

ՊԱՇՏՈՆԱԿԱՆ ԸՆԴԴԻՄԱԽՈՍԻ ԿԱՐԾԻՔ

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

Պիբիմիդինի ածանցյալները լայնորեն տարածված են կենդանի բնության մեջ, որտեղ նրանք մասնակցում են բազմաթիվ կարևոր կենսաբանական գործընթացներին: Այդպիսի միացությունների թվին են պատկանում ցիտոզինը, թիմինը, ուրացիլը, որոնք հանդիսանում են նուկլեինաթթուների կառուցվածքային միավորներ: Պիբիմիդինի օղակը մտնում է որոշ B խմբի վիտամինների, մասնավորապես B1-ի, ինչպես նաև կոֆերմենտների և հակաբիոտիկների կառուցվածքի մեջ: Կոֆերմենտները օրգանական բնական միացություններ են, որոնք անհրաժեշտ են ֆերմենտների կատալիտիկ գործողության համար, դրանք ֆերմենտի ամինաթթուների մնացորդների ֆունկցիոնալ խմբերի հետ միասին կազմում են ֆերմենտի ակտիվ կենտրոնը: Կոֆերմենտների դերը հաճախ կատարում են վիտամինները, կամ դրանց մետաբոլիտները (առավել հաճախ B խմբի վիտամինների ֆոսֆորիլացված ձևերը): Օրինակ՝ կարբոքսիլազա ֆերմենտի կոֆերմենտը թիամին պիրոֆոսֆատն է, իսկ որոշ ամինատրանսֆերազների կոֆերմենտը հանդիսանում է պիրիդոքսալ-6-ֆոսֆատը: Կոֆերմենտները սովորաբար օրգանիզմում սինթեզվում են անընդհատ, և դրանց կոնցենտրացիան բջջի ներսում պահպանվում է հաստատուն մակարդակի վրա:

Գրախոսվող աշխատանքը ներկայացված է 123 էջ համակարգչային շարվածքով և բաղկացած է հետևյալ բաժիններից. ներածություն, գրականության ակնարկ, արդյունքների քննարկում, փորձնական մաս, գրականության ցանկ և հավելված:

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

Ատենախոսության գրականության ակնարկը նվիրված է ազոլ[1,5-a]պիբիմիդինների ցուցաբերած կենսաբանական հատկություններին, որտեղ առանձին ենթավերնագրերի տակ քննարկվում են.

- Հակաուռուցքային հատկություններ ցուցաբերող պիրազոլո[1,5-a]պիրիմիդինները
- Հակավարակային հատկություններով օժտված պիրազոլո[1,5-a]պիրիմիդինները
- Հակաբորբոքային հատկություններ ցուցաբերող պիրազոլո[1,5-a]պիրիմիդինները
- Օրգանական ներկանյութ հանդիսացող պիրազոլո[1,5-a]պիրիմիդինները
- Ազոլո[1,5-a]պիրիմիդինների սինթեզը:

Հարկ է նշել, որ գրական ակնարկն ընդգրկում է 2023 թվականի աշխատանքները ներառյալ:

Ատենախոսական աշխատանքի երկրորդ գլուխը նվիրված է սեփական արդյունքների քննարկմանը:

Ատենախոսի առաջ խնդիր է դրվել ուսումնասիրել կամրջակային ազոտի ատոմ պարունակող կոնդենսված ազոլոպիրիմիդինների սինթեզի ռեգիոսելեկտիվությունը մի քանի ռեակցիոն կենտրոններ ունեցող ամֆիդենտ նյութերի (ացետիլացետոն, մալոնոդիմիտրիլ, ացետոքացախաթթվի էսթերի էթոքսիմեթիլիդենի ածանցյալներ) և α -ամինազոլների ռեակցիաներում:

Փորձնական ճանապարհով հաստատվել է, որ էթոքսիմեթիլիդենացետիլացետոնի, էթոքսիմեթիլիդենմալոնոդիմիտրիլի, էթոքսիմեթիլիդենացետոքացախաթթվական էսթերի և մի շարք α -ամինազոլների ռեակցիաների սկզբնական փուլում ամինազոլի ամինո խմբի հետ փոխազդում է ռեագենտի էթոքսիմեթիլիդենային բաղադրիչը, ինչի արդյունքում, փոխազդեցությունն ընթանում է ռեգիոսելեկտիվորեն՝ առաջացնելով օղակում տեղակալիչների որոշակի դասավորություն ունեցող պիրիմիդիններ: Ցույց է տրվել, որ ազոլո[1,5-a]պիրիմիդինների ալկիլումը ալկիլ յոդիդներով ընթանում է ռեգիոսելեկտիվ, ընդ որում, պիրազոլո[1,5-a]պիրիմիդինների դեպքում ալկիլվում է պիրիմիդինային օղակի N-4 ազոտի ատոմը, մինչդեռ 1,2,4-տրիազոլո[1,5-a]-պիրիմիդինների դեպքում այն ընթանում է տրիազոլային օղակի N-3 ազոտի ատոմի ուղղությամբ: Ապացուցվել է ^1H ՄՄՌ սպեկտրոսկոպիայի NOESY եղանակի կիրառման արդյունավետությունը ազոտի մի քանի ատոմ պարունակող համակցված ազոլոպիրիմիդիններում՝ N-ալկիլման ուղղությունը որոշելու համար:

Մշակվել է պրեպարատիվ և արագ իրականացվող, ինչպես նաև ^1H ՄՄՌ սպեկտրոսկոպիայի մեթոդներով հեշտ վերահսկվող՝ պիրիմիդինային օղակի մեթիլային խմբերում դեյտերիումի ատոմների ներմուծման ռեգիոսելեկտիվ եղանակ: Գտնվել են

համակցված և մոնոցիկլային պիրիմիդիններում ջրածին/դեյտերիում փոխանակման իրականացման պայմանները:

Մի շարք ազոլո[1,5-a]պիրիմիդինների օրինակների վրա՝ ՄՄՌ նմուշի սրվակում իրականացված կինետիկական ուսումնասիրություններով ապացուցվել է, որ պիրիմիդինային օղակում գտնվող մեթիլ խմբի պրոտոնները չափազանց հեշտ են ենթարկվում դեյտերափոխանակման:

Բացահայտվել է, որ N-4 ազոտի ատոմի ակկիլման պայմաններում, պիրիմիդինի օղակում գտնվող C-մեթիլ խմբերի ջրածնի ատոմները իզոտոպային փոխանակման կն ենթարկվում, արդեն իսկ, CD₃OD-ում, առանց CD₃ONa ավելացման: Սակայն 1,2,4-տրիազոլո[1,5-a]պիրիմիդինիումի յոդիդներում, որոնց մոլեկուլում N-ակկիլ խումբը տեղակայված է ոչ թե պիրիմիդինային, այլ տրիազոլաին օղակում, առանց CD₃ONa-ի ավելացման իզոտոպային փոխանակություն տեղի չի ունենում:

Ապացուցվել է, որ պիրիմիդինային օղակում մեթիլ խմբից բացի էսթերային խումբ պարունակվելու դեպքում, ակկիլ խմբի ջրածնի ատոմների իզոտոպային փոխանակմանը զուգընթաց, ընթանում է նաև վերաէսթերացում, որի արդյունքում առաջանում է ոչ միայն մեթիլ, այլ նաև էսթերային խմբում դեյտերացված միացություն: Հետազոտվել է H/D-ի փոխանակման և վերաէսթերացման կինետիկան. ցույց է տրվել, որ վերաէսթերացումն սկսվում է արդեն դեյտերոմեթանոլի լուծույթում՝ առանց դեյտերացված նատրիումի մեթիլատի ավելացման:

Առաջարկվել են ազոլոպիրիմիդինիումի աղերում և չալկիլացված ազոլոպիրիմիդիններում գտնվող մեթիլ խմբերի ջրածնի ատոմների H/D փոխանակման ընթացքում դեյտերոմեթանոլի և CD₃ONa-ի լուծույթի ազդեցության տարբերությունը պարզաբանող մեխանիզմների սխեմաներ:

Արդյունքների քննարկման բաժնի երկրորդ մասը նվիրված է սինթեզված միացությունների կենսաբանական հատկություններին: Տարբեր կենտրոններում իրականացված կենսաբանական հետազոտությունների արդյունքում պարզվել է, որ փորձարկված միացություններն ունեն հակավիրուսային, հակացնցումային, միոտելաքսանտ, սեդատիվ և հակաընկճող հատկություններ:

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 մասն-սպեկտրոմետրիկ 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 7 կետից բաղկացած եզրակացությունները և 151 հղում պարունակող գրականության ցանկը:

Ատենախոսական աշխատանքի հիմնական գիտական նորույթը. Ուսումնասիրվել է պիրիմիդինի ածանցյալների և կամրջակային ազոտի ատոմ պարունակող կոնդենսված ազոլպիրիմիդինների սինթեզների ռեգիոսելեկտիվությունը:

Ատենախոսական աշխատանքի գործնական նշանակությունը. Դեյտերիումի իզոտոպներ պարունակող ազոլպիրիմիդինների և պիրիմիդինային օղակում դեյտերացված ացետիլ կամ էսթերային խմբեր պարունակող հեշտ իրագործելի սինթեզի եղանակի մշակումը թույլ է տալիս այն օգտագործել դեղերի նյութափոխանակությունը, ինչպես նաև քիմիական ռեակցիաների մեխանիզմները հետազոտելու համար: Դա հնարավորություն է ընձեռում նաև ուսումնասիրել դեյտերիումի ազդեցությունը միացության կենսաբանական ակտիվության վրա:

Աշխատանքի վերաբերյալ կան որոշ դիտողություններ.

ա. Ատենախոսության գրականության ակնարկի սխեմաներում և դրանց մեկնաբանություններում հաճախ բացակայում են հեղինակների կողմից օգտագործված ռեագենտների անվանումը, կամ բանաձևը, ինչը երբեմն դժվարացնում է փոխարկումների ընկալումը: Ակնարկում որոշ սխեմաներ բերված են որպես նկար (էջ 16, 26–28):

բ. Ատենախոսության արդյունքների քննարկման բաժնի մի քանի փոխարկումների սխեմաները համարակալված չեն, իսկ որոշ դեպքերում նկատվում է սխալ համարակալում: Բացակայում է նկար 51–ի մեկնաբանությունը (էջ 61):

գ. Առկա են տեխնիկական բնույթի որոշ թերություններ օրինակ տառասխալներ, բացթողումներ (էջ 9, 21, 83 և այլն):

դ. էջ 61 բացակայում է սխեմայի համարակալումը և մեկնաբանությունը:

Ատենախոսության սեղմագիրը և տպագրված աշխատանքներն ամբողջությամբ արտացոլում են ատենախոսության հիմնական բովանդակությունը:

Սակայն կատարված դիտողությունները, հիմնականում, ունեն խորհրդատվական բնույթ և նպատակ չունեն նսեմացնելու ատենախոսության իրական արժեքը: Կատարված է տեսական և գործնական հետաքրքրություն ներկայացնող ամբողջական աշխատանք, որն իր ծավալով և բովանդակությամբ լիովին բավարարում է ՀՀ ԲՈԿ-ի կողմից թեկնածուական ատենախոսություններին ներկայացվող պահանջները, իսկ նրա հեղինակը՝ Վաչե Կարենի Ղարիբյանն արժանի է կրելու հայցվող քիմիական գիտությունների թեկնածուի գիտական աստիճանը Բ.00.03 - «Օրգանական քիմիա» մասնագիտության գծով:

Պաշտոնական ընդդիմախոս՝

ՀՀ ԳԱԱ ՕՐԳՆՍԿ ԼՕՔԻ

№ 8 լաբ, վարիչ, ք. գ. դ., պրոֆեսոր



Ա.Ի. ՄԱՐԿՍՅԱՆ

Պաշտոնական ընդդիմախոս, ք. գ. դ., պրոֆեսոր

Ա.Ի. Մարկոսյանի ստորագրությունը *հաստատվում է*

ՕՐԳՆՍԿ-ի գիտ. քարտուղար, կ. գ. թ.



Լ.Է. ՍԱՐԿՅԱՆ

03.09.2024թ.

