

**ԿԱՐԾԻՔ**  
**պաշտոնական ընդդիմախոսի**

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

Սպիրոհետերոցիկլիկ միացությունների քիմիան, հատկապես, ազասպիրանների քիմիան օրգանական քիմիայի զարգացող կարևոր ուղղություններից մեկն է, այն պարզ պատճառով, որ այդ կարգի մի շարք ֆունկցիոնալ խմբեր պարունակող բենզոխինազոլինային միացությունները ցուցաբերում են կենսաբանական բարձր ակտիվություն: Հատկապես, հարկ է նշել, որ ՀՀ ԳԱԱ Օրգանական և դեղագործական քիմիայի գիտատեխնոլոգիական կենտրոնի «Սպիրոցիկլիկ միացությունների սինթեզի լաբորատորիայում» համակարգված հետազոտություններ են տարվել 5-րդ դիրքում ցիկլոպենտանային և ցիկլոհեքսանային ցիկլերի հետ սպիրոհամակցված բենզո[հ]խինազոլինների սինթեզի և դրանց կենսաբանական ակտիվության ուսումնասիրման բնագավառում:

Ներկայացվող ատենախոսության նպատակն է եղել մշակել էթիլ 4'-ամինո-1'H-սպիրո[ցիկլոհեպտան-1,2'-նավթալին]-3'-կարբօքսիլատի (այսուհետ՝ β-ամինոէսթեր) ստացման եղանակ և դրա հենքի վրա սինթեզել բենզո[հ]խինազոլինային բաղադրիչ պարունակող տարբեր կառուցվածքի կոնդենսված հետերոհամակարգեր:

Ա. Այվազյանի ատենախոսությունն ունի դասական կառուցվածք: Այն շարադրված է համակարգչային շարվածքի 148 էջի վրա: Բաղկացած է ներածությունից, գրականության ակնարկից, արդյունքների քննարկումից, փորձնական մասից, եզրակացություններից, գրականության ցանկից (110 հղում) և հավելվածից: Պարունակում է 14 աղյուսակ և 5 նկար:

Ներածությունում հիմնավորված է հետազոտվող թեմայի արդիականությունը, որտեղ ատենախոսը ներկայացրել է թեմայի շուրջ իրականացրած ուսումնասիրությունների

նպատակը, թեմայի առանձնահատկությունը, կիրառական նշանակությունը և փորձնական արդյունքները:

Գրականության ակնարկը նվիրված է ատենախոսության հիմնախնդիրներին առնչվող լայնածավալ գրականության ուսումնասիրությանը, ուր դիտարկված են բենզոլ[հ]խինազոլինների սինթեզը, համակցված բենզոլ[հ]խինազոլինների սինթեզը և դրանց հատկությունների ուսումնասիրությունները:

Հարկ է նշել, որ ատենախոսի կողմից կատարվել է լայնածավալ, ամբողջական, ընդհանրական և հետաքրքիր բովանդակությամբ, գրագետ շարադրված գրականության ակնարկ (110 հղում), որը անշուշտ խոսում է ատենախոսի գիտական բարձր կուլտուրայի մասին:

Բենզոլ[հ]խինազոլինային միացությունների սինթեզի համար ելանյութ է հանդիսացել վերոհիշյալ  $\beta$ -ամինոէսթերը, որն ստացվել է էթիլ 2-ցիանո-2-ցիկլոհեպտիլիդենացետատի և բենզիլմագնեզիումի քլորիդի փոխազդեցությունից առաջացած էթիլ 2-(1-բենզիլ-ցիկլոհեպտիլ)-2-ցիանոացետատի՝ ծծմբական թթվի միջավայրում ցիկլումից: Կատարվել է սինթեզված ամինոէսթերի կառուցվածքի հաստատման բազմակողմանի ուսումնասիրություն: Պարզաբանվել է, թե ինչու է ԻԿ սպեկտրում բացակայում էսթերային խմբին բնորոշ կլանումը: Այդ երևույթի բացատրությունը տրվել է ռենտգեն-կառուցվածքային անալիզի (ՌԿԱ) միջոցով, համաձայն որի, մոլեկուլում առկա են ինչպես ներմոլեկուլային, այնպես էլ միջմոլեկուլային ջրածնական կապեր:

Ուսումնասիրվել է  $\beta$ -ամինոէսթերի կոնդենսումը ֆենիլքլորֆորմիատի հետ, որի արդյունքում ստացվել է համապատասխան կարբամատը, իսկ վերջինիս փոխազդեցությունը էթանոլի միջավայրում ալիֆատիկ, արոմատիկ և հետերոարոմատիկ շարքերի առաջնային ամինների հետ, ապա կալիումի հիդրօքսիդի և աղաթթվի հետ բերել է 3-տեղակալված 1H-սպիրո[բենզոլ[հ]խինազոլին-5,1'-ցիկլոհեպտան]-2,4(3H,6H)-դիոնների առաջացմանը: Համապատասխան դիոն է ստացվել նաև ամինոէսթերի և 3-քլորֆենիլիզոցիանատի փոխազդեցությունից:

Ուսումնասիրվել է նաև ամինոէսթերի փոխազդեցությունը կարբոնաթթուների քլորանհիդրիդների (քացախաթթվի, պ-բրոմբենզոական թթվի, ֆենիլքացախաթթվի քլորանհիդրիդների) հետ, որի արդյունքում ստացվում են համապատասխան մոնոացիլ

ածանցյալները: Պարզվել է, որ ացետիլ քլորիդի ավելցուկի դեպքում առաջանում է դիացետիլ ածանցյալը, իսկ համարժեք քանակության դեպքում՝ մոնոացետիլ ածանցյալը, որը բարձրաեռ լուծիչում ցիկլանում է օքսազինի: Ամինոէսթերի և հիդրազին հիդրատի փոխազդեցության արդյունքում ստացվում է ինդազոլի ածանցյալ: Սինթեզված 2-ֆենիլօքսազինի և հիդրազին հիդրատի կոնդենսման արդյունքում առաջանում է 3-ամինո-2-ֆենիլ-3H-սպիրո[բենզո[հ]խինազոլին-5,1'-ցիկլոհեպտան]-4(6H)-ոն: Վերջինիս փոխազդեցությունը ացետիլ և բենզոլիլ քլորիդների հետ առաջացրել է ամիդներ, իսկ բենզոլիլիզոթիոցիանատի հետ հանգեցրել է թիոմիզանյութի ածանցյալին: Ուսումնասիրվել է ամինոէսթերից սինթեզված կարբամատի ռեակցիան հիդրազին հիդրատի հետ, որի արդյունքում առաջացել է 3-ամինո-2,4-դիօքսոբենզո[հ]խինազոլին: Վերջինիս և կարբոնաթթուների քլորանհիդրիդների փոխազդեցության արդյունքում սինթեզվել են 3-ամիդոածանցյալներ, մ-քլորֆենիլիզոցիանատի հետ՝ միազնյութի ածանցյալ, ֆենիլքլորֆորմիատի հետ համապատասխան կարբամատը, որն իր հերթին ռեակցիայի մեջ դնելով բենզիլամինի և մորֆոլինի հետ ստացվել են երկ- և եռտեղակալված միզանյութի ածանցյալներ:

Ուսումնասիրվել է նաև ամինոէսթերի փոխազդեցությունը նախ օրթոմրջնաթթվական էսթերի, ապա հիդրազին հիդրատի հետ: Արդյունքը հանդիսացել է 3-ամինոսպիրո[բենզո[հ]խինազոլին-5,1'-ցիկլոհեպտանոնը], որի կոնդենսումը բենզոլիլ քլորիդի և արոմատիկ ալդեհիդների հետ առաջացրել է բենզամիդի և բենզիլիդենամինների ածանցյալներ, իսկ ամինոմիացության և ալիլիզոթիոցիանատի, բենզիլիզոթիոցիանատի, մ-քլորֆենիլիզոցիանատի փոխազդեցության արդյունքում ստացվել են թիոմիզանյութի և միզանյութի ածանցյալներ: Ամինոմիացության և ֆենիլքլորֆորմիատի փոխազդեցության արդյունքում ստացվել է համապատասխան կարբամատը և ուսումնասիրվել են վերջինիս որոշ փոխարկումները, մասնավորապես, անիլինի և բենզիլամինի հետ փոխազդելիս սինթեզվել են երկտեղակալված միզանյութի ածանցյալներ, իսկ երկրորդային ցիկլիկ ամինների հետ՝ եռտեղակալված միզանյութի ածանցյալներ:

Ուսումնասիրվել է ամինոէսթերի և տարբեր կառուցվածքի իզոթիոցիանատների (բենզոլիլ-, էթիլ-, ալիլ-, բենզիլ-, ֆենէթիլ-, 2,2-դիմեթիլտետրահիդրոպիրանիլ)

փոխազդեցությունը: Արդյունքում առաջացել են թիումիզանյութեր, որոնց ցիկլացումից ստացվել են 3-րդ դիրքում տարբեր տեղակալիչներ պարունակող 2-թիօքսոբենզոլ[*h*]խինազոլիններ: Վերջիններս հիմքի ներկայությամբ ռեակցիայի մեջ են դրվել տարբեր կառուցվածքի հալոգենիդների հետ, ինչի արդյունքում սինթեզվել են 2-ալկիլթիո-3*H*-սալիրոլ[բենզոլ[*h*]խինազոլին-5,1'-ցիկլոհեպտան]-4(6*H*)-ոններ:

Ուսումնասիրվել է նաև թիօքսոբենզոլ[*h*]խինազոլինի փոխազդեցությունը դիհալոգենիդների (1,2-դիբրոմէթան, 1,3-դիբրոմպրոպան, դիյոդմեթան) հետ: Տույց է տրվել, որ 1,2-դիբրոմէթանի և 1,3-դիբրոմպրոպանի դեպքում ստացվում են թիազոլիդինո- և թիազինո- ածանցյալները, մինչդեռ դիյոդմեթանի և թիօքսոբենզոլ[*h*]խինազոլինի կրկնակի քանակի փոխազդեցության արդյունքում ստացվում է բիս-դիսպիրոցիկլիկ միացություն:

Հետազոտվել է նաև թիօքսոբենզոլ[*h*]խինազոլինների փոխազդեցությունը հիդրազին հիդրատի հետ, որի արդյունքում ստացվել են 2-հիդրազինոածանցյալներ: Դրանք հիմքի ներկայությամբ ենթարկվել են դեհիդրազինացման: Իրականացվել են վերոհիշյալ հիդրազինոածանցյալների որոշ փոխարկումներ: Մասնավորապես, դրանք ռեակցիայի մեջ են դրվել ացետոնի, արոմատիկ ալդեհիդների, բենզոլի քլորիդի և բենզոլիլիդոթիոցիանատի հետ և սինթեզվել են հիդրազոններ, հիդրազիդներ, թիոսեմիկարբազիդներ:

Թիօքսոբենզոլ[*h*]խինազոլինները փոխազդեցության մեջ են դրվել 2-քլորմեթիլբենզոլ[*h*]խինազոլինների հետ, ինչը բերել է դիխինազոլինային միացությունների սինթեզին:

Ուսումնասիրվել է նաև 2-հիդրազինոբենզոլ[*h*]խինազոլինների ռեակցիան օրթոմրջնաթթվի էսթերի և ծծմբածխածնի հետ, որոնց արդյունքում ստացվել են բենզոլ[*h*]խինազոլինի *a* կամ *b* դիրքերում կոնդենսված տրիազոլո- և մերկապտո- տրիազոլո- ածանցյալներ: Վերջիններից ստացվել են սուլֆանիլտեղակալված միացություններ:

Ընդհանրացնելով աշխատանքը հարկ էմ համարում նշել, որ ատենախոս Անի Այվազյանի կողմից կատարվել է մեծածավալ աշխատանք: Սինթեզվել են շուրջ 200 միացություններ: Կատարված աշխատանքի արդյունավետության և արդիականության

մասին են խոսում նաև սինթեզված 30 միացությունների ցուցաբերած չափավոր հակաուռուցքային և բարձր հակամանրէային ակտիվությունները:

Ստացված միացությունների կառուցվածքը հաստատվել է ժամանակակից ֆիզիկոքիմիական մեթոդներով (ԻԿ, ՄՄՌ <sup>1</sup>H, ՄՄՌ <sup>13</sup>C, ՌԿԱ) և կասկած չեն հարուցում:

Ա. Այվազյանի ատենախոսության հիմնական բովանդակությունը ներկայացված է հրատարակված 11 հոդվածում, զեկուցվել է 3 միջազգային գիտաժողովում:

Ատենախոսության վերաբերյալ կան հետևյալ դիտողությունները և նկատառումները.

1. Կատարված աշխատանքների քննարկումը առավելապես կրում է նկարագրական բնույթ, մինչդեռ ցանկալի կլիներ, որ ատենախոսը զուգահեռ կատարեր վերլուծական աշխատանք՝ համադրելով գրական հայտնի արդյունքները իր սինթեզած միացությունների հետ՝ նշելով առավելությունները կամ թերությունները:

2. Լաբորատորիայում լայնածավալ ու մանրակրկիտ աշխատանքներ են տարվել ցիկլոպենտանի ու ցիկլոհեքսանի հետ սպիրոհամակցված բենզոխինազոլինների սինթեզի և հատկությունների ուսումնասիրման ուղղությամբ, ապա ի՞նչ նպատակ հետապնդեց հենց ցիկլոհեպտանի հետ սպիրոհամակցված բենզոխինազոլինների սինթեզով զբաղվելը:

3.  $\beta$ -Ամինոէսթերի և կարբոնաթթուների քլորանհիդրիդների փոխազդեցության արդյունքում նշվում էր, որ ացետիլքլորիդի հետ փոխազդելիս, համարժեք քանակության դեպքում ստացվում է օքսազին, իսկ ավելցուկի դեպքում՝ դիացետիլ ածանցյալ:

ա) Ինչու՞, կարծում եմ օքսազինը թերմոդինամիկորեն ավելի կայուն համակարգ է և այն անկախ ացետիլքլորիդի քանակից պետք է, որ անպայման առաջանար:

բ) Ինչո՞վ բացատրել ցածր ելքերը ( $\approx 40\%$ ), միգուցե առաջանում են այլ նյութեր ևս, որ ձեր կողմից չի արձանագրվել:

գ) Ի՞նչն է պատճառը, որ էսթերի և բենզոլիլքլորիդի փոխազդեցությունից ստացվում է ֆենիլօքսազինային միացություն, իսկ պ-բրոմբենզոլական թթվի և ֆենիլքացախաթթվի քլորանհիդրիդների դեպքում՝ մոնոացիլ ածանցյալները:

4. Ի՞նչ իմաստ ունի 3-ամինո-2-ֆենիլսպիրոբենզոլ[հ]խինազոլինի փոխարկումների սխեմայում առանձնացնել ացետիլ- և բենզոլիլ- քլորիդների ռեակցիաները, երբ երկուսի

մոտ էլ ստացվում են համապատասխան ամփոփումները: Նույնը վերաբերում է 3-ամին-2,4-դիօքսոսպիրոբենզո[հ]խինազոլինի և ացետիլ- ու բենզոիլ- քլորիդների ռեակցիաներին:

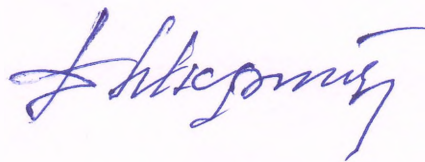
5. Թիօքսոբենզո[հ]խինազոլինի և դիհալոգենիդների փոխազդեցության արդյունքում ըստ ձեզ սպասվում էր 2 տարբեր կառուցվածք ունեցող թիազոլիդինո- և թիազինո- խինազոլինների առաջացումը, մինչդեռ ստացվել է մեկը: Ինչու՞ և ինչպե՞ս եք դա բացատրում:

Ատենախոսության վերաբերյալ վերոնշյալ նկատառումները չեն կրում սկզբունքային բնույթ և արված դիտողությունները բնավ չեն նսեմացնում Ա. Այվազյանի կողմից ներկայացված ատենախոսության գիտական արժեքը: Կասկած չկա, որ ատենախոսը գերազանցապես տիրապետում է ներկայացված աշխատանքի հիմնախնդիրներին և կարող է ինքնուրույն խնդիրներ առաջադրել և տալ դրանց լուծման ճանապարհները: Ուստի հարկ եմ համարում նշել, որ ատենախոսությունն իր գիտական ու գործնական նշանակությամբ, արդիականությամբ, ծավալով և բովանդակությամբ համապատասխանում է ՀՀ ԲՈԿ-ի կողմից թեկնածուական ատենախոսություններին ներկայացվող պահանջներին, իսկ հայցորդ Անի Սերյոժայի Այվազյանն 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:

Պաշտոնական ընդդիմախոս՝

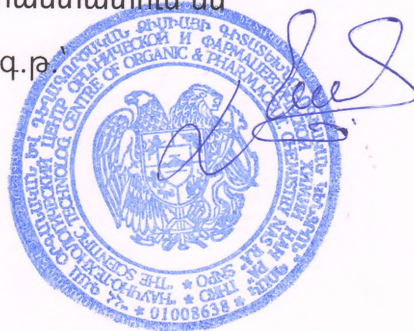
ք.գ.թ., դոցենտ



Դ. Մկրտչյան

Դ. Մկրտչյանի ստորագրությունը հաստատում եմ

ՕԴՔ ԳՏԿ-ի գիտ. քարտուղար, կ.գ.թ.



Լ. Ներսեսյան