



ВАЗОРАТИ МАОРИФ ВА ИЛМИ ҶУМҲУРИИ ТОҶИКИСТОН

ДОНИШГОҲИ ДАВЛАТИИ ОМУЗГОРИИ ТОҶИКИСТОН

ба номи С. Айнӣ

734003, ш. Душанбе, хиёбони Рӯдакӣ 121, Тел.(992 37) 224-13-83, E-mail:tgpu2004@mail.ru Web:www.tgpu.tj

аз «14» 11 соли 2019 № 13-1708

«УТВЕРЖДАЮ»

Ректор Таджикского государственного педагогического университета имени С.Айни, доктор исторических наук, профессор Гаффори Н.У.

«14» 11 2020 года

ОТЗЫВ

ведущей организации на диссертационную работу Шариповой Дилрабо Азизбековны на тему: «Синтез и исследование аминокислотных производных фуллерена C_{60} , обладающими антивирусными свойствами в отношении вируса птичьего гриппа А/Н5N1», представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 - органическая химия

Одним из наиболее важных проблем в биологическом и химическом смысле является создание водорастворимых соединений фуллеренов и получение их производных на основе матриц различных биомолекул пептидов и аминокислот. В частности, можно отнести молекулы, фосфолипидов, имеются доводы и основания полагать, что использование биомолекул позволит регулировать цитотоксичность полученных соединений синтетическим путем.

Для присоединения органических аминов и аминокислот необходимо было разработать оптимальный вариант присоединения аминокислот и их композитов до 4-ёх остатков аминокислот к корковой части фуллерена C_{60} . Следует отметить, что в тех растворителях, в которых растворяется фуллерен C_{60} (неполярные) абсолютно нерастворимы аминокислоты, и наоборот, в тех полярных растворителях, в которых растворяются аминокислоты, абсолютно нерастворим фуллерен C_{60} . Данная проблема решалась в процессе проведения многочисленных контрольных опытов, проведённых в разных

условиях реакции. Наконец, была найдена подходящая методика присоединения аминов и аминокислот к фуллерену C_{60} , которая заключается в растворении аминокислот или аминов в щелочной среде диметилформамида с добавлением к нему раствора фуллерена C_{60} в галогенбензоле (хлор-, бромбензолах). В результате были получены десятки фуллероаминов и фуллероаминокислот, обладающими антивирусными и антимикробными свойствами. Этим путём можно создать нанопрепараты, применяемые в многофункциональной терапии.

Цели исследования посвящены синтезу и исследованию фуллеро C_{60} аминов, аминокислот и их композиций, а также некоторых аминок- и иминопроводных C_{60} , изучению их структурной организации и развитию подходов к созданию вируснейтрализующих препаратов.

В соответствии с поставленной целью решались следующие задачи: разработка новых методов синтеза фуллеро C_{60} гетероциклических и алкильных аминов, аминокислот и их модифицированных аналогов; модифицировать аминокислота, пептиды и их производные, а также их композиты фуллереном C_{60} ; исследование физико-химических свойств и структурных особенностей синтезированных соединений; исследование противовирусных свойств в отношении птичьего вируса гриппа А/Н5N1.

Научная новизна исследования. Изучены реакции фуллерена C_{60} с аминокислотами и их композиции с гетероциклическими, алкиламинами и имидами в щелочном растворе диметилформамида с арилгалогенидами.

Установлено, что фуллерен C_{60} образует с аминокислотами и органическими аминами устойчивые аддукты.

Синтезированные производные фуллерена C_{60} на основе фуллерен C_{60} и аминокислот, их композиты растворимые в диметилсульфоксиде и в воде. Физико-химическими методами исследования изучены структурные организации синтезированных аминокислотных производных фуллерена C_{60} .

Показано, что синтезированные аминокислотные производные фуллерена C_{60} и их композиты обладают биологической активностью на примере антивирусной способности подавлять репликацию вируса А/Н5N1 птичьего гриппа.

Теоретическая ценность исследования. В диссертации изложены теоретические аспекты исследований: стратегия и подбор условий синтеза фуллеро C_{60} аминокислот и их композиты, растворимые в воде и диметилсульфоксиде, доказательства структуры синтезированных производных фуллерена C_{60} зависимость температуры, среда реакций, влияние растворителей на выход полученных продуктов, структурные особенности, идентичность и молекулярный состав синтезированных

соединений, исследование физико-химических и биологических свойств полученных веществ.

Практическая ценность исследования. На основании выполненных экспериментальных исследований установлен механизм присоединения органических аминов, аминокислот, пептидов в корковой части фуллерена C_{60} по типу нуклеофильного присоединения. Синтезированные соединения с противовирусными свойствами могут быть использованы для создания новых противомикробных и противовирусных препаратов. Получены аминокислотные композиты и органические амины фуллерена C_{60} , которые представляют интерес для органической химии, нанохимии, медицины и химии углеродных кластеров.

Объём и структура работы. Диссертационная работа изложена на 131 страницах компьютерного набора и состоит из введения и 4 глав, литературного обзора, обсуждения экспериментального материала, экспериментальной части, выводов и списка цитируемой литературы, включающего 141 источник. Работа иллюстрирована 27 рисунками и содержит 5 схем, 11 соединений, 4 фигур и 6 таблиц.

Во введении приводятся обоснование актуальности выбранной темы, цель научной работы, научная новизна и практическая значимость полученных результатов на основе экспериментальных данных, приведены основные положения, выносимые на защиту на заседание диссертационного совета, перечень публикаций, указан личный вклад автора диссертации.

Первая глава (Литературный обзор) проведён анализ литературных данных по структуре фуллеренов, свойствам и биологической активности синтетических производных фуллеренов C_{60} , их растворимости и применения в области медицины. В результате обобщения и интерпретации выполненных многочисленных работ и анализов, имеющихся научных исследований, посвященному фуллерену и его соединениям, обосновывается актуальность выбранной нами темы исследования и её выполнение по перспективному направлению относящемуся к химии производных аминокислот и пептидов фуллерена C_{60} .

Вторая глава. (Обсуждение научных результатов) даётся краткое резюме по химическим свойствам фуллерена C_{60} , модификации фуллерена C_{60} аминокислотами, отличающимися строениями и функциональными свойствами. Рассматривается присоединение к фуллерену C_{60} алкилдиамино-, имино- и имидинокислот с разными молекулярными строениями нуклеофильностью и их физико-химические свойства структуры и конфигурационные особенности. Придаётся особое внимание присоединения фуллерена C_{60} к лекарственному препарату с гетероциклическим строением,

синтезу и физико-химическим исследованиям аминокислотных производных фуллерена C_{60} в виде композита, состоящего из разных α – аминокислот.

Третья глава. (Биологические свойства фуллероаминокислот) обсуждаются цитотоксические свойства синтезированных некоторых фуллероаминокислот и фуллероолигоаминокислот в композитном виде. Обобщаются исследования вирулицидной активности полученных соединений в отношении вируса гриппа A/duck/Novocibirck/56/05(H5N1). Цитотоксичность препаратов композитов $N,N-C_{60}(H)_5[(Gly_3-ONa)_3(L-Lys-ONa)_2] \cdot 10H_2O$ (I); $N,N-C_{60}(H)_7[(Gly-ONa)_3(L-Asp-ONa)_2(L-Arg-ONa)] \cdot 10H_2O$ (II) и $N-C_{60} [(L-Lys-ONa)_4]$ (III) была изучена на монослое культуры клеток Vero-E₆. Соединения I-III в концентрациях 50, 25, 12, 6.3 и 1.5 мг/мл не проявляли токсического действия на клетки Vero-E₆.

Четвертая глава (Экспериментальная часть). Осуществлены синтезы натриевых и калиевых солей фуллерена C_{60} с аминокислотами и соединения фуллерена с алкиламинами и гетероциклическими аминами. При синтезе аминокислотных производных фуллерена C_{60} использовали L-аминокислоты фирмы «Ренал» (Венгрия). Идентификацию синтезированных соединений осуществляли с помощью ТСХ на пластинках Silyfol (Чехия) и D-Rieselgel 60 (Merck) в различных хроматографических системах. Электрофорез проводился на бумаге ватман ММ в буфере ТЭА-аммиак-МеОН-вода при pH 11-12, 400V, проявители раствор нингидрина, бензидина и пары йода. ИК-спектры записывали на приборе SHIMADZUFTIR Measurement. Молекулярный вес был установлен с помощью MALDI-TOF – время пролетного масс-спектрометра Bruker Ultra FlexII с программным обеспечением для сбора и обработки масс-спектров flexcontrol 1.1. flexAnalys 2.2.

Диссертант подчеркивает, что физико-химические доказательства полученных веществ рассматриваются как информационные материалы и полезны для специалистов, занимающихся синтезом биологически активных соединений, а также в процессе преподавания лекций по органической, биоорганической химии и спецкурсов. Студенты, магистранты и соискатели могут использовать результаты этой работы.

Заключение диссертации основано на изучении взаимодействия фуллерена C_{60} с диамино соединениями, L-аминокислотами, аминокислотных аналогов, относящихся к нейтральным, кислым и основным аминокислотам. Наиболее ценные научные и практические результаты сведены в отдельные параграфы.

Результаты, полученные соискателем, являются впервые полученными и завершенными. Выводы сформулированы и убедительно аргументированы.

Основные положения и содержание диссертационной работы отражены в автореферате, а опубликованные труды вполне отражают основное содержание диссертации.

Однако при чтении диссертации и автореферата Шариповой Д.А. возникли следующие замечания:

1. В разделе фуллерен аминокислот и пептидов литературного обзора (стр.43) приводятся наиболее известные работы зарубежных авторов. Это конечно примечательно. Подобные исследования проводятся на физическом факультете и на кафедре органической химии под руководством профессора Халикова Ш.Х. и имеют публикации. Почему-то диссертантом не приведено ни одного примера из числа этих работ.
2. Диссертантом синтезирован целый ряд производных фуллерена C_{60} с аминокислотами, алкиламинами и алкилиминами. Однако автором не описаны корреляции этих соединений и степени нуклеофильности и реакционной способности этих двух разных по степени основности органических соединений.
3. На странице 59 диссертации показана схема получения фуллеренаминокислот при разных условиях: а) Термический нагреванием при $300^{\circ}C$ смеси аминокислоты и фуллерена C_{60} без растворителя в течение 3 ч. и получением продукта реакции фуллерена C_{60} - аминокислоты с выходом 21%. б) В среде ДФА с катализатором H_3PO_4 при $300^{\circ}C$ с выходом продукта 30%. в) В ДМФ + хлорбензоле + NaOH нагреванием в течение 6-7 ч. с выходом продукта 60-75%. Автор при этом подробно объясняет механизм и причину прохождения реакции с точки зрения физики и химии. Однако две остальные схемы не обсуждаются, хотя схемы даёт превосходный результат.
4. В экспериментальной части в методике 4.6 приводится получение фуллера C_{60} -L-AspONa (OH). Синтез проведен и в конце получено C_{60} - L - Asp - ONa с т.пл. $>100^{\circ}C$ и результаты анализа показаны с помощью ТСХ. Становится непонятным аспарагиновая кислота, является двухосновной аминокислотой. При подщелачивании должна получиться динатриевая соль аспарагиновой кислоты. Почему-то у диссертанта получилась моонатриевый соль аспарагиновой кислоты. Почему так?
5. В диссертации и автореферате имеются некоторые стилистические и грамматические ошибки.

Эти замечания несколько не снижают теоретическую и практическую значимость выполненной диссертационной работы. Выполненная работа Шариповой Д.А. представляет собой завершенное научное исследование, а полученные результаты, без каких-либо сомнений достоверны.

Диссертация Шариповой Дилрабо Азизбековны на тему: «Синтез и исследование аминокислотных про-изводных фуллерена C_{60} , обладающими

антивирусными свойствами в отношении вируса птичьего гриппа А/Н5N1», с содержанием диссертации представляет собой законченное научное исследование, содержание которого соответствует содержанию автореферата диссертации. Опубликованные исследователем научные статьи отражают основное содержание диссертации.

Диссертационная работа соискателя по объёму, теоретической и практической значимости, новизне отвечает всем требованиям «Положения о присуждении учёных степеней», утверждённого Постановлением Правительства Республики Таджикистан от 26.11.2016 г. №505, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а её автор Шарипова Дилрабо Азизбековна заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 - органическая химия.

Отзыв заслушан и утверждён на расширенном заседании кафедры органической биологической химии Таджикского государственного педагогического университета им. С. Айни пр. № 3 от 14.11. 2020 года после обсуждения.

Адрес: 734003 г. Душанбе, пр. Рудаки 121, Таджикский государственный педагогический университет (ТГПУ) им. С. Айни, химический факультет.
E-mail: tgpu2004@mail.ru. Тел: 224-13-83

Отзыв составили:

Заведующий кафедрой органической и биологической химии Таджикского государственного педагогического университета им. С. Айни, кандидат химических наук по специальности 02.00.03- органическая химия, доцент

Тел.:(+992) 907-80-70-10. E-mail:t.gulov@mail.ru.

 **Гулов Т.Ё.**

Профессор кафедры органической и биологической химии Таджикского государственного педагогического университета им. С. Айни, доктор химических наук по специальности 02.00.03- органическая химия,

Тел.:(+992) 907-74-74-09, E-mail: c.bandayev@mail.ru

 **Бандаев С.Г.**

Подпись доцента Гулова Т. Ё. и профессора Бандаева С.Г. заверяю:
Начальник ОК ТГПУ им С. Айни

«14» 11 2020 г.

 **Назаров Д**

