



«ՀԱՍՏԱՏՈՒՄ ԵՄ»

ՀՀ ԶԱՍ «Հայկենսաախտաբանություն» ԳԱԿ ՂԴԱԿ-ի տնօրեն

Ա. Հ. Ծատուրյան

« 11 » հոկտեմբեր 2025 թ.

ԱՌԱՋԱՏԱՐ ԿԱԶՄԱԿԵՐՊՈՒԹՅԱՆ ԿԱՐԾԻՔ

Տիգրան Հայկի Եզանյանի «Ազդերի հենքի վրա նոր ասիմետրիկ օրգանոկատալիզորդների սինթեզ և դրանց կատալիտիկ ակտիվության որոշում» թեմայով ատենախոսական աշխատանքի վերաբերյալ ներկայացված Բ.00.03 – «Օրգանական քիմիա» մասնագիտությամբ քիմիական գիտությունների թեկնածուի գիտական աստիճանի հայցման համար

Տիգրան Հայկի Եզանյանի ատենախոսական աշխատանքը նվիրված է *L*-պրովինի հիմքով սինթեզվող տրիագոլային օղակ պարունակող միացությունների ստացմանը, դրանց կառուցվածքային առանձնահատկությունների, ինչպես նաև Դարգենսի ասիմետրիկ ռեակցիայում դրանց հնարավոր կիրառելիության՝ որպես օրգանոկատալիզորդների, ուսումնասիրմանը: Աշխատանքն իրականացվել է քիմիական գիտությունների թեկնածու, դոցենտ Ա.Ս. Գալստյանի ղեկավարությամբ:

Աշխատանքի արդիականությունը պայմանավորված է ժամանակակից օրգանական սինթեզում ասիմետրիկ կատալիզի դերի շեշտադրմամբ: Վերջինս կարևոր միջոց է խիստ ընտրողականությամբ կենսաակտիվ միացություններ ստանալու համար՝ նվազեցնելով շրջակա միջավայրի վրա ազդեցությունը և բացառելով մետաղական կատալիզատորների կիրառման անհրաժեշտությունը: Այնուամենայնիվ, ներկայումս կիրառվող շատ ասիմետրիկ օրգանոկատալիզորդներ ապահովում են բարձր էնանտիոսելեկտիվություն միայն սուբստրատների նեղ շրջանակի դեպքում և/կամ պահանջում են ոչ ստանդարտ պայմաններ, ինչպիսիք են ցածր ջերմաստիճանը կամ հատուկ լուծիչները, որոնք խոչընդոտում են արդյունաբերական մասշտաբով կիրառումը: Այս համատեքստում հեղինակի կողմից առաջ քաշված նպատակն էր մշակել այնպիսի միացությունների սինթեզի ռազմավարություն, որոնք կունենան բարձր կատալիտիկ ակտիվություն և էնանտիոսելեկտիվություն՝ պահպանելով պրակտիկ կիրառման համար ընդունելի պայմաններ:

Աշխատանքի շրջանակում հաջողությամբ լուծվել են հետևյալ խնդիրները.

1. Մշակվել է *L*-պրովինի հիմքով 1,2,4-տրիագոլ պարունակող նոր միացությունների սինթեզի ռազմավարություն՝ «քլիք առ քլիք» մեթոդով՝ մեկ անոթում իրականացվող երկբայլ քլիք ռեակցիայի կիրառմամբ, ինչը ապահովել է ավելի բարձր ելք:

2. Ցույց է տրվել, որ հնարավոր է ստանալ ասիմետրիկ կենտրոն պարունակող տրիագոլներ՝ միաժամանակ պահպանելով ելանյութում առկա պիրոլիդինային օղակի տարածական կառուցվածքը:
3. Առաջարկվել է ասիմետրիկ կենտրոնի կոնֆիգուրացիայի որոշման նոր մեթոդ՝ հիմնված ECD սպեկտրների համադրության և միացության կոնֆիգուրացիան հաստատող ռենտգենկառուցվածքային տվյալների վրա:
4. Հաստատվել է, որ HPLC մեթոդով դիաստերեոմերների հարաբերական քանակի գնահատումը ոչ միշտ է ապահովում ճշգրիտ արդյունք՝ վերջիններիս տարբեր լուսակլանման գործակիցների պատճառով:
5. Ցույց է տրվել, որ սինթեզված միացությունները կարող են հանդես գալ որպես արդյունավետ օրգանոկատալիզորներ Դարգենսի ասիմետրիկ ռեակցիայում՝ ապահովելով ավելի քան 99% էնանտիոմերային սելեկտիվություն:

Հեղինակի կատարած աշխատանքը գիտական մեծ հետաքրքրություն է ներկայացնում ինչպես ասիմետրիկ օրգանոկատալիզի զարգացման, այնպես էլ նոր տրիագոլային կառուցվածքների ստացման ուղիների տեսանկյունից: Մշակված մոտեցումները կարող են ներդրվել նաև այլ կարևոր ասիմետրիկ ռեակցիաների օպտիմալացման և նոր սերնդի կատալիզորների ստեղծման գործում:

Աշխատանքի գիտական նորույթը

Ուսումնասիրության շրջանակում մշակվել է ամիններից 1,2,3-տրիագոլների ստացման երկու քլիք ռեակցիաների միաժամանակ իրականացման «քլիք առ քլիք» ռազմավարություն՝ մեկ անոթում, որն ապահովել է ավելի բարձր սինթեզային ելք՝ համեմատաբար ավելի պարզ պայմաններում:

Հիմնվելով ռենտգենկառուցվածքային անալիզով ստացված տվյալների վրա՝ միացություններից մեկի ասիմետրիկ կենտրոնի կոնֆիգուրացիան համադրվել է նրա կառուցվածքային նմանակների ECD սպեկտրների հետ, որի հիման վրա առաջարկվել է կոնֆիգուրացիայի որոշման նոր մոտեցում: Առաջարկվող մեթոդի ճշգրտությունը վերահաստատվել է՝ ստացված միացություններից մեկի հնարավոր երկու կոնֆիգուրացիաների խառնուրդի HPLC անալիզի միջոցով պիկերի տարանջատման արդյունքում:

Ուսումնասիրության ընթացքում անուղղակի եղանակով նաև ցույց է տրվել, որ դիաստերեոմերները տարբերվում են իրենց լուսակլանման ֆիզիկաքիմիական հատկություններով՝ ունենալով տարբեր լուսակլանման մոլյար գործակիցներ, ինչի արդյունքում HPLC մեթոդով դիաստերեոմերային ավելցուկի գնահատումը պիկերի մակերեսների հարաբերությամբ կարող է ոչ ճշգրիտ լինել:

Նախաձեռնվել և իրականացվել է *L*-պրոլինի հիմքով սինթեզված 1,2,4-տրիագոլների և դրանց որոշ սինթեզի միջանկյալ միացությունների օրգանոկատալիտիկ հատկությունների ուսումնասիրություն Դարգենսի ասիմետրիկ ռեակցիայում, ինչի

արդյունքում հաստատվել է դրանց բարձր արդյունավետությունը՝ ապահովելով ավելի քան 99% էնանտիոմերային սելեկտիվություն:

Աշխատանքի կիրառական նշանակությունը

Տիգրան Եզանյանի կողմից ներկայացվել են մի շարք մոտեցումներ և լուծումներ, որոնք կարող են նշանակալի ներդրում ունենալ ասիմետրիկ օրգանոկատալիզի գարգացման և նոր արդյունավետ կատալիզորդների կիրառման հնարավորությունների ընդլայնման գործում: Մասնավորապես, հեղինակը.

1. Ստեղծել է նոր սինթեզային ռազմավարություն՝ երկու քիչ ռեակցիաների համատեղ կիրառմամբ մեկ անոթում («քիչ առ քիչ» մոտեցում), ինչը հնարավոր է դարձնում միաժամանակ ստանալ ասիմետրիկ կենտրոն պարունակող 1,2,3-տրիագոլներ՝ ավելի բարձր ելքով և ռեակցիայի արդյունավետությամբ:
2. Առաջարկել է կոնֆիգուրացիայի որոշման նոր մեթոդ՝ հիմնված ռենտգենկառուցվածքային տվյալների և ECD սպեկտրների համադրության վրա, որն ապահովում է տարածական կառուցվածքի ճշգրիտ բնութագրում առանց անհրաժեշտության յուրահատուկ թանկարժեք պայմանների:
3. Հաստատել է, որ առաջարկվող մեթոդը կարող է փոխարինել ավանդական HPLC-մեթոդով դիաստերեոմերային ավելցուկի որոշման պրակտիկան՝ ցույց տալով, որ վերջինս կարող է բերել շեղումների լուսակլանման գործակիցների տարբերության պատճառով:
4. Առաջարկել է կորելացիոն գործակցի հաշվարկման նոր բանաձև՝ HPLC մեթոդով ստացված պիկերի մակերեսների հարաբերությամբ դիաստերեոմերների խառնուրդների ճշգրիտ գնահատման նպատակով:
5. Ցույց է տվել, որ *Z*-պրոլինի հիմքով սինթեզված 1,2,4-տրիագոլները և դրանց որոշ միջանկյալ միացություններ հանդիսանում են բարձր արդյունավետությամբ օրգանոկատալիզորդներ՝ Դարգենսի ասիմետրիկ ռեակցիայի համար՝ ապահովելով 99%-ից ավելի էնանտիոմերային սելեկտիվություն:
6. Հիմնավորել է, որ առաջարկվող սինթեզային մոտեցումն ապահովում է ռեակցիայի իրականացում մատչելի և էներգախնայող պայմաններում՝ առանց ցածր ջերմաստիճանի կամ հատուկ լուծիչների անհրաժեշտության, ինչը թույլ է տալիս կիրառել այն արդյունաբերական մասշտաբով՝ կենսաբանական և դեղաբանական ակտիվ միացությունների սինթեզում:
7. Ցույց է տվել, որ ստացված կատալիզորդները ապահովում են բարձր ընտրողականություն լայն սպեկտրի սուբստրատների դեպքում՝ ինչն էականորեն ընդլայնում է Դարգենսի ռեակցիայի կիրառելիության հնարավորությունները՝ դարձնելով այն հարմար գործիք բարդ ասիմետրիկ միացությունների կառուցման համար:

Տիգրան Եզանյանի ատենախոսական աշխատանքը գրված է հայերեն լեզվով, շարադրված է համակարգչային շարվածքով 125 էջի վրա և կազմված է ներածությունից

(5 էջ), գրական ակնարկից (29 էջ), արդյունքների ամփոփումից (27 էջ), փորձական մասից (53 էջ), եզրակացություններից (1 էջ), 83 սկզբնաղբյուր պարունակող գրականության ցանկից: Ստացված տվյալները լուսաբանված են 14 աղյուսակներով, 24 զծապատկերներով և 7 նկարներով:

Գրական ակնարկը վերաբերվում է օպտիկապես մաքուր քիրալ միացությունների ստացման հիմնախնդրին և այդ նպատակով կիրառվող ժամանակակից ասիմետրիկ սինթեզի մեթոդներին՝ ներառյալ ասիմետրիկ ստեխեոմետրիկ սինթեզը, ասիմետրիկ կատալիզը (մետալոկատալիզ, օրգանոկատալիզ, կենսակատալիզ) և դրանց կիրառության դաշտը: Հատուկ ուշադրություն է դարձված փոքր օպտիկապես ակտիվ օրգանական մոլեկուլների միջոցով իրականացվող օրգանոկատալիզին, ինչպես նաև *L*-պրոլինի և տրիագլային օդակ պարունակող միացությունների հիման վրա ստացված նոր կատալիզորդների կիրառությանը տարբեր ասիմետրիկ ռեակցիաներում: Գրական ակնարկը հնարավորություն է տալիս գնահատել ատենախոսի կողմից իրականացված սինթեզի և կատալիզի ուղղությամբ կատարված հետազոտության արդիականությունն ու գիտական ներդրումը ինչպես հիմնարար քիմիայի, այնպես էլ դրա կիրառական ճյուղերի՝ դեղագործության, սննդարդյունաբերության և կոսմետոլոգիայի զարգացման համատեքստում:

Ատենախոսական աշխատանքի 2-րդ գլուխը նվիրված է կատարված փորձարարական հետազոտությունների արդյունքների ներկայացմանը և վերլուծությանը: Գլխում անդրադարձ է կատարվել քիրալ կենտրոն պարունակող 1,2,3- և 1,2,4-տրիագլային մի շարք նոր ածանցյալների նպատակային սինթեզին, որոնց կառուցման համար օգտագործվել է *L*-պրոլին՝ որպես քիրալ հիմք: Մշակվել և համեմատվել են ազիդների, էպօքսիազիդների և այլ միջանկյալների ստացման մի քանի տարբեր մեթոդներ: Արդյունքում առանձնացվել է «քլիք առ քլիք» մեթոդաբանությունը՝ որպես առավել արդյունավետ և տեխնոլոգիապես հարմար մոտեցում, որը թույլ է տվել շրջանցել միջանկյալների մաքրումը և ապահովել բարձր ելքեր:

Գլխում ներկայացված են նաև ստացված միացությունների կառուցվածքային և կոնֆորմացիոն բնութագրերը, ինչպես նաև օպտիկական մաքրության վերաբերյալ տվյալները՝ հիմնված քրոմատոգրաֆիկ և ECD վերլուծությունների վրա: Այս արդյունքները հաստատում են միացությունների քիրալ կառուցվածքի պահպանումը սինթեզի բոլոր փուլերում:

Հետազոտության հաջորդ կարևոր ուղղությունը եղել է Դարգենսի ռեակցիայի մոդելային համակարգում նոր ստացված միացությունների՝ որպես օրգանոկատալիզորդների, կիրառելիության ուսումնասիրությունը: Թեստավորված միացություններից մի քանիսը՝ մասնավորապես 16a և 17a, դրսևորել են դիաստերեոսեλεκտիվություն՝ ոչ այդքան բարձր էնանտիոսեλεκտիվության, ինչը պայմանավորված է տվյալ ռեակցիոն համակարգում կատալիզի սահմանափակումներով: Ներկայացվել է նաև լուծիչների դերը դիաստերեոսեλεκտիվության վրա առանց կատալիզորդի իրականացված

ռեակցիաներում THF, 1,4-դիօքսան և AcOEt լուծիչների պարագայում արձանագրվել է մինչև 76% դիաստերեոմերային ավելցուկ:

Ամբողջությամբ, ներկայացված արդյունքները փաստում են, որ ստացված միացությունները կարող են ծառայել որպես խոստումնալից սկիզբ հետագա օրգանոկատալիտիկ մշակումների համար: Ստացված տվյալները հիմք են տալիս շարունակել կատալիզորդների կառուցվածքային մոդիֆիկացիան և ռեակցիոն պայմանների օպտիմալացումը՝ բարձր էնանտիոսելեկտիվության ապահովման նպատակով:

Ատենախոսական աշխատանքի երրորդ գլուխը նվիրված է փորձարարական հատվածին, որտեղ մանրամասնորեն ներկայացված են ստացված բոլոր միացությունների կառուցվածքային վերլուծության արդյունքները, ինչպես նաև նկարագրված և հիմնավորված են կիրառված սինթեզի մեթոդները:

Ատենախոսության վերաբերյալ առկա են որոշակի դիտողություններ.

1. Գրական աղբյուրների ասիմետրիկ օրգանոկատալիզի բաժնում ներկայացված են բազմաթիվ օրինակներ, սակայն բացակայում են համադրական վերլուծություններ, որոնք հնարավորություն կտային առանձնացնել հաջողված ռեակցիաների ընդհանուր բնութագրիչները և սահմանափակումների պատճառները:
2. Ատենախոսական աշխատանքում կան որոշակի վրիպումներ, ինչպես նաև անգլերեն լեզվով որոշ հապավումների օգտագործում՝ օրինակ՝ NMR (մինչդեռ ճիշտ կլինի օգտագործել ^1H NMR), reflux, h, rt, DMF, DMSO և այլ: Նմանատիպ անճշտություններ հանդիպում են նաև «ee», «de», «S», «R» նշումների գրառման մեջ՝ առանց դրանց հստակորեն առանձնացման, օրինակ՝ շեղատառ տառատեսակի կիրառման:
3. Հեղինակը չի անդրադառնում կատալիզատորի վերաօգտագործման (ռեցիկլինգի) հնարավորությանը, մինչդեռ կատալիզի ոլորտում անհրաժեշտ է փորձարկել, թե քանի անգամից հետո կատալիզատորը դեռ պահպանում է իր օպտիկական ակտիվությունը և կատալիտիկ ունակությունները, և ինչքանով:
4. Անհասկանալի է, թե ինչու փորձարկվել են ընդամենը 4 պրոլինի ածանցյալ որպես օրգանոկատալիզատոր, հատկապես նկատի ունենալով, որ հեղինակի կողմից սինթեզվել է ավելի քան տասնյակ նոր պրոլինի ածանցյալ:
5. Ատենախոսությունում բացակայում է ռեակցիայի մեխանիզմի վերաբերյալ հիմնավոր առաջարկություն կամ ենթադրություն, ինչը հարմար կհանդիսանար հետագա քննարկումների և արդյունքների գիտական բացատրության համար:
6. Ատենախոսության մեջ բացակայում է Դարգենսի ասիմետրիկ ռեակցիայի արդյունքում ստացված արգասիքի քիմիական ելքի վերաբերյալ տեղեկատվությունը: Փորձական մասում ներկայացված չեն մոդելային ռեակցիայի արդյունքները, մասնավորապես՝ ստացված միացությունների

քիմիական և ասիմետրիկ ելքերը, ինչպես նաև արգասիքի ֆիզիկաքիմիական բնութագրերը (NMR, $[\alpha]_D$, mp և այլն) :

Արված դիտողություններն ամենին չեն նսեմացնում Տիգրան Եգանյանի կողմից ներկայացված ատենախոսության արժեքը:

Ատենախոսությունը և սեղմագիրը պատրաստված են ներկայացվող պահանջներին համապատասխան, իսկ հեղինակի կողմից հրատարակված հոդվածները լիովին արտացոլում են աշխատանքի հիմնական դրույթները:

Այսպիսով, ելնելով վերը շարադրվածից, անհրաժեշտ է նշել, որ Տիգրան Հայկի Եգանյանի «Ազոլների հենքի վրա նոր ասիմետրիկ օրգանոկատալիզորդների սինթեզ և դրանց կատալիտիկ ակտիվության որոշում» ատենախոսությունն արդիական է, ունի տեսական և գործնական նշանակություն: Այն իր ծավալով և բովանդակությամբ լիովին համապատասխանում է ՀՀ ԿԳՄՄՆ Բարձրագույն կրթության և գիտության կոմիտեի կողմից թեկնածուական ատենախոսություններին ներկայացվող պահանջներին, իսկ հեղինակը արժանի է Բ.00.03 – «Օրգանական քիմիա» մասնագիտությամբ քիմիական գիտությունների թեկնածուի գիտական աստիճանի շնորհմանը:

Կարծիքը քննարկվել և հաստատվել է ՀՀ ԳԱԱ «Հայկենսատեխնոլոգիա» ԳԱԿ ՊՈԱԿ-ի գիտական խորհրդի նիստում (նիստ թիվ 5, առ 11.07.2025թ.), որին մասնակցել են գիտխորհրդի անդամներ՝ ք.գ.թ. Ա. Ծատուրյանը (նախագահ), ՀՀ ԳԱԱ ակադեմիկոս Ա. Սադյանը, կ.գ.թ. Հ. Քոլոյանը (գիտական քարտուղար), ք.գ.դ. Ս. Դադայանը, ք.գ.դ. Ա. Աղաջանյանը, կ.գ.դ. Հ. Հովհաննիսյանը, կ.գ.թ. Վ. Բագիյանը, կ.գ.թ. Ա. Համբարձումյանը, կ.գ.թ. Ֆ. Տխրունին, կ.գ.թ. Ն. Հովհաննիսյանը, ք.գ.թ. Ա. Մկրտչյանը, կ.գ.թ. Ա. Հովսեփյանը, կ.գ.թ. Գ. Ավետիսովան, ք.գ.թ. Զ. Մարդիյանը:

ՀՀ ԳԱԱ «Հայկենսատեխնոլոգիա» ԳԱԿ ՊՈԱԿ-ի
Հալենային և նորհալենային դեղապատրաստուկների
լաբորատորիայի վարիչ, ք.գ.դ., դոցենտ՝

Ա.Ա. Դադայան

ՀՀ ԳԱԱ «Հայկենսատեխնոլոգիա» ԳԱԿ ՊՈԱԿ-ի
Հալենային և նորհալենային դեղապատրաստուկների
լաբորատորիայի առաջատար գիտաշխատող, ք.գ.թ.՝

Ա.Ս. Պոդոսյան

Ա.Ա. Դադայանի և Ա.Ս. Պոդոսյանի ստորագրությունները հաստատում եմ,
ՀՀ ԳԱԱ «Հայկենսատեխնոլոգիա» ԳԱԿ ՊՈԱԿ-ի
գիտական քարտուղար, կ.գ.թ.

Հ.Օ. Քոլոյան

