

საქართველოს ტექნიკური უნივერსიტეტი  
ხელნაწერის უფლებით

სოფიო ცქვიტაია

ბენზო[ხ]ფურობენზიმიდაზოლების სინთეზი და  
რეაქციისუნარიანობის შესწავლა

დოქტორის აკადემიური ხარისხის მოსაპოვებლად წარმოდგენილი  
დისერტაციის

ა ვ ტ ო რ ე ფ ე რ ა ტ ი

თბილისი

2012წ.

სამუშაო შესრულებულია საქართველოს ტექნიკური უნივერსიტეტის ქიმიური ტექნოლოგიისა და მეტალურგიის ფაკულტეტის ქიმიური და ბიოლოგიური ტექნოლოგიის დეპარტამენტის ორგანულ ნივთიერებათა ტექნოლოგიის მიმართულებაზე

სამეცნიერო ხელმძღვანელი: პროფ. მამუკა მაისურაძე  
რეცენზენტები: -----  
-----

დაცვა შედგება 2012 წლის “-----” -----, -----საათზე საქართველოს ტექნიკური უნივერსიტეტის ქიმიური ტექნოლოგიისა და მეტალურგიის ფაკულტეტის სადისერტაციო კოლეგიის სხდომაზე, კორპუსი II, აუდიტორია -----  
მისამართ: 0175, თბილისი, კოსტავას 69

დისერტაციის გაცნობა შეიძლება სტუ-ს ბიბლიოთეკაში, ხოლო ავტორეფერატის სტუ-ს ვებ-გვერდზე

სადისერტაციო საბჭოს მდივანი -----

## ნაშრომის ზოგადი დახასიათება

**თემის აქტუალობა:** ორსაუკუნოვანი ისტორიის მანძილზე ორგანულმა ქიმიამ ათ მილიონზე მეტი ინდივიდუალური ნივთიერება შექმნა. ახალი ორგანული ნაერთების სინთეზი სულ უფრო ფართოვდება, რაც უპირველეს ყოვლისა ფუნდამენტური ამოცანების გადაწყვეტის აუცილებლობითაა განპირობებული. ერთ-ერთ ასეთ ამოცანას, მაგალითად წარმოადგენს ნივთიერების აღნაგობასა და თვისებებს შორის ურთიერთკავშირის დადგენა. ამ ამოცანის გადასაჭრელად აუცილებელია ექსპერიმენტული მონაცემების დაგროვება და მათი ანალიზი. თუმცა სინთეზური ორგანული ქიმიის განვითარებას არანაკლებ განაპირობებს საზოგადოების პრაქტიკული მოთხოვნები. ამ მოთხოვნათა შორის ერთ-ერთი უმნიშვნელოვანესია მოსახლეობის ხელმისაწვდომი, საიმედო და ეფექტური სამკურნალო პრეპარატებით უზრუნველყოფა. ყოველწლიურად სინთეზირებული და ბიოლოგიურად შესწავლილი 4-5 ათასი ნივთიერებიდან კლინიკური გამოცდისათვის რეკომენდაცია ეძლევა ერთ ან ორ ნაერთს.

ნივთიერებები, რომლებიც ჰეტეროციკლურ ფრაგმენტებს შეიცავენ რიცხობრივად პირველ ადგილს იკავებენ სამკურნალო პრეპარატების არსენალში (60%-ზე მეტი), ხოლო გაყიდვების მიხედვით 25 წამყვან სამკურნალო პრეპარატს შორის 2000 წელს მათ 72% შეადგინეს.

ცნობილია, რომ ახალი სამკურნალო საშუალებების შექმნისათვის სხვა მეთოდებს შორის ერთ-ერთი მნიშვნელოვანი ადგილი უკავია ცნობილი ფიზიოლოგიურად აქტიური მოლეკულის ქიმიურ მოდიფიკაციას. ქიმიური მოდიფიკაცია ასევე გულისხმობს ბიოლოგიური აქტიურობის მქონე მოლეკულების ერთ მოლეკულაში გაერთიანებას, რასაც უმეტეს შემთხვევაში მიყვავართ ბიოლოგიური აქტიურობის ინტენსივობის ან სპექტრის ცვლილებასთან.

ნაშრომში ერთ-ერთ ბიციკლურ სისტემად მიღებულია ბენზიმიდაზოლი. იმიდაზოლის და ბენზიმიდაზოლის ქიმია, ფარმაკოლოგიებისა და ქიმიკოსების ყურადღების ცენტრში მოექცა მას შემდეგ, რაც ცნობილი გახდა, რომ ეს საკმაოდ მარტივი ციკლური სისტემა, განსაკუთრებით კი მისი წარმოებულები, ხასიათდება ფიზიოლოგიური აქტიურობის გასაოცარი მრავალფეროვნებით. იმიდაზოლის წარმოებულებს შორის აღსანიშნავია ანტიბიოტიკი აზომიციინი (2-ნიტროიმიდაზოლი) და ამინმჟავა – იზოჰისტიდინი. ასევე

უნდა აღინიშნოს 4,5-დიმეთილიმიდაზოლი, იმიდაზოლ-4-აღდგვიდი, 4-ქლორიმიდაზოლი, 4-ამინომეთილიმიდაზოლი და N-ჩანაცვლებული 4-ამინომეთილიმიდაზოლები იწვევენ სისხლძარღვების შევიწროებას და არტერიული წნევის მომატებას.

ვიტამინ B<sub>12</sub>-ის სტრუქტურა, ფრაგმენტის სახით შეიცავს 5,6-დიმეთილბენზიმიდაზოლს.

ბენზიმიდაზოლი ამუხრუჭებს ზოგიერთი სახის სოკოს და ბაქტერიის ზრდას.

ბენზიმიდაზოლების ნაწარმები აფერხებენ ვირუსის გამრავლებას ქსოვილებში. ალკილჩანაცვლებული ბენზიმიდაზოლები ინჰიბირებს იწვევენ გრიპის ვირუსის გამრავლებას (შტამი Li). 2-ალკილამინომეთილ- და 2-დიალკილამინომეთილბენზიმიდაზოლებს გააჩნიათ ადგილობრივ ანესთეზიური ქმედება. გარდა აღნიშნული თვისებებისა, შეგვიძლია ავღნიშნოთ ანალგეტიკური აქტივობაც, რასაც განაპირობებს ალკილური ჩამნაცვლებლის სიგრძე და მისი ბუნება.

მეორე ბიციკლურ სისტემად ჩვენს მიერ შერჩეული იყო ბენზოფურანი. ფარმაკოლოგიურად აქტიურ ფურანის ნაწარმების რიგში შედის ვიტამინი C, ანტიბაქტერიული ნიტროფურანების ოჯახი და თანამედროვე ფართოდ გამოყენებული წყლულის საწინააღმდეგო პრეპარატები. იმიდაზოლის ბირთვი ხშირად გვხვდება სინთეზურ სამკურნალო პრეპარატებსა და ბიოგენულ ნივთიერებებში. ჩაუნაცვლებელი იმიდაზოლი ინჰიბირებს უწევს ფერმენტ ტრომბოქსანს, რომელსაც თავის მხრივ მიყვავართ პროსტაციკლინის კონცენტრაციის ზრდასთან და შედეგად სისხლის შედედების შეწყვეტასთან. ჰისტამინი წარმოადგენს ბიოგენურ ამინს და ორგანიზმში ნეირომედიატორის როლს ასრულებს. დიჰიდროქლორიდის სახით ის გამოიყენება პოლიართრიტის, რევმატიზმის და ალერგიული დაავადებების სამკურნალოდ. იმიდაზოლის წარმოებულ დაზოქსიბენს ახასიათებს მაღალი ანტითრომბული აქტივობა. სამედიცინო პრაქტიკაში ტრიხომონოზის საწინააღმდეგოდ გამოიყენება 5-ნიტრო- იმიდაზოლის ნაწარმები. მათ შორის აღსანიშნავია ისეთი პარაზიტსაწინააღმდეგო აგენტები, როგორცაა მეტრონიდაზოლი და თინიდაზოლი. ნახევარ საუკუნეზე მეტია გლაუკომის საწინააღმდეგოდ თვალის შიდა წნევის დასარეგულირებლად გამოიყენება ალკალიდი

პილოკარპინი, რომელიც ერთდროულად შეიცავს ფურანისა და იმიდაზოლის ციკლს.

**სამუშაოს მიზანს** წარმოადგენდა ახალი ჰეტეროციკლური კონდენსირებული სისტემების იზომერული ბენზო[b]ფურობენზიმიდაზოლების მიღება, მათი დახასიათება და ერთ-ერთი იზომერის-პრეპარატურულად ყველაზე ხელმისაწვდომი 3H-ბენზო[b]ფურო[3,2-*f*]ბენზიმიდაზოლის ბაზაზე მოსალოდნელი ბიოლოგიური აქტიურობის მქონე წარმოებულების სინთეზი.

**კვლევის ობიექტი და და მეთოდები:** კვლევის ობიექტს წარმოადგენდა იზომერული ბენზო[b]ფურობენზიმიდაზოლები, რომლებიც შეგვიძლია წარმოვიდგინოთ, როგორც ერთ მოლეკულაში გაერთიანებული ფურანისა და იმიდაზოლის ფრაგმენტები. ტეტრაციკლური კონდენსირებული სისტემების მისაღებად საწყის ნაერთებს წარმოადგენდა 1,2-; 2,3-; და 3,4-დიამინოდიბენზოფურანები, საიდანაც ფილიფსის მოდიფიცირებული რეაქციის გამოყენებით, მიღებულია ახალი ჰეტეროციკლური სისტემები 3H-ბენზო[b]ფურო[3,2-*f*]ბენზიმიდაზოლი, 3H-ბენზო[b]ფურო[3,2-*e*]ბენზიმიდაზოლი და 1H-ბენზო[b]ფურო[3,2-*g*]ბენზიმიდაზოლი; მიღებული ჰეტეროციკლური სისტემებიდან წარმოებულების მისაღებად ყველაზე ხელმისაწვდომია 2,3-დიამინოდიბენზოფურანი და მისი ნაწარმი 3H-ბენზო[b]ფურო[3,2-*f*]ბენზიმიდაზოლი. მის ბაზაზე სხვადასხვა მეთოდის გამოყენებით მიღებულია მთელი რიგი წარმოებულები მოსალოდნელი ბიოლოგიური აქტიურობით.

სპექტრალური მონაცემები შესწავლილია <sup>1</sup>H-ბმრ-, იწ- და უი- სპექტროსკოპიის მეშვეობით.

**ნაშრომის ძირითადი შედეგები და მეცნიერული სიახლე:** ნაშრომის ძირითად შედეგს და მეცნიერულ სიახლეს წარმოადგენს ახალი, ლიტერატურაში ჯერ არ აღწერილი ფურანის და იმიდაზოლის ჰეტეროციკლების შემცველი ტეტრაციკლური სისტემების სინთეზი, მათი სპექტრალური მახასიათებლების დადგენა, სინთეზის პრეპარატურული მეთოდების შემუშავება და ერთ-ერთი იზომერის 3H-ბენზო[b]ფურო[3,2-*f*]ბენზიმიდაზოლის წარმოებულების მიღება. მეცნიერულ სიახლედ შეიძლება ჩაითვალოს აგრეთვე აღნიშნულ სისტემებში იმიდაზოლის

ციკლში 2-აცეტილწარმოებულების მიღების ორიგინალური გზის დადასტურება.

**შედეგების გამოყენების სფერო:** დღემდე ახალი სამკურნალო საშუალებების შექმნა შემდეგი გზებით ხორციელდებოდა და ახლაც ხორციელდება წარმატებულად: 1) ცნობილი ფიზიოლოგიურად აქტიური მოლეკულის ქიმიური მოდიფიკაციით; 2) ბიოლოგიური ან ფიზიოლოგიური აქტიურობის ალბათური სკრინინგით; 3) ფიზიოლოგიურად აქტიური ქიმიური ნაერთების ანალოგების შექმნისა და მათი მოდიფიკაციის გზით; 4) რეკომბინანტური პეპტიდებისა და ცილების ბიოტექნოლოგიური სინთეზის გზით. თქმულიდან გამომდინარე, ფურანისა და იმიდაზოლის ფართო ბიოლოგიური აქტიურობის გათვალისწინებით ჩვენს მიერ სინთეზირებულ ნაერთებს უნდა ახასიათებდეს ბიოლოგიური აქტიურობის ფართო სპექტრი. წარმოებულები საწყის ჰეტეროციკლურ სისტემებთან ერთად გადაცემულია ბიოლოგიური აქტიურობის შესასწავლად ჩვენს პარტნიორ დაწესებულებებში.

**პუბლიკაციები:** დისერტაციის მასალები გამოქვეყნებულია 7 ნაშრომის, მათ შორის 3 სტატიის, 2 საერთაშორისო და 2 რესპუბლიკური კონფერენციის თეზისების სახით.

აღნიშნული თემატიკით დაინტერესება გამოთქვა საერთაშორისო საგამომცემლო სახლმა „Lambert Academic Publishing“ - საარბრიუკენი, გერმანია, რომლისთვისაც მზადდება ვერსია წიგნის სახით.

**ნაშრომის აპრობაცია:**

სიმპოზიუმი ორგანულ ქიმიაში. თეზისები. სიღნაღი 2009;

„ბუნებრივი და სინთეზური ბიოლოგიურად აქტიური ნივთიერებები“ რესპუბლიკური სამეცნიერო კონფერენცია საქართველოს მეცნიერებათა ეროვნული აკადემია. 30.03.2010. თბილისი;

საერთაშორისო სამეცნიერო-პრაქტიკული კონფერენცია „ინოვაციური ტექნოლოგიები და თანამედროვე მასალები“ საქართველო. ქუთაისი. 2010.

„GeoHet-2011“-2<sup>nd</sup> International Conference on Organik Chemistry „Advances in Heterocyclic Chemistry“; September 25-26, Tbilisi, Georgia. 2011; 190p.

ორი თემატური სემინარი.

**სამუშაოს მოცულობა და სტრუქტურა:** დისერტაცია მოიცავს 118 გვერდს, 8 ცხრილს. 12 სქემას და 33 ნახაზს.

დისერტაცია შედგება შესავლისაგან, ლიტერატურის მიმოხილვისაგან, რომელიც ეხება ბენზიმიდაზოლისა და ფურანის და ბენზოფურანის ბიოლოგიურ აქტივობას, მიღებული შედეგების განსჯისაგან, ექსპერიმენტული ნაწილისაგან, დასკვნისა და გამოყენებული ლიტერატურის ნუსხისაგან.

## ლიტერატურის მიმოხილვა

დისერტაციის ამ ნაწილში განხილულია უახლესი მონაცემები იმიდაზოლების, ბენზიმიდაზოლების, ერთის მხრივ ფურანების და მეორეს მხრივ ბიოლოგიურ აქტიურობასთან დაკავშირებით. ნაჩვენებია ის ძირითადი პრეპარატები, რომელთა შემადგენლობაში ფიგურირებს აღნიშნული პრეპარატები და ნაერთები, რომლებიც ჯერ ვერ დამკვიდრდნენ ფარმაცევტულ პრაქტიკაში, მაგრამ ახასიათებთ ძლიერი ბიოლოგიური აქტიურობა.

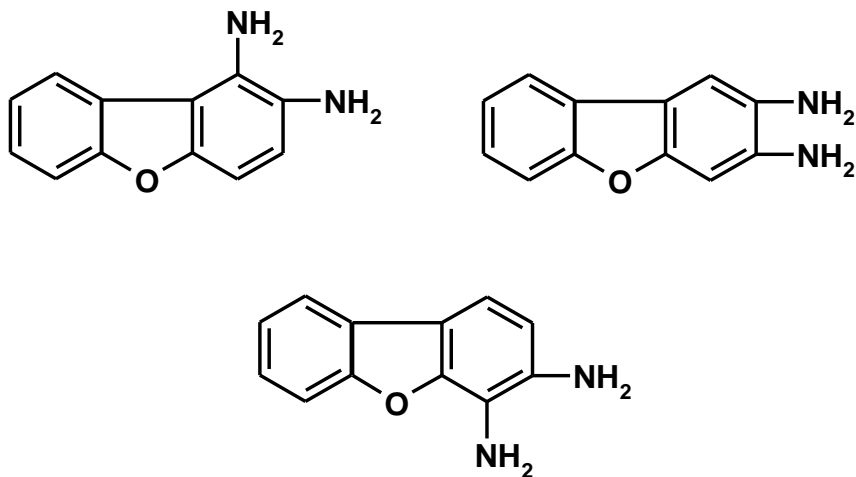
## შედეგები და განსჯა

### ბენზიმიდაზოლბანზოფურანების სინთეზი

როგორც უკვე იქნა აღნიშნული, სამუშაოს მიზანს წარმოადგენდა ბენზოფურანისა და ბენზიმიდაზოლის მოლეკულების გაერთიანება ერთ მოლეკულაში. პრეპარატურულად უფრო ხელსაყრელი აღმოჩნდა საწყის ნაერთად გამოგვეყენებინა დიბენზოფურანი, რომლის ნიტრირებითა და აღდგენით მიიღება სხვადასხვა მდგომარეობის ორთო-დიამინები.

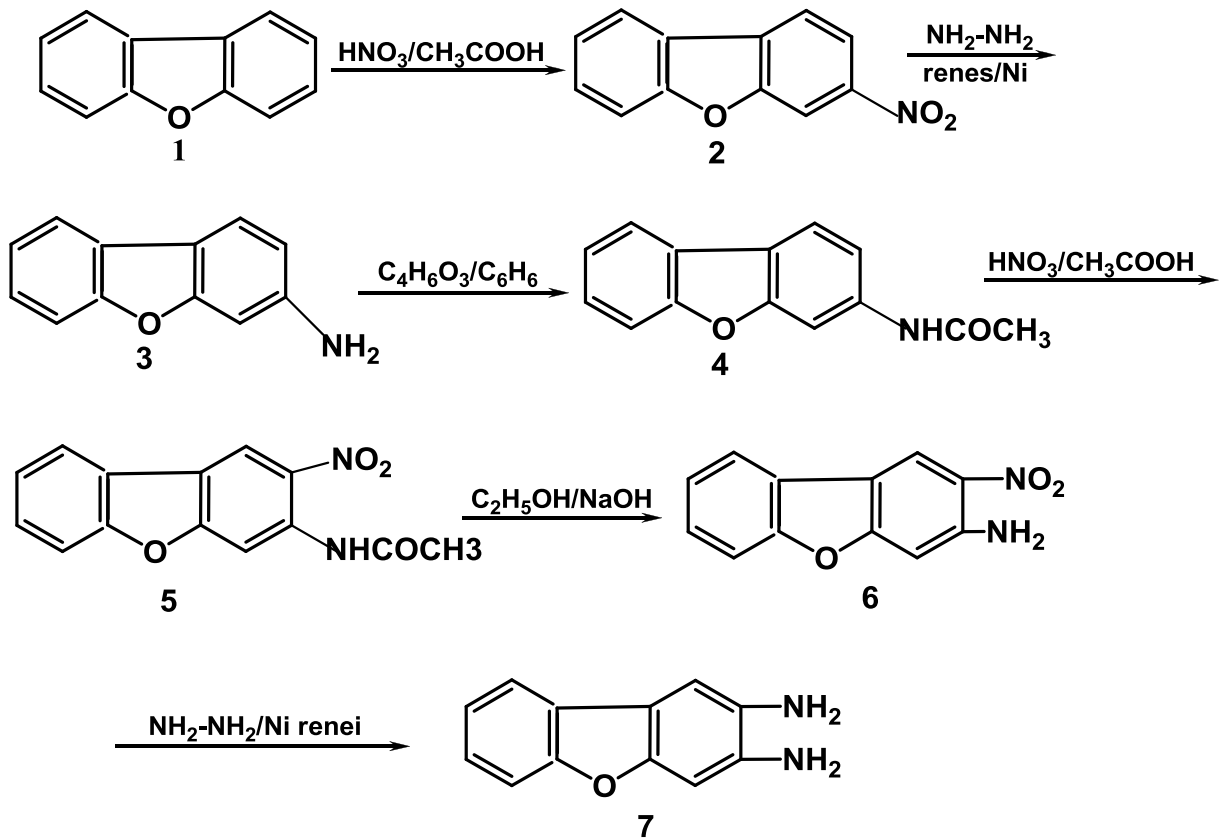
ამრიგად, სამუშაოები დიბენზოფუროიმიდაზოლების მისაღებად შეიძლება ორ ძირითად ნაწილად დაიყოს – დიბენზოფურანის დიამინების მიღებად და მიღებული დიამინებიდან დიბენზოფუროიმიდაზოლების ციკლის შეკვრად.

სამუშაოს პირველი ნაწილის შესასრულებლად აუცილებელი გახდა დიბენზოფურანიდან სამივე მდგომარეობის: 1,2-; 2,3-; 3,4- დიამინის მიღება.





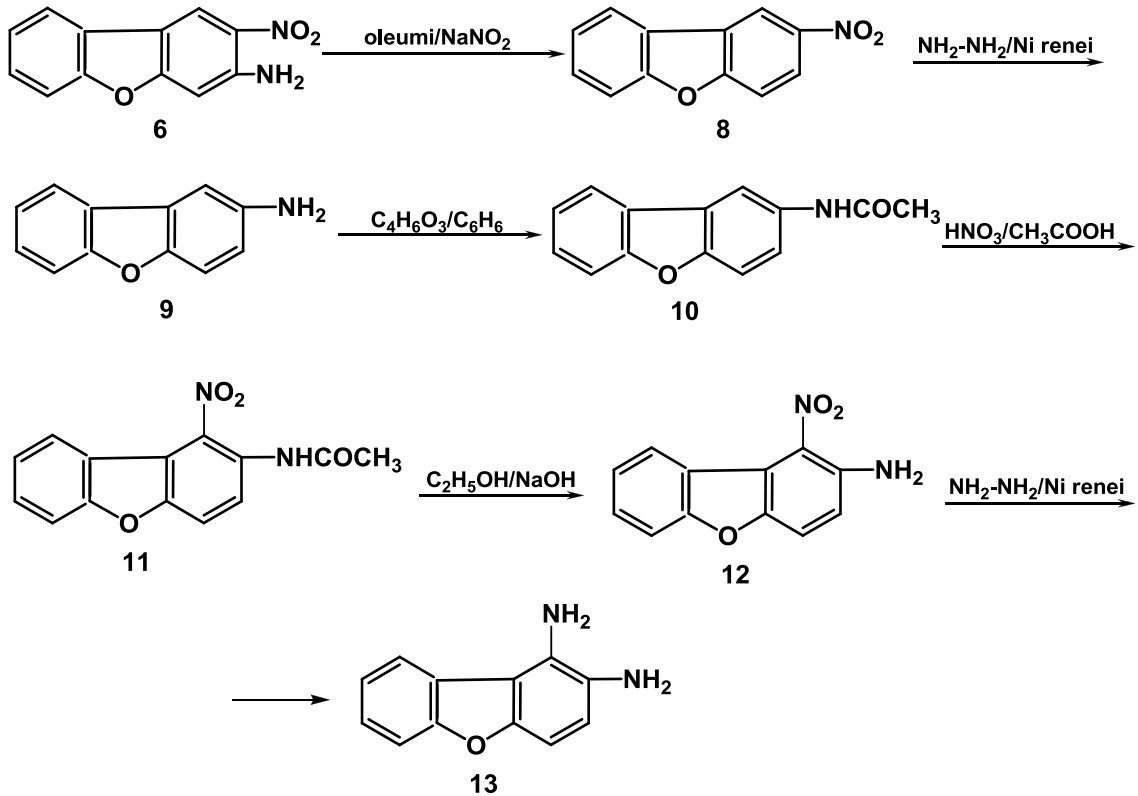
2,3-დიამინოდიბენზოფურანის მისაღებად - საწყის ნაერთად შერჩეული გვექონდა დიბენზოფურანი, რომლის პირდაპირი ნიტრირებით კონცენტრირებული აზოტმჟავასა და ყინ.ძმარმჟავა არეში მიიღება 3-ნიტროდიბენზოფურანი. მიღებული ნიტროპროდუქტის აღდგენით ნიკელ-რენის კატალიზატორით ჰიდრაზინჰიდრატის მეშვეობით მიღებულ იქნა 3-ამინოდიბენზოფურანი. რაც თავის მხრივ წარმოადგენს საწყის ნაერთს 3,4-მდგომარეობის დიამინოდიბენზოფურანის მისაღებად. შემდგომ მიღებული პროდუქტის აცილირებით და ისევ ნიტრირებით მიიღება პროდუქტი 2-ნიტრო-3-ამინოაცილიდიბენზოფურანი. მიღებული პროდუქტის ჰიდროლიზით მიიღება 2-ნიტრო-3-ამინოდიბენზოფურანი, რომლის აღდგენასაც მიყვავართ 2,3-დიამინოდიბენზოფურის მიღებამდე.



სქემა 1. 2,3-დიამინოდიბენზოფურანის მიღება

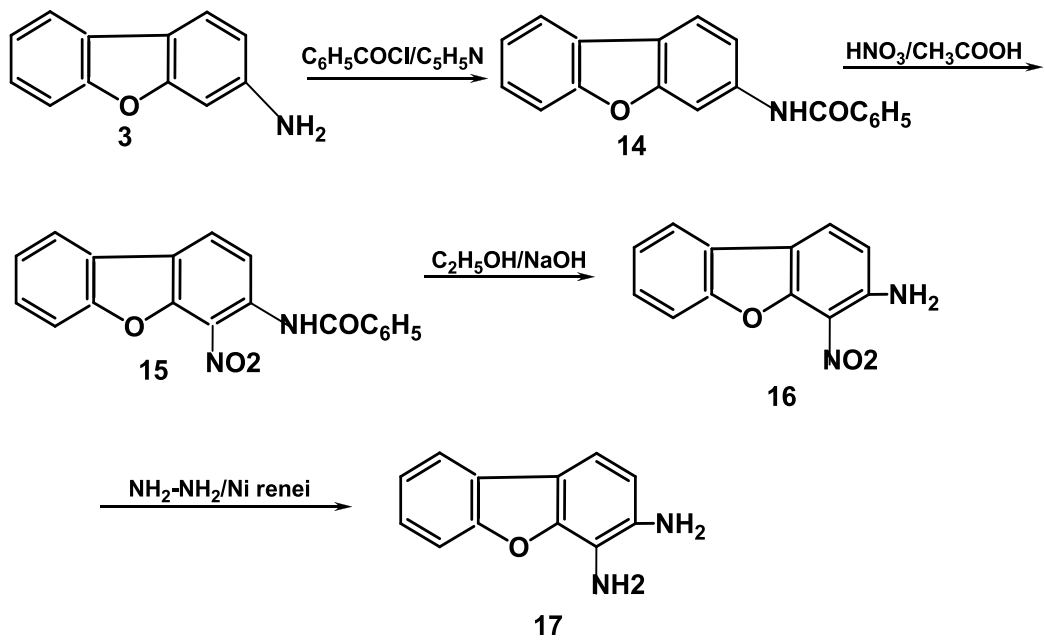
1,2-მდგომარეობის დიამინოდიბენზოფურანის მისაღებად - საწყის ნაერთად მიჩნეულია 2-ნიტრო-3-ამინოდიბენზოფურანი, საწყისი ნაერთის დეამინირებით ნატრიუმის ნიტრიტისა და ოლეუმის მეშვეობით და შემდგომი

აღდგენით მიიღებოდა 2-ამინოდობენზოფურანი, მიღებული პროდუქტის აცილირებითა და ნიტრირებით მიიღებოდა პროდუქტი 2-ამინოაცილდობენზოფურანი, რომლის შემდგომი ჰიდროლიზით და აღდგენას მიყვავდით 1,2-მდგომარეობის დიამინოდობენზოფურანის მიღებამდე.



სქემა 2. 1,2-დიამინოდობენზოფურანის მიღების სქემა

3,4-მდგომარეობის დიამინოდობენზოფურანის მისაღებად - საწყის ნაერთად მიხნეული გვაქვს 3-ამინოდობენზოფურანი, საწყისი ნაერთის ბენზოილირებით და ნიტრირებით მიიღება 4-ნიტრო-3-ამინოაცილდობენზოფურანს, მიღებული პროდუქტის ჰიდროლიზით და აღდგენით მიიღება 3,4-მდგომარეობის დიამინოდობენზოფურანი.



სქემა 3. 3,4-დიაამინოდბენზოფურანის მიღება

1,2-, 2,3- და 3,4-დიაამინოდბენზოფურანების მიღების შემდეგ ჩვენს მიზანს წარმოადგენდა მიღებული დიაამინების ციკლიზაციის მეთოდების შერჩევა და იზომერული ბენზო[b]ფურობენზიმიდაზოლების მიღების პრეპარატიული მეთოდების დამუშავება.

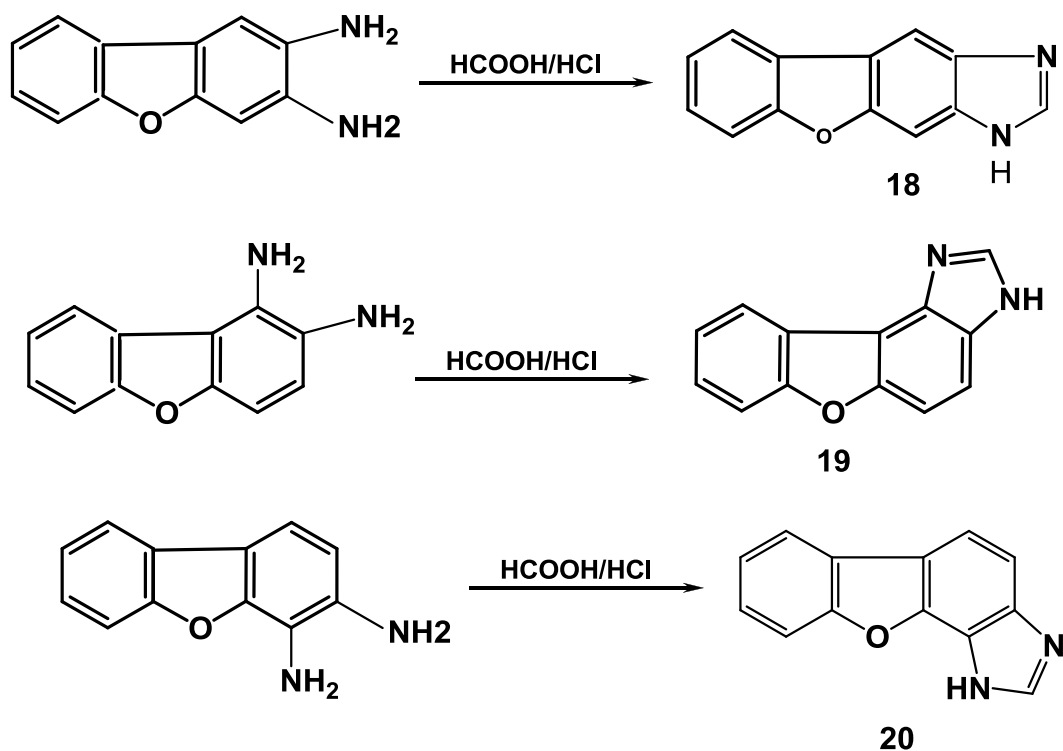
ბენზიმიდაზოლების მიღების სხვადასხვა მეთოდს შორის ფილიპის მიერ შემოთავაზებული მეთოდი კვლავ რჩება ერთ-ერთ ძირითად მეთოდად. ხორციელდებოდა მიღების ახალი მეთოდების მოძიების ცდები, როგორც არის 1,5-დიაირილტეტრაზოლების და 1,2,4-ოქსადიაზოლონების თერმული დაშლა ან N-არილ-N-ოქსიამიდინების გადაჯგუფება, მაგრამ აღნიშნულმა მეთოდებმა ვერ შეიძინა პრეპარატიული მნიშვნელობა.

ბენზიმიდაზოლების მიღების მეთოდებს შორის ჩვენს მიერ, როგორც პრეპარატიულად უფრო მოსახერხებელი, შერჩეულ იქნა დიაამინოდბენზოფურანების კარბონმჟავებთან კონდენსაციის რეაქცია. ამ გადაწყვეტილების სასარგებლოდ გათვალისწინებულ იქნა ის გარემოებაც, რომ აღნიშნული გზით შესაძლებელია, როგორც ჩაუნაცვლებელი ბენზიმიდაზოლების (ჭიანჭველმჟავასთან კონდენსაციის შემთხვევაში), ასევე 2-ჩანაცვლებული ბენზიმიდაზოლების მიღება.

ზოგადად ბენზიმიდაზოლის მიღება ო-დიფენილამინისა და ჭიანჭველმჟავას კონდენსაციით საკმაოდ იოლად მიმდინარეობს. ხუთი დღის შემდეგ ფიზიოლოგიურის მსგავს პირობებში (18°C, pH5,0) ბენზიმიდაზოლის

გამოსავალი შეადგენს 83%. 100-110°C ტემპერატურაზე ეს დრო მცირდება 2 საათამდე.

ჩვენს შემთხვევაში მიღებული 1,2-; 2,3- და 3,4- დიამინებიდან ჭიანჭველმუჟავასთან რეაქციის შედეგად მარილმუჟავას კატალიზური რაოდენობის თანობისას მიღებულ იქნა 3H-ბენზო[b]ფურო[3,2-*f*]ბენზიმიდაზოლი (18), 3H-ბენზო[b]ფურო[3,2-*e*]ბენზიმიდაზოლი (19), და 1H-ბენზო[b]ფურო[3,2-*g*]ბენზიმიდაზოლი (20) შემდეგი სქემის მიხედვით:



#### სქემა 4. იზომერული ბენზო[b]ფურობენზიმიდაზოლების მიღება

სინთეზირებული ნაერთები მიიღებოდა შესაბამისი დიამინების დუღილით ჭიანჭველმუჟავასთან მარილმუჟავას კატალიზური რაოდენობის დამატებით 1,5-2 საათის განმავლობაში. სარეაქციო მასის შემდგომი შეტუტიანებით 20%-იანი NH<sub>4</sub>OH-ის ხსნარის მეშვეობით ამიაკის სუსტი სუნის გაჩენამდე, წარმოიქმნებოდა ნალექი. ნალექის გადაფილტვრის, გარეცხვისა და გაშრობის შემდეგ ვღებულობდით შესაბამისი ბენზო[b]ფურობენზიმიდაზოლებს. გამოსავლიანობა 83%-85% ფარგლებში

მერყეობს. ბენზოლიდან გადაკრისტალების შემდეგ გამოსავალი შესაბამისად შეადგენს 75-78%.

მიღებული ბენზოფურობენზიმიდაზოლების აღნაგობა დადგენილი იქნა ი<sup>1</sup>H, უი და <sup>1</sup>H-ბმრ სპექტროსკოპიის მონაცემებით.

ნაერთების (18-20) უი სპექტრში შთანთქმის მოკლელტალღოვანი ზოლი 244 (18), 249 (19) და 248 ნმ (20) მიეკუთვნება მოლეკულის იმიდაზოლის ბირთვში ლოკალიზებულ ელექტრონულ გადასვლებს, ხოლო გრძელტალღოვანი შთანთქმები დაკავშირებულია კონდენსირებული ბენზოლისა და ჰეტეროციკლური ციკლის ურთიერთქმედებასთან.

(18-20) ნაერთების ი<sup>1</sup>H სპექტრში დაიკვირვება NH ჯგუფის შთანთქმის ზოლი შესაბამისად 3470 (18); 3475 (19) და 3440 (20) სმ<sup>-1</sup> უბანში, იმიდაზოლის ბირთვისათვის დამახასიათებელი პიკები 1619 (18), 1615 (20) და 1610 (20) სმ<sup>-1</sup> უბანში, არომატული C-C და C-N ბმებისათვის დამახასიათებელი პიკების სერია 1500-1600 სმ<sup>-1</sup> უბანში და შთანთქმის ზოლები 2800-3100 სმ<sup>-1</sup> უბანში, რაც სავარაუდოდ მოლეკულათშორისი წყალბადური ბმების >N<sup>+</sup>-N-H ვალენტური რხევებით უნდა იყოს გამოწვეული.

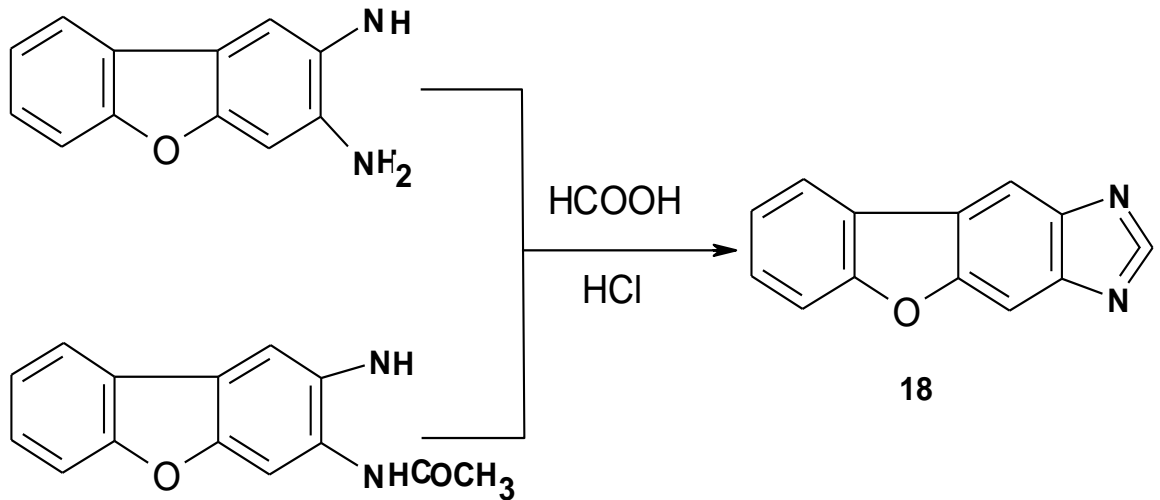
18 ნაერთის <sup>1</sup>H-ბმრ სპექტრში სპინ-სპინური ურთიერთქმედების კონსტანტის მნიშვნელობა  $J_{4,10}=0,62$  ჰც, რაც ხაზოვანი აღნაგობის სტრუქტურისთვისაა დამახასიათებელი და ასევე 4 და 10 პროტონების სიგნალების არსებობა ადასტურებს მის აღნაგობას.

19 ნაერთის პმრ სპექტრში ორთო პროტონებისათვის დამახასიათებელი სპინ-სპინური ურთიერთქმედების კონსტანტის მნიშვნელობა  $J_{4,5}=8,52$  ჰც, რაც ანგულარული აღნაგობის სტრუქტურისთვისაა დამახასიათებელი და ასევე 4 და 5 პროტონების სიგნალების არსებობა ადასტურებს მის აღნაგობას.

21 ნაერთის პმრ სპექტრში არსებული  $J_{\text{ორთო}}=8,87$  ჰც და 4 და 5 პროტონების სიგნალები ადასტურებს მის აღნაგობას.

ჩვენს მიერ ჩატარებულ იქნა 2,3-დიამინოდიბენზოფურანის (7) და მისი მონოაცილ წარმოებულის ციკლიზაცია ჭიანჭველმუავას გამოყენებით მარილმუავას კატალიზური რაოდენობის თანაობისას. მარილმუავას კატალიზური რაოდენობის დამატების გარეშე რეაქცია არ წავიდა, (ასეთ შემთხვევაში საჭიროა რეაქციის ჩატარება წნევის ქვეშ შელღობილ

ამჟღადში). ორივე რეაქციის შედეგად მიიღებოდა 3H-ბენზო[b]ფურო[3,2-*f*]ბენზიმიდაზოლი (18), რაც დადასტურებულ იქნა 1H-ბმრ სპექტროსკოპიის მონაცემებით.



**სქემა 5. 3H-ბენზო[b]ფურო[3,2-*f*]ბენზიმიდაზოლის (18) მიღება**

### ბენზიმიდაზოლბენზოფურანების წარმოებულების მიღება

ბენზოფურობენზიმიდაზოლების წარმოებულები პირობითად შეიძლება ორ ჯგუფად დავეყოთ: წარმოებულები, რომლებიც მიიღება დიბენზოფურანიდან ბენზიმიდაზოლის ციკლის შეკვრის დროს სხვადასხვა მაციკლირებელი აგენტების გამოყენებისას და წარმოებულები, რომლებიც მიიღება ბენზოფურობენზიმიდაზოლებზე ზემოქმედების შედეგად.

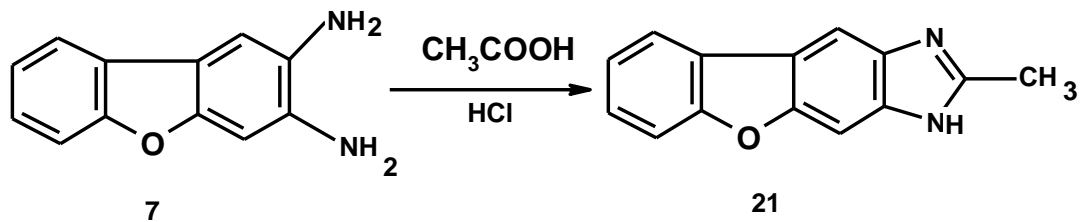
ციკლის შეკვრით განსაკუთრებით მოსახერხებელია ბენზიმიდაზოლების მიღება ჩამნაცვლებლით მე-2 მდგომარეობაში.

### წარმოებულები ციკლის შეკვრით

ცნობილია, რომ ო-ფენილენდიამინი საკმაოდ იოლად შედის რეაქციაში ცხიმოვან, არომატულ-ცხიმოვან, არომატულ მჟავებთან, ალდეჰიდებთან, რაც საკმაოდ კარგ წინაპირობას ქმნის მრავალრიცხოვანი, მათ შორის ბიოლოგიურად აქტიური წარმოებულების მისაღებად.

ციკლის შეკვრის დროს წარმოებულების მისაღებად ჩვენს მიერ შერჩეულ იქნა 2,3-დიამინოდიბენზოფურანი, როგორც პრეპარატიულად ყველაზე ხელმისაწვდომი. ამასთან ერთად გავითვალისწინეთ ის გარემოება, რომ ჩვენს ლაბორატორიაში დაგროვილი გამოცდილების გათვალისწინებით, ტეტრაციკლური კონდენსირებული სისტემებიდან ყველაზე მეტ ბიოლოგიურ აქტიურობას ამჟღავნებდნენ ტრიციკლურ ნაერთთან საზოგადოებრივად ანელირებული ჰეტეროციკლები.

2-მეთილწარმოებულის მიღების მიზნით ვახდენდით 2,3-დიამინოდიბენზოფურანის ციკლიზაციას ძმარმუავას მეშვეობით. რეაქცია მიმდინარეობდა ჩაუნაცვლებელი 3H-ბენზო[b]ფურო[3,2-f]ბენზიმიდაზოლის მიღების ანალოგიურ პირობებში მარილმუავას კატალიზური რაოდენობის თანაობისას. ჩვენს მიერ მიღებულ და დახასიათებულ იქნა 2-მეთილ-3H-ბენზო[b]ფურო[3,2-f]ბენზიმიდაზოლი 21.



სქემა 6. 2-მეთილ-3H-ბენზო[b]ფურო[3,2-f]ბენზიმიდაზოლის (22) მიღება.

მიღებული ნაერთი შესწავლილ იქნა იწ, უი და პმრ სპექტროსკოპიის მიხედვით. ნაერთ 21-ის იწ სპექტრში გარდა (NH) 3468 სმ<sup>-1</sup> ჯგუფის და იმიდაზოლის ბირთვის 1619 სმ<sup>-1</sup> დამახასიათებელი შთანთქმის ზოლებისა, არის აგრეთვე CH<sub>3</sub> ჯგუფის სავალენტო რხევებით გამოწვეული შთანთქმის ზოლი 2850 სმ<sup>-1</sup> უბანში.

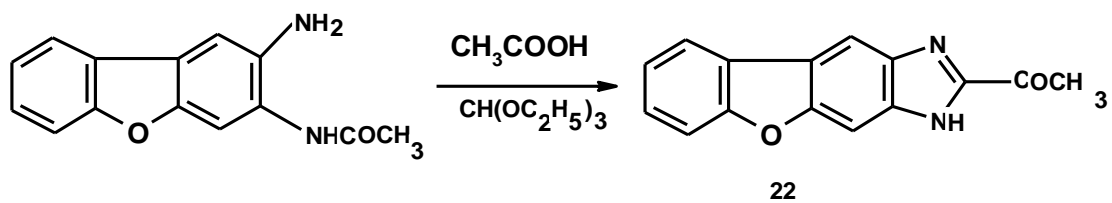
ნაერთ 21-ის მას-სპექტრში დაიკვირვება მოლეკულური იონის ინტენსიური პიკი [M]<sup>+</sup>222, ხოლო შემდგომი ფრაგმენტაცია არ ეწინააღმდეგება შემოთავაზებულ სტრუქტურას.

21 ნაერთის <sup>1</sup>H-ბმრ სპექტრში C<sub>2</sub> ატომთან მდებარე პროტონის სიგნალის არარსებობა და CH<sub>3</sub> ჯგუფის პროტონებისათვის დამახასიათებელი სინგლეტის არსებობა ადასტურებს ჩანაცვლებას მე-2 მდგომარეობაში.

ჩვენს ლაბორატორიაში შესრულებული ადრინდელ ნაშრომში, ნაჩვენები იყო 1-ამინო-2-ამინოაცილიდიბენზოთიოფენის ციკლიზაციის

საინტერესო რეაქცია ჭიანჭველმუცავასთან ორთოჭიანჭველმუცავა ეთერის თანაობისას. მაშინ, როდესაც დიამინის ჭიანჭველმუცავასთან ციკლიზაციისას ორთოჭიანჭველმუცავა ეთერის გარეშე მხოლოდ ჩაუნაცვლებელი ციკლი წარმოიქმნებოდა, ამ შემთხვევაში რეაქციას, მიუხედავად 2-აცეტილ-წარმოებულის წარმოქმნამდე. აღნიშნული იყო ის გარემოება, რომ ბენზიმიდაზოლის რიგში 2-აცეტილწარმოებულების მიღების მსგავსი მეთოდი აქამდე ლიტერატურაში აღწერილი არ იყო. 2-აცეტილბენზიმიდაზოლს 2-(1-ჰიდროქსიეთილ)ბენზიმიდაზოლის ან ქრომის ანჰიდრიდით ან მანგანუმის ორჟანგით დაჟანგვის შედეგად დებულობდნენ. ასევე მიიღებოდა ბენზიმიდაზოლ-2-სულფომუცავაში სულფოჯგუფის აცეტილის რადიკალით ჩანაცვლების შედეგად.

ჩვენთვის მნიშვნელოვანი იყო აღნიშნული რეაქციის ჩატარება 2-ამინო-3-ამინოაცილ-დიბენზო[b]ფურანისათვის, რათა დავრწმუნებულყავით, რომ საქმე გვექონდა კანონზომიერებასთან და არა გამონაკლისთან. რეაქციის ჩატარების შედეგად ცალსახად წარმოიქმნებოდა 2-აცეტილ-3H-ბენზო[b]ფურო[3,2-f]ბენზიმიდაზოლი.



სქემა 7. 2-აცეტილ-3H-ბენზო[b]ფურო[3,2-f]ბენზიმიდაზოლის (22) მიღება

22 ნაერთის აღნაგობა დადასტურებულია იწ, და პირ სპექტროსკოპიის მონაცემებით. ნაერთის იწ სპექტრში დაკვირვება C=O ჯგუფისათვის დამახასიათებელი სიგნალი 1630 სმ<sup>-1</sup> და NH ჯგუფის სიგნალი 3430 სმ<sup>-1</sup> უბნებში.

ნაერთ 22 <sup>1</sup>H-ბმრ სპექტრში COCH<sub>3</sub> ჯგუფის სიგნალი (2,64მ.წ. სინგლეტი), აზოლური CH სიგნალის არარსებობა და J<sub>ორთო</sub> = 8,0 ჰც ადასტურებს ნაერთის აღნაგობას.

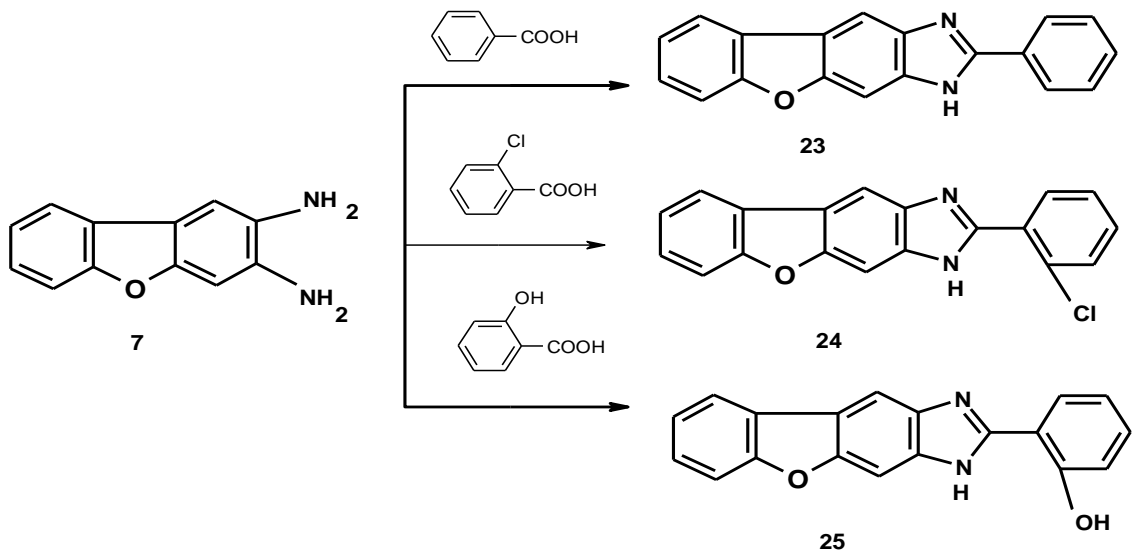
მოსალოდნელი ბიოლოგიური აქტიურობის მქონე წარმოებულის მიღების მიზნით ჩვენ მიერ ჩატარებულ იქნა იქნა ციკლიზაციის რეაქციები სხვადასხვა მაციკლირებელ აგენტთან. სტრატეგია მდგომარეობდა უკვე



ცნობილი ბიოლოგიური აქტიურობის მქონე ნაერთების მსგავსი სტრუქტურების შექმნაში. ნაწილი ამ ნაერთებისა დანერგილია სამედიცინო პრაქტიკაში. ნაწილს კი მკვებურად გამოხატული ბიოლოგიური აქტიურობა გააჩნია.

ფილიპსის რეაქციის პირობებში 2-ფენილბენზიმიდაზოლის მიღება არ ხერხდება, მიღება შესაძლებელია შეფლობილ ამპულებში 25% მარილმუჟავას თანაობისას, მაგრამ პოლიფოსფორმუჟავას, როგორც მადეჰიდრატირებელი საშუალების გამოყენებისას ბენზოისმუჟავისა და 2,3-დიამინოდიბენზოფურანის ციკლიზაცია საკმაოდ მაღალი გამოსავლით მიმდინარეობს (85-90%). დიამინს, ბენზომუჟავას და პფმ ვურევლით ერთმანეთს და მიღებულ პასტას ვაცხელებდით 200-220°C ტემპერატურაზე დაახლოებით სამი საათის განმავლობაში. შემდეგ მასის ვაცივებით და მორევის პირობებში ვასხამდით ცივ წყალში, მუშავდება 10% ნატრიუმის კარბონატის ხსნარით, ფილტრავთ, ირეცხება და შრება. შედეგად მიიღება 2-ფენილ-3H-ბენზო[b]ფურო[3,2-f]ბენზიმიდაზოლი (23).

ასევე პოლიფოსფორმუჟავას გამოყენებით 2,3-დიამინოდიბენზოფურანის ციკლიზაციით ორთო-ქლორბენზომუჟავასთან (85-87%) გამოსავლიანობით მივიღეთ 2-(ო-ქლორფენილ)- 3H-ბენზო[b]ფურო[3,2-f]ბენზიმიდაზოლი (24), სალიცილმუჟავასთან - 2-(ო-ოქსი-ფენილ)-3H-ბენზო-[b]-ფურო-[3,2-f]ბენზიმიდაზოლი (25) აღნიშნული ნაერთების მიღების სქემა შემდეგი სახით შეგვიძლია წარმოვიდგინოთ:



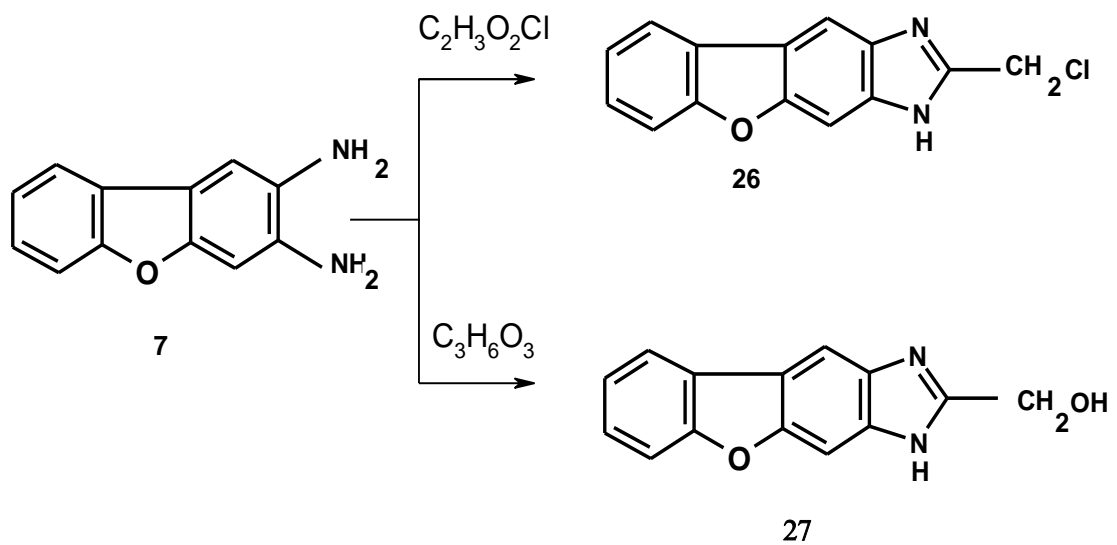
სქემა 8. 2-ფენილ-(23), 2-(ო-ქლორფენილ)-(24), 2-(ო-ოქსიფენილ)- 3H-ბენზო[b]ფურო[3,2-f]ბენზიმიდაზოლი (25) მიღება

მიღებული ნაერთების აღნაგობა დადასტურებულია იწ, და <sup>1</sup>H-ბმრ სპექტროსკოპიის მონაცემებით.

ნაერთების 23, 24, 25 იწ სპექტრში დაიკვირვება NH ჯგუფების შთანთქმის ზოლები შესაბამისად 3420 (23), 3380 (24) და 3425 (25) სმ<sup>-1</sup> უბანში, ფენოლური -OH ჯგუფის სიგნალი (25) ნაერთში 3490 სმ<sup>-1</sup> უბანში, ასევე სამივე ნაერთში არის ჩანაცვლებული ბენზოლის ბირთვის შთანთქმის ზოლები.

მონოქლორმარმუაქსთან 2,3-დიამინოდიბეზოფურანის (7) რეაგირებით წარმოიქმნება 2-ქლორმეთილ-3H-ბენზო[b]ფურო[3,2-f]ბენ-ზიმიდაზოლი (26), რომელიც თავის მხრივ საინტერესო ნაერთს წარმოადგენს შემდგომი გარდაქმნებისათვის [93-97]. 2,3-დიამინოდიბეზოფურანის გლიკოლის მუაქსთან რეაქციის შედეგად მიიღება 2-ჰიდროქსიმეთილ-3H-ბენზო- [b]ფურო[3,2-f]ბენზიმიდაზოლი(27). რეაქციები მიმდინარეობდა მარილმუაქს თანაობისას შესაბამისად 1-1,5 საათის განმავლობაში, შემდგომი შეტუტინებით 20%-იანი NH<sub>4</sub>OH-ის მეშვეობით. გაფილტვრის, გარეცხვის, გაშრობისა და სპირტიდან გადაკრისტალების შემდეგ გამოსავლიანობამ შეადგინა 75-80%.

რეაქციის სქემას შემდეგი სახე აქვს:



სქემა 9. 2-ქლორმეთილ- (26), 2-ჰიდროქსიმეთილ-3H-ბენზო[b]ფურო[3,2-f]ბენ-ზიმიდაზოლი (27) მიღება

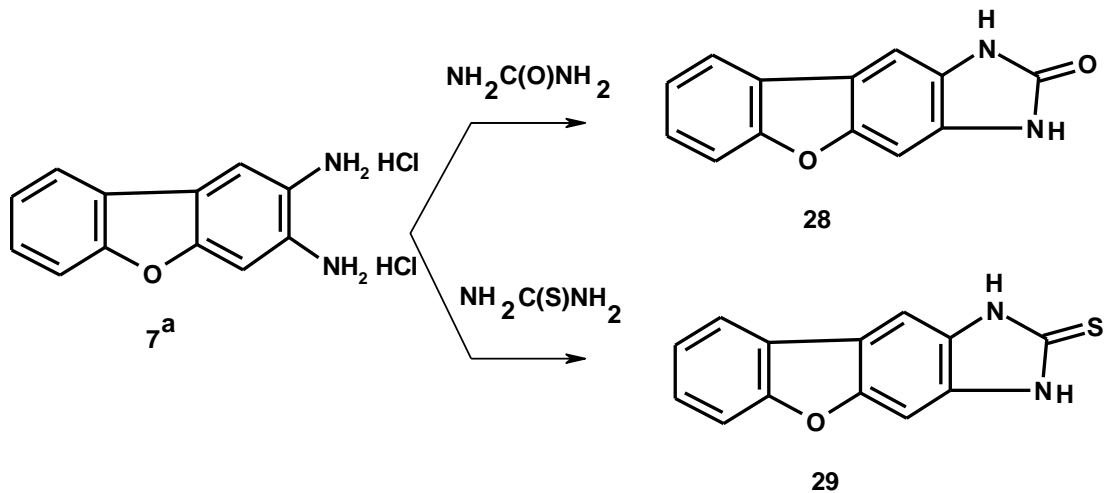
მიღებული ნაერთების აღნაგობა დადასტურებულია იწ, უი და პრ სპექტროსკოპიის მონაცემებით. ნაერთ 26-ის იწ სპექტრში დაკვირვება NH-ჯგუფის შთანთქმის ზოლი 3385 $\text{სმ}^{-1}$  და CH<sub>2</sub>-ჯგუფის საშუალო შთანთქმის ზოლი 1450  $\text{სმ}^{-1}$  უბანში. ნაერთის 27 იწ სპექტრში დაკვირვება NH-ჯგუფის შთანთქმის ზოლი 3410 $\text{სმ}^{-1}$  და OH ჯგუფის საშუალო შთანთქმის ზოლი 3640  $\text{სმ}^{-1}$  უბანში.

ნაერთ 27-ის მას-სპექტრში დაიკვირვება მოლეკულური იონის ინტენსივი პიკი [M]<sup>+</sup>226, ხოლო შემდგომი ფრაგმენტაცია არ ეწინააღმდეგება შემოთავაზებულ სტრუქტურას.

26-ე ნაერთის <sup>1</sup>H-ბმრ სპექტრში H-2 პროტონის სიგნალის არარსებობა და -CH<sub>2</sub> ჯგუფის პროტონების სიგნალის გაჩენა 4,90 მ.წ. უბანში ადასტურებს CH<sub>2</sub>Cl ჯგუფის მე-2 მდგომარებაში ჩანაცვლებას. (27) ნაერთში გარდა -CH<sub>2</sub> ჯგუფის პროტონების სიგნალისა და მე-2 პროტონის სიგნალის არ არსებობისა, დაიკვირვება ასევე OH- ჯგუფის პროტონის სიგნალი 6.82 მ.წ. უბანში.

როგორც ცნობილია, ქლორჰიდრატირებული ფენილენდიამინის შარდოვანასთან გაცხელების შედეგად წარმოიქმნება 2-ბენზიმიდაზოლონი. ჩვენს შემთხვევაში რეაქციას ვატარებდით 2-დიამინოდიბენზოფურანის ქლორჰიდრატის შარდოვანასთან შედგობით 150<sup>0</sup>C ტემპერატურაზე 1 საათის განმავლობაში. თავდაპირველად მასა ღლევა და შემდეგ კვლავ მყარდება. გაცივების შემდეგ ვაფხვიერებდით, ვხსნიდით ნატრიუმის ტუტის განზავებულ ხსნარში. შემდეგ ისევ ვფილტრავდით, ვამჟავებდით მარილმჟავას ხსნარით, ნალექს ვფილტრავდით და ვაშრობდით. გადაკრისტალების შემდეგ ვღებულობდით ბენზო[b]ფურო-[3,2-f]-ბენზიმიდაზოლონს (28). გამოსავლიანობა 88-90%.

ასევე ჩავატარეთ ანალოგიური რეაქცია თიოშარდოვანასთან იგივე პირობებში 1 საათის განმავლობაში, რის შედეგადაც 70% გამოსავლიანობით მივიღეთ ბენზო[b]ფურო-[3,2-f]-თიობენზიმიდაზოლონი (29). თავის მხრივ ორივე ნივთიერება საინტერესო ნახევარპროდუქტს წარმოადგენს შემდგომი გარდაქმნების ჩასატარებლად. რეაქციის სქემა შემდეგი სახით შეგვიძლია წარმოვადგინოთ:



სქემა 10. ბენზო[*b*]ფურო-*[3,2-*f*]*-ბენზიმიდაზოლონის (28) და ბენზო[*b*]ფურო-*[3,2-*f*]*-თიობენზიმიდაზოლონის (29) მიღება

28 და 29 ნაერთების იწ სპექტრში დაიკვირვება NH ჯგუფების სიგნალი 2400-3250 სმ<sup>-1</sup> უბანში, ამასთან ერთად (28) ნაერთის სპექტრში არის C=O ჯგუფის ვალენტური რხევებით გამოწვეული სიგნალი 1735 სმ<sup>-1</sup> უბანში, ხოლო (30) ნაერთის სპექტრში C=S ჯგუფის ვალენტური რხევებით გამოწვეული სიგნალი 1375 სმ<sup>-1</sup> უბანში.

28 და 29 ნაერთების <sup>1</sup>H-ბმრ სპექტრში ჩნდება H-1 პროტონის სიგნალი 9.75 (29) და 10.56 (30) სმ<sup>-1</sup> უბანში და არ დაიკვირვება მეორე პროტონის სიგნალი, რაც მეორე მდგომარეობაში C=O და C=S ჯგუფების (შესაბამისად) მდებარეობას ადასტურებს.

28 და 29 მას-სპექტრებში დაიკვირვება მოლეკულური იონის პიკი [M]<sup>+</sup>224 (28) და [M]<sup>+</sup>240 (29), ხოლო შემდგომი ფრაგმენტაცია არ ეწინააღმდეგება შემოთავაზებულ სტრუქტურას.

### 3H-ბენზო-*[b]*ფურო[3,2-*f*]-ბენზიმიდაზოლიდან მიღებული წარმოებულები

პირველ მდგომარეობაში ალკილური ჩამნაცვლებლების შეყვანის ყველაზე უფრო მოსახერხებელი მეთოდია ბენზიმიდაზოლების ალკილირება ტუტე გარემოში. მაალკილირებელ აგენტებად შეიძლება გამოყენებულ იქნან როგორც ჰალოიდური ალკილები, ასევე დიალკილსულფატები. [110-113].

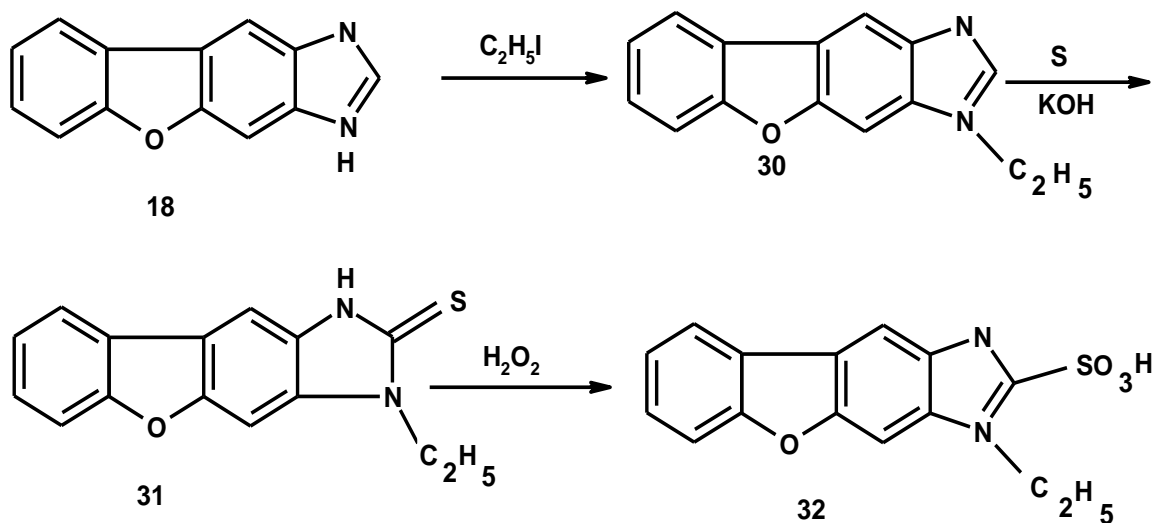
3H-ბენზო-*[b]*ფურო[3,2-*f*]-ბენზიმიდაზოლის ალკილირებისათვის მაალკირებელ აგენტად გამოყენებული გექონდა იოდიანი ეთილენი. რეაქციას ვატარებდით 30% კალიუმის ტუტის თანაობისას 2 საათის გან-

მაველობაში 30-40°C ტემპერატურაზე, რეაქციის შედეგად 80-85% გამოსავლით მიიღება 3-ეთილ-ბენზო-[b]ფურო[3,2-f]-ბენზიმიდაზოლი 30.

მიღებული ნაერთის შეღებობით გოგირდთან მიღებულ იქნა 3-ეთილ-ბენზო-[b]ფურო[3,2-f]-თიობენზიმიდაზოლონი (31). რეაქციას ვატარებდით მრგვალიძირა ცეცხლგამძლე კოლბაში 1 საათის განმავლობაში 260-270°C ტემპერატურაზე, ნაღვლბს ვხსნიდით 10%-იან კალიუმის ტუტის ხსნარში და ვლექავდით მარილმუყავს დამატებით. გამოსავლიანობა 90%.

მიღებული ნაერთის (31) წყალბადის ზეჟანგით დაჟანგვით მიღებულ იქნა 3-ეთილ-2-სულფომუჟავა-ბენზო-[b]ფურო[3,2-f]-ბენზიმიდაზოლი (32), რომელიც სულფოჯგუფის სხვადასხვა ნუკლეოფილური აგენტებით ჩანაცვლების სიადვილის გამო ხელსაყრელ შუალედურ პროდუქტს წარმოადგენს ბენზიმიდაზოლის რიგში ბიოლოგიურად აქტიური ნაერთების მისაღებად. რეაქციას ვატარებდით ტუტე არეში. ნატრიუმის ტუტის 20%-იან ხსნარში ვხსნიდით ნაერთ 31-ს, გაციების პირობებში წვეთ-წვეთობით ვუმატებდით 25%-იან წყალბადის ზეჟანგს ისე, რომ ტემპერატურა არ აწეულიყო 40°C-ზე ზევით და 4 საათის განმავლობაში მუდმივი მორევის პირობებში და ვტოვებდით მთელი ღამე. მეორე დღეს ნარევეს შევამუჟავებდით მარილმუყავს მეშვეობით. გამოყოფილ ნალექს ვფილტრავდით, ვრეცხავდით და ვაშრობდით, გამოსავლიანობა 70-80%

გარდაქმნების სქემა შემდეგი სახით შეიძლება წარმოვიდგინოთ:



სქემა 11. 3-ეთილ-ბენზო-[b]ფურო[3,2-f]-ბენზიმიდაზოლის (30)  
 3-ეთილ-ბენზო-[b]ფურო[3,2-f]-თიობენზიმიდაზოლონის (31),  
 3-ეთილ-2-სულფომუჟავა-ბენზო-[b]ფურო[3,2-f]-ბენზიმიდაზოლის (32)  
 მიღება

მიღებული ნაერთები დახასიათებულ იქნა იწ უი სპექტროსკოპიის მეშვეობით.

ნაერთ 30-ის იწ სპექტრში არ სჩანს NH ჯგუფის სავალენტო რხევებით გამოწვეული შთანთქმის ზოლი და დაიკვირვება  $\text{CH}_2$  და  $\text{CH}_3$  ჯგუფების სიგნალები  $1727 \text{ სმ}^{-1}$  და  $2854 \text{ სმ}^{-1}$  უბანში, ასევე C- N< ჯგუფის სიგნალი  $1454 \text{ სმ}^{-1}$  უბანში. ნაერთ 31 იწ სპექტრში  $\text{CH}_2$  და  $\text{CH}_3$  ჯგუფების შთანთქმის ზოლებთან ერთად დაიკვირვება NH ჯგუფის სუსტი შთანთქმის ზოლი  $1595 \text{ სმ}^{-1}$  უბანში, ასევე დაიკვირვება C=S ჯგუფის შთანთქმის ზოლი  $1375 \text{ სმ}^{-1}$  უბანში. ნაერთ 32-ის იწ სპექტრში არის NH ჯგუფის შთანთქმის ზოლი  $3330 \text{ სმ}^{-1}$  უბანში.

ბენზოფურობენზიმიდაზოლონების რიგში ახალი, ბიოლოგიურად საინტერესო წარმოებულების მიღების მიზნით ვატარებდით მანიხის რეაქციას.

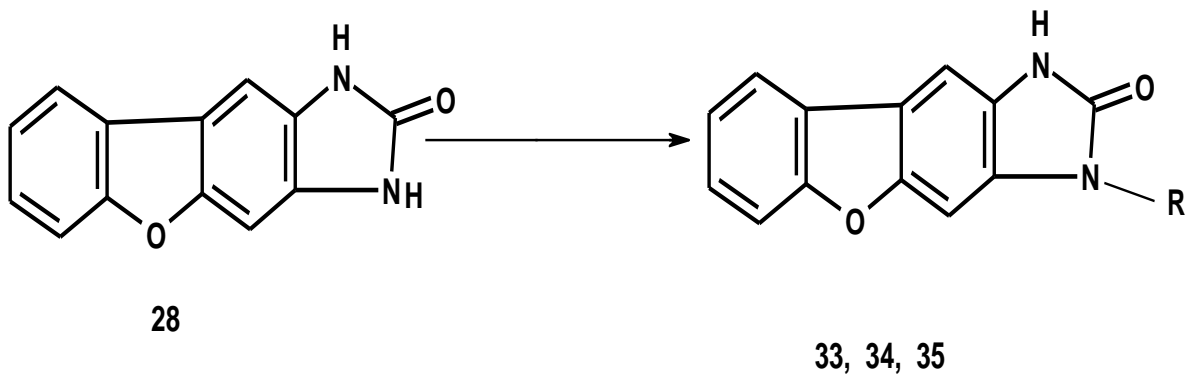
ბენზიმიდაზოლონი საკმაოდ იოლად შედის მანიხის რეაქციაში. მანიხის რეაქცია ერთ-ერთ ყველაზე კარგად შეწავლილ ელექტროფილურ ჩანაცვლების რეაქციას წარმოადგენს, რომლის არსიც მოძრავი წყალბადის ატომების მქონე ნაერთების N-ჩანაცვლებული ამინოკომპონენტებით ამონოალკილირებაში მდგომარეობს. რეაქციის პროდუქტები შეიძლება გამოყენებულ იქნეს არა მარტო როგორც საწყისი პროდუქტები მრავალი ბიოლოგიურად აქტიური ნაერთის მისაღებად, არამედ ხშირ შემთხვევაში თვითონ ახასიათებთ მაღალი ბიოლოგიური აქტიურობა.

ჩვენ შევეცადეთ მანიხის რეაქცია ჩაგვეტარებინა ბენზო[b]ფურო-[3,2-f]-ბენზიმიდაზოლონის დიეთილამინთან, მორფოლინთან და პიპერაზინთან ურთიერთქმედებით.

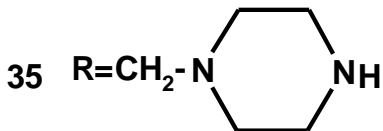
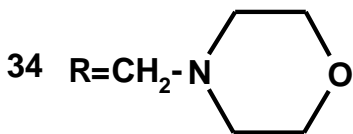
მნიშვნელოვანია ამინოკომპონენტის და ბენზიმიდაზოლონის თანაფარდობის დაცვა, რათა ჩანაცვლება არ მოხდეს ბენზიმიდაზოლონის ორივე NH- ჯგუფთან, რაც შემდგომში გააძნელებდა ნაერთების ინდივიდუალური სახით გამოყოფას. მიუხედავად ამისა რეაქციის შედეგად კვალის სახით მაინც წარმოიქმნებოდა მეორე ნაერთიც, რაც სავარაუდოდ დიჩანაცვლებული წამოებული უნდა ყოფილიყო. სამწუხაროდ მისი გამოყოფა და დახასიათება სიმცირის გამო ვერ შევძელით.

პირველ შემთხვევაში გაცივებულ დიეთილამინის წყალხსნარს წვეთ-წვეთობით ემატება ცინულოვან ძმარმუავა, 40%-იან ფორმალინი და

ბენზიმიდაზოლონი. სარეაქციო მასას ვურევთ 0,5 სთ-ის განმავლობაში 30°C ტემპერატურაზე, ემატება წყალი, ატუტიანებენ 10%-იანი ნატრიუმის ტუტის მეშვეობით. გამოყოფილ ნალექს ფილტრავენ, რეცხავენ წყლით და აშრობენ. შედეგად დებულობენ 3-(N,N-დიეთილამინოეთილ)-ბენზო[b]ფურო- [3,2-f]-ბენზიმიდაზოლონს, გამოსავლიანობა 82-85%. ანალოგიურ პირობებში ბენზო[b]ფურო-[3,2-f]-ბენზიმიდაზოლონიდან მორფოლინთან და პიპერაზინთან ურთიერთქმედების შედეგად მიღებულ იქნა 3-(N-მორფოლინო)- ბენზო[b]ფურო[3,2-f]-ბენზიმიდაზოლონი 85%-იანი გამოსავლიანობით და 3-(N-პიპერაზინო)-ბენზო-[b]ფურო-[3,2-f]-ბენზიმიდა- ზოლონი 87%-იანი გამოსავლიანობით. რეაქციის სქემა შემდეგი სახით შეიძლება წარმოვიდგინოთ:



33.  $R=CH_2N(CH_2CH_3)_2$



სქემა 12. 3-(N,N-დიეთილამინოეთილ)- (33), 3-(N-მორფოლინო)-(34), 3-(N-პიპერაზინო)-ბენზო[b]ფურო-[3,2-f]-ბენზიმიდაზოლონის მიღება. (35)

მიღებული ნაერთების იწ სპექტრში დაიკვირვება NH –ჯგუფის სავალენტო რხევების სუსტი შთანთქმის ზოლი შესაბამისად 1540 (33), 1530 (34) და 1535 და 1600 (35)  $\text{სმ}^{-1}$  უბანში. ამავე დროს ჩნდება C-N< ჯგუფის დამახასიათებელი შთანთქმის ზოლები შესაბამისად 1460 (33), 1465 (34) და 1465 (35)  $\text{სმ}^{-1}$  უბანში და პიპერიდინის, მორფოლინისა და ეთილის ჯგუფებისათვის დამახასიათებელი სავალენტო რხევების შთანთქმის ზოლები.

ნაერთების 33, 34, 35  $^1\text{H}$ -ბმრ სპექტრებში 3H-პროტონის სიგნალის არარსებობა, 1H-პროტონის სიგნალი 10,082 (33), 10,082 (34) და 10,082(35) მ.წ. უბანში და მორფოლინისა და პიპერაზინის  $\text{CH}_2$  ჯგუფების სიგნალები ადასტურებენ მიღებული ნაერთების აღნაგობას.



## დასკვნა

1. შესაბამისი 1,2-, 2,3-, 3,4- დიამინოდობენზოფურანებიდან განხორციელებულია ბენზიმიდაზოლ და ბენზოფურანის შემცველი ახალი ტეტრაციკლური კონდენსირებული ჰეტეროციკლური სისტემების სინთეზი - მიღებულია 3H-ბენზო[b]ფურო[3,2-f]ბენზიმიდაზოლი, 3H-ბენზო[b]ფურო[3,2-e]ბენზიმიდაზოლი და 1H-ბენზო[b]ფურო[3,2-g]ბენზიმიდაზოლი;
2. დადგენილია, რომ როგორც 2,3-დიამინოდობენზოფურანის, ასევე მისი მონოაცილწარმოებულის ციკლიზაციისას ჭიანჭველმუავას გამოყენებით მარილმუავას კატალიზური რაოდენობის თანაობისას ცალსახად მიიღება 3H-ბენზო[b]ფურო[3,2-f]ბენზიმიდაზოლი;
3. 2-ამინო-3-ამინოაცილ-დობენზო[b]ფურანის ციკლიზაციით ჭიანჭველ-მუავასთან ორთოჭიანჭველმუავა ეთერის თანაობისას წარმოიქმნება 2-აცეტილ-3H-ბენზო[b]ფურო[3,2-f]ბენზიმიდაზოლი. აღნიშნულმა რეაქციამ დაასტურა ახალი მეთოდის შემუშავება;
4. 2,3-დიამინოდობენზოფურანის ძმარმუავასთან ურთიერთქმედების შედეგად მიღებულ იქნა 2-მეთილ-3H-ბენზო[b]ფურო[3,2-f]ბენზიმიდაზოლი;
5. 2,3-დიამინოდობენზოფურანის ციკლიზაციით ბენზოისმუავასა, ო-ქლორბენზოის მუავასა და სალიცილის მუავასთან პოლიფოსფორმუავას გამოყენებით მიღებულ იქნა 2-ფენილ-3H-ბენზო[b]ფურო[3,2-f]ბენზიმიდაზოლი, 2-(ო-ქლორ-ფენილ)-3H-ბენზო[b]ფურო[3,2-f]ბენზიმიდაზოლი, 2-(ო-ოქსი-ფენილ)- 3H-ბენზო[b]ფურო[3,2-f]ბენზიმიდაზოლი;
6. 2,3-დიამინოდობენზოფურანის რეაგირებით მონოქლორძმარმუავასთან და გლიკოლის მუავასთან მიღებულ იქნა 2-ქლორმეთილ-3H-ბენზო[b]ფურო[3,2-f]ბენზიმიდაზოლი და 2-ჰიდროქსიმეთილ-3H-ბენზო[b]ფურო[3,2-f]ბენზიმიდაზოლი;
7. 2,3-დიამინოდობენზოფურანის ქლორჰიდრატის შარდოვანასთან და თიოშარდოვანასთან შელღობით მივიღეთ ბენზო[b]ფურო-[3,2-f]-ბენზიმიდაზოლონი და ბენზო[b]ფურო-[3,2-f]-თიობენზიმიდაზოლონი;
8. 3H-ბენზო[b]ფურო[3,2-f]ბენზიმიდაზოლის ალკილირებით, პროდუქტის შელღობით გოგირდთან და შემდგომი დაჟანგვით წყალბადის ზეჟანგის მეშვეობით მიღებულ იქნა: 3-ეთილ-ბენზო-[b]ფურო[3,2-f]-ბენზიმიდაზოლი, 3-ეთილ-ბენზო-[b]ფურო[3,2-f]-თიობენზიმიდაზოლონი, 3-ეთილ-2-სულფომუავა-ბენზო-[b]ფურო[3,2-f]-ბენზიმიდაზოლი;

9. ბენზო[ხ]ფურო-[3,2-f]-ბენზიმიდაზოლონიდან მანიხის რეაქციის პირობებში დიეთილამინთან, მორფოლინთან და პიპერაზინთან ურთიერთქმედების შედეგად შესაბამისად მიღებულ იქნა 3-(N,N-დიეთილამინოეთილ)-ბენზო[ხ]ფურო-[3,2-f]-ბენზიმიდაზოლონი 3-(N-მორფოლინო)- ბენზო[ხ]ფურო-[3,2-f]-ბენზიმიდაზოლონი და 3-(N-პიპერაზინო) ბენზო[ხ]ფურო-[3,2-f]-ბენზიმიდაზოლონი;
10. მიღებულია მთლიანობაში ცხრამეტი ახალი ნაერთი, მათ შორის სამი ფუქემდებლური კონდენსირებული ტეტრაციკლური სისტემა. დამუშავებულია მიღებული ნაერთების მიღების პრეპარატიული მეთოდები საკმაოდ მაღალი გამოსავლიანობით;
11. მიღებული ნაერთები შესწავლილ იქნა ინფრაწითელი, ულტრაისფერი და ბირთვულ-მაგნიტური რეზონანსის სპექტროსკოპიითა და ქრომატომასპექტრომეტრის საშუალებით, ასევე გადაცემულნი არიან ბიოლოგიურ აქტიურობაზე შესასწავლად;

დისერტაციის ძირითადი შედეგები გამოქვეყნებულია შემდეგ შრომებში:

1. 3H-benzo(b)furobenzimidazole and its derivatives. M. Maisuradze, N. Gaxokidze, S. Tsqvitaia. Georgia Chemical Journal. 2012. №1.
2. ბენზო[b]ფურო-[3,2-f]-ბენზიმიდაზოლონიდან მანიხის რეაქციით მიღებული ზოგიერთი წარმოებული. მამუკა მაისურაძე, ნანა გახოკიძე, სოფიო ცქვიტაია. სტუ-ს შრომები. 2012. №2.
3. Some new derivatives of 3H-benzo(b)furo(3,2-f)-benzimidazole with expected biological activity. M. Maisuradze, N. Gaxokidze, S. Tsqvitaia. Journal of Chemistry and Chemical Engineering. 2012. №5.

## ABSTRACT

The substances, that contain heterocyclic fragments, are the most numerous among the pharmaceuticals (medicines), more than 60%. By selling rating they are among the first 25 medicines. In 2000 it was 72%.

The subject of our research were benzofurobenzimidazoles, which have in structure furan and imidazole fragments in one molecule.

In the research one of the bicyclic systems is benzimidazole. The chemistry of imidazole is the interest of pharmacologists and chemists as it was discovered, that this quite simple cyclic system especially its derivatives are characterized with variety of physiological activity. The most important substance of imidazole derivatives is antibiotic Azomicin (2-nitroimidazole) and aminoacid – isohistidine. 4,5-dimethylimidazole, Imidazole-4aldehyde, 4-chlorimidazole, 4-aminomethylimidazole and N-substituted 4-aminomethylimidazoles cause narrowing of blood-vessels, increasing arterial blood pressure.

The structure of vitamin B<sub>12</sub> contains as a fragment, 5,6-dimethylbenzimidazole.

Benzimidazole reduces the grow of some fungi and bacteria.

Benzimidazole derivatives hamper the grow of virus in tissues. Alkil-substituted benzimidazoles inhibit the grow of influenza virus (strain Li). 2-alkilaminomethyl and 2-dialkilaminomethylbenzimidazoles have got the local anesthetic activity. They also have got analgetic activity, which is caused by the nature and length of alkil-substitute.

Imidazole nucleus is often met in synthetic medicines and biogenic substances. Unsubstituted imidazole inhibits ferment thromboxane, that leads to the increase of prostacycline concentration and finally to the coagulation of blood. Histamine is a biogenic amine and has the activity of neuromediator in human organism. Histamine dihydrochloride is used for the treatment of polyarthritus, rheumatism and allergic diseases. Imidazole derivative Dazoxibene is characterized with high antithromb activity. In medical practice 5-nitroimidazole derivatives are used for the treatment of trichomonasa. Among them are important anti-parasite agents Metronidasole and Thinidasole. For the treatment of glaucoma, to regulate inner eye pressure, over half a century alkaloid pilocarpine is used. It contains both furan and imidazole cycles.

The second bicyclic system was benzofuran. There are vitamin C, group of antibacterial nitrofurans and modern, widely used anti-ulcer medicines among the pharmacologically active furan derivatives. Vitamin C at first was known as the medicine, for the treatment of scarvy. Lately was discovered, that it strengthens the organism against

infections and cold (influenza). It's also known, that water-soluble vitamin C acts as antioxidant, as it performs desactivation of free radicals.

5-nitroazamethino derivatives of furan form pharmacophoral block of antibacterial medicines. They are effective against gram-positive and gram-negative bacteria and are used for the treatment of bacterial dysentery, typhus, purulent inflammatory processes.

At the end of XX century in the world pharmaceutical market by selling rating at the first place was anti-ulcer medicine Ranitidine, which is furan derivative. There is also important medicines of this class - Cimetidine, where we have imidazole fragment instead of furan fragment. In the article, from 1,2-; 2,3-; and 3,4- diaminodibenzofuranes using the modified Phillips reaction are obtained new heterocyclic systems 3H-benzo[b]furo[3,2-f]benzimidazole, 3H-benzo[b]furo[3,2-e]benzimidazole and 1H-benzo[b]furo[3,2-g]benzimidazole.

Spectral data are studied with the help of  $^1\text{H}$ -BMR, IR and UV spectroscopy.

From obtained heterocyclic systems for getting derivatives the most available 2,3-diaminodibenzofuran and its derivative 3H-benzo[b]furo[3,2-f]benzimidazole.

From 2,3-diaminobenzofuran is obtained 2-methyl-3H-benz[b]furo[3,2-f]benzimidazole, 2-acetil-3H-benzo[b]furo[3,2-f]benzimidazole, 2-phenil-3H-benzo[b]furo[3,2-f]benzimidazole.

From the cyclisation of 2,3-diaminodibnzofuran with benzoic acid, o-chlorobenzoic acid salicylic acid in the presence of polyphosphoric acid, was obtained 2-phenil-3H-benzo[b]furo[3,2-f]benzimidazole, 2-(o-qlor-phenil)-3H-benzo[b]furo[3,2-f]benzimidazole, 2-(o-oxi-phenil)-3H-benzo[b]furo[3,2-f]benzimidazole.

From Benzo[b]furo[3,2-f]benzimidazole in conditions Manich reaction with diethylamine, morpholine and piperazine respectively are obtained 3-(N,N-diethylaminoethyl)-benzo[b]furo-[3,2-f]-benzimidazolone and 3-(N-piperazino)-benzo[b]furo-[3,2-f]-benzimidazolone.

All obtained derivatives with initial heterocyclic systems are passed for research of biological activity.