

ამინო-1-ადამანტანის ბაზაზე ზოგიერთი დიპეპტიდის სინთეზი მულტიკომპონენტური უგის რეაქციით და მისი ფიზ.-ქიმიური კვლევა

კახა დავითაშვილი¹, თამარ ტაბატაძე², თინათინ ბუკია²

¹ქიმიის/ბიოქიმიის ფაკულტეტი, SDSU- საქართველო, მ. კოსტავას ქ. 5, თბილისი, 0179, საქართველო

²ზუსტ და საბუნებისმეტყველო მეცნიერებათა ფაკულტეტი, თბილისის სახელმწიფო უნივერსიტეტი, თბილისი, 0179, საქართველო

საკვანძო სიტყვები: ამანტადინი, დიპეპტიდი, ადამანტან-1-ამინი, იზონიტრილი, Ugi-4CR

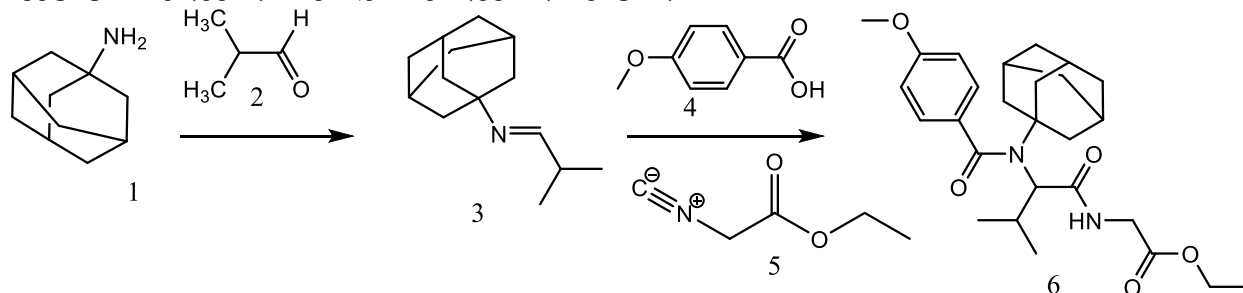
ამინო-1-ადამანტანი (ამანტადინი) წარმოადგენს ფართო სპექტრის მედიკამენტს (Gocovri, Symadine, Symmetrel, Memantine და სხვა), რომელიც წარმატებით გამოიყენება დისკინეზიის (პარკინსონიზმთან ასოცირებული), გრიპის ვირუსის და ჰეპატიტის სამკურნალოდ. მისი ეფექტურობა გამოვლინდა Covid-19 ვირუსის წინააღმდეგ მედიკამენტ ქლოროქინთან ერთად. დადგინდა, რომ პარკინსონის დაავადების მქონე პირებს, რომლებიც ამანტადინით მკურნალობდნენ და კორონავირუსზე დადებითი ტესტი გამოუვლინდათ, არ აღენიშნებოდათ დაავადების კლინიკური სიმპტომები. ამინო-1-ადამანტანი არის პრეპარატი, რომლის თერაპიული ჩვენებები იყოფა 3 მიმართულებად: ნევროლოგია, ფსიქიატრია და ინფექციოლოგია. იგი როგორც პრეპარატი გამოიყენეს 1969 წელს, როგორც მოძრაობის დარღვევის მაკორექტირებელი მედიკამენტი და მალე ფსიქიატრიამ გამოიყენა ანტიფსიქოზური საშუალებებით (ნეიროლეპტიკებით) გამოწვეული არასასურველი გვერდითი ეფექტების კონტროლისთვის და მოძრაობის დარღვევების სამკურნალოდ ნევროლოგიაში, განსაკუთრებით პარკინსონის დაავადებასთან საბრძოლველად.

წარმოდგენილი კვლევა ეხება ამინო-1-ადამანტანის ბაზაზე ახალი ბიოლოგიურად აქტიური დიპეპტიდების სინთეზს მულტიკომპონენტური უგის რეაქციით და მათ ფიზ.-ქიმიურ კვლევას.

მულტიკომპონენტური უგის რეაქცია (Ugi-4CR) წარმოადგენს იზოციანიდების ბაზაზე ოთხ ან მეტ კომპონენტს შორის ურთიერთქმედების რეაქციას. აღნიშნული რეაქცია იძლევა შესაძლებლობას მიღებული იქნას ადამიანის ორგანიზმისთვის შეთავსებადი ალფა-ამინომჟავის ფრაგმენტის შემცველი დიპეპტიდები. მორეაგირე კომპონენტებად გამოიყენებიან იზოციანიდები, კარბონმჟავები, ამინები და ოქსონაერთები. რეაქცია გამორჩეულია თავისი მოქნილობით და მრავალფეროვნებით, და მორეაგირე ჯგუფებისთვის განსაკუთრებით გამოდინარე, ბუნებაში არსებული მრავალფეროვანი ანალოგების მიღების შესაძლებლობას იძლევა, რომელთა მიღება ცნობილი სინთეზების მეთოდების გზით ხანგრძლივი პროცესია ან საერთოდ არ მიმდინარეობს.

რეაქცია ჩატარდა (1) ამინო-1-ადამანტანის, (2) იზობუტილ ალდეჰიდის, (3) 4-მეთოქსი ბენზოის მჟავისა და (4) ეთილიზოციანოაცეტატის გამოყენებით მეთანოლის არეში 40 °C ტემპერატურაზე, 72 საათიანი მორევის პირობებში. რეაქციის მიმდინარეობაზე კონტროლი ხორციელდებოდა თხელფენოვანი ქრომატოგრაფიით (ელუენტი ჰექსანი/ეთილაცეტატი, 2/1 თანაფარდობის ნარევი). რეაქციის დასრულების შემდეგ, სარეაქციო ნარევეს დავამატეთ CH₂Cl₂ და დავამუშავეთ ჯერ NaHCO₃ -ის 1 მოლური ხსნარით და შემდეგ KHSO₄ -ის 1 მოლარული

ხსნარით. ორგანული ფაზა გავრეცხეთ მარილის ნაჯერი წყალხსნარით, გავაშრეთ გამშრობზე და დავაკონცენტრირეთ როტაციულ ამორთქმებელზე. მიღებული ტექნიკური პროდუქტი გავასუფთავეთ სვეტური ქრომატოგრაფიის სტანდარტული მეთოდით (SiO_2 , petroleum/ეთილ აცეტატი). შედეგად, მივიღეთ შემდეგი დიპეპტიდი:



მიღებული ნივთიერების მოლეკულური სტრუქტურა დადგინდა სპექტროსკოპიული ანალიზის შედეგად IR, ^1H , ^{13}C NMR - ის გამოყენებით. მიღებულ პროდუქტებზე კვლევა გრძელდება.

SYNTHESIS OF AMINO-1-ADAMANTANE-BASED SOME DIPEPTIDES BY MULTICOMPONENT UGI-REACTION AND ITS PHYSICO-CHEMICAL STUDY

Kakha Davitashvili¹, Tamar Tabatadze², Tinatin Bukia²

¹Faculty of Chemistry/Biochemistry, SDSU - Georgia, M. Kostava Str. 5, Tbilisi, 0179, Georgia

² Faculty of Exact and Natural Sciences, Research Institute of Organic Chemistry, Tbilisi State University

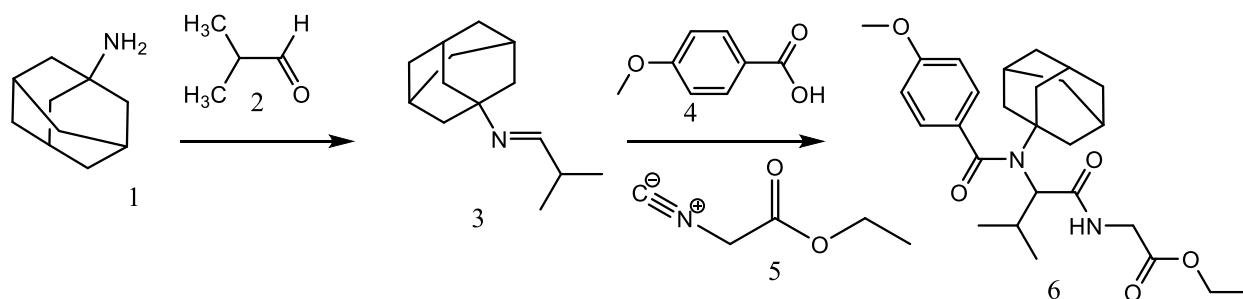
Keywords: Amantadine, Dipeptide, Adamantane-1-amine, Isonitrile, Ugi-4CR

Amine-1-adamantane (Amantadine) is a broad-spectrum medication used (Gocovri, Symadine, Symmetrel, Memantine) to treat dyskinesia (associated with parkinsonism), influenza virus, and hepatitis. The efficacy of amantadine has been demonstrated against the Covid-19 virus in combination with the drug chloroquine. Studies have shown that people with Parkinson's disease who were on amantadine treatment and have tested positive for coronavirus did not show clinical manifestations of the disease. Amine-1-adamantane is a drug whose therapeutic indications are divided into 3 specialties: Neurology, Psychiatry, and Infectology. It began to be used as a drug for humans in 1969 as a corrective medication for involuntary movement disorders and soon began to be used by psychiatry to control undesirable side effects caused by antipsychotic drugs (neuroleptics) and in neurology for the treatment of movement disorders, particularly Parkinson's disease.

The present study deals with the synthesis of new biologically active dipeptides based on amino-1-adamantane by multicomponent Ugi reaction and their physico-chemical study.

Multicomponent Ugi reaction is a reaction between four or more reactive components based on isocyanides. This reaction makes it possible to obtain alpha-amino acid fragment containing dipeptides compatible with the human body. Isocyanides, carboxylic acids, amines and oxo compounds are used as reactive components. The reaction is distinguished by its flexibility and diversity, and due to the properties of the reacting groups, it is possible to obtain a variety of analogues in nature, the formation of which by known methods of synthesis is a long process or does not take place at all.

The reaction was performed using (1) amino-1-adamantane, (2) isobutyl aldehyde, (3) 4-methoxy benzoic acid, and (4) ethylisocynoacetate in methanol at 40 ° C for 72 h. The reaction was monitored by thin-layer chromatography (eluent hexane / ethyl acetate, 2/1 ratio mixture). After completion of the reaction, CH₂Cl₂ was added to the reaction mixture and treated first with 1 molar solution of NaHCO₃ and then with 1 molar solution of KHSO₄. Rinse the organic phase with a saturated aqueous solution of NaCl, and concentrate on a rotary evaporator. The obtained technical product was purified by the standard method of column chromatography (SiO₂, petroleum / ethyl acetate). As a result, we obtained the following dipeptide:



The molecular structure of the synthesized compounds was established by spectroscopy analysis, including IR and ¹H, ¹³C NMR. Studies on synthesized compounds are ongoing.