

На правах рукописи

**ЗАФАРОВ СОРБОН ЗАФАРОВИЧ**

**СИНТЕЗ, СВОЙСТВА ФУЛЛЕРЕНА C<sub>60</sub> С ПРОИЗВОДНЫМИ АМИНОКИСЛОТ И ПЕПТИДОВ, А ТАКЖЕ ИХ ПРОТИВОГЕПАТИТНАЯ АКТИВНОСТЬ**

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание учёной степени  
кандидата химических наук

**Специальность:** 02.00.03 – Органическая химия

ДУШАНБЕ – 2021

Диссертация выполнена на кафедре органической химии и в научной лаборатории «Пептид» при научно-исследовательском Институте Таджикского национального университета.

- Научный руководитель:** **Халиков Ширинбек Халикович**, доктор химических наук, профессор кафедры органической химии Таджикского национального университета.  
**Кодиров Мурод Зокирович**, кандидат химических наук, доцент кафедры органической химии и научный руководитель ВМ-5 «Пептид» Таджикского национального университета.
- Официальные оппоненты:** **Пулатов Элмурод Холикулович** - доктор химических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории «Органический синтез» Института химии имени В.И. Никитина Национальной Академии наук Республики Таджикистан.  
**Олимов Рахмонали Амоналиевич** – кандидат химических наук, декан факультета инженерия и современной технологии производство Дангаринского государственного университета.
- Ведущая организация:** Таджикский государственный педагогический Университет им. С. Айни, кафедра органической и биологической химии.

Защита состоится «.....» ..... 2021 г. в ....<sup>00</sup> часов на заседании диссертационного совета 6D.KOA-003 при Таджикском национальном университете по адресу: 734025, г. Душанбе, пр. Рудаки, 17. E-mail: [kfk1964@mail.ru](mailto:kfk1964@mail.ru)

С диссертацией можно ознакомиться на сайте [www.tnu.tj](http://www.tnu.tj) и в библиотеке Таджикского национального университета по адресу: 734025, г. Душанбе, пр. Рудаки, 17

Автореферат разослан «.....» ..... 2021 г.

Ученый секретарь  
диссертационного совета  
кандидат химических  
наук, доцент

Давлатшоева Дж.А.

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы и необходимость проведения исследований. Фуллерены, их производные и модифицированные аналоги фуллеренаминокислот и пептидов, которые необходимы в биологии и медицине, являются подходящими и многообещающими объектами для создания материалов и лекарств нового поколения, особенно с антивирусными и антибактериальными свойствами, в течение 25-30 лет.

Существенной отличией применяемого метода заключается в прохождении реакции в смеси апротонного щелочного растворителя диметилформамида с большой диэлектрической проницаемостью смешивающиеся с водой и хлорбензолам, бромбензолам, несмешивающиеся с водой. В галогенарилах растворяется фуллерен  $C_{60}$ , а в щелочном диметилформамиде лиганды. Эти раствора при смешивании образуют дисперсионную среду, способствующую взаимодействию двух компонентов с образованием аминокислотных и пептидных производных фуллерена  $C_{60}$ . Впервые к фуллерену  $C_{60}$  присоединены три- и гексапептидный фрагмент с полифункциональными свойствами по отношению к фуллерену. Определены стерео- и региоселективности присоединения органических лигандов (аминокислот и пептидов) к молекуле фуллерена  $C_{60}$  и проведены конформационные исследования с стереоизомерами.

По части биологических свойств синтезированных веществ проведены антивирусные исследования в отношении инфекции вируса гепатита С в условиях *in Vitro* и выявлен антивирусный эффект аминокислотных и пептидных производных фуллерена  $C_{60}$ .

Работа в целом носить фундаментальный значений и позволяет расширить объём информации, касающиеся медико-химического аспекта науки о фуллеренах в частности их антивирусной активности в плане получения нетоксичных веществ, применяемые в практической медицине и станут основными в изучения наноматериалов в новой науке наномедицины.

**Степень изученности научной проблемы, теоретическая и методологическая основы исследований.** Поиск литературных источников посвященных химии фуллеренов и многочисленных научных работ по получению и исследованию материалов, относящихся фуллереновым соединением показало, что в данной области ведут исследование крупные ученые физики, химики, биологии, биохимики, биофизики, медики, биотехнологии, нанотехнологии и др. Их имена широко известны в данной области науки, например: Osawa. Kroto H.W., Heath.S., O'Brien S.C., Cure R.F., Smalley R.E., Сидоров Л.Н., Юревская М.А., Борщевский А.Я., Ерушков И.В., Иоффе И.Н., Елецкий А.В., Kratchmer W., Lam L.D., Huffman D.R., Weltner W., Wanzee R.I. и другие. Ими разработаны и изучены способы получения фуллеренов, модифицированные формы фуллеренов, выделения, идентификация, структурно-функциональные способности молекулы фуллеренов. Синтезированы многочисленные производные фуллеренов с неорганическими и органическими лигандами. Определены биологические свойства этих соединений. Изучена кванто-химическая свойства модифицированных фуллеренов и их аналогов. Проведены сложные многостадийные синтезы на основе многофункциональных органических соединений. Медиками изучаются эффективности применения фуллереновых нанолекарств на основе фуллерена  $C_{60}$  и  $C_{70}$ . Однако, последние результаты по применению нетоксичных лекарств на основе фуллеренов,

аминокислот и пептидов показали перспективность создания эффективных лекарственных препаратов фуллеренов.

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Цели исследования.** Разработка приемлемых методов синтеза новых водорастворимых аминокислотных и пептидных производных фуллерена  $C_{60}$  и их композиции. Исследование физико-химических и противовирусных свойств в отношении инфекции вируса гепатита С.

**Объект исследования.** Аминокислотные, пептидные производные фуллерена  $C_{60}$  и их композиции. Синтез коротких пептидов и олигопептидов содержащих основные, нейтральные и кислые аминокислоты. Получение N, N - бис аминотетраметил - 1,2 - n, n<sup>1</sup> - дихлордифенилэтилена и его модификации посредством фуллерена  $C_{60}$ . Исследование противовирусных свойств полученных соединений.

**Предмет исследования.** Синтез фуллерена  $C_{60}$  - аминокислот содержащих цистеин, цистин, триптофан, глутаминовую кислоту,  $C_{60}$ -Ala-Ala, фуллерена  $C_{60}$  - гексапептида Gly - Leu - Gly - Arg - Arg - Gly - ONa (OH) и композита фуллера  $C_{60}$ -(H<sub>2</sub>)(HisONa)(SerONa)(Ala-Ala-ONa), а также  $C_{60}$ [(NCOONa)CH(CH<sub>3</sub>) (COONa) (Gly - Glu - TirONa)].

**Задача исследования.** Синтезировать водорастворимые аминокислотные, пептидные производные фуллерена  $C_{60}$  и их композиты.

-Разработать селективные методы введения аминокислотных, пептидных фрагментов и их композиции в структуру фуллерена  $C_{60}$ , путём модификации разных молекул названных соединений содержащие реакционно способные нуклеофильные группы (NH<sub>2</sub>, NH).

-Количественно охарактеризовать особые свойства производных, полученных путем модификации фуллерена аминокислотами, пептидами и их композиции.

-Выявить эффективные способы очистки синтезированных фуллерен-производных.

-Установить строение производных, полученных при модификации  $C_{60}$  различными функциональными соединениями.

-Исследовать параметров цитотоксичности синтезированных производных фуллерена  $C_{60}$ .

-Исследовать противовирусной активности полученных соединений на примере инфекции вируса гепатита С.

- Изучать сравнительную характеристику и оценка полученных результатов по противовирусной активности.

**Методы исследования.** Получение модифицированных аналогов  $C_{60}$  на основе аминокислот, пептидов и их композиты методом химического синтеза в хлорбензоле, толуоле, бромбензоле, дихлорбензоле и диметилформамиде. Все синтезированные аддукты исследованы современными физико-химическими методами анализов. Идентификация и все процедурные методы защиты аминокислот и снятие блокированных групп после завершения пептидного синтеза, проведены в соответствии с требованием пептидного синтеза в растворе. В работе использованы хроматографические методы очистки синтезированных соединений на примере тонкослойной, бумажной и колоночной хроматографии с применением ТСХ на пластинках Silufol (Чехия) и D - Rieselgel 60 (Merk). Температуры плавления полученных соединений измеряли на приборе «Boetus» VEB Analytik. ИК - спектры записывали на приборе SHIMADZU FTIR Mesurment. Мол. масса была установлена с

помощью MALDI - TOF - время пролетного масс-спектрометра Bruker Ultra Flex II с программным обеспечением для сбора и обработки масс-спектров flexcontrol или flex Analys 2.2. Спектры  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  ЯМР получали на спектрофотометре Bruker AM 300 (соответственно 75,5 и 300 мГц) в  $\text{CDCl}_3$  внутренний стандарт -  $\text{SiMe}_4$ .

**Отрасль исследования.** Органическая химия, нанохимия, химия фуллерен  $\text{C}_{60}$  аминокислот и пептидов. Разработка приемлемых методов синтеза и исследования производных фуллеренов в органических растворителях хлорбензола, бромбензола, бромнафталина, дихлорбензола, толуолом и апротонного растворителя диметилформамида, изучение физико-химических и биологических свойства полученных соединений.

**Этапы исследования.** На первом этапе (2016-2017 гг.) проведен поиск и анализ литературных источников по теме диссертации. Определена его актуальность и значимость и будущие перспективы определение цели и задачи исследования.

На втором этапе (2017-2018 гг) синтезированы и исследованы аминокислотные и пептидные производные фуллера  $\text{C}_{60}$ . Синтезированы исходные и вспомогательные соединения для синтеза, ди-, три- и гексапептидов. Модификация полученных пептидов фуллереном  $\text{C}_{60}$  в свободном виде и в виде композиции с свободными аминокислотами. Очистка и идентификация полученных пептидов, определение физико-химических характеристик полученных пептидов с применением хроматографических, электрофоретических и спектральных методов.

На третьем этапе (2018-2019 гг) проведен аминокислотный анализ пептидов, получение смешанных композитов аминокислот с пептидами, используя новый метод разработки, синтеза на границе двух фаз.

В Институте Вирусологии им. Д. И. Ивановского проведена антивирусная исследования на примере инфекции вируса гепатита С. Написание диссертации, статьи и оформление диссертационного материала.

**Основная информационно-экспериментальная база.** Диссертация выполнена на кафедре органической химии и в научной лаборатории «Пептид» при научно-исследовательском Институте Таджикского национального университета в соответствии проектом бюджетного распоряжения республики Таджикистан по научным темам: «Синтез модифицированных аминокислотных и пептидных производных фуллеренов и формирование поверхностно – активных функциональных связей» (номер госрегистрации: Гр № 0106 ТД 291). «Синтез полиаминокислот, пептидов на основе фуллерена  $\text{C}_{60}$  комплексные соединения аминокислот и пептидов, глицеридов и исследование их свойств. Экстракция и исследование растительного материала» (государственный регистрационный номер 0116ТД00741).

**Достоверность полученных результатов по теме диссертации** подтверждается применением теоретического и практического (прикладного) исследования. На базе современных экспериментальных методов и приборных оснащений, разработаны методов синтеза начальных и конечных реагентов для синтеза производных фуллерена  $\text{C}_{60}$  на основе аминокислот и пептидов. Достоверность полученных результатов исследования апробирован самими современными методами исследования: ИК-, ЯМР, Масс-спектрографии и хроматографии.

**Научная новизна исследования.** Впервые синтезированы и охарактеризованы новые водорастворимые аминокислотные, пептидные производные фуллера  $\text{C}_{60}$  и их композиты на

примере инфекции вируса гепатита С. Синтезированные соединения показали высокую антивирусную активность.

**Теоретическая ценность исследования.** В диссертации отражены теоретические аспекты исследования: стратегия и подбор условий приемлемого в практическом плане синтеза фуллера  $C_{60}$  аминокислот и пептидов и их композиты, растворимость в воде, в водных растворах и диметилсульфоксиде. Исследование структурной функциональной особенности синтезированных соединений 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, исследование физико-химических и биологических свойств полученных соединений вполне соответствуют теоретическому замыслу диссертации.

**Практическая ценность исследования.** Практическая значимость работы заключается в разработке эффективных методов синтеза ранее неизвестных водорастворимых производных аминокислот, пептидов и их композиции с фуллереном  $C_{60}$  позволяющие получать соединения хроматографической чистоты порядка 98-99% в препаративных количествах. В результате получены соединения с антивирусной активностью.

**Положение, выносимые на защиту:** 1. Возможность создания эффективных водорастворимых фуллеренов с использованием гидрофильных лигандов (аминокислот и пептидов).

2. Синтезированы нетоксичные аминокислотные, пептидные производные фуллерена  $C_{60}$  и их композиты с биологически активными свойствами.

3. Синтезированы новые производные фуллера  $C_{60}$  - аминокислот, пептидов и композиции с заданными последовательностями.

4. Осуществлен синтез ди-, три- и гексапептидов классическими методами пептидного синтеза с сохранением оптической активности. Произведена модификация этих пептидов фуллереном  $C_{60}$  и состава композиции с аминокислотами.

5. Успешно проведена проверка антивирусной активности синтезированных соединений на примере инфекции вируса гепатита С.

6. Протективное действие производных фуллерена  $C_{60}$  в системе вирус клетка - компонента в условиях *in Vitro* в значительной степени реализуется на этапе мембранозависимых стадии вирусной репродукции.

**Личный вклад соискателя** является определяющим в поиске и апробации научных данных литературного содержания, в постановках задач, планирования и выполнения исследования, проведение экспериментов по теме диссертации и интерпретации полученных результатов и написании публикации.

Результаты проведенного исследования могут быть использованы в практической медицины, нанохимии, нанотехнологии, органической химии, в учебных процессах ВУЗ-ов и научных учреждениях Республики.

**Апробация диссертации и информация об использовании её результатов.** Основные результаты по теме диссертационной работы докладывались и обсуждались на: Ежегодных научно- теоретических конференциях, профессорско- преподавательского состава, сотрудников и студентов Таджикского национального Университета (Душанбе, 2016-2019 г.г); Республиканская научная конференция «Экология и вопросы обучения и воспитания

ТГПУ им. С. Айни».(Душанбе, 2014); Международная научно-практическая конференция «Актуальные проблемы естественных наук» (Тамбов РФ. 2014); Республиканская научно-практическая конференция. «Перспективы исследования в области химии глицерина» (Душанбе, 2015); Республиканская научно-практическая конференция «Перспективы и развитие современной науки нанохимии, нанотехнологии и синтез биологически активных веществ» (Душанбе, 2015); Республиканская научно-конференция «Современных проблемы физики конденсированного состояния (Душанбе, 2015); Международная теоретическую конференция «Вопросы физической и координационной химии» (Душанбе, 2016). XXI Менделеевский съезд по общей и прикладной химии. Сборник тезисов в 6-томах. (Санкт – Петербург, 2019).

Результаты проведенного исследования могут быть использованы в современной медицине, нанохимии, химии аминокислот и пептидов, а также в учебных процессах ВУЗов и научных учреждениях химического профиля.

**Опубликование результатов диссертации.** По теме диссертации опубликованы 5 научных статей в лицензированных научных журналах, рекомендуемых ВАК Республики Таджикистан и Российской Федерации, а также 8 тезисов докладов в сборниках региональных и международных конференций.

**Структура и объём диссертации.** Диссертационная работа изложена на 144 страницах компьютерного набора и состоит из введения и 4 глав, литературного обзора, результаты и обсуждения, экспериментальной части, выводов и списка цитируемой литературы, включающего 118 источник. Работа иллюстрирована 30 рисунками и содержит 7 схем, 4 фиг. и 7 таблиц.

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

**Во введении** приводятся обоснование актуальности выбранной темы и проведения исследования, направленные на получение водорастворимых аминокислотных и пептидных производных фуллеренов. 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)** приводится литературный обзор, описывается структура и свойства фуллеренов, химические производные фуллеренов, и их образование, активности в химических реакциях, спектроскопия фуллеренов. Также рассматривается образование модифицированных фуллеренов аминокислот и пептидов и их биологический активность, по отношению к вирусу.

**Вторая глава.** Приводится экспериментальная часть, синтез некоторых натриевых соли фуллероаминокислот и композиты их гидролиз и электрофорез. Синтез нового соединения  $C_{60}$  - 1,2 - N, N' -бис-аминотетраметил-1,2 - n, n' - дихлордифенилэтилен. Присоединение ди-, три- и гексапептидов с фуллереном.

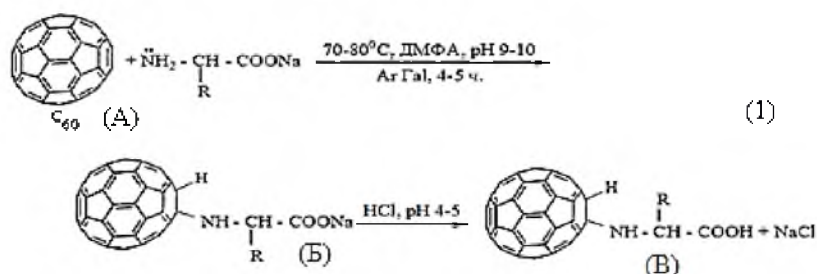
**Третья глава. (Обсуждение научных результатов)** рассматривается полученные результаты исследования и их обсуждения. Дается краткое упоминание водорастворимых фуллеренов, получение и характеристики производных аминокислот и пептидов, их структуры, идентичности, рацемизации, разделение на оптических энантиомеров и

биологической активности. Достигнутые успехи в проведении модификации аминокислот и пептидов молекулой  $C_{60}$ . Обсуждается синтез фуллера  $C_{60}$  аминокислот и их идентификации. Рассматривается физико-химическое исследование синтезированных соединений. Обсуждается синтез ди-, три- и гексапептидов и их присоединение к фуллерену.

**Четвертая глава.** Обсуждается противовирусные свойства некоторых аминокислотных и пептидных производных в отношении инфекции вируса гепатита С в условиях *in Vitro* в культурах клеток Vero- E6 в дозе 0.1 ТЦИД<sub>50</sub> / клетка. хатооооо  
Обсуждается 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.

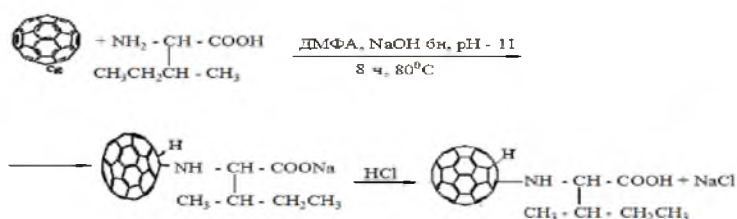
### Модификация аминокислот, пептидов и их композиты молекулой фуллереном $C_{60}$

Разработан простой и удобный вариант методики синтеза производных аминокислот, пептидов и их композиты фуллереном  $C_{60}$ , которые являются модифицированными аддуктом  $C_{60}$ . Общую схему реакции можно изобразить в следующем виде:



В данной схеме вместо соединений (1) можно использовать пептид, алкиламины (моно-, ди-), гетероциклические амины и белки. Преимущества данной реакции заключается в том, что продукт реакции постепенно начинает выпадает в осадок из реакционной среды в процессе реакции, которого аккуратно фильтруют и там же на воронке или на колонке промывают толуолом для удаления следов непрореагировавшего  $C_{60}$ , контролем для этого служить исчезновение фиолетовой окраски промывного толуола. Затем осадок промывают щелочным и чистым метанолом. Ещё удобства заключается в том, что взятые несколько аминокислот или другие лиганды в виде композита и добавленные в реакцию, фуллерен присоединяет к своей поверхности все содержимые реагенты композита, это первое. Второе заключается в том, что если лиганд берется в избытке, чем полагается по эквивалентности, то  $C_{60}$  присоединяет к себе до 6-молекул из каждого содержимого (аминокислоты, пептиды или другие аминосоединение) в зависимости от размера молекул.

По предлагаемой схеме реакции (1) мною были синтезированы следующие водорастворимые производные фуллерена с аминокислотами:



Фуллеро  $C_{60}$  - изолейцин был получен согласно реакция (1).



ДМФА является апротонным растворителем и в растворе находится в виде:



Такой ион в растворе сольватирует молекулу аминокислоты и способствует полного растворения аминокислоты, этот процесс в щелочной среде проходить легко, усиливая нуклеофильность аминокислоты и выпадение в осадок основного продукта из реакционной среды в виде устойчивого образования. Фуллерен  $\text{C}_{60}$  в бромбензоле растворяется только при нагревании и интенсивном перемешивании. Следы нерастворившегося  $\text{C}_{60}$  удаляется центрифугированием. Об успешной прохождении реакции свидетельствует ИК-спектр полученного  $\text{C}_{60}$  - Пе - ОН и ИК - спектр фуллерен  $\text{C}_{60}$  (рис. 1,2) свидетельствует об его образования.

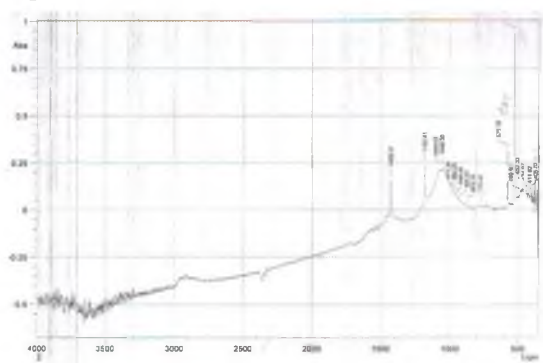


Рис. 1. ИК- спектр  $\text{C}_{60}$  -Пе-ОНa

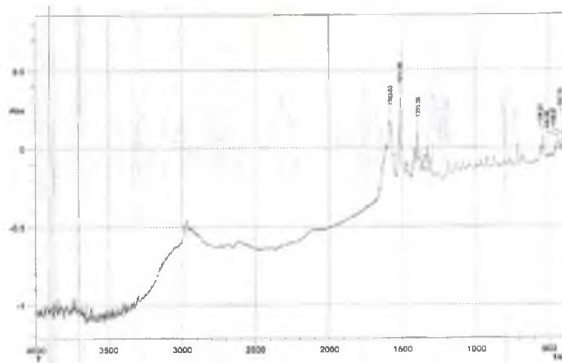


Рис.2. ИК-спектр фуллерена  $\text{C}_{60}$

Появление новых спектров в области  $1600-1550$  и  $580-775$   $\text{cm}^{-1}$  средних полос поглощения, относящихся к NH группе в место  $1650-1600$   $\text{cm}^{-1}$  и спектра дублете в области  $800$   $\text{cm}^{-1}$  и спектров в области  $1429$  и  $1182$   $\text{cm}^{-1}$  относящихся  $\text{C}_{60}$  являются гарантом образования  $\text{C}_{60}$  - Пе т.е. относящихся  $\text{C}_{60}$  являются C-N и связи в  $\text{C}_{60}$  (C-) и (-NH-) аминокислоты.

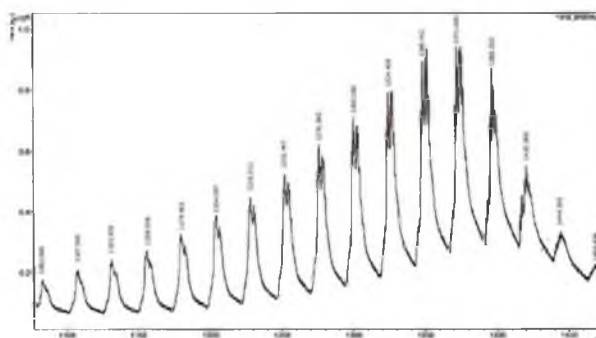


Рис. 3. Масс-спектр  $\text{C}_{60}$  - изолейцина

В масс-спектре  $\text{C}_{60}$  - Пе наблюдается склонность к протинированию с образованием  $[\text{M} + \text{H}]^+$ . Основные пики находятся в области высоких масс. Каждый пик от другого отличается массу  $m/z$  24-26 соответствующей массу  $\text{C}-\text{N}^+$  или  $\text{C}=\text{C}^+$  обусловленным «N - распадам» с последующей потерей алкена если присутствуют алифатические заместители с  $\text{C}>1$  за азотом атома C. Исходная масса  $\text{C}_{60}$  - Пе равно 1454. Данная цифра говорить в том, что

молекула  $C_{60}$  присоединила к себе несколько остатка изолейцина, которого в процессе реакции было взято в избытке. Используя конечного цифра масс-спектра полученного продукта [1454] и ниже приведенную формулу, вычисляли количества присоединившего Ile на поверхности  $C_{60}$ :

$$W = \frac{m_1 - m_2}{a \cdot m_n} \quad (B)$$

$W$  - количестве аминокислоты присоединившие к молекулу  $C_{60}$ .

$m_1$  - масса вещества ( $C_{60}$  - аминокислоты) взятое из спектрограммы.

$m_2$  - масса молекулы  $C_{60}$  (720).

$m_n$  - М.масса аминокислот или другого лиганда участвующий в реакции, где  $m_n$  (1, 2, 3) количестве композитного состава аминокислот входящий в комплексе, где  $n = 1$  одна,  $n = 2$  две,  $n = 3$  три аминокислоты и т.д.

$a$  - количество аминокислот в составе используемого композита.

Например, для  $C_{60}$  - Ile:

$$W = \frac{m_1 - m_2}{(a \cdot m_n)} = \frac{1454 - 720}{1 \cdot 131} = 5,654 \text{ остаток Ile м.е.}$$

$W = \sim 5$  остаток изолейцина. Общая формула для этого соединения будет  $N-C_{60}(H)_5 [L-Ile-ONa]_5$  или  $N-C_{60}(H)_5 [L-Ile-OH]_5$  со свободным карбоксилком.

При взаимодействии температурных полей на образец свободного Ile и  $C_{60}$ -Ile (рис.4,5) зафиксирован фазовый переход из одного состояния в другое.

В термограмме изолейцина наблюдается эндопик при температуре  $302^\circ C$  характеризующий полиморфные превращение молекулы кристалл-кристалл с изменением агрегатного состояния. Острый конечность пика связанна с быстротой скоростью превращения ассоциированных молекул. Эндопик в области  $418^\circ C$

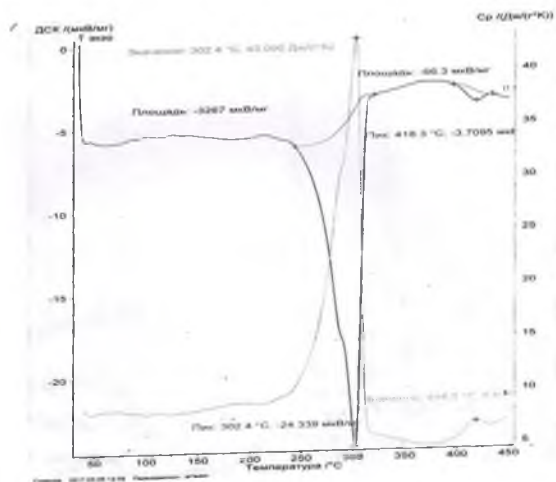


Рис. 4 Термограмма Ile

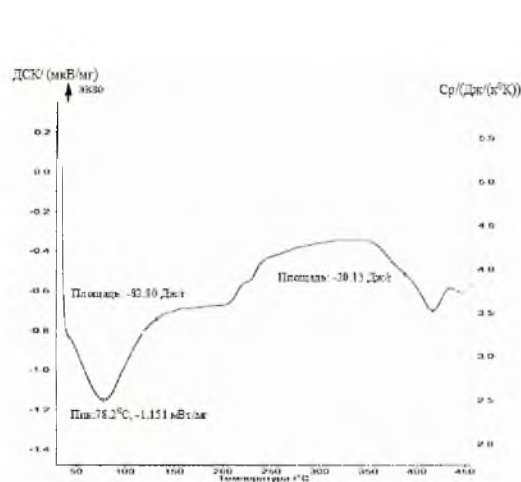


Рис.5. Термограммы  $C_{60}$  - изолейцина

показывает состояние фазового перехода из твёрдой в жидкую и дальнейшего химического превращения окисления и разложение образца. В случае  $N-C_{60}$ -Ile видно, что термограмма (рис.5) имеет два эндопика при температуре  $78,2$  и  $416^\circ C$ . Первый пик ( $78^\circ C$ ) характеризует изменения агрегатного состояния вещества с разрывами водородных связей молекулы, совершается деагрегация и рекристаллизация, т.е. образуется поликристаллы  $C_{60}$  -Ile-ONa. При температуре  $418^\circ C$  происходит отрыва  $C_{60}$  от аминокислоты и аминокислота разлагается и подвергается окислению. Таким

образом анализы с помощью дифференциальной сканирующей калориметрии показывает, что фазовые переходы свободной аминокислоты и его фуллерен производной связанна с доноро-акцепторным межмолекулярным, дисперсионным, также влиянием водородных, Ван-дер-Ваальсовых связей, способствующие процессы фазового перехода, рекристаллизации и релаксации.

Подобные исследование были проведены также с соединениями 2-6 и основные характеристики синтезированных соединений 1-6 приведены в табл. 1.

Относительно аминокислоты цистина необходимо отметить, что она является более сильной кислотой и слабым основанием ( $pK_{oc}$  9,4 и 9,02) и реакция с фуллереном проходит сравнительно с меньшей скоростью. Поэтому реакционный смесь при 70-80<sup>0</sup>С интенсивно перемешивается в течение 12 часов. Радостно то, что продукт реакции в виде устойчивого осадка максимально выпадает из реакционной среды и хорошо очищается толуолом и метанолом. Масс-спектральный анализ  $m/z$  ( $M^+$ ) показало массу, соответствующую 1722, которая соответствует одному молекулу цистина присоединившегося с двумя молекулами  $C_{60}$ . Относительно триптофана, как гетероциклическая аминокислота, за счёт индольной группы имеет три характерные константы  $pK_a$   $COOH$  2,38,  $pK_a$   $NH_3$  9.39 и  $pK_a$  5.89. Отсюда следует, что  $NH$ - индольная группа триптофана с  $C_{60}$  в реакцию нуклеофильного присоединения не вступает исходя из экспериментальных данных, которые мы имеем. На поверхности  $C_{60}$  присоединяется, только одна молекула  $Trp$  за счёт 1,2-присоединения. В ИК- спектре свободного  $Trp$  имеется спектр 3420  $cm^{-1}$  с большой интенсивностью  $NH_3^+$  и небольшие спектры в области 1590 и 1200  $cm^{-1}$  ( $NH_3^+$ ). Спектр с энергией 3070 относится к  $NH$ - индольному кольцу, который сохраняется в молекуле  $C_{60}$  -  $Trp$ . В таблице 1 приводятся основные характеристические константы синтезированных фуллеро  $C_{60}$  - аминокислот.

Таблица 1

Некоторые характеристики полученных фуллеро C<sub>60</sub> - L-аминокислот

Соединение*	Выход %	Найдено, %			Брутто формула	Вычислено, %			Моль асса на основе m/z (M <sup>+</sup> )	Колич. присоединившихся аминокислот к C <sub>60</sub>	Условия реакции	Rf			
		С	Н	Н		С	Н	Н				А	Б	В	Г
1	48	62,41	2,71	6,50	C <sub>72</sub> H <sub>38</sub> N <sub>6</sub> O <sub>19</sub> Na <sub>6</sub>	61,93	2,43	6,02	1395	6	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> Cl ДМФА, NaOH, 80°C, pH 10	0,66	0,57	0	
2	20	64,43	4,96	4,83	C <sub>96</sub> H <sub>84</sub> N <sub>6</sub> O <sub>18</sub> Na <sub>6</sub>	65,97	4,81	4,81	1713	6	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> Cl ДМФА, NaOH, 80°C, pH 10	0,52	0,42	0,60	0,15
3	55.5	72,98	2,73	3,80	C <sub>75</sub> H <sub>27</sub> N <sub>3</sub> O <sub>12</sub> Na <sub>3</sub>	73,17	2,2	3,41	1197	3	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> Cl ДМФА, NaOH, 80°C, pH 10		0,47	0,68	0,22
4	41.89	88,76	1,63	3,01	C <sub>71</sub> H <sub>13</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> Na	88,38	1,35	2,9	960	1	ДМФА, C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> Br, pH 9,5 70-80°C	0,41	0,41	0,82	0,1
5	57.5	86,03	1,06	1,81	C <sub>63</sub> H <sub>8</sub> NO <sub>3</sub> Na	85,8	0,91	1,59	881	1	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> Cl ДМФА, NaOH, 80°C, pH 10	0,42		0,52	0,36
6	96	86,96	0,701	1,96	C <sub>126</sub> H <sub>12</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub> S <sub>2</sub> Na <sub>2</sub>	86,8	0,69	1,6	1722	1	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> Cl ДМФА, NaOH, 80°C, pH 10	0,55	0,60	0,58	0,29
7		89,81	1,63	1,32	C <sub>69</sub> H <sub>12</sub> NO <sub>3</sub> Na	89,5	1,31	1,51	920	1	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> Cl ДМФА, NaOH, 80°C, pH 10			0,52	

\* 1) N - C<sub>60</sub>(H)<sub>6</sub>[Gly - ONa (OH)]<sub>6</sub>  
 2) N - C<sub>60</sub>(H)<sub>6</sub>[Ile - ONa (OH)]<sub>6</sub>  
 3) N - C<sub>60</sub>(H)<sub>6</sub>[Glu(ONa)<sub>2</sub>(OH)]<sub>3</sub>  
 4) N - C<sub>60</sub>(H)[Trp - ONa (OH)]  
 5) N - C<sub>60</sub>(H)[Cys - ONa (OH)]

6) N, N (C<sub>60</sub>)<sub>2</sub>(H)<sub>2</sub>[Cys - S - S - Cys (ONa)<sub>2</sub>, (OH)<sub>2</sub>]

7) N - C<sub>60</sub>(H)[Phe - ONa, OH]

\*\* А. толуол:бромбензол:метанол:хлороформ (50:50:300:500)

Б. хлорбензол : метанол (60:20)

С. ТЭА:Аммиак:метанол + вода (10:10:200:400)

Д. HCOOH:CH<sub>3</sub>COOH:H<sub>2</sub>O:CH<sub>3</sub>OH (50:50:300:5

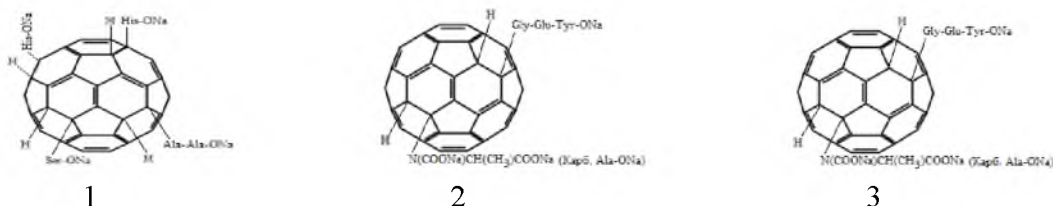
Проявитель пары йода.

## Синтез аминокислотных, пептидных и их композитных производных фуллерен $C_{60}$ с антивирусной активностью

Нами осуществлён и разработан примитивный синтез композита аминокислотных и пептидных производных фуллерена  $C_{60}$  следующего состава:

1. N - фуллеро  $C_{60}(H)_4[(HisONa) + (SerONa)_2 + (Ala-Ala-ONa)]$  (в виде композита)
2. N - фуллеро  $C_{60}(H)_2[N(COONa)CH(CH_3)(COONa) + (Gly-Glu-TyrONa)]_2$  (в виде композита)
3.  $C_{60}(H)[Gly-Leu-Gly-Arg-Arg-GlyONa]_2$

Аддукты 1-3 синтезировали с целью изучения их антивирусной активности в отношении вируса гепатита С. Для генотипа 1в структура и порядок расположение аддуктов на поверхности  $C_{60}$  можно изобразить в следующем виде:



Соединения (1) был синтезирован по схеме (А) приведенной на стр. 12 в виде композита были взяты L-His, L-Ser и дипептид L-Ala-Ala в избытке в щелочном растворе ДМФА. Смесь был добавлен к раствору  $C_{60}$  в хлорбензоле. Реакция прошла успешно, аддукт получился с хорошим выходом. Аддукт (2) получили, исходя из трипептида Gly-L-Glu-L-Tyr и  $HOOC-NH-CH(CH_3)-COOH$  (карбамил L-аланин в ДМФА + NaOH) в виде композита, присоединяя к  $C_{60}$  в хлорбензоле. Выход продукта в порошкообразном состоянии был количественным и после очистки хроматографически чистым. Фрагмент трипептида Gly-L-Glu-L-Tyr был синтезирован по схеме (2).

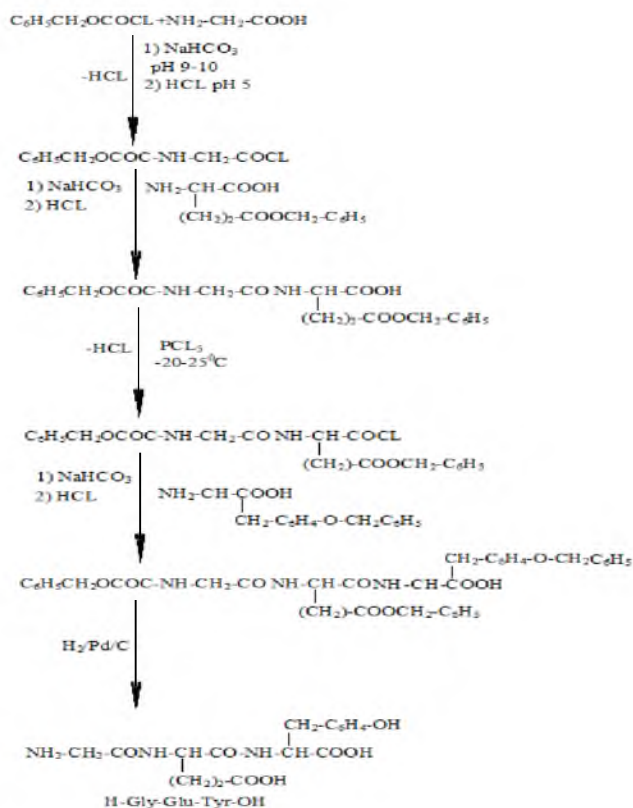
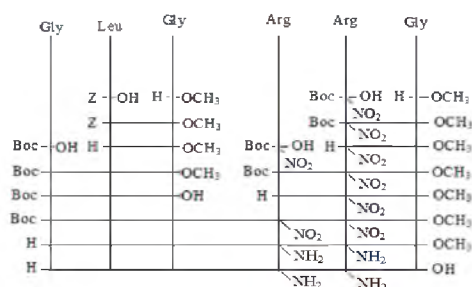


Схема 2

Соединение (3) было синтезировано, исходя из  $C_{60}$  и свободного гексапептида- H-Gly-Leu-Gly-Arg-Arg-Gly -OH по схеме (3):



**Схема 3.** Синтез фрагмента Gly-Leu-Gly-Arg-Gly

Z- и  $NO_2$ - защитные группы удаляли с помощью  $H_2/Pd$ , Boc защитную группу снимали действием HCl/  $CH_3COOH$ (лед.). Омыление метиловых эфиров проводили щёлочью.

Синтезированные соединения 1-3 растворимы в воде, ДМС и в твине. В масс-спектре соединений (1) присутствовали пики молекулярных ионов с  $m/z$  1308, 1285, 1260, 1236, 1213, 1191, 1164, 1140, 1116, 1092, 1008, 721, 720, 699. Наиболее интенсивные пики фрагментов 1285, 1092 и 720. На рис.6 показан масс - спектр  $C_{60}$ -Gly-Leu-Gly-Arg-Arg-Gly-ONa с образованием протонированного кластера  $[M_n + X_m + H]^+$  ( $n, m = 0, 1, 2, \dots$ ) молекул исследуемого вещества и матрицы X. В присутствии Na в молекуле аддукта положительных ионов появляются кластеры типа  $[M_n + X_m + Na]^+$ .

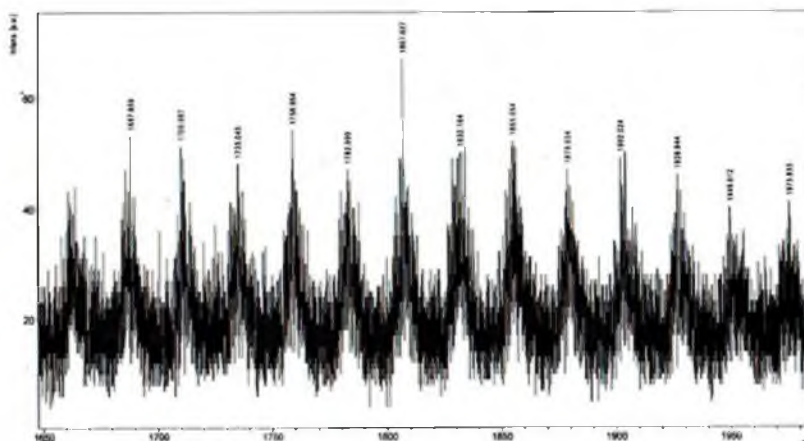
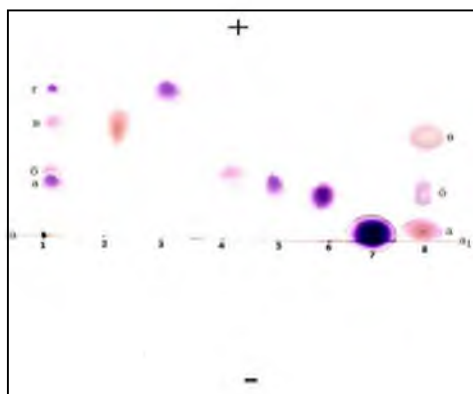


Рисунок 6. Масс- спектр  $C_{60}$ -Gly-Leu-Gly-Arg-Arg-Gly-ONa с ионизацией электронным ударом

В результате их сигналы располагаются через определённые интервалы с потерей ионов натрия. Элементный состав синтезированных веществ соответствовал вычисленному. При температуре выше  $450^{\circ}C$  соединения **1-3** интенсивно разрушались с отщеплением  $C_{60}$  и продукты разложения второй части молекул. Для определения количества лигандов, присоединившихся к поверхности  $C_{60}$  использовали формулу приведенную на стр. 10. Для соединения (1) His, Ser, Ala-Ala  $a = 3$ , для соединения (2)  $a = 2$  и для соединения (3)  $a = 1$ .

При хроматографическом исследовании кислотного гидролизата в соединении (1) обнаружены аминокислоты серин, аланин и гистидин. В соединении (2) глицин, аланин, глутаминовая кислота и тирозин, а в соединении (3) глицин, арганин и лейцин.

Электрофорез гидролизата продуктов (2-3) проводили на влажной хроматографической бумаге, ватман №3, MM в буферной системе ТЭА:аммиак:метанол:вода (10:10:200:400) при pH 11-12, силе тока 20 мА (400 В) в течение 3 часов (нингидрин) рис. 6.



**Рис.6.** Разделение аминокислот из гидролизатов фуллерен  $C_{60}$ -(Gly-Glu-Tyr), (Karb-Ala-ONa) (1) и  $C_{60}$ -Gly-Leu-Gly-Arg-Arg-Cly-ONa (8) методом электрофореза. Аминокислоты 2-7 приведены в качестве свидетелей. а  $a_1$  - линия старта. Гидролизат  $C_{60}$ -(Gly-Glu-Tyr-ONa), (Карбамил-Аланин-ONa)  $U_{1a}=0.0021$ ,  $U_{1b}=0.00256$ ,  $U_{1c}=0.0044$ ,  $U_{1r}=0.00573$  (1). Свидетели (U): Gly=0.00449(2), Glu=0.00568 (3), Tyr=0.0256 (4), KarbAla=0.0022 (5), Leu=0.00183(6), Arg=0.000458(7). Гидролизат  $C_{60}$ -Gly-Leu-Gly-Arg-Arg-Cly-ONa.  $U_{8a}=0.000422$ ,  $U_{8b}=0.00174$ ,  $U_{8c}=0.0043$  (8).

Видимую электрофоретическую подвижность соединений (2-3) определяли по известной формуле:

$$U = \frac{d \cdot l}{v \cdot t} \text{ см}^2 / \text{ВОЛЬТ.СЕК.}$$

$d$  – путь, пройденный веществом от линии старта,  $l$  – длина полосы бумаги,  $t$  – время проведения электрофореза,  $v$  - напряжение тока.

Электрофоретический анализ кислотного гидролизата соединения (2) показал 4 окрашенных пятна относящихся к аминокислотам - Gly, Glu, Tyr и Ala. В качестве свидетелей использовали свободные Gly (2), Glu (3), Tyr (4), Ala (5), Leu (6), Arg (7). Все аминокислоты переместились по направлению к аноду (рис.6). Продукт гидролизата соединения (3) показал три отдельные аминокислоты Gly, Leu и Arg, которые тоже двигались по направлению к аноду.

#### Синтез $C_{60}$ -1,2-N, N'-бисаминотетраметил -1,2-п, п'-дихлордифенилэтилен (1)

Данное соединение является впервые полученным и неописанным ранее в научной технической литературе и запатентован под № 20170073 А1 в Евразийское патентное общество. Его получают из диметилформаида и хлорбензола в щелочной среде при нагреванием по схеме:

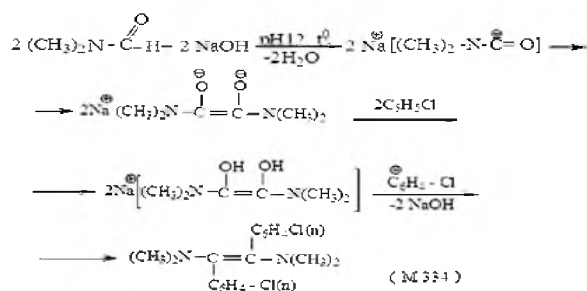
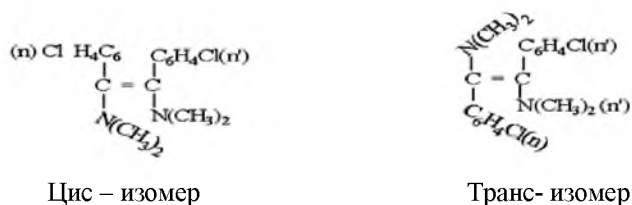


Схема 4. Синтез 1,2-N, N'-бисаминотетраметил -1,2-п, п'-дихлордифенилэтилен

Структура полученного соединения (схема 4) подтверждается УФ-, ИК-,  $^1\text{H}$  ЯМР,  $^{13}\text{C}$  ЯМР, масс-спектрометрии, а также элементными анализами. Рисунки спектров приводятся в приложение. Соединение (схема 4) состоит из цис- и транс- изомеров.



С помощью ВЭЖХ были разделены и получены цис- и транс- изомеры соединения (схема 4) в системы растворителей из  $\text{CF}_3\text{COOH}$  и воды в течение 6 мин. с выходами 55,6% цис-изомер с тл. пл.  $225-227^\circ\text{C}$  и транс-изомер с выходом 44,94% с т.пл.  $250-252^\circ\text{C}$ . Модифицированный аналог данного соединения посредством  $\text{C}_{60}$  (схема 5) был использован на исследование антивирусной активности с вирусом гриппа человека А/Н1N1.

Такая необходимость заключалась в том, что фуллереновое ядро обладает липофильным свойством, способствующим в комплексе с лигандом проникать через клеточные мембраны действуя на ДНК вируса расщепляет его. Соединение (схема 5) был присоединен к молекуле  $\text{C}_{60}$  по схеме:

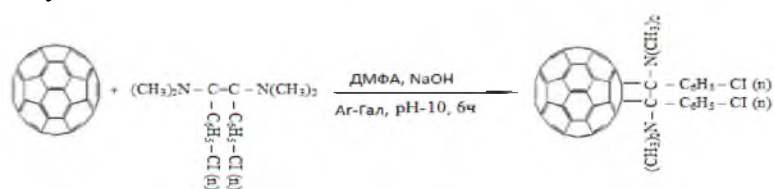


Схема 5. Синтез  $\text{C}_{60}$ -1,2-N, N'-бисаминотетраметил -1,2-п, п'-дихлордифенилэтилен (2)

Вещество получен в кристаллической форме, устойчив в электрическом поле (электрофорез) движется к аноду. Видимая электрическая подвижность  $\nu = 0.000641 \text{ см}^2 / \text{вольт.сек}$ . Устойчив при нагревании и разлагается выше  $450^\circ\text{C}$ .

### Биологическая активность заявляемого вещества и его модифицированный аналог фуллереном $\text{C}_{60}$ 1,2-N, N'-бисаминотетраметил -1,2-п, п'-дихлордифенилэтилен

#### I. Результаты противовирусного исследования соединения (1) и (2)

Оценка противовирусной активности 1,2-N, N'-бисаминотетраметил -1,2-п, п'-дихлордифенилэтилен (1) и фуллерен  $\text{C}_{60}$  - 1,2-N, N'-бисаминотетраметил -1,2-п, п'-дихлордифенилэтилен (2) в отношении инфекции, вызванной вирусом гриппа А/Н1N1 в культурах клеток МДСК (Madin-Darby canine kidney) почки собаки (canis familiaris) породы кокер - спаниель, которая была представлена Всероссийской коллекцией клеточных культур при ФГБУ «НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи РФ.» Культивирование клеток осуществлялось в среде МЕМ с двойным набором аминокислот, 5% фетальной телячьей сыворотки крови («Nuclo» США), 10 мМ глутамина и антибиотиков (4% гентамицин). Вещество (1) растворяли в воде. Вещество (2) растворяли в диметилсульфоксиде. В исследованиях использован пандемический штамм вируса гриппа А человека, А/Калифорния /7/09 pdm из коллекции вирусов РФ при ФГБУ «НИЦЭМ им. Н.Ф.Гамалеи РФ». Вирус культивировали в аллантаоисной полости 9-10 дневных куриных эмбрионов (КЭ) в течение 48ч при  $36^\circ\text{C}$ .



Таблица 2

## Основные константы и спектральные данные соединений (Схема 4) и (Схема 5)

Соединение	Условия проведения реакции	Выход	Rf (G)			Найдено, %			Брутто формула	Вычислено, %			а) ИК - спектр (см <sup>-1</sup> ) б) УФ - спектр (нм) в) Масс-спектр (m/z, M <sup>+</sup> ) г) <sup>1</sup> H ЯМР (м.д.) д) <sup>13</sup> C ЯМР (м.д.)
			А	Д	В	С	Н	Н		С	Н	Н	
1	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> Cl + ДМФА + NaOH рН 10-11 7-8 ч.	70,63				64,76	5,66	8,51		64,47	5,97	8,35	а): 1384 (CH <sub>3</sub> ), 1654, 1649, 1635 (C = C), 1066, 1047 (Ar · C - Cl), 3088, 792, 775 (Ar), 1654, 1649 (цис- и транс- изомеры). б): 194-210 нм (C = C - C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> Cl); 294(C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> Cl), 374 (N̄); 249, 254 (lge 0,108-0,109) (цис-, транс- расположение). в): 334 (M) <sup>+</sup> ; 296 [M · Cl] <sup>+</sup> ; 250 [M(2Cl)] <sup>+</sup> ; 243[M-(CH <sub>3</sub> 2Cl)] <sup>+</sup> ; 227 [M-(CH <sub>3</sub> CH <sub>3</sub> 2Cl)] <sup>+</sup> ; 209 [M-(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> 2Cl] <sup>+</sup> ; 195 [M-(CH <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> 2Cl] <sup>+</sup> ; 140 [M-(CN) <sub>2</sub> (CH <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> 2Cl] <sup>+</sup> ; г): 2.60, 2.74, 2.90, 3.10 (по 3H, т.с.), 4.42, 4.66 (H, C в Cl C = CH). 8.01, 8.06, 8.12, 8.34 (4H,C) д): ar. C-Cl (151); C <sub>2</sub> , C <sub>3</sub> , C <sub>5</sub> , C <sub>6</sub> (170.91, 171.37, 171.44, 171.87).
2	Ar - гал ДМФА NaOH рН 10 7 ч.	40,00	0,85	0,08	0,71								а): 1384 (CH <sub>3</sub> ), 1657, 1651, 1634 (C = C), 1066, 1044 (Ar · C - Cl), 3267, 1600(NH), 1055-1085 (C <sub>60</sub> -NH-C). г): 2.38 (3H, C, CH <sub>3</sub> ), 2.31, 2.32 [(N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ], 6.72, 5.72, 5.20 (C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ), 7.27 (Ar-Cl).

Инфекционную и гемагглютинированную активность вируса определяли методом, рекомендованным ВОЗ [MMWR Mord Mortal Wkly Rep.Update: drug susceptibility of swine - origin influenza A (H1N1) viruses.

### **I.1. Определение цитотоксического действия препаратов в культуре клеток**

Клетки MDCK выращивали в 96-луночных панелях фирмы «Costar» в среде ИГЛИА MEM с добавлением 5% фетальной сыворотки телят (Hyclone), 10 мл глутамина и антибиотиков до полного монослоя в течение 48ч. Затем из панелей удаляли надосадочную среду, промывали культуру клеток 2 раза средой MEM с антибиотиком. Кратные разведения растворов веществ готовили в 24-луночных планшетах путём раститрования на 8 лунок, начиная с 10.00 - 20.00 мг/мл до 0.083-0.166 мг/мл с шагом  $\times 2.0$  на среде MEM.

После инкубации клеток с веществами 48 часов при температуре 37<sup>0</sup>С визуально оценивали состояние клеточного монослоя. Далее удаляли культуральную среду из планшетов и в каждую лунку к монослою культуры клеток добавляли по 100 мкл РС и 20 мкл раствора тетразолиевого красителя MTS (promeda, кат. № 6358) для определения цитотоксичности клеток. После инкубации в течение 3ч при 37<sup>0</sup>С результаты просчитывали на автоматическом ридере В10-RAD при 490 нм. Референс фильтр 630 нм. Концентрация препаратов, уменьшающая значение ОП<sub>450</sub> на 50% по сравнению с контролем клеток, принималась за 50% цитотоксическую дозу (ЦД<sub>50</sub>).

### **I.2. Изучение противовирусной активности препаратов (1) и (2) в культуре клеток МДСК**

Изучение действия нетоксичных для клеток МДСК концентрацией вещества (1) и (2) на репродукцию вирусов гриппа человека А / Калифорния / 7 / 09 pdm было проведено с использованием 2 методов.

**В первом методе** оценку противовирусной активности веществ (1) и (2) учитывали по снижению инфекционного титра вируса гриппа в культуре клеток МДСК по цитопатическому действию (ЦПД) и в реакции гемагглютинации (РГА). В реакции гемагглютинации использовали 0.5% взвесь эритроцитов из кур, которую получали из 14-дневных куриных эмбрионов.

**Во втором методе** было изучено вирулицидное действие соединений (1) и (2) в культуре клеток МДСК.

Вирулицидную активность веществ изучали при их непосредственном контакте с вирусом гриппа человека А/Калифорния /7/2009 (H1N1) pdm. Предварительно были приготовлены различные концентрации препарата и заражающая доза вируса. В стерильные пробирки наливали по 0.5мл соответствующих разведений испытуемых препаратов и вируса. В контрольную пробирку к 0.5 мл соответствующего разведения вируса добавили 0.5 мл среды MEM. После тщательного встряхивания штатива с пробирками смесь инкубировали в течение 1 часа при комнатной температуре. Затем определяли гемагглютинирующий титр в данных смесях в сравнении с контролем вируса. Также через 48 ч определяли инфекционный титр вируса в культуре клеток МДСК в контрольном и опытных образцах.

#### **Цитотоксическое действие веществ (ЦТД)**

ЦТД веществ (1) и (2) определяли при инкубации веществ с клетками МДСК в течение 48 часов с использованием красителя MTS и визуальной оценки клеточного

монослоя. В экспериментах были использованы вещества в следующих концентрациях от 0.156 до 20.0 мг/мл. На основании данных 3-х независимых опытов для каждого из исследованных веществ были построены типичные кривые, из которых были определены ЦТД<sub>50</sub>.

ЦТД препаратов в культуре клеток MTS для веществ (1) и (2) составила 12.91 мг/мл веществ 1.51 мг/мл соответственно через 48 ч инкубирования веществ с клетками (табл.3).

Таблица 3

Результаты изучения цитотоксического действия веществ (1) и (2) в культуре клеток МДСК

Препараты	ЦТД <sub>50</sub> (мг/мл), 48 часов	
	Метод визуального определения	Метод использованием MTS
№ 1	10.00	12.91
№ 2	1.00	1.51

Из таблицы следует, что вещество (1) и (2) оказывают незначительное цитотоксическое действие на клеточную культуру МДСК (Madin - Darby canine kidney) почки собаки (*canis familiaris*) породы кокер спаниель.

**Изучение противовирусной активности веществ (1) и (2) в отношении вируса гриппа человека А/Н1N1 pdm в культуре клеток МДСК.**

Для изучения влияния веществ (1) и (2) на репродукции вируса гриппа А человека использовали пандемический вирус гриппа А/ Калифорния / 7 / 09 pdm.

Оценку противовирусной активности препаратов (1) и (2) учитывали по снижению инфекционного титра вируса в культуре клеток МДСК по цитопатическому действию и в реакции гемагглютинации (РГА) при добавлении веществ за 24 часа после инфицирования.

Результаты определения влияния различных концентраций веществ на репликацию вируса гриппа А представлены в таблицах 4,5 и 6.

Таблица 4

Действия веществ (1) и (2) на репродукцию вируса гриппа А/ Калифорния /7/09 pdm в культуре клеток при добавлении за 24 часа до инфицирования

Вещество	Снижение титра (lg. ТЦИД <sub>50/кл</sub> )				
	Концентрация вещества мг/мл				
	0.2	0.1	0.05	0.01	0.005
№ 1'	1.5	1.25	1.0	0.5	0.26
№ 2'	2.5	2.0	2.0	1.75	0.5

Таблица 5

Действия веществ (1) и (2) на репродукцию вируса гриппа А/ Калифорния /7/09 pdm в культуре клеток при добавлении их одновременно с вирусом

Вещество	Снижение титра (lg. ТЦИД <sub>50/кл</sub> )				
	Концентрация вещества мг/мл				
	0.2	0.1	0.05	0.01	0.005
№ 1'	1.0	1.0	0.5	0.5	0.20
№ 2'	2.5	2.75	1.75	1.25	1.25

Таблица 6

Действия веществ (1) и (2) на репродукцию вируса гриппа А/ Калифорния /7/09 pdm в культуре клеток при 24 часа после инфицирования

Вещество	Снижение титра (lg. ТЦИД <sub>50/кл</sub> )				
	Концентрация вещества мг/мл				
	0.2	0.1	0.05	0.01	0.005
№ 1'	0.5	0.5	0.15	0.15	0.10
№ 2'	0.75	0.25	0.25	0.15	0.15

Суммируя полученные данные можно сделать **заключение**, что соединения (1) и (2) оказывают незначительное цитотоксическое действие на клеточную культуру МДСК.

Установлено, что изученные вещества обладают противовирусным действием в отношении пандемического вируса гриппа. Их эффективность носит дозозависимый эффект, с увеличением концентрации вещества увеличивается их противовирусная активность.

Таблица 7

Вирулицидное действие соединений (1) и (2) на вирус гриппа человека  
А/ Калифорния /7/09 pdm (H1N1)

Вещество	Концентрация препарата, мг/мл	Гемагглютинирующая активность вирусом гриппа А	Инфекционная активность вируса (ед. ТЦИД <sub>50/кл</sub> )
№ 1	1	1:64	8.0 (7.8)
	0.2	1:64	8.0
	0.02	1:64	8.0
№ 2	0.2	1:32	7.0
	0.1	1:32	7.75
	0.01	1:32	8.25
Вирусный контроль		1:64	8.5

Вещество № 2 обладало заметным вирулицидным действием.

Противовирусные свойства соединений (1) и (2) значительно различаются по антивирусному действию. Вещество (2) обладает наибольшей активностью по отношению (1).

**Исследование противовирусных свойств производных фуллерена C<sub>60</sub> в отношении инфекции вируса гепатита С**

**Соединения:** C<sub>60</sub>(H)<sub>3</sub>[(His-ONa)(Ser-ONa)(Ala-AlaONa)] в виде композита (1) - дипептид;  
C<sub>60</sub>(H)<sub>2</sub>[(Gly-Glu-Tyr-ONa)(N(COONa)CH(CH<sub>3</sub>)COONa)] в виде композита (2)- дипептид;  
C<sub>60</sub>(H)<sub>2</sub>-(Gly-Leu-Gly-Arg-Arg-Gly-ONa)<sub>2</sub> (3) – гексапептид.

В качестве вируса: Патогенный вирус гепатита С, генотипа 1b из сыворотки крови больной заразившим ВГС с титром 7.0 lg ТЦИД<sub>50</sub>/мл (мерой инфекционного вирусного титра). Соединение 1, 2, 3 использовали разведения питательной среде «Игла МЭМ» (1:10). Для сравнения брали лекарство - рибавирин.

**Исследование цитотоксических свойств** соединения 1, 2, 3 проводили путем воздействия различных концентраций соединений на монослой клеток *Vero(v)*, выращенный в 96 луночных пластиковых культуральных панелях. После формирования монослоя в лунки вносили по 25 мкл веществ в разных концентрациях: от 20 мкг до 0.31 мкг в 200 мкл. В качестве контроля служили лунки с клетками *Vero(v)* в питательной среде в том же объёме, но без соединения 1, 2, 3. Культуры клеток выдерживали в атмосфере CO<sub>2</sub> при 37°C в течение 72 часов.

Рассчитывали цитотоксическую 50%-ю дозу (ТС<sub>50</sub>), которая соответствовала концентрации соединения, приводящей к токсической гибели 50% клеток монослоя к 72 часам инкубации при 37°C после обработки клеток соединениями.

**Противовирусный активность** веществ изучали микрометодом в соответствии с методом подавления цитопатогенного действия вируса гепатита С. В каждую лунку подготовленную с сформированным монослоем клеток по 20 мкл вносили вирусосодержащую жидкость (множественность заражения составляла 0.1 ТЦИД<sub>50</sub>/клетка).

**Результаты изучения противовирусной активности соединения 1, 2, 3.** Как видно из таблицы 8, 9 на 5-й и 7-й дни после заражения монослоя клеток *Vero(v)*, когда в контрольных, не обработанных веществами, культурах клеток произошла вирусиндуцированная гибель более 95% клеток, были обнаружены противовирусные свойства у всех

веществ в отношении инфекции, вызванной вирусом гепатита С в культурах клеток *Vero(v)*. Однако прослеживались и определённые различия в проявлении противовирусной активности. Максимальная противовирусная активность вещества проявляется за 24 часа до заражения вирусом и самую высокую активность показал соединение (3) с ХТИ составило >32, а  $EC_{95}$  – 1.25 мкг/200 мкл. В 2 раза ниже соединение (1) и (2) в этих условиях (ХТИ = 16, который совпадает с ХТИ рибавирина). В случае внесения соединения 1, 2, 3 сразу же после заражения клеток вирусом, противовирусная активность снижалась и ХТИ (1) и (2) и рибавирина составил 4 и выше для соединения (3).

Когда вещества вносили через 24 часа после заражения клеток (табл.8)  $EC_{95}$  для соединения (3) составил 10 мкг/200 мкл против 20 мкг/200 мкл, для соединения (1) и (2) ХТИ (>4 и более 2 соответственно).

В условиях профилактического применения вещества наибольшей активностью характеризовались соединения 1, 2, 3 применяли сразу после заражения и 24 ч. после заражения, их активность заметно снижались в 2 раза.

Таблица 8.

Противовирусная активность соединений в отношении инфекции, вызванной вирусом гепатита С в культурах клеток *Vero-E6* (5-й день после заражения вирусом гепатита С в дозе 0.1 ТЦИД<sub>50</sub>/клетка)

Время внесения соединений	Наименование соединения	ТС <sub>50</sub> (мкг/200мкл)	EC <sub>95</sub> (мкг/200мкл)	EC <sub>50</sub> (мкг/200мкл)	ХТИ
За 24 часа до заражения вирусом	1	> 20.0	2.5	1.25	>16.0
	2	> 20.0	2.5	1.25	>16.0
	3	> 20.0	2.5	1.25	16.0
	Рибавирин	10.0	1.25	0.62	16.0
Немедленно после заражения вирусом	1	> 20.0	10.0	5.0	>4.0
	2	> 20.0	10.0	5.0	>4.0
	3	> 20.0	5.0	>2.5	>8.0
	Рибавирин	10.0	5.0	>2.5	>4.0
Через 24 после заражения вирусом	1	> 20.0	20.0	10.0	>2.0
	2	> 20.0	20.0	10.0	>2.0
	3	> 20.0	10.0	5.0	>4.0
	Рибавирин	10.0	5.0	>2.5	>4.0

Таблица 9

Противовирусная активность соединений в отношении инфекции, вызванной вирусом гепатита С в культурах клеток *Vero-E6* (7-й день после заражения вирусом гепатита С в дозе 0.1 ТЦИД<sub>50</sub>/клетка)

Время внесения соединений	Наименование соединения	ТС <sub>50</sub> (мкг/200мкл)	EC <sub>95</sub> (мкг/200мкл)	EC <sub>50</sub> (мкг/200мкл)	ХТИ
За 24 часа до заражения вирусом	1	> 20.0	2.5	1.25	>16
	2	> 20.0	1.25	0.62	>32
	3	> 20.0	1.25	0.62	>32
	Рибавирин	10.0	1.25	0.62	16
Немедленно после заражения вирусом	1	> 20.0	20.0	10.0	>2.0
	2	> 20.0	20.0	10.0	>2.0
	3	> 20.0	10.0	5.0	>4.0
	Рибавирин	10.0	2.5	1.25	8.0
Через 24 после заражения вирусом	1	> 20.0	> 20.0	> 20.0	>1.0
	2	> 20.0	>20.0	>10.0	>2.0
	3	> 20.0	> 20.0	20.0	>1.0
	Рибавирин	10.0	10.0	5.0	2.0

----- \* Исследование проводили в институте Вирусологии им. Д.И. Ивановского Минздрава Российской Федерации, г.Москва.

## ВЫВОДЫ

1. Разработан доступный способ получения стабильных водорастворимых аминокислотных, пептидных производных фуллерена C<sub>60</sub> и их композитной смеси.
2. Осуществлен труднодоступный синтез трипептида в составе Н - Gly - Glu - Tyr - OH и гексапептида с последовательностью Н-Gly- Leu - Gly - Arg - Arg - Gly – OH. [4-A].
3. С помощью реакции нуклеофильного присоединения освоен процесс, заключающийся в одновременном и спонтанном взаимодействии применяемых компонентов в одной реакционной среде, приводящий к синхронному получению модифицированного C<sub>60</sub> - пептиды, C<sub>60</sub> - композиты пептидов с аминокислотами и C<sub>60</sub> - композиты пептидов. [4-A].
4. Используемые в работе методы ИК-, ЯМР<sup>1</sup>H -, ЯМР<sup>13</sup>C - спектроскопия, Масс-спектральный, элементный, хроматографический и электрофоретический анализ позволил получить важную информацию относительно гомогенности и структуры полученных соединений. [3-A].
5. Проведено противовирусное исследование синтезированных соединений в отношении инфекции вируса гепатита С на клетках Vero (v) вызванной заражением ВГС.
6. Действие аминокислотных и пептидных производных фуллерена C<sub>60</sub> в свободном виде и в виде композита разных концентраций эффективно блокирует репродукцию вируса гепатита С [4-A].
7. Действие производных фуллерен C<sub>60</sub>, как противовирусных агентов в значительной мере направлено на поверхностные структуры клетки хозяина [1-A].

### Рекомендации по практическому использованию результатов

- некоторые синтезированные соединения обладают избирательной противовирусной активностью в условиях inVitro против вируса гепатита С.
- предлагаемые соединения с противовирусными свойствами могут быть использованы для создания новых противовирусных препаратов с использованием, как в виде индивидуального лекарства, так и в составе комплексной терапии.

### Список публикаций соискателя ученой степени

[1-A]. **S.Z. Zafarov**, Synthesis of  $\alpha$ -Amino Acid Derivatives of Fullerene C<sub>60</sub> with Antiviral Properties / Sh. Khalikov, D.A. Sharipova, **S.Z. Zafarov**, M. Umarkhon, M. Jalalifar // International Journal of Modern Chemistry. USA. - 2016. - 8(1). - P.1-18.

[2-A]. **S.Z. Zafarov**, Connections to fullerene of C<sub>60</sub> of alkyldiamino-, amino- and iminoacids with different molecular structures and the nucleophilicity / Sh. Khalikov, D. A. Sharipova, M. Umarkhon, **S.Z. Zafarov**, M.Z. Kodirov // International Journal of Modern Chemistry. USA. - 2016. - 8 (1). - P.50-60.

[3-A]. **С.З. Зафаров**, Присоединение к фуллерену C<sub>60</sub> алкилдиамино-, amino- и иминокислот с разными молекулярными строениями и нуклеофильностью / Ш. Х. Халиков, С.В. Алиева, Д. А. Шарипова, М. Умархон, С.З. Зафаров // Вестник Таджикского национального университета. - Душанбе. Сино. -2016. -С.153-158.

[4-A]. **С.З. Зафаров**, Синтез и идентификация фуллеро C<sub>60</sub> $\alpha$ -аминокислот с противовирусными свойствами / Ш.Х.Халиков, Д.А.Шарипова, **С.З.Зафаров**, М. Умархон, С.В.Алиева // Химия природных соединений. - Узбекистан.-2017. -№1.- С. 102-108.

[5-A]. S.Z. Zafarov, Synthesis and Characterization of Fullero-C<sub>60</sub>  $\alpha$ -amino acids with Antiviral Properties / Sh.Khalikov, D.A.Sharipova, S.Z. Zafarov, M.Umarkhon, S. Alieva // Chemistry of Natural Compounds. - 2017. - №1. - P.1-7.

[6-A]. С.З. Зафаров, Хлоркарбонилирование фуллерена C<sub>60</sub> фосгеном / Ш.Х. Халиков, Д.А. Шарипова, С.З. Зафаров // Развитие современной науки: Теоретические и прикладные аспекты. Пермь. - 2017. - С.158.

[7-A]. С.З. Зафаров, Синтез и исследование фуллерен C<sub>60</sub> аминокислот / Ш.Х. Халиков, Д.А. Шарипова, С.З. Зафаров // Materialy X mezinarodni vedeckopraktika konference. Dilmatematika, Fisika. Chemilachemickatechnologie. Praha.- 27.12.2013 - 05.01.2014. - P. 75-77.

[8-A]. С.З.Зафаров, Нуклеофильное присоединение аминокантипирина и глицина к молекуле фуллерена C<sub>60</sub> / Д.А. Шарипова, С.З. Зафаров, Ш.Х. Халиков // Актуальные проблемы Естественных наук, материалы междунаро- ной заочной научно – практической конференции. Тамбов. -2014. - С.6-9.

[9-A]. С.З. Зафаров, Синтез и исследования фуллеренил C<sub>60</sub> аминокислот / Ш.Х. Халиков, Д.А. Шарипова, З.С. Зафаров, Ш. Туйчиев // Сборник тезисов, Материалы международной научно-практической конференции «Комплексный подход к использованию и переработке угля». Душанбе. -2013. - С.155-157.

[10-A]. С.З. Зафаров, Синтез и исследование фуллерена C<sub>60</sub> – аминокислот / Ш.Х. Халиков, Д.А. Шарипова, С.З. Зафаров // Материалы республиканской научной конференции на тему «Экология и вопросы обучения и воспитания» Таджикский государственный педагогический университет им. С. Айни. -2014. - С.26-28.

[11-A]. С.З. Зафаров, Присоединение аминокантипирина к фуллерену C<sub>60</sub> / Х.Ш. Халиков, С.З. Зафаров, Д.А. Шарипова // НИИ ТНУ. Республиканская Кон-ференция «Перспективы синтеза в области химии и технологии теросоедине- ний и химической технологии», посвященной 20-летию кафедры высокомоле- кулярных соединений и химической технологии. Душанбе. - 2012. - С.121-122.

[12-A]. С.З. Зафаров, Присоединение к фуллерену C<sub>60</sub> алкилдиамино-, ами-но и иминокислот с разными молекулярными строениями и нуклеофиль- ностью / Ш.Х. Халиков, С.В. Алиева, Д.А. Шарипова, М. Умархон, С.З. Зафаров // Кафедра физ.и кол. химии хим. факультета, научно-исслед. институт Таджикского нац.универ. Научн. конференция, посвящённая памяти доктора химических наук, проф. Якубова Хаида Мухсиновича и 70-летию доктора химических наук, профессора Юсуфова Зухуриддина Нуриддиновича на тему: «Вопросы физической и координационной химии». Душанбе. - 2016.- С.153-157.

### Шарҳи мухтасар

**ба диссертатсияи Зафаров С.З. дар мавзӯи «Синтез, ҳосиятҳои фуллерен C<sub>60</sub> бо ҳосилаҳои аминокислотаҳо ва пептидҳо, инчунин фаъолияти зидди гепатитҳои онҳо» барои дарёфти дараҷаи илмӣ номзади илмҳои химия аз рӯи ихтисоси**

#### 02.00.03 - Химияи органикӣ

**Калидвожаҳо:** синтез, фуллерен C<sub>60</sub>, аминокислота, пептид, алкилдиамин, амин, аминокантипирин, хлоркарбонил, композит, суксинимид, хлорбензол, эфир, диметилформаид, диметилсулфоксид, зуком, вирус, фаолияти биологӣ, ҳосиятҳои физики-химиявӣ.

**Мубрамиати мавзӯи таҳқиқотӣ.** Фуллеренҳо, ҳосилаҳои онҳо ва аналогҳои тағйирёфтаи фуллеренаминокислотаҳо ва пептидҳо, ки дар биология ва тиб заруранд, барои ҳосил намудани мавод ва доруҳои насли нав, хусусан дорои ҳосиятҳои

зиддивирӯсӣ ва зиддибактериявӣ дар тӯли 25-30 сол объектҳои мувофиқ ва умедбахш ба ҳисоб мераванд.

Тафовути назарраси усули истифодашаванда дар он аст, ки реаксия дар омехтаи ишқории ҳалқунандаи апротонии диметилформамиди дорои хосияти гузаронандагии диэлектрикии баланди бо хлорбензол ва бромбензол омехташаванда ва бо об омехтанашаванда мегузарад. Фуллерен  $C_{60}$  дар галогенарилҳо ва лигандҳо дар диметилформамиди ишқорӣ ҳал мешаванд. Ҳангоми омехтан ин маҳлулҳо як мухити дисперсиро ташкил медиҳанд, ки ба таъсири мутақобили ду компонент мусоидат карда, ҳосилаҳои аминокислотагӣ ва пептидии фуллерен  $C_{60}$ -ро ба вуҷуд меорад. Бори аввал ба фуллерен  $C_{60}$  фрагментҳои три- ва гексапептид, ки нисбат ба фуллерен дорои хосиятҳои бисёрфункционалӣ мебошанд, пайваст карда шудааст. Стерео- ва региоселективнокии пайвастшавии лигандҳои органикӣ (аминокислотаҳо ва пептидҳо) ба молекулаи фуллерен  $C_{60}$  муайян карда шуданд ва бо стереоизомерҳо таҳқиқоти конформатсионӣ гузаронида шуданд.

Вобаста ба хосиятҳои биологии моддаҳои синтезшуда, таҳқиқоти зиддивирӯсӣ бар зидди сирояти гепатити С дар *in Vitro* гузаронида шуд ва таъсири зиддивирӯсии ҳосилаҳои аминокислотагӣ ва пептидии фуллерен  $C_{60}$  муайян карда шуд.

Кори илмӣ дар маҷмӯъ аҳамияти бунёди дорад ва имкон медиҳад, ки ҳаҷми иттилоот дар бораи ҷанбаи тиббӣ химиявии илми фуллеренҳо, алахусус, фаъолияти зиддивирӯсии онҳо бо мақсади ба даст овардани моддаҳои беаҳри дар тибби амалӣ истифодашаванда васеъ карда шавад ва зимни омӯзиши наномавод дар илми нави нанотиб маводи асосӣ ба шумор равад.

**Навгони илми диссертатсия.** Аввалин маротиба ҳосилаҳои нави дар об ҳалшавандаи аминокислотагӣ, пептидии фуллеро  $C_{60}$  ва композитҳои онҳо синтез ва дар мисоли сирояти вирус гепатити С таҳқиқ карда шуданд. Пайвастаҳои синтезшуда фаъолияти баланди зиддивирӯсӣ нишон доданд.

**Интишори натиҷаҳои диссертатсия.** Вобаста ба мавзӯи диссертатсия 5 мақола дар маҷлаҳои тақризшавандаи ҚОА Ҷумҳурии Тоҷикистон ва Федератсияи Россия ва 8 фишурдаи мақолаҳо дар маводи конференсияҳои байналмиллалӣ ва ҷумҳуриявӣ нашр шудаанд.

### Резюме

**на диссертацию Зафарова С.З. на тему: «Синтез, свойства фуллерена  $C_{60}$  с производными аминокислот и пептидов, а также их противогепатитная активность» на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 - Органическая химия**

**Ключевые слова:** синтез, фуллерен  $C_{60}$ , аминокислота, пептид, композит, хлорбензол, эфир, диметилформамид, диметилсульфоксид, грипп, вирус, гепатит С, биологическая активность, физико-химические свойства.

**Актуальность темы и необходимость проведения исследований.** Фуллерены, их производные и модифицированные аналоги фуллеренаминокислот и пептидов, которые необходимы в биологии и медицине, являются подходящими и многообещающими объектами для создания материалов и лекарств нового поколения, особенно с антивирусными и антибактериальными свойствами, в течение 25-30 лет.

Существенной отличией применяемого метода заключается в прохождении реакции в смеси апротонного щелочного растворителя диметилформамида с большой диэлектрической проницаемостью смешивающиеся с водой и хлорбензолом, бромбензолом, несмешивающиеся с водой. В галогенарилах растворяется фуллерен  $C_{60}$ , а в щелочном диметилформамиде лиганды. Эти раствора при смешивании образуют дисперсионную среду, способствующую взаимодействию двух компонентов с образованием аминокислотных и пептидных производных фуллерена  $C_{60}$ . Впервые к



фуллерену  $C_{60}$  присоединены ди-, три- и гексапептидный фрагмент с полифункциональными свойствами по отношению к фуллерену. Определены стерео- и региоселективности присоединения органических лигандов (аминокислот и пептидов) к молекуле фуллерена  $C_{60}$  и проведены конформационные исследования с стереоизомерами.

По части биологических свойств синтезированных веществ проведены антивирусные исследования в отношении инфекции вируса гепатита С в условиях *in Vitro* и выявлен антивирусный эффект производных фуллерена  $C_{60}$  на основе аминокислот и пептидов.

Работа в целом носит фундаментальный характер и позволяет расширить объём информации, касающийся медико-химического аспекта науки о фуллеренах в частности их антивирусной активности в плане получения нетоксичных веществ, применяемые в практической медицине и станут основными в изучении наноматериалов в новой науке наномедицины.

**Научная новизна исследования.** Впервые синтезированы и охарактеризованы новые водорастворимые аминокислотные, пептидные производные фуллеро  $C_{60}$  и их композиты. Исследованы на несколько выборочно взятых синтезированных соединений антивирусное свойство на примере инфекции вируса гепатита С. Синтезированные соединения показали высокую антивирусную активность.

**Публикация.** По теме диссертации опубликованы 5 научных статей в лицензированных научных журналах, рекомендуемых ВАК Республики Таджикистан и Российской Федерации, а также 8 тезисов докладов в сборниках региональных и международных конференций.

### Summary

**for the dissertation Zafarov S.Z. on the topic: «Synthesis, properties of fullerene  $C_{60}$  with derivatives of amino acids and peptides, as well as their anti-hepatitis activity » for the degree of candidate of chemical sciences, specialty 02.00.03-Organic chemistry**

**Key words:** synthesis, fullerene  $C_{60}$ , amino acids, peptides, alkyl diamines, amines, aminoantipyrine, chlorocarbonyl, composite, succinimide, chlorobenzene, ether, dimethylformamide, dimethyl sulfoxide, influenza, virus, biological activity, physicochemical properties.

**Relevance of the topic:** Fullerenes, their derivatives and modified analogs of fullerene amino acids and peptides, which are required in biology and medicine, are suitable and promising objects for the creation of new generation materials and drugs, especially with viral and antibacterial properties, for 25-30 years.

A significant difference of the method used is the reaction in a mixture of an aprotic alkaline solvent dimethylformamide with a high dielectric constant, miscible with water and chlorobenzenes, bromobenzenes, which are immiscible with water. Fullerene  $C_{60}$  dissolves in haloaryls, and ligands in alkaline dimethylformamide. When mixed, these solutions form a dispersion medium that promotes the interaction of the two components with the formation of amino acid and peptide derivatives of fullerene  $C_{60}$ .

However, none of the above drugs, nor their complex is the key to a reliable recovery. Of particular importance in the prevention of bird flu is vaccination, the creation of a vaccine against this flu, but research has so far failed.

Therefore, it is of great interest to obtain synthetic drugs, although of a narrow nature of action, but quite effective among potential antiviral drugs based on fullerene  $C_{60}$ .

The main problem that impedes the biological studies of fullerene derivatives and the creation of therapeutic agents based on them is the difficulty of introducing fullerene systems into aqueous solutions. A promising method for preparing water-soluble fullerene compositions is the chemical modification of the C<sub>60</sub> fullerene sphere by the introduction of hydrophilic ligands, which require the use of very accurate and developed methods for the synthesis of C<sub>60</sub> fullerene modification.

Due to the importance and significance of water-soluble amino acid and peptide derivatives of C<sub>60</sub> fullerene, we set out to synthesize and study some new amino, imino, L-amino acid derivatives of C<sub>60</sub>, to conduct their physico-chemical and biological studies using the example of antiviral properties against influenza A / H5N1 disease. Along with these, fullerene C<sub>60</sub>, an amino, imino, imidino compound of various structures, was synthesized. The physicochemical and biological properties of the synthesized compounds are investigated.

Among them, compounds N, N'-C<sub>60</sub> (H)<sub>8</sub> [L-Lys-OH]<sub>4</sub> · 10H<sub>2</sub>O, composite N, N-C<sub>60</sub> (H)<sub>5</sub> [(Gly-ONa)<sub>3</sub> (L-Lys-ONa)<sub>2</sub>] · 10H<sub>2</sub>O, N, N-C<sub>60</sub> (H)<sub>7</sub> [(Gly-ONa)<sub>3</sub> [L-Asp-ONa)<sub>2</sub> L-Arg-ONa] · 10H<sub>2</sub>O that were selected selectively showed good neutralizing properties under in vitro conditions by the example of antiviral ability to suppress the replication of avian influenza A / H5N1 virus.

The scientific novelty of the study. The reactions of fullerene C<sub>60</sub> with amino acids and their compositions with heterocyclic, alkylamines and imines in an alkaline solution of dimethylformamide with aryl halides were studied.

It has been established that fullerene C<sub>60</sub> forms stable adducts with amino acids and organic amines.

Synthesized derivatives of fullerene C<sub>60</sub> based on fullerene C<sub>60</sub> and amino acids, their composites soluble in dimethyl sulfoxide and in water. The physicochemical methods of the study studied the structural organization of the synthesized amino acid derivatives of fullerene C<sub>60</sub>.

It was shown that the synthesized amino acid derivatives of fullerene C<sub>60</sub> and their components possess biological activity by the example of antiviral ability to suppress the replication of A / H5N1 virus of bird flu.

**Publication.** On the topic of the dissertation, 5 scientific articles were published in licensed scientific journals recommended by the Higher Attestation Commission of the Republic of Tajikistan and the Russian Federation, as well as 8 abstracts in collections of regional and international conferences.

**ЗАФАРОВ СОРБОН ЗАФАРОВИЧ**

**СИНТЕЗ, ХОСИЯТҲОИ ФУЛЛЕРЕН C<sub>60</sub> БО ҲОСИЛАҲОИ АМИНОКИСЛОТАҲО  
ВА ПЕПТИДҲО, ИНЧУНИН ФАЪОЛИЯТИ ЗИДДИ ГЕПАТИТИИ ОНҲО**

**ФИШУРДАИ**

**Диссертатсия барои дарёфти дараҷаи илмӣ  
номзади илмҳои химия**

**Ихтисос: 02.00.03 – Химияи органикӣ**

**ДУШАНБЕ – 2021**

Диссертатсия дар кафедраи химияи органикӣ ва озмоишгоҳи илмии «Пептид»-и Институти илмию таҳқиқотии Донишгоҳи миллии Тоҷикистон ба анҷом расидааст.

**Роҳбари илмӣ:**

**Холиқов Ширинбек Холиқович**, доктори илмҳои химия, профессори кафедраи химияи органикии Донишгоҳи миллии Тоҷикистон.

**Кодиров Мурод Зокирович**, номзади илмҳои химия, дотсенти кафедраи химияи органикии Донишгоҳи миллии Тоҷикистон.

**Муқарризи расмӣ:**

**Пулатов Элмурод Холиқулович** - доктори илмҳои химия, мутахассиси пешбари илмии лабораторияи «Синтези органикӣ»-и Институти химияи ба номи В.И. Никитини Академияи миллии илмҳои Республикаи Тоҷикистон.

**Олимов Рахмоналӣ Амоналиевича**- декани факултети муҳандисӣ ва технологияи муосири истеҳсолии Донишгоҳи давлатии Дангара

**Муассисаи пешбар:**

Донишгоҳи давлатии омӯзгории Тоҷикистон ба номи С. Айни, кафедраи химияи органикӣ ва биология

Ҳимояи диссертатсия «14» октябри соли 2021 соати 10<sup>00</sup> дар ҷаласаи Шӯрои диссертатсионии 6D.KOA-003 назди Донишгоҳи миллии Тоҷикистон дар бинои ассосӣ, ошонаи 2, ТШД баргузор мегардад. Сурога: 734025, ш. Душанбе, хиёбони Рӯдакӣ 17.

E-mail: [kfk1964@mail.ru](mailto:kfk1964@mail.ru)

Бо мухтавои диссертатсия тавассути сомонаи [www.tnu.tj](http://www.tnu.tj) ДМТ ва дар китобхонаи марказии Донишгоҳи миллии Тоҷикистон бо нишонаи 734025, ш. Душанбе, хиёбони Рӯдакӣ 17, шинос шудан мумкин аст.

Фишурда санаи «.....» ..... соли 2021 аз рӯйи феҳристи пешниҳодшуда ирсол карда шудааст.

**Котиби илмии Шӯрои  
диссертатсионӣ, номзади  
илмҳои химия, дотсент**

**Давлатшоева Ҷ.А.**

## ТАВСИФИ УМУМИИ ДИССЕРТАТСИЯ

**Мубраммӣ ва зарурати баргузории тарҳкикот аз рӯйи мавзӯ.** Фуллеренҳо, ҳосилаҳои онҳо ва аналогҳои тағйирёфтаи фуллеренаминокислотаҳо ва пептидҳо, ки дар биология ва тиб заруранд, барои ҳосил намудани мавод ва доруҳои насли нав, хусусан дорои ҳосиятҳои зиддивирӯсӣ ва зиддибактериявӣ дар тӯли 25-30 сол объектҳои мувофиқ ва умедбахш ба ҳисоб мераванд.

Тафовути назарраси усули истифодашаванда дар он аст, ки реаксия дар омехтаи ишқорӣ ҳалқунандаи апротонии диметилформамиди дорои ҳосияти гузаронандагии диэлектрикии баланди бо хлорбензол ва бромбензол омехташаванда ва бо об омехтанашаванда мегузарад. Фуллерен  $C_{60}$  дар галогенарилҳо ва лигандҳо дар диметилформамиди ишқорӣ ҳал мешаванд. Ҳангоми омехтан ин маҳлулҳо як муҳити дисперсиро ташкил медиҳанд, ки ба таъсири мутақобили ду компонент мусоидат карда, ҳосилаҳои аминокислотагӣ ва пептидии фуллерен  $C_{60}$ -ро ба вуҷуд меорад. Бори аввал ба фуллерен  $C_{60}$  фрагментҳои три- ва гексапептид, ки нисбат ба фуллерен дорои ҳосиятҳои бисёрфункционалӣ мебошанд, пайваст карда шудааст. Стерео- ва региоселективнокии пайвастшавии лигандҳои органикӣ (аминокислотаҳо ва пептидҳо) ба молекулаи фуллерен  $C_{60}$  муайян карда шуданд ва бо стереоизомерҳо таҳқиқоти конформатсионӣ гузаронида шуданд.

Вобаста ба ҳосиятҳои биологии моддаҳои синтезшуда, таҳқиқоти зиддивирӯсӣ бар зидди сирояти гепатити С дар *in Vitro* гузаронида шуд ва таъсири зиддивирӯсии ҳосилаҳои аминокислотагӣ ва пептидии фуллерен  $C_{60}$  муайян карда шуд.

Кори илмӣ дар маҷмӯъ аҳамияти бунёди дорад ва имкон медиҳад, ки ҳаҷми иттилоот дар бораи ҷанбаи тиббӣ химиявии илми фуллеренҳо, алахусус, фаъолияти зиддивирӯсии онҳо бо мақсади ба даст овардани моддаҳои беаҳри дар тибби амалӣ истифодашаванда васеъ карда шавад ва зимни омӯзиши наномавод дар илми нави нанотиб маводи асосӣ ба шумор равад.

**Дарачаи азҳудшудаи масъалаи илмӣ ва заминаҳои назариявӣ методологии таҳқиқот.** Ҷустуҷӯи сарчашмаҳои илмӣ ба химияи фуллеренҳо бахшидашуда ва асарҳои сершумори илмӣ оид ба ҳосил кардан ва таҳқиқи маводи ба пайвастаҳои ба фуллерен марбут нишон доданд, ки дар ин самт олимони бузурги физика, химия, биология, биохимикҳо, биофизикҳо, пизишкон, биотехнология, нанотехнология ва ғайра қорҳои илмӣ бурда истодаанд. Номҳои онҳо дар ин соҳаи илм маълуманд, масалан: Osawa, Kroto H.W., Heath.S., O'Brien S.C., Cure R.F., Smalley R.E., Сидоров Л.Н., Юревская М.А., Борщевский А.Я., Ерушков И.В., Иоффе И.Н., Елецкий А.В., Kratchmer W., Lam L.D., Huffman D.R., Weltner W., Wanzee R.I. ва дигарон. Аз тарафи ин олимони усулҳои ба даст овардани фуллеренҳо, шаклҳои тағйирёфтаи фуллеренҳо, ҷудо намудан, идентификатсия, қобилияти сохторӣ ва функционалии молекулаи фуллерен қорқард ва омӯхта шудааст. Ҳосилаҳои сершумори фуллеренҳо бо лигандҳои ғайриорганикӣ ва органикӣ ба даст оварда шуданд. Ҳосиятҳои биологии ин пайвастаҳо муайян карда шуда, ҳосиятҳои квантӣ-химиявии фуллеренҳои тағйирёфта ва аналогҳои онҳо омӯхта шуданд.

Дар асоси пайвастаҳои органикии бисёрфункционалӣ синтезҳои мураккаби бисёрзинагӣ гузаронида шуданд. Табибон самаранокии истифодаи наномаводи фуллерениро дар асоси фуллерен  $C_{60}$  ва  $C_{70}$  омӯхта истодаанд. Аммо, натиҷаҳои охири оид ба истифодаи доруҳои беаҳр дар асоси фуллеренҳо, аминокислотаҳо ва пептидҳо дурнамои ҳосил намудани маводи дорувориро дар асоси фуллеренҳо нишон доданд.

## ТАВСИФИ УМУМИИ ТАҲҚИҚОТ

**Халафи таҳқиқот.** Коркарди усулҳои қобили қабули синтези маводи нави дар об ҳалшавандаи ҳосилаҳои аминокислотагӣ ва пептидии фуллерен C<sub>60</sub> ва композити онҳо. Таҳқиқи ҳосиятҳои физико-химиявӣ ва зиддивирӯсӣ ба муқобили сирояти вируси гепатити С.

**Объекти таҳқиқот.** Ҳосилаҳои аминокислотагӣ, пептидии фуллерен C<sub>60</sub> ва композити онҳо. Синтези пептидҳои кӯтоҳ ва олигопептидҳои, ки аминокислотаҳои асосӣ, нейтралӣ ва туршдоранд. Ҳосил намудани пайвастаи нави N, N' - бис – аминотетраметил - 1,2 - n, n' - дихлордифенилэтилен ва пайваст намудани он ба фуллерен C<sub>60</sub>. Таҳқиқи ҳосиятҳои зиддивирӯсии пайвастаҳои ҳосилкардашуда.

**Мавзӯи таҳқиқот.** Синтези фуллерен C<sub>60</sub> - аминокислотаҳо, ки дорои систеин, систин, триптофан, кислотаи глутамат мебошанд, C<sub>60</sub>-Ala-Ala, фуллерен C<sub>60</sub> - гексапептид Gly - Leu - Gly - Arg - Arg - Gly - ONa (OH) ва композити фуллеро C<sub>60</sub>-(H<sub>2</sub>)(HisONa)(SerONa)(Ala-Ala-ONa), инчунин C<sub>60</sub>[(NCOONa)CH(CH<sub>3</sub>)(COONa)(Gly - Glu - TirONa)].

**Масъалаҳои таҳқиқот.** Ба даст овардани ҳосилаҳои дар об ҳалшавандаи аминокислотагӣ ва пептидии фуллерен C<sub>60</sub> ва композити онҳо.

- Таҳияи усули (ҳо) интихобии ворид намудани фрагментҳои аминокислотаҳо, пептидҳо ва композити онҳо ба структураи фуллерен C<sub>60</sub> бо роҳи тағйир додани молекулаҳои гуногуни пайвастаҳои номбаршуда, ки дорои гурӯҳҳои нуклеофилии қобилияти реаксионӣ дошта (NH<sub>2</sub>, NH) мебошанд.

- Таҳқиқи миқдории ҳосиятҳои махсуси ҳосилаҳои фуллерен, ки бо роҳи тағйир додани онҳо аминокислотаҳо, пептидҳо ва композити онҳо ба даст оварда шудааст.

- Таҳияи усулҳои муосири тоза кардани ҳосилаҳои синтезшудаи фуллерен.

- Муайян намудани сохти ҳосилаҳо, ки зимни тағйир додани C<sub>60</sub> бо пайвастаҳои дорои гурӯҳҳои гуногуни функционалӣ, ҳосил шудаанд;

- Таҳқиқи параметрҳои ситотоксикӣ ҳосилаҳои синтезшудаи фуллерен C<sub>60</sub>.

- Таҳқиқи фаъолияти зиддивирӯсии пайвастаҳои ҳосилкардашуда дар мисоли сирояти вируси гепатити С.

- Омӯзиши хусусиятҳои муқоисавӣ ва арзёбии натиҷаҳои бадастомада аз фаъолияти зиддивирӯсӣ

**Усулҳои таҳқиқот.** Ҳосил намудани аналогҳои тағйирёфтаи C<sub>60</sub> дар асоси аминокислотаҳо, пептидҳо ва композити онҳо бо роҳи синтез дар хлорбензол, толуол, бромбензол, дихлорбензол ва диметилформамид. Ҳамаи модаҳои синтезшуда бо усулҳои муосири физико-химиявӣ таҳлил таҳқиқ карда шуданд. Муайянкунӣ ва ҳама усулҳои химояи аминокислотаҳо ва хориҷ кардани гурӯҳҳои химоякунанда пас аз ба итмом расидани синтези пептидҳо мутобиқи талаботи синтези пептидҳо дар маҳлул гузаронида шуданд. Дар ин қор усулҳои хроматографии тоза намудани пайвастаҳои синтезшуда аз ҷумла хроматографияи тунуккабат, қоғазӣ ва манорагӣ бо истифодаи лавҳачаҳои Silufol (Чехия) ва D - Rieselgel 60 (Merk) татбиқ шуданд. Ҳарорати гудозиши пайвастаҳои ба даст овардашударо дар асбоби «Voetus» VEB Analytik чен карда шуд. Спектрҳои ИС- дар асбоби SHIMADZU FTIR Mesurment сабт шудааст. Массай молекулавӣ бо истифодаи MALDI - TOF - масс-спектрометри Bruker Ultra Flex II бо барнома барои ҷамъоварӣ ва коркарди масс-спектрҳои flexcontrol & flex Analys 2.2 муайян карда шуд. Спектри <sup>1</sup>H ва <sup>13</sup>C ЯМР дар спектрофотометри Bruker AM 300 (мувофиқан 75,5 ва 300 мГц) дар CDCl<sub>3</sub> бо стандарти дохилӣ - SiMe<sub>4</sub> ба даст оварда шудааст.

**Соҳаи таҳқиқот.** Химияи органикӣ, нанохимия, химияи фуллерен C<sub>60</sub> аминокислотаҳо ва пептидҳо. Коркарди усулҳои мақбули синтез ва таҳқиқи ҳосилаҳои фуллерен дар ҳалкунандаҳои органикии хлорбензол, бромбензол, бромнафталин, дихлорбензол, толуол ва ҳалкунандаи апротонии диметилформамид, омӯзиши ҳосиятҳои физико-химиявӣ ва биологии пайвастаҳои бадастомада.

## **Мархилаҳои таҳқиқот**

**Дар мархилаи аввал (солҳои 2016-2017)** вобаста ба мавзӯи рисола ҷустуҷӯ ва таҳлили адабиёт гузаронида шуд. Муайян намудани муҳимият, аҳамият ва дурнамои кор, ҳадаф ва вазифаҳои таҳқиқот.

**Дар мархилаи дуюм (солҳои 2017-2018)** ҳосилаҳои аминокислотагӣ ва пептиди фуллеро  $C_{60}$  синтез ва таҳқиқ карда шуданд. Пайвастаҳои ниҳой ва ёрирасон барои синтези ди-, три- ва гексапептидҳо синтез карда шуданд. Дигаргун кардани пептидҳои бадастомада бо фуллерен  $C_{60}$  дар шакли озод ва дар намуди композит бо аминокислотаҳои озод. Тоза ва муайян кардани пептидҳои бадастомада, тавсифи физико-химиявии пептидҳои бадастомада бо истифодаи усулҳои хроматографӣ, электрофоретикӣ ва спектрӣ.

**Дар мархилаи сеюм (солҳои 2018-2019)** таҳлили аминокислотагии пептидҳо гузаронида шуд. Бо истифодаи усули нави коркард, синтез дар сарҳади ду фаз композитҳои омехтаи аминокислотаҳо бо пептидҳо ҳосил карда шуданд.

Дар Институти вирусологияи ба номи Д.И.Ивановский дар мисоли сирояти вируси гепатити С тадқиқоти зиддивирӯсӣ гузаронида шуд. Навиштани рисола, мақолаҳо ва пешниҳоди маводи рисола.

**Пойгоҳи асосии иттилоотӣ ва озмоишии таҳқиқот.** Рисола дар кафедраи химияи органикӣ ва дар лабораторияи илмӣ «Пептид»- и Пажӯҳишгоҳи илмӣ Донишгоҳи миллии Тоҷикистон тибқи лоиҳаи фармоиши бучети Ҷумҳурии Тоҷикистон дар мавзӯҳои илмӣ: «Синтези аминокислотаи тағйирёфта ва ҳосилаҳои пептидии фуллеренҳо ва ташаккули пайвандҳои функционалии сатҳи фаъол» (бақайдгирии давлатӣ: №0116ТJ00570), «Синтези полиаминҳо, пептидҳо дар асоси фуллерен  $C_{60}$ , пайвастаҳои комплекси аминокислотаҳо ва пептидҳо, глитсеридҳо ва омӯзиши ҳосиятҳои онҳо. Истихроҷ ва таҳқиқи маводи растанӣ» (рақами бақайдгирии давлатӣ 0116ТJ00741) иҷро карда шудааст.

**Эътимоднокии натиҷаҳо** бо истифодаи таҳқиқоти назариявӣ ва амалӣ тасдиқ карда мешавад. Дар асоси усулҳои муосири таҷрибавӣ ва таҷҳизоту асбобҳо, усулҳои синтези реагентҳои аввала ва ниҳой, барои синтези ҳосилаҳои аминокислотагӣ ва пептидии фуллерени  $C_{60}$  коркард шудаанд. Эътимоднокии натиҷаҳои таҳқиқоти бадастомада бо усулҳои муоссиртарини тадқиқот: СИ-, РМЯ, Масс-спектроскопия ва хроматография тасдиқ шудаанд.

**Навгонии илмӣ диссертатсия.** Аввалин маротиба ҳосилаҳои нави дар об ҳалшавандаи аминокислотагӣ, пептидии фуллеро  $C_{60}$  ва композитҳои онҳо синтез ва дар мисоли сирояти вируси гепатити С таҳқиқ карда шуданд. Пайвастаҳои синтезшуда фаъолияти баланди зиддивирӯсӣ нишон доданд.

**Навҷнаи новизнаи ислодования.** Вперые синтезироваыи и охарактеризованы новые водорастворимые аминокислотные, пептидные производные фуллеро  $C_{60}$  и их композиты на примере инфекции вируса гепатита С. Синтезироваыи соединение показали высокую антивирусную активность.

**Аҳамияти назариявии таҳқиқот.** Рисола ҷанбаҳои назариявии тадқиқотро инъикос мекунад: стратегия ва интиҳоби шароит барои синтези амалан мақбули синтези фуллеро  $C_{60}$  аминокислотаҳо ва пептидҳо ва композитҳои онҳо, ҳалшавандагӣ дар об, дар маҳлулҳои обӣ ва диметилсулфоксид. Таҳқиқи хусусиятҳои структурии пайвастаҳои синтезшудаи фуллерен  $C_{60}$  вобаста ба шароити реаксия (ҳарорат, ҳалқунанда, вақти гузариши реаксия ва ғ.), баромади маҳсулот, мутобиқат, кристаллнокиӣ ва таркиби молекулавии пайвастаҳои синтезшуда, таҳқиқи ҳосиятҳои физико-химиявӣ ва биологияи пайвастаҳои бадастомада пурра ба ғояи назариявии рисола мувофиқат мекунад.

**Аҳамияти амалии таҳқиқот.** Аҳамияти амалии кор аз таҳияи усулҳои самарабахши синтези ҳосилаҳои қаблан номаълуми дар об ҳалшавандаи аминокислотаҳо, пептидҳо ва композити онҳо бо фуллерен  $C_{60}$  иборат мебошад, ки имкон медиҳад пайвастаҳои тозагии

хроматографиашон тақрибан 98-99% ба миқдори препаративӣ ба даст оварда шаванд. Дар натиҷаи кори иҷрошуда пайвастаҳои фаъолияти зиддивирӯсӣ дошта дарёфт шуданд.

**Нуқтаҳои химояшавандаи диссертатсия:** 1. Имконияти ҳосил кардани фуллеренҳои самараноки дар об ҳалшаванда бо истифодаи лигандҳои гидрофилӣ (аминокислотаҳо ва пептидҳо).

2. Ҳосилаҳои беаҳри аминокислотагӣ, пептиди фуллерен  $C_{60}$  ва композитҳои онҳо, ки дорои хосиятҳои фаъоли биологикӣ, синтез карда шуданд.

3. Ҳосилаҳои нави фуллеро  $C_{60}$  - аминокислотаҳо, пептидҳо ва композити онҳо бо пайдарпаии муайян синтез карда шуданд.

4. Синтези ди-, три- ва гексапептидҳо бо усулҳои классикии синтези пептидҳо бо нигоҳ доштани фаъолияти оптикӣ амалӣ карда шуд. Тағйироти ин пептидҳо бо фуллерен  $C_{60}$  ва таркиби композитсияҳо бо аминокислотаҳо анҷом дода шуд.

5. Санҷиши фаъолияти зиддивирӯсӣ пайвастаҳои синтезшуда дар мисоли сирояти вирусҳои гепатити С бомуваффақият гузаронида шуд.

6. Таъсири муҳофизатии ҳосилаҳои фуллерен  $C_{60}$  дар системаи вирус ҳучайра-компонент дар шароити *in Vitro* ба дараҷаи баланд дар давраи вобастагии мембрании мархилаи репродуксияи вирусӣ амалӣ мешавад.

**Саҳми шахсии доктараб** ҷустуҷӯ ва санҷиши маълумоти илмӣ шарҳи адабиёт, гузаштани вазифаҳо, банақшагири ва иҷрои тадқиқот, гузаронидани таҷрибаҳо дар мавзӯи рисола, тафсири натиҷаҳои бадастомада ва навиштани мақолаҳо ба ҳисоб меравад.

Натиҷаҳои таҳқиқотро дар тибби амалӣ, нанохимия, нанотехнология, химияи органикӣ, дар равандҳои таълимии донишгоҳҳо ва муассисаҳои илмӣ ҷумҳурӣ истифода бурдан мумкин аст.

**Таъйиди диссертатсия.** Натиҷаҳои асосии қор аз рӯи мавзӯи рисолаи диссертатсионӣ дар конференсияҳои илмӣ ва амалии байналмилалӣ ва ҷумҳуриявӣ: Конференсияҳои илмӣ назариявии ҳайати омӯзгорону профессорон, қормандон, аспирантон ва донишҷӯёни ДМТ, (Душанбе, 2016-2019); Конференсияи Ҷумҳуриявии илмӣ “экология ва масъалаҳои таълиму ва тарбия” (Душанбе 2014); Маводи конференсияи байналмилалӣ илмӣ- амалии «Актуальные проблемы естественных наук» (Тамбов РФ. 2014); Конференсияи Ҷумҳуриявии илмӣ –амалӣ “Дурнамои таҳқиқот дар соҳаи химияи глитсерин” (Душанбе, 2015); Конференсияи Ҷумҳуриявии илмӣ –амалӣ “Дурнамо ва инкишофи илми муосир оид ба нанохимия, нанотехнология ва синтези моддаҳои аз ҷиҳати биологӣ фаъол” (Душанбе, 2015); Конференсияи Ҷумҳуриявии илмӣ «Современные проблемы физики конденсированного состояния» (Душанбе, 2015); Конференсияи байналмилалӣ назарияви «Вопросы физической и координационной химии» (Душанбе, 2016); Анҷумани ХХІ Менделееви химияи умумӣ ва таҷрибаӣ. Маҷмуаи фишурдаҳо дар шаш қисм. (Санкт – Петербург, 2019) гузориш ва нашр карда шудаанд.

Натиҷаҳои таҳқиқоти гузаронидашуда дар тибби муосир, нанохимия, химияи аминокислотаҳо ва пептидҳо, инчунин дар раванди таълими Донишгоҳҳо ва муассисаҳои илмӣ соҳаи химия метавонанд, истифода шаванд.

**Интишори натиҷаҳои диссертатсия.** Вобаста ба мавзӯи диссертатсия 5 мақола дар маҷалаҳои тақрибшавандаи ҚОА Ҷумҳурии Тоҷикистон ва Федератсияи Россия ва 8 фишурдаи мақолаҳо дар маводи конференсияҳои байналмилалӣ ва ҷумҳуриявӣ нашр шудаанд.

**Соҳтор ва ҳаҷми диссертатсия.** Диссертатсия дар ҳаҷми 138 саҳифаи ҷопи компютерӣ иборат буда, аз муқаддима ва 4 боб-шарҳи адабиёт, баррасии натиҷаҳои таҷрибавӣ, қисми таҷрибавӣ, хулосаҳои асосии қор ва рӯйхати адабиёт, ки аз 118 манбаъ иборат, таркиб ёфтааст. Рисола аз 30 расм, 7 нақша, 4 шакл (фиг.) ва 7 ҷадвал иборат аст.

## МУНДАРИҶАИ АСОСИИ ДИССЕРТАТСИЯ



**Дар муқаддима** муҳимияти мавзӯи интиҳобшуда ва гузаронидани тадқиқот, ки ба самти синтез намудани ҳосилаҳои дар об ҳалшавандаи аминокислотагӣ ва пептидии фуллеренҳо асоснок карда шудаанд. Мақсад, вазифаҳо, навагонӣ ва аҳамияти амалии натиҷаҳои бадастовардашуда дар асоси таҷрибаҳои гузаронидашуда муайян карда шудааст. Нуктаҳои асосии диссертатсия барои дифоъ дар ҷаласаи Шӯрои диссертатсионӣ пешниҳодшуда, рӯйхати нашрияҳо ва саҳми шахсии муаллифи рисола нишон дода шудаанд.

**Боби аввал (Шарҳи адабиёт)** шарҳи адабиётро пешниҳод карда, сохт ва хусусиятҳои фуллеренҳо, ҳосилаҳои химиявии фуллеренҳо, ташаккулёбии онҳо, фаъолият дар реаксияҳои химиявӣ, спектроскопияи фуллеренҳоро тавсиф мекунад. Ташаккули фуллеренҳои тағирёфтаи аминокислотаҳо ва пептидҳо ва фаъолияти биологӣ онҳо нисбат ба вирус низ баррасӣ карда мешавад.

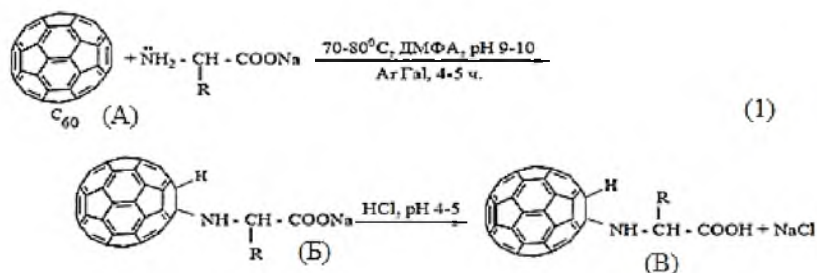
**Боби дуюм.** Қисми таҷрибавӣ, синтези баъзе намакҳои натрии фуллероаминкислотаҳо ва композитҳо, гидролиз ва электрофорез онҳо оварда шудаанд. Синтези пайвастаи нави  $C_{60}$  - 1,2 - N, N' -бис-аминотетраметил-1,2 - n, n' - дихлордифенилэтилен. Пайваст намудани ди-, три- ва гексапептид бо фуллерен.

**Боби сеюм. (Муҳокимаи натиҷаҳои илмӣ).** Натиҷаҳои таҳқиқоти бадастомада ва муҳокимаи онҳо баррасӣ карда мешаванд. Маълумоти мухтасар оиди фуллеренҳои дар об ҳалшаванда, дарёфт ва тавсифи ҳосилаҳои аминокислотгӣ ва пептидӣ, сохти онҳо, фардият, ратсемизатсия, энантиомерҳои оптикӣ ва фаъолияти биологӣ оварда шудааст. Дар бораи модификатсияи аминокислотаҳо ва пептидҳо бо молекулаи  $C_{60}$  маълумот пешниҳод шудааст. Синтези фуллеро  $C_{60}$  аминокислотаҳои ва идентификатсияи онҳо муҳокима мешавад. Таҳқиқоти физико-химиявии пайвастаҳои синтезшуда баррасӣ карда мешавад. Дар бораи синтези ди-, три- ва гексапептидҳо ва пайваст намудани онҳо ба фуллерен суҳан меравад.

**Боби чорум.** Хосиятҳои зиддивирусии баъзе ҳосилаҳои фуллерен  $C_{60}$  дар асоси аминокислотаҳо, пептидҳо ва композити онҳо бар зидди сирояти вируси гепатити С дар шароити in Vitro дар ҳуҷайраҳои Vero-E6 дар дар микдори 0.1 ТЦИД<sub>50</sub> / ҳуҷайра муҳокима мешавад.

### Модификатсияи аминокислотаҳо, пептидҳо ва композити онҳо бо молекулаи фуллерен $C_{60}$

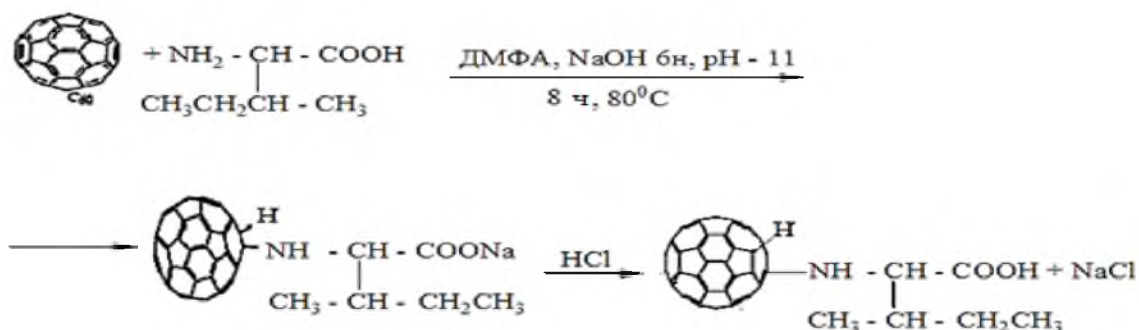
Усули содда ва қулайи синтези ҳосилаҳои аминокислотаҳо, пептидҳо ва композити онҳо бо фуллерени  $C_{60}$ , ки аддукти модификатсияшудаи фуллерени  $C_{60}$  ба ҳисоб меравад, таҳия карда шудааст. Нақшаи умумии реаксияро чунин нишон додан мумкин аст:



Дар ин нақша, ба ҷойи пайвастаи (1) пептид, алкиламинҳо (моно-, ди-), аминҳои гетеросиклӣ ва сафедахоро истифода бурдан мумкин аст. Афзалияти ин реаксия дар он аст, ки маҳсули реаксия дар муҳити реаксия тадриҷан таҳшин мешавад, ки онро боэҳтиёт полида, дар он ҷо дар қиф ё дар манора барои тоза кардани боқимондаҳои  $C_{60}$ -и ба реаксия дохил нашуда бо толуол мешӯянд, назорат барои ин аз байн рафтани ранги бунафшии толуоли шусташуда ба ҳисоб меравад. Баъд таҳшинро бо метаноли ишқорӣ ва сипас бо метаноли тоза мешӯянд. Афзалияти дигар дар он аст, ки фуллерен ба сатҳи худ якҷанд аминокислота ё лигандҳои дигари дар шакли композит ба реаксия илова

кардашударо пайваст мекунад, ин якум аст. Дуюм ин аст, ки агар лиганд бо эквивалент аз меъёр зиёд гирифта шавад, пас  $C_{60}$  аз ҳар як лиганд (аминокислотаҳо, пептидҳо ё дигар аминопайвастаҳо) вобаста ба андозаи молекулаҳо ба худ то 6 молекула пайваст мекунад.

Мувофиқи нақшаи пешниҳодшудаи реаксияи (1) ман ҳосилаҳои зерини дар об ҳалшавандаи фуллеренро бо аминокислотаҳо синтез кардам:

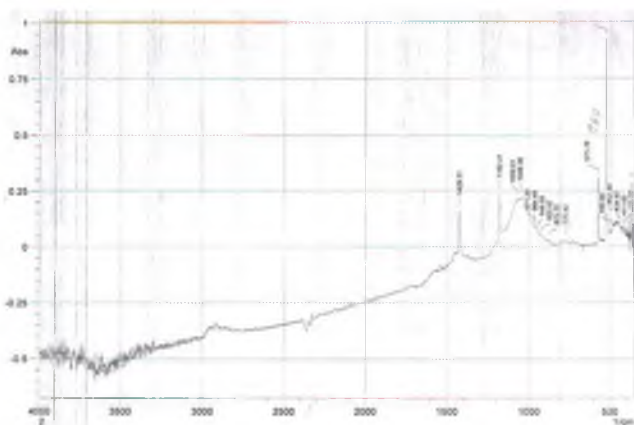


Фуллеро  $C_{60}$  - изолейтсин тибқи реаксияи (1) ҳосил карда шудааст.

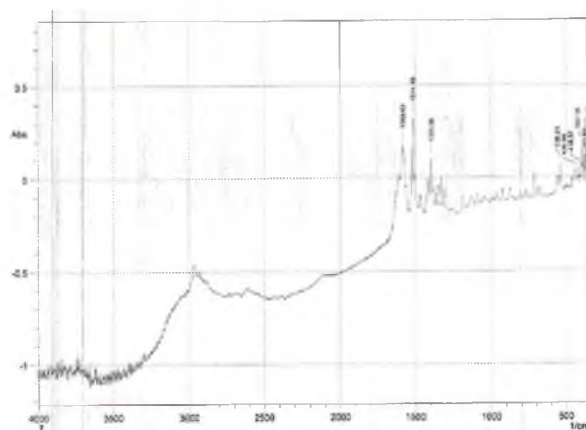
ДМФА ҳалкунандаи апротонӣ буда, дар маҳлул дар чунин намуд мавҷуд аст:



Чунин ион дар маҳлул молекулаи аминокислотаро намакшор мекунад ва барои пурра ҳал шудани аминокислота мусоидат мекунад, ин раванд дар муҳити ишқорӣ осон мегузарад зеро нуклеофилияти аминокислотаро зиёд карда ҳосилшавии таҳшинро аз муҳити реаксия дар шакли устувор афзоиш медиҳад. Фуллерен  $C_{60}$  дар бромбензол танҳо зимни гарм кардан ва омехтакунии пуршиддат ҳал мешавад. Боқимондаҳои  $C_{60}$ -и ҳалнашуда тавассути центрифуга ҷудо карда мешаванд. Гузариши бомуваффақияти реаксия ва ҳосилшавии моддаи навро спектри ИС-и  $C_{60}$  -  $\text{Pe} - \text{OH}$  ва спектри ИС фуллерен  $C_{60}$  шаҳодат медиҳад (расми 1,2).

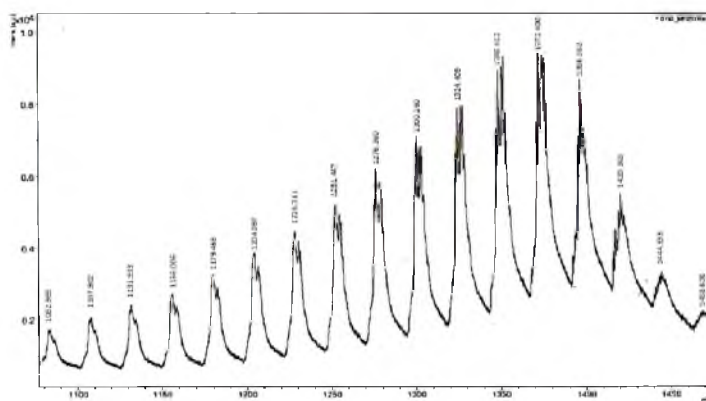


Расми 1. Спектри ИС  $C_{60}$  -  $\text{Pe} - \text{O} - \text{Na}$



Расми 2. Спектри ИС- фуллерена  $C_{60}$

Пайдо шудани спектри нав дар ҳудуди  $1600 - 1550$  ва  $580 - 775 \text{ cm}^{-1}$  тасмаҳои миёнаи фурубарии ба гурӯҳи  $\text{NH}$  тааллуқдошта ба ҷойи  $1650 - 1600 \text{ cm}^{-1}$  ва спектри дублет дар ҳудуди  $800 \text{ cm}^{-1}$ , спектрҳо дар ҳудуди  $1429$  ва  $1182 \text{ cm}^{-1}$  ба  $C_{60}$  марбута, кафили ҳосилшавии  $C_{60}$  -  $\text{Pe}$  яъне, ки марбути  $C_{60}$   $\text{C} - \text{N}$  мебошанд ва бандҳо дар  $C_{60}$  ( $\text{C} -$ ) ва ( $-\text{NH} -$ ) марбути аминокислотаҳоянд.



Расми. 4. Масс-спектри  $C_{60}$  – изолейтсин

Дар масс - спектр  $C_{60}$  - Ile тамоюл ба протонидашудан бо ҳосилшавии  $[M + H]^+$  ба назар мерасад. Қуллаҳои асосӣ дар минтақаи массаи баланд ҷойгиранд. Ҳар як қулла аз қуллаи дигар бо массаи  $m/z$  24-26 фарқ мекунад, ки ба массаи  $C-N^+$  ё  $C = C^+$  аз ҳисоби "N - тақсимшавӣ" мувофиқ аст ва дар оянда талафи алкен бавучуд меояд, агар ҷойнишинҳои алифатӣ бо  $C > 1$  дар паси нитроген атомҳои C мавҷуд бошанд. Массаи ибтидоии  $C_{60}$  - Ile ба 1454 баробар аст. Ин рақам маънои онро дорад, ки молекулаи  $C_{60}$  ба худ якҷанд бақияи изолейтсинро пайваस्त кардааст, ки он дар реаксия бо изофа гирифта шуда буд. Бо истифода аз рақами масс-спектри маҳсули ба даст овардашуда [1454] ва формулаи дар поён овардашуда, мо миқдори Ile-и дар сатҳи  $C_{60}$  пайвастшударо ҳисоб кардем:

$$W = \frac{m_1 - m_2}{a \cdot m_n} \quad (B)$$

W - миқдори аминокислотаи ба молекулаи  $C_{60}$  пайвастшуда;

$m_1$  - массаи модда ( $C_{60}$  - аминокислота), ки аз спектрограмма гирифта шудааст;

$m_2$  - массаи молекули  $C_{60}$  (720);

$m_n$  - массаи молекули аминокислота ё лигандҳои дигари дар реаксия иштироккунанда, дар ин ҷо  $m_n$  (1, 2, 3) миқдори таркиби композити аминокислотаҳо, ки ба комплекс дохил шудаанд, дар ин ҷо  $n = 1$  як,  $n = 2$  ду,  $n = 3$  се аминокислота ва ғ.

a - шумораи аминокислотаҳо дар таркиби композити истифодашуда.

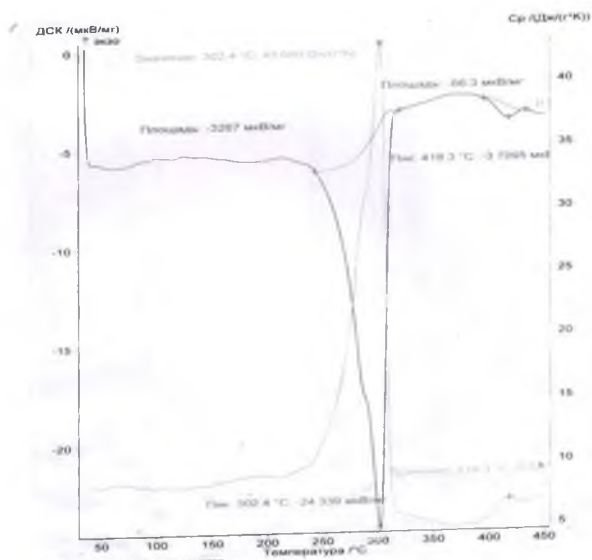
Масалан, барои  $C_{60}$  - Ile:

$$W = \frac{m_1 - m_2}{(a \cdot m_n)} = \frac{1454 - 720}{1 \cdot 131} = 5,654 \text{ боқимондаи Ile}$$

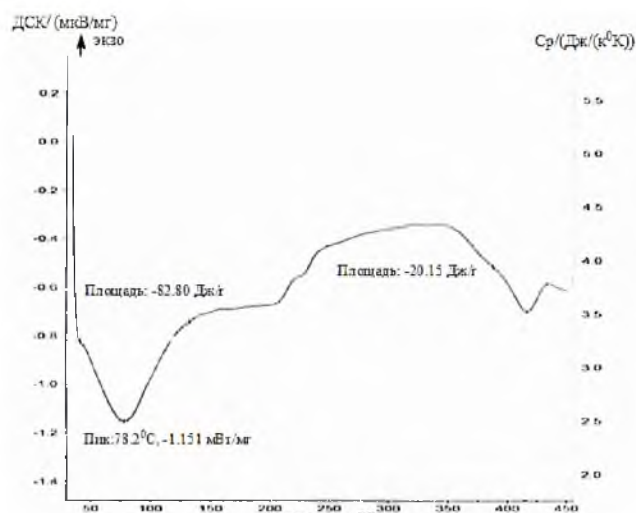
$W = \sim 5$  боқимондаи изолейтсин. Формулаи умумии ин композит чунин хоҳад буд  $N-C_{60}(H_5)[L-Ile-ONa]_5$  ё  $N-C_{60}(H_5)[L-Ile-OH]_5$  бо карбоксилҳои озод.

Зимни таъсири мутақобили майдонҳои ҳароратӣ дар намунаи озоди Ile ва  $C_{60}$ -Ile (расми 4,5) гузариши фазаӣ аз як ҳолат ба ҳолати дигар сабт шудааст.

Дар термограммаи изолейтсини дар ҳарорати  $302^\circ\text{C}$  эндопик мушоҳида мешавад, ки табиқии полиморфии молекулаи кристалл-кристаллро бо тағйирёбии ҳолати агрегатӣ тавсиф мекунад. Охири қуллаи тез бо суръати тези табиқии молекулаҳои ассотсиятсияшуда алоқаманд аст. Эндопик дар  $418^\circ\text{C}$  ҳолати гузариши фазаро аз саҳт ба моеъ ва баъдан табиқии химиявии оксидшавӣ ва таҷзияи намунаро нишон медиҳад. Дар мавриди  $N-C_{60}$ -Ile, дида мешавад, ки термограмма (расми 5) дар ҳарорат  $78,22$  ва  $416^\circ\text{C}$  ду эндопик дорад. Қуллаи якум ( $78^\circ\text{C}$ ) тағйирёбии ҳолати агрегатии моддаро бо кандашавии бандҳои гидрогении молекула тавсиф мекунад, деагрегатсия ва рекристаллизатсия рух медиҳад, яъне поликристалҳои  $C_{60}$ -Ile-ONa ҳосил мешаванд.



Расми 4. Термограммаи Пе



Расми 5. Термограммаи С<sub>60</sub> - изолейтсина

Дар ҳарорати 418<sup>0</sup>С кандашавии С<sub>60</sub> аз аминокислота ба амал меояд ва аминокислота таҷзия шуда, оксид мешавад. Ҳамин тариқ, таҳлилҳо бо истифода аз калорометрияи сканерии дифференциалӣ нишон медиҳанд, ки гузаришҳои фазагии аминокислотаи озод ва ҳосилаи фуллерени он бо бандҳои донору-аксептори байнимолекулӣ, дисперсионӣ ва инчунин таъсири бандҳои гидрогенӣ ва Ван-дер-Ваалсӣ алоқаманд буда, ба равандҳои гузариши фазаӣ, рекристаллизатсия ва релаксатсия мусоидат мекунад.

Ҳамин гуна таҳқиқот бо пайвастаҳои 2-6 низ гузаронида шуданд ва тавсифоти асосии пайвастаҳои синтезшудаи 1-6 дар ҷадвал 1 оварда шудаанд.

Дар робита ба аминокислотаи систини бояд қайд кард, ки он кислотаи қавитар ва асоси суфт ( $pK_{\text{ос}}$  9,4 ва 9,02) ба ҳисоб меравад ва бо суръати нисбатан пасттар бо фуллерен ба реаксия ворид мешавад. Аз ин рӯ, омехтаи реаксионӣ дар 70-80<sup>0</sup>С дар муддати 12 соат бо шиддат омехта карда мешавад. Хабарҳои хуш он аст, ки маҳсули реаксия дар шакли як таҳшинии устувор ба қадри имкон аз муҳити реаксия меафтад ва бо толуол ва метанол хуб тоза карда мешавад. Хабарҳои хуш он аст, ки маҳсули реаксия дар шакли таҳшинии устувор ба қадри имкон аз муҳити реаксия таҳшин шуда, бо толуол ва метанол хуб тоза мешавад. Таҳлили масс-спектралӣ  $m/z$  ( $M^+$ ) массаи ба 1722 мувофиқро нишон дод, ки ба як молекулаи систин пайвастшавии ду молекулаи С<sub>60</sub> мувофиқат мекунад. Нисбат ба триптифан, ҳамчун аминокислотаи гетеросиклӣ, аз ҳисоби гурӯҳи индол 3 собити характернок  $pK_a$   $\text{COOH}$  2,38,  $pK_a$   $\text{NH}_2$  9,39 ва  $pK_a$  5,89 с дорад. Аз ин ҷо бармеояд, ки гурӯҳи  $\text{NH}$ -и гурӯҳи индоли триптофан бо С<sub>60</sub> ба реаксияи пайвастшавии нуклеофилӣ дар асоси маълумоти таҷрибавӣ, ки мо дорем, дохил намешавад.

Дар сатҳи болоии С<sub>60</sub> аз ҳисоби 1,2-пайвастшавӣ танҳо як молекулаи Тгр пайваст мешавад. Дар спектри ИС -и Тгр -и озод спектри 3420  $\text{cm}^{-1}$  бо шиддатнокии баланди  $\text{NH}_3^+$  ва спектрҳои хурд дар ҳудуди 1590 ва 1200  $\text{cm}^{-1}$  ( $\text{NH}_3^+$ ) мавҷуданд. Спектри дорои энергияи 3070 ба  $\text{NH}$ -и ҳалқаи индол, ки дар молекулаи С<sub>60</sub> - Тгр нигоҳ дошта мешавад, ишора мекунад. Дар ҷадвали 1 собитҳои асосии характерноки фуллери С<sub>60</sub> - аминокислотаҳои синтезшуда пешниҳод мешавад.

Баъзе собитҳои характерноки фуллери C<sub>60</sub> - аминокислотаҳо

Пай-вас-таҳо*	Баро-мад %	Ёфта шуд, %			Брутто формула	Ҳисоб карда шуд, %			Массаи молекула дар асоси m/z (M <sup>+</sup> )	Микдори аминокислота-хое, ки ба C <sub>60</sub> пайваст карда шудаанд	Шароити реаксия	Rf			
		С	Н	N		С	Н	N				А	Б	В	Г
1	48	62,41	2,71	6,50	C <sub>72</sub> H <sub>38</sub> N <sub>6</sub> O <sub>19</sub> Na <sub>6</sub>	61,93	2,43	6,02	1395	6	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> Cl ДМФА, NaOH, 80°C, pH 10	0,66	0,57	0	
2	20	64,43	4,96	4,83	C <sub>96</sub> H <sub>84</sub> N <sub>6</sub> O <sub>18</sub> Na <sub>6</sub>	65,97	4,81	4,81	1713	6	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> Cl ДМФА, NaOH, 80°C, pH 10	0,52	0,42	0,60	0,15
3	55.5	72,98	2,73	3,80	C <sub>75</sub> H <sub>27</sub> N <sub>3</sub> O <sub>12</sub> Na <sub>3</sub>	73,17	2,2	3,41	1197	3	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> Cl ДМФА, NaOH, 80°C, pH 10		0,47	0,68	0,22
4	41.89	88,76	1,63	3,01	C <sub>71</sub> H <sub>13</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> Na	88,38	1,35	2,9	960	1	ДМФА, C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> Br, pH 9,5 70-80°C	0,41	0,41	0,82	0,1
5	57.5	86,03	1,06	1,81	C <sub>63</sub> H <sub>8</sub> NO <sub>3</sub> SNa	85,8	0,91	1,59	881	1	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> Cl ДМФА, NaOH, 80°C, pH 10	0,42		0,52	0,36
6	96	86,96	0,701	1,96	C <sub>126</sub> H <sub>12</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub> S <sub>2</sub> Na <sub>2</sub>	86,8	0,69	1,6	1722	1	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> Cl ДМФА, NaOH, 80°C, pH 10	0,55	0,60	0,58	0,29
7		89.81	1,63	1,32	C <sub>69</sub> H <sub>12</sub> NO <sub>3</sub> Na	89,5	1,31	1,51	920	1	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> Cl ДМФА, NaOH, 80°C, pH 10			0,52	

\* 1) N - C<sub>60</sub>(H)<sub>6</sub>[Gly - ONa (OH)]<sub>6</sub>  
 2) N - C<sub>60</sub>(H)<sub>6</sub>[Ile - ONa (OH)]<sub>6</sub>  
 3) N - C<sub>60</sub>(H)<sub>6</sub>[Glu(ONa)<sub>2</sub>(OH)]<sub>3</sub>  
 4) N - C<sub>60</sub>(H)[Trp - ONa (OH)]  
 5) N - C<sub>60</sub>(H)[Cys - ONa (OH)]

6) N, N (C<sub>60</sub>)<sub>2</sub>(H)<sub>2</sub>[Cys - S - S - Cys (ONa)<sub>2</sub>, (OH)<sub>2</sub>]

7) N - C<sub>60</sub>(H)[Phe - ONa, OH]

\*\* А. толуол:бромбензол:метанол:хлороформ (50:50:300:500)

Б. хлорбензол : метанол (60:20)

С. ТЭА:Аммиак:метанол + об (10:10:200:400)

Д. HCOOH:CH<sub>3</sub>COOH:H<sub>2</sub>O:CH<sub>3</sub>OH (50:50:300:500)

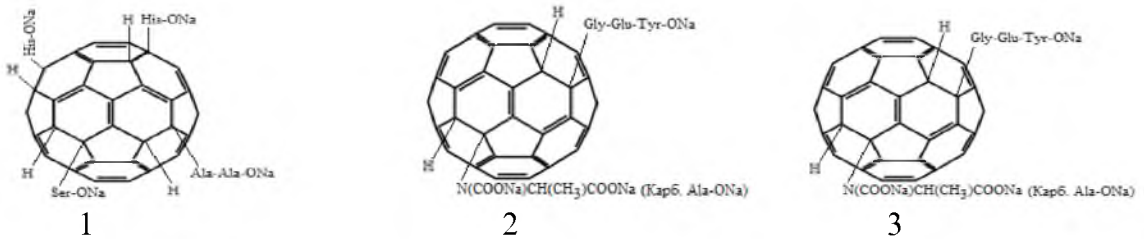
Ошкоркунанда буғҳои йод.

## Синтези ҳосилаҳои аминокислотгӣ, пептидӣ ва композитии фуллерен C<sub>60</sub> бо фаъолияти зиддивирӯсӣ

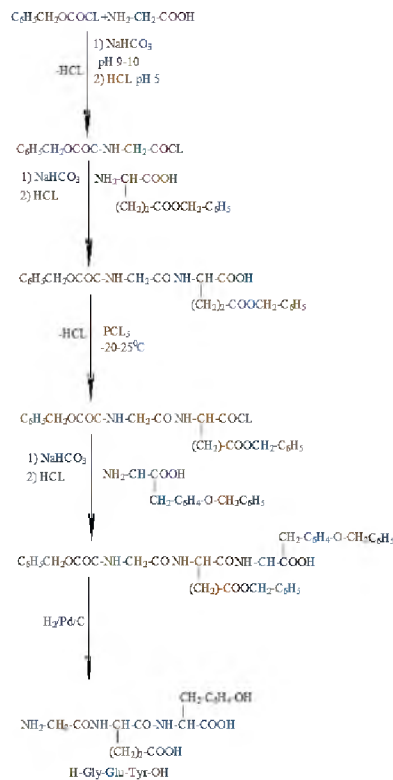
Мо усули содаи синтези композити ҳосилаҳои аминокислотагӣ ва пептидии фуллерен C<sub>60</sub>-и таркиби зеринро коркард ва таҳия кардем:

1. N - фуллери C<sub>60</sub>(H)<sub>4</sub>[(HisONa) + (SerONa)<sub>2</sub> + (Ala-Ala-ONa)] (дар намуди композит)
2. N - фуллери C<sub>60</sub>(H)<sub>2</sub>[N(COONa)CH(CH<sub>3</sub>)(COONa) + (Gly-Glu-Tyr-ONa)]<sub>2</sub> (дар намуди композит).
3. C<sub>60</sub>(H)[Gly-Leu-Gly-Arg-Arg-GlyONa]<sub>2</sub>

Аддуктҳои 1-3 бо мақсади омӯзиши фаъолияти зиддивирӯсии онҳо бар зидди вируси гепатити С синтез карда шуданд. Барои генотипи 1в сохт ва тартиби ҷойгирии аддуктҳоро дар сатҳи C<sub>60</sub> ба таври зерин тасвир кардан мумкин аст:

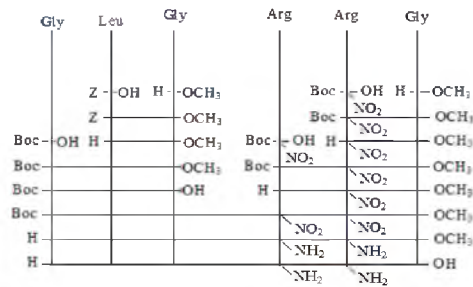


Пайвасти (1) тибқи нақшаи (А), ки дар саҳифаи 12 нишон дода шудааст дар намуди композит аз L-His, L-Ser ва изофаи дипептиди L-Ala-Ala дар маҳлули ишқории ДМФА синтез карда шудааст. Омехтара бо маҳлули хлорбензолии C<sub>60</sub> илова мекунанд. Реаксия бомуваффақият анҷом ёфта аддукт бо баромади хуб ҳосил шуд. Аддукти (2) аз трипептиди Gly-L-Glu-L-Tyr, карбамил L-аланин HOOC-NH-CH(CH<sub>3</sub>)COOH (дар ДМФА + NaOH) зимни илова намудани маҳлули хлорбензолии C<sub>60</sub> дар намуди композит ба даст оварда шудааст. Маҳсули реаксия дар ҳолати хока микдоран ва пас аз тоза намудан бо нишондоди хроматографӣ тоза буд. Фрагменти трипептиди Gly-L-Glu-L-Tyr тибқи нақшаи (2) синтез карда шуд.



Нақшаи 2

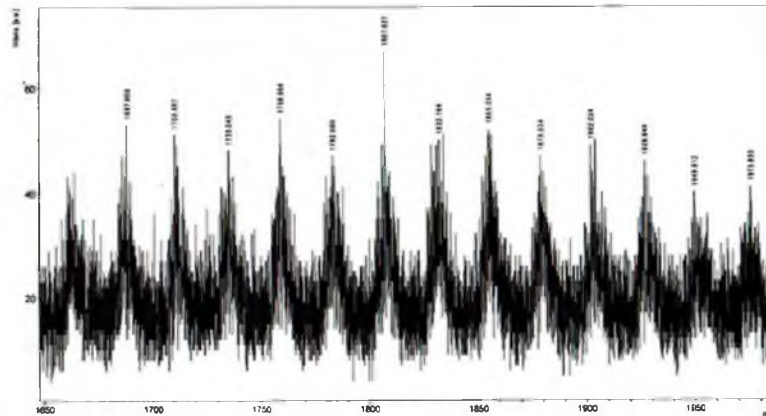
Пайвастаи (3) аз  $C_{60}$  ва гексапептиди озоди H-Gly-Leu-Gly-Arg-Arg-Gly-OH мувофиқи нақшаи (3) синтез карда шуд:



Нақшаи 3. Синтези фрагменти Gly-Leu-Gly-Arg-Arg-Gly

Гуруҳҳои химоякунандаи Z- ва  $NO_2$ - бо ёрии  $H_2 / Pd$ , гуруҳҳои химоякунандаи Boc- бо таъсири  $HCl / CH_3COOH$  (яхин) хориҷ карда шуданд. Собуноидани эфирҳои метил бо ишқор гузаронида шуд.

Пайвастаҳои синтезшудаи 1-3 дар об, ДМС ва дар твин ҳалшаванда мебошанд. Дар масс-спектри пайвастаи (1) қуллаҳои ионҳои молекулавӣ бо  $m/z$  1308, 1285, 1260, 1236, 1213, 1191, 1164, 1140, 1116, 1092, 1008, 721, 720, 699 нишон дода шудааст. Қуллаҳои бештар интенсивии фрагментҳо 1285, 1092 ва 720 мебошад. Дар расми 6 масс-спектри  $C_{60}$ -Gly-Leu-Gly-Arg-Arg-Gly-ONa бо ҳоилшавии кластери протонидашуда  $[M_n + X_m + H]^+$  ( $n, m = 0, 1, 2, \dots$ ) молекулаҳои моддаи таҳқиқшаванда ва матритса X оварда шудааст. Дар иштироки Na дар молекулаи аддукт ионҳои мусбат кластери намуди  $[M_n + X_m + Na]^+$  пайдо мешавад.

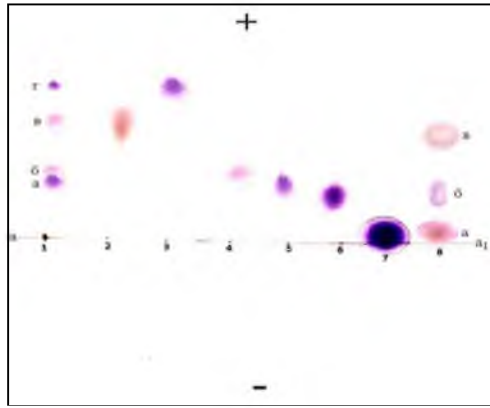


Расми 6. Масс-спектри  $C_{60}$ -Gly-Leu-Gly-Arg-Arg-Gly-ONa бо ионизатсияи электронӣ

Дар натиҷа, сигналҳои онҳо дар фосилаи муқаррарӣ бо гум шудани ионҳои натрий ҷойгир мешаванд. Таркиби элементии моддаҳои синтезшуда ба таркиби ҳисобшуда мувофиқанд. Дар ҳарорати баландтар аз  $450^\circ C$  пайвастаҳои 1-3 бо кандашавии  $C_{60}$  ва маҳсули таҷзияи қисми дуҷуми молекула бошиддат таҷзия мешаванд. Барои муайян кардани миқдори лигандҳои ба сатҳи  $C_{60}$  пайваस्तшуда, формулаи дар саҳифаи 9 додашуда истифода шудааст. Барои пайвастаи (1) His, Ser, Ala-Ala  $a = 3$ , барои пайвастаи (2)  $a = 2$  ва барои пайвастаи (3)  $a = 1$ .

Дар омӯзиши хроматографии гидролизати кислотагӣ дар пайвастаи (1) аминокислотаҳои серин, аланин ва гистидин муайян шуданд. Дар таркиби пайвастаи (2) глитсин, аланин, кислотаи глутамат, тирозин ва дар таркиби пайвастаи (3) глитсин, арганин ва лейтсин муайян шуданд.

Электрофорези гидролизати пайвастаҳои (2-3) дар қоғази хроматографии тар, ватман №3, ММ, дар системаи буферӣ ТЕА: аммиак: метанол: об (10: 10: 200: 400) дар рН 11-12, қувваи ҷараён 20 mA (400 V), дар муддати 3 соат (ошкоркунанда нингидрин) гузаронида шуд расми 6.



**Расми 6.** Чудо кардани аминокислотаҳо аз гидролизатҳои фуллерен  $C_{60}$ -(Gly-Glu-Tyr), (Karb-Ala-ONa) (1) ва  $C_{60}$ -Gly-Leu-Gly-Arg-Arg-Cly-ONa (8) бо методи электрофорез. Аминокислотаи 2-7 ҳамчун шохид дода мешаванд ва a1 хати оғоз аст. Гидролизати  $C_{60}$ -(Gly-Glu-Tyr-ONa), (Карбамил-Аланин-ONa)  $U_{Ia}=0.0021$ ,  $U_{Ib}=0.00256$ ,  $U_{Iv}=0.0044$ ,  $U_{Iv}=0.00573$  (1). Шохид (U): Gly=0.00449(2), Glu=0.00568 (3), Tyr=0.0256 (4), KarbAla=0.0022 (5), Leu=0.00183 (6), Arg=0.000458(7). Гидролизати  $C_{60}$ -Gly-Leu-Gly-Arg-Arg-Cly-ONa.  $U_{8a}=0.000422$ ,  $U_{8b}=0.00174$ ,  $U_{8v}=0.0043$  (8).

Харакатнокии зоҳири электрофоретикии пайвастаҳои (2-3) бо формулаи зерин муайян карда шуд:

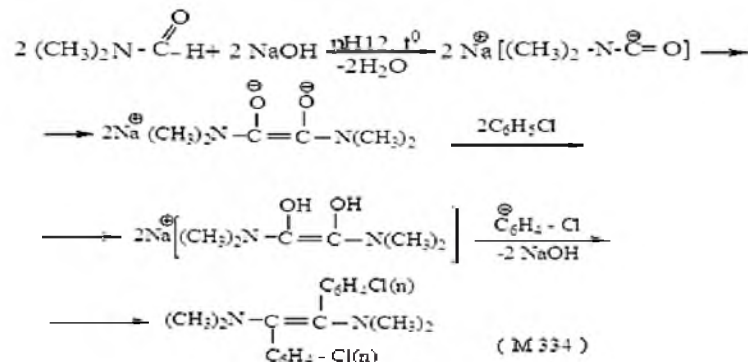
$$U = \frac{d \cdot l}{v \cdot t} \text{ см}^2 / \text{ВОЛЬТ.СЕК.}$$

$d$  – масофаи тайкардаи модда аз хати оғоз,  $l$  – дарозии раҳи қоғаз,  $t$  – вақти гузаронидани электрофорез,  $v$  - шиддати барқ.

Таҳлили электрофоретикии гидролизати кислотагии пайвастаи (2) 4 доғи рангаи марбут ба аминокислотаҳои - Gly, Glu, Tyr ва Ala нишон дод. Ба ифати шохид аминокислотаҳои озоди Gly (2), Glu (3), Tyr (4), Ala (5), Leu (6), Arg (7) истифода шуданд. Ҳама аминокислотаҳо ба сӯи анод ҳаракат кардаанд (расми 6). Маҳсули гидролизати пайвастаи (3) се аминокислотаи алоҳидаи Gly, Leu ва Arg-ро нишон дод, ки онҳо низ ба сӯи анод ҳаракат кардаанд.

#### Синтез $C_{60}$ -1,2-N, N'-бисаминотетраметил -1,2-п, п'-дихлордиметилэтилен

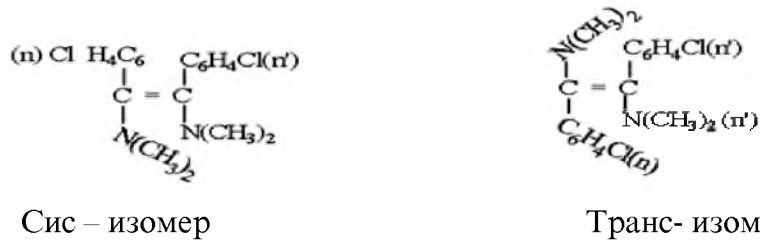
Ин пайвастагӣ бори аввал ба даст оварда шудааст ва қаблан дар адабиёти илмӣ-техникӣ тавсиф нашудааст ва таҳти № 20170073 А1 дар Ҷамъияти Патентии Авруосиё патент шудааст. Онро аз диметилформаид ва хлорбензол дар муҳити ишқорӣ зимни гарм кардан бо нақшаи зерин ҳосил мекунанд:



Нақшаи 4. Синтези 1,2-N, N'-бисаминотетраметил -1,2-п, п'-дихлордифенилэтилен

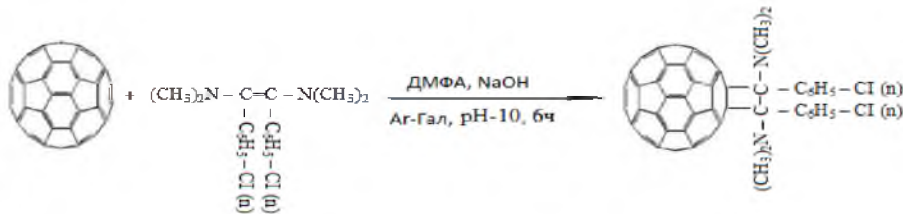
Соҳти пайвастаи бадастомада (нақшаи 4) бо УФ-, ИС-,  $^1\text{H}$  ЯМР,  $^{13}\text{C}$  ЯМР, масс-спектрометрия ва инчунин таҳлили элементӣ тасдиқ карда мешавад. Расмҳои спектрҳо дар замима оварда шудаанд. Пайвастаи (нақшаи 4) дар намуди сис- ва транс- изомерҳо мавҷуд аст.





Бо истифода аз ВЭЖХ сис- ва транс- изомерҳо дар системаҳои халқунандаи  $\text{CF}_3\text{COOH}$  ва об дар муддати 6 дақиқа бо баромади 55,6% сис-изомер,  $T_{\text{гуд.}}$  225-227°C ва транс- изомер бо баромади 44,94%  $T_{\text{гуд.}}$  250-252°C ҷудо карда шуданд. Аналоги дигаргункардаи ин пайваста бо  $\text{C}_{60}$  (нақшаи 5) барои омӯзиши фаъолияти зиддивирусӣ бар зидди вируси зукоми одам А/Н1N1 истифода шудааст.

Чунин зарурат аз он иборат буд, ки ядрои фуллерен дорои хосияти липофилист, ки дар яқҷоягӣ бо лиганд ба он имкон медиҳад, ки тавассути мембранаҳои ҳуҷайра ба ДНК-и вирус таъсир расонида, онро ҷудо кунад. Пайвастаи (нақшаи 5) ба молекулаи  $\text{C}_{60}$  мутобиқи нақшаи зер пайваст карда шудааст:



#### Нақшаи 5. Синтези $\text{C}_{60}$ -1,2-N, N'-бисаминотетраметил -1,2-n, n'-дихлордифенилэтилен (2)

Модда дар шакли кристаллӣ ба даст оварда шуд, вай дар майдони электрикӣ устувор аст (электрофорез) ва ба анод ҳаракат мекунад. Ҳаракатнокии барқии зохири  $\mu = 0.000641 \text{ см}^2 / \text{волт.сек.}$  Ҳангоми гарм кардан устувор аст ва дар ҳарорати баландтар аз 450°C таҷзия мешавад.

### Фаъолияти биологӣ моддаи арзшуда ва аналоги модифитсиронидашудаи он бо фуллерен $\text{C}_{60}$ 1,2-N, N'-бис-аминотетраметил -1,2-n, n'-дихлордифенилэтилен

#### 1. Натиҷаҳои таҳқиқи зиддивирусии пайвастаҳои (1) ва (2).

Арзёбии фаъолияти зиддивирусии  $\text{C}_{60}$  1,2-N, N'-бис-аминотетраметил -1,2-n, n'-дихлордифенилэтилен (1) и фуллерен  $\text{C}_{60}$ - 1,2-N, N'-бис-аминотетраметил -1,2-n, n'-дихлордифенилэтилен (2) дар робита ба сирояти вируси зукоми А/Н1N1 дар МДСК (Madin-Darby canine kidney), ҳуҷайраҳои гурдаи сағи кокер (canisfamiliaris), ки аз тарафи коллексияи Умумируссиягии парвариши ҳуҷайра дар ФГБУ НИЦЭМ ба номи Н.Ф. Гамалеи Федератсияи Руссия пешниҳод шудааст. Парвариши ҳуҷайраҳо дар муҳити MEM бо маҷмӯи дучонибаи аминокислотаҳо, зардоби 5% хуни гов (Nuclone, ИМА), 10 мм глутамин ва антибиотикҳо (гентамитсин 4%) гузаронида шуданд. Моддаи (1) дар об ва моддаи (2) дар диметилсулфоксид ҳал карда шуд. Дар таҳқиқоти штамми пандемияи вируси зукоми А - и одам, Калифорния /7/09 pdm аз коллексияи вирусҳои Федератсияи Руссия дар ФГБУ НИЦЭМ им. Н.Ф.Гамалеи истифода шуд. Вирус дар ковокии аллантои чанини мурғи 9-10-рӯза (KE) дар муддати 48 соат, дар 36°C парвариш карда шуд. Фаъолияти сироятӣ ва гемаглютинатсионии вирус бо усули тавсия намудаи СУТ (ВОЗ) муайян карда шуд [MMWR Mord Mortal Wkly Rep.Update: drug susceptibility of swine - origin influenza A (H1N1) viruses. April 2009 // Centers for Disease Control and Prevention (CDC). - 2009. - Vol. 58. - P.433-435].

## Константҳои асосӣ ва маълумотҳои спектралии пайвастагиҳои (В) ва (Г)

Пайвастаҳо	Шароити гузаронидани реаксия	Баромад	Rf (G)			Ёфта шуд, %			Брутто формула	Ҳисоб карда шуд, %			а) ИК - спектр (см <sup>-1</sup> ) б) УФ - спектр (нм) в) Масс-спектр (m/z, M <sup>+</sup> ) г) <sup>1</sup> H ЯМР (м.д.) д) <sup>13</sup> C ЯМР (м.д.)
			А	Д	В	С	Н	Н		С	Н	Н	
В	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> Cl + ДМФА + NaOH рН 10-11 7-8 с.	70,63				64,76	5,66	8,51		64,47	5,97	8,35	а): 1384 (CH <sub>3</sub> ), 1654, 1649, 1635 (C = C), 1066, 1047 (Ar · C - Cl), 3088, 792, 775 (Ar), 1654, 1649 (сис- и транс- изомери). б): 194-210 нм (C = C - C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> Cl); 294(C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> Cl), 374 (N̄) ; 249, 254 (lge 0,108-0,109) (сис-, транс-макон). в): 334 (M) <sup>+</sup> ; 296 [M · Cl] <sup>+</sup> ; 250 [M(2Cl)] <sup>+</sup> ; 243[M-(CH <sub>3</sub> 2Cl)] <sup>+</sup> ; 227 [M-(CH <sub>3</sub> CH <sub>3</sub> 2Cl)] <sup>+</sup> ; 209 [M-(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> 2Cl] <sup>+</sup> ; 195 [M-(CH <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> 2Cl] <sup>+</sup> ; 140 [M-(CN) <sub>2</sub> (CH <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> 2Cl] <sup>+</sup> ; г): 2.60, 2.74, 2.90, 3.10 (по 3H, т.с.), 4.42, 4.66 (H, C в Cl C = CH). 8.01, 8.06, 8.12, 8.34 (4H.C) д): ar. C-Cl (151); C <sub>2</sub> , C <sub>3</sub> , C <sub>5</sub> , C <sub>6</sub> (170.91, 171.37, 171.44, 171.87).
Г	Ar - гал ДМФА NaOH рН 10 7 с.	40,00	0,85	0,08	0,71								а): 1384 (CH <sub>3</sub> ), 1657, 1651, 1634 (C = C), 1066, 1044 (Ar · C - Cl), 3267, 1600(NH), 1055-1085 (C <sub>60</sub> -NH-C). г): 2.38 (3H, C, CH <sub>3</sub> ), 2.31, 2.32 [(N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ), 6.72, 5.72, 5.20 (C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ), 7.27 (Ar-Cl).

### **I.1. Муайян кардани таъсири ситотоксикии дорухо дар ҳуҷайраи парваришӣ**

Ҳуҷайраҳои МДСК дар панелҳои 96-ҷоҳии ширкати "Costar" дар муҳити ИГЛА МЕМ парвариш карда шуданд, ки бо зардоби хуни гов (Hyclone), 10 мл глутамин ва антибиотикҳо ба полного монослоя дар тӯли 48 соат илова карда шуданд. Сипас, аз панелҳо муҳити норасидаро тоза карда, ҳуҷайраҳои парваришӣ 2 маротиба бо муҳити МЕМ бо антибиотик шустем. Серобкунии чандкаратаи маҳлули моддаҳоро дар панелҳои 24-ҷоҳӣ бо роҳи титркунӣ ба 8 ҷоҳ аз 10.00 - 20.00 мг/мл то 0.083-0.166 мг/мл бо қадами x 2.0 дар муҳити МЕМ омода карда шуданд. Баъди инкубатсияи ҳуҷайраҳо бо моддаҳо пас аз 48 соат дар 37° вазъи якқа-бати ҳуҷайра ба таври визуалӣ арзёбӣ карда шуд.

Сипас, аз панелҳо муҳити парваридаро тоза карда, ва ба ҳар як ҷоҳ ба якқабати ҳуҷайраи парварида 100 мкл ПК ва 20 мкл маҳлули ранги тетразолий МТС (promeda, кат. № 6358) барои муайян намудани ҳуҷайраҳои захрнок илова карданд. Пас аз инкубатсия кардан дар муддати 3 соат дар 37°С, натиҷаҳо дар як ридери автоматии В10-RAD дар 490 нм бо филтри реферанс 630 нм ҳисоб карда шуданд. Концентратсияи доруҳо, ки арзиши ОП<sub>450</sub>-ро дар муқоиса бо назорати ҳуҷайраҳо 50% кам кардаанд, ҳамчун дозаи 50% ситотоксикӣ (CD<sub>50</sub>) гирифта шудааст.

### **I.2. Омӯзиши фаъолияти зиддивирсии маводи (1) ва (2) дар ҳуҷайраи парвариши МДСК**

Омӯзиши таъсири беахри барои ҳуҷайраҳои МДСК концентратсияи модда (1) ва (2) ба таҷдиди вирусҳои зукоми одам А / Калифорния /7/09 pdm бо истифода аз 2 усул гузаронида шуд.

**Дар усули аввал**, арзёбии фаъолияти вирусии вирусҳои моддаҳои (1) ва (2) тавассути коҳиш ёфтани титри сироятии вирусҳои грип дар ҳуҷайраи парвариши МДСК тавассути амали ситопатикӣ (ТАС) ва дар реаксияи гемагглютинатсия (РГА) ба назар гирифта шудааст. Дар реаксияи гемагглютинатсия, 0,5% вазни эритроцитҳо аз мурғҳо, ки аз ҷанини ҷавони 14-рӯза гирифта шудааст.

**Дар усули дуум** таъсири вирулисидии пайвастаҳои (1) ва (2) дар ҳуҷараҳои парвариши МДСК омӯхта шудааст.

В контрольную пробирку к 0.5 мл соответствующего разведения вируса добавили 0.5 мл среды МЕМ. После тщательного встряхивания штатива с пробирками смесь инкубировали в течение 1 часа при комнатной температуре. Затем определяли гаммаглютинирующий титр в данных смесях в сравнении с контролем вируса. Также через 48 ч определяли инфекционный титр вируса в культуре клеток МДСК в контрольном и опытных образцах.

Фаъолияти вирулисидии моддаҳо тавассути алоқаи бевоситаи онҳо бо вирусҳои зукоми одам А/Калифорния /7/2009 (H1N1) pdm омӯхта шудааст. Пешакӣ концентратсияҳои гуногуни мавод ва микдори сироятии вирусро омода карданд. Ба найчаҳои стерилизатсияшуда мувофиқан 0,5 мл моддаи таҳқиқшаванда ва вирус рехта шуданд. Дар найчаи назоратӣ ба 0,5 мл вирусҳои мувофиқ 0,5 мл муҳити МЕМ илова карда шуд. Пас аз саҳт такон додани штатив бо найчаҳо, омехта дар ҳарорати хона 1 соат инкубатсия карда шуд. Пас аз он титри гаммаглютинатсиониро дар ин омехтаҳо дар муқоиса бо вирусҳои назоратӣ муайян мекунамд. Инчунин, пас аз 48 соат, титрҳои сироятии вирус дар ҳуҷайраҳои МДСК дар намунаҳои назоратӣ ва таҷрибавӣ муайян карда шуд.

#### **Таъсири ситотоксикии моддаҳо (ТСМ)**

ТСМ моддаҳои (1) ва (2) бо роҳи инкубатсияи моддаҳо бо ҳуҷайраҳои МДСК дар давоми 48 соат бо истифода аз ранги МТС ва баҳодиҳии визуалии якқабати ҳуҷайра муайян карда шуд. Дар озмоишҳо, моддаҳо дар концентратсияҳои зерин истифода шуданд: аз 0,156 то 20,0 мг/мл. Дар асоси маълумоти 3 таҷрибаи мустақил

барои ҳар як моддаи таҳқиқшуда, қачхаттаҳои маъмулӣ сохта шуданд, ки аз он ТСМ<sub>50</sub> муайян карда шуданд.

ТСМ препаратҳо дар ҳуҷайраҳои МТС барои моддаҳои (1) ва (2), пас аз 48 соат инкубатсия кардани моддаҳо бо ҳуҷайраҳо мутаносибан 12,91 мг / мл моддаҳо 1,51 мг / мл буд (ҷадвали 3).

Ҷадвали 3

Натиҷаҳои омӯзиши таъсири ситотоксикӣ моддаҳои (1) ва (2) дар ҳуҷайра

МДСК

Препаратҳо	ТСМ <sub>50</sub> (ЦТД <sub>50</sub> ) (мг/мл), 48 соат	
	Усули ошкоркунии визуалӣ	Усули истифодаи МТС
№ 1	10.00	12.91
№ 2	1.00	1.51

Дар ин силсилаи озмоишҳо, таъсири ситотоксикӣ карбоксилати озелтамивир (тамфилю) барои мукоиса муайян карда нашудааст, аммо аз рӯи маълумотҳои адабиёти, он аз ҷиҳати ситотоксикӣ озелтамивирин фосфат наздик аст ва дар ҳудуди 0,600 мг / мл мебошад.

Аз ҷадвал бармеояд, ки моддаи (1) ва (2) ба ҳуҷайраҳои МДСК (Madin - Darby canine kidney) гурдаи сағи (canis familiaris) зоти кокер спаниел таъсири ночиз дорад.

**Омӯзиши фаъолияти антивирусии моддаҳои (1) ва (2) бар зидди зукоми одам А/Н1N1 pdm дар култураи ҳуҷайраҳои МДСК.**

Барои омӯхтани таъсири моддаҳои (1) ва (2) ба таҷдиди вируси зукоми одам, мо вируси зукоми пандемия А/ Калифорния / 7 / 09 pdm - ро истифода кардем.

Баҳогузори фаъолияти зидди вирусии препаратҳои (1) ва (2) тавассути қоҳиш ёфтани титри сироятии вирус дар култураи ҳуҷайраҳои МДСК бо таъсири ситопатикӣ ва дар реаксияи гемаглютинатсия (РГА) хангоми 24 соат пас аз сироят, илова кардани моддаҳо ба назар гирифта шудааст.

Натиҷаҳои муайян кардани таъсири концентратсияҳои гуногуни моддаҳо ба репликасияи вируси зукоми А дар ҷадвалҳои 4-6 оварда шудаанд.

Ҷадвали 4

Таъсири моддаҳои (1) ва (2) ба таҷдиди зукоми А/ Калифорния /7/09 pdm ба вируси култураи ҳуҷайра хангоми илова кардани 24 соат пеш аз сироят

Моддаҳо	Паст кардани титр (lg. ТЦИД <sub>50/кл</sub> )				
	Концентратсияи моддаҳо мг/мл				
	0.2	0.1	0.05	0.01	0.005
№ 1'	1.5	1.25	1.0	0.5	0.26
№ 2'	2.5	2.0	2.0	1.75	0.5

Ҷадвали 5

Таъсири моддаҳои (1) ва (2) ба таҷдиди зукоми А/ Калифорния /7/09 pdm дар култураи ҳуҷайра хангоми илова кардани онҳо яқҷоя бо вирус

Моддаҳо	Паст кардани титр (lg. ТЦИД <sub>50/кл</sub> )				
	Концентратсияи моддаҳо мг/мл				
	0.2	0.1	0.05	0.01	0.005
№ 1'	1.0	1.0	0.5	0.5	0.20
№ 2'	2.5	2.75	1.75	1.25	1.25

Ҷадвали 6

Таъсири моддаҳои (1) ва (2) ба таҷдиди зукоми А/ Калифорния /7/09 pdm дар култураи ҳуҷайра хангоми 24 соат баъди сирояткунонидан

Моддаҳо	Паст кардани титр (lg. ТЦИД <sub>50/кл</sub> )				
	Концентратсияи моддаҳо мг/мл				
	0.2	0.1	0.05	0.01	0.005
№ 1'	0.5	0.5	0.15	0.15	0.10
№ 2'	0.75	0.25	0.25	0.15	0.15

Ҷадвали 7

Таъсири карбоксилати озелтамивир ба таҷдиди вируси зуком А/ Калифорния / 7/09 pdm дар култураи ҳуҷайраи МДСК

Вақти илова кардани моддаҳо	Паст кардани титр (lg. ТЦИД <sub>50/кл</sub> )				
	Концентратсияи озелтамира карбоксила дар мкг/мл				

	1.0	0.5	0.25	0.125	0.062
то 24 с пеш аз сироят	4.5	4.5	3.5	2.5	1.75
якҷоя бо вирус <sup>I</sup>	4.75	4.5	3.75	2.5	2.0
24 с баъди сироят <sup>I</sup>	4.0	3.75	3.25	2.0	1.25

Маълумоти ба даст овардашударо чамъбааст намуда, мо метавонем ба хулоса оем, ки пайвастаҳо (1) ва (2) ба култураи хучайраҳои МДСК таъсири ночиз доранд.

Муқаррар карда шудааст, ки моддаҳои омӯхташуда зидди вирусҳои пандемияи зуком таъсири антивирусӣ доранд. Самаранокии онҳо таъсири вобастагӣ дорад, бо афзоиши консентратсияи модда, фаъолияти зидди вирусии онҳо меафзояд.

Ҷадвали 8

Амали вирулисидии пайвастаҳо (1) ва (2) ба вирусҳои зукоми одам А/ Калифорния /7/09 pdm (H1N1)

Моддаҳо	Консентратсияи моддаҳо, мг/мл	Фаъолияти гемагглютинини вирусҳои зукоми А	Фаъолияти сироятии вирус (ед. ТЦИД <sub>50/мл</sub> )
№ 1	1	1:64	8.0 (7.8)
	0.2	1:64	8.0
	0.02	1:64	8.0
№ 2	0.2	1:32	7.0
	0.1	1:32	7.75
	0.01	1:32	8.25
Назорати вирусҳо		1:64	8.5

Моддаи № 2 таъсири назарраси вирусӣ дошт.

Хусусиятҳои зидди вирусии пайвастагӣ (1) ва (2) бо амали зидди вирусии худ ба таври назаррас фарқ мекунанд. Моддаи (2) нисбат ба (1) баландтарин фаъолият дорад.

### Тадқиқоти хусусияти зиддивирсии ҳосилаҳои фуллерени C<sub>60</sub> вобаста ба сирояти вирусҳои гепатити С

**Пайвастаҳо:** C<sub>60</sub>(H)<sub>3</sub>[(His-ONa)(Ser-ONa)(Ala-AlaONa)] дар шакли композит (1) дипептид;  
C<sub>60</sub>(H)<sub>2</sub>[(Gly-Glu-Tyr-ONa)(N(COONa)CH(CH<sub>3</sub>)COONa)] дар шакли композит (2) дипептид;  
C<sub>60</sub>(H)<sub>2</sub>[(Gly-Leu-Gly-Arg-Arg-Gly-ONa)<sub>2</sub>] (3) гексапептид

Ҳамчун вирус: Вирусҳои патогении гепатити С, генотипи 1b, аз зардоби хуни бемори бо ВГС сироятёфта бо титри 7.0 lg TCID<sub>50</sub> / мл (ченаки титрии вирусии сироятӣ). Пайвастаҳои 1, 2, 3 зимни серобкунӣ бо муҳити ғизоии «Игла МЭМ» (1:10) истифода шуд. Барои муқоиса доруи рибавиринро истифода карданд.

**Омӯзиши хосиятҳои ситотоксии пайвастагӣ 1, 2, 3** бо роҳи таъсири консентратсияи гуногуни пайвастаҳо якҷабатаи хучайраҳои Vero (v), ки дар 96 панели култураи пластикӣ парвариш карда шудаанд, гузаронида шуд. Пас аз пайдоиши якҷабат ба чоҳҳо 25 мкл моддаҳои консентратсияи гуногун: аз 20 мкг то 0,31 мкг дар 200 мкл ворид карда шуданд. Ба сифати назорат чоҳҳои хучайраҳои Vero(v) дар муҳити ғизоӣ дар ҳаҷми якхела, вале бе пайвастаҳои 1, 2, 3 хидмат карданд. Култураи хучайраҳо дар атмосфераи CO<sub>2</sub> дар 37°C дар муддати 72 соат нигоҳ доштанд. Пас хучайраҳо аз ҳар як чоҳ бо маҳлули версен хорич карда шуданд, бо метили кабуд ранг карда шуданд, микдор ва фоизи хучайраҳои қобили истифода бо ёрии ситометри слайди (Cauntess) фирмаи Invitrogen ҳисоб карда шуданд.

Микдори 50% ситотоксикӣ (ТС<sub>50</sub>) ҳисоб карда шуд, ки ба консентратсияи пайваста мувофиқат карда боиси марги токсикӣ 50% хучайраҳои якҷабат бо 72 соат инкубатсия дар 37 ° С баъди коркарди хучайраҳо бо пайвастаҳо мегардад.

**Фаъолияти зиддивирсии** моддаҳо мутобиқи усули микрометоди мувофиқи нишондани таъсири ситопатогении вирусҳои гепатити С омӯхта шуд. Ба ҳар як чоҳи бо

як қабати ташаккулёфта тайёркардашудаи хучайра 20 мкл моеъи вирусдор ворид карда шуд (сироятёбии якчандкарата 0,1 ТЦИД<sub>50</sub> / хучайра).

Концентратсияи гуногуни ғайритоксикии ингибиторҳо дар ҳаҷми 20-25 мкл барои як чоҳ 6 соат пеш аз ба хучайраҳо вирус андохтан, дар вақти сироят (боиси сироят)-и хучайраҳо ва 6 соат пас аз сирояти хучайра илова карда шуданд.

**Натиҷаҳои омӯзиши фаъолияти зиддивирсии пайвастаҳои 1, 2, 3.** Тавре ки аз ҷадвали 8,9 дар рӯзҳои 5-ум ва 7-ум пас аз сироят ёфтани якқабатаи хучайраҳои *Vero(v)* дида мешавад, ҳангоми культураи хучайраи назоратӣ бо моддаҳои коркард накардан мурдани вирусии беш аз 95% хучайраҳо ба амал омадааст, ҳосиятҳои зиддивирусӣ дар ҳама моддаҳо бар зидди сирояти вирусҳои гепатити С дар культураи хучайраҳои *Vero (v)* пайдо шуданд, аммо дар зоҳиршавии фаъолияти зидди вирусӣ низ тафовути муайян мавҷуд буд. Фаъолияти максималии зидди вирусӣ дар модда 24 соат пеш аз сироят бо вирус зоҳир мешавад ва аз ҳама баландтаринро пайвастаи (3) бо ХТИ >32 ва ЕС<sub>95</sub> – 1.25 мкг/200мкл нишон додааст. Фаъолияти моддаҳои (1) ва (2) дар ин шароит 2 маротиба камтар аст (ХТИ = 16, ки бо ХТИ рибавирин рост меояд). Дар сурати илова кардани пайвастаҳои 1, 2, 3 феврал пас аз сироят кардани хучайраҳо бо вирус, фаъолияти зиддивирусӣ коҳиш ёфт ва ХТИ (1) ва (2) ва рибавирин ба 4 баробар шуд ва барои пайвастаи (3) баландтар буд.

Вақте ки моддаҳо баъди 24 соат пас аз сирояти хучайраҳо илова карда шуданд (ҷадвали 8) ЕС<sub>95</sub> барои пайвастаи (3) 10 мкг/200 мкл дар муқобили 20 мкг/200 мкл буд, барои пайвастаҳои (1) ва (2) ХТИ (> 4 ва бештар аз 2, мутаносибан) буд.

Дар шароити истифодаи профилактикии модда, пайвастаҳои 1, 2, 3 бо фаъолияти бештар зоҳир карданд, онҳо феврал пас аз сироят ва 24 соат пас аз сироят истифода шуданд, ки фаъолиятшон 2 маротиба коҳиш ёфт.

Ҷадвали 8

Фаъолияти зиддивирсии пайвастаҳо бар зидди сирояти вирусҳои гепатити С дар хучайраҳои *Vero-E6* (рӯзи 5-ум пас аз сироят бо вирусҳои гепатити С дар миқдори 0,1 ТЦИД<sub>50</sub> / хучайра)

Вақти дохил намудани пайваста	Номи пайваста	ТС <sub>50</sub> (мкг/200мкл)	ЕС <sub>95</sub> (мкг/200мкл)	ЕС <sub>50</sub> (мкг/200мкл)	ХТИ
То 24 соат сироят бо вирус	1	> 20.0	2.5	1.25	>16.0
	2	> 20.0	2.5	1.25	>16.0
	3	> 20.0	2.5	1.25	16.0
	Рибавирин	10.0	1.25	0.62	16.0
Ҳатман баъди сироят бо вирус	1	> 20.0	10.0	5.0	>4.0
	2	> 20.0	10.0	5.0	>4.0
	3	> 20.0	5.0	>2.5	>8.0
	Рибавирин	10.0	5.0	>2.5	>4.0
Пас аз 24 соат баъди сироят бо вирус	1	> 20.0	20.0	10.0	>2.0
	2	> 20.0	20.0	10.0	>2.0
	3	> 20.0	10.0	5.0	>4.0
	Рибавирин	10.0	5.0	>2.5	>4.0

Ҷадвали 9

Фаъолияти зиддивирсии пайвастаҳо бар зидди сирояти вирусҳои гепатити С дар қатори хучайраҳои *Vero-E6* (рӯзи 7-ум пас аз сироят бо вирусҳои гепатити С дар миқдори 0,1 ТЦИД<sub>50</sub> / хучайра)

Вақти дохил намудани пайваста	Номи пайваста	ТС <sub>50</sub> (мкг/200мкл)	ЕС <sub>95</sub> (мкг/200мкл)	ЕС <sub>50</sub> (мкг/200мкл)	ХТИ
То 24 соат сироят бо вирус	1	> 20.0	2.5	1.25	>16
	2	> 20.0	1.25	0.62	>32
	3	> 20.0	1.25	0.62	>32
	Рибавирин	10.0	1.25	0.62	16
Ҳатман баъди сироят бо вирус	1	> 20.0	20.0	10.0	>2.0
	2	> 20.0	20.0	10.0	>2.0

	3	> 20.0	10.0	5.0	>4.0
	Рибавирин	10.0	2.5	1.25	8.0
Пас аз 24 соат баъди сироят бо вирус	1	> 20.0	> 20.0	> 20.0	>1.0
	2	> 20.0	>20.0	>10.0	>2.0
	3	> 20.0	> 20.0	20.0	>1.0
	Рибавирин	10.0	10.0	5.0	2.0

-----  
 \* Тадқиқот дар Институти Вирусологияи ба номи Д.И.Ивановский Вазорати тандурустии Федератсияи Россия, шаҳри Москва гузаронида шуд.

## ХУЛОСА

### Натиҷаҳои асосии илмӣ диссертатсия

1. Усули дастраси ҳоси кардани ҳосилаҳои устувори дар об ҳалшавандаи аминокислотагӣ, пептидии фуллерен C<sub>60</sub> ва омехтаҳои композитии онҳо коркард шуд.
2. Синтези мураккаби трипептид бо пайдарпаии H - Gly - Glu - Tyr - OH ва гексапептид бо пайдарпаии H - Gly - Leu - Gly - Arg - Arg - Gly - OH амалӣ карда шуд. [4-A].
3. Бо ёрии реаксияи пайвастанавии нуклеофилӣ раванди дар як вақт ва якбора таъсир кардани компонентҳои истифодашаванда дар як муҳити реаксионӣ, ки боиси тавлиди синхронии ҳосил кардани C<sub>60</sub> - пептидҳо, C<sub>60</sub> - композитҳои пептидҳо бо аминокислотаҳо ва C<sub>60</sub>- композити пептидҳои модификатсиякардашуда мешавад. [4-A].
4. Усулҳои дар қор истифодашудаи ИС-, <sup>1</sup>H РЯМ-, <sup>13</sup>C РЯМ- спектроскопия, Масс-спектри, таҳлилҳои элементӣ, хроматографӣ ва электрофоретикӣ гомогенӣ ва сохти пайвастаҳои бадастомадаро тасдиқ мекунад. [3-A].
5. Омӯзиши зиддивирусии пайвастаҳои синтезшуда бар зидди сирояти гепатити С дар ҳуҷайраҳои Vero (v), ки аз сирояти ВГС ба вучуд омадаанд, гузаронида шуд.
6. Таъсири ҳосилаҳои аминокислотагӣ ва пептидҳои фуллерен C<sub>60</sub> дар шакли озод ва дар шакли композит дар концентратсияҳои гуногун репродуксияи вирусҳои гепатити С-ро самаранок манъ мекунад. [4-A].
7. Таъсири ҳосилаҳои фуллерен C<sub>60</sub> ҳамчун агентҳои зиддивирусӣ, асосан ба сохторҳои сатҳи ҳуҷайраҳои мизбон равона карда шудааст. [1-A].

### Тавсияҳо оид ба истифодаи амалии натиҷаҳо

- Баъзе пайвастаҳои синтезшуда дар шароити inVitro зидди вирусҳои гепатити С фаъолияти зиддивирусии интиҳобӣ доранд.
- Пайвастаҳои пешниҳодшуда бо хусусиятҳои зиддивирусӣ метавонанд барои сохтани доруҳои нави зиддивирусӣ ҳам дар шакли доруи инфиродӣ ва ҳам ҳамчун як қисми терапияи комплексӣ истифода шаванд.

### Нашриҳо

**Мақолаҳои илмӣ, ки дар маҷалаҳои тақризшавандаи тавсиянамудаи Комиссияи Олии Аттестатсионии Вазорати маориф ва илми Федератсияи Россия ва Комиссияи Олии Аттестатсионии назди Президенти Ҷумҳурии Тоҷикистон ҷоп шудаанд:**

[1-A]. S.Z. Zafarov. Synthesis of  $\alpha$ -Amino Acid Derivatives of Fullerene C<sub>60</sub> with Antiviral Properties / Sh. Khalikov, D.A. Sharipova, S.Z. Zafarov, M.Umarkhon, M. Jalalifar // International Journal of Modern Chemistry. USA. - 2016. - 8(1). –P.1-18.

[2-A]. S.Z. Zafarov. Connections to fullerene of C<sub>60</sub> of alkyldiamino-, amino- and iminoacids with different molecular structures and the nucleophilicity / Sh. Khalikov, D. A.Sharipova, M. Umarkhon, S.Z. Zafarov, M.Z.Kodirov // International Journal of Modern Chemistry. USA.-2016. -8 (1). P.50-60.

[3-A]. С.З. Зафаров. Присоединение к фуллерену C<sub>60</sub> алкилдиамино-, amino- и иминокислот с разными молекулярными строениями и нуклеофильностью / Ш. Х. Халиков, С.В. Алиева, Д. А.Шарипова, М. Умархон, С.З. Зафаров // Вестник Таджикского национального университета. Душанбе. Сино. -2016. -С.153-158.

[4-A]. С.З. Зафаров. Синтез и идентификация фуллеро C<sub>60</sub>  $\alpha$ -аминокислот с антивирусными свойствами / Ш.Х.Халиков, Д.А.Шарипова, С.З.Зафаров, М.



Умархон, С.В.Алиева // Химия природных соединений. Узбекистан. -2017. -№1.- С. 102-108.

[5-A]. **S.Z.Zafarov**. Synthesis and Characterization of Fullero-C<sub>60</sub> α-amino acids with Antiviral Properties /Sh.Khalikov, D.A.Sharipova, **S.Z.Zafarov**, M.Umarkhon, S.Alieva // Chemistry of Natural Compounds. -2017. -№1.-P.1-7.

[6-A]. С.З.Зафаров. Хлоркарбонилирование фуллера C<sub>60</sub> фосгеном /Ш.Х.Халиков, Д.А.Шарипова, **С.З.Зафаров** // Развитие современной науки: Теоретические и прикладные аспекты. Пермь. -2017. -С.158.

**Мақолаҳои илмие, ки дар нашрияхои дигари илмӣ ва маводи конференсияҳо ба ҷои расидаанд:**

[7-A]. **С.З.Зафаров**. Синтез и исследование фуллерен C<sub>60</sub> аминокислот / Ш.Х.Халиков, Д.А.Шарипова, С.З. Зафаров // Materialy X mezinarodni vedecko praktika konference. Dilmatematika, Fisika. Chemilachemicka technologie. Praha. -27.12.2013 – 05.01.2014. - P.75-77.

[8-A]. **С.З.Зафаров**. Нуклеофильное присоединение аминокантипирина и глицина к молекуле фуллера C<sub>60</sub> /Д.А.Шарипова, **С.З. Зафаров**, Ш.Х. Халиков // Актуальные проблемы Естественных наук, материалы международной заочной научно – практической конференции. Тамбов. -2014. -С.6-9.

[9-A]. С.З.Зафаров. Синтез и исследования фуллеренил C<sub>60</sub> аминокислот / Ш.Х.Халиков, Д.А.Шарипова, **С.З.Зафаров**, Ш.Туйчиев // Сборник тезисов, Материалы международной научно-практической конференции «Комплексный подход к использованию и переработке угля». Душанбе. -2013. -С.155-157.

[10-A]. С.З.Зафаров. Синтез и исследование фуллера C<sub>60</sub> – аминокислот / Ш.Х.Халиков, Д.А.Шарипова, **С.З.Зафаров** // Материалы республиканской научной конференции на тему «Экология и вопросы обучения и воспитания» Таджикский государственный педагогический университет им. С. Айни. -2014. -С.26-28.

[11-A]. **С.З.Зафаров**. Присоединение аминокантипирина к фуллерену C<sub>60</sub> / Ш.Халиков, **С.З.Зафаров**, Д.А.Шарипова // НИИ ТНУ. Республиканская конференция «Перспективы синтеза в области химии и технологии теросоединений и химической технологии», посвященной 20-летию кафедры высокомолекулярных соединений и химической технологии. Душанбе. -2012. -С.121-122.

[12-A]. **С.З.Зафаров**. Присоединение к фуллерену C<sub>60</sub> алкилдиамино-, амина и имино-кислот с разными молекулярными строениями и нуклеофильностью /Ш.Х. Халиков, С.В. Алиева, Д. А.Шарипова, М.Умархон, **С.З.Зафаров** // Кафедра физ.и кол. химии хим. факультета, научно-исслед. институт Таджикского нац.универ. научн. конференция, посвящённая памяти доктора химических наук, проф. Якубова Хаида Мухсиновича и 70-летию доктора химических наук, профессора Юсуфова Зухридинна Нуриддиновича на тему: «Вопросы физической и координационной химии». Душанбе. - 2016. -С.153-157.

### **Шарҳи мухтасар**

**ба диссертатсияи Зафаров С.З. дар мавзӯи «Синтез, ҳосиятҳои фуллерен C<sub>60</sub> бо ҳосилаҳои аминокислотаҳо ва пептидҳо, инчунин фаъолияти зидди гепатитҳои онҳо» барои дарёфти дараҷаи илмӣ номзади илмҳои химия аз рӯи ихтисоси**

### **02.00.03 - Химияи органикӣ**

**Калидвожаҳо:** синтез, фуллерен C<sub>60</sub>, аминокислота, пептид, алкилдиамин, амин, аминокантипирин, хлоркарбонил, композит, суксинимид, хлорбензол, эфир, диметилформаид, диметилсулфоксид, зуком, вирус, фаолияти биологӣ, ҳосиятҳои физики-химиявӣ.

**Мубрамияти мавзӯи таҳқиқотӣ.** Фуллеренҳо, ҳосилаҳои онҳо ва аналогҳои тағйирёфтаи фуллеренаминокислотаҳо ва пептидҳо, ки дар биология ва тиб заруранд, барои ҳосил намудани мавод ва доруҳои насли нав, хусусан дорои ҳосиятҳои

зиддивирӯсӣ ва зиддибактериявӣ дар тӯли 25-30 сол объектҳои мувофиқ ва умедбахш ба ҳисоб мераванд.

Тафовути назарраси усули истифодашаванда дар он аст, ки реаксия дар омехтаи ишқории ҳалқунандаи апротонии диметилформамиди дорои хосияти гузаронандагии диэлектрикии баланди бо хлорбензол ва бромбензол омехташаванда ва бо об омехтанашаванда мегузарад. Фуллерен  $C_{60}$  дар галогенарилҳо ва лигандҳо дар диметилформамиди ишқорӣ ҳал мешаванд. Ҳангоми омехтан ин маҳлулҳо як мухити дисперсиро ташкил медиҳанд, ки ба таъсири мутақобили ду компонент мусоидат карда, ҳосилаҳои аминокислотагӣ ва пептидии фуллерен  $C_{60}$ -ро ба вуҷуд меорад. Бори аввал ба фуллерен  $C_{60}$  фрагментҳои три- ва гексапептид, ки нисбат ба фуллерен дорои хосиятҳои бисёрфункционалӣ мебошанд, пайваст карда шудааст. Стерео- ва региоселективнокии пайвастшавии лигандҳои органикӣ (аминокислотаҳо ва пептидҳо) ба молекулаи фуллерен  $C_{60}$  муайян карда шуданд ва бо стереоизомерҳо таҳқиқоти конформатсионӣ гузаронида шуданд.

Вобаста ба хосиятҳои биологии моддаҳои синтезшуда, таҳқиқоти зиддивирӯсӣ бар зидди сирояти гепатити С дар *in Vitro* гузаронида шуд ва таъсири зиддивирӯсии ҳосилаҳои аминокислотагӣ ва пептидии фуллерен  $C_{60}$  муайян карда шуд.

Кори илмӣ дар маҷмӯъ аҳамияти бунёди дорад ва имкон медиҳад, ки ҳаҷми иттилоот дар бораи ҷанбаи тиббӣ химиявии илми фуллеренҳо, алахусус, фаъолияти зиддивирӯсии онҳо бо мақсади ба даст овардани моддаҳои беаҳри дар тибби амалӣ истифодашаванда васеъ карда шавад ва зимни омӯзиши наномавод дар илми нави нанотиб маводи асосӣ ба шумор равад.

**Навгони илми диссертатсия.** Аввалин маротиба ҳосилаҳои нави дар об ҳалшавандаи аминокислотагӣ, пептидии фуллеро  $C_{60}$  ва композитҳои онҳо синтез ва дар мисоли сирояти вируси гепатити С таҳқиқ карда шуданд. Пайвастаҳои синтезшуда фаъолияти баланди зиддивирӯсӣ нишон доданд.

**Интишори натиҷаҳои диссертатсия.** Вобаста ба мавзӯи диссертатсия 5 мақола дар маҷлаҳои тақризшавандаи ҚОА Ҷумҳурии Тоҷикистон ва Федератсияи Россия ва 8 фишурдаи мақолаҳо дар маводи конференсияҳои байналмиллалӣ ва ҷумҳуриявӣ нашр шудаанд.

## Резюме

**на диссертацию Зафарова С.З. на тему: «Синтез, свойства фуллерена  $C_{60}$  с производными аминокислот и пептидов, а также их противогепатитная активность» на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 - Органическая химия**

**Ключевые слова:** синтез, фуллерен  $C_{60}$ , аминокислота, пептид, композит, хлорбензол, эфир, диметилформамид, диметилсульфоксид, грипп, вирус, гепатит С, биологическая активность, физико-химические свойства.

**Актуальность темы и необходимость проведения исследований.** Фуллерены, их производные и модифицированные аналоги фуллеренаминокислот и пептидов, которые необходимы в биологии и медицине, являются подходящими и многообещающими объектами для создания материалов и лекарств нового поколения, особенно с антивирусными и антибактериальными свойствами, в течение 25-30 лет.

Существенной отличией применяемого метода заключается в прохождении реакции в смеси апротонного щелочного растворителя диметилформамида с большой диэлектрической проницаемостью смешивающиеся с водой и хлорбензолом, бромбензолом, несмешивающиеся с водой. В галогенарилах растворяется фуллерен  $C_{60}$ , а в щелочном диметилформамиде лиганды. Эти раствора при смешивании образуют дисперсионную среду, способствующую взаимодействию двух компонентов с образованием аминокислотных и пептидных производных фуллерена  $C_{60}$ . Впервые к

фуллерену  $C_{60}$  присоединены ди-, три- и гексапептидный фрагмент с полифункциональными свойствами по отношению к фуллерену. Определены стерео- и региоселективности присоединения органических лигандов (аминокислот и пептидов) к молекуле фуллерена  $C_{60}$  и проведены конформационные исследования с стереоизомерами.

По части биологических свойств синтезированных веществ проведены антивирусные исследования в отношении инфекции вируса гепатита С в условиях *in Vitro* и выявлен антивирусный эффект производных фуллерена  $C_{60}$  на основе аминокислот и пептидов.

Работа в целом носит фундаментальный характер и позволяет расширить объём информации, касающийся медико-химического аспекта науки о фуллеренах в частности их антивирусной активности в плане получения нетоксичных веществ, применяемые в практической медицине и станут основными в изучении наноматериалов в новой науке наномедицины.

**Научная новизна исследования.** Впервые синтезированы и охарактеризованы новые водорастворимые аминокислотные, пептидные производные фуллеро  $C_{60}$  и их композиты. Исследованы на несколько выборочно взятых синтезированных соединений антивирусное свойство на примере инфекции вируса гепатита С. Синтезированные соединения показали высокую антивирусную активность.

**Публикация.** По теме диссертации опубликованы 5 научных статей в лицензированных научных журналах, рекомендуемых ВАК Республики Таджикистан и Российской Федерации, а также 8 тезисов докладов в сборниках региональных и международных конференций.

### Summary

**for the dissertation Zafarov S.Z. on the topic: «Synthesis, properties of fullerene  $C_{60}$  with derivatives of amino acids and peptides, as well as their anti-hepatitis activity » for the degree of candidate of chemical sciences, specialty 02.00.03-Organic chemistry**

**Key words:** synthesis, fullerene  $C_{60}$ , amino acids, peptides, alkyl diamines, amines, aminoantipyrine, chlorocarbonyl, composite, succinimide, chlorobenzene, ether, dimethylformamide, dimethyl sulfoxide, influenza, virus, biological activity, physicochemical properties.

**Relevance of the topic:** Fullerenes, their derivatives and modified analogs of fullerene amino acids and peptides, which are required in biology and medicine, are suitable and promising objects for the creation of new generation materials and drugs, especially with viral and antibacterial properties, for 25-30 years.

A significant difference of the method used is the reaction in a mixture of an aprotic alkaline solvent dimethylformamide with a high dielectric constant, miscible with water and chlorobenzenes, bromobenzenes, which are immiscible with water. Fullerene  $C_{60}$  dissolves in haloaryls, and ligands in alkaline dimethylformamide. When mixed, these solutions form a dispersion medium that promotes the interaction of the two components with the formation of amino acid and peptide derivatives of fullerene  $C_{60}$ .

However, none of the above drugs, nor their complex is the key to a reliable recovery. Of particular importance in the prevention of bird flu is vaccination, the creation of a vaccine against this flu, but research has so far failed.

Therefore, it is of great interest to obtain synthetic drugs, although of a narrow nature of action, but quite effective among potential antiviral drugs based on fullerene  $C_{60}$ .

The main problem that impedes the biological studies of fullerene derivatives and the creation of therapeutic agents based on them is the difficulty of introducing fullerene systems into aqueous solutions. A promising method for preparing water-soluble fullerene compositions is the chemical modification of the C<sub>60</sub> fullerene sphere by the introduction of hydrophilic ligands, which require the use of very accurate and developed methods for the synthesis of C<sub>60</sub> fullerene modification.

Due to the importance and significance of water-soluble amino acid and peptide derivatives of C<sub>60</sub> fullerene, we set out to synthesize and study some new amino, imino, L-amino acid derivatives of C<sub>60</sub>, to conduct their physico-chemical and biological studies using the example of antiviral properties against influenza A / H5N1 disease. Along with these. fullerene C<sub>60</sub>, an amino, imino, imidino compound of various structures, was synthesized. The physicochemical and biological properties of the synthesized compounds are investigated.

Among them, compounds N, N'-C<sub>60</sub> (H)<sub>8</sub> [L-Lys-OH]<sub>4</sub> · 10H<sub>2</sub>O, composite N, N-C<sub>60</sub> (H)<sub>5</sub> [(Gly-ONa)<sub>3</sub> (L-Lys-ONa)<sub>2</sub>] · 10H<sub>2</sub>O, N, N-C<sub>60</sub> (H)<sub>7</sub> [(Gly-ONa)<sub>3</sub> [L-Asp-ONa)<sub>2</sub> L-Arg-ONa] · 10H<sub>2</sub>O that were selected selectively showed good neutralizing properties under in vitro conditions by the example of antiviral ability to suppress the replication of avian influenza A / H5N1 virus.

The scientific novelty of the study. The reactions of fullerene C<sub>60</sub> with amino acids and their compositions with heterocyclic, alkylamines and imines in an alkaline solution of dimethylformamide with aryl halides were studied.

It has been established that fullerene C<sub>60</sub> forms stable adducts with amino acids and organic amines.

Synthesized derivatives of fullerene C<sub>60</sub> based on fullerene C<sub>60</sub> and amino acids, their composites soluble in dimethyl sulfoxide and in water. The physicochemical methods of the study studied the structural organization of the synthesized amino acid derivatives of fullerene C<sub>60</sub>.

It was shown that the synthesized amino acid derivatives of fullerene C<sub>60</sub> and their components possess biological activity by the example of antiviral ability to suppress the replication of A / H5N1 virus of bird flu.

**Publication.** On the topic of the dissertation, 5 scientific articles were published in licensed scientific journals recommended by the Higher Attestation Commission of the Republic of Tajikistan and the Russian Federation, as well as 8 abstracts in collections of regional and international conferences.