

« Հ Ա Ս Տ Ա Տ ՈՒ Մ Ե Մ »

ՀԱՅ - ՌՈՒՍԱԿԱՆ ՍԼԱԳՈՒՆԱԿԱՆ ՀԱՄԱԼՍԱՐԱՆԻ
ԳԵՏԱԿԱՆ ԳՅՈՒՎՈՐՈՒԹՅՈՒՆ

Պ. Ս. ԱՎԵՏՄԻՅԱՆ

2023 թ.

ԱՌԱՋԱՏԱՐ ԿԱԶՄԱԿԵՐՊՈՒԹՅԱՆ ԿԱՐԾԻՔ

Էլմիրա Կարապետի Հակոբյանի «Ալիցիկլո[c]- և հետերոցիկլո[c]պիրիդինների նոր ֆունկցիոնալ և համակցված ածանցյալների սինթեզն ու կենսաբանական ակտիվությունը» թեմայով ատենախոսական աշխատանքի վերաբերյալ ներկայացված F.00.10 – «Կենսօրգանական քիմիա» մասնագիտությամբ քիմիական գիտությունների թեկնածուի գիտական աստիճանի հայցման համար

Էլմիրա Կարապետի Հակոբյանի ատենախոսական աշխատանքը հանդիսանում է ՀՀ ԳԱԱ ՕԴՔԳՏԿ Նուրբ օրգանական քիմիայի ինստիտուտի «Հոգեմետ միացությունների սինթեզի» լաբորատորիայում իրականացվող նպատակաուղղված հետազոտությունների տրամաբանական շարունակությունը և իր մեջ ներառում է բոլոր այն հետերոցիկլային համակարգերը, որոնք ցուցաբերել են կենսաբանական բարձր ակտիվություն:

Ատենախոսական աշխատանքը նվիրված է ալիցիկլո[c]- և հետերոցիկլո[c]պիրիդինների նոր ֆունկցիոնալ և համակցված ածանցյալների սինթեզին ու վերջիններիս շարքում նոր կենսաբանորեն ակտիվ նյութերի որոնմանը: Այդ նպատակի իրագործման համար նախատեսվել էր լուծել հետևյալ հիմնական

խնդիրները. օպտիմալացնել և կատարելագործել ցիկլոպենտա[Շ]պիրիդինների, հեքսահիդրոթիզոխինոլինների և պիրանո[3,4-Շ]պիրիդինների սինթեզի եղանակները, ուսումնասիրել սինթեզված միացությունների քիմիական, ֆիզիկաքիմիական և կենսաբանական հատկությունները, բացահայտել այդ միացությունների քիմիական կառուցվածքի ու կենսաբանական ակտիվության միջև օրինաչափություններ:

Աշխատանքն իրականացվել է ք. գ. դ. Ս. Ն. Սիրականյանի ղեկավարությամբ:

Է. Հակոբյանի ատենախոսական աշխատանքը գրված է հայերեն լեզվով, շարադրված է 150 էջի վրա և բաղկացած է ներածությունից, գրականության ակնարկից, արդյունքների քննարկումից, փորձնական մասից, եզրակացություններից, օգտագործված գրականության ցանկից (177 հղում) և հավելվածից (46 էջ): Ներառում է 18 աղյուսակ և 16 նկար:

Գրական ակնարկում հեղինակը կարողացել է հավուր պատշաճի ներկայացնել ուսումնասիրությանը վերաբերվող քիմիական և կենսաբանական տվյալները, հիմնավորել ֆուրո[2,3-Ն]պիրիդինների ոլորտում հետազոտությունները շարունակելու անհրաժեշտությունը:

Ատենախոսական աշխատանքի երկրորդ գլուխը նվիրված է կատարված հետազոտությունների արդյունքների քննարկմանը և կազմված է հետևյալ ենթագլուխներից՝ երկցիկլ և եռացիկլ ալիցիկլո[Շ]- և հետերոցիկլո[Շ]պիրիդինների սինթեզն ու փոխարկումները, ֆուրո(թիենո)[2,3-Ն]պիրիդինների ամինոէսթերների հիման վրա քառացիկլ և հնգացիկլ համակարգերի սինթեզը, 1-ամինո-3-օքսո-2,7-նաֆթիրիդինների սինթեզը, ինչպես նաև սինթեզված միացությունների կառուցվածքի և կենսաբանական ակտիվության միջև կապը: Որպես էլային միացություններ օգտագործվել են 3,5,6,7-տետրահիդրո-2H-ցիկլոպենտա[Շ]պիրիդին-3-ոնները, 2,3,5,6,7,8-հեքսահիդրոթիզոխինոլին-3-ոնները և 3,3-պիրանո[3,4-Շ]պիրիդին-6-ոնները: Վերջիններիս սինթեզն իրականացնելիս հեղինակը մանրակրկտորեն ուսումնասիրել է ստացած արգասիքների բաղադրությունը, փոխարկումների գծապատկերների սխեմաների արդյունքում ստացվելիք միացությունների առկայությունը:

Հետազոտությունների ընթացքում սինթեզվել են մոտ երեք հարյուր նոր միացություններ՝ բարձր մաքրությամբ, այդ թվում նոր հետերոցիկլային

համակարգեր, որոնք ներառում են պիրիդոն[1,2-*a*]պիրիմիդիններ և պիրիմիդոն[2,1-*f*][1,2,4]տրիազիններ:

Առաջին անգամ պիրանոն[3,4-*c*]պիրիդինների իզոմերների խառնուրդի ¹H ՄՄՌ սպեկտրում նույնականացվել է պիրանոն[4,3-*b*]պիրիդինը:

2,7-Նաֆթիրիդինների շարքում հաջողվել է ստանալ 1-ամինո-3-օքսո-2,7-նաֆթիրիդիններ:

Ուսումնասիրվել են սինթեզված միացությունների հակաուռուցքային, հակավիրուսային, հակացնցումային, հակաազրեզանտային, հակաբակտերիալ և հակասնկային հատկությունները:

Մշակվել է ցիկլոպենտա[*c*]պիրիդինների, հեքսահիդրոիզոխինոլինների և պիրանոն[3,4-*c*]պիրիդինների սինթեզի առավել արդյունավետ միառեակտորային եղանակ, որը հնարավորություն է տալիս կրճատել սինթեզի ժամանակահատվածը և խուսափել որոշակի աշխատատար փուլերից:

Պիրիմիդոն[2,1-*f*][1,2,4]տրիազինը, որպես յուրօրինակ կառուցվածքային միավոր, հնարավորություն է ընձեռում սինթեզել բազմաթիվ նոր հետերոցիկլային համակարգեր, այդ պատճառով այն ունի ինչպես տեսական, այնպես էլ գործնական մեծ արժեք:

Մշակվել է 1-ամինո-3-օքսո-2,7-նաֆթիրիդինների սինթեզի եղանակ, ինչը հնարավորություն է տվել սինթեզել նոր հետերոցիկլային համակարգի՝ ֆուրոն[2,3-*c*]-2,7-նաֆթիրիդինի ածանցյալներ:

Բացահայտվել են կենսաբանական բարձր ակտիվությամբ միացություններ, որոնք ունեն դեղամիջոց դառնալու իրական հնարավորություններ: Դրանցից են 3,3,8-տրիմեթիլ-6-օքսո-3,4,6,7-տետրահիդրո-5-ցիան-1*H*-պիրանոն[3,4-*c*]պիրիդինը (հակաազրեզանտային), պիպերազինոպիրիդինների ալկիլ և ացիլ ածանցյալները (հակասնկային և հակաբակտերիական), 1-ամինո-5-(2-ֆուրիլ)-7,8-դիհիդրո-6*H*-ցիկլոպենտա[*d*]ֆուրոն[2,3-*b*]-պիրիդին-2-կարբոհիդրազիդը (հակավիրուսային), ֆուրոն-(թիենո)[3,2-*d*]պիրիմիդինների *N*- և *S*-ալկիլ ածանցյալները (հակասնկային և հակաբակտերիական), պիրիդոն[3',2':4,5]ֆուրոն[3,2-*d*]պիրիդոն[1,2-*a*]պիրիմիդինները (հակացնցումային), *N*-(տետրահիդրոֆուրան-2-իլմեթիլ)-5-(2-ֆուրիլ)-1,2,3,4-տետրահիդրոպիրիմիդոն[4',5':4,5]թիենո[2,3-*c*]իզոխինոլին-8-ամինը (հակաուռուցքային):

Մշակվել են կենսաբանորեն ակտիվ երկցիկ 3,3-դիմեթիլ-6-օքսոպիրանո[3,4-*c*]-պիրիդինների, 3(6)-պիպերազինոպիրիդինների, եռացիկլ ֆուրո[2,3-*b*]պիրիդինների կարբոհիդրազիդների, քառացիկլ պիրիդո[3',2':4,5]ֆուրո(թիենո)[3,2-*d*]պիրիմիդինների *N*-, *S*-ակլիլ և ամինաձանցյալների ու հնգացիկլ պիրիդո[3',2':4,5]ֆուրո[3,2-*d*]պիրիդո[1,2-*a*]պիրիմիդինների սինթեզի պրեպարատային եղանակներ:

Փորձնական մասում բերված են սինթեզված միացությունների իսկությունն ու կառուցվածքը հաստատող անհրաժեշտ ֆիզիկաքիմիական տվյալները: Վերջիններիս մի մասը աղյուսակի տեսքով ներկայացված են հավելվածում, որում տեղ են գտել նաև կենսաբանական հետազոտությունների, մոլեկուլային մոդելավորման արդյունքները և ակտը:

Է. Հակոբյանի ատենախոսական աշխատանքի արդյունքներն ամփոփված են ներքոբերյալ յոթ կետից բաղկացած եզրակացությունների մեջ, որոնք ճշգրիտ և հակիրճ արտացոլում են աշխատանքում ստացված հիմնական գիտական և գործնական տվյալները:

1. Պարզվել է, որ 3(6)-օքսոպիրիդինների սինթեզը հնարավոր է իրագործել միառեակտորային եղանակով, որն ավելի արդյունավետ է, քան նախկինում կիրառվող եռափուլ մեթոդը:
2. Պիրանո[3,4-*c*]պիրիդինների երրորդ իզոմերի հայտնաբերմամբ ցույց է տրվել, որ ենամինների ացիլումը և β -դիկետոնների ցիկլումը ընթանում են ոչ ռեգիոսելեկտիվ:
3. Հայտնաբերվել է, որ երկտեղակալված պիպերազինաձանցյալների գերակշիռ մասն օժտված է կենսաբանական ակտիվությամբ, հետևաբար պիպերազինի աձանցյալների կենսաբանական ակտիվության հիմքը պիպերազինի օղակն է:
4. Պարզվել է, որ ալիցիկլո- և հետերոցիկլո[*c*]պիրիդինների օքսոացետամիդների կողային ակլիլ շղթան ածխածնի երկու ատոմով երկարացնելով Սմայլսի տիպի վերախըմբավորում տեղի չի ունենում:
5. Հաստատվել է, որ քառացիկլ ֆուրո(թիենո)[3,2-*d*]պիրիմիդիններում տրիագոլի, թիագոլի և թիագինի օղակները կառուցվում են պիրիմիդինային օղակի [*b*] կողի վրա՝ բերելով գծային կառուցվածքով միացությունների ստացմանը:



6. Բացահայտվել է, որ հնգացիկլ հետերոցիկլային համակարգեր պիրիդո[1,2-*a*]պիրիմիդինները և պիրիմիդո[1,2-*a*]պզեպինները ցուցաբերում են հակացնցումային բարձր ակտիվություն: Ցույց է տրվել, որ ցիկլերի քանակը էական նշանակություն չունի կենսաբանական ակտիվության հարցում, ինչը հակասում է Լիպինսկու համալրված կանոնին:

7. Պիրանո[3,4-*c*]պիրիդինների, 3(6)-պիպերազինոպիրիդինների, ֆուրո[2,3-*b*]պիրիդինների կարբոհիդրազիդների, ֆուրո(թիենո)[3,2-*d*]պիրիմիդինների *N*, *S*-ալկիլ և ամինոածանցյալների շարքերում հայտնաբերվել են կենսաբանական բարձր ակտիվությամբ օժտված միացություններ, որոնք ակտիվությամբ գերազանցում են համեմատական դեղամիջոցներին և ունեն ցածր թունականություն:

Աենախոսական աշխատանքի վերաբերյալ առկա են հետևյալ դիտողությունները.

1. Քանի որ աշխատանքում ներկայացված են ինչպես ֆուրո-, այնպես էլ թիենո[2,3-*b*]պիրիդիններ, ճիշտ կլիներ գրականության ակնարկում անդրադառնալ նաև թիենո[2,3-*b*]պիրիդինների վերաբերյալ հետազոտություններին:
2. Սեղմագիրը ճիշտ կլիներ շարադրել անգլերեն կամ ռուսերեն:
3. Սեղմագրում անհրաժեշտ էր ներկայացնել նաև ռեակցիաների ելքերը:
4. Աշխատանքում և սեղմագրում որոշակի թերություններ են նկատվել հայերեն ձևակերպումների հետ կապված, ինչպես նաև վրիպակներ:

Չնայած առկա դիտողություններին Էլմիրա Հակոբյանի ատենախոսությունը անկասկած ներկայացնում է տեսական և գործնական մեծ հետաքրքրություն:

Ատենախոսության սեղմագիրը և հրատարակված աշխատանքները ամբողջությամբ ընդգրկում են ատենախոսության հիմնական բովանդակությունը:


Վերը շարադրածի հիման վրա և հաշվի առնելով ստացված արդյունքների գիտական և գործնական նշանակությունը, կարելի է ընդունել, որ Է.Կ. Հակոբյանի ատենախոսությունը իր ծավալով և բովանդակությամբ լիովին համապատասխանում է ՀՀ ԲՈԿ-ի կողմից թեկնածուական ատենախոսություններին ներկայացվող պահանջներին, իսկ հայցորդ Էլմիրա Հակոբյանն արժանի է Բ.00.10 -

«Կենսօրգանական քիմիա» մասնագիտությամբ քիմիական գիտությունների թեկնածուի գիտական աստիճանի շնորհմանը:


Կարծիքը քննարկվել է Հայ-Ռուսական համալսարանի գիտական խորհրդի նիստում (նիստ թիվ ____, առ ____.05. 2023թ):

Ներկա էին գիտխորհրդի անդամներ՝ ք.գ.թ. դոցոնտ Ա. Գրիգորյանը (նախագահ), ՀՀԳԱԱ թղթակից անդամ Գ. Դանագույանը, ք.գ.դ. պրոֆ Ա. Ենգոյանը, ք.գ.դ. պրոֆ. Կ.Մարգարյանը, ք.գ.թ. դոցենտ Հ. Դարբինյանը, տ.գ.թ. դոցենտ Հ. Մելքոնյանը, ք.գ.թ. Գ. Կիրակոսյանը, ք.գ.թ. Ա. Օսյանը, գիտ. քարտուղար Ա. Ահարոնյանը:

Գրախոսներ՝ պրոֆ. Գ. Դանագույանը, դոցենտ Ա. Գրիգորյանը (նախագահ)

ՀՀԳԱԱ թղթակից անդամ, ք.գ.դ., պրոֆ.՝  Գ.Հ. Դանագույան

ՀՌՀ Կենսաբժշկության և Դեղագործության ինստիտուտի
Ընդհանուր և դեղագործական քիմիայի
ամբիոնի վարիչ, դոցենտ, ք.գ.թ.

 Ա. Ս. Գրիգորյան

Պրոֆ. Գ.Հ. Դանագույանի և ք.գ.թ., դոցենտ Ա.Ս. Գրիգորյանի
ստորագրությունները հաստատում եմ.

ՀՌՀ գիտ. քարտուղար, ք.գ.թ.՝  Ռ.Ս. Կասաբարովա

