ივ. ჯავახიშვილის სახელობის თბილისის
სახელმწიფო უნივერსიტეტი

ქეთევან ონაშვილი

“არილ-N-გლიკოზიდების და მათი წარმოებულების სინთეზი”

სამაგისტრო ნაშრომი შესრულებულია ქიმიის მაგისტრის
აკადემიური ხარისხის მოსაპოვებლად

ხელმძღვანელები: პროფესორი რამაზ გახოკიძე,
ქიმ.მეცნ.კანდ. რუსუდან ვარდიაშვილი

თბილისი
2017

შ ი ნ ა ა რ ს ი

1. შ ე ს ა ვ ა ლ ი ....
2. თავი 1. ლიტერატურული მიმოხილვა ....
1.1 გლიკოზიდური ჰიდროქსილის ჯგუფის რეაქციები ....
1.2 მისი წარმოებულები ....
1.1.1. შაქრებში გლიკოზიდური ცენტრის ნუკლეოფილური ჩანაცვლების სპეციფიურობა ....
1.2. ნახშირწყლების გლიკოზიდური წარმოებულები ....
1.2.1. გლიკოზილჰალოგენიდები ....
1.3. გლიკოზიდები ....
1.1.1. O და C-გლიკოზიდები ....
1.1.2. S-გლიკოზიდები ....
1.1.3. N-გლიკოზიდები ....
1.2. ორგანული ნიტრიტები ....
1.2.1. N-ნიტროწარმოებულები ....
1.3. ნიტროზოწარმოებულები, ნიტროზო (-N=O) ჯგუფის შემცველი ნაერთები ....
1.5.1. აზოტის ოქსიდის ეგზოგენური დონორები ....
1.4. ზოგიერთი დამატებითი ინფორმაცია აზოტის ოქსიდის გამოყენების პერსპექტივისა სამედიცინო პრაქტიკაში ....
თავი 2. ექსპერიმენტული შედეგების განსჯა ....
თავი 3. ექსპერიმენტული ნაწილი ....
გამოყენებული ლიტერატურა ....
დანართი ....

ა ნ ო ტ ა ც ი ა

ქეთევან ონაშვილი

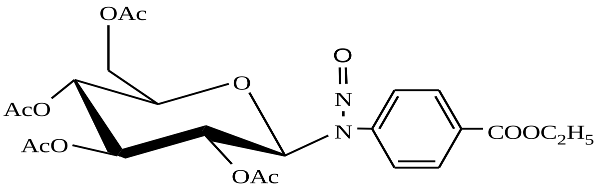
“არილ-N-გლიკოზიდების და მათი წარმოებულების სინთეზი”

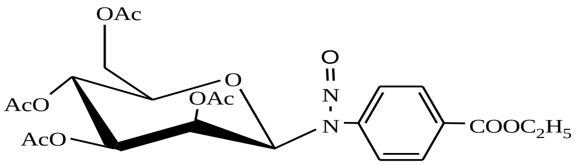
ივ.ჯავახიშვილის სახელობის თბილისის სახელმწიფო უნივერსიტეტი, ი.ჭავჭავაძის პრ. 3.

უკანასკნელ წლებში ახალი, ბიოლოგიურად და ფარმაკოლოგიურად აქტიური ნაერთების სინთეზის მიზნით, მნიშვნელოვანი ადგილი უკავია ნახშირწყლების მოდიფიკაციას სხვადასხვა ტიპის ორგანული ნაერთებით.

ლიტერატურაში მწირი ინფორმაცია არსებობს ნახშირწყლებზე, რომლებიც შეიცავენ ნიტროზო ჯგუფს. ბიოლოგიურად აქტიური ორგანული ნაერთების მოდიფიკაციისათვის გლიკოზიდების გამოყენებამ შეიძლება შეცვალოს ერთის მხრივ მათი ბიოლოგიური და ფიზიოლოგიური მოქმედება, ხოლო მეორეს მხრივ – შეამციროს მათი ტოქსიურობა.

N-ნიტროზო–გლიკოზილამინების სინთეზის მიზნით საწყის ნაერთებად აღებულ იქნა D-გლუკოზისა (1) და D-მანოზის (2) კონდენსაციის პროდუქტები პ-ამინობენზოისმჟავას ეთილის ეთერთან: N-β-(პ-ამინობენზოისმჟავას ეთილესთერილ)-D-გლუკოპირანზილამინი (3) და N-(პ–ამინობენზოისმჟავას ეთილესთერილ)–D-მანოპირანოზილამინი (4). სინთეზირებული ნაერთების ნიტროზირებით ნატრიუმის ნიტრიტით მიღებულ იქნა შესაბამისი ნიტროზოწარმოებულები.





სინთეზირებულ ნაერთთა აღნაგობა დადგენილ იქნა კვლევის ფიზიკო–ქიმიური მეთოდებით.

Annotation

Ketevan Onashvili

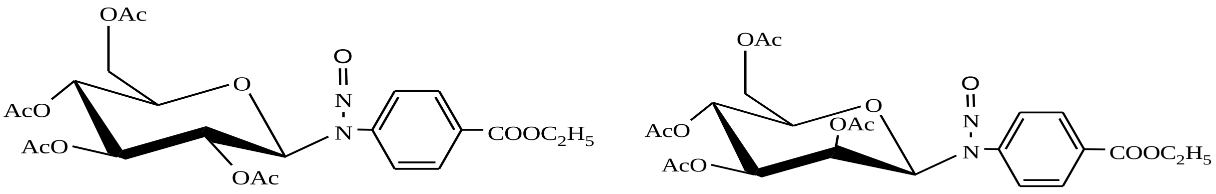
Synthesis of Aryl-N-glycosides Derivatives

Ivane Javakhishvili Tbilisi State University, I.Chavchavadze av. 3

Modification of carbohydrates by various types of organic compounds has recently played a significant role in the synthesis of new of biological snd pharmacologically active compounds.

Little has been published about carbohydrates containing nitrozo group. The application of glycosides for the modification of biologically active organic compounds, on the one hand, change their biological and physiological action, and on the other, may reduce their toxicity.

The goal of present investigation consist in synthesis of N-glycosilamines containing in a molecule nitrosogroup (N=O). As an initial substance in the given work has been used the products of condensation of D-glucose (1) and D-mannose (2) from p-aminobenzoic acid ethyl ester N-p-aminobenzoic acid ethyl ester-β–D–mannopyranozylamine and N-p- aminobenzoic acid ethyl ester - β–D–glucopyranozylamine (3,4). By interaction of compounds (3, 4) with sodium nitrite corresponding nitrosoderivatives (5,6) has been received.



The structures of obtained compounds were established by physical-chemical methods of analysis.

შ ე ს ა ვ ა ლ ი

დღეისათვის ნახშირწყლების ქიმია კარგად ჩამოყალიბებული და განვითარებული ორგანული და ბიოორგანული ქიმიის ნაწილია. იგი მნიშვნელოვნად აფართოებს ჩვენს ცოდნას პოლიფუნქციური სისტემების აგებულებასა და რეაქციისუნარიანობაზე და ცოცხალ ორგანიზმში პოლიჰიდროქსიკარბონილური ნაერთების გარდაქმნის გზების წარმოდგენაზე. ნახშირწყლების ქიმიის ფუნდამენტური განვითარება ამჟამად ივსება გამოყენებითი ხასიათის ნაშრომების დამატებით (ქიმიური მრეწველობის, მედიცინის, ბიოლოგიის და ა.შ.). ნახშირწყლები და მათი წარმოებულები დედამიწაზე ყველაზე გავრცელებული ორგანული ნაერთებია. განსაკუთრებული მნიშვნელობა მათ შორის უკავიათ გლიკოზიდებს, რომლებიც იყოფა რამდენიმე ჯგუფად: O–გლიკოზიდები, N–გლიკოზიდები, S–გლიკოზიდები, გლიკოზილჰალოგენიდები (ან მათი მონათესავე აზიდები, ციანატები, გლიკოზილ–იზოთიოციანატები), S–გლიკოზიდები, C–გლიკოზიდები და ა.შ. პრიორიტეტს, მათი მნიშვნელობიდან გამომდინარე, რა თქმა უნდა წარმოადგენენ O– და N–გლიკოზიდები, რომლებიც ფართოდაა გავრცელებული ბუნებაში და ასრულებენ მნიშვნელოვან რიგ ბიოლოგიურ ფუნქციებს.

განსაკუთრებით აღვნიშნავთ N–გლიკოზიდებს. ამ ნაერთების მოლეკულები მნიშვნელოვანია არა მარტო წმინდა ქიმიური პოზიციებიდან, არამედ ბიოლოგიურადაც, რადგან სწორედ N–გლიკოზიდები შედიან ნუკლეინის მჟავების შემადგენლობაში, რომლებიც პასუხისმგებლები არიან გენეტიკური ინფორმაციის გადატანაზე და შენახვაზე და ასევე სხვა მთავარ პროცესებზე, რომელიც მიმდინარეობს ორგანიზმში. N–გლიკოზიდები წარმოიქმნებიან ცილების ურთიერთქმედებით ნახშირწყლებთან და ამ სახით მონაწილეობენ რიგ პროცესებში, რომელიც ხელს უწყობს ორგანიზმის უჯრედების მუშაობას.

ზემოთ აღნიშნული იწვევს საფუძველს დახასიათებულ იქნას ნახშირწყლების ქიმია მთლიანად და N–გლიკოზიდების ქიმია, როგორც მისი საკმაოდ განვითარებული ნაწილი. თუმცა რჩება საკითხები, რომლებიც მოითხოვენ დაზუსტებას (შესწორებას), ან დამატებას. მიუხედავად იმისა, რომ N–გლიკოზიდების სინთეზი ცნობილია ჯერ კიდევ 1886 წლიდან (სოროკინის მიერ არის სინთეზირებული), ლიტერატურული მონაცემებიდან აშკარად ჩანს, რომ არ არის მიღებული (სინთეზირებული) და აღწერილი ამ ტიპის ყველა ნაერთი. ამიტომ გლიკოზილამინების და მათი წარმოებულების წრის გაფართოებას

და ბიოლოგიური აქტივობის შესწავლას დიდი მნიშვნელობა აქვს თანამედროვე ნატიფი ბიოორგანული ნაერთების სინთეზში.

ჩვენს მიერ ჩატარებულია მანოზისა და გლუკოზის წარმოებულების კონდენსაციის რეაქციები პ-ამინობენზოის მჟავას ეთილის ეთერთან. სინთეზირებულია ნიტროზო (N=O) ჯგუფის შემცველი ნაერთები.

თავი I

ლიტერატურული მიმოხილვა

1.1. გლიკოზიდური ჰიდროქსილის ჯგუფის რეაქციები და მისი წარმოებულები

ციკლურ ფორმებში ნახევარაცეტალური (გლიკოზიდური) ჰიდროქსილის ჯგუფის თვისებები მკვეთრად განსხვავდება შაქრებში დანარჩენი ჰიდროქსილის ჯგუფებისაგან. ამ ჯგუფის სპეციფიურობა განპირობებულია იმით, რომ ისინი ადვილად განიცდიან ნუკლეოფილური ჩანაცვლების რეაქციებს. ეს თვისება დაკავშირებულია ციკლის ჟანგბადის ატომის ინდუქციურ ეფექტთან, რომლიც ზრდის გლიკოზიდური ნახშირბადის ატომზე ელექტრონულ სიმკვრივეს და აადვილებს ნუკლეოფილური რეაქციების დროს გარდამავალი მდგომარეობის წარმოქმნას. ფურანოზებში ნუკლეოფილური ჩანაცვლება გლიკოზიდურ ცენტრში მიმდინარეობს უფრო იოლად, ვიდრე პირანოზულ ფორმებში. მონოსაქარიდების გლიკოზიდური ჰიდროქსილის წარმოებულები შეიძლება განხილულ იქნეს როგორც პროდუქტები, სადაც ეს ჰიდროქსილის ჯგუფი ჩანაცვლებულია რომელიმე ანიონოიდური ჯგუფებით. ასეთი წარმოებულები მრავალია და სხვადასხვაგვარი. მაგალითად:

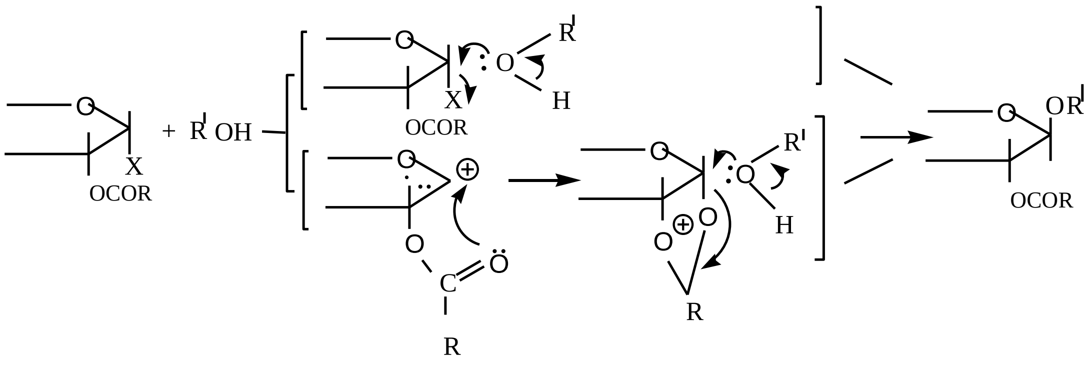
1. აცილური წარმოებულები, სადაც ნახევარაცეტალური ჰიდროქსილის ჯგუფი ჩანაცვლებულია აცეტოქსიჯგუფით.
2. გლიკოზილჰალოგენიდები – გლიკოზიდური ჰიდროქსილის ჯგუფი ჩანაცვლებულია ჰალოგენით.
3. შაქრების ორთოეთერები – ციკლური ეთერები, რომლებიც წარმოიქმნება ნახევარაცეტალური და რომელიმე სხვა ჰიდროქსილის ჯგუფისაგან.
4. გლიკოზიდები – ყველაზე გავრცელებული კლასია შაქრებში, რომელთაც მიეკუთვნება ნაერთები, სადაც ნახევარაცეტალური ჰიდროქსილის ჯგუფი ჩანაცვლებულია ალკიოქსი-, არილოქსი-, ალკილთიო-, ამინო და სხვა ჯგუფებით.

1.1.1. შაქრებში გლიკოზიდური ცენტრის ნუკლეოფილური ჩანაცვლების სპეციფიურობა

შაქრების გლიკოზიდურ ცენტრში ჩამნაცვლებლის შეყვანისას ფართოდ გამოიყენება ჰალოგენის ატომი, რადგან აცეტილჰალოგენიდებში ჰალოგენის ატომი საკმაოდ ადვილად განიცდის ნუკლეოფილურ ჩანაცვლებას. გლიკოზიდურ ცენტრში ნუკლეოფილური ჩანაცვლება შეიძლება მიმდინარეობდეს როგორც S_N1, ისე S_N2 მექანიზმით. ამ რეაქციების სტერეოქიმიის შესაბამისი კანონზომიერებიდან გამომდინარე, ჩანაცვლებასთან ერთად შეიძლება მოხდეს ნაწილობრივი, ან მთლიანი რაცემიზაცია გლიკოზიდურ ცენტრში ან კონფიგურაციის შემობრუნება [1-3].

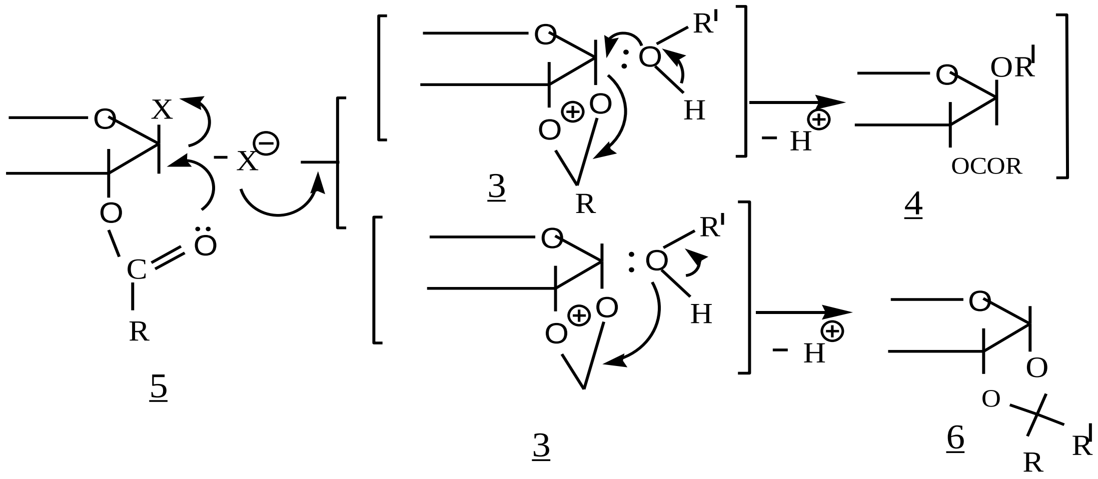
ცნობილია, რომ 1,2-ცის-აცილგლიკოზილჰალოგენიდების (1) კონდენსაცია სპირტებთან, როგორც წესი, იძლევა 1,2-ტრანს-გლიკოზიდებს C1-ის შემობრუნებით. ეს შეიძლება იყოს როგორც S_N2 რეაქციის, ასევე C1-ჰალოგენის მონომოლეკულური ჰეტეროლიზის შედეგი, რომელიც იძლევა გლიკოზილ-კათიონს (2). ეს უკანასკნელი დაუყოვნებლივ სტაბილიზირდება შიდამოლეკულური ნუკლეოფილური შეტევით C2 რთულეთერულ ჯგუფზე ციკლური აცილოქსონიუმის იონის (3) წარმოქმნით. სპირტის შეტევას ამ იონის

გლიკოზიდურ ცენტრზე მივყავართ 1,2-ტრანს-გლიკოზიდების (4) წარმოქმნამდე, ე.ი. ხდება C1-ის სრულად შემობრუნება.



1 2 3 4

1,2-ტრანს-აცილგლიკოზილჰალოგენიდების 5 კონდენსაციით სპირტებთან, როგორც წესი მიმდინარეობს C1-ჰალოგენის მონომოლეკულური ჰეტეროლიზით მეზობელ აცილოქსიჯგუფის მონაწილეობის ხარჯზე. წარმოქმნილმა აცილოქსონიუმის იონმა (3) შეიძლება შემდეგ იმოქმედოს სპირტებთან 1,2-ტრანს-გლიკოზიდების წარმოქმნით (როგორც ზემოთაა აღწერილი), ან სპირტის პირდაპირი შეტევით დამუხტულ ცენტრზე ორთოეთერის (6) წარმოქმნით [4,5].



1.2. ნახშირწყლების გლიკოზიდური წარმოებულები

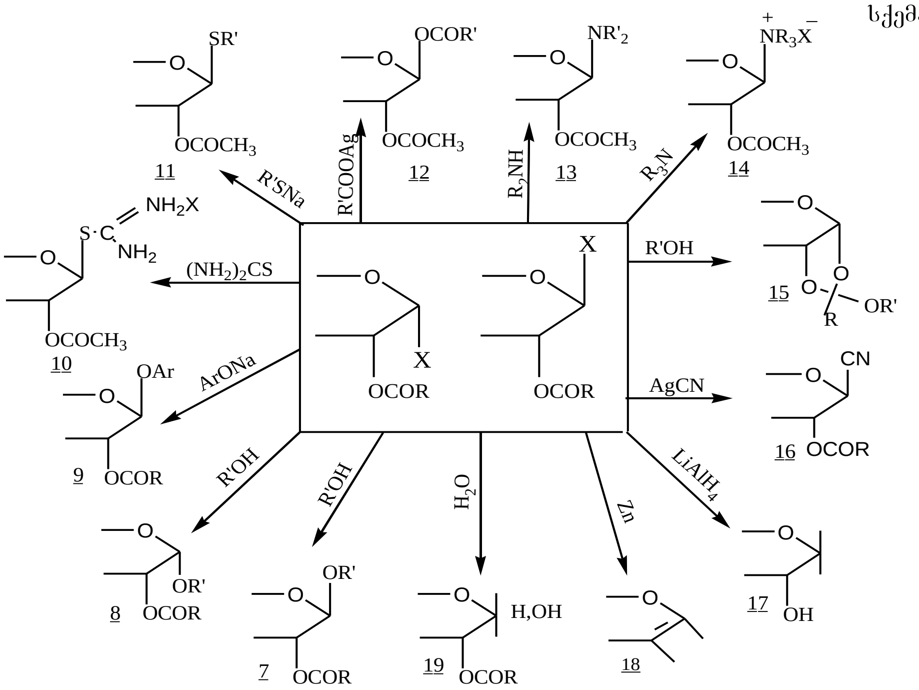
1.2.1. გლიკოზილჰალოგენიდები

გლიკოზილჰალოგენიდები მნიშვნელოვან როლს ასრულებენ ნახშირწყლების ქიმიაში და გამოიყენებიან როგორც საწყისი პროდუქტები შაქრების სხვადასხვა წარმოებულების მისაღებად. ბუნებაში თავისუფალი სახით არ არსებობენ. შაქრების ქიმიაში ძირითადად გავრცელებულია აცეტილირებული და ბენზოილირებული ჰალოგენგლიკოზიდები. ჰალოგენის ბუნებაზე დამოკიდებულებით მათი რეაქციისუნარიანობა იზრდება რიგში F < Cl < Br < I. ამიტომ სინთეზურ პრაქტიკაში ძირითადად იყენებენ ქლორიდებსა და ბრომიდებს [5-7]

აცილჰალოგენიდების ძირითადი გარდაქმნები მოცემულია 1 სქემაზე. უმრავლესობა რეაქციებისა დაკავშირებულია ჰალოიდის ჩანაცვლებაზე გლიკოზიდურ ცენტრში.

უმრავლესობა ამ რეაქციებისა მიმდინარეობს ჰალოგენის ნუკლეოფილური ჩანაცვლებით, რომელიც შეიძლება განხორციელდეს როგორც S_N1, ისე S_N2 მექანიზმით, ან მეზობელი აცილოქსიჯგუფის მონაწილეობით [8].

სქემა 1



ამგვარად, კონდენსაციის რეაქციების სტერიული შედეგი შეიძლება იყოს კონფიგურაციის შემობრუნება, ან შენარჩუნება, ან რაცემიზაცია. მიუხედავად ამისა, ჩვეულებრივ ეს რეაქციები მიმდინარეობს 1,2-ტრანს-ანომერების

წარმოქმნით, რაც დამოკიდებულია მეზობელი აცილოქსიჯგუფის მონაწილეობაზე.

აცილჰალოგენიდების კონდენსაცია იონურ ნაერთებთან მიდის S_N2 მექანიზმით, რასაც თან სდევს კონფიგურაციის შემობრუნება (9, 11, 12, 16 რეაქციები). 1,2-ტრანს-წარმოებულების შემთხვევაში კონფიგურაცია უცვლელი რჩება. ნაკლებადაა განსაზღვრული აცილჰალოგენიდების რეაქციის სტერეოქიმია სუსტ ნუკლეოფილებთან – წყალთან (რეაქცია 19), სპირტთან (რეაქცია 7, 8, 15) და სხვა. ასეთი კონდენსაცია შეიძლება წარიმართოს ნაწილობრივი რაცემიზაციით, ამის გამო სტერიული შედეგი ძირითადად დამოკიდებულია რეაქციის პირობებზე.

ამგვარად, ამ რეაქციებზეა დამყარებული მრავალი საერთო მეთოდი გლიკოზიდების, ორთოეთერების, უჯერი ნაერთების და სხვა წარმოებულების მისაღებად.

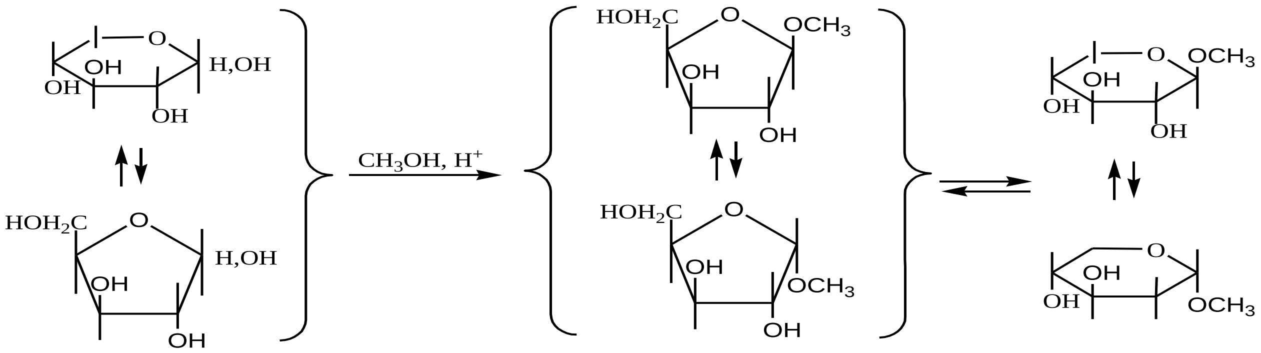
1.2. გლიკოზიდები

ბუნებრივ გლიკოზიდებში, ოლიგოსაქარიდებში, პოლისაქარიდებში და შერეულ ბიოპოლიმერებში გლიკოზიდური ბმა აერთიანებს ერთმანეთთან მონოსაქარიდულ რგოლებს და ასევე არანახშირწყლოვან კომპონენტებს. აგებულების მიხედვით ცნობილია O-, S-, N-, C- და ა.შ. გლიკოზიდები, რომლებიც ერთმანეთისგან განსხვავდებიან როგორც აგებულებით, ასევე თვისებებით. მიუხედავად ამისა, მათ აქვთ საერთო თვისებები ქიმიური თვალსაზრისით. ეს საერთო თვისებები მდგომარეობს შემდეგში:

1. გლიკოზიდები განიცდიან ჰიდროლიზს, რის შედეგადაც ხდება გლიკოზიდური ბმის გახლეჩვა შესაბამისი მონოსაქარიდის წარმოქმნით. ჰიდროლიზი მიმდინარეობს მჟავა კატალიზატორების და იშვიათად, ფუძეების თანაობისას. გლიკოზიდების უმრავლესობა მდგრადია ფუძეების მიმართ.
2. გლიკოზიდები (გლიკოზილამინების გამოკლებით) არსებობს ციკლურ ფორმებში და ხასიათდება მკაცრად განსაზღვრული გლიკოზიდური ცენრტის კონფიგურაციით.

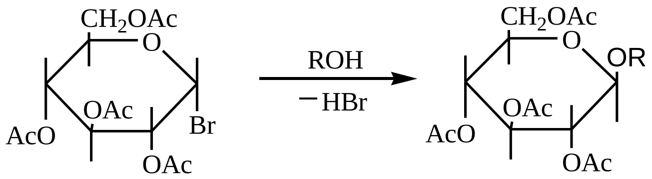
1.3.1. O- და C-გლიკოზიდები

მონოსაქარიდების სპირტებით დამუშავებისას მჟავა კატალიზატორების თანდასწრებით ადგილი აქვს ნახევარაცეტალური ჰიდროქსილის ჯგუფის ჩანაცვლებას ალკოქსიჯგუფით. ეს რეაქცია აღმოჩენილია ფიშერის მიერ და წარმოადგენს გლიკოზიდების სინთეზის მარტივ მეთოდს. რეაქციის დროს ადგილი აქვს ოთხივე შესაძლო იზომერის წარმოქმნას, მაგრამ, როგორც წესი, ჭარბობს პირანოზული ფორმა. პირველ სტადიაზე ადგილი აქვს ფურანოზული ფორმის წარმოქმნას, რის შედეგადაც ანომერიზაციით წარმოიქმნება ფურანოზიდების თანაბარი რაოდენობის ნარევი. რეაქციის შემდგომ ეტაპზე ხდება ფურანოზიდების იზომერიზაცია პირანოზიდებში და მიიღება ყველა ოთხი იზომერის თანაბარი რაოდენობა. ქვემოთ მოყვანილია D-ქსილოზის მეთანოლიზი, რაც მიმდინარეობს შემდეგი სქემით [9].



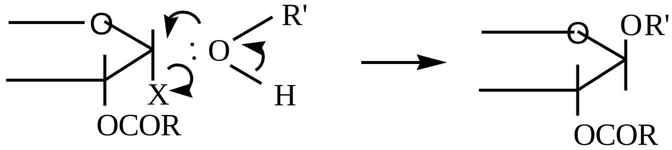
თავდაპირველად რეაქცია მიმდინარეობს საკმაოდ სწრაფად, ვიდრე დამამთავრებელი სტადია. იზომერების სიმრავლის გამო ამ მეთოდს იშვიათად იყენებენ.

O-გლიკოზიდების სინთეზი, რომელიც დაფუძნებული იყო აცილჰალოგენიდების კონდენსაციაზე სპირტებთან ვერცხლის ოქსიდის თანაობისას მოწოდებულ იქნა კენიგს-კნორის მიერ. მეთოდის არსი მდგომარეობს ჰალოგენის ატომის ალკოქსიჯგუფით შეცვლაში და ადგილი აქვს ჰალოგენწყალბადის მოხლეჩვას. მაგალითად, აცეტობრომგლუკოზაზე სპირტის მოქმედება მიმდინარეობს შემდეგნაირად:



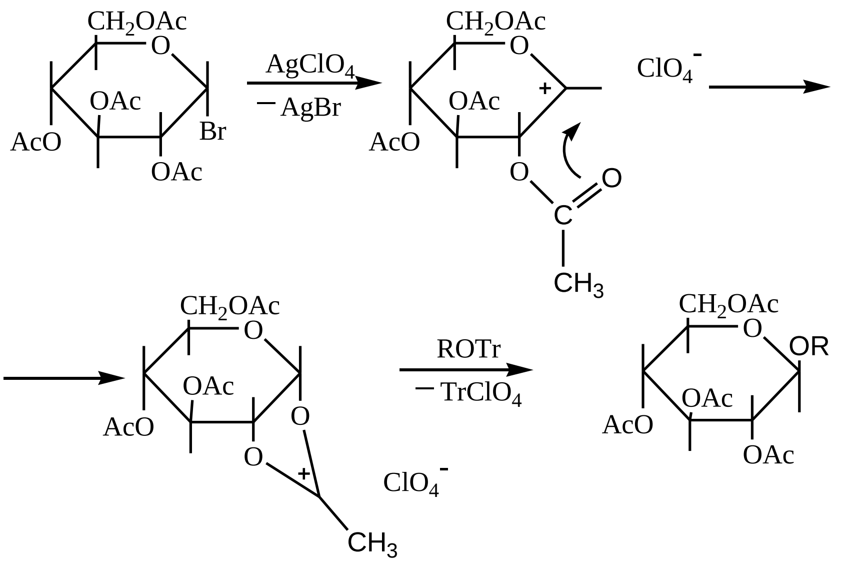
ჰალოგენწყალბადის შესაბოჭად იყენებენ აქცეპტორებს, ამიტომ აქცეპტორის თვისებები მნიშვნელოვან გავლენას ახდენს რეაქციის მიმდინარეობაზე. კენიგს-კნორის რეაქციის მრავალრიცხოვანი მოდიფიკაციები უპირველეს ყოვლისა განსხვავდება გამოყენებული აქცეპტორებით. იმ უამრავი მოდიფიკაციიდან მხოლოდ სამი გამოიყენება სინთეზის პრაქტიკაში.

კლასიკური ვარიანტი - ამ მოდიფიკაციით ჰალოგენწყალბადის აქცეპტორად გამოიყენება ვერცხლის ოქსიდი ან კარბონატი. რეაქციას ატარებენ ნაკლებ პოლარულ ინდიფერენტულ გამხსნელებში (ეთერი, ქლოროფორმი, ბენზოლი და ა.შ.). 1,2-ცის-აცილჰალოგენიდების კონდენსაციით სპირტებთან, როგორც წესი, ადგილი აქვს კონფიგურაციის შემობრუნებას და სტერეოსპეციფიურად წარმოიქმნება 1,2-ტრანს-გლიკოზიდები.



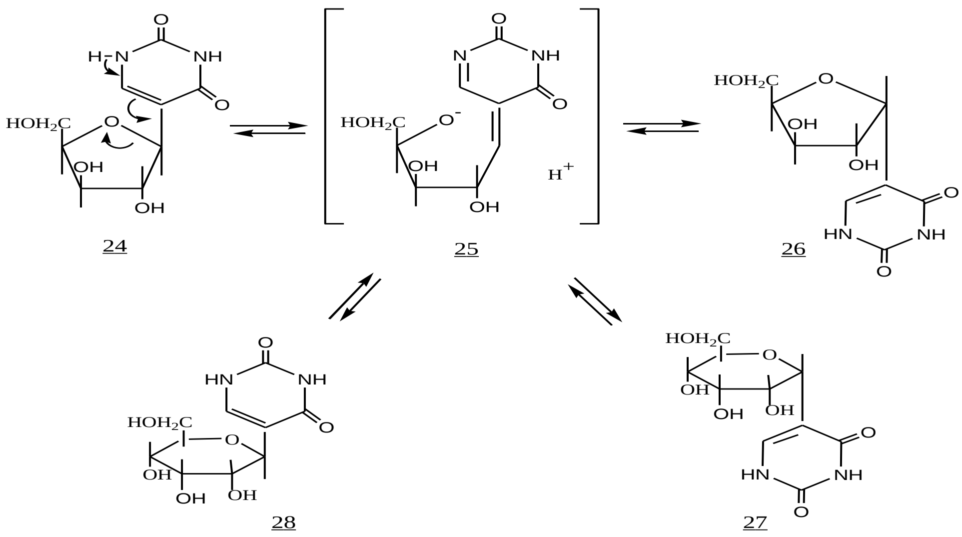
ეს მეთოდი იქნა გამოყენებული ჩვენ მიერ აცილჰალოგენიდებისა და დიბენზოოქსაბიციკლო წარმოებულების კონდენსაციის რეაქციების ჩატარებისას. ცნობილია აგრეთვე აქცეპტორად ვერცხლისწყლის აცეტატის ან ციანიდის გამოყენება – ზემპლენისა და ჰელფერიხის მოდიფიკაცია. რეაქციას ატარებენ ნიტრომეთანის ან აცეტონიტრილის არეში, ან ნაკლებპოლარულ გამხსნელებში ბენზოლში ან ქლოროფორმში – ოთახის ტემპერატურაზე. მართალია, ეს მეთოდი გამორიცხავს წყლის წარმოქმნას რეაქციის მსვლელობისას, მაგრამ აქ ადგილი აქვს 1,2-ტრანს-იზომერების წარმოქმნას.

ბრედერეკის მოდიფიკაცია - მდგომარეობს 1,2-ცის-აცილჰალოგენიდების კონდენსაციაში პირველადი სპირტების ტრითილეთერებთან ნიტრომეთანში, ვერცხლის პერქლორატის თანაობისას. ეს რეაქცია მიმდინარეობს სტერეო სპეციფიურად 1,2-ტრანს-გლიკოზიდების წარმოქმნით. ავტორები თვლიან, რომ ამ რეაქციის სტერეო სპეციფიურობა აიხსნება ორთოეთერული კათიონი-პერქლორატანიონის იონური წყვილის წარმოქმნით, რომელიც შემდგომში მეზობელი აცილოქსიჯგუფის მოქმედებით იზომერიზდება ორთოეთერულ კათიონში. ასეთ შუალედურ ნაერთებში ელექტროფილური ცენტრი ეკრანირებულია პერქლორატის ანიონით და ერთადერთი მიმართულება რეაქციისა არის 1,2-ტრანს-გლიკოზიდების წარმოქმნა.

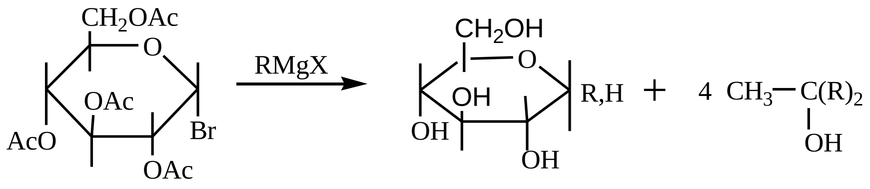


ეს მოდიფიკაცია საკმაოდ მოხერხებულია, მაგრამ სირთულეს წარმოადგენს საწყისი სპირტების ტრითილის ეთერების მიღება.

ცნობილია უამრავი ბუნებრივი ნაერთი, რომლისთვისაც დამახასიათებელია C-გლიკოზიდური ბმა. ყველა C-გლიკოზიდებისათვის დამახასიათებელია მჟავების მიმართ მდგრადობა. ზოგადად გლიკოზიდების ჰიდროლიზით მჟავა არეში წარმოიქმნება აგლიკონი და მონოსაქარიდი, რაც არ შეიმჩნევა C-გლიკოზიდების შემთხვევაში. ზოგიერთი C-გლიკოზიდი მჟავების ან ფუძეების მოქმედებით განიცდის იზომერიზაციას. მაგალითად, ფსევდოურიდინი (24) მჟავებით ან ფუძეებით დამუშავებისას შუალედური პროდუქტის (25) წარმოქმნით, გარდაიქმნება ნარევში – ფსევდოურიდინი (26), ფსევდოურიდინი (27) და ფსევდოურიდინი (28).



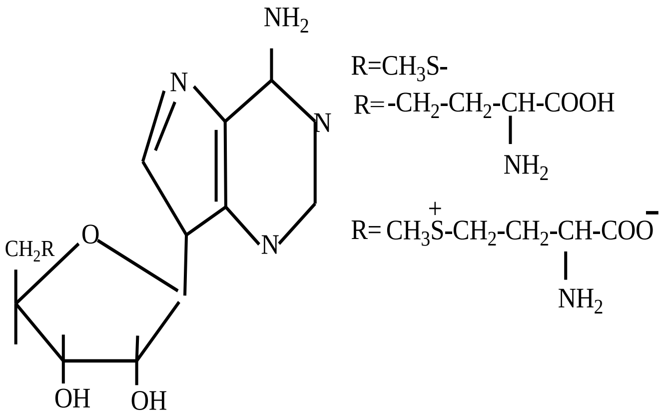
C-გლიკოზიდებს ახასიათებს პოლიოქსინაერთების თვისებები: ისინი იძლევიან ჰიდროქსილის ჯგუფების შესაბამის წარმოებულებს (მარტივ ან რთულ ეთერებს, ალკილიდენურ წარმოებულებს), იჟანგებიან ნატრიუმის აცეტატით და ტყვიის ტეტრააცეტატით და ა.შ. [10]. ყველაზე გავრცელებულ მეთოდს C-გლიკოზიდების სინთეზისა ითვლება აცილჰალოგენიდების მოქმედება ჭარბ მეტალორგანულ ნაერთებთან – გრინიარის რეაქტივთან.



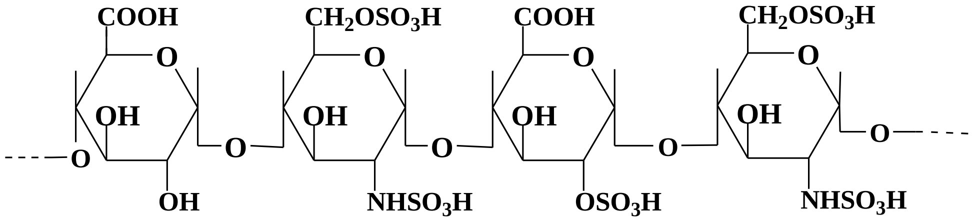
ამ მეთოდით სინთეზირებულ იქნა უამრავი C-გლიკოზიდი, რომელიც შეიცავდა არომატულ, ალიფატურ და უჯერ აგლიკონებს.

1.3.2. S-გლიკოზიდები

ნახშირწყლების ნაწარმებს შორის მნიშვნელოვანი ადგილი უჭირავს თიოშაქრებს. თიოშაქრები ეწოდება მონოსაქარიდებს, რომელთა მოლეკულაში ჟანგბადის ერთი ან რამდენიმე ატომი ჩანაცვლებულია ორვალენტიანი გოგირდით. ბუნებაში გავრცელებული თიოშაქრებიდან აღსანიშნავია 5-მეთილ-თიო-5-დეზოქსიადენოზინი და მისი ანალოგები. ეს ნაერთები შეიცავენ ჰომოცისტეინის სტრუქტურულ ერთეულს და აგრეთვე მეთიონინს, რომლებიც ასრულებენ მთავარ როლს მეთილის ჯგუფის გადატანის განხორციელებისათვის ბიოლოგიურ სისტემებში [11, 12].

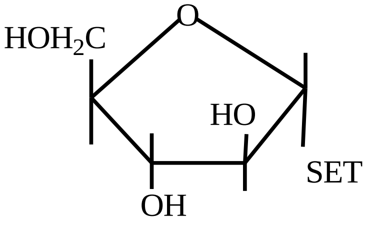


თიოშაქრებიდან მნიშვნელოვანია ჰეტეროპოლისაქარიდი ჰეპარინი, რომელიც გავრცელებულია ცხოველური ორგანიზმის ქსოვილებში და განსაკუთრებით დიდი რაოდენობით შედის ღვიძლში, გულში, კუნთებში, ფილტვებში. ჰეპარინის მცირე რაოდენობა აჩქარებს სისხლის შედედებას. ამ თვისების გამო ჰეპარინმა დიდი პრაქტიკული გამოყენება ჰპოვა მედიცინაში. ჰეპარინს იყენებენ პარკისონის დაავადების, სულემით მოწამვლის შემთხვევაში და მთელი რიგი მძიმე დაავადებების წინააღმდეგ. ჰეპარინის მოლეკულის სტრუქტურულ ერთეულს წარმოადგენს ტეტრასაქარიდი, რომელიც შედგება გლუკოზამინისა და გლუკურონის ნაშთებისაგან და შეიცავს გოგირდმჟავას ხუთ ნარჩენს. H_2SO_4-ის სამი ნარჩენი შედის რთული ეთერების სახით, ხოლო ორი დაკავშირებულია ამინოჯგუფებთან სულფამატის ტიპით.



ჰეპარინი

ზოგიერთი სხვა პოლისაქარიდების პოლისულფატები ასევე საკმაოდ ძლიერი მოქმედების ანტიკოაგულანტებია. ჰეპარინისაგან განსხვავდებიან დიდი ტოქსიკურობით. თიოშაქრებიდან კიბოს საწინააღმდეგო აგენტს წარმოადგენს ეთილ 1-თიო-D-არაბინოფურანოზა [13].



თიონაწარმები წარმოადგენენ ჟანგბადოვან ნაერთთა უახლოეს ანალოგებს, მაგრამ ნივთიერებათა ამ ორი ჯგუფის უნარში შეიმჩნევა მნიშვნელოვანი განსხვავება. გოგირდი ადვილად იჟანგება და გადადის უმაღლეს ვალენტურ მდგომარეობაში და შესაძლებელია მოსცილდეს აღდგენით- დეზოქსიჯგუფის წარმოქმნით. S-H ჯგუფის დაჟანგვით რბილ პირობებში მიიღება დისულფიდები. S=O ჯგუფი ნაკლებად მდგრადია, ვიდრე C=O და გვხვდება იშვიათად. გოგირდის ატომს აქვს დიდი ზომა, ვიდრე ჟანგბადის ატომს, რამაც შეიძლება გამოიწვიოს მნიშვნელოვანი სივრცული დაბრკოლებანი და ზევრად დიდი პოლარიზება.

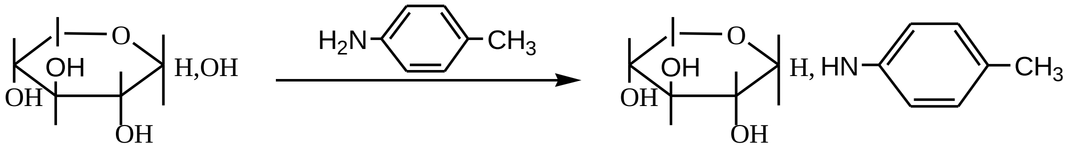
უკანასკნელ ხანს თიოშაქრებმა დაიკავეს მნიშვნელოვანი ადგილი ქიმიოთერაპიულ საშუალებებს შორის, გამოიყენებიან ძირითადად როგორც სხივური დაზიანების, მძიმე მეტალთა მარილებით მოწამვლის და საბრძოლო მომწავლელ ნივთიერებათა საწინააღმდეგოდ.

1.3.3. N-გლიკოზიდები

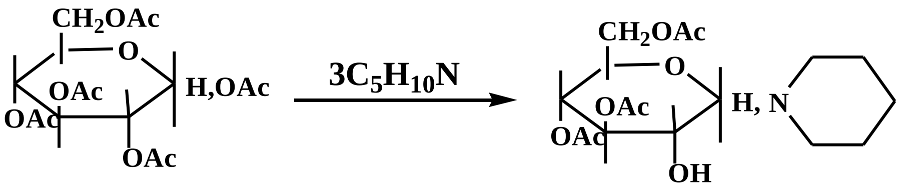
უკანასკნელ ათწლეულში სამედიცინო პრაქტიკაში მეცნიერებათა ინტერესი და ფართო პრაქტიკული მნიშვნელობა მოიპოვეს ნაერთებმა, რომლებიც ციკლში შეიცავენ N-გლიკოზიდებს. მათი ნაწარმები გამოიყენება ცენტრალური ნერვული სისტემის მედიატორებად, სტიმულატორებად. ისინი გამოიყენებიან აგრეთვე სოფლის მეურნეობაში მავნებლების წინააღმდეგ საბრძლოველად. ამიტომ N-გლიკოზიდების ნაწარმთა სინთეზს და სინთეზის მეთოდების დამუშავებას უდიდესი მნიშვნელობა ენიჭება.

ძირითადად ცნობილია N-გლიკოზიდების სამი ტიპის ნაერთები: ა) გლიკოზილამინები; ბ) გლიკოზილშარდოვანები; გ) ნუკლეოზიდები. უმრავლესობა გლიკოზილამინებისა წარმოადგენენ კრისტალურ ნივთიერებებს, ამიტომ მათ ხშირად იყენებენ შაქრების იდენტიფიკაციისათვის.

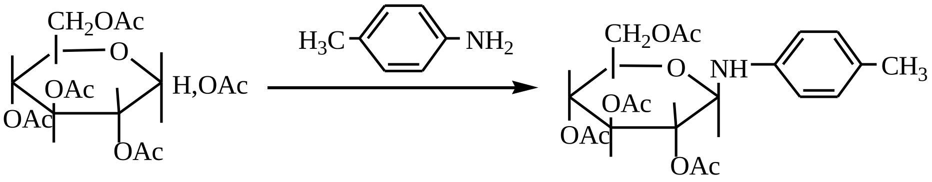
ა) გლიკოზილამინების სინთეზის ძირითადი მეთოდი დამყარებულია ამინების პირდაპირ კონდენსაციაზე მონოსაქარიდებთან. ეს რეაქცია მიმდინარეობს სპირტ-წყალხსნარში ან სპირტულ ხსნარებში, შეიძლება გამხსნელის გარეშეც. მაგალითად, D-ქსილოზის კონდენსაციით პ-ტოლუიდინთან წარმოიქმნება N-ნ-ტოლილქსილოპირანოზილამინი [20].



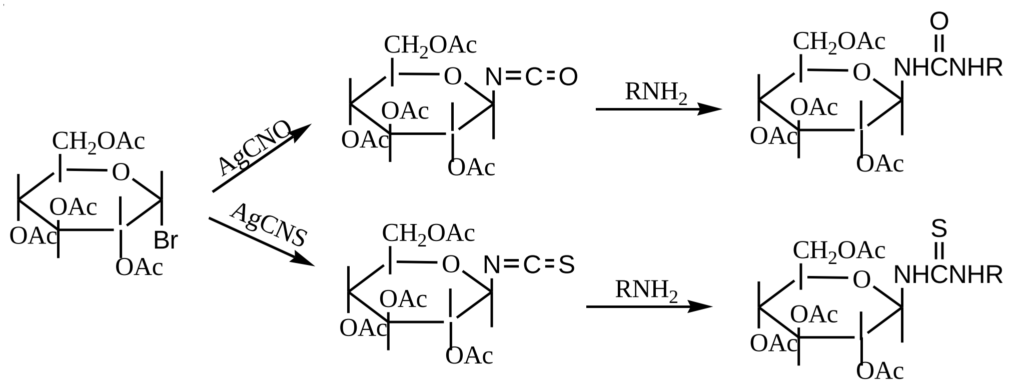
მონოსაქარიდების სრული აცეტატების კონდენსაცია ამინებთან მიმდინარეობს გლიკოზილამინების წარმოქმნით, მაგრამ ხშირად ეს პროცესი გართულებულია, კერძოდ, გლუკოზის პენტააცეტატის კონდენსაციით ჭარბ პიპერიდინთან, ადგილი აქვს C2 ნახშირბადთან დეზაცეტილირებას.



გლიკოზილამინების სრული აცეტილირებული ნაწარმები მიიღება აცილჰალოგენიდების კონდენსაციით ამინებთან. მაგალითად, სინთეზირებულ იქნა N-ნ-ტოლილ-2,3,4,6-ტეტრა-O-აცეტილ-β-D-გლუკოპირანოზილამინი:

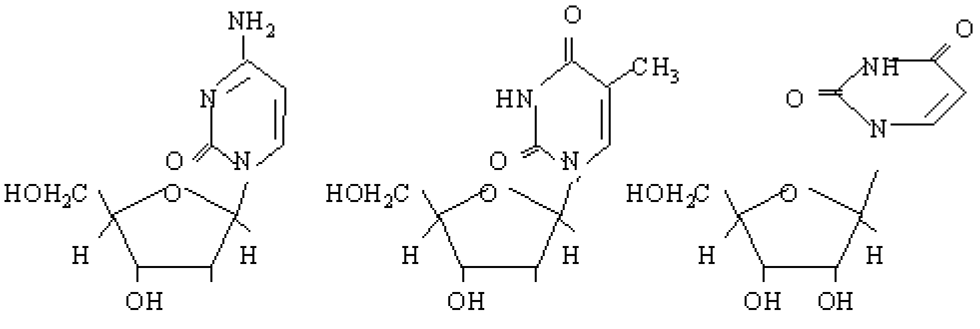


ბ) გლიკოზილშარდოვანები ბევრად მდგრადებია მჟავეებისა და ტუტეების მიმართ, ვიდრე გლიკოზილამინები და არ განიცდიან მუტაროტაციას. ისინი შეიძლება სინთეზირებულ იქნან გლიკოზილამინების ანალოგიურად მონოსაქარიდების კონდენსაციით შარდოვანასთან. ეს რეაქცია მიმდინარეობს მინერალური მჟავების წყალხსნარებში, გაცხელებით. გლიკოზილშარდოვანას სინთეზის მეტად გავრცელებულ მეთოდს წარმოადგენს გლიკოზილიზოციანატების ამინირება; იზოთიოციანატებიდან წარმოიქმნება გლიკოზილთიოშარდოვანები. ამ სინთეზისათვის საწყისი ნივთიერებებს იღებენ აცილჰალოგენიდების კონდენსაციით ციანის ან თიოციანის მჟავას ვერცხლის მარილთან. მაგალითად:



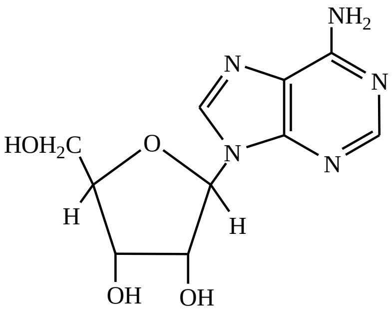
გლიკოზილშარდოვანები საინტერესოა ნუკლეოზიდებისა და მისი ანალო-გების სინთეზისათვის როგორც საწყისი პროდუქტები.

გ) გლიკოზილამინებისაგან განსხვავებით ნუკლეოზიდები, რომლებიც წარმოადგენენ პურინის და პირიმიდინის ფუძეების N-გლიკოზიდებს, მდგრადებია ფუძეებისადმი და საკმაოდ ნელა ჰიდროლიზდება მჟავე არეში, არ განიცდიან მუტაროტაციას. ისინი თვისებებით O-გლიკოზიდების მსგავსნი არიან. ნუკლეოზიდებში გლიკოზიდური ბმების შენების ძირითად მეთოდს წარმოადგენს აცილჰალოგენიდების კონდენსაცია ჰეტეროციკლური ფუძეების ვერცხლის, ვერცხლისწყლის ან ტრიმეთილსილილირებულ წარმოებულებთან. ყველაზე მნიშვნელოვანი ნუკლეოზიდები შედგებიან რიბოზის ან დეზოქსირიბოზისაგან და ჰეტეროციკლური ამინებისაგან.

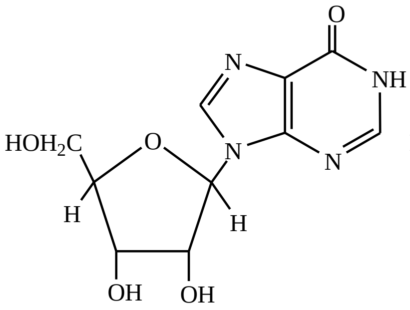


დეზოქსიციტიდინი ტიმიდინი ურიდინი

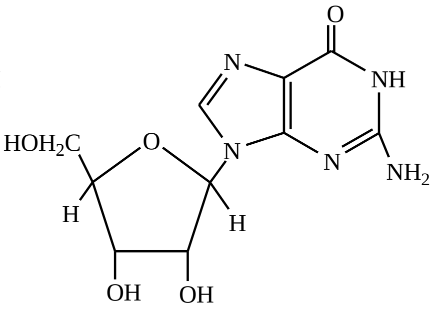
ხოლო პურინის შემცველი N-გლიკოზიდებიდან კი – ადენოზინი, ინოზინი და გუანოზინი:



ადენოზინი



ინოზინი



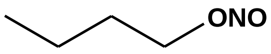
გუანოზინი

ბოლო წლებში მედიკოს-მკვლევართა დიდ ყურადღებას იპყრობს ლაქტამების, განსაკუთრებით კი α-პიროლიდონის და ε-კაპროლაქტამის ნაწარმები, რომლებიც ხასიათდებიან სედატიური, ტრანკვილიზაციური და ფსიქოტროპიული მოქმედებით.

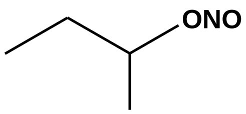
ბიოლოგიურად აქტიური ნიტროზოჯგუფის შემცველი გლიკოზილამინების მიღების მიზნით ბიოორგანული ქიმიის კათედრაზე ავტორების [27-29] მიერ სინთეზირებულია გლუკოზის, გალაქტოზის, მანოზის წარმოებულები

1.4. ორგანული ნიტრიტები

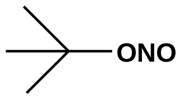
ორგანული ნიტრიტები წარმოადგენენ აზოტის ოქსიდის საკმაოდ აქტიურ დონორებს. ამ ტიპის ნაერთებში აღმოჩენილია მთელი რიგი სამკურნალო პრეპარატებისა, რომელთაც დიდი ხანია იყენებენ კლინიკურ პრაქტიკაში ვაზოდილატატორებად. ესენია – ბუთილნიტრიტი, იზობუთილნიტრიტი, ამილნიტრიტი, იზოამილნიტრიტი.



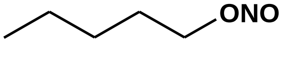
ბუთილნიტრიტი



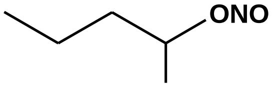
იზობუთილნიტრიტი



ტრეტ-ბუთილნიტრიტი



ამილნიტრიტი



იზო-ამილნიტრიტი

ნიტრიტების სინთეზი მიმდინარეობს ეთერიფიკაციის რექციით სპირტებზე აზოტოვანი მჟავას, ან სხვა მანიტროზირებელი აგენტების, მაგალითად, ნიტროზილქლორიდის (NOCI)

$$ROH + NaNO_2 \xrightarrow{\text{წყალი},\ H_2SO_4} RONO$$

ვერცხლის ნიტრიტის მოქმედებით ალკილჰალოგენიდებთან წარმოიქმნება ნიტროალკანებისა და ნიტრიტების ნარევი, თანაც ამ უკანასკნელის გამოსავლიანობა იზრდება პირველადი ჰალოგენალკილების გადასვლით მეორადში და შემდგომ მესამადში [35].

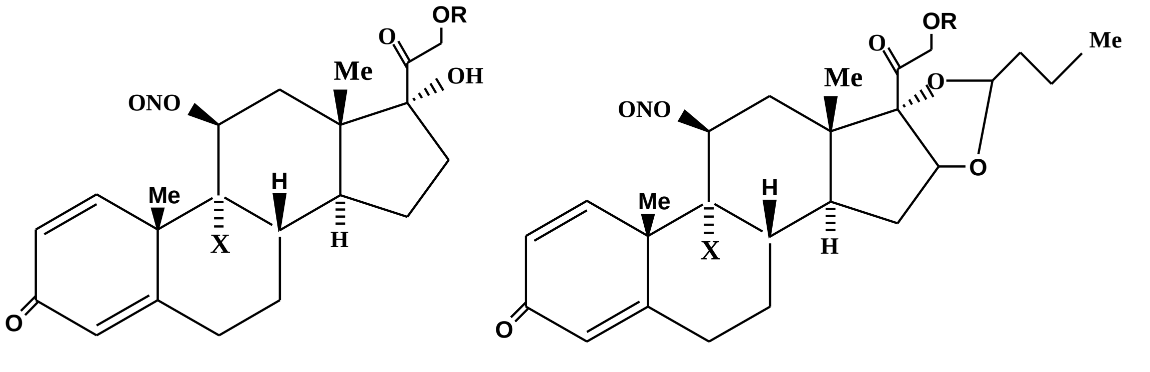
$$RHal \xrightarrow[-AgCI]{AgNO_2} RNO_2 + RONO$$

ორგანული ნიტრიტები ჰიდროლიტურად ნაკლებ სტაბილურია, ვიდრე ნიტრატები და ადვილად მოქმედებენ ნებისმიერ თიოლთან NO-ს გამოთავისუფლე-ბით შემდეგი სქემის მიხედვით.

$$RONO + R^1SH \longrightarrow R^1SNO + ROH$$

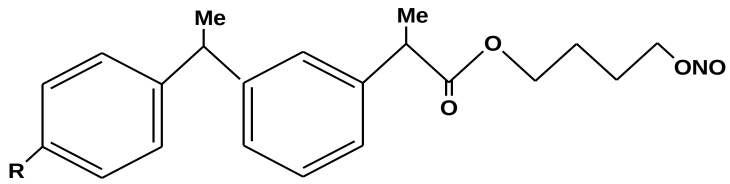
$$2R^1SNO \longrightarrow R^1SSR^1 + 2NO$$

უკანასკნელ წლებში ინტენსიურად მიმდინარეობს O–ნიტროზოწარმოებუ-ლების კვლვა, ისინი წარმოადგენენ აზოტის ოქსიდის დონორებს და ამჟღავნებენ საინტერესო და პერსპექტიულ ბიოლოგიურ თვისებებს. მათ მიეკუთვნება გლუკოკორტიკოსტეროიდები (სტეროიდები), რომელთაც ახასიათებთ სისხლძარღვის გამაფართოებელი ეფექტი აზოტის ოქსიდის დონორების მსგავსად. ასეთი ნაერთების სტრუქტურა მოცემულია ქვემოთ;

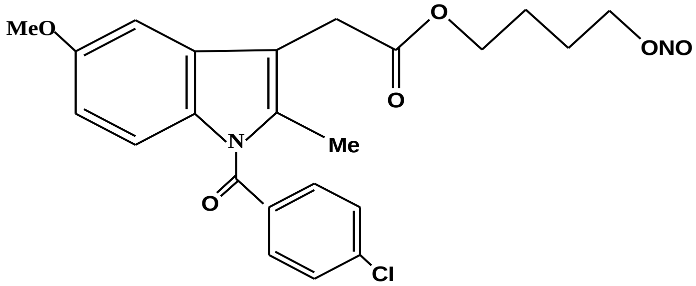


X = H, CI, F; R = Ac, H, NO_2

ცნობილია ასევე არასტეროიდული ანთების საწინააღმდეგო პრეპარატები. მნიშვნელოვანია, რომ ამ ნაერთების ბიოლოგიური აქტივობის განსაზღვრისას, ყურადღება ეთმობა მათ შესამჩნევ თვისებას კუჭ-ნაწლავის ტრაქტის მიმართ (ნაკლებ დაზიანების ეფექტს).

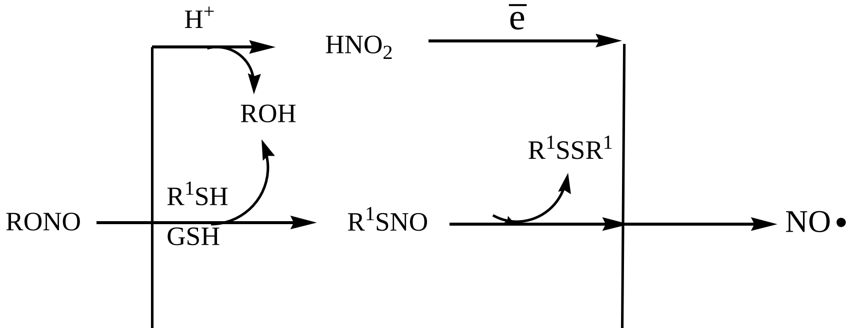


R = H, Me_2CHCH_2–



ინდომეტაცინის წარმოებულები

უნდა აღინიშნოს, რომ ორგანული ნიტრიტები ახდენენ NO-ს გენერირებას ინ ვივო. ცხადია, რომ ეს პროცესი ითხოვს ელექტრონულ აღდგენას და შეიძლება წარიმართოს როგორც ფერმენტატულად, ისე არაენზიმატურად, მაგალითად, როგორც ზემოთაა ნაჩვენები თიოლებთნ მოქმედება. ამ პროცესის შეჯამებული სქემა, მოცემულია ქვემოთ:



ოქსიდაზა, მაგალითად, ქსანტინოქსიდაზა

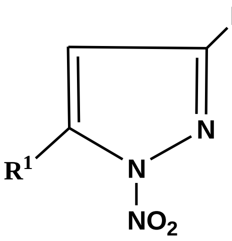
GSH = გლუტათიონ-S-ტრანსფერაზა

სპეციალურად იქნა ნაჩვენები, რომ გლუვი კუნთების სისხლძარღვებში აზოტის ოქსიდის გამოთავისუფლება ხორციელდება ფერმენტატულად. დადგენილია ასევე, რომ ციტოზოლური გლუტათიონ-S-ტრანსფერაზა

აკატალიზებს ალკილნიტრიტების რეაქციას გლუტათიონთან GSNO-ს (გლუტათიონ-SNO) წარმოქმნით, ხოლო ქსანტინოქსიდზა აკატალიზებს ნიტრიტების აღდგენას NO-მდე ანაერობულ პირობებში.

1.4.1. N-ნიტროწარმოებულები

N-ნიტროწარმოებულების ბიოლოგიური მოქმედება ნიტრატების მსგავსია. საკმაოდ ზუსტადაა შესწავლილი N-ნიტროპირაზოლები.



N–ნიტროპირაზოლები

$R = R^1 = H$; $R = R^1 = Me$; $R = H$, $R^1 = Me$

დადგენილია, რომ ეს ნაერთები სპაზმოლიტური აქტივობის მხრივ არ ჩამორჩებიან იზოსორბიდის დინიტრატს და უსწრებს იზოსორბიტის მონონიტ-რატს. ექსპერიმენტებით დადგენილია N-ნიტროპირაზოლები დოზით 50 მგ/კგ არტერიალურ წნევას (თაგვებში) ამცირებს 25-30 მმ.ვერცხ.სვ-ით. ცისტეინით, ან კალიუმის ფეროციანიდით ქიმიური აღდგენისას წარმოიქმნება NO, თანაც ამ უკანასკნელ შემთხვევაში იგი საიმედოდ იქნა იდენტიფიცირებული პოლაროგრაფიულად აქტიური ნიტროპრუსიდ-ანიონის სახით.

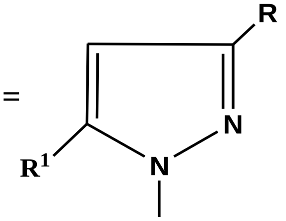
ცისტეინით აღდგენის სქემა ჟანგბადის გარეშე, მოცემულია ქვემოთ:

$$PrNO_2 + 2R^{II}SH \longrightarrow PrH + R^{II}SSR^{II} + HNO_2$$

$$R^{II}SH + HNO_2 \longrightarrow R^{II}SNO + H_2O$$

$$2R^{II}SNO \longrightarrow R^{II}SSR^{II} + NO$$

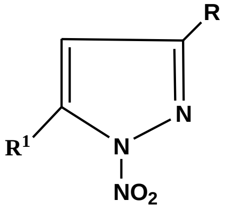
სადაც, **Pr** =



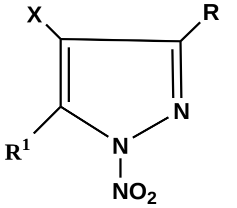
ფეროციანიდით აღდგენის სქემა ასეთია:

$$PrNO_2 + 3K_4[Fe(CN)_6] + H_2O \longrightarrow 2K_3[Fe(CN)_6] + K_2[Fe(CN)_5NO] + KCN + 3KOH + PrH$$

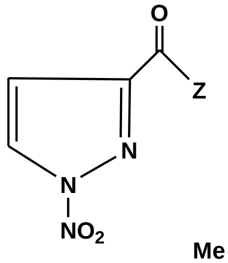
N-ნიტროპირაზოლინებიდან ასევე ცნობილია შემდეგი ნაერთები :



R = NO_2, R^I = Me
R^I = H, R = COOH



R = R^I = Me, X = NO_2
R = R^I = H; X = NO_2
R = Me, R^I = H, X = NO_2
R = Me, R^I = NO_2, X = CI
R = Me, R^I = NO_2, X = Br
R = R^I = H; X = CI
R = R^I = H; X = Br
R = R^I = H; X = Me



ა/ **Z = O–N=** (Me, Me)

ბ/ **Z = NHOMe**

ამ ნაერთების შემდგომმა კვლევებმა აჩვენა, რომ ისინი დადებით გავლენას ავლენენ თვალში სისხლის მიმოქცევზე და ბადურის ფუნქციაზე, თანაც N-ნიტროპირაზოლების გავლენით შეინიშნება მათი აღდგენა ინსულტის შემდეგ [34].

1.5. ნიტროზოწარმოებულები, ნიტროზო (-N=O)ჯგუფის შემცველი ნაერთები

უკანასკნელ ათწლეულში ბიოლოგიასა და ქიმიაში მოხდა მნიშვნელოვანი მოვლენა, რომელიც ეხება ფუნდამენტალურ ცვლილებებს სხვადასხვა ბიოლოგიური სისტემების ფუნქციონირებაზე წარმოდგენის შესახებ. საუბარი მიდის იმ აღმოჩენაზე, რომ ისეთი დაბალმოლეკულური ნივთიერება, როგორიცაა აზოტის ოქსიდი NO – წარმოადგენს უჯრედული მეტაბოლიზმის ფუნქციის უნივერსალურ და აუცილებელ რეგულატორს. ცნობილია ამ ნაერთის ქიმიური და ბიოლოგიური მოქმედების მონაცემები სხვადასხვა ფიზიოლოგიურ და პათოლოგიურ პროცესებში ჩართვის დროს. ჩატარებულია ლიტერატურული, ქიმიური, ბიოქიმიური და ფარმაკოლოგიური კვლევები. მნიშვნელოვანია სამკურნალო პრეპარატები, რომლებიც წარმოადგენენ NO-ს

გენერატორებს. აღმოჩენილია NO-ს როლი, როგორც მეტაბოლიზმის შიდაუჯრედული უნიკალური რეგულატორი ცოცხცალ ორგანიზმში.

ამასთან დაკავშირებით, მეცნიერები მივიდნენ იმ დასკვნამდე, რომ მომწიფდა აუცილებლობა მისი უფრო ღრმა ანალიზისა სხვადასხვა ასპექტში, რომელიც მოიცავს ქიმიას, ბიოლოგიას დ ბიოქიმიას; შეიქმნას თეორიული ბაზა NO-ს როლის გასარკვევად ბიოლოგიურ პროცესებში და პერსპექტივაში მისი პრაქტიკულ მედიცინაში დანერგვის შესაძლებლობებში.

სამეცნიერო კვლევებით აღმოჩენილია, რომ აირი NO და ამავე დროს მომწამლავი აირი, რომლის მოლეკულა წარმოადგენს თავისუფალ რადიკალს, უმდგრადს და ადვილად განიცდის სხვადასხვაგვარ ქიმიურ ტრანსფორმაციას, უწყვეტად პროდუცირდება ძუძუმწოვართა ორგანიზმში და მნიშვნელოვან გავლენას ახდენს სხვადასხვა ფიზიოლოგიურ და პათოფიზიოლოგიურ პროცესებზე.

აზოტის ოქსიდი (NO) მონაწილეობს სისხლძარღვის ტონუსის რეგულაციაში, აინჰიბირებს ტრომბოციტების აგრეგაციას და მათ ადგეზიას სისხლძარღვთა კედლებზე, ფუნქციონირებს ცენტრალურ და ვეგეტატიურ ნერვულ სისტემებში, არეგულირებს სასუნთქი ორგანოების, კუჭ- ნაწლავის ტრაქტის და შარდმდენი სისტემების მოქმედებას, მნიშვნელოვან როლს ასრულებს იმუნიტეტის რეგულაციაში და იცავს ორგანიზმს ბაქტერიალური დაზიანებისაგან. უამრავ კვლევებში არის მსჯელობა NO–ზე როგორც სისხლძარარვის გამაფართოებელ აგენტზე. NO-ს ბიოლოგიური აქტივობა საკმაოდ ფართოა. არ არის გასაკვირი, რომ 1992 წელს ჟურნალ “Science”-ში NO აღიარებულ იქნა “წლის მოლეკულად”, ხოლო 1998 წელს სამმა ამერიკელმა მეცნიერმა – რ.ფურჩგოტმა, ლ.იგნარრომ და ფ.მურადმა, რომლებმაც გაარკვიეს აზოტის ოქსიდის როლი ცოცხალი ორგანიზმის ფუნქციონირებაში, მიიღეს ნობელის პრემია ფიზიოლოგიისა და მედიცინის დარგში [30].

ჩვენი ყურადღება მიპყრობილია NO –ს სინთეზსა და ფუნქციონირებაზე ორგანიზმში და ამ პროცესების დროს იმ რთული მოვლენების ქიმიური და ფიზიკურ-ქიმიური მეთოდებით განხილვაზე. ბიოლოგიური და ქიმიური მიდგომის ასეთი შერწყმა პერსპექტივაში იძლევა საფუძველს ამ მიმართულებების უკეთესად განვითრებისას. აქედან გამომდინარე, ასეთი კვლევები აუცილებელია ჩატარდეს ერთდროულად ქიმიკოსების, ფარმაკოლოგების და ბიოქიმიკოსების ურთიერთ თანამშრომლობით, რათა კვლევებით შესწავლილ იქნას ორგანიზმში NO–ს ფუნქციები.

ბუნებრივია, თავდაპირველად მსჯელობისას აუცილებელია შევჩერდეთ იმაზე, რაც ცნობილია წყაროებიდან ცოცხალ ორგანიზმში აზოტის ოქსიდის

წარმოქმნის გზებზე. ამ ამოცანის სირთულე არის არა ის, რომ არასაკმარისადაა გამოკვლეული ეს პრობლემა, არამედ ის, რომ როგორც წესი, იგი განიხილება იზოლირებულად, არ არის დადგენილი ყველა კავშირები, რომლებიც წარმოიქმნება მისი კორექტული გააზრების დროს.

მართლაც, კარგადაა ცნობილი, რომ ენდოგენური ნაერთი, რომლისგანაც ფერმენტატულად წარმოიქმნება in vivo აზოტის ოქსიდი, არის ამინმჟავა – L-არგინინი. მაგრამ ცოცხალ ორგანიზმში NO –ს წარმოქმნის პრობლემის განხილვა L-არგინინიდან ამ ამინმჟავას სხვა მნიშვნელოვანი ფუნქციების განხილვის გარეშე, ნიშნავს სიცოცხლისათვის მნიშვნელოვანი ბიოლოგიური პროცესების არაზუსტ დახასიათებას, მათ შორის იმ პროცესებისას, რომელიც დაკავშირებულია აზოტის ოქსიდის ფუნქციებთან. ამიტომ თავდაპირველად აუცილებელია L-არგინინის მეტაბოლური გარდაქმნის განხილვა, რომელიც, რა თქმა უნდა აუცილებლად გადაიკვეთება აზოტის ოქსიდის სინთეზთან. ეს საკითხი განხილულია რეუტოვის მონოგრაფიაში [31].

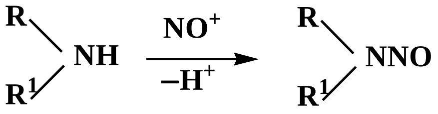
ამ მონოგრაფიაში პირველ ეტაპზე განიხილება L-არგინინის მეტაბოლიზმი. ამ ნაწილში აუცილებელია მთელი რიგი პრობლემების განხილვაც, რომელიც ეხება აზოტის ოქსიდის ბიოსინთეზს და ბიოლოგიურ თვისებებს. იგი წარმოადგენს ამ ამინმჟავას ერთ-ერთ მნიშვნელოვან მეტაბოლიტს. მაგრამ მთავარი ამ თავში – ეს არის სხვადასხვა მეტაბოლიტის ურთიერთდამოკიდებულება, რომლებიც წარმოიქმნებიან L-არგინინის ბიოტრანსფორმაციით ცოცხალი ორგანიზმის სისტემებთან; ბიოლოგიური ეფექტები, რომლებიც განსაზღვრავენ ამ მეტაბოლიტების მნიშვნელობას ორგანოების და ქსოვილების ფუნქციონირებაში; ამ ნაერთების მოქმედების ურთიერთკავშირი ნორმაში და სხვადასხვა პათოლოგიისას და ა.შ.

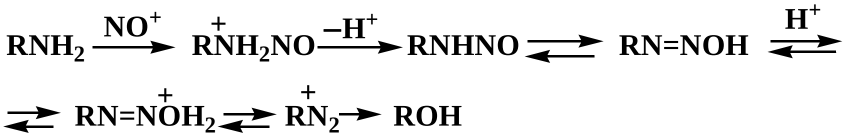
მონოგრფიაში გაშუქებულია უშუალოდ აზოტის ოქსიდი, მისი თვისებები, პათოლოგიური მდგომარეობა მისი ორგანიზმში როგორც უკმარობის, ასევე სიჭარბის დროს, მისი ფერმენტატული სინთეზი და ა.შ. შემდეგ დაწვრილებით განიხილება დღესდღეობით ცნობილი NO –ს ეგზოგენური დონორების მონაცემები, NO-სინთაზას ინჰიბიტორები და ამ ნაერთების როლი როგორც სხვადასხვა დაავადების დროს მათი სამკურნალო პრეპარატების სხით გამოყენებისას.

დადგენილია, რომ ისევე როგორც N–ნიტროწარმოებულები წარმოადგენენ NO-ს გენერატორებს ნიტრატების მსგავსად, ასევე N–ნიტროზოწარმოე-ბულებს აქვთ უნარი NO-ს გამოთავისუფლებისა ნიტრიტების მსგავსად.

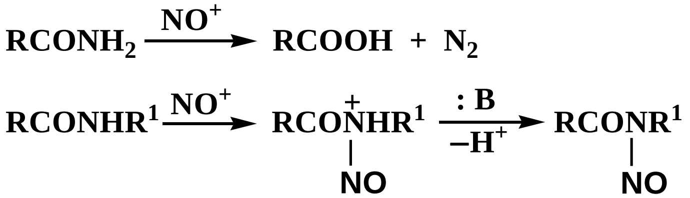
ნიტროზამინების სინთეზი დაფუძნებულია ამინების რეაქციაზე მანიტროზირებელ აგენტებთან, რისთვისაც იყენებენ აზოტოვან მჟავას (ან მის

მარილებს), ნიტროზილქლორიდს, N_2O_3 და N_2O_4, ალკილნიტრიტებს და ა.შ. მეორადი ამინების რეაქცია ჩერდება N-ნიტროზირების სტადიაზე და წარმოიქმნება N-ნიტროზოწარმოებულები: პირველადი ამინები გარდიქმნებიან დიაზონიუმის მარილში, რომელიც შემდგომში იშლება დეზამინირების პროდუქტებამდე:

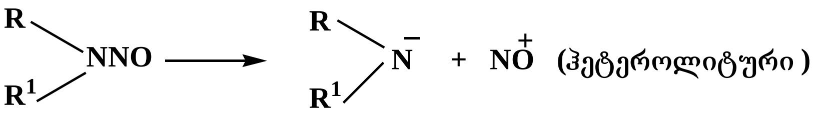


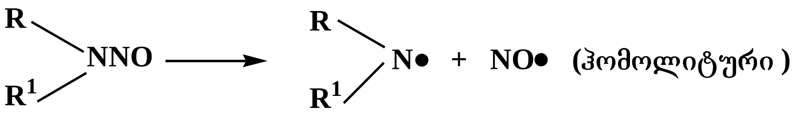


პირველადი ამიდები ტრანსფორმირდებიან ამ პირობებში კარბონილის მჟავებად და აზოტად, მეორადები – ნიტროზამიდებში:

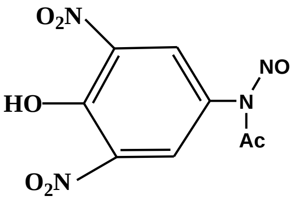


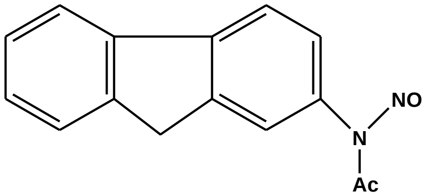
ნიტროზამინებიდან NO-ს გენერაცია შეიძლება რეალიზებულ იქნას ორი გზით – ჰეტეროლიტურად, ან ჰომოლიტურად, თანაც მეორე მიმართულება, რომელიც დაკავშირებულია რადიკალების წარმოქმნასთან, უპირატესია.





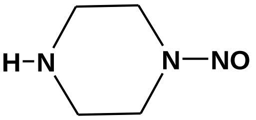
ასე, რომ იდენტიფიცირებულია ნიტროზამინების დიდი ჯგუფი, როგორც NO-ს დონორები და ისინი ამჟღავნებენ სხვადასხვა ბიოლოგიურ აქტიურობას. მაგალითად, ნიტროზონაერთებს ახასიათებთ გამოკვეთილი მუტაგენური მოქმედება და ამავე დროს წარმოადგენენ სისხლძარღვის გამაფართოებელ აგენტებს.



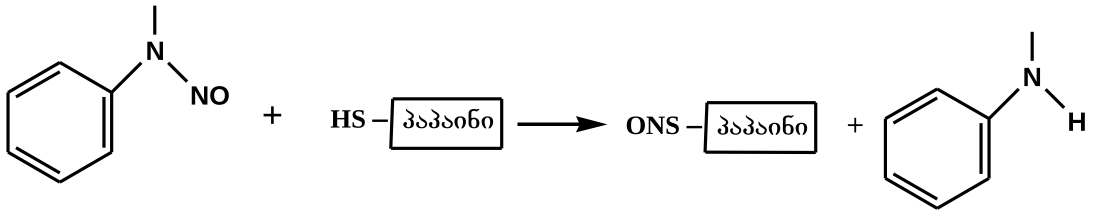


ნაშრომში [35] ნაჩვენებია, რომ ამ ნაერთებს უნარი აქვთ (NO-ს გამოთავისუფლების ხარჯზე) დნმ – ის ფუძის დეზამინირებისა.
აზოტის დონორებს წარმოადგენენ ასევე:

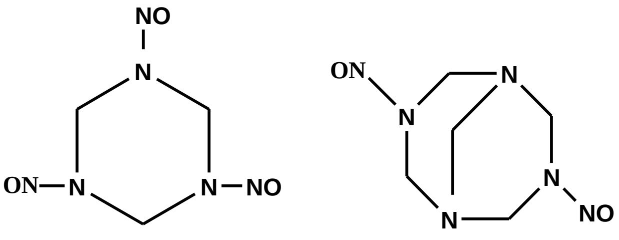
Ph_2NNO

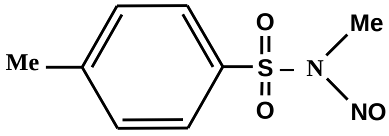


[36]-ში ნაჩვენებია, რომ ქვემოთ აღწერილ N-ნიტროზოწარმოებულებს აქვთ ტრანსნიტროზირების რეაქციის უნარი. დადგენილია, რომ ამ ტიპის ნიტროზოწარმოებულები წარმოადგენენ ცისტეინ-პროტეაზების ეფექტურ ინჰიბიტორებს. მაგალითად, ამ ნაერთების რეაქცია პაპაინთან, დაფუძნებულია მის S-ნიტროზირებასთან.



ქვემოთ მოყვანილი სამი ნაერთიდან, პირველ ორს ახასიათებს ანტიტრომბული ეფექტი, ხოლო მესამე ნაერთი წარმოადგენს ძლიერ ანტიმიკრობულ აგენტს, რაც, როგორც ჩანს დაკავშირებულია NO-ს გენერირების უნარზე.

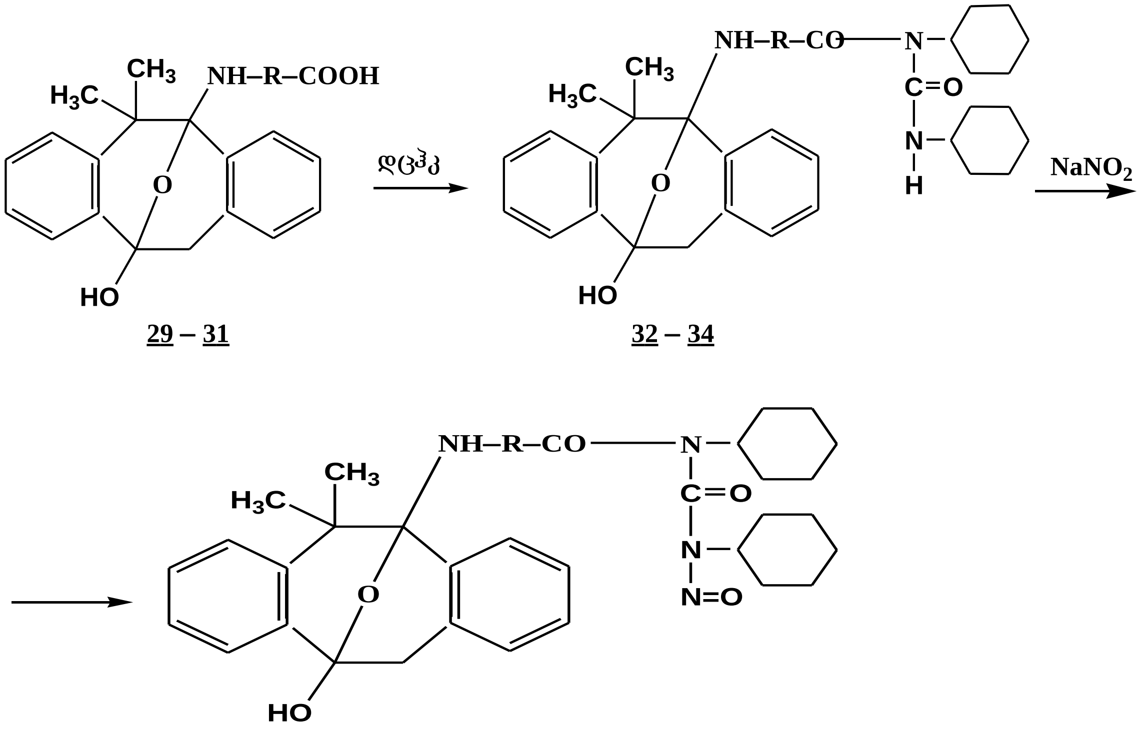




ნიტროზოჯგუფის შემცველი საინტერესო ნაერთებია სინთეზირებული პ.მელიქიშვილის სახელობის ფიზიკური და ორგანული ქიმიის ინსტიტუტში.
წინა საუკუნის 40-50-იან წლებში საქართველოს მეცნიერებათა აკადემიის წევრ-კორესპონდენტის, პროფესორ რამაზ ლაღიძის ხელმძღვანელობით ჩატარებულ იქნა სამუშაოები, რომელიც ეძღვნებოდა დიბენზოპენტანალებისა და მისი სტრუქტურული ანალოგების სინთეზს [37,38]. ეს ნივთიერებები წარმოადგენენ

ოქსა-ჰეტეროციკლურ ნაერთებს, რომლებიც შეიცავენ ბენზოლის ბირთვს. ეს სამუშაოები დღემდე გრძელდება.

აღნიშნული ნაერთები (29-31) წარმოადგენენ ეფექტურ რეაგენტებს ბიოლოგიურად აქტიური ნიტროზოშარდოვანების მისაღებად [39-42]. მათი ურთიერთქმედებით დიციკლოჰექსილკარბოდიიმიდთან (მაკონდენსირებელი აგენტი) მიიღება შესაბამისი აცილშარდოვანები (32-34), ხოლო ნიტროზირებით – ნიტროზოშარდოვანები (35-37).



35 - 37

R = CH_2 (29, 32, 35)
R = $CH_2 - CH_2$ (30, 33, 36)
R = $(CH2)_3$ (31, 34, 37)

შესწავლილია ნიტროზოშარდოვანას წარმოებულების (35–37) ბიოლოგიური აქტიურობა. აღმოჩნდა, რომ ნაერთი (35) ამუხრუჭებს სარკომა 180-ის ზრდას 80-90%-ით, ხოლო სარკომა-45-ის ზრდას – 60-70%-ით.

ნოტროზოშარდოვანას წარმოებულებს, რომლებსაც გააჩნიათ სიმსივნის საწინააღმდეგო აქტივობა, მიეკუთვნება ისეთი სინთეზური ნაერთები, როგორიცაა ნიტროზომეთილშარდოვანა და მისი წარმოებულები. მათი ბიოლოგიური აქტივობის შესწავლისას აღმოჩნდა, რომ ისინი მნიშვნელოვნად ამუხრუჭებენ მთელი რიგი სიმსივნური წარმონაქმნის ზრდას. მაგალითად: ნიტროზომეთილ-შარდოვანა ამუხრუჭებს სარკომა-180-ის და სარკომა-45-ის ზრდას, შესაბამისად 90-95%-ით და 70-75%-ით; დიმეთილნიტროზოშარდოვანა

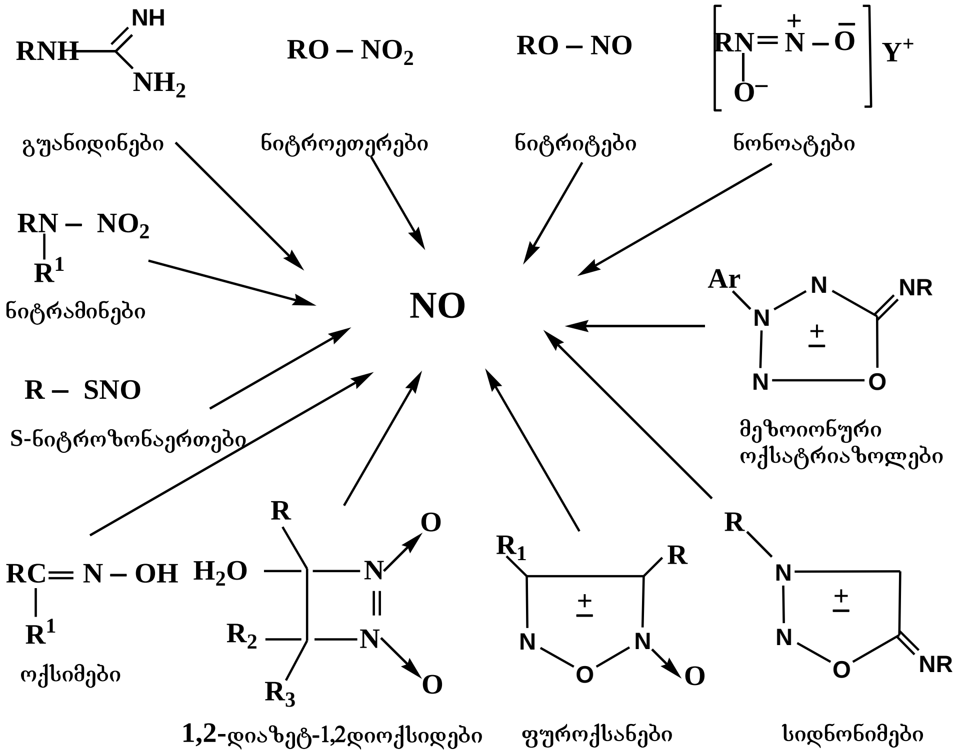
აქტიურია უოკერის სარკომის მიმართ და ამუხრუჭებს სიმსივნის ზრდას 80%-ით; მეთილნიტროზო-შარდოვანა 60-75%-ით, ხოლო დიმეთილნიტროზო-შარდოვანა – 60-70%-ით ამუხრუჭებს ლუისის სიმსივნის ზრდას და ა.შ.

ნიტროზოშარდოვანას ჯგუფის პრეპარატებს იყენებენ არადიფერენცირებული ფირმის III–IV სტადიის ფილტვის კიბოს, ასევე III–IV სტადიის ლიმფოსარკომის დროს. არის მონაცემები კანის მელანომის მკურნალობის შესახებ (ნიტროზომეთილშარდოვანა). ორგანიზმში შეყავთ ვენაში ინექციის სახით. C-N=O ტიპის ნიტროზონააერთებს ახასითებთ ანტიჰიპერტონული მოქმედები უნარი.

ზემოთ განხილული N-ნიტრო– და N-ნიტროზოწარმოებულების გარდა საინტერესო და ინტენსიური კვლევები მიმდინარეობს აზოტის ოქსიდის დონორების ფართოდ გავრცელებულ კლასზე S–ნიტროზოწარმოებულებზე.

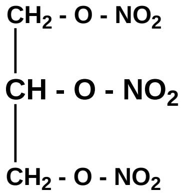
1.5.1. აზოტის ოქსიდის ეგზოგენური დონორები

მთელი რიგი პათოლოგიური მდგომარეობები, მაგლითად, გულ-სისხლძარღვის, ინფექციური, ანთებითი დაავადებები, ტრომბოზები, ავთვისებიანი სიმსივნეები, შარდსასქესო სისტემის დაავადება, ინსულტის დროს ტვინის დაზიანება და სხვა, მნიშვნელოვანი ხარისხით შეიძლება დაკავშირებულ იქნას ორგანიზმში NO-ს უკმარობასთან ან სიჭარბესთან ზომაზე მეტად. ამასთან დაკავშირებით გასაგებია, თუ რატომ არის ასეთი აქტიური ისეთი ნაერთების აღმოჩენა, რომლებიც წარმოადგენენ ორგანიზმში NO-ს გენერატორებს. ე.ი. ქსენობიოტიკების ძებნა, რომელთა ტრანსფორმაციას შეიძლება მოყვეს NO-ს წარმოქმნა. სქემაზე მოცემულია NO-ს დონორების ძირითადი ტიპები, რომელთა თვისებების განხილვა მოცემულია [32,33] ნაშრომებში. რა თქმა უნდა, სქემაზე მოცემულია მხოლოდ ყველაზე ხშირად გამოყენებული და გამოკვლეული ნაერთები.

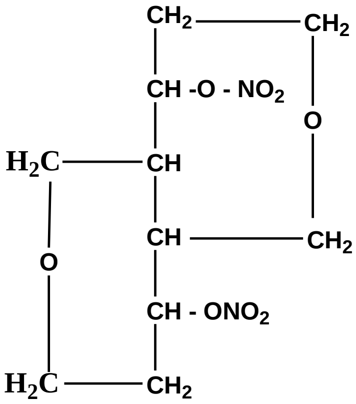


ამჟამად საკმაო ინტერესით ვითარდება ეს დარგი და იზრდება სია სხვადასხვა კლასის ნაერთებით, რომელთათვისაც დამახასიათებელია გარკვეულ პირობებში აზოტის ოქსიდის გამოთავისუფლება.

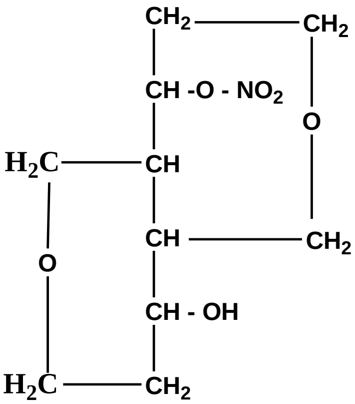
ჯანმრთელობის დაცვაში ამჟამად გამოიყენება რიგი სამკურნალო საშუალებები, რომელთა აქტივობას უკავშირებენ მათ უნარს in vivo გამოათავისუფლოს NO. ეს ნაერთებია უპირველეს ყოვლისა, ნიტროგლიცერინი, ნიტროსორბიდი, იზოსორბიდის მონონიტრატი, ერინიტი, ამილნიტრიტი, ნიკორანდილი – ანტიანგინალური პტეპარატები (ლათ. Angina pectoris–გულის მანკი), რომლებიც წარმოადგენენ პერიფერიულ ვაზოდილატატორებს. ჩამოთვლილი ნაერთები მედიცინაში ცნობილია საერთო დასახელებით “ნიტრატები”, ან ნიტროეთერები, ან ნიტრიტები (ამილნიტრიტი).



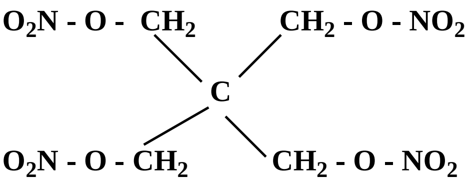
ნიტროგლიცერინი



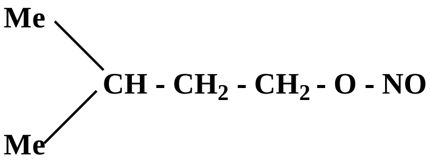
ნიტროსორბიდი



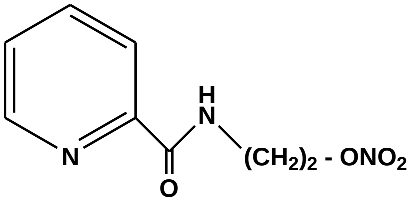
იზოსორბიდის მონონიტრატი



ერინიტი



ამილნიტრიტი

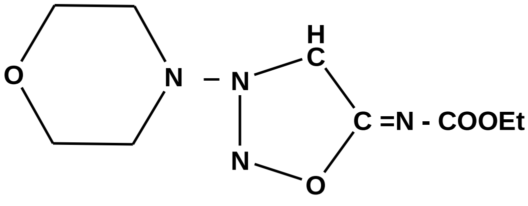


ნიკორანდილი

ანტიანგინალური პრეპარატების ამ ჯგუფში შედიან აზოტის ოქსიდის ცნობილი დონორები, როგორიცაა ნატრიუმის ნიტროპრუსიდი და მოლსიდომინი.

$Na_2[Fe(CN)_5NO]$

ნატრიუმის ნიტროპრუსიდი



მოლსიდომინი

1.5.2. ზოგიერთი დამატებითი ინფორმაცია აზოტის ოქსიდის გამოყენების პერსპექტივისა სამედიცინო პრაქტიკაში

მრავალი ახალი ნაერთი, რომლებმაც გამოამჟღავნეს NO-გენერატორის თვისებები, იგეგმება, რომ შემდგომში გამოყენებულ იქნას სამედიცინო პრაქტიკაში დასანერგად. პირველ რიგში მხედველობაშია მისაღები ნაერთები, რომლებიც მოქმედებენ გულ–სისხლძარღვის სისტემებზე. აზოტის ოქსიდი, რომელიც მიიღება კონსტიტუტიური ენდოტელიალური NO-სინთაზით (NOS), მოქმედებს გუანილატციკლაზის გავლის გზით და წარმოადგენს სისხლძარღვის ჰომეოსტაზის (ფიზიოლოგიური პროცესი ორგანიზმის შინაგანი გარემოს მუდმივობის შესანარჩუნებლად მიუხედავად გარემომცველი გარემოს ცვლილებისა), არტერიალური წნევის და ორგანოს პერფუზიის მკურნალობის კრიტიკულ ფაქტორს. აზოტის ოქსიდის დონორები წარმოადგენენ მწვავე, ან გულის კუნთების იშემიური მკურნალობის პროფილაქტიკურ საშუალებებს, ასევე გამოიყენებიან გულის უკმარისობის დროს [62-64], შეიძლება გამოყენებულ იქნან ვაზოდილატორებად [65-70] და ტრომბოციტების აგრეგაციის ინჰიბიტორებად [71].

აზოტის ოქსიდი ცენტრალურ ნერვულ სისტემებში ასრულებს უჯრედშორისი და შედაუჯრედული ნეიროგადამტანის როლს. ლოკალიზაციის ადგილზე დამოკიდებულებით NO შეიძლება იყოს ტოქსიური, ან პროტექტიული აგენტი ტვინისათვის იშემიის პირობებში. რემენდირებულია ზოგიერთი NO–დონორი გამოყენებულ იქნას ნერვული სისტემის დეგენერაციული დაავადების სამკურნალოდ [72, 73], იგი მართავს როგორც ნორმალური, ისე დაზიანებული ქსოვილის ფუნქციებს, და, შესაბამისად, NO–ს დონორებს შეუძლიათ გამოვიდნენ როგორც ანთების საწინააღმდეგო აგენტების როლში [74-75]. გარდა ამისა, აზოტის ოქსიდის დონორებს ახასიათებთ მიკრობსაწინააღმდეგო და სიმსივნისსაწინააღმდეგო აქტივობა. აზოტის ოქსიდთან დაკავშირებული პათოლოგიური მდგომარეობის პრობლემები განხილული იქნება შემდეგ თავში.

თავი 2

ექსპერიმენტული შედეგების განსჯა

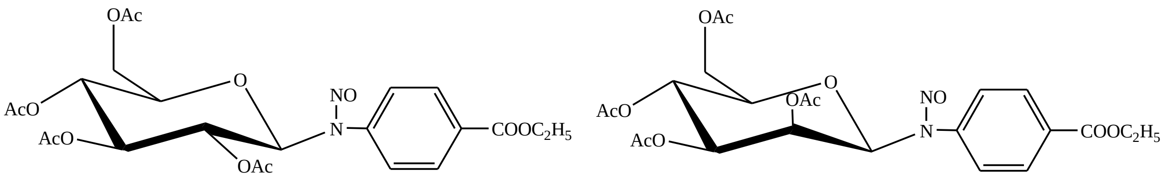
ახალი, ბიოლოგიურად და ფარმაკოლოგიურად აქტიური ნივთიერებების სინთეზისათვის სხვადასხვა ტიპის ორგანული ნაერთების ნახშირწყლებით მოდიფიკაციას დღეისათვის მნიშვნელოვანი ადგილი უკავია. ნაერთში შაქრის ნაშთის შეყვანამ ერთის მხრივ შეიძლება შეცვალოს აღნიშნული ნაერთის ფიზიოლოგიური და ბიოლოგიური აქტიურობა, ხოლო მეორეს მხრივ შეამციროს მისი ტოქსიკურობა.

უკანასკნელი ათწლეულების განმავლობაში N-გლიკოზიდებმა და მისმა წარმოებულებმა მეცნიერების დიდი ყურადღება დაიმსახურა და სამედიცინო პრაქტიკაში მათი გამოყენება აქტუალური გახდა. N-გლიკოზიდებს იყენებენ მედიცინაში ცენტარალური ნერვული სისტემის სტიმულატორებად, მედიატორებად, გულ-სისხლძარღვის, ინფექციური, ანთებითი დაავადებების, ტრომბოზების, ავთვისებიანი სიმსივნეების, შარდსასქესო სისტემის დაავადების და სხვათა სამკურნალოდ, ასევე სოფლის მეურნეობაში მათ მოიხმარენ მავნებლების წინააღმდეგ საბრძოლველად, სწორედ ამიტომ მნიშვნელოვანია ასეთი ტიპის ნაერთების მიღება, მიღების მეთოდების დამუშავება და შესწავლა.

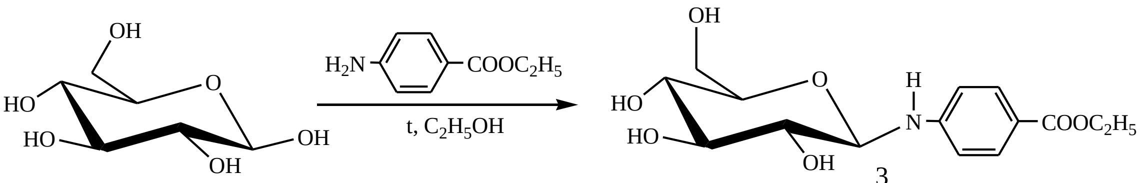
ჩვენი სამუშაოს მიზანი იყო N-გლიკოზიდების სინთეზი, რომლებიც აგლიკონის სახით შეიცავენ როგორც ბენზოლის ბირთვს, ასევე ნიტროზო (N=O) ჯგუფს. როგორც ცნობილია ბენზოლის ბირთვის შემცველი ნაერთები საინტერესოა ფიზიოლოგიური აქტიურობის მხრივ. პ-ამინობენზოის მჟავა წარმოადგენს ტუბერკულიოზის სამკურნალო ძვირფას პრეპარატს, პ-ამინოსალიცილის მჟავა გამოიყენება როგორც ვიტამინი, აღსანიშნავია ასევე ანესთეზინი, ნოვოკაინი და სხვა. განსაკუთრებული ბიოლოგიური აქტიურობით ხასიათდებიან NO ჯგუფის შემცველი ნაერთები. ისინი მონაწილეობას ღებულობენ მრავალ მეტაბოლურ პროცესებში, ჩართულნი არიან იმუნურ რეაქციებში, NO-ს ახასიათებს ანტივირუსული, ანტიბაქტერიული და ანტიპარაზიტული აქტივობა.

აღნიშნული სამაგისტრო ნაშრომი წარმოადგენს ნიტროზო ჯგუფის შემცველი N-გლიკოზილამინების სინთეზის მიმართულებით ბიოორგანული ქიმიის კათედრაზე ბოლო წლებში მიმდინრე სამუშაოების გაგრძელებას.

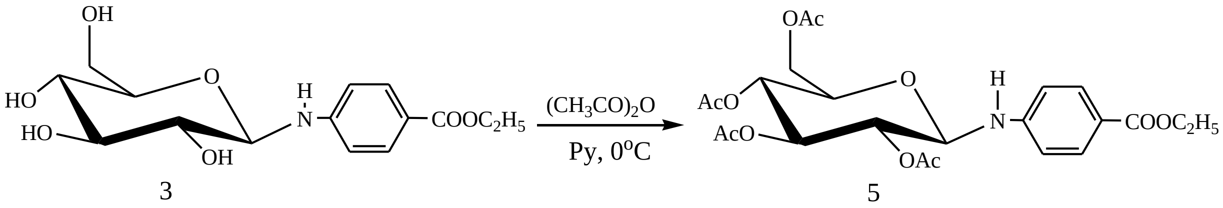
ჩვენს მიერ პირველად იქნა სინთეზირებული N-β-N-ნიტროზო(პ–ამინობენზოისმჟავას ეთილესთერილ)—2,3,4,6–ტეტრა–O–აცეტილ–D–გლუკო-პირანოზილამინი (7), N-β-N-ნიტ-როზო(პ–ამინო-ბენზოისმჟავას ეთილესთერილ)–2,3,4,6–ტეტრა–O–აცეტილ–D-მანოპირანოზილამინი (8) და ***Prediction of Activity Spectra for Substances*** პროგრამის დახმარებით განისაზღვრა სავარაუდო ბიოლოგიური აქტივობა.

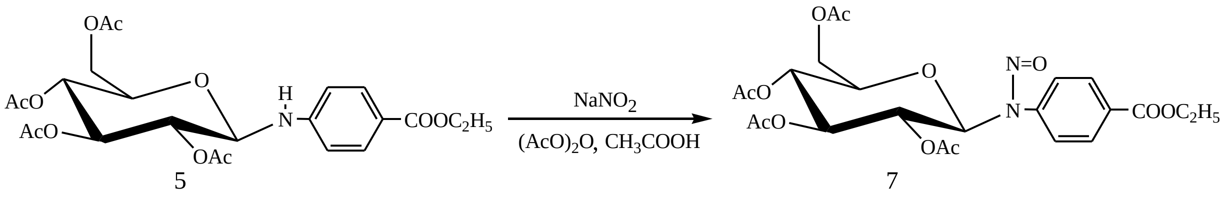


თავდაპირველად D-გლუკოზისა (1) და პ-ამინობენზოის მჟავას ეთილის ეთერის კონდენსაციით სინთეზირებულ იქნა N-β-(პ-ამინობენზოისმჟავას ეთილესთერილ)-D-გლუკოპირანზილამინი (3).

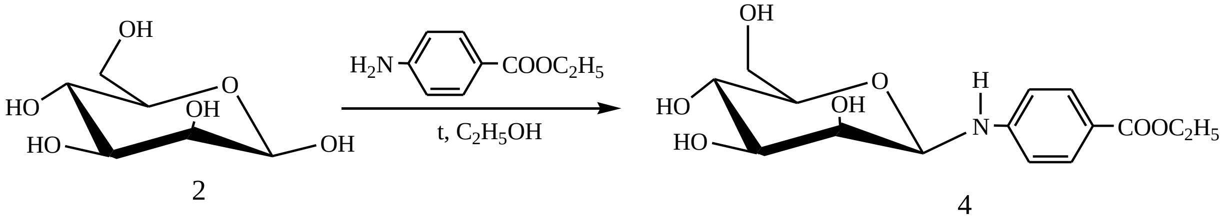


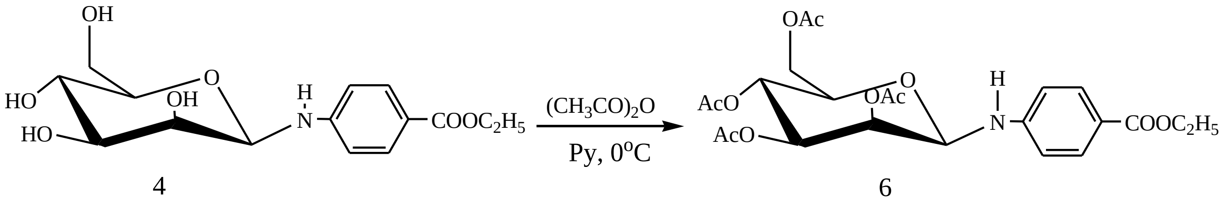
მიღებულ ნაერთზე ძმარმჟავას ანჰიდრიდის მოქმედებით პირიდინის არეში მიღებულ იქნა შუალედური ნაერთი N-β-(პ-ამინობენზოისმჟავას ეთილესთერილ)-2,3,4,6-ტეტრა-O-აცეტილ-D-გლუკოპირანზილამინი (5), რომლის $NaNO_2$-ით ნიტროზირებით ძმარმჟავასა და ძმარმჟავას ანჰიდრიდის არეში წარმოიქმნება საბოლოო პროდუქტი N-β-N-ნიტროზო(პ–ამინობენზოისმჟავას ეთილესთერილ)—2,3,4,6–ტეტრა–O–აცეტილ–D–გლუკოპირანოზილამინი (7). რეაქცია მიმდიანრეობს შემდეგი სქემით:

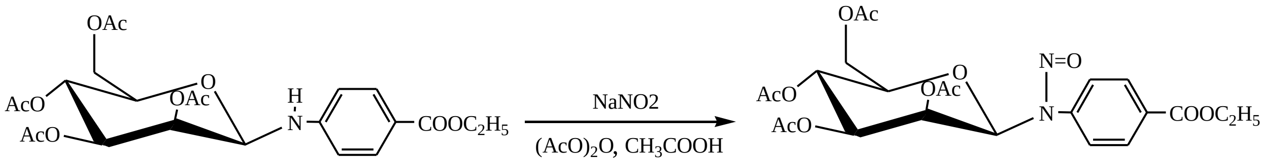




ანალოგიურად, D-მანოზისა (2) და პ-ამინობენზოის მჟავას ეთილის ეთერის კონდენსაციით სინთეზირებულ იქნა N-β-(პ–ამინობენზოისმჟავას ეთილესთერილ)–D-მანოპირანოზილამინი (4). რომლის აცეტილირებით პირიდინის არეში ძმარმჟავას ანჰიდრიდის გამოყენებით მივიღეთ შუალედური პროდუქტი N-β-(პ–ამინობენზოისმჟავას ეთილესთერილ)–2,3,4,6–ტეტრა–O–აცეტილ–D-მანოპირანოზილამინი (6). ხოლო სინთეზის მესამე ეტაპზე მოვახდინეთ მიღებული ნაერთის ნიტროზირება $NaNO_2$-ით ძმარმჟავასა და ძმარმჟავას ანჰიდრიდის თანაობისას. მიღებულ იქნა N-β-N-ნიტროზო(პ–ამინო-ბენზოისმჟავას ეთილესთერილ)–2,3,4,6–ტეტრა–O–აცეტილ–D-მანოპირანოზილამინი (8). რეაქციები მიმდინარეობს შემდეგი სქემით:







6 8

სინთეზირებული ნაერთების აგებულება შესწავლილ იქნა ფიზიკურ-ქიმიური მეთოდებით, ზოგიერთი მახასიათებელი მოცემულია ცხრილი 1-ში.

ცხრილი 1.

ნივთიერება	გამოსავლიანობა	$T_{ლღ}$ °C	$[\alpha]_D^T$ (c, გამხსნელი)	R_f (სისტემა)
3	84.95%	155^0-157^0C.	+30	0.4
5	78.93%	96^0-98^0C	+8.8	0.47
7	94.93%	104^0-106℃.	+63.07	0.8
2	67.12%	155^0-156^0C.	-57.7	0.32
4	84.9%	96^0-98^0C.	-57.7	0.60
6	76.02%	65°-67℃.	+55.5	0.4

სისტემა:
ნაერთები - 3; 2 (დიოქსანი:ბენზოლი 1:4)
ნაერთები - 5; 4 (ბენზოლი:ეთანოლი 3:1)
ნაერთები - 7; 6 (ბენზოლი:ეთანოლი 9:1)

ჩატარებულ იქნა მიღებული პროდუქტების სპექტროსკოპული ანალიზი ი.წ- და უ.ი-სპექტროსკოპიის მეშვეობით.

თავი 3

ექსპერინემტული ნაწილი

N-β-(პ-ამინობენზოისმჟავას ეთილესთერილ)-D-გლუკოპირანზილამინის სინთეზი

ნარევს, რომელიც შეიცავდა 2.7გრ (0.01მოლი) D-გლუკოზას, 3გრ (0,012 მოლი) პ-ბენზოის მჟავას ეთილის ესთერს დავამატეთ 40 მლ 95%-იანი ეთანოლი და სარეაქციო ნარევი მუდმივი მორევის პირობებში გავაცხელეთ მდუღარე წყლის აბაზანაზე, საწყისი პროდუქტების ჰომოგენიზაციამდე. (გაცხელება გავაგრძელეთ 90 წთ-ის განმავლობაში). მიღებულ ნარევს დავამატეთ 80 მლ ეთერი. გამოსაკრისტალებლად დავაყოვნეთ ოთახის ტემპერატურაზე. გამოყოფილი კრისტალები ჩავფილტრეთ შოტის ძაბრზე. გასაშრობად დავტოვეთ ვაკუუმ-ექსიკატორში ფოსფორ(V)-ის ოქსიდზე.

მიიღება თეთრი ფერის კრისტალები, გამოსავლიანობა - 4.163 (84.95%).

ლღობის ტემპერატურა $T_{ლღ}$=155^0-157^0C.

R_f=0.4 (ელუენტი დიოქსანი:ბენზოლი 3:1).

$(\alpha)_D^{22}$= +30 (გამხსნელი სპირტი).

იწ სპექტრი (დანართი №1)

N-β-(პ-ამინობენზოისმჟავას ეთილესთერილ)-2,3,4,6-ტეტრა-O-აცეტილ-D-გლუკოპირანზილამინის სინთეზი

ნარევს, რომელიც შეიცავდა 2.6გრ (0,002 მოლი) N-β-(პ-ამინობენზოისმჟავას ეთილესთერილ)-D-გლუკოპირანზილამინს და 7მლ პირიდინს, მუდმივი მორევის პირობებში 0^0C-ზე დავამატეთ 6მლ ძმარმჟავას ანჰიდრიდი. დაახლოებით 40წთ-ის მანძილზე ნარევი მოთავსებული იყო მაგნიტურ სარეველაზე. მიღებული ნარევი დავაყოვნეთ 20სთ-ის განმავლობაში მაცივარში. ამ დროის გასვლის შემდგომ, არსებული მასა გადავიტანეთ ყინულიან წყალში, სადაც მექანიკური მოქმედების შედეგად გამოიყო კრისტალები. მიღებული ნალექი გავფილტრეთ შოტის ძაბრზე და გავრეცხეთ გამოხდილი წყლით (პირიდინის სუნის მოცილებამდე). წარმოქმნილი კრისტალები გავაშრეთ ვაკუუმ-ექსიკატორში ფოსფორ(V)-ის ოქსიდზე.

მიიღება თეთრი-მოვარდისფრო ფერის კრისტალები, გამოსავლიანობით - 3.126გრ. (78.93%)

ლღობის ტემპერატურა $T_{ლღ}$=96⁰-98⁰C.

R_f=0.47 (ელუენტი:ბენზოლი:ეთანოლი 3:1).

$(\alpha)_D^{22}$= +8.8 (გამხსნელი ქლოროფორმი).

იწ სპექტრი (დანართი №2)

უი სპექტრი (დანართი №7)

N-β-N-ნიტროზო(პ–ამინობენზოისმჟავას ეთილესთერილ)—2,3,4,6–ტეტრა–O–აცეტილ–D–გლუკოპირანოზილამინის სინთეზი

ნარევს, რომელიც შეიცავდა 1.5გრ (0,002მოლი) N-β-(პ-ამინობენზოისმჟავას ეთილესთერილ)-2,3,4,6-ტეტრა-O-აცეტილ-D-გლუკოპირანზილამინს, 10 მლ ძმარმჟავას და 20 მლ ძმარმჟავას ანჰიდრიდს, მუდმივი მორევის პირობებში 0℃ ტემპერატურაზე 3სთ-ის განმავლობაში მცირე ულუფობით ვამატებდით 5გ $NaNO_2$-ს. მიღებული ნარევი დავაყოვნეთ 20 სთ-ის განმავლობაში მაცივარში. ამ დროის გასვლის შემდგომ მასა გადავიტანეთ ყინულიან ჭიქაში და დავამუშავეთ. მიღებული ნალექი გავფილტრეთ შოტის ძაბრზე. კრისტალებს ვაშრობდით ვაკუუმ-ექსიკატორში ფოსფორ(V)-ის ოქსიდზე.

მივიღეთ თეთრი-მოყვითალო ფერის კრისტალები გამოსავლიანობა - 2.14გრ. (94.93%)

ლღობის ტემპერატურა $T_{ლღ}$=104⁰-106℃.

R_f=0.8 (ელუენტი ბენზოლი:ეთანოლი 9:1).

$[\alpha]_D^{22}$= +63.07 (გამხსნელი ქლოროფორმი).

იწ სპექტრი დანართი №3

უი სპექტრი: საბოლოო პროდუქტს უი სპექტრი შედარებული გვაქვს მიღებული შუალედური ნაერთის სპექტრთან. სპექტრში კარგად ჩანს არომატული ბირთვის შთანთქმის მაქსიმუმი 277ნმ, ხოლო საბოლოო პროდუქტში N-β-N-ნიტროზო(პ–ამინობენზოისმჟავას ეთილესთერილ)—2,3,4,6–ტეტრა–O–აცეტილ–D–გლუკო-პირანოზილამინში (7) გამოჩნდა ახალი პიკი 244ნმ-ზე (სიმკვრივე 0.94868), რაც გამოწვეული უნდა იყოს მოლეკულაში NO-ჯგუფის არსებობით. (დანართი №8)

N-β-(პ–ამინობენზოისმჟავას ეთილესთერილ)–D-მანოპირანოზილამინის სინთეზი

ნარევს, რომელიც შეიცავდა 1.8გრ (0.01მოლი) D-მანოზას, 1.98გრ (0.012მოლი) პ-ამინობენზოის მჟავას ეთილის ეთერს და 30მლ 95%-იან ეთილის სპირტს მუდმივი მორევის პირობებში ვაცხელებდით მდუღარე წყლის აბაზანაზე, საწყისი პროდუქტების ჰომოგენიზაციამდე. (გაცხელება გაგრძელდა დაახლოებით 90 წთ-ის განმავლობაში). მიღებულ ნარევს დავამატეთ 80მლ დიეთილის ეთერი და დავაყოვნეთ 20 საათით ოთახის ტემპერატურაზე. გამოიყო კრისტალები, რომელიც გავფილტრეთ შოტის ძაბრზე. გასაშრობად დავტოვეთ ვაკუუმ-ექსიკატორში ფოსფორ(V)-ის ოქსიდზე.

მიიღება თეთრი ფერის კრისტალები. გამოსავლიანობა - 2.195გრ. (67.12%)

ლღობის ტემპერატურა $T_{ლღ}$=155^0-156^0C.

R_f=0.32 (დიოქსანი:ბენზოლი 3:1).

$[\alpha]_D^{22}$= -57.7 (გამხსნელი სპირტი ცხელი).

იწ სპექტრი (დანართი №4)

N-β-(პ–ამინობენზოისმჟავას ეთილესთერილ)–2,3,4,6–ტეტრა–O–აცეტილ–D-მანოპირანოზილამინის სინთეზი.

ნარევს, რომელიც შეიცავდა 1.3გრ (0,004 მოლი) N-β-(პ–ამინობენზოისმჟავას ეთილესთერილ)–D-მანოპირანოზილამინს და 3.5მლ პირიდინს, მუდმივი მორევის პირობებში და 0^0C-ზე დავამატეთ 3მლ ძმარმჟავას ანჰიდრიდი. დაახლოებით 40წთ-ის განმავლობაში ნარევი მოთავსებული იყო მაგნიტურ სარეველაზე. მიღებული ნარევი დავაყოვნეთ 20სთ-ის განმავლობაში მაცივარში. ამ დროის გასვლის შემდგომ, არსებული მასა გადავიტანეთ ყინულიან წყალში, სადაც მექანიკური მოქმედების შედეგად გამოიყო კრისტალები. მიღებული ნალექი გავფილტრეთ შოტის ძაბრზე და გავრეცხეთ გამოხდილი წყლით (პირიდინის სუნის მოცილებამდე). წარმოქმნილი კრისტალები გავაშრეთ ვაკუუმ-ექსიკატორში ფოსფორ(V)-ის ოქსიდზე.

მიიღება თეთრი-მოვარდისფრო ფერის კრისტალები, გამოსავლიანობა - 2.268გრ. (84.9%)

ლღობის ტემპერატურა $T_{ლღ}$=96^0-98^0C.

R_f=0.60 (ელუენტი:ბენზოლი:ეთანოლი 3:1).

$(\alpha)_D^{22}$= -57.7 (გამხსნელი ქლოროფორმი).

იწ სპექტრი (დანართი №5)

უი სპექტრი (დანართი №9)

N-β-N-ნიტროზო(პ–ამინო-ბენზოისმჟავას ეთილესთერილ)–2,3,4,6–ტეტრა–O–აცეტილ–D-მანოპირანოზილამინის სინთეზი

ნარევს, რომელიც შეიცავდა 1გრ (0,002მოლი) N-β-(პ–ამინობენზოისმჟავას ეთილესთერილ)–2,3,4,6–ტეტრა–O–აცეტილ–D-მანოპირანოზილამინის, 6.7მლ ძმარმჟავას და 13.3მლ ძმარმჟავას ანჰიდრიდს, მუდმივი მორევის პირობებში 0℃ ტემპერატურაზე 3სთ-ის განმავლობაში მცირე ულოფობით ვამატებდით 3.3გრ $NaNO_2$-ს. მიღებული ნარევი დავაყოვნეთ 20 სთ-ის განმავლობაში მაცივარში. ამ დროის გასვლის შემდგომ მასა გადავიტანეთ ყინულიან ჭიქაში და დავამუშავეთ. მიღებული ნალექი გავფილტრეთ შოტის ძაბრზე. კრისტალებს ვაშრობდით ვაკუუმ-ექსიკატორში ფოსფორ(V)-ის ოქსიდზე.

მივიღეთ თეთრი-მოყვითალო ფერის კრისტალები, გამოსავლიანობა - 1.5გრ. (76.02%)

ლღობის ტემპერატურა $T_{ლღ}$=65°-67℃.

R_f=0.4 (ელუენტი ბენზოლი:ეთანოლი 9:1).

$[\alpha]_D^{22}$=+55.5 (გამხსნელი ქლოროფორმი).

იწ სპექტრი (დანართი №6)

უი სპექტრი: საბოლოო პროდუქტის უი სპექტრი შედარებული გავქვს შუალედური ნაერთის N-β-(პ–ამინობენზოისმჟავას ეთილესთერილ)–2,3,4,6–ტეტრა–O–აცეტილ–D-მანოპირანოზილამინის (6) სპექტრთან. სპექტრში კარგად ჩანს არომატული ბირთვის შთანთქმის მაქსიმუმი - 272ნმ, ხოლო საბოლოო პროდუქტში - N-β-N-ნიტროზო(პ–ამინო-ბენზოისმჟავას ეთილესთერილ)–2,3,4,6–ტეტრა–O–აცეტილ–D-მანოპირანოზილამინში გამოჩნდა ახალი პიკი 244ნმ-ზე (სიმკვრივე 0.69934), რაც გამოწვეული უნდა იყოს მოლეკულაში NO-ჯგუფის არსებობით.

სინთეზირებულ ნაერთთა ბიოლოგიური აქტიურობის პროგროზი

ჩვენს მიერ სინთეზირებული ნივთიერებების სავარაუდო ბიოლოგიური აქტივობის შესწავლა მოხდა შემდეგი პროგრამის დახმარებით ,,PASS (Prediction of Activity Spectra for Substances).

PASS (Prediction of Activity Spectra for Substances)–ორგანული ნივთიერებებისთვის ბიოლოგიური აქტიურობის სპექტრის პროგნოზი.

PASS ონლაინი პროგნოზირებს 4000 სახეობის ბიოლოგიურ აქტივობას, მათ შორის ფარმაკოლოგიური ეფექტების, მოქმედების მექანიზმებს, ტოქსიკურ და არასასურველ ეფექტებს, ურთიერთქმედება მეტაბოლურ ფერმენტებთან და *ტრანსპორტერებთან,* გენების ექსპრესიაზე გავლენა და ა.შ.

საკვლევი ნაერთის სავარაუდო ბიოლოგიური აქტივობის წინასწარი პროგნოზისათვის საჭიროა მხოლოდ ზუსტი სტრუქტურული ფორმულის ცოდნა. პროგრამული პროგნოზი ეფუძნება - 250,000-ზე მეტ ბიოლოგიურად აქტიურ ნივთიერების (მათ შორის წამლების, ფარმაკოლოგიურად აქტიური და ტოქსიკურ ნაერთების) სტრუქტურა–ბიოაქტიურობის ანალიზს.

ჩვენს მიერ შესწავლილია შუალედური N-β-(პ–ამინობენზოისმჟავას ეთილესთერილ)–2,3,4,6–ტეტრა–O–აცეტილ–D-გლუკოპირანოზილამინი (3) და საბოლოო N-β-N-ნიტროზო(პ–ამინო-ბენზოისმჟავას ეთილესთერილ)–2,3,4,6–ტეტრა–O–აცეტილ–D-მგლუკოპირანოზილამინი (5) პროდუქტების ბიოლოგიური აქტივობა. აღნიშნულმა ნივთიერებებმა გამოავლინეს, როგორც საერთო ასევე განსხვავებული ბიოლოგიური აქტიურობა. (დანართი №)

საერთო ბილოგიური აქტივობის შედეგები მოცემულია №2 ცხრილში:

ნაერთი 3		ნაერთი 5	
Antituberculosic	(0.503 – 0.012)	Antituberculosic	(0.291 – 0.075)
Antibacterial	(0.474 – 0.019)	Antibacterial	(0.196 –0.1221)
Antiviral (Herpes)	(0.464 – 0.015)	Antiviral (Herpes)	(0.358 – 0.056)
Antiparasitic	(0.424 – 0.026)	Antiparasitic	(0.186 – 0.103)
Antihelmintic	(0.405 – 0.016)	Antihelmintic	(0.208 – 0.083)
Antinociceptive	(0.453 – 0.068)	Antinociceptive	(0.322 – 0.166)
Antidiabetic symptomatic	(0.378 – 0.015)	Antidiabetic symptomatic–	(0.185 - 0.151)
Antiinfective	(0.406 – 0.044)	Antiinfective	(0.305 – 0.098)
Antifungal	(0.365 – 0.058)	Antifungal	(0.166 – 0.164)
Antiviral	(0.332 – 0.027)	Antiviral	(0.242 – 0.065)

Antiviral (Hepatitis B)	(0.314 – 0.030)	Antiviral (Hepatitis B)	(0.274 – 0.041)
Antiviral (Adenovirus)	(0.340 – 0.060)	Antiviral (Adenovirus)	(0.314 – 0.078)
Antibiotic	(0.267 – 0.018)	Antibiotic	(0.117 – 0.067)
Antithrombotic	(0,329 - 0,085)	Antithrombotic	(0,218 - 0,183)
Antioxidant	(0,254 - 0,035)	Antioxidant	(0,281 - 0,027)
Antiuremic	(0,264 = 0,048)	Antiuremic	(0,237 - 0,059)
Antineoplastic antibiotic	(0,180 -0,023)	Antineoplastic antibiotic	(0,108 - 0,044)

ნივთიერება 5 ნიტროზო ჯგუფის შეყვანით მიღებული სავარაუდო ბიოლოგიური აქტივობების მონაცემები მოცემულია №3 ცხრილში:

ნივთიერება (5)		
დასახელება	Pa	Pi
Antiviral (Influenza)	0,434	0,036
Antirickettsial	0,178	0,082
Antiparasitic	0,186	0,103
Antileukemic	0,161	0,100
Antineoplastic antibiotic	0,108	0,044
Antifibrinolytic	0,197	0,138
Antiviral (Influenza A)	0,219	0,167
Antipruritic, non-allergic	0,170	0,120
Antihematotoxic	0,175	0,126
Antineoplastic (renal cancer)	0,153	0,106
Vitamin	0,082	0,046
Antianginal	0,247	0,239
Antifungal	0,166	0,164

Pa (ალბათობა „არის ბიოლოგიურად აქტიური“–probability "to be active")
Pi–(ალბათობა „არ არის აქტიური“ probability "to be inactiv

დასკვნა

1. D-გლუკოზისა (1) და პ-ამინობენზოის მჟავას ეთილის ეთერის კონდენსაციით ჩვენს მიერ პირველად იქნა სინთეზირებული N-β-(პ-ამინობენზოისმჟავას ეთილესთერილ)-D-გლუკოპირანოზილამინი (3).
2. მიღებულ ნაერთზე ძმარმჟავას ანჰიდრიდის მოქმედებით პირიდინის არეში სინთეზირებულ იქნა N-β-(პ-ამინობენზოისმჟავას ეთილესთერილ)-2,3,4,6-ტეტრა-O-აცეტილ-D-გლუკოპირანზილამინი (5)
3. მეორე საფეხურზე სინთეზირებული ნაერთის (5) ნიტროზირებით ძმარმჟავასა და ძმარმჟავას ანჰიდრიდის არეში მიიღება საბოლოო პროდუქტი N-β-N-ნიტროზო(პ–ამინობენზოისმჟავას ეთილესთერილ)—2,3,4,6–ტეტრა–O–აცეტილ–D–გლუკოპირანო-ზილამინი (7).
4. ანალოგიურად პირველად იქნა ჩვენს მიერ სინთეზირებული მანოზის წარმოებულები: N-β-(პ–ამინობენზოისმჟავას ეთილესთერილ)–D-მანოპირანოზილ-ამინი (4), N-β-(პ–ამინობენზოისმჟავას ეთილესთერილ)–2,3,4,6–ტეტრა–O–აცეტილ–D-მანოპირანოზილამინი (6) და N-β-N-ნიტროზო(პ–ამინობენზოისმჟავას ეთილესთე-რილ)–2,3,4,6–ტეტრა–O–აცეტილ–D-მანოპირანოზილამინი (8).
5. სინთეზირებულ ნაერთთა აგებულება დადგენილ იქნა კვლევის ფიზიკურ-ქიმიური მეთოდებით: ლღობის ტემპერატურა, ხვედრითი ბრუნვა, გადაადგილების კოეფიციენტი, ინფრაწითელი- და ულტრაიისფერი სპექტრები.

.

ლიტერატურა

1. Курс теоретических основ органической химии. Темникова Т.И. Москва, Химия, 1968, с. 132-139.
2. Kochetkov N.K., Dochkov A.F., Sokolovskaya T.A., Snyatkova V.I. O-glycosides. Carbohydrate Research; 1971, vol 16, p.17-19.
3. Бочков А.Ф., Афанасьев В.А. Заиков Г.Е. образование и расщепление гликозидных связей. Изд. «Наука». М; 1978, с. 14-18.
4. Теоретические основы органической химии. Ингольд К. М., Мир, 1973, с. 165-192.
5. Hemieux R.U., Hayami Jun-ichi. Synthesis of glycosilhalogenides. Can.J.Chem; 1965, v.43, p.2162-2163.
6. Schmidt O.T., Herok I., Synthesis of 1-chloro-2,3,4,6-tetra-O-acetylglycosides. Ann, 1969, v.63, p.587-589.
7. Hemieux R.U., Morgan A.R., Synthesis of 1-chloro-2,3,4,6-tetra-O-acetygalactisides. Can. J.Chem; 1966, v.43, p.2190-2192.
8. Fisher E., Synthesis of O-glycosides. Her., 1995, v.28. p.1145-1151.
9. Hirst E.L., Mitchell W.E.A. Percival E.E., Percival E.G.V. Synthesis of methyl Esthers. Of D-xylose. J. Chem. Soc; 1969, p 3170-3175.
10. Perlin A.S. Methanolysis of Carbohydrate orthoacetates. Canad. Journ., Chem.,
11. Микроэлементоы человека Бабенко Г.А. М. 1989, с. 37-891963, v.41, p.555-558.
12. Некоторые вопросы химии серусодержащих соединений Челинлжер Ф. М., Изд. иностр. лит. 1963. с 32-67.
13. Метаболизм соединений серы.Янг Л., моу Дж. М., изд. иностр. лит., 1961.
14. Пептиды. Шродер Э., Любке К. Москва, Мир, 1967, с. 72-74.
15. Основы учения об антибиотиках. Егоров Н.С. Москва, изд. высшая школа, 1979, с. 135-141.
16. Химия пестицидо.в Мельников Н.Н.. Ь., Изд. химия, 1968, с. 72-78.
17. Фунгициды в сельском хозяйстве.Гольшин Н.М. Москва,Изд. Колос, 1970, с. 32-62.
18. The Monosaccharides. Stanek I., Gerny M., Kocourek I. Praque, 1963, p. 614-642.
19. "Кремнеорганические фосфора и серы",Борисов С.Н., Воронков М.Г., Лукевиц Э.Я. Л., 1968, с. 75-89.
20. Ellis G.P., Honeyman J.O. Synthesis of Glukozilamins. J. Chem. Soc., 1952, p. 102-115.

21. By Hiromichi Kato. Chemical Studies on Amino-74. Kublaschvili R., Labartkava M., N-Glycosylation of isomeric aminobenzoic acids by glucose and mannose, Bull. Georgian Acid. Sci. 2003, v.168, №2 p269-271.

22. Kublaschvili R., Labartkava M., Samsoniya Sh., Synthesis of N-phenylglycosylamines on the basis of amino benzoic acids, proc. Georgian Acid. Sci. 2004, v.30, №3-4, p241-247.

23. Kublaschvili R., Gudavadze M., Bochoridze L., Sophromadze T., Effect of pH on activity of amino acids in Maillards reaction, proc. Georgian Acid. Sci. 2004, v.30, №3-4, p248-252.

24. Kublaschvili R., Labartkava M., Ugrekhelidze D., N-Glycosylation of isomeric aminophenols by mannose, rhamnose and maltose, J. Biol. Phys.and Chem., 2004, v.4, №2 p169-173.

25. კუბლაშვილი რ. ჩაჩუა ლ. სამსონია შ. თავისუფალი და - გლიკოზილირებული ამინობენზოის მჟავების მონაწილეობით მაილარდის რეაქციაში, როც. ეორგ. ციდ. შცი. 2005. ტ.31, გვ.64-69.26. Sidamonidze N., Janiashvili L., Tabatadze L., Bedukadze L., Tatarisvili M., Gakhokidze R. Synthesis of N-glycosides from α-pyrrolidone and ε-caprolactam. Bull. Georg. Acad. Sci. 2000, 161, N1, p. 67-70.

27. Сидамонидзе Н.Н. Джаниашвили Л.Н. Вардиашвили Р.О. Синтез некоторых лактамосодержащих N-гликозидов. Химия природных соединении. 2006, №2, с. 105-107.

28. Sidamonidze N., Janiashvili L., Vardiaschvili R., Gakhokidze R. Synthesis of 2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-gluco-(galacto)piranozylcaprolactans and 2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-gluco-(galacto)piranozylpyrrolidones Chemistry of Natural compounds, 2006, v. 42, N2, p127-129.

29. Carbonyl Reaction. Agr. Biol. Chem., 1962, v. 26, N 3, p. 187-192.

30. Marletta M.A. // J.Med.Chem., 1994, v.37, p. 1899.

31. Граник В.Г., Рябова С.Ю. // Усп. Хим. 1997, т.66, N 8, с. 792.

32. Реутов В.П., Сорокина Е.Г. Циклические преврвщения осида азота в организме Мленкопитающих. М. Наука, 1998.

33. Ленинджер А. Основы биохимии. В 3-х тт. М. Мир. 1985.

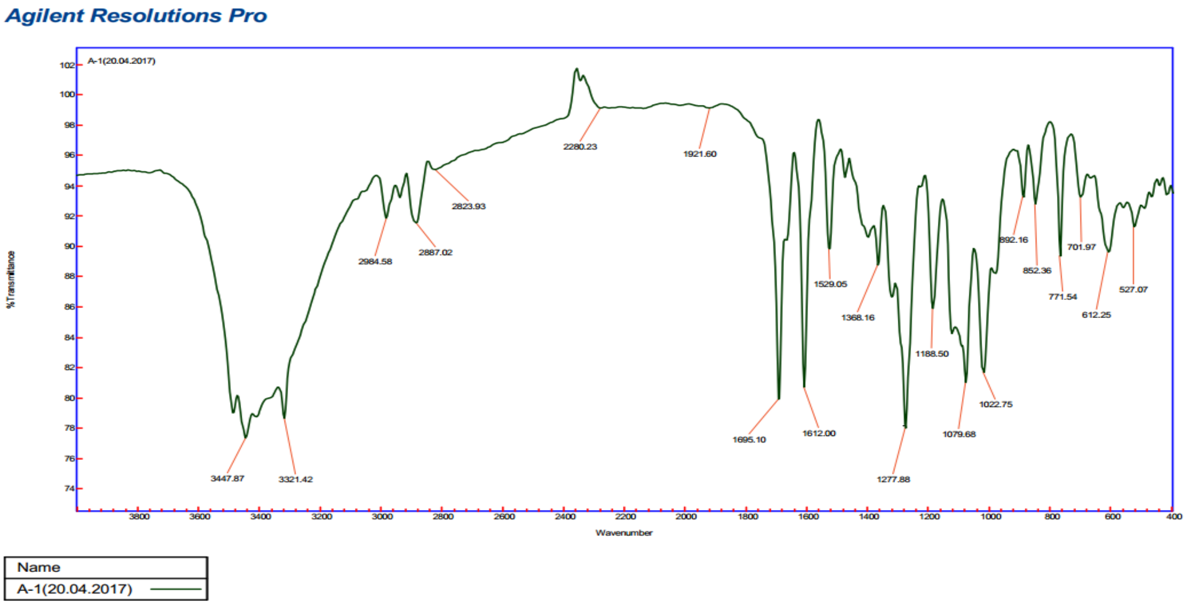
34. Morris S.M., Billiar T.R. // Am. J. Physiol. 1994, v.266, p. E 829.
35. Ducore J.M. // Caner Res. 1986, v.46, p. 1068.
36. Алберт А. Избирательная токсичность. В 2-х тт. М. Медицина, 1989.
37. Лагидзе Р.М., Гатилов Ю.В., Стреленко Ю.А. Структура продукта трананнулярного взаимодействия 1,2,5,6-дибензо-3,3,7,7-тетраметилцикло-октандиона-4,8 с метиламином. Сообщ. АНГ СССР, 1989, №2, с. 632-634.
38. Лагидзе Р.М., Иремадзе Н.К. и др. Химия природных соед. Изд-во "Фан". Уз.ССР Ташкент, 1979, №1, с.43-45.
39. ლაღიძე რ., ირემაძე ნ., ლურსმანაშვილი., კირიაკიდი ა., ლაღიძე ჯ. 1,2,5,6-დიბენზო-3,3,7,7-ტეტრამეთილციკლოოქტადიონ-4,8-ახალი დამცველი რეაგენტი პეპტიდების სინთეზში. საქართველოს მეცნიერებათა აკადემიის მოამბე. 1983, 111, .№2, გვ. 305-308.
40. ლაღიძე ჯ., ირემაძე ნ., ლურსმანაშვილი მ., ქერდიყოშვილი ე., კირიაკიდი ა., ლაღიძე რ. ალკილნიტროზოშარდოვანას ახალი ანალოგების სინთეზი 4,4,8,8-ტეტრამეთილ-2,3,6,7-დიბენზო-9- -ბიციკლო-(3,3,1)-ნონან-1- -ერბოს მჟავა-5-ოლისა და დცგკ-ს საფუძველზე. საქართველოს მეცნიერებათა აკადემიის მოამბე. 1986, 122, №2, გვ. 317-320.
41. ლაღიძე რ., კირიაკიდი ა., ირემაძე ნ., ჩაგელიშვილი ლ., ლაღიძე ჯ. ალკილნიტროზოშარდოვანების ანალოგების სინთეზი 1,2,5,6-დიბენზო-3,3,7,7-ტეტრამეთილციკლოოქტადიონ-4,8-ის გლიცინის, -ალანინის და დიციკლოჰექსინკარბოდიიმიდის საფუძველზე. საქართველოს მეცნიერებათა აკადემიის მოამბე. 1987, 127, №1, გვ. 81-84.
42. კირიაკიდი ა., ლურსმანაშვილი მ., აბესაძე ი., დოლიძე ა. 1,2,5,6-დიბენზო-3,3,7,7-ტეტრამეთილციკლოოქტადიონ-4,8-ის საფუძველზე ოქსა-ჰეტერო-ციკლური ნაერთების სინთეზი და კვლევა. საქართველოს მეცნიერებათა აკადემიის მაცნე. 2003, №3, გვ. 3-4.43. Megson I.L., Graig I.R., Gray G.A., Webb A.R., Butler A.R // Brit. J. Pharmacol.
1997, v. 122, p. 1617.

44. Megson I.L., Morton S., Graig I.R., Butler A.R. // Brit. J Pharmacol. 1999, v. 126, p.639
45. Sog M., Wilkinson I.B., MacCallum H., Khan S.Q., Strachan F.E., Newby D.E. // Clin. Pharmacol. Ther. 2000, v. 68, N 1, p. 75.
46. Miller M.R., Mefson I.L., Roseberry M.J., Mazzei F.A., Butler A.R., Webb D.L. // Eur. J.
Pharmacol. 2000, v. 403, p. 111.
47. Megson I.L., Sog M., Mazzei F.A.,Butler A.R., Walton J.C., Webb D.L. // Brit. J. Pharmacol. 2000, v. 131, p. 1391.
48. Butler A.R., Al-Sadoni H.H., Megson I.L., Flitney F.W. // Nitric Oxide: Biology and Chemistry. 1998, v.2, N 3, p. 193.
49. Miller M.R., Roseberry M.J., Mazzei F.A., Butler A.R., Webb D.J., Megson I.L. // Eur. J. Pharmacol. 2000, v. 408, p. 335.
50. Bundarage U.K., Chen L., Fang X., Carvey D.S., Glavin A., // J.Med.Chem., 2000, v.41, p. 4005.
51. Williams D,L,H. // Methods in Ensymology/ Ed. L., Parker. San Diego; London; Boston; N.Y.; Sydney; Tokyo; Toronto: Acad, Press., 1999, v. 301, Part C, p. 299.
52. Hou Y.C., Wang J.Q., Andreana P.R., Cantauria G., Tatasia S., Sharp L. Wang P.G. // Bioorg. Med. Chem. Lett., 1999, v. 9, p. 2255.
53. Hou Y.C., Wang J.Q., Ramirez J., Wang P.G. // Methods Enzymol., 1998, v. 301, p. 242.
54. Ramirez J., Yu L.B., Li J., Braunschweiger P.G., Wang P.G. // Bioorg. Med. Chem. Lett. 1996, v. 6, p. 1575.
55. Hou Y.C., Wu X.J., Xie W.H., Braunschweiger P.G., Wang P.G. // Tetrahedron Lett., 2001, v. 42, p. 825.
56. Butler A.R., Field R.A., Creig I.R., Flitney F.W., Bisland S.K., Khan F., Belch J.J.F. // Nitroc Oxide, 1997, v. 1, p.211.
57. Munro A.P., William D.L.H. // Can.J.Chem., 1997, v.77, p.550.
58. Лагидзе Р.М., Иремадзе Н.К. и др. Химия природных соед. Изд-во "Фан". Уз.ССР Ташкент, 1979, №1, с.43-45.
59. Граник В.Г. Лекарства. Фармакологический, биохимический и химический аспекты. М. Вузовская книга, 2001.
60. Stamler J.S., Jia L., Eu J.P., Bonaventura J., Gernert K., Piantadosi C.A. // Science, 1997, v.276, p. 2034.

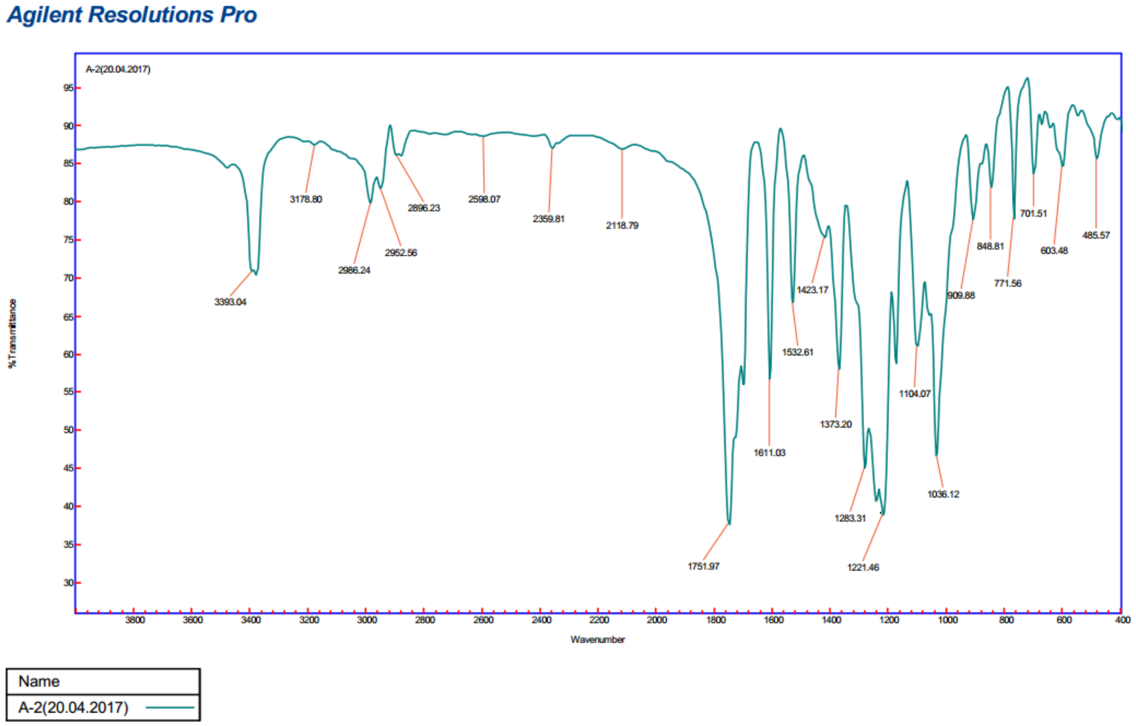
61. Saito N., Sato H., Sawamoto J.// JP Patent, 198209, 2001.
62. Hare J.M.// WO Patent, 9955317, 1999.
63. Thomas J.E.// WO Patent, 9918949, 1999.
64. Singh I.// WO Patent, 9834626, 1998.
65. Rhyu M.R., Kirn D.K., Kirm B.K. // WO Patent, 0131048. 2001, 1998.
66. Haj-Yehia A. // WO Patent, 9842661. 1998.
67. Salzam A.L., Szabo C., Rosello D.C., Brilli R.J., Krafte-Jacobs B., Smith D.J. // WO Patent, 9819996. 1998.
68. Schneider H., Thurman R.G. // WO Patent, 9636327. 1996.
69. De Belder A.J., Lees C.C. Martin J. // WO Patent, 9617604. 1996.
70. De Belder A.J., Langford E.J., Lees C.C. Martin J., Rees D.D., Radomski M. // WO Patent, 9616645. 1996.
71. Chopp M., Zhang R.L. // WO Patent, 0076318. 2000.
72. Nawa H. // WO Patent, 9938534. 1999. Wangetal.
73. Yashimi E., Kato Y., Miyata S., Kiyoto S. // JP Patent 2001048806, 2001.
74. Carvey D.S., Letts L.G., Renfroe H.B., Tam S.w. // JP Patent 5703073, 1997.
75. Del Soldato P.// JP Patent 9731654, 1997.
76. Кочетков Н.К., Торгов И. В., Ботвинил М.М. Химия природных соединений. М., 1961, с. 486.
77. Sheehan J.C.m, Hess G P.m, J. Am. Chem. Soc. 77, 1067 (1955).
78. Khorana H.G., Chem. Rev., 53, 145 (1953).
79. Smith M., Moffatt J.G., Khorana H.G. J. Am. Chem. Soc., 80, 6204 (1958).
80. Khorana H.G. Chem. Ind. (London), p. 1087 (1955).
81. Степаненко Б.Н., Волкова З.С., Ченцова М.Г. Синтезы некоторых N-карбоксифенил- и хлорфенилгликозаминов. Доклады Академии наук СССР. 1967, т. 177, N3, с. 607- 610.

დ ა ნ ა რ თ ი

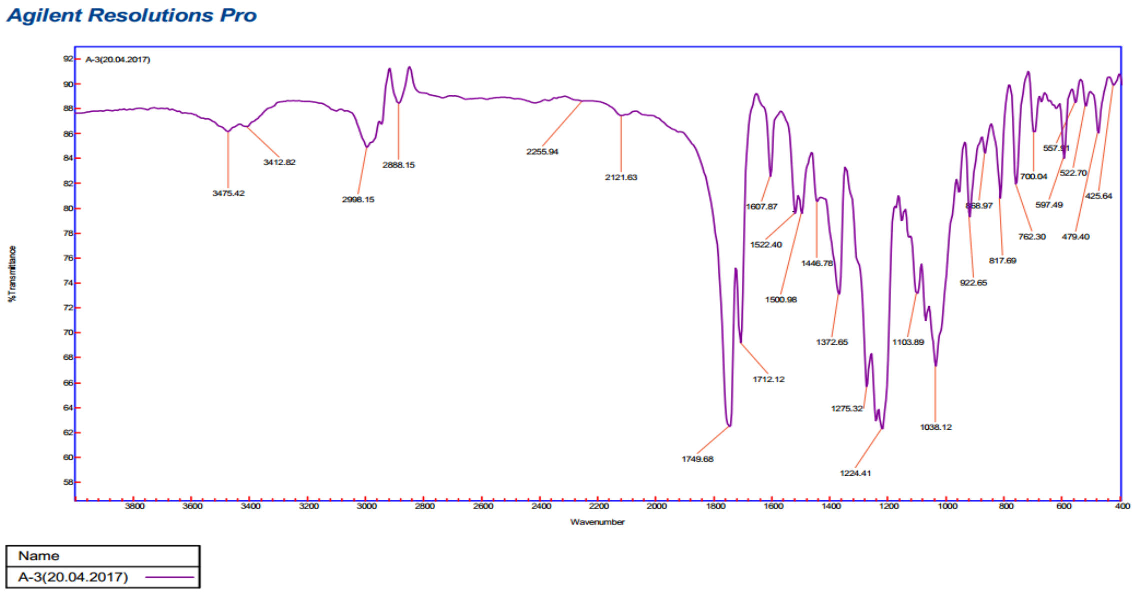
დანართი№1



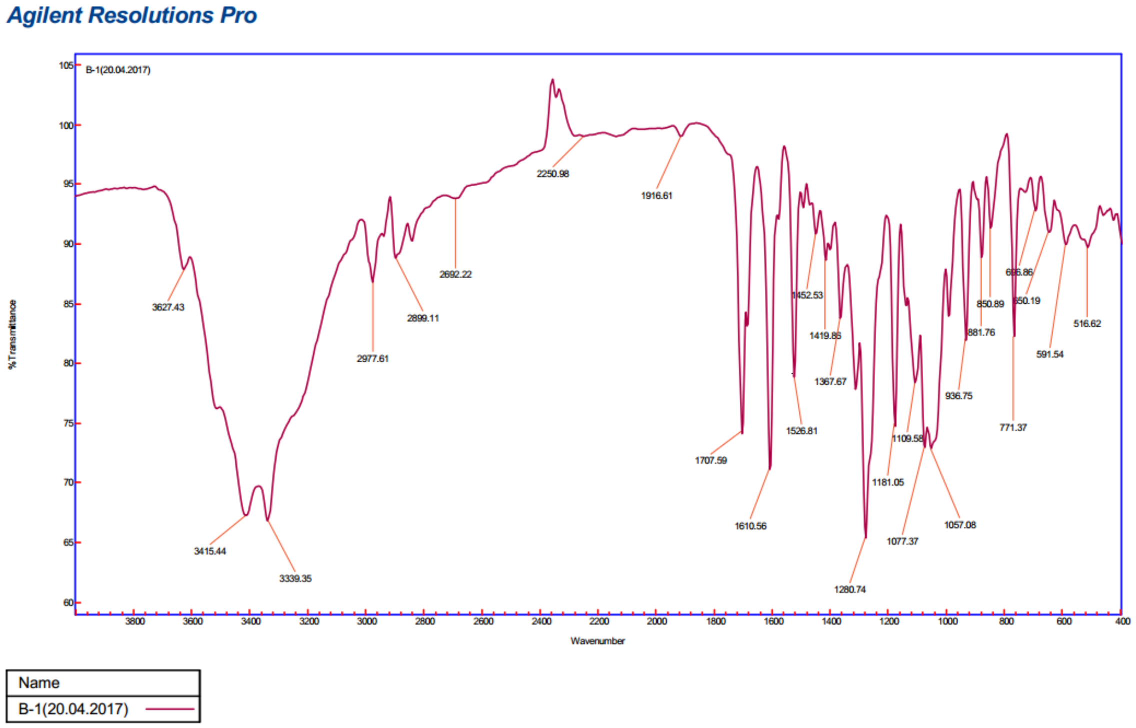
დანართი№2



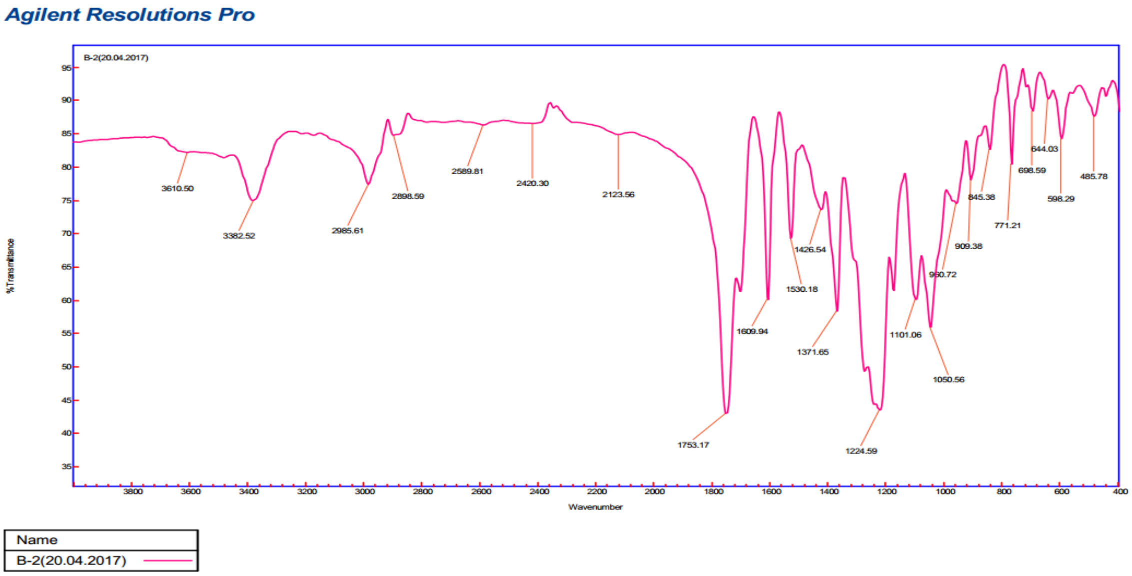
დანართი№3



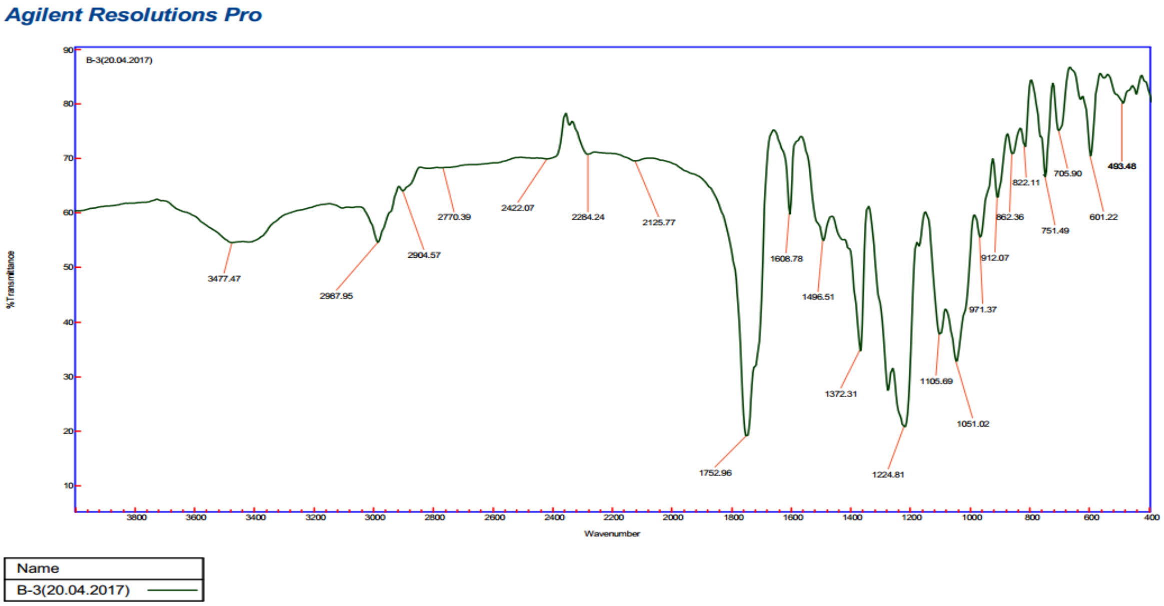
დანართი№4



დანართი№5



დანართი№6

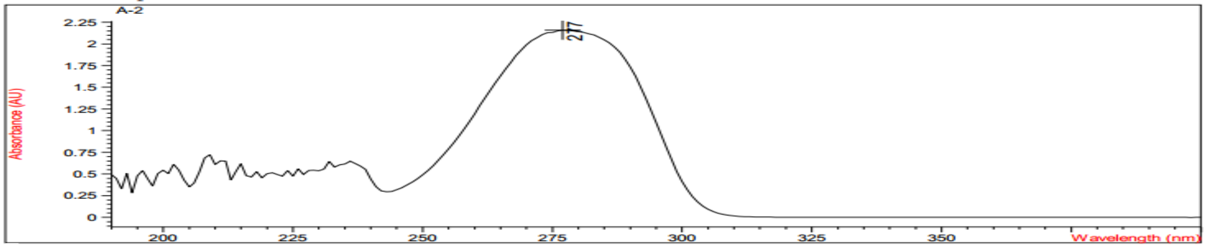


დანართი№7

Spectrum/Peak Report Date 5/23/2017 Time 15:48:00 Page 1 of 1

Method file : <method not saved>
Information : Default Method
Data File : <data not saved>

Overlaid Spectra:



#	Name	Peaks (nm)	Abs (AU)	#	Name	Peaks (nm)	Abs (AU)
1	A-2	277.0	2.15700	1		***	***
1		***	***				

Report generated by : manager Signature: ....

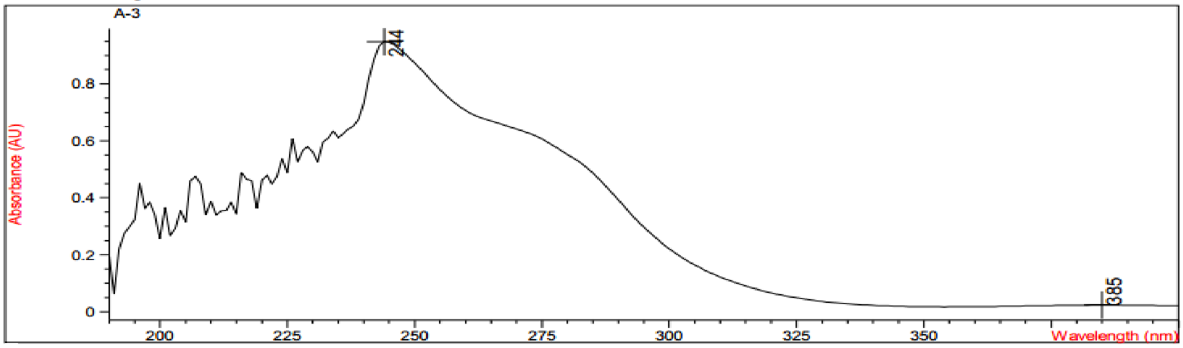
*** End Spectrum/Peak Report ***

დანართი№8

Spectrum/Peak Report Date 5/23/2017 Time 15:55:40 Page 1 of 1

Method file : <method not saved>
Information : Default Method
Data File : <data not saved>

Overlaid Spectra:



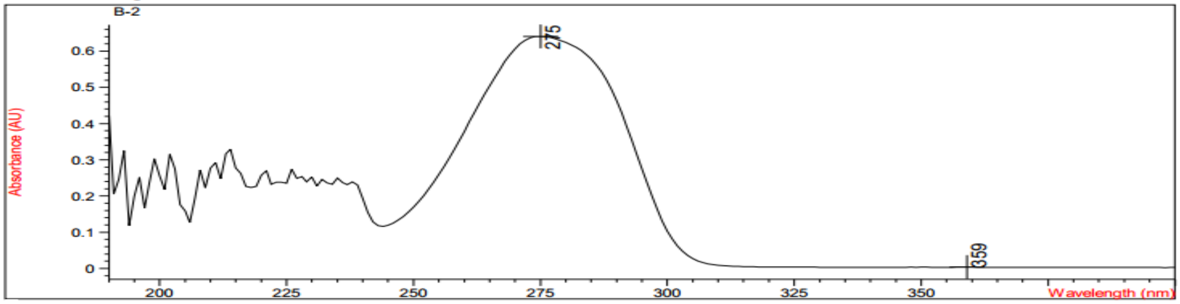
#	Name	Peaks (nm)	Abs (AU)	#	Name	Peaks (nm)	Abs (AU)
1	A-3	244.0	0.94868	1		***	***
1		385.0	2.3660E-2				

დანართი№9

Spectrum/Peak Report Date 5/23/2017 Time 15:51:51 Page 1 of 1

Method file : <method not saved>
Information : Default Method
Data File : <data not saved>

Overlaid Spectra:



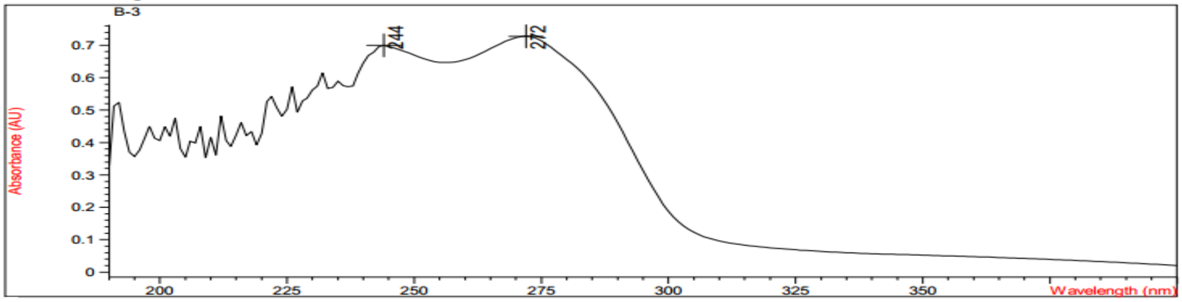
#	Name	Peaks (nm)	Abs (AU)	#	Name	Peaks (nm)	Abs (AU)
1	B-2	275.0	0.64101	1		***	***
1		359.0	3.4971E-3				

დანართი№10

Spectrum/Peak Report Date 5/23/2017 Time 16:00:27 Page 1 of 1

Method file : <method not saved>
Information : Default Method
Data File : <data not saved>

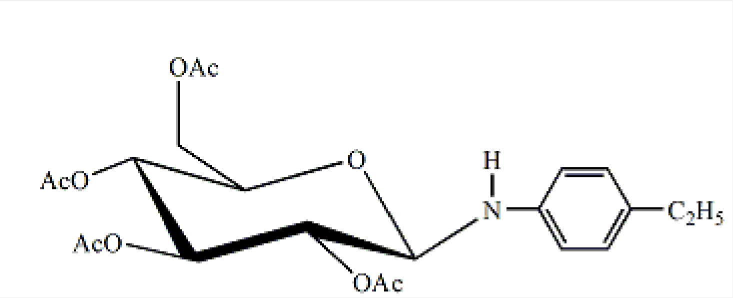
Overlaid Spectra:



#	Name	Peaks (nm)	Abs (AU)	#	Name	Peaks (nm)	Abs (AU)
1	B-3	272.0	0.72822	1		***	***
1		244.0	0.69934	1		***	***
1		***	***				

დანართი№11

ნაერთი 3



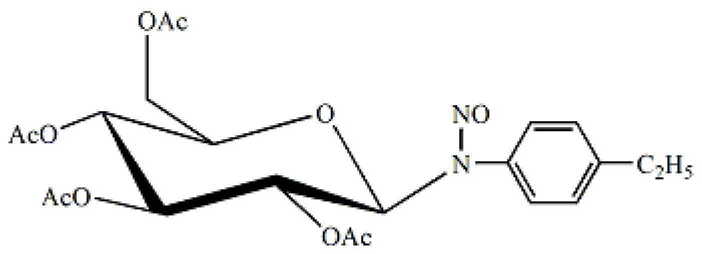
All Pa>Pi Pa>0,3 Pa>0,7 ok

Pa	Pi	Activity
0,857	0,001	Anthranilate phosphoribosyltransferase inhibitor
0,852	0,010	CYP2H substrate
0,698	0,003	Antihemorrhagic
0,690	0,005	Beta glucuronidase inhibitor
0,730	0,058	Ubiquinol-cytochrome-c reductase inhibitor
0,713	0,046	CYP2J substrate
0,636	0,051	CYP2J2 substrate
0,654	0,071	Testosterone 17beta-dehydrogenase (NADP+) inhibitor
0,558	0,008	Chloride channel blocker
0,392	0,041	Antineoplastic (solid tumors)
0,384	0,033	Anticarcinogenic
0,359	0,014	Antineoplastic (lymphoma)
0,359	0,027	Antiprotozoal

დანართი№12

Choose File ნაერთი 5

Get prediction



All Pa>Pi Pa>0,3 Pa>0,7 ok

Pa	Pi	Activity
0,850	0,009	Sugar-phosphatase inhibitor
0,837	0,022	CDP-glycerol glycerophosphotransferase inhibitor
0,811	0,016	Benzoate-CoA ligase inhibitor
0,800	0,005	UDP-N-acetylglucosamine 4-epimerase inhibitor
0,807	0,017	Alkenylglycerophosphocholine hydrolase inhibitor
0,781	0,010	Glucan endo-1,6-beta-glucosidase inhibitor
0,749	0,009	Nucleoside oxidase (H2O2-forming) inhibitor
0,720	0,005	Anthranilate-CoA ligase inhibitor
0,728	0,021	TP53 expression enhancer
0,710	0,004	Beta glucuronidase inhibitor
0,222	0,155	Analeptic
0,091	0,025	Antimetabolite
0,108	0,044	Antineoplastic antibiotic
0,154	0,092	Antimycoplasmal
0,161	0,100	Antileukemic
0,197	0,138	Antifibrinolytic
0,219	0,167	Antiviral (Influenza A)
0,170	0,120	Antipruritic, non-allergic