

<<Հաստատում են>>



“20” 08 2021թ

<<Արիակ>> կիրառական
քիմիայի ինստիտուտի
գիտական գծով փոխտնօրեն
Լ.Լ. Նիկողոսյան



ԱՌԱՋԱՏԱՐ ԿԱԶՄԱԿԵՐՊՈՒԹՅԱՆ ԿԱՐԾԻՔ

Ժերմեն Ալեքսանդրի Ազարյանի <<Հետերոցիկլիկ ազինների (1,3,5-տրիազինի և պիրիմիդինի) նոր ածանցյալների սինթեզը և դրանց կենսաբանական ակտիվությունը>> վերնագրով Բ.00.03 <<Օրգանական քիմիա>> մասնագիտությամբ քիմիական գիտությունների թեկնածուի գիտական աստիճանի հայցման ատենախոսության վերաբերյալ

Պիրիմիդինն առաջին անգամ սինթեզվել է միզաթթվի ճեղքումից և հետագայում այդ միացությունն ու նրա ածանցյալներն ինքնուրույն նշանակություն են ունեցել բազմաթիվ կենսամաբանական ակտիվությամբ օժտված միացությունների սինթեզի համար:

Երրորդ ազոտի ներմուծումը պիրիմիդինի օղակ հանգեցնում է տրիազինների առաջացմանը: Երեք ազոտի ատոմներով վեցանդամանի հետերոցիկլները՝ շնորհիվ էլեկտրոններով հագեցածության, հանդիսանում են հետերոցիկլների շարքում էներգաձիրներ և մեծ կիրառություն ունեն պայթուցիչ նյութերի (մասնավորապես՝ հեքսազենի) արտադրությունում:

Վերը նշված այս երկու դասերի նյութերի հետ ցանկացած աշխատանք ունի թե՛ տեսական, թե՛ գործնական նշանակություն և ատենախոսի կողմից ընտրված թեման արդիական է:

Աշխատաքն ունի ավանդական կառուցվածք և բաղկացաց է ներածությունից, գրական - ակնարկից, արդյունքների քննարկումից, փորձնական մասից, եզրակացություններից և օգտագործվաց գրականության ցանկից՝ 201 հղումներով: Ատենախոսության աշխատանքի արդյունքներն ամփոփվել են հրատարակված 6 գիտական հոդվածների և 6 միջազգային կոնֆերանսների տեզիսների տեսքով:

Քննակվող ատենախոսական աշխատանքի նպատակն է եղել մշակել մեթոդներ, որոնք կապահովեն պիրիմիդինի և 1,3,5-տրիազինի նոր ածանցյալների ստացման բարձր ելքերը, ինչպես նաև՝ երկ- և եռանդամանի ցիկլների սինթեզը, ուսումնասիրել սինթեզված միացությունների կենսաբանական հատկությունները և բացահայտել կապը կենսաբանական հատկությունների և ստացված միացությունների կառուցվացքի միջև:

Ներածությունում հիմնավորված է հետազոտության թեմայի արդիականությունը, նպատակը, գիտական նորույթը, կիրառական նշանակությունը և աշխատանքի փորձարկումը:

Գրական ակնարկում ատենախոսը հիմնականում ներկայացրել է պիրիմիդինի և տրիազինի, ինչպես նաև դրանց ածանցյալների ստացման գրականության մեջ հայտնի մեթոդները:

Ատենախոսն ին գրական ակնարկում անրադարձել է նաև պիրիմիդինների և տրիազինների կենսաբանական հատկություններին, քանի որ ատենախոսության նպատակներից է նաև իր սինթեզված միացությունների կենսաբանական հատկությունների ուսումնասիրումը:

Ատենախոսության երկրորդ գլխում շարադրված են ատենախոսի ինքնուրույն հետազոտությունների արդյունքները:

Որպես ելային միացություն այս բաժնում ատենախոսի կողմից ընտրվել է 2-(մեթիլթիո)-6-մեթիլպիրիմիդին-4-ոլը, որը բուֆանոլում պիպերիդինի կամ մորֆոլինի ներկայությամբ տաքացնելիս բարձր ելքերով ստացվել է 2-ամինո-6-մեթիլպիրիմիդին-4-ոլ:

Ատենախոսության մի մասը նվիրված է այս միացությունների քիմիական փոխարկումներին:

Այսպես՝ մեթիլոդիոլդ ալկիլացումը բերում է մեթօքսիածանցյալների առաջացմանը, իսկ հալոգենացումը N-քլոր(բրոմ)սուկցինիմիդոլ հանգեցնում է քլոր(բրոմ) տեղակալված պիրիմիդինների:

Գրեթե նույն հաջողությամբ ատենախոսին հաջողվել է իրականացնել նմանատիպ ռեակցիաներ 6-մեթիլ-2-(պիրոլիդին-1-իլ)պիրիմիդին-4(3H)-ոնի հետ:

Ատենախոսի կողմից ապացուցվել է, որ 4-օքսիպիրիմիդինների մոլեկուլում տեղակալման ռեակցիաներն ընթանում են օքսի-տաուտոմեր ձևի թթվածնի ատոմի մոտ, իսկ 2-մերկապտոպիրիմիդիններում առաջին հերթին՝ ծծմբի ատոմի հաշվին, ինչի արդյունքում առաջանում են տեղակալված ացիկլիկ արգասիքներ, ինչպես նաև չկոնդենսված տարբեր ֆարմակոֆոր ազոլներ պարունակող երկ- և եռացիկլ հետերոհամակարգեր:

Չորս հնարավոր ռեակցիոն կենտրոն պարունակող 2-ամինո-6-մեթիլպիրիմիդին-4-թիոլների ալկիլացումը հիմնականում ընթանում է ծծմբի ատոմի մոտ՝ առաջացնելով ինչպես ացիկլիկ, այդպես էլ՝ երկ- և եռացիկլ արգասիքներ:

Պիրիմիդինային շարքի միացությունների սինթեզից կարելի է առանձնացնել նաև 2-ամինո-6-մեթիլպիրիմիդին-4-թիաացետոհիդրազիդի հետերոցիկլման ռեակցիաները ածխածնի դիսուլֆիդոլ:

Ատենախոսությունում ցույց է տրվել, որ այս միացությունները կալիումի հիդրօքսիդի էթանոլային լուծույթում տաքացնելիս առաջանում են 1,3,4-օքսադիազոլային օղակ: Այս միացության մեջ օքսադիազոլային ցիկլը, ի տարբերություն տրիազոլային ցիկլների, գտնվում է թիոնային տաուտոմեր ձևում և ալկիլացումն ընթանում է էկզոցիկլիկ ծծմբի ատոմով:

Նման համակարգերի փողազդեցությունը պենտան-2,4-դիոնի հետ հանգեցնում է ացիկլիկ արգասիքի, որը կայունացվում է ներմոլեկուլային ջրածնական կապի առաջացման կամ դիմերացման պատճառով:

Պարզվել է, որ պիրիմիդինի ալկիլ(դիալկիլ)ամինային տեղակալիչներ պարունակող բոլոր սինթեզված պիրիմիդինային ածանցյալների մոլեկուլներում տեղի է ունենում N-հետերոցիկլ կապի շուրջ ներքին պտույտի արգելակված գործընթաց, որի արդյունքում այդ միացությունները գոյություն ունեն որպես կոնֆորմերների խառնուրդ, ինչն արտացոլված է ^1H և ^{13}C ՄՄՌ սպեկտրներում:

Ներկայացված ատենախոսության արդյունքների քննարկման երկրորդ բաժնում նկարագրված է 1,3,5-տրիագինի ածանցյալների սինթեզը, որն իր մեջ ներառում է 1,2,4-տրիագուլային, թիագուլային, իմիդագուլային և իզօքսագուլային օղակներ: Նման միացությունների սինթեզը պայմանավորված է եղել նրանով, որ ուսումնասիրվել են վերջիններիս կենսաբանական հատկությունները: Այս բաժնում հարկ է նշել նաև, որ 1,3,5-տրիագինի ածանցյալների մոլեկուլում ևս տեղի է ունենում N-հետերոցիկլ կապի շուրջ ներքին պտույտի արգելակված գործընթաց:

Աշխատանքում ուշադրություն է դարձվել կենսաբանական ակտիվությամբ օժտված միացությունների սինթեզին: Պիրիմիդինի և սիմ-տրիագինի սինթեզված ածանցյալների շարքում հայտնաբերվել են միացություններ, որոնք ցուցաբերել են արտահայտված աճախթանիչ ազդեցություն բույսերի աճի վրա:

Պարզվել է, որ 2-պիպերիդինիլ(մորֆոլիլ, պիրիմիդինիլ)-6-մեթիլպիրիմիդին-4-ոլերի և 2-թիոմեթիլ-6-մեթիլպիրիմիդին-4-ոլերի հիման վրա սինթեզված ածանցյալների շարքում առավել ակտիվ են եղել ամիդային, էսթերային և ազիդային տեղակալիչներով միացությունները, ինչպես նաև 4-տրիագուլիլամինո, օքսադիագուլիլմեթօքսի- և 3-թիոտեղակալված 4-տրիագուլիլ պիրիմիդինները:

Ատենախոսության վերջնական մասը կատարվել է ժամանակակից, անհրաժեշտ գիտափորձարարական մեթոդներով: Ստացված միացությունների կառուցվածքները համոզիչ կերպով հաստատված են ժամանակակից ֆիզիկա-քիմիական եղանակներով:

Դրական գնահատելով ատենախոսի կողմից իրականացված ուսումնասիրությունները, միաժամանակ անհրաժեշտ ենք համարում նշել հետևյալ բացթողումներն ու դիտողությունները.

1. Թե՛ ատենախոսությունում և թե՛ սեղմագրում սխեմաներում պիրիմիդինային օղակի 4-րդ դիրքի քլորացումը իրականացվել է ֆոսֆորի օքսիքլորիդի ազդեցությամբ, բայց սեղմագրում նշվաց է, որ իրականացվել է ֆոսֆորի եռքլորիդի ներկայությամբ:
2. Պիրիմիդինային օղակում նուկլեոֆիլ ռեակցիաների ներկայությամբ հաճախ (մասնավորապես հիդրագին հիդրատի) տեղի է ունենում պիրիմիդինային օղակի ճեղքում՝ առաջացնելով պիրագուլային օղակ: Ատենախոսությունում նման փոաղազդեցություն պիրիմիդինի օղակի և հիդրագին հիդրատի հետ նկարագրված է, բայց նշված երևույթի մասին ոչինչ չի շեշտվում:

3. Տարբեր ճանապարհներով ստացված են 4-քլոր- 5-քլոր պիրիմիդիններ, սակայն այս բաժինը կառուցվել է 4-քլորպիրիմիդինի փողազդեծությունների վրա, շրջանցելով՝ 5-քլորպիրիմիդիններին:

4. Պիրիմիդինների շարքում որպես ելանյութ օգտագործվել է 2-(մեթիլթիո)-6-մեթիլպիրիմիդին-4-ոլը, որից ստացվել են համապատասխան 2-ամինոածանցյալները և ամբողջ հետազոտությունները իրականացվել են վերը նշված միացություններով, իսկ աշխատանքի մի հատվածում նորից մոդիֆիկացվում է ելային 2-(մեթիլթիո)-6-մեթիլպիրիմիդին-4-ոլը, և կարծես թե ստվեր է գցում ամբողջ 2-ամինոածանցյալների հետ կատարած աշխատանքի վրա:

Սակայն պետք է նշել, որ բերված բացթողումները չեն ազդում թեկնածուական թեզի ընդհանուր բարձր գնահատականի վրա: Դրանք ընդամենը կարող են հիմք հանդիսանալ հետազոտական խմբում հետագա կատարվելիք աշխատանքների համար:

Ատենախոսի հրատարակված աշխատանքները և ատենախոսության սեղմագիրը արտացոլում են աշխատանքի հիմնական բովանդակությունը:

Ատենախոսական աշխատանքի թեմայի արդիականորթյունը, գիտական նորույթը և գործնական նշանակությունը, ինչպես նաև արդյունքների հավաստիությունը և եզրակացությունների հիմնավորվածությունը թույլ են տալիս եզրակացնել, որ Ժերմեն Ալեքսանդրի Ազարյանի «Ետերոցիկլիկ ազինների (1,3,5-տրիազինի և պիրիմիդինի) նոր ածանցյալների սինթեզը և դրանց կենսաբանական ակտիվությունը» վերնագրով ատենախոսությունը արդիական է, գործնական նշանակություն ունեցող ինքնուրույն հետազոտություն է, կատարված բարձր գիտական մակարդակով և բավարարում է ՀՀ-ում գիտական աստիճանաշնորհման կանոնակարգի պահանջներին, իսկ ատենախոսը՝ Ժերմեն Ազարյանը, արժանի է քիմիական գիտությունների թեկնածուի գիտական աստիճանի շնորհմանը:

Կարծիքը քննարկվել է «Արիակ» կիրառական քիմիայի ինստիտուտի գիտական խորհրդի նիստում:

Նիստին մասնակցել են ինստիտուտի տնօրեն, քիմ.գիտ.դոկ., պրոֆեսոր Գ.Վ.Հասրաթյանը, ինստիտուտի №2 լաբորատորիայի վարիչ, քիմ.գիտ.թեկ., Ա.Գյուլբուդաղյանը, №3 լաբորատորիայի վարիչ, քիմ.գիտ.թեկ., Ա.Արզումանյանը:

Քննարկմանը մասնակցել են նաև ՀՀ ԳԱԱ Օրգանական և դեղագործական քիմիայի գիտատեխնոլոգիական կենտրոնի ՕՔԻ N°5 լաբորատորիայի վարիչ, քիմ.գիտ.դոկ., պրոֆեսոր Հ.Աթթարյանը, նույն լաբորատորիայի գիտաշխատողներ քիմ.գիտ.թեկ., Կ.Բադալյանը, գիմ.գիտ.թեկ., Ա.Մարկոսյանը և քիմ.գիտ.թեկ., Հ.Խաչատրյանը:

<<Արիակ>> կիրառական քիմիայի ինստիտուտի
տնօրեն՝ քիմ.գիտ.դոկ., պրոֆեսոր



Գ.Վ.Հասրաթյան

ՀՀ ԳԱԱ Օրգանական և դեղագործական քիմիայի
գիտատեխնոլոգիական կենտրոնի ՕՔԻ N°5
լաբորատորիայի վարիչ, քիմ.գիտ.դոկ., պրոֆեսոր



Հ.Աթթարյան

Գ.Վ.Հասրաթյանի և Հ.Ս. Աթթարյանի ստորագրությունները հաստատում եմ՝

<<Արիակ>> կիրառական քիմիայի ինստիտուտի
գիտքարտուղար, քիմ.գիտ.թեկաճու



Ա.Գյուլբուդաղյան

