

## ՊԱՇՏՈՆԱԿԱՆ ԸՆԴԴԻՄԱԽՈՍԻ Կ Ա Ր Ծ Ի Ք

Հեղինե Իվանի Հակոբյանի «Կողմնային շղթայում չհագեցած և հետերոցիկլիկ խմբեր պարունակող էնանտիոմերապես հարստացված ոչ սպիտակուցային ամինաթթուների ու պեպտիդների սինթեզ և հետազոտում» թեմայով ատենախոսական աշխատանքի վերաբերյալ՝ ներկայացված Բ.00.10- «Կենսաօրգանական քիմիա» մասնագիտությամբ քիմիական գիտությունների թեկնածուի գիտական աստիճանի հայցման համար

Վերջին տասնամյակների ընթացքում բուռն զարգացում ապրող ասիմետրիկ սինթեզի ուղղությունը խթան է հանդիսացել նմանատիպ զարգացում ապրելու քիրալային տեխնոլոգիաներին և դեղաբանական ուսումնասիրություններին, նպատակ ունենալով ի հայտ բերելու արժեքավոր հատկություններով օժտված միացություններ, մշակել նոր տեխնոլոգիաներ դրանց ստացման համար: Գիտնականների ուշադրության կենտրոնում է այն փաստը, որ օպտիկապես ակտիվ քիրալային միացությունների առանձին էնանտիոմերներին կարող են բնութագրական լինել դեղաբանական տարբեր հատկություններ, հետևաբար նրանց խնդիրն է տարբեր էնանտիոմերների մոտ հավաստիորեն բացահայտել դրական ազդեցության ոլորտները և առաջարկել դեղապրեպարատների ստացման անվնաս և արդյունավետ եղանակներ: Այս առումով արժեքավոր են էնանտիոմերապես մաքուր α-ամինաթթուների ստացման ոլորտում կատարվող ուսումնասիրությունները, քանզի այդ աշխատանքները անշուշտ ունեն կիրառական նշանակություն, իսկ ստացված միացությունները հաջողությամբ կարող են օգտագործվել որպես շատ տարածված հիվանդությունների բուժման գործընթացում օգտագործվող պրեպարատների ակտիվ ազլիկոններ և ռադիոֆարմապրեպարատներ որոշ հիվանդությունների ախտորոշման համար: Կենսաբանորեն ակտիվ այս միացությունների կիրառման հնարավորությունը կախված է դրանց օպտիկական իզոմերների մաքրությունից, որն ապահովելու համար α-ամինաթթուների ստացման ավանդական եղանակները կիրառելի չեն: Դրանով է պատճառաբանված ասիմետրիկ սինթեզի և հատկապես բիոմիմետիկ ասիմետրիկ սինթեզի ուղղության նկատմամբ հետաքրքրությունը, որն էլ ներկայումս նկատվում է: Ներկայացված աշխատանքը ՀՀ ԳԱԱ «Հայկենսատեխնոլոգիա» ԳԱԿ-ում իրականացվող աշխատանքների օրգանական շարունակությունն են կազմում և որոշ չափով լրացնում դրանք:

Հ.Բ.Հակոբյանի ատենախոսական աշխատանքը շարադրված է 141 տպագիր էջերի վրա և բաղկացած է նախաբանից, գրական ակնարկից, արդյունքների քննարկումից և փորձնական մասից: Դրանց հետևում են եզրակացությունները, գրականության ցանկը 200 հղումով:

Հ.Բ.Հակոբյանի ատենախոսության գրական ակնարկը լայնածավալ է, ընդգրկուն և միաժամանակ բազմաժանր: Այն նվիրված է ոչ սպիտակուցային  $\alpha$ -ամինաթթուների և պեպտիդների կիրառման ոլորտներին, դրանց սինթեզի մեխանիզմի օրինաչափություններին պիրիդոքսալֆոսֆատ ֆերմենտների մասնակցությամբ, վերջիններիս մոդելային համակարգերի ստեղծմանը մետաղակոմպլեքսների հիման վրա, քիրալային մաքուր ագլիկոններին, որոնց հիման վրա ստեղծված դեղապրեպարատներին, ինչպես նաև քիրալային իզոմերների դեղաբանական կենսակտիվությանը: Պետք է շեշտել, որ գրական ակնարկի բազմաժանրությունը արդարացված է նրանով, որ ժամանակակից կենսոտեխնոլոգիայի և կենսաօրգանական քիմիայի կարևորագույն խնդիրներից մեկը կենսաբանորեն ակտիվ քիրալային միացությունների նպատակային սինթեզն է՝ մասնավորապես ոչ սպիտակուցային  $\alpha$ - կամ  $\beta$ -տեղակալված  $\alpha$ -ամինաթթուների սինթեզը, որոնք հանդիսանում են բժշկական պրակտիկայում օգտագործվող բազմաթիվ պրեպարատների բաղադրարամաս և օրեցօր դրանց թիվն ավելանում է:

Գրական ակնարկը ունենալով հաջող կառուցված ընթերցողին հնարավորություն է ընձեռնում հեշտությամբ ընկալելու ոլորտում առկա հաջողությունները, ինչպես նաև խնդիրների առկայությունը, որոնք պետք է ստանան իրենց լուծումները:

Հ.Բ.Հակոբյանի ատենախոսության 2-րդ գլուխը նվիրված է ստացված արդյունքների քննարկմանը: Որպես ելային ամինաթթվային սուբստրատներ օգտագործվել են (S)- և (R)-2-[N-(N- *բենզիլպրոլիլ*) ամինո]բենզոֆենոն քիրալային օժանդակ ռեագենտների [(S)- BPB և (R)-BPB)] և ամինաթթուների (գլիցին, ալանին և պրոպարգիլալանին) Շիֆի հիմքերի հետ  $N^2$ - իոնի առաջացրած հարթ-քառակուսային կոմպլեքսները: Վերջիններիս հենքի վրա  $C_{\alpha}$ - էլեկտրոֆիլ տեղակալմամբ սինթեզվել են կողմնային ռադիկալում պրոպարգիլային խումբ պարունակող նոր կոմպլեքսեր:  $C_{\alpha}$ - էլեկտրոֆիլ տեղակալումն իրականացվել է սենյակային  $t^{\circ}$ -ում, դիմեթիլֆորմամիդի միջավայրում՝ NaOH-ի ներկայությամբ: Ստացված բոլոր կոմպլեքսները հետագայում կիրառվել են նոր փոխարկումներ իրականացնելու համար:

Ուսումնասիրվել է սինթեզված կոմպլեքսների C $\alpha$ -ալկիլման ռեակցիաները, որպես ալկիլացնող ագետ կիրառելով մի շարք հետերոցիկլո- տեղակալված մեթիլ և պրոպիլբրոմիդներ: Հաստատվել է, որ մեթիլբրոմիդների ռեակցիաներն ընթանում են արագ ԴՄՖԱ-ի միջավայրում, NaOH-ի ներկայությամբ: Ռեակցիաների ընթացքին հարմար է հետևել ՆՇՔ մեթոդով, քանի որ ալկիլված կոմպլեքսները և էլային գլիցինի կոմպլեքսները իրարից տարբերվում են Rf-ի արժեքներով:

Ալկիլման արդյունքում ստացվում են (S,S)- և (S,R)-դիաստերեոմեր կոմպլեքսների խառնուրդ՝ (S,S)- և (S,R)-դիաստերեոիզոմերների հարաբերությունը որոշվել է (մինչև քրոմատոգրաֆացումը) խառնուրդի թթվային հիդրոլիզատի քիրալային ԲԱՀՔ անալիզի մեթոդով:

Հիմնական դիաստերեոմեր կոմպլեքսների քայքայումից ամինաթթուների առաջացումը իրականացվել է ստանդարտ մեթոդով: Արդյունքում սինթեզվել են էսանտիոմերապես հարստացված ոչ սպիտակուցային 8 նոր ամինաթթու ( $ee > 98\%$ ):

Ինչ վերաբերվում է հետերեցիկլոպրոպիլբրոմիդներին, ապա պետք է նշել, որ արդյունքները գոհացուցիչ չեն ստացվել: Գոյանում են մի շարք ուղեկցող արգասիք կոմպլեքսներ, իսկ ընդհանուր էլքը չի գերազանցում 30%-ը: Այդ իսկ պատճառով դրանց հետագա անջատումը և նունականացում չի կատարվել:

Հայտնի է, որ կողմնային շղթայում ալկինային խումբ պարունակող օպտիկապես ակտիվ ոչ սպիտակուցային ամինաթթուները տարբեր ֆերմենտային համակարգերի ինհիբիտորներ են: Անկասկած, կողմնային շղթայում տարբեր բնույթի տեղակալիչների ներմուծումը կարող է բերել յուրահատուկ կենսաբանական հատկություններով օժտված կենսամոլեկուլների ստացմանը: Ասվածին հասնելու համար ուսումնասիրվել է պրոպարգիլ կոմպլեքսների վարքը Սոնոգաշիրայի քրոս-համակցման ռեակցիայի պայմաններում: Որպես էլեկտրոֆիլ ալկիլող ագենտ կիրառվել են տեղակալված արոմատիկ բրոմիդներ: Մշակվել են օպտիմալ պայմաններ լավագույն էլքերը ապահովելու համար՝ Pd(PPh $_3$ ) 5 մոլ/%, համակատալիզատոր 10 մոլ/%, լուծիչ- դիօքսան և հիմք – 7 էկվ – NH-izo-Pr $_2$ :

Արդյունքում Ni $^{2+}$  իոնի հարթ-քառակուսային ամինաթթվային կոմպլեքսի ալկինային մնացորդի հենքի վրա իրականացվել է sp-sp $^2$  համակցում:

Սոնոգաշիրայի ռեակցիայի արդյունքում սինթեզվել են 6 նոր, ոչ սպիտակուցային ամինաթթու:

Հայտնի են շատ  $\alpha$ -ամինաթթուներ, որոնք կողմնային շղթայում պարունակում են տարաբնույթ հետերոցիկլիկ մնացորդ, այդ թվում նաև տրիագոլային: Ճշմարիտ է դրանք 1,2,4- տրիագոլներ են, սակայն արդեն կարող ենք նշել, որ այժմ կարելի է ստեղծել նաև 1,2,3 - իզոմերները: Պետք է շեշտեն, որ դրանց ստեղծման ճանապարհը հարթել է Հ. Հակոբյանը, ստեղծելով  $Ni^{2+}$  իոնի հարթ քառակուսային այն կոմպլեքսները, որոնք կողմնային շղթայում պարունակում են պրոպարգիլային մնացորդ: Ատենախոսության հեղինակի կողմից իրականացվել է ցիկլոմիացման քլիք-համակցման ռեակցիա սինթեզված կոմպլեքսների և մի շարք բենզիլային ազիդների միջև: Մշակվել են օպտիմալ պայմաններ (կատալիզատոր, հիմք, լուծիչ, ջերմաստիճան) նպատակային տրիագոլների բարձր ելքերը ապահովելու համար: Ստացված կոմպլեքսների քայքայման արդյունքում առանձնացվել են էնանտիոմերապես մաքուր 5 նոր ոչ սպիտակուցային ամինաթթու ( $ee > 98\%$ ): Վերը նշված սխեմաներով (R) – BPB քիրալային կոմպլեքսների կիրառմամբ ստացվել են բոլոր սինթեզված նոր (S)- ամինաթթուների օպտիկական (R)– անտիպոդների նմուշները, որոնք կիրառվել են քիրալային FUZՔ մեթոդով նպատակային (S)-ամինաթթուների էնանտիոմերային մաքրության որոշման համար:

Ինչպես արդեն նշել ենք հայցորդի կողմից ներկայացված ընդարձակ գրական ակնարկի կարևոր մաս են կազմում պեպտիդների և մասնավորապես ոչ սպիտակուցային պեպտիդների կենսաբանական հատկությունների հանդեպ աճող հետաքրքրվածությունը: Ստանալով բազմաթիվ նոր, ոչ սպիտակուցային ամինաթթուներ՝ հայցորդի կողմից մշակվել և հետագայում ուսումնասիրվել են ինչպես ոչ սպիտակուցային ամինաթթուները, այնպես էլ դրանց հենքի վրա ստացված դիպեպտիդները: Մշակվել են Boc- (տրեոբուտօքսիկարբոնիլային) և Fmoc-9- ֆլուորենիլմեթօքսիկարբոնիլային պաշտպանված դիպեպտիդների սինթեզի հնարավորություն: Մշակվել է սխեմա, ըստ որի սինթեզվել են մի շարք Boc- պաշտպանված դիպեպտիդներ: Նույն ճանապարհով սինթեզվել են նաև Fmoc- պաշտպանված դիպեպտիդներ: Համակարգչային ծրագրով (AutoDock Vina) դոկինգ անալիզը ցույց է տվել, որ բոլոր

ոչ սպիտակուցային ամինաթթուները, առավել ևս դիպեպտիդները փոխազդում են տրիպ- սինի և կոլագենազի սպիտակուցների հետ: Ինչպես ցույց են տալիս հաշվարկային արժեք- ները համապատասխանում են փորձնական տվյալներին: Անալոզ եղանակով ստացվել են նաև Boc-N- կամ Fmoc-N- պաշտպանված հետերոցիկլոդիպեպտիդներ կապվելու մեծ հավա- նականությունը կոլագենազի հետ: Տրիպսինի ակտիվության վրա վերոհիշյալ միացություն- ները չեն ազդում: Ուսումնասիրվել են հետերոցիկլո ոչ սպիտակուցային ամինաթթուների և դրանցից ստացված դիպեպտիդների ազդեցությունը գրամ բացասական և գրամ դրական մանրէների աճի վրա: Հեղինակի կողմից բացահայտվել է, որ սինթեզված ամինաթթուները և դրանց հենքի վրա ստացված դիպեպտիդները տարբեր ազդեցություն ունեն մանրէների վրա: Մասնավորապես, (S)-β-(3-կարբամոլի)-4,5,6,7-տետրահիդրոբենզոֆեն-2-իլ-կարբամո- իլ-α-ալանինը և (S)-β-(3-ցիանո-4,5,6,7-տետրահիդրոբենզոֆեն-2-իլ-α-ալանինը, ինչպես նաև դրանցից ստացված դիպեպտիդները ճնշում են հետազոտվող բոլոր գրամ-բացասական մանրէների աճը, այն դեպքում երբ մյուս ամինաթթուների և դիպեպտիդների մոտ նկատվում է տարատեսակ ազդեցություն ինչպես գրամ-բացասական, այնպես էլ գրամ-դրական ման- րէների վրա:

Ամփոփելով Հ,Հակոբյանի ատենախոսական աշխատանքի վերլուծությունը կարող ենք հաստատել, որ հեղինակի կողմից կատարվել է հետաքրքիր և ծավալուն աշխատանք, նպա- տակալաց ուսումնասիրություն, որն իրենից ներկայացնում է ինչպես տեսական, այնպես էլ կիրառական նշանակություն: Աշխատանքը արդիական է, կատարված բարձր մակարդակով, հետազոտությունների ֆիզիկո-քիմիական մեթոդների լայն ընդգրկումով: Ստացված արդյունքների իսկությունը կասկած չի հարուցում:

Այնուհանդերձ ատենախոսական աշխատանքը գերծ չէ թերություններից: Նշենք դրանք.

- Էջ 5 և 8 – փոքր կամ կարճ պեպտիդներ, հավանաբար նկատի ունի «դիպեպտիդներ»
- Էջ 7 - Անհասկանալի է հրատապ գիտական աշխատանքը
- Էջ 14 – ոչ թե Նոր Գվինեա սնկից ստացված, այլ առանձնացված
- Էջ 16 δ(դելտա) տառին անգլերեն d տառը չի փոխարինում
- Էջ 39 1,2,3-տրիագոլների սինթեզը առաջարկել է Շարպլեսը
- Էջ 62 ոչ թե բրոմբենզեն, այլ բրոմբենզոլ

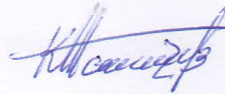
- Էջ 62 – հիդրոլիզատից նստում են ոչ թե ամինաթթուներ, այլ դրանց հիդրոքլորիդները
- Էջ 71- բուտօքսի և ոչ թե բութօքսի
- Էջ 78 չոր  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  չի նշանակում անջուր  $\text{Na}_2\text{SO}_4$
- Էջ 86 բառերը տարանջատել
- 116-րդ էջը կրկնվում է

Սակայն նշված թերությունները ամեննին չեն նսեմացնում Հ.Ի.Հակոբյանի կողմից ներկայացված ատենախոսության արժեքը:

Ելնելով ասվածից և հաշվի առնելով ստացված արդյունքների գիտական և գործնական արժեքները, գտնում եմ, որ Հ.Ի.Հակոբյանի “Կողմնային շղթայում չհագեցած և հետերոցիկլիկ խմբեր պարունակող էնանտիոմերապես հարստացված ոչ սպիտակուցային ամինաթթուների ու պեպտիդների սինթեզ և հետազոտում ” վերնագրով ատենախոսությունը լիովին բավարարում է ՀՀ ԲՈՒԳ-ի կողմից թեկնածուական թեզերին ներկայացվող պահանջերին, իսկ հեղինակն անտարակույս արժանի է քիմիական գիտությունների թեկնածուի գիտական աստիճանի շնորհմանը Բ.00.10-“Կենսաօրգանական քիմիա” մասնագիտության գծով:

Ատենախոսության սեղմագիրը և հրապարակված հոդվածները լիովին արտացոլում են ատենախոսության բովանդակությունը:


ԵՊՀ օրգանական քիմիայի ամբիոնի  
պրոֆեսոր, քիմ.գիտ.դոկտոր



Տ.Վ.Ղոչիկյան

Տ.Վ.Ղոչիկյանի ստորագրությունը հաստատում եմ

ԵՊՀ-ի գիտ.քարտուղար պատմ.գիտ.թեկ.

Մ.Վ.Հովհաննիսյան