



МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ РЕСПУБЛИКИ ТАДЖИКИСТАН

ТАДЖИКСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ ПЕДАГОГИЧЕСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ  
САДРИДИНА АЙНИ

734003, г. Душанбе, проспект Рудаки, 121, тел. 224-13-83, E-mail: [info@tgpu.tj](mailto:info@tgpu.tj)

**«УТВЕРЖДАЮ»**

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

**«    »                      2021 года**

### **ОТЗЫВ**

**ведущей организации на диссертационную работу Зафарова Сорбона Зафаровича на тему: «Синтез, свойства фуллерена C<sub>60</sub> с производными аминокислот и пептидов, а также их противоопухолевая активность», представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 - органическая химия**

В настоящее время наряду с аллотропными молекулами углерода встречаются молекулы, имеющие каркасное или сфероидные строения. Достаточно известно, что среды лекарственных препаратов и органических веществ основу молекул, которых составляют каркасные соединения, из которых можно отметить адамантанов (глюдантана, ремантадина, мидантана, мемантина). В 1985 г стало известно открытие фуллеренов, которые в своей молекуле имеют от 28 до 540 атомов углерода с каркасными (круглые и продолговатые) формами.

Сегодня с помощью фуллеренов уже создают материалы, которые прочнее алмаза, новые материалы для электроники, а также противовирусные лекарственные препараты, в частности опухолевые и СПИДа. Среди фуллеренов наиболее изученным является фуллерен C<sub>60</sub>, состоящий из 60 углеродных атомов с 12 циклопентанами (пентагонов) и 20 циклогексатриенами (гексагенами) с бензольным кольцом создающие основу фуллеренового каркаса с 30-ю двойными связями за счёт, которых фуллерен C<sub>60</sub> вступает в химические реакции.

-Сравнение химического поведения фуллерена с другими органическими молекулами показывает, что фуллерен  $C_{60}$  ведет себя обычно, как электронодефицитный полиолефин, для которых делокализация электронов напоминает, как в случае ароматических соединений.

Как предлагает А. Ниршом  $C_{60}$  проявляет реакционную способность подобно алкенам и легко образует продукты циклоприсоединения, вступает в реакции нуклеофильного, электрофильного и радикального присоединения. Действительно, число синтезированных производных фуллеренов различного класса соединений, то они насчитывают более 100 тысяч аддуктов. Среди них особое место с характерными свойствами занимают аминокислотные производные фуллеренов и фуллереносодержащих пептидов. В настоящее время синтезированы различные производные фуллерена на основе аминокислот и пептидов, которые получены модифицированием их молекулой фуллерена  $C_{60}$ . Эти соединения синтезируются прямыми способами введения лиганда к корковой части фуллерена, или иногда особым подходом, зависящим от условий проведения реакции. Таким образом, в зависимости от условия реакции, размера и строения аминокислот реакция может, происходить по механизму 1,2 или 1,4 присоединения или в положении 6-6, 6-5 присоединения. В случае присоединения пептидов к фуллерену может произойти изгиб полипептидной цепи, происходит процесс рацемизации оптических активных пептидов. Пептиды сами по себе проявляют биологическую активность, однако при модификации с фуллереном  $C_{60}$  у них намного повышается биологическая активность. На основе этого в течение ряда лет разрабатываются наиболее приемлемые методы синтеза водорастворимых аминокислотных и пептидных производных фуллерена  $C_{60}$ , также изучаются их физико-химические, биологические свойства и конформационные особенности полученных аддуктов.

В настоящем исследовании, разрабатывали способы присоединения к корковой части фуллерена одновременно композиты аминокислот, аминокислот с пептидами и свободные пептиды. Изучены реакционные способности продуктов образования, число присоединившихся молекул аминокислот и пептидных фрагментов к молекуле  $C_{60}$ . Исследованы физико – химические, хроматографические и электрофоретические показатели, а также результаты химического гидролиза производных  $C_{60}$  и противовирусные свойства полученных соединений в отношении к вирусу гепатита С.

*Цели исследования* посвящены разработке приемлемых методов синтеза новых водорастворимых производных фуллерена  $C_{60}$  на основе аминокислот и пептидов. Исследование физико-химических и противовирусных свойств полученных соединений в отношении инфекции вируса гепатита С.

**Научная новизна исследования.** Впервые синтезированы и охарактеризованы новые водорастворимые аминокислотные и пептидные производные фуллерена  $C_{60}$  и их композиты, изучена их противовирусная активность на примере вируса гепатита С. Синтезированные соединения показали высокую противовирусную активность.

Показано, что синтезированные аминокислотные и пептидные производные фуллерена  $C_{60}$  и их композиты обладают противовирусной активностью на примере вируса гепатита С.

**Теоретическая ценность исследования.** В диссертации отражены теоретические аспекты исследования: стратегия и подбор условий приемлемых в практическом плане синтеза производных фуллерена  $C_{60}$  на основе аминокислот, пептидов и их композитов, их растворимость в воде, водных растворах и диметилсульфоксиде. Исследованы структурно-функциональные особенности синтезированных производных фуллерен  $C_{60}$  в зависимости от условия реакции (температуры, растворителя, время прохождения реакции и т.д.), выход полученных продуктов, идентичность, кристалличность и молекулярный состав синтезированных соединений, также изучены физико-химические и противовирусные свойства полученных соединений.

**Практическая ценность исследования.** Практическая значимость работы заключается в разработке эффективных методов синтеза ранее неизвестных водорастворимых производных аминокислот, пептидов и их композитов с фуллереном  $C_{60}$ , позволяющие получать соединения хроматографической чистоты порядка 98-99% в препаративных количествах. Синтезированные производные фуллерена  $C_{60}$  на основе аминокислот, пептидов и их композиты, которые проявляют противовирусную активность могут быть использованы для создания новых противовирусных препаратов. Полученные соединения представляют интерес для органической химии, нанохимии, медицины и химии фуллеренов.

**Структура и объём диссертации.** Диссертационная работа изложена на 138 страницах компьютерного набора и состоит из введения и 4 глав: литературного обзора, экспериментальной части, обсуждения научных результатов, исследование противовирусных свойств, выводов и списка цитируемой литературы, включающего 118 источников. Работа иллюстрирована 30 рисунками и содержит 7 схем, 4 фиг. и 7 таблиц.

**Во введении** приводится обоснование актуальности выбранной темы и проведения исследования, направленные на получение водорастворимых аминокислотных и пептидных производных фуллерена  $C_{60}$ . Формируется её цель, задачи, новизна и практическая значимость полученных результатов, на основе проведенных экспериментов. Показаны основные положения,

выносимые на защиту на заседание диссертационного совета, перечень публикаций и указан личный вклад автора диссертации.

**Первая глава. (Литературный обзор).** В данной главе описывается структура и свойства фуллеренов, различные производные фуллеренов, и их образование, активности в химических реакциях, спектроскопия фуллеренов. Также рассматривается образование модифицированных фуллеренов аминокислот и пептидов и их антивирусная активность, по отношению к вирусу. В результате обсуждения многочисленных работ и анализов научных исследований, посвященных фуллерену и его производным, обосновывается актуальность темы исследования и её выполнение по перспективному направлению относящемуся к производным фуллерена  $C_{60}$  на основе аминокислот, пептидов и их композиты.

**Вторая глава. (Экспериментальная часть).** Приводится экспериментальная часть, синтез некоторых натриевых солей фуллероаминокислот, их композиты, гидролиз и электрофорез, а также синтез пептидных производных фуллерена  $C_{60}$ . Синтез нового соединения  $C_{60}$  - 1,2 - N, N' -бис-аминотетраметил-1,2 - n, n' – дихлор - дифенилэтилен. Присоединение ди-, три- и гексапептидов к фуллерену  $C_{60}$ . При синтезе производных фуллерена  $C_{60}$  на основе аминокислот, пептидов и их композиты использовали L-аминокислоты фирмы «Ренал» (Венгрия) за исключение особо указанных соединений фуллерена  $C_{60}$ . Идентификацию синтезированных соединений осуществляли с помощью ТСХ на пластинках Silyfol (Чехия) и D-Rieselgel 60 (Merck) в различных хроматографических системах. Электрофорез проводился в буфере (Д) при pH 9, 400 V, 15μA. ИК – спектры записывали на приборе SHIMADZU FTIR Measurement. Молекулярную массу веществ установили с помощью MALDI-TOF.

Спектр  $^1H$  и  $^{13}C$  ЯМР получен на спектрофотометре Bruker AM-300 (соответственно 300 и 75,5 МГц в  $CDCl_3$ ) внутренний стандарт  $SiMe_4$ . Элементный анализ соединений проводился в лаборатории НИИ при ТНУ на приборе vrio MICRO CHNS.

Для идентификации аминокислот, пептидов и  $C_{60}$ , пептиды подвергали кислотному гидролизу в 6н и 12н. HCl в запаянной ампуле при 120<sup>0</sup>С в течение 20-22 часов. Образующиеся свободные аминокислоты и  $C_{60}$  идентифицировано с помощью ТСХ и электрофорезом.

**Третья глава. (Обсуждение научных результатов).** В настоящей главе рассматриваются полученные результаты исследования и их обсуждения. Дается краткое упоминание водорастворимых фуллеренов, получение и характеристики производных аминокислот и пептидов, их структуры, идентичности, рацемизации, разделение на оптические энантиомеры и биологическую активность. Достигнутые успехи в проведении модификации

исследование аминокислот и пептидов молекулой  $C_{60}$ . Обсуждается синтез фуллера  $C_{60}$  аминокислот и их идентификации. Широко обсуждается синтез ди-, три- и гексапептидов путем присоединения аминокислот по принципу поэтапного классического пептидного синтеза с применением конденсирующих реагентов и защитных групп и их присоединение к фуллерену. Придаётся особое внимание на синтез нового соединения фуллера-1,2-N,N'-бисамино-тетраметил-1,2-n,n'-дихлордиметилэтилен и его присоединение к фуллерену  $C_{60}$ .

**Четвертая глава. (Исследование противовирусных свойств).**

Обсуждаются противовирусные свойства некоторых производных фуллерен  $C_{60}$  на основе аминокислот, пептидов и их композиты в отношении инфекции вируса гепатита С в условиях *in vitro* в культурах клеток Vero-E6 в дозе 0.1 ТЦИД<sub>50</sub> / клетка. Исследованы цитотоксические свойства аналогов фуллерена путем воздействия различных концентраций соединений на монослой клеток *Vero(v)*, выращенный в 96 луночных пластиковых культуральных панелях. Противовирусная активность аналогов *in vitro* изучена микрометодом в соответствии с методом подавления цитопатогенного действия вируса гепатита С.

*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.

По итогам обсуждения диссертационной работы Зафарова Сорбона Зафаровича принято следующее заключение: диссертационная работа выполнена на высоком научно-экспериментальном уровне. Сделанные в работе выводы обоснованы различными независимыми физико-химическими методами исследований, а сама диссертационная работа является законченным научным исследованием. Наиболее ценные научные и практические результаты сведены в отдельные параграфы.

Результаты, полученные соискателем, являются впервые полученными и завершёнными. Основные положения и содержание диссертационной работы отражены в автореферате, а опубликованные труды вполне отражают основное содержание диссертации.

Диссертант Зафаров Сорбон Зафарович выполняя столь сложную работу, показал хорошую квалификацию, умение правильно ставить вопросы и решать поставленные задачи.

Надо отметить, что содержание диссертационной работы «Синтез, свойства фуллерена  $C_{60}$  с производными аминокислот и пептидов, а также их

исследование аминокислот и пептидов молекулой  $C_{60}$ . Обсуждается синтез фуллера  $C_{60}$  аминокислот и их идентификации. Широко обсуждается синтез ди-, три- и гексапептидов путем присоединения аминокислот по принципу поэтапного классического пептидного синтеза с применением конденсирующих реагентов и защитных групп и их присоединение к фуллерену. Придаётся особое внимание на синтез нового соединения фуллера-1,2-N,N'-бисамино-тетраметил -1,2-n,n'-дихлордиметилэтилен и его присоединение к фуллерену  $C_{60}$ .

**Четвертая глава. (Исследование противовирусных свойств).** Обсуждаются противовирусные свойства некоторых производных фуллерен  $C_{60}$  на основе аминокислот, пептидов и их композиты в отношении инфекции вируса гепатита С в условиях *in vitro* в культурах клеток Vero- E6 в дозе 0.1 ТЦИД<sub>50</sub> / клетка. Исследованы цитотоксические свойства аналогов фуллерена путем воздействия различных концентраций соединений на монослой клеток *Vero(v)*, выращенный в 96 луночных пластиковых культуральных панелях. Противовирусная активность аналогов *in vitro* изучена микрометодом в соответствии с методом подавления цитопатогенного действия вируса гепатита С.

**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.

По итогам обсуждения диссертационной работы Зафарова Сорбона Зафаровича принято следующее заключение: диссертационная работа выполнена на высоком научно-экспериментальном уровне. Сделанные в работе выводы обоснованы различными независимыми физико-химическими методами исследований, а сама диссертационная работа является законченным научным исследованием. Наиболее ценные научные и практические результаты сведены в отдельные параграфы.

Результаты, полученные соискателем, являются впервые полученными и завершёнными. Основные положения и содержание диссертационной работы отражены в автореферате, а опубликованные труды вполне отражают основное содержание диссертации.

Диссертант Зафаров Сорбон Зафарович выполняя столь сложную работу, показал хорошую квалификацию, умение правильно ставить вопросы и решать поставленные задачи.

Надо отметить, что содержание диссертационной работы «Синтез, свойства фуллерена  $C_{60}$  с производными аминокислот и пептидов, а также их

противогепатитная активность», соответствует паспорту специальности 02.00.03- органическая химия:

***п.1. Изучение строения и свойств органических соединений с использованием химических, физико-химических и физических методов исследования и теоретических расчётов.*** (Для подтверждения строения вновь синтезированных им соединений, автор успешно применял такие современные методы, как ИК-, масс- и ЯМР- спектральные методы анализа. Индивидуальность полученных соединений контролировалась тонкослойной хроматографией в различных хроматографических системах, которые не вызывают сомнений- глава 2 и 4 работы);

***п.2. Изучение реакционной способности и механизмов реакций органических соединений. Теоретическое описание зависимостей между строением, свойствами и реакционной способностью органических соединений.*** (-Найдены оптимальные условия взаимодействия фуллерена C<sub>60</sub> с аминокислотами, пептидами и их композиты, впервые получен ряд производных фуллерена C<sub>60</sub> на основе аминокислот, пептидов и их композиты;

-Разработаны селективные методы введения аминокислотных, пептидных фрагментов и их композиции в структуру фуллерена C<sub>60</sub>, путём модификации разных молекул названных соединений, содержащие реакционноспособные нуклеофильные группы (NH<sub>2</sub>, NH);

-Количественно охарактеризованы особые свойства производных, полученных путем модификации фуллерена аминокислотами, пептидами и их композициями).

***п.3. Открытие новых реакций органических соединений и методов их исследования.*** (- разработан эффективный метод синтеза производных C<sub>60</sub> на основе аминокислот, пептидов и их композиты, 1,2-N,N'-бис-аминотетраметил-1,2-*n,n'*-дихлор-дифенилэтилен - глава 3 работы .

-нетоксичность и противовирусная активность и вирулицидное действие данных соединений позволяют разработать на их основе различные лекарственные препараты- глава 4 работы;)

***п.4. Препаративная органическая химия, разработка методов органического синтеза, его теории и практики, молекулярный дизайн, комбинаторная химия.*** (Три синтезированные соединения, относящиеся к аминокислотным и пептидным производным фуллерена C<sub>60</sub>, и их композиты обладают выраженной противовирусной активностью в отношении вируса гепатита С);

Давая диссертационной работе в целом положительную оценку следует отметить некоторые недостатки:

1. При синтезе производных фуллерена  $C_{60}$  на основе аминокислот, пептидов и их композитов получен только желаемый продукт. Не указано образование побочных продуктов и способы их отделения. Желательно было бы, показать какие побочные продукты образуются при синтезе полученных соединений.
2. На странице 83 приведен ИК– спектр  $C_{60}$ –Ile-ONa. Образование  $C_{60}$  изолейцина доказано появлением в ИК– спектре полосы поглощения в области  $1048\text{ см}^{-1}$ , свидетельствующей об образовании C-N связи в молекуле  $C_{60}$ -Ile-ONa. Однако, здесь имеются и другие функциональные группы, которые при расшифровке ИК- спектра изменения происходящие в них не обсуждается.
3. На странице 87 диссертации учитывается вероятность присоединения нескольких молекул глутаминовой кислоты на поверхности фуллерена. Однако, приведенные данные указывают о присоединении одной молекулы глутаминовой кислоты. Если так, это как доказывается?
4. В главе обсуждение результатов методика синтеза трипептида H-Gly-L-Glu-L-Tyr-OH полностью не обсуждена. Каким методом пептидного синтеза получен данный трипептид? Условия реакции и способ очистки нужно было привести полностью.
5. В диссертации и автореферате имеются некоторые грамматические ошибки и опечатки, требующие редакции.

Сделанные замечания не затрагивают основные положения и не снижают высокой оценки данной работы, выполненной на соответствующем научном уровне и представляющей собой законченное исследование, где получены существенные результаты, имеющие важное значение для органической химии, и определены перспективы синтетического использования определённого количества впервые полученных производных фуллерена на основе аминокислот, пептидов и их композиты. Выполненная работа Зафарова С.З представляет собой завершённое научное исследование, а полученные результаты, без каких-либо сомнений достоверны.

Автореферат и опубликованные работы соответствуют основному содержанию диссертационной работы.

Диссертационная работа соискателя по объёму, теоретической и практической значимости, новизне отвечает всем требованиям «Положения о порядке присуждения ученых степеней» ВАК при Президенте Республики Таджикистан от 26.11.2016 г. за № 505, предъявляемым к кандидатским диссертациям. Её автор Зафаров Сорбон Зафарович заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03- органическая химия.



Отзыв заслушан и утверждён на расширенном заседании кафедры органической и биологической химии Таджикского государственного педагогического университета им. С. Айни пр. № \_\_\_\_ от « \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2021 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](mailto:tgpu2004@mail.ru). Тел: 224-13-83

**Отзыв составили:**

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

Тел.: (+992) 907-80-70-10.

E-mail: [t.gulov@mail.ru](mailto:t.gulov@mail.ru).

Гулов Т.Ё.

**Профессор кафедры органической и биологической химии ТГПУ им. С. Айни, доктор химический наук по специальности**

**02.00.03- органическая химия,**

Тел.: (+992) 907-74-74-09

E-mail: [c.bandaev@mail.ru](mailto:c.bandaev@mail.ru)

Бандаев С.Г.

**Подпись доцента Гулова Т. Ё. и профессора Бандяева С.Г. заверяю:**

**Начальник ОК ТГПУ им С. Айни**

**Назаров Д**

« \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2021 г.

