

Ба ҳуқуқи дастнавис

УДК: 547. + 541. 1 + 53 + 373

ББК: 24. 2 + 24. 23 + 24. 5 + 74. 265. 7

К. 35

КАСИРОВА АСЛИНИСО НАЗРАЛИЕВНА

СИНТЕЗИ ҲОСИЛАҲОИ ТИМОПЕНТИН ВА АНАЛОГҲОИ ОН

АВТОРЕФЕРАТИ

**диссертатсия барои дарёфти дараҷаи илмӣ номзади илмҳои химия
аз рӯи ихтисоси 02.00.03 - Химияи органикӣ**

ДУШАНБЕ-2022

Рисола дар кафедраи химияи органикӣ ва биологии факултети химияи Донишгоҳи давлатии омӯзгории Тоҷикистон ба номи Садриддин Айнӣ иҷро шудааст.

Роҳбари илмӣ: **Бандаев Сирочиддин Гадоевич**- доктори илмҳои химия, профессори кафедраи химияи органикӣ ва биологии Донишгоҳи давлатии Тоҷикистон ба номи С. Айнӣ, узви вобастаи АТТ

Муқарризони расмӣ: **Пулатов Элмурод Холикулович** – доктори илмҳои химия, сарҳодими илмии лабораторияи «Синтези органики» -и Институти химияи ба номи В. И. Никитини Академияи миллии илмҳои Тоҷикистон дар шаҳри Душанбе

Олимов Раҳмоналӣ Амоналиевич – номзади илмҳои химия, декани факултети химияи Донишгоҳи давлатии Данғара

Муассисаи пешбар: Донишгоҳи миллии Тоҷикистон кафедраи химияи органикӣ

Дифоъ рӯзи «24» «ноябри» соли 2022 соати 10⁰⁰ дар ҷаласаи Шурои диссертатсионии **6D.KOA-003**-и назди Донишгоҳи миллии Тоҷикистон баргузор мегардад. Суроғаи 734025, ш. Душанбе, хиёбони Рӯдакӣ, 17, Донишгоҳи миллии Тоҷикистон, бинои асосӣ, толори Шӯрои диссертатсионӣ, ошёнаи 2. **E-mail: kfk1964@mail.ru**

Бо матни рисолаи номзадӣ дар сомонаи **www.tnu.tj** ва китобхонаи марказии Донишгоҳи миллии Тоҷикистон шинос шудан мумкин аст. Суроға: 734025, ш. Душанбе, хиёбони Рӯдакӣ 17.

Автореферат санаи «__» «_____» соли 2022 фиристода шуд.

Котиби илмии Шурои диссертатсионӣ:
доктори илмҳои химия, и.в. профессор  **Рачабов С. И.**

МУКАДДИМА

Мубрамӣ ва зарурати баргузории таҳқиқот. Пептидҳо, асосан ба гетерополимерҳо мансубанд, ки аз боқимондаи аминокислотаҳо таркиб ёфтаанд, бо банди пептидӣ байни гурӯҳи карбоксилии як боқимондаи аминокислота ва α - аминогурӯҳи дигар пайваст шудаанд. Барои муайянкунии онҳо аз нуқтаи назари дарозии занҷири пептид аз ду то даҳҳо боқимондаи аминокислотаҳои гуногуни номуайян мавҷуд аст. Ҳудуди вазни молекулавӣ бештар бо майли худ дар 6000 Да муқаррар карда шудааст, ки молекулаҳои сафедаҳо ба таври аниқ не, балки тахмин ҳисобида мешаванд. Пептидҳо молекулаҳои муҳимми аввалиндараҷа дар якҷанд соҳа, хусусан, дар соҳаи тандурустӣ ва хӯрокворӣ ба ҳисоб мераванд, аммо дар соҳаи пептидҳои хурд молекула барои ба даст овардани моддаҳои аз ҷиҳати биологӣ ғайр аз ҳама муҳим мебошанд.

Ҳозир барои истеҳсоли пептидҳо ва сафедаҳо технологияҳои гуногун мавҷуданд: ҳосил кардани он аз манбаҳои табиӣ, истеҳсол бо истифодаи технологияи рекомбинатии КДН, истеҳсол дар системаҳои ҳуҷайравии эспрессионӣ, истеҳсол аз ҳайвонот ва растаниҳои трансгенӣ, истеҳсол бо роҳи синтези химиявӣ ва технологияи ферментӣ аз он ҷумлаанд. Истифодабарии ферментҳои протеолитӣ вобаста ба шароит мувозинати реаксияро ба тарафи ҳосилшавии банди пептидӣ равона мекунад.

Андозаи молекула технологияеро муайян мекунад, ки барои истеҳсоли он аз ҳама мувофиқ аст. Технологияи рекомбинатии КРН, махсусан, барои синтез кардани пептидҳо ва сафедаҳои калон мувофиқ аст, ки инро ҳолати инсулин ва дигар гормонҳо нишон медиҳад. Синтези химиявӣ – технологӣ ба ҳаёт мувофиқ мебошад, ки барои истеҳсоли пептидҳои хурду миёна равона шуда мебошад, ки тақрибан аз 5 то 80 боқимондаи аминокислотаро дар бар мегиранд. Синтези ферментативӣ, нисбатан, маҳдуд буда, барои синтези пептидҳо, ки дар занҷирашон зиёда аз 10 боқимондаи аминокислотагӣ доранд, истифода бурда мешаванд. Неруи ҷунин синтезҳо, асосан, барои синтези пептидҳои хурдмолекула равона шудааст, ки аз рӯи далелҳо фақат барои дипептидҳо ва трипептидҳо бештар истифода мешаванд. Аз ин ҷиҳат, технологияҳои истеҳсоли пептидҳо дар аксар ҳолатҳо бо ҳам рақобат намекунанд. Шарҳи мазкур ба синтези химиявӣ ва ферментативии пептидҳо нигаронида шудааст ва мо кӯшиши онро намудем, ки бартарӣ, неру, нуқсон ва маҳдудиятҳои ин намуди синтезҳоро муайян намоем. Равишҳои химиявӣ ва ферментативӣ якдигарро истисно намекунанд ва пептидҳо аз диди ҳозира маҳсули комбинатсияи ҳарду технология мебошанд.

Бештари ин пайвастаҳо истифодаи худро дар тибби амалӣ ба сифати маводи доруворӣ, ки хосияти зиддиилтиҳобӣ, аналгетикӣ, сармозадагӣ ва ғайра доранд, пайдо намудаанд. Бо вучуди ин, маълумот дар адабиёти илмӣ оид ба синтез ва омӯзиши тимопенин ва аналогҳои он кам аст ва мавриди пажӯҳиши густурда қарор нагирифтааст.

Аз ин рӯ роҳҳои муносиби синтези ҳосилаҳои тимопентин ва коркарди усулҳои нави ҳосилкунии онҳо, бо роҳи амалӣ намудани мубаддалкунии мухталифи химиявӣ, омӯхтани қобилияти реаксионидошта, ошкор намудани вобастагии муайян дар байни сохт ва хосиятҳо, таҳқиқ намудани фаъолнокии камзаҳрии онҳо, инчунин, чустучӯи соҳаҳои дар амал истифода бурдани онҳо масъалаи актуалӣ буда, ҳанӯз омӯхта нашудаанд. Ин ҳолат мубрами мавзуи таҳқиқро таъмин менамояд.

Дарҷаи омӯзиш ва масъалаи илмӣ. Ба синтез ва таҳқиқи ҳосилаҳои аминокислотагӣ-пептидӣ ҳам корҳои пажӯҳиши олимони хориҷӣ ва ҳам ватанӣ бахшида шудаанд. Дар корҳои Фридман С. Х., Петровский Л. Б., Андреев И. М., Счустер Д. И., Юсупов Т. Ю., Холиқов Ш. Х., Бобизода Ғ. М., Мирзороҳимов Қ. К., Раҷабов С. И., Мустафоқулова Р. А. ва дигарон ҳосилаҳои гуногуни органикии аминокислотаҳо омӯхта шудаанд. Баъзе тадқиқотҳо ба омӯзишҳои таркиб, сохт ва хосиятҳои биологӣ ҳосилаҳои бадастовардашуда бахшида шудааст. Ҳангоми таҳлили адабиёт муайян карда шуд, ки ҳосилаҳои аминокислотаҳо дар замони муосир дар тибби амалӣ ба сифати маводи доруворихо хосияти зиддивирӯсӣ ва зиддимикробӣ дошта, васеъ истифода мешаванд. Ғайр аз ин, муайян карда шудааст, ки аналогҳои тимопентин дар мувофиқа бо натиҷаҳои адабиёт кам омӯхта шудаанд.

Ҳамаи ҷиҳатҳои илмӣ, методологию амалии ҳосилаҳои тимопентин ва аналогҳои онро ба назар гирифта, зарурияти омӯзиши онҳоро муҳим дониста, тасмим гирифтём, ки ҳосилаҳои нави тимопентин ва аналогҳои онро синтез намуда, сохт, хосият ва истифодабарии онҳоро мавриди таҳқиқот қарор диҳём.

Пойгаҳи асосии иттилоот ва озмоишгоҳи таҳқиқот. Кор дар кафедраи химияи органикӣ ва биологӣ факултети химияи Донишгоҳи давлатии омӯзгории Тоҷикистон ба номи Садриддин Айнӣ таҳия шуда, мутобиқ ба нақшаи корҳои илмӣ-таҳқиқотии кафедраи номбурда “Коркарди усулҳои нави стереоселективии табдилоти арилсиклопропанҳо ва аллилбензолҳо ба пайвастаҳои полифункционалӣ” (рақами бақайдгирии давлатӣ № ГР 0102ТД978) иҷро шудааст.

ТАВСИФИ УМУМИИ ТАҲҚИҚОТ

Мақсади таҳқиқот. Ин коркард ва таҳқиқи ҳосилаҳои нави тимопентин, ки дар молекулашон боқимондаи аминокислотаҳои қатори гетеросиклӣ ва баъзе пептидҳо дошта буда, инчунин аз омӯзиши хосиятҳои физикию химиявӣ ва биологӣ онҳо иборат мебошад.

Вазифаҳои таҳқиқот. Барои ноил шудан ба ин мақсади мазкур дар кори диссертсионӣ ҳалли вазифаҳои зерин қарор доранд:

- коркард ва тақмили усулҳои синтези аналогҳои тимопентин;
- омӯзиши хосиятҳои химиявӣ ва физикӣ-химиявии пептидҳои синтезкардашуда;

-омӯзиши хосияти захрнокии шадид ва музмини пептидҳои синтезкардашуда;

-омӯзиши хосияти биологии пептидҳои синтезкардашуда;

-муайян кардани ҳосилаҳои тимопентиние, ки дорои хосияти биологии фаъол мебошанд.

Объекти таҳқиқот. Аминокислотаҳои қатори гетеросиклӣ: пролин, оксипролин, триптофан ва аналогҳои тимопентин.

Мавзӯи таҳқиқот. Синтези ҳосилаҳои тимопентин ва аналогҳои он, ки дар таркибашон аминокислотаҳои қатори ҳетеросиклӣ ва баъзе пептидҳо доранд ва. Омӯзиши хосиятҳои физикӣ-химиявӣ ва биологии аналогҳои тимопентин.

Фарзияи таҳқиқотӣ. Синтези аналогҳои пептидҳои табиӣ, аз ҷумла тимопентин, метавонад боиси пайдоиши пептидҳои фаъолтар гарданд, агар:

-усули самаранокии синтези ҳосилаҳои тимопентин дар асоси технологияи ҳозиразамони синтези пептидҳо пешниҳод шуда бошанд;

-имконияти истифодаи методҳои ҳозиразамони таҳқиқотӣ оиди омӯзиши сохт ва хосиятҳои пептидҳо муҳаё бошанд;

-вобастагии фаъолияти биологии аналогҳои тимопентин аз хосиятҳои сохторсозӣ ва гидрофилии аминокислотаҳо муайян карда шуда бошанд;

-самаранокии усулҳои пешниҳодшудаи синтез ва фаъолияти биологии пептидҳои ҳосил кардааванда нишон дода шуда бошанд.

Марҳилаҳои таҳқиқот. Дар марҳилаи аввал (солҳои 2003 - 2007) таҳлили адабиёт оид ба мавзӯи диссертатсия; муайян шудани мубрамии мавзӯ, муайян намудани ҳадаф ва вазифаҳои таҳқиқот. Интихоби усулҳои беҳтарини эксперименталӣ оид ба коркард ва синтези аналогҳои тимопентин.

Дар марҳилаи дуюм (солҳои 2008 - 2016) кор бо аминокислотаҳои қатори гетеросиклӣ: пролин, оксипролин, триптофан ва синтези аналогҳои тимопентин. Тоza намудани ҳосилаҳои синтезкардашудаи тимопентин. Синтези аналогҳои тимопентин аз аминокислотаҳои номбаршуда.

Дар марҳилаи сеюм (солҳои 2017 - 2022) таҳлил ва ҷамъоварии маълумотҳои бадастовардашуда; натиҷаҳо ҷамъбаст карда шуда, аз таҳқиқот хулоса бароварда шуд; оид ба таҳияи диссертатсия кор ба анҷом расонида шуд.

Асосҳои методологии таҳқиқот. Синтези пайвастиҳои дар асоси тимопентин бо аминокислотаҳои қатори гетеросиклӣ ва баъзе пептидҳо дар муҳити ҳалкунандаи диметилформаид иҷро карда шудааст. Пайвастаҳои ҳосилкардашуда бо истифодаи усулҳои муосири физикӣ - химиявӣ таҳқиқ шуданд. Тоzaгии моддаҳо бо методи хроматографияи маҳинқабат ва дар асбоби хроматографии «Хром-5» - истеҳсоли Чехия санҷида шуданд. Миқдори карбон, гидроген, оксиген ва нитроген дар асбоби «vario» MICRO CUBE муайян карда шуданд.

Манбаи маълумот. Аз сарчашмаҳои ибтидоӣ - маҷаллаҳои илмӣ соҳавӣ ва иттилоот дар сомонаи интернетӣ оид ба усулҳои синтези пептидҳо, аз ҷумла аналогҳои тимопентин гирифта шудаанд.

Навгониҳои илмӣ таҳқиқот. Аввалин маротиба шароитҳои оптималии усули синтези тимопентин ва аналогҳои онҳо дарёфт карда шуда, таркиби онҳо муайян карда шуданд;

-омӯзиши реаксияи атсилонидани аминокислотаҳо ва реаксияи этерификатсияи онҳо аз ҳисоби гурӯҳҳои амалкунандаи карбоксилӣ бо нигоҳдошти хосияти оптикӣ онҳо омӯхта шуданд;

-аввалин маротиба шароити оптималии синтези ҳосилаҳои тимопентин, ки дар молекулашон боқимондаҳои аминокислотаҳои қатори гетеросиклӣ ва баъзе пептидҳо доранд, коркард шуда, хосиятҳои физикию химиявӣ ва биологӣ онҳо омӯхта шуданд;

-бори нахуст омӯзиши хосияти захрнокии шадид ва музмини пептидҳои синтезкардашуда таҳқиқ карда шуданд.

Аҳамияти назариявӣ ва илмию амалии таҳқиқот; Аҳамияти назариявӣ таҳқиқот дар стратегия ва интихоби шароит барои синтези ҳосилаҳои тимопентин ва аналогҳои онҳо, исботи сохтори пептидҳои синтезшуда мебошад. Натиҷаҳои илмӣ бадастовардашуда аҳамияти фундаменталӣ дошта, дар раванди таълим дар кафедраи химияи органикӣ ва биологияи факултети химияи Донишгоҳи давлатии омӯзгорӣи Тоҷикистон ба номи С. Айни Ҳангоми хондани курсҳои махсус, иҷрои корҳои курсӣ, дипломӣ ва таҳқиқотӣ татбиқ гардида, донишҷӯён, аспирантон ва унвонҷӯён натиҷаҳои қори мазкурро мавриди истифода қарор дода метавонанд. Дар оянда ба мо ҳамчун объекти васеи таҳқиқоти илмӣ мусоидат хоҳад кард;

-усули самараноки синтези ҳосилаҳои нави тимопентин ва аналогҳои онҳо бо аминокислотаҳои қатори гетеросиклӣ ва баъзе пептидҳо коркард шуданд;

-ҳосилаҳои нави синтезкардашудаи тимопентин ва аналогҳои онҳо, ки дар молекулашон боқимондаҳои аминокислотаҳои қатори гетеросиклӣ ва баъзе пептидҳо доранд, дар комплекси агросаноатӣ истифода бурдан мумкин аст ва эҳтимоли дар соҳаи тиб барои ҳосил намудани маводи доруворӣ замина хоҳанд гузошт;

-муқаррар карда шуд, ки аз маҳсулотҳои нисбатан дастрас, ҳосил намудани маҷмуи васеи ҳосилаҳои нави тимопентин, ки аз боқимондаи аминокислотаҳои қатори гетеросиклӣ ва баъзе пептидҳо иборат мебошанд, имконпазир аст. Инчунин, ошкор карда шуд, ки моддаҳои синтез кардашуда захрнокии паст доранд.

Нуқтаҳои ба химоя пешниҳодшаванда:

1. Натиҷаҳои таҳқиқотҳои систематикӣ оид ба тартиби гузаронидани реаксияи атсилонидани аминокислотаҳо аз ҳисоби гурӯҳҳои карбоксилӣ ва реаксияи этерификатсияи онҳо;

2. Усулҳои коркардшудаи синтези ҳосилаҳои тимопентин ва аналогҳои он дар асоси аминокислотаҳои қатори гетеросиклӣ;

3. Қонуниятҳои муайяншуда дар тағйирёбии хосиятҳои физиологии пайвастаҳо вобаста ба таркиб ва сохти пептидҳо;

4. Натиҷаҳои омӯзиши камзаҳрии баъзе ҳосилаҳои нави тимопентин, ки дорои боқимондаи аминокислотаҳои қатори гетеросиклӣ мебошанд.

Дарачаи эътимоднокии натиҷаҳо. Эътимоднокии натиҷаҳои бадастомада ба туфайли хуб истифода намудани усулҳои беҳтарини таҳқиқотҳои муосир, ба монанди хроматография ва электрофорез таъмин ва асоснок карда шудааст. Инчунин, муқоисаи натиҷаҳо бо натиҷаҳои дар адабиёт овардашуда, зоҳиркунии мувофиқати онҳо ва саҳеҳии қонуниятҳои назариявии муқарраршуда ва хулосаҳои асосии кори диссертационӣ бо асосҳои химияи пептид.

Мутобиқати диссертация ба шиносномаи ихтисос. Мазмуни таҳқиқоти диссертационӣ ба соҳаҳои зерини шиносномаи ихтисоси 02.00.03- «Химияи органикӣ» мувофиқат мекунад.

-*банди 1.* Омӯзиши сохт ва хосиятҳои пайвастаҳои органикӣ бо истифодаи усулҳои химиявӣ, физикӣ-химиявӣ, физики таҳқиқот ва ҳисобҳои назариявӣ.

-*банди 2.* Омӯзиши қобилияти реаксионӣ ва механизмҳои реаксияҳои пайвастаҳои органикӣ. Тавсифи назариявии вобастагиҳои байни сохт, хосият ва қобилияти реаксионии пайвастаҳои органикӣ.

-*банди 3.* Кашфи реаксияҳои нави пайвастаҳои органикӣ ва усулҳои таҳқиқи онҳо.

-*банди 4.* Химияи органикӣ, тайёр кардани усулҳои синтези органикӣ, назария ва амалияи он, дизайни молекулавӣ, химияи комбинаторӣ.

-*банди 5.* Химияи органикии амалӣ.

-*банди 6.* Химияи органикии саноатӣ ва асосҳои илмии технологияи синтези органикӣ.

Саҳми шахсии довталаби дарачаи илмӣ дар таҳқиқот; Таҳлили адабиёт оид ба мавзӯи илмӣ, муайян намудани моҳияти кор баҳри беҳбудии ҷиҳатҳои иқтисодӣ ва таъбиқотӣ. Иҷро намудани кор бо истифодаи усулҳои беҳтарин ва содатарини физикӣ, химиявӣ ва биологӣ, коркард, натиҷабарорӣ ва ба нашр омода сохтани натиҷаҳои таҳқиқот дар бар мегирад.

Тасвир ва амалисозии натиҷаҳои диссертатсия (гузориши нуктаҳои асосии диссертатсия дар ҳамоишҳои илмӣ). Маводи кори диссертационӣ дар як қатор конференсияҳо ва симпозиумҳои дараҷаҳои гуногун маъруза ва муҳокима карда шудааст. Аз ҷумла, дар конференсияҳои илмӣ-назариявии ҳайати омӯзгорону профессорон, кормандон, аспирантон ва донишҷӯёни Донишгоҳи давлатии омӯзгории Тоҷикистон ба номи С. Айнӣ, Душанбе, солҳои 2001-2021. Инчунин, дар конференсияҳо ва симпозиумҳои дараҷаҳои гуногун мавриди баҳрабардорӣ ва муҳокима қарор гирифтааст. Илова бар ин, маводи алоҳидаи таҷҳизоти мазкур дар

конференсияи ҷумҳуриявӣ илмию амалии “Таҳқиқотҳои навини назариявӣ ва амалии химиявӣ дар мактабҳои олии Ҷумҳурии Тоҷикистон” бахшида ба 40-солагии кафедраи химияи органикӣ ва биологии Донишгоҳи давлатии омӯзгории Тоҷикистон ба номи С. Айни (13-14 октябри соли 2010), Душанбе, 2010; конференсияи ҷумҳуриявӣ илмию амалии “Заминаҳои рушд ва дурнамои илми химия дар Ҷумҳурии Тоҷикистон” бахшида ба 60-солагии факултети химия ва гиромидошти хотираи доктори илми химия, профессор, академики АИ ҶТ Нӯъмонов Ишонқул Усмонович (12-14 сентябри соли 2020), Душанбе, 2020; конференсияи II байналмилалӣ илмию амалӣ дар мавзӯи «Масъалаҳои муосири химия, татбиқ ва дурнамои онҳо» бахшида ба 60-солагии кафедраи химияи органикӣ ва гиромидошти хотираи доктори илми химия, профессор Холиқов Ширинбек Холиқович (14-15 майи соли 2021), Душанбе, 2021 конференсияи V илмӣ-байналмилалӣ дар мавзӯи «Масъалаҳои химияи физикӣ ва координатсионӣ», бахшида ба гиромидошти хотираи докторони илмҳои химия, профессорон Ҳомид Муҳсинович Якубов ва Зухуриддин Нуриддинович Юсуфов (15-16 ноябри соли 2021),- Душанбе, 2021 иҷро ва муҳокима шудаанд.

Интишорот аз рӯйи мавзӯи диссертатсия. Мазмуну муҳтавои асосии маводи диссертатсия дар ҳаҷми 15 мақолаҳои илмӣ ва фишурдаи маърузаҳо ба таърифи расида, моҳияти асосии онро ифода менамоянд, аз онҳо 8 мақола дар маҷаллаҳои илмӣ аз ҷониби Комиссияи Олии аттестатсионӣ назди Президенти ҶТ ва КОА-и Федератсияи Россия тавсияшуда нашр гардиданд.

Соҳтор ва ҳаҷми диссертатсия. Диссертатсия аз муқаддима, 3 боб, хулосаҳои таҳияшуда, 150 саҳифаи матнӣ асосӣ, 16 тасвири графикӣ, 3 ҷадвал ва рӯйхати сарчашмаҳои истифодашуда иборат аст.

МУНДАРИҶАИ АСОСИИ ДИССЕРТАТСИЯ

Дар муқаддима аҳамияти таҳқиқот асоснок гардида, объект ва мавзӯи он муайян карда шудааст. Фарзия ва ҳадафу вазифаҳои таҳқиқот тавсиф шуда, асосҳои назариявӣ методологии таҳқиқот муайян ва тавсифномаи марҳилаҳои асосии кор пешниҳод гардидаанд.

Дар боби аввал ба таҳлили адабиёти мавҷуда ва андешаҳои ақидаҳои назариявӣ асосҳои назариявӣ методологии таҳқиқ оид ба мавзӯи диссертатсия бахшида шудааст. Доир ба омӯзиши реаксияҳои боҳамтаъсиркунии тимопентин бо баъзе пептидҳо маълумот пешниҳод карда шудааст. Дар асоси ҷамъбаст ва тавсифи таҳқиқотҳои сершумори иҷрокардашуда ва таҳлили таҳқиқотҳои илмӣ мавҷуда оид ба синтези

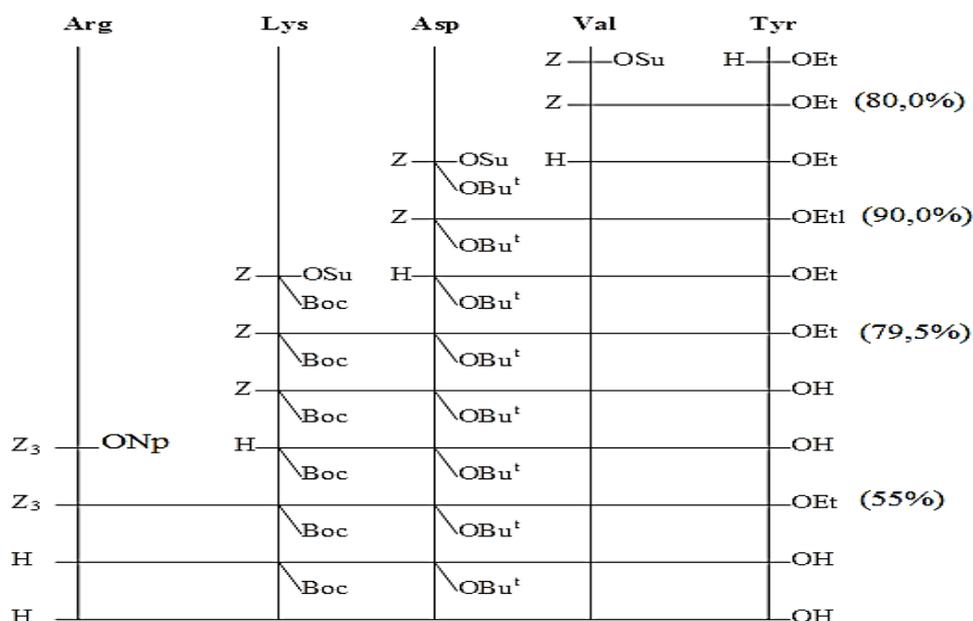
тимопентин ва аналогҳои он, муҳимияти мавзӯи таҳқиқотӣ ва усулҳои иҷроиши он асоснок карда шудааст.

Боби дуюм «Қисми эксперименталӣ» буда, натиҷаҳои эксперименталии рисола, тартиботи гузориши он, усули синтези якқатор Cbo(Z)-карбобензоксихлорид, Phth-анҳидриди фталат ҳосилаҳои аминокислотаҳо ва баъзе пептидҳо бо тимопентин мавриди омӯзиш қарор гирифта, роҳҳои синтези ҳосилаҳои нави онҳо нишон дода шудаанд. Дар қисми мазкур низ таҳлили хроматографӣ ва спектроскопии пайвастаҳои ҳосилкардашуда оварда шудааст.

Дар боби сеюм «Синтези тимопентин ва аналогҳои он» муҳокимаи натиҷаҳои илмӣ доир ба таҳқиқ ва синтези тимопентин ва аналогҳои он бо аминокислотаҳои қатори гетеросиклӣ ва баъзе пептидҳо аз ҳисоби гурӯҳҳои амалкунандаи карбоксилӣ ва аминии онҳо оварда шудааст. Диққати махсус ба усулҳои муҳофизатии гурӯҳи амалкунандаи аминии аминокислотаҳо, ба сифати ҳимоякунандаҳо истифода бурдани карбобензоксихлорид ва анҳидриди фталат нигаронида шудааст. Барои тасдиқи сохтор, таркиб ва тозагии пайвастагиҳои бадастомада аз таҳлили элементҳо, спектрҳои инфрасурх (ИС) ва хроматографияи маҳинқабат истифода шуданд.

Тавре ки дар адабиётҳо нишон дода шудааст, яке аз системаҳои муҳимми танзимкунандаи фаъолияти муътадили баданро таъмин мекунанд, ин системаҳои иммунӣ ва эндокринӣ мебошанд. Ҳормонҳои пептиддор, ки тимус ва дигар узвҳои системаи масуният тавлид мекунанд, аз қабилҳои тимозинҳо, тимопозэтинҳо, омилҳои тимуси зард, бурсин, метавонанд ба танзимкунандаҳои пептидҳои ҳарду система мансуб мебошанд.

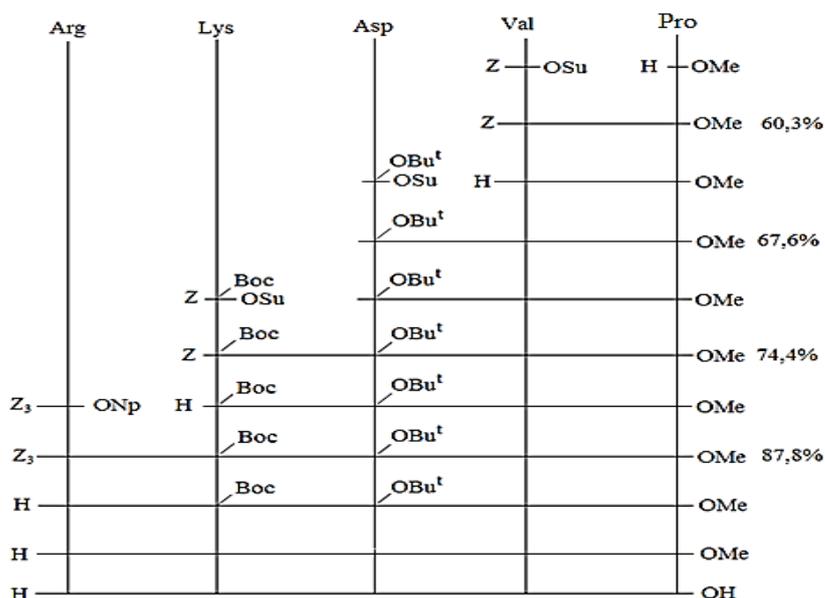
Барои синтези чунин пентапептидҳо мо аз нақшаи дар расми 1 нишон додашуда истифода кардем. Дар ин ҳолат, пептид бо роҳи аз ҳисоби гурӯҳи карбоксилӣ пайдарпай афзоиш додани занҷир синтез карда мешавад. Барои ҳимояи α -аминогурӯҳҳо, бензилоксикарбонил истифода шуд, ϵ -аминогурӯҳи боқимондаи лизинро бо *трет*-бутилоксикарбонил ҳимоя карда, гурӯҳи β -карбоксилӣ кислотаи аспаргин бо табдил додани он ба эфири *трет*-бутилӣ ҳимоя карда шуд. Баромад: 80 - 90 %, ба ғайр аз марҳилаи конденсатсияи эфири *n*-нитрофенили трикарбобензоксигаргинин бо тетрапептиди ҳимояшуда H - Lys (Boc) - Asp (OBu^t) - Val - Tyr - OH (6), илова карда шуд, ки баромади он 55 % - ро ташкил дод.



Расми 1. Нақшаи синтези тимопентин

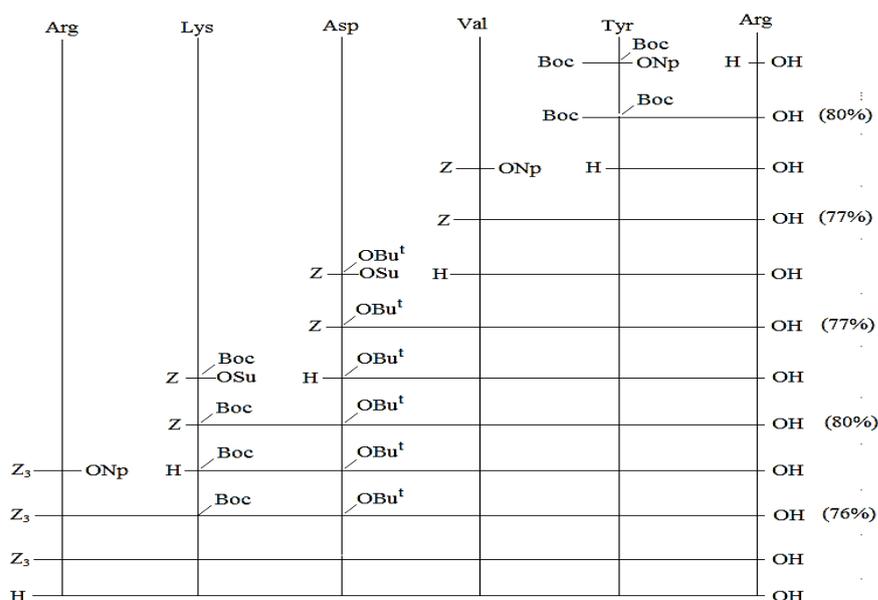
Пентапептид, бо истифода аз усули эфирҳои фаъол мувофиқи нақшаи дар расми 2 нишон додашуда синтез карда шуд.

Бо мақсади таҳқиқоти структурӣ функционалӣ гексапептид аналоги тимопентин синтез карда шуд, ки дар охири гурӯҳи карбоксилии (C - охир) он бақияи аргинин илова карда шудааст.



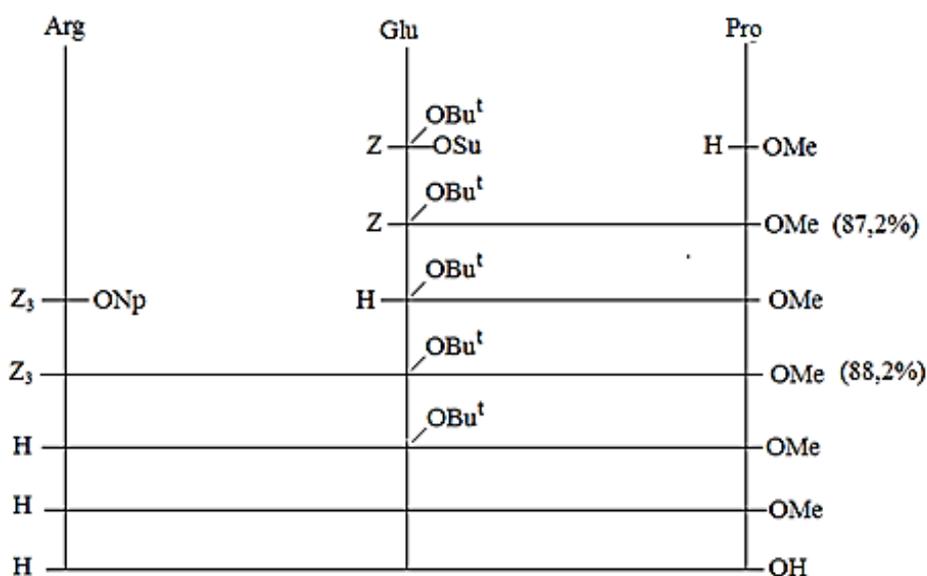
Расми 2. Нақшаи синтези H-Arg-Lys-Asp-Val-Pro-OH

Синтез бо усули эфирҳои фаъол аз ҳисоби гурӯҳи карбоксилӣ тибқи нақшаи 3 гузаронида шуд.

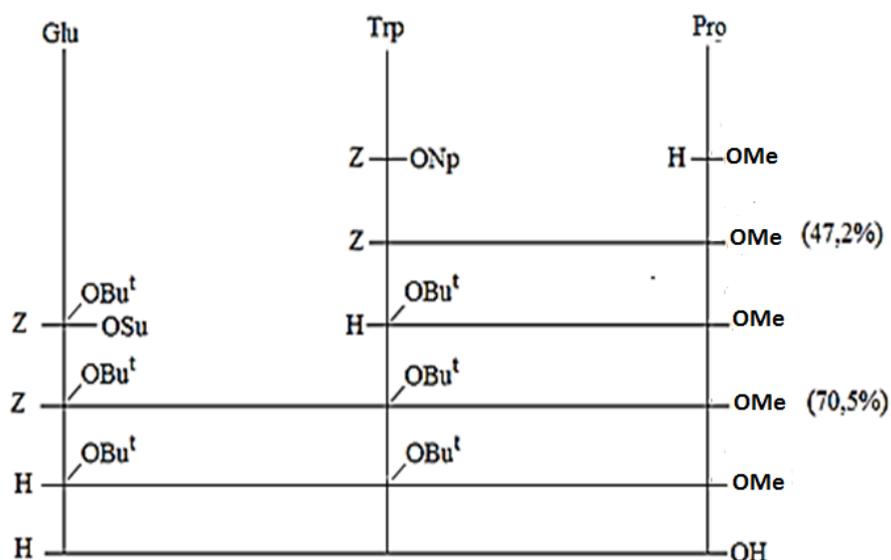


Расми 3. Нақшаи синтези гексапептиди H-Arg-Lys-Asp-Val-Tyr₂-Arg-OH

Трипептидҳое, ки фрагменти H – Glu – Pro - OH аз ҳисоби гурӯҳи аминӣ занҷирҳои H - Arg – Glu – Pro - OH, H – Lys – Glu – Pro - OH ва H – His – Glu – Pro - OH доранд, бо роҳи зинавӣ зиёд кардани занҷири пептидӣ, аз ҳисоби гурӯҳи карбоксил бо методи эфирҳои фаъол ба нақшаҳои монанд синтез карда шуданд. Масалан, дар расми 4 ва 5 нақшаи синтези трипептиди H – Arg – Glu – Pro – OH ва H – Glu – Tyr – Pro - OH нишон дода шудааст. Барои ҳимояи гурӯҳҳои α - карбоксил ва гидроксيلي боқимондаи тирозин, инчунин гурӯҳи γ - карбоксил аз кислотаи глютамин, гурӯҳи *tert* - бутил истифода намудем.

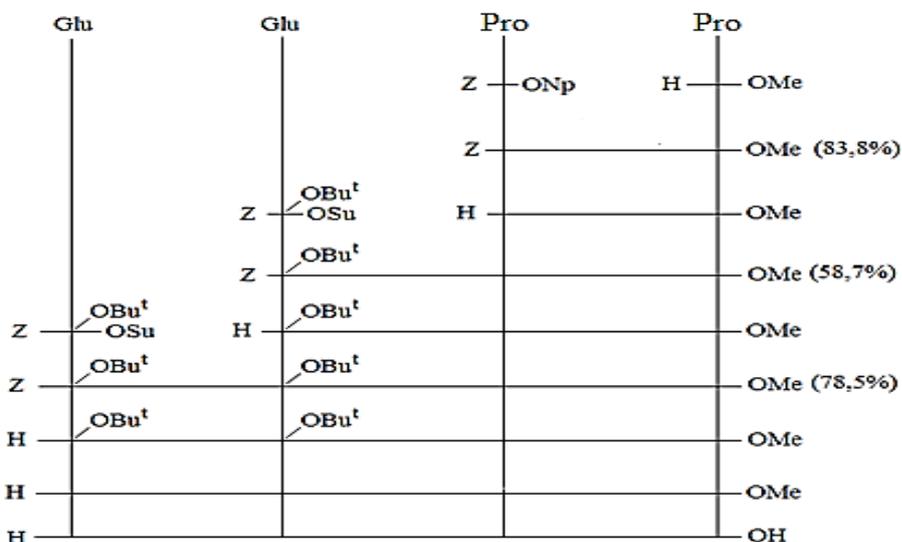


Расми 4. Нақшаи синтези трипептиди H-Arg-Glu-Pro-OH



Расми 5. Нақшаи синтези трипептиди H-Glu -Tyr- Pro -OH

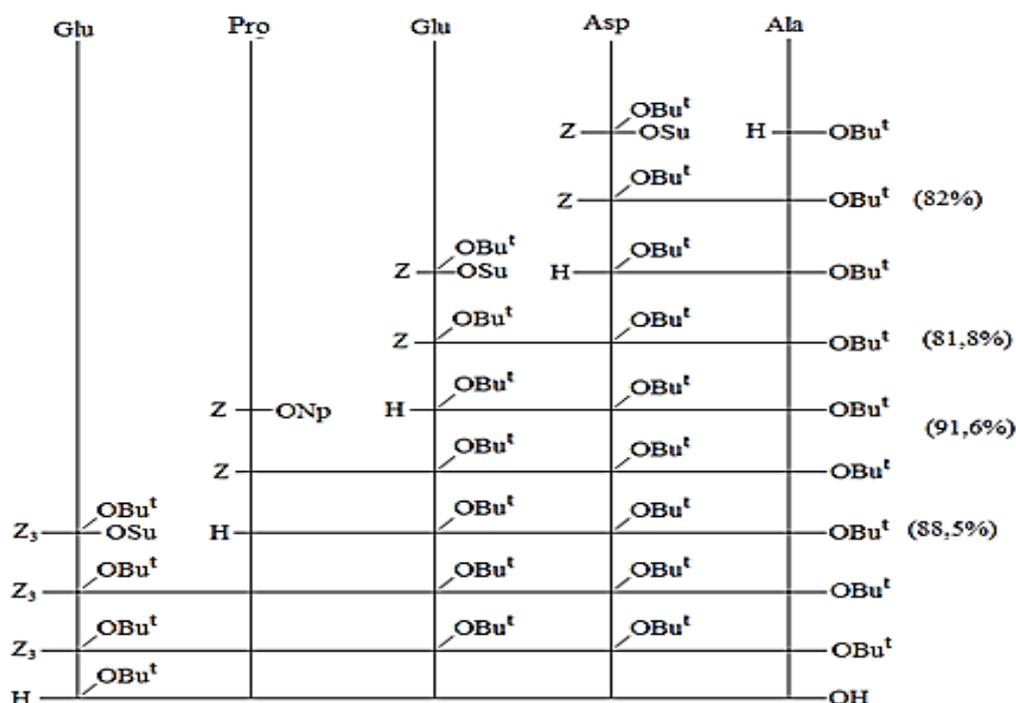
Тетрапептиди H – Glu – Glu – Pro – Pro - OH бо методикаи ба синтези тетрапептидҳои дар боло овардашуда монанд, яъне бо методи эфирҳои фаъол, бо афзоиши зинавии занҷири пептидӣ, аз ҳисоби гурӯҳи карбоксил, мувофиқи нақшаи дар расми 6 нишон додашуда, синтез карда шуд. Гурӯҳи α - карбоксилҳои пролин бо роҳи ба эфирҳои метилӣ табдил додан ғимоя карда шуд. Гурӯҳҳои α - аминии боқимондаҳои пролин ва кислотаи глутамин бо карбобензоксӣ гурӯҳ, гурӯҳи γ - карбоксилҳои кислотаи глутамин бошад, бо эфирҳои мураккаби *трет*-бутил ғимоя карда шуданд. Барои синтези дипептиди Z – Pro – Pro - OMe, эфирҳои *n* - нитрофенили карбобензоксипролин истифода шудааст. Барои ворид кардани боқимондаҳои кислотаи глутамин аз эфирҳои *N*-оксисуксинимид *трет*-бутилкарбобензоксӣ кислотаи глутамин истифода карда шуд. Трипептиди Z - Glu(OBu^t) – Pro – Pro - OMe ғимояшуда бо баромади 58,7 % ва тетрапептиди Z -Glu (OBu^t) - Glu (OBu^t) – Pro – Pro - OMe (тетрапептиди ғимояшуда) бо баромади 78,5 % ҳосил карда шуданд.



Расми 6. Нақшаи синтези тетрапептиди H-Glu-Glu-Pro-Pro-OH

Гурӯҳи эфирии мураккаби метилиро аз гурӯҳи α - карбоксил боқимондаи пролин бо роҳи гидролизи ишқорӣ, бо карбонати натрий (10 %) озод карда шуд.

Пентапептиди аз боқимондаи $H - Arg - Glu - Glu - Pro - Pro - OH$ иборат буда, аз тетрапептиди $H - Glu(OBu^t) - Glu(OBu^t) - Pro - Pro - OMe$ бо роҳи конденсатсия бо карбобензоксинитроаргинин ҳангоми истифода аз катализатори дифенилфосфорилазид бо баромади 80 % ҳосил карда шудааст. Барои ба даст овардани пентапептиди озод ҳангоми бартароф кардани гурӯҳҳои химоякунанда методҳое, ки ҳангоми синтези тетрапептиди $H - Glu - Glu - Pro - Pro - OH$ ба кор рафта буданд, истифода карда шуданд (расми 7).



Расми 7. Нақшаи синтези пентапептиди $H-Glu-Pro-Glu-Asp-Ala-OH$

Гурӯҳҳои химоякунандаро дар марҳилаҳои мобайнӣ ва дар охири синтез бо методҳое, ки қаблан тавсиф шуда буданд, озод карда шуданд.

Хосиятҳои физикӣ - химиявӣ ва собитҳои муҳимми пайвастиҳои синтезкардашуда дар ҷадвали 1 нишон дода шудааст.

Таснифи физикӣ-химиявии пептидҳои синтезкардашуда

№ т/р	Пайдарпайии пептид	Ҳосил-шавӣ бо %	Ҳарорати гуд.	Вақти ҳосилшавӣ	R _f					[α] _D ²⁰
					А	Б	В	Г	Д	
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
1.	Z-Val-Tyr-OEt	81	140-148			0.88	0.47			-21.06
2.	Z-Asp(OBu ^t)-Val-Tyr-OEt	90.4	аморф			0.87	0.69			-11.09
3.	Z-Lys(Boc)-Asp(OBu ^t)-Val-Tyr-OEt	79.9	120-129		0.83	0.89	0.68			-22.15
4.	Z-Lys(Boc)-Asp(OBu ^t)-Val-Tyr-OH	13.7	аморф			0.83				-15.29
5.	Z ₃ -Arg-Lys(Boc)-Asp(OBu ^t)-Val-Tyr-OH	53.7	аморф		0.69	0.56	0.56			-20.06
6.	H-Lys(Boc)-Asp(OBu ^t)-Val-Tyr-OH	89.7	128-143			0.71	0.58			-8.42
7.	H-Arg-Lys-Asp-Val-Tyr-OH	89.3	141-145	29	0.19	0.06		0.27	0.53	-27.11
8.	Boc-Tyr(Boc)-Arg-OH	79.5	аморф		0.83	0.77				-18.47
9.	Z-Val-Tyr-Arg-OH	77.5	аморф		0.78	0.67	0.58			-3.28
10.	CH ₃ COOH* H-Val-Tyr-Arg-OH	97.3	равған			0.26				+5.20
11.	Z-Asp(OBu ^t)-Val-Tyr-Arg-OH	66.1	130-134		0.87					+7.49
12.	H-Asp(OBu ^t)-Val-Tyr-Arg-OH	83.7	равған		0.69					-2.17
13.	Z-Lys(Boc)-Asp(OBu ^t)-Val-Tyr-Arg-OH	83	аморф		0.89					-4.17
14.	H-Lys(Boc)-Asp(OBu ^t)-Val-Tyr-Arg-OH	94.1	равған		0.85					-5.23
15.	Z ₃ -Arg-Lys(Boc)-Asp(OBu ^t)-Val-Tyr-Arg-OH	77	161-167		0.83					-11.17
16.	Z ₃ -Arg-Lys-Asp-Val-Tyr-Arg-OH	82.7	равған		0.63					-13.89
17.	H-Arg-Lys-Asp-Val-Tyr-Arg-OH	96.9	аморф		0.13	0.03		0.20	0.64	-47.88
18.	H-Lys-Asp-Val-Tyr-OH	81	аморф		0.22	0.18		0.39	0.83	-22.07
19.	Z-Val-Pro-OMe	61.1	116-119		0.81		0.56			+8.235

Давоми ҷадвали 1

21.	Z-Asp(OBu ^t)-Val-Pro-OMe	66.9	аморф		0.81		0.53			-8.23
23.	Z-Lys(Boc)-Asp(OBu ^t)-Val-Pro-OMe	75.1	157-170		0.87		0.57			+7.19
25.	Z ₃ -Arg-Lys(Boc)-Asp(OBu ^t)-Val-Pro-OMe	87.3	аморф		0.76		0.75			-17.67
28.	H-Arg-Lys-Asp-Val-Pro-OH	81	178-200	11.89	0.19	0.06		0.26	0.80	-14.07
30.	CH ₃ COOH* H-Val-Tyr-OEt	97.9	равған			0.70	0.06			-11.57
31.	Z-Pro-Tyr(OBu ^t)-OBu ^t	46.9	аморф		0.94		0.85			-12.33
32.	CH ₃ COOH* H-Pro-Tyr(OBu ^t)-OBu ^t	97.9			0.67	0.33	0.21			-7.12
33.	Z-Glu(OBu ^t)-Pro-Tyr(OBu ^t)-OBu ^t	71.3	102-107		0.83		0.78			-10.69
34.	H-Glu(OBu ^t)-Pro-Tyr(OBu ^t)-OBu ^t	97.9	равған		0.71		0.13			-6.10
35.	Z-Lys(Boc)-Glu(OBu ^t)-Pro-Tyr(OBu ^t)-OBu ^t	87.0	150-160		0.88		0.61			-18.27
36.	H-Lys(Boc)-Glu(OBu ^t)-Pro-Tyr(OBu ^t)-OBu ^t	97.9	равған			0.76	0.06			-9.70
37.	Z-Arg-Lys(Boc)-Glu(OBu ^t)-Pro-Tyr(OBu ^t)-OBu ^t	41.1	125-130		0.69	0.77	0.64			-24.21
38.	H-Arg-Lys(Boc)-Glu(OBu ^t)-Pro-Tyr(OBu ^t)-OBu ^t	95.6	равған			0.63	0.13			-16.03
39.	H-Arg-Lys-Glu-Pro-Tyr-OH	71	аморф		0.34	0.21		0.70	0.90	-33.05
40.	Z-Glu(OBu ^t)-Pro-OMe	86.1	83-89		0.81		0.77			+4.73
41.	CH ₃ COOH* H-Glu(OBu ^t)-Pro-OMe	97.9	равған		0.43		0.31			+2.21
42.	Z ₃ -Arg-Glu(OBu ^t)-Pro-OMe	87.7	127-133		0.77	0.73	0.32			+7.05
43.	H-Arg-Glu-Pro-OH	89	аморф	11.15	0.27	0.12		0.50	0.95	-24.80
44.	CF ₃ COOH*H-Arg-Glu-Pro-OMe	70.8	равған			0.68		0.10		-3.43
45.	H-Arg-Glu(OBu ^t)-Pro-OMe	94.7	равған		0.46		0.14			-10.85
46.	H-Glu-Trp-Pro-OH	84	аморф	15.76	0.67	0.60		0.84	0.94	-32.11
49.	Z-Lys(Boc)-Glu(OBu ^t)-Pro-OMe	70	174-179		0.86		0.70			+45.26
50.	CF ₃ COOH*H-Lys-Glu-Pro-OMe	90.2	равған		0.44	0.74	0.11			+25.13
51.	H-Lys-Glu-Pro-OH	84	аморф	5.27	0.66	0.40		0.82		-27.95
52.	Z ₃ -Arg-Lys(Boc)-Glu(OBu ^t)-Pro-OMe	64.8	аморф		0.63	0.77	0.67			-21.12
53.	H-Arg-Lys(Boc)-Glu(OBu ^t)-Pro-OMe	91.7	равған							-11.75

Давоми ҷадвали 2

54.	H-Arg-Lys-Glu-Pro-OH	83	аморф	9.15	0.21	0.12		0.36	0.94	-30.85
66.	Z-Pro-Arg-OH	97	113-126		0.73	0.56				-13.79
67.	Z-Glu(OBu ^t)-Pro-Arg-OH	76.1	аморф		0.81	0.57				-18.15
68.	H-Glu-Pro-Arg-OH	83	аморф	18.1	0.23	0.11		0.28	0.60	-38.15
69.	Boc-His(Boc)-Glu(OBu ^t)-Pro-OMe	18.2	103-108			0.83	0.47			-48.10
70.	H-His-Glu-Pro-OH	62,9	аморф	26.13	0.15	0.07		0.24	0.51	-54.43
75.	Z-Pro-Pro-OMe	84.3	163-170				0.64			-14.12
76.	CH ₃ COOH* H-Pro-Pro-OMe	97.9	равған		0.81		0.17			-18.27
77.	Z-Glu(OBu ^t)-Pro- Pro-OMe	59.3	81-93				0.78			+5.37
78.	H-Glu(OBu ^t)-Pro-Pro-OMe	99.2	равған			0.83	0.15			+3.23
79.	Z-Glu(OBu ^t)-Glu(OBu ^t)-Pro-Pro-OMe	79.2	65-73				0.53			+20.83
80.	H-Glu-Glu-Pro-Pro-OH	73.5	аморф		0.19			0.22	0.53	-21.53
101.	Boc-Arg(NO ₂)-Glu(OBu ^t)-Glu(OBu ^t)-Pro-Pro-OMe	79	91-99		0.86		0.63			-13.87
102.	H-Arg-Glu-Glu-Pro-Pro-OH	92	аморф		0.15	0.11		0.31	0.76	-40.15
108.	Z-Asn-Pro-OMe	90.6	аморф		0.57		0.83			-7.93
109.	H-Asn-Pro-OH	86.3	аморф			0.13		0.26	0.53	-18.46

Омӯзиши структурӣ – функционалӣ дар пептидҳои синтезшуда

Яке аз усулҳои маъмултарин ва асосии омӯзиши фаъолияти иммуностимулятории пептидҳои синтетикӣ ин ба усули мушоҳидаҳои ташаккули E-розеткаҳосилкунии ҳуҷайра асос ёфтааст. Аз ин рӯ, фаъолияти биологӣ пептидҳои синтезшуда дар самти ташаккули E-розеткаҳосилкунии ҳуҷайра омӯхта шудаанд.

Таҳқиқоти биологӣ дар Академияи ҳарбии-тиббии ба номи С.И. Киров (ш. Санкт-Петербург), Институти иммунологияи Вазорати ниғадории тандурустии Федератсияи Россия (ш. Москва) ва Институти таҳқиқоти илмии Тоҷикистон гузаронида шудаанд.

Ҷадвали 2

Фаъолияти биологӣ тимопентин ва аналогҳои он	
Пайдарпайии пептидҳои синтезшуда	Фаъолнокии биологӣ нисбат ба тимопентини синтезшуда %
H-Arg-Lys-Asp-Val-Tyr-OH (тимопентин)	100
H-Lys-Asp-Val-Tyr-OH	0.0
H-Arg-Lys-Glu-Val-Tyr-OH	92.3
H-Arg-Lys-Asp-Val-Pro-OH	64.0
H-Arg-Lys-Asp-Val-Tyr-Arg-OH	100
H-Arg-Lys-Glu-Val-Pro-OH	44.2
H-Lys-Asp-Val-Pro-OH	0.0

Аналогҳои тетрапептидҳои, ки дар ҳолати 32 бақияи аргинин надоранд, дар ин озмоиш комилан ғайрифавқоланд, зарурати мавҷудияти ин боқимондаҳо дар пептидҳо ҳамчун иммуностимулятор нишон медиҳанд. Ин далел ба натиҷаҳои аз пептидҳои дорои занҷири дарозтар, гирифташуда мувофиқат мекунад. Дар онҳо нишон дода шудааст, ки пептиди 33 - 41 ҳам дар санҷиши E-розеткаҳосилкунии ҳуҷайра ва ҳам дар таҳлили радио - ретсепторҳо комилан ғайрифавқол мебошад.

Вобаста ба ин, аминокислотаҳои дорои заряди мусбат (Arg ва Lys) ва заряди манфӣ (Asp) дошта, дар тарафи N-ии молекула ҷойгир шудаанд. Дар асоси он, тахмин кардан мумкин аст, ки мавҷудияти аминокислотаҳои кислотагӣ ва асосӣ метавонанд ба фаъолияти биологӣ таъсир расонанд. Иваз кардани боқимондаҳои Asp бо боқимондаи бештар зарядноки манфӣ ва гидрофилии Glu, ки дар ин кор анҷом дода шудааст, боиси ҳосилшавии пентапептиди фаъолияти пасти биологидошта гардид.

Ду маротиба ивазкунии аминокислотаҳо дар мавқеи 34-и Asp бо Glu ва дар мавқеи 36-и Tyr бо Pro ба талафоти беш аз 50% -и фаъолияти биологӣ оварда мерасонанд. Аз ин рӯ, аналогҳои тимопентинҳои дар мавқеъҳои 32, 33 ва 34 зоҳир кардани фаъолияти биологӣ ба тимопентинҳо хос аз ҷониби аналогҳои тимопентинҳо нақши муҳим мебозанд. Аз ҷумла, энергияи боҳамтаъсиркунии пептидҳо бо унсурҳои

полярии муҳити липофилии мембрана дар сатҳи ҳучайра метавонад ба аминокислотаҳои дар ин мавқеъҳо ҷойгирбуда вобастагӣ дошта бошад.

Натиҷаҳои бадастомада аз он шаҳодат медиҳанд, ки пайвастшавии тимопоэтин бо ретсептор дар ҳолатҳои 31, 34 ва 36 фаъолтар мегузаранд. Аминокислотаҳои дар ҳолатҳои 33 ва 35 буда бошанд, эҳтимолан барои ба вучуд овардани печидаҳое, ки ба молекула хосанд, ҷалб карда мешаванд, ки модели онҳо бо ҳисобҳои назариявии пешакӣ мувофиқат мекунад.

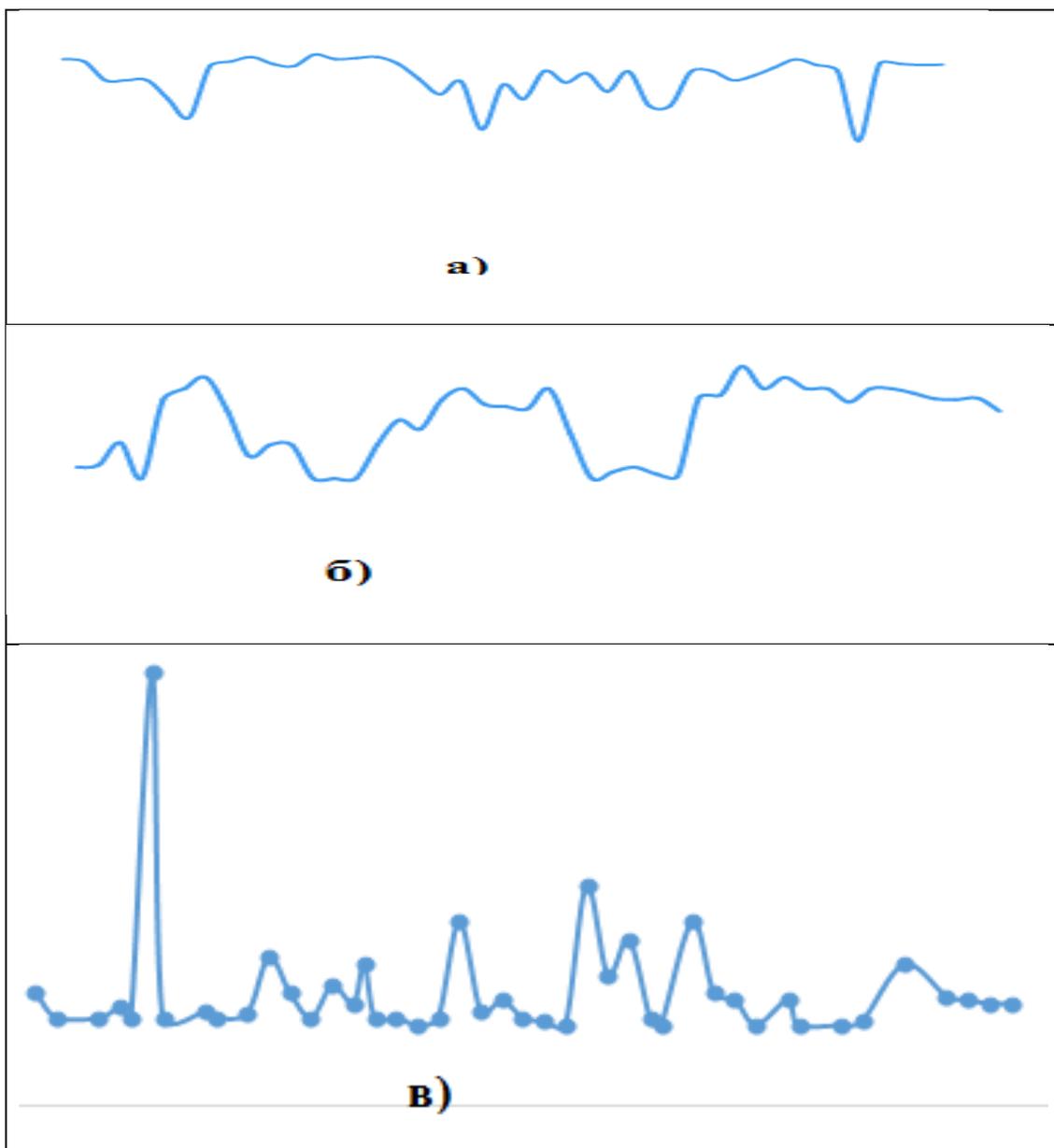
Профилҳои эҳтимоли ҷойгиршавии қисмҳои α -спиралӣ (a), β -печидаҳо (b) қисмҳо ва β -шикастаҳо (v)-и молекулаи тимопоэтин ва аналоги гептапептиди он, ки бо усули Чоу ва Фасмана /65/ ҳисоб карда шудааст, дар расми 8 нишон дода шудаанд.

Тибқи ҳисобҳои анҷомдодашуда, мавқеи маркази фаъол, ки мавқеи 32 - 36-и молекулаи тимопэтинро дар бар мегирад, ба эҳтимоли зиёд конформатсияи β -печидаро доро мебошад.

Иваз кардани ин аминокислотаҳо бо боқимондаи кислотаи глутамини α -ҳосилкунанда ва боқимондаи кислотаи триптофан α – ҳосилкунанда β - сохтори ҳолати аз 32 – 36-ро вайрон мекунад ва дар натиҷа фаъолияти биологии аналогҳои тимопентини ҳосилшуда коҳиш меёбад.

Пайвастшавии бақияи заифи гидрофобӣ ва заряди мусбат ба аргинини мусбат ба боқимондаи тирозини гурӯҳи карбоксил боиси гексапептид бо фаъолияти биологии баробари тимопентин мегардад. Шояд мавҷудияти заряди мусбат дар гурӯҳи карбоксилҳои тимопентин таъсири мутақобилаи пептидро бо ретсепторҳои ҳучайра осон мекунад, ки дар натиҷа фаъолияти баланди биологии гексапептиди синтезшуда ба амал меояд. Илова бар ин, агар мо ин гексапептидро ҳамчун маркази фаъоли аз қисмҳои 32 - 37 молекулаи тимопэтин, ки дар он бақияи валин дар ҷои 37 бо бақияи аргинин иваз карда мешавад, баррасӣ кунем, пас аз нуқтаи назари тағйир додани сохтори дуюмдараҷа (дар расми 8 бо хатти бурида нишон дода шудааст) чунин ҷойивазкунӣ эҳтимоли пайдоиши β -сохторҳоро зиёд мекунад, ки метавонанд, инчунин, фаъолияти биологиро зиёд кунанд.

Аз ин рӯ, вобастагии фаъолияти биологӣ аз пайдарпайии аминокислотагии пептид на танҳо дар сатҳи структураи ибтидоӣ, ки бо мавҷудияти боқимондаҳои гидрофилӣ, гидрофобӣ ва заряднокшудаи аминокислотаҳо муайян карда мешавад, балки дар сатҳи сохтори дуюмдараҷа, ки пурра будани пептидҳоро бо ретсепторҳои ҳучайра муайян мекунад, зоҳир мешавад.



Расми 8. Эҳтимолияти ҷойгиришавии ҷисмҳои α -спиралӣ (а), β -печидаҳо (б) қисмҳо ва β -шикастаҳо (в)-и молекулаи тимопозэтин ва аналоги гептапептиди он, ки бо усули Чоу ва Фасмана /65/ ҳисоб карда шудааст.

Агар аминокислотаҳои N - ҳимояшударо бо тартиби кам шудани гидрофилии онҳо мувофиқи маълумотҳо тартиб диҳем, он гоҳ мебинем, ки ҳангоми аз аминокислотаи бештар (глутамин) ба гидрофилии камтар (аспарагин) гузаштан фаъолияти биологии пептидҳои синтезшуда кам мешавад.

Муайян карда шуд, ки фаъолияти биологии пептидҳои синтезшуда аз гидрофилии онҳо хеле вобаста аст.

ХУЛОСА

1. Бо истифода аз эфирҳои фаъолгардонидашуда 42 навъи пептидҳои гуногунпорчаҳои ферменти табиӣ тимопозтин ва тимозин α_1 синтез карда шудаанд. Дар натиҷаи омӯзиши ҳамачониба хосиятҳои онҳо муайян карда шудааст, ки баъзе масъалаҳои назариявӣ ва амалии ҳосил кардани пайвастаҳои дорувориро дар асоси ҳормонҳои тимусӣ ҳал кардан имконпазир мебошад.

2. Қонуниятҳои тағйирёбии хосиятҳои моддаҳои синтезшуда вобаста ба табиати гурӯҳҳои функционалӣ, ҷойгиршавии аминокислотаҳои алоҳида дар занҷири пептидӣ, таносуби баҳамтаъсиркунии пайваस्तҳо ва шароити гузаштани реаксияҳо муқаррар карда шудаанд.

3. Нишон дода шудааст, ки фаъолияти биологӣ тимопентин ва аналогҳои он дар мисоли Е-розеткаҳосилкунии хучайра ба фаъолияти тимопозтин монанд мебошанд. Аз ҷумла, фаъолнокии тимопентин ва аналоги гексапептидии он $\text{H} - \text{Arg} - \text{Lys} - \text{Asp} - \text{Val} - \text{Ty r} - \text{Arg} - \text{OH}$ ба фаъолнокии тимопозтин баробар мебошад.

4. Дар асоси тимопентин усулҳои синтези ҳосилаҳои нави полифункционалиӣ он аз аминокислотаҳои қатори ароматӣ ва гетеросиклӣ коркард ва амалӣ карда шуданд, ки дар маҷмӯъ, самти нави дурнамо дар синтези органикӣ мебошанд.

5. Дар натиҷаи омӯзиши фаъолнокии биологӣ моддаҳои таҳқиқшаванда муайян карда шуд, ки 5-то пайвастаҳои нав синтезшуда, дорои фаъолнокии биологӣ ва захрнокии паст мебошанд.

6. Аввалин маротиба омӯзиши хосияти захрнокии шадид ва музмини пептидҳои синтезкардашуда таҳқиқ карда шуданд.

7. Тозагӣ (индивидуалӣ), таркиб ва сохти пептидҳои ҳосилкардашуда бо усули ХБМ, ТАМ, ТЭ, гирифтани спектри ИС ва хроматографияи қабати тунук тасдиқ карда шуданд.

Тавсияҳо оид ба истифодаи амалии натиҷаҳо

1. Ҳосилаҳои нави синтезкардашудаи тимопентинро, ки дар молекулашон боқимондаҳои аминокислотаҳои қатори гетеросиклӣ ва баъзе пептидҳо доранд, дар комплекси агросаноатӣ истифода бурдан мумкин мебошад.

2. Аксари моддаҳои синтезшуда хосиятҳои фаъоли биологӣ доранд ва барои ҳосил кардани доруҳои нави зиддимикробӣ ва зиддивирӯсӣ, ҳам дар шакли доруи инфиродӣ ва ҳам дар намуди табобати терапевти истифода бурдан мумкин аст.

ИНТИШОРОТ АЗ РӯИ МАВЗУИ ДИССЕРТАТСИЯ

Мақолаҳои илмие, ки дар маҷаллаҳои тақризшавандаи тавсиянамудаи Комиссияи олии аттестатсионии Вазорати маориф ва илми Федератсияи Россия ва Комиссияи Олии Аттестатсионии назди Президенти Ҷумҳурии Тоҷикистон ҷоп шудаанд:

[1-А]. **Касирова, А. Н.** Новый способ синтеза тимопентина методом активированных эфиров / **А.Н. Касирова, А.Н. Шахматов, Т.Ё. Гулов, Ф. М. Бобиев, С.Г.Бандаев** // Паёми ДДОТ ба номи Қ. Ҷӯраев. – Душанбе, 2001. - № 3. - С. 118

[2-А]. **Касирова, А. Н.** Современное состояние рациональное использование, охрана биологических ресурсов республики Таджикистан / **А.Н. Касирова, А.Н. Шахматов, Гулов Т.Ё., Бобиев Ф. М., Бандаев С.Г.**// Паёми ДДОТ ба номи Қ. Ҷӯраев. – Душанбе, 2002. - № 5. - С. 118

[3-А]. **Касирова, А. Н.** Теоретический подход к определению функциональных аналогов активных центров белков / **Шахматов А.Н., Касирова А.Н., Гулов Т.Ё., Бобиев Ф. М., Бандаев С.Г.**// Паёми ДДОТ ба номи Қ. Ҷӯраев. - Душанбе, 2003. - №2. - С. 65 – 70.

[4-А]. **Касирова, А. Н.** Синтез трипептидного фрагмента тимопентина / **Касирова А.Н., Шахматов А.Н., Бобиев Ф. М., Гулов Т.Ё., Бандаев С. Г.** // Паёми ДДОТ ба номи Қ. Ҷӯраев – Душанбе, 2005. - №3. – С. 5-8.

[5-А]. **Касирова, А. Н.** Усули ҳосилкунии тимопентин / **Бобизода Ф. М., Касирова А. Н.** // Паёми Донишгоҳи давлатии омӯзгорӣ. – Душанбе, 2019. - №3-4. - С. 150 – 152.

[6-А]. **Касирова, А. Н.** Синтез ва омӯзиши ҳосилаҳои тимопентин / **Касирова А. Н., Бобизода Ф. М., Бандаев С. Г.** // Паёми Донишгоҳи омӯзгорӣ. – Душанбе, 2021. №1 (10 - 11)- Саҳ. 318 – 323.

[7-А]. **Касирова, А. Н.** Синтези тетрапептиди *H-Glu-Glu-Pro-Pro-OH* / **Касирова А. Н., Бобизода Ф. М., Бандаев С. Г.** // Паёми Донишгоҳи омӯзгорӣ – Душанбе, 2021. - №1 (10 - 11). - С. 328 – 330.

[8-А]. **Касирова, А. Н.** Синтези аналогҳои тимопентин. Синтези тетрапептиди *H - Lis – Glu – Pro – Tir – OH* / **Касирова А. Н.** Паёми Донишгоҳи омӯзгорӣ. – Душанбе, 2022.- №1-2 (13 - 14). - С. 214 - 221.

Ихтироот аз рӯи маводи диссертатсия:

[9-А]. Патентии Ҷумҳурии Тоҷикистон № ТҶ 453 аз 19.10.2006. Тарзи ҳосил намудани тимопентин / **Касирова А. Н., Шахматов А. Н., Бобиев Ф. М.**

Мақолаҳои дар нашрияҳои дигари илмӣ, маводҳои конференсияҳои байналмиллалӣ ва ҷумҳуриявӣ ҷопшуда:

[10-А]. **Касирова, А. Н.** Синтез, таҳқиқ ва омӯзиши баъзе ҳосиятҳои физикӣ - химиявӣ тимопентин / **Касирова А. Н., Бобизода Ф.**

М. // Маҷмуаи мақолаҳои конференсияи ҷумҳуриявӣ илмю амалӣ дар мавзуи “Заминаҳои рушд ва дурнамои илми химия дар Ҷумҳурии Тоҷикистон”, бахшида ба 60-солагии факултети химия ва гиромидошти хотираи д.и.х., профессор, академики АИ ҶТ Нӯъмонов Ишонкул Усмонович.- Душанбе, 2020. - С. 423 – 426.

[11-А]. Касирова, А. Н. Тимопентин ва аналогҳои он / **Касирова А. Н.**, // Маҷмуаи мақолаҳои конференсияи II байналмилалӣ илмю амалӣ дар мавзуи «Масъалаҳои муосири химия, татбиқ ва дурнамои онҳо», бахшида ба 60-солагии кафедраи химияи органикӣ ва гиромидошти хотираи д.и.х., профессор Холиқов Ширинбек Холиқович (14-15 майи соли 2021).- Душанбе, 2021. - С. 385 - 388.

[12-А]. Касирова, А. Н. Синтези тетрапептиди *H - Lis - Glu - Pro - Tir - OH* - и қисми таркибии тимопентин / **Касирова А. Н.**, // Маҷмуаи мақолаҳои конференсияи V илмӣ-байналмилалӣ дар мавзуи «Масъалаҳои химияи физикӣ ва координатсионӣ», бахшида ба гиромидошти хотираи докторони илмҳои химия, профессорон Ҳомид Муҳсинович Якубов ва Зухуриддин Нуриддинович Юсуфов (15-16 ноябри соли 2021).- Душанбе, 2021.- С. 190 - 192.

[13-А]. А. Н. Касирова, Усулҳои синтези эфирҳои соддаи кетоспирти бутанол-1-он-3 /Ф.А. Абдуллоев, **А. Н. Касирова**, Т.Е. Гулов // Кафедраи химияи органикӣ ва биологии ДДОТ ба номи С. Айнӣ. Конференсияи илмӣ-амалии ҷумҳуриявӣ «Таҳқиқотҳои навини назариявӣ ва амалии химиявӣ дар мактабҳои олии Ҷумҳурии Тоҷикистон». – Душанбе, 2010.- С. 81-83.

[14-А]. А. Н. Касирова. Синтези эфири алкоксиметилии бутанол-1-он-3 ва ҳосилаҳои он / Ф.А. Абдуллоев, **А. Н. Касирова** // Кафедраи химияи органикӣ ва биологии ДДОТ ба номи С. Айнӣ. Конференсияи илмӣ-амалии ҷумҳуриявӣ «Таҳқиқотҳои навини назариявӣ ва амалии химиявӣ дар мактабҳои олии Ҷумҳурии Тоҷикистон».- Душанбе, 2010. - С. 83-85.

[15-А]. А. Н. Касирова. Синтези ҳосилаҳои эфири алкоксиметилии бутанол-1-он-3 ва ҳосилаҳои он / Ф. А. Абдуллоев, Т. Е. Гулов, **А. Н. Касирова** // Кафедраи химияи органикӣ ва биологии ДДОТ ба номи С. Айнӣ. Конференсияи илмӣ-амалии ҷумҳуриявӣ «Таҳқиқотҳои навини назариявӣ ва амалии химиявӣ дар мактабҳои олии Ҷумҳурии Тоҷикистон». – Душанбе, 2010. - С.85-86.

УДК: 547. + 541. 1 + 53 + 373

ББК: 24. 2 + 24. 23 + 24. 5 + 74. 265. 7

К. 35

КАСИРОВА АСЛИНИСО НАЗРАЛИЕВНА

СИНТЕЗ ПРОИЗВОДНЫХ ТИМОПЕНТИНА И ИХ АНАЛОГОВ.

АВТОРЕФЕРАТ

**диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук по специальности
02.00.03 - Органическая химия**

ДУШАНБЕ-2022

Работа выполнена на кафедре органической и биологической химии химического факультета Таджикского государственного педагогического университета имени Садриддина Айни.

Научный руководитель: **Бандаев Сирожиддин Гадоевич** - доктор химических наук, профессор кафедры органической и биологической химии Таджикского государственного университета имени С.Айни, член-корреспондент АОТ

Мукарризони расмӣ: **Пулатов Элмурод Холикулович** – доктор химических наук, главный научный сотрудник лаборатории «Органического синтеза» Института химии имени В. И. Никитина НАНТ в г. Душанбе

Олимов Рахмонали Амоналиевич - кандидат химических наук, декан химического факультета Дангаринского государственного университета

Ведущая организация: Таджикский национальный университет, кафедра органической химии

Защита состоится «24» «ноября» 2022 года в 10⁰⁰ часов на заседании диссертационного совета 6Д.КОА-003 при Таджикском национальном университете. Адрес: 734025, г. Душанбе, пр. Рудаки, 17, Таджикский национальный университет, главный корпус, зал диссертационного совета, 2 этаж E-mail: kfk1964@mail.ru

С диссертацией можно ознакомиться на сайте www.tnu.tj и в центральной библиотеке Таджикского национального университета по адресу: 734025, г. Душанбе, пр. Рудаки, 17.

Автореферат разослан «_____» «_____» 2022 году.

Ученый секретарь диссертационного совета:
доктор химических наук, и.о. профессора  Раджабов С. И.

ОБЩЕЕ ОПИСАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Актуальность темы исследования. Пептиды в основном представляют собой гетерополимеры, состоящие из аминокислотных остатков, связанных пептидной связью между карбоксильной группой одного аминокислотного остатка и другой α -аминогруппой. Их идентификация основывается на длине пептидной цепи от оставшихся двух до десятков различных определенных аминокислот. Диапазон молекулярной массы в большей степени определяется ее наклоном при 6000 Да, где белковые молекулы считаются не точными, а приблизительными. Пептиды считаются наиболее важными молекулами в нескольких областях, особенно в области здравоохранения и пищевых продуктов, но в области малых пептидов молекулы являются наиболее важными для производства биологически активных веществ.

В настоящее время существуют различные технологии получения пептидов и белков: экстракция из природных источников, производство с использованием технологии рекомбинантной ДНК, производство в экспрессионных клеточных системах, производство из животных и трансгенных растений, производство путем химического синтеза. Использование протеолитических ферментов в зависимости от условий направляет баланс реакции в сторону образования пептидной связи.

Размер молекулы определяет технологию, наиболее подходящую для ее производства. Рекомбинантная технология CRN особенно подходит для синтеза больших пептидов и белков, о чем свидетельствует получение инсулина и других гормонов. Целесообразен химико-технологический синтез, направленный на получение малых и средних пептидов, содержащих от 5 до 80 аминокислотных остатков. Ферментативный синтез относительно ограничен и используется для синтеза пептидов не более чем с 10 аминокислотными остатками в цепи. Мощность таких синтезов в основном сосредоточена на синтезе низкомолекулярных пептидов, которые, очевидно, используются только для дипептидов и трипептидов. В связи с этим технологии получения пептидов в большинстве случаев не конкурируют друг с другом. Химический и ферментативный подходы не исключают друг друга, и в настоящее время пептиды являются продуктом комбинации обеих технологий.

Большинство этих соединений используются в практической медицине в качестве лекарственных средств, обладающих противовоспалительными, анальгетическими, жаропонижающими и

другими свойствами. Однако в научной литературе сведений о синтезе и изучении тимопенина и его аналогов мало, и он широко не изучался.

Следовательно целесообразные пути методов синтеза производных тимопентина и разработка новых способов их получения путем осуществления различных химических превращений, изучения их реакционной способности, выявления определенной связи между их структурой и свойствами, исследования их токсичности, а также поиска областей их практического применения является актуальным и не изученным вопросом. Данное положение обеспечивает актуальность темы исследования.

Степень изученности темы. Синтезу и изучению аминокислотно-пептидных производных посвящены научные работы как зарубежных, так и отечественных ученых. В работах Фридмана С. Х., Петровского Л. Б., Андреева И. М., Шустера Д. И., Юсупова Т. Ю., Холикова Ш. Х., Бобизода Ф. М., Мирзорахимова К. К., Раджабова С. И., Мустафакулова Р. А. и других изучали различные органические производные аминокислот. Были проведены некоторые исследования состава, структуры и биологических свойств полученных продуктов. Анализ литературы показал, что производные аминокислот широко используются в современной медицине в качестве противовирусных и противомикробных препаратов. Кроме того, установлено, что аналоги тимопентина мало изучены в соответствии с данными литературы.

Связь исследований с программами (проектами) и научными темами. Работа выполнена на кафедре органической и биологической химии химического факультета Таджикского государственного педагогического университета имени Садриддина Айни и разработана в соответствии с планом научно-исследовательской работы кафедры (№ государственной регистрации № ГР 0102ТД978).

ОБЩЕЕ ОПИСАНИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Цель исследования является разработка и исследование новых производных тимопентина, содержащих в своей молекуле гетероциклические аминокислоты и некоторые пептиды, а также изучение их физическо-химических и биологических свойств.

Задачи исследования. Для достижения поставленной цели в диссертации решались следующие задачи:

-разработка и совершенствование методов синтеза аналогов тимопентина;

-изучение химических и физико-химических свойств синтезированных пептидов;

-изучение острой и хронической токсичности синтезированных пептидов;

-изучение биологических свойств синтезированных пептидов;

-выявление производных тимопентина с биологически активными свойствами.

Объект исследования. Аминокислоты гетероциклического ряда: аналоги пролина, оксипролина, триптофана, тимопентина.

Тема исследования. «Синтез производных тимопентина и их аналогов», содержащих гетероциклические аминокислоты и некоторые пептиды. Изучение физико-химических и биологических свойств аналогов тимопентина.

Исследовательская гипотеза. Синтез природных аналогов пептидов, включая тимопентин, может привести к образованию более активных пептидов, если:

-разработан эффективный метод синтеза производных тимопентина, основанный на современной технологии пептидного синтеза;

- существует возможность использования современных методов исследования для изучения структуры и свойств пептидов;

-установлена зависимость биологической активности аналогов тимопентина от структурно-гидрофильных свойств аминокислот;

-показана эффективность предложенных методов синтеза и биологическая активность полученных пептидов.

Этапы исследования. *На первом этапе (2003 - 2007 годы)* анализ литературы по теме диссертации. Определение актуальности темы, постановка целей и задач исследования. Выбор лучших экспериментальных методов разработки и синтеза аналогов тимопентина.

На втором этапе (2008 - 2016 гг.) работа с аминокислотами гетероциклического ряда: пролином, оксипролином, триптофаном и синтез аналогов тимопентина. Очистка синтезированных производных тимопента. Синтез аналогов тимопентина на основе этих аминокислот.

На третьем этапе (2017 – 2022 годы) анализ и сбор полученных данных; подведены итоги и сделаны выводы по проведенному исследованию; завершена работа по разработке диссертации.

Методологические основы исследования. Синтез соединений на основе тимопентина с аминокислотами гетероциклического ряда и некоторыми пептидами проводили в растворе диметилформамида.

Строения и состав пнойолученных соединени определены современными методами анализа, как ИК - и ПМР - спектроскопии.

Чистоту полученных соединений контролировали методом тонкослойной хроматографией на стандартных пластинках «Silufol uv - 254» в системе этанол-аммоний-ацетат и на хроматографическом приборе "Хром-5" - чешского производства. Элементный состав (углерода, водорода, кислорода и азота) определён на приборе «варио» MICRO CUBE.

Источник информации. Взято из первоисточников- отраслевых научных журналов и размещенной на сайте информации о методах синтеза пептидов, включая аналогов тимопентина.

Научная новизна исследования. Впервые найдены оптимальные условия синтеза тимопентина и его аналогов и определен их состав;

-изучение реакции аминирования аминокислот и реакции их этерификации из активных карбоксильных групп с сохранением их оптических свойств;

-впервые изучены оптимальные условия синтеза производных тимопентина, содержащих в своей молекуле остатки гетероциклических аминокислот и некоторые пептиды, а также их физико-химические и биологические свойства;

-впервые изучены острая и хроническая токсичности синтетических пептидов.

Теоретическая и практическая значимость исследования; Теоретическая значимость исследования состоит в стратегии и подборе условий синтеза производных тимопентина и их аналогов, а также доказательстве структуры синтезированных пептидов. Полученные результаты могут быть использованы в процессе преподавания на кафедре органической и биологической химии химического факультета Таджикского государственного педагогического университета имени С. Айни, при изучении спецкурсов, выполнении курсовых, дипломных и научноисследовательских работ, а также могут пользоваться студенты, аспиранты и магистранты. В будущем они могут быть использованы как объект научных исследований:

-разработан эффективный метод синтеза новых производных тимопентина и их аналогов с аминокислотами гетероциклического ряда и некоторыми пептидами;

-вновь синтезированные производные тимопентина и их аналоги, содержащие в своей молекуле остатки гетероциклических аминокислот и некоторые пептиды, могут найти применение в агропромышленном комплексе и, вероятно, заложат основу для производства лекарственных препаратов в медицине;

-выявлена возможность получения широкого спектра новых производных тимопентина из относительно доступных продуктов,

состоящих из аминокислотных остатков гетероциклического ряда и некоторых пептидов. Установлено, что синтезированные вещества малотоксичны.

Положения, выносимые на защиту:

1. Результаты систематического изучения методики подкисления аминокислот по карбоксильным группам и реакции их этерификации;
2. Разработаны методы синтеза производных тимопентина и их аналогов на основе аминокислот гетероциклического ряда;
3. Установлены закономерности изменения физиологических свойств соединений в зависимости от состава и строения пептидов;
4. Результаты изучения токсичности некоторых новых производных тимопентина, содержащих остатки аминокислот гетероциклического ряда.

Степень достоверности результатов. Достоверность полученных результатов обеспечивается и обосновывается за счет грамотного использования лучших методов современных исследований, таких как хроматография и электрофорез. А также сопоставление полученных результатов с результатами, представленными в литературе, их соответствие установленным теоретическим закономерностям и основные выводы диссертационной работы с основами химии пептидов.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности. Содержание диссертационного исследования соответствует следующим областям исследования паспорта специальности 02.00.03-«Органическая химия»:

-*пункт* 1. Изучение структуры и свойств органических соединений с использованием химических и физико-химических методов исследования а также теоретических расчетов.

-*пункт* 2. Изучение реакционной способности и механизмов органических реакций. Теоретическое обоснование взаимосвязи между структурой, свойствами и реакционной способностей органических веществ.

-*пункт* 3. Открытие новых реакций органических веществ и способы их исследования.

-*пункт* 4. Препаративная органическая химия, разработка новых способов органического синтеза, их теоретические и практические значения.

-*пункт* 5. Синтетическая органическая химия.

-*пункт* 6. Органическая химия в промышленности вещества и научные основы технологии органических синтезов.

Личный вклад автора является определяющим в поиске и анализе

научной литературы по теме диссертации выявление сущности работы по совершенствованию экономического и медицинского аспектов. Выполнение экспериментальной работы с использованием лучших и простейших физических, химических и биологических методов, обработка, обобщение и подготовка результатов исследования к публикации.

Апробация и реализация результатов диссертации (доклад об основных положениях диссертации на научных конференциях). Материал диссертации был представлен и обсужден на ряде конференций и симпозиумов различного уровня. В частности, на научно-теоретических конференциях профессорско-преподавательского состава, аспирантов и студентов Таджикского государственного педагогического университета имени С. Айни, г. Душанбе, 2001-2021 гг., на Республиканской научно-практической конференции «Новые теоретические и практические исследования в высшей школе Республики Таджикистан», посвященной 40-летию кафедры органической и биологической химии Таджикского государственного педагогического университета имени С. Айни (13-14 октября 2010 г.), г. Душанбе, 2010 г.; Республиканской научно-практической конференции «Основы развития и перспективы химической науки в Республике Таджикистан», посвященной 60-летию химического факультета и чествованию памяти доктора химических наук, академика АН РТ Нуманова Ишанкула Усмоновича (12 сентября - 14, 2020 г.), Душанбе, 2020 г.; II Международной научно-практической конференции «Современные проблемы химии, их применение и перспективы», посвященной 60-летию кафедры органической химии и чествованию памяти доктора химических наук, профессора Холикова Ширинбека Холиковича (14-15 мая 2021 г.), Душанбе, 2021 г., V Международной научной конференции на тему «Проблемы физической и координационной химии», посвященной памяти докторов химических наук, профессоров Хомида Мухсиновича Якубова и Зухуриддина Нуриддиновича Юсуфова (15-16 ноября 2021 г.).- Душанбе, 2021 г.

Публикации по теме диссертации. Основные результаты исследований опубликованы в 15 научных публикациях, в том числе 8 научных журналах, рецензируемых Высшей аттестационной комиссией при Президенте Республики Таджикистан и ВАК Российской Федерации.

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, 3-х глав, заключения, 150 страниц основного текста, 16 графических иллюстраций, 3 таблиц и списка использованной литературы.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во введении обосновывается актуальность исследования, определена степень разработанности темы, сформулированы рабочая гипотеза, цели, объект, предмет, задача, раскрыта теоретико-методологическая основа, характеристика основных этапов работ.

В первой главе представлен анализ существующей литературы по теме диссертации, изучены химические свойства аминокислот, пептидов и их производных. Имеются данные о взаимодействии тимопентина с некоторыми пептидами. На основании обобщения и описания многочисленных проведенных исследований и анализа существующих научных исследований по синтезу тимопентина и его аналогов обосновывается актуальность темы исследования и методов его выполнения.

Вторая глава «Экспериментальная часть» содержит результаты экспериментальных исследований описание использованных методов синтеза производных $S_{\alpha}(Z)$ -карбенобензоксихлорида, Phth-ангидрида фталата и некоторых пептидов с тимопентином. В этом разделе также приводятся результаты хроматографического и спектроскопического анализа полученных соединений.

В третьей главе «Синтез тимопентина и его аналогов» обсуждаются научные результаты изучения и синтеза тимопентина и его аналогов с аминокислотами гетероциклического ряда и некоторыми пептидами из их активных карбоксильных и аминогрупп. Особое внимание уделено способам защиты активной группы аминокислот, использованию в качестве консервантов карбоксилоэноксида и фталатного ангидрида. Для подтверждения структуры, состава и чистоты полученных соединений использовали элементный анализ, инфракрасные спектры (ИС) и тонкослойную хроматографию (ВЖХА).

Как показано в литературе, одними из важнейших систем, регулирующих нормальное функционирование организма, являются иммунная и эндокринная системы. К пептидным регуляторам обеих систем могут относиться пептидные гормоны, продуцируемые вилочковой железой и другими органами иммунной системы, такие как тимозин, тимопоэтин, фактор желтого тимуса, бурсина.

Для синтеза таких пентапептидов использовали схему, представленную на рисунке 1. В этом случае пептид синтезируется путем последовательного наращивания цепи за счет карбоксильной группы. Для защиты α -аминогрупп использовали бензилоксикарбонил, оставшуюся ε -аминогруппу лизина защищали *трет*-бутилоксикарбонилем, а β -карбоксильную группу аспарагиновой кислоты защищали ее превращением в *трет*-бутиловый эфир. Выход: 80

– 90 %, выход продукта реакции *n*-нитрофенилового эфира трикарбобензоксипептида с защищенным тетрапептидом H - Lys (Boc) - Asp (OBu^t) – Val – Tyr - OH (6) на стадии конденсации составлял 55%.

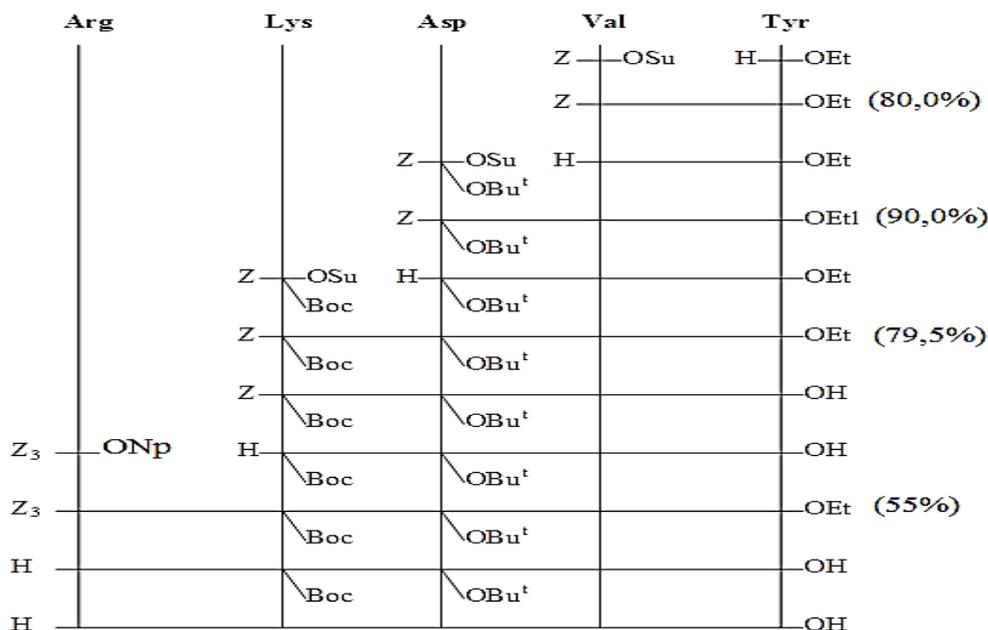


Рисунок 1. Схема синтеза тимопептина

Пентапептид был синтезирован методом активированного эфира по схеме, представленной на рисунке 2.

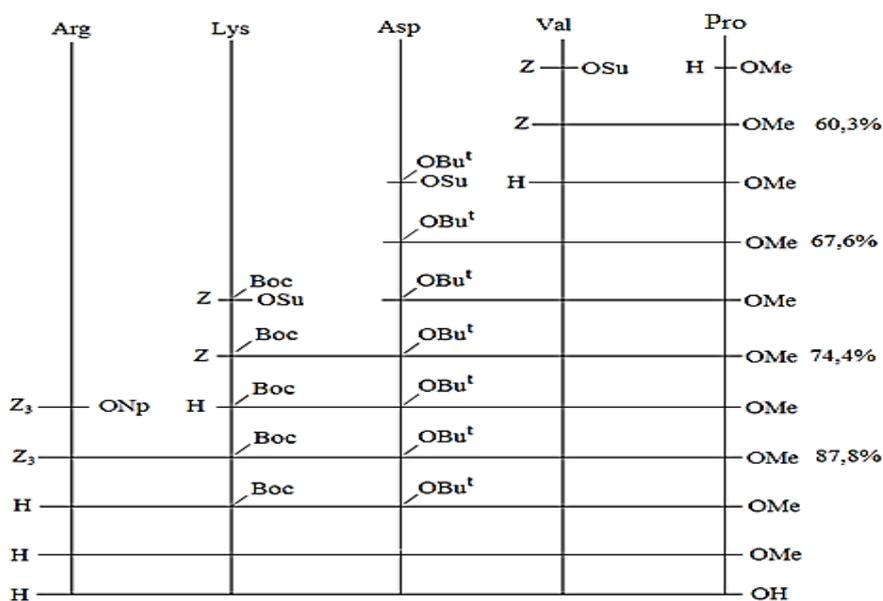


Рисунок 2. Схема синтеза H-Arg-Lys-Asp-Val-Pro-OH

Синтез проводили методом активированного эфира за счет карбоксильной группы по схеме 3.

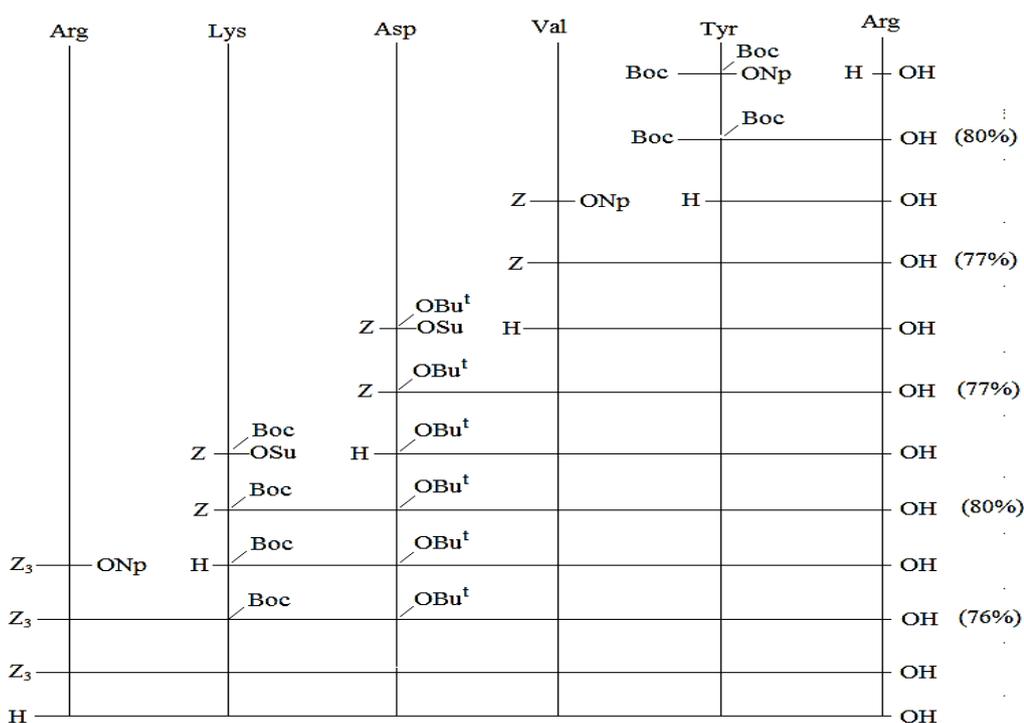


Рисунок 3. Схема синтеза гексапептида *H*-Arg-Lys-Asp-Val-Tyr-Arg-OH.

Трипептиды, имеющие фрагмент *H*-Glu-Pro-OH за счет аминогруппы *H*-Arg-Glu-Pro-OH, *H*-Lys-Glu-Pro-OH и *H*-His-Glu-Pro-OH, были синтезированы увеличением пептидной цепи за счет карбоксильной группы, методом активных эфиров по аналогичным схемам. Например, на рисунках 4 и 5 представлены схемы синтеза трипептидов *H*-Arg-Glu-Pro-OH и *H*-Glu-Tyr-Pro-OH. Для защиты α -карбоксильной и гидроксильной групп тирозина, а также γ -карбоксильной группы использовали *tert*-бутильную группу.

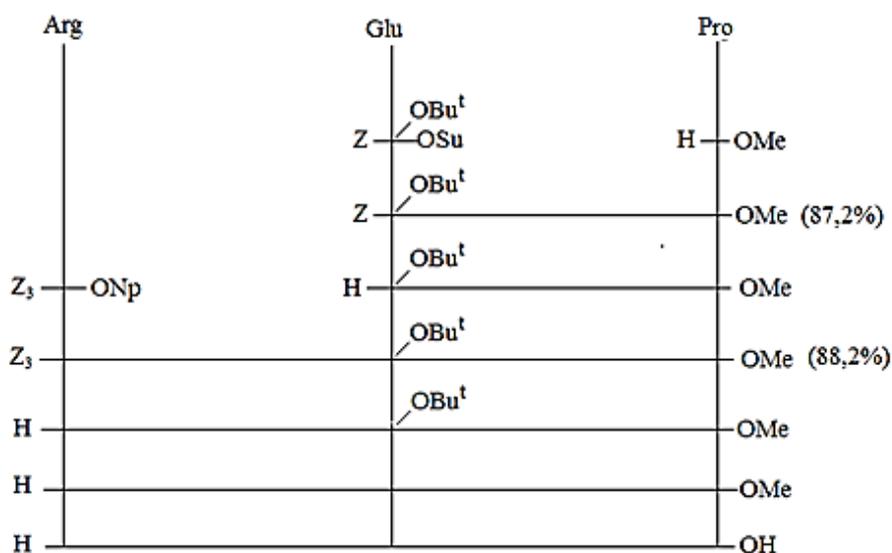


Рисунок 4. Схема синтеза трипептида *H-Arg-Glu-Pro-OH*.

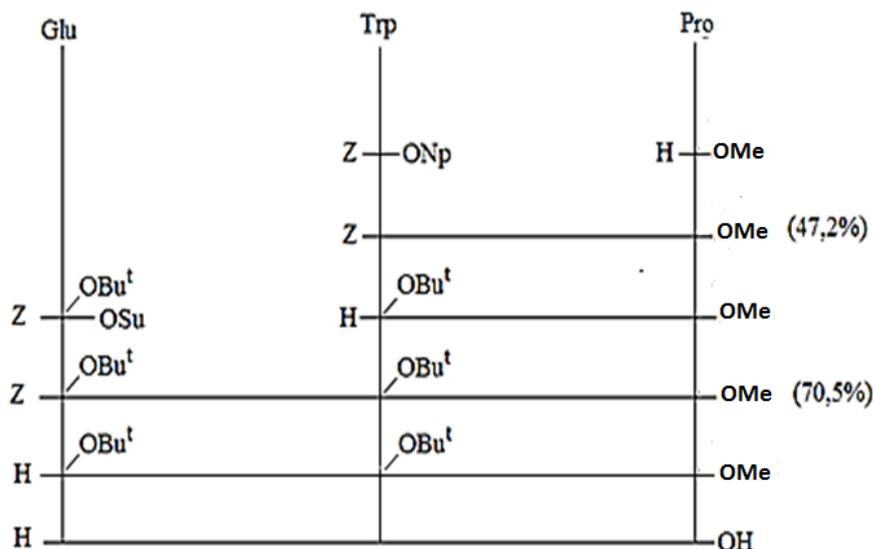


Рис. 5. Схема синтеза трипептида *H-Glu-Tyr-Pro-OH*.

Тетрапептид *H-Glu-Glu-Pro-Pro-OH* был синтезирован методом, аналогичным синтезу указанных выше тетрапептидов, т.е. методом активированных эфиров с постепенным увеличением пептидной цепи с карбоксильной группы, согласно схеме на рисунке 6. α -Карбоксильную группу пролина защищали превращением в метиловый эфир. α -Аминогруппы остатков пролина и глутаминовой кислоты были защищены карбобензоксигруппой, а γ -карбоксильная группа глутаминовой кислоты была защищена *tert*-бутиловым эфиром. Для синтеза дипептида *Z-Pro-Pro-OMe* использовали *n*-нитрофениловый эфир карбобензоксипролина. Этот защищенный дипептид был получен с выходом 83,8%.

Были получены защищенный трипептид *Z-Glu(OBut)-Pro-Pro-OMe* с выходом 58,7% и защищенный тетрапептид *Z-Glu(OBut)-Glu(OBut)-Pro-Pro-OMe* с выходом 78,5%.

Сложноэфирную метильную группу от α -карбоксильной группы остатка пролина освобождали путем щелочным гидролизом с карбонатом натрия (10%).

Пентапептида из остатками *H-Arg-Glu-Glu-Pro-Pro-OH* был получен из тетрапептида *H-Glu(OBut)-Glu(OBut)-Pro-Pro-OMe* путем конденсации с карбобензоксинитроаргинином с использованием дифенил-фосфорилазидного катализатора с выходом 80 %.

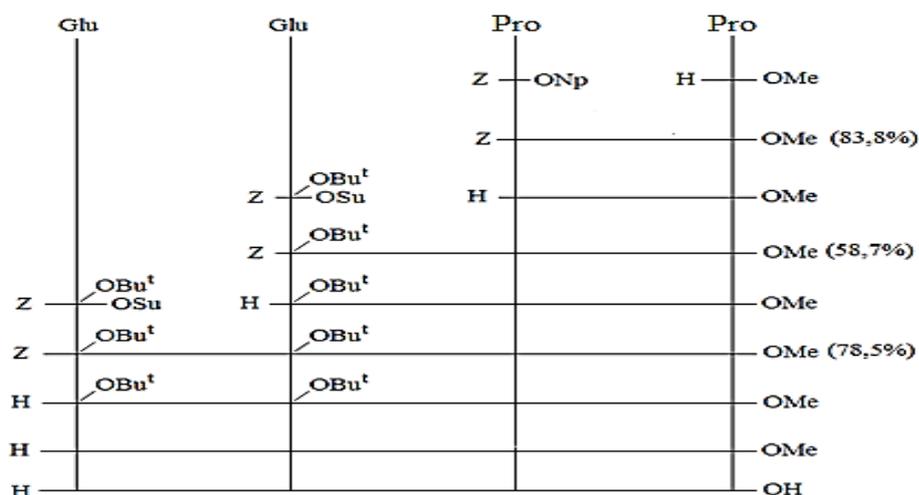


Рисунок 6. Схема синтеза тетрапептида H-Glu-Glu-Pro-Pro-OH.

Для получения свободного пентапептида при удалении защитных групп использовали методы, применяемые при синтезе тетрапептида H-Glu-Glu-Pro-Pro-OH (рисунок 7).

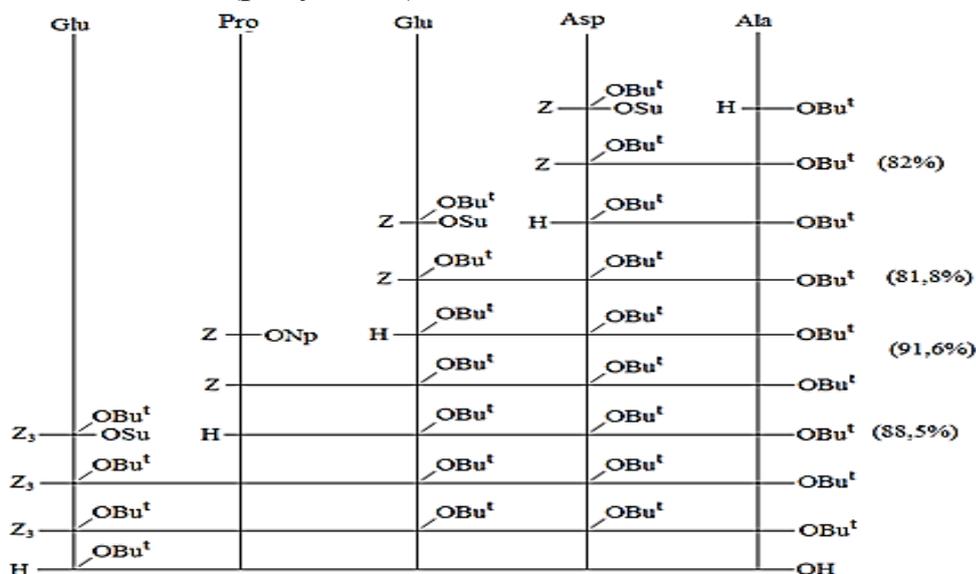


Рисунок 7. Схема синтеза пентапептида H-Glu-Pro-Glu-Asp-Ala-OH.

Защитные группы удаляли на промежуточной и конечной стадиях синтеза описанными ранее методами.

Физико-химические свойства и важные константы синтезированных соединений представлены в табл. 1.

Таблица 1

Физико-химические свойства и важные константы синтезированных соединений

№ т/р	Последовательность пептидов	Выход в %	Т. пл.	Время реак.	R _f					[α] _D ²⁰
					А	Б	В	Г	Д	
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
1.	Z-Val-Tyr-OEt	81	140-148			0,88	0,47			-21,06
2.	Z-Asp(OBu ^t)-Val-Tyr-OEt	90,4	аморф			0,87	0,69			-11,09
3.	Z-Lys(Boc)-Asp(OBu ^t)-Val-Tyr-OEt	79,9	120-129		0,83	0,89	0,68			-22,15
4.	Z-Lys(Boc)-Asp(OBu ^t)-Val-Tyr-OH	13,7	аморф			0,83				-15,29
5.	Z ₃ -Arg-Lys(Boc)-Asp(OBu ^t)-Val-Tyr-OH	53,7	аморф		0,69	0,56	0,56			-20,06
6.	H-Lys(Boc)-Asp(OBu ^t)-Val-Tyr-OH	89,7	128-143			0,71	0,58			-8,42
7.	H-Arg-Lys-Asp-Val-Tyr-OH	89,3	141-145	29	0,19	0,06		0,27	0,53	-27,11
8.	Boc-Tyr(Boc)-Arg-OH	79,5	аморф		0,83	0,77				-18,47
9.	Z-Val-Tyr-Arg-OH	77,5	аморф		0,78	0,67	0,58			-3,28
10.	CH ₃ COOH* H-Val-Tyr-Arg-OH	97,3	масло			0,26				+5,20
11.	Z-Asp(OBu ^t)-Val-Tyr-Arg-OH	66,1	130-134		0,87					+7,49
12.	H-Asp(OBu ^t)-Val-Tyr-Arg-OH	83,7	масло		0,69					-2,17
13.	Z-Lys(Boc)-Asp(OBu ^t)-Val-Tyr-Arg-OH	83	аморф		0,89					-4,17
14.	H-Lys(Boc)-Asp(OBu ^t)-Val-Tyr-Arg-OH	94,1	масло		0,85					-5,23
15.	Z ₃ -Arg-Lys(Boc)-Asp(OBu ^t)-Val-Tyr-Arg-OH	77	161-167		0,83					-11,17
16.	Z ₃ -Arg-Lys-Asp-Val-Tyr-Arg-OH	82,7	масло		0,63					-13,89
17.	H-Arg-Lys-Asp-Val-Tyr-Arg-OH	96,9	аморф		0,13	0,03		0,20	0,64	-47,88
18.	H-Lys-Asp-Val-Tyr-OH	81	аморф		0,22	0,18		0,39	0,83	-22,07
19.	Z-Val-Pro-OMe	61,1	116-119		0,81		0,56			+8,235

Продолжение табл. 1

21.	Z-Asp(OBu ^t)-Val-Pro-OMe	66,9	аморф		0,81		0,53			-8,23
23.	Z-Lys(Boc)-Asp(OBu ^t)-Val-Pro-OMe	75,1	157-170		0,87		0,57			+7,19
25.	Z ₃ -Arg-Lys(Boc)-Asp(OBu ^t)-Val-Pro-OMe	87,3	аморф		0,76		0,75			-17,67
28.	H-Arg-Lys-Asp-Val-Pro-OH	81	178-200	11,89	0,19	0,06		0,26	0,80	-14,07
30.	CH ₃ COOH* H-Val-Tyr-OEt	97,9	масло			0,70	0,06			-11,57
31.	Z-Pro-Tyr(OBu ^t)-OBu ^t	46,9	аморф		0,94		0,85			-12,33
32.	CH ₃ COOH* H-Pro-Tyr(OBu ^t)-OBu ^t	97,9			0,67	0,33	0,21			-7,12
33.	Z-Glu(OBu ^t)-Pro-Tyr(OBu ^t)-OBu ^t	71,3	102-107		0,83		0,78			-10,69
34.	H-Glu(OBu ^t)-Pro-Tyr(OBu ^t)-OBu ^t	97,9	масло		0,71		0,13			-6,10
35.	Z-Lys(Boc)-Glu(OBu ^t)-Pro-Tyr(OBu ^t)-OBu ^t	87,0	150-160		0,88		0,61			-18,27
36.	H-Lys(Boc)-Glu(OBu ^t)-Pro-Tyr(OBu ^t)-OBu ^t	97,9	масло			0,76	0,06			-9,70
37.	Z-Arg-Lys(Boc)-Glu(OBu ^t)-Pro-Tyr(OBu ^t)-OBu ^t	41,1	125-130		0,69	0,77	0,64			-24,21
38.	H-Arg-Lys(Boc)-Glu(OBu ^t)-Pro-Tyr(OBu ^t)-OBu ^t	95,6	масло			0,63	0,13			-16,03
39.	H-Arg-Lys-Glu-Pro-Tyr-OH	71	аморф		0,34	0,21		0,70	0,90	-33,05
40.	Z-Glu(OBu ^t)-Pro-OMe	86,1	83-89		0,81		0,77			+4,73
41.	CH ₃ COOH* H-Glu(OBu ^t)-Pro-OMe	97,9	масло		0,43		0,31			+2,21
42.	Z ₃ -Arg-Glu(OBu ^t)-Pro-OMe	87,7	127-133		0,77	0,73	0,32			+7,05
43.	H-Arg-Glu-Pro-OH	89	аморф	11,15	0,27	0,12		0,50	0,95	-24,80
44.	CF ₃ COOH*H-Arg-Glu-Pro-OMe	70,8	масло			0,68		0,10		-3,43
45.	H-Arg-Glu(OBu ^t)-Pro-OMe	94,7	масло		0,46		0,14			-10,85
46.	H-Glu-Trp-Pro-OH	84	аморф	15,76	0,67	0,60		0,84	0,94	-32,11
49.	Z-Lys(Boc)-Glu(OBu ^t)-Pro-OMe	70	174-179		0,86		0,70			+45,26
50.	CF ₃ COOH*H-Lys-Glu-Pro-OMe	90,2	масло		0,44	0,74	0,11			+25,13
51.	H-Lys-Glu-Pro-OH	84	аморф	5,27	0,66	0,40		0,82		-27,95
52.	Z ₃ -Arg-Lys(Boc)-Glu(OBu ^t)-Pro-OMe	64,8	аморф		0,63	0,77	0,67			-21,12
53.	H-Arg-Lys(Boc)-Glu(OBu ^t)-Pro-OMe	91,7	масло							-11,75

Продолжение табл. 2

54	H-Arg-Lys-Glu-Pro-OH	83	аморф	9,15	0,21	0,12		0,36	0,94	-30,85
66	Z-Pro-Arg-OH	97	113-126		0,73	0,56				-13,79
67	Z-Glu(OBu ^t)-Pro-Arg-OH	76,1	аморф		0,81	0,57				-18,15
68	H-Glu-Pro-Arg-OH	83	аморф	18,1	0,23	0,11		0,28	0,60	-38,15
69	Boc-His(Boc)-Glu(OBu ^t)-Pro-OMe	18,2	103-108			0,83	0,47			-48,10
70	H-His-Glu-Pro-OH	62,9	аморф	26,13	0,15	0,07		0,24	0,51	-54,43
75	Z-Pro-Pro-OMe	84,3	163-170				0,64			-14,12
76	CH ₃ COOH* H-Pro-Pro-OMe	97,9	масло		0,81		0,17			-18,27
77	Z-Glu(OBu ^t)-Pro-Pro-OMe	59,3	81-93				0,78			+5,37
78	H-Glu(OBu ^t)-Pro-Pro-OMe	99,2	масло			0,83	0,15			+3,23
79	Z-Glu(OBu ^t)-Glu(OBu ^t)-Pro-Pro-OMe	79,2	65-73				0,53			+20,83
80	H-Glu-Glu-Pro-Pro-OH	73,5	аморф		0,19			0,22	0,53	-21,53
101	Boc-Arg(NO ₂)-Glu(OBu ^t)-Glu(OBu ^t)-Pro-Pro-OMe	79	91-99		0,86		0,63			-13,87
102.	H-Arg-Glu-Glu-Pro-Pro-OH	92	аморф		0,15	0,11		0,31	0,76	-40,15
108.	Z-Asn-Pro-OMe	90,6	аморф		0,57		0,83			-7,93
109.	H-Asn-Pro-OH	86,3	аморф			0,13		0,26	0,53	-18,46

Структурно-функциональные изучения синтезированных пептидов

Один из самых популярных и основных методов изучения иммуностимулирующей активности синтетических пептидов основан на наблюдении за формированием E-клеток (E-розеткообразования клетки). Поэтому была изучена биологическая активность синтезированных пептидов в области E-розеткообразования клетки.

Биологические исследования проводились в Военно-медицинской академии имени С. И. Кирова (Санкт-Петербург), в Институте иммунологии МЗ РФ (Москва) и Таджикском НИИ.

Таблица 2.

Биологическая активность тимопентина и его аналогов

Последовательность синтезированных пептидов	Биологическая активность относительно синтезированного тимопентина %
H-Arg-Lys-Asp-Val-Tyr-OH (<i>тимопентин</i>)	100
H-Lys-Asp-Val-Tyr-OH	0.0
H-Arg-Lys-Glu-Val-Tyr-OH	92.3
H-Arg-Lys-Asp-Val-Pro-OH	64.0
H-Arg-Lys-Asp-Val-Tyr-Arg-OH	100.0
H-Arg-Lys-Glu-Val-Pro-OH	44.2
H-Lys-Asp-Val-Pro-OH	0.0

Аналоги тетрапептидов, не имеющие остатков аргинина в случае 32, в данном тесте совершенно неактивны, что указывает на необходимость присутствия этих остатков в составе пептидов в качестве иммуностимуляторов. Это соответствует результатам, полученным для пептидов с более длинной цепью. Они показали, что пептид 33-41 совершенно неактивен как в тесте образования E-клеток (E-розеткообразования клетки), так и в анализе радиорецепторов.

Соответственно, аминокислоты, имеющие положительный заряд (Arg и Lys) и отрицательный заряд (Asp) располагаются на N-стороне молекулы. На основании этого можно предположить, что наличие кислых и основных аминокислот может влиять на биологическую активность. Замена остатков Asp на более отрицательно заряженные и гидрофильные остатки Glu, проведенная в данной работе, привела к образованию пентапептида с низкой биологической активностью. Двукратная аминокислотная замена в положении 34 Asp на Glu и в положении 36 Tyr на Pro приводила к снижению биологической активности более чем на 50%. Таким образом, аналоги тимопентина в положениях 32, 33 и 34 играют важную роль в демонстрации

биологической активности, характерной для тимопоэтинов. В частности, энергия взаимодействия пептидов с полярными элементами липофильного окружения клеточной мембраны может зависеть от природы аминокислот, находящихся в этих положениях.

Результаты показывают, что соединение тимопоэтина с рецептором более активно в случаях 31, 34 и 36. Аминокислоты в случаях 33 и 35, вероятно, участвуют в образовании структуры молекул, специфичных для молекулы, модель которой согласуется с предварительными теоретическими расчетами.

Профиль профилей - это возможный профиль размещения α -спирали (а), β -складок (б) и β -изгибов (в) молекулы тимопоэтина и аналога его гептапептида, которые рассчитаны методами Чоу и Фасмана, показаны на рисунке 8.

Согласно расчетам, положение активного центра, включающего положения 32-36 молекулы тимопентина, скорее всего, имеет конформацию β -структуры.

Замена этих аминокислот на α -продуцирующие остатки глутаминовой кислоты и α -продуцирующие остатки триптофана нарушает β -структуру в состоянии от 32 до 36, что приводит к снижению биологической активности аналогов тимопентина.

Связывание слабого гидрофобного остатка и положительного заряда аргинина с тирозиновым остатком карбоксильной группы приводит к гексапептиду с равной биологической активностью тимопентина. Возможно, наличие положительного заряда в карбоксильной группе тимопентина способствует взаимодействию пептида с клеточными рецепторами, что обуславливает высокую биологическую активность синтезированного гексапептида. Кроме того, если рассматривать этот гексапептид как активный центр участков 32-37 молекулы тимопентина, в котором остаток валина заменен остатком аргинина на месте 37, то с точки зрения изменения вторичной структуры (рис. 8) такое смещение увеличивает вероятность образования β -структур, что также может повышать биологическую активность.

Поэтому зависимость биологической активности от аминокислотной последовательности пептида определяется не только на уровне первичной структуры, которая определяется наличием гидрофильных, гидрофобных и заряженных аминокислот, но и на уровне вторичной, структуры, определяющей полноту пептидов.

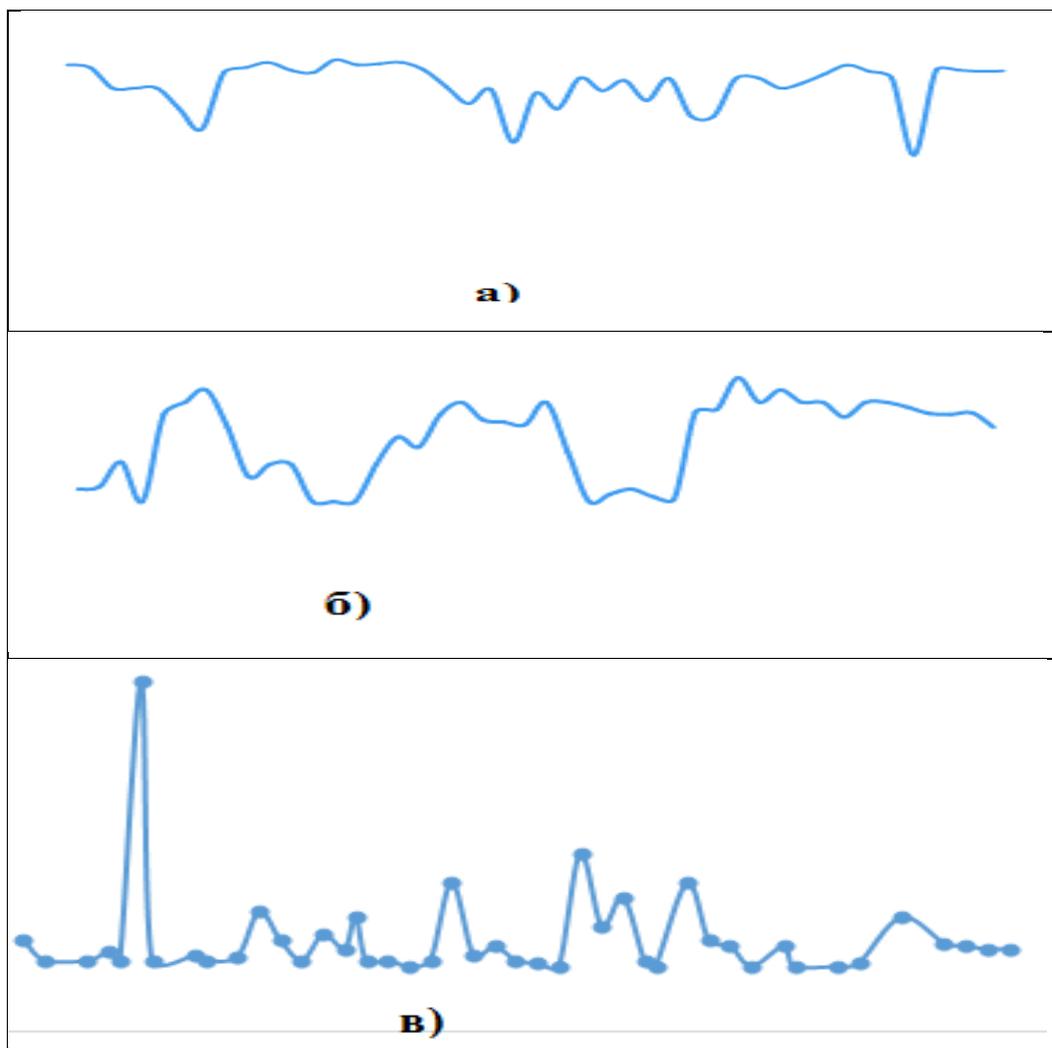


Рисунок 8. Вероятность расположения частей α -спирали (а), β -комплекса, (б) и β -разрыва (в) молекулы тимопоэтина и его гептапептидного аналога, рассчитанная по Чоу и Фасмана.

Если сформулировать N-защищенные аминокислоты в порядке уменьшения их гидрофильности, то мы увидим, что биологическая активность синтезированных пептидов снижается при переходе их от более гидрофильных аминокислот (глутаминовая) к менее гидрофильным (аспарагиновая кислота).

Установлено, что биологическая активность синтезированных пептидов существенно зависит от их гидрофильности.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. С использованием активированных сложных эфиров синтезировано 42 типа различных пептидов природного фермента тимопоэтина и тимозина α_1 . В результате комплексного изучения их свойств была определена возможность решения некоторых теоретических и практических задач получения лекарственных соединений на основе гормонов тимуса.

2. Установлены закономерности изменения свойств синтезированных веществ в зависимости от природы функциональных групп, расположения отдельных аминокислот в пептидной цепи, соотношения связей и условий реакций.

3. Показано, что биологическая активность тимопентина и его аналогов, на примере Е-розеткообразования клетки, похожа на свойства тимопоэтина. В частности, активность тимопентина и его гексапептидного аналога Н-Arg-Lys-Asp-Val-Tyr-Arg-ОН равна активности тимопоэтина.

4. На основе тимопентина разработаны и внедрены методы синтеза новых полифункциональных производных ароматических и гетероциклических аминокислот, которые в целом представляют собой новое направление в органическом синтезе.

5. В результате изучения биологической активности исследуемых веществ установлено, что 5 вновь синтезированных соединений имеют биологическую активность и низкую токсичность.

6. Впервые изучены острая и хроническая токсичности синтезированных пептидов.

7. Чистоту (индивидуальность), состав и строение полученных пептидов подтверждали методами ВЖХ, АМА, ЭА, ИС-спектра и тонкослойной хроматографии.

Рекомендации по практическому использованию результатов

1. Вновь синтезированные производные тимопентина, содержащие молекулы аминокислотных остатков гетероциклического ряда и некоторые пептиды, могут найти применение в агропромышленном комплексе (АПК).

2. Большая часть синтезированных веществ обладает биологически активными свойствами и могут быть использованы для создания новых противомикробных и противовирусных препаратов с использованием, как в виде индивидуального лекарства, так и в составе комплексной терапии.

**ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ И РЕЗУЛЬТАТЫ ДИССЕРТАЦИОННОГО
ИССЛЕДОВАНИЯ ОТРАЖЕНЫ В СЛЕДУЮЩИХ ПУБЛИКАЦИЯХ:**

*Научные статьи в рецензируемых научных журналах из перечня ВАК
при Президенте Республики Таджикистан и ВАК Российской Федерации:*

[1-А]. Касирова, А. Н. Новый способ синтеза тимопентина методом активированных эфиров / А.Н. Касирова, А.Н. Шахматов, Т.Ё. Гулов, Ф. М. Бобиев, С.Г.Бандаев // Паёми ДДОТ ба номи Қ. Чӯраев. -Душанбе, 2001. - № 3. - С. 118 -120.

[2-А]. Касирова, А. Н. Современное состояние, рациональное использование, охрана биологических ресурсов Республики Таджикистан / А. Н. Касирова, А. Н. Шахматов, Гулов Т. Ё., Бобиев Ф. М., Бандаев С.Г.//Паёми ДДОТ ба номи Қ. Чӯраев. - Душанбе, 2002. - № 5. - С. 118-123.

[3-А]. Касирова, А. Н. Теоритический подход к определению функциональных аналогов активных центров белков / Шахматов А.Н., Касирова А. Н., Гулов Т. Ё., Бобиев Ф. М., Бандаев С.Г.// Паёми ДДОТ ба номи Қ. Чӯраев. – Душанбе, 2003. - №2. - С. 65 – 70.

[4-А]. Касирова, А. Н. Синтез трипептидного фрагмента тимопентина / Касирова А. Н., Шахматов А. Н., Бобиев Ф. М., Гулов Т. Ё., Бандаев С.Г. // Паёми ДДОТ ба номи Қ. Чӯраев. – Душанбе, 2005. - №3. - С. 5-8.

[5-А]. Касирова, А. Н. Усули ҳосилкунии тимопентин / Бобизода Ф. М., Касирова А. Н. // Паёми Донишгоҳи давлатии омӯзгорӣ. – Душанбе, 2019. - №3-4. - С. 150 – 152.

[6-А]. Касирова, А. Н. Синтез ва омӯзиши ҳосилаҳои тимопентин / Касирова А. Н., Бобизода Ф. М., Бандаев С. Г.// Паёми Донишгоҳи омӯзгорӣ. – Душанбе, 2021. - №1 (10 - 11) - С. 318 – 323.

[7-А]. Касирова, А. Н. Синтези тетрапептиди *H-Glu-Glu-Pro-Pro-OH* / Касирова А. Н., Бобизода Ф. М., Бандаев С. Г. // Паёми Донишгоҳи омӯзгорӣ. – Душанбе, 2021. - №1 (10 - 11). - С. 328 – 330.

[8-А]. Касирова, А. Н. Синтези аналогҳои тимопентин. Синтези тетрапептиди *H - Lis – Glu – Pro – Tir – OH* / Касирова А. Н. Паёми Донишгоҳи омӯзгорӣ бахши илмҳои табиӣ риёзӣ. – Душанбе, 2022.- №1-2 (13 - 14). - С. 214– 221.

Патент по материалам диссертации:

[9-А]. Патент Республики Таджикистан № ТҶ 453 с 19.10.2006. Способ получения тимопентин / Касирова А. Н., Шахматов А. Н., Бобиев Ф. М.

Статьи, опубликованные в других изданиях и в материалах международных и республиканских конференций:

[10-А]. Касирова, А. Н. Синтез, таҳқиқ ва омӯзиши баъзе ҳосиятҳои физикӣ - химиявии тимопентин / Касирова А. Н., Бобизода Ф. М. // Маҷмуаи мақолаҳои конференсияи ҷумҳуриявии илмю амалӣ дар мавзӯи “Заминаҳои рушд ва дурнамои илми химия дар Ҷумҳурии Тоҷикистон”, бахшида ба 60-солагии факултети химия ва гиромидошти хотираи д.и.х., профессор, академики АИ ҶТ Нӯъмонов Ишонкул Усмонович.- Душанбе, 2020. - С. 423 - 426

[11-А]. Касирова, А. Н. Тимопентин ва аналогҳои он / Касирова А. Н., // Маҷмуаи мақолаҳои конференсияи II байналмилалӣ илмию амалиро дар мавзӯи «Масъалаҳои муосири химия, татбиқ ва дурнамои онҳо», бахшида ба 60 - солагии кафедраи химияи органикӣ ва гиромидошти хотираи д.и.х, профессор Холиқов Ширинбек Холиқович (14-15 майи соли 2021). - Душанбе, 2021. - С. 385 - 388.

[12-А]. Касирова, А. Н. Синтези тетрапептиди *H - Lis - Glu - Pro - Tir - OH* - и қисми таркибии тимопентин / Касирова А. Н., // Маҷмуаи мақолаҳои конференсияи V илмӣ-байналмилалӣ дар мавзӯи «Масъалаҳои химияи физикӣ ва координатсионӣ», бахшида ба гиромидошти хотираи докторони илмҳои химия, профессорон Ҳомид Мухсинович Якубов ва Зухуриддин Нуриддинович Юсуфов (15-16 ноябри соли 2021). - Душанбе, 2021.- С. 190 - 192.

[13-А]. А. Н. Касирова, Усулҳои синтези эфирҳои соддаи кетоспирти бутанол-1-он-3 /Ф.А. Абдуллоев, А. Н. Касирова, Т. Е. Гулов // Кафедраи химияи органикӣ ва биологии ДДОТ ба номи С. Айнӣ. Конфересияи илмӣ-амалии ҷумҳуриявӣ «Таҳқиқотҳои навини назариявӣ ва амалии химиявӣ дар мактабҳои олии Ҷумҳурии Тоҷикистон». –Душанбе, 2010.- С. 81-83.

[14-А]. А. Н. Касирова. Синтези эфири алкоксиметилии бутанол-1-он-3 ва ҳосилаҳои он / Ф.А. Абдуллоев, А. Н. Касирова // Кафедраи химияи органикӣ ва биологии ДДОТ ба номи С. Айнӣ. Конфересияи илмӣ-амалии ҷумҳуриявӣ «Таҳқиқотҳои навини назариявӣ ва амалии химиявӣ дар мактабҳои олии Ҷумҳурии Тоҷикистон». – Душанбе, 2010. - С. 83-85.

[15-А]. А. Н. Касирова. Синтези ҳосилаҳои эфири алкоксиметилии бутанол-1-он-3 ва ҳосилаҳои он / Ф. А. Абдуллоев, Т. Е. Гулов, А. Н. Касирова // Кафедраи химияи органикӣ ва биологии ДДОТ ба номи С. Айнӣ. Конфересияи илмӣ-амалии ҷумҳуриявӣ «Таҳқиқотҳои навини назариявӣ ва амалии химиявӣ дар мактабҳои олии Ҷумҳурии Тоҷикистон». – Душанбе, 2010. - С. 85-86.

АННОТАТСИЯ

ба автореферат ва диссертатсияи Касирова Аслинисо Назаралиевна дар мавзуй «Синтези ҳосилаҳои тимопентин ва аналогҳои он» барои дарёфти дараҷаи илмӣ номзади илмҳои химия аз рӯи ихтисоси 02. 00. 03 – химияи органикӣ пешниҳод гардидааст

Пептидҳо гетерополимерҳое мебошанд, ки аз боқимондаи аминокислотаҳо иборатанд, ки бо банди пептидӣ байни гурӯҳи карбоксилии як боқимондаи аминокислотагӣ ва α – аминогурӯҳи аминокислотаи дигар пайваст шудаанд.

Бештари ин пайвастаҳо истифодаи худро дар тибби амалӣ ба сифати маводи доруворӣ, ки хосияти зиддиилтиҳобӣ, аналгетикӣ, сармозадагӣ ва ғайра доранд, пайдо намудаанд. Бо вучуди ин, маълумот дар адабиёти илмӣ оид ба синтез ва омӯзиши тимопентин ва аналогҳои он кам аст ва омӯхта нашудаанд.

Дар замони муосир синтези баъзе ҳосилаҳои пролин ва триптофан кор карда баромада шуда, хосиятҳои мухталифи онҳо омӯхта шудаанд. Лекин таҳлили муфассали маводи илмӣ аз рӯи кори пешниҳодшуда нишон медиҳад, ки таҳқиқоти мунтазам оид ба синтез, мубаддалкунӣ, омӯзиши комплекси хусусиятҳои фойданок ва комплекси соҳаҳои ба таври амалӣ истифода бурдани ҳосилаҳои нави тимопентин ва аналогҳои он, ки дар таркиби худ аминокислотаҳои қатори гетеросиклӣ ва баъзе пептидҳоро доранд, гузаронида нашудаанд.

Дар қатори ҳосилаҳои муайянкардашудаи тимопентин ва аналогҳои он роҳҳои муносиби синтези онҳо, шароити дохил кардани гурӯҳҳои функционалии муайян, такмилдиҳии мавҷудбуда ва кор карда баромадани усулҳои нави ҳосилкунӣ, омӯхтани қобилияти реаксионидошта бо роҳи амалӣ намудани мубаддалкуниҳои мухталифи химиявӣ, ошкор намудани вобастагии муайян дар байни сохтҳо, таҳқиқ намудани фаъолнокии камзаҳрии онҳо, инчунин, чустучӯи соҳаҳои дар амал истифода бурдани онҳо омӯхта нашудаанд.

Барои иҷрои мақсади гузошташудаи диссертатсия вазифаҳои зерин ҳалли худро ёфтанд:

- коркард ва такмили усулҳои синтези аналогҳои тимопентин;
- омӯзиши хосиятҳои физикӣ - химиявӣ ва химиявии пептидҳои синтезкардашуда;
- омӯзиши хосияти заҳрнокии шадид ва музмини пептидҳои синтезкардашуда;
- омӯзиши хосияти биологӣ пептидҳои синтезкардашуда;
- муайян кардани ҳосилаҳои тимопентиние, ки дорои хосияти биологӣ фаъол мебошад.

Дар натиҷаи таҳқиқотҳои гузаронидашуда, аввалин маротиба шароитҳои оптималии усули синтези тимопентин ва аналогҳои онҳо дарёфт карда шуда, таркиби онҳо муайян карда шуданд;

- аввалин маротиба шароити оптималии синтези ҳосилаҳои тимопентин, ки дар молекулашон боқимондаҳои аминокислотаҳои қатори гетеросиклӣ ва баъзе пептидҳоро доранд коркард, карда шуда, хосиятҳои физикию химиявӣ ва биологӣ онҳо омӯхта шуданд;

- аввалин маротиба омӯзиши хосияти заҳрнокии шадид ва музмини пептидҳои синтезкардашуда таҳқиқ карда шуданд.

Натиҷаҳои илмӣ бадастовардашуда аҳамияти фундаменталӣ дошта, ҷабҳаҳои назариявӣ таҳқиқот: стратегия ва интиҳоби шароит барои синтези ҳосилаҳои тимопентин ва аналогҳои он, таҳқиқи сохти ҳосилаҳои синтезкардашудаи тимопентин вобаста ба ҳарорат, шароит ва муҳити реаксия, тозагӣ ва таркиби молекулии пайвастаҳои ҳосилшуда, омӯзиши хосиятҳои физикию химиявӣ ва биологӣ моддаҳои ҳосилкардашуда нишон дода шудаанд.

АННОТАЦИЯ

на автореферат и диссертацию Касировой Аслинисо Назаралиевны на тему «Синтез производных тимопентина и их аналогов» на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 - Органическая химия

Пептиды представляют собой гетерополимеры, состоящие из аминокислотных остатков, связанных пептидной связью между карбоксильной группой одного аминокислотного остатка и α -аминогруппой другой аминокислоты.

Многие из этих соединений нашли применение в практической медицине в качестве лекарств, обладающих противовоспалительными, анальгезирующими, жаропонижающими и другими свойствами. Однако в научной литературе информация о синтезе и изучении тимопентина и его аналогов скудна и не изучалась.

В наше время был разработан синтез некоторых производных пролина и триптофана, и изучены их различные свойства. Однако подробный анализ научного материала на основе представленных работ показывает, что регулярные исследования по синтезу, превращению, комплексному изучению полезных свойств и комплексному применению новых производных тимопентина и его аналогов, содержащих аминокислоты и некоторые аминокислоты, не проводились.

Среди идентифицированных производных тимопентина и его аналогов - подходящие способы их синтеза, условия включения определенных функциональных групп, совершенствование существующих и разработка новых методов производства, изучение реакционной способности путем обнаружения различных метаболических превращений, изучение их малотоксичной активности, а также поиск областей их практического применения, не изучались.

Для выполнения цели диссертации были решены следующие задачи:

- разработка и совершенствование методов синтеза аналогов тимопентина;
- изучение физико-химических и химических свойств синтезированных пептидов;
- изучение острой и хронической токсичности синтезированных пептидов;
- изучение биологических свойств синтезированных пептидов;
- идентификация производных тимопентина с биологически активными свойствами.

В результате исследований впервые определены оптимальные условия синтеза тимопентина и его аналогов и определен их состав;

-впервые изучены оптимальные условия синтеза производных тимопентина, содержащих гетероциклические аминокислотные остатки и некоторые пептиды, а также изучены их физико-химические и биологические свойства;

-впервые проведено исследование острой и хронической токсичности синтезированных пептидов.

Фундаментальное и теоретическое значения исследования заключаются в следующем: стратегия и выбор условий синтеза производных тимопентина и их аналогов, изучение структуры синтезированных производных тимопентина в зависимости от температуры, условий и реакционной среды, чистота и молекулярный состав образующихся соединений, изучение физико-химических и биологических свойств полученных веществ.

ABSTRACT

to the dissertation of Kasirova Asliniso Nazaralieвна "Synthesis of thymopentine derivatives and their analogues" for the degree of Candidate of Chemical Sciences in the specialty 02.00.03-Organic chemistry.

Peptides are heteropolymers consisting of amino acid residues linked by a peptide bond between the carboxyl group of one amino acid residue and the α -amino group of another amino acid.

Many of these compounds have found application in practical medicine as medicines with anti-inflammatory, analgesic, antipyretic and other properties. However, in the scientific literature, information about the synthesis and study of thymopenin and its analogues is scarce and has not been studied.

In our time, the synthesis of some proline and tryptophan derivatives has been developed and their various properties have been studied. However, a detailed analysis of the scientific material based on the presented works shows that regular research on the synthesis, transformation, complex study of useful properties and complex application of new derivatives of thymopenin and its analogues containing amino acids and some amino acids. not conducted.

Among the identified derivatives thymopentin and its analogues - suitable ways of their synthesis, the inclusion criteria of certain functional groups, the improvement of existing and development of new production methods, the study of reactivity by detecting various metabolic transformations, the study of their low toxic activity, as well as search areas of their practical application has not been studied.

To fulfill the purpose of the dissertation, the following tasks were solved::

- development and improvement of methods for the synthesis of thymopentin analogues;

- study of the physico-chemical and chemical properties of synthesized peptides;

- study of acute and chronic toxicity of synthesized peptides;

- study of the biological properties of synthesized peptides;

- identification of thymopentin derivatives with biologically active properties.

As a result of the research, the optimal conditions for the synthesis of thymopentin and its analogues were determined for the first time and their composition was determined;

- for the first time, the optimal conditions for the synthesis of thymopentin derivatives containing heterocyclic amino acid residues and some peptides were studied, as well as their physico-chemical and biological properties;

- for the first time, a study of the acute and chronic toxicity of synthesized peptides was conducted.

Fundamental and theoretical value of the research lies in the next: strategy and choice of synthesis conditions thymopentin derivatives and their analogues to study the structure of the synthesized derivatives thymopentin depending on the temperature conditions and the reaction medium, the purity and molecular composition of the resulting compounds, the study of physico-chemical and biological properties of these substances.

Sertoli Kashirovo of Aslinysa of Nazaralieva