

**Дата: 30 ноября 2019 г.**

Обзорный доклад по докторской диссертации г-на Раджабова Сироджиддина Икромовича, магистр наук, озаглавленный

**«СИНТЕЗ, ИЗУЧЕНИЕ РЕАКЦИИ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ПРОИЗВОДНЫХ  
ГЛИЦЕРИНА С АМИНОКИСЛОТАМИ, ПЕПТИДАМИ, ФУЛЛЕРЕНОМ C<sub>60</sub>  
И ИХ ПРИЛОЖЕНИЯ»**

Диссертация выполнена на кафедре органической химии и научно-исследовательской лаборатории «Химия глицерина» имени профессора Б. Кимсанова, Научно-исследовательский институт Таджикского национального университета.

Обзор подготовлен на основании приглашения от декана химического факультета Таджикского национального университета (ТНУ).

Научный руководитель: профессор Каримзода Махмадкуль Бобо, доктор философии. Д.х.н. в химии.

**История проекта**

Г-н Раджабов Сироджиддин Икромович, магистр наук, защитил докторскую диссертацию о методах синтеза новых алифатических, ароматических и гетероциклических производных глицерина, таких как эпихлоргидрин, глицерин  $\alpha$ -монохлоргидрин и глицерин  $\alpha$ , дихлоргидрин с аминокислотами, пептиды и их эфиры при взаимодействии с фуллереном C<sub>60</sub>. В настоящее время разработаны способы синтеза некоторых производных эпихлоргидрина,  $\alpha$ -монохлоргидрин глицерина и  $\alpha$ - $\gamma$ -дихлоргидрин глицерина, и изучены их различные свойства. Однако подробное изучение научных данных в этой области показывает, что регулярные исследования по синтезу, превращению, всестороннему изучению эффективных свойств и практическому применению новых производных эпихлоргидрина,  $\alpha$ -монохлоргидрина глицерина и  $\alpha$ ,  $\gamma$ -дихлоргидрина глицерина, который имеет состав ряда алифатических, ароматических, гетероциклических аминокислот, пептидов их сложных эфиров и фуллерена C<sub>60</sub> не проводился.

В данной докторской диссертации помимо методов синтеза рафинированных химических соединений на основе производных глицерина основной целью является также изучение химической конверсии, физико-химические и биологические исследования новых полученных продуктов. Перспективными в качестве объекта исследования являются производные эпихлоргидрина с эфирами аминокислот и пептиды, которые представляют собой биологически активные соединения с относительно низкой токсичностью.

Тема представляет инновационные и очень современные направления в науке. Поэтому новизна докторской работы очень высока, учитывая важность предмета исследования, фармацевтических потребностей, биологических и сельскохозяйственных требований.

Для достижения цели диссертации кандидат выполнил исследование следующих задач:

а) изучение химической реакции изогипсичного нуклеофильного замещения атома хлора в производных глицерина: включая эпихлоргидрин, глицерин  $\alpha$ -монохлоргидрин и глицерин  $\alpha$ ,  $\gamma$ -дихлоргидрин под действием действующих карбоксильных и аминокислотных групп аминокислот и пептидов;

б) поиск путей практического применения новых синтезированных алифатических ароматических и гетероциклических производных глицерина для введения новых биологических материалов, регуляторов роста растений, экстрагентов, лигандов для процессов совокупности происходящих химических свойств, химических реагентов;

в) проведение запланированных работ по синтезу ряда ранее неисследованных производных эпихлоргидрина, моно- и дихлоргидрина глицерина, а также подбор оптимальных вариантов их методики получения;

г) выявление их положительных свойств, установление определенной взаимосвязи между химической структурой и биологической активностью;

е) изучение химической структуры и распада при ионизации электронным ударом, а также подтверждение структуры, состава и чистоты синтезированных веществ с использованием тонкослойной хроматографии, газожидкостной хроматографии, масс-спектрологии, FTIR-спектрологии и ЯМР-спектрологии высокого разрешения;

е) использование полученных теоретических и экспериментальных лабораторных данных для разработки методов получения химических реагентов для крупномасштабной химии.

### **Общее описание диссертации**

Доктор философии Диссертация была представлена г-ном Сироджиддином Раджабовым, магистр наук отлично структурирован и правильно представлен. Он состоит из введения, глав (6), заключения, ссылок (252) и аннотаций (на таджикском, русском и английском языках). Была продемонстрирована научная деятельность г-на Сироджиддина Раджабова, магистра наук в форме докладов и публикаций на конференциях. Основным содержанием диссертации являются 2 монографии, 75 научных статей и рефератов, в которых отражено его основное значение, в том числе 22 статьи, опубликованные в рецензируемых журналах, включенных в Перечень Высшей аттестационной комиссии при Президенте Республики Таджикистан и Высшей аттестационной комиссии при Министерстве образования и науки Российской Федерации. Диссертация была написана с научной точки зрения очень ясной (всего 309 страниц), сжатой, дополненной цифрами (54) и таблицами (39) и представленной на таджикском и русском языках. В конце этой диссертации последующие части представляют собой аннотации на таджикском, русском и английском языках. Теоретические принципы, а также исследовательская часть подтверждаются ценными ссылками.

Теоретическая концепция и экспериментальные части этого тезиса свидетельствуют о том, что автор тщательно изучил предмет исследования с точки зрения вершины в сочетании с соответствующим количеством литературных источников. Это свидетельствует о том, что г-н Сироджиддин Раджабов глубоко понимал теоретические основы химического синтеза и обсуждал проблемы.

В связи с наличием трех гидроксильных групп в глицерине происходят различные химические превращения, где автор в диссертации уточнил результаты с помощью комбинации источников библиографии. Эти полученные производные с широким спектром физиологической активности обнаружены также фармацевтически активными. Эти моно-, ди- и триэфирные производные глицерина показали интересные результаты. Синтез таких соединений в настоящее время осуществляется с использованием продуктов

нефтехимии, а также включает использование эпихлоргидрина, моно- и 1,3-дихлоргидрина глицерина.

Триэфиры глицерина используются в самых разных областях применения, поэтому разработка новых удобных методов синтеза с дальнейшей модификацией производных глицерина остается одной из основных целей дальнейшего изучения органической химии. Производные глицерина также могут ингибировать, например, рост злокачественных опухолей, некоторые глицериновые лекарственные средства, которые содержат фосфор, проявляют антигельминтные, гаметоцидные свойства. Глицерин имеет три группы ОН (гидрофильные) и не имеет гидрофобного хвоста. Он не может пересекать неполярную среду клеточной мембраны. Таким образом, модифицированные производные являются отличным выбором. Глицериновые эфиры играют важную роль в метаболических процессах в живых организмах и считаются эффективными субстратами ингибиторы ферментных систем. Глицериновые липиды участвуют в формировании структуры биологических мембран и синтезов, связанных с переносом веществ и ионов через мембраны, снабжением энергией клетки, а также защитой биологической мембраны.

Диссертация включает задачи разработки метода синтеза и оптимизации условий для новых производных глицерина с некоторыми алифатическими, ароматическими, гетероциклическими N-защищенными аминокислотами и пептидами. Оптимизация включала условия синтеза новых производных эпихлоргидрина,  $\alpha$ -монохлоргидрин глицерина и  $\alpha$ ,  $\gamma$ -дихлоргидрин глицерина, имеющих аминокислотные и пептидные остатки. Во-вторых, была изучена реакция присоединения производных аминокислот и пептидов с остатками 2-пропанола и 1,2-пропандиола к фуллерену  $C_{60}$ , что фактически является новизной. В то же время было установлено поведение распада производных эпихлоргидрина,  $\alpha$ -монохлоргидрина глицерина и  $\alpha$ ,  $\gamma$ -дихлоргидрина глицерина под действием электронного удара. В большинстве синтезированных соединений обнаружены ранее неизвестные положительные свойства, проявляющиеся ими в виде гипотензивной, спазмолитической, курареподобной, желчегонной, противовирусной и регулирующей рост активности с низкой токсичностью.

Наконец, задача этого исследования состоит в том, чтобы найти области практического применения синтезированного глицерина с модификацией ряда веществ, обладающих комплексом биологической активности, фармакологическое действие

которых превышает некоторые известные препараты аналогичного назначения. Выявлена определенная зависимость химической структуры от биологической активности. Помимо того, что физико-химические и биологические свойства этих производных веществ также были изучены в этой диссертации. Фармакологическая активность производных глицерина с остатками аминокислот, пептидов и их сложных эфиров четко изучена с использованием организмов мышей и полученных результатов и сведена в таблицу.

Г-н Сироджиддин Раджабов, магистр, изучил температуру, каталитическую зависимость от выхода синтезированной конверсии. Учитывая удивительные свойства фуллерена  $C_{60}$ , в данной диссертации кандидат начал изучать реакцию взаимодействия фуллерена  $C_{60}$  с аминокислотно-пептидными производными 2-пропанола и 1,2-пропандиолов. Для того чтобы получить новые биологически активные соединения, было установлено, что процесс реакции выхода подходящих соединений зависит от состава исходных продуктов и выбора толуола в качестве растворителя. Реакция проходила при температуре 80-85 °С в течение 25 часов.

Этот тезис хорошо написан, а научные результаты должным образом документированы. Есть некоторые опечатки, однако текст понятен в сжатой форме. Рисунки, схемы и таблицы показаны правильно также. Теория, аргументы и экспериментальные результаты хорошо сформулированы с заслуженными заключениями, которые подтверждают, что поставленная цель работы была успешно достигнута.

Таким образом, диссертация представляет собой научную работу высокого уровня. Введение, обсуждение, заключение подходят и сосредоточены на соответствующих темах. Для науки интересной темой является поиск новых лекарственных препаратов для рынка и применение новых синтезированных веществ в фармацевтической и агрохимической областях. Все эксперименты в этой диссертации хорошо организованы, и аналитические методы (хроматография в сочетании со спектроскопией) правильно применяются. Инфракрасная (ИК) и протонная ядерно-магнитная резонансная (1H-ЯМР) спектроскопия являются методами аналитической химии для определения молекулярных функциональных групп и определения химической структуры, а также контроля качества, что сделало результаты и текст диссертации хорошо представленными и очень интересно читать.

### **Заключительная оценка**

На мой взгляд, рецензируемый тезис отвечает всем требованиям, предъявляемым к тезису и основанием для кандидатской диссертации. присвоение степени. Следующий аспект оправдывает мое решение вознаградить докторскую диссертацию г-на Сироджиддина Раджабова: научная новизна, широкий спектр исследований, похвальная презентация и научная деятельность, подтвержденные 75 научными статьями, были опубликованы на основе диссертации, в том числе 2 монографии из 22 статей в рецензируемых журналах, включенных в Перечень ВАК при Президенте республики Таджикистан и ВАК РФ.

Этот тезис готов к защите в устной форме и, безусловно, отвечает требованиям, предъявляемым к степени доктора наук по химии по уставам в Журнале законов Республики Таджикистан.

**Профессор Джон Ноблман, доктор философии**  
**Кафедра Химии и Биохимии,**  
**Городской Колледж Университета Нью-Йорка,**  
**160 Convent Avenue, Нью-Йорк, 10031**

*Dr. John Nobelman*  
*November 20<sup>th</sup>, 2019*

Date: November 30<sup>th</sup>, 2019

Review report on PhD thesis of Mr. Rajabov Sirojiddin Ikromovich, M.Sc.,  
entitled  
**“SYNTHESIS, STUDY OF THE REACTION OF INTERACTION OF GLYCERIN  
DERIVATIVES WITH AMINO ACIDS, PEPTIDES, C60 FULLERENE AND  
THEIR APPLICATIONS”**

The dissertation was performed at the Department of Organic Chemistry and the Research Laboratory “Glycerol Chemistry” named after Professor B. Kimsanov, Research Institute of the Tajik National University.

The review prepared based on an invitation letter from a Dean of the Chemistry Department of Tajik National University (TNU).

Supervisor: Professor Karimzoda Mahmadvul Bobo, Ph.D. D.Sc. in Chemistry

### **Project background**

Mr. Rajabov Sirojiddin Ikromovich, M.Sc., has submitted the doctoral thesis on the synthesis methods, new aliphatic, aromatic and heterocyclic derivatives of glycerol, such as epichlorohydrin, glycerol  $\alpha$ -monochlorohydrin, and glycerol  $\alpha$ , dichlorohydrin with amino acids, peptides, and their esters in interaction with C60 fullerene. Currently, methods for the synthesis of certain derivatives of epichlorohydrin,  $\alpha$ -monochlorohydrin glycerol and  $\alpha$ - $\gamma$  dichlorohydrin glycerol have been developed and their various properties have been studied. However, a detailed study of scientific data in this area shows that regular research on the synthesis, transformation, comprehensive study of the effective properties and practical applications of new derivatives of epichlorohydrin,  $\alpha$ -monochlorohydrin glycerol and  $\alpha$ ,  $\gamma$ -dichlorohydrin glycerol,

which has the composition of a number of aliphatic, aromatic, heterocyclic amino acids, peptides of their esters and fullerene C60 was not carried out.

In this doctoral dissertation, beside the synthesis methods of refined chemical compounds on the basis of glycerine derivatives the main goal is also to study the chemical conversion, physicochemical and biological studies of new received products. Promising as an object of research are derivatives of epichlorohydrin with amino acid esters and peptides, which are biologically active compounds with relatively low toxicity. The topic represents innovative and very modern directions in science. Therefore, the novelty of the thesis is very high, considering the importance of the research subject, pharmaceutical requirements, biological and agricultural demands.

To achieve the goal of the thesis, the candidate made investigation of the following tasks by;

a) the study of the chemical reaction of isogypsic nucleophilic substitution of a chlorine atom in glycerol derivatives: including epichlorohydrin, glycerol  $\alpha$ -monochlorohydrin and glycerol  $\alpha, \gamma$ -dichlorohydrin under the action of the acting carboxyl and amine groups of amino acids and peptides;

b) the search for ways of practical application of the new synthesized aliphatic aromatic and heterocyclic derivatives of glycerol for the introduction of new biological materials, plant growth regulators, extractants, ligands for the processes of the totality of chemical properties that occur, chemical reagents;

c) carrying out the present planned work on the synthesis of a number of previously unexplored derivatives of epichlorohydrin, mono-, and dichlorohydrin glycerin, and showed a selection of optimal options for their methodical of preparation;

d) identification of their positive properties, the establishment of a certain relationship between the chemical structure and biological activity;

e) study of the chemical structure and decay under electron impact ionization as well confirmation of the structure, composition and purity of synthesized substances using the thin-layer chromatography, gas-liquid chromatography, Mass Spectroscopy, FTIR spectroscopy, and high resolution NMR spectroscopy;



f) using the obtained theoretical and experimental laboratory data to develop methods for producing chemical reagents in for the large-scale chemistry.

### **General description of thesis**

The Ph.D. thesis has been submitted by Mr. Sirojiddin Rajabov, M.Sc is excellently structured and correctly presented. It consists of an introduction, chapters (6), conclusion, references (252) and annotations (in Tajik, Russian, and English). The scientific activity of Mr. Sirojiddin Rajabov, M.Sc in forms of papers and conference publications has been shown. The main content of the dissertation is 2 monographs, 75 scientific articles and abstracts, which reflect its main significance including 22 articles published in peer-reviewed journals included in the List of Higher Attestation Commission under the President of the Republic of Tajikistan and Higher Attestation Commission under the Ministry of Education and Science of the Russian Federation. The thesis was written scientifically very clear (total 309 pages), concise, enriched by numbers of figures (54) and tables (39) and presented in Tajik and Russian languages. At the end of this dissertation, the subsequent parts are annotations also given in Tajik, Russian and English languages. The theoretical principles as well as the research part are validated with valuable references.

The theoretical concept and experimental parts of this thesis evidences that the author has carefully studied the research subject with pinnacle outlook combined with the appropriate number of literature sources. It evidences that Mr. Sirojiddin Rajabov profoundly understood the theoretical basis of chemical synthesis and discussed problems.

Due to the presence of three hydroxyl groups in glycerol enters into various chemical transformations where the author in the thesis clarified the results with the bibliography sources combination. These obtained derivatives with a wide spectrum of physiological activity are found also pharmaceutical active. Those mono-, di-, and tri- ethers derivatives of glycerol have shown interesting results. The synthesis of such compounds is currently carried out with the use of petrochemical products, and also includes using the epichlorohydrin, mono- and 1,3-dichlorohydrin glycerol.

The glycerol derivatives used in wide aspects of applications, so the development of new convenient methods of synthesis with further modification of glycerol derivatives remains one of the main goals of further organic chemistry study. The glycerol derivatives also can inhibit for example growth of malignant tumors, some glycerol drugs that contain phosphorus show anthelmintic, gametocidal properties. Glycerol has three OH groups (hydrophilic) and no hydrophobic tail. It cannot cross the nonpolar environment of the cell membrane. Therefore, modified derivatives are an excellent choice. Glycerol ethers play an essential role in metabolic processes in living organisms and are considered effective substrates and inhibitors of enzyme systems. The glycerol lipids participate in the formation of the structure of biological membranes and the syntheses associated with the transfer of substances and ions through membranes, cell energy supply, as well as protective of biological membrane.

The thesis includes tasks of developing the method of synthesizing and optimization conditions for new derivatives of glycerol with some aliphatic, aromatic, heterocyclic N-protected amino acids and peptides. Optimization included the conditions for the synthesis of new derivatives of epichlorohydrin,  $\alpha$ -monochlorohydrin glycerol and  $\alpha$ ,  $\gamma$ -dichlorohydrin glycerol having amino acid and peptide residues. Secondly, the reaction of addition of derivatives of amino acids and peptides with the residues of 2-propanol and 1,2-propandiol with fullerene C<sub>60</sub> which in fact is novelty was studied. The same time the decay behavior of derivatives of epichlorohydrin,  $\alpha$ -monochlorohydrin glycerol and  $\alpha$ ,  $\gamma$ -dichlorohydrin glycerol substances under the influence of electron impact were established. In the majority of synthesized compounds, previously unknown positive properties were found, manifested by them in the form of hypotensive, antispasmodic, curare-like, choleric, antiviral and growth-regulating activity with low toxicity.

Finally, task of this dissertation is to find the areas of practical application of synthesized the glycerol with modification of number of substances have a complex of biological activity, the pharmacological action of which exceeds some well-known drugs of a similar purpose. A certain dependence of the chemical structure on biological activity was revealed. Beside that physicochemical and biological properties of these derivative substances also have been studied in this thesis. Pharmacological activity of glycerol derivatives with residues of amino acids,

peptides and their esters are clearly studied using the mice organisms and results obtained and tabulated.

Mr. Sirojiddin Rajabov, MSc., studied the temperature, catalytic dependence on the yield of synthesized conversion. Given the amazing properties of fullerene C60, in this dissertation the candidate began to study the reaction of interaction of fullerene C60 with amino acid-peptide derivatives of 2-propanol and 1,2-propanediols. In order to obtain new biologically active compounds, it was found that the process of the reaction of suitable compounds yield depends on the composition of the starting products and the choice of toluene as solvent. The reaction took place at temperatures of 80 - 85 °C for 25 hours.

This thesis is well written and scientific results properly documented. There are some typing errors, however, the text is clear in a concise manner. The figures, schemes, and tables are shown properly as well. The theory, arguments, and experimental results are well formulated with meritorious conclusions which confirms that the postulated objective of the work was successfully reached.

In summary, the dissertation represents a high-level scientific work. The introduction, discussion, conclusion are suitable and focused on the relevant topics. It is an interesting topic for science to discover novel-drugs for the market, and application of novel synthesized substances into the pharmaceutical and agrochemical fields.

All experiments in this thesis are well arranged, and analytical techniques (chromatography combined with spectroscopies) are correctly applied. Infrared (IR) and Proton Nuclear Magnetic Resonance ( $^1\text{H-NMR}$ ) spectroscopies are analytical chemistry techniques for determining the molecular functional groups and chemical structure determination as well as quality control have been widely used, which made the results and the text of dissertation well presented and very interesting to read.

## **Final evaluation statement**

In my opinion, the reviewed thesis meets all requirements on the thesis presented and the basis for the Ph.D. degree conferment. The following aspect justifies my decision to reward Mr. Sirojiddin Rajabov's doctoral desertion: scientific novelty, a wide range of research, meritorious presentation, and scientific activity confirmed by 75 scientific articles were published based on the dissertation, including 2 monographs of 22 articles in peer-reviewed journals included in the List of Higher Attestation Commission under the President of the Republic of Tajikistan and Higher Attestation Commission of the Russian Federation.


This thesis is ready to be defended orally and certainly meets the requirements laid down for the degree of Ph.D. in chemistry by statutes in the Journal of Laws of the Republic of Tajikistan.

Professor John Nobleman, Ph.D.

Cell: +1(212)203-9881

[jnobleman@ccny.cuny.edu](mailto:jnobleman@ccny.cuny.edu) or

[john.noblemanfn@gmail.com](mailto:john.noblemanfn@gmail.com)

dr John Nobleman   
November 30<sup>th</sup>, 2019