

Հաստատում եմ

Երևանի պետական համալսարանի
Օգնական-կոորդ. Ռ. Բարխուդարյան



26 մայիսի 2021թ.

Կ Ա Ր Օ

Լիանա Արթուրի Հայրիյանի «Էնանտիոմերապես հարստացված, չհագեցած, նոր α -ամինաթթուների սինթեզ և հետազոտում» թեմայով ատենախոսական աշխատանքի վերաբերյալ՝ ներկայացված Բ.00.10- «Կենսաօրգանական քիմիա» մասնագիտությամբ քիմիական գիտությունների թեկնածուի գիտական աստիճանի հայցման համար

Ներկայացված ատենախոսական աշխատանքը նվիրված է էնանտիոմերապես հարստացված, չհագեցած, նոր α -ամինաթթուների սինթեզ և հետազոտմանը: Դժվար է գերազնահատել ամինաթթուների դերը մարդու կենսագործունեության որևէ բնագավառում՝ գյուղատնտեսություն, գիտական տարբեր ուղղություններ, բժշկություն և այլն: Անհրաժեշտ է շեշտել, որ վերջին տասնամյակներում հատուկ ուշադրություն են արժանացել դեղապատրաստուկների արտադրության ժամանակ կիրառվող օպտիկապես ակտիվ ամինաթթուների նկատմամբ ներկայացվող պահանջներին՝ դեղապատրաստուկների մեջ կիրառելու համար ամինաթթուները պիտանի են միայն օպտիկապես մաքուր իզոմերների տեսքով: Հետևաբար, ժամանակակից կենսաքիմիայի բնագավառում կարևոր տեղ է զբաղեցնում կենսաբանորեն և դեղաբանորեն ակտիվ քիրալային միացությունների նպատակային սինթեզի մեթոդների մշակումը:

Ոչ սպիրտակուցային ամինաթթուների արտադրության լավագույն եղանակը ասիմետրիկ սինթեզն է, որը հնարավորություն է տվել մի շարք կարևոր դեղապատրաստուկների կյանքի ուղեգիր տալ՝ դակտինոմիցին, ռիտալին, սիտազլիպտին և այլն:

Ակնհայտ է, որ կողմնային ռադիկալում էնանտիոմերապես հարստացված, չհագեցած կապ պարունակող ոչ սպիրտակուցային ամինաթթուների սինթեզի արդյունավետ

մեթոդների մշակումը, ստացված արգասիքների արժեքավոր հատկությունների բացահայտումը դեղագործական քիմիայի հրատապ խնդիրներից են:

Լ. Ա. Հայրիյանի ստենախոսությունը շարադրված է համակարգչային շարվածքի 140 էջի վրա: Այն բաղկացած է ներածությունից, գրական ակնարկից, արդյունքների քննարկումից, փորձարարական մասից, եզրակացություններից և օգտագործած գրականության ցանկից, որը ներառում է 173 գրական հղում:

Ստենախոսության ներածությունը ընդգրկում է թեմայի արդիականությունը, աշխատանքի նպատակն ու խնդիրները, գիտական նորույթը, ինչպես նաև գործնական նշանակություն և հղումներ աշխատանքի փորձարկման վերաբերյալ: Պետք է շեշտել, որ յուրաքանչյուր բաժինը հայցորդի կողմից ամփոփ և միաժամանակ ամբողջական տեսքով շարադրված է պարզ և ընկալելի ընթերցողի կողմից:

Գրական ակնարկը ներկայացված է մի շարք ենթաբաժինների տեսքով

- ոչ սովորական ամինաթթուներ, ծագումը, հատկությունները
- ոչ սպիտակուցային α -ամինաթթուների սինթեզ

Վերջին բաժինը տրոհված է երկու մասի, որոնք պատկերացում են տալիս ամինաթթուների բնական սինթեզի որոշ օրինաչափությունների և կենսամիմետիկ մոդելային համակարգերի, ինչպես նաև ոչ սպիտակուցային α -ամինաթթուների ասիմետրիկ սինթեզի մասին:

Պետք է նշել, որ հայցորդը լավագույնս կարողացել է ներկայացնել խնդրի արդի վիճակը: Լ. Ա. Հայրիյանի կողմից կատարվել է մեծածավալ գրականական տվյալների վերլուծություն, ես կասեի որոշ դեպքերում էլ կարիքը չզգացվող: Խոսքս վերաբերվում է «Ոչ սովորական ամինաթթուներ, ծագումը և հատկությունները» բաժնին: Եթե բերվածի 50%-ն էլ լիներ բավարար կլիներ պատկերը ամբողջացնելու համար:

Ընդարձակ գրական արդյունքների քննարկմանը հետևում է ստացված արդյունքների քննարկումը, որը ներկայացված է չորս բաժինների տեսքով.

- Ելային ամինաթթվային կումպլեքսների սինթեզ
- Էլեկտրոֆիլ C_{α} -ալիլման ռեակցիաների հետազոտում

- Ni^{II}-ի դեհիդրոտալանինային կոմպլեքսին տարբեր նուկլեոֆիլների ասիմետրիկ միացման ռեակցիաների հետազոտում
- Պրոպարգիլզիցինային կոմպլեքսի հետազոտում Գլայզերի քրոս-համակցման ռեակցիայում: Կոդմնային ռադիկալում երկակի ացետիլենային կամրջակ պարունակող տարաբնույթ տեղակալված բիս (S)- α -ամինաթթուների սինթեզ

Հայցորդը ելային ամինաթթվային կոմպլեքսների սինթեզն իրականացրել է նախկինում մշակված եղանակներով: Ստացված կոմպլեքսների կառուցվածքները կասկած չեն հարուցում, քանի որ դրանց նույնականացումը կատարվել է ՆՇՔ, ՄՄՌ և տեսակարար օպտիկական պտույտի որոշման մեթոդներով:

Ատենասխոսական աշխատանքի հիմնական փուլերը հայցորդը շարունակում է քննարկել C_α-ալիլման ռեակցիաների հետազոտմամբ, որտեղ առաջին հերթին ուսումնասիրվել է (S)- α - պրոպարգիլզիցինային կոմպլեքսի α -տեղակալված նմանակների ասիմետրիկ սինթեզը: Որպես ալկիլացնող ազենտ օգտագործելով արոմատիկ օդակում տարբեր տեղակալիչների բազմաթիվ բենզիլբրոմիդներ: Հասկանալի է, որ հայցորդը նպատակադրվել է պարզաբանելու տեղակալիչների բնույթի և դիրքի ազդեցությունը ռեակցիայի քիմիական ելքի և օպտիկական մաքրության վրա և կարելի է նշել, որ որոշ դեպքերում նրան հաջողվել է տեսնել օրինաչափություններ: Կարծում եմ, որ ունենալով լավագույնս հնարավորություններ՝ 2,3,4-դիրքերում մոնոֆտոր և տրիֆտորմեթիլ բենզիլ բրոմիդների օրինակներ, հնարավոր կլիներ բացատրել զուտ քիմիական կամ էլ տարածական ֆակտորների ազդեցությունը ռեակցիայի վրա: Ինչն է պատճառը, որ 2-F-ի պարագայում ելքերը համեմատաբար ցածր պետք է լինեն, ինչու՞ 2-CF₃-ի դեպքում ալիլման ռեակցիան ընդհանրապես արգելակվում է: Սրանք այն հարցերն են, որոնք պետք է քննարկվեին C_α-ալիլման ռեակցիաների հետազոտման մեջ:

Ուսումնասիրվել է նաև ալիլզիցինային կոմպլեքսի α -դիրքերում բենզիլային խմբի ներմուծման օրինաչափությունները: Որպես ալկիլացնող ազենտ կիրառելով բենզիլ խմբի արոմատիկ օդակում տեղակալիչների, որոնք ըստ բնույթի բոլորն էլ էլեկտրոակցեպտեր են, ազդեցությունը տեղակալման ռեակցիայի քիմիական ելքի և օպտիկական մաքրության

վրա: Ինչպես և նախորդ դեպքում կատարվել են որոշակի եզրահանգումներ, սակայն մեկնաբանությունները բացակայում են, օրինակ, ինչու պետք է 3-Br-տեղակալված բենզիլբրոմիդի ռեակցիան արգելափակվել է, այդ այն դեպքում 3-F, 3-CF₃ տեղակալիչները իրենց դիրքով նպաստում են այդ գործընթացին:

Գլիցինային կոմպլեքս ակլենային խումբ ներմուծելու նպատակով, որպես ակլենացնող ազենտ օգտագործել են 4-Br-բուր-1-են, 3-Br-2-մեթիլպրոպ-2-են և 3-մեթիլբուրեն-2-են: Հայցորդը փորձել է, ինչպես և նախորդ երկու դեպքում, մեկնաբանել նույն սկզբունքները ելնելով, սակայն իմ կարծիքով հալոգենիդների կառուցվածքային առանձնահատկություններին ուշադրություն պետք է դարձվեին: Հարցը նրանում է, որ վերցված բրոմիդներից երկուսը տեղակալված ալիլային են, իսկ երրորդը իզոլացված հետևաբար պետք է այդ ասպեկտով փորձել օրինաչափություն տեսնել: Նպատակահարմար էր որպես ակլենացնող ազենտ վերցնել նաև ալիլբրոմիդ, որը հնարավորություն կտար բացատրելու ինչու նման կառուցվածքի դեպքում ելքը 89% է, իսկ մյուսի մոտ 57% (աղյուսակ 9), և վերջում ինչպես է պատկերացնում պիրանային օղակի փակումը:

Աշխատանքի հաջորդ փուլում Լ. Ա. Հայրիյանը ուսումնասիրել է Ni^{II}-ի դեհիդրոալանինային կոմպլեքսի վարքը տարբեր նուկլեոֆիլների ասիմետրիկ միացման ռեակցիաների պայմաններում: Որպես նուկլեոֆիլներ կիրառելով 4-մեթիլբենզիլամին, ազեպամ, մոբֆոլին, 2-ֆենիլպիրազին-3(2H)ոնի ածանցյալ, հայցորդը ցույց է տվել, որ ռեակցիաների ընթացքը սկզբունքորեն չի փոխվում և աննշան շեղումները ավելի շատ բացատրվում է նուկլեոֆիլի մոլեկուլների չափերի տարբերությամբ: Հայցորդի կողմից մշակվել են պայմաններ, որոնք ապահովում են ինչպես տեղակալված կոմպլեքսների, այնպես էլ անջատված ամինաթթուների համեմատաբար բարձր ելքեր և էնանտիոմերապես մաքրություն:

Հայցորդի կողմից փորձ է արվել Ni^{II} -ի հարթ-քառակուսային կոմպլեքսներին տալ կիրառման նոր ոլորտ և միաժամանակ ուսումնասիրվել է Միքայելի ռեակցիայի ինտերմեդիատի կայունացման հնարավորությունը Ni-C կապով: Կարելի է պնդել, որ հեղինակին թե մեկը, և թե երկրորդը հաջողվել է:

Առաջարկված խնդիրը լուծելու համար անհրաժեշտ Ni^{II}-ի հարթ-քառակուսային կոմպլեքսը ստացվել է Ni^{II}-ի գլիցինային կոմպլեքսի ացիլացումից: Միջանկյալ փուլում

ստացված կոմպլեքսի դեկարբոքսիլացմամբ ստացվել է նպատակային կոմպլեքսը, որի ռենտգեն կառուցվածքային ուսումնասիրությունը ցույց է տվել, որ ամբողջ խառնուրդից միայն փոքր մասն է ռացեմիզացվել: Ենթադրվում է, որ արգելափակողը կարող է լինել միայն Ni-C կապը, քանի որ նախկինում Co^{III} -ի պրոլինային կոմպլեքսի դեպքում հիմնային լուծույթներում լիզանտը հեշտությամբ ենթարկվում է ռացեմիզացման: Արգասիք կոմպլեքսը ազոտով քայքայելիս ստացվում է ամինոացետոն, որի կառուցվածքը հաստատվել է ֆիզիկական մեթոդներով: Ինչ վերաբերվում է քննարկվող կոմպլեքսի կիրառմանը Միքայելի ռեակցիայում, ապա սովորական էլեկտրոֆիլները չեն ռեակցվում: Այն ռեակցվել է միայն երկ-տրետ-բաստիլացետիլերկարբոքսիլատի հետ, որի արգասիքի ռենտգեն կառուցվածքային անալիզը ցույց է տվել, որ այն հանդիսանում է Միքայելի ռեակցիայի միջանկյալ միացությունը, որը կայունացել է կորդինացիոն Ni-C կապի առկայությամբ:

Այսպիսով, հայցորդին հաջողվել է մշակել Ni^{II} -ի քիրալային էնոլային ամինոացետիլային նոր դասի, կոմպլեքսի ստացման եղանակ, որն ունի սինթետիկ մեծ պոտենցիալ:

Պրոպարզիլգլիցինային կոմպլեքսի հետագա ուսումնասիրությունների արդյունքում հայցորդին հաջողվել է ստանալ դիմեր ամինաթթուների շարք, մշակվել են ռեակցիայի տարման օպտիմալ պայմաններ, որոնք հնարավորություն են տալիս բարձր ելքով ստանալ նպատակային ամինաթթուները: Շարունակելով ուսումնասիրությունները հետազոտվել է վերոհիշյալ կոմպլեքսի վարքը Գլյադերի քրոս-համակցման ռեակցիաների ժամանակ և ցույց է տրվել, որ պրոպարզիլգլիցինային կոմպլեքսները լավ ելանյութեր են կողմնային ռադիկալում կրկնակի ացետիլենային կամրջակ պարունակող (S)- α -ամինաթթուների սինթեզի համար:

Այսպիսով Լ.Ա.Հայրիյանի կողմից ներկայացված ատենախոսական աշխատանքը բովանդակությամբ շատ հետաքրքիր, նպատակասլաց ուսումնասիրություն է ոչ սպիտակուցային ամինաթթուների բնագավառում, որն իրենից ներկայացնում է ինչպես տեսական, այնպես էլ գործնական հետաքրքրություն: Աշխատանքը կատարված է ժամանակակից պահանջներին համապատասխան, հետազոտությունների ֆիզիո-քիմիական մեթոդների լայն ընդգրկումով: Ստացված արդյունքների իսկությունը կասկած չեն հարուցում:

Այնուհանդերձ ատենախոսական աշխատանքը գերծ չէ թերություններից:

Ատենախոսական աշխատանքի յուրաքանչյուր բաժնում այդ թերություններից մի մասին արդեն անդրադարձել ենք: Նշենք մի քանի թերություն ևս.

1. Թերություններ անվանակարգումներում՝ պրոպիոնաթթու-պրոպանաթթու.
2. Որպես հալոգենիդներ օգտագործվել են միայն բրոմիդներ, պետք էր այդպես էլ գրել.
3. Արոմատիկ օղակում տեղակալիչների բնույթը նույն է էլեկտրոակցեպտոր, այն չի փոխվում ամբողջ աշխատանքում.
4. Միեմա 1-ում R-Hal-ը պատկերացում չի տալիս հալոգենիդների կառուցվածքի մասին
5. Գրական մաս, էջ 18-ից հետո առկա են դատարկ էջեր
6. Ատենախոսության շարվածքում նկատվել են մի շարք վրիպակներ:

Լ.Ա.Հայրիյանի կողմից ներկայացված ատենախոսությունը բովանդակությամբ գիտական և գործնական նշանակությամբ լիովին բավարարում են ՀՀ ԲՈԿ-ի կողմից թեկնածուական ատենախոսություններին ներկայացվող պահանջներին, իսկ Լ.Ա.Հայրիյանը արժանի է քիմիական գիտությունների թեկնածուի հայցվող աստիճանին:

Ատենախոսության սեղմնագիրը և հրատարակված հոդվածները լիովին արտացոլում են ատենախոսության բովանդակությունը:

Պաշտոնական ընդիմախոս
ԵՊՀ օրգ. քիմիայի ամբիոնի պրոֆեսոր,
քիմ. գիտ դոկտոր

Տ.Վ. Ղոչիկյան

Օրգ. քիմիայի ամբիոնի պրոֆեսոր
Տ.Վ. Ղոչիկյանի ստորագրությունը
հաստատում եմ
ԵՊՀ գիտ. քարտուղար



Լ.Մ. Հովսեփյան