

ԱՆՅՈՒՄԱՅԻՆ ՇԱՐՔԻ ՄԵՏԱՂՆԵՐԻ ԿՈՄՊԼԵՔՍ
ՄԻԱՅՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ ՕԳՏԱԳՈՐԾՈՒՄԸ ՈՉ ՍՊԵՏԱԿՈՒՑԱՅԻՆ
ԱՄԻՆԱԹՈՒՆԵՐԻ ԱՄԻՄԵՏՐԻԿ ՄԻՆԹԵԶՄԱՆ ՌԵԱԿՑԻԱՆԵՐՈՒՄ
Ա.Է. Ավետիսյան, Ս.Զ. Սադյան
 քիմիայի ամբիոն

Վերջին տարիներին անցումային շարքի մետաղների կոմպլեքս միացությունները լայնորեն օգտագործվում են ոչ սպիտակուցային R- և S-բացարձակ կոնֆիգուրացիայով տարբեր α-ամինաթթուների ասիմետրիկ սինթեզում: Այդ կոմպլեքսներում ատոմների, ինչպես նաև ատոմական խմբերի դասավորվածությունը և տարածական փոխազդեցությունները ստեղծում են այնպիսի միկրոշրջապատ, որտեղ ռեակցիան ընթանում է մեծ արագությամբ և ապահովվում է նրա ասիմետրիկ ընթացքը:

Ոչ սպիտակուցային ամինաթթուները և նրանց ածանցյալները լայնորեն օգտագործվում են սննդարդյունաբերության [1,2], անասնաբուժության և բույնաբուժության [3,4], բժշկության ու դեղագործության [5] և գիտության ու տեխնիկայի այլ յունգավառներում [5-7]:

Հարկ է նշել, որ ամինաթթուները մեծամասամբ ֆիզիոլոգիալես ակտիվ են միայն օպտիկապես ակտիվ էնանտիոմերների ձևով: Դրա համար խիստ կարևորվում է նրանց ասիմետրիկ սինթեզը: Գոյություն ունեն էնանտիոմերային մաքուր ամինաթթուների ստացման երեք մեթոդներ.

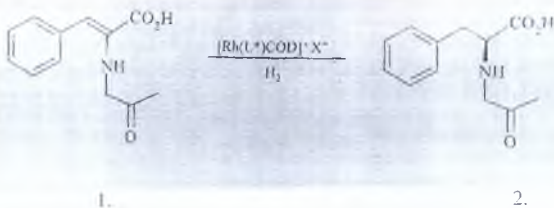
- ռացեմատային խառնուրդի տրոհում:
- բնական քիրալային ամինաթթուների փոխարկում:
- ասիմետրիկ սինթեզ:

Վերջինս պատկանում է նպատակային էնանտիոմերի ստացման ամփոփական սինթեզին. որի արդյունքում էնանտիոմերի առաջացման ելքը կարող է հասնել 100%: Ընդհանրապես ասիմետրիկ սինթեզի իրականացման համար նախ ստանում են քիրալային կենտրոն պարունակող ռեագենա կամ կատալիզատոր:

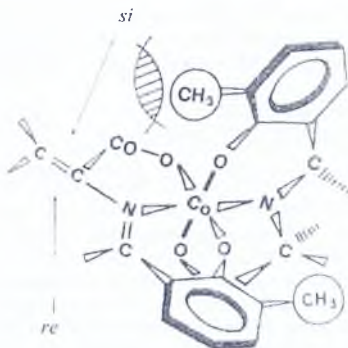
Վերջին տարիներին հատկապես անցումային շարքի մետաղներիկոմպլեքս միացությունները լայնորեն օգտագործվում են ոչ սպիտակուցային R- և S-բացարձակ կոնֆիգուրացիայով տարբեր α-ամինաթթուների ասիմետրիկ սինթեզում համար: Այդ նպատակով ստացվել է ուսումնասիրվել են կոբալտի(III), պղնձի(II), ալյումինի(III), երկաթի(III) և այլ մետաղների կոմպլեքս միացություններ:

Բավականին մանրամասն ուսումնասիրված են Co³⁺-իոնի հետ սպիցիլալդեհիդի կամ նրա ածանցյալների (3-մերկալսպիցիլալդեհիդի և 7-մերկալսպիցիլալդեհիդի) ու Z- և E-դեհիդրոամինակարագաթթվի Շիֆի հիմքերի առաջացրած քիրալային օգտադրիկ կոմպլեքսները [8]: Այդ կոմպլեքսներին քիոլների միացման օրինակի վրա իրականացվել է 2L-, 3L-ալլո-5-մերկ-5-ֆենիլցիստեինի ասիմետրիկ սինթեզը ցածր ստերեոսեյեկտիվությամբ (է.մ.~50%): Սինթեզի ցածր ստերեոսեյեկտիվության պատճառը, հավանաբար, Շիֆի հիմքի հարթության si դիրքից դեհիդրոամինակարագաթթվային ֆրագմենտի բավականին բույլ է կրանավորում է հարևան տրիդենտատային լիգանդի սալցիլալդեհիդի մնացորդի կողմից (նկար 1):

Որպես կատալիզատորներ օգտագործելով քիրալային ֆուֆինային միացությունների առաջացրած կոմպլեքսները Rh(II) և Rh(I) իոնների հետ, Ա. Կազանը և գործընկերները ասիմետրիկ հիդրոգենացման հիմնարար հետազոտություններ կատարեցին: Դեհիդրոամինաթթուների էնանտիոսեյեկտիվ հիդրման դասական օրինակ է α-ացետամիդադարչնաթթվի (1) փոխարկումը ֆենիլալանինի (2): Ռեակցիան կատալիզվում է Վիլկինսոնի մոդիֆիկացրած կատալիզատորով [9].



Որտեղ L^* = քիրալային զիֆոսֆին
 COD= 1,5-ցիկլոօկտադիեն
 $X = ClO_4, BF_4, PF_6, CF_3SO_3$

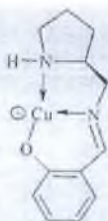


Նկար 1. 3-մերիլտալիցիլալդեհիդի և դեհիդրոտամինադաբաթվի Շիֆֆի հիմքի հետ Co^{3+} խոնի առաջացրած կոմպլեքսում դեհիդրոտամինաթթվի մնացորդի $C=C$ կապին միացման տարածական խոչընդոտները

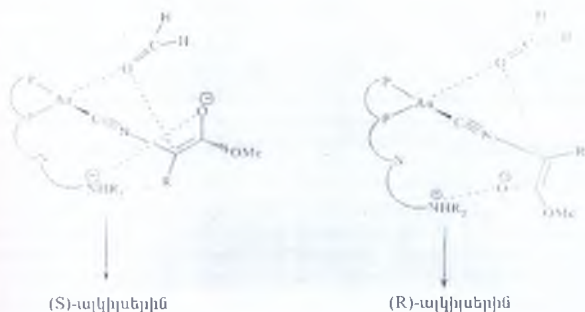
*)-ա օպտիկապես ակտիվ ամինաթթուների ստացման ամենաարդյունավետ պրոցեսներից մեկն է, որի համար էլ կիրառվում է արդյունաբերության մեջ: Ընդ որում, բարձր կատալիտիկ ակտիվություն դիտվում է հիմնականում կատիոնային $Rh(I)$ -կոմպլեքսների համար, որտեղ որպես իսկալիս օգտագործվել են ClO_4 , BF_4 , CF_3SO_3 , PF_6 ոչ ասոցված իոններ [10]:

Նկարագրված $\Lambda - \beta_2 - [Co-(R,R-L^*)(\Delta-Pro)]Cl(ClO_4) \cdot H_2O$ կոմպլեքսում դեհիդրալդոլինի հիդրման մեթոդ, որի ժամանակ ստացվում է $\Lambda - \beta_2 - [Co-(R,R-L^*)(R)-Pro]_2(ClO_4)_2 \cdot 2H_2O$ ($R,R-L^* = (S)-Pro$), (ClO_4)₂ դիաստերեոմերային կոմպլեքսների խառնուրդ, որից դիաստերեոմերների բաժանումից և հիդրոլիզից հետո, անջատվել են պրոլինի մաքուր էնանտիոմերները ($L^* = N,N$ -բիս (2-պիկոլիլ)-1R,2R-դիամինացիկլոհեքսան) [11]:

Շիֆֆի կիմքերում գլխինի և արամինի էնանտիոմերկախվ ակլիպցմամբ ամինաթթուների ապիմերիկ սինթեզի համար օգտագործվել են պղնձի քիրալային խեղատները [12, 13].

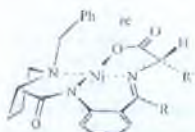


Ալդեհիդների հետ իզոցիանացետատների ալդոլային տիպի ռեակցիայի միջոցով β -հիդրօքսի- α -ամինաթթուների և նրանց ածանցյալների ստերեոսեղեկտիվ սինթեզի համար որպես կատալիզատորներ օգտագործվել են քիրալային ֆերոցենիլֆոսֆինային լիգանդների հետ ոսկու առաջացրած կոմպլեքս միացությունները [14]: $[\text{Au}(\text{c-C}_6\text{H}_{11}\text{NC})_2]\text{BF}_4\text{-L}$ կոմպլեքսով կատալիզվող ասիմետրիկ ալդոլային ռեակցիայի անցումային վիճակի հիպոթեզային մոդելը պատկերված է 2 նկարում: Այդ մոդելի համաձայն, քիրալային լիգանդը խելատացված է ոսկու հետ ֆոսֆորի 2 ատոմներով, իսկ իզոցիանացետատները CN-խմբով: Իզոցիանացետատի էնոլատի և ալդեհիդի միջև ձգողությունը նպաստում է ոսկու խոնի գլխավոր կոորդինացիոն սֆերայի հետ թքվածնի ատոմի օգնությամբ ալդեհիդի միացմանը: Սետադի մեկ կոորդինացիոն սֆերայում լիգանդի, ալդեհիդի և էնոլատի եռկոորդինացվածությունը անհրաժեշտ է ալդոլային կոնդենսացման ռեակցիայի ասիմետրիկ ընթացքի համար: Այդ սխեմայով սինթեզվել են տարբեր α -ալկիլսերիններ և նրանց ածանցյալներ: Նման ձևով կարելի է օգտագործել համապատասխան իզոցիանացետատներ:



Նկար 2. (S)- և (R)-ալկիլսերինների առաջացման ասիմետրիկ ալդոլային ռեակցիայի անցումային վիճակի հիպոթեզային մոդելները:

(S)- α -ամինաթթուների ասիմետրիկ սինթեզի բնագավառում հետաքրքիր են Յու.Ն.Բեյրկունի և գործընկերների աշխատանքները: Նրանք օգտագործել են (S)-պրոլինի քիրալային ամիդի և գլիցինի ու ալանինի Շիֆի հիմքի հետ Ni(II) խոնի առաջացրած հսկայ-քառակուսային կոմպլեքսը [15-20].

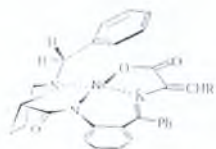


Այդ չեզոք կոմպլեքսը բավականին կայուն է և օժտված է ամինաթթվային ֆրագմենտի բարձր CH-թթվայնությամբ, լուծվում է օրգանական լուծիչներում (CHCl_3 , CH_3COCH_3) և գործնականորեն չի լուծվում ջրային միջավայրում, որը հեշտացնում է նրանց անջատումը ռեակցիոն խառնուրդներից: Կոմպլեքսում մետաղի կենտրոնական իոնը կոորդինացված է խոնացված կարբոքսիլ և ամիդային խմբերով, և պիրոլիդոնային ֆրագմենտի ու Շիֆֆի հիմքի ազոտի ատոմներով: Խելատային օղակները աղավաղված են և N-բենզիլպրոլինային ֆրագմենտի ֆենիլային խումբը Շիֆֆի հիմքի հարթության re կողմից էկրանավորում է ամինաթթվային ֆրագմենտներին, որը և ապահովում է բարձր էնանտիոսեλεκտիվությունը ամինաթթվային ֆրագմենտների ակտիլացման ժամանակ:

Գլիցինի ֆրագմենտի դեպրոտոնացման և կարբանիոնին էլեկտրոֆիլների միացման արդյունքում ստացվել են (S)-բացարձակ կոնֆիգուրացիայով տարբեր α -ամինաթթուների կոմպլեքսներ: Կոմպլեքսների բայթայումից հետո ստացվել են օպտիկապես ակտիվ տարբեր (S)-ամինաթթուներ, օրինակ ալանին, ֆենիլալանին, α -մեթիլալանին և այլն [15, 16, 21, 22]:

Գլիցինի կոմպլեքսը որպես CH-թթու, օգտագործվել է նաև արդյալին կոնդենսացման ռեակցիաներում տարբեր β -հիդրօքսի- α -ամինաթթուների ստացման համար [23, 24]:

β -տեղակալված (S)- և (R)- α -ամինաթթուների ասիմետրիկ սինթեզի բնագավառում յուրօրինակ են Ա. Ս. Սադյանի և գործընկերների աշխատանքները, որոնք հիմնված են որպես էլեկտրոֆիլ դեհիդրոամինաթթվային սինթեզման ագենտ (S)- կամ (R)-պրոլինի քիրալային ամիդի հետ դեհիդրոալանինի և դեհիդրոամինակարագաթթվի Շիֆֆի հիմքի Ni^{2+} իոնի հարթ քառակուսային կոմպլեքսների օգտագործման վրա [25-35].

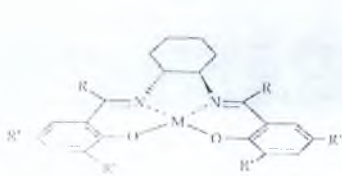


(S)-պրոլինի կոմպլեքս



(R)-պրոլինի կոմպլեքս

Այդ չեզոք կոմպլեքսները բավականին կայուն են և օժտված են դեհիդրոամինաթթվային ֆրագմենտի $\text{C}=\text{C}$ կրկնակի կապի բարձր էլեկտրոֆիլությամբ: Բարձր էնանտիոսեλεκտիվ էֆեկտների առկայությունը այդ կոմպլեքսներում, ապահովում են դեհիդրոամինաթթվային մնացորդին նուկլեոֆիլ միացման բարձր ստերեոսեλεκտիվությունը ($\sim 90\%$): Ամինաթթուների ասիմետրիկ սինթեզի բնագավառում վերջին հաջողություն կարելի է համարել որպես արդյունավետ քիրալային կատալիզատորներ, (1R,2R)- կամ (1S,2S)-[N,N-բիս-(2-հիդրօքսիբենզիլ)ուրեյն]-1,2-դիամինադիկլոհեքսանի հետ անցումային շարքի մետաղների քիրալային կոմպլեքսները (3) [36,37].

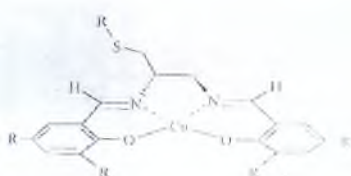


3.

որտեղ $\text{Me}=\text{Cu}$, Ni

$\text{R}=\text{H}, \text{CH}_3$

$\text{R}'=\text{H}, t\text{-Bu}$



4.

որտեղ $\text{R}=\text{H}, t\text{-Bu}$

Ամինաթթուների ասիմետրիկ կատալիտիկ սինթեզի ռեակցիաներում հաջող էին նաև պղնձի իոնի, մնան ձևով կառուցված կոմպլեքսները (4), որոնք ցիկլոհեքսիլ մնացորդի փոխարեն պարունակում են քիրալային 1,2-դիամիններ ստացված S-տեղակալված ցիստիններին: Այդ կատալիզատորի ներկայությամբ իրականացվել է α -մեթիլֆենիլալանինի և α -ալանինի ասիմետրիկ կատալիտիկ սինթեզը 78-85% ստերեոսելեկտիվությամբ [38, 39].

Ամփոփում

Այսպիսով, անցումային շարքի մետաղների կոմպլեքս միացություններն ունեն լավ կազմակերպված կոորդինացիոն երկրաչափություն և ամուր կառուցվածք, մետաղ-լիգանդ ամուր կապեր և համապատասխանաբար լիգանդափոխանակման դանդաղ արագություն, որոնց շնորհիվ էլ հաջողությամբ օգտագործվում են ամինաթթուների էնանսիոսելեկտիվ սինթեզի համար: Այդ մետաղների նշված կոմպլեքսները ծավալուն կառուցվածքներ են: Նրանցում ատոմների, ինչպես նաև ատոմական խմբերի դասավորվածությունը և տարածական փոխազդեցությունները կարողանում են, մի կողմից, ստեղծել այնպիսի միկրոշրջապատ, որտեղ ռեակցիան ընթանում է մեծ արագությամբ, մյուս կողմից, ապահովել ռեակցիայի ասիմետրիկ ընթացքը:

Ներկայումս շարունակվում են նոր, առավել արդյունավետ կատալիզատորների և մոդիֆիկացված քիրալային ռեագենտների որոնումները:

Резюме

Комплексы переходных металлов имеют металл-лиганд прочные связи, хорошо организованную координационную геометрию и прочную структуру. Поэтому они с успехом используются в энантиоселективном синтезе небелковых аминокислот. В этих комплексах пространственные взаимодействия и расположения атомов, а так же атомных групп, с одной стороны создают такое микроокружение, где реакция протекает с большой скоростью, с другой — обеспечивают асимметрическое протекание реакции.

В настоящее время продолжают поиски новых более эффективных катализаторов и модифицированных реагентов для асимметрического синтеза небелковых аминокислот.

Գրականություն

- 1.Беликов В. М. Аминокислоты, их химический синтез и применение. Вестник АН СССР, 1973, с. 33.
- 2.Котова Г. А., Волкова М. В. Тезисы докладов III Всесоюзного совещания по аминокислотам. г. Ереван, 1984, с. 3-4
- 3.Ottenheim J. H.- Eur. Int. Conf. of amino acid fortification of prefein foods., 1969, pp.446-449
- 4.Химический состав пищевых продуктов. /Под ред. Покровского А. А., М., Пищевая промышленность, 1977.
- 5.Сафонов Э. Н., Беликов В. М. Успехи химии. 1974, т. 43, No 9, с. 1575 — 1603
- 6.Strube M., Hoyback R., Jeschkeit H., Hoffmann S.-Wiss. Z. M.-Luther-Univ. Halle-Wittenberg. Marth.-Naturwiss. R., 1985, Bd. 34, No 5, p. 17-30.
- 7.Садовникова М. С., Беликов В. М. Успехи химии. 1978 г., т. 47, с. 357-383
- 8.Саяян А. С. Кандидатская диссертация., Москва, 1987
- 9.Kagan H. B., Sasaki M.- Optically active Phosphines. Preparation, Uses, and Chiroptical Properties in The Chemistry of Organophosphorus Compounds. /Ed. Hartley F. R.-J. Wiley and Sons, New York, 1990, v. 1, pp. 52-102
- 10.O'Reilly N. J., Derwin W. S., Lin H. C. Synthesis, 1990, pp. 550-556
- 11.Ewan F. Birse, Peter A. Williams-Inorganica Chemica Acta., 1088, v. 148, pp. 63-69.
- 12.Белоконов Ю. Н., Малеев В. И., Савельева Т. Ф., Гарбалинская Н. С., Саноровская М. Б., Бахмутов В. И., Беликов В. М. Изв. АН СССР, сер. хим., 1989, т. 3, сс. 631-635

- 13.Белоко́нь Ю. Н., Мале́ев В. И., Видинская С. О., Сапоровская М. Б., Цыря́ткин В. А., Беликов В. М.-Изв. АН СССР, сер. хим., 1991, сс.126-134
- 14.Sawamuro M. and Ito Y.- Chem. Rev., 1992, v.92,pp. 857-871
- 15.Belokon' Yu. N., Bakhmutov V. I., Chernoglasova N. I., Kochetkov K. A., Vitt S. V., Garbalinskaja N. S., Belikov V. M.-J. Chem. Soc., Perkin Trans I, 1988, pp. 305-312
- 16.Belokon' Yu. N., Chernoglasova N. I., Kochetkov K. A., Garbalinskaja N. S., Belikov V. M.- J. Chem. Soc. Chem. Commun., 1985, pp.171-172
- 17.Soloshonok V. A., Belikov V. M., Kuzmina N. A., Maleev V. I., Svistunova N. Yu., Solodenko V. A., Kukhar V. P.-J. Chem. Soc., Perkin Trans I,1992, pp.1525-1529
- 18.Belokon' Yu. N., Bulychev A. G., Ryzhov M. G., Vitt S. V., Batsanov A. S., Struchkov Yu. T., Bakhmutov V. I., and Belikov V. M.- J. Chem. Soc., Perkin Trans I. 1986, pp. 1865-1986.
- 19.Belokon' Yu. N., Bulychev A. G., Pavlov B. A., Fedorova E. B., Tsyriapkin V. A., Bakhmutov V. I., and Belikov V. M.- J. Chem. Soc., Perkin Trans I. 1988, pp. 2075-2083.
- 20.Belokon' Yu. N., Bulychev A. G., Vitt S. V., Struchkov Yu. T., Batsanov A. S., Timofeeva T. V., Tsyrypkina V. A., Ryzhov M. G., Lysova L. A., Bakhmutov V. I., and Belikov V. M. – J. Am. Chem. Soc., 1985, v.107,pp. 4252-4259.
- 21.Белоко́нь Ю. Н., Черноглазова Н. И., Гарбалинская Н. С., Сапоровская М. Б., Кочетков К. А., Беликов В. М.- Изв. АН СССР, сер. хим.,1986. No 10,сс. 2340-2342
- 22.Белоко́нь Ю. Н., Черноглазова Н. И., Гарбалинская Н. С., Кочетков К. А., Беликов В. М.- Тезисы докладов I Республиканского совещания по асимметрическим реакциям, Батуми. 1986. с. 20.
- 23.Soloshonok V. A., Avilov D. V., Kukhar V. P.- Tetrahedron: Asymmetry, 1995,v.6. No 7, pp. 1741-1756
- 24.Soloshonok V. A., Kukhar V. P., Galushko S. V., Svistunova N. Yu., Avilov D. V., Kuzmina N. A., Raevski N. I., Struchkov Yu. T., Pysarevski A. P. and Belokon Yu. N.-J. Chem. Soc., Perkin Trans I. 1993,pp 3143-3155.
- 25.Белоко́нь Ю. Н., Джамгарян С. М., Сагян А. С., Иванов А. С., Беликов В. М.- Изв. АН СССР, сер. хим. 1988. No 7,сс. 1617-1624.
- 26.А.с. СССР No 1337385. Белоко́нь Ю. Н., Джамгарян С. М., Беликов В. М., Каграманян С. Р. (1987).
- 27.Сагян А. С., Джамгарян С. М., Григорян Г. Л., Аветисян А. Э., Каграманян С. Р., Григорян С. К., Белоко́нь Ю. Н. Арм. хим. журнал. 1993. т. 46, No 1-2,сс. 75-81.
- 28.Сагян А. С., Аветисян А. Э., Джамгарян С. М., Джилаван Л. Р., Гюлумян Э. А., Тараров В. И., Григорян С. К.,Белоко́нь Ю. Н. Хим журнал Армении, 1996. т. 49, No 1-3,сс. 153-157.
- 29.Сагян А. С., Аветисян А. Э., Джамгарян С. М., Джилаван Л. Р., Даниелян Л. Б., Григорян С. К., Белоко́нь Ю. Н., Ученые записки ЕрГУ, 1996, No 2(185), сс.48-52.
- 30.Сагян А. С., Аветисян А. Э., Джамгарян С. М., Гюлумян Э. А., Даниелян Л. Л., Григорян С. К.,Белоко́нь Ю. Н., Хим. журнал Армении, 1996. т.49, No 1-3, сс. 146-152.
- 31.Sagyan A. S., Djamgaryan S. M., Novsepyan G. Ts., Avetisyan A. E., Grigoryan S. K., Belokon' Yu. N., International Symposium "Amino Acids and Derivatives", 1996, p. 75 (Grodno).
- 32.Сагян А. С., Джамгарян С. М.,Белоко́нь Ю. Н., Аветисян А. Э., Бахмутов В. И.,Стручков Ю. Т., Хим. журнал Армении. 1996. т. 49, No1-3, сс. 82-93.
- 33.Сагян А. С., Аветисян А. Э., Джамгарян С. М., Джилаван Л. Р., Гюлумян Э. А., Тараров В. И., Григорян С. К., Белоко́нь Ю. Н., Ученые записки ЕрГУ, 1997, No 1(186).
- 34.Сагян А. С., Аветисян А. Э., Джамгарян С. М., Джилаван Л. Р., Гюлумян Э. А., Григорян С. К., Кузьмина Н. А., Орлова С. А., Иконников Н. С., Ларичев В. С., Тараров В. И., Белоко́нь Ю. Н., Изв. РАН, сер. хим., No3, сс. 504-507, март. 1997
- 35.Sagyan A. S., Avetisyan A. E., Djamgaryan S. M., Djilavyan L. R., Gyulumyan E. A., Grigoryan S. K., Kuzmina N. A., Orlova S. A., Ikonnikov N. S., Larichev V. S., Tararov V. I., and Belokon' Yu. N., Russian Chemical Bulletin, Vol 46, No3, March, 1997, pp. 483-486.
- 36.Belokon' Yu.N., Green B., Ikonnikov N. S., North M. and Tararov V. J.- Tetrahedron Lett., 1999. v.40, pp. 8147-8150
- 37.Belokon' Yu. N., North M., Kubliski V. S., Ikonnikov N. S., P. E. Krasik and Maleev V. J.- Tetrahedron Lett., 1999, v. 40, pp. 6105-6108
- 38.Сагян А. С., Арутюнян С. Р., Аветисян А. А., Белоко́нь Ю. Н., Норт М. Химическая наука Армении на пороге XXI века. Сборник тезисов, 2000, с. 17 (г. Ереван).
- 39.А. с. РА No P20020074. Сагян А. С., Геолчанян А. В., Белоко́нь Ю. Н. (2002).