

ՊԱՇՏՈՆԱԿԱՆ ԸՆԴԴԻՄԱԽՈՍԻ

ԿԱՐԾԻՔ

F.00.03 — «Օրգանական քիմիա» մասնագիտությամբ քիմիական գիտությունների թեկնածուի գիտական աստիճանի հայցման համար ներկայացված, Վարդգես Ռուբիկի Ֆրանգյանի՝ «4,5-Երկտեղակալված-4H-1,2,4-տրիազոլ-3-թիոլների նոր փոխակերպումները» թեմայով ատենախոսության վերաբերյալ

Գրախոսվող ատենախոսությունը հանդիսանում է ԵՊՀ Օրգանական քիմիայի ամբիոնում կատարվող աշխատանքների բաղկացուցիչ մասը:

Ատենախոսությունը նվիրված է 1,2,4-տրիազոլների ածանցյալների սինթեզին, փոխակերպումներին և կենսաբանական ուսումնասիրություններին:

Ատենախոսության թեմայի արդիականությունը:

Օրգանական քիմիայի առաջատար և շատ ուսումնասիրվող ճյուղերից է հետերոցիկլների քիմիան: Հայտնի դեղանյութերի, հավելանյութերի, թունաքիմիկատների, սննդային հավելանյութերի արտադրական կարևոր նշանակություն ունեցող քիմիական միացությունների մեծամասնությունը հանդիսանում են հետերոցիկլիկ միացությունները: Տարբեր հետերոցիկլիկ միացությունների սինթեզի և ուսումնասիրության համար կարևոր է նոր մոտեցումների և սինթեզի ժամանակակից մեթոդների մշակումը և դրանց օպտիմալացումը: Դրանց մշակման ժամանակ կարևոր է ուշադրություն դարձնել մեթոդների արդյունավետությանը, մատչելիությանը և անվտանգությանը, հետևելով միջազգային ընդունված չափանիշներին և նորմերին: Նոր դեղամիջոցների ստեղծումը քիմիայի և դեղագործության, ինչպես նաև բժշկության հիմնական զարգացող ուղղություններից մեկն է: Այդ ոլորտի հիմնական խնդիրներից մեկն է նոր, արդյունավետ և փոքր թունականությամբ օժտված կենսաբանորեն ակտիվ միացությունների սինթեզը: Հետերոցիկլիկ միացությունների շարքում կարևորագույն խումբ են կազմում

տրիագոլները, որոնց ածանցյալներից շատերը ցուցաբերում են բարձր դեղաբանական ակտիվություն: Ժամանակակից բժշկության մեջ լայնորեն օգտագործվում են 1,2,4-տրիագոլային օղակ պարունակող դեղամիջոցներ, ինչպիսիք են ֆլուկոնազոլը, ռիբավիրինը, տրազադոնը և այլն: Մի շարք 1,2,4-տրիագոլային ածանցյալներ բժշկական պրակտիկայում օգտագործվում են որպես սնկային ինֆեկցիաների (ֆլուկոնազոլ, իտրակոնազոլ, տերկոնազոլ), վիրուսային ինֆեկցիաների (ռաբավիրին, մազագիգոս), հոգեկան խանգարումների (տրազոդոն, նեֆազոդոն, ալիբազոլամ, տրիագոլամ, բրոտիզոլամ): Դրանով է բացատրվում այս ոլորտում կատարվող հետազոտությունների մշտապես արդիական լինելը և մեծ հետաքրքրություն ներկայացնելը:

Հետազոտության նպատակը և խնդիրները

Ատենախոսության հիմնական նպատակն է հանդիսացել մշակել և իրականացնել բարձր ելքերով ընթացող պոտենցիալ կենսաբանական ակտիվությամբ օժտված այնպիսի միացությունների սինթեզներ, որոնք իրենց մոլեկուլում կպարունակեն անմիջականորեն կամ հետերոատոմի միջոցով միացած 1,2,4-տրիագոլային օղակ, բացահայտել ռեակցիաների ընթացքի դեպիոսելեկտիվությունը և ուղղությունը՝ կախված ռեագենտներից և պայմաններից, ինչպես նաև մշակել նպատակային տրիագոլների նոր ածանցյալների սինթեզի օպտիմալ պայմաններ և բացահայտել որոշ սինթեզված նոր ածանցյալների ազդեցությունը կենսաբանական համակարգերի վրա:

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

Ատենախոսության կառուցվածքը և բովանդակությունը

Վարդգես Ֆրանգյանի ատենախոսական աշխատանքը շարադրված է համակարգչային շարվածքի 133 էջի վրա և կազմված է ներածությունից (3 էջ), գրական ակնարկից (23 էջ), արդյունքների քննարկումից (31 էջ), փորձնական մասից (56 էջ), եզրակացություններից (1 էջ) և 159 հղում պարունակող գրականության ցանկից:

Ատենախոսության ներածական մասում հեղինակը հիմնավորում է աշխատանքի արդիականությունը, գիտական նորույթը և գործնական նշանակությունը:

Աշխատանքի գրական ակնարկում (Գլուխ 1) ներկայացված է տրիագոլների տաուտոմերիայի հնարավորությունները, իր 3 ենթագլուխներում մանրամասն նկարագրված են 1,2,4-տրիագոլային ցիկլի ստացման, դրա ածանցյալների սինթեզի համար հաճախ կիրառվող մի շարք մեթոդներ, անդրադարձել է 1,2,4-տրիագոլի ածանցյալների կենսաբանական ակտիվությանը և այդ ցիկլը պարունակող հայտնի դեղանյութերին: Գրական ակնարկը շարադրված է պարզ, լավ ընթեռնելի, ըստ անհրաժեշտության բերված են 46 սխեմա և 6 նկար:

Արդյունքների քննարկումն (Գլուխ 2) իր հերթին կազմված է 5 ենթագլխից, որում ներառված են 14 նկար, 14 սխեմա, 1 գրաֆիկ և 15 աղյուսակ: Այն ներառում է 1,2,4-տրիագոլ-5-թիոնների փոխազդեցությունը էլեկտրոֆիլների հետ, սինթեզված էսթերների հիդրազինոլիզի ուսումնասիրություն, թիոմեթիլենային և էթիլենային կամրջակով կապված 1,2,4-տրիագոլ-1,2,4-տրիագոլային, 1,2,4-տրիագոլ-1,3,4-օքսադիագոլային և 1,2,4-տրիագոլային համակարգերի սինթեզը և դրանց հետազոտումը, տրիագոլային օղակում ալիլային խումբ պարունակող *N,N*-երկտեղակալված ալանինի ածանցյալների բրոմացման ռեացիայի ուսումնասիրությունը և սինթեզված միացությունների կենսաբանական հետազոտությունների արդյունքների քննարկումը: Հարկ է նշել, որ ուսումնասիրված ցավազրկող, նեմատոդային, նեմատոցիդային և հակասնկային հատկությունների վերլուծության ժամանակ կառուցվածքի և կենսաբանական հատկությունների միջև հետաքրքիր օրինաչափություններ են առանձնացվել:

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

Ատենախոսական աշխատանքում բերված հղումները ներառում են 1,2,4-տրիագոլներին վերաբերվող անգլալեզու և ռուսալեզու հիմնական գրական աղբյուրները, որտեղ շեշտադրվել է վերջին տարիների աշխատանքները: հղումների

կատարման որակը և դրա քանակը վկայում է ուսումնասիրության ընդգրկունության մասին: հարկ եմ համարում նշել, որ ատենախոսը քաջածանոթ լինելով մատենագիտական բազային, հանդես է եկել իր ինքնուրույն վերլուծությամբ և գնահատականներով:

Գիտական նորույթը և գործնական նշանակությունը:

Հեղինակի կողմից ուսումնասիրվել է ալիլային խումբ պարունակող 1,2,4-տրիազոլիլ-պրոպանաթթվի էսթերների ածանցյալների օդի մուտքով հիդրազինոլիզը, որի արդյունքում պարզվել է, որ բացի հիմնական էսթերային խմբի հիդրազինոլիզի պրոցեսից, ընթանում է նաև ալիլային խմբի վերականգնում՝ մինչև պրոպիլի, իսկ թթվածնի բացակայության դեպքում ռեակցիան ընթանում է միայն հիդրազինոլիզի ուղղությամբ:

Ատենախոսության մեջ ՄՄՌ սպեկտրալ տվյալների, ինչպես նաև ռենտգեն-կառուցվածքային անալիզի հիման վրա ապացուցվել է, որ 1,2,4-տրիազոլ-3-թիոնների ածանցյալները, կախված էլեկտրոֆիլի կառուցվածքից, առաջացնում են N- կամ S-տեղակալված ածանցյալներ: Մասնավորապես, ուղղորդված զուգորդում ունեցող C=C կապ պարունակող էլեկտրոֆիլների հետ առաջացնում են միայն N-տեղակալված ածանցյալներ, իսկ հալոգեն պարունակող էլեկտրոֆիլների հետ առաջացնում են S տեղակալված ածանցյալներ:

Հեղինակի կողմից ապացուցվել է, որ ացետիլացետոնի փոխազդեցությունը սինթեզված 1,2,4-տրիազոլիլ-պրոպիոնիլ հիդրազիդների հետ ընթանում է ոչ բարձր ելքերով, ինչը բացատրվել է նրանով, որ ռեակցիայի արդյունքում առաջացող պիրազոլային համակարգի կարբոնիլ խմբին միացված ազոտի և կարբոնիլային խմբի միջև զուգորդումը գրեթե բացակայում է, որի պատճառով համակարգում առկա էթանոլը հարձակվում է 1,2,4-տրիազոլ-պիրազոլի կարբոնիլ խմբի վրա՝ բերել համապատասխան էթիլէսթերի առաջացման և պիրազոլային օղակի հեռացման:

Ցույց է տրվել, որ ալիլային խումբ պարունակող 1,2,4-տրիագուլիլ-պրոպանաթթվի և դրա ածանցյալների մոտ ալիլային խմբի բրոմացման արդյունքում տեղի է ունենում ցիկլացում՝ թիագուլային ցիկլի առաջացմամբ:

Աշխատանքի կարևոր ձեռքբերումներից է այն հանգամանքը, որ 1,2,4-տրիագուլների նոր ածանցյալների սինթեզի համար մշակված մեթոդները ապահովում են վերջանյութերի բարձր ելքեր և մեծ սելեկտիվություն, ինչը կարող է հիմք ծառայել, որպեսզի մեթոդները կիրառվեն նմանատիպ այլ հետերոցիկլիկ համակարգերի նախագծման և կառուցման համար, ինչպես նաև, այդ մեթոդների շնորհիվ կենսաբանորեն ակտիվ նոր միացություններ սինթեզի համար:

Ցույց է տրվել, որ սինթեզված որոշ միացություններ կարող են լինել խոստումնալի աղբյուր՝ հականոցիցեպտիվ, նեմատոդային և հակասնկային նոր ազնուների հայտնագործման համար:

Ատենախոսության փորձնական մասը կատարված է ժամանակակից մեթոդական մակարդակով: Ստացված նյութերի կառուցվածքը հաստատված են ԻԿ և ՄՄՌ՝ ¹H սպեկտրոսկոպիայի, ռենտգեն-կառուցվածքային անալիզի մեթոդներով: Ուսումնասիրությունների ընթացքում լայնորեն կիրառվել է համակարգչային մոդելավորման մեթոդը: Ուստի ստացված արդյունքների հավաստիությունը կասկած չի հարուցում:

Այսպիսով, Վ.Ռ. Ֆրանգյանի կողմից հաջողությամբ լուծված են նախապես դրված տեսական և գործնական նշանակության արդիական խնդիրները:

Դիտողություններ ատենախոսության վերաբերյալ

Բարձր գնահատելով Վարդգես Ֆրանգյանի կողմից կատարված աշխատանքը՝ միաժամանակ ունեմ հետևյալ դիտողությունները.

1. Գլուխ 1 և Գլուխ 2 որոշ էջերում կազմարարությունը արդյունավետ չէ, եթե առաջին գլխի 28-29 էջերի դեպքում դա էական ազդեցություն չի ունենում, ապա երկրորդ գլխի օրինակ 40, 41, 42, 52 էջերի դեպքում աղյուսակների կիսումը կարող էր էջային տարբերություն տալ:

2. Ենթագլուխ 1.1-ի 33 էջի առաջին պարբերությունում ճիշտ կլինի նշել ԵՊՀ օրգանական քիմիայի ամբիոնի այն աշխատակիցների անունները ովքեր մշակել են այդ ստացման եղանակը և հղում տալ համապատասխան աշխատանքի վրա:
3. Ենթագլուխ 2.2-ի երկրորդ պարբերության «Ստացված 27-29 էսթերների դեպքում...» պետք է ավելացվի «փոխազդեցության ժամանակ» կամ «հիդրազինոլիզի դեպքում», քանի որ կարդացողի մոտ տպավորություն է ստեղծվում, որ հենց տվյալ նյութերի ստացման ժամանակ է հայցորդը բախվել այդ խնդրին: Եթե 27-29 միացությունները հնարավոր չի եղել բաժանել, այդ դեպքում ճիշտ կլինե՞ր այս պարբերությունը տանել ստացման բաժնի՝ 2.1 ենթագլուխ, սխեմա 4-ի սխեմայի վերլուծության հատված: Այնուհետև քննարկել 2.2 ենթագլխում՝ փոխազդեցության ժամանակ:
4. Արդյունքների քննարկման մեջ ներկայացված է սինթեզված միացությունների կենսաբանական ակտիվության ուսումնասիրությունը առանձին 2.5 ենթագլխի ձևով՝ էջ 50-60, նշված է նաև համագործակցող հաստատությունը, որտեղ կատարվել են կենսաբանական հետազոտությունները, սակայն առկա չէ փորձարկման ակտը:
5. Ստացված միացությունների ֆիզիկո-քիմիական տվյալների մեջ ¹H ՄՄՌ սպեկտրերը իհարկե բավարար են նյութերի մաքրությունը հաստատելու համար, բայց լիարժեք կլինե՞ր ¹³C ՄՄՌ սպեկտրերի ներկայացումը: Մասնավորապես, բացակայում է 20, 30, 35, 80, 87-89, 91, 92, 95-98, 102, 127, 152, 158, 159 միացությունների ¹³C ՄՄՌ սպեկտրերի վերծանման տվյալները: Ճիշտ է, այդ շարքերի այլ միացությունների տվյալները ներկայացված են, անհասկանալի է ինչո՞ւ սրանք չկան:
6. Ճիշտ կլինե՞ր Գլուխ 3-ի էջ 69-ի 3-րդ պարբերությունում վերլուծական մաս չներառել, այդ տվյալները պետք է բերել ոչ թե փորձնական բաժնում՝ փորձի նկարագրությունում, այլ Գլուխ 2-ում՝ արդյունքների քննարկման բաժնում:
Նշված թերությունները սկզբունքային բնույթ չեն կրում և չեն նսեմացում ատենախոսության դրական գնահատականը:
Վարդգես Ռուբիկի Ֆրանգյանի ատենախոսությունն իրենից ներկայացնում է ինքնուրույն հետազոտություն, արդիական է իր գիտական նշանակությամբ և

նորույթով, ունի տեսական և գործնական արժեք: Ատենախոսությունը գրված է գիտական պատշաճ մակարդակով, ձևակերպված է բարեխղճորեն, գրագետ գեղեցիկ հայերենով: 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 դրույթները:

Վարդգես Ռուբիկի Ֆրանգյանի «4,5-Երկտեղակալված-4H-1,2,4-տրիագոլ-3-թիոլների նոր փոխակերպումները» 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:

ՀՀ ԳԱԱ ՕՂՔԳՏԿ ՆՕՔԻ

«Հոգեմետ միացությունների սինթեզի» լաբորատորիայի
«Իոնական հեղուկների մշակումը և կիրառությունները»
խմբի ղեկավար, ք.գ.թ.

Ա.Ս. Հարությունյան

Ա.Ս. Հարությունյանի ստորագրությունը հաստատում եմ՝

ՀՀ ԳԱԱ ՕՂՔԳՏԿ գիտքարտուղար,

կ.գ.թ.



Լ.Ներսեսյան

04.06.2024թ