални комплекси рядко са се увенчавали с получаване на монокристал с подходящо качество за рентгеноструктурен анализ, което е често срещан проблем в координационната химия. Поради тази причина, продължавам да използвам утвърдения вече подход на детайлно спектроскопско охарактеризиране на получените комплекси (с ИЧ и ЯМР), което в допълнение с данните от елементен анализ и/или масспектрометрия да използвам за моделиране на най-вероятните структури на комплексите, които се подлагат на геометрична оптимизация с квантово-химични методи. За така оптимизираните структури се изчисляват спектралните характеристики, които да се сравнят с експериментално измерените. Използва се най-доброто съвпадение между експерименталните и изчислените спектроскопски характеристики като критерий за подбор на най-вероятната структура. По аналогичен начин се процедира и със свободния некоординиран лиганд, като се проследяват настъпилите промени в неговите спектрални характеристики в резултат на комплексообразуването с металния йон. Тази информация се използва при определянето на начина на координиране на лиганда в състава на металния комплекс, а също така и при оценка на избраните теоретични методи и модели за структурното описание на комплексите.

Този подход е използван при проведените структурни изследвания на металните комплекси в повечето статии. Единствено в статията в *Bulg. Chem. Comm.* (**st14**) описаните резултати са чисто теоретични и целят структурно описание на комплекс на Mo(VI) с полипропилен-иминов дендример от второ поколение, DAB-G2-PPI-(NH₂)₈, който по-рано бе синтезиран и оценен като катализатор за епоксидиране на алкени с органични хидропероксиди в рамките на докторската дисертация на Виктория Трифонова, на която съм съръководител. Беше проверена предложената геометрия с пет-координирани метални центрове, което е рядък случай за Mo(VI), чрез структурно описание на възможните комплекси посредством квантово-химични (DFT) изчисления. Бяха взети под внимание моделни комплекси с различен състав и бяха използвани множество комбинации от DFT функционали (B3LYP, B2LYP, O3LYP, M05 и M06) и базисни функции. Изчисленията с метода M06/6-31G(d,p)-(LanL2DZ; Mo) дадоха най-добро съгласие с наличните кристалографски данни за подобни комплекси на цис-диоксо Mo(VI). Поради това, този метод бе използван за оптимизиране на структурата на тетраметалния Mo(VI)

комплекс на DAB-G2-PPI-(NH₂)₈. Резултатите показаха, че оптимизираната с метода M06/6-31G(d,p) структура на пет-координирания цис-диоксо Mo(VI) комплекс с тридентатните дендримерни фрагменти е възможна, потвърждавайки експериментално предложения начин на координация на DAB-G2-PPI-(NH₂)₈. Изчисленията за комплекс с допълнително координирана водна молекула показаха, че пет-координираните комплекси на Mo(VI) с PPI дендример имат възможността да координират и една молекула разтворител с O-донорен атом. Тези структурни характеристики могат да обяснят способността на молибденовите центрове в моделирания металодендимер да координират и хидропероксидите, които са използвани като източници на кислород при каталитично епоксидиране на алкени, и по този начин да обусловят осъществяването на решаващ каталитичен етап в реакциите на епоксидиране на олефини.

Проблемът със структурното описание на металните комплекси на бицикличните спиро-дитиохидантоини, които продължаваме да изследваме и след защитата на докторската дисертация на Петя Маринова, си остава истинско предизвикателство. Основният проблем е, че дитиохидантоиновите лиганди предоставят много и различни начини за координиране – поне четири вида монодентатно координиране и над шест вида мостово координиране с два или повече метални йони. Допълнително затруднение идва от факта, че и четирите донорни фрагмента са част от спрегнат хетероцикъл, което прави на практика невъзможно еднозначното определяне на участието в координиране на някой от тях само от спектроскопски данни. Въпреки това, с упоритост и прилагайки описания по-горе комбиниран подход на спектроскопско и квантово-химично описание на структурата на над 10 вида моделни комплекси успяхме да предложим най-вероятните структури на Pt(II) и Cu(II) комплекси на (дитио)хидантоини с флуоренов спиро-5-заместител. За Pt(II) комплексите беше предложено мостово координиране на лигандите с образуване на димерни комплекси със състав M₂L₄ (**st7**). Теоретичните резултати бяха подкрепени с кристална структура на единия лиганд, ¹³C-ЯМР спектри в твърдо състояние, и данни за противораковата активност на получените комплекси. Така, тази работа влезе в обсега на бионеорганичната химия и вече регистрира очаквания интерес. За комплексите на Cu(II) с флуорен-съдържащи хидантоини, структурните отнасяния бяха улеснени от наличието на суперсвърхфина структура (ССФС) в ЕПР спектрите на комплексите (**st17**). Въпреки това, детайлни квантово-химични изчисления

бяха използвани за обясняване на различната химическа реакционоспособност на хидантоиновия лиганд и неговите тио- и дитио- аналози с оглед стабилизиране на окислително състояние +2 на медните йони. Теоретично изчислените стойности за A- и g-тензорите на комплексите дадоха допълнително потвърждение за истинността на предложените най-вероятни структури на комплексите.

Макар и не толкова предизвикателни като структурна задача, металните комплекси на 2-ацетил-1,3-индандион, с които започнах научните си занимания, продължават да предлагат интересни свойства за изучаване. Такъв е примерът с комплексите с йоните на Fe(II), за които се предположи, че проявяват свойството spin-crossover (SCO), т.е. преминаване от високо- в ниско- спиново състояние (**st20**). Това предположение беше изказано на базата на детайлни Мьосбауерови спектрални измервания при различни температури. При преминаване от стайна температура до тази на течен азот (77K) се наблюдават спектрални изменения, съответстващи на фазов преход от този тип, но при температура на течен хелий (4K) не настъпват повече промени. Това породило подозрения относно истинността на предположението за SCO, което е по-рядко срещано за Fe(II) комплекси с кислородни лиганди. За проверка на причините за наблюдаваните спектрални изменения бяха проведени детайлни квантово-химични изчисления на различни структурни и спинови изменения и съответстващите им Мьосбауерови параметри. Резултатите показаха, че наблюдаваните промени в Мьосбауеровите спектри при понижаване на температурата от стайна до 77K са причинени по-скоро от геометрични изменения, отколкото от промяна в спиновото състояние. В работата ми по тази статия за първи път оцених с благодарност щедростта и съдействието на теоретици програмисти, които ми предоставиха любезно написания от тях код за преизчисляване на Мьосбауерови параметри от оптимизираните с DFT структури, въпреки че не ги познавах лично. По нелепо стечение на обстоятелствата тази статия беше публикувана в стартиращо списание с отворен достъп, което за съжаление едва сега започва да набира видимост. Въпреки това, удовлетворяващо е, че тези резултати са били забелязани и работата е цитирана в публикация в *Science Advances*.

В статията ни за Ni(II) комплекси на 2-ацетил-1,3-индандион (**st10**), квантово-химичните изчисления бяха използвани, за да се потърси обяснение за причината темплатен синтез между този комплекс и етилендиамин да приключи на първия стадий,

вместо да продължи с кондензация и на двете amino групи и пълна циклизация с получаване на тетрааза макроцикъл. Кристалната структура на кондензационния продукт между Ni(II) комплекса на 2-ацетил-1,3-индандион и етилендиамин показва получаването на октаедричен комплекс, в който две молекули етилендиамин са кондензирали с по една от amino групите си, докато втората се координира към металния център без да реагира с карбонилната група в съседство. Опитите да се предизвика пълна циклизация с включване в кондензационен процес и на втората amino група не доведоха до желаните резултат. Данните от геометричната оптимизация с DFT методи на структурите на изходните вещества и очакваните крайни продукти, показаха че стеричните пречения са основен фактор за да не се реализира желаната циклизация.

Във всички публикации описани до тук, квантово-химичните изчисления са мой принос, както и част от синтезите и написването на статиите. В следващите две статии моят принос е или само синтез (**st4**), или написване на статията със сравнително разглеждане между мои и допълнителни квантово-химични изчисления (**st18**). В статията за бимодалните сензори (**st4**) приложих метода на темплатен синтез за получаване на бицикличния хексааза лиганд, известен като Саркофагин. Въпреки, че все още не сме достигнали до условия за неговата употреба за тераностика с радиоизотопи на мед, той остава потенциална тематика за доразвиване. Друга такава тематика е ЯМР кристалографията, за която сме направили първи стъпки с описаните в **st18** квантово-химични изчисления на надмолекулни комплекси на четири от дитиохидантоините (димери и тримери), за които разполагахме с кристалните структури, ¹³C-ЯМР данни в разтвор и в твърдо състояние. Тези резултати бяха използвани и допълнени с изчисления на периодичните структури и константите на ядрено-магнитното екраниране чрез прилагане на GIPAW метод в програмния пакет Quantum Espresso. Установените тенденции във връзката „периодична структура – ЯМР параметри“, беше използвана за да се предскаже кристалната структура за дитиохидантоина, за който разполагахме само с ЯМР данните в разтвор и твърдо състояние.

Процесите на тавтомеризация са друга тема на изследванията ми в областта на структурния анализ, при които използвах квантово-химични изчисления за намиране на допълнителна яснота относно структурните фактори, определящи тавтомерните

равновесия и свързаните с тях спектрални характеристики . В статията в *Molecules* (**st9**) детайлно разгледахме проблема със затрудненията в структурното описание на 2-фенил заместени имидазоли със стандартни ЯМР измервания в разтвор, произтичащи от бърз процес на тавтомеризация. Това прави въглеродните атоми от имидазоловия пръстен трудни или невъзможни за регистриране с ^{13}C ЯМР измервания в разтвор. С помощта на проведените квантово-химични изчисления на серията 2-заместните имидазолови алдехиди и съответните им алкохоли, успяхме да дадем обяснение за наблюдаваните затруднения в ЯМР спектралното им охарактеризиране в разтвор, чрез данните за пълния енергетичен профил на възможните тавтомерни и ротамерни форми. Освен това, демонстрирахме приложимостта на ЯМР спектроскопията в твърдо състояние за решаване на структурни проблеми от динамичен характер, като охарактеризирахме пълно изучаваната серия от 2-заместени имидазоли с едномерни и двумерни ЯМР спектрални измервания в твърдо състояние. Други особености свързани с процеси на тавтомеризация, които сме изучавали имат отношение към оптичните свойства на веществата. Тук попадат изследванията ни върху протонен пренос във възбудено синглетно състояние и свързаните с това характерна флуоресценция с голямо Стоксово отместване, както и установената фотостабилност при облъчване с УВ-светлина. Това са изследванията върху 2-пиридил заместен фенален-1,3-дион (**st1**), където експерименталните данни (кристална структура и ИЧ в твърдо състояние, ЯМР, УВ-Вид абсорбционни и емисионни спектри в разтвор) бяха обяснени с резултатите от квантово-химичните изчисления на възможните тавтомерни форми в основно и във възбудено синглетно състояние. Полученият енергетичен профил на процесите на тавтомеризация в основно и във възбудено състояние предсказаха очакваната фотостабилност на веществото, която беше експериментално определена и сравнена с тази на други подобни системи. Отчетените различия във фотостабилността на изследвания 2-пиридил фенален-1,3-дион с тази на изучени преди слънцезащитни вещества, беше отнесена към структурните особености и типа на резонансно-асистираната вътрешномолекулна водородна връзка. Друга система, която търпи поредица от структурни превръщания – тавтомеризация, вътрешна ротация и протониране е изученият от нас 4,4'-дихидрокси-1,1'-нафталидин. Тавтомерията му беше изследвана подробно чрез UV-Vis спектроскопия в стационарно състояние и флаш фотолиза с висока разделителна способност във времето, както и с квантово-химични методи (**st19**). Сложната форма на

абсорбционните ивици беше разложена на съставните ѝ компоненти за оценка на молните съотношения на съществуващите в разтвор тавтомерни форми, а съответните константи на тавтомеризация бяха изчислени от температурно-зависимите спектри, регистрирани в етанол. От спектроскопските данни беше определено, че преобладаващият тавтомер е диолната форма, което беше потвърдено и от теоретичните (HF и DFT) изчисления. Пълно съответствие с експерименталните данни, показващи едновременното съществуване и на трите тавтомера в разтвор дори при стайна температура, беше постигнато след експлицитното отчитане на ефекта на разтворителя чрез така наречения супермолекулен-PCM подход. Изчислените енергии на възбуждане с използвания TD-DFT B3LYP/6-31 G** метод потвърдиха отнасянето на отделните ивици, получени от производната спектроскопия.

Финансово-материални приноси

Описаните научни приноси бяха възможни благодарение на финансирането, което сме получавали както от националния фонд Научни изследвания, така и от други локални или международни фондове. Като илюстративна равностетка, само от 6-те научноизследователски договора с Националния Фонд НИ и чрез МОН, на които съм била ръководител, са привлечени 507 000 лева към ФХФ на СУ. Закупената, с част от тези средства, апаратура за лаборатории във ФХФ, е следната:

1. УВ-Вид детектор за високоефективна течна хроматография (Thermo Electron HPLC UV-VIS Detector)
2. УВ-Вид Спектрофотометър за отчитане в микроплаки и кювети (SPECTROSTARNano)
3. Електрохимична апаратура (CH Instruments, Inc.)
4. Апарат за определяне точка на топене (STANFORD RESERCH system)
5. Центрофуга за епруветки от 50 и 100 мл (Sigma-2)
6. Ротационен вакуум изпарител окомплектован с вакуум помпа (BUCHI)
7. Магнитни бъркалки с термоконтролер (IKA) – 2 бр

8. Мини хоризонтална елеткрофореза (BioRad)
9. Вакуум помпа BUCHI(R) с VACUUM CONTROLLER
10. Преносими и настолни компютри, лицензиран софтуер (ADF, EndNote), и др.

Благодарности

Провокирана от статистиката на Scopus, която показва 80 мои съавтори в реферираните ми там публикации, преброих тези, които познавам лично и установих, че те са 70 на брой, като повечето от тях са ми добри приятели. Използвам случая на направената по-горе равносметка, да благодаря на всичките ми колеги и съавтори, както за сътрудничеството, така и за приятелството, което ценя не по-малко. Позволих си този сантиментален начин на представяне на приносите, за да акцентирам върху личния ми опит, че научната работа не е самотно занимание на самовглъбени умове, а най-често е екипна работа със съмишленици и приятели, което многократно увеличава удовлетворението от постигнатите резултати. Не бих могла да приключа без да благодаря и на съдбата, която в низ от щастливи случайности на срещи с точните хора, в точното време, и на правилното място ме доведе до участие в този конкурс. А може би съвсем не случайно е сходството във фамилните имена на моите най-преки учители, изиграли ключова роля във важните етапи на обучението и професионалното ми израстване, и които ще споменавам винаги с голяма благодарност – от другарката Мичева (най-добрият начален учител в община Кубрат) и госпожа Мишева (учителят ми по химия в гимназията) до професор Митева, която видя в мен качества, за които и не подозирах.

Огромно БЛАГОДАРЯ на всички, които бяхте близо до мен.

София

Анифе

24/09/2024