

ՀՀ ԳԱԱ «ՀԱՅԿԵՆՍԱՏԵԽՆՈԼՈԳԻԱ» ԳԱԿ ՊՈԱԿ

ԳՐԻԳՈՐՅԱՆ ՆԱՐԻՆԵ ՅՈՒՐԻԻ

ԲՐՈՍ ՊԱՐՈՒՆԱԿՈՂ ՆՈՐ ՔԻՐԱԼԱՅԻՆ ՕԺԱՆԴԱԿ ՌԵԱԳԵՆՏՆԵՐԻ ԵՎ
ԴՐԱՆՑ ԱՄԻՆԱԹԹՎԱՅԻՆ ԿՈՄՊԼԵՔՍՆԵՐԻ ՍԻՆԹԵԶՆ ՈՒ
ՀԵՏԱԶՈՏՈՒՄԸ α -ԱՄԻՆԱԹԹՈՒՆԵՐԻ ԱՍԻՄԵՏՐԻԿ
ՍԻՆԹԵԶԻ ՌԵԱԿՑԻԱՆԵՐՈՒՄ

ԱՏԵՆԱԽՈՍՈՒԹՅՈՒՆ

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

Գիտական ղեկավար՝
քիմ. գիտ. թեկ., դոցենտ
Ս. Ա. Դադայան

ԵՐԵՎԱՆ-2015

ԲՈՎԱՆԴԱԿՈՒԹՅՈՒՆ

ՆԱԽԱԲԱՆ	4
ԳԼՈՒԽ 1. ԳՐԱԿԱՆ ԱԿՆԱՐԿ	8
1.1. Ոչ սպիտակուցային α -ամինաթթուների կիրառման բնագավառները	8
1.2. Ամինաթթուների բնական սինթեզի մեխանիզմի օրինաչափությունները ՊՖ ֆերմենտների մասնակցությամբ	11
1.2.1. Ֆերմենտների մոդելային համակարգեր մետաղակոմպլեքսների հիման վրա.....	15
1.2.2. Մետաղակոմպլեքսային կատալիզատորների կիրառությունը α -ամինա- թթուների ասիմետրիկ կենսամիմետիկ սինթեզի ռեակցիաներում.....	16
1.2.3. Մետաղակոմպլեքսների կիրառությունը որպես պիրիդոքսալային ֆերմենտների մոդելներ α -ամինաթթուների ստեխիոմետրիկ ասիմետրիկ սինթեզի ռեակցիաներում	22
1.3. Քիրալային մաքուր ազլիկոններ և դեղանյութեր դրանց հիման վրա.....	30
1.3.1. Քիրալային իզոմերների և դեղաբանական ակտիվության կապը.....	34
1.3.2. Քիրալային նյութեր պարունակող որոշ հայտնի դեղեր	35
1.4. Քիրալային β -պաշարիչներ	39
1.5. α -ամինաթթուների ստեխիոմետրիկ ասիմետրիկ սինթեզի առավել հայտնի օրինակներ	40
ԳԼՈՒԽ 2. ԽՆԴԴ ԴՐՎԱԾՔՆ ՈՒ ՀԵՏԱԶՈՏՄԱՆ ՕԲՅԵԿՏԻ ԸՆՏՐՈՒԹՅՈՒՆԸ	44
ԳԼՈՒԽ 3. ԱՐԴՅՈՒՆՔՆԵՐԻ ՔՆՆԱՐԿՈՒՄ	47
3.1. Բրոմ պարունակող մոդիֆիկացված քիրալային օժանդակ ռեագենտների և դրանց ամինաթթվային կոմպլեքսների սինթեզն ու կառուցվածքային հետազոտությունները	47
3.2. Բրոմ պարունակող մոդիֆիկացված կոմպլեքսների հետազոտումը C-ալկիլման ռեակցիաներում	54
3.3. Բրոմ պարունակող մոդիֆիկացված կոմպլեքսների հետազոտումը β -բենզոիլֆենիլ տեղակալիչ պարունակող α -ամինապրոպիոնաթթվի նոր ածանցյալների սինթեզի ռեակցիաներում	61
3.4. Պիպերազինային և ֆուրիլային հետերոցիկլեր պարունակող նոր α -ամինա-	

թթուների սինթեզ Ni^{II} -(S)-2-BrBPB-Gly կոմպլեքսի կիրառմամբ.....	67
3.5. (R)- α -ամինաթթուների ասիմետրիկ սինթեզ.....	68
ԳԼՈՒԽ 4. ՓՈՐՁՆԱԿԱՆ ՄԱՍ	71
4.1. Սարքավորումները.....	71
4.2. Օգտագործված նյութեր և ռեակտիվներ	71
4.3. Մոդիֆիկացված քիրալային օժանդակ ռեագենտների սինթեզը	72
4.3.1. Բրոմ պարունակող (S)-N-բենզիլպրոլինների սինթեզը	72
4.3.2. Բրոմ պարունակող քիրալային օժանդակ ռեագենտների սինթեզը.....	73
4.4. Ni^{2+} իոնի հետ ամինաթթուների և բրոմպարունակող մոդիֆիկացված քիրալային օժանդակ ռեագենտների Շիֆի հիմքերի կոմպլեքսների սինթեզը	74
4.4.1. Ռենտգենկառուցվածքային հետազոտություններ	76
4.5. Ալկիլ հալոգենիդներով գլիցինի և ալանինի Br-պարունակող մոդիֆիկացված կոմպլեքսների ալկիլման ընդհանուր մեթոդը	77
4.5.1. Նպատակային ամինաթթուների անջատումն ու ելային քիրալային օժանդակ ռեագենտների վերականգնումը.....	87
4.5.2. β -բենզոիլ- և բենզոիլֆենիլ տեղակալված α -ամինապրոպիոնաթթվի նոր ածանցյալների սինթեզի ընդհանուր մեթոդիկան Br-պարունակող գլիցինի և ալանինի մոդիֆիկացված կոմպլեքսների կիրառմամբ.....	88
4.5.3. Պիպերազինային և ֆուրիլային հետերոցիկլեր պարունակող նոր α - ամինաթթուների սինթեզ Ni^{II} -(S)-2-BrBPB-Gly կոմպլեքսի կիրառմամբ	92
ԵԶՐԱԿԱՑՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐ	96
ՕԳՏԱԳՈՐԾՎԱԾ ԳՐԱԿԱՆՈՒԹՅԱՆ ՑԱՆԿ.....	98
ՀԱՊԱՎՈՒՄՆԵՐԻ ՑԱՆԿ.....	112
ՀԱՎԵԼՎԱԾ 1.....	113
ՀԱՎԵԼՎԱԾ 2.....	120

ՆԱԽԱԲԱՆ

Խնդրի արդիականությունը: Վերջին տասնամյակների ընթացքում քիրալային տեխնոլոգիաների բուռն զարգացումը նոր հորիզոններ է բացում դեղագործական արդյունաբերության մեջ¹: Ուստի պատահական չէ, որ քիրալային տեխնոլոգիաներ մշակող ֆիրմաների ջանքերն առաջին հերթին ուղղված են օպտիկապես ակտիվ քիրալային միացությունների առանձին էնանտիոմերների մոտ հավաստի բուժական էֆեկտների բացահայտմանն ու հաստատմանը և դրանց հիման վրա նոր անվնաս և արդյունավետ դեղապրեպարատների ստացմանը^{2,3}: Դրանք լուրջ ռեսուրս կարող են հանդիսանալ քիրասելեկտիվային պրեպարատների առաջ մղմանը բժշկական թերապիայում: Օրինակ, բժշկական պրակտիկայում լայնորեն կիրառվող հայտնի ցավազրկող “Deksalgine” պրեպարատը, որպես ակտիվ ազլիկոն պարունակում է (S)- α -մեթիլ- β -բենզոիլֆենիլպրոպիոնաթթու: Այն առավել ինտենսիվ է իջեցնում ցավը, քան մինչ այդ օգտագործվող “Ketonal” պրեպարատը, թույլ է տալիս խուսափել անցանկալի մետաբոլիկ պրոցեսներից, նպաստում է պրեպարատի թունավորության նվազեցմանը²⁻⁵:

Սկզբունքային նշանակություն են ձեռք բերել բժշկության, դեղագործության և այլ բնագավառներում լայնորեն կիրառվող α - և β -տեղակալված α -ամինաթթուները: Հեռանկարային են համարվում β -բենզոիլֆենիլ տեղակալված α -ամինապրոպիոնաթթվի էնանտիոմերապես հարուստ ($ee > 95\%$) ածանցյալները, որոնք կարող են առավել ակտիվ ազլիկոն հանդիսանալ ինչպես հայտնի, այնպես էլ նոր ստեղծվելիք ցավազրկող պրեպարատների համար²⁻⁴:

Եվ պատահական չէ, որ էնանտիոմերապես մաքուր α -ամինաթթուների ստացման ասիմետրիկ սինթեզի մեթոդների հանդեպ աճող հետաքրքրությունն աշխարհում կապված է նաև դրանց կիրառական նշանակության հետ, որպես ժամանակակից հակաուռուցքային, ցավազրկող, ակոհոլային և թմրամոլության դեմ կիրառվող դեղապատրաստուկների բաղադրիչներ⁶⁻⁹:

Դրանց կիրառման կարևորագույն ոլորտներից է նաև Պոզիտրոնային էմիսիոնային տոմոգրաֆիան (ՊԷՏ), որի գործընթացներում իզոտոպներով (^{11}C , ^{18}F և այլն) նիշակրված էնանտիոմերապես ակտիվ ոչ սպիտակուցային α -ամինաթթուները, որպես ռադիո-

Ֆարմաքեպարատներ, հաջողությամբ կիրառվում են մի շարք հիվանդությունների (ուռուցքային, սրտաբանական և այլն) արդյունավետ ախտորոշման համար¹⁰⁻¹¹:

Նշված բոլոր բնագավառներում α -ամինաթթուները կիրառելի են միայն օպտիկապես մաքուր էնանտիոմերների տեսքով, քանի որ հակառակ անտիպոդը սովորաբար թողնում է հակառակ ազդեցություն, իսկ ՊԷՏ ախտորոշման դեպքում՝ խանգարում է արդյունավետ ախտորոշմանը: Այդպիսի միացությունների ստացման մեթոդների համար առանցքային են համարվում սինթեզի բարձրսելեկտիվությունն ու տևողությունը:

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

Հետազոտության նպատակն ու խնդիրները: Սույն ատենախոսության նպատակն է.

1. Բրոմ պարունակող քիրալային նոր օժանդակ ռեագենտների և ամինաթթվային կոմպլեքսների ստացումն ու դրանց հետազոտումը օպտիկապես ակտիվ (*S*)- և (*R*)- α -ամինաթթուների ասիմետրիկ սինթեզի ռեակցիաներում:

2. Բրոմ պարունակող մոդիֆիկացված ամինաթթվային կոմպլեքսների հետազոտումը β -դիրքում բենզոիլֆենիլ և հետերոցիկլիկ տեղակալիչ խմբերով ակլիլ հալոգենիդների հետ՝ պոտենցյալ ցավազրկող հատկությամբ օժտված օպտիկապես ակտիվ α -ամինապրոպիոնաթթվի նոր ածանցյալների բարձրսելեկտիվ ($ee > 95\%$) մեթոդների մշակման համար:

Դրված նպատակին հասնելու համար նախատեսվել է.

- Սինթեզել (*S*)-2-N-(N'-բենզիլպրոլիլ)ամինաբենզոֆենոն [(*S*)-BPB] քիրալային օժանդակ ռեագենտի N-բենզիլպրոլիլի մնացորդի ֆենիլային օղակի *o*-, *m*- և *p*- դիրքերում բրոմ տեղակալիչի պարունակությամբ մոդիֆիկացված նմանակներ՝ (*S*)- և (*R*)-N-(2-բենզոիլֆենիլ)-1-(2-բրոմբենզիլ)պիրոլիդին-2-կարբօքսամիդ (2-BrBPB), (*S*)- և (*R*)-N-(2-բենզոիլֆենիլ)-1-(3-բրոմբենզիլ)պիրոլիդին-2-կարբօքսամիդ (3-BrBPB), (*S*)- և (*R*)-N-(2-

բենզոիլֆենիլ)-1-(4-բրոմբենզիլ)պիրոլիդին-2-կարբոքսամիդ (4-BrBPB):

- Սինթեզել բրոմ պարունակող քիրալային օժանդակ ռեագենտների և ամինաթթուների (Gly, Ala) Շիֆի հիմքերի հետ Ni^{II} իոնի առաջացրած հարթ քառակուսային մոդիֆիկացված կոմպլեքսներ՝ Ni^{II} –(S)-2-BrBPB-Gly, Ni^{II} –(R)-2-BrBPB-Gly, Ni^{II} –(S)-3-BrBPB-Gly, Ni^{II} –(R)-3-BrBPB-Gly, Ni^{II} –(S)-4-BrBPB-Gly, Ni^{II} –(R)-4-BrBPB-Gly, Ni^{II} –(S)-2-BrBPB-(S)-Ala, Ni^{II}–(R)-2-BrBPB-(R)-Ala, Ni^{II}–(S)-3-BrBPB-(S)-Ala, Ni^{II}–(R)-3-BrBPB-(R)-Ala, Ni^{II}–(S)-4-BrBPB-(S)-Ala, Ni^{II}–(R)-4-BrBPB-(R)-Ala:
- Գլիցինի և ալանինի մոդիֆիկացված կոմպլեքսները հետազոտել ալկիլհալոգենիդների հետ դրանց ամինաթթվային մնացորդների C-ալկիլման ասիմետրիկ ռեակցիաներում և մշակել (S)- և (R)-բացարձակ կառուցվածքի α -ամինաթթուների և դրանց α -մեթիլ տեղակալված նմանակների բարձրսելեկտիվ սինթեզի մեթոդներ:
- Գլիցինի և ալանինի մոդիֆիկացված ամինաթթվային կոմպլեքսները հետազոտել արոիլֆենիլ տեղակալիչ պարունակող ալկիլ հալոգենիդների հետ C-ալկիլման ռեակցիաներում, β -դիրքում օպտիկապես ակտիվ α -ամինապրոպիոնաթթվի նոր ածանցյալների բարձրսելեկտիվ ($ee > 95\%$) մեթոդների մշակման համար, որոնք որպես պոտենցյալ ցավազրկող հատկությամբ օժտված ոչ ստերեոիդային ազդիկոններ կարող են կիրառվել բժշկական թերապիայում:
- Գլիցինի մոդիֆիկացված կոմպլեքսները հետազոտել հետերոցիկլիկ խմբեր պարունակող ալկիլ հալոգենիդների հետ C-ալկիլման ռեակցիաներում և մշակել (S)- և (R)-բացարձակ կառուցվածքի, օպտիկապես ակտիվ α -ամինապրոպիոնաթթվի նոր ածանցյալների բարձրսելեկտիվ ($ee > 95\%$) մեթոդների մշակման համար:

Գիտական նորույթը: Առաջին անգամ սինթեզվել են բրոմ պարունակող նոր (S)-2-BrBPB, (S)-3-BrBPB, (S)-4-BrBPB մոդիֆիկացված քիրալային օժանդակ ռեագենտներ, դրանց և ամինաթթուների (Gly, Ala) Շիֆի հիմքերի հետ Ni^{II} իոնի առաջացրած հարթ քառակուսային կոմպլեքսներ: Վերջիններս, որպես պիրիդոքսալային ֆերմենտների պարզ մոդելային համակարգեր, հետազոտվել են α -ամինաթթուների ասիմետրիկ սինթեզի ռեակցիաներում: Արդյունքում, (S)-2-BrBPB քիրալային օժանդակ ռեագենտի ամինաթթվային կոմպլեքսների կիրառմամբ ցույց է տրվել (S)- և (R)-բացարձակ կառուցվածքի α -ամինաթթուների (այդ թվում α -տեղակալված α -ամինաթթուների) բարձրսելեկտիվ ($ee > 94-95\%$) ասիմետրիկ սինթեզի հնարավորությունը: Առաջին

անգամ մշակվել են ոչ ստերեոիդային կառուցվածքի պոտենցյալ ցավազրկող հասկությամբ օժտված, β -դիրքում բենզոհիֆենիլ-, բենզոհիլ-, պիպերազինային ու ֆուրիլային հետերոցիկլեր պարունակող α -ամինապրոպիոնաթթվի սինթեզի ունիվերսալ մեթոդներ:

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

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

ԳԼՈՒԽ 1. ԳՐԱԿԱՆ ԱԿՆԱՐԿ

1.1. Ոչ սպիտակուցային α -ամինաթթուների կիրառման բնագավառները

Բժշկության, սննդարդյունաբերության, մանրէաբանության և գիտության ու տեխնիկայի այլ բնագավառներում α -ամինաթթուների հանդեպ աճող պահանջարկը զգալիորեն ընդլայնել է դրանց կիրառման ոլորտները^{12,13}: Առանձնակի ուշադրության են արժանանում ոչ սպիտակուցային α -ամինաթթուները, որոնք հաջողությամբ կիրառվում են բժշկական թերապիայում, որպես հակաքաղցկեղային, ցավազրկող, հիպերտենզիվային և այլ դեղապատրաստուկների ակտիվ ազլիկոններ^{6,14,15}:

Հայտնի է, օրինակ, որ պեպտիդային բնույթի դեղապատրաստուկների կառուցվածքում ոչ սպիտակուցային ծագման ամինաթթվի ներմուծումը բերում է պրոտոլիտիկ ֆերմենտների հանդեպ դրանց կայունացման մեծացմանը և ազդեցության պրոլոնգացմանը^{16,17}: Այդ հատկությունն էլ առաջին հերթին հնարավորություն է ընձեռում օպտիկապես մաքուր այդպիսի քիրալային միացությունների կիրառումը հակաքաղցկեղային, ցավազրկող, հիպերտենզիվ և այլ ազդեցության դեղապատրաստուկների ստացման ժամանակ^{18,19}:

Գրական ակնարկի բնագավառին նվիրված առավել հայտնի աշխատանքների վերլուծությունը ցույց տվեց, որ քիրալայնորեն մաքուր բաղադրամասերի, այդ թվում և օպտիկապես մաքուր ոչ սպիտակուցային ամինաթթուների համար, սինթեզի ավանդական մանրէաբանական, էնզիմատիկ և քիմիական մեթոդները պիտանի չեն այդ միացությունների ոչ բնական կառուցվածքի և ռացեմատների առաջացման (քիմիական սինթեզի դեպքում) պատճառով: Այդպիսի միացությունների ստացման համար առավել արդիական են համարվում կենսատեխնոլոգիական և ասիմետրիկ սինթեզի ուղղությունները: Քիրալայնորեն մաքուր ամինաթթուների սինթեզի այս կամ այն ուղղության ընտրությունը կախված է նպատակային արգասիքի օպտիկական մաքրության աստիճանից և դրա կիրառման բնագավառից:

Սինթեզի սինթետիկ մեթոդները ունիվերսալ և արդյունավետ են, եթե դրանց անհրաժեշտ ելանյութերը մատչելի են, իսկ օգտագործվող սարքավորումներն ու ռեակցիայի պայմանները՝ ընդհանուր մի շարք ամինաթթուների համար: Սակայն այդպիսի դեպքերը հազվադեպ են, քանի որ որոշիչ է նաև կողքային ռադիկալի դերը:

Մինթեզի ավանդական քիմիական մեթոդներին բնորոշ է նաև վերջնական քիրալային միացությունների առաջացումը օպտիկապես ոչ ակտիվ ռացեմատ խառնուրդների տեսքով, որոնց բաժանումը առանձին անտիպոդների էնզիմատիկ կամ մանրէաբանական մեթոդներով արդյունավետ է միայն սպիտակուցային α -ամինաթթուների դեպքում: Իսկ ոչ սպիտակուցային α -ամինաթթուների դեպքում վերը նշված մեթոդները պիտանի չեն սուբստրատների ոչ բնական կառուցվածքի պատճառով: Վերջիններս, չունենալով սեփական *ψ-ՌՆԹ*, չեն հայտնվում սպիտակուցների պոլիպեպտիդային շղթաներում՝ օրգանիզմում տեղի ունեցող մետաբոլիկ փոխարկումների ժամանակ: Վերջին տասնամյակների ընթացքում, որպես ֆերմենտների անդարձելի ինհիբիտորներ ոչ սպիտակուցային α -ամինաթթուները հաջողությամբ կիրառվում են բժշկության, դեղագործության, քիմիայի և գիտության ու տեխնիկայի այլ բնագավառներում: Դրա մասին են վկայում ոչ սպիտակուցային α -ամինաթթուների պահանջարկի տարեցտարի աճը (մոտ. 15%) միջազգային շուկայում: Եվ պատահական չէ, որ հետազոտողների և հատկապես քիրալային տեխնոլոգիաներ մշակողների ուշադրությունը վերջին շրջանում կենտրոնացված է կենսաբանական ակտիվությամբ օժտված ոչ սպիտակուցային α -ամինաթթուների վրա^{20,21}:

Ուսումնասիրությունները ցույց են տալիս, որ հատկապես մեծ է ոչ սպիտակուցային α -ամինաթթուների դերը ժամանակակից հակաքաղցկեղային, հիպերտենզիվային, ցավազրկող, ակոհոլային և թմրամոլության կախվածության դեմ դեղապրեպարատների բաղադրության մեջ^{22,23}: Առանձնահատուկ նշանակություն ունեն α -մեթիլ տեղակալված α -ամինաթթուները, որոնք կովալենտ կապվելով որոշ ֆերմենտների ակտիվ կենտրոնի հետ՝ անդարձելիորեն արգելակում են դրանց ակտիվությունը: Այդ երևույթն օգտագործվում է էնզիմալոգիայում և կենսաքիմիայում՝ որոշ ֆերմենտների ազդեցության մեխանիզմների պարզաբանման ժամանակ^{24,25}:

Օրինակ, α -մեթիլ-L-դոփսիֆենիլալանինը (DOPA) դեղապրեպարատի բաղադրության մեջ մտցնելու դեպքում բացառվում են անցանկալի երևույթները Պարկինսոնի հիվանդության բուժման ժամանակ²⁶⁻²⁹, α -մեթիլտրիպտոֆանն օգտագործվում է ստաֆիլոկոկային ինֆեկցիայի բուժման ժամանակ³⁰, α -մեթիլթիրոզինը ինհիբացում է թիրոզինհիդրօքսիլազ ֆերմենտի ազդեցությունը, փոխարկվելով ադրենալինի բիոսին-

թեզի միջանկյալ արգասիք հանդիսացող 3,4- դիօքսիֆենիլալանինի³¹:

Ոչ սպիտակուցային α -ամինաթթուները հաջողությամբ կիրառվում են նաև զանազան դեղապատրաստուկների սինթեզի գործընթացներում՝ որպես դրանց կարևոր բաղադրիչներ: Այսպես, հակաուռուցքային ակտիվությամբ օժտված ուժեղ հակաբիոտիկ *Leucinestatin-A*-ն պարունակում է (*S*)- α -մեթիլամինապրոպիոնաթթվի երեք մնացորդներ³², Օ-մեթիլ L-թիրոզինը կիրառվում է 3-Օ-մեթիլթրեոնինօքսիտոցինի³³ սինթեզի համար, β -N-տեղակալված ամինաթթուների ածանցյալները մտնում են *Tuberactinomycin*³⁴, *Bleomicin*³⁵, *Edenin*³⁶, *Kapreomicin*³⁷ և A-1903³⁸ հակաբիոտիկների բաղադրության մեջ և այլն: S-տեղակալված ցիստեինները կիրառվում են ցիստեին պարունակող ֆիզիոլոգիապես ակտիվ պեպտիդների սինթեզի դեպքում³⁹, D-*allo*-իզոլեյցինի ներմուծումը *Dactinomycin-D* դեղապատրաստուկի բաղադրության մեջ մեծացնում է նրա հակաուռուցքային ակտիվությունը⁴⁰, սիմպատոմիմետիկ N-կարբօքսիֆենիլպիրոլիզինը հանդիսանում է *Lysinopriole*⁴¹ դեղապատրաստուկի բաղադրիչ մասը, L-լիզինի, L-օքսիպրոլինի և D-ֆենիլալանինի ածանցյալները մտնում են հակաքաղցկեղային *Leuprolide*⁴², *Octreolide*⁴³, և *Tuftusine*⁴⁴ պրեպարատների բաղադրության մեջ և այլն:

Հայտնի է նաև, որ դեղապատրաստուկների բաղադրության մեջ սպիտակուցային ամինաթթուների փոխարեն դրանց ոչ սպիտակուցային նմանակների ներմուծումը մեծացնում է դեղերի կայունությունը պեպտիդային կապը ճեղքող ֆերմենտների հանդեպ, որն էլ իր հերթին բերում է դեղերի ազդեցության պրոլոնգացմանը⁴⁵: Դեղագործության մեջ կիրառվող ոչ սպիտակուցային α -ամինաթթուների շարքին են դասվում նաև β -հալոգենալանինը⁴⁶, ցիկլոսերինը⁴⁷, վինիլգլիցինը⁴⁸ և այլն:

Սկսած անցած դարի 50-ական թվականներից առանձնակի ուշադրության են արժանացել իզոտոպով նիշակրված α -ամինաթթուները, որոնք հաջողությամբ կիրառվում են օրգանիզմում ընթացող մետաբոլիզմի տարբեր պրոցեսների կարգավորման և մոլեկուլյար գենետիկական մեխանիզմների ուսումնասիրման աշխատանքներում⁴⁹:

Էնանտիոմերային և օպտիկական գերբարձր ($ee > 95\%$) մաքրություն ունեցող իզոտոպով նիշակրված α -ամինաթթուներն հաջողությամբ կիրառվում են բժշկական ՊԷՏ ախտորոշման բնագավառում, որպես պոզիտրոնային ռադիոֆարմապրեպարատներ⁵⁰⁻⁵²:

ՊԷՏ-ը բժշկական ռադիոիզոտոպային ախտորոշման ժամանակակից մեթոդ է,

հիմնված ատոմների իզոտոպով նիշակրված պոզիտրոնային ճառագայթիչներ պարունակող դեղապրեպարատների կիրառման վրա: Սովորաբար այդպիսի դեղապատրաստուկները ստանում են անմիջապես հետազոտության վայրում՝ պայմանավորված իզոտոպների կյանքի կարճատևությամբ: Ընդ որում, պետք է փաստել, որ ռադիոֆարմապրեպարատի ընտրությունը կախված է հետազոտվող օրգանի ֆունկցիաներից, որոնց մետաբոլիկ պաթոլոգիական փոփոխություններին էլ պետք է հետևել: Այսպես, բջիջների աշխատանքի ինտենսիվության որոշման համար առավել նպատակահարմար է իզոտոպով նիշակրված գլյուկոզայի նմանակի՝ ^{18}F -դեզօքսիգլյուկոզայի կիրառումը, իսկ դրանց աճի և բազմացման պրոսեցների ուսումնասիրման, ասենք ուռուցքների հայտնաբերման համար՝ ^{11}C և ^{18}F իզոտոպներ պարունակող ամինաթթուները:

Անհրաժեշտ է նշել, որ ինչպես ՊԷՏ ախտորոշման, այնպես էլ բժշկական թերապիայի, դեղագործության այլ բնագավառներում կիրառվող ամինաթթուները պետք է լինեն օպտիկապես մաքուր միայն մեկ ստերեոիզոմների տեսքով, քանի որ դեղաբանորեն ակտիվ ամինաթթվի անտիպոդը հաճախ թողնում է բացասական ազդեցություն: Այսպես, (*R*)-թալիդոմիդը հայտնի ցավազրկող է, իսկ նրա (*S*)-էնանտիոմերը ցուցաբերում է տերատոգենություն⁵³: Կամ, *Robbitussin* պրեպարատի ակտիվ ազիլկոն *dextrometorphan*-ն ունի մուկոլիտիկ հատկություն, իսկ դրա անտիպոդ *levomethorphan*-ն՝ ուժեղ թմրանյութ է⁵⁴:

Ուստի բարձր էնանտիոմերային մաքրությամբ ($ee > 95\%$) ոչ սպիտակուցային α -ամինաթթուների սինթեզի բարձրսելեկտիվ և համեմատաբար արագընթաց մեթոդների և դրանց հիման վրա նոր ամինաթթուների ստացման եղանակների մշակումը մնում է կենսօրգանական քիմիայի կարևորագույն խնդիրներից⁵⁵⁻⁶⁰, որը խիստ պահանջված է քիրալային տեխնոլոգիաներ մշակող դեղարտադրողների կողմից: Այդպիսի նպատակային սինթեզի և դրանց հիման վրա նոր քիրալային տեխնոլոգիաների մշակման համար այսօր չգերազանցված են մնում α -ամինաթթուների ասիմետրիկ սինթեզի հնարավորությունները, մասնավորապես, բիոմիմետիկ ասիմետրիկ սինթեզը:

1.2. Ամինաթթուների բնական սինթեզի մեխանիզմի օրինաչափությունները

ՊՖ ֆերմենտների մասնակցությամբ

Անառարկելի է, որ առ այսօր կենսամիմետիկ համակարգերով էնանտիոմերապես

մաքուր α -ամինաթթուների սինթեզի իրականացումը, ինչպես դա արվում է օրգանիզմներում կենսակատալիզատորների կողմից, մնում է չհաղթահարված⁶¹:

Հայտնի է, որ օրգանիզմներում ամինաթթուների սինթեզի ռեակցիաները կատալիզվում են ակտիվ կենտրոնում պիրիդօքսալֆոսֆատ (ՊՖ) խումբ պարունակող ֆերմենտները, որոնք նաև ամինաթթուների մետաբոլիզմի հիմնական պատասխանատուներն են օրգանիզմում: Դրանց ազդեցության մեխանիզմը կայանում է ֆերմենտի ակտիվ կենտրոնում պիրիդօքսալ ալդեհիդի և ամինաթթվի միջև Շիֆի հիմքի առաջացումը, ինչի արդյունքում ամինաթթուն վեր է ածվում ակտիվ CH թթվի՝ հեշտությամբ տալով իր α -պրոտոնը⁶²: Առաջացած կարբանիոնը բազմաթիվ փոխարկումների արդյունքում փոխազդելով ասենք էլեկրոֆիլների հետ, ինիցում է C-C կապի առաջացում, կամ ենթարկվում է դեյտերացման: Կապված ֆերմենտի սպեցիֆիկությունից, բնության մեջ դրանք կարող են նաև առաջացնել ամինաթթվի մոլեկուլում այս կամ այն կապի խզում կամ տեղակալում, կախված վերջիններիս բնույթից: Այդ ռեակցիաների թվին են դասվում ամինաթթվի α -H-ի պոկման և առաջացած կարբանիոնի C-ալկիլման, β -օքսի α -ամինաթթուների α, β -էլիմինացման և առաջացող դեհիդրոամինաթթուների C=C կրկնակի կապին նուկլեոֆիլների միացման ռեակցիաները և այլն:

Արձանագրված բազմաթիվ փաստերի հիման վրա աշխարհահռչակ գիտնականներ Բրաունշտեյնի, Շեմյակինի⁶³ (ԽՍՀՄ-ից) և Մետցլերի և Սնելի⁶⁴ (ԱՄՆ) կողմից, անցած դարի 50-ական թվականներին միաժամանակ բացահայտվեց պիրիդօքսալային կատալիզի տեսությունը, որի համար նրանք արժանացան Նոբելյան մրցանակի: Համաձայն այդ տեսության, օրգանիզմում ամինաթթուների սինթեզի առանցքային փուլը ֆերմենտի ակտիվ կենտրոնում գտնվող ամինաթթվի և պիրիդօքսալ ալդեհիդի միջև Շիֆի հիմքի առաջացումն է: Ապացուցվել է, որ ֆերմենտի ակտիվ կենտրոնում ՊՖ-ն ամրանում է կովալենտ, իոնական կամ հիդրոֆոր փոխազդեցությունների, ինչպես նաև կոֆերմենտի և ապոֆերմենտի ֆունկցիոնալ խմբերի միջև առաջացած ջրածնական կապերի շնորհիվ⁶⁵: Իոնական փոխազդեցություններ են դիտվել ՊՖ-ի իոնիզացված ֆոսֆատային և հիդրօքսի խմբերի միջև⁶⁶: Այսպիսով, համաձայն պիրիդօքսալային տեսության հեղինակների, ֆերմենտի կարևոր ֆունկցիաներից մեկը նրա ակտիվ կենտրոնում ամինաթթվի և ՊՖ-ի միջև Շիֆի հիմքի առաջացումն է:

Ենթադրվում է, որ ֆերմենտ-սուբստրատային կոմպլեքսում գտնվող ամինաթթվի մնացորդը փոխարկվում է CH-թթվի, իսկ α -պրոտոնի պոկումն ու առաջացած կարբանիոնի կայունացումն ընթանում է ֆերմենտի ակտիվ կենտրոնի ֆունկցիոնալ խմբերի հաշվին: Ըստ էության, ֆերմենտի կողմից կատալիզվող ամինաթթվային մնացորդի α -պրոտոնի պոկումը դառնում է էլիմինացման պրոցեսի որոշիչ փուլը, իսկ ակտիվ կենտրոնում հիմնային կատալիզի դեր կարող են կատարել, օրինակ հիստիդինի⁶⁷ իմիդազոլային կամ լիզինի ω -ամինային խմբերը⁶⁴:

Ակնհայտ է դառնում, որ ֆերմենտ սպիտակուցային շղթայի դերը այնպիսի միկրո-հետերոգեն համակարգի ստեղծումն է, որը պարունակի կովալենտ, հիդրոֆոբ և իոնական կապերով ակտիվ կենտրոնում ֆիքսված ՊՖ խումբ: Բացի դրանից ապոֆերմենտը ստեղծում է նաև յուրահատուկ քիրալային շրջափակում ՊՖ-ի հետ կապված ամինաթթվային մնացորդի շուրջ՝ ապահովելով ռեակցիայի ստերեոսելեկտիվ ընթացքը:

Ավելի ուշ, Դանաթանը հրապարակել է մի հիպոթեզ, համաձայն որի ֆերմենտը ռեակցիան կատալիզում է միայն մեկ ուղղությամբ, որի ընտրողական բնույթը պայմանավորված է ստերեոէլեկտրոնային գործոններով⁶⁸: Դանաթանը պնդում է, որ ֆերմենտի ակտիվ կենտրոնում ամինաթթվային մնացորդի C_{α} -ի առաջացրած կապերից խզվում է այն կապը, որը տվյալ պահին ուղղահայաց դիրք է գրավում առաջացած Շիֆի հիմքի հարթության նկատմամբ:

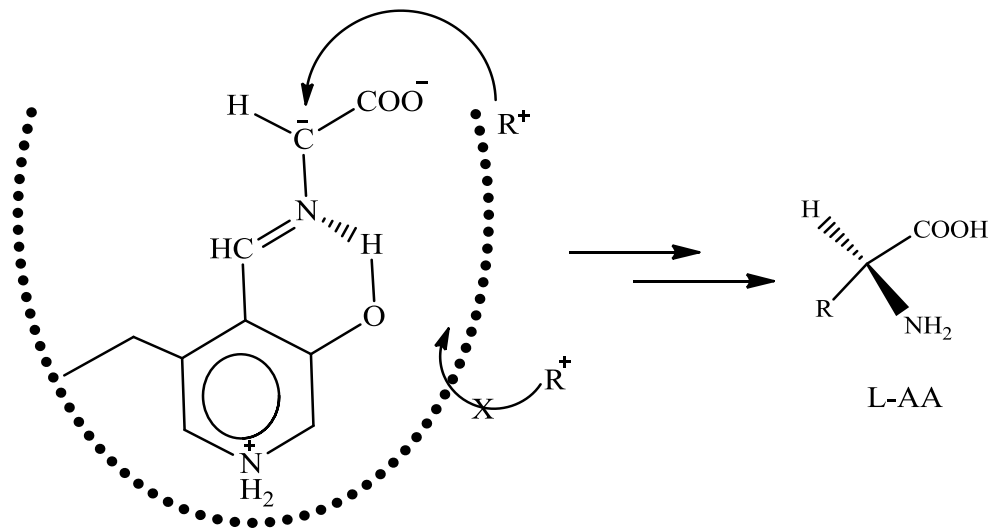
ՊՖ-կախյալ ֆերմենտների առանձնահատկություններից է նաև նրանց կողմից կատալիզվող ամինաթթվային փոխարկումների ստերեոքիմիան⁶⁹: Պարզվել է, որ այդ համակարգերը, բացառությամբ ռացեմատների, տարբերում են ինչպես ամինաթթվի էնանտիոմերները, այնպես էլ ամինաթթվային մնացորդների էնանտիոտոպ կողմերը⁷⁰: Այդ ֆերմենտների կողմից կատալիզվող C_{α} - C_{β} և C_{α} -H կապերի խզումն ու առաջացումն ընթանում են էնանտիոսպեցիֆիկ և էնանտիոսելեկտիվ:

β -էլիմինացման ռեակցիաների մեխանիզմն ու ստերեոքիմիան պարզաբանվել են իզոտոպով նիշակրված ատոմների կիրառմամբ, ինչը հնարավորություն է տվել պարզել D-սերինդեհիդրատագա և O-ացետիսերինսուլֆիդրալագա ֆերմենտների ազդեցությամբ ընթացող OH-խմբերի էլիմինացիան և ցիստեինի սինթեզի ստերեոքիմիան:

Վերերասի և Ֆլուսի կողմից իրականացված հետազոտությունները^{71,72} ցույց են տվել,

որ նման համակարգերում β -էլեկտրոակցեպտոր տեղակալիչի հեռացումն ու համապատասխան նուկլեոֆիլի միացումը տեղի է ունենում ֆերմենտի ակտիվ կենտրոնում ֆիքսված ամինաթթվային մնացորդի Շիֆի հիմքի հարթության միայն մի կողմից:

Ուսումնասիրելով ֆերմենտների մասնակցությամբ ընթացող α,β - և β,γ -էլիմինացման և տեղակալման ռեակցիաների ստերեոքիմիական ասպեկտները, կարելի է եզրակացնել, որ ՊՖ-ֆերմենտների Շիֆի հիմքի համակարգում բոլոր կենսաքիմիական ռեակցիաներն ընթանում են Շիֆի հիմքի հարթության մի կողմում^{73,74} (նկար 1):



Նկար 1. ՊՖ-կախյալ ֆերմենտի ակտիվ կենտրոնի Շիֆի հիմքի քիրալային շրջափակումը ապոֆերմենտով

Հետազոտությունները ցույց տվեցին, որ ընդհանուր օրինաչափություններից լինում են նաև բացառություններ, որոնք ամենից առաջ վերաբերվում են ռացեմազներին, որոնց ակտիվ կենտրոնում առկա են երկու հիմնային խմբեր, որոնցից մեկը ամինաթթվից պոկում է պրոտոնը, իսկ մյուսը վերադարձնում է այն հակառակ կողմից⁷⁵:

Ամփոփելով β -էլիմինացնող ֆերմենտների ազդեցության մեխանիզմը կարելի է պնդել, որ β -դիրքում էլեկտրոակցեպտոր խումբ ունեցող ամինաթթուն ակտիվ կենտրոնի պիրիդոքսալ ալդեհիդի հետ առաջացնում է Շիֆի հիմք, որն էլ միջանկյալ կարբանիոնի առաջացմամբ ենթարկվում է էլիմինացման⁷⁶: Ընդ որում պազվել է, որ pH-ի 8-9-ի սահմաններում առաջանում են երեք տիպի Շիֆի հիմքեր, որոնք իրարից տարբերվում են պրոտոնացման աստիճանով: Պարզվել է նաև, որ այդ ձևերից ավելի ռեակցիոնունակ

է մասնակի պրոտոնացված ազոտ պարունակող հետերոցիկլիկ մասնիկները, ամբողջովին դեպրոտոնացվածները ռեակցիոնունակ չեն, իսկ ամբողջովին պրոտոնացվածներն օժտված են միջին ռեակցիոնունակությամբ: Հետևաբար, կարող ենք ասել, որ ՊՖ ֆերմենտների ակտիվ կենտրոնում ամինաթթուների հետ առաջացած Շիֆի հիմքերի ռեակցիոնունակությունը α, β -էլիմինացման ռեակցիաներում կախված է դրանցում ազոտի ատոմի պրոտոնացման աստիճանից և միջանկյալ կարբանիոնի ակտիվությունից:

Արված վերլուծությունից կարող ենք ամրագրել.

1. Շնորհիվ ֆերմենտի ակտիվ կենտրոնի 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 ներմոլեկուլյար ոչ կովալենտային փոխազդեցությունների, համակարգը ձեռք է բերում բավարար կայունություն՝ ամինաթթվային մնացորդների հետագա փոխարկումներում:

3. Ապոֆերմենտի կողմից ֆերմենտի ակտիվ կենտրոնի քիրալային շրջափակման շնորհիվ համակարգը ձեռք է բերում գերբարձր էնանտիոսելեկտիվություն, որն էլ ապահովում է 100% L-ամինաթթուների ստերեոսելեկտիվ սինթեզ (նկար1):

Հիմք ընդունելով ֆերմենտային համակարգերին բնորոշ վերը բերված երեք անհրաժեշտ սկզբունքները, ամինաթթուների կենսամիմետիկ արդյունավետ սինթեզի իրականացման համար պետք է ստանալ ֆերմենտների արդյունավետ պարզ մոդելային համակարգեր, որոնք կապահովեն ամինաթթվային մնացորդների փոխարկումների բարձր ստերեոսելեկտիվ ընթացք:

Համաձայն առավել հայտնի գրական աշխատանքների, ֆերմենտների պարզ մոդելային համակարգերի դերում հաճախակի օգտագործվում են անցումային շարքի մետաղների ամինաթթվային կոմպլեքսները, որոնցում ապոֆերմենտի ֆունկցիան կատարում են մետաղի իոնները, իսկ լիգանդի դերը պիրիդոքսալ ալդեհիդը կամ էլ նրա որևէ կարբոնիլային նմանակը՝ Շիֆի հիմքի համակարգով կապված ամինաթթուների կամ ամինների հետ:

1.2.1. Ֆերմենտների մոդելային համակարգեր մետաղակոմպլեքսների հիման վրա

Կենսաբանորեն և դեղաբանորեն ակտիվ օպտիկապես մաքուր քիրալային

միացությունների ասիմետրիկ սինթեզը, համաձայն 1.2. ենթագլխում արված վերլուծության, ենթադրում է ունենալ կենսակատալիզատորի համապատասխան հատկությամբ օժտված պարզ մոդելային համակարգեր և դրանց միջոցով նմանակել համապատասխան նպատակային ակտիվ մետաբոլիտի բնական սինթեզի ընթացքը: Ինչպես նախորդիվ արված վերլուծությունը ցույց տվեց, ֆերմենտների լավագույն մոդելների կենսամիմետիկ քիմիայում առավել հայտնի են անցումային շարքի մետաղների կոմպլեքսները: Վերջիններիս կենսամիմետիկ մոդելի արդյունավետությունը պայմանավորված է դրանց կողմից իրականացվող ասիմետրիկ ռեակցիաների ստերեոսելեկտիվության ցուցանիշով: Կախված կենսակատալիզատորի մոդելային համակարգի կառուցվածքից և կենսամիմետիկ ակտիվությունից, ասիմետրիկ կենսամիմետիկ ռեակցիաները ընդունված է բաժանել երկու հիմնական խմբերի: Դրանք են.

1. Կատալիտիկ ասիմետրիկ սինթեզ, որի ընթացքում որպես ֆերմենտային մոդելային համակարգեր կիրառվում են քիրալային կատալիզատորներ;

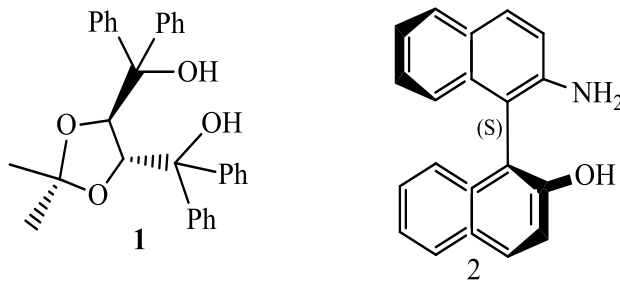
2. Ստեխիոմետրիկ ասիմետրիկ սինթեզ, երբ որպես ֆերմենտային համակարգի մոդելներ օգտագործվում են վերականգնվող քիրալային օժանդակ ռեագենտների կոմպլեքսներ:

1.2.2. Մետաղակոմպլեքսային կատալիզատորների կիրառությունը

α-ամինաթթուների ասիմետրիկ կենսամիմետիկ սինթեզի ռեակցիաներում

Օպտիկապես և էնանտիոմերապես մաքուր α-ամինաթթուների սինթեզի առավել հայտնի մեթոդների շարքում առանձնահատուկ տեղ են զբաղեցնում կատալիտիկ ասիմետրիկ C-ակլիլման մեթոդները՝ քիրալային կատալիզատորների օգտագործմամբ: Ասիմետրիկ ակլիլման մեթոդներից առավել հեռանկարային են համարվում վերջին 20-30 տարիներին արձանագրված միջֆազային կատալիզի (ՄՖԿ) հիման վրա ստեղծված մեթոդները: Կան բազմաթիվ աշխատանքներ, որոնց ժամանակ կիրառվել են բնական ակլալիոդների շարքին դասվող՝ ցինխոնիդին, ցինխոնին, խինին, խինիդին, ինդանոն ⁷⁷⁻⁸⁰, բինավթիլային սպիրոբիցիկլիկ ամոնիումային աղերի^{81,82}, տետրաակլիլ տեղակալված բինավթիլի^{83,84} և այլ կատալիզատորների կիրառմամբ իրականացվել են գլիցին, ալանին, ֆենիլալանին ամինաթթուների ասիմետրիկ ակլիլման ռեակցիաներ՝ 45-97% ստերեոսելեկտիվությամբ:

Ասիմետրիկ սինթեզի հայտնի կատալիտիկ մեթոդների շարքում առանձնակի հետաքրքրություն են ներկայացնում անցումային մետաղների քիրալային կոմպլեքսների հիման վրա մշակված մեթոդները: Համաձայն այդ աշխատանքներում արված եզրակացությունների, կատալիտիկ էնանտիոսելեկտիվ սինթեզի արդյունավետ մեթոդի մշակման համար, անհրաժեշտ է օգտագործել պարզ և ռեակցիոնունակ կատալիզատոր, որը սակայն ընդունակ լինի տարբերելու աքիրալ մոլեկուլների էնանտիոտոպ կողմերը: Ընդ որում, բացի կատալիզատորի կառուցվածքում կենտրոնական մետաղի իոնից, գործնականում շատ կարևոր է նաև քիրալային լիգանդի կառուցվածքը, որը պետք է պարունակի կենտրոնական մետաղի իոնի հետ կապվող ֆունկցիոնալ խմբեր: Այն պետք է պարունակի նաև մոլեկուլային սիմետրիայի էլեմենտներ և շրջակա տարածության առանձին մարզերը տարածականորեն կամ էլեկտրոնային սկզբունքով տարբերող խմբեր: Բացի դրանից, լիգանդը պետք է օժտված լինի կամ կառուցվածքային կոշտությամբ կամ էլ կմախքային ճկունությամբ, կախված ռեակցիայի պայմաններից: Միջֆազային կատալիզատորներ են օգտագործվել պրոֆեսոր Յու. Ն. Բելոկոնի և աշխատակիցների կողմից, ովքեր բենզալդեհիդի և (*R,S*)-ալանինի Շիֆի հիմքի ալկիլման ռեակցիաներում կիրառել են (*R,R*)-TADDOL-ը (**1**) և (*S*)-NOBIN-ը (**2**) (նկար 2):



Նկար 2. (*R,R*)-TADDOL, (*S*)-NOBIN կատալիզատորների կառուցվածքը

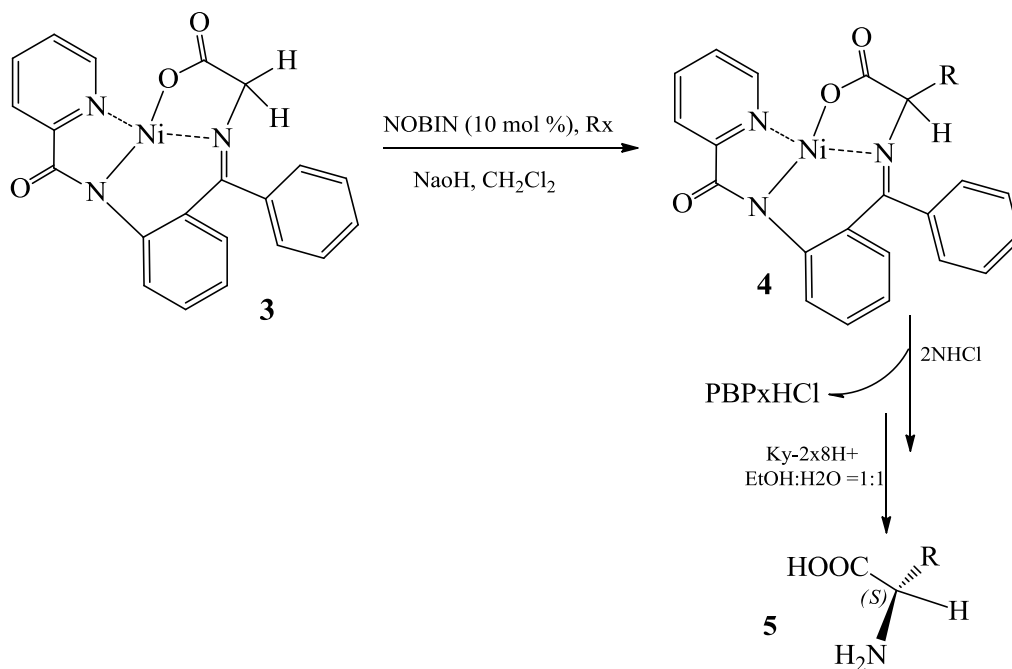
Դրանց կիրառմամբ ալկիլման ռեակցիաները սենյակային ջերմաստիճանում ընթանում են ընդամենը 10 մոլ% կատալիզատորի առկայությամբ, 81% քիմիական ելքով և 82 % էնանտիոմերային մաքրությամբ (*R*)-բացարձակ կառուցվածքի α -տեղակալված α -ամինաթթուների առաջացմամբ^{85-88,92}:

Հետազոտական այդ խմբի կողմից էնանտիոսելեկտիվ ալկիլման համար կիրառվել է նաև գլիցինի և (2-բենզոիլֆենիլ)ամիդոպիրիդիլ-2-կարբոնաթթվի (PBP) հետ Ni^{2+} իոնի առաջացրած աքիրալ կոմպլեքսը (**3**): Այս կոմպլեքսի մակրոկառուցվածքը ապահովում է

նան սուբստրատի և օգտագործվող կատալիզատորի միջև կոորդինացիոն փոխազդեցություններ C-ալկիլման ռեակցիայի իրականացման ժամանակ:

Համակարգի կառուցվածքային կոշտությամբ պայմանավորված (*S*)-NOBIN –ով կատալիզված ասիմետրիկ ալկիլման ռեակցիաներն ընթանում են տարածականորեն խիստ ուղղորդված միջանկյալ անցումային վիճակով և ապահովում 92-95 % սինթետիկ սելեկտիվություն (սխեմա 1):

Սխեմա 1

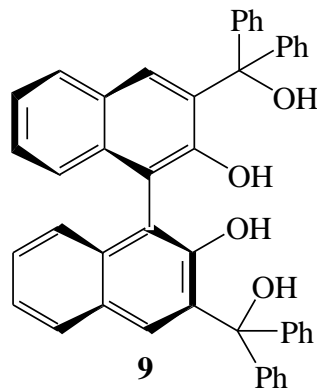
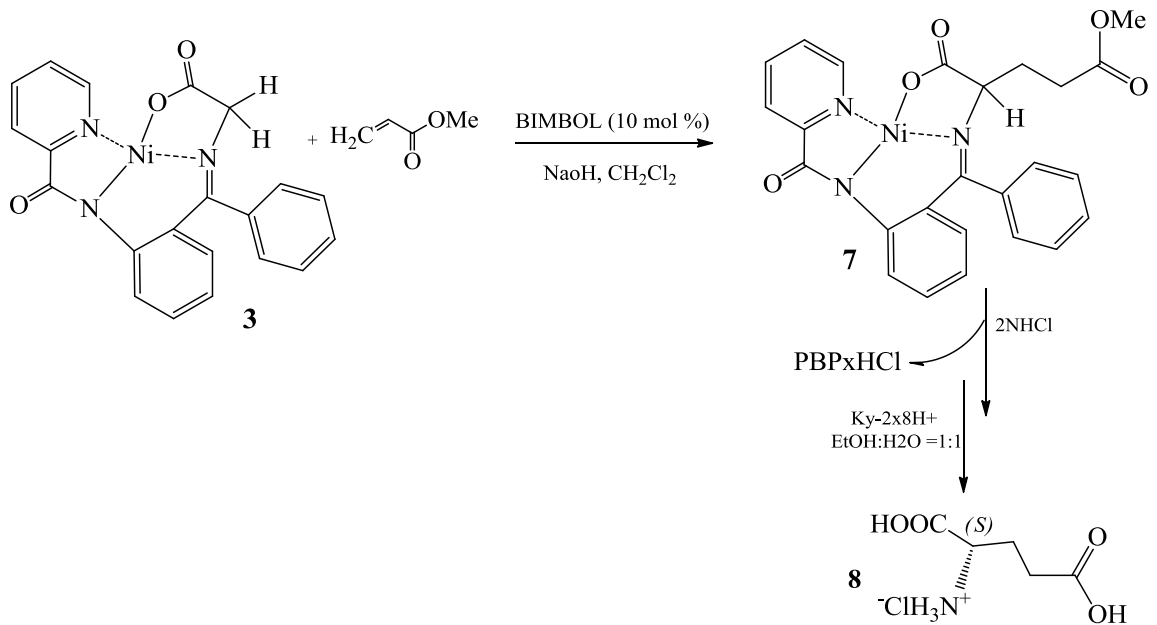


Ալկիլման ռեակցիաներն ընթանում են բավականին արագ (8 րոպե), որը հնարավորություն է ընձեռում այն կիրառել նաև իզոտոպներով նիշակրված (¹⁸F, ¹¹C և այլն) ամինաթթուների ստացման պրոցեսներում:

Համեմատաբար վերջերս ակադեմիկոս Ա. Ս. Սաղյանի ղեկավարած գիտական խմբերից մեկի կողմից սինթեզվել են նավթոլի օպտիկապես մաքուր նոր ածանցյալներ՝ (*S*)- և (*R*)-3,3'-բիս(դիֆենիլդիհիդրօքսիմեթիլ)-1,1'-բինավթիլ-2,2'-դիոլ՝ BIMBOL (6) և դրա մոնո և տետրալիթիումական և կալիումական աղերը, որոնք որպես քիրալային կատալիզատորներ հետազոտվել են գլիցինի աքիրալ սուբստրատին (3) մեթիլակրիլատի ասիմետրիկ միացման ռեակցիայում, իրականացված ՄՖԿ պայմաններում: Արդյունքում, ցույց է տրվել, որ 10% BIMBOL-ի կամ նրա տետրակալիումական աղի ներկայությամբ միացման ռեակցիան ավարտվում է 5-7

որպես՝ 68-86% էնանտիոմերային մաքրությամբ (S)-Glu-ի առաջացմամբ⁸⁹ (նկար 3, սխեմա 2):

Սխեմա 2

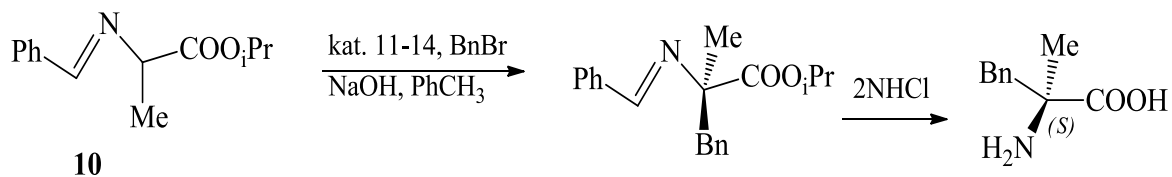


Նկար 3. (S)-BIMBOL-ի կառուցվածքը

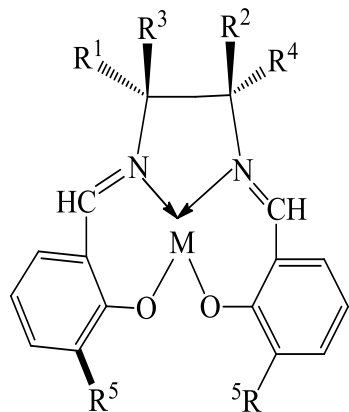
Որպես քիրալային կատալիզատորներ հաջողությամբ կիրառվել են նաև անցումային շարքի մետաղների սալենային կոմպլեքսները^{90,91}:

Պարզվել է, որ Ni^{II} և հատկապես Cu^{II} իոնների սալենային կոմպլեքսները միջֆազային ալկիլման ռեակցիաներում կարող են հանդես գալ որպես ֆազային փոխադրիչներ: Որպես հետազոտման օբյեկտ ընտրվել է O' Donnellի սուբստրատի (10) ալկիլման ռեակցիան բենզիլբրոմիդով տոլուոլի միջավայրում և պինդ NaOH-ի և 1-10% կատալիզատորի առկայությամբ (սխեմա 3): Արդյունքները բերված են աղյուսակ 1-ում, որտեղից ակնհայտ է, որ առավել արդյունավետ է Cu^{II} -ի (14) կատալիզատորը:

Մխենա 3



10



Kat 11-14

- 11. $R^1 = R^2 = (CH_2)_4$, $R^3=R^4= R^5=H$, $M= Ni$;
- 12. $R^1 = R^2 = (CH_2)_4$, $R^3=R^4= R^5=H$, $M= Cu$;
- 13. $R^1 = R^2 = (CH_2)_4$, $R^3=R^4= H$, $R^5=Bu^t$, $M= Cu$;
- 14. $R^1 = R^2 = H$, $R^3= R^4 = (CH_2)_4$, $R^5=H$, $M= Cu$;

Աղյուսակ 1

Սալենային կատալիզատորներով (11-14) *O'* Donnellի սուբստրատի ալկիլման արդյունքները

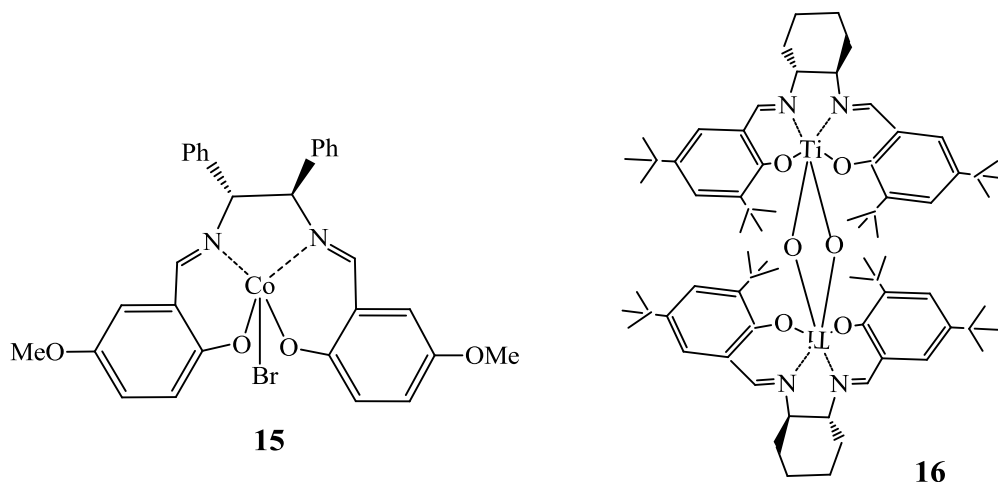
	կատալիզատոր	մոլ,%	հիմք, էկվ	քիմ. ելք	ee, %
1	11	10	NaOH, 1.2	34	30 (R)
2	12	10	NaOH, 1.2	82	89 (R)
3	13	10	NaOH, 1.2	97	6(R)
4	14	1	NaOH, 3.0	71	92 (S)
5	14	2	NaOH, 3.5	91	88 (S)

Ուսումնասիրելով բենզալդեհիդի և (*R,S*)-ալանինի մեթիլ էսթերի Շիֆի հիմքի C-ալկիլման ռեակցիան Cu^{II} –ի (**14**) սալենային կոմպլեքսային կատալիզատորների առկայությամբ, հետազոտողների բրիտանական խումբը նույնպես արձանագրել է վերջանյութի առավել բարձր (81% սպիմետրիկ ելքով և 91% քիմիական ելքով) արդյունք:

Սալենային կառուցվածքի քիրալային կատալիզատորները առաջին անգամ սինթեզվել և հետազոտվել են E. Jacobsen-ի և T. Katsuki-ի կողմից, ովքեր իրարից անկախ

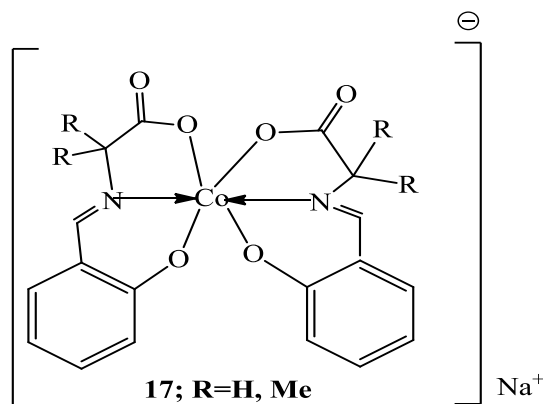
1990 թ-ին իրականացրել են դի-, տրի- և տետրատեղակալված զուգորդված օլեֆինների ասիմետրիկ էպօքսիդացման ռեակցիաներ՝ $ee > 97\%$ ⁹³⁻¹⁰⁰:

T. Katsuki-ին և գործընկերները ցույց են տվել, որ 5,5'-դիիբրում էլեկտրոդոնոր տեղակալիչներ պարունակող Co^{III} -ի բիս-սալիցիլիդենային **15** կոմպլեքսները (նկար 4) ցուցաբերել են բարձր տրանս-սելեկտիվություն (տրանս : ցիս = 96:4) ցիկլոպրոպանացման ռեակցիաներում^{99,101}, իսկ Ti^{IV} -ի **16**-կոմպլեքսը N-մեթիլիմիդազոլի առկայությամբ ցուցաբերում է բարձր *ghu*-սելեկտիվություն (ցիս : տրանս = 98:2):



Նկար 4. Սալենային կառուցվածքի կատալիզատորներ

Հետազոտողների խումբը ՀՀ ԳԱԱ ակադեմիկոս Ա. Ս. Մաղյանի և Վ. Ի Մալեվի ղեկավարությամբ սինթեզել են Co^{III} իոնի օկտաէդրիկ սալենային բնույթի անիոնային կոմպլեքսներ, որոնք որպես հակաիոններ պարունակում են Na^+ և Li^+ կատիոններ, որոնք հետազոտվել են ալդեհիդների տրիմեթիլսիլիլացման ռեակցիաներում՝ որպես քիրալային կատալիզատորներ (նկար 5)^{102,103}:



Նկար 5. Co^{III} իոնի բիս-սալիցիլիդենային կոմպլեքսների կառուցվածքը

Արդյունքում պարզվել է, որ նման համակարգերի կատալիտիկ ակտիվությունը էականորեն պայմանավորված է այդ կոմպլեքսների մոդիֆիկացման բնույթից:

Ընդհանրացնելով վերը բերված փաստերը, կարելի է եզրակացնել, որ անցումային շարքի մետաղների սալենային կոմպլեքսները ցուցաբերում են բարձր ստերեոսեյլեկտիվություն զանազան բնույթի ասիմետրիկ սինթեզի ռեակցիաներում:

1.2.3. Մետաղակոմպլեքսների կիրառությունը որպես պիրիդոքսալային ֆերմենտների մոդելներ α - ամինաթթուների ստեխիոմետրիկ ասիմետրիկ սինթեզի ռեակցիաներում

Գրական ակնարկի վերլուծությունից ակնհայտ դարձավ, որ պիրիդոքսալային ֆերմենտների լավագույն մոդելային համակարգեր կարող են լինել անցումային շարքի մետաղների այն կոմպլեքսները, որոնք կազմված են ամինաթթուների և պիրիդոքսալային ալդեհիդի կամ նրա կարբոնիլային նմանակների շիֆային հիմքերից: Դրանք հետազոտվել են պիրիդոքսալային ֆերմենտների ազդեցության մեխանիզմով օրգանիզմներում ընթացող ռացեմիզացման, ռետրոալդոլային ճեղքման (C-C կապի խզում), α, β և β, γ -էլիմինացման և միացման, C-ալկիլման և այլն ռեակցիաներում, ինչպես դրանց մեխանիզմների պարզաբանման, այնպես էլ արդյունավետ կենսամիմետիկ ասիմետրիկ սինթեզի իրականացման համար: Արդյունքում պարզվել է, որ α և β -տեղակալված α -ամինաթթուների կենսամիմետիկ ասիմետրիկ սինթեզի իրականացման համար անհրաժեշտ է ունենալ պիրիդոքսալային ֆերմենտների այնպիսի պարզ մոդելային համակարգեր, որոնք օժտված կլինեն՝

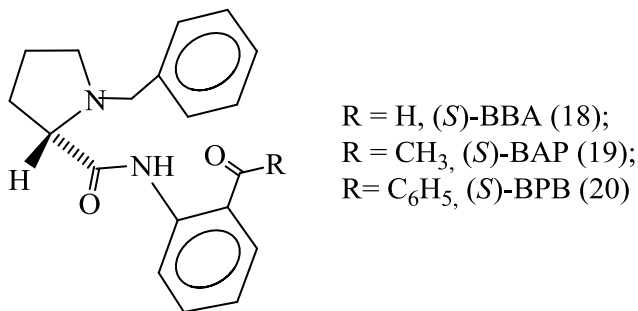
- քիմիական կայունությամբ և ստերեոքիմիական իներտությամբ՝ ամինաթթվային փոխարկումների ժամանակ,
- ամինաթթվային մնացորդների բարձր CH թթվայնությամբ և դեհիդրոամինաթթվային մնացորդների C=C կապերի էլեկտրոֆիլությամբ՝ C-ալկիլման և նուկլեոֆիլ միացման ռեակցիաներում,
- բարձր էնանտիոսեյլեկտիվությամբ՝ ռեակցիաների էնանտիոսեյլեկտիվ ընթացքի ապահովման համար:

Հայտնի է, որ Շիֆի հիմքերի ամինաթթվային մնացորդի CH-թթվայնությունը զգալիորեն մեծանում է մետաղի իոնի հետ նրա լրացուցիչ կոորդինացման դեպքում¹⁰⁴:

Այդպիսի կոմպլեքսներում, հիմքի ազդեցությամբ առաջանում է կարբանիոն, որն էլ փոխազդում է էլեկտրոֆիլի հետ: Պարզվել է նաև, որ կիրառական տեսակետից ավելի նպաստակահարմար են այն քիրալային կոմպլեքսները, որոնցում որպես լիգանդ օգտագործվում է ամինաթթվի շիֆային հիմքը, այլ ոչ թե ազատ ամինաթթուն: Արդյունքում, այդ կոմպլեքսներում α -պրոտոնի շարժունակությունը ավելի է մեծանում, իսկ ամինախումբը դառնում է պաշտպանված, իսկ տետրադենտանտ լիգանդն ապահովում է բարձր էնանտիոսելեկտիվությամբ օժտված կոշտ կառուցվածք, քան ազատ ամինաթթվի կոմպլեքսի դեպքում: Ընդ որում, էլեկտրոֆիլի հարձակման ուղղությունը որոշվում է կոմպլեքսում ամինաթթվային մնացորդի քիրալային շրջափակմամբ: Հետևապես, այդպիսի քիմիական համակարգերը նմանակում են ՊՖ-կախյալ ֆերմենտների ազդեցության մեխանիզմները, որոնց արդյունքում օրգանիզմում տեղի են ունենում ասիմետրիկ փոխարկումներ: Կարելի է ենթադրել նաև, որ անցումային շարքի մետաղների դեհիդրոամինաթթվային կոմպլեքսներում նույնպես առկա են բավարար կայունություն, C=C կապի բարձր էլեկտրոֆիլություն և բավարար էնանտիոսելեկտիվություն, ինչն էլ ապահովում է նուկլեոֆիլ միացման ասիմետրիկ ռեակցիաների էֆեկտիվ էլք՝ β -տեղակալված α -ամինաթթուների առաջացմամբ:

Արդեն անցած դարի 80-ական թվականներին տպագրվել են աշխատանքներ, որոնցում նկարագրված են α -ամինաթթուների և կարբոնիլային ռեագենտների Շիֆի հիմքերով Ni^{II} իոնի առաջացրած հարթ քառակուսային կոմպլեքսների սինթեզն ու դրանց կիրառումը α -ամինաթթուների ասիմետրիկ ստեխիոմետրիկ սինթեզի ռեակցիաներում: Այսպես, (*S*)-կոնֆիգուրացիայով բնական պրովին ամինաթթվի հիման վրա ստեղծվել են α -ամինաթթուների սինթեզը ինդուցող և տեխնոլոգիապես մատչելի ու ռեգեներացվող քիրալային ռեագենտներ՝ (*S*)-2-N-(N'-բենզիլպրովիլ)ամինաբենզալդեհիդը [(*S*)-BBA, **18**] (*S*)-2-N-(N'-բենզիլպրովիլ)ամինաացետաֆենոնը [(*S*)-BAP, **19**] և (*S*)-2-N-(N'-բենզիլպրովիլ)ամինաբենզոֆենոնը [(*S*)-BPB, **20**] (նկար 6): Պետք է ընդգծել, որ կոշտ բազմացիկլիկ համակարգով կոմպլեքսների օղակներից մեկում գտվող (*S*)-Pro-ի քիրալային կենտրոնը որոշում է մնացած օղակների կոնֆորմացիան և փոխադարձ դասավորությունը տարածության մեջ: Ընդ որում, բացի փորձարարական մի շարք առավելություններից, նման կառուցվածքով քիրալային կոմպլեքսների օգտագործումը

ամինաթթուների ալկիլման ռեակցիաներում ապահովում է նաև բարձր ստերեոսելեկտիվություն:

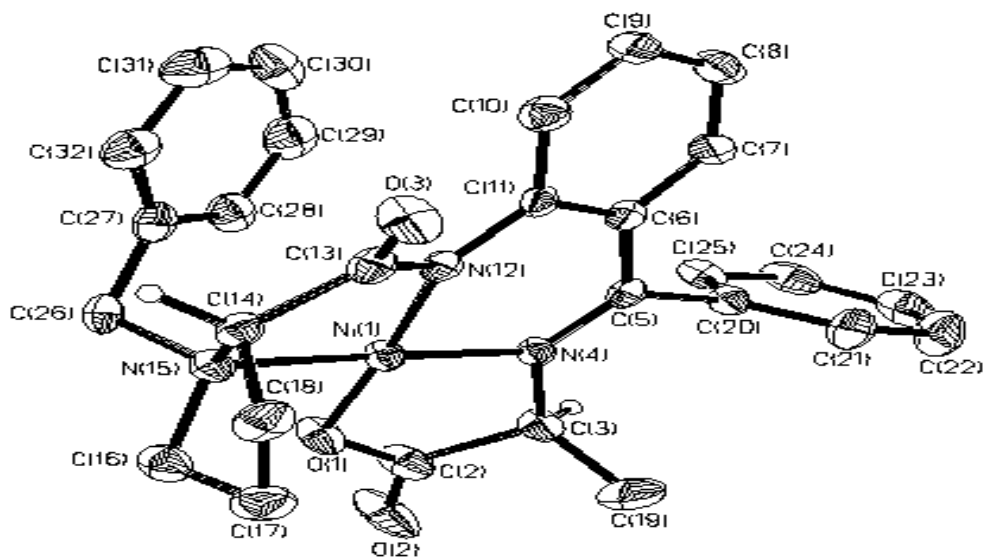


Նկար 6. Քիրալային օժանդակ ռեագեններ բնական (*S*)-Pro ամինաթթվի հենքի վրա

Այդ կոմպլեքսներում առկա մետաղի իոնի ունեցած հարթ-քառակուսային երկրաչափական կառուցվածքի շնորհիվ, իսելատային օղակները աղավաղված են այնպես, որ N-բենզիլպրոլինի մնացորդի ֆենիլային օղակը էկրանացնում է կոմպլեքսներում առկա ամինաթթվային մնացորդը Շիֆի հիմքի հարթության *re* կողմից, *si* կողմը թողնելով ազատ ալկիլոդ ռեագենտի համար: Այդ իր հերթին ապահովում է (*S*)- α -ամինաթթուների բարձրստերեոսելեկտիվ սինթեզ (միջինը՝ *ee* > 90%):

Փորձնական հետազոտությունների արդյունքում պարզվել է, որ Co^{III} և Al^{III} իոնների օկտաէդրիկ կոմպլեքսների փոխարեն Ni^{II} իոնի կոմպլեքսների կիրառումը զգալիորեն մեծացնում է ստերեոսելեկտիվ էֆեկտները: Բացի այդ, Ni^{II} իոնի կոմպլեքսները բավարար կայուն և ստերեոքիմիապես իներտ են ամինաթթվային փոխարկումների ժամանակ: Իսկ իրենց դիամագնետիկության հանգամանքը հնարավորություն է ընձեռում կոմպլեքսների կառուցվածքի պարզաբանման ժամանակ լայնորեն կիրառել ՄՄՌ ¹H մեթոդը: Դրանց ամինաթթվային մնացորդներն ունեն բարձր CH-թթվայնություն և դեհիդրոամինաթթվային մնացորդների էլեկտրոֆիլություն, լավ լուծելի են օրգանական լուծիչներում և վատ ջրում, ինչը զգալիորեն հեշտացնում է դրանց անջատումը ռեակցիոն խառնուրդներից: Կոմպլեքսների այդ հատկությունները մասնավորապես օգտագործվել են տարբեր երկրների հետազոտական խմբերի կողմից (Յու.Ն. Բելոկոն՝ ՌԴ, Ա.Ս. Սադյան՝ Հայաստան և Վ.Ա. Սոլոշոնոկ՝ ԱՄՆ) տարբեր կառուցվածքի (*S*)- և (*R*)- α -ամինաթթուների ասիմետրիկ ստեխիոմետրիկ սինթեզի ռեակցիաներում¹⁰⁵⁻¹⁰⁸: Ընդհանուր առմամբ, այդ կոմպլեքսների կիրառմամբ արդեն

սինթեզվել են ավելի քան 200 օպտիկապես ակտիվ ոչ սպիտակուցային ամինաթթուներ: Մի շարք ամինաթթուների (ալանին, վալին, սերին և (E)-դեհիդրոամինոկարապաթթու) կառուցվածքը հաստատվել է ՌԿԱ մեթոդով: Ցույց է տրվել, որ N-բենզիլպրովինի մնացորդի ֆենիլային օղակը էկրանացնում է Ni^{II} իոնի ապիկալ կողմը, ամինաբենզոֆենոնային մնացորդի արմատիկ օղակը հարթ կոորդինացված Ni^{II} իոնի հետ գտնվում է գրեթե նույն հարթության մեջ, իսկ C=N կապի մոտ գտնվող ֆենիլային օղակը ուղղահայաց է խելատային օղակի հարթությանը: Ցույց է տրվել նաև, որ (S)-կոնֆիգուրացիայով քիրալային ռեագենտի կոմպլեքսների դեպքում էներգետիկորեն ավելի ձեռնտու է (S)- α -ամինաթթուների առաջացումը¹⁰⁹: ՌԿԱ տվյալների և կոնֆորմացիոն հաշվարկների հիման վրա հեղինակները ցույց են տվել, որ բարձր թերմոդինամիկական էնանտիոսելեկտիվության առկայությունն այդ կոմպլեքսներում պայմանավորված է (R)- α -ամինաթթվային մնացորդով դիաստերեոմերի պիրո-լիդինային մնացորդի բենզիլային օղակի և ամինաթթվային մնացորդի կողմնային R ռադիկալի միջև գոյություն ունեցող չկապակցող փոխազդեցություններով (նկար 7):

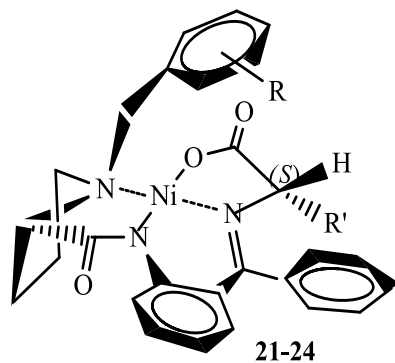


Նկար 7. Ni^{II}–(S)-BPB–(S)-Ala կոմպլեքսի մոլեկուլյար կառուցվածքը ըստ ռենտգենկառուցվածքային անալիզի տվյալների

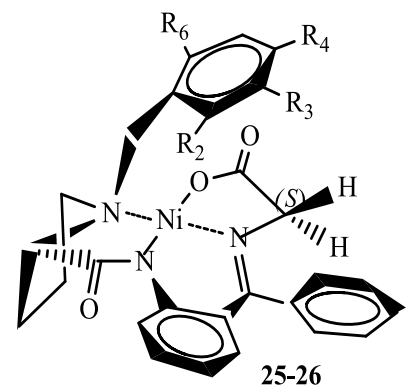
(S)- α -ամինաթթվի պարունակությամբ դիաստերեոմերային կոմպլեքսներում այդպիսի փոխազդեցությունները թույլ են արտահայտված, որի շնորհիվ դրանց առաջացումը էներգետիկորեն ձեռնտու է¹⁰⁹:

Ալդիմինային ածխածնի ատոմի մոտի R-տեղակալիչի ծավալի մեծացումը (S)-BBA-ից (S)-BPB-ին անցնելիս բերում է մետաղացիկների լրացուցիչ աղավաղման, ինչի շնորհիվ (R)-կոնֆիգուրացիայով կողմնային շղթան ընդունում է պսևդոաքսիալ դիրք, որը նպաստում է սինթեզի ստերեոսելեկտիվության աճի՝ քիրալային ռեագենտների հետևյալ շարքում՝ (S)-BBA < (S)-BAP < (S)-BPB (25%-ից մինչև 90%): Այդ կոմպլեքսների մոդիֆիկացված տարբերակները կիրառվել են նաև այլ հետազոտական խմբերի կողմից: Մասնավորապես, ուսումնասիրվել են պրոլինի ազոտի տեղակալիչներով տարբերվող լիգանդների ստերեոդիֆերենցող հատկությունները¹¹⁰: Ընդ որում, հեղինակներն օգտագործել են մետաղի կենտրոնական իոնի հետ լրացուցիչ կոորդինացման հնարավորություն ունեցող տեղակալիչներ և հակառակ սպասումների, դրանցում կենտրոնական մետաղի իոնը պահպանել էր սկզբնական հարթ-քառակուսային կառուցվածքը: Այդուհանդերձ, այդպիսի մոդիֆիկացիայի արդյունքում խելատային օղակները լրացուցիչ աղավաղվեցին, որն էլ բերեց ամինաթթվային մնացորդների ավելի արդյունավետ էկրանացման Շիֆի հիմքի հարթության *re* կողմից:

(S)- α -ամինաթթուների արդյունավետ ասիմետրիկ սինթեզի համար օգտագործվել են նաև (S)-2-[N-(2,4,6-տրիմեթիլբենզիլ)պրոլիլ]ամինաբենզոֆենոն և (S)-2-[N-(3,4-դիքլորբենզիլ)պրոլիլ]ամինաբենզոֆենոն քիրալային օժանդակ ռեագենտներով գլիցին ամինաթթվի նմանատիպ կոմպլեքսներ^{110,111} (նկար 8):



R=2-N-, R'= H (21); R=3-N, R'=H(22);
R=2-N-, R'= CH₃ (23); R=3-N, R'=CH₃(24);



R₂= R₄= R₆= CH₃, R₃=H (25)
R₂= R₆= H, R₃= R₄= Cl (26)

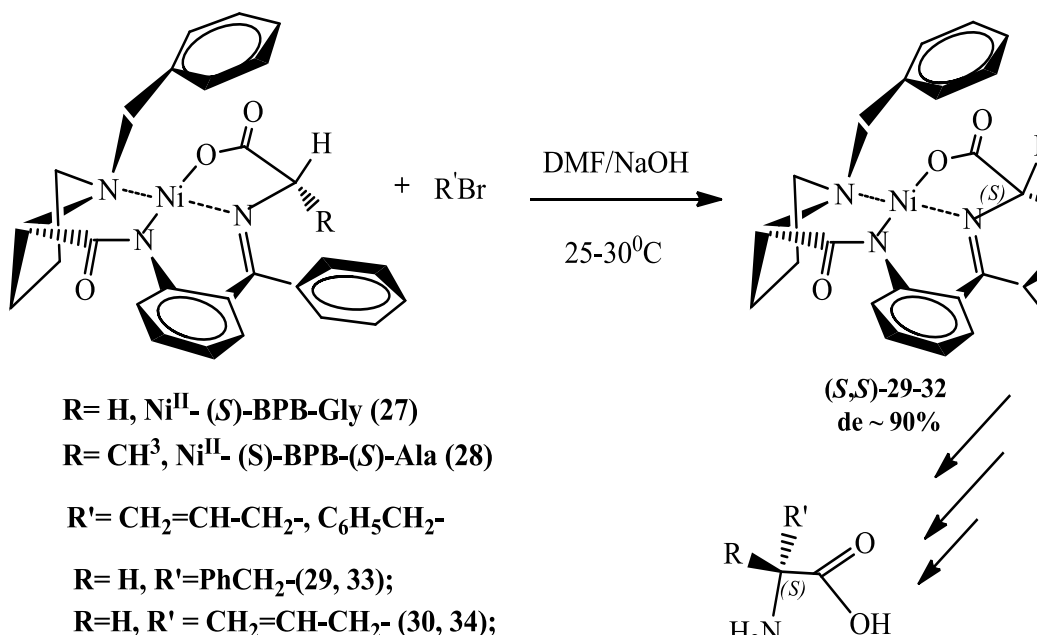
Նկար 8. (S)-2-[N-(2,4,6-տրիմեթիլբենզիլ)պրոլիլ]ամինաբենզոֆենոն և (S)-2-[N-(3,4-դիքլորբենզիլ)պրոլիլ]ամինաբենզոֆենոն քիրալային օժանդակ ռեագենտների ամինաթթվային կոմպլեքսների կառուցվածքը

Փորձնական հետազոտությունների արդյունքում պարզվել է, որ ինչպես սինթեզի ստերեոսելեկտիվության, այնպես էլ ասիմետրիկ ռեակցիաների տևողության տեսանկյունից, առավել արդյունավետ են եղել **25** և **26** կոմպլեքսները:

Ni^{II}-ի դեհիդրոամինաթթվային կոմպլեքսները հետազոտվել են նաև β-տեղակալված α-ամինաթթուների ասիմետրիկ սինթեզի ռեակցիաներում և հիմնականում թերմոդինամիկորեն վերահսկվող նուկլեոֆիլ միացման այդ ռեակցիաների ստերեոսելեկտիվությունը տատանվում էր 90%-ի սահմաններում¹¹²⁻¹¹⁴:

Վերը շարադրվածից երևում է, որ քիրալային օժանդակ ռեագենտների հիման վրա կառուցված Ni^{II}-ի ամինաթթվային կոմպլեքսները որպես ՊՖ-ֆերմենտների կենսամիմետիկ մոդելային համակարգեր, բավարարում են պիրիդոքսալային կատալիզի կրկնօրինակման անհրաժեշտ պայմաններին և դրանց կարելի է արդյունավետ օգտագործել ամինաթթուների ասիմետրիկ սինթեզի ռեակցիաներում: Այդ կոմպլեքսների ամինաթթվային մնացորդների ալկիլման ռեակցիաներն ընթանում են մեղմ պայմաններում, դրանց հիման վրա մշակված մեթոդներն ունիվերսալ են և տեխնոլոգիապես մատչելի (սխեմա 4):

Մխեմա 4

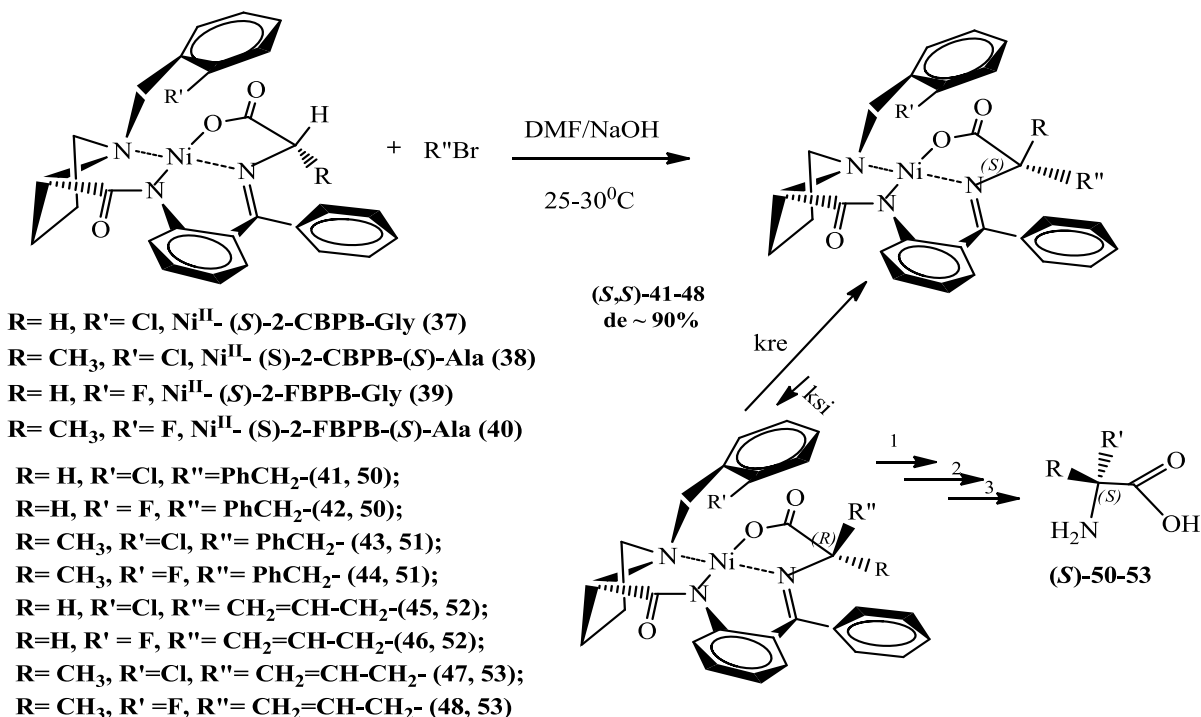


Նշված կոմպլեքսային համակարգերի եզակի թերություններից կարելի է համարել

ալկիլման ռեակցիաների համեմատական ցածր ստերեոսելեկտիվությունը (*ee* ~90 %) և պրոցեսների երկարատևությունը (2-48 ժամ): Հատկապես անթույլատրելի է կինետիկորեն վերահսկվող ստերեոսելեկտիվությունը (*ee* ~ 60 %), ինչը անցանկալի է α -տեղակալված α -ամինաթթուների սինթեզի պարագայում, որտեղ բացակայում է թերմոդինամիկական վերահսկողության փուլը:

Վերջին տասնամյակում, ակադեմիկոս Ա.Ս. Սադյանի գիտական խմբերի կողմից սինթեզվել և հետազոտվել են *N*-բենզիլպրոլինային մնացորդի ֆենիլային օդակի 2-րդ դիրքում հալոգեն (Cl, F) տեղակալիչ պարունակող մոդիֆիկացված քիրալային օժանդակ ռեագեններ՝ (*S*)-2-CBPB և (*S*)-2-FBPB և դրանց ամինաթթվային կոմպլեքսներ: Արդյունքում, մշակվել են α - և β - տեղակալված (*R*)-, (*S*)- α -ամինաթթուների բարձրսելեկտիվ (*ee* >97 %) և համեմատաբար կարճաժամկետ (3-90 րոպե) ասիմետրիկ սինթեզի մեթոդներ^{115,116}: Այդ կոմպլեքսների կիրառմամբ α - և α -մեթիլտեղակալված α -ամինաթթուների սինթեզը բերված է սխեմա 5-ում:

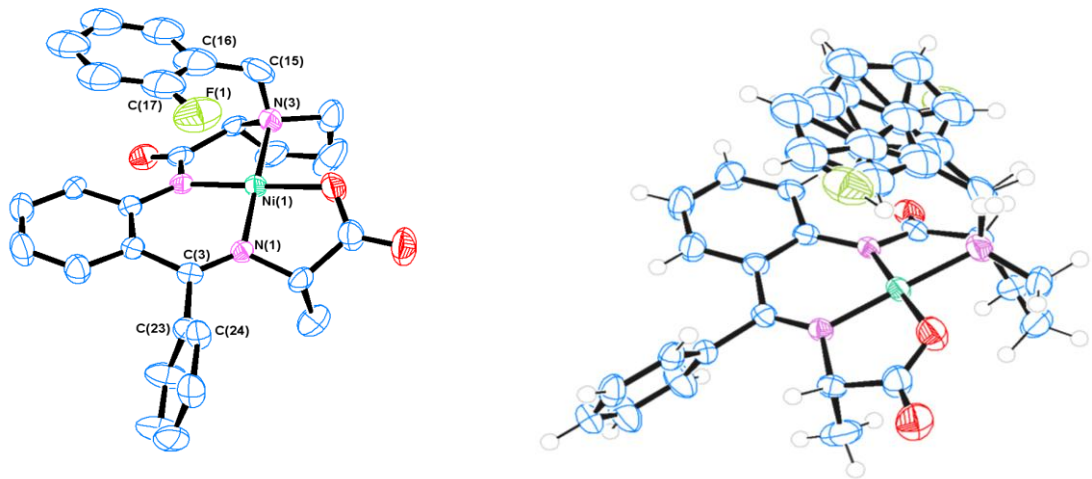
Սխեմա 5



Կատարված հիմնարար հետազոտությունների արդյունքում բացահայտվել է, որ *N*-բենզիլպրոլինի մնացորդի ֆենիլային օդակի 2-րդ դիրքում քլոր տեղակալիչի և Ni^{II} - իոնի միջև էլեկտրաստատիկ ձգողական փոխազդեցությունների շնորհիվ էական փոփո-

խության է ենթարկվում կոմպլեքսի մակրոկառուցվածքը, ինչը խթանում է կոմպլեքսում առկա էնանտիոսելեկտիվային էֆեկտները և նպաստում ակիլման պրոցեսի կրճատմանը և ստերեոսելեկտիվության մեծացմանը: Տեսական պատկերացումների հիման վրա ենթադրվում էր, որ Cl-տեղակալիչի փոխարեն առավել էլեկտրաբացասական ֆտոր տեղակալիչի ներմուծումը *N*-բենզիլպրոլինի մնացորդի ֆենիլային օղակի 2-րդ դիրք էլավելի կկրճատի ակիլման ռեակցիաների տևողությունն ու կմեծացնի ստերեոսելեկտիվությունը: Դա հասկապես կարժեվորեր այդ մեթոդները՝ ՊԷՏ-ախտորոշման գործընթացներում կիրառվող ֆարմաքեպարատների՝ նիշակրված ^{18}F իզոտոպներ պարունակող α -ամինաթթուների ստացման համար:

Ինչպես գլիցինի, այնպես էլ ալանինի ֆտոր պարունակող մոդիֆիկացված կոմպլեքսների կիրառման դեպքում նկատվել է ռեակցիաների տևողության կտրուկ կրճատում (3-70 րոպե), սակայն ռեակցիաների ստերեոսելեկտիվությունը հիմնականում մնաց Cl-տեղակալիչ պարունակող նմանատիպ կոմպլեքսների արդյունավետության մակարդակին ($ee > 97\%$)՝ պայմանավորված այդ կոմպլեքսներում առկա երկրորդ ատրոպոիզոմերով: Վերջինիս պատճառն ըստ հեղինակների կապված է կոմպլեքսների մետաղի իոնի կոորդինացիոն հարթության վերևում *N*-բենզիլպրոլինային ֆրագմենտի դանդաղ պտույտով¹¹⁶ և (նկար 9):



Ա- մաքուր ատրոպոիզոմեր

Ա- և Բ-ատրոպոիզոմերի խառնուրդ

Նկար 9. Ni^{II} -(*S*)-2-FBPB-(*S*)-Ala կոմպլեքսի ա) և բ) ատրոպոիզոմերների խառնուրդի և մաքուր ա) ատրոպոիզոմերի կառուցվածքը ըստ ՌԿՄ տվյալների

Այն խանգարում է բարձր օպտիկական մաքրությամբ նպատակային ամինաթթվի

ստացմանը անմիջապես սինթեզի փուլում: Հետևապես, օպտիկապես մաքուր ամինաթթու ստանալու նպատակով, հաճախ առաջացած դիաստերեոմերային կոմպլեքսների խառնուրդը ենթարկվում է քրոմատոգրաֆացման կամ վերաբյուրեղացման: Հետևաբար ատրոպոխիզոմերիան բացառող, ամինաթթվային մնացորդների բարձր ռեակցիոնունակությամբ օժտված նոր մոդիֆիկացված ամինաթթվային կոմպլեքսների սինթեզն ու դրանց կիրառմամբ օպտիկապես ակտիվ ոչ սպիտակուցային ամինաթթուների, ներառյալ β-բենզոիլֆենիլ տեղակալված ամինաթթուների բարձրսելեկտիվ մեթոդների մշակումը մնում է արդիական խնդիր:

Համաձայն տեսական պատկերացումների առավել ծանր և ծավալուն Br-տեղակալիչի ներմուծումը քիրալային ռեագենտի 2-րդ դիրք կարող է բացառել N-բենզիլպրոլինային ֆրագմենտի դանդաղ պտույտը մետաղի կոորդինացիոն հարթության վերևում, հետևապես և նոր ատրոպոխիզոմերի առաջացումը:

Նման գերարդյունավետ քիրալային օժանդակ ռեագենտների ստացումն այսօր հրատապ և անհրաժեշտ է վերջին ժամանակներս բժշկական թերապիայում լայնորեն կիրառություն գտնող օպտիկապես մաքուր տարբեր կառուցվածքի ոչ սպիտակուցային ամինաթթուների փոքրածավալ արտադրություն կազմակերպելու համար:

1.3. Քիրալային մաքուր ազլիկոններ և դեղանյութեր դրանց հիման վրա

Քիրալայնությունը մոլեկուլի երկու տարածական ստերեոիզոմերների ձևով հանդես գալու և ազատ աջ կամ ձախ պտտվելու հատկությունն է: Ամինաթթուների պարագայում այն պայմանավորված է քիրալային ածխածնի ատոմի առկայությամբ:

Բջջիների քիրալային ռեցեպտորները, որոնք պատասխանատու են մոլեկուլների «բռնման» համար, նույնպես ունեն այդպիսի պտույտի հնարավորություն (քիրալայնություն): Մոլեկուլը կարող է լինել քիրալայնորեն ճիշտ կամ ոչ ճիշտ, այսինքն բջջի ռեցեպտորների կողմից կարող են յուրացվել կամ չյուրացվել: Դա ասենք նման է այն բանին, որ ձախ ձեռքի ձեռնոցը չի կարելի հագցնել աջ ձեռքին և հակառակը: Վերջին տասնամյակներից սկսած նյութերի քիրալայնության հարցը կիրառական տեսանկյունից ակտիվորեն քննարկվում է նաև բժշկական թերապիայում և կոսմետոլոգիայում:

Եթե քսուրը կամ նրբաքսուրը պարունակում է նյութեր, որոնց քիրալայնությունը չի համընկնում մաշկի բջջիների ռեցեպտորների քիրալայնության հետ, ապա ինչպիսի

օգտակար նյութերով էլ այն հագեցված լինի, նրանք կամ չեն յուրացվում, կամ էլ յուրացվում են մասնակիորեն: Գիտնականներն ապացուցել են, որ մաշկի բջիջների ռեցեպտորների յուրացման աստիճանը կախված է յուրացվող նյութի աջ կամ ձախ պտտվելու հատկությունից: Օրինակ, ասկորբինաթթուն (վիտամին C) ունի երկու իզոմեր. Ձախ պտտվող-L, և աջ պտտվող՝ D: Մինչ այժմ դասական վիտամին C-ն իրենից ներկայացնում էր այդ երկու ձևերի խառնուրդ՝ 50:50 հարաբերությամբ և այդ ձևով էլ մտցվում էր քսուքի մեջ: Բայց պարզվել է, որ ձախ պտտվող (L) ասկորբինաթթուն ավելի արդյունավետ է և հեշտ է յուրացվում մաշկի կողմից և քիչ գրգռում այն: Դժբախտաբար առ այսօր դեռևս քիչ են այն ֆիրմաները, որոնք սեփական արտադրանքի պիտակների վրա նշում են պրեպարատի քիրալայնության մասին:

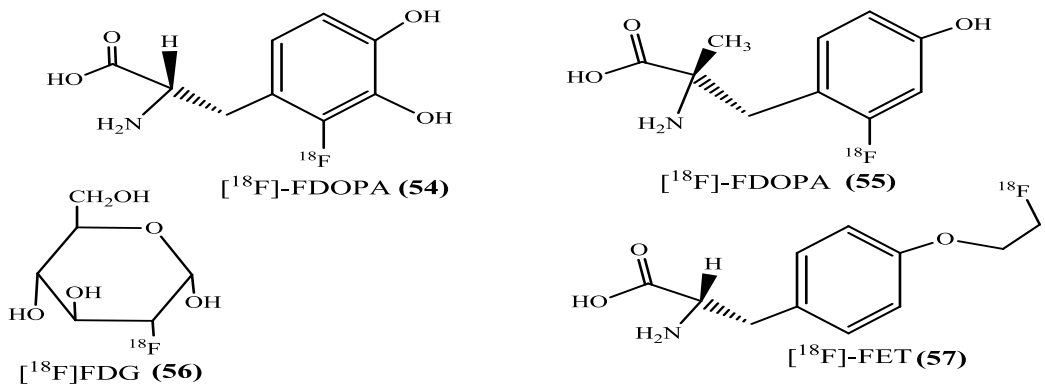
Կյանքի համար շատ կարևոր և անհրաժեշտ մոլեկուլներ գոյություն ունեն երկու իզոմերների տեսքով, որոնք քիրալային են, քանի որ նրանց անդրադարձումները հարթ հայելու մեջ չեն կարող իրար վերադրվել նույնաբար: Գործնականում բոլոր բիոպոլիմերները պետք է լինեն հոմոքիրալ (բոլոր ֆունկցիոնալ խմբերն ունեն նույն ուղղվածությունը), որպեսզի իրականացնեն իրենց ֆունկցիան: Բոլոր ամինաթթուները սպիտակուցների բաղադրության մեջ ձախակողմյան են, այն դեպքում, երբ ԴՆԹ-ի, ՌՆԹ-ի մեջ, ինչպես նաև մետաբոլիզմի ուղիներում բոլոր շաքարները աջակողմյան են: Խառնուրդը, որը պարունակում է 50% աջակողմյան և 50% ձախակողմյան ձևերից անվանվում է ռացեմատ: Ռացեմատային պոլիպեպտիդները չեն կարող առաջացնել հատուկ կառուցվածքներ, որոնք անհրաժեշտ են ֆերմենտներին, քանի որ այդ դեպքում նրանց կողմնային շղթաները անկանոն կտատանվեն աջ ու ձախ: Այդպես էլ, ոչ ճիշտ քիրալայնության ամինաթթուն քանդում է սպիտակուցների կայունացնող α -շղթան: ԴՆԹ-ն չի կարող լինել կայուն, եթե նույնիսկ մեկ ամինաթթու լինի ոչ ճիշտ քիրալայնության և չի կարող կազմել երկար շղթա: Դա նշանակում է, որ ԴՆԹ-ն չի կարող պահել ողջ տեղեկատվությունը և պահպանել կյանքը:

Սովորաբար ամինաթթուների D-ձևերը քաղցր են, իսկ L-ձևերը համ չունեն: Դադձի տերևները և չամանի տերևները պարունակում են L-կարվոն և D-կարվոն: Դրանք ունեն տարբեր հոտեր, քանի որ մարդկանց հոտառության ռեցեպտորները պարունակում են քիրալային մոլեկուլներ և տարբեր էնանտիոմերների ներկայությամբ

իրենց տարբեր ձևով են դրսևորում: Բժշկական պրակտիկայում լայն կիրառություն ստացած բազմաթիվ դեղապատրաստուկներ, որպես դեղաբանորեն ակտիվ ազդիկոն (բաղադրամաս) պարունակում են քիրալային մաքուր որևէ ամինաթթու⁶: Այդ տեսակետից առավել կարևոր են ոչ սպիտակուցային ծագման α -ամինաթթուները և D-ամինաթթուները: Մասնավորապես հայտնի է, որ պեպտիդային բնույթի դեղապատրաստուկի մեջ սպիտակուցային ամինաթթվի փոխարինումը նրա ոչ սպիտակուցային անալոգով, բերում է դեղի ազդեցության երկարացման և հետևաբար արդյունավետության մեծացմանը: Դա պայմանավորված է նրանով, որ դեղն ընդունելուց հետո որպես օրգանիզմի համար օտար միացություն, այն անմիջապես ենթարկվում է օրգանիզմի պաշտպանական ֆունկցիաներն ապահովող ֆերմենտային համակարգի դեստրուկտիվ ազդեցությանը: Պեպտիդային կառուցվածքի դեղապատրաստուկների դեպքում նման ֆունկցիաները մասնավորապես իրականացնում են պրոտեոլիտիկ ֆերմենտները: Ոչ սպիտակուցային ամինաթթուները օրգանիզմ ներմուծելու դեպքում, շնորհիվ նրանում առկա օտար ռադիկալի, դժվարությամբ է ազդվում ֆերմենտային համակարգի կողմից, ինչն էլ երկարաձգում է դեղի ազդեցության ժամկետը: Շնորհիվ նման հատկության, ոչ սպիտակուցային ամինաթթուները հաջողությամբ կիրառվում են հակաքաղցկեղային, հիպերտենզիվ և այլ դեղամիջոցների արտադրության մեջ: Օրինակ L- α -մեթիլ-3,4-դիօքսիֆենիլալանինի ներմուծումը DOPA դեղապատրաստուկի կազմի մեջ, բացառում է Պարկինսոնի հիվանդության բուժման ժամանակ ոչ ցանկալի երկրորդային երևույթները, α -մեթիլ- L-թիրոզինը, α -մեթիլ-L-ֆենիլալանինը և α -մեթիլ-L-տրիպտոֆանն օժտված են վառ արտահայտված հակահիպերտոնային ակտիվությամբ, β -ֆտոր-D-ալանինը կիրառվում է դաշտային վիրաբուժությունում արնահոսության արագ կանգնեցման համար, L-2-մեթիլ-3,4,5-տրիհիդրօքսիֆենիլալանինը օժտված է հակաքաղցկեղային ակտիվությամբ և այլն: Ոչ սպիտակուցային α -ամինաթթուները, որպես դեղաբանորեն ակտիվ կարևոր բաղադրամասեր, մտնում են նաև այլ դեղապատրաստուկների կազմի մեջ: Օրինակ, հակաքաղցկեղային հակաբիոտիկ Լեուցինեստատին A-ն պարունակում է L- α -դիա-մինապրոպիոնաթթվի երեք մնացորդներ, Տուբերակտինոմիցին, Բլեոմիցին Էդենին, Կապրեոմիցին և A-1903 հակաբիոտիկների բաղադրության մեջ մտնում են β -N-ամինա-

տեղակալված α -ամինաթթուներ: D-ալլոիզոլեյցինի ներմուծումը Դակտոնոմիցին-D հակաբիոտիկի բաղադրության մեջ մեծացնում է նրա հակաքաղցկեղային ակտիվությունը: Սիմպատոմիմետիկ պատրաստուկ N-կարբոքսիֆենիլպրոլիլիզինը համարվում է Լիզինոպրիլ հակահիպերտոնային դեղապրեպարատի բաղադրամասը, լիզինի, օքսիպրոլինի և D-ֆենիլալանինի ածանցյալները մտնում են Լեուպրոլիդ, Օկտրոտեդիտ Թուֆսին հակաքաղցկեղային պրեպարատների բաղադրության մեջ:

Քիրալայնորեն մաքուր ամինաթթուները ^{11}C և ^{18}F նիշադրված ածանցյալների տեսքով վերջերս մեծ հետաքրքրություն են առաջացրել պոզիտրոնային էմիսիոնային տոմոգրաֆիայում (ՊԷՏ), որպես ռադիոդեղապատրաստուկներ՝ տարբեր հիվանդությունների արագ և արդյունավետ ախտորոշման համար, ներառյալ վաղաժամ էտապում քաղցկեղային բջիջների ախտորոշումը: 2000-ական թվականների սկզբին գիտնականներին հաջողվել է պարզել, որ ^{11}C և ^{18}F նիշակիր քիրալայնորեն մաքուր ամինաթթուները, որպես ՊԷՏ ախտորոշման ռադիոդեղապատրաստուկներ՝ առավել արդյունավետ են, քան մինչ այդ լայն կիրառություն ստացած ^{18}F նիշակիր ֆտորդեզօքսիգլյուկոզը՝ FDG (56): Հետազոտությունները ցույց են տվել, որ նիշակիր ամինաթթուները ավելի արագ և քանակապես են ներդրվում վնասված պատերով քաղցկեղային բջիջների մեջ, քան առողջ բջիջների մեջ: Սակայն ներդրվելով բջջի մեջ, դրանք չեն մասնակցում սպիտակուցների հետագա սինթեզին և առաջացնում են պոզիտրոնային կուտակումներ քաղցկեղային բջիջներում, ինչն արձանագրվում է ՊԷՏ-ի կողմից, հստակ ֆիքսելով չարորակ նորագոյացումների տեղն ու նրա տարածվածության աստիճանը: Օրինակ, ^{18}F նիշակիր (*S*)-ֆտորդեզօքսիֆենիլալանինը [^{18}F]-FDOPA (54), (*S*)- α -մեթիլ-ֆտորթիրոզինը [^{18}F]- α -MeTyr (55), (*S*)-ֆտորթիրոզինը [^{18}F]-FET (57), և այլն (նկար 10):



Նկար 10. ՊԷՏ-ում կիրառվող որոշ հայտնի ազլիկոնների կառուցվածքը

1.3.1. Քիրալային իզոմերների և դեղաբանական ակտիվության կապը

Հայտնի է, որ դեղապրեպարատի ակտիվ նյութի ազդեցության սկզբունքը կայանում է որոշակի ռեցեպտորների կողմից նրանց ընկալման մեջ: Այդ ընկալման մեջ զարմանալին այն է, որ ռեցեպտորն ու ազդող նյութի մոլեկուլը պետք է իրար իդեալական համապատասխանեն այնպես, ինչպես բանալին ու կողպեքը: Այլ կերպ ասած, բջջաթաղանթի մեմբրանի զգայուն մասի տարածական կառուցվածքը պետք է նման լինի ակտիվ նյութի տարածական կառուցվածքին: Այդպիսի ճանաչման համակարգը գործում է ոչ միայն ֆերմենտների և ռեցեպտորների միացման դեպքում, այլև բջջային մեմբրաններով իզոմերների անցման և հյուսվածքներում ու բջջում նրանց բաշխման ժամանակ:

Քիրալային իզոմերների տարբեր դեղաբանական ակտիվության հիմնական պատճառը ըստ գիտնականների, նրանց օրգանիզմ ներթափանցելու տարբերությունն է, որը կարող է բացատրվել բջջաթաղանթի մեմբրանի կառուցվածքով և դրանցում առկա հատուկ փոխադրիչ համակարգի առկայությամբ: Հայտնի են, օրինակ, այնպիսի համակարգեր, որոնց աշխատանքի արդյունքում L-ամինաթթուների կոնցենտրացիան բջջի ներսում մոտ 500 անգամ գերազանցում է շրջակա միջավայրում նրա %-ին: Միննույն ժամանակ այդպիսի համակարգերով չեն անցնում ամինաթթուների D,L-ռացեմատ արգասիքները: Կամ, սարկոլիզին նյութի L-ձևը այդպիսի փոխադրման ժամանակ ակտիվ է և կիրառվում է որոշ տեսակի ուռուցքների բուժման ժամանակ, մինչդեռ նրա «աջ» տեսակը չի ընդունվում բջջային մեմբրանների կողմից:

Իզոմերների այդպիսի տարբեր դեղաբանական ազդեցության և թողած տարբեր կողմնակի էֆեկտները ընկած են նաև մետաբոլիզմի պրոցեսների ժամանակ, ուստի անհրաժեշտ է հստակ իմանալ, թե որ ձևն է հեշտ ենթարկվում մետաբոլիզմի, ինչպիսին կլինի նրանց կոնցենտրացիան պլազմայում, որպեսզի ճիշտ լինի նրանց դոզավորումը:

Ներկայումս Եվրամիության երկրներում արտադրվող դեղերի միայն 15%-ն է հիմնված որոշակի ակտիվ նյութերի առանձին իզոմերների վրա, իսկ մնացած մասը երկու և ավելի իզոմերներ են պարունակում:

Այդպիսի խառնուրդները, որոնցում խախտված են «ընդունող կողմի» և դեղանյութի մոլեկուլի օպտիկական ձևի համապատասխանությունը, կարող են հանգեցնել անցանկալի երևույթների:

Դրանցից են՝

1. Դեղապրեպարատի ակտիվության զգալի անկում,
2. Հավելյալ կողմնակի էֆեկտների ի հայտ գալը,
3. Մուտագեն և թունավոր ազդեցությունը օրգանիզմի վրա:

Օրինակ, երբ քիմիկոսները սկսել են ինսուլինի սինթետիկ արտադրությունը դիաբետիկ հիվանդների համար, նրանք պարզել են, որ առաջին արտադրանքը բիոլոգիապես ակտիվ չէ: Պատճառն այն էր, որ սինթետիկ պրեպարատը պարունակել է ինչպես (R)-, այնպես էլ (S)- կառուցվածքի ամինաթթու: Իսկ երկարատև էվոլյուցիայի արդյունքում բջջաթաղանթների ինսուլինի ռեցեպտորները փոխազդում են միայն «ձախ» կառուցվածքի նյութերի հետ: Նույնը կարելի է ասել նաև մորֆինի մասին:

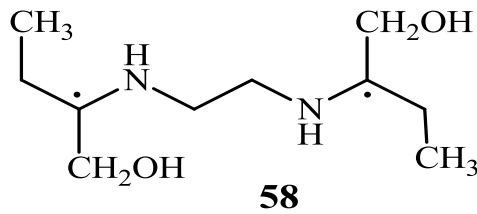
Բնական հումքից անջատված այդ նյութը նույնպես ձախ կառուցվածքի իզոմեր է, և ուժեղ ցավազրկող ազդեցություն ունի: Իսկ առաջին սինթետիկ մորֆինը, «աջ» կառուցվածքի էր և պարզվել է, որ այն ընդհանրապես ցավազրկող ազդեցություն չունի: Վերը նշվածներից հետևում է, որ լավագույն դեղամիջոց ստանալու և բուժական պրակտիկայում կիրառելու համար անհրաժեշտ է մշակել առանձին իզոմերների ստացման էնանտիոսելեկտիվ սինթեզի մեթոդներ:

1.3.2. Քիրալային նյութեր պարունակող որոշ հայտնի դեղեր

Շատ քիրալային դեղանյութեր պատրաստվում են բարձր էնանտիոմերային մաքրությամբ, քանի որ հակառակ էնանտիոմեր պարունակող դեղապատրաստուկը սովորաբար ունենում է հակառակ էֆեկտը, լավագույն դեպքում կարող է մնալ չեզոք կամ չունենալ թերապևտիկ ակտիվություն: Օրինակ՝

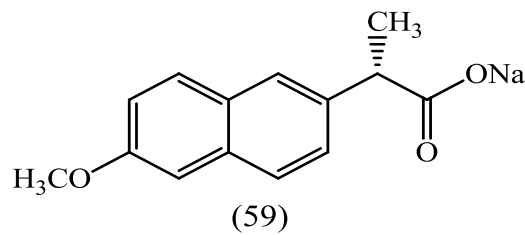
1. Թալիդոմիդը դեղանյութի ազդող կոմպոնենտի էնանտիոմերներից մեկը արդյունավետ է սրտխառնուկի դեմ, իսկ մյուսը տերատոգեն է (առաջ է բերում խեղանդամություն): Հղիության շրջանում գտնվող կանանց էնանտիոմերներից մեկի տալը չի օգնի, քանի որ էնանտիոմերները հեշտությամբ վեր են ածվում մեկը մյուսի և արյան պլազմայում կլինեն և D- և L- ձևերը:

2. Էտամբուրոլ- էնանտիոմերներից մեկը կիրառվում է տուբերկուլյոզի բուժման համար, իսկ հակառակ անտիպոդը առաջացնում է կուրություն: Ազդող նյութն ունի հետևյալ կառուցվածքը (նկար 11, (58)):



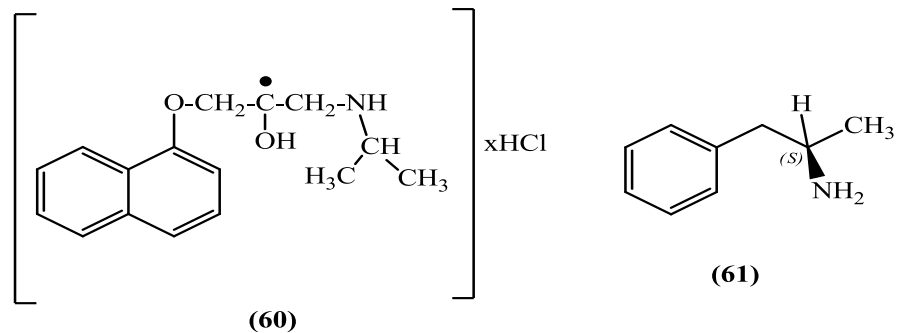
Նկար 11

3. Նապրոկսեն- էնանտիոմերներից մեկը բուժում է արտրիտ (հոդերի բորբոքում), իսկ մյուսը առաջացնում է լյարդի թունավորում և չունի ցավազրկող էֆեկտ: Ազդող նյութը (*S*)-6-մեթօքսի- α -մեթիլ-2-նավթալին-քացախաթթվի Na-ական աղն է (նկար 12, (59)):



Նկար 12

4. L-անալապրինն է միայն հզոր ադրենոռեցեպտոր, իսկ D-ն՝ ոչ: Այնուամենայնիվ անալապրինի երկու իզոմերներն էլ ունեն տեղային անզգայացնող էֆեկտ: Այն ունի հետևյալ ֆորմուլան (նկար 13, (60)):



Նկար 13

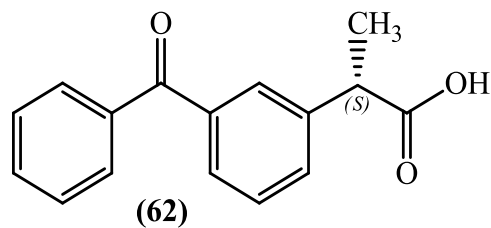
5. Ամֆետամինի և պերվիտինի D-իզոմերները կենտրոնական նյարդային համակարգի հզոր խթանիչներ են, իսկ L-իզոմերները չունեն այդ հատկությունները, փոխարենը խթանիչ են պերիֆերիկ նյարդային համակարգի համար: Ուստի պերվիտինի L-իզոմերը կիրառելի է քթով ներս ընդունելու համար (նկար 13, (61)): «Ձախ ձեռքի» կանոնը գործում է նաև Դոպամինի դեպքում, որն ունակ է մարդկանց պաշտպանելու Պարկինսոնի հիվանդությունից: Դրա համար դոպամինը պետք է օրգանիզմ ներմուծվի միայն L-

ստերեոիզոմերի տեսքով (պատրաստուկ L-Dopa):

Նման պատկեր է արձանագրվել նաև որոշ սինթետիկ հորմոնների արտադրության դեպքում: Հակաբեդմնավորման հորմոններ արտադրող ֆիրման ստիպված է եղել սեփական արտադրության պրեպարատի մեջ լցնել նախատեսվածից ավել հորմոնների դոզա: Պատճառն այն էր, որ այն պարունակում էր քիրալային նյութի երկու իզոմերներ, այսինքն նյութը էնանտիոմերապես մաքուր չէր, իսկ անհրաժեշտ ֆունկցիան կատարում էր նրանցից մեկը:

Ցածր էֆեկտիվությունից բացի, նման պրեպարատները լուրջ վնասակար ազդեցություն կարող են թողնել լյարդի վրա, որը ստիպված է տանել երկու իզոմերներին էլ:

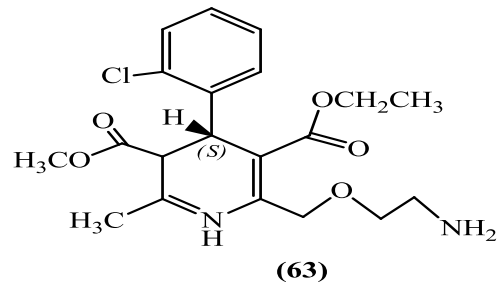
“Менарини група” ընկերության լաբորատորիայի կողմից սինթեզվել է նոր սերնդի Deksalgine անալգետիկ պրեպարատը, դեկսլետոպրոֆեն միջազգային նոմենկլատուրային անվանմամբ: Այն գեն-ինժեներային կենսատեխնոլոգիական արտադրանք է, որը պարունակում է թերապևտիկ ակտիվ (*S*)-կետոպրոֆեն, առանց հակառակ (*R*)-էնանտիոմերի⁶: Այն թույլ է տալիս խուսափել անցանկալի մետաբոլիկ պրոցեսներից, նպաստում է պրեպարատի թունավորությունը նվազեցնելուն և ապահովում ավելի վաղ անհրաժեշտ %-ն, ռացեմատ կետոպրոֆենի համեմատ: Պրեպարատի ակտիվ ազլիկոնն է (*S*)-2-մեթիլ-2-(3'-բենզոհիլֆենիլ)պրոպիոնաթթուն (**62**), որի ֆորմուլան բերված է նկար 14-ում:



Նկար 14. (*S*)-2-մեթիլ-2-(3'-բենզոհիլֆենիլ)պրոպիոնաթթու

Սեփական կլինիկական հետազոտության հիման վրա հեղինակները արել են եզրակացություն Դեկսալգին պրեպարատի էֆեկտիվության և հիվանդների կողմից նրա տանելիության վերաբերյալ Կետոնալ պրեպարատի համեմատ: Ցույց է տրվել, որ 25մգ Դեկսալգինի դոզան չի զիջում Կետոնալի 50մգ դոզային: Այն առավել ինտենսիվ է իջեցնում ցավը: «Actavis» և «Emcure» ֆիրմաների համագործակցության արդյունքում մշակվել է կալցիումի ինովացիոն անտոգոնիստը՝ ամլոդիպինի քիրալայնորեն մաքուր ձևը՝

(S)- ամլոդիպինը³ (նկար 15, (63):



Նկար 15

Այն ենթարկվել է կլինիկական փորձարկման 6700 կամավորների վրա ամբողջ աշխարհում: Այն արդյունավետ է և անվտանգ նույնիսկ կես դոզաչափի դեպքում՝ համեմատած սովորական ամլոդիպինի հետ: Ավելին, սովորական ամլոդիպինը առաջ է բերում ներքին վերջույթների այտուցում հիվանդների 16%-ի մոտ, այն դեպքում, երբ ЭсКорди Кор (S)-амлодипин պրեպարատի դեպքում այն < է 2%-ից^{3,4,117}: Արդյունքում, հիմա հիվանդները կարող են չանհանգստանալ սեփական կոշիկները հագնելու համար:

Եթե էնանտիոմերները օժտված են հակառակ էֆեկտներով, ապա անհմաստ է շարունակել օգտագործել նրանց ռացեմատ խառնուրդը, օրինակ՝ մետոպրոլոլը¹¹⁸: Եթե էնանտիոմերները գտնվում են ոչ ակտիվ կոմպոնենտների տեսքով, անհրաժեշտ է հաշվի առնել նրանց թողած ազդեցության մասին մետաբոլիկ համակարգի վրա և մետաբոլիզմի ֆերմենտների հետ նրանց փոխազդեցության վրա: Օրինակ (S)-մետոպրոլոլը կարելի է տալ ինչպես բարձր, այնպես էլ ցածր մետաբոլիզմ ունեցող հիվանդներին, առանց վախենալու, քանի որ (R)- իզոմերը չի կուտակվում¹¹⁸:

Վերը թվարկածներից բացի «Actavis» և «Emcure» ֆիրմաների մաքուր էնանտիոմերների հիման վրա պատրաստած դեղանյութերից են նաև (S)-էտոդոլակը¹¹⁹ (ցավազրկող), (S)-ցիտալոպրամ¹²⁰ (անտիդեպրեսանտ) և այլն:

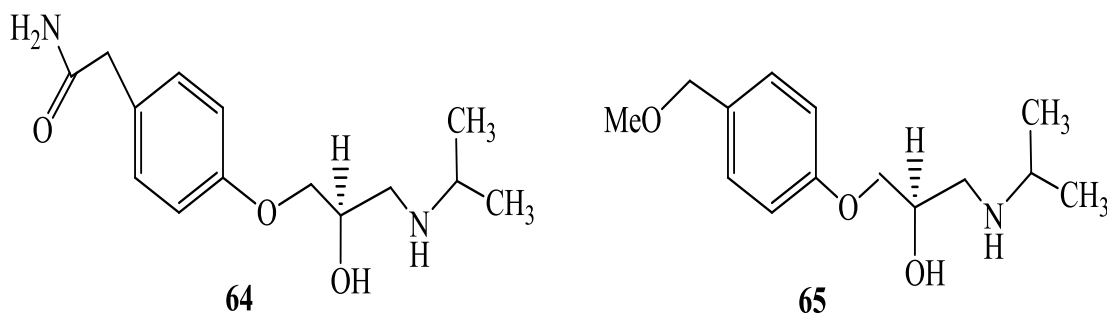
2001թ-ից հետո առաջին պրեպարատը, որի բաժանված իզոմերների անվտանգությունը պարզաբանվել էր Պարկինսոնի հիվանդության բուժման ժամանակ, L-DOPA-ն էր: Այն այլ կերպ անվանում են նաև լևոդոպա (ձախ պտտող իզոմեր)¹²¹:

Որպես պոտենցիալ կարդիոպրոտեկտորներ քրոնիկ սրտային անբավարարվածության դեմ հետազոտվել են նաև L-կառուցվածքի պեպտիդային ածանցյալներ, մասնավորապես՝ ապելինը (2010թ), նեյրոպեպտիդ FF-նորգլիտոն^{122,123}, որն ընդունակ է շատ

արագ բարձրացնել արտերիալ ճնշումը, որը շատ հրատապ է մեծաքանակ արյունահոսության ժամանակ (Վ. Ի. Կապելկո 2010թ): Ուսումնասիրվում են հակաայտուցային հատկությամբ օժտված նոր պեպտիդներ, որոնք դեռևս կլինկական փորձարկումներ չեն անցել (Վ. Պ. Շիրինսկի 2010թ):

1.4. Քիրալային β-պաշարիչներ

Առավել շատ ֆարմակալոգիական հատկությունների հետազոտության տեսանկյունից ուսումնասիրված են ատենոլոլի և մետոպրոլոլի (*S*)- և (*R*)-էնանտիոմերները: Հաստատվել է, որ այդ կարդիոսելեկտիվ ազնոսների նպատակային թերապևտիկ էֆեկտները ապահովվում են նրանց (*S*)-էնանտիոմերների β-պաշարիչ ակտիվությամբ: Այդ նույն ժամանակ դրանց (*R*)-էնանտիոմերները պատասխանատու են այդ պրեպարատներին բնորոշ β₂-անտոգոնիզմի համար¹²⁴ (նկար 16, (64):



Նկար 16

L-աթենոլոլ

L-մետոպրոլոլ

Աթենոլոլ: Ունեցած հիդրոֆիլության հետևանքով լյարդում չենթարկվելով մետաբոլիզմի, թողնում է հակաադրենալերգետիկ ազդեցություն առանց փոփոխության և կուտակվում ու դուրս են բերվում օրգանիզմից բացառապես (*S*)-էնանտիոմերի հաշվին: Պակաս կարևոր չէ նաև այն, որ առանց փոփոխության օրգանիզմից հեռանում է միայն (*S*)-էնանտիոմերը, իսկ (*R*)-էնանտիոմերը կուտակվում է օրգանիզմում: Կատարված կլինիկական հետազոտությունները 250 հիվանդների վրա, որոնք ընդունել են (*S*)-աթենոլոլի 25մգ չափաբաժին (համարժեք ռացեմատի 50մգ չափաբաժնին) բացահայտել են հակահիպերտենզիվ հատկություն՝ առանց արյան ճարպային սպեկտրի վրա ազդելու¹²⁴:

Մետոպրոլոլ: Հաստատված է, որ մետոպրոլոլի (*S*)-էնանտիոմերը օժտված է բացառապես β-պաշարիչ հատկությամբ, այն դեպքում, երբ (*R*)-էնանտիոմերը β₂-պաշարիչ հատկություն ունի (նկար 16, (65): (*S*)-էնանտիոմերի աֆինությունը (խնամակ-

ցությունը) β : ռեցեպտորների հանդեպ 500 անգամ մեծ է (R)-էնանտիոմերի համեմատ¹²⁵: Սակայն մետոպրոլոլի լիպոֆիլությունը որոշ լրացուցիչ կլինիկական դժվարություններ է ստեղծում:

Քիրալային տեխնոլոգիաների զարգացումը նոր հորիզոններ է բացում ժամանակակից դեղագործական արդյունաբերության մեջ: Վերջին հաշվով, քիրալային տեխնոլոգիաների մշակողների ջանքերն ուղղված են առանձին էնանտիոմերների մոտ հավաստի բուժական էֆեկտների հաստատմանը և դրանց կլինիկական փորձարկումներից հետո նոր անվնաս և արդյունավետ դեղապրեպարատների ստացմանը: Դրանք լուրջ ռեսուրս կհանդիսանան քիրասելեկտիվային պրեպարատների առաջ մղմանը թերապևտիկ, այդ թվում նաև կարդեոլոգիայի բնագավառում:

Այսպիսով, դեղանյութերի ստերեոիզոմերների ներթափանցումը կիրառական բուժական պրակտիկա պայմանավորված է նրանց արդյունավետությամբ և թողած ցածր պարթոլոգիական դրսևորումներով:

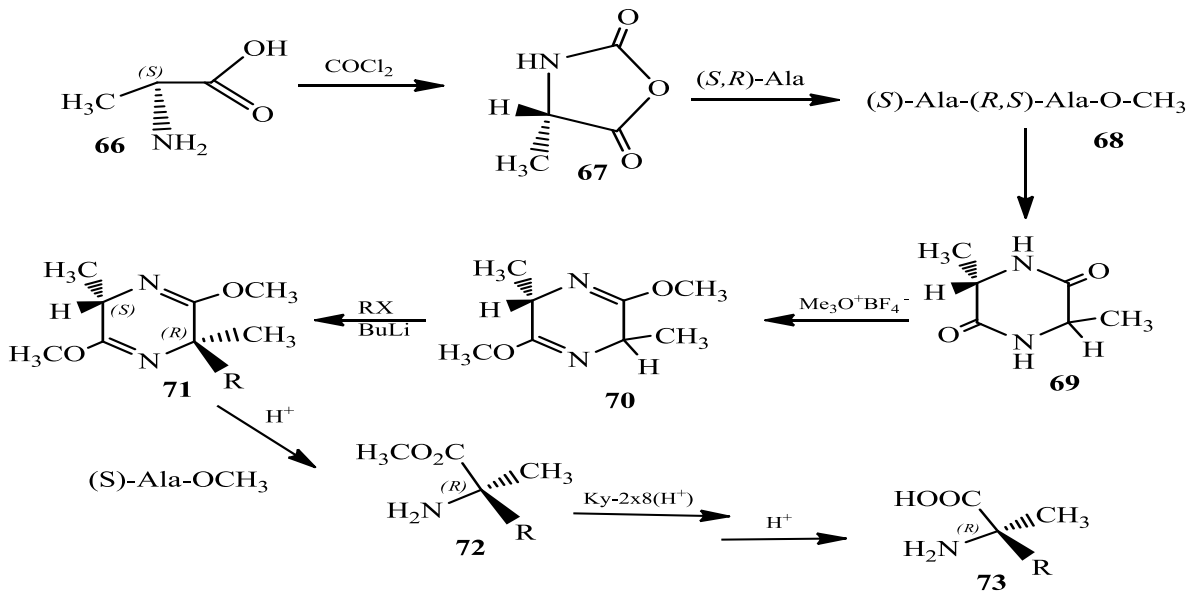
1.5. α -ամինաթթուների ստեխիոմետրիկ ասիմետրիկ սինթեզի առավել հայտնի օրինակներ

Հայտնի են միջազգային հանրաճանաչ գիտական խմբեր, որոնց կողմից իրականացված հետազոտությունները լուրջ խթան հանդիսացան բնագավառի հետագա զարգացման համար: Առավել արժեքավոր Շոլկոֆի¹²⁶, Ջեքսիսի¹²⁷, Օպոլզների¹²⁸ և Յու. Բելոկոնի¹¹⁴ աշխատանքները: Մասնավորապես, Շոլկոֆի գիտական խմբի կողմից երկու ամինաթթուների դիկետոպիպերազիններից կազմված քիրալային բիս-լակտամային էսթերների C-ակլիլման ռեակցիաներով α -ամինաթթուների ասիմետրիկ սինթեզի մշակված մեթոդները անցած դարավերջի լավագույն նվաճումներից են համարվել: Այդ եղանակով (R)-բացարձակ կառուցվածքի α -տեղակալված- α -ամինաթթուների յուրօրինակ սինթեզի սխեմատիկ ընթացքը բերվում է սխեմա 6-ում:

Այդ սինթեզների յուրահատկությունը կայանում էր նրանում, որ արգասիք նպատակային ամինաթթուների բացարձակ կոնֆիգուրացիան ունենում էր օգտագործվող էլային քիրալային ռեագենտների հակադիր կոնֆիգուրացիան, այսինքն (R)- կոնֆիգուրացիայի քիրալային ռեագենտից ստացվում էր (S)- և ընդհակառակը՝ (S)-

ից (R)- ամինաթթուներ:

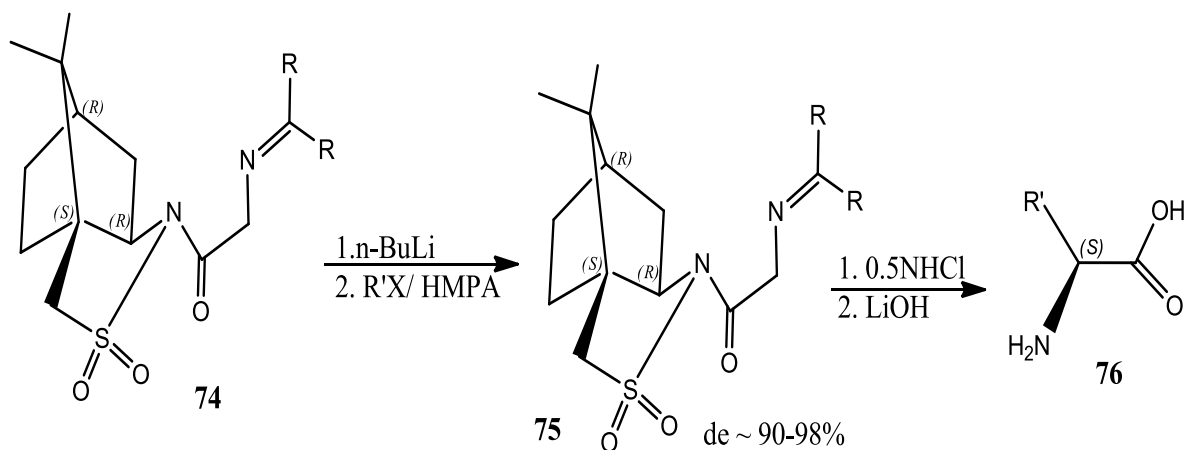
Մխենա 6



Դրանից հետո, այս մեթոդի կիրառմամբ, օգտագործելով (S)-Val-(S,R)-Ala-OCH₃ խառը բիս-լակտամային եթերը սինթեզվել են (R)- α -MePhe, (R)- α -MeDOPA, (R)- α -MeallylGly¹²⁹, (R)- α -MeSer¹³⁰, (R)- α -EtTrp¹³¹, (R)- α -iVal¹³² և այլ ամինաթթուների ստացման համար:

Հետազոտողների խումբը Օպոլզերի ղեկավարությամբ, գլիցինիլմինների ստերեոսելեկտիվ ալկիլմամբ իրականացրել են α -ամինաթթուների սինթեզ, որպես էլային քիրալային օժանդակ ռեագենտ օգտագործելով կամֆորասուլտամը (սխենա 7, R = SMe):

Մխենա 7



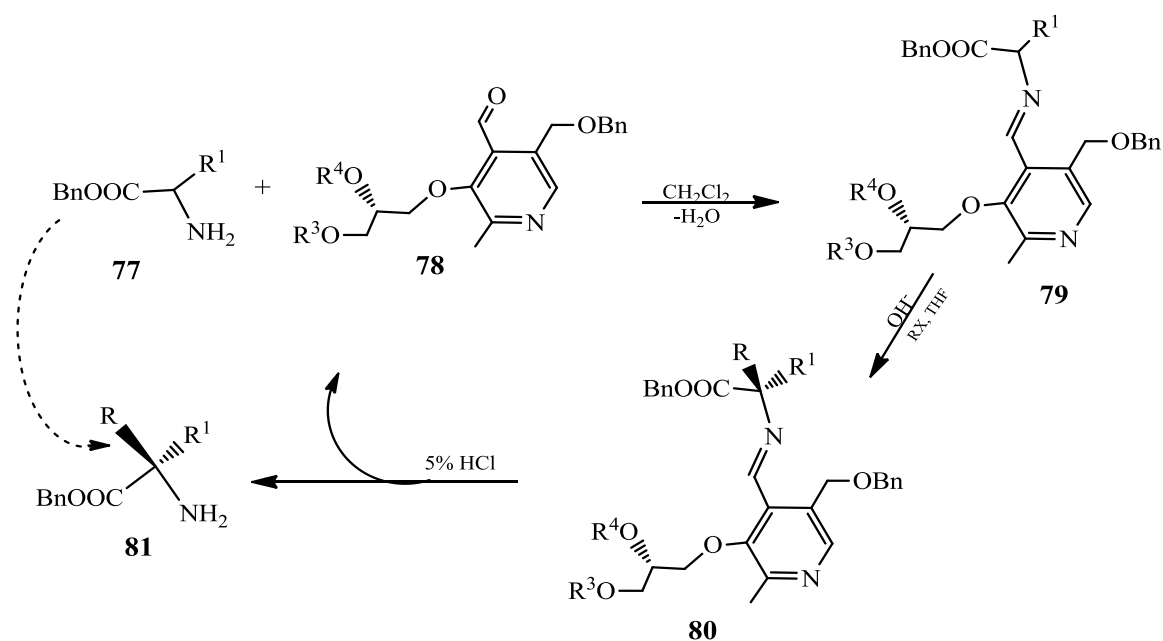
Մեթոդը հնարավորություն է ընձեռում, ալկիլման արգասիք կամֆորասուլտամի և

ամինաթթուների կոմպլեքսերի հիդրոլիզատներից անջատել նպատակային (S)-կառուցվածքի ամինաթթուները՝ $\leq 90\%$ ստերեոսելեկտիվությամբ¹³³⁻¹³⁵:

Իմանիշին և աշխատակիցները α, α -բիսակլիլամինաթթուների ստացման համար օգտագործել են α -ամինաթթուների էսթերների և պիրիդոքսալի քիրալային ածանցյալներից առաջացած ամիդների ստերեոսելեկտիվ ալկիլման եղանակը¹³⁶(սխեմա 8):

Հեղինակները պարզել են, որ ռեակցիայի ստերեոսելեկտիվությունը էապես կախված է պիրիդոքսալի քիրալային կողմնային շղթայի կառուցվածքից և օգտագործվող հիմքի մետաղի բնույթից: Մասնավորապես, նրանք ցույց են տվել, որ համեմատաբար բարձր արդյունքներ են ստացվել, երբ R^3 -ը նավթիլմեթիլ է, իսկ R^4 -ը մեթիլ, իսկ օգտագործվող հիմքը NaOH-ն է: Նման պայմաններում ալկիլման ռեակցիայի արգասիքները ստացվում են 86% ասիմետրիկ ելքով:

Սխեմա 8



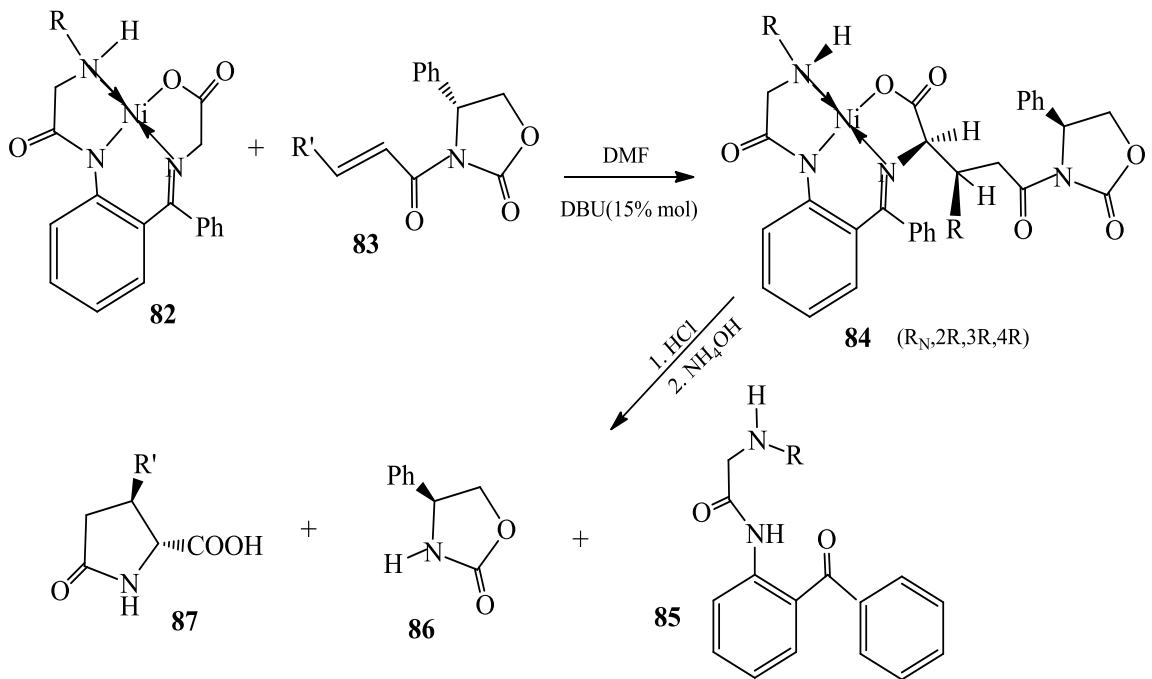
Մի այլ աշխատանքում, Լուի Հոնգը օգտագործելով Ni^{II} –ի հարթ-քառակուսային գլիցինային կոմպլեքսները, շատ բարձր ստերեոսելեկտիվությամբ ($ee > 99\%$) սինթեզելով (S)- և (R)-2-ամինո-3,3-բիս-(4-ֆտորֆենիլ)պրոպիոնաթթուները¹³⁷:

Այդ կոմպլեքսները ըստ բենզիլպրոլինային խմբի մոդիֆիկացված տարբերակների տեսքով կիրառվել է այլ հետազոտական խմբերի՝ մասնավորապես Ա. Բլակի կողմից՝ նպատակ ունենալով մեծացնել սինթեզի դիաստերեոսելեկտիվությունը: (S)-2-N-(N'-բենզիլպրոլիլ)ամինոբենզոֆենոն քիրալային ռեագենտի բենզիլ խումբը փոխարինելով

դիֆենիլ մեթիլ, տրիտիլ և նավթալեն 1-իլ-մեթիլ խմբերով, արձանագրել է ստերեոսե-
լեկտիվության չնչին աճ, միայն նավթալեն 1-իլ-մեթիլ խմբերով կոմպլեքսների դեպ-
քում¹¹⁰:

Այնուհետև Սոլոշոնսկի և Էլլիսի կողմից սինթեզվել են Ni^{II} –ի նոր կառուցվածքի
գլիցինային կոմպլեքսներ և հետագոտել դրանք ակլիլհալոգենիդներով C-ակլիլման և
Միքայելի միացման ռեակցիաներում (սխեմա 9)¹³⁸: Ինչպես բերված, այնպես էլ մի շարք
այլ մեթոդներ¹³⁹⁻¹⁴³, որոնք նվիրված են ամինաթթուների ասիմետրիկ ստեխիոմետրիկ
սինթեզին, ընթանում են տարբեր կառուցվածքի օժանդակ քիրալային ռեագենտների
ամինաթթվային կոմպլեքսների օգտագործմամբ: Այդուհանդերձ, այդ մեթոդներից
տեխնոլոգիական մատչելիության տեսակետից α -ամինաթթուների ստեխիոմետրիկ
ասիմետրիկ սինթեզի համար արդյունավետ են ռեգեներացվող քիրալային
ռեագենտների կիրառմամբ մշակված կենսամիմետիկ մեթոդները, որոնց ժամանակ այդ
ռեագենտները ֆերմենտների նման վերականգնվում են քանակապես և ելային
քիրալային հատկությունների պահպանմամբ: Դա հնարավորություն է ընձեռում այդ
ռեագենտները բազմակի անգամ օգտագործել (*S*)- և (*R*)-բացարձակ կառուցվածքի α - և
 β -տեղակալված α -ամինաթթուների ասիմետրիկ բիոմիմետիկ սինթեզի
ռեակցիաներում:

Սխեմա 9



ԳԼՈՒԽ 2. ԽՆԴՐԻ ԴՐՎԱԾՔՆ ՈՒ ՀԵՏԱԶՈՏՄԱՆ ՕԲՅԵԿՏԻ ԸՆՏՐՈՒԹՅՈՒՆԸ

Հետազոտության բնագավառին նվիրված գրական ակնարկի վերլուծությունից հետևում է, որ բնական մետաբոլիտների սինթետիկ քիրալային նմանակների, այդ թվում և պրոպիոնաթթվի բենզոիլֆենիլ տեղակալված ածանցյալների համար, արդիական և հրատապ է համարվում ասիմետրիկ սինթեզի ուղղությունը, քանզի սուբստրատների օտարածին կառուցվածքների պատճառով դրանց ստացումը ավանդական մանրէաբանական և էնզիմատիկ մեթոդներով հնարավոր չէ:

Եվ պատահական չէ, որ էնանտիոմերապես մաքուր α -ամինաթթուների ստացման ասիմետրիկ սինթեզի մեթոդների հանդեպ աճող հետաքրքրությունն աշխարհում կապված է նաև դրանց կիրառական նշանակության հետ, որպես ժամանակակից հակաուռուցքային, ցավազրկող, ակոհոլային և թմրամոլության դեմ կիրառվող դեղապատրաստուկների բաղադրիչներ: Սկզբունքային նշանակություն են ձեռք բերել բժշկության, դեղագործության և այլ բնագավառներում լայնորեն կիրառվող α - և β -տեղակալված α -ամինաթթուները, մասնավորապես, β -բենզոիլֆենիլ տեղակալված α -ամինապրոպիոնաթթվի էնանտիոմերապես հարուստ ($ee > 95\%$) ածանցյալները, որոնք որպես ակտիվ ազիկոն մտնում են հայտնի ցավազրկող պրեպարատների բաղադրության մեջ:

Այդ պատճառով, վերջին տասնամյակների ընթացքում քիրալային տեխնոլոգիաների բուռն զարգացումը նոր հորիզոններ է բացում նաև դեղագործական արդյունաբերության համար: Դրանք լուրջ ռեսուրս կարող են հանդիսանալ քիրասելեկտիվային դեղապատրաստուկների առաջ մղմանը բժշկական թերապիայում:

Համաձայն գրական տվյալների, քիրալային տեխնոլոգիաների լավագույն ուղղություններից է ֆերմենտների մոդելային պարզ համակարգերի կիրառումը՝ կառուցված անցումային շարքի մետաղների քիրալային կոմպլեքսների վրա: Մասնավորապես, տեխնոլոգիական մատչելիության տեսակետից (S)- և (R)-բացարձակ կառուցվածքի ոչ սպիտակուցային ծագման α -ամինաթթուների պրեպարատիվ արտադրության համար լավագույն են համարվում պրոլին ամինաթթվի քիրալային կարբոնիլային N -(2-բենզոիլֆենիլ)-1-բենզիլպիրոլիդին-2-կարբօքսամիդ, N -(2-բենզոիլֆենիլ)-1-(3,4-դիքլոր-բենզիլպիրոլիդին)-2-կարբօքսամիդ, N -(2-բենզոիլֆենիլ)-1-(2-քլորբենզիլպիրոլիդին)-2-կարբօքսամիդ, N -(2-բենզոիլֆենիլ)-1-(2-ֆտորբենզիլպիրոլիդին)-2-կարբօքսամիդ,

ածանցյալների և գլիցին ու ալանին ամինաթթուների Շիֆի հիմքերից կառուցված Ni^{II} իոնի հարթ քառակուսային կոմպլեքսների հիման վրա մշակված մեթոդները:

Նշված մեթոդներն ունիվերսալ են, թույլ են տալիս սինթեզել զանազան կառուցվածքի թանկարժեք (1գ~150-350 ԱՄՆ դոլար) ոչ սպիտակուցային ամինաթթուներ, որոնք կիրառվում են բուժական թերապիայի և այլ բնագավառներում:

Հայտնի մեթոդների թերևս եզակի թերություն կարելի է համարել, ինչպես ելային ամինաթթվային, այնպես էլ ալկիլման արգասիք կոմպլեքսներում երբեմն ի հայտ եկող ուղեկից դիաստերեոմերների առկայությունը՝ պայմանավորված ատրոպոդիզոմերիայի երևույթով: Այն խանգարում է բարձր օպտիկական մաքրությամբ նպատակային ամինաթթվի ստացմանը անմիջապես սինթեզի փուլում: Հետևապես, օպտիկապես մաքուր ամինաթթու ստանալու նպատակով, հաճախ առաջացած դիաստերեոմերային կոմպլեքսների խառնուրդը ենթարկվում է քրոմատոգրաֆացման կամ վերաբյուրեղացման: Դա զգալիորեն ազդում է օպտիկապես մաքուր նպատակային արգասիքի վերջնական ելքերի և ստերեոսելեկտիվության վրա, ինչը հատկապես կարևոր է ՊԷՏ ախտորոշման մեջ նիշակիր ամինաթթուների կիրառության համար ($ee \geq 95\%$):

Հետևաբար ատրոպոդիզոմերիան բացառող, ամինաթթվային մնացորդների բարձր ռեակցիոնունակությամբ օժտված նոր մոդիֆիկացված ամինաթթվային կոմպլեքսների սինթեզն ու դրանց կիրառմամբ օպտիկապես ակտիվ ոչ սպիտակուցային ամինաթթուների, ներառյալ β -բենզոիլֆենիլ տեղակալված ամինաթթուների բարձրսելեկտիվ մեթոդների մշակումը մնում է արդիական խնդիր:

Այդ նպատակով իրականացվել են հետևյալ ԳՀ աշխատանքները:

• Սինթեզվել են (*S*)-2-N-(N'-բենզիլպրոլիլ)ամինոբենզոֆենոնն [(*S*)-BPB] քիրալային օժանդակ ռեագենտի *N*-բենզիլպրոլինի մնացորդի ֆենիլային օղակի *o*-, *m*- և *p*- դիրքերում բրոմ տեղակալիչի պարունակությամբ մոդիֆիկացված նմանակներ՝ (*S*)- և (*R*)-N-(2-բենզոիլֆենիլ)-1-(2-բրոմբենզիլ)պիրոլիդին-2-կարբօքսամիդ (2-BrBPB), (*S*)- և (*R*)-N-(2-բենզոիլֆենիլ)-1-(3-բրոմբենզիլ)պիրոլիդին-2-կարբօքսամիդ (3-BrBPB), (*S*)- և (*R*)-N-(2-բենզոիլֆենիլ)-1-(4-բրոմբենզիլ)պիրոլիդին-2-կարբօքսամիդ (4-BrBPB) և դրանց ու ամինաթթուների Շիֆի հիմքերի հետ Ni^{II} իոնի առաջացրած հարթ քառակուսային կոմպլեքսներ:

- սինթեզված մոդիֆիկացված քիրալային կոմպլեքսները հետազոտվել են ալկիլհալոգենիդների հետ դրանց ամինաթթվային մնացորդների C-ալկիլման ասիմետրիկ ռեակցիաներում և մշակել (*S*)-և (*R*)-բացարձակ կառուցվածքի α -ամինաթթուների և դրանց α -մեթիլ տեղակալված նմանակների բարձրսելեկտիվ սինթեզի մեթոդներ:

- գլիցինի և ալանինի մոդիֆիկացված ամինաթթվային կոմպլեքսները հետազոտել արոիլֆենիլ_տեղակալիչ պարունակող ալկիլ հալոգենիդների հետ C-ալկիլման ռեակցիաներում, β -դիրքում օպտիկապես ակտիվ α -ամինապրոպիոնաթթվի նոր ածանցյալների բարձրսելեկտիվ ($ee > 95\%$) մեթոդների մշակման համար, որոնք որպես պոտենցիալ ցավազրկող հատկությամբ օժտված ոչ ստերեոիդային ազլիկոններ կարող են կիրառվել բժշկական թերապիայում:

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

Անշուշտ նման մեթոդների մշակումը խթան կհանդիսանա քիրալային նոր տեխնոլոգիաների մշակման համար և ռեսուրս կարող են հանդիսանալ քիրասելեկտիվային պրեպարատների առաջ մղմանը բժշկական թերապիայում:

ԳԼՈՒԽ 3. ԱՐԴՅՈՒՆՔՆԵՐԻ ՔՆՆԱՐԿՈՒՄ

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

Ոչ սպիտակուցային ծագման α -ամինաթթուների ասիմետրիկ բիոմիմետիկ սինթեզին նվիրված գրականության մեջ նկարագրված առավել հայտնի աշխատանքների վերլուծությունից ակնհայտ է դառնում, որ տեխնոլոգիական մատչելիության տեսակետից (*S*)- և (*R*)-բացարձակ կառուցվածքի α -ամինաթթուների պրեպարատիվ արտադրության համար լավագույն են համարվում պրոլին ամինաթթվի քիրալային կարբոնիլային N-(2-բենզոիլֆենիլ)-1-բենզիլպիրոլիդին-2-կարբօքսամիդ, N-(2-բենզոիլֆենիլ)-1-(3,4-դիքլորբենզիլպիրոլիդին)-2-կարբօքսամիդ, N-(2-բենզոիլֆենիլ)-1-(2-քլորբենզիլպիրոլիդին)-2-կարբօքսամիդի, N-(2-բենզոիլֆենիլ)-1-(2-ֆտորբենզիլպիրոլիդին)-2-կարբօքսամիդի ածանցյալների և գլիցին ու ալանին ամինաթթուների Շիֆի հիմքերից կառուցված Ni^{II} իոնի հարթ քառակուսային կոմպլեքսների հիման վրա մշակված մեթոդները^{115,116,130, 143,144}:

Որպես պիրիդօքսալային ֆերմենտների պարզ մոդելային համակարգեր, այդ կոմպլեքսներն օժտված են դրանցում ամինաթթվային մնացորդների բարձր CH-թթվայնությամբ, բարձր էնանտիո- և դիաստերեոսելեկտիվությամբ, ինչն ապահովում է C-ակտիվման ասիմետրիկ ռեակցիաներ 88-97% ստերեոսելեկտիվությամբ, արդյունքում ապահովելով զանազան կառուցվածքի սպիտակուցային և ոչ սպիտակուցային ծագման (*S*)- և (*R*)- α -ամինաթթուների ստացումը^{145,146}:

Նշված մեթոդներն ունիվերսալ են, որը հնարավորություն է ընձեռում միննույն ելային քիրալային ռեագենտի (ելային հումքի) օգտագործմամբ, մատչելի և էժան բնական ամինաթթուներ գլիցինից և (*R,S*)-ալանինից (1կգ~10 ԱՄՆ դոլար) սինթեզել զանազան կառուցվածքի բուժական թերապիայի և այլ բնագավառներում կարևոր կիրառություն գտած թանկարժեք (1գ~150-350 ԱՄՆ դոլար) ոչ սպիտակուցային ամինաթթուներ:

Հատկանշական է, որ (*S*)-պրոլինից կազմված քիրալային օժանդակ ռեագենտի ամինաթթվային կոմպլեքսներից ստացվում են (*S*)-բացարձակ կոնֆիգուրացիայի

ամինաթթուներ, իսկ (R)-պրովինի ամինաթթվային կոմպլեքսները՝ ապահովում են (R)- α -ամինաթթուների սելեկտիվ սինթեզ:

Պետք է նաև ընդգծել, որ սինթեզից հետո օգտագործված քիրալային ռեագենները վերականգնվում են նախնական քիրաօպտիկ հատկությունների լրիվ պահպանմամբ, որը հնարավորություն է ստեղծում դրանք բազմակի անգամ կիրառել ամինաթթուների ասիմետրիկ սինթեզի նմանատիպ ռեակցիաներում¹⁴⁶:

Նշված մեթոդների եզակի թերություն կարելի է համարել, ինչպես էլային ամինաթթվային կոմպլեքսներում, այնպես էլ դրանց ակիլման արգասիք կոմպլեքսներում ի հայտ եկող ուղեկից դիաստերեոմերների առկայությունը, որը համաձայն այդ կոմպլեքսների ռենտգենկառուցվածքային հետազոտությունների պայմանավորված է աստրոպոիզոմերիայի երևույթով^{115,116}: Վերջինիս պատճառով նպատակային ամինաթթուները հնարավոր չէ ստանալ բարձր օպտիկական մաքրությամբ սինթեզի մեկ փուլով: Ուստի, օպտիկապես մաքուր ամինաթթու ստանալու նպատակով՝ առաջացած դիաստերեոմերային կոմպլեքսների խառնուրդը ենթարկվում է քրոմատոգրաֆացման կամ վերաբյուրեղացման: Վերջինս զգալիորեն ազդում է օպտիկապես մաքուր նպատակային արգասիքի վերջնական ելքերի և ստերեոսելեկտիվության վրա, ինչը հատկապես կարևոր է ՊԷՏ ախտորոշման մեջ նիշակրված ամինաթթուների օգտագործման ժամանակ:

Վերջին տասնամյակների ընթացքում քիրալային տեխնոլոգիաների բուռն զարգացումը նոր հորիզոններ է բացում դեղագործական արդյունաբերության մեջ: Դրանք լուրջ ռեսուրս կարող են հանդիսանալ քիրասելեկտիվային պրեպարատների առաջ մղմանը բժշկական թերապիայում: Սկզբունքային նշանակություն են ձեռք բերել բժշկության, դեղագործության և այլ բնագավառներում լայնորեն կիրառվող α - և β -տեղակալված α -ամինաթթուները¹⁴⁵⁻¹⁵⁰: Հեռանկարային են համարվում նաև β -բենզոհիլֆենիլ տեղակալված α -ամինապրոպիոնաթթվի էնանտիոմերապես հարուստ ($ee > 95\%$) ածանցյալները, որոնք ոչ ստերեոիդային պոտենցյալ ակտիվ ազդիկոններ կարող են հանդիսանալ ինչպես հայտնի, այնպես էլ նոր ստեղծվելիք ցավազրկող պրեպարատների համար^{146,149}: Նշված բոլոր բնագավառներում α -ամինաթթուները կիրառելի են միայն օպտիկապես մաքուր էնանտիոմերների տեսքով, քանի որ

հակառակ անտիպոդը սովորաբար թողնում է հակառակ ազդեցություն, իսկ ՊԷՏ ախտորոշման դեպքում՝ խանգարում է արդյունավետ ախտորոշմանը:

Հետևաբար, բարձր դիաստերեոմերային մաքրությամբ և բարձր ռեակցիոնունակությամբ օժտված նոր մոդիֆիկացված ամինաթթվային կոմպլեքսների սինթեզն^{143,144} ու դրանց կիրառմամբ օպտիկապես ակտիվ ոչ սպիտակուցային ամինաթթուների¹⁴⁵⁻¹⁵³, մասնավորապես β -բենզիլֆենիլ տեղակալված α -ամինապրոպիոնաթթվի նոր և էնանտիոմերապես հարուստ ($ee > 95\%$) ածանցյալների բարձրսելեկտիվ քիրալային նոր տեխնոլոգիական մեթոդների մշակումը մնում է արդիական խնդիր:

Հիմք ընդունելով գրական ակնարկում ներկայացված հայտնի աշխատանքների վերլուծությունը, ատենախոսական աշխատանքի այս բաժնում սինթեզվել և հետազոտվել են (*S*)-2-N-(N`-բենզիլպրոլիլ)ամինաբենզոֆենոնի (BPB) քիրալային օժանդակ ռեագենտի նոր մոդիֆիկացված նմանակներ և դրանց ու ամինաթթուների Շիֆի հիմքերի հետ Ni^{II} իոնի կոմպլեքսները՝ N-բենզիլպրոլինի մնացորդի ֆենիլային օղակի *օրթո*-, *պարա*- և *մետա* դիրքերում առավել ծանր Br տեղակալիչի պարունակությամբ, որն ըստ տեսական պատկերացումների կբացառի ատրոպոդիզմների կոմպլեքսներում: Վերջիններս, որպես պիրիդոքսալ ֆերմենտների արդյունավետ նոր մոդելային համակարգեր, հետազոտվել են α -ամինաթթուների ասիմետրիկ կենսամիմետիկ սինթեզի ռեակցիաներում:

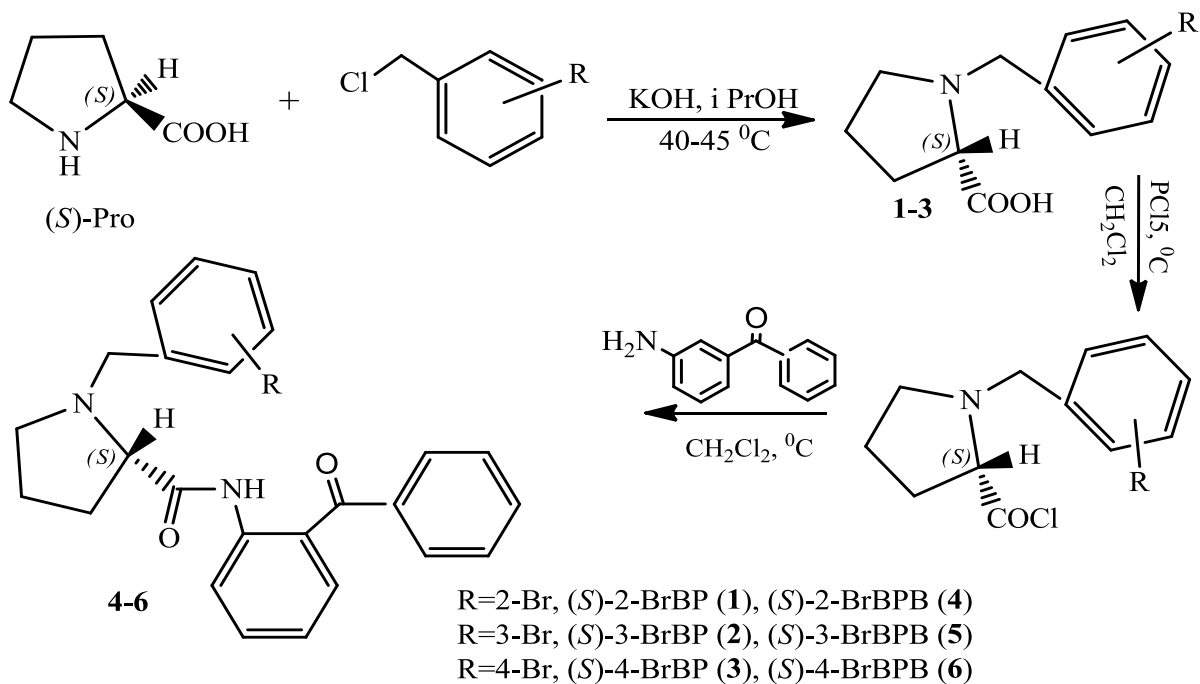
Բրոմ պարունակող քիրալային օժանդակ ռեագենտների սինթեզն իրականացվել է մեր կողմից նախկինում մշակված մեթոդով¹³⁰:

Առաջին փուլում, իզոպրոպանոլի միջավայրում, անջուր KOH-ի առկայությամբ 40°C-ում (*S*)-պրոլինը փոխազդեցության մեջ է դրվում մոնոբրոմտեղակալված բենզիլքլորիդների հետ՝ առաջացնելով համապատասխան բրոմտեղակալված N-բենզիլ-(*S*)-պրոլինի մոդիֆիկացված ածանցյալներ՝ (*S*)-N-(2-բրոմբենզիլ)պրոլին՝ (*S*)-2-BrBP (1), (*S*)-N-(3-բրոմբենզիլ)պրոլին՝ (*S*)-3-BrBP (2), (*S*)-N-(4-բրոմբենզիլ)պրոլին՝ (*S*)-4-BrBP (3):

Հաջորդ փուլում, մեթիլեն քլորիդի միջավայրում, մինչև 0°C սառեցման պայմաններում մոնոբրոմ տեղակալված բենզիլպրոլինները (1-3), PCl₅-ի ներկայությամբ և միջանկյալ քլորանհիդրիդների առաջացմամբ կոնդենսվում են 2-ամինաբենզոֆենոնի

հետ, առաջացնելով (S)-N-(2-բենզոիլֆենիլ)-1-(2-բրոմբենզիլ)պիրոլիդին-2-կարբօքսամիդ՝ [(S)-2-BrBPB, (4)], (S)-N-(2-բենզոիլֆենիլ)-1-(3-բրոմբենզիլ)պիրոլիդին-2-կարբօքսամիդ՝ [(S)-3-BrBPB, (5)], (S)-N-(2-բենզոիլֆենիլ)-1-(4-բրոմբենզիլ)պիրոլիդին-2-կարբօքսամիդ՝ [(S)-4-BrBPB, (6)] մոդիֆիկացված քիրալային օժանդակ ռեագենտները (սխեմա 1):

Սխեմա 1

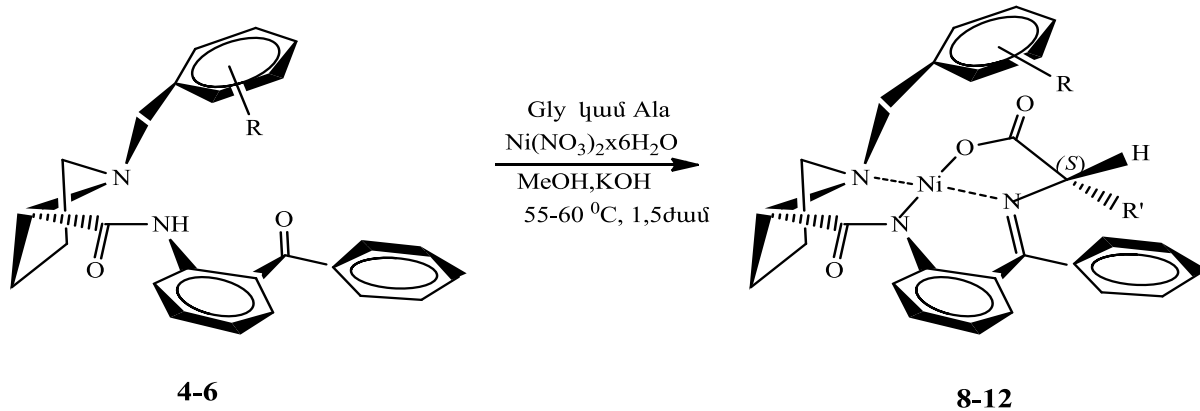


Ինչպես արձանագրվել էր նախկինում, (S)-2-CBPB-ի սինթեզի օրինակի վրա, սույն աշխատանքում ևս, սինթեզված N-բենզիլպիրոլինի մնացորդում բրոմ պարունակող մոդիֆիկացված քիրալային օժանդակ ռեագենտների սինթեզի ռեակցիաներում, որպես լավագույն քլորանհիդրիդացող ագենտ է արձանագրվել PCl₅: Փորձական եղանակով պարզվել է, որ նման համակարգերում կոնդենսման ռեակցիաները համեմատաբար բարձր ելքերով են ընթանում CH₂Cl₂-ի միջավայրում 0°C-ի տակ PCl₅-ի էկվիմոլյար քանակների դանդաղ ավելացման պայմաններում: Ի տարբերություն նախկինում մշակված մեթոդի¹³⁰, սույն հետազոտության ընթացքում մոդիֆիկացված քիրալային օժանդակ ռեագենտների անջատման և մաքրման պրոցեսների հեշտացման և քիմիական ելքերի բարձրացման նպատակով, դրանք ռեակցիոն խառնուրդից անջատվել են հիդրոքլորիդների տեսքով: Դրա համար, ռեակցիոն խառնուրդից լուծիչը հեռացնելուց հետո, չոր մնացորդը մշակվում է 2N HCl-ով և նպատակային

արգասիքները վերաբյուրեղացվում են սցետոնից (*S*)-2-BrBPBxHCl (4), (*S*)-3-BrBPBxHCl (5) և (*S*)-4-BrBPBxHCl (6) տեսքով:

Հաջորդ փուլում, սինթեզված բրոմ պարունակող մոդիֆիկացված քիրալային օժանդակ ռեագենտները (4-6) օգտագործվել են հայտնի մեթոդով գլիցին և ալանին ամինաթթուների հետ Շիֆի հիմքով Ni^{II} իոնի առաջացրած հարթ քառակուսային կոմպլեքսների սինթեզի նպատակով: Փորձական եղանակով պարզվել է, որ *N*-բենզիլպրոլինի մնացորդի 2-րդ, 3-րդ և 4-րդ դիրքերում բրոմ տեղակալիչ պարունակող մոդիֆիկացված քիրալային օժանդակ ռեագենտները (4-6) անկախ ռեակցիայի պայմաններից (KOH/CH₃OH) (NaOH/CH₃OH), (KOH/C₂H₅OH), (NaOH/ C₂H₅OH, NaOH/CH₃ONa), հեշտությամբ մասնակցում են կոմպլեքսագոյացման ռեակցիաներին, առաջացնելով Ni^{II} իոնի և գլիցին ու ալանին ամինաթթուների շիֆային հիմքերի հարթ-քառակուսային կոմպլեքսներ՝ Ni^{II}-(*R*)-2-BrBPB-Gly (7), Ni^{II}-(*R*)-3-BrBPB-Gly (8), Ni^{II}-(*R*)-4-BrBPB-Gly (9), Ni^{II}-(*R*)-2-BrBPB-(*R*)-Ala (10), Ni^{II}-(*R*)-3-BrBPB-(*R*)-Ala (11), Ni^{II}-(*R*)-4-BrBPB-(*R*)-Ala (12) (սխեմա 2):

Սխեմա 2



R = 2-Br, R' = H; Ni^{II}-(*S*)-2-BrBPB-Gly (7), R = 3-Br, R' = H; Ni^{II}-(*S*)-3-BrBPB-Gly (8)
 R = 4-Br, R' = H; Ni^{II}-(*S*)-4-BrBPB-Gly (9), R = 2-Br, R' = CH₃, Ni^{II}-(*S*)-2-BrBPB-(*S*)-Ala (10),
 R = 3-Br, R' = CH₃, Ni^{II}-(*S*)-3-BrBPB-(*S*)-Ala (11), R = 4-Br, R' = CH₃,
 Ni^{II}-(*S*)-4-BrBPB-(*S*)-Ala (12)

Կոմպլեքսագոյացման ռեակցիայի ընթացքին հարմար է հետևել նրբաշերտային բրոմատոգրաֆիայի եղանակով SiO₂-ի թիթեղների վրա (Silufol) CHCl₃ : CH₃COCH₃ (5:1), ըստ ելային քիրալային ռեագենտների հետքերի անհետացման՝ (ՈւՄ) ճառագայթների լույսի տակ: Ստացված աղյուսակարմիր կոմպլեքսները չեն լուծվում ջրում և լավ

լուծվում են օրգանական լուծիչներում (ացետոն, քլորոֆորմ և այլն) ինչը հնարավորություն է ստեղծում նրանց քանակապես անջատել ռեակցիոն միջավայրից՝ ջրից նստեցմամբ: Ինչպես և սպասվում էր, աքիրալային գլիցինի կոմպլեքսագոյացման արդյունքում առաջանում է մեկ իզոմեր, իսկ քիրալային ամինաթթու պլանինի դեպքում՝ (*S,S*)- և (*S,R*) դիաստերեոմերների խառնուրդ՝ *R*-ի փոքր արժեքով (*S,S*)-դիաստերեոմերի բացարձակ մեծ ավելցուկով (99.05/0.5): Կոմպլեքսագոյացման արդյունքները բերված են աղյուսակ 1-ում:

Աղյուսակ 1

Բրոմ պարունակող քիրալային օժանդակ ռեագենտների գլիցին ամինաթթվի հետ կոմպլեքսագոյացման արդյունքները $\text{CH}_3\text{OH}/\text{KOH}$ -միջավայրում 55-60 °C-ում

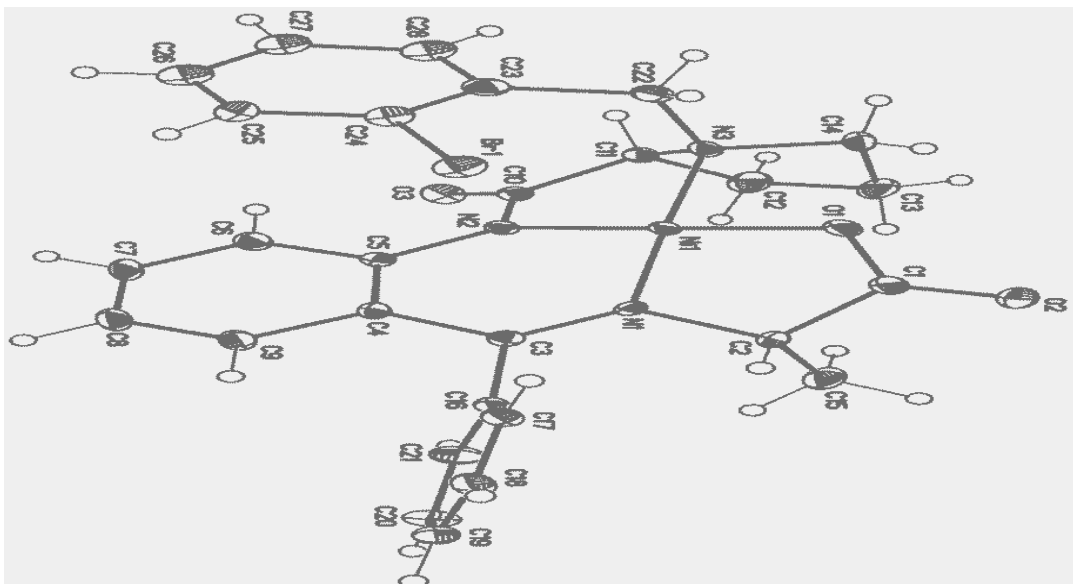
Քիրալային ռեագենտ	Ստացված Շիֆի հիմքով կոմպլեքս	Քիմիական ելք, %	(<i>S,S</i>) / (<i>S,R</i>)*, %
<i>(S)</i> -2-BrBPB (4)	$\text{Ni}^{\text{II}}\text{-(S)-2-BrBPB-Gly}$ (7)	87.2	-
	$\text{Ni}^{\text{II}}\text{-(S)-2-BrBPB-(S)-Ala}$ (10)	85.7	99.5 / 0.5
<i>(S)</i> -3-BrBPB (5)	$\text{Ni}^{\text{II}}\text{-(S)-3-BrBPB-Gly}$ (8)	78.4	-
	$\text{Ni}^{\text{II}}\text{-(S)-3-BrBPB-(S)-Ala}$ (11)	81.5	97.5 / 2.5
<i>(S)</i> -4-BrBPB (6)	$\text{Ni}^{\text{II}}\text{-(S)-4-BrBPB-Gly}$ (9)	74.3	-
	$\text{Ni}^{\text{II}}\text{-(S)-4-BrBPB-(S)-Ala}$ (12)	82.6	97.1 / 2.9
** (<i>S</i>)-2-FBPB	$\text{Ni}^{\text{II}}\text{-(S)-2-FBPB-(S)-Ala}$	89.7	98.5/1.5
** (<i>S</i>)-BPB	$\text{Ni}^{\text{II}}\text{-(S)-BPB-(S)-Ala}$	90.0	94/6

* Դիաստերեոմերների միջինացված հարաբերակցությունը ըստ ^1H ՄՄՌ տվյալների
 ** նախկինում սինթեզված հայտնի քիրալային ռեագենտներ և դրանց ամինաթթվային կոմպլեքսներ

Ինչպես և արձանագրվել էր նախկինում, այս դեպքում ևս փորձնականորեն ցույց է տրվել, որ կոմպլեքսագոյացման ռեակցիաների ժամանակ պրոլինի մնացորդի բացարձակ կոնֆիգուրացիան չի փոփոխվում: Կոմպլեքսները ռեակցիոն խառնուրդից անջատելուց հետո լրացուցիչ վերաբյուրեղացվել են ացետոնից և հետագոտել դրանց կառուցվածքն ու բացարձակ կոնֆիգուրացիան ֆիզիկաքիմիական անալիզի ժամանակակից մեթոդներով (տես փորձնական մաս): Այդ կոմպլեքսներին բնորոշ է լայն

կլանման սպեկտր 500-550 նմ ալիքի երկարության մարզում (d-d անցում), դիամագնետիկ են, ինչը հնարավորություն է տալիս դրանց կառուցվածքի պարզաբանման համար օգտագործել $^1\text{H-NMR}$ սպեկտրադիտման մեթոդը: Համաձայն MNR սպեկտրների, կոմպլեքսների դիաստերեոիզոմերային խառնուրդում (S,S)/(S,R) հարաբերությունը (կոմպլեքսագոյացման ռեակցիայի ստերեոսելեկտիվությունը) գերբարձր է $\text{Ni}^{\text{II}}-(S)-2\text{-BrBPB-(S)-Ala}$ կոմպլեքսի դեպքում (99.05/0.5): $^1\text{H NMR}$ սպեկտրադիտման եղանակով (S,S)/(S,R) հարաբերությունը որոշվել է դիաստերեոիզոմերների խառնուրդում (առանց քրոմատոգրաֆացման կամ բյուրեղացման), ըստ *N*-բենզիլպրոլինի մնացորդի մեթիլենային խմբի պրոտոնների ազդանշանների ինտեգրալների հարաբերության՝ 3.62- 3.90 p.p.m և 4.21-4.45 p.p.m մարզում¹⁴³:

Մինթեզված բրոմ պարունակող մոդիֆիկացված կոմպլեքսների (7-12) կառուցվածքն ու բացարձակ կոնֆիգուրացիան հետազոտվել և հաստատվել են ֆիզիկաքիմիական անալիզի մեթոդներով: Ալանինի հիմնական դիաստերեոիզոմերային (10-12) կոմպլեքսների տեսակարար օպտիկական պտույտի արժեքները ունեցել են դրական արժեքներ, ինչը վկայում է դրանց (S,S)-բացարձակ կառուցվածքի մասին: $\text{Ni}^{\text{II}}-(S)-2\text{-BrBPB-(S)-Ala}$ (10) կոմպլեքսի կառուցվածքը լրացուցիչ հաստատվել է ռենտգենկառուցվածքային անալիզի մեթոդով, որի մոլեկուլային կառուցվածքը բերված է նկար 1-ում:



Նկար 1. $\text{Ni}^{\text{II}}-(S)-2\text{-BrBPB-(S)-Ala}$ (10) կոմպլեքսի մոլեկուլյար կառուցվածքն ըստ ՌԿՄ-ի տվյալների

Ինչպես երևում է նկար 1-ից, Ni^{II}-(S)-2-BrBPB-(S)-Ala (**10**) կոմպլեքսի մոլեկուլյար բյուրեղացանցում, ի տարբերություն նախկինում սինթեզված 2-CBPB և 2-FBPB քիրալային օժանդակ ռեագենտների նմանատիպ կոմպլեքսների՝ բացակայում է երկրորդ ատրոպոիզոմերը՝ պայմանավորված բենզիլային խմբի պտույտով մետաղի կոորդինացիոն հարթության վերևում: Ենթադրվում է, որ այն պայմանավորված է ավելի ծավալուն և ծանր Br տեղակալիչի ներմուծմամբ N-բենզիլպրոլինային մնացորդի ֆենիլային օղակի *օրթո* դիրք, որի արդյունքում խիստ դանդաղեցնում է բենզիլային խմբի պտույտը մետաղի կոորդինացիոն հարթության վերևում:

Հաշվի առնելով այդ հանգամանքը, կարելի է սպասել նաև ստերեոսելեկտիվության աճ այդ կոմպլեքսի կիրառմամբ իրականացվելիք C-ալկիլման ասիմետրիկ սինթեզի ռեակցիաներում:

Հաջորդ փուլում սինթեզված (S)-2-BrBPB, (S)-3-BrBPB և (S)-4-BrBPB քիրալային օժանդակ ռեագենտների ամինաթթվային կոմպլեքսները (**7-12**) հետազոտվել են դրանցում ալկիլհալոգենիդներով ասիմետրիկ C-ալկիլման ռեակցիաներում:

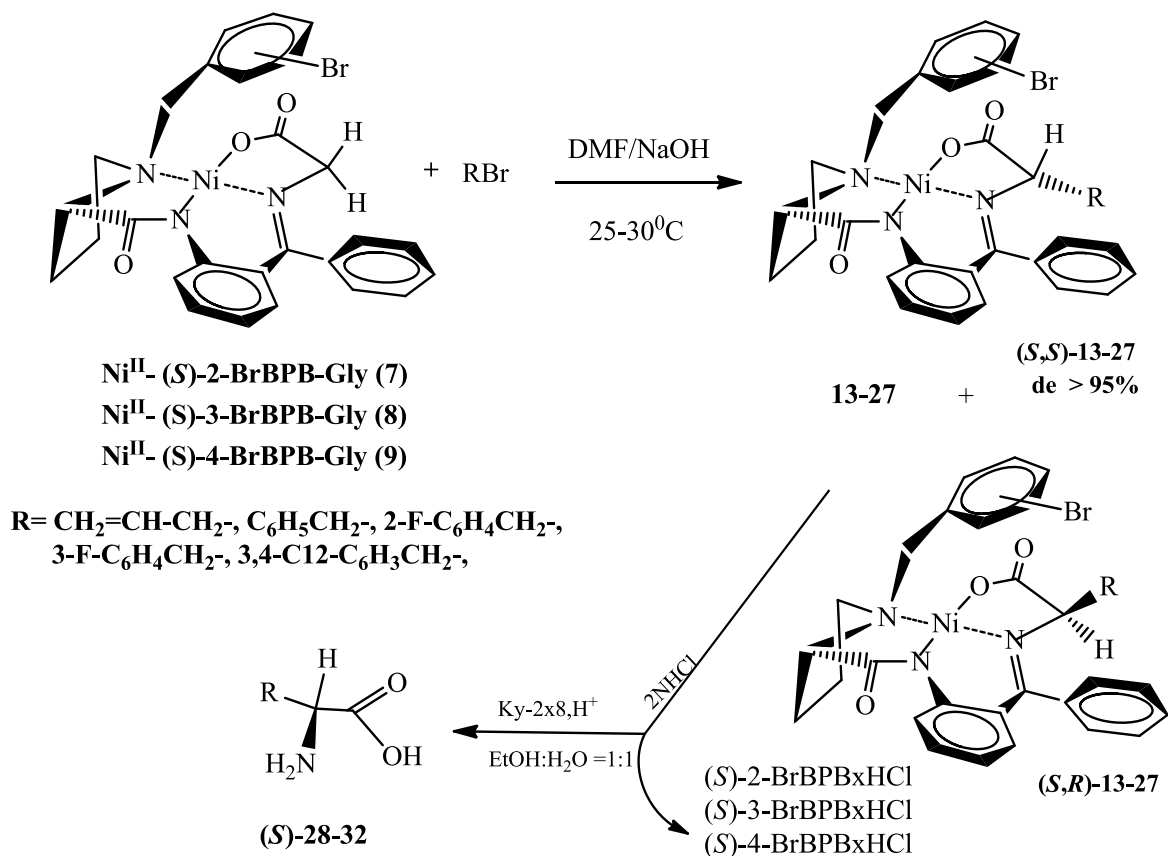
3.2. Բրոմ պարունակող մոդիֆիկացված կոմպլեքսների հետազոտումը

C-ալկիլման ռեակցիաներում

Այս բաժնում բրոմ պարունակող մոդիֆիկացված ամինաթթվային կոմպլեքսները (**7-12**), որպես ՊՖ ֆերմենտների պարզ մոդելային համակարգեր, հետազոտվել են դրանցում ամինաթթվային մնացորդների C-ալկիլման ռեակցիաներում: Ալկիլումն առավել արդյունավետ է ընթանում դիմեթիլֆորմամիդի միջավայրում, թարմ մանրացված, պինդ NaOH-ի առկայությամբ: Ալկիլման ռեակցիաների ընթացքին հարմար է հետևել ՆՇՔ մեթոդով [SiO₂:CHCl₃:CH₃COOC₂H₅ (1:3)], ըստ ելային գլիցինի և ալանինի կոմպլեքսների հետքերի անհետացման և ալկիլված արգասիք կոմպլեքսների դիաստերեոիզոմերների միջև թերմոդինամիկական հավասարակշռության հաստատման: Գլիցինի կոմպլեքսների ալկիլման արդյունքում առաջանում են նոր ինդուցված քիրալային կենտրոնի տարբեր կոնֆիգուրացիաներով (S,S)- և (S,R)- դիաստերեոմեր կոմպլեքսների խառնուրդ՝ (S)-ամինաթթու պարունակող (S,S)- դիաստերեոիզոմերի բարձր ավելցուկով (de > 95%)¹⁴⁴:

Մխենա 3-ում ներկայացված է գլիցինի կոմպլեքսների (**7-9**) C-ալկիլման ռեակցիաները:

Միսնա 3



Որտեղ $\text{R} = \text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{-}$, $\text{Ni}^{\text{II}}\text{-}(S)\text{-2-BrBPB-}(S)\text{-Phe (13)}$, $\text{Ni}^{\text{II}}\text{-}(S)\text{-3-BrBPB-}(S)\text{-Phe (14)}$, $\text{Ni}^{\text{II}}\text{-}(S)\text{-4-BrBPB-}(S)\text{-Phe (15)}$ և $(S)\text{-Phe (28)}$,

$\text{R} = \text{2-F-C}_6\text{H}_4\text{CH}_2\text{-}$, $\text{Ni}^{\text{II}}\text{-}(S)\text{-2-BrBPB-}(S)\text{-2-F-Phe (16)}$, $\text{Ni}^{\text{II}}\text{-}(S)\text{-3-BrBPB-}(S)\text{-2-F-Phe (17)}$, $\text{Ni}^{\text{II}}\text{-}(S)\text{-4-BrBPB-}(S)\text{-2-F-Phe (18)}$ և $(S)\text{-2-F-Phe (29)}$,

$\text{R} = \text{3-F-C}_6\text{H}_4\text{CH}_2\text{-}$, $\text{Ni}^{\text{II}}\text{-}(S)\text{-2-BrBPB-}(S)\text{-3-F-Phe (19)}$, $\text{Ni}^{\text{II}}\text{-}(S)\text{-3-BrBPB-}(S)\text{-3-F-Phe (20)}$, $\text{Ni}^{\text{II}}\text{-}(S)\text{-4-BrBPB-}(S)\text{-3-F-Phe (21)}$ և $(S)\text{-3-F-Phe (30)}$

$\text{R} = \text{CH}_2=\text{CH-CH}_2\text{-}$, $\text{Ni}^{\text{II}}\text{-}(S)\text{-2-BrBPB-}(S)\text{-}\alpha\text{-allyl-Gly (22)}$, $\text{Ni}^{\text{II}}\text{-}(S)\text{-3-BrBPB-}(S)\text{-}\alpha\text{-allyl-Gly (23)}$, $\text{Ni}^{\text{II}}\text{-}(S)\text{-4-BrBPB-}(S)\text{-}\alpha\text{-allyl-Gly (24)}$ և $(S)\text{-AllylGly (31)}$,

$\text{R} = \text{3,4-Cl}_2\text{-C}_6\text{H}_3\text{CH}_2\text{-}$, $\text{Ni}^{\text{II}}\text{-}(S)\text{-2-BrBPB-}(S)\text{-3,4-Cl}_2\text{-Phe (25)}$, $\text{Ni}^{\text{II}}\text{-}(S)\text{-3-BrBPB-}(S)\text{-3,4-Cl}_2\text{-Phe (26)}$, $\text{Ni}^{\text{II}}\text{-}(S)\text{-4-BrBPB-}(S)\text{-3,4-Cl}_2\text{-Phe (27)}$ և $(S)\text{-3,4-Cl}_2\text{-Phe (32)}$,

Ալկիլման ռեակցիաների ստերեոսելեկտիվությունը (*ee*) գնահատվել է քիրալային ԲԱՀՔ անալիզի մեթոդով՝ (S,S) - և (S,R) -դիաստերեոմեր կոմպլեքսների խառնուրդի աղաթվային քայքայման և առաջացած հիդրոլիզատի իոնափոխանակային աղազրկման արդյունքում առաջացած ամինաթթուների էնանտիոմերային մաքրության

որոշմամբ: Բացի դրանից, ալկիլման ռեակցիաների ստերեոսելեկտիվությունը որոշվել է նաև առաջացած դիաստերեոմեր կոմպլեքսների խառնուրդի ¹H ՄՄՌ սպեկտրադիտման անալիզի մեթոդով՝ N-բենզիլպրոլինի մնացորդի բենզիլային խմբի մեթիլենային պրոտոնների ազդանշանների ինտեգրալների հարաբերությամբ՝ 2.55-4.40 p.p.m. մարզում: Հետազոտությունները ցույց են տվել, որ ալկիլման ռեակցիաները առավել բարձր դիաստերեոսելեկտիվությամբ են ընթանում Ni^{II}-(S)-2-BrBPB-Gly կոմպլեքսի կիրառմամբ, ԴՄՖ-ի միջավայրում ալկիլող ռեագենտի և հիմքի համարժեք քանակության պայմաններում (ալկիլող ազենտ/հիմք = 1/1)¹⁴⁴: Հետևաբար կարելի է ենթադրել, որ մոդիֆիկացված Ni^{II}-(S)-2-BrBPB-Gly քիրալային կոմպլեքսի դեպքում (ինչպես դա ապացուցվել էր նախկինում Cl, F պարունակող նմանատիպ կոմպլեքսների հետազոտության արդյունքում) ալկիլման ռեակցիաների համեմատաբար արագ ընթացքը պայմանավորված է դրանցում առկա բարձր թերմոդինամիկական և էնանտիոսելեկտիվային գործոններով: Արդյունքները բերված են աղյուսակ 2-ում:

Աղյուսակ 2

Գլիցինի բրոմ պարունակող մոդիֆիկացված կոմպլեքսների C-ալկիլման արդյունքները ԴՄՖ-ում, ալկիլող ազենտ/NaOH = 1/1, t =25°C-ում

№	Գլիցինի կոմպլեքս	Ալկիլող ազենտ	Ժամ. րոպե	Ալկիլված կոմպլեքս	(S,S)/(S,R) (%), ^w	Ելքը (%), ^p
1	Ni ^{II} -(S)-2-BrBPB-Gly (7)	C ₆ H ₅ CH ₂ Br	26-28	13	98.0/2.0	80.0
2	-“-	2-F- C ₆ H ₄ CH ₂ Br	25-27	16	97.8/2.2	76.2
3	-“-	3-F- C ₆ H ₄ CH ₂ Br	20-22	19	97.6/2.4	81.5
4	-“-	CH ₂ =CH-CH ₂ -Br	25	22	96.6/3.4	75.0
5	-“-	3,4-Cl-C ₆ H ₃ CH ₂ Br	15-20	25	96.7/3.3	82.3
6	Ni ^{II} -(S)-3-BrBPB-Gly (8)	C ₆ H ₅ CH ₂ Br	45-48	14	97.3/2.7	68.1
7	-“-	2-F- C ₆ H ₄ CH ₂ Br	44-46	17	96.6/3.4	62.6

8	- “ -	3-F- C ₆ H ₄ CH ₂ Br	40-42	20	97.4/3.6	65.8
9	- “ -	CH ₂ =CH-CH ₂ -Br	40-44	23	96.3/3.6	65.0
10	- “ -	3,4-Cl-C ₆ H ₃ CH ₂ Br	43-49	26	95.7/4.3	61.3
11	Ni ^{II} -(S)-4-BrBPB-Gly (9)	C ₆ H ₅ CH ₂ Br	50-53	15	96.0/4.0	61.0
12	- “ -	2-F- C ₆ H ₄ CH ₂ Br	45-47	18	96.6/3.2	58.6
13	- “ -	3-F- C ₆ H ₄ CH ₂ Br	44-46	21	97.0/3.0	62.4
14	- “ -	CH ₂ =CH-CH ₂ -Br	45-49	24	96.6/3.4	75.0
15	- “ -	3,4-Cl-C ₆ H ₃ CH ₂ Br	52-53	27	96.7/3.3	72.9

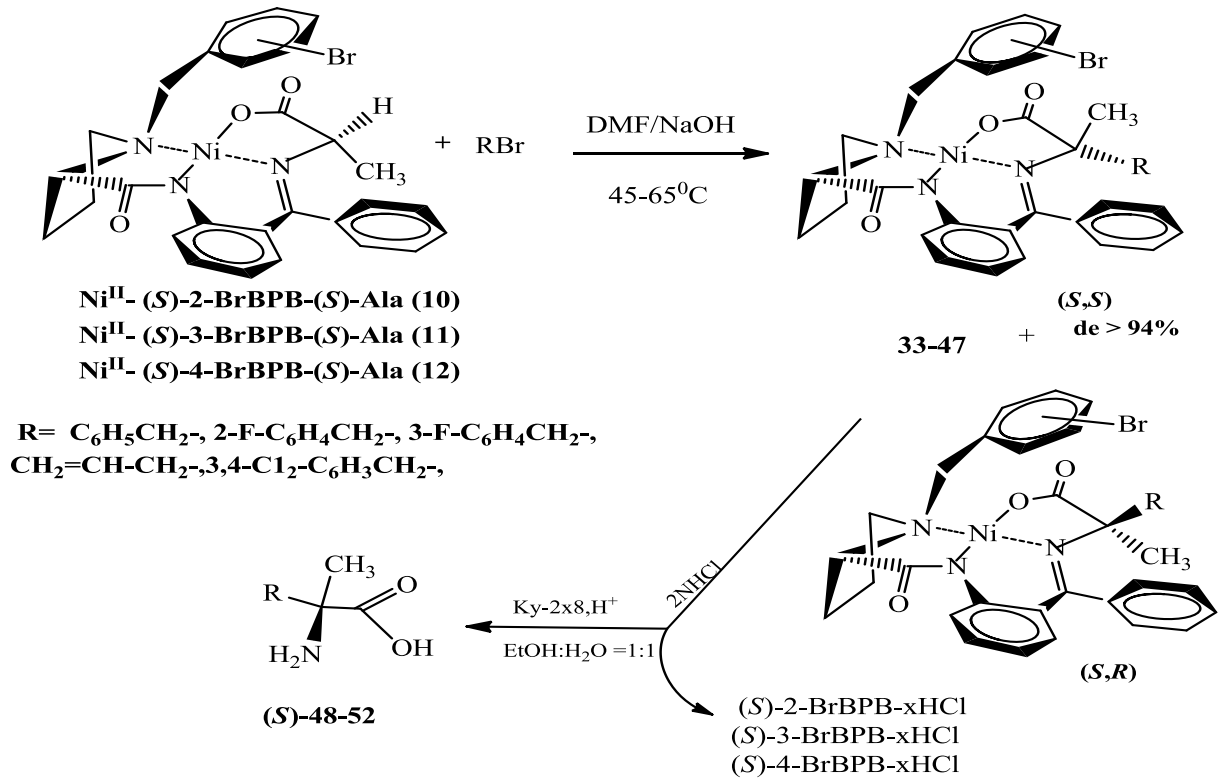
ա) Քիրալային ԲԱՀՔ անալիզի տվյալներ; բ) Քիմիական ելքը ալկիլման փուլում

Նման եղանակով իրականացվել են նաև ալանինի բրոմ պարունակող մոդիֆիկացված կոմպլեքսների (10-12) ամինաթթվային մնացորդների C-ալկիլման ասիմետրիկ ռեակցիաները՝ α-տեղակալված α-ամինաթթուների առաջացմամբ^{144,150,153}:

Ալկիլման ռեակցիաները հետազոտվել են ԴՄՖ/ΚΟΗ, ԴՄՖ/NaOH միջավայրերում, ինչպես սենյակային ջերմաստիճանում, այնպես էլ մինչև 40-45 °C տաքացման պայմաններում: Լավագույն արդյունքներ են արձանագրվել ռեակցիաները ԴՄՖ/NaOH միջավայրում, մինչև 45-50 °C տաքացման պայմաններում իրականացնելիս: Ալկիլման ռեակցիաների ընթացքին հետևել ենք ՆՇՔ մեթոդով [SiO₂,CHCl₃:CH₃COCH₃ (5:1)], ըստ ելային ալանինի կոմպլեքսների հետքերի անհետացման կամ ալկիլման արգասիք (S,S)- և (S,R)-դիաստերեոմեր կոմպլեքսների միջև հավասարակշռության հաստատման: Քանի որ ալանինի կոմպլեքսի դեպքում միջանկյալ աքիրալային հարթ կարբանիոնի առաջացումը, հետևաբար նաև (S,S)- և (S,R)-դիաստերեոիզոմերների տրանսֆորմացումը մեկը մյուսին բացառված է, ուստի դրանց ամինաթթվային մնացորդի ալկիլման ռեակցիաների ստերեոսելեկտիվությունը հսկվում է միայն կինետիկական գործոններով: Ալկիլման արգասիքների հիմնական դիաստերեոիզոմեր կոմպլեքսները (33-47) առանձնացվել են խառնուրդից քրոմատոգրաֆացմամբ [SiO₂, CHCl₃:CH₃COCH₃ (1:2)] և հետազոտվել դրանց կառուցվածքն ու բացարձակ կոնֆիգուրացիան ֆիզիկաքիմիական անալիզի ժամանակակից մեթոդներով: Ալանինի բրոմտեղակալված մոդիֆիկացված

կոմպլեքսների (**10-12**) սկիզբնական ռեակցիաների արգասիք (*S,S*)- և (*S,R*)-դիաստերեոիզոմերների հարաբերությունը որոշվել է քիրալային ԲԱՀՔ անալիզի մեթոդով՝ (*S,S*)- և (*S,R*)-դիաստերեոիզոմերների խառնուրդի աղաթթվային քայքայման և առաջացած հիդրոլիզատի խոնափոխանակային աղազրկման արդյունքում առաջացած ամինաթթուների էնանտիոմերային մաքրության որոշմամբ: Ալկիլման ռեակցիաների ընթացքը բերված է սխեմա 4-ում:

Սխեմա 4



Որտեղ՝ $\text{R} = \text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{-}, \text{Ni}^{\text{II}}\text{-}(S)\text{-}2\text{-BrBPB-}(S)\text{-}\alpha\text{-MePhe}$ (**33**), $\text{Ni}^{\text{II}}\text{-}(S)\text{-}3\text{-BrBPB-}(S)\text{-}\alpha\text{-MePhe}$ (**34**), $\text{Ni}^{\text{II}}\text{-}(S)\text{-}4\text{-BrBPB-}(S)\text{-}\alpha\text{-MePhe}$ (**35**) և (*S*)- $\alpha\text{-MePhe}$ (**48**);

$\text{R} = 2\text{-F-C}_6\text{H}_4\text{CH}_2\text{-}, \text{Ni}^{\text{II}}\text{-}(S)\text{-}2\text{-BrBPB-}(S)\text{-}\alpha\text{-Me-}2\text{-FPhe}$ (**36**), $\text{Ni}^{\text{II}}\text{-}(S)\text{-}3\text{-BrBPB-}(S)\text{-}\alpha\text{-Me-}2\text{-FPhe}$ (**37**), $\text{Ni}^{\text{II}}\text{-}(S)\text{-}4\text{-BrBPB-}(S)\text{-}\alpha\text{-Me-}2\text{-FPhe}$ (**38**) և (*S*)- $\alpha\text{-Me-}2\text{-FPhe}$ (**49**);

$\text{R} = 3\text{-F-C}_6\text{H}_4\text{CH}_2\text{-}, \text{Ni}^{\text{II}}\text{-}(S)\text{-}2\text{-BrBPB-}(S)\text{-}\alpha\text{-Me-}3\text{-FPhe}$ (**39**), $\text{Ni}^{\text{II}}\text{-}(S)\text{-}3\text{-BrBPB-}(S)\text{-}\alpha\text{-Me-}3\text{-FPhe}$ (**40**), $\text{Ni}^{\text{II}}\text{-}(S)\text{-}4\text{-BrBPB-}(S)\text{-}\alpha\text{-Me-}3\text{-FPhe}$ (**41**) և (*S*)- $\alpha\text{-Me-}3\text{-FPhe}$ (**50**);

$\text{R} = \text{CH}_2=\text{CH-CH}_2\text{-}, \text{Ni}^{\text{II}}\text{-}(S)\text{-}2\text{-BrBPB-}(S)\text{-}\alpha\text{-allyl-Ala}$ (**42**), $\text{Ni}^{\text{II}}\text{-}(S)\text{-}3\text{-BrBPB-}(S)\text{-}\alpha\text{-allyl-Ala}$ (**43**), $\text{Ni}^{\text{II}}\text{-}(S)\text{-}4\text{-BrBPB-}(S)\text{-}\alpha\text{-allyl-Ala}$ (**44**) և (*S*)- $\alpha\text{-allyl-Ala}$ (**51**);

$\text{R} = 3,4\text{-Cl}_2\text{-C}_6\text{H}_3\text{CH}_2\text{-}, \text{Ni}^{\text{II}}\text{-}(S)\text{-}2\text{-BrBPB-}(S)\text{-}\alpha\text{-Me-}3,4\text{-Cl}_2\text{Phe}$ (**45**), $\text{Ni}^{\text{II}}\text{-}(S)\text{-}3\text{-BrBPB-}(S)\text{-}\alpha\text{-Me-}3,4\text{-Cl}_2\text{Phe}$ (**46**), $\text{Ni}^{\text{II}}\text{-}(S)\text{-}4\text{-BrBPB-}(S)\text{-}\alpha\text{-Me-}3,4\text{-Cl}_2\text{Phe}$ (**47**) և (*S*)- $\alpha\text{-Me-}3,4\text{-Cl}_2\text{Phe}$ (**48**);

Cl₂Phe (52):

Բացի դրանից, ալկիլման ռեակցիաների ստերեոսելեկտիվությունը որոշվել է նաև առաջացած դիաստերեոմեր կոմպլեքսների խառնուրդի ¹H ՄՄՌ սպեկտրադիտման անալիզի մեթոդով՝ N-բենզիլպրոլինի մնացորդի բենզիլային խմբի մեթիլենային պրոտոնների ազդանշանների ինտեգրալների հարաբերությամբ՝ 2.55-4.40 p.p.m. մարզում: Արդյունքները բերված են աղյուսակ 3-ում:

Աղյուսակ 3

Ni^{II}-(S)-2-BrBPB-(S)-Ala, Ni^{II}-(S)-3-BrBPB-(S)-Ala և Ni^{II}-(S)-4-BrBPB-(S)-Ala

կոմպլեքսների C-ալկիլման արդյունքները ԴՄՖ-ում, ալկիլող ազենտ/NaOH = 3/1, t = 55-60 °C

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

14	-“-	$\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{Br}$	575	44	93.4/6.6	49.1
15	-“-	$3,4-\text{Cl}-\text{C}_6\text{H}_3\text{CH}_2\text{Br}$	860	47	93.7/7.3	60.4

ա) Քիրալային FԱՀՔ անալիզի տվյալներ; բ) Քիմիական ելքը ակտիվման փուլում

Ալկիլման ռեակցիաների ստերեոսելեկտիվության նվազումն ու C-ալկիլման ռեակցիաների տևողության մեծացումը հավանաբար պայմանավորված է բրոմ պարունակող կոմպլեքսներում ինչպես CH-թթվայնության նվազմամբ, այնպես էլ տարածական գործոններով:

Ամփոփելով բրոմ պարունակող նոր մոդիֆիկացված քիրալային օժանդակ ռեագենտների [(S)-2-BrBPB, (S)-3-BrBPB, (S)-4-BrBPB] և ամինաթթուների հետ Շիֆի հիմքով Ni^{2+} իոնի առաջացրած կոմպլեքսների C-ալկիլման արդյունքները, կարող ենք պնդել, որ ինչպես ռեակցիաների ստերեոսելեկտիվության ($ee = 92-95\%$), այնպես էլ դրանց տևողության տեսանկյունից ($\tau=35-75$ ր), դրանք զգալիորեն զիջում են նախկինում սինթեզված Cl, F տեղակալիչներ պարունակող նմանատիպ կոմպլեքսների տվյալներին ($ee > 98\%$, $\tau = 3-25$ ր) և ելնելով աղյուսակ 2 և 3-ում բերված տվյալներից, միայն (S)-2-BrBPB քիրալային օժանդակ ռեագենտի ամինաթթվային կոմպլեքսները կարելի է երաշխավորել ոչ սպիտակուցային ամինաթթուների պրեպարատիվ քանակներով ասիմետրիկ սինթեզի համար:

Ընդհանրացնելով մոնոհալոգեն տեղակալված մոդիֆիկացված քիրալային օժանդակ ռեագենտների հետ Ni^{II} իոնի առաջացրած հարթ քառակուսային կոմպլեքսներում ամինաթթվային մնացորդների C-ալկիլման ռեակցիաների արդյունքները, ակնհայտ է դառնում, որ քիրալային ռեագենտի N-բենզիլպրոլինի մնացորդի ֆենիլային օղակ էլեկտրոակցեպտոր (Cl, F, Br) տեղակալիչների ներմուծումը, հատկապես ֆենիլային օղակի *օրթո* դիրքում, առավելագույնս է խթանում ասիմետրիկ ռեակցիաների ընթացքը: Եվ օրինաչափ է, որ ալկիլման ռեակցիաների ժամանակ առավել բարձր արդյունքներ են արձանագրվել (S)-2-BrBPB օժանդակ ռեագենտի ամինաթթվային կոմպլեքսների դեպքում: Ուստի կարող ենք պնդել, որ հալոգեն տեղակալիչ պարունակող մոդիֆիկացված քիրալային ամինաթթվային կոմպլեքսների ստերեոսելեկտիվային հատկություններն ու դրանց արդյունավետությունը զգալիորեն

կախված են հալոգեն տեղակալիչի էլեկտրաբացասականությունից և տեղակալման դիրքից և նվազում են հետևյալ շարքով. (S)-2-FBPB>(S)-2-CBPB>(S)-2-BrBPB:

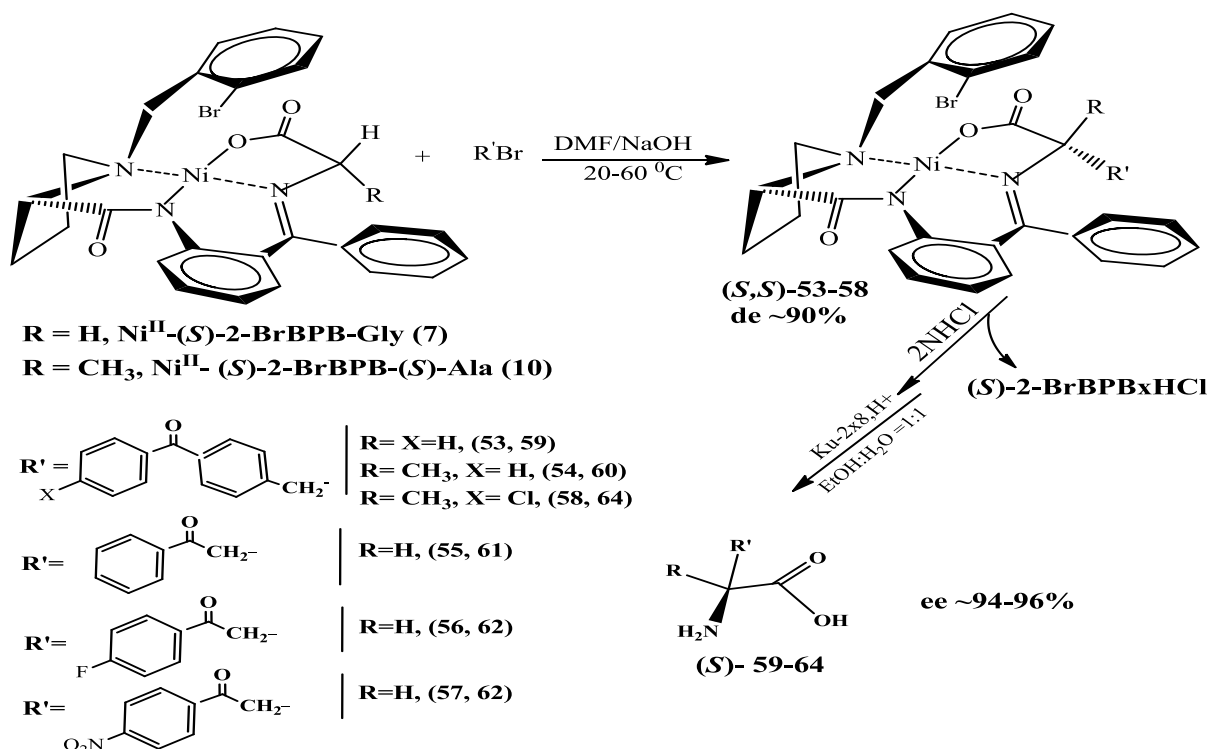
3.3. Բրոմ պարունակող մոդիֆիկացված կոմպլեքսների հետազոտումը β-բենզոիլֆենիլ տեղակալիչ պարունակող α-ամինապրոպիոնաթթվի նոր ածանցյալների սինթեզի ռեակցիաներում

Հետազոտության այս փուլը նվիրված է բժշկական պրակտիկայում լայնորեն կիրառվող β-բենզոիլֆենիլ տեղակալիչ պարունակող պրոպիոնաթթվի α-ամինապրոպիոնաթթվային էնանտիոմերապես հարուստ (ee > 95%) նոր ածանցյալների սինթեզին, նպատակ ունենալով ստանալ պոտենցիալ ցավազրկող հատկություններով օժտված ազդեցիկներ, որոնք հետագայում *in vitro* և *in vivo* փորձարկումներից հետո կարող են կիրառվել ինչպես արդեն կիրառվող, այնպես էլ նոր ստեղծվելիք անալգետիկների բաղադրության մեջ:

Որպես հետազոտության հիմնական օբյեկտ են ընտրվել, ալկիլման ռեակցիաներում առավել արդյունավետ 2-BrBPB քիրալային օժանդակ ռեագենտի ամինաթթվային (Gly, Ala) կոմպլեքսները: Որպես ալկիլող ռեագենտներ օգտագործվել են *p*-բենզոիլֆենիլբրոմմեթան, բենզոիլբրոմմեթան, *p*-ֆտորբենզոիլբրոմմեթան, *p*-նիտրոբենզոիլբրոմմեթանը: Ռեակցիաների ընթացքին հետևում են ՆՇՔ մեթոդով [SiO₂, CHCl₃:CH₃COCH₃ (3:1)], ըստ էլային կոմպլեքսների հետքերի անհետացման և ալկիլման արգասիք դիաստերեոիզոմերային կոմպլեքսների միջև թերմոդինամիկական հավասարակշռության հաստատման: Ալկիլման արգասիքների հիմնական դիաստերեոիզոմեր կոմպլեքսները (53-58) առանձնացվել են խառնուրդից քրոմատոգրաֆացմամբ [SiO₂, CHCl₃:CH₃COCH₃ (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 ¹H ՄՄՌ սպեկտրադիտման անալիզի մեթոդով՝ N-բենզիլպրոլինի մնացորդի բենզիլային խմբի մեթիլենային պրոտոնների ազդանշանների ինտեգրալների հարաբերությամբ՝ 2.55-4.40 p.p.m. մարզում: Ալկիլման ռեակցիաների ընթացքը բերված է սխեմա 5-ում, իսկ արդյունքներն՝ աղյուսակ 4-ում և փորձական մասում:

Բենզոիլֆենիլ և ֆենոլիլ խմբեր պարունակող նոր սինթեզված **59-64** ամինապրոպիոնաթթվի ածանցյալները, ինչպես նաև 25-ից ավել վիրտուալ կառուցվածքի α -ամինապրոպիոնաթթվի զանազան ածանցյալներ, որպես պոտենցիալ ցավազրկող հասկոլոյամբ օժտված ազլիկոններ *in vitro* հետազոտվել են լարմամբ բացվող նատրիումական անցուղիների լավագույն մոդելներից 3rwo *Arcobacter butzleri* *hkn*՝ համակարգչային մոդելավորման DOCKING ծրագրով:

Մխեսնա 5



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

R = CH₃, R' = 4'-Cl-C₆H₄(CO)C₆H₅CH₂-, (S)-2-Me-3-(4'-Bz-Ph)Ala (**64**);

Աղյուսակ 4

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

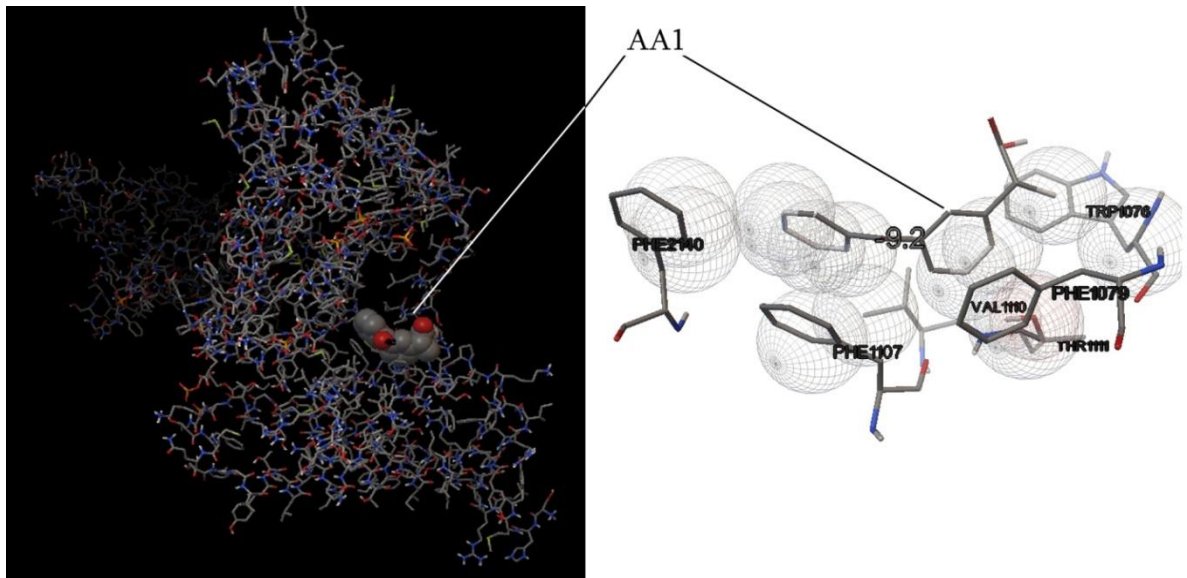
№	Ելային կոմպլեքս	Ալկիլող ազեևտ	Ժամ. րոպե	Ալկիլված կոմպլեքս	(S,S)/(S,R) (%), ^ա	Ելքը (%), ^բ
1	Ni ^{II} -(S)-2-BrBPB-Gly (7)	C ₆ H ₅ (CO)C ₆ H ₅ CH ₂ -	72-74	53	95./5.0	60.5
2	-“-	C ₆ H ₅ (CO)CH ₂ -	43-45	55	96.0/4.0	64.3
3	-“-	4-F-C ₆ H ₄ (CO)CH ₂ -	55-57	56	96.5/3.5	63.2
4	-“-	4-NO ₂ -C ₆ H ₄ (CO)CH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

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

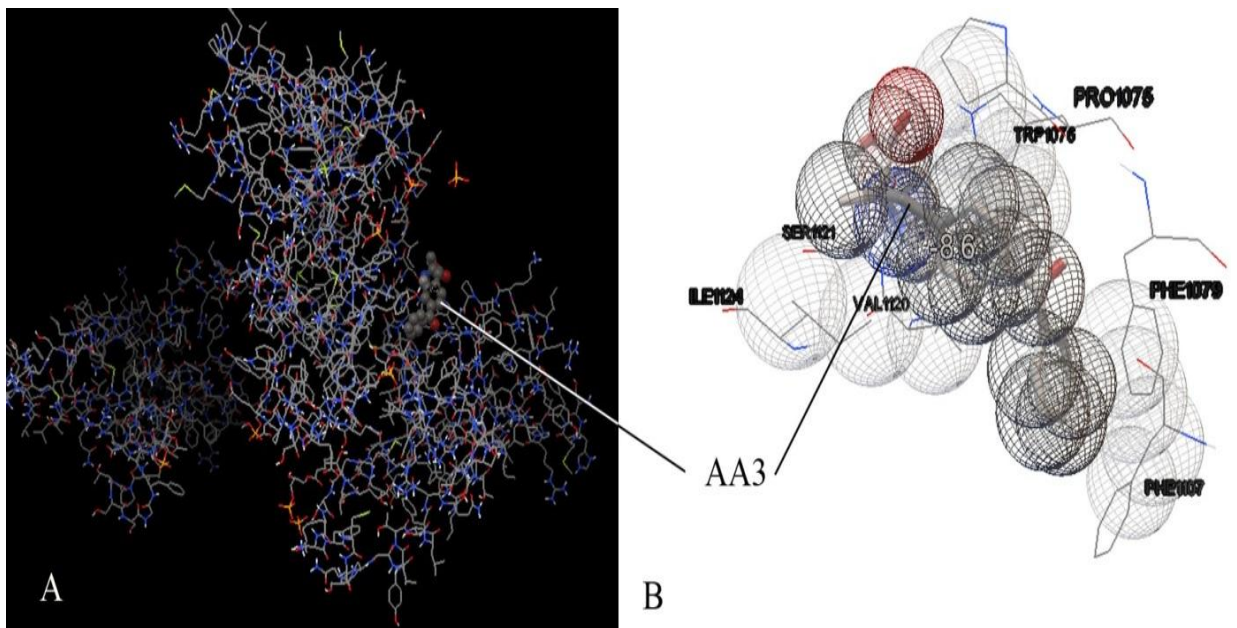
Այդ միացությունների համար որոշվել են նատրիումական անցուղու հետ կապի էներգիան (ΔG_0) և համեմատել այն հայտնի ցավազրկողներ “Ketonal” և “Deksalgine” պրեպարատների բաղադրության ակտիվ ազդիկոնի՝ (S)-2-(3-բենզոիլֆենիլ)պրոպիոնաթթվի հետ ունեցած կապի էներգիայի հետ: Պարզվել է, որ հետազոտվող ռեցեպտորի հետ առավել էֆեկտիվ են կապվում (S)-2-ամինապրոպիոնաթթվի այն ածանցյալները, որոնք β -դիրքում պարունակում են 4-բենզոիլֆենիլ տեղակալիչ: Պարզվել է նաև, որ 2-ամինապրոպիոնաթթվի β -(4-բենզոիլֆենիլ) տեղակալիչ պարունակող ածանցյալներից (աղ. 5, AA3 և AA5) 3-բենզոիլ տեղակալիչ պարունակողին անցնելիս, նկատվում է ΔG_0 -ի արժեքի նվազում: Դա ևս անուղղակիորեն հաստատում է, որ պոտենցյալ ցավազրկող հատկությամբ օժտված կլինեն 2-ամինապրոպիոնաթթվի այն ածանցյալները, որոնք α կամ β դիրքում պարունակում են բենզոիլֆենիլ տեղակալիչ: Արդյունքները բերված են աղյուսակ 5 և 6-ում և 2-4 նկարներում:

Ամինաթթվային լիգանդների և 3rw0 *Arcobacter butzleri* ռեցեպտորի հաստվածների
միջև կապի էներգիայի և դիսոցիան հաստատունների արժեքները

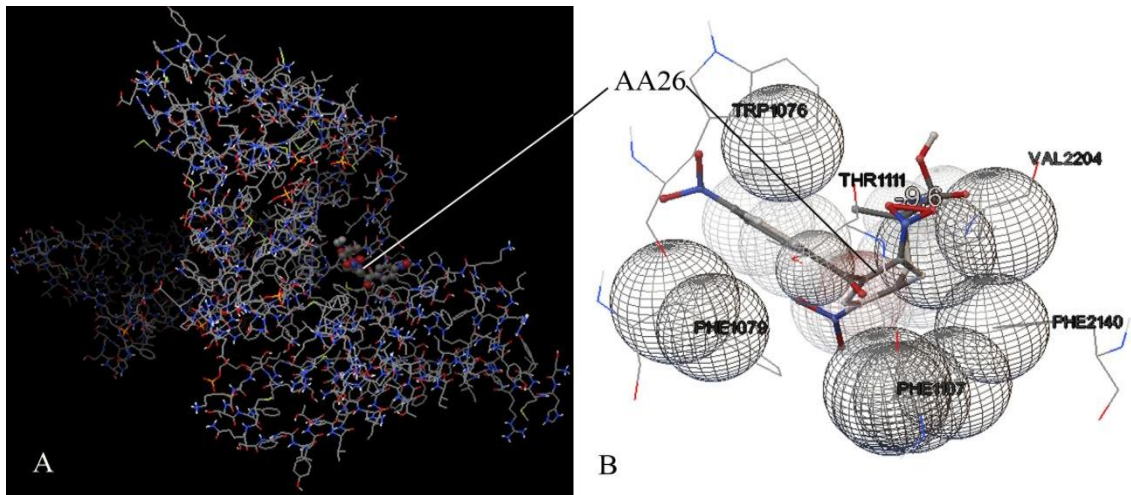
Ligand		pdb_3rw0	
		ΔG_o , kcal/mol	K_D , mM
AA1	(S)-2-(3-benzoylphenyl)propanoic acid	-9.2	0.00018
AA2	(R)-2-(3-benzoylphenyl)propanoic acid	-9.4	0.00013
AA3	(S)-3-(4-benzoylphenyl)-2-amino-2-methylpropanoic acid	-8.6	0.00050
AA4	(R)- 3-(4-benzoylphenyl)-2-amino-2-methylpropanoic acid	-8.0	0.00137
AA5	(S)- 3-(4-benzoylphenyl)-2-aminopropanoic acid	-8.3	0.00082
AA6	(S)- 3-(4-benzoyl)-2-aminopropanoic acid	-6.1	0.03378
AA7	(S)- 3-(4-benzoyl-2-hydroxyphenyl)-2-amino-2-methylpropanoic acid	-7.7	0.00227
AA8	(S)-3-(4-benzoyl-3-hydroxyphenyl)- 2-amino -2-methylpropanoic acid	-7.9	0.00162
AA9	(S)- 3-[4-(2'-hydroxybenzoyl)phenyl]- 2-amino-2-methylpropanoic acid	-8.5	0.00059
AA10	(S)- 3-[4-(3'-hydroxybenzoyl)phenyl]-2-amino-2-methylpropanoic acid	-8.7	0.00042
AA11	(S)- 3-[4-(4'-hydroxybenzoyl)phenyl]- 2-amino-2-methylpropanoic acid	-8.1	0.00116
AA12	(S)-3-[4-(2',4'-dihydroxybenzoyl)phenyl]-2-amino -2-methylpropanoic acid	-7.8	0.00192
AA13	(S)-3-[4-(3',4'-dihydroxybenzoyl)phenyl]-2-amino-2-methylpropanoic acid	-7.9	0.00162
AA14	(S)-3-[4-(4'-hydroxybenzoyl)-2,5-dihydroxyphenyl]-2-amino 2-methylpropanoic acid	-7.5	0.00318
AA15	(S)-3-[4-(2'-hydroxybenzoyl)-2-hydroxyphenyl]-2-amino-2-methylpropanoic acid	-8.0	0.00137
AA16	(S)-3-[4-(2'-hydroxybenzoyl)-3-hydroxy phenyl]-2-amino-2-methylpropanoic acid	-8.0	0.00137
AA17	(S)-3-[4-(2'-hydroxybenzoyl)-2,5-dihydroxy phenyl]-2-amino-2-methylpropanoic acid	-8.1	0.00116
AA18	(S)-3-[4-(2',4'-dihydroxybenzoyl)-2,5-dihydroxyphenyl]-2-amino-2-methylpropanoic ac.	-7.5	0.00318
AA19	(S)- 3-(4-benzoyl-2-nitrophenyl)-2-amino-2-methylpropanoic acid	-8.7	0.00042
AA20	(S)-3-(4-benzoyl-3-nitrophenyl)-2-amino-2-methylpropanoic acid	-7.5	0.00318
AA21	(S)- 3-[4-(2'-nitrobenzoyl)phenyl]-2-amino-2-methylpropanoic acid	-7.9	0.00162
AA22	(S)- 3-[4-(3'-nitrobenzoyl)phenyl]-2-amino-2-methylpropanoic acid	-8.6	0.00050
AA23	(S)- 3-[4-(4'-nitrobenzoyl)phenyl]-2-amino-2-methylpropanoic acid	-8.9	0.00030
AA24	(S)-3-[4-(4'-nitrobenzoyl)- 2-nitrophenyl]-2-amino-2-methylpropanoic acid	-8.0	0.00137
AA25	(S)-3-[4-(4'-nitrobenzoyl)-4-nitrophenyl]-2-amino-2-methylpropanoic acid	-8.0	0.00137
AA26	(S)-3-[4-(4'-nitrobenzoyl)-2,5-dinitrophenyl]-2-amino-2-methylpropanoic acid	-9.6	0.00009
AA27	(S)-3-[4-(2'-nitrobenzoyl)-2-nitrophenyl]-2-amino-2-methylpropanoic acid	-7.8	0.00192
AA28	(S)-3-[4-(2'-nitrobenzoyl)-3-nitrophenyl]-2-amino-2-methylpropanoic acid	-7.5	0.00318
AA29	(S)-3-[4-(2'-nitrobenzoyl)-2,5-dinitrophenyl]-2-amino-2-methylpropanoic acid	-7.1	0.00625
AA30	(S)-3-[4-(2',4'-dinitrobenzoyl)-2,5-dinitrophenyl]-2-amino-2-methylpropanoic acid	-7.5	0.00318



Նկար 2. 3rw0 *Arcobacter butzleri* ռեցեպտորի հատվածների և (S)-2-(3-բենզոփենիլ)պրոպիլոնաթթվի միջև կապերի բնույթը, որտեղ A–ն նատրիումական անցուղու հետ լիգանդի փոխազդեցությունն է արտահայտում, իսկ B –ն՝ փոխազդեցության եղանակը



Նկար 3. 3rw0 *Arcobacter butzleri* ռեցեպտորի հատվածների և (S)-2-ամինո-2-մեթիլ-3-(4-բենզոփենիլ)պրոպիլոնաթթվի միջև կապերի բնույթը, որտեղ A-ն նատրիումական անցուղու հետ լիգանդի փոխազդեցությունն է արտահայտում, իսկ B–ն՝ փոխազդեցության եղանակը



Նկար 4. 3rw0 *Arcobacter butzleri* ռեցեպտորի հատվածների և (S)-2-ամինո-2-մեթիլ-3-(4-նիտրոբենզոիլֆենիլ)պրոպիոնաթթվի միջև կապերի բնույթը

Աղյուսակ 6

Լիգանդների փոխազդեցությունը 3rw0 *Arcobacter butzleri* նատրիումական անցուղու հետ

AA1	AA2	AA3	AA4	AA26
-	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

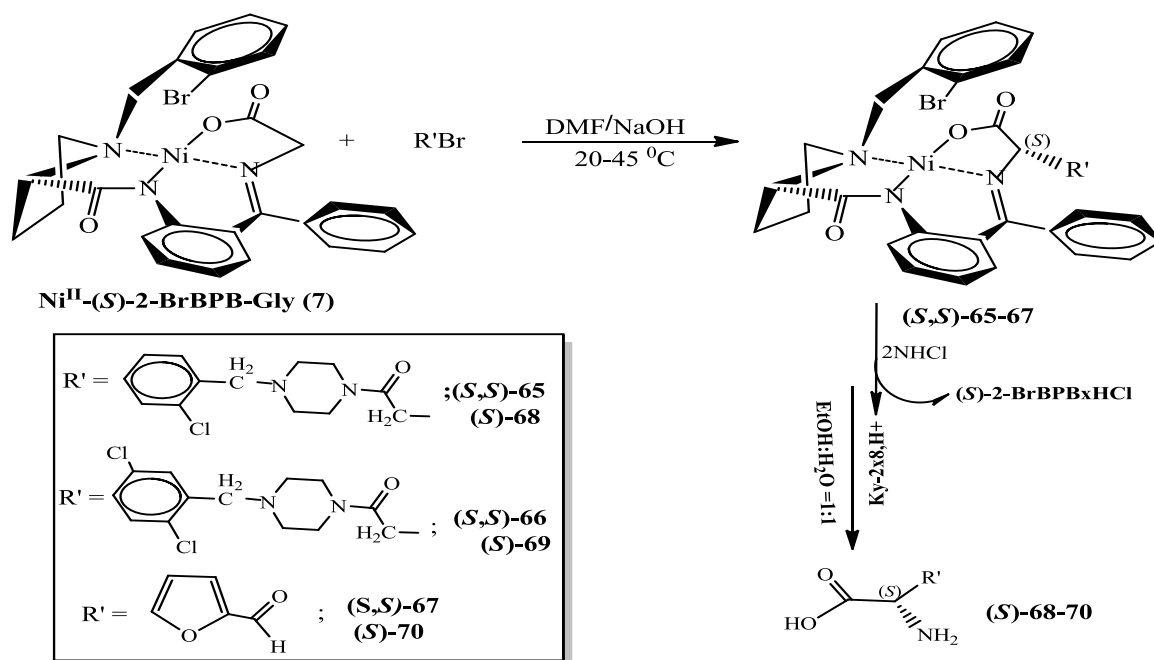
Բենզոիլֆենիլ տեղակալված AA3, AA5 և AA6 ամինաթթուները մասնակիորեն հետազոտվել են նաև *in vivo* պայմաններում (տես հավելված 2):

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

Ինչպես և β -դիրքում բենզոիլֆենիլ տեղակալիչ պարունակող α -ամինապրոպիոնաթթվի ածանցյալների ասիմետրիկ սինթեզի ռեակցիաներում, այնպես էլ պիպերազինային և ֆուրիլային հետերոցիկլեր պարունակող պրոպիոնաթթվի նոր ածանցյալների ստացման նպատակով հետազոտվել է միայն $\text{Ni}^{\text{II}}\text{-(S)-2-BrBPB-Gly}$ կոմպլեքսը:

Ալկիլման ռեակցիաներն ալանինի 10 կոմպլեքսի կիրառմամբ ընթանում էին 10%-ի սահմաններում, որն անհնարին է դարձնում (S)- 65-68 ամինաթթուների α -մեթիլ տեղակալված նմանակների անջատումը, ուստի սխեմա 6-ում և աղյուսակ 7-ում բերվում են միայն $\text{Ni}^{\text{II}}\text{-(S)-2-BrBPB-Gly}$ կոմպլեքսով հետազոտության արդյունքները:

Սխեմա 6

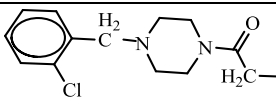
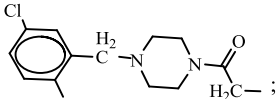
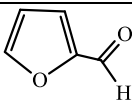


Ռեակցիաների ընթացքին հետևում են ՆՇՔ մեթոդով $[\text{SiO}_2, \text{CHCl}_3:\text{CH}_3\text{COCH}_3 (3:1)]^{\wedge}$ ըստ էլային կոմպլեքսի հետքի անհետացման և ալկիլման արգասիք դիաստերեոիզոմերային կոմպլեքսների միջև թերմոդինամիկական հավասարակշռության հաստատման: Ալկիլման ռեակցիաների արգասիք (S,S) - և (S,R) -դիաստերեոիզոմերների հարաբե-

րությունը որոշվել է առաջացած դիաստերեոմեր կոմպլեքսների խառնուրդի ^1H ՄՄՌ սպեկտրադիտման անալիզի մեթոդով՝ N-բենզիլպրոլինային մնացորդի բենզիլային խմբի մեթիլենային պրոտոնների ազդանշանների ինտեգրալների հարաբերությամբ՝ 2.55-4.40 p.p.m. մարզում: Արդյունքները բերված են աղյուսակ 7-ում:

Աղյուսակ 7

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

№	Ելային կոմպլեքս	Ալկիլող ազենտ	Ժամ. րոպե	Ալկիլված կոմպլեքս	(S,S)/(S,R) (%), ^{ա)}	Ելքը (%), ^{բ)}
1	Ni^{II} -(S)-2-BrBPB-Gly (7)		85-87	65	96./4.0	62.0
2	-“-	 ;	90-95	66	96.0/4.0	57.1
3	-“-		80-82	67	90.0/10.0	60.0

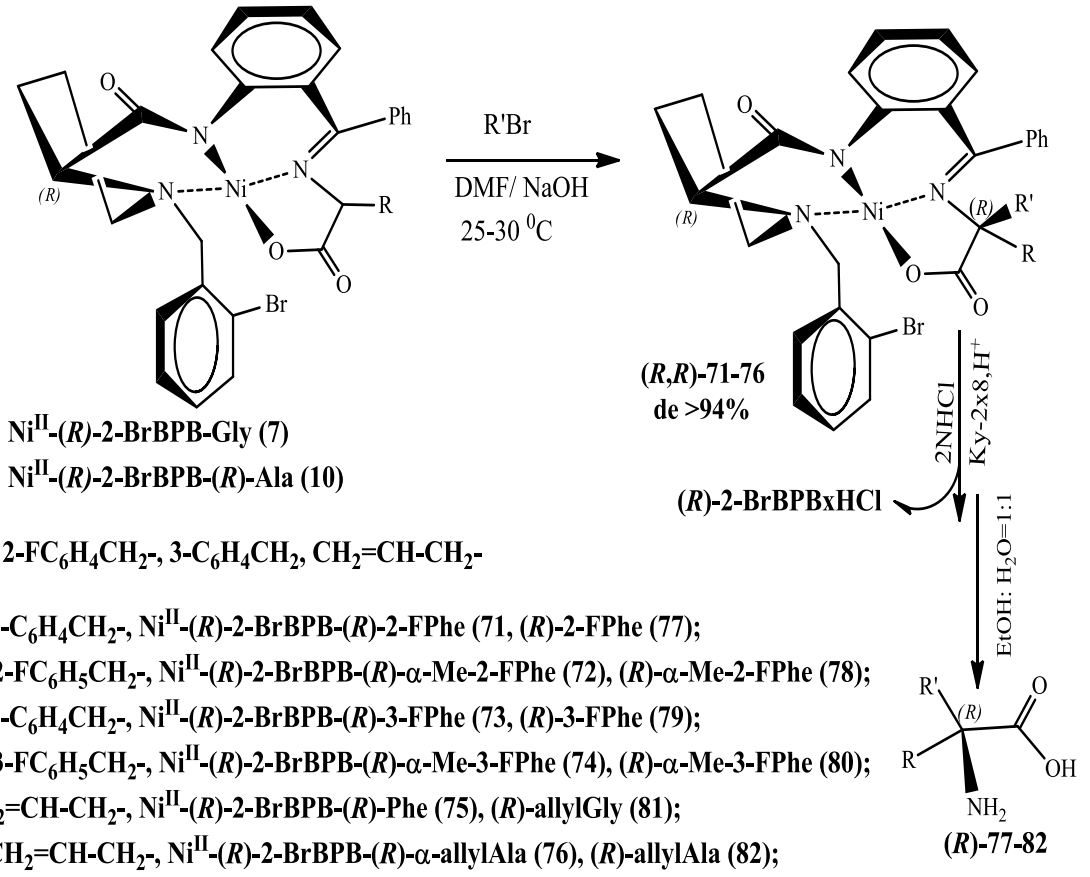
ա) ՄՄՌ ^1H անալիզի տվյալներ ; բ) Քիմիական ելքը ակիլման փուլում:

3.5. (R)- α -ամինաթթուների ասիմետրիկ սինթեզ

Հաշվի առնելով բրոմ պարունակող (S)-2-BrBPB, (S)-3-BrBPB և (S)-4-BrBPB քիրալային օժանդակ ռեագենտների C-ակիլման ռեակցիաների արձանագրված արդյունքները, սույն գլխում ևս, օպտիկապես ակտիվ α -տեղակալված (R)- α -ամինաթթուների ասիմետրիկ սինթեզի համար հետազոտվել են միայն (R)-2-BrBPB քիրալային օժանդակ ռեագենտի և գլիցին ու ալանին ամինաթթուների Շիֆի հիմքերի հետ Ni^{II} իոնի առաջացրած կոմպլեքսները: Որպես ակիլող ռեագենտներ օգտագործվել են ալիլբրոմիդ և *օրթո* ու *մետա* ֆտոր տեղակալված բենզիլ բրոմիդներ: Ալկիլման ռեակցիաների ընթացքը բերված է սխեմա 7-ում, իսկ արդյունքները՝ աղյուսակ 8-ում: Միջինացված տվյալներով (R,R)-դիաստերեոմերների էնանտիոմերային ավելցուկը գերազանցում է 94%-ը, ինչը հնարավորություն է ընձեռում (R)-2-BrBPB քիրալային օժանդակ ռեագենտի կոմպլեքսներն օգտագործել (R)- α -ամինաթթուների ասիմետրիկ

սինթեզի ռեակցիաներում:

Միսնա 7



Աղյուսակ 8

$\text{Ni}^{\text{II}}\text{-(R)-2-BrBPB-Gly (7)}$ և $\text{Ni}^{\text{II}}\text{-(R)-2-BrBPB-(R)-Ala (10)}$ կոմպլեքսների C-ակիլման արդյունքները FUS/NaOH միջավայրում

№	Ելային կոմպլեքս	Ալկիլող ագենտ	Ժամ. րոպե	Ալկիլված կոմպլեքս	(R,R)/(R,S) (%), ^{ա)}	Ելք, %, ^{բ)}
1	$\text{Ni}^{\text{II}}\text{-(R)-2-BrBPB-Gly (7)}$	2-F- $\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_2\text{Br}$	40-42	71	97.0/3.0	68.0
2	-"-	3-F- $\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_2\text{Br}$	38-40	73	95.5/4.5	72.3
3	-"-	$\text{CH}_2=\text{CH-CH}_2\text{-Br}$	31-33	75	97.5/2.5	70.1
4	$\text{Ni}^{\text{II}}\text{-(R)-2-BrBPB-(R)-Ala(10)}$	2-F- $\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_2\text{Br}$	250	72	97.2/2.8	65.0
5	-"-	3-F- $\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_2\text{Br}$	245	74	96.5/3.5	72.3
6	-"-	$\text{CH}_2=\text{CH-CH}_2\text{-Br}$	270	76	97.0/3.0	82.2

ա) 1 H ՄՄՌ միջինացված տվյալներ, բ) կոմպլեքսների քիմիական ելքը ակիլման փուլում:

Բրոմ տեղակալված մոդիֆիկացված $\text{Ni}^{\text{II}}\text{-(S)-2-BrBPB-Gly}$, $\text{Ni}^{\text{II}}\text{-(S)-3-BrBPB-Gly}$, $\text{Ni}^{\text{II}}\text{-(S)-4-BrBPB-Gly}$ կոմպլեքսները հետազոտվել են նաև արդեհիդների հետ արդուլային կոնդենսման ասիմետրիկ ռեակցիաներում (տես հավելված 1):

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

ԳԼՈՒԽ 4. ՓՈՐՁՆԱԿԱՆ ՄԱՍ

4.1. Սարքավորումները

Մինթեզված բոլոր նյութերի ^1H ՄՄՌ սպեկտրները արձանագրվել են ՀՀ ԳԱԱ Մոլեկուլի կառույցի ուսումնասիրման կենտրոնում “Varian Mercury-300” սարքի վրա, որպես արտաքին ստանդարտ կիրառելով C_6D_6 : Ներքին ստանդարտի HMDS-ի համեմատ, բոլոր քիմիական շեղումները բերվել են p.p.m.-ով:

Նոր սինթեզված բրոմ պարունակող բոլոր քիրալային օժանդակ ռեագենտների, կոմպլեքսների և նպատակային ամինաթթուների տեսակարար օպտիկական պտույտի ու դրանց հալման կետերի արժեքները չափվել են ՀՀ ԳԱԱ “Հայկենսատեխնոլոգիա” ԳԱԿ ՊՈԱԿ-ի “Ասիմետրիկ սինթեզի” լաբորատորիայում՝ “Perkin-Elmer 314” և “Elektrothermal” սարքերի միջոցով:

Մինթեզված բոլոր նոր ամինաթթուների էնանտիոմերային մաքրությունը (ee) նույնպես որոշվել է ՀՀ ԳԱԱ “Հայկենսատեխնոլոգիա” ինստիտուտի “Ֆիզիկաքիմիական անալիզի” լաբորատորիայում, օգտագործելով բարձր ճնշումային հեղուկային քրոմատոգրաֆիայի (HPLC) անալիզի մեթոդը՝ Waters 2695 Separations Module (USA) սարքի օգտագործմամբ: Որպես սորբենտ կիրառվել է Diaspher-110-Chirasil-E-Յ (6.0 mkm, 4 mm x 250 mm), իսկ որպես մոբիլ ֆազ՝ 20%-MeOH-80%-0.1M $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$:

Մինթեզված բոլոր միացությունների էլեմենտային անալիզը նույնպես կատարվել է “Հայկենսատեխնոլոգիա” ԳԱԿ ՊՈԱԿ-ի ինստիտուտի “Ֆիզիկաքիմիական անալիզի” լաբորատորիայում՝ “EURO EA Elemental Analyzer” սարքի միջոցով:

Ալանինի բրոմ պարունակող մոդիֆիկացված կոմպլեքսների ռենտգենկառուցվածքային անալիզն իրականացվել է ՌԴ ԳԱԱ Ա. Ն. Նեամեյանովի անվան էլեմենտ-օրգանական միացությունների ինստիտուտում (ք. Մոսկվա):

4.2. Օգտագործված նյութեր և ռեակտիվներ

Աշխատանքի ընթացքում օգտագործվել են “Alldrich” և “Реахим” ֆիրմաների արտադրության ռեակտիվներ և լուծիչներ՝ DMF, CH_3OH , CHCl_3 , CH_3CN , CH_3COOH , HCl, CH_3COCH_3 , CH_2Cl_2 , $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{Br}$, $\text{CH}_2=\text{CHCH}_2\text{Br}$, $\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_2\text{Br}$, 2-Br- $\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_2\text{Br}$, 3-Br- $\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_2\text{Br}$, 4-Br- $\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_2\text{Br}$, 2-F- $\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_2\text{Br}$, 3-F- $\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_2\text{Br}$, 4-F- $\text{C}_6\text{H}_4\text{-(CO)-CH}_2\text{Br}$, $\text{C}_6\text{H}_5\text{-(CO)-C}_6\text{H}_5$, 4- $\text{NO}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{-(CO)-C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{Br}$, $\text{C}_2\text{H}_5\text{O}_2$: Օգտագործվել են նաև ՌԴ արտադրու-

թյան Ky-2x8 (H⁺) տեսքի խեժ, ինչպես նաև “Կենսաստեխնոլոգիա” ԳՀԻ ՓԲԸ արտադրության ամինաթթուներ (Gly, Ala, Pro և այլն), “Pharmacal Fine Chemicals” ֆիրմայի արտադրության L 40/100 սիլիկազել, “Silufol” և ”Merck” ֆիրմաների ՆՇՔ թիթեղներ:

Բոլոր լուծիչները օգտագործելուց առաջ մաքրվել են հայտնի մեթոդներով¹⁵⁵: Նատրիումի մեթիլատի լուծույթները պատրաստվել են արգոնի միջավայրում, սառեցման պայմաններում, բացարձակ CH₃OH-ի մեջ ավելացնելով մետաղական նատրիումի տաշեղներ: Ստացված մեթիլատի կոնցենտրացիան որոշվել է տիտրմամբ:

4.3. Մոդիֆիկացված քիրալային օժանդակ ռեագենտների սինթեզը

4.3.1. Բրոմ պարունակող (S)-N-բենզիլպրոլինների սինթեզը

Այդ նպատակով 40 մլ իզոպրոպանոլի մեջ լցված 10.2գ (0.09 մոլ) (S)- կամ (R)-պրոլինի սուսպենզիայի վրա ավելացվում է 15.2գ (0.27մոլ) KOH և 40-50 °C-ում խառնում մինչև համասեռ լուծույթի ստացվելը: Դրանից հետո 30 րոպեի ընթացքում կաթիլ-կաթիլ ավելացվում է 0.108մոլ համապատասխան բրոմ տեղակալված բենզիլբրոմիդը և խառնումը շարունակում սենյակային ջերմաստիճանում ևս 15 ժամ: Հետո ռեակցիոն խառնուրդը չեզոքացվում է 6N HCl-ով մինչև pH=6-7, ավելացնում 25մլ CHCl₃ և թողնում 10-12 ժամ: Այնուհետև անջատվում է առաջացած նստվածքը (KCl), լվանում քլորոֆորմով և օրգանական ֆրակցիաների թորումից առաջացած մնացորդը վերաբյուրեղացնում ացետոնից և չորացնում օդում:

(S)-N-(2-բրոմբենզիլ)պրոլին-(S)-2-BrBP (1): T_{հալ}=163-165 °C; [α]_D²⁰ = -19.1 (c =1.0, EtOH): Գտնվել է (%): C, 60.35; H, 5.56; N, 5.92: C₁₂H₁₄O₂NBr: Հաշվվել է (%): C, 60.13; H, 5.89; N, 5.84: ¹H ՄՄՌ սպեկտր (δ, p.p.m.): 1.86-2.11 (3H, m, β-, 2γ-H Pro); 2.35 (1H, m, β-H Pro); 2.99 (1H, m, δ-H Pro); 3.26 (1H, m, δ-H Pro); 3.98 (1H, dd, α-H Pro, ³J=8.8 Hz, ³J=6.5 Hz); 4.23 (1H, d, NCH₂Ar, ²J=13.9 Hz); 4.39 (1H, d, NCH₂Ar, ²J=13.9 Hz); 7.23 (1H, t., d., C₆H₄, ³J=7.6, ³J=7.6, ⁴J=1.9 Hz), 7.38 (1H,t.,d., C₆H₄, ³J=7.6, ³J=7.6, ⁴J=1.4Hz), 7.56 (1H, dd., ³J=8.0, ⁴J=1.4 Hz), 7.53 (1H, dd., ³J=7.7, ⁴J=1.9Hz):

¹³C: 22.1 (γ-CH₂Pro), 27.9 (β- CH₂Pro), 52.9 (δ- CH₂Pro), 56.3 (N-CH₂), 65.1 (α- CH₂Pro), 123.9 (C-1 C₆H₄) և 127.2, 129.4, 131.9, 132.2 (C-3, C-4, C-5, C-6, C₆H₄), 134.0 (լայն C-2 C₆H₄), 171.5 (COOH):

(S)-N-(3-բրոմբենզիլ)պրոլին-(S)-3-BrBP (2): T_{հալ}=145-147 °C; [α]_D²⁰ = -21.0 (c =1.0, EtOH): Գտնվել է (%): C, 60.43; H, 5.58; N, 5.81: C₁₂H₁₄O₂NBr: Հաշվվել է (%): C, 60.13; H,

5.89; N, 5.84: ¹H ՄՄՌ սպեկտր (δ, p.p.m.): 1.90-2.14 (3H, m, β-, 2γ-H Pro); 2.33 (1H, m, β-H Pro); 2.91 (1H, dt, δ-H Pro, ²J=9.8 Hz, ³J=8.1 Hz); 3.26 (1H, dt, δ-H Pro, ²J=9.8 Hz, ³J=6.0 Hz); 3.91 (1H, dd, α-H Pro, ³J=8.8 Hz, ³J=6.4 Hz); 4.22 (1H, d, NCH₂Ar, ²J=13.9 Hz); 4.40 (1H, d, NCH₂Ar, ²J=13.9 Hz); 7.26-7.39 (3H, m, H-Ar); 7.78 (1H, dd, H-Ar, ³J=6.8 Hz, ⁴J=2.6 Hz):

(S)-N-(4-բրոմֆենիլ)պրոլին-(S)-4-BrBP (3): T_{հալ} = 184-186 °C; [α]_D²⁰ = -17.6 (c = 1.0, EtOH): Գտնվել է (%): C, 60.48; H, 5.62; N, 5.73: C₁₂H₁₄O₂NBr: Հաշվվել է (%): C, 60.13; H, 5.89; N, 5.84: ¹H ՄՄՌ սպեկտր (δ, p.p.m.): 1.92-2.18 (3H, m, β-, 2γ-HPro); 2.33 (1H, m, β-HPro); 2.91 (1H, dt, δ-HPro, ²J=9.8 Hz, ³J=8.1 Hz); 3.26 (1H, dt, δ-HPro, ²J=9.8 Hz, ³J=6.0 Hz); 3.91 (1H, dd, α-H Pro, ³J=8.8 Hz, ³J=6.4 Hz); 4.22 (1H, d, NCH₂Ar, ²J=13.9 Hz); 4.40 (1H, d, NCH₂Ar, ²J=13.9 Hz); 7.26-7.39 (3H, m, H-Ar); 7.78 (1H, dd, Ar, ³J=6.8 Hz, ⁴J=2.6 Hz):

4.3.2. Բրոմ պարունակող քիրալային օժանդակ ռեագենտների սինթեզը

150 մլ մեթիլեն քլորիդում գտնվող 0.33 մոլ (S)-2-BrBP (1), (S)-3-BrBP (2) կամ (S)-4-BrBP (3) բենզիլպրոլինների սուսպենզիայի վրա, 10-15 րոպեում, խառնման պայմաններում 0°C-ում ավելացվում է 69 գ (0.33 մոլ) PCl₅: Այդ ընթացքում ռեակցիոն խառնուրդի ջերմաստիճանը բարձրանում է մինչև +5 °C: Խառնուրդի ջերմաստիճանն իջեցվում է մինչև 0°C և ոչ մեծ բաժիններով ավելացվում 65.1 գ (0.33 մոլ) 2-ամինոբենզոֆենոնը: Սենյակային ջերմաստիճանում ռեակցիոն խառնուրդը խառնվում է ևս 15 ժամ՝ մինչև 2-ամինաբենզոֆենոնի հետքի լրիվ անհետացումը: Ռեակցիայի ընթացքին հետևում են ՆՇՔ մեթոդով [SiO₂, C₆H₆/(C₂H₅)₂O=1/1]: Հետո ռեակցիոն խառնուրդը գոլորշիացվում է մնացորդային ճնշման տակ, իսկ յուղանման զանգվածը հաջորդաբար մշակվում ացետոնով և ջրով: Առաջացված նստվածքը լուծում են 50 մլ 12N HCl-ում, նստացվում 150 մլ ջրով և անջատում (S)-2-BrBPB (4), (S)-3-BrBPB (5), (S)-4-BrBPB (6) քիրալային ռեագենտների բյուրեղները՝ հիդրոքլորիդների տեսքով: Ստացված բյուրեղները չորացվում են վակուում չորացուցիչ պահարանում՝ 30-40 մմ սս. մնացորդային ճնշման տակ 50 °C-ում:

(S)-N-(2-բենզոիլֆենիլ)-1-(2-բրոմֆենիլ)պիրոլիդին-2-կարբոքսամիդ, (S)-2-BrBPB (4): T_{հալ} = 163-165 °C; [α]_D²⁰ = -32.4 (c = 1.0, EtOH): Գտնվել է (%): C, 64.85; H, 5.06; N, 7.05 C₂₅H₂₃O₂NBr: Հաշվվել է (%): C, 64.79; H, 4.96; N, 6.91: ¹H ՄՄՌ սպեկտր (δ, p.p.m.): 1.78-1.96 (3H, m, β-, 2γ-H Pro); 2.26 (1H, m, β, γ-CH₂ Pro); 2.47 (1H, m, δ-CH₂ Pro); 3.26 (1H, m, δ-CH₂ Pro); 3.34 (1H, dd, α-H Pro, ³J=9.6 Hz, ³J=4.3 Hz); 3.86 (2H, s, NCH₂); 6.98-7.74 (12H, m,

H-Ar);8.48 (1H, dd, H-Ar, $^3J=8.4$, $^4J=1.2\text{Hz}$), 11.26(1H, s, NH):

^{13}C : 23.7($\gamma\text{-CH}_2\text{Pro}$),30.2 ($\beta\text{-CH}_2\text{Pro}$),53.4 ($\delta\text{-CH}_2\text{Pro}$), 58.3 (N- CH_2),67.9 ($\alpha\text{-CH Pro}$),120.-138.8 (C-arom), 172.3 (CONH), 196.6 (CO):

(S)-N-(2-բենզոիլֆենիլ)-1-(3-բրոմբենզիլ)պիրոլիդին-2-կարբոքսամիդ, (S)-3-BrBPB (5): $T_{\text{հալ}}=141\text{-}142\text{ }^\circ\text{C}$; $[\alpha]_D^{20} = -37.6$ ($c = 1.0$, EtOH): Գտնվել է (%). C, 64.91; H, 5.12; N, 7.10: $\text{C}_{25}\text{H}_{23}\text{O}_2\text{NBr}$: Հաշվվել է (%): C, 64.79; H, 4.96; N, 6.91: $^1\text{H NMR}$ սպեկտր (δ , p.p.m.): 1.81-2.00 (3H, m, $\beta\text{-}$, $2\gamma\text{-H Pro}$); 2.29 (1H, m, β , $\gamma\text{-CH}_2\text{ Pro}$);2.53 (1H, m, $\delta\text{-CH}_2\text{ Pro}$);3.31(1H, m, $\delta\text{-CH}_2\text{ Pro}$); 3.37 (1H, dd, $\alpha\text{-H Pro}$, $^3J=9.5\text{ Hz}$, $^3J=4.4\text{ Hz}$);3.94 (2H, s, NCH_2); 7.04-7.19 (8H, m, H-Ar); 7.84 (4H, m, H-Ar);8.57 (1H, dd, H-Ar, $^3J=8.5$, $^4J=1.3\text{Hz}$), 11.36(1H, s, NH):

^{13}C : 23.9 ($\gamma\text{-CH}_2\text{Pro}$), 30.4 ($\beta\text{-CH}_2\text{Pro}$), 53.5 ($\delta\text{-CH}_2\text{Pro}$), 58.1 (N- CH_2), 70.3 ($\alpha\text{-CH Pro}$), 120.-138.6 (C-arom), 171.8 (CONH), 196.7 (CO):

(S)-N-(2-բենզոիլֆենիլ)-1-(4-բրոմբենզիլ)պիրոլիդին-2-կարբոքսամիդ, (S)-4-BrBPB (6): $T_{\text{հալ}}=133\text{-}136\text{ }^\circ\text{C}$; $[\alpha]_D^{20} = -29.5$ ($c = 1.0$, EtOH): Գտնվել է (%). C, 64.60; H, 5.16; N, 7.18: $\text{C}_{25}\text{H}_{23}\text{O}_2\text{NBr}$: Հաշվվել է (%): C, 64.79; H, 4.96; N, 6.91: $^1\text{H NMR}$ սպեկտր (δ , p.p.m): 1.78-1.93 (3H, m, $\beta\text{-}$, $2\gamma\text{-H Pro}$); 2.26 (1H, m, β , $\gamma\text{-CH}_2\text{ Pro}$); 2.51 (1H, m, $\delta\text{-CH}_2\text{ Pro}$); 3.30 (1H, m, $\delta\text{-CH}_2\text{ Pro}$); 3.39 (1H, dd, $\alpha\text{-H Pro}$, $^3J=9.5\text{ Hz}$, $^3J=4.4\text{ Hz}$); 3.90 (2H, s, NCH_2); 7.08-7.21 (9H, m, H-Ar); 7.86 (3H, m, H-Ar); 8.54 (1H, dd, H-Ar, $^3J=8.4$, $^4J=1.4\text{Hz}$), 11.37 (1H, s, NH):

^{13}C : 24.1 ($\gamma\text{-CH}_2\text{Pro}$), 30.2 ($\beta\text{-CH}_2\text{Pro}$), 53.4 ($\delta\text{-CH}_2\text{Pro}$), 58.1 (N- CH_2), 70.2 ($\alpha\text{-CH Pro}$), 118.-136.6 (C-arom), 169.2 (CONH), 197.2 (CO):

4.4. Ni^{2+} իոնի հետ ամինաթթուների և բրոմպարունակող մոդիֆիկացված քիրալային օժանդակ ռեագենտների Շիֆի հիմքերի կոմպլեքսների սինթեզը

150մլ մեթանոլում լուծված 0.1մոլ (S)-2-BrBPB (4) կամ (S)-3-BrBPB (5) կամ (S)-4-BrBPB (6) քիրալային ռեագենտների սուսպենզիային ավելացվում է 15գ (0.2մոլ) գլիցին կամ 18գ (R,S)-ալանին, 58.2գ (0.2մոլ) $\text{Ni}(\text{NO}_3)_2 \times 6\text{H}_2\text{O}$ և 100մլ մեթանոլում լուծված 44.8գ (0.8մոլ) KOH: Ստացված խառնուրդը 55-60 $^\circ\text{C}$ -ում խառնվում է 1 ժամ (ալանինի կոմպլեքսի դեպքում՝ 1.5 ժամ): Ռեակցիայի ընթացքին հետևում են ՆՇՔ մեթոդով [SiO_2 , $\text{CHCl}_3/(\text{CH}_3)_2\text{CO}=1/1$] ըստ էլային քիրալային ռեագենտի հետքի անհետացման (ՈւՄ լույսի տակ): Ռեակցիան ավարտելուց հետո խառնուրդը չեզոքացվում է սառցաքացախաթթվով, մինչև pH=5-6 և նստրացվում ջրով: Առաջացած նստվածքը ֆիլտրում են, անհրաժեշտության դեպքում, դրանք վերաբյուրեղացնում ացետոնից:

Ni^{II}-(S)-2-BrBPB-Gly (7): T_{hull} = 140-142 °C; [α]_D²⁰ = +1473.33 (c = 0.3, MeOH): Գտնվել է, (%): C, 56.29; H, 4.08; N, 7.11. C₂₇H₂₄BrN₃O₃Ni: Հաշվվել է, (%): C 56.18; H 4.16; N 7.28: ¹H ՄՄՄ սպեկտր (δ, p.p.m): 2.09-2.19 (2H, m, γ-H_a Pro և δ-H_a, Pro); 2.54 (1H, m, β-H_a, Pro); 2.78 (1H, m, β-H_b, Pro); 3.42 (1H, m, γ-H_b, Pro); 3.52 (1H, dd, ³J=10.7, ³J=6.0, α-H Pro); 3.65 (1H, m, δ-H_b, Pro); 3.66 (1H, d, ²J=20.0, CH₂CO); 3.74 (1H, d, ²J=20.0, CH₂CO); 4.02 (1H, d, ²J=12.9, CH₂Ar); 4.54 (1H, d, ²J=12.9, CH₂Ar); 6.70 (1H, ddd, ³J=8.2, ³J=6.9, ⁴J=1.1, H-4, C₆H₄); 6.80 (1H, ddd, ³J=8.2, ⁴J=1.7, H-3, C₆H₄); 6.98 (1H, m, C₆H₅); 7.12-7.22 (3H, m, H-Ar); 7.39 (1H, td, ³J= 7.5, ⁴J=1.2, C₆H₄Br), 7.46-7.57 (3H, m, H-Ar); 7.60 (1H, dd, ³J= 8.1, ⁴J=1.2, C₆H₄Br); 8.18 (1H, dd ³J= 8.7, ⁴J=1.1, H-6, C₆H₄); 8.29 (1H, dd, ³J= 7.7, ⁴J=1.6, C₆H₄Br):

Ni^{II}-(S)-3-BrBPB-Gly (8): T_{hull} = 169-171 °C; [α]_D²⁰ = +1296.13 (c = 0.28, MeOH): Գտնվել է (%) : C 56.35; H 4.03; N 7.19. C₂₇H₂₄BrN₃O₃Ni: Հաշվվել է (%) : C, 56.18; H, 4.16; N, 7.28: ¹HՄՄՄ սպեկտր (δ, p.p.m): 2.07-2.16 (2H, m, γ-H_a Pro և δ-H_a, Pro); 2.58 (1H, m, β-H_a, Pro); 2.79 (1H, m, β-H_b, Pro); 3.46 (1H, m, γ-H_b, Pro); 3.54 (1H, dd, ³J=10.7, ³J=5.9, α-H Pro); 3.63 (1H, m, δ-H_b, Pro); 3.68 (1H, d, ²J=20.1, CH₂CO); 3.74 (1H, d, ²J=20.0, CH₂CO); 4.04 (1H, d, J=12.9, CH₂Ar); 4.55 (1H, d, ²J=12.9, CH₂Ar); 6.71 (1H, ddd, ³J=8.1, ³J=6.9, ⁴J=1.0, H-4, C₆H₄); 6.83 (1H, dd, ³J=8.1, ⁴J=1.6, H-3, C₆H₄); 7.00 (1H, m, C₆H₅); 7.14-7.26 (m, 3H, H-Ar); 7.41 (1H, td, ³J= 7.5, ⁴J=1.3, C₆H₄Br), 7.49-7.62 (3H, m, H-Ar); 7.64 (1H, dd, ³J= 8.1, ⁴J=1.3, C₆H₄Br); 8.18 (1H, dd, ³J= 8.8, ⁴J=1.2 H-6, C₆H₄); 8.29 (1H, dd, ³J=7.8, ⁴J=1.7, C₆H₄Br).

Ni^{II}-(S)-4-BrBPB-Gly (9): T_{hull} = 184-186 °C; [α]_D²⁰ = +1406.40 (c = 0.4, MeOH): Գտնվել է (%) : C 56.25; H 4.11; N 7.21: C₂₇H₂₄BrN₃O₃Ni: Հաշվվել է (%) : C 56.18; H 4.16; N 7.28: ¹HՄՄՄ սպեկտր (δ, p.p.m): 2.11-2.27 (2H, m, γ-H_a Pro և δ-H_a, Pro); 2.51 (1H, m, β-H_a, Pro); 2.74 (1H, m, β-H_b, Pro); 3.39 (1H, m, γ-H_b, Pro); 3.50 (1H, dd, ³J=10.7, ³J=6.1, α-H Pro.); 3.66 (1H, m, δ-H_b, Pro); 3.64 (1H, d, ²J=20.0, CH₂CO); 3.73 (1H, d, ²J=20.0, CH₂CO); 4.01 (1H, d, ²J=12.9, CH₂Ar); 4.52 (1H, d, ²J=12.9, CH₂Ar); 6.69 (1H, ddd, ³J=8.2, ³J=6.9, ⁴J=1.1, H-4, C₆H₄); 6.81 (1H, dd, ³J=8.2, ⁴J=1.7, H-3, C₆H₄); 6.97 (1H, m, C₆H₅); 7.13-7.25 (3H, m, H-Ar); 7.37 (1H, td, ³J = 7.5, ⁴J=1.1, C₆H₄Br), 7.52-7.58 (3H, m, H-Ar); 7.63 (1H, dd, ³J= 8.1, ⁴J=1.2, C₆H₄Br); 8.16 (1H, dd, ³J= 8.7, ⁴J=1.1, H-6, C₆H₄); 8.32 (1H, dd, ³J= 7.7, ⁴J=1.6, C₆H₄Br.):

Ni^{II}-(S)-2-BrBPB-(S)-Ala (10): T_{hull} = 308-310 °C; [α]_D²⁰ = +3385.0 (c = 0.1, MeOH): Գտնվել է (%) : C, 56.80; H, 4.27; N, 7.20: C₂₅H₂₃O₃NBr: Հաշվվել է (%) : C, 56.88; H, 4.40; N, 7.11: ¹H ՄՄՄ սպեկտր (δ, p.p.m.): 1.57 (3H, d, CH₃, ³J= 6.9); 2.10 (1H, m, δ-H_a, Pro); 2.26 (1H, m, γ-H_a, Pro); 2.64 (1H, m, β-H_a, Pro); 2.96 (1H, m, β-H_b, Pro); 3.51 (1H, m, δ-H_b, Pro); 3.58 (1H,

dd, α -H Pro, $^3J=11.0$ Hz, $^3J=6.2$); 3.72 (1H, m, γ -H_b, Pro); 3.86 (1H, q., CHCH₃, $^3J=6.9$); 3.89 (1H, d, CH₂Ar, J=12.9); 4.47 (1H, d., CH₂Ar, J=12.9); 6.61-6.70 (2H, m., H-3, H-4, C₆H₄); 6.96 (1H, m, C₆H₅); 7.07-7.16 (2H, m, H-Ar); 7.27 (1H, m, H-Ar); 7.34 (1H, td, C₆H₄Br, $^3J=7.5$, $^4J=1.2$); 7.42-7.56 (4H, m, H-Ar); 8.00 (1H, dd, H-6, C₆H₄, $^3J=8.6$, $^4J=1.2$); 8.21 (1H, dd, C₆H₄Br, $^3J=7.6$, $^4J=1.6$):

Ni^{II}-(S)-3-BrBPB-(S)-Ala (11): T_{հալ} = 268-270 °C; $[\alpha]_D^{20} = +2815.3$ (c = 0.1, MeOH):
Գտնվել է (%): C, 56.79; H, 4.29; N, 7.24: C₂₅H₂₃O₃NBr: Հաշվվել է (%): C, 56.88; H, 4.40; N, 7.11: ¹H ՄՄՌ սպեկտր (δ, p.p.m.): 1.59 (3H, d, CH₃, $^3J=6.9$); 2.09 (1H, m, δ -Ha, Pro); 2.27 (1H, m, γ -H_a, Pro); 2.64 (1H, m, β -H_a, Pro); 3.05 (1H, m, β -H_b, Pro); 3.51 (1H, m, δ -H_b, Pro); 3.60 (1H, dd, α -H Pro, $^3J=11.0$ Hz, $^3J=6.2$); 3.72 (1H, m, γ -H_b, Pro); 3.86 (1H, q., CHCH₃, $^3J=6.9$); 3.91 (1H, d, CH₂Ar, J=12.9); 4.47 (1H, d., CH₂Ar, J=12.9); 6.61-6.70 (2H, m., H-3, H-4, C₆H₄); 6.96 (1H, m, C₆H₅); 7.07-7.16 (2H, m, H-Ar); 7.27 (1H, m, H-Ar); 7.34 (1H, td, C₆H₄Br, $^3J=7.5$, $^4J=1.2$); 7.42-7.56 (4H, m, H-Ar); 8.00 (1H, dd, H-6, C₆H₄, $^3J=8.6$, $^4J=1.2$); 8.21 (1H, dd, C₆H₄Br, $^3J=7.6$, $^4J=1.6$):

Ni^{II}-(S)-4-BrBPB-(S)-Ala (12): T_{հալ} = 223-225 °C; $[\alpha]_D^{20} = +2939.1$ (c = 0.1, MeOH):
Գտնվել է (%): C, 56.89; H, 4.20; N, 7.27: C₂₅H₂₃O₃NBr: Հաշվվել է (%): C, 56.88; H, 4.40; N, 7.11: ¹H ՄՄՌ սպեկտր (δ, p.p.m.): 1.58 (3H, d, CH₃, $^3J=6.9$); 2.10 (1H, m, δ -Ha, Pro); 2.26 (1H, m, γ -H_a, Pro); 2.64 (1H, m, β -H_a, Pro); 3.00 (1H, m, β -H_b, Pro); 3.51 (1H, m, δ -H_b, Pro); 3.58 (1H, dd, α -H Pro, $^3J=11.0$ Hz, $^3J=6.2$); 3.72 (1H, m, γ -H_b, Pro); 3.86 (1H, q., CHCH₃, $^3J=6.9$); 3.89 (1H, d, CH₂Ar, J=12.9); 4.47 (1H, d., CH₂Ar, J=12.9); 6.61-6.70 (2H, m., H-3, H-4, C₆H₄); 6.96 (1H, m, C₆H₅); 7.07-7.16 (2H, m, H-Ar); 7.27 (1H, m, H-Ar); 7.34 (1H, td, C₆H₄Br, $^3J=7.5$, $^4J=1.2$); 7.42-7.56 (4H, m, H-Ar); 8.07 (1H, dd, H-6, C₆H₄, $^3J=8.6$, $^4J=1.2$); 8.24 (1H, dd, C₆H₄Br, $^3J=7.6$, $^4J=1.6$):

4.4.1. Ռենտգենկառուցվածքային հետազոտություններ

Բրոմ պարունակող նոր սինթեզված ալանինի **10** կոմպլեքսի կառուցվածքն ու բացարձակ կոնֆիգուրացիան լրացուցիչ հաստատվել է ռենտգենկառուցվածքային անալիզի մեթոդով: Տվյալների ստացման համար իրականացվել է ռենտգենյան ճառագայթների հաշվառում *SADABS* ծրագրի հիման վրա¹⁴⁴: Բյուրեղի կառուցվածքը որոշվել է ուղղակի մեթոդներով և ճշտվել փոքր քառակուսիների լիամատրիցային մեթոդով, ջրածնից տարբեր ատոմների համար՝ անիզոտրոպ մոտավորությամբ: **10** կոմպլեքսի բացարձակ կառուցվածքը որոշվել է նաև Ֆլեկի պարամետրերի ճշգրտման

շնորհիվ, որը հավասար է 0.001(9): Ջրածնի ատոմների դիրքը որոշվել է երկրաչափորեն և ճշգրտվել իզոտրոպ մոտավորությամբ: Ցույց է տրվել, որ $\text{Ni}^{\text{II}}\text{-(S)-2-BrBPB-(S)-Ala}$ կոմպլեքսի բյուրեղները ռոմբիկ են և ունեն $P2_12_12_1$ տարածական խմբավորում, երբ $T = 100\text{K}$: $a = 9.2859(6) \text{ \AA}$, $b = 10.0121(7) \text{ \AA}$, $c = 25.9971(18) \text{ \AA}$, $V = 2417.0(3) \text{ \AA}^3$, $Z=4$, $d_{\text{расч}} = 1.625 \text{ г/см}^3$, $F(000) = 1208$, $\mu = 2.493 \text{ мм}^{-1}$:

Էլեմենտար բջջի տվյալներն ու 28326 անդրադարձումների (6984 անկախ անդրադարձում, R_{int}) ինտենսիվությունը չափվել են Bruker SMART 1K CCD ($T = 100 \text{ K}$, $\lambda(\text{MoK}\alpha)$ գրաֆիտային մոնոքրոմատոր, $\theta_{\text{max}} = 30^\circ\varphi$ և ω -սկանավորում ունեցող ավտոմատ դիֆրակտոմետրի վրա՝ $\theta_{\text{max}} = 30^\circ$: Բոլոր հաշվարկները կատարվել են *SHEL XTL* կոմպլեքս ծրագրի հիման վրա:

4.5. Ալկիլ հալոգենիդներով գլիցինի և ալանինի Br-պարունակող մոդիֆիկացված կոմպլեքսների ալկիլման ընդհանուր մեթոդը

Դիմերիլֆորմամիդի միջավայրում 7-12 կոմպլեքսների լուծույթներին, արգոնի մթնոլորտում ավելացվում է թարմ մանրացված պինդ NaOH-ը և համապատասխան քանակի ալկիլհալոգենիդը: Այդ ընթացքում ռեակցիոն խառնուրդը դառնում է մուգ բալանման: Արգոնի մթնոլորտում և սենյակային ջերմաստիճանում (անհրաժեշտության դեպքում 40-50 °C) լուծույթի խառնվելը շարունակում են մինչև ելային կոմպլեքսի լրիվ տրանսֆորմացումը ալկիլման արգասիք կոմպլեքսի: Ռեակցիայի ընթացքին հետևում են ՆՇՔ մեթոդով $[\text{SiO}_2, \text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{COOC}_2\text{H}_5=1/4]$ ըստ ելային կոմպլեքսի հետքի անհետացման: Ռեակցիան ավարտվելուց հետո խառնուրդը չեզոքացվում է խիտ սառցաքացախաթթվով և նոսրացվում ջրով: Այնուհետև դիաստերեոմեր կոմպլեքսների նստվածքը ֆիլտրվում և լվացվում է ջրով: Ալանինի կոմպլեքսի ալկիլման դեպքում առաջացած դիաստերեոմեր կոմպլեքսների խառնուրդի ոչ մեծ քանակ ($\sim 0.5\text{g}$) քրոմատոգրաֆացվում է պրեպարատիվ ՆՇՔ մեթոդով $[20 \times 30 \text{ սմ}, \text{SiO}_2, \text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{COOC}_2\text{H}_5 = 1/4]$: Անջատված հիմնական դիաստերեոմեր կոմպլեքսների կառուցվածքն ու բացարձակ կոնֆիգուրացիան որոշվել է սպեկտրադիտման անալիզի մեթոդներով: Ալկիլման ռեակցիաների դիաստերեոմերային ստերեոսելեկտիվությունը (de) որոշվել է արգասիք կոմպլեքսների խառնուրդի թթվային հիդրոլիզից անջատված ամինաթթվային խառնուրդի (առանց վերաբյուրեղացման) ԲՄՄՔ անալիզմամբ:

Ni^{II}-(S)-2-BrBPB-(S)-Phe (13): $T_{\text{huq}} = 140-142\text{ }^{\circ}\text{C}$; $[\alpha]_D^{20} = +1473.33$ ($c = 0.3$, MeOH):
Գտնվել է (%): C, 61.29; H, 4.40; N, 6.38: $\text{C}_{34}\text{H}_{30}\text{BrN}_3\text{O}_3\text{Ni}$: Հաշվվել է (%): C, 61.19; H, 4.49; N,
6.29: ^1H ՄՄՌ սպեկտր (δ , p.p.m): 1.73 (1H, m, $\gamma\text{-H}_a$ Pro); 1.89 (1H, m, $\delta\text{-H}_a$ Pro); 2.30-2.50 (3H,
m, $\gamma\text{-H}_b$, $\beta\text{-H}_a$, H_b Pro); 2.82 (1H, dd, $J=13.7$, $J=5.4$, $\underline{\text{CH}_2\text{CH}}$); 3.09 (1H, dd, $J=13.7$, $J=4.5$, $\underline{\text{CH}_2\text{CH}}$);
3.11 (1H, m, $\delta\text{-H}_b$ Pro); 3.38 (1H, dd, $\alpha\text{-H}$ Pro, $J=9.9$, $J=7.0$); 3.75 (1H, d, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{Br}$, $J=12.9$);
4.24 (1H, dd, $\underline{\text{CHCH}_2}$, $J=5.4$, $J= 4.5$); 4.34 (1H, d, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{Br}$, 6.65-6.71 (2H, m, H-3,4, C_6H_4);
6.84 (1H, br.d, C_6H_5 , $J= 7.7$); 7.04 և 7.10-7.20 (1H և 3H, m, Ar); 7.26-7.34 (2H, m, Ar); 7.37-7.59
(7H, m, Ar); 8.15 (1H, d, H-6, C_6H_4 , $J= 8.7$); 8.20 (1H, dd, H-3, $\text{C}_6\text{H}_4\text{Br}$):

Ni^{II}-(S)-3-BrBPB-(S)-Phe (14): $T_{\text{huq}} = 150-152\text{ }^{\circ}\text{C}$; $[\alpha]_D^{20} = +1481.08$ ($c = 0.3$, MeOH):
Գտնվել է (%): C, 61.29; H, 4.40; N, 6.38: $\text{C}_{34}\text{H}_{30}\text{BrN}_3\text{O}_3\text{Ni}$: Հաշվվել է (%): C, 61.19; H, 4.49; N,
6.29: ^1H ՄՄՌ սպեկտր (δ , p.p.m): 1.73 (1H, m, $\gamma\text{-H}_a$ Pro); 1.89 (1H, m, $\delta\text{-H}_a$ Pro); 2.30-2.50 (3H,
m, $\gamma\text{-H}_b$, $\beta\text{-H}_a$, H_b Pro); 2.82 (1H, dd, $J=13.7$, $J=5.4$, $\underline{\text{CH}_2\text{CH}}$); 3.09 (1H, dd, $J=13.7$, $J=4.5$, $\underline{\text{CH}_2\text{CH}}$);
3.11 (1H, m, $\delta\text{-H}_b$ Pro); 3.38 (1H, dd, $\alpha\text{-H}$ Pro, $J=9.9$, $J=7.0$); 3.75 (1H, d, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{Br}$, $J=12.9$);
4.24 (1H, dd, $\underline{\text{CHCH}_2}$, $J=5.4$, $J= 4.5$); 4.34 (1H, d, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{Br}$, 6.65-6.71 (2H, m, H-3,4, C_6H_4);
6.84 (1H, br.d, C_6H_5 , $J= 7.7$); 7.04 և 7.10-7.20 (1H և 3H, m, Ar); 7.26-7.34 (2H, m, Ar); 7.37-7.59
(7H, m, Ar); 8.15 (1H, d, H-6, C_6H_4 , $J= 8.7$); 8.20 (1H, dd, H-3, $\text{C}_6\text{H}_4\text{Br}$):

Ni^{II}-(S)-4-BrBPB-(S)-Phe (15): $T_{\text{huq}} = 119-121\text{ }^{\circ}\text{C}$; $[\alpha]_D^{20} = +1101^{\circ}$ ($c = 0.25$, CH_3OH):
Գտնվել է (%): C, 65.51; H, 4.82; N, 6.71: $\text{C}_{34}\text{H}_{30}\text{BrN}_3\text{NiO}_3$: Հաշվվել է (%): C, 65.57; H, 4.86; N,
6.75: ^1H ՄՄՌ սպեկտր (δ , p.p.m.): 1.68 (1H, m, $\gamma\text{-CH}_2$ Prol.); 1.90 (1H, m, $\delta\text{-CH}_2$ Prol.); 2.25-
2.39 (3H, m, $\beta,\gamma\text{-CH}_2$ Prol.); 2.81 (1H, dd, $^2J = 13.7$, $^3J = 5.6$, $\text{CH}_2\text{-Ph}$); 3.08 (1H, dd, $\text{CH}_2\text{-Ph}$, $^2J =$
 13.7 , $^3J = 4.4$); 3.09 (1H, m, $\delta\text{-CH}_2$ Prol.); 3.27 (1H, dd, $\alpha\text{-CH}$ Prol, $^3J = 9.6$, $^3J = 7.1$); 3.73 (1H, dd,
 $\text{CH}_2\text{-Ar}$, $^2J = 12.9$ Hz, $^4J_{\text{H,Br}} = 1.1$); 4.24 (1H, dd, $\underline{\text{CHCH}_2\text{Ph}}$, $^3J = 5.6$, $^3J = 4.4$), 4.28 (1H, dd, $\text{CH}_2\text{-}$
 Ar ; $^2J = 12.9$, $^4J_{\text{C,Br}} = 1.4$); 6.65-6.71 (2H, m, 3,4-CH, C_6H_4); 6.88 (1H, dt, Ar, $J_1 = 7.6$, $J_2 = 1.6$);
6.99 (1H, ddd, Ar, $J_1 = 10.0$, $J_2 = 8.0$, $J_3 = 1.5$); 7.09-7.23 (5H, m, Ar); 7.30-7.46 (5H, m, Ar); 7.49-
7.59 (2H, m, Ar); 8.29 (1H, ddd, 6-CH, $\text{C}_6\text{H}_4\text{-Br}$, $J_1 = 7.2$, $J_2 = 7.3$, $J_3 = 2.0$), 8.30 (1H, d, 6-CH,
 C_6H_4 , $^3J = 8.4$):

Ni^{II}-(S)-2-BrBPB-(S)-2-F-Phe (16): $T_{\text{huq}} = 147-149\text{ }^{\circ}\text{C}$; $[\alpha]_D^{20} = +1140.05$ ($c = 0.3$, MeOH):
Գտնվել է (%): C, 59.39; H, 4.14; N, 6.21: $\text{C}_{34}\text{H}_{29}\text{BrFN}_3\text{O}_3\text{Ni}$: Հաշվվել է (%): C, 59.58; H, 4.23;
N, 6.13: ^1H ՄՄՌ սպեկտր (δ , p.p.m): 1.69-1.81 (1H, m, $\gamma\text{-H}_a$ Pro); 1.85-1.95 (1H, m, $\delta\text{-H}_a$ Pro);
2.31-2.50 (3H, m, $\gamma\text{-H}_b$, $\beta\text{-H}_a$, H_b Pro); 2.94 (1H, ddd, $J = 13.8$, 4.4 և 1.0, $\underline{\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{F}}$); 3.09-3.17
(2H, m, $\delta\text{-H}_b$ և $\underline{\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{F}}$ Pro); 3.39 (1H, dd, $J = 10.0$, 6.9, $\alpha\text{-H}$ Pro); 3.78 (1H, d, $J = 12.9$,

$\underline{\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{Br}}$); 4.25 (1H, dd, $J = 5.6, 4.4$, CH); 4.34 (1H, d, $J = 12.9$, $\underline{\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{Br}}$); 6.62-6.71 (2H, m, H-3,4 C_6H_4); 6.99 7.22 (5H, m, Ar-H); 7.25-7.33 (4H, m, Ar-H); 7.35-7.59 (5H, m, Ar-H); 8.16 (1H, dd, $J = 7.7, 1.7$, H-3, $\text{C}_6\text{H}_4\text{Br}$); 8.18 (1H, dd, $J = 8.6$, H-6, C_6H_4):

^{13}C : 23.1 (γ - C Pro) (13); 30.7 (β -C Pro) (14); 33.4 ($\underline{\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{F}}$) (1); 57.4 (δ -C Pro), (11); 62.5 ($\underline{\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{Br}}$) (12); 70.9 (α -C Pro), (10); 71.0 (CH), (9); 115.8 (d, $J = 22.4$, C-3 $\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$); 120.6 (C-4 C_6H_4) (4); 123.3 (d, $J = 16.2$, C-1 $\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$); 123.4 (C-6 C_6H_4); 124.9 (d, $J = 3.5$, $\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$); 127.3 (CH); 127.7 (CH); 128.4 (d, $J = 3.4$, $\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$); 129.1 (2-CH); 129.4 (d, $J = 8.2$, $\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$); 129.8 (CH); 130.6 (CH); 132.4 (CH); 133.2 (CH); 133.6 (CH); 133.8 (CH); 134.1 (CH); 162.2 (d, $J = 246.5$, C-2 $\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$):

Ni^{II} -(S)-3-BrBPB-(S)-2-F-Phe (17): $T_{\text{melt}} = 161-163\text{ }^\circ\text{C}$; $[\alpha]_D^{20} = +1133.10$ ($c = 0.3$, MeOH):
Գտնվել է (%): C, 59.39; H, 4.14; N, 6.21: $\text{C}_{34}\text{H}_{29}\text{BrFN}_3\text{O}_3\text{Ni}$: Հաշվվել է (%): C, 59.58; H, 4.23; N, 6.13: ^1H ՄՄՌ սպեկտր (δ , p.p.m): 1.69-1.81 (1H, m, γ - H_a Pro); 1.85-1.95 (1H, m, δ - H_a Pro); 2.31-2.50 (3H, m, γ - H_b , β - H_a , H_b Pro); 2.94 (1H, ddd, $J = 13.8, 4.4$ և 1.0 , $\underline{\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{F}}$); 3.09-3.17 (2H, m, δ - H_b և $\underline{\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{F}}$ Pro); 3.39 (1H, dd, $J = 10.0, 6.9$, α -H Pro); 3.78 (1H, d, $J = 12.9$, $\underline{\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{Br}}$); 4.25 (1H, dd, $J = 5.6, 4.4$, CH); 4.34 (1H, d, $J = 12.9$, $\underline{\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{Br}}$); 6.62-6.71 (2H, m, H-3,4 C_6H_4); 6.99 7.22 (5H, m, Ar-H); 7.25-7.33 (4H, m, Ar-H); 7.35-7.59 (5H, m, Ar-H); 8.16 (1H, dd, $J = 7.7, 1.7$, H-3, $\text{C}_6\text{H}_4\text{Br}$); 8.18 (1H, dd, $J = 8.6$, H-6, C_6H_4):

Ni^{II} -(S)-4-BrBPB-(S)-2-F-Phe (18): $T_{\text{melt}} = 130-132\text{ }^\circ\text{C}$; $[\alpha]_D^{20} = +1025.55^\circ$ ($c = 0.065$, CHCl_3).
Գտնվել է (%): C, 65.43; H, 4.56; N, 6.79: $\text{C}_{34}\text{H}_{29}\text{FBrN}_3\text{NiO}_3$: Հաշվվել է (%): C, 65.38; H, 4.64; N, 6.73: ^1H ՄՄՌ սպեկտր (δ , p.p.m): 1.80 (1H, m, γ - CH_2 Prol.), 1.94 (1H, ddd, δ - CH_2 Prol, $^2J = 10.9$, $^3J = 9.7$, $^3J = 6.5$), 2.28-2.57 (3H, m, β, γ - CH_2 Prol.), 2.82 (1H, dd, $\underline{\text{CH}_2\text{CH}}$, $^2J = 13.7$, $^3J = 5.9$), 3.04 (1H, dd, $\underline{\text{CH}_2\text{CH}}$, $^2J = 13.7$, $^3J = 4.5$), 3.16 (1H, ddd, δ - CH_2 Prol, $J_1 = 10.9$, $J_2 = 6.4$, $J_3 = 2.8$); 3.29 (1H, dd, α -CH Prol, $^3J = 10.0$, $^3J = 7.0$), 3.75 (1H, dd, CH_2 -Aryl, $^2J = 12.9$ Hz, $^4J_{\text{H,F}} = 1.0$); 4.23 (1H, dd, $\underline{\text{CHCH}_2}$, $^3J = 5.9$, $^3J = 4.5$); 4.29 (1H, dd, CH_2 -Aryl, $^2J = 12.9$, $^4J_{\text{C,F}} = 1.2$); 6.66 (1H, m, 3-CH, C_6H_4); 6.68 (1H, m, 4-CH, C_6H_4), 6.84-6.93 (3H, m, Ar); 6.99 (1H, ddd, Ar, $J_1 = 10.0$, $J_2 = 7.9$ Hz, $J_3 = 1.5$); 7.06 (1H, td, Ar, $J_1 = J_2 = 8.2$ z, $J_3 = 2.7$); 7.09-7.23 (3H, m, Ar); 7.30-7.38 (2H, m, Ar); 7.43-7.60 (3H, m, Ar); 8.25 (1H, ddd, 6-CH, C_6H_4 -F, $J_1 = J_2 = 7.4$, $J_3 = 2.0$); 8.29 (1H, d, 6-CH, C_6H_4 , $^3J = 8.6$):

Ni^{II} -(S)-2-BrBPB-(S)-3-F-Phe (19): $T_{\text{melt}} = 155-157\text{ }^\circ\text{C}$; $[\alpha]_D^{20} = +1170.15$ ($c = 0.3$, MeOH):
Գտնվել է (%): C, 59.35; H, 4.11; N, 6.18: $\text{C}_{34}\text{H}_{29}\text{BrFN}_3\text{O}_3\text{Ni}$: Հաշվվել է (%): C, 59.58; H, 4.23; N, 6.13: ^1H ՄՄՌ սպեկտր (δ , p.p.m): 1.78-1.97 (2H, m, γ , δ - H_a Pro); 2.38-2.65 (3H, γ - H_b և β -

H_{a,b} Pro); 2.83 (1H, dd, J = 13.7, 5.7, CHCH₂C₆H₄F); 3.06 (1H, dd, J = 13.7, 4.5, CHCH₂C₆H₄F); 3.13-3.22 (1H, δ-H_b Pro); 3.41 (1H, dd, J = 10.3, 6.5, α-H Pro); 3.78 (1H, d, J = 12.9, CH₂C₆H₄Br); 4.23 (1H, dd, J = 5.7, 4.5, CHCH₂C₆H₄F); 4.34 (1H, d, J = 12.9, CH₂C₆H₄Br); 6.62-6.71 (2H, m, H-3,4 C₆H₄); 6.84-6.93 (3H, m, Ar-H); 7.02-7.16 (3H, m, Ar-H); 7.26-7.38 (3H, m, Ar-H); 7.42-7.61 (4H, m, Ar-H); 8.13 (1H, d, J = 7.6, 1.5, H-3 C₆H₄Br); 8.14 (1H, d, J = 8.7, H-6 C₆H₄):

¹³C: 23.2 (γ-C Pro); 30.6 (β-C Pro); 39.7 (d, J = 1.5, CH₂C₆H₄F); 57.5 (δ-C Pro); 62.5 (CH₂C₆H₄Br); 70.8 (α-C Pro); 71.3 (CH); 114.5 (d, J = 21.1, C₆H₄F); 117.6 (d, J = 21.1, C₆H₄F); 120.7 (C-4 C₆H₄); 123.5 (C-6 C₆H₄); 126.3 (d, J = 2.7, C₆H₄F); 127.3 (CH); 127.7 (CH); 128.0 (CH); 129.0 (CH); 129.3 (CH); 120.0 (CH); 130.2 (d, J = 8.6, C₆H₄F); 130.7 (CH); 132.6 (CH); 133.6 (CH); 133.8 (CH); 134.1 (CH); 138.5 (d, J = 7.1, C₆H₄F); 163.3 (J = 247.2, C₆H₄F); 171.4; 178.0; 179.4:

Ni^{II}-(S)-3-BrBPB-(S)-3-F-Phe (20): T_{hull}=162-163 °C; [α]_D²⁰ = +1155.10 (c =0.3, MeOH): Գտնվել է (%): C, 59.35; H, 4.11; N, 6.18: C₃₄H₂₉BrFN₃O₃Ni: Հաշվվել է (%): C, 59.58; H, 4.23; N, 6.13: ¹H ՄՄՌ սպեկտր (δ, p.p.m): 1.78-1.97 (2H, m, γ, δ-H_a Pro); 2.38-2.65 (3H, γ-H_b և β-H_{a,b} Pro); 2.83 (1H, dd, J = 13.7, 5.7, CHCH₂C₆H₄F); 3.06 (1H, dd, J = 13.7, 4.5, CHCH₂C₆H₄F); 3.13-3.22 (1H, δ-H_b Pro); 3.41 (1H, dd, J = 10.3, 6.5, α-H Pro); 3.78 (1H, d, J = 12.9, CH₂C₆H₄Br); 4.23 (1H, dd, J = 5.7, 4.5, CHCH₂C₆H₄F); 4.34 (1H, d, J = 12.9, CH₂C₆H₄Br); 6.62-6.71 (2H, m, H-3,4 C₆H₄); 6.84-6.93 (3H, m, Ar-H); 7.02-7.16 (3H, m, Ar-H); 7.26-7.38 (3H, m, Ar-H); 7.42-7.61 (4H, m, Ar-H); 8.13 (1H, d, J = 7.6, 1.5, H-3 C₆H₄Br); 8.14 (1H, d, J = 8.7, H-6 C₆H₄):

Ni^{II}-(S)-4-BrBPB-(S)-3-F-Phe (21): T_{hull}= 127-129°C; [α]_D²⁰ = +1586.31° (c = 0.38, CHCl₃). Գտնվել է (%): C, 65.19; H, 4.56; N, 6.79: C₃₄H₂₉BrFN₃NiO₃: Հաշվվել է (%): C, 65.38; H, 4.64; N, 6.73: ¹H ՄՄՌ սպեկտր (δ, p.p.m.): 1.78 (1H, m, γ-CH₂ Prol.), 1.94 (1H, td, δ-CH₂ Prol, ²J=³J = 10.4 , ³J = 6.6); 2.34-2.45 (3H, m, β,γ-CH₂ Prol.); 2.79 (1H, dd, CH₂CH, ²J = 13.9 , ³J = 5.6); 3.03 (1H, dd, CH₂CH, ²J = 13.9 , ³J = 4.4); 3.13 (1H, m, δ-CH₂ Prol.); 3.31 (1H, dd, α-CH Prol, ³J = 9.4 , ³J = 7.1); 3.74 (1H, dd, CH₂-Aryl, ²J = 12.9 , ⁴J_{H,F} = 1.0); 4.23 (1H, dd, CHCH₂, ³J = 5.6 , ³J = 4.4); 4.29 (1H, dd, CH₂-Aryl, ²J = 12.9 , ⁴J_{C,F} = 1.4); 6.67 (1H, m, 3-CH, C₆H₄); 6.69 (1H, m, 4-CH, C₆H₄); 6.92 (1H, dt, Ar, J₁ =7.3 Hz, J₂ = 1.7); 7.00 (1H, ddd, Ar, J₁ = 10.0 , J₂ = 8.0 , J₃ = 1.4); 7.07-7.24 (7H, m, Ar); 7.32 (1H, dt, J₁ =6.8, J₂ =2.0); 7.44-7.61 (3H, m, Ar); 8.28 (1H, ddd, J₁=J₂ =7.4, J₃ =2.0, 6-CH, C₆H₄-F), 8.30 (1H, d, ³J=8.5, 6-CH, C₆H₄).

Ni^{II}-(S)-2-BrBPB-(S)-α-allyl-Gly (22). T_{hull}= 138-140 °C. [α]_D²⁰ = 1188° (c= 0.03, CHCl₃): Գտնվել է (%): C, 65.52; H, 4.81; N, 6.70: C₃₀H₂₈BrN₃NiO₃: Հաշվվել է (%): C, 65.57; H, 4.86; N,

6.75. ^1H ՄՄՌ սպեկտր (δ, p.p.m.): 2.01-2.20 (2H, m, β-, γ-H Pro), 2.32-2.64 (3H, m, β-, γ-, δ-H Pro), 2.89 (1H, m, δ-H Pro), 3.43 (1H,dd, α-H Pro, $J_1=10.7$ Hz, $J_2=6.3$); 3.52 (2H, m, β-H,allyl-Gly); 3.88 (1H, dd, N- $\underline{\text{CH}_2}$ -C₆H₄Br, $J_1=13.0$, $J_2=0.9$) ~ 4.43 (dd, 1H,dd, -N- $\underline{\text{CH}_2}$ -C₆H₄Br, $J_1=13.0$, $J_2=1.2$); 4.00 (1H,dd, α-H allyl-Gly, $J_1=6.6$, $J_2=4.0$), 5.19 (1H,dd, =CH₂, $J_1=17.2$, $J_2= 1.5$) ~ 5.40 (1H,dd, =CH₂, $J_1=9.9$ Hz, $J_2= 1.5$), 6.44 (1H, ddt, -CH=, $J_1=17$, $J_2=9.9$, $J_3 =7.3$); 6.62-6.71 (2H,m, Ar), 6.96-7.31 (6H, m, Ar); 7.45-7.57 (3H,m, Ar), 8.25 (1H,d, Ar, J=8.6); 8.31 (1H, td, Ar, $J_1=7.3$, $J_2=2.0$):

Ni^{II}-(S)-3-BrBPB-(S)-α-allyl-Gly (23): $T_{\text{հալ.}}= 139-142$ °C. $[\alpha]_D^{20} = +1996.08^0$ (c = 0.03, CHCl₃): Գտնվել է (%): C, 65.54; H, 4.83; N, 6.72: C₃₀H₂₈BrN₃NiO₃: Հաշվվել է (%): C, 65.57; H, 4.86; N, 6.75: ^1H ՄՄՌ սպեկտր (δ, p.p.m.): 2.01-2.17 (2H, m, β, γ-H Pro), 2.32-2.64 (3H,m, γ-, β-, δ-H Pro), 2.87 (1H, m, δ-H Pro), 3.39 (1H,dd, α-H Pro, $J_1=10.7$, $J_2=6.3$), 3.51 (2H, m, -CH-CH₂ allyl); 3.87 (1H,dd, NCH₂C₆H₄Br, $J_1=13.0$, $J_2=0.9$), ~ 4.41 (1H, dd, NCH₂C₆H₄Br, $J_1=13.0$, $J_2=1.2$ Hz), 4.01 (1H,dd,-NCH $J_1=6.6$, $J_2=4.0$ Hz), 5.16 (1H,dd, CH=CH₂, $J_1=17.1$, $J_2= 1.4$) ~ 5.38 (1H,dd, CH=CH₂, $J_1=9.8$, $J_2= 1.4$), 6.44 (1H, ddt, -CH₂-CH allyl, $J_1=17.2$, $J_2= 9.9$, $J_3=7.3$), 6.62-6.69 (2H, m, Ar), 6.93-7.29 (6H, m, Ar), 7.45-7.57 (3H, m, Ar), 8.23 (1H, d, Ar, J=8.6); 8.30 (1H, td, Ar, $J_1=7.3$ Hz, $J_2=2.0$):

Ni^{II}-(S)-4-Br-BPB-(S)-α-allyl-Gly (24): $T_{\text{հալ.}} 141-143$ °C: $[\alpha]_D^{20} = +2000.11^0$ (c 0.029, CHCl₃): Գտնվել է (%): C 65.52; H 4.83; N 6.77: C₃₀H₂₈BrN₃NiO₃: Հաշվվել է (%): C, 65.57; H, 4.86; N, 6.75: ^1H ՄՄՌ սպեկտր (δ, p.p.m.): 2.02-2.22 (2H, m, β,γ-H Pro), 2.32-2.63 (3H, m, γ, β, δ-H Pro), 2.85 (1H, m, δ-H Pro), 3.40 (1H,dd, α-H Pro, $J_1=10.7$ Hz, $J_2=6.3$); 3.51 (2H, m,-CH-CH₂ allyl); 3.84 (1H, dd, -NCH₂C₆H₄Br, $J_1=13.0$, $J_2=0.9$) ~ 4.41 (1H, dd, NCH₂C₆H₄Br $J_1=13.0$ Hz, $J_2=1.2$), 4.03 (1H, dd,-NCH, $J_1=6.6$, $J_2=4.0$); 5.18 (1H, dd,CH=CH₂, $J_1=16.9$, $J_2= 1.3$) ~ 5.42 (1H, dd, CH=CH₂, $J_1=9.7$, $J_2= 1.3$), 6.41 (1H,ddt, -CH₂-CH- allyl, $J_1=17.2$, $J_2=9.9$, $J_3=7.3$); 6.62-6.73 (2H, m, Ar); 6.97-7.30 (6H,m, Ar), 7.44-7.57 (3H,m, Ar), 8.24 (1H,d, Ar, J=8.6), 8.32 (1H, td, Ar, $J_1=7.3$ Hz, $J_2=2.0$):

Ni^{II}-(S)-2-BrBPB-(S)-3,4-Cl₂-Phe (25): $T_{\text{հալ.}}=153-154$ °C; $[\alpha]_D^{20} = +1663.40$ (c = 0.3, MeOH): Գտնվել է (%): C, 55.29; H, 4.00; N, 5.61: C₃₄H₂₈BrCl₂N₃O₃Ni: Հաշվվել է (%): C, 55.45; H, 3.81; N, 5.71: ^1H ՄՄՌ սպեկտր (δ, p.p.m): 1.84-2.00 (2H, m, γ, δ-H_a Pro); 2.43-2.57 (3H, m, β-H_a, H_b, γ-H_b Pro); 2.77 (1H, dd, J = 13.8, J = 5.8, $\underline{\text{CH}_2}$ C₆H₃Cl₂); 2.97 (1H, dd, J = 13.8, J = 4.2, $\underline{\text{CH}_2}$ C₆H₃Cl₂); 3.13-3.21 (1H, m, δ-H_bPro); 3.43 (1H,dd, J = 9.5, J = 7.1, α-H Pro); 3.77 (1H, d, J = 12.8, $\underline{\text{CH}_2}$ C₆H₄Br); 4.22 (1H, dd, J = 5.8, J = 4.2, CH); 4.33 (1H, d, J = 12.8, $\underline{\text{CH}_2}$ C₆H₄Br);

6.67-6.70 (2H, m, H-3,4, C₆H₄); 6.91-6.95 (1H, m, H-2, C₆H₄); 6.95 (1H, dd, J = 8.2, J = 2.1, H-6 C₆H₃Cl₂); 7.05 (1H, ddd, J = 8.2, J = 7.4, J = 1.6, Ar); 7.15 (1H, ddd, J = 8.7, J = 5.1, J = 3.5, H-5 C₆H₄); 7.21 (1H, d, J = 2.1, H-2 C₆H₃Cl₂); 7.27 7.36 (2H, m, Ar); 7.47 (1H, d, J = 8.2, H-5 C₆H₃Cl₂); 7.46-7.52 (2H, m, Ar); 7.54-7.62 (2H, m, H Ar); 8.13 (1H, dd, J = 7.6, J = 1.6, H-3 C₆H₄Br); 8.16 (1H, br. d, J = 8.7, H-6 C₆H₄).

Ni^{II}-(S)-3-BrBPB-(S)-3,4-Cl₂-Phe (26): T_{h_ul} = 150-152 °C; [α]_D²⁰ = +1703.40 (c = 0.3, MeOH): Գտնվել է (%): C, 55.49; H, 4.00; N, 5.67: C₃₄H₂₈BrCl₂N₃O₃Ni: Հաշվվել է (%): C, 55.45; H, 3.81; N, 5.71: ¹H ՄՄՌ սպեկտր (δ, p.p.m): 1.84-2.00 (2H, m, γ, δ-H_a Pro); 2.43-2.57 (3H, m, β-H_a, H_b, γ-H_b Pro); 2.77 (1H, dd, J = 13.8, J = 5.8, CH₂C₆H₃Cl₂); 2.97 (1H, dd, J = 13.8, J = 4.2, CH₂C₆H₃Cl₂); 3.13-3.21(1H, m, δ-H_bPro); 3.43 (1H,dd, J = 9.5, J = 7.1, α-H Pro); 3.77 (1H, d, J = 12.8, CH₂C₆H₄Br); 4.22 (1H, dd, J = 5.8, J = 4.2, CH); 4.33 (1H, d, J = 12.8, CH₂C₆H₄Br); 6.67-6.70 (2H, m, H-3,4, C₆H₄); 6.91-6.95 (1H, m, H-2, C₆H₄); 6.95 (1H, dd, J = 8.2, J = 2.1, H-6 C₆H₃Cl₂); 7.05 (1H, ddd, J = 8.2, J = 7.4, J = 1.6, Ar); 7.15 (1H, ddd, J = 8.7, J = 5.1, J = 3.5, H-5 C₆H₄); 7.21 (1H, d, J = 2.1, H-2 C₆H₃Cl₂); 7.27 7.36 (2H, m, Ar); 7.47 (1H, d, J = 8.2, H-5 C₆H₃Cl₂); 7.46-7.52 (2H, m, Ar); 7.54-7.62 (2H, m, H Ar); 8.13 (1H, dd, J = 7.6, J = 1.6, H-3 C₆H₄Br); 8.16 (1H, br. d, J = 8.7, H-6 C₆H₄):

Ni^{II}-(S)-4-BrBPB-(S)-3,4-Cl₂-Phe (27): T_{h_ul}=161-162 °C; [α]_D²⁰ = +1323.45 (c = 0.3, MeOH): Գտնվել է (%). C, 55.32; H, 4.03; N, 5.64: C₃₄H₂₈BrCl₂N₃O₃Ni: Հաշվվել է (%): C, 55.45; H, 3.81; N, 5.71: ¹H ՄՄՌ սպեկտր (δ, p.p.m) 1.84-2.00 (2H, m, γ, δ-H_a Pro); 2.43-2.57 (3H, m, β-H_a, H_b, γ-H_b Pro); 2.77 (1H, dd, J = 13.8, J = 5.8, CH₂C₆H₃Cl₂); 2.97 (1H, dd, J = 13.8, J = 4.2, CH₂C₆H₃Cl₂); 3.13-3.21(1H, m, δ-H_bPro); 3.43 (1H,dd, J = 9.5, J = 7.1, α-H Pro); 3.77 (1H, d, J = 12.8, CH₂C₆H₄Br); 4.22 (1H, dd, J = 5.8, J = 4.2, CH); 4.33 (1H, d, J = 12.8, CH₂C₆H₄Br); 6.67-6.70 (2H, m, H-3,4, C₆H₄); 6.91-6.95 (1H, m, H-2, C₆H₄); 6.95 (1H, dd, J = 8.2, J = 2.1, H-6 C₆H₃Cl₂); 7.05 (1H, ddd, J = 8.2, J = 7.4, J = 1.6, Ar); 7.15 (1H, ddd, J = 8.7, J = 5.1, J = 3.5, H-5 C₆H₄); 7.21 (1H, d, J = 2.1, H-2 C₆H₃Cl₂); 7.27 7.36 (2H, m, Ar); 7.47 (1H, d, J = 8.2, H-5 C₆H₃Cl₂); 7.46-7.52 (2H, m, Ar); 7.54-7.62 (2H, m, H Ar); 8.13 (1H, dd, J = 7.6, J = 1.6, H-3 C₆H₄Br); 8.16 (1H, br. d, J = 8.7, H-6 C₆H₄):

Ni^{II}-(S)-2-BrBPB-(S)-α-MePhe (33): T_{h_ul}=174-176 °C; [α]_D²⁰ = +1529.60 (c = 0.5, MeOH): Գտնվել է (%): C, 61.29; H, 4.40; N, 6.38: C₃₅H₃₂BrN₃O₃Ni: Հաշվվել է (%): C, 61.49; H, 4.53; N, 6.00: ¹H ՄՄՌ սպեկտր (δ, p.p.m): 1.00 (3H, s, CH₃); 1.73 (1H, m, γ-H_a Pro); 1.89 (1H, m, δ-H_a Pro); 2.30-2.50 (3H, m, γ-H_b, β-H_a,H_b Pro); 2.82 (1H, dd, J=13.7, J=5.4, CH₂CH); 3.09 (1H, dd, J=13.7, J=4.5, CH₂CH); 3.11 (1H, m, δ-H_b Pro); 3.38 (1H, dd, α-H Pro, J=9.9, J=7.0); 3.75 (1H, d,

CH₂C₆H₄Br, J=12.9); 4.24 (1H, dd, CHCH₂, J=5.4, J= 4.5); 4.34 (1H, d, CH₂C₆H₄Br, 6.65-6.71 (2H, m, H-3,4, C₆H₄); 6.84 (1H, br.d, C₆H₅, J= 7.7); 7.04 և 7.10-7.20 (1H և 3H, m, Ar); 7.26-7.34 (2H, m, Ar); 7.37-7.59 (7H, m, Ar); 8.15 (1H, d, H-6, C₆H₄, J= 8.7); 8.20 (1H, dd, H-3, C₆H₄Br):

Ni^{II}-(S)-3-BrBPB-(S)-α-MePhe (34): T_{հալ}=180-182 °C; [α]_D²⁰ = +1583.18 (c =0.5, MeOH): Գտնվել է (%): C, 61.33; H, 4.45; N, 6.30: C₃₅H₃₂BrN₃O₃Ni: Հաշվվել է (%): C, 61.19; H, 4.49; N, 6.29: ¹H ՄՄՌ սպեկտր (δ, p.p.m): 0.97 (3H, s, CH₃); 1.71 (1H, m, γ-H_a Pro); 1.84 (1H, m, δ-H_a Pro); 2.33-2.48 (3H, m, γ-H_b, β-H_a,H_b Pro); 2.84 (1H, dd, J=13.7, J=5.4, CH₂CH); 3.14 (1H, dd, J=13.7, J=4.5, CH₂CH); 3.10 (1H, m, δ-H_b Pro); 3.39 (1H, dd, α-H Pro, J=9.9, J=7.1); 3.75 (1H, d, CH₂C₆H₄Br, J=12.9); 4.26 (1H, dd, CHCH₂, J=5.4, J= 4.5); 4.36 (1H, d, CH₂C₆H₄Br, 6.60-6.70 (2H, m, H-3,4, C₆H₄); 6.82 (1H, br.d, C₆H₅, J= 7.6); 7.06 և 7.12-7.21 (1H և 3H, m, Ar); 7.27-7.35 (2H, m, Ar); 7.38-7.61 (7H, m, Ar); 8.19 (1H, d, H-6, C₆H₄, J= 8.6); 8.23 (1H, dd, H-3, C₆H₄Br):

Ni^{II}-(S)-4-BrBPB-(S)-α-MePhe (35): T_{հալ}=172-173 °C; [α]_D²⁰ = +1401° (c 0.5, CH₃OH): Գտնվել է (%): C, 65.51; H, 4.82; N, 6.71: C₃₅H₃₂BrN₃NiO₃: Հաշվվել է (%): C, 65.57; H, 4.86; N, 6.75: ¹H ՄՄՌ սպեկտր (δ, p.p.m.): 1.07 (3H, s, CH₃); 1.68 (1H, m, γ-CH₂ Prol.); 1.90 (1H, m, δ-CH₂ Prol.); 2.25-2.39 (3H, m, β,γ-CH₂ Prol.); 2.81 (1H, dd, ²J =13.7, ³J = 5.6, CH₂-Ph); 3.08 (1H, dd, CH₂-Ph, ²J = 13.7, ³J = 4.4); 3.09 (1H, m, δ-CH₂ Prol.); 3.27 (1H, dd, α-CH Prol, ³J = 9.6, ³J = 7.1); 3.73 (1H, dd, CH₂-Ar, ²J =12.9 Hz, ⁴J_{H,Br} =1.1); 4.24 (1H, dd, CHCH₂Ph, ³J = 5.6, ³J = 4.4), 4.28 (1H, dd, CH₂-Ar; ²J = 12.9, ⁴J_{C,Br} = 1.4); 6.65-6.71 (2H, m, 3,4-CH, C₆H₄); 6.88 (1H, dt, Ar, J₁ = 7.6, J₂ = 1.6); 6.99 (1H, ddd, Ar, J₁ = 10.0, J₂ = 8.0, J₃ = 1.5); 7.09-7.23 (5H, m, Ar); 7.30-7.46 (5H, m, Ar); 7.49-7.59 (2H, m, Ar); 8.29 (1H, ddd, 6-CH, C₆H₄-Br, J₁ =7.2 , J₂= 7.3 , J₃ = 2.0), 8.30 (1H, d, 6-CH, C₆H₄, ³J = 8.4):

Ni^{II}-(S)-2-BrBPB-(S)-α-Me-2-FPhe (36): T_{հալ}=189-191°C; [α]_D²⁰ = +1301.09 (c = 0.4, MeOH): Գտնվել է (%): C, 60.19; H, 4.54; N, 6.11: C₃₅H₃₁BrFN₃O₃Ni: Հաշվվել է (%): C, 60.10; H, 4.44; N, 6.01: ¹H ՄՄՌ սպեկտր (δ, p.p.m): 1.07 (3H, s, CH₃); 1.64-1.78 (1H, m, γ-H_a Pro); 1.80-1.92 (1H, m, δ-H_a Pro); 2.29-2.47 (3H, m, γ-H_b, β-H_a, H_b Pro); 2.92 (1H, ddd, J = 13.8, 4.4 և 1.0, CH₂C₆H₄F); 3.09-3.17 (2H, m, δ-H_b և CH₂C₆H₄F); 3.39 (1H, dd, J = 10.0, 6.7, α-H Pro); 3.76 (1H, d, J = 12.9, CH₂C₆H₄Br); 4.25 (1H, dd, J = 5.6, 4.4, CH); 4.34 (1H, d, J =12.9, CH₂C₆H₄Br); 6.60-6.69 (2H, m, H-3,4 C₆H₄); 6.99 7.22 (5H, m, Ar-H); 7.25-7.33 (4H, m, Ar-H); 7.35-7.59 (5H, m, Ar-H); 8.16 (1H, dd, J = 7.6, 1.7, H-3, C₆ H₄Br); 8.18 (1H, dd, J = 8.7, H-6, C₆ H₄):

Ni^{II}-(S)-3-BrBPB-(S)-α-Me-2-FPhe (37): T_{հալ}= 177-179 °C; [α]_D²⁰ = +1253.00 (c = 0.4, MeOH): Գտնվել է (%): C, 60.24; H, 4.54; N, 6.11: C₃₅H₃₁BrFN₃O₃Ni: Հաշվվել է (%): C, 60.10;

H, 4.44; N, 6.01: ^1H УУΩ սպեկտր (δ, p.p.m): 1.07 (3H, s, CH_3); 1.70-1.83 (1H, m, $\gamma\text{-H}_a$ Pro); 1.85-1.95 (1H, m, $\delta\text{-H}_a$ Pro); 2.33-2.52 (3H, m, $\gamma\text{-H}_b$, $\beta\text{-H}_a$, H_b Pro); 2.95 (1H, ddd, J = 13.6, 4.5 և 1.0, $\underline{\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{F}}$); 3.09-3.17 (2H, m, $\delta\text{-H}_b$ և $\underline{\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{F}}$ Pro); 3.39 (1H, dd, J = 10.0, 7.0, $\alpha\text{-H}$ Pro); 3.78 (1H, d, J = 12.9, $\underline{\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{Br}}$); 4.25 (1H, dd, J = 5.6, 4.4, CH); 4.34 (1H, d, J = 12.9, $\underline{\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{Br}}$); 6.64-6.71 (2H, m, H-3,4 C_6H_4); 7.03 7.22 (5H, m, Ar-H); 7.28-7.37 (4H, m, Ar-H); 7.35-7.59 (5H, m, Ar-H); 8.16 (1H, dd, J = 7.7, 1.7, H-3, $\text{C}_6\text{H}_4\text{Br}$); 8.21 (1H, dd, J = 8.5, H-6, C_6H_4):

$\text{Ni}^{\text{II}}\text{-(S)-4-BrBPB-(S)-}\alpha\text{-Me-2-FPhe}$ (38): $T_{\text{melt}} = 183\text{-}185\text{ }^\circ\text{C}$; $[\alpha]_D^{20} = +1313.08$ (c = 0.5, MeOH): Գտնվել է (%): C, 60.25; H, 4.59; N, 6.18: $\text{C}_{35}\text{H}_{31}\text{BrFN}_3\text{O}_3\text{Ni}$: Հաշվվել է (%): C, 60.10; H, 4.44; N, 6.01: ^1H УУΩ սպեկտր (δ, p.p.m): 1.04 (3H, s, CH_3); 1.71-1.85 (1H, m, $\gamma\text{-H}_a$ Pro); 1.89-1.99 (1H, m, $\delta\text{-H}_a$ Pro); 2.34-2.51 (3H, m, $\gamma\text{-H}_b$, $\beta\text{-H}_a$, H_b Pro); 2.97 (1H, ddd, 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, m, $\delta\text{-H}_b$ և $\underline{\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{F}}$ Pro); 3.46 (1H, dd, J = 10.0, 7.0, $\alpha\text{-H}$ Pro); 3.78 (1H, d, J = 12.9, $\underline{\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{Br}}$); 4.29 (1H, dd, J = 5.6, 4.4, CH); 4.34 (1H, d, J = 12.9, $\underline{\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{Br}}$); 6.64-6.71 (2H, m, H-3,4 C_6H_4); 7.03 7.22 (5H, m, Ar-H); 7.30-7.39 (4H, m, Ar-H); 7.37-7.63 (5H, m, Ar-H); 8.18 (1H, dd, J = 7.7, 1.7, H-3, $\text{C}_6\text{H}_4\text{Br}$); 8.26 (1H, dd, J = 8.5, H-6, C_6H_4):

$\text{Ni}^{\text{II}}\text{-(S)-2-BrBPB-(S)-}\alpha\text{-Me-3-FPhe}$ (39): $T_{\text{melt}} = 150\text{-}152\text{ }^\circ\text{C}$; $[\alpha]_D^{20} = +1274.18$ (c = 0.3, MeOH): Գտնվել է (%): C, 60.20; H, 4.31; N, 6.21: $\text{C}_{35}\text{H}_{31}\text{BrFN}_3\text{O}_3\text{Ni}$: Հաշվվել է (%): C, 60.01; H, 4.44; N, 6.01: ^1H УУΩ սպեկտր (δ, p.p.m): 1.04 (3H, s, CH_3); 1.73-1.94 (2H, m, γ , $\delta\text{-H}_a$ Pro); 2.36-2.60 (3H, $\gamma\text{-H}_b$ և $\beta\text{-H}_{a,b}$ Pro); 2.86 (1H, dd, J = 13.5, 5.6, $\text{CH}\underline{\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{F}}$); 3.06 (1H, dd, J = 13.7, 4.5, $\text{CH}\underline{\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{F}}$); 3.15-3.22 (1H, $\delta\text{-H}_b$ Pro); 3.44 (1H, dd, J = 10.4, 6.6, $\alpha\text{-H}$ Pro); 3.82 (1H, d, J = 12.9, $\underline{\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{Br}}$); 4.23 (1H, dd, J = 5.7, 4.5, $\underline{\text{CHCH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{F}}$); 4.36 (1H, d, J = 12.9, $\underline{\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{Br}}$); 6.60-6.70 (2H, m, H-3,4 C_6H_4); 6.84-6.96 (3H, m, Ar-H); 7.03-7.17 (3H, m, Ar-H); 7.29-7.40 (3H, m, Ar-H); 7.46-7.66 (4H, m, Ar-H); 8.15 (1H, d, J = 7.7, 1.6, H-3 $\text{C}_6\text{H}_4\text{Br}$); 8.12 (1H, d, J = 8.7, H-6 C_6H_4):

$\text{Ni}^{\text{II}}\text{-(S)-3-BrBPB-(S)-}\alpha\text{-Me-3-FPhe}$ (40): $T_{\text{melt}} = 162\text{-}163\text{ }^\circ\text{C}$; $[\alpha]_D^{20} = +1256.08$ (c = 0.3, MeOH): Գտնվել է (%): C, 59.95; H, 4.53; N, 6.10: $\text{C}_{35}\text{H}_{31}\text{BrFN}_3\text{O}_3\text{Ni}$: Հաշվվել է (%): C, 60.01; H, 4.44; N, 6.01: ^1H УУΩ սպեկտր (δ, p.p.m): 1.04 (3H, s, CH_3); 1.78-1.97 (2H, m, γ , $\delta\text{-H}_a$ Pro); 2.38-2.65 (3H, $\gamma\text{-H}_b$ և $\beta\text{-H}_{a,b}$ Pro); 2.83 (1H, dd, J = 13.7, 5.7, $\text{CH}\underline{\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{F}}$); 3.06 (1H, dd, J = 13.7, 4.5, $\text{CH}\underline{\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{F}}$); 3.13-3.22 (1H, $\delta\text{-H}_b$ Pro); 3.41 (1H, dd, J = 10.3, 6.5, $\alpha\text{-H}$ Pro); 3.78

(1H, d, J = 12.9, $\underline{\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{Br}}$); 4.23 (1H, dd, J = 5.6, 4.4, $\underline{\text{CHCH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{F}}$); 4.34 (1H, d, J = 12.9, $\underline{\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{Br}}$); 6.62-6.71 (2H, m, H-3,4 C_6H_4); 6.84-6.93 (3H, m, Ar-H); 7.02-7.16 (3H, m, Ar-H); 7.26-7.38 (3H, m, Ar-H); 7.42-7.61 (4H, m, Ar-H); 8.13 (1H, d, J = 7.6, 1.5, H-3 $\text{C}_6\text{H}_4\text{Br}$); 8.15 (1H, d, J = 8.7, H-6 C_6H_4):

Ni^{II}-(S)-4-BrBPB-(S)- α -Me-3-F-Phe (41): $T_{\text{hull}} = 191-193^\circ\text{C}$; $[\alpha]_D^{20} = +1586.31^\circ$ (c = 0.45, CHCl_3). $\text{Գտնվել է (\%): C, 60.19; H, 4.56; N, 6.39: C_{35}H_{31}BrFN_3NiO_3$: $\text{Հաշվվել է (\%): C, 60.01; H, 4.44; N, 6.01: }^1\text{H ՄՄՌ սպեկտր (}\delta, \text{ p.p.m.): 1.00 (3H, s, CH}_3\text{); 1.78 (1H, m, } \gamma\text{-CH}_2\text{ Pro), 1.94 (1H, td, } \delta\text{-CH}_2\text{ Prol, } ^2\text{J}=\text{}^3\text{J} = 10.4, \text{}^3\text{J} = 6.6); 2.34-2.45 (3H, m, } \beta,\gamma\text{-CH}_2\text{ Prol.); 2.79 (1H, dd, } \underline{\text{CH}_2\text{CH, } ^2\text{J} = 13.9 , } ^3\text{J} = 5.6); 3.03 (1H, dd, } \underline{\text{CH}_2\text{CH, } ^2\text{J} = 13.9 , } ^3\text{J} = 4.4); 3.13 (1H, m, } \delta\text{-CH}_2\text{ Prol.); 3.31 (1H, dd, } \alpha\text{-CH Prol, } ^3\text{J} = 9.4 , } ^3\text{J} = 7.1); 3.74 (1H, dd, CH}_2\text{-Ar, } ^2\text{J} = 12.9 , } ^4\text{J}_{\text{H,F}} = 1.0); 4.23 (1H, dd, } \underline{\text{CHCH}_2, \text{}^3\text{J} = 5.6 , } ^3\text{J} = 4.4); 4.29 (1H, dd, CH}_2\text{-Ar, } ^2\text{J} = 12.9 , } ^4\text{J}_{\text{C,F}} = 1.4); 6.67 (1H, m, 3\text{-CH, } \text{C}_6\text{H}_4\text{); 6.69 (1H, m, 4-CH, } \text{C}_6\text{H}_4\text{); 6.92 (1H, dt, Ar, } \text{J}_1 = 7.3, \text{J}_2 = 1.7); 7.00 (1H, ddd, Ar, } \text{J}_1 = 10.0 , \text{J}_2 = 8.0 , \text{J}_3 = 1.4); 7.07-7.24 (7H, m, Ar); 7.32 (1H, dt, } \text{J}_1 = 6.8, \text{J}_2 = 2.0); 7.44-7.61 (3H, m, Ar); 8.28 (1H, ddd, } \text{J}_1=\text{J}_2 = 7.4, \text{J}_3 = 2.0, 6\text{-CH, } \text{C}_6\text{H}_4\text{-F), 8.30 (1H, d, } ^3\text{J} = 8.5, 6\text{-CH, } \text{C}_6\text{H}_4\text{):$

Ni^{II}-(S)-2-BrBPB-(S)- α -allyl-Ala (42): $T_{\text{hull}} = 194-196^\circ\text{C}$; $[\alpha]_D^{20} = +742.3^0$: $\text{Գտնվել է (\%): C, 63.42; H, 5.11; N, 7.12: C_{31}H_{30}BrN_3NiO_3$: $\text{Հաշվվել է (\%): C, 63.46; H, 5.15; N 7.16: }^1\text{H ՄՄՌ սպեկտր (}\delta, \text{ p.p.m.): 1,12 (3H, s, Me), 2,09. (2H, m, } \beta, \gamma\text{-H, Pro), 2,36 (1H, ddt, } \underline{\text{CH}_2\text{-CH=CH}_2, \text{}^2\text{J} = 14,2, \text{}^3\text{J} = 7,6, \text{J}^4 = 1,4), 2,44 (1H, ddt, } \underline{\text{CH}_2\text{-CH=CH}_2, \text{}^2\text{J} = 14,2, \text{}^3\text{J} = 6,9, \text{J} = 1,4), 2,50 (2H, m, } \beta\text{-}, \gamma\text{-H, Pro), 2,54 (1H, m, } \delta\text{-Pro), 3,24 (1H, m, } \delta\text{-H Pro), 3,51(1H, m, } \alpha\text{-H Pro), 3,52 և 4,18 (2H,d, AB, } \text{NCH}_2\text{Ar, } \text{J}_{\text{AB}} = 12,7); 5,16 (1H, d, } \text{-CH=CH}_2, \text{J} = 17,0), 5,31 (1H, d, } \text{-CH=CH}_2, \text{J} = 10,3), 6,42 (1H, m, CH}_2\text{-CH=CH}_2\text{), 6,61 (3H, m, Ar), 7,13 (2H, m, Ar), 7,19-7,61 (6H,m, Ar), 8,02 (1H,d, Ar, } ^3\text{J} = 8,8); 8,68 (1H, d, Ar, } ^4\text{J} = 2,2):$

Ni^{II}-(S)-3-BrBPB-(S)- α -allyl-Ala (43): $T_{\text{hull}} = 170-172^\circ\text{C}$; $[\alpha]_D^{20} = +1396.08^0$ (c 0.04, CHCl_3): $\text{Գտնվել է (\%): C, 63.54; H, 4.33; N, 7.02: C_{31}H_{30}BrN_3NiO_3$: $\text{Հաշվվել է (\%): C, 63.46; H, 4.15; N, 7.16: }^1\text{H ՄՄՌ սպեկտր (}\delta, \text{ p.p.m.): 1,12 (3H, s, Me), 2,09 (2H, m, } \beta, \gamma\text{-H, Pro), 2,36 (1H,ddt, } \underline{\text{CH}_2\text{-CH=CH}_2, \text{}^2\text{J} = 14,2, \text{}^3\text{J} = 7,6 , \text{J}^4 = 1,4), 2,44 (1H, ddt, } \underline{\text{CH}_2\text{-CH=CH}_2, \text{}^2\text{J} = 14,2 , \text{}^3\text{J} = 6,9 , \text{J} = 1,4), 2,50 (2H, m, } \beta\text{-}, \gamma\text{-H,Pro), 2,54 (1H, m, } \delta\text{-Pro), 3,24 (1H, m, } \delta\text{-H Pro), 3,51 (1H, m, } \alpha\text{-H Pro), 3,52 } \cdot 4,18 (2H,d, AB, } \text{NCH}_2\text{Ar, } \text{J}_{\text{AB}} = 12,7); 5,16 (1H,d, } \text{-CH=CH}_2, \text{J} = 17,0), 5,31 (1H,d, } \text{-CH=CH}_2, \text{J} = 10,3), 6,42 (1H, m, CH}_2\text{-CH=CH}_2\text{), 6,61 (3H, m, Ar), 7,13 (2H, m, Ar), 7,19-7,61 (6H, m, Ar), 8,02 (1H, d,Ar, } ^3\text{J} = 8,8), 8,68 (1H, d, Ar, } ^4\text{J} = 2,2):$

Ni^{II}-(S)-4-Br-BPB-(S)- α -allyl-Ala (44): $T_{\text{hull}} = 207-208^\circ\text{C}$; $[\alpha]_D^{20} = +721^0$ (c =0.25 CHCl_3):

Գտնվել է (%): C, 63.43; H, 5.15; N, 7.09: $C_{31}H_{30}FN_3NiO_3$: Հաշվվել է (%): C, 63.46; H, 5.15; N 7.16: 1H ընթացակարգ (δ , p.p.m.): 1,12 (3H, s, Me), 2,09 (2H,m, β , γ -Pro), 2,36 (1H, ddt, $\underline{CH_2}$ -CH=CH $_2$, $^2J = 14,2$, $^3J = 7,6$, $J^4 = 1,4$), 2,44 (1H, ddt, $\underline{CH_2}$ -CH=CH $_2$, $^2J = 14,2$, $^3J = 6,9$, $J = 1,4$); 2,50 (2H, m, β -, γ -H, Pro), 2,54 (1H, m, δ -H, Pro), 3,24 (1H,m, δ -H Pro), 3,51 (1H, m, α -H Pro), 3,52 և 4,18 (2H,d, AB, $\underline{NCH_2}$ Ar, $J_{AB}=12,7$); 5,16 (1H,d, -CH= $\underline{CH_2}$, $J = 17,0$), 5,30 (1H,d, -CH= $\underline{CH_2}$, $J = 10,3$), 6,42 (1H, m, CH $_2$ - \underline{CH} =CH $_2$), 6,61 (3H,m, Ar), 7,13 (2H,m, Ar), 7.19-7.61 (6H, m, Ar), 8.02 (1H,d, Ar, $^3J = 8.,8$), 8.68 (1H,d, Ar, $^4J = 2,2$):

Ni^{II}-(S)-2-BrBPB-(S)- α -Me-3,4-Cl $_2$ Phe (45): $T_{\text{հալ}}=165-167$ °C; $[\alpha]_D^{20} = +1560.10$ (c = 0.4, MeOH): Գտնվել է (%): C, 56.19; H, 4.10; N, 5.40: $C_{35}H_{30}BrCl_2N_3O_3Ni$: Հաշվվել է (%): C, 56.02; H, 4.00; N, 5.60: 1H ընթացակարգ (δ , p.p.m): 1.09 (3H, s, Me); 1.84-2.00 (2H, m, γ , δ -H $_a$ Pro); 2.43-2.57 (3H, m, β -H $_a$, H $_b$, γ -H $_b$ Pro); 2.77 (1H, dd, $J = 13.8$, $J = 5.8$, $\underline{CH_2}$ C $_6$ H $_3$ Cl $_2$); 2.97 (1H, dd, $J = 13.8$, $J = 4.2$, $\underline{CH_2}$ C $_6$ H $_3$ Cl $_2$); 3.13-3.21(1H, m, δ -H $_b$ Pro); 3.43 (1H,dd, $J = 9.5$, $J = 7.1$, α -H Pro); 3.77 (1H, d, $J = 12.8$, $\underline{CH_2}$ C $_6$ H $_4$ Br); 4.22 (1H, dd, $J = 5.8$, $J = 4.2$, CH); 4.33 (1H, d, $J = 12.8$, $\underline{CH_2}$ C $_6$ H $_4$ Br); 6.67-6.70 (2H, m, H-3,4, C $_6$ H $_4$); 6.91-6.95 (1H, m, H-2, C $_6$ H $_4$); 6.95 (1H, dd, $J = 8.2$, $J = 2.1$, H-6 C $_6$ H $_3$ Cl $_2$); 7.05 (1H, ddd, $J = 8.2$, $J = 7.4$, $J = 1.6$, Ar); 7.15 (1H, ddd, $J = 8.7$, $J = 5.1$, $J = 3.5$, H-5 C $_6$ H $_4$); 7.21 (1H, d, $J = 2.1$, H-2 C $_6$ H $_3$ Cl $_2$); 7.27 7.36 (2H, m, Ar); 7.47 (1H, d, $J = 8.2$, H-5 C $_6$ H $_3$ Cl $_2$); 7.46-7.52 (2H, m, Ar); 7.54-7.62 (2H, m, H Ar); 8.13 (1H, dd, $J = 7.6$, $J = 1.6$, H-3 C $_6$ H $_4$ Br); 8.16 (1H, br. d, $J = 8.7$, H-6 C $_6$ H $_4$):

Ni^{II}-(S)-3-BrBPB-(S)- α -Me-3,4-Cl $_2$ Phe (46): $T_{\text{հալ}}=173-174$ °C; $[\alpha]_D^{20} = +1703.40$ (c = 0.4, MeOH): Գտնվել է (%): C, 56.15; H, 4.00; N, 5.69: $C_{35}H_{30}BrCl_2N_3O_3Ni$: Հաշվվել է (%): C, 56.02; H, 4.00; N, 5.60: 1H ընթացակարգ (δ , p.p.m): 1.05 (3H, s, Me); 1.84-2.00 (2H, m, γ , δ -H $_a$ Pro); 2.43-2.57 (3H, m, β -H $_a$, H $_b$, γ -H $_b$ Pro); 2.77 (1H, dd, $J = 13.8$, $J = 5.8$, $\underline{CH_2}$ C $_6$ H $_3$ Cl $_2$); 2.97 (1H, dd, $J = 13.8$, $J = 4.2$, $\underline{CH_2}$ C $_6$ H $_3$ Cl $_2$); 3.13-3.21(1H, m, δ -H $_b$ Pro); 3.43 (1H,dd, $J = 9.5$, $J = 7.1$, α -H Pro); 3.77 (1H, d, $J = 12.8$, $\underline{CH_2}$ C $_6$ H $_4$ Br); 4.22 (1H, dd, $J = 5.8$, $J = 4.2$, CH); 4.33 (1H, d, $J = 12.8$, $\underline{CH_2}$ C $_6$ H $_4$ Br); 6.67-6.70 (2H, m, H-3,4, C $_6$ H $_4$); 6.91-6.95 (1H, m, H-2, C $_6$ H $_4$); 6.95 (1H, dd, $J = 8.2$, $J = 2.1$, H-6 C $_6$ H $_3$ Cl $_2$); 7.05 (1H, ddd, $J = 8.2$, $J = 7.4$, $J = 1.6$, Ar); 7.15 (1H, ddd, $J = 8.7$, $J = 5.1$, $J = 3.5$, H-5 C $_6$ H $_4$); 7.21 (1H, d, $J = 2.1$, H-2 C $_6$ H $_3$ Cl $_2$); 7.27 7.36 (2H, m, Ar); 7.47 (1H, d, $J = 8.2$, H-5 C $_6$ H $_3$ Cl $_2$); 7.46-7.52 (2H, m, Ar); 7.54-7.62 (2H, m, H Ar); 8.13 (1H, dd, $J = 7.6$, $J = 1.6$, H-3 C $_6$ H $_4$ Br); 8.16 (1H, br. d, $J = 8.7$, H-6 C $_6$ H $_4$):

Ni^{II}-(S)-4-BrBPB-(S)- α -Me-3,4-Cl $_2$ Phe (47): $T_{\text{հալ}}=164-166$ °C; $[\alpha]_D^{20} = +1363.15$ (c = 0.4, MeOH): Գտնվել է (%). C, 55.32; H, 4.03; N, 5.64: $C_{34}H_{28}BrCl_2N_3O_3Ni$: Հաշվվել է (%): C,

56.02; H, 4.00; N, 5.60: ¹H ՄՄՌ սպեկտր (δ, p.p.m): 1.03 (3H, s, Me); 1.84-2.00 (2H, m, γ, δ-H_a Pro); 2.43-2.57 (3H, m, β-H_a, H_b, γ-H_b Pro); 2.77 (1H, dd, J = 13.8, J = 5.8, CH₂C₆H₃Cl₂); 2.97 (1H, dd, J = 13.8, J = 4.2, CH₂C₆H₃Cl₂); 3.13-3.21 (1H, m, δ-H_bPro); 3.43 (1H, dd, J = 9.5, J = 7.1, α-H Pro); 3.77 (1H, d, J = 12.8, CH₂C₆H₄Br); 4.22 (1H, dd, J = 5.8, J = 4.2, CH); 4.33 (1H, d, J = 12.8, CH₂C₆H₄Br); 6.67-6.70 (2H, m, H-3,4, C₆H₄); 6.91-6.95 (1H, m, H-2, C₆H₄); 6.95 (1H, dd, J = 8.2, J = 2.1, H-6 C₆H₃Cl₂); 7.05 (1H, ddd, J = 8.2, J = 7.4, J = 1.6, Ar); 7.15 (1H, ddd, J = 8.7, J = 5.1, J = 3.5, H-5 C₆H₄); 7.21 (1H, d, J = 2.1, H-2 C₆H₃Cl₂); 7.27 7.36 (2H, m, Ar); 7.47 (1H, d, J = 8.2, H-5 C₆H₃Cl₂); 7.46-7.52 (2H, m, Ar); 7.54-7.62 (2H, m, H Ar); 8.13 (1H, dd, J = 7.6, J = 1.6, H-3 C₆H₄Br); 8.16 (1H, br. d, J = 8.7, H-6 C₆H₄):

4.5.1. Նպատակային ամինաթթուների անջատումն ու ելային քիրալային օժանդակ ռեագենների վերականգնումը

Գլիցինի և ալանինի բրոմ պարունակող մոդիֆիկացված կոմպլեքսների ալկիլման արգասիք կոմպլեքսների (13-27 և 33-47) դիաստերեոիզոմերային կոմպլեքսների քայքայումն ու նպատակային ամինաթթուների անջատումն իրականացվել է չտեղակալված (S)-BPB քիրալային օժանդակ ռեագենտի նույնատիպ կոմպլեքսների համար նախկինում մշակված մեթոդով¹⁵³:

Արդյունքում, ելային քիրալային օժանդակ ռեագենտները՝ (S)-2-BrBPB, (S)-3-BrBPB, (S)-4-BrBPB վերականգնվել են քանակական քիմիական ելքերով (>85%) և ելային օպտիկական ակտիվության պահպանմամբ, ինչը հնարավորություն է տալիս դրանց բազմակի անգամ օգտագործել նմանատիպ ասիմետրիկ սինթեզի ռեակցիաներում:

Նպատակային α-ամինաթթուների օպտիկական մաքրությունը որոշվել է քիրալային FՄՀՔ անալիզի մեթոդով, իսկ հայտնի ամինաթթուների դեպքում՝ պոլյարիմետրիկ չափումների՝ [α]_D²⁰-ի որոշմամբ: Ստորև բերվում է նոր սինթեզված 3.4-դիքլորտեղակալված ֆենիլլանինների (32 և 52) ֆիզիկաքիմիական անալիզի տվյալները:

(S)-Phe (28): Գրականության մեջ հայտնի ամինաթթու է^{154,155} [α]_D²⁵_{նմուշ} = -8.9 (c 5.1N HCl), [α]_D²⁵_{գրակ.} = -8.8 (c 5.1N HCl); T_{հալմ.} նմուշ = 283-285°C, T_{հալմ.} գրակ = 283°C:

(S)-2-F-Phe (29): Գրականության մեջ հայտնի ամինաթթու է^{154,155} [α]_D²⁵_{նմուշ} = -14.3⁰ (c 0.025 H₂O), [α]_D²⁵_{գրակ.} = -14.3⁰ (c 0.025 H₂O); T_{հալմ.} նմուշ = 267-269°C, T_{հալմ.} գրակ = 268°C:

(S)-3-F-Phe (30): Գրականության մեջ հայտնի ամինաթթու է^{154,155} [α]_D²⁵_{նմուշ} = -27.1 (c 0.025 H₂O), [α]_D²⁵_{գրակ.} = -27.0 (c 0.025 H₂O); T_{հալմ.} նմուշ = 271-273°C, T_{հալմ.} գրակ = 274°C:

(S)-4-F-Phe (31): Գրականության մեջ հայտնի ամինաթթու է^{154,155} [α]_D²⁵_{նմուշ} = -26.9 (c

0.03, H₂O), $[\alpha]_D^{25}$ գրակ = -26.9⁰ (c 0.03, H₂O), T_{հալմ. նմուշ} = 274-276°C, T_{հալմ. գրակ} = 276°C:

(S)-AllylGly (32): Գրականության մեջ հայտնի ամինաթթու է^{154,155}, $[\alpha]_D^{25}$ նմուշ = -35.2⁰(c 0.55, H₂O), $[\alpha]_D^{25}$ գրակ = 35.15⁰(c 0.55, H₂O), T_{հալմ. նմուշ} = 263-265°C, T_{հալմ. գրակ} = 265°C:

(S)-3,4-Cl₂-Phe (33): Ելքը՝ 69.8 % (1.62 գ., 0.01 մոլ). T_{հալմ.} 242-244 °C. $[\alpha]_D^{20}$ = - 5.2° (c 0.1, 6N HCl). Գտնվել է (%): C 46.33; H, 4.02; N 5.85: C₉H₁₀BrNO₂: Հաշվվել է (%): C, 46.2; H, 3.8; N, 5.99: ¹H ՄՄՌ սպեկտր: (DMSO/CF₃COOD, δ, մ.ձ.): 3.15 (1H, dd, CH₂CH, ¹J = 14.0 Hz, ²J = 8.3); 3.33 (1H, dd, CH₂CH, ¹J = 14.1, ²J = 6.9); 4.04 (1H, dd, CHCH₂, ¹J = 8.1, ²J = 6.9); 7.36 (1H, dd, 3-HAr, ¹J = 7.6, ²J = 1.8); 7.53-7.55 (2H, m., Ar):

(S)-α-MePhe (48): Գրականության մեջ հայտնի ամինաթթու է^{154,155}, $[\alpha]_D^{25}$ նմուշ = -4.51⁰(c 1.04, H₂O), $[\alpha]_D^{25}$ գրակ = -4.51⁰(c 1.04, H₂O), T_{հալմ. նմուշ} = 298-299°C, T_{հալմ. գրակ} = 298°C:

(S)-α-Me-2-FPhe (49): Գրականության մեջ հայտնի ամինաթթու է^{154,155}, $[\alpha]_D^{25}$ նմուշ = -14.3⁰ (c 0.025 H₂O), $[\alpha]_D^{25}$ գրակ. = -14.3⁰ (c 0.025 H₂O); T_{հալմ. նմուշ} = 267-269°C, T_{հալմ. գրակ} = 268°C:

(S)-α-Me-3-F-Phe (50): Գրականության մեջ հայտնի ամինաթթու է^{154,155}, $[\alpha]_D^{25}$ նմուշ = -27.1 (c 0.025 H₂O), $[\alpha]_D^{25}$ գրակ. = -27.0 (c 0.025 H₂O); T_{հալմ. նմուշ} = 271-273°C, T_{հալմ. գրակ} = 274°C:

(S)-α-AllylAla (51): Գրականության մեջ հայտնի ամինաթթու է^{154,155}, $[\alpha]_D^{25}$ նմուշ = -35.2⁰(c 0.55, H₂O), $[\alpha]_D^{25}$ գրակ = 35.15⁰(c 0.55, H₂O), T_{հալմ. նմուշ} = 263-265°C, T_{հալմ. գրակ} = 265°C:

(S)-α-Me-3,4-Cl₂-Phe (52): Ելքը՝ 64.2 % (0.95 գ., 0.006 մոլ). T_{հալմ.} 242-244 °C. $[\alpha]_D^{20}$ = -3.6° (c 0.1, 6N HCl). Գտնվել է (%): C 44.33; H, 4.12; N 5.70: C₁₀H₁₂Cl₂NO₂: Հաշվվել է (%): C, 46.2; H, 3.8; N, 5.99: ¹H ՄՄՌ սպեկտր: (DMSO/CF₃COOD, δ, մ.ձ.): 3.15 (1H, dd, CH₂CH, ¹J = 14.0 Hz, ²J = 8.3); 3.33 (1H, dd, CH₂CH, ¹J = 14.1, ²J = 6.9); 4.04 (1H, dd, CHCH₂, ¹J = 8.1, ²J = 6.9); 7.36 (1H, dd, 3-HAr, ¹J = 7.6, ²J = 1.8); 7.53-7.55 (2H, m., Ar):

4.5.2. β-բենզոիլ- և բենզոիլֆենիլ տեղակալված α-ամինապրոպիոնաթթվի նոր ածանցյալների սինթեզի ընդհանուր մեթոդիկան Br-պարունակող գլիցինի և ալանինի մոդիֆիկացված կոմպլեքսների կիրառմամբ

30մլ դիմեթիլֆորմամիդում լուծված 0.03մոլ բրոմ պարունակող գլիցինի կամ ալանինի կոմպլեքսների լուծույթներին, սենյակային ջերմաստիճանում ու արգոնի մթնոլորտում, խառնման պայմաններում ավելացվում է 0.045մոլ NaOH: Լուծույթի գույնը մուգ բալանման դառնալուց հետո, ավելացվում է 0.045 մոլ բենզոիլբրոմիդի, կամ պարաֆտորբենզոիլբրոմիդի, կամ պարաբենզոիլբրոմիդի, կամ պարա-

նիտրոբենզոլիլլրոմեթան: Ալանինի կոմպլեքսների դեպքում, նշված ալկիլհալոգենիդները վերցվում են 5 անգամ ավել քանակներով (0.15մոլ): Ռեակցիաների ընթացքին հետևում են ՆՇՔ մեթոդով [SiO₂, CHCl₃:CH₃COCH₃ (3:1)]՝ ըստ էլային կոմպլեքսների հետքի անհետացման և ալկիլման արգասիք դիաստերեոիզոմերային կոմպլեքսների միջև թերմոդինամիկական հավասարակշռության հաստատման: Ռեակցիաների ավարտին, ռեակցիոն խառնուրդները չեզոքացվում են խիտ սառցաքացախաթթվով և նոսրացվում ջրով: Անջատված հիմնական դիաստերեոմեր կոմպլեքսների կառուցվածքն ու բացարձակ կոնֆիգուրացիան որոշվել է սպեկտրադիտման անալիզի մեթոդներով: Ալկիլման ռեակցիաների դիաստերեոմերային ստերեոսելեկտիվությունը (*de*) որոշվել է արգասիք կոմպլեքսների խառնուրդի թթվային հիդրոլիզից անջատված ամինաթթվային խառնուրդի (առանց վերաբյուրեղացման) ԳՀՔ անալիզամբ:

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: Խառնումը շարունակում են մինչև լուծույթի կարմիր գույնի անհետանալը: Առաջացած հիդրոլիզատի խտացումից հետո անջատում են էլային (*S*)-2-BrBPB քիրալային օժանդակ ռեագենտը: Ստացված լուծույթների pH-ը հասցվում է 5-6 և անցկացվում կատիոնափոխանակային խեժ պարունակող Ky-2x8(H⁺) խեժով: Նպատակային ամինաթթուներն էլյուացվում են աշտարակից 5%-ոց NH₄OH-ով և վերաբյուրեղացվում ջրային էթանոլից և բնութագրվել ֆիզիկաքիմիական անալիզի ժամանակակից մեթոդներով (ԲԱՀՔ, էլեմենտային անալիզ, ¹H ՄՄՌ, պոլյարիմետրիկ չափումներ և այլն):

Ni^{II}-(S)-2-BrBPB-(S)-3-(4'-Bz-Ph)Ala (53): T_{հալ} = 122-124 °C; [α]_D²⁰ = +1102.24° (c = 0.04, MeOH): Գտնվել է, (%): C, 71.44; H, 4.92; N, 6.23: C₄₁H₃₄N₃O₄BrNi: Հաշվվել է, (%): C, 71.11; H, 5.09; N, 6.07. ¹H ՄՄՌ սպեկտր (δ, p.p.m): 1.73 (1H, m, γ-H_a Pro); 1.96 (1H, m, δ-H_a Pro); 2.27-2.50 (3H, m, 2β-H and γ-H_b Pro); 2.95 (1H, dd, ²J=13.5, ³J= 6.0, CH₂CH) and 3.13 (1H, dd, ²J=16.5, ³J= 4.3, CH₂CH); 3.14 (1H, m, δ-H_b Pro); 3.29 (1H, t, ³J=8.3, α-H Pro); 3.45 (1H, d, J₂= 12.6, CH₂Ph) and 4.28 (1H, d, J₂= 12.6, CH₂Ph); 4.29 (1H, dd, ³J=6.0, ³J= 4.3, CHCH₂); 6.62-6.68 (2H, m, H-3,4 C₆H₄); 6.93 (1H, br.d, J = 7.5, H-2 C₆H₅); 7.10-7.17 (2H, m, Ar); 7.24-7.34 (5H, m, Ar); 7.43-7.49 (3H, m, Ar); 7.53-7.61 (3H, m, Ar); 7.76-7.86 (4H, m, Ar); 7.98-8.02 (2H, m,

Ar); 8.23 (1H, d, J = 8.6, Ar):

Ni^{II}-(S)-2-BrBPB-2-Me-(S)-3-(4'-Bz-Ph)Ala (54): T_{hуқ} = 162-164°C; [α]_D²⁰ = +1629.41° (c = 0.05, MeOH): Ғуnúлқл җ, (%): C, 71.56; H, 5.73; N, 6.17: C₄₂H₃₆N₃O₄BrNi: Һу2лқл җ, (%): C, 71.43; H, 5.27; N, 5.94: ¹H УУЉ уықлқур (δ, p.p.m): 1.21 (3H, s, CH₃); 1.57-1.68 (1H, m, γ-H_a Pro); 1.93 (1H, ddd, J=10,9, J=9.1, J = 6.5, δ-Ha-Pro); 2.03-2.32 (3H, m, γ-H_b, β-Ha, H_b Pro); 3.10-3.18 (1H, m, δ-H_b-Pro); 3.19 (1H, d, J =13.5, CH₂CCH₃); 3.24 (1H, d, J = 13.5, CH₂CCH₃); 3.26 (1H,dd, J= 9.4, J=7.00, α-H Pro); 3.56 (1H, d, J =12.6, CH₂Ph); 4.31 (1H, d, J =12.6, CH₂Ph); 6.56-6.65 (2H, m, H-3,4 C₆H₄); 7.06 (1H, br.d, J = 7.7, H-2 C₆H₅); 7.13 (1H, ddd., J = 8.7, J= 6.2, J = 2.3, H-5 C₆H₄); 7.19-7.25 (1H, m, Ar); 7.31-7.38 (3H, m, Ar); 7.41-7.61 (8H, m, Ar); 7.79-7.84 (2H, m, H-Ar); 7.90-7.94 (2H, m, H-Ar); 7.98-8.02 (2H, m, Ar); 8.16 (1H, dd, J = 8.7, J = 1.2, H-6 C₆H₄):

Ni^{II}-(S)-2-BrBPB-(S)-3-(4'-Bz)Ala (55): T_{hуқ} = 171-173 °C. [α]_D²⁰ = +1411.35° (c = 0.05, MeOH): Ғуnúлқл җ, (%): C, 68.21; H, 5.07; N, 6.81: C₃₅H₃₁BrN₃O₄Ni: Һу2лқл җ, (%): C, 68.42; H, 4.94; N, 6.68: ¹H УУЉ уықлқур (δ, p.p.m): ¹H NMR δ: 1.97-2.16 (2H, m, γ-H_a and δ-Ha Pro), 2.54 (1H, m, β-H_a Pro), 3.04 (1H, dd, ²J=17.1, ³J = 6.6, CH₂CH), 3.11 (1H, m, β-H_b Pro), 3.41(1H, dd, ²J=17.1, ³J = 3.3, CH₂CH), 3.44 (1H, dd, ³J = 10.6, ³J = 7.2, α-H, Pro), 3.62-3.70 (2H, m, γ-H_b and δ-Hb Pro), 3.66 (1H, d, ²J=12.7, CH₂Ph), 4.34 (1H, dd, ³J = 6.6, ³J = 3.3, CHCH₂), 4.44 (1H, d, ²J=12.7, CH₂Ph), 6.56-6.65 (2H, m, H-3,4 C₆H₄), 6.85 (1H, br.d, J=7.8, H-2 C₆H₅), 7.13 (1H, ddd, J₁ = 8.7, J₂= 6.4, J₃= 2.3, H-5 C₆H₄), 7.19-7.25 (1H, m, Ar), 7.30-7.45 (5H, m, Ar), 7.50-7.60 (3H, m, Ar), 7.76-7.81 (2H, m, Ar), 8.05-8.10 (2H, m, Ar), 8.23 (1H, br. d, J = 8.7, H-6 C₆H₄):

Ni^{II}-(S)-2-BrBPB-(S)-3-(4'-F-Bz)Ala (56): T_{hуқ} = 139-141°C; [α]_D²⁰ = +1352.06 (c = 0.04, MeOH): Ғуnúлқл җ, (%): C, 59.10; H, 3.92; N, 6.00: C₃₅H₂₉BrFN₃O₄Ni: Һу2лқл җ, (%): C, 58.93; H, 4.06; N, 5.89: ¹H УУЉ уықлқур (δ, p.p.m): 1.97-2.16 (2H, m, γ-H_a и δ-Ha Pro), 2.54 (1H, m, β-H_a Pro), 3.04 (1H, dd, ²J=17.1, ³J = 6.6, CH₂CH), 3.11 (1H, m, β-H_b Pro), 3.41(1H, dd, ²J=17.1, ³J = 3.3, CH₂CH), 3.44 (1H, dd, ³J = 10.6, ³J = 7.2, α-H, Pro), 3.62-3.70 (2H, m, γ-H_b и δ-H_b Pro), 3.66 (1H, d, ²J=12.7, CH₂Ph), 4.34 (1H, dd, ³J = 6.6, ³J = 3.3, CHCH₂), 4.44 (1H, d, ²J=12.7, CH₂Ph), 6.56-6.65 (2H, m, H-3,4 C₆H₄), 6.85 (1H, br.d, J=7.8, H-2 C₆H₅), 7.13 (1H, ddd, J₁ = 8.7, J₂= 6.4, J₃= 2.3, H-5 C₆H₄), 7.19-7.25 (1H, m, Ar), 7.30-7.45 (5H, m, Ar), 7.50-7.60 (2H, m, Ar), 7.76-7.81 (2H, m, Ar), 8.05-8.10 (2H, m, Ar), 8.23 (1H, br.d., J = 8.7, H-6 C₆H₄):

Ni^{II}-(S)-2-BrBPB-(S)-3-(4'-NO₂-Bz)Ala (57): T_{hуқ} = 211-213°C; [α]_D²⁰ = +1123.16 (c = 0.05, MeOH): Ғуnúлқл җ, (%): C, 56.00; H, 3.92; N, 8.46: C₃₅H₂₉BrN₄O₆Ni: Һу2лқл җ, (%): C, 56.10;

H, 3.80; N, 8.56: ¹H ՄՄՌ սպեկտր (δ, p.p.m): 1.99-2.20 (2H, m, γ-H_a և δ-H_a Pro), 2.56 (1H, m, β-H_a Pro), 3.04 (1H, dd, ²J=17.0, ³J = 6.5, CH₂CH), 3.13 (1H, m, β-H_b Pro), 3.41(1H, dd, ²J=17.0, ³J = 3.4, CH₂CH), 3.45 (1H, dd, ³J = 10.7, ³J = 7.1, α-H, Pro), 3.66-3.72 (2H, m, γ-H_b և δ-H_b Pro), 3.66 (1H, d, ²J=12.7, CH₂Ph), 4.34 (1H, dd, ³J = 6.6, ³J = 3.3, CHCH₂), 4.44 (1H, d, ²J=12.7, CH₂Ph), 6.56-6.65 (2H, m, H-3,4 C₆H₄), 6.85 (1H, br.d, J=7.8, H-2 C₆H₅), 7.13 (1H, ddd, J₁ = 8.7, J₂= 6.4, J₃= 2.3, H-5 C₆H₄), 7.19-7.25 (1H, m, Ar), 7.30-7.45 (5H, m, Ar), 7.50-7.60 (2H, m, Ar), 7.74-7.80 (2H, m, Ar), 8.08-8.12 (2H, m, Ar), 8.27 (1H, br.d., J = 8.6, H-6 C₆H₄):

Ni^{II}-(S)-2-BrBPB-2-Me-(S)-3-(4'-Cl-Bz-Ph)Ala (58): T_{հալ} = 162-164°C; [α]_D²⁰ = +1629.41° (c = 0.05, MeOH): Գտնվել է, (%): C, 71.56; H, 5.73; N, 6.17: C₄₂H₃₅N₃O₄BrClNi: Հաշվվել է, %: C, 71.43; H, 5.27; N, 5.94: ¹H ՄՄՌ սպեկտր (δ, p.p.m): 1.21 (3H, s, CH₃); 1.57-1.68 (1H, m, γ-H_a Pro); 1.93 (1H, ddd, J=10.9, J=9.1, J = 6.5, δ-H_a-Pro); 2.03-2.32 (3H, m, γ-H_b, β-H_a, H_b Pro); 3.10-3.18 (1H, m, δ-H_b-Pro); 3.19 (1H, d, J =13.5, CH₂CCH₃); 3.24 (1H, d, J = 13.5, CH₂CCH₃); 3.26 (1H,dd, J= 9.4, J=7.00, α-H Pro); 3.56 (1H, d, J =12.6, CH₂Ph); 4.31 (1H, d, J =12.6, CH₂Ph); 6.56-6.65 (2H, m, H-3,4 C₆H₄); 7.06 (1H, br.d, J = 7.7, H-2 C₆H₅); 7.13 (1H, ddd., J = 8.7, J= 6.2, J = 2.3, H-5 C₆H₄); 7.19-7.25 (1H, m, Ar); 7.31-7.38 (3H, m, Ar); 7.41-7.61 (8H, m, Ar); 7.79-7.84 (2H, m, H-Ar); 7.90-7.94 (2H, m, H-Ar); 7.98-8.02 (1H, m, Ar); 8.16 (1H, dd, J = 8.7, J = 1.2, H-6 C₆H₄):

Նպատակային ամինաթթուների (59-64) անջատումն իրականացվել է 4.5.1. ենթաբաժնում նկարագրված եղանակով:

(S)-3-(4'-Bz-Ph)Ala (59): Ելքը՝ 60.0 % (1.34գ., 0.005 մոլ): T_{հալ} = 227-229 °C; [α]_D²⁰ = - 4.16° (c = 0.12, 6NHCl): Գտնվել է, (%): C, 71.47; H, 5.50; N, 5.32: C₁₆H₁₅NO₃: Հաշվվել է, (%): C, 71.36; H, 5.61; N, 5.20. ¹H ՄՄՌ սպեկտր (δ, p.p.m): C, 71.36; H, 5.61; N, 5.20. 2.95 (1H, dd, ²J=14.1, ³J= 8.1, CH₂); 3.24 (1H, dd, ²J=14.1, ³J= 4.6, CH₂); 3.46 (1H, dd, ³J=8.1, ³J= 4.6, CH); 7.42-7.47 (2H, m, Ar); 7.53-7.60 (2H, m, Ar); 7.63-7.69 (3H, m, Ar); 7.70-7.75 (2H, m, Ar):

(S)-2-Me-3-(4'-Bz-Ph)Ala (60): Ելքը՝ 62.4 % (1.13 գ., 0.004 մոլ): T_{հալ} = 243-244; [α]_D²⁰ = - 7.07° (c = 0.15, 6N HCl): Գտնվել է, (%):C, 72.06; H, 6.04; N, 4.94: C₁₇H₁₇NO₃: Հաշվվել է, %: C, 72.27; H, 5.91; N, 5.10: Հաշվվել է, %: ¹H ՄՄՌ սպեկտր (δ, p.p.m): 1.40 (3H, s, CH₃), 2.86-3.12(2H, m, CH₂); 6.92 (2H, m, Ar); 7.55 (2H, m, Ar); 7.64. (1H, m, Ar); 7.72-7.74 (2H, m, Ar); 7.78 (2H, m, Ar):

(S)-3-(4'-Bz)Ala (61): Ելքը՝ 51.6 % (0.58 գ., 0.003 մոլ): T_{հալ} = 225-227 °C: [α]_D²⁰ = - 2.09° (c =0.14, 6N HCl): Գտնվել է, (%): C, 62.31; H, 5.59; N, 7.38: C₁₀H₁₁NO₃: Հաշվվել է, %: C,

62.17; H, 5.74 N, 7.25. ¹H ՄՄՌ սպեկտր (δ, p.p.m): 3.83 (1H, dd, J₁=19.0, J₂ = 6.6, CH₂); 3.89 (1H, dd, J₁=19.0, J₂= 4.5, CH₂); 4.28 (1H, dd, J₁= 6.6, J₂ = 4.5, CH); 7.63-7.70 (2H, m, 2-H, C₆H₅); 7.77-7.84 (1H, m, 1-H, C₆H₅); 8.07-8.13 (2H, m, 3-H, C₆H₅):

(S)-3-(4'-F-Bz)Ala (62): Ելքը՝ 66.4 % (0.27գ, 0.001 մոլ): T_{հալ} = 227-229 °C. [α]_D²⁰ = - 3.88° (c = 0.15, 6N HCl). Գտնվել է, %: C 57.00; H 4.62; N 6.69. C₁₀H₁₀NO₃F: Հաշվվել է, %: C 56.87; H 4.73; N 6.63: ¹H ՄՄՌ սպեկտր (δ, p.p.m): 2.92 (1H, d, ²J= 7.0, CH₂CH); 3.17 (1H, dd, ²J=12.4, ²J= 7.0, CH₂CH); 4.05 (1H, dd, ³J=8.1, ³J= 4.6, CH); 7.32 (2H, m, Ar); 8.15 (2H, m, Ar).

(S)-3-(4'-NO₂-Bz)Ala (63): Ելքը՝ 50.4 % (0.58 գ., 0.003 մոլ): T_{հալ} = 225-227 °C: [α]_D²⁰ = - 2.09° (c 0.14, 6N HCl): Գտնվել է, (%): C, 62.52; H, 4.38; N, 11.46: C₁₀H₁₀N₂O₅: Հաշվվել է, %: C, 62.31; H, 4.2; N, 11.76: ¹H ՄՄՌ սպեկտր (δ, p.p.m): 3.68 (1H, dd, J₁=19.1, J₂ = 6.5, CH₂); 3.68 (1H, dd, J₁=19.0, J₂= 4.4, CH₂); 4.22 (1H, dd, J₁= 6.6, J₂ = 4.5, CH); 7.60-7.64 (2H, m, 2-H, C₆H₅); 7.77-7.84 (1H, m, 1-H, C₆H₅); 8.00-8.08 (1H, m, 3-H, C₆H₅):

(S)-2-Me-3-(4'-Cl-Bz-Ph)Ala (64): Ելքը՝ 67.1 % (1.13գ, 0.004 մոլ): T_{հալ} = 213-215 °C: [α]_D²⁰ = - 5.17° (c 0.25, 6N HCl): Գտնվել է, %: C 64.09; H 5.24; N 4.34. C₁₇H₁₆NO₃Cl: Հաշվվել է, %: C 64.25; H 5.03; N 4.40. ¹H ՄՄՌ սպեկտր (δ, p.p.m): 1.40 (3H, c, CH₃), 2.86- 3.12(2H, m, CH₂); 6.92 (2H, m, Ar); 7.55 (2H, m, Ar); 7.64. (1H, m, Ar); 7.72-7.74 (2H, m, Ar); 7.78 (2H, m, Ar):

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

ա) Պիպերազինային հետերոցիկլեր պարունակող α-ամինաթթուների սինթեզ

25-30մլ դիմերիլֆորմամիդում լուծված 0.03մոլ Ni^{II}-(S)-2-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 0.045մոլ N-կարբոնիլ-N⁻-2-քլորբենզիլպիպերազինիլ քլորմեթան, N-կարբոնիլ-N⁻-2,5-դիքլորբենզիլպիպերազինիլ քլորմեթան: Ռեակցիաների ընթացքին հետևում են ՆՇՔ մեթոդով [SiO₂, CHCl₃:CH₃COCH₃ (3:1)]՝ ըստ ելային կոմպլեքսի հետքի անհետացման և ալկիլման արգասիք դիաստերեոիզոմերային կոմպլեքսների միջև թերմոդինամիկական հավասարակշռության հաստատման:

Ռեակցիաների ավարտին, ռեակցիոն խառնուրդները չեզոքացվում են խիտ սառցաքացախաթթվով և նոսրացվում ջրով: Անջատված հիմնական դիաստերեոիզոմեր

կոմպլեքսների կառուցվածքն ու բացարձակ կոնֆիգուրացիան որոշվել է սպեկտրադիտման 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, սպեկտրոգրամայի 2.50-4.55 p.p.m մարզում:

**բ) 2'-ֆորմիլ-4',5'-դիհիդրոֆուրիլային հետերոցիկլ պարունակող
α-ամինաէթանաթթվի՝ (S)-68-ի սինթեզը**

Դրա համար, սենյակային ջերմաստիճանում Ni^{II}-(S)-2-BrBPB-Gly կոմպլեքսի 0.1մոլը լուծում են 20մլ թարմ թորած տետրահիդրոֆուրանի մեջ և արագ ավելացնում 3.0N CH₃ONa-ի 20մլ լուծույթ: Մոտ 10 րոպե խառնելուց հետո, ստացված բալանման լուծույթի վրա ավելացվում է ելային կոմպլեքսի համեմատ ֆուրֆուրոլի հնգակի ավելցուկ: Ռեակցիաների ընթացքին հետևում են ՆՇՔ մեթոդով [SiO₂, CHCl₃:CH₃COCH₃ (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 սառցաքացախաթթվով և նստրացնում ջրով: Անջատված հիմնական դիաստերեոիզոմեր կոմպլեքսի կառուցվածքն ու բացարձակ կոնֆիգուրացիան որոշվել է սպեկտրադիտման անալիզի մեթոդներով: Ալկիլման ռեակցիայի դիաստերեոմերային ստերեոսելեկտիվությունը (*de*) որոշվել է արգասիք կոմպլեքսի խառնուրդի (առանց վերաբյուրեղացման) ¹H ՄՄՌ հետազոտությամբ, ըստ բենզիլպրոլինային մնացորդի մեթիլենային խմբի պրոտոնների ինտեգրալների հարաբերության, սպեկտրոգրամայի 2.50-4.55 p.p.m մարզում:

Ni^{II}-(S)-2-BrBPB-(S)-3-(N-carbonyl-N'-2-Cl-Bn-piperazinyl)Ala (65): T_{հալ}= 161-163 °C: [α]_D²⁰ = +1576.18° (c 0.25, MeOH): C₂H₅OH: NH₄OH= 2:2:1): Քսնվել է (%): C 56.00; H 4.80; N 8.83. C₄₀H₃₉N₅O₄FCl₂Ni: Հաշվվել է (%): C 59.87; H 5.47; N 9.57: ¹H ՄՄՌ սպեկտր (δ, p.p.m): 1.99 (1H, m, γ-H_a Pro); 2.10 (1H, m, δ-H_a Pro); 2.37 (1H, m, β-H_a Pro); 2.37 (1H, dd, ²J=15.9, ³J=6.2, CH₂CH); 2.49 (m, 4H, N(CH₂-CH₂))); 2.77 (1H, dd, ²J=15.9, ³J=3.7, CH₂CH); 3.01 (1H, m, β-H_b Pro); 3.14 (2H, m, CON(CH₂)₂); 3.40 (1H, dd, ³J=10.1, ³J=6.8, α-H Pro); 3.56 (2H, s, -NCH₂Ar); 3.63 (1H, d, ²J=12.7, CH₂Ph); 3.60-3.80 (4H, m, γ, δ-H_b Pro, CON(CH₂)₂); 4.15 (1H,

dd, $^3J=6.2$, $^3J=3.7$, $\underline{\text{CHCH}_2}$); 4.43 (1H, d, $^2J=12.7$, CH_2Ph); 6.58 (1H, dd, $^3J=8.2$, $^2J=2.1$, H-3 C_6H_4); 6.62 (1H, ddd, $^3J=8.2$, $^3J=6.6$, $^4J=1.1$, H-4, C_6H_4); 6.96 (1H, m, H-2, C_6H_5); 7.13 (1H, ddd, $^3J=8.7$, $^3J=6.6$, $^4J=2.1$, H-5, C_6H_4); 7.18-7.24 (2H, m, Ar); 7.29 (1H, m, Ar); 7.33-7.40 (3H, m, Ar); 7.42-7.57 (2H, m, Ar); 8.07 (2H, m, H-2,6 Ph); 8.21 (1H, dd, $^3J=8.7$, $^4J=1.1$, H-6, C_6H_4);

Ni^{II}-(S)-2-BrBPB-(S)-3-(N-carbonyl-N'-2,5-Cl₂-Bn-piperazinyl)Ala (66): $T_{\text{melt}} = 169-171$ °C: $[\alpha]_D^{20} = +1471.24^\circ$ (c 0.25, MeOH): $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}:\text{NH}_4\text{OH} = 2:2:1$: Գտնվել է (%): C 61.34; H 5.20; N 8.83: $\text{C}_{40}\text{H}_{40}\text{N}_5\text{O}_4\text{Cl}_2\text{Ni}$: Հաշվվել է (%): C 61.24; H 5.10; N 8.93: ^1H ՄՄՌ սպեկտր (δ, p.p.m): 1.97 (1H, m, $\gamma\text{-H}_a$ Pro); 2.08 (1H, m, $\delta\text{-H}_a$ Pro); 2.27 (2H, m, $\text{CH}_2\text{C}_4\text{H}_8\text{N}_2$); 2.30 (1H, dd, $J_1=16.0$, $J_2=3.6$, $\underline{\text{CH}_2\text{CH}}$); 2.42 (1H, d, $\beta\text{-H}_a$, Pro); 2.45 (2H, d, $\text{CH}_2\text{C}_4\text{H}_8\text{N}_2$); 2.77 (1H, dd, $J_1=16.0$, $J_2=3.6$, $\underline{\text{CH}_2\text{CH}}$); 3.03 (1H, m, $\beta\text{-H}_b$ Pro); 3.13 (2H, m, $\text{CH}_2\text{C}_4\text{H}_8\text{N}_2$); 3.38 (1H, dd, $J_1=10.1$, $J_2=6.9$, $\alpha\text{-H}$ Pro); 3.48 (2H, s, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$); 3.63 (1H, d, $J_2=12.6$, CH_2Ph); 3.68 (1H, m, $\gamma\text{-H}_b$ Pro); 3.68 (1H, m, $\delta\text{-H}_b$ Pro); 3.71 (1H, m, $\text{CH}_2\text{C}_4\text{H}_8\text{N}_2$); 3.77 (1H, m, $\text{CH}_2\text{C}_4\text{H}_8\text{N}_2$); 4.11 (1H, dd, $J_1=5.8$, $J_2=3.6$, CHCH_2); 4.43 (1H, d, $J_2=12.6$, CH_2Ph); 6.57 (1H, dd, $J_1=8.2$, $J_2=2.0$, H-3 C_6H_4); 6.60 (1H, ddd, $J_1=8.2$, $J_2=6.6$, $J_3=1.0$, H-4 C_6H_4); 6.95 (1H, d, $J=7.4$, H-2 C_6H_5); 7.14 (1H, ddd, $J_1=8.6$, $J_2=6.6$, $J_3=2.0$, H-5 C_6H_4); 7.19-7.34 (7H, m, H-Ar), 7.35 (2H, m, H-3,5 Ph); 7.39-7.55 (1H, m, H-Ar); 8.05 (2H, m, H-2,6 Ph); 8.25 (1H, d, $J=8.6$, H-6 C_6H_4):

Ni^{II}-(S)-2-BrBPB-(S)-(2-formyl-4,5-dihydrofuryl)Gly (67): $T_{\text{melt}} = 129-131$ °C: $[\alpha]_D^{20} = -1367.3^0$ (c 0.04, CHCl_3): Գտնվել է (%): C 55.15; H 4.67; N 9.00: $\text{C}_{32}\text{H}_{32}\text{BrN}_4\text{NiO}_5$: Հաշվվել է (%): C 54.95; H 4.57; N 9.15: ^1H ՄՄՌ սպեկտր:(CHCl_3 δ, m.d.): 1.63 (2H, m, $\gamma,\beta\text{-H}$ Pro); 2.27 (2H, m, $\beta\text{-}, \gamma\text{-H}$ Pro); 2.36 (1H, m, $\delta\text{-H}$ Pro); 2.39 (1H, m, $\delta\text{-H}$ Pro); 1.86 (1H, dd, $\alpha\text{-H}$ Pro, $^3J = 6.7$ Hz, $^3J = 4.7$ Hz); 2.34 (2H, d, NCH_2Ar , $^2J = 12.6$ Hz); 2.52 (1H, d, N-CH, $^3J = 6.4$ Hz); 3.15-4.29 (4H, m, dihydrofuryl); 5.77 (1H, m, CH-furyl); 7.17-7.19 (4H, m, Ar); 7.27-7.43 (9H, m, Ar):

զ) Նպատակային ամինաթթուների անջատումը

Այնուհետև ա) և բ) ենթակետերով առաջացած ալկիլման արգասիք կոմպլեքսները էքստրակտում են քլորոֆորմով և ստացված օրգանական ֆրակցիաները խտացվում մնացորդային ճնշման տակ: Ստացված մնացորդը լուծվում է մեթանոլում և արագ հոսքով լցվում մինչև 60 °C տաքացված և լավ խառնվող 0.5N-ոց աղաթթվի լուծույթի մեջ: Խառնումը շարունակում են մինչև լուծույթի կարմիր գույնի անհետանալը: Առաջացած հիդրոլիզատի խտացումից հետո անջատում են էլային (S)-2-BrBPB քիրալային օժանդակ ռեագենտը: Ստացված լուծույթների pH-ը հասցվում է 5-6 և անցկացվում կատիոնափոխանակային խեժ պարունակող $\text{Ky-2x8(H}^+)$ խեժով: Նպատակային

ամինաթթուներն էլյուացվում են աշտարակից 5%-ոց NH₄OH-ով և վերաբյուրեղացվում ջրային էթանոլից և բնութագրվել ֆիզիկաքիմիական անալիզի ժամանակակից մեթոդներով (ԲԱՀՔ, էլեմենտային անալիզ, ¹H ՄՄՌ, պոլյարիմետրիկ չափումներ և այլն):

(S)-3-(N-carbonyl-N`-2-Cl-Bn-piperazinyl)Ala (68): T_{հալ} = 247-249 °C: [α]_D²⁰ = - 6.44° (c 0.6, 6N HCl). Գտնվել է (%): C 55.18; H 6.36; N 12.78: C₁₅H₂₀ClN₃O₃: Հաշվվել է (%): C 55.29; H 6.14; N 12.90: ¹H ՄՄՌ սպեկտր (δ, p.p.m): 2.84-3.00 (4H, m, N(CH₂)₂); 3.05 (2H, d, ³J=5.2, CH₂); 3.60 (4H, m, N(CH₂)₂CO); 3.88 (2H, s, CH₂-Ar); 3.99 (1H, t, ³J= 5.1, CH); 7.11 (2H, m,) և 7.41 (2H, m, C₆H₄):

(S)-3-(N-carbonyl-N`-2,5-Cl₂-Bn-piperazinyl)Ala (69): T_{հալ} = 223-225 °C: [α]_D²⁰ = - 3.61° (c 0.4, 6N HCl). Գտնվել է (%): C 50.15; H 5.43; N 11.48: C₁₅H₁₉Cl₂N₃O₃: Հաշվվել է (%): C 50.00; H 5.27; N 11.66: ¹H ՄՄՌ սպեկտր (δ, p.p.m): 2.83-2.98 (4H, m, N(CH₂)₂); 3.04 (2H, d, ³J=5.2, CH₂); 3.63 (4H, m, N(CH₂)₂CO); 3.91 (2H, s, CH₂-Ar); 3.97 (1H, t, ³J= 5.1, CH); 7.15 (1H, m,) և 7.41 (2H, m, C₆H₄):

(S)-(2-formyl-4,5-dihydrofuryl)Gly (70): T_{հալ}= 229-231°C: [α]_D²⁵ = -11,7° (c 5, 1N HCl): Գտնվել է (%): C 49.25; H 5.36; N 8.11: C₇H₉NO₄: Հաշվվել է (%):C 49.12; H 5.26; N 8.18:¹H ՄՄՌ սպեկտր: (CHCl₃, δ, p.p.m.): 3.08 (1 H.,d., CH-CH₂, ²J = 7.0);3.52 (1 H.,d., CH-CH-NH₂, ³J = 7.0); 5.77 (1H, d, CH-CH-CHO, ³J = 6.8);9.68 (1H, m, -CHO):

Սինթեզված (R)-N-բրոմբենզիլպրոլինների, (R)-N-(4-բրոմբենզիլպրոլիլ)ամինաթթուների դրանց համապատասխան (R)-կառուցվածքի ամինաթթվային էլային կոմպլեքսների և դրանց ալկիլված արգասիքների ¹H-ՄՄՌ սպեկտրները, տեսակարար օպտիկական պտույտի արժեքները, բացառությամբ վերջինիս նշանի, իրարից չեն տարբերվում, ուստի և փորձնական մասում առանձին չեն բերվում:

ԵԶՐԱԿԱՑՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐ

1. Առաջին անգամ սինթեզվել են N-բենզիլպրոլինի մնացորդի ֆենիլային օդակում բրոմ պարունակող նոր մոդիֆիկացված քիրալային օժանդակ ռեագենտներ՝ (S)- և (R)-N-(2-բենզոիլֆենիլ)-1-(2-բրոմբենզիլ)պիրոլիդին-2-կարբօքսամիդ [(S)- և (R)-2-BrBPB, (S)- և (R)-N-(2-բենզոիլֆենիլ)-1-(3-բրոմբենզիլ)պիրոլիդին-2-կարբօքսամիդ [(S)- և (R)-3-BrBPB, (S)- և (R)-N-(2-բենզոիլֆենիլ)-1-(4-բրոմբենզիլ)պիրոլիդին-2-կարբօքսամիդ [(S)- և (R)-4-BrBPB և դրանց ու ամինաթթուների Շիֆի հիմքերի հետ Ni^{II} իոնի առաջացրած հարթ քառակուսային կոմպլեքսներ:
2. Ալանինի դիաստերեոմեր կոմպլեքսների կառուցվածքը և բացարձակ կոնֆիգուրացիան հետազոտվել և պարզաբանվել է ռենտգենկառուցվածքային անալիզի եղանակով: Ցույց է տրվել, որ 2-BrBPB քիրալային օժանդակ ռեագենտի կոմպլեքսներն առաջանում են մեկ ատրոպոիզոմերի տեսքով:
3. Գլիցինի մոդիֆիկացված կոմպլեքսների ամինաթթվային մնացորդների ալկիլհալոգենիդներով ասիմետրիկ C-ալկիլման ռեակցիաներով ցույց է տրվել (S)- և (R)-բացարձակ կոնֆիգուրացիայով α -ամինաթթուների թերմոդինամիկորեն վերահսկվող բարձրսելեկտիվ ($ee > 95\%$) ասիմետրիկ սինթեզի հնարավորությունը մոդիֆիկացված 2-BrBPB քիրալային օժանդակ ռեագենտի կոմպլեքսների կիրառման դեպքում:
4. Ալանինի մոդիֆիկացված կոմպլեքսի ամինաթթվային մնացորդի ալկիլհալոգենիդներով ասիմետրիկ C-ալկիլման ռեակցիաներով ցույց է տրվել (S)- և (R)-բացարձակ կոնֆիգուրացիայով α -մեթիլ տեղակալված ամինաթթուների կինետիկորեն վերահսկվող սինթեզի հնարավորություն մոդիֆիկացված 2-BrBPB քիրալային օժանդակ ռեագենտի կոմպլեքսների կիրառման դեպքում:
5. 2-BrBPB քիրալային օժանդակ ռեագենտի ամինաթթվային կոմպլեքսների կիրառմամբ առաջին անգամ մշակվել է պոտենցիալ ցավազրկող հատկությամբ օժտված, β -դիրքում բենզոիլֆենիլ տեղակալիչներ պարունակող 2-ամինապրոպիոնաթթվի նոր ածանցյալների սինթեզի ունիվերսալ եղանակ և կատարել դրանց *in vivo* փորձարկումներ համակարգչային մոդելավորման DOCKING ծրագրով, որպես թիրախ ընտրելով լարմամբ բացվող Na-ական անցուղիների 3rw0 *Arcobacter butzleri* ռեցեպտորը:

6. Ni^{II}-(S)-2-BrBPB-Gly (**10**) կոմպլեքսի կիրառմամբ մշակվել է պիպերազինային և ֆուրիլային հետերոցիկլեր պարունակող 2-ամինապրոպիոնաթթվի նոր ածանցյալների ստացման ունիվերսալ եղանակ:

Ատենախոսական աշխատանքում սինթեզվել են գրականության մեջ չնկարագրված 66 միացություններ, այդ թվում 6 մոդիֆիկացված քիրալային օժանդակ ռեագենտներ և դրանց նախանյութեր, 49 մոդիֆիկացված ամինաթթվային կոմպլեքսներ և 11 նոր ոչ սպիտակուցային ամինաթթուներ, որոնց կառուցվածքն ու բացարձակ կոնֆիգուրացիան պարզաբանվել են ֆիզիկաքիմիական անալիզի ժամանակակից մեթոդներով (ՄՄՌ, էլեմենտային անալիզ, պոլյարիմետրիկ չափումներ, ԲՄՀՔ, ռենտգենկառուցվածքային անալիզ և այլն):

ՕԳՏԱԳՈՐԾՎԱԾ ԳՐԱԿԱՆՈՒԹՅԱՆ ՑԱՆԿ

1. Сагиян А.С. Энантиомерно чистые небелковые аминокислоты. Способы получения // М.: Наука. 2010. - С. 340
2. Hutt A.J., Valentova J. The chiral switch: the development of single enantiomer drugs from racemates // Acta Facult Pharm Univ Comenianae. - 2003. - Vol. 50. - P. 7-23
3. SESA study group, India. Safety and efficacy of (S)-amlodipine // JAMA-India. - 2003. - Vol. 2. - Issue 8. - P. 87-92
4. MICRO-SESA-I. Safety and efficacy of (S)-amlodipine in the treatment of isolated systolic hypertension // Indian Med Gazette. - 2005. - Vol. 6. - P. 243-250
5. Pathiak L. Randomized, double-blind, parallel-group, multicentric clinical trial of (S)-atenolol 25 mg versus racemic atenolol 50 mg in stage 1 and 2 hypertension // JAMA-India. - 2004. - Vol. 3. - Issue 1. - P. 71-75
6. Barret G.C. Chemistry and Biochemistry of amino acids // Chapman and Hall: London. - 1985. - P. 255-257
7. Janecka T., Bowers C., Folkers K. Reduced-size antagonists of luteinizing hormone-releasing hormone active *in vitro* // J. Med. Chem. - 1995. - Vol. 38. - Issue 15. - P. 2922-2924
8. Gault M.T. Drug construction on the basis of α,β substituted amino acids // Annu. Rep. Med. Chem. - 1995. - Vol. 30. - P. 169-175
9. Maruoka K., Ooi T. Enantioselective amino acid synthesis by chiral phase-transfer catalysis // Chem. Rev. - 2003. - Vol. 103. - P. 3013-3028
10. Allen J., Voges R. Isotopically labelled Compounds // John Willey & Sons. - 1994. - P. 267
11. 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 and Petrosyan A.A. Asymmetric Synthesis of 6-¹⁸F-L- FDOPA Using Chiral Nickel(II) Complexes // Radiochemistry. - 2007. - Vol. 49. - N^o 5. - P. 449-454
12. Садовникова М.С., Беликов В.М. Применение аминокислот в промышленности и фармакологии // Успехи химии. - 1977. - С. 357-365
13. Adamczyk M., Akireddy S.R and Reddy R.E. Nonprotonogenic amino acids: an efficient asymmetric synthesis of (S)-(-)-acromelobic acid and (S)-(-)-acromelobinic acid //

- Tetrahedron. - 2002. - Vol. 58. - Issue 34. - P. 6951-6963
14. Chibata, Izumi Y., Itoh T. Production and utilization of amino acids // *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* - 1978. - Vol. 17. - Issue 3. - P. 183-189
 15. 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. - Vol. 37. - Issue 4. - P. 147-151
 16. Jacobsen E.N., Pfalts A., Yamamoto H. *Comprehensive Asymmetric Catalysis* // Springer - Verlag: Berlin, - 2003. - P. 390
 17. Katsuki T., Saito B. Asymmetric oxidation of racemic 2-substituted 1,3-oxathianes // *Chirality.* - 2003. - Vol. 15. - Issue 1. - P. 24-27
 18. Nelson A.D., Chen C.H., Muzic R.F., Adler L.P. Simultaneous recovery of size and radioactivity concentration of small spheroids with PET data // *J. Nucl. Med.* - 1999. - Vol. 40. - Issue 1. - P. 118-130
 19. Dalko P.I., Moisan L. *Enantioselective Organocatalysis* // *Angew. Chem. Int. Ed.* - 2001. - Vol. 40. - P. 3726-3748
 20. Hegedus L. Synthesis of nonnatural α -amino acids in natural products // *Acc. Chem. Res.* - 1995. - Vol. 28. - P. 299-305
 21. Chida N., Takeoka J., Ando K., Tsutsumi N and Ogawa S. Stereoselective total synthesis of (+)-lactacystin from D-glucose // *Tetrahedron.* - 1997. - Vol. 53. - Issue 48. - P. 16287-16298
 22. Cativiela C., Díaz-de-Villegas M. D., Gálvez J. A and Lapena Y. On the synthesis of (S)- α -methylaspartic acid by diastereoselective alkylation of a chiral 2-cyanopropanoate // *Tetrahedron.* - 1997. - Vol. 53. - Issue 16. - P. 5891-5898
 23. Abeles R., Maycock A. Suicide enzyme inactivators // *Acc. Chem. Res.* - 1976. - Vol. 9. - Issue 9. - P. 313-319
 24. Wolfenden R. Analog approaches to the structure of the transition state in enzyme reactions // *Acc. Chem. Res.* - 1972. - Vol. 5. - Issue 1. - P. 10-18
 25. Чипенс Г.И., Славинская В.А., Силе Д.Е. Синтез α -метил аминокислот // *Известия АН ЛССР.* - 1985. - Vol. 3. - P. 259-265
 26. Stinson J.C. Parkinsonizm // *Chem. Eng. News.* - 1992. - Vol. 70. - Issue 39. - P. 46-79

27. Jung G and Beck-Sickinger G. Multiple peptide synthesis methods and their application // *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* - 1992. - Vol. 31. - P. 367-375
28. Marcotte P., Walsh C. Active site-directed inactivation of cystationine γ -synthetase and glytamic pyruvic transaminase by propargylglycine // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* - 1975. - Vol. 62. - Issue 3. - P. 677-682
29. Groodson L.H., Honigberg J.L., Lehman J.J., Burton W.H. Enantioselective synthesis of β -substituted amino acids // *J. Org. Chem.* - 1982. - Vol. 47. - P. 94-101
30. Shii Y., Ahemi Nakamori S. Inhibition of pyridoxal enzymes by amino acid analogs // *Agr. and Biol. Chem.* - 1973. - Vol. 37. - P. 2053-2060
31. Mori Y., Truboi M., Fukushima K., Aroi T. Inhibitory properties of α -methyl threonine // *Jour. Soc. Chem. Comm.* - 1982. - P. 94-100
32. 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 Letters.* - 1971. - Vol. 12. -Issue 23. - P. 2043-2046
33. Yakita T., Muraoka Y., Yoshioka T., Fuji A and Umezawa H. Selective synthesis of dehydroamino acids from threonines // *J. Antibiot.* - 1972.- Vol. 25. - P. 755-761
34. Hettinger T., Craig L. Edeine. IV. Structures of the antibiotic peptides edeines A1 and B1 // *Biochemistry.* - 1970. Vol. 9. - Issue 5. - P. 1224-1232
35. Toshima T., Nomoto S., Wakamiya T., Shiba T. Asymmetric synthesis of β -heterocycle substituted L- α -amino acids // *Antibiot.* - 1976. - Vol. 27. - P. 1076-1083
36. Wan Der Baan J., Barnik J and Bickelhaupt F. Asymmetric synthesis of β -substituted L- α -amino acids // *Antibiol.* -1983. - Vol. 36. - P. 784-789
37. Bovarnick M. R. Isolation of the nicotinamide formed from asparagine and glutamic acid // *J. Biol. Chem.* - 1943. - Vol. 148. - P. 251-254
38. Brockman H. // *Chem. Org. Naturst*, 1960. - P. 431
39. Spatola A. F. Heterogeneous organic synthesis using functionalised polymers // *Annu. Rep. Med. Chem.* - 1981. - Vol. 16. - P. 199-205.
40. Gaulet M.T. Drug construction on the basis of α -sustituted amino acids // *Annu. Rep. Med. Chem.* - 1995. - Vol. 30. - P. 169-175
41. Tulwiler G.F. Drug construction on the basis of α,β -substituted amino acids // *Annu. Rep.*

- Med. Chem. - 1983. - Vol. 18. - P. 193-199
42. Janecka T., Bowers C., Folkers K. Reduced-size antagonists of luteinizing hormone-releasing hormone active *in vitro* // J. Med. Chem. - 1995. - Vol. 38. - Issue 15. - P. 2922-2924
 43. Чипенс Г.И., Полевая Л.К., Веретенникова Н.И., Крикис А.Ю. Структура и функции низкомолекулярных пептидов // Зинатне, 1980. - С. 456
 44. 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. - Vol. 8. - P. 5016-5021
 45. Rando R. R. Stereoselective generation of vicinal stereogenic quaternary centers by photocycloaddition of 5-methoxy oxazoles // Acc. Chem. Res. - 1975.- Vol. 8. - P. 281-287
 46. Marrotte P and C. Walsh Influence of β -halogen alanine on stereoselective generation of vicinal stereogenic quaternary centers // Biochem. Biophys. Res. Commun. - 1975. - Vol. 62. - P. 64-70
 47. Мясоедов Н.Ф., Кравчук И.П. Роль биологически активных соединений, меченных радиоактивных изотопов в современных исследованиях по физико-химической биологии // Звенигород, 1985. - С. 451
 48. Longstrom B., Antoni G., Burling P., Fasth K.J. Synthesis of compounds of interest for positron emission tomography with particular reference to synthetic strategies for ^{11}C labeling // Acta Radiol Suppl. - 1990. - Vol. 374. - P. 147-151
 49. Mazoyer B.M., Heiss W.D. PET studies on Amino Acid Metabolism and Protein Synthesis // Kluwer Academic Publishers, 1993. - P. 398
 50. Allen J., Voges R. Isotopically labelled Compounds // John Willey & Sons, 1994. - P. 267
 51. Лоуренс Д.П., Беннет П.Н. Клиническая фармакология // М.:Медицина, 1993. - С. 351
 52. Duthaler R.O. Recent developments in the stereoselective synthesis of α -aminoacids // Tetrahedron. - 1994. - Vol. 50. - Issue 6. - P. 1539-1650
 53. Guillena G., Najera C. 1,5-Dimethyl-4-phenylimidazolidin-2-one-Derived Iminic Glycinimides: Useful New Reagents for Practical Asymmetric Synthesis of α -Amino Acids // J. Org. Chem. - 2000. - Vol. 65. - P. 7310-7313
 54. Rouhi A.M. Drug developers can learn much from recent successful and failed chiral switches // Chirality at work. Chem. Eng. News. - 2003. -Vol. 81. - Issue 18. - P. 56-61.

55. Abellan T., Chinchilla R., Calindo N., Guillena G., Najera, Sansano J.M. Evaluation of the Efficiency of the Chiral Quaternary Ammonium Salt β -Np-NAS-Br in the Organic-Aqueous Phase-Transfer Alkylation of a Protected Glycine Derivative // Eur. J. Org. Chem. - 2000. - Vol. 15. - P. 2689-2695
56. Myers, Schnider P., Kwon S and Daniel W. Kung. Greatly Simplified Procedures for the Synthesis of α -Amino Acids by the Direct Alkylation of Pseudoephedrine Glycinamide Hydrate // J. Org. Chem. - 1999. - Vol. 64. - P. 3322-3327
57. Cativiela C and Dolores Díaz-de-Villegas M. Stereoselective synthesis of quaternary α -amino acids. Part 1: Acyclic compounds // Tetrahedron: Asymmetry. - 1998. - Vol. 9. - Issue 20. - P. 3517-3599
58. Ooi T., Kameda M, Maruoka K. Molecular Design of a C_2 -Symmetric Chiral Phase-Transfer Catalyst for Practical Asymmetric Synthesis of α -Amino Acids // J. Am. Chem. Soc. - 1999. - Vol. 121. - Issue 27. - P. 6519-6520
59. Lygo B., Crosby J and J.A. Peterson Enantioselective alkylation of alanine-derived imines using quaternary ammonium catalysts // Tetrahedron Letters. - 1999. - Vol. 40. - Issue 49. - P. 8671-8674
60. Моррисон Дж., Мошер Г. Асимметрические органические реакции // М.: Мир, 1973. - С. 508
61. Дюга Г., Пенни К. Биоорганическая химия // М.: Мир, 1983. - С. 512
62. Braunstein A. Pyridoxal Phosphate, in "The Enzyme" // Acad Press- N.Y; 2-nd Ed, 1960. - P. 185
63. Браунштейн А.Е., Шемякин М.М. Главные пути ассимиляции и диссимиляции азота у животных // Доклады АН СССР. - 1952. - Т. 85. - С. 1115-1123
64. Snell E. E. Chemical and Biological Aspects of Pyridoxal Catalysis // Pergamon Press- Oxford, 1963. - P. 451
65. Мора С., Бочаров А., Иванов В., Корейский М., Мамаева О., Станболиева Н. Образование шиффовой связи между ω -аминогруппой лизина и пиридоксальфосфатом // Мол. Биол. - 1972. - Т. 6. - С. 119-125
66. 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. - Vol. 249. - Issue 9. - P. 2843-2851

67. Morino Y., Snell E. The relation of spectral changes and tritium exchange reactions to the mechanism of tryptophanase-catalyzed reactions // *J. Biol. Chem.* - 1967. - Vol. 242. -P. 2800-2809
68. Dunatan H. C. The principles of stereoselectivity of pyridoxal containing enzymes // *Adv. Enzymol.* - 1971. - Vol. 35. - P. 79-95
69. Adams E. Catalytic aspects of enzymatic racemization // *Adv. Enzymol.* - 1976. - Vol. 44. - P. 69-138
70. Cheung Y. F., Walsh Letter C. J. Stereospecific synthesis of isotopically labelled serine at carbon 3 and stereochemical analysis of D-serine dehydrase reaction // *Am. Chem. Soc.* - 1976. - Vol. 98. - Issue 11. - P. 3397-3398
71. Floss H. G., Schleicher E., Potts R. Stereochemistry of the formation of cysteine by O-acetylserine sulfhydrase // *J. Biol. Chem.* - 1976. - Vol. 251. - Issue 18. - P. 5478-5482
72. Veberas J., Floss H. Stereochemistry of pyridoxal phosphate catalyzed enzyme reactions. *Acc. Chem. Res.*- 1980. - Vol. 13. - Issue 12. - P. 455-463
73. 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. - Issue 2. - P. 82-83
74. 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. -Vol. 103. - Issue 16. - P. 4921-4927
75. Tatsumoto K., Martell A.E., Motekaitis R. Reaction kinetics and equilibriums of beta-elimination of some Schiff base complexes // *J. Am. Chem. Soc.* - 1981.- Vol. 103. - Issue 20. - P. 6197-6203
76. Oku J., Ito N., Inoue S. Asymmetric Cyanohydrin Synthesis Catalyzed by Synthetic Dipeptides // *Makromol. Chem.* - 1982. - Vol. 183. - P. 579-586
77. O'Donnell M., Bennett W., Wu S.. The stereoselective synthesis of alpha-amino acids by phase-transfer catalysis // *J. Am. Chem. Soc.* - 1989. - Vol. 111. - Issue 6. - P. 2353-2355
78. Esikova I.A, Nahreini T.S., O'Donnell M.J. Phase- Transfer Catalysis (ACS Symposium series), Halpern M(ed), American Chemical Society // Washington, DC, 1997. - P. 451
79. O'Donnell M. J., Wu S., Huffman J. S. A new active catalyst species for enantioselective alkylation by phase-transfer catalysis // *Tetrahedron.* - 1994. - Vol. 50. - Issue 15. - P. 4507-4518

- 80.** Mazón P., Chinchilla R., Nájera C., Guillena G., Kreiter R., Robertus J., Klein M and Kotevan 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. - Vol. 13. - Issue 2. - P. 2181-2185
- 81.** 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. - Vol. 121. - Issue 27. - P. 6519-6520
- 82.** 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. - Vol. 122. - Issue 21. - P. 5228-5229
- 83.** 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. - Vol. 14. - Issue 2. - P. 1599-1602
- 84.** Lygo B., Allbutt B and James S.R. Identification of a highly effective asymmetric phase-transfer catalyst derived from α -methylnaphthylamine // *Tetrahedron Letters*. - 2003. - Vol. 44. - Issue 30. - P. 5629-5632
- 85.** 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. - Vol. 9. - Issue 5. - P. 851-857
- 86.** 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. - Vol.10. - Issue 9. - P. 1723-1728
- 87.** Belokon' Y.N., Kochetkov K.A., Churkina T.D., Ikonnikov N.S, Larionov O.V., Harutyunyan S., North M., Viskočil Š., Kagan H. Synthesis of a Tridentate Ligand for Use in Ti^{IV}-Catalyzed Acetate Aldol Addition Reactions // *Angew., Int. Ed.* - 2001. - Vol. 40. - P. 1948-1955
- 88.** 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. May 25-28. - P. 17
- 89.** Сагиян 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. журн. Армении. - 2010. - Т. 63 - № 4. - С. 477-487
90. 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 Letters. - 1999. - Vol. 40. - Issue 33. - P. 6105-6108
91. Belokon' Y.N., North M., Churkina T.D., Ikonnikov N.S and Maleev V.I. Chiral salen-metal complexes as novel catalysts for the asymmetric synthesis of α -amino acids under phase transfer catalysis conditions // Tetrahedron. - 2001. - Vol. 57. - Issue 13. - P. 2491-2498
92. Belokon' Y.N., Davies R.G., North M.A. Practical asymmetric synthesis of α -methyl α -amino acids using a chiral Cu-salen complex as a phase transfer catalyst // Tetrahedron Letters. - 2000. - Vol. 41. - Issue 37. - P. 7245-7248
93. Irie R., Noda K., Ito Y., Matsumoto N., Katsuki T. Catalytic asymmetric epoxidation of unfunctionalized olefins // Tetrahedron Letters. - 1990. - Vol. 31.- Issue 50. - P. 7345-7348
94. Fukuda T., Katsuki T. Mn-salen catalyzed asymmetric oxidation of enol derivatives // Tetrahedron Letters. - 1996. - Vol. 37. - Issue 25. - P. 4389-4392
95. 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. - Vol. 112. - Issue 7. - P. 2801-2803
96. Adam W., Humpf H., Roschmann K., Saha-Möller C. Enantioselective Epoxidation with Chiral Mn^{III}(salen) Catalysts: Kinetic Resolution of Aryl-Substituted Allylic Alcohols // J. Org. Chem. - 2001. - Vol. 66. - P. 5796-5800
97. Takeda T., Irie R., Shinoda Y., Katsuki T. Ru-Salen Catalyzed Asymmetric Epoxidation: Photoactivation of Catalytic Activity // Synlett. -1999. - P. 1157-1163
98. 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
99. 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. - Vol. 187. - P. 179-187
100. Fukuda T., Katsuki T. Co (III)-salen catalyzed carbenoid reaction: Stereoselective [2,3]

- sigmatropic rearrangement of S-ylides derived from allyl aryl sulfides // *Tetrahedron Letters*. - 1997. - Vol. 38. - Issue 19. - P. 3435-3438
- 101.** Niimi T., Uchida T., Irie R., Katsuki T. Co(II)–salen-catalyzed highly cis- and enantioselective cyclopropanation // *Tetrahedron Letters*. - 2000. - Vol. 41. - Issue 19. - P. 3647-3651
- 102.** Mauro Di., Kozlowski E. Development of Bifunctional Salen Catalysts: Rapid, Chemoselective Alkylations of α -Ketoesters // *J. Am. Chem. Soc.* - 2002. - Vol. 124. - Issue 43. - P. 12668-12669
- 103.** Сагиян А.С., Мкртчян А.Ф., Скрупская Т.В., Малеев В.И., Савельева Т.Ф., Акопян К.В., Овсепян Г.Ц. Хиральные анионные комплексы Со(III) как стереоиндукторы при катализе реакций асимметрического генерирования С-С связей // *Хим. журн. Армении*. - 2010. - Т. 63. - № 4. - С. 460-475
- 104.** Yoshikawa S., Saburi M., Yamaguchi M. Asymmetric hydrogenation of olefines with aprotic oxygen functionalities catalysed by BINAP-Ru (II) // *Pure Appl. Chem.* - 1978. - Vol. 50. - P. 915-920
- 105.** Belokon'Yu.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 Chim. Acta*. - 1992. - Vol. 2. - P. 4-12
- 106.** Soloshonok V.A., Ohkura H., Sorochinsky A., Voloshin N., Markovsky A., Belik M., Yamazaki T. Convenient, large-scale asymmetric synthesis of β -aryl-substituted α,α -difluoro- β -amino acids // *Tetrahedron Letters*. - 2002. - Vol. 43. - Issue 31. - P. 5445-5448
- 107.** Soloshonok V.A., Cai Ch., 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 Letters*. - 2000. - Vol. 41. - Issue 49. - P. 9645-9649
- 108.** Belokon'Yu.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. - Vol. 44. - Issue 17. - P. 5507-5512
- 109.** Belokon'Yu.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. - Vol. 105. - Issue 7. - P. 2010-2015
- 110.** 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. - P. 570-574
- 111.** Popkov A., Gree A., Na'dvorni'k M., Lycka A. Chiral nucleophiles glycine and alanine synthons: nickel (II) complexes of Schiff bases of (*S*)-*N*-(2,4,6-trimethylbenzyl)praline (2-benzoylphenyl)amide and glycine or alanine // *Transition Metal Chemistry.* - 2002. - Vol. 27. - P. 884-887
- 112.** Saghiyan A.S., Avetisyan A.E., Djamgaryan S.M., Djilavyan L.R., Gyulumyan E.A., Grigoryan S.K., Kuz'mina N.A., Orlova S.A., Ikonnikov N.S., Larichev V.S., Tararov V.I., Belokon'Yu.N. Asymmetric synthesis of β -substituted α -amino acids via a chiral Ni^{II} complex of alanine // *Russian Chem. Bulletin.* - 1997. - Vol. 46. - № 3. - P. 483-490
- 113.** Сагиян А., Геолчянян 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*-бензилпролил)аминобензофенона // *Изв. РАН, сер. хим.* - 2000. - Т. 49. - № 8. - С. 1467-1470
- 114.** Belokon'Yu.N., Saghiyan A.S., Djamgaryan S.M., Bakmutov V.I., Vitt S.V., Batsanov A.S., Struchkov Yu.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
- 115.** 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. - Vol. 17. - P. 455-467
- 116.** Saghiyan A.S., Dadayan A.S., Dadayan S.A., Mkrtchyan A.F., Geolchanyan A.V., 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. - Vol. 21. - Issue 24. - P. 2956-2965
- 117.** MICRO-SESA-I. Safety and efficacy of (*S*)-amlodipine in the treatment of isolated

- systolic hypertension // *Indian Med Gazette*. - 2005. - Vol. 6. - P. 243-250
- 118.** Погонченкова И.В., Задионченко В.С., Ли Е.Д. Опыт применения пролонгированного препарата метопролола в лечении артериальной гипертонии // *Кардиология*. - 2000. – Т. 40. - № 5. - С. 36-38
- 119.** Сорока, Н.Ф. Этодолак (этодин форт)-проверенный временем и клинической практикой нестероидный противовоспалительный препарат // *Медицинские новости*. - 2011. - № 6. - С. 41-44
- 120.** Вереитинова В.П., Тарасенко О.А. Побочное действие антидепрессантов // *Провизор*. - 2003. - № 14. - С. 59-63
- 121.** Васильев В.Н. Диагностика и терапия инкурабельных нервных и психических заболеваний допаминовой этиологии. Биокоррекция Васильева // М.: Медиакит, 2009. - С.247
- 122.** Лакомкин В.Л., Орлова Ц.Р., Лакомкин С.В., Капелько В.И. Модифицированный нейропептид FF в терапии геморрагического шока // *Кардиологический вестник*. - 2010. - № 2. - С. 36-39
- 123.** Капелько В.И., Беспалова Ж.Д., Ефремов Е.Е. Модификация молекулы нейропептида FF усиливает его гипертензивный эффект // *Рос. физиол. журн.* - 2009. - Т. 95. - № 5. - С. 484–493
- 124.** Pathiak L. Randomized, double-blind, parallel-group, multicentric clinical trial of S-atenolol 25 mg versus racemic atenolol 50 mg in stage 1 and 2 hypertension // *JAMA-India*. – 2004. – Vol. 3. - Issue 1. - P. 71–75
- 125.** SMAR trial (S)-metoprolol assessment in hypertension trial. The SMART trial study group) // *Cardiol Today*. – 2005. – Vol. 9. - P. 1–8
- 126.** Schöllkopf U. Enantioselective synthesis of non-proteinogenic amino acids via metallated bis-lactim ethers of 2,5-diketopiperazines // *Tetrahedron*. - 1983. - Vol. 39. - P. 2085-2091
- 127.** Seebach D., Boes M., Naef R., Schweizer W.B. Alkylation of amino acids without loss of the optical activity: preparation of alpha.-substituted proline derivatives. A case of self-reproduction of chirality // *J. Am. Chem. Soc.* - 1983. - Vol. 105. - Issue 16. - P. 5390-5398
- 128.** Oppolzer W., Moretti R., Zhou C. Asymmetric Alkylations of a Sultam-Derived Glycine Equivalent: Practical preparation of enantiomerically pure α -amino acids // *Helv. Chim. Acta*. - 1994. - Vol. 77. - Issue 8. - P. 2363-2380

- 129.** 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
- 130.** Groth U., Chiang Y.C., Schöllkopf U. Asymmetric Syntheses via Heterocyclic Intermediates; Enantioselective Synthesis of (*R*)- α -Methylserine using L-Valine as Chiral Auxiliary Reagent // *Synthesis*, *Liebigs Ann. Chem.* - 1982. - P. 1756-1757
- 131.** 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
- 132.** Schöllkopf U., Lonsky R. Asymmetric Syntheses via Heterocyclic Intermediates; Enantioselective Synthesis of (*R*)-(-)-Isovaline // *Synthesis*. - 1983. - P. 675-676
- 133.** Oppolzer W., Moretti R., Zhou C. Asymmetric Alkylations of a Sultam-Derived Glycine Equivalent: Practical preparation of enantiomerically pure α -amino acids // *Helv. Chim. Acta.* - 1994. - Vol. 77. - Issue 8. - P. 2363-2380
- 134.** Oppolzer W., Lienard Ph. Non-destructive Cleavage of N-Acylsultams Under Neutral Conditions: Preparation of Enantiomerically Pure Fmoc-Protected α -Amino Acids // *Helv. Chim. Acta.* - 1992. - Vol. 75. - Issue 8. - P. 2572-2582
- 135.** 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. - Vol. 30. - Issue 44. - P. 6009-6010
- 136.** 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. - Vol. 55. - Issue 41. - P. 12109-12124
- 137.** 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. - Vol. 64. - Issue 46. - P. 10512-10516
- 138.** 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. - Vol. 4. - P. 533-538

- 139.** Williams R.M. Synthesis of Optically Active α -amino acids // Pergamon, New York, Oxford. -1989
- 140.** 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. - Vol. 9. - Issue 13. - P. 2223-2227
- 141.** Alcaraz A., Fernandez M. D., 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. - Vol. 50. - Issue 43. - P. 12443-12456
- 142.** Bender D.M., Williams R.M. An Efficient Synthesis of (*S*)-*m*-Tyrosine // J. Org. Chem. - 1997. - Vol. 62. - Issue 19. - P. 6690-6691
- 143.** 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. журнал Армении. - 2012. - Т. 65. - № 3. - С. 307-316
- 144.** Дадаян С.А., Григорян Н.Ю., Мангасарян С.Г., Дадаян А.С., Сагиян А.С. Исследование бромсодержащих модифицированных Ni^{II} комплексов основания Шиффа аминокислот в асимметрических реакциях C-алкилирования // Хим. журнал Армении. - 2015. - Т. 68. - № 1. - С. 137-147
- 145.** Григорян Н.Ю. Энантиоселективный синтез (*S*)-2-амино-3-(*P*-фторбензоил)пропионовой кислоты. // Хим. журнал Армении. - 2014. - Т. 67. - № 1. - С. 119-123
- 146.** Dadayan S.A., Grigoryan N.Yu., Dadayan A.S., Poghosyan A.S., Saghyan A.S., Hambardzumyan A.A. The construction and stereoselective synthesis of new derivatives of 2-aminopropionic acids // Chem. Journal of Armenia. - 2015. - Vol. 68. - № 1. - P. 71-80
- 147.** Дадаян С.А., Григорян Н.Ю., Мангасарян С.Г., Насибян О.А. Асимметрический синтез новых энантиомерно обогащенных производных 2-аминопропионовой кислоты // Ученые записки Арцахского государственного университета. - 2014. - Т. 1. - С. 132-135
- 148.** Dadayan S.A., Dadayan A.S., Grigoryan N.Yu., Mangasaryan S.G., Saghyan A.S. Stereoselective synthesis of (*S*)-(N-carbonyl-N'-2,5-dichlorobenzyl)piperazinyl)-alpha-alanines // Chemistry of nitrogen containing heterocycles. Kharkiv, Ukraine. November

12-16. - 2012. - P. O- 34

- 149.** Dadayan S.A., Dadayan A.S., Grigoryan N.Yu., Mangasaryan S.G. Enantioselective synthesis of new heterocycle substituted (*S*)-2-amino-2-(2'-formyl-4',5'-dihydrofuryl)ethanoic acid // Modern state of biotechnological developments and ways of commercialization, Book of abstracts, Yerevan, Armenia. September 11-12. - 2012. - P. 18
- 150.** Dadayan A.S., Dadayan S.A., Grigoryan N.Yu., Saghyan A.S. Stereoselective synthesis of (*S*)-(N-carbonyl-N'-2-chlorobenzylpiperazinyl)-alpha-alanines // 3-rd International conference of young scientists, Program, abstracts, notebook, Tbilisi-Georgia. May 17-19. - 2013. - P. 109
- 151.** Dadayan A.S., Dadayan S.A., Grigoryan N.Yu., Saghyan A.S. Stereoselective synthesis of (*S*)-2-amino-3-benzoylpropionic acid // «Contribution of Young Generation in the Development of Biotechnology», 2-nd International Scientific Conference of Young Researchers, Book of articles and abstracts, Yerevan- Armenia. October 1-4. - 2013. - P. 172
- 152.** Дадаян С.А., Дадаян А.С., Григорян Н.Ю., Мангасарян С.Г., Сагиян А.С. Энантиоселективный синтез (*S*)-2-амино-2-метил-3-(*p*-фторбензоил)- и (*S*)-2-амино-2-метил-3-(*p*-нитробензоил)пропионовых кислот // IV Научная конференция армянского химического общества, "Достижения и проблемы", Ереван-Ванадзор. 7-11 октября. - 2014. - С. 154
- 153.** Григорян Н.Ю. Асимметрический синтез (*S*)-2-метил-2-амино-3-(4'-хлорбензоил-фенил)пропионовой кислоты // Хим. журнал Армении. - 2015. - Т. 68. - № 3. - С. 393-397
- 154.** Сагиян А.С. Асимметрический синтез (*R*)- и (*S*)- небелковых аминокислот через хиральные комплексы дегидроаминокислот с ионами Co^{3+} и Ni^{2+} // Докторская диссертация. - Ереван, 1997. ИОХ. - 360 С.
- 155.** Гордон А., Форд Р. Спутник Химика // М.:Мир, 1976. - С. 440
- 156.** Belokon'Yu.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. - Vol. 44. - Issue 17. - P. 5507-5512
- 157.** Amino acids, peptides and proteins: Special periodical reports. L.: Chem. Soc. - 1995. -P. 1-28
- 158.** Catalog. CJSC Scientific Research Institute of Biotechnology. Yerevan. - 2008. -P. 21

ՀԱՊԱՎՈՒՄՆԵՐԻ ՑԱՆԿ

Ala-ալանին

Allyl-ալիլ

Gly-գլիցին

Phe-ֆենիլալանին

DOPA-դիօքսիֆենիլալանին

PET-(ՊԷՏ)-պոզիտրոնային էմիսիոնային տոմոգրաֆիա

[¹⁸F]-FDOPA-ֆտորդիօքսիֆենիլալանին

[¹⁸F]- α -MeTyr- α -մեթիլ-ֆտորթիրոզին

[¹⁸F]-FET-ֆտորէթիլթիրոզին

BP-բենզիլպրոլին

BPB-2-N-(N` -բենզիլպրոլիլ)ամինոբենզոֆենոն

(S)-2-BrBPB- (S)-N-(2-բենզոիլֆենիլ)-1-(2-բրոմբենզիլ)պիրոլիդին-2-կարբօքսամիդ

(S)-3-BrBPB- (S)-N-(2-բենզոիլֆենիլ)-1-(3-բրոմբենզիլ)պիրոլիդին-2-կարբօքսամիդ

(S)-4-BrBPB- (S)-N-(2-բենզոիլֆենիլ)-1-(4-բրոմբենզիլ)պիրոլիդին-2-կարբօքսամիդ

ee-էնանտիոմերային ավելցուկ

de-դիաստերեոմերային ավելցուկ

ՊՖ-պիրիդօքսալֆոսֆատ

ՄՖԿ-միջֆազային կատալիզ

(R,R)-TADDOL-(4R,5R)-2,2-դիմեթիլ- $\alpha,\alpha,\alpha,\alpha$ -տետրաֆենիլ-1,3-դիօքսան-4,5-դիմեթանոլ

(R)-NOBIN-(R)-2-ամինո-2-հիդրօքսի-1,1-բինավթիլ

BIMBOL-3,3-բիս(դիֆենիլհիդրօքսիմեթիլ)-1,1'-բինավթիլ-2,2'-դիոլ

DMF-դիմեթիլֆորմամիդ

BzPh-բենզոիլֆենիլ

in vitro - փորձարկում ոչ կենդանի օրգանիզմի վրա

in vivo- փորձարկում կենդանի օրգանիզմի վրա

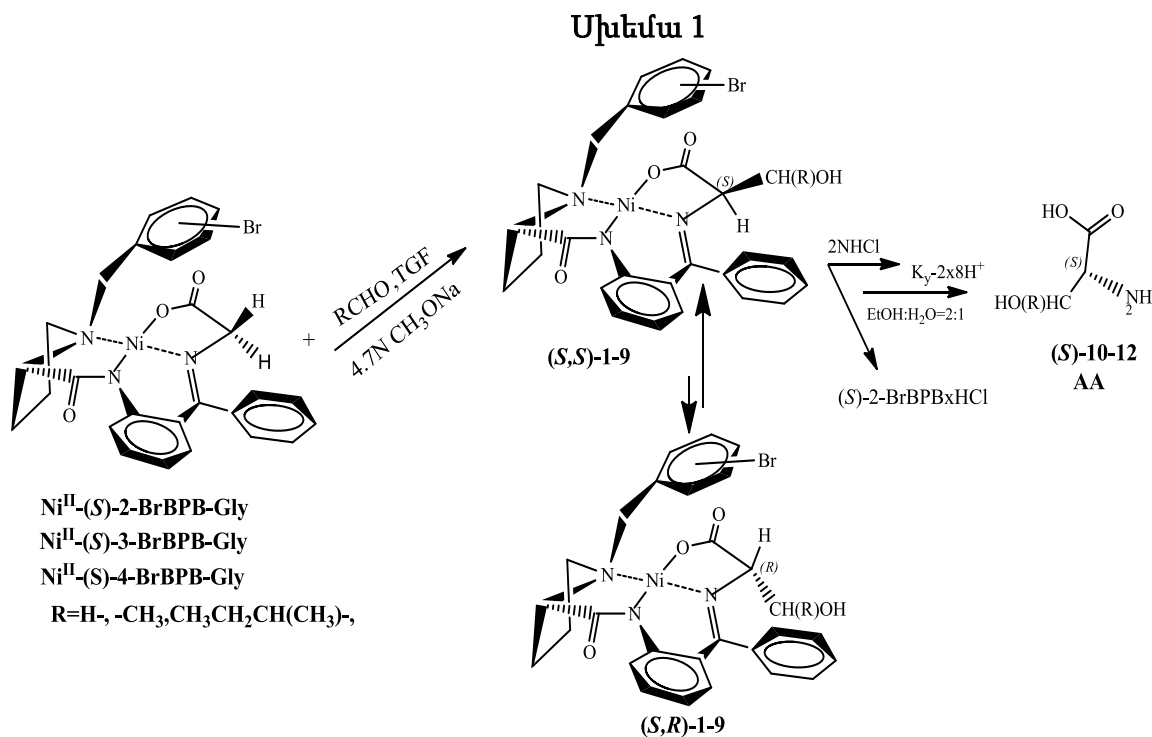
3rw0 *Arcobacter butzleri* - ցավազրկող ռեցեպտորի լարմամբ բացվող նատրիումական անցուղիների մոդել

DOCKING -համակարգչային մոդելավորման ծրագիր

Բրոմ պարունակող մոդիֆիկացված ամինաթթվային կոմպլեքսների հետազոտումը ալդոլային կոնդենսման ռեակցիաներում

Հաշվի առնելով մոդիֆիկացված կոմպլեքսներում ամինաթթվային մնացորդների C-ալկիլման ասիմետրիկ ռեակցիաների տվյալները, ալդոլային կոնդենսման ռեակցիաների արդյունքները ամփոփվում են միայն ուժեղ հիմքի 4,7N CH₃ONa-ի պայմաններում իրականացնելիս, քանի որ թույլ հիմնային միջավայրում գործնականում ռեակցիաները չեն ընթանում:

Պարզվել է նաև, որ բրոմ պարունակող գլիցինային կոմպլեքսների ալդոլային կոնդենսման ռեակցիաները ֆորմալդեհիդի, ացետալդեհիդի և 2-մեթիլկարազալդեհիդ հետ գործնականում ավարտվում են կինետիկական փուլով, ի տարբերություն նախկինում սինթեզված մոդիֆիկացված (Cl կամ F պարունակող) կոմպլեքսների: Այսինքն, ուժեղ հիմնային միջավայրում, մեր կարծիքով կոնդենսման արգասիք կոմպլեքսների ներուլեկույար վերակոորդինացում տեղի չի ունենում, ինչն արձանագրվել էր նախկինում, նմանատիպ կոմպլեքսների՝ ալդեհիդների հետ կոնդենսման ժամանակ: Ալդոլային կոնդենսման ռեակցիաների ընթացքը բերված է սխեմա 1-ում:



Որտեղ՝ R=H, Ni^{II}-(S)-2-BrBPB-(S)-Ser, (S,S)-(1), (S)-Ser (4); R=CH₃, Ni^{II}-(S)-2-BrBPB-(S)-Thr, (S,S,S)-(2), (S)-Thr (5); R = CH₃CH₂CH(CH₃)-, Ni^{II}-(S)-2-BrBPB-(S)-2-(Sec-Bu)Ser, (S,S,S)-(3), (S,S)-(6);

Ենթադրվում է, որ այն հավանաբար պայմանավորված կոմպլեքսների N-բենզիլպրոլինային մնացորդի ֆենիլային օղակի 2-րդ դիրքում ծավալուն բրոմ տեղակալիչի հարուցած վանողական տարածական գործոններով: Արդյունքները առավել արդյունավետ Ni^{II}-(S)-BPB-Gly (7) կոմպլեքսի օրինակով բերված են աղյուսակ 1-ում:

Աղյուսակ 1

Ni^{II}-(S)-2-BrBPB-Gly, Ni^{II}-(S)-3-BrBPB-Gly, Ni^{II}-(S)-4-BrBPB-Gly բրոմ պարունակող կոմպլեքսների ալդոլային կոնդենսման արդյունքները CH₃OH-ում, ուժեղ հիմքերի առկայությամբ 25-30 °C-ում

№	Գլիցինի կոմպլեքս	Ալդեհիդ	Արգասիք կոմպլեքս	ժամ. (րոպե)	Արգասիք		
					<i>β-օքսի-α-ամինաթթու</i>		
					կոնֆիգուրացիա	<i>ee</i> , (%) ^f	Ելքը, (%) ^g
1	Ni ^{II} -(S)-2-BrBPB-Gly (1)	(CH ₂ O) _n	1	230	(S)-Ser	93.0	69.2
2	“_”	CH ₃ CHO	2	320-380	(S)-Thr	91.0	60.8
3	“_”	CH ₃ CH ₂ CH(CH ₃)C HO	3	400-450	(S)-(β-Sec-Bu)Ser	89.6	67.1
4	Ni ^{II} -(S)-3-BrBPB-Gly (2)	(CH ₂ O) _n	4	250	(S)-Ser	92.0	68.8
5	“_”	CH ₃ CHO	5	360-400	(S)-Thr	90.0	60.1
6	“_”	CH ₃ CH ₂ CH(CH ₃)C HO	6	440-470	(S)-(β-Sec-Bu)Ser	88.2	66.1
7	Ni ^{II} -(S)-4-BrBPB-Gly (3)	(CH ₂ O) _n	7	260	(S)-Ser	91.0	68.2

8	‘փ_փ’	CH ₃ CHO	8	370-410	(S)-Thr	89.4	60.2
9	‘փ_փ’	CH ₃ CH ₂ CH(CH ₃)C HO	9	450-480	(S)-(β-Sec-Bu)Ser	87.9	65.7

ա) փորձերն իրականացվել են ուժեղ CH₃ONa-հիմքի առկայությամբ; բ) ee-էնանտիոմերային ավելցուկ՝ որոշվել է ¹H-ՄՄՌ սպեկտրադիտական անալիզի եղանակով, գ) քիմիական ելքը ալդոլային կոնդենսման փուլում:

Կոնդենսման ռեակցիաների ընթացքին հարմար է հետևել ՆՇՔ [SiO₂,CHCl₃/CH₃COCH₃ (5:1)] և ¹H-ՄՄՌ սպեկտրադիտման մեթոդներով՝ ըստ ելային գլիցինի կոմպլեքսի հետքի անհետացման կամ արգասիք դիաստերեոիզոմեր կոմպլեքսների միջև թերմոդինամիկական հավասարակշռության հաստատման: Ալդոլային կոնդենսման արդյունքում առաջացած β-օքսի α-ամինաթթուների հիմնական դիաստերեոմեր կոմպլեքսների նմուշներն (1-9) անջատվել են ռեակցիոն խառնուրդից բյուրեղացմամբ կամ քրոմատոգրաֆիայի մեթոդով [SiO₂,CHCl₃/CH₃COCH₃ (5:1)]: Հետագոտվել և հաստատվել է նրանց կառուցվածքն ու բացարձակ կոնֆիգուրացիան ֆիզիկա-քիմիական անալիզի (¹H-ՄՄՌ, քիրալային ԲԱՀՔ, պոլյարիմետրիկ չափումներ՝ ([α]_D²⁵ և այլն) ժամանակակից մեթոդներով: Դիաստերեոմեր կոմպլեքսների ամինաթթվային մնացորդների α-ածխածնի ատոմի բացարձակ կոնֆիգուրացիան որոշվել է 589 նմ ալիքի երկարության տակ, չափված օպտիկական պտույտի [α]_D²⁵-ի նշանով: Բրոմ պարունակող մոդիֆիկացված կոմպլեքսների ալդոլային կոնդենսման արդյունքում (ներմոլեկուլյար պերեկոորդինացիան բացակայում է) առաջացած հիմնական դիաստերեոմեր կոմպլեքսների (1-9) օպտիկական պտույտի արժեքները այդ ալիքի տակ ունեցել են դրական արժեքներ, ինչը վկայում է նրանց ամինաթթվային մնացորդի (S)-բացարձակ կոնֆիգուրացիայի մասին:

Կոնդենսման ռեակցիաների ստերեոսելեկտիվությունը (ee) գնահատվել է ¹H ՄՄՌ սպեկտրադիտման մեթոդով՝ կոմպլեքսների խառնուրդում N-բենզիլպրոլինի մնացորդի CH₂ խմբի պրոտոնների ազդանշանների ինտեգրալների հարաբերությամբ: Արդյունքները բերված են աղյուսակ 1-ում:

Այսպիսով, աղյուսակ 1-ում բերված տվյալները համադրելով նախկինում

սինթեզված հալոգեն պարունակող (CL, F) նմանատիպ կոմպլեքսներով արձանագրված արդյունքների հետ, օրինաչափ է, որ լավագույն արդյունքներ է արձանագրվել 2-BrBPB քիրալային օժանդակ ռեագենտի գլիցինի հետ առաջացրած կոմպլեքսի կիրառման դեպքում:

Ni^{II}-(S)-2-BrBPB-(R)-Ser (1): T_{հալ}=215-217 °C: $[\alpha]_D^{20} = -2235$ (c 0.05, CHCl₃): Գտնվել է (%): C 55.49; H 4.22; N 7.00: C₂₈H₂₆BrN₃NiO₄: Հաշվվել է (%): C 55.38; H 4.28; N 6.92: ¹H ՄՄՌ սպեկտրներ: (CHCl₃, δ, p.p.m.): 2.01(1H, m, β-H Pro); 2.15 և 2.22 (2H, m, γ-H Pro); 2.43 (2H, m, δ-H, β-H Pro); 3.14 (1H, d, α-H Ser, ³J = 7.4 Hz); 3.31(1H, m, δ-H Pro); 3.55 (2H, m, 2β-H Ser); 3.85 (1H, d, NCH₂Ar, ²J=13.4 Hz); 4.38(1H, dd, α-H Pro, ³J = 9.1 Hz, ³J = 4.4 Hz); 4.55 (1H, d, NCH₂Ar, ²J=13.4 Hz); 5.51 (1H, t, OH); 6.64 (1H, ddd, Ar, ³J = 8.4 Hz, ³J = 6.9 Hz, ⁴J = 1.4 Hz); 6.71 (1H, dd, Ar, ³J = 8.4 Hz, ⁴J = 1.6 Hz); 7.19 (1H, ddd, Ar, ³J = 8.6 Hz, ³J = 6.9 Hz, ⁴J = 1.6 Hz); 7.25 (1H, m, Ar); 7.40-7.60 (7H, m, Ar); 8.42 (1H, dd, Ar, ³J = 8.6 Hz, ⁴J = 1.2 Hz); 9.82(1H, dd, Ar, ³J = 7.8 Hz, ⁴J = 1.6 Hz):

Ni^{II}-(S)-2-BrBPB-(R)-Thr (2): T_{հալ}= 117-119 °C: $[\alpha]_D^{20} = -679.3$ (c 0.05, CHCl₃): Գտնվել է (%): C 57.29; H 4.41; N 7.90: C₂₉H₂₈BrN₃NiO₄: Հաշվվել է (%): C 57.10; H 4.59; N 6.89: ¹H ՄՄՌ սպեկտրներ: (CHCl₃ δ, m.д.): 1.13 (3H, d, CH₃- Thr, ³J = 6.2 Hz); 1.93 (1H, m, β-H Pro); 2.05-2.23 (2H, m, β-, γ-H Pro); 2.48 (1H, m, γ-H Pro); 2.74 (1H, ddd, δ-H Pro, ²J = 11.5 Hz, ³J = 8.5 Hz, ³J = 6.4 Hz); 3.42 (1H, d, α-H Thr, ³J = 7.2 Hz); 3.47 (1H, dd, α-H Pro, ³J = 9.1 Hz, ³J = 4.6 Hz); 4.06 (1H, d, NCH₂Ar, ²J = 14.1 Hz); 4.10-4.21 (2H, m, δ-H Pro, β-H Thr); 4.67 (1H, d, NCH₂Ar, ²J = 14.1 Hz); 5.14 (1H, d, OH, ³J = 6.4 Hz); 6.68(1H, ddd, Ar, ³J = 8.3 Hz, ³J = 6.9 Hz, ⁴J = 1.3 Hz); 6.78 (1H, dd, Ar, ³J = 8.3 Hz, ⁴J = 1.8 Hz); 7.19 (1H, ddd, Ar, ³J = 8.8 Hz, ³J = 6.9 Hz, ⁴J = 1.8 Hz); 7.27 (1H, m, Ar); 7.33 (1H, m, Ar); 7.41-7.64 (6H, m, Ar); 8.52 (1H, dd, Ar, ³J = 8.8 Hz, ⁴J = 1.0 Hz); 9.25 (1H, dd, Ar, ³J = 7.7 Hz, ⁴J = 1.6 Hz):

Ni^{II}-(S)-2-BrBPB-(R)-(β-Sec-Bu)Ser (3): T_{հալ}= 129-131°C: $[\alpha]_D^{20} = -967.3$ (c 0.04, CHCl₃): Գտնվել է (%): C 58.02; H 5.17; N 6.22: C₃₂H₃₅BrN₃NiO₄: Հաշվվել է (%): C 57.85; H 5.27; N 6.32: ¹H ՄՄՌ սպեկտրներ: (CHCl₃ δ, m.д.): 1.13 (6H, d, CH₃-Sec-Bu, ³J = 6.1 Hz); 1.45-1.6 (3H, m, CH₂-CH-)1.92 (1H, m, β-H Pro); 2.07-2.26 (2H, m, β-, γ-H Pro); 2.51 (1H, m, γ-H Pro); 2.72 (1H, ddd, δ-H Pro, ²J = 11.4 Hz, ³J = 8.5 Hz, ³J = 6.2 Hz); 3.44 (1H, d, α-H Thr, ³J = 7.2 Hz); 3.49 (1H, dd, α-H Pro, ³J = 9.2 Hz, ³J = 4.7 Hz); 4.09 (1H, d, NCH₂Ar, ²J = 14.1 Hz); 4.13-4.25 (2H, m, δ-H Pro, β-H-Bu); 4.71 (1H, d, NCH₂Ar, ²J = 14.2 Hz); 5.17 (1H, d, OH, ³J = 6.4 Hz); 6.72(1H, ddd, Ar, ³J = 8.3 Hz, ³J = 6.9 Hz, ⁴J = 1.3 Hz); 6.81 (1H, dd, Ar, ³J = 8.4 Hz, ⁴J = 1.9 Hz);

7.25 (1H, ddd, Ar, $^3J = 8.8$ Hz, $^3J = 6.9$ Hz, $^4J = 1.8$ Hz); 7.29 (1H, m, Ar); 7.37 (1H, m, Ar); 7.46-7.70 (6H, m, Ar); 8.54 (1H, dd, Ar, $^3J = 8.7$ Hz, $^4J = 1.1$ Hz); 9.31 (1H, dd, Ar, $^3J = 7.6$ Hz, $^4J = 1.6$ Hz):

(R)-Ser (10): Գրականության մեջ հայտնի ամինաթթու է⁴: $[\alpha]_D^{25}$ [գրակ]= -13,1 (c 5, 5N HCl), $[\alpha]_D^{25} = -13,4^\circ$ (c 5, 5N HCl); $T_{\text{հալ}} = 226-228^\circ\text{C}$, $T_{\text{հալ}}[\text{նմուշ}] = 228^\circ\text{C}$:

(R)-Thr 11): Գրականության մեջ հայտնի ամինաթթու է⁴: $[\alpha]_D^{25} = -30,1^\circ$ (c 5, 1N HCl), $[\alpha]_D^{25}$ [գրակ]= -30,0⁰ (c 5, 1N HCl); $T_{\text{հալ}} = 251-253^\circ\text{C}$, $T_{\text{հալ}}[\text{նմուշ}] = 253^\circ\text{C}$:

(R)-(β -Sec-Bu)Ser (12): $T_{\text{հալ}} = 229-231^\circ\text{C}$: $[\alpha]_D^{25} = -31,7^\circ$ (c 5, 1N HCl): Գտնվել է (%): C 52.21; H 9.40; N 8.49: $\text{C}_7\text{H}_{15}\text{NO}_3$: Հաշվվել է (%): C 52.10; H 9.31; N 8.69: ^1H ՄՄՌ սպեկտրներ: (CHCl_3 δ , մ.ձ.): 3.76 (1 H, d., $\underline{\text{CH}}\text{-CH-NH}_2$, $^3J = 7.0$ Hz); 3.57 (1 H, d., $\text{CH-}\underline{\text{CH}}\text{-NH}_2$, $^3J = 7.0$ Hz); 1.73 (1H, d, $\text{CH}_2\text{-}\underline{\text{CH}}\text{-CH}_3$, $^3J = 6.8$ Hz); 1.55 (2H, m, CH_2); 0.96 (3H, CH_3 , d., $J = 6.8$ Hz); 0.90 (3H, CH_3 , d., $J = 8.0$ Hz);

Ni^{II}-(S)-3-BrBPB-(R)-Ser (4): $T_{\text{հալ}} = 237-239^\circ\text{C}$: $[\alpha]_D^{20} = -2235$ (c 0.05, CHCl_3): Գտնվել է (%): C 55.53; H 4.17; N 7.12: $\text{C}_{28}\text{H}_{26}\text{BrN}_3\text{NiO}_4$: Հաշվվել է (%). C 55.38; H 4.28; N 6.92: ^1H ՄՄՌ սպեկտրներ: (CHCl_3 , δ , p.p.m.): 2.05 (1H, m, β -H Pro); 2.18 և 2.23 (2H, m, γ -H Pro); 2.44 (2H, m, δ -H, β -H Pro); 3.19 (1H, d, α -H Ser, $^3J = 7.4$ Hz); 3.36 (1H, m, δ -H Pro); 3.56 (2H, m, 2 β -H Ser); 3.88 (1H, d, NCH_2Ar , $^2J = 13.4$ Hz); 4.39 (1H, dd, α -H Pro, $^3J = 9.1$ Hz, $^3J = 4.4$ Hz); 4.56 (1H, d, NCH_2Ar , $^2J = 13.4$ Hz); 5.52 (1H, t, OH); 6.66 (1H, ddd, Ar, $^3J = 8.4$ Hz, $^3J = 6.9$ Hz, $^4J = 1.4$ Hz); 6.74 (1H, dd, Ar, $^3J = 8.4$ Hz, $^4J = 1.7$ Hz); 7.21 (1H, ddd, Ar, $^3J = 8.7$ Hz, $^3J = 6.9$ Hz, $^4J = 1.6$ Hz); 7.27 (1H, m, Ar); 7.43-7.61 (7H, m, Ar); 8.44 (1H, dd, Ar, $^3J = 8.6$ Hz, $^4J = 1.2$ Hz); 9.83 (1H, dd, Ar, $^3J = 7.8$ Hz, $^4J = 1.6$ Hz):

Ni^{II}-(S)-3-BrBPB-(R)-Thr (5): $T_{\text{հալ}} = 191-193^\circ\text{C}$: $[\alpha]_D^{20} = -1079.3$ (c 0.05, CHCl_3): Գտնվել է (%): C 57.34; H 4.40; N 6.95: $\text{C}_{29}\text{H}_{28}\text{BrN}_3\text{NiO}_4$: Հաշվվել է (%): C 57.10; H 4.59; N 6.89: ^1H ՄՄՌ սպեկտրներ: (CHCl_3 δ , մ.ձ.): 1.11 (3H, d, CH_3 - Thr, $^3J = 6.2$ Hz); 1.90 (1H, m, β -H Pro); 2.04-2.21 (2H, m, β -, γ -H Pro); 2.46 (1H, m, γ -H Pro); 2.71 (1H, ddd, δ -H Pro, $^2J = 11.5$ Hz, $^3J = 8.5$ Hz, $^3J = 6.4$ Hz); 3.42 (1H, d, α -H Thr, $^3J = 7.2$ Hz); 3.47 (1H, dd, α -H Pro, $^3J = 9.1$ Hz, $^3J = 4.6$ Hz); 4.06 (1H, d, NCH_2Ar , $^2J = 14.1$ Hz); 4.10-4.21 (2H, m, δ -H Pro, β -H Thr); 4.67 (1H, d, NCH_2Ar , $^2J = 14.1$ Hz); 5.14 (1H, d, OH, $^3J = 6.4$ Hz); 6.68 (1H, ddd, Ar, $^3J = 8.3$ Hz, $^3J = 6.9$ Hz, $^4J = 1.3$ Hz); 6.78 (1H, dd, Ar, $^3J = 8.3$ Hz, $^4J = 1.8$ Hz); 7.19 (1H, ddd, Ar, $^3J = 8.8$ Hz, $^3J = 6.9$ Hz, $^4J = 1.8$ Hz); 7.27 (1H, m, Ar); 7.33 (1H, m, Ar); 7.41-7.64 (6H, m, Ar); 8.52 (1H, dd, Ar, $^3J = 8.8$ Hz, $^4J = 1.0$ Hz); 9.25 (1H, dd, Ar, $^3J = 7.7$ Hz, $^4J = 1.6$ Hz):

Ni^{II}-(S)-3-BrBPB-(R)-(β-Sec-Bu)Ser (6): T_{h_ul} = 172-173°C: [α]_D²⁰ = -1961.3 (c 0.04, CHCl₃): Գտնվել է (%): C 58.04; H 5.13; N 6.20: C₃₂H₃₅BrN₃NiO₄: Հաշվվել է (%): C 57.85; H 5.27; N 6.32: ¹H ՄՄՌ սպեկտրներ: (CHCl₃ δ, մ.ձ.): 1.16 (6H, d, CH₃-Sec-Bu, ³J = 6.1 Hz); 1.48-1.61(3H, m, CH₂-CH-); 1.93 (1H, m, β-H Pro); 2.09-2.28 (2H, m, β-, γ-H Pro); 2.52 (1H, m, γ-H Pro); 2.73 (1H, ddd, δ-H Pro, ²J = 11.4 Hz, ³J = 8.5 Hz, ³J = 6.2 Hz); 3.45 (1H, d, α-H Thr, ³J = 7.2 Hz); 3.52 (1H, dd, α-H Pro, ³J = 9.2 Hz, ³J = 4.7 Hz); 4.09 (1H, d, NCH₂Ar, ²J = 14.1 Hz); 4.13-4.25 (2H, m, δ-H Pro, β-H-Bu); 4.71 (1H, d, NCH₂Ar, ²J = 14.2 Hz); 5.17 (1H, d, OH, ³J = 6.4 Hz); 6.72(1H, ddd, Ar, ³J = 8.3 Hz, ³J = 6.9 Hz, ⁴J = 1.3 Hz); 6.81 (1H, dd, Ar, ³J = 8.4 Hz, ⁴J = 1.9 Hz); 7.25 (1H, ddd, Ar, ³J = 8.8 Hz, ³J = 6.9 Hz, ⁴J = 1.8 Hz); 7.29 (1H, m, Ar); 7.37 (1H, m, Ar); 7.46-7.70 (6H, m, Ar); 8.54 (1H, dd, Ar, ³J = 8.7 Hz, ⁴J = 1.1 Hz); 9.31 (1H, dd, Ar, ³J = 7.6 Hz, ⁴J = 1.6 Hz):

Ni^{II}-(S)-4-BrBPB-(R)-Ser (7): T_{h_ul} = 229-231°C: [α]_D²⁰ = -2115 (c 0.05, CHCl₃): Գտնվել է (%): C 55.59; H 4.22; N 7.06: C₂₈H₂₆BrN₃NiO₄: Հաշվվել է (%): C 55.38; H 4.28; N 6.92: ¹H ՄՄՌ սպեկտրներ: (CHCl₃, δ,p.p.m.): 2.04(1H, m, β-H Pro); 2.11 և 2.19 (2H, m, γ-H Pro); 2.45(2H, m, δ-H, β-H Pro); 3.17 (1H, d, α-H Ser, ³J = 7.4 Hz); 3.33(1H, m, δ-H Pro); 3.55 (2H, m, 2β-H Ser); 3.85 (1H, d, NCH₂Ar, ²J=13.4 Hz); 4.39(1H, dd, α-H Pro, ³J = 9.1 Hz, ³J = 4.4 Hz); 4.53 (1H, d, NCH₂Ar, ²J=13.4 Hz); 5.51 (1H, t, OH); 6.64(1H, ddd, Ar, ³J = 8.4 Hz, ³J = 6.9 Hz, ⁴J = 1.4 Hz); 6.71 (1H, dd, Ar, ³J = 8.4 Hz, ⁴J = 1.6 Hz); 7.19 (1H, ddd, Ar, ³J = 8.6 Hz, ³J = 6.9 Hz, ⁴J = 1.6 Hz); 7.25 (1H, m, Ar); 7.40-7.60 (7H, m, Ar); 8.42 (1H, dd, Ar, ³J = 8.6 Hz, ⁴J = 1.2 Hz); 9.82(1H, dd, Ar, ³J = 7.8 Hz, ⁴J = 1.6 Hz):

Ni^{II}-(S)-4-BrBPB-(R)-Thr (8): T_{h_ul} = 141-144 °C: [α]_D²⁰ = -978.4 (c 0.05, CHCl₃): Գտնվել է (%): C 57.26; H 4.42; N 6.96: C₂₉H₂₈BrN₃NiO₄: Հաշվվել է (%): C 57.10; H 4.59; N 6.89: ¹H ՄՄՌ սպեկտրներ: (CHCl₃ δ, մ.ձ.): 1.11 (3H, d, CH₃- Thr, ³J = 6.2 Hz); 1.94 (1H, m, β-H Pro); 2.09-2.27 (2H, m, β-, γ-H Pro); 2.52 (1H, m, γ-H Pro); 2.78 (1H, ddd, δ-H Pro, ²J = 11.5 Hz, ³J = 8.5 Hz, ³J = 6.4 Hz); 3.44 (1H, d, α-H Thr, ³J = 7.2 Hz); 3.47 (1H, dd, α-H Pro, ³J = 9.1 Hz, ³J = 4.6 Hz); 4.06 (1H, d, NCH₂Ar, ²J = 14.1 Hz); 4.12-4.23 (2H, m, δ-H Pro, β-H Thr); 4.62 (1H, d, NCH₂Ar, ²J = 14.1 Hz); 5.16 (1H, d, OH, ³J = 6.4 Hz); 6.69(1H, ddd, Ar, ³J = 8.3 Hz, ³J = 6.9 Hz, ⁴J = 1.3 Hz); 6.78 (1H, dd, Ar, ³J = 8.3 Hz, ⁴J = 1.8 Hz); 7.19 (1H, ddd, Ar, ³J = 8.8 Hz, ³J = 6.9 Hz, ⁴J = 1.8 Hz); 7.29 (1H, m, Ar); 7.33 (1H, m, Ar); 7.41-7.64 (6H, m, Ar); 8.52 (1H, dd, Ar, ³J = 8.8 Hz, ⁴J = 1.0 Hz); 9.31 (1H, dd, Ar, ³J = 7.7 Hz, ⁴J = 1.6 Hz):

Ni^{II}-(S)-4-BrBPB-(R)-(β-Sec-Bu)Ser (9): T_{h_ul} = 167-169°C: [α]_D²⁰ = -1025.1 (c 0.04, CHCl₃):

Գտնվել է (%): C 58.00; H 5.19; N 6.21: $C_{32}H_{35}BrN_3NiO_4$: Հաշվվել է (%): C 57.85; H 5.27; N 6.32: 1H ՄՄՌ սպեկտրներ: ($CHCl_3$ δ , մ.ձ.): 1.13 (6H, d, CH_3 -Sec-Bu, $^3J = 6.1$ Hz); 1.45-1.6 (3H, m, CH_2 -CH-) 1.92 (1H, m, β -H Pro); 2.07-2.26 (2H, m, β -, γ -H Pro); 2.51 (1H, m, γ -H Pro); 2.72 (1H, ddd, δ -H Pro, $^2J = 11.4$ Hz, $^3J = 8.5$ Hz, $^3J = 6.2$ Hz); 3.44 (1H, d, α -H Thr, $^3J = 7.2$ Hz); 3.49 (1H, dd, α -H Pro, $^3J = 9.2$ Hz, $^3J = 4.7$ Hz); 4.09 (1H, d, NCH_2 Ar, $^2J = 14.1$ Hz); 4.13-4.25 (2H, m, δ -H Pro, β -H-Bu); 4.71 (1H, d, NCH_2 Ar, $^2J = 14.2$ Hz); 5.17 (1H, d, OH, $^3J = 6.4$ Hz); 6.72 (1H, ddd, Ar, $^3J = 8.3$ Hz, $^3J = 6.9$ Hz, $^4J = 1.3$ Hz); 6.81 (1H, dd, Ar, $^3J = 8.4$ Hz, $^4J = 1.9$ Hz); 7.25 (1H, ddd, Ar, $^3J = 8.8$ Hz, $^3J = 6.9$ Hz, $^4J = 1.8$ Hz); 7.29 (1H, m, Ar); 7.37 (1H, m, Ar); 7.46-7.70 (6H, m, Ar); 8.54 (1H, dd, Ar, $^3J = 8.7$ Hz, $^4J = 1.1$ Hz); 9.31 (1H, dd, Ar, $^3J = 7.6$ Hz, $^4J = 1.6$ Hz):

Տեղեկանք

(S)-2-amino-2-methyl-3-(4-BzPh)propionic acid, (S)-2-amino-3-(4-BzPh)propionic acid, (S)-2-amino-3-(4-Bz)propionic acid ոչ սպիտակուցային ամինաթթուների ցավազրկող հատկությունների ուսումնասիրությունները մկների վրա **in vivo** պայմաններում

Նկատի ունենալով հայտարկվող քիմիական միացությունների կառուցվածքային առանձնահատկությունները, մեր առջև խնդիր դրվեց ուսումնասիրել և հայտնաբերել (S)-2-amino-2-methyl-3-(4-BzPh)propionic acid, (S)-2-amino-3-(4-BzPh)propionic acid, (S)-2-amino-3-(4-Bz)propionic acid քիմիական միացությունների ընդհանուր ցավազրկող հատկությունները 20-22գ սպիտակ մկների վրա էքսպերիմենտի պայմաններում:

Նշված միացությունների ընդհանուր ցավազրկող ակտիվությունը գնահատվել է "տաք թիթեղ" մեթոդով [1]: Ցավային ռեակցիան փորձնական մկների մոտ առաջացվել է կենդանիներին տեղադրելով 55 °C տաքացված թիթեղ պարունակող հատուկ էլեկտրոնային սարքի վրա:

Ցավի զգայունության չափանիշ է հանդիսացել տաք թիթեղի վրա մկների գտնվելու ժամանակը՝ մինչ պաշտպանիչ ռեֆլեքսի ի հայտ գալը (թաթերի լիզում):

Կենդանիների հետ վարվել են «Կենդանիների հետ վերաբերվելու Եվրոպական կոնվենցիայի հիմունքներին համապատասխան»: Կենդանիները պահվել են միննույն պայմաններում, նույն սննդային ռացիոնով: Բոլոր միացությունները կենդանիներին տրվել են ներորովայնային ճանապարհով:

Որպես նմանակ օգտագործվել է բժշկական պրակտիկայում հայտնի ընդհանուր ցավազրկող դեղամիջոց կետոնալի լուծույթը (մարդու համար օրական 200մգ 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 լուծույթ այն քանակով, ինչքան ստացել են ենթափորձային կենդանիները (10 կենդանի):

*Կետոնալի դոզան մկների համար հաշվարկվել է ըստ գոյություն ունեցող մարդուց կենդանիներին անցնող սանդղակի

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

Չորրորդ խումբ –(փորձնական)- ներարկվել է "կետոնալ" (5մգ– 1 կենդանու համար): (10 մուկ)

Հինգերորդ խումբ –(փորձնական)- ներարկվել է A-2 (Ala) միացությունը (10մգ – 1 կենդանու համար: Նյութի սակավության պատճառով օգտագործվել է 6 մուկ:

Վեցերորդ խումբ – (փորձնական)- ներարկվել է (A-1) միացությունը (5մգ–1 կենդանու համար): (8 մուկ)

Յոթերորդ խումբ – (փորձնական)- ներարկվել է (A-1) միացությունը (10մգ. –1կենդ.): (4 մուկ)

Ութերորդ խումբ– (փորձնական)- ներարկվել է (A-2) միացությունը (10մգ–1 կենդ.): (6 մուկ)

Կենդանիների մոտ ներարկումից 30ր և 60ր հետո ստուգվել է ցավազրկող ակտիվությունը:

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

Հետազոտվող միացությունները կետոնալին համարժեք փորձարկվող դոզայով ցավազրկող ակտիվություն չեն ցուցաբերել, այդ պատճառով միացությունների դոզան կրկնապատկվել է:

Մինչ հիմնական հետազոտությունների վերլուծելը, կարևոր է նշել, որ երրորդ խմբի կենդանիները ստանալով 10մգ դոզա կետոնալ, 2 ժամ հետո 2 կենդանի սատկել են, ինչը մեզ ստիպեց կրկնակի նվազեցնել կետոնալի դոզան:

Փորձի արդյունքները (աղյուսակ 1.) ցույց տվեցին, որ հայտարկվող միացություններից A-(Gly) և A-2 միացությունները ցավազրկող հատկություններ չեն ցուցաբերում, չնայած որ A-1(Gly) միացությունը 10մգ դոզաչափով ցուցաբերում է արտահայտված ցավազրկող հատկություն, սակայն ներարկումից 2 ժամ հետո բոլոր կենդանիները սատկել են, ինչը կարող է կապված լինել տվյալ դոզայում միացության սոքսիկության հետ:

Առավել հետաքրքրական տվյալներ ենք ստացել A-1(Ala) միացության զավազրկող

հատկությունները ուսումնասիրելիս: Միացությունը 10մգ դոզաչափով ներարկումից 30 րոպե հետո ցուցաբերում է միջին ցավազրկող ակտիվություն՝ 16.6%, կետոնալի 28% ցուցանիշի համեմատությամբ:

A-1(Ala) միացության զավազրկող հատկությունները առավել արտահայտված են դառնում ներարկումից 60 րոպե հետո: Այս դեպքում A-1(Ala) միացությունը իր ցավազրկող հատկությամբ (22.6%), չի զիջում հայտնի դեղամիջոց կետոնալի 20.6 % ցուցանիշին, որոշ չափով գերազանցելով այն:

Այսպիսով, ստացված գիտական տվյալները ցույց են տալիս, որ հայտարկվող միացության մանրակրկիտ ուսումնասիրությունները թույլ կտան բժշկական պրակտիկա ներդնել նոր ցավազրկող՝ ի դեմս A-1(Ala) միացության:

Աղյուսակ 1

Խումբ	Դոզա (մլ կամ մգ)/ 1կենդ.	30րոպե		60րոպե	
		վրկ.	%	վրկ.	%
ստուգիչ	-	9	15.0	-	-
Ֆիզ. լուծույթ	0.5 մլ	7	11.6	8	13.3
կետոնալ	5մգ	16,8	28.0	12.4	20.6
A-1 (Ala)	10մգ.	10	16.6	13.3	22.1
A-(Gly)	5մգ	8	13.3	8	13.3
A-1(Gly)	10մգ	12.5	20.8	13.5	22.5
A-2	10 մգ	7.6	12.6	10	16.6

A-(Gly) - (S)-2-amino-3-(4-BzPh)propionic acid

A-2 -(S)-2-amino-3-(4-Bz)propionic acid

A-1 (Ala) -(S)-2-amino-2-methyl-3-(4-BzPh)propionic acid

Бондаренко Д. А., Дьяченко И. А., Скобцов Д. И., Мурашев А. Н. «IN VIVO модели для изучения анальгетической активности» журн. Биомедицина, выпуск № 2 / том 1 / 2011г.

ՀՀ ԳԱԱ ՕՂՔ ԳՏԿ Ֆարմակոլոգիայի և պաթոհիստոլոգիայի

Լաբորատորիայի վարիչ կ.գ.թ., ավ. գիտ. աշխ.

Հ. Վ. Գասպարյան