

ՀՀ ԳԱԱ «ՀԱՅԿԵՆՍԱՏԵԽՆՈԼՈԳԻԱ» ԳԱԿ ՊՈԱԿ

Միմոնյան Հայարիի Մանթաշի

Նոր հետերոցիկլիկ տեղակալված ոչ սպիտակուցային
 α -ամինաթթուների կենսամիմետիկ ասիմետրիկ սինթեզ

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

ՄԵՂՍԱԳԻՐ

Երևան – 2013

НПЦ «АРМБИОТЕХНОЛОГИЯ» НАН РА ГНКО

Симонян Айарпи Манташовна

Биомиметический асимметрический синтез новых гетероциклически
замещенных небелковых α -аминокислот

АВТОРЕФЕРАТ

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

Ереван – 2013

Ատենախոսության թեման հաստատվել է ԵՊՀ քիմիայի ֆակուլտետի գիտական խորհրդում:

Գիտական ղեկավար՝ ՀՀ ԳԱԱ ակադեմիկոս, պրոֆեսոր
Ս. Ս. Մաղյան

Պաշտոնական ընդդիմախոսներ՝ ՀՀ ԳԱԱ թղթակից անդամ, պրոֆեսոր
Գ. Հ. Դանագուլյան
քիմիական գիտությունների թեկնածու
Ս.Ա. Դադայան

Առաջատար կազմակերպություն՝ Հայաստանի ազգային ազրարային
համալսարան

Պաշտպանությունը կայանալու է 2013թ. հոկտեմբերի 25-ին, ժամը 14⁰⁰ – ին ՀՀ ԳԱԱ «Հայկենսատեխնոլոգիա» ԳԱԿ-ում գործող ՀՀ ԲՈՀ-ի Կենսատեխնոլոգիայի 018 մասնագիտական խորհրդի նիստում:

Հասցե՝ 0056, ՀՀ, ք. Երևան, Գյուրջյան փողոց, 14, հեռ/ֆաքս (374 10) 65 41 83:
Ատենախոսությանը կարելի է ծանոթանալ ՀՀ ԳԱԱ «Հայկենսատեխնոլոգիա»
ԳԱԿ-ի գրադարանում:

Մեղմագիրն առաքված է 2013թ. սեպտեմբերի 25-ին:

Մասնագիտական խորհրդի գիտական քարտուղար,
կենսաբանական գիտությունների թեկնածու Գ.Ե. Ավետիսովա

Тема диссертации утверждена на заседании ученого совета химического факультета ЕГУ.

Научный руководитель: академик НАН РА, профессор
А.С. Сагиян

Официальные оппоненты: член-корреспондент НАН РА, профессор
Г.Г. Данагулян
кандидат химических наук
С.А. Дадаян

Ведущая организация: Национальный аграрный университет Армении
Защита диссертации состоится «25» октября 2013г. в 14⁰⁰ часов на заседании специализированного совета 018 Биотехнологии ВАК РА при ННЦ «Армбиотехнология» НАН РА.

Адрес: 0056, РА, г. Ереван, ул. Гюрджяна, 14, тел/факс (374 10) 65 41 83.
С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ННЦ «Армбиотехнология» НАН РА.

Автореферат разослан «25» сентября 2013 г.
Ученый секретарь специализированного совета,
кандидат биологических наук

Г.Е. Аветисова

ԱՇԽԱՏԱՆՔԻ ԸՆԴՀԱՆՈՒՐ ԲՆՈՒԹԱԳԻՐ

Խնդրի արդիականությունը: Կենսամիմետիկ ասիմետրիկ սինթեզը համարվում է բնական մետաբոլիտների քիրալային մմանակների սինթեզի արդյունավետ մոտեցումներից մեկը: Այդպիսի միացությունների շարքին են դասվում նաև ոչ սպիտակուցային ամինաթթուները, որոնք որպես ֆերմենտների ոչ դարձելի ինհիբիտորներ առանձնահատուկ հետաքրքրություն են առաջացրել դեղագործության, բժշկագիտության, մանրէաբանության և գիտության ու տեխնիկայի այլ բնագավառներում: Բացահայտված է, որ պեպտիդային բնույթի դեղապատրաստուկի բաղադրության մեջ սպիտակուցային ամինաթթվի փոխարինումը նրա ոչ սպիտակուցային մմանակով բերում է դեղի ազդեցության խիստ պրոլոնգացմանը, և հետևաբար՝ արդյունավետության մեծացմանը: Այսօր հայտնի են բազմաթիվ հակաբաղցկեղային, հակավիրուսային, հակահիպերտենզիվային և այլ դեղապատրաստուկներ, որոնց ակտիվ ազիկոնը համարվում է ոչ սպիտակուցային ամինաթթու կամ նրանից կազմված պեպտիդը: Բացի դրանից, ոչ սպիտակուցային ամինաթթուների ներդրումը կնսաբանական և կենսաքիմիական հետազոտություններում բերել է նոր շարքի կենսապատրաստուկների հայտնաբերմանը:

Առավել հետաքրքրություն են առաջացրել կողքային ռադիկալում տարբեր կառուցվածքի հետերոցիկլիկ տեղակալիչներ պարունակող ոչ սպիտակուցային ամինաթթուները, որոնք օտարածին են օրգանիզմի համար ինչպես կառուցվածքով, այնպես էլ հետերոատոմների բնույթով:

Ամիրաժեշտ է նշել, որ գրեթե բոլոր բնագավառներում ամինաթթուները պիտանի են կիրառության համար միայն օպտիկապես մաքուր ստերեոիզոմերների տեսքով: Հայտնի են բազմաթիվ դեպքեր, երբ դեղաբանորեն ակտիվ քիրալային պատրաստուկի օպտիկական անտիպոդը ցուցաբերում է բացասական դեղաբանական ազդեցություն: Հետևաբար, մման կարգի միացությունների արտադրության համար ամիրաժեշտ է մշակել այնպիսի մեթոդներ, որոնք կապահովեն վերջնական արգասիքների բարձր օպտիկական մաքրությունը: Եթե սպիտակուցային ամինաթթուների արտադրության համար աշխարհում օգտագործվում է մանրէաբանական կամ ֆերմենտային սինթեզի մեթոդները, ապա ոչ սպիտակուցային ամինաթթուների ստացման համար՝ վերջիններիս ոչ սպիտակուցային կառուցվածքի պատճառով, զարգացվում է ասիմետրիկ սինթեզի ուղղությունը:

Հետևաբար, ոչ սպիտակուցային α -ամինաթթուների՝ ներառյալ կողքային ռադիկալում տարբեր բնույթի հետերոցիկլեր պարունակող էնանտիոմերապես հարստացված ալանինի, ցիստեինի և ամինակարագաթթվի մմանակների ասիմետրիկ սինթեզի արդյունավետ մեթոդների մշակումը կարևոր և հրատապ խնդիր է:

Հետազոտության նպատակն ու խնդիրները: Օգտագործելով նախկինում մշակված դեհիդրոամինաթթուների (դեհիդրոալանինի և դեհիդրոամինակարագաթթվի) և պրոլինի հենքի վրա կառուցված քիրալային օժանդակ ռեագենտների Շիֆի հիմքերի Ni^{II} կոմպլեքսները՝ որպես պիրիդօքսալֆոսֆատ-կախյալ ֆերմենտների մոդելային համակարգեր և դրանց ամինաթթվային մնացորդի $C=C$ կապին Միքայելի մուկլեոֆիլ միացման ռեակցիաները, առենախոսական աշխատանքում նպատակ է դրվել մշակել գրականության մեջ չնկարագրված մի շարք նոր օպտիկապես ակտիվ հետերոցիկլիկ տեղակալված (*S*)- և (*R*)- α -ամինաթթուների կենսամիմետիկ ասիմետրիկ սինթեզի մեթոդներ:

Նպատակին հասնելու համար նախատեսվում էր լուծել հետևյալ հիմնական խնդիրները.

1. սինթեզել հետ դեհիդրոամինաթթուների (դեհիդրալանինի և դեհիդրոամինակարագաթթվի) և (S)- ու (R)-2-N-(N'-բենզիլարոլի)ամինա-բենզաֆենոն քիրալային օժանդակ ռեագենտի և նրա մոդիֆիկացված մնանակի՝ (S)- ու (R)-2-N-(N'-2-քլորբենզիլարոլի)ամինաբենզաֆենոնի Շիֆի հիմքերի հետ Ni^{II} իոնի առաջացրած հարթ-քառակուսային կոմպլեքսները,
2. հետազոտել դեհիդրոալանինի քիրալային կոմպլեքսներին 3 և 4 դիրքերում ալիֆատիկ և արոմատիկ տեղակալված 1,2,4-տրիագլյուցինի նուկլեոֆիլ միացման ռեակցիաները, մշակել համապատասխան հետերոցիկլիկ տեղակալված (R)- և (S)- α -ամինաթթուների ասիմետրիկ կենսամիմետիկ սինթեզի մեթոդներ,
3. հետազոտել դեհիդրոալանինի քիրալային կոմպլեքսներին լրացուցիչ ֆուրանային, թիոֆենային կամ այլ հետերոցիկլիկ օդակներով համակցված 1,2,4-տրիագլյուցինի նուկլեոֆիլ միացման ռեակցիաները, մշակել կողքային ռադիկալում երկու համակցված հետերոցիկլիկ օդակներով (R)- և (S)- α -ամինաթթուների կենսամիմետիկ ասիմետրիկ սինթեզի մեթոդներ,
4. հետազոտել դեհիդրոալանինի քիրալային կոմպլեքսներին մորֆոլինային և պիրիդինային օդակներով համակցված նուկլեոֆիլների միացման ասիմետրիկ ռեակցիաները, մշակել համապատասխան հետերոցիկլիկ տեղակալված (R)- և (S)- α -ամինաթթուների ասիմետրիկ կենսամիմետիկ սինթեզի մեթոդներ,
5. հետազոտել դեհիդրոալանինի քիրալային կոմպլեքսներին պիրիմիդինների նուկլեոֆիլ միացման ասիմետրիկ ռեակցիաները, մշակել կողքային ռադիկալում պիրիմիդինային տեղակալիչ պարունակող (S)- և (R)- α -ամինաթթուների ասիմետրիկ կենսամիմետիկ սինթեզի մեթոդներ,
6. հետազոտել դեհիդրոամինակարագաթթվի քիրալային կոմպլեքսներին թիոֆենային օդակի հետ համակցված տրիագլյուցինի շարքի նուկլեոֆիլների ասիմետրիկ միացման ռեակցիաները, մշակել β -դիրքում թիոֆենային տեղակալիչ պարունակող (2R,3R)- և (2S,3S)-*allo*- α -ամինակարագաթթվի բարձրասելեկտիվ ասիմետրիկ կենսամիմետիկ սինթեզի մեթոդ,

Աշխատանքի գիտական նորոյթը: Օգտագործելով β -տեղակալված α -ամինաթթուների ասիմետրիկ կենսամիմետիկ սինթեզի համար նախկինում մշակված մեթոդոլոգիան, մշակվել են նոր հետերոցիկլիկ տեղակալված օպտիկապես ակտիվ ոչ սպիտակուցային (S)- և (R)- α -ամինաթթուների կողքային ռադիկալում տրիագլյուցին, ֆուրանային, թիոֆենային, մորֆոլինային, պիրիդինային, պիրիմիդինային օդակներ պարունակող ալանինի, ցիստեինի և ամինակարագաթթվի մնանակների կենսամիմետիկ ասիմետրիկ սինթեզի արդյունավետ մեթոդներ (*de* 80-96%): Սինթեզվել են գրականության մեջ չնկարագրված 44 էնանտիոմերապես մաքուր (*ee* > 99%) հետերոցիկլիկ տեղակալված (S)- և (R)- α -ամինաթթուներ:

Աշխատանքի կիրառական նշանակությունը: Մշակված կենսամիմետիկ ասիմետրիկ սինթեզի մեթոդները հնարավորություն են տալիս միևնույն ելային դեհիդրոամինաթթվային սինտոնի կիրառմամբ բարձր էնանտիոմերային մաքրությամբ ստանալ լայն սպեկտրի օպտիկապես ակտիվ հետերոցիկլիկ տեղակալված α -ամինաթթուներ: Ելային քիրալային օժանդակ ռեագենտները յուրաքանչյուր սինթեզից հետո վերակազմվում են ելային օպտիկական ակտիվության ամբողջական պահպանմամբ, ինչը հնարավորություն է տալիս

մրանց բազմակի անգամ օգտագործել ամինաթթուների ասիմետրիկ սինթեզի ռեակցիաներում:

Սույն աշխատանքում սինթեզվել են 44 նոր օպտիկապես ակտիվ հետերոցիկլիկ տեղակալված ոչ սպիտակուցային (S)- և (R)- α -ամինաթթուներ (ալանինի, ցիստեինի, ամինակարագաթթվի ածանցյալներ), որոնք ապագայում կարող են կիրառություն գտնել ֆիզիոլոգիապես ակտիվ պեպտիդների և այլ դեղապատրաստուկների արտադրություններում:

Մոտ ապագայում մշակված մեթոդները կներդրվեն ՀՀ ԳԱԱ «Հայկենսատեխնոլոգիա» ԳԱԿ-ի փորձարարական կայանում ստեղծված օպտիկապես ակտիվ ոչ սպիտակուցային ամինաթթուների փոքրածավալ արտադրական գծում և սինթեզված նոր հետերոցիկլիկ տեղակալված α -ամինաթթուները հաջողությամբ կապրանքայնացվեն միջազգային շուկայում:

Պաշտպանության ներկայացվող դրույթները:

- դեհիդրոամինաթթվային 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 տրիագոլային, ֆուրանային, թիոֆենային, մորֆոլինային, պիրիդինային, պիրիմիդինային օղակներ պարունակող ալանինների, ցիստեինների և ամինակարագաթթվի կենսամիմետիկ ասիմետրիկ սինթեզ:

Աշխատանքի կապը գիտական ծրագրերի և քեմաների հետ: Աշխատանքն իրականացվել է Միջազգային գիտատեխնիկական կենտրոնի (ՄԳՏԿ) **A-1677** (2008-11թթ.), հայ-գերմանական VolkswagenStiftung ID Az 86 223 (2012-14թթ.) դրամաշնորհների, ինչպես նաև ԵՊՀ քիմիայի ֆակուլտետի 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 ատենախոսության կազմումը: Խնդրի դրվածքն ու արդյունքների քննարկումն իրականացվել է գիտական ղեկավար ՀՀ ԳԱԱ ակադեմիկոս, պրոֆեսոր Ա.Ս.Սադյանի ղեկավարությամբ:

Աշխատանքի քննարկումը և տպագրությունները: Ատենախոսության արդյունքները շարադրված են 5 գիտական հոդվածներում և 4 թեզիսում և ներկայացվել են ԵՊՀ դեղագործական քիմիայի ամբիոնի նիստերում և «State of the Art Biotechnology in Armenia & ISTC Contribution», Tsakhadzor, 2008, «Успехи синтеза и комплексообразования», Москва, 2012, «Second International Conference of Young Chemists», Tbilisi, 2012, 6th International conference «Chemistry of Nitrogen Containing Heterocycles», Kharkiv, 2012 միջազգային գիտաժողովներում:

Աշխատանքի իրականացման վայրը: Աշխատանքն իրականացվել է ԵՊՀ քիմիայի ֆակուլտետի դեղագործական քիմիայի ամբիոնում:

Աշխատանքի ծավալը և կառուցվածքը: Ատենախոսությունը 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 141 էջի

վրա, բերված են 38 սխեմա, 9 նկար և 9 աղյուսակ: Գրականության ցանկն ընդգրկում է 144 գիտական տպագիր հոդվածներ:

ԳՐԱԿԱՆ ԱՎՆԱՐԿ. 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 բիոմիմետիկ սինթեզի նկարագրությանը: Մանրամասն ներկայացված է ասիմետրիկ սինթեզի օրինաչափությունները, ամինաթթուների ստացման կատալիտիկ և ստեխիոմետրիկ ասիմետրիկ սինթեզի մեթոդները:

ԽՆԴՐԻ ԴՐՎԱԾՔԸ ԵՎ ՀԵՏԱԶՈՏԱՆ ՕՔՅԵԿՏԻ ԸՆՏՐՈՒՌՅՈՒՆԸ.

Հետազոտության հիմնական առարկա են հանդիսացել պիրիդօքսալֆոսֆատ (ՊՖ) ֆերմենտների արդյունավետ մոդելային համակարգերի հետազոտումը (S)- և (R)-բացարձակ կոնֆիգուրացիայով ամինաթթուների, ներառյալ կողքային ռադիկալում տարբեր բնույթի հետերոցիկլիկ տեղակալիչներ պարունակող էնանտիոմերապես հարստացված պլանինի, ցիտեինի և ամինակարագաթթվի մմանակների ասիմետրիկ սինթեզի ռեակցիաներում: Որպես ՊՖ-ֆերմենտների մոդելային համակարգեր ընտրվել են Ni^{II} իոնի հարթ-քառակուսային կոմպլեքսները՝ կազմված դեհիդրոամինաթթուների և (S)- ու (R)-սյրոլինի հենքի վրա կառուցված քիրալային օժանդակ ռեակցիաների Շիֆի հիմքերից:

ԱՐԳՅՈՒՆՔՆԵՐԻ ՔՆՆԱՐԿՈՄ.

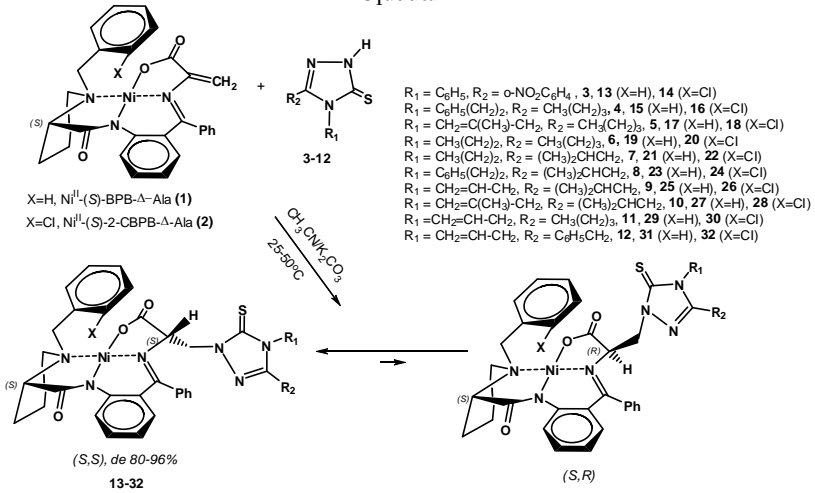
1. Կողքային ռադիկալում այիֆատիկ և արոմատիկ տեղակալիչներով 1,2,4-տրիազոլային օղակ պարունակող α-ամինաթթուների կենսամիմետիկ ասիմետրիկ սինթեզը:

Հետազոտվել է Ni^{II} իոնի հետ դեհիդրոպլանինի և (S)-BPB քիրալային օժանդակ ռեակցիանի և նրա մոդիֆիկացված (S)-2-CBPB մմանակի Շիֆի հիմքերի առաջացրած հարթ-քառակուսային կոմպլեքսների (1,2) C=C կապին 3-րդ և 4-րդ դիրքերում տարբեր կառուցվածքի ալիֆատիկ և արոմատիկ տեղակալիչներով 5-թիօքսո-1,2,4-տրիազոլների (3-12) ասիմետրիկ միացման ռեակցիաները՝ հիմնային կատալիզի պայմաններում:

Նուկլեոֆիլ միացման ռեակցիաները հետազոտվել են տարբեր միջավայրերում՝ CH₃CN/K₂CO₃, CH₃CN/KOH, DMF/NaOH, THF/NaOH, ինչպես տաքացման, այնպես էլ սենյակային ջերմաստիճանի պայմաններում: Ռեակցիաները առավել քանակական ելքերով և բարձր ստերեոսելեկտիվությամբ են ընթանում ացետոնիտրիլի միջավայրում K₂CO₃-ի առկայությամբ: Միացման ռեակցիաների ընթացքին հետևել ենք ՆՇՔ մեթոդով [SiO₂, CHCl₃:CH₃COCH₃ (3:1: (Մխեմա 1):

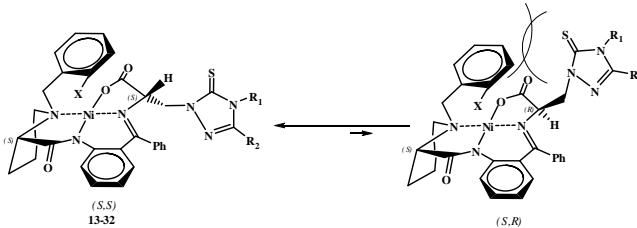
Գեհիդրոպլանինի կոմպլեքսներին նուկլեոֆիլների միացման արդյունքում առաջանում է հետերոցիկլիկ տեղակալված ամինաթթուների դիաստերեոմեր կոմպլեքսների խառնուրդ՝ (S,S)-դիաստերեոմերի (13-32) բարձր ավելցուկով, որոնք մաքրվել են խառնուրդից թիթեղային քրոմատոգրաֆիայի մեթոդով [SiO₂, 20x20 սմ, CHCl₃:CH₃COCH₃ (3:1)] և հետազոտվել ու հաստատվել է նրանց կառուցվածքն ու բացարձակ կոնֆիգուրացիան ժամանակակից ֆիզիկաքիմիական անալիզի մեթոդներով:

Սխեմա 1



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

(R) -բացարձակ կոնֆիգուրացիայով ամինաթթու պարունակող (S,R) -դիաստերեոմեր կոմպլեքսների ցածր թերմոդինամիկական կայունությունը պայմանավորված է ծավալուն տրիագոլային օղակ պարունակող կողքային ռադիկալի տարածական դիրքով: Այն ուղղված է դեպի N-բենզիլպրոլինային մնացորդի բենզիլային խումբը, ինչի արդյունքում այդ ծավալուն խմբերի միջև առկա վանդակական չկապող փոխազդեցության շնորհիվ մեծանում է համակարգի ազատ էներգիան, ինչը և բերում է այդ դիաստերեոիզոմերի անկայունացմանը: Իսկ (S,S) -դիաստերեոմեր կոմպլեքսների մակրոկառուցվածքում ամինաթթվային մնացորդի ծավալուն հետերոցիկլիկ տեղակալիչը բաշխված է N-բենզիլպրոլինի մնացորդի բենզիլային խմբի հակառակ կողմում, և նրանց միջև չկապող փոխազդեցությունը՝ հետևաբար նաև համակարգի ազատ էներգիան, նվազագույն է:



Նկար 1. Միացման արգասիք կոմպլեքսների դիաստերեոիզոմերների միջև թերմոդինամիկական հավասարակշռությունը

Միացման ռեակցիաների ստերեոստեիքիությունը (ce) գնահատվել է քիրալային ԲԱՀԶ (բարձր արդյունավետության հեղուկային քրոմատոգրաֆիա) անալիզի մեթոդով: Դրա համար արգասիք կոմպլեքսների դիաստերեոմերային խառնուրդը մինչև քրոմատոգրաֆացնելը ենթարկվել է աղաթթվային քայքայման և, որոշվել է նպատակային ամինաթթվի էմանտիոմերների հարաբերակցությունը քիրալային ԲԱՀԶ անալիզի մեթոդով: (Աղյուսակ 1):

Աղյուսակ 1

Դեհիդրոլանինի քիրալային կոմպլեքսներին (1,2) ալիֆատիկ և արոմատիկ տեղակալված փոքրտորիազոլների (3-12) ասիմետրիկ միացման արդյունքները՝ CH₃CN/K₂CO₃ միջավայրում, 25⁰C կամ 50⁰C պայմաններում

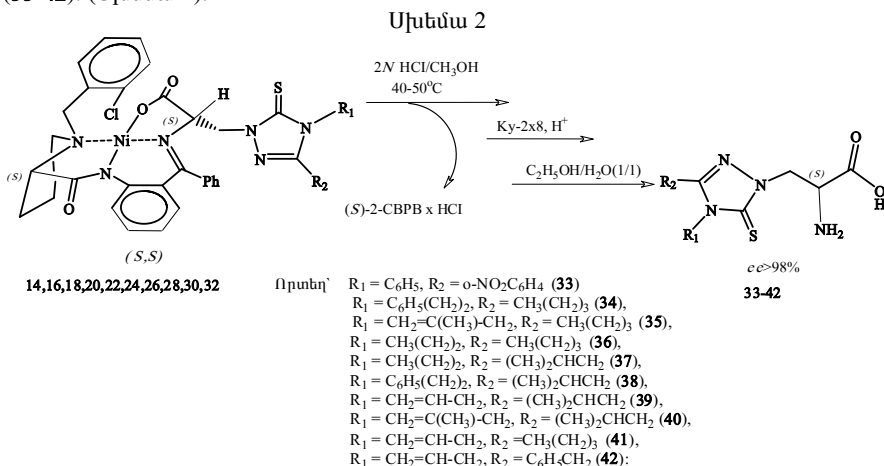
N	Շլային կոմպլեքս	Նուկլեոֆիլ ազնու	Արգասիք կոմպլեքս	Ժամանակ (րոպե)	(S,S)/(S,R) (%)	Ելք (%)
1.	Ni ^{II} -(S)-BPB-Δ-Ala (1)	3	13	300	95,06/4,94	60
2.	Ni ^{II} -(S)-2-CBPB-Δ-Ala (2)	-/-	14	420	98,02/1,98	64
3.	Ni ^{II} -(S)-BPB-Δ-Ala (1)	4	15	120	93,76/6,24	67
4.	Ni ^{II} -(S)-2-CBPB-Δ-Ala (2)	-/-	16	150	94,64/5,36	65
5.	Ni ^{II} -(S)-BPB-Δ-Ala (1)	5	17	60	96,03/3,97	60
6.	Ni ^{II} -(S)-2-CBPB-Δ-Ala (2)	-/-	18	110	98,11/1,89	62
7.	Ni ^{II} -(S)-BPB-Δ-Ala (1)	6	19	180	96,01/3,99	72
8.	Ni ^{II} -(S)-2-CBPB-Δ-Ala (2)	-/-	20	280	98,06/1,94	70
9.	Ni ^{II} -(S)-BPB-Δ-Ala (1)	7	21	120	93,91/6,09	65
10.	Ni ^{II} -(S)-2-CBPB-Δ-Ala (2)	-/-	22	150	95,50/4,50	71
11.	Ni ^{II} -(S)-BPB-Δ-Ala (1)	8	23	240	92,02/7,98	78
12.	Ni ^{II} -(S)-2-CBPB-Δ-Ala (2)	-/-	24	320	95,25/4,75	71
13.	Ni ^{II} -(S)-BPB-Δ-Ala (1)	9	25	120	89,95/10,05	68
14.	Ni ^{II} -(S)-2-CBPB-Δ-Ala (2)	-/-	26	150	90,05/9,95	70
15.	Ni ^{II} -(S)-BPB-Δ-Ala (1)	10	2	150	94,15/5,85	66
16.	Ni ^{II} -(S)-2-CBPB-Δ-Ala (2)	-/-	28	180	96,81/3,19	75
17.	Ni ^{II} -(S)-BPB-Δ-Ala (1)	11	29	150	89,99/10,01	71
18.	Ni ^{II} -(S)-2-CBPB-Δ-Ala (2)	-/-	30	200	91,15/8,85	73
19.	Ni ^{II} -(S)-BPB-Δ-Ala (1)	12	31	90	96,03/3,97	68
20.	Ni ^{II} -(S)-2-CBPB-Δ-Ala (2)	-/-	32	180	98,08/1,92	70

* - արգասիք կոմպլեքսների դիաստերեոմերների հարաբերությունը ըստ քիրալային ԲԱՀԶ անալիզի տվյալների.
 ** - քիմիական ելք միացման փուլում (դիաստերեոմեր կոմպլեքսների խառնուրդի համար)

Ինչպես հետևում է աղյուսակ 1-ում բերված տվյալներից, դեհիդրոլանինին շնողֆիլիկացված **1** կոմպլեքսի համեմատ, մողֆիլիկացված **2** կոմպլեքսին հետերոցիկլիկ նուկլեոֆիլների ասիմետրիկ միացման ռեակցիաներում նկատվում է սինթեզի ստերեոստեիքիության աճ: Դա կարելի է բացատրել Cl-տեղակալիչներում ընդհանուր արդյունքում կոմպլեքսի մակրոկառուցվածքում ինդուցված մերձոլեկուլային տարածական փոփոխություններով: Ինչպես ցույց է տրվել նախկինում ռենտգենկառուցվածքային անալիզի մեթոդով մնանատիպ մողֆիլիկացված ալանինի կոմպլեքսների օրինակի վրա, N-բենզիլարոլինին մնացորդի ֆենիլային օղակի 2-րդ դիրք ներմուծված բլոր-տեղակալիչի ազդեցությամբ փոփոխվում է N-բենզիլային խմբի դիրքը մետաղի իոնի կորդինացիոն դաշտում: Հավանաբար շնորհիվ Cl-տեղակալիչի և մետաղի իոնի միջև առկա ձգողական փոխազդեցության, N-բենզիլային խումբը չնչին տեղաշարժվում է դեպի ամինաթթվային մնացորդը, ինչը կարող նեղացնում է այն խոռոչը, որտեղ պետք է ներդրվի ծավալուն հետերոցիկլիկ նուկլեոֆիլ ազնուը դեհիդրոլանինին մնացորդին միանալու համար: Դա մի կողմից կարող է բերել այդ

նույն ուղղությամբ միացման ռեակցիաների կինետիկական արագության անկման, հետևաբար նաև՝ ասիմետրիկ ռեակցիաների տևողության մեծացման, իսկ մյուս կողմից՝ միացման արգասիք կոմպլեքսների միներալին (*S,R*)-դիաստերեոիզոմերների էլ ավելի ապակայունացման, հետևաբար նաև՝ հիմնական (*S,S*)-դիաստերեոիզոմերների սինթեզի դիաստերեոմերային ավելցուկի, ինչը և նկատվում է սույն աշխատանքում (տես աղյուսակ 1):

Նպատակային ամինաթթուների անջատման համար աղաթթվային քայքայման են ենթարկվել մոդիֆիկացված դեհիդրոպլանինի կոմպլեքսին (2) նուկլեոֆիլների միացման արդյունքում առաջացած հիմնական դիաստերեոմեր կոմպլեքսները (14,16,18,20,22,24,26,28,30,32): Աղաթթվային հիդրոլիզատներից ֆիլտրվել է ելային (*S*)-2-CBPB x HCl քիրալային օժանդակ ռեագենտը և լուծույթի հետագա իոնափոխանակային աղազրկման և նպատակային ամինաթթուների ջրային էթանոլից բյուրեղացման ճանապարհով անջատվել են գրականության մեջ չնկարագրված (*S*)- α -ալանինի նոր β -հետերոցիկլիկ տեղակալված ածանցյալները (33-42): (Մխենա 2):



Սինթեզված ամինաթթու 42-ը օգտագործվել է պեպտիդային սինթեզում, ինչպես նաև ուսումնասիրվել է նրա ազդեցությունը պրոտեինազ K ֆերմենտի ակտիվության վրա: Փորձերը ցույց են տվել, որ այն ցուցաբերում է զգալի ինհիբացնող ազդեցություն:

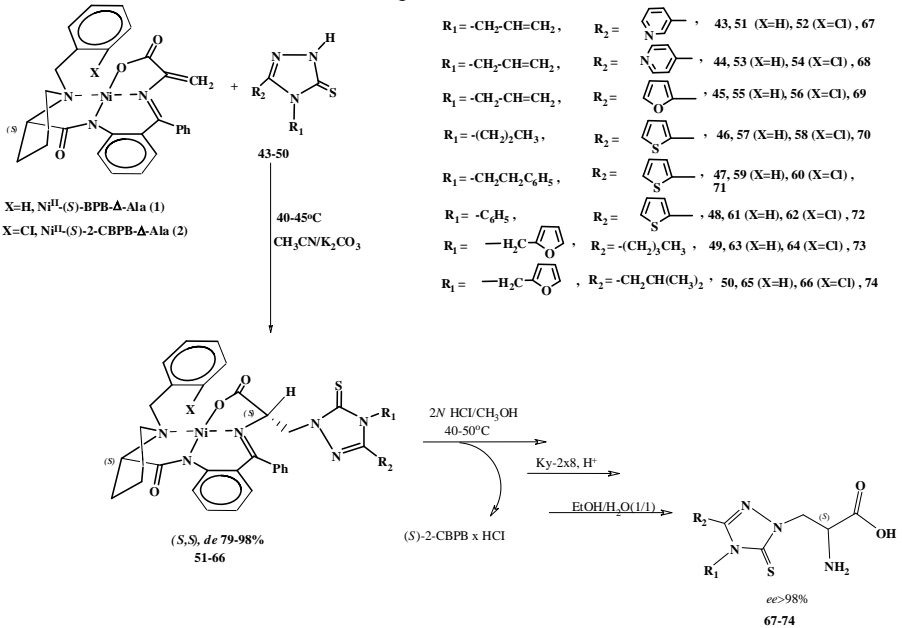
2. Կողքային ռադիկալում այլ հետերոցիկլիկ օդակի հետ համակցված 1,2,4-տրիազոլային տեղակալիչ պարունակող α -ամինաթթուների կենսամիմետիկ ասիմետրիկ սինթեզը:

Գեհիդրոպլանինի մոդիֆիկացված և չմոդիֆիկացված կոմպլեքսները հետագոտվել են երկու հետերոցիկլիկ օդակ պարունակող նուկլեոֆիլ ազենտների՝ մասնավորապես ֆուրան, թիոֆեն, պիրիդին տեղակալիչներ պարունակող տրիազոլների ասիմետրիկ միացման ռեակցիաներում: (Մխենա 3): Այս

ռեակցիաները նույնպես արդյունավետ են ընթանում ացետոնիտրիլի միջավայրում պտտաշի ներկայությամբ՝ մինչև 40-45⁰C տաքացման պայմաններում:

Գեհիրդրականինի քիրալային կոմպլեքսներին համակցված հետերոցիկլիկ օդակներով նուկլեոֆիլների ասիմետրիկ միացման արդյունքում նույնպես առաջանում է (*S,S*)- և (*S,R*)-դիաստերեոմեր կոմպլեքսների խառնուրդ՝ (*S*)-ամինաթթու պարունակող (*S,S*)- դիաստերեոիզոմերների բարձր թերմոդինամիկական ավելցուկով (*de* ~ 78-98 %): Հիմնական դիաստերեոմեր կոմպլեքսները (**51-66**) անջատվել են ռեակցիոն խառնուրդից սիլիկաժելի վրա քրոմատոգրաֆացմամբ [SiO₂, 20x20 սմ, CHCl₃:CH₃COCH₃ (3:1)] և հետագոտվել ու պարզարանվել է նրանց կառուցվածքն ու բացարձակ կոնֆիգուրացիան ֆիզիկաքիմիական անալիզի ժամանակակից մեթոդներով:

Մխենա 3



Ասիմետրիկ միացման ռեակցիաների արդյունքները բերված են աղյուսակ 2-ում:

Ինչպես ցույց է տալիս փորձնական տվյալների վերլուծությունը, այստեղ նույնպես նկատվում է սինթեզի ստերեոսելեկտիվության ան շնորհիֆիկացված BPB քիրալային օժանդակ ռեագենտից կազմված կոմպլեքսներից մոդիֆիկացված 2-CBPB քիրալային ռեագենտի կոմպլեքսներին անցնելու դեպքում: Ինչպես և սպասվում էր, միաժամանակ նկատվում է ասիմետրիկ ռեակցիայի կինետիկական արագության անկում, հետևաբար մաս՝ սինթեզի ընդհանուր տևողության երկարաձգում (հնարավոր բացատրությունը բերված է նախորդ բաժնում):

Դեհիդրոլանհին կոմպլեքսներին այլ հետերոցիկլիկ օղակների հետ համակցված 5-փոքրստ-1,2,4-տիազոլների ասիմետրիկ միացման արդյունքները

N	Ելային կոմպլեքս	Նուկլեոֆիլ ազեմոտ	Արգասիք կոմպլեքս	Ժամանակ (րոպե)	(S,S)/(S,R) (%)	Ելք (%)**
1	Ni ^{II} -(S)-BPB-Δ-Ala (1)	43	51	180	98,60/1,40	62
2	Ni ^{II} -(S)-2-CBPB-Δ-Ala (2)	-/-	52	210	98,75/1,25	70
3	Ni ^{II} -(S)-BPB-Δ-Ala (1)	44	53	200	98,12/1,88	65
4	Ni ^{II} -(S)-2-CBPB-Δ-Ala (2)	-/-	54	240	99,1/0,89	72
5	Ni ^{II} -(S)-BPB-Δ-Ala (1)	45	55	80	90,50/9,50	71
6	Ni ^{II} -(S)-2-CBPB-Δ-Ala (2)	-/-	56	180	98,50/1,50	73
7	Ni ^{II} -(S)-BPB-Δ-Ala (1)	46	57	60	96,01/3,99	64
8	Ni ^{II} -(S)-2-CBPB-Δ-Ala (2)	-/-	58	90	98,06/1,94	69
9	Ni ^{II} -(S)-BPB-Δ-Ala (1)	47	59	110	90,20/9,80	65
10	Ni ^{II} -(S)-2-CBPB-Δ-Ala (2)	-/-	60	140	96,62/3,38	70
11	Ni ^{II} -(S)-BPB-Δ-Ala (1)	48	61	180	89,38/10,62	70
12	Ni ^{II} -(S)-2-CBPB-Δ-Ala (2)	-/-	62	200	91,77/8,23	63
13	Ni ^{II} -(S)-BPB-Δ-Ala (1)	49	63	100	97,05/2,95	68
14	Ni ^{II} -(S)-2-CBPB-Δ-Ala (2)	-/-	64	120	98,05/1,95	75
15	Ni ^{II} -(S)-BPB-Δ-Ala (1)	50	65	90	92,04/7,96	60
16	Ni ^{II} -(S)-2-CBPB-Δ-Ala (2)	-/-	66	120	94,04/5,96	65

* - արգասիք կոմպլեքսների դիաստերեոիզոմերների հարաբերությունը ըստ բիրլայսին ԲԱՀԶ անալիզի տվյալների
 **- քիմիական ելքը միացման փուլում (դիաստերեոմեր կոմպլեքսների խառնուրդի)

Նուկլեոֆիլ միացման ռեակցիաների արդյունքում առաջացած մոդիֆիկացված հիմնական դիաստերեոմեր կոմպլեքսների աղաթթվային քայքայման հիդրոլիզատներից ստանդարտ մեթոդով անջատվել են կողքային շղթայում երկու համակցված հետերոցիկլիկ օղակ պարունակող α-ամինաթթուները (67-74): (Մխենյան 4):

Սույն բաժնում սինթեզված 67, 68, 69, 73 և 74 ամինաամաթթուները այնուհետև հաջողվել է ներդնել պեպտիդների կառուցվածքի մեջ: Սինթեզվել են N-Form և N-BOC պաշտպանված դի- և տրի-պեպտիդներ նշված ամինաթթուների պարունակությամբ և հետագոտվել է դրանց ազդեցությունը տրիպսին և պրոտեինազ K ֆերմենտների ակտիվության վրա: Արդյունքում արձանագրվել է, որ պրոտեինազ K ֆերմենտի ակտիվության վրա նշված ամինաթթուները ցուցաբերում են արգելակող ազդեցություն, իսկ նրանցից կազմված պեպտիդները՝ ակտիվացնող ազդեցություն: Իսկ տրիպսին ֆերմենտի վրա ինչպես ամինաթթուները, այնպես էլ նրանցից կազմված պեպտիդները ցուցաբերում են միայն ակտիվացնող հատկություն:

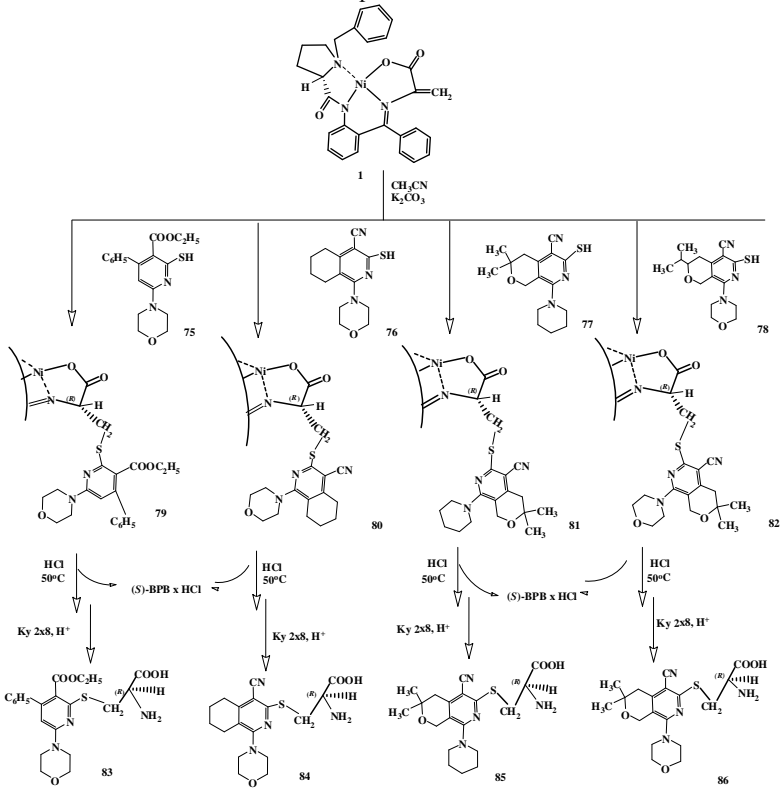
3. Կողքային ռադիկալում համակցված հետերոցիկլիկ մոդֆոլինային և պիրիդինային օղակներ պարունակող S-տեղակալված (R)-ցիստեինների ասիմետրիկ սինթեզը:

Աշխատանքի հաջորդ փուլում իրականացվել է դեհիդրոլանհին չմոդիֆիկացված կոմպլեքսի (1) կրկնակի C=C կապին մոդֆոլինային և պիրիդինային օղակներ պարունակող հետերոցիկլիկ նուկլեոֆիլների (75-78)

ասիմետրիկ միացման ռեակցիաները: Արդյունքում մշակվել են համապատասխան հետերոցիկլիկ S-տեղակալված (R)-ցիստեինների ասիմետրիկ սինթեզի մեթոդներ:

Նուկլեոֆիլ միացման ռեակցիաները հետազոտվել են $\text{CH}_3\text{CN}/\text{NaOH}$, $\text{CH}_3\text{CN}/\text{Et}_3\text{N}$ և $\text{CH}_3\text{CN}/\text{K}_2\text{CO}_3$ միջավայրերում՝ սենյակային ջերմաստիճանի և մինչև $45\text{-}50^\circ\text{C}$ տաքացման պայմաններում: (Մխենա 4): Լավագույն արդյունքներ են արձանագրվել $\text{CH}_3\text{CN}/\text{K}_2\text{CO}_3$ միջավայրում սենյակային ջերմաստիճանի պայմաններում: Նուկլեոֆիլային միացման ռեակցիաների ընթացքին հետևել ենք ՆՇՔ մեթոդով $[\text{SiO}_2, \text{CH}_3\text{COOC}_2\text{H}_5:\text{CHCl}_3 (5:1)]$ ըստ ելային **1** կոմպլեքսի հետքերի անհետացման և միացման արգասիք կոմպլեքսների (**79-82**) (*S,R*)- և (*S,S*)-դիաստերեոիզոմերների միջև հավասարակշռության հաստատման:

Մխենա 4



Ինչպես և նախորդ դեպքերում, այստեղ նույնպես նուկլեոֆիլային միացման արդյունքում առաջանում են արգասիք կոմպլեքսների *L,L*- կամ (*S,R*)- և *L,D*- կամ (*S,S*)-դիաստերեոիզոմերների խառնուրդ՝ հետերոցիկլիկ S-տեղակալված (*R*)-ցիստեիններ պարունակող (*S,R*)-դիաստերեոիզոմերների բարձր

դիաստերեոմերային ավելցուկով ($de \sim 82-90\%$) (S-տեղակալված ցիստեինների դեպքում համաձայն Կան-Ինգոլդ-Պրեյլոնգի կանոնի, L-բացարձակ կոնֆիգուրացիան համապատասխանում է (R)-կոնֆիգուրացիային, իսկ D-ն (S)-կոնֆիգուրացիային):

Հիմնական դիաստերեոմեր կոմպլեքսի դիաստերեոմերային ավելցուկը (de) որոշվել է քիրալային ԲԱՀՔ անալիզի մեթոդով՝ դիաստերեոմեր կոմպլեքսների խառնուրդի (մինչև քրոմատոգրաֆացումը) աղաթթվային հիդրոլիզատից անջատված ամինաթթվային խառնուրդի էնանտիոմերային անալիզով: (Աղյուսակ 3):

Աղյուսակ 3

Դեհիդրոպալանինի քիրալային կոմպլեքսին (1) մորֆոլինային և պիրիդինային հետերոցիկլերով համակցված նուկլեոֆիլների (75-78) ասիմետրիկ միացման արդյունքները

№	Նուկլեոֆիլ ազեոն	Ժամանակ (րոպե)	Միացման արգասիքներ		
			Հիմնական դիաստերեոմեր	$de, \%^*$	Քիմիական ելք (%)**
1	75	10	79	88,03	78
2	76	40	80	86,08	81
3	77	20	81	82,12	62
4	78	15	82	90,03	71

* - de (միացման արգասիք կոմպլեքսների դիաստերեոիզոմերների հարաբերությունը) ըստ քիրալային ԲԱՀՔ անալիզի տվյալների

** - քիմիական ելքը միացման փուլում (դիաստերեոմեր կոմպլեքսների խառնուրդի):

Կողբային ռադիկալում մորֆոլինային և այլ խմբերով համակցված պիրիդինի հետերոցիկլիկ օղակներ պարունակող S-տեղակալված (R)-ցիստեինները (**83-86**) անջատվում են հիմնական դիաստերեոմեր կոմպլեքսների (**79-82**) աղաթթվային հիդրոլիզատներից ստանդարտ մեթոդներով, նրանց կառուցվածքը և բացարձակ կոնֆիգուրացիան հետազոտվել և պարզաբանվել է ժամանակակից ֆիզիկաքիմիական անալիզի մեթոդներով:

4. (S)- և (R)-β-(6-ամինո-1,3-դիմեթիլ-2,4-դիօքսո-1,2,3,4-տետրահիդրոպիրիմիդին-5-իլ)-α-ալանինների ասիմետրիկ սինթեզը:

Ատենախտասկան աշխատանքի սույն բաժնում իրականացվել է 6-ամինո-1,3-դիմեթիլ-2,4-դիօքսո-1,2,3,4-տետրահիդրոպիրիմիդինի (**87**) նուկլեոֆիլ միացման ռեակցիան դեհիդրոպալանինի քիրալային չմոդիֆիկացված (1) և մոդիֆիկացված (2) կոմպլեքսներին: (Մխենա 5):

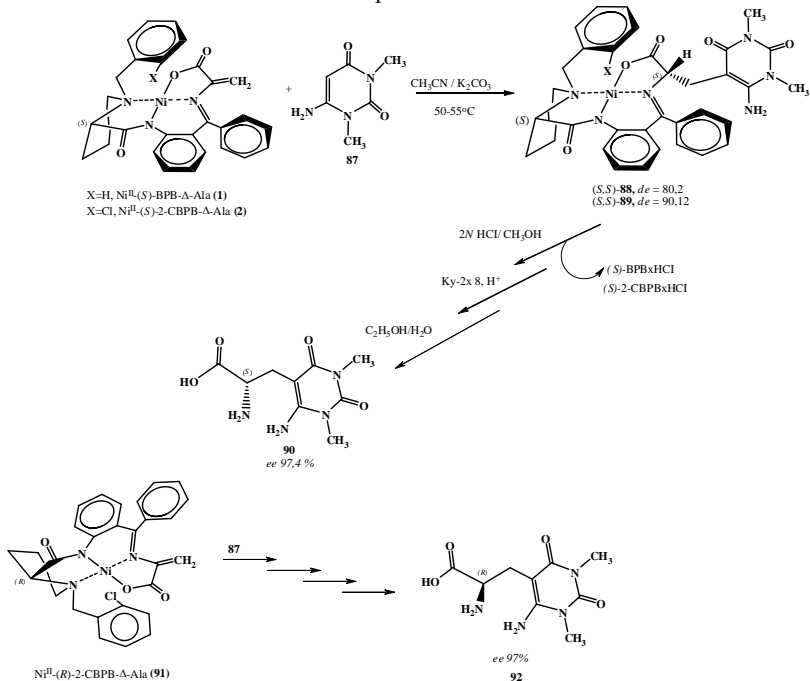
Այս նուկլեոֆիլ միացման ռեակցիան ևս հեշտ և քանակական ելքերով է ընթանում ացետոնիտրիլի միջավայրում պոտաշի ներկայությամբ՝ մինչև 50°C տաքացման պայմաններում:

Ինչպես և սպասվում էր, միացման ռեակցիայի արդյունքում առաջանում է (S,S)- և (S,R)-դիաստերեոմեր կոմպլեքսների խառնուրդ՝ (S)-ամինաթթու պարունակող դիաստերեոմերի բարձր ավելցուկով: Միացման արգասիք կոմպլեքսների հիմնական (S,S)-**88,89** դիաստերեոմերները անջատվել են ռեակցիոն միջավայրից քրոմատոգրաֆացմամբ [SiO_2 , 20×20 սմ, $\text{CHCl}_3:\text{CH}_3\text{COCH}_3$ (2:1)] և նրանց կառուցվածքն ու բացարձակ կոնֆիգուրացիան հետազոտվել և բացահայտվել է ֆիզիկաքիմիական անալիզի մեթոդներով:

Նպատակային էնանտիոմերապես հարստացված հետերոցիկլիկ

տեղակալված α -ամինաթթուն (90) անջատվել է արգասիք կոմպլեքսի դիաստերեոմերային խառնուրդից ստանդարտ եղանակով:

Սխեմա 5



Գրա համար խառնուրդը մեթանոլի միջավայրում տաքացման պայմաններում քայքայվել է 2N HCl-ի ջրային լուծույթով, ելային քիրալային օժանդակ ռեագենտները անջատվել են հիդրոքլորիդի տեսքով ֆիլտրմամբ, իսկ ֆիլտրատը աղազրկվել է իոնափոխանակային սորբցիայի և դետորբցիայի եղանակով: Նպատակային ամինաթթուն բյուրեղացվել է էթանոլի 50% ջրային լուծույթից:

Ստացվել է նոր ոչ սպիտակուցային հետերոցիկլիկ տեղակալված α -ամինաթթու՝ (S)- β -(6-ամինո-1,3-դիմեթիլ-2,4-դիօքսո-1,2,3,4-տետրահիդրոպիրիմիդին-5-իլ)- α -ալանին (90), 40% քիմիական ելքով և 97,4% էնանտիոմերային մաքրությամբ:

Նույն մեթոդով (R)-պրոլինի հենքի վրա կառուցված Ni^{II}-(R)-2-CBPB-D-Ala (91) կոմպլեքսի կիրառմամբ սինթեզվել է (R)- β -(6-ամինո-1,3-դիմեթիլ-2,4-դիօքսո-1,2,3,4-տետրահիդրոպիրիմիդին-5-իլ)- α -ալանին (92) հետերոցիկլիկ տեղակալված ոչ սպիտակուցային α -ամինաթթուն մինչև 97 % էնանտիոմերային մաքրությամբ:

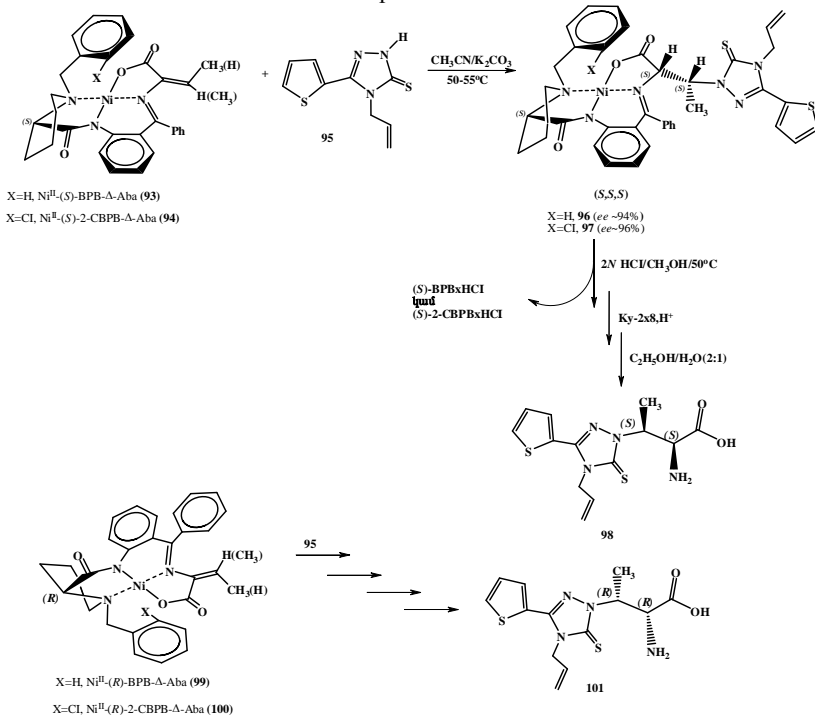
Սինթեզված 90 և 92 ամինաթթուները ներկայումս հետազոտվում են ՀՀ ԳԱԱ «Հայկենսատեխնոլոգիա» ԳԱԿ-ի մետաբոլիզմի ինժեներային լաբորատորիայում:

**5. (2*S*,3*S*)- և (2*R*,3*R*)-β-[3-(թիոֆեն-2-իլ)-4-ալիլ-5-թիոբուր-1,2,4-տրիազոլ-1-իլ]-
α-ամինակարապաթթվի ասինտրիկ սինթեզը:**

Հաշվի առնելով ամինակարապաթթվի ամանցյալների կարևորությունը որպես ԳԱԿԹ-ի նմանակների, ինչպես նաև կողքային ռադիկալում թիոֆենային օղակով համակցված տրիազոլային տեղակալիչներ պարունակող α-ամինապրոպիոնաթթվի ամանցյալների մոտ բացահայտված բարձր հակամանրէային ակտիվությունը, սույն բաժնում նպատակ է դրվել հետազոտել ամինակարապաթթվի կողքային ռադիկալի մեջ թիոֆենային տեղակալիչ պարունակող տրիազոլային հետերոցիկլիկ օղակի ներդրման հնարավորությունը:

Դրա համար հետազոտվել է Ni^{II} իոնի հետ (*E,Z*)-դեհիդրոամինակարապաթթվի (Δ-Aba) և մոդիֆիկացված ու չմոդիֆիկացված քիրալային օժանդակ ռեագենտների (2-CBPB) և (BPB) Շիֆի հիմքերի առաջացրած հարթ-քառակուսային կոմպլեքսների (**93,94**) էլեկտրոֆիլ C=C կապին 3-մերկապտո-4-ալիլ-5-(թիոֆեն-2-իլ)-1,2,4-տրիազոլի (**95**) ասինտրիկ միացման ռեակցիաները: Միացումն իրականացվել է ացետոնիտրիլում K₂CO₃-ի ներկայությամբ՝ 50-55°C ջերմաստիճանի պայմաններում: (Սխեմա 6):

Սխեմա 6

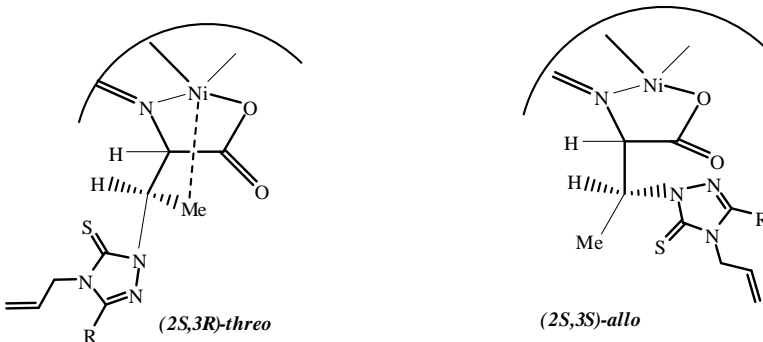


Միացման արգասիք հիմնական դիաստերեոմեր կոմպլեքսների (96, 97) ամինաքթվային մնացորդի α -ածխածնի ատոմի (S)-բացարձակ կոնֆիգուրացիան որոշվել է 589 մմ ալիքի երկարության տակ օպտիկական պտույտի դրական արժեքով, ինչպես դա կատարվել է նախորդ բաժիններում բերված այլ հետերոցիկլիկ տեղակալված α -ամինաքթուների կոմպլեքսների դեպքում:

Կոմպլեքսների ամինաքթվային մնացորդի β -ածխածնի ատոմի բացարձակ կոնֆիգուրացիան որոշվել է ^1H ՄՄՆ- մեթոդով՝ ըստ β -մեթիլային պրոտոնների ազդանշանների քիմիական տեղաշարժի արժեքների: Ինչպես ցույց է տրվել նախկինում α -ամինակարագաքթվի β -տեղակալված այլ ածանցյալների, օրինակ՝ O-մեթիլլերեոնինի մնանատիպ կառուցվածքով կոմպլեքսների դեպքում, ամինաքթվային մնացորդի (2*S*,3*S*)-*allo* բացարձակ կոնֆիգուրացիայի դեպքում β -CH₃ պրոտոնների ազդանշանները բաշխված են համեմատաբար ավելի ուժեղ դաշտում, իսկ (2*S*,3*R*)-*threo* կոնֆիգուրացիայի դեպքում՝ թույլ դաշտում:

Մեր կողմից սինթեզված դիաստերեոմեր կոմպլեքսների ^1H ՄՄՆ-սպեկտրներում նկատվել է նույն օրինաչափությունը: Հիմնական դիաստերեոմեր կոմպլեքսների (96, 97) ^1H ՄՄՆ- սպեկտրներում ամինաքթվային մնացորդի β -CH₃ խմբի պրոտոնների քիմիական ազդանշանները բաշխված են համեմատաբար ավելի ուժեղ դաշտում, իսկ անջատված միևնույն դիաստերեոմեր կոմպլեքսի մեթիլային պրոտոնների ազդանշանները՝ թույլ դաշտում: Դա վկայում է այն մասին, որ սինթեզված հիմնական դիաստերեոմեր կոմպլեքսների (96, 97) ամինաքթվային մնացորդներին բնորոշ է (S)-*anti* կամ (2*S*,3*S*)-*allo* բացարձակ կոնֆիգուրացիան:

Քիմիական ազդանշանների մնան տեղաշարժերը բացատրվում են մետաղի կոորդինացիոն թաղանթում ամինաքթվային մնացորդի մեթիլ խմբի տարածական դիրքով: ՄՄՆ-սպեկտրում մեթիլային պրոտոնների ազդանշանների տեղաշարժը դեպի համեմատաբար ավելի թույլ դաշտ հավանաբար հանդիսանում է ամինաքթվային մնացորդի CH₃ խմբի անմիջապես վերևում բաշխված Ni²⁺ իոնի մագնիսային անդտորոպիայի ազդեցության հետևանքը, ինչը նկատվում է ամինաքթվային մնացորդի (2*S*,3*R*)-*threo* բացարձակ կոնֆիգուրացիաների դեպքում: (Նկար 2):



Նկար 2. Նուկլեոֆիլ միացման արգասիք դիաստերեոմեր կոմպլեքսներում ամինաքթվային մնացորդի ռադիկալի խմբերի տարածական դիրքերը:

Հետազոտվել է հետերոցիկլիկ նուկլեոֆիլի (**95**) ասիմետրիկ միացման ռեակցիան ինչպես անհատական (*E*)- և (*Z*)-դեհիդրոամինակարազաթթվի կոմպլեքսներին, այնպես էլ՝ նրանց խառնուրդին: Ցույց է տրվել, որ անկախ ելային կոմպլեքսի դեհիդրոամինակարազաթթվային մնացորդի կոնֆիգուրացիայից [(*Z*) կամ *E*]), նուկլեոֆիլի միացման վերջնական հիմնական արգասիքը հանդիսանում է (*S*)-*anti* կոնֆիգուրացիայով հետերոցիկլիկ տեղակալված α -ամինակարազաթթվի դիաստերեոմեր կոմպլեքսը: Արդյունքները բերված են աղյուսակ 4-ում:

Աղյուսակ 4

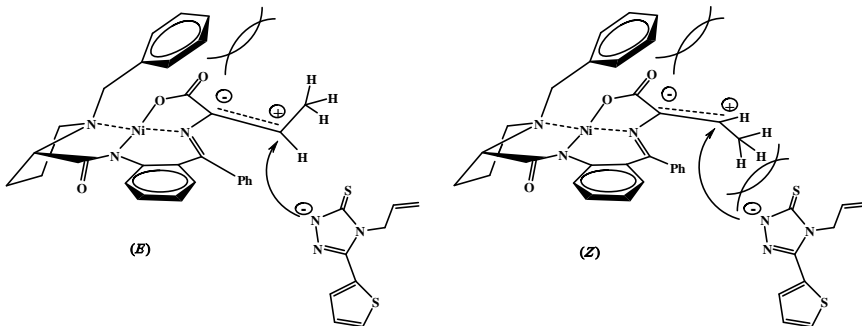
Քիրալային դեհիդրոամինակարազաթթվային կոմպլեքսներին հետերոցիկլիկ նուկլեոֆիլի (95) ասիմետրիկ միացման արդյունքները՝ CH₃CN/K₂CO₃ միջավայրում 50-55°C ջերմաստիճանի տակ

N	Ելային կոմպլեքս	Ժամանակ (ժամ)	(<i>S,S,S</i>)/(<i>S,R,S</i>), (%)*	Քիմ. ելք (%)**
1	Ni ^{II} -(<i>S</i>)-BPB-(<i>E</i> + <i>Z</i>)- Δ -Aba (93)	11,5	97,03/2,97	66
2	Ni ^{II} -(<i>S</i>)-2-CBPB-(<i>E</i> + <i>Z</i>)- Δ -Aba (94)	13,5	98,14/1,86	71
3	Ni ^{II} -(<i>S</i>)-BPB-(<i>E</i>)- Δ -Aba [(<i>E</i>)- 93]	10	97,01/2,99	68
4	Ni ^{II} -(<i>S</i>)-BPB-(<i>Z</i>)- Δ -Aba [(<i>Z</i>)- 93]	180	-	10
5	Ni ^{II} -(<i>S</i>)-2-CBPB-(<i>E</i>)- Δ -Aba [(<i>E</i>)- 94]	12	98,16/1,84	73
6	Ni ^{II} -(<i>S</i>)-2-CBPB-(<i>Z</i>)- Δ -Aba [(<i>Z</i>)- 94]	180	-	15

*-դիաստերեոմեր կոմպլեքսների հարաբերությունը ըստ ¹H ՄՄՌ-անալիզի տվյալների:

**քիմիական ելքը միացման փուլում (դիաստերեոմեր կոմպլեքսների խառնուրդի):

Ինչպես երևում է աղյուսակից, (*E*)-դեհիդրոամինակարազաթթվի կոմպլեքսներից (*Z*)-դեհիդրոամինակարազաթթվի կոմպլեքսներին անցնելիս, նկատվում է ասիմետրիկ ռեակցիաների ընթացքի կտրուկ դանդաղում: Հավանաբար դա պայմանավորված է տարածական գործոններով: (*Z*)-**93** և (*Z*)-**94** կոմպլեքսների դեպքում դեհիդրոամինաթթվային մնացորդին ծավալուն նուկլեոֆիլի մոտեցումը Շիֆի հիմքի հարթության *si*-կողմից հավելյալ էկրանացվում է դեհիդրոամինակարազաթթվի մնացորդի ծավալուն CH₃ խմբով: Քանի որ ի սկզբանե կոմպլեքսների մակրոկառուցվածքում Շիֆի հիմքի հարթության *re* կողմը էկրանացված է N-բենզիլպրոլինի մնացորդի ծավալուն բենզիլային խմբով, ամինաթթվային մնացորդին նուկլեոֆիլի միացումը նախընտրաբար ընթանում են հարթության հակառակ *si*-կողմից: Հարթության *si* կողմից ամինաթթվային մնացորդի լրացուցիչ էկրանացումը դեհիդրոամինակարազաթթվի ծավալուն մեթիլային խմբով դժվարեցնում է ծավալուն տրիագոլային օղակի մոտեցումը C=C կապին հարթության այդ նույն կողմից, ինչը և բերում է նուկլեոֆիլի միացման ռեակցիայի արագության կտրուկ անկմանը (*Z*)-**93** և (*Z*)-**94** կոմպլեքսների դեպքում: (Նկար 3, **բ**): Նման կարգի լրացուցիչ էկրանացում բացակայում է դեհիդրոամինակարազաթթվի (*E*)-իզոմերին նուկլեոֆիլի միացման անցումային վիճակում, ինչը և ապահովում է (*E*)-**93** և (*E*)-**94** կոմպլեքսներին ծավալուն տրիագոլների միացման համեմատաբար բարձր կինետիկական արագությունը: (Նկար 3, **ա**):



Նկար 3. (E) և (Z)-Ղեհիդրոամինակարագաթթվի կոմպլեքսներին հետերոցիկլիկ նուկլեոֆիլի (95) միացման տարածական դժվարությունները:

Հիմնական (S,S,S)-դիաստերեոմեր կոմպլեքսների (96, 97) քայքայումը և նպատակային β-հետերոցիկլիկ տեղակալված (2S,3S)-α-ամինակարագաթթվի (98) անջատումը իրականացվել է նախորդ բաժիններում նկարագրված ստանդարտ մեթոդով (տես սխեմա 6): Նպատակային ամինաթթուն բյուրեղացվել է ջրային էթանոլից և նրա կառուցվածքն ու բացարձակ կոնֆիգուրացիան հետազոտվել ու պարզաբանվել են ֆիզիկաքիմիական անալիզի մեթոդներով:

Ստացված նոր հետերոցիկլիկ տեղակալված ոչ սպիտակուցային ամինաթթվի՝ (2S,3S)-β-[3-(թիոֆեն-2-իլ)-4-ալիլ-5-թիոքսո-1,2,4-տրիազոլ-1-իլ]-α-ամինակարագաթթվի (98) էնանտիոմերային ավելցուկը (ee) գերազանցում է 98%:

Նույն մեթոդով (R)-պրոլինից կազմված քիրալային օժանդակ ռեագենտների հենքի վրա կառուցված դեհիդրոամինակարագաթթվի կոմպլեքսների կիրառմամբ (99, 100) իրականացվել է (2R,3R)-β-[3-(թիոֆեն-2-իլ)-4-ալիլ-5-թիոքսո-1,2,4-տրիազոլ-1-իլ]-α-ամինակարագաթթվի (101) ասիմետրիկ սինթեզը (տես սխեմա 7): Նպատակային ամինաթթվի կառուցվածքը և բացարձակ կոնֆիգուրացիան հաստատվել է ֆիզիկաքիմիական անալիզի մեթոդներով:

Անջատված ամինաթթվի (101) տեսակարար օպտիկական պտույտի արժեքը բացարձակ նշանով համապատասխանում է 98 ամինաթթվի տեսակարար օպտիկական պտույտի արժեքին, սակայն ունի հակառակ պտտման նշան, ինչը վկայում է նրա (2R,3R)-allo բացարձակ կոնֆիգուրացիայի մասին:

Այսպիսով, ատենախոսական աշխատանքի սույն բաժնում սինթեզվել են նոր, գրականության մեջ չնկարագրված α-ամինակարագաթթվի β-հետերոցիկլիկ տեղակալված ածանցյալներ՝ (2S,3S)- և (2R,3R)-β-[3-(թիոֆեն-2-իլ)-4-ալիլ-5-թիոքսո-1,2,4-տրիազոլ-1-իլ]-α-ամինակարագաթթուներ (98, 101) բարձր էնանտիոմերային մաքրությամբ (ee > 98%):

6. (R)-α-ալանինի β-հետերոցիկլիկ տեղակալված ածանցյալների ասիմետրիկ սինթեզը:

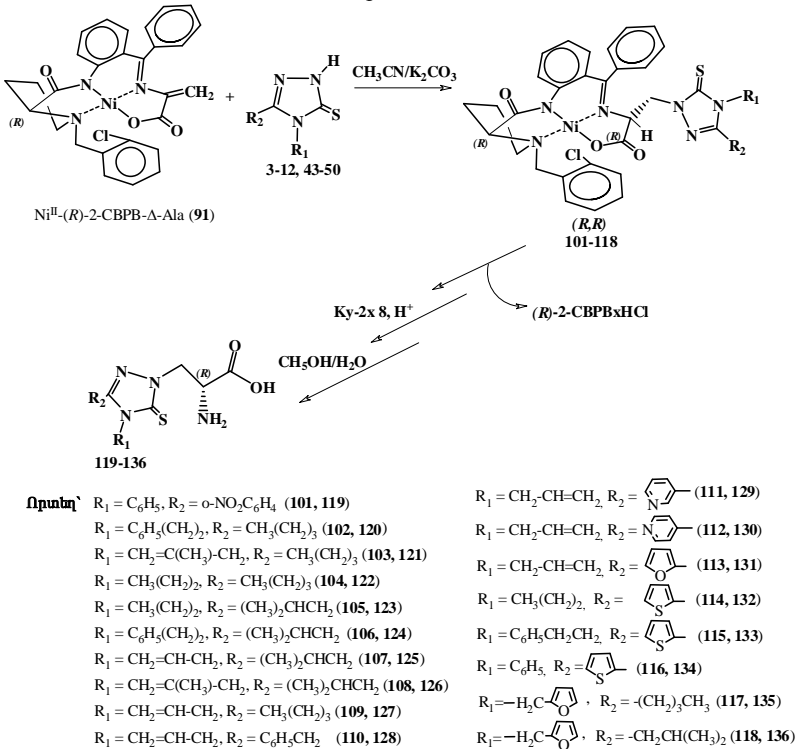
Ատենախոսական աշխատանքի սույն բաժնում իրականացվել է (R)-պրոլին ամինաթթվի հենքի վրա կառուցված մոդիֆիկացված քիրալային օժանդակ ռեագենտի (2-CBPB) և դեհիդրոալանինի Շիֆի հիմքի հետ Ni^{II} իոնի առաջացրած հարթ-քառակուսային կոմպլեքսին (91) տեղակալված 5-թիոքսո-1,2,4-տրիազոլների

ասիմետրիկ միացման ռեակցիաները, նպատակ ունենալով մշակել (*R*)-բացարձակ կոնֆիգուրացիայով համապատասխան β -հետերոցիկլիկ տեղակալված α -ալանինի մնանակների ասիմետրիկ սինթեզի մեթոդներ:

(*R*)-բացարձակ կոնֆիգուրացիայով ամինաթթուները լայն կիրառություն են ստացել դեղագործությունում, դրանք մտնում են բազմաթիվ պեպտիդային և այլ բնույթի դեղապատրաստուկների բաղադրության մեջ: Բացի դրանից (*R*)-բացարձակ կոնֆիգուրացիայով α -ամինաթթուները խիստ անհրաժեշտ են նաև քիրալային Գ-ՀՔ և ԲԱՀՔ անալիզի մեթոդներով նոր սինթեզված, գրականության մեջ չնկարագրված համապատասխան (*S*)- α -ամինաթթուների բացարձակ կոնֆիգուրացիաների և էնանտիոմերային մաքրության որոշման գործընթացներում:

Հիմք ընդունելով մոդիֆիկացված (*S*)-2-CBPPB քիրալային օժանդակ ռեագենտի և դեհիդրոալանինի Շիֆի հիմքի հետ Ni^{II} իոնի առաջացրած կոմպլեքսի (2) կիրառմամբ β -հետերոցիկլիկ տեղակալված α -ամինաթթուների ասիմետրիկ սինթեզի ռեակցիաներում արձանագրված համեմատական բարձր արդյունավետությունը, սույն բաժնում (*R*)-բացարձակ կոնֆիգուրացիայով ռադիկալում տեղակալված տրիագոլային օղակ պարունակող α -ալանինի ածանցյալների ասիմետրիկ սինթեզի համար որպես ելային դեհիդրոամինաթթվային սինտոն ընտրվել է մոդիֆիկացված Ni^{II} -(*R*)-2-CBPPB- Δ -Ala (91) կոմպլեքսը: (Սխեմա 7):

Սխեմա 7



Որպես նուկլեոֆիլ ազենտներ օգտագործվել են 3-րդ և 4-րդ դիրքերում ալիֆատիկ, արոմատիկ և հետերոցիկլիկ տեղակալված տրիագոլներ (3-12, 43-50): Նույն արդյունավետությամբ նուկլեոֆիլ միացման ռեակցիաները ընթանում են $\text{CH}_3\text{CN}/\text{K}_2\text{CO}_3$ միջավայրում սենյակային և մինչև 50°C տաքացման պայմաններում: Նուկլեոֆիլ միացման ռեակցիաների արդյունքում առաջացած (*R,R*)-բացարձակ կոնֆիգուրացիայով հիմնական դիաստերեոմեր կոմպլեքսների (101-118) աղաթթվային քայքայման հիդրոլիզատից ստանդարտ մեթոդով անջատվել են հետերոցիկլիկ տեղակալված նպատակային (*R*)- α -ամինաթթուները (119-136): (Սխեմա 7): Սինթեզված ամինաթթուների տեսակարար օպտիկական պտույտի արժեքները բացարձակ արժեքով համապատասխանում են նրանց համապատասխան (*S*)-անտիպոդների (33-42, 67-74) տեսակարար օպտիկական պտույտի արժեքներին, սակայն ունեն պտտման հակառակ նշան, ինչը վկայում է սինթեզված ամինաթթուների (*R*)-բացարձակ կոնֆիգուրացիաների մասին:

Սույն բաժնում սինթեզվել են կողքային ռադիկալում ալիֆատիկ, արոմատիկ և հետերոցիկլիկ տեղակալիչներով համակցված 5-թիօքսո-1,2,4-տրիագոլային օղակ պարունակող (*R*)- α -ալանինի նոր, գրականության մեջ չնկարագրված 18 մնամակներ (119-136), որոնց կառուցվածքը և բացարձակ կոնֆիգուրացիաները պարզաբանվել են ժամանակակից ֆիզիկաքիմիական անալիզի մեթոդներով:

ԵԶՐԱԿԱՑՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐ

Գիտահետազոտական աշխատանքների արդյունքում ստացված տվյալների հիման վրա կարելի համգել հետևալ եզրակացություններին.

1. Հետագոտվել են դեհիդրոտալանինի մոդիֆիկացված և չմոդիֆիկացված քիրալային կոմպլեքսներին տարբեր կառուցվածքի հետերոցիկլիկ ռեագենտների նուկլեոֆիլ միացման ռեակցիաները: Յույց է տրվել կողքային ռադիկալում ծավալում հետերոցիկլիկ տեղակալիչներ պարունակող (*S*)- և (*R*)- α -ամինաթթուների բարձրսելեկտիվ (*de* մինչև 98%) ասիմետրիկ սինթեզի հնարավորությունը՝ որպես ՊՖ-կախյալ ֆերմենտների մոդելային համակարգեր մոդիֆիկացված (*S*)-2-CBPPB քիրալային օժանդակ ռեագենտի դեհիդրոտալանինային կոմպլեքսների կիրառման դեպքում:
2. Մշակվել է կողքային ռադիկալում ալիֆատիկ և արոմատիկ տեղակալիչներով տրիագոլային օղակ պարունակող 20 նոր օպտիկապես ակտիվ ոչ սպիտակուցային (*S*)- և (*R*)- α -ամինաթթուների կենսասամիմետիկ ասիմետրիկ սինթեզի արդյունավետ մեթոդներ (*de* 80-96%): Սինթեզված նոր հետերոցիկլիկ տեղակալված ամինաթթուների էնանտիոմերային մաքրությունը գերազանցում է 99%-ը:
3. Մշակվել է կողքային ռադիկալում ֆուրանային, թիոֆենային և այլ հետերոցիկլիկ օղակներով համակցված 1,2,4-տրիագոլային տեղակալիչ պարունակող 16 նոր (*S*)- և (*R*)- α -ալանինների ասիմետրիկ կենսասամիմետիկ սինթեզի մեթոդներ (*de* ~ 78-98%): Սինթեզված մուշների էնանտիոմերային մաքրությունը գերազանցում է 99%-ը:
4. Մշակվել է կողքային ռադիկալում մորֆոլինային և պիրիդինային հետերոցիկլիկ օղակներ պարունակող (*R*)-ցիստեինների ասիմետրիկ կենսասամիմետիկ սինթեզի մեթոդներ (*de* > 82%): Սինթեզվել են 4 նոր

հետերոցիկլիկ տեղակալված α -ամինաթթուներ բարձր էնանտիոմերային մաքրությամբ ($ee > 99\%$):

5. Մշակվել է (S)- և (R)- β -(6-ամինո-1,3-դիմեթիլ-3,4-դիօքսո-1,2,3,4-տետրահիդրոպիրիմիդին-5-իլ)- α -ալանինների ասիմետրիկ սինթեզի մեթոդ ($de > 80\%$): Սինթեզված նպատակային ամինաթթվի էնանտիոմերային մաքրությունը կազմում է 97%:
6. Հետազոտվել են (E,Z)-դեհիդրոամինակարագաթթվի քիրալային կոմպլեքսներին թիոֆենային օղակով համակցված տեղակալված 1,2,4-տրիազոլի նուկլեոֆիլ միացման ռեակցիաները: Մշակվել է (2S,3S)- և (2R,3R)- β -[3-(թիոֆեն-2-իլ)-4-ալիլ-5-թիօքսո-1,2,4-տրիազոլ-1-իլ]- α -ամինակարագաթթուների բարձրասելեկտիվ ($de > 94\%$) ասիմետրիկ կենսամիմետիկ սինթեզի մեթոդ: Սինթեզված նպատակային ամինաթթվի էնանտիոմերային մաքրությունը գերազանցում է 98%:

Աշխատանքի շրջանակներում սինթեզվել են 44 նոր օպտիկապես ակտիվ հետերոցիկլիկ տեղակալված ոչ սպիտակուցային (S)- և (R)- α -ամինաթթուներ և նրանց միջանկյալ մոդիֆիկացված և չմոդիֆիկացված 64 դիաստերեոմեր կոմպլեքսներ, որոնց կառուցվածքն ու բացարձակ կոնֆիգուրացիաները հետազոտվել և պարզաբանվել են ֆիզիկաքիմիական անալիզի ժամանակակից մեթոդներով (^1H - և ^{13}C -ՄՄՌ, էլեմենտային անալիզ, քիրալային ԳՀԶ և ԲԱՀԶ անալիզ, պոլյարիմետրիկ չափումներ և այլն):

Ատենախոսության հիմնական արդյունքները տպագրված են հետևյալ աշխատանքներում

1. Saghyan A., **Simonyan H.**, Hakobyan K., Ghochikyan T. *Asymmetric synthesis of β -heterocycle substituted (S)- α -alanines* // Book of Abstracts of the International Conference “State of the Art Biotechnology in Armenia & ISTC contribution”, Tsakhadzor, September 28 – October 02, **2008**, p. 130.
2. Сагиян А., **Симонян А.**, Акопян К., Товмасян А., Геолчянян А., Кочикян В. *Асимметрический синтез гетероциклически замещенных α -аминокислот (S)- β -[4-аллил-3-(пиридин-3 или 4-ил)-5-тиоксо-1,2,4-триазол-1-ил]- α -аланинов* // Хим. журн. Армении, 2009, т. 62, № 3-4, с. 362-368.
3. Сагиян А., Манасян Л., **Симонян А.**, Геолчянян А., Пароникян Е., Норавян А. *Асимметрический синтез новых замещенных 6-морфолинопиридин-2-тиолсодержащих (R)-цистеинов* // Хим. журн. Армении, 2011, т. 64, № 1, с. 40-46.
4. Сагиян А., **Симонян А.**, Петросян С., Акопян К., Хачатрян Л., Геолчянян А., Кочикян Т., Арутюнян В. *Асимметрический синтез новых замещенных 1,2,4-триазолсодержащих производных (S)- α -аланина* // Хим. журн. Армении, 2011, т. 64, №3, с. 352-360.
5. **Симонян А.** *Высокоселективный асимметрический синтез (S)- β -(3-(фуран-2-ил)-4-аллил-5-тио-1,2,4-триазол-1-ил)- α -аланина* // Ученые записки ЕГУ, 2011, №3, с. 7-11.
6. Saghyan A., **Simonyan A.**, Stepanyan L., Ghazaryan S., Geolchanyan A., Manasyan L., Ghochikyan V., Ghochikyan T., Hovhannisyan N., Gevorgyan A.,

- Iaroshenko V., Langer P. *Asymmetric synthesis of new β -heterocyclic (S)- α -aminopropionic acids* // Tetrahedron: Asymmetry, 2012, v.23, p. 891-897.
7. **Симонян А.**, Сагиян А., Манасян Л., Петросян С., Геолчянян А. *Асимметрический синтез 1,2,4-триазол содержащих производных (S)-аланина* // Всероссийская научная конференция (с международным участием): “Успехи синтеза и комплексообразования”. 23-27 Апреля 2012. Москва, с. 275.
 8. **Simonyan H.**, Saghyan A., Manasyan L., Petrosyan S., Geolchanyan A. *Asymmetric synthesis of new heterocyclic substituted (S)- α - amino acid* // Second International Conference of Young Chemists, April 21-23, 2012, Tbilisi, Georgia, p. 48.
 9. **Simonyan H.**, Saghyan A., Manasyan L., Petrosyan S., Geolchanyan A., Mkrtchyan G. *Asymmetric Synthesis of New Heterocyclic Substituted (S)- α -alanine and (R)- α -cystein* // 6th International conference “Chemistry of Nitrogen Containing Heterocycles”. November 12- 16, 2012, Kharkiv, Ukraine, P 47.

Симонян Айарни Манташовна

Биомиметический асимметрический синтез новых гетероциклически замещенных
небелковых α -аминокислот

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 новых оптически активных гетероциклически замещенных (*S*)- и (*R*)- α -аминокислот с использованием, в качестве модельных систем пиридоксальфосфат зависимых ферментов, плоско-квадратных Ni^{II} комплексов основания Шиффа дегидроаминокислот с модифицированными и немодифицированными хиральными вспомогательными реагентами.

Была показана возможность высокостереоселективного асимметрического синтеза (*S*)- α -аминокислот с разными гетероциклическими заместителями в боковом радикале в случае использования комплексов дегидроаланина с модифицированным хиральным реагентом (*S*)-2-СВРВ. В результате были разработаны эффективные методы асимметрического синтеза новых

гетероциклически замещенных небелковых (*S*)- α -аминокислот (*de* 78-98%), в частности, синтезированы аналоги аланина и цистеина, содержащие в боковом радикале триазольные, фурановые, тиофеновые, пиридиновые, морфолиновые, пиримидиновые и др. гетероциклические заместители (*ee* >99%).

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.

Были исследованы также асимметрические присоединения тиофен содержащего замещенного 3-меркапто-1,2,4-триазола к С=C связи Ni^{II} комплексов основания Шиффа (*Z,E*)-дегидроаминоасляной кислоты с хиральными вспомогательными реагентами (*S*)- и (*R*)-ВРВ и (*S*)- и (*R*)-2-СВРВ. В результате разработаны высокоселективные методы (*de* 94-96%) асимметрического синтеза (2*S*,3*S*)- и (2*R*,3*R*)- β -[3-(тиофен-2-ил)-4-аллил-5-тиоксо-1,2,4-триазол-1-ил]- α аминоасляных кислот (*ee* >99%).

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 44 новых энантиомерно чистых гетероциклически замещенных (*S*)- и (*R*)- α -аминокислот, а также их 64 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 активные гетероциклически замещенные α -аминокислоты могут найти применение в производстве физиологически активных пептидов и других лекарственных препаратов.

Работа проделана в лаборатории асимметрического синтеза кафедры фармацевтической химии ЕГУ.

Основные положения диссертация изложены в 5 научных статьях и в 4 тезисах международных конференций.

Simonyan Hayarpi M.

Biomimetic asymmetric synthesis of new heterocycle substituted non-proteinogenic α -amino acids

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 the biomimetic asymmetric synthesis of novel, earlier not described in literature optically active heterocyclic-substituted (*S*)- and (*R*)- α -amino acids with the use of square-planar Ni^{II} complexes of Schiff's bases of dehydroamino acids with modified and unmodified chiral auxiliaries as model systems of pyridoxalphosphate-dependent enzymes.

The possibility of highly selective asymmetric synthesis of substituted (*S*)- α -amino acids with different heterocyclic substituents in the side-chain radical with the use of Ni^{II} complexes of dehydroalanine (*S*)-2-CBPB was shown. As a result efficient methods for the asymmetric synthesis of novel heterocycle substituted non-proteinogenic (*S*)- α -amino acids (*de* 78-98%), in particular, analogs of alanine and cysteine with triazole, furan, thiophene, morpholine, pyridine, pyrimidine heterocyclic substituents in the side-chain radical were developed (*ee* > 99%).

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.

Asymmetric addition of thiophene containing 3-mercapto-1,2,4-triazole to C=C bond of Ni^{II} complexes of Schiff's bases of (*Z,E*)-dehydroaminobutyric acid with chiral auxiliaries (*S*)- and (*R*)-BPB and (*S*)- and (*R*)-2-CBPB were studied as well. As a result highly selective methods (*de* 94-96%) of asymmetric synthesis of (2*S*,3*S*)- and (2*R*,3*R*)- β -[3-(thiophene-2-yl)-4-allyl-5-thioxo-1,2,4-triazole-1-yl]- α -aminobutyric acids (*ee* >99%) were developed.

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 the asymmetric syntheses of amino acids.

Thus, 44 new enantiomerically pure heterocyclic substituted (*S*)- and (*R*)- α -amino acids and their 64 modified and unmodified diastereomerically pure complexes were synthesized. Their structure and absolute configuration were investigated and determined by modern physicochemical analyses (¹H- and ¹³C-NMR, elemental analysis, chiral GLC and HPLC, polarimetric measurements, etc.).

Later on the elaborated methods will be introduced to the technological lines of small-scale production of optically active non-protein amino acids of the Scientific and Production Center "Armbiotechnology" NAS RA. Synthesized novel heterocycle substituted α -amino acids will find their application in the production of physiologically active peptides and other medicinal preparations.

The work has been carried out in the research laboratory of asymmetric synthesis of the Chair of Pharmaceutical Chemistry of Yerevan State University.

5 Articles and 4 abstracts have been published on the subject of the thesis.