

## СТАНОВИЩЕ

от д-р **Бистра Атанасова Стамболийска**, доцент в  
**Институт по органична химия с Център по Фитохимия (ИОХЦФ) – БАН**  
на материалите, представени за участие в конкурс  
за заемане на академичната длъжност „доцент” в **ИОХЦФ – БАН**  
по област на висше образование 4. „Природни науки, математика и информатика”  
професионално направление 4.2. „Химически науки”,  
научна специалност „Теоретична химия“

В конкурса за „доцент”, обявен в Държавен вестник, брой 79 от 08.10.2019 г. и в интернет-страница на ИОХЦФ – БАН, като единствен кандидат участва д-р Надежда Маркова.

### **Общо представяне на процедурата и кандидата**

Представеният от д-р Надежда Маркова комплект документи и материали отговарят на изискванията на Правилника за условията и реда за придобиване на научни степени и за заемане на академични длъжности в ИОХЦФ – БАН. Научните трудове за участие в конкурса са разделени в две групи. В първата група „Публикации в специализирани научни издания, равностойни на монографичен труд“ са включени 5 публикации, 4 от които са публикувани в списания с ранг Q1 и една – в списание с ранг Q2. Тези публикации събират общо 120 точки, при изисквани минимални 100 точки по този показател в Правилника на ИОХЦФ-БАН. В документите по конкурса съгласно изискванията е представен и хабилизационен труд, който се базира на тези 5 публикации. Във втората група „Други оригинални научноизследователски публикации” извън хабилизационния труд са включени 13 публикации, от които 1 - в списание с ранг Q1, 5 – в списания с ранг Q2, 4– в списания с ранг Q3 и 3 - в списание с ранг Q4, които събират 201 точки при изисквани минимални 200 точки. Приложен е списък със 100 цитирания в реномирани списания, реферирани в световните бази данни Web of Science и Scopus. Събраните точки по този показател са 200 при минимално изискуеми 70. Горната справка показва, че по всички наукометрични показатели д-р Н. Маркова надхвърля националните и допълнителните минимални изисквания на ИОХЦФ – БАН за присъждане на академичната длъжността „доцент“.

Д-р Надежда Маркова е завършила висшето си образование по химия в ШУ “Константин реславски“ през 2000 г. От 2002 до 2005 е редовен докторант в ИОХЦФ под ръководството на проф. В. Енчев. След успешна защита на дисертация на тема „Теоретични изследвания на тавтомерни равновесия в органични молекули с отчитане на специфичното влияние на разтворителя“ през 2006 г. и е присъдена образователната и научна степен „доктор“ по теоретична химия. От 2006 до момента е главен асистент в ИОХЦФ.

### **Обща характеристика на дейността на кандидата**

Научните изследвания на кандидатката са отразени в 34 научни публикации, от които 27 са публикувани в специализирани списания с импакт фактор. Цитирани са 314 пъти в литературата, което е показателно за нивото и за актуалността на проведените научните изследвания. Индекс на Хирш по Scopus е 7. Личното участие на д-р Надежда Маркова в проведените изследвания за мен е безспорен. Те е първи автор в 11, а автор за кореспонденция в 4 от участващите в конкурса публикации.

Резултатите от научните изследвания са докладвани на международни и национални конференции с 39 постерни и 17 устни доклади.

За участие в конкурса са представени 18 статии, публикувани в реномираните научни списания, сред които следва да се отбележат *J. Phys Chem., Int. J. Quant. Chem. J. Mol. Stuct., Phys. Chem Lett., Acta Biomater., Struct. Chem., Comput. Theor. Chem.*

В представения хабилитационния труд на тема „Водата като среда и катализатор при тавтомерни реакции“ са обобщени изследванията върху механизма на реакции с подпомогнат от водни молкули пренос на протон в биологично интересни молекули – нуклеобаз, нуклеозиди и техни аналози. Съществен принос е създаването на теоретичен модел за изследване на тавтомерни равновесия в течности на базата на молекулно-динамичен и квантово-химичен подход. С този модел успешно са изследвани тавтомерни равновесия при азаурацили, нуклеозидите инозин и гуанозин, и ацикличния аналог на гуанозина – ацикловир във воден разтвор. Скоростните константи на реакциите на тавтомеризация са достатъчно големи за да се генерират т.нар. „редки“ тавтомерни форми. Реакциите се извършват в един етап, по асинхронен съгласуван механизъм. На базата на квантовохимични пресмятания, теоретични и експериментални  $^1\text{H}$ ,  $^{19}\text{F}$  и  $^{13}\text{C}$  ЯМР и Раманови спектри е оборено схващането, че във воден разтвор при  $\text{pH} = 7.8-10$  съществуват и двата възможни азаниона (N1 и N3) на 5-флуороурацил и е показано, че всъщност съществува равновесие между различни тавтомерни форми само на енергетично по-изгодния анион N3.

Работите извън хабилитационния труд на кандидатката отново са свързани с механизма на органични реакции, както и с изясняване на структурата на органични и координационни съединения. Проведени са изследвания за влиянието на електрично поле и електронното състояние на органични молекули върху механизма на реакциите с вътрешно молекулен пренос на протон. Предложена е моделна тавтомерна система, при която при прилагане на постоянно външно електрично поле се стабилизират различни тавтомерни форми и по този начин това съединение може да бъде използвано при дизайна на молекулни електронни устройства с разнородни приложения. Синтезирано е ново съединение с необичайно силно стоксово отместване за обяснението, на което е предложен механизъм за вътрешномолекулен пренос на протон в първо синглетно възбудено състояние с две последователни реакции на тавтомеризация. Показано е, че наличието на 5-флуороурацил (физиологичен разтвор,  $\text{pH} 10-11$ ) в реакционната среда оказва влияние върху полимеризацията и върху образуването на наночастиците, повлиявайки иницирирането на полимеризационна реакция.

С помощта на подходящи квантовохимични и спектрални методи е изяснена структурата на различни органични съединения: производни на бромирани амиди на цинамоилови аминокиселини, спирохидантоини на нафталимиди, двата изомера на аминоктиазолидин и тавтомерните форми на 2-карбамидо-1,3-индадион. Установено 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, в различни състояния съществуват под формата на различни тавтомери – един тавтомер в твърда фаза и друг тавтомер в разтвор. Предложено е това явление да бъде наречено десмокататропия.

Научно-изследователската дейност на кандидатката включва и ръководство и участие в редица национални и международни проекти. Като главен асистент д-р Надежда Маркова е била ръководител на проект по ОП „Развитие на човешките ресурси“ за подкрепа на специализирани публикации в реферирани издания, а в момента е ръководител два проекта, финансирани от ФНИ, единият от които е по двустранно сътрудничество с Индия. Тя е член на колективите на 3 проекта по ЕБР с Белгия, 3 проекта към ФНИ, проект между БАН и МАНУ и вътрешен проект на АУ -Пловдив.

Д-р Надежда Маркова има активна учебно-преподавателска дейност. Била е съръководител на една бакалавърска и една магистърска тези на студент от Факултета по химия и фармация, СУ, консултант на един докторант от Югозападен Университет „Неофит Рилски“ – Благоевград и един докторант от Аграрен Университет – Пловдив и ментор на девет специализанти в рамките на проект „Студентски практики – Фаза I“ на МОН.

### **Лични впечатления**

Познавам д-р Надежда Маркова като задълбочен изследовател, който с успех прилага квантово-химичните методи за решаване на различни проблеми, свързани с изясняване на механизмите на органични реакции и изследване на процесите в биологични системи. Тя с голямо желание и старание се включва в обучението на студенти и млади учени. Впечатлена съм от уменията ѝ да търси и намира партньори в решаването на различни научни проблеми, както и да организира и ръководи интердисциплинарни колективи, в качеството си на ръководител на проекти.

### **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

В обявения конкурс д-р Надежда Маркова представя достатъчен брой научни трудове с високо качество, публикувани след материалите, използвани при защитата на ОНС „доктор”. Големият брой цитирания са еднозначно доказателство за актуалността на проведените изследвания и използването им от научната общественост. Научната квалификация на д-р Надежда Маркова в областта на теоретичната химия е несъмнена. Постигнатите от нея резултати в научно-изследователската дейност значително надхвърлят изискванията на Института по органична химия с център по фитохимия при БАН за приложение на ЗРАСРБ.

След запознаване с представените в конкурса материали и научни трудове, анализ на тяхната значимост и съдържащи се в тях научни приноси, намирам за основателно да дам своята положителна оценка и да препоръчам на Научното жури да изготви доклад-предложение до Научния съвет на ИОХЦФ – БАН за избор на д-р Надежда Маркова на академичната длъжност „доцент“ по професионално направление 4.2. Химически науки, научна специалност „Теоретична химия.

12.02.2020 г.

Изготвил становището:

/доц. д-р Б. Стамболийска/

## OPINION

from Assoc. Prof. Dr. Bistra Atanasova Stamboliyska, Institute of Organic Chemistry  
with Centre of Phytochemistry (IOCCP), Bulgarian Academy of Sciences (BAS)

on the materials presented for the competition for the academic position of  
an Associate Professor at IOCCP – BAS in higher education field 4.0. "Natural Sciences",  
professional field 4.2. "Chemical Sciences", scientific specialty „Theoretical Chemistry,”

Dr. Nadezhda Markova is the only candidate in the competition for the academic position of  
„Associate Professor“, announced in the State Gazette, issue 79 of 08.10.2019 and on the website  
of IOCCP - BAS

### **General presentation of the procedure and the applicant**

The presented set of documents and materials for review meets the requirements of the Rules for the conditions and procedure for acquiring scientific degrees and for occupying academic positions at IOCCP - BAS. In the category "Publications in specialized scientific publications equivalent to monographs" 5 scientific papers were presented - 4 of which are published in Q1 ranked journals and 1 - in Q2 ranked journals. These publications collected 120 points with the minimum required 100 points according to the Rules of IOCCP-BAS. The competition documents also include habilitation work, based on these 5 publications. In the second category, "Other original research publications", 13 publications were presented, of which 1 - in Q1, 5 - in Q2, 4 - in Q3, and 3 - in Q4. These publications collect 201 points with a minimum required of 200 points. Attached is a list of 100 citations in scientific journals, referenced in the world databases Web of Science and Scopus. The points collected on this indicator are 200 at the minimum required 70. The analysis shows that Dr. N. Markova exceeds in all indicators the national and additional minimum requirements of IOCCP - BAS for occupying the position of "Associate Professor".

Nadezhda Markova graduated with a master degree in chemistry from the Shumen University Konstantin Preslavski in 2000. From 2002 to 2005, she was a PhD student of Prof. V. Enchev at IOCCP. She received his doctoral degree in 2006 after successfully defending a PhD thesis "Theoretical investigations on Tautomeric Equilibria in Organic Molecules Taking into account the Specific Solvent Effects". From 2006 until now he is the Assistant Professor at IOCCP.

### **General characteristic of the applicant's activity**

Dr. Nadezhda Markova's scientific research has been published in 34 papers, 27 of which - in the specialized journals referenced and indexed in international databases. These publications have been cited 314 times in the literature, which is indicative of the level and relevance of the research carried out. According to Scopus the Hirsch Index is 7. The contribution of Dr. Markova to the conducted research is indisputable. In 11 of the presented articles she is the first author and in 4 she is the corresponding author. The research results were presented in international and national forums with 40 poster and 18 oral presentations. To participate in the competition, 18 articles published in reputable scientific journals are presented.

The habilitation thesis “Water as a medium and catalyst in tautomeric reactions” summarizes the data on the proton transfer mechanism in biologically important molecules, as nucleobases and nucleosides as well as their analogues. An important contribution was the creation of a theoretical model for the study of tautomeric equilibria in liquids based on a molecular-dynamic and

quantum-chemical approach. With this model, tautomeric equilibria for azauracils, nucleosides inosine and guanosine, and the acyclic analogue of guanosine - acyclovir in aqueous solution have been successfully investigated. The reactions were carried out in one step and by an asynchronous concerted mechanism. Based on quantum-chemical calculations, theoretical and experimental  $^1\text{H}$ ,  $^{19}\text{F}$ , and  $^{13}\text{C}$  NMR and Raman spectra, it was shown that in aqueous solution at pH = 7.8-10 there were an equilibrium between different tautomeric forms of the energetically more stable anion of 5-fluorouracil, N3.

The papers outside the habilitation work have been devoted to elucidating the mechanism of organic reactions as well as the structure of organic and coordination compounds.

The effect of the electric field and electronic state of organic molecules on the mechanism of intramolecular proton-transfer reaction have been studied. A new model tautomeric system was proposed in this upon variation of the electric field strength it is possible to stabilize different tautomeric forms of the molecule. Thus these compounds have potential use in the design of new molecular electronic devices. A new compound showing unusually strong Stokes shifts was synthesized. A double proton transfer in two sequential reactions in the first excited singlet state occurs. It has been found that the presence of daunorubicin (pH 10-11) in the polymerization medium affect both the degree of polymerization and the compactness of the resulting nanoparticles.

By appropriate computational and spectral methods it was possible to evaluate the structure of amide derivatives of cinnamoyl amino acids, spirohydantoin of naphthalimides, the two isomers of amino-thiazolidine and the tautomeric forms of 2-urea-1,3-indadione. It has been found that the tautomeric form in solution is different from that one in solid state for two newly synthesized compounds (2- (methylthio) -1,3-diazaspiro [4.4] non-2-en-4-one and 2- (methylthio) -1,3-diaza-spiro [4.4] non-2-ene -4-thion). It has been suggested to call this phenomenon desmocatropy. The structures of N-(4-benzalaniline)-15-crown-5 and N-(4'-benzalaniline)-15-crown-5 and their alkali and alkaline earth metal complexes have been studied. The  $\text{Li}^+$ ,  $\text{Na}^+$ ,  $\text{Mg}^{2+}$  and  $\text{Ca}^{2+}$  cations fit to cavity size of the crown while the  $\text{K}^+$ ,  $\text{Sr}^{2+}$  and  $\text{Ba}^{2+}$  cations, whose size is greater than the macrocycle cavity diameter, protrude from the macrocycle.

A significant part of the research work is related to active participation in international and national projects. The candidate was the leader of one project „Science and business”, Ministry of Education and Science, Operational Programme Human Resources Development, co-financed by European Social Fund. At the moment Dr. Markova is coordinator of two projects funded by the Nation Science Found of Bulgaria and participates in 5 international and 4 national scientific projects.

Dr. Nadezhda Markova has an active teaching activity. She has been a supervisor of one Master degree and one Bachelor degree theses of a student from the Sofia University; a consultant in a PhD thesis of a student from South-West University – Blagoevgrad and in a PhD these of a student from Agrarian University – Plovdiv; mentor of nine students within the framework of the “Student Practices” Operational Programme Science and Education for Smart Growth of the Ministry of Education and Science.

### **Personal impressions**

I know Dr. Nadezhda Markova as an in-depth researcher who has successfully applied quantum-chemical methods to solve various problems related to elucidating the mechanisms of organic reactions. She is keenly involved in the teaching of students and young scientists. I am impressed by her ability to organize and coordinate interdisciplinary teams as a project leader.

## **CONCLUSION**

In the announced competition, Dr. Nadezhda Markova presents a sufficient number of high quality scientific papers, published after the materials used in the defense the PhD thesis. The large number of citations is a clear proof of the relevance of the research carried out and its use by the scientific community. Dr. Nadezhda Markova's scientific qualification in the field of theoretical chemistry is undoubtedly.

After the evaluation of the materials and scientific papers presented in the competition, analyzing their importance and their scientific contributions, I give my positive assessment and recommend to the Scientific Jury to prepare a report-proposal to the Scientific Council of IOCCP-BAS for the selection of Dr. Nadezhda Markova at the academic position of "Assistant Professor" in the professional field „Theoretical Chemistry”.

16.09.2019 г.

Reviewer: