

ՊԱՇՏՈՆԱԿԱՆ ԸՆԴԴԻՄԱԽՈՍԻ

ԿԱՐԾԻՔ

Բ.00.03 «Օրգանական քիմիա» մասնագիտությամբ քիմիական գիտությունների թեկնածուի գիտական աստիճանի հայցման համար ներկայացված, Վաչե Կարենի Ղարիբյանի՝ «Հանգույցային ազոտի ատոմ պարունակող ազոլոպիրիմիդինների սինթեզի, ալկիլման և H/D-փոխանակման ռեգիոսելեկտիվության հետազոտում» թեմայով ատենախոսության վերաբերյալ

Ատենախոսության թեմայի արդիականությունը

Օրգանական քիմիայի զարգացող ոլորտներից է ազոտ պարունակող հետերոցիկլերի քիմիան: Դա բացատրվում է նրանով, որ նման միացությունները բնության մեջ լայն տարածում ունեն և մտնում են այնպիսի կենսական կարևորություն ունեցող նյութերի մեջ, ինչպիսիք են նուկլեինաթթուները, ամինաթթուները, վիտամինները և այլն: Բնական կենսածին նյութերի հետ կառուցվածքի նմանության պատճառով մեծ թվով սինթետիկ ազոտային հետերոցիկլեր, հիմնականում պիրիմիդիններ և պուրինային հիմքերի իզոստերներ, բժշկական պրակտիկայում կիրառություն են գտել որպես դեղամիջոցներ: Վերոնշյալը խթանում է պիրիմիդինի և պիրիմիդինային օղակ պարունակող կոնդենսված միացությունների հիման վրա նոր պոտենցիալ կենսաակտիվ նյութերի որոնումը: Այս թեման հանդիսանում է ժամանակակից օրգանական քիմիայի համար առաջնահերթ խնդիր՝ հիմնականում նման համակարգերի սինթեզի իրականացման նոր օրինաչափությունների հայտնաբերման, սինթեզում ոչ ստանդարտ բազմաֆունկցիոնալ ռեակտիվների ներգրավման, այդպիսի կենսաակտիվ նյութերի՝ օրգանիզմում տարածման ուղիները և դրանց փոխակերպումները նյութափոխանակության գործընթացում վիզուալացնելու ժամանակակից մեթոդների հայտնաբերման առումով:

Հետազոտության նպատակը և խնդիրները

Ատենախոսության նպատակն է ուսումնասիրել պիրիմիդինի ածանցյալների և հանգույցային ազոտի ատոմ պարունակող կոնդենսված ազոլոպիրիմիդինների սինթեզի տեղընտրողականությունը մի քանի ռեակցիոն կենտրոն ունեցող էլեկտրասեր ազոլանյութերի՝ ամինաազոլների հետ ռեակցիայի միջոցով: Աշխատանքի նպատակն է նաև ուսումնասիրել ազոտի հանգույցային ատոմ պարունակող ազոլազինների N-ալկիլման տեղընտրողականությունը նման հարձակման համար մի քանի պոտենցիալ թիրախ ունեցող համակարգերում: Ուսումնասիրվել են նաև սինթեզված համակարգերում հասանելի և հեշտությամբ իրականացվող H/D իզոտոպների փոխանակման պայմանները, ինչպես նաև նման ռեակցիաների տեղընտրողականությունը և դրանց իրականացման վրա ազդող գործոնները:

Ներկայացված նպատակի իրագործման համար ատենախոսությունում դրվել է լուծվել են հետևյալ հիմնական խնդիրները.

- գտնել և որոշել սինթեզի իրականացման օպտիմալ պայմանները՝ ընտրելով ջերմաստիճանային ռեժիմը, լուծիչները,
- վերջնական արգասիքի մաքրման, անջատման, կառուցվածքի ապացուցման մեթոդները:

Ատենախոսության կառուցվածքը և բովանդակությունը

Վաչե Ղարիբյանի ատենախոսական աշխատանքը գրված է ռուսերեն լեզվով, շարադրված է համակարգչային շարվածքով 123 էջի վրա և կազմված է ներածությունից (4 էջ), գրական ակնարկից (28 էջ), արդյունքների քննարկումից (48 էջ), փորձնական մասից (24 էջ), եզրակացություններից (1 էջ), 151 հղում պարունակող գրականության ցանկից, 66 նկարից, 13 սխեմայից, 11 աղյուսակից, ինչպես նաև սինթեզված միացությունների կենսաբանական փորձարկման ակտ հանդիսացող հավելվածից:

Գրական ակնարկը (Գլուխ 1), որը վերնագրված է «Պիրագոլո[1.5-a]պիրիմիդինի ածանցյալների կենսաբանական ակտիվության սպեկտրը և մոդիֆիկացման ուղիները», իր 4 ենթագլուխներով հանդիսանում է հակաքաղցկեղային, հակամանրէային, հակասնկային, հակաբորբոքային ակտիվությամբ օժտված, ինչպես նաև քաղցկեղի վիզուալացման մարկեր օգտագործվող պիրագոլո[1.5-a]պիրիմիդինների սինթեզի ուղիների քննարկում, 5-րդ ենթագլուխը որպես ներկանյութ օգտագործվող պիրագոլո[1.5-a]պիրիմիդինի ածանցյալների վերաբերյալ է: Միննույն ժամանակ, առաջին գլխի մեջ առկա 1.6 «ագոլո[1,5-a]պիրիմիդինների սինթեզը» և 1.7. «պիրագոլո[1.5-a]պիրիմիդինների սինթեզը 1,2-դիալկիլպիրիմիդինիումի յոդիդների ռեցիկլմամբ» ենթագլուխները զարգացնելով, ինչպես նաև արդյունքների ամփոփման հատվածից այստեղ բերելով 2,6 ենթագլուխը՝ «Դեյտերոփոխանակությունը ագոլո[1,5-a]պիրիմիդիններում» լիարժեք կապահովեր թեմայի վերաբերյալ գրական տվյալների քննարկումը:

Արդյունքների քննարկումը (Գլուխ 2) կազմված է 7 ենթագլխից և ներառում է ագոլո[1,5-a]պիրիմիդինների սինթեզի և ալկիլման տեղընտրողականության և վերջինիս վրա լուծիչների ազդեցության հետազոտություն, սինթեզված միացություններում մեթիլ խմբերի ջրածնի ատոմների դեյտերոփոխանակության ուսումնասիրություն, ինչպես նաև որոշ ագոլո[1,5-a]պիրիմիդինների և դրանց ալկիլման արգասիքների կենսաբանական հատկությունների փորձարկում: Հարկ է նշել, որ ստենախոսական աշխատանքի նպատակի և խնդիրների մեջ ներառված չի սինթեզված միացությունների կենսաբանական հատկությունների ուսումնասիրությունը, սակայն հեղինակին հաջողվել է ուսումնասիրել դրանց մի մասի հակացնցումային և հակավիրուսային հատկությունները:

Փորձնական մասում (Գլուխ 3) բերված են սինթեզված նյութերի ստացման հիմնական եղանակները, արգասիքների բնութագրական տվյալները, H/D իզոտոպների փոխանակման հետազոտությունները: Փորձարարական աշխատանքները կատարվել են ժամանակակից բարձրարդյունավետ սարք-սարքավորումներով:

Ատենախոսական աշխատանքում բերված հղումները վերջին տարիների անգլալեզու և ռուսալեզու գրական աղբյուրներ են: Հղումների կատարման որակը և դրանց քանակը վկայում է ուսումնասիրության ընդգրկունության մասին: Հարկ էմ համարում

նշել, ատենախոսը, քաջածանոթ լինելով մատենագիտական բազային, հանդես է եկել իր ինքնուրույն վերլուծությամբ և գնահատականներով:

Աշխատանքի գիտական նորույթը և գործնական նշանակությունը

Հեղինակի կողմից ուսումնասիրվել են էթօքսիմեթիլիդենացետիլացետոնի, էթօքսիմեթիլիդենալոնոդինիտրիլի, էթօքսիմեթիլիդենացետոքացախաթթվի էսթերի և միջարք α -ամինոազոլների ռեակցիաները, և հաստատվել է, որ ամինոազոլների ամինոխմբի հետ ռեագենտի էթօքսիմեթիլիդենային բաղադրիչի փոխազդեցության արդյունքում ընթանում է տեղընտրողական փոխարկում՝ տեղակալված պիրիմիդինների առաջացմամբ: Ցույց է տրվել, որ ազոլ[1,5-*a*]պիրիմիդինների ալկիլումն ալկիլ յոդիդներով ընթանում է տեղընտրողաբար:

Ատենախոսության մեջ ներկայացված է արագ ու հարմար իրականացվող և ^1H ՄՄՌ սպեկտրոսկոպիայի մեթոդներով հեշտ վերահսկվող եղանակ, որի կիրառմամբ հնարավոր է դառնում կատարել դեյտերիումի ատոմների տեղընտրողական ներմուծում պիրիմիդինային օղակի մեթիլ խմբեր: Գտնվել են համակցված և միացիկլային պիրիմիդիններում H/D փոխանակման պայմանները:

Հեղինակի կողմից ապացուցվել է, որ որոշ ազոլ[1,5-*a*]պիրիմիդինների պիրիմիդինային օղակում գտնվող մեթիլ խմբերի պրոտոնները հեշտությամբ ենթարկվում են դեյտերափոխանակման: Կամրջակային ազոտի ատոմ պարունակող որոշ մեթիլտեղակալված պիրազոլ[1,5-*a*]պիրիմիդինների և 1,2,4-տրիազոլ[1,5-*a*]պիրիմիդինների օրինակով ցույց է տրվել, որ $\text{CD}_3\text{ONa}/\text{CD}_3\text{OD}$ համակարգում հեշտությամբ տեղի է ունենում պիրիմիդինային օղակի մեթիլ խմբի ջրածնի ատոմների H/D փոխանակում: ՄՄՌ և մասս-սպեկտրաչափական եղանակով ապացուցվել է 2,7-դիմեթիլ-6-ացետիլպիրազոլ[1,5-*a*]պիրիմիդինի դեպքում H/D-ի փոխանակումը:

Բացահայտվել է, որ N-4 ազոտի ատոմի ալկիլման պայմաններում պիրիմիդինի օղակի ջրածնի ատոմները իզոտոպային փոխանակման են ենթարկվում արդեն իսկ CD_3OD -ում՝ առանց CD_3ONa -ի ավելացման: Սակայն 1,2,4-տրիազոլ[1,5-

a) պիրիմիդինիումի յոդիդներում, որոնց մոլեկուլում N-ալկիլ խումբը տեղակայված է ոչ թե պիրիմիդինային, այլ տրիագոլաին օղակում, առանց CD₃ONa-ի ավելացման իզոտոպային փոխանակում տեղի չի ունենում:

Հեղինակի կողմից համեմատական վերլուծության է ենթարկվել պիրիմիդինային օղակում գտնվող արումատիկ տեղակալիչների դոնորային հատկությունները (ֆենիլ, դիալկիլպիրագոլի):

Ապացուցվել է, որ եթե պիրիմիդինային օղակում բացի մեթիլ խմբից առկա է նաև էսթերային խումբ, ապա ալկիլ խմբի ջրածնի ատոմների իզոտոպային փոխանակմանը զուգընթաց, ընթանում է նաև վերաէսթերացում: Վերջինիս արդյունքում առաջանում է միացություն, որը դեյտերացված է ոչ միայն մեթիլ, այլ նաև էսթերային խմբում:

Ատենախոսության մեջ հետազոտվել է H/D-ի փոխանակման և վերաէսթերացման կինետիկան. ցույց է տրվել, որ վերաէսթերացումը սկսվում է CD₃OD-ի լուծույթում՝ առանց CD₃ONa-ի ավելացման, առաջարկվել են մեթիլ խմբերի ջրածնի ատոմների H/D փոխանակման ուրվագրեր, որոնք բացահայտում են CD₃OD և CD₃ONa/CD₃OD համակարգերի տարաբնույթ ազդեցությունն ազոլպիրիմիդինիումի աղերի և չալկիլացված ազոլպիրիմիդինների վրա:

Ազոլ[1,5-*a*]պիրիմիդինների սինթեզի ռեակցիաների տեղընտրողականությունն, ազոլ[1,5-*a*]պիրիմիդինների N-ալկիլումը և պիրիմիդինային համակարգերում ընթացող H/D իզոտոպային փոխանակումը կարևորվում են կանխատեսելի սինթեզի իրականացման և պոտենցիալ կենսաբանորեն ակտիվ միացությունների ստացման ուսումնասիրությունների պլանավորման գործընթացներում:

Պիրիմիդինային օղակի մեթիլ, ացետիլ կամ էսթերային խմբերում դեյտերիում պարունակող ազոլպիրիմիդինների ստացման մատչելի եղանակի մշակումը թույլ է տալիս այն կիրառել օրգանիզմում նյութափոխանակությունն ուսումնասիրելիս, դեյտերիումի ազդեցությունը միացության կենսակտիվության վրա բացահայտելիս, ինչպես նաև ռեակցիաների մեխամիզմները պարզաբանելիս:

Հեղինակի կողմից հաջողությամբ լուծված են նախապես դրված տեսական և գործնական նշանակության արդիական խնդիրները:

Ղիտողություններ ատենախոսության վերաբերյալ

Բարձր գնահատելով *Վաչե Ղարիբյանի* կողմից կատարված աշխատանքը՝ միաժամանակ ունեմ հետևյալ ղիտողությունները.

1. Ազոլո[1,5-a]պիրիմիդիններում դեյտերոփոխանակությունը նկարագրող թիվ 11 սխեմայում (էջ 73), որտեղ հեղինակը ցույց է տվել նուկլեոֆիլ տեղակալումը, առաջին երկու քանաձևերը կրկնվում են, այդ և հաջորդող՝ N-ալկիլացված ազոլո[1,5-a]պիրիմիդինիումի աղերում դեյտերոփոխանակությունը նկարագրող թիվ 12 սխեմայում (էջ 74) հարց է առաջացնում միաժամանակ մի քանի սլաքների օգտագործումը և էջ 77 պիրազոլիլպիրիմիդինի քանաձևում կոր սլաքների ուղղությունը:
2. Արդյունքների քննարկման մեջ ներկայացված է սինթեզված միացությունների կենսաբանական ակտիվության ուսումնասիրությունը առանձին 2.7. ենթագլխի ձևով, առկա է նաև փորձարկման ակտը, սակայն կենսաբանական հետազոտության արդյունքները եզրակացություններում արտացոլված չեն: Աշխատանքը կշահեր, եթե հեղինակը անդրադառնար կենսաակտիվություն դրսևորած յոդիդների կառուցվածք-ակտիվություն կապին:
3. Գրական ակնարկի 1.7. ենթագլուխը՝ վերնագրված «Պիրազոլո[1.5-a]պիրիմիդինների սինթեզը 1,2-դիալկիլպիրիմիդինիումի յոդիդների ռեցիկլմամբ», ներառված չէ բովանդակության մեջ:
4. Ատենախոսական աշխատանքում առկա են վրիպակներ և բացթողումներ, օրինակ՝ էջ 80 սխեման վերնագրված չի, էջ 78 հղում է կատարված սխեմա 16-ի վրա, բայց աշխատանքում համարակալված է ընդամենը 13 սխեմա և այլն:

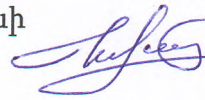
Եզրակացություն

Վերը նշված ղիտողությունները բնավ չեն նսեմացնում ատենախոսական աշխատանքի գիտական արժեքն ու բարձր գնահատականը, դրանց մի մասը կարող են ներառվել

ատենախոսի հետագա հետազոտություններում: Վաչե Կարենի Ղարիբյանի ատենախոսությունն իրենից ներկայացնում է ինքնուրույն հետազոտություն, արդիական է իր գիտական նշանակությամբ և նորությով, ունի տեսական և գործնական արժեք: Ատենախոսությունը գրված է գիտական պատշաճ մակարդակով: Աշխատանքում ընտրված մեթոդները կիրառված են պատշաճ մակարդակով և մանրամասնորեն ներկայացված են, դրանց հիման վրա արված են տրամաբանական եզրակացություններ: Ատենախոսության հիմնական արդյունքները հրապարակված են: Ատենախոսության սեղմագիրը և հրատարակված հոդվածները համապատասխանում են ուսումնասիրության բովանդակությանը և լիովին արտացոլում են աշխատանքի հիմնական դրույթներն ու արդյունքները:

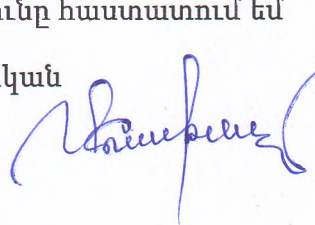
Վաչե Կարենի Ղարիբյանի «Հանգույցային ազոտի ատոմ պարունակող ազոլոպիրիմիդինների սինթեզի, ալկիլման և H/D-փոխանակման ռեգիոսելեկտիվության հետազոտում» թեմայով ատենախոսությունը համապատասխանում է Հայաստանի հանրապետությունում գիտական աստիճանաշնորհման կանոնակարգի պահանջներին, իսկ հեղինակն արժանի է Բ.00.03-«Օրգանական քիմիա» մասնագիտությամբ քիմիական գիտությունների թեկնածուի գիտական աստիճանի շնորհմանը:

Խաչատուր Աբովյանի անվան հայկական պետական մանկավարժական համալսարանի «Կենսաբանության, քիմիայի և նրանց դասավանդման մեթոդիկայի» ամբիոնի դասախոս, ք. գ. թ., դոցենտ՝

 Վ.Ս. Հովսեփյան

ք. գ. թ., դոցենտ Վ.Ս.Հովսեփյանի ստորագրությունը հաստատում եմ՝

Խաչատուր Աբովյանի անվան հայկական պետական մանկավարժական համալսարանի գիտական քարտուղար, մ. գ. թ., դոցենտ՝

 Մ.Ս. Բսպիրյան



08.01.2024թ.