

ՀԱՅԱՍՏԱՆԻ ՀԱՆՐԱՊԵՏՈՒԹՅԱՆ ԳԻՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ ԱԶԳԱՅԻՆ ԱԿԱԴԵՄԻԱ
ՕՐԳԱՆԱԿԱՆ ԵՎ ԴԵՂԱԳՈՐԾԱԿԱՆ ՔԻՄԻԱՅԻ ԳԻՏԱՏԵԽՆՈԼՈԳԻԱԿԱՆ
ԿԵՆՏՐՈՆ

ՄԱՐԴԻՅԱՆ ԶՈՐԱՅՐ ԶՈՐԻԿԻ

**ԿՈՂՄՆԱՅԻՆ ՌԱԴԻԿԱԼՈՒՄ ԶՀԱԳԵՑԱԾ ԽՄԲԵՐ ՊԱՐՈՒՆԱԿՈՂ
ԷՆԱՆՏԻՈՄԵՐԱՊԵՍ ՀԱՐՍՏԱՑՎԱԾ ՈՉ ՍՊԻՏԱԿՈՒՑԱՅԻՆ ՆՈՐ
ԱՄԻՆԱԹԹՈՒՆՆԵՐԻ ՍԻՆԹԵԶ**

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

ՍԵՂՄԱԳԻՐ

ԵՐԵՎԱՆ – 2019

НАЦИОНАЛЬНАЯ АКАДЕМИЯ НАУК РЕСПУБЛИКИ АРМЕНИЯ
НАУЧНО-ТЕХНОЛОГИЧЕСКИЙ ЦЕНТР ОРГАНИЧЕСКОЙ И
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ХИМИИ

МАРДИЯН ЗОРАЙР ЗОРИКОВИЧ

**СИНТЕЗ НОВЫХ ЭНАНТИОМЕРНО ОБОГАЩЕННЫХ НЕБЕЛКОВЫХ
АМИНОКИСЛОТ, СОДЕРЖАЩИХ НЕНАСЫЩЕННЫЕ ГРУППЫ В
БОКОВОМ РАДИКАЛЕ**

АВТОРЕФЕРАТ

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

ԵՐԵՎԱՆ – 2019

Ատենախոսության թեման հաստատվել է ՀՀ ԳԱԱ «Հայկենսատեխնոլոգիա» գիտարտադրական կենտրոնում
Գիտական ղեկավար՝

ՀՀ ԳԱԱ ակադեմիկոս, քիմ. գիտ. դոկտոր, պրոֆեսոր Ա.Ս. Սադյան

Պաշտոնական ընդդիմախոսներ՝

քիմ. գիտ. դոկտոր, պրոֆեսոր Տ.Վ. Ղոչիկյան

քիմ. գիտ. դոկտոր Ս.Ա. Դադայան

Առաջատար կազմակերպություն՝ Հայաստանի ազգային ագրարային համալսարան

Ատենախոսության պաշտպանությունը կայանալու է 2019 թ. հուլիսի 4-ին, ժամը 15⁰⁰-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- գրադարանում:

Սեղմագիրն առաքված է 2019 թ. մայիսի 23-ին:

Մասնագիտական խորհրդի գիտնական քարտուղար, ք.գ.թ.

Ա.Հ. Հասրաթյան

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

Научный руководитель

Академик НАН РА доктор, профессор хим. наук, А.С. Сагян

Официальные оппоненты

доктор, профессор хим. наук Т.В. Кочикян

доктор хим. наук С.А. Дадаян

Ведущая организация

Национальный аграрный университет Армении

Защита диссертации состоится 4 июля 2019г. в 15⁰⁰ часов на заседании специализированного совета ВАК 010 по Химии, действующего в Научно-технологическом центре органической и фармацевтической химии НАН РА (г. Ереван, пр. Азатулян 26).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке НТЦ ОФХ НАН РА.

Автореферат разослан 23 мая 2019 г.

Ученый секретарь специализированного совета, к.х.н.

А. А. Асратян

ԱՇԽԱՏԱՆՔԻ ԸՆԴՀԱՆՈՒՐ ԲՆՈՒԹԱԳԻՐԸ

Աշխատանքի արդիականությունը: Ներկայումս հայտնի դեղանյութերի գրեթե 40%-ը հանդիսանում են քիրալային միացություններ, որոնց շարքում կարևոր տեղ են զբաղեցնում օպտիկապես ակտիվ α -ամինաթթուները և դրանցից կազմված պատրաստուկները: Առանձնահատուկ ուշադրության են արժանի ոչ սպիտակուցային α -ամինաթթուները, որոնք ֆերմենտների ոչ դարձելի ինհիբիտորներ են և ծառայում են որպես բազմաթիվ հիվանդությունների բուժման միջոց: Հայտնի են բազմաթիվ հակավիրուսային, հակաքաղցկեղային, հակահիպերտենզիվային և այլ ազդեցության դեղապատրաստուկներ, որոնց դեղաբանորեն ակտիվ ագլիկոնը ոչ սպիտակուցային ամինաթթու է, կամ դրանցից կազմված պեպտիդ: Ոչ սպիտակուցային ամինաթթուների կարևորագույն յուրահատկություններից է դեղերի ազդեցության երկարաձգումը՝ շնորհիվ օրգանիզմի ֆերմենտային համակարգերի համար դրանց օտարաձին բնույթի, ինչը օգտագործվում է հակաքաղցկեղային և այլ ակտիվության դեղանյութերի ստեղծման գործընթացներում: Նման կարգի միացությունների շարքում վերջին ժամանակներս հետաքրքրություն են առաջացրել կողմնային ռադիկալում չհագեցած խմբեր (ալկենային, ալկինային, բենզոլային և այլն) պարունակող ոչ սպիտակուցային α -ամինաթթուները, որոնց հայտնի տեսականին խիստ սահմանափակ է:

Ուշագրավ է, որ քիրալային դեղանյութերի շարքում անհրաժեշտ դեղաբանական ակտիվությամբ օժտված է օպտիկական իզոմերներից միայն մեկը, որի օպտիկական անտիպոդը, որպես կանոն հիմնականում ցուցաբերում է բացասական դեղաբանական ազդեցություն: Հետևաբար, կողմնային ռադիկալում չհագեցած խմբեր պարունակող էնանտիոմերապես մաքուր α -ամինաթթուների ստացումը և հետագուտումը հրատապ և արդիական խնդիր է:

Էնանտիոմերապես հարստացված ոչ սպիտակուցային α -ամինաթթուների սինթեզի համար օգտագործվել են Ni^{II} իոնի հարթ-քառակուսային կոմպլեքսներ՝ կազմված ամինաթթուների և պրոլին բնական ամինաթթվի հենքի վրա կառուցված քիրալային օժանդակ ռեագենտի Շիֆի հիմքերից: Այդ կոմպլեքսները ստերեոքիմիապես իներտ են, օժտված են ամինաթթվային մնցորդի բավարար CH-թթվայնությամբ և բարձր էնանտիոսելեկտիվությամբ, ինչը ամինաթթվային փոխարկումների ռեակցիաներում ապահովում է նպատակային ստերեոիզոմերի բարձր էնանտիոմերային ավելցուկ ($ee \geq 90\%$): Ընդ որում, (S)-պրոլինի հենքի վրա կառուցված քիրալային օժանդակ ռեագենտը մակածում է (S)- α -ամինաթթուների ասիմետրիկ սինթեզը, իսկ (R)-պրոլինի քիրալային ռեագենտը՝ (R)- α -ամինաթթուների ասիմետրիկ սինթեզը:

Օրգանական քիմիայում C-C կապի գեներացման համար ներկայումս լայնորեն կիրառվում են sp^2 -հարթ կարբանիոնի էլեկտրոֆիլ C α -ալկիլման, Սոնոգաշիրայի, Հեքի և Սուզուկիի քրոս-համակցման (Csp-Csp², Csp²-Csp²) ռեակցիաներ:

Ատենախոսական աշխատանքում օգտագործվել են Ni^{II} իոնի հարթ-քառակուսային ամինաթթվային կոմպլեքսները, որպես սուբստրատներ և իրականացվել են դրանց ամինաթթվային մնացորդների վերը նշված փոխարկման ռեակցիաները: Արդյունքում սինթեզվել են կողմնային ռադիկալում տարաբնույթ տեղակալված ալկենային,

ալկինային, բենզոլային խմբեր պարունակող էնանտիոմերապես մաքուր (S)- և (R)- α -ամինաթթուներ:

Աշխատանքի նպատակը: Ատենախոսական աշխատանքի նպատակն է հետազոտել (S)-BPB ((S)-2-N-(N'-բենզիլպրոլիլ)ամինոբենզոֆենոն) քիրալային օժանդակ ռեագենտի և ծայրային ալկենային, ալկինային, ֆենիլային և այլ չհագեցած խմբեր պարունակող ամինաթթուների Շիֆի հիմքերի հետ Ni^{II} իոնի առաջացրած հարթ-քառակուսային կոմպլեքսների ամինաթթվային մնացորդների էլեկտրոֆիլ C α -ալկիլման, Սոնոգաշիրայի, Հեքի և Սուզուկիի քրոս-համակցման ռեակցիաները՝ նպատակ ունենալով սինթեզել կողմնային ռադիկալում տարաբնույթ տեղակալված չհագեցած կապերով էնանտիոմերապես մաքուր նոր ոչ սպիտակուցային (S)- α -ամինաթթուներ:

Նպատակին հասնելու համար աշխատանքում նախատեսված էր լուծել հետևյալ խնդիրները.

- Սինթեզել կողմնային շղթայում ծայրային ալկենային, ալկինային և ֆենիլային մնացորդներ պարունակող (S)- α -ամինաթթուների և (S)-BPB քիրալային օժանդակ ռեագենտի Շիֆի հիմքերի նիկելային կոմպլեքսները:
- Հետազոտել կոմպլեքսների ամինաթթվային մնացորդների էլեկտրոֆիլ C α -ալկիլման ռեակցիաները, իրականացնել α -դիրքում ալիլային և պրոպարգիլային մնացորդներ պարունակող ամինաթթուների ասիմետրիկ սինթեզ:
- Ուսումնասիրել միևնույն ալկիլող ագենտով գլիցինի կոմպլեքսի երկտեղակալման ռեակցիաները, իրականացնել կողմնային շղթայում չհագեցած խմբերով α, α' -բիս-տեղակալված գլիցինի աքիրալ նմանակների սինթեզ:
- Հետազոտել (S)- α -ալիլգլիցինի և (S)- α -ալիլալանինի կոմպլեքսների ամինաթթվային մնացորդների ծայրային ալկենային խմբին տարաբնույթ խմբերով տեղակալված արիլբրոմիդների Հեքի քրոս-համակցման ռեակցիաները: Մշակել կողմնային ռադիկալում էթիլենային կամրջակով կապակցված տեղակալված ալիլային խմբեր պարունակող (S)- α -ամինաթթուների էնանտիոմերապես հարստացված նմանակների սինթեզի մեթոդ:
- Ուսումնասիրել α -դիրքում տեղակալված (S)- α -պրոպարգիլգլիցինի կոմպլեքսի ամինաթթվային մնացորդի ծայրային ալկինային խմբին տարաբնույթ տեղակալված արիլբրոմիդներով Սոնոգաշիրայի քրոս-համակցման ռեակցիաները: Մշակել կողմնային ռադիկալում ացետիլենային կամրջակով կապակցված տարբեր բնույթի տեղակալիչներով արիլային մնացորդ պարունակող (S)- α -ամինաթթուների սինթեզի մեթոդ:
- Հետազոտել μ -բրոմ տեղակալված (S)- β -ֆենիլ- α -ալանինի կոմպլեքսի ամինաթթվային մնացորդին տեղակալված ալկինների Սոնոգաշիրայի քրոս-համակցման ռեակցիան (ալկինային խումբը գտնվում է ոչ թե ամինաթթվային սուբստրատում, այլ ալկիլող ագենտում): Մշակել կողմնային ռադիկալում ֆենիլային մնացորդի հետ ացետիլենային կամրջակով կապակցված (S)- β -ֆենիլ- α -ալանինի տարաբնույթ տեղակալված նմանակների սինթեզի մեթոդ:
- Ուսումնասիրել μ -բրոմ տեղակալված (S)- β -ֆենիլ- α -ալանինի կոմպլեքսի ամինաթթվային մնացորդի տարաբնույթ խմբերով տեղակալված արիլբրոմաթթուների

միջև Սուզուկիի քրոս-համակցման ռեակցիաները: Մշակել կողմնային ռադիկալում անմիջապես ֆենիլային մնացորդի հետ կապակցված տեղակալված արոմատիկ խմբեր պարունակող (S)-β-ֆենիլ-α-ալանինի էնանտիոմերապես հարստացված նմանակների սինթեզի մեթոդ:

- Ստանալ ատենախոսական աշխատանքում սինթեզված նոր ոչ սպիտակուցային ամինաթթուների (R)-բացարձակ կոնֆիգուրացիայով օպտիկական անտիպոդները և քիրալային ԲԱՀԲ (բարձր արդյունավետությամբ հեղուկ քրոմատոգրաֆիա) անալիզի մեթոդով որոշել դրանց էնանտիոմերային մաքրության աստիճանը:

Գիտական նորույթը: Ատենախոսական աշխատանքում օգտագործելով նախկինում սինթեզված BPB քիրալային օժանդակ ռեագենտի և ամինաթթուների Շիֆի հիմքերի հետ Ni^{II} իոնի առաջացրած հարթ-քառակուսային կոմպլեքսների յուրահատկությունները և օրգանական քիմիայում հայտնի էլեկտրոֆիլ C-ալիլիման և Սոնոգաշիրայի, <եքի ու Սուզուկիի քրոս-համակցման ռեակցիաների մեթոդաբանությունները, առաջին անգամ նման համակարգերում իրականացվել է ծայրային ալկենային, ալկինային և բենզիլային խմբեր պարունակող ամինաթթուների էլեկտրոֆիլ Cα-տեղակալման և ծայրային չհագեցած կապին քրոս-համակցման ռեակցիաները: <այտնի մեթոդները մշակվել և կիրառվել են կողմնային շղթայում չհագեցած խմբերով (էթիլենային, ացետիլենային, ֆենիլային) համակցված տարաբնույթ տեղակալիչներ պարունակող էնանտիոմերապես մաքուր նոր ոչ սպիտակուցային (S)-α-ամինաթթուների սինթեզի համար:

Գործնական նշանակությունը: Ni^{II} իոնի ամինաթթվային կոմպլեքսների հենքի վրա մշակված ասիմետրիկ սինթեզի մեթոդներն ներկայումս ներդրված են <<ԳԱԱ «Հայկենսատեխնոլոգիա» գիտարտադրական կենտրոնի փորձարտադրական կայանում, որտեղ իրականացվում են պարզ ալիֆատիկ և արոմատիկ տեղակալիչներով օպտիկապես ակտիվ ոչ սպիտակուցային (S)- և (R)-α-ամինաթթուների փոքրածավալ արտադրություններ:

Անշուշտ, իրատեսական է սույն ատենախոսական աշխատանքում մշակված մեթոդների ներդրումը կենտրոնի փորձարտադրական կայանում ստեղծված փոքրածավալ արտադրական գծում՝ կողմնային ռադիկալում չհագեցած խմբեր պարունակող էնանտիոմերապես մաքուր ոչ սպիտակուցային ամինաթթուների պրեպարատիվ արտադրության կազմակերպման և ապրանքայինացման նպատակով ելնելով միջազգային շուկայի պահանջներից:

Նախատեսվում է նաև իրականացնել սինթեզված նոր ամինաթթուների բժշկականսաբանական սկրինինգ: Անշուշտ, անալիզի արդյունքում բացահայտված պոտենցիալ ակտիվ միացությունները հնարավոր է կիրառական նշանակություն ունենան դեղագործության, կենսատեխնոլոգիայի, կենսաքիմիայի ոլորտներում: Կենսաբանական ակտիվություն ապահովված ոչ սպիտակուցային α-ամինաթթուների նմուշները կկիրառվեն նոր պեպտիդների ստացման համար:

Աշխատանքի քննարկումը և տպագրությունը: Ատենախոսության արդյունքները հրատարակված են 8 գիտական հոդվածներում և 2 թեզիսներում որոնք ներկայացվել են միջազգային գիտաժողովներում:

Աշխատանքի փորձարկումը: Ատենախոսական աշխատանքի հիմնական դրույթները ներկայացվել են 2 միջազգային ժողովներում. 3rd International Scientific Conference on “Dialogues on Sciences”. Yerevan 2015, p.133. V Научная конференция Армянского химического общества (с международным участием) АХО-5: “Актуальные задачи фундаментальной и прикладной химии”. Ереван 2017, с. 92.

Աշխատանքի ծավալը և կառուցվածքը: Ատենախոսությունը կազմված է նախաբանից և երկու գլուխներից (գրական ակնարկ և արդյունքների քննարկում), փորձնական մասից, եզրակացություններից գրականության ցանկից և հավելվածից Աշխատանքը շարադրված է 171 էջի վրա, որից 21 էջը ներառում է հավելվածը, բերված են 21 սխեմա և 11 աղյուսակ: Գրականության ցանկն ընդգրկում է 145 գիտական հոդվածներ:

ԱՇԽԱՏԱՆՔԻ ՀԻՄՆԱԿԱՆ ԲՈՎԱՆԴԱԿՈՒԹՅՈՒՆԸ

1.1. Ելային ամինաթթվային կոմպլեքսների սինթեզ

Աշխատանքում որպես ելային ամինաթթվային սինթոններ սինթեզվել են նախկինում մշակված մեթոդով Ni^{II} իոնի հետ (S)-BPB քիրալային օժանդակ ռեագենտի և (S)- α -ամինաթթուների Շիֆի հիմքերի առաջացրած հետևյալ կոմպլեքսները՝ $\text{Ni}^{\text{II}}\text{-(S)-BPB-Gly}$ (1), $\text{Ni}^{\text{II}}\text{-(S)-BPB-(S)-PGly}$ (2), $\text{Ni}^{\text{II}}\text{-(S)-BPB-(S)-AllylGly}$ (5), $\text{Ni}^{\text{II}}\text{-(S)-BPB-(S)-AllylAla}$ (11):

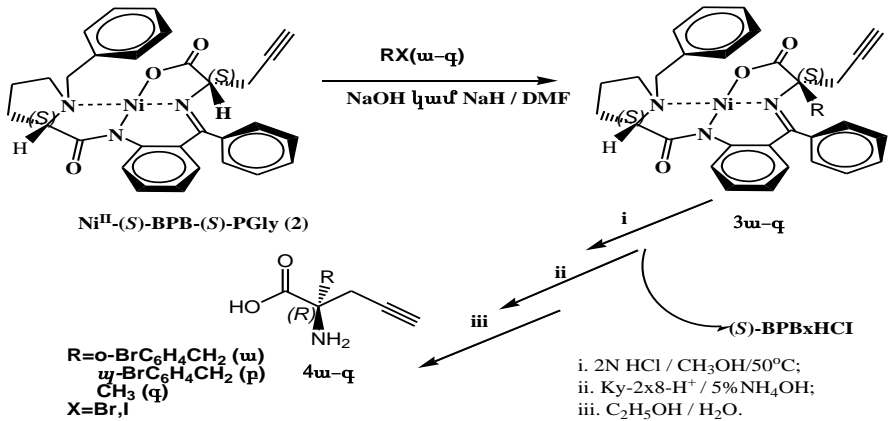
1.2.(S)- α -Պրոպարգիլգլիցինի α -տեղակալված նմանակների ասիմետրիկ սինթեզը

Հետազոտվել է պրոպարգիլգլիցինի α -դիրք մեթիլային և տեղակալված բենզիլային մնացորդների ներմուծման հնարավորությունը: Այդ նպատակով որպես ելային ամինաթթվային սինթոն օգտագործվել է պրոպարգիլգլիցինի կոմպլեքսը՝ $\text{Ni}^{\text{II}}\text{-(S)-BPB-(S)-PGly}$ (2), իսկ որպես ալկիլային խմբի դոնոր՝ մեթիլլողիդը, *o*- և *u*-բենզիլբրոմիդները: Իրականացվել է կոմպլեքսի ամինաթթվային մնացորդի էլեկտրոֆիլ $\text{C}\alpha$ -տեղակալում հիմնային կատալիզի պայմաններում, (սխեմա 1): Նախկինում մշակված պայմաններում իրականացվել են *o*- և *u*-բրոմբենզիլբրոմիդների ալկիլման ռեակցիաները, իսկ մեթիլլողիդի դեպքում հայտնի պայմաններում ռեակցիան տեղի չի ունենում: Փորձ է արվել մեթիլլողիդի ալկիլումը իրականացնել տարբեր համակարգերում՝ DMF/NaOH, DMSO/NaOH, DMF/NaH, DMSO/NaH, THF/NaOH և տոլուոլ/NaOH, տարբեր ջերմաստիճանային տիրույթում 20-70°C: Ըստ քիմիական և դիաստերեոմերային ելքերի, լավագույն արդյունք գրանցվել է DMF/NaH համակարգում, 55°C ջերմաստիճանի պայմաններում, արգոնի մթնոլորտում: Ռեակցիաների ընթացքը վերահսկել ենք ՆՇՔ մեթոդով: Ռեակցիոն խառնուրդից արգասիք դիաստերեոմեր կոմպլեքսների խառնուրդը անջատվել է ջրից նստեցմամբ:

Նպատակային (S,S)-դիաստերեոիզոմերների կառուցվածքն ու բացարձակ կոնֆիգուրացիայի որոշման համար խառնուրդի նմուշները լրացուցիչ մաքրվել են աշտարակային քրոմատոգրաֆիական եղանակով: Ալկիլված **3a-գ** կոմպլեքսների

բացարձակ կոնֆիգուրացիան որոշվել է օպտիկական պտույտի նշանով՝ 589 նմ ալիքի երկարության տակ:

Սխեմա 1



Նպատակային **4w-q** ամինաթթուները անջատվել են **3w-q** կոմպլեքսների դիաստերեոմերային խառնուրդի աղաթթվային հիդրոլիզատից իոնափոխանակային եղանակով:

Աղյուսակ 1

Պրոպարգիլզիցինի կոմպլեքսի Cα-ակլիման արդյունքները:

№	Ակլիլոլ ազենտ (w-q)	Արգասիք կոմպլեքս			Նպատակային ամինաթթու		
		№	(SS)/(SR)*%	Ելքը ** (%)	№	ee*** (%)	Ելքը ** (%)
1	2-BrC ₆ H ₄ CH ₂ Br (w)	3w	95/5	60	4w	96.7	57
2	4-BrC ₆ H ₄ CH ₂ Br (p)	3p	96/4	68	4p	98.4	72
3	CH ₃ I (q)	3q	92/8	45	4q	95.3	62

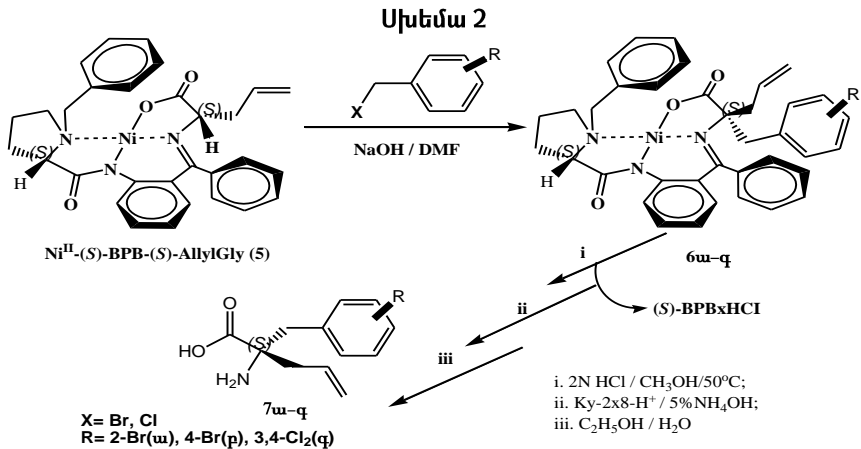
*-Դիաստերեոիզոմերի հարաբերությունը որոշվել է ¹H-ՄՄՌ մեթոդով՝ ըստ N-բենզիլային խմբի մեթիլենային պրոտոնների ազդանշանների ինտեգրալների հարաբերության:**-Քիմիական ելքը որոշվել է ըստ անջատված արգասիքի քանակության:**Էնանտիոմերային ավելցուկը որոշվել է խառնուրդում քիրալային ԲԱՀՔ անալիզով (մինչև բյուրեղացումը):

Անջատված **4w-q** նպատակային ամինաթթուների և դրանց միջանկյալ **3w-q** կոմպլեքսների կառուցվածքը, բացարձակ կոնֆիգուրացիան և քիմիական ու էնանտիոմերային մաքրությունը որոշվել են ֆիզիկաքիմիական անալիզի ժամանակակից մեթոդներով (¹H- և ¹³C-ՄՄՌ, տարրային անալիզ, պոլյարիմետրիկ չափումներ՝ [α]_D²⁰, քիրալային ԲԱՀՔ անալիզ, հալման ջերմաստիճան):

Արդյունքում սինթեզվել են գրականության մեջ չնկարագրված (S)-α-պրոպարգիլզիցինի 3 նոր էնանտիոմերապես մաքուր նմանակներ, որոնք α-դիրքում պարունակում են մեթիլային և *o*- ու *u*-բրոմբենզիլային տեղակալիչներ:

1.3. (S)- α -Ալիլալանինի α -տեղակալված նմանակների ասիմետրիկ սինթեզ

Հետազոտվել է α -ալիլզվիցինի α -դիրքի բենզոլային օղակի տարբեր դիրքերում հալոգեններով տեղակալված բենզիլային խմբեր ներմուծելու հնարավորությունը: Որպես ելային ամինաթթվային սինթոն օգտագործվել է $\text{Ni}^{\text{II}}\text{-(S)-BPB-(S)-AllylGly}$ (**5**) կոմպլեքսը և իրականացվել է այդ կոմպլեքսի ամինաթթվային մնացորդի էլեկտրոֆիլ $\text{C}\alpha$ -ալկիլումը ω -, σ -բրոմբենզիլբրոմիդներով և 3,4-դիբրոմբենզիլբրոմիդով, (սխեմա 2):



5 կոմպլեքսի $\text{C}\alpha$ -ալկիլման ռեակցիաներն փորձարկվել են տարբեր համակարգերում և տարբեր մոլային հարաբերությամբ (DMF/NaOH, DMSO/NaOH, DMF/KOH, THF/KOH, DMSO/NaH), ինչպես սառեցման, այնպես էլ տաքացման պայմաններում: Ռեակցիաներն իրականացվել են լավագույն արդյունքն դրսևորած DMF/NaOH համակարգում արգոնի մթնոլորտում՝ սկզբից սառը, այնուհետև սենյակային ջերմաստիճանի պայմաններում, ալկիլող ազենտի 1.2 մոլ և հիմքի 5 մոլ պլեյցուկի դեպքում: Ռեակցիաների ընթացքին հետևել ենք ՆՇՔ մեթոդով: Առաջացած **6w-q** արգասիք դիաստերեոմեր կոմպլեքսներն առանձնացվել են խառնուրդից աշտարակային քրոմատոգրաֆիայի եղանակով, հետազոտվել են դրանց կառուցվածքն ու բացարձակ կոնֆիգուրացիան:

Աղյուսակ 2

(S)- α -ալիլզվիցին (**6**) կոմպլեքսի $\text{C}\alpha$ -ալկիլման արդյունքները

№	Ալկիլող ազենտ (w-q)	Արգասիք կոմպլեքսի			Նպատակային ամինաթթու		
		№	(SS)/(SR) *(%)	Ելքը **(%)	№	ee*** (%)	Ելքը **(%)
1	2-BrC ₆ H ₄ CH ₂ Br(w)	6w	94.5/5.5	75	7w	95.6	71
2	4-BrC ₆ H ₄ CH ₂ Br(p)	6p	94.2/5.8	78	7p	96.2	69
3	3,4-Cl ₂ C ₆ H ₃ CH ₂ Cl(q)	6q	95.6/4.4	68	7q	96.8	81

*Ղիասպերերիզոմերի հարաբերությունը ըստ ¹H ՄՄՄ փոխաների:**Քիմիական ելքը որոշվել է ըստ անջատված արգասիքի քանակության:**Էնանտիոմերային ավելցուկը որոշվել է խառնուրդի քիրալային ԲԱՀՔ մեթոդով (մինչև բյուրեղացումը):

Հիմնական դիաստերեոմեր կոմպլեքսների ամինաթթվային մնացորդների (S)-բացարձակ կոնֆիգուրացիան որոշվել է օպտիկական պտույտի նշանով 589 նմ ալիքի երկարության տակ: Արգասիք **6ա-զ** կոմպլեքսների (SS)- և (SR)-դիաստերեոմերների հարաբերությունը որոշվել է խառնուրդում (մինչև քրոմատոգրաֆացումը) ¹H ՄՄՌ-սպեկտրների տվյալների միջոցով՝ ըստ N-բենզիլային մնացորդի մեթիլենային պրոտոնների ազդանշանների ինտեգրալների հարաբերության, (աղյուսակ 2):

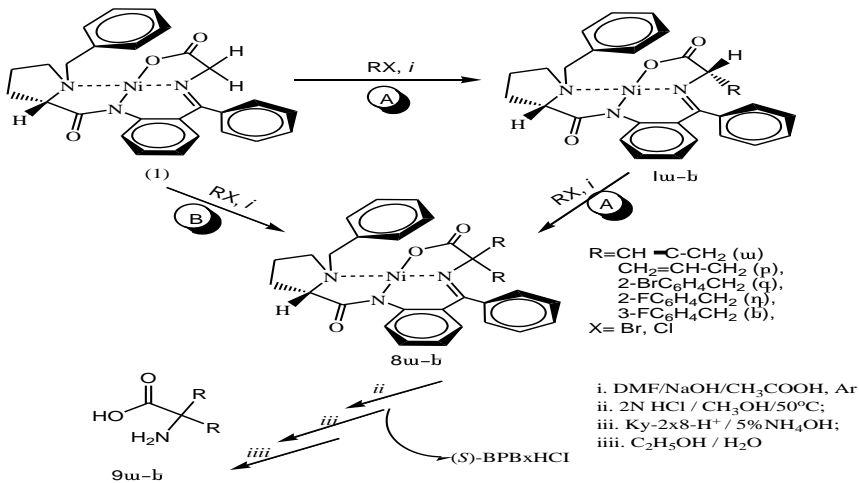
Դիաստերեոմեր **6ա-զ** կոմպլեքսների աղաթթվային հիդրոլիզատից անջատվել են **7ա-զ** նպատակային էնանտիոմերապես մաքուր ամինաթթուները իոնափոխանակային քրոմատոգրաֆիայով և բյուրեղացվել ջրային էթանոլից: Ֆիզիկաքիմիական անալիզի արդյունքները հաստատում են սինթեզված նոր ոչ սպիտակուցային **7ա-զ** ամինաթթուների և դրանց միջանկյալ **6ա-զ** կոմպլեքսների կառուցվածքի ու բացարձակ կոնֆիգուրացիայի իսկությունը և վկայում են դրանց բարձր քիմիական ու էնանտիոմերային մաքրության մասին:

Այսպիսով՝ սինթեզվել են (S)-ալիլգլիցինի α -դիրքում հալոգենով տեղակալված բենզիլային խմբերի պարունակությամբ, գրականության մեջ չնկարագրված երեք նմանակներ՝ (S)-2-ամինո-2-(2-բրոմբենզիլ)պենտ-4-ենաթթու (**7ա**), (S)-2-ամինո-2-(4-բրոմբենզիլ)պենտ-4-ենաթթու (**7բ**), և (S)-2-ամինո-2-(3,4-դիբրլորբենզիլ)պենտ-4-ենաթթու (**7գ**):

1.4. Գլիցինի α, α' -*բիս*-տեղակալված աքիրալ նմանակների սինթեզ

Հետազոտվել է գլիցինի α, α' -*բիս*-տեղակալված աքիրալ նմանակների սինթեզի հնարավորությունը:

Սխեմա 3



Մեր կողմից որպես ելային ամինաթթվային սինթոն օգտագործվել է Ni^{II}-(S)-BPB-Gly (**1**) կոմպլեքսը և հետազոտվել է այդ կոմպլեքսի ամինաթթվային մնացորդի էլեկտրոֆիլ *բիս*-տեղակալումը պրոպարգիլ- (**ա**), ալիլ- (**բ**), 2-բրոմբենզիլ- (**գ**), 2-

Ֆտորբենզիլ- (**դ**) և 3-ֆտորբենզիլբրոմիդներով (**ե**), ինչպես հաջորդաբար մոնոտեղակալման հայտնի մեթոդով (**Ա**), այնպես էլ անմիջական (միանգամից) երկտեղակալման ճանապարհով (**Բ**), (սխեմա 3): Էլեկտրոֆիլ տեղակալման ռեակցիաներն իրականացվել են DMF/NaOH համակարգում, արգոնի մթնոլորտում, սենյակային ջերմաստիճանի պայմաններում: Տեղակալման ռեակցիաների ընթացքին հետևել ենք ՆՇՔ մեթոդով: **Ցա-ե** Կոմպլեքսները ռեակցիոն միջավայրից նստեցվել են 1:10 հարաբերությամբ ջուր/մեթանոլ համակարգից և վերաբյուրեղացվել մեթանոլից: Արգասիքների կառուցվածքը պարզաբանվել է սպեկտրալ մեթոդներով: Պարզվել է, որ նպատակահարմար է սինթեզն իրականացնել երկփուլանի ակիլման (**Ա**) տարբերակով: Միաժամանակյա երկտեղակալման (**Բ**) ժամանակ ելքը չի գերազանցում 50%-ը, իսկ հաջորդաբար՝ մոնոտեղակալմամբ երկտեղակալման դեպքում արգասիք կոմպլեքսների ելքը գերազանցում է 70%-ը՝ հաշվարկված **1** կոմպլեքսի էլյան քանակության վրա, (աղյուսակ 3):

Աղյուսակ 3

Գլիցինի կոմպլեքսի (1) α, α' -բիս-ակիլման արդյունքները

№	Ակիլոլդ ագենտ (ա-ե)	Արգասիք կոմպլեքս			Նպատակային ամինաթթու	
		№	Ելքը (%) Ա	Ելքը (%) Բ	№	Ելքը (%)
1	CH ₃ C-CH ₂ Br(ա)	Ցա	76	45	Ցա	94
2	CH ₂ =CH-CH ₂ Br(բ)	Ցբ	71	48	Ցբ	91
3	2-BrC ₆ H ₄ CH ₂ Br(գ)	Ցգ	60	44	Ցգ	96
4	2-FC ₆ H ₄ CH ₂ Br(դ)	Ցդ	48	46	Ցդ	71
5	3-FC ₆ H ₄ CH ₂ Br(ե)	Ցե	61	48	Ցե	72

Ցա-ե Նպատակային ոչ սպիտակուցային աքիրալ α, α' -երկտեղակալված ամինաթթուների անջատումը արգասիք **Ցա-ե** կոմպլեքսներից իրականացվել է նախկինում մշակված մեթոդով:

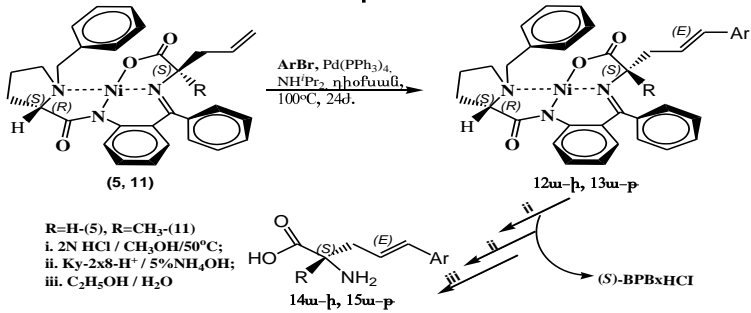
Այսպիսով, սինթեզվել են գրականության մեջ չնկարագրված հինգ աքիրալ ոչ սպիտակուցային ամինաթթուներ և դրանց միջանկյալ կոմպլեքսները, որոնց կառուցվածքն ու քիմիական մաքրությունը հաստատվել են ֆիզիկաքիմիական անալիզի մեթոդներով:

1.5. Ծայրային ալիլային խմբի հիման վրա Հեքի քրոս-համակցման ռեակցիայի հետազոտումը: Կողմնային ռադիկալում ակտենային կամրջակով կապված ոչ սպիտակուցային α -ամինաթթուների սինթեզը:

Հետազոտվել են α -ալիլգլիցինի և α -ալիլալանինի մնացորդների հետ տարաբնույթ տեղակալիչներով տեղակալված արոմատիկ խմբերի Հեքի քրոս-համակցման ռեակցիաները: Որպես էլյան ամինաթթվային սինթոններ օգտագործվել են Ni^{II}-(S)-BPB-(S)-AllylGly (**5**) Ni^{II}-(R)-BPB-(S)-AllylAla (**11**) կոմպլեքսները, որոնք պարունակում են ծայրային ակտենային խումբ, (սխեմա 4): Քրոս-համակցման համար որպես sp^2 էլեկտրոֆիլ ագենտներ օգտագործվել են տարաբնույթ էլեկտրոնոդոնոր և

Էլեկտրոնտակցեատոր խմբերով տեղակալված բրոմբենզոլներ: Ռեակցիայի օպտիմալ պայմանների մշակման համար α -ալիլզիցինի կոմպլեքսին (5) չտեղակալված ֆենիլբրոմիդի (**w**) համակցման օրինակի վրա հետազոտվել են տարբեր լուծիչներ, կատալիզատորներ, լիգանդներ, հիմքեր և ջերմաստիճաններ:

Սխեմա 4



Աղյուսակ 4

α -Ալիլզիցինի (5) և α -ալիլալանինի (11) կոմպլեքսներին արոմատիկ բրոմիդներով Հեքի քրոս-համակցման ռեակցիայի արդյունքները:

№	Ալիլիղղ ագենստ (w-h , w-p)	Արգասիք կոմպլեքս		Նպատակային ամինաթթու	
		№	Ելքը (%)	№	Ելքը (%)
1	BrC ₆ H ₅ (w)	12 w	88	14 w	91
2	2-BrC ₆ H ₄ F (p)	12 p	46	14 p	96
3	3-BrC ₆ H ₄ F (q)	12 q	85	14 q	97
4	4-BrC ₆ H ₄ F (η)	12 η	83	14 η	83
5	2,4-F ₂ C ₆ H ₃ Br (ե)	12 ե	67	14 ե	80
6	3-BrC ₆ H ₄ OMe (զ)	12 զ	63	14 զ	85
7	4-BrC ₆ H ₄ OMe (է)	12 է	29	14 է	83
8	4-BrC ₆ H ₄ (CH ₃) ₃ C (ը)	12 ը	75	14 ը	91
9	4-BrC ₆ H ₄ Cl (թ)	12 թ	87	14 թ	87
10	4-BrC ₆ H ₄ CN (ժ)	12 ժ	85	14 ժ	88
11	4-BrC ₆ H ₄ COOMe (ի)	12 ի	87	14 ի	87
12	BrC ₆ H ₅ (w)	13 w	88	15 w	85
13	2-BrC ₆ H ₄ F (p)	13 p	51	15 p	91
14	3-BrC ₆ H ₄ F (զ)	13 զ	92	15 զ	91
15	4-BrC ₆ H ₄ F (η)	13 η	89	15 η	93
16	3-BrC ₆ H ₄ Me (ե)	13 ե	80	18 ե	57
17	2-BrC ₆ H ₄ Me (զ)	13 զ	72	15 զ	93
18	2-BrC ₁₀ H ₇ (է)	13 է	58	15 է	88
19	3-BrC ₆ H ₄ CF ₃ (ը)	13 ը	77	15 ը	90
20	4-BrC ₆ H ₄ COOMe (թ)	13 թ	81	15 թ	83

Լավագույն ելքը ապահովվել են ռեակցիայի հետևյալ պայմանները՝ սկզբում կոլբայի մեջ ավելացվել է բյուրեղային տուբատրատը և ռեագենտը (եթե այն բյուրեղային է, իսկ եթե հեղուկ է՝ ավելացվել է լուծիչից հետո): Այնուհետև արգոնի հոսքի պայմաններում ավելացվել է կատալիզատորը ($\text{Pd}(\text{PPH}_3)_4$), որից հետո լուծիչը (դիօքսան), այնուհետև ռեագենտը և վերջում ավելացվել է հիմքը (NH_4Pr_2): Ռեակցիան իրականացվել է $95\text{-}100^\circ\text{C}$ ջերմաստիճանում 24 ժ ընթացքում, ռեակցիայի ընթացքը վերահսկվել է $\text{LC}\Phi$ մեթոդով:

Ռեակցիայի ավարտից հետո արգասիք կոմպլեքսը էքստրակտվել է դիքլորմեթան/ջուր համակարգից և մաքրվել է աշտարակային քրոմատոգրաֆիայի եղանակով: Նշված պայմաններում էլ իրականացվել են մյուս բոլոր արիդիալոգենիդների համակցման ռեակցիաները: Սինթեզված **12ա-ի** և **13ա-թ** կոմպլեքսների կառուցվածքները հաստատվել են ժամանակակից սպեկտրալ մեթոդներով (^1H - և ^{13}C -ՄՄՌ, մասս-սպեկտր, ԲԹՄՍ, ԻԿ-սպեկտր, պոլյարիմետրիկ չափումներ՝ $[\alpha]_D^{20}$, քիրալային ԲԱՀՔ անալիզ, հալման ջերմաստիճան), (աղյուսակ 4): Պարզվել է, որ ռեակցիայի ընթացքի վրա մեծ ազդեցություն ունի տեղակալիչների բնույթը (էլեկտրոնակցեպտորությունն ու էլեկտրոնդոնորությունը), ինչպես նաև դրանց դիրքը ռեակցող կենտրոնի նկատմամբ: Այդ պատճառով էլ առաջին հերթին բարձր ելքեր ապահովվել են այն ռեակցիաներում, որտեղ արոմատիկ էլեկտրոֆիլ ռեակցող կենտրոնի *մ*- և *պ*-դիր-քերում գտնվում է ուժեղ էլեկտրոնակցեպտոր F-տեղակալիչը: Իսկ, օրինակ՝ նաֆթալինի դեպքում գրանցվել է 58% ելք, ինչը կարելի է բացատրել տարածական գործոնների ազդեցությամբ: Համեմատաբար ցածր ելքեր են արձանագրվել *օ*-F-տեղակալիչով արիլբրոմիդի դեպքերում (46-51%): Նպատակային էանտիոմերապես մաքուր **14ա-ի** և **15ա-թ** ամինաթթուները անջատվել են համապատասխան **12ա-ի** և **13ա-թ** կոմպլեքս-ներից: Սինթեզված **14ա-ի**, **15ա-թ** ամինաթթուների և դրանց միջանկյալ **12ա-ի**, **13ա-թ** կոմպլեքսների կառուցվածքն, բացարձակ կոնֆիգուրացիան և օպտիկական մաքրության աստիճանը հաստատվել են ֆիզիկաքիմիական անալիզի մեթոդներով:

Այսպիսով, օգտագործելով Հեքի քրոս-համակցման ռեակցիայի (sp^2-sp^2) մեթոդը սինթեզվել են գրականության մեջ չնկարագրված 20 նոր էանտիոմերապես հարստացված ոչ սպիրտակուցային ամինաթթուներ՝ (*S*)- α -ալիլգլիցինի և (*S*)- α -ալիլալանինի նմանակներ, որոնց կողմնային շղթայում առկա են ալկենային մնացորդի հետ համակցված տարաբնույթ տեղակալված արոմատիկ խմբեր: Դրանց էանտիոմերային ավելցուկը (*ee*) գերազանցում է 99%:

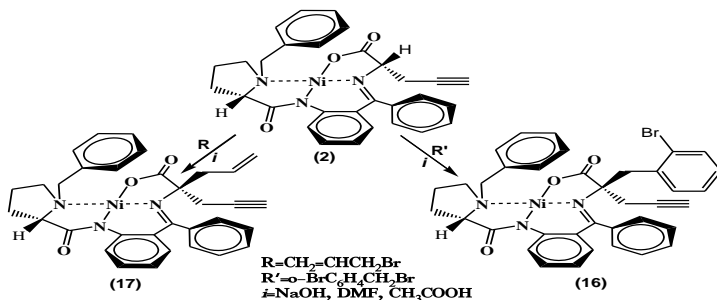
1.6.Ծայրային ալկինային խմբի հիման վրա Սոնոգաշիրայի քրոս-համակցման ռեակցիայի հետազոտում: Կողմնային ռադիկալում ացետիլենային կամրջակով համակցված տարաբնույթ տեղակալիչներով տեղակալված (*S*)- α -ամինաթթուների սինթեզը

Մեր կողմից խնդիր էր դրվել ալկինային խմբի հիման վրա հետազոտել Սոնոգաշիրայի քրոս-համակցման ռեակցիան, որն իրականացվել է երկու տարբերակով:

Ա. Երբ ծայրային ացետիլենային խումբը գտնվում է ամինաթթվային մնացորդում: Որպես ծայրային ացետիլենային խումբ պարունակող ելային ամի-

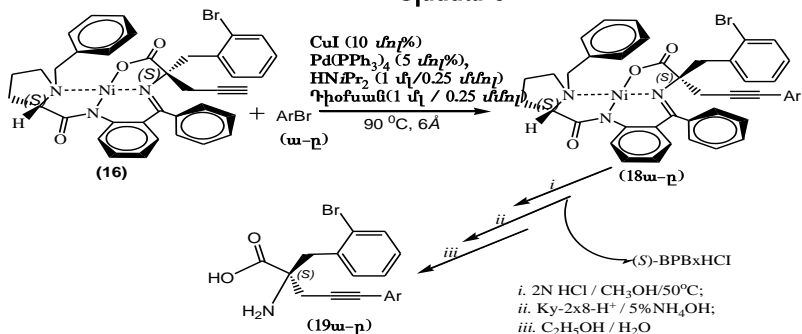
նաթթվային սինթոններ օգտագործվել են (*S*)- α -(*o*-բրոմբենզիլ)- (16) և (*S*)- α -ալիլ- α -պրոպարգիլգլիցինների (17) կոմպլեքսները, որոնք ստացվել են համապատասխանաբար ալիլ- և 2-բրոմբենզիլբրոմիդներով Ni^{II}-(*S*)-BPB-(*S*)-PGly (2) կոմպլեքսի ամինաթթվային մնացորդին էլեկտրոֆիլ α -ալկիլմամբ, (սխեմա 5):

Սխեմա 5

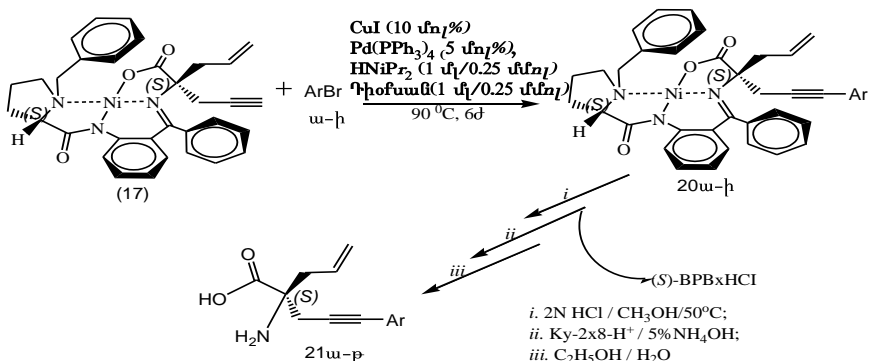


Սինթեզված 16 և 17 կոմպլեքսները հետազոտվել են Սոնոգաշիրայի քրուս-համակցման ռեակցիաներում: Որպես էլեկտրոֆիլ ալկիլող ագենտներ օգտագործվել են տարաբնույթ տեղակալիչներ պարունակող արոմատիկ բրոմիդներ (սխեմա 6, 7):

Սխեմա 6



Սխեմա 7



Ընդ որում, նախապես **16** կոմպլեքսի և *պ*-բրոմֆտորբենզոլի համակցման օրինակի վրա հետազոտվել և օպտիմալացվել են Սոնոգաշիրայի քրոս-համակցման ռեակցիայի պայմանները: Լավագույն արդյունքներ արձանագրվել են 5 մոլ % Pd(PPh₃)₄ կատալիզատորի, 10 մոլ % համակատալիզատորի (CuI) և 1 մլ դիիզոպրոպիլամինի ներկայությամբ, դիօքսանի միջավայրում 90°C տաքացման պայմաններում: Ռեակցիայի ընթացքը հսկվել է ՆՇՔ եղանակով, ավարտից հետո արգասիք կոմպլեքսները մաքրվել են աշտարակային քրոմատոգրաֆիայի եղանակով, (աղյուսակ 5, 6):

Աղյուսակ 5

16 կոմպլեքսի և *ա-ը* արիլբրոմիդների միջև Սոնոգաշիրայի քրոս-համակցման ռեակցիայի արդյունքները:

№	Ալկիլող ագենտ (<i>ա-ը</i>)	Արգասիք կոմպլեքս		Նպատակային ամինաթթու	
		№	Ելքը (%)	№	Ելքը (%)
1	4-BrC ₆ H ₄ F (ա)	18ա	56	19ա	94
2	4- BrC ₆ H ₄ CF ₃ (բ)	18բ	68	19բ	91
3	4- BrC ₆ H ₄ CN (գ)	18գ	59	19գ	96
4	3- BrC ₆ H ₄ F (դ)	18դ	75	19դ	71
5	2-Br-նաֆթիլեն(ե)	18ե	70	19ե	95
6	3,4-Br ₂ -թիոֆեն(զ)	18զ	43	19զ	72
7	4-BrC ₆ H ₄ CH ₃ (է)	18է	57	19է	64
8	3-Br-խինոլին (ը)	18ը	75	19ը	88

Աղյուսակ 6

17 կոմպլեքսի և *ա-ի* արիլբրոմիդների միջև Սոնոգաշիրայի քրոս-համակցման ռեակցիայի արդյունքները:

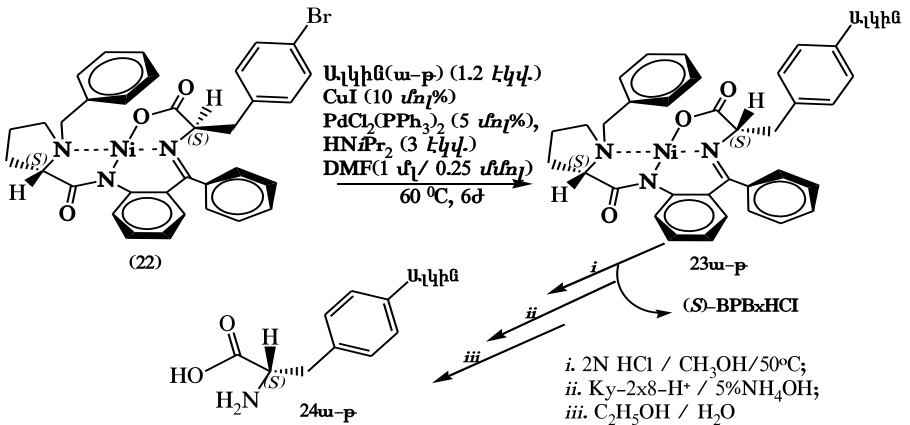
№	Ալկիլող ագենտ (<i>ա-ի</i>)	Արգասիք կոմպլեքս		Նպատակային ամինաթթու	
		№	Ելքը (%)	№	Ելքը (%)
1	2-Br-նաֆթալին (ա)	20ա	56	21ա	87
2	4-BrC ₆ H ₄ CN (բ)	20բ	52	21բ	78
3	4-BrC ₆ H ₄ F (գ)	20գ	56	21գ	98
4	3-BrC ₆ H ₄ CN (դ)	20դ	47	21դ	82
5	3-BrC ₆ H ₄ F (ե)	20ե	70	21ե	89
6	4-BrC ₆ H ₄ CF ₃ (զ)	20զ	57	21զ	96
7	1-Br-նաֆթալին (է)	20է	74	21է	86
8	4-BrC ₆ H ₄ COCH ₃ (ը)	20ը	53	21ը	93
9	3-Br-խինոլին(թ)	20թ	68	21թ	89
10	2-BrC ₃ H ₂ SN (ժ)	20ժ	47	---	-----
11	2-BrC ₆ H ₄ NH ₂ (ի)	20ի	52	---	-----

Սինթեզված **18ա-ը** և **20ա-ի** կոմպլեքսներից նպատակային **19ա-ը** և **21ա-թ** ամինաթթուները անջատվել են հայտնի եղանակով, բյուրեղացվել են ջրային էթանոլից: Անջատված ամինաթթուների և դրանց միջանկյալ կոմպլեքսների կառուցվածքը, բացարձակ կոնֆիգուրացիան և օպտիկական մաքրության աստիճանը որոշվել են ժամանակակից ֆիզիկաքիմիական անալիզի եղանակներով:

Բ. Երբ ծայրային ակինային մնացորդը գտնվում է ակիրող ագենտի կողմում:

Այս դեպքում ծայրային ակինային մնացորդը գտնվում է ոչ թե ելային ամինաթթվային սինթոնում, այլ ակիրող ռեագենտի կառուցվածքում: Որպես ելային ամինաթթվային սինթոն օգտագործվել է (*S*)- β -(*պ*-բրոմֆենիլ)- α -ալանինի (**22**) կոմպլեքսը, իսկ որպես ակիրող ագենտ՝ տարաբնույթ տեղակալիչներով տեղակալված ակինները (սխեմա 8):

Սխեմա 8



Այս դեպքում նույնպես, նախքան **22** կոմպլեքսի հետ տարբեր ակինների քրուսհամակցման ռեակցիայի իրականացումը, ֆենիլացետիլենի օրինակի վրա հետազոտվել և մշակվել են ռեակցիայի օպտիմալ պայմանները: Դրանք են. կատալիզատոր՝ $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (5 մոլ %), սոկատալիզատոր՝ CuI (10 մոլ %), լուծիչ՝ DMF , հիմք՝ դիիզոպրոպիլամին (3 էկվ.) ջերմաստիճանը 55-60°C, սուբստրատ (**22**)/ակին (ω)=1/1.2 էկվ.: Ռեակցիայի ընթացքը վերահսկվել է ՆՇՔ եղանակով: Արգասիք կոմպլեքսը մաքրվել է աշտարակային քրոմատոգրաֆիայի եղանակով: Նշված օպտիմալ պայմաններում էլ իրականացվել են մյուս տեղակալված ակինների Սոնոգաշիրայի քրուս-համակցումը **22** կոմպլեքսին, (աղյուսակ 7):

24ա-թ նպատակային էնանտիոմերապես մաքուր ամինաթթուները անջատվել են համապատասխան **23ա-թ** արգասիք կոմպլեքսներից հայտնի եղանակով, դրանց կառուցվածքը, բացարձակ կոնֆիգուրացիան և օպտիկական մաքրության աստիճանը որոշվել է ժամանակակից ֆիզիկաքիմիական անալիզի մեթոդներով:

Այսպիսով, ատենախոսական աշխատանքում Սոնոգաշիրայի քրուս-համակցման մեթոդի կիրառմամբ հաջողվել է Ni^{II} -իոնի հարթ-քառակուսային ամինաթթվային

կոմպլեքսների հենքի վրա 2 ճանապարհով իրականացնել ածխածնի ատոմների *sp-sp²* համակցում: Արդյունքում սինթեզվել են **26** նոր էնանտիոմերային մաքուր (*ee*≥99%) ոչ սպիրտակուցային ամինաթթուներ, որոնք կողմնային շղթայում պարունակում են կապող կամրջակի դեր կատարող ացետիլենային խմբեր:

Աղյուսակ 7

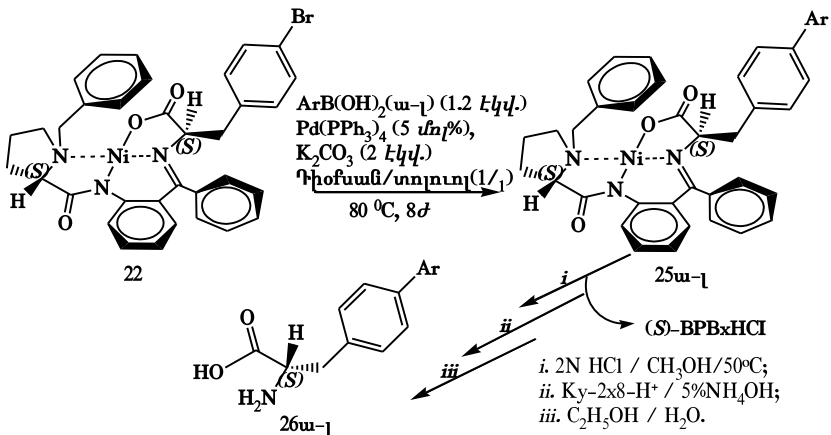
22 կոմպլեքսի հետ *ա-թ* արիլթրոմիդների Սոնոգաշիրայի քրոս-համակցման ռեակցիայի արդյունքները:

№	Ալկինող ագենտ (<i>ա-թ</i>)	Արգասիք կոմպլեքս		Նպատակային ամինաթթու	
		№	Ելքը (%)	№	Ելքը (%)
1	HC≡CC ₆ H ₅ (ա)	23ա	88	24ա	89
2	4-HC≡CC ₆ H ₄ CH ₃ (բ)	23բ	72	24բ	97
3	4-HC≡CC ₆ H ₄ F (գ)	23գ	95	24գ	96
4	2-HC≡CC ₁₀ H ₇ (դ)	23դ	82	24դ	93
5	3-HC≡CC ₆ H ₄ NH ₂ (ե)	23ե	70	24ե	84
6	4-HC≡CC ₆ H ₄ C(CH ₃) ₃ (զ)	23զ	76	24զ	81
7	2-HC≡CC ₁₀ H ₆ OCH ₃ (է)	23է	70	24է	87
8	HC≡CC ₃ H ₇ (ը)	23ը	47	24ը	69
9	HC≡C(CH ₃) ₃ C (թ)	23թ	64	24թ	91

1.7.Ֆենիլալանինի հիման վրա Սուզուկիի քրոս-համակցման ռեակցիայի հետազոտում: Կողմնային ռադիկալում համակցված արոմատիկ խմբերով էնանտիոմերապես մաքուր (*S*)- α -ամինաթթուների սինթեզ

Ատենախոսական աշխատանքի հետևյալ բաժնում խնդիր է դրվել հետազոտել ֆենիլալանինի ֆենիլային մնացորդին այլ արոմատիկ խմբերի համակցման հնարավորությունները՝ Սուզուկիի-Միտուրայի քրոս-համակցման ռեակցիայի պայմաններում:

Միտմա 9



Այդ նպատակով որպես ելային ամինաթթվային սինթոն օգտագործվել է (S)-β-պրոմֆենիլ-α-ալանինի (22) կոմպլեքսը, իսկ որպես ակտիվող ազեոն՝ բորաթթվի տարբեր արոմատիկ տեղակալված ածանցյալներ (սխեմա 9): 22 կոմպլեքսին ֆենիլ-բորաթթվի (ա) կոնդենսման օրինակի վրա, փորձարկվել են տարբեր կատալիզատորներ, լիգանդներ, լուծիչներ, հիմքեր և ջերմաստիճանային պայմաններ: Քրոս-համակցման ռեակցիան արդյունավետ ընթանում է դիօքսան-տոլուոլ (1:1) միջավայրում 80°C տաքացման պայմաններում Pd(PPh₃)₄ կատալիզատորի և K₂CO₃ հիմքի ներկայությամբ՝ 22 սուբստրատի, ակտիվ ազեոնի, հիմքի և կատալիզատորի 1 էկվ/1.2 էկվ/2 էկվ/5 մոլ% օպտիմալ հարաբերության պայմաններում: Ռեակցիաների ընթացքին հետևել ենք ՆՇՔ մեթոդով: Արգասիք կոմպլեքսները մաքրվել են ռեակցիոն միջավայրից աշտարակային քրոմատոգրաֆիական եղանակով, (աղյուսակ 8):

Աղյուսակ 8

22 կոմպլեքսին տեղակալված ա-լ արիլբորաթթուների միջև Սուզուկիի քրոս-համակցման ռեակցիայի արդյունքները:

№	Ակտիվող ազեոն (ա-լ)	Արգասիք կոմպլեքս		Նպատակային ամինաթթու	
		№	Ելք (%)	№	Ելք (%)
1	C ₆ H ₅ B(OH) ₂ (ա)	25ա	86	26ա	96
2	4-ClC ₆ H ₄ B(OH) ₂ (բ)	25բ	69	26բ	89
3	Թիոֆեն-3-իլ-B(OH) ₂ (գ)	25գ	82	26գ	83
4	4-C ₂ H ₅ C ₆ H ₄ B(OH) ₂ (դ)	25դ	60	26դ	76
5	4-CH ₃ C ₆ H ₄ B(OH) ₂ (ե)	25ե	72	26ե	97
6	4-CNC ₆ H ₄ B(OH) ₂ (զ)	25զ	55	26զ	96
7	4-(CH ₃) ₂ CC ₆ H ₄ B(OH) ₂ (է)	25է	68	26է	91
8	3,5-(CH ₃) ₂ C ₆ H ₃ B(OH) ₂ (ը)	25ը	75	26ը	95
9	Խինոլին-3-իլ-B(OH) ₂ (թ)	25թ	70	26թ	91
10	4-CH ₃ OC ₆ H ₄ B(OH) ₂ (ժ)	25ժ	69	26ժ	95
11	3,5(CH ₃ O) ₂ C ₆ H ₃ B(OH) ₂ (ի)	25ի	76	26ի	92
12	4-C ₆ H ₅ C ₆ H ₄ B(OH) ₂ (լ)	25լ	83	26լ	92

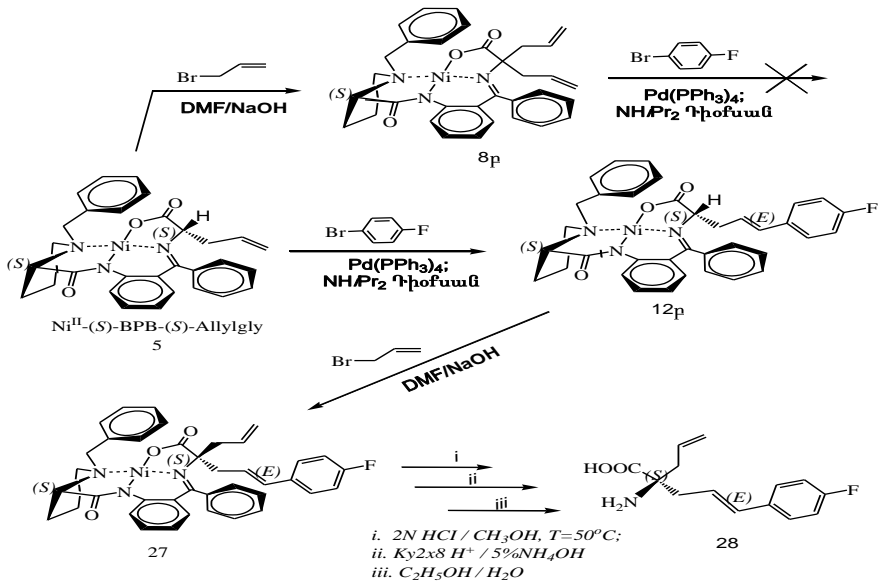
Սինթեզված արգասիք 25ա-լ կոմպլեքսներից նպատակային էնանտիոմերապես մաքուր 26ա-լ (S)-α-ամինաթթուներն անջատվել և մաքրվել են ստանդարտ եղանակով: Դրանց իսկությունը, բացարձակ կոնֆիգուրացիան և էնանտիոմերային մաքրության աստիճանը որոշվել է ժամանակակից ֆիզիկաքիմիական անալիզի մեթոդներով (H- և ¹³C-ՄՄՌ, մասս-սպեկտր, ԲԹՄՍ, ԻԿ-սպեկտր, քիրալային ԲԱՀՔ անալիզ, հալման ջերմաստիճան): Էնանտիոմերային ավելցուկը բյուրեղացումից հետո գերազանցում է ee ≥ 99%:

Այսպիսով, Սուզուկիի քրոս-համակցման ռեակցիայի կիրառմամբ սինթեզվել են 12 նոր ոչ սպիտակուցային ամինաթթուների՝ (S)-β-ֆենիլ-α-ալանինի նմանակներ, որոնք կողմնային ռադիկալում պարունակում են ֆենիլային օղակին պ-դիրքում կապակցված տարաբնույթ տեղակալված արոմատիկ խմբեր:

1.8. α, α' -*Phi*-ալիլգլիցինի ալիլային խմբերի հիման վրա Հեքի քրոս-համակցման ռեակցիայի հետազոտությունը

Ուսումնասիրվել են α, α' -դիալիլտեղակալված գլիցինի ալկենային մնացորդներին արիլբրոմիդների Հեքի քրոս-համակցման ռեակցիաները, նպատակ ունենալով ստանալ α, α' -*phi*-տեղակալված էնանտիոմերապես հարստացված ամինաթթուներ, որոնց ալիլային խմբերը (կամ խմբերից մեկը) համակցված կլինի տեղակալված արոմատիկ խմբերի հետ: Որպես ելային ամինաթթվային սինթոններ օգտագործվել են քիրալային (*S*)- α -ալիլգլիցին և α, α' -դիալիլգլիցին ամինաթթուների **5** և **8p** կոմպլեքսները: Օգտագործվել են այդ ռեակցիայի համար արդեն իսկ մշակված պայմանները (բաժին 1.5), սակայն դրական արդյունք չարձանագրելու պատճառով փորձարկվել են նաև այլ կատալիզատորներ և հիմքեր՝ տարբեր քանակական հարաբերությամբ: Արդյունքում աքիրալ α, α' -դիալիլտեղակալված գլիցին (**8p**) կոմպլեքսի դեպքում չի հաջողվել իրականացնել ալկենային մնացորդին ոչ *phi*- և ոչ էլ *մոնո*-քրոս-համակցում, (սխեմա 10):

Սխեմա 10



Նշված նպատակին հասնելու համար նախ *մոնո*-ալիլտեղակալված գլիցինի (**5**) կոմպլեքսի հիման վրա իրականացվել է Հեքի քրոս-համակցում (ինչպես դա նկարագրված է 1.5 բաժնում), այնուհետև առաջացած արգասիք **12p** կոմպլեքսի ամինաթթվային մնացորդը ենթարկվել է $\text{C}\alpha$ -ալկիլման ալիլբրոմիդով: Սինթեզված արգասիք **30** կոմպլեքսից անջատվել է նպատակային օպտիկապես ակտիվ **31** ամինաթթուն: Վերջինիս և դրա միջանկյալ կոմպլեքսի իսկությունը, բացարձակ կոնֆիգուրացիան և էնանտիոմերային մաքրության աստիճանը հաստատվել են ժամանակակից սպեկտրալ անալիզի մեթոդներով:

Ուստի, մեզ չի հաջողվել իրականացնել *մոնո-* կամ *բիս-*քրոս-համակցում **8բ** կոմպլեքսի կիրառման դեպքում, սակայն սկզբում α -*մոնո-*ալիլտեղակալված գլիցին՝ **5** կոմպլեքսի ալկենային խմբի Հեքի քրոս-համակցմամբ, այնուհետև՝ առաջացած **12բ** կոմպլեքսի ամինաթթվային մնացորդի *Co*-ալկիլմամբ, հաջողվել է սինթեզել **27** գլիցինի α, α' -դիալիլտեղակալված քիրալային նմանակը, որի ալիլային խմբերից մեկը համակցված է տեղակալված ֆենիլային մնացորդով, որից էլ արդյունքում անջատել ենք համապատասխան էնանտիոմերապես մաքուր **28** ամինաթթուն:

Այսպիսով, ատենախոսական աշխատանքում սինթեզվել են գրականության մեջ չնկարագրված **72** α -ամինաթթուներ և դրանց միջանկյալ դիաստերեոմերային մաքուր **74** կոմպլեքսներ, որոնց կառուցվածքը, բացարձակ կոնֆիգուրացիան և էնանտիոմերային մաքրության աստիճանը որոշվել է ժամանակակից սպեկտրալ եղանակներով:

ԵԶՐԱԿԱՑՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐ

1. Հայտնի մեթոդներով սինթեզվել են N^{II} իոնի հետ (*S*)- և (*R*)-BPB քիրալային օժանդակ ռեագենտների և ամինաթթուների (գլիցին, α -ալիլալանին, α -ալիլգլիցինի, α -պրոպարգիլգլիցին, *պ*-բրոմֆենիլալանին) Շիֆի հիմքերի առաջացրած հարթառակուսային կոմպլեքսները:
2. Իրականացվել է α -պրոպարգիլգլիցինի և α -ալիլգլիցինի կոմպլեքսների ամինաթթվային մնացորդի էլեկտրոֆիլ *Co*-ալկիլումը, սինթեզվել են α -դիրքում չհագեցած՝ պրոպարգիլային կամ ալիլային խումբ պարունակող (*S*)- α -ալանինի և ֆենիլային օղակում հալոգենով տեղակալված (*S*)- β -ֆենիլ- α -ալանինի էնանտիոմերապես հարստացված նոր նմանակներ:
3. Իրականացվել է գլիցինի կոմպլեքսի ամինաթթվային մնացորդի միևնույն ալկիլող ագենտով էլեկտրոֆիլ α, α' -երկտեղակալում, մշակվել են կողմնային շղթայում չհագեցած ալիլային, պրոպարգիլային և տեղակալված բենզիլային խմբեր պարունակող α, α' -*բիս-*ալկիլված աքիրալ նմանակների սինթեզի մեթոդներ:
4. Իրականացվել են (*S*)- α -ալիլգլիցինի և (*S*)- α -ալիլալանինի կոմպլեքսների ամինաթթվային մնացորդների ծայրային ալկենային խմբերին տարաբնույթ տեղակալված արիլբրոմիդների Հեքի քրոս-համակցման ռեակցիաները, մշակվել են կողմնային ռադիկալում էթիլենային կամրջակով կապակցված տարբեր տեղակալիչներով արիլային խմբեր պարունակող էնանտիոմերապես մաքուր (*S*)- α -ամինաթթուների սինթեզի մեթոդներ:
5. Իրականացվել է α -տեղակալված (*S*)- α -պրոպարգիլգլիցինի կոմպլեքսի ամինաթթվային մնացորդի ծայրային ալկինային խմբին տարաբնույթ տեղակալված արիլբրոմիդների Սոնոգաշիրայի քրոս-համակցման ռեակցիան: Մշակվել են կողմնային ռադիկալում ացետիլենային կամրջակով կապակցված տեղակալիչներով արիլային մնացորդներ պարունակող էնանտիոմերապես մաքուր (*S*)- α -ամինաթթուների սինթեզի մեթոդներ:
6. Իրականացվել է (*S*)- β -(*պ*-բրոմֆենիլ)- α -ալանինի կոմպլեքսի ամինաթթվային մնացորդի ֆենիլային օղակին տեղակալված ալկինների Սոնոգաշիրայի քրոս-համակցման ռեակցիան, սինթեզվել են կողմնային ռադիկալում ֆենիլային

մնացորդի հետ ագտիլենային կապով կապակցված էնանտիոմերապես մաքուր (S)-ֆենիլլանինի տարաբնույթ տեղակալված ածանցյալներ:

7. Իրականացվել է (S)-β-(ս-բրոմֆենիլ)-α-ալանինի կոմպլեքսի ամինաթթվային մնացորդին տարաբնույթ տեղակալված արիլթորաթթուների Սուգուկիի քրոս-համակցման ռեակցիան, մշակվել են կողմնային ռադիկալում անմիջապես ֆենիլային մնացորդի հետ կապակցված այլ արոմատիկ խմբեր պարունակող էնանտիոմերապես հարստացված (S)-ֆենիլլանինի սինթեզի մեթոդներ:
8. Սինթեզվել են ստացված (S)-α-ամինաթթուների (R)-բացարձակ կոնֆիգուրացիայով օպտիկական անտիպոդները և մշակվել է դրանց քիրալային ԲԱՀԲ անալիզի մեթոդները:

Ատենախոսության հիմնական բովանդակությունը արտացոլված է հետևյալ հրապարակումներում

1. Мкртчян А. Ф., Мардянян З. З., Карапетян А. Ж., Погосян А. С., Петросян С. Г., Симонян А. М., Цатурян А. О., Сагян А. С. *Асимметрический синтез новых энантиомерно обогащенных ненасыщенных α-аминокислот*. Хим. ж. Армении, 2015, т. 68, № 3, с. 403-412.
2. Цатурян А. О., Кочикян В. Т., Мардянян З. З., Сагян А. С. *Хиральный анализ 1,2,4-триазолсодержащих β-гетероциклически замещенных α-аминокислот методом обращенно-фазовой ВЭЖХ*. Хим. ж. Армении, 2015, т. 68, № 3, с. 385-392.
3. Parpart S., Petrosyan A., Shah S. J. A., Adewale R. A., Ehlers P., Grigoryan T., Mkrтчyan A. F., Mardiyan Z. Z., Karapetyan A. J., Tsaturyan A. H., Saghyan A. S., Iqbal J., Langer P. *Synthesis of optically pure (S)-2-amino-5-arylpent-4-ynoic acids by Sonogashira reactions and their potential use as highly selective potent inhibitors of aldose reductase*. RSC Adv., 2015, № 5, p. 107400-107412.
4. Мардянян З. З. *Асимметрический синтез новых аналогов замещенного (S)-α-аллил-β-фенилаланина*. Хим. ж. Армении, 2016, т. 69, № 4, с. 486-494.
5. Saghyan A. S., Belokon Yu. N., Langer P., Mkrтчyan A. F., Mardiyan Z. Z. *Five-year achievements in the field of the asymmetric synthesis of unsaturated amino acids*. Хим. ж. Армении. 2017, т. 70, №1-2, с. 54-70.
6. Мардянян З. З., Мкртчян А. Ф., Цатурян А. О., Сагян А. С. *Синтез энантиомерно обогащенной (S)-2-амино-5-(4-фторфенил)пент-4-еновой кислоты и ее α-аллилзамещенного аналога*. Хим. ж. Армении. 2018 т. 71, №1-2, с. 107-116.
7. Parpart S., Mardiyan Z. Z., Ehlers P., Petrosyan A., Mkrтчyan A. F., Saghyan A. S., Langer P. *Synthesis of Optically Pure (S,E)-2-Amino-5-arylpent-4-enoic Acids by Heck Reactions of Nickel Complexes*. Synlett, 2018, v. 29, p. A–F.
8. Mardiyan Z.Z., Mkrтчyan A.F., Saghyan A.S. *Synthesis of new achiral bis-alkylated analogs of glycine*. Хим. ж. Армении. 2018 т. 71, №4 с. 541-550.
9. Mardiyan Z. Z., Karapetyan A. J., Hayriyan L. A., Mkrтчyan A. F., Simonyan H.M., Geolchanyan A. V., Saghyan A. S. *Asymmetric synthesis of enantiomerically enriched new analogs of Ni II complexes of (S)- glycine and (S)-propargylglycine*. Book of Abstracts 3rd International Scientific Conference on “Dialogues on Sciences”. Yerevan 2015, p.133.
10. Mardiyan Z. Z., Hayriyan L. A., Mkrтчyan A. F., Simonyan H. M., Saghyan A. S. *Synthesis of optically pure 2-amino-2-(3-(2-fluorophenyl)prop-2-yn-1-yl)hex-4-ynoic acid by using Sonogashira reaction*. V Научная конференция Армянского химического общества (с международным участием) АХО-5: “Актуальные задачи фундаментальной и прикладной химии”. Ереван 2017, с. 92.

МАРДИЯН ЗОРАЙР ЗОРИКОВИЧ

**СИНТЕЗ НОВЫХ ЭНАНТИОМЕРНО ОБОГАЩЕННЫХ
НЕБЕЛКОВЫХ АМИНОКИСЛОТ, СОДЕРЖАЩИХ
НЕНАСЫЩЕННЫЕ ГРУППЫ В БОКОВОМ РАДИКАЛЕ**

РЕЗЮМЕ

Диссертационная работа посвящена разработке эффективных методов биомиметического асимметрического синтеза ранее неописанных в литературе оптически активных небелковых (*S*)- и (*R*)- α -аминокислот, содержащих ненасыщенные (этиленовые, ацетиленовые, бензиленовые) группы в боковом радикале с использованием в качестве модельных систем пиридоксальфосфат-зависимых ферментов, плоско-квадратных Ni^{II} комплексов основания Шиффа с хиральными вспомогательными реагентами (*S*)-и (*R*)-BPB.

Разработаны методы асимметрического синтеза энантиомерно обогащенных небелковых аминокислот, содержащих ненасыщенные связи в боковом радикале посредством α -алкилирования пропаргилглицина и аллилглицина в Ni^{II} -комплексе его основания Шиффа с хиральным вспомогательным реагентом (*S*)-2-N-[N'-(бензилпролил)амино]бензофеноном.

Разработаны также методы синтеза α, α' -бис-алкилированных ахиральных аналогов глицина, содержащих ненасыщенные аллильные, пропаргильные и замещенные бензильные группы в боковой цепи посредством α -алкилирования глицина в Ni^{II} -комплексе его основания Шиффа с хиральным вспомогательным реагентом (*S*)-2-N-[N'-(бензилпролил)амино]бензофеноном.

Разработаны методы синтеза энантиомерно чистых (*S*)- α -аминокислот (аланин, α -метилаланин), содержащих арильные группы с различными заместителями, связанными с этильным мостиком в боковом радикале посредством реакции кросс-сочетания Хека аллилглицина и аллилаланина в Ni^{II} -комплексе его основания Шиффа с хиральным вспомогательным реагентом ((*S*)-BPB).

Разработаны методы синтеза энантиомерно чистых (*S*)- α -аминокислот, содержащих арильные группы с различными заместителями, связанными с ацетиленовым мостиком в боковом радикале посредством кросс-сочетания Соногашира α -замещенного (аллил и *o*-бромбензил) пропаргилглицина в Ni^{II} -комплексе его основания Шиффа с хиральным вспомогательным реагентом ((*S*)-BPB)).

Разработаны методы синтеза энантиомерно чистых (*S*)-аналогов фенилаланина, содержащих арильные группы с различными заместителями, связанными с фенильной частью ацетиленовым мостиком в боковом радикале посредством реакции кросс-сочетания Соногашира *n*-бромфенилаланина в Ni^{II}-комплексе его основания Шиффа с хиральным вспомогательным реагентом ((*S*)-BPB).

Разработаны методы синтеза энантиомерно чистых аналогов (*S*)-фенилаланина, содержащих арильные группы с различными заместителями, связанными с фенильной частью ацетиленовым мостиком в боковом радикале посредством реакции кросс-сочетания Соногашира (*S*)-β-бромфенилаланина в Ni^{II}-комплексе его основания Шиффа с хиральным вспомогательным реагентом ((*S*)-BPB)).

Разработаны методы синтеза энантиомерно обогащенного (*S*)-фенилаланина, содержащего другие ароматические группы (замещенный фенил, нафтил, тиофен, хинолин), непосредственно связанные с фенильной частью в боковом радикале с использованием реакции Сузуки кросс-сочетания различных замещенных арилборных кислот (*S*)-β-бромфенилаланинового никелевого комплекса аминокислотного остатка.

Разработаны также методы их хирального ВЭЖХ-анализа. Для этого были синтезированы оптические антиподы (*S*)-α-аминокислоты (*R*)-изомерии, которые были получены вышеуказанными методами для (*S*)-α-аминокислоты.

Таким образом, разработаны методы синтеза 72-х новых энантиомерно чистых (*S*)-α-аминокислоты, содержащих ненасыщенные связи в боковом радикале, а также их 74-х промежуточных диастереомерно чистых комплексов. Структура и абсолютная конфигурация исследованы и установлены современными физико-химическими методами анализа (¹H и ¹³C ЯМР, инфракрасная спектроскопия, масс-спектрометрия высокого разрешения (HRMS), хиральные ВЭЖХ анализы, поляриметрические измерения и рентгеноструктурный анализ).

В дальнейшем разработанные методы могут быть внедрены на малотоннажной опытно-производственной установке НПЦ «Армбиотехнология» ГНКО НАН РА, а синтезированные новые оптически активные небелковые α-аминокислоты, содержащие ненасыщенные (этиленовые, ацетиленовые, бензиленовые) группы в боковом радикале могут найти применение в производстве физиологически активных пептидов и других лекарственных препаратов.

Работа выполнена в лаборатории небелковых аминокислот и пептидного синтеза НПЦ «Армбиотехнология» НАН РА и Ростокском государственном университете (Германия) на кафедре органической химии факультете химии.

MARDIYAN ZORAYR ZORIK

SYNTHESIS OF NEW ENANTIOMERICALLY ENRICHED NON-PROTEIN AMINO ACIDS CONTAINING UNSATURATED GROUPS IN THE SIDE RADICAL

SUMMARY

The thesis is devoted to the development of efficient methods for the biomimetic asymmetric synthesis of the previously undescribed in the literature optically active non-protein (*S*)- and (*R*)- α -amino acids containing unsaturated (ethylene, acetylene, benzylene) groups in the side radical using pyridoxal phosphate-dependent enzymes, square-planar Ni^{II} complexes of Schiff bases with chiral auxiliaries (*S*)- and (*R*)-BPB) as model systems.

Methods for the asymmetric synthesis of enantiomerically enriched non-protein amino acids containing unsaturated bonds in the side radical by C-alkylation of propargylglycine and allylglycine in the Ni^{II} complex of its Schiff base with chiral auxiliary (*S*)-2-N-[N'-(benzylprolyl)amino]benzophenone have been developed.

Methods for the synthesis of α,α' -*bis*-alkylated achiral glycine analogs containing unsaturated allyl, propargyl and substituted benzyl groups in the side chain by Ca-alkylation of glycine in the the Ni^{II} complex of its Schiff base with chiral auxiliary (*S*)-2-N-[N'-(benzylprolyl)amino]benzophenone have also been developed.

Methods for the synthesis of enantiomerically pure (*S*)- α -amino acids (alanine, α -methylalanine) containing aryl groups with various substituents connected by the ethyl bridge in the side radical by Heck cross-coupling of allylglycine and allylalanine in the Ni^{II} complex of its Schiff base with chiral auxiliary ((*S*)-BPB)) have been developed.

Methods for the synthesis of enantiomerically pure (*S*)- α -amino acids containing aryl groups with various substituents connected with the acetylene bridge in the side radical by Sonogashira cross-coupling of α -substituted (allyl and *o*-bromobenzyl)propargylglycine in the Ni^{II} complex of its Schiff base with chiral auxiliary ((*S*)-BPB)) have been developed.

Methods for the synthesis of enantiomerically pure (*S*)-phenylalanine analogs containing aryl groups with various substituents connected with the phenyl moiety by the acetylene bridge in the side radical by Sonogashira cross-coupling of *p*-bromophenylalanine in the Ni^{II} complex of its Schiff base with chiral auxiliary ((*S*)-BPB)) have been developed.

Methods for the synthesis of enantiomerically pure (*S*)-phenylalanine analogs containing aryl groups with various substituents connected with the phenyl moiety by

the acetylene bridge in the side radical by Sonogashira cross-coupling of (*S*)- β -bromophenylalanine in Ni^{II} complex of its Schiff base with chiral auxiliary ((*S*)-BPB)) have been developed.

Methods for the synthesis of enantiomerically enriched (*S*)-phenylalanine containing other aromatic groups (substituted phenyl, naphthyl, thiophene, quinoline) immediately connected with the phenyl moiety in the side radical by Suzuki cross-coupling of various substituted arylboric acids of (*S*)- β -bromophenylalanine Ni^{II} complex of the amino acid moiety have been developed.

Methods of their chiral HPLC analysis have also been developed. For this purpose, optical antipodes of (*S*)- α -amino acids of (*R*) isomery obtained by the afore-mentioned methods for (*S*)- α -amino acids have been synthesized.

In general, **72** new enantiomerically pure (*S*)- α -amino acids containing unsaturated bonds in the side radical as well as **74** intermediate diastereomerically pure complexes have been synthesized. Their structures and absolute configuration were studied and determined by modern physicochemical methods of analysis (¹H- and ¹³C-NMR, elemental analysis, IR spektroskopi, mass spectrometry, high resolution mass spectrometry, chiral HPLC, polarimetric measurements and X-ray spectrometry).

In future the developed methods can be implemented in the small-scale pilot plant of the SPC "Armbiotechnology" NAS RA, and the synthesized new optically active non-protein α -amino acids containing unsaturated (ethylene, acetylene, benzylene) groups in the side radical can find application in the production of physiologically active peptides and other medicinal drugs.

The work has been carried out in the Laboratory of Non-proteinogenic Amino Acids and Peptide Synthesis of the SPC "Armbiotechnology" NAS RA and Rostock University, Department of Organic Chemistry (Germany).