

Պաշտոնական ընդդիմախոսի կարծիք

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

Ժամանակակից օրգանական քիմիան քիմիկոս մասնագետներին առաջադրում է նորանոր խնդիրներ արժեքավոր հատկություններով օժտված նյութերի ստացված եղանակների մշակման և կիրառման տարբեր ոլորտներ փնտրելու բնագավառում: Այս առումով կարևոր ուղղություններից մեկը բժշկությունն է, քանի որ մարդկության առողջության համար պայքարում կուտակված բազմաթիվ խնդիրներ կարող են լուծվել միայն քիմիկոսների կողմից ստեղծված սինթետիկ պրեպարատների օգնությամբ: Հետևաբար այս ուղղությամբ իրականացվող հիմնարար հետազոտությունները կրում են ինչպես տեսական, այնպես էլ կիրառական բնույթ: Հաշվի առնվելով ասվածը Է.Կ. Հակոբյանի ներկայացրած ատենախոսական աշխատանքը նպատակալին է և արդիական, որը նվիրված է ալիցիկլո և հետերոցիկլո[с]պիրիդինների նոր ածանցյալների սինթեզին և ստացված վերջանյութերի կենսաբանական հատկությունների ուսումնասիրություններին:

Է. Հակոբյանի ատենախոսությունը շարադրված է 150 էջի վրա և հավելվածը՝ 45 էջ, որն ընդգրկում է միշարք միացությունների ՄՄՌ ^1H և ^{13}C սպեկտրների վերլուծությունների արդյունքները, որոշ միացությունների մոլեկուլային մոդելավորման նկարներ, ինչպես նաև կենսաբանական ուսումնասիրությունների տվյալների աղյուսակները: Հավելվածին կցված է նաև կենսաբանական ուսումնասիրությունների ակտը:

Ատենախոսությունը բաղկացած է գրական ակնարկից, ստացված արդյունքների քննարկումից, փորձարարական մասից, եզրակացություններից և գրականության ցանկից, որն ընդգրկում է 177 գրական հղում: Ատենախոսությունը պարունակում է նաև 18 աղյուսակ և 16 նկար:

Գրական ակնարկը բաղկացած է 4 մասից՝ ֆուրոպիրիդինների սինթեզի եղանակներ, որոնք հիմնված են պիրիդինային օղակի կամ ֆուրանային օղակի էլային բազայի վրա, ստացման այլ մեթոդներ և ֆուրոպիրիդինների հայտնի ածանցյալների կենսաբանական հատկություններին:

Գրական ակնարկի թե բովանդակային, և թե կառուցվածքային առումով հաջողված լինելը հնարավորություն է ընձեռնում ընթերցողին հեշտությանբ ընկալելու խնդրո առարկա ոլորտում առկա և խնդիրները, և ստացված տվյալները: Ակնհայտ է, որ հեղինակի առաջնահերթ խնդիրը եղել է արդեն իսկ կենսաբանական բարձր ակտիվություն ցուցաբերած պիրիդինների նմանակների սինթեզը և դրանց կենսաբանական հատկությունների ուսումնասիրությունները:

Է.Կ.Հակոբյանի ատենախոսության 2-րդ գլուխը նվիրված է իր կողմից իրականացված հետազոտությունների արդյունքների քննարկումներին: Աշխատանքի համար որպես էլանյութ ընտրվել են 3,5,6,7-տետրահիդրո-2H-ցիկլոպենտա[с]պիրիդին-3-ոնները, և 2,3,5,6,7-հեքսահիդրոթիզոխինոլին-3-ոնները և 3,3-պիրանո[3,4-с]պիրիդին-6-ոնները: Ելանյութերի սինթեզն իրականացվել է հայտնի, բայց մոդիֆիկանացված ճանապարհով: Այս սխեմայի 2-րդ փուլում ստացվում են β-դիկարբոնիլային միացություններ որոնք իզոմեր են և հետագա փոխարկման ժամանակ առաջանում է խառնուրդ՝ 3,5,6,7-տետրահիդրո-2H-ցիկլոպենտա[с]պիրիդին-3-ոններ, 2,3,5,6,7,8-հեքսահիդրոթիզոխինոլին-3-ոններ, 3,3-պիրանո[3,4-с]պիրիդին-6-ոններ և 1,1-դիմեթիլպիրանո[3,4-с]պիրիդին: Եթե առաջին եկուսը մաքուր վիճակում առանձնացվել և նույնականացվել են, ապա 3-րդը նույնականացվել է խառնուրդում՝ ¹H ՄՄՌ սպեկտրում: Ստացված իզոմեր միացություններից որոշների կառուցվածքը հաստատվել է նաև ռենտգեն կառուցվածքային անալիզի տվյալներով: Աշխատանքի այս փուլում հայցորդին հաջողվել է մշակել երկցիկլ [с]պիրիդինների միառեակտորային մեթոդ, կատարելով որոշ փոփոխություններ հայտնի եղանակում: Հաշվի առնելով նախկինում հայտնի տվյալները, որ պիպերազինի ածանցյալները օժտված են վառ արտահայտված կենսաբանական հատկություններով, հեղինակի կողմից սինթեզվել են մի շարք միացությունները, որոնք կարող են այս ոլորտում հետաքրքրություններ կայացնել: Աշխատանքի հաջորդ փուլում 3(6)-հիդրօքսիպիրիդինները հիմնային միջավայրում փոխազդելով էթիլբրոպետատի և էթիլբրոբուտիրատի հետ ստացել են համապատասխան 0-ածանցյալները, որոնք նատրիումի էթիլատով ցիկլացվել են ֆուրո [2,3-б] պիրիդինների ամինոէթիլէթերների: Նոր ածանցյալներ սինթեզելու նպատակով օ-ածանցյալները հիդրոլիզել են մինչև համապատասխան թթուների: Այս ընթացքում հեղինակը հաստատել է, որ էթիլբուտիրատի դեպքում ցիկլում տեղի չի ունենում, իսկ էթիլացետատի դեպքում ստացվում է նոր կառուցվածքի եռացիկլ պիրիդիններ: Այս շղթան նույնպես հնարավորություն

է տալիս ստանալ ֆունկցիոնալ տեղակալված նոր ածանցյալներ՝ եռացիկլ[с]պիրիդինների ամինոէսթերներ, կարբոհիդրազիդներ և N-տեղակալված ամիններ: Այժմ, եթե միջանկյալ գնահատական տանք հայցորդի աշխատանքին կարող ենք պնդել, որ նրա կողմից մշակվել է օքսոպիրիդինների սինթեզի արդյունավետ եղանակ, առաջին անգամ խառնուրդում նույնականացվել է 7,7-դիմեթիլպիրանո[4,3-б]պիրիդինը, հաստատել է, որ հետերոցիկլո[с]պիրիդինների օքսոացետամիդների կողային ալկիլ շղթան երկարացնելիս Սմայլսի վերախմբավորում տեղի չի ունենում:

Հաշվի առնելով նախկինում ունեցած տվյալները և ֆուրո և թիենո[2,3-б]պիրիդինների սինթետիկ հնարավորությունները եռացիկլ համակարգերը փոխարկվել են քառացիկլ և հնգացիկլ ածանցյալների՝ ֆուրո(թիենո)պիրիմիդինների նոր օրինակների: Առաջադրված խնդիրն իրականացվել է ֆուրո[2,3-б]պիրիդինների հենքի վրա՝ ամինոէսթերները ցիկլելով մրջնաթթվի ամիդով կամ դրանց փոխազդեցությամբ 5-7 անդամանի լակտամների հետ: Ռեակցիայի արգասիքները հիմք են հանդիսացել այլ ածանցյալների ստացման համար: Ինչպես տեսնում ենք հայցորդին հաջողվել է պիրիմիդինային օղակի [б] կողի վրա կառուցել տրիագոլի, թիագոլի և թիագինի օղակներ, որոնք քառացիկլ և հնգացիկլ համակարգերի նոր ածանցյալներ են (երկու հարյուր օրինակ):

Այսպիսով, Է.Կ.Հակոբյանի կողմից սինթեզված են երկցիկլից մինչև հինգացիկլ բազմաթիվ նոր հետերոցիկլիկ միացություններ և դրանց հենքի վրա միացությունների տասնյակ շարքեր: Պետք է նշել, որ հայցորդի կողմից որպես աշխատանքի նպատակ դրված է եղել կառուցվածքի և կենսաակտիվության միջև կապերի բացահայտումը, որին հասնելու լավագույն միջոցը շարքերի առկայությունն է:

Հարյուրավոր սինթեզված միացությունների կենսաբանական ուսումնասիրությունները կատարված են ինչպես Հայաստանի, այնպես էլ արտերկրի մի շարք կենտրոններում: Մասնավորապես, ՀՀ ԳԱԱ ՆՕՔԻ «Դեղաբանության և պատոհիստոլոգիայի», «Թունաբանության և քիմիոթերապիայի», մոլեկուլային կենսաբանության ինստիտուտի «Բջջի կենսաբանության և վիրուսաբանության» լաբորատորիաներում, Սալոնիկի (Հունաստան) Արիստոտելի, Պրահայի (Չեխիա) և Խ.Աբովյանի անվան հայկական պետական մանկավարժական համալսարաններում

ու Բելգրադի (Սերբիա) կենսաբանական հետազոտությունների ինստիտուտում: Կենսաբանական հետազոտությունների ընթացքում օգտագործվել են կանխատեսման (PASS) և մոդելավորման (Docking) համակարգչային ծրագրերը:

ՆՕՔԻ «Դեղաբանության և պատոհիստոլոգիայի» լաբորատորիայում ուսումնասիրվել են երկցիկլ-, քառացիկլ- և հնգացիկլպիրիդինների նեյրոտրոպ հատկությունները: Ցույց է տրվել, որ առավել մեծ ակտիվություն ցուցաբերել են երկցիկլ ածանցյալները, որոնք կողային տեղակալիչում ունեն արոմատիկ օղակ: Իսկ քառացիկլ- և հնգացիկլ- համակարգերում առավել ակտիվ են պիրիդո[1,2-a]պիրիմիդինները: ՆՕՔԻ «Թունաբանության և քիմիոթերապիայի» լաբորատորիայում ուսումնասիրվել են քառացիկլ ֆուրո(թիենո)[3,2-d]պիրիմիդին-8-ամինների հակաուռուցքային հատկությունները: Ցույց է տրված, որ 2-տետրահիդրոֆուրիլմեթիլ խմբի առկայությունը նպաստում է հակաուռուցքային ազդեցության աճին, իսկ պիպերիդինի փոխարինումը մեթիլպիպերիդինով, ակտիվությունը կտրուկ աճում է: Պրեպարատների ակտիվության վրա մեծ ազդեցություն ունի մեթիլենային խմբերի փոփոխությունը: Հաստատված է, որ դրանց ավելացումը հանգեցնում են ակտիվության կորստի: Ցույց է տրված, որ առավել ակտիվ հակաուռուցքային հատկություն ցուցաբերել են քառացիկլպիրիդինները, որոնց շարքում աչքի է ընկել N(տետրահիդրոֆուրան-2-իլմեթիլ)-5-(2-ֆուրիլ)-1,2,3,4-տետրահիդրոպիրիմիդո[4',5',4,5]թիենո[2,3-c]իզոխինոլին-8-ամինը, որն իր ակտիվությամբ զգալիորեն գերազանցել է համեմատական դեղամիջոց դոքսորուբիցինին:

Բելգրադի կենսաբանական հետազոտությունների ինստիտուտում իրականացվել են մի շարք [c]պիրիդինների հակաբակտերիալ և հակասնկային հատկությունների ուսումնասիրությունը, մասնավորապես երկցիկլ-, քառացիկլ[c]պիրիդիններ: Ընդ որում քառացիկլերից վերցվել են 8-օքսո- և 8-թիենո- ածանցյալներ: Հակաբակտերիալ ուսումնասիրությունների համար օգտագործել են 4-ական գրամ-դրական և գրամ-բացասական բակտերիաներ, իսկ հակասնկային փորձարկումների ժամանակ կիրառել են 8 տեսակի սնկեր: Ուսումնասիրությունների համար ընտրվել են երկու շարքի միացություններ՝ ցիկլոպենտա[c]պիրիդինների և պիրանո[3,4-c]պիրիդինների ածանցյալներ և բացահայտել, որ բոլոր միացությունները ցուցաբերում են հակաբակտերիական ակտիվություն: Դրանցից առավել ակտիվները թեստավորվել են կայուն

շտամների՝ *P.aeruginosa* և *E.coli*, նկատմամբ: Բոլորն էլ ցուցաբերել են արտահայտված ակտիվություն, ինչպես հակաբակտերիական, այնպես էլ հակասնկային: Հարկ եմ համարում շեշտել, որ ի տարբերություն կիրառվող դեղամիջոցների՝ ամպիցիլին ր ստրեպտոմիցին, առաջարկվող միացությունները կիրառելի են լայն շրջանակի շտամների համար:

Է.Հակոբյանի կողմից սինթեզված մի շարք երկցիկլ ածանցյալներ՝ 3(6)-հիդրօքսիպիրիդինի O-ածանցյալներ և եռացիկլ՝ ամինոկարբոհիդրազիդներ ենթարկվել են հակավիրուսային ակտիվության ուղղությամբ: Այդ հետազոտությունները կատարվել են ՀՀ ԳԱԱ մոլեկուլային կենսաբանության ինստիտուտի «Բջջի կենսաբանության և վիրուսաբանություն» լաբորատորիայում: Ուսումնասիրությունները խոզերի աֆրիկյան ժանտախտի դեմ բացահայտել են, որ ցիկլոպենտա[с]պիրիդիններից ֆենիլ և ֆուրիլ խումբ պարունակող ածանցյալները ցուցաբերում են առավել բարձր ակտիվություն, որոնց մեջ աչքի է ընկնում 1-ամինո-5-(2-ֆուրիլ)-7,8-դիհիդրո-6H-ցիկլոպենտա[d]ֆուրո[2,3-б]պիրիդին-2-կարբոհիդրազիդը: Պարզվել է, որ այդ միացությունը արգելակում է տուբուլինի պոլիմերումը, խոչընդոտում վիրուսային ԴՆԹ-ի կրկնապատկմանը և վիրուսային սպիտակուցի սինթեզին:

Վերը շարադրվածը հաստատում է, որ Է.Հակոբյանը կատարել է հետաքրքիր և ծավալուն աշխատանք, նպատակասլաց ուսումնասիրություն, որն իրենից ներկայացնում է ինչպես տեսական, այնպես էլ կիրառական նշանակություն: Աշխատանքը արդիական է, կատարված բարձր մակարդակով, հետազոտությունների ֆիզիկո-քիմիական մեթոդների լայն ընդգրկումով: Ստացված արդյունքների իսկությունը կասկած չի հարուցում: Այնուհանդերձ ատենախոսական աշխատանքը գերծ չէ թերություններից: Նշենք դրանք.

- Էջ 12 -կատարել հղում՝ կինազների արգելակիչներ
- Էջ 15 -եթե ուրվագրում մեկ նյութը անվանվում է մյուսն էլ պետք է անվանել
- Էջ 14,16.17 -ավելորդ տառեր բառերում
- Էջ 32,33 – պրոցես-գործընթաց, սինտոն-սինթոն
- Էջ 40 –հիդրազինհիդրատի կոնցենտրացիան բացակայում է
- Էջ 54 -2.2 բաժնի համարը 41-րդ էջում արդեն առկա է
- Էջ 62 – 4ա նյութի ստացման ժամանակ պարզ չէ, ինչ է առանձնացվել 1-ին վերաբյուրեղացման ժամանակ և ինչ 2-րդից

- Էջ 62 – նյութերի ստացման ժամանակ կիրառվում է ոչ թե «նույն ձևով» այլ «նմանատիպ եղանակաով կամ մեթոդով»

Սակայն նշված թերությունները և ցանկությունները ամենևին չեն նսեմացնում Է.Հակոբյանի կողմից ներկայացված ատենախոսական աշխատանքի արժեքը:

Ելնելով ասվածից և հաշվի առնելով ստացված արդյունքների գիտական և գործնական արժեքները, գտնում եմ, որ Է.Հակոբյանի «Ալիցիկլո- և հետերոցիկլո[с]պիրիդինների նոր ֆունկցիոնալ և համակցված ածանցյալների սինթեզն ու կենսաբանական ակտիվությունը» վերնագրով ատենախոսությունը լիովին բավարարում է ՀՀ ԲՈԿ-ի կողմից թեկնածուական թեզերին ներկայացվող պահանջերին, իսկ հեղինակն անտարակույս արժանի է քիմիական գիտությունների թեկնածուի գիտական աստիճանի շնորհմանը Բ.00.10-«Կենսաօրգանական քիմիա» մասնագիտության գծով:

Ատենախոսության սեղմնագիրը և հրապարակված հոդվածները լիովին արտացոլում են ատենախոսության բովանդակությունը:

ԵՊՀ օրգանական քիմիայի ամբիոնի պրոֆեսոր, քիմ.գիտ.դոկտոր

Տ.Վ.Նոչիկյան

Տ.Վ.Նոչիկյանի ստորագրությունը հաստատում եմ

ԵՊՀ-ի գիտ.քարտուղար, քիմ. գիտ.թեզ



Մ.Վ.Հովհաննիսյան

17.05.2023թ.