

До
Председателя на журито,
назначено със заповед на Ректора на
ШУ"Епископ Константин Преславски", гр. Шумен
РД-16-194 от 10.10.2017 г.

РЕЦЕНЗИЯ

на дисертационния труд за присъждане на научната степен „доктор” на Хасан Хасанов Хасанов на тема „Синтез и реакции на циклизация и циклоизомеризация на фосфорилирани 3-(α - или β -хидроксиалкил) алени”, в област на висшето образование 4. Природни науки, математика и информатика, професионално направление 4.2. Химически науки, научна специалност Органична химия

Рецензент: проф. дхн Добромир Димитров Енчев, катедра по Органична химия и технология, Факултет по Природни науки, Шуменски университет „Епископ Константин Преславски”

Хасан Хасанов завършва висше образование ОКС Бакалавър в ШУ „Епископ Константин Преславски“, гр. Шумен, Факултет по природни науки, Катедра по органична химия и технология през 2008., а през 2010 и ОКС Магистър в същият университет. От 2016г. работи като асистент в катедрата по Химия при Факултет по природни науки, ШУ „Епископ Константин Преславски“, гр. Шумен.

В представеният ми за рецензиране дисертационен труд са обобщени резултатите, публикувани в рамките на 8 научни съобщения в списания импакт фактор, като *Global J. Pure Applied Chem. Reports (GJPACR)*, *Heteroatom Chem.*, *Phosphorus*, *Sulfur*, *Silicon*, *Acta Scientifica Naturalis*, 6 доклада на научни конференции и участие в 4 научни проекта.

Дисертацията, тема „ Синтез и реакции на циклизация и циклоизомеризация на фосфорилирани 3-(α - или β -хидроксиалкил) алени” е написана на 163 страници заедно със схемите, фигурите и таблиците; цитирани са 336 литературни източници. Авторефератът към дисертацията е написан на 32 страници заедно с приложенията и отразява най-съществените резултати, описани в дисертацията.

Основните цели, които ас. Хасанов си е поставила в рамките на научната дейност, обобщена и описана в дисертационния труд са:

1) Създаване на удобни и високоселективни методи за синтез на 3-(α - или β -хидроксиалкил)аленфосфонати и аленил фосфин оксиди със

защитена и незащитена хидроксилна група с възможности за вариране на заместителите както в аленовата система, така и във фосфорната функция;

2) Изследване на реакциите на получените 3-(α - или β -хидроксиалкил)аленфосфонати и аленил фосфин оксиди със защитена и незащитена хидроксилна група с различни електрофилни реагенти с оглед проучване на възможностите и ограниченията на протичащата циклизация с конкурентното участие на едната и/или другата функции, свързани с аленовата система;

3) Изследване на реакциите на циклоизомеризация на синтезираните 3-(α - или β -хидроксиалкил)аленфосфонати и аленил фосфин оксиди при взаимодействие с йони на т. н. монетни метали (Ag, Au, Cu, Ni, Sn, Al, Zn, Pd и Pt);

4) Изследване на биологичната активност на фосфорилирани 3-(α - или β -хидроксиалкил)алени и на продуктите на тяхната електрофилна циклизация и на циклоизомеризация.

В изпълнение на научната си програма ас. Хасанов е изучил:

I. Региоселективен метод за синтез на фосфорилирани 3-(α -хидрокси)алени със защитена хидроксилна група.

II. Синтез на фосфорилирани 3-(β -хидроксиалкил)алени със защитена хидроксилна група

III. Електрофилни реакции на фосфорилирани 3-(α - или β -хидроксиалкил)алени

IV. Реакция на циклоизомеризация на фосфорилирани 3-(α - или β -хидроксиалкил)алени

V. Изследване на биологичната активност на фосфорилираните 3-(α - или β -хидроксиалкил)алени и на продуктите на тяхната електрофилна циклизация и на циклоизомеризация

Паралелно с това са изучени и съвременните методи за охарактеризиране на синтезираните съединения: ЯМР- спектроскопия, ИЧС, тънкослойна и колонна хроматографии и т.н.

Изброеното до тук ми дава основание да считам докторанта, като напълно подготвен за извършване на бъдеща самостоятелна научна дейност.

В резултат от изпълнението на поставените научни задачи ас. Хасанов е осъществила синтеза и идентификацията на:

1. Синтез на 1-(тетрахидро-2*H*-пиран-2-илокси)-алк-3-ин-2-оли
2. Синтез на диметил 4-(тетрахидро-2*H*-пиран-2-илокси)-алка-1,2-диенфосфонати
3. Синтез на 2-[4-(дифенилфосфиноил-алка-2,3-диенилокси)]-тетрахидро-2*H*-пирани
4. Синтез на фосфорилирани 3-(α -хидроксиалкил)алени
5. Синтез на фосфорилирани 3-(β -хидроксиалкил)алени със защитена хидроксилна група
6. Получаване на 2-метокси-2-оксо-2,5-дихидро-1,2-оксафосфоли
7. Синтез на алк-(1*E*)-ен-1-ил дифенил фосфин оксиди
8. Синтез на дифенил 5-(тетрахидро-2*H*-пиран-2-илокси)алк-(1*E*)-енил фосфин оксиди и 6-(дифенилфосфиноил)-алк-(5*E*)-ен-2-оли
9. Синтез на 2-фосфорил-2,5-дихидрофурани
10. Синтез на 2-фосфорил-5,6-дихидропирани

Изучена е биологичната активност на някои от новосинтезираните съединения.

Изброеното до тук демонстрира ценността на избраното научното направление а именно методиката на синтез на съединения с предварително зададени състав и структура.

Прави добро впечатление единността на изследователският цикъл, а именно синтез, установяване на биологична активност, установяване на потенциална фармацевтична полезност.

Резултатите, които ас. Хасанов е постигнал и обобщил в дисертационния труд могат да се характеризират като синтетични приноси към определена фокусирана област на елементорганичната химия в широк смисъл. В логична последователност е:

1. Създаден е метод за получаването на фосфорилирани 3-(α - или β -хидроксиалкил)алени със защитена хидроксилна група чрез взаимодействие на (тетрахидро-2*H*-пиран-2-илокси)-алкиноли с диметил хлорофосфит или дифенил хлорофосфин в присъствие на органична база с междинно образуване на пропаргилови фосфити или фосфинити, които спонтанно търпят [2,3]-сигматропна прегрупировка до желаните

фосфорилирани 3-(α - или β -хидроксиалкил)алени със защитена хидроксилна група. Свалянето защитата на хидроксилната група се осъществява в етанол в присъствие на PPTS до съответните фосфорилирани 3-(α - или β -хидроксиалкил)алени.

2. Изследвани са реакциите на фосфорилираните 3-(α - или β -хидроксиалкил)алени със защитена и незащитена хидроксилна група с електрофилни реагенти като сулфурил хлорид, бром, бензенсулфенил хлорид и бензенселененил хлорид. Установено е, че реакциите протичат еднотипно, независимо от това дали хидроксилната група е защитена или незащитена. Получават се хетероциклени и ненаситени ациклени съединения в зависимост от вида на заместителите при фосфорилната група:

а) Показано е, че халогенирането, сулфенилирането и селененилирането на 3-(α - или β -хидроксиалкил)аленфосфонатите протичат с анхимерно съдействие на съседната фосфонатна група като вътрешен нуклеофил с *5-endo-trig* циклизация и получаване на 2,5-дихидро-1,2-оксафосфол-2-они;

б) Установено е, че реакциите на 3-(α - или β -хидроксиалкил)аленил фосфин оксидите с електрофилни реагенти протичат *хемо*-, *регио*- и *стереоселективно* с образуване на (1*E*)-алкенил фосфин оксиди. Продуктите са резултат от присъединяване на електрофилния реагент по 2,3-двойната връзка на аленовата система;

в) На базата на литературните данни и в резултат на проведените изследвания е предложен вероятен реакционен механизъм на взаимодействието на фосфорилираните 3-(α - или β -хидроксиалкил)алени с електрофилни реагенти, включващ междинно образуване на циклични ониеви (хлорониеви, бромониеви, тиираниеви или селенираниеви) йони. Последните търпят атака на вътрешния нуклеофил, водеща до протичане на *5-endo-trig* циклизация с образуване на 2,5-дихидро-1,2-оксафосфоли или атака на външния нуклеофил до получаване на (1*E*)-2,3-адукти.

3. Изследвани са реакциите на циклоизомеризация на фосфорилираните 3-(α - или β -хидроксиалкил)алени с каталитичното участие на йони на т. н. монетни метали. Установено е, че във всички случаи се осъществява *endo*-атака на хидроксилната група с образуване на съответните циклични изомери:

а) Установено е, че циклоизомеризацията на фосфорилираните 3-(α -хидроксиалкил)алени протича като *5-endo-trig* процес с получаване на 2-фосфорил-2,5-дихидрофурани;

б) Намерено е, че циклоизомеризацията на фосфорилираните 3-(β -хидроксиалкил)алени се осъществява като *6-endo-trig* процес с получаване на 2-фосфорил-5,6-дихидро-2*H*-пирани;

в) Предложена е вероятна реакционна схема на циклоизомеризацията на фосфорилираните 3-(α - или β -хидроксиалкил)алени, включваща *endo*-атака на хидроксилната група по терминалния C¹-атом на аленовата система.

4. В резултат на проведените изследвания са синтезирани, изолирани и пречистени колонно хроматографски и охарактеризирани ¹H-, ¹³C-, ³¹P-ЯМР- и ИЧ-спектрално 74 нови, неописани в литературата, хетероциклени и ненаситени ациклени съединения.

5. Изследвана е биологичната активност на някои от синтезираните фосфорилирани 3-(α - или β -хидроксиалкил)алени и на част от продуктите на тяхната електрофилна циклизация и на циклоизомеризация. Установено е, че изследваните съединения проявяват биологична активност при широк спектър от патогенни микроорганизми. В повечето от случаите тази активност е по-добра или поне съпоставима с използваните за контрола антибиотици.

Въпроси

1. Според направения литературен преглед за циклоизомеризация на хидроксиалени, могат да се предположат следните вероятни направления на циклоизомеризация в присъствието на метални йони:
 - 1.1. Активиране на 1,2-двойната връзка на аленовата система в резултат на координирането ѝ с електрофилния център на метал-съдържащия катализатор и реализиране на *endo*-атака (*a*) на хидроксилната група по интермедиата с получаване на цикличните продукти и/или конкурентна *exo*-атака (*b*) на нуклеофила с получаване на цикличните продукти .
 - 1.2. Активиране на 2,3-двойната връзка на аленовата система, последвана от нуклеофилна атака на кислородния атом от хидроксилната група с осъществяване на направления (*c*) и/или (*d*) и образуване на цикличните изомери и/или .
 - 1.3. Вмъкване на металния комплекс между кислородния и водородния атоми на хидроксилната група с получаване на интермедиат. Този процес води до активиране на кислорода от хидроксилната група като вътрешен нуклеофил, а той от своя страна реализира нуклеофилна атака (*a*, *b*, *c* и *d*) с получаване на съответните продукти.

Въз основа на какви собствени данни предлагате вероятният механизъм на реакцията на циклоизомеризация на избраните от вас фосфорилирани хидроксиалени?

2. Установявате, че независимо от вида на заместителите при фосфорилната група, реакцията протича по предложените в литературата механизми 1 или 3.

Всъщност на направлението на реакцията, съобразно структурата на крайните продукти, наличието на конкретни заместители при фосфора не оказва никакво влияние. Това се потвърждава и от В.К.Брель(*Synthesis*, N3, 463-466(1999)).

Поради тези факти трябва да се акцентира върху конкретните изследвани изходни хидроксиалени, а не обобщаващо, тъй като при наличието на хидроксилна група при фосфора, е възможен и друг ход на реакцията(M. Mualla and R.S. Macomber, *Synth.Commun.*, 19(11&12), 1997-2000(1989)).

3. Декларирате, че е установено, че реакциите на 3-(α - или β -хидроксиалкил)аленил фосфин оксиди с електрофилни реагенти протичат *хемо*-, *регио*- и *стереоселективно* с образуване на (1*E*)-алкенил фосфин оксиди. Продуктите са резултат от присъединяване на електрофилния реагент по 2,3-двойната връзка на аленовата система.

Считам, че твърдението се нуждае от прецизиране, тъй като в работата си сте изучавали свойствата само на определен вид фосфиноксиди, а именно дифенилфосфиноксиди, а не въобще.

Заклучение

Хасан Хасанов представя дисертационен труд за придобиване на научната степен „доктор“, който се основава на последователно построена научна програма. Осъществени са синтези на серии от съединения, като при това са търсени практични решения с възможности за приложение.

Постигнатите резултати могат да се характеризират като принос към обогатяването на съществуващи знания и създаването на нови синтетични протоколи. Резултатите постигнати от ас. Хасанов са намерили признание сред научната общност чрез публикуването им в списания с импакт фактор след преминаване на процес на рефериране.

Поради това, убедено препоръчвам на уважаемите членове на Научното жури да гласуват за присъждането на Хасан Хасанов Хасанов на научната степен "доктор".

Шумен,
15.11.2017 г.

Рецензент:.....
проф. дхн Добромир Енчев