

საქართველოს ტექნიკური უნივერსიტეტი

ხელნაწერის უფლებით

ელენე კალანდია

იმიდაზოლ-, ტრიაზოლ- და თიოფენშემცველი
პენტაციკლური ჰეტეროციკლური სისტემებისა და მათი
წარმოებულების სინთეზი

სადოქტორო პროგრამა - ქიმია
შიფრი - 0503

დოქტორის აკადემიური ხარისხის მოსაპოვებლად
წარდგენილი დისერტაციის

ავტორეფერატი

თბილისი,

2017 წ.

სამუშაო შესრულებულია საქართველოს ტექნიკური უნივერსიტეტის
ქიმიური ტექნოლოგიისა და მეტალურგიის ფაკულტეტის
ქიმიური და ბიოლოგიური ტექნოლოგიების დეპარტამენტში

სამეცნიერო ხელმძღვანელი: _____ პროფ. მამუკა მაისურაძე

რეცენზენტები: _____

დაცვა შედგება 2017 წლის "24" თებერვალს, ---- საათზე
საქართველოს ტექნიკური უნივერსიტეტის ქიმიური ტექნოლოგიისა
და მეტალურგიის ფაკულტეტის სადისერტაციო კოლეგიის
სხდომაზე, კორპუსი II , აუდიტორია -----
მისამართი ; 0175, თბილისი, კოსტავას 69

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

სადისერტაციო საბჭოს მდივანი -----

ნაშრომის ზოგადი დახასიათება

თემის აქტუალობა: მსოფლიო სამედიცინო პრაქტიკა ადასტურებს, რომ მიკროორგანიზმები და ვირუსები სულ უფრო სახიფათო ხდება ადამიანისათვის. ყველა ინფექციური დაავადების, მათი რიცხვი კი 1000 აღემატება, საწინააღმდეგო ვაქცინის შექმნა შეუძლებელია. ზოგიერთ მათგანს პერიოდული ან მუდმივი პლანეტარული გავრცელება და ასეულობით მილიონი ადამიანის დასნებოვნება ახასიათებს. დღეს ინფექციური პროცესების გამომწვევ პათოგენურ და პირობითად პათოგენურ მიკროორგანიზმების შტამების უზარმაზარ რაოდენობას ახასიათებს როგორც გენეტიკური, ასევე შექმნილი რეზისტენტობა ამიტომ მიკრობების საწინააღმდეგო პრეპარატები პერიოდულად იცვლება.

ახალი სამკურნალო საშუალებების ძიების ერთ-ერთ ძირითად მიმართულებას წარმოადგენს ბიოლოგიურად აქტიური ნაერთების სინთეზი ჰეტეროციკლური ნაერთების ბაზაზე. ნივთიერებები, რომლებიც ჰეტეროციკლურ ფრაგმენტებს შეიცავს, რაოდენობრივად პირველ ადგილს იკავებს სამკურნალო პრეპარატების არსენალში (60%-ზე მეტი), ახალი სამკურნალო საშუალებების შექმნისათვის მნიშვნელოვანია ცნობილი ფიზიოლოგიურად აქტიური მოლეკულის ქიმიურ მოდიფიკაცია, რომელიც ასევე გულისხმობს ბიოლოგიური აქტიურობის მქონე მოლეკულების ერთ მოლეკულაში გაერთიანებას, რასაც ხშირად მივყავართ ბიოლოგიური აქტიურობის ინტენსივობის და/ან სპექტრის ცვლილებასთან. წინამდებარე ნაშრომი გულისხმობს ერთ მოლეკულაში ისეთი ბიოლოგიურად აქტიური ფრაგმენტების გაერთიანებას, როგორებიცაა იმიდაზოლი და ტრიაზოლი ერთის მხრივ და დიბენზოთიოფენი მეორეს მხრივ. ჩამოთვლილი ჰეტეროციკლური ფრაგმენტების ორიგინალური შერწყმის შედეგად, მოსალოდნელია ბიოლოგიური აქტიურობების ინტენსივობის და/ან მიმართულებების ცვლილება. პროექტის განხორციელების შედეგად მიღებულ იქნება პენტა და ტეტრაციკლური კონდენსირებული

ჰეტეროციკლური სისტემები იზომერების სახით (სულ ათი სისტემა). აღნიშნული ნაერთები შეიძლება განვიხილოთ, როგორც ბიციკლური სისტემების: ბენზოთიოფენის, ბენზიმიდაზოლისა და ბენზოტრიაზოლის შერწყმის შედეგად მიღებული სისტემები. ჩამოთვლილი ბიციკლებიდან თითოეულ მათგანს ახასიათებს გარკვეული ბიოლოგიური, მათ შორის ანტივირუსული და ანტიბაქტერიული აქტივობა. მათ ნაწარმებს შორის მოიძიება არაერთი ნაერთი, რომელიც წამლის სახით წარმოდგენილია ბაზარზე.

თიოფენის ნაწარმებს შორის აღმოჩენილია ნივთიერებები ფიზიოლოგიური მოქმედების ფართო სპექტრით, კერძოდ: ტკივილგამაყუჩებელი, ანტიმიკრობული ანტიბაქტერიული ანტიდეპრესანტული ანთების საწინააღმდეგო მოქმედებით.

რაც შეეხება ტრიაზოლს და იმიდაზოლს, აქ საქმე გვაქვს გამოყენების უაღრესად ფართო სპექტრთან. 1,2,3-ტრიაზოლის კლასის მიმართ დიდი ინტერესი აიხსნება მათი გამოყენებით როგორც სასოფლო-სამეურნეო, ისე ტექნიკური თვისებების კუთხით და რა თქმა უნდა უაღრესად საინტერესო სამედიცინო-ბიოლოგიური თვისებების გამო, ამ ჰეტეროციკლის ნაწარმები ტრადიციულად ყურადღებას იქცევენ როგორც სამკურნალო საშუალებები.

ტექნიკური თვისებები: იმიდაზოლები და ტრიაზოლები მოწოდებულ იქნენ როგორც წყლის ჩამნაცვლებლები, საწვავ ელემენტებში არსებული პროტონული გამტარებისათვის ერთჯერადად შეტანილი ეს ნივთიერებები უწყლო პირობებში ზრდიან მემბრანის პროტონულ გამტარიანობას.

ბენზოტრიაზოლები ფართოდ გამოყენებიან როგორც კოროზიის ინჰიბიტორები, რადიოპროტექტორები, ფოტოსტაბილიზატორები პლასტმასების, ხელოვნური კაუჩუკის და ქიმიური ბოჭკოს წარმოებაში.

იმიდაზოლებისა და ტრიაზოლების გამოყენება ფოტოგრაფიასა და ანალიზურ ქიმიაში განპირობებულია მათი თვისებებით წარმოქმნას მეტალთან ნაერთები. ბენზოტრიაზოლის ბრომნაწარმები შესაძლოა გამოყენებულ იქნას ვერცხლის იონების რაოდენობრივი განსაზღვრისათვის

სპილენძის, ნიკელის, ბისმუტის, გალიუმის, ტყვიის, კადმიუმის, თუთიის, რკინის, კობალტისა და ქლორის იონების თანაობისას. შესწავლილია ბენზოტრიაზოლის კომპლექსები კობალტთან, პალადიუმთან და რკინის ქლორიდებთან.

ყოველივე ზემოთთქმულიდან გამომდინარე უაღრესად საინტერესოდ გვესახებოდა ჩვენი სამუშაო – მიგველო ნაერთი, რომელიც შეიცავს იმიდაზოლისა და ტრიაზოლის კონდენსირებულ ციკლს დიბენზოთიოფენის ტრიციკლთან.

საწყის ნაერთებად გამოყენებულ იქნა 1,2-, 2,3- და 3,4-დიბენზოთიოფენის ორთო ტეტრა და დიამინები, რომლებიც მიღებულ იქნენ შესაბამისად დიბენზოთიოფენისაგან. ორთო დიამინებისაგან, 31%-იანი მარილმჟავასა და ნატრიუმის ნიტრიტის მოქმედებით მიღებულ იქნა, 10 ახალი პენტა და ტეტრაციკლური სისტემა: 3H,7H-დიიმიდაზოლო[4,5-b][5,4-g] დიბენზოთიოფენ-5,5-დიოქსიდი და 3H-,7H-დიტრიაზოლო[4,5-b][5,4-g] დიბენზოთიოფენ-5,5-დიოქსიდი, 3H,8H-დიიმიდაზოლო[4,5-a][5,4-h] დიბენზოთიოფენ-11,11-დიოქსიდი და 3H,8H-დიტრიაზოლო[4,5-a][5,4-h] დიბენზოთიოფენ-11,11-დიოქსიდი, 3H-იმიდაზოლო[4,5-b] დიბენზოთიოფენ-5,5-დიოქსიდი და 3H-ტრიაზოლო[4,5-b] დიბენზოთიოფენ-5,5-დიოქსიდი, 3H-იმიდაზოლო[4,5-a] დიბენზოთიოფენ-5,5-დიოქსიდისა და 3H-ტრიაზოლო[4,5-a] დიბენზოთიოფენ-5,5-დიოქსიდი, 3H-იმიდაზოლო[4,5-a] დიბენზოთიოფენ-10,10-დიოქსიდი და 3H-ტრიაზოლო[4,5-a] დიბენზოთიოფენ-10,10-დიოქსიდი.

სამუშაოს მიზანს წარმოადგენდა ახალი ჰეტეროციკლური სისტემების შექმნა, რომლებშიც გაერთიანდებოდა იმიდაზოლი და ტრიაზოლი ერთ მხრივ და დიბენზოთიოფენი-მეორე მხრივ, მათი მიღების პრეპარატურული მეთოდების დახვეწა, მიღებული ჰეტეროციკლური კონდენსირებული სისტემების ბაზაზე წარმოებულების მიღება მოსალოდნელი ბიოლოგიური აქტიურობით, მათი სპექტრალური დახასიათება.

კვლევის ობიექტი და მეთოდები: კვლევის ობიექტებს წარმოადგენს ჰეტეროციკლური კონდენსირებული პენტა და ტეტრაციკლური სისტემები

ბენზიმიდაზოლის/ბენზოტრიაზოლის და ბენზოთიოფენის ბაზაზე. რადგან აღნიშნული ჰეტეროციკლების პირდაპირი შეერთება გამწვანებულია, ამიტომ მიზნად დავისახეთ საწყის ნაერთად გამოყენებულ იქნას დიბენზოთიოფენი და თანმიმდევრული სინთეზების შედეგად მოვახერხოთ მეორე ჰეტეროციკლის - იმიდაზოლის და ტრიაზოლის “მიშენება”.

დიბენზოთიოფენის დაჟანგვით წყალბადის ზეჟანგის მეშვეობით, ნიტრირებითა და მიღებული ნიტრონაერთების შემდგომი აღდგენით, დამცველი და მიმმართველი ჯგუფის და საფეხურებრივი სინთეზის გამოყენებით მიღებულ იქნა დიბენზოთიოფენდიოქსიდების ტეტრა- და დიამინები, რომლებიც გამოყენებულ იქნენ საწყის ნივთიერებებად სხვადასხვა მდგომარეობის ახალი პენტა და ტეტრაციკლური სისტემების მისაღებად, აღნიშნული პენტა და ტეტრაციკლების სტრუქტურა დადგენილ იქნა სპექტრული მეთოდების გამოყენებით. მიღებულია ჰეტეროციკლური სისტემების ზოგიერთი წარმოებული.

ნაშრომის ძირითადი შედეგები და მეცნიერული სიახლე: ნაშრომის ძირითად შედეგს და მეცნიერულ სიახლეს წარმოადგენს ახალი, დიბენზოთიოფენდიოქსიდის, იმიდაზოლის და ტრიაზოლის შემცველი პენტა და ტეტრაციკლური სისტემების სინთეზი, მათი სპექტრალური მახასიათებლების დადგენა, სინთეზის პრეპარატურული მეთოდების შემუშავება და მოსალოდნელი ბიოლოგიური აქტიურობის მქონე წარმოებულების მიღება.

შედეგების გამოყენების სფერო: ბენზიმიდაზოლი წარმოადგენს უმნიშვნელოვანეს და მეტად საინტერესო ფარმაკოფორულ სტრუქტურას სამედიცინო ქიმიის სფეროში. ბენზიმიდაზოლის წარმოებულები დიდ ინტერესს იწვევენ თავისი ბიოლოგიური აქტივობების ფართო სპექტითა და დაბალი ტოქსიურობით. ბენზიმიდაზოლების წარმოებულები დაკავშირებულია ნუკლეოზიდების პურინის ჯგუფთან, რომლებიც

უადვილებენ მათ ცოცხალი სისტემების პოლიმერებთან ურთიერთქმედებას. ბენზიმიდაზოლებს, სხვადასხვა ჩამნაცვლებლებით, გააჩნიათ ბიოლოგიური აქტივობების ფართო სპექტრი, მათ შორის: ვირუსის საწინააღმდეგო, სოკოს საწინააღმდეგო, ანტიმიკრობული, ანთების საწინააღმდეგო, კიბოს აწინააღმდეგო, ანტიოქსიდანტური, ანტიკოაგულაციური, დიაბეტის საწინააღმდეგო, ანტიჰიპერტენზიული სახის ქმედება.

ბოლო 50 წლის მანძილზე მკვეთრად გაიზარდა მიკრობების წამლებისადმი მდგრადობა, ამიტომ აუცილებელია მედიცინის პროგრესი. ბენზიმიდაზოლები წარმოადგენენ ეფექტურ ნართებს ბაქტერიებისადმი ინჰიბიტორული აქტივობის მხრივ. ბიოლოგიურმა და ფარმაკოლოგიურმა კვლევებმა უჩვენა, რომ ეს მოლეკულები ძალიან ეფექტურად მოქმედებენ სხვადასხვა მიკროორგანიზმების შტამების წინააღმდეგ. ბენზიმიდაზოლები ახდენენ ერგოსტეროლის ბიოსინთეზის ინჰიბირებას სოკოს უჯრედების მემბრანებში. ბენზიმიდაზოლები არიან ერთ-ერთი ყველაზე უნივერსალური კლასის ნაერთები მიკრობების წინააღმდეგ. გარდა აღნიშნული თვისებებისა მათ აღმოაჩნდათ მნიშვნელოვანი და მრავალმხრივი ბიოლოგიური აქტიურობა, როგორც დეფორმირებული პეპტიდური ჩამნაცვლებლები, რეცეპტორული ჰორმონების ინჰიბიტორები, სიმსივნის საწინააღმდეგო, წყლულის საწინააღმდეგო აქტიურობა. ასევე შესაძლებელია მათი გამოყენება, როგორც ანტი-მიკრობული აგენტები. 1,2,4-ტრიაზინო[4,5-ა]ბენზიმიდაზოლის წარმოებულების მიმართ ინტერესი მას შემდეგ გაიზარდა. იზოსტერიული კონდენსირებული 1,2,4-ტრიაზინო[4,5-ა]ბენზიმიდაზოლის სისტემა, რომელმაც აჩვენა ეფექტურობა, როგორც რედუქტაზა ალდოზის სელექტიური ინჰიბიტორი. ბოლო დროის მონაცემებით რედუქტაზა - ალდოზა უშუალო მონაწილეობას ღებულობს კანცეროგენოზში.

ტრიაზოლების სტრუქტურები ყურადღებას იპყრობენ თავისი უნიკალური ქიმიური თვისებების გამო, და ფართოდ გამოიყენება

მედიცინასა და სოფლის მეურნეობაში. არ არსებობენ ბუნებრივი სახით. ძალიან მდგრადები არიან ისეთი მეტაბოლური გარდაქმნებისადმი, როგორცაა დაჟანგვა, აღდგენა, ფუძე და მჟავური ჰიდროლიზი. ტრიაზოლმა და მისმა წარმოებულებმა ყურადღება მიიპყრეს ბიოლოგიური აქტივობის ფართო სპექტრის გამო. მათ შორის ვირუსის საწინააღმდეგო, ანტი-HIV, კიბოს, ბაქტერიების, ანთების, კრუნჩხვების, ალერგიის საწინააღმდეგო, ტკივილგამაყუჩებელი ქმედება.

1,2,3-ტრიაზოლები, რომლებიც დაკავშირებულია ბიოლოგიურად აქტიურ, ბუნებრივი წარმოშობის სპირტებთან ფარმაციაში ცნობილია როგორც ანტიბაქტერიული, სოკოსაწინააღმდეგო, კიბოსაწინააღმდეგო თვისებების მქონე ნაერთები.

ტრიაზოლის კლასის ნაერთების მიმართ დიდი ინტერესი აიხსნება მათი ფართო გამოყენებით წარმოებაში და სოფლის მეურნეობაში, აგრეთვე ბიოლოგიური აქტივობითა და საინტერესო ტექნიკური თვისებურებებით. ამ ჰეტეროციკლის ნაწარმები ტრადიციულად ყურადღებას იქცევენ, როგორც სამკურნალო საშუალებები და ასევე საღებრები. 1,2,3-ტრიაზოლებს უმატებენ საწვავს ანტიოქსიდანტური თვისებების გაუმჯობესების მიზნით, მაგრამ ამ ნაერთების გამოყენების მთავარი ნიშა მაინც მედიცინა და სოფლის მეურნეობაა, სადაც მათ გამოამჟღავნეს ფრიად ფართო სპექტრის აქტივობა: ბაქტერიოსტატიკური, ბაქტერიციდული, ინსექტიციდური, ფუნგიციდური, სედატიური, სიმსივნის საწინააღმდეგო, ფსიქო-ფარმაკოლოგიური და სხვ .

პუბლიკაციები: დისერტაციის მასალები გამოქვეყნებულია 7 ნაშრომის, მათ შორის 3 statti, 2 საერთაშორისო თეზისების სახით.

ნაშრომის აპრობაცია: THE SYNTHESIS OF NEWHETEROCYCLIC SYSTEMS, CONTAINING BENZOTRIAZOLE. GeoHet-2011“-2-nd International Conference on Organik Chemistry „Advances in Heterocyclic Chemistry“; September 25-26, Tbilisi, Georgia. 2011; 271-272p.

CONDENCED PENTACYCLIC SYSTEMS CONTAINING IMIDAZOLE AND TRIAZOLE ON THE BASIS OF DIBENZOTHIOPHENE. SECOND INTERNATIONAL CONFERENCE OF YOUNG CHEMISTS; April 21-23, Tbilisi, Georgia. 2012; 27-28p.

ორი თემატური სემინარი.

სამუშაოს მოცულობა და სტრუქტურა: დისერტაცია მოიცავს 126 გვერდს, 9 ცხრილს, 2 გრაფიკს, 14 სქემას და 52 ნახაზს.

დისერტაცია შედგება შესავლისაგან, ლიტერატურის მიმოხილვისაგან, რომელიც ეხება იმიდაზოლების და ტრიაზოლების ტექნიკურ თვისებებსა და ბიოლოგიურ აქტივობას, მიღებული შედეგების განსჯისაგან, ექსპერიმენტული ნაწილისაგან, მოსალოდნელი ბიოლოგიური აქტიურობების შეფასებისაგან, დასკვნისა და გამოყენებული ლიტერატურის ნუსხისაგან.

ლიტერატურის მიმოხილვა

მსოფლიო სამედიცინო პრაქტიკა ადასტურებს, რომ მიკროორგანიზმები და ვირუსები სულ უფრო სახიფათო ხდება ადამიანისათვის. ყველა ინფექციური დაავადების, მათი რიცხვი კი 1000 აღემატება, საწინააღმდეგო ვაქცინის შექმნა შეუძლებელია. ზოგიერთ მათგანს პერიოდული ან მუდმივი პლანეტარული გავრცელება და ასეულობით მილიონი ადამიანის დასნებოვნება ახასიათებს. პანდემიურ დაავადებებს მიეკუთვნება გრიპი

(მათ შორის ფრინველისა და ღორის), ქოლერა, შიდსი. დარეგისტრირებულია ტუბერკულოზის, დიფტერიის, სქესობრივი გზით გადამდები დაავადებების მსხვილი ეპიდემიები. დღეს ინფექციური პროცესების გამომწვევი პათოგენურ და პირობითად პათოგენურ მიკროორგანიზმების შტამების უზარმაზარ რაოდენობას ახასიათებს როგორც გენეტიკური, ასევე შექმნილი რეზისტენტობა. ეს გენეტიკური მონსტრები ამა თუ იმ ანტიმიკრობული და ანტივირუსული პრეპარატების მასობრივად გამოყენების პერიოდში სელექციის პროდუქტს წარმოადგენს. ამიტომ მიკრობების საწინააღმდეგო პრეპარატები პერიოდულად იცვლება.

დისერტაციის ამ ნაწილში განხილულია უახლესი მონაცემები იმიდაზოლებისა და ბენზიმიდაზოლების, ტრიაზოლებისა და ბენზოტრიაზოლების ბიოლოგიურ აქტიურობასთან დაკავშირებით, ნაჩვენებია მათი გამოყენების სფეროები. ნაჩვენებია ის ძირითადი პრეპარატები, რომელთა შემადგენლობაში ფიგურირებს აღნიშნული ნაერთები.

შედეგები და მათი განსჯა

პენტაციკლური ნაერთების მიღება

სამუშაოს პირველ ნაწილს დიბენზოთიოფენ-დიოქსიდის ბაზაზე პენტაციკლური ნაერთების მიღება წარმოადგენდა. განზრახული გვექონდა დიბენზოთიოფენ-დიოქსიდის ტრიციკლურ სისტემაზე თანდათანობითი "მიშენების" გზით იმიდაზოლის და/ან ტრიაზოლის ციკლების სიმეტრიულად ანელირება. ზოგადად, დიბენზოთიოფენ-დიოქსიდზე იმიდაზოლ/ტრიაზოლის ბირთვის სიმეტრიული ანელირება სამ სხვადასხვა მდგომარეობაში შეიძლება სამი შესაბამისი ო-ტეტრაამინის მიღების სტადიის გავლით. საწყისად აღებული დიბენზოთიოფენ-დიოქსიდის მოლეკულაში ელექტრონული სიმკვრივეების განაწილების

სიმეტრიულობა განაპირობებს ჩამნაცვლებლების მდებარეობის სიმეტრიულობას და შესაბამისად ანელირებული ბირთვების სიმეტრიულობასაც.

სამი შესაძლო ორთო-ტეტრამინიდან, სავარაუდო ბიოლოგიური აქტივობის გათვალისწინებით მიზნად დავისახეთ 2,3,7,8- და 3,4,6,7-ტეტრამინების მიღება.

2,3,7,8- -ტეტრამინოდიბენზოთიოფენ-5,5დიოქსიდის მიღება

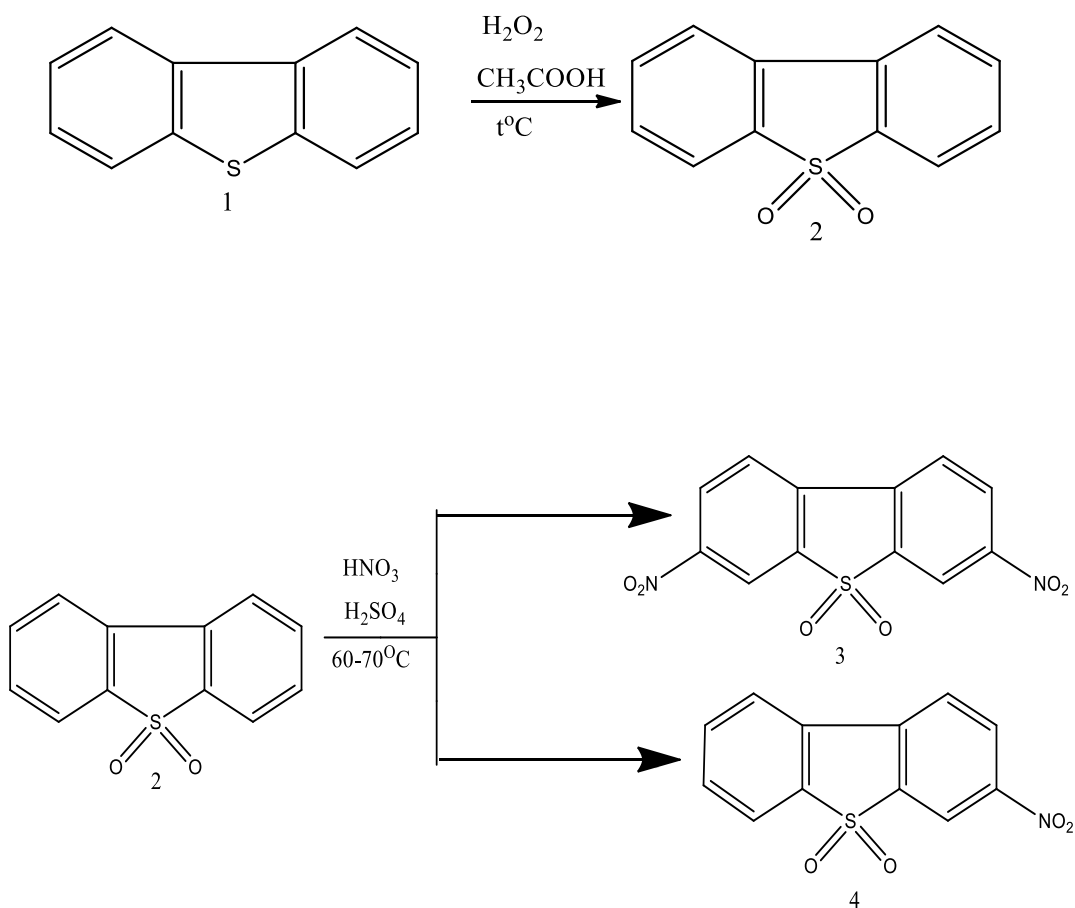
როგორც აღვნიშნეთ, ტეტრამინების მისაღებად საწყის ნაერთად აღებული გვქონდა დინეზოთიოფენი (1) (სქემა 1). დიბენზოთიოფენის დაჟანგვით 33% წყალბადის ზეჟანგის მეშვეობით ძმარმჟვას არეში დუდილის პირობებში მიიღება დიბენზოთიოფენ-დიოქსიდი (2). ნაერთ (2)-ის ნიტრირებით მბოლავი აზოტმჟვას გამოყენებით გოგირდმჟვას არეში მიიღება ნარევი, რომელიც შესდგება ორი კომპონენტისაგან: 75,5% 3,7-დინიტრო-დიბენზოთიოფენ-5,5-დიოქსიდი (3) და 10% 3-ნიტროდიბენზოთიოფენ-5,5-დიოქსიდი(4). 3,7-დინიტრო-დიბენზოთიოფენ-5,5-დიოქსიდიდან (3) აღდგენის რეაქციის გამოყენებით ვღებულობდით შესაბამის დიამინს, ხოლო 3-ნიტროდიბენზოთიოფენ-5,5-დიოქსიდი(4) გამოიყენება ტეტრაციკლური სისტემების მისაღებად. 3,7-დინიტრო-დიბენზოთიოფენ-5,5-დიოქსიდიდან (3) ამინების მისაღებად გამოყენებული გვქონდა რამოდენიმე მეთოდი: მეთოდი ა) შესაბამის დინიტრო- ნაერთის ურთიერთქმედება ჰიდრაზინჰიდრატთან რენეს/Ni კატალიზატორის თანაობით. რეაქცია ვატარებდით ეთანოლის არეში დუდილის პირობებში. გამოსავლიანობამ შეადგინა 37%. აღსანიშნავია, რომ ნიტროდიბენზოთიოფენის აღდგენის შემთხვევაში ანალოგიურ პირობებში სავსებით დამაკმაყოფილებელი შედეგები გვქონდა მიღებული. ამავე დროს ჩვენს ლაბორატორიაში ადრე ჩატარებულა ექსპერიმენტებმა აჩვენა, რომ ნიტროდიბენზოფურანის შემთხვევაში ანალოგიურ პირობებში უაღრესად

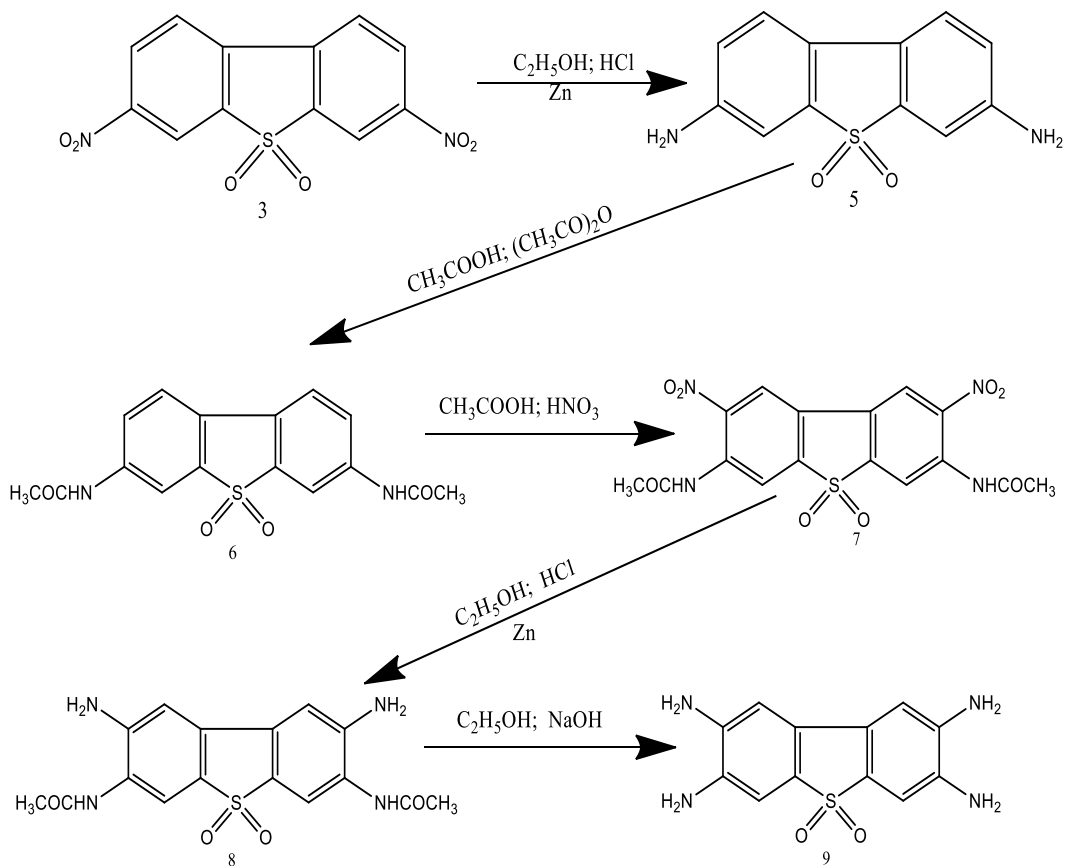
დაბალი გამოსავლიანობა ფიქსირდება. როგორც სჩანს გოგირდთან მდებარე ჟანგბადის ატომები ჰიდრაზინჰიდრატის აქტიურობას ამცირებს. მეთოდი ბ) შესაბამისი დინიტროდიბენზოთიოფენდიოქსიდის ურთიერთქმედება კალასთან ძმარმჟავასა და მარილმჟავას არეში. დაფიქსირებულ იქნა დაახლოებით 41%-იანი გამოსავლიანობა; მეთოდი გ) შესაბამისი დინიტროდიბენზოთიოფენდიოქსიდის ურთიერთქმედება თუთიის მტვერთან ძმარმჟავასა და მარილმჟავას არეში. გამოსავლიანობა 96%. რეაქციის შედეგად მიღებულ იქნა 3,7-დიამინოდიბენზოთიოფენ-5,5-დიოქსიდი(5). ნაერთ (5)-ის შემდგომი ნიტრირების წინ აუცილებელია ამინოჯგუფის დაცვა, რასაც ვახორციელებდით აცილის ჯგუფის შეყვანით ძმარმჟავა ანჰიდრიდის მეშვეობით ძმარმჟავას არეში დუდილის პირობებში. შედეგად პრაქტიკულად რაოდენობრივი გამოსავლიანობით ვღებულობდით 3,7-დიაცეტამიდოდიბენზოთიოფენ-5,5-დიოქსიდს (6), რომლის ნიტრირებით აზოტმჟავით ძმარმჟავას არეში მიიღება 2,8-დინიტრო-3,7-დიაცეტამიდოდიბენზოთიოფენ-5,5-დიოქსიდი (7). თავის მხრივ ნაერთ (7) -ის აღდგენით თუთიის მტვრის საშუალებით მარილმჟავასა და ძმარმჟავას არეში მიიღება 2,8-დიამინო-3,7-დიაცეტამიდოდიბენზოთიოფენ-5,5-დიოქსიდი (8). ნაერთ (8) ჰიდროლიზით ეთანოლის არეში კალიუმის ტუტის წყალხსნარის მეშვეობით. რეაქციის შედეგად მიიღება 2,3,8,7-ტეტრაამინოდიბენზოთიოფენ-5,5-დიოქსიდი. დასინთეზებული ნაერთებიდან 1-5 ნაერთი არ წარმოადგენს ორიგინალურ ნაერთებს . მათი ლლობის ტემპერატურები ძირითადად ემთხვევა ლიტერატურულ მონაცემებს, რითაც დასტურდება ნაერთების იდენტურობა. 6-9 ნაერთები ჩვენს მიერ პირველად იქნა მიღებული და სტრუქტურა შესწავლილ იქნა ულტრასიფერი, ინფრაწითელი, ^1H ბმრ სპექტროსკოპიის და მასსპექტროსკოპიის მეშვეობით. (სქემა 1)

NH_2 ჯგუფის სიგნალები ნაერთების (8), (9) დაიკვირვება 3400- 3300 სმ⁻¹არეში, NH- ჯგუფის სიგნალები ნაერთების (6), (7), (8), (10), (11) შემთხვევაში

ფიგურურებს 3440-3420 cm^{-1} არეში. ყველა ნაერთის შემთხვევაში დაიკვირვება SO_2 - ჯგუფის სიგნალი 1157-1140 cm^{-1} არეში, CH_3 -ჯგუფის სიგნალს ადგილი აქვს ნაერთების (6), (7), (8) იწ სპექტრში 3245 -3240 cm^{-1} არეში. $\text{C} = \text{O}$ - ჯგუფი ნაერთების (6), (7), (8) სპექტრებში დაიკვირვება 1704 -1700 cm^{-1} არეში. ხოლო $\text{C}=\text{N}$ ჯგუფის სიგნალი 1550-1535 cm^{-1} არეში.

დასინთეზებული ნაერთების ^1H ბმრ სპექტრები ადასტურებს ნაერთების ნავარაუდებ აღნაგობას, ხოლო მასსპექტრების მეშვეობით დადგენილი მოლეკულური მასები სრულ თანხვედრაშია გამოთვლილთან.





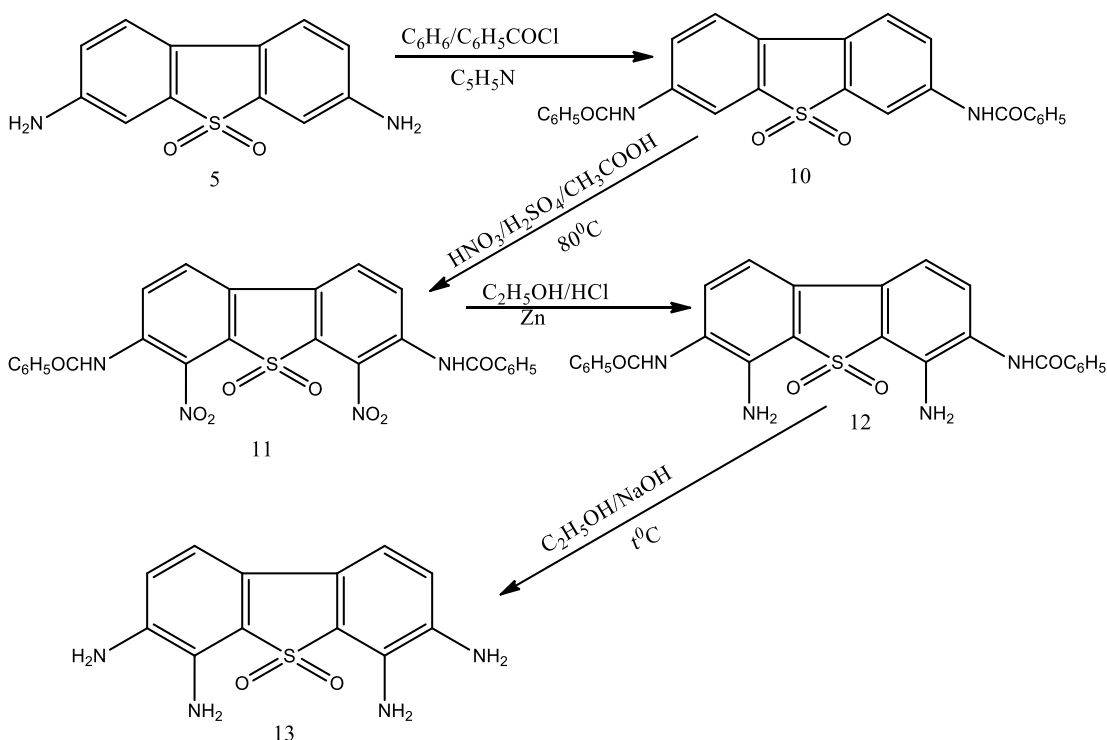
სქემა 1. 2,3,7,8-ტეტრაამინოდიბენზოთიოფენ-5,5-დიოქსიდის მიღება

1,2,7,8-ტეტრაამინოდიბენზოთიოფენ-9,9-დიოქსიდის მიღება

1,2,7,8-ტეტრაამინოდიბენზოთიოფენ-9,9-დიოქსიდის მისაღებად საწყის ნაერთად გამოყენებულია 3,7-დიაამინოდიბენზოთიოფენ-5,5-დიოქსიდი(5). ნაერთ (5) ის შემთხვევაში დამცავ ჯგუფად გამოყენებულია ბენზოილის ქლორიდი, რომელიც შემდგომი რეაქციის-ნიტრირების დროს ნიტრო ჯგუფს ორიენტაცია უწევს მე-4 მდგომარეობაში. ბენზოილირებას ვატარებდით ბენზოილქლორიდით ბენზოლის არეში პირიდინის მცირე რაოდენობის დამატებით. 1 საათის დუღილის შემდეგ 94%-იანი გამოსავლიანობით მიიღება 3,7-დიბენზამიდო-დიბენზოთიოფენ-5,5-დიოქსიდი (10). ნაერთ (10) ნიტრირების მანიტრირებელი ოაგენტის-მბოლავი აზოტმჟავა (d=1,5) - კონცენტრირებული გოგირდმჟავას ნარევის. 1

სთ განმავლობაში 80°C-მდე გაცხელების პირობებში 95%-იანი გამოსავლიანობით მიიღება 4,6-დინიტრო-3,7-დიბენზამიდოდიბენზოთიოფენ-5,5-დიოქსიდი (11), რომლის ალდგენით თუთიის მტვრის საშუალებით ეთანოლსა და მარილმჟავაში მიიღება 4,6-დიამინო-3,7-დიბენზამიდოდიბენზოთიოფენ-5,5-დიოქსიდი (12). მიღებული ნაერთ (12) ჰიდროლიზით ეთანოლის არეში კალიუმის ტუტის წყალხსნარის მეშვეობით. რეაქციის შედეგად მიიღება 1,2,7,8 - ტეტრაამინოდიბენზოთიოფენ-9,9-დიოქსიდი (13). 10-13 ნაერთები შესწავლილ იქნა ინფრაწითელი და ¹H ბმრ სპექტროსკოპიის მეშვეობით.

ნაერთების (11). (12) და (13) ¹H ბმრ-სპექტრში მე-4 პროტონის სიგნალის არარსებობა ადასტურებს ჩამნაცვლებლის არსებულ მდგომარეობაში ჩანაცვლებას. ასევე (12) და (13) ნაერთებში NH₂ ჯგუფების პროტონების სიგნალები ადასტურებს სტრუქტურაში ამინოჯგუფების გამოჩენას.

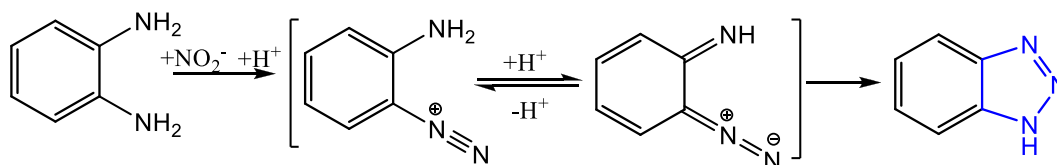


სქემა 2. 3,4,6,7-ტეტრაამინოდიბენზოთიოფენ-5,5-დიოქსიდის მიღება პენტაციკლური სისტემების მიღება

ბენზიმიდაზოლების მიღების ძირითად მეთოდად, რჩება *o*-არილენ-დიაზინების კონდენსაცია კარბონმჟავებთან, ალდეჰიდებთან, კეტონებთან. ჩვენს მიერ, როგორც პრეპარატურულად უფრო მოსახერხებელი, შერჩეულ იქნა დიაზინოდიბენზოთიოფენის 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 *o*-დიფენილამინისა და ჭიანჭველმჟავას კონდენსაციით საკმაოდ იოლად მიმდინარეობს. ხუთი დღის შემდეგ ფიზიოლოგიურის მსგავს პირობებში (18°C, pH5,0) ბენზიმიდაზოლის გამოსავალი შეადგენს 83%. 100-110 ტემპერატურაზე ეს დრო მცირდება 2 საათამდე

o-ფენილენდიაზინზე ნატრიუმის ნიტრიტის, მარილმჟავას და ძმარმჟავას მოქმედებით მიიღება ბენზოტრიაზოლი, რეაქციის დროს მიმდინარეობს ერთ-ერთი ამინის ჯგუფის დიაზოტირება.

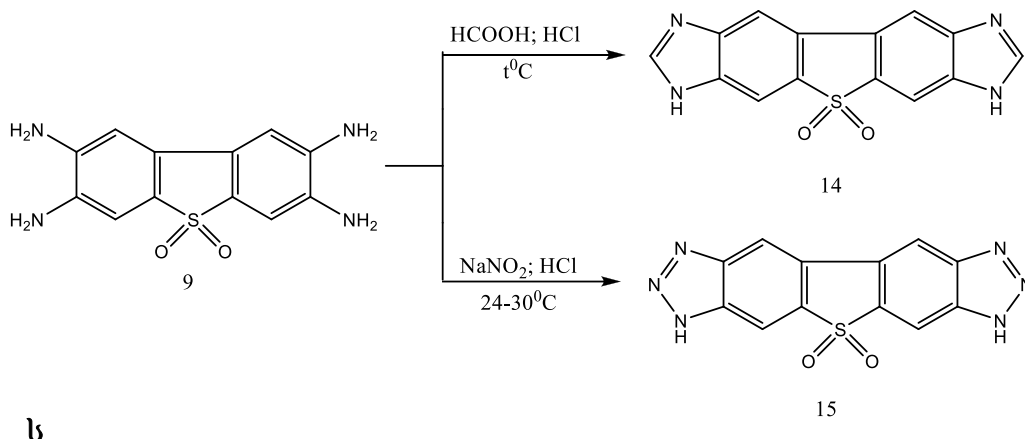


სქემა 3. ბენზოტრიაზოლების მიღების რეაქციის მექანიზმი

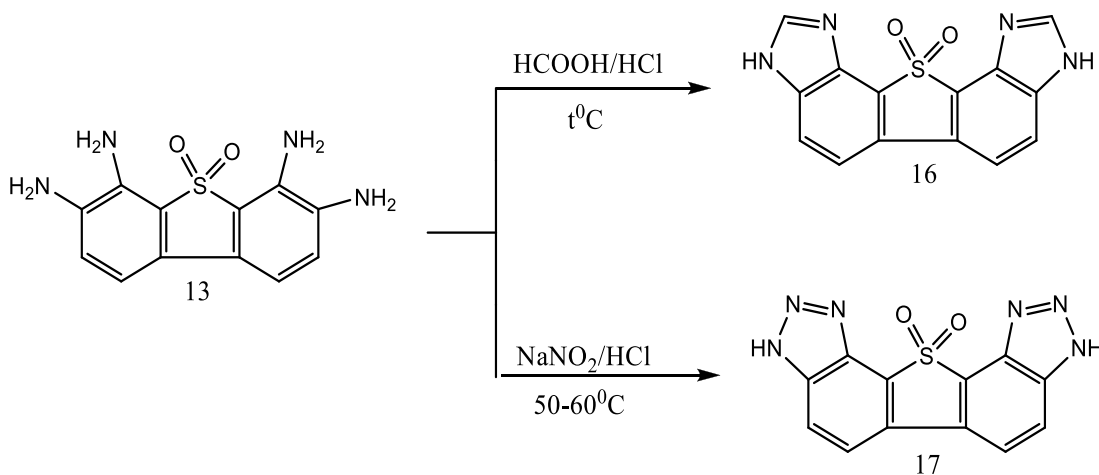
რეაქცია კარგად მიმდინარეობს დაბალ ტემპერატურასა და სარეაქციო ნარევის ულტრაბგერითი დასხივების პირობებში. აღნიშნული რეაქციების გამოყენებით ჩვენს მიერ სინთეზირებულ იქნა:

- ა) 2,3,7,8- -ტეტრაამინოდიბენზოთიოფენ-5,5დიოქსიდიდან

3H-7H-დიმიდაზოლო[4,5-ბ][5,4-გ]დიბენზოთიოფენ-5,5-დიოქსიდი (14) და 3H-,7H-დიტრიაზოლო[4,5-ბ][5,4-გ] დიბენზოთიოფენ-5,5-დიოქსიდი (15);



სქემა 4. 3H-7H-დიმიდაზოლო[4,5-ბ][5,4-გ] დიბენზოთიოფენ-5,5-დიოქსიდის და 3H-,7H-დიტრიაზოლო[4,5-ბ][5,4-გ] დიბენზოთიოფენ-5,5-დიოქსიდის მიღება



სქემა 5. 3H, 8H- დი-იმიდაზოლო[4,5-ა][5,4-ჰ] დიბენზოთიოფენ-11,11დიოქსიდის და 3H, 8H- დი-ტრიაზოლო[4,5-ა][5,4-ჰ] დიბენზოთიოფენ-11,11-დიოქსიდის მიღება

მიღებული პენტაციკლური ნაერთები დახასიათებულ იქნა ინფრაწითელი, ულტრაიისფერი, ¹H ბმრ-სპექტროსკოპიის და მას-სპექტრომეტრის მონაცემებით.

(14-17) ნაერთების იწ სპექტრში დაიკვირვება NH- ჯგუფის შთანთქმის ზოლი შესაბამისად 3486-33866 სმ-1 უბანში, იმიდაზოლისა და ტრიაზოლის ბირთვისათვის დამახასიათებელი პიკები 1651-1599 სმ-1 უბანში, არომატული C-C და C-N ბმებისათვის დამახასიათებელი პიკების სერია 1400-1600 სმ-1 უბანში, SO₂ ჯგუფის სიგნალები 1155-1059 სმ-1 უბანში.

ნაერთების (14-17) უი სპექტრებში შთანთქმის მოკლელტალღოვანი ზოლები 202, 206, 232, 234, 236, 240 ნმ მიეკუთვნება მოლეკულის იმიდაზოლისა და ტრიაზოლის ბირთვში ლოკალიზებულ ელექტრონულ გადასვლებს, ხოლო გრძელტალღოვანი შთანთქმები დაკავშირებულია კონდენსირებული ბენზოლისა და ჰეტეროციკლის ურთიერთქმედებასთან.

14-17 ნაერთების 1H-ბმრ სპექტრებში არსებული პროტონების სიგნალები ადასტურებს მათ აღნაგობას. ნაერთების (14) და (15) $j_{4,11} = j_{6,10} = 0,91$ ადასტურებს მათ ხაზოვან სტრუქტურას, ხოლო ნაერთების (16) და (17) $j_{4,5} = j_{6,7} = 8.32$ მათ ანგულარულ აღნაგობას.

ტეტრაციკლური ნაერთების მიღება

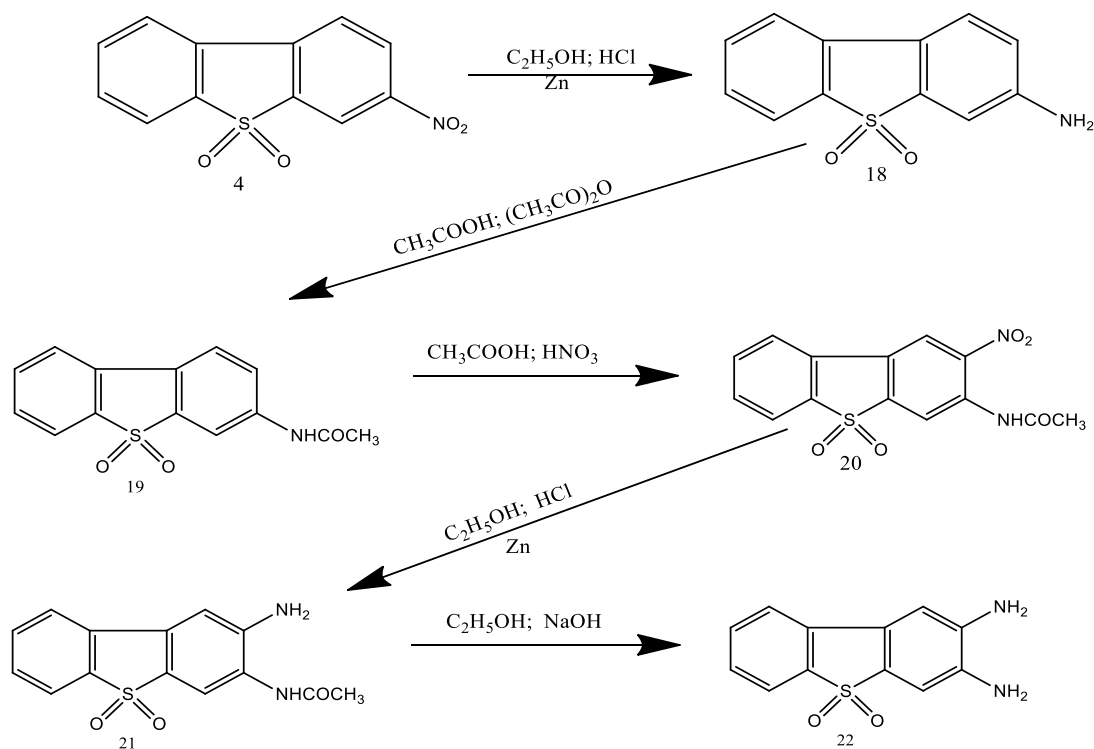
მიმდინარე სამუშაოს პირობებში საინტერესოდ ჩავთვალეთ აგრეთვე იმიდაზოლ და ტრიაზოლშემცველი ნაერთების მიღება დიბენზოთიოფენდიოქსიდის ბაზაზე .

წინა სამუშაოს ანალოგიურად მიღების სტრატეგიად კვლავ ავირჩიეთ თანდათანობითი "მიშენების" გზა. აქაც იმიდაზოლის და ტრიაზოლის ციკლების შეკვრისათვის აუცილებელია 1,2-, 2,3- და 3,4-ორთო-დიამინების მიღება. სამივე შემთხვევაში განსხვავებული საწყისი ნაერთები გამოვიყენეთ.

3H-იმიდაზოლო[4,5-b]დიბენზოთიოფენ-5,5-დიოქსიდის და

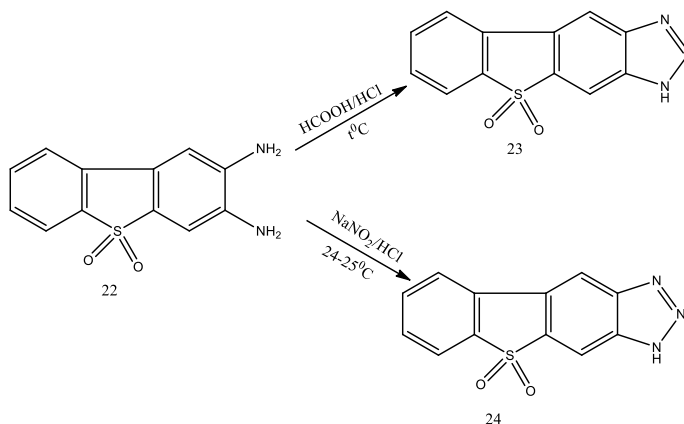
3H-ტრიაზოლო[4,5-b]დიბენზოთიოფენ-5,5-დიოქსიდის მიღება

საწყის ნაერთად გამოვიყენეთ სქემა 1-ის მიხედვით მიღებული 2-ნიტრო-დიბენზოთიოფენ-5,5-დიოქსიდი (4). ნაერთ (4) ამინირების რეაქციით, თუთიის მტვრისა და მარილმჟავას საშუალებით ეთანოლის არეში. რეაქციის შედეგად მიიღება 2-ამინოდიბენზოთიოფენ-5,5-დიოქსიდი (18). ნაერთ (18)-ს შემდგომი ნიტრირების წინ აქაც აუცილებელია დამცავი ჯგუფის შეყვანა, რისთვისაც ვიყენებთ ძმარმჟავა ანჰიდრიდით აცილირებას ძმარმჟავას არეში. რეაქციის შედეგად მიიღება 2-აცეტამიდოდიბენზოთიოფენ-5,5-დიოქსიდი (20), რომლის ნიტრირებით ყინულოვანი ძმარმჟავას არეში აზოტმჟავას ($d=1.5$) და კონცენტრირებული .გოგირდმჟავას მეშვეობით მიიღება 2-ნიტრო-3-აცეტამიდოდიბენზოთიოფენ-5,5-დიოქსიდი (20). ნაერთ (20)-ის შემდგომი ამინირებით, ნაერთ (18)-ს ანალოგიურ პირობებში, მიიღება 2-ამინო, 3-აცეტამიდოდიბენზოთიოფენ-5,5-დიოქსიდი (21), რომლის ჰიდროლიზით ვღებულობდით 2,3-დიამინოდიბენზოთიოფენ-5,5-დიოქსიდს (22). (სქემა 6).



სქემა 6. 2,3-დიამინოდიბენზოთიოფენ-5,5-დიოქსიდის მიღება.

მიღებული 2,3-დამინოდებენზოთიოფენ-5,5-დიოქსიდიდან ფილიპსისი მოდიფიცირებული რეაქციის გამოყენებით ჭიანჭველმჭავასთან კონდენსაციით მარილმჭავას კატალისური რაოდენობის თანაობით მიღებულ იქნა 3H-იმიდაზოლო[4,5-b]დებენზოთიოფენ-5,5-დიოქსიდი (23) (სქემა 7), ხოლო ნატრიუმის ნიტრიტსა და მარილმჭავასთან კონდენსაციით- 3H-ტრიაზოლო[4,5-b]დებენზოთიოფენ-5,5-დიოქსიდი (23).



სქემა 7. 3H-იმიდაზოლო[4,5-b]დებენზოთიოფენ-5,5-დიოქსიდის და 3H-ტრიაზოლო[4,5-b]დებენზოთიოფენ-5,5-დიოქსიდის მიღება

მიღებული ორიგინალური ნაერთები დახასიათებულ იქნა ინფრაწითელი, ¹H ბმრ-სპექტროსკოპიის და მას-სპექტრომეტრიის მონაცემებით.

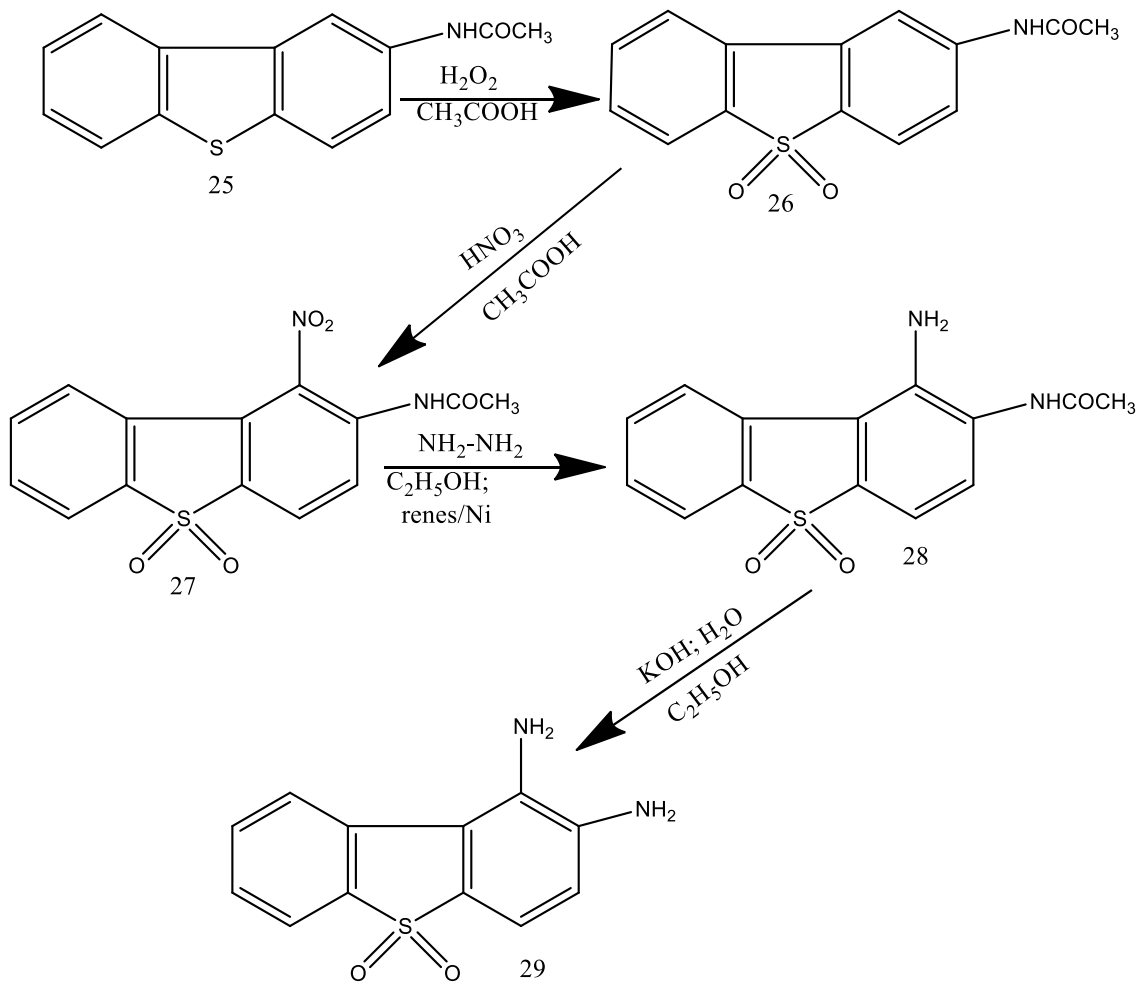
(23-24) ნაერთების იწ სპექტრში დაიკვირვება NH- ჯგუფის შთანთქმის ზოლი შესაბამისად 3382-3380 სმ-1 უბანში, იმიდაზოლისა და ტრიაზოლის ბირთვისათვის დამახასიათებელი პიკები 1599-1472 სმ-1 უბანში.

(23-24) ნაერთების უი სპექტრებში შთანთქმის მოკლეტალღოვანი ზოლები 200, 208, 233, 236, ნმ მიეკუთვნება მოლეკულის იმიდაზოლისა და ტრიაზოლის ბირთვში ლოკალიზებულ ელექტრონულ გადასვლებს, ხოლო გრძელტალღოვანი შთანთქმები დაკავშირებულია კონდენსირებული ბენზოლისა და ჰეტეროციკლის ურთიერთქმედებასთან.

20-24 ნაერთების ¹H-ბმრ სპექტრებში არსებული პროტონების სიგნალები ადასტურებს მათ აღნაგობას. მას-სპექტროსკოპიის მონაცემები არ ეწინააღმდეგება შემოთავაზებულ სტრუქტურას.

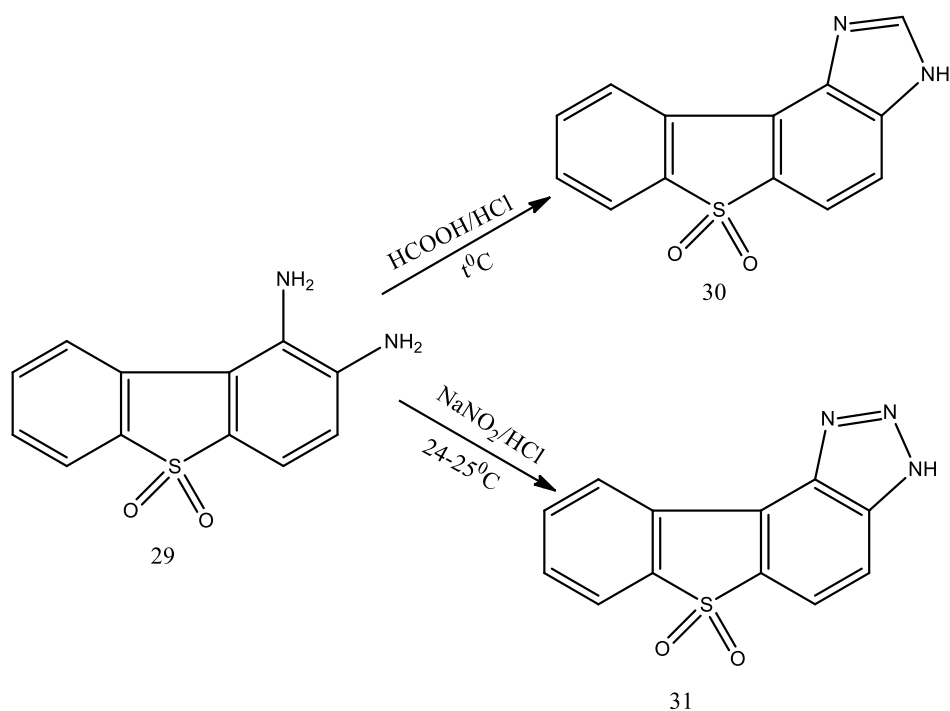
3H-იმიდაზოლო[4,5-a]დიბენზოთიოფენ-5,5-დიოქსიდისა და 3H-ტრიაზოლო[4,5-a] დიბენზოთიოფენ-5,5-დიოქსიდის მიღება

აღნიშნული ნაერთების მისაღებად საჭიროა 1,2-დიამინოდიბენზოთიოფენ-5,5-დიოქსიდის მიღება. საწყის ნაერთად გამოყენებულ გვექონდა 2-აცეტამიდოდიბენზოთიოფენი (25), რომლის დაჟანგვის შედეგად წყალბადის ზეჟანგის საშუალებით ძმარმჟავას არეში 73%-იანი გამოსავლიანობით მიიღება 2-აცეტამიდოდიბენზოთიოფენ-5,5-დიოქსიდი (26). ნაერთ (26) ნიტრირებით ძმარმჟავას არეში მანიტრირებელი აგენტის (მბოლავი აზოტმჟავა+კონცენტრირებული გოგირდმჟავა) საშუალებით მიიღება 1-ნიტრო,2-აცეტამიდოდიბენზოთიოფენ-5,5-დიოქსიდი (27), რომლის ურთიერთქმედებით თუთიის მტვერთან მარილმჟავაში ეთანოლის არეში ვლებულობდით 1-ამინო,2-აცეტამიდოდიბენზოთიოფენ-5,5-დიოქსიდს (28). ნაერთ (28) ჰიდროლიზით კალიუმის ტუტით ეთანოლში დუღილის პირობებში მიიღება სამიზნე 1,2-დიამინოდიბენზოთიოფენ-5,5-დიოქსიდი (29)(სქემა 8).



სქემა 8. 1,2-დიამინოდიბენზოთიოფენ-5,5დიოქსიდის მიღება

მიღებული 1,2-დიამინოდიბენზოთიოფენ-5,5დიოქსიდიდან წინა შემთხვევების ანალოგიურ პირობებში ვღებულობდით 3H-იმიდაზოლო[4,5-a]დიბენზოთიოფენ-5,5დიოქსიდს (30) და 3H-ტრიაზოლო[4,5-a] დიბენზოთიოფენ-5,5-დიოქსიდს (31)



სქემა 9. 3H-იმიდაზოლო[4,5-a]დიბენზოთიოფენ-5,5-დიოქსიდისა და 3H-ტრიაზოლო[4,5-a] დიბენზოთიოფენ-5,5-დიოქსიდის მიღება

მიღებული ორიგინალური ნაერთები დახასიათებულ იქნა ინფრაწითელი, ^1H ბმრ-სპექტროსკოპიის და მას-სპექტრომეტრიის მონაცემებით. სპექტრალური მონაცემები ადასტურებს შემოთავაზებულ სტრუქტურებს.

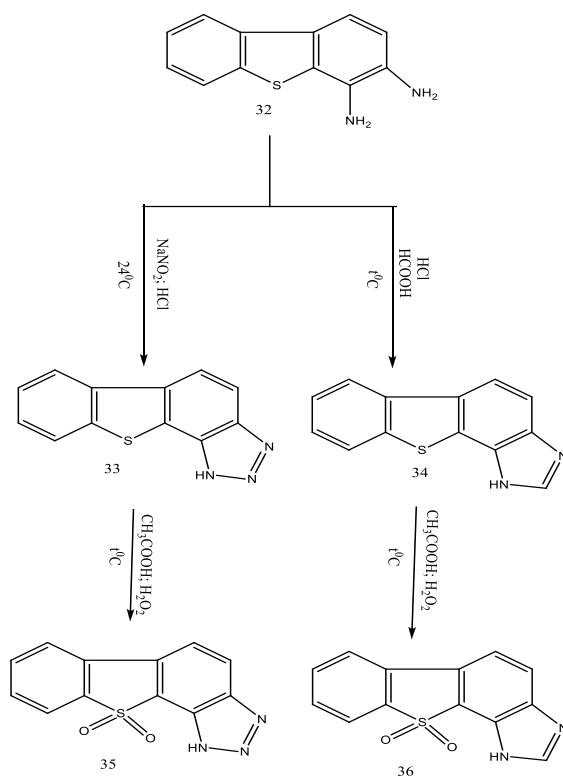
(30-31) ნაერთების იწ სპექტრში დაიკვირვება NH ჯგუფის შთანთქმის ზოლი შესაბამისად 3441-3317 სმ-1 უბანში, იმიდაზოლისა და ტრიაზოლის ბირთვისათვის დამახასიათებელი პიკები 1662-1615 სმ-1 უბანში, SO₂ ჯგუფის სიგნალები 1157-1105 სმ-1 უბანში.

(23-24) ნაერთების უი სპექტრებში შთანთქმის მოკლეტალღოვანი ზოლები 273, 275, ნმ მიეკუთვნება მოლეკულის იმიდაზოლისა და ტრიაზოლის ბირთვში ლოკალიზებულ ელექტრონულ გადასვლებს, ხოლო გრძელტალღოვანი შთანთქმები დაკავშირებულია კონდენსირებული ბენზოლისა და ჰეტეროციკლის ურთიერთქმედებასთან.

27-31 ნაერთების ^1H -ბმრ სპექტრებში არსებული პროტონების სიგნალები ადასტურებს მათ აღნაგობას. ნაერთების (27-31) პირველი პროტონის სიგნალის არარსებობა ადასტურებს ჩამნაცვლებლი აღნიშნულ მდგომარეობაში ჩანაცვლებას, ნაერთების (28) და (29) სპექტრებში ჩნდება NH_2 ჯგუფების პროტონების სიგნალები. ნაერთების (30) და (31) სპექტრებში სპინ-სპინური ურთიერთქმედების მუდმივა $J_{4,5} = 8.52$ და $J_{4,5} = 8.60$ შესაბამისად ადასტურებს იმიდაზოლ/ტრიაზოლის ციკლების ანგულარულ ანელირებას.

3H-იმიდაზოლო[4,5-a]დიბენზოთიოფენ-10,10-დიოქსიდი და 3H-ტრიაზოლო[4,5-a]დიბენზოთიოფენ-10,10-დიოქსიდი.

3H-იმიდაზოლო[4,5-a]დიბენზოთიოფენ-10,10-დიოქსიდი და 3H-ტრიაზოლო[4,5-a]დიბენზოთიოფენ-10,10-დიოქსიდის მისაღებად განსხვავებული სტრატეგია ავირჩიეთ. საწყის ნაერთად შერჩეულ იქნა 3,4-დიამინოდიბენზოთიოფენ-5,5-დიოქსიდი (32) და მისგან მიღებული 3H-იმიდაზოლო[4,5-c]დიბენზოთიოფენი (33) და 3H-ტრიაზოლო[4,5-c]დიბენზოთიოფენი (34). სწორედ ნაერთ (33) და (34) -ს დაჟანგვის მეშვეობით წყალბადის ზეჟანგით ძმარჟავას არეში დუღილის პირობებში მივიღეთ 3H-იმიდაზოლო[4,5-a]დიბენზოთიოფენ-10,10-დიოქსიდი(36) და 3H-ტრიაზოლო[4,5-a]დიბენზოთიოფენ-10,10-დიოქსიდი(35). (სქემა 10)



სქემა 10. 3H-იმიდაზოლო[4,5-a]დიბენზოთიოფენ-10,10 დიოქსიდის და 3H-ტრიაზოლო[4,5-a]დიბენზოთიოფენ-10,10-დიოქსიდის მიღება.

მიღებული ორიგინალური ნაერთები ასევე დახასიათებულ იქნა ინფრაწითელი. ^1H ბმრ-სპექტროსკოპიის და მას-სპექტრომეტრის მონაცემებით. სპექტრალური მონაცემები ადასტურებს შემოთავაზებულ სტრუქტურებს.

(35-36) ნაერთების იწ სპექტრში დაიკვირვება NH ჯგუფის შთანთქმის ზოლი შესაბამისად 3432-3401 cm^{-1} უბანში, იმიდაზოლისა და ტრიაზოლის ბირთვისათვის დამახასიათებელი პიკები 1588-1542 cm^{-1} უბანში, SO_2 ჯგუფის სიგნალები 1158-1157 cm^{-1} უბანში.

34,35 ნაერთების ^1H -ბმრ სპექტრებში არსებული პროტონების სიგნალები ადასტურებს მათ აღნაგობას. ნაერთების სპექტრებში დაიკვირვება NH -ჯგუფის პროტონების სიგნალები 11.39—12 მ.წ. ასევე

სპინ-სპინური ურთიერთქმედების მუდმივა $j_{4,5}=8.38$ და $j_{4,5}=8.32$ ადასტურებს იმიდაზოლური/ტრიაზოლური ციკლის ანგულარულ ანელირებას.

2.3. წარმოებულების მიღება

იმიდაზოლ- და ტრიაზოლშემცველი ნაერთების ცნობილი ბიოლოგიური აქტიურობებიდან გამომდინარე, საინტერესოდ მივიჩნიეთ წარმოებულების დასინთეზება – მათი შემდგომი ბიოლოგიური აქტიურობების შესწავლის მიზნით.

მიღებული ჰეტეროციკლური სისტემები (ათი სისტემა) წარმოებულების მიღების ფართო ასპარეზს იძლევა. ათივე სისტემაზე წარმოებულების მიღება სამუშაოს მოცულობიდან გამომდინარე, დროის სიმცირის გამო, აღნიშნული დისერტაციის ფარგლებში შეუძლებელია. ამიტომ წარმოებულების მისაღებად რამდენიმე რეაქცია გამოვიყენეთ.

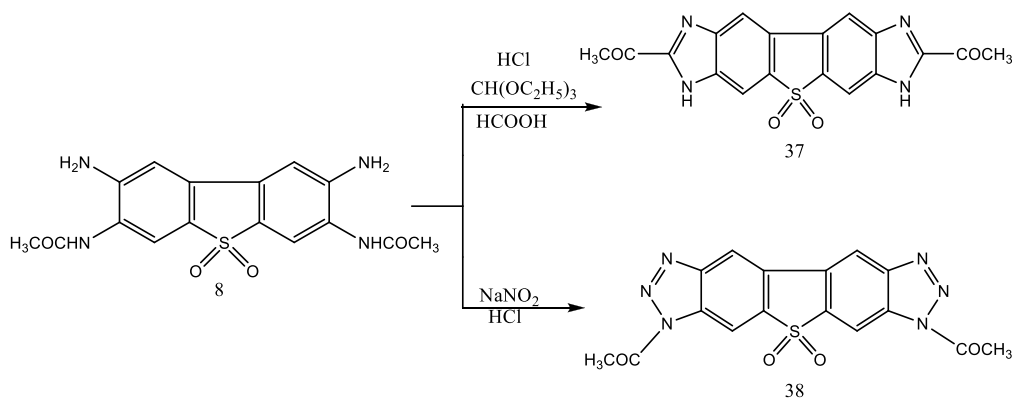
დასინთეზებული ნაერთები *in vitro* აქტიურობის შესასწავლად გადაეცემა ელიავას სახ. ბაქტერიოფაგის, მიკრობიოლოგიისა და ვირუსოლოგიის ინსტიტუტს. შესწავლა ხორციელდება ბიოლოგიურ გრამ-უარყოფითი *E.coli*, *Salmonella spp* და გრამ-დადებითი *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus* შესაბამისი ბაქტერიოფაგების მოდელზე.

წარმოებულების მისაღებად ორი მიდგომით ვიხელმძღვანელეთ: წარმოებულების მიღება ციკლის შეკვრის დროს და წარმოებულების მიღება ჰეტეროციკლური სისტემიდან.

პირველ შემთხვევაში სწორედ ამ გზით იქნა მიღებული აღნიშნული სისტემების აცეტილ- და ბენზოილწარმოებულები. საწყის ნაერთებად გამოყენებულ იყო 2,8-დიამინო,3,7-დიაცეტამიდოდიბენზოთიოფენ-5,5დიოქსიდი (8), 1,8-დიამინო-2,7-დიბენზამიდო-დიბენზოთიოფენ-9,9დიოქსიდი (12), 1-ამინო-2-აცეტამიდო-დიბენზოთიოფენ-5,5დიოქსიდი

(28). სინთეზს ვატარებდით იმიდაზოლისა და ტრიაზოლის ციკლის შეკვრის პირობებში.

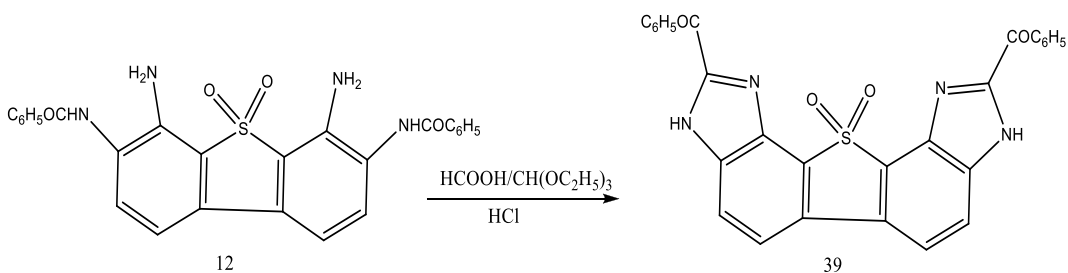
სინთეზი მიმდინარეობდა შემდეგი სქემების მიხედვით:



სქემა 11. პენტაციკლური სისტემების წარმოებულების (37, 38) მიღება

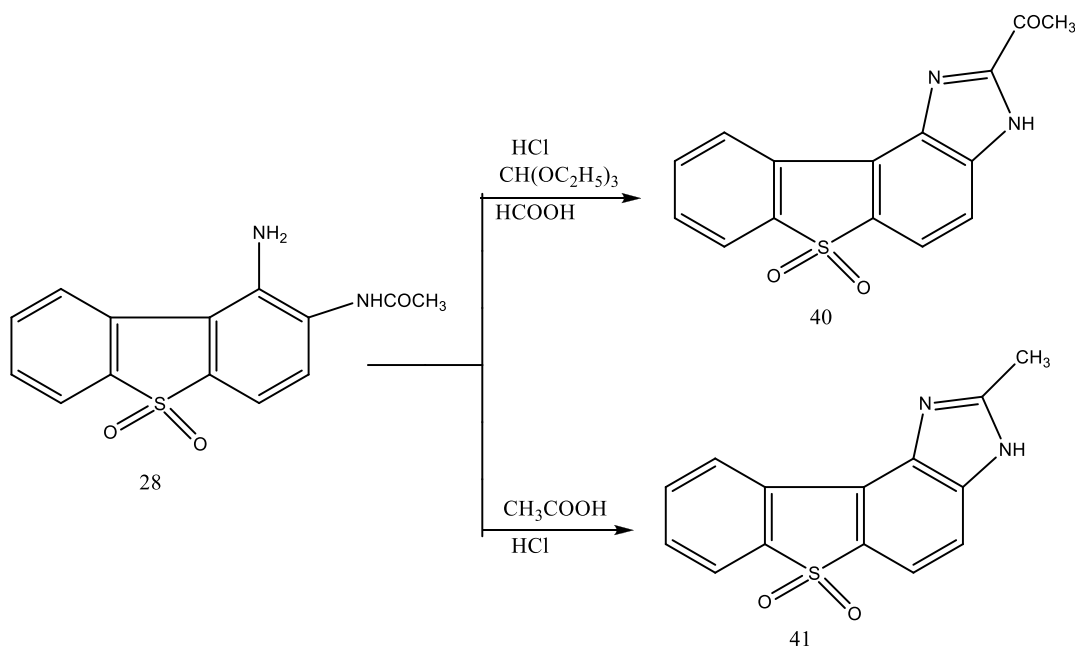
რეაქციის შედეგად მივიღეთ 2,8-დიაცილ, 3H,7H -დიიმიდაზოლო [4,5-b] [4,5-g] დიბენზოთიოფენ-5,5-დიოქსიდი (37) და 3,7-დიაცილ, 3H,7H -დიტრიაზოლო [4,5-b] [4,5-g] დიბენზოთიოფენ-5,5-დიოქსიდი (38).

(37) ნაერთის შემთხვევაში მაკონდენსირებელ აგენტად გამოვიყენეთ ორთოქიანჭველმჟავას ეთერი.



სქემა 12. პენტაციკლური სისტემის წარმოებულის (39) მიღება

რეაქციის შედეგად მივიღეთ 2,9-დიბენზოილ, 3H, 8H - დიიმიდაზოლო [4,5-a] [4,5-h]დიბენზოთიოფენ-11,11-დიოქსიდი.

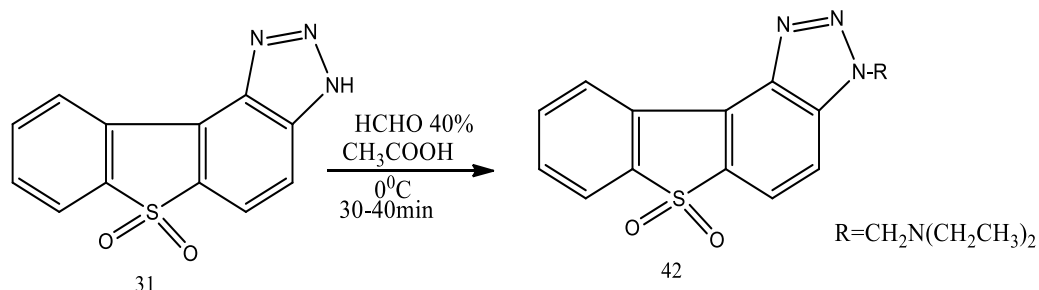


სქემა 13. ტეტრაციკლური სისტემების წარმოებულების (40, 41) მიღება

რეაქციის შედეგად მიღებულია 2-აცილ,3H-იმიდაზოლო[4,5-a]დიბენზო-თიოფენ-6,6დიოქსიდი (40) და 2-მეთილ, 3H-იმიდაზოლო[4,5-a]დიბენზო-თიოფენ-6,6დიოქსიდი (41). ნაერთ (40)-ის შემთხვევაში მაკონდენსირებელ აგენტად გამოყენებულია ორთოქიანჭველმჟავას ეთერი, ნაერთ (41) შემთხვევაში ყინ. ძმარმჟავა.

რაც შეეხება წარმოებულის მიღებას ჰეტეროციკლური სისტემიდან საწყის ნაერთად გამოყენებული გვქონდა 3H-ტრიაზოლო[4,5-a]დიბენზოთიოფენ-5,5დიოქსიდი (31). ბენზო[b]თიოფენტრიაზოლები შედიან მანიხის რეაქციაში. ამინური კომპონენტის სახით გამოყენებული გვქონდა დიეთილამინომეთილი, რეაქციას ვატარებდით 0°C ტემპერატურაზე 40% ფორმალინში ყინულოვანი ძმარმჟავის არეში.

რეაქციის შედეგად მიღებულ იქნა 3-დიეთილამინომეთილ-ტრიაზოლო[4,5-a]დიბენზოთიოფენ-5,5დიოქსიდი.



სქემა14. 3-დიეთილამინომეთილტრიაზოლო[4,5-a]დიბენზოთიოფენ-5,5დიოქსიდის მიღება

მიღებული ნაერთები დახასიათებული იქნა იწ და ¹H ბმრ-სპექტროსკოპიის და მას სპექტრომეტრიის მეშვეობით. მიღებული შედეგები ადასტურებს ნაერთების აღნაგობას.

(37-38) ნაერთების იწ სპექტრში დაიკვირვება NH ჯგუფის შთანთქმის ზოლი შესაბამისად 3458-3438 სმ-1 უბანში, იმიდაზოლისა და ტრიაზოლის ბირთვისათვის დამახასიათებელი პიკები 1617-1612 სმ-1 უბანში, SO₂ ჯგუფის სიგნალები 1155-1154 სმ-1 უბანში, CH₃ ჯგუფის სიგნალები 2860-2560 სმ-1 უბანში, C=O ჯგუფის სიგნალები 1617-1612 სმ-1 უბანში. (39) ნაერთის იწ სპექტრში დაიკვირვება NH ჯგუფის შთანთქმის ზოლი შესაბამისად 3427 სმ-1 უბანში, იმიდაზოლის ბირთვისათვის დამახასიათებელი პიკები 1625-1515 სმ-1 უბანში, SO₂ ჯგუფის სიგნალები 1141 სმ-1 უბანში, CH₃ ჯგუფის სიგნალები 2860-2560 სმ-1 უბანში, C=O ჯგუფის სიგნალი 1625 სმ-1 უბანში.

(40-41) ნაერთების იწ სპექტრში დაიკვირვება NH ჯგუფის შთანთქმის ზოლი შესაბამისად 3512-3432 სმ-1 უბანში, იმიდაზოლის ბირთვისათვის დამახასიათებელი პიკები 1699-1512 სმ-1 უბანში, SO₂ ჯგუფის სიგნალები 1157 სმ-1 უბანში, CH₃ ჯგუფის სიგნალები 2969-2870 სმ-1 უბანში, C=O ჯგუფის სიგნალი (40) ნაერთისათვის 1743 სმ-1 უბანში.

(37-)42 ნაერთების უი სპექტრებში შთანთქმის მოკლელტალღოვანი ზოლები 200, 206, 236, 237, 274, 275, ნმ მიეკუთვნება მოლეკულის ჰეტეროციკლის ბირთვში ლოკალიზებულ ელექტრონულ გადასვლებს, ხოლო გრძელტალღოვანი შთანთქმები დაკავშირებულია კონდენსირებული ბენზოლისა და ჰეტეროციკლის ურთიერთქმედებასთან.

მოსალოდნელი ბიოლოგიური აქტიურობის შეფასება

ჩვენს მიერ დასინთეზებული ნაერთების მოსალოდნელი ბიოლოგიური აქტიურობის შეფასების მიზნით ი.ქუთათელაძის სახელობის ფარმაკოქიმიის ინსტიტუტში მოხდა ბიოლოგიური აქტიურობის მოდელირება. ნაერთების შესაძლო ბიოლოგიური აქტიურობის და მოსალოდნელი ტოქსიკური თვისებების პროგნოზირების მიზნით ჩატარებულია *in silico* ექსპერიმენტი. პროგრამა PASS-ის გამოყენებით გამოვლენილი იყო ნაერთების აქტიურობები, რომელთა ალბათობა 70% აღემატება, ხოლო უსაფრთხოების შეფასება ხდებოდა ACD/Labs Percepta Platform-ის ტოქსიკოლოგიური მოდულის გამოყენებით.

დასკვნა

1. 2,3,7,8-ტეტრაამინოდიბენზოთიოფენ-5,5-დიოქსიდიდან განხორციელებულია იმიდაზოლ და ტრიაზოლშემცველი კონდენსირებული პენტაციკლური ჰეტეროციკლური სისტემების სინთეზი. მიღებულია ორი ახალი სისტემა: 3H,7H-დიიმიდაზოლო[4,5-b][5,4-g]დიბენზოთიოფენ-5,5-დიოქსიდი და 3H-,7H-დიტრიაზოლო[4,5-b][5,4-g] დიბენზოთიოფენ-5,5-დიოქსიდი.
2. 1,2,7,8-ტეტრაამინოდიბენზოთიოფენ-9,9-დიოქსიდიდან განხორციელებულია იმიდაზოლ და ტრიაზოლშემცველი კონდენსირებული პენტაციკლური ჰეტეროციკლური სისტემების სინთეზი. მიღებულია ორი ახალი სისტემა: 3H,8H-დიიმიდაზოლო[4,5-a][5,4-h]დიბენზოთიოფენ-11,11-დიოქსიდი და 3H,8H-დიტრიაზოლო[4,5-a][5,4-h]დიბენზოთიოფენ-11,11-დიოქსიდი.
3. 2,3-დიაამინოდიბენზოთიოფენ-5,5-დიოქსიდიდან განხორციელებულია იმიდაზოლ და ტრიაზოლშემცველი კონდენსირებული ტეტრაციკლური ჰეტეროციკლური სისტემების სინთეზი. მიღებულია ორი ახალი სისტემა: 3H-იმიდაზოლო[4,5-b]დიბენზოთიოფენ-5,5-დიოქსიდი და 3H-ტრიაზოლო[4,5-b]დიბენზოთიოფენ-5,5-დიოქსიდი.
4. 1,2-დიაამინოდიბენზოთიოფენ-5,5-დიოქსიდიდან განხორციელებულია იმიდაზოლ და ტრიაზოლშემცველი კონდენსირებული ტეტრაციკლური ჰეტეროციკლური სისტემების სინთეზი. მიღებულია ორი ახალი სისტემა: 3H-იმიდაზოლო[4,5-a]დიბენზოთიოფენ-5,5-დიოქსიდისა და 3H- ტრიაზოლო[4,5-a] დიბენზოთიოფენ-5,5-დიოქსიდი.
5. 3,4-დიაამინოდიბენზოთიოფენიდან განხორციელებულია იმიდაზოლ და ტრიაზოლშემცველი კონდენსირებული ტეტრაციკლური ჰეტეროციკლური სისტემების სინთეზი. მიღებულია ორი ახალი სისტემა: 3H-იმიდაზოლო[4,5-a]დიბენზოთიოფენ-10,10-დიოქსიდი და 3H-ტრიაზოლო[4,5-a]დიბენზოთიოფენ-10,10-დიოქსიდი.

6. დამუშავებულია მათი მიღების პრეპარატურული მეთოდი მიღებული სინთეზირებული ნაერთების აღნაგობა დადასტურებულია იწ, უი ¹H-ბმრ-სპექტროსკოპიის და მას-სპექტრომეტრის გამოყენებით;
7. დადგენილია დიბენზოთიოფენის დაქანგვის, ნიტრირებისა და ამინირების რეაქციების ოპტიმალური პირობები
8. მიღებული ჰეტეროციკლური სისტემების საფუძველზე დასინთეზებულია წარმოებულები მოსალოდნელი ბიოლოგიური აქტიურობით: წარმოებული: 2,8-დიაცილ-3H,7H-დიმიდაზოლო[4,5-b][4,5-g]დიბენზოთიოფენ-5,5-დიოქსიდი და 3,7-დიაცილ-3H,7H-დიტრიაზოლო[4,5-b][4,5-g]დიბენზოთიოფენ-5,5-დიოქსიდი. 2,9-დიბენზოილ-3H,8H-დიმიდაზოლო[4,5-a][5,4-h]დიბენზოთიოფენ-11,11-დიოქსიდი, 2-აცილ-3H-იმიდაზოლო[4,5-a]დიბენზოთიოფენ-5,5დიოქსიდი, 2-მეთილ-3H-იმიდაზოლო[4,5-a]დიბენზოთიოფენ-5,5დიოქსიდი და 3-დიეთილამინომეთილ-ტრიაზოლო[4,5-a]დიბენზოთიოფენ-5,5დიოქსიდი.
9. მთლიანობაში მიღებულია 28 ახალი ნაერთი, დამუშავებულია მათი მიღების პრეპარატურული მეთოდები, მათი აღნაგობა დადასტურებულია იწ, უი, ¹H-ბმრ- და მას-სპექტრომეტრის გამოყენებით.
10. ნაერთების შესაძლო ბიოლოგიური აქტიურობის და მოსალოდნელი ტოქსიკური თვისებების პროგნოზირების მიზნით ჩატარებულია in silico ექსპერიმენტი. პროგრამა PASS-ის გამოყენებით გამოვლენილი იყო ნაერთების აქტიურობები, რომელთა ალბათობა 70% აღემატება, ხოლო უსაფრთხოების შეფასება ხდებოდა ACD/Labs Percepta Platform-ის ტოქსიკოლოგიური მოდულის გამოყენებით

დისერტაციის ძირითადი შედეგები გამოქვეყნებულია შემდეგ
შრომებში:

1. მ.მაისურაძე, ე.კალანდია, ნ.გახოვიძე, მ.მათნაძე,
გ.ფალავანდიშვილი. ახალი ტრიაზოლ- და
დიბენზოთიოფენდიოქსიდშემცველი ტეტრაციკლური
კონდენსირებული სისტემები. საქართველოს კერამიკოსთა
ასოციაციის ჟურნალი „კერამიკა“ 2016, vol.18.2(36), გვ.40-47.
2. M.Maisuradze, G.Phalavandishvili, N.Gakhokidze, M.Matnadze,
E.Kalandia. Novel diazole/triazole and dibenzothiophenedioxide containing
pentacyclic systems with promising biological activities. საქართველოს
კერამიკოსთა ასოციაციის ჟურნალი „კერამიკა“ 2016, vol.18.2(36),
გვ48-53.
3. M.Maisuradze, G.Phalavandishvili, N.Gakhokidze, M.Matnadze,
S.Tskhvitaia, E.Kalandia. Novel diazole/triazole and
dibenzothiophenedioxide containing pentacyclic systems with promising
biological activities. International journal of Organic Chemistry,2017,
vol.8, Number2, p.143-150

Abstract

One of the main directions in the search for new drugs is the synthesis of biologically active compounds on the basis of heterocyclic compounds. The first place among medical preparations is occupied by the substances containing heterocyclic fragments, (more than 60%). Chemical modification of physiologically active well-known molecules is very important in the process of new drug development, which also means combination of the biological active molecules into one molecule, that often leads to change of intensity of biological activity and/or spectrum.

The present work implies combination of biological active fragments such as benzimidazole and benzotriazole on the one side and benzothiyophene on the other side into one molecule. As a result of original combination of above mentioned heterocyclic fragment, change of biological activity intensity and/or direction is possible.

After project implementation, tetracyclic condensed heterocyclic systems will be derived as benzo [*b*]thiophene-benzimidazole and benzo [*b*]thiophene-benzotriazole isomers (in total six systems). These compounds can be considered as bicyclic systems: systems received from combination of benzothiyophene, benzimidazole and benzotriazole.

Each of the listed bicycles is characterized by certain biological, including antiviral and antibacterial activity. Among their products can be found many compounds, presented as drugs at the market.

The interest toward indicated compounds is very high, that is confirmed by the largest number of publications dedicated to thiophene, imidazole and triazole and compounds received from their annulation with benzolenucleus.

Despite diversified bibliography, the systems received from their direct combination, present the novelty in heterocyclic compounds chemistry and unquestionably need serious researches. As a result of annulation of the above-mentioned bicycles in different states has been received a new family of compounds, has been made their characterization and improvement of creation methods. The systems represent fundamental compounds and on the basis of each of them (totally 10 systems) it is possible to receive the big number of derivatives and study the physical-chemical properties. During derivatives creation, inclusion of pharmacologically active pharmacophoric groups into fundamental systems will allow us to assume an increase in biological activity.

The scientific novelty is the synthesis of the above-mentioned ten new heterocyclic systems and the gradual "extension" principle used in the synthesis, as one of the most convenient way in receiving tetracyclic condensed systems. In

total, we have synthesized more than 25 of the new compounds, and studied the physical and chemical characteristics.

It should be noted that our synthesized compounds fully meet "Lipinski's rule": their weight does not exceed 500, no more than 5 hydrogen bond donors; no more than 10 nitrogen and oxygen atoms; no more than 5 lipophilicity.

As the initial compounds have been used 1,2- and 3,4-diaminodibenzothiophenedioxide, that has been received from dibenzothiophene. From ortho-diamine, by the action of 31% HCL and sodium nitrite have been received 10 new tetracyclic systems: 3H,7H-diimidazole [4,5-b][5,4-g] dibenzothiophene-5,5-dioxide and 3H-,7H-ditriazole[4,5-b][5,4-g] dibenzothiophene-5,5-dioxide, 3H, 8H- diimidazole [4,5-a][5,4-h]dibenzothiophene -11,11-dioxide and 3H, 8H- di-triazole[4,5-a][5,4-h] dibenzothiophene -11,11-dioxide, 3H-imidazole[4,5-b]dibenzothiophene-5,5-dioxide and 3H-triazole[4,5-b]dibenzothiophene -5,5-dioxide, 3H-imidazole[4,5-a]dibenzothiophene -5,5-dioxide and 3H- triazole[4,5-a]dibenzothiophene -5,5-dioxide, 3H-imidazole[4,5-a]dibenzothiophene-10,10-dioxide and 3H-triazole[4,5-a]dibenzothiophene -10,10-dioxide.

Some derivative of synthesized systems have been received: : 2,8-diacyl,-3H,7H-diimidazole [4,5-b][5,4-g] dibenzothiophene-5,5-dioxide, 3,7-diacyl,-3H-,7H-ditriazole[4,5-b][5,4-g] dibenzothiophene-5,5-dioxide, 2,9- dibenzoyl,-3H, 8H- diimidazole [4,5-a][5,4-h]dibenzothiophene -11,11-dioxide, 2-acyl, 3H-imidazole [4,5-a] dibenzothiophene -5,5-dioxide, 2-methyl, 3H-imidazole [4,5-a] dibenzothiophene -5,5-dioxide and 3-diethylaminomethyl-triazole [4,5-a] dibenzothiophene -5,5-dioxide.

Have been developed optimal instrumental methods of receiving original compounds. The structure of received synthesized compounds has been approved using IR, UV-¹H-NMR spectroscopy and mass spectrometry;