

ОТЗЫВ

Официального оппонента на диссертационную работу Шариповой Дилрабо Азизбеговны «Синтез и исследование аминокислотных производных фуллерена C_{60} , обладающими антивирусными свойствами в отношении вируса птичьего гриппа А/Н5N1», представленную на соискание ученого степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 органическая химия.

Актуальность работы Последнее десятилетие отмечено большим интересом к одной из аллотропных модификации углерода фуллеренам. Начиная 1990 года, когда был предложен способ получения этого класса веществ в лабораторных условиях, т.е. когда фуллерены стали доступны широкому кругу исследователей, началось детальное изучение их уникальных физических и химических свойств. В настоящее время наука о фуллеренах приобрела междисциплинарный характер физика, химия, биология математика, астрономия, медицина- вот далеко неполные перечень научных дисциплин, в рамках которых проводятся исследования свойств фуллеренов. Эти вещества привлекают внимание уникальной химической структурой и как следствие, своеобразием свойств. В создание сверхпроводников, синтез алмазов, разработка новых катализаторов и адсорбентов и новых медицинских препаратов.

Перспективы использования фуллереновых соединений в биологии, фармакологии, биотехнологии заслуживает особого внимания. Особенно наличие липофильных и мембранотропных свойств этих веществ. Успешного внедрения в медицинскую практику, в частности, в качестве антивирусных препаратов. Учитывая важности и перспективности данного направления следует отметить, что диссертационная работа Шариповой Дилрабо Азизбеговны посвящена этой области науки т.е. синтезу и исследованию водорастворимых аминных и аминокислотных производных фуллерена C_{60} с антивирусными свойствами.

Научная новизна работы состоит в том, что изучены реакции нуклеофильного присоединения фуллерена C_{60} с аминокислотами, аминами и имидами в щелочном растворе диметилформамида с арилгалогенидами по разработанной ими приемлемой схеме. В результате синтезированны целый ряд модифицированных производных на основе фуллерена C_{60} , аминокислот и органических аминов.

Впервые получены биологически активные соединения из числа которых наиболее важными являются C_{60} -аминоантипирин $N,N-C_{60}(H_3)[L-Asp-(ONa)_2]_3 \cdot 3H_2O$, $N-C_{60}(H_2)[L-Tyr-ONa]_2 \cdot 2H_2O$, $N,N-C_{60}(H_8)[L-Lys-OH]_4 \cdot 10$

H₂O, и композит N,N-C₆₀(H)₅[(Gly-ONa)₃(L-Lys-ONa)₂]₂·10H₂O и N,N-C₆₀(H)₇[(L-Gly-ONa)₃(L-Asp-ONa)₂L-Arg-ONa]₂·10 H₂O.

Особое внимание автор уделяет проблеме синтеза и изучение фуллерено производных полярных аминокислот, органических диаминов и получения композиты аминокислот с фуллереном по механизму нуклеофильного присоединения реагирующих веществ в среде двух отличающиеся по апротонности растворителей, способствующий выпадений основного продукта из реакционной среды, который позволяет сократить выполнение дополнительных работ по очистке основного получаемого продукта.

Показано, что синтезированные аминокислотные и другие производные фуллерена C₆₀ обладают биологической активностью на примере подавления инфекции и репликацию генома вируса A/H5N1 птичьего гриппа.

Цели исследования заключается в синтезе и исследованию водорастворимых аминокислотных производных их композиты и некоторых органических амино-, и иминопроизводных фуллерена C₆₀, изучению их вируснейтрализующих свойств.

Основные задачи исследования Разработка приемлемых методов синтеза аминокислотных производных их композиции, алкильных и гетероциклических производных фуллерена C₆₀. Провести модификацию некоторых аминокислот, органических аминов, иминов и их композиты посредством фуллерен C₆₀. Исследование физико-химических свойств и структурных особенностей синтезированных соединений. Исследование антивирусных активностью в отношении инфекции и репликации вируса птичьего гриппа A/H5N1. Дать качественные и количественные характеристики проведённых синтетических и биологических исследований и охарактеризовать масс- и ЯМР- спектральные анализы.

Диссертационная работа изложена на 131 страницах компьютерного набора и состоит из введения и 4 глав, литературного обзора, обсуждения полученных результатов, экспериментальной части, заключение и списка цитируемой литературы, включающего 141 источник. Работа иллюстрирована 27 рисунками и содержит 5 схем, 13 фигур и 6 таблиц.

В первой главе приводится обзор литературы относящийся к заслугам и вкладом учёных работающих в данной области науки. О методах получения фуллеренов и их очистки; о значениях и функции фуллеренов; о синтетических работах и получении производных фуллеренов. Особое внимание уделено фуллерену C₆₀ и применению его в химическом синтезе с целью получения водорастворимых производных фуллеренов и их применение в науке и практической медицине. Обосновывается актуальность

и значимость выбранной темы диссертации и её выполнение в соответствии поставленной цели и задачи.

Во второй главе приводится краткое резюме относительно фуллерену C_{60} и его химическому свойству выраженную в его электроноакцепторном свойстве. Рассматривается присоединение к фуллерену C_{60} аминокислот их композиты, органические моно- и диамино- и иминосоединение с разными молекулярными строениями, нуклеофильностью и их физико-химические свойств и конфигурационные особенности. Особенно привлекателен разработанные ими приемлемая схема синтеза производных фуллерена C_{60} с соединениями содержащими NH_2 , NH и подобные нуклеофильные функции. Полученные по данной схеме реакции соединения легко очищаются, идентифицируются и в максимальном количестве растворяются в воде, водных растворах и диметилсульфоксиде, а это является одним из важных требованиях их практического применения.

В третьей главе обсуждается биологическое исследование полученных соединений на примере несколько выборочных аминокислотных производных C_{60} и их композиции на антивирусные свойства против репликации вируса птичьего гриппа A/duck/Novocibirck/56/05(H5N1). Приводятся результаты полученные по антивирусному свойству в условиях in Vitro приведённых на животных клетках.

В четвертой главе посвященной экспериментальной части, приводятся получение натриевых и калиевых солей аминокислотных производных фуллерена C_{60} и их композиты. А также соединение фуллерена C_{60} с алкиламинами и гетероциклическими аминсоединениями. Каждая методика проведения синтеза и получения индивидуального соединения охарактеризована фактами подтверждающие их гомогенности.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендации. Все положения диссертации базируются на полученных диссертантом экспериментальных данных, достоверность которых сомнений не вызывает, а также подтверждена наличием положительных заключений по результатам испытаний полученных диссертантом веществ.

Диссертационная работа выполнена с использованием современных физико-химических методов исследования. Объём эксперимента достаточно большой. Выводы и рекомендации логичны и соответственно обоснованны.

Практическая значимость заключается в том, что на основе проведенных исследований разработан простой метод синтеза производных фуллерена C_{60} включающих аминокислоты и их композиты, органические алкиламины, имины и гетероциклических аминсоединений, их хроматографическое апробирование.

На основании результатов проведенных вирусологических исследований выявлено, что аминокислотные производные фуллерена C_{60} и их композиты обладают способностью блокировать вирусную репродукцию на уровне мембрано-клеточных процессов адсорбции и проникновения вируса в клетку.

Личный вклад автора. Основные научные направления, цель и содержание диссертационной работы сформулированы автором на основе выполненных лично экспериментальных исследований изложенных в диссертации, экспериментальная апробация, оформление результатов исследований в виде публикаций и научных докладов. Автор принимала участие в проведение всех исследований по теме диссертации, а также самостоятельно анализировала и обобщала полученные результаты.

Апробация результатов работы. Основные результаты докладывались и обсуждались на международных конференциях:

Опубликование результатов диссертации. По теме диссертации опубликованы 7 научных статей в рецензированных научных журналах рекомендуемых ВАК Республики Таджикистан и Российской Федерации, а также 8 тезисов докладов в сборниках региональных и международных конференций.

Следует отметить, что представленное на защиту исследование является очень многоплановым. Диссертантом изучено большое количество литературных источников. При выполнении экспериментальной части работы привлекались многочисленные физико-химические и биологические методы. Поэтому каждая из частей работы синтеза, выделение, и идентификации т.д. продуктов является многоплановыми и потребовали от диссертанта не только хорошего знания соответствующих современных методик, но и большого экспериментального навыка. В целом была проведена большая сложная работа, в результате, которой удалось синтезировать и охарактеризовать целый ряд водорастворимых производных фуллерена C_{60} с аминокислотами их комплексами органическими аминами разного строения и основности. Проведена очень важная работа по биологическому противовирусному исследованию на примере инфекции вируса птичьего гриппа.

Поставленные цели были достигнуты. Необходимо обратить на следующие недостатки диссертационной работы:

1. Автором представлен большой и интересный обзор по химии фуллеренов. Однако, этот обзор в большой степени охватывает самой фуллерен C_{60} , но мало придаётся значения свойств других молекул фуллеренов. Далее в литературном обзоре отсутствует итоговое заключение, в котором следовало бы отразить преимущество и недостатки известных методов синтеза производных фуллерена C_{60} с разными классами органических соединений дающие комплексы, диады, триады, аддукты и т.д. с фуллеренами.

2. На странице 73 диссертации и на 14 странице автореферате приводится схема синтеза $N-C_{60}(H)_3[\text{карбамил-L-Ala-OH}]_3$. Соединение

синтезировано через карбоксиангидридаланина, путем взаимодействия на аланин фосгеном. В результате которого получается N-карбоксиангидридаланина под номером (5) далее этот продукт подвергается медленной гидратацией при 0°C и в результате ангидрид превращается в N-карбоксилаланин или карбамилаланин под номером (6) этот же ангидрид подвергается быстрому гидратацию тоже при 0°C , в результате происходит распад ангидрида на свободный аланин и CO_2 продукт под номером (8). Далее продукт (6) модифицируется фуллереном C_{60} и получают N-фуллерен карбамилаланин. Тут всё таки непонятно почему гидратация одного продукта при 0°C отличающиеся времени гидратации образуют двух разных продуктов. В диссертации и в автореферате на этот вопрос нет ответа, а с точки зрения химизма было бы интересно разобраться в этом процессе.

3. На странице 79 диссертации и на 16 странице автореферата приводятся реакции лизина фуллереном C_{60} , за счёт 1,4-присоединения в молекуле C_{60} , где четыре молекулы лизина присоединятся с фуллерен C_{60} образует квазициклическую структуру, о чем свидетельствует исчезновения поглощение протона водорода характеризующие 12,34 м.д. Однако в ряде обстоятельств, квазициклическая конформация переходить в устойчивые циклы. Почему-то диссертантом не изучена подобная ситуация. Это было бы очень интересная информация в данном случае.

4. По части антивирусной активности некоторых синтезированных соединений получены результаты с высокими показателями вирус ингибирующих свойств. Однако в работе не показано ингибция вирусной репродукции относящихся определённой стадии репликативного цикла вирусной клетки: адсорбция, слияние, эндоцитоз, декапсидации, репликации и т.д. Стоило бы обратить внимание на эти процессы.

5. В список использованных литератур не приводится работы школы профессора Л.Н. Сидорова, которые они проводит всестороннее исследования в области реакция взаимодействия фуллерена C_{60} с различными аминокислотами. Эти замечания несколько не снижает теоретическую и практическую значимость выполненной диссертационной работы.

В заключение нужно отметить, что диссертантом выполнена комплексное полноценное исследование. Из полученных результатов сделаны обобщающие выводы, которые соответствуют поставленным задачам исследования. По теме диссертации опубликованы достаточное количество публикации. Автореферат отражает содержание работы в целом диссертационной.

Таким образом, диссертационная работа Шариповой Д.А. на тему: «Синтез и исследование аминокислотных производных фуллерена- C_{60} ,

обладающими антивирусными свойствами в отношении вируса птичьего гриппа А/Н5N1» по своей актуальности, поставленным задачам, уровню их решения и научном новизне удовлетворяет «Положения о порядке присуждения ученых степеней» ВАК при Президенте Республики Таджикистан от 26.11.2016 г. за № 505, предъявляемым к кандидатским диссертациям., а ее автор Шарипова Дилрабо Азизбеговна заслуживает присуждения учёной степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03- Органическая химия

Доктор химических наук, профессор
филиала национального исследова-
тельского технологического универ-
ситета «МИСиС» в городе Душанбе



Каримзода Махмадкул Бобо

Подпись профессора Каримзода М.Б. заверяю:

Начальник отдел кадров



Зарипова М.А.