

ბიოლოგიურად აქტიურ ნივთიერებათა სინთეზის ძირითადი მიმართულებანი



ივ. ჯავახიშვილის სახელობის თბილისის
სახელმწიფო უნივერსიტეტი
shota.samsonia@tsu.ge

პროფ. შოთა სამსონია

ბიოლოგიურად აქტიურ ნივთიერებათა სინთეზის ძირითადი მიმართულებებია:

- ახალი ქიმიური სტრუქტურის, პოტენციური ბიოლოგიური აქტიურობის მქონე ნაერთების შექმნა;
- ცნობილი ბიოლოგიურად აქტიური ნაერთების ქიმიური მოდიფიკაცია;
- ცნობილი ბიოლოგიურად აქტიური ნაერთების სტრუქტურული ანალოგების მიღების მეთოდების დამუშავება და სინთეზის რაციონალური გზების ძიება.

ორგანული სინთეზის მიზანი

1. ალიზარინი (ენდროს ფესვები, *Rubia tinctoria*). 1868 წელი გრებე და ლიბერმანი, სინთეზი ანტრაცენიდან;
2. ვიტამინი C (ასკორბინის მჟავა) – 1928 წელი აგებულების დადგენა, ხოლო 1934 წელი რაიხშტაინის მიერ მისი ლაბორატორიული სინთეზი D-გლუკოზიდან და შემდეგ საწარმოო სინთეზი;
3. 1953 წელი, დნმ, ორმაგი სპირალი – უოტსონი და კრიკი. კორანა, დნმ-ის ფრაგმენტის - ბიოლოგიურად აქტიური გენის სრული სინთეზი (ნობელის პრემია);

საქართველოს სამეცნიერო-კვლევითი დაწესებულებები,
რომლებმაც წარმოადგინეს სამუშაოები ბიოლოგიურად
აქტიური სინთეზური
ნაერთების მიმართულებით:

- ჯავახიშვილის სახელობის თბილისის სახელმწიფო
უნივერსიტეტი
- 18
- საქართველოს ტექნიკური უნივერსიტეტი - 8
- იოველ ქუთათელაძის ფარმაცოქიმიის ინსტიტუტი - 4
- პეტრე მელიქიშვილის ფიზიკური და ორგანული ქიმიის
ინსტიტუტი
- 3
- საქართველოს სახელმწიფო აგრორური უნივერსიტეტი - 1
- სოხუმის სახელმწიფო უნივერსიტეტი -
1
- ნიკო კეცხოველის ბოტანიკის ინსტიტუტი -

საქართველოს სამეცნიერო-კვლევითი დაწესებულებები, რომლებმაც წარმოადგინეს სამუშაოები ფიტოქიმიის, მცენარეთა დაცვის, ანალიზის, ტექნოლოგიის, და ფარმაკოლოგიის მიმართულებით

- იოველ ქუთათელაძის ფარმაკოქიმიის ინსტიტუტი - 12
- თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი - 6
- ჯავახიშვილის სახელობის თსუ
- 6
- პ. მელიქიშვილისფიზიკური და ორგანული ქიმიის ინსტ. - 5
- ბათუმის რუსთაველის სახ. სახელმწიფო უნივერსიტეტი - 3
- ლევან ყანჩაველის სახ. მცენარეთა დაცვის ინსტიტუტი - 3
- ნიკო კეცხოველის ბოტანიკის ინსტიტუტი -
2
- სამედიცინო ბიოტექნოლოგიის ინსტიტუტი -
2
- საქართველოს აგრარული უნივერსიტეტი -
1
- დურმიშიძის სახ. ბიოქიმიის და ბიოტექნოლოგიის ინსტ. -1

გაგრძელება

- თბილისის სამედიცინო ბიოტექნოლოგიის ინსტიტუტი - 1
- საქართველოს მეხაღეობის, მევენახეობის და მეღვინეობის ინსტიტუტი
-1
- საქართველოს მაღალი ტექნოლოგიების ეროვნული ცენტრი-1
- საქართველოს ტექნიკური უნივერსიტეტი
- 1
- შპს “ჯი-ემ-პი”
- 1
- ა. წერეთელის სახ. ქუთაისის სახელმწიფო უნივერსიტეტი -1
- აკად მის. წინამძღვრიშვილის სახ. არდიოლოგიის ინსტ. -1
- ა/კ რკინიგზის ე. ფიფიას სახ. ლინიკური საავადმყოფო -1
- სამედიცინო ინსტიტუტი “პანაცეა”
-1

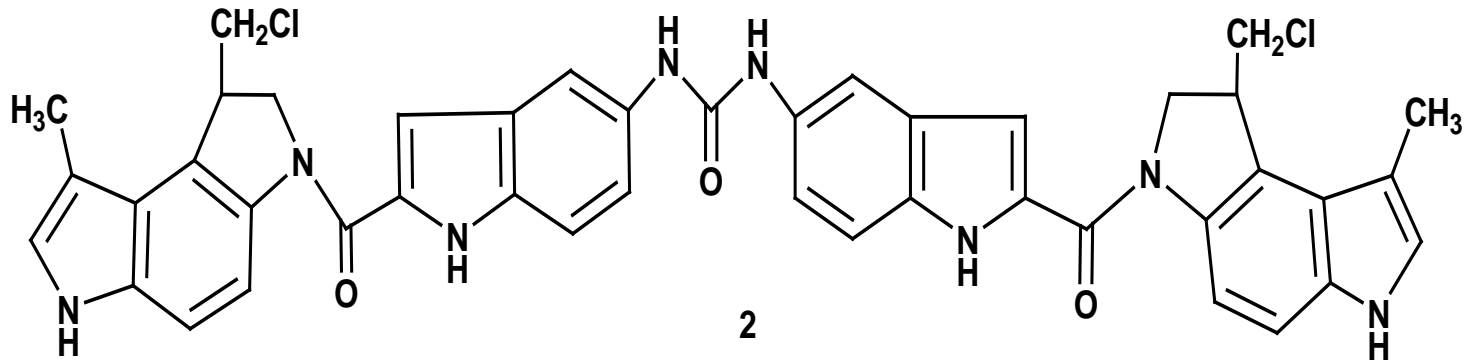
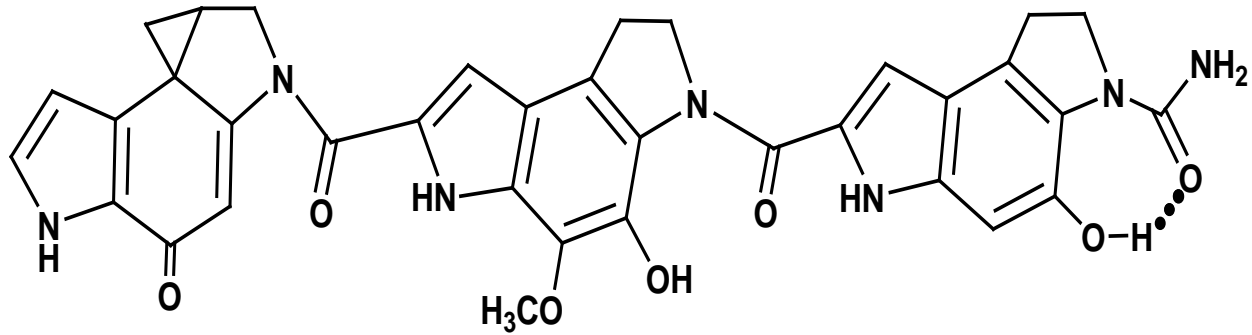
სამეცნიერო მიმართულებები

1. არომატული ჰეტეროციკლური ნაერთები – 9 (თსუ, სტუ)
2. შუალედური პროდუქტები და სტრუქტურული ანალოგები – 3 (პ. მელიქიშვილის ინსტ., აგრარული უნი., თსუ)
3. სტეროიდების წარმოებულები 3 (ფარმაკოქიმიის ინსტ.)
4. ბიოდეგრადირებადი პოლიმერული მასალები -2 (სტუ, თსუ)
5. ადამანტანის წარმოებულები – 2 (თსუ)
6. ნახშირწყლები – 4 (თსუ, პ. მელიქიშვილის ინსტიტუტი)
7. ენანტიომერების სინთეზი – 1 (ფარმაკოქიმ. ინსტ., თსუ)
8. მათემატიკური ქიმია – 1 (თსუ, სოხუმის სახ. უნი.)
9. კოორდინაციული ნაერთები -3 (სტუ, თსუ, ბოტანიკის ინსტ.)

ანტიბიოტიკი CC-1065

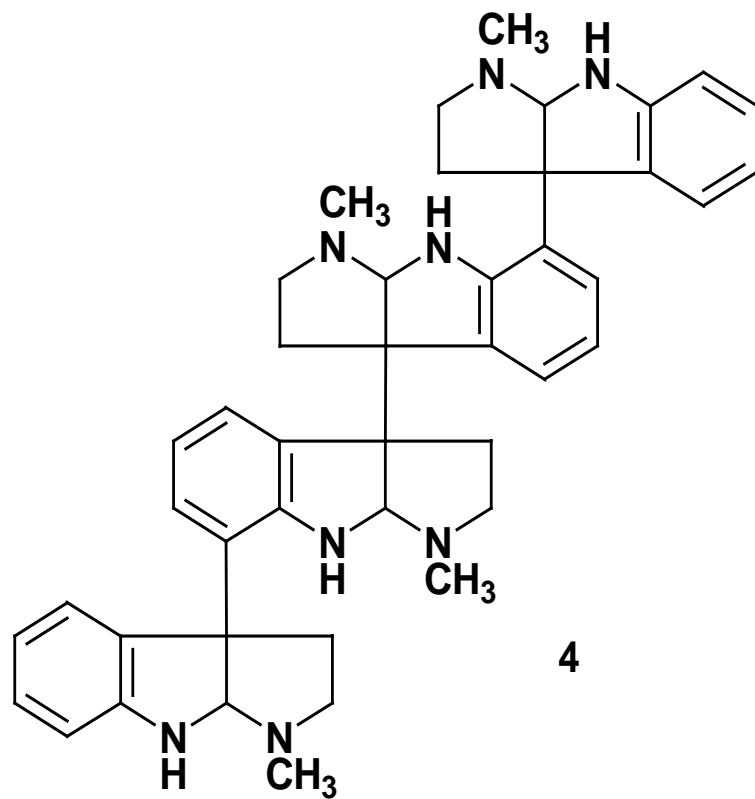
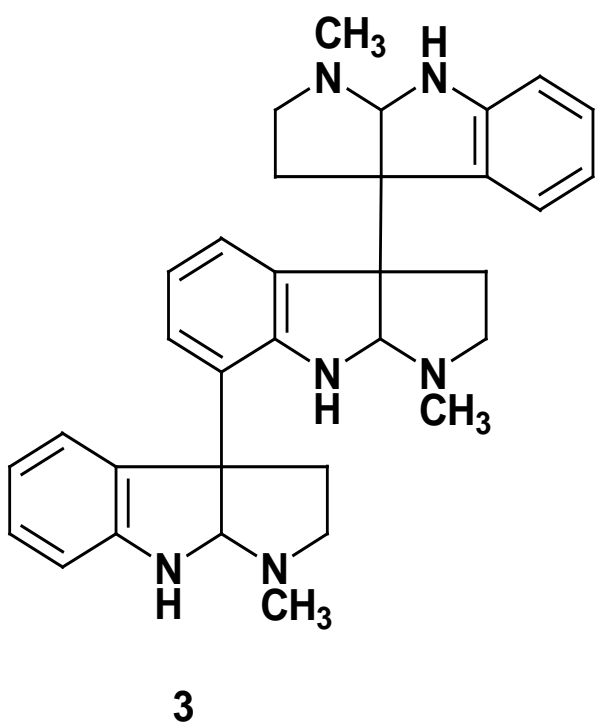
გამყოფილია ობის სოკოდან. აღრეამიციზზე 400-ჯერ მეტი სიმსივნის
საწინააღმდეგო აქტიურობა

სქემა 1



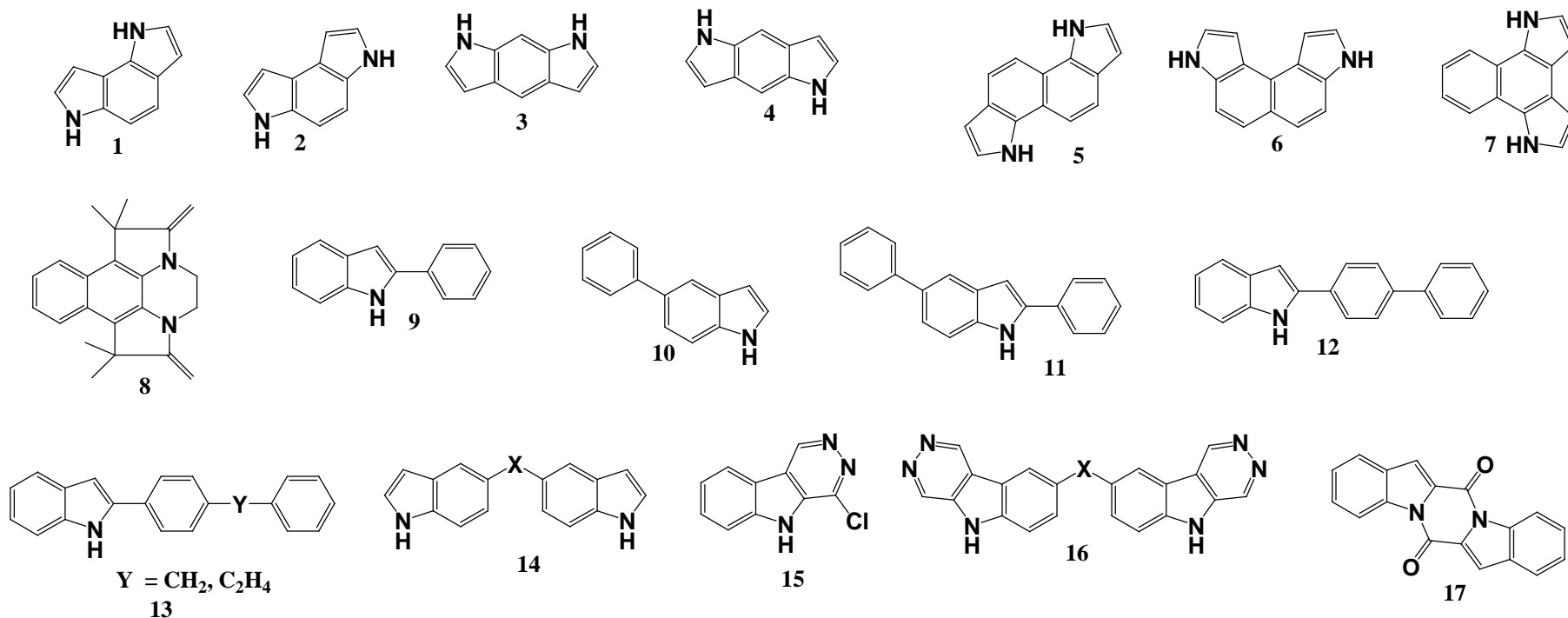
ოლიგოინდოლური ალკალიდები

სქემა 2



პიროლოინდოლები, ინდოლოინდოლები, არქილინდოლები, ბისინდოლები

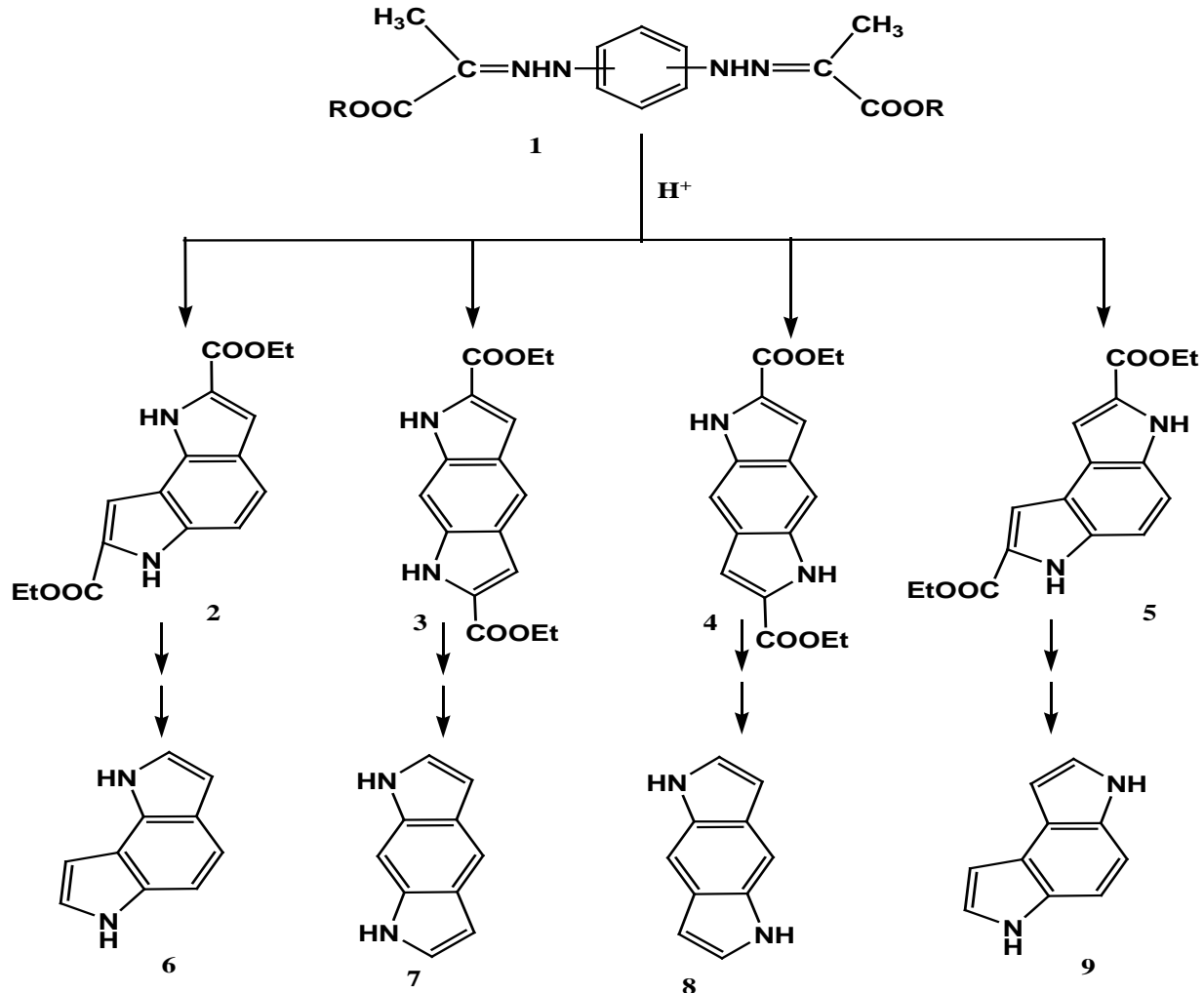
სქემა 3



1. Samsonia Sh., Targmadze N., Suvorov N. The Chemistry of Pyrroloindoles. Russian Chemical Reviews 1994, v. 63, № 10, pp. 815-832.
2. Samsoniya Sh., Trapaidze M. The chemistry of indoloindoles. Russian Chemical Reviews, 2007, v. 76, №4, pp. 313-326.
3. Samsoniya Sh., Chikvaidze I., Narindoshvili. 2-Phenylindole derivatives. Selected methods for synthesis and modification of heterocycles, Kartsev V.G., Ed., Moskow: IBS Press, 2004, vol. 3, pp. 219-559 (Review)

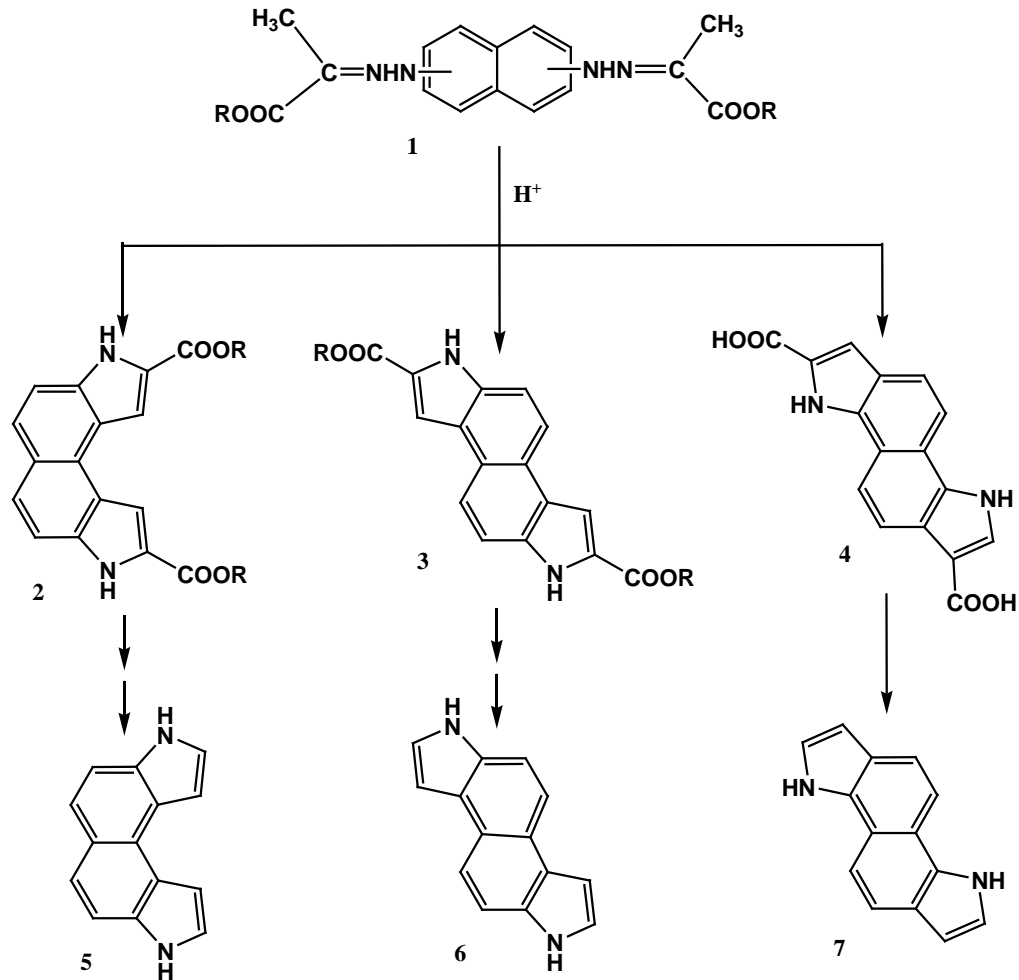
პიროლინდოლები ბიციკლიზაციით (ე. ფიშერი)

სქემა 4



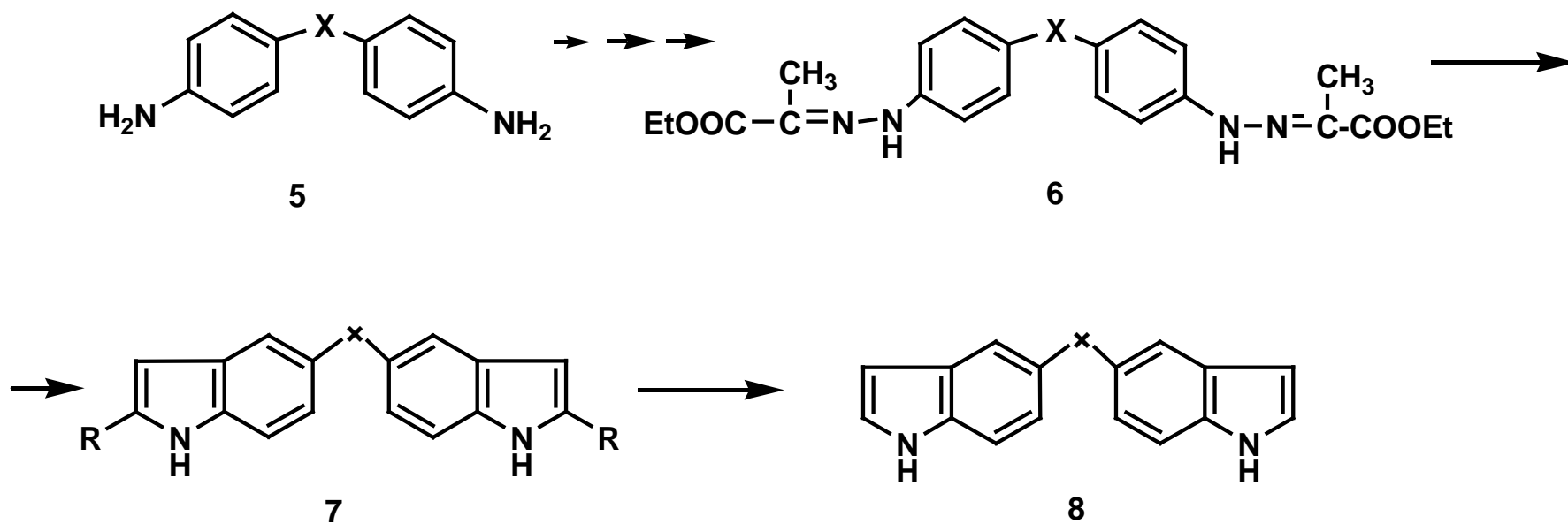
ინდოლინდოლები ბიციკლიზაციით

სქემა 5



ბისინდოლები ბიციკლიზაციით

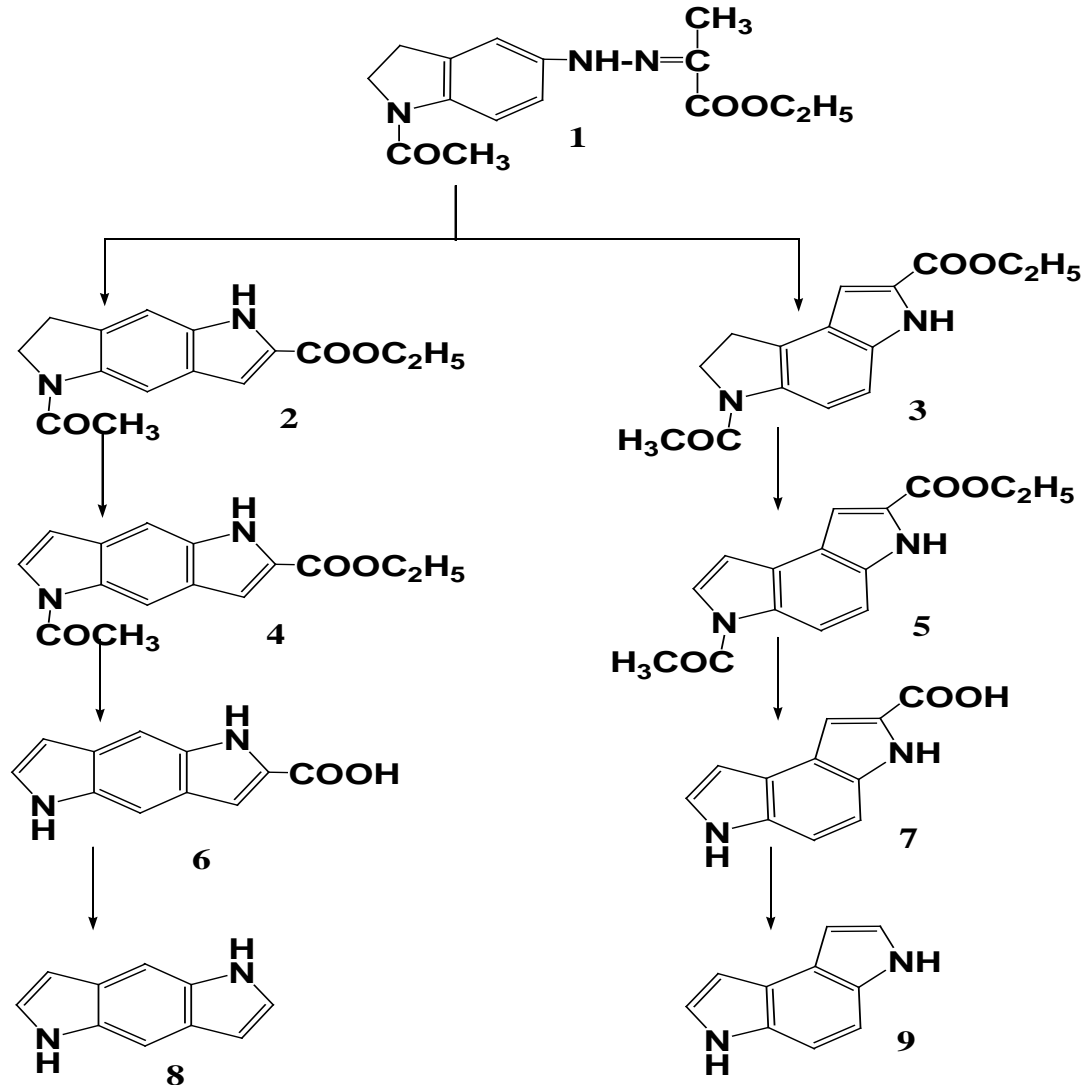
სქემა 6



X = -, O, CH₂, C₂H₄, CH=CH, C₆H₄, S, SO₂; R = COOEt, COOH

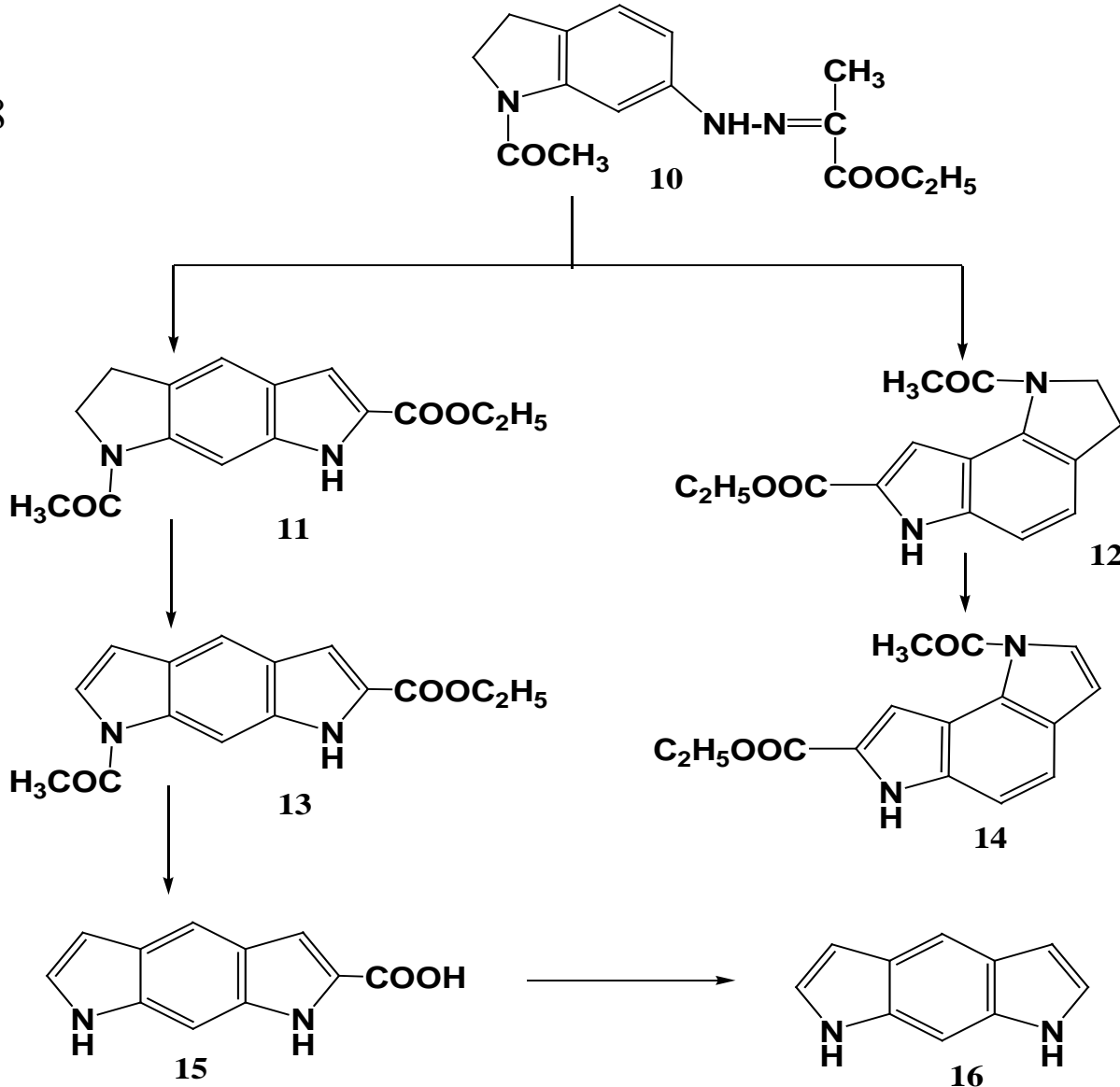
სინთეზი ინდოლინის საფუძველზე

სქემა 7



სინთეზი ინდოლინის საფუძველზე

სქემა 8



სქემა 9

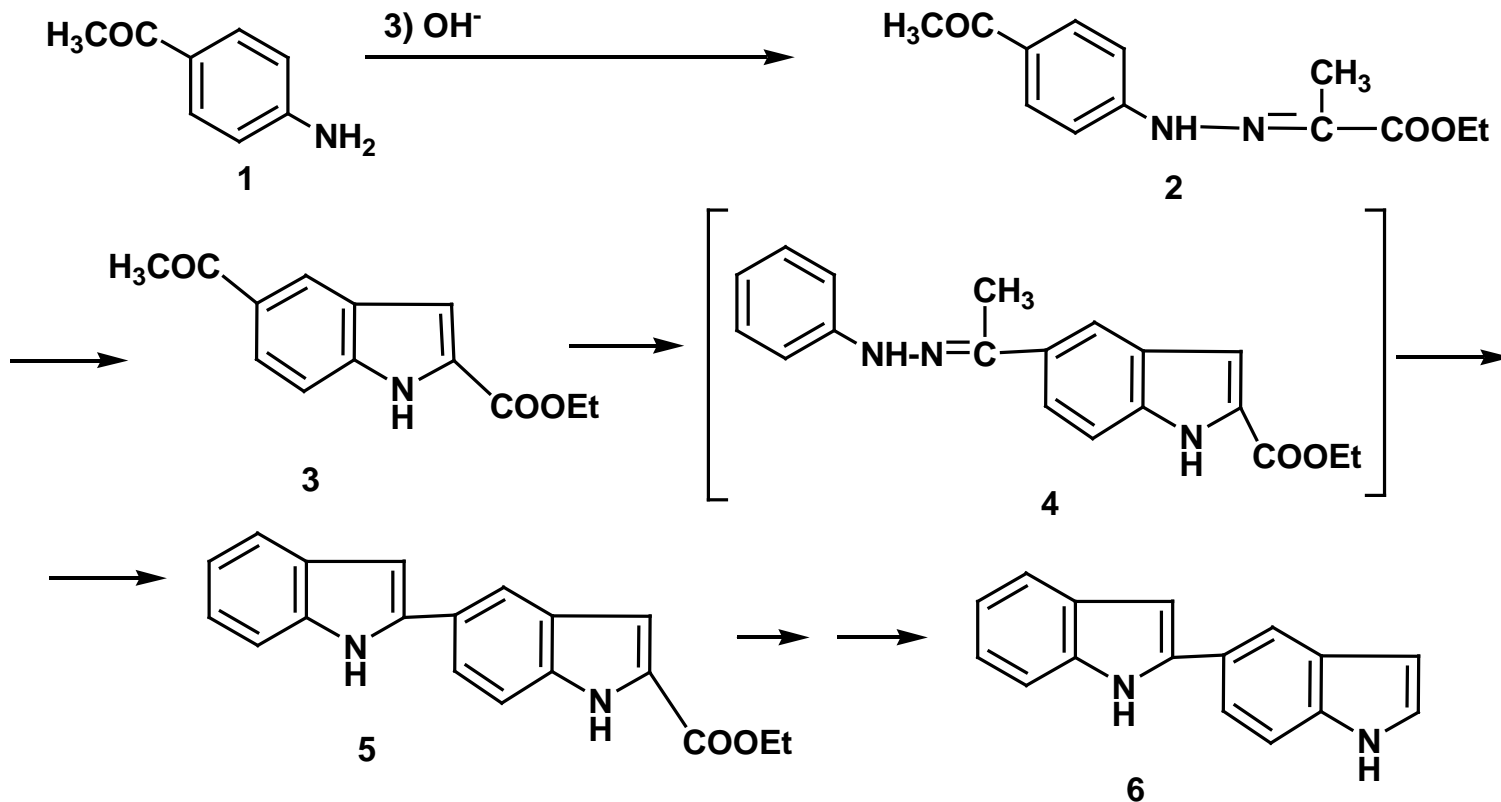
ასიმეტრიული ბისინდოლების სინთეზი

2,5'-ბის-1H-ინდოლი

1) NaNO_2/HCl

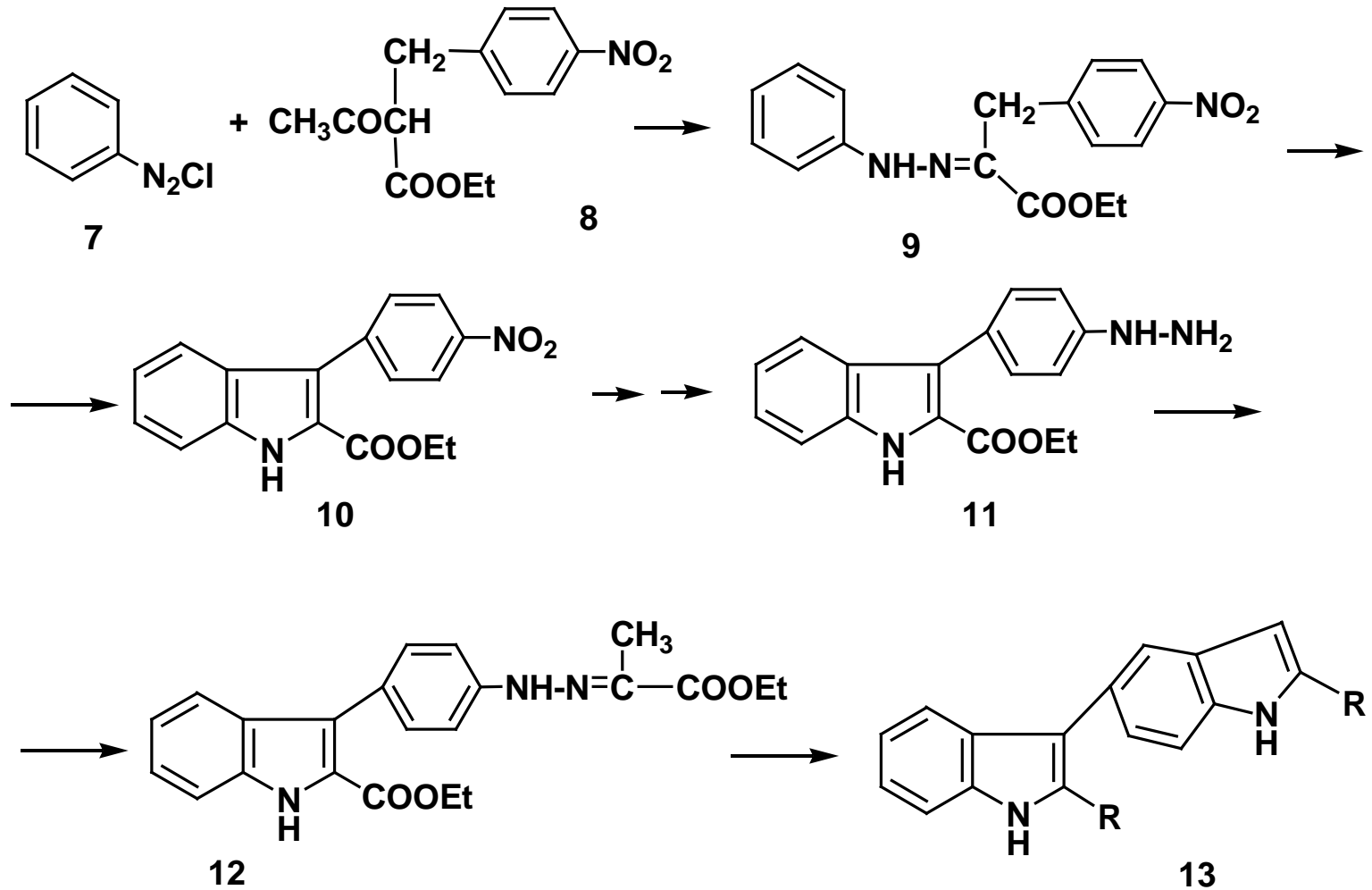
2) $\text{CH}_3\text{COCH}(\text{CH}_3)\text{COOEt}$

3) OH^-



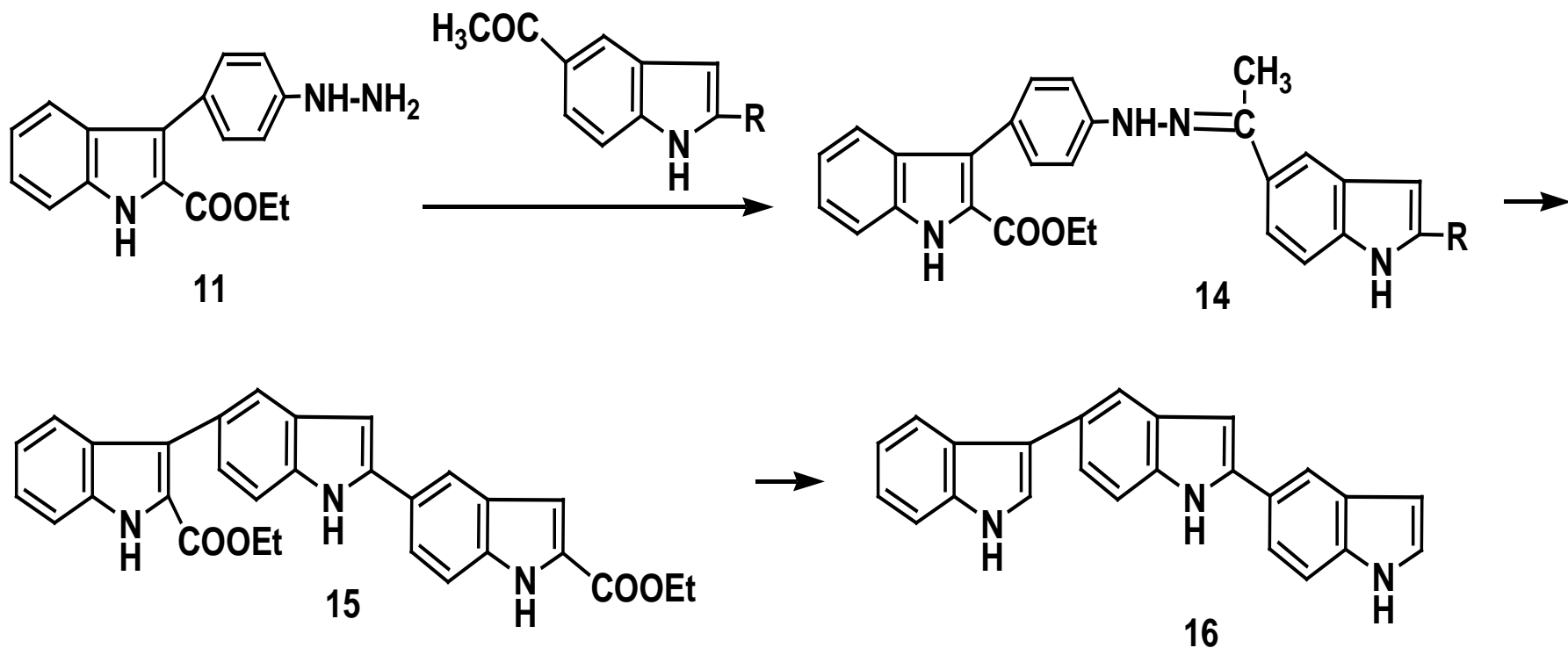
სქემა 10

3,5'-ბის-1H-ინდოლი

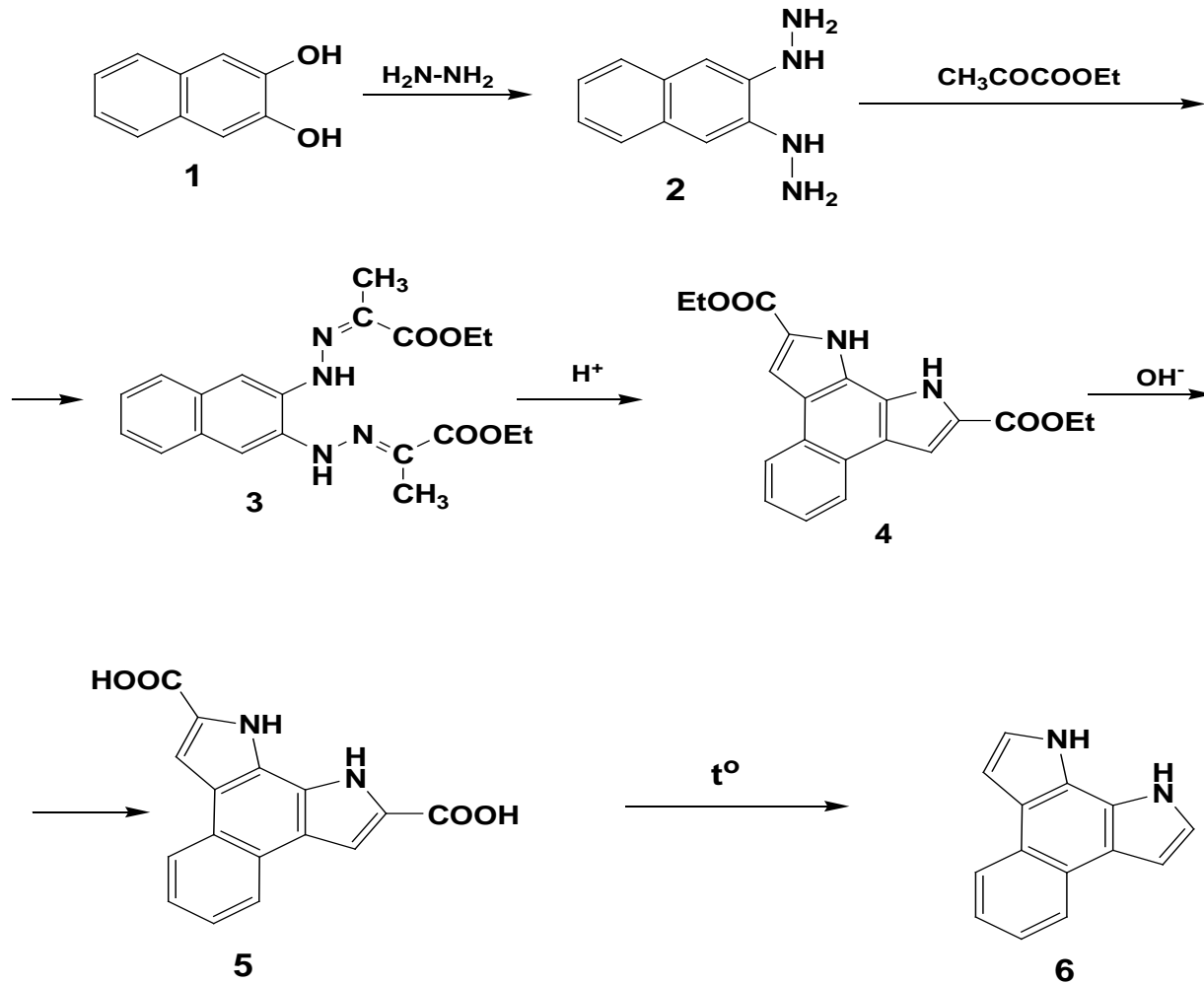


R=COOEt,COOH,H

იზომერული ტრიინდოლური სისტემები

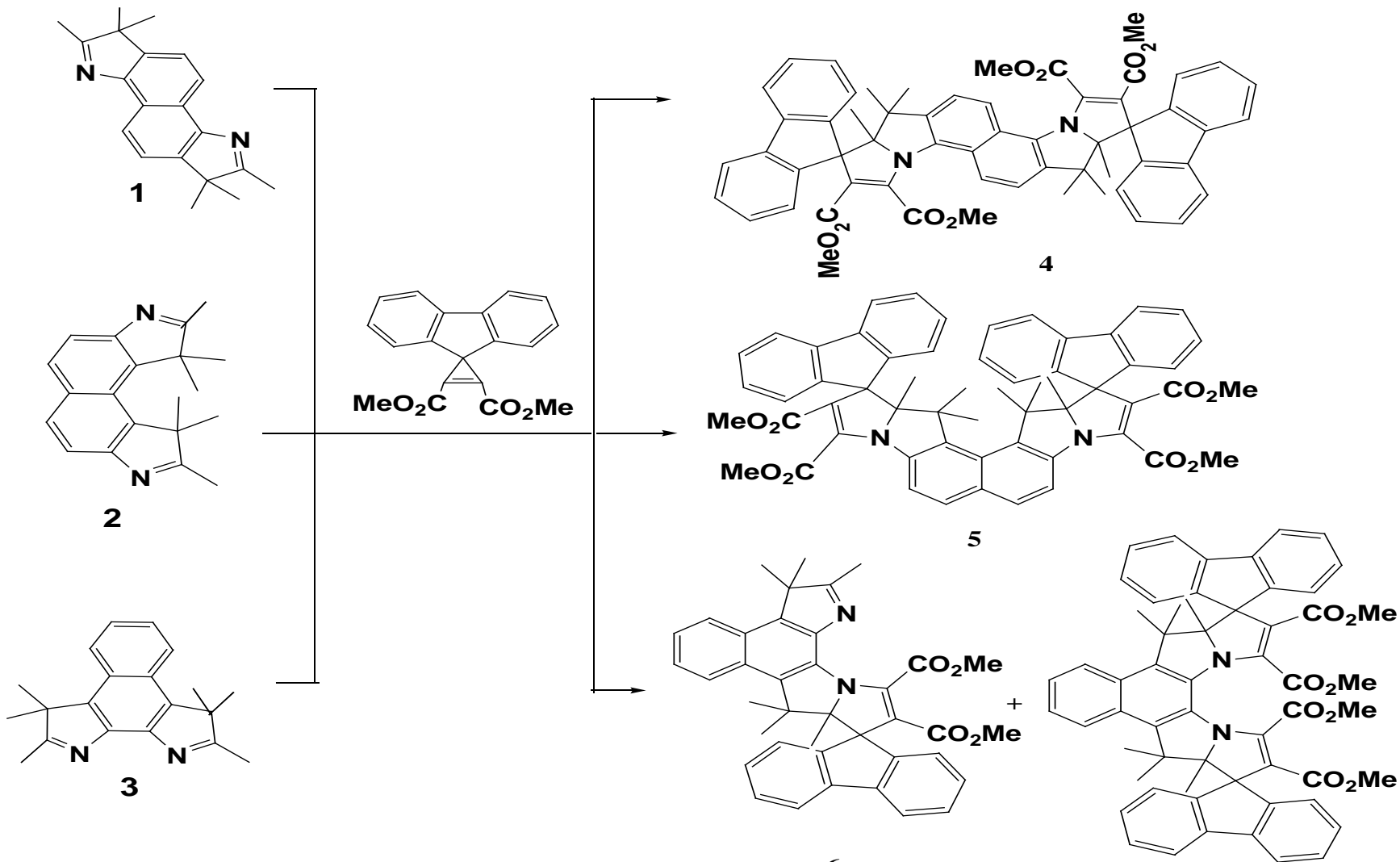


ბენზოპიროლინდოლის სინთეზი

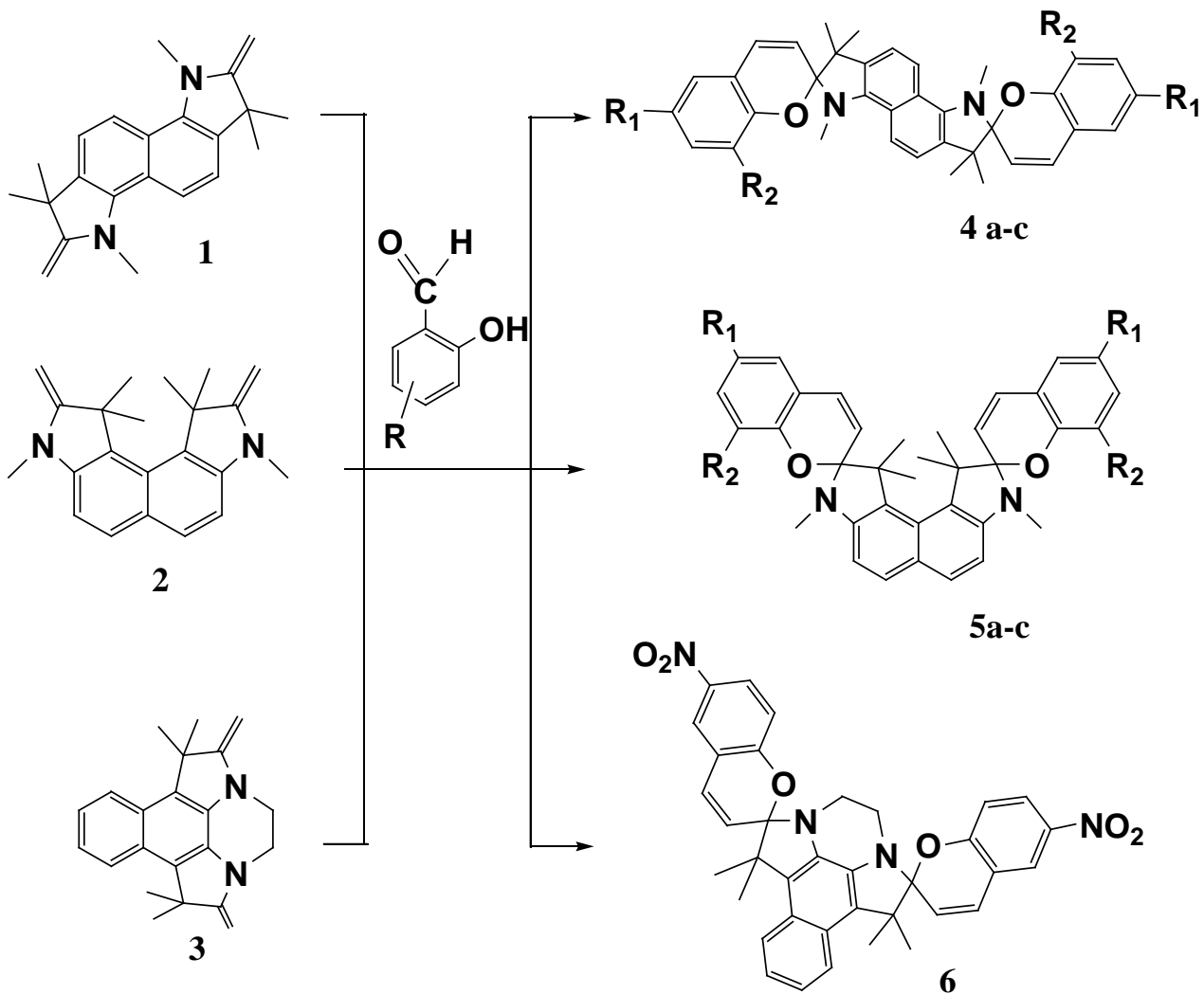


სქემა 14

დიჰიდროინდოლიზინური ფოტოქრომები

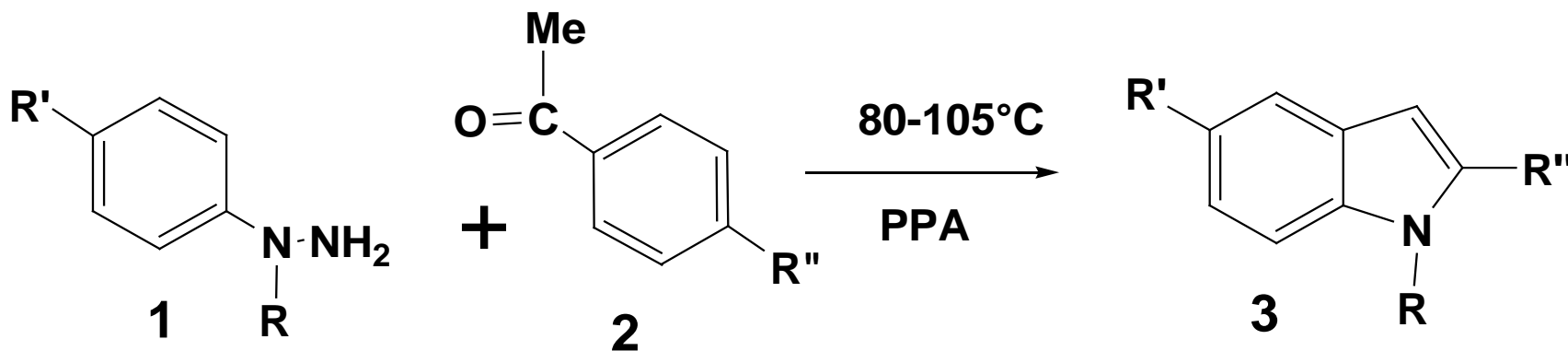


ბის-სპიროქრომენები



a $\text{R}_1 = \text{NO}_2, \text{R}_2 = \text{H}$; b $\text{R}_1 = \text{R}_2 = \text{NO}_2$; c $\text{R}_1 = \text{R}_2 = \text{Br}$

არჩილ- და დიარჩილინდოლები

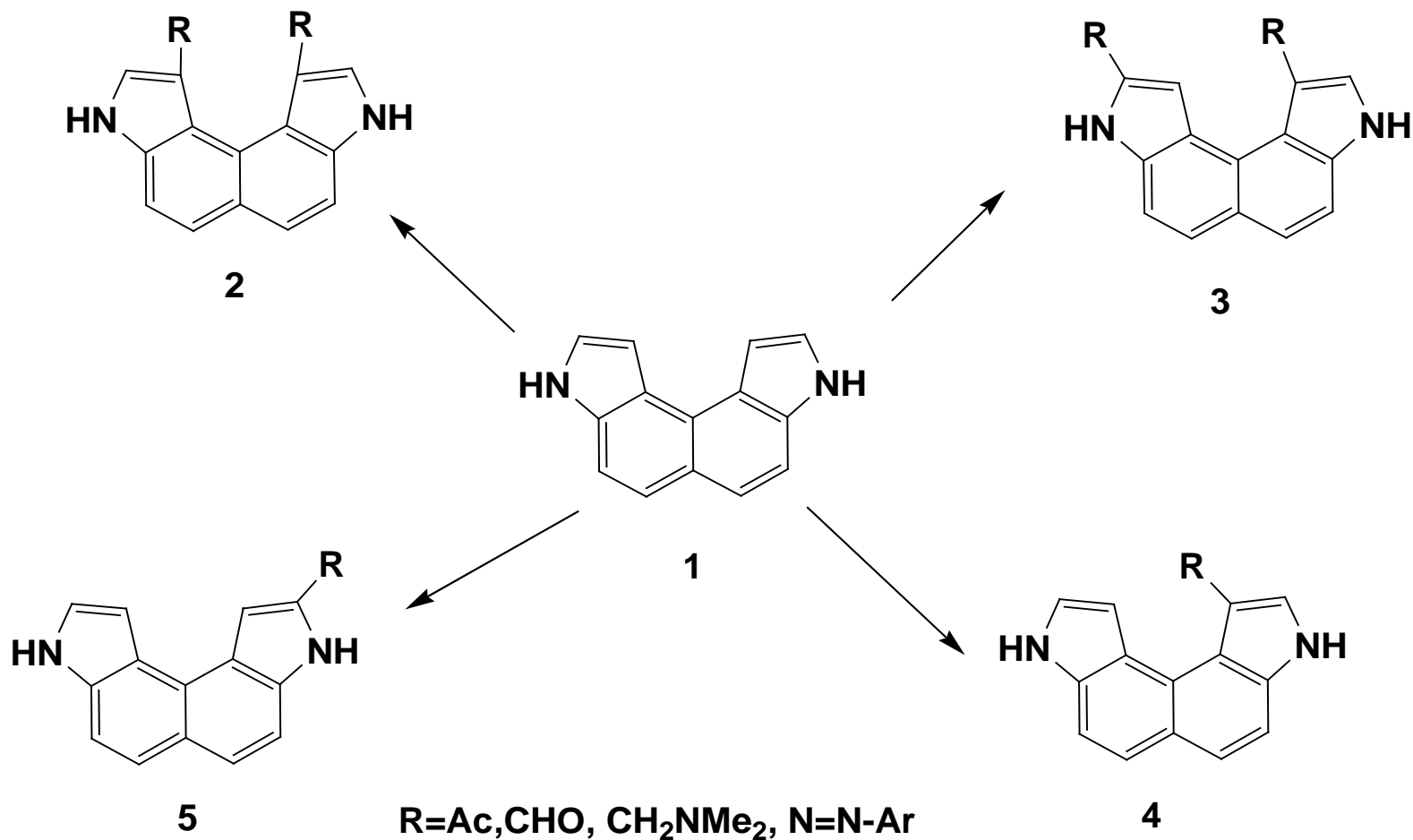


$\text{R}=\text{H, Me}; \quad \text{R}'=\text{H, Cl, Br, OMe, Ph};$

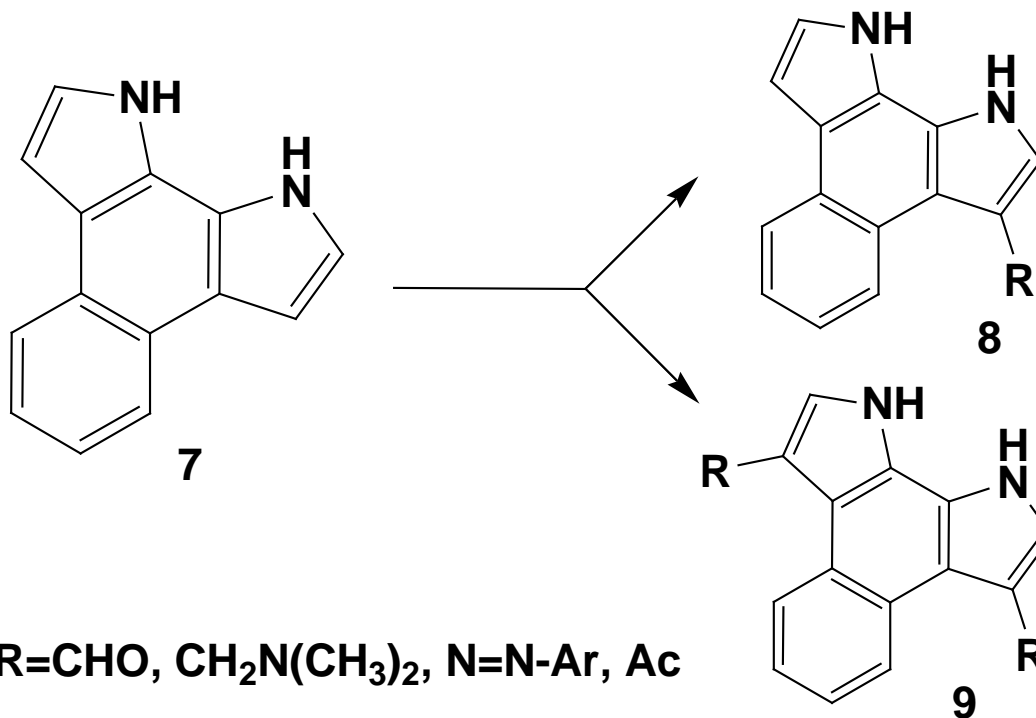
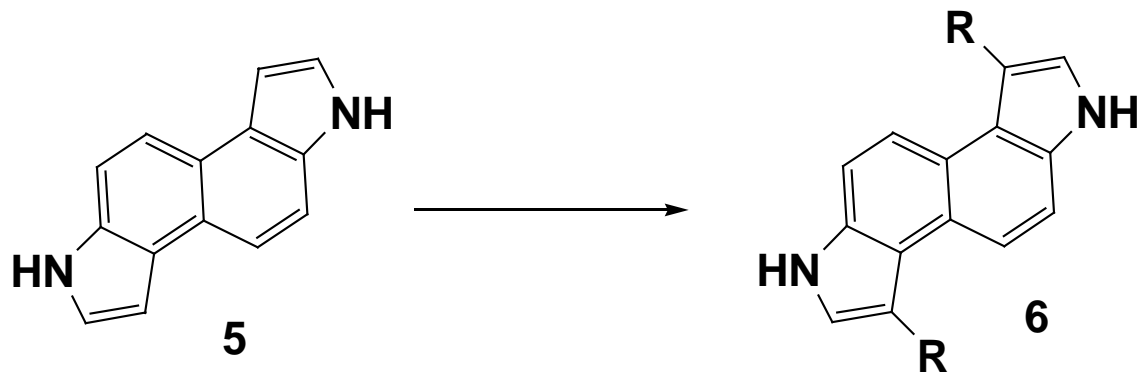
$\text{R}''=\text{H, Br, OMe, Ph, CH}_2\text{Ph, CH}_2\text{CH}_2\text{Ph, NO}_2, \text{NH}_2, \text{NH-Ac, NHC(S)NH}_2$

სქემა 18

ელექტროფილური ჩანაცვლება

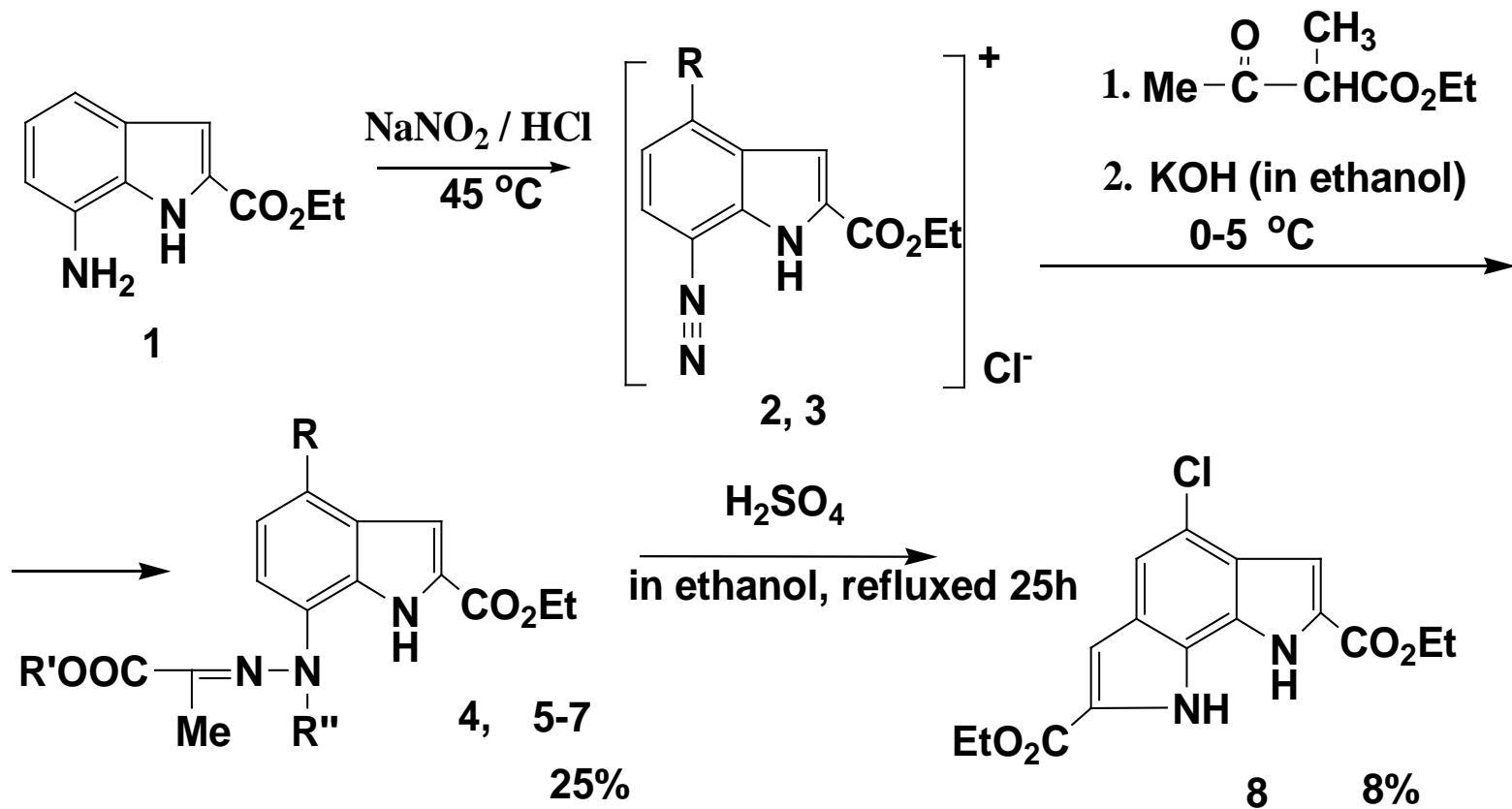


ელექტროფილური ჩანაცვლება



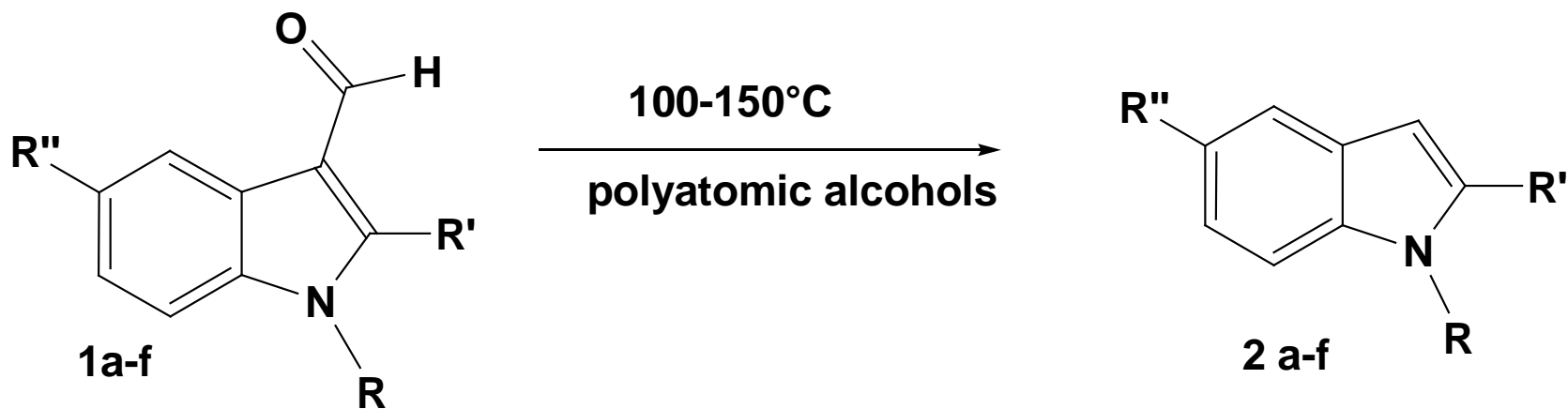
$R = \text{CHO}, \text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2, \text{N}=\text{N}-\text{Ar}, \text{Ac}$

ანომალური რეაქციები



2 R = H; 3 R = Cl; 4 R = R'' = H, R' = Et; 5 R = Cl, R' = Et, R'' = H;
 6 R = Cl, R' = R'' = H; 7 R = Cl, R' = R'' = Et

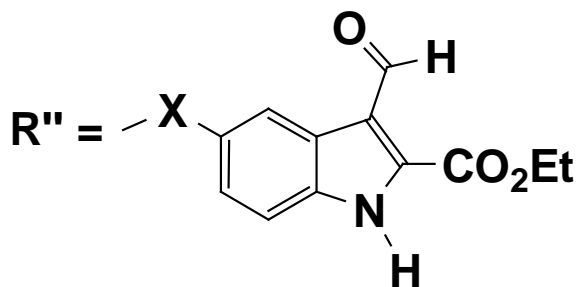
დეფორმირება



a $R=\text{Me}$; $R'=\text{Ph}$, $R''=\text{H}$; b $R=\text{H}$, $R'=\text{Ph}$, $R''=\text{H}$; c $R=\text{H}$, $R'=\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_2\text{Ph}$, $R''=\text{H}$;

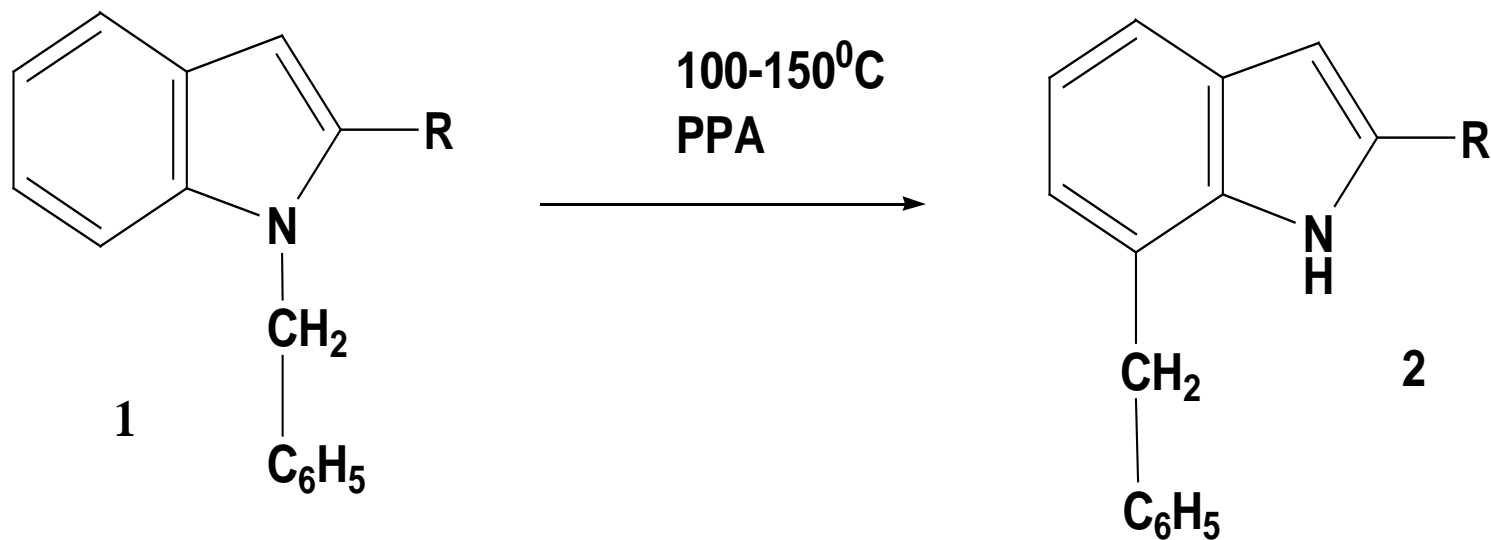
d $R=\text{H}$, $R'=\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$, $R''=\text{H}$; e $R=\text{H}$, $R'=\text{CO}_2\text{Et}$, $R''=\text{Me}$;

f $R=\text{H}$, $R'=\text{CO}_2\text{Et}$,



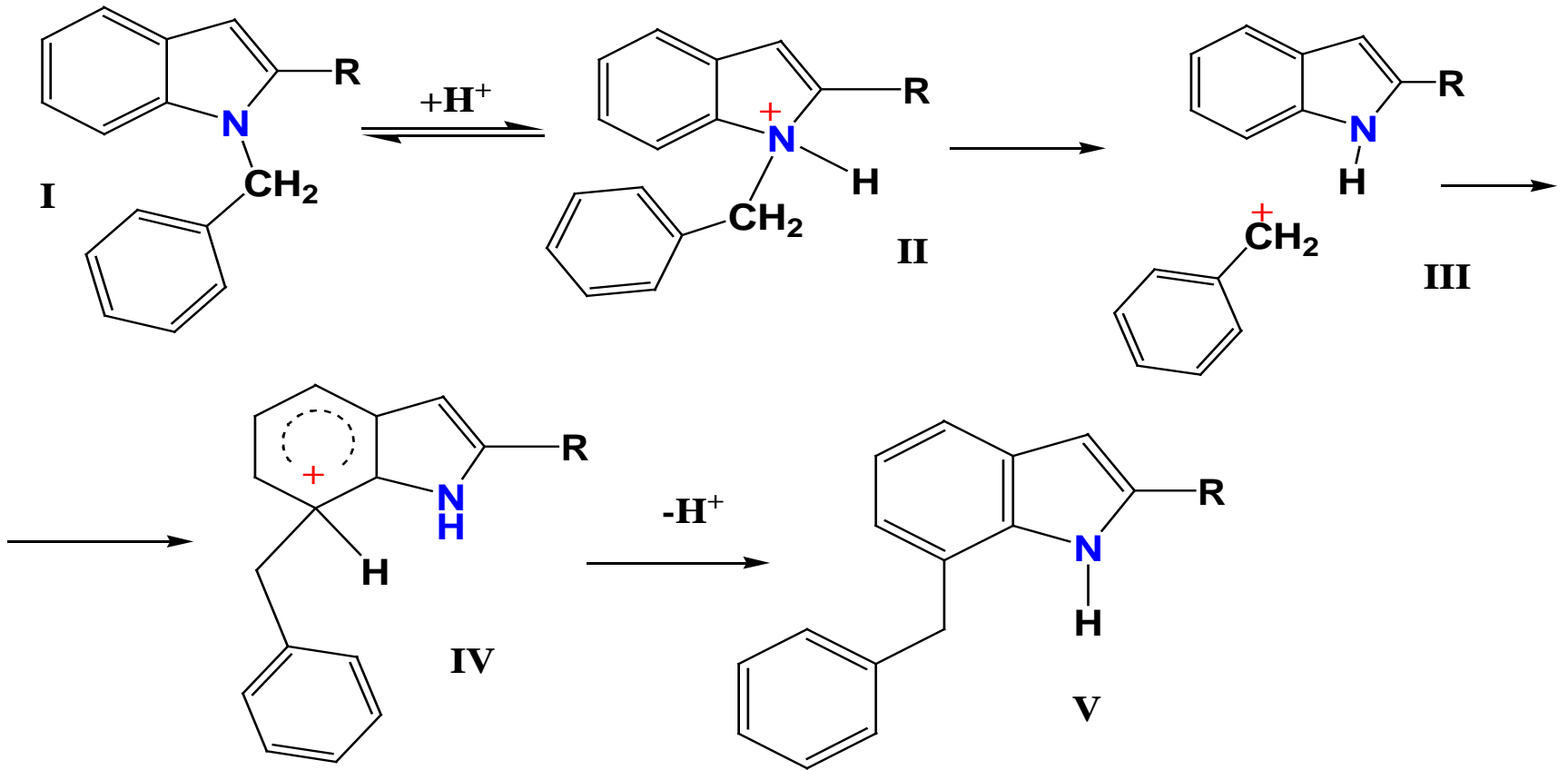
$X=\text{CH}_2$ or O

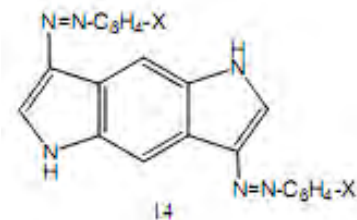
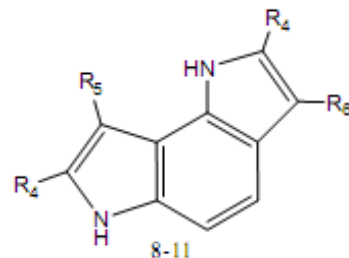
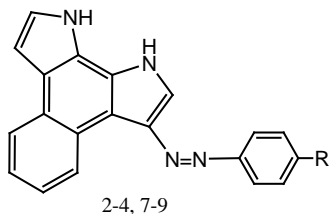
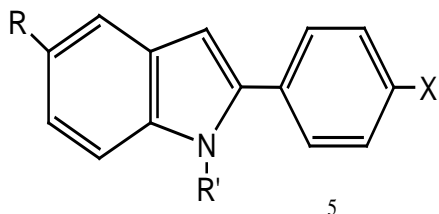
1,7-მიგრაცია



$\text{R} = \text{Me}, \text{CO}_2\text{Et}, \text{Ar}; \quad \text{Ar} = \text{C}_6\text{H}_5, \text{C}_6\text{H}_4\text{-NO}_2, \text{C}_6\text{H}_4\text{-Br}, \text{C}_6\text{H}_4\text{-OMe}, \text{C}_6\text{H}_4\text{-Ph}, \text{C}_6\text{H}_4\text{-CH}_2\text{-Ph}$

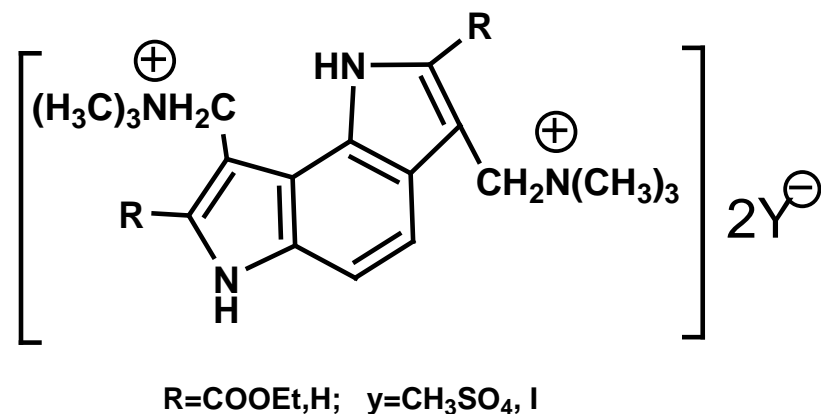
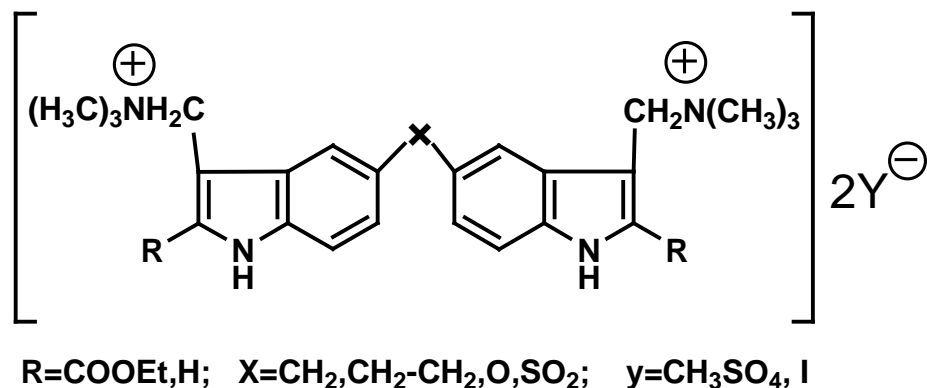
საგარაუდო მექანიზმი





1. ნართი 5-ის 4'-ამინო- და 4'-თიოურეიდონაწარმები – მაღალი ციტოსტატიკური და ანტიმიკრობული აქტიურობა;
2. მონოაზონაერთები 8,9 R=H,Cl– მაღალი ტუბერკულოსტატიკური მოქმედება;
3. ფორმილწარმოებულები 5, 6 R=H, R=R=CHO – მაღალი ტუბერკულოსტატიკური და მაღალი აქტიურობა ფიტოპათოგენური ბაქტერიების მიმართ;
4. გრამინის ბისანალოგების ჰიდროქლორიდები 10 R₄=H; 11 R₄=COOEt, 10, 11 R₅=R₆=CH₂N(CH₃)₂– მაღალი სიმსივნის საწინააღმდეგო აქტიურობა;
5. აზონაერთი 14 Ar= p-C₆H₄-Cl – ტუბერკულოსტატიკური აქტიურობა და მაღალი აქტიურობა ფიტოპათოგენური ბაქტერიების მიმართ;
 - Самсония Ш.А., Трапайдзе М.В., Купрашвили Н.А. Хим.-Фарм. Журнал, 2009, 43, 2, 23-25
 - Самсония Ш.А., Чикваидзе И.Ш., Каджришвили Д.О., Таргамадзе Н.Л. ХГС, 2010, в печати, рег. №151-08 (Tsu)

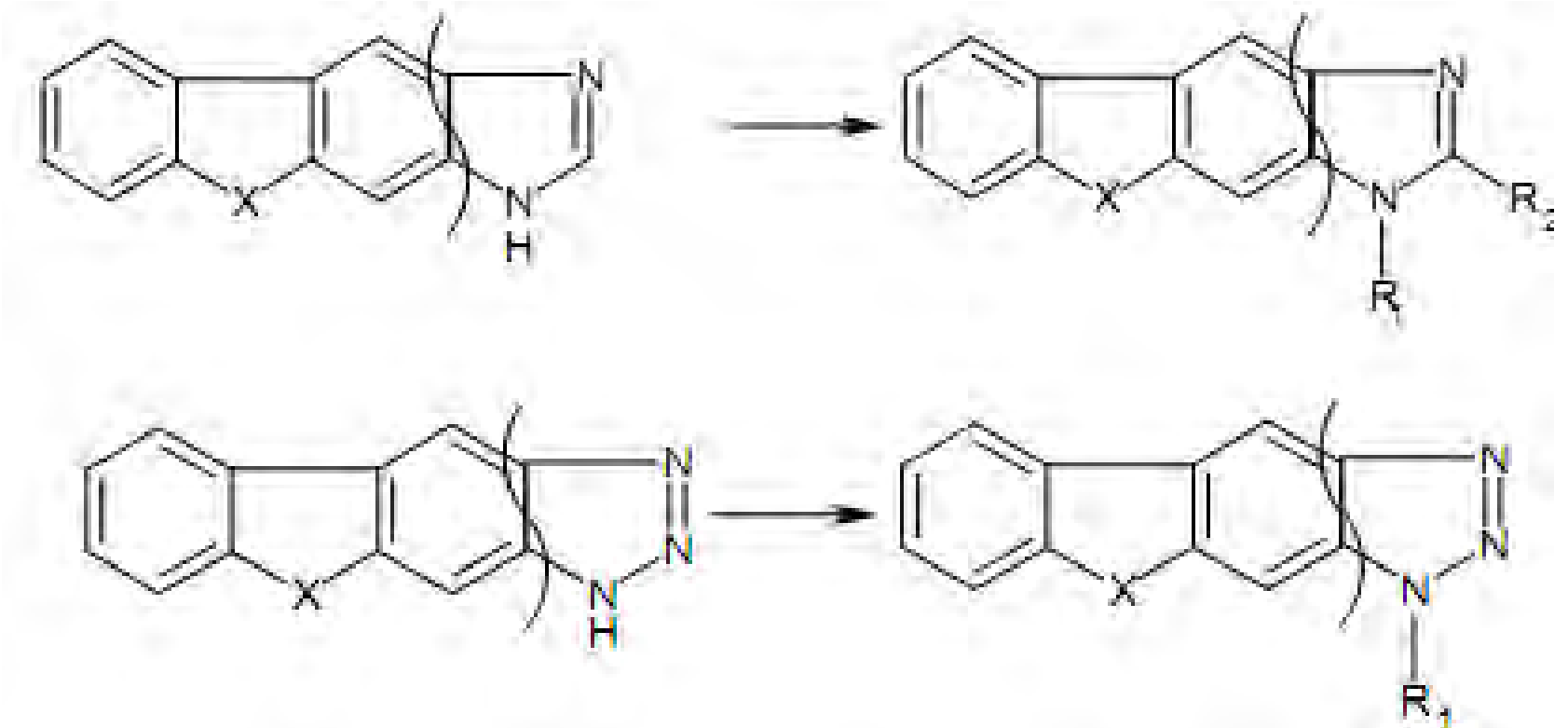
კურარეს მსგავსი აქტიურობა (თსუ)



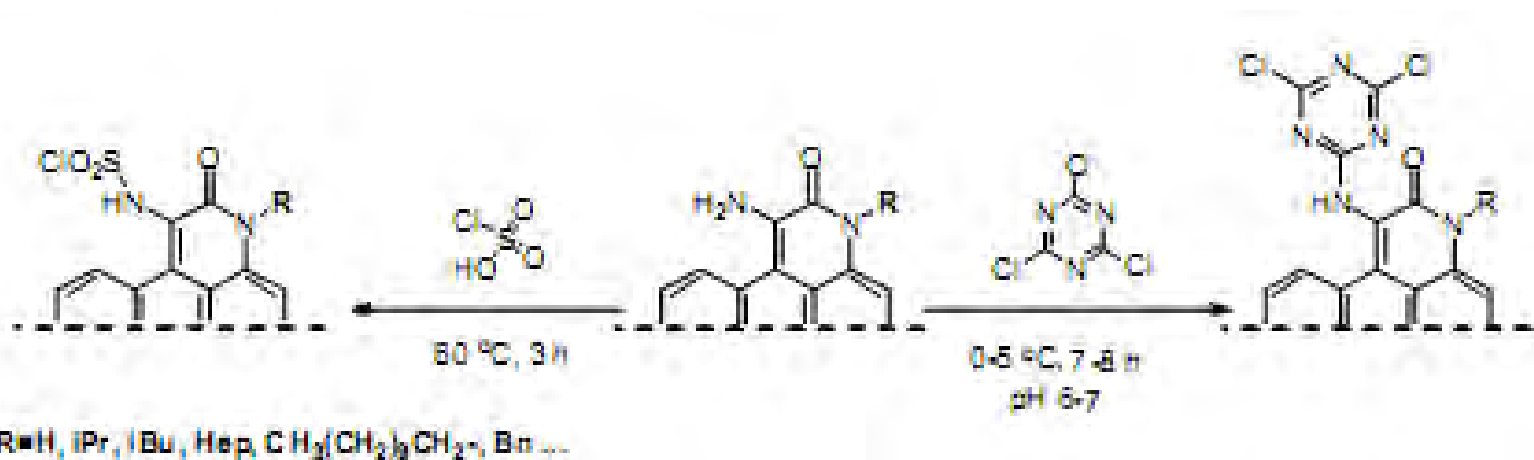
- **Самсония Ш.А.**, Медведев Г.А., Машковский М.Д. и др. Синтез и фармакологическая активность некоторых пирролоиндольных и бисиндольных четвертичных аммониевых солей. Химико-Фармацевтический Журнал, 1982, № 11, с.55-58.
- Чикваидзе И.Ш., Медведев Б.А., **Самсония Ш.А.**, Машковский М.Д., Суворов Н.Н. синтез и фармакологическая активность бис-индольных аммониевых солей. Химико-Фармацевтический Журнал, 1980, №5, с. 36-39.

ბენზიმიდაზოლ- და ბენზოტრიაზოლშემცველი ჰეტეროციკლური
 სისტემები ბენზოთიოფენის, ბენზოფურანისა და
 კარბაზოლის საფუძველზე (სტუ)

- სადაც $X = O, S, N$; $R =$ ამინო, ალკილ, არილალკილი, ქლორფენილ, ამინოფენილ, ჰიდროქსიფენილ, ქლორმეთილი, და ა.შ.



აქტიური ანთრაპირიდონული ნაერთები – ახალი ფლუორესცენტული მარკერები (სტუ)



შუალედური პროდუქტები და სტრუქტურული ანალოგები

- 3-ჰიდროქსი-2-ეთილ-6-მეთილპირიდინის ჰიდროქლორიდისა და სუქცინიტის, შესაბამისად, სისხლის გამათხელებელის - ემოქსიპინისა და ტვინში სისხლის მიმოქცევის რეგულატორის – მექსადოლის სინთეზის აქტიური საწყისის 2-პროპიონილ-5-მეთილფურანის (87%) ფურანიდან მიღების გაუმჯობესებული მეთოდი. (მიკაძე ი.ი., ალავიძე თ.გ. და დრ. Известия НАН Грузии, 2009, 2, 35, 254-256);
- ყურძნის ჭიის, აღმოსავლეთის ქლიავის, ვაშლის ნაყოფჭამიას, არაფარდა პარკმხვევიასა და მბეჭდავი ქერქიჭამიას სქესის ფერომონების რაციონალური სინთეზის გზები. მწერებში კანის ცვლის დამამუხრუჭებელი იუვენალური ჰორმონის ანალოგების სინთეზი (ფენოქსიკარბი). ბლოკ-სინტონების გამოყენება ქრიზანტემის მუავას ნაწარმების – პირეტროიდების სინთეზში (ციцаგი მ.ვ., ცეროდze ნ.პ. და დრ. GEN, 2002, 2. 86-87). /პ. მელიქიშვილის ინსტიტუტი/;
- ანტიმიკრობული, ბაქტერიოსტატიკური და ბაქტერიციდული პრეპარატის ტრიონინის – 3' 4', 5-ტრიბრომსალიცილანილიდის ანალოგის ГЗ-048 მიღების მეთოდის გაუმჯობესება (86%). დადგენილია პრეპარატის მაღალი ანტჰელმინთური მოქმედება “ჰექსიქოლთან” და მეთილინთან” შედარებით. გენტამიცინთან შედარებით ამჟღავნებს მაღალ აქტიურობას სხვადასხვა მიკროორგანიზმების მიმართ (ზურაბიშვიდი ვ., გოგლაშვილი ი.ნ. და დრ. Известия аграрной науки, 2006, 4, 3, 77-83). /თსუ/

სტეროიდების წარმოებულები

(ფარმაკოქიმიის ინსტიტუტი)

- სტეროიდული საპოგენინის ტიგოგენინის მიღების მეთოდი მოწოდებული იქნა ფარმაკოქიმიის ინსტიტუტის მიერ (Кемертелидзе Э.П., Пхеიძე Т.А. Хим.-Фарм. Журнал, 1972, 44).
- **მოწოდებულია 3β-ადიოლის სინთეზის გამარტივებული სქემა:** ტიგოგენინი გადაყავთ პრეგნენოლონის აცეტატში, შემდგომ ეპიანდროსტერონის აცეტატში და შემდგომი აღდგენით 5α-ანდროსტან-3β,17β-დიოლში (Сообщ. АН Грузинской ССР, 1988, 132, 3, 537; Сб. науч. Тр. ВНИХФИ им. С. Орджоникидзе, 1982, 10, 83).
- **მოწოდებულია 5α-კეტოსტეროიდების იზონიკოტინოილჰიდრაზონების მიღების მეთოდი.** ნაჩვენებია სინთეზირებული ნაერთების მაღალი ანტიტუბერკულოზური აქტიურობა (Chemistry of Natural Compounds, 2009, 45, 3, 389-91).
- ტიგოგენინის საფუძველზე სინთეზირებულია ანტიტუბერკულოზური აქტიურობის მქონე 5α-ანდროსტანის რიგის ნაჯერი და უჯერი A ბირთვის მქონე ამინოსტეროიდი.

ბიოდეგრადირებადი პოლიმერული მასალები

- განხორციელებულია წამლის გადამტანი ახალი ბიოდეგრადირებადი მიკროკონტეინერების სინთეზი ბის-აზალაქტონების საფუძველზე. ნაჩვენებია მიცელების გამოყენების შესაძლებლობა წამლების ნანოკონტეინერებად გამოყენების მიზნით (Acta Polymerica, 1985, 36, 1, 29-38; J.Polym. Sci.: Part A: Polym. Chem., 1999, 37, 4, 391-407). /სტუ, თსუ/;
- მიღებულია წყალში ხსნადი, ბიოდეგრადირებადი, ახალი კლასის პოლიკატიონები პოლიფუნქციური ამინომჟავა L-არგინინის საფუძველზე. ისინი გაცილებით ნაკლებ ტოქსიკურნი არიან ვიდრე გენოთერაპიაში ამჟამად გამოყენებული ცნობილი სინთეზური პოლიკატიონები პოლიეთილენიმინი (PEI), პოლი-L-ლიზინი(PLL) და პოლიარგინინი(Poly-Arg). L-არგინინის საფუძველზე მიღებული პოლიკატიონები დნმ-თან წარმოქმნიან სტაბილურ ნანოკომპლექსებს 200-250ნმ ზომით, რომლებიც პერსპექტიული და ეფექტური რეაგენტებია უჯრედის ტრანსფექციისთვის (სტუ, თსუ).

ადამანტანის წარმოებულები

- მოწოდებულია 2-(1-ადამანტილ)ბენზიმიდაზოლების მიღების მეთოდი და დადგენილია სინთეზის ოპტიმალური პირობები. 5(6)-(1-ადამანტილ)ბენზიმიდაზოლებისათვის გამოვლენილია ანტიმიკრობული და ანტიჰელმინთური აქტიურობა. ლიპოფილური ბუნების ადამანტანის ფრაგმენტი ხელს უწყობს ჰეტეროციკლური ფრაგმენტის შეყვანას უჯრედში (XTC, 1997, 12, 1646-1649; XTC, 2008, 8, 1172-11). /თსუ/;
- ამინოადამანტანის, ადამანტან-1-კარბონმჟავასა და პ-ამინობენზოის მჟავას ნაწარმების ბიოლოგიური აქტიურობის ფართო სპექტრიდან გამომდინარე დამუშავებულია ადამანტანის რიგის პ-ამინობენზოისა და პ-ამინოაცეტოფენონის ნაწარმების მიღების მეთოდები. მიღებულია აგრეთვე N-ადამანტილ-პ-ამინობენზოის მჟავას ნიტრირების პროდუქტები, ხოლო მისი ქლორანჰიდრიდის ურთიერთქმედებით ამინოადამანტანის ჰიდროქლორიდთან – შესაბამისი ბენზამიდები (თსუ).

ნახშირწყლები

- D-გლუკოზისა და D-გალაქტოზის ზოგიერთი წარმოებულების ურთიერთქმედებით 4,4,8,8-ტეტრაამეთილ-2,3,6,7-დიბენზო-9-ოქსაბიციკლო(3,3,1)-(3,3,1)ნონან-1-ამინო(ალკილამინო)-5-ოლთან (5-ჰიდროქსი-დიბენზო-ოქსაბიციკლონონანი), ვერცხლის კარბონატის თანაობისას მიღებულია შესაბამისი ჰეტეროციკლების შემცველი β-გლიკოზიდების რიგი (თსუ);
- დამუშავებულია სელენგლუკოზის, სელენგალაქტოზისა და მათი სილიციუმისა და დარიშხანის შემცველი წარმოებულების მიღების მეთოდი. ნაჩვენებია მათი შერჩევითი ბიოციდური მოქმედება (თსუ);
- იზომერული ამინოფენოლების N-გლიკოზილირება ჰომომორფული ალდოზებით – D-მანოზითა და L-რამნოზით. (რ. კუბლაშვილი, N-გლიკოზიდები მაილარდის რეაქციაში, თსუ, 2009, 210 გვ). შესწავლილია ნარეგების იზომერული და ანომერული შედგენილობა (თსუ);
- სინთეზირებულია N-კარბოქსიფენილ-L-არაბინოზილამინები და შესწავლილია მიღებული N-გლიკოზიდების ანომერული შედგენილობა (თსუ, პეტრე მელიქიშვილის ფიზიკური და ორგანული ქიმიის ინსტიტუტი)

ენანტიომერების სინთეზი

- მცენარე *SYMPHYTUM ASPERUM AND S.CAUCASICUM*-დან გამოყოფილი ბიოლოგიურად აქტიური პოლიეთერის სტრუქტურული რგოლის შესაბამისი **3-(3,4-დიჰიდროქსიფენილ)-გლიცერინის მუავას ენანტიოსელექტიური სინთეზი** (ფარმაკოქიმიის ინსტიტუტი, თსუ);

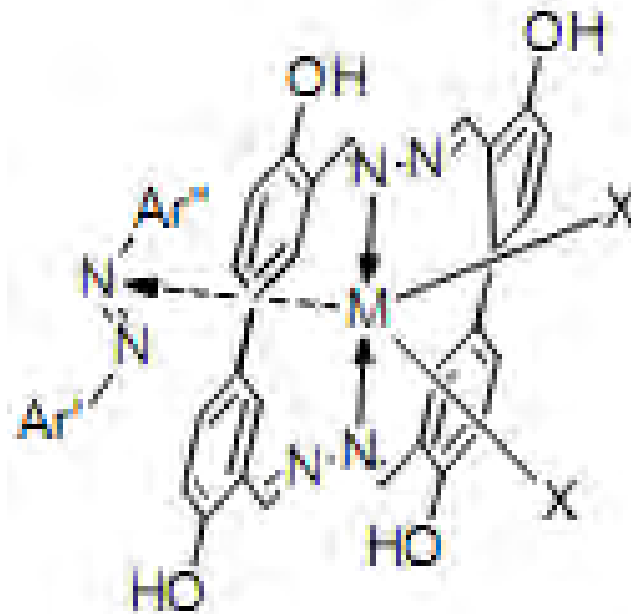
რეაქციის მექანიზმის კვანტურ-ქიმიური მოდელირება

- კვანტური ქიმიის არაემპირიული თანამედროვე მეთოდის – სიმკვრივის ფუნქციონალის თეორიის ((DFT) გამოყენებით, **აგებულია პეპტიდური ბმების წარმოქმნის მექანიზმის მოდელი**. მოდელის მიხედვით ადგილი აქვს წყლის გამოყოფას და პეპტიდური ბმის წარმოქმნას. გადაჯგუფებას საფუძვლად უდევს მუხტის განაწილება მორეაგირე მოლეკულებში. საკვლევი ობიექტებია: ვალინი, ალანინი, ასპარგინის მუავა, და გლიცინი (თსუ, სოხუმის უნივერსიტეტი).

კოორდინაციული ნაერთები

- პოტენციური ბიოლოგიური აქტიურობის მქონე ნივთიერებების ძიების მიზნით მიღებულია კოორდინაციული ნაერთები ადამანტანის N,N-დიაცილჰიდრაზიდებისა და Cu(II), Fe(II) საფუძველზე (თსუ);
- ორთო(L')- და მეტა(L)ნიტრობენზოილჰიდრაზინთან კობალტისა და რკინის სულფატების კოორდინაციული ნაერთების სინთეზი. მიღებული ნაერთები სხვადასხვა ინტენსივობით ავლენენ ბაქტერიციდულ და აქტინომიციდურ თვისებებს ტესტ-მიკროორგანიზმების მიმართ: *Agrobacterium tumefaciens*, *Xanthomonas campestris*, *Pectobacterium aroideae*, *Nocardiosis dassonvillei*.

(სტუ, თბილისის ბოტანიკური ბაღისა და ბოტანიკის ინსტიტუტის მიკრობიოლოგიის განყოფილების მიკროორგანიზმთა მუზეუმი);



- 20 წევრიანი მაკროციკლური პოლიაზომეთინური ნაერთების (შიფის ფუძეების) მდგრადი მეტალკომპლექსები ორვალენტოვანი Ni, Co, Cu ქლორიდებთან და სულფატებთან;
- შესაძლებელია მდგრადი კომპლექსების მიღება ფერმჭერ საღებრების თანაობისას, (სტუ).

მადლობა

- კონფერენციის ყველა მონაწილეს
- პროფ. ნოკოლოზ სუვოროვი
მოსკოვის მენდელეევის სახელობის ქიმიურ-ტექნოლოგიური უნივერსიტეტი
- პროფ. ჰაინც დიური და პროფ. ული კაცმაიერი, საარლანდის უნივერსიტეტი
- თსუ ქიმიის დეპარტამენტი
- “DFG” პროექტი (1996-2000); “GNSF” გრანტები (2005, 2007-2010, 2009-2012)
- თსუ თანამშრომლები
- პროფ. ე. ელიზბარაშვილი

გმადლობთ
ყურადღებებისათვის!