

ՀԱՅԱՍՏԱՆԻ ՀԱՆՐԱՊԵՏՈՒԹՅԱՆ
ԳԻՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ ԱԶԳԱՅԻՆ ԱԿԱԴԵՄԻԱ
ՕՐԳԱՆԱԿԱՆ ԵՎ ԴԵՂԱԳՈՐԾԱԿԱՆ ՔԻՄԻԱՅԻ
ԳԻՏԱՏԵԽՆՈԼՈԳԻԱԿԱՆ ԿԵՆՏՐՈՆ

ԵԳԱՆՅԱՆ ՏԻԳՐԱՆ ՀԱՅԿԻ

**ԱԶՈՒՆՆԵՐԻ ՀԵՆՔԻ ՎՐԱ ՆՈՐ ԱՍԻՄԵՏՐԻԿ ՕՐԳԱՆՈԿԱՏԱԼԻԶՈՐԴՆԵՐԻ
ՍԻՆԹԵԶ ԵՎ ԴՐԱՆՑ ԿԱՏԱԼԻՏԻԿ ԱԿՏԻՎՈՒԹՅԱՆ ՈՐՈՇՈՒՄ**

Բ.00.03-«Օրգանական քիմիա» մասնագիտությամբ
քիմիական գիտությունների թեկնածուի
գիտական աստիճանի հայցման ատենախոսության

Ս Ե Ղ Մ Ա Գ Ի Ր

ԵՐԵՎԱՆ – 2025

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

ЕГАНЯН ТИГРАН АЙКОВИЧ

**СИНТЕЗ НОВЫХ АСИММЕТРИЧЕСКИХ ОРГАНОКАТАЛИЗАТОРОВ НА ОСНОВЕ
АЗОЛОВ И ОПРЕДЕЛЕНИЕ ИХ КАТАЛИТИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ**

А В Т О Р Е Ф Е Р А Т

диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук по специальности
02.00.03 – "Органическая химия"

ЕРЕВАН – 2025

Ատենախոսության թեման հաստատվել է Երևանի պետական համալսարանի քիմիայի ֆակուլտետի գիտական խորհրդում

Գիտական ղեկավար՝

քիմ. գիտ. թեկնածու, դոցենտ

Գալստյան Արմեն Սուրենի

Պաշտոնական ընդդիմախոսներ՝

քիմ. գիտ. դոկտոր, պրոֆեսոր

Մարկոսյան Աշոտ Իշխանի

քիմ. գիտ. թեկնածու

Հարությունյան Արփինե Սաշայի

Առաջատար կազմակերպություն՝

ՀՀ ԳԱԱ «Հայկենսատեխնոլոգիա» ԳԱԿ

Ատենախոսության պաշտպանությունը կայանալու է 2025 թ. հուլիսի 28-ին ժամը 15⁰⁰-ին ՀՀ ԳԱԱ Օրգանական և դեղագործական քիմիայի գիտատեխնոլոգիական կենտրոնում գործող Քիմիայի 010 մասնագիտական խորհրդի նիստում (0014, ք. Երևան, Ազատության պող. 26):

Ատենախոսությանը կարելի է ծանոթանալ ՀՀ ԳԱԱ ՕԴՔ ԳՏԿ-ի գրադարանում:
Սեղմագիրն առաքված է 2025 թ. հունիսի 27-ին:

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



Ն.Գ Հորոսյան

Тема диссертации утверждена ученым советом факультета химии Ереванского государственного университета

Научный руководитель:

кандидат хим. наук, доцент

Գալստյան Արմեն Սուրենովիչ

Официальные оппоненты:

доктор хим. наук, профессор
кандидат хим. наук

Մարկոսյան Աշոտ Իշխանովիչ
Արությունյան Արփինե Տաշաևնա

Ведущая организация:

НПЦ «Армбиотехнология» НАН РА

Защита диссертации состоится 28-ого июля 2025 г. в 15⁰⁰ часов на заседании специализированного совета 010 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 27-ого июня 2025 г.

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



Ն.Գ.Օբոсяն

ՆԵՐԱԾՈՒԹՅՈՒՆ

Աշխատանքի արդիականությունը: Կենսաբանորեն ակտիվ միացությունների զգալի մասը պարունակում է քիրալ կենտրոններ, և սովորաբար, դրանց հնարավոր ստերեոիզոմներից միայն մեկն է ցուցաբերում ցանկալի ակտիվությունը: Այդ պատճառով օպտիկապես մաքուր միացությունների սինթեզը կարևոր և արդիական խնդիր է ժամանակակից օրգանական քիմիայում, և այդ ուղղությամբ տարվող աշխատանքներն ունեն մեծ գիտական հետաքրքրություն:

Ասիմետրիկ օրգանակատալիզորդները ֆերմենտների և մետաղական կատալիզորդների նկատմամբ ունեն մի շարք առավելություններ: Ֆերմենտները լավ արդյունքներ չեն ցուցաբերում ֆիզիոլոգիականից տարբերովի պայմաններում՝ ոչ ջրային միջավայրերում, բարձր և ցածր ջերմաստիճաններում և այլն: Միևնույն ժամանակ դրանց ստացումը ծախսատար է, իսկ կիրառությունը՝ խիստ սպեցիֆիկ: Դրանք աշխատում են միայն մեկ սուբստրատի համար, հետևաբար ունեն սահմանափակ կիրառելիություն: Մետաղական կատալիզորդների թերությունը դրանց տոքսիկությունն է: Դրանց նույնիսկ հետքային քանակներով աղտոտված վերջանյութերի օգտագործումն որպես դեղանյութեր կարող է բերել անդառնալի հետևանքների: Վերջանյութերում այդ հետքային քանակներից մաքրումը թանկարժեք և բարդ գործընթաց է: Մեկ այլ թերություն է դրանց զգայունությունը օդի կամ խոնավության նկատմամբ, ինչը բերում է օգտագործման ու պահպանման լրացուցիչ դժվարությունների: Այսպիսով, օրգանոկատալիզորդների կիրառումն ավելի նպատակահարմար է և՛ գիտական, և՛ արդյունաբերական նախագծեր իրականացնելիս:

Վերջին տասնամյակներում մի շարք հետազոտողներ նախագծել և ասիմետրիկ սինթեզում փորձարկել են 1,2,3- և 1,2,4-տրիազոլային օղակ պարունակող օրգանոկատալիզորդներ, որոնք օգտագործվում են համակցման, ցիկլման, Ֆրիդել-Կրաֆտսի, կարբոնիլ խմբի α -դիրքի տեղակալման և այլ տիպի ասիմետրիկ կատալիտիկ ռեակցիաներ իրականացնելիս:

Օքսիրանները տարբեր կառուցվածքի օրգանական միացությունների ստացման ամենահարմար ելանյութերից են: Դրանց փոխազդեցությունը տարբեր նուկլեոֆիլների հետ բերում է ցիկլի ռեգիո- և ստերեոսելեկտիվ բացումով տարբեր կառուցվածքների օպտիկապես ակտիվ միացությունների ստացման: Դրանցից են քիրալ դիոլները, ամինոսպիրտները, β -լակտամները, օքսազոլիդինոնները և այլն: Օքսիրանները հանդիսանում են շատ բնական միացությունների մաս և ունեն մեծ կիրառություն՝ գիտության և արդյունաբերության տարբեր բնագավառներում: Դարգենսի ռեակցիան լայնորեն օգտագործվում է օքսիրանների ստացման համար:

Հաշվի առնելով Դարգենսի ռեակցիայի կարևորությունը սինթետիկ քիմիայում, ինպես նաև L -պրովինի հենքով կատալիզորդների արդյունավետությունը, դրա հենքով պոտենցիալ նոր կատալիզորդների սինթեզը և փորձարկումը ասիմետրիկ Դարգենսի ռեակցիայում հեռանկարային և գիտականորեն հետաքրքիր ուղղություն է, որը կարող է նպաստել օրգանական քիմիայի ժամանակակից և արագ զարգացող ուղղություններից մեկի՝ ասիմետրիկ օրգանոկատալիզի առաջընթացին:

Աշխատանքի նպատակը և խնդիրները: Աշխատանքի նպատակն է L -պրովինի հենքով սինթեզել տրիազոլային օղակ պարունակող միացություններ, որոնք կարող են ցուցաբերել օրգանոկատալիտիկ հատկություններ, մասնավորապես Դարգենսի

ասիմետրիկ ռեակցիայում, և փորձարկել դրանք: Հայտնի է, որ Դարզենսի ռեակցիայում կիրառվող ասիմետրիկ կատալիզորդները բարձր էնանտիոսելեկտիվություն են ապահովում միայն սպեցիֆիկ սուբստրատների դեպքում կամ այնպիսի պայմաններում, որ դրանց ապահովումը արդյունաբերական մասշտաբով ծախսատար է, մասնավորապես՝ ցածր ջերմաստիճանում: Հետևաբար կա խնդիր, սինթեզելու այնպիսի միացություններ, որոնք էֆեկտիվ կլինեն ստանդարտ պայմաններում և լայն տիրույթի սուբստրատների համար:

Գիտական նորույթը: Մշակվել է ամինից 1,2,3-տրիազոլի ստացման երկու քիմ ռեակցիաները մեկ անոթում «քիմ առ քիմ» մեթոդով իրականացնելու ռազմավարություն, որը ավելի բարձր ելք է ապահովում:

Հիմնվելով ռենտգենկառուցվածքային անալիզում միացություններից մեկի ասիմետրիկ կենտրոնի կոնֆիգուրացիայի և իր նմանակների ECD սպեկտրների նույնատիպության վրա, առաջարկվել է նյութերի կոնֆիգուրացիայի որոշման նոր մեթոդ: Առաջարկված մեթոդի ճշգրտությունը հաստատվել է ստացված միացություններից մեկի երկու հնարավոր կոնֆիգուրացիաների խառնուրդի HPLC անալիզի մեթոդով բաժանման արդյունքում:

Անուղղակի ճանապարհով ցույց է տրվել, որ դիաստերեոմերները ունեն տարբեր լուսակլանման գործակիցներ, այդ պատճառով HPLC մեթոդով ստացված պիկերի մակերեսների հարաբերությամբ դրանց դիաստերեոմերային ավելցուկի հաշվարկը ճշգրիտ չէ:

Լ-պրոլինի հենքով սինթեզված 1,2,4-տրիազոլները և դրանց սինթեզի միջանկյալ որոշ նյութեր հանդիսանում են Դարզենսի ռեակցիայի օրգանոկատալիզորդներ, որոնք ապահովում են 99%-ից ավելի էնանտիոմերային ավելցուկ:

Աշխատանքի կիրառական նշանակությունը: Ստացված միացություններից մի քանիսը հանդիսանում են բարձր արդյունավետությամբ օրգանոկատալիզորդներ՝ Դարզենսի ռեակցիայի համար, որը ունի կիրառական մեծ նշանակություն՝ կենսաբանորեն և դեղաբանորեն ակտիվ միացությունների սինթեզում: Արդյունաբերական տեսանկյունից շատ կարևոր է, որ այդպիսի ռեակցիաները ընթանան հասանելի պայմաններում, չպահանջեն էներգիայի մեծ ծախս՝ օրինակ սառեցման համար, և աշխատեն լայն սպեկտրի սուբստրատների համար: Առաջարկվող մեթոդը ապահովում է ռեակցիայի բարձր էնանտիոսելեկտիվություն, և իրականացման պարզ ու հարմար պայմաններ:

Աշխատանքում առաջարկված կորելացիոն գործակցի հաշվարկման բանաձևը, որը նախատեսված է դիաստերեոմերային ավելցուկի ճշգրիտ որոշման համար, հնարավորություն է տալիս ստանալ դիաստերեոմերների խառնուրդի իրական հարաբերությունը HPLC մեթոդով:

Հրատարակությունները: Ատենախոսական աշխատանքի արդյունքները ամփոփված են 4 գիտական հոդվածների և 2 թեզիսների տեսքով:

Աշխատանքի փորձարկումը: Ատենախոսական աշխատանքի հիմնական դրույթները ներկայացվել են 2 միջազգային գիտաժողովներում: Yeganyan T.H., Galstyan A.S., Ghochikyan T.V // Synthesis of (S)-3-(1-benzylpyrrolidin-2-yl)-5-(substitutedthio)-4-phenyl-4H-1,2,4-triazoles as a potential asymmetric catalysts for Sulfa-Michael reaction / 2022 / Advances in Synthesis and Complexing / Moscow / Russia: Yeganyan T.H., Petrosyan A.V.,

Harutyunyan M.A., Jilikyan A.A., Aghekyan H.A., Shahkhatuni A.A., Ayvazyan A.G., Samvelyan M.A., Ghochikyan T.V., Galstyan A.S. // Synthesis of potential asymmetric organocatalytic systems on the base of azoles / 2023 / «New Emerging Trends in Chemistry» Conference (NewTrendsChem-2023) / Yerevan / Armenia:

Ատենախոսական աշխատանքի կառուցվածքը: Ատենախոսական աշխատանքը շարադրված է համակարգչային շարվածքի 125 էջի վրա և կազմված է ներածությունից, գրական ակնարկից, արդյունքների ամփոփումից, փորձնական մասից, եզրակացություններից և օգտագործված գրականության ցանկից (83 հղում):

ԱՇԽԱՏԱՆՔԻ ՀԻՄՆԱԿԱՆ ԲՈՎԱՆԴԱԿՈՒԹՅՈՒՆԸ

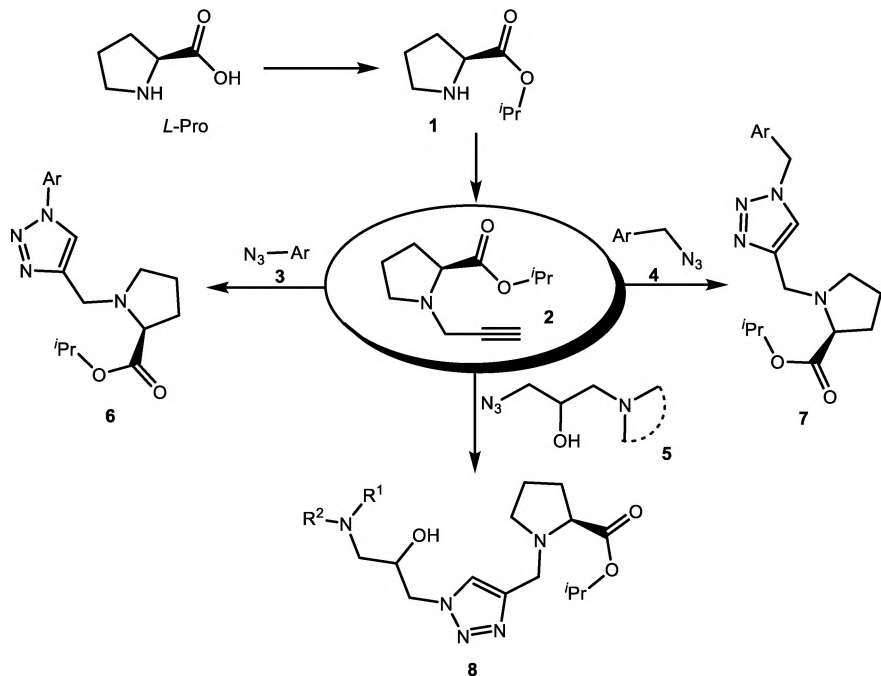
Տրիագոլների ասիմետրիկ կենտրոն պարունակող մի շարք ածանցյալներ օգտագործվում են որպես օրգանոկատալիզորդներ: Այդ պատճառով որոշվեց իրականացնել քիրալ կենտրոն պարունակող 1,2,3- և 1,2,4-տրիագոլների նոր ածանցյալների սինթեզ և ուսումնասիրել դրանց օրգանոկատալիտիկ ակտիվությունը, մասնավորապես՝ Դարզենսի ասիմետրիկ ռեակցիայում:

Կատալիտիկ պրոցեսում միջմոլեկուլային տարբեր տիպի փոխազդեցություններն ապահովելու և ուսումնասիրելու նպատակով նախագծվել են տարբեր ֆունկցիոնալ խմբեր պարունակող միացություններ, որոնք հնարավորություն կտան կատալիտիկ պրոցեսում ունենալ π - π փոխազդեցություններ, ջրածնական կապեր, շարժուն և կոշտ կառուցվածքներ, որոնց ճիշտ համադրությունը թույլ կտա ունենալ լրացուցիչ կոնֆորմացիոն արգելակումներ և բարձրացնել ռեակցիայի ստերեոսեlettիվությունը:

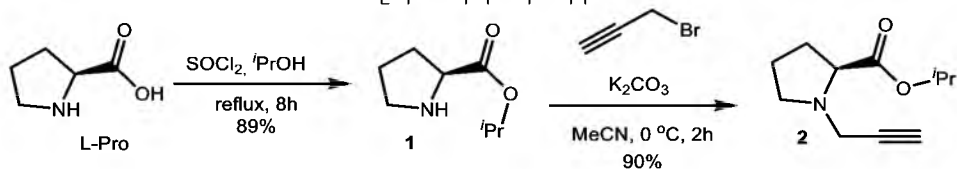
1: 1,2,3-տրիագոլների նոր ածանցյալների սինթեզ:

Հաշվի առնելով, որ Դարզենսի ռեակցիայի ասիմետրիկությունն ապահովող կատալիզորդների շարքում հաճախ հանդիպում են ասիմետրիկ կենտրոն պարունակող պիրոլիդինի ածանցյալներ, քիչ քիմիայի մեթոդներով սինթեզվել են պիրոլիդինային օղակ և տարբեր ֆունկցիոնալ խմբավորումներ պարունակող 1,2,3-տրիագոլի ածանցյալներ (Գծապատկեր 1): Կոշտ կառուցվածք և π - π փոխազդեցություններ ապահովելու համար կիրառվել են տեղակալված արիլազիդներ, լաբիլ կառուցվածք և π - π փոխազդեցություններ ապահովելու համար կիրառվել են բենզիլ ազիդներ, իսկ ջրածնական կապեր առաջացնելու հնարավորությունը մեծացնելու համար կիրառվել են օրգանական ազիդներ որոնք պարունակում են երրորդային ամին և հիդրօքսիլ խմբեր:

L-պրոլինից նպատակային կառուցվածքների սինթեզի համար անհրաժեշտ է իրականացնել թթվային խմբի պաշտպանում, որի համար իրականացվել է L-պրոլինի իզոպրոպիլ էսթերի (1) ստացում: Ռեակցիան իրականացվել է իզոպրոպանոլի միջավայրում՝ փոխազդեցության մեջ է դրվել L-պրոլինը թիոնիլ քլորիդի հետ: Որպես միջանկյալ միացություն, առաջացել է քլորանհիդրիդ, որն էլ փոխազդել է իզոպրոպանոլի հետ՝ 89% ելքով առաջացնելով էսթեր: Նպատակային 1,2,3-տրիագոլների ստացման համար անհրաժեշտ է ելանյութերից մեկում ունենալ ծայրային $C\equiv C$ եռակի կապ: Այդ նպատակով ստացված էսթերը փոխազդեցության մեջ է դրվել պրոպարգիլ բրոմիդի հետ, ագետոնիտրիլի միջավայրում և 0°C-ում, որպես հիմք օգտագործվել է կալիումի կարբոնատ: Ռեակցիայի արդյունքում 90% ելքով անջատվել է համապատասխան N-պրոպարգիլ ածանցյալը (2) (Գծապատկեր 2):

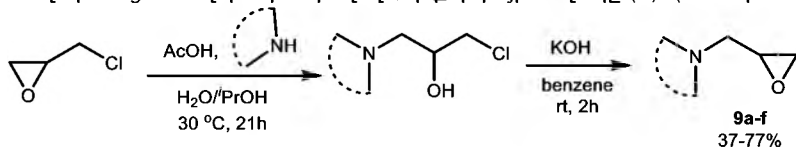


Գծապատկեր 1: *L*-պրոլինի հենքով ապինետրիկ կենտրոն պարունակող 1,2,3-տրիագլյուների ստացման ընդհանուր գծապատկեր:



Գծապատկեր 2: *N*-պրոպարգիլ-*L*-պրոլինի իզոպրոպիլ էսթերի ստացում:

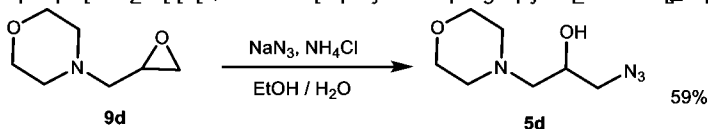
5 ազիդոսպիրտների շարքի սինթեզն իրականացնելու համար փորձարկվել են մի քանի մեթոդներ: Առաջին մեթոդով, սկզբնական փուլում էպիքլորիդրինը փոխազդեցության մեջ է դրվել համապատասխան ամինի հետ: Նուկլեոֆիլ միացման հետևանքով բացվել է էպօքսիդային օղակը և առաջացել համապատասխան միջանկյալ քլորիդրինը, որը, իր հերթին, կալիումի հիդրօքսիդի ազդեցությամբ ենթարկվել է դեհիդրոհալոգենացման՝ վերականգնելով էպօքսիդային օղակը (9): (Գծապատկեր 3):



Գծապատկեր 3: էպիքլորիդրինի և ամինների փոխազդեցություն:

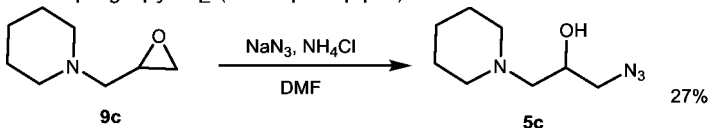
Ստացված *N*-(օքսիրան-2-իլմեթիլ)ամինները (9) հաջորդ փուլում գրականությունում նկարագրված եղանակներից մեկով ենթարկվել են ազիդացման՝ նատրիումի ազիդով,

էթանոլ/ջուր համակարգում եռացնելով, ամոնիումի քլորիդի ավելացմամբ (Գծապատկեր 4): Նշված մեթոդով հաջողվել է ստանալ միայն **5d** միացությունը՝ 59% ելքով:



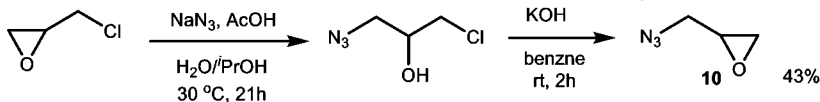
Գծապատկեր 4: **5d** միացության ստացում:

Էթանոլ/ջուր համակարգը դիմեթիլֆորմամիդով փոխարինելով հաջողվել է 27% ելքով ստանալ նաև **5c** միացությունը (Գծապատկեր 5):



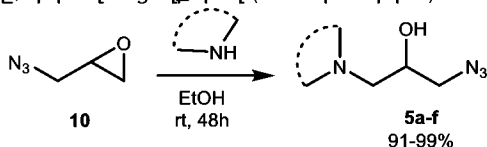
Գծապատկեր 5: **5c** միացության ստացում:

Քանի որ վերը նկարագրված մեթոդը չապահովեց բարձր ելքեր, որոշվել է սկզբում իրականացնել էպիքլորիդրինի ազիդացում՝ նատրիումի ազիդով, քացախաթթվի ավելացմամբ, ջուր/իզոպրոպանոլ համակարգում 21 ժամ խառնելով: Այնուհետև ստացված զանգվածը խտացվել է, ավելացվել բենզոլ, կալիումի հիդրօքսիդ և խառնվել ևս 2 ժամ (Գծապատկեր 6): Վերջնական **10** էպօքսիազիդը ստացվել է 43% ելքով:



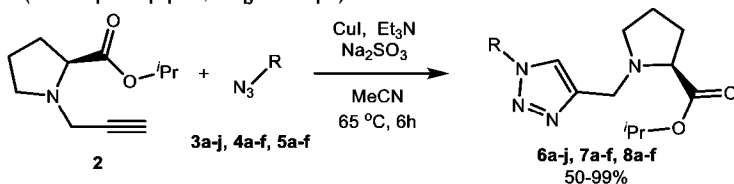
Գծապատկեր 6: Էպօքսիազիդի ստացում:

Ստացված **10** էպօքսիազիդը փոխազդեցության մեջ դնելով ամինների հետ՝ ստացվել են **5** ազիդոսպիրտները, գերազանց ելքերով (Գծապատկեր 7):



Գծապատկեր 7: **5** շարքի ազիդոսպիրտների ստացում **10** էպօքսիազիդից:

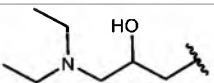
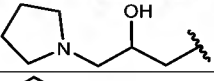
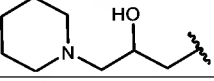
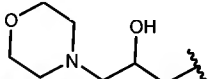
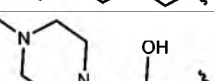
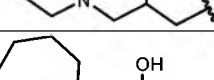
Այսպիսով, քիրալ կենտրոն պարունակող 1,2,3-տրիազոլների ստացման համար **2** միացությունը փոխազդեցության մեջ է դրվել ստացված ազիդների հետ: Ռեակցիայում, որպես կատալիզորդ օգտագործվել է պղնձի(I) յոդիդը, որպես հիմք՝ տրիէթիլամինը (Et_3N), իսկ նատրիումի սուլֆիտը ավելացվել է ռեակցիոն խառնուրդում առկա թթվածնի կլանման համար, որի արդյունքում կանխվում է կողմնակի ընթացող Գլազերի ռեակցիան: (Գծապատկեր 8, Աղյուսակ 1):



Գծապատկեր 8: 1,2,3-տրիազոլների ստացում քլիք ռեակցիայով:

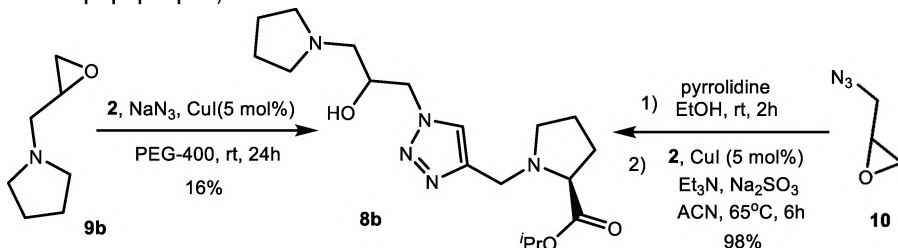
Աղյուսակ 1: Քլիք ռեակցիայով ստացված ասիմետրիկ կենտրոն պարունակող 1,2,3-տրիագոլների ելքեր:

Կոդ	R	Ելք, %
6a	Ph	50
6b	2-NO ₂ Ph	87
6c	3-NO ₂ Ph	73
6d	4-NO ₂ Ph	53
6e	2,3-diMePh	57
6f	2,4-diMePh	62
6g	2,5-diMePh	87
6h	2,6-diMePh	63
6i	3,4-diMePh	90
6j	3,5-diMePh	58
7a	Bn	55
7b	2-FBn	92
7c	2-ClBn	57
7d	3-ClBn	72
7e	4-ClBn	73
7f	3,4-diClBn	60

Կոդ	R	Ելք, %
8a		46
8b		95
8c		99
8d		62
8e		96
8f		99

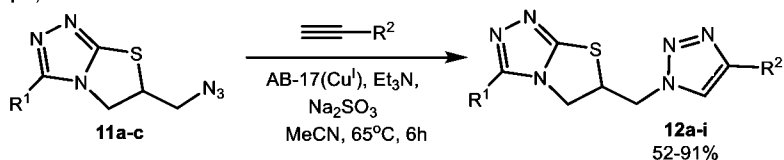
8b միացության սինթեզի համար փորձարկվել է «քլիք առ քլիք» սինթեզի մեթոդը՝ մեկ անոթում իրականացվել է 1,2,3-տրիագոլի ստացման վերջին 2 փուլերը: Առաջին մեթոդով մեկ անոթում սենյակային ջերմաստիճանում PEG-400-ի միջավայրում 24 ժամ խառնվել են նատրիումի ազիդը, **2** և **9b** միացություններն ու 5 մոլ % պղնձի(I) յոդիդը, արդյունքում **8b** միացությունը ստացվել է 16% ելքով: Այս ամենը կարելի է բացատրել ազիդացման փուլի ցածր ելքով: Երկրորդ «քլիք առ քլիք» մոտեցումում 2-ազիդոմեթիլօքսիրանը, էթանոլի առկայությամբ, փախագդեցության մեջ է դրվել պիրոլիդինի հետ, այնուհետև ստացված ռեակցիոն խառնուրդի վրա ավելացվել է 5 մոլ % պղնձի(I) յոդիդ՝ որպես կատալիզորդ, տրիէթիլամին՝ որպես հիմք, նատրիումի սուլֆիտ՝ որպես հակաօքսիդիչ ագեստիստրիլ՝ որպես լուծիչ, **2** միացությունը և տաքացվել է 65°C -ում՝ 6 ժամ: Ռեակցիայի արդյունքում հաջողվել է ստանալ **8b** միացությունը 98% ելքով (Գծապատկեր 9):

«Քլիք առ քլիք» մեկ անոթում երկրորդ մեթոդը ավելի արդյունավետ ռազմավարություն է, քանի որ շրջանցում է միջանկյալ միացությունների մաքրման գործընթացը և ապահովում է ավելի բարձր գումարային ելք (**8b** միացության համար 98%՝ 94%-ի փոխարեն):



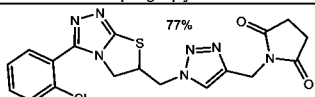
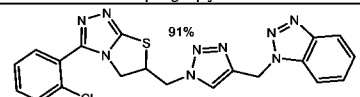
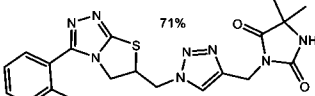
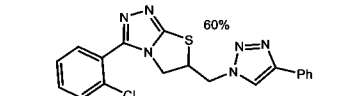
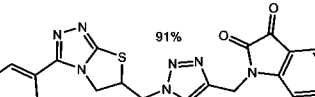
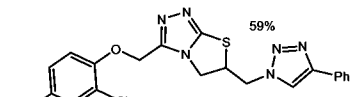
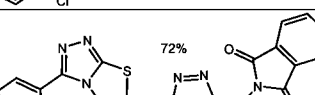
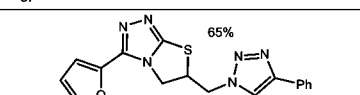
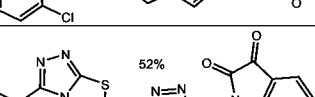
Գծապատկեր 10: **8b** միացության ստացում «քլիք առ քլիք» մեթոդով:

Քիմ քիմիայի ռեակցիայի պայմաններում սինթեզվել են թիազոլ[2,3-*c*][1,2,4]տրիազոլային հատված պարունակող 1,2,3-տրիազոլներ (Գծապատկեր 10, Աղյուսակ 2):



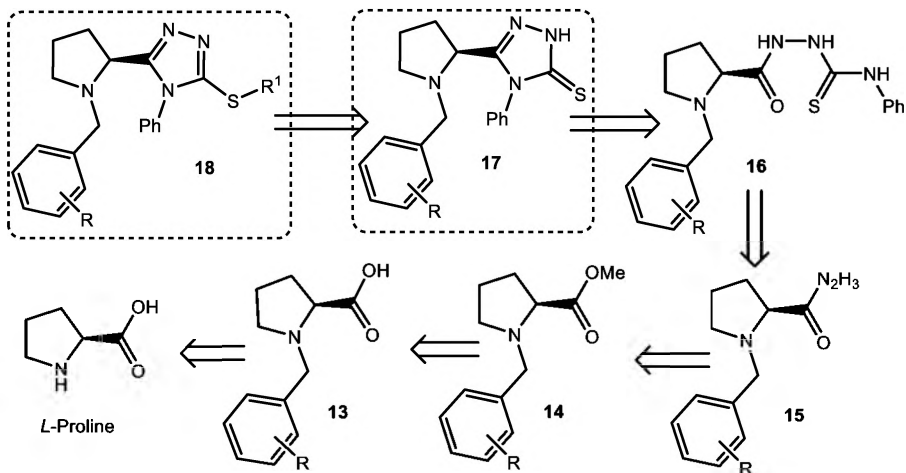
Գծապատկեր 10: Թիազոլ[2,3-*c*][1,2,4]տրիազոլային հատված պարունակող 1,2,3-տրիազոլների ստացում:

Աղյուսակ 2: Թիազոլ[2,3-*c*][1,2,4]տրիազոլային հատված պարունակող 1,2,3-տրիազոլների ելքեր:

Կոդ	Միացություն	Կոդ	Միացություն
12a		12f	
12b		12g	
12c		12h	
12d		12i	
12e			

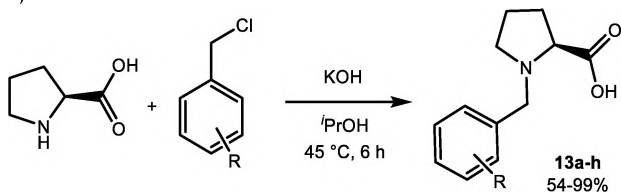
2: 1,2,4-տրիազոլների նոր ածանցյալների սինթեզ:

Քանի որ ոչ միայն 1,2,3-, այլ նաև 1,2,4-տրիազոլի ածանցյալներն են ցուցաբերում օրգանոկատալիտիկ ակտիվություն, աշխատանքի հաջորդ մասում իրականացվել է *L*-պրովինի հենքով ասիմետրիկ կենտրոն պարունակող 1,2,4-տրիազոլի նոր ածանցյալների սինթեզ: Որոշվել է ստանալ շարժուն ջրածնի ատոմ պարունակող **15** տեսակի և *S*-տեղակալված **16** տեսակի տրիազոլներ: Տրիազոլների չորրորդ դիրքում ֆենիլ տեղակալիչի ընտրությունը պայմանավորված է դրա կոշտ կառուցվածքով: Այդ միացությունների ստացման ռետրոսինթեզի սխեման ներկայացված է ստորև (Գծապատկեր 11):



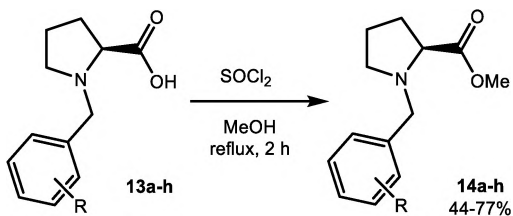
Գծապատկեր 11: Ասիմետրիկ կենտրոն պարունակող 1,2,4-տրիազոլների նոր ածանցյալների ռետրոսինթեզի սխեմա:

Առաջին փուլում իրականացվել է *L*-պրոլինի նուկլեոֆիլ տեղակալումը տեղակալված բենզիլ քլորիդներով: *N*-բենզիլ-*L*-պրոլինի ստացումն իրականացվել է հայտնի մեթոդով: Մնացած *N*-(տեղակալվածբենզիլ)-*L*-պրոլինները ստացվել են նույն պայմաններում (Գծապատկեր 12):



Գծապատկեր 12: Տեղակալված բենզիլ-*L*-պրոլինների ստացում:

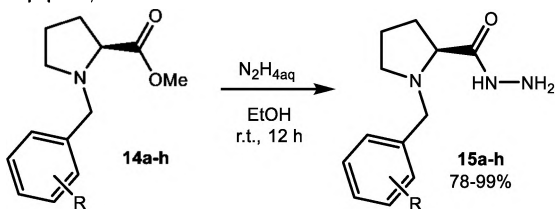
Հիդրազիդների ստացումը ավելի հեշտ է իրականացնել էսթերներից, քան համապատասխան թթուներից: Մեթիլ էսթերները ստացվել են **13** թթուների շարքից՝ թիոնիլ քլորիդով, *in situ* ստացված քլորանհիդրիդների և մեթանոլի փոխազդեցությամբ (Գծապատկեր 13):



Գծապատկեր 13: **13** միացությունների շարքի էսթերացում:

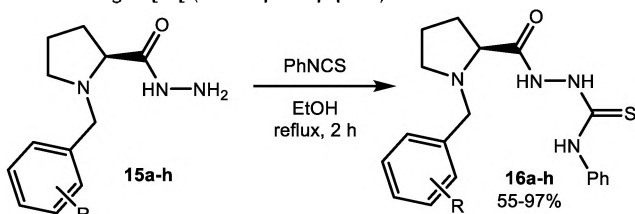
Հիդրազինոլիդի ռեակցիայի համար օգտագործվել է 24 մոլ/լ կոնցետրացիայով հիդրազինի ջրային լուծույթ: Ռեակցիան իրականացվել է սենյակային ջերմաստիճանում, քանի որ ռեակցիոն խառնուրդի ջերմաստիճանի բարձրացումը անսպասելիորեն բերում էր կողմնակի ռեակցիայի՝ էսթերների հիդրոլիզի, նվազեցնելով հիդրազիդների

ստացման ելքերը: Ռեակցիան հոմոգեն ֆազում իրականացնելու համար օգտագործվել է էթանոլ (Գծապատկեր 14):



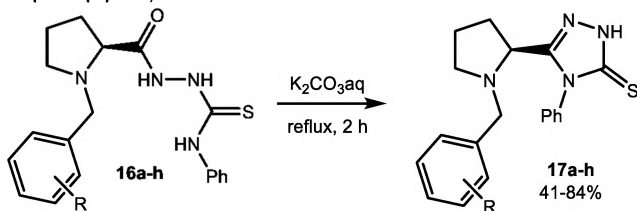
Գծապատկեր 14: **14** միացությունների շարքի հիդրազինոլիզ:

Թիոսեմիկարբազիդների սինթեզն իրականացվել է հայտնի մեթոդով: **15a-h** հիդրազիդները փոխազդեցության մեջ են դրվել ֆենիլ իզոթիոցիանատի հետ՝ էթանոլի միջավայրում 2 ժամ եռացնելով (Գծապատկեր 15):



Գծապատկեր 15: **16** շարքի թիոսեմիկարբազիդների ստացում:

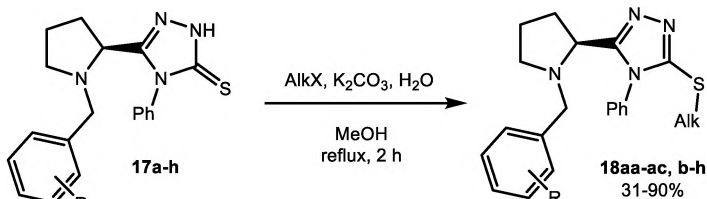
1,2,4-տրիազոլային օդակ պարունակող պիրոլիդինի ածանցյալներ ստանալու համար **16** միացությունները ենթարկվել են հիմնային ցկլման՝ որպես հիմք կիրառելով կալիումի կարբոնատը: Ռեակցիան իրականացվել է ջրում, 2 ժամ եռացնելով: Ընդհանրապես, թիոսեմիկարբազիդների ցկլացմամբ 1,2,4-տրիազոլներ ստանալու նպատակով օգտագործվում են ալկալիներ, որոնց կիրառումը կարող է հանգեցնել քիրալ կենտրոնի ռացեմացման, մինչդեռ կալիումի կարբոնատի օգտագործումը պահպանում է քիրալ կենտրոնը (Գծապատկեր 16):



Գծապատկեր 16: Ասիմետրիկ կենտրոն պարունակող 1,2,4-տրիազոլի ածանցյալների ստացում:

1,2,4-տրիազոլների հիմնայնությունը մեծացնելու նպատակով, ինչպես նաև լրացուցիչ միջնոլեկուպային փոխազդեցությունների կենտրոններ ավելացնելու համար իրականացվել են S-տեղակալման ռեակցիաներ:

1,2,4-տրիազոլի S-տեղակալված ածանցյալներ ստանալու համար **17** միացությունները փոխազդեցության մեջ են դրվել տարբեր կառուցվածքով ալկիլացնող ռեագենտների հետ, մասնավորապես՝ մեթիլ յոդիդի, բենզիլ քլորիդի, 2-քլորէթան-1-ոլի և ֆենիլ յոդիդի հետ: Ալկիլիալոզենիդների հետ փոխազդեցություններն իրականացվել են կալիումի կարբոնատի և փոքր քանակությամբ ջրի ավելացմամբ մեթանոլում (Գծապատկեր 17, Աղյուսակ 3):

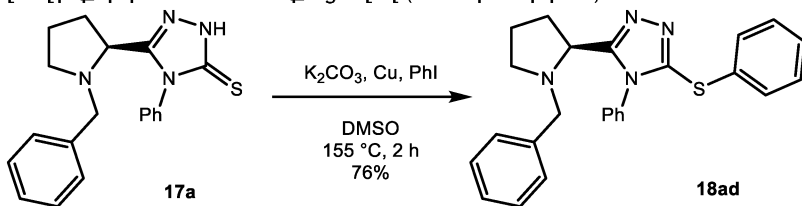


Գծապատկեր 17: 17 միացությունների S-տեղակայում ակիլիալոզենիդներով:

Աղյուսակ 3: S-տեղակայման ռեակցիայի ելքեր:

Ակիլացնող ռեագենտ	Միացություն	R	Ելք, %
Mel	18aa	H	54
	18ab	H	53
	18ac	H	90
Mel	18b	4-մեթիլ	81
Mel	18c	2-ֆտոր	57
Mel	18d	2-քլոր	58
Mel	18e	4-քլոր	56
Mel	18f	2,4 դիքլոր	31
Mel	18g	3,4 դիքլոր	41
Mel	18h	2-ֆտոր-6-քլոր	36

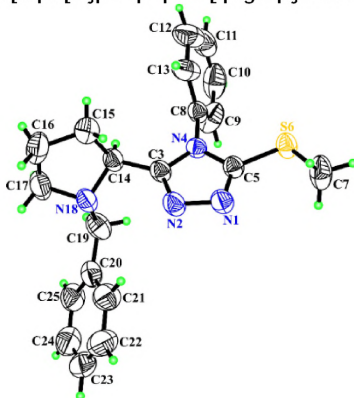
Հետագա կատալիտիկ պրոցեսներում ավելի կոշտ կառուցվածքով կատալիզորդ ունենալու համար իրականացվել է **17a** միացության S-արիլացում՝ ֆենիլ յոդիդով: Ռեակցիան իրականացվել է Գալստյանի խմբի կողմից մշակված մեթոդով, որպես կատալիզորդ՝ օգտագործելով մետաղական պղինձ, որպես հիմք՝ կալիումի կարբոնատ, դիմեթիլսուլֆօքսիդում 2 ժամ տաքացնելով (Գծապատկեր 18):



Գծապատկեր 18: **17a** միացության S-ֆենիլացում:

18aa միացության դեպքում հնարավոր եղավ աճեցնել մոնոբյուրեղ, որը ուսումնասիրվեց ռենտգենկառուցվածքային անալիզի միջոցով (Նկար 1): **18aa** միացությունը քիրալ է, ասիմետրիկ կենտրոնը գտնվում է C14 ատոմի վրա և պարունակում է միայն (S) կոնֆիգուրացիա: Բյուրեղի կառուցվածքը համապատասխանում է քիրալ P2₁ տարածական խմբին: **18aa** միացության մոլեկուլում առկա են երկու ֆենիլային և 1,2,4-տրիազոլային ցիկլեր, որոնք հարթ են: Ցիկլերում ատոմների առավելագույն շեղումը ցիկլի հարթությունից չի գերազանցում 0.0213(2) Å-ը: Մոլեկուլում առկա է նաև պիրոլիդինային ռինգ, որն ունի բավականին արտահայտված «ծրար» կոնֆորմացիա: Ցիկլի չորս ատոմները (C14, C15, C16, C17) գտնվում են նույն հարթության մեջ, իսկ N18 ատոմը դուրս է «ծրարի» հարթությունից 0.4714(3) Å-ով:

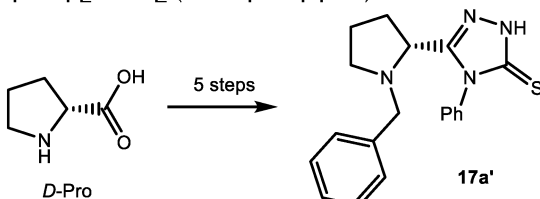
Մոլեկուլների եռաչափ կառուցվաքում վան դեր Վաալսի ուժերը հիմնականում պատասխանատու են միջմոլեկուլային փոխազդեցությունների համար:



Նկար 1: **18aa** միացության մոլեկուլային կառուցվաքը ջերմային տեղաշարժի էլիպսոիդների 50% հավանականությամբ:

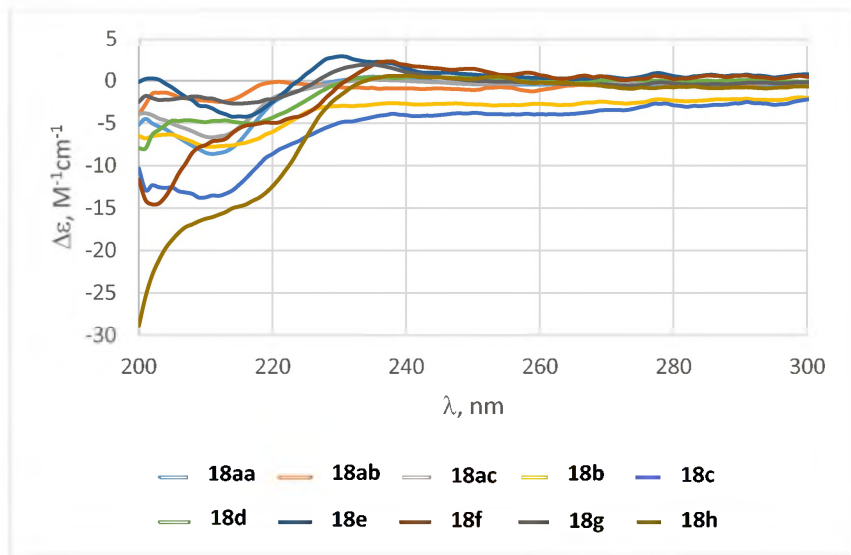
18aa-ac և **18b-h** միացությունների համար ստացված ECD սպեկտրները նմանատիպ են՝ 215 նմ ալիքի երկարության մարզում ունեն մեկ ինտենսիվ բնութագրական բացասական կլանման շերտ և 230 նմ-ի մարզում դրանք ունեն նաև ավելի թույլ բնութագրական դրական կլանման շերտ: Դրանից կարելի է եզրահանգել, որ **18** միացությունների շարքում ասիմետրիկ կենտրոնի կոնֆիգուրացիան նույնն է, ինչ **18aa** միացությունում (Նկար 2): Քանի որ **18** միացությունների շարքի ասիմետրիկ կենտրոնը փոխանցվել է *L*-պրոլինի ասիմետրիկ կենտրոնից, հետևում է, որ **13-ից 18** միացությունների սինթեզի ընթացքում կոնֆիգուրացիոն դարձ տեղի չի ունեցել:

Ստացված միացությունների օպտիկական մաքրությունը ևս մեկ մեթոդով հաստատելու նպատակով նույն ռազմավարությամբ *D*-պրոլինի հենքով սինթեզվել է **17a** միացության էնանտիոմերը՝ **17a'**-ը (Գծապատկեր 18):

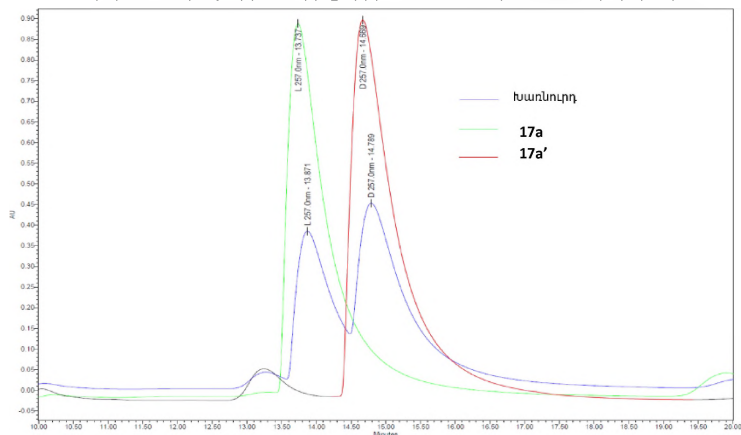


Գծապատկեր 19: **17a'** միացության ստացում *D*-պրոլինից:

17a և **17a'** միացությունների խառնուրդի HPLC մեթոդով բաժանման համար Crownpak CR-I(+), Chiralpak IA-3, Chiralpak IB N-3 քիրալային աշտարակներով իրականացվել է բաժանման մեթոդի սքրինինգ: Յուրաքանչյուր աշտարակով փորձարկվել է բաժանման 10 մեթոդ: Արդյունքում բաժանում հնարավոր է եղել ստանալ Chiralpak IB N-3 քիրալային աշտարակով: Որպես էլյուենտ, լավագույն բաժանելիությունը ցուցաբերել է հեպտան/իզոպրոպանոլ/դիէթիլամին 70/30/0.1 խառնուրդը, 0.5 մլ/րոպե հոսքի արագությամբ, 25°C ջերմաստիճանում: Նկար 3-ում բերված է **17a** և **17a'** միացությունների խառնուրդի, ինչպես նաև դրանց առանձին, մաքուր նմուշների վերադրված քրոմատոգրամները:



Նկար 2: 16 միացությունների շարքի համեմատական ECD սպեկտրներ:



Նկար 3: 17a և 17a' միացությունների խառնուրդի և դրանց մաքուր ձևերի վերադրված քրոմատոգրամներ՝ 257 նմ ալիքի երկարության տակ:

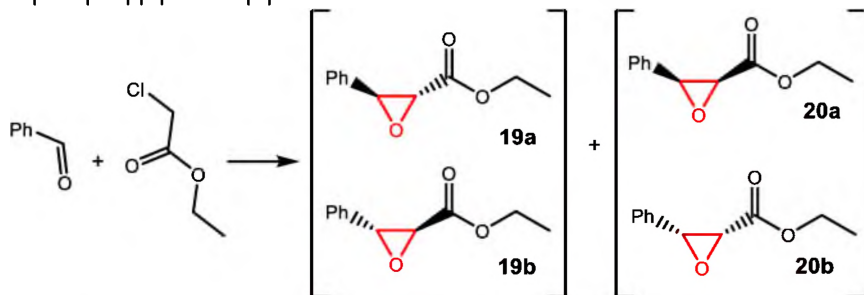
Նկար 3-ում բերված քրոմատոգրամներից պարզ երևում է, որ ստացված 17a և 17a' միացություններն էնանտիոմերապես մաքուր են: Քրոմատոգրամներում 13-13.5-րդ րոպեին առկա է կողմնակի միացության աննշան քանակին համապատասխանող պիկ, որից չի հաջողվել ազատվել:

3: Դարզենսի ասիմետրիկ ռեակցիա:

Հաշվի առնելով, որ Դարզենսի ասիմետրիկ ռեակցիան հաճախ օգտագործվում է ասիմետրիկ միացությունների սինթեզի բնագավառում, որոշվեց սինթեզված նյութերից մի քանիսը փորձարկել այդ ռեակցիայի վրա: Փորձարկման համար ընտրվեցին 13a, 15a, 17a և 18aa միացությունները, քանի որ դրանցում առկա բենզիլ խմբերը տեղակալված չեն ոչ՝ դոնոր, ոչ էլ ակցեպտոր խմբերով: Հետագայում դրանք կհանդիսանան

համեմատիչներ Դարզենսի ասիմետրիկ ռեակցիայում օրգանոկատալիզորդների տարբեր դոզեր և ակցեպտոր խմբերի ազդեցության ուսումնասիրման համար: **14** շարքի միացությունների փորձարկումը նպատակահարմար չէր, քանի որ դրանք ունեին պահպանման փոքր ժամկետ, իսկ **15a** միացությունը բավարար մաքրությամբ չհաջողվեց ստանալ:

Դարզենսի ռեակցիայում կատալիտիկ ակտիվության որոշման համար որպես մոդելային համակարգ ընտրվել է բենզալդեհիդի և քլորքացախաթթվի էթիլ էսթերի միջև ընթացող ռեակցիան (Գծապատկեր 19), որը Դարզենսի ռեակցիայի դասական օրինակներից մեկն է: Ռեակցիայի արդյունքում գոյանում են երկու դիաստերեոմերներ՝ **19** և **20** միացությունները, որոնցից յուրաքանչյուրը հանդիսանում է երկու էնանտիոմերների խառնուրդ:

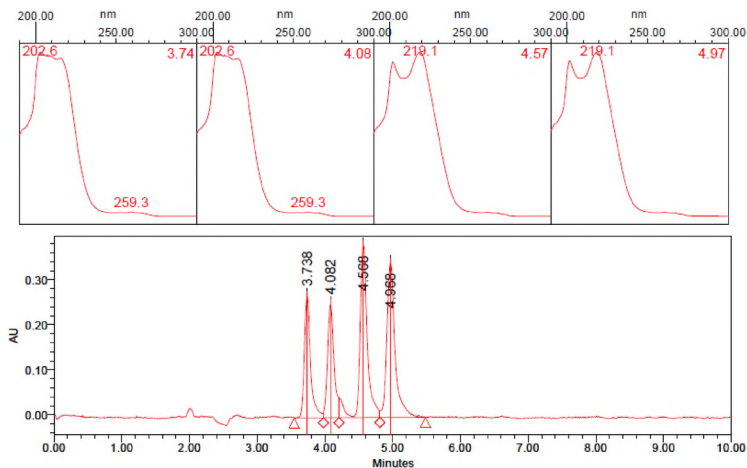


Գծապատկեր 19: Դարզենսի ռեակցիա՝ բենզալդեհիդի և քլորքացախաթթվի էթիլ էսթերի միջև:

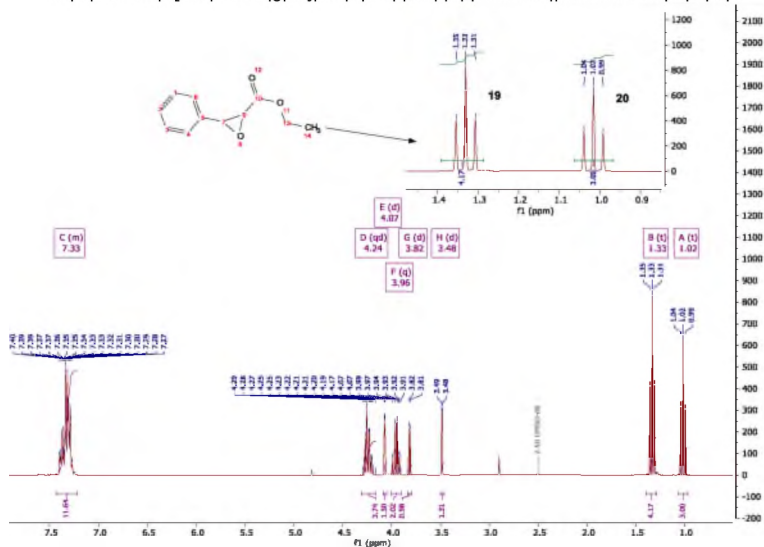
Ստերեոիզոմերի խառնուրդ ստանալու համար իրականացվել է բենզալդեհիդի և քլորքացախաթթվի էթիլ էսթերի փոխազդեցությունը, որում որպես հիմք կիրառվել է տրիէթիլամինը, որպես կատալիզորդ՝ տրիէթիլ բենզիլ ամոնիումի քլորիդը (TEBAC), որպես լուծիչ՝ դիմեթիլ ֆորմամիդը: Ռեակցիան իրականացվել է սենյակային ջերմաստիճանում:

Ընտրված միացությունների օրգանոկատալիտիկ ակտիվության որոշման համար անհրաժեշտ է որոշել ռեակցիայի արդյունքում առաջացող ստերեոիզոմերների քանակական հարաբերությունը: Այդ տվյալները ստանալու ամենահարմար մեթոդն է HPLC-ն: Մշակվել է ստերոիզոմերների բաժանման մեթոդ՝ Chiralpak IA-3 աշտարակով: Քրոմատոգրամում 3.738 և 4.082 պահման ժամանակ ունեցող պիկերը համապատասխանում են **20** միացության երկու էնանտիոմերներին, իսկ 4.568 և 4.968 պահման ժամանակ ունեցող պիկերը՝ **19** միացության (Նկար 4):

Համեմատական ռեակցիայի արդյունքում ստացվող խառնուրդի քրոմատոգրամում **19** և **20** միացությունների պիկերի մակերեսների հարաբերությունը չի համընկնում նույն խառնուրդի ¹H NMR անալիզում դրանց քանակական հարաբերությունների հետ (Նկար 5): Սա կարելի է բացատրել նրանով, որ **19** և **20** միացությունները դիաստերեոմերներ են և ունեն տարբեր լուսակլանման (էքստինկցիայի) գործակիցներ:



Նկար 4: Դարձնաի ռեակցիայի արգասիքների քրոմատոգրամ և UV սպեկտրեր:



Նկար 5: Համեմատական փորձի արդյունքում ստացված խառնուրդի ^1H NMR սպեկտր:

NMR մեթոդով հարաբերության ճշգրիտ որոշման համար անհրաժեշտ է ամբողջովին մաքրել նյութերը, կիրառելով ֆլեշ քրոմատոգրաֆիա, ինչը զգալիորեն մեծացնում է հետազոտության ծախսերն ու տևողությունը: Այս խնդիրը շրջանցելու համար մշակվել է կորելյացիա՝ NMR սպեկտրում *պրահս*-իզոմերի հարաբերական մակերեսի (w_t) (մեթիլ խմբի պիկեր) և քրոմատոգրամում *պրահս*-իզոմերի էնանտիոմերների գումարային մակերեսի (S_t) միջև: Կորելյացիայի հիման վրա մշակվել է հետևյալ բանաձևը՝

$$w_t = k * S_t, \quad k = \frac{w_{t \text{ st.}}}{S_{t \text{ st.}}}$$

Որտեղ՝

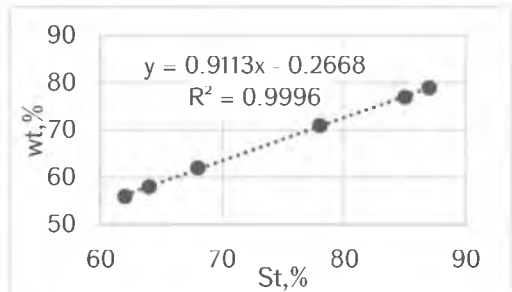
- w_t -ը նմուշում *պրահս*-իզոմերի քանակն է, արտահայտված տոկոսներով,

- S_t -ն նմուշի քրոմատոգրամում *տրանս*-իզոմերի պիկերի գումարային մակերեսն է, արտահայտված տոկոսներով,
- $w_{t\ st.}$ -ը ստանդարտի *տրանս*-իզոմերի տոկոսային քանակն է որոշված NMR մեթոդով՝ ըստ ^1H -ի մեթիլ խմբերի պիկերի մակերեսի,
- $S_{t\ st.}$ -ը ստանդարտի քրոմատոգրամում *տրանս*-իզոմերի էնանտիոմերների պիկերի տոկոսային մակերեսների գումարն է,
- k -ն կորելացիոն գործակից է:

Բանաձևի ճշգրտությունը հաստատելու համար ստացվել են **19** և **20** մացությունների տարբեր հարաբերությամբ խառնուրդներ: Այդ խառնուրդների NMR և HPLC անալիզների տվյալների հիման վրա՝ գրաֆիկական եղանակով, որոշվել է կորելացիոն գործակիցը (Աղյուսակ 4, Նկար 6):

Աղյուսակ 4: 19 միացության կորելացիոն գործակցի որոշում:

Փորձի համար	$S_{t\ st.}, \%$	$w_{t\ st.}, \%$
1.	68	62
2.	64	58
3.	62	56
4.	87	79
5.	85	77
6.	78	71



Նկար 6: 19 միացության կորելացիոն գործակցի որոշումը գրաֆիկական եղանակով:

Նկար 6-ի կորի անկյան տանգենսով որոշվել է կորելացիոն գործակիցը (k_{17}), որը հավասար է 0.91-ի: Բանաձևի և կորելացիոն գործակցի ճշգրտությունը փաստվում է դետերմինացիայի գործակցի՝ R^2 -ի 1-ին շատ մոտ արժեքով: Հետագա փորձերում դիաստերեոմերային ավելցուկը որոշվել է դուրս բերված բանաձևի օգնությամբ:

Քանի որ առանց քիրալ կատալիզորի ռեակցիան ընթանում էր դիաստերեոսելեկտիվ, որոշվել է ուսումնասիրել լուծիչի դերը՝ ռեակցիայի դիաստերեոսելեկտիվության վրա: Ռեակցիան իրականացվել է առանց կատալիզորի և ոչ քիրալ կատալիզորի՝ չորրորդային ամոնիումային աղի՝ TEBAC կատալիզմամբ (Աղյուսակ 5): Ռեակցիայում որպես հիմք, օգտագործվել է կալիումի կարբոնատը:

Աղյուսակ 5-ի տվյալները ցույց են տալիս, որ առանց կատալիզորի ռեակցիան ընթանում է *տրանս*-իզոմերի առաջացման ուղղությամբ, ինչը տրամաբանական է, քանի որ *տրանս*-իզոմերի էներգետիկորեն ավելի շահավետ է: *Տրանս*-իզոմերի առաջացման լավագույն արդյունքները գրանցվել են 1,4-դիօքսանում՝ 76% դիաստերեոմերային ավելցուկ: Չնայած այս լուծիչը ապահովում է ամենաբարձր դիաստերեոսելեկտիվությունը՝ Դարգենսի ռեակցիայի *տրանս*-իզոմերի ստացման համար, այն հարմար չէ կատալիզորների փորձարկման համար: Պատճառն այն է, որ ռեակցիաների ստերեոսելեկտիվությունը բարձրացնելու նպատակով հաճախ անհրաժեշտ է լինում դրանք իրականացնել ցածր ջերմաստիճաններում, իսկ 1,4-դիօքսանի հալման ջերմաստիճանը մոտ 12°C է: Որպես լուծիչ ավելի հարմար է օգտագործել տետրահիդրոֆուրանը (THF), որը ապահովում է գրեթե նույն դիաստերեոմերային ավելցուկը (74%):

Աղյուսակ 5: Սենյակային ջերմաստիճանում Դարգենսի ռեակցիայում լուծիչի և աքիրալ կատալիզորի օպտիմալացում:

	Լուծիչ	Կատալիզոր	de, %	ee, %
1.	DMF	TEBAC	16	0
2.	DMSO	TEBAC	-22	0
3.	MeCN	TEBAC	6	0
4.	1,4-դիօքսան	TEBAC	6	0
5.	AcOEt	TEBAC	18	0
6.	DMF	-	10	0
7.	DMSO	-	10	0
8.	-	-	60	0
9.	THF	-	74	0
10.	1,4-դիօքսան	-	76	0
11.	AcOEt	-	70	0

Աքիրալ TEBAC-ի ավելացումը ռեակցիայի ուղղությունը փոխում է դեպի *ցիս*-իզոմերի առաջացման կողմ, որը էներգետիկորեն շահավետ ձև չէ: *Ցիս*-իզոմերի առաջացման լավագույն դիաստերեոսելեկտիվությունը դիտվել է դիմեթիլսուլֆօքսիդում՝ 22% դիաստերեոմերային ավելցուկ:

Հաշվի առնելով այն հանգամանքը, որ *L*-պրոլինը հանդիսանում է բնական միացություն և հայտնի կատալիզոր. բավականին մեծ շարքի ասիմետրիկ ռեակցիաներում, այն ընտրվեց որպես համեմատիչ կատալիզոր: Քանի որ գրականությունում չհաջողվեց գտնել *L*-պրոլինի կատալիզմամբ Դարգենսի ռեակցիայի ստերեոսելեկտիվության ուսումնասիրություն, որոշվեց *L*-պրոլինով ռեակցիաներն ուսումնասիրել նույն պայմաններում, ինչ մեր կողմից առաջարկվող կատալիզորները: *L*-պրոլինով **13a**, **16a**, **17a** և **18aa** միացություններով ռեակցիաները իրականացվել են սենյակային ջերմաստիճանում, տետրահիդրոֆոսֆորանի միջավայրում, որպես հիմք օգտագործելով տրիէթիլամինը և կալիումի կարբոնատը (Աղյուսակ 6):

Աղյուսակ 6: Սենյակային ջերմաստիճանում կատալիզորների փորձարկումների արդյունքներ:

	Լուծիչ	Հիմք	Կատալիզոր	de, %	ee, %
1.	THF	Et ₃ N (4 էկվ.)	<i>L</i> -պրոլին	-	-
2.	THF	Et ₃ N (4 էկվ.)	13a	-	-
3.	THF	Et ₃ N (4 էկվ.)	16a	-	-
4.	THF	Et ₃ N (4 էկվ.)	17a	-	-
5.	THF	Et ₃ N (4 էկվ.)	18aa	-	-
6.	THF	K ₂ CO ₃ (4 էկվ.)	<i>L</i> -պրոլին	>99	20
7.	THF	K ₂ CO ₃ (4 էկվ.)	13a	-	-
8.	THF	K ₂ CO ₃ (4 էկվ.)	16a	>99	90
9.	THF	K ₂ CO ₃ (4 էկվ.)	17a	>99	90
10.	THF	K ₂ CO ₃ (4 էկվ.)	18aa	75	>99

Ինչպես երևում է Աղյուսակ 6-ից, ի տարբերություն *L*-պրոլինի, բարձր էնանտիոմերային ավելցուկ ապահովել են **16a**, **17a** և **18aa** միացությունները: **18aa** միացությամբ կատալիզը, չնայած համեմատաբար ցածր դիաստերեոսելեկտիվությանը,

հանգեցնում է էնանտիոմերապես մաքուր վերջանյութի առաջացման, ինչը ավելի արժեքավոր է, քանի որ դիաստերեոմերները, ի տարբերություն էնանտիոմերների, հեշտ բաժանելի են:

Այսպիսով, սինթեզված միացություններից մի քանիսը Դարզենսի ռեակցիայում ապահովում են բարձր էնանտիոսելեկտիվություն, ինչը խթան է սինթեզված մյուս միացությունների փորձարկման և նմանատիպ այլ միացությունների սինթեզի գործում:

ԵԶՐԱԿԱՑՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐ

1. Քլիբ քիմիայի մեթոդներով ամիններից և *L*-պրոլինից հնարավոր է սինթեզել ասիմետրիկ կենտրոն պարունակող տարբեր կառուցվածքների 1,2,3-տրիազոլներ: Ընդ որում, ամիններից մեկ անդամ իրականացվող «քլիբ առ քլիբ» մեթոդով սինթեզը ընթանում է ավելի բարձր ելքով:
2. *L*-պրոլինից *N*-(տեղակալվածբենզիլ)պիրոլիդինային օղակ պարունակող 1,2,4-տրիազոլների սինթեզի համար առաջարկված մեթոդը հնարավորություն է տալիս պահպանել ելային քիրալ կենտրոնի կառուցվածքը:
3. ECD և HPLC մեթոդների համադրումը հնարավորություն է տալիս, ունենալով մեկ նյութի բացարձակ կոնֆիգուրացիան, որոշել նյութերի շարքի քիրալ կենտրոնների կառուցվածքներն առանց ռենտգեն կառուցվածքային անալիզի կիրառման:
4. Դիաստերեոմերային ավելցուկը կարելի որոշել HPLC եղանակով, NMR և HPLC մեթոդների կիրառմամբ դուրս բերված կորելացիոն գործակցի օգնությամբ, որը էթիլ 3-ֆենիլօքսիդան-2-կարբօքսիլատի համար կազմում է 0.91:
5. Դարզենսի ռեակցիայի դիաստերեոսելեկտիվությունը խիստ կախված է լուծիչից և ռեակցիոն խառնուրդում առկա TEAC-ի առկայությունից: Կախված այս պայմաններից, ռեակցիան կարող է ընթանալ *և՛ g/h*-իզոմերի (TEAC, DMSO), և *դրանս*-իզոմերի (1,4-դիօքսան կամ THF) առաջացման ուղղությամբ:
6. *L*-պրոլինի հենքով սինթեզված 1,2,4-տրիազոլները և դրանց սինթեզի միջանկյալ որոշ նյութեր հանդիսանում են Դարզենսի ռեակցիայի օրգանոկատալիզորդներ և, նույնիսկ սենյակային ջերմաստիճանում, ապահովում են 99%-ից մեծ էնանտիոսելեկտիվություն:

ՀՐԱՏԱՐԱԿԱԾ ԱՇԽԱՏԱՆՔՆԵՐԻ ՑԱՆԿ

1. Jilikyan, A. A., Harutyunyan, M. A., Yeganyan, T. H., Davinyan, A. M., Galstyan, A. S. (2025). "Click" and "Click by Click". Synthesis of Enantiomerically Pure New Derivatives of (*S*)-Proline Containing 1,2,3-Triazole Ring. *ChemistrySelect*, 10, e02362.
2. Galstyan, A. S., Grigoryan, S. V., Samvelyan, M. A., Frangyan, V. R., Yeganyan, T. H., Ayvazyan, A. G., Ghochikyan, T. V. (2022). On Features of Halocyclization of 4-Allyl-5-substituted-2,4-dihydro-3*H*-1,2,4-triazol-3-thiones and Synthesis of New Derivatives of 1,2,3-Triazoles. *ChemistrySelect*, 7, e202201283.
3. Yeganyan, T. H., Shahkhatuni, A. A., Davinyan, A. M., Karapetyan, H. A., Galstyan, A. S. (2025). Synthesis of Chiral Pyrrolidine Derivatives with Promising Pharmacological Activity. *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, 61.

4. Եգանյան, Տ. Հ. (2025): Քիրալային կենտրոնի պահպանմամբ (S)-5-(1-(2-քլոր-6-ֆտորբենզիլ)պիրոլիդին-2-իլ)-4-ֆենիլ-2,4-դիհիդրո-3*H*-1,2,4-տրիազոլ-3-թիոնի սինթեզ: Հայկական քիմիական հանդես, 77, 355:

ЕГАНЯН ТИГРАН АЙКОВИЧ

СИНТЕЗ НОВЫХ АСИММЕТРИЧЕСКИХ ОРГАНОКАТАЛИЗАТОРОВ НА ОСНОВЕ АЗОЛОВ И ОПРЕДЕЛЕНИЕ ИХ КАТАЛИТИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ

РЕЗЮМЕ

Значительная часть биологически активных соединений содержит хиральные центры, и, как правило, только один из возможных стереоизомеров проявляет желаемую активность. По этой причине синтез оптически чистых соединений является важной и актуальной задачей современной органической химии, привлекающей значительный научный интерес.

Асимметрические органокализаторы обладают рядом преимуществ по сравнению с ферментами и металлодержащими катализаторами. Ферменты часто плохо действуют в неестественных условиях, таких как неводные среды, экстремальные температуры и т.д. Кроме того, их производство дорогостоящее, а применение весьма специфично, так как они, как правило, действуют только на один субстрат, что ограничивает их универсальность. Металлодержащие катализаторы, с другой стороны, токсичны. Даже следовые количества этих катализаторов в конечных продуктах, используемых в качестве фармацевтических средств, могут привести к необратимым последствиям. Удаление этих следовых количеств — дорогостоящий и сложный процесс. Другим недостатком является их чувствительность к воздуху или влаге, что вызывает дополнительные трудности при использовании и хранении. Таким образом, использование органокализаторов является более практичным для научных и промышленных проектов.

За последние десятилетия были разработаны и протестированы органокализаторы, содержащие 1,2,3- и 1,2,4-триазольные циклы, для использования в асимметрическом синтезе. Они применяются в реакциях Фриделя-Крафтса, конденсации, циклотримеризации, замещения в α -положении карбонильных соединений и других типах асимметрических каталитических реакций.

Эпоксиды относятся к числу наиболее удобных исходных материалов для получения различных органических соединений. Их взаимодействие с нуклеофилами приводит к регио- и стереоселективному раскрытию кольца, с образуя оптически активные соединения, такие как хиральные диолы, аминспирты, β -лактамы, оксазолидиноны и др. Эпоксиды входят в состав многих природных соединений и находят широкое применение. Реакция Дарзенса широко используется для синтеза эпоксидов.

Учитывая значение реакции Дарзенса в синтетической химии и эффективность катализаторов на основе *L*-пролина, синтез и тестирование потенциальных новых катализаторов на его основе для асимметрических реакций Дарзенса является перспективным и интересным направлением. Это может способствовать развитию одного из быстро развивающихся путей современной органической химии — асимметрического органокатализа.

Целью работы является синтез и тестирование соединений, содержащих триазольное кольцо на основе *L*-пролина, которые могут обладать органокалитическими свойствами, особенно в асимметрической реакции Дарзенса. Известно, что асимметрические катализаторы, используемые в реакции Дарзенса, обеспечивают высокую энантиоселективность только для определенных субстратов или в условиях, которые дорого поддерживать в промышленном масштабе, таких как низкие температуры. Таким образом, существует необходимость в

синтезе соединений, эффективных в стандартных условиях и для широкого диапазона субстратов.

Разработана стратегия проведения двух «клик» реакций в одном сосуде с использованием метода «клик за кликом» для получения 1,2,3-триазолов из аминов и *L*-пролина, обеспечивающая более высокие выходы.

Предложен новый метод определения конфигурации соединений на основе сходства между спектрами ECD соединения с известной конфигурацией асимметрического центра и его аналогов без необходимости проведения рентгеноструктурного анализа, при условии известности абсолютной конфигурации одного из соединений. Точность метода подтверждена разделением энантиомерной смеси соединений с помощью HPLC-анализа.

Предложенный метод синтеза 1,2,4-триазолов, полученных на основе *L*-пролина, содержащих N-(замещенное бензил)пирролидиновое кольцо, позволяет сохранить структуру исходного хирального центра.

Косвенно продемонстрировано, что диастереомеры имеют различные коэффициенты поглощения, что делает расчеты диастереомерного избытка на основе площадей пиков HPLC неточными. Диастереомерный избыток может быть точно определен с использованием HPLC с помощью коэффициента корреляции, рассчитанного на основе методов NMR и HPLC. Для этил-3-фенилоксирен-2-карбоксилата этот коэффициент составляет 0,91.

Диастереоселективность реакции Дарзенса значительно зависит от растворителя и наличия в реакционной смеси TEAC. В зависимости от этих условий реакция может благоприятствовать образованию *цис*-изомера (TEAC, DMSO) или *транс*-изомера (в 1,4-диоксане или THF).

Синтезированные на основе *L*-пролина 1,2,4-триазолы, а также некоторые промежуточные соединения, являются эффективными органокатализаторами для реакции Дарзенса, достигая энантиоселективности более 99% даже при комнатной температуре, что имеет большое значение для синтеза биологически и фармацевтически активных соединений. Предложенный метод обеспечивает высокую энантиоселективность, в простых и удобных условиях проведения реакции.

YEGANYAN TIGRAN HAYK

SYNTHESIS OF NEW ASYMMETRIC ORGANOCATALYSTS BASED ON AZOLES AND DETERMINATION OF THEIR CATALYTIC ACTIVITY

SUMMARY

A significant portion of biologically active compounds contains chiral centers, and typically, only one of their possible stereoisomers exhibits the desired activity. For this reason, the synthesis of optically pure compounds is a critical and relevant task in modern organic chemistry, attracting significant scientific interest.

Asymmetric organocatalysts offer several advantages over enzymes and metal catalysts. Enzymes often perform poorly under non-physiological conditions, such as non-aqueous environments, extreme temperatures, etc. Additionally, their production is expensive, and their application is highly specific, as they typically function for only one substrate, limiting their applicability. Metal catalysts, on the other hand, are toxic. Even trace amounts of these catalysts in final products used as pharmaceuticals can lead to irreversible consequences. Removing these trace amounts is a costly and complex process. Another drawback is their sensitivity to air or moisture, leading to additional difficulties in use and storage. Thus, the use of organocatalysts is more practical for scientific and industrial projects.

In recent decades, several researchers have designed and tested 1,2,3- and 1,2,4-triazole ring-containing organocatalysts for asymmetric synthesis. These are employed in Friedel-Crafts, coupling, cyclization and other types of asymmetric catalytic reactions.

Epoxides, the smallest oxygen-containing heterocycles, are among the most convenient starting materials for obtaining various organic compounds. Their interaction with nucleophiles leads to regio- and stereoselective ring-opening, producing optically active compounds such as chiral diols, amino alcohols, β -lactams, oxazolidinones, etc. Epoxides are integral to many natural compounds and have broad applications across science and industry. The Darzens reaction is widely used for epoxide synthesis.

Given the importance of the Darzens reaction in synthetic chemistry and the efficiency of *L*-proline-based catalysts, synthesizing and testing potential new catalysts based on it for asymmetric Darzens reactions is a promising and scientifically interesting direction. This could contribute to the advancement of one of the rapidly evolving fields of modern organic chemistry – asymmetric organocatalysis.

The objective of this work is to synthesize compounds containing a triazole ring based on *L*-proline, which may exhibit organocatalytic properties, particularly in asymmetric Darzens reactions, and to test them. It is known that asymmetric catalysts used in Darzens reactions ensure high enantioselectivity only for specific substrates or under conditions that are costly to maintain on an industrial scale, such as low temperatures. Thus, there is a need to synthesize compounds that are effective under standard conditions and for a broad range of substrates.

A strategy has been developed to conduct two click reactions in one vessel using a "click by click" method to obtain 1,2,3-triazoles from amines and *L*-proline, ensuring higher yields.

A new method for determining the configuration of compounds was proposed, based on the similarity between the ECD spectra of one compound with known asymmetric center configuration and its analogs without requiring X-ray crystallographic analysis. This method's accuracy was confirmed by separating two possible configurations of a compound mixture using HPLC analysis.

The proposed method for synthesizing *N*-(substitutedbenzyl)pyrrolidine-ring-containing 1,2,4-triazoles from *L*-proline preserves the structure of the initial chiral center.

It was indirectly demonstrated that diastereomers have different absorption coefficients, making calculations of diastereomeric excess based on HPLC peak areas inaccurate. Diastereomeric excess can be accurately determined using HPLC with the aid of a correlation coefficient derived from NMR and HPLC methods. For ethyl 3-phenyl-oxirane-2-carboxylate, this coefficient is determined as 0.91.

L-proline based synthesized 1,2,4-triazoles and some of their intermediates serve as organocatalysts for the Darzens reaction, providing enantioselectivity of over 99%.

The diastereoselectivity of the Darzens reaction is significantly influenced by the solvent and the presence of TEBAc in the reaction mixture. Depending on these conditions, the reaction may favor the formation of the *cis*-isomer (TEBAc, DMSO) or the *trans*-isomer (1,4-dioxane or THF).

The 1,2,4-triazoles synthesized based on *L*-proline, along with some of their intermediate compounds, act as efficient organocatalysts for the Darzens reaction, achieving over 99% enantioselectivity even at room temperature, which holds great significance for synthesizing biologically and pharmaceutically active compounds. The proposed method ensures high enantioselectivity and straightforward, in convenient reaction conditions.

