

ՀՀ ԳԱԱ «ՀԱՅԿԵՆՍԱՏԵԽՆՆՈԼՈԳԻԱ» ԳԱԿ ՊՈԱԿ

Պետրոսյան Սաթենիկ Դուկասի

Ոչ սպիտակուցային α -ամինաթթուների բարձրսելեկտիվ և արագընթաց ասիմետրիկ սինթեզ

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

ՄԵՂՍԱԳԻՐ

Երևան – 2011

НПЦ «АРМБИОТЕХНОЛОГИЯ» НАН РА ГНКО

Петросян Сатеник Гукасовна

**Высокоселективный и скоротечный асимметрический синтез
небелковых 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 (ներկայումս ՀՀ ԳԱԱ «Հայկենսատեխնոլոգիա» ԳԱԿ) և ԵՊՀ քիմիայի ֆակուլտետի գիտական խորհուրդներում:

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

Պաշտոնական ընդդիմախոսներ՝ քիմիական գիտությունների դոկտոր, պրոֆեսոր
Ղ.Պ. Հալեբյան
քիմիական գիտությունների դոկտոր, պրոֆեսոր
Վ.Ս. Հարությունյան

Առաջատար կազմակերպություն՝ ՀՀ ԳԱԱ Օրգանական և դեղագործական
քիմիայի գիտատեխնոլոգիական կենտրոն

Պաշտպանությունը կայանալու է 2011թ. հունիսի 17-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. մայիսի 17-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 химического факультета ЕГУ.

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

Официальные оппоненты: доктор химических наук, профессор
Г.П. Алебян
доктор химических наук, профессор
В.С. Арутюнян

Ведущая организация: Научно-технологический центр органической и
фармацевтической химии НАН РА

Защита диссертации состоится «17» июня 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 «17» мая 2011 г.
Ученый секретарь специализированного совета, к.б.н. Г.Е. Аветисова

ԱՇԽԱՏԱՆՔԻ ԸՆԴՀԱՆՈՒՐ ԲՆՈՒԹԱԳԻՐ

Խնդրի արդիականությունը: Վերջին տասնամյակներում կենսատեխնոլոգիայի և կենսօրգանակյան քիմիայի բնագավառներում կարևոր տեղ է զբաղեցնում ֆիզիոլոգիապես ակտիվ քիրալային միացությունների նպատակատրված սինթեզը: Այդպիսի միացությունների շարքին են դասվում ոչ սպիտակուցային α -ամինաթթուները, որոնք օժտված են ֆիզիոլոգիական ակտիվության մեծ պաշարով և առանձնահատուկ հետաքրքրության են արժանացել ժամանակակից դեղագործության, բժշկագիտության, մանրէաբանության և գիտության ու տեխնիկայի այլ բնագավառներում [Fowder L., et al., 1979]: Հայտնի են բազմաթիվ հակաբաղոցկեղային, հակավիրուսային, հակահիպերտենզիվային և այլ դեղեր, որոնց դեղաբանորեն ակտիվ ագլիկոնը համարվում է ոչ սպիտակուցային ամինաթթու [Koike T., et al., 2000]:

Ոչ սպիտակուցային ամինաթթուների նկատմամբ աճող հետաքրքրությունը հանգեցրել է նրանց կիրառման նոր ոլորտների բացահայտմանը, ինչպիսին է, օրինակ, պոզիտրոնային էմիսիոնային տոմոգրաֆիան (ՊԷՏ), որի դեպքում իզոտոպներով նիշակրված α -ամինաթթուները օգտագործվում են որպես ռադիոդեղապատրաստուկներ սրտաբանական, նյարդաբանական, օնկոլոգիական և այլ հիվանդությունների ախտորոշման գործընթացներում: Այս տեսակյունից առանձնահատուկ հետաքրքրության են արժանացել արոմատիկ օղակում ^{18}F -նիշակրված ֆենիլալանինի և ֆիրոզինի մմանակները, որոնք Ալցհեյմերի հիվանդության ախտորոշման արդյունավետ ՊԷՏ-ռադիոդեղապատրաստուկներ են [Hess E., et al., 2002]: Դրանց ստացման համար անհրաժեշտ է կամ օգտագործել արոմատիկ օղակում հալոգեն պարունակող օպտիկապես ակտիվ ֆենիլալանին և նրա α -մեթիլտեղակալված ածանցյալներ, կամ մշակել նրանց սինթեզի բարձրսելեկտիվ և արագընթաց մեթոդներ (հաշվի առնելով ^{18}F իզոտոպի կյանքի կարճատևությունը):

Անհրաժեշտ է նշել, որ գրեթե բոլոր վերը նշված բնագավառներում ամինաթթուները պիտանի են կիրառության համար միայն օպտիկապես մաքուր էնանտիոմների տեսքով: Հայտնի է, որ դեղաբանորեն ակտիվ պատրաստուկի օպտիկական անտիպոդը հիմնականում ցուցաբերում է բացասական դեղաբանական ազդեցություն, իսկ ՊԷՏ-ախտորոշման ժամանակ ակտիվ ռադիոֆարմապեյարատի օպտիկական անտիպոդի մինչև 5-10% պարունակությունը խանգարում է արդյունավետ ախտորոշմանը: Հետևաբար, նման կարգի միացությունների արտադրության համար անհրաժեշտ է մշակել այնպիսի մեթոդներ, որոնք կարող են ապահովել վերջնական արգասիքների բարձր օպտիկական մաքրությունը [Belokon Y. N., et al., 1998]:

Ալցինայտ է, որ ոչ սպիտակուցային α -ամինաթթուների՝ ներառյալ արոմատիկ օղակում հալոգեն պարունակող ֆենիլալանինի և նրա α -մեթիլտեղակալված ածանցյալների գերբարձրսելեկտիվ և արագընթաց ասիմետրիկ սինթեզի մեթոդների մշակումը համարվում է կարևոր և հրատապ խնդիր:

Հետազոտության նպատակն ու խնդիրները: Ատենախոսական աշխատանքի նպատակն է գրականության մեջ չնկարագրված մի շարք օպտիկապես ակտիվ α -տեղակալված (S)- և (R)- α -ամինաթթուների, ներառյալ արոմատիկ օղակում հալոգենով տեղակալված ֆենիլալանինի և նրա α -մեթիլտեղակալված մմանակների կենսասիմետրիկ ասիմետրիկ սինթեզի արդյունավետ մեթոդների մշակումը՝ կիրառելով սինթեզված մոդիֆիկացված քիրալային ամինաթթվային կոմպլեքսներ՝

որպես պիրիդոքսալֆոսֆատ կախյալ ֆերմենտների մոդելային համակարգեր:

Նպատակին հասնելու համար նախատեսվում էր լուծել հետևյալ հիմնական խնդիրները.

- սինթեզել N-բենզիլպրոլինի մնացորդի ֆենիլային օդակում Cl և CH₃ տեղակալիչներ պարունակող մոդիֆիկացված քիրալային օժանդակ ռեագենտների և ամինաթթուների (գլիցին և ալանին) Շիֆի հիմքերի հետ Ni^{II} իոնի առաջացրած հարթ-քառակուսային կոմպլեքսները;
- սինթեզել դեհիդրալանինի և մոդիֆիկացված քիրալային օժանդակ ռեագենտի Շիֆի հիմքի հետ Ni^{II} իոնի առաջացրած հարթ-քառակուսային կոմպլեքսը;
- հետազոտել մոդիֆիկացված գլիցինի կոմպլեքսները C-ալկիլման ռեակցիաներում, մշակել (S)- α -ամինաթթուների արդյունավետ կենսամիմետիկ ասիմետրիկ սինթեզի մեթոդներ;
- հետազոտել ալանինի մոդիֆիկացված կոմպլեքսները C-ալկիլման ռեակցիաներում, մշակել α -մեթիլ-(S)- α -ամինաթթուների արդյունավետ ասիմետրիկ սինթեզ մեթոդներ;
- հետազոտել նոր մոդիֆիկացված կոմպլեքսները (R)- α -ամինաթթուների ասիմետրիկ սինթեզի ռեակցիաներում և մշակել (R)- α -ամինաթթուների և նրանց α -մեթիլտեղակալված մնանակների արդյունավետ ասիմետրիկ սինթեզ մեթոդներ;
- հետազոտել մոդիֆիկացված գլիցինի և դեհիդրալանինի կոմպլեքսների ասիմետրիկ կոնդենսման ռեակցիաները, մշակել 4-ամինոգլուտամինաթթվի հնարավոր ստերեոիզոմերների ասիմետրիկ սինթեզի արդյունավետ մեթոդներ:

Մշխատանքի գիտական նորույթը: Սինթեզված մոդիֆիկացված քիրալային ամինաթթվային կոմպլեքսները հետազոտվել են ամինաթթվային մնացորդի ասիմետրիկ C-ալկիլման կենսամիմետիկ ռեակցիաներում և ցույց է տրվել N-բենզիլպրոլինի մնացորդի ֆենիլային օդակի օրթո-դիրքում քլոր տեղակալիչ պարունակող մոդիֆիկացված քիրալային ռեագենտի (2-CBPB) ամինաթթվային կոմպլեքսներում բարձր էմանտիոսելեկտիվության և ամինաթթվային մնացորդի CH-թթվայնության առկայությունը: Արդյունքում առաջին անգամ մշակվել է արոմատիկ օդակի տարբեր դիրքերում հալոգենով տեղակալված կարևոր (S)- և (R)-ֆենիլալանինների և նրանց α -մեթիլտեղակալված մնանակների բարձր սելեկտիվ (*ee* մինչև 96%) և արագընթաց (5-8 րոպե) մեթոդներ:

Հետազոտվել և մշակվել է նաև 4-ամինոգլուտամինաթթվի հնարավոր բոլոր օպտիկապես ակտիվ ստերեոիզոմերների ասիմետրիկ սինթեզի արդյունավետ (բարձր սելեկտիվ և արագընթաց) մեթոդ՝ մոդիֆիկացված ամինաթթվային և դեհիդրալանինաթթվային կոմպլեքսների ասիմետրիկ կոնդենսման ճանապարհով:

Մշխատանքի կիրառական նշանակությունը: Մշխատանքում սինթեզված արոմատիկ օդակում հալոգեն պարունակող օպտիկապես ակտիվ ֆենիլալանինի նոր ածանցյալները կարող են հաջողությամբ կիրառվել որպես պրեկուրսորներ (նախանյութեր) նրանց ¹⁸F-իզոտոպով միշակրված մնանակների, իսկ 4-ամինոգլուտամինաթթվի օպտիկական ստերեոիզոմերները համապատասխան մոդիֆիկացումից հետո՝ 4-[¹⁸F]-Glu-ի ստացման գործընթացներում, որոնք արդյունավետ ՊԷՏ-ռադիոֆարմապեարատներ են: Բացի դրանից, մշակված մեթոդները նույնպես կարող են կիրառություն գտնել ՊԷՏ-ախտորոշման համար

արդյունավետ ռադիոֆարմաքուտայարատների ստացման գործընթացներում:

Անշուշտ աշխատանքում սինթեզված նոր՝ հարզեցն պարունակող α -տեղակալված α -ամինաթթուները նախկինում սինթեզված ոչ սպիտակուցային ամինաթթուների նմանությամբ հաջողությամբ կապրանթայնացվեն միջազգային շուկայում:

Պաշտպանության ներկայացվող դրույթները:

- սինթեզված պիրիդոքսալ ֆերմենտների մոդելային համակարգերի կիրառմամբ (S)- α -ամինաթթուների և նրանց α -մեթիլտեղակալված նմանակների արդյունավետ ասիմետրիկ սինթեզի մեթոդները;

-գրականության մեջ չնկարագրված նոր ոչ սպիտակուցային (S)- և (R)- α -ամինաթթուների ասիմետրիկ սինթեզի մեթոդները;

-4-ամինոգլուտամինաթթվի հնարավոր ստերեոիզոմերների ասիմետրիկ սինթեզի արդյունավետ մեթոդները:

Աշխատանքի կապը գիտական ծրագրերի և թեմաների հետ: Աշխատանքն իրականացվել է Միջազգային գիտատեխնիկական կենտրոնի #2780(2002-05թթ.), A-1247(2004-08թթ.), A-1677(2008-11թթ.) դրամաշնորհների, ինչպես նաև Կենսատեխնոլոգիայի ԳՀԻ բազային և թեմատիկ գիտահետազոտական ծրագրերի և ԵՊՀ քիմիայի ֆակուլտետի 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 սկադեմիկոս, պրոֆեսոր Ա.Ս.Սադյանի ղեկավարությամբ:

Աշխատանքի քննարկումը և տպագրությունները: Ատենախոսության նյութը շարադրված է 5 գիտական հոդվածների և 3 թեզիսի տեսքով, իսկ նրա առանձին արդյունքները զեկույցի ձևով ներկայացվել են Advanced biotechnology: Perspectives of development in Armenia, Tsakhkadzor, 2006, State-of the-Art Biotechnology in Armenia and ISTC contribution, Tsakhkadzor, 2008, International Symposium on Homogeneous Catalysis ISHC-XVI, Italy, Florence, 2008, միջազգային գիտատոհմում:

Աշխատանքի իրականացման վայրը: Աշխատանքն իրականացվել է ՀՀ Էկոնոմիկայի նախարարության «Կենսատեխնոլոգիայի ԳՀԻ» ՓԲԸ-ի (ներկայումս՝ ՀՀ ԳԱԱ «Հայկենսատեխնոլոգիա» ԳԱԿ) «Ոչ սպիտակուցային ամինաթթուների սինթեզի» լաբորատորիայում և ԵՊՀ ղեղագործական քիմիայի ամբիոնում :

Աշխատանքի ծավալը և կառուցվածքը: Ատենախոսությունը կազմված է նախարանից և չորս գլուխներից (գրական ակնարկ, խնդրի դրվածք և հետազոտման օբյեկտի ընտրություն, արդյունքների քննարկում, փորձնական մաս), եզրակացությունից և գրականության ցանկից: Աշխատանքը շարադրված է 143 էջի վրա, բերված են 16 սխեմա, 6 նկար և 10 աղյուսակ: Գրականության ցանկն ընդգրկում է 208 գիտական տպագիր հոդվածներ:

ԳԼՈՒԽ 1. ԳՐԱԿԱՆ ԱՎՆԱՐԿ. Նվիրված է գրականության ամփոփմանը և նկարագրված են ոչ սպիտակուցային ամինաթթուների կիրառման ոլորտները, օրգանիզմում պիրիդոքսալային 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:

ԳԼՈՒԽ 2. ԽՆԴԻ ԴՐՎԱԾՔԸ ԵՎ ՀԵՏԱՉՈՏԱՆ ՕԲՅԵԿՏԻ ԸՆՏՐՈՒԹՅՈՒՆԸ.

Հետազոտության հիմնական առարկա են համոլիսացել պիրիդոքսալֆոսֆատ (ՊՖ) ֆերմենտների արդյունավետ մոդելային համակարգերի ստացումը և հետազոտումը (*S*)- և (*R*)-բացարձակ կոնֆիգուրացիայով ամինաթթուների, ներառյալ արոմատիկ օդակուն հայրզենի ստոմ պարունակող ֆենիլլալանինի և 4-ամինազլուտամինաթթվի ասիմետրիկ սինթեզի ռեակցիաներում: Որպես ՊՖ-ֆերմենտների մոդելային համակարգեր ընտրվել են Ni^{II} իոնի հարթ-քառակուսային կոմպլեքսները՝ կազմված ամինաթթուների և (*S*)-պրոլինի քիրալային օժանդակ ռեագենտի Շիֆի հիմքերից:

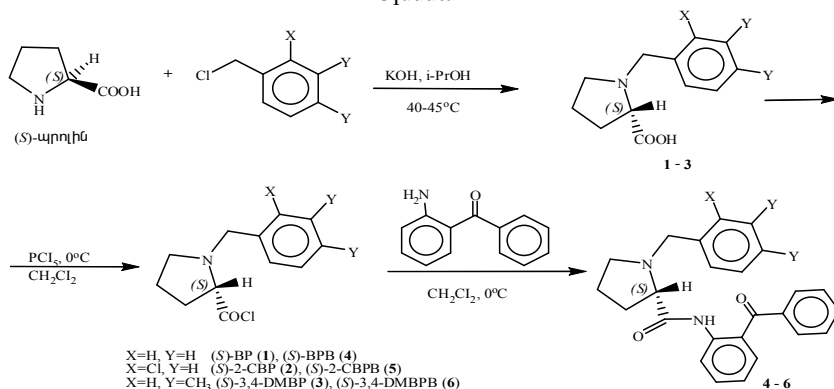
ԳԼՈՒԽ 3. ԱՐԴՅՈՒՆՔՆԵՐԻ ՔՆՆԱՐԿՈՒՄ.

1. Ելային ամինաթթվային և դեհիդրոամինաթթվային կոմպլեքսների ստացումը

1.1. Մոդիֆիկացված քիրալային ամինաթթվային կոմպլեքսների սինթեզը:

Առաջին հերթին իրականացվել է մոդիֆիկացված քիրալային օժանդակ ռեագենտների սինթեզը, օգտագործելով նախկինում մեր կողմից մշակված մեթոդները (սխեմա 1):

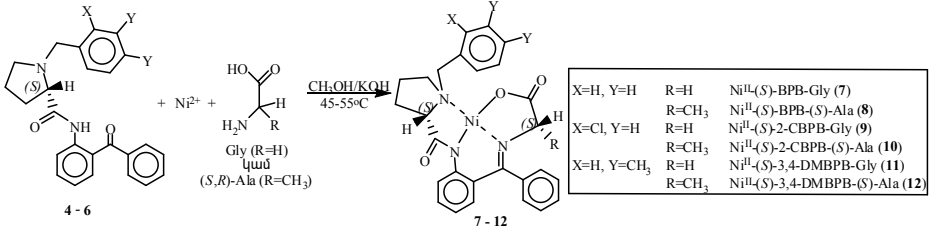
Սխեմա 1



Համեմատության համար աշխատանքում սինթեզվել են նաև չմոդիֆիկացված BPB քիրալային ռեագենտը և նրա ամինաթթվային կոմպլեքսները: Արդյունքում սինթեզվել են մոդիֆիկացված քիրալային օժանդակ ռեագենտներ՝ (*S*)-N-(2-բենզոլիլֆենիլ)-1-(2-բրոմբենզիլ)պիրոլիդին-2-կարբօքսամիդ (2-CBPB) և (*S*)-N-(2-բենզոլիլֆենիլ)-1-(3,4-դիմեթիլբենզիլ)պիրոլիդին-2-կարբօքսամիդ (3,4-DMBPB):

Հաջորդ փուլում մոդիֆիկացված քիրալային օժանդակ ռեագենտներից (5, 6) սինթեզվել են Ni^{II} իոնի հետ նրանց և ամինաթթուների (գլիցինի ու ալանինի) Շիֆի հիմքերի առաջացրած մոդիֆիկացված հարթ-քառակուսային կոմպլեքսները (սխեմա 2):

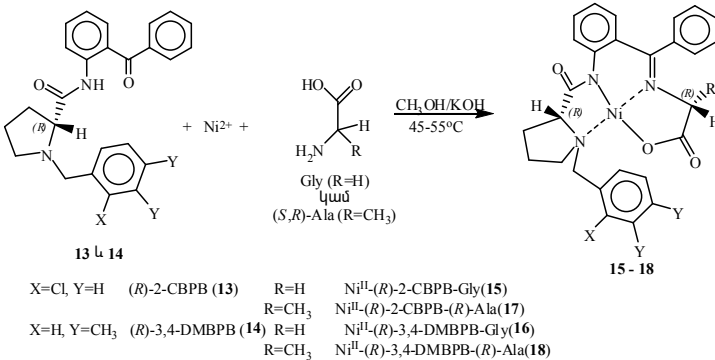
Սխեմա 2



Նման մեթոդով սինթեզվել են (*R*)-պրոլինի հիման վրա կառուցված մոդիֆիկացված քիրալային օժանդակ ռեագենտները (**13**, **14**) և նրանց ու ամինաթթուների շիֆային հիմքերի հետ Ni^{II} իոնի առաջացրած հարթ-բառակուսային կոմպլեքսները՝ Ni^{II}-(*R*)-2-CBPB-Gly (**15**), Ni^{II}-(*R*)-3,4-DMBPP-Gly(**16**), Ni^{II}-(*R*)-2-CBPB-(*R*)-Ala (**17**) և Ni^{II}-(*R*)-3,4-DMBPP-(*R*)-Ala (**18**) (սխեմա 3):

Սինթեզված նոր մոդիֆիկացված կոմպլեքսների (**15-18**) կառուցվածքը և բացարձակ կոնֆիգուրացիան հետազոտվել և հաստատվել են ֆիզիկոքիմիական ամալիզի մեթոդներով: Ալանինի հիմնական դիաստերեոիզոմեր կոմպլեքսների (**17**, **18**) մոտ արձանագրվել է օպտիկական պտույտի բացասական նշանով արժեքներ, ինչը վկայում է նրանց (*R,R*)-բացարձակ կոնֆիգուրացիայի մասին:

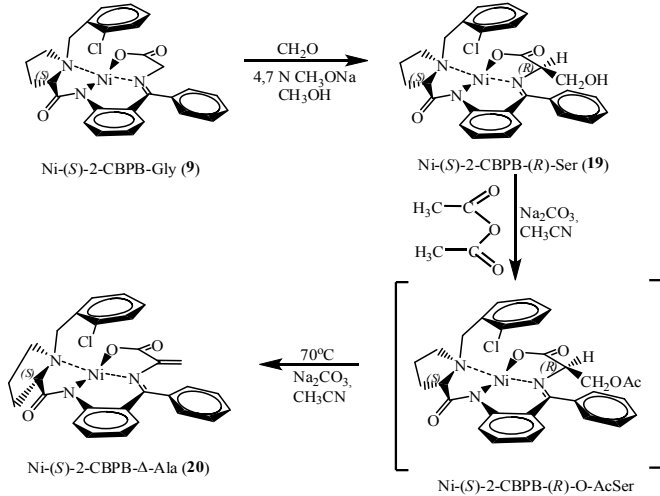
Սխեմա 3



1.2. Ղեկիդրոալանինի մոդիֆիկացված կոմպլեքսի սինթեզը: Հաշվի առնելով այն հազամանքը, որ առավել բարձր էմանտիոսելեկտիվությամբ են օժտված 2-CBPB քիրալային օժանդակ ռեագենտի ամինաթթվային կոմպլեքսները, ելային դեհիդրոամինաթթվային սինտոնի ստացման համար նույնպես օգտագործվել է այդ մոդիֆիկացված քիրալային օժանդակ ռեագենտները:

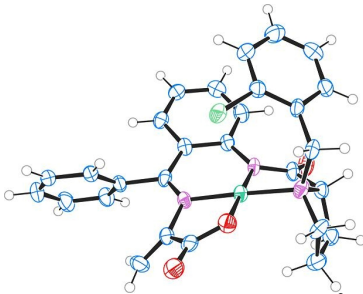
Ինչպես չմոդիֆիկացված կոմպլեքսների դեպքում, մոդիֆիկացված (*S*)-2-CBPB քիրալային օժանդակ ռեագենտի դեհիդրոալանինային կոմպլեքսի ստացման պրոցեսում և նախ սինթեզվել է սերինի մոդիֆիկացված կոմպլեքսը, որը այնուհետև ենթարկվել է դեհիդրատացման (միջանկյալ փուլում հիդրօքսիլային խմբի ակտիվացմամբ՝ Օ-ացիլ ածանցյալի տեսքով) դեհիդրոալանինի մոդիֆիկացված կոմպլեքսի առաջացմամբ (սխեմա 4):

Սխեմա 4



Մոդիֆիկացված $\text{Ni}^{\text{II}}\text{-(S)-2-CBPB-(R)-Ser(19)}$ դիաստերեոմեր կոմպլեքսի սերինի մնացորդի (*R*)-կոնֆիգուրացիան հաստատվել է 589 մմ ալիքի երկարության տակ օպտիկական պտույտի արժեքի բացասական նշանով ($[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -2235^\circ$ (c 0.05, CHCl_3)):

$\text{Ni}^{\text{II}}\text{-(S)-2-CBPB-}\Delta\text{-Ala (20)}$ կոմպլեքսի բացարձակ կոնֆիգուրացիան լրացուցիչ հաստատվել է ռենտգենկառուցվածքային անալիզի մեթոդով:



$\text{Ni}^{\text{II}}\text{-(S)-2-CBPB-}\Delta\text{-Ala(20)}$

Անհրաժեշտ է նշել, որ Ni^{2+} իոնի դեֆիորդալանինային կոմպլեքսների շարքում առաջին անգամ մոդիֆիկացված $\text{Ni}^{\text{II}}\text{-(S)-2-CBPB-}\Delta\text{-Ala}$ կոմպլեքսի համար հաջողվել է ստանալ լավ կազմավորված բյուրեղ և իրականացնել ռենտգենկառուցվածքային հետազոտություններ:

Նմանատիպ մեթոդով սինթեզվել է $\text{Ni}^{\text{II}}\text{-(R)-2-CBPB-}\Delta\text{-Ala (21)}$ կոմպլեքսը, որպես էլանյութ օգտագործելով գլիցինի $\text{Ni}^{\text{II}}\text{-(R)-2-CBPB-Gly}$ կոմպլեքսը:

2. Մոդիֆիկացված ամինաթթվային կոմպլեքսների հետազոտումը C-ալիլման ռեակցիաներում:

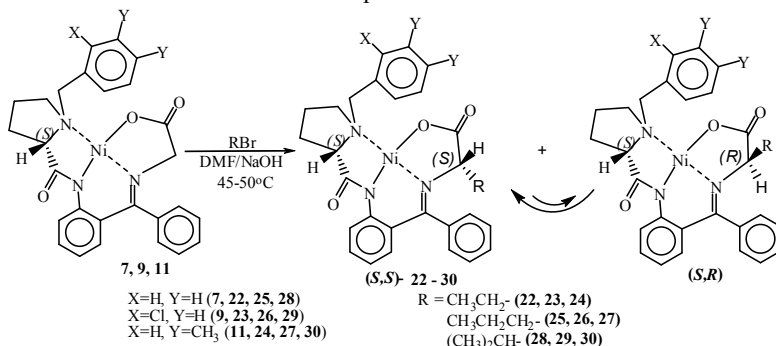
Սինթեզված մոդիֆիկացված ամինաթթվային կոմպլեքսների

արդյունավետությունը ստուգելու համար դրանք հետազոտվել են ոչ սպիտակուցային ալիֆատիկ և արոմատիկ կառուցվածքի (*S*)- α -ամինաթթուների ասիմետրիկ սինթեզի ռեակցիաներում: Համեմատության համար նախկինում մշակված մեթոդներով իրականացվել են նաև համապատասխան ամինաթթուների ասիմետրիկ սինթեզի ռեակցիաները չմոդիֆիկացված (*S*)-BPB քիրալային ռեագենտի ամինաթթվային կոմպլեքսների մասնակցությամբ:

2.1. Ալիֆատիկ ամինաթթուների արդյունավետ ասիմետրիկ սինթեզ: Հետազոտվել է գլիցինի մոդիֆիկացված կոմպլեքսների (7, 9, 11) ամինաթթվային մնացորդներին ալիֆատիկ ակլիխալոգենիդների ասիմետրիկ կոնդենսման ռեակցիաները հիմնային կատալիզի պայմաններում: Որպես ակլիլոլ ազենտներ օգտագործվել են էթիլբրոմիդը, պրոպիլբրոմիդը և իզոպրոպիլբրոմիդը: Ալկիլման ռեակցիաները նախ իրականացվել են գլիցինի չմոդիֆիկացված կոմպլեքսի (7) կիրառմամբ, այնուհետև նույն ռեակցիաները իրականացվել են մոդիֆիկացված (9, 11) կոմպլեքսների մասնակցությամբ (սխեմա 5):

Ալկիլման արդյունքում առաջանում են (*S,S*)- և (*S,R*)-դիաստերեոմեր կոմպլեքսների խառնուրդ՝ (*S,S*) դիաստերեոիզոմերի բարձր ավելցուկով: Ընդ որում ռեակցիայի ստերեոսելեկտիվությունը հսկվում է նախ կինետիկական, ապա նաև թերմոդինամիկական գործոններով: Պետք է նշել, որ չմոդիֆիկացված (*S*)-BPB քիրալային ռեագենտի կոմպլեքսների դեպքում, ռեակցիայի սկզբնական փուլում (10-15 րոպե) կինետիկական գործոնների ազդեցությամբ առաջացած խառնուրդում (*S,S*)-դիաստերեոիզոմերի ավելցուկը կազմում է 70-80%: Այնուհետև տեղի է ունենում (*S,R*)-դիաստերեոիզոմերի դանդաղ տրանսֆորմացումը թերմոդինամիկորեն ավելի կայուն (*S,S*)-դիաստերեոիզոմերի, և ստեղծված թերմոդինամիկական հավասարակշռության պայմաններում (*S,S*)-դիաստերեոիզոմերի ավելցուկը հասնում է մինչև 90%: Մոդիֆիկացված կոմպլեքսների դեպքում ակլիլված դիաստերեոիզոմեր կոմպլեքսների միջև հավասարակշռության ստեղծումը տեղի է ունենում ակնթարթորեն, այնքան արագ, որ բարձր հաճախականության ՄՄՌ (500MHz) սպեկտրալիտական մեթոդով հնարավոր չէ արձանագրել (*S,R*)-դիաստերեոիզոմերի տրանսֆորմացումը (*S,S*)-դիաստերեոիզոմերի:

Սխեմա 5



Ալկիլման ռեակցիաների ստերեոսելեկտիվությունը (*ee*) գնահատվել է քիրալային Գ-ՀՔ անալիզի մեթոդով (աղյուսակ 1):

Աղյուսակ 1

Ալիֆատիկ ալկիլիալոգենիդներով գլիցինի կոմպլեքսների C-ալկիլման ռեակցիաների արդյունքները:

№	Գլիցինի կոմպլեքս	Ալկիլող ագենտ	Արգամբ կոմպլեքս	Ժամանակ (րոպե)	(S,S)/(S,R) (%)*	Ելք (%)**
1	Ni ^{II} -(S)-BPB-Gly (7)	CH ₃ CH ₂ Br	22	60	82,14/17,86	78
2	Ni ^{II} -(S)-2-CBPB-Gly (9)	CH ₃ CH ₂ Br	23	30	89,94/11,06	82
3	Ni ^{II} -(S)-3,4-DMBPB-Gly (11)	CH ₃ CH ₂ Br	24	45	87,69/13,31	76
4	Ni ^{II} -(S)-BPB-Gly (7)	CH ₃ CH ₂ CH ₂ Br	25	120	85,43/14,57	76
5	Ni ^{II} -(S)-2-CBPB-Gly (9)	CH ₃ CH ₂ CH ₂ Br	26	80	92,81/7,19	78
6	Ni ^{II} -(S)-3,4-DMBPB-Gly (11)	CH ₃ CH ₂ CH ₂ Br	27	90	88,28/11,72	75
7	Ni ^{II} -(S)-BPB-Gly (7)	(CH ₃) ₂ CHBr	28	100	79,55/20,45	77
8	Ni ^{II} -(S)-2-CBPB-Gly (9)	(CH ₃) ₂ CHBr	29	40	91,44/8,56	79
9	Ni ^{II} -(S)-3,4-DMBPB-Gly (11)	(CH ₃) ₂ CHBr	30	80	84,68/15,32	78

Բոլոր ռեակցիաները տարվել են դիմեթիլֆորմամիդում, NaOH-ի առկայությամբ, T=45-50°C: Բոլոր ռեակցիաներում ելանյութերը փոխադեցության մեջ են դրվել միևնույն մոլային հարաբերություններով:

* Քիրալային Գ-Հ անալիզի տվյալները:

** Ընդհանուր քիմիական ելքը ալկիլման փուլում:

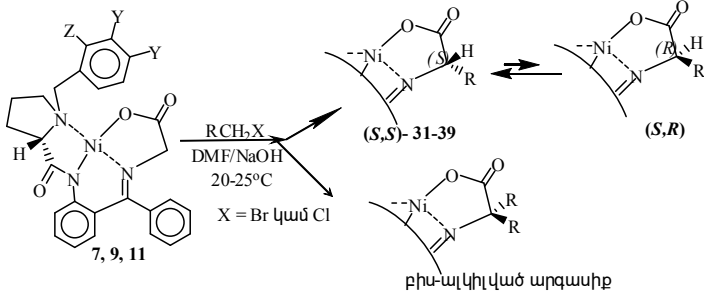
Ալկիլման հիմնական արգասիք կոմպլեքսները (22-30) անջատվել են խառնուրդից քիթեղային քրոմատոգրաֆիայի մեթոդով [SiO₂, 20x20 սմ, CHCl₃-CH₃COCH₃ (3:1)] և հետազոտվել ու հաստատվել է նրանց կառուցվածքը և բացարձակ կոնֆիգուրացիան ժամանակակից ֆիզիկաքիմիական անալիզի մեթոդներով:

Ինչպես հետևում է աղյուսակ 1-ում բերված տվյալներից, չմոդիֆիկացված Ni^{II}-(S)-BPB-Gly (7) կոմպլեքսի համեմատ, գլիցինի մոդիֆիկացված կոմպլեքսների (9, 11) C-ալկիլման ռեակցիաներում նկատվում է սինթեզի ստերեոսելեկտիվության աճ և ալկիլման ռեակցիաների տևողության կրճատում: Առավել բարձր արդյունքներ են արձանագրվել մոդիֆիկացված Ni^{II}-(S)-2-CBPB-Gly կոմպլեքսի ալկիլման ռեակցիաներում:

2.2 Հալոգենով տեղակայված արոմատիկ ամինաթթուների արդյունավետ ասիմետրիկ սինթեզ:

Աշխատանքի հաջորդ էտապում գլիցինի մոդիֆիկացված կոմպլեքսները փորձարկվել են արոմատիկ ալկիլիալոգենիդների հետ կոնդենսման ասիմետրիկ ռեակցիաներում: Մասնավորապես հետազոտվել է ֆենիլային օրթո-, մեթա- և պարա- դիրքերում ֆտոր տեղակալիչ պարունակող բենզիլալոգենիդներով (քլորիդ կամ բրոմիդ) մոդիֆիկացված կոմպլեքսների գլիցինի մնացորդի C-ալկիլման ռեակցիաները: Արդյունքում առաջացած ալկիլված կոմպլեքսներից անջատվել են β-ֆենիլ-α-ալանինի 2-ֆտոր-, 3-ֆտոր- և 4-ֆտորտեղակայված մնանակներ: Ֆտորբենզիլալոգենիդներով գլիցինի մոդիֆիկացված կոմպլեքսների C-ալկիլման ընթացքում առաջանում են մոնո- և բիս-ալկիլված արգասիքներ (սխեմա 6):

Սխեմա 6



Z=Cl, Y=H (9, 31, 32, 33)
Z=H, Y=CH₃ (11, 34, 35, 36)
Z=H, Y=H (7, 37, 38, 39)

R = 2-F-C₆H₄- (31, 34, 37)
3-F-C₆H₄- (32, 35, 38)
4-F-C₆H₄- (33, 36, 39)

Աղյուսակ 2

Ֆտորտեղակարված բենզիլհալոգենիդներով գլիցինի մոդիֆիկացված կոմպլեքսների C-ակլիվման ռեակցիաների արդյունքները

№	Ելային կոմպլեքս	Ալկիլող ազոնտ	Երգասիք կոմպլեքս	Ելք %*	Ժամանակ (րոպե)	Ռեակցիայի արգասիքների հարաբերակցությունը, %		
						մոնոակլիված		բիս-ակլիված
						(S,S)	(S,R)	
1	Ni ^{II} -(S)-2-CBPB-Gly (9)	2-F-C ₆ H ₄ CH ₂ Br	31	70	15	80.24	5.01	14.74
2	Ni ^{II} -(S)-2-CBPB-Gly (9)	3-F-C ₆ H ₄ CH ₂ Cl	32	82	5	96.74	2.71	0.55
3	Ni ^{II} -(S)-2-CBPB-Gly (9)	4-F-C ₆ H ₄ CH ₂ Br	33	81	8	86.47	10.43	3.10
4	Ni ^{II} -(S)-3,4-DMBPB-Gly (11)	2-F-C ₆ H ₄ CH ₂ Br	34	62	20	60.99	5.03	33.98
5	Ni ^{II} -(S)-3,4-DMBPB-Gly (11)	3-F-C ₆ H ₄ CH ₂ Cl	35	72	12	82.36	2.16	15.48
6	Ni ^{II} -(S)-3,4-DMBPB-Gly (11)	4-F-C ₆ H ₄ CH ₂ Br	36	85	20	50.62	4.00	45.38
7	Ni ^{II} -(S)-BPB-Gly (7)	2-F-C ₆ H ₄ CH ₂ Br	37	72	30	76.8	9.32	13.88
8	Ni ^{II} -(S)-BPB-Gly (7)	3-F-C ₆ H ₄ CH ₂ Cl	38	70	30	95.08	4.36	0.55
9	Ni ^{II} -(S)-BPB-Gly (7)	4-F-C ₆ H ₄ CH ₂ Br	39	71	30	77.44	7.20	15.36

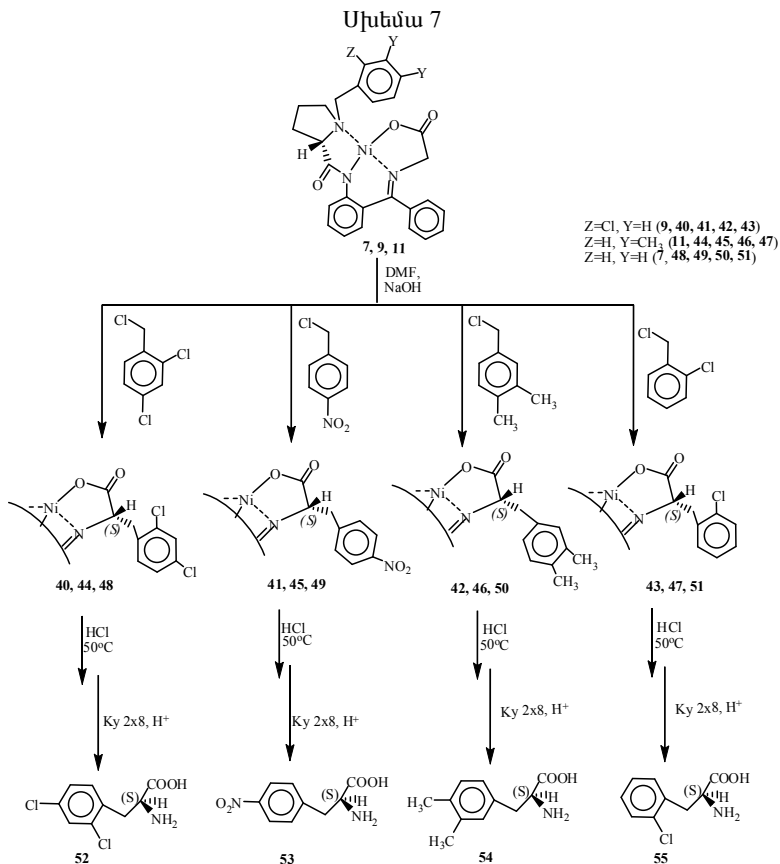
*-ըմիսամուր բիսիական ելքը ակլիվման ռեակցիայում

Ինչպես երևում է աղյուսակի տվյալներից ամենաբարձր ստերեոսեյլեկտիվությունը (e-94,5%) արձանագրվել է մոդիֆիկացված (S)-2-CBPB փրակային ռեակցիայի գլիցինային կոմպլեքսի (9) 3-F-բենզիլբրոմիդով C-ակլիվման ռեակցիայում: Ni^{II}-(S)-2-CBPB-Gly (9) կոմպլեքսի ակլիվման ժամանակ դիտվում է մաս ռեակցիայի տևողության կտրուկ կրճատում (~5-15 րոպե):

Հաշվի առնելով արոմատիկ օդակում հարգեն պարունակող ամինաթթուների կարևորությունը, որպես ՊԷՏ-սխտորոշման դեղապատրաստուկների նախանյութեր, աշխատանքի հաջորդ էտապում իրականացվել են արոմատիկ օդակում այլ տեղակալիչներ պարունակող բենզիլհալոգենիդների կոնդենսման ռեակցիաները գլիցինի մոդիֆիկացված

կոմպլեքսներին, ինչի արդյունքում սինթեզվել են գրականության մեջ չնկարագրված, նոր ոչ սպիրտակուցային ամինաթթուներ(սխեմա 7):

Սխեմա 7



Առաջացած դիաստերիոմեր կոմպլեքսների հարաբերակցությունը (սինթեզի դիաստերեոսելեկտիվությունը) որոշվել է քիրալային գազիերուկային քրոմատոգրաֆիայի (Գ-ՀՔ) մեթոդով:

Ինչպես և սպասվում էր, այստեղ նույնպես լավագույն արդյունքներ են արձանագրվել 2-CBPB քիրալային օժանդակ ռեագենտի հիման վրա կառուցված գլիցինի կոմպլեքսի դեպքում՝ ստերիոսելեկտիվությունը հասնում է 94-95% ընդհանունը 5 թույլների ընթացքում (տես աղյուսակ 3, փորձ 4): Ալկիլման ռեակցիաների արդյունքում առաջացած արոմատիկ օդակում տեղակալված ֆենիլլալանինի ածանցյալները (52-55) գրականության մեջ նկարագրված չեն որպես հայտնի միացություններ և օպտիկապես ակտիվ իզոմերների տեսքով սինթեզվել են առաջին անգամ:

Աղյուսակ 3

Տեղակալված բենզոիլըրոիդներով գլիցինի մոդիֆիկացված կոմպլեքսների C-ալկիլման ռեակցիաների արդյունքները

№	Գլիցինի կոմպլեքս	Ալկիլող ազեոնտ	Արգալիմ կոմպլեքս	Ժամանակ (րոպե)	(S,S)/(S,R) (%)	T, °C	Էլք, (%)**
1	Ni ^{II} -(S)-2-CBPB-Gly (9)	3,4-(CH ₃) ₂ C ₆ H ₃ CH ₂ Cl	40	45	95,57/4,43	20-25	85
2	Ni ^{II} -(S)-2-CBPB-Gly (9)	4-NO ₂ -C ₆ H ₄ CH ₂ Cl	41	150	90,25/9,75	45-50	80
3	Ni ^{II} -(S)-2-CBPB-Gly (9)	2,4-Cl ₂ C ₆ H ₃ CH ₂ Cl	42	120	89,34/10,66	45-50	90
4	Ni ^{II} -(S)-2-CBPB-Gly (9)	2-ClC ₆ H ₄ CH ₂ Cl	43	5	96,70/3,30	20-25	79
5	Ni ^{II} -(S)-3,4-DMBPB-Gly (11)	3,4-(CH ₃) ₂ C ₆ H ₃ CH ₂ Cl	44	75	92,18/7,82	20-25	80
6	Ni ^{II} -(S)-3,4-DMBPB-Gly (11)	4-NO ₂ -C ₆ H ₄ CH ₂ Cl	45	180	87,19/12,81	45-50	76
7	Ni ^{II} -(S)-3,4-DMBPB-Gly (11)	2,4-Cl ₂ C ₆ H ₃ CH ₂ Cl	46	160	76,81/23,19	45-50	89
8	Ni ^{II} -(S)-3,4-DMBPB-Gly (11)	2-ClC ₆ H ₄ CH ₂ Cl	47	15	90,42/9,58	20-25	75
9	Ni ^{II} -(S)-BPB-Gly (7)	3,4-(CH ₃) ₂ C ₆ H ₃ CH ₂ Cl	48	95	89,22/10,78	20-25	85
10	Ni ^{II} -(S)-BPB-Gly (7)	4-NO ₂ -C ₆ H ₄ CH ₂ Cl	49	210	82,54/17,46	45-50	78
11	Ni ^{II} -(S)-BPB-Gly (7)	2,4-Cl ₂ C ₆ H ₃ CH ₂ Cl	50	180	74,03/25,97	45-50	88
12	Ni ^{II} -(S)-BPB-Gly (7)	2-ClC ₆ H ₄ CH ₂ Cl	51	12	90,01/9,99	20-25	74

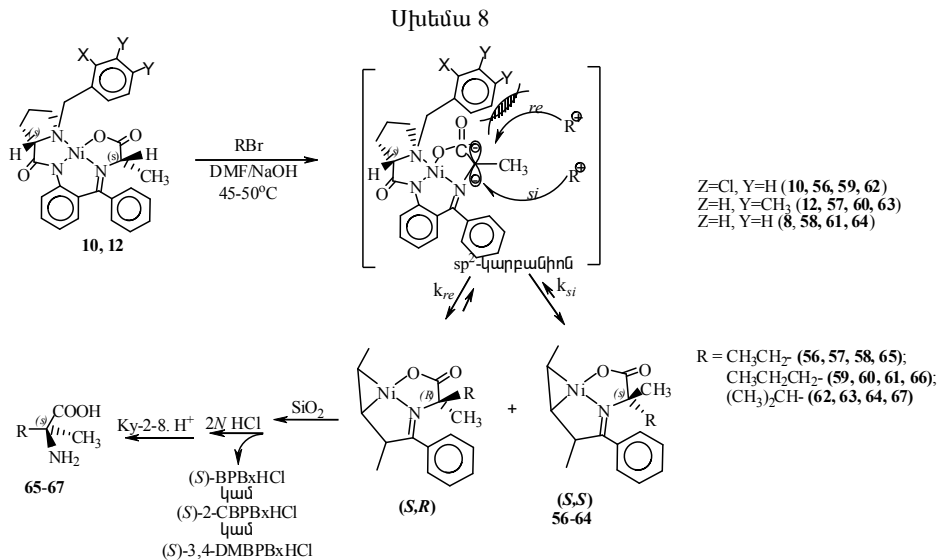
* - տվյալները ստացվել են բիրտալային Գ-ՋԲ ամալիսի մեթոդով

** - ընդհանուր բիմիսկան ելքը

3. Ալանինի մոդիֆիկացված կոմպլեքսների հետազոտումը C-ալկիլման ռեակցիաներում: α-մեթիլ-(S)-α-ամինաթթուների արդյունավետ ասիմետրիկ սինթեզ:

Գլիցինի կոմպլեքսների մամուռությամբ իրականացվել են ալանինի մոդիֆիկացված կոմպլեքսներում (10, 12) ամինաթթվային մնացորդի C-ալկիլման ռեակցիաները: Որպես ալկիլող ազեոնտներ այս դեպքում ևս կիրառվել նախ ալիֆատիկ, ապա նաև արոմատիկ ալկիլհալոգենիդներ: Արդյունքում մշակվել են (S)-α-մեթիլտեոդակալված α-ամինաթթուների ասիմետրիկ սինթեզի արդյունավետ մեթոդներ:

Կոնդենսման ռեակցիաների արդյունքում առաջանում է ալկիլված կոմպլեքսների (S,S)- և (S,R)-դիաստերեոիզոմերների խառնուրդ՝ (S)-ամինաթթու պարունակող դիաստերեոիզոմերի բարձր ավելցուկով: Քանի որ ալանինի կոմպլեքսների ալկիլման դեպքում առաջանում են α-մեթիլտեոդակալված ամինաթթվային մնացորդներ, որոնք հիմքի ազդեցությամբ ընդունակ չեն առաջացնելու միջանկյալ հարթ sp²-կարբանիոն, դրանց դիաստերեոիզոմերների փոխադարձ տրանսֆորմացումը բացառվում է: Հետևաբար այս կոմպլեքսներում ամինաթթվային մնացորդի ալկիլման ռեակցիաների ստերեոսելեկտիվությունը կարող է կարգավորվել միայն կինետիկական գործոններով՝ պայմանավորված Շիֆի հիմքի հարթության re կամ si կողմից էլեկտրոֆիլ ազեոնտի հարձակման հարաբերական արագությամբ:



Աղյուսակ 4

Ալիֆատիկ ակլիհալոգենիդներով ալանինի մոդիֆիկացված կոմպլեքսների C-ակլիրման ռեակցիաների արդյունքները

№	Ալանինի կոմպլեքս	Ակլիլող ազեոն	Արգասիք կոմպլեքս	Ժամանակ (րոպե)	(S,S)/(S,R) (%)	Ելք, (%)
1	Ni ^{II} -(S)-2-CBPB-(S)-Ala (10)	CH ₃ CH ₂ Br	56	30	94,14/5,86	82
2	Ni ^{II} -(S)-3,4-DMBPB-(S)-Ala (12)	CH ₃ CH ₂ Br	57	60	92,92/7,08	80
3	Ni ^{II} -(S)-BPB-(S)-Ala (8)	CH ₃ CH ₂ Br	58	90	92,67/7,33	83
4	Ni ^{II} -(S)-2-CBPB-(S)-Ala (10)	CH ₃ CH ₂ CH ₂ Br	59	90	95,76/4,24	90
5	Ni ^{II} -(S)-3,4-DMBPB-(S)-Ala (12)	CH ₃ CH ₂ CH ₂ Br	60	120	95,03/4,97	84
6	Ni ^{II} -(S)-BPB-(S)-Ala(8)	CH ₃ CH ₂ CH ₂ Br	61	120	94,34/5,66	89
7	Ni ^{II} -(S)-2-CBPB-(S)-Ala (10)	(CH ₃) ₂ CHBr	62	100	93,87/6,13	85
8	Ni ^{II} -(S)-3,4-DMBPB-(S)-Ala (12)	(CH ₃) ₂ CHBr	63	120	92,68/7,32	81
9	Ni ^{II} -(S)-BPB-(S)-Ala(8)	(CH ₃) ₂ CHBr	64	150	92,40/7,60	84

Բոլոր ռեակցիաները տարվել են DMF-ում NaOH-ի առկայությամբ; T =45-50°C:

* Քիրալային Գ-2,Է անալիզի տվյալները:

** Ընդհանուր բիմիական ելքը ակլիլացման փուլում:

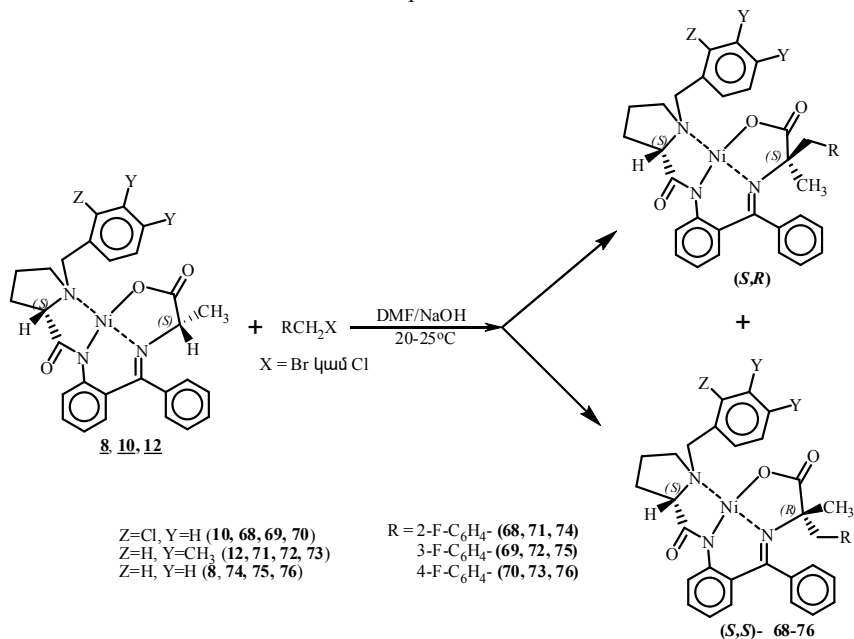
Սխեմա 8-ում ներկայացված է ալիֆատիկ ակլիհալոգենիդներով ակլիրման ռեակցիան: Ակլիրման արդյունքում ստացված կոմպլեքսների

աղաթթվային քայքայումից և հիդրոլիզատի հետագա աղազրկումից հետո անջատվել են նոր՝ գրականության մեջ չնկարագրված, α -մեթիլտեղակալված ալիֆատիկ α -ամինաթթուներ՝ (*S*)-2-ամինո-2-մեթիլկարապթու (**65**), (*S*)-2-ամինո-2-մեթիլվալերիանաթթու (**66**) և (*S*)-2-ամինո-2,3-դիմեթիլկարապթու (**67**), որոնք հետագոտվել և նկարագրվել են ֆիզիկոքիմիական անալիզի ժամանակակից մեթոդներով:

Ինչպես հետևում է աղյուսակում բերված տվյալներից, չմոդիֆիկացված $\text{Ni}^{\text{II}}\text{-(S)-BPB-(S)-Ala}$ կոմպլեքսի համեմատ, մոդիֆիկացված կոմպլեքսների բոլոր ալկիլման ռեակցիաներում նկատվում է սինթեզի ստերեոսելեկտիվության աճ և ալկիլման ռեակցիաների տևողության կրճատում: Համեմատաբար ավելի բարձր արդյունքներ են արձանագրվել $\text{Ni}^{\text{II}}\text{-(S)-2-CBPB-(S)-Ala}$ (**10**) կոմպլեքսի դեպքում:

Հաջորդ փուլում ալանինի մոդիֆիկացված կոմպլեքսները փորձարկվել են α -մեթիլտեղակալված արոմատիկ ամինաթթուների ասիմետրիկ սինթեզի ռեակցիաներում: Դրա համար իրականացվել է ֆենիլային օդակի 2-րդ, 3-րդ և 4-րդ դիրքերում ֆտոր տեղակալիչ պարունակող բենզիլհալոգենիդների ասիմետրիկ կոնդենսման ռեակցիաները ալանինի մոդիֆիկացված և չմոդիֆիկացված կոմպլեքսներին: Ինչպես ցույց է տալիս փորձնական տվյալների վերլուծությունը, այստեղ նույնպես, վերը նշված ռեակցիաների նմանությամբ, նկատվում է սինթեզի ստերեոսելեկտիվության աճ և ալկիլման ռեակցիաների արագացում չմոդիֆիկացված կոմպլեքսից (**8**) մոդիֆիկացված $\text{Ni}^{\text{II}}\text{-(S)-3,4-DMBPB-(S)-Ala}$ (**12**) և $\text{Ni}^{\text{II}}\text{-(S)-2-CBPB-(S)-Ala}$ (**10**) կոմպլեքսներին անցնելիս(սխեմա 9, աղյուսակ 5):

Սխեմա 9



Աղյուսակ 5

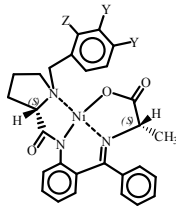
Արոմատիկ օդակում ֆտորտեղակաված բենզիլիարդենիլոներով պլանինի մոդիֆիկացված կոմպլեքսների C-սպիրման արդյունքները

№	Ալանինի կոմպլեքս	Ալկիլող ազնու	Արգասք կոմպլեքս	Ելք (%)*	Ժամանակ (րոպե)	Արգասքների դիաստերեոմերների հարաբերակցություն %**	
						(S,S)	(S,R)
1	Ni ^{II} -(S)-2-CBPB-(S)-Ala (10)	2-F-C ₆ H ₄ CH ₂ Br	68	70	120	94.57	5.43
2	Ni ^{II} -(S)-2-CBPB-(S)-Ala (10)	3-F-C ₆ H ₄ CH ₂ Cl	69	82	70	95.23	4.77
3	Ni ^{II} -(S)-2-CBPB-(S)-Ala (10)	4-F-C ₆ H ₄ CH ₂ Br	70	74	90	93.48	6.52
4	Ni ^{II} -(S)-3,4-DMBPB-(S)-Ala (12)	2-F-C ₆ H ₄ CH ₂ Br	71	62	120	94.03	5.97
5	Ni ^{II} -(S)-3,4-DMBPB-(S)-Ala (12)	3-F-C ₆ H ₄ CH ₂ Cl	72	78	90	96.07	3.93
6	Ni ^{II} -(S)-3,4-DMBPB-(S)-Ala (12)	4-F-C ₆ H ₄ CH ₂ Br	73	65	110	93.65	6.35
7	Ni ^{II} -(S)-BPB-(S)-Ala (8)	2-F-C ₆ H ₄ CH ₂ Br	74	72	120	86.90	13.10
8	Ni ^{II} -(S)-BPB-(S)-Ala (8)	3-F-C ₆ H ₄ CH ₂ Cl	75	70	120	87.41	12.59
9	Ni ^{II} -(S)-BPB-(S)-Ala (8)	4-F-C ₆ H ₄ CH ₂ Br	76	63	120	84.72	15.28

* - քնդանուր քիմիական ելք

** - տվյալները ստացվել են քիրալային ԲԱՀԶ (HPLC) անալիզի մեթոդով

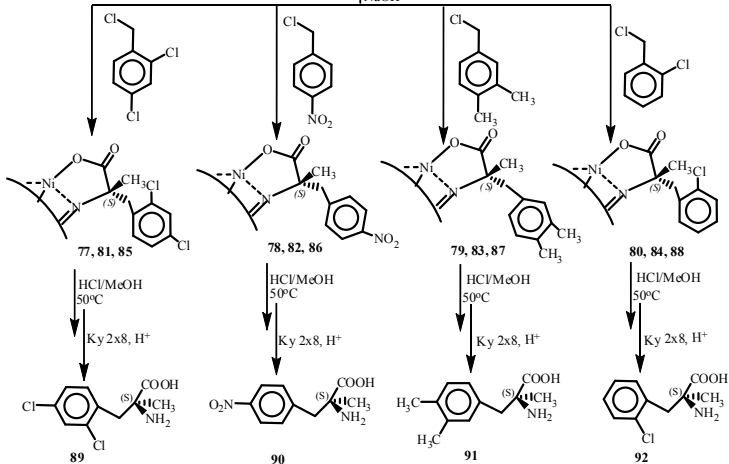
Մխենա 10



Z=Cl, Y=H (10, 77, 78, 79, 80)
Z=H, Y=CH₃ (12, 81, 82, 83, 84)
Z=H, Y=H (8, 85, 86, 87, 88)

8, 10, 12

45-50°C | DMF, NaOH



Ալանինի մոդիֆիկացված կոմպլեքսների (10, 12) բարձր արդյունավետությունը օգտագործվել է նաև արոմատիկ օդակույմ այլ տեղակալիչներ պարունակող α -մեթիլֆենիլալանինի նոր ամանցյալների սինթեզի գործընթացներում, որոնց մնանակները հայտնի են որպես դեղապատրաստուկների պոտենցիալ ակտիվ բաղադրիչների (սխեմա 10, աղյուսակ 6): Արդյունքում սինթեզվել են գրականության մեջ չնկարագրված, արոմատիկ օդակի տարբեր դիրքերում տարբեր տեղակալիչներ պարունակող α -մեթիլֆենիլալանինի օպտիկապես ակտիվ նոր մնանակներ՝ (S)- α -մեթիլ- β -(3,4-դիմեթիլ)ֆենիլալանին (89), (S)- α -մեթիլ- β -(4-նիտրո)ֆենիլալանին (90), (S)- α -մեթիլ- β -(2,4-դիքլոր)ֆենիլալանին (91) և (S)- α -մեթիլ- β -(2-քլոր)ֆենիլալանին (92):

Աղյուսակ 6

Արոմատիկ օդակում տեղակալված բենզիլհայրզենիդներով ալանինի մոդիֆիկացված կոմպլեքսների C-ալկիլման ռեակցիաների արդյունքները

№	Գլիցինի կոմպլեքս	Ալկիլող ազեոն	Արգանք ռեզուլթս կոմպլեքս	Ժամանակ (րոպե)	(S,S)/(S,R) (%)**	Ելք, (%)*
1	Ni ^{II} -(S)-2-CBPB-(S)-Ala (10)	3,4-(CH ₃) ₂ C ₆ H ₃ CH ₂ Cl	77	150	98,11/1,89	78
2	Ni ^{II} -(S)-2-CBPB-(S)-Ala (10)	4-NO ₂ -C ₆ H ₄ CH ₂ Cl	78	180	92,04/7,96	76
3	Ni ^{II} -(S)-2-CBPB-(S)-Ala (10)	2,4-Cl ₂ C ₆ H ₃ CH ₂ Cl	79	160	90,51/9,49	78
4	Ni ^{II} -(S)-2-CBPB-(S)-Ala (10)	2-ClC ₆ H ₄ CH ₂ Cl	80	120	97,88/2,12	84
5	Ni ^{II} -(S)-3,4-DMBPB-(S)-Ala (12)	3,4-(CH ₃) ₂ C ₆ H ₃ CH ₂ Cl	81	180	94,87/5,13	72
6	Ni ^{II} -(S)-3,4-DMBPB-(S)-Ala (12)	4-NO ₂ -C ₆ H ₄ CH ₂ Cl	82	210	91,15/8,85	71
7	Ni ^{II} -(S)-3,4-DMBPB-(S)-Ala (12)	2,4-Cl ₂ C ₆ H ₃ CH ₂ Cl	83	190	83,33/16,67	73
8	Ni ^{II} -(S)-3,4-DMBPB-(S)-Ala (12)	2-ClC ₆ H ₄ CH ₂ Cl	84	150	96,68/3,32	75
9	Ni ^{II} -(S)-BPB-(S)-Ala (8)	3,4-(CH ₃) ₂ C ₆ H ₃ CH ₂ Cl	85	240	83,23/16,77	76
10	Ni ^{II} -(S)-BPB-(S)-Ala (8)	4-NO ₂ -C ₆ H ₄ CH ₂ Cl	86	300	81,39/18,61	70
11	Ni ^{II} -(S)-BPB-(S)-Ala (8)	2,4-Cl ₂ C ₆ H ₃ CH ₂ Cl	87	240	79,74/20,26	68
12	Ni ^{II} -(S)-BPB-(S)-Ala (8)	2-ClC ₆ H ₄ CH ₂ Cl	88	210	88,04/11,96	79

* - ընդհանուր քիմիական ելքը
 ** - տվյալները ստացվել են քիրալային Գ-Զ անալիզի մեթոդով

Ինչպես երևում է աղյուսակից տվյալներից սինթեզված նոր α -մեթիլտեղակալված ամինաթթուների (89-92) ստացման համար նույնպես լավագույն ելային ամինաթթվային սինտոն է հանդիսանում *օրթո*- դիրքում քլոր տեղակալիչ պարունակող մոդիֆիկացված ալանինի կոմպլեքսը (10) (տես աղյուսակ 6, փորձ 1-4):

Ընդհանրացնելով ամինաթթուների (գլիցինի և ալանինի) և մոդիֆիկացված քիրալային օժանդակ ռեակցենտների շիֆային հիմքերի հետ Ni^{II} իոնի առաջացրած հարթ-քառակուսային կոմպլեքսներում ամինաթթվային մնացորդների C-ալկիլման

ռեակցիաների արդյունքները՝ ակնհայտ է դառնում, որ ինչպես ալիֆատիկ և արոմատիկ տեղակալված ամինաթթուների, այնպես էլ նրանց α -մեթիլտեղակալված անալոգների սինթեզի համար լավագույն ելանյութեր են հանդիսանում N-բենզիլպրոլինի մնացորդի ֆենիլալյան օդակի 2-րդ դիրքում Cl տեղակալիչ պարունակող (S)-2-CBPB քիրալային օժանդակ ռեագենտի ամինաթթվային կոմպլեքսները:

Մոդիֆիկացված ամինաթթվային կոմպլեքսների ասիմետրիկ C-ակլիման ռեակցիաներում արձանագրված արդյունքները օրինաչափորեն պայմանավորված են նրանց մոլեկուլյար կառուցվածքներում N-բենզիլպրոլինի մնացորդի ֆենիլալյան օդակ ներմուծված տեղակալիչների ազդեցությամբ հարուցված տարածական կառուցվածքային աղավաղումներով, որը հաստատվել էր ռենտգենկառուցվածքային անալիզի մեթոդով:

Ռենտգենկառուցվածքային անալիզը ցույց էր տվել, որ Cl տեղակալիչի ներմուծումը կոմպլեքսների N-բենզիլպրոլինի ֆենիլալյան օդակ, բերում է N-բենզիլպրոլինի ֆենիլալյան օդակի մասամբ տեղաշարժի դեպի կենտրոնական Ni^{II}-իոնը, այսինքն ամինաթթվային մնացորդը: Դրա արդյունքում փոքրանում է կենտրոնական մետաղի իոնի և ֆենիլալյան օդակի միջև տարածությունը: Բացի դրանից ցույց էր տվել, որ N-բենզիլպրոլինի ֆենիլալյան օդակի տեղաշարժը դեպի մետաղի իոն էապես ազդում է մյուս՝ ալդիմինային ֆենիլ խմբի դիրքի վրա և այն շեղվում է ուղղահայաց դիրքից: Այս կառուցվածքային շեղումների արդյունքում ուժեղանում է ամինաթթվային մնացորդի էկրանացումը այս երկու ֆենիլալյան խմբերի կողմից, այսինքն ուժեղանում է քիրալային շրջափակումը:

4. Մոդիֆիկացված կոմպլեքսների փորձարկումը (R)- α -ամինաթթուների ասիմետրիկ սինթեզի ռեակցիաներում

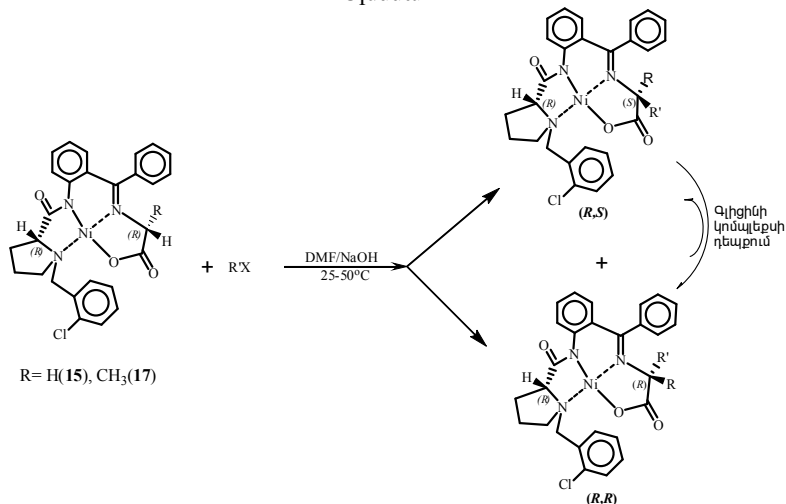
Հաշվի առնելով այն հանգամանքը, որ այսօր դեղագործության և այլ բնագավառներում մեծ կարևորություն են ներկայացնում ոչ սպիտակուցային (R)- α -ամինաթթուները՝ ատենախոսական աշխատանքի սույն բաժնում վերոհիշյալ մեթոդների կիրառմամբ սինթեզվել են (R)-պրոլինի հիման վրա կառուցված մոդիֆիկացված կոմպլեքսները և իրականացվել է համապատասխան (R)- α -ամինաթթուների ասիմետրիկ սինթեզը:

Հիմք ընդունելով հատկապես 2-CBPB քիրալային ռեագենտի կոմպլեքսների համեմատական բարձր արդյունավետությունը (S)- α -ամինաթթուների ասիմետրիկ սինթեզի ռեակցիաներում՝ սույն բաժնում (R)-բացարձակ կոմֆիզուրացիայով α -ամինաթթուների սինթեզի համար ընտրվել են մոդիֆիկացված (R)-2-CBPB քիրալային օժանդակ ռեագենտի և ամինաթթուների (գլիցինի և ալանինի) Շիֆի հիմքերի հետ Ni^{II} իոնի առաջացրած կոմպլեքսները (15, 17):

Ռեակցիաները իրականացվել են միևնույն ակլիոդ ազենտների կիրառմամբ և նույն պայմաններում, ինչպես դա արվել է (S)-2-CBPB քիրալային ռեագենտի 9 և 10 կոմպլեքսների դեպքում (սխեմա 11):

Ակլիման հիմնական արգասիք (R,R)-դիաստերեոիզոմեր կոմպլեքսները անջատվել են խառնուրդից պրեպարատիվ բրոմատոգրաֆիայի մեթոդով [SiO₂, 20x20 սմ, CHCl₃-CH₃COCH₃ (3:1)] և հետագոտվել ու հաստատվել է նրանց կառուցվածքը և բացարձակ կոմֆիզուրացիան ֆիզիկոքիմիական անալիզի մեթոդներով:

Մխենա 11



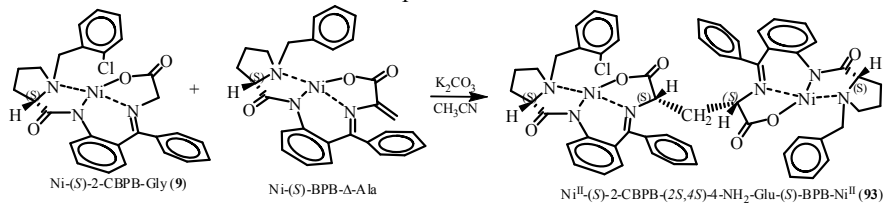
Ալկիլման ռեակցիաների արդյունքում առաջացած (R,R) -բացարձակ կոնֆիգուրացիայով հիմնական դիաստերեոմեր կոմպլեքսների աղաթթվային քայքայման հիդրոլիզատից անջատվել են (R) - α -տեղակալված α -ամինաթթուներ: Արդյունքում սինթեզվել են 20 ոչ սպիտակուցային (R) -ամինաթթուներ, որոնք նկարագրված չեն գրականության մեջ:

5. 4-Ամինազլուտամինաթթվի հնարավոր ստերեոիզոմերների արդյունավետ ասիմետրիկ սինթեզը

Աշխատանքի վերջին բաժնում հետազոտվել է 4-ամինազլուտամինաթթվի օպտիկական իզոմերների բարձրսելեկտիվ և արագընթաց սինթեզի հնարավորությունը: Այդ ամինաթթվի կարևորությունը կայանում է նրանում, որ այն կարող է հանդիսանալ ՊԷՏ-ախտորոշման կարևոր ռեդիոդեղատրաստուկ 4- ^{18}F -Glu-ի նախանյութ: 4-ամինոզլուտամինաթթվի ստացման համար իրականացվել են գլխիցինի և դեհիդրոալանինի մոդիֆիկացված և չմոդիֆիկացված կոմպլեքսների կոնդենսման ռեակցիաները բոլոր հնարավոր տարբերակներով: Ընդ որում, ուսումնասիրվել է ինչպես քիրալային օժանդակ ռեագենտների կառուցվածքի (մոդիֆիկացված կամ չմոդիֆիկացված), այնպես էլ կոնֆիգուրացիայի [(S) կամ (R)] ազդեցությունը 4-ամինազլուտամինաթթվի ասիմետրիկ սինթեզի ստերեոսելեկտիվության և ռեակցիաների արագության վրա:

Մխենա 12-ում ներկայացված է մոդիֆիկացված $\text{Ni}^{\text{II}}-(S)$ -2-CBPB-Gly (**9**) և չմոդիֆիկացված $\text{Ni}^{\text{II}}-(S)$ -BPB- Δ -Ala կոմպլեքսների ասիմետրիկ կոնդենսման ռեակցիան, ինչի արդյունքում առաջանում է 4 ասիմետրիկ ածխածնի ատոմ պարունակող դիմեր կոմպլեքս, $(2S,4S)$ -4-ամինազլուտամինաթթվի մնացորդի բարձր պարունակությամբ, որը կատարում է 2 կոմպլեքսների մնացորդները կապող կամրջակի դեր:

Մխենա 12

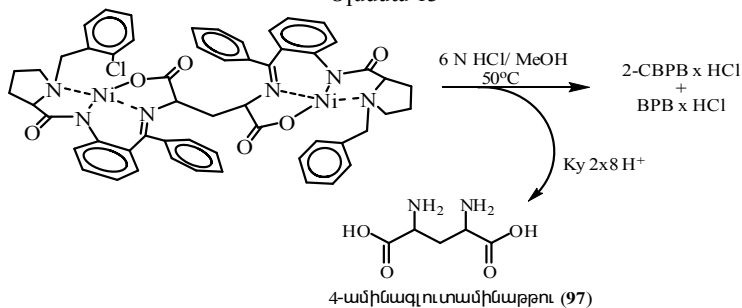


Նույն սխեմայով իրականացվել են $\text{Ni}^{\text{II}}\text{-(S)-2-CBPB-Gly (9)}$ և $\text{Ni}^{\text{II}}\text{-(R)-BPB-}\Delta\text{-Ala}$, $\text{Ni}^{\text{II}}\text{-(R)-2-CBPB-Gly (15)}$ և $\text{Ni}^{\text{II}}\text{-(S)-BPB-}\Delta\text{-Ala}$, $\text{Ni}^{\text{II}}\text{-(R)-2-CBPB-Gly (15)}$ և $\text{Ni}^{\text{II}}\text{-(R)-BPB-}\Delta\text{-Ala}$ տարբերակներով կոմպլեքսների կոնդենսման ռեակցիաները:

Առաջացած հիմնական դիաստերեոմեր դիմեր կոմպլեքսի տոկոսային պարունակությունը որոշվել է քիմիային ԲԱՀՔ մեթոդով, ռեակցիոն խառնուրդի աղաթթվային քայքայման հիդրոլիզատից անջատված ամինաթթվային խառնուրդում 4-ամինազլուտամինաթթվի (97) նպատակային ստերեոիզոմերի դիաստերեոմերային ավելցուկի որոշմամբ (սխեմա 13):

Նախկինում իրականացված հետազոտությունների համեմատ, որտեղ կոնդենսվել են շնողիֆիկացված գլիցինային և դեհիդրոալանինային կոմպլեքսները, մեր դեպքում նկատվել է ասիմետրիկ ռեակցիայի տևողության բավականին կրճատում: Նախկին 44 ժ-ի փոխարեն մոդիֆիկացված կոմպլեքսների դեպքում ռեակցիայի տևողությունը կազմել է 6 ժամ՝ ելային կոմպլեքսների միևնույն բացարձակ կոնֆիգուրացիայի դեպքում և 3 ժամ՝ տարբեր բացարձակ կոնֆիգուրացիաներով կոմպլեքսների կոնդենսման դեպքում: Արդյունքները ներկայացված են աղյուսակ 7-ում:

Մխենա 13



Ինչպես երևում է աղյուսակի տվյալներից, հատկապես ռեակցիաները արագ են ընթանում, երբ փոխազդեցության մեջ են դրվում տարբեր կոնֆիգուրացիաներով ելային կոմպլեքսներ: Դա հավանաբար պայմանավորված է տարածական գործոններով, քանի որ կոմպլեքսներում առկա են ծավալուն բենզոլային օղակներ, որոնք, գտնվելով հարթության մի կողմում, դժվարացնում են երկու կոմպլեքսների միջև փոխազդեցությունը:

Աղյուսակ 7

Գլիցինի և դեհիդրոալանինի կոմպլեքսների ասիմետրիկ կոնդենսման ռեակցիաների արդյունքները:

№	Ելային կոմպլեքսներ		Ռեակցիայի տևողություն (ժամ)	4-NH ₂ -Gln դիմեր կոմպլեքս	
	Գլիցինի կոմպլեքս	Դեհիդրոալանինի կոմպլեքս		Ստերեոիզոմերի կոնֆիգուրացիան	ստառոմ-տոպիստի %
1.	Ni ^{II} -(S)-2-CBPB-Gly(9)	Ni ^{II} -(S)-BPB-Δ-Ala	6	(S,S,S,S)	73,81
2.	Ni ^{II} -(S)-2-CBPB-Gly(9)	Ni ^{II} -(R)-BPB-Δ-Ala	3	(S,S,R,R)	50,43
3.	Ni ^{II} -(R)-2-CBPB-Gly(15)	Ni ^{II} -(S)-BPB-Δ-Ala	3	(R,R,S,S)	50,48
4.	Ni ^{II} -(R)-2-CBPB-Gly(15)	Ni ^{II} -(R)-BPB-Δ-Ala	6	(R,R,R,R)	73,84
5.	Ni ^{II} -(S)-BPB-Gly	Ni ^{II} -(S)-2-CBPB-Δ-Ala(20)	8	(S,S,S,S)	92,37
6.	Ni ^{II} -(S)-BPB-Gly	Ni ^{II} -(R)-2-CBPB-Δ-Ala(21)	4	(S,S,R,R)	98,09
7.	Ni ^{II} -(R)-BPB-Gly	Ni ^{II} -(S)-2-CBPB-Δ-Ala(20)	4	(R,R,S,S)	98,13
8.	Ni ^{II} -(R)-BPB-Gly	Ni ^{II} -(R)-2-CBPB-Δ-Ala(21)	8	(R,R,R,R)	92,34
9.	Ni ^{II} -(S)-2-CBPB-Gly(9)	Ni ^{II} -(S)-2-CBPB-Δ-Ala(20)	6	(S,S,S,S)	85,13
10.	Ni ^{II} -(S)-2-CBPB-Gly(9)	Ni ^{II} -(R)-2-CBPB-Δ-Ala(21)	4	(S,S,R,R)	83,29
11.	Ni ^{II} -(R)-2-CBPB-Gly(15)	Ni ^{II} -(S)-2-CBPB-Δ-Ala(20)	4	(R,R,S,S)	83,26
12.	Ni ^{II} -(R)-2-CBPB-Gly(15)	Ni ^{II} -(R)-2-CBPB-Δ-Ala(21)	6	(R,R,R,R)	85,15

Կոնդենսման ռեակցիաների արագությունների տարբերություն է նկատվել նաև միևնույն բացարձակ կոնֆիգուրացիայով, սակայն տարբեր մոդիֆիկացված լիգանդներ պարունակող կոմպլեքսների դեպքում: Փորձանական եղանակով պարզվել է, որ կոնդենսման ռեակցիաները ավելի արագ են ընթանում, երբ քլոր տեղակալիչը գտնվում է ելային գլիցինային սինտոնում, համեմատած այն դեպքերի հետ, երբ որպես դեհիդրոամինաթվային սինտոն օգտագործվում է Ni^{II}-2-CBPB-Δ-Ala կոմպլեքսները:

Իսկ ռեակցիայի ստերեոսելեկտիվության համեմատաբար բարձր արդյունքներ են արձանագրվել, երբ քլոր տեղակալիչը գտնվում է դեհիդրոալանինի կոմպլեքսում և ելային էլեկտրոֆիլ դեհիդրոալանինի և նուկլեոֆիլ գլիցինի կոմպլեքսները ունեն հակառակ բացարձակ կոնֆիգուրացիաներ (տես աղյուսակ 7, փորձ 6 և 7): Գլիցինի և դեհիդրոալանինի մոդիֆիկացված կոմպլեքսների ասիմետրիկ կոնդենսման ռեակցիաների համեմատաբար ոչ բարձր էֆեկտիվությունը (տես աղյուսակ 7, փորձ 9-12) հավանաբար պայմանավորված է դիմեր կոմպլեքսներում առկա տարածական չկապակցող փոխազդեցություններով:

Բոլոր կոնդենսման ռեակցիաների հիմնական արգասիքները առանձնացվել են ռեակցիոն միջավայրից ՆՇԼ մեթոդով [SiO₂, 20x20 սմ, CHCl₃-CH₂COOC₂H₅ (1:3)] և հետագոտվել է նրանց կառուցվածքը ֆիզիկոքիմիական անալիզի մեթոդներով:

Ինչպես հետևում է գիտահետազոտական աշխատանքների արդյունքում արձանագրված տվյալներից, կարևորագույն ոչ սպիտակուցային կառուցվածքի 4-ամինազլուտամինաթթվի օպտիկապես ակտիվ (2*S*,4*S*) և (2*R*,4*R*)-ստերեոիզոմերների ստացման համար առավել արդյունավետ են մոդիֆիկացված

գլիցինի [Ni^{II}-2-CBPB-Gly], և չմոդիֆիկացված դեհիդրոալանինի [Ni^{II}-BPB-Δ-Ala] կոմպլեքսների ըստ Միխայելի կոնդենսման ռեակցիաները:

ԵԶՐԱԿԱՑՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐ

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

- Գլիցինի մոդիֆիկացված կոմպլեքսները հետազոտվել են ամինաթթվային մնացորդի C-ակլիման ասիմետրիկ ռեակցիաներում և ցույց է տրվել (S)-բացարձակ կոնֆիգուրացիայով α-ամինաթթուների՝ ներառյալ կողմնային ռադիկալում տարբեր ալիֆատիկ և արոմատիկ տեղակալիչներ պարունակող մնանակների բարձր սելեկտիվությամբ և արագ ընթացող ասիմետրիկ սինթեզի հնարավորությունը N-բենզիլպրոլինի մնացորդի ֆենիլային օղակի *օրթո*-դիրքում Cl-տեղակալիչ պարունակող մոդիֆիկացված (S)-2-CBPB քիրալային ռեազենտի կոմպլեքսների կիրառման դեպքում:
- Ալանինի մոդիֆիկացված կոմպլեքսները հետազոտվել են ամինաթթվային մնացորդի C-ակլիման ռեակցիաներում և ցույց է տրվել, որ կողմնային ռադիկալում տարբեր բնույթի տեղակալիչներ պարունակող α-մեթիլ-(S)-α-ամինաթթուների արդյունավետ ասիմետրիկ սինթեզի համար ևս լավագույն ելային ամինաթթվային սինտոն է համարվում մոդիֆիկացված (S)-2-CBPB քիրալային օժանդակ ռեազենտի ալանինային կոմպլեքսը:
- Մշակվել են կողմնային ռադիկալում տարբեր տեղակալիչներ պարունակող ոչ սպիտակուցային ամինաթթուների, մասնավորապես արոմատիկ օղակի տարբեր դիրքերում հալոգենի ատոմ պարունակող (S)-β-ֆենիլ-α-ալանինի և նրա α-մեթիլտեղակալված մնանակների բարձրսելեկտիվ (*ee* մինչև 96%) և արագընթաց (5-8 րոպե) ասիմետրիկ սինթեզի մեթոդներ:
- Սինթեզվել են մոդիֆիկացված ամինաթթվային և դեհիդրոամինաթթվային կոմպլեքսներ՝ (R)-2-CBPB քիրալային օժանդակ ռեազենտի պարունակությամբ, և նրանց կիրառմամբ մշակվել են կողային ռադիկալում տարբեր տեղակալիչներով ոչ սպիտակուցային (R)-α-ամինաթթուների և նրանց α-մեթիլտեղակալված մնանակների արդյունավետ ասիմետրիկ սինթեզի մեթոդներ:
- Հետազոտվել է 4-ամինազլուտամինաթթվի հնարավոր օպտիկապես ակտիվ ստերեոիզոմերների արդյունավետ ասիմետրիկ սինթեզի հնարավորությունը նուկլեոֆիլ գլիցինի և էլեկտրոֆիլ դեհիդրոալանինի մոդիֆիկացված և չմոդիֆիկացված կոմպլեքսների կոնդենսման ճանապարհով: Ցույց է տրվել, որ կոնդենսման ռեակցիաները առավել արագ են ընթանում, երբ Cl տեղակալիչը գտնվում է ելային գլիցինային սինտոնում, իսկ կոնդենսման ռեակցիաների ստերեոսելեկտիվությունը ավելի բարձր է, երբ Cl տեղակալիչը գտնվում է դեհիդրոալանինային սինտոնում: Ընդ որում, ինչպես կոնդենսման ռեակցիաների արագությունը, այնպես էլ ստերեոսելեկտիվությունը համեմատաբար ավելի բարձր է, երբ կոնդենսվում են հակառակ կոնֆիգուրացիայով կոմպլեքսներ:
- Մշակվել է կարևորագույն ոչ սպիտակուցային բնույթի 4-ամինազլուտամինաթթվի օպտիկապես ակտիվ (2*S*,4*S*) և (2*R*,4*R*)-ստերեոիզոմերների

ասիմետրիկ սինթեզի առավել արդյունավետ (քարճրսելեկտիվ և արագընթաց) մեթոդ:

Աշխատանքի շրջանակներում սինթեզվել են 40 օպտիկապես ակտիվ ամինաթթուներ, որոնցից 31-ը սինթեզվել են առաջին անգամ և գրականության մեջ նկարագրված չեն:

Առենախոսության հիմնական արդյունքները տպագրված են հետևյալ աշխատանքներում

1. Saghyan A.S., Manasyan L.L., Dadayan S.A., **Petrosyan S.G.**, Geolchanyan A.V., Andreyan S.A., Maleev V.I., Khrustalev V.N. *New Chiral Ni^{II} Complexes of Schiff's Bases of Amino Acids for Efficient Asymmetric Synthesis of β -Hydroxy- α -Amino Acids* // Electronic Journal of Natural Sciences NAS RA , 2006, vol. 2, №7, pp. 20-26.
2. Saghyan A.S., Dadayan S.A., Geolchanyan A.V., Jamgaryan S.M., **Petrosyan S.G.**, Gyulumyan E.A., Maleev V.I. *New modified chiral auxiliaries for the efficient asymmetric synthesis of α -amino acids* // Proceedings of the International Conference “Advanced Biotechnology: *Perspectives of Development in Armenia*”, Tsakhadzor, July 12-14, 2006, p. 16.
3. Сагиян А.С., **Петросян С.Г.**, Джамгарян С.М., Дадаян С.А., *Асимметрический синтез α -метилзамещенных α -аминокислот* // Хим. журн. Армении, 2007, 60, № 5 ,сс. 958-964.
4. Сагиян А.С., **Петросян С.Г.**, Дадаян А.С., Джамгарян С.М., Дадаян С.А. *Асимметрический синтез галогензамещенных производных (S)- β -фенил- α -аланина* // Хим. журн. Армении, 2008, 61 № 3-4, сс 407-414.
5. Saghyan A., Geolchanyan A., Dadayan S., **Petrosyan S.**, Dadayan A., Hovhannisyan A. *Efficient Chiral Auxiliaries for the Asymmetric Synthesis of Non Protein (S)- α -Amino Acid* // International Symposium on Homogeneous Catalysis ISHC-XVI, Italy, Florence, July 5-11, 2008, p. 427.
6. Сагиян А.С., **Петросян С.Г.**, Геолчаниян А.В., Мкртчян А.Ф. *Высокоселективный и скоротечный асимметрический синтез фторзамещенных производных (S)- β -фенил- α -аланина* // Сборник тезисов международной конференции «Современное состояние биотехнологии в Армении и роль МНТЦ в ее развитии», г. Цахкадзор, 28 сентября – 02 октября, 2008, с. 129.
7. **Петросян С.Г.** *Асимметрический синтез (S)- β -(3,4-диметилфенил)- α -аланина* // Ученые записки ЕГУ, 2009, 2, сс. 38-44.
8. Saghyan A.S., **Petrosyan S.G.**, Manasyan L.L., Dadayan S.A., Geolchanyan A.V., Panosyan H.A., Maleev V.I., Khrustalev V.N. *A new approach to the efficient method for the asymmetric synthesis of (S)-o-, m-, p-fluorophenylalanines and their 2-methyl-substituted analogs* // Synthetic Communications, 2011, vol. 41, pp. 493-506.

ПЕТРОСЯН САТЕНИК ГУКАСОВНА

«Высокоселективный и скоротечный асимметрический синтез небелковых α -аминокислот»

РЕЗЮМЕ

Ключевые слова: небелковая аминокислота, асимметрический синтез, хиральный реагент, *ee*-энантиомерный выход, C-алкилирование, Ni^{II} комплекс.

Диссертационная работа посвящена разработке методов биомиметического асимметрического синтеза ряда неописанных оптически активных α -замещенных α -аминокислот с применением модифицированных хиральных аминокислотных комплексов. Работа выполнена в лаборатории синтеза небелковых аминокислот НИИ Биотехнологии и на кафедре фармацевтической химии ЕГУ.

Синтезированы модифицированные хиральные вспомогательные реагенты и Ni^{II} комплексы их основания Шиффа с глицином и аланином, которые в качестве модельных систем пиридоксальфосфат зависимых ферментов исследовались в асимметрических реакциях C-алкилирования аминокислотных остатков.

Показана возможность высокоселективного и скоротечного асимметрического биомиметического синтеза небелковых α -аминокислот в случае применения модифицированных комплексов аминокислот на основе хирального вспомогательного реагента, содержащего атом Cl в *орто*-положении фенильной группы N-бензилпропилового остатка.

Впервые разработаны методы относительно высокоселективного (*ee* до 96%) и скоротечного (5-8 минут) асимметрического синтеза α -аминокислот с различными алифатическими и ароматическими заместителями в боковом радикале, включая галогензамещенные фенилаланины и их α -метилзамещенные аналоги.

В асимметрических реакциях C-алкилирования аминокислотных остатков исследовались также модифицированные 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 асимметрического биомиметического синтеза замещенных в боковом радикале (*R*)- α -аминокислот и их α -метилзамещенных аналогов с применением соответствующих модифицированных комплексов.

Заключительная часть диссертационной работы посвящена асимметрическому синтезу всех возможных стереоизомеров диастереотопной аминокислоты 4-аминоглутаминовой кислоты.

Для получения 4-аминоглутаминовой кислоты проведены реакции конденсации модифицированных и немодифицированных комплексов глицина и дегидроаланина во всех возможных комбинациях. Изучены как влияние строения хирального вспомогательного реагента (модифицированного и немодифицированного), так и конфигурации [(*S*) или (*R*)] на стереоселективность и

скорость реакций асимметрического синтеза 4-аминоглутаминовой кислоты. Было показано, что эти реакции наиболее быстро протекают при проведении конденсации исходных комплексов разных конфигураций. Это, вероятно, связано с пространственным фактором, поскольку в комплексах содержатся объемные бензольные кольца, которые, находясь на одной стороне плоскости, затрудняют взаимодействие двух комплексов. Наблюдалась также разница скоростей реакций конденсации комплексов, содержащих разные модифицированные лиганды, но с одинаковой абсолютной конфигурацией. Экспериментально было выяснено, что реакции конденсации протекают более скоротечно, когда Cl заместитель находится в исходном глициновом синтоне по сравнению с теми случаями, когда в качестве дегидроаминокислотного синтона используется комплекс Ni^{II} -2-CBPP- Δ -Ala. Что касается стереоселективности реакций конденсации, относительно высокие результаты были получены, когда Cl заместитель находится в комплексе дегидроаланина, и исходные комплексы электрофильного дегидроаланина и нуклеофильного глицина имеют разные абсолютные конфигурации. Относительно невысокая эффективность асимметрических реакций конденсации модифицированных комплексов глицина и дегидроаланина, по-видимому, связана с существующим в димерных комплексах пространственным несвязывающим взаимодействием.

Таким образом, разработан эффективный метод асимметрического синтеза оптически активных (2*S*,4*S*)- и (2*R*,4*R*)-4-аминоглутаминовой кислоты путем асимметрической конденсации модифицированного глицинового и немодифицированного дегидроаланинового комплексов.

В целом в настоящей работе синтезировано 40 оптически активных алифатически и ароматически замещенных небелковых (*S*)- и (*R*)- α -аминокислот и их промежуточных комплексов, из которых 31 соединения не описано в литературе как известные соединения, а для известных аминокислот разработан более эффективный (высокоселективный и скоротечный) метод асимметрического синтеза.

Синтезированные аминокислоты могут успешно применяться как прекурсоры для синтеза соответствующих изотопно-меченных аминокислот. Разработанные методы могут применяться для синтеза радиофармпрепаратов для ПЭТ-диагностики. Синтезированные новые оптически активные α -аминокислоты в дальнейшем будут включены в общий каталог известной бельгийской фирмы «Acros Organics».

Основные материалы настоящего исследования докладывались на международных конференциях: Advanced Biotechnology: Perspectives of development in Armenia (Tsakhkadzor, 2006), State-of-the-Art Biotechnology in Armenia and ISTC contribution (Tsakhkadzor, 2008), International Symposium on Homogeneous Catalysis ISHC-XVI (Italy, Florence, 2008). По теме диссертационной работы опубликовано 8 работ (в том числе 3 тезиса).

“High selective and fast asymmetric synthesis of non-proteinogenic α -amino acids”

SUMMARY

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

The Thesis is devoted to the development of methods for biomimetic asymmetric synthesis of a range of optically active, undescribed in literature α -substituted α -amino acids using modified chiral amino acid complexes. The work was fulfilled in the laboratory of the synthesis of non-proteinogenic amino acids of SRI “Biotechnology” and in the Department of Pharmaceutical Chemistry of YSU.

Modified chiral auxiliaries and their Ni^{II} complexes of Schiff's bases with glycine and alanine were synthesized, which as a model system of pyridoxalphosphate-dependent enzymes were investigated in the asymmetric reactions of C-alkylation of amino acid moieties.

The possibility of high selective and fast asymmetric biomimetic synthesis of non-protein α -amino acids in case of using modified amino acid complexes based on chiral auxiliary with chlorine atom in *ortho*-position of the phenyl group of N-benzylproline moiety was shown.

As a result methods for relatively high selective (*ee* up to 96%) and fast (5-8 minutes) asymmetric synthesis of α -amino acids with various aliphatic and aromatic substituents in the side chain radical including halogen-substituted phenylalanines and their α -methyl-substituted analogs were developed for the first time.

In asymmetric reactions of C-alkylation of amino acid moieties the modified chiral Ni^{II} complexes of (*R*)-absolute configuration have been also studied. The reactions were conducted with the same alkylating agents and under the same conditions as in the case of (*S*)- α -amino acids synthesis. As a result universal methods for high selective asymmetric biomimetic synthesis of substituted in the side chain radical (*R*)- α -amino acids and their α -methyl-substituted analogs were elaborated using corresponding modified complexes.

The final part of the thesis is devoted to asymmetric synthesis of all possible stereoisomers of diastereotop amino acid, namely 4-aminoglutamic acid.

To synthesize 4-aminoglutamic acid, reactions of condensation of modified and unmodified complexes of glycine and dehydroalanine were conducted in all possible combinations. Both the impact of the structure of chiral auxiliary (modified and unmodified) and of [(*S*) or (*R*)] configuration on stereoselectivity and the reaction rate of asymmetric synthesis of 4-aminoglutamic acid were studied. These reactions were shown to proceed faster in the case of conducting condensation of the initial complexes of different configurations. It is probably deal with spatial factor as the complexes contain volumetric benzene rings, which being in one side of the plane make the interaction of two complexes difficult. The difference in the rates of condensation reactions of complexes with various modified ligands but with a similar absolute configuration was also observed. The condensation reactions were experimentally revealed to proceed faster

when the chlorine substituent was in the initial glycine synthon as compared with the cases, when the complex $\text{Ni}^{\text{II}}\text{-2-CBPB-}\Delta\text{-Ala}$ was used as dehydroamino acid synthon. As for stereoselectivity of the condensation reaction, relatively higher results were obtained when the chlorine substituent was in the complex of dehydroalanine and the initial complexes of electrophilic dehydroalanine and nucleophilic glycine had different absolute configurations. Relatively low efficiency of asymmetric reactions of condensation of glycine and dehydroalanine modified complexes is evidently connected with spatial nonbinding interaction existing in dimer complexes.

Thus, an efficient method for the asymmetric synthesis of optically active (2*S*,4*S*)- and (2*R*,4*R*)-4-aminoglutamic acid through the asymmetric condensation of modified glycine and unmodified dehydroalanine complexes was elaborated.

Thus, in the present work 40 optically active aliphatic and aromatic- substituted non-protein (*S*)- and (*R*)- α -amino acids and their intermediate complexes were synthesized, 31 of which are not described in literature as known compounds; and for the known amino acids more efficient (high selective and fast) method for asymmetric synthesis was developed.

The synthesized amino acids can be successfully used as precursors for synthesis of corresponding isotope-labeled amino acids. The developed methods can be used to synthesize radiopharmaceutical preparations for PET-diagnostics. The new synthesized optically active α -amino acids in future will be included in the general Catalog of Belgium firm "Acros Organics".

The main results of the Thesis were presented in the international conferences: Advanced Biotechnology; Perspectives of development in Armenia (Tsakhkadzor, 2006), State-of-the-Art Biotechnology in Armenia and ISTC contribution (Tsakhkadzor, 2008), International Symposium on Homogeneous Catalysis ISHC-XVI (Italy, Florence, 2008). Eight works (including 3 written presentations(theses)) on the theme of this thesis were published.