

ՀՀ ԳԱԱ ՕՐԳԱՆԱԿԱՆ ԵՎ ԴԵՂԱԳՈՐԾԱԿԱՆ ՔԻՄԻԱՅԻ  
ԳԻՏԱՏԵԽՆՈԼՈԳԻԱԿԱՆ ԿԵՆՏՐՈՆ

**ՀԱՅՐԻՅԱՆ ԼԻԱՆԱ ԱՐԹՈՒՐԻ**

**ԷՆԱՆՏԻՈՄԵՐԱՊԵՍ ՀԱՐՍՏԱՑՎԱԾ, ՉՀԱԳԵՑԱԾ, ՆՈՐ  
 $\alpha$ -ԱՄԻՆԱԹԹՈՒՆԵՐԻ ՍԻՆԹԵԶ ԵՎ ՀԵՏԱԶՈՏՈՒՄ**

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

**Ս Ե Ղ Մ Ա Գ Ի Ր**

**ԵՐԵՎԱՆ – 2021**

---

**НАУЧНО-ТЕХНОЛОГИЧЕСКИЙ ЦЕНТР ОРГАНИЧЕСКОЙ И  
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ХИМИИ НАН РА**

**АЙРИЯН ЛИАНА АРТУРОВНА**

**СИНТЕЗ И ИССЛЕДОВАНИЕ ЭНАНТИОМЕРНООБОГАЩЕННЫХ  
НЕНАСЫЩЕННЫХ НОВЫХ  $\alpha$ -АМИНОКИСЛОТ**

**А В Т О Р Е Ф Е Р А Т**

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

**Ереван - 2021**

Ատենախոսության թեման հաստատվել է ՀՀ ԳԱԱ «Հայկենսատեխնոլոգիա» գիտաարտադրական կենտրոնում

**Գիտական ղեկավար՝**

քիմ. գիտ. թեկնածու,  
դոցենտ Ա. Ֆ. Մկրտչյան

**Պաշտոնական ընդդիմախոսներ՝**

քիմ. գիտ. դոկտոր Տ. Վ. Ղոչիկյան  
քիմ. գիտ. դոկտոր Ա. Ա. Դադայան

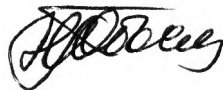
**Առաջատար կազմակերպություն՝**

Հայ-ռուսական համալսարան

Ատենախոսության պաշտպանությունը կայանալու է 2021թ. հունիսի 11-ին, ժամը 15<sup>00</sup>-ին ՀՀ ԳԱԱ Օրգանական և դեղագործական քիմիայի գիտատեխնոլոգիական կենտրոնում գործող ՀՀ ԲՈԿ-ի Քիմիայի 010 մասնագիտական խորհրդի նիստում (0014, ք. Երևան, Ազատության պող. 26):

Ատենախոսությանը կարելի է ծանոթանալ ՀՀ ԳԱԱ ՕԴՔ ԳՏԿ-ի գրադարանում: Սեղմագիրն առաքված է 2021թ. մայիսի 3-ին:

Մասնագիտական խորհրդի  
գիտական քարտուղար, ք.գ.թ., դոցենտ



Հոբոսյան Ն. Գ.

---

Тема диссертации утверждена в Научно-производственном центре  
“Армбиотехнология” НАН РА

**Научный руководитель:**

кандидат хим. наук,  
доцент А. Ф. Мкртчян

**Официальные оппоненты:**

доктор хим. наук Т. В. Кочикян  
доктор хим. наук С. А. Дадаян

**Ведущая организация:**

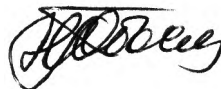
Российско-армянский университет

Защита диссертации состоится 11-ого июня 2021 г. в 15<sup>00</sup> часов на заседании специализированного совета 010 ВАК РА по химии, действующего в Научно-технологическом центре органической и фармацевтической химии НАН РА (0014, г. Ереван, пр. Азатутян 26).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке НТЦ ОФХ НАН РА.

Автореферат разослан 3-ого мая 2021 г.

Ученый секретарь  
специализированного совета, к.х.н., доцент



Обосян Н. Г.

## ԱՇԽԱՏԱՆՔԻ ԸՆԴՀԱՆՈՒՐ ԲՆՈՒԹԱԳԻՐԸ

**Ատենախոսության թեմայի արդիականությունը:** Բնական քիրալային մետաբոլիտների սինթետիկ նմանակները լուրջ հետաքրքրություն են առաջացրել դեղագործության, բժշկագիտության, մանրէաբանության և այլ բնագավառներում: Նման միացությունների շարքին են դասվում նաև օպտիկապես ակտիվ ոչ սպիտակուցային  $\alpha$ - և  $\beta$ -ամինաթթուները: Հայտնի են բազմաթիվ հակավիրուսային, հակաքաղցկեղային, հակահիպերտենզիվ և այլ ազդեցության դեղապատրաստուկներ, որոնց դեղաբանորեն ակտիվ ազիլոնը ոչ սպիտակուցային ամինաթթու է կամ դրանից կազմված պեպտիդ:

Ժամանակակից կենսատեխնոլոգիայի և կենսօրգանական քիմիայի բնագավառում կարևոր տեղ է զբաղեցնում կենսաբանորեն և դեղաբանորեն ակտիվ քիրալային միացությունների նպատակային սինթեզը: Այդպիսի միացություններից են նաև ամինաթթուները, որոնք, ըստ ծագման, կառուցվածքի և գործառույթների ստորաբաժանվում են բնական և ոչ բնական, սպիտակուցային և ոչ սպիտակուցային ամինաթթուների:

Տարեցտարի աճում է ամինաթթուների պահանջարկը, քանի որ ամինաթթուները լայն կիրառություն են գտել տնտեսության զրեթե բոլոր բնագավառներում՝ սննդարդյունաբերությունում, գյուղատնտեսությունում, մանրէաբանությունում, կենսատեխնոլոգիայում, բժշկությունում, դեղագործության մեջ և այլն: Ամինաթթուների կենսաբանական և բժշկական հետազոտությունների արդյունքները հանգեցրին նրան, որ վերջիններս մտնում են մի շարք նոր կենսաբանորեն ակտիվ նյութերի՝ սննդային հավելումների և ազորքիմիկատների բաղադրության մեջ: Բժշկության մեջ ամինաթթուներն օգտագործվում են ոչ միայն օրգանիզմում դրանց պակասը լրացնելու, այլև ակտիվ դեղաբանական ազդեցության նպատակով, որպես նյութափոխանակային ֆարմակոթերապիայի միջոցներ:

Կարևորություն են ներկայացնում ոչ սպիտակուցային  $\alpha$ -ամինաթթուները, քանի որ պեպտիդային բնույթի դեղապատրաստուկների բաղադրության մեջ ամինաթթվի փոխարինումը ոչ սպիտակուցային նմանակով, բերում է դեղի ազդեցության երկարաձգմանը և թերապևտիկ արդյունավետության մեծացմանը: Դա պայմանավորված է ամինաթթուների ոչ սովորական կառուցվածքով: Վերջիններիս պարունակությամբ դեղա-պատրաստուկները դառնում են օտար սուբստրատներ օրգանիզմի պաշտպանական ֆունկցիաներն ապահովող ֆերմենտների համար: Հատկանշական է, որ ամինաթթուները դեղապատրաստուկների մեջ կիրառելու համար պիտանի են միայն օպտիկապես մաքուր իզոմերների տեսքով: Որպես կանոն, դեղաբանորեն ակտիվ անտիպոդները ցուցաբերում են բացասական դեղաբանական ազդեցություն, կամ, լավագույն դեպքում, մնում են չեզոք: Հետևաբար, ժամանակակից կենսաօրգանական քիմիայի բնագավառում կարևոր տեղ է զբաղեցնում

կենսաբանորեն և դեղաբանորեն ակտիվ քիրալային միացությունների նպատակային սինթեզը:

Ի տարբերություն սպիտակուցային ամինաթթուների, ոչ սպիտակուցային ամինաթթուների սինթեզի բնագավառում ավանդական մանէաբանական և էնզիմատիկ մեթոդներն արդյունավետ չեն: Նման միացությունների արտադրության համար կիրառվում է ասիմետրիկ սինթեզի ուղղությունը: Կիրառելով այդ եղանակը հաջողվել է ստանալ ոչ սպիտակուցային ամինաթթուներից կազմված այնպիսի կարևոր դեղապատրաստուկներ, ինչպիսիք են՝ *դակտինոմիցինը*, *ռիպալինը*, *սիպրազլիպինը*, *բեսպրապրինը* և այլն:

Հարկ է նշել, որ ասիմետրիկ սինթեզի ուղղություններից բավականին կիրառելի է ստեխիոմետրիկ ասիմետրիկ սինթեզը: Հատկանշանական է, որ այս եղանակով էնանտիոմերապես հարստացված ոչ սպիտակուցային ամինաթթուների սինթեզում հաջողությամբ կիրառվում են նիկել իոնի հարթ-քառակուսային կոմպլեքսներ՝ կազմված ամինաթթուների և բնական պրոլին ամինաթթվի հենքի վրա կառուցված քիրալային օժանդակ ռեագենտի Շիֆի հիմքերից:

Ակնհայտ է, որ կողմնային ռադիկալում էնանտիամերապես հարստացված, չհագեցած կապ պարունակող ոչ սպիտակուցային ամինաթթուների սինթեզի արդյունավետ մեթոդների որոնումն ու մշակումը և դրանց կենսաբանական հատկությունների ուսումնասիրությունը կենսասօրգանական և դեղագործական քիմիայի արդի հրատապ խնդիրներից են:

**Աշխատանքի նպատակը և խնդիրները:** Օգտագործելով նախկինում մշակված գլիցինի, պրոպարգիլգլիցինի, ալիլգլիցինի, դեհիդրոալանինի պրոլինի հենքի վրա կառուցված քիրալային օժանդակ ռեագենտների Շիֆի հիմքերի նիկելային կոմպլեքսները՝ նպատակ է դրվել մշակել օպտիկապես ակտիվ, չհագեցած կապ պարունակող մի շարք նոր ամինաթթուների ասիմետրիկ սինթեզի արդյունավետ մեթոդներ՝ կիրառելով Գլայզերի քրոս-համակցման ռեակցիան:

Դրված նպատակին հասնելու համար նախատեսվում էր լուծել հետևյալ հիմնական խնդիրները. սինթեզել կողմնային շղթայում գլիցինային, ալկինային և ալկենային մնացորդներ պարունակող (S)- $\alpha$ -ամինաթթուների և (S)-BPB քիրալային օժանդակ ռեագենտի Շիֆի հիմքերի նիկելային կոմպլեքսները: Հետագոտել սինթեզված կոմպլեքսների ամինաթթվային մնացորդների էլեկտրոֆիլ C $\alpha$ -ալկիլման ռեակցիաները, մշակել կողմնային ռադիկալում տարբեր տեղակալիչներով տեղակալված բենզիլային խմբով (S)- $\alpha$ -ամինաթթուների ասիմետրիկ սինթեզի մեթոդներ: Ուսումնասիրել տարբեր նուկլեոֆիլների միացման ռեակցիաները դեհիդրոալանինային քիրալային կոմպլեքսին, մշակել տեղակալված ամինաթթուների բարձրասելեկտիվ ասիմետրիկ սինթեզի մեթոդներ: Փորձարկել քիրալային օժանդակ ռեագենտի առավելությունները մեկ այլ օրգանական միացությունների դաս ստանալու համար, մշակել քիրալային ենոլների ստացման մեթոդներ: Հետագոտել  $\alpha$ -դիրքում տեղակալված

(S)- $\alpha$ -պրոպարգիլգլիցինային կոմպլեքսների ամինաթթվային մնացորդի տերմինալային ակինային խմբի մասնակցությամբ ընթացող Գլայզերի քրոս-համակցման ռեակցիաները, մշակել կողմնային ռադիկալում երկակի ացետիլենային կամրջակով կապակցված տարաբնույթ տեղակալիչներով բենզիլային մնացորդ պարունակող *բիս*-(S)- $\alpha$ -ամինաթթուների սինթեզի մեթոդներ: Հետազոտել (S)- $\alpha$ -պրոպարգիլգլիցինային կոմպլեքսի ամինաթթվային մնացորդի Գլայզերի քրոս-համակցման ռեակցիաները պրոպարգիլ ակտիոլով և պրապարգիլ բրոմիդով, մշակել կողմնային ռադիկալում դինային խմբավորում պարունակող ամինաթթուների սինթեզի մեթոդներ: Իրականացնել վերը նշված ամինաթթուների (R) կոնֆիգուրացիայով օպտիկական անտիպոդների սինթեզ և քիրալային ԲԱՀՔ անալիզի մեթոդով էնանտիոմերային մաքրության որոշում:

**Աշխատանքի գիտական նորույթը:** Կիրառելով ասիմետրիկ ստեխիոմետրիկ սինթեզի և Գլայզերի քրոս-համակցման ռեակցիաները մշակվել են չհագեցած խմբեր պարունակող օպտիկապես ակտիվ ոչ սպիտակուցային նոր (S)- $\alpha$ -ամինաթթուների ստացման եղանակներ, նկարագրվել են էնանտիոմերապես մաքուր 30 նոր (S)- $\alpha$ -ամինաթթուներ: Հայտնաբերվել է, որ ֆենիլլալանինի ածանցյալները ցուցաբերում են ակտիվություն կուլագենազ, ալդեհիդ և ալդոզ ռեդուկտազ ֆերմենտների նկատմամբ, ինչպես նաև դրսևորել են հակաքառցկեղային ակտիվություն:

**Աշխատանքի գործնական նշանակությունը:** Ասիմետրիկ սինթեզի մշակված մեթոդները հնարավորություն են տալիս մինույն ելային սինտոնների կիրառմամբ բարձր էնանտիոմերային մաքրությամբ ստանալ օպտիկապես ակտիվ չհագեցած կապով լայն սպեկտրի  $\alpha$ -ամինաթթուներ: Ելային քիրալային ռեագենտը յուրաքանչյուր սինթեզից հետո վերականգնվում է՝ պահպանելով օպտիկական մաքրությունը, ինչը հնարավորություն է տալիս դրանք բազմակի անգամ օգտագործել ամինաթթուների ասիմետրիկ սինթեզում:

Սինթեզվել են օպտիկապես ակտիվ 30 նոր ամինաթթուներ, որոնք կարող են կիրառվել ֆիզիոլոգիապես ակտիվ պեպտիդների և այլ դեղատարաստուկների արտադրությունում, ինչպես նաև օգտագործվել դեղագործության, կենսատեխնոլոգիայի, կենսաքիմիայի և այլ ոլորտներում:

**Ատենախոսական աշխատանքի փորձարկումը:** Հետազոտության արդյունքները ներկայացվել են միջազգային հետևյալ գիտաժողովներում՝ 1. VI научная конференция армянского химического общества (с международным участием), “Вызовы XXI века”, Ереван, 2019, 2. I International Scientific Conference “Current state of pharmacy and prospects of its development”, Yerevan, 2018, 3. II Scientific Conference “Frontiers in chemistry”, Yerevan, 2018, 4. VI научная конференция армянского химического общества (с международным участием), “Актуальные задачи фундаментальной и прикладной химии”, Ереван, 2019, 5. IV International Scientific Conference of Young Researchers. “Biotechnology: Science and

Practice. Frontiers in Chemistry”, Yerevan, 2017, 6. V International Conference on Green Chemistry and Technology, Rome, 2017:

**Հրատարակված աշխատությունները:** Ատենախոսության հիմնական դրույթներն ու արդյունքներն ամփոփված են 13 գիտական աշխատություններում՝ 7 հոդվածում և 6 միջազգային գիտաժողովների նյութերում:

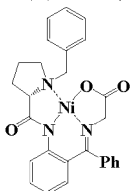
**Աշխատանքի կառուցվածքը և ծավալը:** Ատենախոսական աշխատանքը շարադրված է համակարգչային շարվածքի 140 էջի վրա, ներառում է 26 սխեմա, 5 նկար ու 16 աղյուսակ: Աշխատանքը կազմված է ներածությունից, երեք գլուխներից՝ գրական ակնարկ, արդյունքների քննարկում, փորձնական մաս, ներառում է եզրակացություններ և 175 անուն գրականության ցանկ:

### ԱՇԽԱՏԱՆՔԻ ՀԻՄՆԱԿԱՆ ԲՈՎԱՆԴԱԿՈՒԹՅՈՒՆԸ

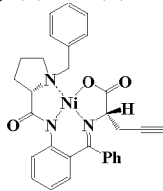
«Գրական ակնարկ» գլխում մանրամասն շարադրված է խնդրի արդիականությունը: Ներկայացված են տվյալներ  $\alpha$ -ամինաթթուների նշանակության, կիրառության ու կարևորության մասին: Քննարկված են դեղագործության ոլորտում առանձնահատուկ ուշադրության արժանացած ամինաթթուներից կազմված պեպտիդային և այլ բնույթի սինթետիկ կենսամոլեկուլներ, որոնք հաջողությամբ կիրառվում են հակաքաղցկեղային, հակավիրուսային, հակահիպերտենզիվ և այլ ազդեցության դեղապատրաստուկների արտադրական գործընթացներում: Ներկայացված են նաև օպտիկապես մաքուր ամինաթթուների ստացման ժամանակակի արդյունավետ մեթոդներ:

### 1. Ելային ամինաթթվային կոմպլեքսների սինթեզը

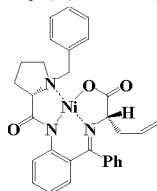
Ատենախոսական աշխատանքում որպես ելային ամինաթթվային սինտոններ նախկինում մշակված մեթոդներով սինթեզվել են  $Ni^{II}$ -իոնի հետ (S)-BPB քիրալային օժանդակ ռեագենտի և (S)- $\alpha$ -ամինաթթուների Շիֆի հիմքերի հետ առաջացրած հարթ-քառակուսային կոմպլեքսները՝  $Ni^{II}$ -(S)-BPB-Gly (1),  $Ni^{II}$ -(S)-BPB-(S)-PGly (2),  $Ni^{II}$ -(S)-BPB-(S)-AllylGly (3), և  $Ni^{II}$ -(S)-BPB- $\Delta$ Ala (4):



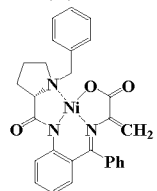
$Ni^{II}$ -(S)-BPB-Gly (1)



$Ni^{II}$ -(S)-BPB-(S)-PGly (2)



$Ni^{II}$ -(S)-BPB-(S)-AllylGly (3)

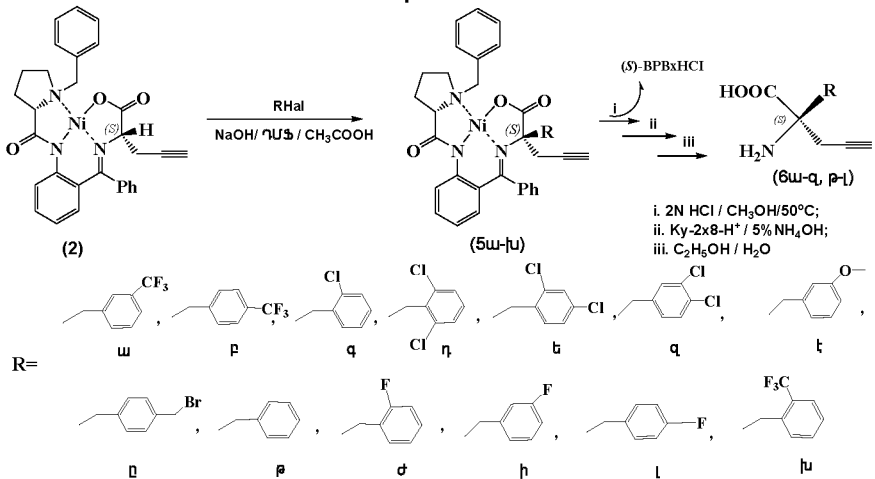


$Ni^{II}$ -(S)-BPB- $\Delta$ Ala (4)

**2. Էլեկտրոֆիլ C $\alpha$ -ալկիլման ռեակցիաների հետազոտում**  
**2.1. (S)- $\alpha$ -պրոպարգիլլիցինային կոմպլեքսի  $\alpha$ -տեղակալված նմանակների ասիմետրիկ սինթեզ**

Հետազոտվել է պրոպարգիլլիցինային կոմպլեքսի ամինաթթվային մնացորդի  $\alpha$ -դիրքում տեղակալված բենզիլային խմբերի ներմուծման հնարավորությունը: Դրա համար, որպես ելային ամինաթթվային սինտոն, օգտագործվել է պրոպարգիլլիցինային կոմպլեքսը՝ Ni<sup>II</sup>-(S)-BPB-PGly-ը (2), իսկ որպես ալկիլային խմբի դոնորներ՝ 2-, 3- և 4-տոնորմեթիլբենզիլլիցիններ (ա, ա, բ), 2-քլորբենզիլլիցին (գ), 2,6-, 2,4- և 3,4-դիքլորբենզիլլիցիններ (դ, ե, զ), 3-մետոքսիբենզիլլիցին (է),  $\alpha$ ,  $\alpha'$ -պ-բսիլլեն (1,4-բիս(բրոմմեթիլ)բենզեն) (ը), բենզիլլիցին (թ), 2-, 3- և 4-ֆտորբենզիլլիցիններ (ժ, ի, լ) (սխեմա 1):

**Սխեմա 1**



Ալկիլումն իրականացնելու համար փորձարկվել են հիմքի և ալկիլող ազենտի տարբեր հարաբերություններ՝ ինչպես սենյակային ջերմաստիճանում, այնպես էլ տաքացման պայմաններում: Ըստ քիմիական և դիաստերեոմերային ելքերի, ռեակցիաներն ընթացել են ԴՄՖ-ում, 2/NaOH/ալկիլող ազենտ 1/3/1.5 հարաբերությամբ համակարգում սենյակային ջերմաստիճանի իսկ որոշները նաև տաքացման պայմաններում:

Հիմնական **5ա-զ** դիաստերեոմեր կոմպլեքսների աղաթթվային հիդրոլիզատից իոնափոխանակային եղանակով անջատվել են նպատակային ամինաթթուները:

Անջատված **6ա-զ** նպատակային ամինաթթուների կառուցվածքը, բացարձակ կոնֆիգուրացիան և քիմիական ու էնանտիոմերային մաքրությունը որոշվել է ֆիզիկաքիմիական անալիզի ժամանակակից մեթոդներով (<sup>1</sup>H- և <sup>13</sup>C-ՄՄՌ,

էլեմենտային անալիզ, պոլյարիմետրիկ չափումներ  $[\alpha]_D^{20}$ , քիրալային ԲԱՀՔ անալիզ, հալման ջերմաստիճան): Նման կերպով հաստատվել է ատենախոսության ընթացքում սինթեզված բոլոր կոմպլեքսների և ամինաթթուների իսկությունը:

### Աղյուսակ 1

Պրոպարգիլգլիցինային կոմպլեքսի  $C_\alpha$ -ալկիլման ռեակցիաների արդյունքները

№	Ալկիլող ագենտ (ա-խ)	Արգասիք կոմպլեքս			Նպատակային ամինաթթու		
		№	de*(%)	Ելք**(%)	№	ee*(%)	Ելք**(%)
1.	3-CF <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>2</sub> Br	5ա	88.6	78	6ա	99.8	86
2.	4-CF <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>2</sub> Br	5բ	74.5	71	6բ	99.8	87
3.	2-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>2</sub> Br	5գ	73	65	6գ	96.4	55
4.	2,6-Cl <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>2</sub> Br	5դ	88.4	70	6դ	99.8	74
5.	2,4-Cl <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>2</sub> Br	5ե	69	65	6ե	97.8	64
6.	3,4-Cl <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>2</sub> Br	5զ	71	62	6զ	95.3	61
7.	3-OCH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>2</sub> Br	5է	90.2	33	6է	-	-
8.	BrCH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>2</sub> Br	5ը	86.6	30	6ը	-	-

\*-Դիսպերեդիզմների հարաբերությունը (de) որոշվել է ըստ <sup>1</sup>H-ՄՄՄ-ի փոփոխությունների: Էնանտիոմերային ավելցուկը (ee) որոշվել է քիրալային ԲԱՀՔ մեթոդով:\*\*-Քիմիական ելքը որոշվել է ըստ անջատված արգասիքի քանակության:

Արդյունքում սինթեզվել են գրականության մեջ չնկարագրված 6 նոր էնանտիոմերապես հարստացված ոչ սպիտակուցային ամինաթթուներ՝ (S)- $\alpha$ -պրոպարգիլգլիցինի նմանակներ՝ (6ա-6զ) և դրանց համապատասխան կոմպլեքսները:

Սինթեզված արգասիք կոմպլեքսները, որպես ելանյութեր, օգտագործվել են Գլայզերի քրոս-համակցման ռեակցիաներում:

## 2.2. (S)- $\alpha$ -ալիլգլիցինային կոմպլեքսի $\alpha$ -տեղակալված նմանակների ասիմետրիկ սինթեզ

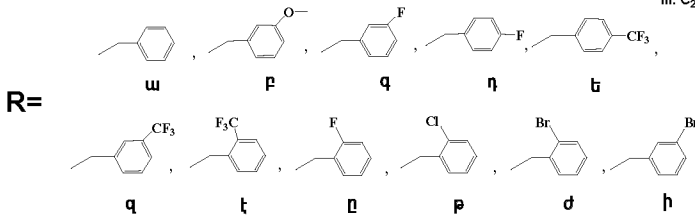
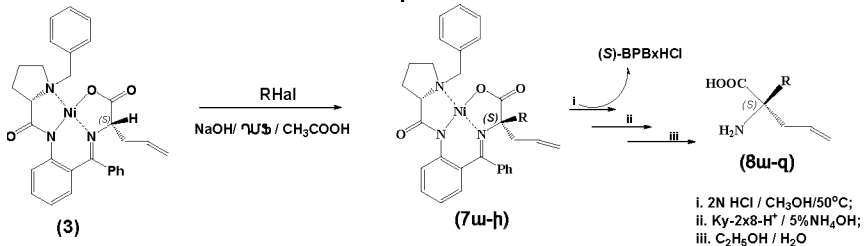
Հետազոտվել է ալիլգլիցինային կոմպլեքսի ամինաթթվային մնացորդի  $\alpha$ -դիրքում բենզիլային օղակի տարբեր դիրքերում հալոգեններով և այլ տեղակալիչներով տեղակալված բենզիլային խմբերի ներմուծման հնարավորությունները: Իրականացվել է ալիլգլիցինային կոմպլեքսի ամինաթթվային մնացորդի ասիմետրիկ էլեկտրոֆիլ  $C_\alpha$ -ալկիլում բենզիլբրոմիդով (ա), 3-մետօքսիբենզիլբրոմիդով (բ), 3- և 4- ֆտորբենզիլբրոմիդներով (գ,դ), 2-, 3- և 4-եռֆտորմեթիլբենզիլբրոմիդներով (ե,զ,է), 2-ֆտորբենզիլբրոմիդով (ը), 2-քլորբենզիլբրոմիդով (թ) և 2- և 3-բրոմբենզիլբրոմիդներով (ժ,ի) (Սխեմա 2):

Ալկիլման ռեակցիաներն իրականացնելու համար փորձարկվել է հիմքի և ալկիլող ագենտի տարբեր հարաբերություններ՝ ինչպես սենյակային



ջերմաստիճանում, այնպես էլ տաքացման և սառեցման պայմաններում: Ըստ քիմիական և դիաստերեոմերային ելքերի, լավագույն արդյունք գրանցվել է ԴՄՖ-ում, 3/NaOH/ալկիլոլ ազեոտ 1/5/1.5 համակարգում, սառեցման պայմաններում:

### Մխեմ 2



Սինթեզված հիմնական դիաստերեոմեր կոմպլեքսները (**7ա-զ**) ենթարկվել են աղաթթվային քայքայման և անջատվել նպատակային էնանտիոմերապես մաքուր ամինաթթուները (**8ա-զ**):

**7է** ամինաթթուն չի անջատվել, քանի որ նրա ելանյութ կոմպլեքսը (**8է**) չի հաջողվել ստանալ բավարար քանակով և մաքուր վիճակում:

### Աղյուսակ 2

Ալիլզիցինային կոմպլեքսի C<sub>α</sub>-ալկիլման ռեակցիաների արդյունքները

№	Ալկիլոլ ազեոտ (ա-ի)	Արգասիք կոմպլեքս			Նպատակային ամինաթթու		
		№	de*(%)	Ելք**(%)	№	ee*(%)	Ելք**(%)
1.	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub> Br	7ա	85.6	59	8ա	98.8	65
2.	3-OCH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>2</sub> Br	7բ	80.4	56	8բ	98.8	58
3.	3-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>2</sub> Br	7գ	95.4	55	8գ	98.8	62
4.	4-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>2</sub> Br	7դ	88.6	65	8դ	98.8	60
5.	4-CF <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>2</sub> Br	7ե	90.5	61	8ե	98.8	61
6.	3-CF <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>2</sub> Br	7զ	87.5	63	8զ	98.8	62
7.	2-CF <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>2</sub> Br	7է	86.4	51	-	-	-

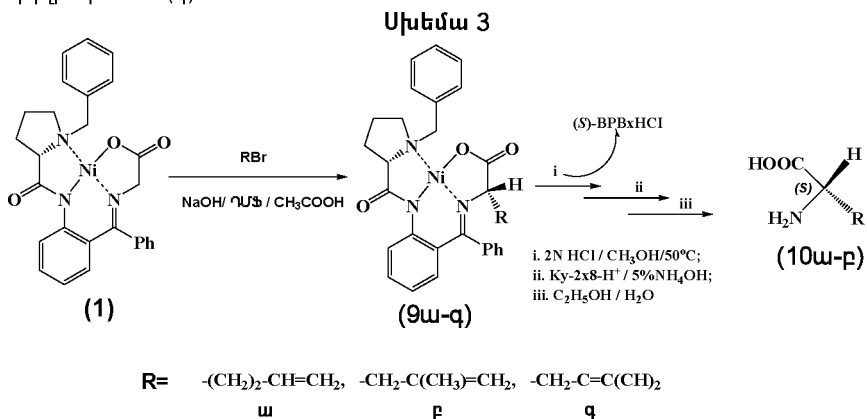
\*-Դիաստերեոիզոմերի հարաբերությունը (de) որոշվել է ըստ <sup>1</sup>H-ՄՄՌ-ի սպեկտրի: Էնանտիոմերային ավելցուկը (ee) որոշվել է քիրալային PLCP մեթոդով: \*\*-Քիմիական ելքը որոշվել է ըստ անջատված արգասիքի քանակության:

Այսպիսով, սինթեզվել են α-դիրքում հալոգենով և այլ տեղակալիչներով տեղակալված բենզիլային խմբեր պարունակող (S)-ալիլզիցինի գրականության

մեջ չնկարագրված 6 նոր նմանակներ՝ (8ա-8զ) և դրանց համապատասխան կոմպլեքսները:

### 2.3. Գլիցինային կոմպլեքսի $\alpha$ -ալկեն տեղակալված նմանակների ասիմետրիկ սինթեզ

Նպատակ ունենալով ուսումնասիրել ալկենային խմբեր պարունակող այլ միացությունների սինթեզի հնարավորություններ և, մեր կողմից իրականացվել են ելային գլիցինային կոմպլեքսի  $C_{\alpha}$ -ալկիլման ռեակցիա հետևյալ ալկիլող ազեոտներով՝ 4-բրոմբուրօ-1-են (ա), 3-բրոմ-2-մեթիլպրոպ-2-են (բ) և 1-բրոմ-3-մեթիլբուրօ-2-են (գ):



Ռեակցիաներն իրականացվել են դիմեթիլֆորմամիդի միջավայրում, սառեցման պայմաններում (0°C), որպես հիմք կիրառելով նատրիումի հիդրօքսիդ:

Սինթեզված հիմնական դիաստերեոմեր կոմպլեքսները (9ա-գ) ենթարկվել են աղաթթվային քայքայման և անջատվել նպատակային էնանտիոմերապես մաքուր ամինաթթուները (10ա-գ):

Այսպիսով, սինթեզվել են գրականության մեջ չնկարագրված գլիցինի 2 նոր ածանցյալներ՝ (10ա, 10բ) և դրանց համապատասխան կոմպլեքսները:

Ալկիլման ռեակցիաների արդյունքում հաջողվել է անջատել 18 կոմպլեքսներ և 14  $\alpha$ -ամինաթթուներ, որոնցից 6-ը պրոպարգիլգլիցի, 6-ը ալիլգլիցինի և 2-ը գլիցինի ածանցյալներն են: Բոլոր ամինաթթուները ենթարկվել են կենսաբանական փորձարկումների: Ոմանք հանդիսացել են կուլագենազ, ալդոզ և ալդեհիդ ռեդուկտազ ֆերմենտների ինհիբիտորներ, որոշները ցուցաբերել են հակաբազդեղային ակտիվություն: Սինթեզված ամինաթթուներից մի քանիսը հաջողվել է ներդնել դիպեպտիդների կառուցվածքում:

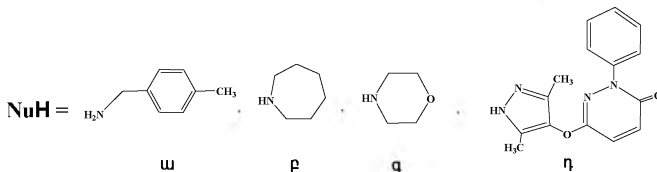
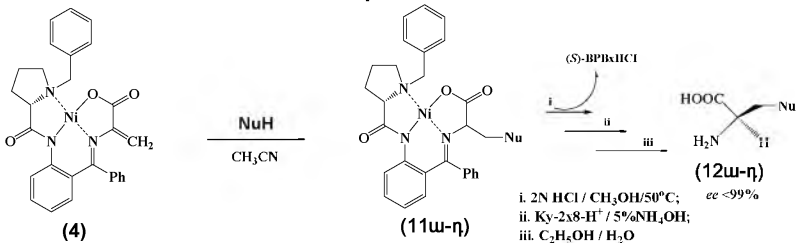
C<sub>α</sub>-ալկիլման ռեակցիաների քիրալորիկ արվածքները

№	Գլխիկի ածանցյալներ				Պրոպարգիլգլխիկի ածանցյալներ				Ալկիլգլխիկի ածանցյալներ			
	Բանաձև	Ելք. (%)	Քիրալորիկ տվյալներ		Բանաձև	Ելք. (%)	Քիրալորիկ տվյալներ		Բանաձև	Ելք. (%)	Քիրալորիկ տվյալներ	
			ee, (%)	[α] <sub>D</sub> <sup>20</sup>			ee, (%)	[α] <sub>D</sub> <sup>20</sup>			ee, (%)	[α] <sub>D</sub> <sup>20</sup>
1.		68	99.8	+7.7°		86	99.8	+11.5°		66	98.8	+6°
2.		58	99.2	+13°		87	99.8	+18°		58	98.8	+6°
3.	-	-	-	-		55	96.4	+18.5°		62	98.8	+14.5°
4.	-	-	-	-		60	99.8	+26.5°		60	98.8	+14.5°
5.	-	-	-	-		64	97.8	+6.5°		61	98.8	+15.5°
6.	-	-	-	-		61	95.3	+5.46°		62	99.8	+11.5°

3. Ni<sup>II</sup>-ի դեհիդրոլանինային կոմպլեքսին տարբեր նուկլեոֆիլների ասիմետրիկ միացման ռեակցիաների հետազոտում

Ուսումնասիրվել են դեհիդրոլանինային կոմպլեքսին պատվյալանամինի(ա), ցիկլոհեքսամեթիլենիմինի (բ), մորֆոլին (գ) և 6-(3,5-երկմեթիլ-1H-պիրազոլ-4-իլօքսի)-2-ֆենիլպիրիդազին-3(2H)-ոնի (դ) ասիմետրիկ միացման ռեակցիաները:

Սխեմա 4



11ա-գ կոմպլեքսների ստացումը իրականացվել է ացետոնիտրիլի միջավայրում, սենյակային ջերմաստիճանում, իսկ 11դ կոմպլեքսի դեպքում՝ պոտաշի ներկայությամբ:

Սինթեզված հիմնական դիաստերեոմեր կոմպլեքսները (11ա-դ) ենթարկվել են ադալթթվային քայքայման և անջատվել նպատակային էնանտիոմերապես մաքուր ամինաթթուները (12ա-դ):

#### Աղյուսակ 4

Դեհիդրոալանինային կոմպլեքսին փարբեր նուկլեոֆիլների ասիմետրիկ միացման ռեակցիաների արդյունքները

№	Ալկիլող ագենտ (ա-դ)	Արգասիք կոմպլեքս			Նպատակային ամինաթթու		
		№	de*(%)	Ելք**(%)	№	de*(%)	Ելք**(%)
1.		14ա	75.6	50	15ա	<99	25
2.		14բ	75.4	62	15բ	<99	25
3.		14գ	75.4	68	15գ	<99	25
4.		14դ	75.7	56	15դ	<99	24

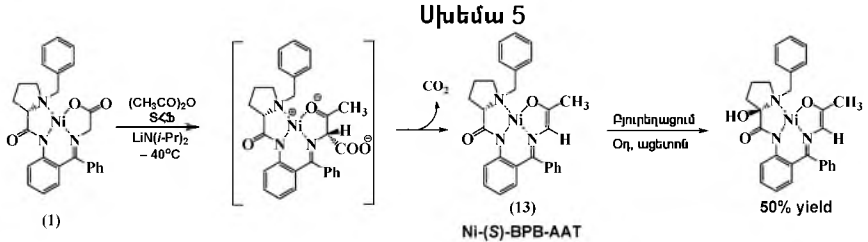
\*- Դիաստերեոիզոմերի հարաբերությունը (de) որոշվել է ըստ <sup>1</sup>H-ՄՄՄ փոխանցների: Էնանտիոմերային ավելցուկը (ee) որոշվել է քիրալային PULP մեթոդով: \*\*-Քիմիական ելքը որոշվել է ըստ անջատված արգասիքի քանակության:

Այսպիսով, սինթեզվել են կողմնային ռադիկալում հետերոցիկլիկ և արոմատիկ օղակներ պարունակող α-ալանին ամինաթթվի գրականության մեջ չնկարագրված 4 նոր նմանակներ՝ (12ա-12դ) և դրանց համապատասխան կոմպլեքսները:

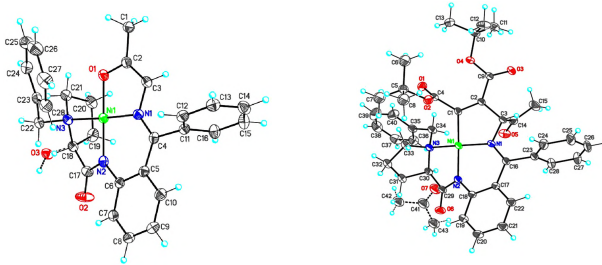
### 3.1. Ni(II) կորդինացված քիրալային ենոլներ և Միքայելի միացման ռեակցիայի միջանկյալ միացության կայունացում Ni-C կապով

Աշխատանքի սույն բաժնում փորձեր են կատարվել փոփոխել գլիցինային կոմպլեքսի ներմոլեկուլային կառուցվածքը, ստանալ նոր ելունային կոմպլեքս, ինչը հնարավորություն կստեղծի մշակել կարևոր կենսաբանորեն ակտիվ միացությունների՝ ամինոացետոնների, սինթեզի նոր ուղի: Դրա համար գլիցինային կոմպլեքսը ացետիլացվել է տետրահիդրոֆուրանում հիմնային կատալիզի և -40°C սառեցման պայմաններում քացախաթթվի անհիդրիդով: Արդյունքում տեղի է ունենում կոմպլեքսի ներմոլեկուլային կառուցվածքի փոփոխություն՝ ացիլացված ամինաթթվի մնացորդը կորդինացված է նիկելի

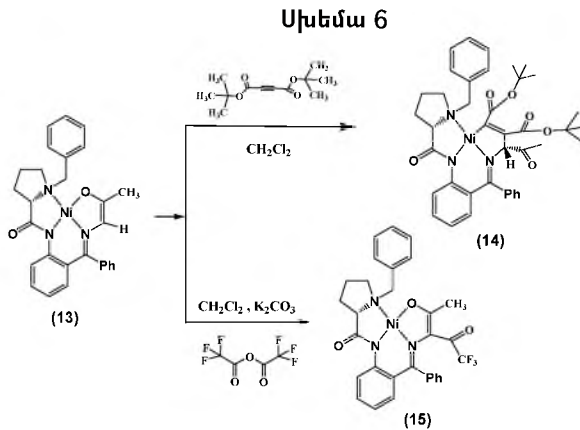
հետ ոչ թե կարբոսիլային, այլ կետոնային խմբի թթվածնի միջոցով, որը հետագա CO<sub>2</sub>-ի անջատմամբ վերածվում է կրկնակի կապով կայուն ենուլային կոմպլեքսի (13) (սխեմա 5):



Վերջինս բյուրեղացվել է ացետոնից և արդյունքում ըստ ռենտգեն կառուցվածքային անալիզի տվյալների արձանագրվել է 2 կոմպլեքսների հավասար քանակությամբ խառնուրդ, որոնցից 1-ը պրոլինի հենքի վրա, մյուսը հիդրոքսիպրոլինի:



**Նկար 1.** Ռացեմար 13 և 14 կոմպլեքսների մոլեկուլային կառուցվածք:



Ստացված ենոլային կոմպլեքսը (13) ռեակցիայի մեջ դրվեց երկ-տրենտ-բութիլացետիլերկկարբոքսիլատի հետ՝ առանց հիմքի առկայության: Անալիտիկ եղանակով հաստատվել է կոմպլեքսի առաջացումը, իսկ կորելացիոն կորերով հաստատվել է նոր ասիմետրիկ կենտրոնի ստացումը արգասիքում:

Համաձայն ռենտգենի տվյալների՝ անջատված արգասիքը իրենից ներկայացնում է Միքսելի կոնդենսացման միջանկյալ միացություն, որը կայունացել է կոորդինացիոն Ni-ի հետ, Ni-C կապի առաջացման հետևանքով (14) (նկար 1):

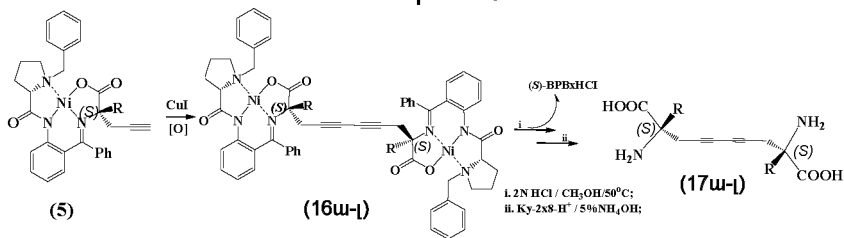
Ենոլային կոմպլեքսը փոխազդեցության մեջ է դրվել նաև եռֆտորբացախաթթվի անհիդրիդի հետ, արդյունքում առաջացնելով 15 կոմպլեքսը, վերջինից չի ստացվել ռենտգեն կառուցվածքի համար անհրաժեշտ բյուրեղներ, նրա կառուցվածքը հաստատվել է ՄՄՌ սպեկտրով (սխեմա 6):

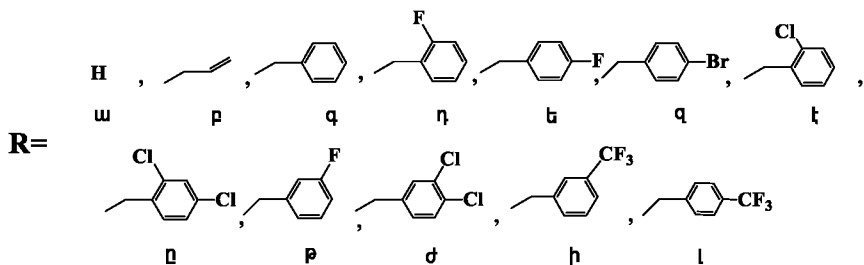
Արդյունքում մեր կողմից մշակվել է Ni<sup>II</sup>-ի քիրալային ենոլային ամինոացետիլային կոմպլեքսի նոր դաս: Վերջինիս ռեակցիոնունակության նախնական փորձերը ցույց են տալիս նրա զգալի սինթետիկ պոտենցիալը: Անսպասելի միջանկյալ Ni-C կապով կայուն կոմպլեքսի առաջացումը ցույց է տալիս նրա ոչ սովորական ռեակցիոնունակությունը և բարձր կայունությունը:

#### 4. Գլայզերի քրու-համակցման ռեակցիայով կողմնային ռադիկալում երկակի ացետիլենային կամրջակ պարունակող տարաբնույթ տեղակալված *phu*-(S)- $\alpha$ -ամինաթթուների սինթեզ

Ատենախոսության այս ենթազխում ներկայացված է էնանտիոմերապես հարստացված ոչ սպիրտակուցային *phu*-(S)- $\alpha$ -ամինաթթուների սինթեզ, որոնց ամինաթթվային մնացորդները միացված են երկակի ացետիլենային կամրջակների միջոցով: Նպատակին հասնելու համար միավորվել են երկու մոտեցումներ՝ անվանական ռեակցիան համատեղելով ստեխիոմետրիկ ասիմետրիկ սինթեզի հետ:

Սխեմա 7





Տեղակալված պրոպարգիլիզիցինային կոմպլեքսների Գլայզերի քրոս-համակցման ռեակցիաների ուսումնասիրության ժամանակ փորձարկվել են տարբեր հիմքեր և ջերմաստիճաններ: Ըստ քիմիական ելքի, լավագույն արդյունք գրանցվել է 1,4-դիօքսանում, եռմեթիլամին/ $\text{CuI}$  (1 էկվ) համակարգում, 100-120°C տաքացման պայմաններում:

### Աղյուսակ 5

Կողմնային ռադիկալում փոքրեր տեղակալիչներ պարունակող պրոպարգիլիզիցինային կոմպլեքսների Գլայզերի քրոս-համակցման ռեակցիայի արդյունքները

№	Ալկիլող ագենտ (ա-լ)	Արգասիք կոմպլեքս		Նպատակային ամինաթթու	
		№	Ելք (%)	№	Ելք (%)
1.	H	16ա	50	17ա	50
2.	$\text{CH}_2=\text{CHCH}_2\text{Br}$	16բ	55	17բ	50
3.	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{Br}$	19գ	62	17գ	51
4.	$2\text{-FC}_6\text{H}_4\text{CH}_2\text{Br}$	16դ	35	17դ	53
5.	$4\text{-FC}_6\text{H}_4\text{CH}_2\text{Br}$	16ե	75	17ե	16
6.	$4\text{-BrC}_6\text{H}_4\text{CH}_2\text{Br}$	16զ	80	17զ	50
7.	$2\text{-ClC}_6\text{H}_4\text{CH}_2\text{Br}$	16է	99	17է	61
8.	$2,4\text{-Cl}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_2\text{Br}$	16ը	75	17ը	52
9.	$3\text{-FC}_6\text{H}_4\text{CH}_2\text{Br}$	16թ	83	17թ	61
10.	$3,4\text{-Cl}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_2\text{Br}$	16ժ	77	17ժ	60
11.	$4\text{-CF}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_2\text{Br}$	16ի	75	17ի	45
12.	$3\text{-CF}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_2\text{Br}$	16լ	65	17լ	44

Սինթեզված հիմնական կոմպլեքսները (16ա-լ) ենթարկվել են աղաթթվային քայքայման և անջատվել նպատակային էնանտիոմերապես մաքուր ամինաթթուները (17ա-լ):

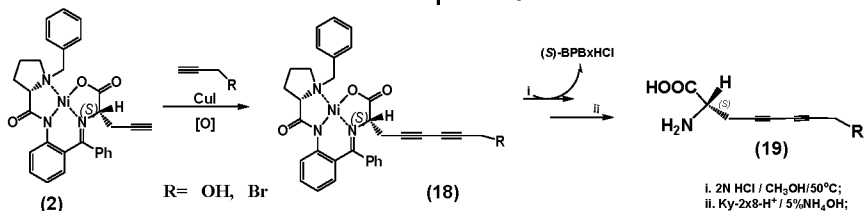
Այսպիսով, սինթեզվել են կողմնային ռադիկալում երկակի ագետիլենային կամրջակ պարունակող տարաբնույթ տեղակալված *բիս*-(S)- $\alpha$ -ամինաթթուների

գրականության մեջ չնկարագրված 11 նոր նմանակներ և դրանց համապատասխան կոմպլեքսները:

#### 4.1. Գլայզերի քրոս-համակցման ռեակցիայով կողմնային ռադիկալում երկակի ացետիլենային կամրջակ պարունակող (S)- $\alpha$ -ամինաթթուների սինթեզ

Այս ենթագլխում կրկին ուսումնասիրվել է Գլայզերի քրոս-համակցման ռեակցիան, բայց որպես երկրորդ ացետիլենային խումբ պարունակող ազենտներ կիրառվել են պրոպարգիլ ակոհոլը և պրոպարգիլ բրոմիդը:

**Սխեմա 8**



Պրոպարգիլակոհոլով պրոպարգիլիզիցինային կոմպլեքսի ռեակցիան իրականացվել է 1.4-դիօքսանում, եռէթիլամին և CuI (1 էկվ) համակարգում, 120°C տաքացման պայմաններում

Պրոպարգիլբրոմիդի կիրառման դեպքում ռեակցիան հետքային քանակներով էր ընթանում, արգասիք չի հաջողվել անջատել:

Սինթեզված հիմնական դիաստերեոմեր կոմպլեքսը (**18ա**) ենթարկվել է աղաթթվային քայքայման և անջատվել նպատակային էնանտիոմերապես մաքուր ամինաթթուն (**19ա**):

#### Աղյուսակ 6

Պրոպարգիլիզիցինային կոմպլեքսի Գլայզերի քրոս-համակցման ռեակցիաների արդյունքները

№	Ալկիլող ազենտ (ա-բ)	Արգասիք կոմպլեքս		Նպատակային ամինաթթու	
		№	Ելք (%)	№	Ելք (%)
1.	CH≡CCH <sub>2</sub> OH	<b>18ա</b>	67	<b>19ա</b>	48
2.	CH≡CCH <sub>2</sub> Br	<b>18բ</b>	-	-	-

Այսպիսով, սինթեզվել է կողմնային ռադիկալում երկակի ացետիլենային կամրջակ պարունակող գրականության մեջ չնկարագրված մեկ նոր ամինաթթու՝ (**19ա**):

Աշխատանքի ընթացքում սինթեզված բոլոր ամինաթթուները նոր են, դրանց բացարձակ կոնֆիգուրացիայի և օպտիկական մաքրության որոշման համար մշակված մեթոդներով, R-պրոլինի հիմքի վրա կառուցված ելային կոմպլեքսների



կիրառմամբ սինթեզվել և անջատվել են նույն ամինաթթուների R-անտիպոդները՝ ԲԱՀՔ անալիզի համար:

### ԵԶՐԱԿԱՑՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐ

1. Ցույց է տրվել, որ պրոպարգիլգլիցինի Շիֆի հիմքի հետ նիկելային հարթ-քառակուսային կոմպլեքսի  $C_{\alpha}$ -ալկիլման էլեկտրոֆիլ ռեակցիայի պայմանները, արագությունը և ելքը կախված են բենզիլբրոմիդի ածանցյալների ֆենիլային օղակի տեղակալիչի բնույթից:
2. Ալիլգլիցինի Շիֆի հիմքի հետ նիկելային հարթ-քառակուսային կոմպլեքսի  $C_{\alpha}$ -ալկիլման էլեկտրոֆիլ ռեակցիայի պայմանները, արագությունը և ելքը կախված են բենզիլբրոմիդի ածանցյալների ֆենիլային օղակում տեղակալիչների դիրքից. *պարա* դիրքում հալոգենի առկայությունն ապահովել է քանակական ելք, իսկ *մետա* դիրքում՝ դանդաղեցրել ռեակցիայի արագությունը և ելքը:
3. Նիկելի հարթ քառակուսային կոմպլեքսները հանդիսանում են արդյունավետ ելանյութեր  $\alpha$ -գլիցինի,  $\alpha$ -պրոպարգիլգլիցինի,  $\alpha$ -ալիլգլիցինի և  $\alpha$ -ալանինի ածանցյալների սինթեզի համար:
4. Քացախաթթվի անհիդրիդով  $Ni^{2+}$  գլիցինային կոմպլեքսի ացիլումն իրականացնելիս ստացվել է  $Ni^{2+}$ -ի համակցված քիրալային ենոլային կառուցվածքով նոր սերնդի կոմպլեքս, որի կիրառումը Միքայելի կոնդենսման ռեակցիայում բերեց Ni-C կապով միջանկյալ միացության կայունացմանը:
5. Նիկելի հարթ-քառակուսային կոմպլեքսները, որոնք ամինաթթվային մնացորդում պարունակում են պորպարգիլգլիցին, կարող են կիրառվել որպես սուբստրատ՝ Գլայզերի օքսիդիչ ռեակցիան ուսումնասիրելիս: Գլայզերի ռեակցիան նիկելի կոմպլեքսների առկայությամբ առաջին անգամ իրականացնելիս պարզվել է, որ հնարավոր է ստանալ *բիս*-(S)- $\alpha$ -ամինաթթուների նմանակներ: Մշակվել են օպտիմալ պայմաններ Գլայզերի օքսիդիչ ռեակցիայի իրականացման համար:

### Ատենախոսության թեմայով հրատարակված աշխատությունների ցուցակ

1. Mkrtchyan A. F., Paloyan A. M., **Hayriyan L. A.**, Sargsyan A. S., Tovmasyan A. S., Karapetyan A. J., Hambardzumyan A. A., Hovhannisyan N. A., Panosyan H. A., Khachatryan H. N., Dadayan A. S., Saghyan A. S. *Synthesis of enantiomerically enriched non-protein  $\alpha$ -amino acids and their study as aldose reductase inhibitors. Synthetic Commun.* **2021**, v. 51(9), p. 1433-1450.
2. Mkrtchyan A. F., **Hayriyan L. A.**, Karapetyan A. J., Tovmasyan A. S., Tsaturyan A. H., Khrustalev V. N., Maleev V. I., Saghyan A. S. *Using the Ni-[(Benzylpropyl)amino] benzophenone complex in the Glaser reaction for the synthesis of bis  $\alpha$ -amino acids. New J. Chem.* **2020**, v. 44(28), p. 11927-11932.

3. Fik-Jaskólkaa M. A., Mkrтчyan A. F., Saghyan A. S., Palumbo R., Belter A., **Hayriyan L. A.**, Simonyan H., Roviello V., Roviello G. N. *Biological macromolecule binding and anticancer activity of synthetic alkyne-containing L-phenylalanine derivatives*. *Amino Acids*. **2020**, v. 52, p. 755-769.
4. Mkrтчyan A. F., Saghyan A. S., **Hayriyan L. A.**, Sargsyan A. S., Karapetyan A. J., Tovmasyan A. S., Tsaturyan A. H., Minasyan E. V., Poghosyan A. S., Paloyan A. M., Panosyan H. A., Sahakyan L. Yu. *Asymmetric synthesis, biological activity and molecular docking studies of some unsaturated  $\alpha$ -amino acids, derivatives of glycine, allylglycine and propargylglycine*. *J. Mol. Struct.* **2020**, v. 1208, p. 127850.
5. Fik-Jaskólka M. A., Mkrтчyan A. F., Saghyan A. S., Palumbo R., Belter A., **Hayriyan L. A.**, Simonyan H., Roviello V., Roviello G. N. *Spectroscopic and SEM evidences for G4-DNA binding by a synthetic alkyne-containing amino acid with anticancer activity*. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*. **2020**, v. 229, p. 117884.
6. **Hayriyan L. A.** *Synthesis of a new enantiomerically enriched  $\alpha$ -amino acid using the Glaser reaction*. *Хим. Ж. Ар.* **2019**, v. 72(1-2), p. 60-65.
7. **Hayriyan L. A.**, Mkrтчyan A. F., Moskalenko M. A., Maleev V. I., Gugkaeva Z. T., Pilyin M. M., Babievsky K. K., P. V. Dorovatovskii, Khrustalev V. N., Peregodov A. S., Belokon Yu. N. *Nickel-coordinated chiral enols and Michael addition intermediate stabilized by the Ni-C bond*. *Mendeleev Commun.* **2018**, v. 28(5), p. 464-466.
8. **Hayriyan L.**, Mkrтчyan A., Saghyan A. *Asymmetric synthesis of new enantiomerically enriched unsaturated  $\alpha$ -amino acids by promotion of cross-coupling reactions*. VI Научная конференция Армянского химического общества (с международным участием) «Вьзовы XXI века». Материалы конференции, **2019**, 7-11 октября, Ереван, с. 103.
9. **Hayriyan L.**, Mkrтчyan A., Saghyan A. *Asymmetric synthesis of enantiomerically enriched new analogs of Ni<sup>II</sup> complexes which contain unsaturated alkene groups*. I International Scientific Conference Conference “Current State of Pharmacy and Prospects of its Development”. Book of abstracts, **2018**, 1-3 november, Yerevan, Armenia, Yerevan State university, p. 73.
10. **Hayriyan L. A.**, Mkrтчyan A. F., Belokon Yu. N., Saghyan A. S. *Synthesis and reactivity of chiral enols coordinated with Ni<sup>2+</sup> ions and a case of a Michael adduct intermediate stabilized by the Ni-C bond*. *Frontiers in Chemistry*, **2018**, 21-25 october, Yerevan, Armenia.
11. **Hayriyan L. A.**, Mkrтчyan A. F., Mardiyan Z. Z., Karapetyan A. J., Adonc H., Simonyan H. M., Petrosyan S. GH., Sahakyan L. Yu., Saghyan A. S. *Asymmetric synthesis of enantiomerically enriched new analogs of Ni<sup>II</sup> complexes of (S)-allylglycine*. V Научная конференция Армянского химического общества (с международным участием) АХО-5: “Актуальные задачи фундаментальной и прикладной химии”. Материалы конференции, **2017**, 3-7 октября, Ереван, с. 62.
12. **Hayriyan L.**, Mkrтчyan A., Mardiyan Z., Karapetyan A., Simonyan H., Saghyan A. *Asymmetric synthesis of enantiomerically enriched new analogs of Ni<sup>II</sup> complexes of (A. S)-propargylglycine*. 4<sup>th</sup> International Scientific Conference of young Researchers “Biotechnology, Science and Practice”. Book of abstracts, **2017**, Sep. 28-30, Yerevan, Armenia, p. 138.
13. Mkrтчyan A. F., Saghyan A. S., **Hayriyan L. A.**, Karapetyan A. J., Mardiyan Z. Z., Simonyan H. M., Adonc H. *Efficient method for the synthesis of novel enantiomerically enriched derivatives of propargylglycine*. 5<sup>th</sup> International Conference on Green Chemistry and Technology 6<sup>th</sup> Internatioal Conference on Environmental Chemistry and Engineering. Book of abstracts, **2017**, July 24-26, Rome Italy, p. 71.

АЙРИЯН ЛИАНА АРТУРОВНА

СИНТЕЗ И ИССЛЕДОВАНИЕ ЭНАНТИОМЕРНО ОБОГАЩЕННЫХ  
НЕНАСЫЩЕННЫХ НОВЫХ  $\alpha$ -АМИНОКИСЛОТ

РЕЗЮМЕ

Диссертационная работа посвящена разработке эффективных методов синтеза ранее не описанных в литературе оптически активных небелковых (*S*)- $\alpha$ -аминокислот, содержащих ненасыщенные (этиленовые, ацетиленовые, бензильные) группы в боковом радикале с использованием плоско-квадратных Ni<sup>II</sup> комплексов основания Шиффа с хиральным вспомогательным реагентом (*S*)-BPB.

Показано, что скорость и химический выход электрофильной реакции C $\alpha$ -алкилирования аминокислотного фрагмента плоскоквадратного комплекса никеля основания Шиффа пропаргилглицина с хиральным вспомогательным реагентом (*S*)-BPB зависит от природы заместителя в фенильном кольце производных бензил бромида.

Аналогичная закономерность наблюдается в случае электрофильной реакции C $\alpha$ -алкилирования аминокислотного фрагмента плоскоквадратного комплекса никеля основания Шиффа аллилглицина с хиральным вспомогательным реагентом (*S*)-BPB: наличие галогена в *para*-положении фенильного кольца производных бензилбромид обеспечивает количественный выход, а в *meta*-положении замедляет как скорость, так и выход химической реакции.

Плоскоквадратные комплексы иона никеля являются эффективными предшественниками для синтеза производных  $\alpha$ -глицина,  $\alpha$ -пропаргилглицина,  $\alpha$ -аллилглицина и  $\alpha$ -аланина.

Показано, что ацетилирование комплекса Ni глицина с уксусным ангидридом дает Ni<sup>2+</sup> комбинированный хиральный комплекс енола нового поколения, использование его в реакции конденсации Михаэля приводит к стабилизации промежуточного соединения со связью Ni-C.

Плоскоквадратные комплексы никеля, содежащие в аминокислотном фрагменте пропаргилглицин могут быть применены в качестве субстрата для исследования окислительной реакции Глайзера. При первом проведении реакции Глайзера в присутствии комплексов никеля было обнаружено, что можно получить *bis*-(*S*)- $\alpha$ -аминокислоты. Разработаны оптимальные условия окислительной реакции Глайзера.

Таким образом, в данной диссертационной работе синтезировано **30** новых энантиомернообогащенных, содержащих ненасыщенные связи в боковой группе (*S*)- $\alpha$ -аминокислот, а также **38** промежуточных комплексов, структура

и абсолютная конфигурация которых исследована и установлена физико-химическими методами анализа ( $^1\text{H}$ - и  $^{13}\text{C}$ -ЯМР, элементный анализ, МС и хиральные ВЭЖХ анализы, поляриметрические измерения и т.д.). Полученные небелковые аминокислоты прошли биологический скрининг: восемь из которых ((*S*)-2-амино-2-(3-(трифторметил)бензил)бут-4-иновая кислота, (*S*)-2-амино-2-(2-хлорбензил)бут-4-иновая кислота, (*S*)-2-амино-2-бензилпент-4-еновая кислота, (*S*)-2-амино-2-(3-фторбензил)пент-4-еновая кислота, (*S*)-2-амино-2-(4-фторбензил)пент-4-еновая кислота, (*S*)-2-амино-3-((4-метилбензил)амино)пропановая кислота, (2*S*,9*S*)-2,9-диамино-2,9-бис(4-фторбензил)дека-4,6-дииндиовая кислота, (2*S*,9*S*)-2,9-диамино-2,9-бис(3-фторбензил)дека-4,6-дииндиовая кислота) проявили ингибирующую активность к альдегид- и альдозредуктазам и коллагеназ ферментам. Биологический скрининг проводился в НПЦ «Армбиотехнологии» НАН РА (в лабораториях Экологической безопасности и Белковой технологии).

Две аминокислоты ((*S*)-2-амино-2-(4-(трифторметил)бензил)бут-4-иновая кислота и (*S*)-2-амино-2-(2,6-дихлорбензил)бут-4-иновая кислота) проявили антираковое действие.

В дальнейшем разработанные методы получения небелковых аминокислот могут быть внедрены на малотоннажной опытно-производственной установке НПЦ «Армбиотехнология» ГНКО НАН РА, а синтезированные новые потенциально активные небелковые  $\alpha$ -аминокислоты, содержащие в боковой цепи непредельные (этиленовые, ацетиленовые, бензиловые) группы в дальнейшем могут найти применение в фармацевтике, биотехнологии, биохимии и других областях.

Экспериментальная часть работы осуществлена в лаборатории асимметрического катализа НПЦ «Армбиотехнология» НАН РА и в Институте элементоорганических соединений (ИНЭОС) им. А.Н.Несмеянова РАН (Москва).

Основные положения диссертации изложены в 7 научных статьях и в 6 тезисах международных конференций.

HAYRIYAN LIANA ARTHUR

SYNTHESIS AND REASERCH OF NEW ENANTIOMERICALLY ENRICHED  
UNSATURATED  $\alpha$ -AMINO ACIDS

SUMMARY

The thesis is devoted to the development of efficient methods for the asymmetric synthesis of the previously undescribed in the literature optically active non-protein (*S*)- $\alpha$ -amino acids containing unsaturated (ethylene, acetylene, benzylene) groups in the side radical chain with using square-planar Ni<sup>II</sup> complexes of Schiff bases with chiral auxiliaries reagent (*S*)-BPB as model systems.

It was shown that the rate, and chemical yield of the electrophilic reaction of C $\alpha$ -alkylation of amino acid moiety of the square-planar Nickel (II) complex of the Schiff base propargylglycine with (*S*)-BPB depends on the nature of the substituent in the phenylc ring of benzyl bromide derivatives.

A similar pattern is observed in the case of the electrophilic reaction of C $\alpha$ -alkylation of the amino acid moiety of the square-planar nickel complex of the Schiff base allylglycine with (*S*)-BPB depends on the position of the substituent in the phenyl ring of benzyl bromide derivatives: the presence of a halogen in the *para*-position provides a quantitative yield, in the *meta*- position slows down the rate and yield of the chemical reaction.

Square-planar nickel complexes are effective precursors for the synthesis of derivatives of  $\alpha$ -glycine,  $\alpha$ -propargylglycine,  $\alpha$ -allylglycine and  $\alpha$ -alanine.

It was shown that acetylation of the Ni<sup>II</sup> complex of glycine with acetic anhydride gives Ni<sup>2+</sup> combined chiral enol complex of a new generation, and its use in the Michael condensation reaction led to the stabilization of the intermediate compound with the Ni-C bond.

The square-planar Ni<sup>II</sup> complexes containing propargylglycine in the amino acid moiety can be used as a substrate for studying the Glaser cross-coupling reaction. When the Glaser reaction carried out in the presence of nickel complexes, it was found that *bis*-(*S*)- $\alpha$ -amino acids could be obtained. The optimal conditions for the oxidative reaction of Glaser have been developed.

Total, **30** new enantiomerically pure (*S*)- $\alpha$ -amino acids containing unsaturated bonds in the side radical chain as well as **38** intermediate diastereomerically pure complexes have been synthesized. Their structures and absolute configuration were studied and determined by physicochemical methods of analysis (<sup>1</sup>H- and <sup>13</sup>C-NMR, elemental analysis, MS and chiral HPLC analysis, polarimetric measurements, etc.).

The obtained non-protein amino acids underwent biological screening, eight ((*S*)-2-amino-2-(3-(trifluoromethyl)benzyl)pent-4-ynoic acid, (*S*)-2-amino-2-(2-chlorobenzyl)pent-4-ynoic acid, (*S*)-2-amino-2-benzylpent-4-enoic acid, (*S*)-2-amino-2-(3-fluorobenzyl)pent-4-enoic acid, (*S*)-2-amino-2-(4-fluorobenzyl)pent-4-enoic acid, (*S*)-2-amino-3-((4-methylbenzyl) amino)propanoic acid, (2*S*,9*S*)-2,9-diamino-2,9-bis(4-fluorobenzyl)deca-4,6-diynedioic acid and (2*S*,9*S*)-2,9-diamino-2,9-bis(3-fluorobenzyl)deca-4,6-diynedioic acid) of which showed inhibitory activity against aldehyde and aldose reductases and collagenase enzymes. Biological screening was carried out at the Scientific and Production Center “Armbiotechnology” of the National Academy of Sciences of the Republic of Armenia (Laboratoris of Environmental Safety and Protein Technology).

Two amino acids ((*S*)-2-amino-2-(4-(trifluoromethyl)benzyl)pent-4-ynoic acid and (*S*)-2-amino-2-(2,6-dichlorobenzyl)pent-4-ynoic acid) have shown anti-cancer effects.

In future the developed methods can be implemented in the small-scale pilot plant of the SPC “Armbiotechnology” NAS RA, and synthesized new potentially active non-protein  $\alpha$ -amino acids containing unsaturated (ethylenic, acetylenic, benzylene) groups in the side radical, in the course of research, will find further application in pharmaceuticals, biotechnology, biochemistry and other fields.

The work has been carried out in the laboratory of asymmetric catalysis of the SPC “Armbiotechnology” NAS RA and A.N. Nesmeyanov Institute of Organoelement Compounds of RAS (Moscow).

The basic provisions of the thesis are stated in 7 research papers and 6 abstracts at the International Conferences.

