

ՀՀ ԳԱԱ «ՀԱՅԿԵՆՍՏԵԽՆՈԼՈԳԻԱ» ԳԱԿ ՊՈԱԿ

Դադայան Անի Սլավիկի

ՖՏՈՐ ՊԱՐՈՒՆԱԿՈՂՆՈՐ ՔԻՐԱԼԱՅԻՆ ՕԺԱՆԴԱԿ ՌԵԱԳԵՆՏՆԵՐԻ և
ԴՐԱՆՑ ԱՄԻՆԱԹՎԱՅԻՆ ԿՈՄՊԼԵՔՍՆԵՐԻ ՄԻՆԵՐԻ Ու ՀԵՏԱԶՈՏՈՒՄԸ
 α -ԱՄԻՆԱԹՈՒՆԵՐԻ ԱՄԻՍԵՏՐԻԿ ՄԻՆԵՐԻ ՌԵԱԿՑԻԱՆԵՐՈՒՄ

Գ.00.14 - Կենսատեխնոլոգիա և
Բ.00.10 -Կենսորգանական քիմիա մասնագիտություններով
քիմիական գիտությունների թեկնածուի գիտական
աստիճանի հայցման ատենախոսության

ՄԵՂՄԱԳԻՐ

Երևան – 2011

НПЦ «АРМБИОТЕХНОЛОГИЯ» НАН РА ГНКО

Дадаян Ани Славиковна

СИНТЕЗ НОВЫХ ФТОРСОДЕРЖАЩИХ ХИРАЛЬНЫХ
ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ РЕАГЕНТОВ И АМИНОКИСЛОТНЫХ
КОМПЛЕКСОВ И ИХ ИССЛЕДОВАНИЕ В АСИММЕТРИЧЕСКИХ
РЕАКЦИЯХ СИНТЕЗА α -АМИНОКИСЛОТ

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук по специальностям
03.00.14 – «Биотехнология» и 02.00.10 – «Биоорганическая химия»

Ереван – 2011

Ատենախոսության թեման հաստատվել է «Կենսատեխնոլոգիայի ԳՀԻ» ՓԲԸ-ում (ներկայումս ՀՀ ԳԱԱ «Հայկենսատեխնոլոգիա» ԳԱԿ) և Երևանի պետական համալսարանում

Գիտական ղեկավար՝

ՀՀ ԳԱԱ ակադեմիկոս, պրոֆեսոր
Ա. Ս. Սաղյան

Պաշտոնական ընդդիմախոսներ

ՀՀ ԳԱԱ թղթ. անդամ, ք.գ.դ, պրոֆեսոր
Ա. Ս. Նորավյան
ք.գ.դ Ա. Ե. Աղաջանյան

Առաջատար կազմակերպություն՝ ՀՀ ԳԱԱ Օրգանական և դեղագործական քիմիայի գիտատեխնոլոգիական կենտրոն

Պաշտպանությունը կայանալու է 2011թ. դեկտեմբերի 16-ին, ժամը 14⁰⁰ – ին ՀՀ ԳԱԱ «Հայկենսատեխնոլոգիա» ԳԱԿ-ում գործող ՀՀ ԲՈՂ-ի 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 գրադարանում:

Մեղմագիրն առաքված է 2011թ. նոյեմբերի 16-ին:

Մասնագիտական խորհրդի գիտական քարտուղար, կ.գ.թ.

Գ.Ե. Ավետիսովա

Тема диссертации утверждена на заседаниях ученых советов ЗАО «НИИ Биотехнологии» (ныне ННЦ «Армбиотехнология» НАН РА) и в Ереванском государственном университете

Научный руководитель:

академик НАН РА, профессор
А.С. Сагян

Официальные оппоненты:

член корр. НАН РА, д.х.н, профессор
А. С. Норовян
д.х.н А. Е. Агаджанян

Ведущая организация:

Научно-технологический центр органической и
фармацевтической химии НАН РА

Защита диссертации состоится «16» декабря 2011г. в 14⁰⁰ часов на заседании специализированного совета 018 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 «16» ноября 2011 г.

Ученый секретарь специализированного совета, к.б.н.

Г.Е. Аветисова

ԱՇԽԱՏԱՆՔԻ ԸՆԴՀԱՆՈՒՐ ԲՆՈՒԹԱԳԻՐԸ

Խնդրի արդիականությունը: Անհրաժեշտ բացարձակ կոնֆիգուրացիայով կենսաբանորեն և դեղաբանորեն ակտիվ քիրալային միացությունների նպատակատղված սահմետրիկ սինթեզը համարվում է ժամանակակից կենսատեխնոլոգիայի և կենսաօրգանական քիմիայի կարևորագույն ուղղություններից մեկը: Այդպիսի միացությունների շարքում առանձնահատուկ նշանակություն են ձեռք բերել բժշկության, դեղագործության և այլ բնագավառներում լայնորեն կիրառվող α - և β - տեղակալված α -ամինաթթուները:

Էնանտիոմերապես մաքուր α -ամինաթթուների ստացման սահմետրիկ սինթեզի մեթոդների հանդեպ աճող հետաքրքրությունն աշխարհում կապված է նրանց կիրառական նշանակության հետ, որպես ժամանակակից հակառուռոցքային, ցավազրկող, ալկոհոլային և թմրամոլային կախվածության դեմ կիրառվող դեղապատրաստուկների բաղադրիչներ (Barret, 1985; Janecka, 1995; Gaulet, 1995; Maruoka., Ooi, 2003): Նրանց կիրառման կարևորագույն ոլորտներից է Պոզիտրոնային Էմիսիոնային Տոմոգրաֆիան (ՊԷՏ), որտեղ իզոտոպներով (^{11}C , ^{18}F և այլն) նիշակրված էնանտիոմերապես ակտիվ α - ամինաթթուները հաջողությամբ կիրառվում են որպես ռադիոֆարմապրեպարատներ մի շարք հիվանդությունների (ուռուցքային, սրտաբանական և այլն) արդյունավետ ախտորոշման համար : (Fasth, Allen, 1994, Krasikova et al., 2007):

Նշված բոլոր բնագավառներում α -ամինաթթուները կիրառելի են միայն օպտիկապես մաքուր էնանտիոմերների տեսքով: Որպես կանոն, դեղաբանորեն ակտիվ էնանտիոմերի անտիպոդը ցուցաբերում է բացասական դեղաբանական ազդեցություն, կամ լավագույն դեպքում մնում է չեզոք, իսկ ՊԷՏ-ախտորոշման դեպքում՝ խանգարում է արդյունավետ ախտորոշմանը: Հետևաբար, մման միացությունները պետք է սինթեզվեն բարձր օպտիկական մաքրությամբ:

Մյուս կողմից, հաշվի առնելով իզոտոպների կիսատրոհման ժամանակահատվածների կարճատևությունը (^{11}C ՝ 20.4 րոպե, ^{18}F ՝ 109.8 րոպե և այլն), խիստ կարևոր է ռադիոֆարմապրեպարատների ստացման արագընթաց (3-15 րոպե) մեթոդների մշակումը (Fasth 1990):

Հետևաբար, առավել բարձր էնանտիոսելեկտիվությամբ և ամինաթթվային մնացորդների ռեակցիոնունակությամբ օժտված նոր մոդիֆիկացված ամինաթթվային կոմպլեքսների սինթեզն ու նրանց կիրառմամբ օպտիկապես ակտիվ ոչ սպիտակուցային ամինաթթուների բարձրսելեկտիվ և համեմատաբար արագընթաց մեթոդների մշակումը մնում է հրատապ և արդիական խնդիր:

Հետազոտության նպատակն ու խնդիրները: Մույն ատենախոսության նպատակն է ֆտոր պարունակող նոր քիրալային օժանդակ ռեագենտների և դրանց ամինաթթվային կոմպլեքսների ստացումը և նրանց միջոցով օպտիկապես ակտիվ (S)- և (R)- α -ամինաթթուների արագընթաց և բարձրսելեկտիվ սահմետրիկ սինթեզի մեթոդների մշակումը:

Դրված նպատակին հասնելու համար անհրաժեշտ է.

- Սինթեզել (S)-2-N-(N՝-բենզիլպրոլիլ)ամինաբենզոֆենոնն [(S)-BPB] քիրալային օժանդակ ռեագենտի մոդիֆիկացված մմանակներ, N-բենզիլպրոլիլի մնացորդի ֆենիլային օղակի *o*-, *m*- և *p*- դիրքերում ֆտոր տեղակալիչի պարունակությամբ՝ (S)- և (R)-N-(2-բենզոլիլֆենիլ)-1-(2-ֆտորբենզիլ)պիրոլիդին-2-կարբօքսամիդ (2-

FBPB), (S)- և (R)-N-(2-բենզոիլֆենիլ)-1-(3-ֆտորբենզիլ)պիրոլիդին-2-կարբօքսամիդ (3-FBPB), (S)- և (R)-N-(2-բենզոիլֆենիլ)-1-(4-ֆտորբենզիլ)պիրոլիդին-2-կարբօքսամիդ (4-FBPB):

- Սինթեզել ֆտոր պարունակող քիրալային օժանդակ ռեագենտների և ամինաթթուների (Gly, Ala) Շիֆի հիմքերի հետ Ni^{II} իոնի առաջացրած հարթ-քառակուսային մոդֆիկացված կոմպլեքսներ՝ Ni^{II}-(S)-2-FBPB-Gly, Ni^{II}-(R)-2-FBPB-Gly, Ni^{II}-(S)-3-FBPB-Gly, Ni^{II}-(R)-3-FBPB-Gly, Ni^{II}-(S)-4-FBPB-Gly, Ni^{II}-(R)-4-FBPB-Gly, Ni^{II}-(S)-2-FBPB-(S)-Ala, Ni^{II}-(R)-2-FBPB-(R)-Ala, Ni^{II}-(S)-3-FBPB-(S)-Ala, Ni^{II}-(R)-3-FBPB-(R)-Ala, Ni^{II}-(S)-4-FBPB-(S)-Ala և Ni^{II}-(R)-4-FBPB-(R)-Ala:
- Գլիցինի և ալանինի մոդֆիկացված կոմպլեքսները հետազոտել ակիլիալոգենիդներով նրանց ամինաթթվային մնացորդների C-ալկիլման ռեակցիաներում և մշակել (S)- և (R)- α -ամինաթթուների և նրանց α -մեթիլ տեղակալված մնանակների բարձրսելեկտիվ և համեմատաբար արագընթաց ասիմետրիկ սինթեզի մեթոդներ:
- Մոդֆիկացված գլիցինի կոմպլեքսները հետազոտել ալիֆատիկ և արոմատիկ ալդեհիդների հետ ալդոլային կոնդենսման ռեակցիաներում և մշակել (S)- և (R)-բացարձակ կոնֆիգուրացիայով սերինի տեղակալված մնանակների ասիմետրիկ սինթեզի բարձրսելեկտիվ և արագընթաց մեթոդներ:

Գիտական նորույթ: Առաջին անգամ սինթեզվել են ֆտոր պարունակող նոր մոդֆիկացված քիրալային օժանդակ ռեագենտներ՝ (S)-2-FBPB, (S)-3-FBPB, (S)-4-FBPB և գլիցին ու ալանին ամինաթթուների հետ դրանց Շիֆի հիքերի և Ni^{II} իոնի առաջացրած հարթ քառակուսային կոմպլեքսներ, որոնք, որպես պիրիդօքսալային ֆերմենտների պարզ մոդելային համակարգեր, հետազոտվել են α -ամինաթթուների ասիմետրիկ սինթեզի ռեակցիաներում: (S)-2-FBPB քիրալային օժանդակ ռեագենտի ամինաթթվային կոմպլեքսների կիրառմամբ մշակվել են (S)- և (R)-բացարձակ կոնֆիգուրացիայի α -ամինաթթուների (այդ թվում α -տեղակալված α -ամինաթթուների և β -օքսի α -ամինաթթուների) բարձրսելեկտիվ (ee >97%) և համեմատաբար արագընթաց (3-15ր) ասիմետրիկ սինթեզի մեթոդներ:

Աշխատանքի կիրառական նշանակությունը: α -ամինաթթուների ասիմետրիկ կենսամիմետիկ սինթեզի մշակված մոդֆիկացված մեթոդները տեխնոլոգիապես մատչելի են լայն սպեկտրի ոչ սպիտակուցային օպտիկապես ակտիվ (S)- և (R)-ամինաթթուների փոքրածավալ արտադրության համար: Մշակված մեթոդները ունիվերսալ են և հնարավորություն են ընձեռում համեմատաբար կարճ ժամանակահատվածում (3-15ր) միևնույն տեխնոլոգիական սխեմայով, նույն ելային քիրալային օժանդակ ռեագենտի և բնական հումքի կիրառմամբ սինթեզել զանազան (S)- և (R)-բացարձակ կոնֆիգուրացիայով էմանտիոմերապես հարուստ (ee >98%) α -և β - տեղակալված ոչ սպիտակուցային α -ամինաթթուներ:

Շնորհիվ (S)-2-FBPB քիրալային օժանդակ ռեագենտի ամինաթթվային կոմպլեքսներում առկա համեմատաբար բարձր էմանտիոսելեկտիվային էֆեկտների և ամինաթթվային մնացորդների բարձր ռեակցիոնունակության, դրանք օպտիկապես ակտիվ ոչ սպիտակուցային ամինաթթուների պրեպարատիվ արտադրության գործընթացներից կարող են դուրս մղել պակաս ակտիվ (S)-BPB քիրալային

ռեագենտի կոմպլեքսներին: Մշակված մեթոդները ճանապարհ են բացում (S)- և (R)-բացարձակ կոմֆիզուրացիայի նոր, օպտիկապես ակտիվ α - և β - տեղակալված α -ամինաթթուների ստացման համար: Անկասկած, նոր սինթեզված օպտիկապես ակտիվ ոչ սպիտակուցային α - ամինաթթուները կընդգրկվեն բելգիական «Acros Organics» ֆիրմայի ընդհանուր ցանկի մեջ:

Պաշտպանության ներկայացվող դրույթները:

- Ֆտոր պարունակող գլիցինի և ալանինի նոր մոդիֆիկացված ամինաթթվային կոմպլեքսները՝ որպես պիրոօքսալային ֆերմենտների առավել արդյունավետ կենսամիմետիկ մոդելային համակարգեր;
- (S)- և (R)-բացարձակ կոմֆիզուրացիայի α -ամինաթթուների ստացման բարձրսելեկտիվ ($ee >97\%$) և համեմատաբար արագընթաց (3-15ր) ասիմետրիկ սինթեզի մեթոդներ;
- Բրոմ պարունակող ֆենիլալանինների և նրա մեթիլտեղակալված նոր մնանակների էնանտիոսելեկտիվ սինթեզի մեթոդ;
- (S)- և (R)-սերինի β -ֆենիլտեղակալված նոր ածանցյալների ասիմետրիկ սինթեզի մեթոդ:

Աշխատանքի կապը գիտական ծրագրերի և թեմաների հետ: Աշխատանքն իրականացվել է Միջազգային գիտատեխնիկական կենտրոնի **A-1247**(2004-08թթ.), **A-1677**(2008-11թթ.) դրամաշնորհների, ինչպես նաև Կենսատեխնոլոգիայի ԳՀԻ բազային և 357 ծածկագրով թեմատիկ («Ոչ սպիտակուցային ամինաթթուների և պեպտիդների սինթեզն ու նրանց հակաբալտերիալ ակտիվությունների հետազոտումը: Ֆտոր պարունակող նոր քիրալային օժանդակ ռեագենտի սինթեզն ու նրանց հետազոտումը ամինաթթուների ասիմետրիկ սինթեզի ռեակցիաներում») 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 ևատենախոսության ձևակերպումը: Խնդրի դրվածքն ու արդյունքների քննարկումն իրականացվել են գիտական ղեկավար ՀՀ ԳԱԱ ակադեմիկոս, պրոֆեսոր Ա.Ս.Սաղյանի ղեկավարությամբ:

Սինթեզված միացությունների ԳՀՔ և ԲԱՀՔ անալիզն իրականացվել է ՀՀ ԳԱԱ «Հայկենսատեխնոլոգիա» ԳԱԿ-ի աշխատակից Վ.Տ.Ղյուլյանի կողմից, կոմպլեքսների ռենտգենկառուցվածքային անալիզը՝ Ռ.Գ. ԳԱ Ն.Ա.Նեսմեյանովի անվան Էլեմենտորգանական միացությունների ինստիտուտի (ք. Մոսկվա) աշխատակից Վ. Ն. Խրուստալյովի կողմից:

Աշխատանքի քննարկումը և տպագրությունները: Ատենախոսության նյութը շարադրված է 6 գիտական հոդվածների և 3 թեզիսի տեսքով, իսկ նրա առանձին արդյունքները գեկույցի ձևով ներկայացվել են Advanced biotechnology; “Perspectives of Development in Armenia” (Tsakhkadzor, July 12-14, 2006) էջ 52, State-of the-Art Biotechnology in Armenia and ISTC contribution, Tsakhkadzor, 2008, էջ 114 և International Symposium on Homogeneous Catalysis ISHC-XVI, Italy, Florence, 2008, էջ 427 միջազգային, ինչպես նաև «Երիտասարդ գիտնականների ներդրումը

կենսատեխնոլոգիայի բնագավառում» հանրապետական Երևան 10.10.2010 գիտաժողովներում:

Աշխատանքի իրականացման վայրը: Աշխատանքն իրականացվել է ՀՀ Էկոնոմիկայի նախարարության «Կենսատեխնոլոգիայի Գ-ՀԻ» ՓԲԸ-ի (ներկայումս՝ ՀՀ ԳԱԱ «Հայկենսատեխնոլոգիա» ԳԱԿ) «Ոչ սպիտակուցային ամինաթթուների սինթեզի» (ներկայումս՝ Սախմետրիկ սինթեզի) լաբորատորիայում:

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 134 էջի վրա, բերված են 6 սխեմա, 11 նկար և 9 աղյուսակ: Գրականության ցանկն ընդգրկում է 174 գիտական տպագիր հոդվածներ:

ԳԼՈՒԽ 1. ԳՐԱԿԱՆ ԱԿՆԱՐԿ. Այն նվիրված է թեմայի հետ առնչվող առավել հայտնի աշխատանքների 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 արժեքավոր մեթոդները:

ԳԼՈՒԽ 2. ԽՆԴՐԻ ԳՐՎԱԾՔԸ ԵՎ ՀԵՏԱԶՈՏՄԱՆ ՕԲՅԵԿՏԻ ԸՆՏՐՈՒԹՅՈՒՆԸ.

Հետազոտության հիմնական առարկա են հանդիսացել պիրիդօքսալֆոսֆատ կախյալ (ՊՖ) ֆերմենտների արդյունավետ, մոդելային համակարգերի ստացումը և դրանց հետազոտումը (S)- և (R)-բացարձակ կոնֆիգուրացիայով ամինաթթուների, ներառյալ արոմատիկ օղակում բրոմի ատոմ պարունակող ֆենիլալանինի և նրա մեթիլտեղակալված մնանակների ու β-դիրքում ֆենիլտեղակալված սերինի մնանակների ասիմետրիկ սինթեզի ռեակցիաներում: Որպես ՊՖ-ֆերմենտների մոդելային համակարգեր ընտրվել են Ni^{II} իոնի մոդիֆիկացված հարթ-քառակուսային կոմպլեքսները՝ կազմված ամինաթթուների և N-բենզիլպրոլինի մնացորդի ֆենիլային օղակում ֆտոր տեղակալիչ պարունակող BPB քիրալային օժանդակ ռեագենտի Շիֆի հիմքերից:

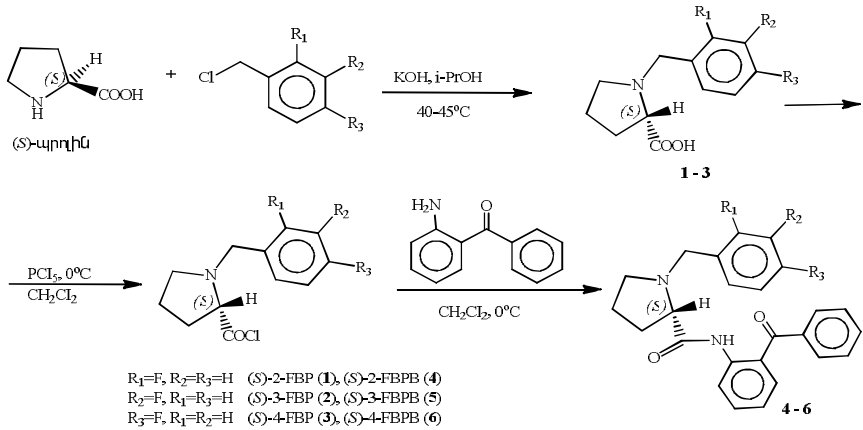
ԳԼՈՒԽ 3. ԱՐԳՅՈՒՆՔՆԵՐԻ ՔՆՆԱՐԿՈՒՄ.

3.1. Ֆտոր պարունակող մոդիֆիկացված քիրալային օժանդակ ռեագենտների և նրանց ամինաթթվային կոմպլեքսների սինթեզն ու կառուցվածային հետազոտությունները

Ատենանախոսական աշխատանքի սույն գլուխը նվիրված է ֆտոր պարունակող նոր քիրալային օժանդակ ռեագենտների և նրանց ամինաթթվային կոմպլեքսների սինթեզին ու կառուցվածքային հետազոտություններին:

Քիրալային օժանդակ ռեագենտների սինթեզն իրականացվել է մեր կողմից նախկինում մշակված մեթոդով (սխեմա 1):

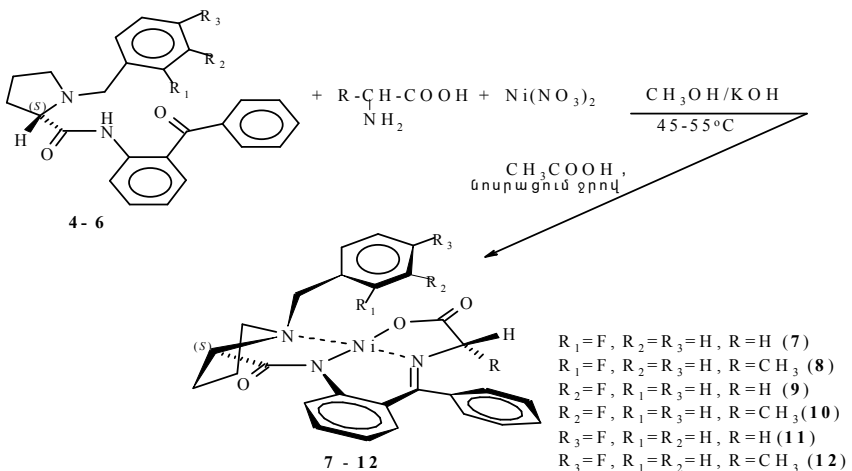
Մխենա 1



Համեմատության համար սինթեզվել են նաև չմոդիֆիկացված BPB և մոդիֆիկացված 2-CBPB քիրալային ռեագենտները: Արդյունքում սինթեզվել են (*S*)-N-(2-բենզոլիլֆենիլ)-1-(2-ֆտորբենզիլ)պիրոլիդին-2-կարբօքսամիդ (2-FBPB), (*S*)-N-(2-բենզոլիլֆենիլ)-1-(3-ֆտորբենզիլ)պիրոլիդին-2-կարբօքսամիդ (3-FBPB), (*S*)-N-(2-բենզոլիլֆենիլ)-1-(4-ֆտորբենզիլ)պիրոլիդին-2-կարբօքսամիդ (4-FBPB) նոր մոդիֆիկացված քիրալային օժանդակ ռեագենտները:

Հաջորդ փուլում մոդիֆիկացված քիրալային օժանդակ ռեագենտներից սինթեզվել են Ni^{II} իոնի հետ դրանց և ամինաթթուների (գլիցինի ու պալանինի) Շիֆի հիմքերի առաջացրած մոդիֆիկացված հարթ-քառակուսային կոմպլեքսները (Մխենա 2):

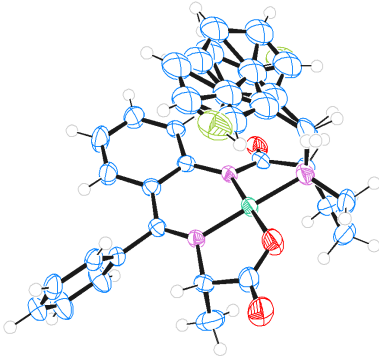
Մխենա 2



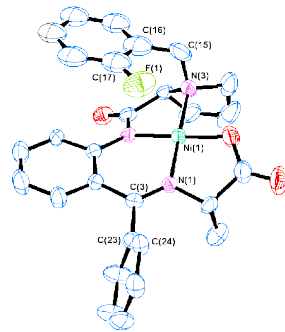
Նման մեթոդով սինթեզվել են (*R*)-պրոլինի հիման վրա կառուցված մոդիֆիկացված քիրալային օժանդակ ռեագենտները և դրանց ու ամինաթթուների շիֆային հիմքերի հետ Ni^{II} իոնի առաջացրած հարթ-քառակուսային Ni^{II}-(*R*)-2-FBPB-Gly (**7**), Ni^{II}-(*R*)-2-FBPB-(*R*)-Ala (**8**), Ni^{II}-(*R*)-3-FBPB-Gly (**9**), Ni^{II}-(*R*)-3-FBPB-(*R*)-Ala (**10**), Ni^{II}-(*R*)-4-FBPB-Gly (**11**), Ni^{II}-(*R*)-4-FBPB-(*R*)-Ala (**12**) կոմպլեքսները:

Մինթեզված նոր մոդիֆիկացված կոմպլեքսների (**7-12**) կառուցվածքը և բացարձակ կոնֆիգուրացիան հետազոտվել և հաստատվել են ֆիզիկաքիմիական անալիզի մեթոդներով: Արանիմի հիմնական դիաստերեոիզոմեր կոմպլեքսների (**8, 10, 12**) մոտ արձանագրվել է օպտիկական պտույտի դրական նշանով արժեքներ, ինչը վկայում է նրանց (*S,S*)-բացարձակ կոնֆիգուրացիայի մասին:

Ni^{II}-(*S*)-2-FBPB-(*S*)-Ala (**8**), Ni^{II}-(*S*)-2-FBPB-(*S*)-Ala (**10**) և Ni^{II}-(*S*)-4-FBPB-(*S*)-Ala (**12**) կոմպլեքսների կառուցվածքն ու բացարձակ կոնֆիգուրացիան լրացուցիչ հաստատվել են ռենտգենկառուցվածքային անալիզի մեթոդով: Նկար 1-ում բերված է առավել բարձր էնանտիոսելեկտիվությամբ օժտված Ni^{II}-(*S*)-2-FBPB-(*S*)-Ala (**8**) կոմպլեքսի մոլեկուլային կառուցվածքը:



ա) Ա և Բ ատրոպոիզոմերների խառնուրդ



բ) մաքուր Ա ատրոպոիզոմերի կառուցվածքը

Նկար 1 Ni^{II}-(*S*)-2-FBPB-(*S*)-Ala (**8**) կոմպլեքսի մոլեկուլային կառուցվածքն ըստ ռենտգենկառուցվածքային անալիզի տվյալների

Ինչպես երևում է նկ. 1-ից, **8** կոմպլեքսի բյուրեղներում հայտնաբերվել է երկու ատրոպոիզոմերների խառնուրդ (Ա և Բ): Համաձայն նախկինում մոդիֆիկացված 2-CBPB քիրալային օժանդակ ռեագենտի կոմպլեքսների համար պարզաբանված օրինաչափությունների **8** կոմպլեքսի **Ա** ատրոպոիզոմերի դեպքում կարելի է սպասել գերբարձր էնանտիոսելեկտիվություն (*ee*~99%) քանի որ 2-ֆտորտեղակալիչը ավելի մոտ է բաշխված կենտրոնական մետաղի իոնին (F---Ni հեռավորությունը 3.001 Å, իսկ Ni^{II}-(*S*)-2-CBPB-(*S*)-Ala-ի դեպքում՝ 3.149 Å): Սակայն հաշվի առնելով այն հանգամանքը, որ ռեակցիոն խառնուրդում **Ա** ատրոպոիզոմերի հետ հավասարազոր պարունակվում է նաև **Բ** ատրոպոիզոմերը, որում առկա էնանտիոսելեկտիվային էֆեկտները պետք է համարժեք լինեն ֆենիլային օղակի այլ դիրքերում ֆտոր

պարունակող կոմպլեքսներին, կարելի սպասել գումարային մինչև 97% ստերեոսելեկտիվություն 2-FBPB քիրալային օժանդակ ռեագենտի կոմպլեքսների կիրառմամբ (*S*)- α -ամինաթթուների ասիմետրիկ սինթեզի ռեակցիաներում: Հետևաբար, կարելի է սպասել կինետիկական և թերմոդինամիկական դիաստերեոսելեկտիվության աճ ամինաթթվային կոմպլեքսների C-ակլիման, արդյալային կոնդենսման և այլ ասիմետրիկ ռեակցիաներում քիրալային օժանդակ ռեագենտների հետևյալ շարքում՝

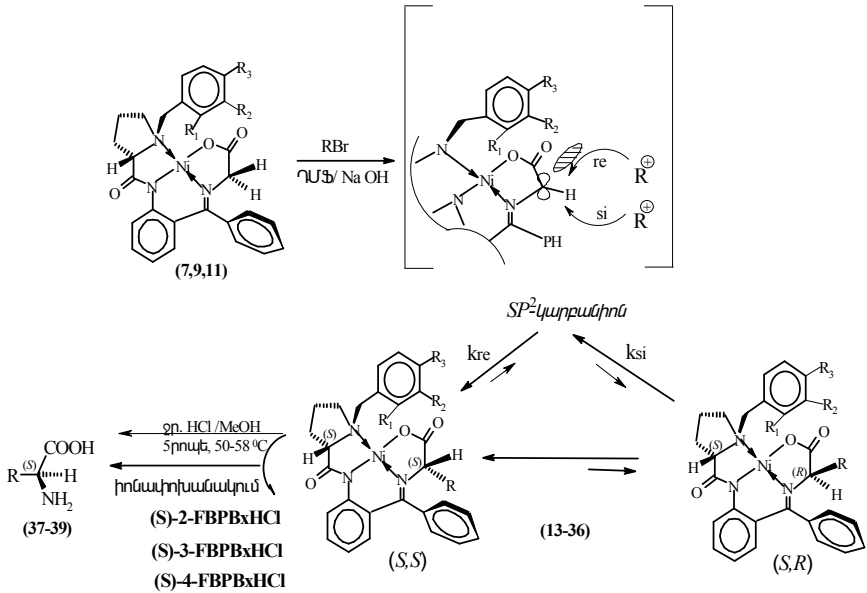


Մինքեզված մոդիֆիկացված (*S*)-2-FBPB, (*S*)-3-FBPB և (*S*)-4-FBPB քիրալային օժանդակ ռեագենտների ամինաթթվային կոմպլեքսները (7-12) հետագոտվել են ակլիխարզենմիղներով ասիմետրիկ C-ակլիման և արդյալային կոնդենսման ռեակցիաներում:

3.2 Մոդիֆիկացված ամինաթթվային կոմպլեքսների հետագոտումը C-ակլիման ռեակցիաներում:

Այս բաժնում ֆտոր պարունակող մոդիֆիկացված ամինաթթվային կոմպլեքսները (7-12), որպես ՊՖ-ֆերմենտների պարզ մոդելային համակարգեր, հետագոտվել են ամինաթթվային մնացորդների C-ակլիման ռեակցիաներում Սլեսմա 3-ում ներկայացված է գլիցինի կոմպլեքսների C-ակլիման ռեակցիաները:

Սլեսմա 3



$R_1=F, R_2=R_3=H, R= C_6H_5CH_2-$ (**13**); $R_1=F, R_2=R_3=H, R= 3-F-C_6H_4CH_2-$ (**14**); $R_1=F, R_2=R_3=H, R= 4-F-C_6H_4CH_2-$ (**15**); $R_1=F, R_2=R_3=H, R= CH_2=CH-CH_2-$ (**16**); $R_1=F, R_2=R_3=H, R=2-Br-C_6H_4CH_2-$ (**17**); $R_1=F, R_2=R_3=H, R=3-Br-C_6H_4CH_2-$ (**18**); $R_1=F, R_2=R_3=H, R=4-Br-C_6H_4CH_2-$ (**19**); $R_1=F, R_2=R_3=H, R=3-Br-4-CH_3O-C_6H_3CH_2Br$ (**20**); $R_2=F, R_1=R_3=H, R= C_6H_5CH_2-$ (**21**); $R_2=F, R_1=R_3=H, R=3-F-C_6H_4CH_2-$ (**22**); $R_2=F, R_1=R_3=H, R=4-F-C_6H_4CH_2-$ (**23**); $R_2=F, R_1=R_3=H, R= CH_2=CH-CH_2-$ (**24**); $R_2=F, R_1=R_3=H, R=2-Br-C_6H_4CH_2-$ (**25**); $R_2=F, R_1=R_3=H, R=3-Br-C_6H_4CH_2-$ (**26**); $R_2=F, R_1=R_3=H, R=4-Br-C_6H_4CH_2-$ (**27**); $R_2=F, R_1=R_3=H, R=3-Br-4-CH_3O-C_6H_3CH_2Br$ (**28**); $R_3=F, R_1=R_2=H, R=C_6H_5CH_2-$ (**29**); $R_3=F, R_1=R_2=H, R=3-F-C_6H_4CH_2-$ (**30**); $R_3=F, R_1=R_2=H, R=4-F-C_6H_4CH_2-$ (**31**); $R_3=F, R_1=R_2=H, R= CH_2=CH-CH_2-$ (**32**); $R_3=F, R_1=R_2=H, R=2-Br-C_6H_4CH_2-$ (**33**); $R_3=F, R_1=R_2=H, R=3-Br-C_6H_4CH_2-$ (**34**); $R_3=F, R_1=R_2=H, R=4-Br-C_6H_4CH_2-$ (**35**); $R_3=F, R_1=R_2=H, R=3-Br-4-CH_3O-C_6H_3CH_2Br$ (**36**); $R=2-Br-C_6H_4CH_2-$ (**37**); $R=3-Br-C_6H_4CH_2-$ (**38**); $R=4-Br-C_6H_4CH_2-$ (**39**):

Ալկիլումն առավել արդյունավետ է ընթանում դիմեթիլֆորմամիդի (DMF) միջավայրում, պինդ NaOH-ի առկայությամբ: Ալկիլման ռեակցիայի ընթացքին հարմար է հետևել ՆՇՔ մեթոդով [SiO₂,CHCl₃-CH₃COOC₂H₅ (1:3)], ըստ ելային գլիցինի կոմպլեքսների հետքերի անհետացման և ալկիլված արգասիք կոմպլեքսների դիաստերեոիզոմերների միջև թերմոդինամիկական հավասարակշռության հաստատման: Գլիցինի կոմպլեքսների ալկիլման արդյունքում ստացվում են նոր ինդուցված քիրալային կենտրոնի տարբեր կոմֆիզուրացիաներով (*S,S*)- և (*S,R*)-դիաստերեոմեր կոմպլեքսների խառնուրդ՝ (*S*)-ամինաթթու պարունակող (*S,S*) դիաստերեոիզոմերի բարձր ավելցուկով: Ընդ որում, ի տարբերություն չմոդիֆիկացված (*S*)-BPB քիրալային ռեագենտի գլիցինի կոմպլեքսի, մոդիֆիկացված **7**, **9** և **11** կոմպլեքսների ալկիլման արդյունքում առաջացած դիաստերեոիզոմերների միջև թերմոդինամիկական հավասարակշռությունը ստեղծվում է բավականին արագ, որոշ դեպքերում ակնբարձր, օրինակ, **7** կոմպլեքսի դեպքում: Եթե Ni^{II}-(*S*)-BPB-Gly կոմպլեքսի ալկիլման դեպքում միջինացված տվյալներով 10-30 րոպեների ընթացքում ավարտվում է ալկիլիալոգենի կոնդենսման ռեակցիան՝ մինչև ~50% օպտիկական ելքով (*S,S*)-դիաստերեոիզոմերի առաջացմամբ (կինետիկական ստերեոսելեկտիվություն), իսկ այնուհետև, 2-3 ժամվա ընթացքում (*S,S*)-դիաստերեոիզոմերի ավելցուկը հասնում է մինչև 90% (թերմոդինամիկական ստերեոսելեկտիվություն), ապա ֆտոր պարունակող մոդիֆիկացված գլիցինի կոմպլեքսների (**7**, **9**, **11**) ալկիլման ռեակցիաները ավարտվում են 3-25 րոպեների ընթացքում՝ ապահովելով սինթեզի մինչև 97% ստերեոսելեկտիվություն: Մասնավորապես, Ni^{II}-(*S*)-2-FBPB-Gly կոմպլեքսի ալկիլման ժամանակ դիաստերեոիզոմերների միջև թերմոդինամիկական հավասարակշռությունը ստեղծվում է այնքան արագ, որ ՆՇՔ կամ ¹H-ՄՄՄ մեթոդներով հնարավոր չէ արձանագրել քիչ կայուն (*S,R*)-դիաստերեոիզոմերի տրանսֆորմացումը (*S,S*)-դիաստերեոիզոմերի: Հետևաբար, կարելի է ենթադրել, որ մոդիֆիկացված քիրալային կոմպլեքսների դեպքում ալկիլման ռեակցիաների արագ ընթացքը հիմնականում պայմանավորված է այդ կոմպլեքսներում առկա հզոր թերմոդինամիկական էնանտիոսելեկտիվային գործոններով: Ալկիլման ռեակցիաների ստերեոսելեկտիվությունը (*ee*) գնահատվել է քիրալային Գ-Ք անալիզի մեթոդով՝ (*S,S*)-և (*S,R*)-դիաստերեոմեր կոմպլեքսների խառնուրդի աղաթվային քայքայման և

առաջացած հիդրոլիզատի իոնափոխանակային աղազրկման արդյունքում առաջացած ամինաթթվի էնանտիոմերային մաքրության որոշմամբ: Արդյունքները բերված են աղյուսակ 1-ում:

Աղյուսակ 1
C-ակտիվման

Գլիցինի մոդիֆիկացված կոմպլեքսների
արդյունքները՝ դիմեթիլֆորմամիդում; ակտիվող ազեոն/NaOH=1/1, T =25°C:

№	Գլիցինի կոմպլեքս	Ակտիվող ազեոն	Ժամանակ (րոպե)	Ակտիված կոմպլեքս	(S,S)/(S,R) (%), ^{ա)}	Ելքը (%), ^{բ)}
1	Ni ^{II} -(S)-2-FBPB-Gly (7)	C ₆ H ₅ CH ₂ Br	3	13	98.5/1.5	80.0
2	”-”	3-F- C ₆ H ₄ CH ₂ Br	5	14	98.8/1.2	76.9.
3	”-”	4-F- C ₆ H ₄ CH ₂ Br	10	15	98.1/1.9	81.5
4	”-”	CH ₂ =CH-CH ₂ -Br	9	16	96.6/3.4	81.1
5	”-”	2-Br- C ₆ H ₄ CH ₂ Br	8	17	96.7/3.3	89.3
6	”-”	3-Br- C ₆ H ₄ CH ₂ Br	4	18	95.7/4.3	76.4
7	”-”	4-Br- C ₆ H ₄ CH ₂ Br	7	19	95.0/5.0	77.5
8	”-”	3-Br-4-CH ₃ O-C ₆ H ₃ CH ₂ Br	8	20	97.2/2.8	82.2
9	Ni ^{II} -(S)-3-FBPB-Gly (9)	C ₆ H ₅ CH ₂ Br	10	21	96.0/4.0	78.5
10	”-”	3-F- C ₆ H ₄ CH ₂ Br	12	22	97.9/2.1	78.1
11	”-”	4-F- C ₆ H ₄ CH ₂ Br	12	23	95.5/4.5	76.1
12	”-”	CH ₂ =CH-CH ₂ -Br	8	24	98.8/1.2	77.8
13	”-”	2-Br- C ₆ H ₄ CH ₂ Br	25	25	95.7/4.3	82.5
14	”-”	3-Br- C ₆ H ₄ CH ₂ Br	15	26	94.2/5.8	79.0
15	”-”	4-Br- C ₆ H ₄ CH ₂ Br	7	27	93.0/5.0	72.3
16	”-”	3-Br-4-CH ₃ O-C ₆ H ₃ CH ₂ Br	9	28	96.8/3.2	73.3
17	Ni ^{II} -(S)-4-FBPB-Gly (11)	C ₆ H ₅ CH ₂ Br	5	29	97.5/2.5	78.0
18	”-”	3-F- C ₆ H ₄ CH ₂ Br	11	30	98.7/1.3	72.7.

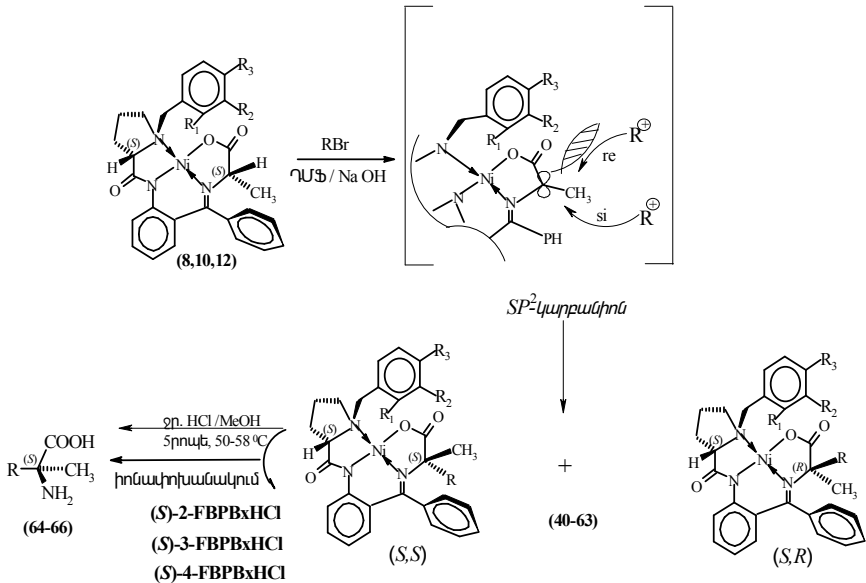
աղյուսակ 1-ի շարունակությունը

19	- ²⁵ -	4-F- C ₆ H ₄ CH ₂ Br	13	31	98.9/1.1	78.0
20	- ²⁵ -	CH ₂ =CH-CH ₂ -Br	10	32	95.0/5.0	79.2
21	- ²⁵ -	2-Br- C ₆ H ₄ CH ₂ Br	25	33	93.8/6.2	77.9
22	- ²⁵ -	3-Br- C ₆ H ₄ CH ₂ Br	5	34	94.5/4.5	78.4
23	- ²⁵ -	4-Br- C ₆ H ₄ CH ₂ Br	7	35	94.8/4.2	80.1
24	- ²⁵ -	3-Br-4-CH ₃ O- C ₆ H ₃ CH ₂ Br	6	36	96.4/3.6	78.6
25 ^a	Ni ^{II} -(S)-FBPB-Gly	C ₆ H ₅ CH ₂ Br	25	*	88.8/11.2	83.4
26 ^a	- ²⁵ -	CH ₂ =CH-CH ₂ -Br	45	*	89.8/10.2	79.6
27 ^a	Ni ^{II} -(S)-2-CBPPB-Gly	C ₆ H ₅ CH ₂ Br	8	*	97.2/2.8	79.3
28 ^a	- ²⁵ -	CH ₂ =CH-CH ₂ -Br	9	*	96.6/3.4	77.0

^a). Քիրալային Գ-Հ-Բ անալիզի տվյալները; ^b). Քիմիական ելքը ակիման փուլում; ^c). 25^a-28^a գրական տվյալներ:

Նման ձևով իրականացվել են ալանինի կոմպլեքսներում (**8**, **10** և **12**) ալանինի մոդիֆիկացված կոմպլեքսներում ամինաթթվային մնացորդի C-ակլիման ռեակցիաները՝ α -տեղակալված α -ամինաթթուների առաջացմամբ (Մխենա 4):

Մխենա 4



$R_1=F, R_2=R_3=H, R= C_6H_5CH_2-$ (**40**); $R_1=F, R_2=R_3=H, R= 3-F-C_6H_4CH_2-$ (**41**); $R_1=F, R_2=R_3=H, R=4-F-C_6H_4CH_2-$ (**42**); $R_1=F, R_2=R_3=H, R=CH_2=CH-CH_2-$ (**43**); $R_1=F, R_2=R_3=H, R=2-Br-C_6H_4CH_2-$ (**44**); $R_1=F, R_2=R_3=H, R=3-Br-C_6H_4CH_2-$ (**45**); $R_1=F, R_2=R_3=H, R=4-Br-C_6H_4CH_2-$ (**46**); $R_1=F, R_2=R_3=H, R=3-Br-4-CH_3O-C_6H_3CH_2Br$ (**47**); $R_2=F, R_1=R_3=H, R= C_6H_5CH_2-$ (**48**); $R_2=F, R_1=R_3=H, R=3-F-C_6H_4CH_2-$ (**49**); $R_2=F, R_1=R_3=H, R=4-F-C_6H_4CH_2-$ (**50**); $R_2=F, R_1=R_3=H, R= CH_2=CH-CH_2-$ (**51**); $R_2=F, R_1=R_3=H, R=2-Br-C_6H_4CH_2-$ (**52**); $R_2=F, R_1=R_3=H, R=3-Br-C_6H_4CH_2-$ (**53**); $R_2=F, R_1=R_3=H, R=4-Br-C_6H_4CH_2-$ (**54**); $R_2=F, R_1=R_3=H, R=3-Br-4-CH_3O-C_6H_3CH_2Br$ (**55**); $R_3=F, R_1=R_2=H, R=C_6H_5CH_2-$ (**56**); $R_3=F, R_1=R_2=H, R=3-F-C_6H_4CH_2-$ (**57**); $R_3=F, R_1=R_2=H, R=4-F-C_6H_4CH_2-$ (**58**); $R_3=F, R_1=R_2=H, R= CH_2=CH-CH_2-$ (**59**); $R_3=F, R_1=R_2=H, R=2-Br-C_6H_4CH_2-$ (**60**); $R_3=F, R_1=R_2=H, R=3-Br-C_6H_4CH_2-$ (**61**); $R_3=F, R_1=R_2=H, R=4-Br-C_6H_4CH_2-$ (**62**); $R_3=F, R_1=R_2=H, R=3-Br-4-CH_3O-C_6H_3CH_2Br$ (**63**); $R=2-Br-C_6H_4CH_2-$ (**64**); $R=3-Br-C_6H_4CH_2-$ (**65**); $R=4-Br-C_6H_4CH_2-$ (**66**):

Ալկիլման ռեակցիաները հետազոտվել են $AlCl_3/KOH$, $AlCl_3/NaOH$, և $CH_3CN/NaOH$ միջավայրերում, ինչպես սենյակային ջերմաստիճանի, այնպես էլ մինչև $45-50^\circ C$ տաքացման պայմաններում: Լավագույն արդյունքներ են արձանագրվել $AlCl_3/NaOH$ միջավայրում, մինչև $45-50^\circ C$ տաքացման պայմաններում (Աղյուսակ 2):

Ալկիլման ռեակցիաների ընթացքին հետևել ենք ՆՇՔ մեթոդով [$SiO_2, CHCl_3:CH_3COCH_3$ (5:1)], ըստ ելային ալանինի կոմպլեքսների հետքերի անհետացման կամ ալկիլման արգասիք (*S,S*)- և (*S,R*)- դիաստերեոմեր կոմպլեքսների միջև հավասարակշռության հաստատման: Քանի որ ալանինի կոմպլեքսի դեպքում միջանկյալ աքիրալային հարթ կարբանիոնի առաջացումը, հետևաբար նաև (*S,S*)- և (*S,R*)- դիաստերեոիզոմերների տրանսֆորմացումը մեկը մյուսին բացառված է, նրանց ամինաթթվային մնացորդի ալկիլման ռեակցիաների ստերեոսելեկտիվությունը հսկվում է միայն կինետիկական գործոններով: Ալկիլման արգասիքների հիմնական դիաստերեոիզոմեր կոմպլեքսներն (**40-63**) առանձնացվել են խառնուրդից քրոմատոգրաֆացմամբ [$SiO_2, CHCl_3-CH_3COCH_3$ (1:2)] և հետազոտվել է նրանց կառուցվածքն ու բացարձակ կոնֆիգուրացիան ժամանակակից ֆիզիկաքիմիական ամալիզի մեթոդներով: Ալանինի ֆտորտեղակաված մոդիֆիկացված կոմպլեքսների (**8, 10** և **12**) ալկիլման ռեակցիաների արդյունքում առաջացած (*S,S*)- և (*S,R*)- դիաստերեոիզոմերների հարաբերությունը որոշվել է քիրալային $Q-Z$ անալիզի մեթոդով: Արդյունքները բերված են աղյուսակ 2-ում: Համեմատության համար աղյուսակում բերված են նաև նախկինում սինթեզված չտեղակաված $Ni^{II}-(S)-BPB-(S)-Ala$ և 2-դիրքում քլորտեղակաված $Ni^{II}-(S)-2-CBPB-(S)-Ala$ կոմպլեքսների ալկիլման արդյունքները:

Արձանագրված տվյալներից հետևում է, որ $Ni^{II}-(S)-BPB-(S)-Ala$ կոմպլեքսից մոդիֆիկացված $Ni^{II}-(S)-3-FBPB-(S)-Ala$, $Ni^{II}-(S)-4-FBPB-(S)-Ala$, $Ni^{II}-(S)-2-CBPB-(S)-Ala$ և $Ni^{II}-(S)-2-FBPB-(S)-Ala$ կոմպլեքսներին անցնելիս նկատվում է ալկիլման արդյունքում առաջացած [(*S,S*)/(*S,R*)] դիաստերեոիզոմերների հարաբերության աճ 11/1-ից մինչև 99/1: Միայն կինետիկական գործոններով վերահսկվող ամինաթթվային մնացորդների C-ալկիլման ռեակցիաների ստերեոսելեկտիվության և տևողության տեսանկյունից լավագույն արդյունքներ են արձանագրվել մոդիֆիկացված (*S*)-2-FBPB քիրալային ռեակցիանի կոմպլեքսների դեպքում (աղյուսակ 2; փ 1-8):

Աղյուսակ 2

Ալանինի մոդիֆիկացված կոմպլեքսների C-ալիլիման ռեակցիաների արդյունքները
 ԴՄՖ/NaOH միջավայրում 45-50 °C-ում ջերմաստիճանում:

№	Ալանինի ելային կոմպլեքս	Ալիլիլող ազեոն <i>u)</i>	Ալիլիլված կոմպլեքս	Փամանակ. <i>(քաղի)</i>	(S,S)/(S,R) (%), <i>բ)</i>	Ելք, (%), <i>գ)</i>
1	Ni ^{II} -(S)-2-FBPB-(S)-Ala (8)	C ₆ H ₅ CH ₂ Br	40	6	98.2/1.8	79.3
2	-“-	3-F- C ₆ H ₄ CH ₂ Br	41	22	98.6/1.4	77.1
3	-“-	4-F- C ₆ H ₄ CH ₂ Br	42	20	95.8/4.2	78.4
4	-“-	CH ₂ =CH-CH ₂ Br	43	15	99.0/1.0	83.5
5	-“-	2-Br-C ₆ H ₄ CH ₂ Br	44	25	95.1/4.9	85.2
6	-“-	3-Br-C ₆ H ₄ CH ₂ Br	45	75	95.5/4.5	79.6
7	-“-	4-Br-C ₆ H ₄ CH ₂ Br	46	100	94.5/5.5	71.1
8	-“-	3-Br-4-CH ₃ O- C ₆ H ₃ CH ₂ Br	47	20	94.1/5.9	76.8
9	Ni ^{II} -(S)-3-FBPB-(S)-Ala (10)	C ₆ H ₅ CH ₂ Br	48	25	93.3/6.7	78.5
10	-“-	3-F- C ₆ H ₄ CH ₂ Br	49	27	95.6/4.4	74.7
11	-“-	4-F- C ₆ H ₄ CH ₂ Br	50	33	96.3/6.7	76.0
12	-“-	CH ₂ =CH-CH ₂ Br	51	25	92.7/7.3	80.2
13	-“-	2-Br-C ₆ H ₄ CH ₂ Br	52	35	93.7/6.3	68.1
14	-“-	3-Br-C ₆ H ₄ CH ₂ Br	53	80	93.5/6.5	78.6
15	-“-	4-Br-C ₆ H ₄ CH ₂ Br	54	110	94.0/6.0	75.4
16	-“-	3-Br-4-CH ₃ O- C ₆ H ₃ CH ₂ Br	55	30	92.2/7.8	79.2
17	Ni ^{II} -(S)-4-FBPB-(S)-Ala (12)	C ₆ H ₅ CH ₂ Br	56	18	96.2/3.8	77.3
18	-“-	3-F- C ₆ H ₄ CH ₂ Br	57	25	95.8/4.2	76.3
19	-“-	4-F- C ₆ H ₄ CH ₂ Br	58	27	96.8/3.2	79.1
20	-“-	CH ₂ =CH-CH ₂ Br	59	25	93.7/6.3	81.4
21	-“-	2-Br-C ₆ H ₄ CH ₂ Br	60	40	93.3/6.7	66.4
22	-“-	3-Br-C ₆ H ₄ CH ₂ Br	61	85	95.5/4.5	82.3
23	-“-	4-Br-C ₆ H ₄ CH ₂ Br	62	105	94.8/5.2	79.8

24	-“-	3-Br-4-CH ₃ O- C ₆ H ₃ CH ₂ Br	63	27	93.2/6.8	80.4
25*	Ni ^{II} -(S)-2-CBPB-(S)-Ala	C ₆ H ₅ CH ₂ Br	*	8	96.8/3.2	77.9
26*	-“-	4-F- C ₆ H ₄ CH ₂ Br	*	25	96.1/3.9	80.1
27*	-“-	3-Br-4-CH ₃ O- C ₆ H ₃ CH ₂ Br	*	60	92.7/7.3	81.2
28*	-“-	CH ₂ =CH-CH ₂ Br	*	30	98.2/1.8	73.4
29*	Ni ^{II} -(S)-BPB-(S)-Ala	C ₆ H ₅ CH ₂ Br	*	45	89.7/10.3	76.6
30*	-“-	4-F-C ₆ H ₄ CH ₂ Br	*	60	89.8/10.2	78.1
31*	-“-	3-Br-4-CH ₃ O- C ₆ H ₃ CH ₂ Br	*	60	90/10	82.3
32*	-“-	CH ₂ =CH-CH ₂ Br	*	40	86.4/13.6	80.4

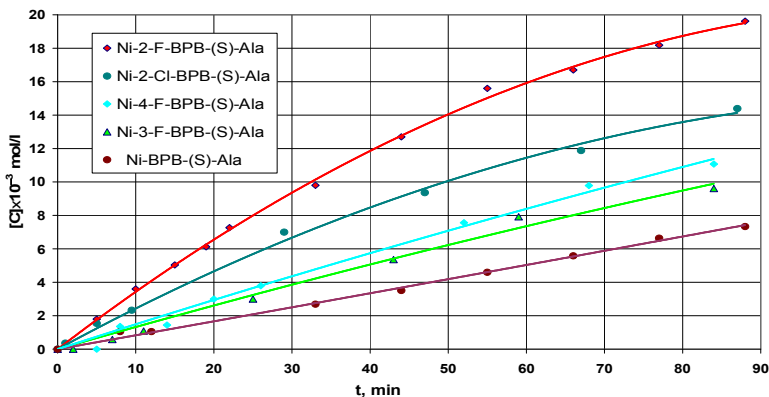
ա). Ալկիլոլ ռեագենտները բոլոր փորձերում վերցվել են 3,0 մոլ, իսկ 4-F-C₆H₄CH₂Br՝ 4,0 մոլ, ավելցուկով՝ ալանինի կոմպլեքսի քանակության համեմատ; բ). Որոշվել է քիրալային Գ-ՀՔ անալիզի մեթոդով; գ) Դ-խաստերեոմեր կոմպլեքսների ընդհանուր քիմիական ելքը ակտիվման փոլում: *-Գրական տվյալներ

Գլիցինի կոմպլեքսների նման, այստեղ նույնպես միջինացված տվյալներով նկատվում է սինթեզի ստերեոսելեկտիվության աճ և ակտիվման ռեակցիաների արագացում չտեղակայված Ni^{II}-(S)-BPB-Ala կոմպլեքսից մոդիֆիկացված Ni^{II}-(S)-3-FBPB-Ala (**10**), Ni^{II}-(S)-4-FBPB-Ala (**12**), Ni^{II}-(S)-2-CBPB-Ala և Ni^{II}-(S)-2-FBPB-Ala (**8**) կոմպլեքսներին անցնելիս: Ընդ որում, ակտիվման գրեթե բոլոր ռեակցիաներում նկատվում է ստերեոսելեկտիվության աճ և տևողության կրճատում 45-50°C տաքացման պայմաններում:

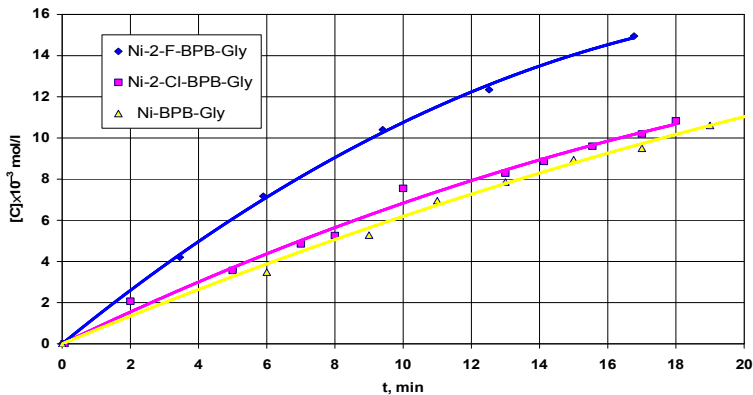
Ընդհանրացնելով ամինաթթուների և ֆտոր պարունակող մոդիֆիկացված քիրալային օժանդակ ռեագենտների շիֆային հիմքերի հետ Ni^{II} իոնի առաջացրած հարթ-քառակուսային կոմպլեքսներում ամինաթթվային մնացորդների C-ակտիվման ռեակցիաների արդյունքները, ակնհայտ է դառնում, որ քիրալային ռեագենտի N-բենզիլպրոլինի մնացորդի ֆենիլային օղակ էլեկտրոնասկցեպտոր (Cl,F) տեղակալիչների ներմուծումը, հատկապես ֆենիլային օղակի *օրթո*- դիրքում, առավելագույնս է խթանում ասիմետրիկ ակտիվման ռեակցիաների ընթացքը: Եվ օրինաչափ է, որ ակտիվման ռեակցիաների ժամանակ առավել բարձր արդյունքներ են արձանագրվել (S)-2-FBPB քիրալային օժանդակ ռեագենտի ամինաթթվային կոմպլեքսների կիրառման դեպքում:

Ստացված տվյալների հավաստիության ստուգման համար N-բենզիլպրոլինի մնացորդի ֆենիլային օղակում F-պարունակող գլիցինի և ալանինի մոդիֆիկացված կոմպլեքսները հետազոտվել են ամինաթթվային մնացորդների α-պրոտոնի դեյտերափոխանակման ռեակցիաներում, և արդյունքները համեմատվել են նախկինում սինթեզված չմոդիֆիկացված (S)-BPB և N-բենզիլպրոլինի մնացորդի ֆենիլային օղակի 2-րդ դիրքում բլոր տեղակալիչ պարունակող (S)-2-CBPB քիրալային օժանդակ ռեագենտների նմանատիպ կառուցվածքով ամինաթթվային

կոմպլեքսների համար ստացված համանուն տվյալների հետ: Դեյտերացված արգասիքների քանակության փոփոխության կախվածությունը ժամանակից բերված է նկար 2 և 3-ում:



Նկար 2: Ալանինի կոմպլեքսների α -պրոտոնի դեյտերափոխանակման կինետիկական կորերը:



Նկար 3: Գլիցինի կոմպլեքսների α -պրոտոնի դեյտերափոխանակման կինետիկական կորերը:

Դեյտերափոխանակման փորձերն իրականացվել են ՍՄՌ- սպեկտրոմետրի ամպուլայում՝ 0.5մլ CD_3OD - ում լուծված 2×10^{-5} մոլ կոմպլեքսին ավելացնելով $CDCl_3$ - ում լուծված 3×10^{-4} մոլ Bu^tOK (ալանինի կոմպլեքսների դեպքում) և 0.05մլ 0.5N DABCO(դիազաբիցիլլոկտան)՝ գլիցինի կոմպլեքսերի դեպքում:

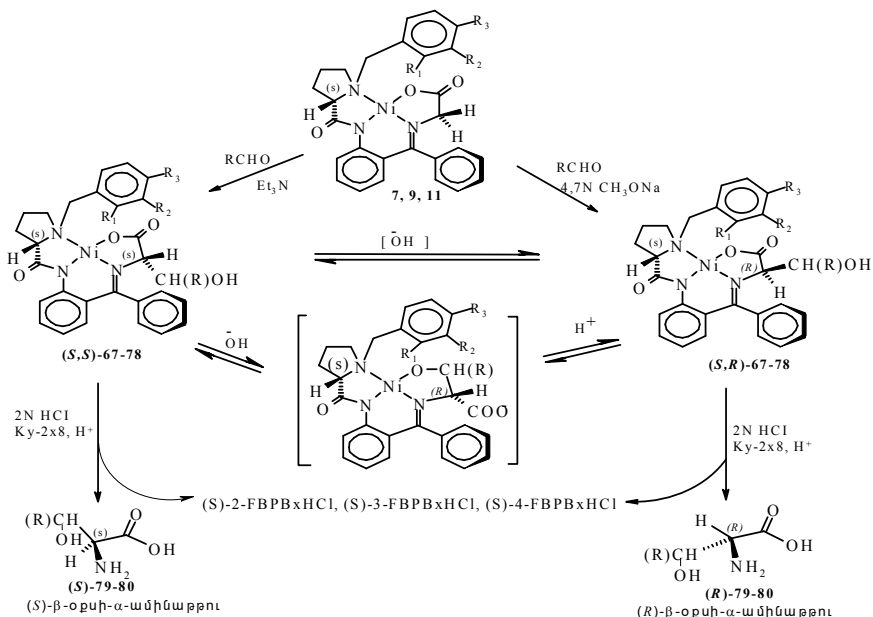
Կինետիկական կորերից երևում է, որ դեյտերափոխանակման ռեակցիայի ամենափոքր արագությունը արձանագրվել է չմոդիֆիկացված քիրալային

ռեագենտի՝ (BPB) կոմպլեքսների դեպքում (նկար 2 և 3): Քանի որ ինչպես կոմպլեքսների ամինաթթվային մնացորդների դեյտերացման, այնպես էլ C-ակլիլման ռեակցիաների արագության որոշիչ փուլը համարվում է ամինաթթվային մնացորդների α-պրոտոնի պոկման և հարթ *sp²* կարբամիոնի առաջացման փուլը, դեյտերափոխանակման կինետիկական հետազոտությունների արդյունքում արձանագրված տվյալները միանշանակ հաստատում են N-բենզիլ պրոլինի մնացորդի ֆենիլային օղակի 2-րդ դիրքում առավել էլեկտրոնասկցեպտոր ֆտոր տեղակալիչ պարունակող մոդիֆիկացված կոմպլեքսների (7,8) արդյունավետությունը ամինաթթվային մնացորդների C-ակլիլման ռեակցիաներում:

3.3 Մոդիֆիկացված ամինաթթվային կոմպլեքսների հետազոտումը ալդոլային կոնդենսման ասիմետրիկ ռեակցիաներում:

Հաշվի առնելով 7-12 կոմպլեքսների ամինաթթվային մնացորդների ակլիլման և դեյտերափոխանակման արդյունքները՝ ալդոլային կոնդենսման ռեակցիաների արդյունքները սեղմագրում ամփոփվում են միայն առավել արդյունավետ Ni^{II}-(S)-2-FBPB-Gly (7) կոմպլեքսի օրինակով: Գլիցինի մոդիֆիկացված Ni^{II}-(S)-2-FBPB-Gly (7) կոմպլեքսի ալդոլային կոնդենսումը ֆորմալդեհիդի, սցետալդեհիդի և տեղակալված բենզալդեհիդների հետ (3-Br-4-OMe-C₆H₃CHO և 4-OMe-C₆H₄CHO) իրականացվել են ինչպես թույլ (Et₃N), այնպես էլ ուժեղ՝ 4,7N CH₃ONa հիմքերի ներկայությամբ, համաձայն նախկինում մշակված մեթոդոլոգիայի (Մխենմա 5):

Մխենմա 5



R₁=F, R₂=R₃=H, R=H-(67); R₁=F, R₂=R₃=H, R=CH₃-(68); R₁=F, R₂=R₃=H, R=3-Br-4-OMeC₆H₃-(69); R₁=F, R₂=R₃=H, R=4-OMeC₆H₄-(70); R₂=F, R₁=R₃=H, R=H-(71); R₂=F, R₁=R₃=H, R=CH₃-(72); R₂=F, R₁=R₃=H, R=3-Br-4-OMeC₆H₃-(73); R₂=F, R₁=R₃=H, R=4-OMeC₆H₄-(74); R₃=F, R₁=R₂=H, R=H-(75); R₃=F, R₁=R₂=H, R=CH₃-(76); R₃=F, R₁=R₂=H, R=3-Br-4-OMeC₆H₃-(77); R₃=F, R₁=R₂=H, R=4-OMeC₆H₄-(78); R=3-Br-4-OMeC₆H₃-(79); R=4-OMeC₆H₄-(80)

Ինչպես ապացուցվել էր նախկինում չնողիֆիկացված (S)-BPB քիրալային օժանդակ ռեագենտի գլխինի կոմպլեքսի դեպքում, ուժեղ հիմնային միջավայրում առաջանում են (R)-կոնֆիգուրացիայի β-օքսի ամինաթթուների, իսկ թույլ հիմքի դեպքում (S)- կոնֆիգուրացիայի β-օքսի ամինաթթուների դիաստերեոմեր կոմպլեքսներ: Արդյալյին կոնդենսման ռեակցիաների ընթացքին հետևել ենք ՆՇՔ մեթոդով [SiO₂, CH₃COOC₂H₅/CHCl₃ (3/1)] համակարգում: Դիաստերեոմեր կոմպլեքսների ամինաթթվային մնացորդների α-ածխածնի ատոմի բացարձակ կոնֆիգուրացիան որոշվել է 589մմ ալիքի երկարության տակ չափված օպտիկական պտույտի ([α]_D) արժեքի նշանով: Ուժեղ հիմքի (4,7N CH₃ONa) միջավայրում առաջացած հիմնական դիաստերեոմեր կոմպլեքսների (67-78) օպտիկական պտույտի արժեքներն ունեն բացասական նշան, ինչը վկայում է նրանց ամինաթթվային մնացորդի (R)-բացարձակ կոնֆիգուրացիայի մասին, իսկ թույլ հիմքի [(C₂H₅)₃N] ազդեցությամբ՝ դրական արժեքներ, ինչը հաստատում է ամինաթթվային մնացորդների α-ածխածնի ատոմների (S)-բացարձակ կոնֆիգուրացիան: Թրեոնինի և տեղակալված ֆենիլսերինների հիմնական դիաստերեոմեր կոմպլեքսների (67-78) β-ածխածնի ատոմի բացարձակ կոնֆիգուրացիան որոշվել է ¹H-ՄՄՆ սպեկտրադիտակյան անալիզի մեթոդով, ինչպես նախկինում դա արվել էր չտեղակալված (S)-BPB քիրալային ռեագենտի և թրեոնինի Շիֆի հիմքի հետ Ni^{II} իոնի առաջացրած կոմպլեքսի դեպքում:

Արդյալյին կոնդենսման ռեակցիաների ստերեոսելեկտիվությունը (ee) գնահատվել է ¹H-ՄՄՆ սպեկտրադիտակյան և քիրալային Գ-ՋԷ անալիզի մեթոդով: ¹H-ՄՄՆ մեթոդով պարզվել է առաջացած կոմպլեքսների խառնուրդում N-բենզիլպրոլինի մնացորդի CH₂ խմբի պրոտոնների ազանշանների ինտեգրալների հարաբերությունը, իսկ քիրալային Գ-ՋԷ եղանակով որոշվել է կոմպլեքսների դիաստերեոմերային խառնուրդի աղաթթվային քայքայման և առաջացած հիդրոլիզատի իոնափոխանակային աղազրկման արդյունքում անջատված ամինաթթվի էնանտիոմերային մաքրության աստիճանը: (R)-բացարձակ կոնֆիգուրացիայով β-օքսի-α-ամինաթթուների նախընտրաբար առաջացումը ուժեղ հիմքի միջավայրում հավանաբար պայմանավորված է ուժեղ հիմքի ազդեցությամբ մետաղի իոնի կորդինացիոն թաղանթում հարուցվող ներմոլեկուլային կառուցվածքային փոփոխություններով, ինչի շնորհիվ առաջացած նոր կոմպլեքսում բերմողինամիկորեն ավելի կայուն է դառնում (S,R)-դիաստերեոիզոմերը: Թույլ հիմքի միջավայրում մնան կարգի կորդինացիոն աղավաղումներ տեղի չեն ունենում և աշխատում են այդ կոմպլեքսներին բնորոշ օրինակափոխությունները՝ նախընտրաբար (S)-β-օքսի-α-ամինաթթուների առաջացմամբ: Թրեոնինի և տեղակալված ֆենիլսերինների ասիմետրիկ սինթեզի ռեակցիաներում արձանագրված համեմատաբար ցածր ստերեոսելեկտիվությունը սերինի հետ համեմատած, հավանաբար պայմանավորված է այլ ուղեկցող դիաստերեոիզոմեր կոմպլեքսների առաջացման հնարավորությամբ: Արդյունքները 7 կոմպլեքսի օրինակով բերված են աղյուսակ 3-ում:

Գլիցինի մոդիֆիկացված կոմպլեքսների աղբյուրային կոնդենսման արդյունքները CH₃OH-ի միջավայրում, 4,7N CH₃ONa և Et₃N -ի առկայությամբ, T=25-30°C-ում:

Աղյուսակ 3

№	Գլիցինի կոմպլեքս	Ալդեհիդ	Հիմք	Ժամանակ (րոպե)	Արգասիք <i>β-օրսի-α-ամինաթթու</i>		
					կոնֆիգուրացիա	ee, (%) ^ω	Ելքը, (%) ^բ
1	Ni ^{II} -(S)-2-FBPB-Gly	(CH ₂ O) _n	4,7N CH ₃ ONa	75	(R)-Ser	97.2	79.6
2	“_“	CH ₃ CHO	“_“	85	(R)-Thr	92.5	70.2
3	“_“	3-Br-4-OMeC ₆ H ₃ CHO	“_“	98	(R)-β-(3'-Br-4'-OMeC ₆ H ₃)Ser	91.6	68.8
4	“_“	4-OMeC ₆ H ₄ CHO	“_“	100	(R)-β-(4'-OMeC ₆ H ₄)Ser	85.5	63.8
5	Ni ^{II} -(S)-2-CBPB-Gly	(CH ₂ O) _n	“_“	90	(R)-Ser	97.1	72.0
6	“_“	CH ₃ CHO	“_“	120	(R)-Thr	92.5	65.0
7	Ni ^{II} -(S)-BPB-Gly	(CH ₂ O) _n	“_“	180	(R)-Ser	89.5	63.0
8	“_“	CH ₃ CHO	“_“	240	(R)-Thr	84.5	82.0
9	Ni ^{II} -(S)-2-FBPB-Gly	(CH ₂ O) _n	Et ₃ N	15	(S)-Ser	98.0	85.6
10	“_“	CH ₃ CHO	“_“	20	(S)-Thr	94.0	78.2
11	“_“	3-Br-4-OMeC ₆ H ₃ CHO	“_“	30	(S)-β-(3'-Br-4'-OMeC ₆ H ₃)Ser	92.0	77.8
12	“_“	4-OMeC ₆ H ₄ CHO	“_“	35	(S)-β-(4'-OMeC ₆ H ₄)Ser	87.5	83.8
13*	Ni ^{II} -(S)-2-CBPB-Gly	(CH ₂ O) _n	“_“	15	(S)-Ser	98.0	72.0
14*	“_“	CH ₃ CHO	“_“	25	(S)-Thr	93.6	65.0
15*	Ni ^{II} -(S)-BPB-Gly	(CH ₂ O) _n	“_“	180	(S)-Ser	90.0	63.0
16*	“_“	CH ₃ CHO	“_“	210	(S)-Thr	86	82.0

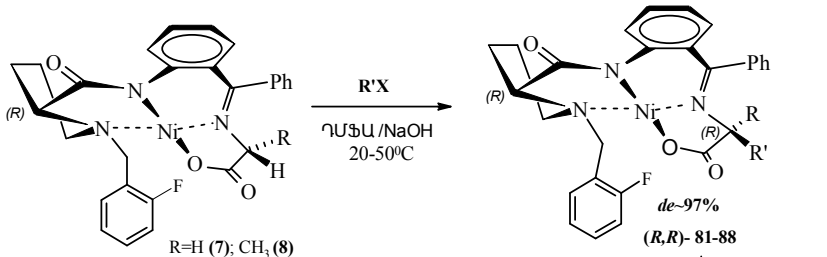
ω) - ee (Էնանտիոմերային ավելցուկ) որոշվել է քիրալային Գ-ՀԶ և ¹H-ՄՄՈ սպեկտրադիտակման անալիզի եղանակներով (բերված են միջինացված տվյալները); *բ*)– քիմիական ելքը աղբյուրային կոնդենսման փուլում; *–գրական տվյալներ

Այսպիսով, ինչպես երևում է աղյուսակ 3-ում բերված տվյալներից, աղոլային կոնդենսման ռեակցիաներում մույակես լավագույն արդյունքներ են արձանագրվել 2-FBPPB քիրալային օժանդակ ռեագենտի գլիցինի կոմպլեքսի կիրառման դեպքում:

3.4 (R)- α -ամինաթթուների արդյունավետ ասիմետրիկ սինթեզ

Հաշվի առնելով այն հանգամանքը, որ ֆտորտեղակաված (S)-2-FBPPB, (S)-3-FBPPB և (S)-4-FBPPB քիրալային օժանդակ ռեագենտների կոմպլեքսների շարքում C-ալկիլման ռեակցիաներում լավագույն արդյունքներ են արձանագրվել (S)-2-FBPPB քիրալային ռեագենտի կոմպլեքսների դեպքում, սույն գլխում օպտիկապես ակտիվ α -տեղակաված (R)- α -ամինաթթուների ասիմետրիկ սինթեզի համար հետազոտվել են միայն (R)-2-FBPPB քիրալային օժանդակ ռեագենտի և գլիցին ու ալանին ամինաթթուների Շիֆի հիմքերի հետ Ni^{II} իոնի առաջացրած կոմպլեքսները (Մխենման 6):

Մխենման 6



Որտեղ՝

R=H, R' = -CH₂-CH=CH₂; Ni^{II}- (R)-2-FBPPB-(R)-allyl-Gly (**81**)

R=H, R' = 2-Br-C₆H₄CH₂-; Ni^{II}- (R)-2-FBPPB-(R)-2'-Br-Phe (**82**)

R=H, R' = 3-Br-C₆H₄CH₂-; Ni^{II}- (R)-2-FBPPB-(R)-3'-Br-Phe (**83**)

R=H, R' = 4-Br-C₆H₄CH₂-; Ni^{II}- (R)-2-FBPPB-(R)-4'-Br-Phe (**84**)

R=CH₃, R' = -CH₂-CH=CH₂; Ni^{II}- (R)-2-FBPPB-(R)-allyl-Ala (**85**)

R=CH₃, R' = 2-Br-C₆H₄CH₂-; Ni^{II}- (R)-2-FBPPB-(R)-2'-Br- α -MePhe (**86**)

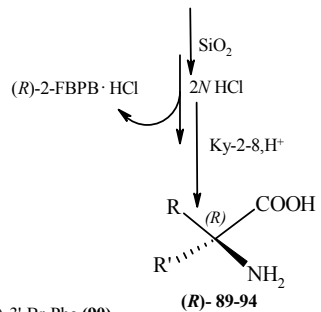
R=CH₃, R' = 3-Br-C₆H₄CH₂-; Ni^{II}- (R)-2-FBPPB-(R)-3'-Br- α -MePhe (**87**)

R=CH₃, R' = 4-Br-C₆H₄CH₂-; Ni^{II}- (R)-2-FBPPB-(R)-4'-Br- α -MePhe (**88**)

R=H, R' = 2-Br-C₆H₄CH₂-; (R)-2'-Br-Phe (**89**); R=H, R' = 3-Br-C₆H₄CH₂-; (R)-3'-Br-Phe (**90**)

R=H, R' = 4-Br-C₆H₄CH₂-; (R)-4'-Br-Phe (**91**); R=CH₃, R' = 2-Br-C₆H₄CH₂-; (R)-2'-Br- α -MePhe (**92**)

R=CH₃, R' = 3-Br-C₆H₄CH₂-; (R)-3'-Br- α -MePhe (**93**) R=CH₃, R' = 4-Br-C₆H₄CH₂-; (R)-4'-Br- α -MePhe (**94**)



Որպես ալկիլող ագենտներ օգտագործվել են ալիլբորիդ և օրթո-, մետա- ու պարա- բրոմտեղակաված բենզիլբրոմիդներ: Ալկիլման ռեակցիաների ընթացքը բերված է սխեման 6-ում, իսկ արդյունքները աղյուսակ 4-ում: Ինչպես երևում է աղյուսակի տվյալներից, բոլոր փորձերում էլ առկա է ստերեոսելեկտիվության ան և ալկիլման ռեակցիաների տևողության կրճատում (R)-BPB քիրալային ռեագենտի

կոմպլեքսներից մոդիֆիկացված (*R*)-2-FBPB քիրալային ռեագենտի կոմպլեքսներին անցնելիս: Միջինացված տվյալներով (*R,R*)- դիաստերեոմերների էնանտիոմերային ավելցուկը գերազանցում է 96%-ը: Գլիցինի կոմպլեքսների ակիլումն (փ.1-4 և 9) իրականացվել է սենյակային ջերմաստիճանում, իսկ ալանինի կոմպլեքսների ակիլումը՝ (փ. 5-8 և 10) 45 -50 °C-ում:

Ni^{II}-(*R*)-2-FBPB-Gly և Ni^{II}-(*R*)-2-FBPB-(*R*)-Ala կոմպլեքսների C-ակիլման արդյունքները ԴՄՖ/NaOH միջավայրում:

Աղյուսակ 4

№	Ելային կոմպլեքս	Ակիլող ռեագենտ	Ժամ. րոպե	Ակիլված կոմպլեքս	(<i>R,R</i>)/(<i>R,S</i>) (%), ^{ա)}	Ելքը, %, ^{բ)} .
1	Ni ^{II} -(<i>R</i>)-2-FBPB-Gly (7)	CH ₂ =CH-CH ₂ -Br	10	81	98.4/1.60	80.0
2	„-“	2-Br- C ₆ H ₄ CH ₂ Br	15	82	97.35/2.65	85.5
3	„-“	3-Br- C ₆ H ₄ CH ₂ Br	20	83	96.75/4.25	87.3
4	„-“	4-Br-C ₆ H ₄ CH ₂ Br	18	84	98.0/2.0	80.1
5	Ni ^{II} -(<i>R</i>)-2-FBPB-(<i>R</i>)-Ala (8)	CH ₂ =CH-CH ₂ -Br	17	85	98.60/1.40	82.2
6	„-“	2-Br- C ₆ H ₄ CH ₂ Br	27	86	97.3/3.7	84.6
7	„-“	3-Br- C ₆ H ₄ CH ₂ Br	25	87	96.75/4.25	87.3
8	„-“	4-Br-C ₆ H ₄ CH ₂ Br	28	88	97.18/2.82	78.5
9*	Ni ^{II} -(<i>R</i>)-BPB-Gly	CH ₂ =CH-CH ₂ -Br	45	*	89.8/10.12	79.6
10*	Ni ^{II} -(<i>R</i>)-BPB-(<i>R</i>)-Ala	CH ₂ =CH-CH ₂ -Br	40	*	89.8/10.12	79.6

^{ա)} Քիրալային ԳՀԶ անալիզի տվյալները; ^{բ)} Քիմիական ելքը ակիլման փուլում;

* - Գրական տվյալներ

Այսպիսով, իրականացված հետազոտությունների արդյունքները վկայում են այն մասին, որ չտեղակալված (*S*)-BPB քիրալային օժանդակ ռեագենտի ամինաթթվային կոմպլեքսներից *N*-բենզիլարդիինի մնացորդի ֆենիլային օղակում ֆտոր պարունակող մոդիֆիկացված կոմպլեքսներին անցնելիս նկատվում է ասիմետրիկ սիթեզի

ստերեոսելեկտիվության աճ և տևողության կրճատում ինչպես C-ալկիլման, այնպես էլ՝ ալդոլային կոնդենսման ռեակցիաներում: Առավել բարձր ստերեոսելեկտիվություն է նկատվել N-բենզիլպրոլինի մնացորդի ֆենիլային օդակի 2-րդ դիրքում ֆտոր տեղակալիչ պարունակող մոդիֆիկացված 2-FBPP քիրալային օժանդակ ռեագենտի ամինաթթվային կոմպլեքսների C-ալկիլման ռեակցիաներում՝ $ee \geq 97\%$, ռեակցիայի տևողությունը 3-15 րոպե:

ՇՁՐԱԿԱՑՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐ

1. Առաջին անգամ սինթեզվել և հետազոտվել են N-բենզիլպրոլինի մնացորդի ֆենիլային օդակում ֆտոր պարունակող նոր մոդիֆիկացված քիրալային օժանդակ ռեագենտներ՝ (S)- և (R)-N-(2-բենզոլիլֆենիլ)-1-(2-ֆտորբենզիլ) պիրոլիդին-2-կարբօքսամիդ [(S)- և (R)-2-FBPP], (S)- և (R)-N-(2-բենզոլիլֆենիլ)-1-(3-ֆտորբենզիլ) պիրոլիդին-2-կարբօքսամիդ [(S)- և (R)-3-FBPP] և (S)- և (R)-N-(2-բենզոլիլֆենիլ)-1-(4-ֆտորբենզիլ)պիրոլիդին-2-կարբօքսամիդ [(S)- և (R)-4-FBPP] և նրանց ու ամինաթթուների Շիֆի հիմքերի հետ Ni^{II} իոնի առաջացրած հարթ քառակուսային կոմպլեքսները: Ալանինի դիաստերեոմեր կոմպլեքսների կառուցվածքը և բացարձակ կոնֆիգուրացիան լրացուցիչ հետազոտվել և պարզաբանվել է ռենտգենկառուցվածքային անալիզի եղանակով: Ցույց է տրվել, որ 2-FBPP քիրալային օժանդակ ռեագենտի կոմպլեքսներն առաջանում են 2 ատրոպիզոմերների տեսքով:
2. Գլիցինի մոդիֆիկացված կոմպլեքսները հետազոտվել են ալկիլհալոգենիդներով ամինաթթվային մնացորդի սահմետրիկ C-ալկիլման ռեակցիաներում: Ցույց է տրվել (S)- և (R)-բացարձակ կոնֆիգուրացիայով α -ամինաթթուների թերմոդինամիկորեն վերահսկվող բարձրսելեկտիվ ($ee \geq 97\%$) և համեմատաբար արագընթաց (3-15 րոպե) սահմետրիկ սինթեզի հնարավորությունը մոդիֆիկացված 2-FBPP քիրալային օժանդակ ռեագենտի կոմպլեքսների կիրառման դեպքում:
3. Հետազոտվել է կոմպլեքսների ամինաթթվային մնացորդների դեյտերափոխանակման կինետիկական օրինաչափությունները և ցույց է տվել, որ C-ալկիլման ռեակցիաների որոշիչ փուլը հանդիսանում է ամինաթթվային մնացորդի α -պրոտոնի պոկման և միջանկյալ հարթ sp^2 կարբանիոնի առաջացման փուլը:
4. Ալանինի մոդիֆիկացված կոմպլեքսները հետազոտվել են էլեկտրոֆիլ C-ալկիլման ռեակցիաներում: Ցույց է տրվել (S)- և (R)-բացարձակ կոնֆիգուրացիայով α -մեթիլտեղակալված α -ամինաթթուների կինետիկորեն վերահսկվող բարձրսելեկտիվ ($ee > 97\%$) և համեմատաբար արագընթաց (6-15 րոպե) սահմետրիկ սինթեզի հնարավորություն (S)-2-FBPP քիրալային ռեագենտի կոմպլեքսների դեպքում:
5. Գլիցինի մոդիֆիկացված կոմպլեքսները հետազոտվել են ալդոլային կոնդենսման ռեակցիաներում: Ցույց է տրվել (R)- և (S)- β -օքսի- α -ամինաթթուների բարձրսելեկտիվ ($ee > 96\%$) և համեմատաբար արագ ընթացող (15-30 րոպե) սահմետրիկ սինթեզի հնարավորությունը (S)-2-FBPP քիրալային օժանդակ ռեագենտի կոմպլեքսի դեպքում:
6. Ռենտգենկառուցվածքային անալիզի և մոլեկուլյար մեխանիկական

հաշվարկների (MM2) միջոցով հաստատվել է, որ մոդիֆիկացված քիրալային օժանդակ ռեագենտի ամինաթթվային կոմպլեքսներում առկա բարձր էնանտիոսելեկտիվությունը և ամինաթթվային մնացորդների բարձր ՇԻ-թթվայնությունը պայմանավորված է մետաղի կենտրոնական իոնի կոորդինացիոն թաղանթում 2-F տեղակալիչի զբաղեցրած տարածական դիրքով և դրա հետևանքով կոմպլեքսի մակրոկառուցվածքում հարուցված ներմոլեկուլյար կառուցվածքային փոփոխություններով:

7. Ատենախոսական աշխատանքում սինթեզվել են գրականության մեջ չնկարագրված 88 միացություններ, այդ թվում 8 ոչ սպիտակուցային α -ամինաթթուներ, 6 մոդիֆիկացված քիրալային օժանդակ ռեագենտներ և 74 մոդիֆիկացված ամինաթթվային կոմպլեքսներ, որոնց կառուցվածքը և բացարձակ կոնֆիգուրացիան պարզաբանվել են ժամանակակից ֆիզիկաքիմիական անալիզի մեթոդներով (ՄՄՌ, էլեմենտային անալիզ, քիրալային ԳՀԶ և ԲԱՀԶ, պոլյարիմետրիկ չափումներ, ռենտգենկառուցվածքային անալիզ և այլն):

Ատենախոսության հիմնական արդյունքները տպագրված են հետևյալ աշխատանքներում

1. Сагиян А. С., Джамгарян С. М., Гюлумян Э. А., Геолчанян А. В., **Дадаян А. С.** Асимметрический синтез α -метилзамещенных α -аминокислот // Материалы Международной конференции «Успехи биотехнологии: перспективы развития в Армении», Цахкадзор, 12-14 июля, 2006, с.166.
2. Saghyan A., Geolchanyan A., Dadayan S., Petrosyan S., **Dadayan A.**, Hovhannisyun A. *Efficient Chiral Auxiliaries for the Asymmetric Synthesis of Non Protein (S)- α -Amino Acids* // “International Symposium on Homogeneous Catalysis ISHC-XVI” Florence, Italy, July 5-11, 2008, p. 427.
3. **Dadayan A.S.**, Poghosyan A.S., Dadayan S. A., Saghyan A. S. Stereoselective synthesis of 2-bromine substituted (S)-Ph and (S)- α -MePh derivatives // State-of Biotechnology in Armenia & ISTC contribution, Tsachkadzor, Republic of Armenia, September 28-October 02, 2008, p. 114.
4. Сагиян А. С., **Дадаян А. С.**, Дадаян С. А., Саргсян Т. О., Геолчанян А. В., Кочикян В. Т., Паносян Г. А., Хрусталеv В. Н., Малеев В. И. Асимметрический синтез аминокислот с укороченным контролем времени при использовании комплексов Ni^{II} на основе новых F-содержащих хиральных вспомогательных реагентов. // Хим. журн. Армении, 2009, т.62, № 1-2, с. 117-133.
5. Сагиян А.С., **Дадаян А.С.**, Дадаян С.А., Геолчанян А.В., Кочикян В.Т. Энантоселективный синтез (S)- 2-амино-3-(2'-бромфенил)- и (S)-2-амино-2-метил-3-(2'-бромфенил)пропионовых кислот // Хим. журн. Армении, 2010, т.62, № 2, с. 226-233.
6. **Дадаян А.С.** Синтез нового эффективного F-содержащего хирального вспомогательного реагента и его Ni^{II} комплекса основания Шиффа с серином. // Ученые записки ЕГУ, 2010, № 1, с. 29-33.

7. Saghiyan A. S., **Dadayan A. S.**, Dadayan S. A., Mkrtchyan A. F., Geolchanyan A. V., Manasyan L. L., Ajvazyan H. R., Khrustalev V. N., Hambardzumyan H. H., Maleev V. I. Rapid asymmetric synthesis of amino acids via Ni^{II} complexes based on new fluorine containing chiral auxiliaries. *Tetrahedron: Asymmetry*, 2010, vol.21, issue 24, p. 2956-2965.
8. Сагиян А. С., **Дадаян А. С.**, Дадаян С. А., Геолчянян А. В., Петросян К. Г. Энантиселективный синтез новых замещенных *Anti*-(*S*)- β -гидрокситирозинол. // Ученые записки ЕГУ, 2011, № 1, с. 14-18.
9. **Дадаян А. С.**, Дадаян С.А., Погосян А. С., Казарян С. Г и Сагиян А.С. Асимметрический синтез энантиомерно обогащенных (*S*)-3'- и 4'-бромфенилаланинов и их α -метилзамещенных аналогов. // Хим. журн. Армении, 2011, т.64, № 2, с. 225-232.

ДАДАЯН АНИ СЛАВИКОВНА

Синтез новых фторсодержащих хиральных вспомогательных реагентов и аминокислотных комплексов и их исследование в асимметрических реакциях синтеза α -аминокислот

РЕЗЮМЕ

Ключевые слова: хиральный реагент, Ni^{II}-комплекс, асимметрический синтез, C-алкилирование, альдольная конденсация, небелковая аминокислота, ее-энантиомерный избыток.

Диссертационная работа посвящена синтезу новых фторсодержащих хиральных вспомогательных реагентов и аминокислотных комплексов, их исследованию в реакциях асимметрического синтеза α -замещенных α -аминокислот с целью разработки эффективных методов синтеза с укороченным контролем времени. Работа выполнена на базе лаборатории асимметрического синтеза небелковых аминокислот ЗАО «НИИ Биотехнологии» при Министерстве торговли и экономического развития РА (ныне НПЦ «Армбиотехнология» НАН РА).

Первая часть диссертационной работы посвящена синтезу новых фторсодержащих модифицированных хиральных вспомогательных реагентов-(*S*)-*N*-(2-бензоилфенил)-1-(2-фторбензил)пирролидин-2-карбоксамида [(*S*)-2-FBPB], (*S*)-*N*-(2-бензоилфенил)-1-(3-фторбензил)пирролидин-2-карбоксамида (*S*)-3-FBPB и (*S*)-*N*-(2-бензоилфенил)-1-(4-фторбензил)пирролидин-2-карбоксамида [(*S*)-4-FBPB], Ni^{II} комплексов их основания Шиффа с глицином и аланином. Структуру и абсолютную конфигурацию комплексов установлены известными методами физико-химического анализа. Методом рентгенструктурного анализа подтверждены структура и абсолютная конфигурация синтезированных Ni^{II}-(*S*)-2-FBPB-(*S*)-Ala, Ni^{II}-(*S*)-3-FBPB-(*S*)-Ala и Ni^{II}-(*S*)-4-FBPB-(*S*)-Ala комплексов.

Модифицированные комплексы глицина и аланина, в качестве модельных систем ПФ-зависимых ферментов были исследованы в реакциях асимметрического C-алкилирования аминокислотных остатков алкилгалоидами. С применением

комплексов на основе хирального реагента (*S*)-2-FBPB разработан универсальный метод высокоселективного ($e_e > 97\%$) и скоротечного (3-15 минут) асимметрического синтеза α - и α замещенных α -аминокислот (*S*)-абсолютной конфигурации (в том числе *орто*-, *мета*- и *пара*-бром замещенных фенилаланинов и их α -метилзамещенных аналогов).

На следующем этапе модифицированные комплексы глицина Ni^{II} -(*S*)-2-FBPB-Gly, Ni^{II} -(*S*)-3-FBPB-Gly и Ni^{II} -(*S*)-4-FBPB-Gly были исследованы в асимметрических реакциях альдольной конденсаций с алифатическими и замещенными ароматическими альдегидами. В результате, с применением комплекса Ni^{II} -(*S*)-2-FBPB-Gly разработан сравнительно скоротечный и высокоселективный биомиметический метод синтеза (*R*)- и (*S*)- β -окси- α -аминокислот ($e_e > 96\%$, время < 15-30 минут), в том числе и новых (*R*)- и (*S*)- β -фенилзамещенных серинов.

Для подтверждения полученных данных по эффективности комплексов в ИНЭОС РАН (г. Москва) была изучена кинетика дейтерообмена α -водородного атома аминокислотного остатка комплексов глицина и аланина на основе синтезированных модифицированных вспомогательных реагентов. Показано, что лимитирующей скоростью стадией реакций C-алкилирования является отщепление α -протона аминокислотного остатка и образование промежуточного плоского sp^2 карбаниона. Показано, что комплексы на основе модифицированного хирального реагента 2-FBPB по скорости дейтерообмена превосходят комплексы, содержащие фтор в положениях 3 и 4 и аналога с замещенным хлора в положении 2.

Закономерно, что наилучшие результаты в ряду синтезированных фторсодержащих хиральных вспомогательных реагентов в реакциях C-алкилирования их аминокислотных комплексов были получены в случае комплексов на основе (*S*)-2-FBPB.

В асимметрических реакциях C-алкилирования аминокислотных остатков исследовались также фторсодержащие хиральные Ni^{II} комплексы (*R*)-абсолютной конфигурации. Реакции проводились с теми же алкилирующими агентами и в тех же условиях, что в случае синтеза (*S*)- α -аминокислот. В результате разработаны универсальные методы высокоселективного биомиметического синтеза замещенных в боковом радикале (*R*)- α -аминокислот и их α -метилзамещенных аналогов с применением соответствующих фторсодержащих комплексов.

Синтезированные аминокислоты могут успешно применяться как прекурсоры для синтеза соответствующих изотопно меченных аминокислот.

Несомненно, синтезированные аминокислотные комплексы модифицированного хирального реагента (*S*)-2-FBPB, благодаря их высокой энантиоселективности и реакционной способности аминокислотных остатков, могут вытеснять из практики применение в препаративном производстве оптически активных белковых аминокислот менее эффективных комплексов немодифицированного хирального реагента BPB. Разработанные методы с укороченным контролем времени открывают путь к организации производства новых оптически активных α - и β -замещенных (включая применяемые в ПЕТ диагностике изотопно меченных аминокислот (*S*)- и (*R*)- абсолютной конфигурации).

Синтезированы 88 не описанных в литературе соединений, включая 8 новых оптически активных α -аминокислот. Синтезированные новые бромзамещенные

производные фенилаланина и β -фенилзамещенные аналоги серина по аналогии с другими небелковыми α -аминокислотами будут включены в общий каталог известной Бельгийской фирмы «Acros Organics».

Основные материалы диссертационной работы докладывались на международных конференциях «Успехи биотехнологии: Перспективы развития в Армении» (г. Цахкадзор, 12-14 июля, 2006), «Современное состояние биотехнологии в Армении и роль МНТЦ в ее развитии», (г. Цахкадзор, 28 сентября-02 октябрь, 2008), «International Symposium on Homogeneous Catalysis ISHC-XVI» Florence, Italy, July 5-11, 2008 и на республиканской конференции « Вклад молодых ученых в биотехнологию» (г. Ереван, 1.010. 2010). По теме диссертационной работы опубликовано 9 работ (из них- 3 тезисов).

DADAYAN ANI

SYNTHESIS OF NEW FLUORO-CONTAINING CHIRAL AUXILIARIES AND AMINO ACID COMPLEXES AND THEIR STUDY IN THE ASYMMETRIC REACTIONS FOR α -AMINO ACID SYNTHESIS

SUMMARY

Key words: chiral auxiliary, Ni^{II}-complex, asymmetric synthesis, C-alkylation, aldol condensation, non-protein amino acid, ee-enantiomeric excess.

The thesis is devoted to the synthesis of new fluoro-containing chiral auxiliaries and amino acid complexes, their investigation in the reactions of asymmetric synthesis of α -substituted α -amino acids aimed to develop the efficient methods for their synthesis with shortened time control. The work was fulfilled in the laboratory of the asymmetric synthesis of non-proteinogenic amino acids of SRI “Biotechnology” under the RA Ministry of Trade and Economic Development (now: Scientific and Production Center “Armbiotechnology” NAS RA).

The first part of the thesis is devoted to the synthesis of new fluoro-containing modified chiral auxiliaries - (*S*)-*N*-(2-benzoylphenyl)-1-(2-fluorobenzyl)pyrrolidine-2-carboxamide[(*S*)-2-FBPB], (*S*)-*N*-(2-benzoylphenyl)-1-(3-fluorobenzyl)pyrrolidine-2-carboxamide[(*S*)-3-FBPB and (*S*)-*N*-(2-benzoylphenyl)-1-(4-fluorobenzyl)pyrrolidine-2-carboxamide [(*S*)-4-FBPB], their Ni^{II} complexes of Schiff's bases with glycine and alanine. The structures and absolute configurations of complexes were established by the known physicochemical methods of analysis. The structures and absolute configurations of the synthesized Ni^{II}-(*S*)-2-FBPB-(*S*)-Ala, Ni^{II}-(*S*)-3-FBPB-(*S*)-Ala and Ni^{II}-(*S*)-4-FBPB-(*S*)-Ala were confirmed by the method of X-ray structural analysis (RSA).

The modified complexes of glycine and alanine as model systems of PP-dependent enzymes were then investigated in the reactions of asymmetric C-alkylation of amino acid moieties by alkyl halogenides. A universal method for high-selective (ee>97%) and fast-going (3-15 min) asymmetric synthesis of α - and α -substituted α -amino acids of (*S*)-absolute configuration (including *ortho*-, *meta*- and *para*-bromine substituted phenylalanines and their α -methylsubstituted analogs) has been developed using complexes based on chiral auxiliary (*S*)-2-FBPB.

At the next stage the modified glycine complexes Ni^{II}-(*S*)-2-FBPB-Gly, Ni^{II}-(*S*)-3-FBPB-Gly and Ni^{II}-(*S*)-4-FBPB-Gly were investigated in the asymmetric reactions of aldol condensation with aliphatic and substituted aromatic aldehydes. The use of Ni^{II}-(*S*)-2-FBPB-Gly complex resulted in the development of a relatively fast and high-selective biomimetic method for the synthesis of (*R*) – and (*S*)- β -hydroxy- α -amino acids (ee > 96%, time < 15-30 min), including also new (*R*)– and (*S*)- β -phenylsubstituted serines.

To prove the obtained data concerned the complexes, efficiency, the staff of the INEOS RAS (Moscow) has studied the kinetics of deuterioexchange of α -hydrogen atom of the amino acid moiety of glycine and alanine complexes based on the synthesized modified auxiliaries. The removal of α -proton amino acid moiety and formation of the intermediary planar *sp*² carbanion were shown to be the stage of C-alkylation reactions limiting the rate. It was shown that the complexes based on modified chiral auxiliary 2-FBPB exceeded (by the rate of deuterioexchange) complexes with fluorine in positions 3 and 4 and analog with a chlorine substitute in position 2.

Naturally that the best results in a series of synthesized fluoro-containing chiral auxiliaries in the reactions of C-alkylation of their amino acid complexes were achieved in the case with (*S*)-2-FBPB-based complexes.

In asymmetric reactions of C-alkylation of amino acid moieties fluoro-containing chiral Ni^{II} complexes of (*R*)-absolute configuration were also investigated. The reactions were carried out with the same alkylating agents and under the same conditions as in the case of synthesis of (*S*)- α -amino acids. This resulted in elaboration of universal methods for high-selective biomimetic synthesis of substituted in the side chain radical (*R*)- α -amino acids and their α -methyl substituted analogs using the appropriate fluoro-containing complexes.

The synthesized amino acids can be successfully used as precursors for the synthesis of the corresponding isotope labeled amino acids.

Evidently, the synthesized amino acids complexes of the modified chiral auxiliary (*S*)-2-FBPB owing to their high enantioselectivity and reactivity of amino acid moieties may exclude less efficient complexes of unmodified chiral auxiliary BPB from practice in preparative production of optically active non-protein amino acids. The elaborated methods with shortened time-control will serve for production of new optically active α - and β -substituted (including isotope labeled ones used in PET diagnostics) amino acids of (*S*)- and (*R*)-absolute configurations.

Totally, 88 compounds not described in the literature have been synthesized including 8 novel optically active α -amino acids. The synthesized novel bromine substituted phenylalanine derivatives and β -phenylalanine serine analogs similar to other non-protein α -amino acids will be included to the general catalog of the well-known Belgian firm «Acros Organics».

The basic materials of the thesis were reported at the International Conferences: Advanced Biotechnology; “Perspectives of Development in Armenia” (Tsakhkadzor, July 12-14, 2006), “State-of-the-Art Biotechnology in Armenia and ISTC contribution” (Tsakhkadzor, September 28 – October 02, 2008), International symposium on Homogeneous Catalysis ISHC-XVI (Italy, Florence, 2008) and at the Republican Conference “Contribution of Young Scientists to Biotechnology” (Yerevan, 1.10.2010). 9 papers (including 3 posters) dealt with this Thesis have been published.

