

ՀՀ ԳԱԱ «ՀԱՅԿԵՆՄԱՏԵԽՆՆՈՒՈՎԻԱ» ԳԱԿ ՊՈԱԿ

ՄԿՐՏՉՅԱՆ ԳՆԵԼ ՄԻՔԱՅԵԼԻ

Կողքային ռադիկալում հնտերոցիկլիկ տեղակալիչներ և
ացնտիլենային խմբեր պարունակող օպտիկապնս ակտիվ նոր
ոչ սպիտակուցային ամինաթթուների ասիմետրիկ սինթեզ

Բ.00.10 – «Կենսօրգանական քիմիա» մասնագիտությամբ
քիմիական գիտությունների թեկնածուի
գիտական աստիճանի հայցման ատենախոսության

ՄԵՂՄԱԳԻՐ

Երևան – 2014

НПЦ «АРМБИОТЕХНОЛОГИЯ» НАН РА ГНКО

Мкртчян Гнел Микаелович

Асимметрический синтез новых оптически активных
небелковых α -аминокислот, содержащих гетероциклические
заместители и ацетиленовые группы в боковом радикале

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук по специальности
02.00.10 – «Биоорганическая химия»

Ереван – 2014

Ատենախոսության թեման հաստատվել է «Լեւնասատեխնոլոգիայի ԳՀԻ» ՓԲԸ-ում (ներկայումս ՀՀ ԳԱԱ «Հայկենսատեխնոլոգիա» ԳԱԿ):

Գիտական ղեկավար՝

ՀՀ ԳԱԱ ակադեմիկոս, պրոֆեսոր
Ս. Ս. Սադյան

Պաշտոնական ընդդիմախոսներ՝

քիմիական գիտությունների դոկտոր
Ժ. Ա. Չոբանյան
քիմիական գիտությունների թեկնածու
Ս. Ա. Հովակիմյան

Առաջատար կազմակերպություն՝

Երևանի պետական համալսարան

Պաշտպանությունը կայանալու է 2014 թ. մայիսի 30-ին, ժամը 15⁰⁰ -ին ՀՀ ԳԱԱ «Հայկենսատեխնոլոգիա» ԳԱԿ-ում գործող ՀՀ ԲՈՆՀ-ի Լեւնասատեխնոլոգիայի 018 մասնագիտական խորհրդի նիստում:

Հասցե՝ 0056, ՀՀ, ք. Երևան, Գյուրջյան փողոց, 14, հեռ/ֆաքս (374 10) 65 4180:

Ատենախոսությանը կարելի է ծանոթանալ ՀՀ ԳԱԱ «Հայկենսատեխնոլոգիա» ԳԱԿ-ի գրադարանում:

Մեղմագիրն առաքված է 2014 թ. ապրիլի 30-ին:

Մասնագիտական խորհրդի գիտական քարտուղար,
կենսաբանական գիտությունների թեկնածու

Գ. Ե. Ավետիսյան

Тема диссертации утверждена в ЗАО «НИИ Биотехнологии» (ныне НПС «Армбиотехнология» НАН РА).

Научный руководитель:

академик НАН РА, профессор
А.С. Сагиян

Официальные оппоненты:

доктор химических наук
Ж. А. Чобанян
кандидат химических наук
С. А. Овакимян

Ведущая организация:

Ереванский государственный университет

Защита диссертации состоится «30» мая 2014г. в 15⁰⁰ часов на заседании специализированного совета 018 Биотехнологии ВАК РА при НПС «Армбиотехнология» НАН РА.

Адрес: 0056, РА, г. Ереван, ул. Гюрджяна, 14, тел/факс (374 10) 65 41 80.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке НПС «Армбиотехнология» НАН РА.

Автореферат разослан «30» апреля 2014 г.

Ученый секретарь специализированного совета,
кандидат биологических наук

Г. Е. Аветисова

ԱՇՆԱՏԱՆՔԻ ԸՆԴՀԱՆՈՒՐ ԲՆՈՒԹԱԳԻՐ

Ինդրի արդիականությունը: Բնական քիրալային մետաբոլիտների սինթետիկ նմանակները լուրջ հետաքրքրություն են առաջացրել դեղագործության, բժշկագիտության, մանրէաբանության և գիտության ու տեխնիկայի այլ բնագավառներում: Նման միացությունների շարքին են դասվում նաև օպտիկապես ակտիվ ոչ սպիտակուցային ամինաթթուները: Այսօր հայտնի են բազմաթիվ հակաբազդկեղային, հակավիրուսային, հակահիպերտենզիվ, հակաթմբաբեր և այլ դեղապատրաստուկներ, որոնց ակտիվ բաղադրիչը հանդիսանում է ոչ սպիտակուցային ամինաթթու կամ նրանից կազմված պեպտիդ:

Դեռևս նախորդ դարի 80-ական թվականներին բացահայտվել է, որ դեղապատրաստուկների բաղադրության մեջ բնական ամինաթթվի փոխարինումը նրա ոչ սովորական, օրգանիզմի համար օտարածին նմանակով բերում է դեղապատրաստուկի ազդեցության պրոլոնգացմանը, և հետևաբար՝ արդյունավետության մեծացմանը: Այս առումով առանձնահատուկ հետաքրքրության են արժանի կողքային ռադիկալում տարբեր բնույթի հետերոցիկլներ պարունակող ամինաթթուները, որոնք օտարածին են օրգանիզմի համար ինչպես կառուցվածքով, այնպես էլ հետերոատոմների բնույթով: Կարևոր են նաև ռադիկալում չհագեցած ացետիլենային կապեր պարունակող ամինաթթուները, որոնք մի շարք մետաբոլիկ պրոցեսների ակտիվ ինհիբիտորներ են: Նման կարգի հայտնի միացությունների տեսականին ժամանակակից գրականության մեջ խիստ սահմանափակ է:

Անհրաժեշտ է նշել, որ գրեթե բոլոր բնագավառներում ամինաթթուները պիտանի են կիրառության համար միայն օպտիկապես մաքուր էձանտիոմերների տեսքով: Նայտնի է, որ դեղաբանորեն ակտիվ քիրալային պատրաստուկի օպտիկական անտիպոդը հիմնականում ցուցաբերում է բացասական դեղաբանական ազդեցություն, ինչի պատճառով վերջին ժամանակներս դադարեցվել է քիմիական սինթեզի նդանակով արտադրվող մի շարք դեղանյութերի կիրառությունը: Այդ կապակցությամբ օրգանիզմի համար օտար բնույթի քիրալային միացությունների արտադրության համար արդիական են ասիմետրիկ սինթեզի մեթոդները, որոնք անմիջապես ապահովում են վերջնական արգասիքների բարձր օպտիկական մաքրությունը:

Հետևաբար, կողքային ռադիկալում տարբեր կառուցվածքի և հատկությունների հետերոցիկլիկ տեղակալիչներ, ինչպես նաև չհագեցած ացետիլենային կապերով լսմբեր պարունակող էձանտիոմերապես հարստացված α -ամինաթթուների ասիմետրիկ սինթեզի արդյունավետ մեթոդների մշակումը այսօր հրատապ և հեռանկարային խնդիր է:

Հետազոտության նպատակն ու խնդիրները: Ատենախոսական աշխատանքում օգտագործելով նախկինում մշակված դեհիդրոպլանինի և պրոլինի հենքի վրա կառուցված քիրալային օժանդակ ռեզոնանսների Շիֆի հիմքերի Ni^{II} կոմպլեքսները որպես ՊՑ-կալյալ ֆերմենտների մոդելային համակարգեր և դրանց ամինաթթվային մնացորդի $\text{C}=\text{C}$ կապին Միխայելի նուկլեոֆիլ միացման ռեակցիաները, նպատակ է դրվել մշակել կողքային ռադիկալում տեղակալված թիադիազոլային, թիազոլիդինային, բենզոդիհիդրոլիմիդազոլային, դիհիդրոլիմիդազոլային, դիհիդրոտրիազոլային, բենզոքսազոլային, բենզոթիազոլային և պիրիմիդինային հետերոցիկլիկ օղակներ պարունակող նոր էձանտիոմերապես հարստացված (*S*)- և (*R*)- α -ամինաթթուների կենսամիմետիկ ասիմետրիկ սինթեզի արդյունավետ մեթոդներ: Բացի դրանից, աշխատանքում նպատակ է դրվել նաև մշակել կողքային ռադիկալում ացետիլենային կապերով տեղակալիչներ պարունակող նոր (*S*)- α -ամի-

նաթթուների ասիմետրիկ սինթեզի մեթոդներ՝ պրոպարգիլգիցինի նմանատիպ կառուցվածքով կոմպլեքսի ացետիլենային մնացորդի օքսիդիչ դիմերման և կոսու-համակցման ռեակցիաների իրատկանացմամբ:

Նպատակին հասնելու համար նախատեսվում էր լուծել հետևյալ հիմնական խնդիրները.

- սինթեզել դեհիդրալանինի և պրոպարգիլգիցինի ու (S)- և (R)-2-[N-(N'-բենզիլպրոլիլ)ամինա]բենզոֆենոն քիրալային օժանդակ ռեագենտի և նրա մոդիֆիկացված նմանակի՝ (S)- ու (R)-2-[N-(N'-2-քլորբենզիլպրոլիլ)ամինա]-բենզաֆենոնի Շիֆի հիմքերի հետ Ni^{II} իոնի առաջացրած հարթ-քառակուսային կոմպլեքսները՝ որպես պիրիդոքսալֆոսֆատ կախյալ ֆերմենտների կենսամի-մետրիկ մոդելային համակարգեր,
- հետազոտել դեհիդրալանինի քիրալային կոմպլեքսներին տեղակալված թիադիազոլային, թիազոլիդինային, բենզոդիհիդրոիմիդազոլային, դիհիդրո-իմիդազոլային, դիհիդրոտրիազոլային, բենզոքսազոլային, բենզոթիազոլային և պիրիմիդինային օղակներ պարունակող հետերոցիկլիկ նուկլեոֆիլների ասի-մետրիկ միացման ռեակցիաները, մշակել համապատասխան հետերոցիկլիկ տեղակալված (S)- և (R)- α -ալանինների և ցիստեինների ասիմետրիկ սինթեզի արդյունավետ մեթոդներ,
- պրոպարգիլգիցինի քիրալային կոմպլեքսը հետազոտել կոսու-համակցման (ացետիլենային մնացորդի C-ակտիվման և օքսիդիչ դիմերման) ռեակցիա-ներում, մշակել կողքային ռադիկալում չհազեցած ացետիլենային կապեր պարունակող ամինաթթուների ասիմետրիկ սինթեզի մեթոդներ,
- հետազոտել և բացահայտել սինթեզված նոր ամինաթթուների և նրանց միջանկյալ դիաստերեոմեր կոմպլեքսների քիմիական կառուցվածքն ու բացարձակ կոնֆիգուրացիան, քիմիական և էնանտիոմերային մաքրության աստիճանները:

Մշխատանքի գիտական նորույթ: Օգտագործելով β -տեղակալված α -ամինա-թթուների ասիմետրիկ կենսամիմետիկ սինթեզի համար նախկինում մշակված մեթոդաբանությունը, մշակվել են կողքային ռադիկալում տարբեր բնույթի տեղակալված հետերոցիկլիկ օղակներ պարունակող նոր օպտիկապես ակտիվ (S)- և (R)- α -ամինաթթուների (ալանինների և ցիստեինի) ասիմետրիկ սինթեզի արդյու-նավետ մեթոդներ, սինթեզվել են գրականության մեջ չնկարագրված 32 նոր էնանտիոմերապես հարստացված ($ee > 98\%$) հետերոցիկլիկ տեղակալված α -ամինաթթուներ: Մշակվել են կողքային ռադիկալում չհազեցած ացետիլենային խմբեր պարունակող նոր օպտիկապես ակտիվ (S)- α -ամինաթթուների ասիմետրիկ սինթեզի արդյունավետ մեթոդներ:

Մշխատանքի կիրառական նշանակությունը: Մշակված ասիմետրիկ սինթեզի մեթոդները ունիվերսալ են, միևնույն ելային դեհիդրոամինաթթվային սինտոնի կիրառմամբ հնարավոր է ստանալ զանազան օպտիկապես մաքուր հետերոցիկլիկ տեղակալված α -ամինաթթուներ: Ելային օժանդակ ռեագենտը սինթեզից հետո վերականգնվում է քիրալության ամբողջական պահպանմամբ և նրան կարելի է օգտագործել ամինաթթուների արտադրական գործընթացներում բազմակի անգամ:

Սույն աշխատանքում սինթեզվել են 32 նոր, օպտիկապես ակտիվ հետերոցիկլիկ տեղակալված և կողքային ռադիկալում չհազեցած ացետիլենային խմբեր պարունա-կող ոչ սպիտակուցային (S)- և (R)- α -ամինաթթուներ, որոնք ապագայում կարող են

կիրառվել ֆիզիոլոգիապես ակտիվ պնատիդների և այլ դնդապատրաստուկների արտադրություններում:

Մշակված մեթոդները մոտ ապագայում կներդրվեն ՀՀ ԳԱԱ «Հայկենաստեյս-նոլոգիա» ԳԱԿ-ի փորձարարական կայանում նոր α -ամինաթթուների փորձաձևավարտադրության կազմակերպման և միջազգային շուկայում նրանց ապրանքայնացման նպատակով:

Պաշտպանության ներկայացվող դրույթները.

- դեհիդրամինաթթվային մոդիֆիկացված և չմոդիֆիկացված քիրալային կոմպլեքսներին տարբեր կառուցվածքի հետերոցիկլիկ ռեագենտների նուկլեոֆիլ միացման ռեակցիաների հետազոտում,
- գրականության մեջ չնկարագրված նոր հետերոցիկլիկ տեղակալված օպտիկապես ակտիվ ոչ սպիտակուցային (S)- և (R)- α -ամինաթթուների՝ կողքային ռադիկալում տարբեր բնույթի տեղակալված թեադիազոլային, թեազոլիդինային, դիհիդրոթիմիդազոլային, դիհիդրոտրիազոլային, բենզոդիհիդրոթիմիդազոլային, բենզոքսազոլային, բենզոթիազոլային և պիրիմիդինային հետերոցիկլիկ օղակներ պարունակող նոր օպտիկապես ակտիվ (S)- և (R)- α -ամինաթթուների (ալանինների և ցիստեինի) կենսամիմետիկ ասիմետրիկ սինթեզ,
- կողքային ռադիկալում չհագեցած ացետիլենային խմբեր պարունակող նոր օպտիկապես ակտիվ (S)- α -ամինաթթուների կենսամիմետիկ ասիմետրիկ սինթեզ:

Աշխատանքի կապը գիտական ծրագրերի և թեմաների հետ: Աշխատանքն իրականացվել է Միջազգային գիտատեխնիկական կենտրոնի (ՄԳՏԿ) թիվ **A-1677** (2008-11թթ.), հայ-գերմանական VolkswagenStiftung ID Az 86 223 (2012-14թթ.) դրամաշնորհների, ինչպես նաև ՀՀ ԳԱԱ «Հայկենաստեյսնոլոգիա» ԳԱԿ-ի բազային և գիտահետազոտական ծրագրերի շրջանակներում:

Հեղինակի անձնական ներդրումը: Հեղինակի անձնական ներդրումը ներառում է աշխատանքի հետ առնչվող գիտական գրականության վերլուծությունն ու ընդհանրացումը, հետազոտության հիմնական փորձարարական խնդիրների իրականացումն ու ամփոփումը, տպագրվող գիտական հոդվածների նախապատրաստումը և առնչախոսության կազմումը: Խնդրի դրվածքն ու արդյունքների քննարկումն իրականացվել է գիտական ղեկավար ՀՀ ԳԱԱ, ակադեմիկոս, պրոֆեսոր Ա.Ս. Սադյանի ղեկավարությամբ:

Աշխատանքի քնարկումը և տպագրությունները: Առնչախոսության արդյունքները շարադրված են 7 գիտական հոդվածներում և 1 թեզիսում և ներկայացվել են 6th International conference “Chemistry of Nitrogen Containing Heterocycles”, Kharkiv, Ukraine, 2012 միջազգային գիտաժողովում:

Աշխատանքի իրականացման վայրը: Աշխատանքն իրականացվել է ՀՀ ԳԱԱ «Հայկենաստեյսնոլոգիա» ԳԱԿ-ի ասիմետրիկ սինթեզի լաբորատորիայում և “Sangart Inc” ղեկավարման ֆիրմայում (ԱՄՆ):

Աշխատանքի ծավալը և կառուցվածքը: Առնչախոսությունը կազմված է նախաբանից և չորս գլուխներից (գրական ակնարկ, խնդրի դրվածք և հետազոտման օբյեկտի ընտրություն, արդյունքների քննարկում, փորձնական մաս), եզրակացությունից և գրականության ցանկից: Աշխատանքը շարադրված է 146 էջի վրա, բերված են 44 սխեմա, 10 նկար և 16 աղյուսակ: Գրականության ցանկն ընդգրկում է 179 գիտական հոդու:

ԳՐԱԿԱՆ ԱԿՆԱՐԿ

Նվիրված է գրականության ամփոփմանը և նկարագրված են ոչ սպիտակուցային ամինաթթուների կիրառման ոլորտները, օրգանիզմում պիրիդօքսալային ֆերմենտների ազդեցությամբ ամինաթթուների մետաբոլիկ փոխարկումները և նրանց մոդելավորումը: Առանձին բաժին նվիրված է ոչ սպիտակուցային ամինաթթուների ասիմետրիկ բիոսինթեզի սինթեզի նկարագրությանը: Մանրամասն ներկայացված է ասիմետրիկ սինթեզի օրինաչափությունները, ամինաթթուների ստացման կատալիտիկ և ստեխիոմետրիկ ասիմետրիկ սինթեզի մեթոդները:

ԽՆԴՐԻ ԴՐՎԱԾՔ ԵՎ ՀՅՏԱԶՈՏՄԱՆ ՕՐԳՆԵԿՏԻ ԸՆՏՐՈՒԹՅՈՒՆԸ

Օպտիկապես ակտիվ ոչ սպիտակուցային ամինաթթուները՝ հատկապես կողքային ռադիկալում հետերոցիկլիկ օդակ և չհագեցած կապեր պարունակող նմանակները և նրանցից կազմված պեպտիդները հանդիսանում են մի շարք դեղաբանորեն և կենսաբանորեն ակտիվ պատրաստուկների ակտիվ բաղադրիչները: Հետևաբար, նման կարգի նոր միացությունների սինթեզի արդյունավետ մեթոդների մշակումը ժամանակակից կենսօրգանական քիմիայի արդիական խնդիրներից է: Հետազոտության հիմնական առարկա են հանդիսացել պիրիդօքսալաֆոսֆատ (ՊՖ) ֆերմենտների արդյունավետ մոդելային համակարգերի հետազոտումը (S)- և (R)-բացարձակ կոնֆիգուրացիայով ամինաթթուների ասիմետրիկ սինթեզի ռեակցիաներում: Որպես հետազոտման օբյեկտներ ընտրվել են դեհիդրապանինի և պրոպարգիլգլիցինի քիրալային կոմպլեքսներին համապատասխանաբար հետերոցիկլիկ նուկլեոֆիլների և էլեկտրոֆիլ ալկիլիալոգենիդների ասիմետրիկ կոնդենսման ռեակցիաները, նպատակ ունենալով մշակել կողքային ռադիկալում տարբեր բնույթի հետերոցիկլիկ և ացետիլենային լամբերով տեղակալիչներ պարունակող α -ամինաթթուների արդյունավետ ասիմետրիկ սինթեզի մեթոդներ:

ԱՐՁՈՒՆՔՆԵՐԸ ԵՎ ԴՐԱՆՑ ՔՆՆԱՐԿՈՒՄԸ

1. կողքային ռադիկալում տեղակալված 2-թիօքսո-1,3,4-թիադիազոլային օդակ պարունակող (S)- և (R)- α -ալանինների ասիմետրիկ սինթեզը

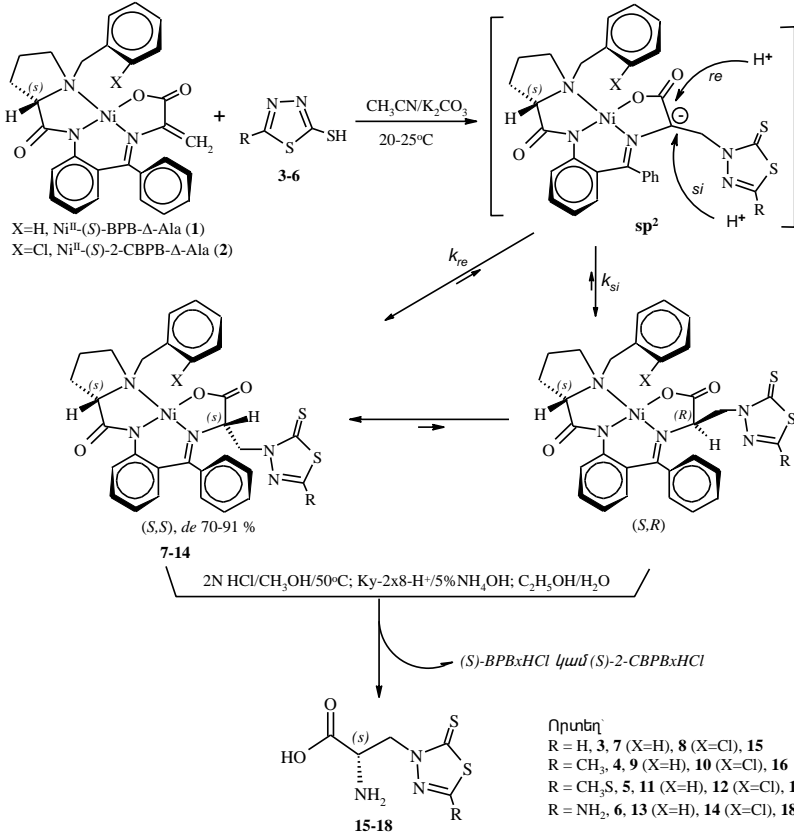
Հետազոտվել է դեհիդրապանինի և չմոդիֆիկացված (BPB) և մոդիֆիկացված (2-CBPB) քիրալային օժանդակ ռեակցենտների Շիֆի հիմքերի հետ Ni^{II} իոնի առաջացրած հարթ քառակուսային կոմպլեքսների $[\text{Ni}^{\text{II}}\text{-(S)-BPB-}\Delta\text{-Ala (1) և Ni}^{\text{II}}\text{-(S)-2-CBPB-}\Delta\text{-Ala (2)}]$ էլեկտրոֆիլ $\text{C}=\text{C}$ կապին 2-մերկապտո-1,3,4-թիադիազոլի (3) և նրա 5-րդ դիրքում տեղակալված նմանակների՝ 2-մերկապտո-5-մեթիլ-1,3,4-թիադիազոլի (4), 2-մերկապտո-5-(մեթիլթիո)-1,3,4-թիադիազոլի (5) և 2-մերկապտո-5-ամինո-1,3,4-թիադիազոլի (6) նուկլեոֆիլ միացման ասիմետրիկ ռեակցիաները:

Միացման ռեակցիաները հետազոտվել են տարբեր լուծիչների միջավայրերում (CH_3CN , DMF, THF) և տարբեր հիմքերի ներկայությամբ (K_2CO_3 , KOH, NaOH, Na_2CO_3)՝ սենյակային ջերմաստիճանում: Ինչպես և սպասվում էր, 3-6 հետերոցիկլիկների միացման ռեակցիաները առավել ելքերով և բարձր դիաստերեոսելեկտիվությամբ են ընթանում $\text{CH}_3\text{CN}/\text{K}_2\text{CO}_3$ միջավայրում: (Մյսմա1):

Միացման ռեակցիաների ընթացքը հսկվել է ՆՇՔ մեթոդով սիլիկազելի թիթեղների կիրառմամբ [$\text{SiO}_2\cdot\text{CHCl}_3\text{:CH}_3\text{COCH}_3$ (5:1) և $\text{CHCl}_3\text{:CH}_3\text{COOC}_2\text{H}_5$ (1:3)]:

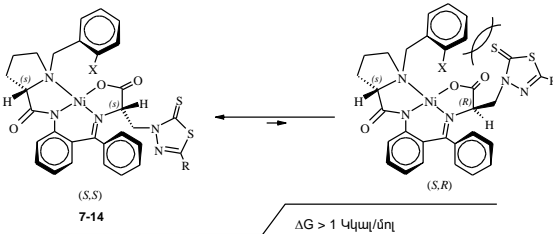
Դեհիդրապանինի քիրալային կոմպլեքսներին (1,2) հետերոցիկլիկ նուկլեոֆիլների (3-6) միացման ասիմետրիկ ռեակցիաների արդյունքում առաջանում են կողքային ռադիկալի β -դիրքում 5-տեղակալված 2-թիօքսո-1,3,4-թիադիազոլային օդակ

Սխեմա 1



պարունակող α-ալանինների (S,S)- և (S,R)-դիաստերեոմեր կոմպլեքսների խառնուրդ՝ (S,S)-դիաստերեոմերի (7-14) բարձր ավելցուկով:

Նուկլեոֆիլների միացման ռեակցիաները համարվում են թերմոդինամիկորեն վերահսկվող պրոցեսներ և միջանկյալ sp^2 հարթ-կարբանիոնային վիճակով թերմոդինամիկորեն քիչ կայուն (S,R)-դիաստերեոիզոմերները աստիճանաբար տրանսֆորմացվում են ավելի կայուն (S,S)-դիաստերեոիզոմերների՝ շնորհիվ նրանց ազատ էներգիաների զգալի տարբերության: (Նկար 1):



Նկար 1. Մինթերմզված դիաստերեոմեր կոմպլեքսների միջև առկա թերմոդինամիկական հավասարակշռությունը:

Նուկլեոֆիլ միացման հիմնական արգասիք (*S,S*)-դիաստերեոմեր կոմպլեքսները (**7-14**) մաքրվել են խառնուրդից արեպարատով [SiO₂, 20x20սմ, CHCl₃:CH₃COCH₃ (3:1)]: Նրանց կառուցվածքն ու բացարձակ կոնֆիգուրացիան պարզաբանվել են սպեկտրադիտական անալիզի մեթոդներով՝ ՄՄՌ- (¹H, ¹³C), էլեմենտային անալիզ, պոլյարիմետրիկ չափումներ ([α]_D):

Տեղակալված 2-թիօքսո-1,3,4-թիադիազոլների նուկլեոֆիլային միացման ռեակցիաների դիաստերեոսելեկտիվությունը (*de*) գնահատվել է նրբաշերտային քրոմատոգրաֆիայի և միջուկային մագնիսական ռեզոնանսի մեթոդով:

Դեհիդրոլանինի չմոդիֆիկացված ստանդարտ Ni^{II}-(*S*)-BPB-Δ-Ala (**1**) կոմպլեքսի համեմատ, մոդիֆիկացված Ni^{II}-(*S*)-2-CBPB-Δ-Ala (**2**) կոմպլեքսին թիադիազոլների նուկլեոֆիլային միացման ասիմետրիկ ռեակցիաներում նկատվում է սինթեզի ստերեոսելեկտիվության աճ: Հիմնական արգասիք (*S,S*)-դիաստերեոմեր կոմպլեքսների դիաստերեոմերային ավելցուկը (*de*) կազմում է 70-78% չմոդիֆիկացված կոմպլեքսների (**7, 9, 11, 13**) և 80-91%՝ մոդիֆիկացված կոմպլեքսների դեպքում (**8, 10, 12, 14**):

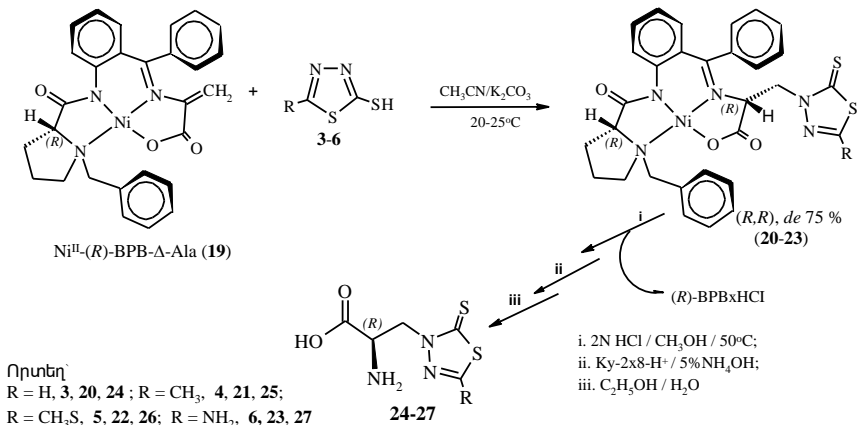
Արգասիք դիաստերեոմեր կոմպլեքսների խառնուրդից նպատակային ամինաթթուների անջատումը իրականացվել է ստանդարտ եղանակով (կոմպլեքսների դիաստերեոմեր խառնուրդների աղաթթվային քայքայում, հիդրոլիզատների իոնափոխանակային մշակում, նպատակային ամինաթթուների բյուրեղացում ջրային էթանոլից) (տես սխեմա 1):

Արդյունքում ստացվել են գրականության մեջ չնկարագրված կողքային ռադիկալում տեղակալված 2-թիօքսո-1,3,4-թիադիազոլային օղակներ պարունակող (*S*)-α-ալանինի չորս նոր β-հետերոցիկլիկ տեղակալված նմանակներ (**15-18**):

Հաշվի առնելով (*R*)-բացարձակ կոնֆիգուրացիայով ոչ սպիտակուցային ամինաթթուների կարևորությունը ժամանակակից դեղագործության մեջ, սույն աշխատանքում սինթեզվել են նաև **15-18** ամինաթթուների (*R*)-էնանտիոմերները:

Դրա համար, որպես դեհիդրոլանինաթթվային սինտոն օգտագործվել է (*R*)-պրոլին ամինաթթվի հենքի վրա կառուցված դեհիդրոլանինի չմոդիֆիկացված քիրալային հարթ-քառակուսային կոմպլեքսը՝ Ni^{II}-(*R*)-BPB-Δ-Ala (**19**): (Սխեմա 2):

Սխեմա 2



19 կումպլեքսի դեհիդրոամինաթթվային մնացորդի C=C կապին 2-մերկապտո-1,3,4-թիադիազոլ (3) և նրա 5-րդ դիրքում տեղակալված նմանակների (4-6) ասի-մետրիկ միացման ռեակցիաները և առաջացած դիաստերեոմերային լիսառնուրդից նպատակային ամինաթթուների անջատման գործընթացները իրականացվել են համապատասխան (S)-բացարձակ կոնֆիգուրացիայով ամինաթթուների համար վերը նկարագրված մեթոդաբանությամբ: (Սխեմա 2):

Աղյուսակ 1-ում բերված են սույն բաժնում սինթեզված բոլոր նոր հետերոցիկլիկ տեղակալված ամինաթթուների քիրոպտիկական տվյալները:

Աղյուսակ 1

Մինթեզված նոր ամինաթթուների քիրալական ելքերը և քիրոպտիկական տվյալները

No	Ամինաթթվի անվանումը	Քիմ. ելքը, %*	Քիրոպտիկական տվյալները	
			Էe, % **	[α] _D ²⁰
1	(S)-2-ամինո-3-(2-թիոբուտ-1,3,4-թիադիազոլ-3(2H)-իլ)պրոպիոնաթթու (15)	52	97,5	-6,89° (c 0,25, 2N HCl)
2	(S)-2-ամինո-3-(5-մեթիլ-2-թիոբուտ-1,3,4-թիադիազոլ-3(2H)-իլ)պրոպիոնաթթու (16)	59	98,2	-9,36° (c 0,55, 2N HCl)
3	(S)-2-ամինո-3-(5-(մեթիլթիո)-2-թիոբուտ-1,3,4-թիադիազոլ-3(2H)-իլ)պրոպիոնաթթու (17)	54	98,1	-10,22° (c 0,43, 2N HCl)
4	(S)-2-ամինո-3-(5-ամինո-2-թիոբուտ-1,3,4-թիադիազոլ-3(2H)-իլ)պրոպիոնաթթու (18)	56	97,6	-12,15° (c 0,66, 2N HCl)
5	(R)-2-ամինո-3-(2-թիոբուտ-1,3,4-թիադիազոլ-3(2H)-իլ)պրոպիոնաթթու (24)	59	97,8	+6,85° (c 0,25, 2N HCl)
6	(R)-2-ամինո-3-(5-մեթիլ-2-թիոբուտ-1,3,4-թիադիազոլ-3(2H)-իլ)պրոպիոնաթթու (25)	54	98,8	+9,31° (c 0,25, 2N HCl)
7	(R)-2-ամինո-3-(5-(մեթիլթիո)-2-թիոբուտ-1,3,4-թիադիազոլ-3(2H)-իլ)պրոպիոնաթթու (26)	56	97,6	+10,14° (c 0,25, 2N HCl)
8	(R)-2-ամինո-3-(5-ամինո-2-թիոբուտ-1,3,4-թիադիազոլ-3(2H)-իլ)պրոպիոնաթթու (27)	54	97,2	+12,23° (c 0,25, 2N HCl)

* Ամինաթթվի ընդհանուր քիրալական ելքը;

** Ամինաթթվի էնանտիոմերային մաքրությունը ըստ քիրալային ԲԱՔՔ անալիզի տվյալների:

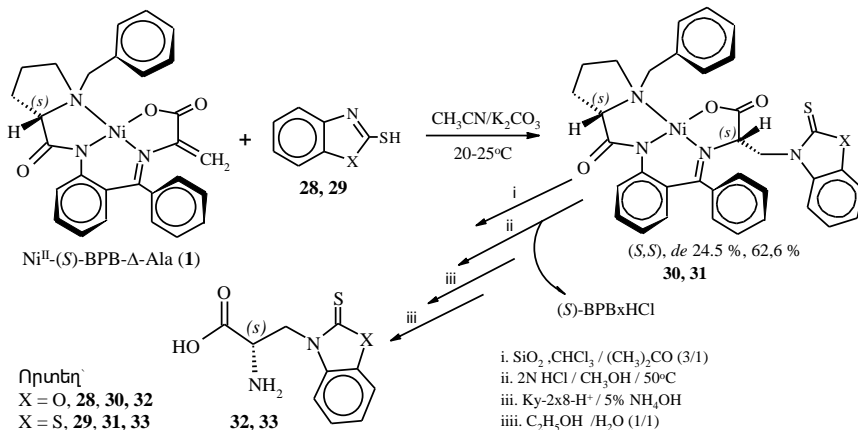
2. Կոդրային ռադիկալում բենզոքսազոլային և բենզոթիազոլային օղակներ պարունակող (S)-և (R)-α-ալանինների ասիմետրիկ սինթեզը

Աշխատանքի սույն էտապում նպատակ ունենալով սինթեզել կոդրային ռադիկալում հետերոցիկլիկ 2-թիոբուտբենզոքսազոլային և 2-թիոբուտբենզոթիազոլային խմբեր պարունակող ալանինի նմանակներ, հետագոտվել է դեհիդրոալանինի

քիրալային կոմպլեքսին (1) 2-մերկատոբենզոքսազոլի (28) և 2-մերկատոբենզոթիազոլի (29) ասիմետրիկ միացման ռեակցիաները: (Սխմնա 3):

Այս դեպքում նույնպես միացման ռեակցիաները արդյունավետ են ընթացել ագենտոնիտրիլի միջավայրում պոտաշի ներկայությամբ սենյակային ջերմաստիճանում:

Սխմնա 3



(28) և (29) նուկլեոֆիլների միացման արդյունքում առաջանում են համապատասխան տեղակալված ալանինների (*S,S*)- և (*S,R*)-դիաստերեոմեր կոմպլեքսներիխառնուրդ՝ (*S*)-ամինաթթու պարունակող (*S,S*)-դիաստերեոմերների համապատասխանաբար 25% և 62% թերմոդինամիկական ավելցուկով: Հիմնական դիաստերեոմեր կոմպլեքսները (30, 31) անջատվել են ռեակցիոն լառնուրդից սիլիկադելի վրա քրոմատոգրաֆացմամբ (SiO_2 , 20×20 սմ, $\text{CHCl}_3:\text{CH}_3\text{COCH}_3 = 3:1$) և հետագուտվել ու պարզաբանվել է նրանց կառուցվածքն ու բացարձակ կոնֆիգուրացիան ժամանակակից ֆիզիկաքիմիական անալիզի մեթոդներով՝ ՄՄՌ- (^1H և ^{13}C), էլեմենտային անալիզ, $[\alpha]_D$: Հիմնական արգասիք (*S,S*)-կոմպլեքսների դիաստերեոմերային ավելցուկը (*de*) որոշվել է ինչպես ՄՄՌ, այնպես էլ քիրալային R_2S անալիզի մեթոդներով:

Առաջացած հիմնական (*S,S*)-դիաստերեոմեր կոմպլեքսների ոչ բարձր դիաստերեոմերային ավելցուկի պատճառով մինչև նպատակային ամինաթթուների անջատումը դրանք քրոմատոգրաֆացվել են (SiO_2 , 3×30 սմ, $\text{CHCl}_3:(\text{CH}_3)_2\text{CO}=3:1$): Անհատական հիմնական դիաստերեոմեր կոմպլեքսների (30, 31) աղաթթվային քայքայման և առաջացած հիդրոլիզատներից նպատակային ամինաթթուների անջատման գործընթացները իրականացվել են ստանդարտ եղանակով:

Ստացվել են գրականության մեջ չնկարագրված (*S*)- α -ալանինի երկու նոր էնանտիոմերապես հարստացված (*ee* > 96%) հետերոցիկլիկ տեղակալված նմանակների՝ (*S*)-2-ամինո-3-(2-թիոքսոբենզոքսազոլ-3(2H)-իլ)պրոպիոնաթթու (32) և (*S*)-2-ամինո-3-(2-թիոքսոբենզոթիազոլ-3(2H)-իլ)պրոպիոնաթթու (33):

Նույն մեթոդաբանությամբ իրականացվել են սույն բաժնում սինթեզված երկու նոր հետերոցիկլիկ տեղակալված (*S*)- α -ալանինի (32, 33) օպտիկական անտիպոդները (34, 35), դրա համար, որպես ելային դիեդրոամինաթթվային սինտոն օգտագործելով 19 կոմպլեքսը (տես սխմնա 2):

Աղյուսակ 2-ում բերված են սույն բաժնում սինթեզված կողքային ռադիկալում 2-թիօքսքսենգոքսազոլային և 2-թիօքսքսենգոթիազոլային տեղակալիչներ պարունակող (S)- և (R)- α -ալանինի նոր նմանակների ելքերն ու քիրօպտիկական սուլայները:

Աղյուսակ 2

Սինթեզված նոր ամինաթթուների քիմիական ելքերը և քիրօպտիկական սուլայները

No	Ամինաթթվի անվանումը	Քիմ.ելքը, %*	Քիրօպտիկական սուլայները	
			Ее, % **	[α] _D ²⁰
1	(S)-2-ամինո-3-(2-թիօքսքսենգոքսազոլ-3(2H)-իլ)պրոպիոնաթթու (32)	52	96,9	+8,25° (c 1,09, 2N HCl)
2	(S)-2-ամինո-3-(2-թիօքսքսենգոթիազոլ-3(2H)-իլ)-պրոպիոնաթթվու (33)	59	97,2	+33,81° (c 0,66, 2N HCl)
3	(R)-2-ամինո-3-(2-թիօքսքսենգոքսազոլ-3(2H)-իլ)պրոպիոնաթթու (34)	54	97,1	-8,31° (c 1,09, 2N HCl)
4	(R)-2-ամինո-3-(2-թիօքսքսենգոթիազոլ-3(2H)-իլ)պրոպիոնաթթու (35)	56	97,4	-33,52° (c 0,66, 2N HCl)

* Ամինաթթվի ընդհանուր քիմիական ելքը:
** Ամինաթթվի էնանտիոմերային մաքրությունը ըստ քիրալային ԲԱՀՔ անալիզի սուլայները:

3. կողքային ռադիկալում տեղակալված դիհիդրոտրիազոլային և դիհիդրոսիմիդազոլային օղակներ պարունակող (S)- և (R)- α -ալանինների ասիմետրիկ սինթեզը

Հետազոտվել են 2-մերկապտո-4-մեթիլ-4H-1,2,4-տրիազոլի (36) և 2-մերկապտո-1-մեթիլ-1H-իմիդազոլի (37) ասիմետրիկ միացման ռեակցիաները դեհիդրոալանինի չմոդիֆիկացված կոմպլեքսին (1), նպատակ ունենալով ստանալ կողքային ռադիկալում համապատասխան տեղակալված դիհիդրոտրիազոլիային և դիհիդրոսիմիդազոլիային խմբեր պարունակող էնանտիոմերապես հարստացված ալանինի նմանակներ: (Սլեսնա 4):

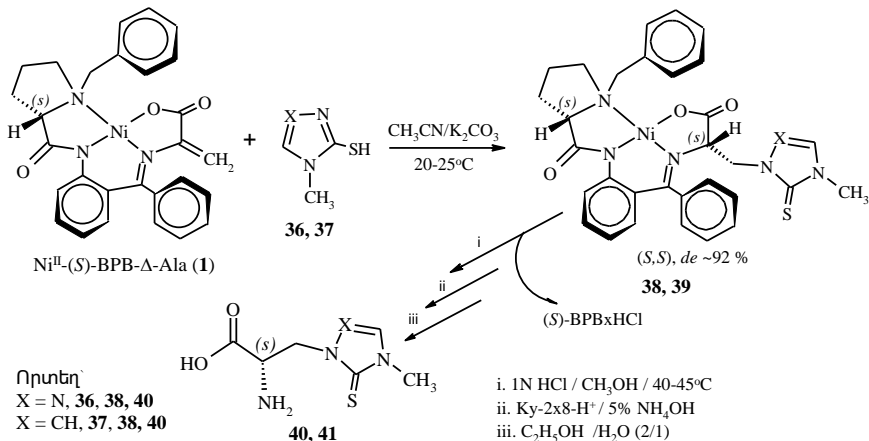
(37) և (38) նուկլեոֆիլների միացման ռեակցիաները դեհիդրոալանինի քիրալային կոմպլեքսին (1) հետազոտվել են տարբեր լուծիչների և հիմքերի միջավայրում: Սակայն ինչպես և նախորդ բաժիններում հետազոտված հետերոցիկլների դեպքում, այստեղ նույնպես նուկլեոֆիլների միացման ռեակցիաները առավել քանակապես և բարձր ստերեոսելեկտիվությամբ են ընթանում $\text{CH}_3\text{CN}/\text{K}_2\text{CO}_3$ միջավայրում:

Ինչպես և սպասվում էր, դեհիդրոալանինի քիրալային 1 կոմպլեքսին 2-մերկապտո-4-մեթիլ-4H-1,2,4-տրիազոլի (36) և 2-մերկապտո-1-մեթիլ-1H-իմիդազոլի (37) միացման արդյունքում առաջանում են արգասիք կոմպլեքսների դիաստերեոմերների խառնուրդ՝ R-ի փոքր արժեքով հիմնական (S,S)-դիաստերեոմերի բարձր թերմոդինամիկական ավելցուկով ($d\epsilon$ -92 %):

Լառուցվածքի և բացարձակ կոնֆիգուրացիայի որոշման նպատակով հիմնական արգասիք դիաստերեոմեր կոմպլեքսները (38, 39) առանձնացվել են ռեակցիոն միջավայրից բրոմատոգրաֆիզմամբ $[\text{SiO}_2, 20 \times 20 \text{ սմ}, \text{CHCl}_3:\text{CH}_3\text{COOC}_2\text{H}_5 (1:3)]$:

Սինթեզի ստերեոսելեկտիվությունը գնահատելու համար որոշվել է առաջացած արգասիք կոմպլեքսների (S,S)- և (S,R)-դիաստերեոմերների հարաբերակցությունը քիրալային ԲԱՀՔ անալիզի մեթոդով: $D\epsilon$ -ն 38 և 39 կոմպլեքսների համար համապատասխանաբար կազմում է 91,2% և 91,8%, իսկ քիմիական ելքը՝ 68% և 75%:

Սխեմա 4



Առաջացած դիաստերեոմեր կոմպլեքսների ամինաթթվային մնացորդների բացարձակ կոնֆիգուրացիայի որոշման համար չափվել է նրանց օպտիկական պտույտի արժեքները 589 նմ ալիքի երկարության տակ: Հիմնական դիաստերեոմեր կոմպլեքսների (**38** և **39**) օպտիկական պտույտի դրական արժեքները նշված ալիքի երկարության տակ վկայում են նրանց ամինաթթվային մնացորդի նոր մակաձված քիրալային α -ամթածնի ատոմի (*S*)-բացարձակ կոնֆիգուրացիայի մասին:

Արգասիք դիաստերեոմեր կոմպլեքսների խառնուրդից նպատակային ամինաթթուները (**40**, **41**) անջատվել են ստանդարտ եղանակով:

Սույն մեթոդով իրականացվել է $\text{Ni}^{\text{II}}\text{-(R)-BPB-}\Delta\text{-Ala (19)}$ քիրալային կոմպլեքսի C=C կապին միևնույն **36** և **37** նուկլեոֆիլների ասիմետրիկ միացման ռեակցիաները և արդյունքում սինթեզվել են (*S*)- α -ալանինիլետերոցիկլիկ տեղակալված **40** և **41** ամինաթթուների (*R*)-բացարձակ կոնֆիգուրացիայով օպտիկական անտիպոդները՝ **42**, **43**:

Ադյուսակ 3-ում բերված են սույն բաժնում սինթեզված կողքային ռադիկալում տեղակալված դիհիդրոտրիագուլային և դիհիդրոմիդագուլային օղակներ պարունակող α -ալանինիլ չորս նոր նմանակների քիրօպտիկական տվյալներն ու քիմիական ելքերը:

4. (*S*)- և (*R*)- β -(2-թիօքսութիագուլիդին-3-իլ)- α -ալանինների ասիմետրիկ սինթեզը

Կողքային ռադիկալում 2-թիօքսութիագուլիդինային օղակ պարունակող ալանինի նմանակների սինթեզի նպատակով իրականացվել է 2-մրկապտո-4,5-դիհիդրոթիագուլի (**44**) ասիմետրիկ միացման ռեակցիան դեհիդրալանինի չնոդիֆիկացված (**1**) և մոդիֆիկացված (**2**) քիրալային կոմպլեքսներին: (Սխեմա 5):

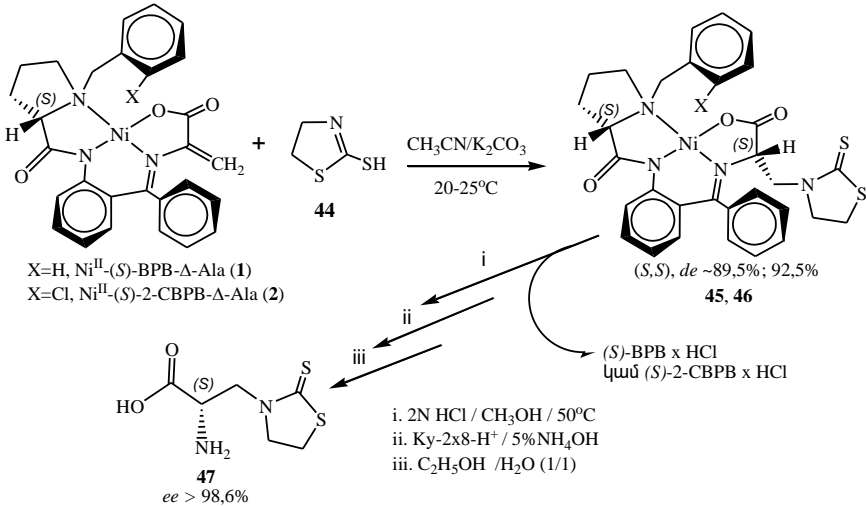
Միացման արդյունքում առաջանում է դիաստերեոմեր կոմպլեքսների խառնուրդ SiO_2 -ի վրա R_T -ի փոքր արժեքով (*S*)-ամինաթթու պարունակող (*S,S*)-դիաստերեոմերի բարձր ավելցուկով: Չնոդիֆիկացված հիմնական արգասիք դիաստերեոմեր կոմպլեքսի (**45**) դիաստերեոմերային ավելցուկը ըստ քիրալային EAS անալիզի տվյալների կազմում է 89,5%, իսկ մոդիֆիկացված **46** կոմպլեքսինը՝ 92,5%:

Մինընդգված նոր ամինաթթուների քիմիական ելքերը և քիրոսպտիկական տվյալները

No	Ամինաթթվի անվանումը	Քիմ. ելքը, %*	Քիրոսպտիկական տվյալները	
			Եe, %**	$[\alpha]_D^{20}$
1	(S)-2-ամինո-3-(4-մեթիլ-5-թիոբուր-4,5-դիհիդրո-1H-1,2,4-տրիազոլ-1-իլ)-պրոպիոնաթթու (40)	54	98,02	-25,0° (c 1,0 2N HCl)
2	(S)-2-ամինո-3-(3-մեթիլ-2-թիոբուր-2,3-դիհիդրո-1H-իմիդազոլ-1-իլ)պրոպիոնաթթու (41)	73	98,31	-1,9° (c 1,0 2N HCl)
3	(R)-2-ամինո-3-(4-մեթիլ-5-թիոբուր-4,5-դիհիդրո-1H-1,2,4-տրիազոլ-1-իլ)-պրոպիոնաթթու (42)	51	98,46	+25,4° (c 1,0 2N HCl)
4	(R)-2-ամինո-3-(3-մեթիլ-2-թիոբուր-2,3-դիհիդրո-1H-իմիդազոլ-1-իլ)պրոպիոնաթթու (43)	69	98,12	+1,7° (c 1,0 2N HCl)

* Ամինաթթվի ընդհանուր քիմիական ելքը;
 ** Ամինաթթվի էնանտիոմերային մաքրությունը ըստ քիրալային ԲԱՀՔ անալիզի տվյալների:

Սխեմա 5



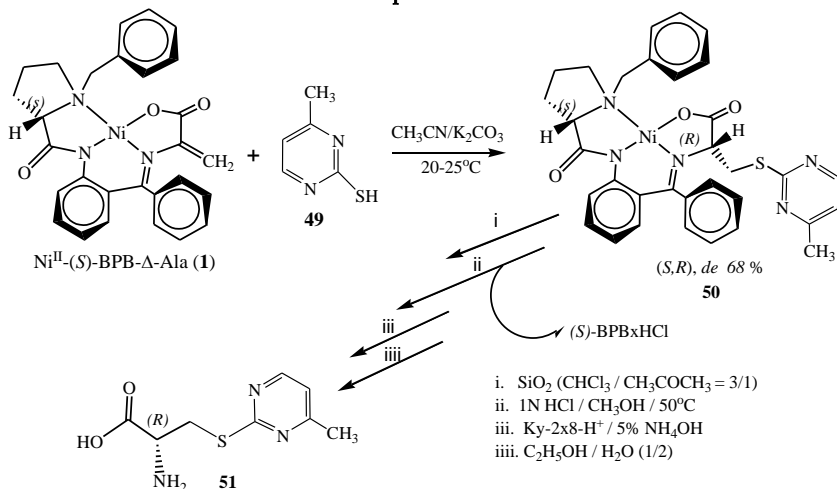
Նպատակային հետերոցիկլիկ տեղակալված α-ամինաթթու անջատվել է արգասիք կոմպլեքսների դիաստերեոմերային խառնուրդից ստանդարտ եղանակով և քլորոնդացվել է էթանոլ-ջուր (2/1) խառնուրդից: Ստացվել է գրականության մեջ չնկարագրված նոր ոչ սպիտակուցային հետերոցիկլիկ տեղակալված α-ամինաթթու՝ (S)-2-ամինո-3-(2-թիոբութիազոլիդին-3-իլ)-պրոպիոնաթթու (47), 69,5% քիմիական ելքով և 98,6% էնանտիոմերային մաքրությամբ:

Նույն մեթոդով (*R*)-արրոլինի հենքի վրա կառուցված մոդիֆիկացված Ni^{II} -(*R*)-2-CBPB- Δ -Ala կոմպլեքսի կիրառմամբ սինթեզվել է **47** ամինաթթվի օպտիկական անտիպոդը՝ (*R*)-2-ամինո-3-(2-թիօքսոթիազոլիդին-3-իլ)-արրալիոնաթթուն (**48**)՝ 98%-ից բարձր էնանտիոմերային մաքրությամբ:

5. (*R*)- և (*S*)-*S*-(4-մեթիլպիրիմիդին-2-իլ)ցիստինների սահմանորիկ սինթեզը

Աշխատանքիսույն բաժնում իրականացվել է 2-մերկապտո-4-մեթիլպիրիմիդին (**49**) նուրբ ֆիլի ախմանորիկ միացման ռեակցիան դեհիդրոալանինի չմոդիֆիկացված Ni^{II} -(*S*)-BPB- Δ -Ala (**1**) կոմպլեքսի C=C կապին: (Սխեմա 6):

Սխեմա 6



Ռեակցիայի ընթացքին հետևել ենք ՆՇԲ և ՄՄՌ- մեթոդներով: Համաձայն ՄՄՌ- սպեկտրադիտակման տվյալների **1** կոմպլեքսի դեհիդրոալանինի մնացորդի C=C կապին 2-մերկապտո-4-մեթիլպիրիմիդինը միացումը տեղի է ունենում ոչ թե հետերոցիկլիկ օդակի ազոտի ատոմի հաշվին, ինչպես դա նկատվել է նախորդ բաժիններում հետազոտված հետերոցիկլիկ թիոլների դեպքում, այլ ծմբի ատոմի հաշվին, առաջացնելով S-հետերոցիկլիկ տեղակալված ցիստինի դիաստերեոմեր կոմպլեքսներ:

Այս ռեակցիայի ժամանակ նույնպես պահպանվում է (*S*)-BPB քիրալային օժանդակ ռեզոնանսի և ամինաթթուների Շիֆի հիմքերի հետ Ni^{II} իոնի առաջացրած հարթ-քառակուսային կոմպլեքսներին բնորոշ ստերեոքիմիան և միացման արդյունքում նախընտրաբար առաջանում է *L*-բացարձակ կոնֆիգուրացիայով ամինաթթու (կամ *L,L*-դիաստերեոմեր), որը այս դեպքում համարվում է ամինաթթվի (**51**) (*R*)-կոնֆիգուրացիային կամ դիաստերեոմեր կոմպլեքսի (**50**) (*S,R*)-կոնֆիգուրացիային (համաձայն կան-Ինգոլդ-Պրեյլոնգի կանոնի):

Հիմանական դիաստերեոմեր կոմպլեքսի (**50**) ամինաթթվային մնացորդի α -ածխածնի ատոմի կոնֆիգուրացիան պարզվել է պոլյարիմետրիկ չափումների մեթոդով 589 նմ ալիքի երկարության տակ:

Միացման արդյունքում առաջացած հիմնական դիաստերեոմեր կոմպլեքսը (50) անջատվել է ռեակցիոն միջավայրից սիլիկաժելի վրա աշտարակային քրոմատոգրաֆիայի մեթոդով: Անջատված անհատական մաքուր 50 դիաստերեոմեր կոմպլեքսը ենթարկվել է քայքայման 1N HCl-ի ազդեցությամբ և հիդրոլիզատից անջատվել է նպատակային ամինաթթու ստանդարտ նդանակով:

Ստացվել է գրականության մեջ չնկարագրված *L*-կամ (*R*)-ցիստեինի նոր հեներոցիկլիկ տեղակալված նմանակ՝ (*R*)-2-ամինո-3-(4-մեթիլպիրիմիդին-2-իլ-թիո)պրոպիոնաթթու (51)՝ մինչև 95% էնանտիոմերային ավելցուկով և 52% քիմիական ելքով:

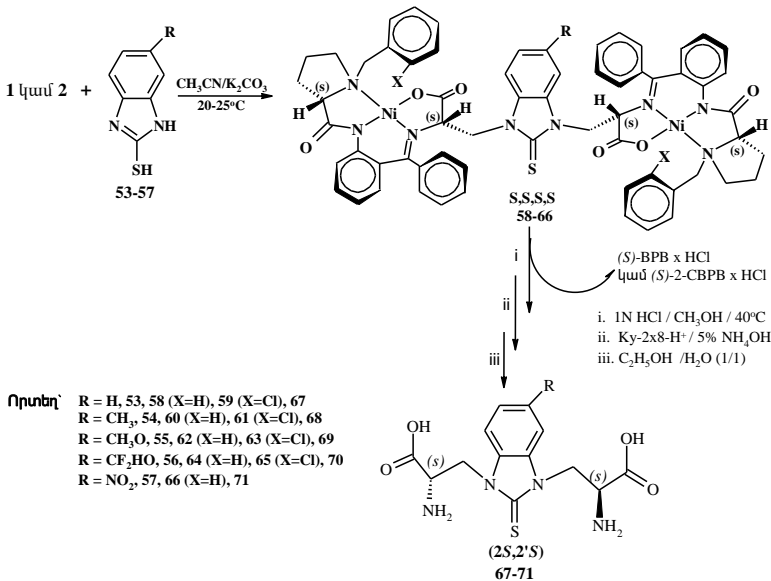
Սույն մեթոդով իրականացվել է 19 կոմպլեքսին 2-մերկապտո-4-մեթիլպիրիմիդին (49) ասիմետրիկ միացման ռեակցիան, և սինթեզվել է էնանտիոմերապես հարստացված(*S*)-2-ամինո-3-(4-մեթիլպիրիմիդին-2-իլթիո)պրոպիոնաթթու (52)՝ 94,6% էնանտիոմերային մաքրությամբ:

6. կտրային ռադիկալում տեղակալված 2-թիոսուբենզոդիհիդրո-իմիդազոլային օդակով կապված թիս-α-ալանինների ասիմետրիկ սինթեզը

Ատենալոսսական աշխատանքի սույն բաժինը նվիրված է 5-րդ դիրքում տեղակալված 2-թիոսուբենզոդիհիդրոիմիդազոլների 1 և 3 դիրքերում α-ալանինի մնացորդներով թիս-տեղակալված նմանակների ասիմետրիկ սինթեզին:

Դրա համար իրականացվել է դեհիդրալանինի ստանդարտ չմոդիֆիկացված (1) և մոդիֆիկացված (2) կոմպլեքսների C=C կապին տեղակալված 2-մերկապտո-բենզոդիհիդրոիմիդազոլների (53-57) ասիմետրիկ միացման ռեակցիաները: Միացման ռեակցիաները առավել քանակապես են ընթացել ագետոնիտրիլի միջավայրում պոտաշի ներկայությամբ սենյակային ջերմաստիճանում: (Սխմմա 7):

Սխմմա 7



Համաձայն ՆԾՔ տվյալների, դեհիդրոալանինի կոմպլեքսներին տեղակալված 2-մերկապտոբենզոդիհիդրոիմիդազոլների միացման արդյունքում հիմնականում առաջանում է մեկ դիաստերեոմեր կոմպլեքս՝ բիս-միացման արգասիք (58-66): Արգասիք 58 կոմպլեքսը հաջողվել է անջատել ռեակցիոն միջավայրից ագեոտոնից քյուրեղացմամբ, իսկ մնացած կոմպլեքսները (59-66) առանձնացվել են սիլիկատեղի վրա աշտարակային քրոմատոգրաֆիայի մեթոդով [$\text{CHCl}_3:\text{CH}_2\text{COCH}_3$ (3:1)]:

Ըստ ՄՄՌ- սպեկտրադիտակման տվյալների, դեհիդրոալանինի քիրալային կոմպլեքսների $\text{C}=\text{C}$ կապին 53-57 նուկլեոֆիլների միացումը տեղի է ունենում նրանց իմիդազոլային մնացորդի 1 և 3 ազոտի ատոմների հաշվին, առաջացնելով *բիս*-միացման արգասիք կոմպլեքսներ: Բենզոդիհիդրոիմիդազոլային օղակը կատարում է կապող կամրջակի դեր և իրեն է միացնում ալանինի երկու մնացորդներ, առաջացնելով հեռերոցիկլիկ օղակով կապված դիմեր կոմպլեքսներ:

Համաձայն ՄՄՌ- սպեկտրադիտակման և պոլյարիմետրիկ չափումների տվյալների, հեռերոցիկլիկ օղակով համակցված դիմեր կոմպլեքսների (58-66) երկու ամինաթթվային մնացորդներում էլ ինդուցված նոր քիրալային ածխածնի ատոմներն ունեն (*S*)-բացարձակ կոնֆիգուրացիա, ինչը համապատասխանում է դիմեր կոմպլեքսների (*S,S,S,S*)-բացարձակ կոնֆիգուրացիային: Հիմնական արգասիք կոմպլեքսների պարունակությունը որոշվել է ՄՄՌ- մեթոդով: Ըստ ՄՄՌ-տվյալների չմոդիֆիկացված կոմպլեքսներից մոդիֆիկացված կոմպլեքսներին անցնելիս նկատվում է հիմնական բիս-միացման արգասիքի պարունակության մեծացում, օրինակ՝ չմոդիֆիկացված 58 կոմպլեքսի դեպքում այն կազմում է 60,2%, իսկ մոդիֆիկացված 59 կոմպլեքսի ստացման ժամանակ՝ 80,4%:

Բիս-դիաստերեոմեր կոմպլեքսներից (58-66) նպատակային ամինաթթուների անջատման գործընթացները իրականացվել են ստանդարտ եղանակով (տես սխեմա 7):

Ցավոք աղաթթվային հիդրոլիզատից նպատակային ամինաթթուների անջատման փուլում հնարավոր 5 ամինաթթվից քյուրեղական վիճակում հնարավոր է ստանալ միայն 2-ը՝ 58 կամ 59 և 60 կամ 61 դիմեր կոմպլեքսներից անջատված համապատասխանաբար 67 և 68 ամինաթթուները: Մնացած ամինաթթուները առաջացել են յուրանաման գանգվածի տեսքով և չեն քյուրեղացվել տարբեր լուծիչների համակարգից:

Սինթեզված 67 և 68 ամինաթթուները իրենցից ներկայացնում են (2*S*,2'*S*)-բացարձակ կոնֆիգուրացիայով նպատակային դիմեր ամինաթթուներ, կազմված տեղակալված բենզոդիհիդրոիմիդազոլային օղակով կապված (*S*)-ալանինի երկու մնացորդներից:

Նույն մեթոդով իրականացվել է 19 կոմպլեքսին 53 և 56 նուկլեոֆիլների միացման ռեակցիանները, և առաջացած (*R,R,R,R*)-բացարձակ կոնֆիգուրացիայով դիմեր կոմպլեքսներից անջատվել են (2*R*,2'*R*)-բացարձակ կոնֆիգուրացիայով նպատակային դիմեր ամինաթթուները, կազմված տեղակալված բենզոդիհիդրոիմիդազոլային օղակով կապված (*R*)-ալանինի երկու մնացորդներից (72-73):

Աղյուսակ 4-ում բերված են սույն բաժնում սինթեզված նոր ամինաթթուների քիրալտիկական տվյալները:

69, 70, 71 ամինաթթուները և նրանց (2*R*,2'*R*) անտիպոդները դեռևս չի հաջողվել ստանալ քյուրեղական վիճակում, սակայն ՄՄՌ- անալիզի տվյալները միանշանակ հաստատել են դրանց կառուցվածքը:

Հետերոցիկլիկ տեղակալված բիս-ամինաթթուների (67, 68, 72, 73) բիսիական ելքերը և քիրոպտիկական տվյալները

No	Ամինաթթվի անվանումը	Քիմ. ելքը, %	Քիրոպտիկական տվյալները	
			De, % **	[α] _D ²⁰
1	(2 <i>S</i> ,2' <i>S</i>)-3,3'-(2-թիօքս-1H-բենզոլ[ժ]-իմիդազոլ-1,3(2H)-դիիլ)-բիս-(2-ամինոպրոպիոնաթթու) (67)	62	97,5	-8,2° (c= 0,5; 6 <i>N</i> HCl)
2	(2 <i>S</i> ,2' <i>S</i>)-3,3'-(5-մեթիլ-2-թիօքս-1H-բենզոլ[ժ]իմիդազոլ-1,3(2H)-դիիլ)-բիս-(2-ամինոպրոպիոնաթթու) (68)	58	97,2	-23,13° (c=0,25; 6 <i>N</i> HCl)
3	(2 <i>R</i> ,2' <i>R</i>)-3,3'-(2-թիօքս-1H-բենզոլ[ժ]իմիդազոլ-1,3(2H)-դիիլ)-բիս-(2-ամինոպրոպիոնաթթու) (72)	62	97,5	+8,3° (c= 0,5; 6 <i>N</i> HCl)
4	(2 <i>R</i> ,2' <i>R</i>)-3,3'-(5-մեթիլ-2-թիօքս-1H-բենզոլ[ժ]իմիդազոլ-1,3(2H)-դիիլ)-բիս-(2-ամինոպրոպիոնաթթու) (73)	58	97,2	-23,07° (c=0,25; 6 <i>N</i> HCl)
* Ամինաթթվի բնդիանուր քիմիական ելքը;				
** Ամինաթթվի դիաստերեոմերային մաքրությունը ըստ քիրալային ԲԱՀԲ անալիզի տվյալները:				

Ատենայտսական աշխատանքի 1-6 բաժիններում սինթեզված բոլոր նոր հետերոցիկլիկ տեղակալված ամինաթթուների և նրանց միջանկյալ կոմպլեքսների կառուցվածքը, բացարձակ կոնֆիգուրացիան, քիմիական և էնանտիոմերային մաքրության աստիճանները որոշվել են ժամանակակից սպեկտրադիտական անալիզի մեթոդներով՝ ՄՄՄ (¹H և ¹³C), էլեմենտային անալիզ, քիրալային ԲԱՀԲ, [α]_D²⁰ և այլն:

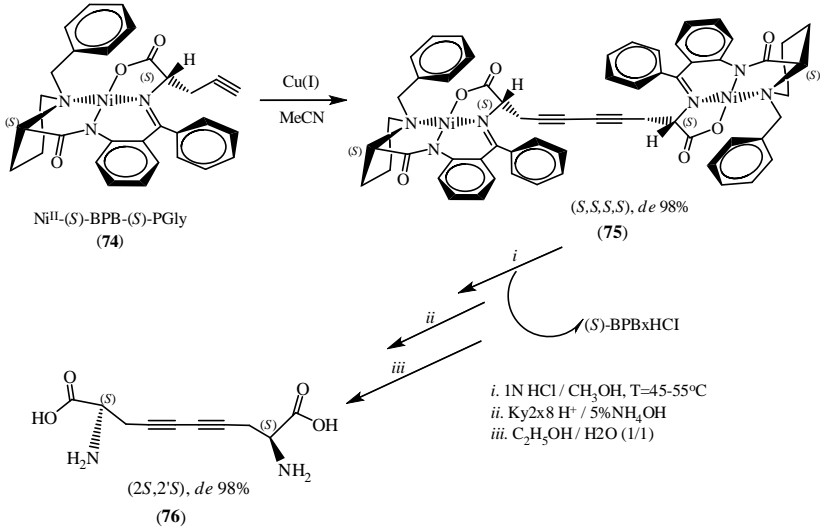
7. Կոորդայն ռադիկալում ագենտիլենային խմբեր պարունակող էնանտիոմերալնա հարստացված (S)-α-ամինաթթուներիասիմետրիկ սինթեզը

Հետազոտվել է կոորդային ռադիկալում ագենտիլենային խմբեր պարունակող նոր ոչ սպիտակուցային ամինաթթուների ասիմետրիկ սինթեզի հնարավորությունը: Դրա համար որպես ելային ամինաթթվային սինտոն օգտագործվել է (S)-պրոպարգիլգլիցինի և (S)-BPB օժանդակ ռեագենտի Շիֆի հիմքի հետ Ni^{II} իոնի առաջացրած հարթ քառակուսային կոմպլեքսը՝ Ni^{II}-(S)-BPB-PGly (74), որը սինթեզվել է նախկինում մշակված մեթոդով:

Հայտնի է, որ նման համակարգերում ագենտիլենային մնացորդի ջրածնի ատոմի շարժունակությունը կարելի է մեծացնել անցումային շարքի մետաղների միարժեք իոնների (Cu⁺, Ag⁺ և այլն) հետ կոմպլեքսման ճանապարհով: Դա հնարավորություն կտա իրականացնել կոմպլեքսների օքսիդիչ դիմերում, ագենտիլենային մնացորդի C-ակլիում կոորդային ռադիկալի տարբեր դիրքերում չհագեցած կապեր պարունակող նոր ամինաթթուների առաջացմամբ:

Ni^{II}-(S)-BPB-(S)-PGly (74) կոմպլեքսի օքսիդիչ դիմերման ռեակցիան իրականացվել է ագենտիլենային միջավայրում CuCl-ի ներկայությամբ 40 րոպե տաքացման պայմաններում: (Սխմմա 8):

Սխեմա 8



Դիմերման ռեակցիայի ընթացքին հետևել ենք ՆՇՔ և 1H -ՄՄՌ-սպեկտրադիտական անալիզի մեթոդներով: Արդյունքում բարձր դիաստերեոմերային ավելցուկով (*de* 98%) առաջանում է (S) -պրոպարգիլլիցինի մնացորդներ պարունակող դիմեր կոմպլեքս՝ (S,S,S,S) -դիաստերեոիզոմեր (75), որը անջատվել է ռեակցիոն միջավայրից մեթանոլից բյուրեղացմամբ:

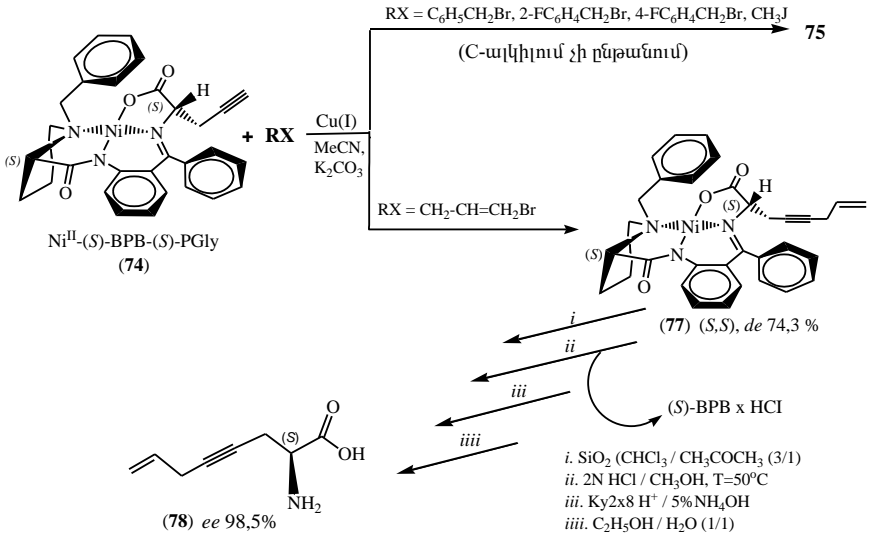
75 դիմեր դիաստերեոմեր կոմպլեքսի կառուցվածքը պարզաբանվել է ՄՄՌ-սպեկտրադիտական մեթոդով: Պրոպարգիլլիցինային մնացորդների α -ածխածնի ատոմների (S) -բացարձակ կոնֆիգուրացիան հաստատվել է 589 նմ ալիքի երկարության մարզում օպտիկական պտույտի դրական արժեքով: Դիմեր կոմպլեքսի դիաստերեոմերային ավելցուկը (*de*) որոշվել է ՄՄՌ-սպեկտրադիտական անալիզի նդանակով:

Նպատակային ամինաթթուն՝ *beta*- (S) -պրոպարգիլլիցինը (76) անջատվել է 75 կոմպլեքսի դիաստերեոմերային խառնուրդից ստանդարտ նդանակով ևսինթեզված *beta*- (S) -պրոպարգիլլիցինի (76) կառուցվածքը և բացարձակ կոնֆիգուրացիան պարզաբանվել է ֆիզիկաքիմիական անալիզի ժամանակակից մեթոդներով:

Տյնտիտես պրոպարգիլլիցինի կոմպլեքսը (75) հետազոտվել է ագեստիլենային խմբի C-ալկիլման ռեակցիաներում՝ որպես ալկիլող ագենտ օգտագործելով ալիլբրոմիդ, բենզիլբրոմիդ, 2-ֆտորբենզիլբրոմիդ, 4-ֆտորբենզիլբրոմիդ և մեթիլյոդիդ: Ռեակցիաները իրականացվել են $CuCl$ -ի ներկայությամբ ագեստոնիտրի/պտտաշ միջավայրում: (Սխեմա 9):

Ըստ ՆՇՔ և ՄՄՌ-սպեկտրադիտական տվյալների բացի ալիլբրոմիդից, պրոպարգիլլիցինի կոմպլեքսին մնացած հալոգենիդների կոնդենսման ժամանակ ագեստիլենային մնացորդի C-ալկիլման փոխարեն տեղի է ունենում կոմպլեքսի օքսիդիչ դիմերում՝ պրոպարգիլլիցինի կոմպլեքսի դիմերի (75) առաջացմամբ:

Մխնա 9



Հայտնի է, որ նման համակարգերում ագենտիլենային մնացորդի C-կոնդենսման (C-ալկիլում, օքսիդիչ դիմերում, կոու-համակցում և այլն) ռեակցիաների համար անհրաժեշտ պայման է ռեակցիայի անցումային փուլում ալկիլող ազնու մոտ sp^2 հիբրիդիզացված վիճակի առկայությունը: Ալիլբրոմիդով **74** կոմպլեքսի ագենտիլենային մնացորդի C-ալկիլման նորմալ ընթացքը հավանաբար պայմանավորված է ռեակցիայի անցումային փուլում ալկիլող ազնու մասնակի sp^2 հիբրիդիզացված վիճակով, ինչը բացակայում է մյուս հետազոտված հալոգենիդների դեպքում:

77 կոմպլեքսի ամինաթթվային մնացորդի α -ածխածնի ատոմի բացարձակ կոնֆիգուրացիան որոշվել է պոլյարիմետրիկ չափումների, իսկ դիաստերեոմերային ավելցուկը (*de*)՝ ՆՇՔ և ՄՄՈ՝ անալիզի մեթոդներով՝ *dc*=74,3%, իսկ բացարձակ կոնֆիգուրացիան՝ (*S,S*):

Նպատակային ամինաթթուն՝ (*S*)-2-(3-ալիլպրոպարգիլ)գլիցինը (**78**) անջատվել է **77** դիաստերեոմեր կոմպլեքսից ստանդարտ եղանակով և քյուրեղացվել է ջրային էթանոլից (1/1): Նրա կառուցվածքը և բացարձակ կոնֆիգուրացիան որոշվել է ժամանակակից սպեկտրադիտական անալիզի մեթոդներով: Նպատակային ամինաթթվի էնանտիոմերային ավելցուկը ըստ քիրալային ԲԱՀՔ անալիզի տվյալների գերազանցում է 98,5%:

ԵՐԱԿԱՅՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐ

Հիմք ընդունելով նախկինում Ni^{II} իոնի հետ ամինաթթուների և քիրալային օժանդակ բանեցնումների Շիֆի հիմքի առաջացրած հարթ քառակուսային կոմպլեքսների կիրառմամբ α -ամինաթթուների ասիմետրիկ սինթեզի համար մշակված մեթոդաբանությունը.

1. Մշակվել են β -դիրքում 5-տեղակալված 2-թիօքսո-1,3,4-թիադիազոլային լամբեր պարունակող (S)- և (R)- α -ալանինների ասիմետրիկ սինթեզի մեթոդներ (de 75%), սինթեզվել են էնանտիոմերապես հարստացված ($ee > 97\%$) 8 նոր β -հետերոցիկլիկ տեղակալված α -ամինաթթուներ, պարզաբանվել է նրանց կառուցվածքն ու բացարձակ կոնֆիգուրացիան:
2. Մշակվել են β -դիրքում 2-թիօքսոբենզոքսազոլային և 2-թիօքսոբենզոթիազոլային տեղակալիչներ պարունակող (S)- և (R)- α -ալանինների ասիմետրիկ սինթեզի մեթոդներ (de 62,6%), սինթեզվել են էնանտիոմերապես մաքուր ($ee > 98\%$) 4 նոր β -հետերոցիկլիկ տեղակալված α -ամինաթթուներ, պարզաբանվել է նրանց կառուցվածքն ու բացարձակ կոնֆիգուրացիան:
3. Մշակվել են կուրային ռադիկալի 3 և 4-դիրքերում մեթիլտեղակալված 5-թիօքսո-4,5-դիհիդրո-1H-1,2,4-տրիազոլի և 2-թիօքսո-2,3-դիհիդրո-1H-իմիդազոլի տեղակալիչներ պարունակող (S)- և (R)- α -ալանինների բարձրսելեկտիվ ասիմետրիկ սինթեզի մեթոդներ (de 92%), սինթեզվել են էնանտիոմերապես հարստացված ($ee > 98\%$) 4 նոր β -հետերոցիկլիկ տեղակալված α -ամինաթթուներ, պարզաբանվել է նրանց կառուցվածքն ու բացարձակ կոնֆիգուրացիան:
4. Մշակվել է (S)- և (R)- β -(2-թիօքսոթիազոլիդին-3-իլ)- α -ալանինների բարձրսելեկտիվ ասիմետրիկ սինթեզի մեթոդ (de 90%, ամինաթթվի $ee > 98\%$) և պարզաբանվել է նրանց կառուցվածքն ու բացարձակ կոնֆիգուրացիան:
5. Մշակվել է (R)- և (S)-S-(4-մեթիլպիրիմիդին-2-իլ)ցիստինների ասիմետրիկ սինթեզի մեթոդ (de 68%), սինթեզվել են նրանց էնանտիոմերապես հարստացված ($ee > 95\%$) նմուշները և պարզաբանվել է նրանց կառուցվածքն ու բացարձակ կոնֆիգուրացիան:
6. Մշակվել են տեղակալված բենզոդիհիդրոիմիդազոլային օղակով կապված նոր β - α -ամինաթթուների ասիմետրիկ սինթեզի մեթոդներ, սինթեզվել են (2S,2'S)- և (2R,2'R)-բացարձակ կոնֆիգուրացիաներով ($ee > 97\%$) 4 նոր հետերոցիկլիկ օղակով կապված դիմեր ամինաթթուներ, որոնց կառուցվածքն ու բացարձակ կոնֆիգուրացիան պարզաբանվել են սպեկտրադիտակաճանաչիչի ժամանակակից եղանակներով:
7. Հնտագոտվել են պրոպարգիլգլիցինի քիրալային կոմպլեքսի ագելոլինային մնացորդի օրսիդիչ դիմերման և ալկիլիադեբենիդներով C-ալկիլման ռեակցիաները: Մշակվել են β - α -(S)-պրոպարգիլգլիցինի ($de \sim 98\%$) և (S)-2-(3-ալիլպրոպարգիլ)գլիցինի (de 74,3%) ասիմետրիկ սինթեզի մեթոդներ, սինթեզվել են նրանց էնանտիոմերապես մաքուր նմուշներ ($ee > 98\%$) և պարզաբանվել է նրանց կառուցվածքն ու բացարձակ կոնֆիգուրացիան:

Սինթեզված բոլորնոր հետերոցիկլիկ տեղակալված ամինաթթուները ներկայումս ուսումնասիրվում են ՀՀ ԳԱԱ «Հայկենսատեխնոլոգիա» ԳԱԿ-ի մետաբոլիզմի ինժեներային և պեպտիդային սինթեզի լաբորատորիաներում:

**Ասոնախոսության հիմնական արդյունքները տպագրված են
հետևյալ աշխատանքներում**

1. A.S. Saghiyan, A.V. Geolchanyan, L.L. Manasyan, **G.M. Mkrtchyan**, N.R. Martirosyan, S.A. Dadayan, T.V. Khochikyan, V.S. Harutyunyan, A.A. Avetisyan, V.I. Tararov, V.I. Maleev, Yu.N. Belokon. Asymmetric synthesis of (*R*)-*S*-(1,2,4-triazol-3-yl)cysteines by nucleophilic addition of thiotriazoles to a Ni^{II} complex with achiral dehydroalanine Schiff base // Russian Chemical Bulletin, International Edition. – 2004, – V. 53. – № 4. – P. 932-935.
2. А.С. Сагиян, А.А. Амбарцумян, А.А. Петросян, А.В. Геолчянян, **Г.М. Мкртчян**, **А.А. Аветисян**, В.И. Малеев, Ю.Н. Белоконь. Синтез нового хирального реагента и на его основе хирального комплекса дегидроаланина для асимметрического синтеза (*S*)-β-замещенных α-аминокислот // Химический журнал Армении. – 2004. – Т. 57. – № 4. – С. 63-75.
3. А.А. Амбарцумян, А.С. Сагиян, А.А. Петросян, Л.Л. Манасян, **Г.М. Мкртчян**, **А.А. Аветисян**, В.И. Малеев, Ю.Н. Белоконь. Синтез новых хиральных Ni^{II} комплексов оснований Шиффа дегидроаланина // Ученые записки ЕГУ. – 2004. – № 3. – С. 75-84.
4. Н.М. Simonyan, A.S. Saghiyan, L.L. Manasyan, S.G. Petrosyan, A.V. Geolchanyan, **G.M. Mkrtchyan**. Asymmetric Synthesis of New Heterocyclic Substituted (*S*)-α-alanine and (*R*)-α-cystein // 6th International conference “*Chemistry of Nitrogen Containing Heterocycles*”: Book of abstracts – Kharkiv, Ukraine, November 12-16, 2012. – P. P-47.
5. A.S. Saghiyan, **G.M. Mkrtchyan**, A.S. Dadayan, S.G. Petrosyan, A. V. Geolchanyan, Н.М. Simonyan, А.Ф. Mkrtchyan, S. Mkrtchyan, A. Gevorgyan, V.O. Iaroshenko, P. Langer. Asymmetric synthesis of enantiomerically enriched (*S*)-α-aminopropionic acids containing heterocyclic side chains // Tetrahedron: Asymmetry, – 2013. – V. 24. – N. 4. – P. 229-232.
6. **Г.М. Мкртчян**. Асимметрический синтез энантиомерно обогащенной (*S*)-2-амино-3-(2-тиоксотиазолидин-3-ил)пропионовой кислоты // Химический журнал Армении. – 2013. – Т. 66. – № 1. – С. 84-89.
7. А.С. Сагиян, **Г.М. Мкртчян**, С.Г. Петросян, А.М. Симонян, А.В. Геолчянян, П. Лангер. Асимметрический синтез энантиомерно обогащенных 2-меркаптобензотиазол- и 2-меркаптобензооксазол-содержащих (*S*)-α-аланинов // Химический журнал Армении. – 2013. – Т. 66. – № 2. – С. 275-281.
8. А.С. Сагиян, С.Г. Петросян, А.Ф. Мкртчян, **Г.М. Мкртчян**, П. Лангер. Асимметрический синтез энантиомерно обогащенных аминокислот, содержащих ацетиленовую связь в боковом радикале // Химический журнал Армении. – 2013. – Т. 66. – № 4. – С. 588-596.

Мкртчян Гнел Микаелович

Асимметрический синтез новых оптически активных небелковых α -аминокислот, содержащих гетероциклические заместители и ацетиленовые группы в боковом радикале

РЕЗЮМЕ

Ключевые слова: небелковая аминокислота, асимметрический синтез, хиральный реагент, стереоселективность, нуклеофильное присоединение, гетероциклически замещенный, Ni^{II} плоско-квадратный комплекс.

Диссертационная работа посвящается разработке эффективных методов биомиметического асимметрического синтеза ранее неописанных в литературе оптически активных небелковых (*S*)- и (*R*)- α -аминокислот, содержащих гетероциклические заместители и ацетиленовые группы в боковом радикале, с использованием, в качестве модельных систем пиридоксальфосфат зависимых ферментов, плоско-квадратных Ni^{II} комплексов основания Шиффа дегидроаминокислот с модифицированными и немодифицированными хиральными вспомогательными реагентами ((*S*)- и (*R*)-ВРВ, ((*S*)- и (*R*)-2-СВРВ соответственно).

В результате были разработаны эффективные методы асимметрического синтеза новых гетероциклически замещенных небелковых (*S*)- и (*R*)- α -аминокислот (*de* 63-98%), в частности, синтезированы аналоги аланина и цистеина, содержащие в боковом радикале тиадиазольные, тиазолидиновые, дигидроимидазольные, дигидротриазольные, бензодигидроимидазольные, бензооксазольные, бензотиазольные и пиримидиновые гетероциклические заместители (*ee* > 97%).

Аналогичным образом, с использованием в качестве исходного дегидроаминокислотного синтона Ni^{II} комплексов основания Шиффа дегидроаланина с хиральными вспомогательными реагентами (*R*)-ВРВ и (*R*)-2-СВРВ синтезированы вышеназванные гетероциклически замещенные α -аминокислоты (*R*)-абсолютной конфигурации.

Разработаны так же методы асимметрического синтеза энантиомерно обогащенных небелковых аминокислот, содержащих ненасыщенные связи в боковом радикале, посредством С-алкилирования пропаргилглицина в Ni^{II} -комплексе его основания Шиффа с хиральным вспомогательным реагентом (*S*)-2-N-[N'-(бензилпролил)амино]бензофеноном. Синтезированы (*S*)-2-аминоокта-7-ен-4-иновая кис-

лота ((*S*)-4-аллилпропаргилглицин) и (2*S*,9*S*)-2,9-диамино-4,6-диинная кислота ((2*S*,2'*S*)-бис-пропаргилглицин) с *ee* 98.5 и *de* 98 %, соответственно.

Разработанные методы асимметрического синтеза позволяют с применением одного и того же исходного хирального дегидроаминокислотного синтона с высокой энантиомерной чистотой (*ee* > 98%) получить широкий спектр оптически активных гетероциклически замещенных α -аминокислот, как (*S*)-, так и (*R*)-абсолютных конфигураций. Исходные хиральные вспомогательные реагенты после каждого синтеза регенерируются с полным сохранением исходной оптической активности, что позволяет их использовать многократно в асимметрических реакциях синтеза аминокислот.

Итого, в работе синтезированы 32 новых энантиомерно чистых гетероциклически замещенных и содержащих ненасыщенные связи в боковом радикале (*S*)- и (*R*)- α -аминокислот, а также их 42 промежуточных модифицированных и немодифицированных диастереомерно чистых комплексов, структура и абсолютная конфигурация которых исследованы и установлены современными физико-химическими методами анализа (^1H - и ^{13}C -ЯМР, элементный анализ, хиральные ГЖХ и ВЭЖХ анализы, поляриметрические измерения и т.д.)

В дальнейшем разработанные методы могут быть внедрены на малотоннажной опытно-производственной установке НПЦ «Армбиотехнология» ГНКО НАН РА, а синтезированные новые оптически активных небелковые α -аминокислоты, содержащие гетероциклические заместители и ацетиленовые группы в боковом радикале могут найти применение в производстве физиологически активных пептидов и других лекарственных препаратов.

Работа проделана в лаборатории асимметрического синтеза НПЦ «Армбиотехнология» НАН РА и фармацевтической компании “Sangart Inc” (США).

Основные положения диссертация изложены в 7 научных статьях и в 1 тезисе международной конференции.

Mkrtchyan Gnel M.

Asymmetric synthesis of new optically active non-protein α -amino acids containing heterocyclic substituents and acetylene bond in the side chain of radical

SUMMARY

Keywords: non-proteinogenic amino acid, asymmetric synthesis, chiral auxiliary, stereoselectivity, nucleophilic addition, heterocycle substituted, square-planar Ni^{II} complex.

The thesis is devoted to the development of efficient methods for biomimetic asymmetric synthesis of novel, previously not described in literature of new optically active non-protein (*S*)- and (*R*)- α -amino acids containing heterocyclic substituents and acetylene bond in the side chain of radical with the use of square-planar Ni^{II} complexes of Schiff's bases of dehydroamino acids with modified and unmodified chiral auxiliaries ((*S*)- and (*R*)-BPB, ((*S*)- and (*R*)-2-CBPB, respectively) as model systems of pyridoxalphosphate-dependent enzymes.

As a result, effective methods for asymmetric synthesis of new heterocyclic substituted nonprotein (*S*)- and (*R*)- α -amino acids (*de* 63-98%) have been developed, particularly alanine and cysteine analogs containing thiazazole, thiazolidine, dihydroimidazole, dihydrotriazol, benzodihydroimidazole, benzoxazole, benzothiazole and pyrimidine heterocyclic substituents in the side chains were synthesized (*ee* > 97%).

Similarly, above mentioned heterocyclic substituted α -amino acids with (*R*)-absolute configuration were synthesized, using Ni^{II} complexes of Schiff's base of dehydroalanine with chiral auxiliaries (*R*)-BPB and (*R*)-2-CBPB as initial dehydroamino acid synthons.

Also developed methods for asymmetric synthesis of enantiomerically enriched non-protein α -amino acids containing unsaturated bonds in the side chain radical by C-alkylation and oxidizing dimerization of propargylglycine in Ni^{II} complex of its Schiff's base with chiral auxiliary (*S*)-2-N-[N'-(benzylpropyl)amino]benzophenone ((*S*)-BPB). Two novel acetylene bond containing non-protein α -amino acids were synthesized: (2*S*,9*S*)-2,9-diamino-4,6-diyonic acid and (*S*)-2-amino-octa-7-en-4-ynonic acid with *de* 98% and *ee* 98.5% respectively.

The developed methods for the asymmetric synthesis ((*S*)- and (*R*)-absolute configuration) allow to obtain a wide spectrum of optically active heterocyclic substituted α -amino acids with high enantiomeric purity using the same initial chiral dehydroamino acid synthons. The initial chiral auxiliaries were regenerated after each synthesis with

complete retention of the initial optical purity that ensures their multiple use in asymmetric syntheses of amino acids.

Overall, 32 new enantiomerically pure, new non-protein (*S*)- and (*R*)- α -amino acids containing heterocyclic substituents and acetylene bond in the side chain of radical and their intermediate 42 modified and unmodified diastereomerically pure complexes were synthesized. Their structure and absolute configuration were investigated and determined by modern physicochemical analysis methods (^1H - and ^{13}C -NMR, elemental analysis, chiral GC and HPLC, polarimetric measurements, etc.).

In the near future the elaborated methods will be introduced in to the technological lines of small-scale production of optically active non-protein amino acids of the SPC "Armbiotechnology" NAS RA. The synthesized novel α -amino acids containing heterocyclic substituents and acetylene bond in the side chain of radical will find their application in the production of physiologically active peptides and other medicinal preparations.

The work was performed in the laboratory of asymmetric synthesis of SPC "Armbiotechnology" NAS RA, and in "Sangart Inc" pharmaceutical company (USA).

Main provisions of the thesis outlined in 7 scientific articles and 1 abstract of international conference.

A handwritten signature in black ink, consisting of stylized, cursive letters that appear to be 'AS' followed by a horizontal line extending to the right.