

Կ Ա Ր Ծ Ի Ք

Չայանե Արմենի Բաղդասարյանի „Հետազոտություններ N-տեղակալված ցիկլիկ ամինների տեխնոլոգիապես մոդելավորվող ռեակցիաների բնագավառում“ թեմայով ստենախոսական աշխատանքի վերաբերյալ՝ ներկայացված Բ. 00.03 - „Օրգանական քիմիա“ մասնագիտությամբ քիմիական գիտությունների թեկնածուի գիտական աստիճանի հայցման համար

Սորֆոլինը և դրա ածանցյալները (N-մեթիլ-, N-ֆորմիլ, N-ացետիլմորֆոլիններ) իրենց բարձր լուծելի հատկության շնորհիվ, լայն կիրառություն են գտել ժամանակակից օրգանական քիմիայի տարբեր բնագավառներում, այդ թվում արոմատիկ ածխաջրածինների անջատման համար, ինչպես նաև որպես լուծիչ բնական պոլիմերների, մասնավորապես, ցելյուլոզայի համար:

N-Մեթիլմորֆոլինը լայնորեն կիրառվում է ոչ միայն որպես լուծիչ, այլ նաև որպես արժեքավոր ռեագենտ օրգանական սինթեզում:

N-Մեթիլմորֆոլին N-օքսիդը կիրառվում է որպես շատ փափուկ օքսիդիչ կատալիտիկ քանակներով, բացառելով թանկարժեք և թունավոր օքսիդիչների ստեխիոմետրիկ քանակների օգտագործումը: Այն կարող է օգտագործվել որպես օքսիդիչ և՛ առանձին և՛ այլ օքսիդիչների հետ միասին, հնարավորություն ընձեռելով բացառելու կողմնակի արգասիքների առաջացումը՝ ապահովելով բարձր ելքեր:

N-Մեթիլմորֆոլին N-օքսիդ/ջուր համակարգը կարելի է օգտագործել որպես նոր միջավայր նուկլեոֆիլ ռեակցիաների իրականացման համար:

Կենսաբանական ակտիվ միացությունների նպատակային մոդիֆիկացիաների ստեղծումը դեղանյութերի մոլեկուլային դիզայնին վերաբերվող հիմնական մոտեցումներից է հանդիսանում և ժամանակակից բժշկական քիմիայի արդիական խնդիրներից է:

Վերը թվարկված խնդիրների ուսումնասիրմանն ու լուծման արդյունավետ ճանապարհների սձակմանն է ուղղված ներկայացված ստենախոսությունը:

Ներկայացված աշխատանքը հանդիսանում է ՀՀ ԳԱԱ Օրգանական և դեղագործական քիմիայի գիտատեխնոլոգիական կենտրոնի Օրգանական քիմիայի ինստիտուտի „Կիրառական քիմիայի պրոբլեմների լաբորատորիայում,, երկար տարիների ընթացքում այդ ուղղությամբ իրականացվող հետաքրքիր հետազոտությունների մի մասը:

Գ. Բաղդասարյանի ատենախոսությունն ունի դասական կառուցվածք: Այն շարադրված է համակարգչային շարվածքի 104 էջի վրա: Բաղկացած է ներածությունից, գրական ակնարկից, արդյունքների քննարկումից, փորձնական մասից, եզրակացություններից, օգտագործված գրականության ցանկից, որը ներառում է 187 հղում: Ատենախոսությունն ունի N-մեթիլմորֆոլինի, N-մեթիլմորֆոլին N-օքսիդի ներդրման և 3-մորֆոլինոբութանաթթվով մոդիֆիկացված խիտոզանի մի քանի աղերի կենսաբանական փորձարկումների արդյունքներին վերաբերվող ակտեր պարունակող հավելված: Պարունակում է 7 աղյուսակ և 12 նկար:

Գրական ակնարկը նվիրված է N-տեղակալված ցիկլիկ ամինների սինթեզին և հատկություններին, դրանց կիրառմանը և այլն:

Ակնարկում քննարկված են մինչև 2019թ. այդ ասպարեզում հրատարակված աշխատանքները: Այն ընտրված է ճիշտ, շարադրված լավ և հնարավորություն է ստեղծում գնահատելու ատենախոսի կողմից կատարված հետազոտությունների արդիականությունն ու գիտական նորույթն այդ բնագավառում: Մասնավորապես, ներկայացված են աշխատանքներ, որոնք ներառում են N-մեթիլմորֆոլինի, N-մեթիլմորֆոլին N-օքսիդի և այլ N-տեղակալված ցիկլիկ ամինների սինթեզի մեթոդները, նվիրված են դրանց օգտագործմանը տարբեր սինթեզներում, ինչպես նաև կիրառությանը այլ բնագավառներում և կենսաբանական ակտիվությանը:

Գրական ակնարկում մեկ ենթաբաժին նվիրված է խիտոզանի ստացմանը, ինչպես նաև դրա քիմիական և կենսաբանական հատկություններին:

Գ. Բաղդասարյանի կողմից ներկայացված ատենախոսության երկրորդ գլուխը նվիրված է իրականացված հետազոտությունների արդյունքների քննարկմանը, մասնավորապես N-տեղակալված ցիկլիկ ամինների սինթեզին, դրանց օգտագործմանը, մի քանիսի կենսաբանական հատկությունների ուսումնասիրմանը:

Առաջին ենթաբաժինը նվիրված է N-մեթիլմորֆոլինի ստացման անթափոն տեխնոլոգիայի ստեղծմանը: Մինթեզն հիմնված է մեթիլամինի և 2,2'-դիքլորդիլեթիլ եթերի փոխազդեցությամբ N-մեթիլմորֆոլինի անմիջական ստացման վրա: Պրոցեսը բավական հեշտացված է, այն իրականացվում է 90-95 °C-ում արգասիքի միաժամանակյա հեռացմամբ ռեակցիոն միջավայրից: Հետաքրքիր է, որ ռեակցիոն միջավայրը 3 անգամ նոսրացնելուց և ռեագենտների էկվիմոլային քանակների օգտագործման դեպքում էլքը մեծանում է 2 անգամ: Պարզվել է, որ ռեակցիոն միջավայրի նոսրացումը ոչ միայն բարձրացնում է էլքը, այլև ճնշում է կողմնակի արգասիքների առաջացումը:

Ատենախոսի կողմից մշակված տեխնոլոգիայով ստացված N-մեթիլմորֆոլինի էլքը կազմում է 75-80%:

Վերջինիս ստացումն ինքնանպատակ չէր, քանի որ կիրառվել է ևս մեկ կարևոր խնդրի լուծման դեպքում՝ N-մեթիլմորֆոլինի N-օքսիդի ստացման անթափոն տեխնոլոգիայի մշակման ժամանակ: Վերջինս շատ ուժեղ պոլյար լուծիչ է փայտի ցելյուլոզայի համար: Պետք է նշել, որ առաջին փուլը՝ որը ներառում է N-մեթիլմորֆոլինի օքսիդացումը ջրածնի պերօքսիդով, հայտնի է: Այս դեպքում երկրորդ փուլում կարևոր էր ստացված մոնոհիդրատի ջրազրկումը, որի պայմանները հաջողությամբ է մշակել ատենախոսը: N-Մեթիլմորֆոլին N-օքսիդի էլքը կազմում է 70-80%:

N-մեթիլմորֆոլինի և N-մեթիլմորֆոլինի N-օքսիդի ստացման տեխնոլոգիաները ներդրվել են «ԱՐԻԱԿ» Կիրառական քիմիայի Հայկական գիտահետազոտական ինստիտուտի տեխնոլոգիական բաժնում՝ հերթափոխում 10 կգ քանակ հզորությամբ:

Շատ կարևոր է, որ երկու դեպքում էլ արտադրություններն անթափոն են և օգտագործված նյութերի մեծ մասը նորից վերադարձվում է արտադրություն:

Ատենախոսը ոչ միայն մշակել է N-մեթիլմորֆոլին N-օքսիդի ստացման տեխնոլոգիական սխեման, այլ նաև կիրառել է նշված օքսիդն իր հետագա ուսումնասիրությունների ժամանակ, մասնավորապես, մորֆոլինի, պիպերիդինի և պիրոլիդինի ալկիլման ռեակցիաներում, ընդ որում՝ համապատասխան արգասիքներն ստացվել են ավելի բարձր էլքերով, քան մինչ այդ հայտնի մեթոդներով միջֆազային պայմաններում:

Ուսումնասիրվել են N-ցիկլիկ ամինների ալկիլման ռեակցիաները ալիլ- և պրոպարգիլբրոմիդներով, ինչպես նաև ալիլ- և մետալիլբրոմիդներով թե՛ ՄՖԿ պայմաններում և թե՛ ՆՄՍՕ/ջուր համակարգում: Պարզվել է, որ եթե քլորիդներով ալկիլման ռեակցիաների արգասիքների էլքերը նշված պայմաններում համարյա նույնն են, ապա բրոմիդների դեպքում ավելի բարձր են և ավելի բարձր են ՆՄՍՕ/ջուր համակարգում:

Մորֆոլինի օրինակի վրա ուսումնասիրվել է ալիլբրոմիդով ալկիլման ռեակցիայում տարբեր հիմքերի ազդեցությունը: Պարզվել է, որ եթե կալիումի և նատրիումի հիդրօքսիդների դեպքում N-ալկիլացված արգասիքի էլքերը կազմում են 71-72%, ապա պոտաշի դեպքում այն ավելի ցածր է՝ 57%: Այստեղ հետաքրքիր է մի հանգամանք. նույն պայմաններում ռեակցիաների միաժամանակյա ավելացման դեպքում եթե արգասիքի էլքը 72% է, ապա հիմքը 3 ժամից հետո ավելացնելու դեպքում այն կազմում է 55%:

Կատարվել են բազմաթիվ փորձեր 4-վինիլմորֆոլինի ստացման ուղղությամբ: Ուսումնասիրվել է տարբեր լուծիչների ազդեցությունը պրոցեսի վրա: Պարզվել է, որ N-մեթիլմորֆոլին N-օքսիդի ջրային լուծույթում $\text{CHCl}_3/\text{NaOH}$ համակարգի ներկայությամբ իրականացված փոխազդեցությունը երկրորդային ամինների հետ (մորֆոլին, պիպերիդին և այլն) բերում է ոչ թե նպատակային վինիլացման արգասիքների, այլ պոլիալկիլմիզանյութերի առաջացմանը: Այս փաստը ատենախոսը բացատրում է այն հանգամանքով, որ նշված պայմաններում առաջացած դիքլորկարբենը ռեակցում է ՆՄՍՕ-ի հետ առաջացնելով ֆոսգեն, որն էլ նշված ամինների հետ առաջացնում է համապատասխան մոնոալկիլմիզանյութերը: Նույն արդյունքին է հանգեցրել նշված նպատակով ՆՄՍՕ/ H_2O համակարգի օգտագործումը ՄՖԿ-ի պայմաններում:

Ի վերջո մշակվել է ստացման մեթոդ մորֆոլինից և ագետիլենից, և, որ ամենակարևորն է, բացառվել է ագետիլենի օգտագործումը ճնշման տակ: Ամբողջ պրոցեսն իրականացվում է մթնոլորտային ճնշման տակ: Ուսումնասիրվել է մորֆոլինի, պիպերիդինի և պիրոլիդինի միացումը α, β -չհագեցած թթուներին ազա-Միխաելի ռեակցիայով: Պարզվել է, որ եթե կրոտոնաթթվի, ինչպես նաև մալեինա- և ֆումարաթթուների հետ այն հեշտությամբ ընթանում է ջրում, բերելով սպասվող արգասիքների առաջացմանը, ապա դարչնաթթվի դեպքում

դրանք իսպառ բացակայում են, ըստ երևույթին ֆենիլ խմբի ներկայությամբ պայմանավորված տարածական դժվարությունների պատճառով:

Արդյունքների քննարկման բաժնի վերջին ենթաբաժինը վերաբերվում է 3-մորֆոլինոբութանաթթվով խիտոզանի մոդիֆիկացիային և ստացված խիտոզանային աղերի հակաամֆինոքսիդազային ակտիվության ուսումնասիրությանը: Կենսաբանական ակտիվությունների փորձարկման արդյունքում պարզվել է, որ ի տարբերություն ելանյութերի, 3-մորֆոլինոբութանաթթվով մոդիֆիկացված խիտոզանի մի քանի աղեր օժտված են թույլ արտահայտված հակաամֆինոքսիդազային ակտիվությամբ, որը բնորոշ է հակադեպրեսանտներին՝ մոնոամֆինոքսիդազային ինհիբիտորներին:

Ստացված միացությունների կառուցվածքն ապացուցելու համար հեղինակն օգտագործել է ժամանակակից ֆիզիկոքիմիական մեթոդներ, մասնավորապես՝ ՄՄՌ ^1H և ^{13}C , ԻԿ, քրոմատո-մասս-սպեկտրոմետրիա, տարրային անալիզ:

Գ. Բաղդասարյանի ատենախոսության հիմնական բովանդակությունը ներկայացված է հրատարակված 11 հոդվածներում և զեկուցվել է միջազգային 1 գիտաժողովում:

Ատենախոսության վերաբերյալ կան հետևյալ դիտողությունները և նկատառումները.

1. Գրական ակնարկն ավելի շատ կրում է նկարագրական բնույթ: Մինչդեռ ցանկալի կլիներ, որպեսզի ատենախոսն, իհարկե, ոչ բոլոր դեպքերում, արտահայտեր իր սեփական վերաբերմունքը այս կամ այն աշխատանքի, սինթեզի եղանակի նկատմամբ:

2. Էջ 46-ում նշվում է, որ N-մեթիլմորֆոլինի ստացման նպատակով իրականացված մեթիլամինի և 2,2'-դիքլորդիէթիլ եթերի էկվիմոյար քանակների փոխազդեցության ժամանակ մեթիլ ամինն արագ հեռանում է ռեակցիոն միջավայրից, որի արդյունքում, ինչպես ներկայացված է սխեմա 3-ում, առաջանում են կողմնակի արգասիքներ՝ վինիլքլորէթիլ եթեր, դիվինիլ եթեր և համապատասխան ցիկլիկ եթերը՝ դիօքսանը:

Ո՞րն է պատճառը, որ վերոնշյալ փոխազդեցության ժամանակ ռեագենտների անփոփոխ հարաբերության դեպքում, սակայն ռեակցիոն միջավայրը 3 անգամ նոսրացնելիս N-մեթիլմորֆոլինի ելքը կրկնապատկվում է և կողմնակի արգասիքներ ընդհանրապես չեն ստացվում (աղ. 5):

3. Չնայած ատենախոսության նպատակը N-տեղակալված ցիկլիկ ամինների սինթեզն է, կարծում եմ, ավելի հետաքրքիր կլինեք երբեմն անդրադառնալ իրենց կողմից ուսումնասիրված, մշակված և հաջողությամբ կիրառված ռեակցիաների մեխանիզմներին, լսել ատենախոսի դատողությունները դրանց մասին: Կամ էլ անդրադառնալ այն ռեակցիաներին, որոնք չի հաջողվել իրականացնել: Մասնավորապես, ինչպես կարելի է բացատրել, թե ինչո՞ւ ուսումնասիրվող ցիկլիկ ամիններից՝ N-մեթիլմորֆոլին N-օքսիդ/ջուր համակարգում ընդհանրապես չեն ստացվել համապատասխան ֆորմիլաձանցյալները (սխեմա 13), մանավանդ, որ ստացված պոլիակիլմիզանյութերի ելքերը կազմում են 22-42 %:

Հետաքրքիր է նաև, թե մորֆոլինը պրոպարգիլ բրոմիդով ակտիվացնելու ժամանակ N-մեթիլմորֆոլին N-օքսիդ/ջուր համակարգում ՄՖԿ պայմաններում համապատասխան արգասիքի ելքի կրկնակի նվազումը ինչո՞ւ է բացատրվում նշված համակարգում պրոպարգիլ բրոմիդի հիդրոլիզի պրոցեսի արագացմամբ (էջ 49):

4. Ստացված միացությունների կառուցվածքը հեղինակն ապացուցել է ժամանակակից ֆիզիկոքիմիական մեթոդների կիրառմամբ (ՄՄՌ ^1H և ^{13}C , ԻԿ, քրոմատո-մասս-սպեկտրոմետրիա, տարրային անալիզ): Ապացուցել է միանշանակ և համոզիչ: Սակայն, կարծում եմ, որ արդյունքների քննարկման բաժնում կարելի էր ավելի հաճախ անդրադառնալ սպեկտրների տվյալներին, չնայած դրանք ավելի մանրամասն, հանգամանալի բերված են փորձնական բաժնում:

Կարելի էր որոշ այդպիսի տվյալներ բերել սեղմագրում, զոնե հիմնական դասերի միացությունների բնութագրական կլանումների մի մասը:

5. Փորձնական մասում, բերված են եռման կետեր, որոնք ունեն շատ մեծ միջակայք: Օրինակ 138-145, 110-120, 110-117 $^{\circ}\text{C}$ համապատասխանաբար 15, 16 և 17 միացությունների դեպքում:

Գ.Բադդասարյանի ատենախոսությունն ու սեղմագիրն, իհարկե, զերծ չեն վրիպակներից, բացթողումներից:

Անշուշտ, վերոհիշյալ նկատառումները չեն կրում սկզբունքային բնույթ և արված դիտողություններն ամենևին չեն նսեմացնում Գ.Բադդասարյանի կողմից ներկայացված ատենախոսության գիտական արժեքը:

Այսպիսով, ելնելով վերը շարադրվածից անհրաժեշտ է նշել, որ „Հետազոտություններ N-տեղակալված ցիկլիկ ամինների տեխնոլոգիապես մոդելավորվող ռեակցիաների քննազավառում” ատենախոսությունն իր գիտական և գործնական արժեքով, արդիականությամբ, ծավալով և բովանդակությամբ համապատասխանում է ՀՀ ԲՈԿ-ի կողմից թեկնածուական ատենախոսություններին ներկայացվող պահանջներին, իսկ հայցորդ Գայանե Արմենի Բաղդասարյանն արժանի է քիմիական գիտությունների թեկնածուի գիտական աստիճանի շնորհմանը Բ.00.03- ՝ Օրգանական քիմիա., մասնագիտության գծով:

Ատենախոսության սեղմագիրը և հրատարակված աշխատանքները լիովին արտացոլում են ատենախոսության բովանդակությունը:

ՀՀ ԳԱԱ ՕՂՔ ԳՏԿ-ի Օրգանական քիմիայի ինստիտուտի
„Բնական չհագեցած միացությունների լաբորատորիայի”
ավագ գիտաշխատող, քիմ.գիտ.թեկնածու

Գ.Մակարյան

24.11.2021թ.

ՀՀ ԳԱԱ ՕՂՔ ԳՏԿ-ի Օրգանական քիմիայի ինստիտուտի „Բնական չհագեցած միացությունների լաբորատորիայի” ավագ գիտաշխատող, քիմ.գիտ.թեկնածու Գ.Մակարյանի ստորագրությունը հաստատում են՝

ՀՀ ԳԱԱ ՕՂՔ ԳՏԿ գիտքարտուղար, ք.գ.դ.

Լ.Խ. Գյուլնազարյան

24.11.2021թ.

