

Օպտիկապես ակտիվ նոր  $\alpha$ -ամինաթթուների սինթեզ Գլայգերի և  
Մաննիխի ռեակցիաների կիրառմամբ և դրանց հենքի վրա կառուցված  
կարճ պեպտիդների ստացում և հետազոտում՝ որպես քիրալային  
օրգանակատալիզատորներ

24LCG-1D018

28.11.2024-28.11.2029

ԱՆՆԱ ՄԿՐՏՉԱՆ



Օպտիկապես ակտիվ նոր  $\alpha$ -ամինաթթուների սինթեզ Գլայզերի և Մաննիխի  
ռեակցիաների կիրառմամբ և դրանց հենքի վրա կառուցված կարճ պեպտիդների ստացում և  
հետազոտում՝ որպես քիրալային օրգանակատալիզատորներ

Synthesis of Novel Optically Active  $\alpha$ -Amino Acids via Glaser and Mannich Reactions, and the  
Development and Study of Short Peptides Based on Them as Chiral Organocatalysts **24LCG-1D018**



Նիկելի հարթ-քառակուսային կոմպլեքսների, որպես ունիվերսալ սինտոնների, **21SCG-1D009**  
ուսումնասիրումը տարբեր կենսաբանորեն ակտիվ միացությունների սինթեզներում

**The square-planar nickel complexes as universal synthons for the synthesis of various biologically  
active compounds**

Օպտիկապես ակտիվ նոր սինթետիկ Գլայդերի և Մաննիխի ռեակցիաների կիրառմամբ և դրանց հենքի վրա կառուցված կարճ պեպտիդների ստացումը և հետազոտումը որպես

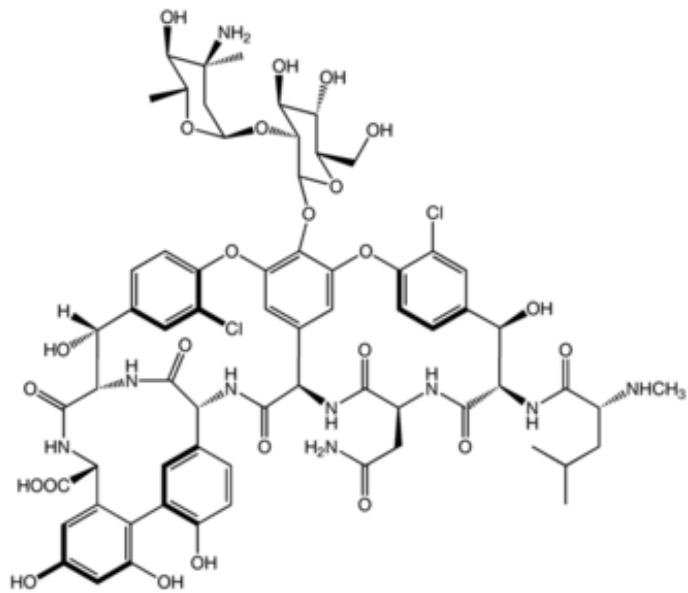
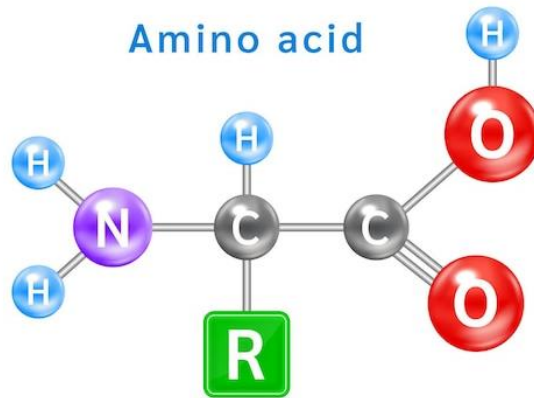


Օպտիկապես ակտիվ  
 $\alpha$ -ամինաթթու

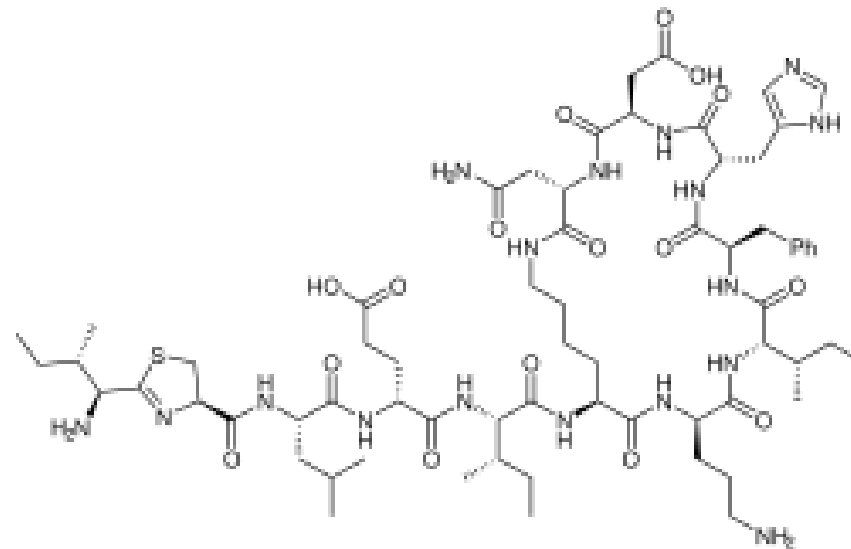
քիրալային օրգանակատալիզատոր



# Ինչու՞ $\alpha$ -ամինաթթու



**Vancomycin**



**Bacitracin**



# Ինչու՞ օպտիկապես ակտիվ

Pre-1900s

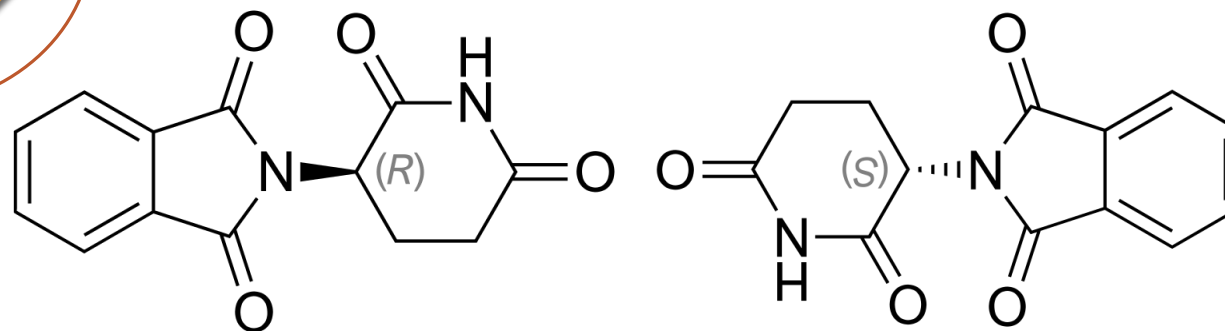
- Pasteur's separation of tartaric enantiomers

1900s-1950s

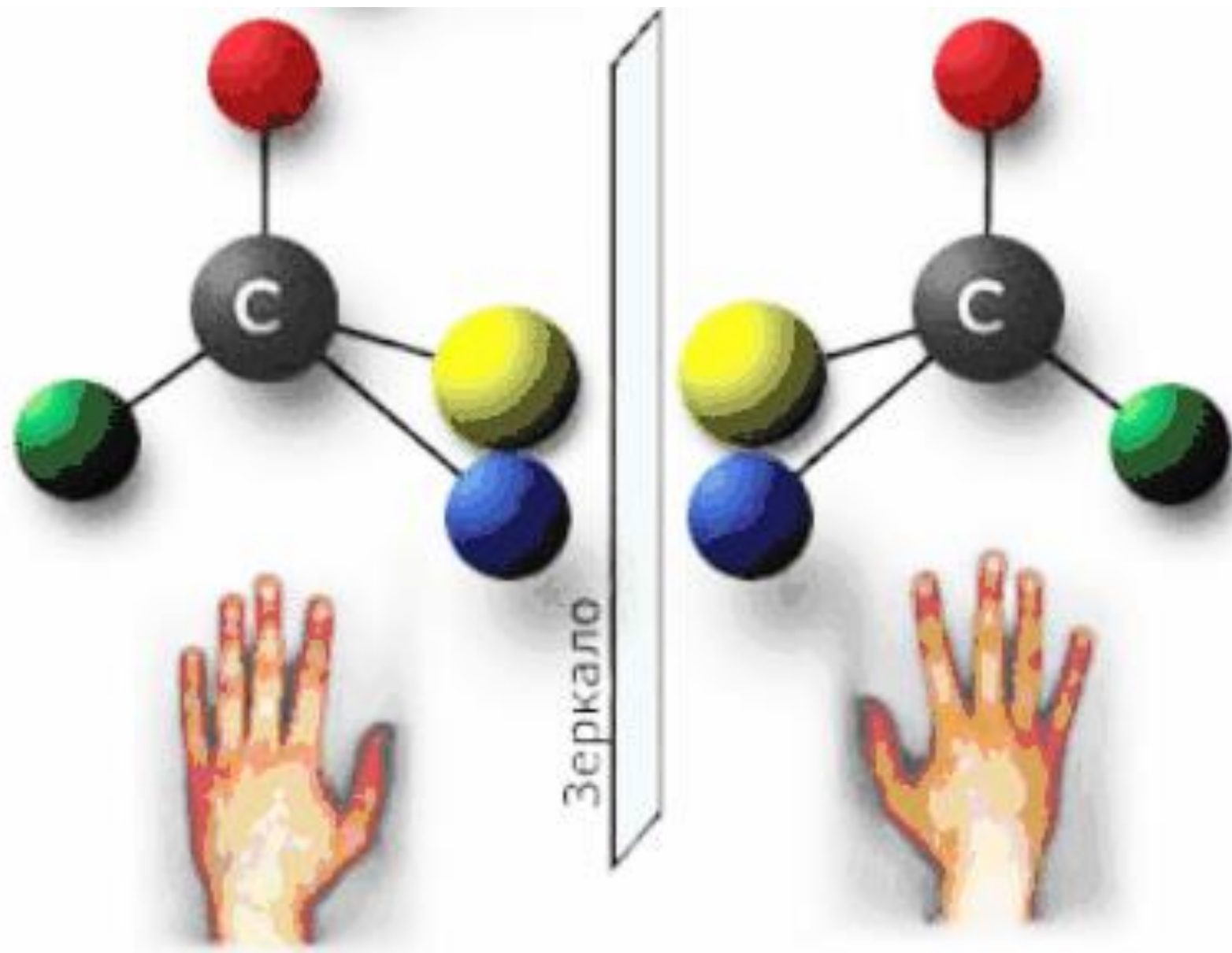
- Early chiral pool syntheses using natural products (sugars, amino acids)

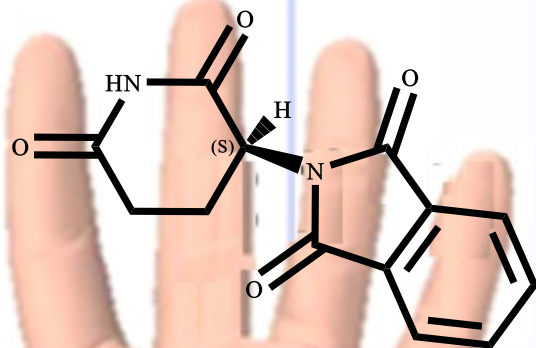
1960s–  
present

- Birth of modern asymmetric synthesis



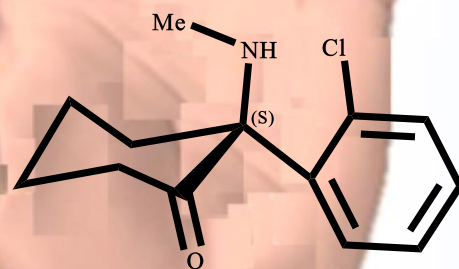
# Քիրալություն





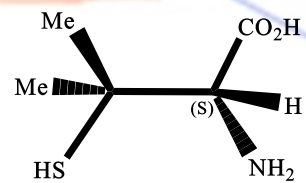
Thalydamide

(*R*) Հակադեպրեսանտ



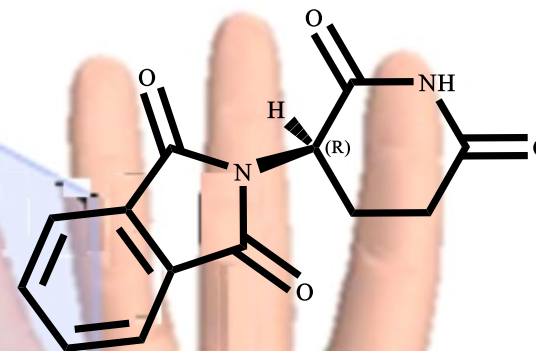
Ketamin

(*S*) Տեղային ցավազրկող

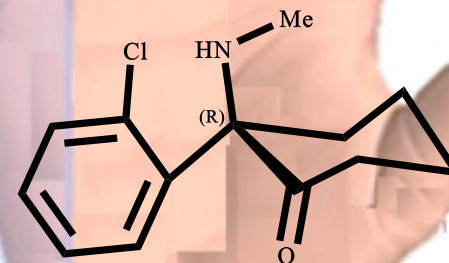


Penicillamine

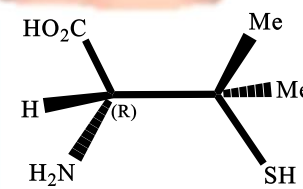
(*S*) հակատուբերկուլոզային



(*S*) Տերատոլեն



(*R*) հալոլցինացիա



(*R*) Կուրություն



# Ինչու՞ օպտիկապես ակտիվ

Pre-1900s

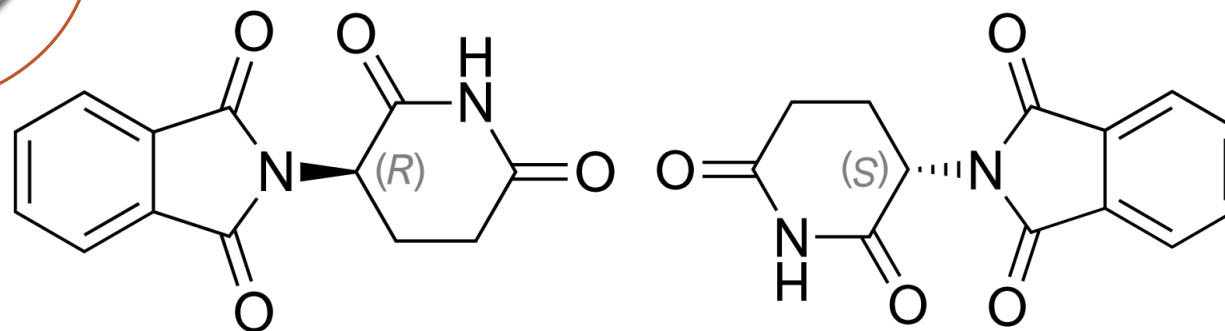
- Pasteur's separation of tartaric enantiomers

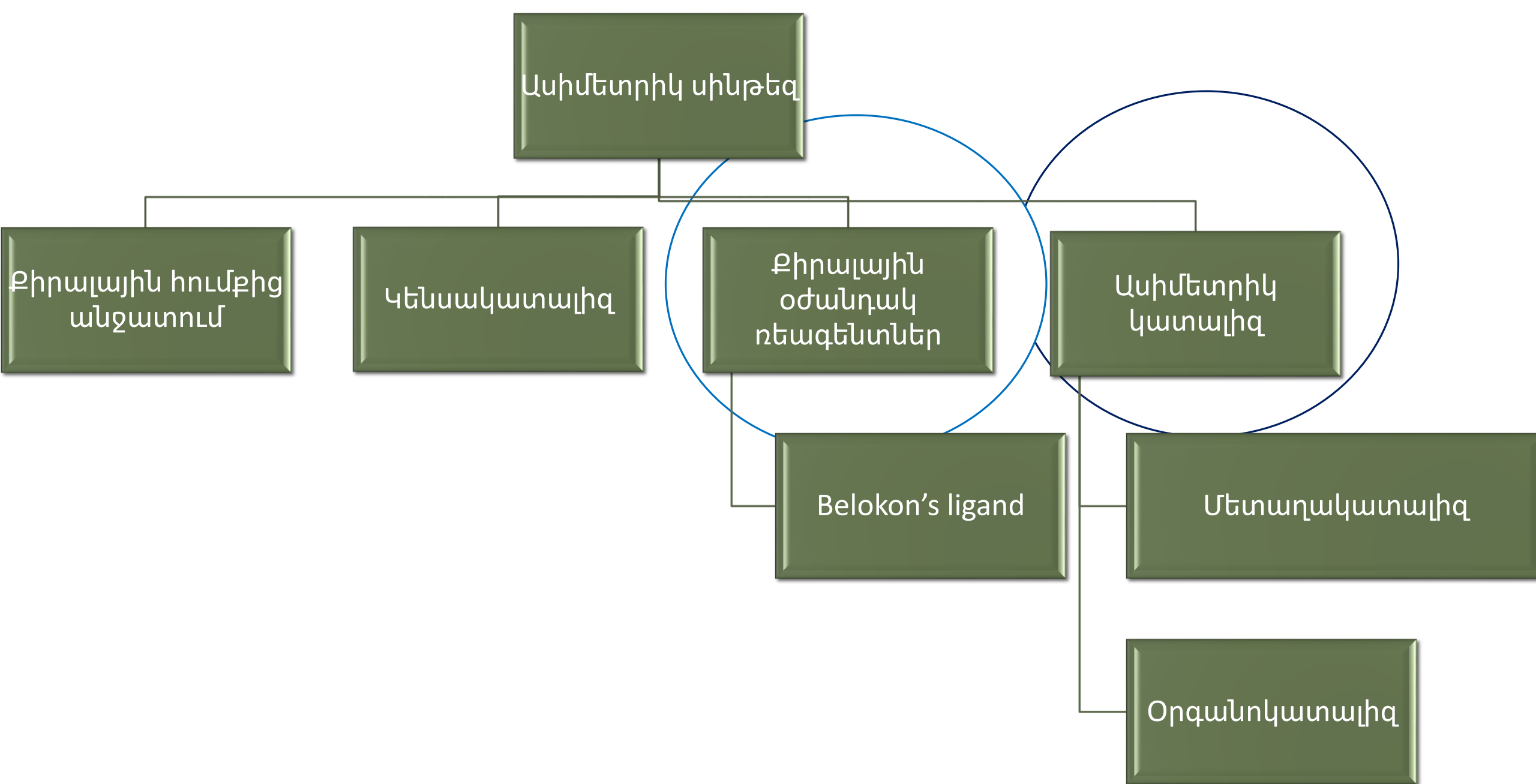
1900s-1950s

- Early chiral pool syntheses using natural products (sugars, amino acids)

1960s–  
present

- Birth of modern asymmetric synthesis





1 փուլ



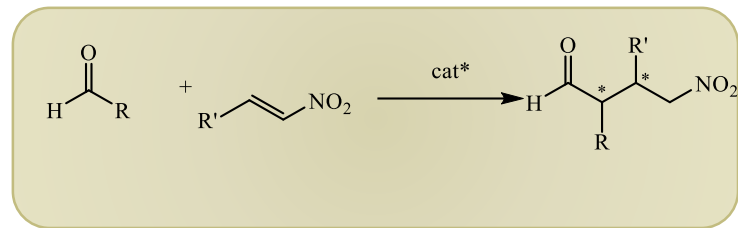
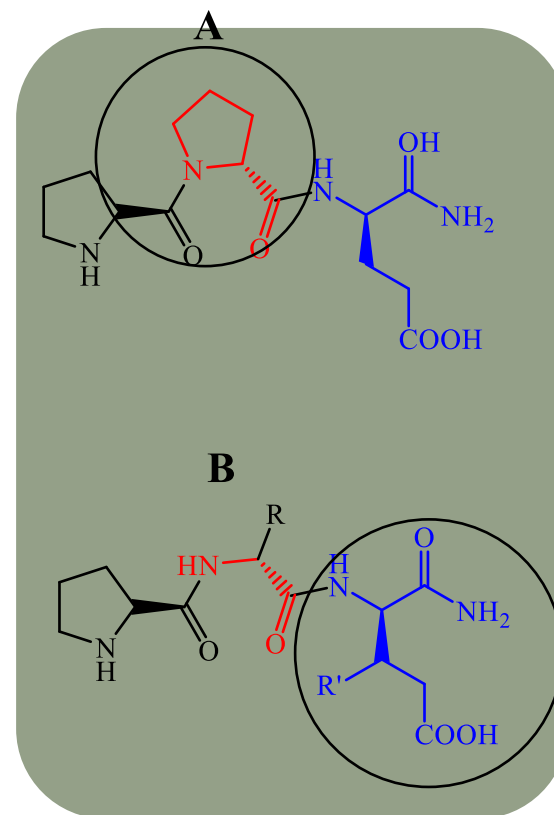
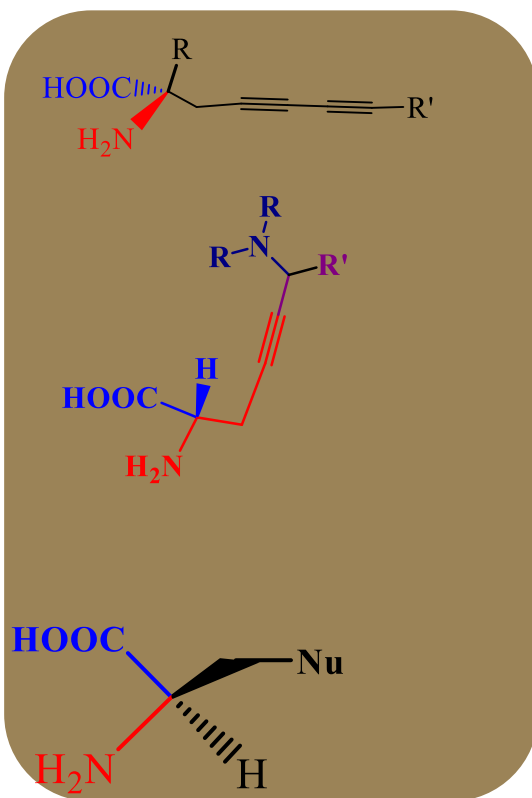
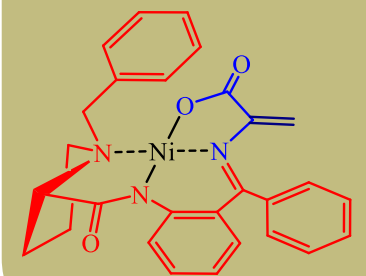
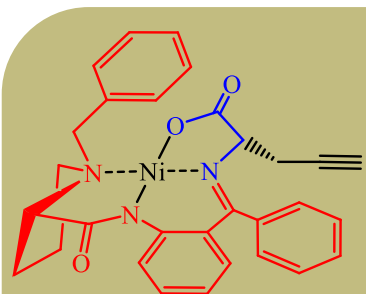
2-րդ փուլ



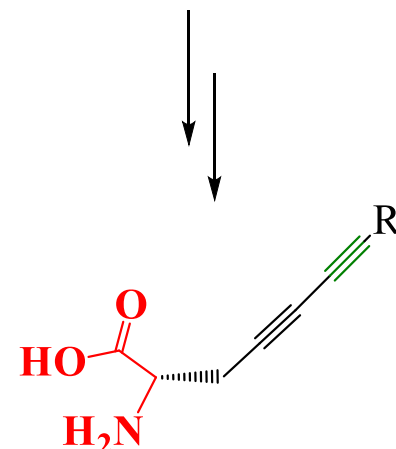
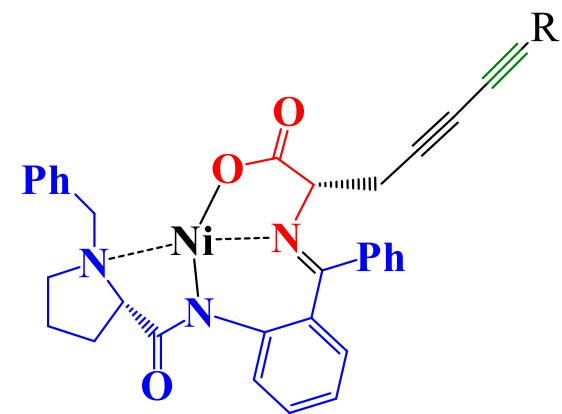
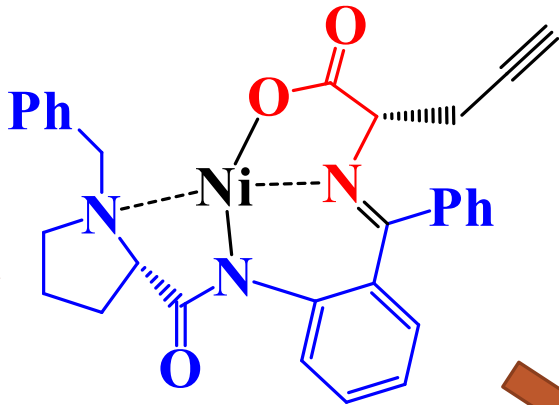
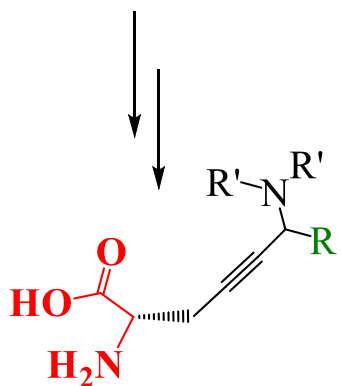
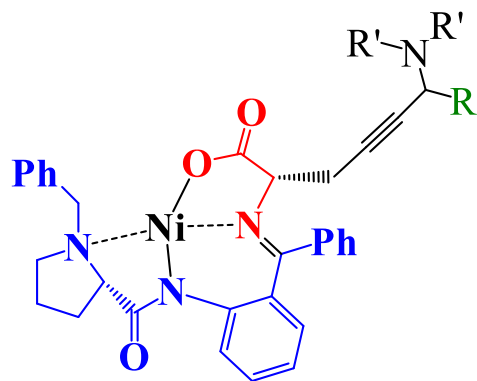
3-րդ փուլ



4-րդ փուլ

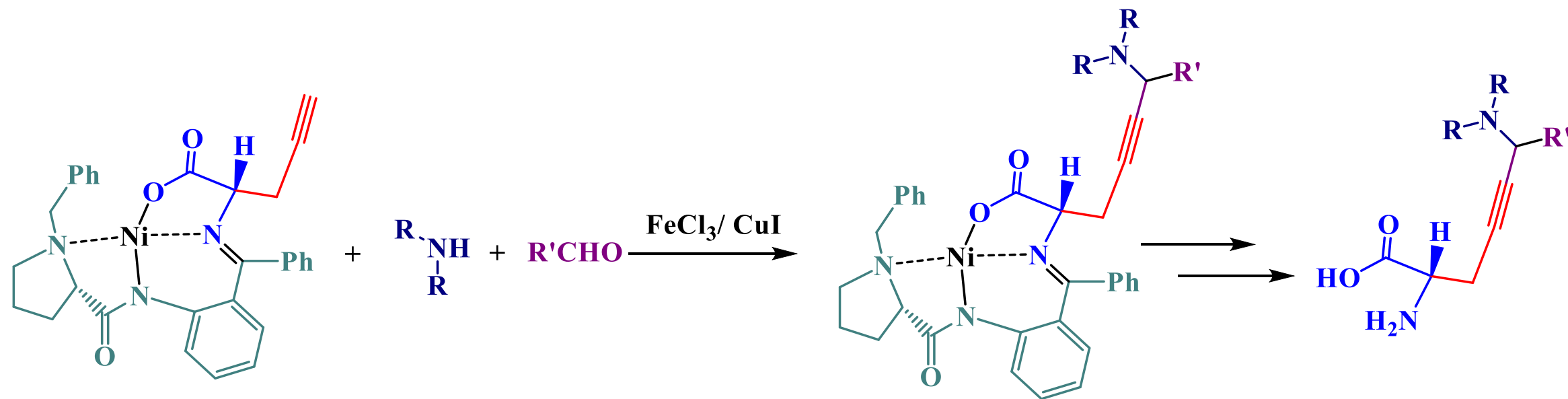


- ❑ Կատալիզատորների փորձարկում,
- ❑ արդյունքների վերլուծություն և կատալիզատորների կատարելագործում,
- ❑ ռեակցիայի մեխանիզմի ուսումնասիրություն:



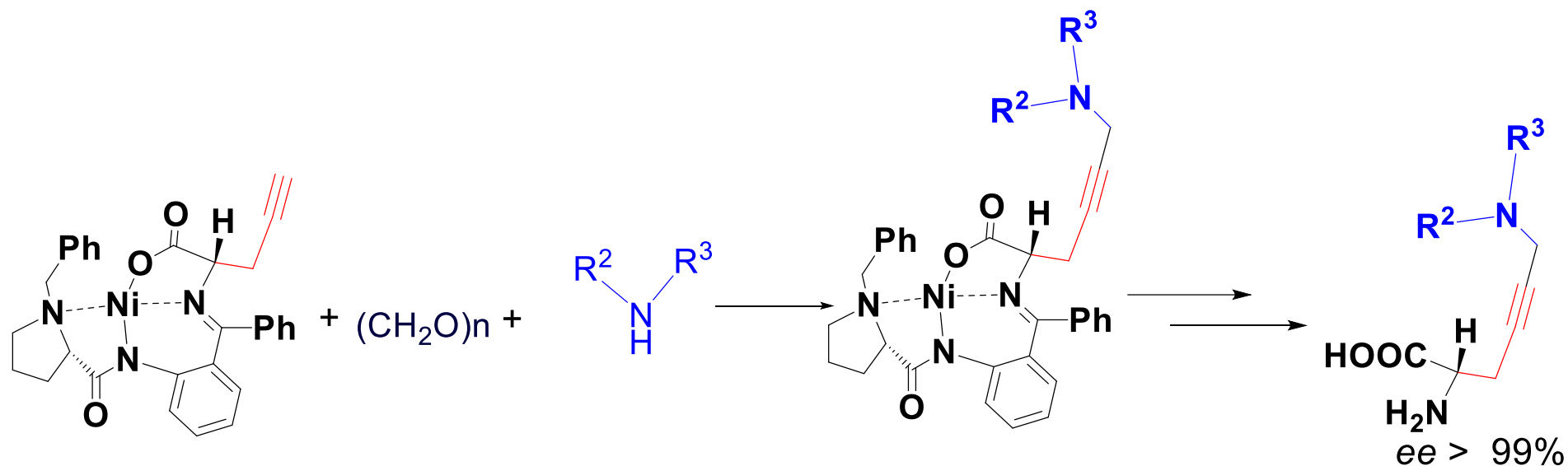
Մի կրակոցով երկու նապաստակ սպանել  
 одним выстрелом убить двух зайцев

to kill two birds with one stone

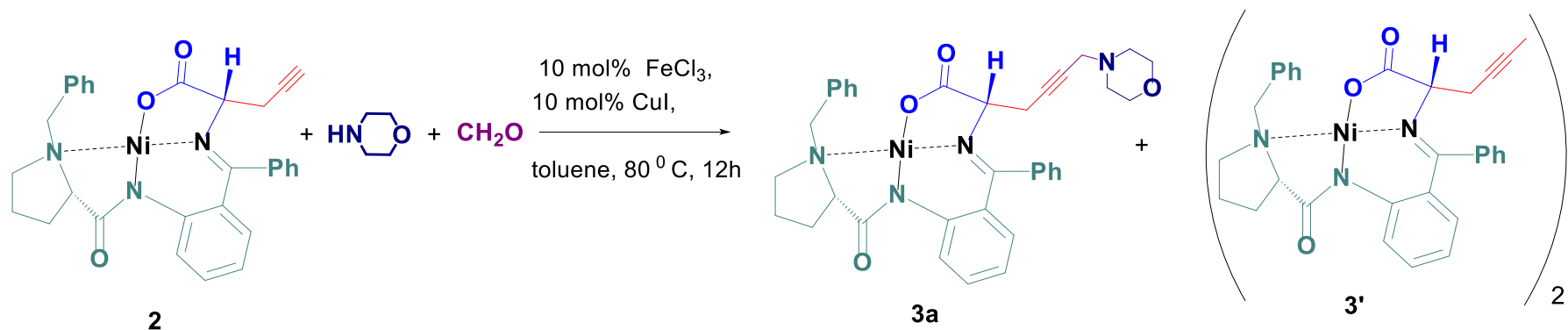


$\text{Ni}^{\text{II}}\text{-(S)-BPB-(S)-PGly}$

Hayriyan, L., Grigoryan, A., Gevorgyan, H., Tsaturyan, A., Sargsyan, A., Langer, P., Ashot Saghyan, & Mkrtchyan, A. (2025).  $\text{A}^3$ -Mannich coupling reaction *via* chiral propargylglycine Ni(ii) complex: an approach for synthesizing enantiomerically enriched unnatural α-amino acids. *RSC Advances*, 15(42), 35379–35387. <https://doi.org/10.1039/d5ra04554a>



Hayriyan, L., Grigoryan, A., Gevorgyan, H., Tsaturyan, A., Sargsyan, A., Langer, P., Ashot Saghyan, & Mkrtchyan, A. (2025). A<sup>3</sup>-Mannich coupling reaction *via* chiral propargylglycine Ni(ii) complex: an approach for synthesizing enantiomerically enriched unnatural α-amino acids. *RSC Advances*, 15(42), 35379–35387. <https://doi.org/10.1039/d5ra04554a>



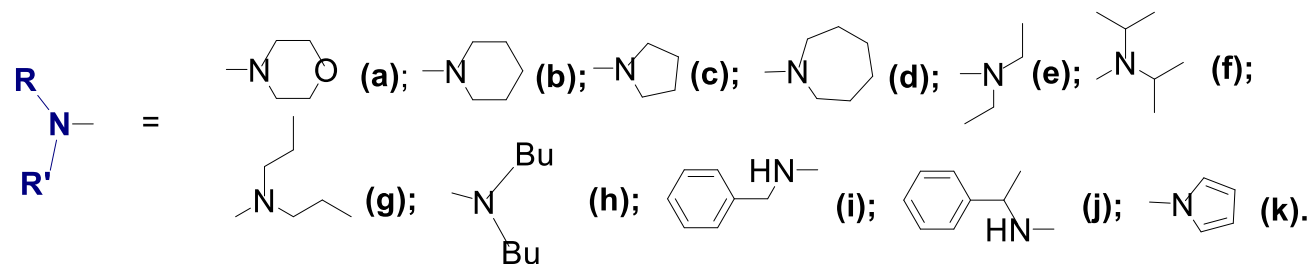
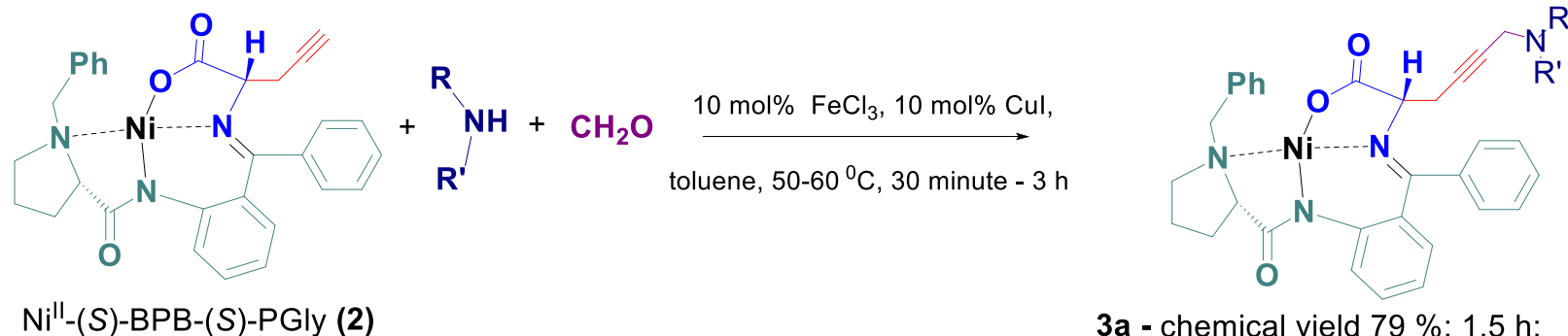
Hayriyan, L., Grigoryan, A., Gevorgyan, H., Tsaturyan, A., Sargsyan, A., Langer, P., Ashot Saghyan, & Mkrtchyan, A. (2025). A<sup>3</sup>-Mannich coupling reaction *via* chiral propargylglycine Ni(II) complex: an approach for synthesizing enantiomerically enriched unnatural  $\alpha$ -amino acids. *RSC Advances*, 15(42), 35379–35387. <https://doi.org/10.1039/d5ra04554a>

| Base               |                   | Solvent               |         | Chemical Yield         |                        |
|--------------------|-------------------|-----------------------|---------|------------------------|------------------------|
| solvent            | 2:<br>amine (eq.) | co-cat.**             | Time, h | 3a<br>Conversion,<br>% | 3'<br>Conversion,<br>% |
| DMSO               | 1/10              | CuI                   | 20      | 5                      | 0                      |
| CH <sub>3</sub> CN | 1/10              | CuI                   | 20      | 10                     | 10                     |
| CH <sub>3</sub> CN | 1/20              | CuI                   | 20      | 5                      | 15                     |
| 1,4-dioxane        | 1/1.5             | FeCl <sub>3</sub>     | 16      | 0                      | 0                      |
| 1,4-dioxane        | 1/1.5             | CuI                   | 16      | 20                     | 40                     |
| 1,4-dioxane        | 1/1.5             | CuI/FeCl <sub>3</sub> | 10      | 40                     | 30                     |
| 1,4-dioxane        | 1/1.5             | CuOAc                 | 16      | 50                     | 50                     |
| Toluene            | 1/1.5             | CuI/FeCl <sub>3</sub> | 16      | 65***                  | 0                      |
| Toluene            | 1/1.5             | CuI                   | 16      | 50                     | 0                      |
| Toluene            | 1/1.5             | CuI/FeCl <sub>3</sub> | 1.5     | 79***                  | 0                      |

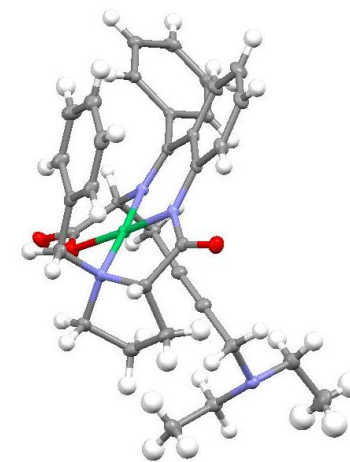
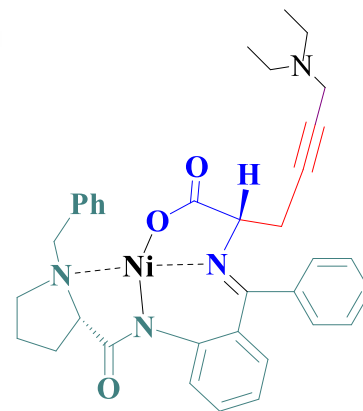
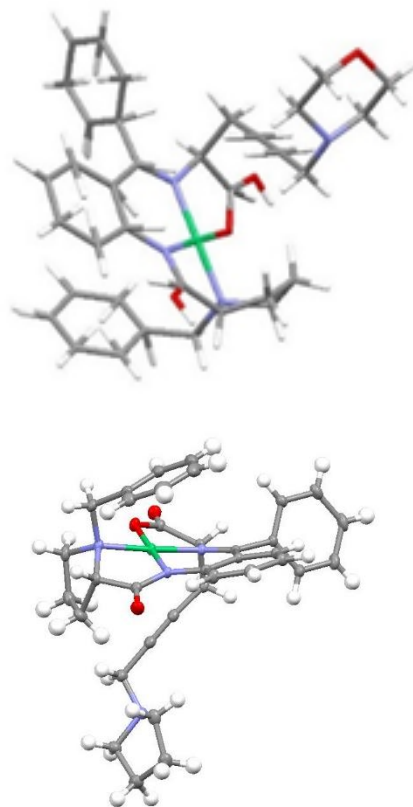
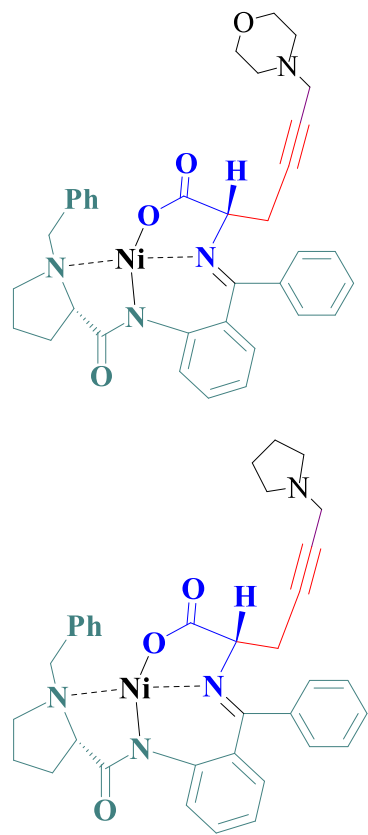
\* the reaction was carried out under Ar;

\*\* the co-catalyst is 10 mol/%;

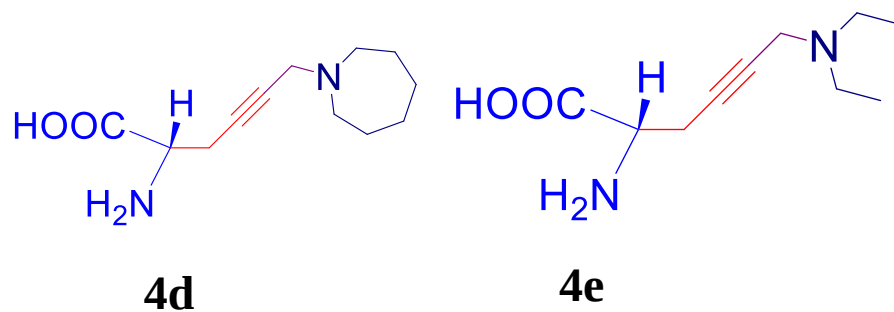
\*\*\* the chemical yield was determined after column chromatography.



Hayriyan, L., Grigoryan, A., Gevorgyan, H., Tsaturyan, A., Sargsyan, A., Langer, P., Ashot Saghyany, & Mkrtchyan, A. (2025).  
 A<sup>3</sup>-Mannich coupling reaction *via* chiral propargylglycine Ni(ii) complex: an approach for synthesizing enantiomerically enriched  
 unnatural  $\alpha$ -amino acids. *RSC Advances*, 15(42), 35379–35387. <https://doi.org/10.1039/d5ra04554a>

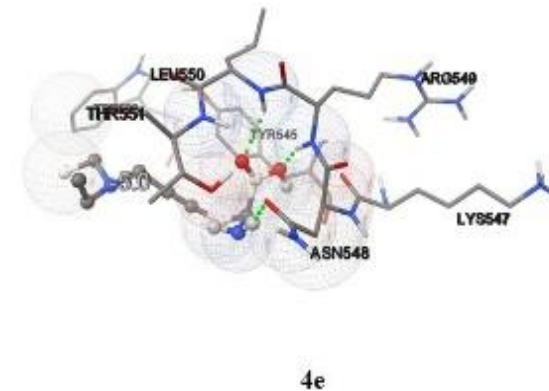
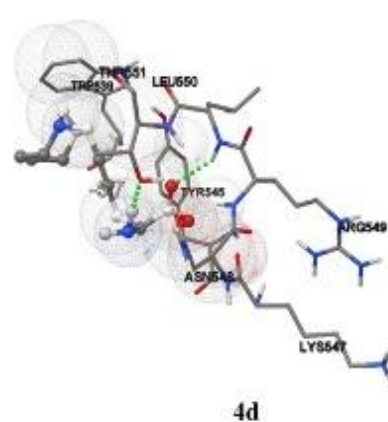
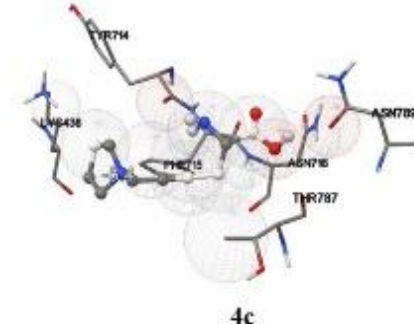
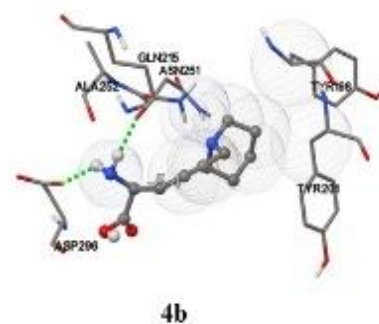
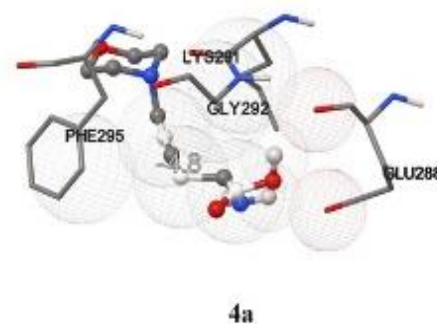


|                              |                              |                               |                               |                              |
|------------------------------|------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|------------------------------|
|                              |                              |                               |                               |                              |
| 33% chemical yield<br>99% ee | 45% chemical yield<br>99% ee | 31 % chemical yield<br>99% ee | 53 % chemical yield<br>99% ee | 20% chemical yield<br>99% ee |



*two bind collagenase in catalytic subdomain  
very close to the active center (**4d** and **4e**)*

| Compound  | Gibbs free energy<br>kcal/mol | IC <sub>50</sub> |
|-----------|-------------------------------|------------------|
| <b>4a</b> | -4.8                          | -                |
| <b>4b</b> | -5.4                          | 2.27             |
| <b>4c</b> | -5.4                          | 1.52             |
| <b>4d</b> | -5.7                          | 1.225            |
| <b>4e</b> | -5                            | <b>0.75</b>      |



# Խմբի անդամների ներգրավվածություն



Մկրտչյան Աննա  
H-index 12



Peter Langer  
H-index 45



Մելիքյան Գագիկ  
H-index 7



Համբարձումյան Լիլիթ  
H-index 3



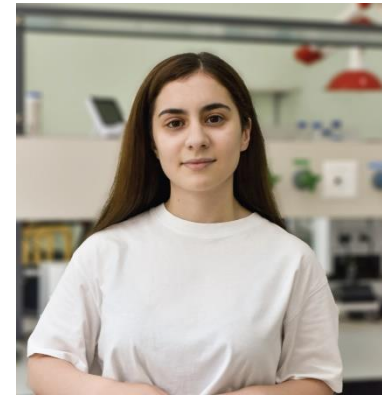
Ղազարյան Կարապետ



Խաչատրյան Էմմա



Գրիգորյան Աննա



Հոխանյան Էլեն



## Chirascan V100



Dichroism (CD) spectroscopy for determining absolute stereochemistry, enantiomeric composition, racemization, enantiomeric differentiation, and studying molecular interactions. The Chirascan V100 is widely used in various applications, such as protein folding studies to understand protein stability, conformational analysis to observe structural changes in biomolecules, drug development for assessing the interactions of chiral drugs with biological targets, and quality control in pharmaceutical and biotech industries to ensure the consistency of biological products.

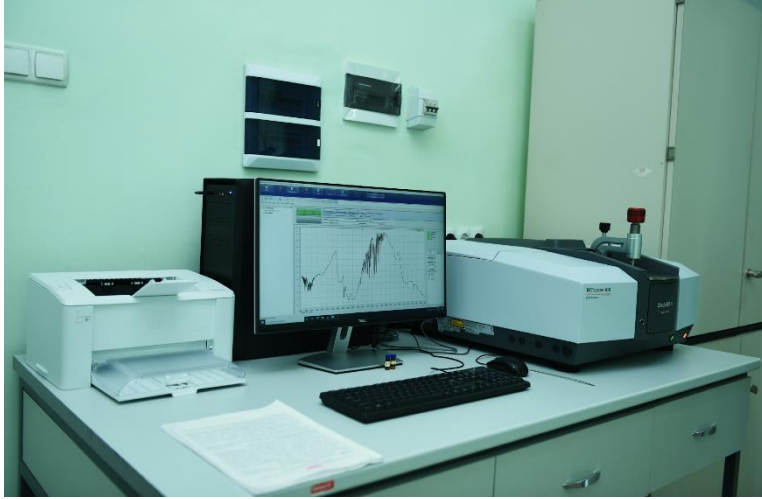
## NMR INSTRUMENTS Fourier 80, Bruker

### NMR INSTRUMENTS Fourier 80, Bruker

Սպեկտրաչափը կոմպակտ է հեշտ օգտագործման համար և ապահովում է բարձր ճշգրտություն: Նախատեսված է մոլեկուլների կառուցվածքային վերլուծության համար: Այն կիրառվում է՝

- քիմիական ռեակցիաների մոնիթորինգի համար,
- մոլեկուլային կառուցվածքների վերլուծության և հաստատման նպատակով,
- սինթեզի և գործընթացների վերահսկման համար:





*IR Tracer-100, Shimadzu, Japan*

### **FTIR**

*It is used to confirm the authenticity of various synthetic and natural compounds, polymers, and drug active ingredients.*



*Knauer Azura, Germany*

### **Ion-exchange chromatograph**

*It is used for the quantitative and qualitative identification of anions ( $\text{SO}_4^{2-}$ ,  $\text{NO}_2^-$ ,  $\text{PO}_4^{3-}$ ,  $\text{F}^-$ ,  $\text{Cl}^-$ ,  $\text{Br}^-$ ) and cations ( $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Li}^+$ ,  $\text{NH}_4^+$ ) in various samples*



## LC-MS



It is used as a high-precision analytical method for confirming the authenticity and assessing the purity of compounds, as well as for determining the residual amounts of antibiotics, hormones and other drugs, mycotoxins and other contaminants in various matrices.

*LCMS-2020 Prominence-i, Shimadzu, Japan*



## HPLC



e2695, Waters Alliance System, USA

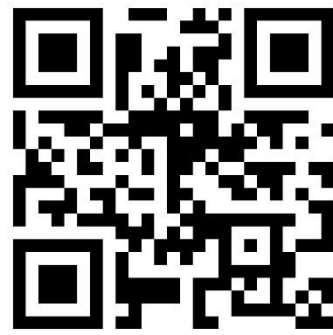
It is used for qualitative and quantitative analysis of biologically active compounds, drug active ingredients, excipients, and impurities, for assessing the quality of drugs and pharmaceuticals, in particular for the determination of vitamins, food additives, preservatives, dyes, etc. in various matrices.



GC TRACE 1310, Thermo  
Fisher, USA



TRACE 1610 ISQ 7610,  
Thermo Fisher, USA



It is used for the qualitative and quantitative analysis of volatile compounds and volatile derivatives of non-volatile compounds, in particular, for the determination of essential oils, alcohols, fatty acids, persistent organic pollutants of the environment, as well as drug active ingredients, excipients, and residual solvents.

## ICP-OES 5800, Agilent, USA



It is used for the analysis of mineral composition (more than 70 elements of the periodic system) in various types of samples, in particular, in ores, runoff waters, and groundwater, and for their qualitative and quantitative determination.

# Շնորհակալություն ուշադրության համար!

ք.գ.թ. Աննա Մկրտչյան  
+374 (60) 71 04 40,  
[anna\\_mkrtchyan@ysu.am](mailto:anna_mkrtchyan@ysu.am)

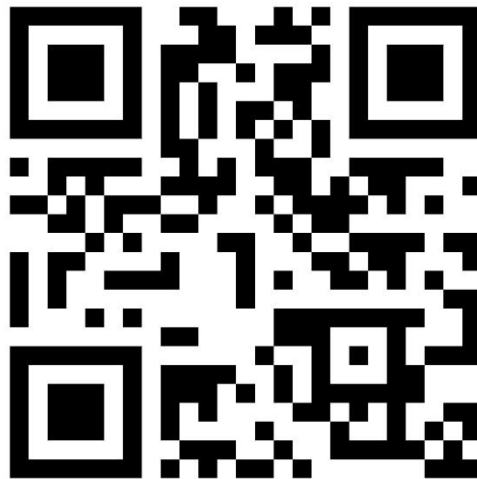
---

ԵՊՀ,  
Ֆարմացիայի  
ինստիտուտ



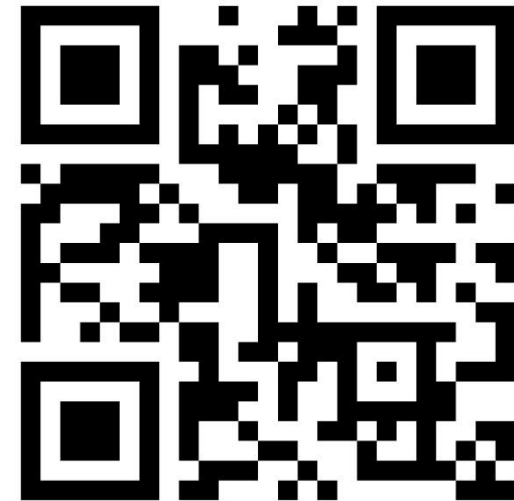
<https://www.ysu.am/faculty/495>

ԵՊՀ, Ֆարմացիայի  
ինստիտուտի  
ԳՀ կենտրոն



<https://www.ysu.am/sci/582>

ՀՀ ԳԱԱ «Հայկենսատեխնոլոգիա»  
ԳԱԿ ՊՈԱԿ, Ասիմետրիկ կատալիզի  
լաբորատորիա



<https://www.armbiotech.am/am/research-units/Sector-of-Asymmetric-Catalysis>