

До
Председателя на научно жури,
определено със Заповед №РД-16-194/10.10.2017 г.
на Ректора на ШУ „Епископ Константин Преславски“
ул. "Университетска" 115,
9700 гр. Шумен

На Ваш Протокол №1/ от 11.10.2017 г.

Приложено представям: Рецензия

по процедура за защита на докторска дисертация за придобиване на ОНС “доктор“ в област на висше образование 4. Природни науки, математика и информатика професионално направление 4.2. Химически науки научна специалност Органична химия

Автор: асистент Хасан Хасанов Хасанов

Тема: „Синтез и реакции на електрофилна циклизация и на циклоизомеризация на 1-фосфорилирани 3-(α - и β -хидрокси-заместени)-алени“

Научен ръководител: проф. дхн Валерий Христов

Изготвил рецензията: проф. д-р Илиян Иванов

Научна специалност: Органична химия

Институция: ПУ „Паисий Хилендарски“, Химически факултет

Адрес и контакти:

Пощенски адрес: ПУ „П. Хилендарски“, ул. „Цар Асен“ 24, 4000 Пловдив

Електронен адрес: iiiliyan@abv.bg

Телефони: 032 261349; 0887 976150

Становището е съставено в съответствие с изискванията на ЗРАСРБ и Раздел II от ППЗРАСРБ – Условия и ред за придобиване на образователна и научна степен "доктор"

РЕЦЕНЗИЯ

от проф. д-р Илиян Иванов Иванов
катедра „Органична химия“, ПУ „Паисий Хилендарски“

на дисертационен труд за присъждане на образователната и научна степен "доктор"

в област на висше образование: 4. Природни науки, математика и информатика
професионално направление: 4.2. Химически науки
научна специалност: Органична химия

Автор: асистент Хасан Хасанов Хасанов

Тема: „Синтез и реакции на електрофилна циклизация и на циклоизомеризация на 1-фосфорилирани 3-(α - и β -хидрокси-заместени)-алени“

Научен ръководител: проф. дхн Валерий Христов

Научен консултант: доц. д-р Ивайло Иванов

Със заповед №РД-16-194/10.10.2017 г. на Ректора на ШУ „Епископ Константин Преславски“ съм определен за член на научно жури по процедура за защита на дисертационен труд на тема „Синтез и реакции на електрофилна циклизация и на циклоизомеризация на 1-фосфорилирани 3-(α - и β -хидрокси-заместени)-алени“ за придобиване на образователната и научна степен "доктор" в област на висше образование 4. Природни науки, математика и информатика., професионално направление 4.2. Химически науки, докторска програма Органична химия. С решение на НЖ на научното жури (протокол №1/11.10.2017 г.) съм определен да изготвя рецензия.

Автор на дисертационния труд е ас. Хасан Хасанов – докторант в редовна форма на обучение към ШУ.

Представеният от ас. Хасанов комплект материали на хартиен и електронен носител е в съответствие на изискванията на ЗРАС в РБ и правилника за неговото приложение, както и правилника за развитие на академичния състав в Шуменския университет:

- автобиография;
- дипломи за завършено висше образование (ОКС „бакалавър“ и „магистър“);

- протокол от издържан изпит по специалността и изпити включени в индивидуалния план на обучение;
- препис-извлечение от протокол № 2/04.10.2017 г., от заседание на катедра „Химия“, за вътрешна защита;
- дисертационен труд;
- автореферат;
- списък и копия на научните публикации по темата на дисертацията;
- копия на научните публикации;
- списък от участия на научни форуми.

Биографични данни за докторанта

Ас. Хасанов завършва висше образование в ШУ „Епископ Константин Преславски“, Факултет по природни науки, специалност „Биология и химия“ (ОКС „бакалавър“) с професионална квалификация „Учител“ (дипл. №31468/02.12.2008г.) и специалност „Химия“ (ОКС „магистър“), магистърска програма „Органична химия“. Защишава с отличен успех дипломна работа на тема *„Синтез и реакции на електрофилна циклизация на дифенил 3-метил-1,2,4-пентатриенилфосфин оксид“* (дипл. №137235/30.03.2010г.).

В периода 04.03.2014г.–04.03.2017г. ас. Хасанов се обучава като докторант в редовна форма на обучение по научна специалност „Органична химия“ в катедра „Органична химия и технология“ към Факултета по природни науки. За кратък период от време Хасанов работи като педагог (02. 2011г. – 06. 2011г.), а от септември 2016 г. до момента заема длъжността асистент в катедра „Химия“ на ШУ.

За периода на своето обучение ас. Хасанов е изпълнил в пълен обем образователната част от своя индивидуален план. Положил е с отличен успех поредица изпити тясно свързани с тематиката на докторантурата („Химия на алените“, „Спектрален анализ на органичните съединения“, „Органофосфорна химия“, „Механизми на органичните реакции“), повишил е своите езикови компетенции по английски език и издържал изпита за „Докторски минимум“ с отличен. Очевидно докторант Х. Хасанов като асистент е направил и първи стъпки в своята преподавателска дейност (семинарни и лабораторни упражнения по: „Органична химия“, „Токсикохимия“, „Органична химична технология“, „Високомолекулни съединения“, „Химическа защита“, „Обща и органична химия“).

Във връзка с горепосоченото считам, че докт. Хасанов е изпълнил отлично образователната част от докторска програма „Органична химия“.

Характеристика на дисертационния труд

Дисертационният труд е изложен на 162 стандартни страници. Структуриран е по познатия класически начин – съдържание – 5 стр., списък съкращения и таблици – 4 стр., въведение – 1 стр., литературен преглед с формулирани цели – 60 стр., резултати и обсъждане – 40 стр., експериментална част – 34 стр. основни научни приноси – 2 стр., публикации по дисертацията – 2 стр. и литература – 14 стр. Включва 131 схеми и 2 фиг. в обзора и 25 схеми и 2 фиг. в частта резултати и обсъждане. Библиографската справка обхваща 336 литературни източника, като най-ранния е от 1924 г., 70 (21%) са от последните десет години, а най-новият е от 2017 г.

Актуалност на тематиката и целесъобразност на поставените цели и задачи

В частта „Въведение“ на дисертационния труд ясно и точно е посочена особената значимост на изучаването на химията на алелите – едно от най-интензивно развиващите се направления в Органичната химия през последните няколко десетилетия. Посочено е, че изследванията върху диени съдържащи струпани двойни връзки допринасят както за развитието теоретичната органична химия, различни направления в органичния синтез, така също и за получаването на непознати за практиката нови съединения. Освен със своите интересни стереохимични свойства и реактивоспособност, откриването на аленова структура в някои биологичноактивни природни продукти насочва изследователите към проучване и на биологичната активност на синтетични продукти съдържащи 1,2-диенова структура.

В своите научни търсения докторантът е преследвал четири основни цели: 1) разработване на методи за синтез на разнообразно заместени 1,3-бифункционализирани алени – 3-(α - / β -хидроксиалкил)аленфосфонати и аленил фосфин оксиди със свободна или защитена хидроксилна група; 2) изследване реактивоспособността им спрямо различни електрофилни реагенти; 3) реакциите на циклоизомеризация подпомогната от йони на т.н. „монетни“ метали (Ag, Au, Cu, Ni, Sn, Al, Zn, Pd и Pt) и 4) провеждане на тестове за установяване на биологичната активност както на получените фосфорилирани 3-(α - / β -хидроксиалкил)алени така също и на продуктите на тяхната електрофилна циклизация и на циклоизомеризация.

Познаване на проблема.

Предвид поставените цели при разработване на дисертационния труд, литературният обзор обхваща основните насоки при изучаване на химията на 1,2-диените – методи за получаване в частност на хидроксиалкилалени и фосфорилирани алени, и реактивоспособност на бифункционализирани алени (реакции с електрофилни реагенти, циклизация и пр.). Докторантът има удоволствието да провежда своите изследвания в научната група на проф. Влери Христов, която вече няколко десетилетия разработва успешно и познава в детайли химията на аленовите съединения.

В съответствие с конкретно формулираните цели на дисертационния труд, авторът съсредоточава своето внимание освен върху някои общи характеристики и реактивоспособност на алените, така също и върху специфични детайли свързани със свойствата на аленфосфинови и аленфосфонови киселини и техни производни в реакции с електрофилни реагенти, реакции на електрофилна циклизация на бифункционализирани алени, циклоизомеризации на хидроксиалкилалени. Докторантът е успял да обобщи и структурира с помощта на подходящи таблици голям обем информация.

Краткият обзор върху биологично активните свойства на съединения съдържащи аленова структура в частта „Резултати и обсъждане“ също би могла да бъде изведена в частта „Литературен преглед“.

Като цяло представения обзор показва отлична информираност, аналитично и задълбочено вникване в проблема. Демонстрира компетентност в областта на тематиката на дисертационния труд, способност на докторанта да систематизира и анализира критично литературни данни – оригинални статии, монографии и справочници.

Приноси и значимост на разработката за науката и практиката.

Проведените изследвания очевидно са част и естествено продължение на научната тематика разработвана от изследователската група на проф. д-р Валерий Христов, както и на магистърската дипломна работа на ас. Х. Хасанов.

Описаните в дисертационния труд на ас. Хасанов изследвания определено имат както чисто теоретичен принос към химията на алените, така също и практическо приложение.

В резултат на решените задачи при изпълнение на поставените цели приносите могат да бъдат определени в няколко насоки.

❖ Разработване на лесно достъпни и селективни методи за синтез на 1,3-бифункционализирани алени

Използвайки подходящи изходни съединения и синтетични методи е разработена четири етапна синтетична схема за получаване на разнообразно заместени фосфорилирани 3-(α - / β -хидроксиалкил)алени със защитена хидроксилна група. Установени са подходящи реакционни условия за сваляне на защитата на хидроксилната група.

❖ Изследване реактивоспособността на получените аленови съединения.

Проучена е реактивоспособността на получените фосфорилирани 3-(α - / β -хидроксиалкил)алени със свободна и защитена хидроксилна група в реакции с електрофилни реагенти като сулфурил хлорид, бром, бензенсулфенил хлорид и бензенселененил хлорид. В резултат е установено, че реакциите протичат еднотипно независимо от това дали хидроксилната група е защитена или не, и в зависимост от вида на заместителите се получават ненаситени ациклени или хетероциклени съединения. Показано е, че реакциите протичат с анхимерно съдействие на фосфонатната група. Установено е, че реакциите на 3-(α - / β -хидроксиалкил)аленил фосфин оксидите с подобни електрофилни реагенти протичат хемо-, регио- и стереоселективно, като продуктите са резултат от присъединяване на електрофилния реагент по 2,3-двойната връзка на аленовата система.

Достойнство на дисертационния труд е предложената вероятна реакционна схема (на базата на литературни и експериментални данни) на взаимодействие на получените фосфорилирани 3-(α - / β -хидроксиалкил)алени с различни електрофилни реагенти.

В резултат на провеждането на поредица експерименти върху реакциите на циклоизомеризация в присъствие на соли на т.н. „монетни метали“ е установено, че във всички случаи се осъществява *endo*-атака на хидроксилната група с образуване на съответните циклични изомери.

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

Въз основа на получените експерименталните данни е видно, че най-добри каталитични свойства проявяват златните, сребърните и Pd(0) катализатори.

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

❖ Биологични изпитвания на получените нови съединения.

С провеждането на биологични изпитвания на част от получените нови съединения изследването определено придобива интердисциплинарен характер. Проведени са тестове за установяване на антимицробната и антигъбичната активност както на фосфорилирани 3-(α - / β -хидроксиалкил)алени, така също и на част от продуктите на тяхната електрофилна циклизация и циклоизомеризация. Установено е, че изследваните съединения в редица от случаите проявяват по-добра или поне съпоставима биологична активност в сравнение с използваните за контрола антибиотици.

В раздел експериментална част, внушителна по обем (предвид големия брой синтезирани нови съединения – 74 бр.), акуратно са описани процедурите за тяхното получаване. Структурата на получените нови съединения е еднозначно определена чрез прилагане на съвременни аналитични методи и техники (елементен анализ; ¹H-, ¹³C-, ³¹P-ЯМР спектromетрия; ИЧ – спектromетрия).

Преценка на публикациите свързани с дисертационния труд.

Получените научните резултати при работата върху дисертационния труд ас. Хасанов е описал и представил пред световната научна общност чрез общо осем научни съобщения (едно *submitted*). Три от публикациите са в списания с импакт фактор – *Heteroatom Chem.* (IF_{5years} 1,118), *Bull. Chem. Commun.* (IF_{5years} 0,318) *Phosphorus, Sulfur, Silicon* (IF_{5years} 0,714), една в международно специализирано издание - *Global J. Pure Applied Chem. Reports*, а останалите в специализирани национални издания. Значителна част от резултатите получени от работата по дисертацията свързани основно с проведените биологичните тестове не са публикувани, но предвид тяхното качество съм сигурен, че това ще се случи в най-скоро време.

Резултатите получени при работата върху дисертацията са представени на шест национални научни форуми чрез пет доклада и едно постерно участие.

Ас. Хасанов е участник в четири научно-изследователски проекта финансирани от Фонд „Научни изследвания“ на ШУ, които са изцяло свързани с проблематиката на неговия дисертационния труд.

Лично участие на докторанта.

Не съм пряк свидетел на проведените изследвания и липсата на данни къде са проведени биологичните изпитания не ми позволява точно да преценя личното участие на докторанта в тях. Приемам, че синтетичните резултати и изведените изводи изцяло са дело на докторанта. Доколкото докторанта притежава компетенции и в областта на биологичните науки мога да считам, че той има водеща роля и в проведените биологични изпитвания.

Автореферат

Авторефератът на дисертацията е написан в съответствие с утвърдените правила. Точно и коректно отразява съдържанието на труда и приносите направени в него в резюмиран вид.

Критични забележки и препоръки.

Разбира се както във всеки дисертационен труд, могат да бъдат открити неточности и дадени критични бележки. Като цяло дисертационната работа е изработена и написана старателно, а забелязаните неточности са несъществени и не променят отличното впечатление от добре свършената работа.

Няколко забележки:

- стр. 74 табл. 4 ЯМР данни без коментар, повтарящи се в експерименталната част;
- стр. 77 табл. 8, очевидно техн. грешка в номерирането на съединенията;
- стр. 88 табл. 17, малка логическа задача. За яснота би могло да се покаже сулфурил хлорид – а, бром – b и т.н.;
- стр. 92 понятията „механизъм на реакциите“ и „реакционна схема“ имат различен смисъл

Препоръки: считам, че е необходимо да се обърне по-голямо внимание на стереохимията на реакциите.

Заклучение

Проведените изследвания са в актуална и интересна област от съвременното познание и в частност в търсенето на нови лесно достъпни, по- ефективни и селективни методи за синтез на 1,3-бифункционализирани алени, както и за изследване на техните взаимодействия с електрофилни реагенти и с йони на „монетни“ метали с оглед проучване възможностите и ограниченията за протичане на циклизация. Те могат да се характеризират преди всичко като разширяване на

съществуващите знания и са ценен принос към познанията за химията на алените и техните потенциални биологичноактивни свойства.

Извършена е огромна по обем и качество експериментална работа. Едновременно с натрупването на полезна информация, работата по дисертацията оставя и много отворени врати, което позволява по-нататъшно интензивно продължаване на изследванията.

В заключение считам, че кандидатът притежава задълбочени теоретични знания в областта на органичния синтез и умения за провеждане на самостоятелни научни изследвания. Дисертационният труд на ас. Хасан Хасанов съдържа научни и научно-приложни резултати, които представляват оригинален принос в науката, отговаря на изискванията за присъждане на образователната и научна степен "доктор" съгласно ЗРАС в РБ и надхвърля критериите определени Правилника за придобиване на научни степени и заемане на академични длъжности в ШУ. В съответствие с гореизложеното и във връзка с чл. 10. ал.1 от ЗРАСРБ предлагам **положителна оценка** на дисертационния труд.

гр. Пловдив
27 ноември 2017 г.

Рецензент:
проф. д-р Илиян Иванов

