

ՀՀ ԳԱԱ «ՀԱՅԿԵՆՍԱՏԵԽՆՈԼՈԳԻԱ» ԳԱԿ ՊՈԱԿ

ԳՐԻԳՈՐՅԱՆ ՆԱՐԻՆԵ ՅՈՒՐԻԻ

ԲՐՈՍ ՊԱՐՈՒՆԱԿՈՂ ՆՈՐ ՔԻՐԱԼԱՅԻՆ ՕԺԱՆԴԱԿ ՌԵԱԳԵՆՏՆԵՐԻ ԵՎ
ԴՐԱՆՑ ԱՄԻՆԱԹՎԱՅԻՆ ԿՈՄՊԼԵՔՍՆԵՐԻ ՄԻՆԹԵԶԻ ՈՒ ՀԵՏԱԶՈՏՈՒՄԸ
 α -ԱՄԻՆԱԹՈՒՆԵՐԻ ԱՄԻՍԵՏՐԻԿ ՄԻՆԹԵԶԻ ՌԵԱԿՑԻԱՆԵՐՈՒՄ

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

ՄԵՂՍԱԳԻՐ

Երևան-2015

НПО «АРМБИОТЕХНОЛОГИЯ» НАН РА ГНКО

ГРИГОРЯН НАРИНЕ ЮРЬЕВНА

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

АВТОРЕФЕРАТ

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

Ереван-2015

Ատենախոսության թեման հաստատվել է ՀՀ ԳԱԱ «Հայկենսաստեխնոլոգիա» ԳԱԿ-ում:

Գիտական ղեկավար՝

քիմիական գիտությունների թեկնածու,
դոցենտ Ս. Ա. Դադայան

Պաշտոնական ընդդիմախոսներ՝

քիմիական գիտությունների դոկտոր,
պրոֆեսոր Տ. Վ. Ղոչիկյան
քիմիական գիտությունների դոկտոր,
պրոֆեսոր Ե. Գ. Պարոնիկյան

Առաջատար կազմակերպություն՝

Հայաստանի ազգային ագրարային
համալսարան

Պաշտպանությունը կայանալու է 2015թ. նոյեմբերի 27-ին, ժամը 15⁰⁰-ին ՀՀ ԳԱԱ «Հայկենսաստեխնոլոգիա» ԳԱԿ-ում գործող ՀՀ ԲՈՂ-ի Կենսաստեխնոլոգիայի 018 մասնագիտական խորհրդի նիստում:

Հասցեն՝ 0056, ՀՀ, ք. Երևան, Գյուրջյան փողոց, 14, հեռ/ֆաքս (37410) 654180:

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

Սեղմագիրն առաքված է 2015թ. հոկտեմբերի 27-ին:

Մասնագիտական խորհրդի գիտական քարտուղար,
կենսաբանական գիտությունների թեկնածու

Գ. Ե. Ավետիսովա

Тема диссертации утверждена в НИЦ «Армбиотехнология» НАН РА.

Научный руководитель:

кандидат химических наук, доцент
С. А. Дадаян

Официальные оппоненты:

доктор химических наук, профессор
Т. В. Кочикян
доктор химических наук, профессор
Е. Г. Пароникян

Ведущая организация:

Национальный аграрный университет Армении

Защита диссертации состоится «27» ноября 2015г. в 15⁰⁰ часов на заседании специализированного совета 018 Биотехнологии ВАК РА при НИЦ «Армбиотехнология» НАН РА.

Адрес: 0056, РА, г. Ереван, ул. Гюрджяна, 14, тел/факс (37410) 654180.

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

Автореферат разослан «27» октября 2015г.

Ученый секретарь специализированного совета,
кандидат биологических наук

Г. Е. Аветисова

ԱՇԽԱՏԱՆՔԻ ԸՆԴՀԱՆՈՒՐ ԲՆՈՒԹԱԳԻՐԸ

Խնդրի արդիականությունը: Վերջին տասնամյակների ընթացքում քիրալային տեխնոլոգիաների բուռն զարգացումը նոր հորիզոններ է բացում դեղագործական արդյունաբերության մեջ: Ուստի պատահական չէ, որ քիրալային տեխնոլոգիաներ մշակող ֆիրմաների ջանքերն առաջին հերթին ուղղված են օպտիկապես ակտիվ քիրալային միացությունների առանձին էնանտիոմերների մոտ հավաստի բուժական էֆեկտների բացահայտմանն ու հաստատմանը և դրանց հիման վրա նոր անվնաս և արդյունավետ դեղապրեպարատների ստացմանը: Դրանք լուրջ ռեսուրս կարող են հանդիսանալ քիրասելեկտիվային պրեպարատների առաջ մղմանը բժշկական թերապիայում: Օրինակ, բժշկական պրակտիկայում լայնորեն կիրառվող հայտնի ցավազրկող “Deksalgine” պրեպարատը, որպես ակտիվ ազդիկոն պարունակում է (S)- α -մեթիլ- β -բենզոիլֆենիլպրոպիոնաթթու: Այն առավել ինտենսիվ է իջեցնում ցավը, քան մինչ այդ օգտագործվող “Ketonal” պրեպարատը, թույլ է տալիս խուսափել անցանկալի մետաբոլիկ պրոցեսներից, նպաստում է պրեպարատի թունավորության նվազեցմանը (Gaulet M.T 1995, Hutt A. J; Valentova J, 2003):

Սկզբունքային նշանակություն են ձեռք բերել բժշկության, դեղագործության և այլ բնագավառներում լայնորեն կիրառվող α - և β -տեղակալված α -ամինաթթուները: Հեռանկարային են համարվում β -բենզոիլֆենիլ տեղակալված α -ամինապրոպիոնաթթվի էնանտիոմերապես հարուստ (ee>95%) ածանցյալները, որոնք կարող են առավել ակտիվ ազդիկոն հանդիսանալ ինչպես հայտնի, այնպես էլ նոր ստեղծվելիք ցավազրկող պրեպարատների համար:

Եվ պատահական չէ, որ էնանտիոմերապես մաքուր α -ամինաթթուների ստացման ասիմետրիկ սինթեզի մեթոդների հանդեպ աճող հետաքրքրությունն աշխարհում կապված է նաև դրանց կիրառական նշանակության հետ, որպես ժամանակակից հակաուռուցքային, ցավազրկող, ալկոհոլային և թմրամոլության դեմ կիրառվող դեղապատրաստումների բաղադրիչներ (Barret, 1985; Janecka, 1995; Gaulet, 1995; Maruoka, Ooi, 2003): Դրանց կիրառման կարևորագույն ոլորտներից է նաև Պոզիտրոնային էմիսիոնային տոմոգրաֆիան (ՊԷՏ), որի գործընթացներում իզոտոպներով (^{11}C , ^{18}F և այլն) նիշակրված էնանտիոմերապես ակտիվ ոչ սպիտակուցային α -ամինաթթուները, որպես ռադիոֆարմպրեպարատներ, հաջողությամբ կիրառվում են 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, քանի որ հակառակ անտիպոդը սովորաբար թողնում է բացասական ազդեցություն, իսկ ՊԷՏ ախտորոշման դեպքում՝ խանգարում է արդյունավետ ախտորոշմանը: Այդպիսի միացությունների ստացման մեթոդների համար առանցքային են համարվում սինթեզի բարձրսելեկտիվությունն ու տևողությունը:

Հետևաբար, առավել բարձր էնանտիոսելեկտիվությամբ և ամինաթթվային մնացորդների բարձր ռեակցիոնունակությամբ օժտված նոր մոդիֆիկացված ամինաթթվային կոմպլեքսների սինթեզն ու դրանց կիրառմամբ օպտիկապես ակտիվ ոչ սպիտակուցային ամինաթթուների, մասնավորապես β-բենզոիլֆենիլ տեղակալված α-ամինապրոպիոնաթթվի նոր և էնանտիոմերապես հարուստ (ee>95%) ամինաթթուների բարձրսելեկտիվ մեթոդների մշակումը մտում է արդիական խնդիր:

Հետազոտության նպատակն ու խնդիրները: Սույն ատենախոսության նպատակն է.

1. Բրոմ պարունակող քիրալային նոր օժանդակ ռեագենտների և ամինաթթվային կոմպլեքսների ստացումն ու դրանց հետազոտումը օպտիկապես ակտիվ (S)- և (R)-α-ամինաթթուների ասիմետրիկ սինթեզի ռեակցիաներում:
2. Բրոմ պարունակող մոդիֆիկացված ամինաթթվային կոմպլեքսների հետազոտումը β-դիրքում բենզոիլֆենիլ և հետերոցիկլիկ տեղակալիչ խմբերով ալկիլ հալոգենիդների հետ՝ պոտենցյալ ցավազրկող հատկությամբ օժտված օպտիկապես ակտիվ α-ամինապրոպիոնաթթվի նոր ածանցյալների բարձրսելեկտիվ (ee>95%) մեթոդների մշակման համար:
Դրված նպատակին հասնելու համար նախատեսվել է.
 - Մինթեզել (S)-2-N-(N'-բենզիլպրոլիլ)ամինաբենզոֆենոն [(S)-BPB] քիրալային օժանդակ ռեագենտի N-բենզիլպրոլիլի մնացորդի ֆենիլային օղակի *o*-, *m*- և *p*-դիրքերում բրոմ տեղակալիչի պարունակությամբ մոդիֆիկացված նմանակներ՝ (S)- և (R)-N-(2-բենզոիլֆենիլ)-1-(2-բրոմբենզիլ)պիրոլիդին-2-կարբօքսամիդ (2-BrBPB), (S)- և (R)-N-(2-բենզոիլֆենիլ)-1-(3-բրոմբենզիլ)պիրոլիդին-2-կարբօքսամիդ (3-BrBPB), (S)- և (R)-N-(2-բենզոիլֆենիլ)-1-(4-բրոմբենզիլ)պիրոլիդին-2-կարբօքսամիդ (4-BrBPB):
 - Մինթեզել բրոմ պարունակող քիրալային օժանդակ ռեագենտների և ամինաթթուների (Gly, Ala) Շիֆի հիմքերի հետ Ni^{II} –իոնի առաջացրած հարթ քառակուսային մոդիֆիկացված կոմպլեքսներ՝ Ni^{II} –(S)-2-BrBPB-Gly, Ni^{II} –(R)-2-BrBPB-Gly, Ni^{II} –(S)-3-BrBPB-Gly, Ni^{II} –(R)-3-BrBPB-Gly, Ni^{II} –(S)-4-BrBPB-Gly, Ni^{II} –(R)-4-BrBPB-Gly, Ni^{II} –(S)-2-BrBPB-(S)-Ala, Ni^{II} –(R)-2-BrBPB-(R)-Ala, Ni^{II} –(S)-3-BrBPB-(S)-Ala, Ni^{II} –(R)-3-BrBPB-(R)-Ala, Ni^{II} –(S)-4-BrBPB-(S)-Ala, Ni^{II} –(R)-4-BrBPB-(R)-Ala:
 - Գլիցինի և ալանինի մոդիֆիկացված կոմպլեքսները հետազոտել ալկիլհալոգենիդների հետ դրանց ամինաթթվային մնացորդների C-ալկիլման ասիմետրիկ ռեակցիաներում և մշակել (S)- և (R)-բացարձակ կառուցվածքի α-ամինաթթուների և դրանց α-մեթիլ տեղակալված նմանակների բարձրսելեկտիվ սինթեզի մեթոդներ:
 - Գլիցինի և ալանինի մոդիֆիկացված ամինաթթվային կոմպլեքսները հետազոտել արդիլֆենիլ տեղակալիչ պարունակող ալկիլ հալոգենիդների հետ C-ալկիլման ռեակցիաներում, β-դիրքում օպտիկապես ակտիվ α-ամինապրոպիոնաթթվի նոր ածանցյալների բարձրսելեկտիվ (ee>95%) մեթոդների մշակման համար, որոնք որպես պոտենցյալ ցավազրկող հատկությամբ

օժտված ոչ ստերեոիդային ազլիկոններ կարող են կիրառվել բժշկական թերապիայում:

- Գլիցինի մոդիֆիկացված կոմպլեքսները հետազոտել հետերոցիկլիկ խմբեր պարունակող ակլիլ հալոգենիդների հետ C-ակլիլման ռեակցիաներում և մշակել (S)- և (R)-բացարձակ կառուցվածքի օպտիկապես ակտիվ α -ամինապրոպիոնաթթվի նոր ածանցյալների բարձրսելեկտիվ ($ee > 95\%$) մեթոդների մշակման համար:

Գիտական նորույթ: Առաջին անգամ սինթեզվել են բրոմ պարունակող նոր (S)-2-BrBPB, (S)-3-BrBPB, (S)-4-BrBPB մոդիֆիկացված քիրալային օժանդակ ռեագենտներ, դրանց և ամինաթթուների (Gly, Ala) Շիֆի հիմքերի հետ Ni^{II} իոնի առաջացրած հարթ քառակուսային կոմպլեքսներ: Վերջիններս, որպես պիրիդոքսալային ֆերմենտների պարզ մոդելային համակարգեր, հետազոտվել են α -ամինաթթուների ախմետրիկ սինթեզի ռեակցիաներում: Արդյունքում, (S)-2-BrBPB քիրալային օժանդակ ռեագենտի ամինաթթվային կոմպլեքսների կիրառմամբ ցույց է տրվել (S)- և (R)-բացարձակ կառուցվածքի α -ամինաթթուների (այդ թվում α -տեղակալված α -ամինաթթուների) բարձրսելեկտիվ ($ee > 94-95\%$) ախմետրիկ սինթեզի հնարավորությունը: Առաջին անգամ մշակվել են ոչ ստերեոիդային կառուցվածքի պոտենցյալ ցավազրկող հատկությամբ օժտված, β -դիրքում բենզոհիլֆենիլ-, բենզոհիլ-, պիպերազինային ու ֆուրիլային հետերոցիկլեր պարունակող α -ամինապրոպիոնաթթվի սինթեզի ունիվերսալ մեթոդներ:

Աշխատանքի կիրառական նշանակությունը: α -ամինաթթուների և մասնավորապես, β -դիրքում բենզոհիլֆենիլ տեղակալիչ պարունակող α -ամինապրոպիոնաթթվի նոր ածանցյալների սինթեզի մշակված ունիվերսալ մեթոդը, տեխնոլոգիապես մատչելի է լայն սպեկտրի օպտիկապես ակտիվ ոչ սպիտակուցային (S)- և (R)-ամինաթթուների պրեպարատիվ արտադրության համար: Այն հնարավորություն է տալիս մինևսյն տեխնոլոգիական սխեմայով, նույն էլային քիրալային օժանդակ ռեագենտի և բնական հումքի կիրառմամբ սինթեզել զանազան (S)- և (R)-բացարձակ կառուցվածքով էնանտիոմերապես հարուստ ($ee > 95\%$) α - և β -տեղակալված ամինաթթուներ:

Բսկ առաջին անգամ սինթեզված, β -դիրքում բենզոհիլֆենիլ տեղակալիչ պարունակող էնանտիոմերապես հարուստ ($ee > 95\%$) α -ամինապրոպիոնաթթվի նոր ածանցյալների *in vitro* փորձարկումները հույս են ներշնչում, որ դրանք մոտ ապագայում կարող են կիրառություն գտնել բժշկական թերապիայում, որպես պոտենցյալ ոչ ստերեոիդային ակտիվ ազլիկոններ, անալգետիկ պրեպարատների բաղադրության մեջ:

Պաշտպանության ներկայացվող դրույթները:

- Գլիցինի և ալանինի բրոմ պարունակող մոդիֆիկացված ամինաթթվային կոմպլեքսների սինթեզն ու հետազոտումը որպես պիրիդոքսալային ֆերմենտների կենսամիմետիկ մոդելային համակարգեր:

- (S)- և (R)-բացարձակ կոնֆիգուրացիայի α -ամինաթթուների ստացման բարձրսելեկտիվ ($ee > 95\%$) ասիմետրիկ սինթեզի մեթոդներ (S)-2-BrBPB քիրալային օժանդակ ռեագենտի ամինաթթվային կոմպլեքսների կիրառմամբ:
- β -դիրքում բենզոիլֆենիլ տեղակալիչ պարունակող, ոչ ստերեոիդային կառուցվածքի պոտենցյալ ցավազրկող հատկությամբ օժտված, α -ամինապրոպիոնաթթվի նոր ածանցյալների սինթեզի ունիվերսալ մեթոդ:
- β -դիրքում պիպերազինային և ֆուրիլային հետերոցիկլեր պարունակող α -ամինապրոպիոնաթթվի նոր ածանցյալների սինթեզի ունիվերսալ մեթոդ:

Աշխատանքի կապը գիտական ծրագրերի և թեմաների հետ: Աշխատանքն իրականացվել է “Արցախի գիտաշխատողների հետազոտությունների աջակցության ծրագրերի- 2011 և 2013” ներպետական 11. AA-005(2011-13թթ.), 13. AA-008 (2013-15թթ.) շրջանակներում:

1. «Բրոմտեղակալված ամինաթթվային կոմպլեքսների հետազոտումը ալոդային կոնդենսման ասիմետրիկ ռեակցիաներում: Նոր β -օքսի ամինաթթուների ստացման ունիվերսալ մեթոդի մշակում»
2. «Բրոմ պարունակող ամինաթթվային կոմպլեքսների հետազոտումը C-ալկիլման ասիմետրիկ ռեակցիաներում: β -բենզոիլֆենիլ տեղակալված ամինապրոպիոնաթթվի օպտիկապես ակտիվ նոր ածանցյալների սինթեզ» դրամաշնորհների շրջանակներում:

Հեղինակի անձնական ներդրումը: Հեղինակի անձնական ներդրումը ներառում է աշխատանքի հետ առնչվող գիտական գրականության վերլուծությունն ու ընդհանրացումը, հետազոտության հիմնական փորձարարական աշխատանքների իրականացումն ու ամփոփումը, տպագրված գիտական հոդվածների նախապատրաստումը և ատենախոսության ձևակերպումը: Խնդրի դրվածքն ու արդյունքների վերլուծությունն ու ամփոփումն իրականացվել են գիտական ղեկավար «Հայկենսատեխնոլոգիա» ԳԱԿ ՊՈԱԿ-ի «Ասիմետրիկ սինթեզի» լաբորատորիայի վարիչ, ք. գ. թ., դոցենտ Ս. Ա. Դադայանի ղեկավարությամբ:

Սինթեզված միացությունների ԲԱՀՔ անալիզն իրականացվել է ՀՀ ԳԱԱ «Հայկենսատեխնոլոգիա» ԳԱԿ-ի գիտաշխատող Ա. Ծատուրյանի կողմից, կոմպլեքսների ռենտգենկառուցվածքային անալիզը՝ ՌԴ ԳԱ Ն. Ա. Նեսմեյանովի անվան Էլեմենտորգանական միացությունների ինստիտուտի (ք. Մոսկվա) գիտաշխատող Վ. Ն. Խրոստալյովի կողմից:

Աշխատանքի քննարկումը և տպագրությունները: Ատենախոսության նյութը շարադրված է 6 գիտական հոդվածների և 5 թեզիսների տեսքով, իսկ նրա առանձին արդյունքները զեկույցի ձևով ներկայացվել են «Chemistry of nitrogen containing heterocycles, Kharkiv, Ukraine, 12-16 November, 2012, «3-rd International conference of young scientists, Tbilisi-Georgia, May 17-19, 2013, «Modern state of biotechnological developments and ways of commercialization, Yerevan, Armenia, September 11-12, 2012, «Contribution of the Young Generation in the de Development of Biotechnology», 2-nd International Scientific Conference of Young Researchers, Yerevan-Armenia, October 1-4, 2013, միջազգային, ինչպես նաև IV Научная конференция

армянского химического общества, "Достижения и проблемы", Ереван-Ванадзор, 7-11 октября, 2014, հանրապետական գիտաժողովներում:

Աշխատանքի իրականացման վայրը: Աշխատանքի փորձնական հետազոտություններն իրականացվել են ԼՂՀ ք. Ստեփանակերտի «Արցախի գիտական կենտրոնում» և ՀՀ ԳԱԱ «Հայկենսատեխնոլոգիա» ԳԱԿ ՊՈԱԿ-ի «Սսիմետրիկ 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, գրականության ցանկից և 2 հատվածից: Աշխատանքը շարադրված է 122 էջի վրա, բերված են 17 սխեմա, 20 նկար և 10 աղյուսակ: Գրականության ցանկն ընդգրկում է 158 գիտական հղում:

ԳԼՈՒԽ 1. ԳՐԱԿԱՆ ԱՎՆԱՐԿ

Այն նվիրված է թեմայի հետ առնչվող առավել հայտնի աշխատանքների վերլուծությանը, նկարագրված են ոչ սպիտակուցային ամինաթթուների կիրառման ոլորտները, օրգանիզմում ՊՖ-ի ազդեցությամբ ամինաթթուների բնական սինթեզի մեխանիզմի մոդելավորման պարզ համակարգերն ու դրանց միջոցով ոչ սպիտակուցային ամինաթթուների սինթեզի վերջին ձեռքբերումները:

Առանձին բաժնով ներկայացված են նաև քիրալային դեղանյութերի նկարագրությունը, դրանցում քիրալային ազլիկոնների ունեցած դեղաբանական ակտիվությունը, մասնավորապես, բերված է վերլուծություն նվիրված պրոպիոնաթթվի մեթիլտեղակալված ածանցյալների դեղաբանական ազդեցության բացատրմանը հայտնի անալգետիկներ Ketonal-ի և Dekalgin-ի կազմում:

ԳԼՈՒԽ 2. ԽՆԴՐԻ ԴՐՎԱԾՔԸ ԵՎ ՀԵՏԱԶՈՏՄԱՆ ՕՐՑԵԿՏԻ ԸՆՏՐՈՒԹՅՈՒՆԸ

Հետազոտության առարկա են հանդիսացել պիրիդօքսալֆոսֆատ կախյալ (ՊՖ) ֆերմենտների բրոմ պարունակող նոր մոդելային համակարգերը և դրանց հետազոտումը (S)- և (R)-բացարձակ կոնֆիգուրացիայով ամինաթթուների, ներառյալ β-դիրքում բենզոիլֆենիլ տեղակալիչ պարունակող α-ամինապրոպիոնաթթվի և նրա α-մեթիլտեղակալված նմանակների սսիմետրիկ սինթեզի ռեակցիաներում:

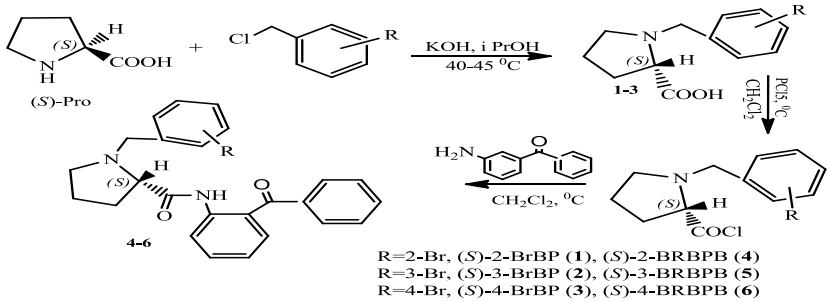
Որպես ՊՖ ֆերմենտների պարզ համակարգեր ընտրվել են Ni^{II} իոնի մոդիֆիկացված հարթ քառակուսային կոմպլեքսները՝ կառուցված ամինաթթուների և N-բենզիլպրոլինի ֆենիլային օդակում բրոմ տեղակալիչ պարունակող BPB քիրալային օժանդակ ռեագենտի Շիֆի հիմքերից:

ԳԼՈՒԽ 3. ԱՐԴՅՈՒՆՔՆԵՐԻ ՔՆՆԱՐԿՈՒՄ

3.1. Բրոմ պարունակող մոդիֆիկացված քիրալային օժանդակ ռեագենտների և դրանց ամինաթթվային կոմպլեքսների սինթեզն ու կառուցվածքային հետազոտությունները

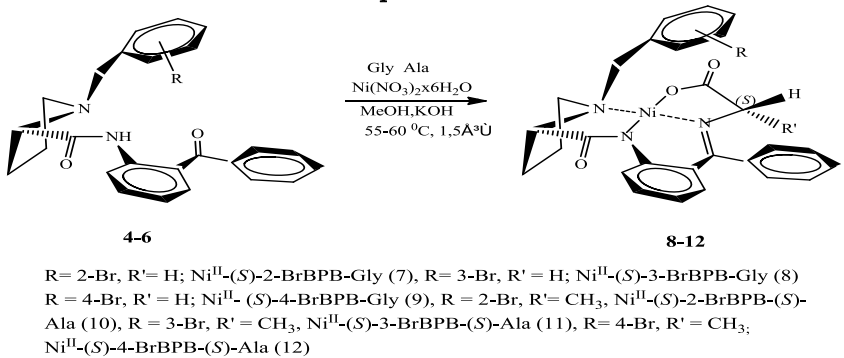
Ատենախոսական աշխատանքի սույն գլուխը նվիրված է բրոմ պարունակող նոր քիրալային օժանդակ ռեագենտների և դրանց ամինաթթվային կոմպլեքսների սինթեզին և կառուցվածքային հետազոտություններին: Քիրալային օժանդակ ռեագենտների սինթեզն իրականացվել է մեր կողմից նախկինում մշակված մեթոդով (սխեմա 1):

Մխեմա 1



Հաջորդ փուլում մոդիֆիկացված ռեագենտներից (4-6), սինթեզվել են Ni^{II} իոնի հետ դրանց և ամինաթթուների (Gly, Ala) Շիֆի հիմքերի առաջացրած մոդիֆիկացված հարթ քառակուսային կոմպլեքսները (սխեմա 2):

Մխեմա 2



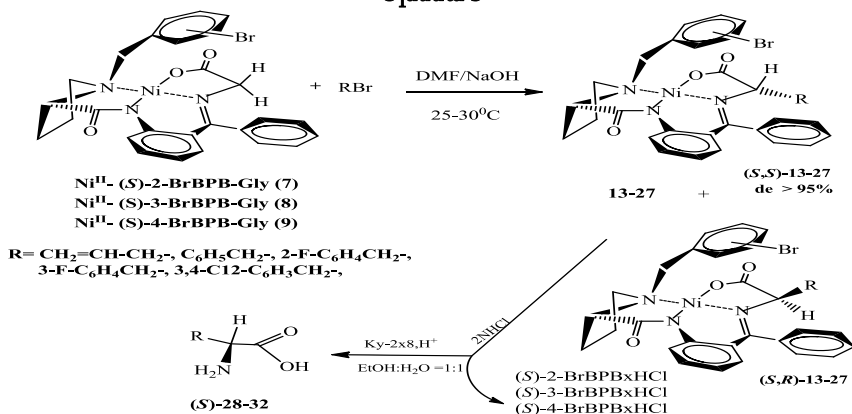
Նման մեթոդով սինթեզվել են (R)-պրոլինի հիման վրա կառուցված մոդիֆիկացված քիրալային օժանդակ ռեագենտները և դրանց ու ամինաթթուների շիֆային հիմքերի հետ Ni^{II} իոնի հարթ քառակուսային Ni^{II}-(R)-2-BrBPB-Gly (7), Ni^{II}-(R)-3-BrBPB-Gly (8), Ni^{II}-(R)-4-BrBPB-Gly (9), Ni^{II}-(R)-2-BrBPB-(R)-Ala (10), Ni^{II}-(R)-3-BrBPB-(R)-Ala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

Մինթեզված բրոմ պարունակող մոդիֆիկացված կոմպլեքսների (7-12) կառուցվածքն ու բացարձակ կոնֆիգուրացիան հետազոտվել և հաստատվել են ֆիզիկաքիմիական անալիզի մեթոդներով: Հետո ամինաթթվային (7-12) կոմպլեքսները հետազոտվել են դրանցում ալկիլհալոգենիդներով ասիմետրիկ C-ալկիլման տարբեր ռեակցիաներում:

3.2 Բրոմ պարունակող մոդիֆիկացված կոմպլեքսների հետազոտումը C-ալկիլման ռեակցիաներում

Մյետնա 3-ում ներկայացված է գլիցինի մոդիֆիկացված կոմպլեքսների (7-9) որպես ՊՖ ֆերմենտների պարզ մոդելային համակարգերի C-ալկիլման ռեակցիաներում հետազոտան արդյունքները:

Մյետնա 3



Որտեղ $\text{R} = \text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{-}$, $\text{Ni}^{\text{II}}\text{-}(S)\text{-}2\text{-BrBPB-(S)-Phe (13)}$, $\text{Ni}^{\text{II}}\text{-}(S)\text{-}3\text{-BrBPB-(S)-Phe (14)}$, $\text{Ni}^{\text{II}}\text{-}(S)\text{-}4\text{-BrBPB-(S)-Phe (15)}$ և $(S)\text{-Phe (28)}$, $\text{R} = 2\text{-F-C}_6\text{H}_4\text{CH}_2\text{-}$, $\text{Ni}^{\text{II}}\text{-}(S)\text{-}2\text{-BrBPB-(S)-}2\text{-F-Phe (16)}$, $\text{Ni}^{\text{II}}\text{-}(S)\text{-}3\text{-BrBPB-(S)-}2\text{-F-Phe (17)}$, $\text{Ni}^{\text{II}}\text{-}(S)\text{-}4\text{-BrBPB-(S)-}2\text{-F-Phe (18)}$ և $(S)\text{-}2\text{-F-Phe (29)}$, $\text{R} = 3\text{-F-C}_6\text{H}_4\text{CH}_2\text{-}$, $\text{Ni}^{\text{II}}\text{-}(S)\text{-}2\text{-BrBPB-(S)-}3\text{-F-Phe (19)}$, $\text{Ni}^{\text{II}}\text{-}(S)\text{-}3\text{-BrBPB-(S)-}3\text{-F-Phe (20)}$, $\text{Ni}^{\text{II}}\text{-}(S)\text{-}4\text{-BrBPB-(S)-}3\text{-F-Phe (21)}$ և $(S)\text{-}3\text{-F-Phe (30)}$, $\text{R} = \text{CH}_2=\text{CH-CH}_2\text{-}$, $\text{Ni}^{\text{II}}\text{-}(S)\text{-}2\text{-BrBPB-(S)-}\alpha\text{-allyl-Gly (22)}$, $\text{Ni}^{\text{II}}\text{-}(S)\text{-}3\text{-BrBPB-(S)-}\alpha\text{-allyl-Gly (23)}$, $\text{Ni}^{\text{II}}\text{-}(S)\text{-}4\text{-BrBPB-(S)-}\alpha\text{-allyl-Gly (24)}$ և $(S)\text{-AllylGly (31)}$, $\text{R} = 3,4\text{-Cl}_2\text{-C}_6\text{H}_3\text{CH}_2\text{-}$, $\text{Ni}^{\text{II}}\text{-}(S)\text{-}2\text{-BrBPB-(S)-}3,4\text{-Cl}_2\text{-Phe (25)}$, $\text{Ni}^{\text{II}}\text{-}(S)\text{-}3\text{-BrBPB-(S)-}3,4\text{-Cl}_2\text{-Phe (26)}$, $\text{Ni}^{\text{II}}\text{-}(S)\text{-}4\text{-BrBPB-(S)-}3,4\text{-Cl}_2\text{-Phe (27)}$ և $(S)\text{-}3,4\text{-Cl}_2\text{-Phe (32)}$:

Ալկիլումն առավել արդյունավետ է ընթանում դիմեթիլֆորմամիդի միջավայրում, թարմ մանրացված NaOH -ի առկայությամբ: Ալկիլման ռեակցիաների ընթացքին հետևում են ՆՇՔ մեթոդով $[\text{SiO}_2, \text{CHCl}_3\text{-CH}_3\text{COOC}_2\text{H}_5 (1:3)]$, ըստ ելային գլիցինի կոմպլեքսների հետքերի անհետացման և ալկիլված արգասիք կոմպլեքսների դիաստերեոիզոմերների միջև թերմոդինամիկական հավասարակշռության հաստատման: Ալկիլման ռեակցիաների ստերեոսելեկտիվությունը որոշվել է առաջացած դիաստերեոմեր կոմպլեքսների խառնուրդի $^1\text{H NMR}$ սպեկտրադիտման անալիզի մեթոդով՝ N -բենզիլպրոլինի մնացորդի բենզիլային խմբի մեթիլենային պրոտոնների ազդանշանների

ինտեգրալների հարաբերությամբ՝ 2.55-4.40 p.p.m. մարզում: Պարզվել է, որ ալկիլման ռեակցիաները առավել բարձր դիաստերեոսելեկտիվությամբ են ընթանում Ni^{II}-(S)-2-BrBPPB-Gly կոմպլեքսի կիրառմամբ, ԴՄՖ-ի միջավայրում, ալկիլող ռեագենտի և հիմքի համարժեք քանակության պայմաններում (ալկիլող ագենտ/հիմք = 1/1): Նման օրինաչափություն արձանագրվել էր նաև նախկինում՝ Cl և F պարունակող նմանատիպ կոմպլեքսների հետազոտության ժամանակ: Արդյունքները բերված են աղյուսակ 1-ում:

Աղյուսակ 1

Գլիցինի բրոմպարունակող մոդիֆիկացված կոմպլեքսների C-ալկիլման արդյունքները ԴՄՖ-ում, ալկիլող ագենտ/NaOH = 1/1, t = 25°C-ում

№	Գլիցինի կոմպլեքս	Ալկիլող ագենտ	Ժամ. րոպե	Ալկիլված կոմպլեքս	(S,S)/(S,R) (%), ^ա	Ելքը (%), ^բ
1	Ni ^{II} -(S)-2-BrBPPB-Gly (7)	C ₆ H ₅ CH ₂ Br	26-28	13	98.0/2.0	80.0
2	- “-	2-F-C ₆ H ₄ CH ₂ Br	25-27	16	97.8/2.2	76.2
3	- “-	3-F-C ₆ H ₄ CH ₂ Br	20-22	19	97.6/2.4	81.5
4	- “-	CH ₂ =CH-CH ₂ -Br	25	22	96.6/3.4	75.0
5	- ”-	3,4-Cl-C ₆ H ₃ CH ₂ Br	15-20	25	96.7/3.3	82.3
6	Ni ^{II} -(S)-3-BrBPPB-Gly (8)	C ₆ H ₅ CH ₂ Br	45-48	14	97.3/2.7	68.1
7	- “-	2-F-C ₆ H ₄ CH ₂ Br	44-46	17	96.6/3.4	62.6
8	- “-	3-F-C ₆ H ₄ CH ₂ Br	40-42	20	97.4/3.6	65.8
9	- “-	CH ₂ =CH-CH ₂ -Br	40-44	23	96.3/3.6	65.0
10	- ”-	3,4-Cl-C ₆ H ₃ CH ₂ Br	43-49	26	95.7/4.3	61.3
11	Ni ^{II} -(S)-4-BrBPPB-Gly (9)	C ₆ H ₅ CH ₂ Br	50-53	15	96.0/4.0	61.0
12	- “-	2-F-C ₆ H ₄ CH ₂ Br	45-47	18	96.6/3.2	58.6
13	- “-	3-F-C ₆ H ₄ CH ₂ Br	44-46	21	97.0/3.0	62.4
14	- “-	CH ₂ =CH-CH ₂ -Br	45-49	24	96.6/3.4	75.0
15	- “-	3,4-Cl-C ₆ H ₃ CH ₂ Br	52-53	27	96.7/3.3	72.9

ա) Քիրալային ԲԱՀՔ անալիզի տվյալներ; բ) Քիմիական ելքը ալկիլման փուլում

Նման եղանակով իրականացվել են նաև ալանինի բրոմ պարունակող մոդիֆիկացված կոմպլեքսների (10-12) ամինաթթվային մնացորդների C-ալկիլ-

Էնանտիոմերային մաքրության որոշմամբ: Արդյունքները բերված են աղյուսակ 2-ում:

Աղյուսակ 2

Ni^{II}-(S)-2-BrBPB-(S)-Ala, Ni^{II}-(S)-3-BrBPB-(S)-Ala և Ni^{II}-(S)-4-BrBPB-(S)-Ala կոմպլեքսների C-ակիլման արդյունքները ՂՄՖ-ում, ակիլող ազենա/NaOH = 3/1, t = 55-60 °C

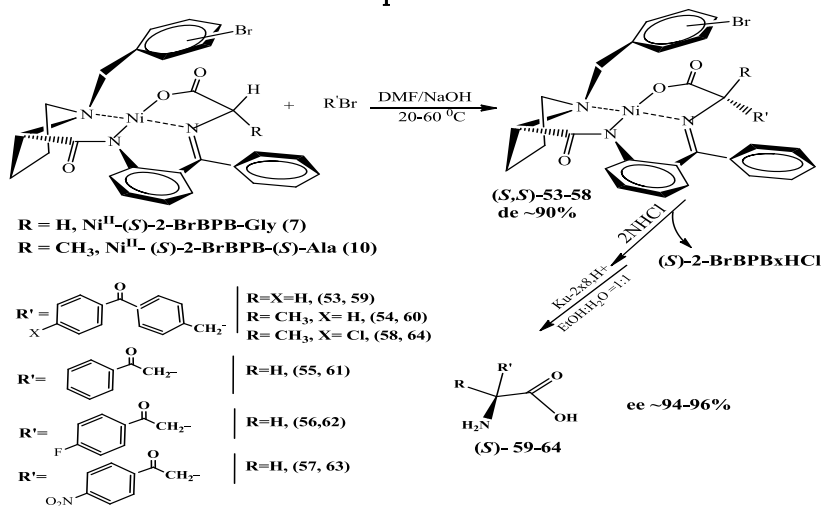
№	Ալանինի կոմպլեքս	Ակիլող ազենա	Ժամ. րոպե	Ակիլված կոմպլեքս	(S,S)/(S,R) (%), ^{ա)}	Ելք. (%) ^{բ)}
1	Ni ^{II} -(S)-2-BrBPB-(S)-Ala (10)	C ₆ H ₅ CH ₂ Br	225	33	97.5/3.6	52.2
2	-“-	2-F-C ₆ H ₄ CH ₂ Br	230	36	97.1/3.9	59.8
3	-“-	3-F-C ₆ H ₄ CH ₂ Br	230	39	96.3/3.7	64.0
4	-“-	CH ₂ =CH-CH ₂ -Br	260	42	97.7/2.3	49.3
5	-“-	3,4-Cl-C ₆ H ₃ CH ₂ Br	240	45	94.7/5.3	60.4
6	Ni ^{II} -(S)-3-BrBPB-(S)-Ala (11)	C ₆ H ₅ CH ₂ Br	480	34	91.5/8.5	41.2
7	-“-	2-F-C ₆ H ₄ CH ₂ Br	500	37	92.6/7.4	56.3
8	-“-	3-F-C ₆ H ₄ CH ₂ Br	420	40	92.3/7.7	60.0
9	-“-	CH ₂ =CH-CH ₂ -Br	540	43	94.7/5.3	45.2
10	-“-	3,4-Cl-C ₆ H ₃ CH ₂ Br	600	46	93.5/7.5	59.1
11	Ni ^{II} -(S)-4-BrBPB-(S)-Ala (12)	C ₆ H ₅ CH ₂ Br	660	35	95.0/5.0	54.2
12	-“-	2-F-C ₆ H ₄ CH ₂ Br	630	38	91.1/8.9	59.2
13	-“-	3-F-C ₆ H ₄ CH ₂ Br	710	41	91.3/8.7	63.0
14	-“-	CH ₂ =CH-CH ₂ -Br	575	44	93.4/6.6	49.1
15	-“-	3,4-Cl-C ₆ H ₃ CH ₂ Br	860	47	93.7/7.3	60.4

^{ա)} Քիրալային FԱՀՔ անալիզի տվյալներ; ^{բ)} Քիմիական ելքը ակիլման փուլում

3.3. Բրոմ պարունակող մոդիֆիկացված կոմպլեքսների հետազոտումը β-բենզոիլֆենիլ տեղակալիչ պարունակող α-ամինապրոպիոնաթթվի նոր ածանցյալների սինթեզի ռեակցիաներում

Հետազոտության այս փուլում բրոմ պարունակող ամինաթթվային կոմպլեքսները փորձարկվել են β-բենզոիլֆենիլ տեղակալիչ պարունակող α-ամինապրոպիոնաթթվի նոր ածանցյալների սինթեզի ռեակցիաներում: Առավել արդյունավետ են եղել 2-BrBPB քիրալային օժանդակ ռեագենտի ամինաթթվային (Gly, Ala) կոմպլեքսները: Ալկիլման ռեակցիաների ընթացքը բերված է սխեմա 5-ում:

Մխեմա 5



Որտեղ՝ $R = H, R' = C_6H_5(CO)C_6H_5CH_2$, $Ni^{II}-(S)-2-BrBPB-(S)-3-(4'-Bz-Ph)Ala$ (53);
 $R = CH_3, R' = C_6H_5(CO)C_6H_5CH_2$, $Ni^{II}-(S)-2-BrBPB-2-Me-(S)-3-(4'-Bz-Ph)Ala$ (54);
 $R = H, R' = C_6H_5(CO)CH_2$, $Ni^{II}-(S)-2-BrBPB-(S)-3-(4'-Bz)Ala$ (55);
 $R = H, R' = 4-F-C_6H_4(CO)CH_2$, $Ni^{II}-(S)-2-BrBPB-(S)-3-(4'-F-Bz)Ala$ (56);
 $R = H, R' = 4-NO_2-C_6H_4(CO)CH_2$, $Ni^{II}-(S)-2-BrBPB-(S)-3-(4'-NO_2-Bz)Ala$ (57);
 $R = CH_3, R' = 4'-Cl-C_6H_4(CO)C_6H_5CH_2$, $Ni^{II}-(S)-2-BrBPB-2-Me-(S)-3-(4'-Cl-Bz-Ph)Ala$ (58)
 $R = H, R' = C_6H_5(CO)C_6H_5CH_2$, $(S)-3-(4'-Bz-Ph)Ala$ (59);
 $R = CH_3, R' = C_6H_5(CO)C_6H_5CH_2$, $(S)-2-Me-3-(4'-Bz-Ph)Ala$ (60);
 $R = H, R' = C_6H_5(CO)CH_2$, $(S)-3-(4'-Bz)Ala$ (61); $R = H, R' = 4-F-C_6H_4(CO)CH_2$, $(S)-3-(4'-F-Bz)Ala$ (62); $R = H, R' = 4-NO_2-C_6H_4(CO)CH_2$, $(S)-3-(4'-NO_2-Bz)Ala$ (63); $(S)-2-Me-3-(4'-Bz-Ph)Ala$ (64):

Ռեակցիաների ընթացքին հետևում են ՆՇՔ մեթոդով [SiO₂, CHCl₃:CH₃COCH₃ (3:1)], իսկ արգասիք (S,S)- և (S,R)-դիաստերեոիզոմերների հարաբերությունը առաջացած դիաստերեոմեր կոմպլեքսների խառնուրդի ¹H ՄՄՄ սպեկտրալիտման անալիզի մեթոդով: Արդյունքները բերված են աղյուսակ 3-ում:

Աղյուսակ 3

Ni^{II}-(S)-2-BrBPB-Gly (7) և Ni^{II}-(S)-2-BrBPB-(S)-Ala (10) կոմպլեքսների C-ալկիլման արդյունքները բենզոիլֆենիլ և բենզոիլ խմբեր պարունակող ալկիլ հալոգենիդներով

№	Ելային կոմպլեքս	Ալկիլոդ ազնետ	Ժամ. րոպե	Ալկիլված կոմպլեքս	(S,S)/(S,R) (%), ^{ա)}	Ելքը (%), ^{բ)}
1	Ni ^{II} -(S)-2-BrBPB-Gly (7)	C ₆ H ₅ (CO)C ₆ H ₅ CH ₂ -	72-74	53	95./5.0	60.5
2	“_”	C ₆ H ₅ (CO)CH ₂ -	43-45	55	96.0/4.0	64.3
3	“_”	4-F-C ₆ H ₄ (CO)CH ₂ -	55-57	56	96.5/3.5	63.2
4	“_”	4-NO ₂ -C ₆ H ₄ (CO)CH ₂	68-70	57	94.5/5.5	62.1
5	Ni ^{II} -(S)-2-BrBPB-(S)-Ala (10)	C ₆ H ₅ (CO)C ₆ H ₅ CH ₂ -	120	54	97.0/3.0	58.4
6	“_”	⁴ -ClC ₆ H ₄ (CO)C ₆ H ₅ CH ₂ -	110	58	97.7/2.3	60.1

ա) ՄՄՌ ¹H անալիզի տվյալներ ; բ) Քիմիական ելքը ալկիլման փուլում

Նոր սինթեզված **59-64** ամինապրոպիոնաթթվի ածանցյալները, որպես պոտենցյալ ցավազրկող հասկոպոյամբ օժտված ազլիկոններ *in vitro* հետազոտվել են լարմամբ բացվող նատրիումական անցուղիների լավագույն մոդելներից 3rw0 *Arcobacter butzleri* հետ՝ համակարգչային մոդելավորման DOCKING ծրագրով: Արդյունքները բերված են աղյուսակ 4-ում:

Աղյուսակ 4

Ամինաթթվային լիգանդների և 3rw0 *Arcobacter butzleri* ռեցեպտորի հատվածների միջև կապի էներգիայի և դիսոցիան հաստատումների արժեքները

Լիգանդ		pdb_3rw0	
		ΔG ₀ , kcal/mol	K _D , mM
AA1	(S)-2-(3-benzoylphenyl)propanoic acid	-9.2	0.00018
AA2	(R)-2-(3-benzoylphenyl)propanoic acid	-9.4	0.00013
AA3	(S)-3-(4-benzoylphenyl)-2-amino-2-methylpropanoic acid	-8.6	0.00050

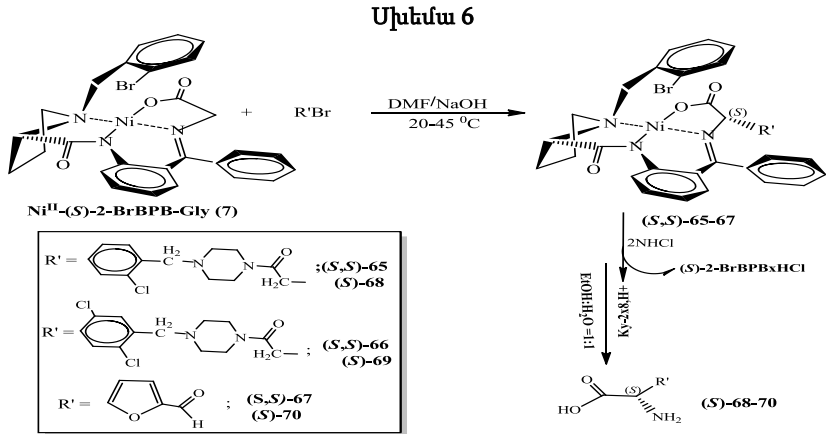
աղյուսակ 4-ի շարունակությունը

AA4	(R)- 3-(4-benzoylphenyl)-2-amino-2-methylpropanoic acid	-8.0	0.00137
AA5	(S)- 3-(4-benzoylphenyl)-2-aminopropanoic acid	-8.3	0.00082
AA6	(S)- 3-(4-benzoyl)-2-aminopropanoic acid	-6.1	0.03378

AA1 և AA2-ը “Deksalgine” պրեպարատի ակտիվ ազդիկոնն է, AA2-ը դրա անտիպոդը

3.4. Պիպերազինային և ֆուրիլային հետերոցիկլեր պարունակող նոր α-ամինաթթուների սինթեզ Ni^{II}-(S)-2-BrBPB-Gly կոմպլեքսի կիրառմամբ

Այդ նպատակով հետազոտվել է առավել արդյունավետ Ni^{II}-(S)-2-BrBPB-Gly կոմպլեքսը (սխեմա 6):



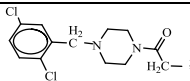

Ռեակցիաների ընթացքին հետևում են ՆՇՔ մեթոդով [SiO₂, CHCl₃:CH₃COCH₃ (3:1)]՝ ըստ ելային կոմպլեքսի հետքի անհետացման, արգասիքների (S,S)- և (S,R)- հարաբերությունը՝ ՄՄՌ ¹H սպեկտրադիտման անալիզի մեթոդով (աղյուսակ 5):

Աղյուսակ 5

Ni^{II}-(S)-2-BrBPB-Gly (7) կոմպլեքսի C-ակլիման արդյունքները պիպերազինային և ֆուրիլային խմբեր պարունակող ակլիլ հալոգենիդներով

Ելային կոմպլեքս	Ակլիլող ազենտ	Ժամ. րոպե	Ակլիլված կոմպլեքս	(S,S)/(S,R) (%), <i>w</i>	Ելքը (%), <i>p</i>
Ni ^{II} -(S)-2-BrBPB-Gly (7)		85-87	65	96./4.0	62.0

աղյուսակ 5-ի շարունակությունը

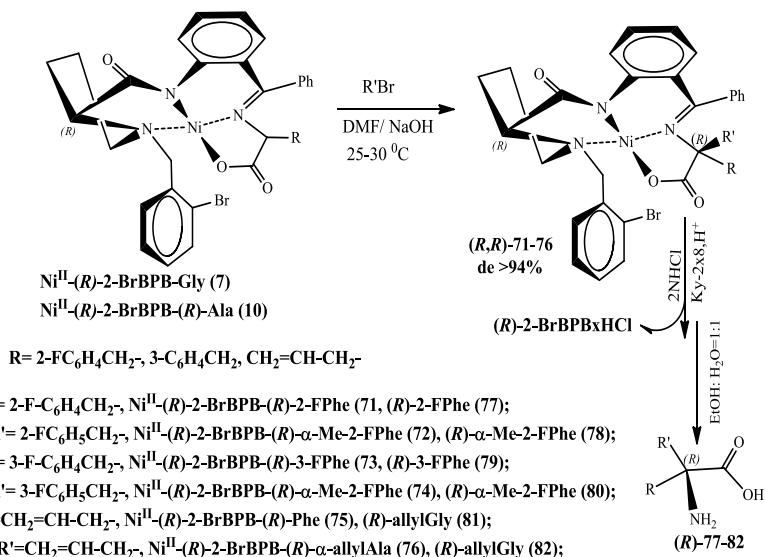
–“–		90-95	66	96.0/4.0	57.1
–“–		80-82	67	90.0/10.0	60.0

ա) ՄՄՌ ^1H անալիզի տվյալներ ; բ) Քիմիական ելքը ակիլման փուլում

3.5. (R)- α -ամինաթթուների ասիմետրիկ սինթեզ

(R)- α -ամինաթթուների ասիմետրիկ սինթեզի համար հետազոտվել են (R)-2-BrBPB քիրալային օժանդակ ռեագենտի և գլիցին ու ալանին ամինաթթուների Շիֆի հիմքերի հետ Ni^{II} իոնի կոմպլեքսները (սխեմա7):

Սխեմա 7



Որպես ակիլիող ռեագենտներ օգտագործվել են ալիլբրոմիդ և օրթո ու մետա ֆտոր տեղակալված բենզիլ բրոմիդներ; Ակիլման ռեակցիաների ընթացքը բերված է սխեմա 7-ում, իսկ արդյունքները՝ աղյուսակ 6-ում: Միջինացված տվյալներով (R,R)-դիաստերեոմերների էնանտիոմերային ավելցուկը գերազանցում է 94%-ը, ինչը հնարավորություն է ընձեռում (R)-2-BrBPB քիրալային օժանդակ ռեագենտի կոմպլեքսներն օգտագործել (R)- α -ամինաթթուների ասիմետրիկ սինթեզի ռեակցիաներում:

**Ni^{II}-(R)-2-BrBPB-Gly (7) և Ni^{II}-(R)-2-BrBPB-(R)-Ala (10) կոմպլեքսների
C-ակլիլման արդյունքները ԴՄՖ/NaOH միջավայրում**

№	Ելային կոմպլեքս	Ալկիլիդ ազենտ	Ժամանակ րոպե	ակլիլման կոմպլեքս	(R,R)/(R,S) (%), ^{ա)}	Ելքը, %, ^{բ)}
1	Ni ^{II} -(R)-2-BrBPB-Gly (7)	2-F- C ₆ H ₄ CH ₂ Br	40-42	71	97.0/3.0	68.0
2	-"-	3-F- C ₆ H ₄ CH ₂ Br	38-40	73	95.5/4.5	72.3
3	-"-	CH ₂ =CH-CH ₂ -Br	31-33	75	97.5/2.5	70.1
4	Ni ^{II} -(R)-2-BrBPB-(R)-Ala (10)	2-F- C ₆ H ₄ CH ₂ Br	250	72	97.2/2.8	65.0
5	-"-	3-F- C ₆ H ₄ CH ₂ Br	245	74	96.5/3.5	72.3
6	-"-	CH ₂ =CH-CH ₂ -Br	270	76	97.0/3.0	82.2

ա) 1 H ՄՄՌ միջնացված տվյալներ, բ) կոմպլեքսների քիմիական ելքը ակլիլման փուլում

Այսպիսով, իրականացված հետազոտությունները վկայում են այն մասին, որ (S)-2-BrBPB քիրալային օժանդակ ռեագենտի ամինաթթվային կոմպլեքսները կարելի է երաշխավորել ոչ սպիտակուցային ամինաթթուների պրեպարատիվ քանակներով ասիմետրիկ սինթեզի համար:

ԵԶՐԱԿԱՑՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐ

1. Առաջին անգամ սինթեզվել են N-բենզիլպրոլինի մնացորդի ֆենիլային օդակում բրոմ պարունակող նոր մոդիֆիկացված քիրալային օժանդակ ռեագենտներ՝ (S)- և (R)-N-(2-բենզոիլֆենիլ)-1-(2-բրոմբենզիլ)պիրոլիդին-2-կարբօքսամիդ [(S)- և (R)-2-BrBPB], (S)- և (R)-N-(2-բենզոիլֆենիլ)-1-(3-բրոմբենզիլ)պիրոլիդին-2-կարբօքսամիդ [(S)- և (R)-3-BrBPB], (S)- և (R)-N-(2-բենզոիլֆենիլ)-1-(4-բրոմբենզիլ)պիրոլիդին-2-կարբօքսամիդ [(S)- և (R)-4-BrBPB] և դրանց ու ամինաթթուների Շիֆի հիմքերի հետ Ni^{II} իոնի կոմպլեքսներ:
2. Ալանինի դիաստերեոմեր կոմպլեքսների կառուցվածքը և բացարձակ կոնֆիգուրացիան հետազոտվել և պարզաբանվել է ռենտգենկառուցվածքային անալիզի եղանակով: Ցույց է տրվել, որ 2-BrBPB քիրալային օժանդակ ռեագենտի կոմպլեքսներն առաջանում են մեկ աստրոպոլիզմների տեսքով:
3. Գլիցինի և ալանինի մոդիֆիկացված կոմպլեքսների ամինաթթվային մնացորդների ակլիլիալոզենիդներով ասիմետրիկ C-ակլիլման ռեակցիաներով

ցույց է տրվել (*S*)- և (*R*)-բացարձակ կոնֆիգուրացիայով α -ամինաթթուների (այդ թվում և α -մեթիլ տեղակալված) թերմոդինամիկորեն և կինետիկորեն վերահսկվող բարձրսելեկտիվ ($ee >95\%$) ասիմետրիկ սինթեզի հնարավորությունը մոդիֆիկացված 2-BrBPB քիրալային օժանդակ ռեագենտի կոմպլեքսների կիրառման դեպքում:

4. 2-BrBPB քիրալային օժանդակ ռեագենտի ամինաթթվային կոմպլեքսների կիրառմամբ առաջին անգամ մշակվել է պոտենցյալ ցավազրկող հատկությամբ օժտված, β -դիրքում բենզոիլֆենիլ տեղակալիչներ պարունակող 2-ամինապրոպիոնաթթվի նոր ածանցյալների սինթեզի ունիվերսալ եղանակ և կատարել դրանց *in vitro* փորձարկումներ համակարգչային մոդելավորման DOCKING ծրագրով, որպես թիրախ ընտրելով լարմամբ բացվող Na-ական անցուղիների 3rW0 *Arcobacter butzleri* ռեցեպտորը:
5. Ni^{II} -(*S*)-2-BrBPB-Gly (**10**) կոմպլեքսի կիրառմամբ մշակվել է պիպերազինային և ֆուրիլային հետերոցիկլեր պարունակող 2-ամինապրոպիոնաթթվի 3 նոր ածանցյալների ստացման ունիվերսալ եղանակ:
6. Ատենախոսական աշխատանքում սինթեզվել են գրականության մեջ չնկարագրված 66 միացություններ, այդ թվում 6 մոդիֆիկացված քիրալային օժանդակ ռեագենտներ, 49 մոդիֆիկացված ամինաթթվային կոմպլեքսներ և 11 նոր ոչ սպիտակուցային ամինաթթուներ, որոնց կառուցվածքն ու բացարձակ կոնֆիգուրացիան պարզաբանվել են ֆիզիկաքիմիական անալիզի ժամանակակից մեթոդներով (ՄՄՌ, էլեմենտային անալիզ, պոլյարիմետրիկ չափումներ, ԲԱՀՔ, ռենտգենկառուցվածքային անալիզ և այլն):

Ատենախոսության թեմայով հրատարակված աշխատանքների ցանկ

1. Dadayan S. A., Dadayan A. S., **Grigoryan N. Y.**, Mangasaryan S. G., Saghyan A. S. Stereoselective synthesis of (*S*)-(N-carbonyl-N'-2,5-dichlorobenzylpiperazinyl)-alpha-alanines. // Chemistry of nitrogen containing heterocycles, Kharkiv, Ukraine, November 12-16, 2012, p. O- 34.
2. Дадаян С. А., Дадаян А. С., Погосян А. С., Сагиян А. С., **Григорян Н. Ю.**, Мангасарян С. Г., Хрусталева В. Н., Малеев В. И. и Лангер П. Новые бромсодержащие хиральные вспомогательные реагенты и Ni^{II} -комплексы их оснований Шиффа с глицином и аланином. // Хим. Журнал Армении, 2012, т. 65, № 3, сс. 307-316.
3. Dadayan S. A., Dadayan A. S., **Grigoryan N. Y.**, Mangasaryan S. G. Enantioselective synthesis of new heterocycle substituted (*S*)-2-amino-2-(2'-formyl-4',5'-dihydrofuryl) ethanoic acid. // Modern state of biotechnological developments and ways of commercialization, Book of abstracts, Yerevan, Armenia, September 11-12, 2012, p. 18.
4. Dadayan A. S., Dadayan S. A., **Grigoryan N. Y.**, Saghyan A. S. Stereoselective synthesis of (*S*)-(N-carbonyl-N'-2-chlorobenzylpiperazinyl)-alpha-alanines. // 3-rd International conference of young scientists, Program, abstracts, notebook, Tbilisi-Georgia, May 17-19, 2013, p. 109.
5. **Григорян Н. Ю.** Энантоселективный синтез (*S*)-2-амино-3-(*p*-фторбензоил) пропионовой кислоты. // Хим. Журнал Армении, 2014, т. 67, № 1, сс. 119-123.
6. Dadayan A. S., Dadayan S. A., **Grigoryan N. Yu.**, Saghyan A. S. Stereoselective synthesis of (*S*)-2-amino-3-benzoylpropionic acid. // «Contribution of Young Generation

in the Development of Biotechnology», 2-nd International Scientific Conference of Young Researchers, Book of articles and abstracts, Yerevan- Armenia, October 1-4, 2013, p. 172.

7. Дадаян С. А., Дадаян А. С., Григорян Н. Ю., Мангасарян С. Г., Сагиян А. С. Энантиоселективный синтез (S)-2-амино-2-метил-3-(p-фторбензоил)- и (S)-2-амино-2-метил-3-(p-нитробензоил)пропионовых кислот. // IV Научная конференция армянского химического общества, "Достижения и проблемы", Ереван-Ванадзор, 7-11 октября, 2014, с. 154.

8. Дадаян С. А., Григорян Н. Ю., Мангасарян С. Г., Насибян О. А. Асимметрический синтез новых энантиомерно обогащенных производных 2-аминопропионовой кислоты. // Ученые записки Арцахского государственного университета, 2014, т. 1, сс. 132-135.

9. Dadayan S. A., Grigoryan N. Yu., Dadayan A. S., Poghosyan A. S., Saghyan A. S., Hambardzumyan A. A. The construction and stereoselective synthesis of new derivatives of 2-aminopropionic acids. // Chem. Journal of Armenia, 2015, v. 68, № 1, pp. 71-80.

10. Дадаян С. А., Григорян Н. Ю., Мангасарян С. Г., Дадаян А. С., Сагиян А. С. Исследование бромсодержащих модифицированных Ni^{II}-комплексов основания Шиффа аминокислот в асимметрических реакциях C-алкилирования. // Хим. журнал Армении, 2015, т. 68, № 1, сс. 137-147.

11. Григорян Н. Ю. Асимметрический синтез (S)-2-метил-2-амино-3-(4'-хлорбензоилфенил)пропионовой кислоты. // Хим. журнал Армении, 2015, т. 68, № 3, сс. 393-397.

ГРИГОРЯН НАРИНЕ ЮРЬЕВНА

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

РЕЗЮМЕ

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

Диссертационная работа посвящена синтезу новых бромсодержащих хиральных вспомогательных реагентов и аминокислотных комплексов, их исследованию в реакциях асимметрического синтеза α -замещенных (в том числе β -бензоилфенил- и гетероциклически замещенных производных 2-аминопропионовой кислоты) α -аминокислот с целью разработки эффективных методов синтеза новых потенциально активных болеутоляющих агликонов нестероидного строения. Работа выполнена на базе химической лаборатории «Арцахского научного центра» и лаборатории асимметрического синтеза ННЦ «Армбиотехнология» НАН РА.

Первая часть диссертационной работы посвящена синтезу новых бромсодержащих модифицированных хиральных вспомогательных реагентов - (S)-N-(2-бензоилфенил)-1-(2-бромбензил)пирролидин-2-карбоксамида [(S)-2-BrBPB], (S)-N-(2-бензоилфенил)-1-(3-бромбензил)пирролидин-2-карбоксамид (S)-3-BrBPB и (S)-N-(2-бензоилфенил)-1-(4-бромбензил)пирролидин-2-карбоксамид [(S)-4-BrBPB], Ni^{II} комплексов их основания Шиффа с глицином и аланином. Структура и абсолютная конфигурация комплексов установлена методами физико-химического анализа. Методом

рентгенструктурного анализа подтверждена структура и абсолютная конфигурация синтезированного $\text{Ni}^{\text{II}}\text{-(S)-2-BrBPB-(S)-Ala}$ комплекса. Модифицированные комплексы глицина и аланина, в качестве модельных систем ПФ-зависимых ферментов были исследованы в реакциях асимметрического С-алкилирования аминокислотных остатков алкилгалоидами. С применением комплексов на основе хирального реагента (S)-2-BrBPB разработан универсальный метод высокоселективного ($ee > 95\%$) асимметрического синтеза α - и α -замещенных α -аминокислот (S)-абсолютной конфигурации (в частности 3,4-дихлорзамещенного фенилаланина и его α -метилзамещенного аналога). На следующем этапе бромсодержащие модифицированные комплексы глицина и аланина ($\text{Ni}^{\text{II}}\text{-(S)-2-BrBPB-Gly}$ и $\text{Ni}^{\text{II}}\text{-(S)-2-BrBPB-(S)-Ala}$) были исследованы в асимметрических реакциях С-алкилирования с бензоил и бензоилфенилзамещенными алкилгалоидами. В результате, с применением комплексов $\text{Ni}^{\text{II}}\text{-(S)-2-BrBPB-Gly}$ и $\text{Ni}^{\text{II}}\text{-(S)-2-BrBPB-(S)-Ala}$ разработан универсальный метод асимметрического синтеза пяти новых производных 2-аминопропионовой кислоты- (S)-2-амино-3-(4-бензоилфенил)пропионовой кислоты ($ee = 95,09\%$, $\tau = 25$ минут), (S)-2-амино-3-(бензоил)пропионовой кислоты ($ee = 94,16\%$, $\tau = 27$ минут), (S)-2-метил-2-амино-3-(4-бензоилфенил)пропионовой кислоты ($ee = 96,24\%$, $\tau = 70$ минут), (S)-2-амино-3-(4-фторбензоил)пропионовой кислоты ($ee > 93\%$, $\tau = 55$ минут) и (S)-2-амино-2-амино-3-(4-нитробензоил)пропионовой кислоты ($ee > 93,16\%$, $\tau = 90$ минут).

DOCKING анализом изучен характер взаимодействия новых производных 2-аминопропионовой кислоты с открывающимся напряжением бактериальным натриевым каналом $3gw0$ (*Arcobacter butzleri*). Показано, что наиболее эффективно связываются производные (S)-2-метил-2-амино- и (S)-2-аминопропионовых кислот с 4-бензоилфенильным заместителем в положении 3. Несомненно, новые синтезированные 3-(4-бензоил-фенил)замещенные производные 2-аминопропионовой кислоты в качестве потенциально активных нестероидных агликонов можно рекомендовать для применения в составе обезболивающих препаратов.

С применением комплекса $\text{Ni}^{\text{II}}\text{-(S)-2-BrBPB-Gly}$ разработан также метод асимметрического синтеза трех новых - β -фурил или пиперазинилзамещенных производных α -аминопропионовой кислоты.

В асимметрических реакциях С-алкилирования аминокислотных остатков исследовались также бромсодержащие хиральные Ni^{II} комплексы (R)-абсолютной конфигурации. Реакции проводились с теми же алкилирующими агентами и в тех же условиях, что и в случае синтеза (S)- α -аминокислот. В результате разработаны методы высокоселективного биомиметического синтеза замещенных в боковом радикале (R)- α -аминокислот и их α -метилзамещенных аналогов с применением бромсодержащих комплексов модифицированного хирального реагента (S)-2-BrBPB. Несомненно, синтезированные аминокислотные комплексы модифицированного хирального реагента (S)-2-BrBPB, можно рекомендовать для применения в препаративном производстве оптически активных небелковых аминокислот.

Синтезированы 64 не описанных в литературе соединений, включая 10 новых оптически активных α -аминокислот. Синтезированные новые β -бензоилфенил- и гетероциклически замещенные производные 2-аминопропионовой кислоты 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 "Chemistry of Nitrogen Containing Heterocycles"

(Kharkiv, Ukraine, 12-16 November, 2012); "Modern State of Biotechnological Developments and Ways of Commercialization" (Yerevan, Armenia, September 11-12, 2012); "3rd International Conference of Young Scientists" (Tbilisi-Georgia, May 17-19, 2013); "Contribution of the Young Generation in the Development of Biotechnology, 2nd International Scientific Conference of Young Researchers" (Yerevan, Armenia, October 1-4, 2013); "IV Научная конференция армянского химического общества", "Достижения и проблемы" (Ереван-Ванадзор, 7-11 октября, 2014).

По теме диссертационной работы опубликовано 11 работ.

GRIGORYAN NARINE

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

SUMMARY

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

The thesis is devoted to the synthesis of new bromine-containing chiral auxiliaries and amino acid complexes, their investigation in the reactions of asymmetric synthesis of α -substituted α -amino acids (including β -benzoylphenyl and heterocyclic substituted derivatives of 2-aminopropionic acid) aimed at developing efficient methods for the synthesis of new potentially active analgesic aglycons of non-steroid structure. The work was accomplished in the Chemical Laboratory of the "Artsakh Research Center" and the Laboratory of the Asymmetric Synthesis of the Scientific and Production Center "Armbiotechnology" of the RA National Academy of Sciences.

The first part of the thesis is devoted to the synthesis of new bromine-containing modified chiral auxiliaries - (*S*)-*N*-(2-benzoylphenyl)-1-(2-bromobenzyl)pyrrolidine-2-carboxamide [(*S*)-2-BrBPB], (*S*)-*N*-(2-benzoylphenyl)-1-(3-bromobenzyl)pyrrolidine-2-carboxamide[(*S*)-3-BrBPB and (*S*)-*N*-(2-benzoylphenyl)-1-(4-bromobenzyl)pyrrolidine-2-carboxamide [(*S*)-4-BrBPB], Ni^{II} complexes of their Schiff's bases with glycine and alanine. The structures and absolute configuration of complexes were established by the methods of physicochemical analysis. The structure and absolute configuration of the synthesized Ni^{II}-(*S*)-2-BrBPB-(*S*)-Ala complex 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 investigated in the reactions of the asymmetric C-alkylation of amino acid moieties by alkyl haloids. A highly selective universal method (ee >95%) for the asymmetric synthesis of α - and α -substituted α -amino acids of (*S*)-absolute configuration (particularly, 3,4 dichlorine substituted phenylalanine and its α -methyl substituted analog) was developed using complexes based on (*S*)-2-BrBPB chiral auxiliary. At the next stage the bromine-modified complexes of glycine and alanine (Ni^{II}-(*S*)-2-BrBPB-Gly and Ni^{II}-(*S*)-2-BrBPB-(*S*)-Ala) were investigated in the asymmetric reactions of C-alkylation with benzoyl and benzoylphenyl substituted alkyl haloids. The use of Ni^{II}-(*S*)-2-BrBPB-Gly and Ni^{II}-(*S*)-2-BrBPB-(*S*)-Ala complexes resulted in elaboration of a universal method for the asymmetric synthesis of five new derivatives of 2-aminopropionic acid-(*S*)-2-amino-3-(4-benzoylphenyl)propionic acid (ee = 95.09 %, τ = 25 min.), (*S*)-2-amino-3-(benzoyl)propionic acid (ee = 94.16 %, τ = 27 min.), (*S*)-2-methyl-2-amino-3-(4-benzoylphenyl)propionic acid (ee =

96.24%, $\tau = 70$ min.), (*S*)-2-amino-3-(4-fluorobenzoyl)propionic acid ($ee > 93\%$, $\tau = 55$ min.) and (*S*)-2-amino-2-amino-3-(4-nitrobenzoyl)propionic acid ($ee > 93.16\%$, $\tau = 90$ min.).

The nature of the interaction of new derivatives of 2-aminopropionic acid with the bacterial voltage-gated sodium channel 3rw0 (*Arcobacter butzleri*) was studied by DOCKING analysis. Position 3 was shown to be the most efficient for binding the derivatives of (*S*)-2-methyl-2-amino- and (*S*)-2-aminopropionic acids to 4-benzoylphenyl substituent. Undoubtedly, the newly synthesized 3-(4-benzoylphenyl substituted derivatives of 2-aminopropionic acid as potentially active non-steroid aglycons can be recommended in the composition of anaesthetics.

The method for the asymmetric synthesis of three new β -furyl or piperazinyl substituted derivatives of α -aminopropionic acid was also developed with the use of Ni^{II} -(*S*)-2-BrBPB-Gly complex.

Bromine-containing chiral Ni^{II} complexes of (*R*)-absolute configuration were also studied in the asymmetric reactions of C-alkylation of amino acid moieties. The reactions were carried out with the same alkylating agents and under the same conditions as in the case of (*S*)- α -amino acids synthesis. This resulted in elaboration of the methods for highly selective biomimetic synthesis of (*R*)- α -amino acids substituted in the side chain radical and their α -methyl substituted analogs using bromine-containing complexes of modified (*S*)-2-BrBPB chiral auxiliary. Undoubtedly, the synthesized amino acid complexes of modified chiral auxiliary (*S*)-2-BrBPB can be recommended for application in the preparative production of optically active non-protein amino acids.

64 Compounds not described in the literature including 10 novel optically active α -amino acids have been synthesized. The synthesized novel β -benzoylphenyl- and heterocyclic substituted derivatives of 2-aminopropionic acid similar to other non-protein α -amino acids will be included in the general catalog of the well-known Belgian Firm Acros Organics.

The basic materials of the thesis were presented at the following International Conferences: "Chemistry of Nitrogen Containing Heterocycles" (Kharkiv, Ukraine, 12-16 November, 2012); "Modern State of Biotechnological Developments and Ways of Commercialization" (Yerevan, Armenia, September 11-12, 2012); "3rd International Conference of Young Scientists" (Tbilisi-Georgia, May 17-19, 2013); "Contribution of the Young Generation in the Development of Biotechnology, 2nd International Scientific Conference of Young Researchers" (Yerevan, Armenia, October 1-4, 2013); "IV Научная конференция армянского химического общества", "Достижения и проблемы" (Ереван-Ванадзор, 7-11 октября, 2014).

11 articles were published on the subject of the mentioned thesis.