

ივ. ჯავახიშვილის სახელობის თბილისის
სახელმწიფო უნივერსიტეტი



თამარ გელოვანი

“ დიაცეტონ-D-მანოზის კონდენსაცია ანესთეზინთან და
სინთეზირებული ნაერთის სავარაუდო ბიოლოგიური აქტიურობის
დადგენა”

სამაგისტრო ნაშრომი შესრულებულია ქიმიის მაგისტრის
აკადემიური ხარისხის მოსაპოვებლად

ხელმძღვანელები: ასოც.პროფ. ნელი სიდამონიძე

ქიმ.მეცნ.კანდ. რუსუდანვარდიაშვილი

თბილისი 2019

შ ი ნ ა ა რ ს ი

შესავალი -----	6
თავი 1. 1. N- გლიკოზიდები -----	7
1.1 N-გლიკოზილამინების მიღება -----	8
1.1.2 შაქრებისა და ამინების უშუალო ურთიერთქმედება -----	8
1.1.3. შაქრის წარმოებულისა და ამინების ურთიერთქმედება -----	11
1.2. ტრანს-გლიკოზილირება -----	13
1.3. N- გლიკოზიდიამინების ანომერების დაყოფა -----	14
1.4. N- გლიკოზილამინების ჰიდროლიზი და მუტაროტაცია-----	17
1.5. ნახშირწყლების ციკლური აცეტალები და კეტალები. ალკილიდენური წარმოებულები -----	19
1.6. აზოტის ოქსიდი (NO), მისი გამოყენების არეალი -----	21
თავი 2. ექსპერიმენტული შედეგების განსჯა -----	25
თავი 3. ექსპერიმენტული ნაწილი -----	29
თავი 4. სინთეზირებული ნივთიერებების სავარაუდო ბიოლოგიური აქტიურობის სპექტრის შესწავლა -----	31
დასკვნა -----	36
ლიტერატურა -----	37
დანართი -----	40

ა ნ ო ტ ა ც ი ა

თამარ გელოვანი

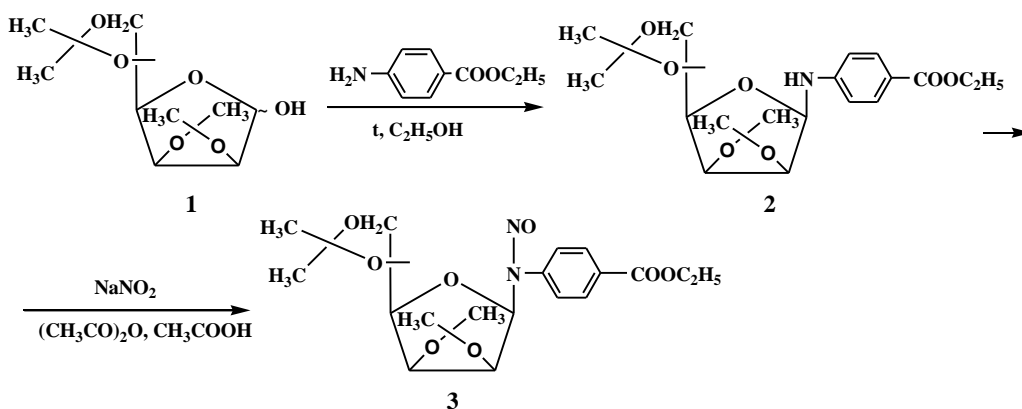
“ დიაცეტონ-D-მანოზის კონდენსაცია ანესთეზინთან და სინთეზირებული ნაერთის
სავარაუდო ბიოლოგიური აქტიურობის დადგენა”

ქიმიის დეპარტამენტი, ივ. ჯავახიშვილის სახელობის თბილისის სახელმწიფო
უნივერსიტეტი ი. ჭავჭავაძია პრ. 3

ნახშირწყლების წარმოებულებს შორის აღმოჩენილია მნიშვნელოვანი რაოდენობის ნაერთები, რომელთაც იყენებენ მედიცინაში როგორც სხვადასხვა დანიშნულების სამკურნალო საშუალებებს. ცნობილი სამკურნალო პრეპარატების ქიმიური მოდიფიკაცია ნახშირწყლების ბაზაზე, წარმოადგენს მნიშვნელოვან პერსპექტიულ მიმართულებას ახალი ბიოლოგიურად აქტიური ნაერთების ძიების მიზნით. საქარიდების მოდიფიცირებულ ნაერთებს ამჟამად ფართოდ იყენებენ მედიცინაში, მაგალითად, ვირუსების და სიმსივნის საწინააღმდეგო ეფექტურ საშუალებებად.

ჩვენი სამუშაოს მიზანი იყო ნიტროზოჯგუფს შემცველი N-გლიკოზიდების სინთეზი.

2,3;5,6-დი-O-იზოპროპილიდენ-მანოფურანოზის (1) კონდენსაციით β-ამინობენზოის მჟავას ეთილის ეთერთან სინთეზირებულ იქნა N-β-(β-ამინობენზოის მჟავას ეთილესთერილ)-2,3;5,6-დიაცეტონ-D-მანოფურანოზილამინი (2). მიღებული N-მანოზილამინის ნატრიუმის ნიტრიტთან ურთიერთქმედებით სინთეზირებულია ნიტროზო (N=O) ჯგუფის შემცველი ნაერთი – N-β-N-ნიტროზო-(β-ამინობენზოის მჟავას ეთილესთერილ)-2,3;5,6-დი-O-იზოპროპილიდენ-D-მანოფურანოზილამინის (3).



სინთეზირებულ ნაერთთა აღნაგობა დადგენილ იქნა კვლევის ფიზიკურ ქიმიური მეთოდებით.

N-მანოზილამინის სინთეზის რეაქციის მიმართულების თეორიული დასაბუთების მიზნით ჩატარებულ იქნა კვანტური ქიმიური გათვლები ნახევრად ემპირიული AM1 მეთოდით. კომპიუტერული პროგრამის PASS Onlains დახმარებით, სტრუქტურა ბიოაქტივობის ანალიზის საფუძველზე სინთეზირებული გლიკოზილამინებისთვის დადგენილ იქნა სავარაუდო ბიოლოგიური აქტივობის და ტოქსიკური/ გვერდითი ეფექტების ფართო სპექტრი.

Annotation

Tamar Gelovani

„Reaction Condensation of Anesthesin with Diacetone-D-mannose and Investigation of biological activity potential of synthesized substance“

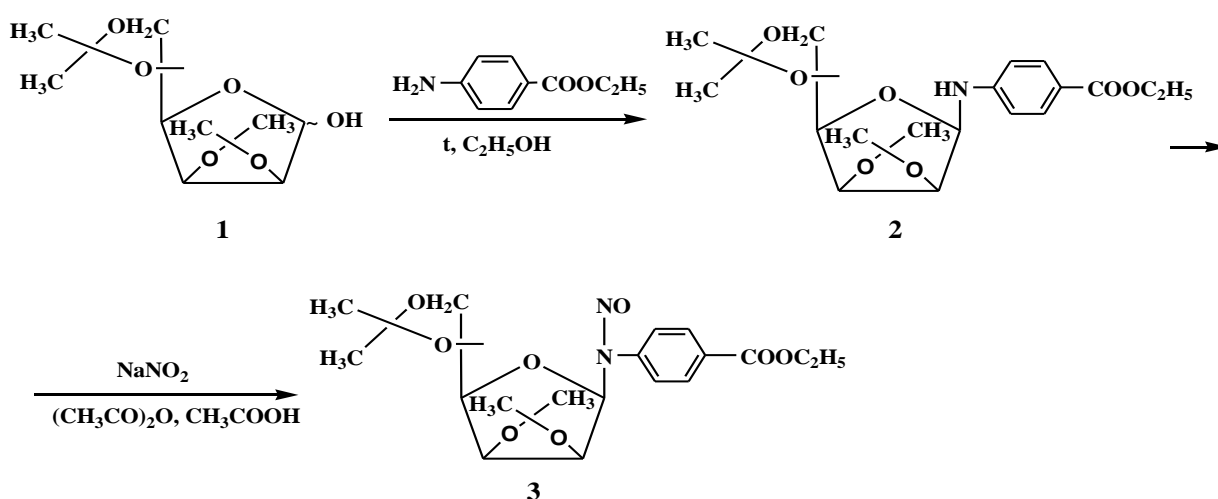
Department of Chemistry, Iv.Javakhishvili Tbilisi State University,

Ilia Chavchavadze Ave. 3

In the series of carbohydrate derivatives, a significant number of substances have been found that are used in medicine as medicines for various purposes. Chemical modification of known drugs based on carbohydrates is one of the promising directions in the search for new biologically active substances. Modified derivatives of saccharides are now widely used in medicine, for example, as effective antiviral and anticancer drugs.

The goal of present investigation consist in synthesis of nitroso group containing N-mannosylamine and investigation of biological activity potential of synthesized substance.

The reaction condensation of Diacetone-D-mannose (1) with Ethyl Ether p-aminobenzoic acid we obtained – N-β-(p-aminobenzoic acid ethyl ester)-2,3,5,6-mannofuranosylamine (2). By interaction of obtained N-mannosylamines with sodium nitrite corresponding nitroso derivative N-β-N-nitroso-(p-aminobenzoic acid ethyl ester)-2,3,5,6-di-O-isopropilidene-D-mannosylamine (3) has been received.



The structures of obtained compounds were established by physical-chemical methods of analysis.

With the purpose of theoretical substantiation of the direction of the reactions of synthesis of glycosilamine quantum-chemical calculations were carried out using the semi-empirical AM1 method. With the help of computer program PASS Onlainis based on the analysis of structure activity-relationships wide range of possible biological activity and toxic / side effects for synthesized glycosolamines has been determined.

შ ე ს ა ვ ა ლ ი

ნახშირწყლებსა და მათ წარმოებულებს განსაკუთრებული ადგილი უკავიათ იმ მრავალრიცხოვან ნაერთებს შორის, რომლებიც ქმნიან გარემო სამყაროს: ისინი ფართოდ არიან გავრცელებული ბუნებაში და დომინანტურ როლს ასრულებენ სასიცოცხლო პროცესებში; ადამიანის ორგანიზმის ენერგიაზე მოთხოვნილების უდიდესი ნაწილი ნახშირწყლების ხარჯზე კმაყოფილდება; ცილებთან და ლიპიდებთან ერთად წარმოადგენენ ცოცხალი ორგანიზმის შემადგენლობაში შემავალ ერთ-ერთ უმნიშვნელოვანეს ნაერთებს; გავრცელებულნი არიან როგორც ცხოველურ (მშრალი მასის 2%), ისე მცენარეულ (მშრალი მასის 80%) სამყაროში და ძალზე მნიშვნელოვანი ფუნქციები (ძირითადად, ენერგეტიკული და დაცვითი) აკისრიათ ადამიანის ორგანიზმში; ნახშირწყლები გამოიყენება ნუკლეინის მჟავების სინთეზისათვის; წარმოადგენენ ნუკლეოტიდური კოფერმენტების შემადგენელ კომპონენტებს და შედიან შერეული ბიოპოლიმერების (გლიკოპროტეინები, გლიკოლიპიდები) შემადგენლობაში; ისინი გვევლინებიან ფოტოსინთეზის პირველად პროდუქტებად და ასრულებენ შემაკავშირებელი ხიდის როლს მინერალურ და ორგანულ ნივთიერებებს შორის. მათ ენიჭებათ უდიდესი პრაქტიკული მნიშვნელობა: პურის ცხობა, მერქნის გადამუშავება, ქაღალდის წარმოება, დუღილი – ყოველივე ეს უშუალოდ არის დაკავშირებული ნახშირწყალ შემცველი მასალის გადამუშავებასთან. ნახშირწყლების ქიმიის მიღწევები უშუალო გამოყენებას პოულობენ ბიოლოგიის, მედიცინის, სოფლის მეურნეობის სხვადასხვა დარგებში.

უკანასკნელ წლებში, ახალი, ბიოლოგიურად და ფარმაკოლოგიურად აქტიური ნაერთების სინთეზის მიზნით, მნიშვნელოვანი ადგილი უკავია სხვადასხვა ტიპის ორგანული ნაერთის ნახშირწყლით მოდიფიკაციას. ამ მხრივ აღსანიშნავია N-გლიკოზიდების და მათი წარმოებულების სინთეზი, რომელთა მიმართ ინტერესი ბოლო წლებში განსაკუთრებულად გაიზარდა. გლიკოზილამინების და მათი წარმოწებულების წრისგაფართოება და ბიოლოგიური აქტივობის შესწავლას დიდი მნიშვნელობა აქვს თანამედროვე ნატიფი ბიოორგანული ნაერთების სინთეზში. ნიტროზოჯგუფის შემცველი ნახშირწყლების წარმოებულებზე ლიტერატურაში მწირი ინფორმაცია არსებობს. ამიტომ ჩვენი მიზანი იყო ამ მიმართულებით კვლევების ჩატარება და NO ჯგუფის შემცველი ნახშირწყლების სინთეზის მეთოდის დამუშავება.

ჩვენს მიერ ჩატარებულია მანოზის წარმოებულების კონდენსაციის რეაქციები 3-ამინოზოხოსის მჟავას ეთილის ეთერთან. სინთეზირებულია ნიტროზო (N=O) ჯგუფის შემცველი ნაერთი.

1. N- გლიკოზიდები

N-გლიკოზიდები მიეკუთვნება ნახშირწყლების წარმოებულებს, რომელშიც პირველი ნახშირბადის ატომი უშუალოდ არის დაკავშირებული აგლიკონის აზოტის ატომთან-მოლეკულის არანახშირბაოვან ნაწილთან. N-გლიკოლიზური კავშირი საკმაოდ გავრცელებულია როგორც ბუნებრივ, ისე სინთეზურ პროდუქტებში. საყოველთაოდ ცნობილია N-გლიკოზიდების დიდი ჯგუფის ნუკლეოტიდებსა და ნუკლეოზიდების მნიშვნელობა და როლი მცენარულ და ცხოველურ ორგანიზმებში. ბაქტერიულ სამყაროში აღმოჩენილია ამინომჟავების N-გლიკოზიდები და მისი წარმოებულები: ფრუქტოზო-ამინომჟავები და ფროქტოზოპეპტიდები. N-გლიკოზიდების - ნუკლეოტიდების და ნუკლეოზიდების მიმართ ინტერესი განსაკუთრებულია არა მარტო ნუკლეინის მჟავებში უმნიშვნელოვანესი ბიოლოგიური ფუნქციების გამო, არამედ სხვადასხვა ვირუსულ დაავადებებთან და ავთვისებიან სიმსივნეებთან ბრძოლის თვალსაზრისით, რადგან მთლიან რიგ ბუნებრივ ნუკლეოტიდებს და ნუკლეოზიდებს აქვთ ანტივირუსული მოქმედება. N-გლიკოზიდების ნაწარმები გამოიყენება ცენტრალური ნერვული სისტემის მედიატორებად, სტიმულატორებად. ისინი გამოიყენებიან აგრეთვე სოფლის მეურნეობაში მავნებლების წინააღმდეგ [1].

ბოლო წლებში დიდი ყურადღება ექცევა რთულ შერეულ პოლიმერებს, რომლებიც შეიცავს ნახშირწყლებს. ასეთ შერეულ ბიოპოლიმერებს ნუკლეინის მჟავების გარდა მიეკუთვნება ლიპოპოლისაქარიდები, გლიკოპროტეინები, გლიკოლიპიდები, გლიკოლიპოპროტეინები და სხვა. O-გლიკოზილპროტეინები ფართოდ არის გავრცელებული და შესწავლილი. დადგენილია N-გლიკოზიდური კავშირის არსებობა უმნიშვნელოვანეს ბიოპოლიმერებში - გლიკოპროტეინებში. გამოყოფილია განსხვავებული აგებულების გლიკოპროტეინები ჰიბრიდული N-კავშირის მქონე ნახშირწყლოვანი ჯაჭვებით, უჩვეულო აგებულების პარამიქსოვირუსები. N- და O-გლიკოზილპროტეინები განსხვავდება პეპტიდური და ნახშირწყლოვანი კომპონენტის შედგენილობით და სტრუქტურით. N-გლიკოზილპროტეინის ნახშირწყლოვანი ნაწილი შედგება: ძირითადი ჯაჭვისგან, რომელიც უშუალოდ არის დაკავშირებული პეპტიდურ ჩონჩხთან (როგორც წესი პენტასაქარიდი); განშტოებები, რომლებიც შედგება N-აცეტილლაქტოზამინის ნაშთებისგან და ბოლოს, მონოსაქარიდ-დეტერმინანტებისგან,

რომლებიც განსაზღვრავს ბიოპოლიმერის ბიოლოგიურ სპეციფიკას და ნახშირწყლების ჯაჭვში ძირითადად იკავებს ბოლოკიდურა პოზიციას. O-გლიკოზილპროტეინებში ნახშირწყლების როლი მკვეთრად არის განსაზღვრული. შედარებით რთული ვითარებაა N-გლიკოზილპროტეინების შემთხვევაში. მკვლევარები (Kruppa, 1979; Kaluza et al. 1980) მიიჩნევენ, რომ ნახშირწყლები მონაწილეობენ გლიკოპროტეინის მოლეკულის ფორმირებასა და კონფორმაციის შენარჩუნებაში, რაც განაპირობებს მათ ბიოლოგიურ ფუნქციებს. N-გლიკოზილპროტეინების კონფორმაციაზე ნახშირწყლოვანი ფრაგმენტის გავლენისა და როლის შესწავლა განსაკუთრებით საყურადღებოა, ვინაიდან N-გლიკოზილამინების კვლევას ართულებს რიგი გარემოები: ისინი ადვილად განიცდიან ჰიდროლიზს, შედიან გადაჯგუფების რეაქციებში (ამდორი-გეინსის გადაჯგუფებაში, და სხვა), რაც გავლენას ახდენს გლიკოპროტეინების კვლევაზე [1].

ნახშირწყლებისა და ამინოშენაერთების ურთიერთქმედების რეაქციები მნიშვნელოვან როლს თამაშობს ორგანიზმში, თუმცა ეს როლი ბოლომდე შესწავლილი არ არის. მკვლევართა აზრით N-გლიკოზილამინების შესწავლა ხელს უნდა უწყობდეს N-გლიკოზილირებული *in vivo* მექანიზმების გაგებას. მეორეს მხრივ, N-გლიკოზილამინების თვისებების და რეაქციისუნარიანობის მონაცემები შეიძლება იყოს გამოყენებული ახალი N-წარმოებულების მისაღებად.

1.1. N-გლიკოზილამინების მიღება

ძირითადად ცნობილია N-გლიკოზიდების სამი ტიპის ნაერთები:

ა) გლიკოზილამინები; ბ) გლიკოზილმარდოვანები; გ) ნუკლეოზიდები.

ჩვენ განვიხილავთ გლიკოზილამინების სინთეზის მეთოდებს და რეაქციის მსვლელობაზე მოქმედ ფაქტორებს.

ცნობილი N-გლიკოზილამინების მიღების ხერხები იყოფა სამ ძირითად ჯგუფად: შაქრებისა და ამინების უშუალო ურთიერთქმედება; შაქრის წარმოებულისა და ამინების ურთიერთქმედება; ტრანსგლიკოზილირება.

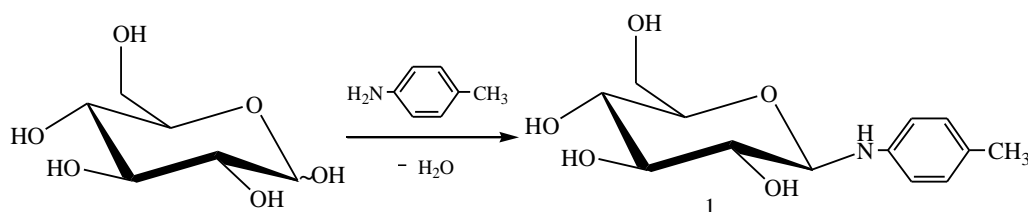
1.1.2. შაქრებისა და ამინების უშუალო ურთიერთქმედება

N-გლიკოზილამინების სინთეზის ძირითადი მეთოდი დამყარებულია ამინების მონოსაქარიდებთან პირდაპირ კონდენსაციაზე. ამ მეთოდით N-არილ-გლიკოზილამინების სინთეზი პირველად განახორციელა საროკინმა 1888წ [2]. ამ დროიდან სხვადასხვა მკვლევარების მიერ დადგენილ იქნა, რომ აღნიშნული კონდენსაციის

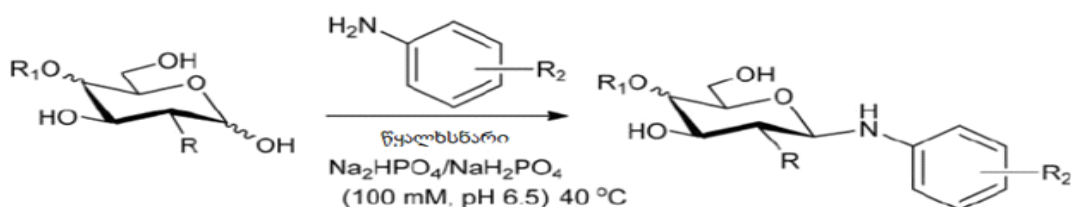
რეაქციები მიმდინარეობს: სპირტ-წყალხსნარში ან სპირტხსნარებში, შეიძლება გამხსნელის გარეშეც წარიმართოს, ზოგიერთი რეაქცია მოითხოვს მჟავა კატალიზატორის (HCl, CH₃COOH, ZnCl₂ ან NH₄Cl) დამატებას [3–7].

N-გლიკოზილამინების მიღება უმეტეს შემთხვევაში აქტიურად მიმდინარეობს და ლიტერატურული მონაცემებით ძირითადად ან დიდი გამოსავლიანობით N-გლიკოზიდების – ანომერები მიიღება [8–13].

მაგალითად, D-გლუკოზის კონდენსაციით 3-ტოლუიდინთან წარმოიქმნება N-3-ტოლილგლუკოპირანოზილამინი (1) [14].



Bridiau და მისმა კოლეგებმა დაამუშავეს β-N-არილგლიკოზიდების სინთეზის ეკოლოგიურად სუფთა მეთოდი [15]. ჩაუნაცვლებელი შაქრების ანილინის წარმოებულებთან ურთიერთქმედებით წყალხსნარში ოპტიმალურ პირობებში pH 6,5 და 40-50°C ტემპერატურაზე მიიღებულ იქნა გლიკოზილამინები, ამადორის პროდუქტების გარეშე. აღნიშნულ პირობებში კონდენსაცია სტერეოსელექტიურია, ვინაიდან წარმოიქმნება მხოლოდ შესაბამისი β-ანომერები.



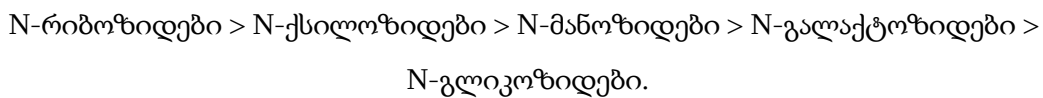
R	R ₁	R ₂	გამოსავალი (%) ^a
OH	H equatorial	H	55
OH	Gal (β-1)	H	52
NHAc	H equatorial	H	37
OH	H equatorial	p-CH ₂ -CH-(COOH)NH ₂	54
OH	H axial	p-CH ₂ -CH-(COOH)NH ₂	34
OH	Gal (β-1)	p-CH ₂ -CH-(COOH)NH ₂	40
NHAc	H equatorial	p-CH ₂ -CH-(COOH)NH ₂	41 (74) ^b

ავტორების [16,17] მიერ ჩატარებულ იქნა D-გლუკოზის, D-გალაქტოზის, D-ქსილოზის და D-არაბინოზის კონდენსაციის რეაქციები ბენზილამინთან და 4-ქლორბენზილამინთან ეთილის სპირტის არეში 50-65°C-ზე. აღნიშნული რეაქციები მიმდინარეობდა 0,5-1 სთ-ის განმავლობაში. რეაქციის მაღალი სიჩქარე განპირობებული იყო საწყისი ამინების მაღალი ფუძე ბუნებით.

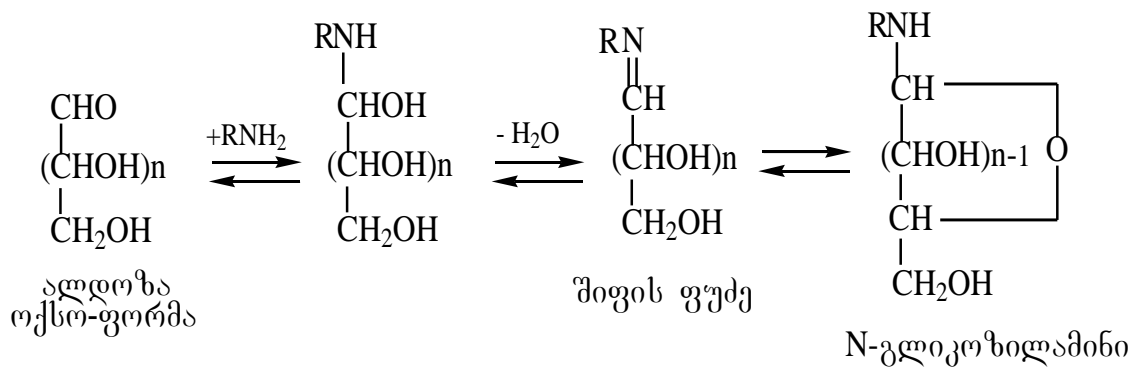
ნივთიერებები **15-18** გამოირჩევა მდგრადობით, რაც დიდი ალბათობით განპირობებულია აგლიკონის – 2-ამინო-5-ბრომპირიდინის სტაბილურობით.

ნაერთების ბმრ 1H-სპექტრების ანალიზით, დადგენილ იქნა, რომ ნახშირწყლის ნაშთის ანომერული პროტონები H (1) მუდგენდება ტრიპლეტების სახით 4,30-4,50 ვ.მ.ნ. J=6,8-7,2 ჰც, რაც დამახასიათებელია β-ანომერებისთვის და ადასტურებს მის აქსიალურ მდებარეობას.

N-გლიკოზიდების მიღების რეაქციების ქრომატოგრაფიული და ი.წ. სპექტროსკოპიული მეთოდებით შესწავლამ [1] აჩვენა, რომ N-გლიკოზილამინების გამოსავლიანობა მეტწილად არის დამოკიდებული pH-არესთან და ამინების ფუძიანობასთან, ანუ ამინების ფუძე ბუნების შემცირებისას pH ინაცვლებს მუავე არისკენ. ამასთან, ნახშირწყლის კომპონენტის ზეგავლენის მიხედვით წყალ-სპირტსნარში, წყლისა და სპირტის არეში N-არილგლიკოზილამინები წარმოქმნის სიჩქარის მიხედვით განლაგებულია შემდეგი თანმიმდევრობით:



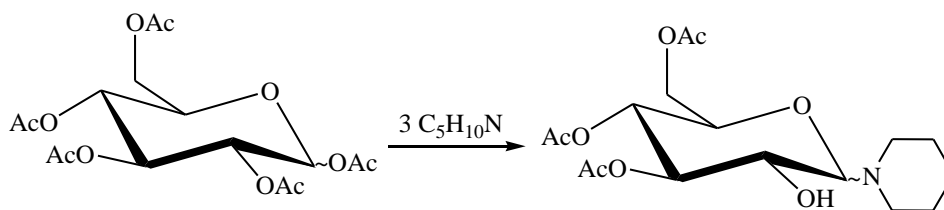
როგორც ჩანს, კონფორმაციული არამდგრადობა ხელს უწყობს ციკლის გახსნას. ნახშირწყლები კი ღიაჯაჭვიანი ფორმით ურთიერთქმედებენ ამინებთან შემდეგი სქემის მიხედვით:



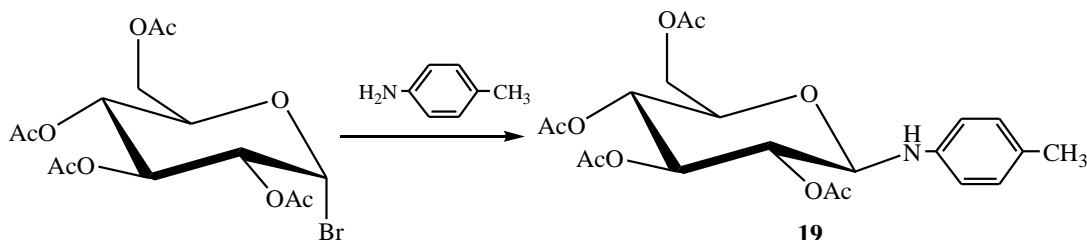
1.1.3. შაქრის წარმოებულისა და ამინების ურთიერთქმედება

მონოსაქარიდების სრული აცეტატების კონდენსაცია ამინებთან მიმდინარეობს გლიკოზილამინების წარმოქმნით, მაგრამ ხშირად ეს პროცესი გართულებულია, კერძოდ,

გლუკოზის პენტააცეტატის კონდენსაციით ჭარბ პიპერიდინთან, ადგილი აქვს C-2 ნახშირბადატომთან დეზაცეტილირებას.

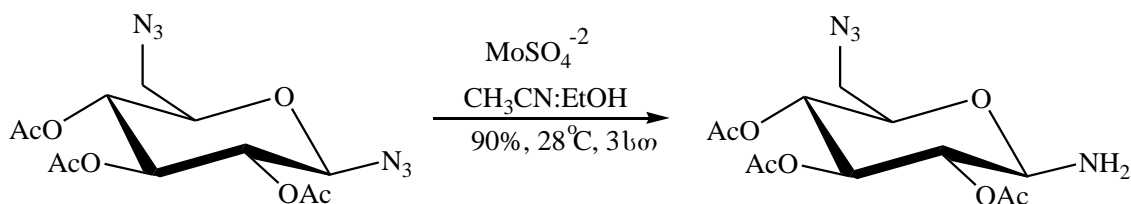


გლიკოზილამინების სრული აცეტილირებული ნაწარმები მიიღება აცილჰალოგენიდების კონდენსაციით ამინებთან. მაგალითად, სინთეზირებულ იქნა N-პ-ტოლილ-2,3,4,6-ტეტრა-O-აცეტილ-β-D-გლუკოპირანოზილამინი (19):



N-გლიკოზიდების სინთეზის ერთ-ერთ გავრცელებულ მეთოდს წარმოადგენს N-გლიკოზილამინების მიღება გლიკოზილამინებიდან [19, 20].

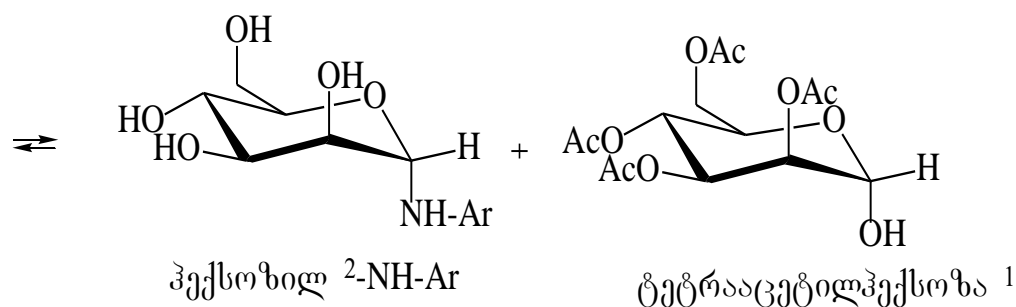
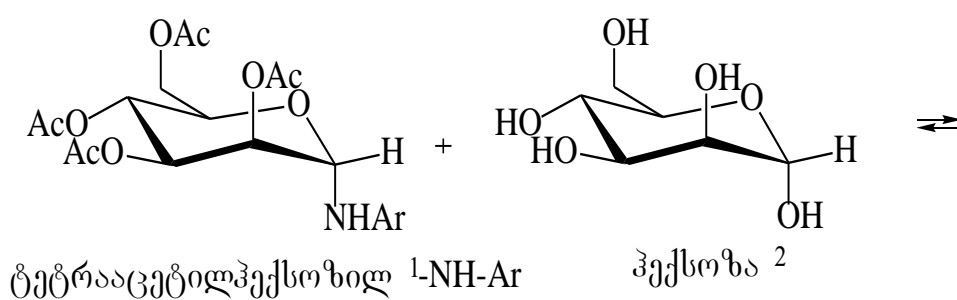
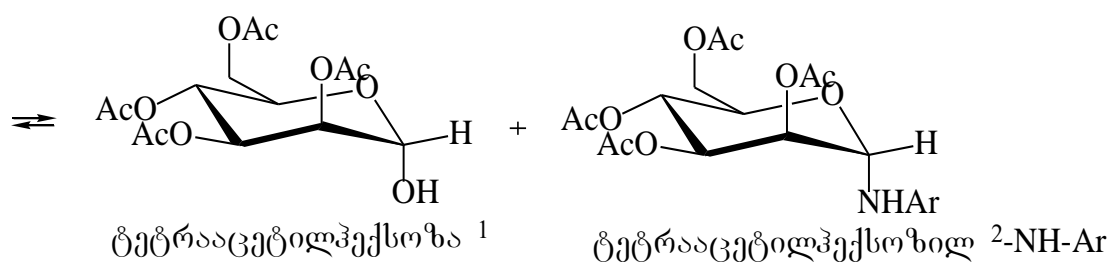
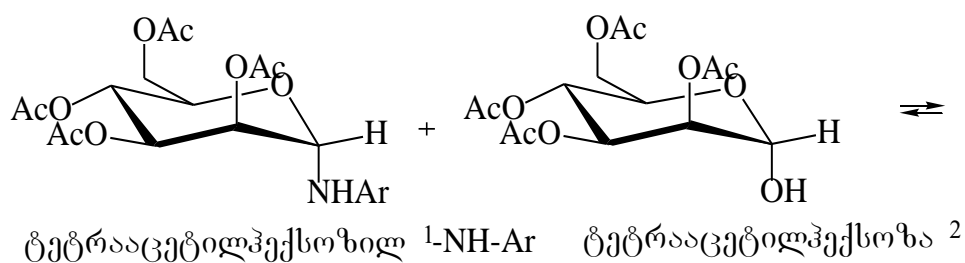
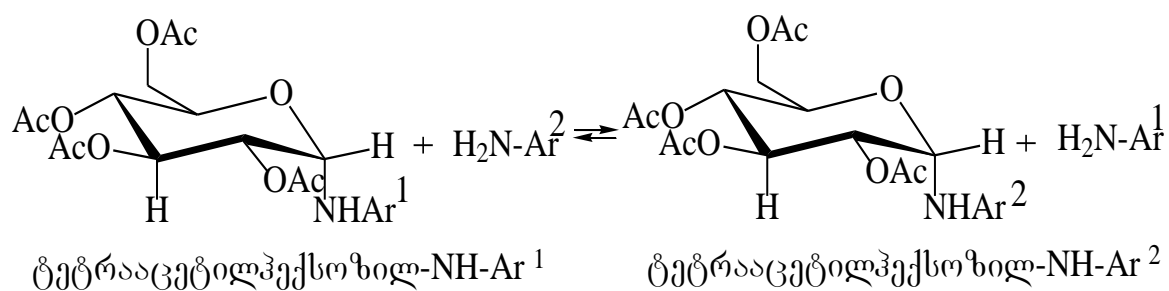
ავტორების [21] მიერ ზოგიერთი β-D-გლუკოზილამინის სელექციური აღდგენით ტეტრათომოლიბდატის საშუალებით სინთეზირებულ იქნა შესაბამისი β-D-გლიკოზილამინები ანომერიზაციის გარეშე. აღნიშნული პროცესის დროს მიღებულ პროდუქტში აცეტილის დამცავი ჯგუფები და ასევე C-6 აზიდის ჯგუფი ხელუხლებელი რჩება.



N-არილგლიკოზამინების მიღება შესაძლებელია ნაწილობრივ ან სრულად ჩანაცვლებული საქარიდებიდან. მაგალითად, ტ.მ. დასის ნაშრომში აღწერილია 4,6-O-ბენზილიდენ-β-D-გლუკოპირანოზის (α- და β-ანომერების ნარევი) კონდენსაციის რეაქციები ანილინის წარმოებულებთან, რომლის შედეგადაც ექსკლუზიურად მიიღება β-N-არილგლუკოზილამინები ან α- და β-ანომერების ნარევი [22].

1.2. ტრანს-გლიკოზილირება

ტრანს-გლიკოზილირება გლიკოზილ-კარბონიუმის გადატანას ითვალისწინებს. მაგ., ტრანს-გლიკოზილირება შეიძლება განხორციელდეს ტეტრააცეტილჰექსოზილამინსა და არილამინს შორის, ან ტეტრააცეტილჰექსოზილამინსა და ტეტრააცეტილ ჰექსოზას შორის, ან ტეტრააცეტილფექსოზილამინსა და ჰექსოზას შორის [19].



გლიკოზილამინების სინთეზის ზემოთ აღნიშნული მეთოდების გარდა, შემუშავებულია მათი სინთეზის კომბინირებული მეთოდებიც, რომელიც ხშირად ძალზე ეფექტურია, ხოლო რიგ შემთხვევებში სასურველი პროდუქტის მიღების ერთადერთი გზაა [20].

ბოლო წლების შრომები შაქრების N-წარმოებულების შესახებ მოიცავს N-გლიკოზიდური ბმების წარმოქმნის და ჰიდროლიზის რეაქციებს, N-გლიკოზიდების მოლეკულურ გადაჯგუფებებს და ჟანგვით გარდაქმნებს. დადგენილია გლიკოზიდურ ცენტრთან ნუკლეოფილური რეაქციების დამახასიათებელი თავისებურებები, კინეტიკური და თერმოდინამიკური ფაქტორებით რეაქციის კონტროლი, რეაქციისუნარიანობაზე და მდგრადობაზე პირანოზული რგოლის კონფორმაციის და ჩამნაცვლებლის კონფიგურაციის გავლენა. ბ.ა. აფანასიევას, ნ.ი. კალეტინას, რ. კუბლაშვილის და სხვათა მონოგრაფიებში მოცემულია ექსპერიმენტული მონაცემები N-გლიკოზილამინების მიღების გზებსა და რეაქციისუნარიანობაზე [1, 23, 24].

არსებული კვლევების მიუხედავად, ახალი ტიპის N-გლიკოზიდების სინთეზი და სინთეზის მეთოდებზე მოქმედი ფაქტორების შესწავლა კვლავ წარმოადგენს თანამედროვე ორგანული და ბიოორგანული სინთეზის აქტუალურ მიმართულებას.

1.3. N- გლიკოზიდიამინების ანომერების დაყოფა

ანომერული ცენტრის სხვადასხვა კონფიგურაციიდან გამომდინარე, N-გლიკოზილ-ამინების სინთეზი შედგება ოთხი ეტაპისაგან:

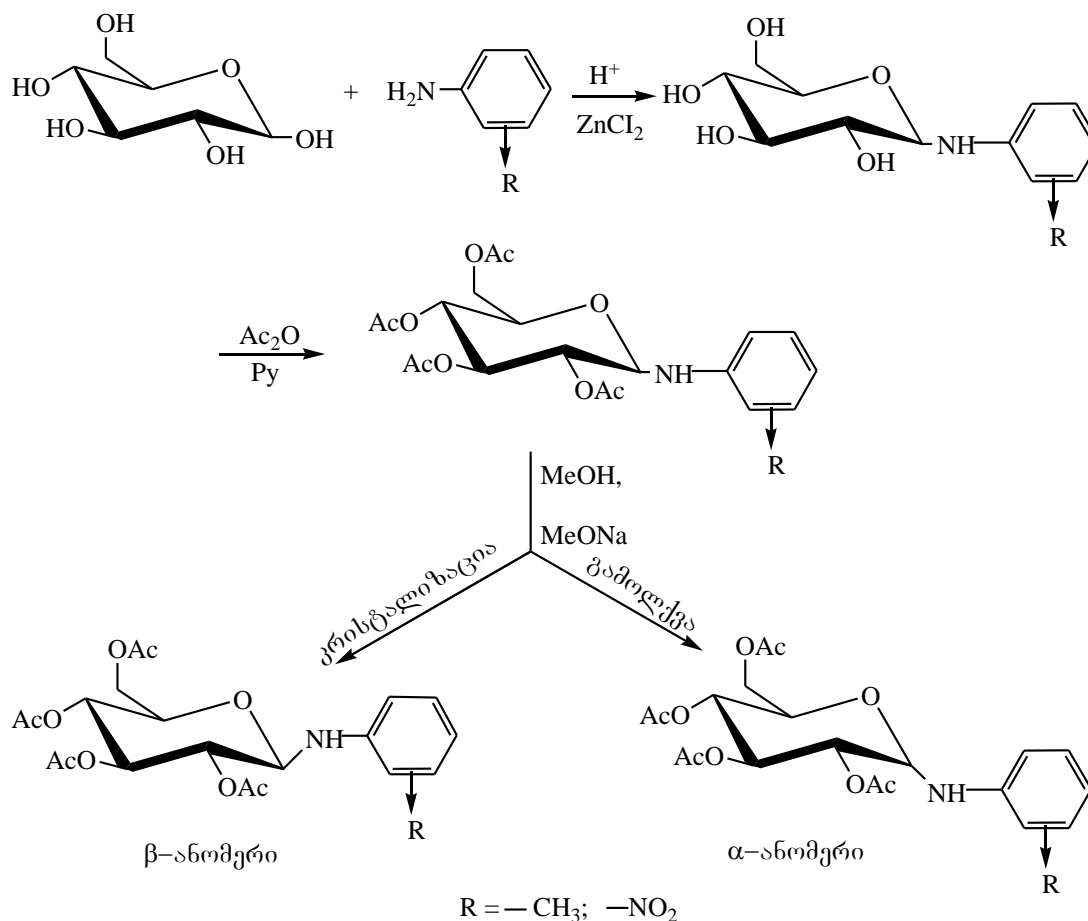
1) N-გლიკოზილამინების სინთეზი (მიიღება ანომერების ნარევი, ან უპირატესია β-ანომერული ფორმა; 2) N-გლიკოზილამინების ტეტრააცეტატების სინთეზი; 3) კატალიზური დეზაცეტილირება; 4) წილადური ფრაქციონირება.

1) როგორც ცნობილია, N-გლიკოზილამინების სინთეზი მიმდინარეობს შაქრების ურთიერთქმედებით ამინებთან წყალში და სპირტ-წყალხსნარის არეში, ამინების ფუძიანობისა და pH- არის გათვალისწინებით.

2) ტეტრააცეტატების მიღებას აწარმოებენ სტანდარტული მეთოდებით;

3) ტეტრააცეტატების კატალიზური დეზაცეტილირებისას, ანომერული ნარევის დაყოფის მიზნით, ნარევს ამუშავებენ აბსოლუტურ მეთანოლში, რომელიც შეიცავს 1N ნატრიუმის მეთილატის ხსნარს, ოთახის ტემპეტარურაზე და 5⁰-მდე გაცივების პირობებში;

4) ნაერთის სტრუქტურაზე დამოკიდებულებით, წილადური ფრაქციონირებას ახდენენ სხვადასხვანაირად, რაც იძლევა ანომერული წარევის დაყოფის და ნივთიერებების სუფთა სახით მიღების საფუძველს:



N-არილგლიკოზილამინების α და β ანომერების მიღების სქემა

ქვემოთ მოცემულია N-გლიკოზილამინების ანომერული წარევის ფრაქციული დაყოფის რამდენიმე მეთოდი:

ა) ანომერული ხსნარების ტეტრააცეტატები N-ფენილ და N-ტოლილ-D-გლუკოზამინებისა, და N-ფენილ და N-ტოლილ-D-გალაქტოზილამინებს ტოვებენ 1N ნატრიუმის მეთილატის შემცველ უწყლო მეთანოლში 30 წუთის განმავლობაში ოთახის ტემპერატურაზე. კრისტალები გამოიყოფა გაგრილების შემდეგ. ინახავენ 0°C-ტემპერატურაზე დაახლოებით ერთი საათის განმავლობაში, შემდეგ ფილტრავდნენ და იღებენ β -ანომერებს. დედა ხსნარს ტოვებენ მაცივრში ერთი დღით. შემდგომში ხსნარზე აბსოლუტური ეთერის დამატებით გამოიყიფა სუფთა α ანომერები.

ბ) ანომერული ხსნარების ტეტრააცეტატები N-ნიტროფენილ-D-გლუკოზილ და D-გაკაქტოზილამინების დეზაცეტილირებას ახდენენ უწყლო მეთანოლში ნატრიუმის მეთილატის 1N ხსნარის თანაობისას 1 დღე-ღამის განმავლობაში ოთახის ტემპერატურაზე. მიღებულ კრისტალების 2-ჯერ ექსტრაგირებას ახდენენ ცხელ ეთანოლით. გამოიყოფა β ანომერები. დედა ხსნარს ამუშავებდნენ აბსოლუტური და პეტროლეინის ეთერების ნარევით (1:2). აციებენ მაცივარში. მიღებულ კრისტალებს აკრისტალებენ ცხელი მეთანოლიდან. წარმოიქმნება α ანომერები.

გ) N-ფენილ და N-ტოლილ-D-მანოზილამინების ტეტრააცეტატების ანომერული ხსნარების დეზაცეტილირებას ახდენენ უწყლო მეთანოლით ნატრიუმის მეთილატის 1N ხსნარის თანაობისას. 2 სთ-ის განმავლობაში 0°C გაციების პირობებში. გამოყოფილ ნალექს 2-ჯერ აექსტრაგირებენ ცხელი აბსოლუტური ეთანოლით. ხსნარს აციებენ და იღებენ β ანომერებს. დედა ხსნარს უმატებენ აბსოლუტური და პეტროლეინის ეთერების ნარევს (1:2) და აციებენ ყინულის აბაზანაზე ერთი საათის განმავლობაში. გამოყოფილ კრისტალებს აკრისტალებდნენ აბსოლუტური ეთანოლიდან და იღებენ α ანომერებს.

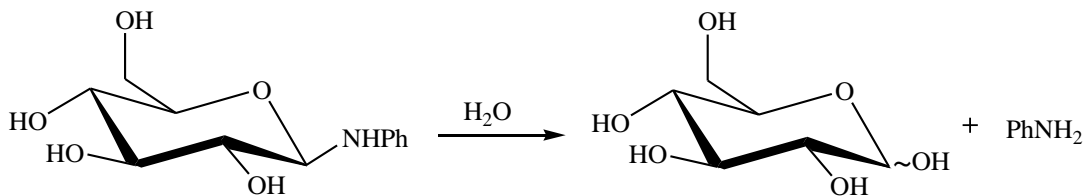
დეზაცეტილირებისა და ფრაქციული დაყოფის სხვადასხვა ვარიანტებიდან, რომელიც გამოიყენება ნაშრომებში (კატელინა, სტეპანენკო 1972, 1973, 1977), თავდპირველად გამოიყოფოდა თერმოდინამიკურად უფრო მდგრადი N-არილგლიკოზილამინის β-ანომერი. N-არილგლიკოზიდის (აბსოლუტურ მეთანოლში) ახალდამზადებული ხსნარის ოპტიკური აქტიურობის გაზომვისას, ხშირად შეიმჩნევა ბრუნვის კუთხის სწრაფი ცვლა უარყოფითი მნიშვნელობისკენ, შემდეგ კი უფრო ნელი ზრდა. N-არილგლიკოზილამინების ანომერიზაციის სიჩქარე იმდენად იზრდება N-აგლიკონის ფუძიანობის გაზრდასთან და ნახშირწყლის ფრაგმენტის კომფორმაციის არამდგრადობასთან, რომ შეუძლებელი ხდება თითოეული ანომერის ბრუნვის კუთხის განსაზღვრა. განსაზღვრავენ მხოლოდ ანომერული წონასწორობის კუთხეებს.

ცნობილია, რომ α ანომერი აქსიალური N-აგლიკონით აქვს დადებითი, ხოლო β-ანომერს ეკვატორიული N-აგლიკონით, პოლარიზებული სხივის ბრუნვის კუთხის უარყოფითი ნიშანი. თუმცა N-არილგლიკოზიდების α- და β-ანომერები შეიძლება განსხვავდებოდნენ არა ნიშნით, არამედ ბრუნვის კუთხის სიდიდით. ამასთან α-ანომერი ყოველთვის მარჯვნივ მბრუნავია. N-გლიკოზიდების ოპტიკური ბრუნვის ნიშანი წარმოადგენს უფრო სანდო მახასიათებელს იდენტიფიკაციის დროს. გამხსნელის ბუნება, pH-ის არე და N-გლიკოზილამინის ბუნება დიდ გავლენას ახდენს წონასწორობის დროს ტაუტომერების მდგომარეობაზე. ბრუნვის აბსოლუტური მნიშვნელობა თავისთავად არ

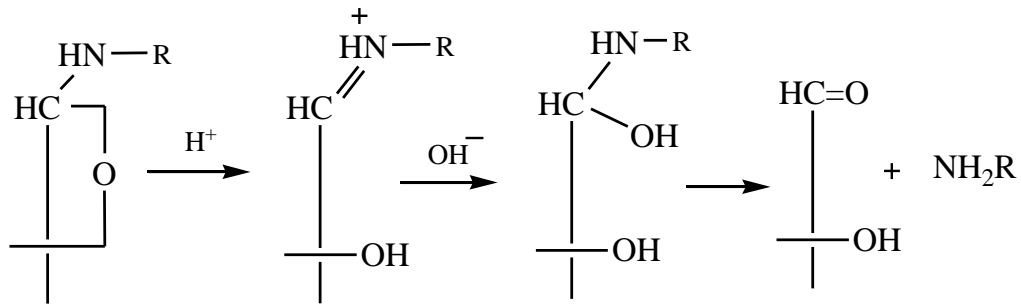
წარმოადგენს პროდუქტის სისუფთავის კონტროლის სანდო ანალიტიკურ წყაროს და პოლარიმეტრის მონაცემების საფუძველზე ყოველთვის ვერ ხერხდება ანომერული ცენტრის კონფიგურაციის დადგენა. დღეს N-გლიკოზილამინების სტრუქტურის დასადგენად ძირითადად გამოიყენება კვლევის ფიზიკურ-ქიმიური მეთოდები: რენდგენოსტრუქტურული ანალიზი, დიპოლური მომენტის განსაზღვრა, თერმოდინამიკური გათვლები, იწ-სპექტროსკოპია, ბმრ სპექტროსკოპია [1].

1.4. N- გლიკოზილამინების ჰიდროლიზი და მუტაროტაცია

გლიკოზილამინების დიდი ნაწილი კარგად კრისტალიზირებადი ნივთიერებებია, რომელთაც გააჩნია ფიქსირებული ლლობის ტემპერატურა, რის გამოც მათ ხშირად იყენებენ შაქრების იდენტიფიკაციისათვის. გლიკოზილამინები გლიკოზიდების კლასის ყველაზე ადვილად ჰიდროლიზირებადი წარმომადგენლები არიან. მათი ჰიდროლიზი კატალიზდება როგორც მჟავებით, ისე ფუძეებით, რიგ შემთხვევებში ჰიდროლიზი მიმდინარეობს კატალიზატორის გარეშეც. ჰიდროლიზის პროცესის შედეგად წარმოიქმნება თავისუფალი მონოსაქარიდი და შესაბამისი ამინი.



გლიკოზილამინების ჰიდროლიზის ოპტიმალური ვარიანტია მათი დამუშავება სუსტი მჟვების წყალხსნარით (მაგ., ძმარმჟავა). ძლიერ მჟავა ან ძლიერ ფუძე არეში გლიკოზილამინები არ განიცდიან ჰიდროლიზს. აღნიშნული დაკავშირებულია იმ ფაქტთან, რომ ჰიდროლიზის რეაქციისთვის აუცილებელია როგორც წყალბადის იონი ასევე ჰიდროქსილის იონი, რაც გლიკოზილამინების და O-გლიკოზიდების ჰიდროლიზის მექანიზმებს განასხვავებს ერთმანეთისგან. აღნიშნულის დასადასტურებლად შემოთავაზებულ იქნა მექანიზმი, რომელიც მოიცავს აციკლური იმონიუმის იონის წარმოქმნას რომელიც კატალიზდება მჟავით და მის შემდგომ დაშლას, რომელიც კატალიზდება ფუძით:



გლიკოზიდური კავშირის სიმტკიცეზე გავლენას ახდენს, როგორც შაქრის, ასევე აგლიკონის აღნაგობა. მიტისა და ხინსონის წესის შესაბამისად, N-გლიკოზილამინების ჰიდროლიზის სიჩქარე ამინის ფუძიანობის პარალელურია: რაც უფრო ფუძე ბუნების არის ამინი, მით ადვილად მიდის ჰიდროლიზი.

N-გლიკოზილამინების ჰიდროლიზისადმი მდგრადობაზე დიდ გავლენას ახდენს შაქრების სტერეოქიმიური თავისებურებები. რიგი ავტორებისა, მათ შორის ავტორები [1] თვლიან, რომ N-გლიკოზიდური კავშირის გახლეჩის დაჩქარება დამოკიდებულია კონფორმაციული უმდგრადობის განმსაზღვრელი ფაქტორების არსებობასთან. თანმიმდევრობა შეგვიძლია ასე ჩავწეროთ:

რიბოზიდები > ქსილოზიდები > მანოზიდები > გალაქტოზიდები > გლუკოზიდები.

სხვა ტიპის გლიკოზიდებისგან განსხვავებით, რომელთაც გააჩნიათ მყარი ციკლური სისტემა და გლიკოზიდური ცენტრის განსაზღვრული კონფიგურაცია, გლიკოზილამინები ხასიათდებიან მუტაროტაციით და რიგ შენთხვევებში შედიან ოქსო-ფორმისთვის დამახასიათებელ რეაქციებში. გლიკოზილამინების მუტაროტაცია მიმდინარეობს წყალხსნარებში, სპირტებში, პირიდინში და სხვა გამხსნელებში, რომელიც კატალიზდება მჟავებით და ფუძეებით და სრულდება წონასწორულ მდგომარეობაში მყოფი ანომერული გლიკოზილამინების ნარევის წარმოქმნით. მაგ., L-არაბინოპირანოზილამინის მუტაროტაცია წყალხსნარში მიმდინარეობს მაღალი სიჩქარით pH 7,8-ს დროს, მაშინ როდესაც უფრო ტუტე ან მჟავა ხსნარებში განიცდის ჰიდროლიზს რომელიც მაღალ სიჩქარეს აღწევს pH 5-ის დროს pH > 9 და pH < 1,5 ჰიდროლიზი პაქტიკულად არ მიმდინარეობს.

სხვადასხვა იზომერული ფორმების N-გლიკოზილამინების არსებობის საკითხი, გარდა პირანოზისა, ჯერ კიდევ შესწავლის ეტაპზეა.

1.5. ნახშირწყლების ციკლური აცეტალები და კეტალები.

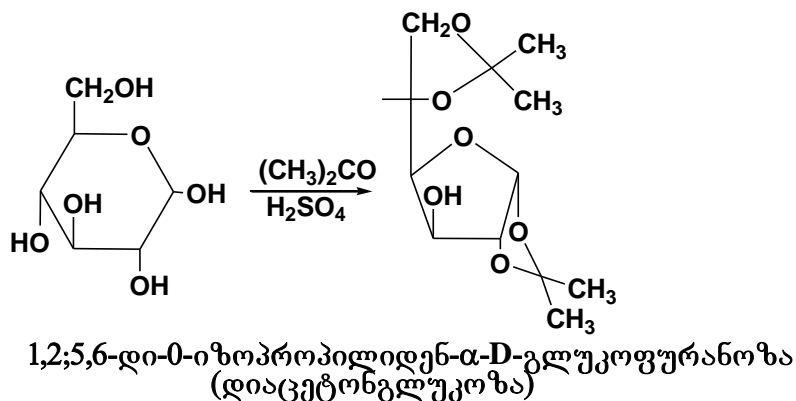
ალკილიდენური წარმოებულები

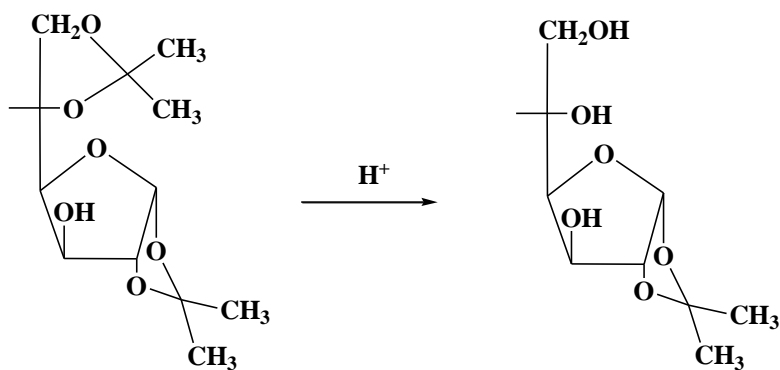
ნახშირწყლების ციკლური აცეტალები და კეტალები მიეკუთვნებიან მარტივ ეთერებს. ისინი მნიშვნელოვან როლს ასრულებენ ნახშირწყლების სინთეზში და ფართოდ გამოიყენება ორი, ან მეტი ჰიდროქსილის ჯგუფის ერთდროული დაცვისათვის. მათ ღებულობენ მონოსაქარიდებისა და მათი წარმოებულების ურთიერთმოქმედებით ალდეჰიდებთან და კეტონებთან მჟავა კატალიზატორების თანდასწრებით. ამ დროს კარბონილური ნაერთის ერთი მოლეკულა კონდენსირდება მონოსაქარიდის ორ ჰიდროქსილის ჯგუფთან.

ალკილიდენური ნაერთები მდგრადია ნეიტრალურ და ტუტე არეში და ადვილად იხლიჩება მჟავური ჰიდროლიზის დროს საწყისი მონოსაქარიდის გამოყოფით. ყველაზე დიდი გამოყენება ჰპოვა მონოსაქარიდების კონდენსაციის პროდუქტებმა აცეტონთან (იზოპროპილიდენური წარმოებულები) და ბენზალდეჰიდთან (ბენზილიდენური წარმოებულები).

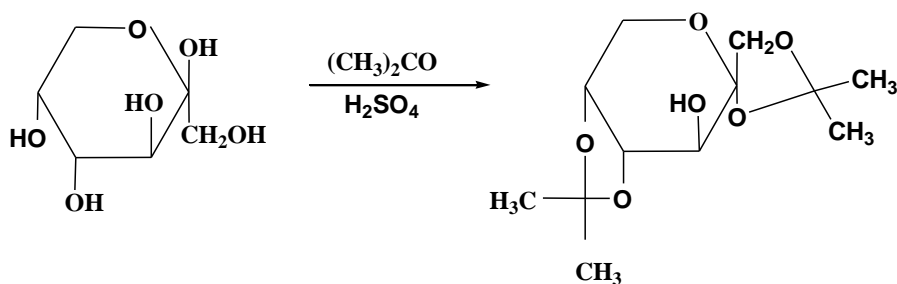
ა) იზოპროპილიდენ წარმოებულების სინთეზი მიმდინარეობს მონოსაქარიდების კონდენსაციით აცეტონთან, რომელიც იმავდროულად წარმოადგენს გამხსნელსაც და იღებენ დიდი რაოდენობით. კატალიზატორად იყენებენ ძლიერ მინერალურ მჟავებს (გოგირდის მჟავა, ფოსფორმჟავა) ან თუთიის ქლორიდს. რეაქცია მიმდინარეობს ოთახის ტემპერატურაზე რამოდენიმე საათის განმავლობაში. იმ შემთხვევაში, როდესაც ჰიდროქსილის ჯგუფები პირანოზულ ფორმაში ტრანს-მდგომარეობაშია, მონოსაქარიდი აცეტონთან მოქმედებს ფურანოზულ ფორმაში. მაგალითად, ზოგიერთი შაქრის იზოპროპილიდენ წარმოებული სინთეზირებულია

შემდეგი გზით:

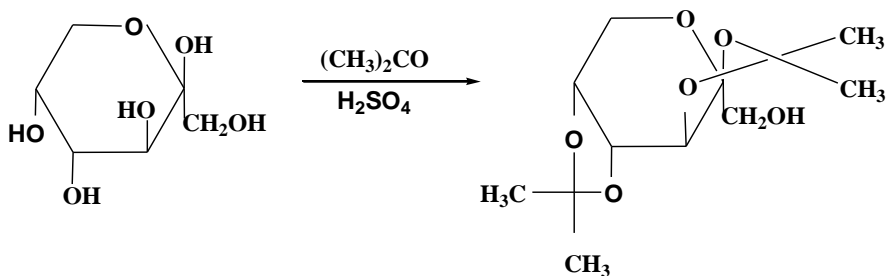




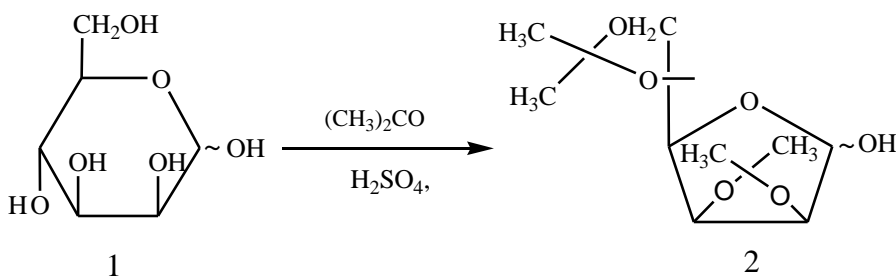
1,2-0-იზოპროპილიდენ- α -D-გლუკოფურანოზა
(მონოაცეტონგლუკოზა)



1,2;4,5-დი-0-იზოპროპილიდენ- α -D-ფრუქტოზა

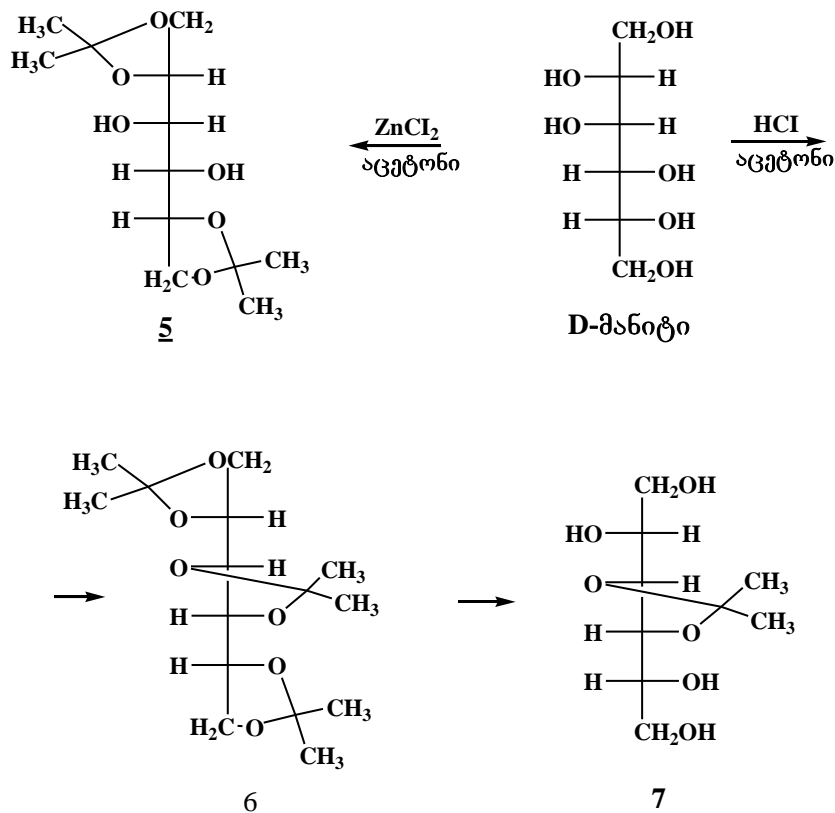


2,3;4,5-დი-0-იზოპროპილიდენ- β -D-ფრუქტოზა



2,3;5,6-დი-0-იზოპროპილიდენ- β -D-მანოფურანოზა

თუ პირანოზულ ფორმაში პირველად სპირტულ ჯგუფთან ტრანს-მდგომარეობაშია მეზობელი ნახშირბადის ატომთან მდებარე ჰიდროქსილის ჯგუფი, იგი გადადის ფურანოზულში. ე.ი. აუცილებელია ერთ-ერთი იყოს პირველადი. როდესაც C₂ და C₃ -თან ცის-მდგომარეობაშია ჰიდროქსილის ჯგუფები, აცეტონირება არ ხდება, რადგან ორივე მეორადია. მაგრამ მყავას თანაობისას შესაძლებელია C₅ - C₆ იზოპროპილიდენ წარმოებულის მიღება. მაგალითად, D-მანიტი რბილ პირობებში ადვილად იძლევა 1,2;5,6-დი-O-იზოპროპილიდენ წარმოებულს (5), ხოლო მარილის მყავას თანაობისას მიიღება 1,2;3,4;5,6-ტრი-O-იზოპროპილიდენ-D-მანიტი (6), რომელიც შერჩევითი ჰიდროლიზით ადვილად გარდაიქმნება 3,4-O-იზოპროპილიდენწარმოებულში (7) [25-26].



1.6. აზოტის ოქსიდი (NO), მისი გამოყენების არეალი

უკანასკნელ ათწლეულში ბიოლოგიასა და ქიმიაში მოხდა მნიშვნელოვანი მოვლენა, რომელიც ეხება ფუნდამენტალურ ცვლილებებს სხვადასხვა ბიოლოგიური სისტემის ფუნქციონირებაზე წარმოდგენის შესახებ. საუბარი მიდის იმ აღმოჩენაზე, რომ ისეთი დაბალმოლეკულური ნივთიერება, როგორცაა აზოტისოქსიდი NO წარმოადგენს უჯრედული მეტაბოლიზმის უნივერსალურ და აუცილებელ რეგულატორს.

ცნობილია ამ ნაერთის ქიმიური და ბიოლოგიური მოქმედების მონაცემები სხვადასხვა ფიზიოლოგიურ და პათოფიზიოლოგიურ პროცესში ჩართვის დროს. ჩატარებულია ლიტერატურული, ქიმიური, ბიოქიმიური და ფარმაკოლოგიური კვლევები. მნიშვნელოვანია სამკურნალო პრეპარატები, რომლებიც წარმოადგენენ NO-ს რეგულატორებს. აღმოჩენილია NO-ს როლი, როგორც მეტაბოლიზმის შიდაუჯრედული უნიკალური რეგულატორი ცოცხალ ორგანიზმში.

ამასთან დაკავშირებით მეცნიერები მივიდნენ იმ დასკვნამდე, რომ მომწიფდა აუცილებლობა მისი უფრო ღრმა ანალიზისა სხვადასხვა ასპექტში, რომელიც მოიცავს ქიმიას, ბიოლოგიას და ბიოქიმიას; შეიქმნას თეორიული ბაზა NO-ს როლის გასარკვევად ბიოლოგიურ პროცესებში და პერსპექტივაში მისი პრაქტიკულ მედიცინაში დანერგვის შესაძლებლობებში.

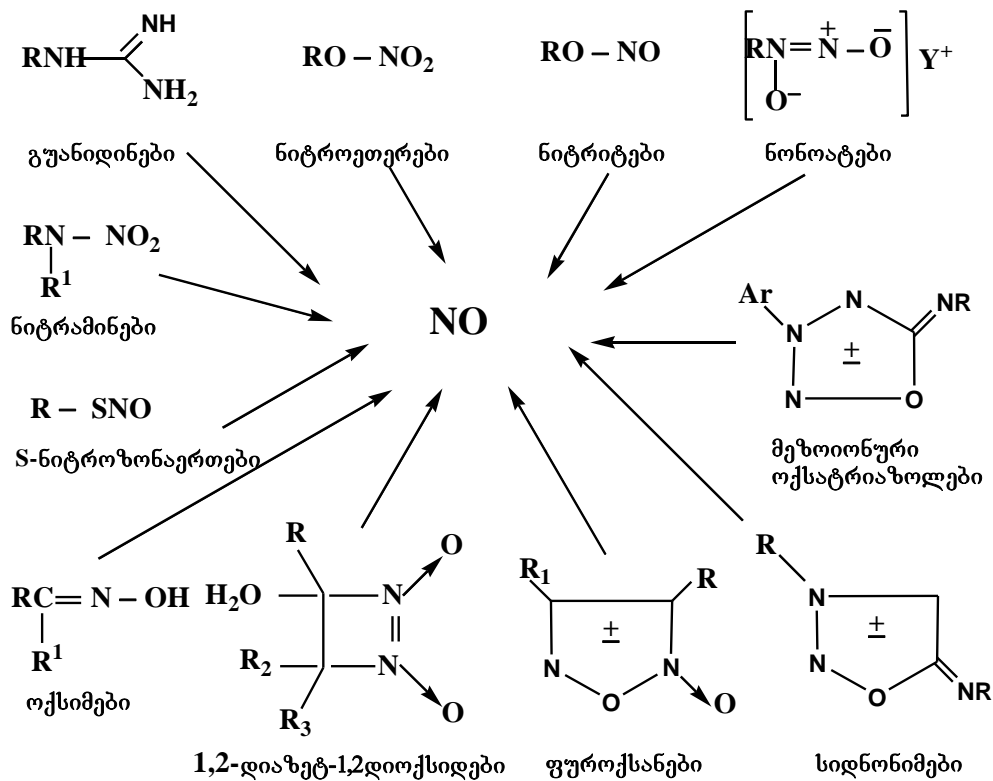
სამეცნიერო კვლევებით აღმოჩნდა, რომ აირი NO და ამავე დროს მომწამლავი აირი, რომლის მოლეკულა წარმოადგენს თავისუფალ რადიკალს, უმდგრადს და ადვილად განიცდის სხვადასხვაგვარ ქიმიურ ტრანსფორმაციას, უწყვეტად ფერმენტატულად პროდუცირდება ძუძუმწოვართა ორგანიზმში და ახდენს მნიშვნელოვან გავლენას სხვადასხვა ფიზიოლოგიურ და პათოფიზიოლოგიურ პროცესებზე.

აზოტის ოქსიდი მონაწილეობს სისხლძარღვის ტონუსის რეგულაციაში, აინჰიბირებს ტრომბოციტების აგრეგაციას და მათადგეზიას სისხლძარღვთა კედლებზე, ფუნქციონირებს ცენტრალურ და ვეგეტატიურ ნერვულ სისტემებში, არეგულირებს სასუნთქი ორგანოების, კუჭ-ნაწლავის ტრაქტის და შარდმდენი სისტემების მოქმედებას, მნიშვნელოვან როლს ასრულებს იმუნიტეტის რეგულაციაში და იცავს ორგანიზმს ბაქტერიალური დაზიანებისაგან.

NO-ს შემცველი ნაერთების ბიოლოგიური აქტივობის შესწავლისას აღმოჩნდა, რომ მათ გააჩნიათ სიმსივნისსაწინააღმდეგო აქტივობა, ისინი მნიშვნელოვნად ამუხრუჭებენ მთელი რიგი სიმსივნური წარმონაქმნის ზრდას. N=O ჯგუფის შემცველი ნახშირწყლების წარმოებულების შესახებ ლიტერატურაში ნაკლებადაა ცნობილი. ამ ჯგუფის შეყვანამ შეიძლება შეცვალოს მათი როგორც ბიოლოგიური, ასევე ფიზიოლოგიური თვისებები

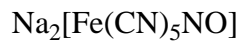
აქედან გამომდინარე, არ არის გასაკვირი, რომ 1992 წელს ჟურნალ "Science"-ში NO აღიარებულ იქნა "წლისმოლეკულად", ხოლო 1998 წელს სამმა ამერიკელმა მეცნიერმა-რ.ფურჩგოტმა, ლ.იგნარრომ და ფ.მურადმა, რომლებმაც გაარკვიეს აზოტის ოქსიდის როლი ცოცხალი ორგანიზმის ფუნქციონირებაში, მიიღეს ნობელის პრემია ფიზიოლოგიისა და მედიცინის დარგში.

ჩვენი ყურადღება მიპყრობილია NO-ს სინთეზსა და ფუნქციონირებაზე ორგანიზმში და ამ პროცესების დროს იმ რთული მოვლენების ქიმიური და ფიზიკურ-ქიმიური მეთოდებით განხილვაზე. ბიოლოგიური და ქიმიური მიდგომის ასეთი შერწყმა, იძლევა საფუძველს პერსპექტივაში ამ მიმართულების უკეთესად განვითარებისას. ამისათვის ასეთი კვლევები აუცილებელია ჩატარდეს ერთდროულად ქიმიკოსების, ბიოლოგების და ფარმაცოლოგების ურთიერთანამშრომლობით, რათა შესწავლილ იქნას ორგანიზმში NO-ს ფუნქციები. მთელი რიგი პათოლოგიური მდგომარეობები, მაგალითად, გულ-სისხლძარღვის, ინფექციური, ანთებითი დაავადებები, ტრომბოზები, ავთვისებიანი სიმსივნეები, შარდსასქესო სისტემის დაავადება, ინსულტის დროს ტვინის დაზიანება და სხვა, მნიშვნელოვანი ხარისხით შეიძლება დაკავშირებულ იქნას ორგანიზმში NO-ს უკმარობასთან ან სიჭარბესთან ზომაზე მეტად. ამასთან დაკავშირებით გასაგებია, თუ რატომ არის ასეთი აქტიური ისეთი ნაერთების აღმოჩენა, რომლებიც წარმოადგენენ ორგანიზმში NO-ს გენერატორებს. ე.ი. ქსენობიოტიკების ძებნა, რომელთა ტრანსფორმაციას შეიძლება მოყვეს NO-ს წარმოქმნა. სქემაზე მოცემულია NO-ს დონორების ძირითადი ტიპები. რა თქმა უნდა, სქემაზე მოცემულია მხოლოდ ყველაზე ხშირად გამოყენებული და გამოკვლეული ნაერთები.

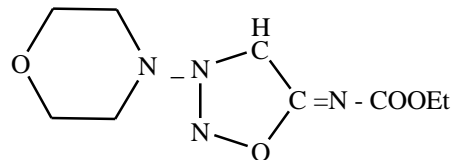


ამჟამად საკმაო ინტერესით ვითარდება ეს დარგი და იზრდება სხვადასხვა კლასის ნაერთებით, რომელთათვისაც დამახასიათებელია გარკვეულ პირობებში აზოტის ოქსიდის გამოთავისუფლება. ჯანმრთელობის დაცვაში ამჟამად გამოიყენება რიგი სამკურნალო საშუალებები, რომელთა აქტივობას უკავშირებენ მათ უნარს *in vivo* გამოთავისუფლოს NO. ეს ნაერთებია უპირველესყოვლისა, ნიტროგლიცერინი, ნიტროსორბიდი, იზოსორბიდის მონონიტრატი, ერინიტი, ამილნიტრიტი, ნიკორანდილი - ანტიანგინალური პრეპარატები (ლათ. Angina pectoris-გულისმანკი), რომლებიც წარმოადგენენ პერიფერიულ ვაზოდილატატორებს.

ანტიანგინალური პრეპარატების ამ ჯგუფში შედიან აზოტის ოქსიდის ცნობილი დონორები, როგორცაა ნატრიუმისნიტროპრუსიდი და მოლსიდომინი.



ნატრიუმის ნიტროპრუსიდი



მოლსიდომინი

დადგენილია, რომ ისევე როგორც N-ნიტროწარმოებულები წარმოადგენენ NO-ს გენერატორებს ნიტრატების მსგავსად, ასევე N-ნიტროზოწარმოებულებს აქვთ უნარი NO-ს გამოთავისუფლებისა ნიტრიტების მსგავსად.

ადრე ჩატარებული კვლევებიდან გამომდინარე, საინტერესოა ნიტროზო-შარდოვანას წარმოებულების სინთეზი, რადგან ისინი გამოირჩევა გარკვეული ბიოლოგიური აქტივობით. ცნობილია, რომ ნიტროზოშარდოვანას ჯგუფებს შეიცავს მთელი რიგი ბიოლოგიურად აქტიური ნივთიერებები (სამკურნალო საშუალებები, სასოფლო-სამეურნეო დანიშნულების პრეპარატები და ა.შ.)

N=O ჯგუფის შემცველი ნახშირწყლების წარმოებულების შესახებ ლიტერატურაში ნაკლებადაა ცნობილი. სწორედ ამიტომ იყო საინტერესო ჩვენთვის ნიტროზო ჯგუფის შემცველი ნაერთის სინთეზი, რომელიც შეიცავდა ნახშირწყალსა და ბენზოისმჟავას ნაშთს. ვინაიდან, ნახშირწყლები ცნობილია როგორც ტრანსპორტიორები ბიოლოგიურ მემბრანებში და ნაერთში ამ ჯგუფის შეყვანამ შეიძლება შეცვალოს მისი როგორც ბიოლოგიური, ასევე ფიზიოლოგიური თვისებები.

ბიოორგანული ქიმიის კათედრაზე გრძელდება გლიკოზილამინების წარმოებულების სინთეზის მეთოდების დამუშავება [27-29].

თავი 2

ექსპერიმენტული შედეგების განსჯა

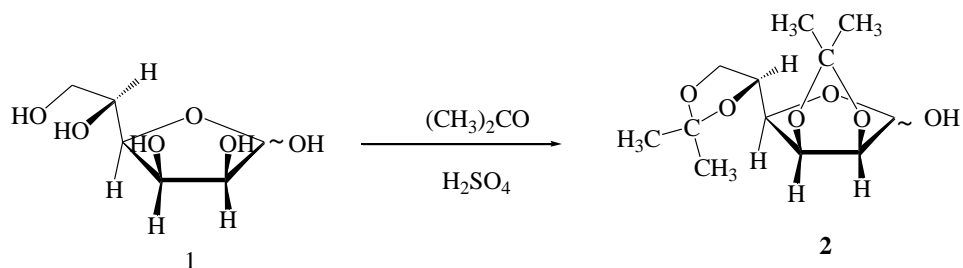
თანამედროვე ქიმიურ, ბიოლოგიურ და ფარმაკოლოგიურ კვლევებში განსაკუთრებული მნიშვნელობა ენიჭება ბიოლოგიურად აქტიური ნივთიერებების სინთეზსა და კვლევას.

ცოცხალ სისტემებში ხშირად მიმდინარეობს ნახშირწყლების მიერთების პროცესები წყალში მცირედხსნად სხვადასხვა ტიპის ნაერთებთან, მათი ჰიდროფილურობის გაზრდისათვის, მანვე მეტაბოლიტების ტოქსიკურობის შესამცირებლად და სხვა. შაქრების როგორც ერთმანეთთან, ისე სხვა სისტემებთან კავშირის დასამყარებლად ძირითადი, თითქმის უნივერსალური მეთოდი არის გლიკოზიდური ბმის წარმოქმნა. ნაერთში შაქრის მოლეკულის შეყვანა აადვილებს ფიზიოლოგიურად აქტიური ნაერთების ბიოლოგიურ მემბრანებში განვლადობას, რითაც იქმნება ზოგიერთი ძლიერმოქმედი ფარმაკოლოგიური საშუალების აქტიური კონცენტრაციის შემცირების და თერაპიული მოქმედების დიაპაზონის გაზრდის ხელსაყრელი პირობები.

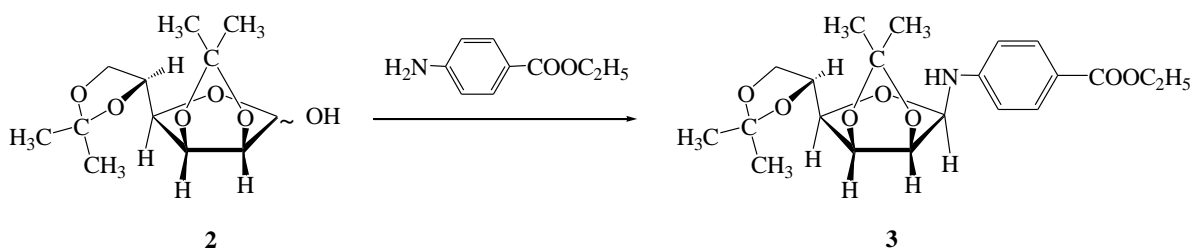
ბიორგანული ქიმიის კათედრაზე ახალი ბიოლოგიურად აქტიური ნაერთების სინთეზის მიზნით ბოლო წლებში მიმდინარეობს ნიტროზო ჯგუფის შემცველი N-გლიკოზილამინების სინთეზი და ბიოლოგიური კვლევა. განსაკუთრებული ბიოლოგიური აქტიურობით ხასიათდებიან NO ჯგუფის შემცველი ნაერთები. ისინი მონაწილეობას ღებულობენ მრავალ მეტაბოლურ რეაქციაში, ჩართულნი არიან იმუნურ რეაქციებში, NO-ს ახასიათებს ანტივირუსული, ანტიბაქტერიული და ანტიპარაზიტული აქტივობა; NO-ს შემცველი ნაერთები მონაწილეობენ აპოპტოზის პროცესსა და უჯრედების პროლიფერაციაში; NO-ს მოქმედების ეფექტი დამოკიდებულია მოხმარებული NO-ს რაოდენობასა და უჯრედის ტიპზე. NO-ს შეუძლია როგორც აპოპტოზის პროცესის გამოწვევა, ასევე ინჰიბირება. ის მაინჰიბირებელ ფუნქციას ასრულებს ლეიკოციტებში, ჰეპატოციტებში, ტროპოპლასტებში და ენდოთელიალურ უჯრედებში.

აღნიშნული სამუშაოების ფარგლებში ჩვენს მიერ განხორციელდა N-β-N-ნიტროზო-(3-ამინობენზოის მჟავას ეთილესთერილ)-2,3;5,6-დი-O-იზოპროპილიდენ-D-მანო-ფურანოზილამინის სინთეზი და სინთეზირებულ ნაერთთა ბიოლოგიური აქტიურობის სპექტრის შესწავლა. სინთეზი ჩატარებულ იქნა შემდეგი სტადიებით:

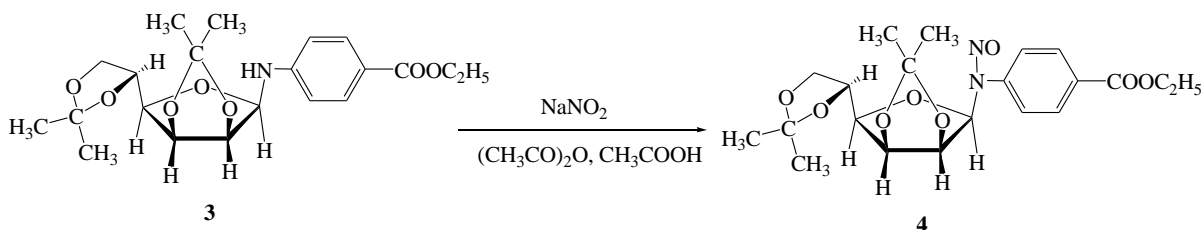
სინთეზის პირველ სტადიაზე მოვახდინეთ 2,3,5,6-დი-*O*-იზოპროპილიდენ-*D*-მანოფურანოზის სინთეზი. რეაქცია წარიმართა შემდეგი სქემით:



მეორე სტადიაზე *N*-β-გლიკოზილამინის სინთეზის მიზნით შევისწავლეთ 2,3,5,6-დი-*O*-იზოპროპილიდენ-*D*-მანოფურანოზის კონდენსაციის რეაქცია β-ამინობენზოლის მჟავას ეთილის ესტერთან ეთილის სპირტის არეში წყლის აბაზანაზე გაცხელებით (75-80°C), რის შედეგადაც სინთეზირებულ იქნა *N*-β-(β-ამინობენზოლის მჟავას ეთილესტერილ)-2,3,5,6-დი-*O*-იზოპროპილიდენ-*D*-მანოფურანოზილამინის (3). რეაქცია მიდის შემდეგი სქემის მიხედვით:



მიღებული *N*-β-(β-ამინობენზოლის მჟავას ეთილესტერილ)-2,3,5,6-დი-*O*-იზოპროპილიდენ-*D*-მანოფურანოზილამინის (3) ნიტროზირებით NaNO_2 -თან ძმარმჟავას ანჰიდრიდის და ძმარმჟავას არეში 0°C ტემპერატურაზე მიღებულ იქნა *N*-β-*N*-ნიტროზო-(β-ამინობენზოლის მჟავას ეთილესტერილ)-2,3,5,6-დი-*O*-იზოპროპილიდენ-*D*-მანოფურანოზილამინი (4).



სინთეზირებულ ნაერთთა აგებულება დადგენილ იქნა კვლევის ფიზიკურ-ქიმიური მეთოდებით. მიღებულ ნაერთთა ფიზიკურ-ქიმიური მახასიათებლები მოცემულია ცხრილში.1

ნივთიერება	გამოსავალი (გ)	T _ლ °C	[α] _D ²⁰	R _f
ნაერთი 2	68,14%	118-120	+7,9 (c 0,65; C ₂ H ₅ OH)	0,5 სისტემა (ა)
ნაერთი 3	70%	71-73	+11,29 (c 0,62; C ₂ H ₅ OH)	0,51 სისტემა (ბ)
ნაერთი 4	64%	147-148	+11,4 (c 0,52 C ₂ H ₅ OH) t= 26 ⁰	0,51 სისტემა (გ)

სისტემა (ა): ბენზოლი-ეთანოლი (4:2)

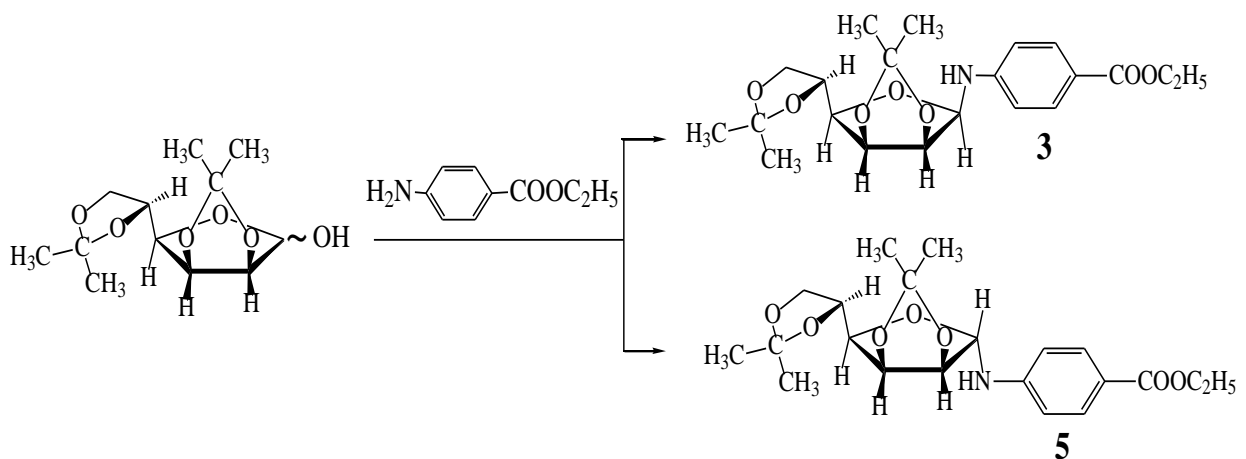
სისტემა (ბ): ბენზოლი-ეთანოლი (9:1)

სისტემა (გ): ბენზოლი-ეთანოლი (3:1)

კვანტურ-ქიმიური გათვლები

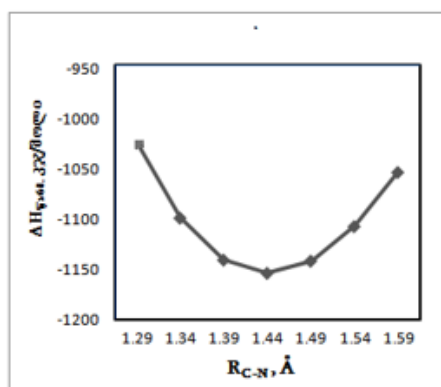
2,3,5,6-დი-*O*-იზოპროპილიდენ-D-მანოფურანოზის ანესთეზინთან ურთიერთქმედების რეაქციის მიმართულების თეორიული დასაბუთების მიზნით ჩვენს მიერ ჩატარებულ იქნა კვანტურ-ქიმიური გამოთვლები. გათვლები შესრულებულ იქნა CS MOPAC (Chem 3D Ultra-version 8.03) გამოყენებით, AM1 (Austin Model 1) მეთოდით. AM1 (Austin Model 1) მეთოდის გამოყენებით თითოეული გათვლების წინ ტარდებოდა ნაერთის ოპტიმიზაცია - ენერჯის მინიმიზაციით, როგორც მოლეკულური მექანიკის (MM) მეთოდის, ასევე კვანტური ქიმიური მეთოდის გამოყენებით.

დიაცეტომანოზის ანესთეზინთან კონდენსაციის რეაქცია განხილულ იქნა ორი მიმართულებით: 1,2-ტრანს-გლიკოზილამინის (3) და 1,2-ცის-გლიკოზილამინის (5) წარმოქმნით.

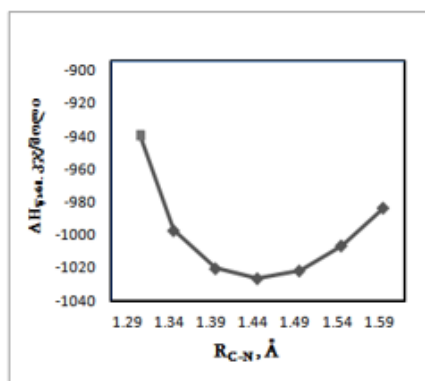


3 და 5 გლიკოზილამინების წარმოქმნის სითბოების გლობალური მინიმუმის დასადგენად შევისწავლეთ ნაერთთა წარმოქმნის სითბოს ($\Delta H_{\text{წარმ.}}$) $\equiv\text{C-N=}$ ბმის სიგრძეზე დამოკიდებულება $R_{\text{C-N}} = 1,35-1,60 \text{ \AA}$ ინტერვალში. $R_{\text{C-N}}$ ბმის $1,60 \text{ \AA}$ -ზე მეტად გაზრდის დროს ხდებოდა აგლიკონის მოხლეჩვა. გამოთვლები ტარდებოდა $0,05 \text{ \AA}$ ბიჯით.

3 და 5 გლიკოზილამინების წარმოქმნის სითბოების ($\Delta H_{\text{წარმ.}}$) ბმის სიგრძეზე ($R_{\text{C-N}}$) დამოკიდებულების გრაფიკები მოცემულია სურათზე 1.



$\Delta H_{\text{წარმ.}}$ კჯ/მოლი	$R_{\text{C-N}}, \text{ \AA}$
-1023.41	1.29
-1098.63	1.34
-1140.68	1.39
-1153.95	1.44
-1141.73	1.49
-1107.12	1.54
-1052.91	1.59



$\Delta H_{\text{წარმ.}}$ კჯ/მოლი	$R_{\text{C-N}}, \text{ \AA}$
-946.12	1.29
-997.47	1.34
-1020.60	1.39
-1026.66	1.44
-1021.94	1.49
-1006.71	1.54
-983.74	1.59

სურ. 1. ნივთიერება 3 და ნივთიერება 5 წარმოქმნის სითბოების ($\Delta H_{\text{წარმ.}}$) დამოკიდებულება $R_{\text{C-N}}$ ბმის სიგრძეზე

რეაქციის პროდუქტების წარმოქმნის სითბოთა ($\Delta H_{\text{წარმ.}}$) მონაცემებიდან ჩანს, რომ თერმოდინამიკურად უფრო ხელსაყრელ ნაერთს წარმოადგენს ნივთიერება 3, რომლის $\Delta H_{\text{წარმ.}} = -1153.95$ კჯ/მოლი (ხოლო ნივთიერება 5-ის $\Delta H_{\text{წარმ.}} = -893.96$ კჯ/მოლი), რაც მიუთითებს 1,2-ტრანს იზომერის წარმოქმნის უპირატესობაზე.

თავი 3 ექსპერინენტული ნაწილი

ოპტიკური ბრუნვის სიდიდეები გაზომილია უნივერსალურ საქარიმეტრზე CYY-3. თხელფენოვან ქრომპტოგრაფიას ვატარებდით სილიკაგელის 5/40მკმ ფირფიტაზე. გამოყენებულ იქნა გამხსნელთა შემდეგი სისტემები: სისტემა (ა) ბენზოლი-ეთილენი (4:2), სისტემა (ბ) ბენზოლი-ეთილენი (9:1).

ი.წ. სპექტრები მიღებულია „ Varian 660-IR FT-IR“ სპექტრომეტრზე კალიუმის ბრომიდში. ულტრაიისფერი ხილული სპექტროფოტომეტრი – Agilent 8453UV-VIS spectrofotometer. ტალღის სიგრძე (190-1100ნმ).

ექსპერიმენტის ჩასატარებლად ვიყენებდით მხოლოდ ახლადგადადენილ გამხსნელებს.

2,3;5,6-დი-0-იზოპროპილიდენ- D-მანოფურანოზა (1)

D-მაზონის 3 გ (0,023მოლი), 90 მლ აცეტონის და 0.5 მლ კონცენტრირებული გოგირდმჟავას ნარევს ვურევდით 4 სთ-ის განმავლობაში მაგნიტურ სარეველაზე. წარმოქმნილი ღია ყვითელი ფერის ხსნარი გავანეიტრალეთ უწყლო ნატრიუმის კარბონატით. ნარევიგავფილტრეთ. ფილტრატიდავამუშავეთ გააქტივირებული ნახშირით (10 წთ). ცხელინარევიჩავფილტრეთ. ფილტრატიავაორთქლეთ წყლის ვაკუუმზე. დარჩენილიმასაგავხსენით მცირე რაოდენობის ეთერში,გამოლექვა მოვახდინეთ ჰექსანით. მივიღეთ თეთრი ფერის კრისტალური ნაერთი გამოსავლიანობით2.5გ (68.14%),T ლღ. 118-120°C, გადაადგილების კოეფიციენტი R_f 0.5 (ბენზოლი-ეთანოლი 4:2), [α]_D¹⁴ + 38⁰→+ 17⁰ (c1,0 აცეტონი). ლიტერატურული მონაცემებით: გამოსავლიანობა (92%). T ლღ. 122-123°C; [α]_D¹⁴ + 38⁰→+ 17⁰ (c1,0 აცეტონი). [33-34]

N-β-(3-ამინობენზოის მჟავას ეთილესთერილ)-2,3;5,6-დი-0-იზოპროპი-ლიდენ-D-მანოფურანოზილამინი (3)

ნარევს, რომელიც შეიცავდა 2.6გ (0,01მოლი) 2,3;5,6-დი-0-იზოპროპილიდენ-D-მანოფურანოზას, 1,8 გ (0,011 მოლი) 3-ამინობენზოის მჟავას ეთილის ესთერს და 30 მლ ეთილის სპირტს, მუდმივი მორევის პირობებში ვაცხელებდით მდულარე წყლის აბაზანაზე, საწყისი პროდუქტების ჰომოგენიზაციამდე. რეაქციის მსვლელობას ვამოწმებდით თხელფენოვანი ქრომატოგრაფიით. პროცესი დამთავრდა 1 საათსა და 20

წუთში. შემდგომ მიღებული ნაერთი გავფილტრეთ და დავამატეთ 60 მლ ეთერი. ოთახის ტემპერატურაზე დაყოვნების შემდეგ (24 სთ), გადავიტანეთ მაცივარში, სადაც სრულყოფილად მოხდა ნივთიერების გამოკრისტალება. შემდეგ გავფილტრეთ ბიუნხერის ძაბრზე, და ვაშრობდით ვაკუუმ-ექსიკატორში ფოსფორ(V)-ის ოქსიდზე. მიიღება კრემისფერი კრისტალები. გამოსავლიანობა 2,96 გ (70%). ლღობის ტემპერატურა $T_{\text{ღღ}}=71^{\circ}-73^{\circ}\text{C}$. $R_f=0.51$ (ელუენტი ბენზოლი:ეთანოლი 9:1), $[\alpha]_{\text{D}}^{20}=+11$ (c 0,62; $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$).

იწ სპექტრი:(ν , სმ^{-1}): 3223,8-3425,1 სმ^{-1} (NH); 1515-1601 სმ^{-1} (C=C არომატული); 1114 სმ^{-1} (C-N); 771-954 სმ^{-1} (C-H); 1066-1206 სმ^{-1} (C-O-C); 1373-1444 სმ^{-1} (C(CH₃)₂); 2950-2984 სმ^{-1} (CH₃); 2821-2899 სმ^{-1} (CH₂); 889,5-922,5 სმ^{-1} β-კონფიგურაცია. (დანართი#1)

უი სპექტრი (λ,ნმ): სპექტრში ნათლად ჩანს არომატული ბირთვის შთანთქმის მაქსიმალური 200-300ნმ უბანში, კერძოდ 202-292 ნმ უბანში. (სიმკვრივე 1,71570 და 1,7200), რაც მიუთითებს, რომ ჩვენთვის საინტერესო პროდუქტი მიღებულია. (დანართი# 2)

N-β-N-ნიტროზო-(3-ამინობენზოლის მჟავას ეთილესთერილ)-2,3;5,6-დი-O-იზოპროპილიდენ-D-მანოფურანოზილამინის (4).

ნარევის,რომელიც შეიცავდა 0,8გ (0,002 მოლ) N-β-(3-ამინობენზოლის მჟავას ეთილესთერილ)-2,3;5,6-დი-O-იზოპროპი-ლიდენ-D-მანოფურანოზილამინი (3) 6,6 მლ ძმარმჟავასა და 13,2 მლ ძმარმჟავას ანჰიდრიდს, 2-სთს განმავლობაში ვამატებდით 3,3 გ NaNO_2 -ის. ნიტრიტის დამატების პირობებში ვინარჩუნებთ 0°C -ტემპერატურას. რეაქციის დასრულების შემდგომ გამოიყო თეთრი ფერის კრისტალები, რომელიც გავფილტრეთ შორის ძაბრზე. კრისტალებს ვაშრობდით ვაკუუმ-ექსიკატორში ფოსფორ(V)-ის ოქსიდზე. გამოსავლიანობა 5,5 გ (59,1%). ლღობის ტემპერატურა $T_{\text{ღღ}}= 147^{\circ}-148^{\circ}\text{C}$. $R_f=0.51$ (ელუენტი ბენზოლი: ეთანოლი 3:1), $[\alpha]_{\text{D}}^{26}=+11,4$ (c 0,52; $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$).

იწ სპექტრი:(ν , სმ^{-1}): 1704 სმ^{-1} (რთულეთერული C=O); 1595-1679 სმ^{-1} (C=C არომატული ბირთვი); 1017,9-1105,8 სმ^{-1} (C-O-C); 1170-1125 სმ^{-1} (C(CH₃)₂); 1522 სმ^{-1} (N-N=O); 1452 სმ^{-1} (N=O); 1105,8 სმ^{-1} (C-N); (დანართი# 3)

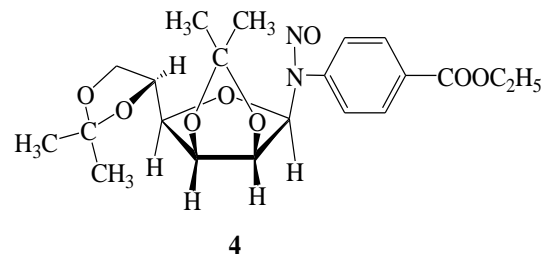
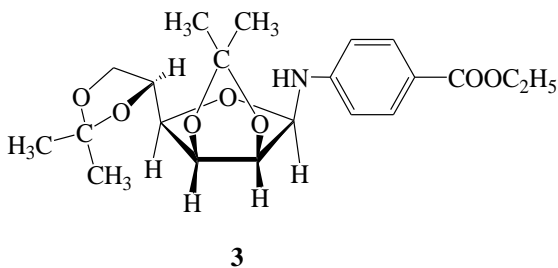
თავი 4

სინთეზირებული ნივთიერებების სავარაუდო ბიოლოგიური აქტიურობის სპექტრის შესწავლა

ჩვენს მიერ სინთეზირებული ნივთიერებების სავარაუდო ბიოლოგიური აქტიურობის სპექტრის შესწავლა განხორციელდა კომპიუტერული პროგრამის PASS Onlainis დახმარებით [30-31-32]. PASS (Prediction of Activity Spectra for Substances) Online პროგრამა ირეზს 4000 სახეობის ბიოლოგიურ აქტივობას, მათ შორის ფარმაკოლოგიურ ეფექტებს, მოქმედების მექანიზმებს, ტოქსიკურ და არასასურველ ეფექტებს, ურთიერთქმედებას მეტაბოლურ ფერმენტებთან და ტრანსპორტერებთან, გენების ექსპრესიაზე გავლენას და ა.შ.

საკვლევი ნაერთის სავარაუდო ბიოლოგიური აქტივობის წინასწარი პროგნოზისათვის საჭიროა მხოლოდ ზუსტი სტრუქტურული ფორმულის ცოდნა. პროგრამული პროგნოზი ეფუძნება - 250,000-ზე მეტ ბიოლოგიურად აქტიურ ნივთიერების (მათ შორის წამლების, ფარმაკოლოგიურად აქტიური და ტოქსიკურ ნაერთების) სტრუქტურა-ბიოაქტიურობის ანალიზს.

ჩვენს მიერ შესწავლილია შუალედური N-β-(3-ამინობენზოის მჟავას ეთილესთერილ)-2,3,5,6-დი-0-იზოპროპილიდენ-D-მანოფურანოზილამინის (3) და საბოლოო N-β-N-ნიტროზო-(3-ამინობენზოის მჟავას ეთილესთერილ)-2,3,5,6-დი-0-იზოპროპილიდენ-D-მანოფურანოზილ-ამინის (4) პროდუქტების ბიოლოგიური აქტივობა.



ნაერთი 3, ნაერთი 4 და ნაერთი 6 ბიოლოგიური აქტივობის სრული სპექტრი (Pa>Pi) მოცემულია დანართებში 4, 5, 6.

აღნიშნულმა ნივთიერებებმა 3,4 გამოავლინა, როგორც საერთო ასევე განსხვავებული ბიოლოგიური აქტივობები, რაც განპირობებულია ნივთიერება 4-ის სტრუქტურაში

ნიტროზო (N=O) ჯგუფის არსებობით (ცხრილი 2). განსხვავებული აქტივობები ცხრილ 2-ში მითითებულია მუქი შრიფტით.

ცხრილი 2.

N-β-(3-ამინობენზოის მჟავას ეთილესთერილ)-2,3;5,6-დი-O-იზოპროპილიდენ-D-მანოფურანოზილამინის (3) და N-β-N-ნიტროზო-(3-ამინობენზოის მჟავას ეთილესთერილ)-2,3;5,6-დი-O-იზოპროპილიდენ-D-მანოფურანოზილამინის (4) პროგნოზირებული აქტივობის სპექტრი (Pa>Pi)

ნივთიერება 3			ნივთიერება 4		
აქტივობა	Pa	Pi	აქტივობა	Pa	Pi
Antineoplastic	0,865	0,005	Antineoplastic	0,717	0,023
Antiinflammatory	0,762	0,009	Antiinflammatory	0,792	0,007
Growth stimulant	0,721	0,003	Growth stimulant	0,688	0,004
Anticonvulsant	0,585	0,021	Anticonvulsant	0,357	0,085
Antidiabetic symptomatic	0,523	0,006	Antidiabetic symptomatic	0,325	0,028
Antieczematic	0,585	0,093	Antieczematic	0,472	0,153
Antiviral (Rhinovirus)	0,478	0,033	Antiviral (Rhinovirus)	0,448	0,050
Cytostatic	0,452	0,033	Cytostatic	0,505	0,024
Immunosuppressant	0,427	0,059	Immunosuppressant	0,245	0,152
Immunostimulant	0,414	0,050	Immunostimulant	0,226	0,114
განსხვავებული აქტივობების სპექტრი					
Antiallergic	0,448	0,040	Imidazoline I1 receptor agonist	0,484	0,010
Antimycobacterial	0,428	0,032	Antineoplastic, alkylator	0,239	0,014
Immunomodulator	0,386	0,032	Antiviral (Picornavirus)	0,355	0,152
Antipsoriatic	0,355	0,055	DNA synthesis inhibitor	0,260	0,076
Antihemorrhagic	0,285	0,008	Antioxidant	0,214	0,048
Antipruritic, allergic	0,347	0,107	Antineoplastic (brain cancer)	0,235	0,073
Antiasthmatic	0,298	0,090	ATPase stimulant	0,219	0,108
Dermatologic	0,289	0,093	Nitric oxide donor	0,109	0,003

Pa (ალბათობა "იყოს აქტიური") აფასებს იმის ალბათობას, რომ შესწავლილი ნივთიერება მიეკუთვნება აქტიურ ნაერთთა ქვეკლასს.

Pi (ალბათობა "იყოს არააქტიური") აფასებს იმის ალბათობას, რომ შესწავლილი ნივთიერება მიეკუთვნება არა აქტიურ ნაერთთა ქვეკლასს.

PASS Onlainis დახმარებით მოვახდინეთ ნივთიერება 3 და ნივთიერება 4 შესაძლო ტოქსიკური და გვერდითი ეფექტების შეფასება. კვლევის შედეგები მოცემულია ცხრილი 3-ში.

ცხრილი 3.

N-β-(3-ამინობენზოის მჟავას ეთილესთერილ)-2,3,5,6-დი-O-იზოპროპილიდენ-D-მანოფურანოზილამინის (3) და N-β-N-ნიტროზო-(3-ამინობენზოის მჟავას ეთილესთერილ)-2,3,5,6-დი-O-იზოპროპილიდენ-D-მანოფურანოზილამინის (4) პროგნოზირებული ტოქსიკური და გვერდითი ეფექტები $P_a > P_i$; $P_a > 0,6$

ნივთიერება 3			ნივთიერება 4		
გვერდითი/ტოქსიკური ეფექტები	Pa	Pi	გვერდითი/ტოქსიკური ეფექტები	Pa	Pi
Acidosis, metabolic	0,861	0,010	Weight loss	0,822	0,010
Psychoses	0,747	0,008	Toxic	0,814	0,025
Conjunctivitis	0,745	0,029	Reproductive dysfunction	0,798	0,018
Acidosis	0,734	0,025	Carcinogenic, rat	0,781	0,004
Hypotension	0,716	0,026	Carcinogenic, rat, male	0,777	0,005
Reproductive dysfunction	0,712	0,034	Acidosis	0,744	0,024
Weight loss	0,691	0,023	Conjunctivitis	0,745	0,029
Delirium	0,664	0,031	Psychoses	0,719	0,012
Coma	0,654	0,027	Acidosis, metabolic	0,713	0,022
Tachycardiac	0,642	0,044	Ocular toxicity	0,708	0,035
Hepatitis	0,642	0,045	Hypotension	0,690	0,030
Ocular toxicity	0,636	0,047	Coma	0,675	0,024
Bradycardic	0,624	0,034	Paralysis	0,631	0,030
Excitability	0,618	0,051	Embryotoxic	0,607	0,034

მიღებული მონაცემების შედარებით ნივთიერება 4-ს აღმოაჩნდა ნივთიერება 3-ის მსგავსი მცირე რაოდენობის ტოქსიკური და გვერდითი ეფექტები: Weight loss, Neurotoxic, Coma, Reproductive dysfunction, Psychoses. ამასთან, ნივთიერება 4-ს განსხვავებული ტოქსიკური ეფექტები აღმოაჩნდა უფრო მაღალი ალბათობით (P_a -ს მნიშვნელობის დროს) ვიდრე ნივთიერება 3-ს.

PASS Onlainis გამოყენებით ჩვენს მიერ შესწავლილ იქნა ჩაუნაცვლებელი (დეზაცეტონირებული) მანოზის გლიკოზამინის – N-β-N-ნიტროზო-(3-ამინობენზოის მჟავას ეთილესთერილ)-D-მანოფურანოზილამინის (6) სავარაუდო ბიოლოგიური,

ტოკსიკური და გვერდითი ეფექტებიც (ცხრილი 4 და 5) მოვახდინეთ მიღებული შედეგების შედარება ნივთიერება N-β-N-ნიტროზო-(3-ამინობენზოის მჟავას ეთილესთერილ)-2,3,5,6-დი-O-იზოპროპილიდენ-D-მანოფურანოზილამინის (4)

ცხრილი 4

**N-β-N-ნიტროზო-(3-ამინობენზოის მჟავას ეთილესთერილ)-D-მანოფურანოზილამინის (5)
პროგნოზირებული აქტივობის სპექტრი (Pa>Pi)**

აქტივობა	Pa	Pi
Sugar-phosphatase inhibitor	0,897	0,005
Exoribonuclease II inhibitor	0,746	0,012
Antiviral (Picornavirus)	0,726	0,005
Levanase inhibitor	0,686	0,008
Antiviral (Influenza)	0,684	0,007
Restenosis treatment	0,672	0,004
Lactase inhibitor	0,636	0,010
Cyclic AMP agonist	0,611	0,005
Licheninase inhibitor	0,600	0,007
DNA synthesis inhibitor	0,568	0,012
Immunostimulant	0,557	0,029
Antiinflammatory	0,548	0,044
Antineoplastic, alkylator	0,501	0,003
Cytostatic	0,516	0,023
Antieczematic	0,580	0,095
Vasodilator, coronary	0,503	0,025
Vasodilator, peripheral	0,513	0,041
Adenosine regulator	0,477	0,015
Antidiabetic	0,467	0,028
Antiuremic	0,423	0,012
Apyrase inhibitor	0,439	0,049
Antihemorrhagic	0,389	0,004
Antimetastatic	0,414	0,042
Antituberculosic	0,374	0,040
Vasodilator	0,343	0,056
Antithrombotic	0,357	0,071
Respiratory analeptic	0,363	0,082
Antioxidant	0,291	0,025
Antimycobacterial	0,323	0,067
Adenylylsulphatase inhibitor	0,264	0,012
ATPase stimulant	0,284	0,033
Antianginal	0,364	0,114
Skin irritation, inactive	0,268	0,053

ნაერთის 5 პროგნოზირებული ტოქსიკური და გვერდითი
ეფექტები $P_a > P_i$; $P_a > 0,6$

$P_a > P_i$; $P_a > 0,6$

გვერდითი/ტოქსიკური ეფექტები	P_a	P_i
Mutagenic	0,940	0,003
Mutagenic, Salmonella	0,919	0,003
Toxic, respiration	0,868	0,020
Hyperuricemia	0,757	0,009
Weight loss	0,739	0,018
Embryotoxic	0,736	0,019
Toxic	0,728	0,039
Carcinogenic, rat, male	0,654	0,008
Respiratory failure	0,677	0,032
Acidosis	0,659	0,036
Cyanosis	0,646	0,026
Hyperglycemic	0,655	0,045
Carcinogenic, rat	0,608	0,009
Carcinogenic, rat, female	0,601	0,009
Diarrhea	0,637	0,047

სინთეზირებულ ნაერთთა სტრუქტურის-ბიოაქტიურობის შეფასებით გამოვლინდა მიღებული გლიკოზიდების ბიოლოგიური აქტივობის სპექტრი. კვლევის შედეგები საშუალებას იძლევა, ნივთიერებაში გამოვავლინოთ ბიოლოგიურად აქტიური ჯგუფები ჩამოყალიბოთ სტრუქტურასა და ბიოლოგიურ აქტივობას შორის გარკვეული კორელაცია. მიღებული შედეგები საშუალებას მოგვცემს სინთეზირებული ნივთიერებათა კომპლექტიდან შევარჩიოთ ყველაზე პერსპექტიული ნაერთები.

დასკვნა:

1. ჩვენს მიერ პირველად იქნა შესწავლილი 2,3,5,6-დი- O -იზოპროპილიდენ- D -მანოფურანოზის კონდენსაციის რეაქცია β -ამინობენზოის მჟავას ეთილის ესთერთან, რის შედეგადაც სინთეზირებულ იქნა N - β -(β -ამინობენზოის მჟავას ეთილესთერილ)-2,3,5,6-დი- O -იზოპროპილიდენ- D -მანოფურანოზილამინი(3). რეაქციას ვატარებდით სპირტის არეში, მდუღარე წყლის აბაზანაზე დუღილის პირობებში.
2. მიღებული N - β -(β -ამინობენზოის მჟავას ეთილესთერილ)-2,3,5,6-დი- O -იზოპროპილიდენ- D -მანოფურანოზილამინის (3) ნიტროზირებით $NaNO_2$ -ით პირველად იქნა სინთეზირებული N - β - N -ნიტროზო-(β -ამინობენზოის მჟავას ეთილესთერილ)-2,3,5,6-დი- O -იზოპროპილიდენ- D -მანოფურანოზილამინის (4).
3. სინთეზირებულ ნაერთთა აგებულება დადგენილ იქნა კვლევის ფიზიკურ-ქიმიური მეთოდებით. განსაზღვრულ იქნა ლღობის ტემპერატურა, ხვედრითი ბრუნვა, გადაადგილების კოეფიციენტი, ასევე გადაღებულ იქნა ინფრაწითელი და ულტრაიისფერი სპექტრები.
4. კომპიუტერული პროგრამის PASS Onlainis დახმარებით სინთეზირებულ ნაერთთა სტრუქტურის-ბიოაქტიურობის შეფასებით გამოკვლეულ იქნა მიღებული გლიკოზიდების სავარაუდო ბიოლოგიური აქტივობის და ტოქსიკური/ გვერდითი ეფექტების ფართო სპექტრი.

ლიტერატურა

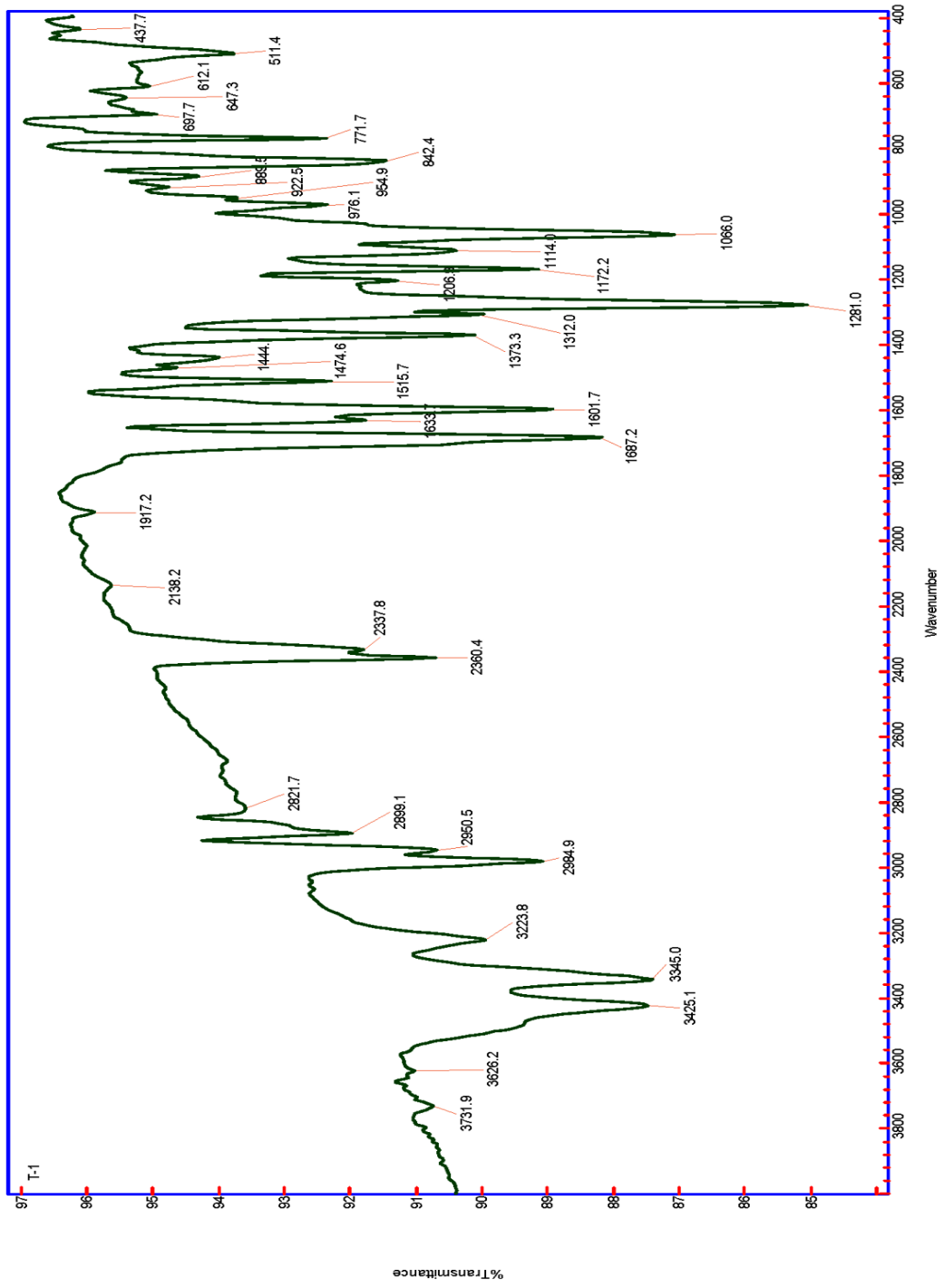
1. N. I. Kaletina, N-Glycosylamines and Microelements [in Russian], Akad. Nauk Arm. SSR, Erevan (1988), pp. 25–44.
2. Sorokin, B. Die Anilide und Toluide der Glycosen. *J. Prakt. Chem.* 1888, 37, 291–317
3. Kenzi Hanoaka. STUDIES ON N-GLYCOSIDES: II. N-glucosides of Aniline Derivatives, and Anilides Of Various Sugars. *The Journal of Biochemistry*, Volume 31, Issue 1, 1 January 1940, Pages 95–107,
4. Bognar, R.; Nanasi, P.N. Substituted glycosylamines derived from sulphanilamide and p-aminosalicylic acid. *J. Chem. Soc.* 1953, 1703–1708.
5. Wang, L.; Maniglia, C.A.; Mella, S.L.; Sartorelli, A.C. N-(Substituted-phenyl)-D-glycopyranosylamines and their O-acetyl derivatives as potential modifiers of the formation of glycosaminoglycans. *J. Med. Chem.* 1983, 26, 1323–1326.
6. Qian, X.; Li, Z.; Liu, Z.; Song, G.; Li, Z. Syntheses and activities as trehalase inhibitors of N-aryl glycosylamines derived from fluorinated anilines. *Carbohydr. Res.* 2001, 336, 79–82.
7. Winum, J.-Y.; Casini, A.; Mincione, F.; Starnotti, M.; Montero, J.-L.; Scozzafava, A.; Supuran, C.T. Carbonic anhydrase inhibitors: N-(p-sulfamoylphenyl)- α -D-glycopyranosylamines as topically acting antiglaucoma agents in hypertensive rabbits. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2004, 14, 225–229.
8. Ellis, G. P., and Honeyman, J. Glycosylamines. *Adv. in Carbohydr. Chem.* 10, 1955, p. 95–168.
9. Allavudeen S, Kuberan B, Loganathan D. A method for obtaining equilibrium tautomeric mixtures of reducing sugars via glycosylamines using nonaqueous media. *Carbohydr Res.* 337 (10), 2002, p. 965–8.
10. R. I. Kublashvili, M. O. Labartkava, K. P. Giorgadze, D. Sh. Ugrekheldze. Synthesis and characterization of N-tolyglycosylamines. *Chemistry of Natural Compounds.* 44(4), 2008, p. 413–415.
11. R. I. Kublashvili, N-Glucosides of Aminobenzoic Acids and Aminophenols. V. 39, Issue 6, 2003, pp 586–588;
12. N. Bridiau, M. Benmansour, Marie-Dominique Legoy, Thierry Maugard. One-Pot Stereoselective Synthesis of β -N-Aryl-glycosides by N-Glycosylation of Aromatic Amines: Application to the Synthesis of Tumor-Associated Carbohydrate Antigen Building Blocks. *Tetrahedron.* 2007, 63(19) p. 4178–4183

13. Ojala WH1, Ostman JM, Ojala CR. Schiff bases or glycosylamines: crystal and molecular structures of four derivatives of D-mannose. *Carbohydr Res.* 2000 Jun 2;326(2):104-112.
14. Степаненко Б.Н., Волкова Э.С., Чунцова М.Г. СССР, 1967, 177, 607,
15. Bridiau, N.; Benmansour, M.; Legoy, M.D.; Maugard, T. One-pot stereoselective synthesis of β -N-aryl-glycosides by N-glycosylation of aromatic amines: application to the synthesis of tumor-associated carbohydrate antigen building blocks. *Tetrahedron* 2007,63, 4178–4183
16. Kulakov, I., Nurkenov, O., Arinova, A., & Ilin, A. Synthesis of N-aminoglycoside derivatives on the basis of some monosaccharides and alicyclic and aromatic amines. *Chemical Bulletin of Kazakh National University.* No 1 (2011) 305–311
17. Бессонов Д.В., Кулаков И.В., Газалиев А.М., Нуркенов О.А. Синтез гликоконъюгатов физиологически активных веществ // *Журн. прикл. химии.* –2007. –Т.80, Вып. №3. –С. 510-512.
18. Кулаков И.В., Ильин А.И., Кабыл Ж.А., Газалиев А.М. Синтез β -D-глюкопиранозил- и β -D-галактопиранозиламинов на основе 4-бром-3-метиланилина и 2-амино-5-бромпиридина // *Известия АН РФ. Сер. химическая.* № 11 (2008), ст.2393-2395.
19. Dedola, S.; Hughes, D.L.; Nepogodiev, S.A.; Rejzek, M.; Field, R.A. Synthesis of α - and β -D-glucopyranosyl triazoles by CUAAC ‘click chemistry’: reactant tolerance, reaction rate, product structure and glucosidase inhibitory properties. *Carbohydr. Res.* 2010,345, 1123–1134
20. Marina Y. Fosso, V.P.N. Nziko, Cheng Wei Tom Chang. Chemical Synthesis of N-Aryl Glycosides. *Journal of Carbohydrate Chemistry.* 31(8) 2012, p:603-619
21. Ramu Sridhar, K. R. Prabhu and S. Chandrasekaran, Selective Reduction of Anomeric Azides to Amines with Tetrathiomolybdate: Synthesis of β -D-Glycosylamines. *J. Org. Chem.*, 2003, 68, p. 5261-5264.
22. Das, T.M.; Rao, C. P; Kolehmainen, E. Synthesis and characterization of N-glycosylamines from the reaction between 4,6-O-benzylidene-D-glucopyranose and substituted aromatic amines and also between 2-(o-aminophenyl) benzimidazole and pentoses or hexoses. *Carbohydr. Res.* 2001,334, 261–269.
23. Bornar R., Nanasi P. Transglycosylation of N-aryl glycosylamines. *J. Chem. Soc. (London)*, 1955, 189.
24. J.J. García-López, F. Santoyo-González, A. Vargas-Berenguel, ... Synthesis of Cluster N-Glycosides Based on a β -Cyclodextrin Core. *Chemistry–A European Journal* 5 (6), 1999, 1775-1784.
25. Fischer E., *Ber.*, 28, 1168 (1895)

26. Irvine J., Paterson B., J. Chem. Soc., 105, 907, (1914)
27. Sidamonidze N., Janiashvili L., Tabatadze L., Bedukadze L., Tatarisvili M., Gakhokidze R. Synthesis of N-glycosides from α -pyrrolidone and ϵ -caprolactam. Bull. Georg. Acad. Sci. 2000, 161, N1, p. 67-70.
28. Сидамонидзе Н.Н. Джаниашвили Л.Н. Вардиашвили Р.О. Синтез некоторых лактамо содержащих N-гликозидов. Химия природных соединений. 2006, №2, с. 105-107
29. Лагидзе Р.М., Иремадзе Н.К. и др. Химия природных соед. Изд-во "Фан". Уз.ССР Ташкент, 1979, №1, с. 43-45.
30. D.A. Filimonov, D.S. Druzhilovsky, A.A. Lagunin, T.A. Glorizova, A.V. Rudik, A.V. Dmitriev, P.V. Pogodin, V.V. Poroikov, Computer prediction spectrum of biological activity of chemical compounds: opportunities and constraints, Biomedical Chemistry: Research and Methods 1(2018)1-21. from Russian
31. E. Czerepak, S. Ryser, Drug approvals and failures, implications for alliances, Nature Reviews Drug Discovery, 7(2008)197-198.
32. L. Ruedigkeit, L.C. Blum, J.L. Reymond, Visualization and virtual screening of the chemical universe database GDB-17, J. of Chemical Information and Modeling, 53,1(2013)56-65.
33. Irvine I., Skinner A.J. Chem.soc., 1926, 1089.
34. Freudenberg K., Wolf A. Ber., 1925, 58, 300. 1927, 60, 232.

ရန်ကင်း

Agilent Resolutions Pro

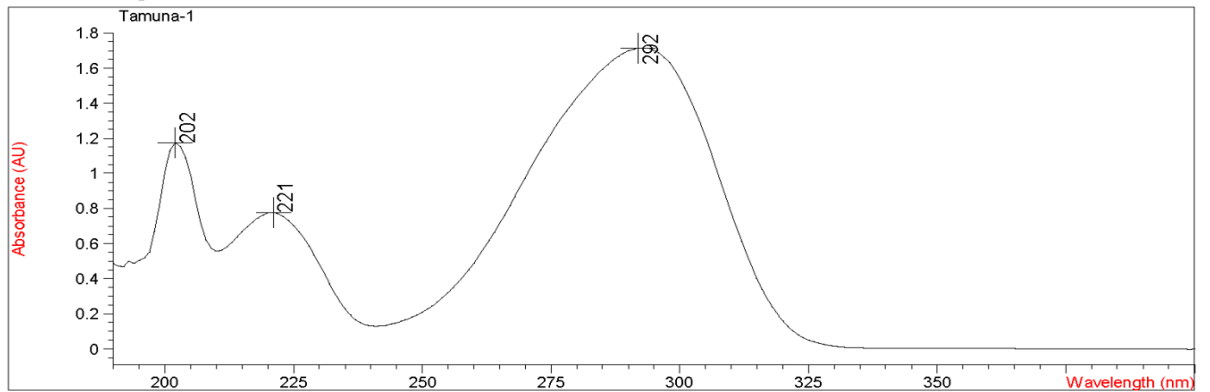


Spectrum/Peak Report

Date 5/23/2017 Time 13:48:45 Page 1 of 1

Method file : <method not saved>
 Information : Default Method
 Data File : <data not saved>

Overlaid Spectra:



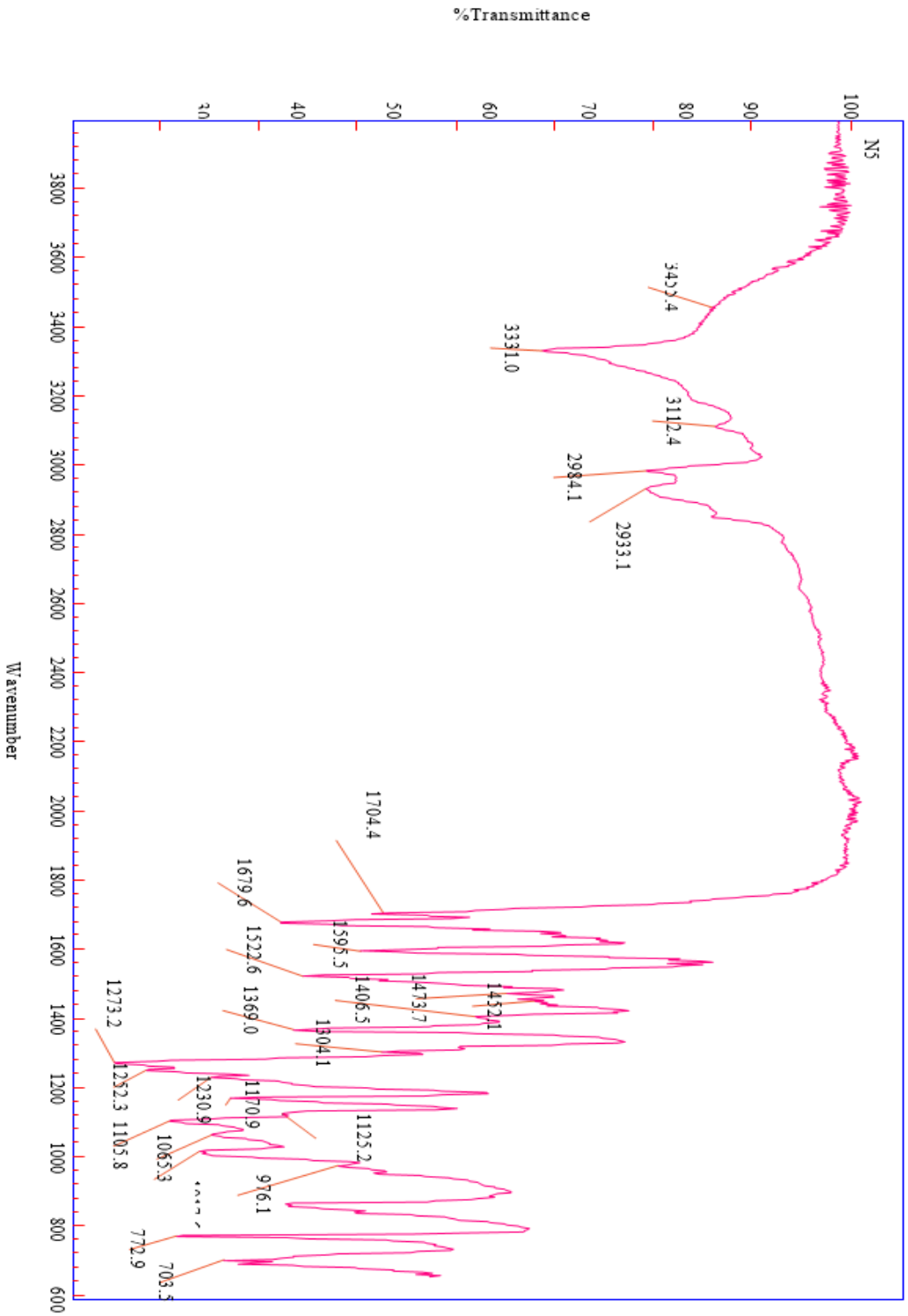
#	Name	Peaks (nm)	Abs (AU)	#	Name	Peaks (nm)	Abs (AU)
1	Tamuna-1	292.0	1.71570	1		221.0	0.77621
1		202.0	1.17200				

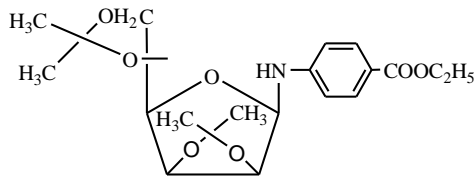
Report generated by : manager

Signature:

*** End Spectrum/Peak Report ***

Agilent Resolutions Pro



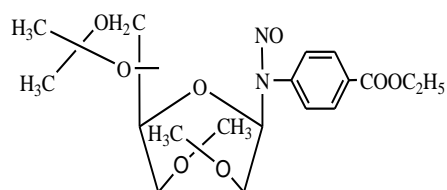


3

ნივთიერება 3

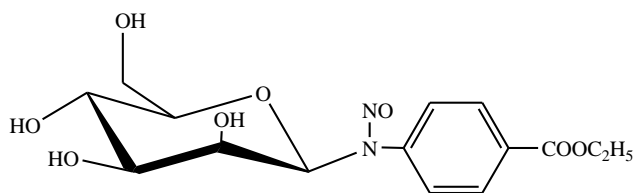
Pa>Pi

0,865	0,005	Antineoplastic
0,762	0,009	Antiinflammatory
0,721	0,003	Growth stimulant
0,636	0,002	Anthranilate phosphoribosyltransferase inhibitor
0,584	0,008	Cyclic AMP agonist
0,585	0,021	Anticonvulsant
0,563	0,016	Antihypercholesterolemic
0,558	0,023	Beta glucuronidase inhibitor
0,523	0,006	Antidiabetic symptomatic
0,585	0,093	Antieczematic
0,478	0,033	Antiviral (Rhinovirus)
0,452	0,033	Cytostatic
0,448	0,040	Antiallergic
0,428	0,032	Antimycobacterial
0,420	0,042	CYP3A4 inducer
0,427	0,051	Hypolipemic
0,427	0,059	Immunosuppressant
0,407	0,044	CYP3A inducer
0,414	0,050	Immunostimulant
0,375	0,019	Protein synthesis inhibitor
0,386	0,032	Immunomodulator
0,365	0,017	Antimitotic
0,412	0,068	Apoptosis agonist
0,416	0,093	Antineoplastic (non-Hodgkin's lymphoma)
0,408	0,088	1,4-Lactonase inhibitor
0,367	0,051	Antiviral (Herpes)
0,370	0,062	Bilirubin oxidase inhibitor
0,352	0,043	Antialcoholic
0,316	0,013	Restenosis treatment



ბიოთიერება 4 Pa>Pi

0,792	0,007	Antiinflammatory
0,717	0,023	Antineoplastic
0,688	0,004	Growth stimulant
0,530	0,005	Restenosis treatment
0,505	0,024	Cytostatic
0,484	0,010	Imidazoline II receptor agonist
0,483	0,044	Beta glucuronidase inhibitor
0,508	0,081	5-O-(4-coumaroyl)-D-quinic acid 3'-monooxygenase inhibitor
0,448	0,050	Antiviral (Rhinovirus)
0,456	0,061	Antineoplastic (non-Hodgkin's lymphoma)
0,402	0,025	Pre-nyl-diphosphatase inhibitor
0,429	0,068	Cyclic AMP agonist
0,391	0,039	Antihypercholesterolemic
0,441	0,090	Mannotetraose 2-alpha-N-acetylglucosaminyltransferase inhibitor
0,472	0,153	Antieczematic
0,391	0,090	CYP3A substrate
0,393	0,092	CYP3A4 substrate
0,380	0,080	Alcohol O-acetyltransferase inhibitor
0,381	0,082	Apoptosis agonist
0,325	0,028	Antidiabetic symptomatic
0,284	0,002	Protein-tyrosine phosphatase 2C inhibitor
0,357	0,085	Anticonvulsant
0,278	0,025	Alkylator
0,326	0,085	Bilirubin oxidase inhibitor
0,272	0,035	Protein synthesis inhibitor
0,239	0,014	Antineoplastic, alkylator
0,289	0,070	Antialcoholic
0,309	0,095	CYP3A4 inducer



ნოვოთერეპია 5 Pa>Pi

0,910	0,004	Mannotetraose 2-alpha-N-acetylglucosaminyltransferase inhibitor
0,781	0,001	Beta-D-fucosidase inhibitor
0,736	0,003	Beta glucuronidase inhibitor
0,676	0,002	Anthranilate phosphoribosyltransferase inhibitor
0,674	0,009	Levanase inhibitor
0,669	0,005	Transcription factor NF kappa B stimulant
0,669	0,005	Transcription factor stimulant
0,670	0,007	Alcohol O-acetyltransferase inhibitor
0,685	0,032	Benzoate-CoA ligase inhibitor
0,712	0,064	Ubiquinol-cytochrome-c reductase inhibitor
0,665	0,040	Sugar-phosphatase inhibitor
0,617	0,011	Cyclic AMP phosphodiesterase inhibitor
0,617	0,016	Antiviral (Picornavirus)
0,602	0,013	Laccase inhibitor
0,589	0,005	Restenosis treatment
0,591	0,007	Cyclic AMP agonist
0,579	0,006	Mannosyl-glycoprotein endo-beta-N-acetylglucosaminidase inhibitor
0,600	0,032	Antiinflammatory
0,563	0,003	Glycosylceramidase inhibitor
0,561	0,007	Galactose oxidase inhibitor
0,552	0,003	Ketol-acid reductoisomerase inhibitor
0,540	0,003	L-galactonolactone oxidase inhibitor
0,554	0,029	Immunostimulant
0,555	0,031	Manganese peroxidase inhibitor
0,533	0,018	Thymidylate 5'-phosphatase inhibitor
0,526	0,025	Malate dehydrogenase (acceptor) inhibitor
0,584	0,088	CDP-glycerol glycerophosphotransferase inhibitor
0,506	0,012	Clavaminate synthase inhibitor