

ივ. ჯავახიშვილის სახელობის თბილისის
სახელმწიფო უნივერსიტეტი



მარიამ მჭედლიშვილი

D-გლუკოზის 4-ნიტროანილინთან კონდენსაციის პროდუქტების ნიტროზირება და
სინთეზირებული პროდუქტების სავარაუდო ბიოლოგიური აქტიურობა

სამაგისტრო ნაშრომი შესრულებულია ქიმიის მაგისტრის
აკადემიური ხარისხის მოსაპოვებლად

ხელმძღვანელები: ქიმიის მეცნიერებათა დოქტორი,
ასოც. პროფ., ნელი სიდამონიძე
ქიმიის მეცნიერებათა კანდიდატი
მაია ნუცუბიძე

თბილისი

2019

ა ნ ო ტ ა ც ი ა

მარიამ მჭედლიშვილი

D-გლუკოზის 4-ნიტროანილინთან კონდენსაციის პროდუქტების ნიტროზირება და სინთეზირებული პროდუქტების სავარაუდო ბიოლოგიური აქტიურობა

ივ.ჯავახიშვილის სახელობის თბილისის სახელმწიფო უნივერსიტეტი,

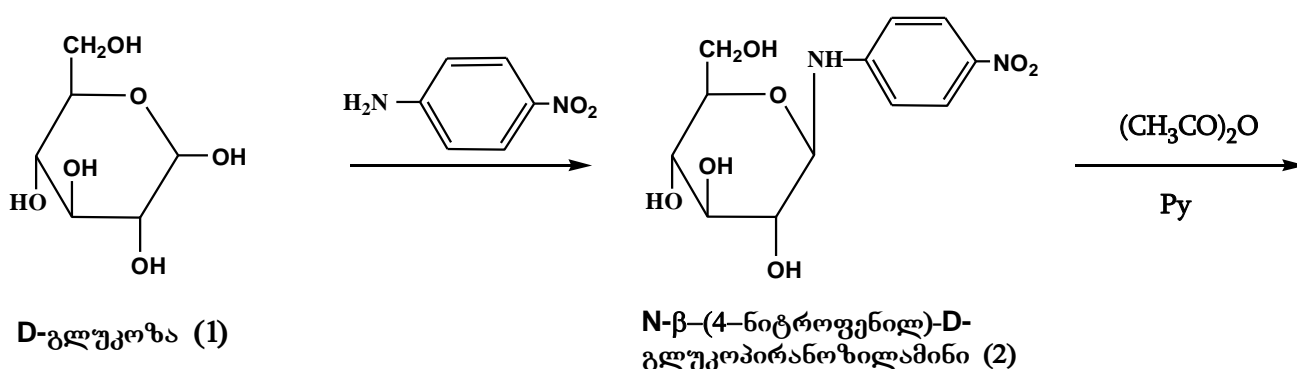
ილ. ჭავჭავაძის # 3.

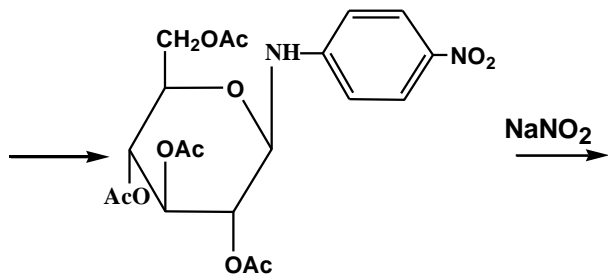
უკანასკნელ წლებში ახალი, ბიოლოგიურად და ფარმაკოლოგიურად აქტიური ნაერთების სინთეზის მიზნით, მნიშვნელოვანი ადგილი უკავია ნახშირწყლების მოდიფიკაციას სხვადასხვა ტიპის ორგანული ნაერთებით.

ბიოლოგიურად აქტიური ორგანული ნაერთების მოდიფიკაციისათვის გლიკოზიდების გამოყენებამ შეიძლება შეცვალოს ერთის მხრივ მათი ბიოლოგიური და ფიზიოლოგიური მოქმედება, ხოლო მეორეს მხრივ – შეამციროს მათი ტოქსიურობა

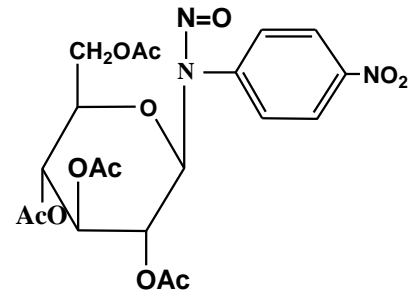
ჩვენი სამუშაოს მიზანი იყო ნიტროზოჯგუფს შემცველი N-გლიკოზიდების სინთეზი.

პირველად იქნა შესწავლილი D-გლუკოზის (1) კონდენსაციის რეაქცია 4-ნიტროანილინთან. მიღებული N-β-(4-ნიტროფენილ)-D-გლუკოპირანოზილამინი (2) აცეტილირებით სინთეზირებულია N-β-(4-ნიტროფენილ)-2,3,4,6-ტეტრა-O-აცეტილ-D-გლუკოპირანოზილამინი(3), ხოლო (3)-ის ურთიერთქმედებით ნატრიუმის ნიტრიტთან სინთეზირებულია ნიტროზო (N=O) ჯგუფის შემცველი N-გლიკოზიდი (4). რეაქცია მიმდინარეობს შემდეგი სქემით:

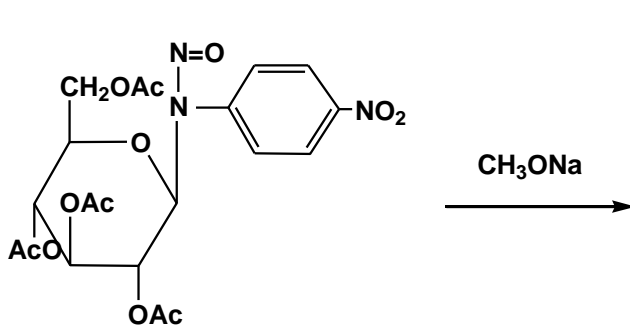




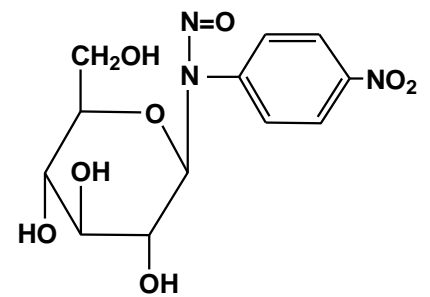
N-β-(4-ნიტროფენილ)-2,3,4,6-ტეტრა-O-
აცეტილ-D-გლუკოპირანოზილამინი (3)



N-β-N-ნიტროზო-(4-ნიტროფენილ)-
2,3,4,6-ტეტრა-O-აცეტილ-D-
გლუკოპირანოზილამინი (4)



N-β-N-ნიტროზო-(4-ნიტროფენილ)-2,3,4,6-
ტეტრა-O-აცეტილ-D-გლუკოპირანოზილამინი (4)



N-β-N-ნიტროზო-(4-ნიტროფენილ)-D-
გლუკოპირანოზილამინი (5)

Annotation

Mariam Mchedlishvili

Nitrosylation of condensation product of D-Glucose with 4-Nitroaniline and study of biological activity spectra of synthesized product

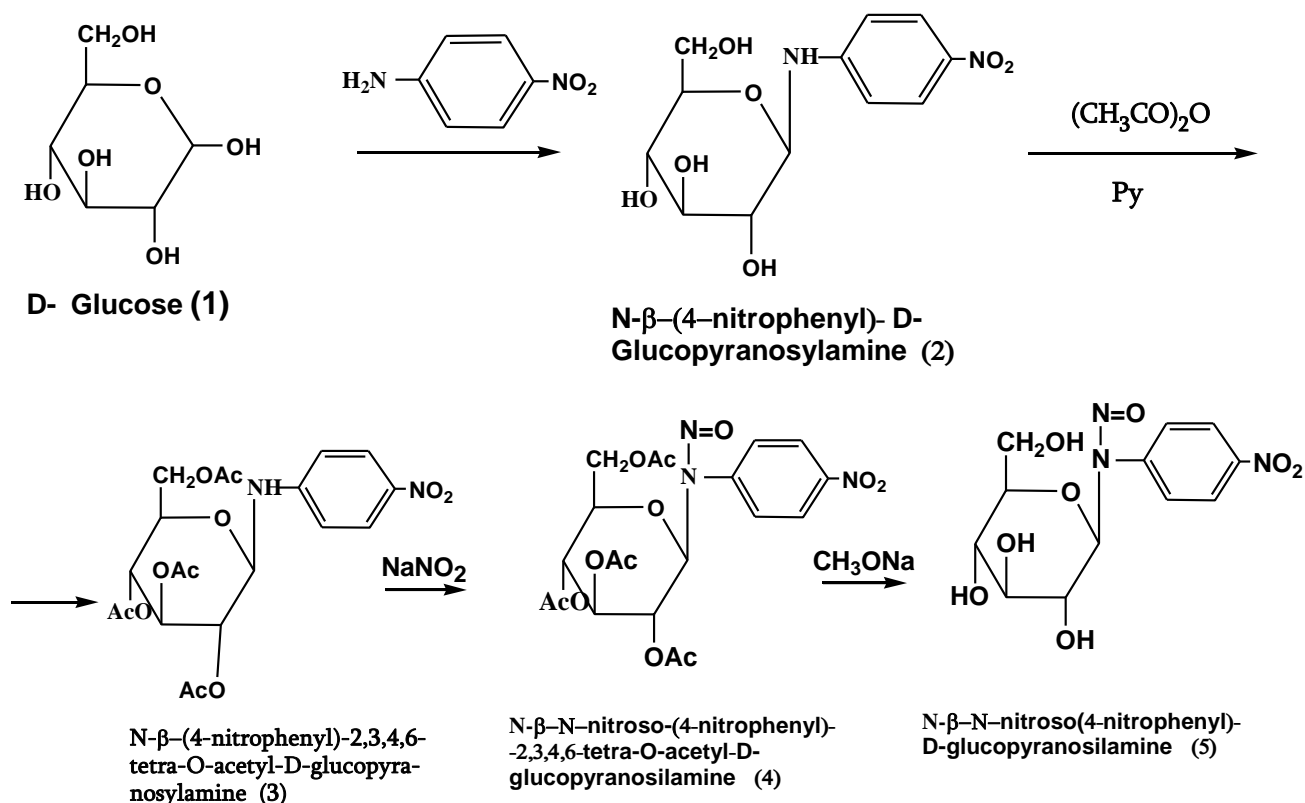
Ivane Javakhishvili Tbilisi State University, I. Chavchavadze av. 3

Modification of carbohydrates by various types of organic compounds has recently played a significant role in the synthesis of new of biological and pharmacologically active compounds.

The application of glycosides for the modification of biologically active organic compounds, on the one hand, change their biological and physiological action, and on the other, may reduce their toxicity.

The goal of present investigation consists in synthesis of N-glycosides containing nitroso group.

The condensation reaction of D-glucose (1) with 4-nitroaniline was studied for the first time. By acetylating the synthesized N-β-(4-nitrophenyl)-D-glucopyranosylamine (2), the obtained N-β-(4-nitrophenyl)-2,3,4,6-tetra-O-acetyl-D-glucopyranosylamine (3), The interaction of (3) with sodium nitrite synthesized N-β-N-nitroso(4-nitrophenyl)-2,3,4,6-tetra-O-acetyl-D-glucopyranosylamine (4), which contains a nitroso (-N=O) group. The reaction is as follows:



სარჩევი

შ ე ს ა ვ ა ლ ი.....	6
თავი I	
ლიტერატურული მიმოხილვა.....	7
1.1. ნახშირწყლების გლიკოზიდური წარმოებულები.....	7
1.1.1 გლიკოზილჰალოგენები.....	7
1.2. გლიკოზიდები	7
1.2.1. O- და C- გლიკოზიდები.....	8
1.2.2. S-გლიკოზიდები.....	9
1.3. N-გლიკოზიდების, ანუ გლიკოზილამინების საერთო	10
დახასიათება	10
1.4. N-გლიკოზიდების მიღების მეთოდები	12
1.5. აზოტის ოქსიდის ეზოგენური დონორები	14
1.6. ნიტროზო (-N=O) ჯგუფის შემცველი ნაერთები	15
თავი II	
გ ა ნ ს ჯ ა.....	18
თავი III	
ექსპერიმენტული ნაწილი	21
3.1. N-β-(4-ნიტროფენილ)-D-გლუკოპირანიზილამინის (2)	21
3.2. N-β-(4-ნიტროფენილ)-2,3,4,6-ტეტრა-O-აცეტილ-D-გლუკოპირანიზილამინი (3).....	21
3.3. N-β-N-ნიტროზო-(4-ნიტროფენილ)-2,3,4,6-ტეტრა-O-აცეტილ-D-გლუკოპირანიზილამინი (4)	22
4. N-β-N-ნიტროზო-(4-ნიტროფენილ)-D-გლუკოპირანიზილამინი (5).....	22
ბიოლოგიური აქტიურობის შესწავლა.....	24
გამოყენებული ლიტერატურა.....	27
დანართი.....	29

შ ე ს ა ვ ა ლ ი

ნახშირწყლები და მათი წარმოებულები დედამიწაზე ყველაზე გავრცელებული ორგანული ნაერთებია. განსაკუთრებული მნიშვნელობა მათ შორის უკავიათ გლიკოზიდებს, რომლებიც იყოფა რამდენიმე ჯგუფად: O-გლიკოზიდები, N-გლიკოზიდები, S-გლიკოზიდები, გლიკო-ზილჰალოგენიდები (მათი მონათესავე აზიდები, ციანატები, გლიკოზილიზოთიოციანატები), P-გლიკოზიდები, C-გლიკოზიდები და ა.შ. პრიორიტეტს, მათი მნიშვნელობიდან გამომდინარე, აქ რა თქმა უნდა წარმოადგენენ O- და N-გლიკოზიდები, რომლებიც ფართოდაა გავრცელებული ბუნებაში და ასრულებენ მნიშვნელოვან როლს ბიოლოგიურ ფუნქციებს.

განსაკუთრებით აღვნიშნავთ N-გლიკოზიდებს. ამ ნაერთების მოლეკულები მნიშვნელოვანია არა მარტო წმინდა ქიმიური პოზიციებიდან, არამედ ბიოლოგიურადაც, რადგან სწორედ N-გლიკოზიდები შედიან ნუკლეინის მჟავების შემადგენლობაში, რომლებიც პასუხისმგებლები არიან გენეტიკური ინფორმაციის გადატანაზე და შენახვაზე და ასევე სხვა მთავარ პროცესებზე, რომელიც მიმდინარეობს ორგანიზმში. N-გლიკოზიდები წარმოიქმნებიან ცილების ურთიერთქმედებით წახშირწყლებთან და ამ სახით მონაწილეობენ როგორც პროცესებში, რომელიც ხელს უწყობს ორგანიზმის უჯრედების მუშაობას.

ზემოთ აღნიშნული იწვევს საფუძველს დახასიათებულ იქნას ნახშირწყლების ქიმია მთლიანად და N-გლიკოზიდების ქიმია, როგორც მისი საკმაოდ განვითარებული ნაწილი. თუმცა რჩება საკითხები, რომლებიც მოითხოვენ დაზუსტებას (შესწორებას), ან დამატებას. მიუხედავად ამკარად, N-გლიკოზიდების მნიშვნელობისა, არ არის მიღებული (სინთეზირებული) და აღწერილი ამ ტიპის ყველა ნაერთი. ეს ეხება N-გლიკოზიდების კლასს – გლიკოზილამინებს და მათ წარმოებულებს. ამ ტიპის ნაერთები ცნობილია ჯერ კიდევ 1886 წლიდან, აღწერილია მათი ფიზიკური და ქიმიური თვისებები. ამავდროულად, მათი გარდაქმნის გზები მონოტონურია და არ ვრცელდება რთულ სისტემებზე. ეს სიტუაცია მოითხოვს გლიკოზილამინების და მათი წარმოებულების წრის გაფართოებას და მათ ჩაბმას გარდაქმნის პროცესებში, რომლებიც პასუხს გასცემენ თანამედროვე ნატიფი ბიოორგანული ნაერთების სინთეზის პრინციპებს.

ჩვენ მიერ ჩატარებულია D-გლუკოზის კონდენსაციის რეაქციები 4-ნიტროანილინთან. სინთეზირებულია აცეტილირებული ნიტროზო (-N=O) შემცველი ნაერთები, ასევე საბოლოოდ მიღებულია N-β-N-ნიტროზო-(4-ნიტროფენილ)-D-გლუკოპირანოზილამინი (5).

თავი I

ლიტერატურული მიმოხილვა

1.1. ნახშირწყლების გლიკოზიდური წარმოებულები

1.1.1 გლიკოზილჰალოგენები

გლიკოზილჰალოგენიდები მნიშვნელოვან როლს ასრულებენ ნახშირწყლების ქიმიაში და გამოიყენებიან როგორც საწყისი პროდუქტები შაქრების სხვადასხვა წარმოებულების მისაღებად. ბუნებაში თავისუფალი სახით არ არსებობენ. შაქრების ქიმიაში ძირითადად გავრცელებულია აცეტილირებული და ბენზოილირებული ჰალოგენგლიკოზიდები. ჰალოგენის ბუნებაზე დამოკიდებულებით მათი რეაქციისუნარიანობა იზრდება რიგში $F < Cl < Br < I$. ამიტომ სინთეზურ პრაქტიკაში ძირითადად იყენებენ ქლორიდებსა და ბრომიდებს [1-3]

ამგვარად, ამ რეაქციებზეა დამყარებული მრავალი საერთო მეთოდი გლიკოზიდების, ოთოეთერების, უჯერი ნაერთების და სხვა წარმოებულების მისაღებად.

1.2. გლიკოზიდები

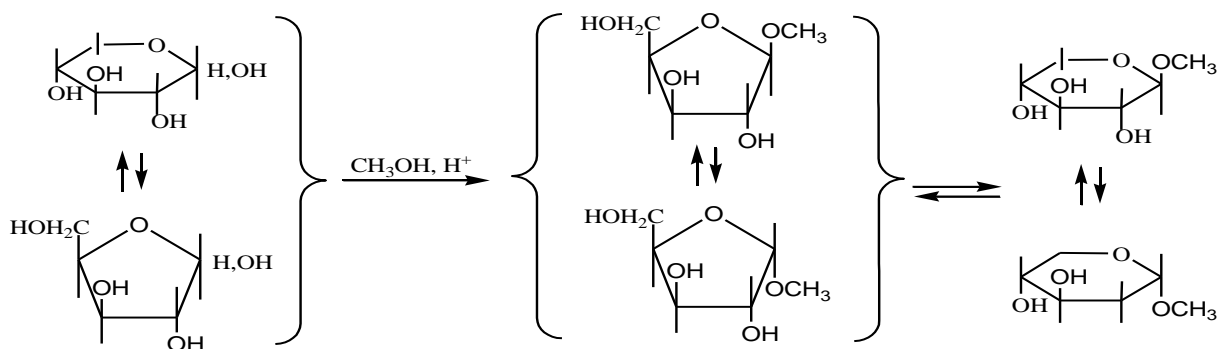
ბუნებრივ გლიკოზიდებში, ოლიგოსაქარიდებში, პოლისაქარიდებში და შერეულ ბიოპოლიმერებში გლიკოზიდური ბმა აერთიანებს ერთმანეთთან მონოსაქარიდულ რგოლებს და ასევე არანახშირწყლოვან კომპონენტებს. აგებულების მიხედვით ცნობილია O-, S-, N-, C- და ა.შ. გლიკოზიდები, რომლებიც ერთმანეთისგან განსხვავდებიან როგორც აგებულებით, ასევე თვისებებით. მიუხედავად ამისა, მათ აქვს საერთო თვისებები ქიმიური თვალსაზრისით. ეს საერთო თვისებები მდგომარეობს შემდეგში:

1. გლიკოზიდები განიცდიან ჰიდროლიზს, რის შედეგადაც ხდება გლიკოზიდური ბმის გახლეჩვა შესაბამისი მონოსაქარიდის წარმოქმნით. ჰიდროლიზი მიმდინარეობს მჟავა კატალიზატორების და, იშვიათად, ფუძეების თანაობისას. გლიკოზიდების უმრავლესობა მდგრადია ფუძეების მიმართ.

2. გლიკოზიდები (გლიკოზილამინების გამოკლებით) არსებობს ციკლურ ფორმებში და ხასიათდება მკაცრად განსაზღვრული გლიკოზიდური ცენტრის კონფიგურაციით.

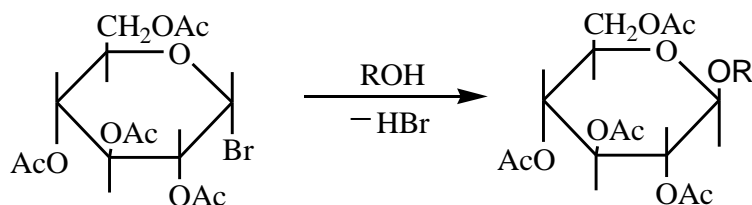
1.2.1. O- და C- გლიკოზიდები

მონოსაქარიდების სპირტებით დამუშავებისას მჟავა კატალიზატორების თანდას-წრებით ადგილი აქვს ნახევარაცეტალური ჰიდროქსილის ჯგუფის ჩანაცვლებას ალკოქსიჯგუფით. ეს რეაქცია აღმოჩენილია ფიშერის მიერ და წარმოადგენს გლიკოზიდების სინთეზის მარტივ მეთოდს. რეაქციის დროს ადგილი აქვს ოთხივე შესაძლო იზომერის წარმოქმნას, მაგრამ, როგორც წესი, ჭარბობს პირანოზული ფორმა. პირველ სტადიაზე ადგილი აქვს ფურანოზული ფორმის წარმოქმნას, რის შედეგადაც ანომერიზაციით წარმოიქმნება ფურანოზიდების თანაბარი რაოდენობის ნარევი. რეაქციის შემდგომ ეტაპზე ხდება ფურანოზიდების იზომერიზაცია პირანოზიდებში და მიიღება ყველა ოთხი იზომერის თანაბარი რაოდენობა. ქვემოთ მოყვანილია Dქსილოზის მეთანოლიზი, რაც მიმდინარეობს შემდეგი სქემით [4].



თავდაპირველად რეაქცია მიმდინარეობს საკმაოდ სწრაფად, ვიდრე დამამთავრებელი სტადია. იზომერების სიმრავლის გამო ამ მეთოდს იშვიათად იყენებენ.

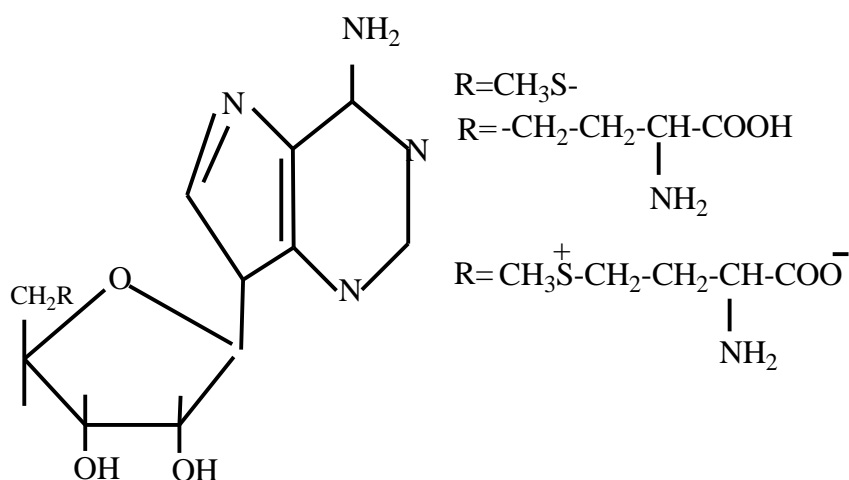
O-გლიკოზიდების სინთეზი, რომელიც დაფუძნებული იყო აცილჰალოგენიდების კონდენსაციაზე სპირტებთან ვერცხლის ოქსიდის თანაობისას მოწოდებულ იქნა კენიგს-კნორის მიერ. მეთოდის არსი მდგომარეობს ჰალოგენის ატომის ალკოქსიჯგუფით შეცვლაში და ადგილი აქვს ჰალოგენწყალბადის მოხლეჩვას. მაგალითად, აცეტობრომგლუკოზაზე სპირტის მოქმედება მიმდინარეობს შემდეგნაირად [5]:



ჰალოგენწყალბადის შესაბოჭად იყენებენ აქცეპტორებს, ამიტომ აქცეპტორის თვისებები მნიშვნელოვან გავლენას ახდენს რეაქციის მიმდინარეობაზე.

1.2.2. S-გლიკოზიდები

ნახშირწყლების ნაწარმებს შორის მნიშვნელოვანი ადგილი უჭირავს თიოშაქრებს. თიოშაქრები ეწოდება მონოსაქარიდებს, რომელთა მოლეკულაში ჟანგბადის ერთი ან რამდენიმე ატომი ჩანაცვლებულია ორვალენტური გოგირდით. ბუნებაში გავრცელებული თიოშაქრებიდან აღსანიშნავია 5-მეთილთიო-5-დეზოქსიადენოზინი და მისი ანალოგები. ეს ნაერთები შეიცავენ ჰომოცისტეინის სტრუქტურულ ერთეულს და აგრეთვე მეთიონინს, რომლებიც ასრულებენ მთავარ როლს მეთილის ჯგუფის გადატანის განხორციელებისათვის ბიოლოგიურ სისტემებში [6, 7]



თიონაწარმები წარმოადგენენ ჟანგბადოვან ნაერთთა უახლოეს ანალოგებს, მაგრამ ნივთიერებათა ამ ორი ჯგუფის უნარში შეიმჩნევა მნიშვნელოვანი განსხვავება. გოგირდი ადვილად იჟანგება და გადადის უმაღლეს ვალენტურ მდგომარეობაში და შესაძლებელია მოსცილდეს ალდენით-დეზოქსიჯგუფის წარმოქმნით. S-H ჯგუფის დაჟანგვით რბილ პირობებში მიიღება დისულფიდები. S=O ჯგუფი ნაკლებად მდგრადია, ვიდრე C=O და გვხვდება იშვიათად. გოგირდის ატომს აქვს დიდი ზომა, ვიდრე ჟანგბადის ატომს, რამაც შეიძლება გამოიწვიოს მნიშვნელოვანი სივრცული დაბრკოლებანი და ბევრად დიდი პოლარიზება.

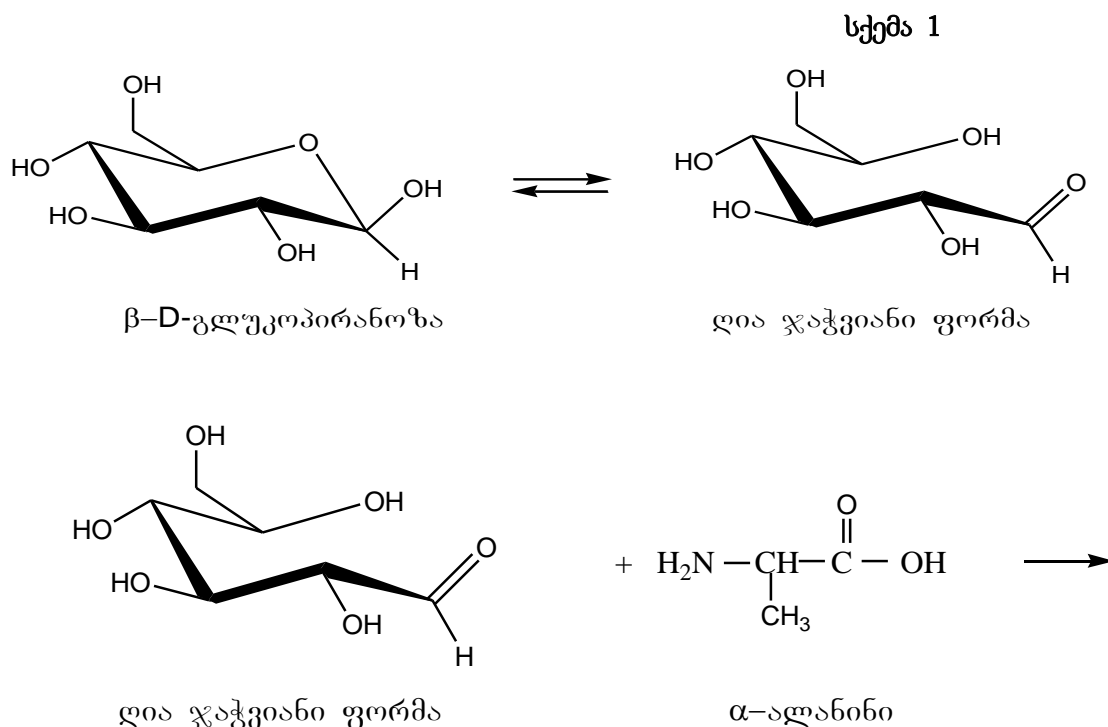
უკანასკნელ ხანს თიოშაქრებმა დაიკავეს მნიშვნელოვანი ადგილი ქიმიოთერაპიულ საშუალებებს შორის, გამოიყენებიან ძირითადად როგორც სხივური დაზიანების, მძიმე მეტალთა მარილებით მოწამვლის და საბრძოლო მომწამვლელ ნივთიერებათა საწინააღმდეგოდ.

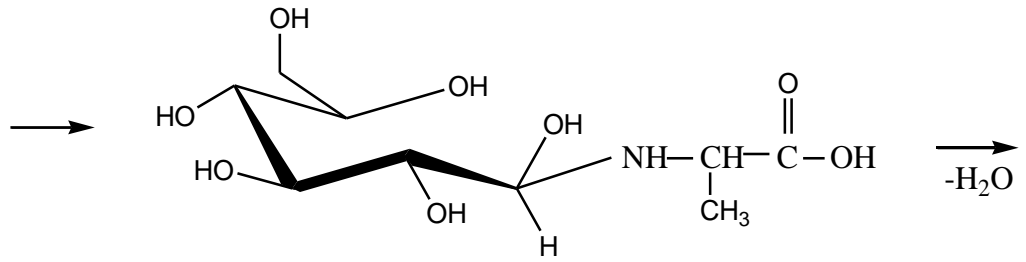
1.3. N-გლიკოზიდების, ანუ გლიკოზილამინების საერთო დახასიათება

მონოსაქარიდის პირანოზული ან ფურანოზული ფორმის ანომერულ ატომთან (მაგალითად, ალდოზებში C-1, ხოლო კეტოზებში C-2) არსებული ჰიდროქსილის ჯგუფის ჩანაცვლებით ნუკლეოფილური ატომის მატარებელი მოლეკულით ან ჯგუფით, მიიღება გლიკოზიდი. თუ ამგვარი ნუკლეოფილური ატომია აზოტი (>N:, მაგალითად ამინოჯგუფში), მაშინ წარმოიქმნება N-გლიკოზიდი, ანუ გლიკოზილამინი, რომელშიც მონოსაქარიდსა და აგვიკონს შორის კავშირი ხორციელდება C-N-C ჯგუფით.

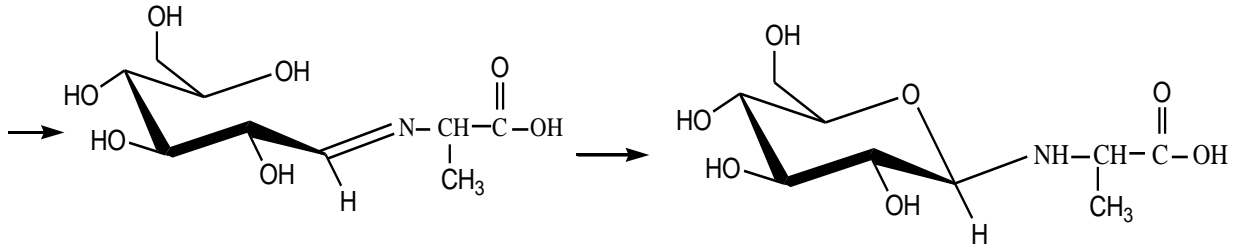
N-გლიკოზიდი მიიღება შაქრისა და ამინის უშუალო ურთიერთქმედებით სპირტის, წყლის, ან სპირტწყალხსნარის არეში, სიცივეზე, ან გაცხელებისას, კატალიზატორის (მჟავა ან ფუძე, უპირატესად HCl, CH₃COOH, ZnCl₂, NH₄Cl) თანაობისას, ან მის გარეშე.

სქემაზე წარმოდგენილია რეაქცია β-D-გლუკოპირანოზასა და α-ალანინს შორის, რომელიც მორეაგირე ნაერთებისა და გამოყენებული კატალიზატორის შესაბამისად, სხვადასხვაგვარი მექანიზმით მიმდინარეობს (სქემა 1):





არამდგრადი ფორმა (კარგავს წყალს)



გლიკოზილიმინი (იმიზოფორმა)

გლიკოზილამინი (ჩაკეტილი, ბირთვის ფორმა)

კონდენსაციის რეაქციის შედეგად გამოიყოფა წყალი, რის საფუძველზეც შეიძლება დავასკვნათ, რომ მისი გამოყოფა, O-გლიკოზიდების მსგავსად, შაქრის ნახევარაცეტალური ჰიდროქსილისა და ამინური წყალბადის ხარჯზე ხდება. მაგრამ, თუ O-გლიკოზილირების შემთხვევაში აუცილებელია მჟავური კატალიზატორების თანაობა, ამინთან შაქრის კონდენსაცია შეიძლება საკმაოდ ინტენსიურად მიდიოდეს კატალიზატორის გარეშე. აქედან გამომდინარე, ბევრი მკვლევარი ვარაუდობს, რომ N-გლიკოზიდების წარმოქმნის პროცესში ამინებთან შაქრის ღია ფორმა ურთიერთქმედებს [8].

ფუძეები გლიკოზილამინების მუტაროტაციის შემთხვევაში უფრო სუსტად მოქმედებს, ვიდრე შაქრების მუტაროტაციის შემთხვევაში, ვინაიდან პროტონს ამინური აზოტი უფრო ძნელად გასცემს, ვიდრე შაქრის ნახევარაცეტალური ჰიდროქსილი. მოწოდებულია აგრეთვე მუტაროტაციის სხვა სავარაუდო სქემებიც [9].

გლიკოზიდებს შორის გლიკოზილამინები ყველაზე ადვილად ჰიდროლიზებადი ნაერთებია. მათი ჰიდროლიზი კატალიზდება როგორც მჟავებით, ისე ფუძეებით (თუმცა ფუძე ჰიდროლიზის უნარის მიხედვით N-გლიკოზიდები მკვეთრად განსხვავდება ერთმანეთისაგან), ხოლო ზოგიერთ შემთხვევაში კატალიზატორის გარეშეც მიმდინარეობს.

1.4. N-გლიკოზიდების მიღების მეთოდები

N-გლიკოზიდების ანუ გლიკოზილამინების მიღების მეთოდებს სამ ძირითად ჯგუფად ყოფენ:

1. შაქრისა და ამინის ურთიერთქმედება;
2. შაქრის წარმოებულისა და ამინის უშუალო ურთიერთქმედება;
3. ტრანს-გლიკოზილირება.

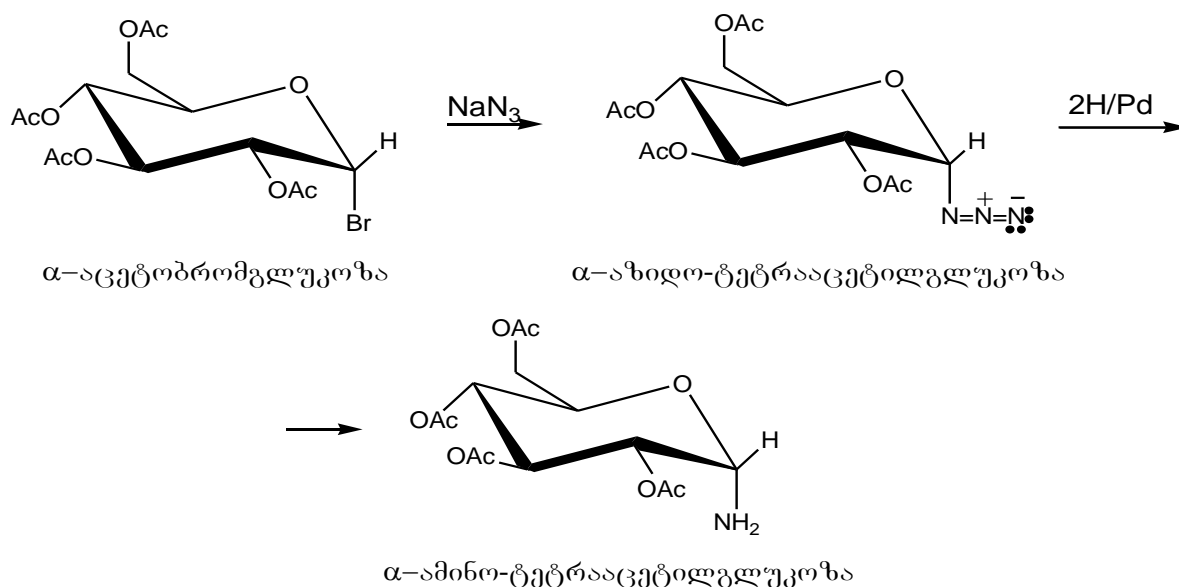
გარდა ამისა, არსებობს კომბინირებული მეთოდები, რომლებსაც მიზანდასახულად იყენებენ გარკვეული კონკრეტული პროდუქტების მისაღებად. განვიხილოთ ეს ჯგუფები.

1. N-გლიკოზილირების რეაქცია უმეტეს შემთხვევაში აქტიურად მიმდინარეობს და ამ დროს, როგორც წესი, მიიღება N-გლიკოზიდების β -ანომერი [10]. ასეთია, მაგალითად, შაქრების კონდენსაცია ამონიაკთან, რომელიც საკმაოდ ენერგიულად მიდის. D-გლუკოზა, D-გალაქტოზა, ლაქტოზა, ცელოზიოზა და მალტოზა ამონიაკის წყალხსნართან ურთიერთქმედებისას (42°C, 36 საათი), ერთი ეკვივალენტი ამონიუმის ჰიდროკარბონატის თანაობისას, რაოდენობრივად წარმოქმნის შესაბამის გლიკოზილამინებს [11].

საინტერესოა, რომ ამ რეაქციის უწყლო მეთანოლის არეში ჩატარებისას და გაზობრივი ამონიაკის გამოყენების შემთხვევაში მიიღება გლიკოზილამინების წონასწორული ტაუტომერული ნარევები, რომლებშიც β -ანომერული ფორმები ჭარბობს [12]. ზოგჯერ შაქრების N-გლიკოზილირების მიზნით იყენებენ ამონიუმის ჰიდროკარბონატის წყალხსნარს [13]. მაგალითად, ამინებთან აღმდგენელი საქარიდების უშუალო კონდენსაციით ამონიუმის ჰიდროკარბონატის წყალხსნარში მიიღება დაუცავი საქარიდების β -გლიკოზილამინები, სახელდობრ, 1-N-გლიცილ- β -საქარიდები [14]. აღმდგენელ შაქარსა და ამინს შორის მიმდინარე N-გლიკოზილირების რეაქციის ხასიათი ბევრადაა დამოკიდებული მორეაგირე ამინის ბუნებაზე. მაგალითად, მონოსაქარიდების უშუალო კონდენსაცია სუსტ ფუძე ამინებთან ან კარბონმჟავის ამიდებთან, ჩვეულებრივ, ძლიერ ნელა მიდის და სარეაქციო ნარევის ძლიერ და ხანგრძლივ გაცხელებას საჭიროებს [15]. მეორე მხრივ, შედარებით ძლიერი ფუძიანობის ალიფატური ამინების ურთიერთქმედებას შაქრებთან თან სდევს ამაღორის გადაჯგუფება, რაც ძალზე ართულებს რეაქციის მსვლელობას.

მიუხედავად ამისა, რეაქციის შედარებით რბილ პირობებში, N-ალკილგლიკოზილამინები საკმაოდ კარგი გამოსავლიანობით მიიღება. ასე იღებენ, მაგალითად, N- β -ნიტროფენილ- β -ტაპირანოზილამინს, N- β -კარბოქსიფენილ- β -ტაპირანოზილამინს, N- β -მეთილფენილ-1-დეუოქსი-D-ფრუქტოზილამინსა და N-3-ეთილინდოლ-D-ქსილოპირანოზილამინს [16].

2. გლიკოზილამინების მისაღებად ხშირად გამოიყენება α -ამინოგლუკოზა, უფრო კონკრეტულად კი მისი ტეტრააცეტატი [10]. ამ ნაერთს ასინთეზებენ α -ბრომ-2,3,4,6-ტეტრა- O -აცეტილ- D -გლუკოზისაგან, რომელიც გადაჰყავთ ჯერ α -აზიდო-2,3,4,6-ტეტრა- O -აცეტილ- D -გლუკოზაში, ხოლო ამ უკანასკნელის ჰიდრირებით იღებენ α -ამინო-2,3,4,6-ტეტრა- O -აცეტილგლუკოზას:



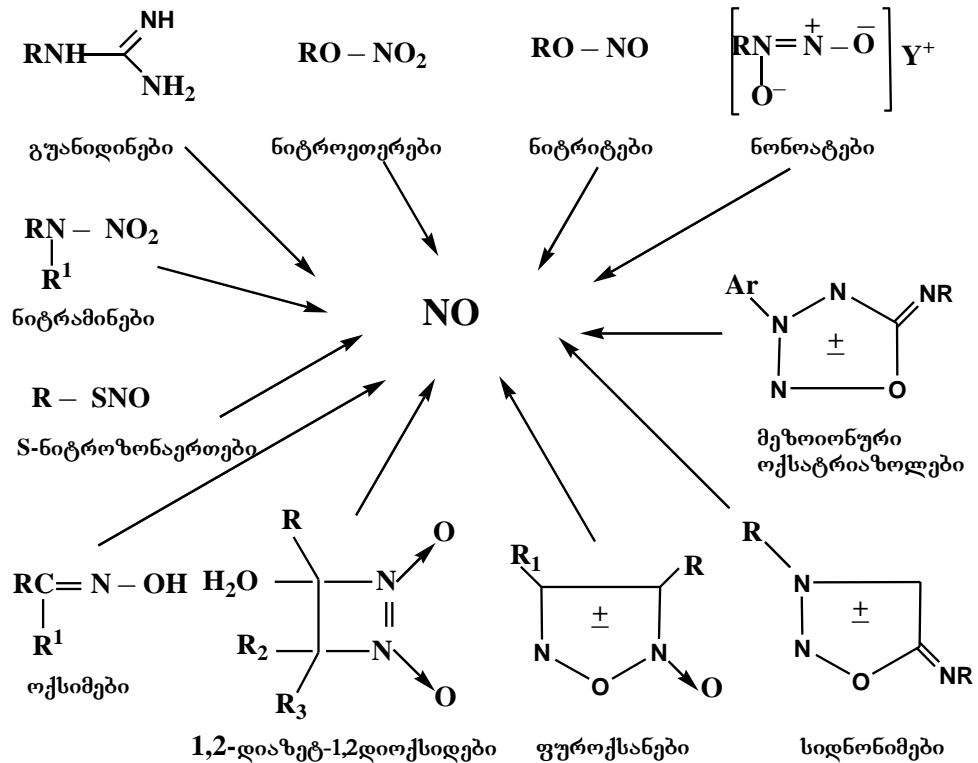
3. ჩანაცვლებული გლიკოზილამინები მიიღება აგრეთვე აცეტილირებული მონოსაქარიდებიდან, მათზე არომატული პირველადი ამინების ზემოქმედებით [17, 18].

გარდა გლიკოზილამინების სინთეზის აღნიშნული მეთოდებისა, შემუშავდა მათი სინთეზის კომბინირებული მეთოდები, რომლებიც ხშირად ძალზე ეფექტურია. ზოგჯერ კი სასურველი პროდუქტების მიღების ერთადერთი შესაძლო გზაა. ასეთი მეთოდებიდან აღსანიშნავია, მაგალითად, გლიკოზილამინების სინთეზი შესაბამისი გლიკოზილაზიდებიდან.

N -აცილირებული გლიკოზილამინების მიღების ერთ-ერთი მეთოდი მოიცავს სამკომპონენტან რეაქციებს, რომლებშიც მონაწილეობს N -ბრომსუქცინიმიდი, N -ჰენტენილგლიკოზიდი, აცეტონიტრილი და კარბონმჟავები, ხოლო ანომერული სტერეოსელექციურობა ეფექტურად რეგულირდება C -2-ტეტრაქლორფთალიმიდისა და C -2-აზიდის ჯგუფებით [19]. დაცული გლიკოზილაზიდების ურთიერთქმედება აცეტილქლორიდებთან, ტრიფენილფოსფინის თანაობისას. ოთახის ტემპერატურაზე, მაღალი გამოსავ-ლიანობით იძლევა გლიკოზილამინებს. თუ რეაქციის საწყისი პროდუქტებია β -გლიკოზილაზიდები, მაშინ რეაქცია უაღრესად სტერეოსელექციურია და კონფიგურაცია არ აცვლება; ხოლო თუ საწყისი α -აზიდო-იზომერებია, ამ შემთხვევაში სტერეოსელექციურობა ირღვევა და მიიღება α და β ანომერების ნარევი. რეაქცია ჩატარდა, ერთი მხრივ, სხვადასხვა მონოსაქარიდული აზიდებისა და

ლაქტოზილაზიდების, ხოლო მეორე მხრივ, სხვადასხვა აცილქლორიდების გამოყენებით. ეს მეთოდი რეკომენდებულია 1,2-ტრანს-β-გლიკოზილამიდების მისაღებად [20].

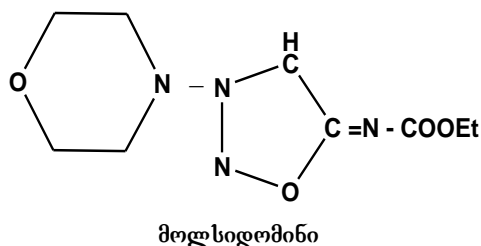
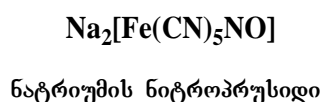
1.5. აზოტის ოქსიდის ეგზოგენური დონორები



ამჟამად საკმაო ინტერესით ვითარდება ეს დარგი და იზრდება სია სხვადასხვა კლასის თებით, რომელთათვისაც დამახასიათებელია გარკვეულ პირობებში აზოტის ოქსიდის გამოთავისუფლება.

ჯანმრთელობის დაცვაში ამჟამად გამოიყენება რიგი სამკურნალო საშუალებები, რომელთა აქტივობას უკავშირებენ მათ უნარს in vivo გამოათავისუფლოს NO. ეს ნაერთებია უპირველეს ყოვლისა, ნიტროგლიცერინი, ნიტროსორბიდი, იზოსორბიდის მონონიტრატი, ერინიტი, ამილ-ნიტრიტი, ნიკორანდილი - ანტიანგინალური პტეპარატები (ლათ. Angina pectoris - გულის მანკი), რომლებიც წარმოადგენენ პერიფერიულ ვაზოდილატატორებს. ჩამოთვლილი ნაერთები მედიცინაში ცნობილია საერთო დასახელებით “ნიტრატები”, ან ნიტროეთერები, ან ნიტრიტები (ამილნიტრიტი).

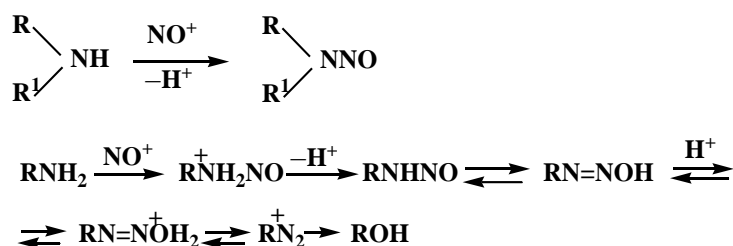
ანტიანგინალური პრეპარატების ამ ჯგუფში შედიან აზოტის ოქსიდის ცნობილი დონორები, როგორცაა ნატრიუმის ნიტროპრუსიდი და მოლსიდომინი.



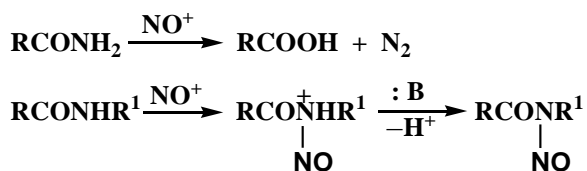
1.6. ნიტროზო (-N=O) ჯგუფის შემცველი ნაერთები

დადგენილია, რომ ისევე როგორც NN-ნიტროზოჯგუფები წარმოადგენენ NO-ს გენერატორებს ნიტრატების მსგავსად, ასევე N-ნიტროზოჯგუფებს აქვთ უნარი NO-ს გამოთავისუფლებისა ნიტრიტების მსგავსად.

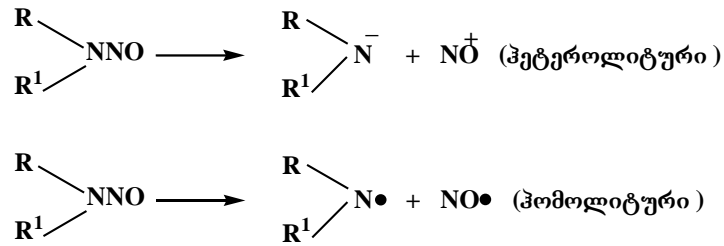
ნიტროზამინების სინთეზი დაფუძნებულია ამინების რეაქციაზე მანიტროზირებელ აგენტებთან, რისთვისაც იყენებენ აზოტოვან მჟავას (ან მის მარილებს), ნიტროზილქლორიდს, N_2O_3 და N_2O_4 , ალკილნიტრიტებს და ა.შ. მეორადი ამინების რეაქცია ჩერდება N-ნიტროზირების სტადიაზე და წარმოიქმნება NN-ნიტროზოჯგუფები: პირველადი ამინები გარდიქმნიებიან დიაზონიუმის მარილში, რომელიც შემდგომში იშლება დეზამინირების პროდუქტებამდე:



პირველადი ამიდები ტრანსფორმირდებიან ამ პირობებში კარბონილის მჟავებად და აზოტად, მეორადები - ნიტროზამიდებში



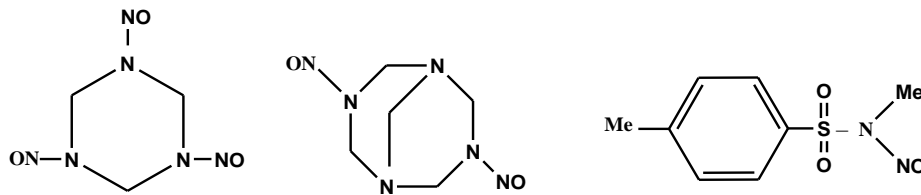
ნიტროზამინებიდან NO-ს გენერაცია შეიძლება რეალიზებულ იქნას ორი გზით: ჰეტეროლიტურად, ან ჰომოლიტურად, თანაც მეორე მიმართულება, რომელიც დაკავშირებულია რადიკალების წარმოქმნასთან, უპირატესია.



ასე, რომ იდენტიფიცირებულია ნიტროზამინების დიდი ჯგუფი, როგორც NO-ს დონორები და ისინი ამჟღავნებენ სხვადასხვა ბიოლოგიურ აქტიურობას. ნაშრომში [11] ნაჩვენებია, რომ ამ ნაერთებს უნარი აქვთ (NO-ს გამოთავისუფლების ხარჯზე) დნმ-ის ფუძის დეზამინირებისა. აზოტის დონორებს წარმოადგენენ ასევე:

[12]-ში ნაჩვენებია, რომ ქვემოთ აღწერილ N-ნიტროზოწარმოებულებს აქვთ ტრანს-ნიტროზირების რეაქციის უნარი.

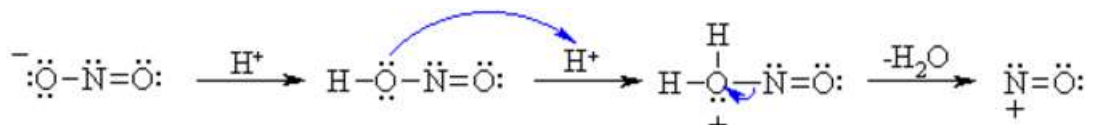
ქვემოთ მოყვანილი სამი ნაერთიდან, პირველ ორს ახასიათებს ანტიტრომბული ეფექტი, ხოლო მესამე ნაერთი წარმოადგენს ძლიერ ანტიმიკრობულ აგენტს, რაც, როგორც ჩანს დაკავშირებულია NONO-ს გენერირების უნარზე.



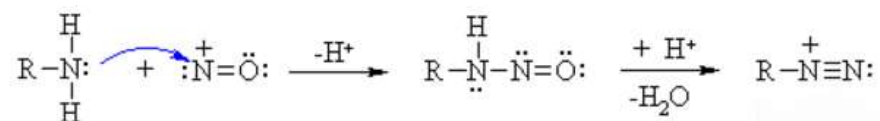
ამინების ნიტროზირება – ამინების ნიტროზირება წარმოადგენს ამინების ძირითად რეაქციას, რომელიც საშუალებას გვაძლევს მრავალი ინდუსტრიული ნაერთის სინთეზისას. მაგალითად. საღებავები...

ნიტროზირების ტიპიურ რეაგენტს წარმოადგენს NaNO_2 მარილმჟავასთან ან გოგირდმჟავასთან ერთად, რადგან ეს ნარევი წარმოქმნის აზოტოვან მჟავას.

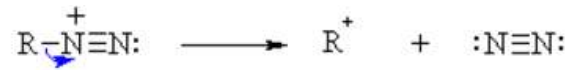
ნიტროზირების აგენტს წარმოადგენს ნიტროზილკათიონი - NO^+ , რომელიც ფორმირდება შემდეგნაირად:



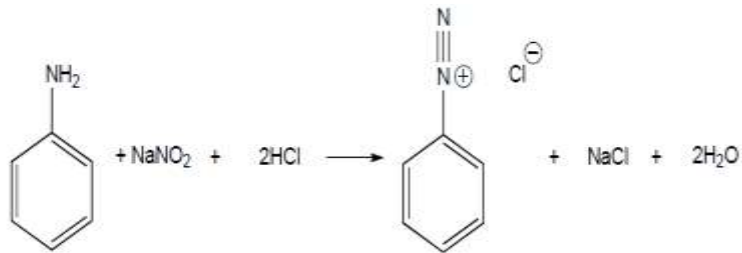
□ პირველადი ალკილ- და არილ- ამინები წარმოქმნიან დიაზონიუმის მარილებს (დიაზონიუმის რეაქცია):



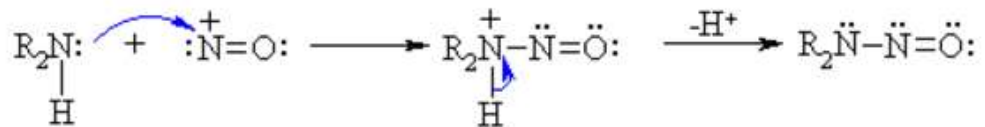
ალკილ დიაზონიუმის მარილები არიან ძალიან არასტაბილურები და იშლება თავისუფალი აზოტის გამოყოფით და შესაბამის კარბოკატიონად.



არომატული პირველადი ამინები განიცდიან ნიტროზირებას მსგავსად პირველადი ალიფატური ამინებისა, მაგრამ მიღებული დიაზონიუმის მარილები ხასიათდებიან სტაბილურობით.



□ მეორეული ალკილ- და არილ- ამინები წარმოქმნიან N-ნიტროზოამინებს.



თავი II

გ ა ნ ს ჯ ა

ცოცხალი ორგანიზმის ენერგიაზე მოთხოვნილებების უდიდესი ნაწილი ნახშირწყლების ხარჯზე მოდის. ისინი სხვა საციცოცხლო ნაერთებთან ერთად მნიშვნელოვანი ფუნქციის და მეტაბოლური პროცესების მართვის წარმომადგენლები არიან.

ნახშირწყლები და მათი წარმოებულები უშუალო გამოყენებას პოულობენ ბიოლოგიის, მედიცინის, სოფლის მეურნეობასა და სხვადასხვა დარგში. ნახშირწყლები, ცნობილია, როგორც მატრანსპორტირებელი ნაერთები ბიოლოგიურ მემბრანებში და ამ ჯგუფის შეყვანამ შეიძლება შეცვალოს, როგორც ბიოლოგიური, ასევე ფიზიოლოგიური თვისებები.

უკანასკნელ წლებში აღსანიშნავია N-გლიკოზიდების როლი ორგანული ნაერთების მოდიფიკაციისთვის. მათმა გამოყენებამ ასევე შეიძლება მნიშვნელოვანი ცვლილებები გამოიწვიოს.

ბიოლოგიური გამოკვლევების შედეგად გამოვლენილია, რომ ისინი აქტიურად აფერხებენ ფიტოპათოგენური ბაქტერიების ზრდა-განვითარებას.

ნიტროზო (-N=O) ჯგუფის შემცველი ნახშირწყლების წარმოებულების შესახებ ლიტერატურაში ნაკლებადაა ცნობილი.

უკანასკნელ ადასწლეულში ბიოლოგიისა და ქიმიაში მნიშვნელოვანი ცვლილებები განხორციელდა. აღმოჩნდა, რომ დაბალმოლეკულური ნივთიერება, როგორცაა აზოტის ოქსიდი NO-წარმოადგენს უჯრედული მეტაბოლიზმის უნივერსალურ და აუცილებელ რეგულატორს.

სწორედ ამ თვისებების გამო ჩვენი ინტერესის და კვლევის ობიექტი გახდა (-N=O) ჯგუფის შემცველი შაქრების სინთეზი.

ჩვენ მიერ სინთეზში გამოყენებული იყო ნიტროანილინი, რომელსაც ასევე მრავალმხრივი გამოყენება აქვს, როგორც ტექნიკასა და საღებავების წარმოებაში, ასევე, ფარმაციაში (ტრანსკვილიზატორებისა და ბაქტერიულ წამლებში)

სამუშაოს მიზანს წარმოადგენდა ნიტროზო ჯგუფის შემცველი ნაერთების სინთეზი და სავარაუდო ბიოლოგიური კვლევა, შაქარსა და ნიტროანილინს შორის.

1) პირველ სტადიაზე ჩატარებული იქნა რეაქცია :

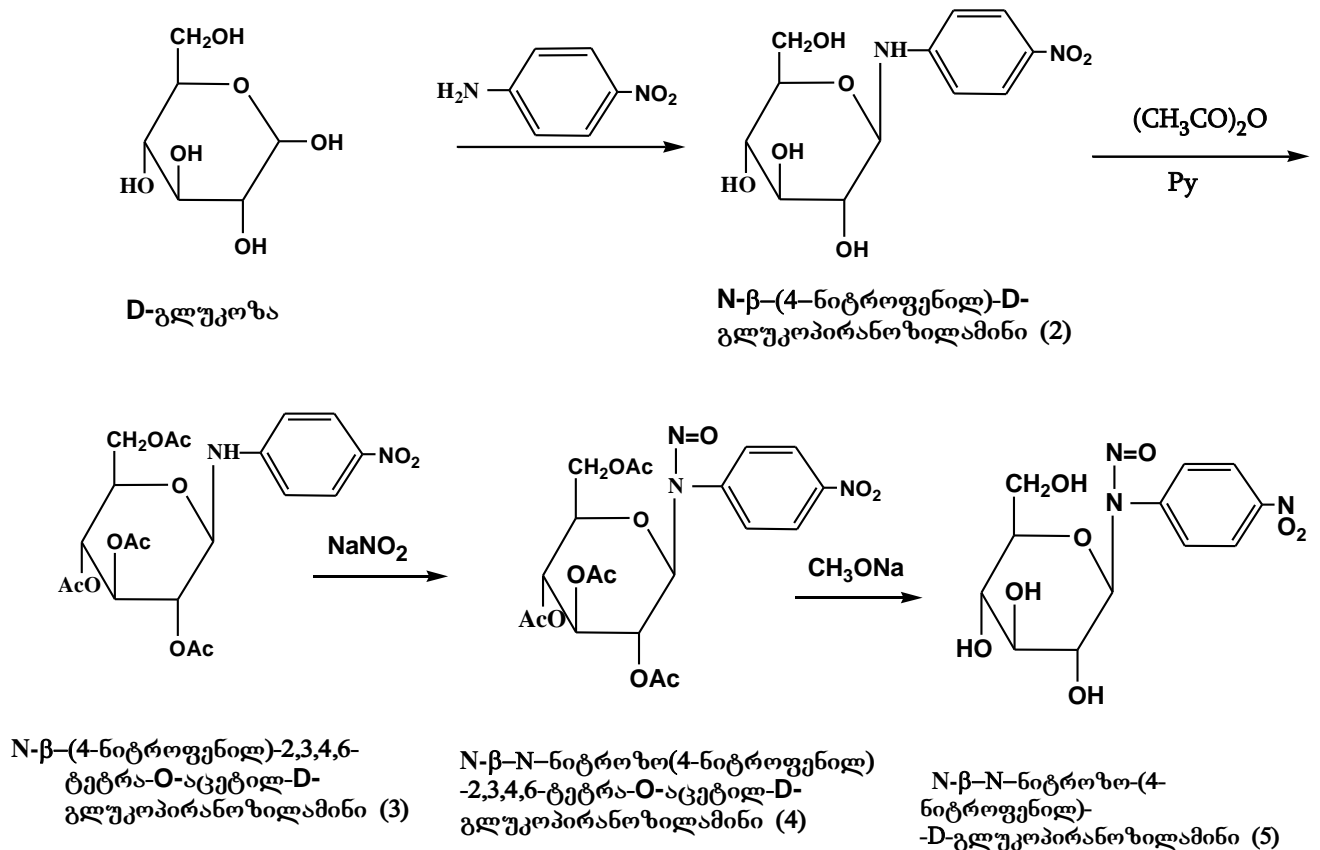
D-გლუკოპირანოზასა და ნიტროანილინს შორის, წყლისა და სპირტის არეში, რის შედეგად მივიღეთ N-β-(4-ნიტროფენილ)-D-გლუკოპირანოზილამინი (2)

ბენზოლის ბირთვის შემცველი ნაერთები ავლენენ უფრო მაღალ ბიოლოგიურ აქტივობას.

2) მეორე ეტაპზე მოვახდინეთ (2) ნივთიერების აცეტილირება ძმარმჟავას ანჰიდრიდით, პირიდინის არეში 0°C-ზე, რის შედეგად მივიღეთ N-β-(4-ნიტროფენილ)-2,3,4,6-ტეტრა-O-აცეტილ-D-გლუკოპირანოზილამინი (3)

3) შემდეგ სტადიაზე მვახდინეთ N-β-(4-ნიტროფენილ)-2,3,4,6-ტეტრა-O-აცეტილ-D-გლუკოპირანოზილამინის ნიტროზირება ნატრიუმის ნიტრიტით ძმარმჟავასა და ძმარმჟავას ანჰიდრიდის არეში 0 °C-ზე, რის შედეგად მიღებული იქნა ახალი ნივთიერება N-β-N-ნიტროზო-(4-ნიტროფენილ)-2,3,4,6-ტეტრა-O-აცეტილ-D-გლუკოპირანოზილამინი.

რეაქციები მიმდინარეობდა შემდეგი სქემით :



საბოლოო პროდუქტის მიღებისთვის ჩავატარეთ (4) ნაერთის დეზაცეტილირების რეაქცია. მივიღეთ ჩვენთვის სასურველი ახალი ნივთიერება N-β-N-4-ნიტროზო-(4-ნიტროფენილ)-D-გლუკოპირანოზილამინი (5).

მიღებული ნაერთები შესწავლილი იქნა კვლევების ფიზიკურ-ქიმიური მეთოდებით.

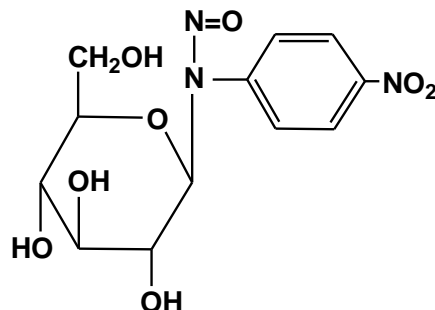
ასევე შესწავლილი იქნა კომპიუტერული პროგრამა PASS (prediction of Activity Spectra for Substances)-ით სავარაუდო ბიოლოგიური აქტიურობა.

ჩვენთვის საინტერესო იყო ბენზოლის ბირთვის შემცველი ნაერთების დაკავშირება შაქრებთან. ამ მიზნით ჩატარებულ იქნა:

1. D-გლიკოზის კონდენსაცია 4-ნიტროანილინთან – N-β-(4-ნიტროფენილ)-D-გლუკოპირანიზლამინის (2) სინთეზი;
2. N-β-(4-ნიტროფენილ)-2,3,4,6-ტეტრა-O-აცეტილ-D-გლუკოპირანოზილამინი (3) სინთეზი
3. N-β-N-ნიტროზო-(4-ნიტროფენილ)-2,3,4,6-ტეტრა-O-აცეტილ-D-გლუკოპირანოზილამინი (4) სინთეზი;
4. N-β-N-ნიტროზო-(4-ნიტროფენილ)-2,3,4,6-ტეტრა-O-აცეტილ-D-გლუკოპირანოზილამინის (4) დეზაცეტილირებით სინთეზირებულ იქნა – N-β-N-ნიტროზო-(4-ნიტროფენილ)-D-გლუკოპირანოზილამინი (5);
5. ნიტროზო ჯგუფის შემცველი ნაერთის სავარაუდო ბიოლოგიური აქტიურობის შესწავლა

როგორც ცნობილია ცოცხალ ორგანიზმში ნახშირწყლებს მნიშვნელოვანი ფუნქცია აკისრია. ორგანული ნაერთების ნახშირწყლებით მოდიფიკაციას დიდი ადგილი უკავია ბიოლოგიურად აქტიური ნაერთების შესწავლისას. მოდიფიკაციისთვის გლიკოზიდების გამოყენებამ, შეიძლება მოახდინოს, მათი როგორც ბიოლოგიური ასევე ფიზიოლოგიური მოქმედების ცვლილება.

ლიტერატურაში მწირი ინფორმაციაა ნიტროზო (-N=O) ჯგუფის შემცველი ნახშირწყლების წარმოებულების შესახებ. რამაც ჩვენი ინტერესი გააძლიერა. უკანასკნელ წლებში N-გლიკოზილამინების სინთეზის მიზნით ბიოორგანული ქიმიის კათედრაზე მიმდინარეობს ამ ტიპის ნაერთების მიღების მეთოდების დახვეწა და პირობების შესწავლა. ამიტომაც ჩვენი სამუშაოს მიზანს წარმოადგენს მივიღოთ ნიტროზო ჯგუფის შემცველი გლუკოზის წარმოებული.



N-β-N-ნიტროზო-(4-ნიტროფენილ)-D-გლუკოპირანოზა (5)

თავი III

ექსპერიმენტული ნაწილი

ოპტიკური ბრუნვის სიდიდეები გაზომილია უნივერსალურ საქარიმეტრზე CY-3.

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

თხელფენოვან ქრომატოგრაფიას ვატარებდით სილიკაგელის L 5/40 მკმ ფირფიტებზე. გამოყენებულ იქნა გამხსნელთა შემდეგი სისტემა: ბენზოლი - ეთანოლი 9 : 1

ქლოროფორმს ვაშრობდით CaCl_2 -ზე და შემდეგ გადავდენიდი CaCO_3 -ზე. ეთერს ვაშრობდით CaCl_2 -ზე. ექსპერიმენტის ჩასატარებლად ვიყენებდით მხოლოდ ახლადგადადენილ გამხსნელებს. რეაქციისთვის ვიყენებდით მშრალ აცეტონს (გამშრობად ვხმარობდით კალციუმის ქლორიდს).

გადავიღეთ, როგორც შუალედური ასევე საბოლოო პროდუქტის იწ სპექტრები და უი სპექტრი, რომლის საშუალებითაც დასტურდება მიღებული ნაერთის აღნაგობა.

3.1. N-β-(4-ნიტროფენილ)-D-გლუკოპირანიზილამინის (2)

ნარეკს, რომელიც შეიცავდა 4,5 გ (0,025 მოლი) D-გლუკოზა, 4 გ (0,029მოლი) 3-ნიტროანილინს და 1,5 წყალს, 0,1 მლ ყინულოვანი ძმარმჟავა. მუდმივი მორევის პირობებში ვაცხელებდით მდულარე წყლის აბაზანაზე 80°C-ზე საწყისი პროდუქტების სრულ ჰომოგენიზაციამდე.

შემდეგ ვამატებთ 10 მლ ეთანოლს, წარმოქმნილ მასას ვათავსებთ მაცივარში რამდენიმე დღის განმავლობაში. ამის შემდეგ ნალექი გავფილტრეთ ბიუხნერის ძაბრზე და გავაშრეთ ვაკუუმ ექსიკატორში კალციუმის ქლორიდზე. მივიღეთ მოყვითალო ფერის კრისტალები, ნივთიერება N-β-(4-ნიტროფენილ)-D-გლუკოპირანიზილამინის (2). გამოსავლიანობა 4 გ (53,33%). $T_{\text{ლ}}=122-123,5^{\circ}\text{C}$; $R_f=0,52$ (დიოქსანი-ბენზოლი 1:4); $[\alpha]_D^{20}=-34,8$ (ეთანოლი)

3.2. N-β-(4-ნიტროფენილ)-2,3,4,6-ტეტრა-O-აცეტილ-D-გლუკოპირანიზილამინი (3)

ნარეკს, რომელიც შეიცავდა 2 გ (0,004 მოლი) N-β-(4-ნიტროფენილ)-D-გლუკოპირანიზილამინის და 7 მლ პირიდინს, მუდმივი მორევის პირობებში 0° C-ზე დავამატეთ 6 მლ ძმარმჟავას

ანჰიდრიდი, დაახლოებით 30 წთ-ის განმავლობაში ნარევი მოთავსებული იყო მაგნიტურ სარეველაზე, შემდგომ კი დავტოვეთ ოთახის ტემპერატურაზე 1 დღის განმავლობაში, არსებული მასა გადავიტანეთ ყინულიან წყალში, სადაც მექანიკური მორევის, შედეგად, გამოიყო კრისტალები. მიღებული ნალექი გავფილტრე შოტის ძაბრზე და გავრეცხეთ გამოხდილი წყლით (პირიდინის სუნის მოცილებამდე) მიღებულ პროდუქტს ვაშრობდით ვაკუუმ ექსიკატორში კალციუმის ქლორიდზე. გადაკრისტალემა ვაწარმოეთ ქლოროფორმიდან, მიიღება მოთეთრო მოყვითალო შეფერილობის კრისტალები.

გამოსავლიანობა 1,6 გ (51,28 %); T_{ლღ} =133-134 °C; R_f=0,32 (დიოქსანი-ბენზოლი 1:4);

[α]_D²⁰ = -22,5 (ეთანოლი)

იწ. სპექტრი (ν, სმ⁻¹), 3299,6 (NH); 684-800 (NO₂); 1720 (C=O); 2917 (CH₃); 1378,17 (C-N); 1524,09(C-C); 1017,7-1263,7 (C-O-O); 1432-1618 (C=C).

უი სპექტრში კარგად ჩანს არომატული ბირთვის შთანთქმის მაქსიმუმი 218 ნმ უბანში

3.3. N-β-N-ნიტროზო-(4-ნიტროფენილ)-2,3,4,6-ტეტრა-O-აცეტილ-D-გლუკოპირანოზილამინი (4)

ნარევის, რომელიც შეიცავს 1 გ (0,002 მოლი) N-β-N-ნიტროზო-(4-ნიტროფენილ)-2,3,4,6-ტეტრა-O-აცეტილ-D-გლუკოპირანოზილამინი (3) 6,7 მლ მმარმჟავას და 13, 3 მლ მმარმჟავას ანჰიდრიდს მუდმივი მორევის პირობებში 0⁰ C -ზე სამი საათის განმავლობაში, მცირე ულუფობით ვამატებდით 3, 3 გ NaNO₂-ს, მიღებული ნარევი დავაყოფნე 20 საათის განმავლობაში მაცივარში, ამ დროის გასვლის შემდეგ მასა გადავიტანეთ ყინულიან ჭიქაში და მექანიკური მორევით მივიღეთ ნალექი, რომელიც ჩავფილტრეთ შოტის ძაბრზე, კრისტალებს ვაშრობდით ვაკუუმ ექსიკატორში CaCl₂-ზე. მივიღეთ მოთეთრო-მოყვითალო ფერის კრისტალები, გამოსავლიანობა 0.8 გ (75,5%);T_{ლღ} =140⁰-142⁰C; R_f = 0,4 (დიოქსანი - ბენზოლი :ეთანოლი 9:1)

[α]_D¹⁸ =-58,8⁰ C (CH₃Cl ან პირიდინი)

4. N-β-N-ნიტროზო-(4-ნიტროფენილ)-D-გლუკოპირანოზილამინი (5)

შემდეგ ეტაპზე ჩატარებული იქნა N-β-N-ნიტროზო-(4-ნიტროფენილ)-2,3,4,6-ტეტრა-O-აცეტილ-D-გლუკოპირანოზილამინის (4) დეზაცეტილირება. ავიღეთ 2 გ (0,001 მოლი) (4) სუსპენზია 20 მლ აბს. მეთანოლში ვაცხელებთ 10 წუთი წლის აბაზანაზე 1,5 მლ 0,1 N ნატრიუმისმეთილატთან ერთად, ხსნარს ვტოვებთ ღამის განმავლობაში. გავფილტვრის შემდეგ ხსნარს ვაკონცენტრირებდით ვაკუუმზე და დარჩენილი მასას ვამატებთ ეთერს. გამოიყო N-β-N-ნიტროზო-(4-ნიტროფენილ)-D-

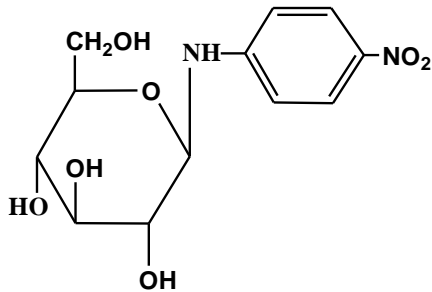
გლუკოპირანოზილამინის (5) მოყვითალო ფერის კრისტალები . სინთეზის შედეგად მივიღეთ 0, 6 გ (5) გამოსავლიანობა (51, 28%)

იწ.სპექტრი ($\nu, \text{სმ}^{-1}$): 1553 (N=O); 490-910 (NO_2); 1746 (C=O); 1035-1052 (N-N); 1381 (C-N); 1430(C=C); 1523 (C-H არომატული); 1228(C-O-C); 2951 (CH_3)

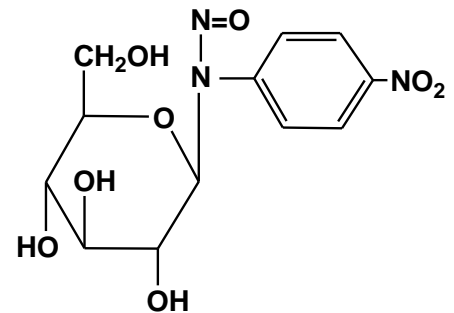
უი სპექტრში კარგად ჩანს შთანთქმის მაქსიმუმი 301 ნმ უბანში, რაც გამოწვეულია მოლეკულაში NO ჯგუფის არსებობით.

ტლდ =151-152,5; $R_f = 0,61$ $[\alpha]_D^{18} = -14,2$

5. ჩავატარეთ შუალედური პროდუქტის – N-β-(4-ნიტროფენილ)-D-გლუკოპირანოზილამინის (2) და საბოლოო პროდუქტის (5) ბიოლოგიური კვლევა. აღნიშნული ნუვთიერებების სავარაუდო ბიოლოგიური აქტიურობის სპექტრის დახმარებით.



N-β-(4-ნიტროფენილ)-D-გლუკოპირანოზილამინი (2)



N-β-N-ნიტროზო-(4-ნიტროფენილ)-D-გლუკოპირანოზილამინი (5)

ცხრილი № 1

N	ნივთიერება	გამოსავლიანობა	ტლდ °C	$[\alpha]_D^{20}$	R_f
1	II	4 გ (53,33%)	122-123,5	-34,8	0,52
2	III	1,6 გ (51,28 %)	133-134	-22,5	0,32
3	IV	0.8 გ (75,5%)	140-142	-58,8	0,4
4	V	0,6 გ (51,28%)	151-152,5	-14,2	0,61

სისტემები :

(2) დიოქსანი- ბენზოლი 1:4

(3) ბენზოლი- ეთანოლი 9:1

ბიოლოგიური აქტიურობის შესწავლა

ჩვენ მიერ სინთეზირებული ნივთიერების სავარაუდო ბიოლოგიური აქტივობის შესწავლა მოხდა შემდეგი პროგრამის დახმარებით PASS ონლაინით.

PASS (Prediction of Activity Spectra for Substances) -ორგანული ნივთიერებებისთვის ბიოლოგიური აქტიურობების სპექტრის პროგნოზი.

PASS ონლაინი პროგნოზირებს 4000 სახეობის ბიოლოგიურ აქტიურობას, მათ შორის ფარმაკოლოგიური ეფექტების, ტოქსიკურ და არასასურვებ ეფექტებს, ურთიერთქმედება მეტაბოლურ ფერმენტებთან და ტრანსპორტერებთან, გენების ექსპრესიაზე გავლენა და ა.შ.

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

ჩვენ მიერ შესწავლილია N-β-(4-ნიტროფენილ)-D-გლუკოპირანოზილამინის (2) და N-β-N-ნიტროზო-(4-ნიტროფენილ)-D-გლუკოპირანოზილამინის (5) პროდუქტების ბიოლოგიური აქტიურობა.

აღნიშნულმა ნივთიერებებმა გამოავლინეს, როგორც საერთო ასევე განსხვავებული ბიოლოგიური აქტივობა. რაც სავარაუდოდ, გამოწვეულია საკვლევ ნივთიერებაში აქტიური ფუნქციური ჯგუფის - ნიტროზო (NO) – არსებობით.

ნაერთთა (2) და (5) ბიოლოგიური აქტიურობების სპექტრის მონაცემები მითითებულია ქვემოთ მოთავსებულ ცხრილებში, აღნიშნულმა ნივთიერებებმა გამოავლინეს, როგორც საერთო ასევე განსხვავებული თვისებები.

ცხრილი № 2

ნაერთი 2		ნაერთი 5	
Anthranilate phosphoribosyltransferase inhibitor	(0,890-0,001)	Anthranilate phosphoribosyltransferase inhibitor	(0,454-0,004)
Antineoplastic	(0,873-0,005)	Antineoplastic	(0,622-0,040)
Antihemorrhagic	(0,811-0,002)	Antihemorrhagic	(0,252-0,011)
Chymosin inhibitor	(0,803-0,020)	Chymosin inhibitor	(0,714-0,041)
Mannotetraose 2-alpha-N-acetylglucosaminyltransferase inhibitor	(0,782-0,016)	Mannotetraose 2-alpha-N-acetylglucosaminyltransferase inhibitor	(0,744-0,021)
Alkylator	(0,708-0,004)	Alkylator	(0,668-0,004)
Antimycobacterial	(0,688-0,005)	Antimycobacterial	(0,289-0,088)
Immunosuppressant	(0,679-0,019)	Immunosuppressant	(0,387-0,069)
Immunostimulant	(0,623-0,020)	Immunostimulant	(0,362-0,061)
Antiprotozoal (Trypanosoma)	(0,557-0,012)	Antiprotozoal (Trypanosoma)	(0,337-0,069)
Mannosyl-glycoprotein endo-beta-N-acetylglucosaminidase inhibitor	(0,542-0,008)	Mannosyl-glycoprotein endo-beta-N-acetylglucosaminidase inhibitor	(0,524-0,009)
Antibacterial	(0,537-0,013)	Antibacterial	(0,350-0,043)
Saccharopepsin inhibitor	(0,803-0,020)	Saccharopepsin inhibitor	(0,714-0,041)

ცხრილი № 3

Restenosis treatment (ნივთიერება 5)	0,866-0,003
Acrocyllindropepsin inhibitor (ნივთიერება 5)	0,803-0,020
Restenosis treatment (ნივთიერება 5)	0,892-0,003

ცხრილი № 4

ნაერთი 2		ნაერთი 5	
Antineoplastic, alkylator	0,487-0,004	Antineoplastic, alkylator	0,629-0,003
Antiviral (Picornavirus)	0,521-0,042	Antiviral (Picornavirus)	0,573-0,026

1. გლუკოზისა და 4-ნიტროანილინის ურთიერთქმედებით, წყლის არეში და მუდმივი მორევის პირობებში მდულარე წყლის აბაზანაზე სინთეზირებულ იქნა შესაბამისი გლუკოზილამინი – N-β-(4-ნიტროფენილ)-D-გლუკოპირანიზლამინი **(2)**;
2. შემდგომ საფეხურზე, N-β-(4-ნიტროფენილ)-D-გლუკოპირანიზლამინის (2) აცეტილირებით პირიდინის არეში ძმარმჟავას ანჰიდრიდისა და ნატრიუმის აცეტატის თანაობისას სინთეზირებულ იქნა N-β-(4-ნიტროფენილ)-2,3,4,6-ტეტრა-O-აცეტილ-D-გლუკოპირანიზლამინი **(3)**;
3. N-β-N-(4-ნიტროფენილ)-2,3,4,6-ტეტრა-O-აცეტილ-D-გლუკოპირანიზლამინის **(3)**ნიტროზირებით NaNO_2 -ით, პირველად იქნა სინთეზირებული აღნიშნული ამინის – N-β-ნიტროზოწარმოებული **(4)**
4. სინთეზირებულ ნივთიერებათა აგებულება დადგენილ იქნა კვლევის ფიზიკურ-ქიმიური მეთოდებით. განსაზღვრულ იქნა ლღობის ტემპერატურა, ხვედრითი ბრუნვა, ინფრაწითელი სპექტრი, ულტრაიისფერი სპექტრი.
5. ჩატარებულია შუალედური **(4)** პროდუქტის დეზაცეტილირების რეაქცია, რის შედეგად მივიღეთ ახალი ნივთიერება - N-β-N-(4-ნიტროფენილ)-D-გლუკოპირანიზლამინი **(5)**.
6. შესწავლილი იქნა სინთეზირებულ ნაერთთა **(2)** და **(5)** სავარაუდო ბიოლოგიური აქტიურობის სპექტრები.

გამოყენებული ლიტერატურა

1. Hemieux R.U., Hayami Jun-ichi. Synthesis of glycosilhalogenides. Can.J.Chem; 1965, v.43, p.2162-2163.
2. Schmidt O.T., HerokI., Synthesis of 1-chloro-2,3,4,6-tetra-O-acetylglycosides. Ann, 1969, v.63, p.587-589.
3. Hemieux R.U., Morgan A.R., Synthesis of 1-chloro-2,3,4,6-tetra-O-acetylgalactisides. Can. J.Chem; 1966, v.43, p.2190-2192.
4. Fisher E., Synthesis of O-glycosides. Her., 1995, v.28. p.1145-1151.
5. Hirst E.L., Mitchell W.E.A. Percival E.E., Percival E.G.V. Synthesis of methyl Esthers. Of D-xylose. J. Chem. Soc; 1969, p 3170-3175.
6. Perlin A.S. Methanolysis of Carbohydrate orthoacetates. Canad. Journ.,Chem.,
7. Микроэлементы человека Бабенко Г.А. М. 1989, с. 37-89 1963, v.41, p.555-558.
8. Некоторые вопросы химии серусодержащих соединений Челинджер Ф. М., Изд. иностр. лит. 1963. с 32-67.
9. Степаненко Б.Н. Химия и биохимия углеводов (моносахариды). Москва, Высшая школа, 1977, с.233
10. Бочков А.Ф., Афанфсьев В.А., Заиков Г.Е. Образование и расщепление гликозидных связейю Москва, Наука, 1978, 153-178.
11. Хармас В.А., Афанфсьев В.А. О механизме кислотного катализа реакции образования N-арилгликозидов. 1. Зависимость скорости N-гликозилирования от рН среды. Ж.физ. химию 1968, **42**, с. 2078-2081.
12. Степаненко Б.Н., Грешних Р.Д. Синтезы некоторых N-арилгликозиламинов. Докл. АН СССР, 1966, **170**, с.121-124.
13. Щербухин В.Д., Грешних Р.Д., Степаненко Б.Н. Изучение некоторых N- алкил-гликозиламинов методом И.-К спектроскопии. Докл. АН СССР, 1966, **170**, с. 362-365.
14. Афанфсьев В.А. Хармас В.А. О механизме кислотного катализа реакции образования
15. N- арилгликозидов. Ж.физ. химию 1969, **43**, с. 500-502
16. Дженкс У.Р. Механизм и катализ прос тых реакции карбонильной группы. В кн. Современные проблемы физической органической химии. Москва, Мир, 1967, с.342-392
17. Кочетков Н.К., Бочков А.Ф., Дмитриев Б.А. Усов А.И., Чижов О.С. Химия углеводов. Москваб 1967б 226-231

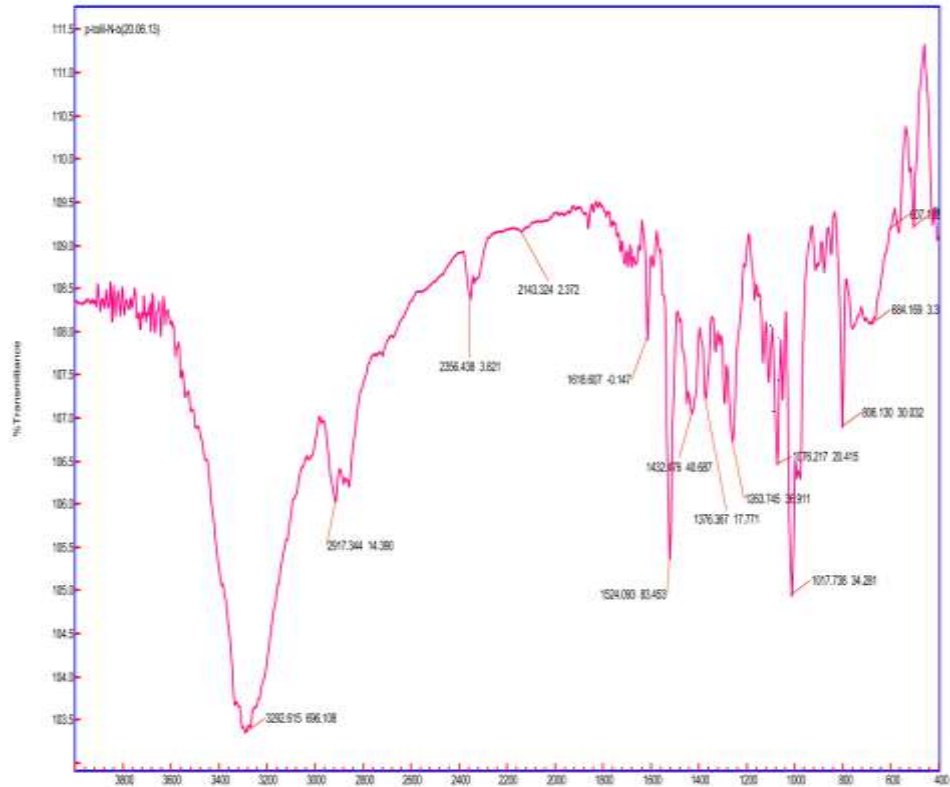
18. Ellis G.P. Honeyman J. Glycosylamines. *Adv.Carbohydrate Chemistry. Biochemistry.* 1955, **10**, 95-168.
19. Lubincau A., Auge J., Drouillat B. Improved Synthesis of Glycosylamines and a Straightforward Preparation of N- acylglycosylamines as Carbohydrate-based Detergents. *Carbohydrate Research.* 1995, **266**, 211-219.
20. Allavudeen S.S., Kuberan B., Loganathan D. A Method for Obtaining Equilibrium Tautomeric Miztures of Reducing Sugars via Glycosylamines using nonaqueous media. *Carbohydrate Research.*, 2002, **337**, 965-968.

დ ა ნ ა რ თ ი

დანართი №1

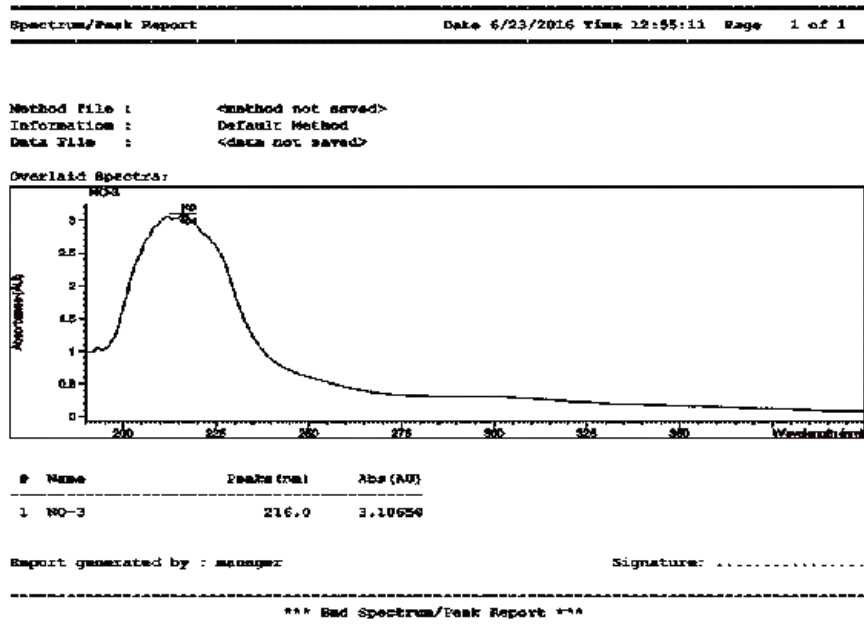
N-β-(4-ნიტროფენილ)-D-გლუკოპირანოზილამინის (2)

ი.წ. სპექტრი (ν, სმ⁻¹)



N-β-(4-ნიტროფენილ)-D-გლუკოპირანოზილამინის (2)

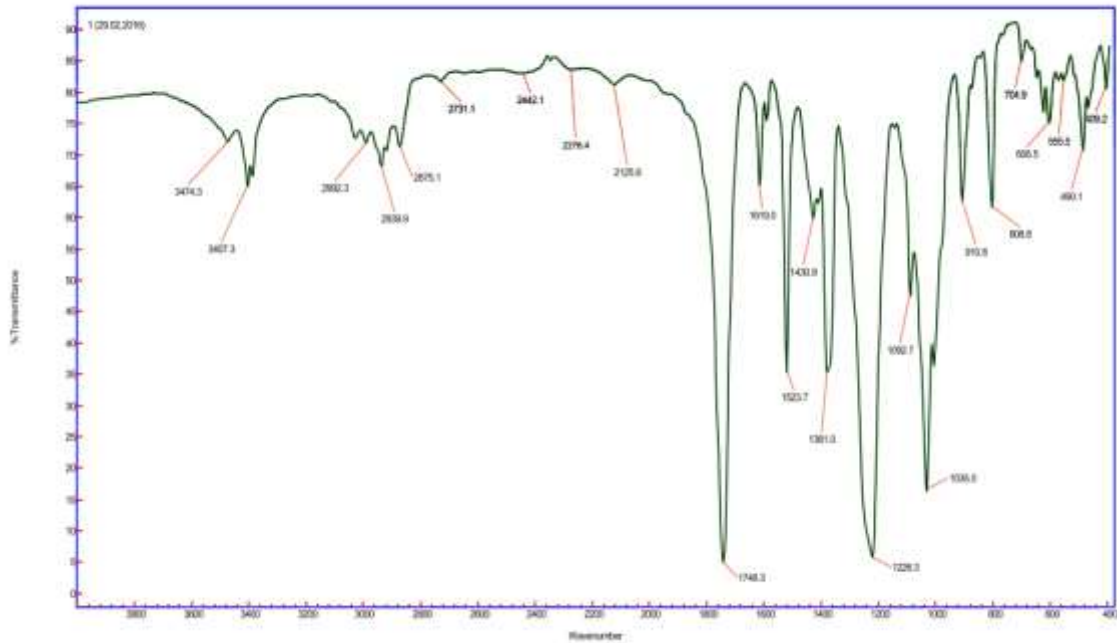
უ.ი. სპექტრი



დანართი №2

(N-β-N-ნიტროზო-(4-ნიტროფენილ)-D-გლუკოპირანოზილამინის

ი.წ. სპექტრი (ν , სმ⁻¹).



(N-β-N-ნიტროზო (4-ნიტროფენილ)-D-გლუკოპირანოზილამინის

