

ՀՀ ԳԱԱ ՕՐԳԱՆԱԿԱՆ ԵՎ ԴԵՂԱԳՈՐԾԱԿԱՆ ՔԻՄԻԱՅԻ
ԳԻՏԱՏԵԽՆՈԼՈԳԻԱԿԱՆ ԿԵՆՏՐՈՆ

ՀԱԿՈՔՅԱՆ ՀԵՂԻՆԵ ԻՎԱՆԻ

**ԿՈՂՄՆԱՅԻՆ ՇՂԹԱՅՈՒՄ ԶՀԱԳԵՑԱԾ ԵՎ ՀԵՏԵՐՈՑԻԿԼԻԿ ԽՄԲԵՐ
ՊԱՐՈՒՆԱԿՈՂ ԷՆԱՆՏԻՈՄԵՐԱՊԵՍ ՀԱՐՍՏԱՑՎԱԾ ՈՉ ՍՊԻՐԱԿՈՒՑԱՅԻՆ
ԱՄԻՆԱԹԹՈՒՆԵՐԻ ՈՒ ՊԵՊՏԻԴՆԵՐԻ ՍԻՆԹԵԶ ԵՎ ՀԵՏԱԶՈՏՈՒՄ**

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

Ս Ե Ղ Մ Ա Գ Ի Ր

ԵՐԵՎԱՆ - 2023

НАУЧНО-ТЕХНОЛОГИЧЕСКИЙ ЦЕНТР ОРГАНИЧЕСКОЙ И
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ХИМИИ НАН РА

АКОПЯН ЕГИНЕ ИВАНОВНА

**СИНТЕЗ И ИССЛЕДОВАНИЕ ЭНАНТИОМЕРНО ОБОГАЩЕННЫХ
НЕБЕЛКОВЫХ АМИНОКИСЛОТ И ПЕПТИДОВ, СОДЕРЖАЩИХ
НЕНАСЫЩЕННЫЕ И ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИЕ ГРУППЫ
В БОКОВОЙ ЦЕПИ**

А В Т О Р Е Ф Е Р А Т

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

Ереван – 2023

Ատենախոսության թեման հաստատվել է ՀՀ ԳԱԱ «Հայկենսատեխնոլոգիա» գիտաարտադրական կենտրոնում

Գիտական ղեկավար՝

ՀՀ ԳԱԱ ակադեմիկոս,

քիմ. գիտ. դոկտոր, պրոֆեսոր

Աշոտ Սերոբի Սադյան

Պաշտոնական ընդդիմախոսներ՝

քիմ. գիտ. դոկտոր, պրոֆեսոր

Տարիել Վլադիմիրի Ռոչիկյան

քիմ. գիտ. թեկնածու

Լալա Աշոտի Ստեփանյան

Առաջատար կազմակերպություն՝

Հայ-ռուսական համալսարան

Ատենախոսության պաշտպանությունը կայանալու է 2023թ. սեպտեմբերի 15-ին, ժամը 15⁰⁰-ին ՀՀ ԳԱԱ Օրգանական և դեղագործական քիմիայի գիտատեխնոլոգիական կենտրոնում գործող ՀՀ ԲՈԿ-ի Քիմիայի 010 մասնագիտական խորհրդի նիստում (0014, ք. Երևան, Ազատության պող. 26):

Ատենախոսությանը կարելի է ծանոթանալ ՀՀ ԳԱԱ ՕԳՔ ԳՏԿ-ի գրադարանում:

Սեղմագիրն առաքված է 2023թ. օգոստոսի 7-ին:

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



Ն.Գ.Ոբոսյան

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

Научный руководитель:

академик НАН РА,

доктор хим. наук, профессор

Ашот Серобович Сагян

Официальные оппоненты:

доктор хим. наук, профессор

кандидат хим. наук

Тариел Владимирович Кочикян

Лала Ашотовна Степанян

Ведущая организация:

Российско-армянский университет

Защита диссертации состоится 15-ого сентября 2023 г. в 15⁰⁰ часов на заседании специализированного совета 010 ВАК РА по химии, действующего в Научно-технологическом центре органической и фармацевтической химии НАН РА (0014, г. Ереван, пр. Азатутян 26).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке НТЦ ОФХ НАН РА.

Автореферат разослан 7-ого августа 2023 г.

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



Н. Г. Обосян

ԱՇԽԱՏԱՆՔԻ ԸՆԴՀԱՆՈՒՐ ԲՆՈՒԹԱԳԻՐԸ

Թեմայի արդիականությունը: Դեղաբանորեն և կենսաբանորեն ակտիվ ցածրամոլեկուլային նոր միացությունների որոնումը և ստեղծումը ժամանակակից դեղարդյունաբերության առանցքային հիմնախնդիրներից է: Դեղագործության մեջ դրանց կիրառման նպատակահարմարությունը պայմանավորված է կողմնակի երևույթներ (իմունային պատասխան, պերզիկ ռեակցիաներ և այլն) առաջացնելու համեմատաբար քիչ հավանականությամբ: Այդպիսի միացությունների շարքին են դասվում ոչ սպիտակուցային ամինաթթուները և դրանցից կազմված փոքր պեպտիդները, որոնք օժտված են ֆերմենտների և բջջային այլ մակրոմոլեկուլների հետ փոխազդելու պոտենցիալ ունակությամբ: Դրանք անփոխարինելի են նաև քիրալային լիզանդների և կատալիզատորների մշակման գործընթացում: Առավել հատկանշական է ոչ սպիտակուցային ամինաթթուների կազմում տարաբնույթ դեղաբանական հատկություններով օժտված օրգանիզմի համար օտարածին ոչ սովորական ռադիկալների առկայությունը, որոնց ներմուծումը ամինաթթվի, այնուհետև պեպտիդի կազմի մեջ կարող է թիրախ հանդիսանալ նոր հատկություններով օժտված, առավել արդյունավետ դեղանյութերի հայտնաբերման համար:

Հատկանշական է, որ քիրալային մոլեկուլները դեղերի ստացման գործընթացներում կիրառելու համար պիտանի են միայն օպտիկապես մաքուր որևէ իզոմերի տեսքով: Որպես կանոն, քիրալային մոլեկուլի դեղաբանորեն ակտիվ ստերեոիզոմերի օպտիկական անտիպոդը ցուցաբերում է բացասական դեղաբանական ազդեցություն կամ լավագույն դեպքում մնում է չեզոք: Հետևաբար, ժամանակակից կենսաօրգանական և դեղագործական քիմիայի կարևորագույն խնդիրներից է կենսաբանորեն և դեղաբանորեն ակտիվ քիրալային միացությունների անհրաժեշտ ստերեոիզոմերի նպատակային սինթեզը: Ոչ սպիտակուցային ամինաթթուների արտադրական պրակտիկայում ավանդական մանէրաբանական և էնզիմատիկ մեթոդներն արդյունավետ չեն սուբստրատների ոչ բնական կառուցվածքի պատճառով և դրանց ստացման գործընթացներում նախընտրաբար կիրառվում է ասիմետրիկ սինթեզը:

Ժամանակակից բժշկական պրակտիկայում արդյունավետ կիրառվում են այնպիսի դեղեր, որոնց դեղաբանորեն ակտիվ ազիլոնը ոչ սպիտակուցային ամինաթթու կամ դրանից կազմված պեպտիդ է՝ ներառյալ N-պաշտպանված նմանակները:

Հաստատված է նաև, որ պեպտիդային բնույթի դեղանյութի պեպտիդային շղթայում նույնիսկ մեկ ամինաթթվի փոխարինումը նրա ոչ սպիտակուցային նմանակով, խթանում է դեղի ազդեցության երկարաձգմանը՝ շնորհիվ օրգանիզմի պաշտպանական ֆունկցիաներ ապահովող ֆերմենտային համակարգերի համար դրանց օտարածին կառուցվածքի: Այդպիսի միացությունների թվին են պատկանում կողմնային շղթայում հետերոցիկլիկ և չհագեցած խմբեր պարունակող ամինաթթուները, որոնք օտարածին են օրգանիզմի համար ինչպես կառուցվածքով, այնպես էլ հետերոատոմի բնույթով: Այս հանգամանքը

հաջողությամբ օգտագործվում է ժամանակակից դեղերի կառուցման գործընթացներում:

Գրականության մեջ հայտնի մեթոդների վերլուծությունից հետևում է, որ կողմնային շղթայում հետերոցիկլիկ և չհագեցած տեղակալիչներով էնանտիոմերապես հարստացված ոչ սպիտակուցային ամինաթթուների ստացման համար առավել արդյունավետ է (S)-2-N-բենզիլպրոլիլամինոբենզոֆենոն (BPB) քիրալային օժանդակ ռեագենտի և ամինաթթուների Շիֆի հիմքերի Ni(II) հարթ-քառակուսային կոմպլեքսների հենքի վրա մշակված ստեխիոմետրիկ ասիմետրիկ սինթեզի ուղղությունը: Իսկ ոչ սպիտակուցային ամինաթթուներից կազմված կարճ պեպտիդների ստացման համար նախընտրաբար օգտագործվում է դասական պեպտիդային սինթեզի ուղղությունը, մասնավորապես՝ ակտիվացված էսթերների մեթոդի կիրառմամբ, որը բացառում է նպատակային արգասիքի ոչ ցանկալի ռացեմացումը:

Կարևոր խնդիր է նաև նոր սինթեզված միացությունների բժշկական սաքանական սկրինինգը: Ներկայումս հակաբիոտիկների նկատմամբ կայուն ախտածին մանրէների տարածումն իրական վտանգ է ներկայացնում մարդկության համար: Հակամանրէային տեխնոլոգիաների ոլորտում վերջին տասնամյակների հետազոտությունները վերաբերում են մանրէասպան կամ մանրէճնշող ազդեցությամբ կենսապատրաստուկների ստացմանը և կիրառմանը: Նման կարգի միացություններից են ոչ սպիտակուցային ամինաթթուներն ու դրանց պեպտիդները, որոնք օժտված են բակտերիցիդ հատկություններով: Բացի դրանից, հետերոցիկլիկ և չհագեցած կապ պարունակող կենսամոլեկուլների շարքում հայտնի են մի շարք միացություններ՝ օժտված ֆերմենտների ազդեցության կարգավորման մեխանիզմները արգելակող հատկություններով: Հետևաբար, պոտենցիալ ֆիզիոլոգիապես ակտիվ ինչպես բնական, այնպես էլ արհեստական ծագման կենսամոլեկուլների հայտնաբերումը կարող է թիրախ հանդիսանալ նոր դեղապատրաստուկների ստացման համար:

Այսպիսով, ատենախոսական աշխատանքի արդիականությունը և հրատապությունը պայմանավորված է կարևորագույն քիրալային կենսամոլեկուլների՝ ոչ սպիտակուցային ամինաթթուների և պեպտիդների սինթեզին և դրանց հակամանրէային, հակասնկային և ֆերմենտային ակտիվությունների արգելակիչ ազդեցություններին նվիրված հետազոտություններով: Կենսաբանական օբյեկտի ընտրության ժամանակ հաշվի է առնվել նաև տրիպսին և կոլագենազ ֆերմենտների որոշիչ դերը այնպիսի կարևոր ֆիզիոլոգիական պրոցեսների զարգացման մեջ, ինչպիսիք են մորֆոգենեզը, հյուսվածքների ռեգորբոցիան և վերափոխումը, միգրացիան, կաչունությունը, ինչպես նաև որոշ ախտաբանական վիճակներ (ռևմատոիդ արթրիտ, պարոդոնտիտ, աչքերի եղջերաթաղանթի խոց և այլն): Արդյունքների կանխատեսման համար նախօրոք իրականացվել է սպիտակուցի հետ լիգանդի

(ոչ սպիտակուցային ամինաթթու, պեպտիդ) հնարավոր փոխազդեցության գնահատում համակարգչային ծրագրերի օգնությամբ (դոքինգ անալիզ)։

Աշխատանքի նպատակն ու խնդիրները: Աշխատանքի նպատակն է հետազոտել (S)-BPB քիրալային օժանդակ ռեագենտի և ամինաթթուների (գլիցին, պրոպարգիլալանին) Շիֆի հիմքերի հետ Ni^{2+} իոնի առաջացրած հարթ-քառակուսային կոմպլեքսների ամինաթթվային մնացորդների էլեկտրաֆիլ C_{α} -ալկիլման, Սոնոգաշիրայի քրոս-համակցման, ազիդ-ալկինային ցիկլոմիացման ռեակցիաները և սինթեզել կողմնային ռադիկալում տարաբնույթ տեղակալված հետերոցիկլիկ և չհագեցած խմբեր պարունակող էնանտիոմերապես հարստացված նոր ոչ սպիտակուցային (S)- α -ամինաթթուներ: Վերջիններիս հենքի վրա սինթեզել N-տրետբութօքսիկարբոնիլ (Boc) և N-9-ֆլուորենիլմեթօքսիկարբոնիլ (Fmoc) պաշտպանված դիպեպտիդներ և իրականացնել սինթեզված նոր մոլեկուլների կենսաբանական ակտիվության *in silico* և *in vitro* հետազոտում: Նպատակին հասնելու համար առաջադրվել են հետևյալ հիմնական խնդիրները.

1. Օգտագործելով BPB քիրալային օժանդակ ռեագենտի և ամինաթթուների Շիֆի հիմքերի հետ Ni^{2+} իոնի առաջացրած հարթ-քառակուսային կոմպլեքսների յուրահատկությունները՝

- հետազոտել գլիցինի և (S)-BPB քիրալային օժանդակ ռեագենտի Շիֆի հիմքի $Ni(II)$ նիկելային կոմպլեքսի ամինաթթվային մնացորդի էլեկտրաֆիլ C_{α} -ալկիլման ռեակցիաները տարաբնույթ տեղակալված հետերոցիկլիկ (N, S, O) ալկիլիալոգեներով, սինթեզել β -հետերոցիկլիկ տեղակալված նոր (S)- α -ամինաթթուներ: Քիրալային բարձրարդյունավետության հեղուկային քրոմատոգրաֆիական (PLC) անալիզ իրականացնելու համար սինթեզել վերջիններիս օպտիկական (R)-անտիպոդը,
- հետազոտել (S)- α -պրոպարգիլալանինի կոմպլեքսի ամինաթթվային մնացորդի ծայրային ալկինային խմբին տեղակալված բրոմբենզոլների Սոնոգաշիրայի քրոս-համակցման ռեակցիաները, սինթեզել կողմնային ռադիկալում ագետիլենային կամրջակով կապակցված տարաբնույթ տեղակալիչներով արոմատիկ օղակ պարունակող (S)- α -ալանինի նմանակներ,
- հետազոտել (S)- α -պրոպարգիլալանինի կոմպլեքսի ամինաթթվային մնացորդի ալկինային խմբին տարբեր տեղակալիչներ պարունակող բենզիլազիդների քլիք-համակցման ռեակցիաները՝ ազիդ-ալկինային ցիկլոմիացմամբ սինթեզել կողմնային ռադիկալում տարաբնույթ տեղակալիչներով 1,2,3-տրիազոլային օղակ պարունակող (S)- α -ամինաթթուներ,

2. Օգտագործելով դասական պեպտիդային սինթեզի մեթոդաբանությունը՝

- հետազոտել օպտիկապես ակտիվ նոր ոչ սպիտակուցային ամինաթթուների հենքի վրա կարճ պեպտիդների սինթեզի ռեակցիաները, սինթեզել

կողմնային շղթայում տարաբնույթ տեղակալված չհագեցած և հետերոցիկլիկ խմբեր պարունակող N-պաշտպանված դիպեպտիդներ,

- բացահայտել չհագեցած կապ պարունակող ոչ սպիտակուցային ամինաթթուների և դիպեպտիդների հնարավոր արգելակիչ ազդեցությունը որոշ ֆերմենտների ակտիվության վրա *AutoDock Vina* համակարգչային ծրագրի միջոցով,
- հետազոտել սինթեզված ոչ սպիտակուցային ամինաթթուների և պեպտիդների արգելակիչ ազդեցությունը կոլագենազի և տրիպսինի ակտիվության վրա,
- ուսումնասիրել հետերոցիկլիկ տեղակալված ոչ սպիտակուցային ամինաթթուների և պեպտիդների ազդեցությունը պայմանական ախտածին գրամ դրական, գրամ բացասական մանրէների, կաթնաթթվային բակտերիաների և սնկերի թեստ կուլտուրաների նկատմամբ:

Աշխատանքի գիտական նորույթը: Օգտագործելով նախկինում սինթեզված (S)-BPB քիրալային օժանդակ ռեագենտի և ամինաթթուների Շիֆի հիմքերի հետ Ni^{2+} իոնի առաջացրած հարթ-քառակուսային կոմպլեքսների յուրահատկությունները էլեկտրաֆիլ C_{α} -ալկիլման, Սոնոգաշիրայի քրոս-համակցման և քլիք-համակցման ռեակցիաների մեթոդաբանությունները, սինթեզվել և հետազոտվել են գրականության մեջ չնկարագրված կողմնային շղթայում տարաբնույթ տեղակալված չհագեցած և հետերոցիկլիկ խմբեր պարունակող էնանտիոմերապես հարստացված (S)- α -ամինաթթուներ:

α, α -Երկտեղակալված ոչ սպիտակուցային ամինաթթուների հենքի վրա դիպեպտիդների սինթեզի համար մշակվել է NH_2 խմբի պաշտպանման արդյունավետ մեթոդ: Ակտիվացված էսթերների մեթոդի կիրառմամբ ստացվել են գրականության մեջ չնկարագրված տարբեր հետերոցիկլիկ և չհագեցած տեղակալիչներով (S)- α -ամինաթթուներ պարունակող նոր դիպեպտիդներ:

Հետազոտվել են սինթեզված նոր միացությունների կենսաբանական հատկությունները և ցույց է տրվել, որ տետրահիդրոբենզոթիոֆենային օղակ պարունակող ոչ սպիտակուցային ամինաթթուներն ու պեպտիդները ճնշում են փորձարկված պայմանական ախտածին մանրէների կուլտուրաների աճը, իսկ թիազոլային և տրիազոլային օղակ պարունակողները օժտված են բարձր հակասնկային ակտիվությամբ: Հետազոտությունների արդյունքում բացահայտվել է կողմնային շղթայում չհագեցած եռակի կապ պարունակող ոչ սպիտակուցային ամինաթթուների և պեպտիդների արգելակիչ ազդեցությունը կոլագենազ ֆերմենտի ակտիվության վրա:

Աշխատանքի կիրառական նշանակությունը: Բացահայտվել է, որ սինթեզված որոշ հետերոցիկլիկ տեղակալված ոչ սպիտակուցային ամինաթթուները և դրանցից կազմված պեպտիդները օժտված են մանրէների և սնկերի աճը ճնշող (ինչպես ընդհանուր, այնպես էլ ընտրողաբար) ունակությամբ և կարող են կիրառվել որպես հակաբակտերիալ և հակասնկային պատրաստուկների բաղադրիչներ: Իսկ կոլագենազի ակտիվությունը արգելակող

չհագեցած կապ պարունակող ոչ սպիտակուցային ամինաթթուներն ու դրանցից կազմված պեպտիդները կարող են տեղ գտնել մի շարք հիվանդությունների (ռևմատոիդ արթրիտ, պարոդոնտիտ և այլն) դեմ կիրառվող դեղապատրաստուկների կազմում:

Սինթեզվել են օպտիկապես ակտիվ **19** նոր ամինաթթու և **8** նոր դիպեպտիդ, որոնք կարող են կիրառվել պեպտիդային և այլ կառուցվածքի դեղապատրաստուկների արտադրական գործընթացներում:

Նման կարգի միացությունների հայտնի տեսականին խիստ սահմանափակ է, և չի բացառվում, որ մշակված մեթոդները կներդրվեն ՀՀ ԳԱԱ «Հայկենսատեխնոլոգիա» ԳԱԿ-ի փորձարտադրական կայանում գործող փոքրածավալ արտադրական գծում, Եվրոպական շուկայում (Acros Organics, IRIS Biotech) արտադրանքի ապրանքայնացման նպատակով:

Աշխատանքի փորձարկումը: Հետազոտության արդյունքները ներկայացվել են միջազգային հետևյալ գիտաժողովներում՝ “Chemistry of nitrogen containing heterocycles” (CNCH-2012), Kharkiv, Ukraine, Modern state of biotechnological developments and ways of commercialization, Yerevan, Armenia:

Հրատարակված աշխատությունները: Ատենախոսության հիմնական դրույթներն ու արդյունքներն ամփոփված են 8 գիտական աշխատություններում՝ 6 հոդվածում և 2 միջազգային գիտաժողովի նյութերում:

Աշխատանքի ծավալը և կառուցվածքը: Ատենախոսական աշխատանքը շարադրված է համակարգչային շարվածքի 141 էջի վրա, ներառում է 27 սխեմա, 14 աղյուսակ և 14 նկար: Աշխատանքը կազմված է ներածությունից, երկու գլխից՝ գրական ակնարկ, արդյունքների քննարկում, և փորձնական մասից, ներառում է եզրակացություններ և 199 անուն գրականության ցանկ:

ԱՇԽԱՏԱՆՔԻ ՀԻՄՆԱԿԱՆ ԲՈՎԱՆԴԱԿՈՒԹՅՈՒՆԸ

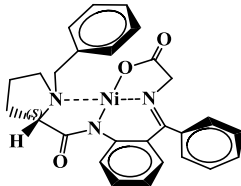
«Գրական ակնարկ» գլխում բերված են տվյալներ α -ամինաթթուների և պեպտիդների կիրառման ոլորտների, նշանակության և կարևորության վերաբերյալ: Քննարկված են դեղագործության մեջ հետաքրքրություն ներկայացնող ամինաթթուներից կազմված պեպտիդային բնույթի կենսամոլեկուլներ, որոնք կիրառվում են հակաքաղցկեղային, հակահիպերտենզիվ, հակավիրուսային, հակամանրէային, հակասնկային և այլ ազդեցությամբ դեղերի արտադրական գործընթացներում: Ներկայացված են օպտիկապես մաքուր ամինաթթուների և պեպտիդների ստացման ժամանակակից արդյունավետ մեթոդներ:

«Արդյունքների քննարկում» գլխում մանրամասն ներկայացված է կողմնային ռադիկալում տարաբնույթ տեղակալված հետերոցիկլիկ և չհագեցած խմբեր պարունակող նոր օպտիկապես ակտիվ ոչ սպիտակուցային ամինաթթուների և դրանցից կազմված կարճ պեպտիդների սինթեզին և որոշ կենսաբանական հատկությունների ուսումնասիրությանը նվիրված հետազոտությունները:

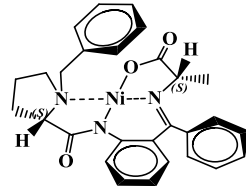
1. Ոչ սպիտակուցային ամինաթթուների սինթեզ

1.1. Ելային ամինաթթվային սուբստրատների սինթեզ

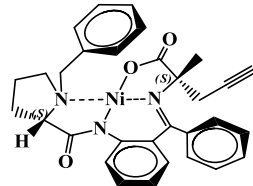
Ատենախոսական աշխատանքում որպես ելային ամինաթթվային սուբստրատներ նախկինում մշակված մեթոդով սինթեզվել են (S)-BPB քիրալային օժանդակ ռեագենտի և ամինաթթուների (գլիցին, ալանին և α -պրոպարգիլալանին) Շիֆի հիմքերի հետ Ni^{2+} իոնի առաջացրած հարթ-քառակուսային կոմպլեքսները՝ Ni^{II} -(S)-BPB-Gly (1), Ni^{II} -(S)-BPB-(S)-Ala (2) և Ni^{II} -(S)-BPB-(S)-PAla (3):



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



Ni^{II} -(S)-BPB-(S)-Ala (2)



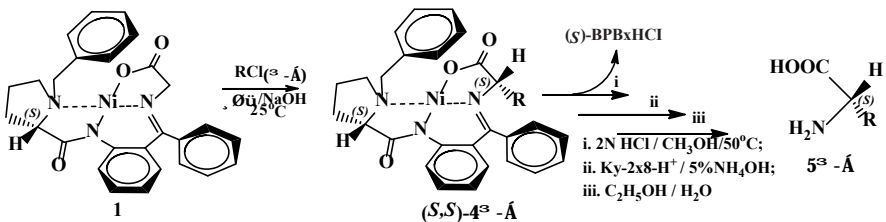
Ni^{II} -(S)-BPB-(S)-PAla (3)

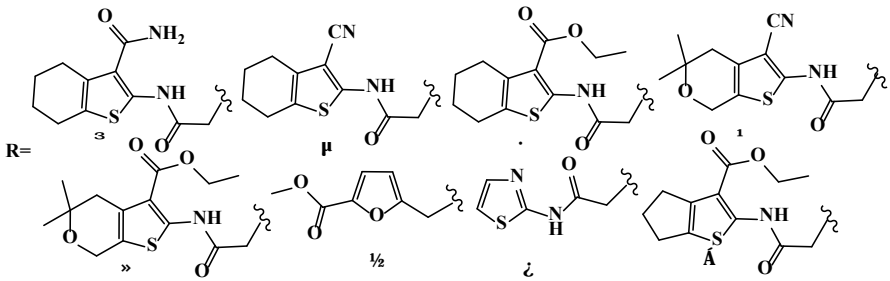
1.2. Էլեկտրաֆիլ C_{α} -ալկիլման ռեակցիաների հետազոտում:

(S)- α -ալանինի β -հետերոցիկլիկ տեղակալված նմանակների ասիմետրիկ սինթեզ

Հետազոտվել են գլիցինի կոմպլեքսի (1) ամինաթթվային մնացորդի հետերոցիկլիկ ալկիլիալոզենիդներով C_{α} -ալկիլման ռեակցիաները: Որպես ալկիլող ագենտ օգտագործվել են 3-կարբամոիլ-, 3-ցիանո-, 3-էթօքսիկարբոնիլ-, 4,5,6,7-տետրահիդրոբենզոթիոֆեն-2-իլ-կարբամոիլմեթիլբլո-րիդը (**ա-գ**), 3-էթօքսի-կարբոնիլ-, 3-ցիանո-5,5-դի-մեթիլ-4,7-դիհիդրո-թիենոպիրան-2-իլ-կարբամոիլմեթիլ-բլո-րիդը (**դ,ե**), 2-քլորմե-թիլ-5-կարբմէթօքսի-ֆուրանը (**զ**), թիազոլ-2-իլ-կարբամոիլ-մեթիլբլո-րիդը (**է**) և 3-էթօքսիկարբոնիլ-5,6-դիհիդրո-4H-ցիկլոպենտաթիոֆեն-2-իլ-կարբամոիլմեթիլբլո-րիդը (**ը**):

Միտմա 1





Բոլոր ռեակցիաները տարվել են դիմեթիլֆորմամիդում, NaOH-ի առկայությամբ, սենյակային ջերմաստիճանում սուբստրատ-ռեագենտ 1:1 մոլային հարաբերակցությամբ:

Ալկիլման հիմնական արգասիք (S,S)-դիաստերեոմեր կոմպլեքսները (**4ա-ը**) մաքրվել են խառնուրդից ՆՇՔ մեթոդով [SiO₂, 20x20 սմ, CHCl₃/CH₃COCH₃ (5:1)], դրանց կառուցվածքն ու բացարձակ կոնֆիգուրացիան պարզաբանվել են ֆիզիկաքիմիական անալիզի մեթոդներով:

Աղյուսակ 1

Գլիցինային 1 կոմպլեքսի C_α-ալկիլման արդյունքները

№	Ալկիլող ռեագենտ (ա-ը)	Արգասիք կոմպլեքս				Նպատակային ամինաթթու			
		№	Ժ/կ (րոպե)	de* (%)	Ելք** (%)	Բանաձև	№	ee*** (%)	Ելք** (%)
1.		4ա	30	89.26	92		5ա	98.3	72
2.		4բ	30	86.48	84		5բ	98.5	73
3.		4գ	15	85.14	95		5գ	99.1	70
4.		4դ	15	50.02	92		5դ	98	50
5.		4ե	40	66.42	93		5ե	98.8	60
6.		4զ	90	87.72	78		5զ	98.6	70
7.		4է	20	86.56	70		5է	98.2	70
8.		4ը	30	90.8	80		5ը	99.2	60

*Դիաստերեոիզոմերների հարաբերությունը (de) որոշվել է ¹H-ՄՄՄ և քիրալային ԲԱՀՔ անալիզի մեթոդներով: **Քիմիական ելքը որոշվել է ըստ անջատված արգասիքի քանակության: ***Նպատակային ամինաթթուների էնանտիոմերային ավելցուկը (ee) որոշվել է քիրալային ԲԱՀՔ եղանակով՝ բյուրեղացումից կամ քրոմատոգրաֆացումից հետո:

Հիմնական դիաստերեոմեր կոմպլեքսների (**4ա-ը**) թթվային հիդրոլիզատից նպատակային ամինաթթուն անջատվել է իոնափոխանակային սորբցիայի և դետորբցիայի եղանակով և բյուրեղացվել է ջրային էթանոլից: Սինթեզված **5ա-ը**

նպատակային ամինաթթուների կառուցվածքը, բացարձակ կոնֆիգուրացիան և քիմիական ու էնանտիոմերային մաքրությունը որոշվել է ֆիզիկաքիմիական անալիզի ժամանակակից մեթոդներով (^1H - և ^{13}C -ՄՄՌ, $[\alpha]_D^{20}$, քիրալային RUCP անալիզ, հալման ջերմաստիճան):

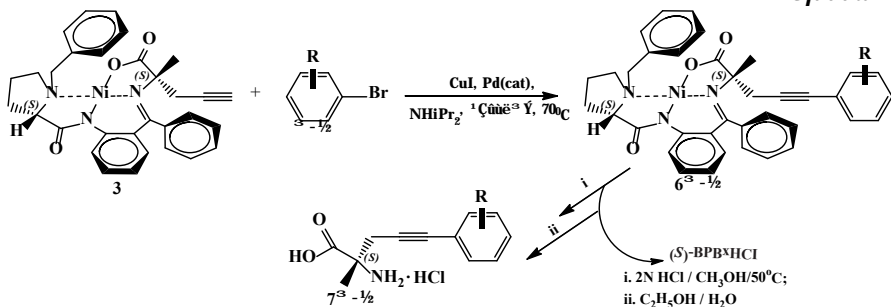
Նպատակային ամինաթթուների և դրանց միջանկյալ արգասիք կոմպլեքսների քիրոսպտիկական տվյալները բերված են աղյուսակ 1-ում:

Արդյունքում սինթեզվել են գրականության մեջ չնկարագրված β -հետերոցիկլիկ տեղակալված **8** նոր էնանտիոմերապես հարստացված ոչ սպիտակուցային α -ամինաթթու (**5ա-ը**) և դրանց համապատասխան դիաստերեոմեր կոմպլեքսները:

1.3. Կողմնային ռադիկալում ացետիլենային կամըջակով համակցված տարաբնույթ տեղակալված (*S*)- α -ամինաթթուների սինթեզ

Հետազոտվել է (*S*)- α -պրոպարգիլալանինի կոմպլեքսի (**3**) ամինաթթվային մնացորդի ծայրային ալկինային խմբին տեղակալված բրոմբենզոլների Սոնոգաշիրայի քրոս-համակցման ռեակցիան: Որպես էլեկտրաֆիլ ալկիլող ագենտ օգտագործվել են տեղակալված արոմատիկ բրոմիդներ՝ բրոմբենզոլ (**ա**), 1-բրոմ-4-մեթիլբենզոլ (**բ**), 1-բրոմ-4-ֆտորբենզոլ (**գ**), 1-բրոմ-4-յոդբենզոլ (**դ**), 1-բրոմ-2,4-դիֆտորբենզոլ (**ե**) և 1-բրոմ-3,4-դիֆտորբենզոլ (**զ**):


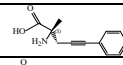

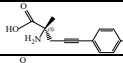

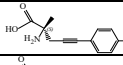

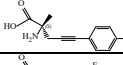

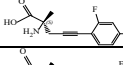

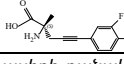
Սխեմա 2



Ռեակցիաներն իրականացվել են 5 մոլ % $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ կատալիզատորի, 10 մոլ% սոկատալիզատորի (CuI) և 7 համարժեք դիիզոպրոպիլամինի (հիմք) ներկայությամբ, դիօքսանի միջավայրում, $70\text{-}75^\circ\text{C}$ տաքացման պայմաններում:

Հիմնական **6ա-զ** դիաստերեոմեր կոմպլեքսներից նպատակային **7ա-զ** ամինաթթուներն անջատվել են ոչ ստանդարտ եղանակով՝ առանց իոնափոխանակային սորբցիա-դեսորբցիա փուլի կիրառման, քանի որ սինթեզված ամինաթթուները թթվային հիդրոլիզատից անմիջապես նստում են բյուրեղների տեսքով:

(S)- α -պրոպարգիլալանինի կոմպլեքսին (3) Կարբեր արիլբրոմիդների Սոնոգաշիրայի քրոս-համակցման ռեակցիայի արդյունքները

№	Արիլբրոմիդ (ա-զ)	Արգասիք կոմպլեքս		Նպատակային ամինաթթու · HCl			
		№	Ելք* (%)	Բանաձև	№	ee** (%)	Ելք* (%)
1.		6ա	75		7ա	99.8	72
2.		6բ	70		7բ	99.2	67
3.		6գ	65		7գ	99.5	65
4.		6դ	67		7դ	98.6	60
5.		6ե	69		7ե	99.8	63
6.		6զ	63		7զ	98.8	64

*Քիմիական ելքը որոշվել է ըստ անջատված արգասիքի քանակության: **Էնանտիոմերային ավելցուկը ըստ քիրալային PLCP անալիզի կազմում է 98-99%:

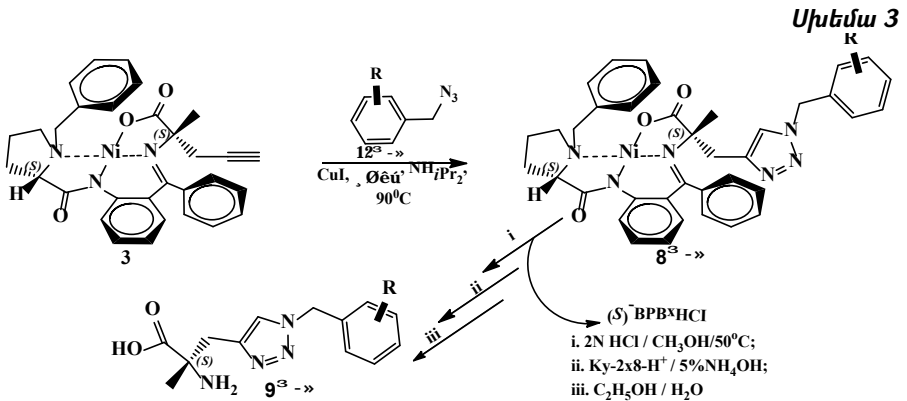
Արդյունքում սինթեզվել են կողմնային ռադիկալում ացետիլենային կամրջակով կապակցված տարաբնույթ տեղակալիչներով արոմատիկ օղակ պարունակող էնանտիոմերապես մաքուր α -տեղակալված (S)- α -ալանինի 6 նմանակ (7ա-զ) և դրանց համապատասխան կոմպլեքսները: Դրանց նույնականացումը և օպտիկական մաքրության որոշումը իրականացվել է ժամանակակից սպեկտրադիտական եղանակներով:

1.4. Կողմնային ռադիկալում տարաբնույթ տեղակալված 1,2,3-տրիագուլային օղակ պարունակող (S)- α -ամինաթթուների սինթեզ

Հետազոտվել է (S)- α -պրոպարգիլալանինի կոմպլեքսի (3) ամիաթթվային մնացորդի ծայրային ալկինային խմբի և բենզիլազիդների՝ ազիդոմեթիլբենզոլ (ա), 1-(ազիդոմեթիլ)-2-ֆտորբենզոլ (բ), 1-(ազիդոմեթիլ)-2-քլորբենզոլ (գ), 1-(ազիդոմեթիլ)-3-բրոմբենզոլ (դ) և 1-(ազիդոմեթիլ)-3-տրիֆտոր-մեթիլբենզոլ (ե), ազիդ-ալկինային քլիբ-համակցման ռեակցիան:

Լավագույն արդյունք արձանագրվել է 10 մոլ % կատալիզատորի (CuI) և 3 էկվիվալենտ դիզոպրոպիլամինի (հիմք) ներկայությամբ, դիօքսանի միջավայրում, 90°C տաքացման պայմաններում:

Առաջացած հիմնական (S,S)-դիաստերեոմեր կոմպլեքսների (8ա-ե) թթվային հիդրոլիզատից նպատակային ամինաթթուների (9ա-ե) անջատումն ու մաքրումը իրականացվել է ստանդարտ եղանակով՝ իոնափոխանակային սորբցիա-դեսորբցիա և բյուրեղացում ջրային էթանոլից:



Արդյունքում սինթեզվել են կողմնային ռադիկալում տարաբնույթ տեղակալիչներով 1,2,3-տրիագոլային օդակ պարունակող էնանտիոմերապես մաքուր α -տեղակալված (S)- α -ալանինի 5 նմանակ (9ա-ե) և դրանց համապատասխան կոմպլեքսները:

Աղյուսակ 3

(S)- α -պրոպարգիլալանինի կոմպլեքսին (3) փոսթեր բենզիլագիդրների քլիթ-համակցման ռեակցիայի արդյունքները

№	Բենզիլագիդ (ա-գ)	Արգասիք կոմպլեքս		Նպատակային ամինաթու			
		№	Ելք* (%)	Բանաձև	№	ee** (%)	Ելք* (%)
1.		8ա	85		9ա	98.8	66
2.		8բ	78		9բ	99.3	62
3.		8գ	69		9գ	98.9	60
4.		8դ	65		9դ	98.5	54
5.		8ե	63		9ե	99.2	52

*Քիմիական ելքերը որոշվել են ըստ արգասիքի (կոմպլեքսների կամ ամինաթուների) քանակության:
 **Էնանտիոմերային ավելցուկը որոշվել է քիրալային ԲԱՀՔ մեթոդով (ռեակցիոն խտանդողի քրոմատոգրաֆացումից հետո):

Աշխատանքի ընթացքում սինթեզված բոլոր ամինաթուները նոր են: Հետևաբար, դրանց բացարձակ կոնֆիգուրացիայի և օպտիկական մաքրության որոշման համար (R)-BPB քիրալային ռեագենտի նույնատիպ կառուցված գլիցինի և պրոպարգիլալանինի կոմպլեքսների կիրառմամբ, սույն աշխատանքի 1.2, 1.3 և 1.4 բաժիններում նկարագրված սխեմաներով սինթեզվել են 5ա-ը, 7ա-զ և 9ա-ե ամինաթուների (R)-էնանտիոմերները, որոնք քիրալային ԲԱՀՔ անալիզում օգտագործվել են որպես ստանդարտ:

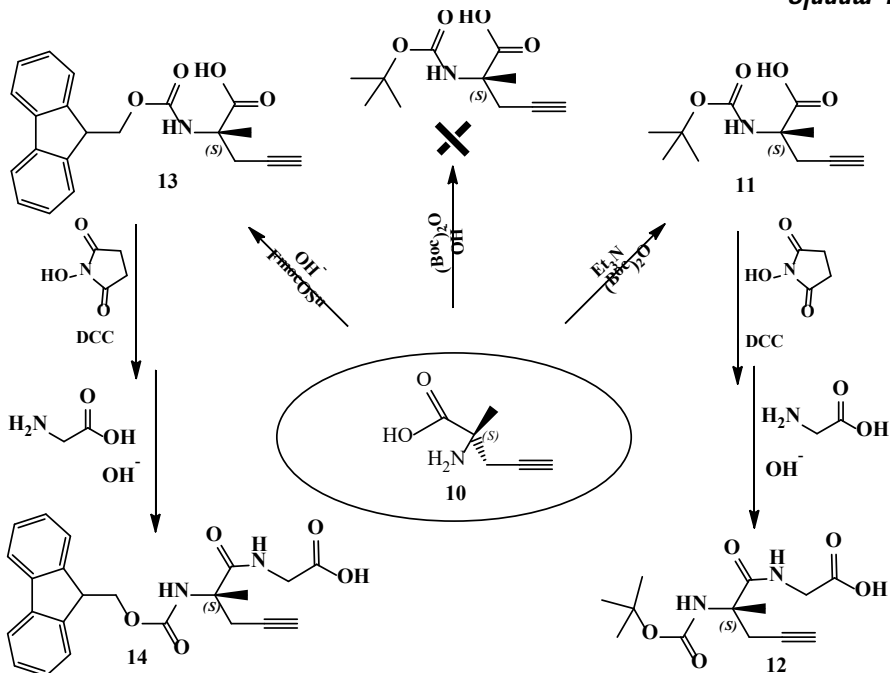
2. Պաշտպանված դիպեպտիդների սինթեզ

2.1. Չհագեցած ոչ սպիտակուցային ամինաթթուների հենքի վրա

Կենսաբանորեն և դեղաբանորեն պոտենցիալ ակտիվ նոր պեպտիդների սինթեզի համար որպես ամինո խմբի պաշտպանման տարբերակներ ընտրվել են Boc և Fmoc պաշտպանիչ խմբերը, իսկ որպես կարբոքսիլային խմբի ակտիվացման տարբերակ՝ ակտիվացված էսթերների եղանակը:

Հետազոտվել են N-պաշտպանված (S)- α -պրոպարգիլ- α -ալանինի (**10**) և սինթեզված **7ա-զ** ամինաթթուների ներառմամբ դիպեպտիդների սինթեզի ռեակցիաները՝ տարբեր լուծիչների (դիօքսան, CH_2Cl_2 , γ -ԼՍՍՕ), հիմքերի (NaOH , KOH , NaHCO_3) և ջերմաստիճանային պայմաններում:

Միտնա 4



Fmoc-պաշտպանված չհագեցած ամինաթթուների ներառմամբ դիպեպտիդների սինթեզն ընթանում է համեմատաբար ավելի հեշտ և քանակական ելքերով:

Արդյունքում սինթեզվել են N-պաշտպանված α,α -երկտեղակալված ոչ սպիտակուցային ամինաթթուներ (**11,13,15**) և դրանցից կազմված **3** նոր դիպեպտիդ (**12,14,16**), որոնք անջատվել են միջավայրից և նստեցվել էթիլացետատ/հեքսան լուծիչների խառնուրդից:

Աղյուսակ 4

Գլիցինի հետ *N*-պաշտպանված (*S*)- α,α -երկտեղակալված ոչ սպիրակուցային ամինաթթուների կոնդենսման արդյունքները

№	ՈՍԱ №	N-պաշտպանված ՈՍԱ		Ելք* (%)	Դիպեպտիդ		Ելք* (%)
		Բանաձև	№		Բանաձև	№	
1.	10		11	82		12	70
2.	10		13	80		14	72
3.	7ա		15	75		16	68

ՈՍԱ՝ ոչ սպիրակուցային ամինաթթու: *Քիմիական ելքը որոշվել է ըստ արգասիքի (պաշտպանված ամինաթթու կամ դիպեպտիդ) քանակությամբ:

Վերջիններիս կառուցվածքը հետազոտվել և պարզաբանվել է ¹H-ՄՄՌ սպեկտրադիտական եղանակով:

Ելելով արձանագրված արդյունքներից, ատենախոսական աշխատանքի հետագա փուլերում α,α -երկտեղակալված ոչ սպիրակուցային ամինաթթուների համար որպես *N*-պաշտպանիչ խումբ ընտրվել է Fmoc խումբը, իսկ β -տեղակալված (*S*)-ալանինի ածանցյալների համար՝ Boc խումբը և սինթեզն իրականացվել է նախկինում մշակված մեթոդների համաձայն:

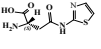
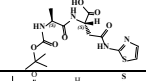
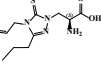
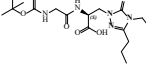
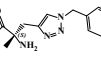
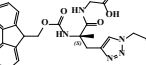
2.2. Հետերոցիկլիկ տեղակալված ոչ սպիրակուցային ամինաթթուների հենքի վրա

Հետազոտվել են կողմնային ռադիկալում տարաբնույթ հետերոցիկլիկ խմբեր պարունակող ոչ սպիրակուցային α -ամինաթթուների (**5ա,բ,է, 17, 9ա**) ներառմամբ պաշտպանված դիպեպտիդների սինթեզի ռեակցիաները սենյակային ջերմաստիճանում: Արդյունքում սինթեզվել են գրականության մեջ չնկարագրված *N*-պաշտպանված **5** դիպեպտիդ (**18-22**)՝ բարձր քիմիական ելքերով:

Աղյուսակ 5

Հետերոցիկլիկ ոչ սպիրակուցային ամինաթթուների ներառմամբ դիպեպտիդների սինթեզի արդյունքները

№	Սպիրակուցային ամինաթթու	Ոչ սպիրակուցային ամինաթթու		Դիպեպտիդ		
		Բանաձև	№	Բանաձև	№	Ելք* (%)
1.	N-t-BOC-(S)-Ala		5ա		18	74
2.	N-t-BOC-(S)-Ala		5բ		19	82

№	Սպիտակուցային ամինաթթու	Ոչ սպիտակուցային ամինաթթու		Դիպեպտիդ		
		Բանաձև	№	Բանաձև	№	Ելք* (%)
3.	N-t-BOC-(S)-Ala		5է		20	90
4.	N-t-BOC-Gly		17		21	70
5.	Gly		9ա		22	80

*Քիմիական ելքը որոշվել է ըստ արգասիք դիպեպտիդի քանակության: 17 ամինաթթուն սինթեզվել է նախկինում:

Սինթեզված պեպտիդների (18-22) կառուցվածքը նույնականացվել է ¹H-ՄՄՌ սպեկտրադիտական եղանակով:

3. Սինթեզված նոր միացությունների որոշ կենսաբանական հատկությունների ուսումնասիրություն

3.1. Չհագեցած խմբերով ոչ սպիտակուցային ամինաթթուների և պեպտիդների ազդեցությունը կոլագենազի ակտիվության վրա

Իրականացվել է կոլագենազի ակտիվության վրա սինթեզված ոչ սպիտակուցային ամինաթթուների (9ա-գ,10) և դրանցից կազմված պեպտիդների (12,14,16) ազդեցության *in vitro* ուսումնասիրություն:

Հետազոտված բոլոր միացություններն էլ որոշակիորեն արգելակել են կոլագենազի ակտիվությունը, սակայն առավել ակտիվ են 9բ, 9գ, 14 և 16 միացությունները, որոնք կարող են հանդիսանալ են կոլագենազ ֆերմենտի պոտենցիալ արգելակիչներ և թիրախ դառնալ նոր դեղերի կառուցվածքային բաղադրիչների նախագծման համար:

3.2. Հետերոցիկլիկ ոչ սպիտակուցային ամինաթթուների և պեպտիդների ազդեցությունը

• գրամ բացասական մանրէների աճի վրա

Ուսումնասիրվել է սինթեզված հետերոցիկլիկ ոչ սպիտակուցային ամինաթթուների (5ա-գ,ը) և պեպտիդների (18,19) ազդեցությունը գրամ բացասական մանրէների հետևյալ ներկայացուցիչների աճի վրա՝ *Escherichia coli* DH5a, *Citobacter freundii* 62, *Ervinia species* և *Salmonella typhimurium* G-38: Հակամանրէային ակտիվությունը գնահատվել է ըստ աճի արգելակման գոտու տրամագծի:

Հետազոտված միացություններից 5ա և 5բ ամինաթթուները և դրանցից կազմված 18 և 19 դիպեպտիդները ճնշում են նշված բոլոր գրամ բացասական

մանրէների աճը: Ընդ որում, առավել բարձր ճնշող ազդեցություն է նկատվում դիպեպտիդների դեպքում:

- **գրամ դրական մանրէների և կաթնաթթվային բակտերիաների աճի վրա**

Ընտրված ոչ սպիտակուցային ամինաթթուների (**5ա-գ,ը**) և պեպտիդների (**18,19**) հակամանրէային ակտիվության սկրինինգն իրականացնելու նպատակով, որպես թեստ կուլտուրաներ օգտագործվել են գրամ դրական մանրէների *Brevibacterium Flavum E531*, *Bacillus species* (թերմոֆիլ), *Corinebacterium glutamicum 191* և ԿԹԲ-ների *Lactobacillus rhamnosus BTK20-12*, *Enterobacterium faecium KՅ-5* շտամները:

Հետազոտված միացություններից միայն **5բ** ամինաթթուն և դրանից կազմված **19** դիպեպտիդը ճնշում են նշված գրամ դրական կուլտուրաների աճը: Իսկ ԿԹԲ-ների թեստ կուլտուրաների աճի վրա ճնշող ազդեցություն են թողնում բոլոր հետազոտված միացությունները՝ բացառությամբ **5ա** և **5բ** ամինաթթուների և դրանցից կազմված **18** և **19** պեպտիդների:

3.3. Տրիպտոֆանի և թիամինի օղակ պարունակող ոչ սպիտակուցային ամինաթթուների և պեպտիդների ազդեցությունը սնկերի աճի վրա

Սինթեզված ոչ սպիտակուցային ամինաթթուների (**9ա-ե, 5է, 17**) և պեպտիդների (**20-22**) ազդեցությունը սնկերի վրա ուսումնասիրելու նպատակով, որպես թեստ կուլտուրաներ ընտրվել են *Aspergillus versicolor 12134*, *Aspergillus flavus 10567*, *Aspergillus candidus 10711*, *Alternaria altenata 8126*, *Ulocladium botrytis 12027*, *Aurobasidium pullulans 8269* շտամները:

Հետազոտված միացություններից **9ա-ե** և **5է** ոչ սպիտակուցային ամինաթթուները և **20-22** դիպեպտիդները ցուցաբերել են նշված սնկերի աճը ճնշող հատկություն և կարող են կիրառվել պոտենցիալ հակասնկային ակտիվությամբ օժտված պատրաստուկների արտադրական գործընթացներում:

Այսպիսով, սինթեզված ամինաթթուների և պեպտիդների կենսաբանական հետազոտությունների արդյունքում պարզվել է, որ դրանցից 4-ը հանդիսանում են կոլագենազ ֆերմենտի արգելակիչներ, 4-ը՝ օժտված են հակամանրէային, իսկ 9-ը՝ հակասանկային ազդեցությամբ՝ ընտրված մանէաբանական մոդելի շրջանակներում:

ԵԶՐԱԿԱՑՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐ

1. Հետազոտվել է գլիցինի և (S)-BPB քիրալային օժանդակ ռեագենտի Շիֆի հիմքի նիկելային կոմպլեքսի ամինաթթվային մնացորդի էլեկտրաֆիլ C_α-ակրիլման ռեակցիան տարաբնույթ հետերոցիկլիկ տեղակալված ակրիլալոգենիդներով: Սինթեզվել են β դիրքում հետերոցիկլիկ տեղակալված (S)-α-ալանինի էնանտիոմերապես հարստացված նոր նմանակներ:
2. Ուսումնասիրվել է (S)-α-պրոպարգիլալանինի կոմպլեքսի ամինաթթվային մնացորդի ծայրային ակրինային խմբի փոխազդեցությունը բրոմբենզոլների հետ՝ ըստ Սոնոգաշիրայի քրոս-համակցման ռեակցիայի: Ցույց է տրվել, որ չտեղակալված բրոմբենզոլի դեպքում ռեակցիայի ելքը առավելագույնն է և այն նվազում է էլեկտրոնակցեպտոր տեղակալիչներ ներմուծելիս: Սինթեզվել են կողմնային ռադիկալում ացետիլենային կամրջակով կապակցված տարաբնույթ տեղակալիչներով արոմատիկ օղակ պարունակող էնանտիոմերապես մաքուր α-տեղակալված (S)-α-ալանինի նմանակներ:
3. Իրականացվել է (S)-α-պրոպարգիլալանինի կոմպլեքսի ամինաթթվային մնացորդի ծայրային ակրինային խմբի և տարբեր տեղակալիչներ պարունակող բենզիլազիդների միջև քլիք-համակցման ռեակցիան: Ցույց է տրվել, որ չտեղակալված բենզիլազիդի դեպքում ռեակցիայի ելքը առավելագույնն է, իսկ արոմատիկ օղակում հալոգեն տեղակալիչի առկայության պարագայում այն նվազում է: Սինթեզվել են կողմնային ռադիկալում տարաբնույթ տեղակալիչներով 1,2,3-տրիազոլային օղակ պարունակող էնանտիոմերապես մաքուր α-տեղակալված (S)-α-ալանինի նմանակներ:
4. α,α-Երկտեղակալված ոչ սպիտակուցային ամինաթթուների հենքի վրա դիպեպտիդների սինթեզի համար մշակվել է NH₂ խմբի պաշտպանման արդյունավետ մեթոդ:
 - Հետազոտվել են α-դիրքում պրոպարգիլային և տրիազոլային խմբեր պարունակող էնանտիոմերապես մաքուր (S)-α-ամինաթթուների ներառմամբ դիպեպտիդների սինթեզի ռեակցիաները՝ աստիճանական պեպտիդային սինթեզի ակտիվացված էսթերների մեթոդի կիրառմամբ:
 - Սինթեզվել են α-դիրքում պրոպարգիլային և տրիազոլային խմբեր պարունակող գլիցինի N-Fmoc պաշտպանված դիպեպտիդներ:
 - Իրականացվել են հետերոցիկլիկ տեղակալիչներ պարունակող էնանտիոմերապես մաքուր (S)-α-ամինաթթուների ներառմամբ դիպեպտիդների ստացման ռեակցիաները: Սինթեզվել են N- Boc պաշտպանված դիպեպտիդներ:
5. Իրականացվել է չհագեցած ոչ սպիտակուցային ամինաթթուների և դրանցից կազմված դիպեպտիդների կենսաբանական հատկությունների *in vitro* հետազոտություն:
 - Ցույց է տրվել, որ (S)-α-(4-մեթիլֆենիլ)պրոպարգիլ-α-ալանինը, (S)-α-(3,4-դիֆտորֆենիլ)պրոպարգիլ-α-ալանինը, N-ֆլուորեն-9-իլ-մեթօքսիկարբոնիլ-

(S)- α -պրոպարգիլ- α -ալանիլզվիցինը և N-ֆլուորեն-9-իլ-մերօքսիկարբոնիլ-(S)- α -ֆենիլպրոպարգիլ- α -ալանիլզվիցինը կոլագենագի արգելակիչներ են:

- Ուսումնասիրվել է սինթեզված հետերոցիկլիկ տեղակալված ոչ սպիտակուցային ամինաթթուների և պեպտիդների ազդեցությունը պայմանական ախտածին գրամ դրական, գրամ բացասական մանրէների, տարբեր սնկերի և կաթնաթթվային բակտերիաների թեստ կուլտուրաների նկատմամբ:
- Պարզվել է, որ տետրահիդրոբենզոթիոֆենային օղակ պարունակող ոչ սպիտակուցային ամինաթթուները ցուցաբերում են ընդհանուր կամ ընտրողական հակամանրէային ազդեցություն, իսկ թիազոլային և տրիազոլային օղակ պարունակող ոչ սպիտակուցային ամինաթթուները ունեն բարձր հակամանրէային ազդեցություն: Տույց է տրվել նաև, որ այդ ամինաթթուները պեպտիդների կազմում ցուցաբերում են առավել բարձր հակամանրէային ակտիվություն:

Ատենախոսության թեմայով հրատարակված աշխատանքների ցուցակ

1. А.С. Сагиян, **Е.И. Акопян**, А.В. Геолчанян, С.А. Дадаян, Е.Г. Пароникян, А.С. Норавян, Г.А. Паносян Энантиоселективный синтез новых 4,5,6,7–тетрагидробензотиофенсодержащих аналогов (S)- α -аланина. *Хим. журн. Армении.* **2010**, Т. 63, № 3, с. 340-348.
2. **Е.И. Акопян** Энантиоселективный синтез новой гетероциклически замещенной (S)-2-амино-3-(5-карбокси-2-фурил)пропионовой кислоты. *Хим. журн. Армении.* **2011**, Т. 64, № 3, с. 361-366.
3. А.С. Сагиян, **Е.И. Акопян**, А.В. Геолчанян, С.А. Дадаян, Г.А. Паносян, Е.Г. Пароникян, А.С. Норавян, Энантиоселективный синтез новых замещенных 5,5-диметил-4,7-дигидротиенопирансодержащих аналогов (S)- α -аланина. *Хим. журн. Армении.* **2012**, Т. 65, № 1, с. 60-68.
4. **Е.И. Акопян.** Синтез новых дипептидов с использованием 4,5,6,7-тетрагидробензотиофенсодержащих аналогов (S)- α -аланина. *Хим. журн. Армении.* **2019**, Т. 72, № 1-2, с. 150-158.
5. Т. Н. Sargsyan, Yu. M. Danghyan, S. M. Jamgaryan, E. A. Gyulumyan, N. S. Khachaturyan, S. A. Gevorgyan, **H.I. Hakobyan**, Z. Z. Mardiyan and A. S. Saghyan. Synthesis of N-tert-butylloxycarbonylglycyl-(S)-b-[4-allyl-3-propoyl-5-thioxo-1,2,4-triazol-1-yl]- α -alanine dipeptide and study of its antifungal effect. *Chem. Jour. of Armenia.* **2019**, v. 72, № 4, p. 495-501.
6. **H. Hakobyan**, Z. Mardiyan, N. Khachatryan, S. Gevorgyan, S. Jamgaryan, E. Gyulumyan, Y. Danghyan, T. Sargsyan, A. Saghyan. Synthesis of (S)-alanyl-(S)- β -(thiazol-2-ylcarbonyl)- α -alanine, dipeptide containing it and *in vitro* investigation of the antifungal activity. *FARMACIA.* **2022**, v. 70, 6, p. 1148-1154.
7. A.S. Saghyan, **H.I. Hakobyan**, S.A. Dadayan, Ye.G. Paronikyan, A.S. Noravyan // Asymmetric synthesis of beta-heterocycle substituted analogs of (S)-alpha-

alanine// International Conference “Chemistry of nitrogen containing heterocycles” (CNCH-2012), Kharkov, Ukraine, November 12-16, 2012. Book of Abstracts, 0-35.

8. A.S. Saghyan, **H.I. Hakobyan**, S.A. Dadayan, Ye.G. Paronikyan, A.S. Noravyan // Asymmetric synthesis of beta-heterocycle substituted analogs of (S)-alpha-alanine// Modern state of biotechnological developments and ways of commercialization, Yerevan, Armenia, September 11-12, 2012, p.40.

АКОПЯН ЕГИНЕ ИВАНОВНА

СИНТЕЗ И ИССЛЕДОВАНИЕ ЭНАНТИОМЕРНО ОБОГАЩЕННЫХ НЕБЕЛКОВЫХ АМИНОКИСЛОТ И ПЕПТИДОВ, СОДЕРЖАЩИХ НЕНАСЫЩЕННЫЕ И ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИЕ ГРУППЫ В БОКОВОЙ ЦЕПИ

РЕЗЮМЕ

Диссертационная работа посвящена синтезу ранее неописанных в литературе оптически активных небелковых α -аминокислот и пептидов, содержащих ненасыщенные и гетероциклические группы в боковой цепи и исследованию их биологических свойств.

В результате реакции электрофильного C_{α} -алкилирования аминокислотного остатка комплекса никеля основания Шиффа хирального вспомогательного реагента (S)-BPB с глицином были синтезированы новые энантиомерно обогащенные аналоги (S)- α -аланина с гетероциклическим замещением в β -положении.

Показано, что при осуществлении реакции кросс-сочетания Соногаширы выход реакции в случае незамещенного бромбензола максимален.

Показано, что при реакции азид-алкинового клик-сочетания в случае незамещенного бензилазида выход реакции максимален.

Разработан эффективный метод защиты NH_2 -группы для синтеза дипептидов на основе α, α -дизамещенных небелковых аминокислот. Синтезированы дипептиды глицина, содержащие пропаргильные и триазольные группы в α -положении.

Путем включения энантиомерно чистых (S)- α -аминокислот, содержащих гетероциклические заместители, методом ступенчатого синтеза пептидов с активированным эфиром, были синтезированы потенциально активные N-трет-бутоксикарбонил (Boc)защищенные дипептиды.

Таким образом, в данной диссертационной работе было синтезировано **19** новых энантиомерно обогащенных (S)- α -аминокислот и **8** новых биологически активных дипептидов, содержащих ненасыщенные и гетероциклические группы

в боковой цепи, а также 17 промежуточных комплексов и 2 N-защищенные небелковые аминокислоты, структура и абсолютная конфигурация которых исследована и установлена физико-химическими методами анализа (^1H - и ^{13}C -ЯМР, элементный анализ и хиральные ВЭЖХ анализы, поляриметрические измерения и т.д.). Полученные небелковые аминокислоты и пептиды прошли биологический скрининг. Четыре из полученных аминокислот - (S)- α -(4-метилфенил)пропаргил- α -аланин, (S)- α -(3,4-дифторфенил)пропаргил- α -аланин, N-флуорен-9-ил-метоксикарбонил-(S)- α -пропаргил- α -аланилглицин и N-флуорен-9-ил-метоксикарбонил-(S)- α -фенилпропаргил- α -аланилглицин проявили ингибирующую активность к ферменту коллагеназы; четыре другие - (S)- β -(3-карбамоил-4,5,6,7-тетрагидробензотиофен-2-илкарбамоил)- α -аланин, (S)- β -(3-циано-4,5,6,7-тетрагидро-бензотиофен-2-ил-карбамоил)- α -аланин, N-трет-бутоксикарбонил-(S)-аланил-(S)- β -(3'-карбамоил-4,5,6,7-тетрагидробензотиофен-2-ил-карбамоил)- α -аланин и N-трет-бутоксикарбонил-(S)-аланил-(S)- β -(3'-циано-4,5,6,7-тетрагидробензотиофен-2-ил-карбамоил)- α -аланин проявили полное или выборочное противобактериальное воздействие, но не подавили рост молочнокислых бактерий, а остальные девять - (S)- α -метил- β -(1-(бензил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)- α -аланин, (S)- α -метил- β -(1-(2-фторбензил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)- α -аланин, (S)- α -метил- β -(1-(2-хлорбензил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)- α -аланин, (S)- α -метил- β -(1-(3-бромбензил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)- α -аланин, (S)- α -метил- β -(1-(3-трифторметилбензил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)- α -аланин, N-трет-бутоксикарбонил-(S)-аланил-(S)- β -(3'-карбамоил-4,5,6,7-тетрагидробензотиофен-2-илкарбамоил)- α -аланин, N-трет-бутоксикарбонил-(S)-аланил-(S)- β -(3'-циано-4,5,6,7-тетрагидробензотиофен-2-ил-карбамоил)- α -аланин, N-трет-бутоксикарбонил-(S)-аланил-(S)- β -(тиазол-2-ил-карбамоил)- α -аланин и N-трет-бутоксикарбонилглицил-(S)- β -(4-аллил-3-пропил-5-тиоксо-1,2,4-триазол-1-ил)- α -аланин оказали высокое противогрибковое воздействие.

Разработанные методы получения небелковых аминокислот и пептидов могут быть внедрены в малотоннажную опытно-производственную установку НПЦ «Армбиотехнология» ГНКО НАН РА, а синтезированные новые потенциально активные небелковые α -аминокислоты и пептиды, содержащие в боковой цепи гетероциклические и ненасыщенные группы, в дальнейшем могут найти применение в фармацевтике, биотехнологии, биохимии и других областях.

Экспериментальная часть работы осуществлена в лабораториях Синтеза аминокислот и пептидов, Биотехнологии пробиотиков и Экологической безопасности, а также в Центре бактериального депонирования НАН РА Научно-производственного центра «Армбиотехнология».

Основные положения диссертации изложены в 6 научных статьях и в 2 тезисах международных конференций.

SYNTHESIS AND STUDY OF ENANTIOMERICALLY ENRICHED NON-PROTEIN AMINO ACIDS AND PEPTIDES CONTAINING UNSATURATED AND HETEROCYCLIC GROUPS IN THE SIDE CHAIN

SUMMARY

The thesis is devoted to the synthesis of previously not described in the literature optically active non-protein α -amino acids and peptides containing unsaturated and heterocyclic groups in the side chain and to the investigation of their biological properties.

As a result of the electrophilic C_{α} -alkylation reaction of the amino acid residue of the Schiff base nickel complex of the chiral auxiliary reagent (*S*)-BPB with glycine, new enantiomerically enriched analogs of (*S*)- α -alanine with heterocyclic substitution at the β - position were synthesized.

It was shown that in the Sonogashira cross-coupling reaction, the reaction yield was maximum in the case of unsubstituted bromobenzene.

It was shown that in the case of unsubstituted benzyl azide during the azide-alkyne click-coupling reaction, the yield of the reaction was maximum.

An efficient Fmoc method for the protection of the NH_2 group was developed for the synthesis of dipeptides based on α,α -disubstituted non-protein amino acids. Glycine dipeptides containing propargyl and triazole groups in α -position were synthesized.

Potentially active *N*-tert-butoxycarbonyl (Boc) protected dipeptides were synthesized by incorporating enantiomerically pure (*S*)- α -amino acids containing heterocyclic substituents using the activated ester method of stepwise peptide synthesis.

Thus, in this thesis, **19** new enantiomerically enriched (*S*)- α -amino acids and **8** new biologically active dipeptides containing unsaturated and heterocyclic groups in the side chain, as well as **17** intermediate complexes and **2** *N*-protected non-protein amino acids were synthesized. Their structure and absolute configuration were investigated and established by physicochemical methods of analysis (1H - and ^{13}C -NMR, elemental analysis and chiral HPLC analysis, polarimetric measurements, etc.). The obtained non-protein amino acids and peptides passed biological screening: four of them - (*S*)- α -(4-methylphenyl)propargyl- α -alanine, (*S*)- α -(3,4-difluorophenyl)propargyl- α -alanine, *N*-fluoren-9-yl-methoxycarbonyl-(*S*)- α -propargyl- α -alanyl-glycine and *N*-fluoren-9-yl-methoxycarbonyl-(*S*)- α -phenyl-propargyl- α -alanyl-glycine showed inhibitory activity against collagenase enzyme, four others - (*S*)- β -(3-carbamoyl-4,5,6,7-tetrahydrobenzothiophen-2-yl-carbamoyl)- α -alanine, (*S*)- β -(3-cyano-4,5,6,7-tetrahydrobenzothiophen-2-yl-carbamoyl)- α -alanine, *N*-tert-butoxycarbonyl-(*S*)-alanyl-(*S*)- β -(3'-carbamoyl-4,5,6,7-tetrahydrobenzo-thiophen-2-yl-carbamoyl)- α -alanine and

N-tert-butoxycarbonyl-(S)-alanyl-(S)-β-(3'-cyano-4,5,6,7-tetrahydrobenzothiophen-2-yl-carbamoyl)-α-alanine exhibited complete or selective antibacterial effect, but did not inhibit the growth of lactic acid bacteria, and nine - (S)-α-methyl-β-(1-(benzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)-α-alanine, (S)-α-methyl-β-(1-(2-fluorobenzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)-α-alanine, (S)-α-methyl-β-(1-(2-chlorobenzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)-α-alanine, (S)-α-methyl-β-(1-(3-bromobenzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)-α-alanine, (S)-α-methyl-β-(1-(3-trifluoromethylbenzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)-α-alanine, N-tert-butoxycarbonyl-(S)-alanyl-(S)-β-(3'-carbamoyl-4,5,6,7-tetrahydrobenzothiophen-2-yl-carbamoyl)-α-alanine, N-tert-butoxycarbonyl-(S)-alanyl-(S)-β-(3'-cyano-4,5,6,7-tetrahydrobenzothiophene-2-yl-carbamoyl)-α-alanine, N-tert-butoxy-carbonyl-(S)-alanyl-(S)-β-(thiazol-2-yl-carbamoyl)-α-alanine, and N-tert-butoxy-carbonyl-glycyl-(S)-β-(4-allyl-3-propyl-5-thioxo-1,2,4-triazol-1-yl)-α-alanine had high antifungal activity.

In the future, the developed methods for obtaining non-protein amino acids and peptides can be implemented at the small-tonnage pilot plant of the SPC "Armbiotechnology" NAS RA, and the synthesized new potentially active non-protein α-amino acids and peptides containing heterocyclic and unsaturated groups in the side chain can later be applied in pharmaceuticals, biotechnology, biochemistry and other fields.

The experimental part of the work was carried out in the Laboratory of Amino Acids and Peptides Synthesis, Laboratory of Probiotics Biotechnology, Laboratory of Ecological Safety and the Microbial Deposition Center of the National Academy of Sciences of the RA "Armbiotechnology".

The basic provisions of the thesis are presented in 6 research papers and 2 abstracts at International Conferences.

