

ՀՀ ԳԻՏՈՒ ԹՅՈՒՆՆԵՐԻ ԱԶԳԱՅԻՆ ԱԿԱԴԵՄԻԱ
«ՀԱՅԿԵՆՍԱՏԵԽՆՈԼՈԼՈԳԻԱ» ԳԱԿ

ԴԱԴԱՅԱՆ ՍԼ ԱՎԻԿ ԱՐՇԱԿԻ

**ՊՐՈԼԻՆԻ ՆՈՐ ՄՈԴԻՖԻԿԱՑՎԱՃ ՔԻՐԱԼ ԱՅԻՆ
ԿԱՐԲՈՆԻԼ ԱՅԻՆ ԱՃԱՆՑՅԱԼ ՆԵՐԻ ՍՏԱՑՈՒ ՄԸ ՈՒ
ՀԵՏԱԶՈՏՈՒ ՄԸ ԱՍԻՄԵՏՐԻԿ ՍԻՆԹԵԶԻ
ՌԵԱԿՑԻԱՆԵՐՈՒ Մ: ԱՄԻՆԱԹՈՒ ՆԵՐԻ ԱՐԴՅՈՒ ՆԱԿԵՏ
ԱՍԻՄԵՏՐԻԿ ՍԻՆԹԵԶ**

ԱՏԵՆԱԽՈՍՈՒ ԹՅՈՒՆ

Բ. 00.010 – «Կենսօրգանական քիմիա»

մասնագիտու է թյ ամբ քիմիական գիտու է թյ ու ննեքի դոկտորի
գիտական աստիճանի համար

Գիտական խորհրդատու

ՀՀ ԳԱԱ ակադեմիկոս, ք.գ. դ., պրոֆեսոր՝

Ա. Ս. Սաղյան

ԵՐԵՎԱՆ–2016

ԲՈՎԱՆԴԱԿՈՒԹՅՈՒՆ

ՆԱԽԱԲԱՆ	6
ԳԼՈՒԽ 1. ԳՐԱԿԱՆ ԱԿՆԱՐԿ	12
1.1. Ամինաթթուների բնական տարածվածությունը, կենսաբանական ֆունկցիաներն ու կիրառման բնագավառները	12
1.2. Ամինաթթուները որպես ռադիոֆարմաքուտայրատներ ՊԷՏ ախտորոշման բնագավառում	22
1.3. Ամինաթթուների բնական սինթեզը, մեխանիզմը և մոդելավորումը	25
1.3.1. ՊՏ-ֆերմենտներով կատալիզվող ամինաթթուների բնական սինթեզը	26
1.4. Ոչ սպիտակուցային α -ամինաթթուների ասիմետրիկ սինթեզ	33
1.4.1. Արդյունավետ մետաղակոմպլեքսները որպես ֆերմենտների կենսամիմետիկ մոդելներ α -ամինաթթուների կատալիտիկ ասիմետրիկ սինթեզի ռեակցիաներում	35
1.4.2. Ասիմետրիկ կատալիզի ռեակցիաների արգասիքների էնանտիոմերային ելքի կախվածությունը կատալիզատորների մաքրության աստիճանից	46
1.4.3. Մետաղակոմպլեքսները, որպես ՊՏ ֆերմենտների մոդելային համակարգեր α -ամինաթթուների ստեխիոմետրիկ ասիմետրիկ սինթեզում	48
1.5. α -ամինաթթուների ասիմետրիկ սինթեզի այլ ռեակցիաներ	59
ԳԼՈՒԽ 2. ԽՆԴՐԻ ԴՐՎԱԾՔՆ ՈՒ ՀԵՏԱԶՈՏՄԱՆ ՕԲՅԵԿՏԻ ԸՆՏՐՈՒԹՅՈՒՆԸ	68
Գլուխ 3. ԱՐԴՅՈՒՆՔՆԵՐԻ ՔՆՆԱՐԿՈՒՄ	72
3.1. Մոդիֆիկացված քիրալային օժանդակ ռեագենտների և դրանց ամինաթթվային կոմպլեքսների սինթեզն ու կառուցվածքային հետազոտությունները	72
3.1.1. (S)-պրոլինի նոր մոդիֆիկացված քիրալային կարբոնիլային ածանցյալների սինթեզը	74
3.1.2. Ni ^{II} -իոնի մոդիֆիկացված ամինաթթվային կոմպլեքսների սինթեզը և կառուցվածքային հետազոտությունները	78
3.2. Մոդիֆիկացված կոմպլեքսները ամինաթթուների	

կենսամիմետիկ սսիմետրիկ սինթեզի ռեակցիաներում՝ որպես ՊՖ-կախյալ ֆերմենտների մոդել այն համակարգեր.....	92
3.2.1. (S)-պրուլինի հիման վրա կառուցված մոդիֆիկացված նոր կոմպլեքսների հետազոտումն ալկիլ հալոգենիդներով ամինաթթվային մնացորդների C-ալկիլ ման ռեակցիաներում.....	94
3.2.1.1. Քլոր պարունակող մոդիֆիկացված կոմպլեքսների (Gly, Ala) հետազոտումն ամինաթթվային մնացորդի C- ալկիլ ման ռեակցիաներում.....	95
3.2.1.2. Ֆտոր պարունակող մոդիֆիկացված կոմպլեքսների (Gly, Ala) հետազոտումն ամինաթթվային մնացորդի C- ալկիլ ման ռեակցիաներում.....	97
3.2.1.3. Բրոմ պարունակող մոդիֆիկացված կոմպլեքսների (Gly, Ala) հետազոտումն ամինաթթվային մնացորդի C-ալկիլ ման ռեակցիաներում.....	107
3.2.1.4. Մեթիլ այն խմբեր պարունակող մոդիֆիկացված կոմպլեքսների հետազոտումը դրանց ամինաթթվային մնացորդի C-ալկիլ ման ռեակցիաներում.....	111
3.2.2. (R)-պրուլինի հենքի վրա կառուցված մոդիֆիկացված կոմպլեքսների հետազոտումն ալկիլ հալոգենիդներով C- ալկիլ ման ռեակցիաներում.....	117
3.2.3. Գլիցինի մոդիֆիկացված կոմպլեքսների հետազոտումն ալդոլ այն կոնդենսման սսիմետրիկ ռեակցիաներում.....	123
3.2.3.1. Նոր մոտեցում β -օքսի- α -ամինաթթուների սինթեզի գործընթացներում.....	131
3.2.4. Կողմնային շղթայում ֆուրիլային և տեղակալված ֆենիլային օղակների հետ համակցված պիպերազինային խմբեր պարունակող նոր հետերոցիկլիկ տեղակալված α - ամինաթթուների սսիմետրիկ սինթեզ.....	134
3.2.5. Կողմնային շղթայում բենզոիլ ֆենիլային խմբեր պարունակող α -ամինապրոպիոնաթթվի β -տեղակալված նոր ածանցյալների սինթեզը և ցավազրկող հատկությունների	

	հետազոտող թյուր	136
3.2.5.1.	Բենզոհիլ ֆենիլ կամ բենզոհիլ տեղակալիչ պարունակող նոր սինթեզված ոչ սպիտակուցային ամինաթթուների՝ (S)-3-(4'-Bz-Ph)Ala (217), (S)-2-Me-3-(4'-Bz-Ph)Ala (218) և (S)-3-(4'-Bz)Ala (219) ցավազրկող հատկությունների ուսումնասիրող թյուրները <i>in vivo</i> պայմաններում՝ մկների վրա.....	143
3.3.	Մոդիֆիկացված կոմպլեքսների կիրառական ասպեկտները.....	145
3.3.1.	Էնանտիոմերապես մաքուր ոչ սպիտակուցային α -ամինաթթուների արտադրության արդյունավետ ունիվերսալ տեխնոլոգիա.....	147
3.3.2.	Մոդիֆիկացված Ni^{II} -(S)-2-CBPB-Gly (19) կոմպլեքսի կիրառումը ^{18}F -իզոտոպով նիշակրված ամինաթթուների սինթեզի գործընթացներում.....	150
3.3.3.	Մոդիֆիկացված Ni^{II} -(S)-2-CBPB-Gly կոմպլեքսի կիրառումը β -տեղակալված α -ամինաթթուների ասիմետրիկ սինթեզի ռեակցիաներում.....	152
3.3.3.1.	Սինթեզված որոշ ոչ սպիտակուցային β - և α - տեղակալված ամինաթթուների փորձարկումը <i>Erwinia carotovora</i> շտամից անջատված PAT1, PAT2, PAT3 ֆերմենտների կատալիտիկ հատկությունների վրա.....	156
3.4.	S)-2-CBPB քիրալային օժանդակ ռեագենտի և β -ալանինի Շիֆի հիմքով Ni^{II} իոնի կոմպլեքսը, որպես էլային քիրալային սինտոն Էնանտիոմերապես հարուստ α - տեղակալված β -ալանինների ստացման համար.....	157
3.5.	Ոչ սպիտակուցային ամինաթթուների փոքրածավալ արտադրության հոսքագծի կազմակերպում և միջազգային շուկայում պահանջարկ ունեցող նպատակային ամինաթթուների սերտիֆիկացում.....	159
3.5.1.	Ոչ սպիտակուցային ամինաթթուների պրեպարատիվ արտադրության տեխնոլոգիական ցուցանիշների կատարելագործում.....	161
3.5.1.1.	Ամինաթթվային կոմպլեքսների C-ալկիլման տեխնոլոգիական պրոցեսների օպտիմալացում.....	164

3.5.2. Ni^{II} -(S)-2-CBPB-Gly և Ni^{II} -(R)-2-CBPB-Gly կոմպլեքսների ալդոլային կոնդենսման պրոցեսների տեխնոլոգիական օպտիմալացում	165
3.5.3. Ալկիլման, ալդոլային կոնդենսման արգասիք կոմպլեքսներից նպատակային ամինաթթուների անջատման փուլի կատարելագործումը	168
3.5.3.1. (S)-OH-Val-ի պրեպարատիվ քանակով ստացման մեթոդ	170
3.5.3.2. (S)-iVal ամինաթթվի պրեպարատիվ քանակով սինթեզի մեթոդ	171
3.6. Սինթեզված ոչ սպիտակուցային ամինաթթուների սերտիֆիկացիան	172
ՓՈՐՁՆԱԿԱՆ ՄԱՍ	176
1. Սարքավորումները	176
2. Օգտագործված նյութեր և ռեակտիվներ	177
3. Մոդիֆիկացված քիրալային օժանդակ ռեագենտների սինթեզը	177
4. Ալանինային կոմպլեքսների ռենտգենկառուցվածքային հետազոտություններ	188
5. Ալկիլոդ ազենտներով գլիցինի և ալանինի մոդիֆիկացված կոմպլեքսների C-ալկիլման ընդհանուր մեթոդ	189
6. Մոդիֆիկացված կոմպլեքսների ամինաթթվային մնացորդի α -պրոտոնի դեյտերափոխանակման ռեակցիայի ընդհանուր մեթոդ	224
7. Մոդիֆիկացված գլիցինային կոմպլեքսների ալդոլային կոնդենսման մեթոդ	224
8. Կողմնային շղթայում ֆուրիլային և տեղակալված ֆենիլային օդակների հետ համակցված պիպերազինային խմբեր պարունակող նոր հետերոցիկլիկ տեղակալված α -ամինաթթուների ասիմետրիկ սինթեզի մեթոդներ	230
9. Կողմնային ռադիկալում բենզոիլ ֆենիլային խմբեր պարունակող α -ամինապրոպիոնաթթվի β -տեղակալված նոր ածանցյալների սինթեզի մեթոդ	234
10. Քիրալային օժանդակ ռեագենտների և β -ալանինի ծիֆի հիմքերի հետ Ni^{II} -իոնի առաջացրած կոմպլեքսների սինթեզի ընդհանուր մեթոդ	241
11. Նպատակային ամինաթթուների անջատումն ու ելային	

<i>քիրալ այ ին օժանդակ ռեագենտների վերականգնումը</i>	242
<i>ԵՁՐԱԿԱՑՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐ</i>	250
<i>ԳՐԱԿԱՆՈՒԹՅՈՒՆ</i>	253
<i>ՀԱՎԵԼ ՎԱԾ</i>	274

ՆԱԽԱԲԱՆ

Թեմայի արդիականությունը: Ածխածնային կմաղքի ատոմների անհրաժեշտ բացարձակ կառուցվածքով, ֆիզիոլոգիապես և դեղաբանորեն ակտիվ քիրալ այ ին միացությունների կենսամիմետիկ ասիմետրիկ սինթեզը համարվում է ժամանակակից կենսօրգանական քիմիայի հիմնական ուղղություններից մեկը: Այդպիսի քիրալ այ ին միացությունների շարքում առանձնակի հետաքրքրություն են ներկայացնում էնանտիոմերապես մաքուր ոչ սպիրտակուցային α -ամինաթթուները, որոնք մտնում են հակառուռուցքային, ցավազրկող, թմրամոլային և ալկոհոլային կախվածության դեմ կիրառվող ժամանակակից բարձրարդյունավետ դեղապրեպարատների կառուցվածքի մեջ: Այդ դասի քիրալ այ ին միացությունների կիրառության մեկ այլ կարևոր բնագավառ է համարվում Պոզիտրոնային Եմիսիոնային տոմոգրաֆիան (ՊԵՏ), որտեղ էնանտիոմերապես մաքուր ^{11}C և ^{18}F նիշակրված ատոմներ պարունակող ամինաթթուները որպես ռադիոֆարմապրեպարատներ օգտագործվում են սրտաբանական, ուռուցքաբանական, նյարդաբանական հիվանդությունների ֆունկցիոնալ հետազոտությունների, ինչպես նաև ուռուցքային բջիջների առաջացման վաղաժամ ախտորոշման համար:

Հաստատված է, որ ինչպես ՊԵՏ-ում, այնպես էլ դեղարդյունաբերության մեջ ոչ սպիտակուցային ամինաթթուները կիրառելի են միայն առանձին (S)- կամ (R)- մաքուր էնանտիոմերի տեսքով: Եվ պատահական չէ, որ քիրալ ային տեխնոլոգիաների բուռն զարգացումը հիմնականում նպատակաուղղված է առանձին էնանտիոմերների մոտ հավաստի բուժական էֆեկտների բացահայտմանն ու դրանց հիման վրա նոր և առավել անվնաս դեղապրեպարատների ստացմանը:

Էնանտիոմերապես մաքուր միացությունների (ներառյալ և ոչ սպիտակուցային α - ամինաթթուներն ու դրանց α -մեթիլ տեղակալված նմանակները) համաշխարհային արտադրությունը դրամային արտահայտություն է 2010թ-ին կազմել է ավելի քան 30 մլրդ ԱՄՆ-ի դոլար:

Ներկայումս, ինչպես տնտեսական արդյունավետության, այնպես տեխնոլոգիական նպատակահարմարության տեսանկյունից, էնանտիոմերապես հարուստ քիրալ ային ամինաթթուների արտադրության գերակա ուղղություններից է համարվում (S)- և (R)-պրոլինի հիման վրա ստացված ռեգեներացվող քիրալ ային օժանդակ ռեագենտների օգտագործումը:

Նախկինում, էնանտիոմերապես հարստացված α -ամինաթթուների սինթեզի նպատակով, լայնորեն օգտագործվել են (S)-N-(2-բենզոիլ ֆենիլ)-1-բենզիլ պիրրոլիդին-2-կարբօքսամիդ (BPB), (S)-N-(2-ֆորմիլ ֆենիլ)-1-բենզիլ պիրրոլիդին-2-կարբօքսամիդ (BPBA), (S)-N-(2-ացետիլ ֆենիլ)-1-բենզիլ պիրրոլիդին-2-կարբօքսամիդ (BPA) քիրալ ային օժանդակ ռեագենտների և ամինաթթուների (կամ դեհիդրոամինաթթուների) հետ Ni^{II}-իոնի Շիֆի հիմքով առաջացրած կոմպլեքսները: Այդ կոմպլեքսների ամինաթթվային մնացորդների C-ալկիլման (կամ դեհիդրոամինաթթվային մնացորդներին նուկլեոֆիլների միացման) ասիմետրիկ ռեակցիաների ժամանակ նկատվել է ստերեոսելեկտիվության աճ՝ քիրալ ային օժանդակ ռեագենտների BPBA, BPA, BPB շարքում՝ 50-ից մինչև 90 % (2-6 ժընթացքում): Սակայն դա անթույլատրելի է ՊԵՏ-ում ունեցված անվնաս հետազոտությունների արտոնյալման նպատակով որպես ռադիոպրեկուրսորներ կիրառվող նիշակրված ատոմներ պարունակող

(¹¹C, ¹⁸F և այլն) ամինաթթուների սինթեզի համար: Այդպիսի ամինաթթուների ստացման համար կիրառվող սինթեզի մեթոդները պետք է լինեն բարձրսելեկտիվ ($ee > 95\%$) և կարճաժամկետ (տևողությունը < 15 րոպե):

Այդ պատճառով, α -ամինաթթուների ստացման առավել բարձրսելեկտիվ և հարաբերականորեն կարճաժամկետ ասիմետրիկ սինթեզի ունիվերսալ մեթոդների մշակումը համարվում է արդիական և պահանջված:

Աշխատանքի նպատակը:

1. Սինթեզել BPB քիրալ ային օժանդակ ռեագենտի նոր մոդիֆիկացված նմանակներ և ամինաթթվային կոմպլեքսներ՝ *N*-բենզիլ պրոլինի մնացորդի ֆենիլային օղակում էլեկտրոնաակցեպտոր և էլեկտրոնադոնոր տեղակալիչների պարունակությամբ, հետազոտել դրանք α -ամինաթթուների ասիմետրիկ սինթեզի ռեակցիաներում և մշակել (*S*)- և (*R*)-բացարձակ կառուցվածքի ամինաթթուների ստացման բարձրսելեկտիվ ($ee > 97\%$) և արագընթաց ($\sim 5-30$ ր) ունիվերսալ մեթոդներ:

2. Էնանտիոմերապես հարստացված (*S*)- և (*R*)-բացարձակ կառուցվածքի ոչ սպիտակուցային ամինաթթուների սինթեզի հիմնական տեխնոլոգիական ցուցանիշների կատարելագործում, փոքրածավալ արտադրության ունիվերսալ հոսքագծի ստեղծում և դրանց սերտիֆիկացված արտադրական նմուշների (մինչև 100 գ) ստացում:

Տեսականորեն դրված խնդիրների լուծմանը կարելի է հասնել տարբեր էլեկտրոֆիլ և նուկլեոֆիլ ասիմետրիկ ռեակցիաների արդյունքում առաջացող միջանկյալ մասնիկների առավել արդյունավետ քիրալ ային շրջափակման դեպքում՝ պայմանավորված դրանցում նոր տեղակալիչների ազդեցությամբ մոդիֆիկացված կոմպլեքսներում խելատային օղակների ավելի ձեռնտու կոնֆորմացիայով: Դրված նպատակների իրականացման համար, առաջարկվող աշխատանքի շրջանակներում ենթադրում էր իրականացնել հետևյալ գիտական հետազոտությունները:

- Սինթեզել (*S*)- և (*R*)-2-N-(*N*'-բենզիլ պրոլին) ամինաբենզոֆենոն (BPB) քիրալ ային օժանդակ ռեագենտի մոդիֆիկացված նմանակներ՝ *N*-բենզիլ պրոլինի մնացորդի ֆենիլային օղակի *o*-, *m*- և *p*-

դիրքերում տարբեր էլեկտրոնասկզբատոր (F, Cl, Br) և էլեկտրոնադոնոր (CH_3) տեղակալիչների պարունակությամբ, մասնավորապես. (S)- և (R)-(N-2-բենզոհիլֆենիլ)-1-(2-ֆտորբենզիլ)պիրոլիդին-2-կարբոքսամիդ (2-FBPB), (S)- և (R)-(N-2-բենզոհիլֆենիլ)-1-(3-ֆտորբենզիլ)պիրոլիդին-2-կարբոքսամիդ (3-FBPB), (S)- և (R)-(N-2-բենզոհիլֆենիլ)-1-(4-ֆտորբենզիլ)պիրոլիդին-2-կարբոքսամիդ (4-FBPB), (S)- և (R)-(N-2-բենզոհիլֆենիլ)-1-(2-բրոմբենզիլ)պիրոլիդին-2-կարբոքսամիդ (2-CBPB), (S)- և (R)-(N-2-բենզոհիլֆենիլ)-1-(2-բրոմբենզիլ)պիրոլիդին-2-կարբոքսամիդ (2-BrBPB), (S)- և (R)-(N-2-բենզոհիլֆենիլ)-1-(3-բրոմբենզիլ)պիրոլիդին-2-կարբոքսամիդ (3-BrBPB), (S)- և (R)-(N-2-բենզոհիլֆենիլ)-1-(4-բրոմբենզիլ)պիրոլիդին-2-կարբոքսամիդ (4-BrBPB), (S)- և (R)-(N-2-բենզոհիլֆենիլ)-1-(3,4-դիմեթիլբենզիլ)պիրոլիդին-2-կարբոքսամիդ (3,4-(DMBPB), (S)- և (R)-(N-2-բենզոհիլֆենիլ)-1-(4-բենզիլօքսիբենզիլ)պիրոլիդին-2-կարբոքսամիդ (4-BOBPB):

- Սինթեզել սորքիրալային ռեագենտների և ամինաթթուների (Gly, Ala) Շիֆի հիմքերի հետ Ni^{II} -իոնի առաջացրած հարթառական սային մոդիֆիկացված կոմպլեքսներ և հետագոտել դրանց կառուցվածքն ու բացարձակ կոնֆիգուրացիան ֆիզիկաքիմիական և ռենտգենկառուցվածքային անալիզի մեթոդներով:

- Ալանինի և գլիցինի մոդիֆիկացված կոմպլեքսները որպես ՊՖ-կախյալ ֆերմենտների մոդելներ հետագոտել ավելի հալոգենիդներով դրանց ամինաթթվային մնացորդների C-ալկիլմանասիմետրիկ ռեակցիաներում և մշակել տարբեր (S)- և (R)-բացարձակ կառուցվածքի α -ամինաթթուների (ներառյալ α -մեթիլտեղակալվածների) բարձրսելեկտիվ և արագընթաց ասիմետրիկ սինթեզի մեթոդներ:

- Գլիցինի մոդիֆիկացված կոմպլեքսները հետագոտել ավելի ալանին կոնդենսման ասիմետրիկ ռեակցիաներում և մշակել տեղակալված (S)- և (R)-բացարձակ կառուցվածքի β -օքսիտեղակալված α -ամինաթթուների ասիմետրիկ սինթեզի արդյունավետ մեթոդներ:

- Մշակել կողմնային շղթայում տարբեր բնույթի ալիֆատիկ, արոմատիկ և հետերոցիկլիկ տեղակալիչներ պարունակող

Էնանտիոմերապես հարստացված (S)- և (R)- α -ամինաթթուների ստացման արդյունավետունիվերսալ տեխնոլոգիա:

- Կատարելագործել սինթեզի առանձին փուլերի տեխնոլոգիական ցուցանիշներն ու մշակել (S)- և (R)-բացարձակ կառուցվածքի էնանտիոմերապես մաքուր α -ամինաթթուների փոքրատոննաժքանակներով ստացման ու նիվերսալ տեխնոլոգիական հոսքագիծ:

- **Գիտական նորույթ:** Առաջին անգամ ստացվել և ամինաթթուների ասիմետրիկ սինթեզի ռեակցիաներում հետազոտվել են N-բենզիլպրոլինի մնացորդի ֆենիլային օղակում էլեկտրոնաակցեպտոր և էլեկտրոնադոնոր տեղակալիչների պարունակող BPB քիրալային օժանդակ ռեագենտի լայն սպեկտրի մոդիֆիկացված նմանակներ և ամինաթթուների հետ Շիֆի հիմքով Ni^{II} իոնի կոմպլեքսներ: Բացահայտվել է այդ կոմպլեքսների բաղադրության և կառուցվածքի, դրանցում խելատային օղակների կոնֆորմացիոն դասավորվածության և ասիմետրիկ ինդուկցիայի միջև կապը: Իրականացվել է կողմնային շղթայում տարբերալիֆատիկ, արոմատիկ և հետերոցիկլիկ տեղակալիչներ պարունակող (S)- և (R)-բացարձակ կառուցվածքի α -ամինաթթուների (ներառյալ α -տեղակալված α -ամինաթթուներն ու β -օքսիամինաթթուները) բարձրսելեկտիվ ($ee >95-98\%$) և արագընթաց (5-30 րոպե) ասիմետրիկ սինթեզ:

Ցույց է տրվել առավել արդյունավետ (S)-2-CBPB քիրալային օժանդակ ռեագենտի հիման վրա ստացված մոդիֆիկացված գլիցինային կոմպլեքսի կիրառման հնարավորությունը օնկոլոգիական հետազոտությունների բնագավառում լայնորեն կիրառվող 6-[¹⁸F]-L-FDOPA (3,4-dihydroxy-6-[¹⁸F]-fluoro-L-phenylalanine) ռադիոթերյսերի ռադիոակտիվ սինթեզի գործընթացներում:

Մշակված մեթոդների կիրառմամբ առաջին անգամ սինթեզվել և որպես ոչ ստերեոիդային ցավազրկող ազլիկոններ *in vitro* և *in vivo* պայմաններում հետազոտվել են α -ամինոպրոպիոնաթթվի β -բենզոիլ ֆենիլ տեղակալված նոր նմանակներ:

Կատարելագործվել են (S)-2-CBPB քիրալային օժանդակ ռեագենտի, դրա ամինաթթվային կոմպլեքսների և (S)- α -ամինաթթուների ասիմետրիկ սինթեզի ստացման առանձին փուլերի

տեխնոլոգիական պարամետրերը: Արձանագրված տվյալների հիման վրա մշակվել է կողմնային շղթայում տարբերալիֆատիկ, արոմատիկ և հետերոցիկլիկ տեղակալիչներ պարունակող էնանտիոմերապես հարստացված (S)- α -ամինաթթուների փոքրատոննած արտադրության ունիվերսալ տեխնոլոգիա:

Աշխատանքի կիրառական նշանակությունը: Սինթեզված մոդիֆիկացված կոմպլեքսներն ու (S)- α -ամինաթթուների ասիմետրիկ բիոմիմետիկ սինթեզի մշակված մեթոդները տեխնոլոգիապես մատչելի են լայն սպեկտրի (S)- և (R)-բացարձակ կառուցվածքի էնանտիոմերապես մաքուր և օպտիկապես ակտիվ ոչ սպիտակուցային α -ամինաթթուների ստացման համար: Մշակված տեխնոլոգիան արդեն ներդրված է ՀՀ ԳԱԱ “Հայ կենսատեխնոլոգիա” ԳԱԿ-ի փորձաարտադրական կայանում ստեղծված օպտիկապես ակտիվ ոչ սպիտակուցային ամինաթթուների փոքրածավալ արտադրության տեխնոլոգիայում, որտեղ պարբերաբար արեպարատիվ քանակներով (մինչև 100 գ) արտադրվում և իրացվում են եվրոպական շուկայում 10-ից ավելի էնանտիոմերապես մաքուր ոչ սպիտակուցային α -ամինաթթուներ:

Նոր մոդիֆիկացված 2-CBPB քիրալային օժանդակ ռեագենտի կիրառումը ոչ սպիտակուցային ամինաթթուների արտադրական գործընթացներում հնարավորություն է տվել բարձրացնել նպատակային արգասիքների քիմիական ելքերը, օպտիկական մաքրության աստիճանը, կրճատել ինչպես բուն սինթեզի, այնպես էլ անջատման և մաքրման փուլերի տևողությունը:

2-CBPB քիրալային օժանդակ ռեագենտի մոդիֆիկացված ամինաթթվային կոմպլեքսները հաջողությամբ փորձարկվել են ՌԴ ԳԱԱ Մարդու գլխուղեղի ինստիտուտում 6-[18F]-L-FDOPA ռադիոթերյսերի սինթեզի գործընթացներում:

Ներկայումս դիտարկվում է այդ կոմպլեքսների ներդրման հնարավորությունը ^{18}F պարունակող թիրոզինի, գլուտամինաթթվի և ՊԵՏ-ում կիրառվող արտենցյալ ակտիվ այլ ռադիոթերյսերների ստացման ռադիոակտիվ սինթեզի ռեակցիաներում:

Հրատարակումները: Ատենախոսական աշխատանքի հիմնական բովանդակությունն արտացոլված է 26 գիտական հոդվածներում, 7

միջազգային գիտաժողովների թեգիսներում և 233 արտոնագրերում:

Աշխատանքի փորձարկումը: Ատենախոսական աշխատանքի հիմնական դրույթները գեկուցվել են 9 միջազգային գիտաժողովներում. Международных научных семинарах МНТЦ по коммерциализации (Цахкадзор, Армения, 2005); ISTC International Conference “Advanced Biotechnology: Perspectives of development in Armenia”. (Tsakhkadzor, Armenia, 2006); ISTC International Conference «State-of the-Art Biotechnology in Armenia and ISTC contribution» (Tsakhkadzor, Armenia, 2008); “International Symposium on Homogeneous Catalysis ISHC-XVI” (Florence Italy, 2008); “Chemistry of Nitrogen Containing Heterocycles” (Kharkov, Ukraine, 2012); ISTC International Seminar “Modern State of Biotechnological Developments and Ways of Commercialization” (Yerevan, Armenia, 2012); “3rd International Conference of Young Scientists” (Tbilisi-Georgia, 2013); “Contribution of the Young Generation in the Development of Biotechnology, 2nd International Scientific Conference of Young Researchers” (Yerevan, Armenia, 2013); IV Научной конференции Армянского химического общества "Достижения и проблемы" (с международным участием) (Ереван-Ванадзор, 2014).

Աշխատանքի կառուցվածքը: Ատենախոսական աշխատանքը շարադրված է համակարգչային շարվածքի 273 էջի վրա և կազմված է նախաբանից, գրական ակնարկից, արդյունքների քննարկումից, փորձնական մասից, եզրակացություններից, օգտագործված գրականության ցանկից (256 հղում), պարունակում է 36 սխեմա, 23 աղյուսակ, 39 նկար:

Գ Լ ՈՒ Խ 1

ԳՐԱԿԱՆ ԱԿՆԱՐԿ

1.1. Ամինաթթուների բնական տարածվածությունը, կենսաբանական Ֆուկսկիաներն ու կիրառման բնագավառները

α -Ամինաթթուները ֆիզիոլոգիապես և դեղաբանորեն ակտիվ կարևորագույն դասի միացություններ են, որոնցից ավելի քան 1000-

ը հայ տնաբերվել են բույսերի միկրոբային բջիջներում: Սպիտակուցների կազմում դրանցից հայ տնաբերվել են 26-ը, որոնցից միայն 20-ն են հանդիսանում հիմնական բաղադրամասեր [1-6]:

Ներկայումս α -ամինաթթուների համաշխարհային արտադրության տարեկան ծավալը կազմում է մոտ 0.5 մլն տոննա, ինչը պայմանավորված է հիմնականում սպիտակուցային ամինաթթուների լայնամասշտաբ կիրառմամբ բժշկության, գյուղատնտեսության (անասնակերերի մեջ սննդային հավելումներ), սննդարդյունաբերության մեջ, որպես կոնսերվանտներ և համային հավելումներ և տնտեսության այլ բնագավառներում [6-10]: Առանձին ամինաթթուների կիրառական նշանակության մասին է խոսում դրանց կենսատեխնոլոգիական, քիմիական արտադրության կամ բնական հումքից անջատման տարեկան ծավալները՝ 0.2-0.3 հազար տոննա տրիպտոֆան, 7-10 հազար տոննա գլիցին, մոտ 50 հազ. տոննա լիզին, 150-200 հազ. տոննա մեթիոնին, ավելի քան 200 հազ. տոննա գլուտամինաթթու և այլն [4]: Օրինակ, մեթիոնինը կիրառվում է բժշկության մեջ լյարդի տոքսիկ վնասվածքների կանխարգելման և դիաբետի դեպքերում, մեթիոնինի և ցիստեինի խառնուրդը տարբեր թունավորումների ժամանակ, գլիցինի և գլուտամինաթթվի խառնուրդը կիրառվում է ստամոքսաճեղքի թթվայնության կարգավորման համար, մաքուր գլուտամինաթթուն՝ երեխաների էպիլեպսիայի և պսիխոզների բուժման ժամանակ, իսկ դրանատրիումական աղը որպես համային և կոնսերվացնող միջոց որոշ սննդատեսակների համար և այլն [5,6]:

Վիտամին B₃-ը, որը պարունակում է ոչ սպիտակուցային β -ալանին ամինաթթուն (3-ամինոպրոպիլաթթու), կիրառվում է պոլինեվրիտների, դերմատոզների, բրոնխիտների և խոցերի որոշ տեսակների բուժման ժամանակ [11-16]: Կաթնասունների գլխուղեղում հայ տնաբերված ոչ սպիտակուցային γ -ամինակարագաթթուն (ԳԱՄԿ) կատարում է նյարդային ազդակների փոխանցման մեդիատորի դեր: ԳԱՄԿ-ն կիրառվում է խոսքի և նյարդային խանգարումների բուժման, հիշողության կորստի, գլխուղեղի արյունատար անոթների աթերոսկլերոզի, մտավոր հետամնացության բուժման գործընթացներում, իսկ 6-ամինահեքսանաթթուն (ϵ -ամինակապրոնաթթուն) օգտագործվում

Է ու ժեղ արյունահոսությունների կանգնեցման համար, քանի որ այն նպաստում է արյան արդյունավետ մակարդակը:

α -Ամինաթթուների որոշ օլիգոմերներ Էական դերակատարություն ունեն օրգանիզմների կենսագործունեության համար, իսկ դրանցից որոշները կիրառվում են բժշկական պրակտիկայում: Օրինակ, *L*-ասպարագիլ *-L*-ֆենիլալանին դիպեպտիդի մեթիլային էսթերը (ասպարտատ) կիրառվում է շաքարային դիպեպտիդեպոզիտների ցածր կալորիական փոխարինող (150 անգամ քաղցր է շաքարից): *Bacillus brevis* սպորային բակտերիաների կողմից արտադրվող բնական հակաբիոտիկ Գրամիցիդին-S-ցիկլիկ դեկապեպտիդն ([Val-Orn-Leu-(D)-Phe-Pro]₂) օժտված է բակտերոստատիկ և բակտերոցիդ հատկություններով և կիրառվում է վերքերի այրվածքների և բորբոքային հիվանդությունների բուժման ժամանակ: Այդ հակաբակտերիալ դեկապեպտիդը իր բաղադրության մեջ պարունակում է D-ամինաթթու (Phe):

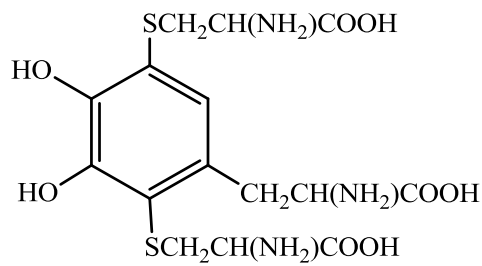
Վերջերս, գորտերի, խոտնջների և սարդերի օրգանիզմներից անջատել են մի քանի ոչ երկար բնական պեպտիդներ, որոնք պարունակում են մեկ կամ մի քանի D-ամինաթթուներ: Հաստատվել է, որ D-ամինաթթվային մնացորդը այդ տեսակի պեպտիդներում կտրուկ մեծացնում է դրանց կայունությունը Էնդո- և Էկզոպրոտեազների հիդրոլիտիկ ազդեցության հանդեպ: Այդ հանգամանքն էլ հաշվի է առնվում երկարատև ազդեցության օլիգոպեպտիդային բնույթի դեղապատրաստուկների ստեղծման ժամանակ [17]:

Վերջին շրջանում հետազոտողների ուշադրությունը առավել հաճախ են գրավում ոչ սովորական կառուցվածքի ոչ սպիտակուցային α -ամինաթթուները, որոնք բացակայում են սպիտակուցների պոլիպեպտիդային շղթաներում և սեփական *ի-ՌԼԹ* կամ համապատասխան տրիպլետային կոդոն չունենալու պատճառով:

Ըստ էության, ոչ սպիտակուցային ամինաթթուների շարքին են դասվում սպիտակուցային ամինաթթուների ֆունկցիոնալ տեղակալված ածանցյալները (տեղակալված՝ ըստ α -NH₂, α -COOH, SH, OH, β - և γ -COOH, δ -NH₂, իմիդազոլային, գուանիդինային և այլն խմբերի), ինչպես նաև դրանց C-ալկիլված նմանակները կողմնային ռադիկալի (α , β , γ և այլն) դիրքերում ալիֆատիկ, արոմատիկ և հետերոցիկլիկ

տեղակալ իջևերի առկայ ությամբ:

Ոչ սպիտակուցային ամինաթթուները լայնորեն տարածված են բնության մեջ: Ծովային *Lepisosteus* գայլածկան օրգանիզմի *Tapetum* դեղին պիգմենտից անջատված և նույնականացված դիցիստեինիլ-նոֆան I և *Lotos* բույսի արմատներից անջատված 2,4-դիամինո-3-մեթիլ կարագաթթուն (ստացվում է *Rhizobium* մանրէաբանական ծագման շտամի կողմից) ոչ սպիտակուցային առաջին ամինաթթուներից են [18, 19]:



I

Ոչ սպիտակուցային ամինաթթուների մասին ամբողջական տեղեկատվությունը բերված է Բարրետի գրքում [5]:

Ոչ սպիտակուցային ծագման հայտնի ամինաթթուների հիմնական աղբյուր են հանդիսանում բույսերն ու միկրոօրգանիզմները: Մանրէաբանական ծագման շատ արգասիքներ ցուցաբերում են հակամանրէային հատկություն և սնկերի նման պարունակում են ոչ սովորական կառուցվածքի ամինաթթուներ, որոնք մտնում են ավելի բարդ կառուցվածքների՝ դեպիպեպտիդների մեջ [20, 21]: Այդ կառուցվածքներում D- և L-կոնֆիգուրացիայի սովորական և ոչ սովորական ամինաթթուները կապված են միմյանց հետ պեպտիդային կապով, իսկ օքսիթթուների և այլ կարբոնաթթուների հետ՝ եթերային և այլ տեսակի կապերով:

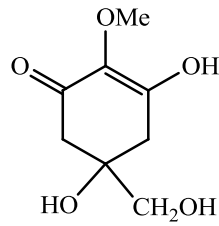
Բարձրակարգ բույսերում ոչ սովորական ամինաթթուները սովորաբար հանդես են գալիս ազատ ձևով կամ էլ, օրինակ, գլուտամինաթթվի հետ առաջացրած ցածրամոլեկուլային կոմպլեքսների կազմում: Բացահայտվել է, որ բուսական և կենդանական ծագման ոչ սովորական ամինաթթուները հանդիսանում են շատ պիգմենտների բաղադրիչներ [22, 23]: Բուսական և կենդանական ծագման ոչ սպիտակուցային ամինաթթուները տարբերվում են իրենց

կառուցվածքով և բաղադրությամբ, որն էլ արտահայտվում է դրանց մետաբոլիզմի և առանձնահատկությունների վրա: Ընդ որում, կենդանական ծագման օրգանիզմների նյութափոխանակման արգասիքներում բացակայում են այնպիսի երկրորդային մետաբոլիտներ, ինչպիսիք են ոչ սպիտակուցային ամինաթթուները, ալկալոիդները, ֆենոլները և այլն, որոնք բնորոշ են բույսերի և ստորակարգ օրգանիզմների համար:

Բուսական ծագման ոչ սպիտակուցային ամինաթթուների զգալի մասն ունեն ալիֆատիկ կառուցվածք, որոնց շղթաները հաճախ 6-ից ավել ածխածին չեն պարունակում: Դրանց կառուցվածքային բազմազանությունն ապահովվում է սահմանափակ ճյուղավորումներով կամ տեղակալմամբ, ըստ հիդրօքսիլային, կարբօքսիլային և ամինային խմբերի, ինչպես նաև մոլեկուլների մեջ չհագեցած ալենային և ալինային խմբերի ներառմամբ:

Չնայած ծովային օրգանիզմներում հալոգեն պարունակող արոմատիկ միացությունների առկայությանը և ֆենիլային օղակ հալոգենի ատոմների ներդրման մատչելիությանը, այդ բնական օջախներում շատ քիչ քանակությամբ արոմատիկ ամինաթթուներ են հայտնաբերվել: Իրականում, հալոգենտեղակալված ամինաթթու հազվադեպ է հանդիպում նույնիսկ քլոր պարունակող մանրէաբանական ծագման ծովային ջրիմուռների և անողնաշարավոր կենդանիների արգասիքներում, որոնք ինչպես հայտնի է, արտադրում են հալոգենացված սպիտակուցներ և այլ երկրորդային արգասիքներ [24, 25]:

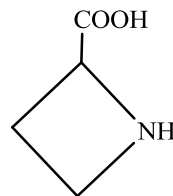
Ներկայումս միայն մի քանի դասի ոչ սպիտակուցային ամինաթթուների կենսասինթեզի մասին կան փաստացի տվյալներ: Ծառոչ սպիտակուցային ամինաթթուների ստացման ուղիների մասին կարելի է միայն ենթադրել, հիմնվելով նրանց սպիտակուցային նմանակների սինթեզի մետաբոլիկ ուղիների վրա: Օրինակ, միկոսարրինանման մուտիլիններն ու համապատասխան ամինաթթուները, հավանաբար առաջանում են գլիցին, սերին և թրեոնին սպիտակուցային ամինաթթուների և շիկիմատային ուղիով ստացված էլային II դիկետոնի կոնդենսման արդյունքում [26]:



II

Ստրոմբինն ու ալանոպինը ստացվում են պիրուվատի և գլիցինի կամ ալանինի հետ կոնդենսման արդյունքում NADH-ի և դեհիդրոգենազաֆերմենտի առկայությամբ:

Ոչ սովորական ամինաթթուների շարքին դասվող հետերոցիկլիկ ազդեցիտին-2- III կարբոնաթթուն, սինթեզվում է հոմոսերինից, նախմիջանկյալ 2,4-դիամինոբուտանոատի, այնուհետև 4-ամինոբուտանոատի առաջացման և հետագացիկլման ու դեհիդրատացիայի արդյունքում:



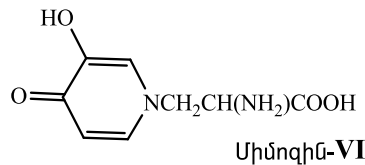
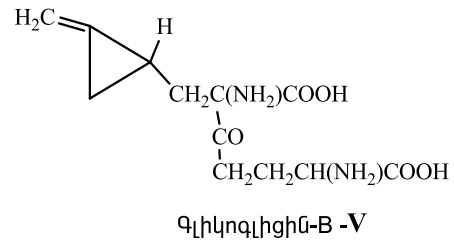
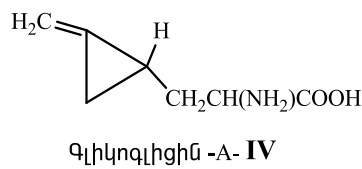
III

Ոչ սովորական ամինաթթուները կարող են կարևոր *in vivo* դերակատարություն ունենալ, սակայն առայսօր դրանցից շատերի համար հայտնաբերված չեն յուրահատուկ ֆունկցիաներ: Յարկավոր է ընդգծել, որ բուսական ծագման ոչ սպիտակուցային ամինաթթուները ֆիզիոլոգիապես ակտիվ են կենդանիների օրգանիզմներում, չնայած որ որոշ դեպքերում որոշակի դերակատարություն չեն ունենում:

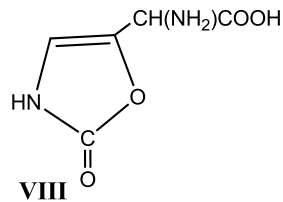
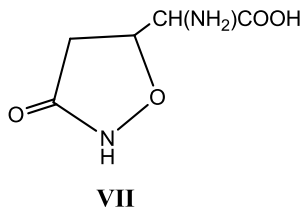
Ոչ սպիտակուցային ամինաթթուների կարևորագույն հատկություններից է դրանց թունավորությունը, որով խանգարում են այլ նյութերի նյութափոխանակությանը: Բուսական ծագման շատ ոչ սպիտակուցային ամինաթթուներ ունեն կառուցվածքային շատ մոտ նմանություններ սպիտակուցային ամինաթթուների հետ և երբեմն կարող են մտնել սպիտակուցի բաղադրության մեջ: Դրա դասական օրինակ կարող է հանդիսանալ ազդեցիտին-2-կարբոնաթթվի ներառվելը սպիտակուցների բաղադրության մեջ՝ պրոլինային մնացորդի փոխարեն [27]: Ոչ սովորական ամինաթթուների

ներմուծումը օրգանիզմների սպիտակուցների կազմ, որպես օտարածին մասնիկներ, զգալիորեն փոխում է այդ սպիտակուցների հատկությունները, որպես կանոն, մեծացնելով թունավորության աստիճանը:

Մարդկանց վրա թողած թունավոր ազդեցության շատ դեպքեր արձանագրվել են բուսական ծագման ոչ սովորական ամինաթթուների դեպքում: Օրինակ, գլիկոգլիցին A-IV և B-ն՝ V, պատասխանատու են հիպոգլիկոզեմիայի համար, որն առաջանում է չհասած միրգում տեղում դեքում [28]: Միմոզինը՝ VI, մարդկանց մոտ առաջ է բերում մազաթափություն, իսկ *Leucaena leucocephala*-ով սնվող կենդանիների ու ոչ խարների մոտ՝ բրդի թափում [29]:



Վերը շարադրվածից և այլ բազմաթիվ փաստերից էլևելով, կարելի է եզրակացնել, որ բուսական ծագմամբ շատ սննդամթերքներից մարդկանց և ընտանի կենդանիների մոտ առաջ եկած յուրահատուկ հիվանդությունների պատճառը կարող են լինել դրանցում առկա թունավոր ամինաթթուները: Մասնավորապես, N⁸-ացետիլ -L-α,γ-դիամինակարագաթթուն, որը քիչ քանակությամբ պարունակվում է շաքարի ճակնդեղի մեջ, վերածվելով թունավոր-α,γ-դիամինակարագաթթվի, արգելակում է օրնիտինտրանսկարբոմիլազային մեզիցիկլում [30], իսկ տրիխլոմային թթուն՝ VII և մուսկազոնը՝ VIII, հանդիսանում են մարդու տեսողության և հիշողության կորստի պատճառ: Երկու ամինաթթուներն էլ պարունակում են օզոքսազոլի մնացորդ [31]:



Շատ հակաբիոտիկների ազդեցության շրջանակները դեռևս լիովին բացահայտված չեն, սակայն ակնհայտ է, որ դրանցից շատերն ունեն ցիկլիկ կառուցվածք՝ ոչ սպիտակուցային կամ սպիտակուցային ծագման D-ամինաթթվի պարունակությամբ: Դրանց թվին են դասվում գրամիցիդիններն ու էնիատինները, որոնք միկրոբային թաղանթի մակարդակի վրա ազդում են իոնների ներթափանցման ուղիների վրա:

Պենիցիլամիններից ստացվող պենիցիլինները ճնշում են պեպտիդոզլիկանների կենսասինթեզը, ազդելով D-ալանիլ-D-ալանիլ պեպտիդը կապող միկրոբային տրանսացիլազի ակտիվ կենտրոնի վրա: Չակաբակտերիալ հատկությամբ օժտված ոչ սպիտակուցային ամինաթթուների շարքին են դասվում ազատերինն ու L-2-ամինո-4-(4'-ամինո-2',5'-ցիկլոհեքսադիենիլ)բութանաթթուն [32]:

Վերջին տասնամյակների ընթացքում կենսատեխնոլոգիայի, բժշկության, դեղագործության, սննդարդյունաբերության, մանրէաբանության բնագավառներում α -ամինաթթուների կիրառական հաջողությունները զգալիորեն մեծացրել են դրանց նկատմամբ հարածուն պահանջարկը [15, 16]: Չետագոտողներն առանձնակի հետաքրքրություն են դրսևորում ոչ սպիտակուցային α -ամինաթթուների վրա, որոնք որպես ֆերմենտների ոչ դարձելի արգելակիչներ, ազդեցության լայն շրջանակով և երկարատևությամբ բաղադրիչներ են հանդիսանում բազմաթիվ հակաքաղցկեղային, հիպերտենզիվային, ցավազրկող և այլ դեղապատրաստուկների համար [13,33-35]: Չայտնի է, օրինակ, որ պեպտիդային բնույթի դեղապատրաստուկի կառուցվածքում սպիտակուցային ամինաթթվի փոխարինումը նրա ոչ սպիտակուցային նմանակով հանգեցնում է պրոտեոլիտիկ ֆերմենտների նկատմամբ դրանց կայունացմանն ու ազդեցության երկարացմանը [36, 37]: Չենց այդ հատկությունն էլ կանխորոշում է դրանց պիտանելիությունը

տարբեր ազդեցության դեղապատրաստուկների սինթեզի գործընթացներում [38, 39]:

Եթե նախկինում շատ α -ամինաթթուների անջատում էին սպիտակուցների հիդրոլիզատներից և այլ բնական հումքերից, ապա սկսած անցած դարի երկրորդ կեսից ինտենսիվորեն զարգանում են դրանց ստացման մանրէաբանական, էնզիմային, խառը քիմիաէնզիմային, ասիմետրիկ քիմիական և այլ սինթեզի ուղղությունները: Ընդ որում՝ ամինաթթուների ստացման այս կամ այն ուղղության ընտրությունը կախված է վերջնական արգասիքի քիմիական և օպտիկական մաքրության աստիճանից և դրա հետագա կիրառման բնագավառից:

Սինթետիկ մեթոդները համարվում էր ունիվերսալ և արդյունավետ, եթե սինթեզի համար անհրաժեշտ ելանյութերը մատչելի են, իսկ ռեակցիայի պայմաններն ու տեխնոլոգիական սարքավորումներն ընդհանուր են առնվազն մի շարք ամինաթթուների ստացման համար: Գործնականում այդպիսի մեթոդների թիվը խիստ սահմանափակ է, քանի որ այն հաճախ պայմանավորված է սինթեզվող ամինաթթուների կողմնային շղթաների կառուցվածքային բազմազանությամբ:

Նույն պատճառով ավանդական քիմիական սինթեզի կիրառման սահմանափակումը պայմանավորված է նպատակային ամինաթթուների առաջացմամբ օպտիկապես ոչ ակտիվ, ռացեմատարգասիքների տեսքով, որոնց տարանջատումը առանձին անտիարդների, էնզիմային կամ մանրէային եղանակով արդարացված է միայն սպիտակուցային α -ամինաթթուների դեպքում: Այդուհանդերձ, քիմիական սինթեզը ռացեմատների հետագա ֆերմենտային բաժանմամբ և խառը քիմիաէնզիմատիկ սինթեզը կիրառություն են ստացել մեթիոնին և ֆենիլալանին սպիտակուցային ամինաթթուների արտադրական գործընթացներում:

Ոչ սպիտակուցային α -ամինաթթուների պարագայում վերը նշված մեթոդները արդյունավետ չեն արտադրության համար սուբստրատների ոչ բնական կառուցվածքի պատճառով: Դրանք, որպես ֆերմենտների անդարձելի ինհիբատորներ, վերջին տասնամյակներում հաջողությամբ կիրառվում են բժշության,

դեղագործության, սինթետիկ քիմիայի, մանրէաբանության և գիտության ու տեխնիկայի այլ բնագավառներում:

Համաձայն մարկետինգի տվյալների, միջազգային շուկայում տարեցտարի, մինչև 10-15 %-ով ավելանում է ոչ սպիտակուցային ամինաթթուների նկատմամբ պահանջարկը [40,41]: Ուսումնասիրության ներքին ցույց են տալիս, որ հատկապես մեծ է ոչ սպիտակուցային α -ամինաթթուների դերը հակաքաղցկեղային, հակահիպերտենզիվային, ցավազրկող, հակավիրուսային, հակաթմրամոլային կախածության դեմ կիրառվող նոր դեղապատրաստուկների արտադրության գործընթացներում [42,43]: Դրանց շարքում առանձնահատուկ նշանակություն ունեն α -մեթիլ-տեղակալված α -ամինաթթուները, որոնք ընդունակ են կապվել ու որոշ β -թերմենտների ակտիվ կենտրոնի հետ՝ անդարձելի արգելակելով դրանց ակտիվությունը: Ոչ սպիտակուցային բնույթի α -տեղակալված α -ամինաթթուների այդ հատկությունը հաջողությամբ կիրառվում է կենսաքիմիայում և էնզիմալոգիայում՝ β -թերմենտների ազդեցության մեխանիզմների պարզաբանման գործընթացներում [44, 45]:

Մասնավորապես, բացահայտված է, որ α -մեթիլ-L-դիօքսիֆենիլալանինը (DOPA) դեղապատրաստուկի բաղադրության մեջ 1/3 հարաբերությամբ ներմուծելու դեպքում Պարկինսոնի հիվանդության բուժման ժամանակ բացառվում են անցանկալի կողմնային երևույթները [46-49], α -մեթիլ տրիպտոֆանն օգտագործվում է ստաֆիլոկոկային վարակի բուժման ժամանակ [50], α -մեթիլ թիրոզինը արգելակում է թիրոզինի դիօքսիլազ β -թերմենտի ազդեցությունը՝ փոխարկվելով ադրենալինի կենսասինթեզի միջանկյալ արգասիք հանդիսացող 3,4-դիօքսիֆենիլալանինի [51]:

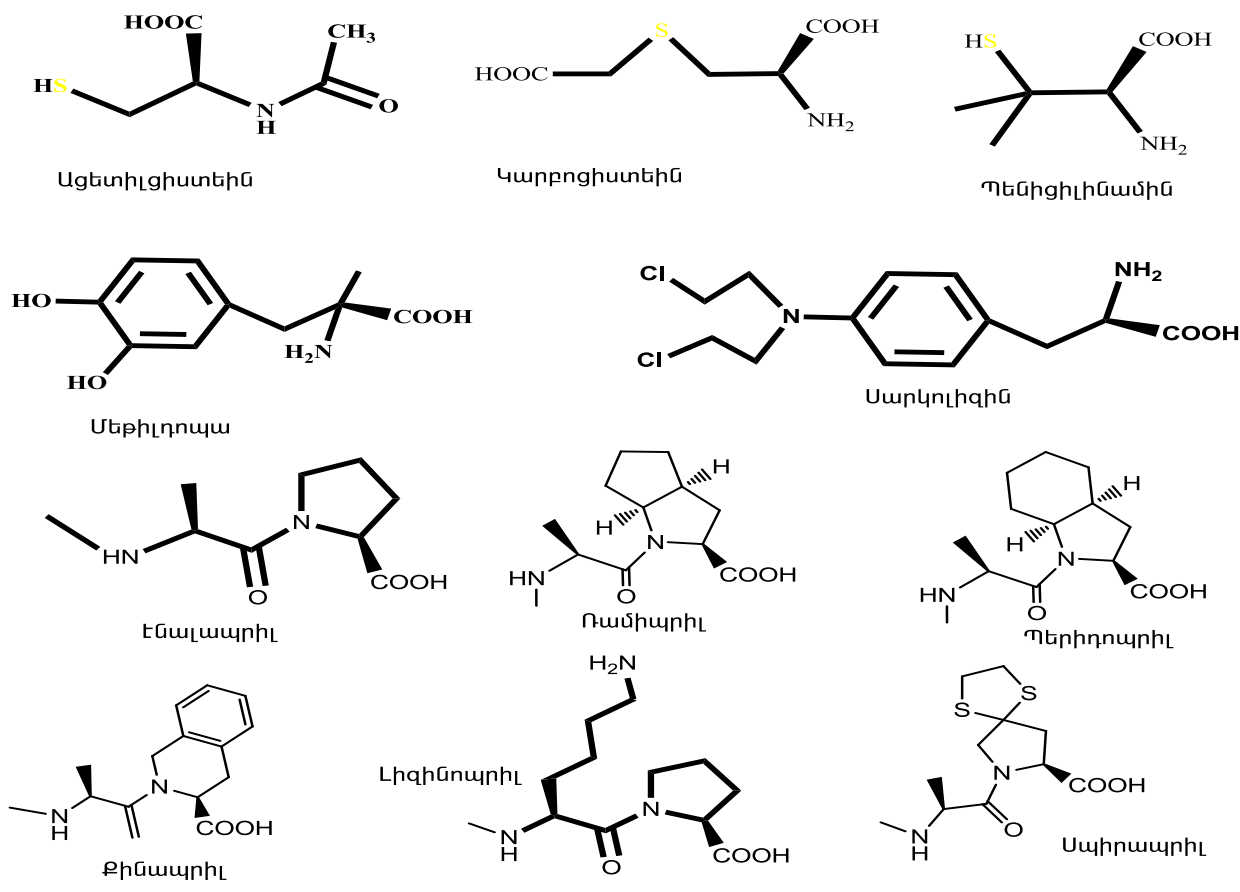
Ոչ սպիտակուցային α -ամինաթթուները հաջողությամբ կիրառվում են դեղագործական արդյունաբերության բնագավառում՝ որպես զանազան դեղապատրաստուկների ակտիվ ազլիկոններ: Օրինակ, հակառեռուցքային ակտիվությամբ օժտված հակաբիոտիկ *Leuvenstatin-A*-ն պարունակում է (S)- α -մեթիլ ամինապրոպիոնաթթվի երեք մնացորդներ [52], O-մեթիլ-L-թրեոնինը 3-O-

մեթիլ թրեոնիևօքսիտոցինի [53] սինթեզի հիմնական սուբստրատն է, β-N-տեղակալված ամինաթթուների ածանցյալները մտնում են *Tuberactinomitsine* [54], *Bleomicine* [55], *Edenine* [56], *Kapreomicine* [57] և A-1903 [58] հակաբիոտիկների բաղադրության մեջ և այլն:

S-տեղակալված ցիստեինները կիրառվում են ցիստեին պարունակող ֆիզիոլոգիապես ակտիվ պեպտիդների սինթեզի ժամանակ [59], D-allo-իզոլեյցինի ներմուծումը *Dactinomycine-D* դեղապատրաստուկի բաղադրության մեջ մեծացնում է դրա հակառնոցքային ակտիվությունը [60], սիմպատոմիմետիկ N-կարբօքսիֆենիլ պիրոլիզինը հանդիսանում է *Lysinopriole* [61] դեղապատրաստուկի բաղադրիչ մասը, L-լիզինի, L-օքսիպրոլինի և D-ֆենիլալանինի ածանցյալները մտնում են *Leuprolide* [62], *Octreotide* [63], *Tuftsine* [64] հակաքաղցկեղային պատրաստուկների բաղադրության մեջ և այլն:

Հայտնի է նաև, որ դեղապատրաստուկների բաղադրության մեջ սպիտակուցային ամինաթթուների փոխարինումը դրանց ոչ սպիտակուցային նմանակներով մեծացնում է դեղերի կայունությունը պեպտիդային կապը ճեղքող ֆերմենտների հանդեպ և երկարացնում դեղի ազդեցությունն օրգանիզմում, ինչը կտրուկ մեծացնում է դրանց արդյունավետությունը և կիրառման հնարավորությունը [65]:

Նկար 1-ում բերված են ոչ սպիտակուցային ամինաթթուներ պարունակող որոշ հայտնի դեղապատրաստուկների կառուցվածքային բանաձևերը:



Նկար 1: Ոչ սպիտակուցային ամինաթթուների պարունակող հայտնի դեղապարասուկներ:

Դեղագործության մեջ հաջողությամբ կիրառվող α -ամինաթթուների շարքին են դասվում նաև β -հալոգենալ անիլը [66], ցիկլոսերինը [67], վինիլգլիցինը [68] և այլն:

Ոչ սպիտակուցային α -ամինաթթուները հաջողությամբ կիրառվում են նաև մանրէաբանության բնագավառում՝ որպես սպիտակուցային α -ամինաթթուների նմանակներ, դրանց արդյունավետ շտամ արտադրիչների սելեկցիայի գործընթացներում: Օրինակ, (S)-(2-ամինոէթիլ)-L-ցիստեինը համարվում է L-լիզինի [69], β -հիդրօքսիլէյցինը [70]՝ L-թրեոնինի, O-մեթիլ-L-սերինը L-մեթիոնինի [71] համար արդյունավետ նմանակ:

Հայտնի է, որ ամինաթթուների էնանտիոմերները տարբերվում են իրարից նաև համային ցուցանիշներով: Այսպես, սպիտակուցային ամինաթթու L-ասպարազինն ու L-տրիպտոֆանն անհամ են, L-լէյցինն ու L-թիրոզինը՝ դառնահամ, այն դեպքում, երբ դրանց ոչ

սափտակուցային D-իզոմերները՝ քաղցրահամ են:

Համաձայն ԱՄՆ սենատի և Եվրոպական հանձնաժողովի որոշումների, դեղերի շուկային անհրաժեշտ են Էնանտիոմերապես մաքուր քիրալային դեղապատրաստուկներ (այդ թվում և α -ամինաթթուների հենքի վրա կառուցված), քանի որ որպես կանոն դեղաբանորեն ակտիվ պատրաստուկի օպտիկական հակաիզոմերը, ցուցաբերում է բացասական դեղաբանական ազդեցություն, իսկ լավագույն դեպքում՝ մնում է չեզոք: Դա է պատճառը, որ վերջերս դեղաշուկայից դուրս են մղվել որոշ քիրալային դեղապատրաստուկներ և դադարեցվել դրանց արտադրությունը, որոնք ստացվում են քիմիական եղանակով (օրինակ, թալիդոմիդ և այլն): Այդ պատճառով դեղագործական ֆիրմաները շահագրգռված են քիրալային մաքուր պրեպարատներ արտադրելու համար և պատահական չէ, որ Էնանտիոմերապես մաքուր դեղապատրաստուկների վաճառքի ընդհանուր ծավալը (2001-2003 թթ) կազմել է 133.մլրդ դոլլար, որը կազմում է վաճառվող դեղանյութերի 40 %-ը [3]: Ըստ մարկետինգի տվյալների, քիրալային դեղանյութերի իրացման տարեկան աճը մոտ է 18 %-ի [72]:

Անցյալ դարի 80-ական թվականներից հետազոտողների առանձնակի ուշադրություն են արժանացել իզոտոպներով նիշակրված α -ամինաթթուները, որոնք հաջողությամբ օգտագործվում են զանազան կենսաքիմիական հետազոտություններում: Դրանք կիրառվում են օրգանիզմում ընթացող նյութափոխանակության տարբեր պրոցեսների կարգավորման և դրանց մոլեկուլյար գենետիկական մեխանիզմների ուսումնասիրման աշխատանքներում, ինչպես նաև բժշկական ախտորոշման գործընթացներում [73]:

1.2. Ամինաթթուները որպես ռադիոֆարմապրատներ ՊԷՏ ախտորոշման բնագավառում

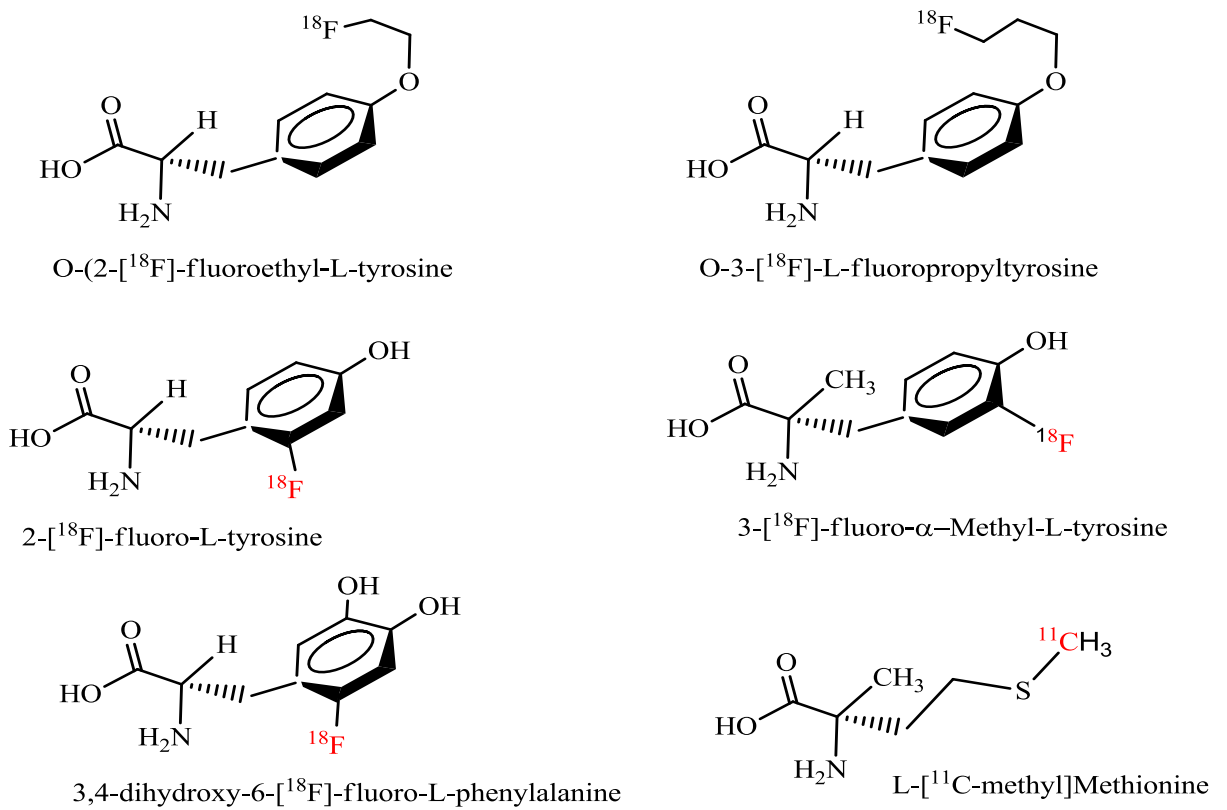
Ոչ սափտակուցային ամինաթթուների կարևորագույն դաս են ներկայացնում առմների իզոտոպներով նիշակրված α -ամինաթթուները, որոնք հաջողությամբ կիրառվում են ինչպես կենսաքիմիական հետազոտությունների ժամանակ, այնպես էլ

արգիտրոնային էմիսիոնային տոմոգրաֆիայում (ՊԵՏ) տարբեր հիվանդությունների արագ և արդյունավետ ախտորոշման գործընթացներում՝ ներառյալ զարգացման վաղ Էտապներում քաղցկեղային բջիջների ախտորոշումը: ՊԵՏ-ախտորոշումը հիմնված է արգիտրոն ճառագայթող ռադիոակտիվ իզոտոպներ պարունակող միացությունների օգտագործման վրա, որոնք տեղափոխում են իզոտոպները մինչև համապատասխան հիվանդ օրգանը, հյուսվածքը կամ բջիջը:

Բարձր օպտիկական մաքրությունամբ ($ee > 97\%$) իզոտոպով նիշակրված α -ամինաթթուներն այսօր հաջողությամբ կիրառվում են ՊԵՏ ախտորոշման բնագավառում՝ որպես արգիտրոնային ռադիոֆարմաքուտային ներդրումներ կամ ռադիոթերապիայի սերներ [74-76]:

Որպես կանոն, ՊԵՏ-ում կիրառվող ռադիոֆարմաքուտայինները ստանում են անմիջապես հետազոտման վայրում, ինչը պայմանավորված է իզոտոպների կյանքի կարճատևությամբ: Ռադիոֆարմաքուտային ընտրությունը կախված է օրգանիզմի այն օրգանների կամ հյուսվածքների մետաբոլիկ պարունակական խախտումներից, որոնք ենթակա են ախտորոշման: Մինչև 2000 թվականը ՊԵՏ-ում որպես ռադիոֆարմաքուտային օգտագործում էին ^{18}F -իզոտոպ պարունակող գլյուկոզը (^{18}F -FDG), սակայն վերջին տասնամյակներում, հատկապես գլխուղեղի քաղցկեղի ախտորոշման գործընթացներում, առավել բարձր արդյունավետություն են ցուցաբերում ^{11}C և ^{18}F իզոտոպներով նիշակրված α -ամինաթթուները: Ինչպես ցույց են տվել մոլեկուլային կենսաբանական հետազոտությունները, դրանք առավել արագ և քանակապես են ներդրվում քաղցկեղածին կամ վնասված բջջաթաղանթով բջիջներում: Սակայն ներդրվելով այդ բջիջներում, դրանք չեն մասնակցում սպիտակուլների հետագա սինթեզին՝ չեն ներդրվում սպիտակուլի արլիպոպրոթեոլային շղթայում և չեն արտադրում արտաբջջային տարածք: Արդյունքում առաջանում է արգիտրոն ճառագայթող իզոտոպների կուտակում պարունակապես վնասված բջիջներում, ինչը և արձանագրում է ՊԵՏ- սարքը՝ բացահայտելով նորագոյացումների կամ քաղցկեղածին բջջային կուտակումների տեղը [77]:

Որպես առավել հայտնի ռադիոֆարմաքուտային ֆտորի իզոտոպով տեղակալված ամինաթթուների վրա կիրառվում են նկ. 2-ում բերված 3,4-դիօքսի-6- ^{18}F ֆտոր-L-ֆենիլալանինը ($6\text{-}^{18}\text{F}\text{-L-DOPA}$) և թիրոզինի հիման վրա կառուցված որոշ ռադիոակտիվ նմանակներ, որոնք պարունակում են ֆտոր-18 ինչպես արմատիկ օղակում ($2\text{-}^{18}\text{F}\text{-ֆտոր-L-թիրոզին-2-}^{18}\text{F-Tyr}$ և $3\text{-}^{18}\text{F}\text{-ֆտոր-L-}\alpha\text{-մեթիլ-թիրոզին-3-}^{18}\text{F-}\alpha\text{-MeTyr}$, այնպես էլ կողմնային շղթայում՝ $O\text{-2-}^{18}\text{F}\text{ ֆտորեթիլ-L-թիրոզին-L-}^{18}\text{F-FEtTyr}$, $O\text{-3-}^{18}\text{F}\text{ ֆտորպրոպիլ-L-թիրոզին-}^{18}\text{F-FPTyr}$) ինտենսիվ հետազոտում են Եվրոպայի, Ճապոնիայի և ԱՄՆ-ի ՊԵՏ կենտրոններում, որպես հեռանկարային ռադիոֆարմաքուտային կերպ (նկ. 2) [78-82]:



Նկ. 2. ՊԵՏ ռադիոթթյ սերներ α -ամինաթթուների հիման վրա

$2\text{-}^{18}\text{F}\text{-FTyr}$ -ը ՊԵՏ-ում փորձարկված առաջին ամինաթթու է (1989թ) [83]: Սակայն այն բավարար քանակով ստանալու դժվարության պատճառով (բացակայում են սինթեզի արդյունավետ մեթոդները) դադարեցված է դրաների դրումը ՊԵՏ արակտիկա: $2\text{-}^{18}\text{F}\text{-FTyr}$ -ի և $L\text{-}^{11}\text{CH}_3\text{Met}$ -ի համեմատական հետազոտությունները գլխումայով հիվանդ

առնետների վրա նույնպես արձանագրել է դրանց կուտակումը ուռուցքային բջիջների մեջ, որը խոսում է L - $[^{11}\text{CH}_3]\text{Met}$ -ի փոխարեն 2 - $[^{18}\text{F}]\text{-FTyr}$ -ի հեռանկարային կիրառման հնարավորության մասին [64]: Բացի դրանից, վերջինիս մետաբոլիզմի և բիոտրանսպորտի ուսումնասիրությունն առողջ առնետների վրա և մարդու ՊԵՏ հետազոտության դեպքում, նույնպես ցույց է տվել, որ L - $[^{11}\text{CH}_3]\text{Met}$ -ի համեմատ, 2 - $[^{18}\text{F}]\text{-FTyr}$ -ի մետաբոլիզմն ավելի պարզ մեխանիզմով է ընթանում, ինչն ավելի լայն հնարավորություններ է ընձեռում հետազոտողների համար [65, 66]:

Չարկ է ընդգծել, որ ինչպես ՊԵՏ ախտորոշման, այնպես էլ բժշկության և դեղագործության այլ բնագավառներում ամինաթթուները կիրառելի են միայն օպտիկապես մաքուր որևէ էնանտիոմերի տեսքով, քանի որ, ինչպես ցույց են տվել բժշկական հետազոտությունները, դեղաբանորեն ակտիվ էնանտիոմերի օպտիկական հակադրամերը ցուցաբերում է բացասական ազդեցություն կամ, լավագույն դեպքում, մնում է չեզոք: Օրինակ, (*R*)-թալիդոմիդը արդյունավետ հանգստացնող է, իսկ նրա (*S*)-էնանտիոմերը ցուցաբերում է տերատոգենություն [87], իսկ Robbitussin պատրաստուկի ազդող նյութի՝ dextromethorphan-ի (հակահագային ակտիվություն ունի) անտիարդ levomethorphan-ը ուժեղ նարկոտիկ է:

Չետևաբար, բարձր էնանտիոմերային մաքրությամբ ոչ սպիտակուցային α -ամինաթթուների սինթեզի կարճաժամկետ մեթոդների մշակումը մնում է ժամանակակից կենսատեխնոլոգիայի և կենսօրգանական քիմիայի կարևորագույն խնդիրներից մեկը [78-85]:

Չաշվի առնելով ամինաթթուների սինթեզի ավանդական մանրէաբանական, էնզիմային և քիմիական մեթոդների անարդյունավետությանը օպտիկապես ակտիվ ոչ սպիտակուցային α -ամինաթթուների ստացման համար, առայսօր հրատապ է մնում α -ամինաթթուների ասիմետրիկ սինթեզի արդյունավետ մեթոդների մշակումը:

1.3. Ամինաթթուների բնական սինթեզը, մեխանիզմը և մոդելավորումը

Հանրահայտ է, որ կենսօրգանական քիմիայի առօրեական և հետաքրքիր խնդիրներից է աբիրալ նախանյութերից քիրալային կենսամոլեկուլների կենսամիմետիկ ասիմետրիկ սինթեզի իրականացումը՝ **Ֆերմենտների** ազդեցության օրինաչափությունների կիրառմամբ [88]: Ֆերմենտների կենսամիմետիկ համակարգերի դերում, որպես կանոն, օգտագործվում են փոքր չափսերով և պարզ կառուցվածքով օրգանական մոլեկուլներ, որոնց շարքում առանձնահատուկ տեղ են զբաղեցնում անցումային շարքի մետաղների կոմպլեքսները:

Ֆերմենտների նմանակումը դրանց ազդեցության որևէ կարևոր մեխանիզմի կրկնօրինակումն է սինթետիկ քիմիայի մեթոդներով ստացված պարզ համակարգերի վրա: Դրանք չունեն մակրոմոլեկուլային պեպտիդային կառուցվածք, բայց պարունակում են **Ֆերմենտների** ակտիվ կենտրոնների խմբերի օրինաչափությամբ տարածառդղված ակտիվ քիմիական խմբեր: Այդպիսի մոտեցումը անվանվում է կենսաբանական համակարգերի հետազոտության կենսամիմետիկ՝ քիմիական եղանակ, որը գիտության մեջ առաջին անգամ կիրառվել է 1972 թ.ին Բրեսլոուի կողմից:

Կենսամիմետիկ մեթոդի շնորհիվ հնարավոր է դառնում կրկնօրինակել **Ֆերմենտային** ռեակցիաներին բնորոշ այնպիսի առանձնահատկություններ, ինչպիսիք են սուբստրատային յուրահատկությունն ու ռեակցիաների կարճատևությունը [89]:

Բնության մեջ ամինաթթուների սինթեզն իրականացվում է պիրիդօքսալ **Ֆոսֆատ** (**ՊՖ**)-կախյալ **Ֆերմենտներով**, որոնք հիմնականում պատասխանատու են մետաբոլիկ փոխարկումների համար (ներառյալ ռացեմացման, դեկարբօքսիլման, տրանսամինացման, β-տեղակալման, էլիմինացման, կոնդենսման և այլ ռեակցիաներ):

ՊՖ-Ֆերմենտների ազդեցության սկզբունքը կայանում է **Ֆերմենտի** ակտիվ կենտրոնում ամինաթթուն ակտիվ **CH-թթվի** վերածելը, դրա և պիրիդօքսալ ալդեհիդի միջև Շիֆի հիմքի առաջացման շնորհիվ: Արդյունքում, ամինաթթվի մոլեկուլում կատալիզվում է զանազան կապերի խզում: Ընդ որում՝ ամինաթթվի մոլեկուլում այս կամ այն կապի խզումը կամ տեղակալումը պայմանավորված է **ՊՖ-կախյալ Ֆերմենտի** յուրահատկությամբ: Այդպիսի ռեակցիաների

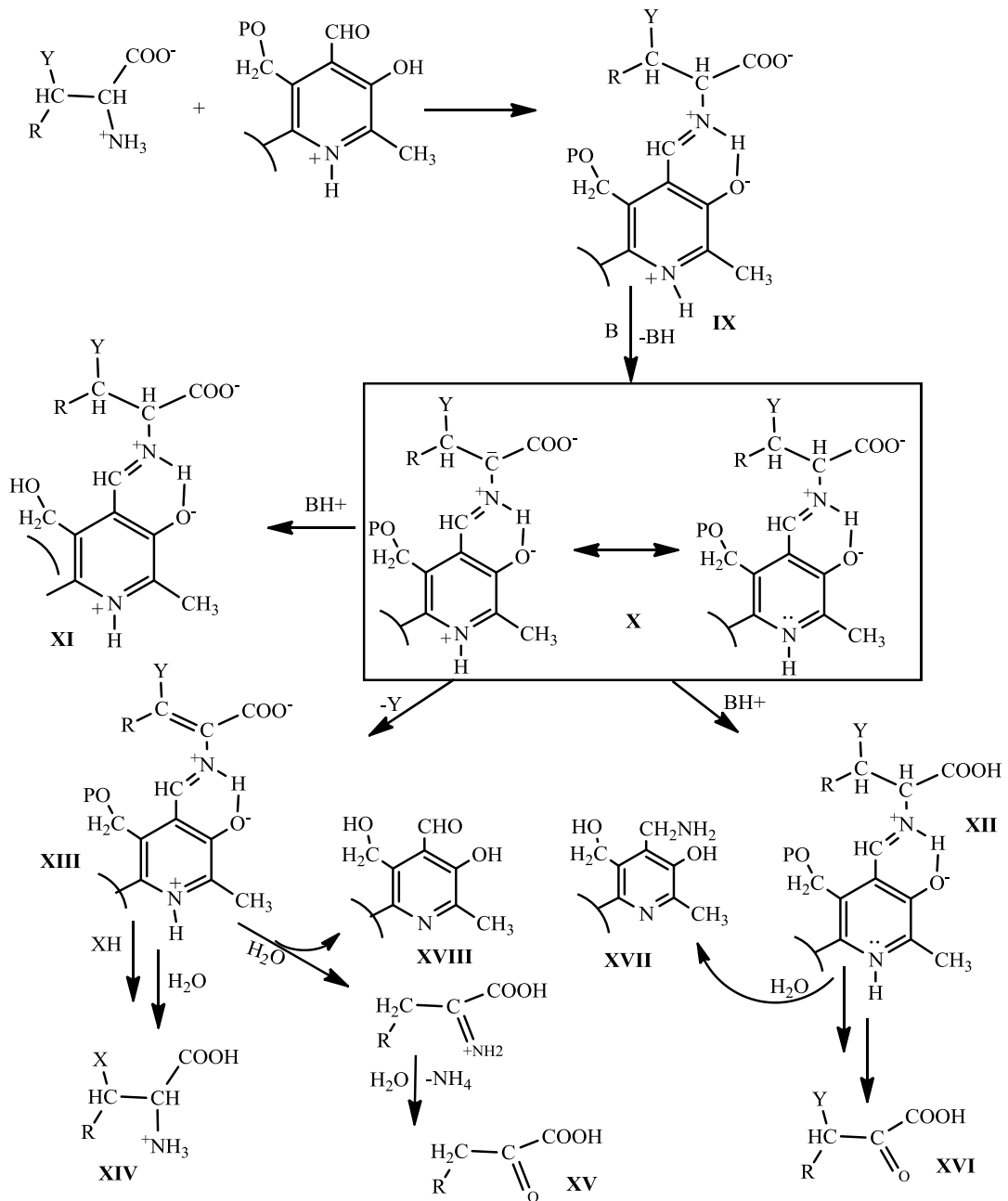
թվին են դասվում α -H պրոտոնի խզումն ու հաջորդիվ C-ալ կիլումը, β -օքսի- α -ամինաթթուների α, β -էլիմինացումն ու միացումը դեհիդրոամինաթթուների ակտիվ C=C կապին և այլն:

1.3.1. **ՊՑ-Ֆերմենտներով կատալիզվող ամինաթթուների բնական սինթեզը**

Հայտնի է, որ աքիրալ ային էլանյութերից կենսամիմետիկ համակարգերով էնանտիոմերապես մաքուր ամինաթթուների ասիմետրիկ սինթեզի իրականացումն այնպես, ինչպես այն արվում է կենսակառավ իզատորների մակարդակով, առայսօր մնում է չլուծված [88]:

Անցած դարի 50-ական թվականներին կուտակված բավարար փաստերի հիման վրա ակադեմիկոսներ Ա. Ե. Բրաունշտեյնը և Մ. Մ. Շեմյակինը ԽՍՀՄ-ում [90], Մեցլերը և Սնեյդը ԱՄՆ-ում [91] միաժամանակ առաջարկեցին պիրիդօքսալ ային կատալիզի տեսությունը: Համաձայն այդ տեսության, ամինաթթուների սինթեզի առանցքային փուլը հանդիսանում է β -դիրքում էլեկտրաբացասական տեղակալիչ պարունակող սուբստրատ ամինաթթվի և պիրիդօքսալ ալդեհիդի միջև Շիֆի հիմքի առաջացումը ֆերմենտի ակտիվ կենտրոնում (սխեմա 1):

Սխեմա 1



Առաջացած Շիֆի հիմքում պիրիդոքսալ ային մնացորդը դառնալով էլեկտրոնասկցեպտոր, նվազեցնում է ամինաթթվի α -C ատոմի շուրջը էլեկտրոնային խտությունը, հեշտացնելով կապերի խզումն այդ ատոմի մոտ: Ամինաթթվային մնացորդից ուժեղ հիմքի ազդեցությամբ α -պրոտոնի արկման հետևանքով առաջանում է X հարթկարբանը: Այդ կարբանիոնի մոտ էլեկտրոնային խտությունը բաշխված է այնպես, որ առավելագույն բացասական լիցքը կենտրոնացված է ամինաթթվային մնացորդի α -ածխածնի և պիրիդոքսալ պիրիդինի մնացորդի ֆենիլային ածխածնի ատոմների

վրա: Ամինաթթվի ցվիտերիոնային վիճակի շնորհիվ α -ածխածնի ատոմի մոտ առաջանում է ուժեղ էլեկտրաբացասական խումբ, որը և կարող է կայունացնել հարթ կարբանիոնին՝ X: Այդ կարբանիոնի կայունացումն ընթանում է հնարավոր հետևյալ երեք եղանակներով:

1. Եթե ամինաթթուն ունի α -ածխածնի ասիմետրիկ ատոմ, ապա α -պրոտոնի պոկման արդյունքում համակարգը դառնում է աքիրալ (սխեմա 1): Եվ ընդհակառակը՝ այդ կարբանիոնին α -ածխածնի պրոտոնացումը կարող է ընթանալ Շիֆի հիմքի հարթության երկու կողմից, որն էլ բերում է ռացեմացման՝ XI:

2. Բենզիլային մնացորդի ածխածնի ատոմի մոտ պրոտոնացումն ընթանում է տառտոմերային տեղաշարժով և առաջացած XII պիրիդոքսիմինաթթվի հիդրոլիզից ստացվում է կետոթթու և պիրիդոքսամին (սխեմա 1):

3. Կարբանիոնը կարող է կայունանալ դուրս մղելով Y-խմբին, առաջացնելով դեհիդրոամինաթթվի XIII Շիֆի հիմքը, որի C_{α} - C_{β} կրկնակի կապն օժտված է էլեկտրոնների պակասով և փոխազդելով նուկլեոֆիլների հետ, առաջացնում է β -դիրքում տեղակալված XIV ամինաթթու (սխեմա 1): Դեհիդրոամինաթթվի Շիֆի հիմքի հիդրոլիզից առաջանում է XV կետոթթու և ամոնիակ:

Վերը բերված պարզաբանումներից կարելի է ենթադրել, որ α, β -էլիմինացման հավանականությունն ու ամբողջականությունը կախված է միջանկյալ կարբանիոնի էլեկտրոնային խտությունից: Մոդելային համակարգերի վրա ցույց է տրվել, որ կարբանիոնի ակտիվությունը մեծանում է միջավայրի pH-ի բարձր արժեքների դեպքում, որի դեպքում պիրիդինային ազոտը պրոտոնացված չէ:

Ընդհանրացնելով, կարող ենք ասել, որ առնվազն երկու տեսակի ռեակցիաների համար (ռացեմացման և α, β -էլիմինացման) պիրիդինային օղակի ազոտի պրոտոնացումը պարտադիր չէ:

Համաձայն հետազոտողների եզրակացության, ֆերմենտի ակտիվ կենտրոնում ՊՖ-ն կապվում է ինչպես կովալենտ, իոնական կամ հիդրոֆոբ փոխազդեցությունների, այնպես էլ կոֆերմենտի և

ապրֆերմենտի ֆունկցիոնալ խմբերի միջև առաջացող ջրածնական կապերի հաշվին: Մասնավորապես, կովալենտ փոխազդեցություններ են տեղի ունենում ֆերմենտի ակտիվ կենտրոնում ՊՖ-ի և Լիզինի ω -ամինոխմբի միջև Շիֆի հիմքի առաջացման ժամանակ [92], իսկ իոնական փոխազդեցություններն ի հայտ են գալիս ՊՖ-ի ֆոսֆատային և հիդրօքսիլային խմբերի միջև [93]: Այսպիսով, կարելի է արձանագրել, որ ֆերմենտի կարևոր ֆունկցիաներից մեկը դրա ակտիվ կենտրոնում ամինաթթվի և ՊՖ-ի միջև Շիֆի հիմքի առաջացումն է: Առաջացած ֆերմենտ-սուլբատրատային կոմպլեքսում Շիֆի հիմք առաջացրած ամինաթթվային մնացորդը վեր է ածվում ուժեղ CH-թթվի և դրա α -պրոտոնի պրկումն ու առաջացող կարբանիոնի կայունացումը տեղի է ունենում ֆերմենտի ակտիվ կենտրոնի ֆունկցիոնալ խմբերի հաշվին:

Ֆերմենտի կողմից կատալիզվող ամինաթթվային մնացորդի α -պրոտոնի պրկումը կարող է դառնալ Էլիմինացման պրոցեսի ամենադանդաղ և որոշիչ փուլը: Ընդ որում՝ հիմնային կատալիզի դերը վերագրվում է ֆերմենտի ակտիվ կենտրոնի հիստիդինի իմիդազոլային կամ Լիզինի ω -ամինոխմբերին [91, 94]:

Հաստատված է, որ ամինաթթվային մնացորդի α -պրոտոնի պրկման արդյունքում առաջացած կարբանիոնը Շիֆի հիմքի Էլեկտրոնային սպեկտրի 450-500 *nm* երկարության ալիքի մարզում տալիս է ուժեղ կլանում, ինչն արձանագրվել էր նաև այլ սուլբատրատ-ֆերմենտային կոմպլեքսների սպեկտրներում [95]:

Այսպիսով, ֆերմենտի սպիտակուցային շղթայի (ապրֆերմենտի) դերը այնպիսի միկրոհետերոգեն համակարգի ստեղծումն է, որը ֆերմենտի ակտիվ կենտրոնում կապրունակի կովալենտ, հիդրոֆոբ և իոնական խմբերով ֆիքսված ՊՖ-խումբ: Բացի դրանից, ապրֆերմենտի դերը կայանում է նաև ֆերմենտի ակտիվ կենտրոնի ամինաթթվային մնացորդի շուրջը յուրահատուկ քիրալային շրջափակման մեջ, որն էլ ապահովում է ռեակցիայի ստերեոսելեկտիվ ընթացքը:

Հաստատված է, որ ֆերմենտը կատալիզում է ռեակցիայի ընթացքը միայն մեկ ուղղությամբ: Այսպես, Դանաթանը առաջարկել է մի հիպոթեզ, համաձայն որի ֆերմենտների ազդեցության

ընտրողական բնույթը պայմանավորված է ստերեոէլեկտրոնային գործոններով [95]: Յամաձայն այդ հիպոթեզի՝ ֆերմենտի ակտիվ կենտրոնում ամինաթթվային մնացորդի C_{α} -ի առաջացրած կապերից խզվում է այն կապը, որն ուղղահայաց դիրք է գրավում ՇիՖի հիմքի հարթության նկատմամբ: Այդ կոնֆորմացիան պետք է հնարավորինս մոտ լինի կարբանիոնի առաջացման անցումային վիճակի կոնֆորմացիային:

ՊՖ-կախյալ ֆերմենտների առանձնահատկություններից է նաև դրանց կողմից կատալիզվող ամինաթթվային փոխարկումների ստերեոքիմիան [96]: Այդ համակարգերը, բացառությամբ ռացեմազների [97], տարբերում են ինչպես ամինաթթուների էնանտիոմերները, այնպես էլ ամինաթթվային ֆրագմենտների էնանտիոտոպկողմերը: Այդպիսի ֆերմենտների կողմից կատալիզվող C_{α} - C_{β} և C_{α} -H կապերի խզումն ու առաջացումը ընթանում են էնանտիոսպեցիֆիկ և էնանտիոսելեկտիվ:

β -էլիմինացման ռեակցիաների մեխանիզմն ու ստերեոքիմիան պարզաբանվել են իզոտոպով նիշակրված առումների կիրառմամբ, ինչը հնարավորություն է տվել պարզել D-սերինդեհիդրատազ և O-ացետիլսերինսուլֆիդրիլազ (ցիստեին սինթետազ) ֆերմենտների ազդեցությամբ ընթացող OH-խմբերի արկման և ցիստեինի սինթեզի ստերեոքիմիան: Ավելի ուշ սինթեզվել և β -էլիմինացման ռեակցիաներում փորձարկվել են β -դիրքում նիշակրված առում պարունակող այլ ամինաթթուներ:

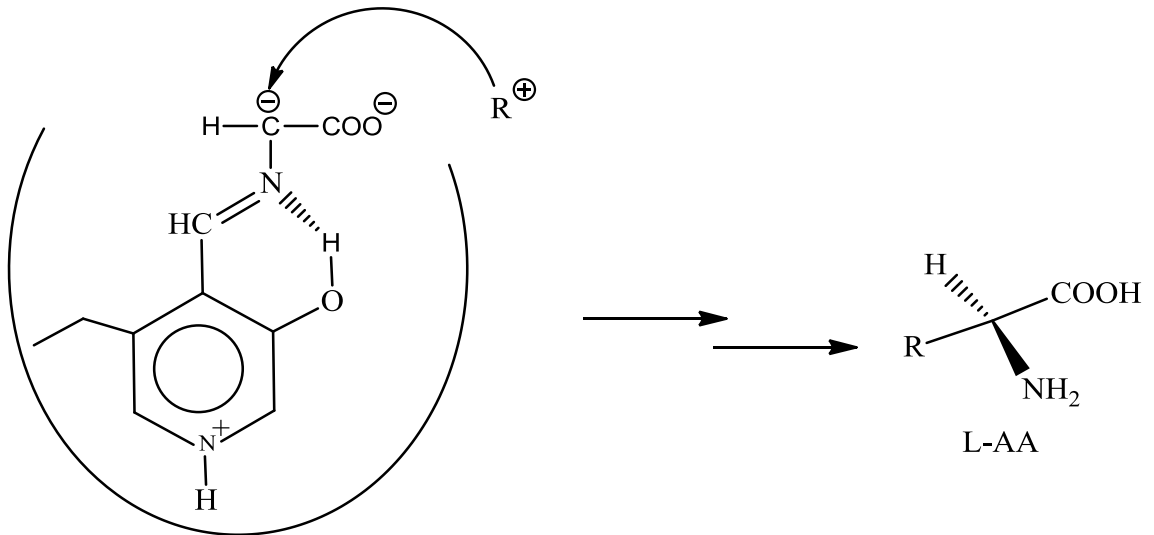
Վեբերասի և Ֆլոսի կողմից իրականացված հետազոտությունները [98, 99] ցույց են տվել, որ նման համակարգերում β -էլեկտրոնակցեպտոր տեղակալ իչի հեռացումն ու համապատասխան նուկլեոֆիլների (կամ էլ էլեկտրոֆիլների) միացումը տեղի է ունենում ֆերմենտի ակտիվ կենտրոնում ֆիքսված ամինաթթվային մնացորդի ՇիՖի հիմքի հարթության մի կողմից:

Նիշակրված (S)-տրիպտոֆանի կամ (S)-թիրոզինի α -դիրքից իզոտոպների ներմուկեկուլային փոխանցումների

ուսու մնասիրումը տրիպտոֆանագուվ կամ թիրոզինագուվ կատալիզվող ռեակցիաներում բացահայտել է, որ միևնույն հիմնային խումբն է իրականացնում α -ամինաթթվի α -պրոտոնի պոկումն ու դրա փոխանցումը հեռացող ինդոլին կամ ֆենոլին [100]: Ընդ որում՝ Շիֆի հիմքի α -պրոտոնը տրիպտոֆանազի ակտիվ կենտրոնում ամրանում է Շիֆի հիմքի հարթության ուղղահայաց կոնֆորմացիայով: Այդպիսի համակարգում հեռացող ինդոլային մնացորդի պոկումը և առաջացած դեհիդրոպլանինի Շիֆի հիմքի հետադարձ պրոտոնացումն ընթանում է *սիս*-ձևով:

Վերլուծելով ֆերմենտների ազդեցությամբ ընթացող α,β - և β,γ - էլիմինացման և տեղակալման ռեակցիաների ստերեոքիմիական օրինաչափությունները, կարելի է եզրակացնել, որ ՊՏ-ֆերմենտների Շիֆի հիմքերի համակարգում գործում է հետևյալ կանոնը:

Բոլոր քիմիական ռեակցիաներն ընթանում են Շիֆի հիմքի հարթության միայն մի կողմից սկզբունքը [101] (նկ. 3):



Նկ. 3: Ֆերմենտի ակտիվ կենտրոնի Շիֆի հիմքի քիրալային շրջափակումը ապֆերմենտով:

Այսպիսով, ապֆերմենտի պոլիպեպտիդային շղթայով ֆերմենտի ակտիվ կենտրոնի քիրալային շրջափակման արդյունքում,

ամինաթթվային մնացորդների բոլոր փոխարկումներն ընթանում են միայն չշրջափակված կողմից՝ առաջացնելով L-բացարձակ կոնֆիգուրացիայի արգասիքներ:

Այնուամենայնիվ, ընդհանուր օրինաչափություններից լինում են նաև բացառություններ, օրինակ ակտիվ կենտրոնում երկու հիմնային խումբ պարունակող ռացեմազների դեպքում: Պարզվել է, որ հիմնային խմբերից մեկը նպաստում է ամինաթթվից պրոտոնի արկմանը, իսկ մյուսը վերադարձնում այն հակառակ կողմից [100-101]:

β -Էլիմինացնող ՊՖ-ֆերմենտների ազդեցության ընդհանուր սկզբունքը կայանում է β -դիրքում էլեկտրոնաակցեպտոր խումբ պարունակող ամինաթթվի և պիրիդօքսալ ալդեհիդի միջև ֆերմենտի ակտիվ կենտրոնում Շիֆի հիմքի առաջացման և միջանկյալ կարբանիոնի առաջացման մեջ [102]: Ընդ որում՝ pH-ի 8-9 միջակայքում գոյություն ունեն Շիֆի հիմքի երեք ձևեր, որոնք իրարից տարբերվում են պրոտոնացման աստիճանով, որոնցից ավելի ռեակցիոնունակ են չպրոտոնացված և հետերոցիկլիկ ազոտ պարունակող մասնիկները:

Չնայած այն հանգամանքին, որ ամբողջությամբ պրոտոնացված հետերոցիկլիկ ազոտի ատոմ պարունակող մասնիկների α -պրոտոնի շարժունակությունը բավականին բարձր է, դրանց Շիֆի հիմքի ամինաթթվային մնացորդի ռեակցիոնունակությունն այնքան էլ բարձր չէ: Հետևաբար, կարելի է ասել, որ α, β -Էլիմինացման ռեակցիաներում ՊՖ-ֆերմենտների պիրիդօքսալ ալդեհիդի և ամինաթթուների առաջացրած Շիֆի հիմքերի ռեակցիոնունակությունը մեծ մասով կախված է դրանցում ազոտի ատոմի պրոտոնացման աստիճանից և առաջացող միջանկյալ կարբանիոնի ակտիվությունից: Արված վերլուծությունից հետևում է, որ.

1. Շնորհիվ ֆերմենտի ակտիվ կենտրոնում պիրիդօքսալ ալդեհիդի և ամինաթթվի միջև Շիֆի հիմքի առաջացման, ամինաթթվային մնացորդը վեր է ածվում ակտիվ CH-թթվի, իսկ դեհիդրոամինաթթվային մնացորդի C=C կապը ձեռք է բերում բարձր էլեկտրոֆիլություն:

2. Շնորհիվ ներմուծկուլային ոչ կովալենտային փոխազդեցությունների՝ (ջրածնական, էլեկտրաստատիկ, վանդերվալսյան և այլն) համակարգը ձեռք է բերում բավարար կայունություն ամինաթթվային փոխարկումների ռեակցիաներում;
3. Ապոֆերմենտի կողմից ֆերմենտի ակտիվ կենտրոնի քիրալային շրջափակման արդյունքում համակարգը ձեռք է բերում բարձր էնտոփոսեկտիվություն, որն էլ ապահովում է L-ամինաթթուների առաջացման սինթեզի 100 % ասիմետրիկ ելքը:

Հիմք ընդունելով ֆերմենտային համակարգերին բնորոշ վերը նշված երեք առանձնահատկությունները, կարելի է պնդել, որ ամինաթթուների կենսասիմետրիկ ասիմետրիկ սինթեզի իրականացման համար անհրաժեշտ է կիրառել այնպիսի մոդելային համակարգեր, որոնց մոտ բավարար չափով առկա են նշված երեք հատկությունները:

Այս բնագավառին նվիրված առավել հայտնի աշխատանքների վերլուծությունից հետևում է, որ ավելի հաճախ այդ խնդրի լուծման համար օգտագործվում են անցումային շարքի մետաղների կոմպլեքսներ, որոնցում ապոֆերմենտի դերը կատարում է մետաղի իոնը, իսկ լիգանդի դերը՝ պիրիդոքսալային ալդեհիդը կամ դրա կարբոնիլային նմանակը (օրինակ սալիցիլային ալդեհիդը), որը Շիֆի հիքի համակարգով կապված է ամինաթթուների կամ այլ ամինների հետ:

1.4. Ոչ սպիտակուցային α -ամինաթթուների ասիմետրիկ սինթեզ

Ամինաթթուների կենսաբանական ակտիվության վերաբերյալ գրական տվյալների վերլուծությունից երևում է, որ այդ միացությունները ֆիզիոլոգիապես ակտիվ և կիրառելի են բժշկության, դեղագործության և այլն բնագավառներում միայն էնանտիոմերապես մաքուր իզոմերի տեսքով: Հնարավոր բոլոր դեպքերում, բացարձակ մեծամասնությամբ դրանք հանդիսանում են բնական սպիտակուցային L-ամինաթթուները: Ուստի ակնհայտ է, որ ամինաթթուներն անհրաժեշտ է ստանալ օպտիկապես մաքուր

Էնանտիոմերների տեսքով: Անհրաժեշտ է նշել, որ եթե այդ խնդիրը լուծված է սպիտակուցային ամինաթթուների համար, որոնք արտադրվում են կենսատեխնոլոգիական (մանրէաբանական, էնզիմատիկ և խառը քիմիա-էնզիմատիկ) մեթոդներով, ապա ոչ սպիտակուցային ամինաթթուների համար այն դեռևս մնում է արդիական: Դրա պառճառն այն է, որ ամինաթթուների արտադրության ավանդական մանրէային և էնզիմային սինթեզի մեթոդներն արդյունավետ չեն ոչ սպիտակուցային ամինաթթուների անբնական կառուցվածքի պատճառով, իսկ դասական քիմիական սինթեզի օգտագործումն հանգեցնում է օպտիկապես ոչ ակտիվ՝ ռացեմատ արգասիքների առաջացման:

Այդ պատճառով, վերջին շրջանում օպտիկապես ակտիվ ոչ սպիտակուցային ամինաթթուների արտադրության համար աշխարհում արագ զարգացում է ապրում ասիմետրիկ քիմիական սինթեզի ուղղությունը, զանազան քիրալային ինդուկտորների (կատալիզատորների և օժանդակ ռեագենտների) կիրառմամբ:

Տեսնում ենք արդյունավետության տեսանկյունից հեռանկարային են համարվում ասիմետրիկ սինթեզի կատալիտիկ մեթոդները [103-105]:

Ներկայումս, հատկապես լուրջ հաջողություններ են արձանագրվել մետաղակոմպլեքսային ասիմետրիկ կատալիզի բնագավառում: Ամինաթթուների պրեպարատիվ արտադրության տեսանկյունից լայն կիրառություն են գտել ասիմետրիկ սինթեզի ստեխիոմետրիկ մեթոդները, հիմնված վերականգնվող քիրալային ինդուկտորների վրա (օժանդակ ռեագենտներ) [106, 107]:

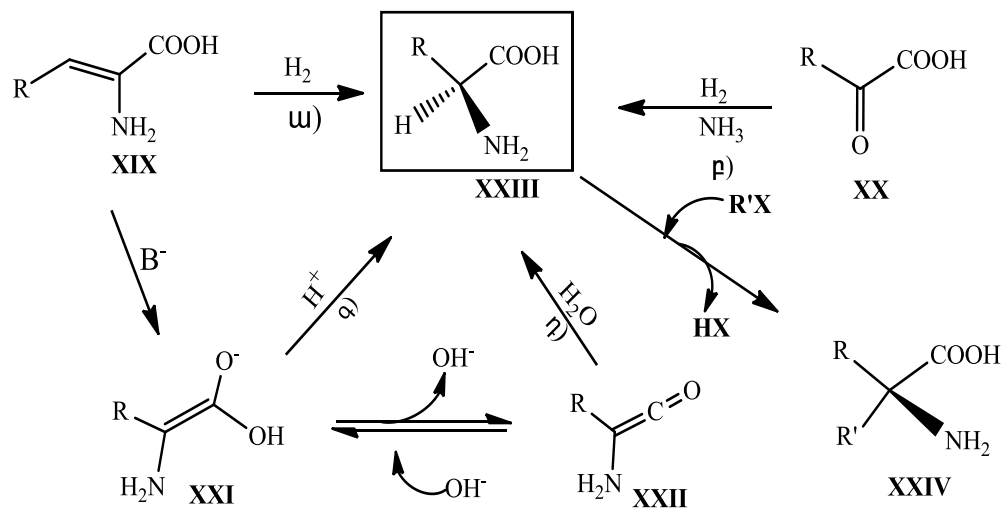
Ամինաթթուների ասիմետրիկ սինթեզի հետաքրքիր եղանակ է բիոմիմետիկ ուղղությունը, որը ենթադրում է ՊՖ-ֆերմենտների սկզբունքով աշխտող արդյունավետ պարզ համակարգեր:

Չիմնական փոխարկումները, որոնց արդյունքում առաջանում են քիրալային α -ամինաթթուներ բերված են սխեմա 2-ում: Դատելի է ունենում ամինաթթուների նախանյութերի sp^2 - հիբրիդիզացված α -ածխածնի ատոմը sp^3 - հիբրիդիզացված վիճակին անցնելիս (սխեմա 2): Դրանք ընթանում են α, β -չհագեցած ամինաթթուների հիդրման (ա-

ուղի), α -կետոթթուների վերականգնման (ը-ուղի), նուկլեոֆիլների 1,4-միացման արգասիքների (գ-ուղի) պրոտոնացման և α -ամինոկետոնների վերականգնողական ամինացման (ը-ուղի) հիմնական եղանակներով:

Կախված ռեակցիաների ստերեոսելեկտիվությունն ապահովող քիրալային ինդուկտորի բնույթից, ամինաթթուների ասիմետրիկ սինթեզը լինում է կատալիտիկ և ստեխիոմետրիկ:

Սխեմա 2



1.4.1. Արդյունավետ մետաղակոմպլեքսները որպես ֆերմենտների կենսամիմետիկ մոդելներ α -ամինաթթուների կատալիտիկ ասիմետրիկ սինթեզի ռեակցիաներում

Ֆիզիոլոգիապես և կենսաբանորեն ակտիվ քիրալային միացությունների արդյունավետ կենսամիմետիկ ասիմետրիկ սինթեզի իրականացման համար առաջին հերթին անհրաժեշտ է ստանալ համապատասխան կենսակատալիզատորի պարզ մոդելային համակարգեր և դրանց միջոցով նմանակել համապատասխան մետաբոլիտի բնական սինթեզի ընթացքը: Որպես ֆերմենտների լավագույն մոդելային համակարգեր, կենսամիմետիկ քիմիայում ավելի շատ կիրառվում են անցումային շարքի մետաղակոմպլեքս-

ները: Տերմենտների կենսամիմետիկ մոդելային համակարգերի արդյունավետությունը առաջին հերթին պայմանավորված է դրանց միջոցով իրականացված ասիմետրիկ ռեակցիաների ստերեոսելեկտիվությամբ:

Էնանտիոմերապես մաքուր α -ամինաթթուների սինթեզի հայտնի մեթոդների շարքում առանձնահատուկ տեղ են զբաղեցնում ասիմետրիկ ալկիլման կատալիտիկ մեթոդները՝ հիմնված քիրալային կատալիզատորների կիրառման վրա: Առավել մեծ հետաքրքրություն է առաջացրել միջֆազային կատալիզի (ՄՖԿ) պայմաններում ասիմետրիկ սինթեզի ուղղությունը, որը հատկապես բուռն զարգացում է ապրում նախորդ դարի 80-ական թվականներից: ՄՖԿ կատալիզի հիմքն իրարից անկախ դրվել է Մակոչայի, Ստարկսի և Բռանդստրոմի կողմից 20-րդ դարի 60-ական թվականների վերջերին [107-110]: Ձևականորեն ՄՖԿ-ի դերը տարբեր ֆազերում գտնվող քիմիական միացությունների միջև ռեակցիաների արագացումն է: Որպես կանոն, դրանք մի կողմից ջրում լուծված կամ պինդ վիճակում գտնվող աղերի և մյուս կողմից՝ օրգանական ֆազում գտնվող նյութերի միջև ընթացող ռեակցիաներ են: Կատալիզատորի բացակայությամբ այդ ռեակցիաները կամ չեն ընթանում, կամ էլ ընթանում են շատ դանդաղ և անարդյունավետ: Կատալիզատորի հիմնական դերը ռեակցիոն աղը իոնական զույգերի տեսքով օրգանական ֆազ փոխադրելն է: Ավելի հաճախ կատալիզատորի դերում այդ ռեակցիաներում կիրառվում են օնիումային աղեր կամ կոմպլեքսագոյացուցիչներ (կրաուն եթերներ, կրիպտանդներ և այլն), որոնք կապում են ալկալիական մետաղների իոնները և անիոնները և իրար հետ տեղափոխում լուծույթ:

Այն դեպքերում, երբ կատիոնն ու անիոնն առաջացնում են սերտ իոնական զույգ, կատալիզատորի քիրալային կատիոնը գտնվելով դրանց կողքին, կարող է աքիրալ անիոնների փոխազդեցության ռեակցիայում հարուցել ասիմետրիկ ընթացք: Այդպիսի էֆեկտի անհրաժեշտ պայմանն է կատիոնի և անիոնի սերտ փոխազդեցությունը հնարավոր կոնֆորմացիաներից մեկում: Կատիոնի հանդեպ անիոնի բարձր շարժունակությունը տարանջատ-

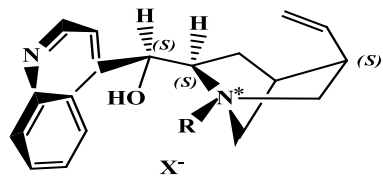
ված իոնական զույգերում խանգարում է ռեակցիայի արդյունավետ ընթացքին: Այդ պատճառով էլ ածխածնային կմախքում քիրալային կենտրոն ունեցող չորրորդային ամոնիումային աղերի օգտագործումը քիչ հեռանկարային է, բացառությամբ այն դեպքերի, երբ անիոն-կատիոն փոխազդեցությունը ուժեղացված է ջրածնական կապառաջացնելու ընդունակ որևէ բևեռացված խմբով:

ՄՖԿ-ն ունի մի շարք առավելություններ այլ հայտնի ընդունված մեթոդների հանդեպ.

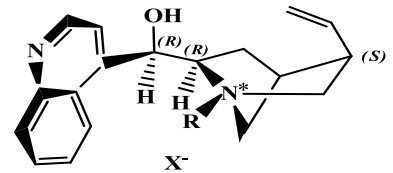
- բացառում է ոչ ջրային թանկարժեք և ուժիչների օգտագործումը;
- ռեակցիաների մեծ մասն իրականացվում է սենյակային ջերմաստիճանում;
- ապահովում է ռեակցիաների ավելի բարձր արագություն և բարձր քիմիական ելքեր, կողմնակի ռեակցիաների ճնշման շնորհիվ;
- էժանագին հիմնային և ուժույթների օգտագործումը ալկոհոլատների, ամիդների, մետաղների հիդրիդների փոխարեն, ռեակցիաները հոմոգեն պայմաններում իրականացնելիս;
- այլ և ուժիչներում չընթացող ռեակցիաների իրականացման հնարավորությունը:

ՄՖԿ պայմաններում իրականացված ասիմետրիկ ալկիլման առաջին աշխատանքներն ունեցել են ցածր արդյունավետություն և արգասիքներն առաջացել են ցածր օպտիկական մաքրությամբ (6-19 %) [111, 112]:

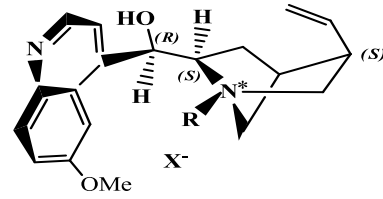
ՄՖԿ պայմաններում իրականացված ասիմետրիկ սինթեզի և ուրջ հաջողություններն են արձանագրվել 1984 թ-ին Դոլինգի հետազոտությունների շնորհիվ, որոնցում բացահայտվել է քիրալային չորրորդային ամոնիումային աղերի բարձր արդյունավետություն՝ բնական *Cinchona* դասի ալկալոիդների մոդիֆիկացման արդյունքում [113]: Նկար 4-ում բերված են ցինխոնինի, ցինխոնինի, խինինի և խինիդինի ածանցյալների հիման վրակառուցված կատալիզատորների կառուցվածքները:



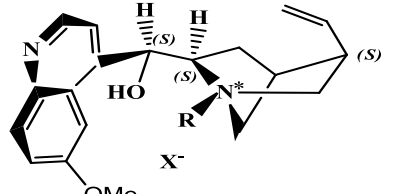
Յինխոնինի ածանցյալներ, XXV;



Յինխոնինիդինի ածանցյալներ, XXVI;



խինինի ածանցյալներ, XXVII;



խինինիդինի ածանցյալներ, XXVIII

Նկ. 4. Cinchona ալ կալ ոիդների դասին պատկանող կառավ իզատորները:

Ամինաթթուների սինթեզին վերաբերվող գրականության մեջ նկարագրված են բազմաթիվ աշխատանքներ, որտեղ ՄՖԿ պայմաններում կիրառվել են բազմաբնույթ և զանազան քիրալային կառավ իզատորներ: Օրինակ, Cinchona բնական ալկալոիդների դասին պատկանող ցինխոնինիդինի, ցինխոնինի, խինինի, խինինիդինի, ինդանոնի [114-117], բինավթիլային սպիրոբիցիկլիկ ամոնիումային աղերի [118, 119], տետրաալկիլ տեղակալված բինավթիլի ածանցյալների [120, 121] կիրառմամբ իրականացվել են գլիցին, ալանին և ֆենիլալանին ամինաթթուների ասիմետրիկ ալկիլման ռեակցիաները՝ մինչև 45-97 % ստերեոսելեկտիվությամբ:

Հաստատված է, որ կառավ իտիկ ասիմետրիկ սինթեզի արդյունավետ մեթոդների մշակման համար անհրաժեշտ է օգտագործել հասարակ և ռեակցիոնունակ կառավ իզատոր, որն ընդունակ լինի տարբերելու աբիրալ մոլեկուլների էնանտիոտոպ կողմերը: Ընդ որում, կառավ իզատորի կառուցվածքում բացի կենտրոնական մետաղի իոնի ընտրություններից շատ կարևոր է նաև քիրալային լիգանդի մոլեկուլային կառուցվածքը: Այն պետք է պարունակի մետաղի իոնին կոորդինացիոն կապերով կապվելու ընդունակ ֆունկցիոնալ խմբեր, մոլեկուլային սիմետրիայի համապատասխան տարրեր և շրջակա տարածության առանձին մարզերը տարածականորեն կամ էլ եկտրոնային սկզբունքով տարբերող տեղակալիչներ: Բացի դրանից, կախված ռեակցիայի պայմաններից, լիգանդը պետք է օժտված լինի կամ կառուցվածքային կոշտությամբ

կամ էլ կմախքային ճկունությամբ:

Պրոֆեսոր Յու. Ն. Բելոկոնը և աշխատակիցները որպես քիրալային միջֆազային կատալիզատոր բենզալ դեհիդրի և (*R,S*)-ալանինի Շիֆի հիմքի (իմինի) ալկիլման ռեակցիաներում օգտագործել են (*R,R*)-TADDOL-ը (**XXIX**) և (*S*)-NOBIN-ը (**XXX**) (Նկ. 5):

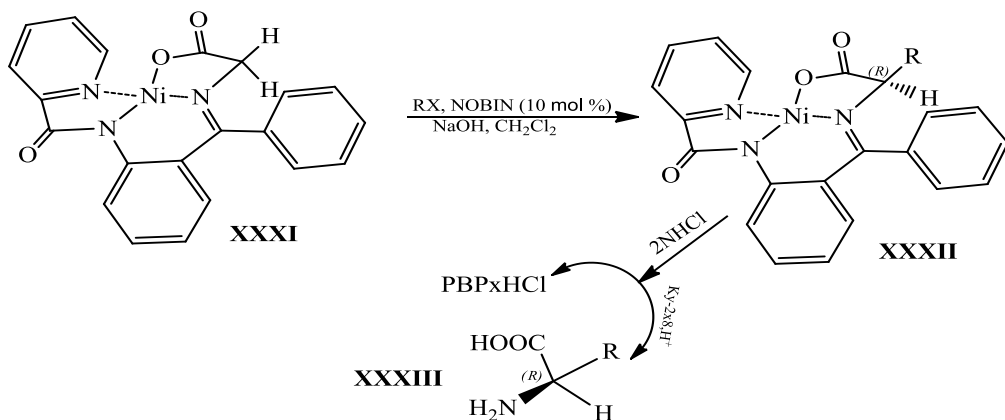


Նկ. 5. (*R,R*)-TADDOL և (*S*)-NOBIN միջֆազային կատալիզատորները:

Ալկիլման ռեակցիան սենյակային ջերմաստիճանում և 10 մոլ % (*R,R*)-TADDOL կատալիզատորի առկայությամբ իրականացնելիս, 82% էնանտիոմերային մաքրությամբ և 81% քիմիական ելքով առաջանում է (*R*)-բացարձակ կոնֆիգուրացիայով α -տեղակալված α -ամինաթթու: Նույն նպատակով հետազոտվել են նաև (*S*)-NOBIN-ը (**XXX**) ու դրա ածանցյալները [122, 123]: Վերջիններս ցուցաբերել են ավելի ցածր ստերեոսելեկտիվություն ($ee < 68\%$):

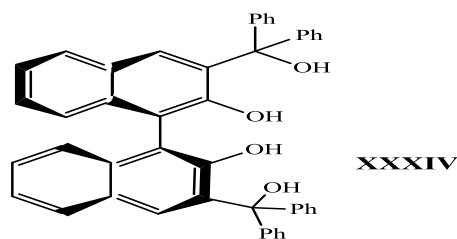
Էնանտիոսելեկտիվ ալկիլման համար որպես աքիրալ սուբստրատ օգտագործվել է նաև Ni^{II} իոնի հետ, գլիցինի և (2-բենզոիլֆենիլ)ամինապիրիդիլ-2-կարբոնաթթվի (PBP) աքիրալ օժանդակ ռեագենտի Շիֆի հիմքի առաջացրած կոմպլեքսը (**XXXI**) (սխեմա 3):

Սխեմա 3:

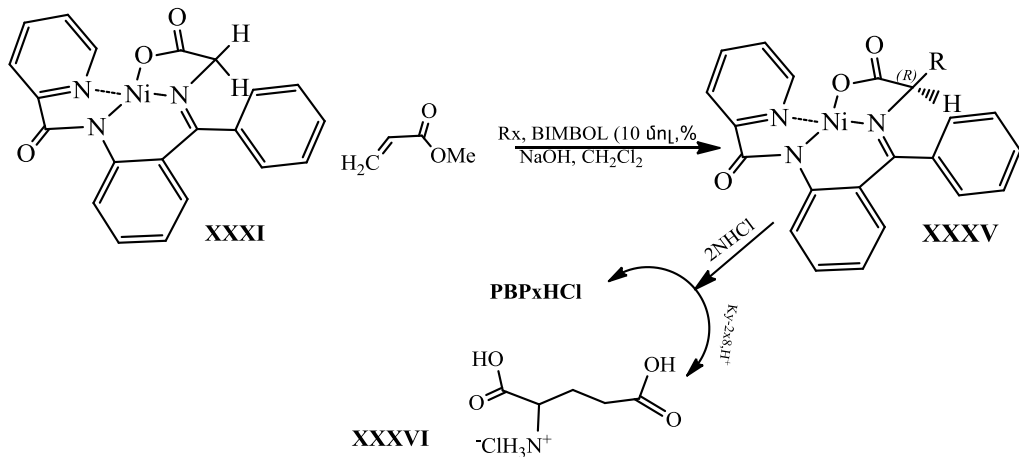


C-ալ կիլ ման ռեակցիաներում կոմալ էքսի մակրոկառուցվածքը սուբստրատի և կատալիզատորի միջև ստեղծում է լրացուցիչ կոորդինացիոն փոխազդեցությունների հնարավորություն: Շնորհիվ համակարգում առկա կառուցվածքային կոշտության, (S)-NOBIN-ով կատալիզվող ալկիլման ռեակցիաներն ընթանում են տարածականորեն խիստ ուղղորդված միջանկյալ անցումային վիճակով, որն էլ ապահովում է բարձր էնանտիոսելեկտիվություն (92-98. 5%) [123]: Ալկիլման ռեակցիան տևում է բավական կարճ (8 րոպե), ինչը թույլ է տալիս մեթոդն օգտագործել նաև ^{18}F -իզոտոպով նիշակըրված ամինաթթուների ստացման պրոցեսներում [124]:

Վերջերս սինթեզվել են նավթոլի օպտիկապես մաքուր նոր ածանցյալներ՝ (S)- և (R)-3,3'-բիս(ֆենիլ)հիդրոքսիմեթիլ)-1,1'-բինավթիլ -2,2'-դիոլ (BIMBOL) (XXXIV) և դրա մոնո- և տետրալիթիումական աղերը, որոնք որպես քիրալային կատալիզատորներ հետազոտվել են գլիցինի աքիրալ սուբստրատին ((XXXI)) մեթիլակրիլատի ասիմետրիկ միացման ռեակցիայում: Միացման ռեակցիան իրականացվել է միջՖազային կատալիզի պայմաններում: Ցույց է տրվել, որ 10% մոլ BIMBOL-ի կամ դրա տետրա-տեղակալված ածանցյալի ներկայությամբ միացման ռեակցիան ընթանում է 5-7 րոպեում՝ 68-86% էնանտիոմերային մաքրությամբ (S)-գլուտամինաթթվի առաջացմամբ [125] (նկ. 6, սխեմա 4):

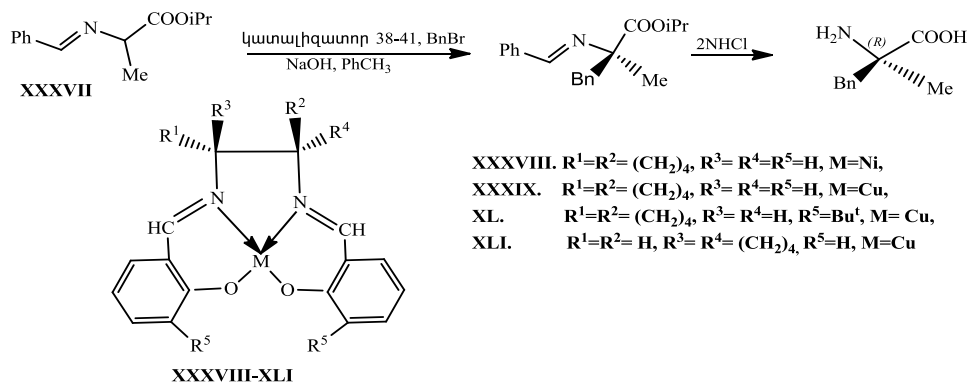


**Նկ 6. (S)-BIMBOL-ի կառուցվածքը:
Սխեմա 4**



Անհրաժեշտ է դիտարկել նաև այն աշխատանքները, որտեղ որպես միջֆազային կատալիզատորներ օգտագործվել են անցումային շարքի մետաղների սպեկտրային կոմպլեքսները [126-128]: Ցույց է տրվել, որ Ni^{II} և Cu^{II} իոնների սպեկտրային կոմպլեքսները միջֆազային ալկիլման ռեակցիաներում կարող են հանդես գալ որպես ֆազային փոխադրիչներ: Որպես մոդելային ռեակցիա ընտրվել է Օ'Դոննելի սուբստրատի (XXXVII) ալկիլումը բենզիլբրոմիդով, տոլուոլի միջավայրում, պինդ $NaOH$ -ի և 1-10 մոլ % կատալիզատորի առկայությամբ (սխեմա 5):

Սխեմա 5



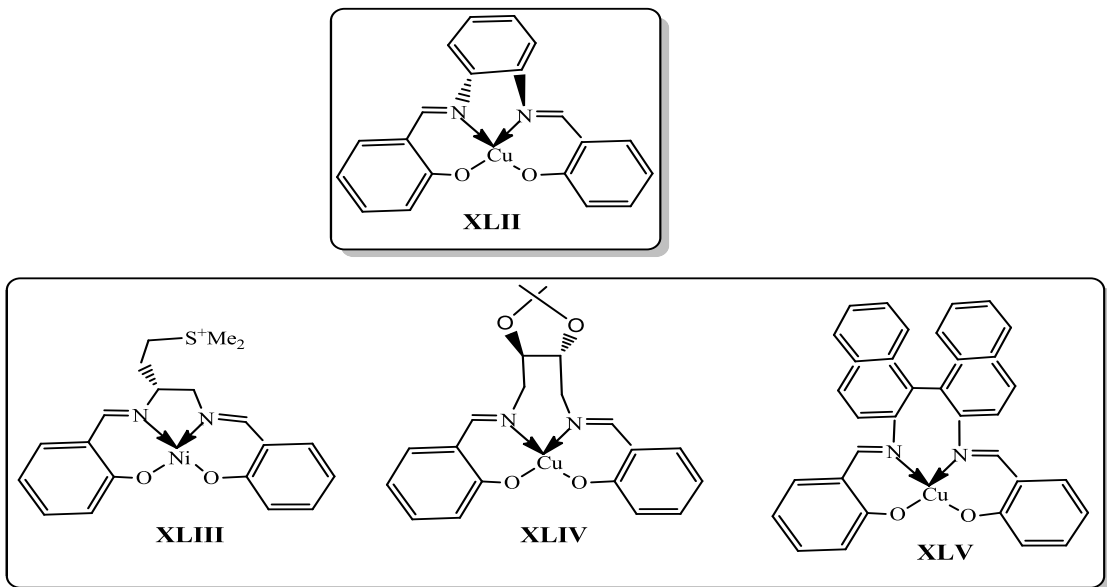
Ադյուսակ 1-ում բերված տվյալները վկայում են այն մասին, որ Cu^{II} իոնի կատալիզատորը (XLI) միջֆազային ալկիլման ռեակցիաներում ցուցաբերում է առավել բարձր արդյունավետություն ($ee > 92\%$), քան Ni^{II} իոնի նմանատիպ կոմպլեքսը (XXXVIII) ($ee > 30\%$): Ցածր էնանտիոսելեկտիվություն է ցուցաբերում նաև (XL) կոմպլեքս-կատալիզատորը, սակայն ալկիլման ռեակցիան ընթանում

Է քանակական ել քով ($ee > 97\%$):

Աղյ ու ս ա կ 1

№	Կատալ ի գ ա տ ո թ	մ ո լ , %	Յ ի մ ք, Է կ Վ	Ք ի մ. ե լ ք, %	ee, %
1	XXXVIII	10	NaOH, 1.2	34	30(R)
2	XXXIX	10	NaOH, 1.2	82	89 (R)
3	XL	10	NaOH, 1.2	97	6(R)
4	XLI	1	NaOH, 3.0	71	92(S)
5	XLI	2	NaOH, 3.5	91	88(S)

Ուշագրավ է, որ կողմնային շղթայում սուլֆոնիումային խումբ պարունակող Ni^{II} իոնի **XLIII** կոմպլեքսը ալկիլման ռեակցիաներում բերում է ռացեմատարգասիքների առաջացման (նկ. 7): Սինթեզվել են նաև (*S,S*)-1,3-օքսի-2,2-դիմեթիլ-4,5-դիամինոմեթիլ ցիկլոպենտան (**XLIV**) և (*R*)-2, 2'-դիամինո-1,1'-բինադիլ (**XLV**) կատալիզատորները, սակայն դրանց կիրառմամբ կատալիզված ռեակցիաների ասիմետրիկ ելքերը չեն գերազանցել 8%-ը:



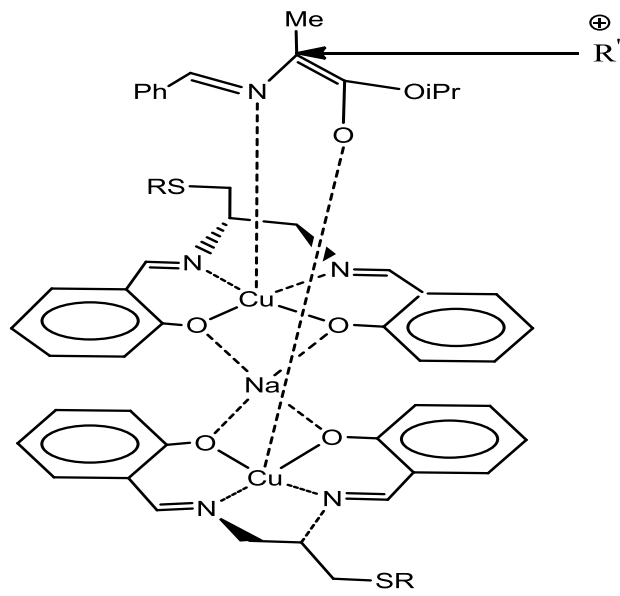
Նկ. 7. Սալ ենային դասի մոդիֆիկացված կոմպլեքսների կառուցվածքները:

Այսպիսով, հետազոտված սալ ենային կոմպլեքսներից

միջֆազային ալկիլման ռեակցիաներում առավել արդյունավետ կատալիզատոր է հանդիսանում Cu^{II} իոնի հետ [(R,R')-(N,N'-բիս-(2'-հիդրօքսիբենզիլիդեն))-1,2-դիամինոցիկլոհեքսանի առաջացրած **XLII** կոմպլեքսը:

Ստորև, բերված է ալանինի իզոպրոպիլային էսթերի Շիֆի հիմքի ՄՖԿ ալկիլման ռեակցիայի հիպոթետիկ մոդելը, որտեղ սլաքով ցույց է տրված ալկիլացնող ռեագենտի հնարավոր հարձակման ուղղությունը (նկ. 8): Յետազոտողների ստացած արդյունքներից հետևում է, որ ալկիլման ռեակցիայի ստերեոդիֆերենցման փուլում մասնակցում են կատալիզատորի առնվազն երկու մոլեկուլ, իսկ ալկիլման պրոցեսն ընթանում է միջանկյալ հոմոբիրալ իոնական զույգի առաջացմամբ:

Ըստ երևույթին, քիրալային կատալիզատորի մոլեկուլներն անցումային վիճակում ֆազերի բաժանման սահմանին սուլվատացնում են բեզալդեհիդի և ալանինի Շիֆի հիմքից առաջացող կարբանիոնի հակաիոնները (Na^{2+} կատիոններին) պինդ NaOH -ի մակերեսին:



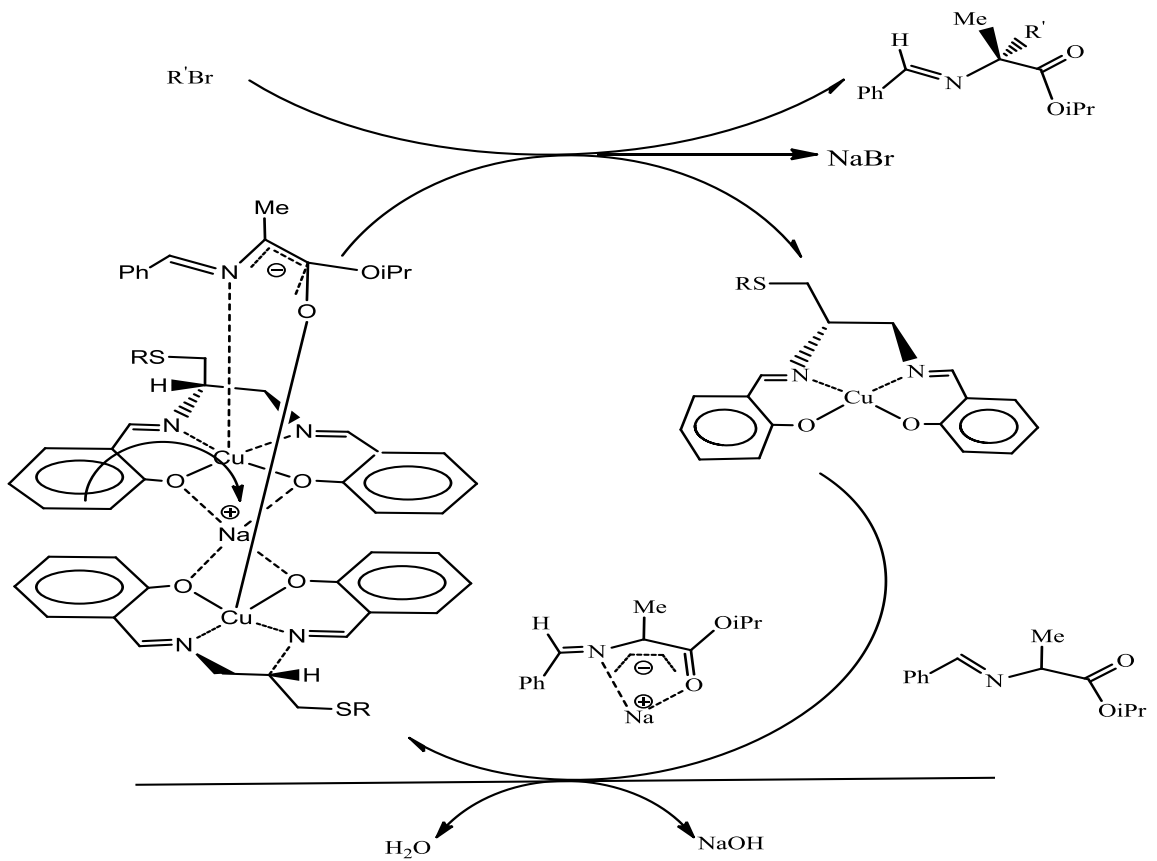
Նկ. 8. Ալանինի իզոպրոպիլային էսթերի Շիֆի հիմքի ՄՖԿ ալկիլման ռեակցիայի անցումային վիճակի հիպոթետիկ մոդելը:

Արդյունքում, այդ իոնական զույգը ձեռք է բերում լուծույթի ծավալն անցնելու համար բավարար լիպոֆիլություն և

մասնակցում C-ալ կիլ ման ռեակցիային: Նման երևույթներ դիտվել են նաև ամինաթթուների շիֆային հիմքերը ալ կիլ հալ ոգենիդներով ալ կիլ ման ռեակցիաներում, որտեղ որպես կատալիզատոր օգտագործվել են ցիկլոհեքսիլ դիամինների հիման վրա ստացված սալ ենային կոմպլեքսներ: Արձանագրված տվյալների հիման վրա կարելի է ենթադրել ալ անինի իզոպրոպիլային էսթերի C-ալ կիլ ման ռեակցիայի հետևյալ հնարավոր մեխանիզմը (սխեմա6):

Առաջին փուլում պինդ հիմքի ազդեցությամբ ֆազերի բաժանման սահմանին առաջանում է սուլբատրատի կարբանիոնը, որն այնուհետև սուլվատացվում է Cu-ի կոմպլեքսի երկու մոլեկուլով և այդ վիճակով անցնում օրգանական լուծիչի ծավալը: Նմանատիպ պրոցեսներ արձանագրվել են նաև չորրորդային ամոնիումային աղերով կատալիզի դեպքերում, որոնց ժամանակ սուլբատրատի կարբանիոնի տեղափոխումը լուծույթի ծավալ նույնպես իրականացվում է կատալիզատորի հետ իոնական զույգերի առաջացման շնորհիվ: Միաժամանակ, Cu^{II} իոնի կոմպլեքսը միանում է ալ կիլ հալ ոգենիդի հետ, առաջացնելով յուրահատուկ «մետաղակոմպլեքսային ալ կիլ ող ազենտներ»: Խելատային կարբանիոնի ալ կիլ ման ռեակցիան «մետաղակոմպլեքսային ալ կիլ ող ազենտներով» օրգանական ֆազում ընթանում է բարձր ստերեոընտրողականությամբ, քանի որ իրար հետ փոխազդում են երկու քիրալային մոլեկուլներ: Ռեակցիաների արդյունքում առաջանում է ալ կիլ ման արգասիք և անջատվում էլ ային կոմպլեքս-կատալիզատորը, որը մասնակցում է սուլբատրատի հաջորդ մոլեկուլների ալ կիլ ման ռեակցիաների կատալիզին:

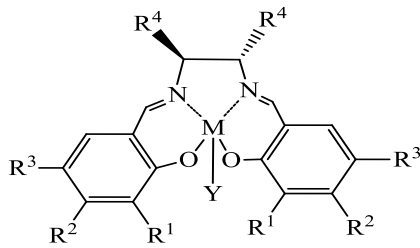
Սխեմա6



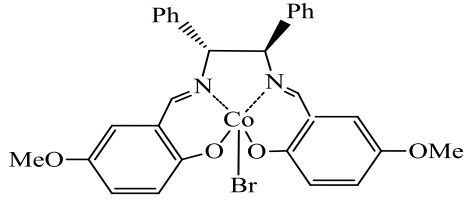
Նմանատիպ արդյունքներ են արձանագրվել նաև Մ. Նորթի և աշխատակիցների կողմից Մեծ Բրիտանիայում, որոնք ուսումնասիրել են բենզալ դեհիդի և (*R,S*)-ալանինի մեթիլ էսթերի Շիֆի հիմքի ալկիլման ռեակցիան՝ որպես կատալիզատոր օգտագործելով սալենային կոմպլեքսներ: Այդ սուբստրատի ալկիլման ռեակցիան **XLII** սալենային կոմպլեքս-կատալիզատորի կիրառմամբ ընթացել է 91 % քիմիական և 81 % ասիմետրիկ ելքերով [129,130]:

Սալենային կառուցվածքի առաջին փրալային կատալիզատորները սինթեզվել և հետազոտվել են 1990 թ-ին. է Ջեկոբսոնի և Տ. Կաթսուկիի կողմից, որոնք իրարից անկախ իրականացրել են դի-, տրի- և տետրատեղակալված զուգորդված օլեֆինների արդյունավետ ասիմետրիկ էպօքսիդացման ռեակցիաները ($ee > 98\%$) մետաղների սալենային կոմպլեքսների կատալիտիկ ազդեցությամբ [130-134]:

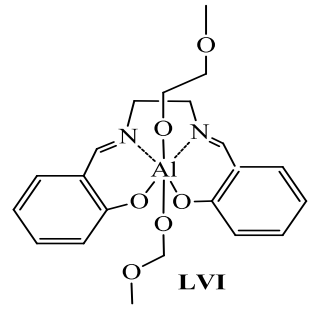
Մետաղասալենային կոմպլեքսները լայնորեն կիրառվում են նաև այլ ասիմետրիկ կատալիտիկ ռեակցիաներում (նկար 9):



XLVI-XLIX



XLIII



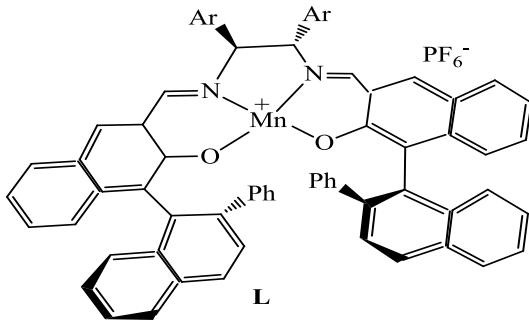
LVI

XLVI. $R^1 = Bu^t$, $R^2 = R^3 = H$, $R^4 = Ph$, $Y = PF_6^-$;

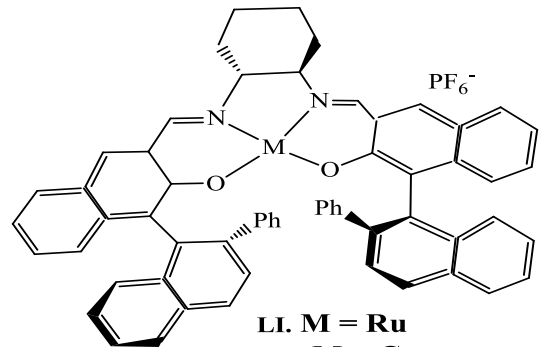
XLVII. $R^1 = (S \text{ կամ } R)\text{-Ph(Et)CH}$, $R^2 = R^3 = H$, $R^4 = Ph$, $Y = PF_6^-$;

XLVIII. $R^1 = R^3 = \text{երր.բուփիլ}$, $R^2 = H$, $R^4 = \text{-(CH}_2\text{)-}$, $Y = Cl$;

XLIX. $R^1 = (R)\text{-}(4\text{-երր.բուփիլ-C}_6\text{H}_4\text{)(Et)CH}$, $R^2 = Me$, $R^3 = H$, $R^4 = \text{-(CH}_2\text{)-}$, $Y = PF_6^-$

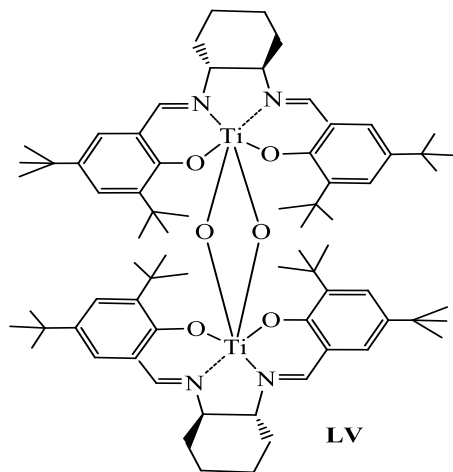


L

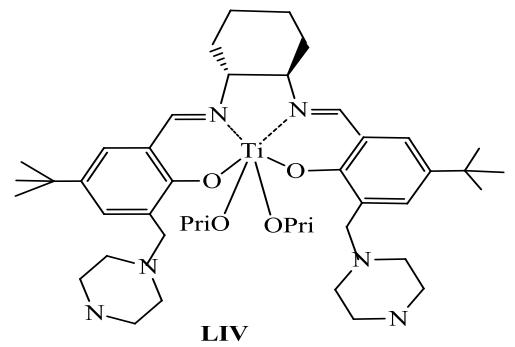


LI. $M = Ru$

LII. $M = Co$



LV



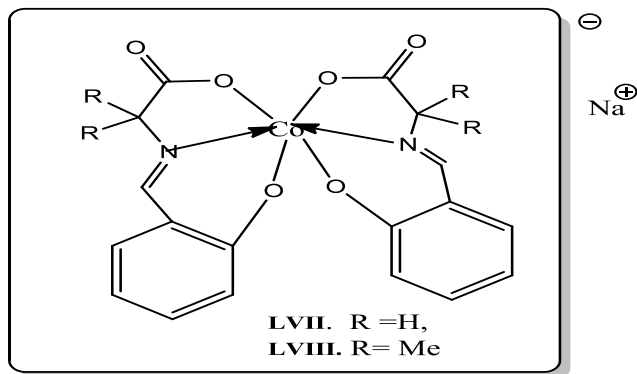
LIV

Նկ. 9. Սալ ենայ ին տեսակի որոշ կառավ իզատրների կառուցվածքը:

Օրինակ, Տ. Կաթսուկին և աշխատողները ցույց են տվել, որ 5,5' դիրքում էլ եկտրոնադոնոր տեղակալիչ պարունակող Co^{III} իոնի բիսսալիցիլիդենային կոմպլեքսները (XLIII) ցիկլոպրոպանացման ռեակցիաներում ցուցաբերում են բարձր տրանս-սելեկտիվություն (տրանս : ցիս = 96:4) [135]: Ավելի ուշ ցույց է տրվել, որ Ti^{IV} իոնի սալ ենային կոմպլեքսները (XLV) N-մեթիլիմիդազոլի առկայությամբ ցուցաբերում են ցիս-սելեկտիվություն (ցիս : տրանս = 98:2) [136,137]:

Մ. Կոզլովսկին α -կետոթերմերին դիէթիլցինկի միացման ռեակցիայում որպես կատալիզատոր է առաջարկել 3,3'-դիրքում պիպերիդինային խմբեր պարունակող մի շարք մետաղների սալենային կոմպլեքսներ, որոնցից լավագույնը Ti^{IV} կոմպլեքսեր: Ti^{IV} իոնի կոմպլեքսերը (LIV, LV) բարձր սելեկտիվությու են ցուցաբերել նաև ալդեհիդների տրիմեթիլսիլիլցիանիդի (TMSCN) ռեակցիայում (KCN/Ac₂O համակարգում) [138]:

Չամեմատաբար վերջերս, պրոֆեսորներ Ա. Ս. Սադյանի և Վ. Ի. Մալենի ղեկավարած գիտական խմբերում սինթեզվել են Co^{III} իոնի մի շարք նոր սալենային բնույթի օկտաէդրային անիոնային կոմպլեքսներ, որոնք որպես հակաիոններ պարունակում են Na^+ և Li^+ կատիոններ: Ստացված կոմպլեքսերը որպես քիրալային կատալիզատորներ հետազոտվել են ալդեհիդների տրիմեթիլսիլիլցիանացման ռեակցիաներում և ցույց տրվել, որ համակարգի կատալիտիկ հատկություններն էապես պայմանավորված են կոմպլեքսների կառուցվածքային մոդիֆիկացման առանձնահատկություններով (նկ. 10) [139]:

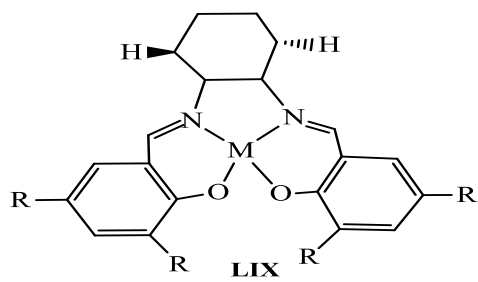


Նկ. 10. Co^{III} իոնի բիս-սալենիցինիդենային անիոնային կոմպլեքսների կառուցվածքը:

Սալենային կառուցվածքի կոմպլեքսների արդյունավետությունը ստուգվել է նաև Միխայելի միացման ռեակցիաներում, օրինակ՝ Al^{III} իոնի հետերոբիմետաղային սալենային կառուցվածքի կոմպլեքսերը (XLVI) մինչև 58 % էնանտիոսելեկտիվությամբ կատալիզում են դիալկիլմալոնատների և ցիկլոալկենոնների միացման ռեակցիան [140]:

Չայտնի են նաև տարբեր մետաղների սալենային կոմպլեքսներ՝

կազմված (S,S)- կամ (R,R)-1,2-դիամինոցիկլոհեքսանի և սալիցիլալ դեհիդրի (կամ *t*-Bu-սալիցիլալ դեհիդրի) շիֆի հիմքերից (LIX), որոնք որպես միջֆազային քիրալային կատալիզատորներ հետազոտվել են ալանինի իզոպրոպիլային էսթերի բենզիլիդենային ածանցյալներում ամինաթթվային մնացորդի C-ալկիլման ռեակցիաներում (նկ. 16) [141]:



R = H, (CH₃)₃C;
M = Cu^{II}, Ni^{II}, Pd^{II}, Sn^{II}, Zn^{II}, Fe^{II},
Cd^{II}, Mn^{II}, Ag^I, Co^{II}, La^{II}, Se^{II},

Նկ. 11. 1,2-Դիամինոցիկլոհեքսանի և սալիցիլալ դեհիդրի շիֆի հիմքերից կազմված կոմպլեքս կատալիզատորը:

Ընդհանրացնելով վերը շարադրվածը, կարելի է եզրակացնել, որ անցումային շարքի մետաղների սալենային կոմպլեքսները ցուցաբերում են բարձր ստերեոընտրողականություն և զանազան բնույթի սահմետրիկ ռեակցիաներում: Ընդ որում, ռեակցիաների մեծ մասն ընթանում է հոմոգեն միջավայրում, չնայած հայտնի են դեպքեր, երբ սալենային կոմպլեքսներով կատալիզն իրականացվել է հետերոգեն պայմաններում՝ արլիմերային հենքի վրա:

1.4.2. Սահմետրիկ կատալիզի ռեակցիաների արգասիքներիի էնանտիոմերային ելքի կախվածությունը կատալիզատորների մաքրության աստիճանից

Ուշագրավ է, որ երկար ժամանակ սահմետրիկ կատալիզում ընդունված էր, որ ռեակցիայի արգասիքի էնանտիոմերային ելքը (*ee*) ուղիղ համեմատական է օգտագործվող կատալիզատորի էնանտիոմերային մաքրության աստիճանին և ունի ուղիղ գծային կախվածություն:

$$Ee_{վերջ} = ee_0 \cdot ee_{կատ}$$

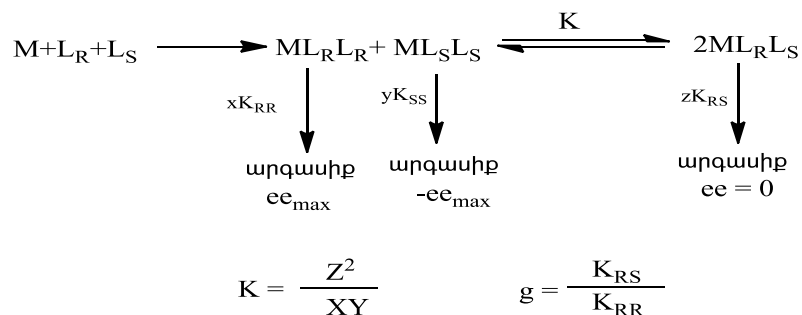
որտեղ *ee*₀-ն արգասիքի էնանտիոմերային ելքն է մաքուր

կատալիզատորի օգտագործման դեպքում:

Սակայն ժամանակի ընթացքում կուտակվել էին մի ամբողջ շարք աշխատանքներ, որոնք չէին ենթարկվում այդ օրինաչափությանը [142-145]: Մասնավորապես Յ. Կագանը, Ս. Ագամին և աշխատակիցները 1986 թ. մի քանի կատալիտիկ համակարգերի ուսումնասիրման արդյունքում նույնպես փաստեցին կատալիզատորի մաքրության աստիճանից արգասիքի ինդուկցիոն ելքի ոչ գծային կախվածությունը: Նրանց կողմից 1994 թ.-ին բուլոր նման բնույթի ոչ գծային կախվածությունները բաժանվեցին երկու մոդելային խմբերի՝ ML_2 և «պահուստային էֆեկտի»:

1. ML_2 – մոդելն ընդգրկում է այն կատալիտիկ համակարգերը, որոնց դեպքում կատալիզատորը կազմված է երկու քիրալային լիգանդով շրջապատված մետաղի ատոմից: Էնանտիոմերային մաքուր կոմպլեքսի դեպքում կատալիզատորի դեր կարող են կատարել ML_RL_R և ML_SL_S կատալիտիկ կոմպլեքսները: Էնանտիոմերապես ոչ մաքուր կատալիզատորի դեպքում շատ արագ հավասարակշռություն է ստեղծվում հոմոքիրալ ML_RL_R և ML_SL_S և հետերոքիրալ ML_RL_S կոմպլեքսների միջև՝ x, y, z հավասարակշռական կոնցենտրացիաներով (սխեմա 7):

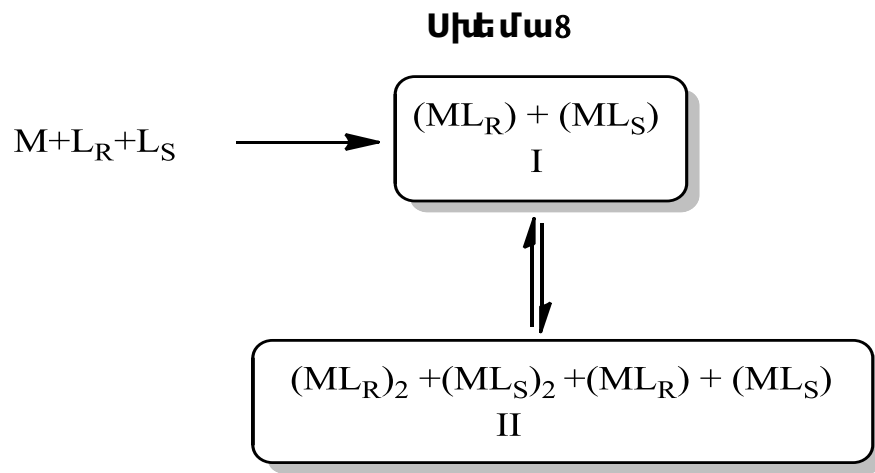
Սխեմա 7



Եթե $g = 1$, ապա հոմոքիրալ և հետերոքիրալ կոմպլեքսներն ունեն նույն ակտիվությունը՝ $ee_{արգ.} = ee_{կատ.}$, և կախվածությունը դառնում է ուղիղ գծային: Եթե $g > 1$, ապա ռեակցիայի ժամանակ ավելի ակտիվ է դառնում հետերոքիրալ կատալիզատորը և առաջանում է ռացեմատ արգասիք, իսկ եթե $g < 1$, ապա ավելի ակտիվ են դառնում հոմոքիրալ մասնիկները և արդյունքում ստացվում է ոչ ռացեմատ արգասիք:

Այս ափսոսվ, ասիմետրիկ ելքը առավել ազդելի է հասնում, երբ $g = 0$, իսկ ամենացածր ելքը՝ երբ $g = 100$:

2. Համաձայն «Պահուստային Էֆեկտի» մոդելի, սկզբում առաջանում են կատալիտիկ ակտիվությունն չունեցող երկու մրցակցային կոմպլեքսներ՝ միալիզանդ I և երկլիզանդ II համակարգեր: Եթե ռեակցիան կատալիզվում է I համակարգի կողմից, ապա «պահուստ» է դառնում II-ը և հակառակը (սխեմա 8):



Այս ափսոսվ, կատալիզատորի ելային քանակի մի մասն ուղարկվում է ինակտիվ կոմպլեքսների «պահուստ», դրանով իսկ փոխելով կատալիզատորի իրական էնանտիոմերային մաքրության աստիճանը՝ կախված ելային $ee_{կատ}$ -ի արժեքից: Ըստ էության, ոչ գծային կախվածության էֆեկտները թույլ են տալիս ավելի խորն ըմբռնել ասիմետրիկ ինդուկցիայի շարժիչ ուժի էությունը: Բացի դրանից, դրական ոչ գծային կախվածության համակարգերն իրենց մեջ մեծ գործնական պոտենցիալ են պարունակում, քանի որ դրանք թույլ են տալիս ստանալ բարձր էնանտիոմերային մաքրության արգասիք, չունենալով 100% մաքրության կատալիզատոր:

1.4.3. Մետալակոմպլեքսները, որպես ՊՅ ֆերմենտների մոդելային համակարգեր α -ամինաթթուների ստեխիոմետրիկ ասիմետրիկ սինթեզում

Գրականության մեջ նկարագրված են ոչ մեծ թվով աշխատանքներ, որոնք նվիրված են պիրիդոքսալային կատալիզի

մոդելավորմանը: Յայտնի է, որ պիրիդոքսալային ֆերմենտների արդյունավետ մոդելային համակարգի դերում կարող են հանդես գալ անցումային շարքի մետաղների կոմպլեքսները՝ կազմված ամինաթթուների և պիրիդոքսալային ալդեհիդի կամ դրանմանակների շիֆային հիմքերից: Այդ կոմպլեքսները հետազոտվել են պիրիդոքսալային ֆերմենտների ազդեցությամբ օրգանիզմներում ընթացող ռացեմացման, ռետրոալդոլային ճեղքման (C-C կապի խզում), α , β - և β,γ -էլիմինացման և միացման, C-ալկիլման և այլ ռեակցիաներում, ինչպես մեխանիզմների պարզաբանման, այնպես էլ ասիմետրիկ սինթեզի իրականացման նպատակով:

Օրինակ, Co^{III} և Al^{III} իոնների *rho*-սալիցիլիդենային օկտաեդրային կոմպլեքսներն հետազոտել են դրանց գլիցինի մնացորդի ալդոլային կոնդենսման, էպիմերացման և դեյտերացման [146], թրեոնի մնացորդի ռետրոալդոլային ճեղքման [147] և դեհիդրատացման ռեակցիաներում [148]:

Ֆիշերը և աշխատակիցները ցույց են տվել, որ *rho*-[պիրիդոքսալիդենգլիցինատ]-կոբալտատ (III)-ի գլիցինային մնացորդի երկու C-H կապերի խզման արագությունները տարբերվում են իրարից: Յեղինակների կարծիքով դրա պատճառը Շիֆի հիմքի հարթության նկատմամբ ջրածնի ատոմների գբաղեցրած տարբեր դիրքն է [149]: Մեկ այլ աշխատանքում Ցախն ամինաթթվային մնացորդի α -պրոտոնի շարժունակությունը և համապատասխան կոնֆերմերի տեսակարար բաժինը կապում է Շիֆի հիմքի հարթության նկատմամբ C-H կապի գրաված ուղղահայաց դիրքով [149]: Այդ կոմպլեքսների օրինակով ցույց է տրվել, որ նշված միացությունները պահպանում են իրենց բացարձակ կառուցվածքը ամինաթթվային մնացորդների փոխարկումների ժամանակ, ինչը թույլ է տալիս ռեակցունակ ամինաթթվային խմբերի շրջակայքում հստակ տեղադրել ծավալուն խմբեր:

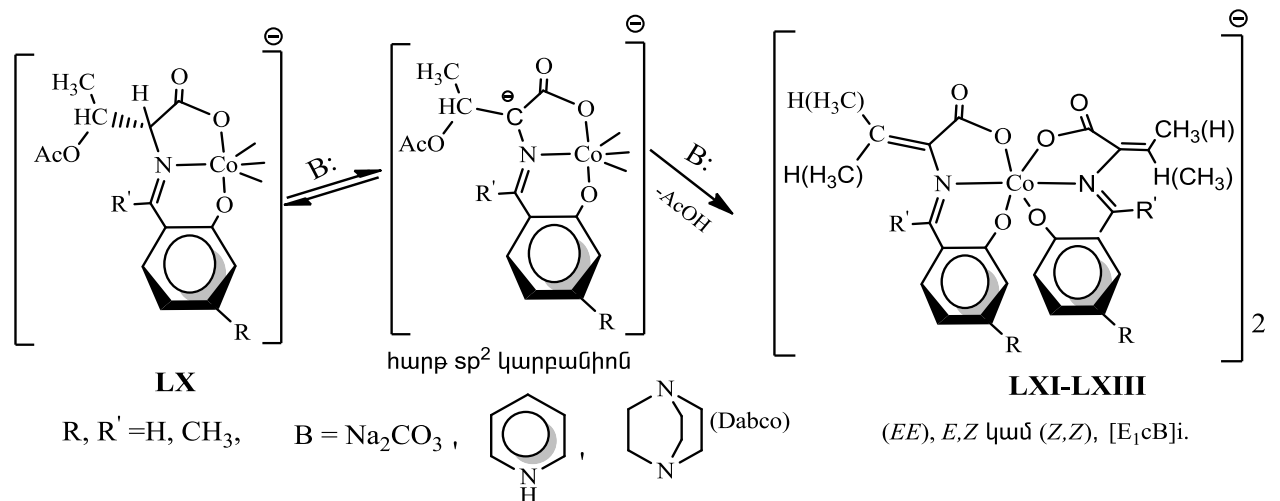
Կարելի էր ենթադրել, որ դեհիդրոամինաթթուների շիֆային հիմքերը անցումային մետաղների կոմպլեքսներում նույնպես կունենան բավարար կայունություն և դրանց C=C կապերն օժտված կլինեն բարձր էլեկտրոֆիլությամբ, ինչը դիտվում է պիրիդոքսա-

լ այ ին Ֆերմենտների և դեհիդրոամինակարագաթթվի Շիֆի հիմքերի համակարգերում:

Մեկ այլ աշխատանքում Co^{III} իոնի *rho*-սալիցիլիդենային օկտաէդրային կոմպլեքսների օրինակով ուսումնասիրվել է Օ-ացետիլ թրեոնինի β -էլեկտրոնակցեպտոր տեղակալիչի α,β -էլիմինացման և դեացետոքսիլացման ռեակցիայի մեխանիզմն ու ստերեոքիմիան՝ (*Z*) և (*E*)-դեհիդրոամինակարագաթթվի կոմպլեքսների առաջացմամբ, ինչպես նաև առաջացած կոմպլեքսների դեհիդրոամինաթթվային մնացորդի $\text{C}=\text{C}$ կապին տարբեր նուկլեոֆիլ միացման ռեակցիաները [150-152]: Որպես պիրիդոքսալ դեհիդրի պարզագույն նմանակ, հետազոտվել են սալիցիլալ դեհիդրն ու դրա ածանցյալները՝ 3-մեթիլսալիցիլալ դեհիդրը և 7-մեթիլսալիցիլալ դեհիդրը:

Ցույց է տրվել, որ քացախաթթվի էլիմինացումն ընթանում է $[\text{E}_1\text{cB}]$ մեխանիզմով, որի ժամանակ ացետոքսի խումբը հեռանում է հիմքի հետ զուգորդված համակարգի տեսքով, իսկ էլիմինացման ստերեոքիմիան առավել ապես ենթարկվում է *Syn* մեխանիզմի օրինաչափությանը՝ (*E*)-դեհիդրոամինակարագաթթվի առաջացմամբ [153,154] (սխեմա 9):

Սխեմա 9

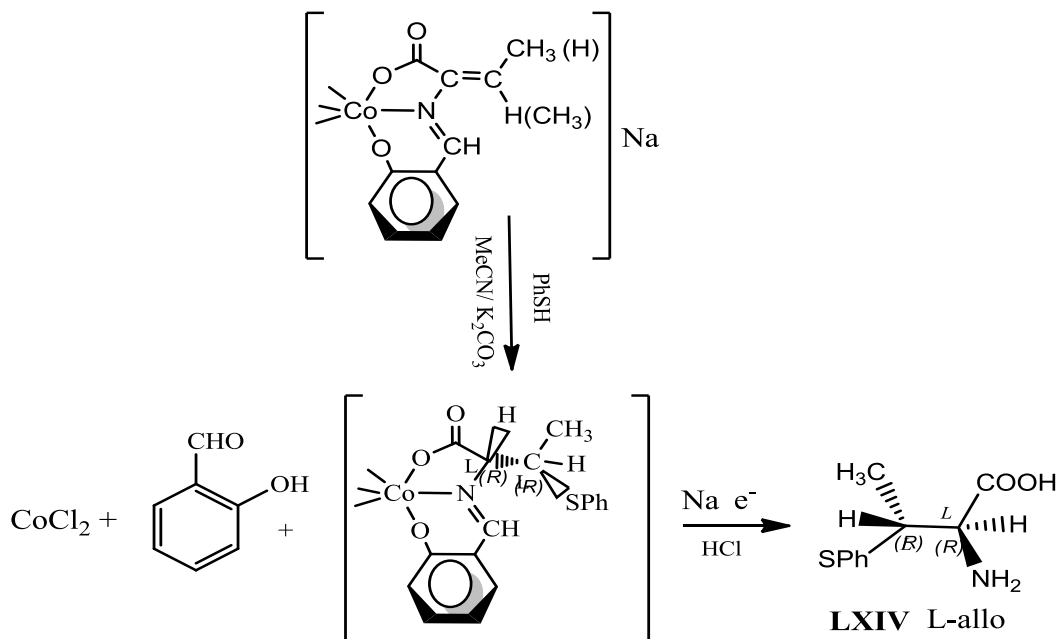


Ընդ որում, ցույց է տրվել, որ էլիմինացման ստերեոքիմիան կախված է առաջացող միջանկյալ զուգորդված հիմքի լիցքից: Այդ տվյալները համընկնում են տրիպտոֆանալ և թիրոզինալ

Ֆերմենտների ադդեցու թյամբ օրգանիզմում *Syn* մեխանիզմով ընթացող էլիմինացման ռեակցիայի տվյալների հետ, որոնց ժամանակ որպես հիմք հանդես է եկել ֆերմենտի ակտիվ կենտրոնի էլիզինի ω -ամինո խումբը [155]:

Ստացված տվյալները խոսում են այն մասին, որ ամինաթթուների և Co^{III} իոնի *rho*-սալիցիլիդենային կոմպլեքսները հանդիսանում են ՊՖ-ֆերմենտների հարմար և արդյունավետ մոդելային համակարգեր՝ ամինաթթուների α -պրոտոնի արկմամբ պայմանավորված պրոցեսների հետազոտման համար: Ուստի կարելի է ենթադրել, որ դեհիդրոամինաթթուների նշված կոմպլեքսները նուկլեոֆիլ միացման ռեակցիաներում նույնպես կարող են ցուցաբերել բավարար կայունություն և ակտիվություն, իսկ կոմպլեքսների յուրահատուկ ստերեոքիմիան ունակ կլինի հարուցել (*S*)-կոնֆիգուրացիայի ամինաթթուների առաջացում, ինչը բնորոշ է պիրիդոքսալային ֆերմենտներին: Նշված կոմպլեքսների դեհիդրոամինաթթվային մնացորդների $\text{C} = \text{C}$ կապին թիոֆենոլի միացման օրինակով ցույց է տրվել *L-allo* բացարձակ կոնֆիգուրացիայով *S*-ֆենիլ- β -մեթիլ ցիստեինի ասիմետրիկ սինթեզի հնարավորությունը (de 25%) (սխեմա 10):

Սխեմա 10



Սույն բաժնում բերված գրական ակնարկի վերլուծությունը

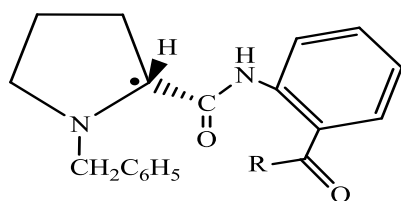
ցույց է տալիս, որ β -տեղակալված α -ամինաթթուների ասիմետրիկ կենսամիմետիկ սինթեզի իրականացման համար անհրաժեշտ է ստանալ պիրիդոքսալային ֆերմենտների պարզ մոդելային համակարգեր՝ օժտված ՊՖ-կախյալ ֆերմենտներին բնորոշ հատկություններով:

Հայտնի է, որ Շիֆի հիմքերի ամինաթթվային մնացորդների CH-թթվայնությունը զգալիորեն մեծանում է մետաղի իոնի հետդրալրացուցիչ կոորդինացման արդյունքում [156]: Այդպիսի կոմպլեքսներում, հիմքի ազդեցությամբ α -H-ի պոկման արդյունքում առաջանում է կարբանիոն, որն էլ փոխազդում է էլեկտրոնֆիլի հետ: Ապացուցված է, որ կիրառական տեսակետից ավելի հարմար են այն քիրալային կոմպլեքսները, որոնցում որպես լիգանդ օգտագործվել է ոչ թե ազատ ամինաթթու, այլ դրա Շիֆի հիմքը: Այդպիսի կոմպլեքսներում α -պրոտոնի շարժունակությունն ավելի է մեծանում, α -ամինոխումբը պաշտպանված է, իսկ պրլիդենտանտ լիգանդն առաջացնում է ավելի բարձր էնանտիոսելեկտիվությամբ օժտված կոշտ կառուցվածք, քան ազատ ամինաթթվի դեպքում, ինչն անհրաժեշտ է արդյունավետ ասիմետրիկ սինթեզների համար: Ընդ որում, էլեկտրոնֆիլի հարձակման ուղղությունը որոշվում է կոմպլեքսում ամինաթթվային մնացորդի քիրալային շրջափակման բնույթով, որն իր հերթին կախված է օգտագործվող քիրալային ինդուկտորի կառուցվածքից:

Co^{III} իոնի սալիցիլիդենային օկտաեդրիկ կոմպլեքսների կիրառմամբ թրեոնինի ասիմետրիկ սինթեզի առաջին փորձերն ընթացել են ոչ ավել քան 11% քիմիական և 35% ասիմետրիկ ելքով [157]: Այդպիսի քիմիական համակարգերը նմանակում են ՊՖ-կախյալ ֆերմենտների ազդեցության մեխանիզմները, որոնց արդյունքում օրգանիզմներում տեղի են ունենում ասիմետրիկ փոխարկումներ: Հետևաբար, հաշվի առնելով վերը շարադրվածը, կարելի է ենթադրել, որ անցումային շարքի մետաղների դեհիդրոամինաթթվային կոմպլեքսներում նույնպես առկա են բավարարկայնություն, C=C կապի բարձր էլեկտրոնֆիլություն և բավարար էնանտիոսելեկտիվություն, ինչը հնարավորություն է տալիս իրականացնել նույն կոմպլեքսի միացման ռեակցիաներ՝ β -տեղակալված α -

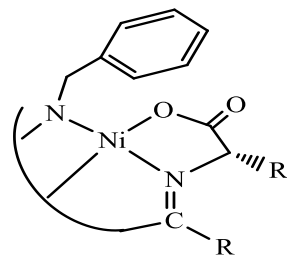
ամինաթթուների առաջացմամբ:

Անցած դարի 80-ական թվականներին տպագրվել են աշխատանքներ, նվիրված α -ամինաթթուների և (*S*)-պրոլինի քիրալային կարբոնիլային ածանցյալների Շիֆի հիմքերի հետ Ni^{III} իոնի առաջացրած հարթ քառակուսային կոմպլեքսների սինթեզին և դրանց կիրառմանն α -ամինաթթուների ստեխիոմետրիկ ախիմետրիկ սինթեզներում [158]: Մասնավորապես, սինթեզվել և նկարագրվել են (*S*)-2-N-(N'-բենզիլ պրոլին) ամինաթենզալ դեհիդ [(*S*)-BPBA, LXV] (*S*)-2-N-(N'-բենզիլ պրոլին) ամինոացետոֆենոն [(*S*)-BAA, LXVI] և (*S*)-2-N-(N'-բենզիլ - պրոլին) ամինոբենզոֆենոն [(*S*)-BPB, LXVII] քիրալային օժանդակ ռեագենտները (նկ. 12):



ա. LXV-LXVII

R = H, (*S*)-BPBA, LXV, LXVIII;
 R = CH₃, (*S*)-BAA, LXVI; LXIX
 R = C₆H₅, (*S*)-BPB, LXVII, LXX:



բ. LIIX-LXX

Նկ. 12. (*S*)-Պրոլինի կարբոնիլային ածանցյալները (ա, LXV-LXII) և դրանց Շիֆի հիմքով հարթ-քառակուսային կոմպլեքսներ (բ, LIIX-LXX):

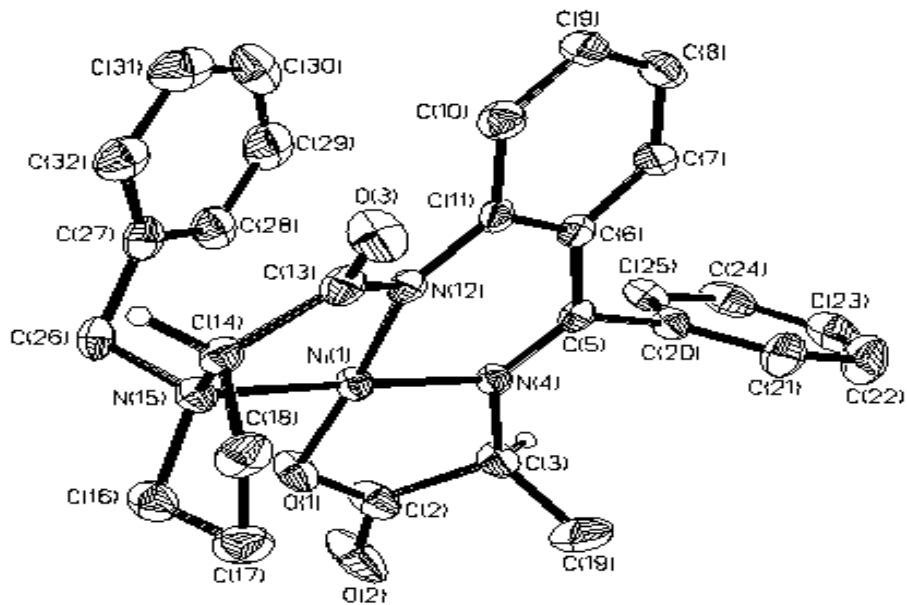
Այսպիսի կառուցվածքով քիրալային ռեագենտների և α -ամինաթթուների շիֆային հիմքերը Ni²⁺ իոնի հետ առաջացնում են հարթ-քառակուսային տետրադենտատ կոմպլեքսներ (նկ. 12, բ): Կոմպլեքսների բազմացիկլիկ կոշտ համակարգի օղակներից մեկում գտնվող (*S*)-պրոլինի քիրալային կենտրոնով է կանխորոշվում մնացած օղակների կոնֆորմացիան և տարածական դիրքը մետաղի իոնի կոորդինացիոն դաշտում: Հարկավոր է ընդգծել, որ բացի փորձարարական մի շարք առավել ություններից, նման կառուցվածքով քիրալային կոմպլեքսներն ամինաթթվային մնացորդների C-ալկիլման ռեակցիաներում ապահովում են նաև բարձր ստերեոսելեկտիվություն:

Շնորհիվ կոմպլեքսների մակրոկառուցվածքում մետաղի իոնի հարթ-քառակուսային երկրաչափական կառուցվածքի, խելատային օղակներն աղավաղված են այնպես, որ *N*-բենզիլ պրոլինի մնացորդի ֆենիլային օղակն էկրանացնում է ամինաթթվային մնացորդը Շիֆի հիմքի հարթության միայն *re* կողմից, *si* կողմը ավելի ող ագենտի համար դարձնելով ավելի հասանելի: Արդյունքում, նման համակարգերն ապահովում են (*S*)- α -ամինաթթուների բարձր սելեկտիվ սինթեզ (ee 25- 90 %):

Բազմաթիվ փորձերի արդյունքում հաստատվել է, որ Co^{III} և Al^{III} օկտաէդրիկ կոմպլեքսների փոխարեն Ni^{2+} իոնի հարթ-քառակուսային կոմպլեքսների օգտագործումը զգալիորեն մեծացնում է ավելի մանրեակցիաների ստերեոսելեկտիվությունը: Բացի դրանից, Ni^{2+} իոնի կոմպլեքսները կայուն և ստերեոքիմիապես իներտ են ամինաթթվային փոխարկումների ժամանակ, դիամագնետիկ են, օժտված են ամինաթթվային մնացորդների բարձր *CH*-թթվայնությամբ և դեհիդրոամինաթթվային մնացորդների էլեկտրոնֆիլությամբ, լավ լուծելի են օրգանական լուծիչներում և գործնականում անլուծելի ջրային միջավայրում, ինչը զգալիորեն հեշտացնում է դրանց անջատման պրոցեսները ռեակցիոն խառնուրդներից:

Կոմպլեքսների այդ հատկություններն են օգտագործել տարբեր հետազոտական խմբեր (Յու.Ն. Բելոկոնը՝ (ՌԴ), Ա.Ս.Սադյանը՝ (ՀՀ) և Ա.Վ. Սոլոշոնոկը՝ (ԱՄՆ) և այլն) զանազան կառուցվածքի (*S*)- և (*R*)- α -ամինաթթուների ասիմետրիկ ստեխիոմետրիկ սինթեզի իրականացման համար [158-161]: Այդ կոմպլեքսների կիրառմամբ սինթեզվել են կողմնային շղթայում տարաբնույթ ավիֆատիկ, արոմատիկ և հետերոցիկլիկ տեղակալիչներ պարունակող 150-ից ավել օպտիկապես ակտիվ նոր α -ամինաթթուներ: Որոշ ամինաթթուների (վալին, սերին և (*E*)-դեհիդրոամինոկարապաթթու) կոմպլեքսների կառուցվածքն ու բացարձակ կոնֆիգուրացիան հաստատվել է ռենտգենկառուցվածքային անալիզի (ՌԿԱ) մեթոդով (Եկ. 13):

Յուշյց է տրվել, որ *N*-բենզիլ արոլինի մնացորդի ֆենիլային խումբը էկրանացնում է Ni^{2+} իոնի ապիկալ կողմը, ամինոբենզոֆենոնային մնացորդի արոմատիկ օղակը հարթ կոորդինացված Ni^{2+} իոնի հետ գտնվում է գրեթե նույն հարթության մեջ, իսկ ալդիմինային $C=N$ կապի մոտգտնվող ֆենիլային օղակն ուղղահայաց է խելատային օղակի հարթությանը: Յուշյց է տրվել նաև, որ (*S*)-կոնֆիգուրացիայով քիրալային ռեագենտի դեպքում էներգետիկ տեսանկյունից ավելի ձեռնտու է (*S*)- α -ամինաթթուների առաջացումը, քանի որ դրանց (*S,S*)-դիաստերեոմերային կոմպլեքսներն օժտված են ազատ էներգիայի նվազագույն պաշարով և թերմոդինամիկորեն

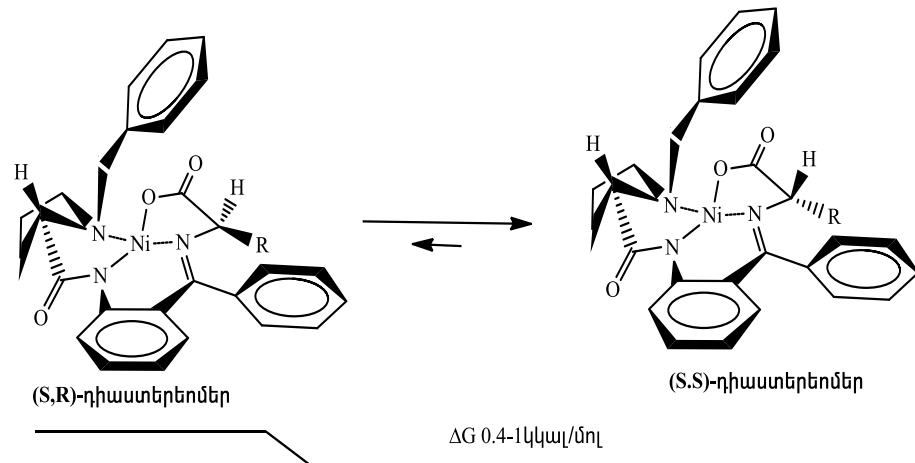


ավելի կայուն են [162] (նկ. 13):

Նկ. 13. Ni^{II} -(*S*)-BPB-(*S*)-Ala կոմպլեքսի կառուցվածքն ըստ ՌԿԱ տվյալների:

ՌԿԱ տվյալների և կոնֆորմացիոն հաշվարկների հիման վրա հեղինակները բացահայտել են, որ բարձր թերմոդինամիկական էնանտիոսելեկտիվության առկայությունն այդ կոմպլեքսներում պայմանավորված է (*R*)-բացարձակ կոնֆիգուրացիայով ամինաթթվային մնացորդով (*S,R*)-դիաստերեոմերի կառուցվածքում *N*-բենզիլ արոլինի մնացորդի ֆենիլային օղակի և ամինաթթվային

մնացորդի կողմնային ռադիկալի միջև հնարավոր չկապակցող փոխազդեցությունը նկատելով, որոնք թերմոդինամիկորեն անկայուն են դարձնում այդ կոմպլեքսները: (*S*)- α -Ամինաթթու պարունակող դիաստերեոմեր (*S,S*)- կոմպլեքսում այդպիսի փոխազդեցությունները թույլ են արտահայտված, որի շնորհիվ դրանց առաջացումը էներգետիկորեն ձեռնտու է [162]:

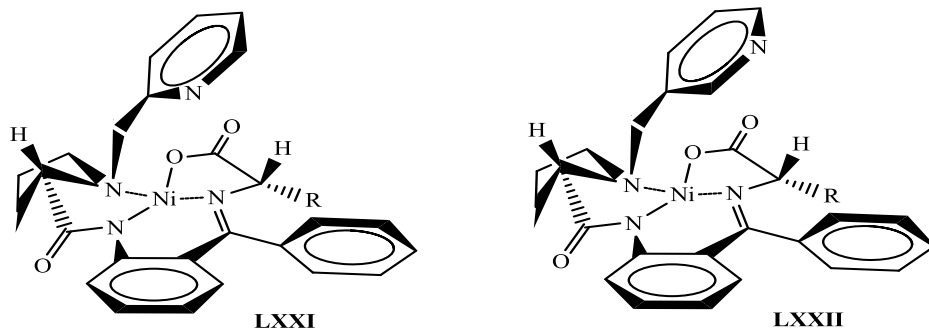


Նկ. 14. (*S,S*)- և (*S,R*)-կոմպլեքսների առաջացման թերմոդինամիկական հավասարակշռությունը:

Կոմպլեքսների թթվային հիդրոլիզատից անջատում են (*S*)-իզոմերով հարստացված նպատակային ամինաթթուներ և էլային քիրալային ռեագենտը՝ սկզբնական օպտիկական ակտիվության ամբողջական պահպանմամբ:

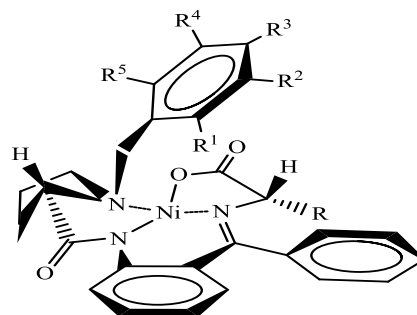
Ցույց է տրվել, որ ալդիմինային ածխածնի ատոմի *R*-տեղակալիչի չափսերի մեծացումը (*S*)-BPBA-ից (*S*)-BPB-ին անցնելիս հանգեցնում է մետաղացիկլերի լրացուցիչ աղավաղման, ինչի արդյունքում (*R*)-կոնֆիգուրացիայով ամինաթթվի կողմնային շղթան գրավում է պեվդոաքսիալ դիրք, որը բերում է ամինաթթվային մնացորդի շուրջը քիրալային շրջափակման ուժեղացմանը, և հետևաբար նաև սինթեզի ստերեոսելեկտիվության աճին՝ (*S*)-BPBA-(*S*)-BAA-(*S*)-BPB քիրալային ռեագենտների շարքում (ee 25 – 90 %): Այդ կոմպլեքսները մոդիֆիկացված տարբերակով կիրառվել են նաև այլ հետազոտական խմբերի կողմից, մասնավորապես՝ *N*-բենզիլ պրոլինի մնացորդի ֆենիլային օդակում տարբեր տեղակալիչներ պարունակող նմանատիպ կառուցվածքով լիզանիների ստերեոդիֆերենցող

հատկությունները [163]: Ընդ որում, հեղինակներն օգտագործել են տեղակալիչներ, որոնք ունակ են լրացուցիչ կոորդինացվել մետաղի կենտրոնական իոնի հետ: Հակառակ սպասվածին, նման մոդիֆիկացված կոմպլեքսներում մետաղի կենտրոնական իոնը պահպանում էր սկզբնական հարթ-քառակուսային կառուցվածքը: Դրա հետ մեկտեղ այն բերում է խելատային օղակների լրացուցիչ աղավաղման և ամինաթթվային մնացորդի ավելի արդյունավետ էկրանացմանը Շիֆի հիմքի հարթության ռեկոդմից (նկ. 15):



Նկ. 15. Ni^{II} իոնի հետ (S)-N-2-(N-(2-սիկուլիլ)արոլիլ)ամինոբենզոֆենոն (LXXI) և (S)-N-2-(N-(3-սիկուլիլ)արոլիլ)ամինոբենզոֆենոն (LXXII) ռեագենտների և ամինաթթուների Շիֆի հիմքերի առաջացրած կոմպլեքսների կառուցվածքը:

(S)- α -ամինաթթուների ասիմետրիկ սինթեզի ռեակցիաներում հետազոտվել են նաև (S)-2-[N-(2,4,6-տրիմեթիլբենզիլ)արոլիլ]ամինոբենզոֆենոն և (S)-2-[N-(3,4-դիփլորոբենզիլ)արոլիլ]ամինոբենզոֆենոն մոդիֆիկացված քիրալային օժանդակ ռեագենտների և գլիցինի Շիֆի հիմքերի նիկելային կոմպլեքսներ (LXXIII, LXXIV) (նկ.16):



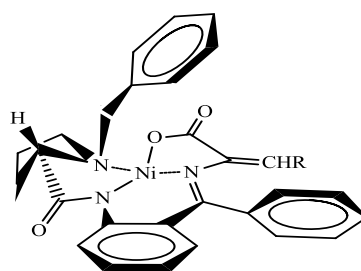
R¹ = R³ = R⁵ = CH₃, R² = R⁴ = H (LXXIII);
R¹ = R⁴ = R⁵ = H, R² = R³ = Cl (LXXIV).

Նկ. 16. (S)-2-[N-(2,4,6-տրիմեթիլբենզիլ)արոլիլ]ամինոբենզոֆենոն

(LXXIII) և (S)-2-[N-(3,4,-դիքլորբենզիլ արուիլ լիլ լամինոբենզոլֆենոն (LXXIV) քիրալային ռեագենտների և գլիցինի Շիֆի հիմքերի հետ Ni^{II} իոնի առաջացրած մոդիֆիկացված կոմպլեքսների կառուցվածքը:

Ընդ որում, N-բենզիլային ֆրագմենտի ֆենիլային օղակի 3 և 4-դիքլորոլմ քլոր տեղակալիչներ պարունակող LXXIV կոմպլեքսի կիրառման դեպքում նկատվել է ինչպես ստերեոսելեկտիվության աճ, այնպես էլ ասիմետրիկ ռեակցիաների տևողության կրճատում (*de* ~ 92-94 % 15-30 րոպեի ընթացքում) [164]: Այդ կոմպլեքսներում դիտվել է նաև կինետիկական ստերեոսելեկտիվության աճ, ինչը հատկապես կարևոր է α -տեղակալված α -ամինաթթուների ասիմետրիկ սինթեզի համար:

Դեհիդրոամինաթթվային մնացորդներով Ni^{II} իոնի կոմպլեքսներն հետազոտվել են β -տեղակալված α -ամինաթթուների ասիմետրիկ սինթեզի ռեակցիաներում [165-167]: Այդ նպատակով, նախ (*R*)- β -օքսի- α -ամինաթթուների (Ser, Thr) կոմպլեքսների պիրիդոքսալային կատալիզի նմանակմամբ, միջանկյալ O-ացետիլմամբ և ացիլացված կոմպլեքսից քացախաթթվի մնացորդի α,β -էլիմինացմամբ սինթեզվել են դեհիդրոամինաթթուների [(դեհիդրոալանինի (LXXV) և (*E*) ու (*Z*)-դեհիդրոամինոկարագաթթվի (LXXVI)] քիրալային կայուն կոմպլեքսները (նկ. 17):



R= H, Ni^{II}-(S)-BPB- Δ -Ala (LXXV);
R= CH₃, Ni^{II}-(S)-BPB- Δ -Aba (LXXVI).

Նկ. 17. Դեհիդրոամինաթթվային LXXV և LXXVI կոմպլեքսների կառուցվածքը:

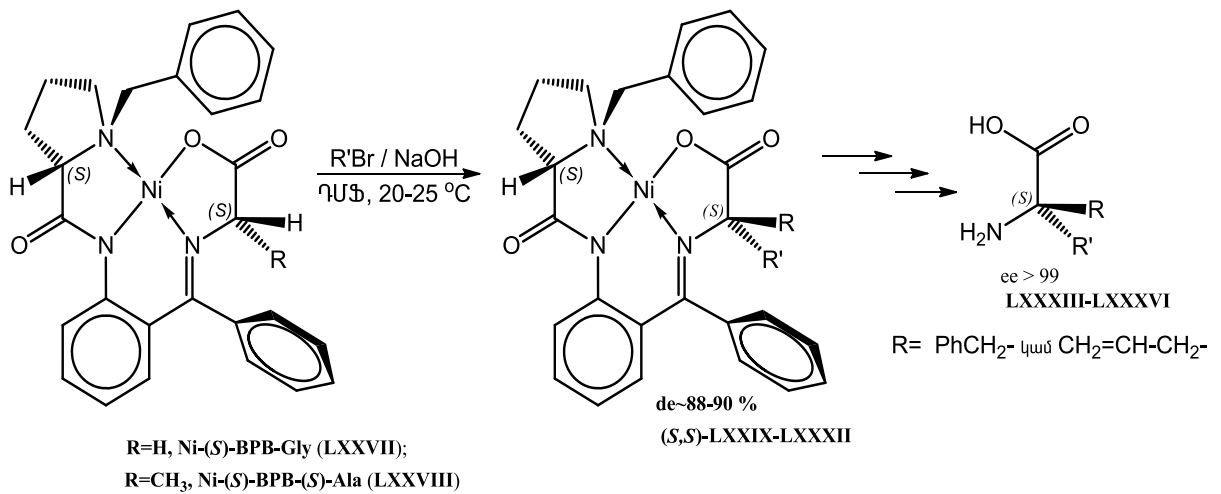
Այդ կոմպլեքսների C=C ակտիվ էլեկտրոֆիլ կապին, նուկլեոֆիլների (թիոլներ, ամիններ, ալկօքսի իոններ և այլն) Միխայելի միացման ռեակցիաներով, մշակվել են կողքային շղթայի

β -դիրքում տարբեր ալիֆատիկ, արոմատիկ և հետերոցիկլիկ տեղակալիչներ պարունակող (*S*)- α -ամինաթթուների ասիմետրիկ սինթեզի մեթոդներ: Այդ ռեակցիաներում նուկլեոֆիլ միացման ստրեոսելեկտիվությունը հիմնականում վերահսկվում է թերմոդինամիկական գործոններով և այն գերազանցում է 90%:

Վերը շարադրվածից հետևում է, որ քիրալային օժանդակ ռեագենտների հիման վրա կառուցված Ni^{II} իոնի հարթ-քառակուսային կոմպլեքսները, որպես ՊՖ-ֆերմենտների կենսամիմետիկ մոդելային համակարգեր, բավարարում են պիրիդոքսալային կատալիզի կրկնօրինկաման անհրաժեշտ պահանջներին և դրանք կարելի է կիրառել ամինաթթուների ասիմետրիկ սինթեզի ռեակցիաներում:

Այդ կոմպլեքսների ամինաթթվային մնացորդների C-ալկիլման ռեակցիաներն ընթանում են մեղմ պայմաններում, մեթոդներն ունիվերսալ են և տեսնուլոգիապես մատչելի (սխեմա 11):

Սխեմա 11:



$R=H, R'=PhCH_2$ (**LXXIX, LXXXIII**); $R=H, R'=CH_2=CH-CH_2$ (**LXXX, LXXXIV**);
 $R=CH_3, R'=PhCH_2$ (**LXXXI, LXXXV**); $R=CH_3, R'=CH_2=CH-CH_2$, (**LXXXII, LXXXVI**):

Նշված կոմպլեքսների եզակի թերություններից կարելի է համարել ալկիլման ռեակցիաների համեմատաբար ոչ բարձր ստրեոսելեկտիվությունը ($ee > 90\%$) և որոշ դեպքերում ռեակցիաների երկարատևությունը (2-48 ժ): Չատկապես ցածր է կինետիկորեն վերահսկվող ստրեոսելեկտիվությունը ($ee \sim 60\%$), ինչն անցանկալի է հատկապես α -տեղակալված α -ամինաթթուների

ասիմետրիկ սինթեզի գործընթացներում, որտեղ բացառված է դիաստերեոմերների տրանսֆորմացումը մեկը մյուսին՝ մինչև հավասարակշռության ստեղծումը (թերմոդինամիկական գործոն):

Յետևաբար, առավել բարձր էնանտիոսելեկտիվությամբ և ամինաթթվային մնացորդների բարձր ռեակցունակությամբ օժտված նոր մոդիֆիկացված ամինաթթվային կոմպլեքսների ստեղծումն ու դրանց կիրառմամբ էնանտիոմերապես հարստացված (ee >95 %) ոչ սպիտակուցային ամինաթթուների համեմատաբար արագընթաց մեթոդների մշակումը հրատապ արդիական խնդիր է:

Յաշվի առնելով նաև այն հանգամանքը, որ համաձայն մարկետինգի տվյալների, միջազգային շուկայում տարեցտարի մոտ 10-15%-ով ավելանում է ոչ սպիտակուցային ամինաթթուների նկատմամբ պահանջարկը, ինչպես նաև մշակված մեթոդների տեխնոլոգիական մոդիֆիկացիան, արդիական է դառնում նաև դրանց արտադրության ու նիվերսալ տեխնոլոգիայի մշակումն ու պրեպարատիվ քանակներով արտադրության կազմակերպումը:

Տեսական պատկերացումների հիման վրա կարելի է ենթադրել, որ դրված խնդիրը հնարավոր է լուծել ամինաթթվային կոմպլեքսների N-բենզիլպրոլինի մնացորդի ֆենիլային օղակ տարբեր էլեկտրոնաբացասական (F, Cl, Br և այլն) կամ էլեկտրոնադրական (CH₃ և այլն) տեղակալիչների ներմուծմամբ, որոնք ուժեղացնելով միջանկյալ մասնիկների շուրջը քիրալային շրջափակումը, կնպաստեն սինթեզի ստերեոսելեկտիվության աճին և ասիմետրիկ ռեակցիաների տևողության կրճատմանը:

1.5. α-Ամինաթթուների ասիմետրիկ սինթեզի այլ ռեակցիաներ

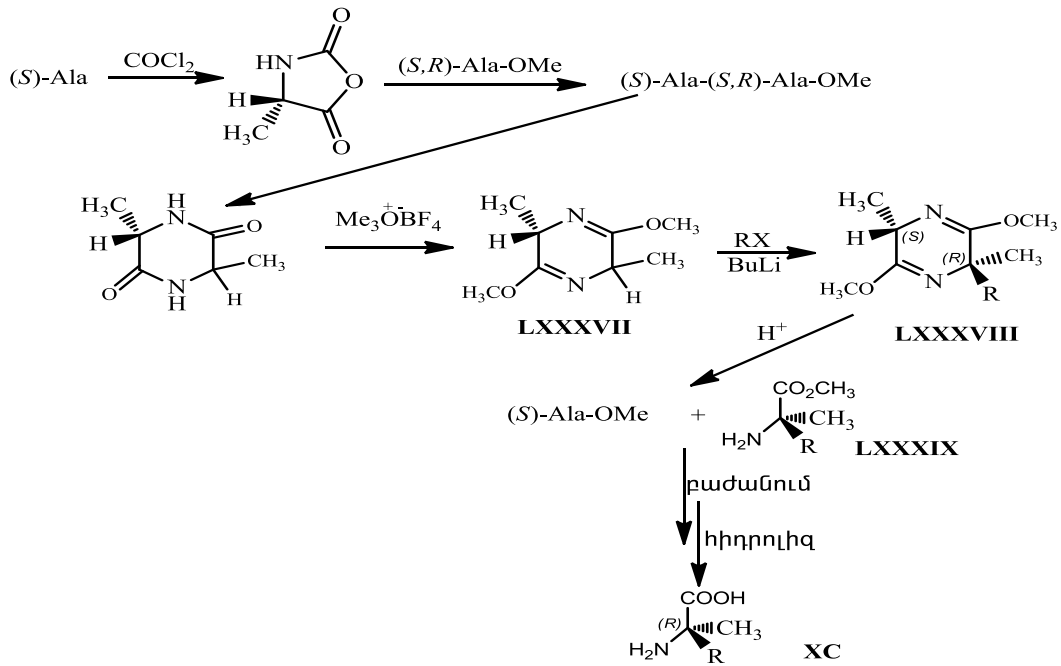
Ամինաթթուների ասիմետրիկ սինթեզի ուղղությամբ միջազգային գիտական հանրությանը հայտնի են հանրաճանաչ գիտական խմբեր, որոնք լուրջ ներդրումներ են ունեցել այս ուղղության զարգացման գործում: Բնագավառին նվիրված առավել հիշարժան աշխատանքներից է Ու. Շոկոֆի, Դ. Չեեբախի, Վ. Օպրլզերի Է. Յակոբսոնի, Շտրեկերի Յու. Բելոկոնի և այլոց աշխատանքները [168-171]:

Անցած դարի 80-ական թվականների լավագույն նվաճումներից

Են Շոլ կոֆի գիտական խմբի կողմից առաջարկված α -ամինաթթուների ասիմետրիկ սինթեզի մեթոդները՝ հիմնված երկու ամինաթթուներից կազմված 2,5-դիկետոափափերազինների քիրալային բիս-լակտիմային էսթերների ալկիլման ռեակցիաների վրա [168]:

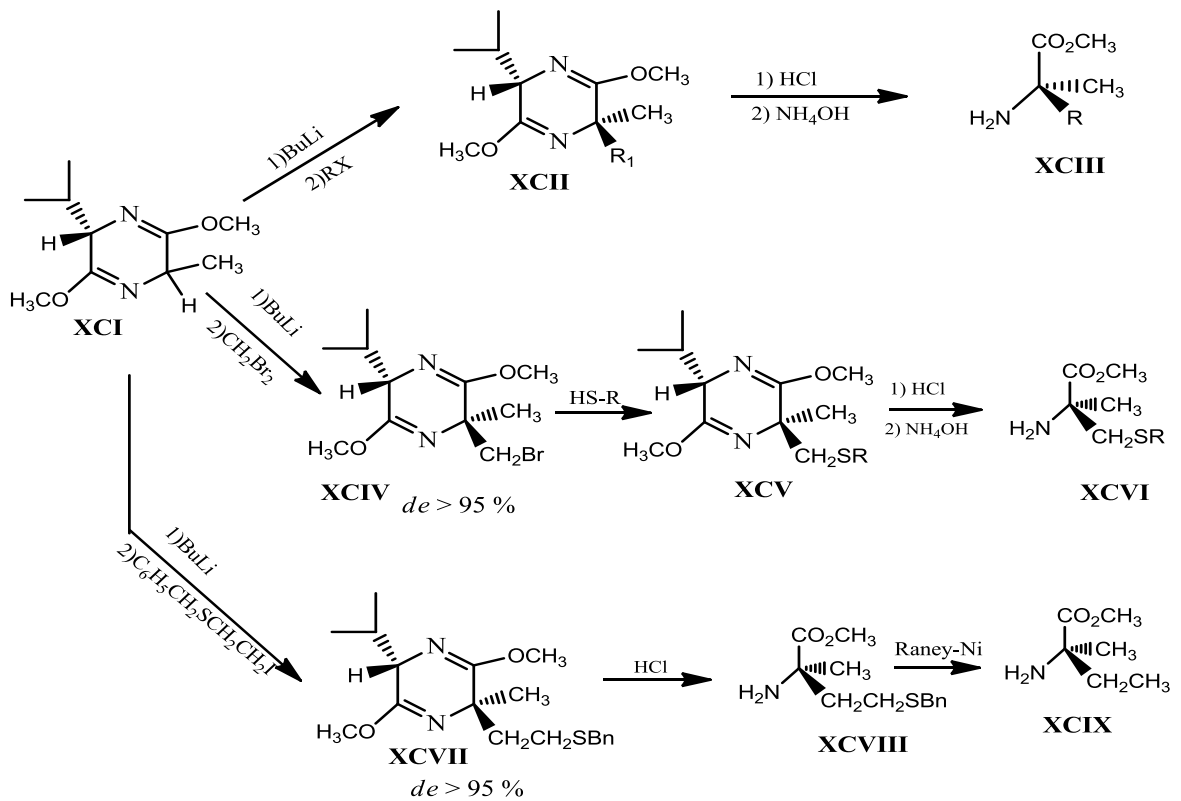
Շոլ կոֆի սինթեզի ռեակցիայում, որպես քիրալային սուբստրատ կիրառվել է (S)- և (S,R)-ալանիններից կազմված ցիկլիկ դիկետոափափերազինը (LXXXVII) (սխեմա 12): Անհրաժեշտ է նշել, որ սուբստրատի 2-րդ դիրքում ալանինի (S)-կոնֆիգուրացիայի դեպքում 5-րդ դիրքում ինդուցվում է (R)-բացարձակ կոնֆիգուրացիայի քիրալային կենտրոն և նպատակային ամինաթթուն առաջանում է (R)-բացարձակ կոնֆիգուրացիա և հակառակը: Բիս-լակտիմային էսթերների 5-րդ դիրքում ամինաթթվային մնացորդներից մեկը կարող է լինել գլիցինը կամ որևէ այլ մատչելի աքիրալ ամինաթթու, իսկ 2-րդ ամինաթթվային մնացորդը պարտադիր պետք է լինի քիրալային, օրինակ (S)-ալանին, (S)-լեյցին, (S)-վալին կամ (S)- α -մեթիլ-3,4-դիմեթոքսիֆենիլ ալանին [168,169]: Յեղիևակները նախ ստանում են բիս-լակտիմային եթեր (LXXXVII), օժտված բարձր CH-թթվայնությամբ և ապա իրականացվում է ալկիլումը: Ալկիլված հետերոցիկլի (LXXXVIII) թթվային հիդրոլիատից անջատվում է Օմեթիլային եթերը (81), որն այնուհետև փոխարկվում է ազատ ամինաթթվի (82) (սխեմա 12):

Սխեմա 12



Հետագայում այս մեթոդը կատարելագործված տեսքով, խառը քիս-լակտիմային էսթերի [(S)-Val-(S,R)-Ala-OCH₃] կիրառմամբ օգտագործվել է սխեմա 13-ում:

Սխեմա 13



Մեթոդն օգտագործվել է (R)- α -մեթիլ ֆենիլ ալանինի, (R)- α -մեթիլ -DOPA-ի, (R)- α -մեթիլ - α -ալիլ գլիցինի, (R)- α -մեթիլ սերինի, (R)- α -մեթիլ -S-

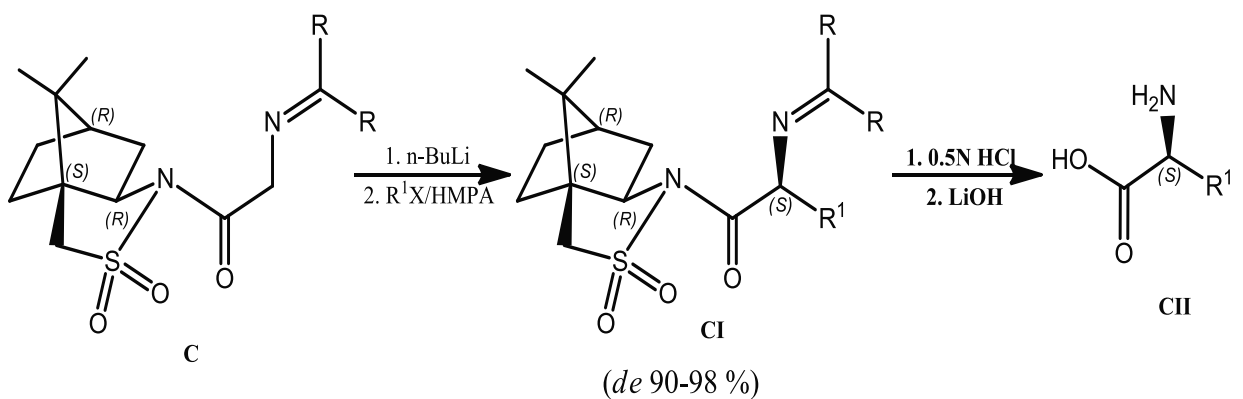
ալ կիլ ցիստեինի, (*R*)- α -էթիլ տրիպտոֆանի և (*R*)-իզովալինի ասիմետրիկ սինթեզի սինթեզներում [170-177] (սխեմա 13): Այս մեթոդի կիրառմամբ սինթեզվել են մի շարք α -ամինաթթուներ ու դրանցից կազմված պեպտիդներ, կենսաբանորեն և օպտիկապես ակտիվ այլ միացություններ:

Բացի դրանից, (*S*)-Ala-(*S*)-Ala-ի և L-գլիցերալ դեհիդրի կոնդենսման ռեակցիայով ստացվել է կենսաբանորեն ակտիվ և ակտոն [178]:

Այս մեթոդն օգտագործվել է նաև α -դեյտերացված α -ամինաթթուների ստերեոսելեկտիվ սինթեզի գործընթացներում: Բիս-լակտիմային եթերները կարելի է կիրառել նաև ալդեհիդների և կետոնների ալդոլային կոնդենսման ռեակցիաներում:

Օպրլզերը և աշխատակիցները որպես քիրալային օժանդակ ռեագենտ օգտագործելով կամֆորասուլտամը՝ C գլիցինիմիներին դիաստերեոսելեկտիվ ալկիլմամբ իրականացրել են α -ամինաթթուների ասիմետրիկ սինթեզը: Առաջացած ամինաթթվի իմինի և կամֆորասուլտամի CI կոմպլեքսի աղաթթվային հիդրոլիզից անջատվել է (*S*)- α -ամինաթթու CII, մինչև 90 % օպտիկական մաքրությամբ (սխեմա 14, R = SMc) [179-183]: (CII) (սխեմա 14)

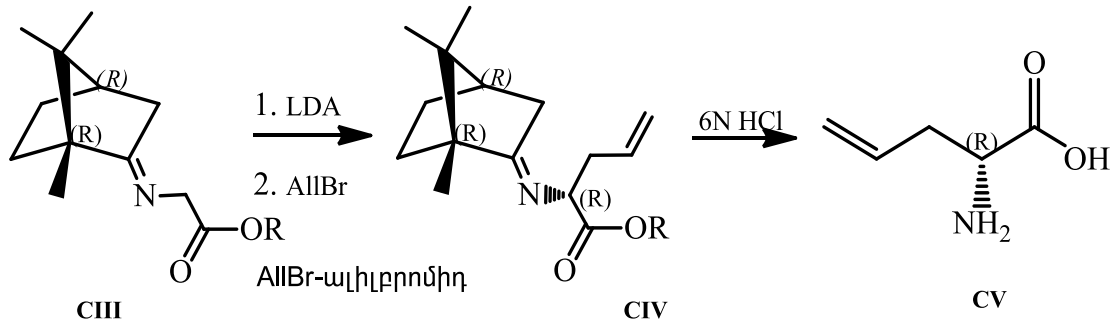
Սխեմա 14



Ամինաթթուների ասիմետրիկ սինթեզի համար արդյունավետ սուբստրատներ են հանդիսանում նաև գլիցինի էսթերների և քիրալային կետոնների առաջացրած Շիֆի հիմքից կազմված քիրալային ռեագենտները: Չատկապես բարձր արդյունավետությամբ են ցուցաբերել (1*R*, 4*R*)-կամֆորայից կազմված գլիցինային

իմինները՝ **CIII**: Այլ կիլման ժամանակ որպես հիմք օգտագործվել է LDA: Այլ կիլման **CIV** արգասիքի անմիջական հիդրոլիզի արդյունքում ստացվում է (*R*)-բացարձակ կոնֆիգուրացիայով **CV** ամինաթթու (սխեմա 15) [184,185]:

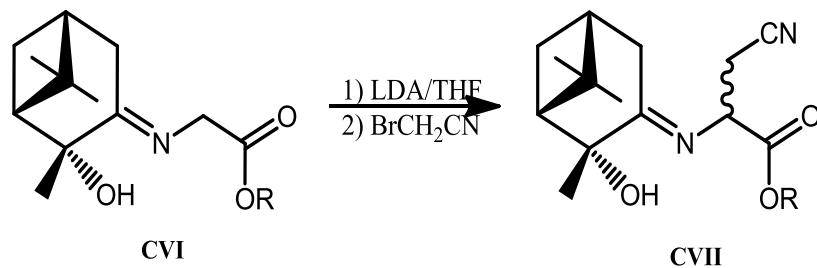
Սխեմա 15



Ամինաթթուների ասիմետրիկ սինթեզի ռեակցիաներում կիրառություն են գտել նաև գլիցինի և 2-հիդրօքսիպիրան-3-օնի առաջացրած **CVI** ծիֆի հիմքը [սխեմա 16, R = *tert*-Bu]: Բրոմացետոնիտրիլով վերջինիս այլ կիլման արդյունքում ստացվում է **CVII** դիաստերեոմերների խառնուրդ՝ 60/40 հարաբերությամբ, որոնք հետագայում բաժանվում են բրոմատոգրաֆիական մեթոդով և առանձնացված դիաստերեոմերների քայքայմամբ անջատում դիամինոկարագաթթվի երկու էնանտիոմերները:

Այդ ռեագենտը գլիցինի երրորդային բուլթի էսթերի տեսքով կիրառվել է Պանինի և ալխատակիցների կողմից: Արդյունքում սինթեզվել են մի շարք լիպոֆիլ ամինաթթուներ [186]:

Սխեմա 16



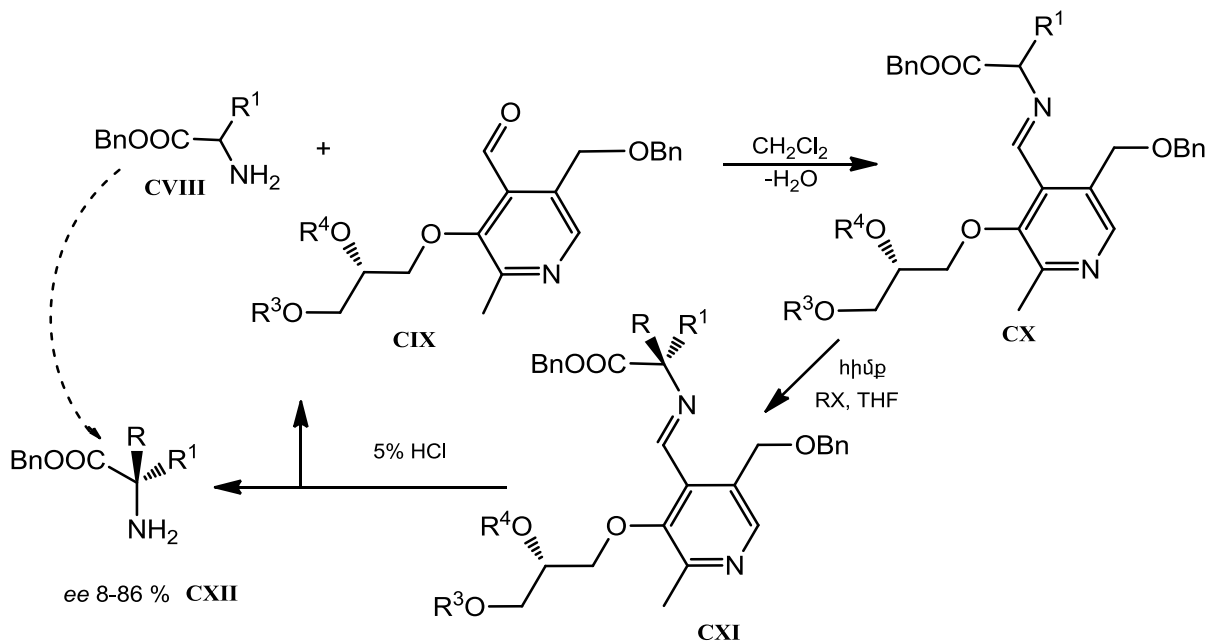
Իմանիշին և ալխատակիցներն առաջարկել են α,α -դիալկիլ ամինաթթուների ստացման համար կիրառել α -ամինաթթուների էսթերների և պիրիդօքսալի քիրալային **CX**

ածանցյալների միացման արդյունքում ստացված ամիդների ստերեոսելեկտիվ ալկիլման մեթոդը (սխեմա 17) [187]: Ցույց է տրվել, որ ռեակցիայի ստերեոսելեկտիվությունը կախված է պիրիդոքսալի կողմնային քիրալային շղթայի կառուցվածքից և կիրառվող հիմքի մետաղի իոնի բնույթից: Համեմատաբար բարձր արդյունքներ են արձանագրվել 2-նավթիլմեթիլ (R^3) և մեթիլ (R^4) տեղակալիչների կիրառման ժամանակ՝ նատրիումի իոնների առկայությամբ: Այս դեպքում ալկիլման ռեակցիայի ստերեոսելեկտիվությունը կազմում է 86%:

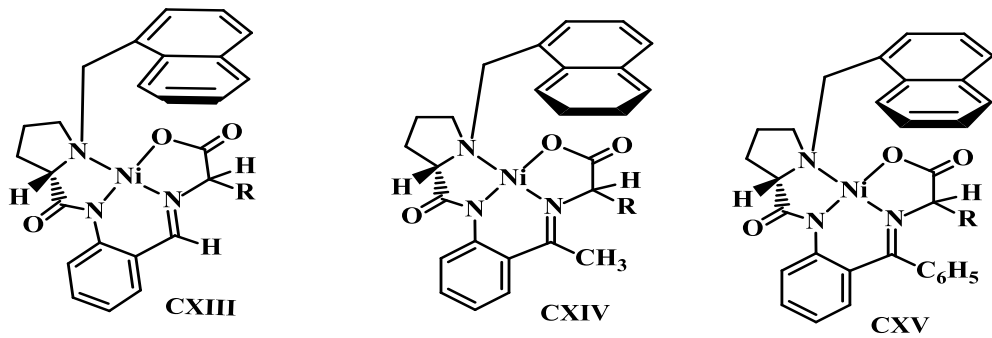
Ni^{II} իոնի հարթ-քառակուսային գլիցինային կոմպլեքսների C-ալկիլմամբ Լուի Յոնգը և աշխատակիցները հաջողությամբ իրականացրել են օպտիկապես ակտիվ (*S*)- և (*R*)-2-ամինո-3,3-բիս-(4-ֆտորֆենիլ)պրոպիոնաթթվի ստերեոսելեկտիվ սինթեզ: Անջատված նպատակային ամինաթթվի օպտիկական մաքրությունը գերազանցել է 99% [188]:

Այդ կոմպլեքսները մոդիֆիկացված տարբերակով կիրառվել են նաև այլ հետազոտական խմբերի կողմից, որոնք ուսումնասիրել են նմանատիպ կառուցվածքով (տարբերվում են միայն պրոլինային ազոտի տեղակալիչներով) Լիգանդների ստերեոդիֆերենցող հատկությունները:

Սխեմա 17



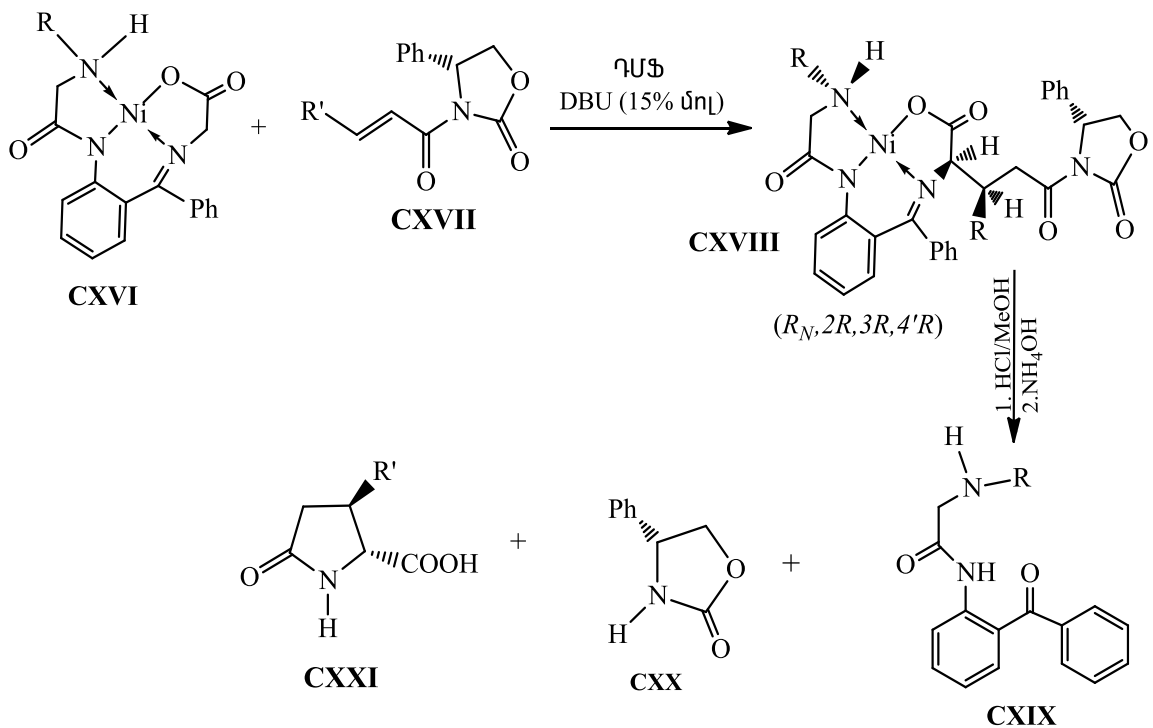
Այսպես, Ա. Բլակը և աշխատակիցները սինթեզի դիաստերեոսելեկտիվության մեծացման նպատակով (*S*)-2-*N*-(*N*'-բենզիլպրոլիլ)ամինոբենզոֆենոն քիրալային ռեագենտի *N*-բենզիլային խումբը փոխարինել են դիֆենիլմեթիլ, տրիտիլ և նավթալին-1-իլ-մեթիլ խմբերով (նկ. 18) [162]: Յետագոտույունների արդյունքում պարզվել է, որ դրանցից կոմպլեքսի *N*-բենզիլային մնացորդի ֆենիլային օղակ միայն նավթալին-1-մեթիլ խմբի ներմուծման դեպքում է նկատվել ստերեոսելեկտիվության աճ, սակայն այս դեպքում էլ իջել է ռեակցիայի արգասիքի քիմիական ելքը:



Նկ. 18. Ա. Բլակի առաջարկած ակտիվ կոմպլեքսների կառուցվածքը:

Յետագայում Սոլոշոնոկը և Էլլիսը սինթեզել են նոր կառուցվածքի Ni^{II} իոնի գլիցինային կոմպլեքսներ, որոնք հետագոտվել են ալկիլ հալոգենիդներով գլիցինի C-ալկիլման, ինչպես նաև Միխայելի միացման ռեակցիաներում (սխեմա 18) [189]: Ընդ որում, ռեակցիայի պայմաններից կախված կարող է ընթանալ ինչպես C-ալկիլում, այնպես էլ՝ N-ալկիլում:

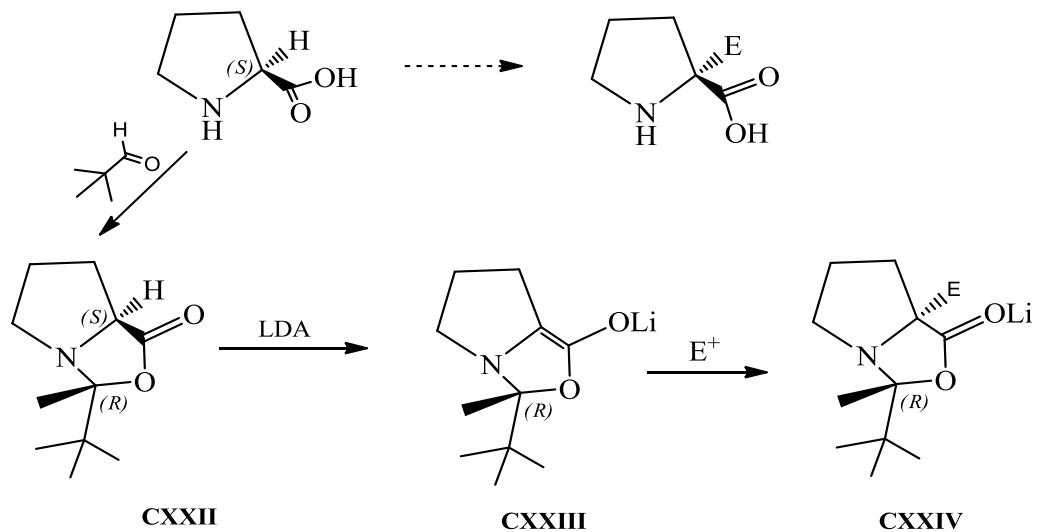
Սխեմա 18



Հայ տնի են նաև ամինաթթուների ստեխիոմետրիկ ասիմետրիկ սինթեզին նվիրված բազմաթիվ այլ աշխատանքներ, որոնց ժամանակ օգտագործվում են տարբեր կառուցվածքի և բնույթի քիրալային օժանդակ ռեագենտներ [190,191]: Նշված մեթոդները հիմնականում հիմնված են գլիցինի և ալանինի շիֆային հիմքերի ալկիլման ռեակցիայի վրա [164,192,193]:

Մեծ համբավ և կիրառություն է գտել Չեեբախի կողմից առաջարկված “ինքնաինցոդ” քիրալայնության մեթոդը, որի հիմքում ընկած է պիվալոնիլային ալդեհիդի և օպտիկապես մաքուր ամինաթթուների փոխադեցություններից ստացված ամինաացետալից առաջացած միջանկյալ քիրալային ցիկլիկ CXII կարբանիոնի ալկիլումը՝ LDA կամ BuLi ադդեցությամբ [194] (սխեմա 19):

Սխեմա 19



Ամինաթթվից **CXXII** ցիկլիկ միացության առաջացման ժամանակ, ամինաթթվի ածխածնի ատոմի մոտի քիրալային կենտրոնը ստերեոսելեկտիվ հարուցում է նոր քիրալային կենտրոն, որի արդյունքում առաջանում է **CXXII** միացության մեկ դիաստերեոմեր՝ (*S,R*): Այնուհետև, հիմքի ազդեցությամբ **CXXII**-ի α -արոտոնի պոկման արդյունքում առաջանում է **CXXIII** քիրալային էնոլյատը և անհետանում է ամինաթթվի ելային քիրալային կենտրոնը: Յետո էլեկտրոֆիլի հարձակումը քիրալային էնոլյատի վրա ընտրողաբար ընթանում է միայն *re* կողմից և ամինաթթվային մնացորդի ածխածնի ատոմի մոտ նոր տեղակալիչը *երր*-բուրիլ խմբի հանդեպ միշտ ունենում է *տրանս*-կողմնորոշում՝ **CXXIV**: Այդ եղանակով ստացված ամինաթթուների էնանտիոմերային մաքրությունը կազմում է 90-98 %:

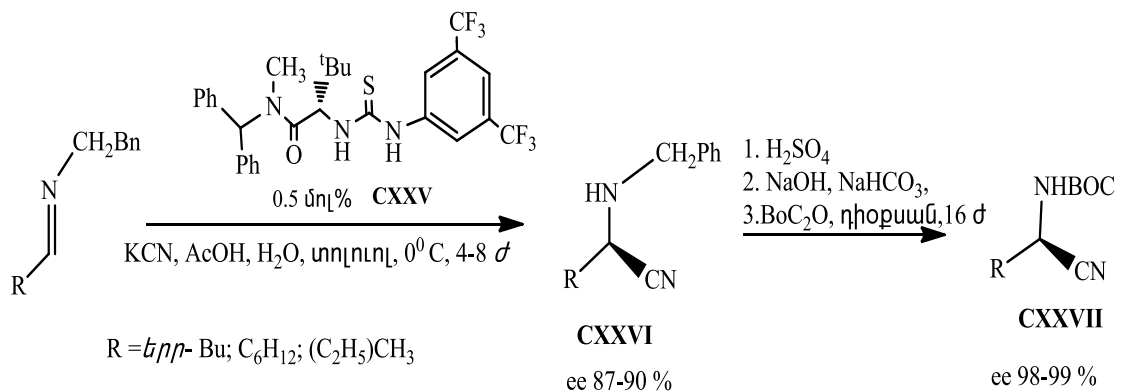
α -Ամինաթթուների և այլ կենսաբանորեն ակտիվ միացությունների սինթեզի ու շագրավ եղանակներից է ճտրեկերի ռեակցիան [195]: Ճտրեկերի ասիմետրիկ սինթեզի ռեակցիան շատ պարզ և արդյունավետ մեթոդ է նաև օպտիկապես ակտիվ α -ամինաթթուների ածանցյալների ստացման համար: Այդ ռեակցիայի հիման վրա α -ամինաթթուների ասիմետրիկ սինթեզի առավել հայտնի մեթոդները բաժանվում են հետևյալ դասերի. ա) ճտրեկերի դիաստերեոսելեկտիվ ռեակցիաներ, բ) ճտրեկերի էնանտիոսելեկտիվ ռեակցիաներ մետաղակառավարողների և օրգանական կառավարողների

կիրառմամբ [195-199]:

Ոչ մետաղական կատալիզատորների կիրառմամբ Շտրեկերի ռեակցիայով իրականացրած ասիմետրիկ սինթեզի մասին առաջին անգամ տեղեկացվել է Լիպտոնի հետազոտական խմբի կողմից, որոնք օգտագործելով ցիկլիկ դիպեպտիդային կատալիզատոր, ֆենիլ գլիցին և *p*-մետոքսիֆենիլ գլիցին ամինաթթուները սինթեզել են 99% քիմիական և 96% ասիմետրիկ ելքով [196]:

Յակոբսենը և աշխատակիցներն օգտագործելով 0.5 մոլ % քիրալային ամինաթթուներային CXXV կատալիզատորը, 2009 թ-ին առաջարկել են Շտրեկերի ռեակցիայի կատարելագործված մեթոդ՝ Էնանտիոմերապես հարստացված α -ամինաթթուների ստացման համար (սխեմա 20) [197, 199]:

Սխեմա 20



Մշակված մեթոդը նրանք կիրառել են Էնանտիոմերապես մաքուր այնպիսի ամինաթթուների ստացման համար, որոնց ստացումն Էնզիմատիկ կամ քիմիական մեթոդներով դժվարամատչելի է: Մեթոդը կիրառելի է նաև ամինաթթուների CXXVI և CXXVII պաշտպանված ածանցյալների ստացման համար:

Այնուամենայնիվ, α -ամինաթթուների ստեխիոմետրիկ ասիմետրիկ սինթեզի բազմաթիվ հայտնի մեթոդներից տեխնոլոգիական մատչելի ու թյան տեսանկյունից առավել արդյունավետ և մատչելի են ռեգեներացվող քիրալային օժանդակ ռեագենտների կիրառմամբ ամինաթթուների ստեխիոմետրիկ ասիմետրիկ սինթեզի մեթոդները: Առանձնակի հետաքրքրություն և

հեռանկարային են կենսամիմետիկ ասիմետրիկ սինթեզի մեթոդները, որոնց ժամանակ քիրալային օժանդակ ռեագենտները ֆերմենտների նման վերականգնվում են յուրաքանչյուր սինթեզից հետո, քիրալայնության լրիվ պահպանմամբ, ինչը հնարավորություն է տալիս դրանց օգտագործել բազմակի անգամ նմանատիպ սինթեզներում:

Չաշվի առնելով վերը բերված փաստարկները, տեսականորեն կարելի է ենթադրել, որ (S)-2-N-(N'-բենզիլ պրոլիլ)ամինոբենզոֆենոն քիրալային ռեագենտի N-բենզիլային խմբի ֆենիլային օղակ էլեկտրոնաակցեպտոր (Cl, F, Br) և էլեկտրոնադոնոր (CH_3 և այլն) տեղակալիչների ներմուծումը կարող է բերել ամինաթթուների ասիմետրիկ սինթեզի ստերեոսելեկտիվության առավելագույն մեծացմանն ($ee > 98\%$) ու ռեակցիաների տևողության կրճատմանը (5-15 ր): Դա հատկապես արդիական է բժշկական ախտորոշման ժամանակակից ուղղություններից մեկի՝ ՊԷՏ (պրոլիտրոնային էմիսիոնային տոմոգրաֆիա) ախտորոշման համար արդյունավետ ֆարմապրեպարատների՝ ^{18}F , ^{11}C , ^{15}N և այլն նիշակիր ատոմներ պարունակող α -ամինաթթուների արտադրության համար:

Նման գերարդյունավետ քիրալային օժանդակ ռեագենտի ստացումն այսօր հրատապ և անհրաժեշտ է նաև վերջին ժամանակներս դեղագործության բնագավառում քիրալային նոր տեխնոլոգիաների զարգացման, տարբեր կառուցվածքի օպտիկապես ակտիվ ոչ սպիտակուցային ամինաթթուների փոքրածավալ արտադրության կազմակերպման և դրանց հիման վրա առավել անվնաս դեղապատրաստուկների արտադրության համար:

ԳԼՈՒԽ 2

ԽՆԴԻ ԴՐՎԱՃՔՆ ՈՒ ՅԵՏԱՉՈՏՄԱՆ ՕԲՅԵԿՏԻ ԸՆՏՐՈՒ ԹՅՈՒՆԸ

Գրական ակնարկի վերլուծությունն ից ակնհայտ է դառնում, որ բնական մետաբոլիտների սինթետիկ քիրալային նմանակների ստացման համար արդիական և հրատապ է համարվում ասիմետրիկ սինթեզի ուղղությունը, քանի որ սուբստրատների օտարածին

կառուցվածքի պատճառով դրանց ստացումը ավանդական մանրէաբանական կամ էնզիմատիկ եղանակներով արդյունավետ է:

Նման միացությունների շարքին են դասվում նաև ոչ սպիտակուցային α -ամինաթթուները, որոնք վերջին շրջանում որպես դեղաբանորեն ակտիվ բաղադրամասեր, առավել հաճախակի են կիրառվում հակաքաղցկեղային, հիպերտենզիվային, հակավիրուսային ցավազրկող պրեպարատների և այլն դեղապատրաստուկների բաղադրության մեջ:

Ասիմետրիկ սինթեզն հատկապես բուռն զարգացում ստացավ վերջին տասնամյակների ընթացքում, երբ գիտական հանրությանը պարզ դարձավ, որ քիրալային դեղապատրաստուկի օպտիկական իզոմերներից միայն մեկն է ցուցաբերում անհրաժեշտ դեղաբանական ազդեցություն, իսկ դրա օպտիկական հակաիզոմերը (անտիպոդը) հիմնականում թողնում է բացասական ազդեցություն:

Դա է պատճառը, որ քիրալային պատրաստուկներ արտադրող դեղագործական ընկերությունների ջանքերն առաջին հերթին ուղղված են այնպիսի տեխնոլոգիաների մշակմանը, որոնք կապահովեն անհրաժեշտ օպտիկապես ակտիվ էնանտիոմերների ստացումը: Ուստի, ինչպես հետևում է գրական ակնարկի վերլուծությանից, օրգանիզմի նյութափոխանակությունն ապահովող \$երմենտային համակարգի համար օտարածին քիրալային դեղապատրաստուկների կամ դրանց բաղադրամասերի դեպքում (այդ թվում և ոչ սպիտակուցային ամինաթթուներ), խնդիրը հնարավոր է լուծել միայն ասիմետրիկ քիմիական սինթեզի մեթոդաբանության կիրառմամբ:

Ամինաթթուների ասիմետրիկ սինթեզի ժամանակակից ուղղություններից կիրառական նշանակության տեսանկյունից հեռանկարային է կենսամիմետիկ ասիմետրիկ սինթեզը, հիմնված \$երմենտների պարզ մոդելային համակարգերի օգտագործմամբ՝ ամինաթթուների բնական սինթեզի մեխանիզմի նմանակման վրա:

Համաձայն գրական տվյալների, \$երմենտների լավագույն մոդելների դերում կարող են հանդես գալ անցումային շարքի մետաղների քիրալային կոմպլեքսները, որոնցում մետաղի իոնը կատարում է ապո\$երմենտի դերը, իսկ լիգանդի դերում հանդես են

գալիս ֆերմենտների ակտիվ կենտրոնի ակտիվ խմբերի կառուցվածքային նմանակները:

Գրական ակնարկի վերլուծության ընթացքում միանշանակ հետևում է, որ օպտիկապես ակտիվ ոչ սպիտակուցային ամինաթթուների ստացման հայտնի մեթոդներից տեխնոլոգիական մատչելիության տեսանկյունից Լավազոլյան են համարվում (S)-N-(2-բենզոիլ ֆենիլ)-1-բենզոիլ պիրոլիդինի -2-կարբօքսամիդ քիրալային օժանդակ ռեագենտի [(S)-BPB] և ամինաթթուների Շիֆի հիմքերի հետ N^{II} իոնի առաջացրած հարթ քառակուսային կոմպլեքսների հիման վրա մշակված ունիվերսալ մեթոդները: Այդ կոմպլեքսների ամինաթթվային մնացորդների C-ալկիլմամբ հաջողվել է իրականացնել զանազան կառուցվածքի ոչ սպիտակուցային (S)- α -ամինաթթուների ասիմետրիկ սինթեզներ: Բացի դրանից, ցույց է տրվել, որ BPB քիրալային ռեագենտի N-բենզոիլ պիրոլինի մնացորդի ֆենիլային օղակ էլեկտրոնաակցեպտոր տեղակալիչների ներմուծումը խթանում է ալկիլման ռեակցիաների արագացումն ու սինթեզի ստերոսելեկտիվության աճը: Դա հատկապես կարևոր է իզոտոպներով նիշակրված ամինաթթուների ստացման համար, որոնք Լայն պահանջարկ ունեն ՊԷՏ պատրոշման բնագավառում:

Տեսական պատկերացումների հիման վրա կարելի է ենթադրել, որ քիրալային օժանդակ ռեագենտների ֆենիլային օղակի *o*-, *l*- և *u*-դիրքերում առավել էլեկտրոնաակցեպտոր (F, Cl) և ծավալուն (Br) հալոգեն տեղակալիչների ներմուծումը կարող է էլավելի մեծացնել α -ամինաթթուների սինթեզի ստերեոսելեկտիվությունը և կրճատել ռեակցիաների տևողությունը: Անշուշտ կոմպլեքսների ստերեոդիֆերենցող հատկությունների և դրանց հնարավոր մեխանիզմների բացահայտման համար կարևոր է նաև BPB քիրալային ռեագենտի N-բենզոիլ պիրոլինի մնացորդի ֆենիլային օղակ էլեկտրոնադոնոր տեղակալիչների (օրինակ, CH₃) և դրանց հետազոտումը ասիմետրիկ սինթեզի ռեակցիաներում:

Ուստի, N-բենզոիլ պիրոլինի մնացորդի ֆենիլային օղակի *o*-, *l*- և *u*-դիրքերում էլեկտրոնաակցեպտոր (F, Cl, Br,) կամ էլեկտրոնադոնոր (CH₃ և այլն) տեղակալիչներ պարունակող BPB քիրալային ռեագենտի

մոդիֆիկացված նմանակների ստացումը և որպես ՊՖ-ֆերմենտների արդյունավետ մոդելային համակարգեր կիրառումը էնանտիոմերապես հարստացված ($ee > 97\%$) կարևոր ոչ սպիտակուցային (S)- և (R)-ամինաթթուների ասիմետրիկ սինթեզի կարճատև (5-30 ր) մեթոդների մշակումը մնում է արդիական և հրատապ խնդիր:

Հաշվի առնելով ոչ սպիտակուցային ամինաթթուների նկատմամբ հարածուն պահանջարկը (տարեկան՝ 10-15 %-ով), կիրառական տեսակետից արդիական է նաև մշակված մեթոդների հիման վրա (S)- և (R)-բացարձակ կոնֆիգուրացիայով ոչ սպիտակուցային α -ամինաթթուների ստացման ունիվերսալ տեխնոլոգիայի մշակումը և դրանց ապրանքայնացումը փոքրածավալ արտադրական պայմաններում՝ ելնելով շուկայի իրական պահանջներից:

Վերոհիշյալ խնդիրների և նպատակների իրականացման համար անհրաժեշտ է իրականացնել հետևյալ գիտահետազոտական աշխատանքները.

- սինթեզել (S)-2-N-(N'-բենզիլ պրոլիլ)ամինաբենզոֆենոն [(S)-BPB] քիրալային օժանդակ ռեագենտի մոդիֆիկացված նմանակներ, N-բենզիլ պրոլիլի մնացորդի ֆենիլային օղակի *o*-, *մ*- և *պ*-դիրքերում էլեկտրոնաակցեպտոր (F, Cl, Br և այլն) էլեկտրոնադրական (CH_3 և այլն) տեղակալիչների պարունակությամբ;
- սինթեզել նոր մոդիֆիկացված քիրալային ռեագենտների և ամինաթթուների (Gly, Ala) ծիֆի հիմքերի հետ Ni^{II} իոնի առաջացրած հարթ-քառակուսային մոդիֆիկացված կոմպլեքսներ, հետազոտել և պարզաբանել դրանց կառուցվածքն ու բացարձակ կոնֆիգուրացիան և ստերեոդիֆերենցող հատկությունները;
- մոդիֆիկացված ամինաթթվային կոմպլեքսները, որպես ՊՖ-կախյալ ֆերմենտների մոդելային համակարգեր, հետազոտել և կիրառել հալոգենիդներով դրանց ամինաթթվային մնացորդների C-ալկիլման ռեակցիաներում և մշակել (S)- և (R)- α -ամինաթթուների, ներառյալ դրանց α -տեղակալված նմանակների ասիմետրիկ սինթեզի արդյունավետ (բարձր սելեկտիվ և կարճատև) մեթոդներ;

- հետազոտել մոդիֆիկացված ամինաթթվային կոմպլեքսները ալդոլային կոնդենսման ռեակցիաներում և մշակել (S)- և (R)- β -օքսի- α -ամինաթթուների սինթեզի արդյունավետ մեթոդներ;
- մոդիֆիկացված մոդելային համակարգերն հետազոտել կողմնային շղթայի β -դիրքում բենզոիլ ֆենիլային, պիպերազինիլային, ֆուրիլային և այլ տեղակալիչներ պարունակող α -ամինապրոպիոնաթթվի (S)- և (R)-բացարձակ կառուցվածքի նոր ածանցյալների ասիմետրիկ սինթեզի ռեակցիաներում;
- Էնանտիոմերապես հարուստ ոչ սպիտակուցային α -ամինաթթուների արեպարատիվ արտադրության հիմնական տեխնոլոգիական արոցեսների կատարելագործումն ու դրանց փոքրածավալ արտադրության ընդհանրական տեխնոլոգիական հոսքագծի կազմակերպումը:
- Էնանտիոմերապես հարստացված (S)- և (R)- α -ամինաթթուների ունիվերսալ արտադրական տեխնոլոգիայի և հոսքագծի փորձարկումը փոքրածավալ արտադրական պայմաններում:

Անշուշտ, նման գերարդյունավետ մեթոդների մշակումը խթան կհանդիսանա ինչպես ՊԵՏ ախտորոշման, այնպես էլ ժամանակակից դեղապատրաստուկների արտադրության զարգացման և արդիականացման համար:

ԳԼՈՒԽՅ

ԱՐԴՅՈՒՆՔՆԵՐԻ ՔՆՆԱՐԿՈՒՄ

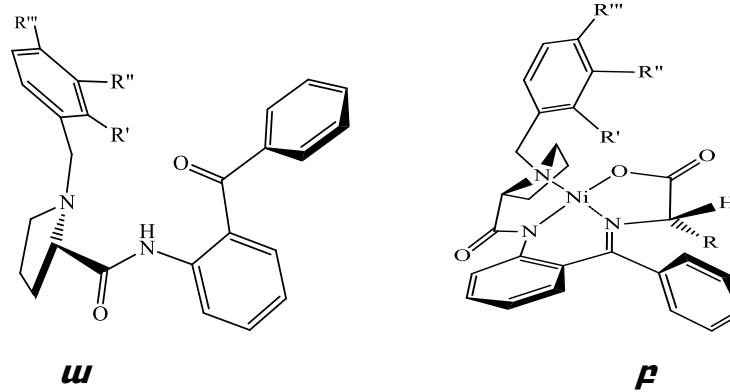
3.1. Մոդիֆիկացված քիրալ այ ին օժանդակ ռեագենտների և դրանց ամինաթթվայ ին կոմպլեքսների սինթեզն ու կառուցվածքայ ին հետազոտությունները

Ամինաթթուների ասիմետրիկ կենսամիմետիկ սինթեզին նվիրված գրականության մեջ նկարագրված առավել հայտնի մեթոդների վերլուծությունն ինչ հետևում է, որ տեխնոլոգիական մասշտաբային տեսանկյունից ամինաթթուների փոքրածավալ պրեպարատիվ արտադրության համար լավագույնն են համարվում բնական (S)-Pro ամինաթթվի քիրալ այ ին կարբոնիլայ ին ածանցյալների՝ (S)-N-(2-բենզոիլ ֆենիլ)-1-բենզոիլ պիրոլիդին-2-կարբօքսամիդի [(S)-BPB] և (S)-N-(2-բենզոիլ ֆենիլ)-1-(3,4-դիֆլորբենզոիլ)պիրոլիդին-2-կարբօքսամիդի [(S)-3,4-DCBPB] հիման վրա մշակված մեթոդները [164-166]:

Այդ կոմպլեքսները, որպես ՊՖ-կախյալ ֆերմենտների պարզ մոդելային համակարգեր, օժտված են բարձր էնանտիո- և դիաստերեոսելեկտիվությամբ և ամինաթթվային մնացորդների բարձր CH-թթվայնությամբ, ինչը հնարավորություն է տալիս հեշտությամբ իրականացնել դրանց ամինաթթվային մնացորդների ասիմետրիկ C-ալկիլման ռեակցիաները՝ մինչև 88-92 % ստերեոսելեկտիվությամբ, զանազան սպիտակուցային և ոչ սպիտակուցային α -ամինաթթուների առաջացմամբ: Այդ կոմպլեքսների կիրառմամբ մշակված մեթոդների հիմնական առավելությունը համարվում է դրանց տեխնոլոգիական ունիվերսալությունը, ինչը հնարավորություն է տալիս միևնույն քիրալային ռեագենտի և հիմնական ելային հումքի կիրառմամբ, մասշտաբի և օժանդակային ամինաթթուներ գլիցինից և (R,S)-ալանինից (1 կգ-ի արժեքը՝ 10 ԱՄՆ դոլլար) ստանալ տարբեր կառուցվածքի կարևոր և թանկարժեք ոչ սպիտակուցային ամինաթթուներ (1 գ-ի արժեքը շուկայական գինը ~ 150-350 ԱՄՆ դոլլար): Անհրաժեշտ է նշել, որ սինթեզից հետո քիրալային օժանդակ ռեագենտները վերականգնվում են ելային օպտիկական ակտիվության լրիվ պահպանմամբ, ինչն հնարավորություն է տալիս դրանց բազմակի

անգամ օգտագործել տարբեր ամինաթթուների ասիմետրիկ սինթեզի ռեակցիաներում:

Մշակված մեթոդների թերություններից են սինթեզի երկարատևությունը (միջինացված տվյալներով՝ 3 ժամ) ու ոչ բավարար ստերեոսելեկտիվությունը, (միջինացված տվյալներով մինչև 88-90 % էնանտիոմերային մաքրությամբ) մեկ փուլով օպտիկապես մաքուր ամինաթթու ստանալու համար: Սինթեզված արգասիքներն այնուհետև ենթարկվում են լրացուցիչ մաքրման, կամ կոմպլեքսների մակարդակով քրոմատոգրաֆացվում են SiO_2 շերտի վրա: Վերջնական արգասիքը ենթարկվում է բազմակի վերաբյուրեղացման՝ օպտիկապես մաքուր ($ee > 95\%$) ամինաթթուներ ստանալու նպատակով: Դրա պատճառով նկատելիորեն նվազում են նպատակային արգասիքների քիմիական ելքերը, իսկ ռեակցիաների երկարատևությունը մեծացնում է ինքնարժեքը և անհնարին է դարձնում վերջանյութերի կիրառությունը իզոտոպով նիշակրված ամինաթթուների (ՊԷՏ-ռադիոֆարմապատրաստուկների) ստացման գործընթացներում՝ իզոտոպների կիսատրոհման ժամանակահատվածների կարճատևության պատճառով: Յետևաբար, ամինաթթուների ասիմետրիկ սինթեզի արագ (մինչև 10-20 րոպե) և գերբարձր ստերեոսելեկտիվ ($ee \sim 96\%$) մեթոդների մշակումը համարվում է կարևոր և հրատապ խնդիր՝ հատկապես հաշվի առնելով ՊԷՏ-ախտորոշման բնագավառում իզոտոպով նիշակրված ամինաթթուների նկատմամբ պահանջարկը: Յիմք ընդունելով վերոհիշյալը, առենախոսական աշխատանքի սույն բաժնում սինթեզվել են (S)-պրոլինի հենքի վրա կառուցված BPB քիրալ ային օժանդակ ռեագենտի նոր մոդիֆիկացված նմանակներ (նկ. 1ա) և դրանց ամինաթթվային կոմպլեքսներ՝ N-բենզիլ պրոլինային մնացորդի ֆենիլային օղակի տարբեր դիրքերում էլեկտրոնասկզբադր (F, Cl, Br, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{O}$) և էլեկտրոնադոնոր (CH_3) տեղակալիչներով (նկ.1բ):



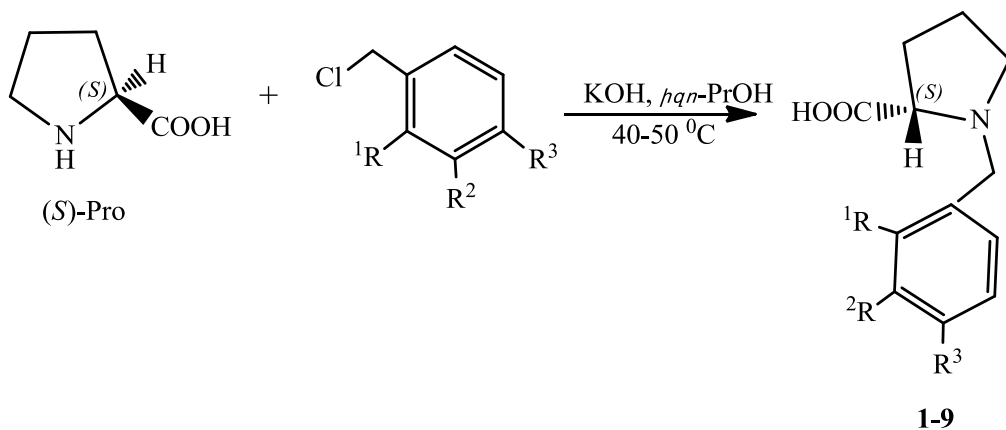
Նկ. 1. Նոր մոդիֆիկացված քիրալ այ ին օժանդակ ռեագենտների (ω) և դրանց ամինաթթվայ ին կոմպլեքսների (ρ) կառուցվածքները:

Որպես պիրիդոքսալ այ ին ֆերմենտների նոր արդյունավետ մոդել այ ին համակարգեր դրանք հետազոտվել են α -ամինաթթուների ախմետրիկ կենսամիմետիկ սինթեզի ռեակցիաներում, որոնք բերված են աշխատանքի հաջորդ բաժիններում:

3.1.1. (S)-պրոլինի նոր մոդիֆիկացված քիրալ այ ին կարբոնիլ այ ին ածանցյալների սինթեզը

Մոդիֆիկացված քիրալ այ ին օժանդակ ռեագենտների սինթեզներն իրականացվել են համաձայն նախկինում (*S*)-2-N-(N'-բենզիլ պրոլին) ամինոբենզոֆենոն (BPB) քիրալ այ ին ռեագենտի համար մշակված մեթոդների [164, 166]: Դրա համար, նախ բնական (*S*)-պրոլին ամինաթթվից սինթեզվել են ֆենիլ այ ին օղակում տարբեր տեղակալիչներ պարունակող N-բենզիլ պրոլինի ածանցյալներ (1-9, սխեմա 1):

Սխեմա 1



$R^1 = Cl, R^2 = R^3 = H$, (*S*)-2-CBP (1); $R^1 = F, R^2 = R^3 = H$, (*S*)-2-FBP (2); $R^2 = F, R^1 = R^3 = H$, (*S*)-3-

FBP (3); $R^3 = F$, $R^1 = R^2 = H$, (S)-4-FBP (4); $R^1 = Br$, $R^2 = R^3 = H$, (S)-2-BrBP (5); $R^2 = Br$, $R^1 = R^3 = H$, (S)-3-BrBP (6); $R^3 = Br$, $R^1 = R^2 = H$, (S)-4-BrBP (7); $R^1 = H$, $R^2 = R^3 = CH_3$, (S)-3,4-(CH_3)₂BP (8); $R^3 = C_6H_5CH_2OC_6H_4CH_2$, $R^1 = R^2 = H$, (S)-4-BOBP (9):

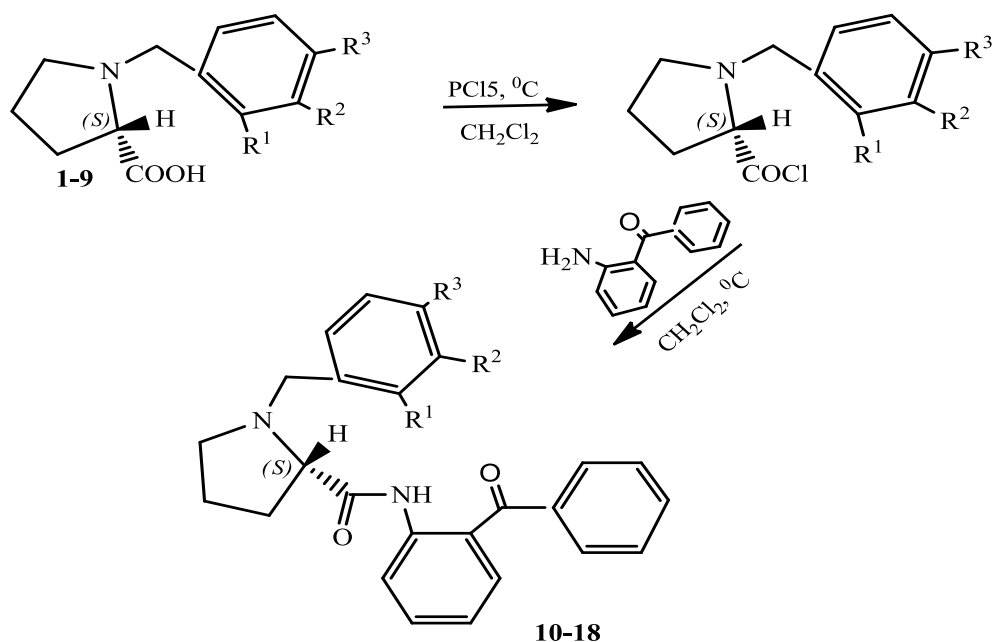
Որպես տեղակալված բենզիլ քլորիդներ օգտագործվել են 2-քլորբենզիլ քլորիդը, 2-, 3-, 4- ֆտորբենզիլ քլորիդները, 2-, 3-, 4-բրոմբենզիլ քլորիդները, 3,4-դիմեթիլբենզիլ քլորիդը և 4-բենզիլ օքսիբենզիլ քլորիդը:

Առաջին փուլում, *hqn*-պրոպանոլի միջավայրում և անջուր KOH-ի առկայությամբ 40 °C-ում (S)-պրոլինը փոխազդեցության մեջ է դրվում տեղակալված բենզիլ քլորիդների հետ՝ առաջացնելով համապատասխան տեղակալված N-բենզիլ պրոլիններ. (S)-N-(2-քլորբենզիլ)պրոլին՝ (S)-2-CBP (1), (S)-N-(2-ֆտորբենզիլ)պրոլին՝ (S)-2-FBP (2), (S)-N-(3-ֆտորբենզիլ)պրոլին՝ (S)-3-FBP (3), (S)-N-(4-ֆտորբենզիլ)-պրոլին՝ (S)-4-FBP (4), (S)-N-(2-բրոմբենզիլ)պրոլին՝ (S)-2-BrBP (5), (S)-N-(3-բրոմբենզիլ)պրոլին՝ (S)-3-BrBP (6), (S)-N-(4-բրոմբենզիլ)պրոլին՝ (S)-4-BrBP (7), (S)-N-(3,4-դիմեթիլբենզիլ)պրոլին՝ (S)-3,4-(CH_3)₂BP (8), (S)-N-(4-բենզիլ օքսիբենզիլ)պրոլին՝ (S)-4-BOBP (9):

Բոլոր սինթեզված (1-9) N-բենզիլ պրոլինները անջատվել են ռեակցիոն միջավայրից և դրանց կառուցվածքն ու բացարձակ կոնֆիգուրացիան հետազոտվել և հաստատվել են ֆիզիկաքիմիական անալիզի ժամանակակից մեթոդներով:

Չաջորդ փուլում, մեթիլեն քլորիդի միջավայրում, °C սառեցման պայմաններում տեղակալված 1-9 բենզիլ պրոլինները PCl_5 -ի առկայությամբ միջանկյալ քլորանհիդրիդների առաջացմամբ կոնդենսվում են 2-ամինոբենզոգֆենոնի հետ առաջացնելով մոդիֆիկացված քիրալային օժանդակ ռեագենտներ 10-18 (սխեմա 2):

Սխեմա 2

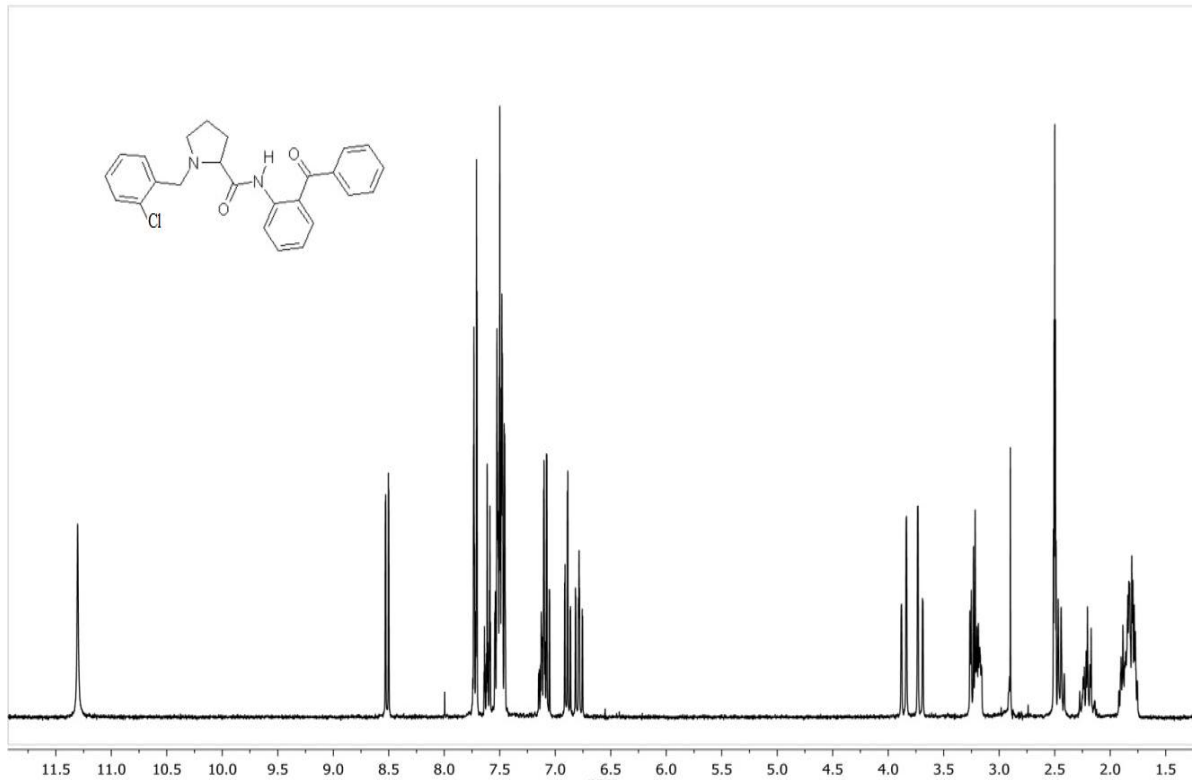


Որտեղ՝ $R^1 = \text{Cl}$, $R^2 = R^3 = \text{H}$, (*S*)-*N*-(2-բենզոհիլ ֆենիլ)-1-(2-բլորբենզիլ)պիրոլիդին-2-կարբօքսամիդ՝ (*S*)-2-CBPB (**10**); $R^1 = \text{F}$, $R^2 = R^3 = \text{H}$, (*S*)-*N*-(2-բենզոհիլ ֆենիլ)-1-(2-ֆտորբենզիլ)պիրոլիդին-2-կարբօքսամիդ՝ (*S*)-2-FBPB (**11**); $R^1 = R^3 = \text{H}$, $R^2 = \text{F}$, (*S*)-*N*-(2-բենզոհիլ ֆենիլ)-1-(3-ֆտորբենզիլ)պիրոլիդին-2-կարբօքսամիդ՝ (*S*)-3-FBPB (**12**); $R^1 = R^2 = \text{H}$, $R^3 = \text{F}$, (*S*)-*N*-(2-բենզոհիլ ֆենիլ)-1-(4-ֆտորբենզիլ)պիրոլիդին-2-կարբօքսամիդ՝ (*S*)-4-FBPB (**13**); $R^1 = \text{Br}$, $R^2 = R^3 = \text{H}$, (*S*)-*N*-(2-բենզոհիլ ֆենիլ)-1-(2-բրոմբենզիլ)պիրոլիդին-2-կարբօքսամիդ՝ (*S*)-2-BrBPB (**14**); $R^1 = R^3 = \text{H}$, $R^2 = \text{Br}$, (*S*)-*N*-(2-բենզոհիլ ֆենիլ)-1-(3-բրոմբենզիլ)պիրոլիդին-2-կարբօքսամիդ՝ (*S*)-3-BrBPB (**15**); $R^1 = R^2 = \text{H}$, $R^3 = \text{Br}$, (*S*)-*N*-(2-բենզոհիլ ֆենիլ)-1-(4-բրոմբենզիլ)պիրոլիդին-2-կարբօքսամիդ՝ (*S*)-4-BrBPB (**16**); $R^1 = \text{H}$, $R^2 = R^3 = \text{CH}_3$, (*S*)-*N*-(2-բենզոհիլ ֆենիլ)-1-(3,4-դիմեթիլբենզիլ)պիրոլիդին-2-կարբօքսամիդ՝ (*S*)-3,4-DMBPB (**17**), $R^1 = R^2 = \text{H}$, $R^3 = \text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{OC}_6\text{H}_4\text{CH}_2$, (*S*)-*N*-(2-բենզոհիլ ֆենիլ)-1-(4-բենզիլօքսիբենզիլ)պիրոլիդին-2-կարբօքսամիդ՝ (*S*)-4-BOBPB (**18**):

Նախկինում, չմոդիֆիկացված (*S*)-BPB քիրալ ային օժանդակ ռեագենտի սինթեզի ժամանակ *N*-բենզիլ պրոլինի միջանկյալ ակտիվ քլորանհիդրիդների առաջացման փուլում օգտագործվել է SOCl_2 [166]: Յետագայում, (*S*)-3,4-DCBPB-ի օրինակի վրա փորձնականորեն ցույց է

տրվել, որ թիոնիլքլորիդով պրոլինի կարբոքսիլային խմբի քլորանհիդրիդացումը դժվար է ընթանում և ռեակցիաների քիմիական ելքերը չեն գերազանցում 10 %-ը: Համեմատաբար ավելի բարձր արդյունքներ են արձանագրվել PCl_3 -ի առկայությամբ, ինչպես նաև կարբոդիմիդային (դիցիկլոհեքսիլկարբոդիմիդի կիրառմամբ) մեթոդով տեղակալված բենզիլպրոլինի և 2-ամինոբենզոֆենոնի կոնդենսման ռեակցիաներում: Նմանատիպ օրինաչափություններ դիտվել են նաև սույն ատենախոսական աշխատանքում սինթեզված տեղակալված *N*-բենզիլպրոլիններից մոդիֆիկացված քիրալային օժանդակ ռեագենտների սինթեզի ռեակցիաներում: Փորձնական ճանապարհով պարզվել է, որ նման համակարգերում պրոլինի մնացորդի և 2-ամինաբենզոֆենոնի կոնդենսման ռեակցիաները համեմատաբար բարձր քիմիական ելքերով են ընթանում որպես քլորանհիդրիդացնող ագենտ PCl_5 -ի օգտագործման դեպքում՝ CH_2Cl_2 -ի միջավայրում $0\text{ }^\circ\text{C}$ -ի տակ PCl_5 -ի համարժեք քանակների աստիճանաբար ավելացման պայմաններում: Ի տարբերություն նախկինում մշակված մեթոդի, սույն աշխատանքում սինթեզված մոդիֆիկացված քիրալային ռեագենտների անջատման և մաքրման արոցեսների դյուրացման և քիմիական ելքերի բարձրացման նպատակով, դրանք ռեակցիոն խառնուրդից անջատվել են հիդրոքլորիդների տեսքով: Այդ նպատակով, ռեակցիոն խառնուրդից լուծիչը հեռացնելուց հետո, չոր մնացորդը մշակվել է $2N\text{ HCl}$ -ի էկվիմոլային քանակով և նպատակային արգասիքները վերաբյուրեղացվել ագենտներից հիդրոքլորիդների տեսքով՝ (*S*)-2-CBPB . HCl (**10**), (*S*)-2-FBPB . HCl (**11**), (*S*)-3-FBPB . HCl (**12**) (*S*)-4-FBPB . HCl (**13**), (*S*)-2-BrBPB . HCl (**14**), (*S*)-3-BrBPB . HCl (**15**) (*S*)-4-BrBPB . HCl (**16**), (*S*)-3,4-DMBPB . HCl (**17**), (*S*)-4-BOBBPB . HCl (**18**) [200-203]:

Սինթեզված մոդիֆիկացված քիրալային օժանդակ ռեագենտների կառուցվածքն ու բացարձակ կոնֆիգուրացիան հետազոտվել և պարզաբանվել են ֆիզիկաքիմիական անալիզի ժամանակակից մեթոդներով: Նկ. 2-ում բերված է (*S*)-2-CBPB – **10** քիրալային օժանդակ ռեագենտի $^1\text{H NMR}$ սպեկտրը):



Նկ. 2: Մոդիֆիկացված (S)-2-CBPB քիրալային ռեագենի ¹H ՄՄՆ սպեկտրը:

Անհրաժեշտ է նշել, որ սինթեզված նոր մոդիֆիկացված քիրալային օժանդակ **10-18** ռեագենները, ի տարբերություն նախկինում սինթեզված չմոդիֆիկացված (S)-BPB-ի, ավելի լավ են լուծվում օրգանական լուծիչներում և գործնականում չեն լուծվում ջրում, ինչը զգալիորեն հեշտացնում է հետագա կոմպլեքսագոյացման փուլի ռեակցիոն միջավայրից դրանց չռեակցված քանակների անջատման պրոցեսները:

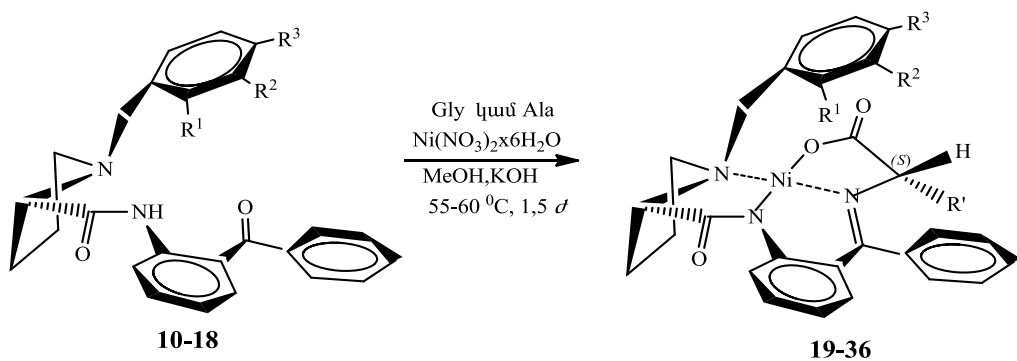
Սինթեզված մոդիֆիկացված քիրալային օժանդակ **10-18** ռեագենները օգտագործվել են Ni^{II} իոնի հետ դրանց և ամինաթթուների (գլիցինի և ալանինի) ճիֆի հիմքերի առաջացրած հարթ-քառակուսային կոմպլեքսների սինթեզի ռեակցիաներում [204-206]:

3.1.2. Ni^{II}-իոնի մոդիֆիկացված ամինաթթվային կոմպլեքսների սինթեզը և կառուցվածքային հետազոտությունները

N-բենզիլ պրուլինի մնացորդի ֆենիլային օդակում հալոգեն,

բենզիլ օքսիբենզիլ և 3,4-դիմեթիլ տեղակալիչ պարունակող մոդիֆիկացված քիրալային օժանդակ 10-18 ռեագենտները հեշտությամբ մասնակցում են ամինաթթուների և Ni^{II}-իոնի հետ կոմպլեքսագոյացման ռեակցիաներին: Մեթանոլի միջավայրում, KOH-ի ալեղցուկի պայմաններում մինչև 60 °C տաքացման դեպքում դրանք Ni^{II} իոնի և ամինաթթուների հետ առաջացնում են ճիճի հիմքերով համապատասխան 19-36 ամինաթթվային հարթ-քառակուսային կոմպլեքսներ (սխեմա 3):

Սխեմա 3



R¹=Cl, R² = R³ = R' = H, Ni^{II}-(S)-2-CBPB-Gly (**19**); R¹=Cl, R² = R³ = H, R' = CH₃, Ni^{II}-(S)-2-CBPB-(S)-Ala (**20**); R¹ = F, R² = R³ = R' = H, Ni^{II}-(S)-2-FBPB-Gly (**21**); R¹ = F, R² = R³ = H, R' = CH₃, Ni^{II}-(S)-2-FBPB-(S)-Ala (**22**); R¹ = R³ = R' = H, R² = F, Ni^{II}-(S)-3-FBPB-Gly (**23**); R¹ = R³ = H, R² = F, R' = CH₃, Ni^{II}-(S)-3-FBPB-(S)-Ala (**24**); R¹ = R² = R' = H, R³ = F, Ni^{II}-(S)-4-FBPB-Gly (**25**); R¹ = R² = H, R³ = F, R' = CH₃, Ni^{II}-(S)-4-FBPB-(S)-Ala (**26**); R¹=Br, R²=R³= R' =H, Ni^{II}-(S)-2-BrBPB-Gly (**27**); R¹=Br, R²=R³= H, R' = CH₃, Ni^{II}-(S)-2-BrBPB-(S)-Ala (**28**); R¹ = R³= R' = H, R²= Br, Ni^{II}-(S)-3-BrBPB-Gly (**29**); R¹ = R³ = H, R²= Br, R' = CH₃, Ni^{II}-(S)-3-BrBPB-(S)-Ala (**30**); R¹ = R² = R' = H, R³ = Br, Ni^{II}-(S)-4-BrBPB-Gly (**31**); R¹= R² = H, R³ = Br, R' = CH₃, Ni^{II}-(S)-4-BrBPB-(S)-Ala (**32**); R¹= R' =H, R² = R³ = CH₃, Ni^{II}-(S)-3,4-DMBPB-Gly (**33**); R¹= H, R² = R³ = CH₃=R' = CH₃, Ni^{II}-(S)-3,4-DMBPB-(S)-Ala (**34**); R¹ = R² = R' = H, R³ = C₆H₅CH₂OC₆H₄CH₂, Ni^{II}-(S)-4-BOBPB-Gly (**35**); R¹ = R² = H, R³ = C₆H₅CH₂OC₆H₄CH₂, R' = CH₃, Ni^{II}-(S)-4-BOBPB-(S)-Ala (**36**) [204-207]:

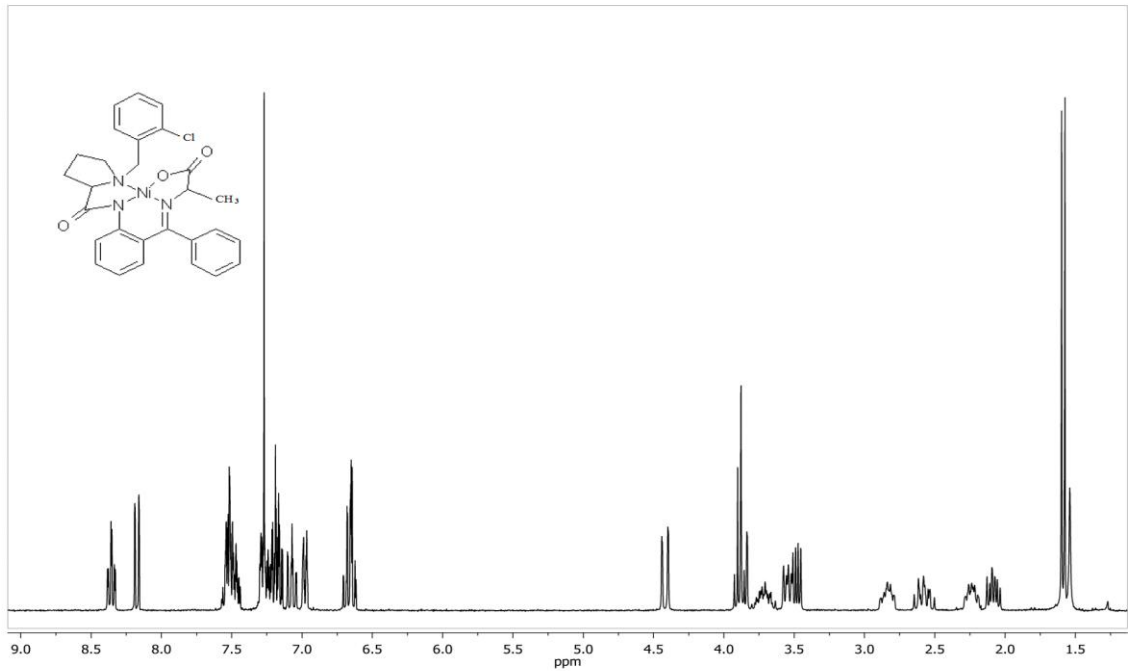
Կոմպլեքսագոյացման ռեակցիաների ընթացքին հարմար է հետևել նրբաշերտ քրոմատոգրաֆիայի (ՆՇՔ) եղանակով, SiO₂ պատված թիթեղների վրա CHCl₃-CH₃COCH₃, 5:1 Լ ու ծիչ ներքի համակարգում, ըստ ելային քիրալային ռեագենտների հետքերի անհետացման`

ուլ տրամանուշակագույն (ՈւՄ) ճառագայթների լույսի տակ: Առաջացած աղյուսակարմիր կոմպլեքսները գործնականում չեն լուծվում ջրում և լավ լուծվում են օրգանական լուծիչներում (ացետոն, քլորոֆորմ, մեթանոլ և այլն), ինչն հնարավորություն է տալիս դրանց քանակապես անջատել ռեակցիոն միջավայրից՝ ջրով նստեցմամբ: Ինչպես և սպասվում էր, աքիրալային գլիցինի կոմպլեքսագոյացման ռեակցիայի արդյունքում առաջանում է մեկ էնանտիոմեր իզոմեր, իսկ քիրալային ամինաթթու ավանիսի դեպքում՝ (S,S)- և (S,R)-դիաստերեոմեր կոմպլեքսների խառնուրդ՝ (S,S)-դիաստերեոիզոմերի մեծ ավելցուկով:

Նախկինում, նմանատիպ կոմպլեքսների օրինակի վրացույց էր տրվել, որ քիրալային օժանդակ ռեագենտը կոմպլեքսի կառուցվածքում ստերեոքիմիապես իներտ է և ամինաթթվային մնացորդների փոխարկումների ժամանակ պրոլինի մնացորդի բացարձակ կոնֆիգուրացիան չի փոփոխվում [166]: Յետևաբար, ամինաթթվային մնացորդում նոր քիրալային կենտրոնի մակացման ժամանակ տեսականորեն հնարավոր 4 դիաստերեոմերների փոխարեն առաջանում են 2 դիաստերեոմեր կոմպլեքսներ՝ (S,S)- և (S,R):

Կոմպլեքսները ռեակցիոն խառնուրդից անջատելուց հետո լրացուցիչ վերաբյուրեղացվել են ացետոնից կամ քրոմատագրաֆացվել SiO_2 ցերտի վրա $\text{CHCl}_3\text{-CH}_3\text{COCH}_3$, 3:1 համակարգում և ֆիզիկաքիմիական անալիզի ժամանակակից մեթոդներով հետազոտվել է դրանց կառուցվածքն ու բացարձակ կոնֆիգուրացիան: Կոմպլեքսներին բնորոշ են լայն կլանման սպեկտրներ 500-550 նմ ալիքի երկարության մարզում (առկա է d-d անցում), ինչն հնարավորություն է տալիս կոմպլեքսների բնութագրման համար օգտագործել էլեկտրոնային սպեկտրները իսկ դիամագնիսական կոմպլեքսների կառուցվածքի նույնականացման համար՝ ^1H ՄՄՌ սպեկտրոսկոպիական մեթոդը:

Նկ. 3-ում բերված են N-բենզիլպրոլինի մնացորդի 2-րդ դիրքում քլոր պարունակող մոդիֆիկացված $\text{Ni}^{\text{II}}\text{-(S)-2-CBPB-(S)-Ala}$ (20) կոմպլեքսի կառուցվածքն ու ^1H ՄՄՌ սպեկտրը:



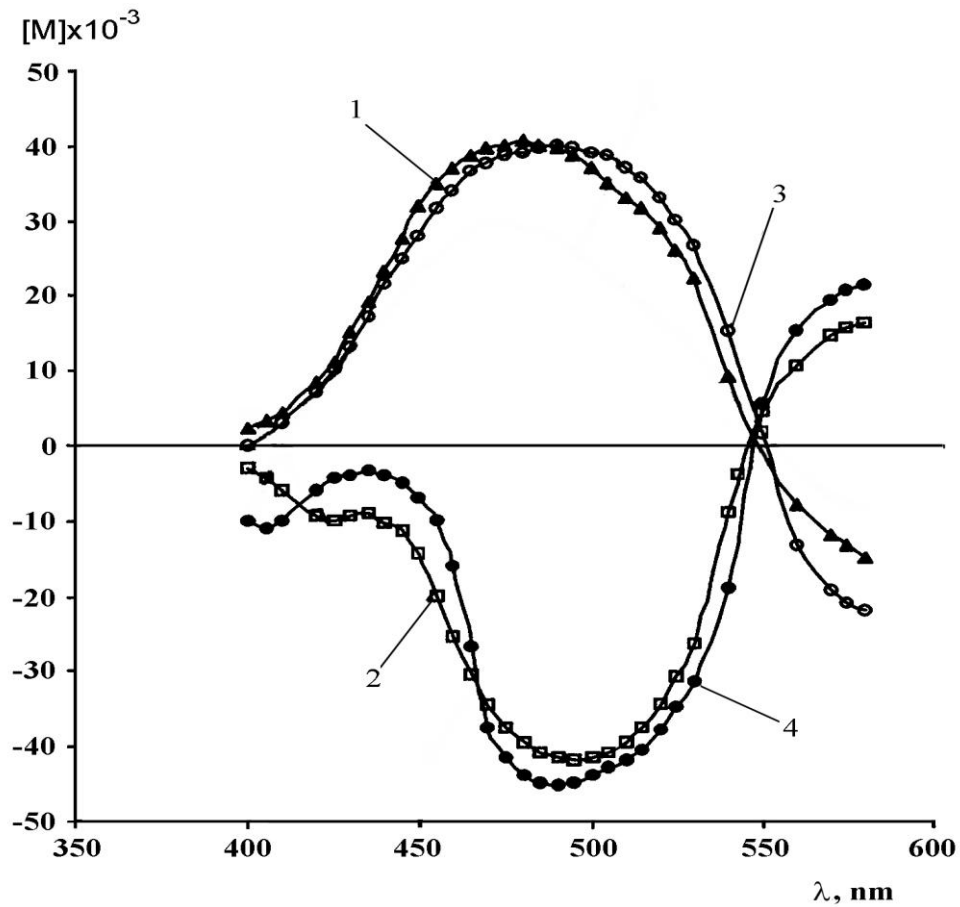
Նկ. 3. Ni^{II}-(S)-2-CBPB-(S)-Ala մոդիֆիկացված կոմպլեքսի ¹H ՄՄՌ-սպեկտրը:

Համաձայն ¹H ՄՄՌ սպեկտրների տվյալների, կոմպլեքսացման ռեակցիաների (S,S)/(S,R) դիաստերեոմերային հարաբերությունը (ռեակցիայի ստերեոսելեկտիվությունը) առավել բարձր է N-բենզիլ պրոլինի ֆենիլային օղակի 2-րդ դիրքում Br տեղակալիչ պարունակող Ni^{II}-(S)-2-BrBPB-(S)-Ala **28** կոմպլեքսի դեպքում և այն կազմում է 99.5/0.5 (տե՛ս աղյուսակ 1): (S,S)/(S,R) հարաբերությունը որոշվել է դիաստերեոիզոմերների խառնուրդում (մինչև քրոմատոգրաֆիան կամ վերաբյուրեղացնելը), ¹H ՄՄՌ սպեկտրալ եղանակով ըստ N-բենզիլ պրոլինային խմբի մեթիլենային պրոտոնների ադանչանների ինտեգրալների հարաբերության՝ 3.62-3.90 մ.մ. և 4.21-4.45 մ.մ. մարզում (AB համակարգ):

Դիաստերեոմեր կոմպլեքսների ալանինի մնացորդի α-ածխածնի ատոմի բացարձակ կոնֆիգուրացիայի որոշման համար օգտագործվել են պոլյարիմետրիկ չափումների, քիրալային ԲԱՅՔ և ռենտգենկառուցվածքային անալիզի մեթոդները:

Սակայն, մինչ այդ (S)-2-CBPB մոդիֆիկացված քիրալային օժանդակ ռեագենտի ալանինային կոմպլեքսի (S,S)- և (S,R)- դիաստերեոմերների համար ստացվել են ՕՊԴ (օպտիկական պտույտի

դիսպերսիա) և դրանք համեմատվել են չմոդիֆիկացված (S)-BPB չմոդիֆիկացված օժանդակ ռեագենտի համապատասխան կոմպլեքսների ՕՊԴ հետ (Նկ. 4):



Նկ. 4. Կոմպլեքսների ՕՊԴ կորերը, CH₃OH, 25 °C:

1. Ni^{II}-(S)-BPB-(S)-Ala; 2. Ni^{II}-(S)-BPB-(R)-Ala; 3. Ni^{II}-(S)-2-CBPB-(S)-Ala;

4. Ni^{II}-(S)-2-CBPB-(R)-Ala:

Ինչպես երևում է կոմպլեքսների ՕՊԴ կորերի համեմատությամբ, չմոդիֆիկացված և մոդիֆիկացված կոմպլեքսների ՕՊԴ կորերում Կոտոնի դրական և բացասական էֆեկտները (արժեքները) համապատասխանում են պիքի երկարության արժեքներին: Իսկ դա նշանակում է, որ որոշակի պիքի երկարության մարզում օպտիկական նշանով կարելի է որոշել դիաստերեոմեր կոմպլեքսի ամինաթթվային մնացորդի α-ածխածնի (S)- կամ (R)-կոնֆիգուրացիան:

Նախկինում (S)-BPB քիրալային ռեագենտի կոմպլեքսների օրինակի վրացույց է տրվել, որ (S)-բացարձակ կոնֆիգուրացիայով

ամինաթթուների կոմպլեքսներին [(S,S-դիաստերեոմերներ] 589 նման իքի երկարության տակ բնորոշ են օպտիկական պտույտի [(α₅₈₉²⁵)] դրական արժեքներ, իսկ (R)-բացարձակ կոնֆիգուրացիայով ամինաթթուների կոմպլեքսներին [(S,R)-դիաստերեոմերներ]՝ բացասական արժեքները [166-168]: Սույն աշխատանքում սինթեզված համապատասխանաբար R_F-ի փոքր արժեքով պլանինի հիմնական դիաստերեոմեր կոմպլեքսների (20, 22, 24, 26, 28, 30, 32, 34, 36) օպտիկական պտույտի դրական արժեքները վկայում են դրանց (S,S)-բացարձակ կառուցվածքի մասին՝ (S)-պլանինի պարունակությամբ (տե՛ս փորձնական մաս): Այնպիսի հիմնական դիաստերեոմեր կոմպլեքսների (S,S)-բացարձակ կոնֆիգուրացիան լրացուցիչ հաստատվել է քիրալային ԲԱՅՔ անալիզի մեթոդով՝ կոմպլեքսների աղաթվային քայքայման խառնուրդներից իոնափոխանակային մեթոդներով անջատված ամինաթթվի բացարձակ կոնֆիգուրացիային էնանթիոմերային մաքրության որոշմամբ: Արդյունքները բերված են (աղ.1):

Աղյուսակ 1

**Քիրալային օժանդակ ռեագենտների կոմպլեքսագոյացման արդյունքները
CH₃OH/KOH միջավայրում, 45-55 °C-ում**

Քիրալային ռեագենտ	Ամինաթթվային կոմպլեքս	Քիմիական ելք, %*	(S,S)/(S,R)**,%
1	2	3	4
(S)-2-CBPB (10)	Ni ^{II} -(S)-2-CBPB-Gly (19)	87.7	-
	Ni ^{II} -(S)-2-CBPB-(S)-Ala (20)	85.0	99.0 / 1.0 (98.5/1.5)
(S)-2-FBPB (11)	Ni ^{II} -(S)-2-FBPB-Gly (21)	90.2	-
	Ni ^{II} -(S)-2-FBPB-(S)-Ala (22)	89.7	99.0 / 1.0 (98.5/1.5)
(S)-3-FBPB (12)	Ni ^{II} -(S)-3-FBPB-Gly (23)	78.4	-
	Ni ^{II} -(S)-3-FBPB-(S)-Ala (24)	81.5	97.5 / 2.5 (97.6/2.4)
(S)-4-FBPB (13)	Ni ^{II} -(S)-4-FBPB-Gly (25)	74.8	-
	Ni ^{II} -(S)-4-FBPB-(S)-Ala (26)	82.6	97.1 / 2.9 (95.5/4.5)
(S)-2-BrBPB (14)	Ni ^{II} -(S)-2-BrBPB-Gly (27)	87.2	-

	Ni ^{II} -(S)-2-BrBPB-(S)-Ala (28)	85.7	99.5 / 0.5
(S)-3-BrBPB (15)	Ni ^{II} -(S)-3-BrBPB-Gly (29)	78.4	-
	Ni ^{II} -(S)-3-BrBPB-(S)-Ala (30)	81.5	97.5 / 2.5
(S)-4-BrBPB (16)	Ni ^{II} -(S)-4-BrBPB-Gly (31)	74.3	-
	Ni ^{II} -(S)-4-BrBPB-(S)-Ala (32)	82.6	97.1 / 2.9

ԱՂՅ ՈՒՍԱԿ

1-ի

Չ ԿՐՈՒՆ ԱԿՈՒՆ ԹՅ ՈՒՆՆՆԸ

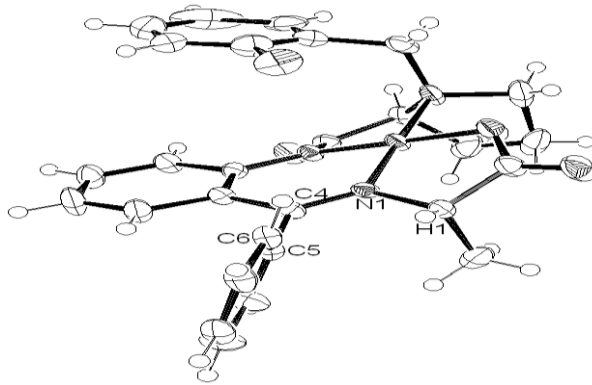
1	2	3	4
(S)-3,4-DMBPB (17)	Ni ^{II} -(S)-3,4-DMBPB-Gly (33)	80.1	-
	Ni ^{II} -(S)-3,4-DMBPB-(S)-Ala (34)	81.0	97/3 (97,2/2,8)
(S)-4-BOBPB (18)	Ni ^{II} -(S)-4-BOBPB-Gly (35)	77.4	-
	Ni ^{II} -(S)-4-BOBPB-(S)-Ala (36)	76.5	97/3 (96,7/3,3)
(S)-BPB***	Ni ^{II} -(S)-BPB-Gly	85-90	-
	Ni ^{II} -(S)-BPB-(S)-Ala	80-85	94/6

* - Դիստերեոմերային խառնուրդի ընդհանուր քիմիական ելքը:

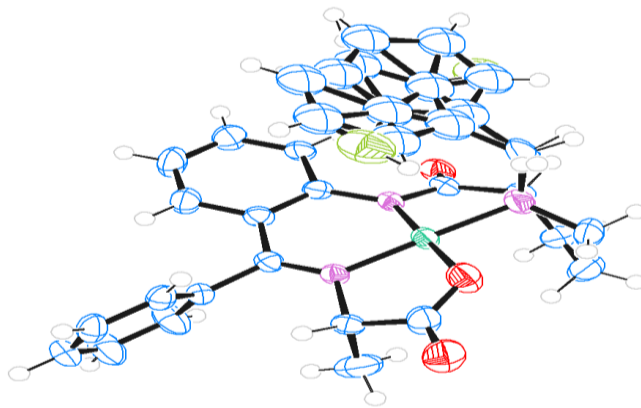
** - Որոշված է ¹H ՄՄՌ սպեկտրոսկոպիայի և քիրալային ԲՄՔ անալիզի մեթոդներով,

*** - Գրական տվյալներ:

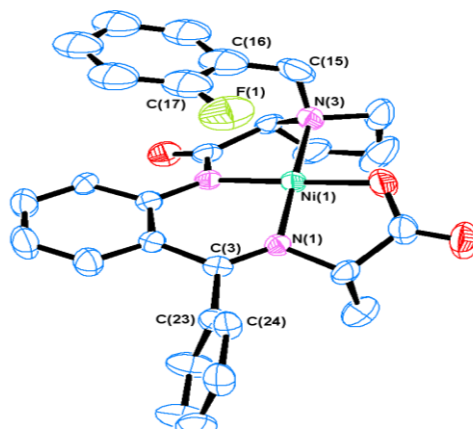
Ինչպես երևում է աղյուսակ 1-ում բերված տվյալներից, նախկինում սինթեզված չտեղակալված (S)-BPB քիրալային ռեագենտից մոդիֆիկացված քիրալային ռեագենտներին անցնելիս նկատվում է (S)-ալանինի կոմպլեքսագոյացման ռեակցիայի ստերեոսելեկտիվության աճ: Հատկապես գերբարձր արդյունքներ են արձանագրվել (S)- 2-CBPB, (S)-2-FBPB և (S)-2-BrBPB քիրալային ռեագենտների դեպքում (համապատասխանաբար ee > 98 % և ee > 99.0): Հալոգեն պարունակող ալանինային կոմպլեքսների կառուցվածքն ու բացարձակ կոնֆիգուրացիան լրացուցիչ հաստատվել են ռենտգենկառուցվածքային անալիզի մեթոդով [204-207]: Կոմպլեքսների մոլեկուլային կառուցվածքները բերված են ստորև 5-9 նկարներում, իսկ առավել արդյունավետ մոնոհալոգեն պարունակող 24, 30 և 36 կոմպլեքսների ռենտգենկառուցվածքային անալիզի տվյալները՝ աղ.2-ում:



Նկ. 5. Ni^{II} -(S)-2-CBPB-(S)-Ala (20) կոմպլեքսի մոլեկուլային կառուցվածքն ըստ ռենտգենկառուցվածքային անալիզի (ՌԿԱ) տվյալների:

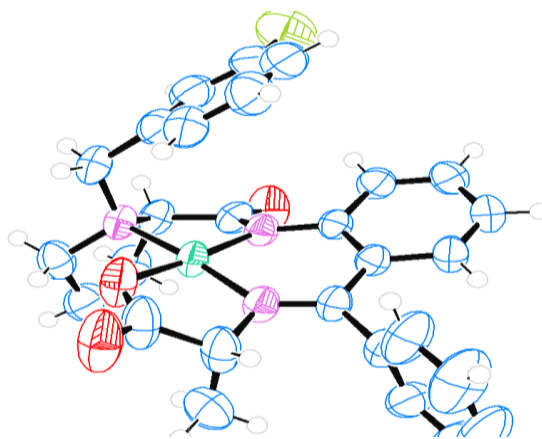


ա

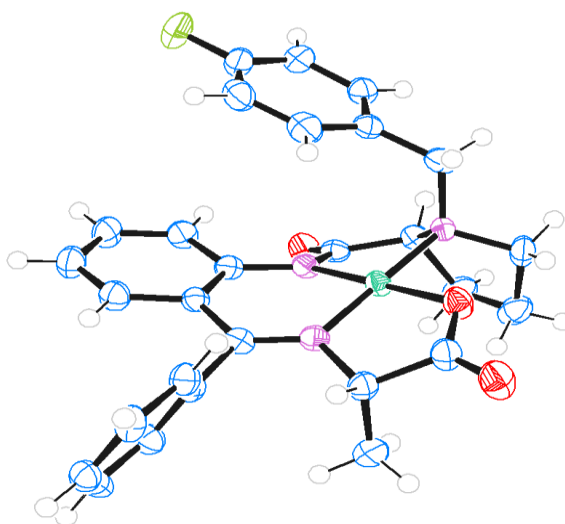


բ

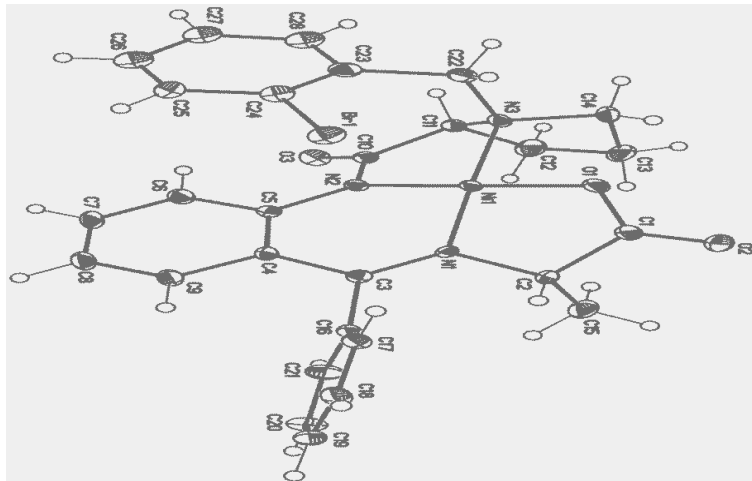
Նկ. 6. Ni^{II} -(S)-2-FBPB-(S)-Ala (22) կոմպլեքսի մոլեկուլային կառուցվածքն ըստ ՌԿԱ տվյալների, ա- (Ա և Բ ատոմարիզումների խառնուրդ); բ-մաքուր Ա ատոմարիզումների կառուցվածքը:



**Նկ. 7. Ni^{II}-(R)-3-FBPB-(R)-Ala (24 կոմպլեքսի հակադիաստերեոմեր)
կոմպլեքսի մոլեկուլային կառուցվածքն ըստ ՌԿԱ
տվյալների:**



**Նկ. 8. Ni^{II}-(S)-4-FBPB-(S)-Ala (26 կոմպլեքսի մոլեկուլային կառուցվածքն
ըստ ՌԿԱ տվյալների:**



Նկ. 9. Ni^{II}-(S)-2-BrBPB-(S)-Ala (28) կոմպլեքսի մոլեկուլյար կառուցվածքն ըստՌԿԱ-ի տվյալների:

Ինչպես երևում է նկ. 6-ից, Ni^{II}-(S)-2-FBPB-(S)-Ala 22 կոմպլեքսի բյուրեղներում հայտնաբերվել է Ա և Բ ատրոպիզոմերների խառնուրդ: Ինչպես նախկինում արձանագրվել էր չմոդիֆիկացված (S)-BPB քիրալային ռեագենտի ամինաթթվային կոմպլեքսների համար, սույն ատենախոսության մեջ սինթեզված N-բենզիլարոլինի մնացորդի ֆենիլային օղակում հալոգենի ատոմ (Cl, F, Br) պարունակող մոդիֆիկացված 20, 22, 28 կոմպլեքսների դեպքում նույնպես մետաղի իոնը կոորդինացված է ամինաթթվի իոնիզացված կարբօքսիլային խմբի թթվածնի, իոնիզացված ամիդային խմբի, պիրոլիդինային ֆրագմենտի և Շիֆի հիմքի ազոտի ատոմների հետ:

Այլ ուսակ 2

Որոշ մոդիֆիկացված կոմպլեքսների ռեադենկառուցվածքային անալիզի տվյալներն ու ճշգրտման պարամետրերը

Կոմպլեքս	20	22	28
Քիմիական ֆորմուլան	C ₂₈ H ₂₆ N ₃ O ₃ ClNi	C _{28.5} H _{27.5} N ₃ O _{3.5} FNi	C ₂₈ H ₂₆ N ₃ O ₃ BrNi
Մոլային զանգվածը	546.68	530.44	591.14
T, K	173	100	100
սինգոնիա	ռոմբիկ	ռոմբիկ	ռոմբիկ
Խումբը	P2 ₁ 2 ₁ 2 ₁	P2 ₁ 2 ₁ 2 ₁	P2 ₁ 2 ₁ 2 ₁
a, Å	9.3354(19)	9.5229(4)	9.2859(6)
b, Å	10.033(2)	9.9635(5)	10.0121(7)
c, Å	25.919(5)	25.4816(11)	25.9971(18)

$V, \text{\AA}^3$	2427.6(8)	25.4816(11)	2417.0(3)
Z	4	4	4
$d_c, \text{գ/սմ}^3$	1.496	1.457	1.625 գ/սմ ³
$F(00)$	1136	1104	1208
$\mu, \text{մմ}^{-1}$	0.946	0.846	2.493 մմ ⁻¹
$2\theta_{max}$, աստիճան	58	60	57
չ ափսոսանքի թիվը	3632	21155	28326
անկախ անդր. թիվը	3632	7020	6984
դիտված անդր. թիվը	3265	5844	6663
ճշգրտվող պարամ. թիվը	325	317	314
$R_1(I > 2\sigma(I))$	0.0604	0.0466	0.0542
wR_2 (բոլոր տվյալները)	0.1678	0.1159	0.124
GOF	1.027	1.016	1.016
Ֆլեկի պարամետրը	0.00(3)	0.01(5)	0.001(9)
T_{min}, T_{max}	-	0.842	-

Այդպիսի կոմպլեքսներում խելատային օղակներն աղավաղված են և N -բենզիլարոլինի մնացորդի ֆենիլային խումբը օրիենտացված է մետաղի կոորդինացիոն հարթության վերևում՝ *re* դիրքում, ստեղծելով յուրահատուկ քիրալային շրջափակում ամինաթթվային մնացորդի շուրջ՝ Շիֆի հիմքի հարթության այդ նույն կողմից:

Նման կառուցվածքով ամինաթթվային կոմպլեքսների շարքում թերմոդինամիկորեն ձեռնտու է ամինաթթվային մնացորդի ծավալուն և ալկիլային ռադիկալի աքսիալ օրիենտացիան, իսկ α -պրոտոնի դեպքում՝ էկվատորիալ օրիենտացիան: Կոմպլեքսների նման տարածական կառուցվածքը համապատասխանում է դրանց ամինաթթվային մնացորդների α -ածխածնի ատոմի (*S*)-բացարձակ կոնֆիգուրացիային, ինչով էլ բացատրվում է կոմպլեքսագոյացման ռեակցիայի արդյունքում առաջացած դիաստերեոմերային խառնուրդում (*S*)-ալանին պարունակող (*S,S*)-դիաստերեոմերների կոմպլեքսների բարձր թերմոդինամիկական ավելցուկը (տե՛ս աղ.1):

Ըստ ռենտգենկառուցվածքային անալիզի տվյալների, N -բենզիլ-

սրուիսի մնացորդի ֆենիլային օղակ հալոգենի ներմուծումը հարուցում է մետաղի կոորդինացիոն հարթությունում բենզիլային խմբի դիրքի փոփոխություն, որն հատկապես զգալի կերպով է դրսևորվում ֆենիլային օղակի 2-րդ դիրքում Cl և F-տեղակալիչների առկայության դեպքում:

Դրամասին է վկայում կոմպլեքսի կառուցվածքում N3-C15-C16-C17 թորսիոն անկյան արժեքի փոփոխությունը (աղ. 3):

Աղյուսակ 3

Ալանիի որոշ մոդիֆիկացված կոմպլեքսների ռենտգենկառուցվածքային անալիզի տվյալները

Կոմպլեքսների պարամետրերը	Ni ^{II} -(S)-2-CBPB- (S)-Ala	Ni ^{II} -(S)-2-FBPB-(S)- Ala	Ni ^{II} -(S)-2-BrBPB-(S)- Ala
1	2	3	4
Ni---հալոգեն հեռավորությունը	3.149	3.001	3.673
Ni---C(16)-հեռա վորությունը, Å ⁰	3.403	3.052	3.372
Ni-N3-C15-C16 թորսիոն անկյունը	-69.16	-62.1	-60.4
Ni-N3-C15-C16-C-17 թորսիոն անկյունը	87.75	79.72	86.51
N1-C3-C23-C-24 թորսիոն անկյունը	69.97	73.35	78.49

Աղյուսակ 3-2 արունակությունը

1	2	3	4
Կոմպլեքսների պարամետրերը	Ni ^{II} -(S)-3-FBPB-(S)- Ala	Ni ^{II} -(S)-4-FBPB-(S)- Ala	Ni ^{II} -(S)-3,4-DMBPB- (S)-Ala
Ni---հալոգեն հեռավորությունը	4.651	4.424	6.673
Ni---C(16)-հեռա վորությունը, Å ⁰	3.122	3.087	3.372
Ni-N3-C15-C16 թորսիոն անկյունը	-51.52	-48.3	-70.4
Ni-N3-C15-C16-C-17 թորսիոն անկյունը	88.81	89.23	90.32

N1-C3-C23-C-24 թորսիոն անկյունը	82.89	84.11	81.7
---------------------------------------	-------	-------	------

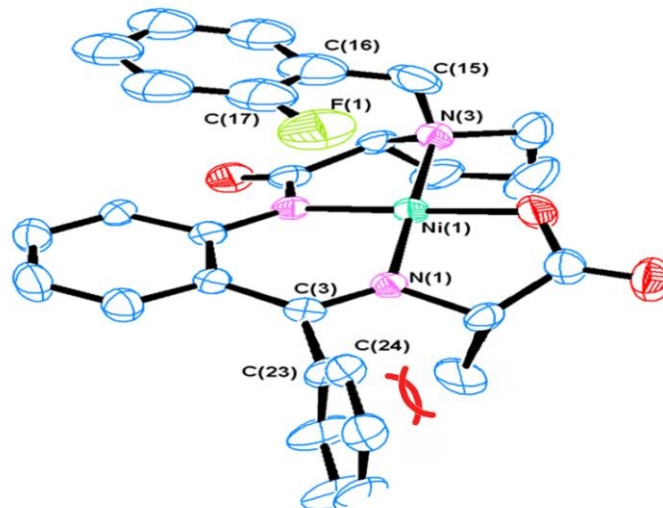
Աղյուսակի տվյալների վերլուծության հետևում է, որ կենտրոնական մետաղի իոնի և N-բենզիլ պրոլինի մնացորդի բենզիլային խմբի (X1, C 16) ատոմների միջև եղած հեռավորությունը նվազագույնի է հասնում նույն մնացորդի ֆենիլային խմբի 2-րդ դիրքում քլոր և ֆտոր պարունակող մոդիֆիկացված կոմպլեքսների դեպքում՝ Ni^{II}-(S)-2-CBPB-(S)-Ala (20) և Ni^{II}-(S)-2-FBPB-(S)-Ala (22):

Արձանագրված տվյալների հիման վրա կարելի է կատարել հետևյալ ենթադրությունները: Յավանաբար, 2-րդ դիրքում հալոգեն տեղակալիչի և կենտրոնական մետաղի իոնի միջև գործում է որոշակի ձգողական փոխազդեցություն, ինչի շնորհիվ N-բենզիլ-պրոլինի մնացորդի բենզիլային խումբը տեղաշարժվում է դեպի մետաղի իոնը և հնարավորինս ավելի մոտ է բաշխվում ամինաթթվային մնացորդին: Անշուշտ, դա բերում է կենտրոնական մետաղի իոնի N-բենզիլ պրոլինի մնացորդի ֆենիլային օղակի միջև հեռավորության (Ni---C(16)) կրճատմանը, որը Ni^{II}-(S)-2-CBPB-(S)-Ala (20) և Ni^{II}-(S)-2-FBPB-(S)-Ala (22) կոմպլեքսների համար համապատասխանաբար կազմում է 3.403 Å⁰ և 3.052 Å⁰: Ինչպես և սպասվում էր, առավել էլեկտրաբասական F տեղակալիչ պարունակող 22 կոմպլեքսի դեպքում այդ հեռավորությունը նվազագույնն է: Դա իր հերթին բերում է կոմպլեքսի մակրոկառուցվածքում Շիֆի հիմքի հարթության *re* կողմից ամինաթթվային մնացորդի քիրալային շրջափակման մեծացմանը, ինչը կարող է պատճառ հանդիսանալ համակարգի ստերեոդիֆերենցող հատկությունների (էնանտիոսելեկտիվային էֆեկտների) հզորացմանը:

Մյուս կողմից, ինչպես հետևում է աղյուսակի տվյալներից, N-բենզիլային մնացորդի ֆենիլային խմբի 2-րդ դիրք հալոգենի ատոմների ներդրումը կտրուկ փոփոխում է ալդիմինային (-N=C-) ածխածնի մոտ գտնվող ֆենիլային խմբի տարածական դիրքը: Եթե չմոդիֆիկացված (S)-BPB օժանդակ քիրալային ռեագենտի ամինաթթվային կոմպլեքսների կառուցվածքում այդ ֆենիլային խումբը Շիֆի հիմքի հարթության նկատմամբ զբաղեցնում է

ուղղահայաց դիրք և N1-C(3)-C(23)-C(24) թորսիոն անկյունը կազմում է 90° , ապամոդիֆիկացված կոմպլեքսներում նկատվում է այդ թորսիոն անկյան շեղում ուղղահայաց դիրքից: Ընդ որում, առավելագույն շեղում 90° -ից նկատվում է **20** Ni^{II}-(S)-2-CBPB-(S)-Ala և **22** Ni^{II}-(S)-2-FBPB-(S)-Ala կոմպլեքսների դեպքում՝ համապատասխանաբար 23° և 20° :

Շիֆի հիմքի հարթության նկատմամբ ալդիմինային ֆենիլային խմբի դիրքի նման կարգի շեղումները բերում են այդ նույն ֆենիլային խմբի և կոմպլեքսի ամինաթթվային մնացորդի կողքային ռադիկալի (տվյալ դեպքում՝ ալանինի մնացորդի մեթիլային խմբի) միջև հեռավորության կտրուկ կրճատման, ինչը հատկապես առավել ուժեղ է արտահայտվում ամինաթթվի (R)-կոնֆիգուրացիայի դեպքում (տե՛ս նկ.10):



Նկ. 10. Ni^{II}-(S)-2-FBPB-(R)-Ala կոմպլեքսի կառուցվածքում ալանինի մնացորդի մեթիլային խմբի և ալդիմինային ֆենիլի միջև հնարավոր չկապող վանողական փոխազդեցությունը:

Հաստատվել է, որ 2-FBPB քիրալային օժանդակ ռեագենտի **22** կոմպլեքսի հիմնական ատրոպիզմների կառուցվածքում (նկ. 6) ֆտորի ատոմն, ի տարբերություն **24** (S)-3-FBPB և **26** (S)-4-FBPB քիրալային օժանդակ ռեագենտների կոմպլեքսների, բաշխված է անմիջապես Ni^{II} իոնի վերևում և չի բացառվում դրա ապիկալ կոորդինացիան մետաղի իոնի հետ: Վերջին հանգամանքը նպաստում է կոմպլեքսի կառուցվածքում էլեկտրոնային խտության բաշխվածության զգալի

փոփոխության: Կարելի է ենթադրել, որ դա կբերի այդ կոմպլեքսի ամինաթթվային մնացորդի CH-թթվայնության, հետևաբար նաև դրա ալկիլման ռեակցիաների արագության կտրուկ աճի 22 կոմպլեքսի կիրառման ժամանակ [207]:

Բացի դրանից, 22 կոմպլեքսի դեպքում 2-Ֆտոր տեղակալիչի և կենտրոնական մետաղի իոնի միջև հեռավորության կրճատումն իր հերթին կարող է հարուցել կոմպլեքսի ամինաթթվային մնացորդի C-ալկիլման ռեակցիաների ստերեոսելեկտիվության աճ, պայմանավորված հետևյալ գործոններով.

1. հալոգենի ատոմի առկայությունը N-բենզիլային մնացորդի Ֆենիլային օղակի 2-րդ դիրքում ապահովում է այդ ֆրագմենտի տարածական բաշխումն անմիջապես ամիդային կապի վրա, քանի որ այդ ֆրագմենտը ֆիքսված է Ni^{II} իոնի վերևում: Ֆենիլային օղակի 3 կամ 4 դիրքերում հալոգենի ատոմի գտնվելու դեպքում մետաղ-հալոգեն համեմատաբար թույլ փոխազդեցության պատճառով N-բենզիլային ֆրագմենտը չի ֆիքսվում անմիջապես ամիդային կապի վերևում (կոնֆորմացիոն գործոններ);
2. քլորի կամ ֆտորի ատոմները հանդիսանում են տեղակալիչներ, որոնք ունեն $+M$ էֆեկտ ($\sigma = 0.337$ ֆտորի համար և $\sigma = 0.373$ քլորի համար) և $-I$ էֆեկտ ($\sigma_I = 0.52$ ֆտորի համար և $\sigma_I = 0.47$ քլորի համար) (Էլեկտրոնային գործոններ),
3. N-բենզիլային մնացորդի 2-հալոգեն տեղակալված արոմատիկ օղակի և Շիֆի հիմքի հետ զուգորդված իոնիզացված կարբանիլ իդային ֆրագմենտի այսպես կոչված *Staking*-փոխազդեցության հետևանքով հեշտանում է միջանկյալ կարբանիոնի առաջացումն ու բացասական լիցքի առավել արդյունավետ դելոկալացումը 2-Ֆտորբենզիլային խմբի մասնակցությամբ:

Ռենտգենկառուցվածքային անալիզի հիման վրա վերը բերված պնդումներից ելնելով, ինչպես ստերեոսելեկտիվության, այնպես էլ ալկիլման ռեակցիաների կարճատևության տեսանկյունից լավագույն արդյունքներ կարելի է ակնկալել 2-CBPB և 2-FBPB

քիրալ այ ին օժանդակ ռեագենտների հիման վրա կառուցված կոմպլեքսների դեպքում, որոնք *N*-բենզիլ պրոլինային ֆրագմենտի ֆենիլ այ ին օղակի *o*-դիրքում պարունակում են ֆտորի կամ քլորի ատոմ: Հաշվի առնելով ֆտորի ատոմի $-I$ էֆեկտի ավելի մեծ արժեքը կարելի է սպասել, որ ալկիլման ռեակցիաների տևողությունը 2-FBPB կոմպլեքսների կիրառմամբ կլինի առավել կարճատև:

Արձանագրված օրինաչափություններից ելնելով (*S*)- α -ամինաթթուների առավել բարձր ստերեոսելեկտիվություն կարելի է սպասել 2-FBPB քիրալ այ ին օժանդակ ռեագենտի 22 ամինաթթվային կոմպլեքսի ալկիլման ռեակցիաների դեպքում, ելնելով այն փաստից, որ դրանցում *N*-բենզիլ պրոլինի մնացորդի բենզիլային խումբը առավելագույնս մոտեցված է նիկելի կենտրոնական իոնին: Սակայն, հաշվի առնելով այն հանգամանքը, որ կոմպլեքսի խառնուրդում հիմնական **U** ատրոպիզոմերի հետ հավասար քանակությամբ պարունակվում է նաև **P** ատրոպիզոմեր (նկ. 6 ա), որի էնանտիոսելեկտիվային էֆեկտները պետք է համարժեք լինեն ֆենիլային օղակի այլ դիրքերում (*U*- կամ *U'*) ֆտոր պարունակող կոմպլեքսներին, կարելի է սպասել գումարային մինչև 96 % արդյունարար ստերեոսելեկտիվություն՝ 2-FBPB քիրալ այ ին օժանդակ ռեագենտի ամինաթթվային կոմպլեքսների կիրառմամբ (*S*)- α -ամինաթթուների ասիմետրիկ սինթեզի ռեակցիաներում:

Այսպիսով, $C=N$ կապի հարթության նկատմամբ ալդիմինային ֆենիլային խմբի թորսիոն անկյան փոքրացումը էներգետիկ տեսանկյունից ավելի ձեռնտու է, քան հալոգեն տեղակալիչի դիրքի փոփոխությունը Ni^{II} իոնի կոորդինացիոն թաղանթում (պետք է հաղթահարվի $Ni-X$ --- δ գողականությունը):

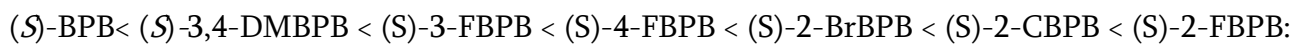
Նման ձգողական փոխազդեցությունների հետևանքով Ni^{II} -(*S*)-2-FBPB-(*S*)-Ala (22) կոմպլեքսի կառուցվածքը մյուս կոմպլեքսների համեմատ դառնում է ավելի կոշտ, ինչը և պատճառ է հանդիսանում ատրոպիզոմերիայի երևույթին 2-FBPB քիրալ այ ին օժանդակ ռեագենտի ամինաթթվային կոմպլեքսներում:

(*S,R*)-կոնֆիգուրացիայով դիաստերեոմեր կոմպլեքսների

կառուցվածքում ամինաթթվային մնացորդի ծավալուն ռադիկալներն ուղղված են դեպի ազոմեթիլային C=N խմբի հարթության նկատմամբ համեմատաբար ավելի մեծ անկյան տակ թեքված պլդիմիլային ֆենիլային օղակի և N-բենզիլպրոլինային մնացորդի ֆենիլային օղակի հալոգեն տեղակալիչի կողմը: Խմբերի նման տարածական բաշխումը մետաղի իոնի կոորդինացիոն թաղանթում թերմոդինամիկորեն քիչ ձեռնտու է (օժտված է ավելի մեծ ազատ էներգիայով), ինչով և կարելի է բացատրել (S,R)-դիաստերեոիզոմերների աննշան պարունակությունը կոմպլեքսագոյացման ռեակցիաների արգասիքներում:

Վերը շարադրվածից երևում է, որ կոմպլեքսների ստերեոդիֆերենցող հատկություններն առավելագույն ձևով են արտահայտվում N-բենզիլպրոլինային մնացորդի ֆենիլային օղակի 2-րդ դիրքում Cl և F տեղակալիչներ պարունակող մոդիֆիկացված 2-CBPB և 2-FBPB մոդիֆիկացված քիրալային օժանդակ ռեագենտների դեպքում:

Յետևաբար, կարելի է սպասել կինետիկական և թերմոդինամիկական դիաստերեոսելեկտիվության աճ ստորև բերված քիրալային օժանդակ ռեագենտների շարքում՝ դրանց ամինաթթվային մնացորդների C-ալկիլման, ալդոլային կոնդենսման և այլ ասիմետրիկ փոխարկումների ռեակցիաներում.



Սինթեզված մոդիֆիկացված քիրալային օժանդակ ռեագենտների ամինաթթվային 19-36 կոմպլեքսները հետազոտվել են ալկիլ հալոգենիդներով դրանցում ամինաթթվային մնացորդների ասիմետրիկ C-ալկիլման և ալդոլային կոնդենսման ռեակցիաներում:

3.2. Մոդիֆիկացված կոմպլեքսները ամինաթթուների կենսամիմետիկ ասիմետրիկ սինթեզի ռեակցիաներում՝ որպես ՊՏ-կախյալ ֆերմենտների մոդելային համակարգեր

Ամինաթթուների ասիմետրիկ կենսամիմետիկ սինթեզին

նվիրված գրականության մեջ նկարագրված առավել հայտնի մեթոդների վերլուծության հետևում է, որ տեխնոլոգիական մատչելիության տեսանկյունից ամինաթթուների փոքրածավալ պրեպարատիվ արտադրության կազմակերպման համար ավագույն են համարվում բնական (S)-պրոլին ամինաթթվի քիրալային կարբոնիլային ածանցյալների՝ (S)-N-(2-բենզոզիլ ֆենիլ)-1-բենզիլ պիրոլիդին-2-կարբոքսամիդի՝ (S)-BPB (S)-N-(2-բենզոզիլ ֆենիլ)-1-(3,4-դիքլորբենզիլ) պիրոլիդին-2-կարբոքսամիդի՝ (S)-3,4DCBPB հիման վրա մշակված մեթոդները [164,166]: Դրանց հիման վրա կառուցված կոմպլեքսներն, որպես ՊՖ-կախյալ ֆերմենտների պարզ մոդելային համակարգեր, օժտված են բարձր էնանթիո- և դիաստերեոսելեկտիվությամբ և ամինաթթվային մնացորդների բավարար ՇԻ-թթվայնությամբ, ինչն հնարավորություն է ընձեռում հեշտությամբ իրականացնել ամինաթթվային մնացորդների ասիմետրիկ C-ալկիլման ռեակցիաներ՝ մինչև 88-92 % ստերեոսելեկտիվությամբ, զանազան սպիտակուցային և ոչ սպիտակուցային ամինաթթուների առաջացմամբ: Այդ մեթոդների հիմնական մատչելիություննը պայմանավորված է տեխնոլոգիական ունիվերսալությամբ, ինչը թույլ է տալիս միևնույն քիրալային ռեագենտի և հիմնական ելային հումքի կիրառմամբ, մատչելի և էժան սպիտակուցային ամինաթթուներ գլիցինից և (R,S)-ալանինից (կգ-ը՝ 10 ԱՄՆ դոլլար) ստանալ տարբեր կառուցվածքի կարևոր և թանկարժեք ոչ սպիտակուցային ամինաթթուներ (1գ՝ 150-350 ԱՄՆ դոլլար): Անհրաժեշտ է նշել, որ սինթեզից հետո ելային քիրալային կարբոնիլային ածանցյալները (օժանդակ ռեագենտները) վերականգնվում են նախնական օպտիկական ակտիվության ամբողջական պահպանմամբ, ինչն հնարավորություն է տալիս դրանց բազմակի անգամ օգտագործել տարբեր ամինաթթուների ասիմետրիկ սինթեզի ռեակցիաներում:

Հայտնի մեթոդների առանցքային թերություններից են սինթեզի երկարատևությունն (3-5 ժամ) և ոչ բավարար ստերեոսելեկտիվությունն անմիջապես օպտիկապես մաքուր ամինաթթու ստանալու համար; սինթեզված նպատակային ամինաթթուները (միջինացված տվյալներով մինչև 88-90 %

Էնանտիոմերային մաքրությունը) ենթարկվում են լրացուցիչ քրոմատոգրաֆացման կամ բազմակի վերաբյուրեղացման՝ օպտիկապես մաքուր արգասիքներ ստանալու նպատակով: Վերջին հանգամանքը զգափորեն նվազեցնում է վերջանյութերի քիմիական ելքը, և ամենակարևորը, անկիրառելի են դառնում իզոտոպներով նիշակրված ամինաթթուների սինթեզի պրոցեսներում կիրառելու համար՝ իզոտոպների կիսատրոհման ժամանակահատվածների կարճատևության պատճառով:

Յետևաբար, ամինաթթուների ասիմետրիկ սինթեզի արագ (մինչև 15-20 րոպե) և բարձր սելեկտիվ (ee ~ 97-98 %) մեթոդների մշակումը համարվում է կարևոր և հրատապ խնդիր՝ հատկապես հաշվի առնելով իզոտոպով նիշակրված ոչ սպիտակուցային ամինաթթուների կարևոր դերը ՊԷՏ-ախտորոշման բնագավառում:

Յիմք ընդունելով գրական ակնարկում բերված աշխատանքների վերլուծությունը, ատենախոսության շրջանակներում սինթեզվել են (S)-պրուլին ամինաթթվի նոր մոդիֆիկացված քիրալային կարբոնիլային ածանցյալների շարք և դրանց ամինաթթվային կոմպլեքսներ՝ N-բենզիլպրուլինի մնացորդի ֆենիլային օղակի տարբեր դիրքերում էլեկտրոնաակցեպտոր (Cl, F, Br) և էլեկտրոնադոնոր (CH_3) տեղակալիչների պարունակությամբ (նկ. 1ա, 1բ) և դրանք որպես ՊՖ-կախյալ ֆերմենտների նոր արդյունավետ մոդելային համակարգեր հետազոտվել α -ամինաթթուների ասիմետրիկ կենսամիմետիկ սինթեզի ռեակցիաներում:

3.2.1. (S)-պրուլինի հիման վրակառուցված մոդիֆիկացված նոր կոմպլեքսների հետազոտումն ալկիլ հալոգենիդներով ամինաթթվային մնացորդների C-ալկիլման ռեակցիաներում

Վերջին տասնամյակների ընթացքում առանձնակի ուշադրության են արժանանում ոչ սպիտակուցային α -տեղակալված α -ամինաթթուները՝ առաջին հերթին պայմանավորված դրանց կիրառական նշանակությամբ ինչպես բժշկության և դեղագործության (որպես հակաբաղկեղային, հակավիրուսային, ցավազրկող հիպերտենզիվային և այլ դեղապատրաստուկների ակտիվ բաղադրիչներ) [1-4]: Ոչ սպիտակուցային α -ամինաթթուների

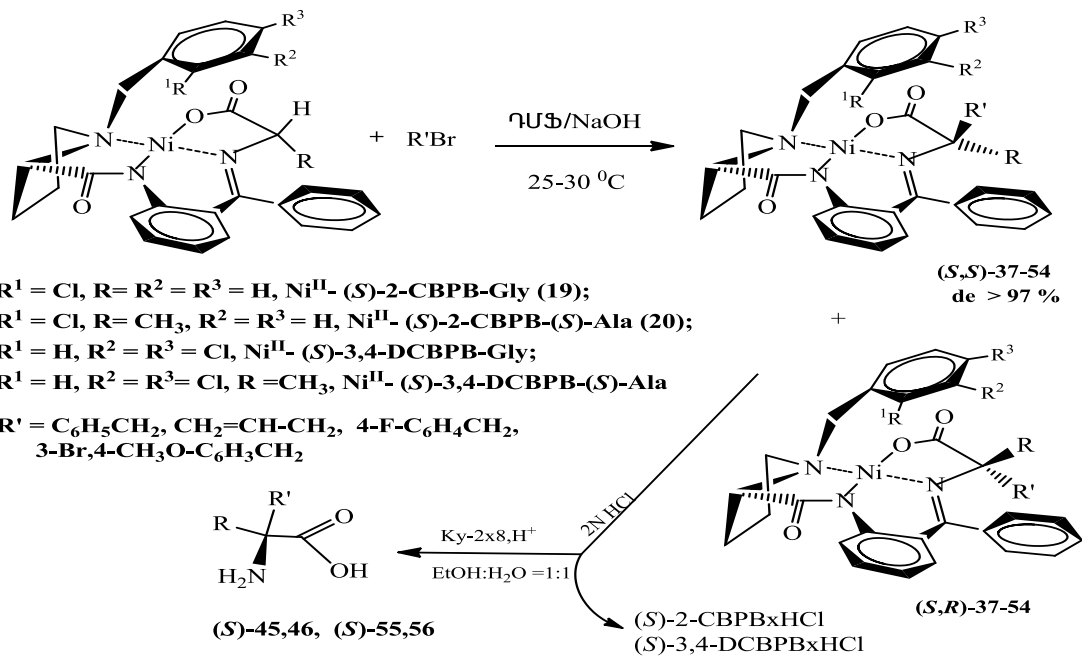
կիրառման կարևորագույն ուղորտներից է նաև ՊԷՏ (պրզիտրոնային էմիսիոնային տոմոգրաֆիան) ախտորոշումը, որտեղ ատոմների նիշակրված իզոտոպներ պարունակող (^{11}C , ^{18}F և այլն) օպտիկապես ակտիվ α -ամինաթթուներն հաջողությամբ կիրառվում են որպես միջարթ հիվանդությունների (ուռուցքային, սրտային և այլն) արդյունավետ ՊԷՏ ռադիոֆարմապրեպարատներ [9-11]:

Եվ պատահական չէ էնանտիոմերապես մաքուր ոչ սպիտակուցային α -ամինաթթուների արտադրության համար ասիմետրիկ սինթեզի մեթոդների հանդեպ դեղարտադրող ձեռնարկությունների աճող հետաքրքրությունն աշխարհում, քանզի ամինաթթուների ստացման ավանդական մանրէաբանական և էնզիմատիկ մեթոդներն արդյունավետ չեն օպտիկապես գերմաքուր ամինաթթուների ստացման համար:

Ուստի, հետազոտության այս փուլում, սինթեզված N-բենզիլ պրոլինի մնացորդի ֆենիլային օղակի տարբեր դիրքերում էլեկտրոնաակցեպտոր (F, Cl, Br և այլն) և էլեկտրոնադոնոր (CH_3) տեղակալիչներ պարունակող մոդիֆիկացված քիրալային ռեագենտների և ամինաթթուների Շիֆի հիմքերի հետ Ni^{II} իոնի առաջացրած հարթ քառակուսային 19-36 կոմպլեքսներն հետազոտվել են տարբեր ալկիլ հալոգենիդների հետ ասիմետրիկ կոնդենսման ռեակցիաներում [208-212]:

3.2.1.1. Քլոր պարունակող մոդիֆիկացված կոմպլեքսների (Gly, Ala) հետազոտումն ամինաթթվային մնացորդի C- ալկիլման ռեակցիաներում:

Սիեմա4



Սխեմա 4-ում բերված է *N*-բենզիլ պրոլինային մնացորդի ֆենիլային օղակի 2-րդ դիրքում բլոր պարունակող նոր մոդիֆիկացված և նախկինում սինթեզված (*S*)-3,4-DCBPB քիրալային օժանդակ ռեագենտների հիման վրա սինթեզված գլիցինային և ալանինային 19 և 20 կոմպլեքսների ալկիլման ընթացքը:

$R^1 = Cl, R = R^2 = R^3 = H, R' = C_6H_5CH_2, (S,S)\text{-} (37)$; $R^1 = Cl, R = R^2 = R^3 = H, R' = CH_2=CH-CH_2,$
 $(S,S)\text{-} (38)$; $R^1 = Cl, R^2 = R^3 = H, R' = 4-FC_6H_4CH_2, (S,S)\text{-} (39)$; $R^1 = Cl, R = R^2 = R^3 = H, R' = 3-Br-4-$
 $CH_3O-C_6H_3CH_2, (S,S)\text{-} (40)$; $R = R_1 = H, R^2 = R^3 = Cl, R' = C_6H_5CH_2, (S,S)\text{-} (41)$; $R = R^1 = H, R^2 =$
 $R^3 = Cl, R' = CH_2=CH-CH_2 (S,S)\text{-} (42)$; $R = R^1 = H, R^2 = R^3 = Cl, R' = 4-FC_6H_4CH_2, (S,S)\text{-} (43)$; $R =$
 $R^1 = H, R^2 = R^3 = Cl, R' = 3-Br-4-CH_3O-C_6H_3CH_2, (S,S)\text{-} (44)$; $R = H, R' = 3-Br-4-CH_3O-C_6H_3CH_2;$
 $(S)\text{-} (45)$; $R = H, R' = 4-F-C_6H_4CH_2, (S)\text{-} (46)$; $R = CH_3, R^1 = Cl, R^2 = R^3 = H, R' = C_6H_5CH_2, (S,S)\text{-}$
 (47) ; $R = CH_3, R^1 = Cl, R^2 = R^3 = H, R' = CH_2=CH-CH_2, (S,S)\text{-} (48)$; $R = CH_3, R^1 = Cl, R^2 = R^3 = H,$
 $R' = 4-FC_6H_4CH_2, (S,S)\text{-} (49)$; $R = CH_3, R^1 = Cl, R^2 = R^3 = H, R' = 3-Br-4-CH_3O-C_6H_3CH_2; (S,S)\text{-}$
 $(50), R^1 = H, R^2 = R^3 = Cl, R = CH_3, R' = C_6H_5CH_2, (S,S)\text{-} (51)$; $R^1 = H, R^2 = R^3 = Cl, R = CH_3, R' =$
 $CH_2=CH-CH_2, (S,S)\text{-} (52)$; $R^1 = H, R^2 = R^3 = Cl, R = CH_3, R' = 4-FC_6H_4CH_2; (S,S)\text{-} (53)$; $R^1 = H, R^2 =$
 $R^3 = Cl, R = CH_3, R' = 3-Br-4-CH_3O-C_6H_3CH_2, (S,S)\text{-} (54)$; $R = CH_3, R' = 3-Br-4-OMeC_6H_3CH_2;$
 $(S)\text{-} (55)$; $R = CH_3, R' = 4-FC_6H_4CH_2, (S)\text{-} (56)$:

Ալկիլման արգասիք կոմպլեքսների քայքայումից ստացված հայտնի ամինաթթուները չեն համարակալվել: Արդյունքները բերված են աղ. 4-ում:

ԱՆՅՈՒՆ 4

Քլոր արուհակող մոդիֆիկացված գլիցինային և ալանինային կոմպլեքսների ամինաթթվային մնացորդի ալկիլ հալոգենիդներով C- ալկիլ մանարդյունքները ԴՄՏ-ում և ալկիլ ոլոնեպետ/ NaOH = 1/1 (3/1), t = 25 °C-ում

Թ	Ալկիլ վող կոմպլեքս	Ռեագենտ ^ա	Տևող. րոպե	Ալկիլ ված կոմպլեքս	(S,S)/(S,R) (%) ^բ	Ելքը (%) ^գ
1	2	3	4	5	6	7
1	Ni ^{II} -(S)-2-CBPB-Gly (19)	C ₆ H ₅ CH ₂ Br	5	37	97.5/2.5	79,3
2	-“-	CH ₂ =CH-CH ₂ -Br	9	38	98.08/1.92	81,5
3	-“-	4-F-C ₆ H ₄ CH ₂ Br	10	39	96.00/4.00	82,2
4	-“-	3-Br-4-CH ₃ O-C ₆ H ₃ CH ₂ Br	10	40	96.64/3.36	77,0
5	Ni ^{II} -(S)-3,4-DCBPB-Gly	C ₆ H ₅ CH ₂ Br	8	41	97.2/2.8	79.3
6	-“-	CH ₂ =CH-CH ₂ -Br	9	42	96.6/3.4	77.0
7	-”-	4-F- C ₆ H ₄ CH ₂ Br	10-12	43	95,52/4,48	76,1
8	-”-	3-Br-4-CH ₃ O-C ₆ H ₃ CH ₂ Br	10	44	94,99/5,01	77,5
9	Ni ^{II} -(S)-BPB-Gly	C ₆ H ₅ CH ₂ Br	25	*	88.8/11.2	83.4
10	-“-	CH ₂ =CH-CH ₂ -Br	45	*	89.8/10.2	79.6
11	Ni ^{II} -(S)-2-CBPB-(S)-Ala (20)	C ₆ H ₅ CH ₂ Br	8	47	96.8/3.2	77.,9
12	-“-	CH ₂ =CH-CH ₂ -Br	25	48	99.9/0.1	75.7
13	-“-	4-F-C ₆ H ₄ CH ₂ Br	60	49	99.1/0.9	82.7
14	-“-	3-Br-4-CH ₃ O-C ₆ H ₃ CH ₂ Br	25	50	97.5 /2.5	81.2
15	Ni ^{II} -(S)-3,4-DCBPB-(S)-Ala	C ₆ H ₅ CH ₂ Br	18	51	96,2/3,8	74,6

ԱՆՅՈՒՆ 4-ի շարունակություն

1	2	3	4	5	6	7
16	-“-	CH ₂ =CH-CH ₂ -Br	27	52	99.3/0.7	74.7
16	-“-	4-F- C ₆ H ₄ CH ₂ Br	60	53	98,3/1,7	79,8
17	-“-	3-Br-4-CH ₃ O-C ₆ H ₃ CH ₂ Br	60	54	97.4/2.6	79,8
18 ^դ	Ni ^{II} -(S)-BPB-(S)-Ala	C ₆ H ₅ CH ₂ Br	*	90	89,7/10,3	76.2
19 ^դ	-“-	4-F-C ₆ H ₄ CH ₂ Br	*	80	89,8/10,2	81.5
20 ^դ	-“-	3-Br-4-CH ₃ O-C ₆ H ₃ CH ₂ Br	*	180	90/10	75.0

*Յամեմատության համար առյուսակում բերված են նաև չմոդիֆիկացված (S)-BPB քիրալային օժանդակ ռեագենտի ամինաթթվային կոմպլեքսների պլիլման առյուսակները:

ա). Ալկիլոլ ռեագենտները բոլոր փորձերում վերցվել են՝ գլիցինի կոմպլեքսի համեմատ 1.5 էկվ քանակով, իսկ պանիկի կոմպլեքսի դեպքում՝ 3-Br-4-CH₃OC₆H₃CH₂Br՝ 3,0 էկվ, 4-F-C₆H₄CH₂Br՝ 4,0 էկվ, CH₂=CH-CH₂Br՝ 2,5 էկվ և C₆H₅CH₂Br = 2,5 էկվ քանակներով:

բ). Որոշվել է քիրալային ԳՅՔ անալիզի մեթոդով:

գ). Դիաստերեոիզոմեր կոմպլեքսների ընդհանուր քիմիական ելքը պլիլման փուլում:

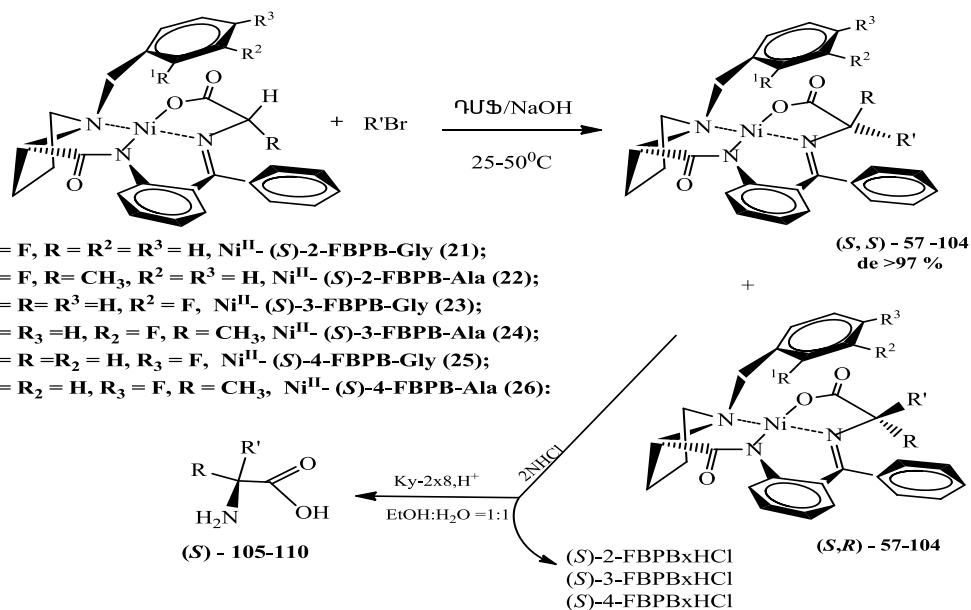
դ). Գրական տվյալներ [160, 164]:

Առյուսակում բերված տվյալներից երևում է, որ ինչպես ասիմետրիկ C-պլիլման ռեակցիաների ստերեոսելեկտիվության, այնպես էլ դրանց տևողության տեսանկյունից, ռեակցիաներն առավել առյուսակներ են ընթացել (S)-2-CBPB քիրալային օժանդակ ռեագենտի ամինաթթվային կոմպլեքսների օգտագործման դեպքում, հետևյալ շարքով. (S)-BPB < (S)-3,4-DCBPB < (S)-2-CBPB: Չմոդիֆիկացված (S)-BPB քիրալային ռեագենտի կոմպլեքսներից մոդիֆիկացված (S)-2-CBPB օժանդակ ռեագենտի կոմպլեքսներին անցնելիս, ռեակցիաների ստերեոսելեկտիվությունը՝ [(S,S)/(S,R)]-ը 11/1-ից հասնում է 99/1-ի, իսկ դրանց տևողությունը՝ մի քանի ժամ (3 և ավելի) մինչև մի քանի րոպե (5-25 [212-214]):

3.2.1.2. Տարբարունակող մոդիֆիկացված կոմպլեքսների (Gly, Ala) հետազոտումն ամինաթթվային մնացորդի C-պլիլման ռեակցիաներում

Հետազոտության հաջորդ փուլում, ամինաթթվային մնացորդների C-պլիլման ռեակցիաներում, որպես ՊՏ-կախյալ ֆերմենտների պարզ մոդելային համակարգեր, փորձարկվել են N-բենզիլ պրոլինային մնացորդի ֆենիլային օղակի *o*-, *մ*- և *պ*-դիրքերում առավել էլեկտրոնաակցեպտոր ֆտոր տեղակալիչ պարունակող գլիցինային և պանիկային կոմպլեքսները (սխեմա 5): Որպես պլիլոլ ագենտներ օգտագործվել են C₆H₅CH₂Br, 3-FC₆H₄CH₂Br, 4-FC₆H₄CH₂Br, 3-Br-4-CH₃OC₆H₃CH₂Br, 2-BrC₆H₄CH₂Br, 3-Br-C₆H₄CH₂Br, 4-Br-C₆H₄CH₂Br, CH₂=CH-CH₂Br:

Սխեմա 5



Πηυηηη ` $R^1 = F, R = R^2 = R^3 = H, R' = C_6H_5CH_2, (S,S) - 57;$ $R^1 = F, R = R^2 = R^3 = H, R' = 3 - F - C_6H_4CH_2; (S,S) - 58;$ $R^1 = F, R = R^2 = R^3 = H, R' = 4 - FC_6H_4CH_2, (S,S) - 59;$ $R^1 = F, R = R^2 = R^3 = H, R' = CH_2 = CH - CH_2, (S,S) - 60;$ $R^1 = F, R = R^2 = R^3 = H, R' = 2 - BrC_6H_4CH_2, (S,S) - 61;$ $R^1 = F, R = R^2 = R^3 = H, R' = 3 - BrC_6H_4CH_2, (S,S) - 62;$ $R^1 = F, R = R^2 = R^3 = H, R' = 4 - BrC_6H_4CH_2, (S,S) - 63;$ $R^1 = F, R = R^2 = R^3 = H, R' = 3 - Br - 4 - CH_3OC_6H_3CH_2, (S,S) - 64;$ $R^2 = F, R = R^1 = R^3 = H, R' = C_6H_5CH_2, (S,S) - 65;$ $R_2 = F, R = R_1 = R_3 = H, R' = 3 - FC_6H_4CH_2, (S,S) - 66;$ $R^2 = F, R = R^1 = R^3 = H, R' = 4 - FC_6H_4CH_2, (S,S) - 67;$ $R^2 = F, R = R^1 = R^3 = H, R' = CH_2 = CH - CH_2, (S,S) - 68;$ $R^2 = F, R = R^1 = R^3 = H, R' = 2 - Br - C_6H_4CH_2, (S,S) - 69;$ $R^2 = F, R = R^1 = R_3 = H, R' = 3 - Br - C_6H_4CH_2, (S,S) - 70;$ $R^2 = F, R = R^1 = R^3 = H, R' = 4 - BrC_6H_4CH_2, (S,S) - 71;$ $R^2 = F, R = R^1 = R^3 = H, R' = 3 - Br - 4 - CH_3OC_6H_3CH_2, (S,S) - 72;$ $R^3 = F, R = R^1 = R^2 = H, R' = C_6H_5CH_2, (S,S) - 73;$ $R^3 = F, R = R^1 = R^2 = H, R' = 3 - FC_6H_4CH_2, (S,S) - 74;$ $R^3 = F, R = R^1 = R^2 = H, R' = 4 - FC_6H_4CH_2, (S,S) - 75;$ $R^3 = F, R = R^1 = R^2 = H, R' = CH_2 = CH - CH_2, (S,S) - 76;$ $R^3 = F, R = R^1 = R^2 = H, R' = 2 - BrC_6H_4CH_2, (S,S) - 77;$ $R^3 = F, R = R^1 = R^2 = H, R' = 3 - BrC_6H_4CH_2, (S,S) - 78;$ $R^3 = F, R = R^1 = R^2 = H, R' = 4 - BrC_6H_4CH_2, (S,S) - 79;$ $R^3 = F, R = R^1 = R^2 = H, R' = 3 - Br - 4 - OCH_3C_6H_3CH_2, (S,S) - (80);$ $R^1 = F, R = CH_3, R^2 = R^3 = H, R' = C_6H_5CH_2, (S,S) - 81;$ $R^1 = F, R = CH_3, R^2 = R^3 = H, R' = 3 - F - C_6H_4CH_2, (S,S) - 82;$ $R^1 = F, R = CH_3, R^2 = R^3 = H, R' = 4 - FC_6H_4CH_2, (S,S) - 83;$ $R^1 = F, R = CH_3, R^2 = R^3 = H, R' = CH_2 = CH - CH_2, (S,S) - 84;$ $R^1 = F, R = CH_3, R^2 = R^3 = H, R' = 2 - BrC_6H_4CH_2, (S,S) - 85;$ $R^1 = F, R = CH_3, R^2 = R^3 = H, R' = 3 - BrC_6H_4CH_2, (S,S) - 86;$ $R^1 = F, R = CH_3, R^2 = R^3 = H, R' = 4 - Br - C_6H_4CH_2, (S,S) - 87;$ $R^1 = F, R = CH_3, R^2 = R^3 = H, R' = 3 - Br - 4 - OCH_3C_6H_3CH_2, (S,S) - 88;$ $R^2 = F, R = CH_3, R^1 = R^3 = H, R' = C_6H_5CH_2, (S,S) - 89;$ $R^2 = F, R = CH_3, R^1 = R^3 = H, R' = 3 - F - C_6H_4CH_2, (S,S) - 90;$ $R^2 = F, R = CH_3, R^1 = R^3 = H, R' = 4 - FC_6H_4CH_2, (S,S) - 91;$ $R^2 = F, R = CH_3, R^1 = R^3 = H, R' = CH_2 = CH - CH_2, (S,S) - 92;$ $R^1 = R^3 = H, R^2 = F, R = CH_3, R' = 2 - BrC_6H_4CH_2, (S,S) - 93;$ $R^2 = F, R = CH_3, R^1 = R^3 = H, R' = 3 - BrC_6H_4CH_2,$

(*S,S*)-**94**; R² = F, R = CH₃, R¹ = R³ = H, R' = 4-BrC₆H₄CH₂, (*S,S*)-**95**; R¹ = R³ = H, R² = F, R = CH₃, R' = 3-Br-4-OMeC₆H₃CH₂, (*S,S*)-**96**; R³ = F, R = CH₃, R¹ = R² = H, R' = C₆H₅CH₂, (*S,S*)-**97**; R³ = F, R = CH₃, R¹ = R² = H, R' = 3-F-C₆H₄CH₂, (*S,S*)-**98**; R³ = F, R = CH₃, R¹ = R² = H, R' = 4-FC₆H₄CH₂, (*S,S*)-**99**; R¹ = R² = H, R³ = F, R = CH₃, R' = CH₂=CH-CH₂, (*S,S*)-**100**; R¹ = R² = H, R³ = F, R = CH₃, R' = 2-BrC₆H₄CH₂, (*S,S*)-**101**; R³ = F, R¹ = R² = H, R = CH₃, R' = 3-BrC₆H₄CH₂, (*S,S*)-**102**; R³ = F, R¹ = R² = H, R = CH₃, R' = 4-Br-C₆H₄CH₂, (*S,S*)-**103**; R¹ = R² = H, R³ = F, R = CH₃, R' = 3-Br-4-OMeC₆H₃CH₂, (*S,S*)-**104**; R = H, R' = 3-Br-C₆H₄CH₂Br, (*S*)-**105**; R = H, R' = 4-Br-C₆H₄CH₂Br, (*S*)-**106**; R = CH₃, R' = 3-F-C₆H₄CH₂Br; (*S*)- α -Me-3-FPhe **107**; R = CH₃, R' = 2-Br-C₆H₄CH₂Br; (*S*)- α -Me-2-BrPhe **108**; R = CH₃, R' = 3-Br-C₆H₄CH₂Br, (*S*)-**109**; R = CH₃, R' = 4-Br-C₆H₄CH₂Br; (*S*)-**110**:

Արդյ ու նքները բերված են աղյ ու սակներ 5, 6-ում:

Աղյ ու սակ 5

Տարր պարու նակող մոդիֆիկացված գլ իցիկայ ին կոմպ էքսների ամինաթթվայ ին մնացորդի պ կիլ հալ ոգենիդներով C- պ կիլ ման արդյ ու նքները ԴՄՏ-ում և պ կիլ ող ռեագենտ/NaOH = 1/1, t = 25 °C- ու մ

Թ	Գլ իցիկայ կոմպ էքս	Ալ կիլ ող ագենտ	Տևող ընդամենը	Ալ կիլ վ ած կոմպ էքս	(<i>S,S</i>)/(<i>S,R</i>) (%), ^ա	Ել թ ը (%), ^բ
1	2	3	4	5	6	7
1	Ni ^{II} -(<i>S</i>)-2-FBPB-Gly (21)	C ₆ H ₅ CH ₂ Br	3	57	98.5/1.5	80.0
2	-“-	3-F- C ₆ H ₄ CH ₂ Br	5	58	98.8/1.2	76.9.
3	-“-	4-F- C ₆ H ₄ CH ₂ Br	10	59	98.1/1.9	81.5
4	-“-	CH ₂ =CH-CH ₂ -Br	9	60	96.6/3.4	81.1
5	-”-	2-Br- C ₆ H ₄ CH ₂ Br	8-10	61	96.7/3.3	89.3
6	-”-	3-Br- C ₆ H ₄ CH ₂ Br	4-5	62	95.7/4.3	76.4
7	-”-	4-Br- C ₆ H ₄ CH ₂ Br	6-7	63	95.0/5.0	77.5
8	-”-	3-Br-4-CH ₃ O-C ₆ H ₃ CH ₂ Br	6-8	64	97.2/2.8	82.2
9	Ni ^{II} -(<i>S</i>)-3-FBPB-Gly (23)	C ₆ H ₅ CH ₂ Br	10	65	96.0/4.0	78.5
10	-“-	3-F- C ₆ H ₄ CH ₂ Br	10-12	66	97.9/2.1	78.1
11	-“-	4-F- C ₆ H ₄ CH ₂ Br	10-12	67	95.5/4.5	76.1

Աղյ ու սակ 5-2 արու նակու թյ ու նը

1	2	3	4	5	6	7
---	---	---	---	---	---	---

12	-“-	CH ₂ =CH-CH ₂ -Br	8	68	98.8/1.2	77.8
13	-“-	2-Br- C ₆ H ₄ CH ₂ Br	25-27	69	95.7/4.3	82.5
14	-“-	3-Br- C ₆ H ₄ CH ₂ Br	15-18	70	94.2/5.8	79.0
15	-“-	4-Br- C ₆ H ₄ CH ₂ Br	6-7	71	93.0/5.0	72.3
16	-“-	3-Br-4-CH ₃ O- C ₆ H ₃ CH ₂ Br	7-9	72	96.8/3.2	73.3
17	Ni ^{II} -(S)-4-FBPB-Gly (25)	C ₆ H ₅ CH ₂ Br	5	73	97.5/2.5	78.0
18	-”-	3-F- C ₆ H ₄ CH ₂ Br	9-11	74	98.7/1.3	72.7
19	-”-	4-F- C ₆ H ₄ CH ₂ Br	13	75	98.9/1.1	78.0
20	-”-	CH ₂ =CH-CH ₂ -Br	10	76	95.0/5.0	79.2
21	-”-	2-Br- C ₆ H ₄ CH ₂ Br	24-25	77	93.8/6.2	77.9
22	-”-	3-Br- C ₆ H ₄ CH ₂ Br	4-5	78	94.5/4.5	78.4
23	-”-	4-Br- C ₆ H ₄ CH ₂ Br	6-7	79	94.8/4.2	80.1
24	-”-	3-Br-4-CH ₃ O- C ₆ H ₃ CH ₂ Br	6	80	96.4/3.6	78.6
25*	Ni ^{II} -(S)-BPB-Gly	C ₆ H ₅ CH ₂ Br	25	*	88.8/11.2	83.4
26*	-“-	CH ₂ =CH-CH ₂ -Br	45	*	89.8/10.2	79.6
27*	Ni ^{II} -(S)-2-CBPB-Gly	C ₆ H ₅ CH ₂ Br	8	*	97.2/2.8	79.3
28*	-“-	CH ₂ =CH-CH ₂ -Br	9	*	96.6/3.4	77.0

^{ա)} Քիրալ ալիս ԲԱՐՔ անալիզի տվյալներ; ^{բ)} Քիմիական ելքը և կիրման փոփոխություն; 25*-28*-ը՝ գրական տվյալներ [164,166]:

Այլ ուսակ 6

Տարբերակող և անիսի մոդիֆիկացված կոմպլեքսների C-ալիլման ռեակցիաների արդյունքները ԴՄՏ-ում և ալիլոլ ռեակցիայի/NaOH = 3/1, t = 25-50 °C-ում

Թ	Ալիսի ելալիս կոմպլեքս	Ալիլոլ ագենտ ^{ա)}	Ալիլոլ կոմպլեքս	Ժամ. (րոպե)	(S,S)/(S,R) (%), ^{բ)}	Ելքը, (%), ^{գ)}
1	2	3	4	5	6	7
1	Ni ^{II} -(S)-2-FBPB-(S)-Ala (22)	C ₆ H ₅ CH ₂ Br	81	6	98.2/1.8	79.3
2	-“-	3-F- C ₆ H ₄ CH ₂ Br	82	22-25	98.6/1.4	77.1
3	-“-	4-F- C ₆ H ₄ CH ₂ Br	83	18-20	95.8/4.2	78.4
4	-“-	CH ₂ =CH-CH ₂ Br	84	15	99.0/1.0	83.5
5	-“-	2-Br-C ₆ H ₃ CH ₂ Br	85	25	95.1/4.9	85.2
6	-“-	3-Br-C ₆ H ₃ CH ₂ Br	86	75-80	95.5/4.5	79.6
7	-“-	4-Br-C ₆ H ₃ CH ₂ Br	87	100-105	94.5/5.5	71.1
8	-“-	3-Br-4-CH ₃ O- C ₆ H ₃ CH ₂ Br	88	20	94.1/5.9	76.8

Այլ ուսակ 6-ի շարունակությունը

1	2	3	4	5	6	7
9	Ni ^{II} -(S)-3-FBPB-(S)-Ala (24)	C ₆ H ₅ CH ₂ Br	89	25	93.3/6.7	78.5
10	-“-	3-F- C ₆ H ₄ CH ₂ Br	90	27-30	95.6/4.4	74.7
11	-“-	4-F- C ₆ H ₄ CH ₂ Br	91	33	96.3/6.7	76.0
12	-“-	CH ₂ =CH-CH ₂ Br	92	25	92.7/ 7.3	80.2
13	-“-	2-Br-C ₆ H ₃ CH ₂ Br	93	35-40	93.7/6.3	68.1
14	-“-	3-Br-C ₆ H ₃ CH ₂ Br	94	79-83	93.5/6.5	78.6
15	-“-	4-Br-C ₆ H ₃ CH ₂ Br	95	107-110	94.0/6.0	75.4
16	-“-	3-Br-4-CH ₃ O- C ₆ H ₃ CH ₂ Br	96	30	92.2/7.8	79,2
17	Ni ^{II} -(S)-4-FBPB-(S)-Ala (26)	C ₆ H ₅ CH ₂ Br	97	18-20	96.2/3.8	77.3
18	-“-	3-F- C ₆ H ₄ CH ₂ Br	98	25	95.8/4.2	76.3
19	-“-	4-F- C ₆ H ₄ CH ₂ Br	99	25-27	96.8/3.2	79.1
20	-“-	CH ₂ =CH-CH ₂ Br	100	23-25	93.7/6.3	81.4
21	-“-	2-Br-C ₆ H ₃ CH ₂ Br	101	40-45	93.3/6.7	66.4
22	-“-	3-Br-C ₆ H ₃ CH ₂ Br	102	81-86	95.5/4.5	82.3
23	-“-	4-Br-C ₆ H ₃ CH ₂ Br	103	104-109	94.8/5.2	79.8
24	-“-	3-Br-4-CH ₃ O- C ₆ H ₃ CH ₂ Br	104	27	93.2/6.8	80.4
25*	Ni ^{II} -(S)-2-DCBPB-(S)-Ala	C ₆ H ₅ CH ₂ Br	*	18	96.8/3.2	77.9
26*	-“-	4-F- C ₆ H ₄ CH ₂ Br	*	25	96.1/3.9	80.1
27*	-“-	3-Br-4-CH ₃ O- C ₆ H ₃ CH ₂ Br	*	60	92.7/7.3	81.2
28*	-“-	CH ₂ =CH-CH ₂ Br	*	60	98.2/1.8	73.4
29*	Ni ^{II} -(S)-BPB-(S)-Ala	C ₆ H ₅ CH ₂ Br	*	45-50	89.7/10.3	76.6
30*	-“-	4-F-C ₆ H ₄ CH ₂ Br	*	60	89.8/10.2	78.1
31*	-“-	3-Br-4-CH ₃ O-C ₆ H ₃ CH ₂ Br	*	55-60	90/10	82.3
32*	-“-	CH ₂ =CH-CH ₂ Br	*	35-40	86.4/13.6	80.4

ա) Ալ կիլ ող ռեագենները բոլոր փորձերում վերցվել են 3,0 մոլ, իսկ 4-F-C₆H₄CH₂Br՝ 4,0 մոլ ավել ցուկով և անհնի կոմալ եքսի համեմատ;

բ) Որոշվել է քիրալ այն ՌԱՅՔ անալիզի մեթոդով;

գ) Դիաստերեոմեր կոմալ եքսների ընդհանուր քիմիական ելքը և կիլ ման փուլում;

*. Գրական տվյալներ [164-166]:

4 և 5- սխեմաներում բերված քլոր և ֆտոր պարունակող նոր մոդիֆիկացված ամինաթթվային (Gly, Ala) կոմալ եքսների ամինաթթվային մնացորդների C-ալկիլման բոլոր ռեակցիաներն իրականացվել են թարմ թորված ԴՄՖ-ի և մանրացված NaOH-ի առկայությամբ: Համադրելով աղյուսակներ 4, 5, 6-ում բերված արձանագրված փաստերը, աղյուսակներում համեմատությամբ համար բերված նախկինում սինթեզված չմոդիֆիկացված BPB և 3,4-DCBPB օժանդակ ռեագենների ամինաթթվային կոմալ եքսների ալկիլման արդյունքների հետ, կարելի է արձանագրել, որ գրեթե բոլոր

ռեակցիաներում, մոդիֆիկացված (*N*-բենզիլ պրոլինային մնացորդի ֆենիլային օղակում Cl կամ F պարունակող) կոմպլեքսների դեպքում նկատվել է ինչպես սինթեզի ստերեոսելեկտիվության, այնպես էլ ալկիլման ռեակցիաների տևողության կտրուկ կրճատում:

Հատկապես գերբարձր արդյունքներ են արձանագրվել Ni^{II} -(*S*)-2-CBPB-Gly և Ni^{II} -(*S*)-2-FBPB-Gly կոմպլեքսների ալկիլման ռեակցիաներում, որոնք միջինացված տվյալներով ընթանում են $ee > 97\%$ ստերեոսելեկտիվությամբ՝ 3-10 *րոպե* ընթացքում (աղ. 4, փորձ 1,2 և 11-14, աղ. 5՝ փորձ 1,2 և 6-8, աղ. 6՝ փորձ 1-4):

Գլիցինային կոմպլեքսների ալկիլման ռեակցիաների ընթացքում հնարավոր է մոնո- և բիս- ալկիլման արգասիքների առաջացում, ինչը դիտվել էր նախկինում չմոդիֆիկացված (*S*)-BPB քիրալային ռեագենտի և գլիցինի Շիֆի հիմքի հետ Ni^{II} կոմպլեքսի ալկիլման ժամանակ: Փորձնականորեն հաստատվել է, որ նոր մոդիֆիկացված ֆտոր և քլոր պարունակող **19, 21, 23, 25** կոմպլեքսների ամինաթթվային մնացորդի C-ալկիլման արդյունքում առաջանում են միայն մոնոալկիլման արգասիքներ **37-44** և **55-78**: Ալկիլման ռեակցիաների ընթացքին հարմար է հետևել ՆՇՔ մեթոդով ($SiO_2, CHCl_3-CH_3COOC_2H_5, 1:3$), ըստ ելային գլիցինի կոմպլեքսի հետքերի անհետացման և ալկիլման արգասիք կոմպլեքսների դիաստերեոմերների միջև թերմոդինամիկական հավասարակշռության հաստատման:

Ալկիլման ռեակցիաների ստերեոսելեկտիվությունը (*ee*) գնահատվել է քիրալային FURՔ անալիզի մեթոդով: Դրա համար ալկիլման արդյունքում առաջացած դիաստերեոմեր կոմպլեքսների խառնուրդն անջատվել է ռեակցիոն միջավայրից և ենթարկվել աղաթթվային հիդրոլիզի (առանց բյուրեղացման կամ քրոմատոգրաֆացման): Իոնափոխանակային սորբցիայից և դեսորբցիայից հետո անջատվել են նպատակային ամինաթթուները և որոշվել դրանց էնանտիոմերային մաքրության աստիճանը: Բացի դրանից, ալկիլման ռեակցիաների ստերեոսելեկտիվությունը որոշվել է նաև արգասիք դիաստերեոմեր կոմպլեքսների խառնուրդի 1H ՄՄՌ սպեկտրսկոպիայի մեթոդով, ըստ *N*-բենզիլ պրոլինի մնացորդի բենզիլային խմբի մեթիլ ենային պրոտոնների

ազդանշանների ինտեգրալների հարաբերության 2.55-4.40 մ.մ. մարզում:

Գլիցինի 19, 21, 23, 25 կոմպլեքսների ալկիլման արդյունքում ստացվում է նոր ինդուցված քիրալային կենտրոնի տարբեր կոնֆիգուրացիաներով (*S,S*- և *S,R*) դիաստերեոմեր կոմպլեքսների խառնուրդ (*S*)-ամինաթթու պարունակող (*S,S*) դիաստերեոմերի բարձր ավելցուկով (37-44, 55-78): Ընդ որում, ի տարբերություն չմոդիֆիկացված (*S*)-BPB քիրալային ռեագենտի կոմպլեքսների, մոդիֆիկացված 19 և 21 կոմպլեքսների ալկիլման արդյունքում առաջացած դիաստերեոիզոմերների միջև թերմոդինամիկական հավասարակշռությունը ստեղծվում է բավականին արագ, իսկ որոշ դեպքերում՝ օրինակ, 21 կոմպլեքսի դեպքում՝ ակնթարթորեն:

Եթե Ni^{II} -(*S*)-BPB-Gly կոմպլեքսի դեպքում ալկիլման ռեակցիաները միջինացված տվյալներով 10-30 րոպեների ընթացքում ավարտվում են ~50 % օպտիկական ելքով (*S,S*) դիաստերեոմերի առաջացմամբ (կինետիկական ստերեոսելեկտիվություն), իսկ այնուհետև 2-3 ժ ընթացքում (*S,S*)- դիաստերեոմերի ավելցուկը հասնում է մինչև 90 % (թերմոդինամիկական ստերեոսելեկտիվություն), ապա 2-դիրքում քլոր և ֆտոր պարունակող մոդիֆիկացված գլիցինային կոմպլեքսների ալկիլման ռեակցիաներն ավարտվում են 3-25 ր ընթացքում՝ ապահովելով սինթեզի մինչև 97 % ստերեոսելեկտիվություն: Ավելին, Ni^{II} -(*S*)-2-FBPB-Gly կոմպլեքսի ալկիլման ժամանակ դիաստերեոիզոմերների միջև թերմոդինամիկական հավասարակշռությունն ստեղծվում է այնքան արագ, որ ՆԾՔ կամ 1H ՄՄՌ սպեկտրադիտակման մեթոդներով հնարավոր չէ արձանագրել (*S,R*)- դիաստերեոիզոմերի փոխարկումը (*S,S*)-դիաստերեոիզոմերի:

Չե տևաբար, կարելի է ենթադրել, որ մոդիֆիկացված քիրալային կոմպլեքսների դեպքում (Cl, F պարունակող) ալկիլման ռեակցիաների արագ ընթացքը հիմնականում պայմանավորված է դրանցում առկա ուժեղ թերմոդինամիկական և էնանտիոսելեկտիվային գործոններով: Ալկիլման արդյունքում առաջացած հիմնական դիաստերեոիզոմեր 37-44 և 57-80 կոմպլեքսների նմուշները մաքրվել

են խառնուրդից վերաբյուրեղացմամբ կամ պրեպարատիվ քրոմատոգրաֆիայի մեթոդով $[SiO_2, CHCl_3-CH_3COOC_2H_5, 1:2]$, հետազոտվելու հաստատվել է դրանց կառուցվածքն ու բացարձակ կոնֆիգուրացիան ֆիզիկաքիմիական ժամանակակից մեթոդներով (տե՛ս փորձնական մաս): Հիմնական դիաստերեոիզոմեր 37-44, 57-80 կոմպլեքսների ամինաթթվային մնացորդների α -ածխածնի ատոմի բացարձակ կոնֆիգուրացիան որոշվել է պոլյարիմետրիկ չափումների մեթոդով, ըստ 589 նմ ալիքի երկարության մարզում ունեցած օպտիկական պտույտի արժեքի նշանի:

Նախկինում, պոլյարիմետրիկ չափումների և օպտիկական պտույտի դիսպերսիայի կորերի միջոցով (S)-BPB (նկար 4) և այլ քիրալային ռեագենտների հիման վրա սինթեզված նմանատիպ ամինաթթվային կոմպլեքսների համար ցույց է տրվել, որ նշված ալիքի երկարության տակ (S)-ամինաթթու պարունակող կոմպլեքսները՝ (S,S)-դիաստերեոիզոմերներն ունեն օպտիկական պտույտի դրական արժեքներ, իսկ (R)-ամինաթթու պարունակողները՝ (S,R)-դիաստերեոիզոմերները բացասական արժեքներ [164, 166]: Սույն աշխատանքում սինթեզված կոմպլեքսների օպտիկական պտույտի դրական արժեքները 589 նմ ալիքի երկարության մարզում նույնպես վկայում են դրանց (S,S)-բացարձակ կոնֆիգուրացիայի մասին՝ (S)- α -ամինաթթուների պարունակությամբ:

Հետազոտությունները ցույց են տվել, որ գլիցինային մոդիֆիկացված 19, 21, 23, 25 կոմպլեքսներով ալկիլման ռեակցիաները բարձր դիաստերեոսելեկտիվությամբ են ընթանում ԴՄՖ-ի միջավայրում ալկիլոլ ռեագենտի և հիմքի համարժեք քանակության պայմաններում (ալկիլոլ ազենտ/հիմք - 1:1):

Բենզիլ - և ալիլ բրոմիդով Ni^{II} -(S)-2-CBPB-Gly 19 և 21 կոմպլեքսների ալկիլման ռեակցիաների օրինակներով ցույց է տրվել, որ հիմքի ավելցուկի դեպքում, օրինակ դիաստերեոմերների կինետիկական և թերմոդինամիկական հարաբերությունը՝ (S,S)/(S,R) ըստ 1H ՄՄՌ սպեկտրների տվյալների իրարից գրեթե չեն տարբերվում, ալկիլոլ ազենտ / հիմք - 1/1.5 հարաբերության պայմաններում: Հետևաբար,

կարելի է ենթադրել, որ գլիցինի $\text{Ni}^{\text{II}}\text{-(S)-2-CBPB-Gly 19}$ և $\text{Ni}^{\text{II}}\text{-(S)-2-FBPB-Gly 21}$ կոմպլեքսների դեպքում ալկիլման ռեակցիաների կինետիկական ստերեոսելեկտիվությունը (պայմանավորված է Շիֆի հիմքի հարթության *re* կամ *si* կողմերից միջանկյալ աքիրալ կարբանիոնին ալկիլոլ ռեագենտի միացմամբ) և թերմոդինամիկական ստերեոսելեկտիվությունը՝ պայմանավորված առաջացող դիաստերեոիզոմեր կոմպլեքսների թերմոդինամիկական կայունությունամբ, ըստ էության համընկնում են:

Անկասկած, մոդիֆիկացված $\text{Ni}^{\text{II}}\text{-(S)-2-CBPB-Gly 19}$ և $\text{Ni}^{\text{II}}\text{-(S)-2-FBPB-Gly 21}$ կոմպլեքսների կիրառմամբ արձանագրված տվյալները ճանապարհ են բացում օպտիկապես ակտիվ (*S*)- α -ամինաթթուների կարճատև և բարձր սելեկտիվ ասիմետրիկ սինթեզի մեթոդների մշակման համար, ինչը հատկապես կարևոր է ՊԷՏ-ախտորոշման գործընթացներում կիրառվող ^{18}F -իզոտոպով նիշակրված (*S*)- α -ամինաթթուների պրեպարատիվ քանակներով ստացման համար [204, 207, 213]: Նման եղանակներով իրականացվել են նոր մոդիֆիկացված $\text{Ni}^{\text{II}}\text{-(S)-2-CBPB-(S)-Ala 20}$, $\text{Ni}^{\text{II}}\text{-(S)-2-FBPB-(S)-Ala 22}$, $\text{Ni}^{\text{II}}\text{-(S)-3-FBPB-(S)-Ala 24}$ և $\text{Ni}^{\text{II}}\text{-(S)-4-FBPB-(S)-Ala 26}$ ամինաթթվային կոմպլեքսների ասիմետրիկ C-ալկիլման ռեակցիաները՝ α -տեղակալված α -ամինաթթուների առաջացմամբ [209-213]: Ալկիլման ռեակցիաները հետազոտվել են $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{NaOH}$, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{KOH}$, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{NaH}$ և $\text{CH}_3\text{CN}/\text{NaOH}$ համակարգերի կիրառմամբ, ինչպես սենյակային ջերմաստիճանում, այնպես էլ մինչև 45-50 °C տաքացման պայմաններում: Լավագույն արդյունքներ են արձանագրվել ռեակցիաները կրկին $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{NaOH}$ համակարգում 45-50 °C-ում իրականացնելիս: Ալկիլման ռեակցիաների ընթացքին հարմար է հետևել ՆՇՔ մեթոդով [SiO_2 , $\text{CHCl}_3\text{-CH}_3\text{COCH}_3$, 5:1], ըստ էլային ալանինային կոմպլեքսի հետքերի անհետացման կամ ալկիլման արգասիք (*S,S*)-և (*S,R*)-դիաստերեոմեր կոմպլեքսների միջև թերմոդինամիկական հավասարակշռության հաստատման: Հիմնային կատալիզի պայմաններում ընթացող α -տեղակալված α -ամինաթթուների սինթեզի ռեակցիաների արդյունքում առաջանում են (*S,S*)-և (*S,R*)-դիաստերեոիզոմեր կոմպլեքսների խառնուրդ, (*S*)-

ամինաթթու պարունակող (S,S)-դիաստերեոիզոմերի բարձր կինետիկական ավելցուկով: Եվ քանի որ այն անհնային կոմպլեքսների դեպքում միջանկյալ աքիրալային հարթկարբանիոնի ստեղծումն ու (S,S)-և (S,R)-դիաստերեոիզոմերների մեկը մյուսին փոխարկումը բացառված է, ուստի դրանց ամինաթթվային մնացորդների ալկիլման ռեակցիաների ստերեոսելեկտիվությունը հսկվում է միայն կինետիկական գործոններով: Ալկիլման արգասիքների հիմնական դիաստերեոիզոմեր կոմպլեքսները (սխեմա 4, 47-50, սխեմա 5, 81-104) (աղ. 4, փորձ 11-14, աղ. 6՝ փորձ 1-22) առանձնացվել են խառնուրդներից քրոմատոգրաֆացմամբ (SiO_2 , CHCl_3 - CH_3COCH_3 , 1:2) և դրանց կառուցվածքն ու բացարձակ կոնֆիգուրացիան հաստատել ֆիզիկաքիմիական անալիզի ժամանակակից մեթոդներով (տես փորձնական մաս): Կոմպլեքսների ալկիլման ընթացքը բերված է 4 և 5 սխեմաներում:

Ալանինի քլոր և ֆտոր պարունակող մոդիֆիկացված 20, 22, 24, 26 կոմպլեքսների ալկիլման ռեակցիաների արդյունքում առաջացած (S,S)-և (S,R)-դիաստերեոիզոմերների հարաբերությունը նույնպես որոշվել է ԲԱՅՔ անալիզի մեթոդով՝ դիաստերեոիզոմեր կոմպլեքսների խառնուրդի (նախքան քրոմատոգրաֆացումը) աղաթթվային քայքայման հիդրոլիզատից իոնափոխանակային սորբցիայի և դեսորբցիայի արդյունքում ստացված ամինաթթվային խառնուրդի օպտիկական մաքրության որոշմամբ: Ալկիլման արդյունքում առաջացած հիմնական դիաստերեոիզոմեր 81-104 կոմպլեքսների ամինաթթվային ֆրագմենտների α -ածխածնի ատոմի բացարձակ կոնֆիգուրացիան որոշվել է 589 ՆՄ ալիքի երկարության մարզում ունեցած օպտիկական պտույտի նշանով: Սինթեզված բոլոր հիմնական դիաստերեոիզոմեր 81-104 կոմպլեքսներն ունեցել են օպտիկական պտույտի դրական արժեք, ինչը վկայում է դրանց (S,S)-բացարձակ կոնֆիգուրացիայի մասին: Ալանինի մոդիֆիկացված կոմպլեքսների ալկիլման արդյունքները բերված են աղ. 5-ում: Չամեմատության համար աղյուսակում բերված են նաև նախկինում սինթեզված չմոդիֆիկացված $\text{Ni}^{\text{II}}\text{-(S)-BPB-(S)-Ala}$ և $\text{Ni}^{\text{II}}\text{-(S)-3,4-DCBPB-(S)-Ala}$ դիքլորոտեղակված կոմպլեքսների ալկիլման արդյունքները:

Արձանագրված տվյալներից երևում է, որ $\text{Ni}^{\text{II}}\text{-(S)-BPB-(S)-Ala}$

կոմպլեքսից մոդիֆիկացված $\text{Ni}^{\text{II}}\text{-(S)-4-FBPB-(S)-Ala}$, $\text{Ni}^{\text{II}}\text{-(S)-3-FBPB-(S)-Ala}$, $\text{Ni}^{\text{II}}\text{-(S)-3,4-DCBPB-(S)-Ala}$ և $\text{Ni}^{\text{II}}\text{-(S)-2-CBPB-(S)-Ala}$ և կոմպլեքսների անցնելիս նկատվում է ալկիլման ռեակցիաների դիաստերեոսելեկտիվային ելքի [(S,S)/(S,R)] աճ՝ 11/1-ից մինչև 99/1: Ամինաթթուների անջատման նպատակով, ալկիլման արգասիք դիաստերեոիզմեր կոմպլեքսների խառնուրդները լուծվել են CH_3OH -ում և քայքայվել 2N HCl-ով: Առաջացած հիդրոլիզատներից ամինաթթուներն անջատվել են կատիոնափոխանակային խեժերի միջոցով և վերաբյուրեղացվել $\text{H}_2\text{O}/\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ (1/1) [160,164]:

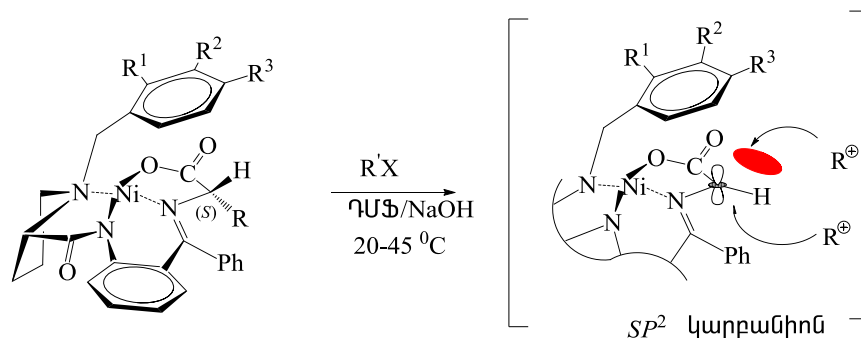
Ընդ որում, նպատակային ամինաթթուների անջատման փուլում բոլոր օժանդակ ռեագենտները գործնականում վերականգնվում են քանակական քիմիական ելքերով (90-95 %) և ելային քիրալության լրիվ պահպանմամբ, ինչը հնարավորություն է տալիս դրանց օգտագործել բազմակի անգամ առանց լրացուցիչ մաքրման աշխատանքների: 4-6 Աղյուսակներում բերված տվյալներից միանշանակ հետևում է որ, ալանինի մոդիֆիկացված կոմպլեքսների դեպքում, միայն կինետիկական գործոններով վերակվող C-ալկիլման ռեակցիաներում, ինչպես և սպասվում էր, լավագույն արդյունքներ են արձանագրվել քլոր և ֆտոր պարունակող ամինաթթվային 20, 22 կոմպլեքսների դեպքում: Ընդ որում՝ իրականացված գրեթե բոլոր ալկիլման ռեակցիաների համարյա բոլոր դեպքերում դիտվել է ռեակցիաների տևողության կրճատում, սենյակային ջերմաստիճանի փոխարեն դրանք 45-50 °C իրականացնելիս:

3.2.1.3. Բրոմ պարունակող մոդիֆիկացված կոմպլեքսների (Gly, Ala) հետազոտումն ամինաթթվային մնացորդի C-ալկիլման ռեակցիաներում

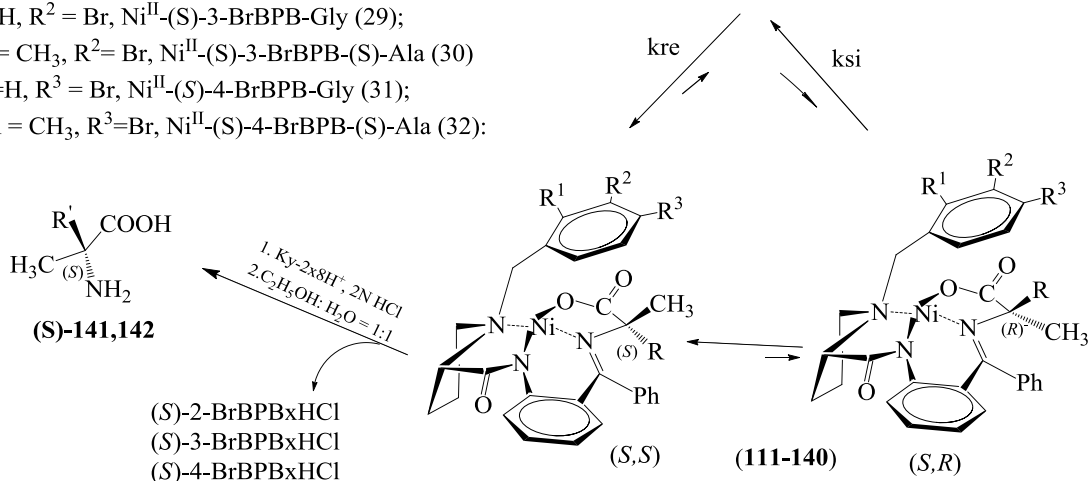
Հետազոտության այս փուլում, որպես ՊՖ-կախյալ ֆերմենտների պարզ մոդելային համակարգեր, ամինաթթվային մնացորդների C-ալկիլման ռեակցիաներում, փորձարկվել են N-բենզիլ պրոլինային մնացորդի ֆենիլային օղակի o-, m- և p- դիրքերում բրոմ տեղակալիչ պարունակող գլիցինային և

ալ անհիսայ ին կոմպլեքսները (սխեմա 6): Որպես ալ կիլոդ ագենտներ օգտագործվել են $C_6H_5CH_2Br$, $2-F-C_6H_4CH_2Br$, $3-F-C_6H_4CH_2Br$, $CH_2=CH-CH_2Br$, $3,4-Cl_2C_6H_3CH_2Br$:

Սխեմա 6



- $R^1=Br, R^2=R^3=H, Ni^{II}-(S)-2-BrBPB-Gly$ (27);
 $R^1=Br, R=CH_3, R^2=R^3=H, Ni^{II}-(S)-2-BrBPB-(S)-Ala$ (28);
 $R^1=R^3=H, R^2=Br, Ni^{II}-(S)-3-BrBPB-Gly$ (29);
 $R^1=R^3=H, R=CH_3, R^2=Br, Ni^{II}-(S)-3-BrBPB-(S)-Ala$ (30)
 $R^1=R^2=R=H, R^3=Br, Ni^{II}-(S)-4-BrBPB-Gly$ (31);
 $R^1=R^2=H, R=CH_3, R^3=Br, Ni^{II}-(S)-4-BrBPB-(S)-Ala$ (32):



$R^1=Br, R=R_2=R_3=H, R'=C_6H_5CH_2$, (S,S)-111; $R^1=Br, R=R^2=R^3=H, R'=2-F-C_6H_4CH_2$, (S,S)-112; $R^1=Br, R=R^2=R^3=H, R'=3-F-C_6H_4CH_2$, (S,S)-113; $R^1=Br, R=R^2=R^3=H, R'=CH_2=CH-CH_2$, (S,S)-114; $R^1=Br, R=R^2=R^3=H, R'=3,4-Cl_2-C_6H_4CH_2$, (S,S)-115; $R^1=R=R^3=H, R^2=Br, R'=C_6H_5CH_2$, (S,S)-116; $R^1=R=R^3=H, R^2=Br, R'=2-F-C_6H_4CH_2$, (S,S)-117; $R^1=R=R^3=H, R^2=Br, R'=3-F-C_6H_4CH_2$, (S,S)-118; $R^1=R=R^3=H, R^2=Br, R'=CH_2=CH-CH_2$, (S,S)-119; $R^1=R=R^3=H, R_2=Br, R'=3,4-Cl_2-C_6H_4CH_2$, (S,S)-120; $R^1=R=R^2=H, R^3=Br, R'=C_6H_5CH_2$, (S,S)-121; $R^1=R=R^2=H, R^3=Br, R'=2-F-C_6H_4CH_2$, (S,S)-122; $R^1=R=R^2=H, R^3=Br, R'=3-F-C_6H_4CH_2$, (S,S)-123; $R^1=R=R^2=H, R'=CH_2=CH-CH_2, R^3=Br$, (S,S)-124; $R^1=R=R^2=H, R^3=Br, R'=3,4-Cl_2-C_6H_4CH_2$, (S,S)-125; $R^1=Br, R=CH_3, R^2=R^3=H, R'=C_6H_5CH_2$, (S,S)-126; $R^1=Br, R=CH_3, R^2=R^3=H, R'=2-F-C_6H_4CH_2$, (S,S)-127; $R^1=Br, R=CH_3, R^2=R^3=H, R'=3-F-C_6H_4CH_2$, (S,S)-128; $R^1=Br, R=CH_3, R^2=R^3=H, R'=CH_2=CH-CH_2$, (S,S)-129; $R^1=Br, R^2=R^3=H, R'=3,4-Cl_2-C_6H_4CH_2$, (S,S)-130; $R^1=R^3=H, R^2=Br, R=CH_3, R'=$

$C_6H_5CH_2$, (*S,S*)-**131**; $R^1=R^3=H$, $R_2=Br$, $R=CH_3$, $R'=2-F-C_6H_4CH_2$, (*S,S*)-**132**; $R^1=R^3=H$, $R_2=Br$, $R=CH_3$, $R'=3-F-C_6H_4CH_2$, (*S,S*)-**133**; $R^1=R^3=H$, $R^2=Br$, $R=CH_3$, $R'=CH_2=CH-CH_2$, (*S,S*)-**134**; $R^1=R^3=H$, $R_2=Br$, $R=CH_3$, $R'=3,4-Cl_2-C_6H_4CH_2$, (*S,S*)-**135**; $R^1=R^2=H$, $R=CH_3$, $R^3=Br$, $R'=C_6H_5CH_2$, (*S,S*)-**136**; $R^1=R^2=H$, $R=CH_3$, $R^3=Br$, $R'=2-F-C_6H_4CH_2$, (*S,S*)-**137**; $R^1=R^2=H$, $R=CH_3$, $R^3=Br$, $R'=3-F-C_6H_4CH_2$, (*S,S*)-**138**; $R^1=R^2=H$, $R=CH_3$, $R^3=Br$, $R'=CH_2=CH-CH_2$, (*S,S*)-**139**; $R^1=R^2=H$, $R=CH_3$, $R^3=Br$, (*S,S*)-**140**; $R'=3,4-Cl_2CH_3CH_2$, (*S*)-**141**; (*S*)-**142**:

Սխեմա 6-ում բերված բոմ պարունակող նոր մոդիֆիկացված կոմպլեքսների (Gly, Ala) ամինաթթվային մնացորդների C-ալկիլման բոլոր ռեակցիաների իրականացումն ու դրանց ընթացքի վերահսկողությունը, ալկիլման ռեակցիաների ստերեոսելեկտիվության գնահատումն ու արգասիք կոմպլեքսների ու վերջանյութերի կառուցվածքի և բացարձակ կոնֆիգուրացիաների պարզաման մեթոդները ոչնչով չեն առանձնանում քլոր և ֆտոր պարունակող նմանատիպ կոմպլեքսների հետազոտության մեթոդներից և պայմաններից, ուստի նորից չեն բերվում:

Ինչպես և սպասվում էր, բոմ պարունակող քիրալային օժանդակ ռեագենտների դեպքում ևս, համեմատաբար բարձր ստերեոսելեկտիվային արդյունավետություն ($ee > 95\%$) արձանագրվեց 2-BrBPB ռեագենտի ամինաթթվային **27, 28** կոմպլեքսների դեպքում [214, 215]: Յետևաբար, կարելի է ենթադրել, որ մոդիֆիկացված Ni^{II} -(*S*)-2-BrBPB-Gly Ni^{II} -(*S*)-2-BrBPB-(*S*)-Ala կոմպլեքսների դեպքում (ինչպես դա ապացուցվել է Cl, F պարունակող նմանատիպ կոմպլեքսների հետազոտության արդյունքում) ալկիլման ռեակցիաների համեմատաբար արագ ընթացքը պայմանավորված է դրանցում առկա հզոր թերմոդինամիկական և էնանտիոսելեկտիվային գործոններով: Այս բաժնի հետազոտության արդյունքները բերված են աղյուսակ 7-ում և 8-ում:

Աղյուսակ 7

Գլիցինի բոմ պարունակող մոդիֆիկացված կոմպլեքսների C-ալկիլման արդյունքները ՂՄՏ-ում, ալկիլող ագենտ/NaOH = 1/1, $t=25^\circ C$ -ում

Թ.	Գլ իցիսի կոմպլեքս	Ալ կիլոն ազեստ	Ժամ. րոպե	Ալ կիլ ված կոմպլեքս	(S,S)/(S,R) (%) ^ա	Ելքը (%) ^բ
1	Ni ^{II} -(S)-2-BrBPB-Gly (27)	C ₆ H ₅ CH ₂ Br	26-28	111	98.0/2.0	80.0
2	-“-	2-F- C ₆ H ₄ CH ₂ Br	25-27	112	97.8/2.2	76.2
3	-“-	3-F- C ₆ H ₄ CH ₂ Br	20-22	113	97.6/2.4	81.5
4	-“-	CH ₂ =CH-CH ₂ -Br	25	114	96.6/3.4	75.0
5	-”-	3,4-Cl ₂ C ₆ H ₃ CH ₂ Br	15-20	115	96.7/3.3	82.3
6	Ni ^{II} -(S)-3-BrBPB-Gly (29)	C ₆ H ₅ CH ₂ Br	45-48	116	97.3/2.7	68.1
7	-“-	2-F- C ₆ H ₄ CH ₂ Br	44-46	117	96.6/3.4	62.6
8	-“-	3-F- C ₆ H ₄ CH ₂ Br	40-42	118	97.4/3.6	65.8
9	-“-	CH ₂ =CH-CH ₂ -Br	40-44	119	96.3/3.6	65.0
10	-“-	3,4-Cl ₂ C ₆ H ₃ CH ₂ Br	43-49	120	95.7/4.3	61.3
11	Ni ^{II} -(S)-4-BrBPB-Gly (31)	C ₆ H ₅ CH ₂ Br	50-53	121	96.0/4.0	61.0
12	-”-	2-F- C ₆ H ₄ CH ₂ Br	45-47	122	96.6/3.2	58.6
13	-”-	3-F- C ₆ H ₄ CH ₂ Br	44-46	123	97.0/3.0	62.4
14	-”-	CH ₂ =CH-CH ₂ -Br	45-49	124	96.6/3.4	75.0
15	-”-	3,4-Cl ₂ C ₆ H ₃ CH ₂ Br	52-53	125	96.7/3.3	72.9
16*	Ni ^{II} -(S)-BPB-Gly	C ₆ H ₅ CH ₂ Br	25	*	88.8/11.2	83.4
17*	-”-	CH ₂ =CH-CH ₂ -Br	45	*	89.8/10.2	79.6

ա). Քիրալ ալիս ԲԱՐՔ տվյալներ; Բ) դիաստերեոմերների ընդհանուր քիմիական ելքը ալկիլման փուլում;

*. 16, 17, գրական տվյալներ:

Առյուսակի տվյալներից ակնհայտ երևում է, որ միայն Ni^{II}-(S)-2-BrBPB-Gly կոմպլեքսը կարելի է կիրառել պրեպարատիվ քանակներով օպտիկապես ակտիվ ոչ սպիտակուցային α-ամինաթթուների սինթեզի նպատակով, քանի որ 3-րդ կամ 4-րդ դիրքերում բրոմ պարունակող գլիցինի 29,31 կոմպլեքսները, թե՛ ռեակցիաների ստերեոսելեկտիվության ապահովման տեսանկյունից (ee ~ 90%), և թե՛ դրանց տևողության տեսանկյունից անհամեմատ զիջում են քլոր և ֆտոր պարունակող նմանատիպ կոմպլեքսներին:

Առյուսակ 8

Բրոմ պարունակող և անհիմն մոդիֆիկացված կոմպլեքսների C-ալկիլման ռեակցիաների արդյունքները ԴՄՏ-ում և ալկիլոլ

ռեագենայ/NaOH = 3/1, t = 45-50 °C-այլ մաներում

Թ.	Ալ անիսի ելային կոմպլեքս	Ալ կիլոդ ագենտ	Ալ կիլ ված կոմպլեքս	Տևող. (րոպե)	(S,S)/(S,R) (%), ^{բ)}	Ելքը, (%), ^{գ)}
1	Ni ^{II} -(S)-2-BrBPB-(S)-Ala (28)	C ₆ H ₅ CH ₂ Br	126	225	97.5/3.6	52.2
2	-“-	2-F- C ₆ H ₄ CH ₂ Br	127	230	97.1/3.9	59.8
3	-“-	3-F- C ₆ H ₄ CH ₂ Br	128	230	96.3/3.7	64.0
4	-“-	CH ₂ =CH-CH ₂ Br	129	260	97.7/2.3	49.3
5	-“-	3,4-Cl ₂ C ₆ H ₃ CH ₂ Br	130	240	94.7/5.3	60.4
9	Ni ^{II} -(S)-3-BrBPB-(S)-Ala (30)	C ₆ H ₅ CH ₂ Br	131	480	91.5/8.5	41.2
10	-“-	2-F- C ₆ H ₄ CH ₂ Br	132	500	92.6/7.4	56.3
11	-“-	3-F- C ₆ H ₄ CH ₂ Br	133	420	92.3/7.7	60.0
12	-“-	CH ₂ =CH-CH ₂ Br	134	540	94.7/5.3	45.2
13	-“-	3,4-Cl ₂ C ₆ H ₃ CH ₂ Br	135	600	93.5/7.5	59.1
17	Ni ^{II} -(S)-4-BrBPB-(S)-Ala (32)	C ₆ H ₅ CH ₂ Br	136	660	95.0/5.0	54.2
18	-“-	2-F- C ₆ H ₄ CH ₂ Br	137	630	91.1/8.9	59.2
19	-“-	3-F- C ₆ H ₄ CH ₂ Br	138	710	91.3/8.7	63.0
20	-“-	CH ₂ =CH-CH ₂ Br	139	575	93.4/6.6	49.1
21	-“-	3,4-Cl ₂ C ₆ H ₃ CH ₂ Br	140	860	93.7/7.3	60.4
22*	Ni ^{II} -(S)-BPB-(S)-Ala	C ₆ H ₅ CH ₂ Br	*	45-50	89.7/10.3	76.6
23*	-“-	4-F-C ₆ H ₄ CH ₂ Br	*	60	89.8/10.2	78.1
24*	-“-	3-Br-4-CH ₃ O-C ₆ H ₃ CH ₂ Br	*	55-60	90/10	82.3

^{ա)} Ալ կիլոդ ռեագենտները բոլոր փորձերում վերցվել են 3.0 մոլ, իսկ 3-FC₆H₄CH₂Br՝ 4.0 մոլ ավել ցուկով ալանիսի կոմպլեքսի համեմատ:

^{բ)} Որոշվել է քիրալային ԲԱՅՔ անալիզի մեթոդով:

^{գ)} Դիաստերեոմեր կոմպլեքսների ընդհանուր քիմիական ելքը ալկիլ ման փուլում:

^{դ)} Գրական տվյալներ [164-166]:

Ինչպես հետևում է աղյուսակ 8-ում բերված արդյունքներից, բրոմ պարունակող բոլոր ալանիսային 28, 30, 32 կոմպլեքսների դեպքում, ինչպես ասիմետրիկ ալկիլ ման ռեակցիաների ստերեոսելեկտիվության, այնպես էլ դրանց տևողության տեսանկյունից դրանք ոչ միայն անհամեմատ զիջում են ինչպես քլոր և ֆտոր տեղակալված նմանատիպ կոմպլեքսների արդյունավետությանը, այլ նաև չմոդիֆիկացված BPB ռեագենտի կոմպլեքսներին: Նշված կոմպլեքսների ստերեոսելեկտիվային էֆեկտների և C-ալկիլ ման ռեակցիաների տևողության կտրուկ մեծացումը (4 - 10 ժամ) հավանաբար պայմանավորված է բրոմ պարունակող կոմպլեքսներում ինչպես CH-թթվայնության նվազմամբ, այնպես էլ տարածական գործոններով:

Ամփոփելով բոլոր պարունակող նոր մոդիֆիկացված քիրալային օժանդակ ռեագենտների [(S)-2-BrBPB, (S)-3-BrBPB, (S)-4-BrBPB] և ամինաթթուների հետ Շիֆի հիմքով Ni²⁺ իոնի առաջացրած կոմպլեքսների C-ալկիլման արդյունքները, կարող ենք պնդել, որ ինչպես ռեակցիաների ստերեոսելեկտիվության (ee = 92-95 %), այնպես էլ դրանց տևողության տեսանկյունից (τ = 35-75 րոպե), միայն Ni^{II}-(S)-2-BrBPB-Gly (27) կոմպլեքսը կարելի է երաշխավորել ոչ սպիտակուցային α -ամինաթթուների պրեպարատիվ քանակներով ասիմետրիկ սինթեզի համար:

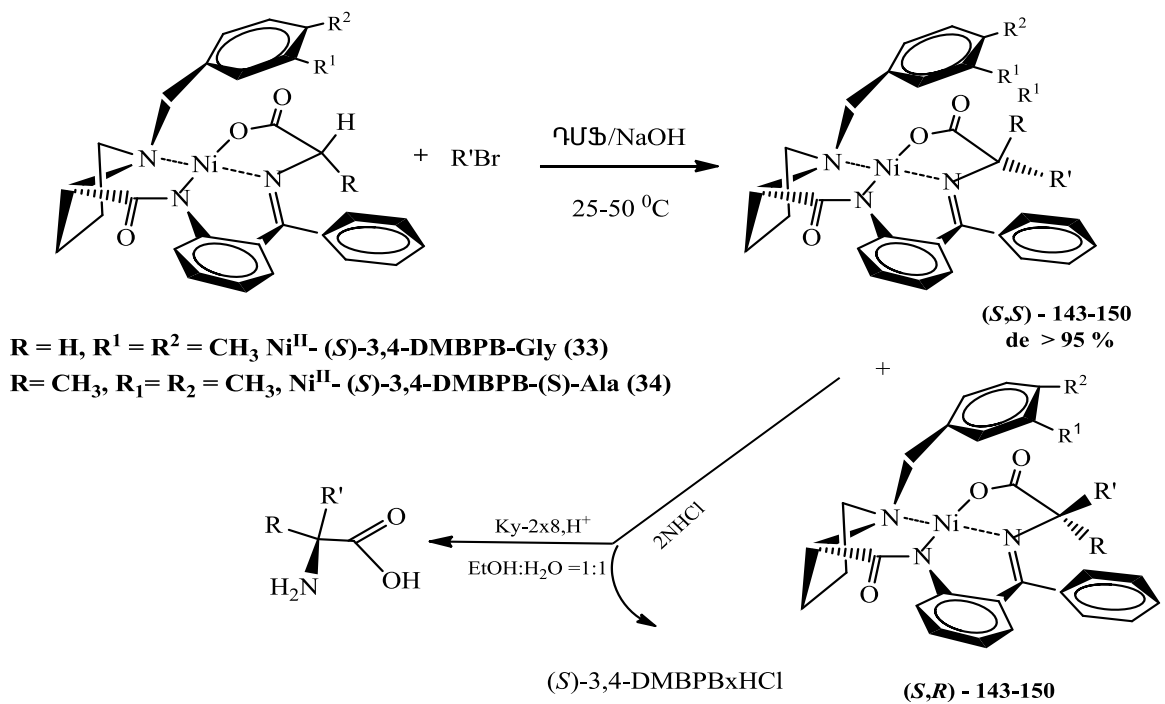
3.2.1.4. Մեթիլ խմբեր պարունակող մոդիֆիկացված կոմպլեքսների հետազոտումը դրանց ամինաթթվային մնացորդի C-ալկիլման ռեակցիաներում

Որպես ՊՖ-կախյալ ֆերմենտների պարզ մոդելային համակարգեր, ամինաթթվային մնացորդների C-ալկիլման ռեակցիաներում, հետազոտվել են նաև N-բենզիլ պրոլինային մնացորդի ֆենիլային օղակի *մ-* և *պ-* դիրքերում էլեկտրոնադոնոր տեղակալիչ (CH₃) պարունակող գլիցինային և ալանինային կոմպլեքսները:

Որպես ալկիլող ագենտներ օգտագործվել են C₆H₅CH₂Br, 4-F-C₆H₄CH₂Br, 3-Br-4-O-CH₃-C₆H₃CH₂Br, CH₂=CH-CH₂Br:

Մեթիլային խմբեր պարունակող մոդիֆիկացված ամինաթթվային (Gly, Ala) կոմպլեքսների ամինաթթվային մնացորդների C-ալկիլման ռեակցիաներն իրականացվել են թարմ թորված ԴՄՖ-ի և մանրացված NaOH-ի առկայությամբ, ալկիլող ագենտ/ հիմք-1:1 հարաբերության դեպքում և սենյակային ջերմաստիճանում գլիցինային 33 կոմպլեքսի և ալկիլող ագենտ/ հիմք - 3/1 հարաբերության դեպքում և 45-50 °C ջերմաստիճանում 34 ալանինի կոմպլեքսի դեպքում: Ալկիլման ռեակցիաների ընթացքը բերված է սխեմա 7-ում:

Սխեմա 7



$R^1 = R^2 = \text{CH}_3$, $R = \text{H}$, $R' = \text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$, **(S,S)-143**; $R^1 = R^2 = \text{CH}_3$, $R = \text{H}$, $R' = 4\text{-F-C}_6\text{H}_4\text{CH}_2$, **(S,S)-144**; $R^1 = R^2 = \text{CH}_3$, $R = \text{H}$, $R' = 3\text{-Br-4-O-CH}_3\text{-C}_6\text{H}_3\text{CH}_2$, **(S,S)-145**; $R^1 = R^2 = \text{CH}_3$, $R = \text{H}$, $R' = \text{CH}_2=\text{CH-CH}_2$, **(S,S)-146**; $R_1 = R_2 = R = \text{CH}_3$, $R' = \text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$, **(S,S)-147**; $R_1 = R_2 = R = \text{CH}_3$, $R' = 4\text{-F-C}_6\text{H}_4\text{CH}_2$, **(S,S)-148**; $R^1 = R^2 = R = \text{CH}_3$, $R' = 3\text{-Br-4-O-CH}_3\text{-C}_6\text{H}_3\text{CH}_2$, **(S,S)-149**; $R^1 = R^2 = R = \text{CH}_3$, $R' = \text{CH}_2=\text{CH-CH}_2$, **(S,S)-150**:

Ալ կիլ ման արդյ ու նք ու մ առ աջ աց ած հի մ ն ա կ ա ն դի ա ս տ ր ե ո ի գ ո մ եր **143-150** կ ո մ ալ ե ք ս ն եր ի ա մ ի ն ա թ թ վ ա յ ի ն ֆր ա գ մ ե ն տ ն եր ի α -ա ծ խ ա ծ ն ի ա տ ո մ ի բ ա գ ար ձ ա կ կ ո ն ֆ ի գ ու ը ա ջ ի ա ն ո թ ո շ վ ե լ է 589 ն մ ալ ի ք ի եր կ ար ու թ յ ա ն մ ար գ ու մ ու ն ե գ ա ծ օ պ տ ի կ ա կ ա ն պ տ ու յ տ ի ն շ ա ն ո վ: Ս ի ն թ ե գ վ ա ծ բ ու ո թ հ ի մ ն ա կ ա ն դի ա ս տ ր ե ո մ եր **143-150** կ ո մ ալ ե ք ս ն եր ն ու ն ե գ ե լ ե ն օ պ տ ի կ ա կ ա ն պ տ ու յ տ ի դր ա կ ա ն ար ժ ե ք, ի ն չ ը վ կ ա յ ու մ է դր ա ն ց **(S,S)**-բ ա գ ար ձ ա կ կ ո ն ֆ ի գ ու ը ա ջ ի ա յ ի մ ա ի ն:

Մե թ ի լ խ մ բ եր պ ար ու ն ա կ ո ղ **33** գ լ ի ց ի ն ի և **34** ալ ա ն ի ն ի մ ո դ ի ֆ ի կ ա ց վ ա ծ կ ո մ ալ ե ք ս ն եր ի ալ կ ի լ մ ա ն ար դ յ ու ն ք ն եր ը բ եր վ ա ծ ե ն ա ղ յ ու ն ս ա կ 9-ու մ: Յ ա մ ե մ ա տ ու թ յ ա ն հ ա մ ար ա ղ յ ու ն ս ա կ ու մ բ եր վ ա ծ ե ն ն ա ն ն ա խ ս ի ն ու մ ս ի ն թ ե գ վ ա ծ չ մ ո դ ի ֆ ի կ ա ց վ ա ծ **(S)**-BPB ք իր ալ ա յ ի ն օ ժ ա ն դ ա կ ռ ե ա գ ե ն տ ն եր ի գ լ ի ց ի ն ա յ ի ն և ալ ա ն ի ն ա յ ի ն կ ո մ ալ ե ք ս ն եր ի ալ կ ի լ մ ա ն ար դ յ ու ն ք ն եր ը:

Մեթիլ խմբեր պարունակող գլիցինի և ալանինի մոդիֆիկացված կոմպլեքսների C-ալ կիլման ռեակցիաների արդյունքները ԴՄՏ-ում և ալ կիլ ող ռեագենա/NaOH = 1/1 (3/1), t = 25 -50 °C պայմաններում

Թ	Ելային կոմպլեքս	Ալ կիլ ող ագենտ	Ժամ. րոպե	Ալ կիլ ված կոմպլեքս	(S,S)/(S,R) (%), ^{ա)}	Ելքը (%), ^{բ)}
1	Ni ^{II} -(S)-3,4-DMBPB-Gly (33) ^{գ)}	C ₆ H ₅ CH ₂ Br	45	143	96.0/4.0	80.0
2	-“-	4-F- C ₆ H ₄ CH ₂ Br	40-42	144	95.8/4.2	76.9.
3	-“-	3-Br-4-CH ₃ O-C ₆ H ₃ CH ₂ Br	58-60	145	95.2/4.8	76.1
4	-“-	CH ₂ =CH-CH ₂ -Br	38-40	146	96.6/3.4	81.1
5	Ni ^{II} -(S)-3,4-DMBPB-(S)-Ala (34) ^{դ)}	C ₆ H ₅ CH ₂ Br	38-40	147	95.0/5.0	73.7
6	-“-	4-F- C ₆ H ₄ CH ₂ Br	45-50	148	96.8/3.2	77.4
7	-“-	3-Br-4-CH ₃ O-C ₆ H ₃ CH ₂ Br	50-55	149	95.5/4.5	75.3
8	-“-	CH ₂ =CH-CH ₂ -Br	30-32	150	98.8/1.2	76.2
9*	Ni ^{II} -(S)-BPB-Gly	C ₆ H ₅ CH ₂ Br	50-52	-	88.7/11.3	83.0
10*	-”-	4-F- C ₆ H ₄ CH ₂ Br	55-57	-	90.0/10.0	72.7.
11*	-”-	3-Br-4-CH ₃ O-C ₆ H ₃ CH ₂ Br	65-70	-	92.6/7.4	78.0.
12*	-”-	CH ₂ =CH-CH ₂ -Br	10	-	95.0/5.0	79.2
13*	Ni ^{II} -(S)-BPB-(S)-Ala	C ₆ H ₅ CH ₂ Br	45-50	-	88.2/11.8	84.2
14*	-”-	4-F- C ₆ H ₄ CH ₂ Br	50-52	-	89.8/10.2	78.1.
15*	-”-	3-Br-4-CH ₃ O-C ₆ H ₃ CH ₂ Br	60-65	-	90.0/10.	82.3
16*	-”-	CH ₂ =CH-CH ₂ -Br	41-43	-	89.1/10.9	79.2

^{ա)} Քիրալային ԲՄՔ անալիզի տվյալները; ^{բ)} դիաստերեոմերների ընդհանուր քիմիական ելքը ալ կիլման փուլում; ^{գ)} գլիցինային կոմպլեքսների ալ կիլման ռեակցիաները տարվել են ալ կիլ ող ագենտ/ NaOH = 1/1 հարաբերության և 25 °C-ի տակ; ^{դ)} ալանինային կոմպլեքսների ալ կիլ ող ագենտ/ NaOH = 3/1 հարաբերության և 45-50°C-ի տակ; *). 9-16-գրական տվյալներ են:

Աղյուսակ 9-ում բերված արդյունքներից հետևում է, որ N-բենզիլ պրոլինի ֆենիլային օղակի 3,4-դիրքերում էլեկտրոնատրոնոր մեթիլ տեղակալիչներ պարունակող ինչպես 33 գլիցինի այնպես էլ ալանինի 34 կոմպլեքսներն, ինչպես ասիմետրիկ ալ կիլման ռեակցիաների ստերեոսելեկտիվության (ee ~90%), այնպես էլ դրանց տևողության տեսանկյունից (45-50 րոպե), ոչ մեծ առավելություն ունեն չմոդիֆիկացված BPB ռեագենտի

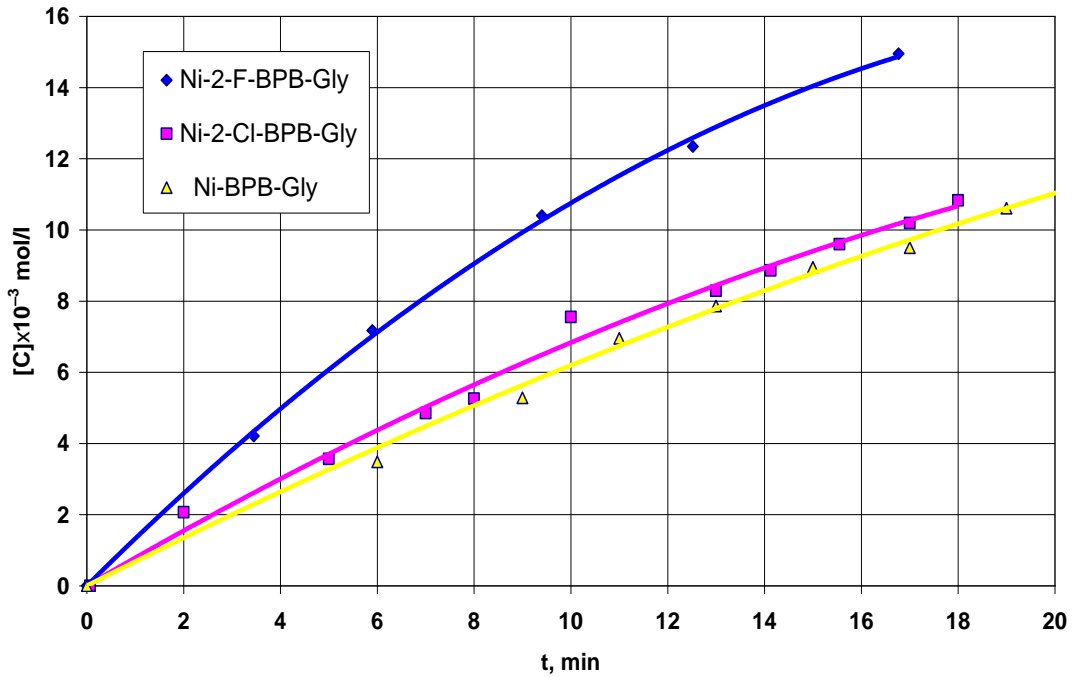
կոմպլեքսների համեմատ [200, 201]:

Վերջինս, ըստ ռենտգենկառուցվածքային անալիզի տվյալների, կարող է պայմանավորված ալկիլման 143-150 արգասիքների մոլեկուլային բյուրեղացանցում առկա մեկից ավելի կոնֆորմացիոն կառուցվածքներով: Օրինակ, $Ni^{II}-(S)-3,4-DMBPB-(S)-Ala$ կոմպլեքսի կառուցվածքում, համաձայն ՌԿԱ տվյալների, հայտնաբերվել են երկու կոնֆորմացիոն իզոմերներ, որոնցից մեկում N-բենզիլպրոլինի մնացորդի ֆենիլային օղակի 3-մեթիլ տեղակալիչը բաշխված է անմիջապես Ni-ատոմի վերևում (*էնդո*-կոնֆորմացիա), իսկ մյուս կոնֆորմերի կառուցվածքում հեռացված է դրանից (*էկզո*-կոնֆորմացիա): Այդ մասին են վկայում նաև 1H ՄՄՌ սպեկտրների տվյալները, որոնք նույնպես արձանագրել են դրանց լուծույթներում երկու հավասարազոր կոնֆորմերների առկայության մասին՝ 4/1 հարաբերակցությամբ՝ *էկզո*-կոնֆորմերի գերակշռությամբ: Իսկ, օրինակ $Ni^{II}-(S)-2-CBPB-(S)-Ala$ կոմպլեքսի կառուցվածքում 1H ՄՄՌ և ՌԿԱ հետազոտությունները լուծույթում արձանագրել են միայն *էնդո*-կոնֆորմերի առկայություն:

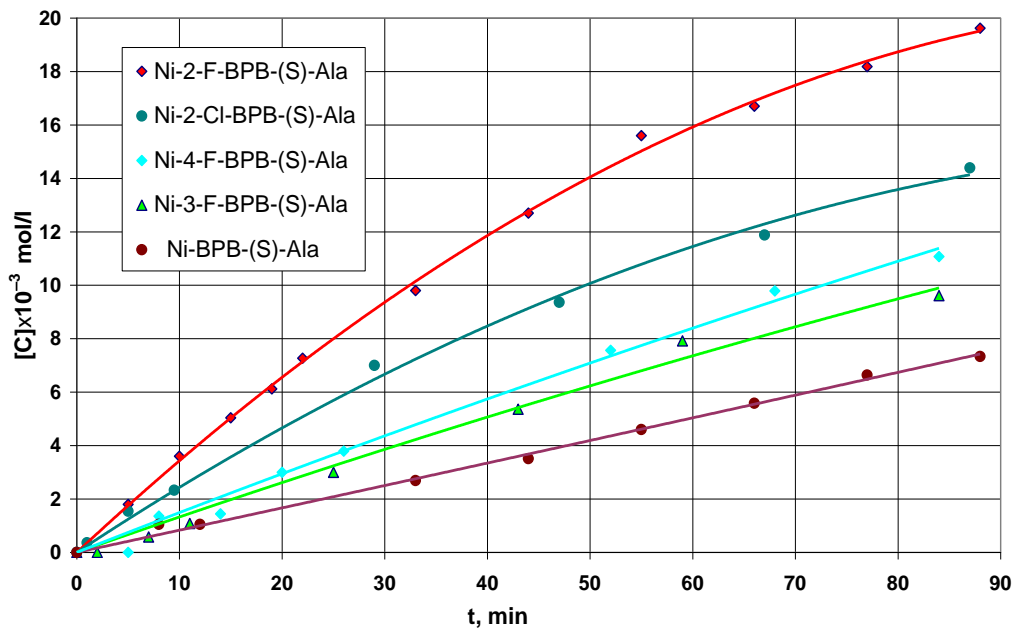
Ընդհանրացնելով ամինաթթուների և N-բենզիլպրոլինի մնացորդի ֆենիլային օղակում էլեկտրոնաակցեպտոր (Cl, F, Br) և էլեկտրոնադոնոր (CH_3) տեղակալիչներ պարունակող մոդիֆիկացված քիրալային օժանդակ ռեագենտների շիֆային հիմքերի հետ Ni^{II} իոնի առաջացրած հարթ քառակուսային կոմպլեքսներում ամինաթթվային մնացորդների C-ալկիլման ռեակցիաների արդյունքները, ակնհայտ է դառնում, որ առանձին դեպքերում (S)-2-FBPB քիրալային օժանդակ ռեագենտի գլիցինի և ալանինի ֆտոր պարունակող 21 և 22 կոմպլեքսների կիրառման դեպքերում նկատվում է ալկիլման ռեակցիաների տևողության կտրուկ կրճատում, իսկ ստերեոսելեկտիվային արդյունավետության տեսակետից զիջում են $Ni^{II}-(S)-2-CBPB-Gly$ 19 և $Ni^{II}-(S)-2-CBPB-(S)-Ala$ 20 կոմպլեքսներին:

Արձանագրված արդյունքների հավաստիության հաստատման համար ՌԴ ԳԱԱ Ա. Ն. Նեսմեյանովի անվան էլեմենտորգանական միացություններին ինստիտուտում նոր սինթեզված (F, Cl)

պարունակող գլիցինի և ալանինի մոդիֆիկացված կոմպլեքսները հետազոտվել են ամինաթթվային մնացորդների α -պրոտոնի դեյտերափոխանակման ռեակցիաներում և ստացված արդյունքները համեմատվել նախկինում սինթեզված չմոդիֆիկացված (S)-BPB քիրալային օժանդակ ռեագենտի նմանատիպ կառուցվածքով կոմպլեքսների հետազոտության արդյունքների հետ (սկ. 11 և 12) [216]:



Նկ. 11. N-բենզիլ արոլինի մնացորդի ֆենիլային օղակի 2-րդ դիրքում հալոգեն պարունակող գլիցինի մոդիֆիկացված և չմոդիֆիկացված կոմպլեքսների դեյտերացման կինետիկական կորերը:



Նկ. 12. *N*-բենզիլ պրոլինի մնացորդի ֆենիլային օղակի 2-րդ դիրքում հաղթանակապարունակող պլանի մոդիֆիկացված և չմոդիֆիկացված կոմպլեքսների դեյտերացման կինետիկական կորերը:

Դեյտերափոխանակման փորձերն իրականացվել են ՄՄՌ սպեկտրոմետրի ամպուլայում՝ 0.5 մոլ CD₃OD-ում ծված 2x10⁻⁵ մոլ կոմպլեքսին ավելացնելով դեյտերացված քլորոֆորմում լուծված 3x10⁻⁴ մոլ *tert*-BuOK (պլանի կոմպլեքսների դեպրոտմ) և 0.05 մլ 0.5N DABCO (դիագոբիցիկլոսկտան) գլիցինի կոմպլեքսների դեպրոտմ: Կինետիկական կորերից պահանջատրեքներում է, որ դեյտերափոխանակման ռեակցիայի ամենափոքր արագությունն արձանագրվել է չմոդիֆիկացված քիրալային ռեագենտի (BPB) կոմպլեքսների դեպրոտմ (նկ. 11 և 12):

Քանի որ, ինչպես կոմպլեքսների ամինաթթվային մնացորդների դեյտերացման, այնպես էլ C-պլանի ռեակցիաների արագության որոշիչ փոլը համարվում է ամինաթթվային մնացորդների α-պրոտոնի պրոտմ և հարթ sp²-կարբանիոնի առաջացման փոլը, ուստի դեյտերափոխանակման հետազոտությունների արդյունքում արձանագրված տվյալները միանշանակ հաստատում են *N*-բենզիլ պրոլինի մնացորդի ֆենիլային օղակի 2-րդ դիրքում առավել

Էլ Եկտրաակցեպտոր ֆտոր տեղակալ իջ պարունակող մոդիֆիկացված 21 և 22 կոմպլեքսների արդյունավետությանը ամինաթթվային մնացորդների C-ալկիլման ռեակցիաների տևողության տեսանկյունից [204, 207]:

Միևնույն ժամանակ, ոչ սպիտակուցային α -ամինաթթուների սինթեզի արդյունավետության տեսանկյունից առանցքային է համարվում C-ալկիլման ռեակցիաների ստերեոսելեկտիվությունը (այն հատկապես պարտադիր պահանջ է ՊԵՏ ախտորոշման գործընթացներում հաճախակի կիրառվող առամների նիշակրված իզոտոպներ պարունակող ոչ սպիտակուցային ամինաթթուների դեպքում): Այդ տեսանկյունից (S)-2-CBPB քիրալային օժանդակ ռեագենտի ամինաթթվային կոմպլեքսերը C-ալկիլման ռեակցիաներում ապահովում են ավելի բարձր ստերեոսելեկտիվություն ($ee > 97\%$), քան (S)-2-FBPB ռեագենտի կոմպլեքսերը ($ee > 96\%$):

Վերջինիս, հավանաբար պայմանվորված է ֆտոր պարունակող ամինաթթվային 22 կոմպլեքսի մոլեկուլային բյուրեղացանցում երկրորդ ատրոպիզոմների առկայությամբ, որի ստերեոսելեկտիվային էֆեկտները հավասար են 3-րդ կամ 4-րդ դիրքերում կոմպլեքսների էֆեկտներին, որոնք ավելի ցածր են, քան 2-րդ դիրքում ֆտորի առկայության դեպքում (մանրամասն տեսնա՞նք 3.1.2, նկ. 6 ա):

Յետևաբար, արդյունաբար ստերեոսելեկտիվությունն ավելի ցածր է, քան մաքուր 2-րդ դիրքում ֆտորի կոմպլեքսի դեպքում և ավելի փոքր՝ քան 2-դիրքում բլոր պարունակող ամինաթթվային կոմպլեքսների դեպքում:

Անկասկած, մոդիֆիկացված (S)-2-CBPB քիրալային օժանդակ ռեագենտի հիման վրա կառուցված ամինաթթվային կոմպլեքսներում առկա ուժեղ էնանտիոսելեկտիվային էֆեկտները և ամինաթթվային մնացորդների բարձր CH-թթվայնությունը ճանապարհ են բացում տարբեր կառուցվածքի ոչ սպիտակուցային ծագման օպտիկապես (S)- α -ամինաթթուների, ներառյալ α -տեղակալված α -ամինաթթուների արագ և գերբարձր սելեկտիվ ախմետրիկ սինթեզի մեթոդների մշակման

համար: Դա հատկապես կարևոր է օպտիկապես ակտիվ ոչ սպիրտակուցային (*S*)- α -ամինաթթուների՝ ներառյալ բժշկական ՊԷՏ-ախտորոշման բնագավառում մեծ հետաքրքրություն առաջացրած իզոտոպով նիշակրված (մասնավորապես ^{18}F , ^{11}C և այլն) ամինաթթուների փոքրածավալ պրեպարատիվ արտադրության կազմակերպման համար:

Հաշվի առնելով 3.2.1.1 - 3.2.1.4. ենթաբաժիններում բերված հետազոտությունների արդյունքներն ու արված եզրահանգումները, ատենախոսության հաջորդ ենթաբաժիններում կներկայացվեն միայն առավել արդյունավետ քիրալային օժանդակ ռեագենտների՝ (*S*)-2-CBPB, (*S*)-2-FBPB, (*S*)-3.4-DMBPB, (*S*)-2-BrBPB ամինաթթվային (Gly, Ala) կոմալեքսների ասիմետրիկ C-ալկիլման և ալդոլային կոնդենսման տվյալները:

3.2.2. (*R*)-արոլինի հենքի վրակառուցված մոդիֆիկացված կոմալեքսների հետազոտումն ալկիլ հալոգենիդներով C-ալկիլման ռեակցիաներում

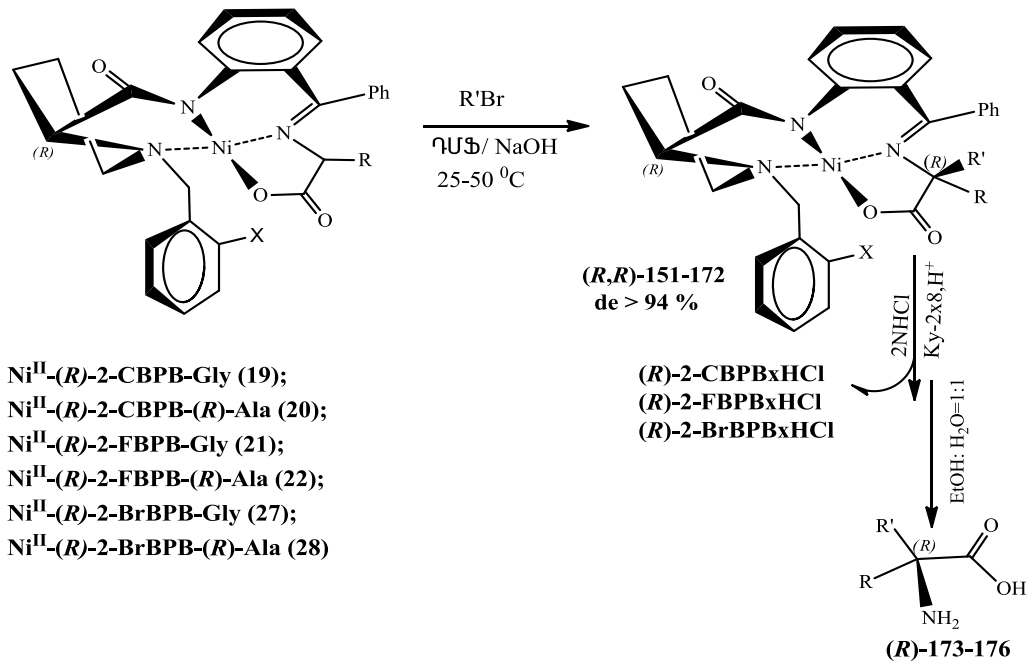
Հիմք ընդունելով (*S*)-բացարձակ կոնֆիգուրացիայով մոդիֆիկացված քիրալային օժանդակ ռեագենտների և ամինաթթուների Շիֆի հիմքերի հետ Ni^{II} հարթ քառակուսային կոմալեքսների C-ալկիլման արձանագրված արդյունքները, կարելի է ենթադրել, որ (*R*)-բացարձակ կոնֆիգուրացիայով α -ամինաթթուների ասիմետրիկ սինթեզի ունիվերսալ մեթոդների մշակման համար կիրառելի կլինեն (*R*)-բացարձակ կոնֆիգուրացիայի քիրալային ռեագենտի ամինաթթվային կոմալեքսները:

Ինչպես և նախորդ բոլոր դեպքերում, (*R*)-բացարձակ կոնֆիգուրացիայի α -ամինաթթուների սինթեզի նպատակով որպես ելային քիրալային սինտոններ հետազոտվել են միայն *o*-դիրքում մոնոհալոգեն տեղակալված (*S*)-2-CBPB, (*S*)-2-FBPB, (*S*)-2-BrBPB քիրալային օժանդակ ռեագենտների և գլիցին ու ալանին ամինաթթուների Շիֆի հիմքերի հետ Ni^{II} իոնի առաջացրած կոմալեքսները:

Որպես ալկիլող ռեագենտներ օգտագործվել են ալիլլիթրոնի, *op*-, *up* և *up*-բրոմ ու ֆտորտեղակալված բենզիլբրոմիդներ:

Ռեակցիաներն իրականացվել են թարմ թորված ԴՄՖ-ի և թարմ մանրացված NaOH-ի առկայ ու թյամբ ինչպես սենյակային ջերմաստիճանում, այնպես էլ 45-50 °C -ում: Ալկիլման ռեակցիաների ընթացքը բերված է սխեմա 8-ում:

Սխեմա 8



Որտեղ՝ $R=H$, $R' = \text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$, $X= \text{Cl}$, $(R,R)\text{-151}$; $R =H$, $R' = 2\text{-BrC}_6\text{H}_4\text{CH}_2$, $X= \text{Cl}$, $(R,R)\text{-152}$; $R=H$, $R'= 3\text{-BrC}_6\text{H}_4\text{CH}_2$, $X= \text{Cl}$, $(R,R)\text{-153}$; $R=H$, $R'= 4\text{-BrC}_6\text{H}_4\text{CH}_2$, $X= \text{Cl}$, $(R,R)\text{-154}$; $R = \text{CH}_3$, $R'= \text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$, $X= \text{Cl}$, $(R,R)\text{-155}$; $R = \text{CH}_3$, $R'= 2\text{-BrC}_6\text{H}_4\text{CH}_2$, $X= \text{Cl}$, $(R,R)\text{-156}$; $R = \text{CH}_3$, $R'= 3\text{-BrC}_6\text{H}_4\text{CH}_2$, $X= \text{Cl}$, $(R)\text{-157}$; $R = \text{CH}_3$, $R'= 4\text{-Br-C}_6\text{H}_4\text{CH}_2$, $X= \text{Cl}$, $(R,R)\text{-158}$; $R=H$, $R'= \text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$, $X= \text{F}$, $(R,R)\text{-159}$; $R=H$, $R'= 2\text{-BrC}_6\text{H}_4\text{CH}_2$, $X= \text{F}$, $(R,R)\text{-160}$; $R = \text{H}$, $R'= 3\text{-BrC}_6\text{H}_4\text{CH}_2\text{F}$, $X =\text{F}$ $(R,R)\text{-161}$; $R = \text{H}$, $R'= 4\text{-BrC}_6\text{H}_4\text{CH}_2$, $X= \text{F}$, $(R,R)\text{-162}$; $R = \text{CH}_3$, $R' = \text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$, $X= \text{F}$, $(R,R)\text{-163}$; $R = \text{CH}_3$, $R'= 2\text{-BrC}_6\text{H}_4\text{CH}_2$, $X= \text{F}$, $(R,R)\text{-164}$; $R = \text{CH}_3$, $R' = 3\text{-BrC}_6\text{H}_4\text{CH}_2$, $X= \text{F}$, $(R,R)\text{-165}$; $R = \text{CH}_3$, $R'= 4\text{-BrC}_6\text{H}_4\text{CH}_2$, $X= \text{F}$, $(R,R)\text{-166}$; $R = \text{H}$, $R' = \text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$, $X= \text{Br}$, $(R,R)\text{-167}$; $R = \text{H}$, $R'= 2\text{-FC}_6\text{H}_4\text{CH}_2$, $X= \text{Br}$, $(R,R)\text{-168}$; $R = \text{H}$, $R'= 3\text{-FC}_6\text{H}_4\text{CH}_2$, $X= \text{Br}$, $(R,R)\text{-169}$; $R = \text{CH}_3$, $R' = \text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$, $X = \text{Br}$, $(R,R)\text{-170}$; $R = \text{CH}_3$, $R' = 2\text{-FC}_6\text{H}_4\text{CH}_2$, $X= \text{Br}$, $(R,R)\text{-171}$; $R = \text{CH}_3$, $R' = 3\text{-FC}_6\text{H}_4\text{CH}_2$, $X= \text{Br}$, $(R,R)\text{-172}$; $R= \text{H}$, $R'= 3\text{-BrPh}$, $(R)\text{-173}$; $R= \text{H}$, $R'= 4\text{-BrPh}$, $(R)\text{-174}$; $R= \text{CH}_3$, $R'= 3\text{-BrPh}$, $(R)\text{-175}$; $R'= 4\text{-BrPh}$, $(R)\text{-176}$:

Ալկիլման արդյունքում առաջանում են (R,R) - և (R,S) - դիաստերեոիզոմեր կոմպլեքսների խառնուրդ՝ ներ (R) -

ալ լիլ գլիցին, (R)-ալ լիլ ալանին, (R)-3-Br-ֆենիլ ալանին, (R)-4-Br-ֆենիլ ալանին, (R)-3-Br- α -մեթիլ ֆենիլ ալանին, (R)-3-Br- α -մեթիլ ֆենիլ ալանին, (R)-2-F-ֆենիլ ալանին, (R)-3-F-ֆենիլ ալանին, (R)-2-F- α -մեթիլ ֆենիլ ալանին, (R)-3-F- α -մեթիլ ֆենիլ ալանին պարունակող (R,R)-բացարձակ կոնֆիգուրացիայով դիաստերեոիզոմերների մեծ ավելցուկով: Ալկիլման ռեակցիաների ընթացքին հարմար է հետևել ՆԾՔ մեթոդով ($\text{CHCl}_3\text{-CH}_3\text{COCH}_3$, 3:1) կամ ($\text{CHCl}_3\text{-CH}_3\text{COCH}_3$, 1:3], քանի որ SiO_2 պարունակող քրոմատոգրաֆիական թիթեղների վրա իրարից հստակ տարբերվում են ինչպես էլային կոմպլեքսներն ու դրանց ալկիլման արգասիքները, այնպես էլ (R,R)- և (R,S)- դիաստերեոիզոմեր կոմպլեքսները: Ալկիլման արգասիք կոմպլեքսների կառուցվածքն ու բացարձակ կոնֆիգուրացիան հետազոտվել են ֆիզիկաքիմիական անալիզի ժամանակակից մեթոդներով:

Ինչպես և սպասվում էր, ալկիլման հիմնական դիաստերեոիզոմեր կոմպլեքսների $^1\text{H NMR}$ սպեկտրների տվյալների և տարրային անալիզի տվյալները միանաչանակ համընկնում էին (S)-2-CBPB և (S)-2-FBPB քիրալային օժանդակ ռեագենտների ամինաթթվային կոմպլեքսների ալկիլման արդյունքում ստացված նմանատիպ կոմպլեքսների հիմնական (S,S)-դիաստերեոիզոմերների տվյալների հետ, բացառությամբ դրանց տեսակարար օպտիկական պտույտի արժեքների, որոնք բացարձակ արժեքով համընկնում են, բայց ունեն պտույտի արժեքի հակառակ նշան:

Ասվածից հետևում է, որ (R)-2-FBPB և (R)-2-CBPB քիրալային օժանդակ ռեագենտների և գլիցինի կամ ալանինի հետ Շիֆի հիմքով Ni^{II} իոնի առաջացրած կոմպլեքսների ալկիլման արգասիք կոմպլեքսներն ունեն (R,R)-բացարձակ կոնֆիգուրացիա:

Ալկիլման արգասիք կոմպլեքսների (R,R)- և (R,S)- դիաստերեոիզոմերների հարաբերությունը որոշվել է ԳՅՔ անալիզի մեթոդով, ինչպես դա արվել է (S,S)- և (S,R)-դիաստերեոիզոմերների դեպքում (տես ենթագլուխ 3.2.1.2-3.2.1.4): Արդյունքները բերված են աղ. 10-ում:

Աղյուսակ 10

Մոնոհալոգեն տեղակալված մոդիֆիկացված գլիցինային և

Ալ անինայ ին կոմպլ էքսների C-ալ կիլ ման արոյ ու նքները ԴՄՖ-ի միջալայ թոււմ՝ ալ կիլ ող ագէնա/NaOH 1/1 (ալ անինի դէաթոււմ՝ 3/1) ապա մաններոււմ

Թ.	Ել այ ին կոմպլ էքս	Ալ կիլ ող ագէնա	Ժամ. թոպէ	Ալ կիլ ող ագէնա կոմպլ էքս	(R,R)/(R,S) (%), ^ա	Ել քո, (%), ^բ
1	2	3	4	5	6	7
1	Ni ^{II} -(R)-2-CBPB-Gly (23)	CH ₂ =CH-CH ₂ -Br	9-10	151	98.5/1.50	80.0
2	''-	2-Br- C ₆ H ₄ CH ₂ Br	17-18	152	97.25/2.75	85.5
3	''-	3-Br- C ₆ H ₄ CH ₂ Br	21-23	153	96.8/3.2	87.3
4	''-	4-Br-C ₆ H ₄ CH ₂ Br	21-22	154	98.0/2.0	80.1
5	Ni ^{II} -(R)-2-CBPB-(R)-Ala (24)	CH ₂ =CH-CH ₂ -Br	18-20	155	98.40/1.60	82.2
6	''-	2-Br- C ₆ H ₄ CH ₂ Br	28-31	156	97.3/2.7	84.6
7	''-	3-Br- C ₆ H ₄ CH ₂ Br	24-26	157	96.75/3.25	87.3
8	''-	4-Br-C ₆ H ₄ CH ₂ Br	27-29	158	97.18/2.82	78.5
9	Ni ^{II} -(R)-2-FBPB-Gly (29)	CH ₂ =CH-CH ₂ -Br	8-9	159	98.40/1.60	80.0
10	''-	2-Br- C ₆ H ₄ CH ₂ Br	15-17	160	97.35/2.65	85.5
11	''-	3-Br- C ₆ H ₄ CH ₂ Br	20-22	161	96.75/3.25	87.3
12	''-	4-Br-C ₆ H ₄ CH ₂ Br	18-20	162	98.0/2.0	80.1
13	Ni ^{II} -(R)-2-FBPB-(R)-Ala (30)	CH ₂ =CH-CH ₂ -Br	15-17	163	98.6/1.4	82.2
14	''-	2-Br- C ₆ H ₄ CH ₂ Br	27-30	164	97.8/2.2	84.6
15	''-	3-Br- C ₆ H ₄ CH ₂ Br	23-25	165	96.70/3.3	87.3
16	''-	4-Br-C ₆ H ₄ CH ₂ Br	25-28	166	97.18/2.82	78.5
17	Ni ^{II} -(R)-2-BrBPB-Gly (35)	CH ₂ =CH-CH ₂ -Br	52-54	167	89.6/10.4	57.9
18	''-	2-F-C ₆ H ₄ CH ₂ Br	56-58	168	90.3/9.7	60.2
19	''-	3-C ₆ H ₄ CH ₂ Br	55-57	169	90.0/10.0	61.3
20	Ni ^{II} -(R)-2-BrBPB-(R)-Ala (36)	CH ₂ =CH-CH ₂ -Br	60-62	170	91.1/8.9	64.3
21	''-	2-F-C ₆ H ₄ CH ₂ Br	65-70	171	92.0/8.0	59.7
22	''-	3-FC ₆ H ₄ CH ₂ Br	68-73	172	88.8/12.2	61.1

Աղ ու սակ 10-ի շարու նակու թյ ու նը

1	2	3	4	5	6	7
23*	Ni ^{II} -(R)-BPB-Gly	CH ₂ =CH-CH ₂ -Br	45-47	*	89.8/10.12	79.6
24*	Ni ^{II} -(R)-BPB-(R)-Ala	CH ₂ =CH-CH ₂ -Br	120	*	89.8/10.12	79.6

^{ա)} Քիրալ այ ին ԳՅՔ անալ իզի տվյ ալ ներ; ^{բ)} Քիմիական ել քը ակիլ ման փոլլ ու մ; *Գրական տվյ ալ ներ: Ալ անիսի բոլ որ կոմալլ եքսսերի ալ կիլ ու մը տարվել է 45-50 °C –ու մ, ալ կիլ ող ազենս/ NaOH = 3:1 դեպք ու մ:

Յամեմատոլ թյ ան համար աղյ ու սակ ու մ բերված են նաև նախկին ու մ ստացված չտեղակալ ված (R)-BPB քիրալ այ ին օժանդակ ռեագենտի ամինաթթվայ ին կոմալլ եքսսերի ալ կիլ ման արդյ ու նքները:

Ինչպես երևուլ է աղյ ու սակի տվյ ալ ներից, բոլ որ փորձեր ու մ էլ առկա է ստերեոսել եկտիվ ու թյ ան աճ և ալ կիլ ման ռեակցիաների տևող ու թյ ան կրճատ ու մ (R)-BPB քիրալ այ ին ռեագենտի կոմալլ եքսսերից (R)-2-FBPB և (R)-2-CBPB քիրալ այ ին ռեագենտի կոմալլ եքսսերին անցնել իս: Միջինացված տվյ ալ ներ ու վ (R,R)-դիաստերեոիզոմերների ավել ց ու կը գերազանց ու մ է 96%-ը:

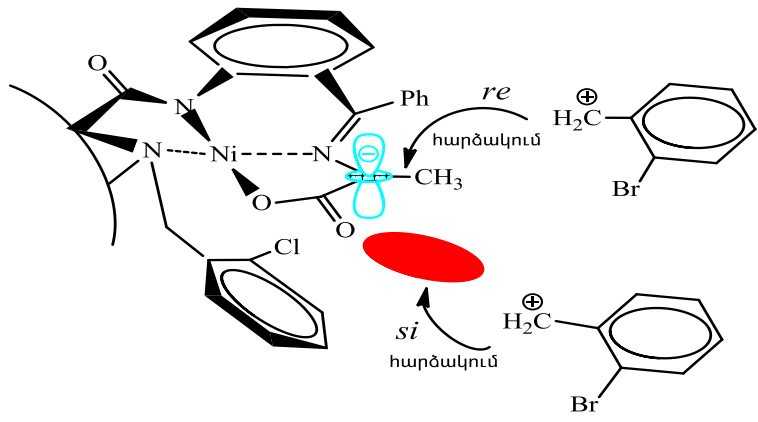
Ինչ վերաբերվ ու մ է (R)-2-BrBPB քիրալ այ ին ռեագենտի կոմալլ եքսսերի ալ կիլ ման արդյ ու նքներին, ապա դրանք զգալ ի որ են զիջ ու մ են ոչ միայն ֆտոր և քլոր պար ու նակ ող նմանատի ա կոմալլ եքսսերին, այ և զիջ ու մ են նաև (R)-BPB չմոդիֆիկացված քիրալ այ ին ռեագենտի կոմալլ եքսսերին:

Մեր կարծիք ու վ, դա ն ու յ նպես ապաց ու ց ու մ է, որ ալ կիլ ման ռեակցիաների ստերեոսել եկտիվ ու թյ ու նը զգալ ի որ են պայ մանավորված է ինչպես հալ ո գեն տեղակալ իչ ի էլ եկտրաբացասական ու թյ ամբ, այ նպես էլ դրա արդյ ու նք ու մ կոմալլ եքսսերի ներքին կառ ու ց ված ք ու մ տեղի ու նեց ող ներմ ու եկ ու վ այ ին փոփոխ ու թյ ու ններ ու վ: Յավանաբար այ դպի սի փոփոխ ու թյ ու նների արդյ ու նք ու մ բր ու մ տեղակալ իչ պար ու նակ ող N-բենզիլ այ ին խմբի կողմից կոմալլ եքսսերի Շիֆի հիմքի si կողմի քիրալ այ ին շրջափակ ու մը պակաս և իարժեք է, իսկ ռեակցիաների տևող ու թյ ան կտր ու կ մեծաց ու մը պայ մանավորված է դրանց ու մ CH-թթվայ ն ու թյ ան նվազ մամբ:

Կարել ի է ենթադրել, որ (R)-2-FBPB և (R)-2-CBPB քիրալ այ ին

ռեագենտի կոմպլեքսների ալկիլման փուլում բարձր ստերեոսելեկտիվություները բացի դրանցում առկա հզոր թերմոդինամիկական գործոններից, պայմանավորված է նաև ալկիլող ռեագենտի և կոմպլեքսների *N*-բենզիլպրոլինային մնացորդի ծավալուն 2-քլորֆենիլային (կամ 2-ֆտորֆենիլային) խմբերի միջև առկա չկապակցող տարածականորեն վանող փոխազդեցությամբ: Վերջին հանգամանքը կարող է ապես խանգարել ալկիլող ագենտի մոտեցմանը միջանկյալ sp^2 հարթ կարբանիոնին հարթության այդ նույն կողմից (կինետիկական գործոն): Դրան հակառակ, աքիրալ կարբանիոնի Շիֆի հիմքի հարթության *re*-կողմից ալկիլող ագենտի հարձակումը հեշտացված է, ինչն էլ ապահովում է (*R,R*)-դիաստերեոիզոմերի մեծ ավելցուկը առաջացած դիաստերեոիզոմերային խառնուրդում:

Նկ. 13-ում բերված է *o*-բրոմբենզիլբրոմիդի և Ni^{II} -(*R*)-2-CBPB-(*R*)-Ala կոմպլեքսի ալկիլման ռեակցիայի ընթացքում Շիֆի հիմքի հարթության *si*-կողմի էկրանացման հնարավոր տարածական սխեման:



Նկ. 13. Ni^{II} -(*R*)-2-CBPB-(*R*)-Ala կոմպլեքսի միջանկյալ կարբանիոնի տարածական էկրանացման հիարթերիկ սխեման Շիֆի հիմքի հարթության *si* կողմից:

Նպատակային α -տեղակալված (*R*)- α -ամինաթթուների անջատման համար 151-172 ալկիլման արգասիքներից իրականացվել են նախկինում (*S*)- α -ամինաթթուների համար մշակված մեթոդներով: Առաջացած (*R*)-բացարձակ կառուցվածքի 173-176 ամինաթթուները վերաբյուրեղացվել են ջրասպիրտային լուծույթներից և սերտիֆի-

կացման նպատակով բնութագրվել ֆիզիկաքիմիական անալիզի ժամանակակից մեթոդներով (տես փորձ. մաս):

Այն հայտ է դառնում, որ չտեղակալված (S)-BPB քիրալային օժանդակ ռեագենտի ամինաթթվային կոմպլեքսներից N-բենզիլ արոլինի մնացորդի ֆենիլային օղակի տարբեր դիրքերում հալոգեն կամ դիմեթիլ խմբեր պարունակող մոդիֆիկացված կոմպլեքսներին անցնելիս նկատվում է ասիմետրիկ սինթեզի ստերեոսելեկտիվության աճ և ռեակցիայի տևողության կտրուկ կրճատում՝ հատկապես (S)-2-FBPB կամ (S)-2-CBPB օժանդակ ռեագենտի կոմպլեքսների դեպքում: Այդ օրինաչափությունը դիտվում է ինչպես (S)-, այնպես էլ (R)-բացարձակ կոնֆիգուրացիայով α -ամինաթթուների և դրանց α -մեթիլ տեղակալված նմանակների ասիմետրիկ սինթեզի գործընթացներում:

Այսպիսով, եզրափակելով N-բենզիլ արոլինային խմբի ֆենիլային օղակի *o*-, *l*- և *u*- դիրքերում մոնոհալոգեն տեղակալված և 3,4-դիրքում դիմեթիլ խմբեր պարունակող ՊՖ-ֆերմենտների մոդելային համակարգերի ասիմետրիկ C-ալկիլման արդյունքները և համեմատելով դրանք նախկինում սինթեզված չմոդիֆիկացված և 3,4-դիրքերում դիքլորտեղակալված նմանատիպ կոմպլեքսների հետ, կարող ենք պնդել, որ ֆենիլային խմբի *o*-դիրքում ֆտոր կամ քլոր պարունակող ամինաթթվային կոմպլեքսների արդյունավետությունը ($ee > 97\%$, $\tau = 5-30$ *րոպե*) ամենաբարձրն է մինչ այժմ սինթեզված բոլոր պարզ համակարգերից:

3.2.3. Գլիցինի մոդիֆիկացված կոմպլեքսների հետազոտումն ալդոլային կոնդենսման ասիմետրիկ ռեակցիաներում

Կենսաբանորեն և դեղաբանորեն ակտիվ պեպտիդների, սպիտակուլների և այլ քիրալային կենսապատրաստուկների կարևորագույն բաղադրամասեր են β -օքսի α -ամինաթթուները, որոնց ստացումը մաքուր էնանտիոմերների տեսքով արդիական և պահանջված խնդիր է [217-220]:

Ոչ սպիտակուլային ծագման β -օքսի α -ամինաթթուների ստացման առավել կիրառական և մատչելի մեթոդները հիմնված են գլիցինի

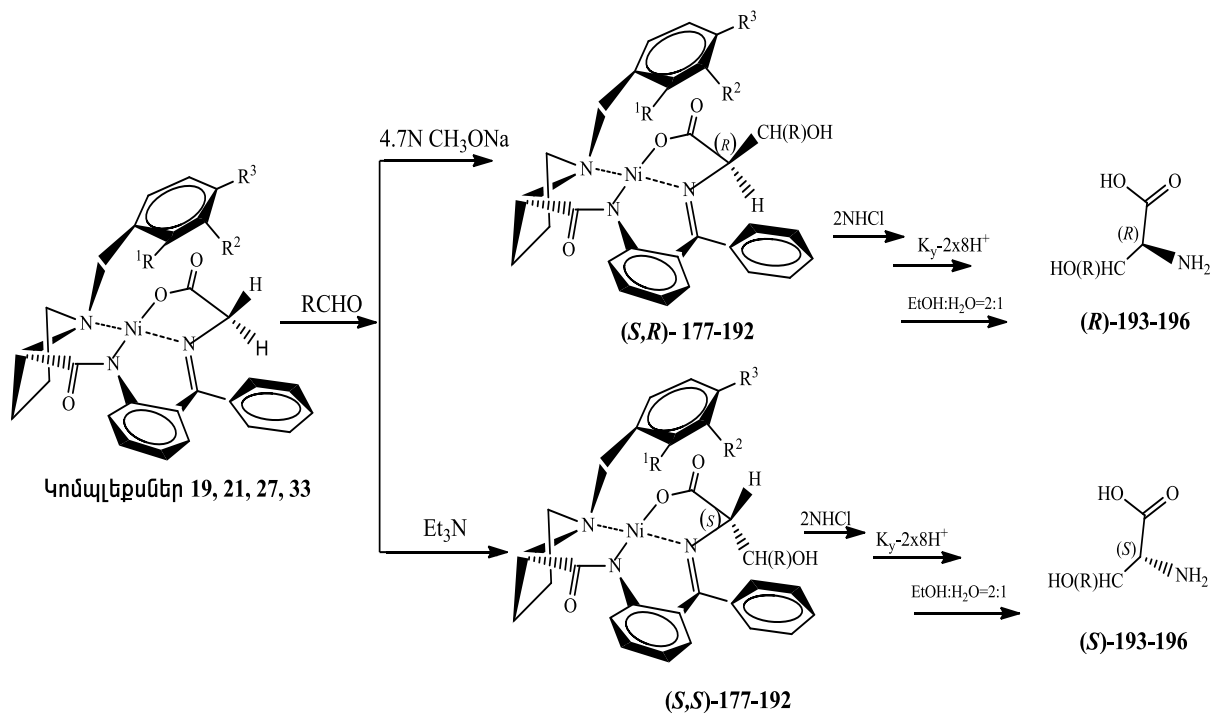
աքիրալային սինտոնների և կարբոնիլային միացությունների կոնդենսման վրա [220]: Այդ սկզբունքը նախկինում կիրառվել է սերինի և թրեոնինի սինթեզի ռեակցիաներում՝ չտեղակայված (S)-BPB քիրալային ռեագենտի և գլիցինի Շիֆի հիմքի հետ Ni^{II} իոնի առաջացրած կոմպլեքսի և ֆորմալդեհիդի ու ացետալդեհիդի կոնդենսման արդյունքում: Ցույց է տրվել, որ ալդոլային կոնդենսման ռեակցիաները ուժեղ հիմնային միջավայրում (օրինակ՝ CH₃ONa) իրականացնելու դեպքում դիտվել է շեղում (S)-BPB քիրալային ռեագենտի կոմպլեքսներին յուրահատուկ օրինաչափություններից և նախընտրաբար առաջանում են (R)-բացարձակ կոնֆիգուրացիայով β-օքսի-α-ամինաթթուներ, իսկ թույլ հիմնային միջավայրում (օրինակ C₂H₅)₃N՝ պահպանվում են այդ կոմպլեքսներին բնորոշ յուրահատուկությունները և նախընտրաբար առաջանում են (S)-բացարձակ կոնֆիգուրացիայով β-օքսի-α-ամինաթթուներ: Չեղինակների կարծիքով նման անոմալ երևույթը պայմանավորված է ուժեղ հիմնային միջավայրում կոմպլեքսների կառուցվածքում մետաղի իոնի կոորդինացիոն դաշտում տեղի ունեցող փոփոխություններով: Ուժեղ հիմքի ազդեցությամբ առաջացած β-օքսի-α-ամինաթթվի մնացորդի β-հիդրօքսիլային խումբը իոնիզացվում է և մետաղի իոնի կոորդինացիոն թաղանթից դուրս մղում իոնիզացված կարբօքսիլային խմբին՝ զբաղեցնելով դրա տեղը: Նոր կոորդինացված կոմպլեքսներում թերմոդինամիկորեն ավելի կայուն են դառնում (R)-բացարձակ կոնֆիգուրացիայով β-օքսի-α-ամինաթթվի (S,R)-դիաստերեոիզոմերը, որոնք էլ առաջանում են մեծ ավելցուկով [160, 217, 218]:

Սույն ատենախոսության մեջ սինթեզված գլիցինի մոդիֆիկացված Ni^{II}-(S)-2-CBPB-Gly **19**, Ni^{II}-(S)-2-FBPB-Gly **21**, Ni^{II}-(S)-2-BrBPB-Gly **27** և Ni^{II}-(S)-3,4-DMBPB-Gly **33** կոմպլեքսները նույն սկզբունքով հետազոտվել են (R)- և (S)-բացարձակ կոնֆիգուրացիայով β-օքսի-α-ամինաթթուների ասիմետրիկ սինթեզի ռեակցիաներում [204, 205, 207, 208]: Որպես կարբոնիլային միացություններ օգտագործվել են պարաֆորմը, ացետալդեհիդը, 4-մեթօքսիբենզալդեհիդը և 3-բրոմ-4-մեթօքսիբենզալդեհիդը, իսկ որպես հիմք՝ 4,7 N CH₃ONa և (C₂H₅)₃N:

Կոնդենսման ռեակցիաներին հարմար է հետևել ՆՇՔ (SiO_2 , $\text{CHCl}_3\text{-CH}_3\text{COCH}_3$, 5:1) և ^1H ՄՄՌ սպեկտրոսկոպիական մեթոդներով՝ ըստ ելային գլիցինի կոմպլեքսների հետքերի անհետացման և արգասիք (*S,R*)- և (*S,S*)-կոմպլեքսների միջև թերմոդինամիկական հավասարակշռության հաստատման:

Ալդոլային կոնդենսման արդյունքում առաջացած β -օքսի- α -ամինաթթուների հիմնական դիաստերեոմեր 177-196 կոմպլեքսների նմուշներն անջատվել են ռեակցիոն միջավայրից բյուրեղացմամբ կամ քրոմատագրաֆացմամբ [(20 x 30 սմ SiO_2 , $\text{CHCl}_3(\text{CH}_3)_2\text{CO}$, 1:3)], հետազոտվել և հաստատվել է դրանց կառուցվածքն ու բացարձակ կոնֆիգուրացիան ֆիզիկաքիմիական անալիզի ժամանակակից մեթոդներով (տե՛ս փորձնական մաս): Դիաստերեոմեր կոմպլեքսների ամինաթթվային մնացորդների α -ածխածնի ատոմի բացարձակ կոնֆիգուրացիան որոշվել է 589 ՆՄ ալիքի երկարության տակ չափված օպտիկական պտույտի՝ $[\alpha]_D^{25}$ արժեքի նշանով: Ուժեղ հիմքի (4.7 N CH_3ONa) միջավայրում ալդոլային կոնդենսման արդյունքում հիմնական դիաստերեոմեր կոմպլեքսների օպտիկական պտույտի արժեքները 589 ՆՄ ալիքի երկարության տակ ունեն բացասական արժեքներ, ինչը վկայում է դրանց ամինաթթվային մնացորդի (*R*)-բացարձակ կոնֆիգուրացիայի մասին, իսկ թույլ հիմքի $(\text{C}_2\text{H}_5)_3\text{N}$ ազդեցությամբ առաջացած հիմնական դիաստերեոմեր կոմպլեքսների օպտիկական պտույտի դրական արժեքները նույն ալիքի երկարության տակ հաստատում են ամինաթթվային մնացորդի α -ածխածնի ատոմի (*S*)-բացարձակ կոնֆիգուրացիան: Ալդոլային ռեակցիաների ընթացքը բերված է սխեմա9-ում:

Սխեմա9



Որտեղ $R^1 = \text{Cl}$, $R^2 = R^3 = \text{H}$, (S,R)-177, (S,S)-177; $R^1 = \text{Cl}$, $R^2 = R^3 = \text{H}$, $R = \text{CH}_3$, (S,R,S)-178, (S,S,R)-178; $R^1 = \text{Cl}$, $R^2 = R^3 = \text{H}$, $R = 3\text{-Br-4-OMeC}_6\text{H}_3$, (S,R,S)-179, (S,S,R)-179; $R^1 = \text{Cl}$, $R^2 = R^3 = \text{H}$, $R = 4\text{-OMeC}_6\text{H}_4$, (S,R,S)-180, (S,S,R)-180:

$R^1 = \text{F}$, $R^2 = R^3 = \text{H}$, (S,R)-181, (S,S)-181; $R^1 = \text{F}$, $R^2 = R^3 = \text{H}$, $R = \text{CH}_3$, (S,R,S)-182, (S,S,R)-182; $R^1 = \text{F}$, $R^2 = R^3 = \text{H}$, $R = 3\text{-Br-4-OMeC}_6\text{H}_3$, (S,R,S)-183, (S,S,R)-183; $R^1 = \text{F}$, $R^2 = R^3 = \text{H}$, $R = 4\text{-OMeC}_6\text{H}_4$, (S,R,S)-184, (S,S,R)-184;

$R^1 = \text{Br}$, $R^2 = R^3 = \text{H}$, (S,S)-185; $R^1 = \text{Br}$, $R^2 = R^3 = \text{H}$, $R = \text{CH}_3$, (S,S,S)-186; $R^1 = \text{Br}$, $R^2 = R^3 = \text{H}$, $R = 3\text{-Br-4-OMeC}_6\text{H}_3$, (S,S,S)-187; $R^1 = \text{Br}$, $R^2 = R^3 = \text{H}$, $R = 4\text{-OMeC}_6\text{H}_4$, (S,S,S)-188;

$R = R_1 = \text{H}$, $R_2 = R_3 = \text{CH}_3$, (S,R)-189, (S,S)-189; $R_1 = \text{H}$, $R = R_2 = R_3 = \text{CH}_3$, (S,R,S)-190, (S,S,R)-190; $R^1 = \text{H}$, $R^2 = R^3 = \text{CH}_3$, $R = 3\text{-Br-4-OMeC}_6\text{H}_3$, (S,R,S)-191, (S,S,R)-191; $R^1 = \text{H}$, $R^2 = R^3 = \text{CH}_3$, $R = 4\text{-OMeC}_6\text{H}_3$, (S,R,S)-192, (S,S,R)-192; $R = \text{H}$, (R)-193, (S)-193; $R = \text{CH}_3$, (R,S)-194, (S,R)-194; $R = 3\text{-Br-4-MeOC}_6\text{H}_3$, (R,S)-195, (S,R)-195; $R = 4\text{-OMeC}_6\text{H}_3$, (R,S)-196, (S,R)-196:

Անոմալ երևույթ է դիտվել բրոմ պարունակող ամինաթթվային $\text{Ni}^{\text{II}}\text{-(S)-2-BrBPB-Gly}$ (27) կոմպլեքսի ալդոլային կոնդենսման ռեակցիաները ուժեղ հիմնային միջավայրում (CH_3ONa) իրականացնելիս: Ի տարբերություն մյուս մոդիֆիկացված և չմոդիֆիկացված գլիցինային կոմպլեքսների, այս դեպքում ալդոլային կոնդենսման ռեակցիաների ժամանակ չի դիտվում արգասիք β -օքսի- α -ամինաթթուների (S,S)-դիաստերեոիզոմերի տրանսֆորմացում (S,R)-դիաստերեոիզոմերի և ավելցուկով առաջանում են α -ածխածնի առումի (S)-բացարձակ կոնֆիգուրացիայով β -օքսի- α -

ամինաթթու պարունակող (*S,S*)-դիաստերեոմեր կոմպլեքսներ: Չավանաբար, դա պայմանավորված է 27 կոմպլեքսի N-բենզիլային խմբի ֆենիլային օղակի 2-րդ դիրքի առավել ծավալուն և ծանր Br տեղակալիչի հարուցած տարածական խոչընդոտներով, ինչն արտահայտվել է նաև նույն կոմպլեքսի ամինաթթվային մնացորդի C-ալկիլման ռեակցիաներում (տես աղ. 7, փորձ 6-10 և աղ. 8՝ փորձ 1-5):

Արդյունավետության տեսանկյունից ($ee > 95\%$, ռեակցիաների տևողությունը 28-220 րոպե) N-բենզիլարոլինի մնացորդի ֆենիլային օղակի 2-րդ դիրքում Br-պարունակող կոմպլեքսները զգալիորեն զիջում են նույն դիրքում քլոր, ֆտոր տեղակալիչներ պարունակող մոդիֆիկացված 19, 21, 20, 22 կոմպլեքսներին ($ee > 97\%$, ռեակցիաների տևողությունը՝ 5-30 րոպե):

Թրեոնինի, β -(4-մեթոքսիֆենիլ)սերինի և β -(3-բրոմ-4-մեթոքսիֆենիլ)սերինի հիմնական դիաստերեոիզոմեր 178, 182, 186, 179, 180, 183, 184, 187, 188 կոմպլեքսների β -ածխածնի ատոմի բացարձակ կոնֆիգուրացիան որոշվել է $^1\text{H NMR}$ -սպեկտրոսկոպիայի կիրառմամբ, ինչպես դաարվել էր նախկինում չտեղակալված (*S*)-BPB քիրալային ռեագենտի և թրեոնինի Շիֆի հիմքի Ni^{II} իոնի առաջացրած կոմպլեքսի համար [204, 207, 208]: Նախկինում ցույց էր տրվել, որ այդ կոմպլեքսներում թրեոնինի մնացորդի β -ածխածնի ատոմի (*R*)-կոնֆիգուրացիայի դեպքում, դրա *pro-S* մեթիլային խումբը ֆիքսված է լինում d^8 էլեկտրոնային կառուցվածքով Ni^{2+} իոնի անմիջապես ներքևում և վերջինիս դեգեկրանացնող ազդեցության պատճառով $^1\text{H NMR}$ -սպեկտրում $\beta\text{-CH}_3$ խմբի պրոտոնների ազդանշանները հայտնվում են ավելի թույլ դաշտում, իսկ (*S*)-կոնֆիգուրացիայի դեպքում՝ համեմատաբար ուժեղ դաշտում: Սույն աշխատանքում սինթեզված թրեոնինի, β -(4-մեթոքսիֆենիլ)սերինի և β -(3-բրոմ-4-մեթոքսիֆենիլ)սերինի նոր մոդիֆիկացված կոմպլեքսների $^1\text{H NMR}$ հետազոտությունների արդյունքում պարզվել է, որ այդ կոմպլեքսների հիմնական 178, 182, 186, 179, 180, 183, 184, 187, 188 դիաստերեոիզոմերների ամինաթթվային մնացորդների β -մեթիլային

պրոտոնների ազդանշանները հայտնվել են 1.1-1.12 մ.մ. մարզում, իսկ դրանցում առկա ֆենիլային խմբի պրոտոնների ազդանշանները՝ 7.1.-7.2 p.p.m. դաշտում, ինչը վկայում է դրանցում β-ածխածնի ատոմի (S)-բացարձակ կոնֆիգուրացիայի մասին:

Համեմատության համար նշենք, որ տրիէթիլամինի առկայությամբ ալդոլային կոնդենսման հիմնական դիաստերոմեր կոմպլեքսների ¹H ՄՄՌ սպեկտրներում նշված խմբերի ազանշանները հայտնվում էին ավելի թույլ դաշտերում՝ 1.72-1.8 մ.մ. 179, 180 և 7.4 - 7.8 մ.մ. մարզում 183, 184, 187, 188 կոմպլեքսների դեպքում: ¹H ՄՄՌ հետազոտության արդյունքում արձանագրված տվյալներից կարելի է ենթադրել, որ ուժեղ հիմքի ներկայությամբ ալդոլային կոնդենսման ռեակցիաների արդյունքում առաջացած դիաստերեոտոպ β-հիդրօքսի-α-ամինաթթուների հիմնական դիաստերոմեր կոմպլեքսների ամինաթթվային մնացորդների β-ածխածնի ատոմն ունի (S)-բացարձակ կոնֆիգուրացիա [(R)-թրեն կամ (2R,3S)], իսկ թույլ հիմքի առկայությամբ՝ (R)-բացարձակ կոնֆիգուրացիա [(S)-թրեն կամ (2S,3R)]:

Ալդոլային կոնդենսման ռեակցիաների ստերեոսելեկտիվությունը (ee) գնահատվել է ¹H ՄՄՌ սպեկտրոսկոպիական և քիրալային ԳՅՔ անալիզի մեթոդներով:

Դրա համար կոնդենսման ռեակցիայի արդյունքում առաջացած դիաստերոմեր կոմպլեքսների խառնուրդում (մինչև քրոմատոգրաֆացումը) որոշվել է դիաստերեոիզոմերների հարաբերությունը ¹H ՄՄՌ սպեկտրների օգնությամբ, ըստ N-բենզիլպրոլինի մնացորդի բենզիլային խմբի մեթիլային պրոտոնների ազդանշանների ինտեգրալների հարաբերության: Այն որոշվել է նաև քիրալային ԲՄՅՔ անալիզի մեթոդով, կոմպլեքսների դիաստերեոմերային խառնուրդի աղաթթվային հիդրոլիզատից իոնափոխանակային սորբցիայի և դեսորբցիայի եղանակով ստացված ամինաթթվի էնանթիոմերային մաքրության որոշմամբ (աղ.11):

Աղյուսակ 11

Գլիցինի մոդիֆիկացված կոմպլեքսների ալդոլային կոնդենսման

արդյ ու նքները

CH₃OH-ի միջավայրում, 4.7 N CH₃ONa-ի առկայ ու թյ ամբ, T=25-30°C-ում

Թ.	Գլ իցիևի կոմպլ եքս	ալ դեհիդ	նմուշի թվանշան	Տևող. (րոպե)	Արգասիք		
					<i>β-օքսի-α-ամինաթթու</i>		
					Կոնֆիգուրացիա	ee, (%) ^ա	Ելքը, (%) ^բ
1	Ni ^{II} -(S)-2-CBPB-Gly (19)	(CH ₂ O) _n	177	90	(R)-Ser	97.3	72
2	“-“	CH ₃ CHO	178	120	(R)-Thr	92.7	65
3	“-“	3-Br-4-OMeC ₆ H ₃ CHO	179	95-100	(R)-β-(3`-Br-4`-OMeC ₆ H ₃)Ser	91.8	68.8
4	“-“	4-OMeC ₆ H ₄ CHO	180	95-100	(R)-β-(4`-OMeC ₆ H ₄)Ser	83.6	63.8
5	Ni ^{II} -(S)-2-FBPB-Gly (21)	(CH ₂ O) _n	181	75-80	(R)-Ser	97.2	79.6
6	“-“	CH ₃ CHO	182	85-90	(R)-Thr	91.5	70.2
7	“-“	3-Br-4-OMeC ₆ H ₃ CHO	183	95-100	(R)-β-(3`-Br-4`-OMeC ₆ H ₃)Ser	91.6	68.8
8	“-“	4-OMeC ₆ H ₄ CHO	184	95-100	(R)-β-(4`-OMeC ₆ H ₄)Ser	85.5	63.8
9	Ni ^{II} -(S)-2-BrBPB-Gly (27)	(CH ₂ O) _n	185	240	(S)-Ser ^{**}	85.0	63.1
10	“-“	CH ₃ CHO	186	360-365	(S)-Thr ^{**}	84.3	60.0
11	“-“	3-Br-4-OMeC ₆ H ₃ CHO	187	380-385	(S)-β-(3`-Br-4`-OMeC ₆ H ₃)Ser ^{**}	82.1	62.7
12	“-“	4-OMeC ₆ H ₄ CHO	188	400	(S)-β-(4`-OMeC ₆ H ₄)Ser ^{**}	85.5	63.8
13	Ni ^{II} -(S)-3,4-DMBPB-Gly (33)	(CH ₂ O) _n	189	120	(R)-Ser	94.4	65.0
14	“-“	CH ₃ CHO	190	130	(R)-Thr	91.0	87.0
15	“-“	3-Br-4-OMeC ₆ H ₃ CHO	191	110-115	(R)-β-(3`-Br-4`-OMeC ₆ H ₃)Ser	90.5	89.0
16	“-“	4-OMeC ₆ H ₄ CHO	192	118-125	(R)-β-(4`-OMeC ₆ H ₄)Ser	90.0	87.0
17	Ni ^{II} -(S)-BPB-Gly	(CH ₂ O) _n	*	180	(R)-Ser	89.5	63.0
18	“-“	CH ₃ CHO	*	240	(R)-Thr	84.5	82
19	“-“	3-Br-4-OMeC ₆ H ₃ CHO	*	300	(R)-β-(3`-Br-4`-OMeC ₆ H ₃)Ser	76.2	72
20	“-“	4-OMeC ₆ H ₄ CHO	*	310	(R)-β-(4`-OMeC ₆ H ₄)Ser	79.4	74
21	Ni ^{II} -(S)-3,4-DCBPB-Gly	(CH ₂ O) _n	*	300	(R)-Ser	97.2	70
22	“-“	CH ₃ CHO	*	240	(R)-Thr	97.0	75

^ա- ee (էնաթիոմերայ ին ավելցուկ) որոշվել է ԳՅՔ, ԲԱՅՔ և ¹H-ՄՄՌ սպեկտրոսկոպիական մեթոդներով (բերված են միջինացված տվյալները); ^բ Քիմիական ելքը ալդոլային կոնդենսման փուլում:

*-Գրական տվյալներ [160, 164]:

Հետազոտությունները ցույց տվել, որ անկախ օգտագործվող գլիցինի կոմպլեքսից (բացառությամբ բրոմ պարունակող **27** կոմպլեքսի) և ալդեհիդի բնույթից, ուժեղ հիմքի ներկայությամբ ալդոլային կոնդենսման արդյունքում նախընտրաբար առաջանում

են *(R)*- β -օքսի- α -ամինաթթվի կոմպլեքս, իսկ թույլ հիմքի առկայությամբ՝ *(S)*- β -օքսի- α -ամինաթթվի կոմպլեքս: Ինչպես և սպասվում էր, համեմատաբար կարճատև և բարձր ելեկտիվ սինթեզներ արձանագրվել են գլիցինի մոդիֆիկացված Ni^{II}-*(S)*-2-CBPB-Gly **19** և Ni^{II}-*(S)*-2-FBPB-Gly **21** կոմպլեքսների դեպքերում: Աննշան հետքերի պատճառով ուղեկցող դիաստերեոմերների կառուցվածքն ու բացարձակ կոնֆիգուրացիան չի պարզաբանվել: Սակայն, 4.7 N CH₃ONa-ի միջավայրում Ni^{II}-*(S)*-2-FBPB-Gly **21** կոմպլեքսի և ացետալդեհիդի կոնդենսման արդյունքում առաջացած *(R)*-թրեոնինի հիմնական դիաստերեոմեր (*S,R,S*) կոմպլեքսին ուղեկցող միակ դիաստերեոիզոմեր կոմպլեքսը մինչև թերմոդինամիկական հավասարակշռություն ստեղծելը հաջողվել է քրոմատոգրաֆացնել ռեակցիոն միջավայրից (SiO₂, CH₃COOC₂H₅-CHCl₃, 3:1) և հետագոտել դրա կառուցվածքն ու բացարձակ կոնֆիգուրացիան ¹H ՄՄՌ սպեկտրադիտակման մեթոդով: Այն իրենից ներկայացնում է *(S)*-թրեոնին պարունակող *(S,S,R)*-կոմպլեքսը: Համեմատության համար աղյուսակում բերված են նաև նախկինում ստացված չմոդիֆիկացված *(S)*-BPB քիրալային օժանդակ ռեագենտի և *N*-բենզիլպրոլինի մնացորդի ֆենիլային օղակում 3,4-դիքլորտեղակալված Ni^{II}-*(S)*-3,4-DCBPB-Gly գլիցինային կոմպլեքսների աղոլային կոնդենսման արդյունքները: Աղ. 12-ում բերված է մոդիֆիկացված գլիցինային կոմպլեքսների աղոլային կոնդենսման արդյունքները, թույլ հիմքի՝ Et₃N-ի առկայությամբ:

Աղյուսակ 12

Գլիցինի մոդիֆիկացված կոմպլեքսների աղոլային կոնդենսման արդյունքները

CH₃OH-ի միջավայրում, Et₃N-ի առկայությամբ, T=25-30°C- ում

Թ.	Գլիցինի կոմպլեքս	ալդեհիդ	նմուշի թվանշան	Տևող. (րոպե)	Արգասիք β -օքսի- α -ամինաթթու		
					Կոնֆիգուրացիա	ee, (%) ^ա	Ելքը, (%) ^բ
1	2	3	4	5	6	7	8
1	Ni ^{II} - <i>(S)</i> -2-CBPB-Gly (19)	(CH ₂ O) _n	177	15	<i>(S)</i> -Ser	97.2	75.6
2	“-“	CH ₃ CHO	178	25	<i>(S)</i> -Thr	92.7	69.2

3	“_“	3-Br-4-OMeC ₆ H ₃ CHO	179	30	(S)-β-(3`-Br-4`-OMeC ₆ H ₃)Ser	91.8	70.0
4	“_“	4-OMeC ₆ H ₄ CHO	180	33-37	(S)-β-(4`-OMeC ₆ H ₄)Ser	90.6	63.8
5	Ni ^{II} -(S)-2-FBPB-Gly (21)	(CH ₂ O) _n	181	30	(S)-Ser	97.0	79.6

Աղյուսակ 12-ի շարունակությունը

1	2	3	4	5	6	7	8
6	“_“	CH ₃ CHO	182	35-40	(S)-Thr	94.0	70.2
7	“_“	3-Br-4-OMeC ₆ H ₃ CHO	183	30	(S)-β-(3`-Br-4`-OMeC ₆ H ₃)Ser	91.5	67.3
8	“_“	4-OMeC ₆ H ₄ CHO	184	35-40	(S)-β-(4`-OMeC ₆ H ₄)Ser	89.4	63.8
9	Ni ^{II} -(S)-2-BrBPB-Gly (27)	(CH ₂ O) _n	185	80-90	(S)-Ser	85.0	63.1
10	“_“	CH ₃ CHO	186	120-125	(S)-Thr	84.3	62.4
11	“_“	3-Br-4-OMeC ₆ H ₃ CHO	187	160-162	(S)-β-(3`-Br-4`-OMeC ₆ H ₃)Ser	82.1	62.9
12	“_“	4-OMeC ₆ H ₄ CHO	188	165-170	(S)-β-(4`-OMeC ₆ H ₄)Ser	84.5	65.1
13	Ni ^{II} -(S)-3,4-DMBPB-Gly (33)	(CH ₂ O) _n	189	45-50	(S)-Ser	94.4	65.4
14	“_“	CH ₃ CHO	190	60-63	(S)-Thr	91.0	81.1
15	“_“	3-Br-4-OMeC ₆ H ₃ CHO	191	70-75	(S)-β-(3`-Br-4`-OMeC ₆ H ₃)Ser	90.5	79.2
16	“_“	4-OMeC ₆ H ₄ CHO	192	118-120	(S)-β-(4`-OMeC ₆ H ₄)Ser	90.0	82.1
17	Ni ^{II} -(S)-BPB-Gly	(CH ₂ O) _n	*	45-50	(S)-Ser	89.5	79.8
18	“_“	CH ₃ CHO	*	55-60	(S)-Thr	84.5	82
19	“_“	3-Br-4-OMeC ₆ H ₃ CHO	*	63-65	(S)-β-(3`-Br-4`-OMeC ₆ H ₃)Ser	76.2	72
20	“_“	4-OMeC ₆ H ₄ CHO	*	120-122	(S)-β-(4`-OMeC ₆ H ₄)Ser	79.4	74
21	Ni ^{II} -(S)-3,4-DCBPB-Gly	(CH ₂ O) _n	*	30	(S)-Ser	97.2	70
22	“_“	CH ₃ CHO	*	40-45	(S)-Thr	97.0	75

^{ա) -ee} (Ենաթիոմերային ավելցուկ) որոշվել է ԳՅՔ, ԲԱՅՔ և ¹H ՄՄՌ սպեկտրոսկոպիական մեթոդներով (բերված են միջինացված տվյալները):

^{բ)} Քիմիական ելքը աղյուսակի կոնդենսման փուլում, * - Գրական տվյալներ [160, 164]:

Ինչպես երևում է աղ. 12-ում բերված տվյալներից, աղյուսակի կոնդենսման ռեակցիաներում նույնպես օրինաչափորեն առավելագույն ստերեոսելեկտիվություն և կոնդենսման ռեակցիաների տևողության կրճատում է արձանագրվել չմոդիֆիկացված քիրալային BPB ռեագենտի գլիցինային կոմպլեքսից 2-րդ դիրքում քլոր և ֆտոր պարունակող նոր

մոդիֆիկացված գլիցինային կոմպլեքսներին անցնելիս: Սա ևս մեկ անգամ հաստատում է, որ մոդիֆիկացված կոմպլեքսների *N*-բենզիլարոլինային մնացորդի ֆենիլային օղակի 2-րդ դիրքում քլոր տեղակալիչ պարունակող ամինաթթվային կոմպլեքսների բարձր արդյունավետություները ($ee > 97\%$, ռեակցիաների տևողությունը 5-30 րոպե), առաջին հերթին պայմանավորված է դրանցում առկա ուժեղ թերմոդինամիկական և ստերեոսելեկտիվային էֆեկտներով:

3.2.3.1. Նոր մոտեցում β -օքսի- α -ամինաթթուների սինթեզի գործընթացներում

Հայտնի է, որ տարբեր կառուցվածքի β -օքսի α -ամինաթթուները ֆիզիոլոգիապես ակտիվ ալիֆատիկ և ցիկլիկ շատ պեպտիդների (վանկոմիցին, ցիկլոսպորին և այլն) և ֆերմենտների ինհիբիտորների կարևորագույն բաղադրամասեր են հանդիսանում [217-220]: Դրանք նաև շատ հարմար միջանկյալ միացություններ են հալոգեն պարունակող α -ամինաթթուների, β -լակտամների և այլ միացությունների սինթեզի արոցեսներում:

Հաշվի առնելով նաև β -օքսի α -ամինաթթուների կիրառական կարևոր նշանակությունը դեղագործական արդյունաբերության համար, դրանց սինթեզի բնագավառում ցանկացած նոր մոտեցում արժանի է ուշադրության: Նման կարգի միացությունների ստացման առավել արգասաբեր մեթոդներից է Ni^{II} իոնի գլիցինային աբիրալային կոմպլեքսի դիաստերեոսելեկտիվային կոնդենսման ռեակցիաները տարբեր ալդեհիդների հետ:

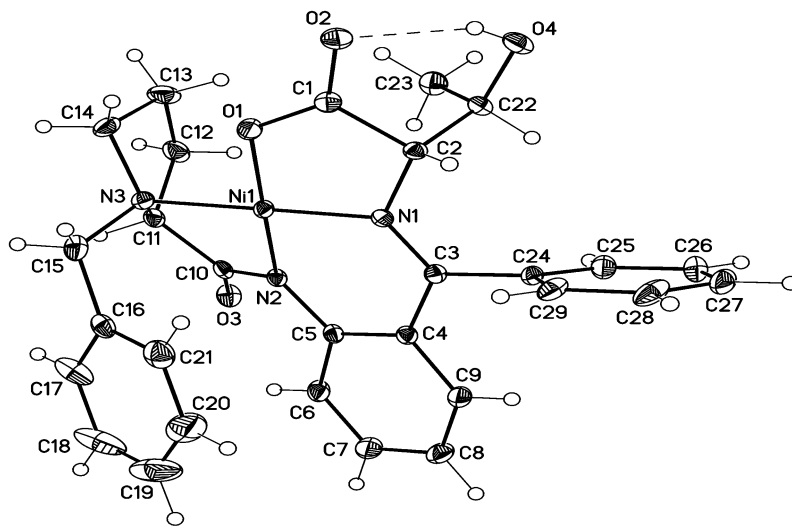
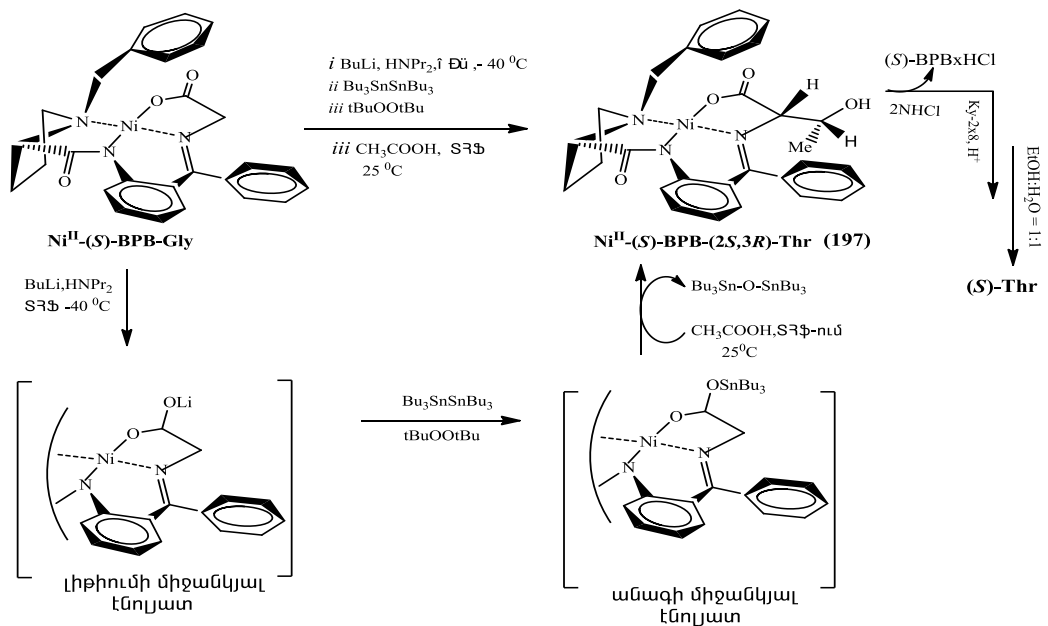
Վերջերս ռուս գործընկերների հետ իրականացված համատեղ հետազոտության շրջանակներում հաջողվել է մշակել β -օքսի- α -ամինաթթուների դիաստերեոսելեկտիվ սինթեզի նոր մոտեցում, հիմնված չմոդիֆիկացված (*S*)-BPB քիրալային օժանդակ ռեագենտի և գլիցինի Շիֆի հիմքի հետ Ni^{II} իոնի առաջացրած կոմպլեքսի և կարբոնաթթուների կոնդենսման ռեակցիայի վրա:

Բացահայտվել է, որ տետրահիդրոֆոսֆորանի միջադայրում գլիցինի կոմպլեքսի էնոլյատի վրա հեքսաբուրիլ դիստանսանի

Երրորդային բուլբուլ էսթերի և քացախաթթվի խառնուրդի ավելացման դեպքում դիտվում է ելային կոմպլեքսի փոխարկում մինչև 90%-ով: Ընդ որում, կոնդենսման արդյունքում բարձր ասիմետրիկ ելքով ($de > 90\%$) ստացվում է (2*S*,3*R*)-թրեոնիսի դիաստերեոմեր կոմպլեքսը, որի կառուցվածքն ու կոնֆիգուրացիան հաստատվել է ¹H ՄՄԴ և ՌԿԱ մեթոդներով (սխեմա 10 և նկ. 12):

Ըստ էության, կոնդենսման ռեակցիայի միջանկյալ փուլում քացախաթթուն փոխարկվում է ալդեհիդի, որն էլ հետագայում արդյունքում կոնդենսման մեջ է մտնում կոմպլեքսի գլիցինային մնացորդի հետ: Պրոցեսի մեխանիզմը, ըստ էության, ներառում է անագի էնոլյատի առաջացում և դրան հաջորդող ռեդոքս ռեակցիաներ, սակայն մեխանիզմի վերջնական պարզաբանման համար պահանջվում է լրացուցիչ հետազոտություններ [221]:

Սխեմա 10



Նկ. 14. (2S,3R)-թրեոնինի և (S)-BPB քիրալ ային օժանդակ ռեագենտի Շիֆի հիմքի Ni^{II}- կոմպլեքսի մոլեկուլային կառուցվածքն ըստ ՌԿԱ տվյալների:

Կոմպլեքսի թրեոնինային մնացորդի α -ածխածնի ատոմի բացարձակ կոնֆիգուրացիան հաստատվել է պոլյարիմետրիկ չափումների մեթոդով՝ 589 նմ ալիքի երկարության մարզում: Կոմպլեքսի օպտիկական պտույտի դրական արժեքը վկայում է դրա (S)-կոնֆիգուրացիայի մասին: Կոմպլեքսի թրեոնինի մնացորդի β -ածխածնի ատոմի բացարձակ կոնֆիգուրացիան հաստատվել է ՌԿԱ մեթոդով, և ստացված տվյալները վկայում են հիմնական դիաստերեոիզոմների (2S,3R)-կառուցվածքը: Խառնուրդում կոմպլեքսների (S,S,S)- և (S,S,R)-դիաստերեոիզոմների հարաբերությունը որոշվել է ¹H ՄՄՌ մեթոդով (նախքան վերաբյուրեղացումը), ըստ կոմպլեքսների N-բենզիլ արոլինի մնացորդի մեթիլենային պրոտոնների ազդանշանների ինտեգրալների հարաբերության՝ 2.55-4.40 մ.մ. մարզում:

Բացի դրանից, դիաստերեոիզոմեր կոմպլեքսների հարաբերակցությունը որոշվել է նաև դրանց խառնուրդի ադաթթվային հիդրոլիզատից իոնափոխանակային եղանակով անջատված ամինաթթվային խառնուրդի քիրալ ային ԲԱՅՔ անալիզի մեթոդով: Ni^{II}-(S)-BPB-(2S,3R)-Thr 197 կոմպլեքսը ստացվում է բավարար քիմիական ելքով (70 %), որի ֆիզիկաքիմիական տվյալները համընկում են նախկինում սինթեզված նույն կոմպլեքսի ստանդարտ նմուշի տվյալների հետ.

Ni^{II}-(S)-BPB-(2S,3R)-Thr: T_{հալ.}(գրակ) = 188-190 °C, T_{հալ.}(սմու₂) = 199.4 °C;

[α]_D²⁰_{գրակ.} = - 943.0 °C (c=0.035, CHCl₃), [α]_D²⁰_{սմու₂.} = - 943.04 °C (c=0.035, CHCl₃):

Այսպիսով, ընդհանրացնելով 3.2.1.1, 3.2.1.4, 3.2.2, 3.2.3

Ենթաբաժիններում բերված հետազոտությունների արդյունքները և դրանք համեմատելով նախկինում սինթեզված չտեղակալված (S)-BPB և N-բենզիլ պրոլինի \$ենիլային օղակի 3 և 4 դիրքերում բլոր տեղակալիչ պարունակող (S)-3,4-DCBPB քիրալային ռեագենտների գրական տվյալների հետ, ակնհայտ է դառնում, որ պիրիդօքսալային \$երմենտների առավել արդյունավետ պարզագույն մոդելային համակարգեր են հանդիսանում N-բենզիլ պրոլինի մնացորդի \$ենիլային օղակի օ-դիրքում բլոր և \$տոր տեղակալիչներ պարունակող մոդիֆիկացված քիրալային օժանդակ ռեագենտների ամինաթթվային կոմպլեքսները:

Էլեկտրոնաակցեպտոր Cl և F տեղակալիչների ներմուծումը N-բենզիլ պրոլինի մնացորդի \$ենիլային օղակի օ-դիրք առավելագույնս է խթանում այդ համակարգերի Էնանթիոսելեկտիվային էֆեկտների ու դրանց ամինաթթվային մնացորդների CH-թթվայնության մեծացումը: Եվ պատահական չէ, որ ինչպես ալկիլոդ ագենտներով C-ալկիլման, այնպես էլ ալդոլային կոնդենսման ռեակցիաներում, առավել բարձր արդյունքներ են արձանագրվել հենց այդ (S)-2-CBPB և (S)-2-FBPB քիրալային օժանդակ ռեագենտների ամինաթթվային կոմպլեքսների դեպքերում՝ $ee > 97-98\%$ և 5-30% ընթացքում:

Արձանագրված տվյալների հավաստիությունը միանշանակ պայմանավորված է N-բենզիլ պրոլինի մնացորդի \$ենիլային օղակ ներմուծած մոնոֆտոր և մոնոբլոր տեղակալիչների ազդեցությամբ կոմպլեքսներում հարուցված ներկառուցվածքային աղավաղումներով, որոնց էությունը պարզաբանված է ռենտգենկառուցվածքային անալիզի և կոնֆորմացիոն հաշվարկների միջոցով (տե՛ս ենթաբաժին 3.1):

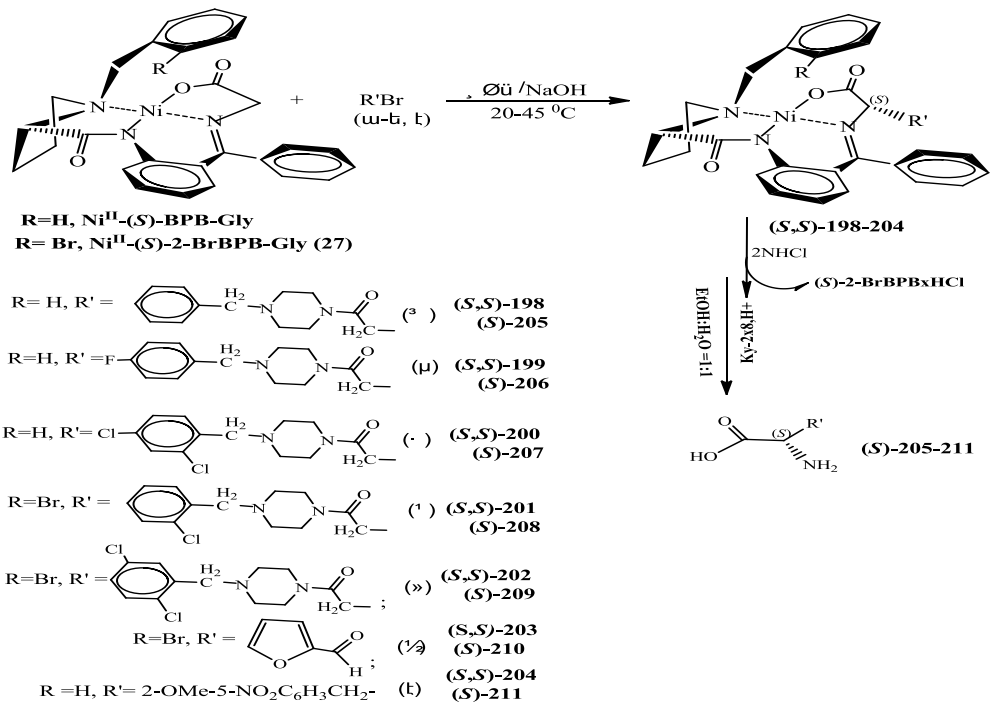
Ուստի պատահական չէ, որ սույն ատենախոսական աշխատանքում սինթեզված առավել արդյունավետ (S)-2-CBPB և (S)-2-FBPB քիրալային օժանդակ ռեագենտների ամինաթթվային կոմպլեքսներն օգտագործվել են օպտիկապես ակտիվ ոչ սպիրտակուցային ամինաթթուների բարձր սելեկտիվ և արագ ընթաց մեթոդների մշակման համար, որոնք կարևոր են ինչպես ՊԵՏ-ախտորոշման

բնագավառում կիրառվող ^{18}F -իզոտոպով նիշակրված α -ամինաթթուների ստացման, այսինքն էլ օպտիկապես մաքուր ոչ սպիտակուցային ամինաթթուների փոքրածավալ արտադրության կազմակերպման համար:

3.2.4. Կողմնային շղթայում ֆուրիլային և տեղակալված ֆենիլային օղակների հետհամակցված պիպերազինային խմբեր պարունակող նոր հետերոցիկլիկ տեղակալված α -ամինաթթուների ախմետրիկ սինթեզ

Հայտնի է, որ N,N-երկտեղակալված պիպերազիններն օժտված են հետաքրքիր դեղաբանական ազդեցություններով: Մասնավորապես, β -օքսիէթիլ ածանցյալներն ու բարդ էսթերները կամ լավ ցավազրկողներ են կամ էլ օժտված են անզգայացնող (անեստեզիկ) հատկությամբ: Պիպերազինի շատ ածանցյալներ ունեն վառ արտահայտված հակահիստամինային հատկություններ և, ի տարբերություն այլ նմանակների, քիչ թունավոր են [222, 223]: Ասվածից էլետելով, առանձնակի հետաքրքրություն կարող են ներկայացնել էնանթիոմերապես հարուստ N-կարբամոիլ, N'-բենզիլ պիպերազինիլ $-\alpha-$ ալանինները, որոնք β -դիրքում կարող են Ն,N'-երկտեղակալված պիպերազինային հետերոցիկլ: Դեղապրեպարատների ակտիվ ազլիկոնների դերում կարող են հանդես գալ նաև էնանթիոմերապես մաքուր ֆուրիլային հետերոցիկլ և տեղակալված ֆենիլային խմբեր պարունակող ոչ սպիտակուցային α -ամինաթթուները (սխեմա 11): Ատենախոսական աշխատանքում, տարբեր տեղակալիչներով պիպերազինային, ֆուրիլային ցիկլեր պարունակող և 2-մեթօքսի-5-նիտրոֆենիլ խումբ պարունակող α -ամինաթթուների սինթեզի և դրանց ստացման մեթոդների մշակման համար հետազոտվել են (S)-BPB-Gly և Ni^{II}-(S)-2-BrBPB-Gly (27) կոմպլեքսները [224-230]: Արդյունքները բերված են աղյուսակ 13-ում:

Սխեմա 11



Աղյ ու սակ 13

Պիպերազինային, ֆուրիլային և սեղակալ ված ֆենիլային խումբ արուևակող հալ ոգեհիդրներով Ni^{II}-(S)-BPB-Gly և Ni^{II}-(S)-2-BrBPB-Gly 27 կոմպլեքսի C-ալ կիլման արդյ ու նքները

Թ.	Ելային կոմպլեքս	Ալկիլող ագենտ	Տևող. րոպե	Ալկիլված կոմպլեքս	(S,S)/(S,R) (%) ^ա	Ելքը (%) ^բ
1	2	3	4	5	6	7
1	Ni ^{II} -(S)-BPB-Gly	ա	72-74	198	95.7/4.3	62.4
2	“-“	բ	77-81	199	96.4/3.6	63.1
3	“-“	գ	81-83	200	95.6/4.4	59.6

Աղյ ու սակ 13-ի շարունակությունը

1	2	3	4	5	6	7
4	Ni ^{II} -(S)-2-BrBPB-Gly (27)	դ	85-87	201	96./4.0	62.0
5	“-“	ե	90-95	202	96.0/4.0	57.1
6	“-“	զ	80-82	203	90.0/10.0	60.0
7	Ni ^{II} -(S)-BPB-Gly	է	45-47	204	95.75/4.25	79.5

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

Ռեակցիաների ընթացքին հարմար է հետևել ՆՃՔ մեթոդով (SiO₂,

CHCl₃-CH₃COCH₃, 3:1)՝ ըստ ելային կոմպլեքսի հետքի անհետացման և ալկիլման արգասիք դիաստերեոիզոմերային կոմպլեքսների միջև թերմոդինամիկական հավասարակշռության հաստատման: Ալկիլման ռեակցիաների արգասիք (S,S)- և (S,R)-դիաստերեոիզոմերների հարաբերությունը որոշվել է առաջացած դիաստերեոմեր կոմպլեքսների խառնուրդի ¹H ՄՄԲ սպեկտրասկոպիական մեթոդով՝ N-բենզիլպրոլինային մնացորդի բենզիլային խմբի մեթիլենային պրոտոնների ազդանշանների ինտեգրալների հարաբերությամբ՝ 2.55-4.40 մ.մ. մարզում: Առյուսակի տվյալներից երևում է, որ բրոմ պարունակող գլիցինի մոդիֆիկացված 27 կոմպլեքսի կիրառմամբ N-կարբամոիլ, N'-բենզիլպիրազինիլ -α-ալանինների սինթեզի ռեակցիաներում և ստերեոսելեկտիվությունը չի գրեազանցում չմոդիֆիկացված BPB օժանդակ քիրալային ռեագենտի գլիցինի Ni^{II}-(S)-BPB-Gly կոմպլեքսի կիրառմամբ ռեակցիաների ստերեոսելեկտիվությանը (ee ~ 90 %), ինչը կրկին հաստատում է դրանցում առկա համեմատաբար ցածր թերմոդինամիկական և կինետիկական ստերեոսելեկտիվային էֆեկտների մասին (Cl, F պարունակող նույնատիպ կոմպլեքսների համեմատ):

3.2.5. Կողմնային ռադիկալում բենզոիլ ֆենիլային խմբեր պարունակող α-ամինապրոպիոնաթթվի β-տեղակալված նորածանցյալների սինթեզը և ցավազրկող հարկությունների հետազոտությունը

Կենսաբանորեն և դեղաբանորեն ակտիվ և անհրաժեշտ քաղցրահամ կոնֆիգուրացիայի քիրալային միացությունների նպատակառնչված սինթեզը արդի կենսօրգանական քիմիայի կարևորագույն ուղղություններից է: Այն հատկապես առաջնակարգ ուղղությունն դարձավ վերջին տասնամյակների ընթացքում քիրալային տեխնոլոգիաների բուն զարգացման արդյունքում, մասնավորապես բժշկական թերապիայում և դեղագործական արդյունաբերության մեջ: Եվ պատահական չէ, որ քիրալային տեխնոլոգիաներ մշակող դեղագործական ֆիրմաների ջանքերն առաջին հերթին ուղղված են օպտիկապես ակտիվ քիրալային միացությունների առանձին էնանտիոմերների մոտ հավաստի բուժա-

կան էֆեկտների բացահայտմանն ու հաստատմանը և դրանց հիման վրա նոր, անվնաս և արդյունավետ դեղապրեպարատների ստացմանը: Դրանք լուրջ ռեսուրս կարող են հանդիսանալ քիրալ եկտիվային պրեպարատների կիրառական արդյունավետության մեծացմանը, մասնավորապես, բժշկական թերապիայում:

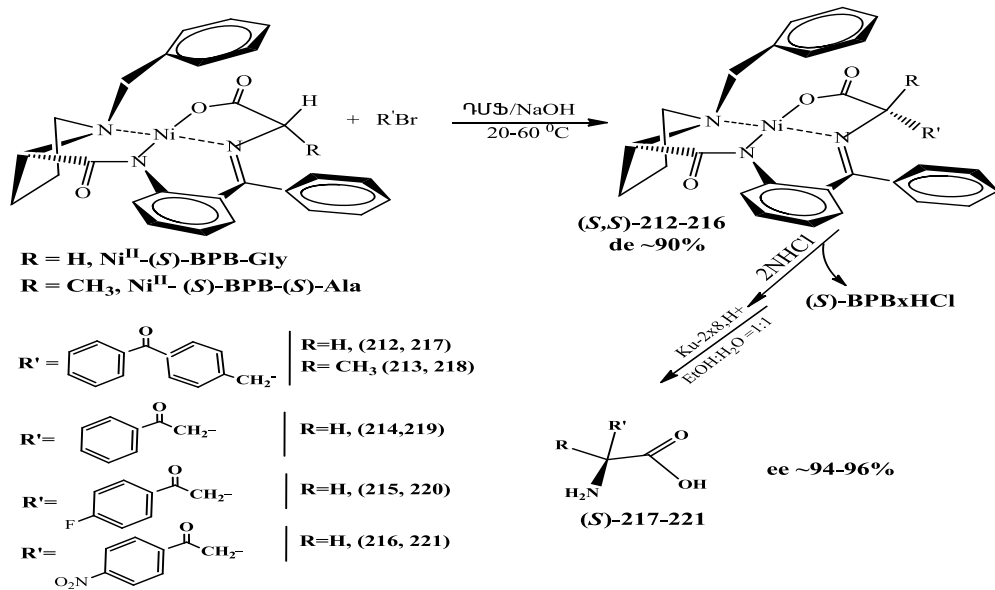
Այդպիսի քիրալային միացությունների շարքում առանձնակի հետաքրքրություն են ներկայացնում բժշկության, դեղագործության, սննդարդյունաբերության և տնտեսության այլ բնագավառներում լայնորեն կիրառվող α - և β -տեղակալված α -ամինաթթուները [1-4]:

Չետազոտության այս փուլը նվիրված է բժշկական պրակտիկայում լայնորեն կիրառվող β -բենզոհիլֆենիլ տեղակալիչ պարունակող α -ամինապրոպիոնաթթվի էնանտիոմերապես հարուստ ($ee > 95\%$) նոր ածանցյալների սինթեզին, նպատակ ունենալով ստանալ պոտենցիալ ցավազրկող հատկություններով օժտված ազլիկոններ, որոնք հետագայում *in vitro* և *in vivo* փորձարկումներից հետո կարող են կիրառվել ինչպես հայտնի, այնպես էլ նոր ստեղծվելիք պրեպարատների բաղադրության մեջ:

Այդ նպատակի համար, որպես էլային քիրալային սինտոններ, ընտրվել են (S)-BPB քիրալային օժանդակ ռեագենտի ամինաթթվային (Gly, Ala) կոմպլեքսները: Որպես ալկիլող ռեագենտներ օգտագործվել են *աբենզոհիլֆենիլ* բրոմմեթան, բենզոհիլբրոմմեթան, *աֆտորբենզոհիլբրոմմեթան*, *ալիտորբենզոհիլբրոմմեթան*: Ռեակցիաների ընթացքին հարմար է հետևել ՆՃՔ մեթոդով (SiO_2 , CHCl_3 - CH_3COCH_3 , 3:1), ըստ էլային կոմպլեքսների հետքերի անհետացման և ալկիլման արգասիք դիաստերեոմերային կոմպլեքսների միջև թերմոդինամիկական հավասարակշռության հաստատման: Ալկիլման արգասիքների հիմնական դիաստերեոիզոմեր 212-216 կոմպլեքսներն առանձնացվել են խառնուրդից քրոմատոգրաֆացմամբ (SiO_2 , CHCl_3 - CH_3COCH_3 , 1:2) և հետազոտվել դրանց կառուցվածքն ու բացարձակ կոնֆիգուրացիան ֆիզիկաքիմիական անալիզի ժամանակակից մեթոդներով: Ալկիլման ռեակցիաների արգասիք (S,S)- և (S,R)-դիաստերեոիզոմերների հարաբերությունը որոշվել է $^1\text{H NMR}$ սպեկտրասկո-

սիական մեթոդով՝ N-բենզիլ պրոլինի մնացորդի բենզիլային խմբի մեթիլ ենային պրոտոնների ազդանշանների ինտեգրալների հարաբերությամբ՝ 2.55-4.50 մ.մ. մարզում: Այլ կիլ ման ռեակցիաների ընթացքը բերված է սխեմա 12-ում, իսկ արդյունքներն՝ աղ. 14-ում և փորձնական մասում:

Սխեմա 12



Որտեղ՝ $R = H, R' = C_6H_5(CO)C_6H_5CH_2, (S,S)\text{-}212$; $R = CH_3, R' = C_6H_5(CO)C_6H_5CH_2, (S,S)\text{-}213$; $R = H, R' = C_6H_5(CO)CH_2, (S,S)\text{-}214$; $R = H, R' = 4\text{-F-C}_6\text{H}_4(\text{CO})CH_2, (S,S)\text{-}215$; $R = H, R' = 4\text{-NO}_2\text{-C}_6\text{H}_4(\text{CO})CH_2, (S,S)\text{-}216$; $R = H, R' = C_6H_5(CO)C_6H_5CH_2, (S)\text{-}217$; $R = CH_3, R' = C_6H_5(CO)C_6H_5CH_2, (S)\text{-}218$; $R = H, R' = C_6H_5(CO)CH_2, (S)\text{-}219$; $R = H, R' = 4\text{-F-C}_6\text{H}_4(\text{CO})CH_2, (S)\text{-}220$; $R = H, R' = 4\text{-NO}_2\text{-C}_6\text{H}_4(\text{CO})CH_2, (S)\text{-}221$:

Աղյուսակ 14

$Ni^{II}\text{-}(S)\text{-BPB-Gly}$ և $Ni^{II}\text{-}(S)\text{-BPB-(S)-Ala}$ կոմպլեքսների C-ալ կիլ ման արդյունքները բենզոիլ ֆենիլ և բենզոիլ խմբեր պարունակող ալ կիլ հալ ոգենիդներով

Թ.	Ելային կոմպլեքս	Ալ կիլ ող ազետ	Տևող. րոպե	Ալ կիլ ված կոմպլեքս	(S,S)/(S,R) (%) ^ա	Ելքը (%) ^բ
1	2	3	4	5	6	7
1	$Ni^{II}\text{-}(S)\text{-BPB-Gly}$	$C_6H_5(CO)C_6H_5CH_2Br$	72-74	212	95./5.0	60.5
2	$Ni^{II}\text{-}(S)\text{-BPB-(S)-Ala}$ (10)	$C_6H_5(CO)C_6H_5CH_2Br$	120	213	97.0/3.0	58.4

Աղյուսակ 14-ի շարունակությունը

1	2	3	4	5	6	7
3	Ni ^{II} -(S)-BPB-Gly	C ₆ H ₅ (CO)CH ₂ Br	43-45	214	96.0/4.0	64.3
4	-“-	4-F-C ₆ H ₄ (CO)CH ₂ Br	55-57	215	96.5/3.5	63.2
5	-“-	4-NO ₂ -C ₆ H ₄ (CO)CH ₂ Br	68-70	216	94.5/5.5	62.1

^{u)} 1H ՄՄՌ անալիզի տվյալներ; ^{բ)} Քիմիական ելքը և կիլման փոփոխում:

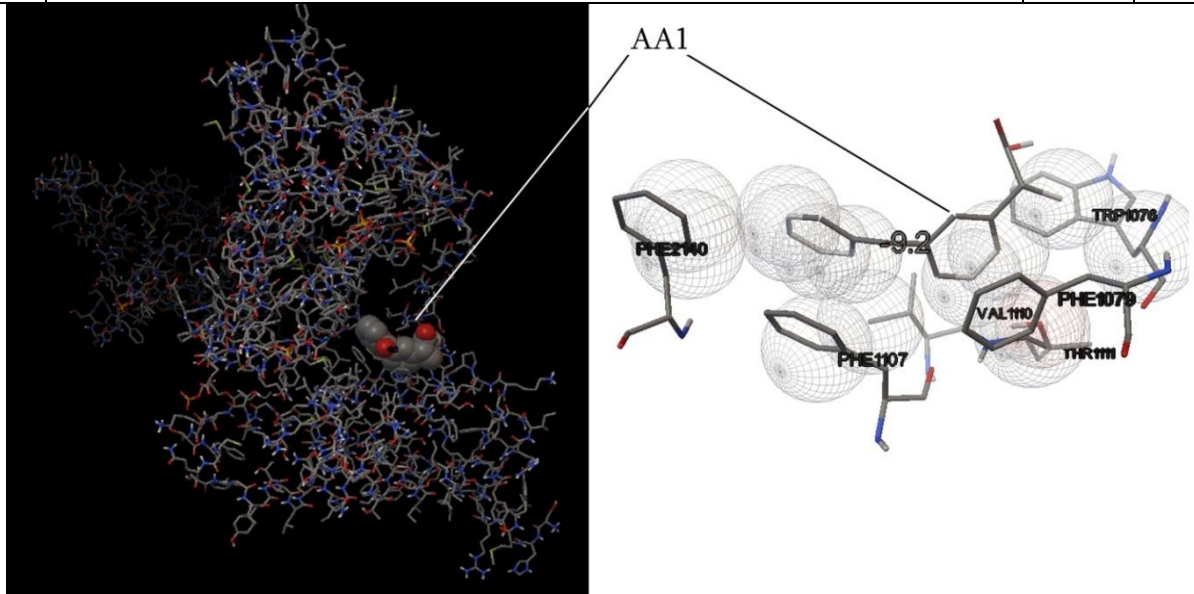
Բենզոհիլֆենիլ և բենզոհիլ խմբեր պարունակող նոր սինթեզված 217-221 ամինապրոպիոնաթթվի ածանցյալները, ինչպես նաև 25-ից ավել վիրտուալ կառուցվածքի α -ամինապրոպիոնաթթվի զանազան ածանցյալներ, որպես պոտենցյալ ցավազրկող հատկությամբ օժտված ազլիկոններ *in vitro* հետազոտվել են և արմամբ բացվող նատրիումական անցուղիների և ավագույն մոդելներից 3rw0 *Arcobacter butzleri* հետ համակարգչային մոդելավորման DOCKING ծրագրով [231-235]:

Այդ միացությունների համար որոշվել են նատրիումական անցուղու հետ կապի էներգիան (ΔG_0) և համեմատել այն հայտնի ցավազրկողներ “Ketonal” և “Dexsalgine” պրեպարատների բաղադրության ակտիվ ազլիկոնի՝ (S)-2-(3-բենզոհիլֆենիլ) պրոպիոնաթթվի հետ ունեցած կապի էներգիայի հետ: Պարզվել է, որ հետազոտվող ռեցեպտորի հետ առավել էֆեկտիվ են կապվում (S)-2-ամինապրոպիոնաթթվի այն ածանցյալները, որոնք β -դիրքում պարունակում են 4-բենզոհիլֆենիլ տեղակալիչ: Պարզվել է նաև, որ 2-ամինապրոպիոնաթթվի β -(4-բենզոհիլֆենիլ) տեղակալիչ պարունակող ածանցյալներից (աղ. 16, փ. 217, 218 և 219, 220) 3-բենզոհիլ տեղակալիչ պարունակողին անցնելիս, նկատվում է ΔG_0 -ի արժեքի նվազում [231, 232]: Դա ևս անուղղակիորեն հաստատում է, որ պոտենցյալ ցավազրկող հատկությամբ օժտված կլինեն 2-ամինապրոպիոնաթթվի այն ածանցյալները, որոնք α կամ β -դիրքում պարունակում են բենզոհիլֆենիլ տեղակալիչ: Արդյունքները բերված են աղյուսակ 15 և 16-ում և 15-17 նկում: Աղյուսակ 15-ում AA1 և AA2 կետոնալի ակտիվ ազլիկոնի կրճատ գրառումն է, իսկ մնացած AA-ը պրոպիոնաթթվի հիպոթետիկ ֆորմուլաներ են:

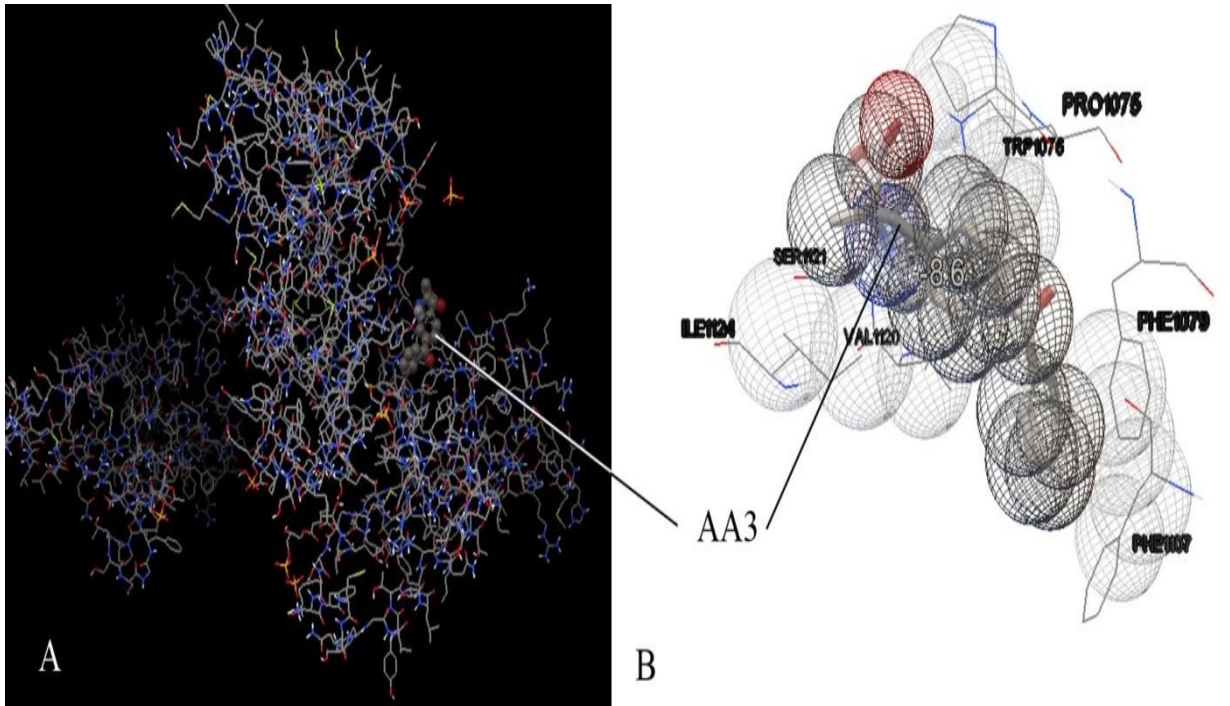
**Ամինաթթվային և իգամոնների և 3rw0 *Arcobacter butzleri* ռեցեպտորի
հատվածների միջև կապի էներգիայի և դիսոցման հաստատունների
արժեքները:**

Լ իգամոն		pdb_3rw0	
		$\Delta G_{\text{կկալ/մոլ}}$	$K_D, \text{մ.Մ}$
AA1	(S)-2-(3-բենզոհիմիդոլ ֆենիլ) պրոպիոնաթթու	-9.2	0.00018
AA2	(R)-2-(3-բենզոհիմիդոլ ֆենիլ) պրոպիոնաթթու	-9.4	0.00013
217	(S)-3-(4-բենզոհիմիդոլ ֆենիլ)-2-ամինոպրոպիոնաթթու	-8.3	0.00082
218	(S)-3-(4-բենզոհիմիդոլ ֆենիլ)-2-ամինո-2-մեթիլ պրոպիոնաթթու	-8.6	0.0050
AA14	(S)-3-[4-(4'-հիդրոքսիբենզոհիմիդոլ)-2,5-դիհիդրոքսիբենզիլ]-2-ամինո-2-պրոպիոնաթթու	-7.5	0.00318
AA15	(S)-3-[4-(2'-հիդրոքսիբենզոհիմիդոլ)-2-հիդրոքսիբենզիլ]-2-ամինո-2-մեթիլ պրոպիոնաթթու	-8.0	0.00137
AA16	(S)-3-[4-(2'-հիդրոքսիբենզոհիմիդոլ)-3-հիդրոքսիբենզիլ]-2-ամինո-2-մեթիլ պրոպիոնաթթու	-8.0	0.00137
AA17	(S)-3-[4-(2'-հիդրոքսիբենզոհիմիդոլ)-2,5-դիհիդրոքսիբենզիլ]-2-ամինո-2-մեթիլ պրոպիոնաթթու	-8.1	0.00116
AA18	(S)-3-[4-(2',4'-դիհիդրոքսիբենզոհիմիդոլ)-2,5-դիհիդրոքսիբենզիլ]-2-ամինո-2-մեթիլ պրոպիոնաթթու	-7.5	0.00318
AA19	(S)-3-(4-բենզոհիմիդոլ-2-նիտրոֆենիլ)-2-ամինո-2-մեթիլ պրոպիոնաթթու	-8.7	0.00042
AA20	(S)-3-(4-բենզոհիմիդոլ-3-նիտրոֆենիլ)-2-ամինո-2-մեթիլ պրոպիոնաթթու	-7.5	0.00318
AA21	(S)-3-[4-(2'-նիտրոբենզոհիմիդոլ)ֆենիլ]-2-ամինո-2-մեթիլ պրոպիոնաթթու	-7.9	0.00162
AA22	(S)-3-[4-(3'-նիտրոբենզոհիմիդոլ)ֆենիլ]-2-ամինո-2-մեթիլ պրոպիոնաթթու	-8.6	0.00050
219	(S)-3-(4-բենզոհիմիդոլ)-2-ամինոպրոպիոնաթթու	-6.1	0.03378
AA7	(S)-3-(4-բենզոհիմիդոլ-2-հիդրոքսիբենզիլ)-2-ամինո-2-մեթիլ պրոպիոնաթթու	-7.7	0.00227
AA8	(S)-3-(4-բենզոհիմիդոլ-3-հիդրոքսիբենզիլ)-2-ամինո-2-մեթիլ պրոպիոնաթթու	-7.9	0.00162
AA9	(S)-3-[4-(2'-հիդրոքսիբենզոհիմիդոլ)ֆենիլ]-2-ամինո-2-մեթիլ պրոպիոնաթթու	-8.5	0.00059
AA10	(S)-3-[4-(3'-հիդրոքսիբենզոհիմիդոլ)ֆենիլ]-2-ամինո-2-մեթիլ պրոպիոնաթթու	-8.7	0.00042
220	(S)-3-[4-(4'-ֆտորբենզոհիմիդոլ)ֆենիլ]-2-ամինոպրոպիոնաթթու	-8.1	0.00116
AA12	(S)-3-[4-(2',4'-դիհիդրոքսիբենզոհիմիդոլ)ֆենիլ]-2-ամինո-2-մեթիլ պրոպիոնաթթու	-7.8	0.00192
AA13	(S)-3-[4-(3',4'-դիհիդրոքսիբենզոհիմիդոլ)ֆենիլ]-2-ամինո-2-	-7.9	0.00162

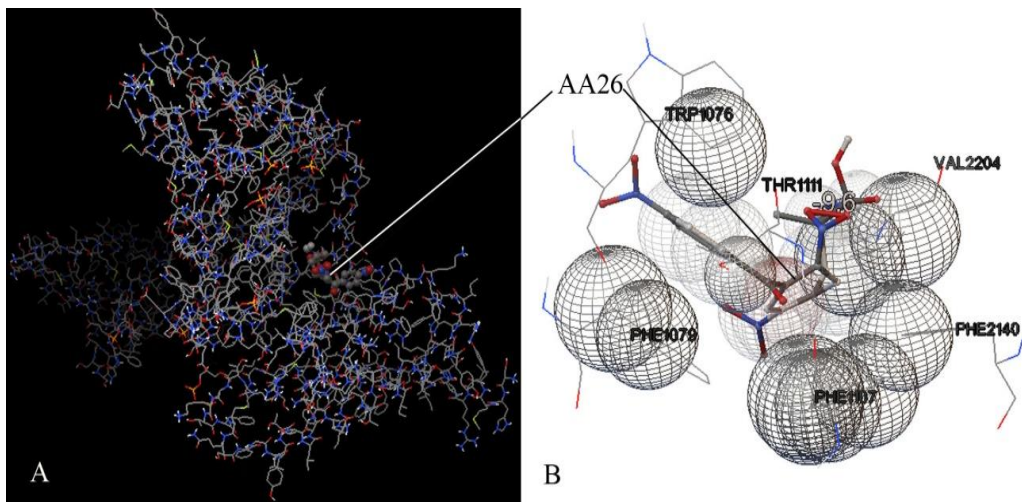
	մեթիլ արոպիոնաթթու		
221	(S)-3-[4-(4'-նիտրոբենզոիլ)ֆենիլ]-2-ամինոարոպիոնաթթու	-8.2	0.00030
AA24	(S)-3-[4-(4'-նիտրոբենզոիլ)-2-նիտրոֆենիլ]-2-ամինո-2-մեթիլ արոպիոնաթթու	-8.0	0.00137
AA25	(S)-3-[4-(4'-նիտրոբենզոիլ)-4-նիտրոֆենիլ]-2-ամինո-2-մեթիլ արոպիոնաթթու	-8.0	0.00137
AA26	(S)-3-[4-(4'-նիտրոբենզոիլ)-2,5-դինիտրոֆենիլ]-2-ամինո-2-մեթիլ արոպիոնաթթու	-9.6	0.00009
AA27	(S)-3-[4-(2'-նիտրոբենզոիլ)-2-դինիտրոֆենիլ]-2-ամինո-2-մեթիլ արոպիոնաթթու	-7.8	0.00192



Նկ. 15. 3rw0 *Arcobacter butzleri* ռեցեպտորի հատվածների և (S)-2-(3-բենզոիլ-ֆենիլ) արոպիոնաթթվի (217) միջև կապերի բնույթը, որտեղ A-ն նաարիումական անցուղու հետ լիգանդի փոխազդեցությունն է արտահայտում, իսկ B-ն՝ փոխազդեցության եղանակը:



Նկ. 16. 3rw0 *Arcobacter butzleri* ռեցեպտորի հատվածների և (S)-2-ամինո-2-մեթիլ-3-(4-բենզոիլ ֆենիլ)արոպիոնաթթվի միջև կապերի բնույթը (218), որտեղ A-ն նադիոլմական անցուղու հետ լիգանդի փոխազդեցությունն է արտահայտում, իսկ B-ն՝ փոխազդեցության եղանակը:



Նկ. 17. 3rw0 *Arcobacter butzleri* ռեցեպտորի հատվածների և (S)-2-ամինո-2-մեթիլ-3-(4-նիտրոբենզոիլ ֆենիլ)արոպիոնաթթվի միջև կապերի բնույթը:

Այդ ուսակ 16

Լիգանդների փոխազդեցությունը 3rw0 *Arcobacter butzleri* նադիոլմական անցուղու հետ

AA1	AA2	217	218	221
	Pro1075	Pro1075	Pro1075	
Trp1076	Trp1076	Trp1076	Trp1076	Trp1076
Phe1079	Phe1079	Phe1079	Phe1079	Phe1079
Phe1107	Phe1107	Phe1107	Phe1107	Phe1107
Val1110	Val1110	-	-	-
Val1120	Thr1111	-	-	Thr1111
Thr1111	Val1120	Val1120	Val1120	-
-	-	Ser1121	-	-
-	-	Ile1124	Ile1124	-
-	-	-	-	Val2004
-	Leu2136	-	-	-
-	Phe2140	-	-	Phe2140
Phe2140	-	-	-	-
-	-	-	-	Val2204

3.2.5.1. Բենզոիլ ֆենիլ կամ բենզոիլ սեղակալ իչ պարուկակող նոր սինթեզված ոչ սպիտակուցային ամինաթթուների՝ (S)-3-(4'-Bz-Ph)Ala (217), (S)-2-Me-3-(4'-Bz-Ph)Ala 218 և (S)-3-(4'-Bz)Ala 219 ցավազրկող հատկությունների ուսումնասիրությունները *in vivo* պայմաններում մկների վրա

Հետազոտություններն իրականացվել է ՀՀ ԳԱԱ Օրգանական և դեղագործական քիմիայի գիտատեխնոլոգիական կենտրոնի “Ֆարմակոլոգիայի և պաթոհիստոլոգիայի” լաբորատորիայում: Հաշվի առնելով հայտարկվող քիմիական միացությունների կառուցվածքային առանձնահատկությունները, խնդիր դրվեց ուսումնասիրել և հայտնաբերել (S)-3-(4'-Bz-Ph)Ala **217**, (S)-2-Me-3-(4'-Bz-Ph)Ala **218** և (S)-3-(4'-Bz)Ala **219** քիմիական միացությունների ընդհանուր ցավազրկող հատկությունները 20-22 գ սպիտակ և առողջ մկների վրա: Նշված միացությունների ընդհանուր ցավազրկող ակտիվությունը գնահատվել է "տաք թիթեղ" մեթոդով [236]: Ցավային

ռեակցիան փորձնական մկների մոտ առաջացվել է կենդանիներին տեղադրելով 55°C տաքացված թիթեղ պարունակող հատուկ էլեկտրոնային սարքի վրա, իսկ ցավի զգայունության չափանիշ է հանդիսացել տաք թիթեղի վրա մկների գտնվելու ժամանակը՝ մինչ պաշտպանիչ ռեֆլեքսի հայտգալը (թաթերի լիզում):

Կենդանիների հետ վարվել են «Կենդանիների հետ վերաբերվելու եվրոպական կոնվենցիայի հիմունքներին համապատասխան»: Կենդանիները պահվել են միևնույն պայմաններում, նույն սննդային ռացիոնով: Բոլոր միացությունները կենդանիներին տրվել են ներորոգայնային ճանապարհով: Որպես նմանակ՝ օգտագործվել է բժշկական պրակտիկայում հայտնի ընդհանուր ցավազրկող դեղամիջոց կետոնալիլուծոլթը (մարդու համար օրական 200 մգ դոզայով):

Փորձարկվող միացությունների ընդհանուր ցավազրկող հատկությունների գնահատման համար կենդանիները բաժանվել են հետևյալ խմբերի.

Առաջին խումբ – ստուգիչ, չներարկված մկներ (5 կենդանի):

Երկրորդ խումբ – ստուգիչ, ներարկվել է ֆիզիոլոգիական լուծոլթ այն քանակով, որքան ստացել են ենթափորձային կենդանիները (10 կենդանի):

Երրորդ խումբ – (փորձնական) – ներորոգայնային ճանապարհով ներարկվել է "կետոնալ" (10 մգ – 1 կենդանու համար):

Չորրորդ խումբ – (փորձնական) – ներարկվել է "կետոնալ" (5 մգ – 1 կենդանու համար): Ներարկվել են 10 մկներ:

Յինգերորդ խումբ – (փորձնական) – ներարկվել է (S)-2-Me-3-(4'-Bz-Ph)Ala 218 միացությունը (10 մգ – 1 կենդանու համար): Նյութի սակավության պատճառով օգտագործվել է 6 մուկ:

Վեցերորդ խումբ – (փորձնական) – ներարկվել է (S)-3-(4'-Bz-Ph)Ala 219 միացությունը (5 մգ – 1 կենդանու համար): Ներարկվել են 8 մկներ:

Յոթերորդ խումբ – (փորձնական) – ներարկվել է 217 միացությունը (10 մգ – 1 կենդ.): Ներարկվել են 4 մկներ:

Ութերորդ խումբ–(փորձնական)- ներարկվել է (S)-3-(4'-Bz)Ala **219** միացությունը (10 մգ–1 կենդ.): Ներարկվել են 6 մկներ:

Կետոնալի չափաբաժինը մկների վրա հաշվարկվել է ըստ գոյություն ունեցող մարդուց կենդանիների անցնող սանդղակի [236]:

Կենդանիների մոտ ներարկումից 30 ր և 60 ր հետո ստուգվել է ցավազրկող ակտիվությունը: Արդյունքները բերված են աղ.17-ում:

Աղյուսակ 17

Կենդանիների խմբեր	Դոզա(մլ կամ մգ)/ 1 կենդ.	30 րոպե		60 րոպե	
		վրկ.	%	վրկ.	%
ստուգիչ	-	9	15.0	-	-
Ֆիզ. և ռեոլոգիկ կետոնալ	0.5 մլ	7	11.6	8	13.3
կետոնալ	5մգ	16,8	28.0	12.4	20.6
(S)-2-Me-3-(4'-Bz-Ph)Ala (218)	10մգ.	10	16.6	13.3	22.1
(S)-3-(4'-Bz-Ph) Ala (217)	5մգ	8	13.3	8	13.3
(S)-3-(4'-Bz-Ph) Ala (217)	10մգ	12.5	20.8	13.5	22.5
(S)-3-(4'-Bz-Ph)Ala (219)	10 մգ	7.6	12.6	10	16.6

Փորձարկվող միացությունների համար որպես 100 % արդյունք ընդունվել է 60 վայրկյանը կենդանիների թիթեղի վրա գտնվելը:

Չետազոտվող միացությունները կետոնալին համարժեք փորձարկվող դոզայով ցավազրկող ակտիվություն չեն ցուցաբերել, այդ պատճառով միացությունների դոզան կրկնապատկվել է: Չետազոտությունները ցույց տվեցին, որ երրորդ խմբի կենդանիները ստանալով (S)-3-(4'-Bz-Ph)Ala **217** միացությունը 10 մգ դոզաչափով երկու ժամ հետո բոլոր սատկեցին, չնայած որ այն ուներ լավ արտահայտված ցավազրկող հատկություն: Չետազոտության արդյունքներից (աղ. 18) հետևում է, որ ուսումնասիրվող միացություններից (S)-3-(4'-Bz)Ala **219** ունի շատ ցածր ցավազրկող հատկություն, (S)-3-(4'-Bz-Ph)Ala (**218**-ը լավ ցավազրկող է, բայց թունավոր է (բոլոր կենդանիները սատկեցին 2 ժամ հետո), իսկ (S)-2-Me-3-(4'-Bz-

Ph)Ala 218 միացու թու նը առավել հետաքրքրական հատկություններ է ցուցաբերել: Այսպես, միացությունը 10 մգ դոզայով ներարկումից 30 րոպե հետո ցուցաբերել է միջին ցավազրկող հատկություն (16.6 %) կետոնալի 28 % ցուցանիշի համեմատությամբ: Պատկերը կտրուկ փոխվում է ներարկումից 60 րոպե հետո: Այս դեպքում (S)-2-Me-3-(4'-Bz-Ph)Ala 218 միացությունը իր ցավազրկող հատկությամբ (22.6 %) գերազանցում է կետոնալի 20.6 % ցուցանիշը: Ամենից արժեքավորն նաև այն է, որ դրանից հետո փորձարկված բոլոր կենդանիներից ոչ մեկը չի սատկել:

Այսպիսով, փորձարկող միացությունների ցավազրկող հատկություններն ուսումնասիրող մասնագետների կարծիքով արձանագրված գիտական տվյալները ցույց են տալիս, որ նոր և մանրակրկիտ ուսումնասիրությունները թույլ կտան բժշկական պրակտիկաներին նոր ցավազրկող՝ ի դեմս (S)-2-Me-3-(4'-Bz-Ph)Ala 218 միացության [215]:

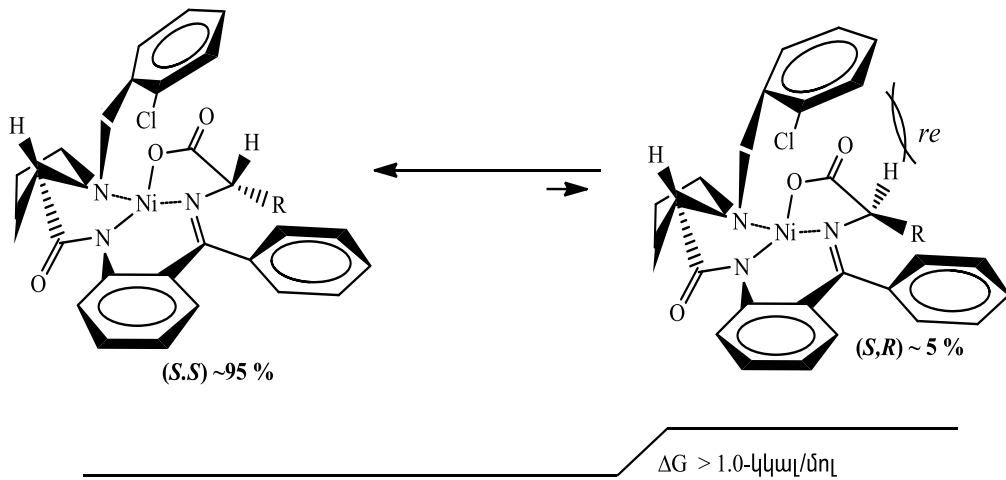
3.3. Մոդիֆիկացված կոմպլեքսների կիրառական ապեկտները

Կատարված ծավալուն հիմնարար և փորձնական հետազոտության արդյունքում սինթեզվել են N-բենզիլպրոլինի մնացորդի ֆենիլային օղակի տարբեր դիրքերում էլեկտրոնաակցեպտոր (Cl, F, Br և այլն) և էլեկտրոնադոնոր (CH_3) 9 մոդիֆիկացված նոր քիրալային օժանդակ ռեագենտներ-10-18 և դրանց Շիֆի հիքով Ni^{II} առաջացրած ամինաթթվային (GI, Ala) հարթ-քառակուսային կոմպլեքսներ՝ 19-36: Վերջիններս, որպես ՊՏ-կախյալ ֆերմենտների պարզ մոդելային համակարգեր, հետազոտվել են դրանց ամինաթթվային մնացորդների ասիմետրիկ C-ալկիլման, ալդոլային կոնդենսման ռեակցիաներում, նպատակ ունենալով մշակել α -տեղակալված α -ամինաթթուների (այդ թվում և β -օքսի- α -ամինաթթուների) և դրանց α -մեթիլտեղակալված նմանակների ստացման գերբարձրսելեկտիվ և կարճատև սինթեզի ունիվերսալ մեթոդներ:

Հետազոտությունները ցույց տվեցին, որ N-բենզիլպրոլինի մնացորդի ֆենիլային օղակի 2-րդ դիրքում քլոր և ֆտոր պարունակող մոդիֆիկացված կոմպլեքսներ օգտագործելիս, դիտվում է ինչպես ռեակցիաների ասիմետրիկ սինթեզի ստերեոսե-

լ է կտրվում թյան առավելագույն աճ, այնպես էլ դրանց տևողության տևողության կտրուկ կրճատում: Յատկանշական է, որ այդ օրինաչափությունը դիտվում է ինչպես (*S*)-, այնպես էլ (*R*)-բացարձակ կոնֆիգուրացիայով α -ամինաթթուների և դրանց α -մեթիլ տեղակալված նմանակների ասիմետրիկ սինթեզի ռեակցիաներում:

Արձանագրված արդյունքները համեմատելով նախկինում սինթեզված չմոդիֆիկացված և 3,4-դիֆերում դիֆերտեղակալված նմանատիպ կոմպլեքսների հետ, կարող ենք պնդել, որ ֆենիլային խմբի *o*-դիրքում քլոր պարունակող՝ *S*-2-N-(N'-2-Cl-բենզիլարոլիլ)ամինաբենզոֆենոն 2-CBPB քիրալային օժանդակ ռեագենտի ճիշտ հիմքերի հետ Ni^{II} իոնի առաջացրած հարթ-քառակուսային **19**, **20** կոմպլեքսները (սկ. 18) առավելագույն ստերեոսելեկտիվային (*ee* > 97 %, τ = 5-30 րոպե) և տեխնոլոգիական ցուցանիշներ են ապահովում մինչ այժմ սինթեզված ՊՖ-կախյալ ֆերմենտային պարզ համակարգերից:



Սկ. 18. Թերմոդինամիկական հավասարակշռությունը *(S,S)*- և *(S,R)*- դիաստերեոմերների միջև:

Այդ կոմպլեքսներին բնորոշ են հետևյալ առավելությունները.

- ստերեոքիմիապես իներտ են;
- պարունակում են ակտիվ CH-թթվային մնացորդ;
- լավ լուծվում են օրգանական լուծիչներում և գործնականում չեն լուծվում ջրային միջավայրում, ինչը բավական

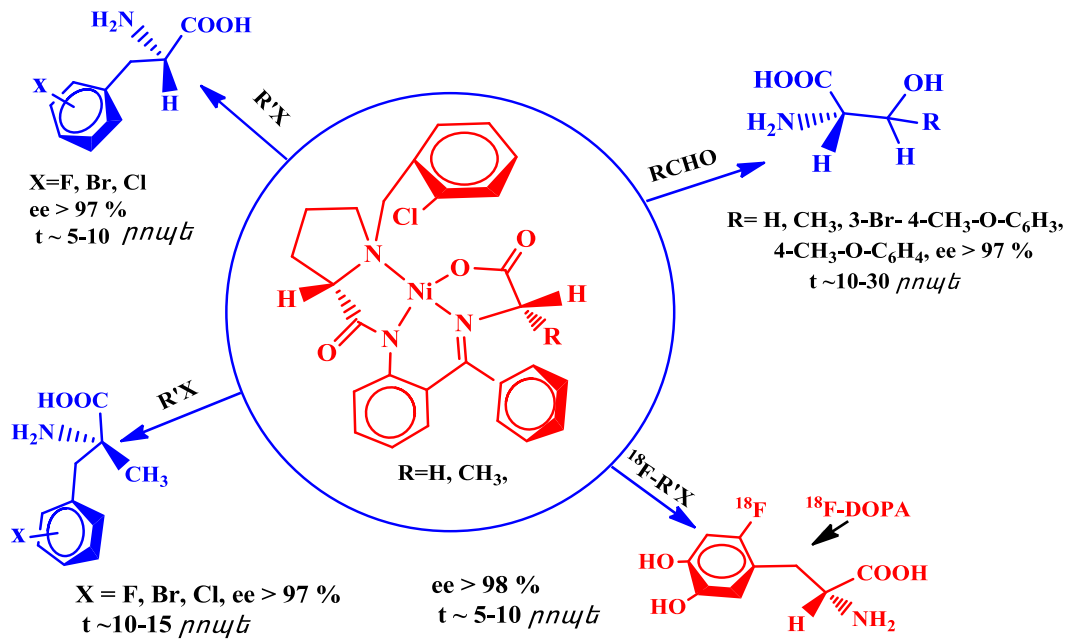
հեշտացնում է ռեակցիոն միջավայրից արգասիք կոմպլեքսների անջատման փուլը;

- հեշտությամբ քայքայվում են թույլ թթվային միջավայրում (0.5N HCl), ինչը հեշտացնում է ալկիլման արգասիք կոմպլեքսներից նպատակային ամինաթթուների անջատման պրոցեսները;
- բարձր թերմոդինամիկական ստերեոսելեկտիվություներ կոմպլեքսների (S,S)- և (S,R)- դիաստերեոմերների ազատ էներգիաների տարբերություները բավարար է դրանց կիրառմամբ ամինաթթուների սինթեզի գերբարձր ստերեոսելեկտիվություներն ապահովելու համար:

Այդ կոմպլեքսներում առկա հզոր թերմոդինամիկական էֆեկտների առկայության շնորհիվ քիչ կայուն (S,R)- դիաստերեոմերն ակնթարթորեն փոխարկվում է ավելի կայուն (S,S)- հիմնական դիաստերեոմերի, որի էնաթիոմերային ավելցուկը հասնում է մինչև 97-99 %, ինչը բավարար է ընդամենը մեկ բյուրեղացմամբ օպտիկապես մաքուր ($ee > 99\%$) ամինաթթու ստանալու համար:

3.3.1. Էնանտիոմերաֆս մաքուր ոչ սպիտակուցային α -ամինաթթուների արտադրության արդյունավետունիվերսալ տեխնոլոգիա

Իրականացված ծավալուն փորձնական աշխատանքների արդյունքում (S)-2-CBPB և (R)-2-CBPB քիրալային օժանդակ ռեագենտների ամինաթթվային (Gly, Ala) կոմպլեքսների կիրառմամբ մշակվել է ոչ սպիտակուցային ծագման α - և β -տեղակալված (S)-և (R)-բացարձակ կառուցվածքի α -ամինաթթուների բարձր սելեկտիվ ($ee > 97\%$) և կարճաժամկետ (5-30ր) ասիմետրիկ սինթեզի ունիվերսալ տեխնոլոգիա [237]: Մշակված տեխնոլոգիան մատչելի և ձեռնտու է լայն սպեկտրի (այդ թվում և հետերոցիկլիկ տեղակալված) α -և β -տեղակալված (S)-և (R)-բացարձակ կառուցվածքի ոչ սպիտակուցային ծագման α -ամինաթթուների փոքրածավալ և պրեպարատիվ քանակներով ստացման համար (նկ.19):

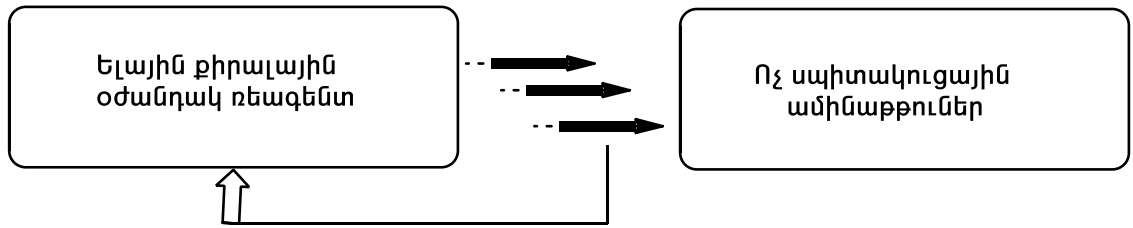


Նկ. 19. Ամինաթթուների ասիմետրիկ սինթեզի մոդիֆիկացված տեխնոլոգիական սխեման (S)-2-CBPB քիրալ ային ռեագենտի ամինաթթվային կոմպլեքսների կիրառմամբ:

Մշակված տեխնոլոգիան ունի հետևյալ տեխնոլոգիական առավել ությունները:

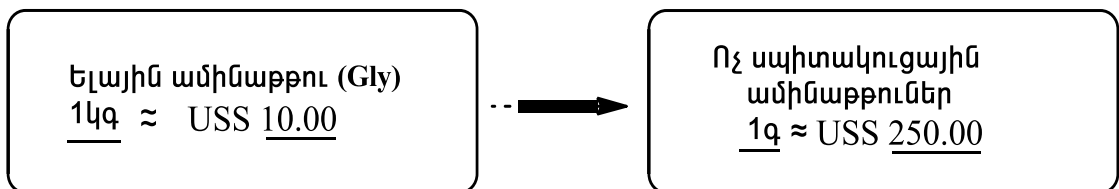
- Ունիվերսալ ությունը:** Տեխնոլոգիան հնարավորություն է տալիս միևնույն արտադրական հոսքագծի և հիմնական էլային հոլմքի կիրառմամբ ստանալ կողքային ռադիկալ ում տարբեր ֆունկցիոնալ խմբեր պարունակող բազմաթիվ ոչ սպիրտային α -ամինաթթուներ:
- Բարձր ստերեոսելեկտիվությունը:** Հիմնական արգասիք կոմպլեքսների դիաստերեոմերային ավելցուկը (*de*) միջինացված տվյալներով գերազանցում է 97%, ինչը հնարավորություն է տալիս ընդամենը մեկ բյուրեղացմամբ ստանալ նպատակային ամինաթթու 98%-ից բարձր էնանթիոմերային մաքրությամբ:
- Ելային քիրալ ային օժանդակ նյութի վերականգնելիությունը:** Յուրաքանչյուր սինթեզից հետո էլային (S)-2-CBPB քիրալ ային օժանդակ ռեագենտը վերականգնվում է քանակական քիմիական ելքերով և օպտիկական հատկության ամբողջական պահպանմամբ, ինչը

հնարավորություն է տալ իս առանց լրացուցիչ մաքրման դրան բազմակի անգամ օգտագործել ամինաթթուների ասիմետրիկ սինթեզի ռեակցիաներում:



- **Տեխնոլոգիական պարզությունը:** Միջանկյալ և արգասիք կոմպլեքսները լավ լուծվում են օրգանական լուծիչներում և գործնականում չեն լուծվում ջրային միջավայրում, ինչը հեշտացնում է ռեակցիոն միջավայրից դրանց անջատման փուլը: Բացի դրանից կոմպլեքսները հեշտությամբ քայքայվում են թույլ աղաթթվային միջավայրում, ինչը զգալիորեն հեշտացնում է արգասիք ալկիլված կոմպլեքսներից նպատակային ամինաթթուների անջատման գործընթացները:

- **Շահութաբերությունը:** Տեխնոլոգիական հնարավորություն է տալ իս ստանալ թանկարժեք և կարևոր ոչ սպիտակուցային ամինաթթուներ էժան և մառչելի ելային հումքից: Հիմնական ելային հումքը գլիցինն է, որի 14գ-ի շուկայական գինը համարժեք է 20 ԱՄՆ դոլարի, այն դեպքում երբ սինթեզված օպտիկապես մաքուր ոչ սպիտակուցային ամինաթթուների շուկայական միջին գինը միջինացված տվյալներով 1գ նմուշի համար համարժեք է 250 ԱՄՆ դոլարի:



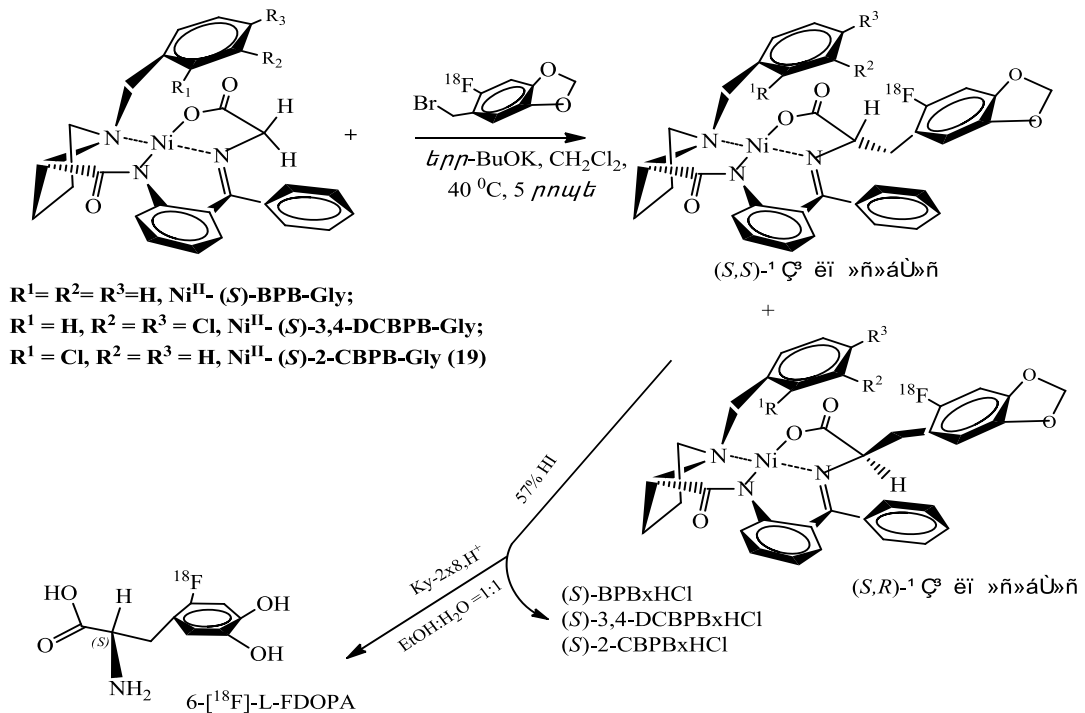
Մշակված տեխնոլոգիան ներդրված է ՀՀ ԳԱԱ «Հայ կենսատեխնոլոգիա» ԳԱԿ-ի փորձաարտադրական կայանում: Ստեղծված է ոչ սպիտակուցային ամինաթթուների պրեպարատիվ արտադրության ունիվերսալ փոքրածավալ արտադրական գիծ, որով պարբերաբար լաբորատոր քանակներով (5-100գ) արտադրվում և

Եվրոպական շուկայում իրացվում են մոտ 10 անվանում օպտիկապես մաքուր ոչ սպիտակուցային ամինաթթուներ (տես նկ.18): Սինթեզված ամինաթթուների հիմնական պատվիրատուներն են “ACROS Organics” (Բելգիա), “IRIS Biotech GMB” և “FNG Invest” (Լատվիա):

3.3.2. Մոդիֆիկացված Ni^{II}-(S)-2-CBPB-Gly (19) կոմպլեքսի կիրառումը ¹⁸F-իզոտոպով նիշակրված ամինաթթուների սինթեզի գործընթացներում

Այդ նպատակով, սինթեզված մոդիֆիկացված գլիցինային Ni^{II}-(S)-2-CBPB-Gly (19) կոմպլեքսը ՌԴԳԱԱ Մարդու գլխուղեղի ինստիտուտի ռադիոակտիվ սինթեզի լաբորատորիայում մշակված մեթոդով փորձարկվել է գլխուղեղի ուռուցքային հիվանդության բուժման ՊԵՏ-գործընթացում հաճախակի կիրառվող 6-[¹⁸F]-L-FDOPA-ռադիոթերյսերի ստացման համար (սխեմա 13) [237]:

Սխեմա 13



Պետք է նշել, որ ՊԵՏ-ի այս բնագավառի պահանջներին բավարարող մեթոդները պետք է լինեն գործնականում ակնթարթային (ռեակցիաների տևողությունը ոչ ավել քան 5 րոպե), իսկ սինթեզվող ռադիոթերյսերի օպտիկական մարումը ունը ($ee > 95\%$), քանի որ ավտորոշման այս մեթոդները հիմնականում ավտոմատացված են:

Գլ իցիկային կոմպլեքսների ասիմետրիկ C-ալկիլման ռեակցիան 3,4-մեթիլենդիօքսի-6- ^{18}F ֆտորբենզիլբրոմիդի K-ի *երր*-բուլթիլատով (tBuOK) իրականացվել է տարբեր ապրոտոնային լուծիչներում ($(\text{CH}_3)_2\text{CO}$, CH_2Cl_2 , CH_3CN), ինչպես սենյակային, ջերմաստիճանում, այնպես էլ 80°C -ում: Ալկիլման ռեակցիաների վերահսկողությունը իրականացվում է ալկիլհալոգենիդներով նույնանուն կոմպլեքսների C-ալկիլման ռեակցիաների նման՝ ըստ ելային կոմպլեքսի հետքերի անհետացման և առաջացած արգասիք դիաստերեոիզոմերային կոմպլեքսների միջև թերմոդինամիկական հավասարակշռության հաստատման:

Կոմպլեքսների ռադիոակտիվ ալկիլման արդյունքները բերված են աղ. 18-ում (փորձ 8,9): Համեմատության համար աղյուսակում բերված են նաև նախկինում սինթեզված չմոդիֆիկացված $\text{Ni}^{\text{II}}\text{-(S)-BPB-Gly}$ և $\text{Ni}^{\text{II}}\text{-(S)-3,4-DCBPB-Gly}$ կոմպլեքսների արդյունքները: Առաջացած 6- ^{18}F -L-FDOPA-ի մաքրության աստիճանը որոշվել է քիրալային ԲԱՅՔ մեթոդով (աղ. 18):

Աղյուսակ 18

Մոդիֆիկացված և չմոդիֆիկացված գլիցինային կոմպլեքսների ռադիոակտիվ C-ալկիլման արդյունքները

Թ.	Ելային կոմպլեքս	Օգտագործվող լուծիչ	Կոնդենսման պայմանները	L-իզոմերի պարունակությունը, %
1	$\text{Ni}^{\text{II}}\text{-(S)-BPB-Gly}$	ացետոն	$80^\circ\text{C}/5$ րոպե	88.1 ± 0.08
2	$\text{Ni}^{\text{II}}\text{-(S)-BPB-Gly}$	ացետոն	սեն. ջերմ/5 րոպե	89.1
3	$\text{Ni}^{\text{II}}\text{-(S)-BPB-Gly}$	CH_3CN	$80^\circ\text{C}/5$ րոպե	87.9 ± 2.1
4	$\text{Ni}^{\text{II}}\text{-(S)-BPB-Gly}$	CH_2Cl_2	$80^\circ\text{C}/5$ րոպե	86.1 ± 5.0
5	$\text{Ni}^{\text{II}}\text{-(S)-BPB-Gly}$	CH_2Cl_2	$40^\circ\text{C}/5$ րոպե	87.9 ± 3.1
6	$\text{Ni}^{\text{II}}\text{-(S)-DCBPB-Gly}$	CH_2Cl_2	$40^\circ\text{C}/5$ րոպե	94.8 ± 1.1
7	$\text{Ni}^{\text{II}}\text{-(S)-DCBPB-Gly}$	CH_2Cl_2	սեն. ջերմ/5 րոպե	94.5 ± 0.9
8	$\text{Ni}^{\text{II}}\text{-(S)-2-CBPB-Gly}$	CH_2Cl_2	սեն. ջերմ/5 րոպե	80.1 ± 1.3
9	$\text{Ni}^{\text{II}}\text{-(S)-2-CBPB-Gly}$	CH_3CN	$80^\circ\text{C}/5$ րոպե	95.5 ± 2.1

Աղյուսակի տվյալներից երևում է, որ չստեղակալված

քիրալային ռեագենտի գլիցինային կոմպլեքսից մոդիֆիկացված կոմպլեքսներին անցնելիս, 6-[¹⁸F]-L-FDOPA-ի սինթեզի ստերեոսելեկտիվության առավելագույն արդյունք է արձանագրվել, ռեակցիաները ացետոնիտրիլի միջավայրում (80 °C / 5 րոպե) Ni^{II}-(S)-2-CBPB-Gly կոմպլեքսի օգտագործմամբ իրականացնելիս: Սակայն ուռուցքաբանական հետազոտությունների ժամանակ խիստ կարևոր է պրոցեսների ավտոմատացված լինելը, որի համար անհրաժեշտ է որպեսզի սինթեզի ռեակցիաները տարվեն 40 °C-ից ցածր ջերմաստիճանում:

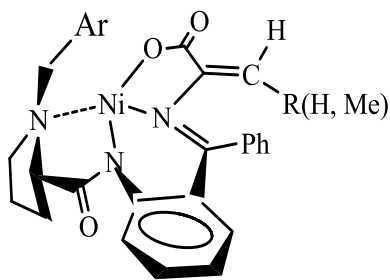
3.3.3. Մոդիֆիկացված Ni^{II}-(S)-2-CBPB-Gly կոմպլեքսի կիրառումը β-տեղակալ ված α-ամինաթթուների ասիմետրիկ սինթեզի ռեակցիաներում:

Օպտիկապես ակտիվ β-տեղակալ ված α-ամինաթթուները հաճախակի հանդիպում են ֆիզիոլոգիապես ակտիվ պեպտիդների, հակաբիոտիկների բաղադրության մեջ, հաջողությամբ կիրառվում են բժշկության և դեղագործության բնագավառներում՝ որպես ֆերմենտների անդարձելի ինհիբիտորներ [238-240]: Ֆիզիոլոգիապես ակտիվ բոլոր միացությունների նման ոչ սպիտակուցային ամինաթթուներն ու դրանց հիման վրա պատրաստված դեղապատրաստուկները պիտանի են բժշկության բնագավառում օգտագործման համար միայն մաքուր էնանտիոմերների պարունակության դեպքում [240]:

Ավելի վաղ մշակվել էր β-տեղակալ ված (S)-α-ամինաթթուների սինթեզ, հիմնված (S)-N-(N'-բենզիլպրոլիլ)ամինոբենզոնի (BPB) քիրալային ռեագենտի և դեհիդրոամինաթթուների Շիֆի հիմքերով Ni^{II} իոնի առաջացրած կոմպլեքսների կրկնակի կապին զանազան նուկլեոֆիլների միացմամբ: Միջինացված տվյալներով այդ ռեակցիաների դիաստերեոսելեկտիվային ելքերը կազմում էին 84-90 %, իսկ տևողությունը՝ 3-12 ժ:

Օգտագործելով Ni^{II}-(S)-2-CBPB-Gly, Ni^{II}-(S)-2-FBPB-Gly և Ni^{II}-(S)-3,4-DMBPB-Gly կոմպլեքսները, ԵՊՅ-ի դեղագիտության ամբիոնի ՅՅ ԳԱԱ ակադեմիկոս Ա. Ս. Սադյանի ղեկավարած գիտական խմբում սինթեզվել

են դեհիդրոալանինի [241, 242,] և դեհիդրոամինակարագաթթվի նոր մոդիֆիկացված կոմպլեքսներ (սկ. 20) [243]:



222-225 կոմպլեքսներ

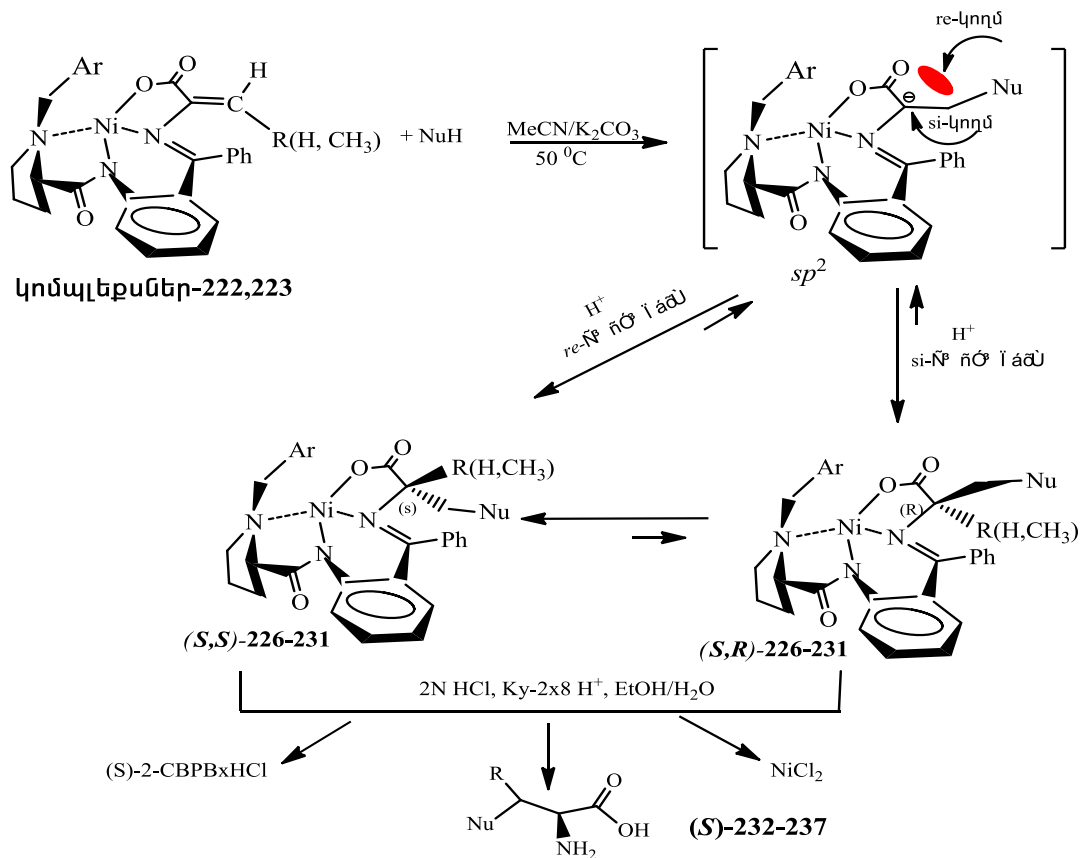
- R = H, Ar = 2-Cl-C₆H₄, Ni^{II}-(S)-2-CBPB-Δ-Ala (222);
- R = CH₃, Ar = 2-Cl-C₆H₄, Ni^{II}-(S)-2-CBPB-Δ-Aba (223);
- R = H, Ar = 2-F-C₆H₄, Ni^{II}-(S)-2-FBPB-Δ-Ala (224);
- R = CH₃, Ar = 2-F-C₆H₄, Ni^{II}-(S)-2-FBPB-Δ-Aba (225):

Նկ. 20. Մոդիֆիկացված քիրալ ային կոմպլեքսների կառուցվածքը:

Սինթեզված կոմպլեքսների կառուցվածքն ու բացարձակ կոնֆիգուրացիան հետազոտվել են ֆիզիկոքիմիական անալիզի ժամանակակից մեթոդներով (¹H ՄՄՌ, պոլյարիմետրիկ չափումներ, ՌԿԱ, և այլն) [239, 240]: Անհրաժեշտ է նշել, որ նախքան α-ամինոդեհիդրոկարագաթթվի 223 և 225 կոմպլեքսների կառուցվածքային հետազոտությունները, դրանք մաքրվել են աշտարակային քրոմատոգրաֆիական եղանակով (SiO₂) և անջատել (E)-223, 225 և (Z)-223, 225 դիաստերեոմեր կոմպլեքսները:

Այնուհետև, հաշվի առնելով C-ալկիլման և ալդոլային կոնդենսման արդյունքները, առավել արդյունավետ N-բենզիլպրոլինի մնացորդի ֆենիլային օղակի 2-Cl պարունակող դեհիդրոամինաթթվային մոդիֆիկացված նոր 222, 223 կոմպլեքսները փորձարկվել են դրանցում ամինաթթվային մնացորդների C=C կրկնակի կապին զանազան նուկլեոֆիլների հետ միացման ռեակցիաներում և մշակվել կողմնային ռադիկալում ալիֆատիկ, արոմատիկ և տեղակալված տրիագոլային խմբեր պարունակող β-տեղակալված α-ամինաթթուների ասիմետրիկ սինթեզի բարձր սելեկտիվ (ee > 98 %) մեթոդներ (սխեմա 14) [241-244]:

Սխեմա 14



Որտեղ՝ R = H, Ar = 2-ClC₆H₄, Nu = C₆H₅CH₂NH₂ (S,S)-226; R = H, Ar = 2-ClC₆H₄, Nu = CH₃NH₂ x HCl (S,S)-227; R = H, Ar = 2-ClC₆H₄, Nu = 5-բուլթիլ-4-պրոպիլ-3-թիո-1,2,4-տրիագոլ (S,S)-228; R = H, Ar = 2-ClC₆H₄, Nu = 4-ալիլ-5-բենզիլ-3-թիո-1, 2, 3-տրիագոլ (S,S)-229; R = CH₃, Ar = 2-ClC₆H₄, Nu = CH₃O, (S,S)-230; R = CH₃, Ar = 2-ClC₆H₄, Nu = C₂H₅O, (S,S)-231; R = H, Nu = C₃H₄NH₂, L-β-(N-մեթիլամին)ալանին - 232; R = H, Nu = C₆H₅CH₂NH₂, L-β-(N-բենզիլամին)ալանին -233; R = H, Nu = 4-ալիլ-5-բենզիլ-3-թիո-1,2,3-տրիագոլ, (S)-β-(4-ալիլ-5-բենզիլ-3-թիոօքսո-1,2,4-տրագոլ)-1-իլ)-α-ալանին-234; R = H, Nu = 5-բուլթիլ-4-պրոպիլ-3-թիո-1,2,4-տրիագոլ - 235; R = CH₃, Nu = CH₃O, L-allo-O-մեթիլթրեոնին - 236, R = CH₃, Nu = C₂H₅O, L-allo-O-եթիլթրեոնին -237:

Ni^{II}-(S)-2-CBPB-Δ-Ala -222 կոմպլեքսի հետ նուկլեոֆիլ միացման ռեակցիաներում կիրառվել են բենզիլամին, մեթիլամին և տեղակալված տրիագոլային խմբեր պարունակող նուկլեոֆիլներ, իսկ Ni^{II}-(S)-2-CBPB-Δ-Aba -223 կոմպլեքսը հետազոտվել է ակտիվ C=C կապին մեթօքսի և էթօքսի խմբերի հետ նուկլեոֆիլ միացման ռեակցիաներում համապատասխան բացարձակ սպիրտի միջավայրում

[240]:

β-տեղակալ ված-α-ամինաթթուների սինթեզի ռեակցիաներն ընթանում են բավականին արագ (15-180 ր) և բարձր ասիմետրիկ ելքով (ee > 98 %): Սխեմա 14-ում բերված է Ni^{II}-(S)-2-CBPB-Δ-Ala – 222 և Ni^{II}-(S)-2-CBPB-Δ-Aba – 223 կոմպլեքսների նուկլեոֆիլների հետ կոնդենսման ռեակցիաների ընթացքը, իսկ արդյունքները՝ աղ. 17-ում:

Նուկլեոֆիլ միացման ռեակցիաների ընթացքին հարմար է հետևել ՆՇՔ (SiO₂, CHCl₃-CH₃COOC₂H₅, 1:3) մեթոդով, ըստ ելային կոմպլեքսի հետքերի անհետացման և միացման արգասիք դիաստերեոմերային 226-231 կոմպլեքսների միջև թերմոդինամիկական հավասարակշռության հաստատման: Առաջացած դիաստերեոմեր կոմպլեքսների խառնուրդը քրոմատագրաֆացնելուց հետո բնութագրվել են ֆիզիկաքիմիական անալիզի մեթոդներով (փորձնական մաս): Դիաստերեոմեր 226-231 կոմպլեքսների ամինաթթվային մնացորդի α-ածխածնի ատոմի բացարձակ կնֆիգուրացիան որոշվել է օպտիկական պտույտի արժեքների արձանագրված նշանով 589 նմ ալիքի մարզում նախկինում մշակված մեթոդով [160]: Հիմնական դիաստերեոմեր կոմպլեքսների օպտիկական պտույտի դրական արժեքները ալիքի այդ մարզում վկայում է դրանց (S,S)-կառուցվածքի մասին: Դիաստերեոմերների (S,S)/(S,R)-հարաբերությունը որոշվել է դրանց աղաթթվային քայքայումից առաջացած ամինաթթուների խառնուրդի (նախքան վերաբյուրեղացումը) ԲԱՅՔ անալիզով: Համեմատության համար աղ. 19-ում բերված է նաև չմոդիֆիկացված քիրալային օժանդակ ռեագենտի դեհիդրալանինային կոմպլեքսին համապատասխան նուկլեոֆիլների միացման սվյալները:

Աղյուսակ 19

Դեհիդրոամինաթթուների կոմպլեքսներին նուկլեոֆիլների միացման արդյունքները CH₃CN/ K₂CO₃ համակարգում 50 °C-ում

Թ.	Նուկլեոֆիլ	(S,S)/(S,R) ^ա	Ալիված կոմպլեքս	Ժամանակ, րոպե	Քիմիական ելքը
1	Բենզիլ ամին	99.5/1.5	226	15	89.0%

2	Էթիլ ամին	97.5/2.5	227	50	85.0
3	5-բուլթիլ -4-պրոպիլ -3-թիո-1,2,4-տրիագոլ	98.0/2.0	228	180	70.0
4	4-ալիլ -5-բենզիլ -3-թիո-1,2,3-տրիագոլ	98.6/1.4	229	180	87.0
5	Մեթոքսի (CH ₃ O-)	99.4/1.6	230	60	92.0
6	Էտոքսի (C ₂ H ₅ O-)	99.0/1.0	231	90	91.5
7	բենզիլ ամին	93.0	*	240	71.0
8	CH ₃ NH ₂ xHCl	93.0	*	50	86.0

^{ա)}-Դիաստերեոմերների հարաբերությունը ըստԲԱՐՔ անալիզի տվյալների
^{բ)}-1-4 փորձերում օգտագործվել են Ni^{II}-(S)-2-CBPB-Δ-Ala, 5,6-ում՝ Ni^{II}-(S)-2-CBPB-Δ-Aba, իսկ 7,8 փորձերում՝ Ni^{II}-(S)-BPB-Δ-Ala հայտնի կոմպլեքսները:

Առյուսակի տվյալների վերլուծությունը ցույց է տալիս, որ դրանք համընկնում են նույն քիրալային ռեագենտների գլիցինային և ալանինային կոմպլեքսների ամինաթթվային մնացորդների ասիմետրիկ C-ալիլման ռեակցիաներով արձանագրված տվյալների հետ(տե՛ս գլուխ3):

Առաջացած կոմպլեքսների ամինաթթվային մնացորդների α-ածխածնի առումի բացարձակ կոնֆիգուրացիան որոշվել է դրանց օպտիկական պտույտի մեծության նշանով՝ չափված 589 նմ ալիքի երկարության մարզում, նախկինում մշակված մեթոդով [160]: Կոմպլեքսների β-ածխածնի առումի բացարձակ կոնֆիգուրացիան որոշվել է ¹H ՄՄՌ սպեկտրոսկոպիական մեթոդով, համաձայն որի (S,S,S)-դիաստերեոմերի դեպքում β-մեթիլային խմբի պրոտոնների ազդանշանները ի հայտ են գալիս ավելի ուժեղ դաշտում, իսկ (S,S,R)-ի դեպքում՝ ավելի թույլ դաշտում:

Աղ. 17-ի տվյալներից նույնպես պահանջ է, որ դեհիդրոկարագաթվի 223 կոմպլեքսի C=C ակտիվ կապին ալկօքսի խմբերի միացման ռեակցիաների ժամանակ կրկին բարձր արդյունքներ են արձագրվել 2-րդ դիրքում քլորի առում պարունակող քիրալային ռեագենտի (2-CBPB) կոմպլեքսի դեպքում, ինչը նույնպես հաստատում է դրանցում առկա բարձր

թերմոդինամիկական և ստերեոսելեկտիվային էֆեկտների առկայությունը [239]:

3.3.3.1. Սինթեզված որոշ ոչ սպիտակուցային β- և α- տեղակալված ամինաթթուների փորձարկումը *Erwinia carotovora* շտամից անջատված PAT1, PAT2, PAT3 ֆերմենտների կառավարիչ հարկուղյուղների վրա

Սինթեզված β-տեղակալված L-β-(2-F-ֆենիլ)ալանին, L-β-(4-F-ֆենիլ)ալանին, L-β-(2-Br-ֆենիլ)ալանին, L-β-(4-Br-ֆենիլ)ալանին և L-β-(N-մեթիլամինո)ալանին և L-β-(N-բենզիլամինո)ալանին ոչ սպիտակուցային ամինաթթուները հետազոտվել են *Erwinia carotovora* շտամներից անջատված PAT1, PAT2, PAT3 ֆերմենտների կառավարիչ հարկուղյուղների վրա՝ ֆենիլալանինի տրանսամինացման ռեակցիայի ժամանակ [245]:

Պարզվել է, որ L-β-(N-բենզիլամինո)ալանինը մրցակցային ինհիբիտոր է PAT1-ի համար ֆենիլալանինի ֆենիլալանինի ստացման ռեակցիայում ($K_i = 0.32 \pm 0.07 \text{ } \mu\text{M}$, $K_m = 0.45 \pm 0.1 \text{ } \mu\text{M}$, $V_{max} = 11.6 \pm 0.4 \text{ U/mg}$), ռեակցիոն միջավայրում 2-կետոգլուտարատի 25 μM կոնցենտրացիայի դեպքում, իսկ L-β-(N-բենզիլամինո)ալանինը ոչ մրցակցային ինհիբիտոր է PAT3-ի համար ($K_i = 138.4 \pm 95.4 \text{ } \mu\text{M}$, $K_m = 13.7 \pm 3.9 \text{ } \mu\text{M}$, $V_{max} = 18.6 \pm 4.1 \text{ U/mg}$):

Պարզվել է նաև, որ L-β-(2-F-ֆենիլ)ալանին, L-β-(4-F-ֆենիլ)ալանին, L-β-(2-Br-ֆենիլ)ալանին, L-β-(4-Br-ֆենիլ)ալանին և դրանց α-մեթիլ տեղակալված նմանակները լավ սուբստրատներ կարող են լինել PAT1, PAT2, PAT3 ֆերմենտների համար և դրանց էնանթիոսելեկտիվ սինթեզ կարող են իրականացվել նշված ամինատրանսֆերազների կիրառմամբ, համապատասխան կետաթթուներից:

3.4. (S)-2-CBPB քիրալային օժանդակ ռեագենտի և β-ալանինի Շիֆի

**հիմքով Ni^{II} իոնի կոմպլեքսը, որպես էլ այ ին քիրալ այ ին սինտոն
Է նանտիոմերապես հարուստ α - տեղակալ ված β -ալ անիլների ստացման
համար**

Չայ տնի է, որ ջերմային ջղակցկու մների բուժական թերապիայում հաճախակի կիրառվող “Klimalanine” դեղապատրաստուկը որպես ակտիվ բաղադրամաս պարունակում է ոչ սովորական ամինաթթու β -ալ անին: Այն թույլ է տալիս արագ հաղթահարել առաջացող անոթային պարոկսիզմը [246-248]: Չամած այն հետազոտողների եզրակացությունների, “Klimalanine” դեղապատրաստուկի թողած էֆեկտը պայմանավորված է β -ալ անինի և գլիցինային ռեցեպտորների միջև հնարավոր փոխազդեցությամբ, որի արդյունքում բացվում է ռեցեպտորի անցուղին: Վերջին հանգամանքն էլ ազդում է հիպոթալամուսի միջուկի ջերմակարգավորիչ կենտրոնի ակտիվացման և մարմնի ջերմաստիճանը կայուն միջակայքում պահելու համար:

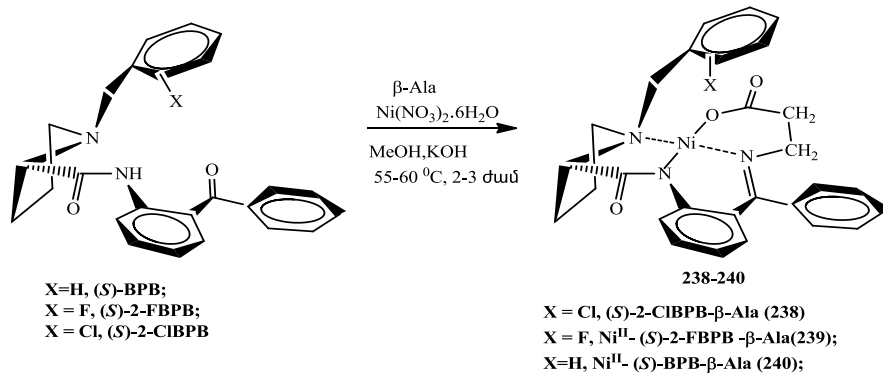
Բացի դրանից, β -ալ անինն ու դրա α -տեղակալ ված ածանցյալները (β^2 -ամինաթթուները) մտնում են նաև բազմաթիվ ուժեղ ազդեցություն ունեցող այլ դեղապատրաստուկների բաղադրության մեջ [249]:

β -ալ անինի և դրա α -տեղակալ ված նմանակների ստացման գոյություն ունեցող մեթոդներով կարելի է սինթեզել միայն օպտիկապես ինակտիվ ռացեմատ արգասիքներ, որոնց օպտիկաքիրալային և դեղաբանական ազդեցությունները զգալիորեն զիջում են դրանց էնանթիոմերապես մաքուր ածանցյալներին [246-249]:

Չաշվի առնելով հարցի արդիականությունը, 2-CBPB քիրալային օժանդակ ռեագենտի կիրառմամբ մշակվել է β -ալ անինի հետ Շիֆի հիմքով Ni^{II}-իոնի նոր մոդիֆիկացված քիրալային կոմպլեքսի ստացման մեթոդ, որը էլային քիրալային սինտոն կարող է հանդիսանալ β -ալ անինի էնանթիոմերապես մաքուր նոր ածանցյալների ստացման համար: Փորձնականորեն պարզվել է, որ ի տարբերություն α -ամինաթթուների (Gly, Ala) Շիֆի հիմքով Ni^{II}-իոնի հարթ-քառակուսային քիրալային կոմպլեքսների սինթեզի, β -

ալ անհնի նմանատիպ քիրալ այ ին կոմալ էքսի սինթեզն ավարտվում է 2-3 ժ (1-1.5 ժ փոխարեն) և հիմքի 9 անգամ ավել ցուկի պայմաններում, ինչը, հավանաբար, կապված է ամինախմբի β-դիրքում գտնվելու հանգամանքով: Կոմալ էքսագոյացման ռեակցիայի ընթացքին հարմար է հետևել ՆՇՔ մեթոդով, ըստ ՈւՄ ճառագայթների լույսի տակ ՆՇՔ թիթեղի վրա ելային քիրալ այ ին ռեագենտի հետքի անհետացման: Կոմալ էքսագոյացման ռեակցիայի ընթացքը բերված է սխեմա 15-ում, իսկ արդյունքները՝ աղ. 20-ում: Կոմալ էքսագոյացման ռեակցիաների արդյունավետության բացահայտման համար սինթեզվել են նաև չմոդիֆիկացված BPB և 2-րդ դիրքում ֆտոր պարունակող՝ 2-FBPB քիրալ այ ին օժանդակ ռեագենտների և β-ալանինի նմանատիպ քիրալ այ ին կոմալ էքսները [250]:

Սխեմա 15



Աղյուսակ 20

Քիրալ այ ին օժանդակ ռեագենտների հետ β-ալանինի շիֆի հիմքով Ni^{II} իոնի առաջացրած կոմալ էքսագոյացման արդյունքները

Ելային քիրալ այ ին ռեագենտ	Առաջացած շիֆի հիմքով β ² -ալանինի կոմալ էքս	Քիմիական ելք՝ %
(S)-2-CBPB	Ni ^{II} -(S)-2-CBPB- β ² -Ала (238)	80.1
(S)-2-FBPB (2)	Ni ^{II} -(S)-2-FBPB- β ² -Ала (239)	72.0
(S)-BPB (1)	Ni ^{II} -(S)-BPB-β ² -Ала (240)	74.3

β-Ալանինի նոր սինթեզված 238-240 կոմալ էքսները հետազոտվել են ֆիզիկաքիմիական անալիզի ժամանակակից մեթոդներով (¹H-ՄՄՌ սպեկտրոսկոպիա, պլյարիմետրիա և էլեմենտային անալիզ):

Աղյուսակի տվյալները միանշանակ արձանագրում են 2-CBPB քիրալային ռեագենտի կոմպլեքսագոյացման առավել բարձր արդյունքները: Արձանագրված տվյալները վկայում են, որ β -ալանինի քիրալային 238 կոմպլեքսը կարելի է երաշխավորել (S)- և (R)-բացարձակ կառուցվածքի α - և β -տեղակալված β -ալանինի նոր ածանցյալների ստացման համար:

3.5. Ոչ սպիտակուցային ամինաթթուների փոքրածավալ արտադրության հոսքագծի կազմակերպում և միջազգային շուկայում պահանջարկ ունեցող նպատակային ամինաթթուների սերտիֆիկացում

Չափի առնելով ձեռք բերված բավարար հաջողությունները, անհրաժեշտություն առաջացավ կազմակերպել .

1. Ոչ սպիտակուցային ամինաթթուների ստացման փոքրածավալ տեխնոլոգիական հոսքագիծ, ժամանակակից քիմիական ռեակտորների և սարքավորումների կիրառմամբ;

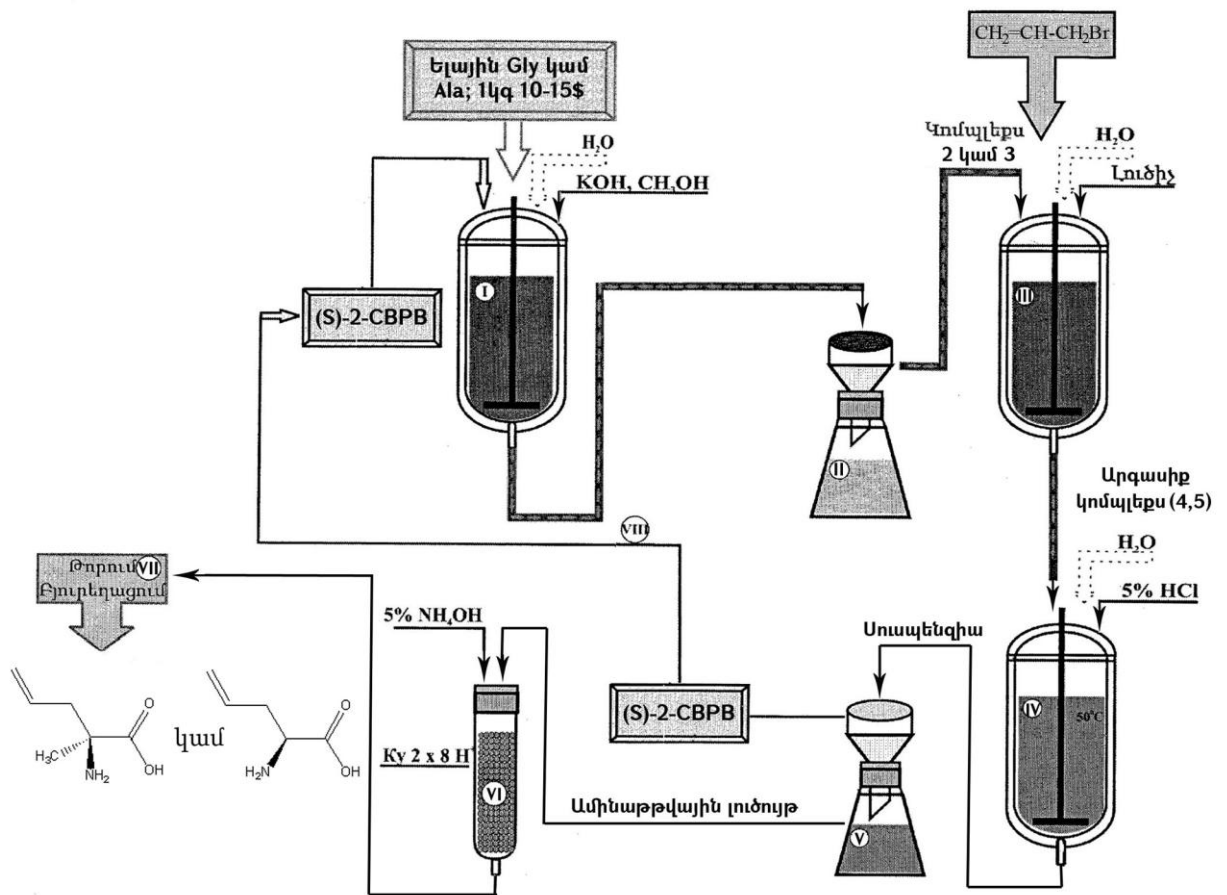
2. Կատարելագործել համաշխարհային շուկայում լայն պահանջարկ ունեցող մի շարք ոչ սպիտակուցային ծագման ամինաթթուների արեպարատիվ արտադրության տեխնոլոգիական պարամետրերը, ստանալ արտադրական նմուշներ, իրականացնել դրանց սերտիֆիկացիան և կազմակերպել փոքրածավալ (մինչև 100 գ) արտադրություն:

Տեխնիկական հագեցվածության ապահովման համար հիմք են ծառայել “Չայկենսատեխնոլոգիա” ԳԱԿ-ի տնօրեն, ՅՅ ԳԱԱ ակադեմիկոս Ա. Ս. Սաղյանի կողմից շահած ՄԳՏԿ-ի մի շարք դրամաշնորհների շրջանակներում ձեռք բերված ժամանակակից տեխնոլոգիական սարքավորումները և հիմնական էլային ռեագենտները (10-50 կգ) քանակներով:

Տնօրինության օժանդակությամբ ֆիզիկաքիմիական անալիզի լաբորատորիայի կահավորումը քիրալային մոլեկուլների անալիզի համար անհրաժեշտ գրեթե բոլոր ժամանակակից սարքավորումների ձեռք բերմամբ (մասնավորապես, նպատակային ոչ սպիտակուցային ամինաթթուների սերտիֆիկացման համար ձեռք բերված HPLC System “Waters Alliance 2695” , “Perkin-Elmer 341”, սպեկտրոֆոտոմետր “Specord M-40”,

Էլեմենտային անալիզի Elemental Analyzer “Euvrovector, EuroEA 3000” և այլն) իրական հնարավորություններ ստեղծվեցին քիրալային միացությունների միջազգային շուկայի չափորոշիչների համապատասխան մրցունակ ոչ սպիտակուցային ամինաթթուների պրեպարատիվ քանակներով արտադրության համար:

Չե տազոտության ամփոփիչ փուլում, հաշվի առնելով համաշխարհային շուկայում լայն սպառում ունեցող մի շարք ոչ սպիտակուցային ամինաթթուների պահանջարկը, խնդիր դրվեց կատարելագործել դրանց պրեպարատիվ արտադրության տեխնոլոգիական ցուցանիշները կիրառելով նկ. 21-ում բերված տեխնոլոգիական հոսքագիծը:



Նկ. 21. Օպտիկաաֆսակտիվ ոչ սպիտակուցային ամինաթթուների արտադրության ուղիվերսալ փոքրածավալ տեխնոլոգիական հոսքագծի սխեման

Որտեղ՝ I. Ni^{II}-(S)-2-CBPB-Gly (2) և Ni^{II}-(S)-2-CBPB-(S)-Ala (3) կոմպլեքսների

սինթեզ; II. 2 և 3 կոմպլեքսների բյուրեղների ֆիլտրում; III. Արգասիք կոմպլեքսների (4,5) սինթեզ; IV. Արգասիք կոմպլեքսների (4,5) քայքայում; V. (S)-2-CBPB-ի ֆիլտրում; VI. Նպատակային ամինաթթուների աղազրկում; VII. Լուծույթի գոլորշիացում և նպատակային ամինաթթուների բյուրեղացում:

3.5.1. Ոչ սպիտակուցային ամինաթթուների արեպարատիվ

արտադրության տեխնոլոգիական ցուցանիշների կատարելագործում

Այդ նպատակի համար, նախ մշակվեց ինչպես չմոդիֆիկացված (S)-2-N-(N'-բենզիլ արոլիլ) ամինաբենզոֆենոն (BPB), այնպես էլ (S)-2-N-(N'-2-բլորբենզիլ արոլիլ) ամինաբենզոֆենոն (2-CBPB), քիրալային օժանդակ ռեագենտների սինթեզի սկզբունքորեն նոր եղանակ [251, 252]: Այն հնարավորություն է տալիս էականորեն (ավելի քան 10 %-ով) ավելացնել օգտագործվող առանցքային ելանյութերի՝ (S)-BPB և (S)-2-CBPB քիրալային օժանդակ ռեագենտի ստացման ելքերը, առավել պարզեցնել տեխնոլոգիական պրոցեսները, ինչպես օգտագործվող թանկարժեք ռեագենտները և լուծիչները:

Համաձայն մշակված եղանակի, N-բենզիլ արոլիլների՝ (S)-2-CBP (1) և (S)-BP ենթարկում են քլորանհիդրիդացման՝ մինչև -20°C սառեցրած 12 լ մեթիլեն քլորիդի և 1.1 լ թիոնիլ քլորիդի խառնուրդին N-բենզիլ արոլիլի մաս-մաս ավելացմամբ: Այնուհետև ստացված բենզիլ արոլիլի քլորանհիդրիդին անմիջապես ավելացվում է 1.9 գ 2-ամինաբենզոֆենոն: Ստացված դեղնավուն լուծույթը խառնում են սենյակային ջերմաստիճանում ևս 5 ժ և չեզոքացնում KOH-ի 20 %-ոց լուծույթով (մինչև pH=6): Մեթիլեն քլորիդային շերտի հեռացումից հետո, մնացորդը նստեցնում են էթանոլից, ֆիլտրում և չորացնում վակուումային չորանոցներում: Ստացվում է 2 գ (S)-2-CBPB կամ (S)-BPB: Ստացված նմուշները հետազոտվել են տարրային անալիզի, քիրալային ԲԱՀՔ և բևեռաչափության ($[\alpha]_D^{20}$) մեթոդներով:

Սպեկտրալ տվյալները հաստատել են նոր եղանակով ստացված քիրալային օժանդակ ռեագենտի խմբաքանակի բարձր քիմիական և

օպտիկական մաքրումը [251, 252]:

Նոր տեխնոլոգիական հոսքագծով (նկ. 21) իրականացվել են (S)- և (R)-2-N-(N'-բենզիլ պրոլիլ)ամինաբենզոֆենոն (BPB) քիրալային օժանդակ ռեագենտների պրեպարատիվ քանակներով սինթեզներ (15 կգ և 5 կգ):

- (S)-2-CBPB՝ $T_{\text{հալ}}(\text{գրակ})=203-205^{\circ}\text{C}$, $T_{\text{հալ}}(\text{նմուշ})=203-205^{\circ}\text{C}$;
 $[\alpha]_{\text{D}}^{20}(\text{գրակ}) = -40.17^{\circ}$ ($c=1.0$, MeOH), $[\alpha]_{\text{D}}^{20}(\text{նմուշ}) = -40.17^{\circ}$ ($c=1.0$, MeOH):
- (R)-2-CBPB՝ $T_{\text{հալ}}(\text{գրակ}) = 203-205^{\circ}\text{C}$, $T_{\text{հալ}}(\text{նմուշ}) = 203-205^{\circ}\text{C}$;
 $[\alpha]_{\text{D}}^{20}(\text{գրակ}) = +40.17^{\circ}$ ($c=1.0$, MeOH), $[\alpha]_{\text{D}}^{20}(\text{նմուշ}) = +40.17^{\circ}$ ($c=1.0$, MeOH):
- (S)-BPB՝ $T_{\text{հալ}}(\text{գրակ})=101-102^{\circ}\text{C}$, $T_{\text{հալ}}(\text{նմուշ})=101-102^{\circ}\text{C}$;
 $[\alpha]_{\text{D}}^{20}(\text{գրակ})=-134.5^{\circ}$ ($c=1.0$, MeOH), $[\alpha]_{\text{D}}^{20}(\text{նմուշ})=-134.5^{\circ}$ ($c=1.0$, MeOH):
- (R)-BPB՝ $T_{\text{հալ}}(\text{գրակ})=101-102^{\circ}\text{C}$, $T_{\text{հալ}}(\text{նմուշ})=101-102^{\circ}\text{C}$;
 $[\alpha]_{\text{D}}^{20}(\text{գրակ}) = +134.5^{\circ}$ ($c=1.0$, MeOH), $[\alpha]_{\text{D}}^{20}(\text{նմուշ}) = +134.5^{\circ}$ ($c=1.0$, MeOH):

(S)-BPB քիրալային օժանդակ ռեագենտի օրինակի վրացույց է տրվել նոր մշակված եղանակի առավել ությունները՝ կախված բևեռանհիդրիդացնող ագենտի քանակներից և ջերմաստիճանից: Արդյունքները բերված են աղ. 21 և 22-ում:

Աղյուսակ 21

(S)-BPB քիրալային օժանդակ ռեագենտի ելքի կախվածությունը թիոնիլ քլորիդի (SOCl₂) քանակությունից

SOCl ₂ -ի մոլ աստիճանակությունը քլորանհիդրիդացման փուլում	0.8	1.0	1.1	1.25
(S)-BPB-ի քիմիական ելքը	< 40	< 65 %	> 90 %	< 81 %

Աղյուսակ 22

(S)-BPB քիրալային օժանդակ ռեագենտի ելքի կախվածությունը ջերմաստիճանից

Ջերմաստիճանը (°C)	+5	0	-10	-20	-30
(S)-BPB-քիմիական ելքը	39 %	50 %	63 %	> 90 %	81 %

Ձերմաստիճանի բարձրացմամբ (աղ.22) դիտվում էր օժանդակ ռեագենտի ելքի իջեցում, իսկ SOCl_2 -ի 1.1 մոլ քանակություները ելային սառեցնող խառնուրդում (աղ. 21) նպաստում է 2-ամինաբենզոֆենոնի ամբողջական փոխարկմանը, հետևաբար նպատակային արգասիքի ելքի ավելացմանը: Նույն օրինաչափություները պահպանվում է նաև (S)-2-CBPB ռեագենտի սինթեզի դեպքում:

Մշակված եղանակը հայտնի եղանակի համեմատ ապահովում է ինչպես (S)-BPB և (S)-2-CBPB քիրալային օժանդակ ռեագենտների ելքի բարձրացում (ավելի քան 10 %-ով) և պրոցեսի տևողության կրճատում (մինչև 2 անգամ), այնպես էլ բերում է օգտագործվող թանկարժեք և թունավոր լուծիչների ծավալների կրճատմանը և նպատակային վերջանյութի ինքնարժեքի իջեցմանը: Բացի դրանից, մշակված եղանակի դեպքում մոտ 1.5-2.0 անգամ կրճատվում են թափոնների քանակները: Փորձնական եղանակով ցույց է տրվել, որ սինթեզվող քիրալային օժանդակ ռեագենտների սինթեզն ավելի բարձր ելքով (> 90 %, նախկինում՝ 81 %) և ավելի կարճաժամկետ (5 ժ, նախկինում՝ 10 ժ) է ընթանում՝ N-բենզիլ պրոլինի քլորանհիդրիդացման ռեակցիան մինչև $-20\text{ }^\circ\text{C}$ սառեցված մեթիլեն քլորիդի միջավայրում թիոնիլ քլորիդի 1:1:1 հարաբերության պայմաններում իրականացնելու դեպքում:

Չաջորդ փուլում, նոր եղանակով սինթեզված (S)-2-CBPB և (S)-BPB քիրալային օժանդակ ռեագենտի օգտագործմամբ, 50 չ-նց ռեակտորում ստացվել են պրեպարատիվ քանակներով (2-10 կգ) ամինաթթվային (Gly, Ala) կոմպլեքսներ: Փորձնականորեն ցույց է տրվել, որ պրեպարատիվ քանակներով կոմպլեքսների սինթեզի ելքերը լաբորատոր փորձերի համեմատավելանում են ավելի քան 10-12 %-ով:

Նշված մեթոդով հաջողվել է սինթեզել 4 կգ $\text{Ni}^{\text{II}}\text{-(S)-BPB-Gly}$, 3 կգ $\text{Ni}^{\text{II}}\text{-(S)-BPB-(S)-Ala}$, $\text{Ni}^{\text{II}}\text{-(S)-2-CBPB-Gly}$, $\text{Ni}^{\text{II}}\text{-(S)-2-CBPB-(S)-Ala}$, ամինաթթվային կոմպլեքսներ: Կոմպլեքսների ստացված նմուշները նույնպես հետազոտվել են տարրային անալիզի, քիրալային ԲՄՔ և բենզաչափության $([\alpha]_{\text{D}}^{20})$ մեթոդներով: Արձանագրված սպեկտրալ տվյալները հաստատել են ստացված քիրալային ամինաթթվային

կոմպլեքսների բարձր քիմիական և օպտիկական մաքրությունը [255]:

$\text{Ni}^{\text{II}}\text{-(S)-2-CBPB-Gly}$: $T_{\text{հալ. (գրակ)}} = 186-188 \text{ }^{\circ}\text{C}$, $T_{\text{հալ. (սմուկ)}} = 186-188 \text{ }^{\circ}\text{C}$;

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}(\text{գրակ}) = +2364.0^{\circ}$ ($c=1.0$, MeOH), $[\alpha]_{\text{D}}^{20}(\text{սմուկ}) = +2364.0^{\circ}$ ($c = 0.05$, MeOH):

$\text{Ni}^{\text{II}}\text{-(S)-2-CBPB-(S)-Ala}$: $T_{\text{հալ. (գրակ)}} = 324-326 \text{ }^{\circ}\text{C}$, $T_{\text{հալ. (սմուկ)}} = 324-326 \text{ }^{\circ}\text{C}$;

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}(\text{գրակ}) = +2574.6^{\circ}$ ($c=0.05$, MeOH), $[\alpha]_{\text{D}}^{20}(\text{սմուկ}) = +2574.0^{\circ}$ ($c = 0.05$, MeOH):

$\text{Ni}^{\text{II}}\text{-(S)-BPB-Gly}$: $T_{\text{հալ. (գրակ)}} = 236-238 \text{ }^{\circ}\text{C}$, $T_{\text{հալ. (սմուկ)}} = 236-238 \text{ }^{\circ}\text{C}$;

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}(\text{գրակ}) = +2007.0^{\circ}$ ($c=1.0$, MeOH), $[\alpha]_{\text{D}}^{20}(\text{սմուկ}) = +2006.0^{\circ}$ ($c=1.0$, MeOH):

$\text{Ni}^{\text{II}}\text{-(S)-BPB-(S)-Ala}$: $T_{\text{հալ. (գրակ)}} = 270-271 \text{ }^{\circ}\text{C}$, $T_{\text{հալ. (սմուկ)}} = 270-271 \text{ }^{\circ}\text{C}$;

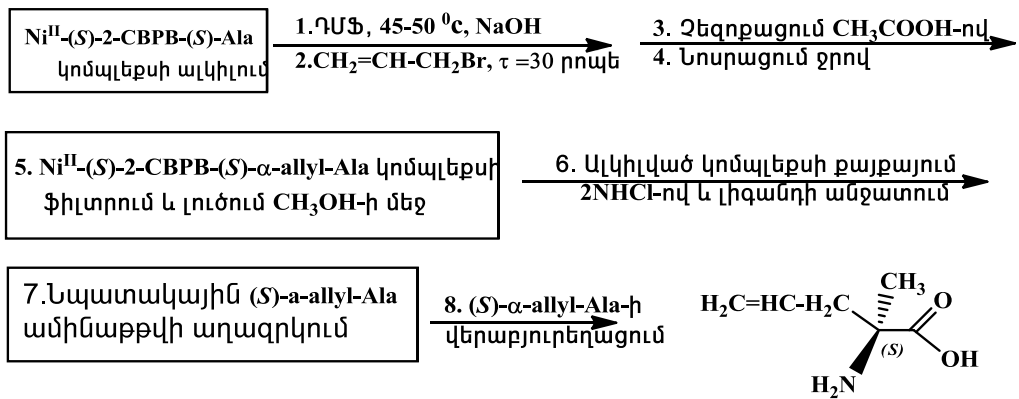
$[\alpha]_{\text{D}}^{20}(\text{գրակ}) = +2643.6^{\circ}$ ($c=0.036$, MeOH), $[\alpha]_{\text{D}}^{20}(\text{սմուկ}) = +2643.0^{\circ}$ ($c=0.036$, MeOH):

(R)-բացարձակ կառուցվածքի կոմպլեքսների համար այդ մեծությունները բացարձակ արժեքով նույն են, բացառությամբ $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ -ի արժեքների, որոնք ունեն հակառակ պտտման նշան:

3.5.1.1. Ամինաթթվային կոմպլեքսների C-ալկիլման տեխնոլոգիական սրոցեսների օպտիմալացում

Ալկիլոդ ազենտներով ամինաթթվային կոմպլեքսների ($\text{Ni}^{\text{II}}\text{-(S)-2-CBPB-Gly}$, $\text{Ni}^{\text{II}}\text{-(S)-2-CBPB-(S)-Ala}$) ամինաթթվային մնացորդների C-ալկիլման ռեակցիաները մանրամասն ներկայացված է արդյունքների քննարկման 3.1 և 3.2 բաժիններում: Ալկիլման ռեակցիաների տեխնոլոգիական փուլերի և օպտիմալ տեխնոլոգիական պարամետրերի (pH, T, խառնում, լուծիչ, հիմք, ալկիլոդ ազենտ, միջավայր, ռեագենտների օպտիմալ կոնցենտրացիա) մշակման համար դրանք իրականացվել են 5 չ-ոց ռեակտորներում (սխեմա 16):

Սխեմա 16



Որպես ալ կիլ ող ռեագենտներ, օգտագործվել են ալիլ-, էթիլ- և բենզիլ բրոմիդներ: Ալ կիլ ման պրոցեսը մանրամասն բերվում է (S)- α -allyl-Ala-ի օրինակով (մնացածների դեպքում՝ տարբերություները միայն ել այն ալ կիլ ող ագենտն է):

Կլորահատակ 5 լ-ոց կոլբայի մեջ, օժտված կիսավտոմատ խառնիչով և ջերմաչափով, արգոնի հոսանքի տակ լցվում է 600 մլ դիմեթիլ ֆորմամիդը, 0.512 գ $\text{Ni}^{\text{II}}\text{-(S)-2-CBPB-(S)-Ala}$ կոմպլեքս, 180.6 գ NaOH և 15-20 յ խառնելուց հետո (կոմպլեքսը լուծվում է) ավելացվում է 225.3 մլ ալիլ բրոմիդը: Խառնուկան շարունակում են 45-50 °C –ում 30 յ, որից հետո ալ կիլ ման ռեակցիան գործնականում ավարտվում է (ըստ ՆՃԲ-ի): Այնուհետև ռեակցիոն խառնուրդի ջերմաստիճանը սառեցնող խառնուրդով հասցվում է 10-15 °C և ավելացվում սառցաքայքայիչի ու ջրի 1:3 խառնուրդ՝ մինչև pH = 6-7: 10-15 յ խառնելուց հետո նստում է արգասիք կոմպլեքսը: Ալ կիլ ման ռեակցիան 45 °C-ից ցածր ջերմաստիճաններում, ինչպես նաև այլ լուծիչներում (CH_2Cl_2 , C_7H_8 և այլն) ու այլ հիմքի առկայությամբ (KOH, CH_3ONa) իրականացնելու դեպքում նպատակային արգասիքները ստացվում են անհամեմատ քիչ քանակներով (1.5-2 անգամ): Փոքրածավալ (մինչև 1 լ) կոլբաներում իրականացվող սինթեզների համեմատ, այս դեպքում ալ կիլ ման արգասիք կոմպլեքսների ելքը մեծանում է 10-15 %-ով:

Նման եղանակով իրականացվել են նաև $\text{Ni}^{\text{II}}\text{-(R)-2-CBPB-(R)-Ala}$ և $\text{Ni}^{\text{II}}\text{-(R)-2-CBPB-Gly}$ կոմպլեքսների ալ կիլումը վերը նշված ալ կիլ հալոգենիդներով: Ալ կիլ ման արգասիք կոմպլեքսները

առանձնացվել և նկարագրվել են ֆիզիկաքիմիական անալիզի ժամանակակից մեթոդներով (¹H ՄՄՌ, ԲԱՔՔ, տարրային անալիզ և այլն):

Արձանագրված սպեկտրալ տվյալները հաստատել են ստացված քիրալային ամինաթթվային կոմպլեքսների բարձր քիմիական և օպտիկական մաքրությունը [240]:

Ni^{II}-(S)-2-CBPB-(S)-Phe: T_{հալ.}(գրակ) = 100-102 °C, T_{հալ.}(սմոլ) = 103-104 °C;

[α]₅₇₈²⁰_{գրակ} = + 1996.0 °C (c=0.25, MeOH), [α]₅₇₈²⁰_{սմոլ} = + 1996.0 °C (c = 0.2, MeOH),

Ni^{II}-(S)-2-CBPB-(S)-allylGly: T_{հալ.}(գրակ) = 156-158 °C, T_{հալ.}(սմոլ) = 156-158 °C,

[α]_D²⁰_{գրակ} = + 2096.0 °C (c=0.03, CHCl₃), [α]_D²⁰_{սմոլ} = + 2096.1 °C (c = 0.03, CHCl₃),

Ni^{II}-(S)-2-CBPB-(S)-α-MePhe: T_{հալ.}(գրակ) = 218-220 °C, T_{հալ.}(սմոլ) = 218-220 °C,

[α]_D²⁰_{գրակ} = + 2426.0 °C (c=0.03, CH₃OH), [α]_D²⁰_{սմոլ} = + 2426.05 °C (c = 0.03, CH₃OH),

Ni^{II}-(S)-2-CBPB-(S)-α-allyl-Ala: T_{հալ.}(գրակ) = 315-317 °C, T_{հալ.}(սմոլ) = 315-317 °C,

[α]_D²⁰_{գրակ} = + 1562.0 °C (c = 0.03, CHCl₃), [α]_D²⁰_{սմոլ} = + 1562.02 °C (c = 0.03, CHCl₃),

Ni^{II}-(S)-BPB-(S)-iVal: T_{հալ.}(գրակ) = 208-210 °C, T_{հալ.}(սմոլ) = 208-210 °C,

[α]_D²⁰_{գրակ} = + 1802.0 °C (c=0.07, CHCl₃), [α]_D²⁰_{սմոլ} = + 1802.15 °C (c=0.07, CHCl₃):

3.5. 2. Ni^{II}-(S)-2-CBPB-Gly և Ni^{II}-(R)-2-CBPB-Gly կոմպլեքսների ադոլային կոնդենսման պրոցեսների տեխնոլոգիական օպտիմալացում

Կարբոնիլային միացություններով Ni^{II}-(S)-2-CBPB-Gly և Ni^{II}-(R)-2-CBPB-Gly կոմպլեքսների գլիցինի մնացորդների ադոլային կոնդենսման պրոցեսների ընդհանուր տեխնոլոգիական սխեման ուժեղ և թույլ հիմքերի կիրառմամբ ներկայացված է արդյունքների քննարկման 3.2.3. բաժնում:

Գլիցինի կոմպլեքսներին ադեհիդների և կետոնների (ացետոնի օրինակով) ադոլային կոնդենսման արդյունքում առաջացած (R)- և (S)-β-օքսի-α-ամինաթթուների հիմնական դիաստերեոմեր կոմպլեքսների անջատման փուլերի օպտիմալ տեխնոլոգիական պարամետրերի (pH, T, հիմք, ադեհիդ, լուծիչ, գլիցինի կոմպլեքս/ հիմք/ադեհիդ/լուծիչ հարաբերակցություն, ռեագենտների օպտիմալ կոնցենտրացիաներ) որոշման համար, Ni^{II}-(S)-2-CBPB-Gly-ի օրինակով պրոցեսներն իրականացվել են 5 լ-ոց

ռեակտորներում՝ օժտված կիսաավտոմատ խառնիչով, ջերմաստիճանի կարգավորման ավտոմատ սարքով, կաթեցնող ձագարով և տաքացվող շափկով: Որպես կոնդենսվող ագենտներ ընտրվել են պարաֆորմը, ացետալ դեհիդը, և ացետոնը: Կոնդենսման ռեակցիաներն ուժեղ հիմքի առկայությամբ մանրամասն բերվում են պարաֆորմի և ացետոնի օրինակներով: Մնացած դեպքերում տարբերությունը ելային ալդեհիդն է: Նման եղանակով իրականացվել են նաև Ni^{II}-(R)-2-CBPB-Gly կոմպլեքսի կոնդենսումը վերը նշված ալդեհիդների և ացետոնի հետ: Կոնդենսման արգասիք կոմպլեքսները առանձնացվել և նկարագրվել են ֆիզիկաքիմիական անալիզի ժամանակակից մեթոդներով (¹H ՄՄՌ, ԲՄՅՔ, տարրային անալիզ և այլն): Նմանատիպ օրինաչափությունն արձանագրվել է նաև (R)-կառուցվածքի կոմպլեքսների դեպքում: Փոքրածավալ (մինչև 1 լ) կոլբաներում իրականացվող սինթեզի համեմատաբար շատ ցածր կոնդենսման արգասիք կոմպլեքսների ելքը մեծանում է 8-10 %-ով: Նմանատիպ արդյունքներ են արձանագրվել (R)- կառուցվածքի գլիցինի կոմպլեքսի կիրառման դեպքերում, ուստի դրանց արդյունքներն առանձին չեն բերվում:

ա) Կոնդենսումը պարաֆորմի հետ՝ 4.5 N CH₃ONa-ի ներկայությամբ:

Կլորահատակ 5 լ-ոց կոլբայի մեջ, օժտված կիսաավտոմատ խառնիչով և ջերմաչափով, ռեակցիոն խառնուրդը արգոնի մթնոլորտում 20-25 °C-ում խառնվում է ~3 ժ, մինչև առաջացած փոքր R_F-ի արժեքով (S)-սերինի կոմպլեքսը [(S,S)-դիաստերեոմեր] վերածվի (R)-սերինի կոմպլեքսի [(S,R)-դիաստերեոմեր]: Ռեակցիայի ընթացքին առավել հարմար է հետևել ՆՃՔ մեթոդով՝ տոլուոլ/ացետոն համակարգում՝ ըստ ելային գլիցինի կոմպլեքսի հետքերի անհետացման, կամ արգասիք սերինի (S,S)- և (S,R)-կոմպլեքսների միջև թերմոդինամիկական հավասարակշռության հաստատման: Այնուհետև ռեակցիոն խառնուրդը չեզոքացվում է քացախաթթվի 50 %-ոց լուծույթով և խառնման պայմաններում արագ ռեակցիոն խառնուրդի մեջ լցնելով քացախաթթվի չափաբաժինները (S,S)- և (S,R)-դիաստերեոմերների փոխարձակ տրանսֆորմացումը բացառելու

համար): Անջատված նստվածքը ֆիլտրվում է և լվացվում ջրով: Յիմնական դիաստերեոմեր կոմպլեքսների կառուցվածքն ու բացարձակ կոնֆիգուրացիան որոշվել է սպեկտրալ անալիզի մեթոդներով, իսկ դիաստերեոմերային մաքրությունը՝ դրանց թթվային հիդրոլիզատից անջատված ամինաթթվային խառնուրդի ԲԱՅՔ անալիզմամբ: Առաջացած (R)-կոմպլեքսները վերաբյուրեղացվում են ացետոն-հեպտան (1:1) խառնուրդից: Արձանագրված սպեկտրալ տվյալները հաստատել են ստացված սերինի քիրալային կոմպլեքսների բարձր քիմիական և օպտիկական մաքրությունը:

բ) Կոնդենսումը ացետոնի հետ 4.5N CH₃ONa-ի ներկայությամբ:

Կլորահատակ 5 լ-ոց կոլբի մեջ, օժտված կիսաավտոմատ խառնիչով և ջերմաչափով, ռեակցիոն խառնուրդի մեջ արգոնի մթնոլորտում և խառնման պայմաններում լցվում է գլիցինի կոմպլեքսնուլ քիմիապես մաքուր ացետոնը: 15 ր հետո ավելացվում է նատրիումի մեթիլատը, որից հետո խառնուրդի գույնը դառնում է բլանման, առանց հետերոգեն մասնիկների: Այդ ընթացքում, խառնուրդի ջերմաստիճանը սառեցնող սարքի (Refrigerated/Heated Bath Circulator 5150) օգնությամբ իջեցվում է մինչև 10-12 °C և 10 ր խառնելուց հետո արագ ավելացվում բացախաթթվի և ջրի (1:1) խառնուրդը: Խառնումը սենյակային ջերմաստիճանում շարունակելու ժամանակ ռեակտորի պատերին նստում է (R)-OH-Val-ի կոմպլեքսը: Նստվածքը ֆիլտրվում է և լվացվում ացետոն-ջուր 1:1 հարաբերության 6 լ խառնուրդով: Առաջացած Ni^{II}-(S)-2-CBPB-(R)-OH-Val բացվարդագույն կոմպլեքսը ֆիլտրվում է և չորացվում օդում: Ռեակցիաների ընթացքին առավել հարմար է հետևել ՆՇՔ մեթոդով (մանրամասնությունները բերված են 4.4. բաժնում), քլորոֆորմ-ացետոն համակարգում: Առաջացած կոմպլեքսը վերաբյուրեղացվում է ացետոն-հեպտան 1:1 խառնուրդից: Արձանագրված սպեկտրալ տվյալները հաստատել են ստացված քիրալային ամինաթթվային կոմպլեքսների բարձր քիմիական և օպտիկական մաքրությունը [254-255]:

$\text{Ni}^{\text{II}}\text{-(S)-2-CBPB-(R)-Ser}$: $T_{\text{հալ. (գրակ)}} = 215\text{-}217\text{ }^{\circ}\text{C}$, $T_{\text{հալ. (տմուշ)}} = 215\text{-}217\text{ }^{\circ}\text{C}$;
 $[\alpha]_{\text{D}}^{20}_{\text{գրակ.}} = -2235.0\text{ }^{\circ}$ ($c = 0.05$, CHCl_3), $[\alpha]_{\text{D}}^{20}_{\text{տմուշ.}} = -2235.05\text{ }^{\circ}$ ($c = 0.05$, CHCl_3);
 $\text{Ni}^{\text{II}}\text{-(S)-2-CBPB-(S)-Thr}$: $T_{\text{հալ. (գրակ)}} = 188\text{-}190\text{ }^{\circ}\text{C}$, $T_{\text{հալ. (տմուշ)}} = 188\text{-}190\text{ }^{\circ}\text{C}$;
 $[\alpha]_{\text{D}}^{20}_{\text{գրակ.}} = -679.0\text{ }^{\circ}$ ($c=0.035$, CHCl_3), $[\alpha]_{\text{D}}^{20}_{\text{տմուշ.}} = -979.04\text{ }^{\circ}\text{C}$ ($c = 0.035$, CHCl_3);
 $\text{Ni}^{\text{II}}\text{-(S)-2-CBPB-(R)-OH-Val}$: $T_{\text{հալ. (գրակ)}} = 200\text{-}201\text{ }^{\circ}\text{C}$, $T_{\text{հալ. (տմուշ)}} = 200\text{-}201\text{ }^{\circ}\text{C}$;
 $[\alpha]_{\text{D}}^{20}_{\text{գրակ.}} = -1802.0\text{ }^{\circ}$ ($c = 0.07$, CHCl_3), $[\alpha]_{\text{D}}^{20}_{\text{տմուշ.}} = -1802.15\text{ }^{\circ}$ ($c = 0.07$, CHCl_3):

3.5.3. Ալ կիլ ման, ալ դոլ այ ին կոնդենսման արգասիք կոմպլեքսներից նպատակային ամինաթթուների անջատման փուլի կատարելագործումը

Նպատակային ամինաթթուների անջատման ելքերի բարձրացման, ելային (S)- և (R)-BPB քիրալային ռեագենտների քանակական վերականգնման համար, ալ կիլ ման 7 ալ դոլ այ ին կոնդենսման արգասիք կոմպլեքսների քայքայումն, ի տարբերություն նախկինում մշակված մեթոդների, իրականացվել է մինչև $50\text{-}60\text{ }^{\circ}\text{C}$ տաքացված և արագ խառնվող 4N HCl -ի ջրային լուծույթի մեջ կոմպլեքսների մեթանոլային լուծույթների մաս-մաս ավելացմամբ [160]: Փորձնակա-նորեն ցույց է տրվել, որ ալ կիլ ված կոմպլեքսների քայքայումն ավելի ցածր կոնցենտրացիայի աղաթթվային լուծույթով ($< 2\text{N HCl}$) իրականացնելիս, հաճախ չի ստացվում ամբողջական քայքայում, արդյունքում նպատակային ամինաթթուները ստացվում են ցածր ելքերով ($< 70\%$), իսկ քիրալային օժանդակ ռեագենտների ռեգեներացման ելքերը չեն գերազանցում 80% , ինչը զգալիորեն իջեցնում է մեթոդի արդյունավետությունը: Իսկ ավելի բարձր կոնցենտրացիայի ($> 4\text{N HCl}$) աղաթթվի օգտագործումը, դժվարացնում է հիդրոլիզատներից ինչպես նպատակային ամինաթթուների, այնպես էլ ելային օժանդակ ռեագենտի անջատման գործընթացները ($> 4\text{N HCl}$ -ի դեպքում մեծանում է քիրալային ռեագենտների լուծելիությունը ջրային ֆազում): Այդ տեսակետից, նման կոմպլեքսների քայքայման համար լավագույն միջավայր է հանդիսանում մինչև $50\text{-}60\text{ }^{\circ}\text{C}$

տաքացված և 3.5-4N HCl-ի ջրային լուծույթը, որի դեպքում ելային քիրալային ռեագենտները [(S)-և (R)-BPB] վերականգնվում են քանակական (> 90-95 %) ելքերով և օպտիկական հատկությունների ամբողջական պահպանմամբ, իսկ կատիոնափոխանակային Ky-2x8, H⁺ խեժն աշխատում է արդյունավետ նպատակային ամինաթթուների անջատման պրոցեսներում: Դա հնարավորություն է տալիս նաև քիրալային օժանդակ ռեագենտներին բազմակի անգամ օգտագործել ամինաթթուների սինթեզի ռեակցիաներում: Իրարդրությունը միանգամայն այլ է օքսիթթուների մնացորդներ պարունակող ամինաթթվային կոմպլեքսների, օրինակ՝ Ni^{II}-(S)-BPB-(S)-OH-Val-ի դեպքում: Փորձնական ճանապարհով ցույց է տրվել, որ օքսիթթուների կոմպլեքսները բարձր պլյարություն լուծույթներում քայքայելիս, հեշտությամբ ենթարկվում են ռետրոալդոլային ճեղքման, առաջացնելով գլիցինային կոմպլեքսներ, ինչի արդյունքում կտրուկ իջնում է նպատակային ամինաթթուների ելքերը (< 20 %): Յետագոտությունների արդյունքում պարզվել է, որ այդ տեսակի կոմպլեքսների քայքայումը նպատակահարմար է կատարել HCl-ի 0.5N ջրային լուծույթներով, իսկ կոմպլեքսի մեթանոլային լուծույթը պետք է ավելացնել տաքացված աղաթթվի ջրային լուծույթին դանդաղ կաթիլներով, ամբողջովին լուծված: Նպատակային հայտնի ամինաթթուների օպտիկական մաքրությունը որոշվել է քիրալային FURF անալիզի և պլյարիմետրիկ չափումներով ([α]_D²⁵)-ի մեթոդով: Ստորև բերված են անջատված ամինաթթուների նմուշների տեսակարար օպտիկական պտույտի և հալման ջերմաստիճանի արժեքները [240, 241]:

Յետագոտության այս փուլում կատարելագործվել է նաև (S)-Meth և (R)-Meth ամինաթթուների ստացումը ռացեմատ (R,S)-Meth-ից, կիրառելով խառը քիմիաէնզիմատիկ եղանակ [249]:

1. (S)-Phe: [α]_D²⁵_{սմոլ} = -8.9° (c 5.1N HCl), [α]_D²⁵_{գրակ.} = -8.8° (c 5.1N HCl); T_{հալմ.}_{սմոլ} = 283-285°C, T_{հալմ.}_{գրակ.} = 283°C:
2. (S)-α-allyl-Gly [α]_D²⁵_{սմոլ} = -35.2°(c 0.55, H₂O), [α]_D²⁵_{գրակ.} = -34.8° (c 0.55, H₂O); T_{հալմ.}_{սմոլ} = 264-266°C, T_{հալմ.}_{գրակ.} = 263-265°C:

3. (*S*)- α -MePhe $[\alpha]_D^{25}$ սմոլ₂ = -4.48° (c=1.04; 1N HCl), $[\alpha]_D^{25}$ գրակ. = -4.48° (c=1.04; 1N HCl); $T_{հալ. սմոլ_2}$ = 248-250 °C, $T_{հալ. գրակ.}$ = 248-250 °C:
4. (*S*)- α -allyl-Ala $[\alpha]_D^{25}$ սմոլ₂ = -14.4° (c=1.3; 1N HCl), $[\alpha]_D^{25}$ գրակ. = -14.4° (c=1.3; 1N HCl); $T_{հալ. սմոլ_2}$ = 230-232 °C, $T_{հալ. գրակ.}$ = 230-233 °C:
5. (*S*)-iVal $[\alpha]_D^{25}$ սմոլ₂ = +9.55° (c=5.0; H₂O), $[\alpha]_D^{25}$ գրակ. = +9.55° (c=5.0; H₂O); $T_{հալ. սմոլ_2}$ = 293-295 °C, $T_{հալ. գրակ.}$ = 293-295 °C:
6. (*R*)-Ser $[\alpha]_D^{25}$ գրակ. = -13.4° (c 5.5N HCl), $[\alpha]_D^{25}$ գրակ. = -13.1 (c 5.5N HCl), $T_{հալ. սմոլ_2}$ = 226-228°C, $T_{հալ. գրակ.}$ = 226-228 °C:
7. (*R*)-Thr $[\alpha]_D^{25}$ սմոլ₂ = -30.1°(c 5.1N HCl), $[\alpha]_D^{25}$ գրակ. = -30,0° (c 5.1N HCl); $T_{հալ. սմոլ_2}$ = 251-253°C, $T_{հալ. գրակ.}$ = 253°C:
8. (*S*)-OH-Val $[\alpha]_D^{25}$ սմոլ₂ = +11.1°(c=0.64; 6N HCl), $[\alpha]_D^{25}$ գրակ. = +11.1° (c=0.64; 6NHCl); $T_{հալ. սմոլ_2}$ = 201-203 °C, $T_{հալ. գրակ.}$ = 201-203 °C:
9. (*S*)-(3-Br-4-OMe-C₆H₃)Ser: $[\alpha]_D^{25}$ սմոլ₂ = -14,6° (c 0.5; 6NHCl), $[\alpha]_D^{25}$ գրակ. = -14,6° (c 0.5; 6NHCl); $T_{հալ. սմոլ_2}$ = 218-220°C, $T_{հալ. գրակ.}$ = 218-220°C:
10. (*S*)-OMeSer $[\alpha]_D^{25}$ սմոլ₂ = +13.85° (c=1.0; 6N HCl, $[\alpha]_D^{25}$ գրակ. = +13.85° (c=1.0; 6N HCl); $T_{հալ. սմոլ_2}$ = 214-215 °C, $T_{հալ. գրակ.}$ = 214-215 °C:
11. (*S*)-OetSer: $[\alpha]_D^{25}$ սմոլ₂ = +18.05° (c=1.0; 6N HCl, $[\alpha]_D^{25}$ գրակ. = +18.05° (c=1.0; 6N HCl); $T_{հալ. սմոլ_2}$ = 207-208 °C, $T_{հալ. գրակ.}$ = 207-208 °C:
12. (*S*)- β -imidazolyl-Ala: $[\alpha]_D^{25}$ սմոլ₂ = -2.2° (c=10.0; 6N HCl), $[\alpha]_D^{25}$ գրակ. = -2.2°(c=10.0; 6N HCl); $T_{հալ. սմոլ_2}$ = 178-180°C, $T_{հալ. գրակ.}$ = 178-180°C:
13. (*S*)- β -N-Bn-Ala [5] $[\alpha]_D^{25}$ սմոլ₂ = +29.67° (c=1.0; 6N HCl), $[\alpha]_D^{25}$ գրակ. = +29.67° (c=1.0; 6N HCl); $T_{հալ. սմոլ_2}$ = 192-194°C, $T_{հալ. գրակ.}$ = 192-194°C:
14. (*S*)-Meth: $[\alpha]_D^{25}$ սմոլ₂ = 28.5 ° (c=1.0; 6N HCl), $[\alpha]_D^{25}$ գրակ. = +28.51° (c=1.0; 6N HCl); $T_{հալ. գրակ.}$ = 281°C, $T_{հալ. սմոլ_2}$ = 281 °C:

Կատարված մանրակրկիտ հետազոտությունը և ներքին արդյունքում մշակվել է մեծ պահանջարկ ունեցող (*S*)-OH-Val և (*S*)-iVal ամինաթթուների պրեպարատիվ քանակներով ստացման առավել արդյունավետ եղանակներ:

3.5.3.1. (*S*)-OH-Val-ի պրեպարատիվ քանակով ստացման մեթոդ

20 Լ -ոց ռեակտորի մեջ, օժտված ավտոմատ խառնիչով, ջերմաչափի

գրանցման թվային սարքով և սառեցնող շափկով, տեղավորում են 600 գ $\text{Ni}^{\text{II}}\text{-(S)-2-CBPB-Gly}$ կոմպլեքս, ավելացնում 5 լ բացարձակ ացետոն (ազատված ջրի հետքերից և այլ ուղեկից խառնուրդներից), 0.5 լ 4.25 N նատրիումի մեթիլատի լուծույթ և խառնում 10-15 ր: Ռեակցիայի վերահսկողությունն իրականացվում է ՆՇՔ ($\text{CHCl}_3\text{-CH}_3\text{COOC}_2\text{H}_5$, 1:3) մեթոդով, ըստելային գլիցինի կոմպլեքսի հետքերի անհետացման: Դրանից հետո ռեակցիոն խառնուրդը սառեցման ավտոմատ համակարգի օգնությամբ սառեցվում է մինչև $+15^\circ\text{C}$ և արագ չեզոքացվում 500 մլ քացախաթթվի ու 500 մլ ջրի խառնուրդի միանգամյա ավելացմամբ: Խառնումը շարունակվում է 5 ր, որից հետո առաջացած բացվարդագույն նստվածքը ֆիլտրվում է և լվացվում 120 լ ջրի և ացետոնի խառնուրդով (1:1): Առաջացած $\text{Ni}^{\text{II}}\text{-(R)-2-CBPB-(S)-OH-Val}$ -ի նստվածքը չորացվում է օդում, ստացվում է 350-360 գ չոր կոմպլեքս, որը 20-25 %-ով ավել է, քան նմանատիպ սինթեզը 5 լ-ոց քիմիական կոլաբաներում իրականացնելու դեպքում ստացված գումարային ելքը:

(S)-OH-Val ամինաթթվի անջատումը: Ստացված 360 գ $\text{Ni}^{\text{II}}\text{-(R)-2-CBPB-(S)-OH-Val}$ -ի կոմպլեքսը լուծում են 6-7 լ մեթանոլի մեջ և մաս-մաս ավելացնում ինտենսիվ խառնվող աղաթթվի 0.5 N-ոց լուծույթին: Կոմպլեքսներին բնորոշ ալյուսակարմիր գույնը անհետանալուց հետո ռեակցիոն խառնուրդը թորվում է մինչև չորանալը, ավելացվում անհրաժեշտ նվազագույն քանակի ջուր և ֆիլտրվում (S)-2-CBPB.HCl քիրալային օժանդակ ռեագենտը: Այնուհետև լուծույթի pH-ը հասցվում է 6-7 և քլորոֆորմի միջոցով էքստրակտվում քիրալային ռեագենտի հետքերը: Ջրային ֆազից (S)-OH-Val-ը անջատում են իոնափոխանակային քրոմատոգրաֆիայի մեթոդով, լուծույթը անցկացնելով $\text{Ky-2}\cdot 8, \text{H}^+$ տեսակի խեժ պարունակող աշտարակով: Նպատակային ամինաթթուն դեսորբվում է 5 % NH_4OH -ի լուծույթով, էլյուատը վակուում գոլորշիացվում և չորացվում: Ստացվում է ~40 գ (S)-OH-Val:

(S)-OH-Val-ի մաքրումը գլիցինի հետքերից իրականացվում է ջրային մեթանոլից վերաբյուրեղացման միջոցով, որի համար այն

նախ լուծում են նվազագույն քանակի տաք ջրում և ավելացնում մեթանոլ, (մինչև 75 %-ծավալ ային բաժին): Այնուհետև +5 °C-ում 1 ժ պահելուց հետո քիմիապես և էնանտիոմերապես մաքուր (S)-OH-Val-ի բյուրեղները ֆիլտրում են և չորացնում վակուում չորանոցներում: Ստացվում է 38 գ (S)-OH-Val (ee > 99 %):

3.5.3.2. (S)-iVal ամինաթթվի արեպարաիվ քանակով սինթեզի մեթոդ

Ni^{II}-(S)-2-CBPB-(S)-Ala-ի ալկիլումը էթիլբրոմիդով: Արգոնի հոսքի տակ, 5 լ -ոց ռեակտորի մեջ, օժտված ավտոմատ խառնիչով, ջերմաչափով և սառեցնող շափկով, տեղավորվում է 512 գ ալանինի կոմպլեքս, 120 գ NaOH, 600 մլ դիմեթիլֆորմամիդ: Ռեակցիոն խառնուրդի ջերմաստիճանն իջեցվում է մինչև +12 °C և դանդաղ ավելացվում 327 գ էթիլբրոմիդ: Ռեակցիայի վերահսկողությունն իրականացվում է ՆՃՔ մեթոդով (CHCl₃-CH₃COOC₂H₅, 1:3), ըստելային ալանինի հետքերի անհետացման: Ողջ էթիլբրոմիդն ավելացնելուց հետո, խառնումը սենյակային ջերմաստիճանում շարունակում ևս կես ժ: Այնուհետև խառնուրդը չեզոքացվում է սառցային քացախաթթվով և նոսրացվում ջրով: Ստացված նստվածքը ֆիլտրելուց հետո չորացվում է օդում: Ստացվում է 600 գ ալկիլված կոմպլեքս, որը 10 %-ով ավելի է, քան 2 լ քիմիական կոլբաներում նույն ռեակցիան իրականացնելու դեպքում ստացված քանակից:

(S)-iVal-ի անջատումը: Ստացված 600 գ Ni^{II}-(S)-2-CBPB-(S)-iVal-ի կոմպլեքսը լուծում են 2 լ մեթանոլի մեջ և ոչ դանդաղ ավելացնում մինչև 50-60 °C տաքացված և ինտենսիվ խառնվող աղաթթվի 4 N-ոց լուծույթի մեջ: Կոմպլեքսներին բնորոշ ալյուսակարմիր գույնի անհետացումից հետո ռեակցիոն խառնուրդը գոլորշիացվում է մինչև չորանալը, ավելացվում անհրաժեշտ քանակի ջուր և ֆիլտրվում (S)-BPB·HCl քիրալային օժանդակ ռեագենտը: Այնուհետև լուծույթը չեզոքացվում է և քլորոֆորմով էքստրակտվում էլային քիրալային ռեագենտի հետքերը: Ջրային ֆազից (S)-iVal-ը անջատում են իոնափոխանակային քրոմատոգրաֆիայի մեթոդով, լուծույթն անցկացնելով Ky-2-8, H⁺ խեժ պարունակող աշտարակով: Ամինաթթուն

դեսորբում են 5% NH₄OH-ի լուծույթով, Էլյուատը վակուում գոլորշիացնում և չորացում: Ստացվում է ~55 գ (S)-iVal-ի տեխնիկական բյուրեղ: (S)-iVal-ի մաքրումը ալանինի հետքերից իրականացվում է ջրային էթանոլից վերաբյուրեղացման միջոցով, որի համար այն նախ լուծում են նվազագույն քանակի տաք ջրում և ավելացնում էթանոլ, (մինչև 80 %-ծավալային բաժին): Ծնորհիվ էթանոլում ալանինի ավելի վատ լուծելիության, այն անմիջապես նստում է: Նստվածքը ֆիլտրվում է, իսկ ֆիլտրատը +5 °C-ում 12 ժ պահելուց հետո նորից ֆիլտրվում է քիմիապես և էնանտիոմերապես մաքուր (S)-iVal-ի բյուրեղները և չորացվում: Ստացվում է օպտիկապես մաքուր ~50 գ (S)-iVal (ee > 99 %):

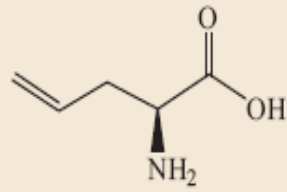
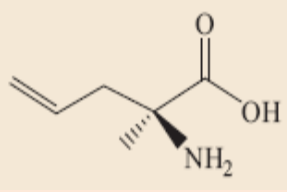
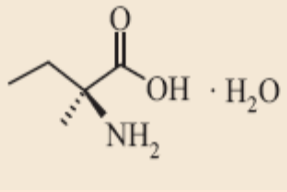
3.6. Սինթեզված ոչ սպիտակուցային ամինաթթուների սերտիֆիկացիան

Աշխատանքի վերջին փուլում սինթեզված կարևորագույն ոչ սպիտակուցային ամինաթթուների նմուշները ենթարկվել են սերտիֆիկացման: Այդ նպատակով իրականացվել են ամինաթթուների ֆիզիկաքիմիական պարամետրերի հաստատմանն ուղղված փորձնական աշխատանքներ, որոնք համապատասխանում են էնանտիոմերապես մաքուր ամինաթթուներին ներկայացվող միջազգայնորեն ընդունված չափանիշերին՝ ճշգրտված ԲԱՅՔ, Էլեմենտային անալիզի և հալման կետի տվյալներ, Էմպիրիկ ֆորմուլան այլն [251, 252]: Ստորաբերվում են այդ ցուցանիշների չափման եղանակների և սարքավորումների համառոտ նկարագրություններն ու սերտիֆիկացման արդյունքները (աղ.22): Նպատակային ամինաթթուների օպտիկական պտույտի և հալման կետի արժեքները չափվել են “Perkin-Elmer 314” սպեկտրապլյարիմետրի և “Elektrothermal” սարքի միջոցով: Ամինաթթուների էնանտիոմերային մաքրությունը որոշվել է “Chirasil Val” քիրալային պոլիսիլոքսային դիամիդային խեժի կիրառմամբ, իսկ վերահաստատման համար օգտագործվել է բարձր ճնշման հեղուկային քրոմատոգրաֆիայի մեթոդը (ԲԱՀՔ)՝ “Waters 2695 Separations Module” (USA) սարքի կիրառմամբ: Որպես սորբենտ կիրառվել է “Diaspher-110-Chirasil-E”-ն (6.0 mkm, 4 mm x 250 mm), իսկ որպես շարժուն ֆազ՝

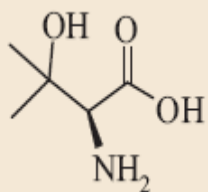
20%-MeOH-80%-0.1M NaH₂PO₄·2H₂O: Տարրային անալիզն իրականացվել է “EURO EA Elemental Analyzer” սարքի միջոցով: Արդյունքում սերտիֆիկացվել են 30 ամինաթթուներ, որոնցից մի քանիսի տվյալները բերված են աղ. 22-ում:

Աղյուսակ 22

Առավել շատափանջարկ ունեցող սերտիֆիկացված ոչ սպիտակուցային ամինաթթուների տվյալներ

Թ	Ֆորմուլա	Քիմիական անվանում և պարամետրեր
ԱԹ-1		(S)-(-)-2-ամինո-4-պենտեն-2-ոլ L-Ալիլ գլիցին C ₅ H ₉ NO ₂ Մոլ . զանգ. 115.13 Չալ մ.կ. 253-255 °C (քայք.) [α] ₂₀ ^D = -38.17° (c=4.0; H ₂ O) Քիմիական մաքր. > 98% (ՆՇՔ, ՄՄՌ) Էնանտիոմերային մաքր. > 99% (ԳՅՔ, ԲԱՅՔ)
ԱԹ-2		(S)-(-)-2-ամինո-2-մեթիլ-4-պենտեն-2-ոլ L-α-Ալիլ ալանին C ₆ H ₁₁ NO ₂ Մոլ . զանգ. 129.16 Չալ մ. կ. 230-233 °C (քայք.) [α] ₂₀ ^D = -14.4° (c=1.3; 1N HCl) Քիմիական մաքր. > 98% (ՆՇՔ, ՄՄՌ) Էնանտիոմերային մաքր. > 99% (ԳՅՔ, ԲԱՅՔ)
ԱԹ-3		(S)-(+)-2-ամինո-2-մեթիլ բուլթանաթթու, մոնոհիդրատ L-Իզովալին, մոնոհիդրատ C ₅ H ₁₁ NO ₂ · H ₂ O Մոլ . զանգ. 135.16 Չալ մ.կ. 293-295 °C (քայք.) [α] ₂₀ ^D = +9.55° (c=5.0; H ₂ O) Քիմիական մաքր. > 98% (ՆՇՔ, ՄՄՌ) Էնանտիոմերային մաքր. > 99% (ԳՅՔ, ԲԱՅՔ)

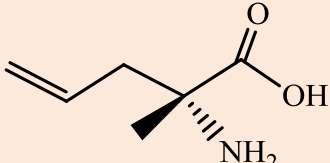
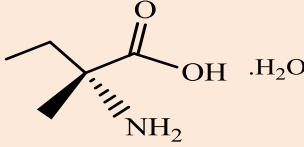
Աղյուսակ 22-ի շարունակությունը

1	2	3
ԱԹ-4		(S)-(+)-2-ամինո-3-հիդրօքսի-3-մեթիլ բուլթանաթթու L-Յիդրօքսիվալին C ₅ H ₁₁ NO ₃ Մոլ . զանգ, 133.15 Չալ մ.կ. 201-203 °C [α] ₂₀ ^D = + 11.1° (c=0.64; 6N HCl) Քիմիական մաքր. > 98% (ՆՇՔ, ՄՄՌ)

		Էնանտիոմերային մաքր. > 98.5% (ԳՅԲ, ԲԱՅԲ)
ԱԹ-5		(S)-(+)-2-ամինո-3-մեթօքսիպրոպիոնաթթու L-O-Մեթիլ սերին C ₄ H ₉ NO ₃ Մոլ . զանգ. 119.12 Չալ մ.կ. 214-215 °C (քայք) [α] _D ²⁰ = +13.85° (c=1.0; 6N HCl) Քիմիական մաքր. > 98% (ՆՇԲ, ՄՄՌ) Էնանտիոմերային մաքր. > 98% (ԳՅԲ, ԲԱՅԲ)
ԱԹ-6		(S)-(-)-2-ամինո-3-(իմիդազոլ -1-իլ) պրոպիոնաթթու L-α-Իմիդազոլիլ պ անին C ₆ H ₉ N ₃ O ₂ Մոլ . զանգ. 155.13 Չալ մ.կ. 178-180°C [α] _D ²⁰ = -2.2° (c=10.0; 6N HCl) Քիմիական մաքր. > 98% (ՆՇԲ, ՄՄՌ) Էնանտիոմերային մաքր. > 98.5% (ԳՅԲ, ԲԱՅԲ)
ԱԹ-7		(S)-(+)-2-ամինո-3-(բենզիլ ամինո) պրոպիոնաթթու L-α-(N-բենզիլ ամինո)պ անին C ₁₀ H ₁₄ N ₂ O ₂ Մոլ . զանգ. 194.21 Չալ մ.կ. 192-194 °C [α] _D ²⁰ = +29.67° (c=1.0; 6N HCl) Քիմիական մաքր. > 98% (ՆՇԲ, ՄՄՌ) Էնանտիոմերային մաքր. > 98% (ԳՅԲ, ԲԱՅԲ)
ԱԹ-8		(S)-(-)-2-ամինո-2-մեթիլ -3-ֆենիլ պրոպիոնաթթվի մոնոհիդրատ L-α-Մեթիլ ֆենիլ պ անինի մոնոհիդրատ C ₁₀ H ₁₃ NO ₂ · H ₂ O Մոլ . զանգ. 197.23 Չալ մ. կ. 248-250 °C (քայք.) [α] _D ²⁰ = -4.48° (c=1.04; 1N HCl) Քիմիական մաքր. > 98% (ՆՇԲ, ՄՄՌ) Էնանտիոմերային մաքր. > 99 % (ԳՅԲ, ԲԱՅԲ)
ԱԹ-9		(R)-(+)-2-ամինո-4-պենտենաթթու D-Ալիլ գլիցին C ₅ H ₉ NO ₂ Մոլ . զանգ. 115.13 Չալ մ.կ. 253-255 °C (քայք.) [α] _D ²⁰ = +38.17° (c=4.0; H ₂ O) Քիմիական մաքր. > 98% (ՆՇԲ, ՄՄՌ) Էնանտիոմերային մաքր. > 99% (ԳՅԲ, ԲԱՅԲ)

Այլ ուսսակ 22-ի շարունակությունը

1	2	3
ԱԹ-10		(R)-(+)-2-ամինո -2-մեթիլ -4-պենտենաթթու D-α-Ալիլ պ անին C ₆ H ₁₁ NO ₂

		<p>Մոլ .գանգ. 129.16 Չալ մ.կ. 230-233 °C (քայք.) $[\alpha]_D^{20} = +14.4^\circ$ (c=1.3; 1N HCl) Քիմիական մաքր. > 98% (ՆՇՔ, ՄՄՌ) Էնանտիոմերային մաքր. > 99% (ԳՅՔ, ԲԱՅՔ)</p>
<p>ԱԹ-11</p>		<p>(R)-(+)-2-ամինո-2-մեթիլ բուլթանաթթու, մոնոհիդրատ D-իզոլային, Մոնոհիդրատ C₅ H₁₁NO₂ · H₂O Մոլ .գանգ. 135.16 Չալ մ.կ. 293-295 °C (քայք.) $[\alpha]_D^{20} = +9.55^\circ$ (c=5.0; H₂O) Քիմիական մաքր. > 98% (ՆՇՔ, ՄՄՌ) Էնանտիոմերային մաքր. > 99% (ԳՅՔ, ԲԱՅՔ)</p>

Ամփոփելով հետազոտության այս բաժնում բերված ձեռքբերումները, կարող ենք պնդել, որ ժամանակակից քիմիական ռեակտորներով և սարքավորումներով օժտված փոքրածավալ տեխնոլոգիական հոսքագծի առկայությունն ու դրանց ստացման հիմնական տեխնոլոգիական փուլերի կատարելագործումը հնարավորություն կստեղծի ստանալ միջազգային ստանդարտների պահանջներին բավարարող ալիֆատիկ, արոմատիկ և հետերոցիկլիկ տեղակալիչներ պարունակող (S)- և (R)- բացարձակ կառուցվածքի ոչ սպիրտակուցային α-ամինաթթուներ (մինչև 100 գ քանակով):

Արդյունքում, ներկայումս բելգիական “Acros Organics” և գերմանական «Iris Biotech» հայտնի ֆիրմաների պատվերներով ՀՀ ԳԱԱ «Չայ կենսատեխնոլոգիա» ԳԱԿ-ի “Ասիմետրիկ սինթեզի” լաբորատորիայում արտադրվում և Եվրոպական շուկայում իրացվում են սերտիֆիկացված 10-15 ոչ սպիրտակուցային ամինաթթուներ, որոնց նվազագույն գինը 1 գ-ի համար կազմում է 160 ԱՄՆ դոլլար:

Այսպիսով, ներկայացվող աշխատանքում սինթեզվել են 240 նոր միացություններ, որոնցից 202-ը միջանկյալ քիրալային ռեագենտներ և կոմպլեքսներ են, իսկ 38-ը նպատակային ամինաթթուներ: Չետազոտվել են այդ միացությունների կառուցվածքը, բացարձակ կոնֆիգուրացիան և օպտիկական մաքրության աստիճանը ֆիզիկաքիմիական անալիզի ժամանակակից մեթոդներով՝ ¹H ՄՄՌ, ¹³C ՄՄՌ, Էլեմենտային անալիզ, քիրալային ԳՅՔ և ԲԱՅՔ, ռենտգենկառուցվածքային անալիզ և այլն:

ՓՈՐՁՆԱԿԱՆ ՄԱՍ

1. Օգտագործված սարքավորու մները

Աշխատանքի շրջանակներում սինթեզված բուկոր նյութերի ¹H ՄՄՌ սպեկտրները արձանագրվել են ՀՀ ԳԱԱ ՕԴԲԳԿ-ի Մուլեկուլի կառույցի ուսումնասիրման կենտրոնում՝ “Varian Mercury-300” սարքի վրա, որպես արտաքին ստանդարտ օգտագործելով C₆D₆: Ներքին ստանդարտի՝ HMDS-ի համեմատ, բուկոր քիմիական շեղումները տրվել են մ.մ-ով:

Նոր սինթեզված բուկոր քիրալային օժանդակ ռեագենտների, ամինաթթվային կոմպլեքսների և նպատակային ամինաթթուների տեսակարար օպտիկական պտույտի և հալման կետերը չափվել են «Հայ կենսատեխնոլոգիա» ԳԱԿ-ի Ֆիզիկաքիմիական անալիզի և քրոմատոգրաֆիա աշխատակիցների կողմից “Perkin-Elmer 314” և “Elektrothermal” սարքերի միջոցով: Նույն և քրոմատոգրաֆիա աշխատակիցների կողմից որոշվել է նաև սինթեզված բուկոր նպատակային ամինաթթուների էնանտիոմերային մաքրության աստիճանը (*ee*)-ն, սկզբում ԳՀԲ մեթոդով, բարձր ջերմաստիճանային “Chirasil Val” քիրալային պոլիսիլոքսալային դիամիդային խեժի կիրառմամբ, նախապես ամինաթթուները վերածելով N-տրիֆտորացետիլ իզոպրոպիլային էսթերների: Անալիզն իրականացվել է 40 մերկարոլայամբ կվարցե կապիլյարների կիրառմամբ (ներքին տրամագիծը՝ 0.28 մմ և թաղանթի հաստությունը՝ 0.12 մկմ) 125°C-ի տակ: Որպես իոնիզացնող կիրառվել է Carlo Erba դետեկտորը, կրիչ-գազ՝ հելիում, իսկ այրվող գազ՝ ջրածին: Որոշ ամինաթթուների էնանտիոմերային մաքրության որոշման համար հետազայում օգտագործվել է ԲԱՀԲ մեթոդը՝ Waters 2695 Separations Module (USA) սարքի կիրառմամբ: Որպես սորբենտ կիրառվել է Diaspher-110-Chirasel-E-ն (6.0 մկմ, 4 mm x 250 mm), իսկ մոբիլ ֆազ՝ 20%-MeOH-80%-0.1M NaH₂PO₄x2H₂O: Բուկոր միացությունների էլեմենտային անալիզն իրականացվել է EURO EA Elemental Analyzer Ֆիզիկաքիմիական անալիզի և քրոմատոգրաֆիա աշխատակիցների կողմից: Նոր սինթեզված կոմպլեքսների ՌԿԱ-ն իրականացվել է ՌԴ ԳԱԱ Ա. Ն. Նեսմեյանովի անվան

«Էլեմենտորգանական միացությունների» ինստիտուտում (ք. Մոսկվա) Ն. Վ. Խրոնստալյովի կողմից, իսկ 6-^[18F]-L-FDOPA ռադիոթերյսերի ռադիոակտիվ սինթեզը՝ Սանկտ-Պետերբուրգի «Մարդու գլխուղեղի ինստիտուտում» Ռ. Ն. Կրասիկովայի ղեկավարությամբ:

2. Օգտագործված նյութեր և ռեակտիվներ

Աշխատանքի ընթացքում օգտագործվել են “Aldrich” և “Реахим” ֆիրմաների լուծիչներ և ռեակտիվներ՝ DMF, CH₃OH, CHCl₃, CH₃CN, CH₃COOH, HCl, CH₃COCH₃, CH₂Cl₂, C₆H₅CH₂Br, CH₂=CHCH₂Br, C₆H₄CH₂Br, 2-F-C₆H₄CH₂Br, 3-F-C₆H₄CH₂Br, 4-F-4-CH₃O-3-Br-C₆H₃CH₂Br, C₆H₅CH₂Cl, CH₃CHO, 4-CH₃O-C₆H₄CHO, 4-CH₃O-3-Br-C₆H₃CHO, (CH₂O) C₆H₅(CO)C₆H₅CH₂Br, C₆H₅(CO)CH₂Br, 4-FC₆H₄(CO)CH₂Br և այլն: Օգտագործվել են ՌԴ արտադրության կատիոնափոխանակային խեժ, «Կենսատեխնոլոգիա ԳՅԻ» ՓԲԸ արտադրության ամինաթթուներ (Gly, Ala, Pro, Ser, Thr և այլն), “Pharmaceutical Fine Chemicals” ֆիրմայի արտադրության L40/100 սիլիկատ, “Silufol” և “Merck” ֆիրմայի ՆՇՔ թիթեղներ:

Բուրլու լուծիչները օգտագործելուց առաջ մաքրվել են հայտնի մեթոդներով [256]: CH₃ONa-ի լուծույթները պատրաստվել են արգոնի միջավայրում և սառեցման պայմաններում՝ CH₃OH-ի մեջ մետաղական նատրիումի թարմ տաշեղներ ավելացնելով: Ստացված մեթիլատի կոնցենտրացիան որոշվել է տիտրմամբ:

3. Մոդիֆիկացված քիրալ ային օժանդակ ռեագենտների սինթեզը

ա). Մոնոհալոգեն, բենզիլ օքսիբենզիլ և դիմեթիլ խմբեր պարունակող (S)-N-բենզիլ արոլինների սինթեզը: 40 մլ թարմ թորած իզոպրոպանոլի մեջ գտնվող 0.09 մոլ (S)-արոլինի սուսպենզիայի վրա ավելացվում է 0.27 մոլ KOH և 40-50 °C-ում ամբողջը խառնում մինչև թույլ դեղնավուն լուծույթի առաջանալը: Այնուհետև, 30 ր ընթացքում ավելացվում է 0.108 մոլ հալոգենտեղակալված կամ բենզիլ օքսիբենզիլ կամ 3,4-դիմեթիլ տեղակալված բենզիլ բրոմիդը և խառնումը շարունակում սենյակային ջերմաստիճանում ևս 15 ժ: Յետո ռեակցիոն խառնուրդը չեզոքացնում են 6N HCl-ով մինչև pH=6-7,

ավելացնում 25 մլ CHCl_3 և թողնում 10-12 ժ: Առաջացած նստվածքը (KCl) ֆիլտրում են, և վանում CHCl_3 -ով, ֆիլտրատը գոլորշիացնելուց հետո մնացորդը մշակում ացետոնով: Առաջացած մոդիֆիկացված *N*-բենզիլպրոլիստերի նստվածքները ֆիլտրում են և չորացնում օդում:

(S)-N-(2-Քլորբենզիլ)պրոլին (1): $T_{\text{հալ}} = 160-162^\circ\text{C}$: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -21.0$ ($c = 1.0$, EtOH): Գտնված է, %. C 60.35; H 5.56; N 5.92: $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{O}_2\text{NCl}$: Յաջված է, %. C 60.13; H 5.89; N 5.84: ^1H ՄՄՌ սպեկտր (ձ, մ.մ., τ g) 1.90-2.14 (3H, մ, β -, 2γ -H Pro); 2.33 (1H, մ, β -H Pro); 2.91 (1H, դտ, δ -H Pro, $^2J=9.8$, $^3J=8.1$); 3.26 (1H, դտ, δ -H Pro, $^2J=9.8$, $^3J=6.0$); 3.91 (1H, դդ, α -H Pro, $^3J=8.8$, $^3J=6.4$); 4.22 (1H, դ, NCH_2Ar , $^2J=13.9$); 4.40 (1H, դ, NCH_2Ar , $^2J=13.9$); 7.26-7.39 (3H, մ, Ar); 7.78 (1H, դդ, Ar, $^3J=6.8$, $^4J=2.6$):

(S)-N-(2-Տարբենզիլ)պրոլին, (S)-2-FBP (2): $T_{\text{հալ}} = 125-127^\circ\text{C}$: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -26.63^\circ$ ($c = 1.0$, EtOH): Գտնված է, %. C 64.75; H 6.36; N 6.41: $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{O}_2\text{NF}$: Յաջված է, %. C 64.57; H 6.27; N 6.27: ^1H ՄՄՌ սպեկտր (ձ, մ.մ., τ g) 1.75-1.92 (3H, մ, β -, 2γ -H Pro); 2.33 (1H, մ, β -H Pro); 2.46 (1H, մ, δ -H Pro) և 3.18 (1H, մ, δ -H Pro); 3.24 (1H, դդ, α -H Pro, $^3J=9.7$, $^3J=3.6$); 3.71 (1H, դ, NCH_2Ar , $^2J=13.3$); 3.86 (1H, դ, NCH_2Ar , $^2J=13.3$); 6.79 (1H, դդդ, 3-H $\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$, $^3J_{\text{H,F}} = 10.3$, $^3J = 8.3$, $^4J = 0.8$); 6.89 (1H, տդ, Ar, $J_1 = 7.5$, $J_2 = 1.0$); 7.05 – 7.15 (2H, մ, Ar):

(S)-N-(3-Տարբենզիլ)պրոլին, (S)-3-FBP (3): $T_{\text{հալ}} = 182-185^\circ\text{C}$: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -25.83^\circ$ ($c = 1.0$, EtOH): Գտնված է, %. C 64.49; H 6.20; N 6.32: $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{O}_2\text{NF}$: Յաջված է, %. C 64.57; H 6.27; N 6.27: ^1H ՄՄՌ սպեկտր (ձ, մ.մ., τ g): 1.183-1.96 (3H, մ, β -, 2γ -H Pro); 2.37 (1H, մ, β -H Pro); 2.52 (1H, մ, δ -H Pro) և 3.20 (1H, մ, δ -H Pro); 3.27 (1H, դդ, α -H Pro, $^3J=9.7$, $^3J=3.6$); 3.76 (1H, դ, NCH_2Ar , $^2J=13.3$); 3.86 (1H, դ, NCH_2Ar , $^2J=13.3$); 6.82 (1H, դդդ, 3-H $\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$, $^3J_{\text{H,F}} = 10.3$, $^3J = 8.3$, $^4J = 0.8$); 6.95 (1H, տդ, Ar, $J_1 = 7.5$, $J_2 = 1.0$); 7.08 – 7.19 (2H, մ, Ar):

(S)-N-(4-Տարբենզիլ)պրոլին, (S)-4-FBP (4): $T_{\text{հալ}} = 185-187^\circ\text{C}$: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -21.67$ ($c = 1.0$, EtOH): Գտնված է, %. C 64.63; H 6.33; N 6.40: $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{O}_2\text{NF}$: Յաջված է, %. C 64.57; H 6.27; N 6.27: ^1H ՄՄՌ սպեկտր (ձ, մ.մ., τ g): 1.72-1.88 (3H, մ, β -, 2γ -H Pro); 2.26 (1H, մ, β -H Pro); 2.41 (1H, մ, δ -H Pro) և 3.14 (1H, մ, δ -H Pro); 3.24 (1H, դդ, α -H Pro, $^3J=9.7$, $^3J=3.6$); 3.65 (1H, դ, NCH_2Ar , $^2J=13.3$), 3.81 (1H, դ, NCH_2Ar , $^2J=13.3$); 6.71 (1H, դդդ, 3-H $\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$, $^3J_{\text{H,F}} = 10.3$, $^3J = 8.3$, $^4J = 0.8$); 6.80 (1H, տդ, Ar, $J_1 = 7.5$, $J_2 = 1.0$); 7.00 – 7.12 (2H, մ, Ar):

Ar):

(S)-N-(2-Բրոմբենզիլ)առոլիլ-(-S)-2-BrBP (5): $T_{h_{ուլ}} = 163-165\text{ }^{\circ}\text{C}$; $[\alpha]_D^{20} = -19.1$ ($c = 1.0$, EtOH): Գտնված է, % . C 60.35; H 5.56; N 5.92: $C_{12}H_{14}O_2NBr$: Յաշվված է, %: C 60.13; H 5.89; N 5.84: ^1H ՄՄՌ սպեկտր (δ, մ.մ., Հg): 1.86-2.11 (3H, մ, β-, 2γ-H Pro); 2.35 (1H, մ, β-H Pro); 2.99 (1H, մ, δ-H Pro); 3.26 (1H, մ, δ-H Pro); 3.98 (1H, ηη, α-H Pro, $^3J=8.8$ Hz, $^3J=6.5$); 4.23 (1H, η, NCH_2Ar , $^2J=13.9$); 4.39 (1H, η, NCH_2Ar , $^2J=13.9$); 7.23 (1H, սոդ, C_6H_4 , $^3J=7.6$, $^3J=7.6$, $^4J=1.9$); 7.38 (1H, սոդ, C_6H_4 , $^3J=7.6$, $^3J=7.6$, $^4J=1.4$), 7.56 (1H, ηη, $^3J=8.0$, $^4J=1.4$), 7.53 (1H, ηη, $^3J=7.7$, $^4J=1.9$):

^{13}C : 22.1 (γ- CH_2Pro), 27.9 (β- CH_2Pro), 52.9 (δ- CH_2Pro), 56.3 (N- CH_2), 65.1 (α- CH_2Pro), 123.9 (C-1 C_6H_4) և 127.2, 129.4, 131.9, 132.2 (C-3, C-4, C-5, C-6, C_6H_4), 134.0 (լայն C-2 C_6H_4), 171.5 (COOH):

(S)-N-(3-Բրոմբենզիլ)առոլիլ-(-S)-3-BrBP (6): $T_{h_{ուլ}} = 145-147\text{ }^{\circ}\text{C}$; $[\alpha]_D^{20} = -21.0$ ($c = 1.0$, EtOH): Գտնված է, % . C 60.43; H 5.58; N 5.81: $C_{12}H_{14}O_2NBr$: Յաշվված է, % . C 60.13; H 5.89; N 5.84: ^1H ՄՄՌ սպեկտր (δ, մ.մ., Հg): 1.90-2.14 (3H, մ, β-, 2γ-H Pro); 2.33 (1H, մ, β-H Pro); 2.91 (1H, սոդ, δ-H Pro, $^2J=9.8$, $^3J=8.1$); 3.26 (1H, ηս, δ-H Pro, $^2J=9.8$, $^3J=6.0$); 3.91 (1H, ηη, α-H Pro, $^3J=8.8$, $^3J=6.4$); 4.22 (1H, η, NCH_2Ar , $^2J=13.9$); 4.40 (1H, η, NCH_2Ar , $^2J=13.9$); 7.26-7.39 (3H, մ, H-Ar); 7.78 (1H, ηη, H-Ar, $^3J=6.8$, $^4J=2.6$):

(S)-N-(4-Բրոմբենզիլ)առոլիլ-(-S)-4-BrBP (7): $T_{h_{ուլ}} = 184-186\text{ }^{\circ}\text{C}$; $[\alpha]_D^{20} = -17.6$ ($c = 1.0$, EtOH): Գտնված է, % . C 60.48; H 5.62; N 5.73: $C_{12}H_{14}O_2NBr$: Յաշվված է, % . C 60.13; H 5.89; N 5.84: ^1H ՄՄՌ սպեկտր (δ, մ.մ., Հg): 1.92-2.18 (3H, մ, β-, 2γ-HPro); 2.33 (1H, մ, β-HPro); 2.91 (1H, ηս, δ-HPro, $^2J=9.8$, $^3J=8.1$); 3.26 (1H, ηս, δ-HPro, $^2J=9.8$, $^3J=6.0$); 3.91 (1H, ηη, α-H Pro, $^3J=8.8$, $^3J=6.4$); 4.22 (1H, η, NCH_2Ar , $^2J=13.9$); 4.40 (1H, η, NCH_2Ar , $^2J=13.9$); 7.26-7.39 (3H, մ, H-Ar); 7.78 (1H, ηη, Ar, $^3J=6.8$, $^4J=2.6$):

(S)-N-(3,4-Դիմեթիլբենզիլ)առոլիլ (8): $T_{h_{ուլ}} = 182-185\text{ }^{\circ}\text{C}$: $[\alpha]_D^{20} = -25.6$ ($c=1.0$, EtOH): Գտնվել է, % . C 72.10; H 8.26; N 6.04: $C_{14}H_{19}O_2N$: Յաշվված է % . C 72.07; H 8.21; N 6.00: ^1H ՄՄՌ սպեկտր (δ, մ.մ., Հg) 1.70-2,15 (4H, մ, 2β-, 2γ-H Pro); 2.23 (3H, u, Me); 2.24 (3H, u, Me); 2.40 (1H, մ, δ-H Pro); 2.95 (1H, ηηη, δ-H Pro, $^2J=9.1$, $^3J=7.0$, $^3J = 4.1$); 3.21 (1H, ηη, α-H Pro, $^3J=8.7$, $^3J=5.6$); 3.45 (1H, η, NCH_2Ar , $^2J=12.8$); 3.94 (1H, η, NCH_2Ar , $^2J=12.8$); 6.99 (2H, մ, Ar); 7.05 (1H, u, Ar):

(S)-N-(4-Բենզիլօքսիբենզիլ)առոլիլ (9): $T_{h_{ուլ}} = 168-170\text{ }^{\circ}\text{C}$: $[\alpha]_D^{20} = -14.9^{\circ}$ ($c=1$, EtOH): Գտնված է, % . C 71.1; H 6.64; N 4.59: $C_{19}H_{21}NO_3$: Յաշվված է, % . C 73.33; H 6.75; N 4.50 : ^1H ՄՄՌ սպեկտր : (δ, մ.մ., Հg): 1,78 (2H, մ, β-, γ-H Pro); 1,92 (1H,

մ, γ-H Pro); 2,12 (1H, մ, β-H Pro); 2,42 (1H, մ, δ-H Pro); 2,94 (1H, մ, α-H Pro); 3,22 (1H, մ, δ-H Pro); 3,50 և 3,94 (2H, η, N-CH₂-Ph, *J*=13,08); 4,92 և 5,14 (2H, η, O-CH₂-Ph, *J*=13,5); 6,80-7,48 (9H, մ, Ar):

բ) Քիրալ ալիս օժանդակ ռեագենտների սինթեզը: 15 մլ CH₂Cl₂-ում գտնվող **1-9** (*S*)-*N*-բենզիլ պրոլինների 0.033 մոլ սուսպենզիայի վրա 0°C-ում և խառնման պայմաններում ավելացվում է 0.033 մոլ PCI₅ 10-15 րոպեի ընթացքում, որի ժամանակ ռեակցիոն խառնուրդի ջերմաստիճանը բարձրանում է մինչև +5 °C:

Հետո խառնուրդի ջերմաստիճանն իջեցվում է մինչև 0 °C և ոչ մեծ բաժիններով ավելացվում 0.033 մոլ 2-ամինոբենզոֆենոն: Սենյակային ջերմաստիճանում ռեակցիոն խառնուրդը խառնում են ևս 15 Ժ՝ մինչև 2-ամինոբենզոֆենոնի հետքի լրիվ անհետանալը: Ռեակցիաների ընթացքին հետևում են ՆՇՔ մեթոդով [SiO₂, C₆H₆-(C₂H₅)₂O, 1:1]:

Այնուհետև խառնուրդը գոլորշիացվում է 60 մմ մնացորդային ճնշման տակ, իսկ մնացորդը հաջորդաբար մշակվում ացետոնով և ջրով: Նստվածքը լուծում են 5 մլ 12N HCl-ում, նոսրացվում 15 մլ ջրով և անջատում (*S*)-2-CBPB (**10**), (*S*)-2-FBPB, (**11**), (*S*)-3-FBPB (**12**), (*S*)-4-FBPB (**13**) (*S*)-2-BrBPB (**14**) (*S*)-3-BrBPB (**15**), (*S*)-4-BrBPB (**16**), (*S*)-3,4-DMBPB (**17**) և (*S*)-4-BOBPB (**18**) քիրալ ալիս օժանդակ ռեագենտների բյուրեղները հիդրոքլորիդների տեսքով: Ստացված բյուրեղները չորացվում են վակուում չորացուցիչ պահարաններում՝ 30-40 մմ սնդիկի սյան մնացորդային ճնշման և 50 °C-ի տակ:

(S)-N-(2-Բենզոիլ ֆենիլ)-1-(2-քլորբենզիլ)պրոլին-2-կարբօքսամիդ, (S)-2-CBPB (10): T_{հալ} = 203-205 °C: [α]_D²⁰ = -40.17 (c 1.0, MeOH): Գտնված է, %. C 65.91; H 5.15; N 6.14: C₂₅H₂₃ClN₂O₂·HCl: Հաշվված է, %. C 65.94; H 5.31; N 6.15: ¹H ՄՄՌ սպեկտր (δ, մ.մ., ՅԳ): 1.60 (1H, մ, β-H Pro); 1.84 (1H, մ, γ-H Pro); 2.03 (1H, մ, γ-H Pro); 2.43 (1H, մ, β-H Pro); 4.27-4.90 (5H, մ, α-, 2 δ-H Pro, NCH₂Ar); 7.20-7.59 (9H, մ, Ar); 7.46 (2H, տ, Ar, ³*J*=7.5); 7.78 (2H, η, Ar, ³*J*=7.5); 9.78 (1H, լայն, NH); 12.15 (1H, լայն, HCl):

(S)-N-(2-Բենզոիլ ֆենիլ)-1-(2-ֆտորբենզիլ)պրոլին-2-կարբօքսամիդ, (S)-2-FBPB (11): T_{հալ} = 208-210 °C: [α]_D²⁰ = - 48.6° (c 1.0, MeOH):

Գտնված է, %. C 65.91; H 5.15; N 6.14: C₂₅H₂₃FN₂O₂: Չաշվված է, %: C 65.94; H 5.31; N 6.15: ¹H ՄՄՌ սպեկտր (δ, մ.մ., Չց): 1.75-1.92 (3H, մ) և 2.21 (1H, մ, β,γ-H Pro); 2.46 (1H, մ) և 3.18 (1H, մ, δ-H Pro); 3.24 (1H, դդ, α-H Pro, ³J = 9.7, ³J = 3.6); 3.71 (1H, դ, NCH₂, ²J = 13.3); 3.86 (1H, դ, NCH₂, ²J = 13.3); 6.79 (1H, դդդ, 3-H C₆H₄F, ³J_{H,F} = 10.3, ³J = 8.3, ⁴J = 0.8); 6.89 (1H, տդ, Ar, J₁ = 7.5, J₂ = 1.0); 7.05 – 7.15 (2H, մ, Ar); 7.45 – 7.55 (5H, մ, Ar); 7.61 (1H, մ, 4-H Ph); 7.72 (2H, մ, 2,6-H Ph); 8.51 (1H, դդ, 3-H, C₆H₄, ³J = 8.3, ⁴J = 0.8); 11.30 (1H, u, NH):

(S)-N-(2-Բենզոզիլ ֆենիլ)-1-(3-Ֆտորբենզիլ)աիրոլիդին-2-

Կարբոքսամիդ, (S)-3-FBPB (12): T_{հալ} = 200-202 °C: [α]_D²⁰ = -40.2° (c 1.0, MeOH): Գտնված է, %. C 65.82; H 5.23; N 6.19: C₂₅H₂₃FO₂N₂: Չաշվված է, %. C 65.94; H 5.31; N 6.15: ¹H ՄՄՌ սպեկտր (δ, մ.մ., Չց): 1.77-1.96 (3H, մ, β,γ-H Pro) և 2.24 (1H, մ, β,γ-H Pro); 2.38 (1H, տդ, J₁ = 8.9, J₂ = 7.2) և 3.18 (1H, մ, δ-H Pro); 3.23 (1H, դդ, α-H Pro, ³J = 9.7, ³J = 4.5); 3.56 (1H, դ, ²J = 13.2) և 3.86 (1H, դ, NCH₂, ²J = 13.2); 6.84 (1H, մ, Ar); 7.06 – 7.17 (3H, մ, Ar); 7.28 (1H, դդդ, Ar, J₁ = 10.0, J₂ = 2.4, J₃ = 1.3); 7.48 – 7.56 (4H, մ, Ar); 7.61 (1H, տտ, 4-H Ph, J₁ = 7.4, J₂ = 1.3); 7.75 (2H, մ, 2, 6-H Ph); 8.57 (1H, դ, 3-H C₆H₄, ³J = 8.3); 11.51 (1H, u, NH):

(S)-N-(2-Բենզոզիլ ֆենիլ)-1-(4-Ֆտորբենզիլ)աիրոլիդին-2-

Կարբոքսամիդ, (S)-4-FBPB (13): T_{հալ} = 203-205 °C: [α]_D²⁰ = -42.2° (c 1.0, MeOH): Գտնված է, %. C 65.79; H 5.41; N 6.28: C₂₅H₂₃FO₂N₂: Չաշվված է, %. C 65.94; H 5.31; N 6.15: ¹H ՄՄՌ սպեկտր (δ, մ.մ., Չց.): 1.75-1.95 (3H, մ) և 2.23 (1H, մ, β,γ-H Pro); 2.38 (1H, տդ, J₁ = 8.9, J₂ = 7.6) և 3.14 (1H, մ, δ-H Pro); 3.20 (1H, դդ, α-H Pro, ³J = 9.8, ³J = 4.4); 3.54 (1H, դ, ²J = 12.9) և 3.87 (1H, դ, NCH₂, ²J = 12.9); 6.78 (2H, մ, 3,5-H C₆H₄F); 7.08 (1H, տդ, Ar, J₁ = 7.5, J₂ = 1.0); 7.36 (2H, մ, 2,6-H C₆H₄F); 7.49 (2H, մ, C₆H₄); 7.53 (2H, մ, 3,5-H C₆H₅); 7.64 (1H, տտ, 4-H Ph, J₁ = 7.4, J₂ = 1.3); 7.76 (2H, մ, 2,6-H C₆H₅); 8.56 (1H, դդ, 3-H C₆H₄, ³J = 8.3, ⁴J = 0.9); 11.41 (1H, u, NH):

(S)-N-(2-Բենզոզիլ ֆենիլ)-1-(2-բրոմբենզիլ)աիրոլիդին-2-

Կարբոքսամիդ, (S)-2-BrBPB (14): T_{հալ} = 163-165 °C; [α]_D²⁰ = -32.4 (c = 1.0, EtOH): Գտնված է, %. C 64.85; H 5.06; N 7.05: C₂₅H₂₃O₂NBr: Չաշվված է, %. C 64.79; H 4.96; N 6.91: ¹H ՄՄՌ սպեկտր (δ, մ.մ., Չց): 1.78-1.96 (3H, մ, β-, 2γ-H Pro); 2.26 (1H, մ, β, γ-CH₂ Pro); 2.47 (1H, մ, δ-CH₂ Pro); 3.26 (1H, մ, δ-CH₂ Pro); 3.34 (1H, դդ, α-H Pro, ³J = 9.6, ³J = 4.3); 3.86 (2H, u, NCH₂); 6.98-7.74 (12H, մ, H-Ar); 8.48 (1H, դդ, H-Ar, ³J = 8.4, ⁴J = 1.2); 11.26 (1H, u, NH):

¹³C: 23.7(γ-CH₂Pro), 30.2 (β- CH₂Pro), 53.4 (δ- CH₂Pro), 58.3 (N-CH₂), 67.9 (α- CH Pro), 120.-

138.8 (C-arom), 172.3 (CONH), 196.6 (CO):

(S)-N-(2-բենզոհիլ ֆենիլ)-1-(3-բրոմբենզիլ)աիրուլ իդիս-2-

Կարբոքսամիդ, (S)-3-BrBPB (15): $T_{h_{ուլ}}=141-142\text{ }^{\circ}\text{C}$; $[\alpha]_D^{20} = -37.6$ ($c = 1.0$, EtOH):
Գտնված է, %. C 64.91; H 5.12; N 7.10: $C_{25}H_{23}O_2NBr$: Յաշվված է, %. C 64.79; H 4.96; N 6.91: ^1H ՄՄՌ սպեկտր (ձ, մ.մ., Յգ): 1.81-2.00 (3H, մ, β -, 2 γ -H Pro); 2.29 (1H, մ, β , γ -CH₂ Pro); 2.53 (1H, մ, δ -CH₂ Pro); 3.31 (1H, մ, δ -CH₂ Pro); 3.37 (1H, դդ, α -H Pro, $^3J=9.5$, $^3J=4.4$); 3.94 (2H, u, NCH₂); 7.04-7.19 (8H, մ, H-Ar); 7.84 (4H, մ, H-Ar); 8.57 (1H, դդ, H-Ar, $^3J=8.5$, $^4J=1.3$), 11.36 (1H, u, NH):

^{13}C : 23.9 (γ -CH₂Pro), 30.4 (β - CH₂Pro), 53.5 (δ - CH₂Pro), 58.1 (N-CH₂), 70.3 (α -CH Pro), 120.-138.6 (C-arom), 171.8 (CONH), 196.7 (CO):

(S)-N-(2-բենզոհիլ ֆենիլ)-1-(4-բրոմբենզիլ)աիրուլ իդիս-2-

Կարբոքսամիդ, (S)-4-BrBPB (16): $T_{h_{ուլ}}=133-136\text{ }^{\circ}\text{C}$; $[\alpha]_D^{20} = -29.5$ ($c = 1.0$, EtOH):
Գտնված է, %. C 64.60; H 5.16; N 7.18: $C_{25}H_{23}O_2NBr$: Յաշվված է, %. C 64.79; H 4.96; N 6.91: ^1H ՄՄՌ սպեկտր (ձ, մ.մ., Յգ): 1.78-1.93 (3H, մ, β -, 2 γ -H Pro); 2.26 (1H, մ, β , γ -CH₂ Pro); 2.51 (1H, մ, δ -CH₂ Pro); 3.30 (1H, մ, δ -CH₂ Pro); 3.39 (1H, դդ, α -H Pro, $^3J=9.5$, $^3J=4.4$); 3.90 (2H, u, NCH₂); 7.08-7.21 (9H, մ, H-Ar); 7.86 (3H, մ, H-Ar); 8.54 (1H, դդ, H-Ar, $^3J=8.4$, $^4J=1.4$); 11.37 (1H, u, NH):

^{13}C : 24.1 (γ -CH₂Pro), 30.2 (β - CH₂Pro); 53.4 (δ - CH₂Pro); 58.1 (N-CH₂), 70.2 (α -CH Pro), 118.-136.6 (C-արոմ), 169.2 (CONH), 197.2 (CO):

(S)-N-(2-բենզոհիլ ֆենիլ)-1-(3,4-դիմեթիլ բենզիլ)աիրուլ իդիս-2-

Կարբոքսամիդ, (S)-3,4-DMBPB (17): $T_{h_{ուլ}}=230-235\text{ }^{\circ}\text{C}$: $[\alpha]_D^{20} = -38.46$ ($c = 1.0$, MeOH):
Գտնված է, %. C 72.10; H 6.28; N 6.19: $C_{27}H_{28}O_2N_2 \times HCl$: Յաշվված է, %. C 72.23; H 6.51; N 6.24: ^1H ՄՄՌ սպեկտր (ձ, մ.մ., Յգ): 1.76 (1H, մ, β -H Pro); 2.00 (1H, մ, β -H Pro); 2.21 (3H, u, Me); 2.24 (3H, u, Me); 3.20-3.38 (2H, մ, 2 γ -H Pro); 4.14-4.5 (4H, մ, 2 δ -H Pro, NCH₂Ar); 4.72 (1H, մ, α -H Pro); 7.02-7.56 (10H, մ, Ar); 7.77 (2H, դ, Ar, $^3J=7.6$); 9.72 (1H, լայն, NH); 12.11 (1H, լայն, HCl):

(S)-N-(2-բենզոհիլ ֆենիլ)-1-(4-բենզիլ օքսիբենզիլ)աիրուլ իդիս-2-

Կարբոքսամիդ, (S)-4-BOBPBxHCl, (18): $T_{h_{ուլ}} = 126-128\text{ }^{\circ}\text{C}$: $[\alpha]_D^{20} = -54.7^{\circ}$ ($c=1$, CH₃OH):
Գտնված է, %. C 72,10; H 6,05; N 4,95: $C_{32}H_{30}O_3N_2 \times HCl$: Յաշվված է, %. C 72,93; H 5,89; N 5,32. ^1H ՄՄՌ սպեկտր (ձ, մ.մ., Յգ) 1,42 (1H, մ, β -H Pro); 1,75 (1H, մ, γ -H Pro); 2,05 (1H, մ, γ -H Pro); 2,38 (1H, մ, β -H Pro); 3,04 (2H, մ, δ -H Pro); 3,25 և 4,19 (2H, դ, N-CH₂-Ph, $J=16,8$); 4,75 (1H, մ, α -H Pro); 4,97 և 5,24 (2H, դ, O-CH₂-Ph, $J=17, 2$); 6,82-8,0 (18H, մ, Ar):

գ) Ni²⁺ իոնի հետամիևաթթուների և հալ ոգեն պարունակող մոդիֆիկացված քիրալ այ ին օժանդակ ռեագենտների Շիֆի հիմքերի կոմպլեքսների սինթեզի մեթոդը

150 մլ մեթանոլում լուծված մոդիֆիկացված քիրալ այ ին օժանդակ ռեագենտների (S)-2-CBPB · HCl (10), (S)-2-FBPB · HCl (11), (S)-3-FBPB · HCl (12) (S)-4-FBPB · HCl (13), (S)-2-BrBPB · HCl (14), (S)-3-BrBPB · HCl (15) (S)-4-BrBPB · HCl (16), (S)-3,4-DMBPB · HCl (17), (S)- 4-BOBBPB · HCl (18) 0.1 մոլ սուսպենզիայի վրա ավելացվում է 0.2 մոլ գլիցին կամ 0.2 մոլ (R,S)-ալանին, 0.2 մոլ Ni(NO₃)₂ · 6H₂O և 100 մլ մեթանոլում լուծված 0.8 մոլ KOH: Ստացված խառնուրդը 55-60 °C-ում խառնվում է 1 ժ (ալանինի կոմպլեքսների դեպքում՝ 1.5 ժ): Ռեակցիայի ընթացքին հետևում են ՆՇՔ մեթոդով՝ [SiO₂, CHCl₃-(CH₃)₂CO,1:1], ըստ ելային քիրալ այ ին ռեագենտի հետքի անհետացման (ՈւՄ լույսի տակ): Ռեակցիան ավարտելուց հետո խառնուրդը չեզոքացվում է սառցային քացախաթթվով, մինչև pH=5-6 և նոսրացվում ջրով: Առաջացած նստվածքները ֆիլտրում են, անհրաժեշտության դեպքում դրանք վերաբյուրեղացնում և ցեղանից:

Կոմպլեքս 19: Ni^{II}-(S)-2-CBPB-Gly: T_{հալ} = 186-188 °C: [α]_D²⁰ = +2364 (c 0.05, CHCl₃): Գտնված է, %. C 60.85; H 4.58; N 7.88: C₂₇H₂₄N₃NiO₃Cl: Հաշվված է, %. C 60.88; H 4.54; N 7.89: ¹H ՄՄՌ սպեկտր (δ, մ.մ., ճգ): 2.09-2.19 (2H, մ, β-, γ-H Pro); 2.54 (1H, մ, γ-H Pro); 2.77 (1H, մ, β-H Pro); 3.43 (1H, մ, δ-H Pro); 3.52 (1H, դդ, α-H Pro, ³J=10.9, ³J=6.1); 3.64 (1H, մ, δ-H Pro); 3.69 (1H, դ, CH₂ Gly, ²J= 20.0); 3.77 (1H, դ, CH₂ Gly, ²J= 20.0); 4.00 (1H, դ, NCH₂Ar, ²J= 12.9); 4.56 (1H, դ, NCH₂Ar, ²J= 12.9); 6.73 (1H, տ, Ar, ³J= 7.6); 6.83 (1H, դդ, Ar, ³J= 8.2, ⁴J= 1.8); 6.98 (1H, լայն Ar); 7.15 (1H, դ, Ar, ³J= 7.2); 7.21 (1H, դդդ, Ar, ³J= 8.6, ³J= 6.8, ⁴J= 2.0); 7.27 (1H, դդ, Ar, ³J= 7.6, ⁴J= 1.8); 7.36 (1H, մ, Ar, ³J= 7.5, ⁴J=1.4); 7.43 (1H, դդ, Ar, ³J=8.1, ⁴J= 1.4); 7.48-7.56 (3H, մ, Ar); 8.18 (1H, դդ, Ar, ³J=8.8, ⁴J= 1.0); 8.29 (1H, դդ, Ar, ³J=7.6, ⁴J= 1.8):

Կոմպլեքս 20: Ni^{II}-(S)-2-CBPB-(S)-Ala: T_{հալ} = 324-326 °C: [α]_D²⁰ = + 2574 (c 0.05, CHCl₃): Գտնված է, %. C 61.59; H 4.81; N 7.61: C₂₈H₂₆ClN₃NiO₃: Հաշվված է, %. C 61.52; H 4.79; N 7.69: ¹H ՄՄՌ սպեկտր (δ, մ.մ., ճգ): 1.58 (3H, մ, CH₃- Ala, ³J=7.0); 2.09 (1H, մ, γ-H Pro); 2.26 (1H, մ, β-H Pro); 2.64 (1H, մ, β-H Pro); 2.94 (1H, մ, γ-H Pro); 3.51 (1H, դդ, δ-H Pro, ³J=10.4, ³J=6.1); 3.57 (1H, դդ, α-H Pro, ³J=11.0, ³J=6.1); 3.72 (1H, մ, δ-H Pro);

3.90 (1H, η , α -H Ala, $^3J = 7.0$); 3.85 (1H, η , NCH_2Ar , $^2J = 12.9$); 4.50 (1H, η , NCH_2Ar , $^2J = 12.9$); 6.64-6.72 (2H, μ , Ar); 6.96 (1H, η , Ar, $^3J = 7.3$); 7.25-7.38 (3H, μ , Ar); 7.11-7.22 (2H, μ , Ar); 7.43-7.54 (3H, μ , Ar); 8.00 (1H, η , Ar, $^3J = 8.6$); 8.22 (1H, η , Ar, $^3J = 7.5$):

Կոմպլեքս 21: Ni^{II}-(S)-2-FBPB-Gly: $T_{\text{հալ}} = 125-127$ °C: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = + 1300.0^0$ (c 0.05, CHCl_3): Գտնված է, %. C 60.85; H 4.58; N 7.88: $\text{C}_{27}\text{H}_{24}\text{FN}_3\text{NiO}_3$: Չափված է, %. C 60.81; H 4.59, N 7.82: ^1H ՄՄՌ սպեկտր (ձ, մ.մ. ճգ): 2.05-2.21 (2H, μ , γ, δ - CH_2 Prol.); 2.48 (1H, μ , β - CH_2 Prol.); 2.67 (1H, μ , β - CH_2 Prol.); 3.36 (1H, μ , γ - CH_2 Prol.); 3.45 (1H, η, η , α -CH Prol, $^3J = 10.4$, $^3J = 5.4$); 3.67 (1H, η , CH_2CO , $^2J = 20.2$); 3.70 (1H, μ , δ - CH_2 Prol.); 3.75 (1H, η , CH_2CO , $^2J = 20.2$); 3.96 (1H, η , CH_2 -Aryl, $^2J = 13.0$); 4.50 (1H, η , CH_2 -Aryl, $^2J = 13.0$); 6.72 (1H, η, η, η , 4-CH, C_6H_4 , $^3J = 8.3$, $^3J = 7.2$, $^4J = 1.1$); 6.81 (1H, η, η , 3-CH, C_6H_4 , $^3J = 8.3$, $^4J = 1.4$); 7.01 (1H, μ , Ar), 7.09-7.37 (5H, μ , Ar); 7.49-7.57 (3H, μ , Ar); 8.34 (1H, η , 6-CH, C_6H_4 , $^3J = 8.6$); 8.37 (1H, η, η, η , 6-CH, C_6H_4 -F, $^3J = ^4J_{\text{H,F}} = 7.4$ Hz, $^4J = 1.5$):

Կոմպլեքս 22: Ni^{II}-(S)-2-FBPB-(S)-Ala: $T_{\text{հալ}} = 283-285^0$ C: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = + 3126.6^0$ (c 0.05, CHCl_3): Գտնված է, %. C 63.6; H 5.00; N 7.98: $\text{C}_{28}\text{H}_{26}\text{FN}_3\text{O}_3\text{Ni}$: Չափված է, %. C 63.45; H 4.90; N 7.92: ^1H ՄՄՌ սպեկտր (ձ, մ.մ. ճգ): 1.59 (3H, μ , CH_3 , $^3J = 7.0$); 2.08 (1H, η, η, η , δ - CH_2 Prol, $^2J = 11.6$, $^3J = 10.4$, $^3J = 6.0$); 2.24 (1H, μ , γ - CH_2 Prol.); 2.58 (1H, μ , β - CH_2 Prol.); 2.84 (1H, μ , β - CH_2 Prol.); 3.48 (1H, η, η , α -CH Prol, $^3J = 11.0$, $^3J = 5.8$); 3.55 (1H, η, η , δ - CH_2 Prol, $^2J = 10.4$, $^3J = 6.2$); 3.72 (1H, μ , γ - CH_2 Prol.); 3.86 (1H, η, η , CH_2 -Aryl, $^2J = 12.9$, $^4J_{\text{H,F}} = 1.2$); 3.89 (1H, μ , CH-CH_3 , $^3J = 7.0$); 4.42 (1H, η, η , CH_2 -Aryl, $^2J = 12.9$, $^4J_{\text{H,F}} = 1.5$); 6.64 (1H, η, η , 3-CH, C_6H_4 , $^3J = 8.2$, $^4J = 2.1$); 6.68 (1H, η, η, η , 4-CH, C_6H_4 , $^3J = 8.2$, $^3J = 6.6$, $^4J = 1.3$); 6.98 (1H, η, μ , Ar, $J_1 = 6.6$, $J_2 = 1.9$); 7.07 (1H, η, η, η , 3-CH, C_6H_4 -F, $^3J_{\text{C,F}} = 10.0$, $^3J = 7.9$ Hz, $^4J = 1.5$); 7.14-7.30 (4H, μ , Ar); 7.44-7.57 (3H, μ , Ar); 8.18 (1H, η, η , 6-CH, C_6H_4 , $^3J = 8.6$, $^4J = 1.0$); 8.36 (1H, η, η, η , 6-CH, C_6H_4 -F, $^3J = ^4J_{\text{C,F}} = 7.3$, $^4J = 1.9$):

Կոմպլեքս 23: Ni^{II}-(S)-3-FBPB-Gly: $T_{\text{հալ}} = 178-180$ °C: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = + 1726.7^0$ (c 0.05, CHCl_3): Գտնված է, %. C 60.88; H 4.54; N 7.89: $\text{C}_{27}\text{H}_{24}\text{FN}_3\text{NiO}_3$: Չափված է, %. C 60.84; H 4.56; N 7.87: ^1H ՄՄՌ սպեկտր (ձ, մ.մ. ճգ.): 2.06 (1H, μ , γ - CH_2 Prol.); 2.13 (1H, η, η, η , δ - CH_2 Prol, $^2J = 10.8$, $^3J = 10.8$, $^3J = 6.0$); 2.42 (1H, μ , β - CH_2 Prol.); 2.55 (1H, μ , β - CH_2 Prol.); 3.32 (1H, μ , δ - CH_2 Prol.); 3.40 (1H, η, η , α -CH Prol, $^3J = 10.7$, $^3J = 5.5$); 3.57 (1H, η , CH_2 -Aryl, $^2J = 12.6$); 3.65 (1H, η , CH_2CO , $^2J = 20.1$); 3.72 (1H, μ , γ - CH_2 Prol.); 3.72 (1H, η , CH_2CO , $^2J = 20.1$); 4.39 (1H, η , CH_2 -Aryl, $^2J = 12.6$); 6.67 (1H, η, η, η , 4-CH, C_6H_4 , $^3J = 8.2$, $^3J = 6.9$, $^4J = 1.2$); 6.76 (1H, η, η , 3-CH, C_6H_4 , $^3J = 8.2$, $^4J = 1.9$); 6.96 (2H, μ , Ar), 7.10 (1H, μ , Ar, $J = 7.1$); 7.18 (1H, η, η, η , Ar, $J_1 = 8.8$, $J_2 = 6.8$, $J_3 = 1.9$); 7.37 (1H, η, η, η , Ar, $J_1 = 8.4$, $J_2 = 7.4$, $J_3 = 5.8$); 7.45-7.56 (3H, μ , Ar); 8.00 (1H, η, η, η , Ar, $J_1 = 9.4$, $J_2 = 2.5$, $J_3 = 1.5$); 8.33 (1H, η, η , 6-CH,

C₆H₄, ³J = 8.7, ⁴J = 1.1):

Կոմպլեքս 24: Ni^{II}-(S)-3-FBPB-(S)-Ala: T_{հալ} = 315-317 °C: [α]_D²⁰ = + 2366.7⁰ (c 0.05, CHCl₃). Գտնված է, %. C 61.59; H 4.84, N 7.61: C₂₈H₂₆FN₃NiO₃: Յաջված է, %. C 61.52; H 4.79; N 7.69: ¹H ՄՄՌ սպեկտր (δ, մ.մ. Յգ): 1.50 (3H, η, CH₃- Ala, ³J=7.1); 1.90 (3H, u, Me); 2.00 (3H, u, Me); 2.01 (1H, մ, γ-H Pro); 2.17 (1H, մ, β-H Pro); 2.51 (1H, մ, β-H Pro); 2.97 (1H, մ, γ-H Pro); 3.21 (1H, η, NCH₂Ar, ²J= 12.3); 3.37 (1H, ηη, α-H Pro, ³J=11.1 , ³J=5.8); 3.38 (1H, մ, δ-H Pro); 3.63 (1H, մ, δ-H Pro); 3.74 (1H, կ, α-H Ala, ³J= 7.1); 4.19 (1H, η, NCH₂Ar, ²J= 12.3); 6.49-6.59 (2H, մ, Ar); 6.86-7.02 (3H, մ, Ar); 7.18 (1H, ηս, Ar, ³J= 6.8 , ⁴J= 2.0); 7.36-7.52 (3H, մ, Ar); 7.59 (1H, ηη, Ar, ³J= 7.1 ; ⁴J= 1.9); 7.81 (1H, η, Ar, ³J= 8.6); 8.40 (1H, η, Ar, ⁴J= 1.5):

Կոմպլեքս 25: Ni^{II}-(S)-4-FBPB-Gly: T_{հալ} =128-130 °C: [α]_D²⁰ = + 2006.7⁰ (c 0.05, CHCl₃). Գտնված է, %. C 60.88; H 4.54; N 7.89: C₂₇H₂₄FN₃NiO₃: Յաջված է, %. C 60.83; H 4.60; N 7.83: ¹H ՄՄՌ սպեկտր (δ, մ.մ. Յգ): 2.10 (1H, մ, γ-CH₂ Prol); 2.16 (1H, ηηη, δ-CH₂ Prol, ²J=11.0, ³J = 10.2 , ³J = 6.0); 2.45 (1H, մ, β-CH₂ Prol); 2.59 (1H, մ, β-CH₂ Prol); 3.39 (1H, մ, δ-CH₂ Prol); 3.42 (1H, ηη, α-CH Prol, ³J = 10.7 , ³J = 5.4); 3.61 (1H, η, CH₂-Aryl, ²J = 12.8); 3.67 (1H, η, CH₂CO, ²J = 20.1); 3.76 (1H, մ, γ-CH₂ Prol); 3.77 (1H, η, CH₂CO, ²J = 20.1); 4.48 (1H, η, CH₂-Aryl, ²J = 12.8); 6.72 (1H, ηηη, 4-CH, C₆H₄, ³J = 8.3 , ³J = 6.8 , ⁴J = 1.3); 6.80 (1H, ηη, 3-CH, C₆H₄, ³J = 8.3 , ⁴J = 1.9); 7.01 (1H, մ, Ar); 7.13 (2H, մ, p-C₆H₄F); 7.13 (1H, մ, Ar); 7.24 (1H, ηηη, Ar, ¹J = 8.6 , ²J = 6.9 , ³J = 1.9); 7.49-7.59 (3H, մ, Ar); 8.07 (2H, մ, p-C₆H₄F); 8.34 (1H, ηη, 6-CH, C₆H₄, ³J = 8.6 , ⁴J = 1.3):

Կոմպլեքս 26: Ni^{II}-(S)-4-FBPB-(S)-Ala: T_{հալ} = 296-298 °C: [α]_D²⁰ = + 2333.3⁰ (c 0.05, CHCl₃): Գտնված է, %. C 61.52; H 4.79; N 7.69: C₂₈H₂₆FN₃NiO₃: Յաջված է, %. C 61.58; H 4.84; N 7.6: ¹H ՄՄՌ սպեկտր (δ, մ.մ. Յգ): 1.60 (3H, մ, CH₃, ³J = 7.0); 2.07 (1H, ηηη, δ-CH₂ Prol, ³J = 11.9, ²J = 10.4, ³J = 5.9); 2.24 (1H, մ, γ-CH₂ Prol.); 2.56 (1H, մ, β-CH₂ Prol.); 2.76 (1H, մ, β-CH₂ Prol.); 3.42 (1H, ηη, α-CH Prol, ³J = 11.1, ³J = 5.6); 3.49 (1H, η, CH₂-Aryl, ²J = 12.7); 3.58 (1H, ηη, δ-CH₂ Prol, ²J = 10.4, ³J = 6.0); 3.76 (1H, մ, γ-CH₂ Prol.); 3.90 (1H, կ, CH-CH₃, ³J = 7.0); 4.38 (1H, η, CH₂-Aryl, ²J = 12.7); 6.62 (1H, ηη, 3-CH, C₆H₄, ³J = 8.3, ⁴J = 2.0); 6.68 (1H, ηηη, 4-CH, C₆H₄, ³J = 8.3, ³J = 6.7, ⁴J = 1.2); 6.97 (1H, ηս, Ar, J₁ = 6.7, J₂ = 1.8); 7.04 (2H, մ, p-C₆H₄F); 7.18 (1H, ηηη, Ar, J₁ = 8.7, J₂ = 6.7, J₃ = 2.0); 7.27 (1H, մ, Ar); 7.43-7.57 (3H, մ, Ar); 8.10 (2H, մ, p-C₆H₄F); 8.14 (1H, ηη, 6-CH, C₆H₄, ³J = 8.6, ⁴J = 1.2):

Կոմպլեքս 27: Ni^{II}-(S)-2-BrBPB-Gly: T_{հալ} =140-142 °C; [α]_D²⁰ = +1473.33 (c =0.3, MeOH): Գտնված է, %. C 56.29; H 4.08; N, 7.11: C₂₇H₂₄BrN₃O₃Ni: Յաջված է, %. C 56.18; H 4.16; N 7.28: ¹H ՄՄՌ սպեկտր (δ, մ.մ. Յգ): 2.09-2.19 (2H, մ, γ-H_a Pro և δ-H_a, Pro);

2.54 (1H, δ , β -H_a, Pro); 2.78 (1H, δ , β -H_b, Pro); 3.42 (1H, δ , γ -H_b, Pro); 3.52 (1H, η , $^3J=10.7$, $^3J=6.0$, α -H Pro); 3.65 (1H, δ , δ -H_b, Pro); 3.66 (1H, η , $^2J=20.0$, CH₂CO); 3.74 (1H, η , $^2J=20.0$, CH₂CO); 4.02 (1H, η , $^2J=12.9$, CH₂Ar); 4.54 (1H, η , $^2J=12.9$, CH₂Ar); 6.70 (1H, η , $^3J=8.2$, $^3J=6.9$, $^4J=1.1$, H-4, C₆H₄); 6.80 (1H, η , $^3J=8.2$, $^4J=1.7$, H-3, C₆H₄); 6.98 (1H, δ , C₆H₅); 7.12-7.22 (3H, δ , H-Ar); 7.39 (1H, τ , $^3J=7.5$, $^4J=1.2$, C₆H₄Br), 7.46-7.57 (3H, δ , H-Ar); 7.60 (1H, η , $^3J=8.1$, $^4J=1.2$, C₆H₄Br); 8.18 (1H, η , $^3J=8.7$, $^4J=1.1$, H-6, C₆H₄); 8.29 (1H, η , $^3J=7.7$, $^4J=1.6$, C₆H₄Br):

Կոմպլեքս 28: Ni^{II}-(S)-2-BrBPB-(S)-Ala: T_{հալ} = 308-310 °C; $[\alpha]_D^{20} = +3385.0$ (c = 0.1, MeOH): Գտնված է, %. C 56.80; H 4.27; N 7.20: C₂₈H₂₆O₃N₃BrNi: Չափված է, %. C 56.88; H 4.40; N 7.11: ¹H ՄՄՌ սպեկտր (δ, մ.մ. Չգ.): 1.57 (3H, η , CH₃, $^3J=6.9$); 2.10 (1H, δ , δ -H_a, Pro); 2.26 (1H, δ , γ -H_a, Pro); 2.64 (1H, δ , β -H_a, Pro); 2.96 (1H, δ , β -H_b, Pro); 3.51 (1H, δ , δ -H_b, Pro); 3.58 (1H, η , α -H Pro, $^3J=11.0$, $^3J=6.2$); 3.72 (1H, δ , γ -H_b, Pro); 3.86 (1H, η , $\underline{\text{CHCH}_3}$, $^3J=6.9$); 3.89 (1H, η , CH₂Ar, J=12.9); 4.47 (1H, η , CH₂Ar, J=12.9); 6.61-6.70 (2H, δ , H-3, H-4, C₆H₄); 6.96 (1H, δ , C₆H₅); 7.07-7.16 (2H, δ , H-Ar); 7.27 (1H, δ , H-Ar); 7.34 (1H, η , C₆H₄Br, $^3J=7.5$, $^4J=1.2$); 7.42-7.56 (4H, δ , H-Ar); 8.00 (1H, η , H-6, C₆H₄, $^3J=8.6$, $^4J=1.2$); 8.21 (1H, η , C₆H₄Br, $^3J=7.6$, $^4J=1.6$):

Կոմպլեքս 29: Ni^{II}-(S)-3-BrBPB-Gly: T_{հալ} = 169-171 °C; $[\alpha]_D^{20} = +1296.13$ (c = 0.28, MeOH): Գտնված է, %. C 56.35; H 4.03; N 7.19: C₂₇H₂₄BrN₃O₃Ni: Չափված է, (%): C 56.18; H 4.16; N 7.28: ¹H ՄՄՌ սպեկտր (δ, մ.մ., Չգ.): 2.07-2.16 (2H, δ , γ -H_a Pro և δ -H_a, Pro); 2.58 (1H, δ , β -H_a, Pro); 2.79 (1H, δ , β -H_b, Pro); 3.46 (1H, δ , γ -H_b, Pro); 3.54 (1H, η , $^3J=10.7$, $^3J=5.9$, α -H Pro); 3.63 (1H, δ , δ -H_b, Pro); 3.68 (1H, η , $^2J=20.1$, CH₂CO); 3.74 (1H, η , $^2J=20.0$, CH₂CO); 4.04 (1H, η , J=12.9, CH₂Ar); 4.55 (1H, η , $^2J=12.9$, CH₂Ar); 6.71 (1H, η , $^3J=8.1$, $^3J=6.9$, $^4J=1.0$, H-4, C₆H₄); 6.83 (1H, η , $^3J=8.1$, $^4J=1.6$, H-3, C₆H₄); 7.00 (1H, δ , C₆H₅); 7.14-7.26 (3H, δ , H-Ar); 7.41 (1H, η , $^3J=7.5$, $^4J=1.3$, C₆H₄Br), 7.49-7.62 (3H, δ , H-Ar); 7.64 (1H, η , $^3J=8.1$, $^4J=1.3$, C₆H₄Br); 8.18 (1H, η , $^3J=8.8$, $^4J=1.2$ H-6, C₆H₄); 8.29 (1H, η , $^3J=7.8$, $^4J=1.7$, C₆H₄Br):

Կոմպլեքս 30: Ni^{II}-(S)-3-BrBPB-(S)-Ala: T_{հալ} = 268-270 °C; $[\alpha]_D^{20} = +2815.3$ (c = 0.1, MeOH): Գտնված է, %. C 56.79; H 4.29; N 7.24: C₂₈H₂₆O₃N₃BrNi: Չափված է, %. C 56.88; H 4.40; N 7.11: ¹H ՄՄՌ սպեկտր (δ, մ.մ. Չգ.): 1.59 (3H, η , CH₃, $^3J=6.9$); 2.09 (1H, δ , δ -H_a, Pro); 2.27 (1H, δ , γ -H_a, Pro); 2.64 (1H, δ , β -H_a, Pro); 3.05 (1H, δ , β -H_b, Pro); 3.51 (1H, δ , δ -H_b, Pro); 3.60 (1H, η , α -H Pro, $^3J=11.0$, $^3J=6.2$); 3.72 (1H, δ , γ -H_b, Pro); 3.86 (1H, η , $\underline{\text{CHCH}_3}$, $^3J=6.9$); 3.91 (1H, η , CH₂Ar, J=12.9); 4.47 (1H, η , CH₂Ar, J=12.9); 6.61-6.70 (2H, δ , H-3, H-4,

C₆H₄); 6.96 (1H, *u*, C₆H₅); 7.07-7.16 (2H, *u*, H-Ar); 7.27 (1H, *u*, H-Ar); 7.34 (1H, *սո*, C₆H₄Br, ³*J*=7.5, ⁴*J*=1.2); 7.42-7.56 (4H, *u*, H-Ar); 8.00 (1H, *դդ*, H-6, C₆H₄, ³*J*=8.6, ⁴*J*=1.2); 8.21 (1H, *դդ*, C₆H₄Br, ³*J*= 7.6, ⁴*J*= 1.6):

Կոմպլեքս 31: Ni^{II}-(S)-4-BrBPB-Gly: T_{հալ.} = 184-186 °C; [α]_D²⁰ = +1406.40 (c =0.4, MeOH): Գտնված է, %. C 56.25; H 4.11; N 7.21: C₂₇H₂₄BrN₃O₃Ni: Չաչված է, %, C 56.18; H 4.16; N 7.28: ¹H ՄՄՌ սպեկտր (δ, *u*., *ՅԳ*): 2.11-2.27 (2H, *u*, γ-H_a Pro կ δ-H_a Pro); 2.51 (1H, *u*, β-H_a, Pro); 2.74 (1H, *u*, β-H_b, Pro); 3.39 (1H, *u*, γ-H_b, Pro); 3.50 (1H, *դդ*, ³*J*=10.7, ³*J*=6.1, α-H Pro,); 3.66 (1H, *u*, δ-H_b, Pro); 3.64 (1H, *դ*, ²*J*=20.0, CH₂CO); 3.73 (1H, *դ*, ²*J*=20.0, CH₂CO); 4.01 (1H, *դ*, ²*J*=12.9, CH₂Ar); 4.52 (1H, *դ*, ²*J*=12.9, CH₂Ar); 6.69 (1H, *դդդ*, ³*J*=8.2, ³*J*=6.9, ⁴*J*=1.1, H-4, C₆H₄); 6.81 (1H, *դդ*, ³*J*=8.2, ⁴*J*=1.7, H-3, C₆H₄); 6.97 (1H, *u*, C₆H₅); 7.13-7.25 (3H, *u*, H-Ar); 7.37 (1H, *սո*, ³*J* = 7.5, ⁴*J*=1.1, C₆H₄Br), 7.52-7.58 (3H, *u*, H-Ar); 7.63 (1H, *դդ*, ³*J*= 8.1, ⁴*J*=1.2, C₆H₄Br); 8.16 (1H, *դդ*, ³*J*= 8.7, ⁴*J*=1.1, H-6, C₆H₄); 8.32 (1H, *դդ*, ³*J*= 7.7, ⁴*J*=1.6, C₆H₄Br,):

Կոմպլեքս 32: Ni^{II}-(S)-4-BrBPB-(S)-Ala: T_{հալ.} =223-225 °C; [α]_D²⁰ = +2939.1 (c =0.1, MeOH): Գտնված է, %. C 56.89; H 4.20; N7.27: C₂₈H₂₆O₃N₃BrNi: Չաչված է, %. C 56.88; H 4.40; N, 7.11: ¹H ՄՄՌ սպեկտր (δ, *u*., *ՅԳ*): 1.58 (3H, *դ*, CH₃, ³*J*= 6.9); 2.10 (1H, *u*, δ-H_a, Pro); 2.26 (1H, *u*, γ-H_a, Pro); 2.64 (1H, *u*, β-H_a, Pro); 3.00 (1H, *u*, β-H_b, Pro); 3.51 (1H, *u*, δ-H_b, Pro); 3.58 (1H, *դդ*, α-H Pro, ³*J*=11.0, ³*J*=6.2); 3.72 (1H, *u*, γ-H_b, Pro); 3.86 (1H, *կ*, CHCH₃, ³*J*=6.9); 3.89 (1H, *դ*, CH₂Ar, *J*=12.9); 4.47 (1H, *դ*, CH₂Ar, *J*=12.9); 6.61-6.70 (2H, *u*, H-3, H-4, C₆H₄); 6.96 (1H, *u*, C₆H₅); 7.07-7.16 (2H, *u*, H-Ar); 7.27 (1H, *u*, H-Ar); 7.34 (1H, *սո*, C₆H₄Br, ³*J*=7.5, ⁴*J*=1.2); 7.42-7.56 (4H, *u*, H-Ar); 8.07 (1H, *դդ*, H-6, C₆H₄, ³*J*=8.6, ⁴*J*=1.2); 8.24 (1H, *դդ*, C₆H₄Br, ³*J*= 7.6, ⁴*J*= 1.6):

Կոմպլեքս 33: Ni^{II}-(S)-3,4-DMBPB-Gly: T_{հալ.} =176-178 °C: [α]_D²⁰ = +1513 (c 0.05, CHCl₃): Գտնված է, %. C 66.25; H 5.44; N 8.00: C₂₉H₂₉N₃NiO₃: Չաչված է, %. C 66.19; H 5.55; N 7.98: ¹H ՄՄՌ սպեկտր (δ, *u*., *ՅԳ*): 2.05-2.24 (2H, *u*, 2β-H Pro); 2.10 (3H, *u*, Me); 2.18 (3H, *u*, Me); 2.36-2.47 (2H, *u*, 2γ-H Pro); 3.25-3.41 (2H, *u*, α-, δ-H Pro); 3.50 (1H, *դ*, CH₂ Gly, ²*J*= 20.0); 3.51 (1H, *դ*, NCH₂Ar, ²*J*= 12.3); 3.57 (1H, *u*, δ-H Pro); 3.63 (1H, *դ*, CH₂ Gly, ²*J*= 20.0); 4.32 (1H, *դ*, NCH₂Ar, ²*J*= 12.9); 6.60 (1H, *դդդ*, Ar, ³*J*= 8.2, ³*J*= 6.8, ⁴*J*= 1.3); 6.69 (1H, *դդ*, Ar, ³*J*= 8.2, ⁴*J*= 1.8); 7.05-7.11 (2H, *u*, Ar); 7.11 (1H, *d*, Ar, ³*J*= 7.5); 7.23 (1H, *դ*, Ar, ³*J*= 7.5); 7.50-7.62 (3H, *u*, Ar); 7.76 (1H, *դդ*, Ar, ³*J*= 7.5, ⁴*J*=1.9); 8.13 (1H, *դդ*, Ar, ³*J*=8.9, ⁴*J*= 1.3); 8.31 (1H, *դ*, Ar, ⁴*J*= 1.9):

Կոմպլեքս 34: Ni^{II}-(S)-3,4-DMBPB-(S)-Ala: T_{հալ.} = 315-317 °C: [α]_D²⁰ = +2562 (c 0.05, CHCl₃): Գտնված է, %. C 66.76; H 5.79; N 7.71 %: C₃₀H₃₁N₃NiO₃: Չաչված է, %. C

66.69; H 5.78; N 7.78: ¹H ՄՄՌ սպեկտր (δ, մ.մ., ՅԳ): 1.50 (3H, η, CH₃-Ala, ³J=7.1); 1.90 (3H, u, Me); 2.00 (3H, u, Me); 2.01 (1H, մ, γ-H Pro); 2.17 (1H, մ, β-H Pro); 2.51 (1H, մ, β-H Pro); 2.97 (1H, մ, γ-H Pro); 3.21 (1H, η, NCH₂Ar, ²J= 12.3); 3.37 (1H, ηη, α-H Pro, ³J=11.1, ³J=5.8); 3.38 (1H, մ, δ-H Pro); 3.63 (1H, մ, δ-H Pro); 3.74 (1H, կ, α-H Ala, ³J= 7.1); 4.19 (1H, η, NCH₂Ar, ²J= 12.3); 6.49-6.59 (2H, մ, Ar); 6.86-7.02 (3H, մ, Ar); 7.18 (1H, ηտ, Ar, ³J= 6.8, ⁴J= 2.0); 7.36-7.52 (3H, մ, Ar); 7.59 (1H, ηη, Ar, ³J= 7.1; ⁴J= 1.9); 7.81 (1H, η, Ar, ³J= 8.6); 8.40 (1H, η, Ar, ⁴J= 1.5):

Կոմպլեքս 35: Ni^{II}-(S)-4-BOBPB-Gly: T_{հալ} =150-152°C: [α]_D²⁰=+1056° (c=0,1, CH₃OH): Գտնված է, %. C 67.78; H 5.05; N 6.88: C₃₄H₃₁O₄N₃Ni: Յաշված է, %. C 67,58; H 5,14; N 6. 96: ¹H ՄՄՌ սպեկտր (δ, մ.մ., ՅԳ) 2,15 (2H, մ, β-H, γ-H Pro); 2,45, 2,57 (1H, մ, γ-H, β-H Pro); 3,35 (1H, մ, δ-H Pro); 3,46 (1H, մ, α-H Pro); 3,58 և 4,45 (2H, η, N-CH₂-Ph, J=12,7); 3,68 (1H, մ, δ-H Pro); 3,68 և 3,79 (2H, η, CH₂-Gly, J = 20,23); 4,85 և 5,01 (2H, η, O-CH₂-Ph, J =11,51); 6,65-8,35 (18H, մ, Ar):

Կոմպլեքս 36: Ni^{II}-(S)-4-BOBPB-(S)-Ala: T_{հալ} = 190-192 °C: [α]_D²⁰ = +1683°(c = 0.1, CH₃OH): Գտնված է, %. C 68.05; H 5.25; N 6.76: C₃₅H₃₃O₄N₃Ni: Յաշված է, %. C 67.99; H 5.34; N 6.80: ¹H ՄՄՌ սպեկտր (δ, մ.մ., ՅԳ) 1,6 (3H, ԱԲ մաս, η, CH₃-Ala, J_{AB}=7,0); 2,06 (1H, մ, β-H Pro); 2,22 (1H, մ, γ-H Pro); 2,55 (1H, մ, γ-H Pro); 2,74 (1H, մ, β-H Pro); 3,45 և 4,37 (AB, 2H, η, N-CH₂-Ph, J_{AB}=12,8); 3,45 (1H, մ, δ-H Pro); 3,53 (1H, մ, δ-H Pro); 3,73 (1H, մ, α-H Pro); 3,92 (1H, կ, α-H Ala); 4,82 և 4,91 (AB, 2H, η, O-CH₂-Ph, J_{AB}=11,6); 6,6-8,2 (18H, մ, Ar):

4. Ալանինային կոմպլեքսների ռենտգենկառուցվածքային հետազոտությունները

Ալանինային 20, 22, 24, 26, 28 և 34 կոմպլեքսների բյուրեղների բջիջների պարամետրերն ու բեկման ինտենսիվությունները որոշվել են Bruker SMART 1K CCD եռրջանաձև ավտոմատ դիֆրակտոմետրի վրա (MoK_α-ճառագայթում, գրաֆիտային մոնոքրոմատոր, ω-ի և φ-ի տեսածրմամբ): Ստացված տվյալների դեպքում հաշվի են առնվել նաև ռենտգենյան ճառագայթման չափը SADABS ծրագրով [2.01(20)-տարբերակով 20 և 22 կոմպլեքսների դեպքում և 2.03 (20)-մնացած կոմպլեքսների դեպքում]: Կոմպլեքսների կառուցվածքը վերծանվել է ուղղակի մեթոդով, իսկ ոչ ջրածնային ատոմների

համար՝ անիզոտրոպ մոտավորությունը ամբ ճշգրտվել փոքր քանակությամբ և համաստեք մեթոդով: Պարզվել է, որ կոմպլեքսների բյուրեղները պարունակել են աննշան քանակությամբ ադսորբված բլորոֆորմ և ջուր: Հալոգեն պարունակող 20, 22, 24, 26 և 28 կոմպլեքսների մոտ հայտնաբերվել է *օրթո*-ֆենիլային ֆրագմենտի երկդիքանի ստատիկ չկարգավորվածություն, կապված C(15)-C(16) կապի շուրջ 180° պտույտով: Սովատացված ջրի ջրածնի ատոմները բոլոր կոմպլեքսներում որոշվել են երկու տարբեր ֆուրյե սինթեզներով և ճշգրտվել իզոտրոպ մոտավորությամբ ֆիքսված դիրքով ատոմների դեպքում («վրաերթի» մոդել) և ջերմային պարամետրերով ($U_{\text{HqN}}(\text{H})=1,5U_{\text{Ely}}(\text{C})$ ՝ CH_3 խմբերի համար) և $U_{\text{HqN}}(\text{H})=1,2U_{\text{Ely}}(\text{C})$ մնացած խմբերի համար):

Տոոր պարունակող 22, 24, 26 կոմպլեքսների բյուրեղները ռոմբիկ են՝ $P2_12_12_1$: $a, \text{Å}=9.5229(4)$, $b, \text{Å}=9.9635(5)$, $c, \text{Å}=25.4816(11)$, $Z=4$, (22), $a, \text{Å}=9.3442(3)$, $b, \text{Å}=24.0402(7)$, $c, \text{Å}=25.6532(18)$, $Z=4$ (24) և $a, \text{Å}=9.1541(7)$, $b, \text{Å}=24.0551(7)$, $c, \text{Å}=25.5532(11)$, $Z=4$ (26):

Բլոր պարունակող ($\text{C}_{28}\text{H}_{26}\text{N}_3\text{O}_3\text{ClNi}$) և 3,4-դիմեթիլ տեղակալված ($\text{C}_{30}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_3\text{Ni}$) կոմպլեքսների բյուրեղները օրթոռոմբիկ են՝ $P2_12_12_1$: $a, \text{Å}=9,3354(19)$, $b, \text{Å}=10,033(2)$, $c, \text{Å}=25,919(5)$, $Z=4$ (20) և $a, \text{Å}=9,3420(7)$, $b, \text{Å}=10,5929(8)$, $c, \text{Å}=26,297(2)$, $Z=4$ (34):

Բրոմ պարունակող 28 կոմպլեքսի համար այդ պարամետրերը հետևյալն են $a, \text{Å}=9.2859(6)$, $b, \text{Å}=10.0121(7)$, $c, \text{Å}=25.9971(18)$, $Z=4$:

Հետազոտված կոմպլեքսների բացարձակ կառուցվածքները իրարից տարբերվում են Ֆլեկի պարամետրերով, որոնք բերված են աղյուսակ 2-ում և թորսիոն անկյան մեծությամբ՝ աղյուսակ 3-ում: Բոլոր հաշվարկներն իրականացվել են SHELXTL PLUS (Version 5,0) ծրագրի միջոցով:

5. Ալկիլոդ ագենտներով գլիցինի և ալանինի մոդիֆիկացված կոմպլեքսների C-ալկիլ մանընդհանուր մեթոդ:

Դիմեթիլ ֆորմամիդի միջավայրում 19-36 կոմպլեքսների լուծույթներին արգոնի մթնոլորտում ավելացվում է թարմ

մանրացված պինդ NaOH և համապատասխան ալկիլոդ ազեոտը: Այդ ընթացքում ռեակցիոն խառնուրդը վեր է ածվում մուգ բալ անման հոմոգեն լուծույթի: Արգոնի մթնոլորտում և սենյակային ջերմաստիճանում (ալանիսի կոմպլեքսների դեպքում՝ 40-45 °C) լուծույթի խառնումը շարունակվում է մինչև ելային կոմպլեքսի լրիվ անհետանալը կամ տրանսֆորմացումը՝ ալկիլված արգասիքների դիաստերեոմեր կոմպլեքսների: Ռեակցիայի ընթացքին հետևում են ՆՇՔ մեթոդով (SiO₂, CH₃COOC₂H₅-CHCl₃, 4:1), ըստ ելային կոմպլեքսի հետքի վերացման: Ռեակցիան ավարտվելուց հետո խառնուրդը չեզոքացվում է սառցային քացախաթթվով և նոսրացվում ջրով: Այնուհետև դիաստերեոմեր կոմպլեքսների նստվածքը ֆիլտրվում և լվացվում է ջրով: Ալանիսի կոմպլեքսների ալկիլման դեպքում առաջացած դիաստերեոմեր կոմպլեքսների խառնուրդի ոչ մեծ քանակ (~0.5 գ) քրոմատոգրաֆացվում է պրեպարատիվ ՆՇՔ մեթոդով (20 x 30 սմ, SiO₂, CH₃COOC₂H₅-CHCl₃, 4:1): Անջատված հիմնական դիաստերեոմեր կոմպլեքսների կառուցվածքն ու բացարձակ կոնֆիգուրացիան որոշվել է սպեկտրադիտման անալիզի և պոլյարիմետրիկ չափումների օգնությամբ: Կոմպլեքսագոյացման ընթացքում առաջացած հիմնական դիաստերեոմեր կոմպլեքսների դիաստերեոմերային ավելցուկը (*de*) որոշվել է դրանց խառնուրդների ադաթթվային հիդրոլիզատներից անջատված ամինաթթվային խառնուրդի ԲԱՅՔ անալիզմամբ:

Կոմպլեքս 37: Ni^{II}-(S)-2-CBPB-(S)-Phe: T_{հալ} = 100-102 °C: [α]_D²⁰ = +1996 (c 0.2, CH₃OH): Գտնված է, (%). C 65.51; H 4.82; N 6.71: C₃₄H₃₀ClN₃NiO₃: Յաջվված է, %. C 65.57; H 4.86; N 6.75: ¹H ՄՄՌ սպեկտր (δ, մ.մ., Յg) 1.65 (1H, մ, β-H Pro); 1.81 (1H, մ, γ-H Pro); 2.25 (2H, մ, β-, γ-H Pro); 2.40 (1H, մ, δ-H Pro); 2.74 և 2.88 (2H, AB մասը ABX համակարգի CHCH₂Ph, J_{AB}=13.5 Hz, J_{AX}=5.5, J_{BX}=4.1); 2.96 (1H, դդ, α-H Pro, ³J = 10.9, ³J = 6.2); 3.31 (1H, դդ, δ-H Pro, ³J = 5.6, ³J = 3.5); 3.72 և 4.21 (2H, AB, NCH₂Ar, J_{AB}=12.5); 3.93 (1H, X մասը ABX համակարգի α-H Phe); 6.62 (1H, դ, Ar, ³J = 4.2); 7.01-7.18 (5H, մ, Ar); 7.21-7.41 (4H, մ, Ar); 7.43-7.71 (6H, մ, Ar); 8.03 (1H, դ, Ar, ³J = 8.6); 8.21 (1H, դ, Ar, ⁴J = 2.0):

Կոմպլեքս 38: Ni^{II}-(S)-2-CBPB-(S)-α-allyl-Gly: T_{հալ} = 156-158 °C: [α]_D²⁰ = +2096 (c 0.03, MeOH): Գտնված է, (%). C 62.82; H 4.91; N 7.31: C₃₀H₂₈ClN₃NiO₃: Յաջվված է (%). C 62.92; H 4.93; N 7.34: ¹H ՄՄՌ սպեկտր (δ, մ.մ., Յg): 2.15 (2H, մ, β-, γ-H Pro); 2.38 և

2.42 (2H, η,η, CH₂-CH=CH₂, $J = 14.2$, $J = 8.6$, $J = 1.2$); 2.51 (2H, υ, β-, γ-H Pro); 3.24 (1H, υ, δ-H Pro); 3.48 (2H, υ, γ-, α-H Pro); 3.56 և 4.17 (2H, AB, NCH₂Ar, $J_{AB}=12.7$); 3.78 (1H, υ, α-H Allyl-Gly); 5.10 և 5.45 (2H, η,η, CH₂-CH=CH₂, $J = 17.1$, $J = 10.3$); 6.58 (1H, υ, CH₂-CH=CH₂); 7.05 (2H, υ, Ar); 7.38-7.50 (5H, υ, Ar); 7.92 (4H, υ, Ar); 8.20 (1H, η,η, Ar, $^3J=8.7$, $^4J = 1.6$); 8.80 (1H, η, Ar, $^4J = 2.0$):

Կոմպլեքս 39: Ni^{II}-(S)-2-CBPB-(S)-4-FPhe: T_{հալ} = 115-117 °C: [α]_D²⁰ = +1618 (c 0.03, CH₃OH): Գտնված է, (%). C 63.78; H 4.51; N 6.61: C₃₄H₂₉ClFN₃NiO₃: Չաշվված է, %. C 63.73; H 4.56; N 6.56: ¹H ՄՄՌ սպեկտր (δ, մ.մ., Չգ.) 1.65 (1H, υ, β-H Pro); 1.81 (1H, υ, γ-H Pro); 2.21-2.41 (3H, υ, β-, γ-, δ-H Pro); 2.42 և 3.21 (2H, AB մասը ABX համակարգի CHCH₂Ph, $J_{AB}=13.5$ Hz, $J_{AX}=5.8$ Hz, $J_{BX}=4.4$); 2.96 (1H, υ, δ-H Pro); 3.22 և 4.18 (2H, AB, NCH₂Ar, $J_{AB}=12.7$); 3.32 (υ, 1H, α-H Pro); 3.91 (1H, X մասը ABX համակարգի, α-H Phe); 6.52 (1H, η, Ar, $^3J = 4.4$); 7.02-7.21 (5H, υ, Ar); 7.33 (3H, υ, Ar); 7.45-7.71 (6H, υ, Ar); 8.01 (1H, η, Ar, $^3J = 8.6$), 8.33 (1H, υ, Ar, $^4J = 1.9$):

Կոմպլեքս 40: Ni^{II}-(S)-2-CBPB-(S)-3-Br-4-OMePhe: T_{հալ} = 118-120 °C: [α]_D²⁰ = +1718 (c 0.03, MeOH): Գտնված է, %. C 57.39; H 4.29; N 5.72: C₃₅H₃₁BrClN₃NiO₄: Չաշվված է, %. C 57.45; H 4.27; N 5.74: ¹H ՄՄՌ սպեկտր (δ, մ.մ., Չգ): 1.83 (1H, υ, β-H Pro); 1.98 (1H, υ, γ-H Pro); 2.41-2.60 (3H, υ, β-, γ-, δ-H Pro); 2.79 և 3.00 (2H, AB մասը ABX համակարգի, CHCH₂Ph, $J_{AB} = 13.4$, $J_{AX} = 5.6$ Hz, $J_{BX} = 4.2$); 3.21 (1H, η,η,η, δ-H Pro, $^2J = 11.3$, $^3J = 6.6$, $^3J = 4.4$); 3.42 (1H, η,η, α-H Pro, $^3J = 9.1$, $^3J = 4.4$); 3.76 և 4.36 (2H, AB, NCH₂Ar, $J_{AB}=12.6$); 3.91 (3H, υ, OMe); 4.21 (1H, X մասը ABX համակարգի, α-H Phe); 6.61 (2H, υ, Ar); 6.84 (3H, υ, Ar); 7.18(2H, υ, Ar); 7.39 (4H, υ, Ar); 7.42-7.58 (3H, υ, Ar); 8.12 (1H, η, Ar, $^3J = 8.8$); 8.22 (1H, η, Ar, $^4J = 1.6$):

Կոմպլեքս 41: Ni^{II}-(S)-3,4-DCBPB-(S)-Phe: T_{հալ} = 110-112 °C: [α]_D²⁰ = +2134.0 (c 0.2, CH₃OH): Գտնված է, %. C 64.81; H 4.53; N 6.22: C₃₄H₃₀Cl₂N₃NiO₃: Չաշվված է, %. C 64.57; H 4.66; N 6.49: ¹H ՄՄՌ սպեկտր (δ, մ.մ., Չգ) 1.65 (1H, υ, β-H Pro); 1.81 (1H, υ, γ-H Pro); 2.25 (2H, υ, β-, γ-H Pro); 2.40 (1H, υ, δ-H Pro); 2.74 և 2.88 (2H, AB մասը ABX համակարգի CHCH₂Ph, $J_{AB}=13.5$, $J_{AX}=5.5$, $J_{BX}=4.1$); 2.96 (1H, η,η, α-H Pro, $^3J = 10.9$, $^3J = 6.2$); 3.31 (1H, η,η, δ-H Pro, $^3J = 5.6$, $^3J = 3.5$); 3.72 և 4.21 (2H, AB, NCH₂Ar, $J_{AB}=12.5$); 3.93 (1H, X մասը ABX համակարգի α-H Phe); 6.62 (1H, η, Ar, $^3J = 4.2$); 7.01-7.18 (5H, υ, Ar); 7.21-7.41 (4H, υ, Ar); 7.43-7.71 (6H, υ, Ar); 8.03 (1H, η, Ar, $^3J = 8.6$); 8.21 (1H, η, Ar, $^4J = 2.0$):

Կոմպլեքս 42: Ni^{II}-(S)-2-DCBPB-(S)-α-allyl-Gly: T_{հալ} = 163-164 °C: [α]_D²⁰ = +2210.05 (c 0.04, MeOH): Գտնված է, %. C 62.82; H 4.91; N 7.31: C₃₀H₂₈Cl₂N₃NiO₃:

Յ աշ վ վ ած է , % . C 62.92; H 4.93; N 7.34: ^1H ՄՄՌ ս աբ է կ տր (δ , մ .մ ., Յ ց): 2.15 (2H, մ , β -, γ -H Pro); 2.38 և 2.42 (2H, η , η , $\text{CH}_2\text{-CH=CH}_2$, $J = 14.2$, $J = 8.6$, $J = 1.2$); 2.51 (2H, մ , β -, γ -H Pro); 3.24 (1H, մ , δ -H Pro); 3.48 (2H, մ , γ -, α -H Pro); 3.56 և 4.17 (2H, AB, NCH_2Ar , $J_{AB}=12.7$); 3.78 (1H, մ , α -H Allyl-Gly); 5.10 և 5.45 (2H, η , η , $\text{CH}_2\text{-CH=CH}_2$, $J = 17.1$, $J = 10.3$); 6.58 (1H, մ , $\text{CH}_2\text{-CH=CH}_2$); 7.05 (2H, մ , Ar); 7.38-7.50 (5H, մ , Ar); 7.92 (4H, մ , Ar); 8.20 (1H, η , Ar, $^3J = 8.7$, $^4J = 1.6$); 8.80 (1H, η , Ar, $^4J = 2.0$):

Կոմպ էքս 43: Ni^{II}-(S)-2-CBPB-(S)-4-FPhe: $T_{\text{հալ}} = 135\text{-}137$ °C: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +1601$ (c 0.04, CH_3OH): Գտն վ ած է , % . C 63.78; H 4.51; N 6.61: $\text{C}_{34}\text{H}_{29}\text{Cl}_2\text{FN}_3\text{NiO}_3$: Յ աշ վ վ ած է (%) . C 63.73; H 4.56; N 6.56: ^1H ՄՄՌ ս աբ է կ տր (δ , մ .մ ., Յ ց .) 1.65 (1H, մ , β -H Pro); 1.81 (1H, մ , γ -H Pro); 2.21-2.41 (3H, մ , β -, γ -, δ -H Pro); 2.42 և 3.21 (2H, AB մ ա ս ը ABX հ ա մ ա կ ա ր գ ի CHCH_2Ph , $J_{AB} = 13.5$, $J_{AX} = 5.8$, $J_{BX} = 4.4$); 2.96 (1H, մ , δ -H Pro); 3.22 և 4.18 (2H, AB, NCH_2Ar , $J_{AB} = 12.7$); 3.32 (մ , 1H, α -H Pro); 3.91 (1H, X մ ա ս ը ` ABX հ ա մ ա կ ա ր գ ի , α -H Phe); 6.52 (1H, η , Ar, $^3J = 4.4$); 7.02-7.21 (5H, մ , Ar); 7.33 (3H, մ , Ar); 7.45-7.71 (6H, մ , Ar); 8.01 (1H, η , Ar, $^3J = 8.6$), 8.33 (1H, η , Ar, $^4J = 1.9$):

Կոմպ էքս 44: Ni^{II}-(S)-2-DCBPB-(S)-3-Br-4-OMePhe: $T_{\text{հալ}} = 127\text{-}129$ °C: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +1738$ (c 0.04, MeOH): Գտն վ ած է , % . C 57.39; H 4.29; N 5.72: $\text{C}_{35}\text{H}_{31}\text{BrClN}_3\text{NiO}_4$: Յ աշ վ վ ած է % . C 57.45; H 4.27; N 5.74: ^1H ՄՄՌ ս աբ է կ տր (δ , մ .մ ., Յ ց): δ 1.83 (1H, մ , β -H Pro); 1.98 (1H, մ , γ -H Pro); 2.41-2.60 (3H, մ , β -, γ -, δ -H Pro); 2.79 և 3.00 (2H, AB մ ա ս ը ABX հ ա մ ա կ ա ր գ ի , CHCH_2Ph , $J_{AB} = 13.4$, $J_{AX} = 5.6$, $J_{BX} = 4.2$); 3.21 (1H, ddd, δ -H Pro, $^2J = 11.3$, $^3J = 6.6$, $^3J = 4.4$); 3.42 (1H, η , η , α -H Pro, $^3J = 9.1$, $^3J = 4.4$); 3.76 և 4.36 (2H, AB, NCH_2Ar , $J_{AB}=12.6$); 3.91 (3H, u , OMe); 4.21 (1H, X մ ա ս ը ABX-հ ա մ ա կ ա ր գ ի , α -H Phe); 6.61 (2H, մ , Ar); 6.84 (3H, մ , Ar); 7.18(2H, մ , Ar); 7.39 (4H, մ , Ar); 7.42-7.58 (3H, մ , Ar); 8.12 (1H, η , Ar, $^3J = 8.8$); 8.22 (1H, η , Ar, $^4J = 1.6$):

Կոմպ էքս 47: Ni^{II}-(S)-2-CBPB-(S)- α -MePhe: $T_{\text{հալ}} = 218\text{-}220$ C: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +2426$ (c 0.03, MeOH): Գտն վ ած է , % . C 66.01; H 5.07; N 6.60: $\text{C}_{35}\text{H}_{32}\text{ClN}_3\text{NiO}_3$: Յ աշ վ վ ած է , (%): C 65.91; H 5.02; N 6.56: ^1H ՄՄՌ ս աբ է կ տր (δ , մ .մ ., Յ ց): 1.0 (3H, u , CH_3); 1.65 (1H, մ , β -H Pro); 1.88 (1H, մ , γ -H Pro); 2.09 (1H, մ , β -H Pro); 2.22 (2H, մ , γ -, δ -H Pro); 3.0 (3H, մ , δ -H Pro, C- CH_2 -Ph); 3.30 (1H, η , η , α -H Pro, $^3J = 9.5$, $^3J = 7.5$); 3.70 և 4.22 (2H, AB, NCH_2Ar , $J_{AB}=12.7$); 6.56 (2H, մ , Ar); 7.02 (2H, մ , Ar); 7.18-7.57 (12H, մ , Ar); 8.00 (1H, η , Ar, $^3J = 8.6$, $^4J = 1.2$); 8.18 (1H, η , Ar, $^3J = 7.8$, $^4J = 1.6$):

Կոմպ էքս 48: Ni^{II}-(S)-2-CBPB-(S)- α -allyl-Ala: $T_{\text{հալ}} = 315\text{-}317$ °C: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +1562$ (c 0.03, MeOH): Գտն վ ած է % . C 63.42; H 5.11; N 7.12: $\text{C}_{31}\text{H}_{30}\text{ClN}_3\text{NiO}_3$: Յ աշ վ վ ած է , % . C

63.46; H 5.15; N 7.16: ^1H ՄՄՌ սպեկտրներ (δ, մ.մ., ՅԳ): 1.12 (3H, u, Me); 2.09 (2H, մ, β-, γ-Pro); 2.36 (1H, ηηտ, $\underline{\text{CH}_2}\text{-CH=CH}_2$, $^2J = 14.2$, $^3J = 7.6$, $J = 1.4$); 2.44 (1H, ηηտ, $\underline{\text{CH}_2}\text{-CH=CH}_2$, $^2J = 14.2$, $^3J = 6.9$, $J = 1.4$); 2.50 (2H, մ, β-, γ-Pro); 2.54 (1H, մ, δ-Pro); 3.24 (1H, մ, δ-H Pro); 3.51 (1H, մ, α-H Pro), 3.52 և 4.18 (2H, AB, NCH_2Ar , $J_{AB} = 12.7$); 5.16 (1H, d, $-\text{CH}=\underline{\text{CH}_2}$, $J = 17.0$); 5.31 (1H, η, $-\text{CH}=\underline{\text{CH}_2}$, $J = 10.3$); 6.42 (1H, մ, $\text{CH}_2\text{-CH}=\underline{\text{CH}_2}$); 6.61 (3H, մ, Ar); 7.13 (2H, մ, Ar); 7.19-7.61 (6H, մ, Ar); 8.02 (1H, η, Ar, $^3J = 8.8$); 8.68 (1H, η, Ar, $^4J = 2.2$):

Կոմպլեքս 49: $\text{Ni}^{\text{II}}\text{-(S)-2-CBPB-(S)-4-F-}\alpha\text{-MePhe}$: $T_{\text{հալ}} = 122\text{-}124$ °C: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +2230$ (c 0.03, MeOH): Գտնված է, %. C 64.01; H 4.74; N 6.38%: $\text{C}_{35}\text{H}_{31}\text{ClFN}_3\text{NiO}_3$: Յաջված է, %. C 64.20; H 4.77; N 6.42: ^1H ՄՄՌ սպեկտր (δ, մ.մ., ՅԳ): 1.16 (3H, u, CH_3); 1.69 (1H, մ, β-H Pro); 1.85 (1H, մ, γ-H Pro); 2.15-2.43 (3H, մ, β-, γ-, δ-H Pro); 2.27 (2H, η, C- $\text{CH}_2\text{-Ph}$, $^2J = 13.9$); 3.18 (1H, մ, δ-H Pro); 3.31 (1H, մ, α-H Pro); 3.42 և 4.18 (2H, AB, NCH_2Ar , $J_{AB} = 12.8$); 6.3 (2H, մ, Ar); 7.11 (3H, մ, Ar); 7.18-7.57 (10H, մ, Ar); 8.03 (1H, ηη, Ar, $^3J = 8.6$, $^4J = 1.6$); 8.19 (1H, η, Ar, $^4J = 2.0$):

Կոմպլեքս 50: $\text{Ni}^{\text{II}}\text{-(S)-2-CBPB-(S)-3-Br-4-OCH}_3\text{-}\alpha\text{-MePhe}$: $T_{\text{հալ}} = 244\text{-}246$ °C: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +2000$ (c 0.0227, CH_3OH): Գտնված է, %. C 57.81; H 4.35; N 5.61: $\text{C}_{36}\text{H}_{33}\text{BrClN}_3\text{NiO}_4$: Յաջված է, %. C 57.98; H 4.39; N 5.63: ^1H ՄՄՌ սպեկտր (δ, մ.մ., ՅԳ): 1.12 (3H, u, CH_3); 1.74 (1H, մ, β-H Pro); 1.85 (1H, մ, γ-H Pro); 2.38 (3H, մ, β-,γ-, δ-H Pro); 2.25 (2H, η, C- $\text{CH}_2\text{-Ph}$, $^2J = 13.8$); 3.21 (1H, մ, δ-H Pro); 3.32 (1H, մ, α-H Pro); 3.86 և 4.21 (AB, 2H, NCH_2Ar , $J_{AB} = 12.6$); 3.90 (3H, u, OMe); 6.63 (2H, մ, Ar); 6.98 (2H, մ, Ar); 7.01-7.60 (11H, մ, Ar); 8.11 (1H, η, Ar, $^3J = 8.6$):

Կոմպլեքս 51: $\text{Ni}^{\text{II}}\text{-(S)-2-DCBPB-(S)-}\alpha\text{-MePhe}$: $T_{\text{հալ}} = 221\text{-}223$ C: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +2405$ (c 0.03, MeOH): Գտնված է, %. C 65.01; H 4.37; N 6.12: $\text{C}_{35}\text{H}_{31}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{NiO}_3$: Յաջված է, %. C 65.91; H 5.02; N 6.56: ^1H ՄՄՌ սպեկտր (δ, մ.մ., ՅԳ): 1.0 (3H, u, CH_3); 1.65 (1H, մ, β-H Pro); 1.88 (1H, մ, γ-H Pro); 2.09 (1H, մ, β-H Pro); 2.22 (2H, մ, γ-,δ-H Pro); 3.0 (3H, մ, δ-H Pro, C- $\text{CH}_2\text{-Ph}$); 3.30 (1H, ηη, α-H Pro, $^3J = 9.5$, $^3J = 7.5$); 3.70 և 4.22 (2H, AB, NCH_2Ar , $J_{AB} = 12.7$); 6.56 (2H, մ, Ar); 7.02 (2H, մ, Ar); 7.18-7.57 (12H, մ, Ar); 8.00 (1H, ηη, Ar, $^3J = 8.6$, $^4J = 1.2$); 8.18 (1H, ηη, Ar, $^3J = 7.8$, $^4J = 1.6$):

Կոմպլեքս 52: $\text{Ni}^{\text{II}}\text{-(S)-2-DCBPB-(S)-}\alpha\text{-allyl-Ala}$: $T_{\text{հալ}} = 308\text{-}310$ °C: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +1550$ (c 0.04, MeOH): Գտնված է %. C 62.58; H 4.33; N 6.49: $\text{C}_{31}\text{H}_{30}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{NiO}_3$: Յաջված է, %. C 62.46; H 4.17; N 6.66: ^1H ՄՄՌ սպեկտրներ (δ, մ.մ., ՅԳ): 1.12 (3H, u, Me); 2.09 (2H, մ, β-, γ-Pro); 2.36 (1H, ηηտ, $\underline{\text{CH}_2}\text{-CH=CH}_2$, $^2J = 14.2$, $^3J = 7.6$, $J = 1.4$); 2.44 (1H, ηηտ, $\underline{\text{CH}_2}\text{-}$

CH=CH₂, ²J = 14.2, ³J = 6.9, J = 1.4); 2.50 (2H, մ, β-, γ-Pro); 2.54 (1H, մ, δ-Pro); 3.24 (1H, մ, δ-H Pro); 3.51 (1H, մ, α-H Pro), 3.52 և 4.18 (2H, AB, NCH₂Ar, J_{AB}=12.7); 5.16 (1H, η, -CH=CH₂, J = 17.0); 5.31 (1H, d, -CH=CH₂, J = 10.3); 6.42 (1H, մ, CH₂-CH=CH₂); 6.61 (3H, մ, Ar); 7.13 (2H, մ, Ar); 7.19-7.61 (6H, մ, Ar); 8.02 (1H, η, Ar, ³J = 8.8); 8.68 (1H, η, Ar, ⁴J = 2.2):

Կոմպլեքս 53: Ni^{II}-(S)-2-DCBPB-(S)-4-F-α-MePhe: T_{հալ} = 142-144 °C: [α]_D²⁰ = +2230 (c 0.03, MeOH): Գտնված է, (%): C 64.01; H 4.74; N 6.38%: C₃₅H₃₀Cl₂FN₃NiO₃: Չափված է, %. C 64.20; H 4.77; N 6.42: ¹H ՄՄՌ սպեկտր (δ, մ.մ., ՉԳ): 1.16 (3H, u, CH₃); 1.69 (1H, մ, β-H Pro); 1.85 (1H, մ, γ-H Pro); 2.15-2.43 (3H, մ, β-, γ-, δ-H Pro); 2.27 (2H, η, C-CH₂-Ph, ²J = 13.9); 3.18 (1H, մ, δ-H Pro); 3.31 (1H, մ, α-H Pro); 3.42 և 4.18 (2H, AB, NCH₂Ar, J_{AB}=12.8); 6.3 (2H, մ, Ar); 7.11 (3H, մ, Ar); 7.18-7.57 (10H, մ, Ar); 8.03 (1H, ηη, Ar, ³J = 8.6, ⁴J = 1.6); 8.19 (1H, η, Ar, ⁴J = 2.0):

Կոմպլեքս 54: Ni^{II}-(S)-2-DCBPB-(S)-3-Br-4-OCH₃-α-MePhe: T_{հալ} = 244-246 °C: [α]_D²⁰ = +2000 (c 0.0227, CH₃OH): Գտնված է, %. C 57.81; H 4.35; N 5.61: C₃₆H₃₃BrCl₂N₃NiO₄: Չափված է, %. C 57.98; H 4.39; N 5.63: ¹H ՄՄՌ սպեկտր (δ, մ.մ., ՉԳ): 1.12 (3H, u, CH₃); 1.74 (1H, մ, β-H Pro); 1.85 (1H, մ, γ-H Pro); 2.38 (3H, մ, β,γ-, δ-H Pro); 2.25 (2H, η, C-CH₂-Ph, ²J = 13.8); 3.21 (1H, մ, δ-H Pro); 3.32 (1H, մ, α-H Pro); 3.86 և 4.21 (AB, 2H, NCH₂Ar, J_{AB}=12.6); 3.90 (3H, u, OMe); 6.63 (2H, մ, Ar); 6.98 (2H, մ, Ar); 7.01-7.60 (11H, մ, Ar); 8.11 (1H, η, Ar, ³J = 8.6):

Կոմպլեքս 57: Ni^{II}-(S)-2-FBPB-(S)-Phe: T_{հալ} = 119-121 °C: [α]_D²⁰ = +1101° (c 0.25, CH₃OH): Գտնված է, %. C 65.51; H 4.82; N 6.71: C₃₄H₃₀FN₃NiO₃: Չափված է, %. C 65.57; H 4.86; N 6.75: ¹H ՄՄՌ սպեկտր (δ, մ.մ., ՉԳ): 1.68 (1H, մ, γ-CH₂ Prol.); 1.90 (1H, մ, δ-CH₂ Prol.); 2.25-2.39 (3H, մ, β,γ-CH₂ Prol.); 2.81 (1H, ηη, ²J = 13.7, ³J = 5.6, CH₂-Ph); 3.08 (1H, ηη, CH₂-Ph, ²J = 13.7, ³J = 4.4); 3.09 (1H, մ, δ-CH₂ Prol.); 3.27 (1H, ηη, α-CH Prol, ³J = 9.6 ³J = 7.1); 3.73 (1H, ηη, CH₂-Aryl, ²J = 12.9, ⁴J_{H,F} = 1.1); 4.24 (1H, ηη, CHCH₂Ph, ³J = 5.6, ³J = 4.4), 4.28 (1H, ηη, CH₂-Aryl; ²J = 12.9, ⁴J_{C,F} = 1.4); 6.65-6.71 (2H, մ, 3,4-CH, C₆H₄); 6.88 (1H, ηտ, Ar, J₁ = 7.6, J₂ = 1.6); 6.99 (1H, ηηη, Ar, J₁ = 10.0, J₂ = 8.0, J₃ = 1.5); 7.09-7.23 (5H, մ, Ar); 7.30-7.46 (5H, մ, Ar); 7.49-7.59 (2H, մ, Ar); 8.29 (1H, ηηη, 6-CH, C₆H₄-F, J₁ = 7.2, J₂ = 7.3, J₃ = 2.0), 8.30 (1H, η, 6-CH, C₆H₄, ³J = 8.4):

Կոմպլեքս 58: Ni^{II}-(S)-2-FBPB-(S)-3-F-Phe: T_{հալ} = 130-132°C. [α]_D²⁰ = +1025.55° (c 0.065, CHCl₃): Գտնվել է (%): C, 65.43; H, 4.56; N, 6.79: C₃₄H₂₉F₂N₃NiO₃: Չափված է, %. C 65.38; H 4.64; N 6.73: ¹H ՄՄՌ սպեկտր (δ, մ.մ., ՉԳ): 1.80 (1H, մ, γ-CH₂ Prol.), 1.94 (1H, ηηη, δ-CH₂ Prol, ²J = 10.9, ³J = 9.7, ³J = 6.5), 2.28-2.57 (3H, մ, β,γ-CH₂ Prol.), 2.82 (1H, ηη,

$\underline{\text{CH}_2\text{CH}}$, $^2J=13.7$, $^3J=5.9$), 3.04 (1H, $\eta\eta$, $\underline{\text{CH}_2\text{CH}}$, $^2J=13.7$, $^3J=4.5$), 3.16 (1H, $\eta\eta\eta$, $\delta\text{-CH}_2$ Prol, $J_1=10.9$, $J_2=6.4$, $J_3=2.8$); 3.29 (1H, $\eta\eta$, $\alpha\text{-CH}$ Prol, $^3J=10.0$, $^3J=7.0$), 3.75 (1H, $\eta\eta$, $\text{CH}_2\text{-Aryl}$, $^2J=12.9$, $^4J_{H,F}=1.0$); 4.23 (1H, $\eta\eta$, $\underline{\text{CHCH}_2}$, $^3J=5.9$, $^3J=4.5$); 4.29 (1H, $\eta\eta$, $\text{CH}_2\text{-Aryl}$, $^2J=12.9$, $^4J_{C,F}=1.2$); 6.66 (1H, μ , 3-CH, C_6H_4); 6.68 (1H, μ , 4-CH, C_6H_4), 6.84-6.93 (3H, μ , Ar); 6.99 (1H, $\eta\eta\eta$, Ar, $J_1=10.0$, $J_2=7.9$, $J_3=1.5$); 7.06 (1H, $\text{m}\eta$, Ar, $J_1=J_2=8.2$, $J_3=2.7$); 7.09-7.23 (3H, μ , Ar); 7.30-7.38 (2H, μ , Ar); 7.43-7.60 (3H, μ , Ar); 8.25 (1H, $\eta\eta\eta$, 6-CH, $\text{C}_6\text{H}_4\text{-F}$, $J_1=J_2=7.4$, $J_3=2.0$); 8.29 (1H, η , 6-CH, C_6H_4 , $^3J=8.6$):

Կոմպլեքս 59: Ni^{II}-(S)-2-FBPB-(S)-4-F-Phe: $T_{\text{հալ}} = 127\text{-}129^\circ\text{C}$: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +1586.31^\circ$ (c = 0.38, CHCl_3): Գտնված է, %. C 65.19; H 4.56; N 6.79: $\text{C}_{34}\text{H}_{29}\text{F}_2\text{N}_3\text{NiO}_3$: Յաջված է, %. C 65.38; H 4.64; N 6.73: ^1H ՄՄՌ սպեկտր (δ , մ.մ., Յգ): 1.78 (1H, μ , $\gamma\text{-CH}_2$ Prol.), 1.94 (1H, $\text{m}\eta$, $\delta\text{-CH}_2$ Prol, $^2J=^3J=10.4$, $^3J=6.6$); 2.34-2.45 (3H, μ , $\beta,\gamma\text{-CH}_2$ Prol.); 2.79 (1H, $\eta\eta$, $\underline{\text{CH}_2\text{CH}}$, $^2J=13.9$, $^3J=5.6$); 3.03 (1H, $\eta\eta$, $\underline{\text{CH}_2\text{CH}}$, $^2J=13.9$, $^3J=4.4$); 3.13 (1H, μ , $\delta\text{-CH}_2$ Prol.); 3.31 (1H, $\eta\eta$, $\alpha\text{-CH}$ Prol, $^3J=9.4$, $^3J=7.1$); 3.74 (1H, $\eta\eta$, $\text{CH}_2\text{-Aryl}$, $^2J=12.9$, $^4J_{H,F}=1.0$); 4.23 (1H, $\eta\eta$, $\underline{\text{CHCH}_2}$, $^3J=5.6$, $^3J=4.4$); 4.29 (1H, $\eta\eta$, $\text{CH}_2\text{-Aryl}$, $^2J=12.9$, $^4J_{C,F}=1.4$); 6.67 (1H, μ , 3-CH, C_6H_4); 6.69 (1H, μ , 4-CH, C_6H_4); 6.92 (1H, $\eta\eta$, Ar, $J_1=7.3$, $J_2=1.7$); 7.00 (1H, $\eta\eta\eta$, Ar, $J_1=10.0$, $J_2=8.0$, $J_3=1.4$); 7.07-7.24 (7H, μ , Ar); 7.32 (1H, $\eta\eta$, $J_1=6.8$, $J_2=2.0$); 7.44-7.61 (3H, μ , Ar); 8.28 (1H, $\eta\eta\eta$, $J_1=J_2=7.4$, $J_3=2.0$, 6-CH, $\text{C}_6\text{H}_4\text{-F}$), 8.30 (1H, η , $^3J=8.5$, 6-CH, C_6H_4):

Կոմպլեքս 60: Ni^{II}-(S)-2-FBPB-(S)- α -allyl-Gly: $T_{\text{հալ}} = 138\text{-}140^\circ\text{C}$: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = 1188^\circ$ (0.03, CHCl_3): Գտնված է, %. C, 65.52; H, 4.81; N, 6.70: $\text{C}_{30}\text{H}_{28}\text{FN}_3\text{NiO}_3$: Յաջված է, % C 65.57; H 4.86; N 6.75: ^1H ՄՄՌ սպեկտր (δ , մ.մ., Յգ.): 2.01-2.20 (2H, μ , β -, $\gamma\text{-H}$ Pro), 2.32-2.64 (3H, μ , β -, γ -, $\delta\text{-H}$ Pro), 2.89 (1H, μ , $\delta\text{-H}$ Pro), 3.43 (1H, $\eta\eta$, $\alpha\text{-H}$ Pro, $J_1=10.7$, $J_2=6.3$); 3.52 (2H, μ , $\beta\text{-H}$, allyl-Gly); 3.88 (1H, $\eta\eta$, $\text{N-CH}_2\text{-C}_6\text{H}_4\text{F}$, $J_1=13.0$, $J_2=0.9$) և 4.43 (1H, $\eta\eta$, $\text{-N-CH}_2\text{-C}_6\text{H}_4\text{F}$, $J_1=13.0$, $J_2=1.2$); 4.00 (1H, $\eta\eta$, $\alpha\text{-H}$ allyl-Gly, $J_1=6.6$, $J_2=4.0$), 5.19 (1H, $\eta\eta$, $=\text{CH}_2$, $J_1=17.2$, $J_2=1.5$) և 5.40 (1H, $\eta\eta$, $=\text{CH}_2$, $J_1=9.9$, $J_2=1.5$), 6.44 (1H, $\eta\eta\eta$, $-\text{CH}=\text{}$, $J_1=17.2$, $J_2=9.9$, $J_3=7.3$); 6.62-6.71 (2H, μ , Ar), 6.96-7.31 (6H, μ , Ar); 7.45-7.57 (3H, μ , Ar), 8.25 (1H, η , Ar, $J=8.6$); 8.31 (1H, $\text{m}\eta$, Ar, $J_1=7.3$, $J_2=2.0$):

Կոմպլեքս 61: Ni^{II}-(S)-2-FBPB-(S)-2-Br-Phe: $T_{\text{հալ}} = 146\text{-}148^\circ\text{C}$. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +3072.2^\circ$ (c 0.065, CHCl_3): Գտնված է, %. C 65.43; H 4.56; N 6.79: $\text{C}_{34}\text{H}_{29}\text{FBrN}_3\text{NiO}_3$: Յաջված է, %. C 65.38; H 4.64; N 6.73: ^1H ՄՄՌ սպեկտր (δ , մ.մ., Յգ): 1.91 (1H, μ , $\gamma\text{-CH}_2$ Prol.), 2.00 (1H, $\eta\eta\eta$, $\delta\text{-CH}_2$ Prol, $^2J=^3J=10.4$, $^3J=6.5$), 2.50 (1H, μ , $\beta\text{-CH}_2$ Prol.), 2.71 (1H, μ , $\beta\text{-CH}_2$ Prol.), 2.92 (1H, μ , $\gamma\text{-CH}_2$ Prol.), 3.24 (1H, μ , $\delta\text{-CH}_2$ Prol.), 3.39 (1H, $\eta\eta$, $\alpha\text{-CH}$ Prol, $^3J=10.4$, $^3J=6.7$), 3.43 (1H, $\eta\eta$, $\underline{\text{CH}_2\text{CH}}$, $^2J=13.7$, $^3J=6.7$), 3.48 (1H, $\eta\eta$, $\underline{\text{CH}_2\text{CH}}$, $^2J=13.7$, $^3J=5.4$), 3.79 (1H, $\eta\eta$, $\text{CH}_2\text{-Aryl}$, $^2J=12.9$, $^4J_{H,F}=1.1$), 4.30 (1H, $\eta\eta$, $\underline{\text{CH}_2\text{CH}}$, $^3J=6.7$, $^3J=5.4$), 4.33 (1H, η , $\text{CH}_2\text{-}$

Aryl, $^2J = 12.9$, $^4J_{H,F} = 1.4$), 6.61 (1H, ηη, 3-CH, C₆H₄, $^3J = 8.2$, $^4J = 2.1$), 6.65 (1H, ηηη, 4-CH, C₆H₄, $^3J = 8.2$, $^3J = 6.7$, $^4J = 1.1$), 6.69 (1H, η, Ar, $J = 8.0$), 7.01 (1H, ηηη, Aryl, $J_1 = 10.1$, $J_2 = 8.0$, $J_3 = 1.5$), 7.10-7.35 (8H, μ , Aryl), 7.45-7.59 (3H, μ , Aryl), 8.32 (1H, ηηη, 6-CH, C₆H₄-F, $^3J = ^4J_{H,F} = 7.4$, $^4J = 2.0$), 8.34 (1H, ηη, 6-CH, C₆H₄, $^3J = 8.6$, $^4J = 1.1$):

Կոմպլեքս 62: Ni^{II}-(S)-2-FBPB-(S)-3-Br-Phe: T_{հալ} .143-145°C. $[\alpha]_D^{20} = +2126.0^0$ (c 0.05, CH₃OH): Գտնված է, %. C 65.43; H 4.56; N 6.79: C₃₄H₂₉FBrN₃NiO₃: Յաջված է, %. C, 65.38; H, 4.64; N, 6.73: ¹H ՄՄՌ սպեկտր (δ, մ.մ., ՅԳ): 1.82 (1H, μ , γ -CH₂ Prol.), 1.96 (1H, սոդ, δ -CH_a Prol, $J_1 = 10.2$, $J_2 = 6.5$), 2.30-2.58 (3H, μ , γ , 2 β -CH₂ Prol.), 2.80 (1H, ηη, CH₂C₆H₄Br, $J_1 = 13.7$, $J_2 = 5.9$), 3.03 (1H, ηη, CH₂C₆H₄Br, $J_1 = 13.7$, $J_2 = 5.9$), 3.18 (1H, μ , δ -CH₂ Prol.), 3.31 (1H, ηη, α -CH Prol, $J_1 = 10.1$, $J_2 = 6.8$), 3.74 (1H, ηη, CH₂C₄H₆F, $J_1 = 12.9$, $J_{HF} = 1.4$), 4.22 (1H, ηη, CH₂CH, $J_1 = 5.9$, $J_2 = 4.3$), 4.28 (1H, ηη, CH₂C₄H₆F, $J_1 = 12.9$, $J_{HF} = 1.4$), 6.64-6.71 (2H, μ , H-3,4, C₆H₄), 6.89 (1H, μ , Ar), 7.00 (1H, ηηη, Ar, $J_1 = 10.1$, $J_2 = 8.1$, $J_3 = 1.3$), 7.07 (1H, ηս, Ar, $J_1 = 7.7$, $J_2 = 1.3$), 7.12 (1H, սոդ, Ar, $J_1 = 7.4$, $J_2 = 1.4$), 7.14-7.22 (2H, μ , Ar), 7.23-7.28 (2H, μ , Ar), 7.31 (1H, ηս, Ar, $J_1 = 6.8$, $J_2 = 1.6$), 7.44-7.61 (4H, μ , Ar), 8.28 (1H, ηս, Ar, $J_1 = 7.3$, $J_2 = 1.9$), 8.31 (1H, η, Ar, $J = 8.6$):

Կոմպլեքս 63: Ni^{II}-(S)-2-FBPB-(S)-4-Br-Phe: T_{հալ} .139-141°C: $[\alpha]_D^{20} = +1010.1^0$ (c 0.05, CH₃OH): Գտնված է, %. C 65.43; H 4.56; N 6.79: C₃₄H₂₉FBrN₃NiO₃: Յաջված է, %. C 65.38; H 4.64; N 6.73: ¹H ՄՄՌ սպեկտր (δ, մ.մ., ՅԳ): 1.77 (1H, μ , γ -CH₂ Prol.), 1.95 (1H, սոդ, δ -H_a Prol, $J_1 = 10.1$, $J_2 = 7.3$), 2.30 (1H, μ , β -CH₂ Prol.), 2.32-2.43 (2H, μ , γ , β -CH₂ Prol.), 2.71 (1H, ηη, CH₂C₆H₄Br, $J_1 = 13.8$, $J_2 = 5.5$), 2.97 (1H, ηη, CH₂C₆H₄Br, $J_1 = 13.8$, $J_2 = 4.1$), 3.08 (1H, μ , δ -H_bPro), 3.31 (1H, ս, α -H, Pro, $J = 8.2$), 3.70 (1H, ηη, CH₂C₆H₄F, $J_1 = 12.9$, $J_{H,F} = 0.9$), 4.25 (1H, ηη, CH₂CH, $J_1 = 5.5$, $J_2 = 4.1$), 4.26 (1H, ηη, CH₂C₆H₄F, $J_1 = 12.9$, $J_{H,F} = 1.0$), 6.65-6.71(2H, μ , H-3,4 C₆H₄), 6.96 (1H, μ , Ar), 6.99 (1H, ηηη, Ar, $J_1 = 10.1$, $J_2 = 8.0$, $J_3 = 1.4$), 7.05-7.23 (5H, μ , Ar), 7.32 (1H, μ , Ar), 7.45-7.61 (5H, μ , Ar), 8.28 (1H, η, Ar, $J = 8.7$), 8.29 (1H, սոդ, Ar, $J_1 = 7.5$, $J_2 = 1.9$):

Կոմպլեքս 64: Ni^{II}-(S)-2-FBPB-(S)-3-Br-4-OMePhe: T_{հալ} . = 258-260°C: $[\alpha]_D^{20} = +1531.0^0$ (c 0.5, CHCl₃): Գտնված է, %. C 58.78; H 4.36; N 5.88: C₃₅H₃₁FBrN₃NiO₄: Յաջված է, %. C 58.71; H 4.32; N 5.80: ¹H ՄՄՌ սպեկտր (δ, մ.մ., ՅԳ): 1.79 (1H, μ , γ -CH₂ Prol.), 1.97 (1H, ηηη, $^3J = 11.0$, $^2J = 10.5$, $^3J = 6.6$, δ -CH₂ Prol.), 2.31-2.51 (3H, μ , β , γ -CH₂ Prol.), 2.73 (1H, ηη, $^2J = 13.9$, $^3J = 5.9$, CH₂CH), 2.96 (1H, ηη, $^2J = 13.9$, $^3J = 4.0$, CH₂CH), 3.18 (1H, ηηη, $^2J = 10.5$, $^3J = 5.9$, $^3J = 3.2$, δ -CH₂ Prol.), 3.31 (1H, ηη, $^3J = 9.0$, $^3J = 7.9$, α -CH Prol.), 3.72 (1H, ηη, $^2J = 12.9$, $^4J_{H,F} = 0.9$, CH₂-Aryl.), 3.90 (3H, μ , OCH₃), 4.18 (1H, ηη, $^3J = 5.9$, $^3J = 4.0$, CHCH₂), 4.26 (1H, ηη, $^2J = 12.9$, $^4J_{C,F} = 1.4$, CH₂-Aryl.), 6.65-6.71 (2H, μ , 3,4-CH, C₆H₄),

6.90 (1H, η, $J=8.3$), 6.91 (1H, υ, Aryl), 6.95-7.03 (2H, υ, Aryl), 7.09-7.22 (3H, υ, Aryl), 7.29-7.33 (2H, υ, Aryl), 7.44-7.60 (3H, υ, Aryl), 8.27 (1H, η, $^3J=8.6$, 6-CH, C₆H₄), 8.31 (1H, ηηη, $J_1=J_2=7.4$, $J_3=1.9$, 6-CH, C₆H₄-F):

Կոմպլեքս 65: Ni^{II}-(S)-3-FBPB-(S)-Phe: T_{հալ.} 123-125 °C. $[\alpha]_D^{20} = +1117^\circ$ (c 0.25, CHCl₃). Գտնված է, %. C 65.50; H 4.85; N 6.69: C₃₄H₃₀FN₃NiO₃: Յաջված է, %. C 65.57; H 4.86; N 6.75: ¹H ՄՄՌ սպեկտր (δ, մ.մ., Յg): 1.68 (1H, υ, β-H Pro); 1.90 (1H, υ, γ-H Pro); 2.23-2.38 (3H, υ, γ-, β-, δ-H Pro); 3.12 (1H, υ, δ-H Pro); 3.27 (1H, α-H Pro, ηη, $J_1=9.6$, $J_2=7.1$); 2.79 (1H, -CHCH₂Phe, ηη, $J_1=13.7$, $J_2=4.4$) և 3.07 (1H, ηη, -CHCH₂Phe, $J_1=13.7$, $J_2=5.6$); 3.71 (1H, ηη, N-CH₂-C₆H₄F, $J_1=12.9$, $J_2=1.4$) և 4.21 (1H, ηη, N-CH₂-C₆H₄F, $J_1=12.9$, $J_2=1.1$); 4.24 (1H, ηη, α-H Phe, $J_1=5.6$, $J_2=4.4$); 6.63-6.69 (2H, υ, Ar); 6.88 (1H, ηտ, Ar, $J_1=7.6$, $J_2=1.6$); 6.97 (1H, ηηη, Ar, $J_1=10.0$, $J_2=8.0$, $J_3=1.5$); 7.05-7.19 (5H, υ, Ar); 7.27-7.45 (5H, υ, Ar); 7.49-7.59 (2H, υ, Ar); 8.26-8.31 (2H, υ, Ar):

Կոմպլեքս 66: Ni^{II}-(S)-3-FBPB-(S)-3-F-Phe: T_{հալ.} = 136-138°C: $[\alpha]_D^{20} = +1054.50^\circ$ (c 0.065, CHCl₃): Գտնված է, %. C 65.43; H 4.56; N 6.79: C₃₄H₂₉F₂N₃NiO₃: Յաջված է, %. C 65.38; H 4.64; N 6.73: ¹H ՄՄՌ սպեկտր (δ, մ.մ., Յg): 1.80 (1H, υ, γ-CH₂ Prol.); 1.94 (1H, ηηη, δ-CH₂ Prol, $^2J=10.9$, $^3J=9.7$, $^3J=6.5$); 2.28-2.57 (3H, υ, β,γ-CH₂ Prol.); 2.82 (1H, ηη, CH₂CH, $^2J=13.7$, $^3J=5.9$); 3.04 (1H, ηη, CH₂CH, $^2J=13.7$, $^3J=4.5$); 3.16 (1H, ηηη, δ-CH₂ Prol, $J_1=10.9$, $J_2=6.4$, $J_3=2.8$), 3.29 (1H, ηη, α-CH Prol, $^3J=10.0$, $^3J=7.0$); 3.75 (1H, ηη, CH₂-Aryl, $^2J=12.9$, $^4J_{H,F}=1.0$); 4.23 (1H, ηη, CHCH₂, $^3J=5.9$, $^3J=4.5$); 4.29 (1H, ηη, CH₂-Aryl, $^2J=12.9$, $^4J_{C,F}=1.2$); 6.66 (1H, υ, 3-CH, C₆H₄); 6.68 (1H, υ, 4-CH, C₆H₄); 6.84-6.93 (3H, υ, Ar); 6.99 (1H, ηηη, Ar, $J_1=10.0$, $J_2=7.9$, $J_3=1.5$); 7.06 (1H, տη, Ar, $J_1=J_2=8.2$, $J_3=2.7$); 7.09-7.23 (3H, υ, Ar), 7.30-7.38 (2H, υ, Ar), 7.43-7.60 (3H, υ, Ar), 8.25 (1H, ηηη, 6-CH, C₆H₄-F, $J_1=J_2=7.4$, $J_3=2.0$); 8.29 (1H, η, 6-CH, C₆H₄, $^3J=8.6$):

Կոմպլեքս 67: Ni^{II}-(S)-3-FBPB-(S)-4-F-Phe: T_{հալ.} = 128-130°C: $[\alpha]_D^{20} = +1586.31^\circ$ (c=0.38, CHCl₃). Գտնված է, %. C 65.43; H 4.56; N 6.79: C₃₄H₂₉F₂N₃NiO₃: Յաջված է, %: C 65.38; H 4.64; N 6.73: ¹H ՄՄՌ սպեկտր (δ, մ.մ., Յg): 1.78 (1H, υ, γ-CH₂ Prol.), 1.94 (1H, տη, δ-CH₂ Prol, $^2J=^3J=10.4$, $^3J=6.6$), 2.34-2.45 (3H, υ, β,γ-CH₂ Prol.), 2.79 (1H, ηη, CH₂CH, $^2J=13.9$, $^3J=5.6$), 3.03 (1H, ηη, CH₂CH, $^2J=13.9$, $^3J=4.4$), 3.13 (1H, υ, δ-CH₂ Prol.), 3.31 (1H, ηη, α-CH Prol, $^3J=9.4$, $^3J=7.1$), 3.74 (1H, ηη, CH₂-Aryl, $^2J=12.9$, $^4J_{H,F}=1.0$), 4.23 (1H, ηη, CHCH₂, $^3J=5.6$, $^3J=4.4$), 4.29 (1H, ηη, CH₂-Aryl, $^2J=12.9$, $^4J_{C,F}=1.4$), 6.67 (1H, υ, 3-CH, C₆H₄), 6.69 (1H, υ, 4-CH, C₆H₄), 6.92 (1H, ηտ, Ar, $J_1=7.3$, $J_2=1.7$), 7.00 (1H, ηηη, Ar, J_1

= 10.0, $J_2=8.0$, $J_3=1.4$), 7.07-7.24 (7H, մ, Ar), 7.32 (1H, դս, Ar, $J_1 = 6.8$, $J_2=2.0$), 7.44-7.61 (3H, մ, Ar), 8.28 (1H, դդդ, 6-CH, C_6H_4-F , $J_1=J_2=7.4$, $J_3=2.0$), 8.30 (1H, դ, 6-CH, C_6H_4 , $^3J = 8.5$):

Կոմպլեքս 68: Ni^{II}-(S)-3-FBPB-(S)- α -allyl-Gly: $T_{հալ} = 139-142\text{ }^\circ\text{C}$: $[\alpha]_D^{20} = +1996.08^0$ (c 0.03, $CHCl_3$). Գտնված է, %. C 65.54; H 4.83; N 6.72: $C_{30}H_{28}FN_3NiO_3$. Չափված է, %. C 65.57; H 4.86; N 6.75: 1H ՄՄՌ սպեկտր (δ , մ.մ., τ g): 2.01-2.17 (2H, մ, β , γ -H Pro), 2.32-2.64 (3H, մ, γ -, β -, δ -H Pro), 2.87 (1H, մ, δ -H Pro), 3.39 (1H, դդ, α -H Pro, $J_1=10.7$, $J_2=6.3$), 3.51 (2H, մ, -CH-CH₂ allyl); 3.87 (1H, դդ, $NCH_2C_6H_4F$, $J_1=13.0$, $J_2=0.9$), և 4.41 (1H, դդ, $NCH_2C_6H_4F$, $J_1=13.0$, $J_2=1.2$), 4.01 (1H, դդ, -NCH $J_1=6.6$, $J_2=4.0$), 5.16 (1H, դդ, $CH=CH_2$, $J_1=17.1$, $J_2=1.4$) և 5.38 (1H, դդ, $CH=CH_2$, $J_1=9.8$, $J_2=1.4$), 6.44 (1H, դդս, -CH₂-CH allyl, $J_1=17.2$, $J_2=9.9$, $J_3=7.3$), 6.62-6.69 (2H, մ, Ar), 6.93-7.29 (6H, մ, Ar), 7.45-7.57 (3H, մ, Ar), 8.23 (1H, դ, Ar, $J=8.6$); 8.30 (1H, սդ, Ar, $J_1=7.3$, $J_2=2.0$):

Կոմպլեքս 69: Ni^{II}-(S)-3-FBPB-(S)-2-Br-Phe: $T_{հալ} = 135-136\text{ }^\circ\text{C}$: $[\alpha]_D^{20} = +1025.55^0$ (c 0.035, $CHCl_3$): Գտնված է, %. C 65.45; H 4.58; N 6.82: $C_{34}H_{29}FBrN_3NiO_3$: Չափված է, (%): C 65.38; H 4.64; N 6.73: 1H ՄՄՌ սպեկտր (δ , մ.մ., τ g): 1.89 (1H, մ, γ -CH₂ Prol.); 1.98 (1H, դդդ, δ -CH₂ Prol, $^2J=^3J = 10.4$, $^3J = 6.5$); 2.47 (1H, մ, β -CH₂ Prol.); 2.68 (1H, մ, β -CH₂ Prol.); 2.90 (1H, m, γ -CH₂ Prol.); 3.24 (1H, m, δ -CH₂ Prol.); 3.36 (1H, dd, α -CH Prol, $^3J = 10.4$ Hz, $^3J = 6.7$ Hz); 3.40 (1H, dd, $\underline{CH_2}CH$, $^2J = 13.7$ Hz, $^3J = 6.7$ Hz); 3.44 (1H, dd, $\underline{CH_2}CH$, $^2J = 13.7$ Hz, $^3J = 5.4$ Hz); 3.73 (1H, dd, CH_2 -Aryl, $^2J = 12.9$ Hz, $^4J_{H,F} = 1.1$ Hz); 4.26 (1H, dd, $CH_2\underline{CH}$, $^3J = 6.7$ Hz, $^3J = 5.4$ Hz); 4.31 (1H, d, CH_2 -Aryl, $^2J = 12.9$ Hz, $^4J_{H,F} = 1.4$ Hz); 6.56 (1H, dd, 3-CH, C_6H_4 , $^3J = 8.2$ Hz, $^4J = 2.1$ Hz); 6.60 (1H, ddd, 4-CH, C_6H_4 , $^3J = 8.2$ Hz, $^3J = 6.7$ Hz, $^4J = 1.1$ Hz); 6.62 (1H, d, Ar, $J = 8.0$ Hz); 7.00 (1H, ddd, Ar, $J_1 = 10.1$ Hz, $J_2 = 8.0$ Hz, $J_3 = 1.5$ Hz); 7.05-7.30 (8H, m, Ar); 7.43-7.56 (3H, m, Ar); 8.29 (1H, ddd, 6-CH, C_6H_4-F , $^3J = ^4J_{H,F} = 7.4$ Hz, $^4J = 2.0$ Hz); 8.30 (1H, dd, 6-CH, C_6H_4 , $^3J = 8.6$, $^4J = 1.1$):

Կոմպլեքս 70: Ni^{II}-(S)-3-FBPB-(S)-3-Br-Phe: $T_{հալ} = 141-143\text{ }^\circ\text{C}$. $[\alpha]_D^{20} = +2119.2^0$ (c 0.05, CH_3OH): Գտնված է, %. C 65.43; H 4.56; N 6.79: $C_{34}H_{29}FBrN_3NiO_3$: Չափված է, %. C 65.38; H 4.64; N 6.73: 1H ՄՄՌ սպեկտր (δ , մ.մ., τ g): 1.82 (1H, մ, γ -CH₂ Prol.); 1.96 (1H, սդ, δ -CH_a Prol, $J_1= 10.2$, $J_2= 6.5$); 2.30-2.58 (3H, մ, γ , 2 β -CH₂ Prol.); 2.80 (1H, դդ, $\underline{CH_2}C_6H_4Br$, $J_1= 13.7$, $J_2= 5.9$); 3.03 (1H, դդ, $\underline{CH_2}C_6H_4Br$; $J_1= 13.7$, $J_2= 5.9$); 3.18 (1H, մ, δ -CH₂ Prol.); 3.31 (1H, դդ, α -CH Prol, $J_1 = 10.1$, $J_2 = 6.8$); 3.74 (1H, դդ, $\underline{CH_2}C_4H_6F$, $J_1 = 12.9$, $J_{HF} = 1.4$); 4.22 (1H, դդ, $\underline{CH_2}CH$, $J_1 = 5.9$, $J_2 = 4.3$); 4.28 (1H, դդ, $\underline{CH_2}C_4H_6F$, $J_1 = 12.9$, $J_{HF} = 1.4$); 6.64-6.71 (2H, մ, H-3,4, C_6H_4); 6.89 (1H, մ, Ar); 7.00 (1H, դդդ, Ar, $J_1= 10.1$, $J_2= 8.1$, $J_3=1.3$); 7.07 (1H, դս, Ar, $J_1=$

7.7, $J_2=1.3$); 7.12 (1H, unq, Ar, $J_1=7.4$, $J_2=1.4$); 7.14-7.22 (2H, u, Ar); 7.23-7.28 (2H, u, Ar); 7.31 (1H, unq, Ar, $J_1=6.8$, $J_2=1.6$); 7.44-7.61 (4H, u, Ar); 8.28 (1H, unq, Ar, $J_1=7.3$, $J_2=1.9$), 8.31 (1H, q, Ar, $J=8.6$):

Կոմպլեքս 71: Ni^{II}-(S)-3-FBPB-(S)-4-Br-Phe: $T_{\text{հալ.}} = 136-138^\circ\text{C}$. $[\alpha]_D^{20} = +1072.0^0$ (c 0.05, CH₃OH): Գտնված է, %. C 65.43; H 4.56; N, 6.79: C₃₄H₂₉FBrN₃NiO₃: Յուրաքանչյուր մասնիկ, %. C 65.38; H 4.64; N 6.73: ¹H ՄՄՌ սպեկտր (δ, մ.մ., ՅԳ): 1.77 (1H, մ, γ-CH₂ Prol.); 1.95 (1H, unq, δ-H_a Prol, $J_1=10.1$, $J_2=7.3$); 2.30 (1H, մ, β-CH₂ Prol.); 2.32-2.43 (2H, մ, γ, β-CH₂ Prol.); 2.71 (1H, ηη, CH₂C₆H₄Br, $J_1=13.8$, $J_2=5.5$); 2.97 (1H, ηη, CH₂C₆H₄Br, $J_1=13.8$, $J_2=4.1$); 3.08 (1H, մ, δ-H_bPro); 3.31 (1H, տ, α-H, Pro, $J=8.2$); 3.70 (1H, ηη, CH₂C₆H₄F, $J_1=12.9$, $J_{H,F}=0.9$); 4.25 (1H, ηη, CH₂CH, $J_1=5.5$, $J_2=4.1$); 4.26 (1H, ηη, CH₂C₆H₄F, $J_1=12.9$, $J_{H,F}=1.0$), 6.65-6.71 (2H, մ, H-3,4 C₆H₄), 6.96 (1H, մ, Ar), 6.99 (1H, ηηη, Ar, $J_1=10.1$, $J_2=8.0$, $J_3=1.4$); 7.05-7.23 (5H, մ, Ar); 7.32 (1H, մ, Ar); 7.45-7.61 (5H, մ, Ar); 8.28 (1H, η, Ar, $J=8.7$), 8.29 (1H, unq, Ar, $J_1=7.5$, $J_2=1.9$):

Կոմպլեքս 72: Ni^{II}-(S)-3-FBPB-(S)-3-Br-4-OMePhe: $T_{\text{հալ.}} = 215-217^\circ\text{C}$: $[\alpha]_D^{20} = +1476.2^0$ (c 0.45, CHCl₃). Գտնված է, %. C 58.85; H 4.43; N 5.93: C₃₅H₃₁FBrN₃NiO₄: Յուրաքանչյուր մասնիկ, %. C, 58.78; H, 4.36; N, 5.88: ¹H ՄՄՌ սպեկտր (δ, մ.մ., ՅԳ): 1.79 (1H, մ, γ-CH₂ Prol.); 1.97 (1H, ηηη, ³ $J=11.0$, ² $J=10.5$, ³ $J=6.6$, δ-CH₂ Prol.); 2.31-2.51 (3H, մ, β,γ-CH₂ Prol.); 2.73 (1H, ηη, ² $J=13.9$, ³ $J=5.9$, CH₂CH); 2.96 (1H, ηη, ² $J=13.9$, ³ $J=4.0$, CH₂CH); 3.18 (1H, ηηη, ² $J=10.5$, ³ $J=5.9$, ³ $J=3.2$, δ-CH₂ Prol.); 3.31 (1H, ηη, ³ $J=9.0$, ³ $J=7.9$, α-CH Prol.); 3.72 (1H, ηη, ² $J=12.9$, ⁴ $J_{H,F}=0.9$, CH₂-Aryl.); 3.90 (3H, s, OCH₃); 4.18 (1H, ηη, ³ $J=5.9$, ³ $J=4.0$, CHCH₂); 4.26 (1H, ηη, ² $J=12.9$, ⁴ $J_{C,F}=1.4$, CH₂-Aryl.); 6.65-6.71 (2H, մ, 3,4-CH, C₆H₄); 6.90 (1H, d, $J=8.3$), 6.91 (1H, մ, Aryl); 6.95-7.03 (2H, մ, Aryl); 7.09-7.22 (3H, մ, Aryl); 7.29-7.33 (2H, մ, Aryl); 7.44-7.60 (3H, մ, Aryl); 8.27 (1H, η, ³ $J=8.6$, 6-CH, C₆H₄); 8.31 (1H, ηηη, $J_1=J_2=7.4$, $J_3=1.9$, 6-CH, C₆H₄-F):

Կոմպլեքս 73: Ni^{II}-(S)-4-FBPB-(S)-Phe: $T_{\text{հալ.}} = 117-120^\circ\text{C}$: $[\alpha]_D^{20} = +1108.21^0$ (c 0.2, CHCl₃): Գտնված է, %. C 64.88; H 4.91; N 6.71: C₃₄H₃₀FN₃NiO₃: Յուրաքանչյուր մասնիկ, %. C 65.37; H 4.86; N 6.75: ¹H ՄՄՌ սպեկտր (δ, մ.մ., ՅԳ): 1.65 (1H, մ, β-H Pro); 1.88 (1H, մ, γ-H Pro); 2.27-2.40 (3H, մ, γ-, β-, δ-H Pro); 3.06 (1H, մ, δ-H Pro); 3.29 (1H, ηη, α-H Pro, $J_1=9.6$, $J_2=7.1$); 2.80 (1H, ηη, $J_1=13.7$, $J_2=5.6$) և 3.06 (1H, ηη, -CHCH₂Ph, $J_1=13.7$, $J_2=4.4$); 3.73 (1H, ηη, $J_1=12.9$, $J_2=1.1$); և 4.25 (1H, ηη, CH₂C₆H₄F, $J_1=12.9$, $J_2=1.4$); 4.24 (1H, ηη, CHCH₂, $J_1=5.6$, $J_2=4.4$); 6.63-6.70 (2H, մ, Ar); 6.86 (1H, Ar, ηտ, $J_1=7.6$, $J_2=1.6$); 6.98 (1H, ηηη, Ar, $J_1=10.0$, $J_2=8.0$, $J_3=1.5$); 7.05-7.24 (5H, մ, Ar); 7.30-7.47 (5H, մ, Ar); 7.51-7.59 (2H, մ, Ar); 8.25-8.31.

(2H, μ , Ar):

Կոմպլեքս 74: Ni^{II}-(S)-4-FBPB-(S)-3-F-Phe: $T_{\text{հալ}} = 149-151^\circ\text{C}$: $[\alpha]_D^{20} = +1000.00^\circ$ (c 0.055, CHCl₃). Գտնված է, %. C 65.43; H 4.56; N 6.79: C₃₄H₂₉F₂N₃NiO₃: Յուրաքանչյուր մասնիկում, %. C 65.38; H 4.64; N 6.73: ¹H ՄՄՌ սպեկտր (δ , մ.մ., ՅԳ): 1.80 (1H, μ , γ -CH₂ Prol.); 1.94 (1H, η , δ -CH₂ Prol, ²J = 10.9, ³J = 9.7, ³J = 6.5); 2.28-2.57 (3H, μ , β , γ -CH₂ Prol.); 2.82 (1H, η , $\underline{\text{CH}_2\text{CH}}$, ²J = 13.7, ³J = 5.9); 3.04 (1H, η , $\underline{\text{CH}_2\text{CH}}$, ²J = 13.7, ³J = 4.5); 3.16 (1H, η , δ -CH₂ Prol, $J_1 = 10.9$, $J_2 = 6.4$, $J_3 = 2.8$); 3.29 (1H, η , α -CH Prol, ³J = 10.0, ³J = 7.0); 3.75 (1H, η , CH₂-Aryl, ²J = 12.9, ⁴J_{H,F} = 1.0); 4.23 (1H, η , $\underline{\text{CHCH}_2}$, ³J = 5.9, ³J = 4.5); 4.29 (1H, η , CH₂-Aryl, ²J = 12.9, ⁴J_{C,F} = 1.2); 6.66 (1H, μ , 3-CH, C₆H₄), 6.68 (1H, μ , 4-CH, C₆H₄), 6.84-6.93 (3H, μ), 6.99 (1H, η , Ar, $J_1 = 10.0$, $J_2 = 7.9$, $J_3 = 1.5$); 7.06 (1H, η , Ar, $J_1 = J_2 = 8.2$, $J_3 = 2.7$); 7.09-7.23 (3H, μ , Ar), 7.30-7.38 (2H, μ , Ar), 7.43-7.60 (3H, μ , Ar), 8.25 (1H, η , 6-CH, C₆H₄-F, $J_1 = J_2 = 7.4$, $J_3 = 2.0$); 8.29 (1H, 6-CH, C₆H₄, ³J = 8.6):

Կոմպլեքս 75: Ni^{II}-(S)-4-FBPB-(S)-4-F-Phe: $T_{\text{հալ}} = 126-128^\circ\text{C}$. $[\alpha]_D^{20} = +1586.31^\circ$ (c=0.38, CHCl₃): Գտնված է (%): C 65.45; H 4.57; N 6.86: C₃₄H₂₉F₂N₃NiO₃: Յուրաքանչյուր մասնիկում, %. C 65.38; H, 4.64; N, 6.73: ¹H ՄՄՌ սպեկտր (δ , մ.մ., ՅԳ): 1.78 (1H, μ , γ -CH₂ Prol.); 1.94 (1H, η , δ -CH₂ Prol, ²J = ³J = 10.4, ³J = 6.6); 2.34-2.45 (3H, μ , β , γ -CH₂ Prol.); 2.79 (1H, η , $\underline{\text{CH}_2\text{CH}}$, ²J = 13.9, ³J = 5.6); 3.03 (1H, η , $\underline{\text{CH}_2\text{CH}}$, ²J = 13.9, ³J = 4.4); 3.13 (1H, μ , δ -CH₂ Prol.); 3.31 (1H, η , α -CH Prol, ³J = 9.4, ³J = 7.1); 3.74 (1H, η , CH₂-Aryl, ²J = 12.9, ⁴J_{H,F} = 1.0); 4.23 (1H, η , $\underline{\text{CHCH}_2}$, ³J = 5.6, ³J = 4.4); 4.29 (1H, η , CH₂-Aryl, ²J = 12.9, ⁴J_{C,F} = 1.4); 6.67 (1H, μ , 3-CH, C₆H₄); 6.69 (1H, μ , 4-CH, C₆H₄); 6.92 (1H, η , Ar, $J_1 = 7.3$, $J_2 = 1.7$), 7.00 (1H, η , Ar, $J_1 = 10.0$, $J_2 = 8.0$, $J_3 = 1.4$), 7.07-7.24 (7H, μ , Ar); 7.32 (1H, η , Ar, $J_1 = 6.8$, $J_2 = 2.0$); 7.44-7.61 (3H, μ , Ar); 8.28 (1H, η , 6-CH, C₆H₄-F, $J_1 = J_2 = 7.4$, $J_3 = 2.0$); 8.30 (1H, η , 6-CH, C₆H₄, ³J = 8.5):

Կոմպլեքս 76: Ni^{II}-(S)-4-F-BPB-(S)- α -allyl-Gly: $T_{\text{հալ}} = 141-143^\circ\text{C}$: $[\alpha]_D^{20} = +2000.11^\circ$ (c 0.029, CHCl₃). Գտնված է, %. C 65.52; H 4.83; N 6.77: C₃₀H₂₈FN₃NiO₃: Յուրաքանչյուր մասնիկում, %. C 65.57; H 4.86; N 6.75: ¹H ՄՄՌ սպեկտր (δ , մ.մ., ՅԳ): 2.02-2.22 (2H, μ , β , γ -H Pro); 2.32-2.63 (3H, μ , γ , β , δ -H Pro); 2.85 (1H, μ , δ -H Pro); 3.40 (1H, η , α -H Pro, $J_1 = 10.7$, $J_2 = 6.3$); 3.51 (2H, μ , -CH-CH₂ allyl); 3.84 (1H, η , -NCH₂C₆H₄F, $J_1 = 13.0$, $J_2 = 0.9$) և 4.41 (1H, η , NCH₂C₆H₄F $J_1 = 13.0$, $J_2 = 1.2$), 4.03 (1H, η , -NCH, $J_1 = 6.6$, $J_2 = 4.0$); 5.18 (1H, η , CH=CH₂, $J_1 = 16.9$, $J_2 = 1.3$); 5.42 (1H, η , CH=CH₂, $J_1 = 9.7$, $J_2 = 1.3$), 6.41 (1H, η , -CH₂-CH-allyl, $J_1 = 17.2$, $J_2 = 9.9$, $J_3 = 7.3$); 6.62-6.73 (2H, μ , Ar); 6.97-7.30 (6H, μ , Ar); 7.44-7.57 (3H, μ , Ar); 8.24 (1H, η , Ar, $J = 8.6$); 8.32 (1H, η , Ar, $J_1 = 7.3$, $J_2 = 2.0$):

Կոմպլեքս 77: Ni^{II}-(S)-4-FBPB-(S)-2-Br-Phe: T_{հալ.} = 139-141°C: [α]_D²⁰ = +1525.55° (c 0.065, CHCl₃): Գտնված է, %. C 65.43; H 4.56; N 6.79: C₃₄H₂₉FBrN₃NiO₃: Չափված է, %. C 65.38; H, 4.64; N, 6.73: ¹H ՄՄՌ սպեկտր (δ, մ.մ., ՅԳ): 1.93 (1H, մ, γ-CH₂ Prol.); 2.05 (1H, դդդ, δ-CH₂ Prol, ²J = ³J = 10.4, ³J = 6.5), 2.51 (1H, մ, β-CH₂ Prol.); 2.73 (1H, մ, β-CH₂ Prol.); 2.90 (1H, մ, γ-CH₂ Prol.); 3.24 (1H, մ, δ-CH₂ Prol.), 3.39 (1H, դդ, α-CH Prol, ³J = 10.4, ³J = 6.7); 3.44 (1H, դդ, CH₂CH, ²J = 13.7, ³J = 6.7); 3.49 (1H, դդ, CH₂CH, ²J = 13.7, ³J = 5.4); 3.81 (1H, դդ, ²J = 12.9, ⁴J_{H,F} = 1.1, CH₂-Aryl.); 4.33 (1H, դդ, ³J = 6.7, ³J = 5.4, CH₂CH); 4.35 (1H, d, CH₂-Aryl, ²J = 12.9, ⁴J_{H,F} = 1.4); 6.65 (1H, դդ, 3-CH, C₆H₄, ³J = 8.2, ⁴J = 2.1); 6.65 (1H, դդդ, 4-CH, C₆H₄, ³J = 8.2, ³J = 6.7, ⁴J = 1.1); 6.69 (1H, դ, Ar, J = 8.0); 7.01 (1H, դդդ, Ar, J₁ = 10.1, J₂ = 8.0, J₃ = 1.5), 7.12-7.37 (8H, մ, Ar); 7.50-7.61 (3H, մ, Ar); 8.32 (1H, դդդ, 6-CH, C₆H₄-F, ³J = ⁴J_{H,F} = 7.4, ⁴J = 2.0); 8.35 (1H, դդ, 6-CH, C₆H₄, ³J = 8.6, ⁴J = 1.1):

Կոմպլեքս 78: Ni^{II}-(S)-4-FBPB-(S)-3-Br-Phe: T_{հալ.} = 136-138°C: [α]_D²⁰ = +1827.2° (c 0.065, CH₃OH): Գտնված է %. C 65.43; H 4.56; N 6.79: C₃₄H₂₉FBrN₃NiO₃: Չափված է, %. C 65.38; H, 4.64; N, 6.73: ¹H ՄՄՌ սպեկտր (δ, մ.մ., ՅԳ): 1.82 (1H, մ, γ-CH₂ Prol.), 1.96 (1H, սդ, δ-CH_a Prol, J₁ = 10.2, J₂ = 6.5); 2.30-2.58 (3H, մ, γ, 2β-CH₂ Prol.); 2.80 (1H, դդ, CH₂C₆H₄Br, J₁ = 13.7, J₂ = 5.9); 3.03 (1H, դդ, CH₂C₆H₄Br, J₁ = 13.7, J₂ = 5.9); 3.18 (1H, մ, δ-CH₂ Prol.), 3.31 (1H, դդ, α-CH Prol, J₁ = 10.1, J₂ = 6.8); 3.74 (1H, դդ, CH₂C₄H₆F, J₁ = 12.9, J_{HF} = 1.4), 4.22 (1H, դդ, CH₂CH, J₁ = 5.9, J₂ = 4.3); 4.28 (1H, դդ, CH₂C₄H₆F, J₁ = 12.9, J_{HF} = 1.4); 6.64-6.71 (2H, մ, H-3,4, C₆H₄); 6.89 (1H, մ, Ar), 7.00 (1H, դդդ, Ar, J₁ = 10.1, J₂ = 8.1, J₃ = 1.3); 7.07 (1H, դս, Ar, J₁ = 7.7, J₂ = 1.3); 7.12 (1H, սդ, Ar, J₁ = 7.4, J₂ = 1.4); 7.14-7.22 (2H, մ, Ar); 7.23-7.28 (2H, մ, Ar); 7.31 (1H, դս, Ar, J₁ = 6.8, J₂ = 1.6); 7.44-7.61 (4H, մ, Ar); 8.28 (1H, դս, Ar, J₁ = 7.3, J₂ = 1.9), 8.31 (1H, դ, Ar, J = 8.6):

Կոմպլեքս 79: Ni^{II}-(S)-4-FBPB-(S)-4-Br-Phe: T_{հալ.} = 127-128°C: [α]_D²⁰ = +2253.0° (c 0.045, CH₃OH): Գտնվել է, %. C 65.43; H 4.56; N 6.79: C₃₄H₂₉FBrN₃NiO₃: Չափված է, %. C 65.38; H 4.64; N 6.73: ¹H ՄՄՌ սպեկտր (δ, մ.մ., ՅԳ): 1.77 (1H, մ, γ-CH₂ Prol.); 1.95 (1H, սդ, δ-H_a Prol, J₁ = 10.1, J₂ = 7.3); 2.30 (1H, մ, β-CH₂ Prol.); 2.32-2.43 (2H, մ, γ, β-CH₂ Prol.); 2.71 (1H, դդ, CH₂C₆H₄Br, J₁ = 13.8, J₂ = 5.5); 2.97 (1H, դդ, CH₂C₆H₄Br, J₁ = 13.8, J₂ = 4.1); 3.08 (1H, մ, δ-H_bPro); 3.31 (1H, ս, α-H, Pro, J = 8.2); 3.70 (1H, դդ, CH₂C₆H₄F, J₁ = 12.9, J_{H,F} = 0.9), 4.25 (1H, դդ, CH₂CH, J₁ = 5.5, J₂ = 4.1); 4.26 (1H, դդ, CH₂C₆H₄F, J₁ = 12.9, J_{H,F} = 1.0), 6.65-6.71 (2H, մ, H-3,4 C₆H₄); 6.96 (1H, մ, Ar); 6.99 (1H, դդդ, Ar, J₁ = 10.1, J₂ = 8.0, J₃ = 1.4); 7.05-7.23 (5H, մ, Ar); 7.32 (1H, մ, Ar); 7.45-7.61 (5H, մ, Ar), 8.28 (1H, դ, Ar, J = 8.7); 8.29 (1H, սդ, Ar, J₁ = 7.5, J₂ = 1.9):

Կոմպլեքս 80: Ni^{II}-(S)-4-FBPB-(S)-3-Br-4-OMePhe: T_{հալ.} = 106-108°C. [α]_D²⁰ = +1872.1⁰ (c 0.065, CHCl₃): Գտնված է, %. C 58.81; H 4.37; N 5.93: C₃₅H₃₁FBrN₃NiO₄: Յաջված է, %. C 58.78; H 4.36; N 5.88: ¹H ՄՄՌ սպեկտր (δ, մ.մ., Յg): 1.79 (1H, մ, γ-CH₂ Prol.), 1.97 (1H, ηηη, δ-CH₂ Prol, ³J=11.0, ²J= 10.5, ³J=6.6); 2.31-2.51 (3H, մ, β,γ-CH₂ Prol.), 2.73 (1H; ηη, CH₂CH, ²J=13.9, ³J=5.9); 2.96 (1H, ηη, CH₂CH, ²J=13.9, ³J=4.0); 3.18 (1H, ηηη δ-CH₂ Prol., ²J=10.5, ³J=5.9, ³J=3.2.); 3.31 (1H, ηη, α-CH Prol, ³J=9.0, ³J=7.9.); 3.72 (1H, ηη, CH₂-Aryl., ²J=12.9, ⁴J_{H,F}= 0.9.); 3.90 (3H, u, OCH₃); 4.18 (1H, ηη, CHCH₂, ³J=5.9, ³J=4.0); 4.26 (1H, ηη, CH₂-Aryl, ²J=12.9, ⁴J_{C,F}=1.4.); 6.65-6.71 (2H, մ, 3,4-CH, C₆H₄); 6.90 (1H, η, Aryl, J= 8.3); 6.91 (1H, մ, Aryl); 6.95-7.03 (2H, մ, Ar); 7.09-7.22 (3H, մ, Ar.); 7.29-7.33 (2H, մ, Ar.); 7.44-7.60 (3H, մ, Ar.), 8.27 (1H, η, 6-CH, C₆H₄, ³J= 8.6); 8.31 (1H, ηηη, 6-CH, C₆H₄-F, J₁=J₂=7.4, J₃=1.9):

Կոմպլեքս 81: Ni^{II}-(S)-2-FBPB-(S)-α-MePhe: T_{հալ.} 208-210 °C: [α]_D²⁰ = +1802,21⁰ (c 0.065, CHCl₃): Գտնված է, %. C 65.98; H 5.02; N 6.4: C₃₅H₃₂FN₃NiO₃: Յաջված է, %. C 66.01; H 5.07; N 6.60: ¹H ՄՄՌ սպեկտր (δ, մ.մ., Յg): 1.15 (3H, u, CH₃); 1.58 (1H, մ, γ-CH₂ Prol.); 1.82 (1H, ηηη, δ-CH₂ Prol, ²J= ³J=10.4, ³J= 6.3); 2.04 (1H, մ, γ-CH₂ Prol.); 2.21-2.29 (2H, մ, β-CH₂ Prol.); 3.07 (1H, ηηη, δ-CH₂ Prol, ²J= 10.4, ³J= 6.3, ³J= 3.1); 3.13 (2H, u, CH₂-Ph); 3.21 (1H, ηη, α-CH Prol, ³J= 9.5, ³J= 7.8); 3.81 (1H, ηη, CH₂-Aryl, ²J= 12.9, ⁴J_{H,F} = 1.0); 4.31 (1H, ηη, CH₂-Aryl, ²J=12.9, ⁴J_{C,F} = 1.4); 6.55-6.64 (2H, մ, 3,4-CH, C₆H₄); 6.96-7.04 (2H, մ, Ar); 7.10-7.25 (3H, մ, Ar); 7.32-7.50 (9H, մ, Ar); 8.19 (1H, ηη, 6-CH, C₆H₄, ³J= 8.7, ⁴J= 1.2); 8.24 (1H, ηηη, 6-CH, C₆H₄-F, J₁ = 7.4, J₂ = 7.4, J₃ = 1.9):

Կոմպլեքս 82: Ni^{II}-(S)-2-FBPB-(S)-α-Me-3-F-Phe: T_{հալ.} = 152-154°C: [α]_D²⁰ = +691.66 (c=0.06, CHCl₃): Գտնված է, %. C 65.84; H, 4.87; N, 6.63: C₃₅H₃₁F₂N₃NiO₃: Յաջված է %. C 65.93; H 4.86; N 6.59: ¹H ՄՄՌ սպեկտր (δ, մ.մ., Յg): 1.18 (3H, u, CH₃); 1.69 (1H, մ, γ-CH₂ Prol.); 1.86 (1H, ηηη, δ-CH₂ Prol, ²J= ³J=10.5, ³J= 6.5); 2.18 (1H, մ, β-CH₂ Prol.); 2.25-2.35 (2H, մ, β,γ-CH₂ Prol.); 3.06 (1H, η, CH₂C, ²J=13.9); 3.09 (1H, η, CH₂C), ²J=13.9); 3.17 (1H, ηηη, δ-CH₂ Prol, J₁ = 10.5, J₂ = 6.6, J₃ = 3.0); 3.24 (1H, ηη, α-CH Prol, ³J= 9.3, ³J=7.8); 3.85 (1H, ηη, CH₂-Aryl, ²J= 12.9, ⁴J_{H,F} = 0.9); 4.33 (1H, ηη, CH₂-Aryl, ²J=12.9, ⁴J_{C,F}=1.2, l); 6.58 (1H, ηη, 3-CH, C₆H₄, ³J= 8.5, ⁴J= 2.0); 6.62 (1H, ηηη, 4-CH, C₆H₄, ³J= 8.5, ³J= 6.6, ⁴J=1.2); 7.00-7.06 (2H, մ, Ar); 7.08-7.18 (5H, մ, Ar); 7.23 (1H, ηηη, Ar, J₁ =7.8, J₂ =5.2, J₃ = 2.0); 7.34-7.44 (3H, մ, Ar); 7.48-7.55 (2H, մ, Ar); 8.21 (1H, ηη, 6-CH, C₆H₄, ³J= 8.6, ⁴J=1.0); 8.22 (1H, ηηη, 6-CH, C₆H₄-F, J₁=J₂=7.5, J₃=1.9):

Կոմպլեքս 83: Ni^{II}-(S)-2-FBPB-(S)-α-Me-4-F-Phe: T_{հալ.} 268-270°C: [α]_D²⁰ = +1563.20 (c=0.69; CHCl₃): Գտնված է, %. C 66.85; H 4.90; N 6.69: C₃₅H₃₁F₂N₃NiO₃:

Յաջվված է, %. C 65.83; H 4.85; N 6.58: ¹H ՄՄՌ սպեկտր (δ, մ.մ., Յg): 1.15 (3H, u, CH₃); 1.66 (1H, մ, γ-CH₂ Prol.); 1.86 (1H, դդդ, δ-CH₂ Prol, ²J=³J=10.4, ³J = 6.3); 2.08 (1H, մ, β-CH₂ Prol.); 2.25-2.35 (2H, մ, β,γ-CH₂ Prol); 3.04 (1H, դ, CH₂C, ²J = 13.9); 3.10 (1H, դ, CH₂C, ²J = 13.9); 3.10 (1H, մ, δ-CH₂ Prol.); 3.25 (1H, դդ, α-CH Prol, ³J = 9.1, ³J = 8.1); 3.82 (1H, դդ, CH₂-Aryl, ²J=12.9, ⁴J_{H,F}=1.1); 4.32 (1H, դդ, CH₂-Aryl, ²J = 12.9, ⁴J_{C,F} = 1.4); 6.57 (1H, դդ, 3-CH, C₆H₄, ³J = 8.5, ⁴J = 2.0); 6.62 (1H, դդդ, 4-CH, C₆H₄, ³J = 8.5, ³J= 6.6, ⁴J = 1.3); 6.98-7.05 (2H, մ, Ar); 7.12-7.17 (2H, մ, Ar); 7.14 (2H, մ, p-C₆H₄-F); 7.22 (1H, դդդ, Ar, J₁ = 7.8, J₂ = 5.3, J₃ = 1.9); 7.34 (2H, մ, p-C₆H₄-F); 7.35 (1H, մ, Ar); 7.41 (1H, մ, Ar); 7.48-7.52 (2H, մ, Ar); 8.19 (1H, դդ, 6-CH, C₆H₄, ³J = 8.5, ⁴J=1.1); 8.23 (1H, դդդ, 6-CH, C₆H₄-F, J₁=J₂ = 7.5, J₃ = 2.0):

Կոմպլեքս 84: Ni^{II}-(S)-2-FBPB-(S)-α-allyl-Ala (43): T_{հալ} = 202-204 °C: [α]_D²⁰ = +742.3⁰ (c = 0.29 CHCl₃): Գտնված է, %. C 63.42; H 5.11; N 7.12: C₃₁H₃₀FN₃NiO₃: Յաջվված է, %. C, 63.46; H, 5.15; N 7.16: ¹H ՄՄՌ սպեկտր (δ, մ.մ., Յg): 1,12 (3H, u, Me); 2,09. (2H, մ, β, γ-H, Pro); 2,36 (1H, դդդ, CH₂-CH=CH₂, ²J = 14,2, ³J = 7,6, J⁴ = 1,4); 2,44 (1H, դդդ, CH₂-CH=CH₂, ²J = 14,2, ³J = 6,9, J = 1,4); 2,50 (2H, մ, β-, γ-H, Pro); 2,54 (1H, մ, δ-Pro); 3,24 (1H, մ, δ-H Pro); 3,51(1H, մ, α-H Pro); 3,52 և 4,18 (2H, դ, AB, NCH₂Ar, J_{AB}=12,7); 5,16 (1H, դ, -CH=CH₂, J = 17,0); 5,31 (1H, դ, -CH=CH₂, J = 10,3); 6,42 (1H, մ, CH₂-CH=CH₂); 6,61 (3H, մ, Ar); 7,13 (2H, մ, Ar); 7,19-7,61 (6H, մ, Ar); 8,02 (1H, դ, Ar, ³J = 8,8); 8,68 (1H, դ, Ar, ⁴J = 2,2):

Կոմպլեքս 85: Ni^{II}-(S)-2-FBPB-(S)-α-Me-2-Br-Phe: T_{հալ}. 113-115 °C: [α]_D²⁰ = +1947.7⁰ (c 0.22, CHCl₃): Գտնված է, %. C 60.13; H 4.42; N 6.08: C₃₅H₃₁FBrN₃NiO₃: Յաջվված է, %. C 60.11; H 4.44; N 6.01: ¹H ՄՄՌ սպեկտր (δ, մ.մ., Յg): 1.1 (3H, u, CH₃); 1.79 (1H, մ, γ-CH₂ Prol.); 1.96 (1H, դդդ, δ-CH₂ Prol, ²J = ³J = 10.1, ³J = 6.5); 2.41 (1H, մ, β-CH₂ Prol); 2.46 (1H, մ, γ-CH₂ Prol); 2.53 (1H, մ, β-CH₂ Prol), 3.28 (1H, մ, δ-CH₂ Prol.); 3.35 (1H, դդ, α-CH Prol, ³J = 9.9, ³J = 6.5); 3.35 (1H, դ, CH₂C, ²J = 14.7); 3.38 (1H, դ, CH₂C, ²J = 14.7), 3.88 (1H,դդ, CH₂-Aryl, ²J = 12.8, ⁴J_{H,F} <1.0); 4.37 (1H, դդ,CH₂-Aryl, ²J = 12.8, ⁴J_{H,F} = 1.2), 6.59 (1H, մ, 3-CH, C₆H₄), 6.60 (1H, մ, 4-CH, C₆H₄), 6.94 (1H, դ, Ar, J = 8.0), 7.04 (1H, դդդ, Ar, J₁ = 10.5, J₂ = 7.9, J₃ = 1.4); 7.11-7.40 (7H, մ, Ar), 7.43-7.51 (2H, մ, Ar); 7.67 (1H, դդ, Ar, ¹J = 7.9, ²J = 1.2), 7.80 (1H, դդ, Ar, ¹J = 7.9, ²J = 1.8), 8.25 (1H, դդ, 6-CH, C₆H₄, ³J = 8.6, ⁴J = 1.1), 8.29 (1H, դդդ, 6-CH, C₆H₄-F, ³J = ⁴J_{H,F} = 7.3, ⁴J = 1.8):

Կոմպլեքս 86: Ni^{II}-(S)-2-FBPB-(S)-α-Me-3-Br-Phe: T_{հալ}. 127-129 °C: [α]_D²⁰ = +1658.0⁰ (c 0.05, CH₃OH): Գտնված է, %. C 60.13; H 4.42; N 6.08: C₃₅H₃₁FBrN₃NiO₃: Յաջվված է, %. C 60.11; H 4.44; N 6.01: ¹H ՄՄՌ սպեկտր (δ, մ.մ., Յg): 1.15 (3H, u, CH₃), 1.72 (1H, մ, γ-CH₂ Prol.); 1.88 (1H, դդդ, δ-CH₂ Prol, J₁= 10.5, J₂ = 10.0, J₃ = 6.4), 2.16

(1H, δ , γ -CH₂ Prol.); 2.27-2.35 (2H, δ , β -CH₂ Prol.); 3.05 (2H, δ , CH₂-C₆H₄Br.); 3.16 (1H, η η η , δ -CH₂ Prol, $J_1 = 10.6$, $J_2 = 6.4$, $J_3 = 3.0$); 3.25 (1H, η η , α -CH Prol, $J_1 = 9.1$, $J_2 = 7.9$); 3.83 (1H, η η , $\underline{\text{CH}_2}\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$, $J_1 = 12.9$, $J_2 = 1.0$); 4.31 (1H, η η , $\underline{\text{CH}_2}\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$, $J_1 = 12.9$, $J_2 = 1.3$); 6.58 (1H, η η , 3-H-C₆H₄, $J_1 = 8.4$, $J_2 = 2.0$); 6.63 (1H, η η η , 4-H, C₆H₄, $J_1 = 8.4$, $J_2 = 6.5$, $J_3 = 1.2$), 7.0-7.06 (2H, δ , H-Ar); 7.12-7.18 (2H, δ , Ar); 7.20-7.48 (5H, δ , Ar); 7.50-7.59 (4H, δ , Ar); 8.24 (1H, η η , C₆H₄-F, $J_1 = 7.4$, $J_2 = 1.8$); 8.24 (1H, η η , 6-H, C₆H₄-F, $J_1 = 8.6$, $J_2 = 1.0$):

Կոմպլեքս 87: Ni^{II}-(S)-2-FBPB-(S)- α -Me-4-Br-Phe: T_{հալ.} = 156-158 °C: $[\alpha]_D^{20} = +1768.0^\circ$ (c 0.05, CH₃OH): Գտնված է, %. C 60.13; H 4.42; N 6.08: C₃₅H₃₁FBrN₃NiO₃: Յաջված է, %. C 60.11; H 4.44; N 6.01: ¹H ՄՄՌ սպեկտր (δ , մ.մ., ՅԳ.): 1.16 (3H, δ , CH₃); 1.66 (1H, δ , γ -CH₂ Prol.); 1.87 (1H, η η , δ -CH₂ Prol, $J_1 = 10.2$, $J_2 = 5.9$); 2.01 (1H, δ , γ -CH₂ Prol.), 2.20-2.40 (2H, δ , β -CH₂ Prol.); 2.94 (1H, η , CH₂-C₆H₄Br, $J = 13.8$); 3.06 (1H, η , CH₂-C₆H₄Br, $J = 13.8$); 3.07 (1H, δ , δ -H Prol); 3.24 (1H, η η , α -H Prol $J_1 = 9.8$, $J_2 = 7.5$); 3.79 (1H, η η , $\underline{\text{CH}_2}\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$, $J_1 = 12.9$, $J_2 = 1.2$); 4.29 (1H, η η , $\underline{\text{CH}_2}\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$, $J_1 = 12.9$, $J_2 = 1.0$); 6.58 (1H, η η , 3-H, C₆H₄, $J_1 = 8.4$, $J_2 = 2.0$); 6.61 (1H, η η η , 4-H, C₆H₄, $J_1 = 8.5$, $J_2 = 6.5$, $J_3 = 1.2$); 7.01 (1H, δ , Ar); 7.09 (1H, δ , Ar); 7.15 (2H, δ , Ar), 7.21 (1H, δ , Ar); 7.26 (2H, δ , C₆H₄-Br); 7.34-7.53 (4H, δ , Ar); 7.60 (2H, δ , C₆H₄Br); 8.19 (1H, η η , 6-H, C₆H₄F, $J_1 = 8.6$, $J_2 = 0.9$); 8.24 (1H, η η , C₆H₄F, $J_1 = 7.4$, $J_2 = 1.8$):

Կոմպլեքս 88: Ni^{II}-(S)-2-FBPB-(S)- α -Me-3-Br-4-OMePhe: T_{հալ.} = 113-115 °C: $[\alpha]_D^{20} = +1947.7^\circ$ (c 0.02, CHCl₃): Գտնված է, %. C 59.29; H 4.55; N 5.76: C₃₆H₃₃FBrN₃NiO₄: Յաջված է, %. C 59.21; H 4.50; N 5.69: ¹H ՄՄՌ սպեկտր մ.մ., ՅԳ.): 1.13 (3H, δ , CH₃); 1.69 (1H, δ , γ -CH₂ Prol.); 1.90 (1H, η η η , ²J=10.7, ³J=9.3, ³J=6.4, δ -CH₂ Prol.); 2.07-2.32 (3H, δ , β , γ -CH₂ Prol.); 3.00 (2H, δ , $\underline{\text{CH}_2}\text{C}$); 3.17 (1H, η η η , ²J=10.7, ³J=6.3, ³J=3.2, δ -CH₂ Prol.); 3.25 (1H, η η , ³J=9.9, ³J=7.1, α -CH Prol.); 3.82 (1H, η η , ²J=12.9, ⁴J_{H,F}=1.1, CH₂-Aryl.); 3.92 (3H, δ , OCH₃); 4.29 (1H, η η , ²J=12.9, ⁴J_{C,F}=1.4, CH₂-Aryl.); 6.58 (1H, η η , ³J=8.5, ⁴J=2.0, 3-CH, C₆H₄); 6.62 (1H, η η η , ³J=8.5, ³J=6.4, ⁴J=1.2, 4-CH, C₆H₄); 6.98-7.05 (2H, δ); 7.11-7.24 (4H, δ); 7.34 (1H, δ); 7.40-7.52 (3H, δ); 7.56 (1H, η , ⁴J=2.2, 2-CH, C₆H₃); 8.21 (1H, η η , ³J=8.7, ⁴J=1.1, 6-CH, C₆H₄); 8.27 (1H, η η η , $J_1 = J_2 = 7.4$, $J_3 = 1.9$, 6-CH, C₆H₄-F):

Կոմպլեքս 89: Ni^{II}-(S)-3-FBPB-(S)- α -MePhe: T_{հալ.} = 207-209 °C. $[\alpha]_D^{20} = +1812.29^\circ$ (c 0.061, CHCl₃): Գտնվել է (%): C, 66.00; H, 5.03; N, 6.51: C₃₅H₃₂FN₃NiO₃: Յաջված է, %, C 66.01; H 5.07; N 6.60: ¹H ՄՄՌ սպեկտր (δ , մ.մ., ՅԳ.): 1.15 (3H, δ , CH₃); 1.58 (1H, δ , γ -CH₂ Prol.); 1.80 (1H, η η η , δ -CH₂ Prol, ²J= ³J=10.4, ³J=6.2); 2.05 (1H, δ , γ -CH₂ Prol.); 2.21-2.28 (2H, δ , β -CH₂ Prol.); 3.06 (1H, η η η , δ -CH₂ Prol, ²J=10.4, ³J=6.3, ³J=3.1); 3.12 (2H, δ ,

CH₂-Ph); 3.20 (1H, ηη, α-CH Prol, ³J = 9.5, ³J = 7.8); 3.83 (1H, ηη, CH₂-Aryl, ²J = 12.9, ⁴J_{H,F} = 1.1); 4.31 (1H, ηη, CH₂-Aryl, ²J = 12.9, ⁴J_{C,F} = 1.4); 6.55-6.65 (2H, υ, 3,4-CH, C₆H₄); 6.98-7.09 (2H, υ, Ar); 7.10-7.25 (3H, υ, Ar); 7.36-7.52 (9H, υ, Ar); 8.19 (1H, ηη, 6-CH, C₆H₄, ³J = 8.7, ⁴J = 1.2); 8.24 (1H, ηηη, 6-CH, C₆H₄-F, J₁ = 7.4, J₂ = 7.4, J₃ = 1.9):

Կոմպլեքս 90: Ni^{II}-(S)-3-FBPB-(S)-α-Me-3-F-Phe: T_{հալ} 99-101°C: [α]_D²⁰ = +987.51⁰ (c=0.04; CHCl₃): Գտնված է, %. C 65.99; H 4.93; N 6.1: C₃₅H₃₁F₂N₃NiO₃: Յաջված է, %. C 65.93; H 5.07; N 6.60: ¹H ՄՄՌ սպեկտր (δ, մ.մ., Յգ.): 1.17 (3H, u, CH₃); 1.69 (1H, մ, γ-CH₂ Prol.); 1.88 (1H, ηηη, δ-CH₂ Prol, ²J = ³J = 10.5, ³J = 6.5); 2.21 (1H, մ, β-CH₂ Prol.); 2.28-2.39 (2H, մ, β,γ-CH₂ Prol); 3.08 (1H, η, CH₂C, ²J = 13.9); 3.11 (1H, η, CH₂C, ²J = 13.9); 3.19 (1H, ηηη, δ-CH₂ Prol, J₁ = 10.5, J₂ = 6.6, J₃ = 3.0), 3.24 (1H, ηη, α-CH Prol, ³J = 9.3, ³J = 7.8.); 3.86 (1H, ηη, CH₂-Aryl, ²J = 12.9, ⁴J_{H,F} = 0.9); 4.37 (1H, ηη, CH₂-Aryl, ²J = 12.9, ⁴J_{C,F} = 1.2); 6.61 (1H, ηη, 3-CH, C₆H₄, ³J = 8.5, ⁴J = 2.0); 6.62 (1H, ηηη, 4-CH, C₆H₄, ³J = 8.5, ³J = 6.6, ⁴J = 1.2); 7.00-7.06 (2H, մ, Ar), 7.10-7.19 (5H, մ, Ar), 7.23 (1H, ηηη, Ar, J₁ = 7.8, J₂ = 5.2, J₃ = 2.0); 7.32-7.42 (3H, մ, Ar); 7.48-7.55 (2H, մ, Ar); 8.24 (1H, ηη, 6-CH, C₆H₄, ³J = 8.6, ⁴J = 1.0); 8.28 (1H, ηηη, 6-CH, C₆H₄-F, J₁ = J₂ = 7.5, J₃ = 1.9):

Կոմպլեքս 91: Ni^{II}-(S)-3-FBPB-(S)-α-Me-4-F-Phe: T_{հալ} 121-123°C: [α]_D²⁰ = +981.81 (c=0.055; CHCl₃): Գտնված է %. C 66.81; H 4.92; N 6.75: C₃₅H₃₁F₂N₃NiO₃: Յաջված է, %. C 65.83; H 4.85; N 6.58: ¹H ՄՄՌ սպեկտր (δ, մ.մ., Յգ.): 1.15 (3H, u, CH₃); 1.66 (1H, մ, γ-CH₂ Prol.); 1.86 (1H, ηηη, δ-CH₂ Prol, ²J = ³J = 10.4, ³J = 6.3); 2.08 (1H, մ, β-CH₂ Prol.); 2.25-2.35 (2H, մ, β,γ-CH₂ Prol.); 3.04 (1H, η, CH₂C, ²J = 13.9); 3.10 (1H, η, CH₂C, ²J = 13.9); 3.10 (1H, մ, δ-CH₂ Prol.); 3.25 (1H, ηη, α-CH Prol, ³J = 9.1, ³J = 8.1); 3.82 (1H, ηη, CH₂-Aryl, ²J = 12.9, ⁴J_{H,F} = 1.1); 4.32 (1H, ηη, CH₂-Aryl, ²J = 12.9, ⁴J_{C,F} = 1.4); 6.57 (1H, ηη, 3-CH, C₆H₄, ³J = 8.5, ⁴J = 2.0); 6.62 (1H, ηηη, 4-CH, C₆H₄, ³J = 8.5, ³J = 6.6, ⁴J = 1.3); 6.98-7.05 (2H, մ, Ar), 7.12-7.17 (2H, մ, Ar); 7.14 (2H, մ, p-C₆H₄-F); 7.22 (1H, ηηη, Ar, J₁ = 7.8, J₂ = 5.3, J₃ = 1.9); 7.34 (2H, մ, p-C₆H₄-F); 7.35 (1H, մ, Ar); 7.41 (1H, մ, Ar), 7.48-7.52 (2H, մ, Ar); 8.19 (1H, ηη, 6-CH, C₆H₄, ³J = 8.5, ⁴J = 1.1); 8.23 (1H, ηηη, 6-CH, C₆H₄-F, J₁ = J₂ = 7.5, J₃ = 2.0):

Կոմպլեքս 92: Ni^{II}-(S)-3-FBPB-(S)-α-allyl-Ala: T_{հալ} = 171-173 °C: [α]_D²⁰ = +1383.3⁰ (c=0.03 CHCl₃): Գտնված է %. C 63.49; H 5.17; N 7.18: C₃₁H₃₀FN₃NiO₃: Յաջված է, %. C, 63.46; H 5.15; N 7.16: ¹H ՄՄՌ սպեկտր (δ, մ.մ., Յգ): 1.12 (3H, u, Me); 2.09 (2H, մ, β, γ-H, Pro); 2.36 (1H, ηηտ, CH₂-CH=CH₂, ²J = 14.2, ³J = 7.6, J⁴ = 1.4); 2.44 (1H, ηηտ, CH₂-CH=CH₂, ²J = 14.2, ³J = 6.9, J = 1.4); 2,50 (2H, մ, β-, γ-H, 2,54 (1H, մ, δ-Pro); 3.24 (1H, մ, δ-H Pro); 3.51 (1H, մ, α-H Pro); 3,52 և 4.18 (2H, η, AB, NCH₂Ar, J_{AB} = 12.7); 5.16 (1H, η, -CH=CH₂, J = 17,0);

5.31 (1H, η, -CH=CH₂, $J = 10.3$); 6.42 (1H, υ, CH₂-CH=CH₂); 6.61 (3H, υ, Ar); 7.13 (2H, υ, Ar); 7.19-7.61 (6H, υ, Ar); 8.02 (1H, η, Ar, $^3J = 8,8$); 8.68 (1H, η, Ar, $^4J = 2,2$):

Կոմպլեքս 93: Ni^{II}-(S)-3-FBPB-(S)-α-Me-2-Br-Phe: T_{հալ.} = 123-125 °C: $[\alpha]_D^{20} = +1607.3^\circ$ (c 0.20, CHCl₃): Գտնված է (%): C, 60.15; H, 4.46; N, 6.10: C₃₅H₃₁FBrN₃NiO₃: Յալված է, %. C 60.11; H 4.44; N 6.01: ¹H ՄՄՌ սպեկտր (δ, մ.մ., ՅԳ): 1.13 (3H, u, CH₃); 1.81 (1H, υ, γ-CH₂ Prol.); 1.98 (1H, ηηη, δ-CH₂ Prol, $^2J = ^3J = 10.1$, $^3J = 6.5$); 2.46 (1H, υ, β-CH₂ Prol.); 2.49 (1H, υ, γ-CH₂ Prol.); 2.55 (1H, υ, β-CH₂ Prol.); 3.31 (1H, υ, δ-CH₂ Prol.); 3.37 (1H, ηη, α-CH Prol, $^3J = 9.9$, $^3J = 6.5$); 3.39 (1H, η, CH₂C, $^2J = 14.7$); 3.41 (1H, η, CH₂C, $^2J = 14.7$); 3.91 (1H, ηη, CH₂-Aryl, $^2J = 12.8$, $^4J_{H,F} < 1.1$); 4.39 (1H, ηη, CH₂-Aryl, $^2J = 12.8$, $^4J_{H,F} = 1.3$); 6.61 (1H, υ, 3-CH, C₆H₄); 6.66 (1H, υ, 4-CH, C₆H₄); 6.97 (1H, η, Ar, $J = 8.0$), 7.08 (1H, ηηη, Ar, $J_1 = 10.5$, $J_2 = 7.9$, $J_3 = 1.4$), 7.15-7.43 (7H, υ, Ar); 7.43-7.51 (2H, υ, Ar), 7.69 (1H, ηη, Ar, $^1J = 7.9$, $^2J = 1.2$); 7.82 (1H, ηη, Ar, $^1J = 7.9$, $^2J = 1.7$); 8.25 (1H, ηη, 6-CH, C₆H₄, $^3J = 8.6$, $^4J = 1.0$); 8.29 (1H, ηηη, 6-CH, C₆H₄-F, $^3J = ^4J_{H,F} = 7.3$, $^4J = 1.9$):

Կոմպլեքս 94: Ni^{II}-(S)-3-FBPB-(S)-α-Me-3-Br-Phe: T_{հալ.} = 124-126 °C: $[\alpha]_D^{20} = +1728.7^\circ$ (c 0.05, CH₃OH): Գտնված է, %. C 60.13; H 4.42; N 6.08: C₃₅H₃₁FBrN₃NiO₃: Յալված է, %. C 60.11; H 4.44; N 6.01: ¹H ՄՄՌ սպեկտր (δ, մ.մ., ՅԳ): 1.15 (3H, u, CH₃); 1.72 (1H, υ, γ-CH₂ Prol.); 1.88 (1H, ηηη, δ-CH₂ Prol, $J_1 = 10.5$, $J_2 = 10.0$, $J_3 = 6.4$); 2.16 (1H, υ, γ-CH₂ Prol.); 2.27-2.35 (2H, υ, β-CH₂ Prol.); 3.05 (2H, u, CH₂-C₆H₄Br.); 3.16 (1H, ηηη, δ-CH₂ Prol, $J_1 = 10.6$, $J_2 = 6.4$, $J_3 = 3.0$); 3.25 (1H, ηη, α-CH Prol, $J_1 = 9.1$, $J_2 = 7.9$); 3.83 (1H, ηη, CH₂C₆H₄F, $J_1 = 12.9$, $J_2 = 1.0$); 4.31 (1H, ηη, CH₂C₆H₄F, $J_1 = 12.9$, $J_2 = 1.3$); 6.58 (1H, ηη, 3-H-C₆H₄, $J_1 = 8.4$, $J_2 = 2.0$); 6.63 (1H, ηηη, 4-H, C₆H₄, $J_1 = 8.4$, $J_2 = 6.5$, $J_3 = 1.2$); 7.0-7.06 (2H, υ, H-Ar); 7.12-7.18 (2H, υ, Ar); 7.20-7.48 (5H, υ, Ar); 7.50-7.59 (4H, υ, Ar); 8.24 (1H, սη, C₆H₄-F, $J_1 = 7.4$, $J_2 = 1.8$); 8.24 (1H, ηη, 6-H, C₆H₄-F, $J_1 = 8.6$, $J_2 = 1.0$):

Կոմպլեքս 95: Ni^{II}-(S)-3-FBPB-(S)-α-Me-4-Br-Phe: T_{հալ.} = 153-155 °C: $[\alpha]_D^{20} = +1625.0^\circ$ (c 0.03, CH₃OH): Գտնված է, %. C 60.16; H 4.49; N 6.11: C₃₅H₃₁FBrN₃NiO₃: Յալված է, %. C 60.11; H 4.44; N 6.01: ¹H ՄՄՌ սպեկտր (δ, մ.մ., ՅԳ): 1.09 (3H, u, CH₃), 1.68 (1H, υ, γ-CH₂ Prol.); 1.84 (1H, ηηη, δ-CH₂ Prol, $J_1 = 10.5$, $J_2 = 10.0$, $J_3 = 6.4$); 2.13 (1H, υ, γ-CH₂ Prol.); 2.22-2.30 (2H, υ, β-CH₂ Prol.); 3.01 (2H, u, CH₂-C₆H₄Br); 3.12 (1H, ηηη, δ-CH₂ Prol, $J_1 = 10.6$, $J_2 = 6.4$, $J_3 = 3.0$); 3.21 (1H, ηη, α-CH Prol, $J_1 = 9.1$, $J_2 = 7.9$); 3.82 (1H, ηη, CH₂C₆H₄F, $J_1 = 12.8$, $J_2 = 1.0$); 4.29 (1H, ηη, CH₂C₆H₄F, $J_1 = 12.9$, $J_2 = 1.3$); 6.53 (1H, ηη, 3-H-C₆H₄, $J_1 = 8.1$, $J_2 = 2.0$), 6.60 (1H, ηηη, 4-H, C₆H₄, $J_1 = 8.3$, $J_2 = 6.5$, $J_3 = 1.1$); 6.88-7.02 (2H, υ, H-

Ar); 7.12-7.19 (2H, մ, Ar); 7.23-7.49 (5H, մ, Ar); 7.52-7.63 (4H, մ, Ar), 8.17(1H, սոդ, C₆H₄-F, $J_1 = 7.5$, $J_2 = 1.7$); 8.25 (1H, դդ, 6-H, C₆H₄-F, $J_1 = 8.40$, $J_2 = 0.9$):

Կոմպլեքս 96: Ni^{II}-(S)-3-FBPB-(S)- α -Me-3-Br-4-OMePhe: T_{հալ.} = 107-109 °C: $[\alpha]_D^{20} = +1913.3^\circ$ (c 0.02, CHCl₃): Գտնված է, %. C 59.29; H 4.55; N 5.76: C₃₆H₃₃FBrN₃NiO₄: Չափված է, (%): C 59.37; H 4.64; N 5.71: ¹H ՄՄՌ սպեկտր (δ , մ.մ., ՉԳ): 1.14 (3H, u, CH₃); 1.73 (1H, մ, γ -CH₂ Prol.); 1.92 (1H, դդդ, δ -CH₂ Prol, $^2J=10.7$, $^3J=9.3$, $^3J=6.4$); 2.09-2.33 (3H, մ, β,γ -CH₂ Prol.); 3.02 (2H, u, CH₂C); 3.17 (1H, դդդ, δ -CH₂ Prol, $^2J=10.7$, $^3J=6.3$, $^3J=3.2$); 3.25 (1H, դդ, α -CH Prol, $^3J=9.9$, $^3J=7.1$); 3.82 (1H, դդ, CH₂-Aryl, $^2J=12.9$, $^4J_{H,F}=1.1$); 3.92 (3H, u, OCH₃); 4.29 (1H, դդ, CH₂-Aryl, $^2J=12.9$, $^4J_{C,F}=1.4$); 6.58 (1H, դդ, 3-CH, C₆H₄, $^3J=8.5$, $^4J=2.0$); 6.62 (1H, դդդ, 4-CH, C₆H₄, $^3J=8.5$, $^3J=6.4$, $^4J=1.2$); 6.98-7.05 (2H, մ, Aryl); 7.11-7.24 (4H, մ, Aryl); 7.34 (1H, մ, Aryl); 7.40-7.52 (3H, մ, Aryl), 7.56 (1H, դ, 2-CH, C₆H₃, $^4J=2.2$); 8.21 (1H, դդ, 6-CH, C₆H₄, $^3J=8.7$, $^4J=1.1$); 8.27 (1H, դդդ, 6-CH, C₆H₄-F, $J_1=J_2=7.4$, $J_3=1.9$):

Կոմպլեքս 97: Ni^{II}-(S)-4-FBPB-(S)- α -MePhe: T_{հալ.} 209-210 °C: $[\alpha]_D^{20} = +1762.31^0$ (c 0.064, CHCl₃): Գտնված է, %. C 65.93; H 5.07; N 6.1: C₃₅H₃₂FN₃NiO₃: Չափված է, %. C 66.01; H 5.07; N 6.60: ¹H ՄՄՌ սպեկտր (δ , մ.մ., ՉԳ): 1.15 (3H, u, CH₃); 1.58 (1H, մ, γ -CH₂ Prol.); 1.82 (1H, դդդ, δ -H, CH₂ Prol, $^2J=^3J=10.4$, $^3J=6.3$); 2.04 (1H, մ, γ -H, CH₂ Prol.); 2.21-2.29 (2H, մ, β -CH₂ Prol.); 3.07 (1H, դդդ, δ -CH₂ Prol, $^2J=10.4$, $^3J=6.3$, $^3J=3.1$); 3.13 (2H, u, CH₂-Ph); 3.21 (1H, դդ, α -CH Prol, $^3J=9.5$, $^3J=7.8$); 3.81 (1H, դդ, CH₂-Aryl, $^2J=12.9$, $^4J_{H,F}=1.0$); 4.31 (1H, դդ, CH₂-Aryl, $^2J=12.9$, $^4J_{C,F}=1.4$); 6.55-6.64 (2H, մ, 3,4-CH, C₆H₄); 6.96-7.04 (2H, մ, Ar); 7.10-7.25 (3H, մ, Ar); 7.32-7.50 (9H, մ, Ar); 8.19 (1H, դդ, 6-CH, C₆H₄, $^3J=8.7$, $^4J=1.2$); 8.24 (1H, դդդ, 6-CH, C₆H₄-F, $J_1=7.4$, $J_2=7.4$, $J_3=1.9$):

Կոմպլեքս 98: Ni^{II}-(S)-4-FBPB-(S)- α -Me-3-F-Phe: T_{հալ.} = 137-139 °C. $[\alpha]_D^{20} = +1040.00^0$ (c=0.05; CHCl₃): Չափված է %. C 66.08; H 5.17; N 6.1: C₃₅H₃₁F₂N₃NiO₃: Գտնված է %. C 65.93; H 5.07; N 6.60: ¹H ՄՄՌ սպեկտր (δ , մ.մ., ՉԳ): 1.22 (3H, u, CH₃); 1.69 (1H, մ, γ -CH₂ Prol.); 1.91 (1H, դդդ, δ -CH₂ Prol, $^2J=^3J=10.5$, $^3J=6.5$); 2.18 (1H, մ, β -CH₂ Prol); 2.29-2.39 (2H, մ, β,γ -CH₂ Prol); 3.07 (1H, դ, CH₂C, $^2J=13.9$); 3.12(1H, դ, CH₂C, $^2J=13.9$); 3.19 (1H, դդդ, δ -CH₂ Prol, $J_1=10.5$, $J_2=6.6$, $J_3=3.0$); 3.23 (1H, դդ, α -CH Prol, $^3J=9.3$, $^3J=7.8$); 3.87(1H, դդ, CH₂-Aryl, $^2J=12.9$, $^4J_{H,F}=0.9$); 4.33 (1H, դդ, CH₂-Aryl, $^2J=12.9$, $^4J_{C,F}=1.2$); 6.58 (1H, դդ, 3-CH, C₆H₄, $^3J=8.5$, $^4J=2.0$), 6.63 (1H, դդդ, 4-CH, C₆H₄, $^3J=8.5$, $^3J=6.6$, $^4J=1.2$); 7.00-7.08 (2H, մ, Ar); 7.08-7.18 (5H, մ, Ar); 7.24 (1H, դդդ, Ar, $J_1=7.8$, $J_2=5.2$, $J_3=2.0$);

7.34-7.44 (3H, ս, Ar); 7.48-7.55 (2H, ս, Ar); 8.23 (1H, դդ, 6-CH, C₆H₄, ³J = 8.6, ⁴J = 1.0); 8.27 (1H, ddd, 6-CH, C₆H₄-F, J₁=J₂=7.5, J₃=1.9):

Կոմպլեքս 99: Ni^{II}-(S)-4-FBPB-(S)-α-Me-4-F-Phe: T_{հալ} = 119-121°C: [α]_D²⁰ = +940.00 (c=0.05; CHCl₃): Գտնված է, %. C 66.81; H 4.92; N 6.75: C₃₅H₃₁F₂N₃NiO₃: Յաշվված է, %. C 65.93; H 4.85; N 6.58: ¹H ՄՄՌ սպեկտր (δ, մ.մ., ՅԳ): 1.15 (3H, ս, CH₃); 1.66 (1H, ս, γ-CH₂ Prol); 1.86 (1H, դդդ, δ-CH₂ Prol, ²J= ³J=10.4, ³J = 6.3); 2.08 (1H, ս, β-CH₂ Prol); 2.25-2.35 (2H, ս, β,γ-CH₂ Prol.); 3.04 (1H, դ, CH₂C, ²J = 13.9); 3.10 (1H, դ, CH₂C, ²J = 13.9); 3.10 (1H, ս, δ-CH₂ Prol); 3.25 (1H, դդ, α-CH Prol, ³J = 9.1, ³J = 8.1); 3.82 (1H, դդ, CH₂-Aryl, ²J = 12.9, ⁴J_{H,F} = 1.1); 4.32 (1H, դդ, CH₂-Aryl, ²J = 12.9, ⁴J_{C,F} = 1.4); 6.57 (1H, դդ, 3-CH, C₆H₄, ³J = 8.5, ⁴J = 2.0); 6.62 (1H, դդդ, 4-CH, C₆H₄, ³J = 8.5, ³J = 6.6, ⁴J = 1.3); 6.98-7.05 (2H, ս, Ar); 7.12-7.17 (2H, ս, Ar); 7.14 (2H, m, p-C₆H₄-F), 7.22 (1H, ddd, Ar, J₁ = 7.8 Hz, J₂ = 5.3 Hz, J₃ = 1.9 Hz), 7.34 (2H, m, p-C₆H₄-F); 7.35 (1H, ս, Ar); 7.41 (1H, ս, Ar); 7.48-7.52 (2H, ս, Ar); 8.19 (1H, դդ, 6-CH, C₆H₄, ³J = 8.5, ⁴J = 1.1); 8.23 (1H, դդդ, 6-CH, C₆H₄-F, J₁=J₂=7.5, J₃=2.0):

Կոմպլեքս 100: Ni^{II}-(S)-4-FBPB-(S)-α-allyl-Ala: T_{հալ} = 205-206°C: [α]_D²⁰ = +695⁰ (c=0.23 CHCl₃): Գտնված է, %. C 63.43; H 5.15; N 7.09: C₃₁H₃₀FN₃NiO₃: Յաշվված է, %, C 63.46; H 5.15; N 7.16: ¹H ՄՄՌ սպեկտր (δ, մ.մ., ՅԳ): 1.12 (3H, ս, Me), 2.09 (2H, ս, β, γ-Pro); 2.36 (1H, դդդ, CH₂-CH=CH₂, ²J = 14,2, ³J = 7,6, J⁴ = 1,4); 2.44 (1H, ddt, CH₂-CH=CH₂, ²J = 14,2, ³J = 6,9, J = 1,4); 2.50 (2H, ս, β-, γ-H, Pro), 2,54 (1H, ս, δ-H, Pro); 3,24 (1H, ս, δ-H Pro); 3.51 (1H, ս, α-H Pro); 3.52 և 4,18 (2H, դ, AB, NCH₂Ar, J_{AB}=12,7); 5.16 (1H, դ, -CH=CH₂, J = 17,0); 5,31 (1H, դ, -CH=CH₂, J = 10,3), 6,42 (1H, ս, CH₂-CH=CH₂); 6,61 (3H, ս, Ar); 7,13 (2H, ս, Ar); 7,19-7,61 (6H, ս, Ar); 8,02 (1H, դ, Ar, ³J = 8,8); 8,68 (1H, դ, Ar, ⁴J = 2,2):

Կոմպլեքս 101: Ni^{II}-(S)-4-FBPB-(S)-α-Me-2-Br-Phe: T_{հալ} . 144-146 °C: [α]_D²⁰ = +1847.1° (c 0.24, CHCl₃): Գտնված է, %. C 60.07; H 4.39; N 5.98. C₃₅H₃₁FBrN₃NiO₃: Յաշվված է, %. C 60.11; H 4.44; N 6.01: ¹H ՄՄՌ սպեկտր (δ, մ.մ., ՅԳ): 1.05 (3H, ս, CH₃); 1.74 (1H, ս, γ-CH₂ Prol); 1.93 (1H, դդդ, δ-CH₂ Prol, ²J= ³J = 10.1, ³J = 6.5); 2.91(1H, ս, β-CH₂ Prol); 2.42 (1H, ս, γ-CH₂ Prol); 2.53 (1H, ս, β-CH₂ Prol), 3.25 (1H, ս, δ-CH₂ Prol), 3.30 (1H, դդ, α-CH Prol, ³J = 9.9, ³J = 6.5), 3.33 (1H, դ, CH₂C, ²J = 14.7); 3.35 (1H, դ, CH₂C, ²J = 14.7); 3.84 (1H, դդ, CH₂-Aryl, ²J = 12.8, ⁴J_{H,F} < 1.0); 4.36 (1H, դդ, CH₂-Aryl, ²J = 12.8, ⁴J_{H,F} = 1.2); 6.53 (1H, ս, 3-CH, C₆H₄); 6.58 (1H, ս, 4-CH, C₆H₄); 6.91 (1H, դ, Ar, J = 8.0), 7.00 (1H, դդդ, Ar, J₁ = 10.5, J₂ = 7.9, J₃ = 1.4); 7.11-7.40 (7H, ս, Ar); 7.37-7.43 (2H, ս, Ar); 7.62 (1H, դդ, Ar, ¹J = 7.9, ²J

= 1.2); 7.75 (1H, ηη, Ar, $^1J = 7.9$, $^2J = 1.8$); 8.21 (1H, ηη, 6-CH, C₆H₄, $^3J = 8.6$, $^4J = 1.1$); 8.26 (1H, ηηη, 6-CH, C₆H₄-F, $^3J = ^4J_{H,F} = 7.3$, $^4J = 1.8$):

Կոմպլեքս 102: Ni^{II}-(S)-4FBPB-(S)-α-Me-3-Br-Phe: T_{հալ} = 144-145 °C; [α]_D²⁰ = +1348.6° (c 0.15, CH₃OH): Գտնված է, %. C 60.13; H 4.42; N 6.08: C₃₅H₃₁FBrN₃NiO₃: Յալված է, %. C 60.11; H 4.44; N 6.01: ¹H ՄՄՌ սպեկտր (δ, մ.մ., ՅԳ): 1.15 (3H, u, CH₃); 1.72 (1H, մ, γ-CH₂ Prol); 1.88 (1H, ηηη, δ-CH₂ Prol, $J_1 = 10.5$, $J_2 = 10.0$, $J_3 = 6.4$); 2.16 (1H, մ, γ-CH₂ Prol); 2.27-2.35 (2H, մ, β-CH₂ Prol); 3.05 (2H, u, CH₂-C₆H₄Br); 3.16 (1H, ηηη, δ-CH₂ Prol, $J_1 = 10.6$, $J_2 = 6.4$, $J_3 = 3.0$), 3.25 (1H, ηη, α-CH Prol, $J_1 = 9.1$, $J_2 = 7.9$); 3.83 (1H, ηη, CH₂C₆H₄F, $J_1 = 12.9$, $J_2 = 1.0$); 4.31 (1H, ηη, CH₂C₆H₄F, $J_1 = 12.9$, $J_2 = 1.3$); 6.58 (1H, ηη, 3-H-C₆H₄, $J_1 = 8.4$, $J_2 = 2.0$); 6.63 (1H, ηηη, 4-H-C₆H₄, $J_1 = 8.4$, $J_2 = 6.5$, $J_3 = 1.2$); 7.0-7.06 (2H, մ, H-Ar); 7.12-7.18 (2H, մ, Ar); 7.20-7.48 (5H, մ, Ar); 7.50-7.59 (4H, մ, Ar); 8.24 (1H, սη, C₆H₄-F, $J_1 = 7.4$, $J_2 = 1.8$); 8.24 (1H, ηη, 6-H-C₆H₄-F, $J_1 = 8.6$, $J_2 = 1.0$):

Կոմպլեքս 103: Ni^{II}-(S)-4-FBPB-(S)-α-Me-4-Br-Phe: T_{հալ} = 149-151 °C: [α]_D²⁰ = +1947.7° (c 0.22, CHCl₃): Գտնված է, %. C 60.23; H 4.51; N 6.19: C₃₅H₃₁FBrN₃NiO₃: Յալված է, %. C 60.11; H 4.44; N 6.01: ¹H ՄՄՌ սպեկտր (δ, մ.մ., ՅԳ): 1.17 (3H, u, CH₃), 1.71 (1H, մ, γ-CH₂ Prol); 1.86 (1H, ηηη, δ-CH₂ Prol, $J_1 = 10.5$, $J_2 = 10.0$, $J_3 = 6.4$); 2.18 (1H, մ, γ-CH₂ Prol); 2.25-2.33 (2H, մ, β-CH₂ Prol); 3.06 (2H, u, CH₂-C₆H₄Br); 3.19 (1H, ηηη, δ-CH₂ Prol, $J_1 = 10.6$, $J_2 = 6.4$, $J_3 = 3.0$), 3.24 (1H, ηη, α-CH Prol, $J_1 = 9.1$, $J_2 = 7.9$); 3.85 (1H, ηη, CH₂C₆H₄F, $J_1 = 12.9$, $J_2 = 1.0$), 4.33 (1H, ηη, CH₂C₆H₄F, $J_1 = 12.9$, $J_2 = 1.3$); 6.60 (1H, ηη, 3-H-C₆H₄, $J_1 = 8.4$, $J_2 = 2.0$); 6.66 (1H, ηηη, 4-H-C₆H₄, $J_1 = 8.4$, $J_2 = 6.4$, $J_3 = 1.2$), 7.04-7.08 (2H, մ, H-Ar); 7.14-7.21 (2H, մ, Ar); 7.24-7.49 (5H, մ, Ar); 7.53-7.65 (4H, մ, Ar); 8.27 (1H, սη, C₆H₄-F, $J_1 = 7.4$, $J_2 = 1.8$), 8.34 (1H, ηη, 6-H, C₆H₄-F, $J_1 = 8.6$, $J_2 = 1.0$):

Կոմպլեքս 104: Ni^{II}-(S)-4-FBPB-(S)-α-Me-3-Br-4-OMePhe: T_{հալ} = 162-164 °C; [α]_D²⁰ = +2317.1° (c 0.15, CHCl₃): Գտնված է, %. C 59.39; H 4.59; N 5.90: C₃₆H₃₃FBrN₃NiO₄: Յալված է, %. C 59.29; H 4.55; N 5.76: ¹H ՄՄՌ սպեկտր (δ, մ.մ., ՅԳ): 1.13 (3H, u, CH₃); 1.69 (1H, մ, γ-CH₂ Prol); 1.90 (1H, ηηη, δ-CH₂ Prol, $^2J = 10.7$, $^3J = 9.3$, $^3J = 6.4$); 2.07-2.32 (3H, մ, β, γ-CH₂ Prol); 3.00 (2H, u, CH₂C); 3.17 (1H, ηηη, δ-CH₂ Prol, $^2J = 10.7$, $^3J = 6.3$, $^3J = 3.2$); 3.25 (1H, ηη, α-CH Prol, $^3J = 9.9$, $^3J = 7.1$); 3.82 (1H, ηη, CH₂-Aryl, $^2J = 12.9$, $^4J_{H,F} = 1.1$); 3.92 (3H, u, OCH₃); 4.29 (1H, ηη, CH₂-Aryl, $^2J = 12.9$, $^4J_{C,F} = 1.4$); 6.58 (1H, ηη, 3-CH, C₆H₄, $^3J = 8.5$, $^4J = 2.0$); 6.62 (1H, ηηη, 4-CH, C₆H₄, $^3J = 8.5$, $^3J = 6.4$, $^4J = 1.2$); 6.98-7.05 (2H, մ, Ar); 7.11-7.24 (4H, մ, Ar); 7.34 (1H, մ, Ar); 7.40-7.52 (3H, մ, Ar); 7.56 (1H, η, 2-CH, C₆H₃, $^4J = 2.2$); 8.21 (1H, ηη, 6-CH, $^3J = 8.7$, $^4J = 1.1$, C₆H₄); 8.27 (1H, ηηη, $J_1 = J_2 = 7.4$, 6-CH, C₆H₄-F, $J_3 = 1.9$):

Կոմպլեքս 111: Ni^{II}-(S)-2-BrBPB-(S)-Phe: T_{հալ} = 140-142 °C: [α]_D²⁰ = +1473.33 (c

=0.3, MeOH): Գտնված է, %. C 61.29; H 4.40; N 6.38: C₃₄H₃₀BrN₃O₃Ni: Յաջված է, %. C 61.19; H 4.49; N 6.29: ¹H ՄՄՌ սպեկտր (δ, մ.մ., Յg): 1.73 (1H, մ, γ-H_a Pro); 1.89 (1H, մ, δ-H_a Pro); 2.30-2.50 (3H, մ, γ-H_b, β-H_a, H_b Pro); 2.82 (1H, ηη, J=13.7, J=5.4, CH₂CH); 3.09 (1H, ηη, J=13.7, J=4.5, CH₂CH); 3.11 (1H, մ, δ-H_b Pro); 3.38 (1H, ηη, α-H Pro, J=9.9, J=7.0); 3.75 (1H, η, CH₂C₆H₄Br, J=12.9); 4.24 (1H, ηη, CHCH₂, J=5.4, J=4.5); 4.34 (1H, η, CH₂C₆H₄Br); 6.65-6.71 (2H, մ, H-3,4, C₆H₄); 6.84 (1H, լայն, C₆H₅, J=7.7); 7.04 և 7.10-7.20 (1H և 3H, մ, Ar); 7.26-7.34 (2H, մ, Ar); 7.37-7.59 (7H, մ, Ar); 8.15 (1H, η, H-6, C₆H₄, J=8.7); 8.20 (1H, ηη, H-3, C₆H₄Br, J=9.9, J=7.0):

Կոմպոնետ 112: Ni^{II}-(S)-2-BrBPB-(S)-2-F-Phe: T_{հալ}=147-149 °C: [α]_D²⁰ = +1140.05 (c=0.3, MeOH): Գտնված է, %. C 59.39; H 4.14; N 6.21: C₃₄H₂₉BrFN₃O₃Ni: Յաջված է, (%): C 59.58; H 4.23; N 6.13: ¹H ՄՄՌ սպեկտր (δ, մ.մ., Յg): 1.69-1.81 (1H, մ, γ-H_a Pro); 1.85-1.95 (1H, մ, δ-H_a Pro); 2.31-2.50 (3H, մ, γ-H_b, β-H_a, H_b Pro); 2.94 (1H, ηηη, CH₂C₆H₄F, J=13.8, 4.4 և 1.0.); 3.09-3.17 (2H, մ, δ-H_b և CH₂C₆H₄F Pro); 3.39 (1H, ηη, J=10.0, 6.9, α-H Pro); 3.78 (1H, η, J=12.9, CH₂C₆H₄Br); 4.25 (1H, ηη, J=5.6, 4.4, CH); 4.34 (1H, η, J=12.9, CH₂C₆H₄Br); 6.62-6.71 (2H, մ, H-3,4 C₆H₄); 6.99 7.22 (5H, մ, Ar-H); 7.25-7.33 (4H, մ, Ar-H); 7.35-7.59 (5H, մ, Ar-H); 8.16 (1H, ηη, J=7.7, 1.7, H-3, C₆H₄Br); 8.18 (1H, ηη, J=8.6, H-6, C₆H₄):

Կոմպոնետ 113: Ni^{II}-(S)-2-BrBPB-(S)-3-F-Phe: T_{հալ}=155-157 °C: [α]_D²⁰ = +1170.15 (c=0.3, MeOH): Գտնված է, %. C 59.35; H 4.11; N 6.18: C₃₄H₂₉BrFN₃O₃Ni: Յաջված է, %. C 59.58; H 4.23; N 6.13: ¹H ՄՄՌ սպեկտր (δ, մ.մ., Յg): 1.78-1.97 (2H, մ, γ, δ-H_a Pro); 2.38-2.65 (3H, մ, γ-H_b և β-H_{a,b} Pro); 2.83 (1H, ηη, J=13.7, 5.7, CHCH₂C₆H₄F); 3.06 (1H, ηη, J=13.7, 4.5, CHCH₂C₆H₄F); 3.13-3.22 (1H, մ, δ-H_b Pro); 3.41 (1H, ηη, J=10.3, 6.5, α-H Pro); 3.78 (1H, η, J=12.9, CH₂C₆H₄Br); 4.23 (1H, ηη, CHCH₂C₆H₄F, J=5.7, 4.5.); 4.34 (1H, η, CH₂C₆H₄Br, J=12.9); 6.62-6.71 (2H, մ, H-3,4 C₆H₄); 6.84-6.93 (3H, մ, Ar-H); 7.02-7.16 (3H, մ, Ar-H); 7.26-7.38 (3H, մ, Ar-H); 7.42-7.61 (4H, մ, Ar-H); 8.13 (1H, η, J=7.6, 1.5, H-3 C₆H₄Br); 8.14 (1H, η, J=8.7, H-6 C₆H₄):

Կոմպոնետ 114: Ni^{II}-(S)-2-BrBPB-(S)-α-allyl-Gly: T_{հալ}. 138-140 °C: [α]_D²⁰ = +1188° (0.03, CHCl₃): Գտնված է, %. C, 65.52; H 4.81; N 6.70: C₃₀H₂₈BrN₃NiO₃: Յաջված է, %. C 65.57; H 4.86; N 6.75: ¹H ՄՄՌ սպեկտր (δ, մ.մ., Յg): 2.01-2.20 (2H, մ, β-, γ-H Pro); 2.32-2.64 (3H, մ, β-, γ-, δ-H Pro); 2.89 (1H, մ, δ-H Pro); 3.43 (1H, ηη, α-H Pro, J₁=10.7, J₂=6.3); 3.52 (2H, մ, β-H, allyl-Gly); 3.88 (1H, ηη, N-CH₂-C₆H₄Br, J₁=13.0, J₂=0.9) և 4.43 (1H, ηη, -N-CH₂-C₆H₄Br, J₁=13.0, J₂=1.2); 4.00 (1H, ηη, α-H allyl-Gly, J₁=6.6, J₂=4.0), 5.19 (1H, ηη, =CH₂,

$J_1=17.2, J_2= 1.5$) և 5.40 (1H, դդ, =CH₂, $J_1=9.9, J_2= 1.5$); 6.44 (1H, դդտ, -CH=, $J_1=17, J_2=9.9, J_3=7.3$); 6.62-6.71 (2H, մ, Ar); 6.96-7.31 (6H, մ, Ar); 7.45-7.57 (3H, մ, Ar); 8.25 (1H, դ, Ar, $J=8.6$); 8.31 (1H, տդ, Ar, $J_1=7.3, J_2=2.0$):

Կոմպլեքս 115: Ni^{II}-(S)-2-BrBPB-(S)-3,4-Cl₂-Phe: $T_{h_{ուլ}}=153-154$ °C: $[\alpha]_D^{20} = +1663.40$ ($c = 0.3$, MeOH): Գտնված է, %. C 55.29; H 4.00; N 5.61: C₃₄H₂₈BrCl₂N₃O₃Ni: Յաջված է, %. C 55.45; H 3.81; N 5.71: ¹H ՄՄՌ սպեկտր (δ, մ.մ. ՅԳ): 1.84-2.00 (2H, մ, γ, δ-H_a Pro); 2.43-2.57 (3H, մ, β-H_a, H_b, γ-H_b Pro); 2.77 (1H, դդ, $J = 13.8, J = 5.8, \underline{CH_2}C_6H_3Cl_2$); 2.97 (1H, դդ, $J = 13.8, J = 4.2, \underline{CH_2}C_6H_3Cl_2$); 3.13-3.21(1H, մ, δ-H_bPro); 3.43 (1H,դդ, α-H Pro, $J = 9.5, J = 7.1$); 3.77 (1H, դ, $J = 12.8, \underline{CH_2}C_6H_4Br$); 4.22 (1H, դդ, CH, $J = 5.8, J = 4.2$); 4.33 (1H, դ, $\underline{CH_2}C_6H_4Br, J = 12.8$); 6.67-6.70 (2H, մ, H-3,4, C₆H₄); 6.91-6.95 (1H, մ, H-2, C₆H₄); 6.95 (1H, դդ, H-6 C₆H₃Cl₂, $J = 8.2, J = 2.1$); 7.05 (1H, դդդ, Ar, $J = 8.2, J = 7.4, J = 1.6$); 7.15 (1H, դդդ, $J = 8.7, J = 5.1, J = 3.5, H-5 C_6H_4$); 7.21 (1H, դ, $J = 2.1, H-2 C_6H_3Cl_2$); 7.27 7.36 (2H, մ, Ar); 7.47 (1H, դ, $J = 8.2, H-5 C_6H_3Cl_2$); 7.46-7.52 (2H, մ, Ar); 7.54-7.62 (2H, մ, H Ar); 8.13 (1H, դդ, $J = 7.6, J = 1.6, H-3 C_6H_4Br$); 8.16 (1H, լայն դ, $J = 8.7, H-6 C_6H_4$):

Կոմպլեքս 116: Ni^{II}-(S)-3-BrBPB-(S)-Phe: $T_{h_{ուլ}} = 150-152$ °C; $[\alpha]_D^{20} = +1481.08$ ($c = 0.3$, MeOH): Գտնված է, %. C 61.29; H 4.40; N 6.38: C₃₄H₃₀BrN₃O₃Ni: Յաջված է, %. C 61.19; H 4.49; N 6.29: ¹H ՄՄՌ սպեկտր (δ, մ.մ., ՅԳ): 1.73 (1H, մ, γ-H_a Pro); 1.89 (1H, մ, δ-H_a Pro); 2.30-2.50 (3H, մ, γ-H_b, β-H_a,H_b Pro); 2.82 (1H, դդ, $J=13.7, J=5.4, \underline{CH_2}CH$); 3.09 (1H, դդ, $J=13.7, J=4.5, \underline{CH_2}CH$); 3.11 (1H, մ, δ-H_b Pro); 3.38 (1H, դդ, α-H Pro, $J=9.9, J=7.0$); 3.75 (1H, դ, CH₂C₆H₄Br, $J=12.9$); 4.24 (1H, դդ, $\underline{CH}CH_2, J=5.4, J= 4.5$); 4.34 (1H, դ, CH₂C₆H₄Br); 6.65-6.71 (2H, մ, H-3,4, C₆H₄); 6.84 (1H, լայն դ, C₆H₅, $J= 7.7$); 7.04 և 7.10-7.20 (1H և 3H, մ, Ar); 7.26-7.34 (2H, մ, Ar); 7.37-7.59 (7H, մ, Ar); 8.15 (1H, դ, H-6, C₆H₄, $J= 8.7$); 8.20 (1H, դդ, H-3, C₆H₄Br):

Կոմպլեքս 117: Ni^{II}-(S)-3-BrBPB-(S)-2-F-Phe: $T_{h_{ուլ}} = 161-163$ °C; $[\alpha]_D^{20} = +1133.10$ ($c = 0.3$, MeOH): Գտնված է, %. C 59.39; H 4.14; N 6.21: C₃₄H₂₉BrFN₃O₃Ni: Յաջված է, %. C 59.58; H 4.23; N 6.13: ¹H ՄՄՌ սպեկտր (δ, մ.մ., ՅԳ): 1.69-1.81 (1H, մ, γ-H_a Pro); 1.85-1.95 (1H, մ, δ-H_a Pro); 2.31-2.50 (3H, մ, γ-H_b, β-H_a, H_b Pro); 2.94 (1H, դդդ, $J = 13.8, 4.4$ և $1.0, \underline{CH_2}C_6H_4F$); 3.09-3.17 (2H, մ, δ-H_b և $\underline{CH_2}C_6H_4F$ Pro); 3.39 (1H, դդ, $J = 10.0, 6.9, \alpha-H$ Pro); 3.78 (1H, դ, $\underline{CH_2}C_6H_4Br, J = 12.9$); 4.25 (1H, դդ, CH, $J = 5.6, 4.4$); 4.34 (1H, դ, $\underline{CH_2}C_6H_4Br, J = 12.9$); 6.62-6.71 (2H, մ, H-3,4 C₆H₄); 6.99 7.22 (5H, մ, Ar-H); 7.25-7.33 (4H, մ, Ar-H); 7.35-7.59 (5H, մ, Ar-H); 8.16 (1H, դդ, $J = 7.7, 1.7, H-3, C_6H_4Br$); 8.18 (1H, dd, H-6, C₆ H₄, $J = 8.6$):

Կոմպլեքս 118: Ni^{II}-(S)-3-BrBPB-(S)-3-F-Phe: $T_{h_{ուլ}} = 162-163$ °C; $[\alpha]_D^{20} = +1155.10$

(c = 0.3, MeOH): Գտնված է, %. C 59.35; H 4.11; N 6.18: C₃₄H₂₉BrFN₃O₃Ni: Չափված է, %. C 59.58; H 4.23; N 6.13: ¹H ՄՄՌ սպեկտր (δ, մ.մ., ՅԳ): 1.78-1.97 (2H, մ, γ, δ-H_a Pro); 2.38-2.65 (3H, մ, γ-H_b և β-H_{a,b} Pro); 2.83 (1H, դդ, J = 13.7, 5.7, CHCH₂C₆H₄F); 3.06 (1H, դդ, J = 13.7, 4.5, CHCH₂C₆H₄F); 3.13-3.22 (1H, մ, δ-H_b Pro); 3.41 (1H, դդ, α-H Pro, J = 10.3, 6.5); 3.78 (1H, դ, CH₂C₆H₄Br, J = 12.9); 4.23 (1H, դդ, CHCH₂C₆H₄F, J = 5.7, 4.5); 4.34 (1H, դ, CH₂C₆H₄Br, J = 12.9); 6.62-6.71 (2H, մ, H-3,4 C₆H₄); 6.84-6.93 (3H, մ, Ar-H); 7.02-7.16 (3H, մ, Ar-H); 7.26-7.38 (3H, մ, Ar-H); 7.42-7.61 (4H, մ, Ar-H); 8.13 (1H, դ, H-3 C₆H₄Br, J = 7.6, 1.5); 8.14 (1H, դ, J = 8.7, H-6 C₆H₄):

Կոմպլեքս 119: Ni^{II}-(S)-3-BrBPB-(S)-α-allyl-Gly: T_{հալ} = 139-142 °C. [α]_D²⁰ = +1996.08⁰ (c = 0.03, CHCl₃): Գտնված է, %. C 65.54; H 4.83; N 6.72: C₃₀H₂₈BrN₃NiO₃: Չափված է, % C 65.57; H 4.86; N 6.75: ¹H ՄՄՌ սպեկտր (δ, մ.մ., ՅԳ): 2.01-2.17 (2H, մ, β, γ-H Pro); 2.32-2.64 (3H, մ, γ-, β-, δ-H Pro); 2.87 (1H, մ, δ-H Pro); 3.39 (1H, դդ, α-H Pro, J₁=10.7, J₂=6.3); 3.51 (2H, մ, -CH-CH₂ allyl); 3.87 (1H, դդ, NCH₂C₆H₄Br, J₁=13.0, J₂=0.9), և 4.41 (1H, դդ, NCH₂C₆H₄Br, J₁=13.0, J₂=1.2); 4.01 (1H, դդ, -NCH J₁=6.6, J₂=4.0); 5.16 (1H, դդ, CH=CH₂, J₁=17.1, J₂= 1.4) և 5.38 (1H, դդ, CH=CH₂, J₁=9.8, J₂= 1.4); 6.44 (1H, դդտ, -CH₂-CH allyl, J₁=17.2, J₂= 9.9 , J₃=7.3); 6.62-6.69 (2H, մ, Ar); 6.93-7.29 (6H, մ, Ar); 7.45-7.57 (3H, մ, Ar); 8.23 (1H, դ, Ar, J=8.6); 8.30 (1H, տդ, Ar, J₁=7.3, J₂=2.0):

Կոմպլեքս 120: Ni^{II}-(S)-3-BrBPB-(S)-3,4-Cl₂-Phe: T_{հալ} = 150-152 °C; [α]_D²⁰ = +1703.40 (c = 0.3, MeOH): Գտնված է, %. C 55.49; H 4.00; N 5.67: C₃₄H₂₈BrCl₂N₃O₃Ni: Չափված է, %. C 55.45; H 3.81; N 5.71: ¹H ՄՄՌ սպեկտր (δ, մ.մ., ՅԳ): 1.84-2.00 (2H, մ, γ, δ-H_a Pro); 2.43-2.57 (3H, մ, β-H_a, H_b, γ-H_b Pro); 2.77 (1H, դդ, CH₂C₆H₃Cl₂, J = 13.8, J = 5.8); 2.97 (1H, դդ, CH₂C₆H₃Cl₂, J = 13.8, J = 4.2); 3.13-3.21(1H, մ, δ-H_bPro); 3.43 (1H, դդ, α-H Pro J = 9.5, J = 7.1); 3.77 (1H, դ, CH₂C₆H₄Br, J = 12.8); 4.22 (1H, մմ, CH, J = 5.8, J = 4.2); 4.33 (1H, դ, CH₂C₆H₄Br, J = 12.8); 6.67-6.70 (2H, մ, H-3,4, C₆H₄); 6.91-6.95 (1H, մ, H-2, C₆H₄); 6.95 (1H, դդ, H-6 C₆H₃Cl₂, J = 8.2, J = 2.1); 7.05 (1H, դդդ, Ar, J = 8.2, J = 7.4, J = 1.6); 7.15 (1H, դդդ, H-5 C₆H₄, J = 8.7, J = 5.1, J = 3.5); 7.21 (1H, դ, H-2 C₆H₃Cl₂, J = 2.1); 7.27-7.36 (2H, մ, Ar); 7.47 (1H, դ, H-5 C₆H₃Cl₂, J = 8.2); 7.46-7.52 (2H, մ, Ar); 7.54-7.62 (2H, մ, H Ar); 8.13 (1H, դդ, H-3 C₆H₄Br, J = 7.6, J = 1.6); 8.16 (1H, Լայն դ, H-6 C₆H₄, J = 8.7):

Կոմպլեքս 121: Ni^{II}-(S)-4-BrBPB-(S)-Phe: T_{հալ} = 119-121 °C; [α]_D²⁰ = +1101° (c = 0.25, CH₃OH): Գտնված է, %. C 65.51; H 4.82; N 6.71: C₃₄H₃₀BrN₃NiO₃: Չափված է, %. C 65.57; H 4.86; N 6.75: ¹H ՄՄՌ սպեկտր (δ, մ.մ., ՅԳ): 1.68 (1H, մ, γ-CH₂ Prol.); 1.90 (1H, մ,

δ -CH₂ Prol.); 2.25-2.39 (3H, δ , β,γ -CH₂ Prol.); 2.81 (1H, $\eta\eta$, CH₂-Ph, $^2J=13.7$, $^3J=5.6$); 3.08 (1H, $\eta\eta$, CH₂-Ph, $^2J=13.7$, $^3J=4.4$); 3.09 (1H, δ , δ -CH₂ Prol.); 3.27 (1H, $\eta\eta$, α -CH Prol, $^3J=9.6$, $^3J=7.1$); 3.73 (1H, $\eta\eta$, CH₂-Ar, $^2J=12.9$, $^4J_{H,Br}=1.1$); 4.24 (1H, $\eta\eta$, CHCH₂Ph, $^3J=5.6$, $^3J=4.4$); 4.28 (1H, $\eta\eta$, CH₂-Ar; $^2J=12.9$, $^4J_{C,Br}=1.4$); 6.65-6.71 (2H, δ , 3,4-CH, C₆H₄); 6.88 (1H, $\eta\eta$, Ar, $J_1=7.6$, $J_2=1.6$); 6.99 (1H, $\eta\eta\eta$, Ar, $J_1=10.0$, $J_2=8.0$, $J_3=1.5$); 7.09-7.23 (5H, δ , Ar); 7.30-7.46 (5H, δ , Ar); 7.49-7.59 (2H, δ , Ar); 8.29 (1H, $\eta\eta\eta$, 6-CH, C₆H₄-Br, $J_1=7.2$, $J_2=7.3$, $J_3=2.0$); 8.30 (1H, η , 6-CH, C₆H₄, $^3J=8.4$):

Կոմպլեքս 122: Ni^{II}-(S)-4-BrBPB-(S)-2-F-Phe: T_{հալ.} =130-132°C; $[\alpha]_D^{20} = +1025.55^\circ$ (c 0.065, CHCl₃): Գտնված է, %. C 65.43; H 4.56; N 6.79: C₃₄H₂₉FBrN₃NiO₃: Չափված է, %. C 65.38; H 4.64; N 6.73: ¹H ՄՄՌ սպեկտր (δ , մ.մ., Չգ): 1.80 (1H, δ , γ -CH₂ Prol.), 1.94 (1H, $\eta\eta\eta$, δ -CH₂ Prol, $^2J=10.9$, $^3J=9.7$, $^3J=6.5$); 2.28-2.57 (3H, δ , β,γ -CH₂ Prol.); 2.82 (1H, $\eta\eta$, CH₂CH, $^2J=13.7$, $^3J=5.9$); 3.04 (1H, $\eta\eta$, CH₂CH, $^2J=13.7$, $^3J=4.5$); 3.16 (1H, $\eta\eta\eta$, δ -CH₂ Prol, $J_1=10.9$, $J_2=6.4$, $J_3=2.8$); 3.29 (1H, $\eta\eta$, α -CH Prol, $^3J=10.0$, $^3J=7.0$); 3.75 (1H, $\eta\eta$, CH₂-Aryl, $^2J=12.9$, $^4J_{H,F}=1.0$); 4.23 (1H, $\eta\eta$, CHCH₂, $^3J=5.9$, $^3J=4.5$); 4.29 (1H, $\eta\eta$, CH₂-Aryl, $^2J=12.9$, $^4J_{C,F}=1.2$); 6.66 (1H, δ , 3-CH, C₆H₄); 6.68 (1H, δ , 4-CH, C₆H₄); 6.84-6.93 (3H, δ , Ar); 6.99 (1H, $\eta\eta\eta$, Ar, $J_1=10.0$, $J_2=7.9$, $J_3=1.5$); 7.06 (1H, $\eta\eta$, Ar, $J_1=J_2=8.2$, $J_3=2.7$); 7.09-7.23 (3H, δ , Ar); 7.30-7.38 (2H, δ , Ar); 7.43-7.60 (3H, δ , Ar); 8.25 (1H, $\eta\eta\eta$, 6-CH, C₆H₄-F, $J_1=J_2=7.4$, $J_3=2.0$); 8.29 (1H, η , 6-CH, C₆H₄, $^3J=8.6$):

Կոմպլեքս 123: Ni^{II}-(S)-4-BrBPB-(S)-3-F-Phe: T_{հալ.} = 127-129°C: $[\alpha]_D^{20} = +1586.31^\circ$ (c = 0.38, CHCl₃): Գտնված է %. C 65.19; H 4.56; N 6.79: C₃₄H₂₉BrFN₃NiO₃: Չափված է %. C 65.38; H 4.64; N 6.73: ¹H ՄՄՌ սպեկտր (δ , մ.մ., Չգ.): 1.78 (1H, δ , γ -CH₂ Prol.), 1.94 (1H, $\eta\eta$, δ -CH₂ Prol, $^2J=^3J=10.4$, $^3J=6.6$); 2.34-2.45 (3H, δ , β,γ -CH₂ Prol.); 2.79 (1H, $\eta\eta$, CH₂CH, $^2J=13.9$, $^3J=5.6$); 3.03 (1H, $\eta\eta$, CH₂CH, $^2J=13.9$, $^3J=4.4$); 3.13 (1H, δ , δ -CH₂ Prol.); 3.31 (1H, $\eta\eta$, α -CH Prol, $^3J=9.4$, $^3J=7.1$); 3.74 (1H, $\eta\eta$, CH₂-Aryl, $^2J=12.9$, $^4J_{H,F}=1.0$); 4.23 (1H, $\eta\eta$, CHCH₂, $^3J=5.6$, $^3J=4.4$); 4.29 (1H, $\eta\eta$, CH₂-Aryl, $^2J=12.9$, $^4J_{C,F}=1.4$); 6.67 (1H, δ , 3-CH, C₆H₄); 6.69 (1H, δ , 4-CH, C₆H₄); 6.92 (1H, $\eta\eta$, Ar, $J_1=7.3$, $J_2=1.7$); 7.00 (1H, $\eta\eta\eta$, Ar, $J_1=10.0$, $J_2=8.0$, $J_3=1.4$); 7.07-7.24 (7H, δ , Ar); 7.32 (1H, $\eta\eta$, $J_1=6.8$, $J_2=2.0$); 7.44-7.61 (3H, δ , Ar); 8.28 (1H, $\eta\eta\eta$, $J_1=J_2=7.4$, $J_3=2.0$, 6-CH, C₆H₄-F); 8.30 (1H, η , $^3J=8.5$, 6-CH, C₆H₄):

Կոմպլեքս 124: Ni^{II}-(S)-4-Br-BPB-(S)- α -allyl-Gly: T_{հալ.} 141-143 °C: $[\alpha]_D^{20} = +2000.11^0$ (c 0.029, CHCl₃): Գտնված է, %. C 65.52; H 4.83; N 6.77: C₃₀H₂₈BrN₃NiO₃: Չափված է, %. C, 65.57; H, 4.86; N, 6.75: ¹H ՄՄՌ սպեկտր (δ , մ.մ., Չգ.): 2.02-2.22

(2H, δ , β, γ -H Pro), 2.32-2.63 (3H, δ , γ , β , δ -H Pro), 2.85 (1H, δ , δ -H Pro), 3.40 (1H, η, η , α -H Pro, $J_1=10.7, J_2=6.3$); 3.51 (2H, δ , -CH-CH₂ allyl); 3.84 (1H, η, η , -NCH₂C₆H₄Br, $J_1=13.0, J_2=0.9$) և 4.41 (1H, η, η , NCH₂C₆H₄Br, $J_1=13.0, J_2=1.2$); 4.03 (1H, η, η , -NCH, $J_1=6.6, J_2=4.0$); 5.18 (1H, η, η , CH=CH₂, $J_1=16.9, J_2=1.3$) և 5.42 (1H, η, η , CH=CH₂, $J_1=9.7, J_2=1.3$); 6.41 (1H, η, η, η , -CH₂-CH-allyl, $J_1=17.2, J_2=9.9, J_3=7.3$); 6.62-6.73 (2H, δ , Ar); 6.97-7.30 (6H, δ , Ar); 7.44-7.57 (3H, δ , Ar), 8.24 (1H, η , Ar, $J=8.6$); 8.32 (1H, η, η , Ar, $J_1=7.3, J_2=2.0$):

Կոմպլեքս 125: Ni^{II}-(S)-4-BrBPB-(S)-3,4-Cl₂-Phe: T_{հալ}=161-162 °C; $[\alpha]_D^{20} = +1323.45$ (c = 0.3, MeOH): Գտնված է, %. C 55.32; H 4.03; N 5.64: C₃₄H₂₈BrCl₂N₃O₃Ni: Յուրաքանչյուր է, %. C 55.45; H 3.81; N 5.71: ¹H ՄՄՌ սպեկտր (δ, մ.մ., Յg): 1.84-2.00 (2H, δ , γ , δ -H_a Pro); 2.43-2.57 (3H, δ , β -H_a, H_b, γ -H_b Pro); 2.77 (1H, η, η , $J = 13.8, J = 5.8$, CH₂C₆H₃Cl₂); 2.97 (1H, η, η , $J = 13.8, J = 4.2$, CH₂C₆H₃Cl₂); 3.13-3.21 (1H, δ , δ -H_bPro); 3.43 (1H, η, η , $J = 9.5, J = 7.1$, α -H Pro); 3.77 (1H, η , $J = 12.8$, CH₂C₆H₄Br); 4.22 (1H, η, η , $J = 5.8, J = 4.2$, CH); 4.33 (1H, η , $J = 12.8$, CH₂C₆H₄Br); 6.67-6.70 (2H, δ , H-3,4, C₆H₄); 6.91-6.95 (1H, δ , H-2, C₆H₄); 6.95 (1H, η, η , $J = 8.2, J = 2.1$, H-6 C₆H₃Cl₂); 7.05 (1H, η, η, η , $J = 8.2, J = 7.4, J = 1.6$, Ar); 7.15 (1H, η, η, η , $J = 8.7, J = 5.1, J = 3.5$, H-5 C₆H₄); 7.21 (1H, η , $J = 2.1$, H-2 C₆H₃Cl₂); 7.27-7.36 (2H, δ , Ar); 7.47 (1H, η , $J = 8.2$, H-5 C₆H₃Cl₂); 7.46-7.52 (2H, δ , Ar); 7.54-7.62 (2H, δ , H Ar); 8.13 (1H, η, η , $J = 7.6, J = 1.6$, H-3 C₆H₄Br); 8.16 (1H, η , $J = 8.7$, H-6 C₆H₄):

Կոմպլեքս 126: Ni^{II}-(S)-2-BrBPB-(S)- α -MePhe: T_{հալ}=174-176 °C: $[\alpha]_D^{20} = +1529.60$ (c = 0.5, MeOH): Գտնված է, (%): C 61.29; H 4.40; N, 6.38: C₃₅H₃₂BrN₃O₃Ni: Յուրաքանչյուր է, (%): C 61.49; H 4.53; N 6.00: ¹H ՄՄՌ սպեկտր (δ, մ.մ., Յg): 1.00 (3H, δ , u, CH₃); 1.73 (1H, δ , γ -H_a Pro); 1.89 (1H, δ , δ -H_a Pro); 2.30-2.50 (3H, δ , γ -H_b, β -H_a, H_b Pro); 2.82 (1H, η, η , $J=13.7, J=5.4$, CH₂CH); 3.09 (1H, η, η , $J=13.7, J=4.5$, CH₂CH); 3.11 (1H, δ , δ -H_b Pro); 3.38 (1H, η, η , α -H Pro, $J=9.9, J=7.0$); 3.75 (1H, η , CH₂C₆H₄Br, $J=12.9$); 4.24 (1H, η, η , CHCH₂, $J=5.4, J=4.5$); 4.34 (1H, η , CH₂C₆H₄Br; 6.65-6.71 (2H, δ , H-3,4, C₆H₄); 6.84 (1H, η , $J = 7.7$); 7.04 և 7.10-7.20 (1H և 3H, δ , Ar); 7.26-7.34 (2H, δ , Ar); 7.37-7.59 (7H, δ , Ar); 8.15 (1H, η , H-6, C₆H₄, $J=8.7$); 8.20 (1H, η, η , H-3, C₆H₄Br, $J=13.6, J=4.4$):

Կոմպլեքս 127: Ni^{II}-(S)-2-BrBPB-(S)- α -Me-2-FPhe: T_{հալ}=189-191 °C: $[\alpha]_D^{20} = +1301.09$ (c = 0.4, MeOH): Գտնված է, (%): C, 60.19; H 4.54; N 6.11: C₃₅H₃₁BrFN₃O₃Ni: Յուրաքանչյուր է, (%): C 60.10; H 4.44; N, 6.01: ¹H ՄՄՌ սպեկտր (δ, մ.մ., Յg): 1.07 (3H, δ , u, CH₃); 1.64-1.78 (1H, δ , γ -H_a Pro); 1.80-1.92 (1H, δ , δ -H_a Pro); 2.29-2.47 (3H, δ , γ -H_b, β -H_a, H_b Pro); 2.92 (1H, η, η, η , CH₂C₆H₄F, $J = 13.8, 4.4$ և 1.0); 3.09-3.17 (2H, δ , δ -H_b և CH₂C₆H₄F); 3.39

(1H, ηη, $J = 10.0, 6.7$, α-H Pro); 3.76 (1H, η, $\underline{\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{Br}}$, $J = 12.9$); 4.25 (1H, ηη, CH, $J = 5.6, 4.4$); 4.34 (1H, η, $\underline{\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{Br}}$, $J = 12.9$); 6.60-6.69 (2H, μ , H-3,4 C₆H₄); 6.99 7.22 (5H, μ , Ar-H); 7.25-7.33 (4H, μ , Ar-H); 7.35-7.59 (5H, μ , Ar-H); 8.16 (1H, ηη, C₆ H₄Br, $J = 7.6, 1.7$, H-3); 8.18 (1H, ηη, $J = 8.7$, H-6, C₆ H₄):

Կոմպլեքս 128: Ni^{II}-(S)-2-BrBPB-(S)-α-Me-3-FPhe: T_{հալ} = 150-152 °C: $[\alpha]_D^{20} = +1274.18$ (c = 0.3, MeOH): Գտնված է, %. C 60.20; H 4.31; N 6.21: C₃₅H₃₁BrFN₃O₃Ni: Չափված է, %. C 60.01; H 4.44; N 6.01: ¹H ՄՄՌ սպեկտր (δ, մ.մ., Չց): 1.04 (3H, u, CH₃); 1.73-1.94 (2H, μ , γ, δ-H_a Pro); 2.36-2.60 (3H, μ , γ-H_b և β-H_{a,b} Pro); 2.86 (1H, ηη, $\text{CHCH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$, $J = 13.5, 5.6,$); 3.06 (1H, ηη, $\text{CHCH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$, $J = 13.7, 4.5$); 3.15-3.22 (1H, μ , δ-H_b Pro); 3.44 (1H, ηη, α-H Pro, $J = 10.4, 6.6$); 3.82 (1H, η, $\underline{\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{Br}}$, $J = 12.9$); 4.23 (1H, ηη, $\underline{\text{CHCH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{F}}$, $J = 5.7, 4.5$); 4.36 (1H, η, $\underline{\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{Br}}$, $J = 12.9$); 6.60-6.70 (2H, μ , H-3,4 C₆H₄); 6.84-6.96 (3H, μ , Ar-H); 7.03-7.17 (3H, μ , Ar-H); 7.29-7.40 (3H, μ , Ar-H); 7.46-7.66 (4H, μ , Ar-H); 8.15 (1H, d, H-3 C₆H₄Br, $J = 7.7, 1.6$); 8.12 (1H, η, H-6 C₆H₄, $J = 8.7$):

Կոմպլեքս 129: Ni^{II}-(S)-2-BrBPB-(S)-α-allyl-Ala: T_{հալ} = 194-196 °C: $[\alpha]_D^{20} = +742.3^0$: Գտնվել է (%): C, 63.42; H, 5.11; N, 7.12: C₃₁H₃₀BrN₃NiO₃: Չափված է, %. C 63.46; H 5.15; N 7.16: ¹H ՄՄՌ սպեկտր (δ, մ.մ., Չց): 1,12 (3H, u, Me); 2,09. (2H, μ , β, γ-H, Pro); 2,36 (1H, ηηη, $\underline{\text{CH}_2\text{-CH=CH}_2}$, ² $J = 14,2$, ³ $J = 7,6$, $J^4 = 1,4$); 2,44 (1H, ηηη, $\underline{\text{CH}_2\text{-CH=CH}_2}$, ² $J = 14,2$, ³ $J = 6,9$, $J = 1,4$); 2,50 (2H, μ , β-, γ-H, Pro); 2,54 (1H, μ , δ-Pro); 3,24 (1H, μ , δ-H Pro); 3,51(1H, μ , α-H Pro); 3,52 և 4,18 (2H, η, AB, NCH_2Ar , $J_{AB}=12,7$); 5,16 (1H, η, -CH=CH_2 , $J = 17,0$); 5,31 (1H, η, -CH=CH_2 , $J = 10,3$); 6,42 (1H, μ , $\text{CH}_2\text{-CH=CH}_2$); 6,61 (3H, μ , Ar); 7,13 (2H, μ , Ar); 7,19-7,61 (6H, μ , Ar); 8,02 (1H, η, Ar, ³ $J = 8,8$); 8,68 (1H, η, Ar, ⁴ $J = 2,2$):

Կոմպլեքս 130: Ni^{II}-(S)-2-BrBPB-(S)-α-Me-3,4-Cl₂Phe: T_{հալ} = 165-167 °C: $[\alpha]_D^{20} = +1560.10$ (c = 0.4, MeOH): Գտնված է, %. C 56.19; H 4.10; N 5.40: C₃₅H₃₀BrCl₂N₃O₃Ni: Չափված է, %. C 56.02; H 4.00; N 5.60: ¹H ՄՄՌ սպեկտր (δ, մ.մ., Հց): 1.09 (3H, u, Me); 1.84-2.00 (2H, μ , γ, δ-H_a Pro); 2.43-2.57 (3H, μ , β-H_a, H_b, γ-H_b Pro); 2.77 (1H, ηη, $J = 13.8, J = 5.8$, $\underline{\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_3\text{Cl}_2}$); 2.97 (1H, ηη, $J = 13.8, J = 4.2$, $\underline{\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_3\text{Cl}_2}$); 3.13-3.21(1H, μ , δ-H_bPro); 3.43 (1H, ηη, $J = 9.5, J = 7.1$, α-H Pro); 3.77 (1H, η, $J = 12.8$, $\underline{\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{Br}}$); 4.22 (1H, ηη, $J = 5.8, J = 4.2$, CH); 4.33 (1H, η, $J = 12.8$, $\underline{\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{Br}}$); 6.67-6.70 (2H, μ , H-3,4, C₆H₄); 6.91-6.95 (1H, μ , H-2, C₆H₄); 6.95 (1H, ηη, $J = 8.2, J = 2.1$, H-6 C₆H₃Cl₂); 7.05 (1H, ηηη, $J = 8.2, J = 7.4, J = 1.6$, Ar); 7.15 (1H, ηηη, $J = 8.7, J = 5.1, J = 3.5$, H-5 C₆H₄); 7.21 (1H, η, $J = 2.1$, H-2 C₆H₃Cl₂); 7.27 7.36 (2H, μ , Ar); 7.47 (1H, η, $J = 8.2$, H-5 C₆H₃Cl₂); 7.46-7.52 (2H, μ , Ar); 7.54-7.62 (2H, μ , H Ar); 8.13 (1H, ηη, $J = 7.6, J = 1.6$, H-3 C₆H₄Br); 8.16 (1H, μ ալ և η, $J = 8.7$, H-6 C₆H₄):

Կոմպլեքս 131: Ni^{II}-(S)-3-BrBPB-(S)- α -MePhe: $T_{\text{հալ}} = 180-182 \text{ }^\circ\text{C}$; $[\alpha]_D^{20} = +1583.18$ (c = 0.5, MeOH): Գտնված է, %. C 61.33; H 4.45; N 6.30: $\text{C}_{35}\text{H}_{32}\text{BrN}_3\text{O}_3\text{Ni}$: Չափված է, %. C 61.19; H 4.49; N 6.29: ^1H ՄՄՌ սպեկտր (δ, մ.մ., Չգ): 0.97 (3H, u, CH₃); 1.71 (1H, մ, γ -H_a Pro); 1.84 (1H, մ, δ -H_a Pro); 2.33-2.48 (3H, մ, γ -H_b, β -H_a, H_b Pro); 2.84 (1H, դդ, $J=13.7$, $J=5.4$, CH₂CH); 3.14 (1H, դդ, $J=13.7$, $J=4.5$, CH₂CH); 3.10 (1H, մ, δ -H_b Pro); 3.39 (1H, դդ, α -H Pro, $J=9.9$, $J=7.1$); 3.75 (1H, դ, CH₂C₆H₄Br, $J=12.9$); 4.26 (1H, դդ, CHCH₂, $J=5.4$, $J=4.5$); 4.36 (1H, դ, CH₂C₆H₄Br, $J=12.9$); 6.60-6.70 (2H, m, H-3,4, C₆H₄); 6.82 (1H, լայն դ, H-2, C₆H₄C₆H₅, $J=7.6$); 7.06 և 7.12-7.21 (1H և 3H, մ, Ar); 7.27-7.35 (2H, մ, Ar); 7.38-7.61 (7H, մ, Ar); 8.19 (1H, դ, H-6, C₆H₄, $J=8.6$); 8.23 (1H, դդ, H-3, C₆H₄Br, $J=5.5$, $J=4.3$):

Կոմպլեքս 132: Ni^{II}-(S)-3-BrBPB-(S)- α -Me-2-FPhe: $T_{\text{հալ}} = 177-179 \text{ }^\circ\text{C}$; $[\alpha]_D^{20} = +1253.00$ (c = 0.4, MeOH): Գտնված է, %. C, 60.24; H, 4.54; N 6.11: $\text{C}_{35}\text{H}_{31}\text{BrFN}_3\text{O}_3\text{Ni}$: Չափված է, %. C 60.10; H, 4.44; N 6.01: ^1H ՄՄՌ սպեկտր (δ, մ.մ., Չգ): 1.07 (3H, u, CH₃); 1.70-1.83 (1H, մ, γ -H_a Pro); 1.85-1.95 (1H, մ, δ -H_a Pro); 2.33-2.52 (3H, մ, γ -H_b, β -H_a, H_b Pro); 2.95 (1H, դդդ, $J=13.6$, 4.5 և 1.0, CH₂C₆H₄F); 3.09-3.17 (2H, մ, δ -H_b և CH₂C₆H₄F Pro); 3.39 (1H, դդ, $J=10.0$, 7.0, α -H Pro); 3.78 (1H, դ, $J=12.9$, CH₂C₆H₄Br); 4.25 (1H, դդ, $J=5.6$, 4.4, CH); 4.34 (1H, դ, $J=12.9$, CH₂C₆H₄Br); 6.64-6.71 (2H, մ, H-3,4 C₆H₄); 7.03 7.22 (5H, մ, Ar-H); 7.28-7.37 (4H, մ, Ar-H); 7.35-7.59 (5H, մ, Ar-H); 8.16 (1H, դդ, $J=7.7$, 1.7, H-3, C₆H₄Br); 8.21 (1H, դդ, $J=8.5$, H-6, C₆H₄):

Կոմպլեքս 133: Ni^{II}-(S)-3-BrBPB-(S)- α -Me-3-FPhe: $T_{\text{հալ}} = 162-163 \text{ }^\circ\text{C}$; $[\alpha]_D^{20} = +1256.08$ (c = 0.3, MeOH): Գտնված է, %. C 59.95; H 4.53; N 6.10: $\text{C}_{35}\text{H}_{31}\text{BrFN}_3\text{O}_3\text{Ni}$: Չափված է, %. C 60.01; H 4.44; N 6.01: ^1H ՄՄՌ սպեկտր (δ, մ.մ., Հգ): 1.04 (3H, u, CH₃); 1.78-1.97 (2H, մ, γ , δ -H_a Pro); 2.38-2.65 (3H, մ, γ -H_b և β -H_{a,b} Pro); 2.83 (1H, դդ, $J=13.7$, 5.7, CHCH₂C₆H₄F); 3.06 (1H, դդ, $J=13.7$, 4.5, CHCH₂C₆H₄F); 3.13-3.22 (1H, մ, δ -H_b Pro); 3.41 (1H, դդ, $J=10.3$, 6.5, α -H Pro); 3.78 (1H, դ, $J=12.9$, CH₂C₆H₄Br); 4.23 (1H, դդ, $J=5.6$, 4.4, CHCH₂C₆H₄F); 4.34 (1H, դ, $J=12.9$, CH₂C₆H₄Br); 6.62-6.71 (2H, մ, H-3,4 C₆H₄); 6.84-6.93 (3H, մ, Ar-H); 7.02-7.16 (3H, մ, Ar-H); 7.26-7.38 (3H, մ, Ar-H); 7.42-7.61 (4H, մ, Ar-H); 8.13 (1H, դ, $J=7.6$, 1.5, H-3 C₆H₄Br); 8.15 (1H, դ, $J=8.7$, H-6 C₆H₄):

Կոմպլեքս 134: Ni^{II}-(S)-3-BrBPB-(S)- α -allyl-Ala: $T_{\text{հալ}} = 170-172 \text{ }^\circ\text{C}$; $[\alpha]_D^{20} = +1396.08^0$ (c 0.04, CHCl₃): Գտնված է, %. C 63.54; H 4.33; N 7.02: $\text{C}_{31}\text{H}_{30}\text{BrN}_3\text{NiO}_3$: Չափված է, %. C 63.46; H 4.15; N 7.16: ^1H ՄՄՌ սպեկտր (δ, մ.մ., Չգ): 1.12 (3H, u, Me); 2.09 (2H, մ, β , γ -H, Pro); 2.36 (1H, դդդ, CH₂-CH=CH₂, $^2J=14.2$, $^3J=7.6$, $J^4=1.4$); 2.44

(1H, ηηη, $\underline{\text{CH}_2}\text{-CH=CH}_2$, $^2J = 14.2$, $^3J = 6.9$, $J = 1.4$); 2.50 (2H, υ, β-, γ-H, Pro); 2.54 (1H, υ, δ-Pro); 3.24 (1H, υ, δ-H Pro); 3.51 (1H, υ, α-H Pro); 3.52 և 4.18 (2H, η, AB, $\underline{\text{NCH}_2}\text{Ar}$, $J_{AB}=12.7$); 5.16 (1H, η, $-\text{CH}=\underline{\text{CH}_2}$, $J = 17.0$); 5.31 (1H, η, $-\text{CH}=\underline{\text{CH}_2}$, $J = 10.3$); 6.42 (1H, υ, $\text{CH}_2\text{-}\underline{\text{CH}}=\text{CH}_2$); 6.61 (3H, υ, Ar), 7.13 (2H, υ, Ar); 7.19-7.61 (6H, υ, Ar), 8.02 (1H, η, Ar, $^3J = 8.8$); 8.68 (1H, η, Ar, $^4J = 2.2$):

Կոմպլեքս 135: $\text{Ni}^{\text{II}}\text{-(S)-3-BrBPB-(S)-}\alpha\text{-Me-3,4-Cl}_2\text{Phe}$: $T_{\text{հալ}} = 173\text{-}174\text{ }^\circ\text{C}$; $[\alpha]_D^{20} = +1703.40$ ($c = 0.4$, MeOH): Գտնված է, %. C 56.15; H 4.00; N 5.69: $\text{C}_{35}\text{H}_{30}\text{BrCl}_2\text{N}_3\text{O}_3\text{Ni}$: Յաջված է, %. C, 56.02; H, 4.00; N, 5.60: ^1H ՄՄՌ սպեկտր (δ, մ.մ., ՅԳ): 1.05 (3H, υ, Me); 1.84-2.00 (2H, υ, γ, δ-H_a Pro); 2.43-2.57 (3H, υ, β-H_a, H_b, γ-H_b Pro); 2.77 (1H, ηη, $\underline{\text{CH}_2}\text{C}_6\text{H}_3\text{Cl}_2$, $J = 13.8$, $J = 5.8$); 2.97 (1H, ηη, $\underline{\text{CH}_2}\text{C}_6\text{H}_3\text{Cl}_2$, $J = 13.8$, $J = 4.2$); 3.13-3.21 (1H, υ, δ-H_bPro); 3.43 (1H, ηη, $J = 9.5$, $J = 7.1$, α-H Pro); 3.77 (1H, η, $\underline{\text{CH}_2}\text{C}_6\text{H}_4\text{Br}$, $J = 12.8$); 4.22 (1H, ηη, CH, $J = 5.8$, $J = 4.2$); 4.33 (1H, η, $\underline{\text{CH}_2}\text{C}_6\text{H}_4\text{Br}$, $J = 12.8$); 6.67-6.70 (2H, υ, H-3,4, C₆H₄); 6.91-6.95 (1H, υ, H-2, C₆H₄); 6.95 (1H, ηη, H-6 C₆H₃Cl₂, $J = 8.2$, $J = 2.1$); 7.05 (1H, ηηη, Ar, $J = 8.2$, $J = 7.4$, $J = 1.6$); 7.15 (1H, ηηη, H-5 C₆H₄, $J = 8.7$, $J = 5.1$, $J = 3.5$); 7.21 (1H, η, H-2 C₆H₃Cl₂, $J = 2.1$); 7.27- 7.36 (2H, υ, Ar); 7.47 (1H, η, H-5 C₆H₃Cl₂, $J = 8.2$); 7.46-7.52 (2H, υ, Ar); 7.54-7.62 (2H, υ, H-2 Ar); 8.13 (1H, ηη, $J = 7.6$, $J = 1.6$, H-3 C₆H₄Br); 8.16 (1H, և այ ն. η, $J = 8.7$, H-6 C₆H₄):

Կոմպլեքս 136: $\text{Ni}^{\text{II}}\text{-(S)-4-BrBPB-(S)-}\alpha\text{-MePhe}$: $T_{\text{հալ}} = 172\text{-}173\text{ }^\circ\text{C}$; $[\alpha]_D^{20} = +1401^\circ$ ($c = 0.5$, CH₃OH): Գտնված է, %. C 65.51; H 4.82; N 6.71: $\text{C}_{35}\text{H}_{32}\text{BrN}_3\text{NiO}_3$: Յաջված է, %. C 65.57; H 4.86; N 6.75: ^1H ՄՄՌ սպեկտր (δ, մ.մ., ՅԳ): 1.07 (3H, υ, CH₃); 1.68 (1H, υ, γ-CH₂ Prol.); 1.90 (1H, υ, δ-CH₂ Prol.); 2.25-2.39 (3H, υ, β,γ-CH₂ Prol.); 2.81 (1H, ηη, $^2J = 13.7$, $^3J = 5.6$, CH₂-Ph); 3.08 (1H, ηη, CH₂-Ph, $^2J = 13.7$, $^3J = 4.4$); 3.09 (1H, υ, δ-CH₂ Prol.); 3.27 (1H, ηη, α-CH Prol, $^3J = 9.6$, $^3J = 7.1$); 3.73 (1H, ηη, CH₂-Ar, $^2J = 12.9$, $^4J_{\text{H,Br}} = 1.1$); 4.24 (1H, ηη, $\underline{\text{CHCH}_2}\text{Ph}$, $^3J = 5.6$, $^3J = 4.4$); 4.28 (1H, ηη, CH₂-Ar, $^2J = 12.9$, $^4J_{\text{C,Br}} = 1.4$); 6.65-6.71 (2H, υ, 3,4-CH, C₆H₄); 6.88 (1H, ηη, Ar, $J_1 = 7.6$, $J_2 = 1.6$); 6.99 (1H, ηηη, Ar, $J_1 = 10.0$, $J_2 = 8.0$, $J_3 = 1.5$); 7.09-7.23 (5H, υ, Ar); 7.30-7.46 (5H, υ, Ar); 7.49-7.59 (2H, υ, Ar); 8.29 (1H, ηηη, 6-CH, C₆H₄-Br, $J_1 = 7.2$, $J_2 = 7.3$, $J_3 = 2.0$), 8.30 (1H, η, 6-CH, C₆H₄, $^3J = 8.4$):

Կոմպլեքս 137: $\text{Ni}^{\text{II}}\text{-(S)-4-BrBPB-(S)-}\alpha\text{-Me-2-FPhe}$: $T_{\text{հալ}} = 183\text{-}185\text{ }^\circ\text{C}$; $[\alpha]_D^{20} = +1313.08$ ($c = 0.5$, MeOH): Գտնված է %. C 60.25; H 4.59; N 6.18: $\text{C}_{35}\text{H}_{31}\text{BrFN}_3\text{O}_3\text{Ni}$: Յաջված է, %. C 60.10; H 4.44; N 6.01: ^1H ՄՄՌ սպեկտր (δ, մ.մ., ՅԳ): 1.04 (3H, υ, CH₃); 1.71-1.85 (1H, υ, γ-H_a Pro); 1.89-1.99 (1H, υ, δ-H_a Pro); 2.34-2.51 (3H, υ, γ-H_b, β-H_a, H_b Pro); 2.97 (1H, ηηη, $J = 13.4$, 4.4 և 1.0, $\underline{\text{CH}_2}\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$); 3.11-3.15 (2H, υ, δ-H_b և $\underline{\text{CH}_2}\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$ Pro);

3.46 (1H, ηη, $J = 10.0, 7.0$, α-H Pro); 3.78 (1H, η, $J = 12.9$, $\underline{\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{Br}}$); 4.29 (1H, ηη, $J = 5.6, 4.4$, CH); 4.34 (1H, η, $J = 12.9$, $\underline{\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{Br}}$); 6.64-6.71 (2H, μ , H-3,4 C_6H_4); 7.03 7.22 (5H, μ , Ar-H); 7.30-7.39 (4H, μ , Ar-H); 7.37-7.63 (5H, μ , Ar-H); 8.18 (1H, ηη, $J = 7.7, 1.7$, H-3, $\text{C}_6\text{H}_4\text{Br}$); 8.26 (1H, ηη, $J = 8.5$, H-6, C_6H_4):

Կոմպլեքս 138: $\text{Ni}^{\text{II}}\text{-(S)-4-BrBPB-(S)-}\alpha\text{-Me-3-F-Phe}$: $T_{\text{հալ.}} = 191\text{-}193^\circ\text{C}$; $[\alpha]_D^{20} = +1586.31^\circ$ ($c = 0.45$, CHCl_3): Գտնված է, %. C 60.19; H 4.56; N 6.39: $\text{C}_{35}\text{H}_{31}\text{BrFN}_3\text{NiO}_3$: Չաշվված է, %. C 60.01; H 4.44; N 6.01: ^1H ՄՄՌ սպեկտր (δ, մ.մ., Չց): 1.00 (3H, s, CH_3); 1.78 (1H, μ , γ- CH_2 Pro), 1.94 (1H, սոդ, δ- CH_2 Prol, $^2J=^3J = 10.4$, $^3J = 6.6$); 2.34-2.45 (3H, μ , β,γ- CH_2 Prol.); 2.79 (1H, ηη, $\underline{\text{CH}_2\text{CH}}$, $^2J = 13.9$, $^3J = 5.6$); 3.03 (1H, ηη, $\underline{\text{CH}_2\text{CH}}$, $^2J = 13.9$, $^3J = 4.4$); 3.13 (1H, μ , δ- CH_2 Prol.); 3.31 (1H, ηη, α-CH Prol, $^3J = 9.4$, $^3J = 7.1$); 3.74 (1H, ηη, $\text{CH}_2\text{-Ar}$, $^2J = 12.9$, $^4J_{\text{H,F}} = 1.0$); 4.23 (1H, ηη, $\underline{\text{CHCH}_2}$, $^3J = 5.6$, $^3J = 4.4$); 4.29 (1H, ηη, $\text{CH}_2\text{-Ar}$, $^2J = 12.9$, $^4J_{\text{C,F}} = 1.4$); 6.67 (1H, μ , 3-CH, C_6H_4); 6.69 (1H, μ , 4-CH, C_6H_4); 6.92 (1H, ηս, Ar, $J_1 = 7.3$, $J_2 = 1.7$); 7.00 (1H, ηηη, Ar, $J_1 = 10.0$, $J_2 = 8.0$, $J_3 = 1.4$); 7.07-7.24 (7H, μ , Ar); 7.32 (1H, ηս, $J_1 = 6.8$, $J_2 = 2.0$); 7.44-7.61 (3H, μ , Ar); 8.28 (1H, ηηη, $J_1=J_2 = 7.4$, $J_3 = 2.0$, 6-CH, $\text{C}_6\text{H}_4\text{-F}$), 8.30 (1H, η, $^3J = 8.5$, 6-CH, C_6H_4):

Կոմպլեքս 139: $\text{Ni}^{\text{II}}\text{-(S)-4-Br-BPB-(S)-}\alpha\text{-allyl-Ala}$: $T_{\text{հալ.}} = 207\text{-}208^\circ\text{C}$: $[\alpha]_D^{20} = +721^\circ$ ($c = 0.25$ CHCl_3): Գտնված է, %. C 63.43; H 5.15; N 7.09: $\text{C}_{31}\text{H}_{30}\text{FN}_3\text{NiO}_3$: Չաշվված է. %. C 63.46; H 5.15; N 7.16: ^1H ՄՄՌ սպեկտր (δ, մ.մ., Չց): 1.12 (3H, u, Me); 2.09 (2H, μ , β, γ-Pro); 2.36 (1H, ηηս, $\underline{\text{CH}_2\text{-CH=CH}_2}$, $^2J = 14.2$, $^3J = 7.6$, $J^4 = 1.4$); 2.44 (1H, ηηս, $\underline{\text{CH}_2\text{-CH=CH}_2}$, $^2J = 14.2$, $^3J = 6.9$, $J = 1.4$); 2.50 (2H, μ , β-, γ-H, Pro), 2.54 (1H, μ , δ-H, Pro); 3.24 (1H, μ , δ-H Pro); 3.51 (1H, μ , α-H Pro), 3.52 և 4.18 (2H, η, AB, NCH_2Ar , $J_{\text{AB}} = 12.7$); 5.16 (1H, η, $-\text{CH}=\underline{\text{CH}_2}$, $J = 17.0$); 5.30 (1H, η, $-\text{CH}=\underline{\text{CH}_2}$, $J = 10.3$); 6.42 (1H, μ , $\text{CH}_2\text{-}\underline{\text{CH}}=\text{CH}_2$); 6.61 (3H, μ , Ar); 7,13 (2H, μ , Ar); 7.19-7.61 (6H, μ , Ar); 8.02 (1H, η, Ar, $^3J = 8.8$); 8.68 (1H, η, Ar, $^4J = 2.2$):

Կոմպլեքս 140: $\text{Ni}^{\text{II}}\text{-(S)-4-BrBPB-(S)-}\alpha\text{-Me-3,4-Cl}_2\text{Phe}$: $T_{\text{հալ.}} = 164\text{-}166^\circ\text{C}$; $[\alpha]_D^{20} = +1363.15$ ($c = 0.4$, MeOH): Գտնված է, %. C 55.32; H 4.03; N 5.64: $\text{C}_{34}\text{H}_{28}\text{BrCl}_2\text{N}_3\text{O}_3\text{Ni}$: Չաշվված է, %. C 56.02; H 4.00; N 5.60: ^1H ՄՄՌ սպեկտր (δ, մ.մ., Չց): 1.03 (3H, u, Me); 1.84-2.00 (2H, μ , γ, δ- H_a Pro); 2.43-2.57 (3H, μ , β- H_a , H_b , γ- H_b Pro); 2.77 (1H, ηη, $J = 13.8$, $J = 5.8$, $\underline{\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_3\text{Cl}_2}$); 2.97 (1H, ηη, $J = 13.8$, $J = 4.2$, $\underline{\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_3\text{Cl}_2}$); 3.13-3.21 (1H, μ , δ- H_b Pro); 3.43 (1H, ηη, $J = 9.5$, $J = 7.1$, α-H Pro); 3.77 (1H, η, $J = 12.8$, $\underline{\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{Br}}$); 4.22 (1H, ηη, $J = 5.8$, $J = 4.2$, CH); 4.33 (1H, η, $J = 12.8$, $\underline{\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{Br}}$); 6.67-6.70 (2H, μ , H-3,4, C_6H_4); 6.91-6.95 (1H, μ , H-2, C_6H_4); 6.95 (1H, ηη, $J = 8.2$, $J = 2.1$, H-6 $\text{C}_6\text{H}_3\text{Cl}_2$); 7.05 (1H, ηηη, $J = 8.2$, $J = 7.4$, $J = 1.6$, Ar); 7.15 (1H, ηηη, $J = 8.7$, $J = 5.1$, $J = 3.5$, H-5 C_6H_4); 7.21 (1H, η, $J = 2.1$, H-2

C₆H₃Cl₂); 7.27 7.36 (2H, մ, Ar); 7.47 (1H, դ, $J = 8.2$, H-5 C₆H₃Cl₂); 7.46-7.52 (2H, մ, Ar); 7.54-7.62 (2H, մ, H Ar); 8.13 (1H, դդ, $J = 7.6$, $J = 1.6$, H-3 C₆H₄Br); 8.16 (1H, լ այ ն. դ, $J = 8.7$, H-6 C₆H₄):

Կոմպլեքս 143: Ni^{II}-(S)-3,4-DMBPB-(S)-Phe: T_{հալ} = 129-130 °C: $[\alpha]_D^{20} = +2085$ (c 0.06, MeOH): Գտնված է, %. C 70.12; H 5.75; N 6.85: C₃₆H₃₅N₃NiO₃: Յաջված է, %. C 70.15; H 5.72; N 6.82: ¹H ՄՄՌ սպեկտր (δ, մ.մ., Յg): 1.65 (1H, մ, β-H Pro); 1.82 (1H, մ, γ-H Pro); 1.94 (3H, u, CH₃); 2.12 (3H, u, CH₃); 2.2 (3H, մ, β-, γ-, δ-H Pro); 2.78 և 2.9 (2H, ABX համարի AB մասը CHCH₂Ph, $J_{AB} = 13.4$, $J_{AX} = 5.4$, $J_{BX} = 4.0$); 3.01 (1H, մ, δ-H Pro); 3.21 և 4.18 (2H, AB, NCH₂Ar, $J_{AB} = 12.6$); 3.22 (1H, m, α-H Pro); 4.04 (1H, ABX համարի X մասը, α-H Phe); 6.58 (1H, դդ, $^3J = 8.3$, $^4J = 1.8$); 6.98-7.22 (7H, մ, Ar); 7.38-7.61 (7H, մ, Ar); 8.02 (1H, դդ, Ar, $^3J = 8.3$, $^4J = 1.0$); 8.42 (1H, դ, Ar, $^4J = 1.8$):

Կոմպլեքս 144: Ni^{II}-(S)-3,4-DMBPB-(S)-4-FPhe: T_{հալ} = 127-129 °C: $[\alpha]_D^{20} = +1802$ (c 0.03, CH₃OH): Գտնված է, %. C 68.11; H 5.44; N 6.59: C₃₆H₃₄FN₃NiO₃: Յաջված է, %. C 68.16; H 5.40; N 6.62: ¹H ՄՄՌ սպեկտր (δ, մ.մ., Յg): 1.64 (1H, մ, β-H Pro); 1.81 (1H, մ, γ-H Pro); 1.95 (3H, u, Me); 2.22 (3H, u, Me); 2.25-2.45 (3H, մ, β-, γ-, δ-H Pro); 3.71 (1H, մ, δ-H Pro); 2.45 և 3.32 (2H, ABX համարի AB մասը CHCH₂Ph, $J_{AB} = 13.7$, $J_{AX} = 5.5$, $J_{BX} = 4.7$); 3.42 (1H, մ, α-H Pro); 3.63 և 4.18 (2H, AB, NCH₂Ar, $J_{AB} = 12.6$); 3.95 (1H, ABX համարի X մասը, α-H Phe); 6.51 (1H, դդ, $^3J = 8.6$, $^4J = 2.0$); 7.01-7.32 (6H, մ, Ar); 7.38-7.61 (7H, մ, Ar); 8.02 (1H, դդ, $^3J = 8.6$, $^4J = 1.8$); 8.43 (1H, դ, $^4J = 1.8$):

Կոմպլեքս 145: Ni^{II}-(S)-3,4-DMBPB-(S)-3-Br-4-OCH₃Phe: T_{հալ} = 100-102 °C: $[\alpha]_D^{20} = +1173$ (c 0.03, MeOH): Գտնված է, %. C 61.21; H 4.97; N 5.75; C₃₇H₃₆BrN₃NiO₄: Յաջված է, %. C 61.27; H 5.00; N 5.79: ¹H ՄՄՌ սպեկտր (δ, մ.մ., Յg): 1.85 (1H, մ, β-H Pro); 1.95 (1H, մ, γ-H Pro); 2.01 (3H, u, Me); 2.10 (3H, u, Me); 2.12-2.62 (3H, մ, β-, γ-, δ-H Pro); 2.82 և 3.33 (2H, ABX-ի AB մասը Pro); 3.91 (3H, u, OMe); 3.71 և 4.32 (2H, AB, NCH₂Ar, $J_{AB} = 12.7$); 4.46 (1H, ABX համարի X մասը, CHCH₂Ph, $J_{AB} = 13.6$, $J_{AX} = 5.7$, $J_{BX} = 4.1$); 3.00 (1H, մ, δ-H Pro); 3.52 (1H, մ, α-H Pro); 3.91 (3H, u, OMe); 3.71 և 4.32 (2H, AB, NCH₂Ar, $J_{AB} = 12.7$); 4.46 (1H, ABX համարի X մասը, α-H Phe); 6.61 (2H, դ, Ar, $J = 4.2$); 6.82 (2H, մ, Ar); 7.10-7.24 (4H, մ, Ar); 7.38 (3H, մ, Ar); 7.51-7.55 (2H, մ, Ar); 8.10 (1H, դ, Ar, $J = 8.4$); 8.82 (1H, դ, Ar, $^4J = 2.0$):

Կոմպլեքս 146: Ni^{II}-(S)-3,4-DMBPB-(S)-α-allyl-Gly: T_{հալ} = 258-260 °C: $[\alpha]_D^{20} = +2656$ (c 0.03, MeOH): Գտնված է, %. C 67.81; H 5.90; N 7.45: C₃₂H₃₃N₃NiO₃: Յաջված է, %. C 67.87; H 5.87; N 7.42): ¹H ՄՄՌ սպեկտր (δ, մ.մ., Յg): 1.96 (1H, մ, β-H Pro); 1.99

(3H, u, Me); 2.12 (3H, u, Me); 2.33 (1H, δ , γ -H Pro); 2.24 և 2.38 (2H, $\eta\eta$ u, $\underline{\text{CH}_2\text{-CH=CH}_2}$, $J = 13.8$, $J = 7.2$, $J = 1.2$); 2.62 (3H, δ , β -, γ -, δ -H Pro); 3.22-3.50 (2H, δ , α -, δ -H Pro); 3.41 և 4.22 (2H, AB, $\underline{\text{NCH}_2\text{Ar}}$, $J_{AB}=12.9$); 3.52 (1H, δ , α -H, Allyl-Gly); 5.25 (2H, $\eta\eta$, $\underline{\text{CH}_2\text{-CH=CH}_2}$, $J_{trans}=17$, $J_{cis}=9.0$, $J_{hem}=1.0$); 6.41 (1H, δ , $\underline{\text{CH}_2\text{-CH=CH}_2}$); 6.55 (2H, δ , Ar); 7.28-7.42 (4H, δ , Ar); 7.86 (4H, δ , Ar); 8.19 (1H, $\eta\eta$, Ar, $^3J=8.4$, $^4J = 1.6$); 8.63 (1H, η , Ar, $^4J = 1.4$):

Կոմպլեքս 147: Ni^{II}-(S)-3,4-DMBPB-(S)- α -MePhe: $T_{\text{հալ}} = 118\text{-}120$ °C: $[\alpha]_D^{20} = +2405$ (c 0.03, MeOH): Գտնված է, %. C 70.46; H 5.94; N 6.64: $\text{C}_{37}\text{H}_{37}\text{N}_3\text{NiO}_3$: Յուրաքանչյուր մոլ է, %. C 70.49; H 5.92; N 6.67: ^1H ՄՄՌ սպեկտր (δ , մ.մ., ՅԳ): 1.0 (3H, u, CH_3); 1.62 (1H, δ , β -H Pro); 1.88 (1H, δ , γ -H Pro); 1.98 (1H, δ , γ -H Pro); 2.15 (1H, δ , β -H Pro); 2.00 (3H, u, Me); 2.15 (3H, u, Me); 2.22 (1H, δ , δ -H Pro); 2.98 (1H, δ , δ -H Pro); 3.00-3.08 (2H, AB, $\text{C-CH}_2\text{-Ph}$, $J_{AB}=13.7$); 3.22 (1H, δ , α -H Pro); 3.36 և 4.18 (2H, AB, $\underline{\text{NCH}_2\text{Ar}}$, $J_{AB}=12.6$); 6.51 (2H, δ , Ar); 7.02 (3H, δ , Ar); 7.33-7.61 (10H, δ , Ar); 7.98 (1H, $\eta\eta$, Ar, $^3J = 8.8$, $^4J = 1.6$); 8.20 (1H, η , Ar, $^4J = 1.6$):

Կոմպլեքս 148: Ni^{II}-(S)-3,4-DMBPB-(S)-4-F- α -MePhe: $T_{\text{հալ}} = 129\text{-}131$ °C: $[\alpha]_D^{20} = +2020$ (c 0.03, MeOH): Գտնված է, %. C 68.33; H 5.52; N 6.43%: $\text{C}_{37}\text{H}_{36}\text{FN}_3\text{NiO}_3$: Յուրաքանչյուր մոլ է, %. C 68.54; H 5.60; N 6.48: ^1H ՄՄՌ սպեկտր (δ , մ.մ., ՅԳ.): 1.22 (3H, u, CH_3); 1.74 (1H, δ , β -H Pro); 1.95 (1H, δ , γ -H Pro); 2.15 (3H, u, Me); 2.33 (3H, u, Me); 2.18-2.45 (3H, δ , β -, γ -, δ -H Pro); 2.31 (2H, η , $\text{C-CH}_2\text{-Ph}$, $^2J = 14.2$); 2.96 (1H, δ , δ -H Pro); 3.01 և 4.42 (2H, AB, $\underline{\text{NCH}_2\text{Ar}}$, $J_{AB}=12.9$); 3.42 (1H, δ , α -H Pro); 6.51(2H, δ , Ar); 7.22-7.57 (12H, δ , Ar); 8.00 (1H, $\eta\eta$, Ar, $^3J = 8.6$, $^4J = 1.8$); 8.52 (1H, $\eta\eta$, Ar, $^3J = 8.4$, $^4J = 1.6$):

Կոմպլեքս 149: Ni^{II}-(S)-3,4-DMBPB-(S)-3-Br-4-OCH₃- α -MePhe: $T_{\text{հալ}} = 139\text{-}141$ °C: $[\alpha]_D^{20} = +2163$ (c 0.049, MeOH): Գտնվել է (%): C 61.52; H 5.22; N 5.66: $\text{C}_{38}\text{H}_{38}\text{BrN}_3\text{NiO}_4$: Յուրաքանչյուր մոլ է (%): C 61.73; H 5.18; N 5.68: ^1H ՄՄՌ սպեկտր (CDCl_3 , δ , մ.մ.): 1.00 (3H, s, CH_3); 1.62 (1H, m, β -H Pro); 1.88 (1H, m, γ -H Pro); 2.11 (3H, s, Me); 2.20 (3H, s, Me); 2.21-2.52 (3H, m, β -, γ -, δ -H Pro); 2.27 (2H, d, $\text{C-CH}_2\text{-Ph}$, $^2J = 14.3$); 3.51 (1H, m, δ -H Pro); 3.81 (1H, m, α -H Pro); 3.90 և 4.22 (2H, AB, $\underline{\text{NCH}_2\text{Ar}}$, $J_{AB}=12.6$ Hz); 3.95 (3H, s, OMe); 6.61 (1H, dd, Ar, $^3J = 8.3$, $^4J = 1.8$); 6.98 (3H, m, Ar); 7.21-7.68 (9H, m, Ar); 8.08 (1H, d, Ar, $^3J = 8.6$); 8.45 (1H, d, Ar, $^4J = 2.0$):

Կոմպլեքս 150: Ni^{II}-(S)-3,4-DMBPB-(S)- α -allyl-Ala: $T_{\text{հալ}} = 120\text{-}122$ °C: $[\alpha]_D^{20} = +2823$ (c 0.03, MeOH): Գտնված է, %. C 67.95; H 6.04; N 7.21: $\text{C}_{33}\text{H}_{35}\text{N}_3\text{NiO}_3$: Յուրաքանչյուր մոլ է, %. C 68.30; H 6.08; N 7.24: ^1H ՄՄՌ սպեկտր (δ , մ.մ., ՅԳ): 1.15 (3H, u, α -Me); 2.11 և 2.22 (6H, u, Me); 2.14 (2H, δ , β -, γ -H Pro); 2.35 (1H, $\eta\eta$ u, $\underline{\text{CH}_2\text{-CH=CH}_2}$, $J = 14.2$, $J = 7.6$, $J = 1.5$);

(2.42 (3H, մ, β-, γ-, δ-H Pro); 2.45 (1H, դդտ, $\text{CH}_2\text{-CH=CH}_2$, $J = 14.2$, $J = 7.6$, $J = 1.2$); 2.82 (1H, մ, δ-H Pro); 3.32 (1H, մ, α-H Pro); 3.52 և 4.22 (2H, AB, NCH_2Ar , $J_{AB}=12.8$); 5.34 (1H, դ, $\text{CH}_2\text{-CH=CH}_2$, $J=17.2$); 5.43 (1H, դ, $\text{CH}_2\text{-CH=CH}_2$, $J=9.8$); 6.42 (1H, մ, $\text{CH}_2\text{-CH=CH}_2$); 6.62 (3H, մ, Ar); 6.98-7.22 (4H, մ, Ar); 7.33-7.56 (3H, մ, Ar); 7.98 (1H, դ, Ar, $^3J = 8.6$); 8.40 (1H, դ, Ar, $^4J = 2.0$):

(R)-կառուցվածքի մոդիֆիկացված կոմպլեքսների ալկիլհալոգենիդներով C-ալկիլման արգասիք 151-172 կոմպլեքսների ֆիզիկաքիմիական բոլոր տվյալները, բացառությամբ տեսակարար օպտիկական պտույտի արժեքի նշանի (ուսեն բացասական նշան) գործնականում համընկնում են և առանձին չեն բերվում:

6. Մոդիֆիկացված կոմպլեքսների ամինաթթվային մնացորդի α-արոտնի դեյ տերաֆոխանակման ռեակցիայի ընդհանուր մեթոդ

Մոդիֆիկացված կոմպլեքսների ամինաթթվային մնացորդի դեյ տերաֆոխանակման փորձերն իրականացվել են ՄՄՌ սպեկտրոմետրի ամպուլայում: Այդ նպատակով 0.5 մոլ դեյ տերացված թլորոֆորմի (CD_3Cl_3) մեջ լուծված 2×10^{-5} մոլ գլիցինային կամ ալանինային կոմպլեքսի լուծույթի վրա ավելացվում է դեյ տերացված թլորոֆորմում լուծված 3×10^{-4} մոլ երր-BuOK (ալանինի կոմպլեքսների դեպքում) և 0.05 մլ 0.5N DABCO (դիագոբիցիկլոկտան) գլիցինի կոմպլեքսների դեպքում: Ռեակցիաների ընթացքին հետևում են ըստ դեյ տերացված արգասիքների քանակության փոփոխության: Ինչպես գլիցինային, այնպես էլ ալանինային կոմպլեքսների դեյ տերաֆոխանակման ռեակցիաներն ավելի արագ ավարտվում են (S)-2-FBPB քիրալային օժանդակ ռեագենտների 21, 22 կոմպլեքսների դեպքում՝ համապատասխանաբար 20 և 80 րոպեների ընթացքում: Առավել մանրամասն այդ մասին տեսարդյունքների քննարկման բաժնում՝ էջ 118-119:

7. Մոդիֆիկացված գլիցինային կոմպլեքսների ալդոլային կոնդենսման մեթոդ

ա). Կոնդենսումը պարաֆորմի հետ 4.5N CH_3ONa -ի ներկայությամբ:
20 մլ մեթանոլում լուծված 4 մմոլ գլիցինի մոդիֆիկացված 19, 21, 27, 33 կոմպլեքսների լուծույթների վրա ավելացվում է 4 մլ (16 մմոլ) 4.5

N CH_3ONa -ի լուծույթ և 40 մմոլ պարաֆորմ: Առաջացած ռեակցիոն խառնուրդը արգոնի մթնոլորտում խառնվում է 40-50 °C-ում այնքան ժամանակ, մինչև R_f -ի փոքր արժեքով (*S*)-սերինի կոմպլեքսները՝ [(*S,S*-դիաստերեոմերներ)] տրանսֆորմացվեն (*R*)-սերինի կոմպլեքսների՝ [(*S,R*)-դիաստերեոմերներ]: Բացառություներ են կազմել միայն *օրթո*-բրոմ պարունակող գլիցինի 27 կոմպլեքսը (բացառություները տես արդյունքների քննարկման բաժին, էջ 125-130): Ռեակցիաների ընթացքին հարմար է հետևել ՆՇՔ մեթոդով՝ տոլուոլ-ացետոն համակարգում, ըստ ելային գլիցինի հետքերի անհետացման, կամ սերինի արգասիք կոմպլեքսների (*S,S*)- և (*S,R*)- դիաստերեոիզոմերների միջև թերմոդինամիկական հավասարակշռության հաստատման: Այնուհետև ռեակցիոն խառնուրդը չեզոքացվում է սառցային քացախաթթվով և նոսրացվում ջրով: Անջատված նստվածքը ֆիլտրվում է և լվացվում ջրով: Հիմնական դիաստերեոիզոմեր կոմպլեքսների կառուցվածքն ու բացարձակ կոնֆիգուրացիան որոշվել է սպեկտրալ անալիզի մեթոդներով, իսկ դիաստերեոմերային մաքրությունը՝ դրանց թթվային հիդրոլիզատից անջատված ամինաթթվային խառնուրդի (առանց վերաբյուրեղացման) քիրալային ԲԱՅՔ մեթոդով: (*R*)-սերինի կոմպլեքսները վերաբյուրեղացվել են հեպտան-ացետոն 1:1 խառնուրդից:

բ) Կոնդենսումը պարաֆորմի հետ Et_3N -ի առկայությամբ: 20 մլ մեթանոլի մեջ լուծված 4 մմոլ գլիցինի 19, 21, 27, 33մոդիֆիկացված կոմպլեքսների լուծույթների վրա ավելացվում է 2.2 մլ (16 մմոլ) Et_3N , 0.3 մլ H_2O և 40 մլ պարաֆորմ՝ (CH_2O)_n: Ստացված լուծույթը արգոնի մթնոլորտում խառնվում է 15-20 րոպե: Ռեակցիաների ընթացքին հետևում են ՆՇՔ մեթոդով [($\text{SiO}_2, \text{CHCl}_3-(\text{CH}_3)_2\text{CO}$, 5:1)], ըստ ելային գլիցինի կոմպլեքսի հետքերի անհետացման: Ռեակցիաների ավարտին խառնուրդը չեզոքացվում է սառցային քացախաթթվով, նոսրացվում ջրով և առաջացած արգասիք կոմպլեքսների բյուրեղները ֆիլտրվում և չորացվում է օդում: Հիմնական (*S,S*)-

դիաստերեոմերների դիաստերեոմերային մաքրություները որոշվում է քիրալային ԲԱՐՔ մեթոդով:

Նույն մեթոդով իրականացվել է ացետալ դեհիդրի, 4-մեթոքսիբենզալ դեհիդրի և 3-բրոմ-4-մեթոքսիբենզալ դեհիդրի կոնդենսումը մոդիֆիկացված կոմպլեքսների հետ:

գ) Կոնդենսումը ացետալ դեհիդրի հետ 4.5N CH₃ONa-ի առկայության պայմաններում: Այդ նպատակով 50 մլ մեթանոլի մեջ լուծված 11 մմոլ մոդիֆիկացված 19, 21, 27, 33 կոմպլեքսների լուծույթների վրա ավելացվում է 15.4 մմոլ 4.5 N CH₃ONa և 55 մմոլ ացետալ դեհիդր: Առաջացած զանգվածը խառնվում է արգոնի մթնոլորտում և սենյակային ջերմաստիճանում 40 րոպե տևողությամբ: Ռեակցիաների ընթացքին հետևում են ՆՇՔ մեթոդով (SiO₂, CHCl₃-CH₃COOC₂H₅, 1:3): Այնուհետև խառնուրդը չեզոքացվում է սառցային քացախաթթվով մինչև pH = 5-6 և նոսրացվում ջրով: Անջատված կոմպլեքսի նստվածքը ֆիլտրվում է, լվացվում ջրով և չորացվում օդում:

դ) Կոնդենսումը 3-բրոմ-4-մեթոքսիբենզալ դեհիդրի և 4-

մեթոքսիբենզալ դեհիդրի հետ 4.5N CH₃ONa-ի առկայության պայմաններում:

50 մլ տետրահիդրոֆուրանի մեջ լուծված 11 մմոլ գլիցինի մոդիֆիկացված 19, 21, 27, 33 կոմպլեքսների լուծույթին ավելացվում է 15.4 մմոլ 4.5N CH₃ONa-ի լուծույթ և 55 մմոլ 3-բրոմ-4-մեթոքսիբենզալ դեհիդր կամ 55 մմոլ 4-մեթոքսիբենզալ դեհիդր: Առաջացած խառնուրդը արգոնի մթնոլորտում խառնվում է 40 րոպեի ընթացքում: Ռեակցիաների ընթացքին հետևում են ՆՇՔ մեթոդով (SiO₂, CHCl₃-CH₃COOC₂H₅, 1:3): Այնուհետև ռեակցիոն խառնուրդը չեզոքացվում է CH₃COOH-ով մինչև pH = 5-6 և նոսրացվում ջրով, իսկ անջատված նստվածքը ֆիլտրվում և չորացվում է օդում:

Կոմպլեքս 177: Ni^{II}-(S)-2-CBPB-(R)-Ser: T_{հալ} = 215-217 °C: [α]_D²⁰ = -2235 (c 0.05, CHCl₃): Գտնված է % C 59.82; H 4.70; N 7.50: C₂₈H₂₆ClN₃NiO₄: Յուրաքանչյուր է, % H 4.66; N 7.47: ¹H ՄՄՌ սպեկտր (δ, մ.մ., ՅԳ): 2.01 (1H, մ, β-H Pro); 2.15 և 2.22 (2H, մ, γ-H Pro); 2.43 (2H, մ, δ-H, β-H Pro); 3.14 (1H, դ, α-H Ser, ³J = 7.4); 3.31 (1H, մ, δ-H Pro); 3.55 (2H, մ, 2β-H Ser); 3.85 (1H, դ, NCH₂Ar, ²J = 13.4); 4.38 (1H, դ, α-H Pro, ³J = 9.1, ³J = 4.4); 4.55 (1H, դ,

NCH₂Ar, ²J=13.4); 5.51 (1H, տ, OH); 6.64 (1H, դդդ, Ar, ³J = 8.4, ³J = 6.9, ⁴J = 1.4); 6.71 (1H, դդ, Ar, ³J = 8.4, ⁴J = 1.6); 7.19 (1H, դդդ, Ar, ³J = 8.6, ³J = 6.9, ⁴J = 1.6); 7.25 (1H, մ, Ar); 7.40-7.60 (7H, մ, Ar); 8.42 (1H, դդ, Ar, ³J = 8.6, ⁴J = 1.2); 9.82 (1H, դդ, Ar, ³J = 7.8, ⁴J = 1.6):

Կոմպլեքս 178: Ni^{II}-(S)-2-CBPB-(R)-Thr : T_{հալ} = 89-91 °C: [α]_D²⁰ = - 679.3 (c 0.05, CHCl₃): Գտնված է, %. C 60.60; H 4.78; N 7.21: C₂₉H₂₈ClN₃NiO₄: Չափված է, %. C 60.40; H 4.89; N 7.29: ¹H ՄՄՌ սպեկտր (δ, մ.մ., Չգ.): 1.13 (3H, դ, CH₃- Thr, ³J = 6.2); 1.93 (1H, մ, β-H Pro); 2.05-2.23 (2H, մ, β-, γ-H Pro); 2.48 (1H, մ, γ-H Pro); 2.74 (1H, դդդ, δ-H Pro, ²J = 11.5, ³J = 8.5, ³J = 6.4); 3.42 (1H, դ, α-H Thr, ³J = 7.2); 3.47 (1H, դդ, α-H Pro, ³J = 9.1, ³J = 4.6); 4.06 (1H, դ, NCH₂Ar, ²J = 14.1); 4.10-4.21 (2H, մ, δ-H Pro, β-H Thr); 4.67 (1H, դ, NCH₂Ar, ²J = 14.1); 5.14 (1H, դ, OH, ³J = 6.4); 6.68 (1H, դդդ, Ar, ³J = 8.3, ³J = 6.9, ⁴J = 1.3); 6.78 (1H, դդ, Ar, ³J = 8.3, ⁴J = 1.8); 7.19 (1H, դդդ, Ar, ³J = 8.8, ³J = 6.9, ⁴J = 1.8); 7.27 (1H, մ, Ar); 7.33 (1H, մ, Ar); 7.41-7.64 (6H, մ, Ar); 8.52 (1H, դդ, Ar, ³J = 8.8, ⁴J = 1.0); 9.25 (1H, դդ, Ar, ³J = 7.7, ⁴J = 1.6):

Կոմպլեքս 179: Ni^{II}-(S,R,S)-2-CBPB-β-(3'-Br-4'-MeOC₆H₃)-Ser: T_{հալ} 169-171 °C: [α]_D²⁰ = -893.8⁰ (c 0.035, CHCl₃): Գտնված է. (%): C, 57.62; H, 4.19; N, 5.83: C₄₂H₃₉ClBrN₃NiO₅: Չափված է, %. C, 57.53; H, 4.25; N, 5.75: ¹H ՄՄՌ սպեկտր (δ, մ.մ., չգ.): 2.09-2.17 (2H, մ, γ-H Pro); 2.32 (1H, մ, β-H Pro); 2.55 (1H, մ, β-H Pro); 2.78 (1H, մ, σ-H Pro); 3.5 (1H, մ, α-H Pro); 3.6 (1H, մ, σ-H Pro); 3.74 (1H, դ, -N-CH-, J=9.6); 3.79 (1H, դ, -CH-C₆H₄-OCH₃Br, J=9.8); 4.1 (3H, u, -OCH₃); 4.02 և 4.58 (AB, 2H, N-CH₂-C₆H₄Cl, J=12.,8); 6.74-6.89 (2H, մ, Ar); 7.0 (2H, մ, Ar); 7.25 (1H, մ, OH); 7.25-7.6 (8H, մ, Ar); 7.8 (1H, մ, Ar); 8.1 (1H, u, Ar); 8.42 (2H, մ, Ar):

Կոմպլեքս 180: Ni^{II}-(S,R,S)-2-CBPB-β-(4'-MeOC₆H₄)-Ser: T_{հալ} . 156-158 °C: [α]_D²⁰ = -1000.1⁰ (c 0.035, CHCl₃): Գտնված է, %. C 60.49; H 4.92; N 7.33: C₄₂H₃₂ClN₃NiO₅: Չափված է, %. C 60.52; H 4.92; N 6.45: ¹H ՄՄՌ սպեկտր (δ, մ.մ., Չգ.): 2.09-2.18 (3H, մ, 2H, γ-H Pro, 1H, β-H Pro); 2.58 (1H, մ, γ-H Pro); 2.81 (1H, մ, σ-H Pro); 3.42 (1H, մ, σ-H Pro); 3.52 (1H, մ, α-H Pro); 3.73 և 4.69 (2H, դ, -CH₂-C₆H₄Cl, J=12.8); 3.83 (1H-N-CH); 3.87 (3H, u, 4-OCH₃); 4.20 (1H, դ, -CH-C₆H₄OCH₃, J=12.6); 6.65-6.9 (2H, մ, Ar); 6.92-7.01 (2H, մ, Ar); 7.21 (1H, մ, OH); 7.26-7.82 (10 H, մ, Ar); 7.83 (1H, դդ, Ar, J₁ = 8.6, J₂ = 1.1); 8.19 և 8.3. (2H.դդ, Ar, J₁ = 8.5, J₂ = 1.0):

Կոմպլեքս 181: Ni^{II}-(S)-2-FBPB-(R)-Ser: T_{հալ} 175-177 °C: [α]_D²⁰ = -2243⁰ (c 0,05, CHCl₃): Գտնված է, %. C 59.69; H 4.60; N 7.63: C₂₈H₂₆FN₃NiO₄: Չափված է, %. C 59.77; H 4.66; N 7.47: ¹H ՄՄՌ սպեկտր (δ, մ.մ., Չգ.): 1.92 (1H, մ, β-H Pro); 2.11 և 2.30 (2H, մ, γ-

H Pro); 2.52 և 2.67 (2H, մ, δ-H, β-H Pro); 3.46 (1H, դդ, α-H Pro, $^1J = 9.3$, $^2J = 4.8$); 3.64 (1H, դդ, $\underline{\text{CH}_2\text{-OH}}$, $^1J = 10.8$, $^2J = 4.1$); 3.72 (1H, դդ, $\underline{\text{CH}_2\text{-OH}}$, $^1J = 10.8$, $^2J = 5.7$); 3.77 (1H, դ, NCH_2Ar , $^1J = 13.2$); 3.90 (1 H, դդ, α-H Ser, $^1J = 5.7$, $^2J = 4.1$); 4.10 (1H, մ, δ-H Pro); 4.46 (1H, դդ, NCH_2Ar , $^1J = 13.2$, $^2J = 1.5$) 6.65 (1H, դդդ, Ar, $J_1 = 8.4$, $J_2 = 6.8$, $J_3 = 1.2$); 6.75 (1H, դդ, Ar, $J_1 = 8.4$, $J_2 = 1.9$); 7.09-7.22 (4H, մ, Ar); 7.30 -7.42 (2H, մ, Ar); 7.47-7.53 (3H, մ, Ar); 8.46 (1H, դդ, Ar, $J_1 = 8.7$, $J_2 = 1.2$); 8.72 (1H, տդ, Ar, $J_1 = 7.4$, $J_2 = 2.1$):

Կոմպլեքս 182: Ni^{II}-(S)-2-FBPB-(R)-Thr: T_{հալ} 188-190 °C: $[\alpha]_D^{20} = -471.5^0$ (c 0.035, CHCl₃): Գտնված է, %. C 60.49; H 4.92; N 7.33: C₂₉H₂₈FN₃NiO₄: Չափված է, %. C 60.40; H 4.89; N 7.29: ¹H ՄՄՌ սպեկտր (δ, մ.մ., Չգ.): 1.73 (3H, դ, CH₃, $^3J = 6.3$); 1.91 (1H, մ, γ-H Pro); 2.15 (1H, մ, β-H Pro); 2.32 (1H, մ, γ-H Pro); 2.53 (1H, դդդ, δ-H Pro, $^2J = 11.2$, $^3J = 9.6$, $^3J = 6.2$); 2.73 (1H, մ, β-H Pro); 3.50 (1H, դդ, α-H Pro, $^3J = 9.9$, $^3J = 4.6$); 3.59 (1H, լայն ն.դ, OH, $^3J = 10.3$); 3.78 (1H, մ, $\underline{\text{CHCH}_3}$); 4.02 (1H, դդդ, δ-H Pro, $^2J = 11.2$, $^3J = 6.8$, $^3J = 4.0$); 4.05 (1H, դ, $\underline{\text{CHCHOH}}$, $^3J = 5.1$); 4.12 (1H, դդ, $\underline{\text{CH}_2\text{-C}_6\text{H}_4\text{F}}$, $^2J = 13.3$, $^4J_{H,F} = 1.0$); 4.80 (1H, դդ, $\underline{\text{CH}_2\text{-C}_6\text{H}_4\text{F}}$, $^2J = 13.3$, $^4J_{H,F} = 1.1$); 6.75 (1H, դդդ, 4-H, C₆H₄, $^3J = 8.3$, $^3J = 6.9$, $^4J = 1.2$); 6.86 (1H, դդ, 3-H, C₆H₄, $^3J = 8.3$, $^4J = 1.7$); 7.16-7.32 (5H, մ, Ar); 7.43 (1H, մ, Ar); 7.51-7.57 (3H, մ, Ar); 8.15 (1H, տդ, 6-H, C₆H₄F, $^4J_{H,F} = ^3J = 7.5$, $^4J = 1.7$); 8.49 (1H, դդ, 6-H, C₆H₄, $^3J = 8.7$, $^4J = 1.1$):

Կոմպլեքս 183: Ni^{II}-(S,R,S)-2-FBPB-β-(3'-Br-4'-MeOC₆H₃)-Ser: T_{հալ} 151-153 °C: $[\alpha]_D^{20} = -871.3^0$ (c 0.035, CHCl₃): Գտնված է, %. C 57.62; H 4.19; N 5.83: C₄₂H₃₁FBrN₃NiO₅: Չափված է, %. C 57.53; H 4.25; N 5.75: ¹H ՄՄՌ սպեկտր (δ, մ.մ., Չգ.): 2.09-2.17 (2H, մ, γ-H Pro); 2,32 (1H, մ, β-H Pro); 2.55 (1H, մ, β-H Pro); 2.78 (1H, մ, σ-H Pro); 3,5 (1H, մ, α-H Pro); 3.6 (1H, մ, σ-H Pro); 3,74 (1H, դ, -N-CH-, $J=9.6$); 3.79 (1H, դ, -CH-C₆H₄-OCH₃Br, $J=9.8$); 4.1 (3H, u, -OCH₃); 4.02 և 4.58 (AB, 2H, N-CH₂-C₆H₄F, $J=12,8$); 6,74-6,89 (2H, մ, Ar); 7,0 (2H, մ, Ar); 7.25 (1H, մ, OH); 7.25-7.6 (8H, մ, Ar); 7.8 (1H, մ, Ar); 8.1 (1H, u, Ar); 8.42 (2H, մ, Ar):

Կոմպլեքս 184: Ni^{II}-(S,R,S)-2-FBPB-β-(4'-MeOC₆H₄)-Ser: T_{հալ} 162-163 °C: $[\alpha]_D^{20} = -789.5^0$ (c 0.035, CHCl₃): Գտնված է, %. C 60.49; H 4.92; N 7.33: C₄₂H₄₀FN₃NiO₅: Չափված է, %. C 60.52; H 4.92; N 6.45: ¹H ՄՄՌ սպեկտր (δ, մ.մ., չգ.): 2.10-2.21 (3H, մ, 2H, γ-H Pro, 1H, β-H Pro); 2.60 (1H, մ, γ-H Pro); 2.84 (1H, մ, σ-H Pro); 3.42 (1H, մ, σ-H Pro); 3.52 (1H, մ, α-H Pro); 3.73 և 4.69 (2H դ, -CH₂-C₆H₄F, $J=12,8$); 3.83 (1H, մ, -N-CH); 3.87 (3H, u, 4-OCH₃); 4.20. (1H, դ, -CH-C₆H₄OCH₃, $J=12.6$); 6.65-6.9 (2H, մ, Ar); 6.92-7.01 (2H, մ, Ar); 7.21 (1H, մ, OH); 7.26-7.82 (10 H, մ, Ar); 7.83 (1H, դդ, Ar, $J_1 = 8.7$, $J_2 = 1.2$); 8,19 և 8,3. (2H, դդ, Ar, $J_1 = 8.6$, $J_2 = 1.1$):

Կոմպլեքս 185: Ni^{II}-(S)-2-BrBPB-(S)-Ser: T_{հալ} = 215-217 °C: $[\alpha]_D^{20} = -2235. 0^0$ (c

0.05, CHCl₃): Գտնված է, (%): C 55.49; H 4.22; N 7.00: C₂₈H₂₆BrN₃NiO₄: Յաջվված է, % C 55.38; H 4.28; N 6.92: ¹H ՄՄՌ սպեկտր: (δ, մ.մ., Յգ): 2.01(1H, մ, β-H Pro); 2.15 և 2.22 (2H, մ, γ-H Pro); 2.43 (2H, մ, δ-H, β-H Pro); 3.14 (1H, դ, α-H Ser, ³J = 7.4); 3.31(1H, մ, δ-H Pro); 3.55 (2H, մ, 2β-H Ser); 3.85 (1H, դ, NCH₂Ar, ²J=13.4); 4.38 (1H, դդ, α-H Pro, ³J = 9.1, ³J = 4.4); 4.55 (1H, դ, NCH₂ Ar, ²J=13.4); 5.51 (1H, ս, OH); 6.64 (1H, դդդ, Ar, ³J = 8.4, ³J = 6.9, ⁴J = 1.4); 6.71 (1H, դդ, Ar, ³J = 8.4 դ, ⁴J = 1.6); 7.19 (1H, դդդ, Ar, ³J = 8.6, ³J = 6.9, ⁴J = 1.6); 7.25 (1H, մ, Ar); 7.40-7.60 (7H, մ, Ar); 8.42 (1H, դդ, Ar, ³J = 8.6, ⁴J = 1.2); 9.82(1H, դդ, Ar, ³J = 7.8 z, ⁴J = 1.6):

Կոմպլեքս 186: Ni^{II}-(S,S,S)-2-BrBPB-Thr: T_{հալ} = 117-119 °C: [α]_D²⁰ = - 679.3⁰ (c 0.05, CHCl₃): Գտնված է, % C 57.29; H 4.41; N 7.90: C₂₉H₂₈BrN₃NiO₄: Յաջվված է, % C 57.10; H 4.59; N 6.89: ¹H ՄՄՌ սպեկտր: (δ, մ.մ., Յգ): 1.13 (3H, դ, CH₃- Thr, ³J = 6.2); 1.93 (1H, մ, β-H Pro); 2.05-2.23 (2H, մ, β-, γ-H Pro); 2.48 (1H, մ, γ-H Pro); 2.74 (1H, դդդ, δ-H Pro, ²J = 11.5, ³J = 8.5, ³J = 6.4); 3.42 (1H, դ, α-H Thr, ³J = 7.2); 3.47 (1H, դդ, α-H Pro, ³J = 9.1, ³J = 4.6); 4.06 (1H, d, NCH₂Ar, ²J = 14.1); 4.10-4.21 (2H, մ, δ-H Pro, β-H Thr); 4.67 (1H, դ, NCH₂Ar, ²J = 14.1); 5.14 (1H, դ, OH, ³J = 6.4); 6.68(1H, դդդ, Ar, ³J = 8.3, ³J = 6.9, ⁴J = 1.3); 6.78 (1H, դդ, Ar, ³J = 8.3, ⁴J = 1.8); 7.19 (1H, դդդ, Ar, ³J = 8.8, ³J = 6.9, ⁴J = 1.8); 7.27 (1H, մ, Ar); 7.33 (1H, մ, Ar); 7.41-7.64 (6H, մ, Ar); 8.52 (1H, դդ, Ar, ³J = 8.8, ⁴J = 1.0); 9.25 (1H, դդ, Ar, ³J = 7.7, ⁴J = 1.6):

Կոմպլեքս 187: Ni^{II}-(S,S,S)-2-BrBPB-(S)-β-(3-Br-4-MeOC₆H₃)Ser: T_{հալ} 162-164 °C; [α]_D²⁰ = -964.2⁰ (c 0.035, CHCl₃): Գտնված է, % C 57.62; H 4.19; N 5.83: C₄₂H₄₀Br₂N₃NiO₅: Յաջվված է, % C 57.53; H 4.25; N 5.75: ¹H ՄՄՌ սպեկտր (δ, մ.մ., Յգ): 2.09-2.17 (2H, մ, γ-H Pro); 2.32 (1H, m, β-H Pro); 2.55 (1H, m, β-H Pro); 2,78 (1H, m, σ-H Pro); 3.5 (1H, m, α-H Pro); 3.6 (1H, մ, σ-H Pro); 3.74 (1H, դ, -N-CH-, J=9.6); 3.79 (1H, դ, -CH-C₆H₄-OCH₃Br, J=9.8); 4.1 (3H, u, -OCH₃); 4.02 և 4.58 (AB, 2H, դդ, N-CH₂-C₆H₄Cl, J=12,8); 6.74-6.89 (2H, մ, Ar); 7.0 (2H, մ, Ar); 7.25 (1H, մ, OH); 7.25-7.6 (8H, մ, Ar); 7.8 (1H, մ, Ar); 8.1 (1H, u, Ar); 8.42 (2H, մ, Ar):

Կոմպլեքս 188: Ni^{II}-(S,S,S)-2-BrBPB-(S)-β-(4-MeOC₆H₄)Ser: T_{հալ} . 181-183°C; [α]_D²⁰ = -111.2⁰ (c 0.035, CHCl₃): Գտնված է % C 60.49; H 4.92; N 7.33: C₄₂H₄₁BrN₃NiO₅: Յաջվված է, % C 60.52; H 4.92; N 6.45: ¹H ՄՄՌ սպեկտր (δ, մ.մ., Յգ): 210-221 (3H, մ, 2H, γ-H Pro, 1H, β-H Pro); 2.60 (1H, մ, γ-H Pro); 2.84 (1H, մ, σ-H Pro); 3.42 (1H, մ, σ-H Pro); 3.52 (1H, մ, α-H Pro); 3.73 և 4.69 (2H, դ, -CH₂-C₆H₄F, J=12,8); 3.83 (1H, մ, -N-CH); 3.87 (3H, u, 4-OCH₃); 4,20. (1H, դ, -CH-C₆H₄OCH₃, J=12,6); 6,65-6,9 (2H, մ, Ar); 6.92-7.01 (2H, մ, Ar),

7.21 (1H, մ, OH); 7.26-7.82 (10 H, մ, Ar); 7.83 (1H, դդ, Ar, $J_1 = 8.7$, $J_2 = 1.2$); 8.19 և 8.3 (2H, դդ, Ar, $J_1 = 8.6$, $J_2 = 1.1$):

Կոմպլեքս 189: Ni^{II}-(S, R)-3,4-DMBPB-Ser: $T_{\text{հալ}} = 248\text{-}250\text{ }^{\circ}\text{C}$: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -1984$ (c 0.05, CHCl₃): Գտնվել է (%): C 64.81; H 5.64; N 7.52. C₃₀H₃₁N₃NiO₄: Յաջվել է (%): C 64.77; H 5.62; N 7.55: ¹H ՄՄՌ սպեկտր (δ, մ.մ., չգ): 1.84 (1H, մ, β-H Pro); 1.89 (3H, u, Me); 2.05 (2H, մ, β-, γ-H Pro); 2.15 (3H, u, Me); 2.05 (2H, մ, δ-, γ-H Pro); 3.13 (1H, դ, α-H Ser, ³J = 7.2); 3.19 (1H, մ, δ-H Pro); 3.74 (2H, մ, 2β-H Ser); 3.95 (1H, մ, α-H Pro); 4.15, 4.65 (AB 2H, NCH₂Ar, ²J=13.0); 5.22 (1H, տ, OH); 6.66 (1H, դդդ, Ar, ³J = 8.4, ³J = 6.9, ⁴J = 1.4); 6.74 (1H, դդ, Ar, ³J = 8.3, ⁴J = 1.8); 7.18-7.22 (4H, մ, Ar); 7.37-7.48 (4H, մ, Ar); 7.83 (1H, դդ, Ar, ³J = 7.7, ⁴J = 1.8); 8.54 (1H, դ, Ar, ³J = 8.7):

Կոմպլեքս 190: Ni^{II}-(S,R,S)-3,4-DMBPB-Thr: $T_{\text{հալ}} = 165\text{-}167\text{ }^{\circ}\text{C}$: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -1104.0$ (c 0.05, CHCl₃): Գտնված է, %. C 65.60; H 5.85; N 8.00: C₃₁H₃₃N₃NiO₄: Յաջված է, %. C 65.29; H 5.83; N 7.87: ¹H ՄՄՌ սպեկտր (δ, մ.մ., չգ): 1.20 (3H, դ, CH₃- Thr, ³J = 6.2); 1.86 (1H, մ, β-H Pro); 1.97-2.15 (2H, մ, β-H, γ-H Pro); 2.41 (1H, մ, γ-H Pro); 2.32 (3H, u, Me); 2.34 (3H, u, Me); 2.68 (1H, մ, δ-H Pro); 3.42 (1H, դ, α-H Thr, ³J = 7.2); 3.55 (1H, դդ, δ-H Pro, ³J = 9.1, ³J = 4.0); 3.63 (1H, դ, NCH₂Ar, ²J = 13.0); 4.15 (1H, դդդ, β-H Thr, ³J = 7.2, ³J = 6.4, ³J = 6.2); 4.26 (1H, մ, α-H Pro); 4.49 (1H, դ, NCH₂Ar, ²J = 13.0); 5.05 (1H, դ, OH); 6.66 (1H, տ, Ar, ³J = 7.5); 6.74 (1H, դդ, Ar, ³J = 8.3, ⁴J = 1.8); 7.16 (1H, դդդ, Ar, ³J = 8.7, ³J = 6.8, ⁴J = 1.8); 7.21-7.32 (3H, մ, Ar); 7.46-7.53 (3H, մ, Ar); 7.60 (1H, լայն դ, Ar); 7.75 (1H, դդ, Ar, ³J = 7.7, ⁴J = 1.8); 8.51 (1H, դ, Ar, ³J = 8.7):

Կոմպլեքս 191: Ni^{II}-(S,R,S)-3,4-DMBPB-(R)-β-(3-Br-4-MeOC₆H₃)Ser: $T_{\text{հալ}} = 169\text{-}171\text{ }^{\circ}\text{C}$: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -1315.4^0$ (c 0.035, CHCl₃): Գտնված է, %. C, 57.62; H, 4.19; N, 5.83: C₄₂H₄₀BrN₃NiO₆: Յաջված է, %. C 57.53; H 4.25; N 5.75: ¹H ՄՄՌ սպեկտր (δ, մ.մ., չգ): 2.09-2.17 (2H, մ, γ-H Pro); 2.32 (1H, մ, β-H Pro); 2.55 (1H, մ, β-H Pro); 2.78 (1H, մ, σ-H Pro); 3.5 (1H, մ, α-H Pro); 3.6 (1H, մ, σ-H Pro); 3.74 (1H, դ, -N-CH-, $J=9.6$); 3.79 (1H, դ, -CH-C₆H₄-OCH₃Br, $J=9.8$); 4.1 (3H, u, -OCH₃); 4.02 և 4.58 (AB, 2H, դ, N-CH₂-C₆H₄Cl, $J=12,8$); 6.74-6.89 (2H, մ, Ar); 7.0 (2H, մ, Ar); 7.25 (1H, մ, OH); 7.25-7.6 (8H, մ, Ar); 7.8 (1H, մ, Ar); 8.1 (1H, u, Ar); 8.42 (2H, մ, Ar):

Կոմպլեքս 192: Ni^{II}-(S,R,S)-3,4-DMBPB-(R)-β-(4-MeOC₆H₃)Ser: $T_{\text{հալ}} = 176\text{-}178\text{ }^{\circ}\text{C}$: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -1029.5^0$ (c 0.035, CHCl₃): Գտնված է, %. C 62.51; H 4.84; N 7.24: C₄₂H₄₁N₃NiO₅: Յաջված է, %. C 60.52; H 4.92; N 6.45: ¹H ՄՄՌ սպեկտր (δ, մ.մ., չգ): 2.10-2.21 (3H, մ, 2H, γ-H Pro, 1H, β-H Pro); 2.60 (1H, մ, γ-H Pro); 2.84 (1H, մ, σ-H Pro); 3.42 (1H, մ, σ-H

Pro); 3.52 (1H, մ, α -H Pro); 3.73 և 4.69 (2H, դ, $-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$, $J=12.8$); 3.83 (1H-N-CH); 3.87 (3H, ս, 4-OCH₃); 4.20. (1H, դ, $-\text{CH}-\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$, $J=12.6$); 6.65-6.9 (2H, մ, Ar); 6.92-7.01 (2H, մ, Ar), 7.21 (1H, մ, OH); 7.26-7.82 (10 H, մ, Ar); 7.83 (1H, դդ, Ar, $J_1 = 8.7$, $J_2 = 1.2$); 8.19 և 8.3 (2H, դդ, Ar, $J_1 = 8.6$, $J_2 = 1.1$):

**8. Կողմնային շղթայ ու մֆոնրիլային և ստեղակալ ված
Ֆենիլային օղակների հետհամակցված փափրագիկային խմբեր
պարունակող նոր հետերոցիկլիկ ստեղակալ ված α -ամինաթթուների
աիմետրիկ սինթեզի մեթոդներ**

**ա) Պիպերագիկային հետերոցիկլեր պարունակող α -
ամինաթթուների սինթեզ**

25-30 մլ դիմեթիլ ֆորմամիդոլ մլ ու ծված 0.03 մոլ $\text{Ni}^{\text{II}}-(S)-2\text{-BrBPB-Gly}$ կոմպլեքսի լուծույթի վրա արգոնի մթնոլորտում, սենյակային ջերմաստիճանի ու խառնման պայմաններում ավելացվում է 0.045 մոլ NaOH: Լուծույթի գույնը մուգ բալանման դառնալուց հետո, ավելացվում է 0.045 մոլ N-կարբոնիլ-N⁻-2-բլորբենզիլ փափրագիկիլ բլորմեթան, N-կարբոնիլ-N⁻-2,5-դիբլորբենզիլ փափրագիկիլ բլորմեթան: Ռեակցիաների ընթացքին հետևում են ՆՇՔ մեթոդով (SiO_2 , $\text{CHCl}_3\text{-CH}_3\text{COCH}_3$, 3:1)՝ ըստ ելային կոմպլեքսի հետքի անհետացման և ալկիլման արգասիք դիաստերեոիզոմերային կոմպլեքսների միջև թերմոդինամիկական հավասարակշռության հաստատման: Ռեակցիաների ավարտին, ռեակցիոն խառնուրդները չեզոքացնում են խիտ սառցային քացախաթթվով և նոսրացվում ջրով: Անջատված հիմնական դիաստերեոիզոմեր կոմպլեքսների կառուցվածքն ու բացարձակ կոնֆիգուրացիան որոշվել է սպեկտրասկոպիկ անալիզի մեթոդներով: Ալկիլման ռեակցիաների դիաստերեոմերային ստերեոսելեկտիվությունը (*de*) որոշվել է արգասիք կոմպլեքսների խառնուրդի (առանց վերաբյուրեղացման) ¹H ՄՄՌ հետազոտությամբ, ըստ բենզիլպրոլինային մնացորդի մեթիլենային խմբի պրոտոնների ինտեգրալների հարաբերության, սպեկտրոգրամմայի 2.50-4.55 (δ , մ.մ) մարզում:

բ) 2'-ֆորմիլ-4',5'-դիհիդրոֆոնրիլային հետերոցիկլ պարունակող

α -ամինաէթանաթթվի սինթեզը

Այդ նպատակով, սենյակային ջերմաստիճանում $\text{Ni}^{\text{II}}\text{-(S)-2-BrBPB-Gly}$ կոմպլեքսի 0.1 մոլը լուծում են 20 մլ թարմ թորած տետրահիդրոֆոսֆորանի մեջ և արագ ավելացնում 3.0 N CH_3ONa -ի 20 մլ լուծույթ: Մոտ 10 րոպե խառնելուց հետո, ստացված բալանման լուծույթի վրա ավելացվում է ելային կոմպլեքսի համեմատ ֆոսֆորոլի հնգակի ավելցուկ: Ռեակցիաների ընթացքին հետևում են ՆՇՔ մեթոդով՝ (SiO_2 , CHCl_3 : CH_3COCH_3 , 3:1), ըստ ելային կոմպլեքսի հետքի անհետացման և ալկիլման արգասիք դիաստերեոիզոմերային կոմպլեքսների միջև թերմոդինամիկական հավասարակշռության հաստատման: Խառնումը սենյակային ջերմաստիճանում շարունակում են ևս 30 րոպե և արագ չեզոքացնում խիտ սառցային քացախաթթվով և նոսրացնում ջրով: Անջատված հիմնական դիաստերեոիզոմեր կառուցվածքն ու բացարձակ կոնֆիգուրացիան որոշվել է սպեկտրասկոպիական անալիզի մեթոդներով: Ալկիլման ռեակցիայի դիաստերեոմերային ստերեոսելեկտիվությունը (*de*) որոշվել է արգասիք կոմպլեքսի խառնուրդի (առանց վերաբյուրեղացման) ^1H ՄՄՌ հետազոտությամբ, ըստ բենզիլարոլինային մնացորդի մեթիլենային խմբի պրոտոնների ինտեգրալների հարաբերության, սպեկտրոգրամայի 2.50-4.55 (δ , մ.մ) մարզում:

Կոմպլեքս 198: $\text{Ni}^{\text{II}}\text{-(S)-BPB-(S)-(N-կարբամիլ, N'-բենզիլ փափրազի-նիլ)}$ - α -ալանին: $T_{\text{հալ}} = 161\text{-}163$ °C: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +1576.18^\circ$ (c 0.25, MeOH): $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}:\text{NH}_4\text{OH} = 2:2:1$): Գտնված է, %. C 59.69; H 4.80; N 8.98. $\text{C}_{40}\text{H}_{42}\text{N}_5\text{O}_4\text{Ni}$: Չաշվված է, %. C 59.87; H 5.47; N 9.57: ^1H ՄՄՌ սպեկտր (δ , մ.մ., τ): 1.99 (1H, մ, $\gamma\text{-H}_a$ Pro); 2.10 (1H, մ, $\delta\text{-H}_a$ Pro); 2.37 (1H, մ, $\beta\text{-H}_a$ Pro); 2.37 (1H, դդ, $^2J=15.9$, $^3J=6.2$, $\underline{\text{CH}_2\text{CH}}$); 2.49 (4H, մ, $\text{N}(\underline{\text{CH}_2}\text{-}\underline{\text{CH}_2})$); 2.77 (1H, դդ., $^2J=15.9$, $^3J=3.7$, $\underline{\text{CH}_2\text{CH}}$); 3.01 (1H, մ, $\beta\text{-H}_b$ Pro); 3.14 (2H, մ, $\text{CON}(\text{CH}_2)_2$); 3.40 (1H, դդ, $^3J=10.1$, $^3J=6.8$, $\alpha\text{-H}$ Pro.); 3.56 (2H, u, $\text{-NCH}_2\text{Ar}$); 3.63 (1H, դ, $^2J=12.7$, CH_2Ph); 3.60-3.80 (4H, մ, γ , $\delta\text{-H}_b$ Pro, $\text{CON}(\text{CH}_2)_2$); 4.15 (1H, դդ, $^3J=6.2$, $^3J=3.7$, $\underline{\text{CHCH}_2}$); 4.43 (1H, դ, $^2J=12.7$, CH_2Ph); 6.58 (1H, դդ, $^3J=8.2$, $^2J=2.1$, H-3 C_6H_4); 6.62 (1H, դդդ, $^3J=8.2$, $^3J=6.6$, $^4J=1.1$, H-4, C_6H_4); 6.96 (1H, մ, H-2, C_6H_5); 7.13 (1H, դդդ, $^3J=8.7$, $^3J=6.6$, $^4J=2.1$, H-5, C_6H_4); 7.18-7.24 (2H, մ, Ar); 7.29 (1H, մ, Ar); 7.33-7.40 (3H, մ, Ar); 7.42-7.57(2H, մ, Ar); 8.07 (2H, մ, H-2,6 Ph);

8.21 (1H, դդ, $^3J=8.7$, $^4J=1.1$, H-6, C₆H₄):

Կոմպլեքս 199: Ni^{II}-(S)-BPB-(S)-(N-կարբամոիլ , N'-4-**Ֆտորբենզիլ փաֆրազիլիլ)-α-սպանիլ**: T_{հալ} = 148-150 °C: [α]_D²⁰ = +1492.10° (c 0.35, MeOH): C₂H₅OH: NH₄OH= 2:2:1): Գտնված է, % . C 56.12; H 5.71; N 9.43: C₄₀H₄₁N₅O₄FNi: Յալված է, % . C 59.87; H 5.47; N 9.57: ¹H ՄՄՌ սպեկտր (δ, մ.մ.Յգ): 2.02 (1H, մ, γ-H_a Pro); 2.13 (1H, մ, δ-H_a Pro); 2.37 (1H, մ, β-H_a Pro); 2.39 (1H, դդ, CH₂CH, $^2J=15.9$, $^3J=6.2$); 2.49 (4H, մ, N(CH₂-CH₂)); 2.77 (1H, CH₂CH, դդ, $^2J=15.9$, $^3J=3.7$); 3.01 (1H, մ, β-H_b Pro); 3.14 (2H, մ, CON(CH₂)₂); 3.40 (1H, դդ, α-H Pro, $^3J=10.1$, $^3J=6.8$); 3.56 (2H, ս, -NCH₂Ar); 3.63 (1H, դ, CH₂Ph, $^2J=12.7$); 3.60-3.80 (4H, մ, γ, δ-H_b Pro, CON(CH₂)₂); 4.15 (1H, դդ, , CHCH₂, $^3J=6.2$, $^3J=3.7$); 4.43 (1H, d, CH₂Ph, $^2J=12.7$); 6.58 (1H, դդ, $^3J=8.2$, $^2J=2.1$, H-3 C₆H₄); 6.62 (1H, դդդ, $^3J=8.2$, $^3J=6.6$, $^4J=1.1$, H-4, C₆H₄); 6.96 (1H, մ, H-2, C₆H₅); 7.13 (1H, դդդ, $^3J=8.7$, $^3J=6.6$, $^4J=2.1$, H-5, C₆H₄); 7.18-7.24 (2H, մ, Ar); 7.29 (1H, մ, Ar); 7.33-7.40 (3H, մ, Ar); 7.42-7.57(2H, մ, Ar); 8.07 (2H, մ, H-2,6 Ph); 8.21 (1H, դդ, $^3J=8.7$, $^4J=1.1$, H-6, 4-FC₆H₄):

Կոմպլեքս 200: Ni^{II}-(S)-BPB-(S)-(N-կարբամոիլ , N'-2,4-դիբլորբենզիլ փաֆրազիլիլ)-α-սպանիլ: T_{հալ} = 169-171 °C: [α]_D²⁰ = +1471.24° (c 0.25, MeOH): C₂H₅OH: NH₄OH= 2:2:1): Գտնված է, % . C 61.34; H 5.20; N 8.83: C₄₀H₄₀N₅O₄Cl₂Ni: Յալված է % . C 61.24; H 5.10; N 8.93: ¹H ՄՄՌ սպեկտր (δ, մ.մ., Յգ): 1.97 (1H, մ, γ-H_a Pro); 2.08 (1H, մ, δ-H_a Pro); 2.27 (2H, մ, CH₂C₄H₈N₂); 2.30 (1H, դդ., $J_1=16.0$, $J_2= 3.6$, CH₂CH); 2.42 (1H, դ, β-H_a, Pro); 2.45 (2H, դ, CH₂C₄H₈N₂); 2.77 (1H, դդ, $J_1=16.0$, $J_2= 3.6$, CH₂CH); 3.03 (1H, մ, β-H_b Pro); 3.13 (2H, մ, CH₂C₄H₈N₂); 3.38 (1H, դդ, $J_1=10.1$, $J_2 = 6.9$, α-H Pro); 3.48 (2H, ս, CH₂C₆H₅); 3.63 (1H, դ, $J_2= 12.6$, CH₂Ph); 3.68 (1H, մ, γ-H_b Pro); 3.68 (1H, մ, δ-H_b Pro); 3.71 (1H, մ, CH₂C₄H₈N₂); 3.77 (1H, մ, CH₂C₄H₈N₂); 4,11 (1H, դդ, $J_1=5.8$, $J_2 = 3.6$, CHCH₂); 4.43 (1H, դ, $J_2=12.6$, CH₂Ph); 6.57 (1H, դդ., $J_1= 8.2$, $J_2 =2.0$, H-3 C₆H₄); 6.60 (1H, դդդ., $J_1 = 8.2$, $J_2 = 6.6$, $J_3= 1.0$, H-4 C₆H₄); 6.95 (1H, դ, $J=7.4$, H-2 C₆H₅); 7.14 (1H, դդդ., $J_1= 8.6$, $J_2 = 6.6$, $J_3 = 2.0$, H-5 C₆H₄); 7.19-7.34 (7H, մ, H-Ar), 7.35 (2H, մ, H-3,5 Ph); 7.39-7.55 (1H, մ, H-Ar); 8.05 (2H, մ, H-2,6 Ph); 8.25 (1H, դ, $J = 8.6$, H-6 C₆H₄):

Կոմպլեքս 201: Ni^{II}-(S)-2-BrBPB-(S)-(N-կարբամոիլ , N'-2-բլորբենզիլ փաֆրազիլիլ)-α-սպանիլ: T_{հալ} = 161-163 °C: [α]_D²⁰ = +1576.18° (c 0.25, MeOH): C₂H₅OH: NH₄OH= 2:2:1): Գտնված է % . C 56.00; H 4.80; N 8.83. C₄₀H₄₁N₅O₄ClNi: Յալված է % . C 59.87; H 5.47; N 9.57: ¹H ՄՄՌ սպեկտր (δ, մ.մ., Յգ): 1.99 (1H, մ, γ-H_a Pro); 2.10 (1H, մ, δ-H_a Pro); 2.37 (1H, մ, β-H_a Pro); 2.37 (1H, դդ, $^2J=15.9$, $^3J=6.2$, CH₂CH); 2.49

(4H, մ, N(CH₂-CH₂); 2.77 (1H, դդ, ²J=15.9, ³J=3.7, CH₂CH); 3.01 (1H, մ, β-H_b Pro); 3.14 (2H, մ, CON(CH₂)₂); 3.40 (1H, դդ, ³J=10.1, ³J=6.8, α-H Pro); 3.56 (2H, u, -NCH₂Ar); 3.63 (1H, դ, ²J=12.7, CH₂Ph); 3.60-3.80 (4H, մ, γ, δ-H_b Pro, CON(CH₂)₂); 4.15 (1H, դդ, ³J=6.2, ³J=3.7, CHCH₂); 4.43 (1H, դ, ²J=12.7, CH₂Ph); 6.58 (1H, դդ, ³J=8.2, ²J=2.1, H-3 C₆H₄); 6.62 (1H, դդդ, ³J=8.2, ³J=6.6, ⁴J=1.1, H-4, C₆H₄); 6.96 (1H, մ, H-2, C₆H₅); 7.13 (1H, դդդ, ³J=8.7, ³J=6.6, ⁴J=2.1, H-5, C₆H₄); 7.18-7.24 (2H, մ, Ar); 7.29 (1H, մ, Ar); 7.33-7.40 (3H, մ, Ar); 7.42-7.57 (2H, մ, Ar); 8.07 (2H, մ, H-2,6 Ph); 8.21 (1H, դդ, ³J=8.7, ⁴J=1.1, H-6, 4-ClC₆H₄);

Կոմպլեքս 202: Ni^{II}-(S)-2-BrBPB-(S)-(N-կարբամիլ, N²-2,5-դիքլորբենզիլ փաբրակիտիլ)-α-ալանին: T_{հալ} = 177-179 °C: [α]_D²⁰ = +1151.24° (c 0.30, MeOH): C₂H₅OH: NH₄OH= 2:2:1): Գտնված է, %. C 61.34; H 5.20; N 8.83: C₄₀H₄₀N₅O₄Cl₂Ni: Յալված է, %. C 61.24; H 5.10; N 8.93: ¹H ՄՄՌ սպեկտր (δ, մ.մ, Յգ): 1.97 (1H, մ, γ-H_a Pro); 2.08 (1H, մ, δ-H_a Pro); 2.27 (2H, մ, CH₂C₄H₈N₂); 2.30 (1H, դդ, J₁=16.0, J₂= 3.6, CH₂CH); 2.42 (1H, դ, β-H_a, Pro); 2.45 (2H, դ, CH₂C₄H₈N₂); 2.77 (1H, դդ, J₁=16.0, J₂= 3.6, CH₂CH); 3.03 (1H, մ, β-H_b Pro); 3.13 (2H, մ, CH₂ C₄H₈N₂); 3.38 (1H, դդ, J₁=10.1, J₂= 6.9, α-H Pro); 3.48 (2H, u, CH₂C₆H₅); 3.63 (1H, դ, J₂= 12.6, CH₂Ph); 3.68 (1H, մ, γ-H_b Pro); 3.68 (1H, մ, δ-H_b Pro); 3.71 (1H, մ, CH₂C₄H₈N₂); 3.77 (1H, մ, CH₂C₄H₈N₂); 4.11 (1H, դդ, J₁=5.8, J₂= 3.6, CHCH₂); 4.43 (1H, դ, J₂=12.6, CH₂Ph); 6.57 (1H, դդ, J₁= 8.2, J₂=2.0, H-3 C₆H₄); 6.60 (1H, դդդ, J₁= 8.2, J₂= 6.6, J₃= 1.0, H-4 C₆H₄); 6.95 (1H, դ, J=7.4, H-2 2,5Cl₂-C₆H₃); 7.14 (1H, դդդ, J₁= 8.6, J₂= 6.6, J₃= 2.0, H-5 C₆H₄); 7.19-7.34 (7H, մ, H-Ar), 7.35 (2H, մ, H-3,5 Ph); 7.39-7.55 (1H, մ, H-Ar); 8.05 (2H, մ, H-2,6 Ph); 8.25 (1H, դ, J = 8.6, H-6 C₆H₄):

Կոմպլեքս 203: Ni^{II}-(S)-2-BrBPB-(S)-(4,5-դիհիդրոնֆոլրիլ)-α-ալանին: T_{հալ} = 129-131°C: [α]_D²⁰ = -1367.3° (c 0.04, CHCl₃): Գտնված է, %. C 55.15; H 4.67; N 9.00: C₃₂H₃₂BrN₄NiO₅: Յալված է, %. C 54.95; H 4.57; N 9.15: ¹H ՄՄՌ սպեկտր: (δ, մ.մ, Յգ): 1.63 (2H, մ, γ, β-H Pro); 2.27 (2H, մ, β-, γ-H Pro); 2.36 (1H, մ, δ-H Pro); 2.39 (1H, մ, δ-H Pro); 1.86 (1H, դդ, α-H Pro, ³J = 6.7, ³J = 4.7); 2.34 (2H, դ, NCH₂Ar, ²J = 12.6); 2.52 (1H, դ, N-CH, ³J = 6.4); 3.15-4.29 (4H, մ, դիհիդրոնֆոլրիլ); 5.77 (1H, մ, CH-նֆոլրիլ); 7.17-7.19 (4H, մ, Ar); 7.27-7.43 (9H, մ, Ar):

Կոմպլեքս 204: Ni^{II}-(S)-BPB-(S)-2-O-մեթիլ-5-նիտրոֆենիլ ալանին: T_{հալ} = 162-164: [α]_D²⁰ = +1100.47° (c 0.21, MeOH): Գտնված է, (%): C 63.41; H 4.91; N 8.42: C₃₅H₃₂N₄NiO₆: Յալված է, %. C 63.37; H 4.86; N 8.44: ¹H ՄՄՌ սպեկտր: (δ, մ.մ, Յգ): 1.80 (1H, մ, γ-H_a Pro); 1.98 (1H, մ, δ-H_a Pro); 2.32-2.41 (2H, մ, β-H Pro); 2.52 (1H, մ, γ-H_b Pro); 2.94 (1H, դդ, J = 13.4, 4.5, CH₂CH); 3.17 (1H, դդդ, J = 10.8, 6.2, 2.8, δ-H_b Pro); 3.37 (1H, մ, J

= 9.0, 7.6, α -H Pro); 3.42 (1H, դդ, J = 13.4, 6.6, $\underline{\text{CH}_2\text{CH}}$), 3.46 (3H, u, -OCH₃); 3.53 (1H, դ, J = 12.6, CH₂Ph); 4.16 (1H, դդ, J = 6.6, 4.5, $\underline{\text{CHCH}_2}$); 4.29 (1H, դ, J = 12.6, CH₂Ph); 6.68 (2H, մ, H-3,4 C₆H₄); 6.99 (1H, դ, J = 9.0, H-3 C₆H₃); 7.03 (1H, մ, C₆H₅); 7.12-7.18 (2H, մ, Ar); 7.27-7.33 (3H, մ, Ar); 7.48 և 7.54-7.62 (1H, մ, և 2H, Ar); 7.96-8.01 (3H, մ, Ar); 8.25 (1H, դ, H-6 C₆H₄, J = 8.6,); 8.27 (1H, դդ, H-4 C₆H₃, J = 9.0, 2.8,):

**9. Կողմնային ռադիկալ ու մբենզոիլ ֆենիլ ային խմբեր
պարուև նակող α -ամինապրոպիոնաթթվի β -տեղակալ ված նոր
ածանցյալների սինթեզի մեթոդ**

30 մլ դիմեթիլ ֆորմամիդոլում լուծված 0.03 մոլ բրոմ պարուև նակող գլիցինի կամ ալանինի կոմպլեքսների լուծույթներին, սենյակային ջերմաստիճանում ու արգոնի մթնոլորտում, խառնման պայմաններում ավելացվում է 0.045 մոլ NaOH: Լուծույթի գույնը մուգ բալանման դառնալուց հետո, ավելացվում է 0.045 մոլ բենզոիլ բրոմմեթան, կամ *ա*-ֆտորբենզոիլ բրոմմեթան, կամ *ա*-բենզոիլ ֆենիլ բրոմմեթան, կամ *ա*-նիտրոբենզոիլ բրոմմեթան: Ալանինի կոմպլեքսների դեպքում, նշված ալկիլոլ ագենտները վերցվում են 5 անգամ ավելի քանակներով (0.15 մոլ): Ռեակցիաների ընթացքին հետևում են ՆՇՔ մեթոդով (SiO₂, CHCl₃-CH₃COCH₃, 3:1)՝ ըստ ելային կոմպլեքսների հետքերի անհետացման և ալկիլման արգասիք դիաստերեոիզոմերային կոմպլեքսների միջև թերմոդինամիկական հավասարակշռության հաստատման: Ռեակցիաների ավարտին, ռեակցիոն խառնուրդները չեզոքացվում են խիտ սառցային քացախաթթվով և նոսրացվում ջրով: Անջատված հիմնական դիաստերեոմեր կոմպլեքսների կառուցվածքն ու բացարձակ կոնֆիգուրացիան որոշվել է սպեկտրոսկոպիական անալիզի մեթոդներով: Ալկիլման ռեակցիաների դիաստերեոմերային ստերեոսելեկտիվությունը (*de*) որոշվել է արգասիք կոմպլեքսների խառնուրդի թթվային հիդրոլիզից անջատված ամինաթթվային խառնուրդի (առանց վերաբյուրեղացման) ԲԱՅՔ անալիզմամբ:

Այնուհետև ալկիլման արգասիք կոմպլեքսները էքստրակտում են քլորոֆորմով և ստացված օրգանական ֆրակցիան խտացնում մնացորդային ճնշման տակ: Ստացված մնացորդը լուծվում է

մեթանոլում և արագ հոսքով լցվում մինչև 60 °C տաքացված և արագ խառնվող 0.5N-ոց աղաթթվի լուծույթի մեջ: Խառնուկան շարունակում են մինչև լուծույթի կարմիր գույնի անհետանալը: Առաջացած հիդրոլիզատի խտացումից հետո անջատում են ելային (S)-2-BrBPB քիրալային օժանդակ ռեագենտը: Ստացված լուծույթների pH-ը հասցվում է 5-6 և անցկացվում կատիոնափոխանակային խեժ պարունակող $Ky-2x8(H^+)$ աշտարակով: Նպատակային ամինաթթուներն էլյուացվում են աշտարակից 5%-ոց NH_4OH -ով, վերաբյուրեղացվում ջրային էթանոլից (1:1) և բնութագրվում ֆիզիկաքիմիական անալիզի ժամանակակից մեթոդներով (ԲԱՅՔ, էլեմենտային անալիզ, 1H ՄՄՌ, պոլյարիմետրիկ չափումներ և այլն):

Կոմպլեքս 212: $Ni^{II}-(S)-BPB-(S)-3-(4'-Bz-Ph)Ala$: $T_{h_{ուլ}} = 122-124$ °C: $[\alpha]_D^{20} = +1102.24^\circ$ (c = 0.04, MeOH): Գտնված է, %. C 71.44; H 4.92; N 6.23: $C_{41}H_{35}N_3O_4Ni$: Յաջված է, %. C 71.11; H, 5.09; N, 6.07. 1H ՄՄՌ սպեկտր (δ, մ.մ., ՅԳ): 1.73 (1H, մ, γ - H_a Pro); 1.96 (1H, մ, δ - H_a Pro); 2.27-2.50 (3H, մ, 2 β -H և γ - H_b Pro); 2.95 (1H, դդ, $^2J=13.5$, $^3J=6.0$, $\underline{CH_2CH}$) և 3.13 (1H, դդ, $^2J=16.5$, $^3J=4.3$, $\underline{CH_2CH}$); 3.14 (1H, մ, δ - H_b Pro); 3.29 (1H, տ, $^3J=8.3$, α -H Pro); 3.45 (1H, դ, $J_2=12.6$, CH_2Ph) և 4.28 (1H, d, $J_2=12.6$, CH_2Ph); 4.29 (1H, դդ, $^3J=6.0$, $^3J=4.3$, $\underline{CHCH_2}$); 6.62-6.68 (2H, մ, H-3,4 C_6H_4); 6.93 (1H, լայն դ, $J=7.5$, H-2 C_6H_5); 7.10-7.17 (2H, մ, Ar); 7.24-7.34 (5H, մ, Ar); 7.43-7.49 (3H, մ, Ar); 7.53-7.61 (3H, մ, Ar); 7.76-7.86 (4H, մ, Ar); 7.98-8.02 (2H, մ, Ar); 8.23 (1H, դ, $J=8.6$, Ar):

Կոմպլեքս 213: $Ni^{II}-(S)-BPB-(S)-3-(4'-Bz-Ph)-\alpha-MeAla$: $T_{h_{ուլ}} = 162-164$ °C; $[\alpha]_D^{20} = +1629.41^\circ$ (c 0.05, MeOH): Գտնվել է, (%): C, 71.56; H, 5.73; N, 6.17: $C_{42}H_{37}N_3O_4Ni$: Յաջված է, %. C 71.43; H 5.27; N 5.94: 1H ՄՄՌ սպեկտր (δ, մ.մ., ՅԳ): 1.21 (3H, ս, CH_3); 1.57-1.68 (1H, մ, γ - H_a Pro); 1.93 (1H, դդդ, $J=10.9$, $J=9.1$, $J=6.5$, δ - H_a -Pro); 2.03-2.32 (3H, մ, γ - H_b , β - H_a , H_b Pro); 3.10-3.18 (1H, մ, δ - H_b -Pro); 3.19 (1H, դ, $J=13.5$, $\underline{CH_2CCH_3}$); 3.24 (1H, դ, $J=13.5$, $\underline{CH_2CCH_3}$); 3.26 (1H, դդ, $J=9.4$, $J=7.00$, α -H Pro); 3.56 (1H, դ, $J=12.6$, CH_2Ph); 4.31 (1H, դ, $J=12.6$, CH_2Ph); 6.56-6.65 (2H, մ, H-3,4 C_6H_4); 7.06 (1H, լայն դ, $J=7.7$, H-2 C_6H_5); 7.13 (1H, դդդ, $J=8.7$, $J=6.2$, $J=2.3$, H-5 C_6H_4); 7.19-7.25 (1H, մ, Ar); 7.31-7.38 (3H, մ, Ar); 7.41-7.61 (8H, մ, Ar); 7.79-7.84 (2H, մ, H-Ar); 7.90-7.94 (2H, մ, H-Ar); 7.98-8.02 (2H, մ, Ar); 8.16 (1H, դդ, $J=8.7$, $J=1.2$, H-6 C_6H_4):

Կոմպլեքս 214: $Ni^{II}-(S)-BPB-(S)-3-(4'-Bz)Ala$: $T_{h_{ուլ}} = 171-173$ °C: $[\alpha]_D^{20} = +1411.35^\circ$

(c 0.05, MeOH): Գտնվել է, %: C, 68.21; H, 5.07; N, 6.81: C₃₅H₃₂N₃O₄Ni: Յալվաճ է, %.
 C 68.42; H 4.94; N 6.68: ¹H ՄՄՆ սպեկտր (δ, մ.մ., Յգ): 1.97-2.16 (2H, մ, γ-H_a և δ-H_a Pro),
 2.54 (1H, մ, β-H_a Pro), 3.04 (1H, դդ, ²J=17.1, ³J = 6.6, CH₂CH), 3.11 (1H, մ, β-H_b Pro), 3.41(1H,
 դդ, ²J=17.1, ³J = 3.3, CH₂CH), 3.44 (1H, դդ, ³J = 10.6, ³J = 7.2, α-H, Pro), 3.62-3.70 (2H, մ, γ-
 H_b և δ-H_b Pro), 3.66 (1H, դ, ²J=12.7, CH₂Ph), 4.34 (1H, դդ, ³J = 6.6, ³J = 3.3, CHCH₂), 4.44 (1H,
 դ, ²J=12.7, CH₂Ph), 6.56-6.65 (2H, մ, H-3,4 C₆H₄), 6.85 (1H, լայն դ, J=7.8, H-2 C₆H₅), 7.13
 (1H, դդդ, J₁ = 8.7, J₂= 6.4, J₃= 2.3, H-5 C₆H₄), 7.19-7.25 (1H, մ, Ar), 7.30-7.45 (5H, մ, Ar),
 7.50-7.60 (3H, մ, Ar), 7.76-7.81 (2H, մ, Ar), 8.05-8.10 (2H, մ, Ar), 8.23 (1H, լայն դ, J = 8.7,
 H-6 C₆H₄):

Կոմպոնետ 215: Ni^{II}-(S)-BPB-(S)-3-(4'-F-Bz)Ala: T_{հալ} =139-141°C: [α]_D²⁰ = +1352.06
 (c = 0.04, MeOH): Գտնվել է, (%): C, 59.10; H, 3.92; N, 6.00: C₃₅H₃₀FN₃O₄Ni: Յալվաճ
 է, % C 58.93; H 4.06; N 5.89: ¹H ՄՄՆ սպեկտր (δ, մ.մ., Հգ): 1.97-2.16 (2H, մ, γ-H_a և δ-H_a
 Pro), 2.54 (1H, մ, β-H_a Pro), 3.04 (1H, դդ, ²J=17.1, ³J = 6.6, CH₂CH), 3.11 (1H, մ, β-H_b Pro),
 3.41(1H, դդ, ²J=17.1, ³J = 3.3, CH₂CH), 3.44 (1H, դդ, ³J = 10.6, ³J = 7.2, α-H, Pro), 3.62-3.70
 (2H, մ, γ-H_b և δ-H_b Pro), 3.66 (1H, դ, ²J=12.7, CH₂Ph), 4.34 (1H, դդ, ³J = 6.6, ³J = 3.3, CHCH₂),
 4.44 (1H, դ, ²J=12.7, CH₂Ph), 6.56-6.65 (2H, մ, H-3,4 C₆H₄), 6.85 (1H, լայն դ, J=7.8, H-2
 C₆H₅), 7.13 (1H, դդդ, J₁ = 8.7, J₂= 6.4, J₃= 2.3, H-5 C₆H₄), 7.19-7.25 (1H, մ, Ar), 7.30-7.45 (5H,
 մ, Ar), 7.50-7.60 (2H, մ, Ar), 7.76-7.81 (2H, մ, Ar), 8.05-8.10 (2H, մ, Ar), 8.23 (1H, լայն դ.,
 J = 8.7, H-6 C₆H₄):

Կոմպոնետ 216: Ni^{II}-(S)-BPB-(S)-3-(4'-NO₂-Bz)Ala: T_{հալ} =211-213°C: [α]_D²⁰ =
 +1123.16 (c = 0.05, MeOH): Գտնվել է, (%): C, 56.00; H, 3.92; N, 8.46: C₃₅H₃₀N₄O₆Ni:
 Յալվաճ է, % C 56.10; H 3.80; N 8.56: ¹H ՄՄՆ սպեկտր (δ, մ.մ., Յգ): 1.99-2.20 (2H, մ,
 γ-H_a և δ-H_a Pro); 2.56 (1H, մ, β-H_a Pro); 3.04 (1H, դդ, ²J=17.0, ³J = 6.5, CH₂CH); 3.13 (1H, մ,
 β-H_b Pro); 3.41(1H, դդ, ²J=17.0, ³J = 3.4, CH₂CH); 3.45 (1H, դդ, ³J = 10.7, ³J = 7.1, α-H, Pro);
 3.66-3.72 (2H, մ, γ-H_b և δ-H_b Pro); 3.66 (1H, դ, ²J=12.7, CH₂Ph); 4.34 (1H, դդ, ³J = 6.6, ³J =
 3.3, CHCH₂); 4.44 (1H, դ, ²J=12.7, CH₂Ph); 6.56-6.65 (2H, մ, H-3,4 C₆H₄); 6.85 (1H, լայն դ.,
 J=7.8, H-2 C₆H₅); 7.13 (1H, դդդ, J₁ = 8.7, J₂= 6.4, J₃= 2.3, H-5 C₆H₄); 7.19-7.25 (1H, մ, Ar);
 7.30-7.45 (5H, մ, Ar); 7.50-7.60 (2H, մ, Ar); 7.74-7.80 (2H, մ, Ar); 8.08-8.12 (2H, մ, Ar); 8.27
 (1H, լայն դ., J = 8.6, H-6 C₆H₄):

Կոմպոնետ 222: Ni^{II}-(S)-2-CBPB-Δ-Ala: T_{հալ} = 218-220 °C: [α]_D²⁰ = +3031.8° (c 0.21,
 MeOH): Գտնվաճ է, % C 62.22; H 4.75; N 7.45: C₂₉H₂₆ClN₃NiO₃: Յալվաճ է, % C

62.34; H 4.65; N 7.52: ^1H ՄՄՌ սպեկտր: (δ , մ.մ., ՅԳ): (3H, η , >C=CH(Me), $^3J = 7.4$; 2.14-2.31(2H, մ, β -H Pro, γ -H Pro); 2.60 (1H, մ, γ -H Pro); 2.78 (1H, մ, β -H Pro); 3.28 (1H, η , δ -H Pro, $^3J = 9.1$, $^3J = 6.2$); 3.55 (1H, η , α -H Pro, $^3J = 11.0$, $^3J = 6.2$); 3.67 (1H, մ, δ -H Pro); 3.78 և 4.22 (1H, η , NCH₂Ar, $^2J = 12.6$); 5.05 (1H, կ, >C=CH(Me), $^3J = 7.4$); 6.65 (1H, η , H-Arom, $^3J = 8.3$, $^3J = 6.8$, $^4J = 1.3$); 6.82 (1H, η , H-Arom, $^3J = 8.3$, $^4J = 1.8$); 7.04 (1H, η , H-Arom, $^3J = 8.7$, $^3j = 6.9$, $^4J = 1.8$); 7.12-7.38 (5H, մ, H-Arom); 7.46 (3H, մ, H-Arom); 7.46 (3H, մ, H-Arom); 7.98 (1H, η , H-Arom, $^3J = 8.7$, $^4J = 1.1$); 8.21 (1H, η , H-Arom, $^3J = 7.7$, $^4J = 1.8$):

Կոմպլեքս 223: Ni^{II}-(S)-2-CBPB- Δ -Aba: T_{հսլ.} = 188-190 °C: $[\alpha]_D^{20} = +2084.7^\circ$ (c 0.05, CHCl₃): Գտնված է, %. C 67.73; H 5.72; N 7.74: C₃₀H₃₁N₃ClNiO₃: Յաշված է, %. C 67.42; H 5.62; N 7.61: ^1H ՄՄՌ սպեկտր: (δ , մ.մ., ՅԳ): 1.64 (1H, η , 3H, C=CH(Me), $^3J = 7.4$); 1.97 (3H, u, Me); 2.14 (1H, մ, β -H Pro); 2.34 և 2.65 (2H, մ, γ -H Pro); 2.74 (1H, մ, β -H Pro); 2.83 (1H, η , δ -H Pro, $^3J = 9.2$, $^3J = 6.4$); 3.42 (1H, η , α -H Pro, $^3J = 11.0$, $^3J = 6.4$); 3.65 (1H, մ, δ -H Pro); 3.98 և 4.10 (2H, η , $^2J = 12.6$, NCH₂Ar); 5.02 (1H, կ, >CCH(Me), $^3J = 7.4$); 6.60 (1H, η , H-arom, $^3J = 8.4$, $^3J = 6.8$, $^4J = 1.1$); 6.78 (1H, η , H-Ar, $^3J = 8.4$, $^4J = 1.8$); 7.02 (1H, η , H-Ar, $^3J = 8.9$, $^3J = 6.8$, $^4J = 1.8$); 7.20-7.42 (4H, մ, H-Ar); 7.56 (3H, մ, H-Ar); 7.64 (1h, η , H-Ar, $^3J = 8.9$, $^4J = 1.1$); 8.23 (1H, η , H-Ar, $^3J = 7.6$, $^4J = 1.7$):

Կոմպլեքս 224: Ni^{II}-(S)-2-FBPB- Δ -Ala: T_{հսլ.} = 158-160 °C: $[\alpha]_D^{20} = +2337.5^\circ$ (c 0.08, MeOH, CHCl₃): Գտնված է, %. C 63.69; H 4.54; N 7.92: C₂₈H₂₄FN₃NiO₃: Յաշված է, %. C 63.67; H 4.58; N 7.95: ^1H ՄՄՌ սպեկտր: (δ , մ.մ., ՅԳ): 2.09 (1H, η , δ -H Pro, $^2J = 10.8$, $^3J = 9.8$, $^3J = 6.5$); 2.20 (1H, մ, γ -H Pro); 2.55 (1H, մ, β -H Pro); 2.79 (1H, մ, β -H Pro); 3.47 (1H, η , α -H Pro, $^3J = 10.7$, $^3J = 5.7$); 3.57 (1H, մ, δ -H Pro); 3.66 (1H, մ, γ -H Pro); 3.75 (1H, η , -CH₂-C₆H₄F, $^2J = 12.9$, $^4J_{\text{HF}} = 1.1$); 4.13 (1H, η , =CH₂, $^2J = 1.2$); 4.32 (1H, η , -CH₂-C₆H₄F, $^2J = 12.9$, $^4J_{\text{HF}} = 1.5$); 5.60 (1H, η , =CH₂, $^2J = 1.2$); 6.70 (1H, η , (4-CH), C₆H₄, $^3J = 8.3$, $^3J = 6.9$, $^4J = 1.4$); 6.86 (1H, η , 5-CH, C₆H₄, $^3J = 8.3$, $^4J = 1.8$); 7.04 (1H, η , (3-CH), C₆H₄, $^3J_{\text{HF}} = 10.2$, $^3J = 7.9$, $^4J = 1.8$); 7.14-7.23 (5H, մ, H-Arom); 7.42-7.50 (3H, մ, (3,3',4-CH) C₆H₅); 8.20 (1H, η , (2-CH) C₆H₄, $^3J = 8.7$, $^4J = 1.2$); 8.41 (1H, η , (6-CH) C₆H₄F, $^4J_{\text{HF}} = 7.3$, $^3J = 7.3$, $^4J = 2.0$):

Կոմպլեքս 225: Ni^{II}-(S)-2-FBPB- Δ -Aba: T_{հսլ.} = 181-183 °C: $[\alpha]_D^{20} = +2309.1^\circ$ (c 0.07, MeOH, CHCl₃): Գտնված է, %. C 63.69; H 4.54; N 7.92: C₃₀H₃₁FN₃NiO₃: Յաշված է, (%. C 63.67; H 4.58; N 7.95: ^1H ՄՄՌ սպեկտր: (δ , մ.մ., ՅԳ): 1.95 (3H, u, Me); 2.09 (1H, η , δ -H Pro, $^2J = 10.8$, $^3J = 9.8$, $^3J = 6.5$); 2.20 (1H, մ, γ -H Pro); 2.55 (1H, մ, β -H Pro); 2.79 (1H, մ, β -H Pro); 3.47 (1H, η , α -H Pro, $^3J = 10.7$, $^3J = 5.7$); 3.57 (1H, մ, δ -H Pro); 3.66 (1H, մ, γ -H Pro); 3.75 (1H, η , -CH₂-C₆H₄F, $^2J = 12.9$, $^4J_{\text{HF}} = 1.1$); 4.13 (1H, η , =CH₂, $^2J = 1.2$); 4.32 (1H, η , -

CH₂-C₆H₄F, ²J = 12.9, ⁴J_{HF} = 1.5); 5.60 (1H, ηη, =CH₂, ²J = 1.2); 6.70 (1H, ηηη, (4-CH), C₆H₄, ³J = 8.3, ³J = 6.9, ⁴J = 1.4); 6.86 (1H, ηη, (5-CH), C₆H₄, ³J = 8.3, ⁴J = 1.8); 7.04 (1H, ηηη, (3-CH), C₆H₄, ³J_{HF} = 10.2, ³J = 7.9, ⁴J = 1.8); 7.14-7.23 (5H, մ, H-Arom); 7.42-7.50 (3H, մ, (3,3',4-CH) C₆H₅); 8.20 (1H, ηη, (2-CH) C₆H₄, ³J = 8.7, ⁴J = 1.2); 8.41 (1H, ηηη, (6-CH) C₆H₄F, ⁴J_{HF} = 7.3, ³J = 7.3, ⁴J = 2.0):

Կոմպլեքս 226: T_{հալ.} = 158-160 °C: [α]_D²⁰ = +1678.0° (c 0.05; CH₃OH): Գտնված է, %: C 66.21; H 5.26; N 8.80: C₃₅H₃₃N₄NiO₃Cl: Չաշվված է, %: C 66.17; H 5.24; N 8.82: ¹H ՄՄՌ սպեկտր: (δ, մ.մ., Չg): 2.02 (1H, մ, γ-CH₂, Pro); 2.02 (1H, մ, δ-CH₂, Pro); 2.02 (1H, լայն նη, NHCH₂C₆H₅); 2.46 (1H, մ, β-CH₂, Pro); 2.75 (1H, մ, β-CH₂, Pro); 2.86 (1H, ηη, ²J = 12.6, ³J = 5.6, CHCH₂NHCH₂C₆H₅); 2.92 (1H, ηη, ²J = 12.6, ³J = 3.7, CHCH₂NHCH₂C₆H₅); 3.43 (1H, ηη, ³J = 10.8, ³J = 6.0, α-CH, Pro); 3.48 (1H, մ, γ-CH₂, Pro); 3.55 (1H, η, NHCH₂C₆H₅); 3.85 (1H, ηη, ²J = 13.0, ⁴J_{H,F} = 1.1, CH₂-C₆H₅); 3.95 (1H, η, ²J = 13.3, NHCH₂C₆H₅); 3.96 1H, ηη, ³J = 5.6, ³J = 3.7, CHCH₂ NHCH₂C₆H₅); 4.41 (1H, ηη, ²J = 13.0, ⁴J_{H,F} = 1.4, CH₂-C₆H₄F); 6.34 (1H, ηս, ³J = 7.6, ⁴J = 1.6, (6-CH) C₆H₄Cl); 6.56 (1H, ηηη, ³J = 8.2, ⁴J = 1.9, (3-CH) C₆H₄); 6.65 (1H, ηηη, ³J = 8.2, ³J = 6.8, ⁴J = 1.0, (4-CH) C₆H₄); 7.06 (1H, ηη, ³J_{H,F} = 10.1, ³J = 8.0, ⁴J = 1.5, (3-CH) C₆H₄Cl); 7.17 (1H, մ, (5-CH) C₆H₄); 7.18 (3H, մ, (3,4,5-H) NHCH₂C₆H₅); 7.18 (1H, մ, (5-CH) C₆H₄Cl); 7.20 (1H, մ, (2'-CH) C₆H₅); 7.24 (1H, մ, (4-CH) C₆H₄Cl); 7.26 (1H, մ, (3-CH) C₆H₅); 7.37 (2H, մ, (2,6- H) NHCH₂C₆H₅); 7.43 (1H, մ, (3-CH) C₆H₅); 7.48 (1H, մ, (3'-CH) C₆H₅); 8.26 (1H, ηη, ³J = 8.7, ⁴J = 1.3, (6-CH) C₆H₄); 8.37 (1H, սη, ⁴J_{H,F} = 3J = 7.4, ⁴J = 2.0, (6-CH) C₆H₄Cl):

Կոմպլեքս 227: T_{հալ.} = 166-168 °C: [α]_D²⁰ = +3969,890° (c 0,18; CHCl₃): Գտնված է, %: C 62.32; H 5.18; N 10.04: C₂₉H₂₉N₄NiO₃Cl: Չաշվված է, %: C 62.28; H 5.22; N 10.02: ¹H ՄՄՌ սպեկտր: (δ, մ.մ., Չg): 1.90 (1H, լայն նη., NH); 2.02 (1H, մ, δ-CH₂, Pro); 2.15 (1H, մ, γ-CH₂, Pro); 2.17 (3H, ս., CH₃); 2.52 (1H, մ, β-CH₂, Pro); 2.77 (1H, ηη, ²J = 12.9, ³J = 3.7, CH₂NH); 2.82 (1H, մ, β-CH₂, Pro); 3.15 (1H, ηη, ²J = 12.9, ³J = 7.2, CH₂NH); 3.42 (1H, ηη, ³J = 10.8, ³J = 6.0, α-CH, Pro); 3.47 (1H, ηη, ²J = 10.0, ³J = 6.0, δ-CH₂, Pro); 3.73 (1H, մ, γ-CH₂, Pro); 3.82 (1H, ηη, ²J = 13.0, ⁴J_{H,F} 1.0, CH₂- C₆H₄F); 3.98 (1H, ηη, ³J = 7.2, ³J = 3.7, CH); 4.38 (1H, ηη, ²J = 13.0, ⁴J_{H,F} = 1.5, CH₂- C₆H₄F); 6.62 (1H, ηη, ³J = 8.2, ⁴J = 2.2, (5-CH) C₆H₄); 6.65 (1H, ηηη, ³J = 8.2, ³J = 6.6, ⁴J = 1.2, (4-CH) C₆H₄); 6.97 (1H, մ, (2'-CH) C₆H₅); 7.04 (1H, ηηη, ³J_{H,F} = 9.9, ³J = 8.0, ⁴J = 1.5, (3-CH) C₆H₄F); 7.13 (1H, մ, (3-CH) C₆H₄); 7.17 (1H, մ, (4-CH) C₆H₄F); 7.20 (1H, մ, (5-CH) C₆H₄F); 7.28 (1H, մ, (2-CH) C₆H₅); 7.43-7.55 (3H, մ, (3,3',4-CH) C₆H₅); 8.18 (1H, ηη, ³J = 8.6, ⁴J = 1.2, (2-CH) C₆H₄); 8.33 (1H, ηηη, ⁴J_{H,F} = 7.4, ³J = 7.4, ⁴J = 2.1, (6-CH) C₆H₄F):

Կոմպլեքս 228: $T_{\text{հալ.}} = 120-123^{\circ}\text{C}$: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +1534^{\circ}$ (c 0,3; MeOH): Գտնված է, %.
 C 62.59; H 5.29; N 11.83: $\text{C}_{37}\text{H}_{38}\text{N}_6\text{Ni SO}_3\text{Cl}$: Յաշվված է (%): C 62.65; H 5.36; N 11.85: ^1H
 ՄՄՌ սպեկտր: (δ , ս. ս., ζg): 0.91 (3H, տ, $J=7.4$; CH_3 , C_3H_7 , $J=7.4$); 0.97 (3H, տ, CH_3 , C_3H_7 ,
 $J=7.4$); 1.36 (2H, ս, $\gamma\text{-CH}_2$, C_4H_9); 1.55 (2H, ս, $\beta\text{-CH}_2$, C_4H_9); 1.76 (2H, ս, $\beta\text{-CH}_2$, C_3H_7); 2.07
 (1H, ս, $\delta\text{-H}$, Pro); 2.20 (1H, ս, $\gamma\text{-H}$, Pro); 2.50 (2H, ս, $\alpha\text{-CH}_2$, C_4H_9); 2.63 (1H, ս, Pro); 3.02
 (1H, ս, Pro); 3.47-3.55 (2H, ս, Pro); 3.71 (1H, ս, Pro); 3.87 (1H, η , $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl}$, $J=12,8$); 3.82-
 3.95 (2H, ս, $\alpha\text{-CH}_2$, C_3H_7); 4.41 (1H, $\eta\eta$, $\text{N-CH}_2\text{-CH}$, $J_1=7.2$, $J_2=6.2$); 4.43 (1H, η , $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl}$,
 $J=12,8$, $J_2=6.2$); 4.66 (1H, $\eta\eta$, $\text{N-CH}_2\text{-CH}$, $J_1=13.5$, $J_2=6.2$); 4.85 (1H, $\eta\eta$, NCH_2CH , $J_1=$
 13.5 , $J_2=7.2$); 6.63-8.25 (13H, ս, Ar):

Կոմպլեքս 229: $T_{\text{հալ.}} = 122-125^{\circ}\text{C}$: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +1994^{\circ}$ (c 0,05; MeOH): Գտնված է,
 % . C 61.42; H 4.87; N 10.53: $\text{C}_{37}\text{H}_{33}\text{N}_6\text{NiSO}_3\text{Cl}$: Յաշվված է, % . C 62.00; H 4.41; N 11.23: ^1H
 ՄՄՌ սպեկտր: (δ , ս. ս., ζg): 2.08 (1H, ս, $\delta\text{-Ha}$, Pro); 2.09 ((1H, ս, $\gamma\text{-Ha}$, Pro); 2.59 (1H, ս, $\beta\text{-}$
 Ha Pro); 2.98 (1H, ս, $\beta\text{-Hb}$ Pro); 3.51 (1H, $\eta\eta$, $\alpha\text{-H}$ Pro, $J_1=10.06$, $J_2=6.6$); 3.52 (1H, ս, $\gamma\text{-Hb}$
 Pro); 3.69 (1H, ս, $\delta\text{-Hb}$ Pro); 3.86 (1H, η , CH_2Ar , $J_2=12.9$); 3.91 (1H, η , CH_2Ph , $J=16.3$); 4.39
 (1H, ս, CH_2 allyl), և 4.44 (1H, ս, CH_2 allyl); 4.41 (1H, ս, NCH_2CH); 4.42 (1H, η , CH_2Ar , $J_2=$
 12.9); 4.45 (1H, տ, CHCH_2N , $J=6.1$); 5.04 (NCH_2CH); 5.09 (1H, η , $=\text{CH}_2$, $J=17.1$); 5.18 (1H, η ,
 $=\text{CH}_2$, $J=10.3$); 5.73 (1H, $\eta\eta$, $J_1=17.1$, $J_2=10.3$); 6.65 (1H, $\eta\eta$, H-3 C_6H_4 , $J_1=8.4$, $J_2=$
 2.3); 6.68 (1H, $\eta\eta\eta$, H-4 C_6H_4 , $J_1=8.4$, $J_2=6.2$, $J_3=1.0$); 7.03 (1H, ս, Ar); 7.10-7.37 (10H, ս,
 Ar); 7.44 (1H, ս, Ar); 7.49-7.59 (2H, ս, Ar); 8.12 (1H, $\eta\eta$, H-6 C_6H_4 , $J_1=8.7$, $J_2=1.0$); 8.28
 (1H, $\eta\eta$, H-3 $\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl}$, $J_1=7.6$, $J_2=1.6$):

Կոմպլեքս 230: $T_{\text{հալ.}} = 188-190^{\circ}\text{C}$: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +2935^{\circ}$ (c 0,005; CHCl_3): Գտնված է,
 % . C 61.15; H 5.22; N 7.08: $\text{C}_{30}\text{H}_{30}\text{ClN}_3\text{NiO}_4$: Յաշվված է, % . C 61.00; H 5.12; N 7.11: ^1H
 ՄՄՌ սպեկտր: (δ , ս. ս., ζg): 1.05 (3H, η , $>\text{CH-CH}(\text{Me})$, $^3J=6.4$); 2.05-2.21 (2H, ս, $\gamma\text{-H}$
 Pro); 2.60 և 2.84 (2H, ս, $\beta\text{-H}$ Pro); 3.26 (1H, ս, $\delta\text{-H}$ Pro); 3.29 (1H, η , $>\text{CH-CH}(\text{Me})$, $^3J=6.4$,
 $^3J=2.2$); 3.46 (1H, $\eta\eta$, $\alpha\text{-H}$ Pro, $^3J=10.7$, $^3J=6.7$); 3.56 (3H, տ, H-OMe); 3.57 (1H, η , $>\text{CH-}$
 $\text{CH}(\text{Me})$, $^3J=2.2$); 3.81 (1H, ս, $\delta\text{-H}$ Pro); 3.87 և 4.29 (2H, η , NCH_2Ar , $^2J=12.7$); 6.59-6.62 և
 7.01-7.12 (2H, ս, H-Ar.); 7.17 (1H, տ, H-Ar, $^3J=7.7$, $^4J=1.7$); 7.29-7.39 և 7.45-7.68 (3H, ս,
 H-Ar); 8.05 (1H, η , H-Ar, $^3J=8.6$); 8.26 (1H, η , H-Ar, $^3J=7.7$, $^4J=1.6$):

Կոմպլեքս 231: $T_{\text{հալ.}} = 166-168^{\circ}\text{C}$: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +2409^{\circ}$ (c 0,005; CHCl_3): Գտնված է,
 % . C 61.61; H 5.38; N 6.91: $\text{C}_{31}\text{H}_{32}\text{ClN}_3\text{NiO}_4$: Յաշվված է, % . C 61.57; H 5.33; N 6.95: ^1H
 ՄՄՌ սպեկտր: (δ , ս. ս., ζg): 0.98 (3H, η , $\text{CH-CH}(\text{Me})$, $^3J=6.4$); 1.37 (3H, տ, OCH_2Me , $^3J=$

7.0); 2.04-2.20 (2H, մ, γ -H Pro, β -H Pro); 2.51 (1H, մ, β -H Pro); 2.86 (1H, մ, γ -H Pro); 3.28 (1H, մ, δ -H Pro); 3.46 (1H, կր, $>\text{CH}-\underline{\text{CH}}(\text{Me})$, $^3J = 6.4$, $^3J = 2.2$); 3.48 (1H, դր, α -H Pro, $^3J = 10.6$, $^3J = 6.6$); 3.65 (1H, դ, $>\underline{\text{CH}}-\text{CH}(\text{Me})$, $^3J = 2.2$); 3.81 (1H, մ, δ -H Pro); 3.72 (2H, կ, OCH_2Me , $^2J = 7.0$); 3.33 (1H, դ, NCH_2Ar , $^2J = 12.7$); 4.19 (1H, դ, NCH_2Ar , $^2J = 12.7$); 6.59-6.63 և 7.01-7.12 (2H, մ, H-Ar); 7.18 (1H, տր, H-Ar, $^3J = 7.6$, $^4J = 1.7$); 7.31-7.39 և 7.49-7.68 (3H, մ, H-Ar); 8.06 (1H, տր, H-Ar, $^3J = 8.6$); 8.26 (1H, դր, H-Ar, $J = 7.6$, $^4J = 1.6$):

10. Քիրալ ալիս օժանդակ ռեագենտների և β -ալանինի Շիֆի հիմքերի հետ Ni^{II}-իոնի առաջացրած կոմպլեքսների սինթեզի ընդհանուր մեթոդ

Այդ նպատակով 0.01 մոլ (S)-BPB, (S)-2-CBPB և (S)-2-FBPB քիրալ ալիս օժանդակ ռեագենտների 15 մլ մեթանոլ ալիս սուսպենզիաների վրա ավելացվում է 7.12 գ (0.08 մոլ) β -ալանին, 0.02 մոլ (5.82 գ) $\text{Ni}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ և 10 մլ մեթանոլ ու մլ ու ծված 0.09 մոլ (5.04 գ) KOH: Այնուհետև ստացված խառնուրդը 2-3 ժ խառնում են 55-60 °C-ում: Ռեակցիայի ընթացքին հարմար է հետևել ՆՇՔ [(SiO₂, CHCl₃-(CH₃)₂CO, 1:1)] մեթոդով, ՈՒՄ Լույսի տակ, ըստել ալիս քիրալ ալիս օժանդակ ռեագենտների հետքերի անհետացման: կոմպլեքսագոյացման ռեակցիայի ավարտից հետո խառնուրդը չեզոքացվում է սառցային քացախաթթվով, մինչև pH = 5-6 և նոսրացվում ջրով: Անջատված կոմպլեքսների նստվածքները վերաբյուրեղացվում են ացետոնից:

Կոմպլեքս 238: Ni^{II}-(S)-2-CBPB- β -Ala: T_{հալ.} = 268-270 °C. $[\alpha]_D^{20} = +704.06^\circ$ (c 0.1, CHCl₃): Գտնված է, %.: C 61.58; H 4.88; N 4.61: C₂₈H₂₆N₃O₃ ClNi: Չաչվված է, % . C 61.51; H 4.76; N 7.68: ¹H ՄՄՌ սպեկտր: (δ , մ.մ., Չգ): 1.93 (1H, դրդ, δ -H_a Pro, $J = 11.7$, 10.8, 6.1); 2.18 (1H, դրդ, H_a CH₂CO, $J = 17.1$, 11.6, 3.5); 2.26-2.38 (1H, մ, γ -H_a Pro); 2.56 (1H, դրդ, H_b CH₂CO, $J = 17.1$, 11.6, 3.5); 2.56-2.70 (1H, մ, β -H_a Pro); 2.86-2.98 (1H, մ, β -H_b Pro); 3.17 (1H, դրդ, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CO}$, $J = 13.1$, 4.7, 3.5); 3.48 (1H, դր, α -H Pro, $J = 11.0$, 6.2); 3.54 (1H, դ, CH₂C₆H₄Cl, $J = 12.9$); 3.60 (1H, դր, δ -H_b Pro, $J = 10.8$, 6.3.); 3.82 (1H, դրդ, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CO}$, $J = 13.1$, 11.7, 3.1); 3.97- 4.14 (1H, մ, γ -H_b Pro); 4.44 (1H, դ, CH₂C₆H₄, $J = 12.9$); 6.55 (1H, դր, H-3 C₆H₄, $J = 8.1$, 1.7); 6.65 (1H, դրդ, H-4 C₆H₄, $J = 8.1$, 7.0, 1.1); 6.84 (1H, դ, H-2 C₆H₅, $J = 7.4$); 7.05 (1H, դրդ, H-5 C₆H₄, $J = 8.6$, 7.0, 1.8.); 7.16 (1H, դրդ, H-5 C₆H₄Cl, $J = 7.9$, 7.6, 1.6.); 7.17-7.22 (1H, մ, Ar); 7.27 (1H, տր, H-4 C₆H₄Cl, $J = 7.6$, 1.2.); 7.34 (1H, դր, H-6 C₆H₄Cl, $J = 8.0$,

1.2); 7.38-7.54 (3H, μ , Ar); 7.63 (1H, $\eta\eta$, H-6 C₆H₄, $J = 8.6, 1.1$); 8.59 (1H, $\eta\eta$, H-3 C₆H₄Cl, $J = 7.6, 1.6$):

Կոմպլեքս 239: Ni^{II}-(S)-2-FBPB- β -Ala: $T_{\text{հալ.}} = 211-213^\circ\text{C}$: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +805.1^\circ$ (c 0.1, MeOH): Գտնված է, %. C 61.02; H 4.90; N 7.80: C₂₈H₂₆N₃O₃FNi: Չաչված է, % C 61.51; H 4.76; N 7.68: ¹H ՄՄՌ սպեկտր: (δ , մ.մ., Չգ.): 1.92 (1H, $\eta\eta\eta$, δ -H_a Pro, $J = 11.6, 10.8, 6.0$); 2.17 (1H, $\eta\eta\eta$, H_a CH₂CO, $J = 17.0, 11.3, 3.7$); 2.24-2.33 (1H, μ , γ -H_a Pro); 2.54 (1H, $\eta\eta\eta$, H_b H₂CO); 2.56-2.66 (1H, μ , β -H_a Pro); 2.84-2.97 (1H, μ , β -H_b Pro); 3.15 (1H, $\eta\eta\eta$, NCH₂CH₂(CO), $J = 13.0, 4.6, 3.5$); 3.47 (1H, $\eta\eta$, α -H Pro, $J = 11.0, 6.3$); 3.52 (1H, η , CH₂C₆H₄F, $J = 12.9$); 3.62 (1H, $\eta\eta$, δ -H_b Pro, $J = 10.7, 6.2$); 3.80 (1H, $\eta\eta\eta$, NCH₂CH₂CO, $J = 13.1, 11.6, 3.0$); 3.96- 4.10 (1H, μ , γ -H_b Pro); 4.41 (1H, η , CH₂C₆H₄F, $J = 12.9$); 6.53 (1H, (1H, $\eta\eta$, H-3 C₆H₄, $J = 8.1, 1.6$); 6.63 (1H, $\eta\eta\eta$, H-4 C₆H₄, $J = 8.0, 6.9, 1.1$); 6.82 (1H, η , H-2 C₆H₅, $J = 7.4$); 7.05 (1H, $\eta\eta\eta$, H-5 C₆H₄, $J = 8.5, 7.0, 1.7$); 7.16 (1H, $\eta\eta\eta$, H-5 C₆H₄F, $J = 7.7, 7.5, 1.5$); 7.14-7.21 (1H, μ , Ar); 7.25 (1H, $\eta\eta$, H-4 C₆H₄F, $J = 7.7, 1.3$); 7.31 (1H, $\eta\eta$, H-6 C₆H₄F, $J = 8.1, 1.3$); 7.35-7.53 (3H, μ , Ar); 7.62 (1H, $\eta\eta$, H-6 C₆H₄, $J = 8.7, 1.2$); 8.56 (1H, $\eta\eta$, C₆H₄F, $J = 7.5, 1.7, H-3$):

¹³C: 24.3 (γ -CH₂ Pro); 30.8 (β -CH₂ Pro); 36.8 (CH₂CO); 52.7 (NCH₂CH₂CO); 56.9 (δ -CH₂ Pro); 58.4 (CH₂C₆H₄Cl); 69.7 (α -CH Pro); 120.8 (C- 4 C₆H₄); 124.2 (C-6 C₆H₄); 126.7 (CH Ar); 127.2 (CH Ar); 127.5 (CH Ar); 128.1 (CH Ar); 128.8 (CH Ar); 129.4 (CH Ar); 129.9 (CH Ar); 130.3 (CH Ar); 130.5 (CH Ar); 131.5 (CH Ar); 132.1 (C-5, C₆H₄); 133.3 (C-3, C₆H₄); 134.6 (C-3 C₆H₄Cl); 135.5 (C Ar); 137.7 (C Ar); 141.7 (C Ar); 172.1 (C); 174.7 (C); 179.5 (C):

Կոմպլեքս 240: Ni^{II}-(S)-BPB- β -Ala : $T_{\text{հալ.}} = 138-140^\circ\text{C}$: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +770.0^\circ$ (c 0.1, CHCl₃). Գտնված է, %. C 65.49; H 5.34; N 8.09. C₂₈H₂₇N₃O₃Ni: Չաչված է, % C 65.66; H 5.27; N 8.20: ¹H ՄՄՌ սպեկտր (δ , մ.մ., Չգ.): 1.95 (1H, $\eta\eta\eta$, δ -H_a Pro, $J = 12.2, 10.7, 6.0$); 2.20 (1H, $\eta\eta\eta$, CH₂CO, $J = 17.3, 11.5, 3.6$); 2.26-2.36 (1H, μ , γ -H_a Pro); 2.50-2.64 (2H, μ , CH₂CO և β -H_a Pro); 2.73-2.85 (1H, μ , β -H_b Pro); 3.17 (1H, η , CH₂Ph, $J = 12.6$); 3.20 (1H, $\eta\eta\eta$, NCH₂, $J = 13.0, 4.6, 3.6$); 3.36 (1H, $\eta\eta$, α -H Pro, $J = 11.0, 5.7$); 3.61 (1H, $\eta\eta$, δ -H_b Pro, $J = 10.7, 6.3$); 3.89 (1H, $\eta\eta\eta$, NCH₂, $J = 13.0, 11.5, 3.2$); 3.97-4.14 (1H, μ , γ -H_b Pro); 4.37 (1H, η , CH₂Ph, $J = 12.6$); 6.53 (1H, $\eta\eta$, H-3 C₆H₄, $J = 8.1, 1.7$); 6.64 (1H, $\eta\eta\eta$, H-4 C₆H₄, $J = 8.1, 7.0, 1.2$); 6.85 (1H, η , H-2 C₆H₅, $J = 7.4$); 7.06 (1H, $\eta\eta\eta$, H-5 C₆H₄, $J = 8.6, 7.0, 1.7$); 7.17-7.23 (2H, μ , H-Ar); 7.34-7.51 (5H, μ , H-Ar); 7.70 (1H, $\eta\eta$, H-6, C₆H₄, $J = 8.6, 1.2$); 8.09-8.20 (2H, μ , H-2, 2' Ph): ¹³C: 24.3 (γ -c Pro); 30.9 (β -c Pro); 36.8 (CH₂CO); 52.6 (NCH₂CH₂CO); 56.9 (δ -c Pro); 62.2 (CH₂Ph); 69.9 (α -c Pro); 120.8 (C- 4 C₆H₄); 124.3 (C-6 C₆H₄); 126.8 (CH); 127.5 (CH); 128.8

(CH); 128.9 (CH); 129.1 (C-3,3' Ph); 129.4 (CH); 129.9 (CH); 131.7 (C-2,2' Ph); 132.1 (C-5 C₆H₄) (2); 133.2 (C-3 C₆H₄) (4):

11. Նպատակային ամինաթթուների անջատումն ու ելային քիրալային օժանդակ ռեագենների վերականգնումը

Ալկիլման և ալդոլային կոնդենսման արդյունքում առաջացած դիաստերեոմերային կոմպլեքսների քայքայումն ու նպատակային ամինաթթուների անջատումն իրականացվել է չտեղակաված (S)-BPB քիրալային օժանդակ ռեագենի կոմպլեքսների համար նախկինում մշակված մեթոդով [160,164]: Արդյունքում, ելային մոդիֆիկացված քիրալային օժանդակ ռեագենները՝ (S)-2-CBPB, (S)-3,4-DMBPB, (S)-2-BrBPB, (S)-2-FBPB, (S)-3-FBPB, (S)-4-FBPB վերականգնվում են քանակական ելքերով (> 90-95 %) և օպտիկական ակտիվության ամբողջական պահպանմամբ, ինչը դրանց հնարավորությունն է տալիս բազմակի անգամ օգտագործել ոչ սպիտակուցային ամինաթթուների ասիմետրիկ սինթեզի նմանատիպ ռեակցիաներում:

Նպատակային α -ամինաթթուների օպտիկական մաքրությունը որոշվել է քիրալային ԳՅԹ կամ ԲՄՅԹ մեթոդներով, իսկ հայտնի ամինաթթուների դեպքում պոլյարիմետրիկ չափումներով՝ $[\alpha]_D^{25}$ -ի որոշմամբ: Ստորև բերվում են նոր սինթեզված և միջարք հայտնի ամինաթթուների ֆիզիկաքիմիական անալիզի տվյալները:

Ամինաթթու 45: (S)-3-Br-4-OMePhe: $T_{\text{հալ}} = 247-249\text{ }^\circ\text{C}$: $[\alpha]_D^{25} = -34,3$ (c 0.03, H₂O): Գտնված է %, C 43.11; H 4.52; N 5.47: C₁₀H₁₂NO₃Br: Յուրաքանչյուր է, %, C 43,82; H 4,41; N 5,11: ¹H ՄՄՌ սպեկտր (δ, մ.մ., ՅԳ.): 2.68 (2H, մ, CH₂Ar); 3.78 (3H, ս, OMe); 3.89 (1H, մ, α -H Phe); 7.41 (3H, մ, Ar):

Ամինաթթու 46: (S)-4-F-Phe: $T_{\text{հալ}} = 283-285\text{ }^\circ\text{C}$: $[\alpha]_D^{25} = -4,29^\circ$ (c 0.20, 6N HCl): Գտնված է %, C 44.37; H 4.19; N 5.80: C₉H₁₀FNO₂: Յուրաքանչյուր է, %, C 44.26; H 4.09; N 5.73: ¹H ՄՄՌ սպեկտր (δ, մ.մ., ՅԳ.): 3.09 (1H, դդ, CH₂CH, ¹J = 14.3, J₂ = 6.4); 3.13 (1H, դդ, CH₂CH, ¹J = 14.3, ²J = 6.4); 4.09 (1H, տ, CHCH₂, J = 6.4); 7.17-7.24 (2H, մ, 2.3-H, Ar); 7.37 (1H, դտ, 4-H, Ar, J₁ = 6.6, J₂ = 2.2); 7.44 (1H, տ, 6-HAr, J = 2.2):

Ամինաթթու 55: (S)- α -Me-3-Br-4-OMe-Phe: $T_{\text{հալ}} = 271-273\text{ }^\circ\text{C}$: $[\alpha]_D^{25} = -5,7$ (c = 0.5, 1N HCl): Գտնված է %, C 46.11; H 4.52; N 5.02: C₁₁H₁₄NO₃Br: Յուրաքանչյուր է, %, C 45.85; H 4.89; N 4.86: ¹H ՄՄՌ սպեկտր (δ, մ.մ., ՅԳ.): 1.19 (3H, ս, α -Me); 3.32 և 4.02 (2H, դ, AB, CH₂Ar, J_{AB} = 13.9); 3.89 (3H, ս, OMe); 7.41 (3H, մ, Ar):

Ամփնաթթու 56: (S)- α -Me-4-F-Phe: $T_{\text{հալ.}} = 284-286$: $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -4.65^{\circ}$ (c = 0.5; 1N HCl): Գտնված է, %. C 60.91; H 6.19; N 7.21: $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{NO}_2\text{F}$: Յաշվված է, %. C 60.91; H 6.13; N 7.10: ^1H ՄՄՌ սպեկտր (δ, մ.մ., Յգ.): 1.49 (3H, u, α -Me); 3.22 և 4.12 (2H, դ, AB, CH_2Ar , $J_{\text{AB}}=13.8$); 7.41 (4H, մ, Ar):

Ամփնաթթու: (S)-Phe: Գրականության մեջ հայտնի ամփնաթթու է [254, 255]: $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ սմնլ = -8.9° (c 5.1N HCl), $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ գրակ. = -8.8° (c 5.1N HCl); $T_{\text{հալ. մ. սմնլ}} = 283-285$ °C, $T_{\text{հալ. մ. գրակ.}} = 283$ °C:

Ամփնաթթու: (S)- α -allyl-Gly: Գրականության մեջ հայտնի ամփնաթթու է [254, 255]: $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ սմնլ = -35.2° (c 0.55, H_2O), $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ գրակ. = -34.8° (c 0.55, H_2O); $T_{\text{հալ. մ. սմնլ}} = 264-266$ °C, $T_{\text{հալ. մ. գրակ.}} = 263-265$ °C:

Ամփնաթթու 105: (S)-3-Br-Phe: $T_{\text{հալ.}} 278-280$ °C: $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -3.08^{\circ}$ (c 0.13, 6N HCl): Գտնված է, %. C 44.37; H 4.19; N 5.80: $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{BrNO}_2$: Յաշվված է, %. C 44.26; H 4.09; N 5.73: ^1H ՄՄՌ սպեկտր: (δ, մ.մ., Յգ.): 3.09 (1H, դդ, CH_2CH , $^1J = 14.3$, $J_2 = 6.4$); 3.13 (1H, դդ, CH_2CH , $^1J = 14.3$, $^2J = 6.4$); 4.09 (1H, տ, CHCH_2 , $J = 6.4$); 7.17-7.24 (2H, մ, 2.3-H, Ar); 7.37 (1H, դտ, 4-H, Ar, $J_1 = 6.6$, $J_2 = 2.2$); 7.44 (1H, տ, 6-HAr, $J = 2.2$):

Ամփնաթթու 106: (S)-4-Br-Phe: $T_{\text{հալ.}} 286-288$ °C: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -1.25^{\circ}$ (c 0.4, 6N HCl): Գտնված է, %. C 44.33; H 4.12; N 5.70: $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{BrNO}_2$: Յաշվված է, %. C 44.26; H 4.09; N 5.73: ^1H ՄՄՌ սպեկտր: (δ, մ.մ., Յգ.): 3.09 (1H, դդ, CH_2CH , $J_1 = 14.2$, $J_2 = 6.5$); 3.12 (1H, դդ, CH_2CH , $J_1 = 14.2$, $J_2 = 6.5$); 4.08 (1H, տ, CHCH_2 , $J = 6.5$); 7.20 (2H, մ, $\text{C}_6\text{H}_4\text{Br}$); 7.42 (2H, մ, $\text{C}_6\text{H}_4\text{Br}$):

Ամփնաթթու 107: (S)- α -Me-3-F-Phe: $T_{\text{հալ.}} = 292-294$ °C: $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -3.125^{\circ}$ (c 0.16, 6N HCl): Գտնված է, %. C 46.40; H 4.53; N 5.29: $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{BrNO}_2$: Յաշվված է, %. C 46.51; H 4.65; N 5.42: ^1H ՄՄՌ սպեկտր: (δ, մ.մ., Յգ.): 1.49 (3H, u, CH_3); 2.98 (1H, դ, CH_2 , $J = 14.0$); 3.12 (1H, դ, CH_2 , $J = 14.0$); 7.12 (2H, մ, C_6H_4); 7.41 (2H, մ, C_6H_4):

Ամփնաթթու 108: (S)- α -Me-2-BrPhe: $T_{\text{հալ.}} 296-298$ °C: $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -6.0^{\circ}$ (c 0.1, 6N HCl): Գտնված է, %. C 44.33; H, 4.12; N 5.70: $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{BrNO}_2$: Յաշվված է, %. C 44.26; H 4.09; N 5.73: ^1H ՄՄՌ սպեկտր: (δ, մ.մ., Յգ.): 1.12 (3H, u, CH_3); 3.15 (1H, դդ, CH_2CH , $^1J = 14.1$, $^2J = 8.2$); 3.33 (1H, դդ, CH_2CH , $^1J = 14.1$, $^2J = 6.9$); 4.04 (1H, դդ, CHCH_2 , $^1J = 8.2$, $^2J = 6.9$); 7.15 (1H, տդ 4-H, Ar, $^1J = 7.6$, $^2J = 1.8$); 7.28 (1H, 5-HAr, տդ, $^1J = 7.6$, $^2J = 1.2$); 7.36 (1H, դդ, 6-HAr, $^1J = 7.6$ Hz, $^2J = 1.8$); 7.53 (1H, դդ, 3-H, Ar, $^1J = 8.0$, $^2J = 1.2$):

Ամփնաթթու 109: (S)- α -Me-3-BrPhe: $T_{\text{հալ.}} 227-229$ °C: $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -5.63^{\circ}$ (c 0.15, 6N HCl): Գտնված է, %. C 44.33; H, 4.12; N 5.70: $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{BrNO}_2$: Յաշվված է, %. C 44.26; H

4.09; N 5.73: ^1H ՄՄՌ սպեկտր: (δ , մ.մ., ՅԳ.): 1.12 (3H, u, CH_3); 3.15 (1H, դդ, $\underline{\text{CH}_2\text{CH}}$, $^1J = 14.1$, $^2J = 8.2$); 3.33 (1H, դդ, $\underline{\text{CH}_2\text{CH}}$, $^1J = 14.1$, $^2J = 6.9$); 4.04 (1H, դդ, $\underline{\text{CHCH}_2}$, $^1J = 8.2$, $^2J = 6.9$); 7.15 (1H, տդ 4-H, Ar, $^1J = 7.6$, $^2J = 1.8$); 7.28 (1H, 5-HAr, տդ, $^1J = 7.6$, $^2J = 1.2$); 7.36 (1H, դդ, 6-HAr, $^1J = 7.6$ Hz, $^2J = 1.8$); 7.53 (1H, դդ, 3-H, Ar, $^1J = 8.0$, $^2J = 1.2$):

Ամի նաթթու 110: (*S*)- α -Me-4-BrPhe: $T_{\text{հալ}}$ 245-247 °C: $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -6.0^\circ$ (c 0.1, 6N HCl): Գտնված է, % . C 44.33; H, 4.12; N 5.70: $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{BrNO}_2$: Յաշվված է, % . C 44.26; H 4.09; N 5.73: ^1H ՄՄՌ սպեկտր: (δ , մ.մ., ՅԳ.): 1.12 (3H, u, CH_3); 3.15 (1H, դդ, $\underline{\text{CH}_2\text{CH}}$, $^1J = 14.1$, $^2J = 8.2$); 3.33 (1H, դդ, $\underline{\text{CH}_2\text{CH}}$, $^1J = 14.1$, $^2J = 6.9$); 4.04 (1H, դդ, $\underline{\text{CHCH}_2}$, $^1J = 8.2$, $^2J = 6.9$); 7.15 (1H, տդ, 4-H, Ar, $^1J = 7.6$, $^2J = 1.8$); 7.28 (1H, 5-HAr, տդ, $^1J = 7.6$, $^2J = 1.2$); 7.36 (1H, դդ, 6-HAr, $^1J = 7.6$, $^2J = 1.8$); 7.53 (1H, դդ, 3-H, Ar, $^1J = 8.0$, $^2J = 1.2$):

Ամի նաթթու (*S*)- α -MePhe: Գրական ու թյան մեջ հայտնի ամի նաթթու է [254, 255]: $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ սմնլ = -4.51° (c 1.04, H_2O), $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ գրակ = -4.51° (c 1.04, H_2O), $T_{\text{հալ}}$ մ. սմնլ = 298-299°C, $T_{\text{հալ}}$ մ. գրակ. = 298°C:

Ամի նաթթու (*S*)- α -AllylAla): Գրական ու թյան մեջ հայտնի ամի նաթթու է [255]: $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ սմնլ = -35.2° (c 0.55, H_2O), $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ գրակ = 35.15° (c 0.55, H_2O), $T_{\text{հալ}}$ մ. սմնլ = 263-265°C, $T_{\text{հալ}}$ մ. գրակ. = 265°C:

Ամի նաթթու 141: (*S*)-3,4-Cl₂-Phe: $T_{\text{հալ}}$ մ. 242-244 °C: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -5.2^\circ$ (c 0.1, 6N HCl): Գտնված է, % . C 46.33; H, 4.02; N 5.85: $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{BrNO}_2$: Յաշվված է % . C 46.2; H 3.8; N 5.99: ^1H ՄՄՌ սպեկտր: (δ , մ.մ., ՅԳ.): 3.15 (1H, դդ, $\underline{\text{CH}_2\text{CH}}$, $^1J = 14.0$, $^2J = 8.3$); 3.33 (1H, դդ, $\underline{\text{CH}_2\text{CH}}$, $^1J = 14.1$, $^2J = 6.9$); 4.04 (1H, դդ, $\underline{\text{CHCH}_2}$, $^1J = 8.1$, $^2J = 6.9$); 7.36 (1H, դդ, 3-HAr, $^1J = 7.6$, $^2J = 1.8$); 7.53-7.55 (2H, մ., Ar):

Ամի նաթթու 142: (*S*)- α -Me-3,4-Cl₂-Phe: $T_{\text{հալ}}$ մ. 242-244 °C: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -3.6^\circ$ (c 0.1, 6N HCl): Գտնված է, % . C 44.33; H, 4.12; N 5.70: $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{Cl}_2\text{NO}_2$: Յաշվված է % . C 46.2; H 3.8; N 5.99: ^1H ՄՄՌ սպեկտր: (δ , մ.մ., ՅԳ.): 3.15 (1H, դդ, $\underline{\text{CH}_2\text{CH}}$, $^1J = 14.0$, $^2J = 8.3$); 3.33 (1H, դդ, $\underline{\text{CH}_2\text{CH}}$, $^1J = 14.1$, $^2J = 6.9$); 4.04 (1H, դդ, $\underline{\text{CHCH}_2}$, $^1J = 8.1$, $^2J = 6.9$); 7.36 (1H, դդ, 3-HAr, $^1J = 7.6$, $^2J = 1.8$); 7.53-7.55 (2H, մ., Ar):

Ամի նաթթու 174: (*R*)-3-BrPhe: $T_{\text{հալ}}$ 296-298 °C: $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +6.05^\circ$ (c 0.1, 6N HCl): Գտնված է, % . C 44.33; H, 4.12; N 5.70: $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{BrNO}_2$: Յաշվված է, % . C 44.26; H 4.09; N 5.73: ^1H ՄՄՌ սպեկտր: (δ , մ.մ., ՅԳ.): 3.15 (1H, դդ, $\underline{\text{CH}_2\text{CH}}$, $^1J = 14.1$, $^2J = 8.2$); 3.33 (1H, դդ, $\underline{\text{CH}_2\text{CH}}$, $^1J = 14.1$, $^2J = 6.9$); 4.04 (1H, դդ, $\underline{\text{CHCH}_2}$, $^1J = 8.2$, $^2J = 6.9$); 7.15 (1H, տդ, 4-H, Ar, $^1J = 7.6$, $^2J = 1.8$); 7.28 (1H, 5-HAr, տդ, $^1J = 7.6$, $^2J = 1.2$); 7.36 (1H, դդ, 6-HAr, $^1J = 7.6$, $^2J = 1.8$); 7.53 (1H, դդ, 3-H, Ar, $^1J = 8.0$, $^2J = 1.2$):

Ամի նաթթու L 175: (*R*)- α -Me-3-BrPhe: $T_{\text{հալ.}}$ 228-229 °C: $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = + 5.63^{\circ}$ (c 0.15, 6N HCl): Գտնված է, %. C 44.33; H, 4.12; N 5.70: $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{BrNO}_2$: Յաշվված է, %. C 44.26; H 4.09; N 5.73: ^1H ՄՄՌ սպեկտր: (δ , մ.մ., Յգ.): 1.12 (3H, u, CH_3); 3.15 (1H, դդ, $\underline{\text{CH}_2\text{CH}}$, $^1J = 14.1$, $^2J = 8.2$); 3.33 (1H, դդ, $\underline{\text{CH}_2\text{CH}}$, $^1J = 14.1$, $^2J = 6.9$); 4.04 (1H, դդ, $\underline{\text{CHCH}_2}$, $^1J = 8.2$, $^2J = 6.9$); 7.15 (1H, տդ, 4-H, Ar, $^1J = 7.6$, $^2J = 1.8$); 7.28 (1H, 5-HAr, տդ, $^1J = 7.6$, $^2J = 1.2$); 7.36 (1H, դդ, 6-HAr, $^1J = 7.6$, $^2J = 1.8$); 7.53 (1H, դդ, 3-H, Ar, $^1J = 8.0$, $^2J = 1.2$):

Ամի նաթթու L 176: (*R*)- α -Me-4-BrPhe: $T_{\text{հալ.}}$ 245-247 °C: $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = + 6.08^{\circ}$ (c 0.1, 6N HCl): Գտնված է, (%): C 44.33; H, 4.12; N 5.70: $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{BrNO}_2$: Յաշվված է, %. C 44.26; H 4.09; N 5.73: ^1H ՄՄՌ սպեկտր: (δ , մ.մ., Յգ.): 1.12 (3H, u, CH_3); 3.15 (1H, դդ, $\underline{\text{CH}_2\text{CH}}$, $^1J = 14.1$, $^2J = 8.2$); 3.33 (1H, դդ, $\underline{\text{CH}_2\text{CH}}$, $^1J = 14.1$, $^2J = 6.9$); 4.04 (1H, դդ, $\underline{\text{CHCH}_2}$, $^1J = 8.2$, $^2J = 6.9$); 7.15 (1H, տդ, 4-H, Ar, $^1J = 7.6$, $^2J = 1.8$); 7.28 (1H, 5-HAr, տդ, $^1J = 7.6$, $^2J = 1.2$); 7.36 (1H, դդ, 6-HAr, $^1J = 7.6$, $^2J = 1.8$); 7.53 (1H, դդ, 3-H, Ar, $^1J = 8.0$, $^2J = 1.2$):

Ամի նաթթու L 195: (*R*)- β -(3-Br-4-MeOC₆H₃)Ser: $T_{\text{հալ.}}$ =218-220°C; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -14.6^{\circ}$ (c 0.5; 6NHCl): Գտնված է, %. C 41.37; H 4.13; N 4.79: $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{BrNO}_4$: Յաշվված է, %. C 41.38; H 4.14; N 4.83: ^1H ՄՄՌ սպեկտր (δ , մ.մ., Յգ.): 3.85 (3H, u, OCH_3); 4.11 (1H, մ, NCH); 5.07 (1H, դ, OCH , $^3J=4.4$); 7.11(1H, դ, Ar, $^3J=8.6$); 7.39 (1H, դդ, Ar, $^3J=8.6$, $^4J=2.1$); 7.63 (1H, դ, Ar, $^4J=2.1$):

Ամի նաթթու L 196: (*R*)- β -(4'-MeOC₆H₄)-Ser: $T_{\text{հալ.}}$ = 238-240 °C; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -35.43^{\circ}$ (c= 0.46; 6NHCl): Գտնված է, %. C 56.89; H 6.13; N 6.62: $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{NO}_4$: Յաշվված է, %. C 56.87; H 6.16; N 6.63: ^1H ՄՄՌ սպեկտր (δ , մ.մ., Յգ.): 3.75 (3H, u, OCH_3); 3.87 (1H, դ, NCH, $^3J=4.9$); 5.03 (1H, դ, OCH_3 , $^3J=4.9$); 6.85 (2H, մ, Ar); 7.29 (2H, մ, Ar):

Ամի նաթթու L (*R*)-Ser: Գրականության մեջ հայտնի ամինաթթու է [254, 255]: $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ սմն₂ = -13.4° (c 5.5N HCl), $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ գրակ. = -13.1 (c 5.5N HCl), $T_{\text{հալ.}}$ սմն₂ = 226-228 °C, $T_{\text{հալ.}}$ գրակ. =228 °C:

Ամի նաթթու L (*R*)-Thr: Գրականության մեջ հայտնի ամինաթթու է [254, 255]: $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ սմն₂ = -30.1°(c 5.1N HCl), $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ գրակ. = -30,0° (c 5.1N HCl); $T_{\text{հալ.}}$ գրակ. = 251-253 °C, $T_{\text{հալ.}}$ սմն₂ =253°C:

Ամի նաթթու L 205: (*S*)-(N-կարբամոիլ, N'-բենզիլ փափրազիսիլ)- α -ալանին: $T_{\text{հալ.}}$ = 205-206 °C: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = - 3.08^{\circ}$ (c 0.13, 6N HCl): Գտնված է, %. C 61.93; H 7.29; N 14.56: $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_3$: Յաշվված է, %. C 61.85; H 7.21; N 14.43: ^1H ՄՄՌ սպեկտր (δ , մ.մ., Յգ.): 2.78 (2H, մ., N(CH₂); 2.88 (2H, մ.,N(CH₂); 3.0 (2H, դ., CH₂, $^3J=5.3$); 3.58 (4H, մ, N(CH₂)₂CO); 3.91 (2H, u., CH₂-Ar); 3.93 (1H, տ., CH, $^3J= 5.2$); 7.10 (2H, մ, C₆H₄); 7.32 (2H, մ,

C₆H₄):

Ամինաթթվ 206: (S)-(N-կարբամոիլ , N'-4-ֆտորբենզիլ փափրազի-
նիլ)-α-սլ անիս: T_{հալ} 218-220 °C. [α]_D²⁰ = - 1.25° (c 0.4, 6N HCl). Գտնված է , % . C 58.15;
H 6.33; N 13.40: C₁₅H₂₀N₃FO₃: Յաշվված է , % . C 58.25; H 6.47; N 13.59: ¹H ՄՄՌ
սպեկտր : (δ, մ.մ., Յգ.): 2.81-2.97 (4H, մ, N(CH₂)₂); 3.02 (2H, դ, CH₂, ³J = 5.1); 3.62 (4H, մ,
N(CH₂)₂CO); 3.92 (2H, ս, CH₂-Ar); 3.95 (1H, տ, CH, ³J = 5.1); 7.13 (2H, մ) և 7.38 (2H, մ,
C₆H₄):

Ամինաթթվ 207: (S)-(N-կարբամոիլ , N'-2,4-դիքլորբենզիլ փափրա-
զիսիլ)-α-սլ անիս: T_{հալ} = 223-225 °C: [α]_D²⁰ = - 3.61° (c 0.4, 6N HCl). Գտնված է , % . C
50.15; H 5.43; N 11.48: C₁₅H₁₉Cl₂N₃O₃: Յաշվված է , % . C 50.00; H 5.27; N 11.66: ¹H ՄՄՌ
սպեկտր (δ, մ.մ., Յգ.): 2.83-2.98 (4H, մ, N(CH₂)₂); 3.04 (2H, դ, ³J=5.2, CH₂); 3.63 (4H, մ,
N(CH₂)₂CO); 3.91 (2H, ս, CH₂-Ar); 3.97 (1H, տ, ³J = 5.1, CH); 7.15 (1H, մ) և 7.41 (2H, մ,
C₆H₄):

Ամինաթթվ 208: (S)-(N-կարբամոիլ , N'-2-քլորբենզիլ փափրազի-
նիլ)-α-սլ անիս: T_{հալ} = 247-249 °C: [α]_D²⁰ = - 6.44° (c 0.6, 6N HCl): Գտնված է , % . C
55.18; H 6.36; N 12.78: C₁₅H₂₀ClN₃O₃: Յաշվված է , % . C 55.29; H 6.14; N 12.90: ¹H ՄՄՌ
սպեկտր (δ, մ.մ., Յգ.): 2.84-3.00 (4H, մ, N(CH₂)₂); 3.05 (2H, դ, ³J=5.2, CH₂); 3.60 (4H, մ,
N(CH₂)₂CO); 3.88 (2H, ս, CH₂-Ar); 3.99 (1H, տ, ³J = 5.1, CH); 7.11 (2H, մ) և 7.41 (2H, մ,
C₆H₄):

Ամինաթթվ 209: (S)-(N-կարբամոիլ , N'-2,5-դիքլորբենզիլ փափրա-
զիսիլ)-α-սլ անիս: T_{հալ} = 213-216 °C: [α]_D²⁰ = - 3.09° (c 0.4, 6N HCl): Գտնված է , % . C
50.29; H 5.22; N 11.73: C₁₅H₁₉Cl₂N₃O₃: Յաշվված է , % . C 50.00; H 5.27; N 11.66: ¹H ՄՄՌ
սպեկտր (δ, մ.մ., Յգ.): 2.68-2.76 (4H, մ, N(CH₂)₂); 2.94 (2H, դ, ³J=5.2, CH₂); 3.51 (4H, մ,
N(CH₂)₂CO); 3.81 (2H, ս, CH₂-Ar); 3.93 (1H, տ, ³J = 5.1, CH); 7.22 (1H, m,) և 7.41 (2H, m,
C₆H₄):

Ամինաթթվ 210: (S)-(4,5-դիհիդրոնիլ)-α-սլ անիս: T_{հալ} = 229-231°C:
[α]_D²⁵ = -11,7° (c 5, 1N HCl): Գտնված է , % . C 49.25; H 5.36; N 8.11: C₇H₉NO₄: Յաշվված
է , % . C 49.12; H 5.26; N 8.18: ¹H ՄՄՌ սպեկտր : (δ, մ.մ., Յգ.): 3.08 (1 H, դ, CH-CH₂, ²J =
7.0); 3.52 (1 H, դ, CH-CH-NH₂, ³J = 7.0); 5.77 (1H, դ, CH=CH-CHO, ³J = 6.8); 9.68 (1H, մ, -
CHO):

Ամինաթթվ 211: (S)-2-OMe-5-NO₂-Phe: T_{հալ} . = 268-270 °C: [α]_D²⁰ = +10.9° (c 0.33,

2N HCl): Գտնված է, %. C 51.29; H 4.98; N 11.98. C₁₀H₁₂N₂O₅: Յաջվված է, %. C 50.00; H 5.04; N 11.66: ¹H ՄՄՌ սպեկտր: (δ, մ.մ., Յգ): 3.11 (1H, դդ, ²J=14.0, ³J=7.5, CH₂); 3.31 (1H, դդ, ²J=14.0, ³J=6.0, CH₂); 3.95 (3H, u, OCH₃); 4.09 (1H, դդ, ³J=7.5, ³J=6.0, CH); 7.09 (1H, դ, ³J=8.9, Ar); 8.12-8.21 (2H, մ, Ar); 8.41 (2H, Լայն դդ., NH₂):

Ամինաթթու 217: (S)-3-(4'-Bz-Ph)Ala: T_{հալ} = 227-229 °C; [α]_D²⁰ = - 4.16° (c = 0.12, 6N HCl): Գտնված է, %. C 71.47; H 5.50; N 5.32: C₁₆H₁₅NO₃: Յաջվված է, %. C 71.36; H 5.61; N 5.20. ¹H ՄՄՌ սպեկտր (δ, մ.մ., Յգ): C 71.36; H 5.61; N 5.20: 2.95 (1H, դդ, ²J=14.1, ³J= 8.1, CH₂); 3.24 (1H, դդ, ²J=14.1, ³J= 4.6, CH₂); 3.46 (1H, դդ, ³J=8.1, ³J= 4.6, CH); 7.42-7.47 (2H, մ, Ar); 7.53-7.60 (2H, մ, Ar); 7.63-7.69 (3H, մ, Ar); 7.70-7.75 (2H, մ, Ar):

Ամինաթթու 218: (S)-2-Me-3-(4'-Bz-Ph)Ala: T_{հալ} = 243-244; [α]_D²⁰ = - 7.07° (c 0.15, 6N HCl): Գտնված է, %. C 72.06; H 6.04; N 4.94: C₁₇H₁₇NO₃: Յաջվված է, %. C 72.27; H 5.91; N 5.10: Յաջվված է, %. ¹H ՄՄՌ սպեկտր (δ, մ.մ., Յգ): 1.40 (3H, u, CH₃); 2.86-3.12 (2H, մ, CH₂); 6.92 (2H, մ, Ar); 7.55 (2H, մ, Ar); 7.64. (1H, մ, Ar); 7.72-7.74 (2H, մ, Ar); 7.78 (2H, մ, Ar):

Ամինաթթու 219: (S)-3-(4'-Bz)Ala: T_{հալ} = 225-227 °C: [α]_D²⁰ = - 2.09° (c 0.14, 6N HCl): Գտնված է, %. C 62.31; H 5.59; N 7.38: C₁₀H₁₁NO₃: Յաջվված է, %. C 62.17; H 5.74 N 7.25: ¹H ՄՄՌ սպեկտր (δ, մ.մ., Յգ): 3.83 (1H, դդ, J₁ = 19.0, J₂ = 6.6, CH₂); 3.89 (1H, դդ, J₁ = 19.0, J₂ = 4.5, CH₂); 4.28 (1H, դդ, J₁ = 6.6, J₂ = 4.5, CH); 7.63-7.70 (2H, մ, 2-H, C₆H₅); 7.77-7.84 (1H, մ, 1-H, C₆H₅); 8.07-8.13 (2H, մ, 3-H, C₆H₅):

Ամինաթթու 220: (S)-3-(4'-F-Bz)Ala: T_{հալ} = 227-229 °C: [α]_D²⁰ = - 3.88° (c 0.15, 6N HCl): Գտնված է, %. C 57.00; H 4.62; N 6.69: C₁₀H₁₀NO₃F: Յաջվված է, %. C 56.87; H 4.73; N 6.63: ¹H ՄՄՌ սպեկտր (δ, մ.մ., Յգ): 2.92 (1H, դ, ²J= 7.0, CH₂CH); 3.17 (1H, դդ., ²J=12.4, ²J= 7.0, CH₂CH); 4.05 (1H, դդ., ³J=8.1, ³J= 4.6, CH); 7.32 (2H, մ., Ar); 8.15 (2H, մ, Ar):

Ամինաթթու 221: (S)-3-(4'-NO₂-Bz)Ala: T_{հալ} = 225-227 °C: [α]_D²⁰ = - 2.09° (c 0.14, 6N HCl): Գտնված է, %. C 62.52; H 4.38; N 11.46: C₁₀H₁₀N₂O₅: Յաջվված է, %. C 62.31; H 4.2; N 11.76: ¹H ՄՄՌ սպեկտր (δ, մ.մ., Յգ): 3.68 (1H, դդ, J₁ = 19.1, J₂ = 6.5, CH₂); 3.68 (1H, դդ, J₁ = 19.0, J₂ = 4.4, CH₂); 4.22 (1H, դդ, J₁ = 6.6, J₂ = 4.5, CH); 7.60-7.64 (2H, մ, 2-H, C₆H₅); 7.77-7.84 (1H, մ, 1-H, C₆H₅); 8.00-8.08 (1H, մ, 3-H, C₆H₅):

Ամինաթթու 232: (S)-β-(N-մեթիլ ամինո)-α-սկանին: Գրական թյան

մեջ հայ տնի ամինաթթու է [254, 255]: $T = 183-185-194^{\circ}\text{C}$, $T_{\text{հալ.}} = 183-185^{\circ}\text{C}$: $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$
 $_{\text{սմուլ}} = +23.18^{\circ}$ (c 1, 6N HCl), $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ $_{\text{գրակ.}} = +23.17$ (c 1, 6N HCl);

Ամինաթթու 233: (S)-β-(N-բենզիլ ամինո)-α-պանին:

Գրականության մեջ հայ տնի ամինաթթու է [254, 255]: $T_{\text{հալ.}} = 192-194^{\circ}\text{C}$, $T_{\text{հալ.}}$
 $_{\text{գրակ.}} = 192-194^{\circ}\text{C}$: $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ $_{\text{սմուլ}} = +26.82^{\circ}$ (c 10, 6N HCl), $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ $_{\text{գրակ.}} = +26.81^{\circ}$ (c 10, 6N HCl);

Ամինաթթու 234: $T_{\text{հալ.}} = 192-194^{\circ}\text{C}$: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -10.4^{\circ}$ (c 0.5; 4.9N HCl): Գտնված է,
%. C 50.32; H 7.69; N 19.58: $\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$: Յաշված է, %. C 50.35; H 7.69; N 19.58: ^1H
ՄՄՌ սպեկտր: (δ, մ.մ., ՅԳ.): 0.97-1.03 (6H, մ, 2CH₃); 1.48 (2H, մ, γ-CH₂, C₄H₉); 1.73-1.90
(4H, մ, β-CH₂, C₄H₉ և β-CH₂ C₃H₇); 2.83 (2H, տ, α-CH₂, C₄H₉, J = 7.5); 4.04 (2H, տ, α-CH₂,
C₃H₇, J = 7.7); 4.32 (1H, տ, N-CH, J = 6.0); 4.75 (2H, մ, NCH₂CH):

Ամինաթթու 235: $T_{\text{հալ.}} = 225-228^{\circ}\text{C}$: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -4.20^{\circ}$ (c = 1; 6N HCl): Գտնված է,
%. C 52.38; H 4.79; N 20.13: $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$: Յաշված է, %. C 51.98; H 4.69; N 20.21: ^1H
ՄՄՌ սպեկտր: (δ, մ.մ., ՅԳ.): 4.04 (2H, ս, CH₂Ph); 4.42 (1H, դդ, NH₂CH, $J_1 = 7.6$, $J_2 = 5.6$);
4.48 (2H, դտ, CH₂, $J_1 = 5.5$, $J_2 = 1.5$); 4.51 (1H, դդ, CH₂CH, $J_1 = 14.0$, $J_2 = 7.6$); 4.70 (1H, դդ,
CH₂CH, $J_1 = 14.0$, $J_2 = 5.6$); 5.06 (1H, դկ); 5.12 (1H, դկ, =CH₂, $J_1 = 10.5$, $J_2 = 1.5$); 5.69 (1H,
դդտ, =CH, $J_1 = 17.1$, $J_2 = 10.5$, $J_3 = 5.5$; =CH); 7.19-7.32 (5H, մ, Ar):

L-allo-O-մեթիլ թրեոնին 236: Գրականության մեջ հայ տնի
ամինաթթու է [254, 255]: $T_{\text{հալ.}} = 192-194^{\circ}\text{C}$, $T_{\text{հալ.}}_{\text{գրակ.}} = 230-233^{\circ}\text{C}$: $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ $_{\text{սմուլ}} =$
 $+26.62^{\circ}$ (c 10, 6N HCl), $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ $_{\text{գրակ.}} = +26.6^{\circ}$ (c 10, 6N HCl);

L-allo-O-էթիլ թրեոնին 237: Գրականության մեջ հայ տնի
ամինաթթու է [254, 255]: $T_{\text{հալ.}}_{\text{սմուլ}} = 215-217^{\circ}\text{C}$, $T_{\text{հալ.}}_{\text{գրակ.}} = 215-217^{\circ}\text{C}$: $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ $_{\text{սմուլ}} =$
 $+22.40^{\circ}$ (c 10, 6N HCl), $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ $_{\text{գրակ.}} = +22.41^{\circ}$ (c 10, 6N HCl):

Ե Ձ Ր Ա Կ Ա Ց ՈՒ Թ Յ ՈՒ Ն Ն Ե Ր

1. Սինթեզվել են պրոլինի (S)- և (R)-2-N-(N'-բենզիլ պրոլին)ամինաբենզոֆենոն (BPB) քիրալային օժանդակ ռեագենտի կարբոնիլային ածանցյալների նոր մոդիֆիկացված քիրալային ռեգեներացվող նմանակներ, N-բենզիլ պրոլինի մնացորդի ֆենիլային օդակի *o*-, *l*- և *u* դիրքերում տարբեր էլեկտրոնաակցեպտոր (F, Cl, Br) և էլեկտրոնադոնոր (CH₃) տեղակալիչների պարունակությամբ:
2. Սինթեզվել և բնութագրվել են մոդիֆիկացված քիրալային օժանդակ ռեագենտների և ամինաթթուների հետ (գլիցին և ալանին) ծիֆի հիմքով Ni²⁺ իոնի առաջացրած նոր մոդիֆիկացված կոմպլեքսներ: Հետազոտվել են ամինաթթուների մոդիֆիկացված կոմպլեքսների կառուցվածքն ու ստերեոդիֆերենցող հատկությունները ռենտգենկառուցվածքային անալիզի և կոնֆորմացիոն հաշվարկների միջոցով: Ցույց է տրվել, որ մոդիֆիկացված կոմպլեքսների շարքում համեմատաբար բարձր էնանտիոմերային էֆեկտներով օժտված են (S)-2-CBPB և (S)-2-FBPB քիրալային օժանդակ ռեագենտների կոմպլեքսները (2-FBPB-ի դեպքում՝ միայն A ատրոպիզոմերը), որոնք N-բենզիլ պրոլինի մնացորդի ֆենիլային օդակի *o*-դիրքերում պարունակում են քլորի կամ ֆտորի ատոմներ:
3. Մոդիֆիկացված կոմպլեքսների ամինաթթվային մնացորդների α -H-ի դեյտերափոխանակման ռեակցիայի կինետիկական հետազոտությամբ ցույց է տրվել, որ ասիմետրիկ C-ալկիլման ռեակցիաների համեմատաբար արագ ընթացք կարող են ապահովել (S)-2-CBPB և (S)-2-FBPB քիրալային օժանդակ ռեագենտների հիման վրաս տացված ամինաթթվային կոմպլեքսները:
4. Գլիցինի և ալանինի մոդիֆիկացված կոմպլեքսներն հետազոտվել են դրանցում ամինաթթվային մնացորդների

ալ կիլ հալ ոգենիդներով C-ալ կիլ ման ասիմետրիկ ռեակցիաներում: Ինչպես և պետք էր սպասել, ասիմետրիկ ռեակցիաների ստերեոսելեկտիվության և դրանց տևողության լավագույն արդյունքներն արձանագրվել են 2-CBPB կոմպլեքսների և 2-FBPB-ի A ատրոպիզոմերի դեպքերում: (S)- և (R)-2-CBPB մոդիֆիկացված քիրալային օժանդակ ռեագենտի ամինաթթվային կոմպլեքսների կիրառմամբ մշակվել են (S)- և (R)- α -ամինաթթուների՝ ներառյալ α -մեթիլ տեղակալված α -ամինաթթուների բարձր սելեկտիվ ($ee > 97\%$) և հարաբերականորեն արագընթաց (5-30 ր) ասիմետրիկ սինթեզի մեթոդներ:

5. 6-[^{18}F]-L-FDOPA-ի սինթեզի օրինակի վրացույց է տրվել (S)-2-CBPB մոդիֆիկացված քիրալային օժանդակ ռեագենտի և գլիցին ամինաթթվի միջև Շիֆի հիմքով Ni^{II} -իոնի առաջացրած կոմպլեքսի կիրառման սկզբունքային հնարավորությունը ՊԵՏ ախտորոշման մեջ կիրառվող՝ ^{18}F պարունակող (S)- α -ամինաթթու-ռադիոթերյսերների ռադիոակտիվ սինթեզի գործընթացներում:
6. Գլիցինի մոդիֆիկացված կոմպլեքսները հետազոտվել են ալդոլային կոնդենսման ասիմետրիկ ռեակցիաներում: (S)-2-CBPB մոդիֆիկացված քիրալային օժանդակ ռեագենտի գլիցինային կոմպլեքսի կիրառմամբ մշակվել են (S)- և (R)-բացարձակ կառուցվածքի β -օքսի- α -ամինաթթուների և կողմնային շղթայի γ -դիրքում տեղակալված ֆենիլ խմբեր պարունակող նմանակների ասիմետրիկ սինթեզի արդյունավետ մեթոդներ (ee 88-97 %):
7. Մշակվել են կողմնային շղթայի β -դիրքում տեղակալված բենզոիլ և բենզոիլ ֆենիլ խմբեր պարունակող (S)- α -ամինոպրոպիոնաթթվի էնանթիոմերապես հարուստ (ee 90-92 %) նորածանցյալների արդյունավետ ասիմետրիկ սինթեզի մեթոդներ: *in vitro* և *in vivo* հետազոտման արդյունքում հաստատվել է, որ առավելագույն ցավազրկող հատկությամբ օժտված են α -ամինոպրոպիոնաթթվի α -մեթիլ տեղակալված այն ածանցյալները, որոնք β -դիրքում պարունակում են բենզոիլ ֆենիլ տեղակալիչ:
8. (S)-2-BrBPB մոդիֆիկացված քիրալային օժանդակ ռեագենտի և գլիցինի Շիֆի հիմքով Ni^{II} -իոնի առաջացրած կոմպլեքսում

գլիցինի C-ալկիլմամբ մշակվել են կողմնային ռադիկալում տեղակալված բենզիլպրոլինների հետ համակցված N,N-ալիլերազինային և ֆուրիլային խմբեր պարունակող (S)- α -ամինապրոպիոնաթթուների ասիմետրիկ սինթեզի արդյունավետ մեթոդներ ($ee > 88-92\%$):

9. Ամինաթթուների ասիմետրիկ սինթեզի առանձին տեխնոլոգիական փուլերի կատարելագործման արդյունքում, 2-CBPB մոդիֆիկացված քիրալային օժանդակ ռեագենտի կիրառմամբ մշակվել է էնանթիոմերապես հարստացված (R)- և (S)- α -ամինաթթուների փոքրատոննաժ արտադրության արդյունավետ ունիվերսալ տեխնոլոգիա: Ստեղծվել յուրահատուկ տեխնոլոգիական հոսքագիծ և իրականացվել կողմնային շղթայում զանազան ալիֆատիկ, արոմատիկ և հետերոցիկլիկ տեղակալիչներ պարունակող օպտիկապես ակտիվ ոչ սպիտակուցային ամինաթթուների պրեպարատիվ քանակներով արտադրություն:

Այսպիսով, սինթեզվել է 240 միացություն, որոնցից 202-ը՝ քիրալային օժանդակ ռեագենտներ և միջանկյալ կոմպլեքսներ են, իսկ 38-ը՝ նպատակային ամինաթթուներ: Ֆիզիկաքիմիական անալիզի ժամանակակից ^1H ՄՄՌ, ^{13}C ՄՄՌ, Էլեմենտային անալիզ, քիրալային ԳՅՔ և ԲԱՅՔ, ռենտգենկառուցվածքային անալիզի մեթոդներով պարզաբանվել են դրանց կառուցվածքը, բացարձակ կոնֆիգուրացիան և օպտիկական մաքրություն աստիճանը:

ԳՐԱԿԱՆՈՒԹՅՈՒՆ

1. Morrison J. D. Asymmetric Synthesis. // Academic Press.: New–York, Ed. 1984, p.367.
2. Davies W., Reider P. J. A need to produce pure compounds for use as drugs is increasing, but realizing such a goal on an industrial scale is a challenge in itself. // Practical asymmetric synthesis, Chem. Ind., 1996, p. 412-415.
3. Rouhi A. M. Chirality at work. // Chem. Eng. News. 2003, v. 81, № 18, p. 56–61.
4. Izumi Y., Chibata I., Itoh T. Production and utilization of amino acids. // Angew. Chem. Int. Ed. Engl, 1978, v. 17, № 3, p. 176-183.
5. Barret G. C. Chemistry and Biochemistry of amino Acids. // Chapman and Hall: London. 1985, p. 255-257.
6. Chibata, Izumi Y. , Itoh T. Production and utilization of amino acids. // Angew. Chem. Int. Ed. Engl, 1978, v. 17, № 3, p. 183-189.
7. Andrew B. Hughes. Synthesis of unnatural- Nonproteinogenic α -amino acids. // Amino acids, peptides and proteins in org. chem., 2009, v.1, Chapter 12, p.495- 523.
8. Fast K. J., Langstrom B. Asymmetric Synthesis of L-[beta-11C] Amino Acids Using a Chiral Nickel Complex of the Sciff base of (S)-o-[(N-Benzylpropyl)amino]benzophenone and Glycine. // Acta Chem. Scand., 1990, v. 44, p.720-726.
9. Hoegerle P., Althoefer C., Ghanem N., KoehlerG., Cornelius F., Seherube N., Moser E., Nitzsche E. Whole-Body 18F Dopa PET for Detection of Gastrointestinal Carcinoid Tumors 1. // Radiology, 2001, v. 220, p. 373-380.
10. Laverman P., Boerman O. C., Corstens F. H. M., Oyen J. G. W. Fluorinated amino acids for tumour imaging with positron emission tomography. // Europ. J. Nucl. Med., 2002, v. 29, p. 681.
11. Heiss P., Mayer S., Herz M., Wester H. J., J. Nucl. Investigation of transport mechanism and uptake kinetics of O-(2-[18F] fluoroethyl)-L-tyrosine in vitro and in vivo. // Med., 1999, v. 40,

- p. 1367.
12. Sheldon R. A. Chirotechnology: Industrial Synthesis of Optically Active Compounds. // Marcel Dekker.: New_York, 1993. p.467.
 13. Davies I. W., Reider P. Practical asymmetric synthesis. // Chem. Ind, 1996, p.490.
 14. Morrison J. D. Asymmetric synthesis. // Academic Press., New_York, 1990, p. 337.
 15. Duthaler R. O. Recent developments in the stereoselective synthesis of α -amino acids. // Tetrahedron, 1994, v. 50, № 6, p. 1539-1650.
 16. Cativiela C and Dolores Díaz-de-Villegas M. Stereoselective synthesis of quaternary α -amino acids. Part 1: Acyclic compounds. // Tetrahedron: Asymmetry. 1998, v. 9, № 20, p. 3517-3599.
 17. Солдатенков А. Т., Колядина Н. М., Шендрик И. В. Основы органической химии чистых веществ. // М., Химия, 2001, с.36.
 18. Ito S., Nicol J. A New Amino Acid, 3-(2,5-SS-Dicysteinyl-3,4-dihydroxyphenyl)alanine, from the Tapetum lucidum of the Gar (Lepisosteidae) and its Enzymic Synthesis. // Biochem., 1977, v. 161, p. 499-507.
 19. Shaw G. J., Ellington P. J., Nixon L.N 2,4-Diamino-3-methylbutanoic acid, a novel amino acid in root nodule hydrolysates from *Lotus tenuis*. // Phytochem., 1981, v. 20, p. 1853-1862.
 20. Laskin A. I., Lechevalier H. A. // Handbook of Microbiology, 1973, v. 3, p. 799-812.
 21. James H. A. // In MTR International Review of Science, Org. chem., 1973, v. 6, p. 213-220.
 22. Prota G and Thomson R. H. Melanin pigmentation in mammals.// Endeavour, 1976, v. 35, p. 32-38.
 23. Mabry T. Betalains. // In Encyclopaedia of Plant Physiology. Berlin, 1980, v. 8, p. 513-519.
 24. Higa T., Fujiyama T., Scheuer P. J. Halogenated phenol and indole constituents of acorn worms // Comp. Biochem. Physiol., 1980, v. 65, p. 525-530.
 25. Hunt S., Breuer S.W. Isolation of a new naturally occurring halogenated amino acid: Monochloromonobromotyrosine. // Biochem. Biophys. Acta, 1971, v. 252, p. 401-404.
 26. Chioccare F., Misuraca G., Novellino E and Prota G. Occurrence of two new mycosporine-like amino acids, mytilins A and B in the edible mussel, *Mytilus galloprovincialis*. // Tetrahedron Lett., 1979, v. 20, p. 3181-3182.
 27. Fowden L., Lea P.J and Bell E.A. The Nonprotein Amino Acids of Plants. // Advances in Enzymology, 1979, v. 50, p. 117-129.
 28. Ellington E.V., Hassall C.H., Plimmer J. R. Amino-acids and Peptides. Part II. The Constitution of Hypoglycin A. // J. Chem.Soc., 1959, p. 80-85.
 29. Hegarty M. P., Schinkel P. G., Court R. D. Reaction of sheep to the consumption of *Leucaena*

- glauca* Benth. and to its toxic principle mimosine. // Aust. J. Agric. Res., 1964, v. 15, p. 153-167.
30. Fowden L. Amino acid complement of plants. // Phytochemistry, 1972, v. 11, p. 2271-2278.
 31. Barbier M. // Introduction to Chemical Ecology, Longmans.: London, 1976, p. 394-398.
 32. Okami Y., Kitihara T., Hamada H. Studies on a new amino acid antibiotic, amiclennomicin . // J. Antibiot., 1974, v. 27, p. 656-664.
 32. Noyori R . Asymmetric catalysis in organic synthesis. // J. Wiley & Sons. Inc., 1994, p.379.
 33. Ojima I. (ed.) Catalytic Asymmetric synthesis. // VCH.: Weinheim, 1993, p. 461.
 34. Jacobsen E. N., Pfaltz A., Yamamoto H. // Comprehensive Asymmetric Catalysis I–III. Springer-Verlag , 2000, p. 447.
 35. Effenberger, Hörsch B., Förster S and Ziegler T. Enzyme-catalyzed synthesis of (S)-cyanohydrins and subsequent hydrolysis to (S)- α -hydroxy-carboxylic acids. // Tetrahedron Lett., 1990, v. 31, № 9, p. 1249-1252.
 36. Floris P.J., Rutjes T., Larissa B. Schoemaker W., Schoemaker H. Application of aliphatic unsaturated non-proteinogenic H- α -amino acids. // J. Chem. Soc. Perkin Trans., 2000, v. 1, p. 4197-4212.
 37. Saghiyan A., Dadayan S., Petrosyan S., Manasyan L., Geolchanyan A., Djamgaryan S., Andreyan S., Maleev V., Khrustalev V. New chiral Ni^{II} complexes of Schiff's bases of glycine and alanine for efficient asymmetric synthesis of α -amino acids. // Tetrahedron: Asymmetry, 2006, v. 17, p. 455-467.
 38. Blaschke G., Kraft H., Markgraf H. Racematrennung des thalidomids und anderer glutaramid-derivate. // Chem. Ber., 1980, Bd. 113, s. 2318-2322.
 39. Adamczyk M., Akireddy S. R and Reddy R. E. Nonproteinogenic amino acids: an efficient asymmetric synthesis of (S)-(-)-acromelobic acid and (S)-(-)-acromelobinic acid. // Tetrahedron, 2002, v. 58, № 34, p. 6951-6963.
 40. Barret G. C. Chemistry and Biochemistry of amino Acids. // Chapman and Hall., London, 1985, p. 55-69.
 41. Chibata M , Izumi Y., Itoh T. Production and utilization of amino acids. // Angew. Chem. Int. Ed. Engl., 1978, v. 17, № 3, p. 183-189.
 42. Langstrom B., Antoni G., Bjurling P., Fasth K. J., Gee A. D., Nagren K., Ulin J. Synthesis of compounds of interest for positron emission tomography with particular reference to synthetic strategies for ¹¹C labeling. // Acta Radiol. Suppl., 1990, v. 37, № 4, p. 147-151.
 43. Jacobsen E. N., Pfalts A., Yamamoto H. Comprehensive Asymmetric Catalysis. // Springer – Verlag: Berlin, 2003, p. 390.

44. Katsuki T., Saito B. Asymmetric oxidation of racemic 2-substituted 1,3-oxathianes. // *Chirality*, 2003, v. 15, № 1, p. 24-27.
45. Nelson A.D., Chen C.H., Muzic R.F., Adler L.P. Simultaneous recovery of size and radioactivity concentration of small spheroids with PET dat. // *J. Nucl. Med.*, 1999, v. 40, № 1, p. 118-130.
46. Dalko P.I., Moisan L. Enantioselective Organocatalysis. // *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2001, v. 40, p. 3726-3748.
47. Hegedus L. Synthesis of nonnatural α -amino acids in natural products. // *Acc. Chem. Res.*, 1995, v. 28, p. 299-305.
48. Chida N., Takeoka J., Ando K., Tsutsumi N and Ogawa S. Stereoselective total synthesis of (+)-lactacystin from D-glucose. // *Tetrahedron*, 1997, v. 53, № 48, p. 16287-16298.
49. Cativiela C., Díaz-de-Villegas M. D., Gálvez J. A and Y. Lapeña On the synthesis of (*S*)- α -methylaspartic acid by diastereoselective alkylation of a chiral 2-cyanopropanoate. // *Tetrahedron*, 1997, v. 53, № 16, p. 5891-5898.
50. Abeles R., Maycock A. Suicide enzyme inactivators. // *Acc. Chem. Res.*, 1976, v. 9, № 9, p. 313-319.
51. Wolfenden R. Analog approaches to the structure of the transition state in enzyme reactions. // *Acc. Chem. Res.*, 1972, v. 5, № 1, p. 10-18.
52. Чипенс Г. И., Славинская В. А., Силе Д. Е. Синтез α -метил аминокислот. // *Известия АН Лит. ССР.*, 1985, т. 3, с. 259-265.
53. Stinson J. C. Parkinsonizm. // *Chem. Eng. News.*, 1992, v. 70, № 39, p. 46-79.
54. Jung G. und Beck-Sickinger G. Multiple peptide synthesis methods and their application // *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 1992, v. 31, p. 367-375.
55. Marcotte P., Walsh C. Active site-directed inactivation of cystationine γ -synthetase and glytamic pyruvic transaminase by propargylglycine. // *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 1975, v. 62, № 3, p. 677-682.
56. Groodson L. H., Honigberg J. L., Lehman J. J., Burton W. H. Enantioselective synthesis of β -substituted amino acids. // *J. Org. Chem.*, 1982, v. 47, p. 94-101.
57. Shiiio Y., Ahemi, Nakamori S. Inhibition of pyridoxal enzymes by amino acid analogs. // *Agr. and Biol. Chem.*, 1973, v. 37, p. 2053-2060.
58. Mori Y., Truboi M., Fukushima K., Aroi T. Inhibitory properties of α -methyl threonine. // *J. Soc. Chem. Comm.*, 1982, p. 94-100.
59. Yoshioka H., Aoki T., Goko H., Nakatsu K., Noda T., Sakakibara H., Take T., Nagata A., Abe J., Wakamiya T., Shiba T., Kaneko T. Chemical studies on tuberactinomycin. II. The structure

- of tuberactinomycin 0. // *Tetrahedron Lett.*, 1971, v. 12, № 23, p. 2043-2046.
60. Yakita T., Muraoka Y., Yoshioka T., Fuji A and Umezawa H. Selective synthesis of dehydroamino acids from threonines. // *J. Antibiot.*, 1972, v. 25, p. 755-761.
61. Hettinger T., Craig L. Edeine. I. V. Structures of the antibiotic peptides edeines A1 and B1. // *Biochemistry*, 1970, v. 9, № 5, p. 1224-1232.
62. Toshima T., Nomoto S., Wakamiya T., Shiba T. Asymmetric synthesis of β -heterocycle substituted L- α -amino acids. // *Antibiot.*, 1976, v. 27, p. 1076-1083.
63. Wan Der Baan J., Barnik J and F. Bickelhaupt Asymmetric synthesis of β -substituted L- α -amino acids. // *Antibiot.*, 1983, v. 36, p. 784-789.
64. Bovarnick M.R. Isolation of the nicotinamide formed from asparagine and glutamic acid. // *J. Biol. Chem.*, 1943, v. 148, p. 251-254.
65. Brockman H. // *Chem. Org. Naturst.*, 1960, p. 431.
66. Spatola A. F. Heterogeneous organic synthesis using functionalised polymers. // *Annu. Rep. Med. Chem.*, 1981, v. 16, p. 199-205.
67. Gaulet M. T. Drug construction on the basis of α -substituted amino acids // *Annu. Rep. Med. Chem.*, 1995, v. 30, p. 169-175.
68. Stanchev M., Pajpanova I., Golovinsky F. Synthesis and antibacterial activity of some new non-proteinogenic amino acids containing thiazole residues. // *Amino acids*, 2000, v. 18, № 2, p. 77-91.
69. Pat. 3865690 US, Fermentative production of L-leucine. // Okumura S., Yoshinago F., Kubota K., Kamijo H., 1975.
70. Lambardini J.B., Coulier A.W., Talalay P. Analogues of Methionine as Substrates and Inhibitors of the Methionine Adenosyltransferase Reaction Deductions Concerning the Conformation of Methionine. // *Mol. Pharmacol.*, 1970, v. 6, 481(80).
71. Stinson S. C. Chiral pharmaceuticals *Chem. Eng. News*, 2001, v. 79, № 40, p.79-97.
72. Tulwiler G.F.. Drug construction on the basis of α,β -substituted amino acids. // *Annu. Rep. Med. Chem.*, 1983, v. 18, p. 193-197.
73. Janecka T., Bowers C., Folkers K. Reduced-size antagonists of luteinizing hormone-releasing hormone active *in vitro*. // *J. Med. Chem.*, 1995, v. 38, № 15, p. 2922-2924.
74. Чипенс Г. И., Полевая Л. К., Веретенникова Н. И., Крикис А. Ю. // Структура и функции низкомолекулярных пептидов. Рига, Зинатне, 1980, 456 с.
75. Tate S. S., Relyea N and Meister A. Interaction of L-aspartate beta-decarboxylase with beta-chloro-L-alanine. Beta-elimination reaction and active-site labeling. // *Biochemistry*, 1969, v. 8, p. 5016-5021.

76. Chung J-K., Kim Yu K., Kim S. Usefulness of ^{11}C -methionine PET in the evaluation of brain lesions that are hypo-or isometabolic on ^{18}F -FDG PET. // *Eur. J. Nucl. Med.*, 2002, v. 29, p. 176-182.
77. Barrio J.R., Huang S-C., Phelps M. E. Biological imaging and the molecular basis of dopaminergic diseases. // *Biochem. Pharm.*, 1997, v. 54, p. 341-348.
78. Hoegerle S., Althoefer C., Ghanem N., Koehler G., Waller G.F., Scheruebl H., Moser E., Nitzsche E. Whole-Body ^{18}F Dopa PET for Detection of Gastrointestinal Carcinoid Tumors 1. // *Radiology*, 2001, v. 220, p. 373-380.
79. Heiss P., Mayer S., Herz M., Wester H. J. Investigation of transport mechanism and uptake kinetics of O-(2-[^{18}F] fluoroethyl)-L-tyrosine in vitro and in vivo. // *J. Nucl. Med.*, 1999, v. 40, p. 1367-1373.
80. Coenen H. H., Kling P., Stocklin G. Cerebral metabolism of L-[2- ^{18}F] fluorotyrosine, a new PET tracer of protein synthesis. // *J. Nucl. Med.*, 1989, v. 30, p. 1367-1372.
81. Laverman P., Boerman O.C., Corstens F.H., M. Oyen, J. G. Fluorinated amino acids for tumour imaging with positron emission tomography. // *Eur. J. Nucl. Med.*, 2002, v. 29, p. 681-690.
82. Coenen H.H., Kling P., Stocklin G. Cerebral metabolism of L-[2- ^{18}F] fluorotyrosine, a new PET tracer of protein synthesis., // *J. Nucl. Med.*, 1989, v. 30, p. 1369-1370.
83. Langen KJ., Jarosch M., Muhlensiepen H., Hamacher K., Broer S., Jansen P., Zilles K., Coenen H.H. Comparison of fluorotyrosines and methionine uptake in F98 rat gliomas. // *Nucl. Med. Biol.*, 2003, v. 30, p. 501-508.
84. Aerts J., Plenevaux A., Lemaire C. A., Brihaye C., Luxen A. Metabolism of no carrier added 2-[^{18}F] fluoro-L-Tyrosine in free moving rats. // *J. Label. Comp. Radiopharm.*, 1997, v. 40, p. 145.
85. Wienhard K., Herholz K., Coenen H. H. Increased amino acid transport into brain tumors measured by PET of L-(2- ^{18}F) fluorotyrosine. // *J. Nucl. Med.*, 1991, v. 32, p. 1338-1346.
86. Blaschke G., Kraft H., Markgraf H., Blaschke G., Kraft H., Markgraf H. Chromatographische Racemattrennungen, X. Racemattrennung des Thalidomids und anderer Glutarimid-Derivate. // *Chem.Ber.*, 1980, Bd. 113, № 6, s. 2318-2322.
87. Дюга Г., Пенни К // *Биоорганическая химия*, М., Мир, 1983, 512 с.
88. Breslow R., Biomimetic control of chemical selectivity. // *Acc. Chem. Res.*, 1980, v. 13, p. 170.
89. Браунштейн А. Е., Шемякин М. М. Главные пути ассимиляции и диссимиляции азота у животных. // *Доклады АН СССР.*, 1952, т. 85. с. 1115-1123.

90. Snell E. E // *Chemical and Biological Aspects of Pyridoxal Catalysis.*: Pergamon Press-Oxford, 1963, 451p.
91. Мора С., Бочаров А., Иванов В., Корейский М., Мамаева О., Станболиева Н. Образование шиффовой связи между ω -аминогруппой лизина и пиридоксальфосфатом. // *Мол. Биология*, 1972, т. 6, с. 119-125.
92. Miles E., Kumagai H. Modification of essential histidyl residues of the beta 2 subunit of tryptophan synthetase by photo-oxidation in the presence of pyridoxal 5'-phosphate and L-serine and by diethylpyrocarbonate. // *J. Biol. Chem.*, 1974, v. 249, № 9, p. 2843-2851.
93. Morino Y., Snell E. The relation of spectral changes and tritium exchange reactions to the mechanism of tryptophanase-catalyzed reactions. // *J. Biol. Chem.*, 1967, v. 242, p. 2800-2809.
94. Dunatan H. C. The principles of stereoselectivity of pyridoxal containing enzymes. // *Adv. Enzymol.*, 1971. v. 35, p. 79-95.
95. Adams E. Catalytic aspects of enzymatic racemization. // *Adv. Enzymol.*, 1976, v. 44, p. 69-138.
96. Cheung Y.F., Walsh Letter C. J. Stereospecific synthesis of isotopically labelled serine at carbon 3 and stereochemical analysis of D-serine dehydrase reaction. // *J. Am. Chem. Soc.*, 1976, v. 98, № 11, p. 3397-3398.
97. Floss H. G., Schleicher E., Potts R. Stereochemistry of the formation of cysteine by O-acetylserine sulfhydrase. // *J. Biol. Chem.*, 1976, v. 251, № 18, p. 5478-5482.
98. Veberas J., Floss H. Stereochemistry of pyridoxal phosphate catalyzed enzyme reactions. // *Acc. Chem. Res.*, 1980, v. 13, № 12, p. 455-463.
99. Chang M., Walsh C. Stereochemical analysis of gamma-replacement and gamma-elimination processes catalyzed by a pyridoxal phosphate dependent enzyme. // *J. Am. Chem. Soc.*, 1981, v. 103, № 16. p. 4921-4927.
100. Shen S., Floss H. G., Lumagai H., Yamada H., Esaki N., Soda K., Wasserman S., Walsh C.J. Mechanism of pyridoxal phosphate- dependant enzymatic amino-acid racemization. // *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1983, № 2, p. 82-83.
101. Tatsumoto K., Martell A. E., Motekaitis R.. Reaction kinetics and equilibriums of beta-elimination of some Schiff base complexes. // *J. Am. Chem. Soc.*, 1981, v. 103, № 20, p. 6197-6203.
102. Моррисон Дж., Мошер Г. // *Асимметрические органические реакции*. М., Мир, 1973, с. 465-471.
103. Katsuki T. Some Recent Advances in Metallosalen Chemistry. // *Synlett.*, 2003, v.3, p. 281-

297.

104. Maruoka K., Ooi T. Enantioselective amino acid synthesis by chiral phase-transfer catalysis. // Chem. Rev., 2003, v.103, № 8, p. 3013-3028.
105. Trost B. M. Atom economy-a challenge for organic synthesis: homogeneous catalysis leads the way. // Angew. Chem. Int. Ed., 1995, v. 34, p. 259-281.
106. Belokon' Yu. N. Chiral complexes of Ni(II) Cu(II) and Cu(I) as reagents, catalysts and receptors for asymmetric synthesis and chiral recognition of amino acids. // Pure and Appl. Chem., 1992, v. 64, p. 1917-1924.
107. Małkosza M., Serafimowa B. Reactinos of organic anions. Part 1. Catalytic ethylation of phenylacetone in aqueous medium. // Roczn. Chem., 1965, v. 39, p. 1223-1230.
108. Pat. 3992432 US, Phase transfer catalysis of heterogeneous reactions by quaternary salts. // Starks C. M., Napier D. R., 1976.
109. Brändström K. Gustavii Ion pair extraction in preparative organic chemistry. // Acta Chem. Scand., 1969, v. 23, p. 1215-1218.
110. Fiaud J.C. Asymmetric alkylation reaction by means of a chiral phase transfer catalyst. // Tetrahedron Lett., 1975, p. 3495-3496.
111. Julia S., A. Ginebreda, J. Guixer, A. Thomas. Phase transfer catalysis using chiral catalysts. V. Asymmetric nucleophilic substitutions with C, O, N and S-anions. // Tetrahedron Lett., 1980, p. 3709-3712.
112. Dolling U-H., Davis P., Grabowski E.J. Efficient catalytic asymmetric alkylations. Enantioselective synthesis of (+)-indacrinone via chiral phase-transfer catalysis. // J. Am. Chem. Soc., 1984, v. 106, p. 446-447.
113. O'Donnell M., Bennett W., Wu S. The stereoselective synthesis of alpha-amino acids by phase-transfer catalysis. // J. Am. Chem. Soc., 1989, v. 111, № 6, p. 2353-2355.
114. Esikova I. A, Nahreini T. S., O'Donnell M. J. // Phase- Transfer Catalysis (ACS Symposium series), Halpern M(ed), Am. Chem. Soc., Washington, DC. 1997, p. 451.
115. O'Donnell M. J., Wu S., Huffman J.S. A new active catalyst species for enantioselective alkylation by phase-transfer catalysis. // Tetrahedron, 1994, v. 50, № 15, p. 4507-4518.
116. Mazón P., Chinchilla R., Nájera C., Guillena G., Kreiter R., Robertus J., Klein M and Kote van G. Unexpected metal base-dependent inversion of the enantioselectivity in the asymmetric synthesis of α -amino acids using phase-transfer catalysts derived from cinchonidine. // Tetrahedron: Asymmetry, 2002, v. 13, № 2, p. 2181-2185.
117. Ooi T, Kameda M, Maruoka K. Molecular Design of a C₂-Symmetric Chiral Phase-Transfer

- Catalyst for Practical Asymmetric Synthesis of α -Amino Acids. // J. Am. Chem. Soc., 1999, v. 121, № 27, p. 6519-6520.
118. Ooi T., Takeuchi M., Kameda M., Maruoka K. Practical Catalytic Enantioselective Synthesis of α,α -Dialkyl- α -amino Acids by Chiral Phase-Transfer Catalysis. // J. Am. Chem. Soc., 2000, v. 122, № 21, p. 5228-5229.
119. Hashimoto T., Tanaka Y and Maruoka K. Symmetrical 4,4',6,6'-tetraarylbinaphthyl-substituted ammonium bromide as a new, chiral phase-transfer catalyst. // Tetrahedron: Asymmetry, 2003, v. 14, № 2, p. 1599-1602.
120. Lygo B., Allbutt B. and James S. R. Identification of a highly effective asymmetric phase-transfer catalyst derived from α -methylnaphthylamine. // Tetrahedron Lett., 2003, v. 44, № 30, p. 5629-5632.
121. Belokon' Y., Kochetkov K., Churkina T., Ikonnikov N., Chesnokov A., Larionov O., Parmár V., Kumar R and Kagan H. Asymmetric PTC C-alkylation mediated by TADDOL - novel route to enantiomerically enriched α -alkyl- α -amino acids. // Tetrahedron: Asymmetry, 1998, v. 9, № 5, p. 851-857.
122. Belokon' Y., Kochetkov K., Churkina T., Ikonnikov N., Vyskocil S. and Kagan H. Enantiomerically enriched (*R*)- and (*S*)- α -methylphenylalanine via asymmetric PTC C-alkylation catalysed by NOBIN. // Tetrahedron: Asymmetry, 1999, v.10, № 9, p. 1723-1728.
123. Fedorova O., Zaitsev V., Kuznetsova O., Ametamey S., Belokon'Y., Viskočil Š., Nader M., Shubiger P., Krasikova P. Abstr. 9th Turku PET Symposium. Turku, Finland. 2002, p.17.
124. Сагян А. С., Акопян К. В., Белоконь Ю. Н., Гугкаева З. Т., Москаленко М. А., Малеев В. И., Мкртчян А. Ф. и Овсепян Г. Ц. Новые производные BINOL и их применение в качестве хиральных катализаторов в асимметрических реакциях получения глутаминовой кислоты. // Хим. ж. Армении, 2010, т. 63, № 4, с. 477-487.
125. Belokon' Y. N., North M., Kublitski V. S., Ikonnikov N. S., Krasik P. E. and Maleev V. I. Chiral salen-metal complexes as novel catalysts for asymmetric phase transfer alkylations. // Tetrahedron Lett., 1999, v. 40, № 33, p. 6105-6108.
126. Belokon' Y. N., North Michael., Churkina Tatiana D., Ikonnikov Nikolai S and Maleev Victor I. Chiral salen-metal complexes as novel catalysts for the asymmetric synthesis of α -amino acids under phase transfer catalysis conditions. // Tetrahedron, 2001, v. 57, № 13, p. 2491-2498.
127. Belokon'Y. N., Davies R. G. and Michael North A practical asymmetric synthesis of α -methyl α -amino acids using a chiral Cu-salen complex as a phase transfer catalyst. // Tetrahedron

- Lett., 2000, v. 41, № 37, p. 7245-7248.
128. Irie R., Noda K., Ito Y., Matsumoto N and T. Katsuki Catalytic asymmetric epoxidation of unfunctionalized olefins. // *Tetrahedron Lett.*, 1990, v. 31, № 50, p. 7345-7348.
129. Fukuda T and Katsuki T. Mn-salen catalyzed asymmetric oxidation of enol derivatives. // *Tetrahedron Lett.*, 1996, v. 37, № 25, p. 4389-4392.
130. Zhang W., Jennifer L., Loebach K, Wilson S., Jacobsen E.. Enantioselective epoxidation of unfunctionalized olefins catalyzed by salen manganese complexes. // *J. Am. Chem. Soc.*, 1990, v. 112, № 7, p. 2801-2803.
131. Adam W., Humpf H., Roschmann K and Saha-Möller C. Enantioselective Epoxidation with Chiral Mn^{III}(salen) Catalysts: Kinetic Resolution of Aryl-Substituted Allylic Alcohols. // *J. Org. Chem.*, 2001, v. 66, p. 5796-5800.
132. Takeda T., Irie R., Shinoda Y., Katsuki T. Ru-Salen Catalyzed Asymmetric Epoxidation: Photoactivation of Catalytic Activity. // *Synlett*, 1999, p. 1157-1163.
133. Mihara J., Hamada T., Takeda T., Irie R., Katsuki T. Photo-controlled lewis acidity: chiral (on) ru-salen catalyzed hetero diels-alder reaction and kinetic resolution of racemic epoxides. // *Synlett.*, 1999, p. 1160-1162.
134. Dalton C., Ryan K. M., Langan I. J., Coyne E. J., Gilheany D. G. The role of radicals in metal-assisted oxygenation reactions. // *J. Mol. Cat. A. Chem.*, 2002, v. 187, p. 179-187.
135. Fukuda T and Katsuki T. Co(III)-salen catalyzed carbenoid reaction: Stereoselective [2,3]sigmatropic rearrangement of S-ylides derived from allyl aryl sulfides. // *Tetrahedron Lett.*, 1997, v. 38, № 19, p. 3435-3438.
136. Niimi T., Uchida T., Irie R and Katsuki T. Co(II)-salen-catalyzed highly cis- and enantioselective cyclopropanation. // *Tetrahedron Lett.*, 2000, v. 41, № 19, p. 3647-3651.
137. Mauro Di., Kozlowski E. Development of Bifunctional Salen Catalysts: Rapid, Chemoselective Alkylations of α -Ketoesters. // *J. Am. Chem. Soc.*, 2002, v. 124, № 43, p. 12668-12669.
138. Сагян А. С., Мкртчян А. Ф., Скрупская Т. В., Малеев В. И., Савельева Т. Ф., Акопян К. В. и Овсепян Г. Ц. Хиральные анионные комплексы Со(III) как стереоиндукторы при катализе реакций асимметрического генерирования С-С связей. // *Хим. ж. Армении*, 2010, т. 63, № 4, с. 460-475.
139. Belokon Y.N., Carta P., Gutnov A.V., Maleev V.I., Moskalenko M.A., Yashkina L.V., Ikonnikov N.S., Voskoboev N.V., Khrustalev V. N., North M. Use of chiral-salen complexes of transition metals in α -substituted amino acids synthesis. // *Helv. Chem. Acta.*, 2002, v. 85, p. 3301-3312.

140. Белоконь Ю.Н., Петросян А. А., Малеев В. И., Савельева Т. Ф., Грачев А. В., Иконников Н.С., Сагиян А.С. Влияние природы металла на стереохимию процесса образования связи С-С при асимметрическом межфазном катализе хиральными селеновыми комплексами. // Изв. АН, Сер. хим., 2002, №11, с. 1931-1934.
141. Girard C., Kagan H. Nonlinear B. Effects in Asymmetric Synthesis and Stereoselective reactions: Then Years of Investigation. // *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 1988., v. 37, p. 2923-2959.
142. Puchot C., Samuel O., Dunach E., Zhao S., Agami C., Kagan H. B. Nonlinear Effects in Asymmetric Synthesis. Examples in asymmetric oxidation and aldolization reactions. // *J. Am. Chem. Soc.*, 1986, v. 108., № 9, p. 2353-2357.
143. Guillaneux, D. Zhao Shu-Hai., Samuel O., Raiford D., Kagan H. B. Nonlinear Effects in Asymmetric Catalysis, I // *J. Am. Chem. Soc.*, 1994, v. 116, № 21, p. 9430-9439.
144. Guillaneux D., Zhao Shu-Hai, Samuel O., Raiford D., Kagan H. B. Nonlinear Effects in Asymmetric Catalysis, II // *J. Am. Chem. Soc.*, 1994, 116 (21), p. 9440-9445.
145. Marcello J., Martell A.. Kinetics of the pyridoxal-catalyzed dealdolation and beta- elimination of some aromatic beta-hydroxy alpha-amino acids. // *J. Am. Chem. Soc.*, 1982, v. 104, № 12, p. 3441-3447.
146. Белоконь Ю. Н., Савелева Т. Ф., Каргинов В. А., Сапоровская М. Б., Бахмутов В. И., Беликов В. М. Применение три- и тетрадентантных хираль-селеновых комплексов Co(III) и Al(III) в реакциях конденсаций альдегидов и триметилсилилцианидов. // Изв. АН СССР, Сер. Хим., 1977, №5, с. 1081-1090.
147. Belokon' Y. N., Belikov V. M., Vitt S. V., Savel'eva T. F., Burbelo V. M., Bakhmutov V. I., Aleksandrov G. G and Struchkov Yu. T. A simple stereochemical model of pyridoxal-dependent aldolase: Asymmetric conversions of the amino acid fragment in chiral complexes of potassium a and- Δ- bis-/n-salicylideneaminoacidato/cobaltate(III) // *Tetrahedron*, 1977, v. 33, № 19, p. 2551-2564.
148. Fischer J., Abbott E.. Differential reactivity of the alpha.-methylene protons of bis (pyridoxylidene-glycinato)cobalt(III) - inferences for vitamin B6 catalyzed reactions. // *J. Am. Chem. Soc.*, 1979, v. 101, №10, p. 2781-2782.
149. Tsai M. D., Weintraub J., Byrn S., Chang C. J., Floss H. G. A stereochemical model of pyridoxal-dependent aldolase. // *Biochem.*, 1978, v. 17, № 16, p. 3183-3190.
150. Белоконь Ю. Н., Черноглазова Н. И., Кочетков К. А., Гарбалинская Х. С., Рыжов М. Г., Бахмутов В. И., Сапоровская М. Б., Пасконова Е.А., Малеев В. И., Витс С. В., Беликов В.

- М. Применение ди-, три- и тетрадентантных хираль-селеновых комплексов переходных металлов в реакциях межфазного катализа. // Изв. АН СССР, Сер хим., 1984, № 4, с. 804-810.
151. Belokon Y. N., Maleev V. I., Vitt S.V., Ryzov M. G., Kondrashov Yu. D., Golubev S. N., Vaushki Yu.P., Kazika A. I., Novikova M. I., Krasutskii P.A., Yurshenko A. G., Shklover E.V., Strushkov Yu.T., Bakhmutov V.I. and Belikov V.M. Ru-salen catalyzed asymmetric epoxidation. // J. Chem. Soc. Dalton Trans., 1985, p. 17-26.
152. Моррисон Дж., Мошер Г. // Асимметрические органические реакции. М., Мир, 1973, с. 320-325.
153. Prelog V. Synthesis of optically active atrolactic acid. // Helv. Chem. Acta, 1953, v. 81, p. 2748-2753.
154. Gram D. J., Kopecky K. R. Stereochemical analysis of γ -replacement and γ -elimination processes catalyzed by a pyridoxal phosphate dependent enzyme. // J. Amer. Chem. Soc., 1959, p. 112-119.
155. Yoshikawa S., Saburi M., Yamaguchi M. Asymmetric hydrogenation of olefines with aprotic oxygen functionalities catalysed by BINAP-Ru (II). // Pure Appl. Chem., 1978, v. 50, p. 915-920.
156. Dabrowiak G. C., Cooke D. W. A more accurate method involving the resolution of enantiomers by capillary GC. // Inorg. Chem., 1975, v. 14, № 6, p. 1305-1309.
157. Belokon'Y. N. Asymmetric synthesis of β -heterocycle substituted L- α -amino acids // Pure and Appl. Chem. -1992. -Vol. 64. -P.1971-1974; б) Yu.N. Belokon' // Janssen Chem. Acta, 1992, v. 2, p. 4-12.
158. Soloshonok V. A., Ohkura H., Sorochinsky A., Voloshin N., Markovsky A., Belik M. and Yamazaki T. . Convenient, large-scale asymmetric synthesis of β -aryl-substituted α,α -difluoro- β -amino acids. // Tetrahedron Lett., 2002, v. 43, № 31, p. 5445-5448.
159. Soloshonok V.A., Cai Ch. and Hruby V. J. A unique case of face diastereoselectivity in the Michael addition reactions between Ni(II)-complexes of glycine and chiral 3-(E-enoyl)-1,3-oxazolidin-2-ones. // Tetrahedron Lett., 2000, v. 41, № 49, p. 9645-9649.
160. Belokon'Y. N., Saghiyan A. S., Djamgaryan S. M., Bakhmutov V. I., Belikov V. M. Asymmetric synthesis of β -substituted α -amino acids via a chiral Ni^{II} complex of dehydroalanine. // Tetrahedron, 1988, v. 44, № 17, p. 5507-5512.
161. Belokon'Y. N., Zel'tzer I. E., Bakhmutov V. I., Saporovskaya M. B., Ryzhov M. G., Yanovsky A. I., Struchkov Yu.I., Belikov V. M. Asymmetric synthesis of threonine and partial resolution and retroracemization of α -amino acids via copper(II) complexes of their Schiff

- bases with (*S*)-2-*N*-(*N'*-benzylpropyl)aminobenzaldehyde and (*S*)-2-*N*-(*N'*-benzylpropyl)aminoacetophenone. Crystal and molecular structure of a copper(II) complex of glycine Schiff base with (*S*)-2-*N*-(*N'*-benzylpropyl)aminoacetophenone. // *J. Am. Chem. Soc.*, 1983, v. 105, № 7, p. 2010-2015.
162. Blake A.J., De B.B., Li W.S., Thomas N.R. Retroracemization using new forms of Belokon's original ligand: intermediate Ni^{II} complexes of *N*-({2-[*N*-(*S*)-alkylpropylamino]phenyl}phenylmethylene)-(*S*) phenylalanine. // *Acta Cryst.*, 2002, v.58, p. 570 -574.
163. Попков А., Гре А., На'дворни'к М., Лычка А. Chiral nucleophiles glycine and alanine synthons: nickel(II) complexes of Schiff bases of (*S*)-*N*-(2,4,6-trimethylbenzyl)proline (2-benzoylphenyl)amide and glycine or alanine. // *Transition Met. Chem.*, 2002, v. 27, p. 884-887.
164. Сагиян А. С., Петросян А. А., Амбарцумян А. А., Малеев В. И., Белоконов Ю. Н. Галоидзамещенный (*S*)-*N*-(2-бензоилфенил)-1-(3,4-дихлорбензил)пирролидин-2-карбоксамид новый хиральный реагент для асимметрического синтеза (*S*)- α -аминокислот. // *Хим. ж. Армении*, 2002, т. 55, № 3, с. 50-59.
165. Сагиян А., Геолчанян А., Джамгарян С., Вардапетян С., Тараров В., Кузмина Н., Иконников Н., Белоконов Ю., Норт М. Асимметрический синтез *S*-алкилзамещенных (*R*)-цистеинов через хиральный комплекс Ni^{II} с основанием Шиффа дегидроаланина и (*S*)-2-*N*-(*N*-бензилпропил)аминобензофенона. // *Изв. РАН, Сер. хим.*, 2000, т. 49, № 8, с. 1467-1470.
166. Belokon'Y. N., Saghayan A. S., Djamgaryan S. M., Bakhmutov V. I., Vitt S. V., Batsanov A. S., Struchkov Y. I., Belikov V. M. Asymmetric synthesis of α -substituted α -amino acids via a chiral Ni^{II} complex of alanine. // *J. Chem. Soc. Perkin Trans.*, 1, 1990, p. 2301-2307.
167. Schöllkopf U. Enantioselective synthesis of non-proteinogenic amino acids via metallated *bis*-lactim ethers of 2,5-diketopiperazines. // *Tetrahedron*, 1983, v. 39, p. 2085-2091.
168. Seebach D., Boes M., Naef R., Schweizer W. B. Alkylation of amino acids without loss of the optical activity: preparation of α -substituted proline derivatives. A case of self-reproduction of chirality // *J. Am. Chem. Soc.*, 1983, v. 105, № 16, p. 5390-5398.
169. Oppolzer W., Moretti R., Zhou C. Asymmetric Alkylations of a Sultam-Derived Glycine Equivalent: Practical preparation of enantiomerically pure α -amino acids. // *Helv. Chem. Acta.*, 1994, v. 77, № 8, p. 2363-2380.
170. Schöllkopf U., Hartwig W., Groth U. Enantioselective Synthesis of α -Methyl- α -aminocarboxylic Acids by Alkylation of the Lactim Ether of cyclo-(L-Ala-L-Ala). // *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, 1979, v. 18, № 10, p. 863-864.

171. Schöllkopf U., Busse U., Kilger R., Lehr P. Asymmetric Syntheses via Heterocyclic Intermediates; Enantioselective Synthesis of α -Alkylleucine Methyl Esters using the Bis-lactim Ether of Cyclo(L-Leu-L-Leu) as Starting Material. // *Synthesis*, 1984, p. 271-274.
172. Schöllkopf U., Groth U., Westphalen K.-O., Deng C. Asymmetric Syntheses via Heterocyclic Intermediates; Enantioselective Synthesis of (*R*)- α -Methyl- α -amino Acids using L-Valine as Chiral Auxiliary Reagent. // *Synthesis*, 1981, p. 969-971.
173. Groth U., Chiang Y.-C., Schöllkopf U. Asymmetric Syntheses via Heterocyclic Intermediates; Enantioselective Synthesis of (*R*)- α -Methylseryne using L-Valine as Chiral Auxiliary Reagent Synthesis. // *Liebigs Ann. Chem.*, 1982, p. 1756-1757.
174. Groth U., Schöllkopf U. Asymmetric Syntheses via Heterocyclic Intermediates; Enantioselective Synthesis of (*R*)- α -Methyl-S-benzylcysteine Methyl Ester and (*R*)- α -Methyl-S-*t*-butylcysteine Methyl Ester Using L-Valine as Chiral Auxiliary Reagent. // *Synthesis*, 1983, p. 37-38.
175. Schöllkopf U., Lonsky R., Lehr P. Asymmetric Syntheses via Heterocyclic Intermediates; Enantioselective Synthesis of (*R*)- α -Methyltryptofane using L-Valine as Chiral Auxiliary Reagent Synthesis. // *Liebigs Ann. Chem.*, 1985, p. 413-417.
176. Schöllkopf U., Lonsky R. Asymmetric Syntheses via Heterocyclic Intermediates; Enantioselective Synthesis of (*R*)-(-)-Isovaline. // *Synthesis*, 1983, p. 675-676.
177. Depezay J.C., Duréault A., Prange Th. Double induction asymétrique: hydroxyalkylation diastéréosélective de la l-alanine par le L-glycéraldéhyde. // *Tetrahedron Lett.*, 1984, v. 25, N° 14, p. 1459-1462.
178. Oppolzer W., Moretti R., Zhou C. Asymmetric Alkylations of a Sultam-Derived Glycine Equivalent: Practical preparation of enantiomerically pure α -amino acids. // *Helv. Chem. Acta.*, 1994, v. 77, N° 8, p. 2363-2380.
179. Oppolzer W., Lienard Ph. Non-destructive Cleavage of N-Acylsultams Under Neutral Conditions: Preparation of Enantiomerically Pure Fmoc-Protected α -Amino Acids. // *Helv. Chem. Acta.*, 1992, v. 75, N° 8, p. 2572-2582.
180. Oppolzer W., Moretti R., Thomi S. Asymmetric alkylations of a sultam-derived glycinate equivalent: practical preparation of enantiomerically pure α -amino acids. // *Tetrahedron Lett.*, 1989, v. 30, N° 44, p. 6009-6010.
181. Kanemasa S., Uchida O., Wada E. Stereoselective Michael addition of the imines of α -amino esters in the presence of lithium bromide/1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene Stereoselective Michael addition of the imines of α -amino esters in the presence of lithium

- bromide/1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene. // *J. Org. Chem.*, 1990, v. 55, № 14, p. 4411-4417.
182. Kanemasa S., Tatsukawa A., Wada E. Highly diastereoselective Michael addition of lithiated camphor imines of glycine esters to alpha-beta.-unsaturated esters. Synthesis of optically pure 5-oxo-2,4-pyrrolidinedicarboxylates of unnatural stereochemistry. // *J. Org. Chem.*, 1991, v. 56, № 8, p. 2875-2883.
183. McIntosh J.M., Leavitt R.K., Mishra P., Cassidy K.C., Drake J.E., Chadha R. Diastereoselective alkylation guided by electrophile-nucleophile pi.-interactions. // *J. Org. Chem.*, 1988, v. 53, № 9, p. 1947-1952.
184. Jiang Y.-Z., Zhou C., Piao H. Asymmetric Synthesis. VII. Double Stereodifferentiation in Allylation of Ketimines Bearing Two Chiral Auxiliaries. Application to Enantioselective Synthesis of α -Allylglycine. // *Synth. Commun.*, 1989, v. 19, № 5-6, p. 881-888.
185. Panini A.M., Nardi E., Nuti F., Uziel J., Gianneschi M., Chelli M., Brandi A. Diastereoselective Alkylation of Schiff Bases for the Synthesis of Lipidic Unnatural Fmoc-Protected α -Amino Acids. // *Eur. J. Org. Chem.*, 2002, v. 200, № 16, p. 2736-2741.
186. Miyashita K., Miyabe H. Tai K., Kurozumi C., Iwaki H., Imanishi T. Chiral environment specifically induced by metal ion: Asymmetric α -alkylation of α -amino esters using pyridoxal derivatives having a chiral ionophore function. // *Tetrahedron*, 1999, v. 55, № 41, p. 12109-12124.
187. Deng G., Ye D., Li Y., He L., Zhou Y., Wang J., Li J., Jiang H., Liu H. Synthesis of (S)-, (R)-, and (rac)-2-amino-3,3-bis(4-fluorophenyl)propanoic acids and an evaluation of the DPP IV inhibitory activity of Denagliptin diastereomers. // *Tetrahedron*, 2008, v. 64, № 46, p. 10512-10516.
188. Trevor K., Soloshonok A. Design and Synthesis of a New Generation of 'NH'-Ni(II) Complexes of Glycine Schiff Bases and their Unprecedented C-H vs. N-H Chemoselectivity in Alkyl Halide Alkylations and Michael Addition Reaction. // *Synlett*, 2006, v. 4, p. 533-538.
189. Gativela, C., M Diaz-de-Vilegas. Stereoselective synthesis of quaternary α -amino acids. // *Tetrahedron: Asymmetry*, 1998, v. 9, № 20, p. 3517-3599.
190. Williams R.M. Synthesis of Optically Active α -amino acids. // Pergamon, New_York, Oxford, 1989.
191. Chinchilla R., Falvello L. R., Galindo N., Najera C. Asymmetric synthesis of substituted 1-aminocyclopropane-1-carboxylic acids from a new chiral glycine equivalent with 3,6-dihydro-2H-1,4-oxazin-2-one structure. // *Tetrahedron: Asymmetry*, 1998, v. 9, № 13, p. 2223-2227.

192. Alcaraz A., Fernandez M. D., de Frutos M. P., Marco J. L., Bernabe M., Foces-Foces C., Cano F.H. Asymmetric syntheses of 1-amino-2-phenyl(alkyl)cyclopropanecarboxylic acids by diastereoselective cyclopropanation of highly functionalized monochiral olefines. // *Tetrahedron*, 1994, v. 50, № 43, p. 12443-12456.
193. Bender D.M., Williams R.M. An Efficient Synthesis of (*S*)-*m*-Tyrosine. // *J. Org. Chem.*, 1997, v. 62, № 19, p. 6690-6691.
194. Seebach D., Boes, M., Naef R., Schweizer W.B. Alkylation of amino acids without loss of the optical activity: preparation of α -substituted proline derivatives. A case of self-reproduction of chirality. // *J. Am. Chem. Soc.*, 1983, v. 105, p. 5390-5398.
195. Xiao-Hua Cai, Bing Xie. Recent advances in asymmetric Strecker reactions. // *Arkivoc*, 2014, p. 205-248.
196. Lyer M.S., Gigstad K. M., Namdev N. D., Lipton M. Asymmetric Catalysis of the Strecker Amino Acids by a Cyclic Dipeptide. // *J. Am. Chem. Soc.*, 1996, v. 118, p. 4910-4917.
197. Sigman M. S., Vachal P., Jacobsen E. N. A General Catalyst for the Asymmetric Strecker Reaction. // *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2000, v. 39, p. 1279-1281.
198. Pan, S., C., List B. Catalytic Asymmetric Three-Component Acyl Strecker Reaction. // *Organic Lett.*, 2007, v. 9, p. 1149-1151.
199. Zuend S.J., Coughlin M. p., Lalonde M. P. & Jacobsen E.N. Scaleable catalytic asymmetric Strecker syntheses of unnatural α -amino acids. // *Nature*, 2009, № 461, p. 968-971.
200. Сагиян А.С., Дадаян С.А., Петросян С.Г., Погосян А.С. Синтез новых модифицированных хиральных реагентов и их исследование в асимметрических реакциях С-алкилирования. // *Хим. ж. Армении*, 2005, № 4, с. 40-52.
201. Дадаян С.А. Синтез нового хирального реагента (*S*)-*N*-(2-бензоилфенил)-1-(*p*-бензилоксибензил)пирролидин-2-карбоксамид и его Ni^{II} комплексов основания Шиффа аминокислотами. // *Ученые записки ЕГУ*, 2006, № 1, с. 90-95.
202. Сагиян А.С., Дадаян С.А., Геолчянан А. В., Джемгарян С.М., Петросян С.Г., Гюлумян Э.А., Малеев В.И. // Новые модифицированные хиральные вспомогательные реагенты для эффективного асимметрического синтеза α -аминокислот. Международная конференция «Успехи биотехнологии Перспективы развития в Армении», посвященная 35-летию НИИ «БИОТЕХНОЛОГИИ». Республика Армения, г. Цахкадзор, 2006, с. 131.
203. Saghayan A., Geolchanyan A., Dadayan S., Petrosyan S., Dadayan, A., Hovhannisyan A. Efficient Chiral Auxiliaries for the Asymmetric Synthesis of Non Protein (*S*)- α -Amino Acids. // “International Symposium on Homogeneous Catalysis ISHC-XVI”, Florence, Italy, 2008, p. 427.

204. Saghiyan, A.S., Dadayan, S.A., Petrosyan S.G., Manasyan, L.L., Geolchanyan, A.V., Djangaryan, S.M., Andreyan S.A., Maleev V.I., Khrustalev V. N. New chiral Ni^{II} complexes of Schiff's bases of glycine and alanine for efficient asymmetric synthesis of α -amino acids. // *Tetrahedron: Asymmetry*, 2006, v.17, p.455-467.
205. Сагиян А.С., Дадаян С.А., Дадаян А.С., Геолчаниян А.В., Кочикян В.Т. Асимметрический синтез аминокислот с укороченным контролем времени при использовании комплексов Ni^{II} на основе новых фторсодержащих хиральных вспомогательных реагентов. // *Хим ж. Армении*, 2009, т. 62, № 1-2, с. 117-133.
206. Дадаян С.А., Дадаян А.С., Погосян А.С., Сагиян А.С., Григорян Н.Ю., Мангасарян С.Г., Хрусталеv В.Н., Малеев В.И., Лангер П. Новые бромсодержащие хиральные вспомогательные реагенты и Ni (II) комплексы их оснований Шиффа с глицином и аланином. // *Хим. ж. Армении*, 2012, т. 65, № 3, с. 307-316.
207. Saghiyan, A.S., Dadayan S.A., Dadayan A.S., Geolchanyan, A.V., Mkrtchyan A.F., Manasyan L.L., Ajvazyan H.R., Khrustalev V.N., Hambardzumyan H.H., Maleev V.I. Rapid asymmetric synthesis of amino acids via Ni^{II} complexes based on new fluorine containing chiral auxiliaries. // *Tetrahedron: Asymmetry*, 2010, v.21, № 24, p. 2956-2965.
208. Сагиян А.С., Дадаян А.С., Дадаян С.А. Геолчаниян А.В., Петросян К.Г. Энантиоселективный синтез новых замещенных *Anti*-(*S*)- β -гидрокситирозинов. // *Ученые записки ЕГУ*, 2011, № 1, с. 14-19.
209. Дадаян С.А., Дадаян А. С., Погосян А.С., Казарян С.Г и Сагиян А. С. Асимметрический синтез энантиомерно обогащенных (*S*)-3'-и 4'-бромфенилаланинов и их α -метилзамещенных аналогов. // *Хим. ж. Армении*, 2011, т. 64, № 2, с. 225-232.
210. Сагиян А.С., Дадаян С.А., Дадаян А.С., Кочикян В. Т. Энантиоселективный синтез (*S*)-2-амино-3-(2'-бромфенил)- и (*S*)-2-амино-2-метил-3-(2'-бромфенил)пропионовых кислот. // *Хим ж. Армении*, 2010. т. 63, № 2, с. 226-233.
211. Сагиян А.С., Петросян С.Г., Дадаян С.А., Джамгарян С.М., Дадаян А.С. Асимметрический синтез галогензамещенных производных β - фенил - α - аланина. // *Хим. ж. Армении*, 2008, т. 61, № 3-4, с. 407-414.
212. Сагиян А.С., Петросян С. Г., Джамгарян С. М., Дадаян С. А. Асимметрический синтез α -метилзамещенных α -аминокислот. // *Хим. ж. Армении*, 2007, № 5, с. 958-964.
213. Saghiyan A.S., Petrosyan S.A., Manasyan L. L., Dadayan S.A., Geolchanyan A.V., Panosyan H.A., Maleev V.I., Khrustalev V.N. A new approach to the efficient method for the asymmetric synthesis of (*S*)-o-, m-, p-fluorophenylalanines and their 2-methyl-substituted analogs. // *Synth. Commun.*, 2011, v. 41, p. 493-506.

214. Дадаян С.А., Григорян Н.Ю., Мангасарян С.Г., Дадаян А. С., Сагиян А. С. Исследование бромсодержащих модифицированных N^{III} -комплексов основания Шиффа аминокислот в асимметрических реакциях С-алкилирования. // Хим. ж. Армении, 2015, т. 68, № 1, с. 137-147.
215. Գրիգորյան Ն. ՅոՒ. «Բրոմ պարոլևակոդևոր քիրալ այիև օժանդակ ռեագենտների և դրանց ամինաթթվայիև կոմպլեքսների սինթեզիև հետազոտումը α -ամինաթթուների ասիմետրիկ սինթեզի ռեակցիաներում», քիմիական գիտ. թեկնածուի ատենախոսություն: Երևան, ՀԱՅԿԵՆՍՍՏԵԽՆՈԼՈԳԻԱ, 2015, 122 էջ.
216. Դադայան Ա. Ս. «Տոր պարոլևակոդևոր քիրալ այիև օժանդակ ռեագենտների և դրանց ամինաթթվայիև կոմպլեքսների սինթեզիև հետազոտումը α -ամինաթթուների ասիմետրիկ սինթեզի ռեակցիաներում», քիմիական գիտ. թեկնածուի ատենախոսություն: Երևան, ՀԱՅԿԵՆՍՍՏԵԽՆՈԼՈԳԻԱ, 2011, 138 էջ.
217. Young G.t., Smyth D. G. Amino acids, peptides and proteins: Special periodical reports. // J. Chem. Soc., 2006, v. 1, p. 249-261.
218. Сагиян А., Амбарцумян А., Петросян А., Геолчянян А., Манасян Л., Меликян А., Малеев В., Белоконов Ю. Асимметрический синтез (*S*)- β -замещенных- α -аминокислот с использованием нового хирального реагента (*S*)-*N*-(2-бензоилфенил)-1-(3,4-дихлорбензил)пирролидин-2-карбоксамид. // Хим. ж. Армении, 2004, т. 57, № 1-2, с. 93-102.
219. Сагиян А. С. Энантиомерно чистые небелковые аминокислоты. Способы получения. // М., Наука, 2010, 340 с.
220. Blaskovich M., Evindar G., Nickolas G., Rose W., Wilkinson S., Luo Yue and Lajoie G. Stereoselective Synthesis of Threo and Erythro β -Hydroxy and β -disubstituted- β -Hydroxy α -Amino Acids. // J. Org. Chem, 1998, v. 63, p. 3631 – 3646.
221. Сагиян А.С., Погосян А.С., Дадаян С.А., Дадаян А.С., Хрусталеv В.И., Белоконов Ю.Н. Новый подход к асимметрическому синтезу энантиомерно и диастереомерно чистых β -окси- α -аминокислот. // Хим. ж. Армении, 2014, v. 67, № 4, с. 405-410.
222. Греско С.В. Дисс. "Пятичленные и конденсированные азотсодержащие гетероциклические соединения с фрагментами экранированного фенола: синтез и свойства", кандидата хим. наук. Москва, 2006, 189 с.
223. Эльдерфилд Р. Гетероциклические соединения. // М., Изд. ин. лит., 1960, 648 с.
224. Дадаян С.А., Дадаян А.С., Казарян С. Г., Погосян А.С., Сагиян А.С. Асимметрический синтез энантиомерно обогатенных (*S*)- β -(*N*-карбамоил-*N*'-бензилпиперазинил)- и (*S*)- β -

- N*-карбамоил-*N*'-4-фторбензилпиперазинил)- α -аланинов // Хим. ж. Армении, 2011, т. 64, № 4, с. 524-530.
225. Дадаян С.А. Энантиселективный синтез (*S*)- β -(*N*-карбонил-*N*'-2,4-дихлорбензилпиперазинил)- α -аланина. // Хим. ж. Армении, 2012, т. 65, № 4, с. 500-505.
226. Сагиян А.С., Дадаян А.С., Дадаян С.А., Григорян Н.Ю., Лангер П. Энантиселективный синтез (*S*)-2-метокси-5-нитрофенилаланина. // Хим. ж. Армении, 2013, т. 66, № 1, с. 57-62.
227. Dadayan S. A., Dadayan A. S., Grigoryan N. Y., Mangasaryan S. G., Saghyan A. S. Stereoselective synthesis of (*S*)-(N-carbonyl-N'-2,5-dichlorobenzylpiperazinyl)-alpha-alanines. // Chemistry of nitrogen containing heterocycles, VI International Conference. Book of abstracts. Kharkov, Ukraine, 2012, p. O- 34.
228. Dadayan A. S., Dadayan S. A., Grigoryan N. Y., Saghyan A. S. Stereoselective synthesis of (*S*)-(N-carbonyl-N'-2-chlorobenzylpiperazinyl)-alpha-alanines. // 3-rd International conference of young scientists, "Chemistry Today 2013", Book of abstr., Tbilisi-Georgia, 2013, p. 109.
229. Dadayan S. A., Dadayan A. S., Grigoryan N. Y., Mangasaryan S. G. Enantioselective synthesis of new heterocycle substituted (*S*)-2-amino-2-(2'-formyl-4',5'-dihydrofuryl)ethanoic acid. // Modern state of biotechnological developments and ways of commercialization, Scientific Seminar. Book of abstr., Yerevan, Armenia, 2012, p. 18.
230. Дадаян С. А. Энантиселективный синтез (*S*)- β -(*N*-карбонил-*N*'-2,4-дихлорбензилпиперазинил)- α -аланина. // Хим. ж. Армении, 2012, т. 65, № 4, с. 500-505.
231. Дадаян С.А. Стереоселективный синтез (*S*)-2-амино-3-бензоилфенилпропионовой кислоты. // Хим. ж. Армении, 2013, т. 67, № 2, с. 282-286.
232. Dadayan S.A., Grigoryan N.Yu., Dadayan A.S., Poghosyan A.S., Saghyan A.S., and Hambardzumyan A.A. The construction and stereoselective synthesis of new derivatives of 2-aminopropionic acids. // Chem. J. of Armenia, 2015, v. 68, №1, p. 71-80.
233. Дадаян С.А., Григорян Н. Ю., Мангасарян С. Г., Насибян О. А. Асимметрический синтез новых энантимерно обогащенных производных 2-аминопропионовой кислоты // Уч. записки Арцахского государственного университета, 2014, т. 1, с. 132-135.
234. Dadayan A.S., Dadayan S.A., Grigoryan N.Yu., Saghyan A.S. Stereoselective synthesis of (*S*)-2-amino-3-benzoylpropionic acid. // 2-nd International Scientific Conference of Young Researchers, «Contribution of Young Generation in the Development of Biotechnology», Book of abstr., Yerevan, 2013, p. 172.
235. Дадаян С.А., Дадаян А.С., Григорян Н.Ю., Мангасарян С.Г., Сагиян А.С. Энантиселективный синтез (*S*)-2-амино-2-метил-3-(*p*-фторбензоил)- и (*S*)-2-амино-2-

- метил-3-(*p*-нитробензоил)пропионовых кислот. IV Научная конференция Армянского химического общества "Достижения и проблемы". Ереван-Ванадзор, 2014, с. 154.
236. Бондаренко Д. А., Дьяченко И.А., Скобцов Д.И., Мурашев А.Н. «IN VIVO модели для изучения анальгетической активности». // Ж. Биомед., 2011, № 2, т.1, с. 19-21.
237. Krasikova R. N., Kuznetsova O. F., Fedorova O. S., Mosevich I. K., Maleev V. I., Belokon Yu. N., Saveleva T. F., Sagiyan A. S., Dadayan S. A., A. A. Petrosyan. Asymmetric Synthesis of 6-¹⁸F-L- FDOPA Using Chiral Nickel(II) Complexes; Radiochemistry. // Radiochemistry, 2007, v. 49, № 5, p. 449-454.
238. Subramanian P. K., Woodard R.W. Synthesis of (R)- and (S)-1-amino[2,2-²H₂]cyclopropane-1-carboxylic acids. // J. Org. Chem, 1987, v. 52, p.15-18.
239. Gavryushin A., Polborn K., Knochel P. Novel chiral diphosphine ligands with a pinene core obtained via an allylphosphinite–allylphosphine oxide rearrangement. // Tetrahedron: Asymmetry, 2004, v. 15, p. 2279-2288.
240. Белоконь Ю.Н., Джамгарян С.М., Сагиян А. С., Иванов А. С., Беликов В. М. Асимметрический, биомиметический синтез S-замещенных L и D-цистеинов через хиральные Ni(II)-комплексы дегидроаланина. // Изв. АН. СССР, Сер. хим., 1988, №7, с. 1618-1624.
241. Сагиян А.С., Степанян Л.А., Дадаян С. А., Геолчанян А. В., Паносян Г. А. Эффективный асимметрический синтез (S)-β-замещенных α-аминокислот через модифицированный Ni^{II}- комплекс шиффового основания дегидроаланина. // Хим. ж. Армении, 2010, № 3, с. 361-371.
242. Ստեփանյան Լ. Ա. «Դեհիդրոալանինի նոր մոդիֆիկացված քիրալ ալիս Ni(II) կոմպլեքսների սինթեզը եվ դրանց հետազոտումը β-տեղակալված α-ամինաթթուների կենսամիմետիկ ապիմետրիկ սինթեզի ռեակցիաներում», քիմիական գիտ. թեկնածուի ատենախոսություն: Երևան, ՀԱՅԿԵՆՍՍՏԵԽՆՈԼՈԳԻԱ, 2013, էջ 138.
243. Манасян Л. Л. Дисс. “Хиральный и ахиральный синтез β-гетероциклически замещенных производных α-аминомасляной кислоты”, кандидата хим. наук. Ереван, АРМБИО-ТЕХНОЛОГИЯ, 2007, 145 с.
244. Sagiyan A. S., Manasyan L. L., Dadayan S. A., Petrosyan S. G., Petrosyan A. A., Maleev V. I., V. N. Khrustalev. Novel modified chiral Ni^{II} complexes with the Schiff bases of (E)-and (Z)-

- 2-aminobut-2-enoic acids: synthesis and study. // Russian Chemical Bulletin, International Edition, 2006, v. 55, № 3, p. 442-450.
245. Paloyan A.M., Stepanyan L.A., Dadayan S.A., Hambardzumyan A.A., Halebyan Gh.P and Saghyan A.S. Catalytic Properties of Enzymes from *Ervinia carotovora* Involved in Transamination of Phenylpyruvate. // Biochem. and Microbiol., 2013, v. 49, № 2, p. 106-112.
246. Торшин И.Ю., Громова О.А., Лиманова О.А. // Гинекология, 2013, т. 14, №2, с. 157.
247. Guanghui Deng, Jiang Wang, Yu Zhou, Hualiang Jiang, and Hong Liu. One-Pot, Large-Scale Synthesis of Nickel(II) Complexes Derived from 2-[N-(α -Picoly)]amino]benzophenone (PABP) and α - or β -Amino Acids. // J. Org. Chem., 2007, v. 72, p. 8932-8934.
248. Diazong Lin, Li Lv, Jiang Wang, Xiao Ding, Hualiang Jiang, and Hong Liu. Preparation of α -alkyl- β -Amino Acids via β -Alanine Ni(II) Complex. // J. Org. Chem., 2011, v.76, p. 6649-6656.
249. Xiao Ding, Deju Ye, Fang Liu, Guanghui Deng, Guannan Liu, Xiaomin Luo, Hualiang Jiang and Hong Liu. // J. Org. Chem., 2009, v.74, p. 5656-5659.
250. Дадаян А. С., Дадаян С. А., Погосян А. С., Сагиян А. С. Синтез и исследование новых хиральных Ni^{II}-комплексов основания Шиффа бета - аланина. // Хим. ж. Армении, 2014, т. 67, № 2-3, с. 233-238.
251. Սաղյան Ա., Դադայան Ս., Գեոլջանյան Ա., Բելոկոն Յու: Հալոգենատեղակալված քիրալային միացությունները՝ (S)-2-N-(N'-բենզիլպրոլիլ)ամինաբենզոֆերոնի ածանցյալները որպես ռեագենտներ ոչ սպիրտակուցային α -ամինաթթուների ստացման համար և դրանց ստացման եղանակ: ՀՀ արտոնագիր № 2181 A2, 2008.
252. Սաղյան Ա., Դադայան Ս., Պողոսյան Ա: (S)-2-N-(N'-բենզիլպրոլիլ)-ամինաբենզոֆերոնի ստացման եղանակ: ՀՀ արտոնագիր № 2548A, 2011.
253. Мкртчян Г. М., Дадаян С. А., Петросян С. Г., Овсепян С. А., Амбарцумян А. А., Алебян Г. П., Сагиян А. С. Получение D- и L-метионина из N-ацетил- D, L-метионина с применением бактериальной L-аминоацилазы. // Биотехнология, 2005, №1, с. 37-41.
254. Сагиян А. С. Дисс. “Асимметрический синтез (R)- и (S)- небелковых аминокислот через хиральные комплексы дегидроаминокислот с ионами Co^{3+} и Ni^{2+} ”, доктора хим. наук. Ереван, ИОХ, НАН РА, 1997, 360 с.
255. Saghyan A. S. Catalog Scientific Research Institute of Biotechnology. Yerevan, 2008, 21p.
256. Гордон А., Форд Р. Спутник Химика. // М., Мир, 1976, 440 с.

ՀԱՄԱՌՈՏԱԳՐՈՒ ԹՅՈՒՆՆԵՐ

Ala-ալ անիև

Allyl-ալ լիլ

Gly-գլ իցիև

Ser-սերիև

Thr-թրեոնիև

Phe-ֆենիլ ալ անիև

BP-բենզիլ պրոլիև

BPB-2-N-(N'-բենզիլ պրոլիլ)ամինոբենզոֆենոն

(S)-2-CBPB-(S)-N-(2-բենզոիլ ֆենիլ)-1-(2-քլորբենզիլ)աիրոլիդիև-2-
կարբոքսամիդ

(S)-2-FBPB-(S)-N-(2-բենզոիլ ֆենիլ)-1-(2-ֆտորբենզիլ)աիրոլիդիև-2-
կարբոքսամիդ

(S)-2-BrBPB-(S)-N-(2-բենզոիլ ֆենիլ)-1-(2-բրոմբենզիլ)աիրոլիդիև-2-
կարբոքսամիդ

(S)-3,4-DMBPB-(S)-N-(2-բենզոիլ ֆենիլ)-1-(3,4-դիմեթիլ բենզիլ)աիրոլիդիև-
2-կարբոքսամիդ

(S)-4-BOBPB-(S)-N-(2-բենզոիլ ֆենիլ)-1-(4-

բենզիլ օքսիբենզիլ)աիրոլիդիև-2-կարբոքսամիդ

ee – էնանթիոմերայիև ավելցուկ

de – դիաստրեոմերայիև ավելցուկ

PET-Պոզիտրոնայիև էմիսիոնայիև Տոմոգրաֆիա (ՊԷՏ)

6-[¹⁸F]-L-FDOPA-ֆենիլայիև խմբի 6-րդ դիրքում ֆտորի (¹⁸F)-նիշակրված
ատոմ պարունակող դիօքսիֆենիլանիև

ՊՏ-ափրիդոքսալ ֆոսֆատ

ՄՏԿ-միջֆազային կատալիզ

ԴՄՏ-դիմեթիլ ֆորմամիդ

(R,R)-TADDOL-(4R,5R)-2,2-դիմեթիլ $-\alpha,\alpha,\alpha,\alpha$ -տետրաֆենիլ -1,3-դիօքսալ ան-4,5-դիմեթանոլ

(R)-NOBIN-(R)-2-ամինո-2-հիդրոքսի-1,1-բիսալիլ

BIMBOL-3,3'-բիս (դիֆենիլ հիդրոքսիմեթիլ)-1,1'-բիսալիլ -2,2'-դիոլ

LDA-լիթիում միդիդոպրոպիլ ամիդ

tBuOK-ի կալիում միերրորդային բուլթիլատ

DABCO-դիազոբիցիկլոկտան

DOCKING- *in vitro*-մոդել ավորման համակարգչային ծրագիր:

3rWO Acrobacter butzleri –լարմամբ բացվող նատրիումական անցուղու մոդել

Bz-բենզոիլ խումբ

BzPh-բենզոիլ ֆենիլ խումբ

AA-ամինաթթու

ΔG_0 -ազատ էներգիայի պաշար

Trp-տրիպտոֆան

Pro-պրոլին

Val-վալին

Leu-լեյցին

Ileu-իզոլեյցին

Δ -**Aba**-դեհիդրոամինակարագաթթու

Δ -**Ala**-դեհիդրոալանին

PAT1-ափրոլ վատամինատրանսֆերազ:

