

« Հ Ա Ս Տ Ա Տ ՈՒ Մ Ե Մ »



ԵՐԵՎԱՆԻ ՊԵՏԱԿԱՆ ՀԱՄԱԼՍԱՐԱՆԻ

ԱՎՈՐԵՍԻԱԿԱՆ/ՈՒՍՈՒՄՆԱԿԱՆ

ԳԾՈՎ ՊՐՈՌԵԿՏՈՐ

[Signature] Է.Վ. ԱՍՐԻՅԱՆ

« 06 » 06 2023 թ.

ԱՌԱՋԱՏԱՐ ԿԱԶՄԱԿԵՐՊՈՒԹՅԱՆ ԿԱՐԾԻՔ

Անի Սերյոժայի Այվազյանի «5-րդ Ղիրքում ցիկլոհեպտանի հետ սպիրոհամակցված բենզո[հ]խինազոլինների սինթեզը և հատկությունները» թեմայով ատենախոսական աշխատանքի վերաբերյալ՝ ներկայացված Բ.00. 03 – «Օրգանական քիմիա» մասնագիտությամբ քիմիական գիտությունների թեկնածուի գիտական աստիճանի հայցման համար

Անի Սերյոժայի Այվազյանի ատենախոսական աշխատանքը հանդիսանում է ՀՀ ԳԱԱ ՕՂՔԳՏԿ Նուրբ օրգանական քիմիայի ինստիտուտի «Սպիրոցիկլիկ միացությունների սինթեզի» լաբորատորիայում իրականացվող նպատակաուղղված հետազոտությունների տրամաբանական շարունակությունը՝ ուշադրության առանցքում պահելով հատկապես այն աժանցյալները, որոնք ցուցաբերել են հակամանրէային և հակաուռուցքային հատկություններ:

Ատենախոսական աշխատանքը նվիրված է 5-րդ Ղիրքում սպիրոցիկլիկ բաղադրիչ պարունակող բենզոխինազոլինների նոր ֆունկցիոնալ և համակցված աժանցյալների սինթեզին ու վերջիններիս շարքում հակամանրէային և հակաուռուցքային հատկություններով օժտված միացությունների որոնմանը: Այդ նպատակի իրագործման համար նախատեսվել է լուծել հետևյալ հիմնական խնդիրները.

- մշակել էթիլ 4'-ամինո-1'Կապիրո[ցիկլոհեպտան-1,2'-նավթալին]-3'-կարբօքսիլատի (β -ամինոէսթեր) ստացման եղանակ, ապա վերջինս որպես էլանյութ օգտագործելով անցում կատարել տարբեր կառուցվածքի բենզո[հ]խինազոլինների ածանցյալների, ինչպես նաև կոնդենսված հետերոցիկլիկ համակարգերի:
- իրականացնել 3-րդ դիրքում տարբեր տեղակալիչներ պարունակող 2-թիօքսոբենզո[հ]խինազոլինների և դրանց ածանցյալների սինթեզ և ուսումնասիրել ստացված միացությունների քիմիական և կենսաբանական հատկությունները:

Աշխատանքն իրականացվել է քիմ. գիտ. դոկտոր, պրոֆեսոր Ա.Ի. Մարկոսյանի ղեկավարությամբ:

Ա. Այվազյանի ստենախոսական աշխատանքը գրված է հայերեն լեզվով, շարադրված է 148 էջի վրա և բաղկացած է ներածությունից, գրականության ակնարկից, արդյունքների քննարկումից, փորձնական մասից, եզրակացություններից, օգտագործված գրականության ցանկից (110 հոդում) և հավելվածից (31 էջ): Ներառում է 14 աղյուսակ և 5 նկար:

Գրականության ակնարկում հեղինակը հիմնականում ներկայացրել է բենզո[հ]խինազոլինների սինթեզն ու փոխարկումները, ինչպես նաև 4-ամինո-3-ցիան (կամ էթօքսիկարբոնիլ)-1,2-դիհիդրոսպիրո(նավթալին-2,1'-ցիկլոալկանների) հենքի վրա ստացված 5-րդ դիրքում կարբոցիկլերի հետ սպիրոհամակցված բենզո[հ]խինազոլինների տարբեր ածանցյալների սինթեզի եղանակներ և փորձել է հիմնավորել բենզո[հ]խինազոլինների նոր ածանցյալների սինթեզի ոլորտում հետազոտությունները շարունակելու անհրաժեշտությունը:

Ատենախոսական աշխատանքի երկրորդ գլուխը նվիրված է կատարված հետազոտությունների արդյունքների քննարկմանը և կազմված է հետևյալ երկու ենթագլուխներից՝ էթիլ 4'-ամինո-1'Կապիրո[ցիկլոհեպտան-1,2'-նավթալին]-3'-կարբօքսիլատի սինթեզը և փոխարկումները, որին հաջորդում է սինթեզված միացությունների հակամանրէային և հակաուռուցքային հետազոտությունների ուսումնասիրությունների արդյունքների ներկայացումը:

Առաջին ենթազվխում հեղինակի կողմից առաջարկվել է 5-րդ դիրքում ցիկլոհեպտանի հետ սպիրոհամակցված դիհիդրոնավթալինային շարքի β -ամինո- էսթերի սինթեզի եղանակ և ՌԿԱ հիման վրա ցույց է տրվել, որ վերջինիս բյուրեղավանդակում կան ներմուլեկուլային և միջմուլեկուլային ջրածնական կապեր: Կառուցվածքի հաստատումից հետո ստացված β -ամինոէսթերի հիմքի վրա մշակվել և իրականացվել են 3-տեղակալված 1*H*-սպիրո[բենզո[*h*]]սինազոլին-5,1'-ցիկլոհեպտան]-2,4(3*H*,6*H*)-դիոնների ստացման տարբեր եղանակներ:

Ելային ամինոէսթերի և կարբոնաթթուների քլորանհիդրիդների հետ փոխազդեցության ռեակցիաներով հնարավոր է եղել պարզաբանելու մոնո-, դիացիլածանցյալների և օքսազիանային միացությունների ստացման օրինաչափությունները:

Հեղինակին հաջողվել է սինթեզել 5-րդ դիրքում ցիկլոհեպտանի հետ սպիրոհամակցված 3-ամինոբենզո[*h*]]սինազոլինի տարբեր ածանցյալներ, որոնց հենքի վրա անցում է կատարվել տարբեր կառուցվածքի ամիդների, իմիդների միզանյութերի և թիոմիզանյութերի՝ ընդլայնելով սինթեզի ճանապարհները բենզո[*h*]]սինազոլինների ածանցյալների սինթեզի բնագավառում:

Ուսումնասիրվել է նաև ելային β -ամինոէսթերի փոխազդեցության հնարավորությունը իզոթիոցիանատների՝ այդ թվում բենզոիլ, էթիլ, ալիլ, բենզիլ, ֆենէթիլիզոթիոցիանատների և 4-իզոցիանատո-2,2-դիմեթիլտետրահիդրո-2*H*-պիրանի հետ և մշակվել են ռեակցիաների իրականացման տարբեր պայմաններ: Արդյունքում հեղինակին հաջողվել է ստանալ 3-րդ դիրքում ինչպես չտեղակալված, այնպես էլ տեղակալված 2-թիօքսոբենզո[*h*]]սինազոլիններ, որոնց հիման վրա էլ առաջին անգամ ստացվել են 2-սուլֆանիլ տեղակալված բենզո[*h*]]սինազոլիններ, թիագոլո- և թիագինոբենզո[*h*]]սինազոլիններ, *բիս*-դիսպիրոցիկլիկ համակարգեր, 2-րդ դիրքում -SCH₂- կամրջակով միմյանց միացած բենզո[*h*]]սինազոլինային միացություններ և հիդրազինոածանյալներ:

Օգտվելով հիդրազինոսինազոլինների ֆուկցիոնալ հնարավորություններից սինթեզվել են նաև տարբեր դիրքերում կոնդենսված չտեղակալված տրիագոլներ, ինչպես նաև մերկապտո- և սուլֆանիլտեղակալված տրիագոլներ: Մինթեզված բոլոր նյութերի համար հեղինակը մանրակրկտորեն ուսումնասիրել է վերջանյութերի կառուցվածքը ԻԿ և ՄՄՌ սպեկտրոմետրիկ եղանակներով:

Թիագոլիդին- և թիագինոխինագոլինային ածանցյալների սինթեզի սխեմաներում քննարկվել են միաժամանակ երկու տարբեր հնարավոր միացությունների կամ դրանց խառնուրդների ստացման հնարավորությունները և ժամանակակից սպեկտրոմետրիկ եղանակներով, այդ թվում ՌԿԱ եղանակով միանշանակորեն սպացուցվել է ստացված միացությունների կառուցվածքները՝ բերելով բյուրեղագիտական, փորձնական և հաշվարկային տվյալները:

Հետազոտությունների ընթացքում սինթեզվել են 207 նոր միացություններ՝ բարձր մաքրությամբ:

Ուսումնասիրվել են սինթեզված միացությունների հակամանրէային և հակաուռուցքային հատկությունները: Հակամանրէային ակտիվությունն ուսումնասիրվել է «դիֆուզիա ազարի մեջ» մեթոդով, փորձերում օգտագործվել են ինչպես գրամ-դրական ստաֆիլակոկեր այնպես էլ գրամ-բացասական ցուպիկներ: Միացությունների հակաուռուցքային հատկություններն ուսումնասիրվել են մկների էրլիխի ասցիտային կարցինոմայի և սարկոմա 180-ի վերպատվաստված մոդելների վրա: Կեսաբանական հատկությունների ուսումնասիրությունները ցույց են տվել, որ սինթեզված միացությունների շարքում կան հակամանրէային և հակաուռուցքային ակտիվությամբ օժտված նյութեր, որոնց հետագա ավելի խորը ուսումնասիրությունները կարող են բերել գործնական նշանակություն ունեցող արդյուքի:

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

Ա. Այվազյանի 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. Մշակվել է էթիլ 4'-ամինո-1'H-սպիրո[ցիլոհեպտան-1,2'-նավթալին]-3'-կարբօքսիլատի (β -ամինոէսթեր) սինթեզի եղանակ: Պարզվել է, որ վերջինիս բյուրեղացանցում գոյություն ունեն ինչպես ներմոլեկուլային, այնպես միջմոլեկուլային ջրածնական կապեր:

2. Ամինտեսթերի և կարբոնաթթուների քլորանհիդրիդների փոխազդեցություններն ուսումնասիրելիս պարզվել է, որ կախված ռեագենտի քանակից և ռեակցիայի սևողությունից կարող են ստացվել մոնոացիլ, դիացիլ ածանցյալներ կամ էլ օքսազինային միացություններ միացություններ:
3. Առաջարկվել են 5-րդ դիրքում ցիկլոհեպտանային բաղադրիչ պարունակող 3-ամինոբենզոլիսինազոլինների, ամիդների, իմիդների, միազանյութերի և թիումիզանյութերի սինթեզի եղանակներ:
4. Ուսումնասիրվել է ամինտեսթերների և տարբեր կառուցվածքի իզոթիոցիանատների փոխազդեցությունը, որը հանգեցրել է ինչպես 3-րդ դիրքում տեղակալիչ չպարունակող, այնպես էլ 3-տեղակալված 2-թիօքսոբենզոլ[հ]իսինազոլինների ստացման, որոնցից էլ անցում է կատարվել 2-սուլֆանիլտեղակալված ածանցյալների:
5. 2-թիօքսոբենզոլ[հ]իսինազոլինների փոխարկումների արդյունքում ստացվել են թիազոլ- և թիազինոբենզոլ[հ]իսինազոլիններ, ինչպես նաև բիս-դիսպիրոցիկլիկ համակարգեր և 2-րդ դիրքում -SCH₂- խմբավորմամբ իրար միացած դիբենզոլ[հ]իսինազոլինային միացություններ:
6. Պարզվել է, որ 2-հիդրազինոբենզոլ[հ]իսինազոլինները հիմքի ներկայությամբ ենթարկվել են դեհիդրազինացման՝ առաջացնելով 2-րդ դիրքում տեղակալիչ չպարունակող բենզոլիսինազոլիններ: Վերոհիշյալ հիդրազինոմիացությունները հնարավորություն են տվել սինթեզելու բենզոլ[հ]իսինազոլինի տարբեր դիրքերում կոնդենսված տրիազոլներ և մերկապտոտրիազոլներ:
7. Կենսաբանական հետազոտությունները բացահայտել են հակաուռուցքային և հակամարեային հատկություններով օժտված շուրջ 30 միացություն:

Ատենախոսական աշխատանքի վերաբերյալ առկա են հետևյալ դիտողությունները.

1. Գրականության ակնարկը հիմնականում բախկացած է երեք ենթավերնագրերից, որոնցից վերջին երկուսը, ինչպես նշվեց վերը, նվիրված է իրենց հետզոտական

խմբի աշխատանքների ներկայացմանը, իսկ առաջին հատվածը՝ միջազգային փորձին, որտեղ սակայն նկարագրված են հիմնականում մինչև 2018 թ աշխատանքներ, ցանկալի կլիներ նաև տեսնել ավելի թարմ աշխատանքների հղումների հիման վրա կատարված նկարագրություններ, ինչպես նաև վերլուծություններ, որոնք բացակայում են բոլոր դեպքերում:

2. Աշխատանքը նվիրված է մեծ ծավալով նորանուն նյութերի սինթեզին և կենսաբանական հատկությունների ուսումնասիրմանը, որտեղից պարզ է դառնում հեղինակի ներդրած աշխատանքը, ռեսուրսներն ու ժամանակը, սակայն ցանկալի կլիներ, որ մինչ սինթեզի եղանակների մշակմանը ձեռնամուխ լինելը աշխատանք տարվեր միացությունների քիմիական կառուցվածքի ու կենսաբանական ակտիվության միջև օրինաչափությունների բացահայտման ուղղությամբ թե՛ նախկին փորձի, թե՛ ելնելով միջազգային փորձից՝ ակնկալվող արդյունքների ուղղությամբ, որը հեղինակի կողմից ներդրած աշխատանքը, ժամանակը և ռեսուրսների ծախսը կդարձներ ավելի նպատակաուղղված և կմեծացներ գործնական նշանակություն ունեցող միացությունների թիվը:
3. Աշխատանքում բերված սինթեզի որոշ եղանակներում (սխեմաներ 10 և 11) քննարկվում է միաժամանակ երկու հնարավոր կառուցվածքների ստացում, որտեղ սպեկտրոմետրիկ անալիզի տվյալների մանրակրկիտ քննարկման արդյունքում սպացուցված են, որ խառնուրդներ չեն ստացվում: Հեղինակը կատարված համատեքստում կարող էր քննարկել նաև առաջարկվող ռեակցիանների մեխանիզմները, իսկ նպատակի և արդիականության բաժնում շեշտադրել ընթացող ռեակցիանների քիմիզմը, այլ ոչ թե գրական տվյալների սահմանափակ լինելու և կառուցվածք-ակտիվություն կապի վերլուծությունների բացակայության պայմաններում շեշտադրելու կենսաբանական ակտիվությունները:
4. Արդյունքների քննարկման բաժնի սինթեզի սխեմաներ 3, 4, և 5-ի շրջանակում համապատասխանաբար 24, 25 և 30 միացությունների ստացման համար քննարկվում է հիդրազին հիդրատի օգտագործումը, սակայն սխեմաներում բերված է հիդրազինի քիմիական բանաձևը:

5. Արդյունքների քննարկման բաժնում սինթեզի 6-րդ սխեմայում 38-ից 43 միացության ստացման ժամանակ օգտագործված ռեագենտը եղել է *ւ*-քլորֆենիլիզոցիանատը, սակայն սխեմայում բերված է *ւ*-քլորբենզալդեհիդի մոլեկուլային բանաձևը:
6. Աշխատանքի եզրակացությունները (օրինակ 2, 4 և 5) ձևակերպված են որպես ստացված արդյունքների ներկայացում, բայց ցանկալի կլիներ, որ դրանք իրենց ձևակերպմամբ արտացոլեին ստացված արդյունքների վերլուծության ամփոփում:
7. Ինչով է պայամանավորված հակամանրէային հատկությունների ուսումնասիրության ժամանակ ստուգիչ դեղամիջոցի՝ ֆուրազոլիդոնի ընտրությունը, արդյոք հնարվոր չէ՞ր ուսումնասիրություններում ներառել սինթեզված կառուցվածքներին ավելի մոտ կառուցվածքով դեղանյութեր:
8. Ուսումնասիրվել է հակամանրէային և հակաուռուցքային ակտիվությունները, բայց չկան հիմնավորումներ: Եթե հակամանրէային ակտիվությունների համար հիմք կարող է ծառայել ռեզիստենտությունը, ապա հակաուռուցքայինը ինչով բացատրել, չկա գործող միջոցների սահմանափակումները, կողմնակի ազդեցություններին նվիրված նկարագրությունները, որոնք էլ հիմք կծառայեն պնդելու ուսումնասիրությունների արդիականությունը:
9. Աշխատանքում նկատվել են որոշակի տեխնիկական թերություններ:

Չնայած առկա դիտողություններին Անի Այվազյանի 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 Ա.Ս. Այվազյանի ատենախոսությունը իր ծավալով և բովանդակությամբ լիովին համապատասխանում է ՀՀ ԲՈԿ-ի կողմից թեկնածուական ատենախոսություններին ներկայացվող պահանջներին, իսկ հայցորդ Անի Այվազյանը արժանի է Բ.00.03 – «Օրգանական

քիմիա» մասնագիտությամբ քիմիական գիտությունների թեկնածուի գիտական աստիճանի շնորհմանը:

Կարծիքը քննարկվել է Երևանի պետական համալսարանի համալսարանի օրգանական քիմիայի ամբիոնի նիստում (նիստ թիվ 8, առ 02.06. 2023թ):

Ներկա էին օրգանական քիմիայի ամբիոնի անդամներ՝ ք.գ.դ. պրոֆեսորներ Տ.Վ. Ղոչիկյանը, Գ.Գ. Թոքմանջյանը, Ն.Ա. Դուրգարյանը, ք.գ.թ. դոցենտներ Մ.Ա. Սամվելյանը, Ա.Ս. Գալստյանը, Լ.Վ. Կարապետյանը, Կ.Ս. Ավետիսյանը, Ա.Ռ. Միքայելյանը, ք.գ.թ. Հ.Գ. Ալվանջյանը, ք.գ.թ. Լ.Պ. Համբարձումյանը, ասպիրանտներ Տ.Հ. Եգանյան Վ.Ա. Սարգսյանը:

Գրախոս՝

ԵՊՀ օրգանական քիմիայի ամբիոնի

Գիտաշխատող, ք.գ.թ.

Լ.Պ. Համբարձումյան

ԵՊՀ օրգանական քիմիայի ամբիոնի

ամբիոնի վարիչ, ք.գ.դ. պրոֆեսոր

Ն.Ա. Դուրգարյան

ք.գ.դ. պրոֆ. Ն.Ա. Դուրգարյանի և ք.գ.թ. Լ.Պ. Համբարձումյանի

ստորագրությունները հաստատում եմ.

ԵՊՀ գիտ. քարտուղար



Մ.Վ. Հովհաննիսյան