

ՊԱՇՏՈՆԱԿԱՆ ԸՆԴԴԻՄԱԽՈՍԻ ԿԱՐԾԻՔ

Վարդգես Ռուբիկի Ֆրանսյանի «4,5-ԵՐԿՏԵՂԱԿԱԼ ՎԱԾ-4H-1,2,4-ՏՐԻԱԶՈԼ-3-ԹԻՈԼ-ՆԵՐԻ ՆՈՐ ՓՈԽԱՐԿՈՒՄՆԵՐԸ» թեմայով արենախոսական աշխատանքի վերաբերյալ, որը ներկայացվում է Բ.00.03 - «Օրգանական քիմիա» մասնագիտությամբ քիմիական գիտությունների թեկնածուի գիտական աստիճանի հայցման համար:

1,2,4-Տրիազոլները շնորհիվ իրենց տարաբնույթ կենսաբանական ակտիվությունների լայն տարածում են գտել բժշկության պրակտիկայում որպես հակաքաղցկեղային, հակամանրէային, հակացնցումային, հակաբորբոքային հակատուբերկուլյոզային, ցավազրկող, ՄԻԱՎ-ի դեմ պայքարի միջոցներ: Մասնավորապես, ֆլուկոնազոլը և պրոթիոկոնազոլն օգտագործվում են որպես արդյունավետ հակասնկային դեղամիջոցներ ֆիտոպաթոգենային սնկային վարակների բուժման համար: Ալպրազոլամը որպես հոգեմետ դեղամիջոց օգտագործվում է տագնապային խանգարումների բուժման համար, իսկ անաստրազոլը և լետրոզոլինը կիրառություն են գտել քիմիաթերապիայում՝ որպես հակաքաղցկեղային դեղամիջոցներ:

Գրախոսվող աշխատանքը ներկայացված է համակարգչային շարվածքի 133 էջի վրա և կազմված է ներածությունից, գրականության ակնարկից, արդյունքների քննարկումից, փորձական մասից, եզրակացություններից, և 159 հղում պարունակող օգտագործված գրականության ցանկից:

Ատենախոսության ներածական մասում ատենախոսը հիմնավորում է աշխատանքի արդիականությունը, աշխատանքի խնդիրները և նպատակը, գիտական նորույթն ու գործնական նշանակությունը:

Ատենախոսության գրականության ակնարկը նվիրված է 1,2,4-տրիազոլային միացությունների սինթեզին և դրանց ցուցաբերած կենսաբանական հատկություններին, որտեղ առանձին ենթավերնագրերի տակ քննարկվում են.

- 1,2,4-Տրիազոլային ցիկլի ստացման մեթոդները:
- 1,2,4-Տրիազոլային ցիկլի ստացման մեթոդները:
- 1,2,4-Տրիազոլի ածանցյալների կենսաբանական ակտիվությունը:

Ատենախոսական աշխատանքի երկրորդ գլուխը նվիրված է սեփական արդյունքների քննարկմանը: Ատենախոսական աշխատանքի հիմնական նպատակն է եղել մշակել 1,2,4-տրիազոլների նոր ածանցյալներ, սինթեզի օպտիմալ պայմանները, ինչպես նաև սինթեզված միացությունների շարքում բացահայտել կենսաբանական ակտիվություն ունեցողները:

1,2,4-Տրիազոլների ածանցյալների սինթեզի համար, որպես մատչելի ելանյութ ընտրվել են 4,5-երկտեղակալված-2,4-դիհիդրո-3H-1,2,4-տրիազոլ-3-թիոնները, որոնք սինթեզվել են համապատասխան կարբոնաթթուների էսթերներից ստացված հիդրազիդների փոխարկումների արդյունքում: Մինչդեռ γ -օքսիպրոպիլ տեղակալիչ պարունակող տրիազոլների ստացման եղանակի հիմքում ընկած են տարբեր դիրքերում

տեղակալիչ պարունակող տետրահիդրոֆուրան-2-ոններից ստացված γ -օքսիբուրանաթթուների հիդրազիդների փոխարկումները:

Սեփական արդյունքների քննարկման գլուխն ընդգրկում է հետևյալ ենթաբաժինները.

- 1,2,4-Տրիազոլ-5-թիոնների փոխազդեցությունը էլեկտրոֆիլների հետ:
- Սինթեզված էսթերների հիդրազիդի ուսումնասիրություն:
- Թիոմեթիլենային և էթիլենային կամրջակով կապված 1,2,4-տրիազոլ-1,2,4-տրիազոլային, 1,2,4-տրիազոլ-1,3,4-օքսադիազոլային և 1,2,4-տրիազոլ-պիրազոլային համակարգերի սինթեզը և դրանց հետազոտումը:
- Տրիազոլային օդակում ալիլային խումբ պարունակող N,N-երկտեղակալված β -ալանինի ածանցյալների բրոմացման ռեակցիայի ուսումնասիրությունը:
- Կենսաբանական հետազոտությունների արդյունքների քննարկումը:

Ուսումնասիրվել է թիօքսոմիացությունների վարքը զուգորդված, ակտիվացված էլեկտրոֆիլների՝ մեթիլակրիլատի և ակրիլոնիտրիլի հետ Միխաելի միացման ռեակցիայի պայմաններում, որի արդյունքում ստացվում են β -ալանինի նմանակները: Սինթեզն ընթանում է նատրիումի մեթիլատի ներկայությամբ, ռեակցիայի ընթացքում էլեկտրոֆիլի վրա հարձակումը տեղի է ունենում տրիազոլի առաջին դիրքի ազոտի վրա, բերելով համապատասխան N-տեղակալված տրիազոլների առաջացմանը:

Ատենախոսի կողմից ուսումնասիրվել է 1,2,4-տրիազոլ-3-թիոնների փոխազդեցությունը էթիլքլորացետատի, մեթիլքլորֆորմիատի և մեթիլ-3-բրոմպրոպանոատի հետ: ՄՄՌ ^1H , ^{13}C և ՌԿԱ անալիզի տվյալներով հաստատվել է, որ էթիլքլորացետատի և մեթիլքլորֆորմիատի դեպքերում ստացվում են S-տեղակալման արգասիքներ՝ ինչը համապատասխանում է նման համակարգերի վերաբերյալ գրականության տվյալներին: ՄՄՌ ^1H և ՄՄՌ ^{13}C սպեկտրների օգնությամբ ցույց է տրվել, որ նույն պայմաններում 3-բրոմպրոպիոնաթթվի մեթիլէսթերով ալկիլացման դեպքում ստացվում է S- և N-տեղակալված նյութերի վերաբյուրեղացման ճանապարհով չբաժանվող խառնուրդ:

Սինթեզված էսթերների հիդրազիդի ուսումնասիրության արդյունքում պարզվել է, որ կախված էլային միացության կառուցվածքից կարող են ստացվել կամ 1,2,4-տրիազոլ-3-թիոններ, կամ էլ հիդրազիդներ: Ալիլային խումբ պարունակող 1,2,4-տրիազոլիպրոպանաթթվի էսթերները օդի առկայությամբ հիդրազիդի ենթարկելիս բացի էսթերային խմբի հիդրազիդից տեղի է ունենում նաև ալիլային խմբի վերականգնում՝ մինչև պրոպիլի, մինչդեռ թթվածնի բացակայության դեպքում ռեակցիան ընթանում է միայն հիդրազիդի ուղղությամբ: Առաջարկվել են այդ փոխարկումների իրականացման օպտիմալ պայմանները:

Իրականացվել է սինթեզված հիդրազիդների փոխազդեցությունը իզոթիոցիանատների հետ, որի արդյունքում ստացվել են թիոմեթիլենային և թիոէթիլենային կամրջակ պարունակող համապատասխան թիոսեմիկարբազիդները: Վերջիններիս ներմուկեկոլային հիմնային ցիկլումը բերել է համապատասխան 1,2,4-տրիազոլ-1,2,4-տրիազոլների առաջացմանը:

Ցույց է տրվել, որ էթանոլի միջավայրում հիդրազիդների ռեակցիան ծմբածխածնի հետ ընթանում է բարձր ելքերով առաջացնելով համապատասխան 1,2,4-տրիազոլո-1,3,4-օքսադիազոլներ: Պարզվել է, որ ացետիլացետոնի փոխազդեցությունը սինթեզված հիդրազիդների հետ ընթանում է բավարար ելքերով, ինչը բերում է համապատասխան 1,2,4-տրիազոլուպիրազոլների առաջացմանը: Կիրառական տեսակետից զգալի հետաքրքրություն են ներկայացնում β -ալանինի ածանցյալները, որոնց մոլեկուլում NH_2 -խումբը փոխարինված է տրիազոլային օղակով: Նման միացությունների սինթեզն իրականացվել է համապատասխան էսթերների և նիտրիլների ինչպես հիմնային, այնպես էլ թթվային հիդրոլիզի ճանապարհներով:

Արդյունքների քննարկման բաժնի երկրորդ մասը նվիրված է սինթեզված միացությունների կենսաբանական հատկություններին: Մինթեզված միացությունների կենսաբանական հետազոտություններն իրականացվել են ԵՊԲՀ ֆարմացիայի ամբիոնում և Գերմանիայի դաշնության Զաարլանդի համալսարանի կենսաքիմիայի ամբիոնում: ԵՊԲՀ-ում իրականացված ուսումնասիրությունները՝ ինչպես *in silico*, այնպես էլ *in vivo* փորձարկումների արդյունքում բացահայտել են որոշ տրիազոլային միացությունների ցավազրկող ազդեցությունը:

Գերմանացի կենսաքիմիկոսների կողմից կատարված կենսաբանական հետազոտությունները ցույց են տվել, որ ուսումնասիրված 1,2,4-տրիազոլի ածանցյալների թվում կան հականեմատոդային և հակասնկային հատկություններ ցուցաբերող միացություններ:

Ատենախոսական աշխատանքի երրորդ գլուխը նվիրված է կատարված փորձերի նկարագրությանը և ստացված միացությունների կառուցվածքի հաստատմանը: Այդ նպատակով լայնորեն օգտագործվել է ՄՄՌ ^1H և ՄՄՌ ^{13}C սպեկտրոսկոպիայի հնարավորությունները: Անհրաժեշտության դեպքում հեղինակը դիմել է նաև մասս-սպեկտրոմետրիայի և ռենտգենկառուցվածքային անալիզի մեթոդներին: Միացությունների կառուցվածքի հաստատման համար հեղինակի կողմից բավարար չափով բերված են սպեկտրների տվյալներ, ինչն ապացուցում է սինթեզված միացությունների կառուցվածքի իսկությունը:

Ատենախոսության վերջում բերված են հեղինակի 5 կետից բաղկացած եզրակացությունները և 159 հղում պարունակող գրականության ցանկը:

Արենախոսական աշխատանքի հիմնական գիտական նորույթը. 1,2,4-Տրիազոլ-3-թիոնները, կախված էլեկտրոֆիլի բնույթից, առաջացնում են N- կամ S-տեղակալված ածանցյալներ: Մասնավորապես, ուղղորդված գուգորդում ունեցող $\text{C}=\text{C}$ կապ պարունակող էլեկտրոֆիլների հետ փոխազդելիս առաջացնում են միայն N-տեղակալված ածանցյալներ, մինչդեռ հալոգեն պարունակող էլեկտրոֆիլների հետ առաջացնում են S-տեղակալված ածանցյալներ:

Արենախոսական աշխատանքի գործնական նշանակությունը. Մշակվել են 1,2,4-տրիազոլների նոր ածանցյալների սինթեզի մեթոդներ, որոնք ապահովում են վերջանյութերի բարձր ելքեր և զգալի սելեկտիվություն: Մշակված մեթոդները կարող

են հիմք ծառայել նմանատիպ այլ հետերոցիկլիկ համակարգերի նախագծման և սինթեզի համար, ինչպես նաև այդ մեթոդների շտրիկով կարող են սինթեզվել կենսաբանորեն ակտիվ նոր միացություններ:

Աշխատանքի վերաբերյալ կան որոշ դիտողություններ, մասնավորապես.

- Սովորաբար, ատենախոսության ներածական մասի «Աշխատանքի կառուցվածքը» բաժնում նշվում է նաև ատենախոսությունում առկա աղյուսակների և նկարների թիվը, որը գրախոսվող աշխատանքում բացակայում է:
- Ատենախոսությունը վերնագրված է «4,5-Երկտեղակաված-4H-3-թիոլների 1,2,4-տրիագոլ-3-թիոլների նոր փոխարկումները», սակայն աշխատանքում «3-թիոլ» տերմինի փոխարեն համարյա ամենուրեք օգտագործվում է «3-թիոն» տերմինը:
- Գրականության ցանկում բացակայում են հոդվածների doi-ները, ինչը որոշակի դժվարություններ է ստեղծում համապատասխան աշխատանքները փնտրելիս:
- Նախադասությունները թվով, կամ տերմինով սկսելու դեպքում հաջորդ տառը անհրաժեշտ է սկսել մեծատառով:
- Պատահում են օտարալեզու տերմինների օգտագործման դեպքեր, օր. սելեկտիվ, ինֆեկցիա, էֆեկտիվ և այլն:

Ատենախոսական աշխատանքի վերաբերյալ հայրենական և արտասահմանյան գրախոսվող պարբերականներում տպագրված թվով 8 գիտական հոդվածները, արտոնագիրը, ինչպես նաև ատենախոսության սեղմագիրն ամբողջությամբ արտացոլում են ատենախոսության հիմնական բովանդակությունը:

Սակայն կատարված դիտողությունները հիմնականում տեխնիկական բնույթի են և ունեն սուկ խորհրդատվական բնույթ, ուստի նպատակադրված չեն նսեմացնելու ատենախոսության իրական արժեքը: Ժամանակակից մակարդակով կատարված է տեսական և գործնական հետաքրքրություն ներկայացնող ամբողջական աշխատանք, որն իր ծավալով և բովանդակությամբ լիովին բավարարում է ՀՀ ԲՈԿ-ի կողմից թեկնածուական ատենախոսություններին ներկայացվող պահանջներ, իսկ նրա հեղինակը՝ Վարդգես Ռուբիկի Ֆրանգյանն արժանի է կրելու հայցվող քիմիական գիտությունների թեկնածուի գիտական աստիճանը Բ.00.03 - «Օրգանական քիմիա» մասնագիտության գծով:

Պաշտոնական ընդդիմախոս՝

ՀՀ ԳԱԱ ՕՂԲԳՏԿ ՆՕԲԻ

№ 8 լաբ, վարիչ, ք. գ. դ., պրոֆեսոր  Ա.Ի. ՄԱՐԿՈՍՅԱՆ

31 մայիսի 2024 թ

Պաշտոնական ընդդիմախոս, ք. գ. դ., պրոֆեսոր

Ա.Ի. Մարկոսյանի ստորագրությունը *հաստատում է*

ՕՂԲԳՏԿ-ի գիտ. քարտուղար, կ. գ. թ.

Լ.Է. ՆԵՐՍԵՍՅԱՆ

