

## ACTUALITĂȚI ÎN DESIGN-NUL MEDICAMENTULUI

### ARTICOLE IN EXTENSO

CZU: 615.31.014:[546.71+547.21]

#### COMPUSUL COORDINATIV AL MANGANULUI CU ACIDUL ADAMANTANIC CA PERSPECTIVĂ ÎN DEZVOLTAREA MEDICAMENTELOR

#### THE COORDINATION COMPLEX OF MANGANESE WITH ADAMANTANE ACID AS A PROSPECT IN DRUG DESIGN

Elena GLOBALA\*, Silvia MELNIC

*Catedra de chimie generală, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova*

Autor corespondent\*: [elena.globa@usmf.md](mailto:elena.globa@usmf.md)

**Rezumat.** Adamantanii sunt compuși chimici cu structură rigidă și stabilă, utilizați frecvent în sinteza medicamentelor datorită proprietăților lor unice, precum activitatea antivirală, antiparkinsoniană și antibacteriană. Versatilitatea acestei structuri oferă perspective promițătoare pentru dezvoltarea de noi terapii în virusologie, neurologie și oncologie. În acest context, a fost sintetizată o combinație complexă de tip  $\mu_3$ -oxo-trinuclear cu valență mixtă Mn(III) și Mn(II), utilizând acidul 1-adamantanocarboxilic, cu compoziția chimică  $[\text{Mn}_2^{\text{III}}\text{Mn}^{\text{II}}\text{O}(\text{AdCO}_2)_6(\text{mrph})_3] \cdot 4\text{mrph}$ . Compusul a fost caracterizat prin analiză elementală, spectroscopie IR, spectrometrie de masă și difracție cu raze X pe monocristal.

**Cuvinte cheie:** adamantan, lipofilitate, bariera hemato-encefalică.

**Summary.** The adamantanes are chemical compounds with a rigid and stable structure, frequently used in drug synthesis due to their unique properties, such as antiviral, antiparkinsonian, and antibacterial activity. The versatility of this structure offers promising prospects for the development of new therapies in virusology, neurology, and oncology. In this context, a complex  $\mu_3$ -oxo-trinuclear compound with mixed Mn(III) and Mn(II) valency was synthesized using 1-adamantanecarboxylic acid, with the chemical composition  $[\text{Mn}_2^{\text{III}}\text{Mn}^{\text{II}}\text{O}(\text{AdCO}_2)_6(\text{mrph})_3] \cdot 4\text{mrph}$ . The compound was characterized by elemental analysis, IR spectroscopy, X-ray spectroscopy and mass spectrometry.

**Cuvinte cheie:** adamantan, lipofilitate, bariera hemato-encefalică.

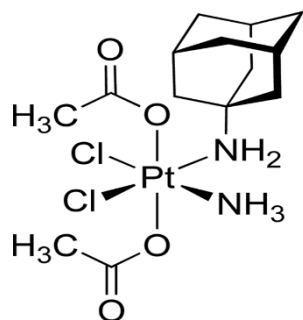
#### INTRODUCERE

Adamantanul, descoperit în 1933, a captivat atenția chimiștilor datorită simplității și simetriei sale, fiind o hidrocarbură tricyclică cu formula  $\text{C}_{10}\text{H}_{16}$  care conține trei cicluri de ciclohexan interconectate într-o conformație tip scaun, analog structurii unei rețele de diamant. Are o structură rigidă lipsită practic de tensiune unghiulară. Este un compus chimic cristalin incolor cu un miros asemănător celui de camfor. Geometria tetraedrică și voluminoasă a moleculei de adamantan dă naștere unei game de proprietăți fizico-chimice atipice, cum ar fi: stabilitatea termică și oxidativă excelentă, lipofilitatea extremă și energia redusă, reflectate în înalta sa stabilitate structurală [1].

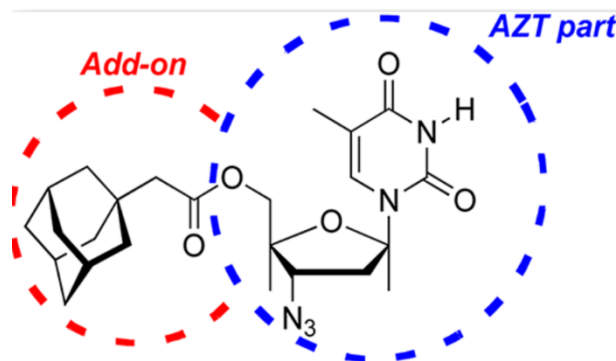
Ulterior, a fost sintetizat un șir de derivați ai adamantanului, activitatea biologică a cărora a condus la descoperirea medicamentelor, care în prezent se folosesc în practica

clinică [2-4]. Grupa adamantil este prezentă în substanțe medicamentoase, care manifestă acțiune antivirală, hipoglicemică, antibacteriană, antiinflamatoare și acțiune asupra SNC. Astfel de preparate sunt: Amantadin [5], Memantin [6-8], Rimantadin [9], Tromantadin [10-11], Adapalen, Vildagliptin [12], Saxagliptin [13].

Introducerea adamantanului în moleculele diferitor combinații biologice active în mare măsură modifică acțiunea lor farmacologică [14, 15]. Astfel, au fost modificate structurile unui șir de preparate antimicrobiene, hormonale, antidiabetice, analgezice, antiinflamatoare, neurotrope.



**Figura 1. Dezvoltarea analogilor de cisplatină care includ liganzi aminoadamantan[16]**



**Figura 2. Modificarea medicamentelor Anti-HIV (AZT) prin introducerea adamantanului [24-25], [30]**

Derivații adamantanului au fost utilizați în modificarea medicamentelor anticancerigene, utilizate în clinică de mulți ani. La modificarea Cisplatinului prin adăugarea nucleului adamantanic s-a obținut un complex (Figura 1) cu citotoxicitate înaltă contra celulelor canceroase ovariene rezistente la Cisplatin [16]. Acest complex a ajuns în stadiul întâi a studiilor clinice.

Alt exemplu este modificarea medicamentului antidiabetic popular Talbutamid pe baza sulfonilureei. La substituirea radicalului n-butil cu derivați ai adamantanului s-a observat o creștere semnificativă a activității hipoglicemice de durată mai lungă [17-19].

Introducerea grupei adamantil la medicamente sau farmacoforele cunoscute a fost de asemenea abordată în domeniul descoperirii medicamentelor legate de HIV. AZT (azidotimidina,) a fost primul tratament aprobat pentru HIV. Deoarece AZT nu poate trece bariera hemato-encefalică, diverși esteri lipofilici de 5'-AZT cu acizi carboxilici substituiți cu 1-adamantil au fost sintetizate și studiate în vitro (Figura 2). Acestea au fost detectate în creierul șobolanilor într-o concentrație de 18 ori mai mare decât AZT-ul în sine [20, 21].

Un exemplu care arată rolul adamantanului în modificarea și proiectarea medicamentelor este Gabapentin (Neurotin)[22, 23] - agent anticonvulsiv, utilizat atât în tratamentul convulsiilor epileptice cât și în combaterea durerii neurogene. Substituirea ciclohexanului cu unitatea adamantanului, care este mai lipofilică a arătat acțiunea anticonvulsivă remarcabilă [24, 25].

Astfel, adamantanul joacă un rol esențial în dezvoltarea medicamentelor moderne, iar studiile recente subliniază importanța actualizării cunoștințelor despre aplicabilitatea sa în acest domeniu. Analiza literaturii de specialitate evidențiază nu doar rolul adamantanului, ci și pe cel al acidului 1-adamantancarboxilic în proiectarea și optimizarea medicamentelor. Integrarea acestor compuși poate îmbunătăți proprietățile farmacologice și eficacitatea terapeutică într-o gamă largă de afecțiuni, dar este nevoie de

cercetări suplimentare privind compușii coordinativi cu acidul 1-adamantancarboxilic pentru a dezvolta strategii noi de design farmaceutic [26, 27].

În ultimele decenii, combinațiile complexe de metale tranzitionale și-au extins aplicabilitatea în domenii precum chimia, biologia, medicina și farmacia. Compușii coordinativi prezintă proprietăți biologice valoroase, datorită implicării metalelor esențiale în procese biochimice esențiale. De exemplu, manganul, un oligoelement esențial pentru organismul uman, acționează ca un cofactor pentru numeroase enzime și este esențial în metabolismul carbohidraților, lipidelor și proteinelor, sinteza ADN-ului, apărarea antioxidantă prin activarea superoxid dismutazei, precum și dezvoltarea sănătoasă a oaselor și țesuturilor conjunctive. Interesul pentru sinteza compușilor care implică mangan și acidul 1-adamantancarboxilic a crescut datorită potențialului acestora în dezvoltarea de noi agenți terapeutici, structura adamantanului conferindu-le stabilitate și hidrofobicitate. Studiul acestor compuși deschide noi direcții în designul de medicamente, mai ales prin prisma rolului manganului în mecanismele antioxidante și de reglare a funcțiilor organismului. Totodată, structura adamantanului facilitează interacțiunea cu ținte biologice specifice, crescând astfel eficiența și selectivitatea agenților terapeutici propuși.

### SCOPUL LUCRĂRII

Sinteza, obținerea formelor policristaline și analiza compoziției chimice a compusului coordinativ al manganului cu acidul 1-adamantancarboxilic, având ca obiectiv ulterior investigarea proprietăților biologice ale acestui compus și a avantajelor sale structurale în proiectarea medicamentelor.

### MATERIAL ȘI METODE

Toți reagenții și solvenții utilizați pentru sinteză au fost obținuți din sursele comerciale și utilizați fără purificare preventivă.

*Microanaliza* elementelor a fost efectuată în Laboratorul Microanalitic a Institutului de Chimie folosind Vario-EL-III-CHNOS Elemental Analyzer.

*Spectrul IR* a compușilor a fost măsurat la spectrofotometrul Perkin Elmer Spectrum 100 FT-IR în regiunea 250-4000 $\text{cm}^{-1}$ .

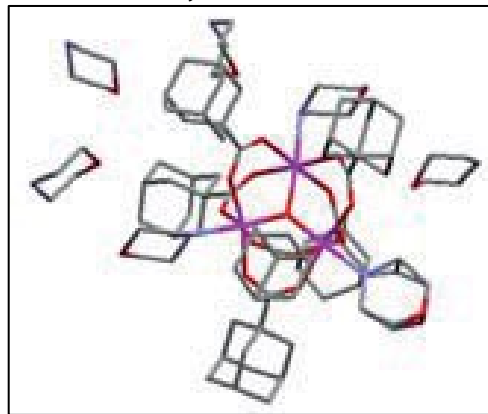
*Difracție cu raze X pe monocristal* Max-Planck-Institute for Bioinorganic Chemistry, Muelheim an der Ruhr, Germany.

### REZULTATELE

Printr-un procedeu original a fost sintetizat un nou compus coordinativ de tip  $\mu_3$ -oxo-trinuclear, cu valență mixtă Mn(III) și Mn(II), utilizând acidul 1-adamantancarboxilic. Compusul obținut are compoziția chimică  $[\text{Mn}_2^{\text{III}}\text{Mn}^{\text{II}}\text{O}(\text{AdCO}_2)_6(\text{mrph})_3] \cdot 4\text{mrph}$  (Figura 3), unde  $\text{AdCO}_2$  reprezintă anionul acidului 1-adamantancarboxilic, iar  $\text{mrph}$  morfolina. În 15 ml de morfolină au fost dizolvate 0,36 g (2 mmol) de acid 1-adamantancarboxilic și 0,17g (0,7 mmol)  $\text{Mn}(\text{CH}_3\text{COO})_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ . Soluția de culoare sură a fost filtrată și lăsată la temperatura camerei. După o zi, precipitatul cristalin gri sub formă de monocristale, a fost filtrat, spălat și uscat la aer. Randament: 75%. Calc. Pentru  $\text{C}_{94}\text{H}_{153}\text{N}_7\text{O}_{20}\text{Mn}_3$ : C, 62.53; H, 7.70; N, 2.76; Mn, 10.86. Găsit: C, 61.74; H, 6.92; N, 2.62; Mn, 10,45. Compusul este solubil în DMFA, DMSO, cloroform.

Compusul coordinativ a fost caracterizat prin analiză elementală la Mn, C, N, și H, spectrometrie de masă, spectroscopie IR, difracție cu raze X pe monocristal.

Structura combinației complexe a fost determinată prin metoda de difracție cu raze X pe monocristal. Din acest studiu s-a stabilit, că complexul cristalizează în grupul de simetrie monoclinică  $P2_1/m$  cu următorii parametri a celulei elementare:  $a = 13.1363(3)$  Å,  $b = 20.3823(6)$  Å,  $c = 18.3138(5)$  Å și  $\beta = 107.155(5)^\circ$ . Doi ioni de Mn(III) și ionul Mn(II) sunt distribuiți statistic și se află în vârfurile unui triunghi isoscel. Centrul triunghiului este ocupat de atomul  $\mu_3\text{-O}$ , care este coplanar cu ionii de metal:  $\text{Mn}^{\text{III}}\text{-O} = 1,82$  Å și  $\text{Mn}^{\text{II}}\text{-O} = 2,13$  Å. Ionii metalici au o coordinare octaedrică, cu înconjurare similară. Sfera de coordinare a fiecărui ion de metal este constituită din patru atomi de O de la patru liganzi adamantanati monodeprotonați de tip punte, atomul  $\mu_3\text{-oxo}$  central și ligandul apical. Poziția apicală externă a ionilor de mangan este ocupată de trei molecule de morfolină, care sunt coordonate la ionii de metal prin atomi de azot. Structura în ansamblu, parametrii geometrici precum și distanțele interatomice și unghiurile, sunt în concordanță cu datele din literatura de specialitate pentru compuși analogi [28].



**Figura 3. Fragmentul structurii cristaline a compusului  $[\text{Mn}_2^{\text{III}}\text{Mn}^{\text{II}}\text{O}(\text{AdCO}_2)_6(\text{mrph})_3]\cdot 4\text{mrph}$**

Rezultatele spectrofotometriei în domeniul IR au demonstrat formarea unui compus nou și prezența grupelor carboxilice, morfolinei și fragmentului  $\{\text{Mn}_3\text{O}\}$ . Atribuirea numeroaselor benzi de absorbție observate a fost făcută în concordanță cu datele din literatura de specialitate [29]. În spectrele IR, cele mai reprezentative semnale sunt localizate în regiunea  $1700 - 500$   $\text{cm}^{-1}$ . Frecvențe caracteristice pentru liganzii carboxilici sunt  $\nu_s(\text{COO})$  și  $\nu_{as}(\text{COO})$  ale oscilațiilor de valență ale grupelor  $\text{COO}^-$ . Ele se caracterizează prin prezența a două benzi de absorbție intensive la  $1602$   $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu_{as}(\text{COO})$ ) și  $1407$   $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu_s(\text{COO})$ ). Diferența  $\Delta = [\nu_{as}(\text{COO}^-) - \nu_s(\text{COO}^-)]$  constituie aproximativ  $\sim 195$   $\text{cm}^{-1}$ , ceea ce indică o coordinare bidentată punte, ce a fost confirmat prin difracția cu raze X pe monocristal. Frecvențe caracteristice pentru morfolină apar la  $1103$   $\text{cm}^{-1}$  și  $2954$   $\text{cm}^{-1}$ . Pentru identificarea oscilațiilor de valență a fragmentului  $\{\text{Mn}_3\text{O}\}$  a fost efectuat studiul în intervalul de  $600\text{-}700$   $\text{cm}^{-1}$ . Banda medie intensă la  $676$   $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu_{as}(\text{Mn}_3\text{O})$ ) este caracteristică pentru clusterul  $\mu\text{-oxo}$  trinuclear [29].

Combi-nația complexă  $[\text{Mn}_2^{\text{III}}\text{Mn}^{\text{II}}\text{O}(\text{AdCO}_2)_6(\text{mrph})_3]\cdot 4\text{mrph}$  a fost investigată cu spectrometria de masă prin procedeul ESI („electrospray ionization”). La dizolvarea substanțelor studiate în dimetilformamidă, toți liganzii apicali au fost substituiți cu moleculele DMF. În mod analogic cu clusterii  $\mu_3\text{-oxo}$ -trinucleari cunoscuți în literatură [30] la procesul de ionizare a complecșilor studiați a avut loc eliminarea liganzilor neutri de DMF. Ca rezultat, în spectrele de masă s-au înregistrat picurile ionilor moleculari obținuți. Analiza spectrelor de masă demonstrează că cea mai mare intensitate îi aparține speciilor  $[\text{core}+\text{Na}]^+$  și  $[\text{core}(\text{mrph})+\text{H}]^+$ . Valorile  $m/z$  sunt respectiv egale cu 1278 și 1345. Din datele obținute, putem concluziona că combinația complexă studiată face parte din clasă compușilor coordinativi  $\mu_3\text{-oxo}$ .

## CONCLUZII

Studiul realizat a evidențiat rolul important al adamantanului în proiectarea și optimizarea medicamentelor moderne. În multe cazuri, relația structură-activitate nu este complet elucidată, necesitând cercetări suplimentare. În acest context, a fost sintetizat un complex al manganului cu acidul 1-adamantanocarboxilic, având compoziția chimică  $[\text{Mn}_2^{\text{III}}\text{Mn}^{\text{II}}\text{O}(\text{AdCO}_2)_6(\text{mrph})_3]\cdot 4\text{mrph}$ . Complexul a fost caracterizat prin analiză

elementară, spectroscopie IR, spectrometrie de masă și difracție cu raze X pe monocristal. Compusul cristalizează în sistemul monoclinic, grupul spațial  $P2_1/m$ , și prezintă o structură tipică  $\mu_3$ -oxo-trinucleară, cu trei ioni de mangan situați în vârfulurile unui triunghi isoscel, având un atom de oxigen tridentat în centru. Valorile  $m/z$  din spectrele de masă confirmă apartenența combinației complexe sintetizate la clasa compușilor coordinativi  $\mu_3$ -oxo.

#### BIBLIOGRAFIE.

1. Bagriy E. I. Methods for hydrocarbon adamantane series. Adamantane: Synthesis, properties, application. Moscow: Nauka. 1989, p. 58–123. ISBN 5-02-001382-X.
2. Chianna D., Cumbers G. A., Allen B. et al. Unlocking therapeutic potential: the role of adamantane in drug discovery. *Australian Journal of Chemistry*. 2024, 77, CH24075.
3. Ragshaniya A., Kumar V., Tittal R.K., Lal K. Nascent pharmacological advancement in adamantane derivatives. *Arch Pharm*. 2024, 357(3), p. 2300595.
4. Shokova É.A., Kovalev V.V. Biological Activity of Adamantane-Containing Mono- and Polycyclic Pyrimidine Derivatives (A Review). *Pharm Chem J*. 2016, 50, p. 63–75.
5. Davies W. L., Grunert R. R., Haff R. F., McGahen J. W., Neumayer E. M., Paulshock M., Watts J. C., Wood T. R., Hermann E. C., Hoffmann C. E. Antiviral Activity of 1-Adamantanamine (Amantadine). *Science*. 1964, 144, p. 862.
6. Schwab R. S., England A. C. Jr., Poskanzer D. C., Young R. R. Amantadine in the Treatment of Parkinson's Disease. *J. Am. Med. Assoc*. 1969, 208, p. 1168.
7. Sonkusare S. K., Kaul C. L., Ramarao P. Dementia of Alzheimer's disease and other neurodegenerative disorders—memantine, a new hope. *Pharmacol. Res*. 2005, 51, p.1.
8. Danyasz W., Parsons C. G., Quack G. NMDA channel blockers: memantine and aminoaklylcyclohexanes –In vivo characterization. *Amino Acids*. 2000, 19, p. 167.
9. Tsunoda A., Maassab H. F., Cochran K. W., Eveland W. C. Antiviral activity of alpha-methyl-1-adamantanemethylamine hydrochloride. *Antimicrob. Agents Chemother*. 1965, p. 553.
10. Fanta D. Treatment of herpes simplex using tromantadine hydrochloride. *Wien. Med. Wochenschr*. 1976, 126, p. 315.
11. Rosenthal K. S., Sokol M. S., Ingram R. L., Subramanian R., Fort R. C. Tromantadine: inhibitor of early and late events in herpes simplex virus replication. *Antimicrob. Agents Chemother*. 1982, 22, p. 1031.
12. Villhauer E. B., Brinkman J. A., Naderi G. B. et al. 1-[[[(3-hydroxy-1-adamantyl)amino]acetyl]-2-cyano-(S)-pyrrolidine: a potent, selective, and orally bioavailable dipeptidyl peptidase IV inhibitor with antihyperglycemic properties. *J. Med. Chem*. 2003, 46, p. 2774.
13. Barnett A. DPP-4 inhibitors and their potential role in the management of type 2 diabetes. *Int. J. Clin. Pract*. 2006, 60, p. 1454.
14. Gerzon K., Tobias D. J., Holmes R. E., Rathbun R. E., Kattau R. W. The adamantyl group in medicinal agents. IV. Sedative action of 3,5,7-trimethyladamantane-1-carboxamide and related agents. *J. Med. Chem*. 1967, 10, p. 603.
15. Swift, P. A.; Stagnito, M. L.; Mullen, G. B.; Palmer, G. C.; Georgiev, V. S. 2-(Substituted amino)-2-[2'-hydroxy-2'-alkyl(or aryl)]ethyltricyclo-[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]decane derivatives: a novel class of anti-hypoxia agents. *Eur. J. Med. Chem*. 1988, 23, p. 465.
16. Kozubík, A. (2008). Novel Anticancer Platinum(IV) Complexes with Adamantylamine: Their Efficiency and Innovative Chemotherapy Strategies Modifying Lipid Metabolism. *Metal-Based Drugs*, 2008, p. 1–15.
17. Gerzon K., Krumalns E. V., Brindle R. L., Marshall F. J., Root M. A. The adamantyl group in medicinal agents. I. Hypoglycemic N-arylsulfonyl-N' -adamantylureas. *J. Med. Chem*. 1963, 6, p. 760.
18. Hinman A., Du Bois J. A Stereoselective Synthesis of (-)-Tetrodotoxin. *J. Am. Chem. Soc*. 2003, 125, p. 11510.
19. Berg T., Kronenberger B., Hinrichsen H. et al. Triple therapy with amantadine in treatment-naive patients with chronic hepatitis C: a placebo-controlled trial. *Hepatology*. 2003, 37, p. 1359.



20. Tsuzuki N., Hama T., Kawada M. et al. Adamantane as a brain-directed drug carrier for poorly absorbed drug. 2. AZT derivatives conjugated with the 1-adamantane moiety. *Pharm. Sci.* 1994, 83, p. 481.
21. Balzarini J., De Clercq E., Kaminska B., Orzeszko A. Synthesis and antiviral activity of some 5'-N-phthaloyl-3'-azido-2',3'-dideoxythymidine analogues. *Antiviral Chem. Chemother.* 2003, 14, p. 139.
22. Zoidis G., Papanastasiou I., Dotsikas I. et al. The novel GABA adamantane derivative (AdGABA): design, synthesis, and activity relationship with gabapentin *Med. Chem.* 2005, 13, p. 2791.
23. Schreiner P. R., Wanka L. New aminoadamantane derivatives useful for treating e.g. viral diseases, Parkinson's disease, Huntington's chorea, Alzheimer's disease, autism, tinnitus, Tourette syndrome, hypertension, sleep disorders and psychosis. *Ger. Offen. DE13042006010362*, Mar 16, 2006.
24. Bryans J. S., Davies N., Gee N. S. et al. Identification of novel ligands for the gabapentin binding site on the alpha2delta subunit of a calcium channel and their evaluation as anticonvulsant agents. *J. Med. Chem.* 1998, 41, p. 1838.
25. Zoidis G., Papanastasiou I., Dotsikas I. The novel GABA adamantane derivative (AdGABA): design, synthesis, and activity relationship with gabapentin. *Bioorg. Med. Chem.* 2005, 13, p. 2791.
26. Kovtun V. Y., Plakhotnik V. M. Use of adamantanecarboxylic acid for the modification of drugs and biologically active compounds. *Pharm. Chem. J.* 1987, 21, p. 555-563.
27. Wanka L., Iqbal K., & Schreiner P. R. The Lipophilic Bullet Hits the Targets: Medicinal Chemistry of Adamantane Derivatives. *Chemical Reviews.* 2013, 113(5), p. 3516–3604.
28. Cannon R. D. and White R. P. *Prog. Chemical and Physical Properties of Triangular Bridged Metal Complexes.* *Inorg. Chem.* 1988, 36, p. 196.
29. Nakamoto K. *Infrared Spectra of Inorganic and Coordination Compounds.* John Wiley & Sons. New York-London. 1963.
30. Pali S. P. et al. Mixed-terminal-ligand oxo-centered carboxylate-bridged trinuclear complexes: gas phase generation by means of electrospray ionization FT-ICR MS, condensed phase synthesis. *Inorg.Chim. Acta.* 2001, 319, p. 23-42.

#### ORCID-ul autorilor

Elena Globa <https://orcid.org/0000-0001-5421-0124>  
 Silvia Melnic <https://orcid.org/0000-0002-8498-024X>