

ივ. ჯავახიშვილის სახელობის თბილისის
სახელმწიფო უნივერსიტეტი



ვიკა შერმადინი

„N, β-(პ-ამინობენზოის მჟავას ეთილესთერილ)-2,3,4,6-ტეტრა-0-
აცეტილ-გლუკოპირანოზილამინის N-ნიტროზირების ახალი მეთოდი“

სამაგისტრო ნაშრომი შესრულებულია ქიმიის მაგისტრის
აკადემიური ხარისხის მოსაპოვებლად

ხელმძღვანელები: ასოც.პროფ. ნელი სიდამონიძე

ქიმ.მეცნ.კანდ. რუსუდან ვარდიაშვილი

თბილისი 2020

შ ი ნ ა ა რ ს ი

შესავალი -----	5
თავი 1. ლიტერატურის მიმოხილვა	
1. N- გლიკოზიდები -----	7
1.1 N-გლიკოზილამინები და მათი მიღება -----	7
1.1.2 ნახშირწყლებისა და ამინების უშუალო ურთიერთქმედება -----	8
1.1.3. ნახშირწყლების წარმოებულის და ამინების ურთიერთქმედება -----	10
1.2. ტრანს-გლიკოზილირება -----	11
1.3. N- გლიკოზილამინების ჰიდროლიზი და მუტაროტაცია-----	13
1.4. ნიტროზოწარმოებულები, ნიტროზო(-N=O)ჯგუფის შემცველი ნაერთები --	14
1.5. ნიტროზირების და აზოტირების პროცესები-----	20
1.5.1. ზოგადი ინფორმაცია-----	20
1.5.2. პროცესების მექანიზმი-----	21
1.5.3. N-ნიტროზირება-----	23
თავი 2. ექსპერიმენტული შედეგების განსჯა -----	26
თავი 3. სინთეზირებული ნივთიერებების სავარაუდო ბიოლოგიური აქტიურობის სპექტრის შესწავლა -----	29
თავი 4. ექსპერიმენტული ნაწილი-----	34
დასკვნა -----	37
ლიტერატურა -----	38
დანართი -----	42

ა ნ ო ტ ა ც ი ა

ვიკა შერმადინი

„N, β-(3-ამინობენზოის მჟავას ეთილესთერილ)-2,3,4,6-ტეტრა-0-აცეტილ-
გლუკოპირანოზილამინის N-ნიტროზირების ახალი მეთოდი“

ივ. ჯავახიშვილის სახელობის თბილისის სახელმწიფო უნივერსიტეტი

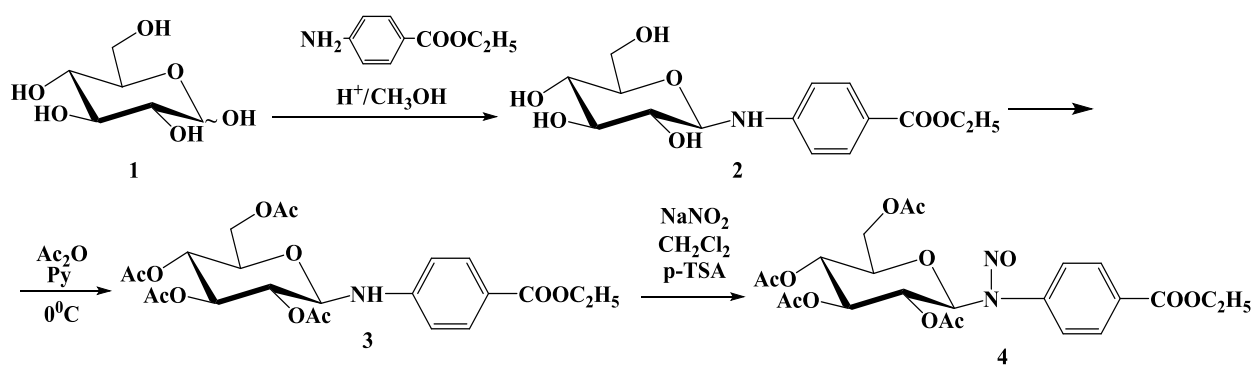
ი.ჭავჭავაძის გამზ. 3

ახალი ტიპის ბიოლოგიურად და ფარმაკოლოგიურად აქტიური ნაერთების გამოვლენის თვალსაზრისით, ნიტროზო (-N=O) ჯგუფის შემცველი ნახშირწყლების წარმოებულების სინთეზი და მათი ბიოლოგიური აქტიურობის შესწავლა პერსპექტიულ კვლევით მიმართულებას წარმოადგენს.

ჩვენი სამუშაოს მიზანს წარმოადგენდა ნიტროზო (-N=O) ჯგუფის შემცველი N-გლუკოზილამინის სინთეზის ახალი მეთოდის დამუშავება და შესაძლო ბიოლოგიური აქტივობის პოტენციალის დადგენა.

პირველ ეტაპზე, D-გლუკოზის (1) 3-ამინობენზოის მჟავას ეთილის ეთერთან კონდენსაციით 50%-იანი მეთანოლის არეში, კატალიზატორის –მმარმჟავას თანაობისას სინთეზირებულ იქნა N-β-(3-ამინობენზოის მჟავას ეთილ ესთერილ)-D-გლუკოპირანოზილამინი (2). მიღებული N-გლუკოზილამინის აცეტილირებით (3) და შემდგომი ნიტროზირებით სინთეზირებულ იქნა N-β-N-ნიტროზო-(3-ამინობენზოის მჟავას ეთილესთერილ)-2,3,4,6-ტეტრა-O-აცეტილ-D-გლუკოპირანოზილამინი(4).

ნიტროზირების რეაქცია ჩატარდა ახალი მეთოდით. რეაქციები მიმდინარეობდა შემდეგი სქემის მიხედვით:



სინთეზირებულ ნაერთთა აღნაგობა დადგენილ იქნა კვლევის ფიზიკო-ქიმიური მეთოდებით.

კომპიუტერული პროგრამის PASS Online-ის დახმარებით, ნაერთთა სტრუქტურა ბიოაქტივობის ანალიზის საფუძველზე სინთეზირებული გლუკოზილამინებისთვის დადგენილ იქნა საგარაუდო ბიოლოგიური აქტიურობის და ტოქსიკური/ გვერდითი ეფექტების ფართო სპექტრი.

Annotation

Vika Shermadini

„New method for N-β- (p-aminobenzoic acid ethyl ester) -2,3,4,6-tetra-O-acetyl-glucopyranosylamine N-nitrosos“

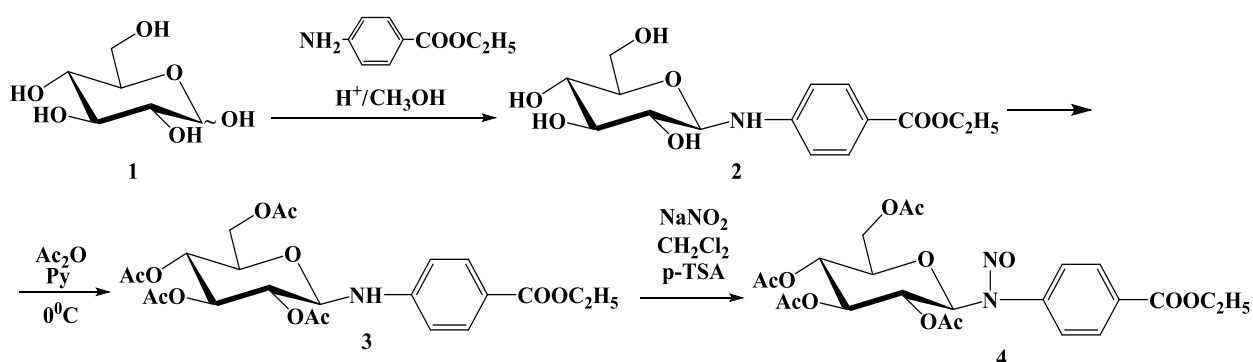
Department of Chemistry, Iv.Javakhishvili Tbilisi State University,

Ilia Chavchavadze Ave. 3

The synthesis of Nitroso (N = O) group containing carbohydrate derivatives and study of their biological activity is a promising research direction to obtain new type biologically and pharmacologically active compounds.

The goal of present investigation consist in synthesis of nitroso group (N=O) containing N-glucosylamine by new method and determination of biological activity potential.

The formation of N-β-(*p*-aminobenzoic acid ethyl ester)-D-glucopyranosylamine (2) by condensation of D-glucose (1) with *p*-aminobenzoic acid ethyl ester in 50% methanol, in the present of acetic acid was studied at the first stage. By acetylation (3) and further nitrozilation of N-glucosylamine (2) corresponding N-β-N-nitroso-(4-aminobenzoic acid ethyl ester)-2,3,4,6-tetra-O-acetyl-D-glucopyranosylamine (4) has been obtained. The nitrozilation was performed by a new method. The Reactions proceeds according to the following scheme:



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

With the help of computer program PASS Online based on the analysis of structure activity-relationships wide range of possible biological activity and toxic / side effects for synthesized glucosolamines has been determined.

შ ე ს ა ვ ა ლ ი

ნახშირწყლები ორგანული ნაერთების გაფართოებული კლასია. ცოცხალი ორგანიზმების უჯრედებში ნახშირწყლები ენერგიის წყაროა, მცენარეებში (მათზე მოდის მშრალი ნივთიერების 90%) და ზოგიერთ ცხოველში (20%-მდე მშრალი ნივთიერება) საყრდენი (ჩონჩხის) მატერიალის როლს ასრულებენ. ნახშირწყლები ბევრი მნიშვნელოვანი ბუნებრივი ნაერთის შემადგენლობაში შედიან, გვევლინებიან რიგი მნიშვნელოვანი ბიოქიმიური რეაქციების რეგულატორებად. ცილებთან და ლიპიდებთან შეერთებით, ნახშირწყლები წარმოქმნიან რთულ, მაღალმოლეკულურ კომპლექსებს, რომლებიც წარმოადგენენ სუბუჯრედულ სტრუქტურებს, ცოცხალი მატერიის საფუძველს. ნახშირწყლები ბუნებაში ნახშირბადის მიმოცვლის პირველადი ორგანული ნივთიერებებია.

მონოსაქარიდები ანუ მონოზები (მარტივი შაქრები) სასიამოვნო გემოს ნახშირწყლებია, რომლებსაც არ შესწევთ უნარი დაიყონ უფრო მარტივ სახეობებად. ნახშირწყლების ეს სახეობა შეიცავს კარბონილის ჯგუფის მრავალატომიან სპირტებს (ალდოზის ან კეტოზის), რომლებიც გვხვდება როგორც ცხოველებში, ასევე მცენარეებში. გლუკოზა და ფრუქტოზა იკავებენ მნიშვნელოვან ადგილს კვების ინდუსტრიაში, რადგან წარმოადგენენ ზოგიერთი პროდუქტის შეუცვლელ კომპონენტს. [1]

ნახშირწყლებს ენიჭებათ უდიდესი პრაქტიკული მნიშვნელობა: პურის ცხობა, მერქნის გადამუშავება, ქაღალდის წარმოება, დუდილი – ყოველივე ეს უშუალოდაა დაკავშირებული ნახშირწყლის შემცველი მასალის გადამუშავებასთან. ნახშირწყლების ქიმიის მიღწევები უშუალო გამოყენებას პოულობენ ბიოლოგიის, მედიცინის, სოფლის მეურნეობის დარგებში.

ნახშირწყლების წარმოებულებს შორის მნიშვნელოვანი ადგილი უკავიათ გლიკოზიდებს, რომლებიც ფართოდაა გავრცელებული ბუნებაში და ასრულებენ მნიშვნელოვან ბიოლოგიურ ფუნქციებს. განსაკუთრებით აღსანიშნავია N-გლიკოზიდები. ისინი შედიან ნუკლეინის მჟავების შემადგენლობაში, რომლებიც პასუხისმგებლები არიან გენეტიკური ინფორმაციის გადატანაზე და შენახვაზე და ასევე

ორგანიზმში მიმდინარე სხვა მნიშვნელოვან პროცესებზე. N-გლიკოზიდები წარმოიქმნებიან ცილების ურთიერთქმედებით წახშირწყლებთან და ამ სახით მონაწილეობენ რიგ პროცესებში, რომელიც ხელს უწყობს ორგანიზმის უჯრედების მუშაობას.

N-გლიკოზიდების მნიშვნელობის მიუხედავად, დღეისათვის არ არის სინთეზირებული და აღწერილი ამ ტიპის ყველა ნაერთი. ეს ეხება N-გლიკოზიდების კლასს – გლიკოზილამინებს და მათ წარმოებულებს.

თავი1. ლიტერატურის მიმოხილვა

1. N- გლიკოზიდები

N-გლიკოზიდები მიეკუთვნება ნახშირწყლების წარმოებულებს, რომელშიც პირველი ნახშირბადის ატომი უშუალოდ არის დაკავშირებული აგლიკონის აზოტის ატომთან-მოლეკულის არანახშირბადოვან ნაწილთან. N-გლიკოზიდური კავშირი საკმაოდ გავრცელებულია როგორც ბუნებრივ, ისე სინთეზურ პროდუქტებში. საყოველთაოდ ცნობილია N-გლიკოზიდების დიდი ჯგუფის ნუკლეოტიდებსა და ნუკლეოზიდების მნიშვნელობა და როლი მცენარეულ და ცხოველურ ორგანიზმებში. ბაქტერიულ სამყაროში აღმოჩენილია ამინომჟავების N-გლიკოზიდები და მისი წარმოებულები: ფრუქტოზო-ამინომჟავები და ფრუქტოზოპეპტიდები. N-გლიკოზიდების - ნუკლეოტიდების და ნუკლეოზიდების მიმართ ინტერესი განსაკუთრებულია არა მარტო ნუკლეინის მჟავებში უმნიშვნელოვანესი ბიოლოგიური ფუნქციების გამო, არამედ სხვადასხვა ვირუსულ დაავადებებთან და ავთვისებიან სიმსივნეებთან ბრძოლის თვალსაზრისით, რადგან მთელ რიგ ბუნებრივ ნუკლეოტიდებს და ნუკლეოზიდებს აქვთ ანტივირუსული მოქმედება. N-გლიკოზიდების ნაწარმები გამოიყენება ცენტრალური ნერვული სისტემის მედიატორებად, სტიმულატორებად. ისინი გამოიყენებიან აგრეთვე სოფლის მეურნეობაში მავნებლების წინააღმდეგ [2].

ნახშირწყლებისა და ამინომჟავების ურთიერთქმედების რეაქციები მნიშვნელოვან როლს თამაშობს ორგანიზმში, თუმცა ეს როლი ბოლომდე შესწავლილი არ არის.

ძირითადად ცნობილია N-გლიკოზიდების სამი ტიპის ნაერთები:

ა) გლიკოზილამინები; ბ) გლიკოზილშარდოვანები; გ) ნუკლეოზიდები.

1.1. N-გლიკოზილამინები და მათი მიღება

სახელწოდება "გლიკოზილამინი" ითვლება ალდოზების და კეტოზების ამიაკთან და ამინებთან კონდენსაციის შედეგად წარმოქმნილი ნაერთების საერთო დასახელებად. თითქმის ყველა გლიკოზილამინი უფეროა, თუმცა ნიტროარლამინების ნაერთები ყვითელი ან ნარინჯისფერია. ზოგიერთს მწარე გემო აქვს. მათი სტაბილურობა

მნიშვნელოვნად განსხვავდება: ანილინის და ტოლუიდინის N-არილალდოზილამინები ნორმალური შენახვის პირობებში, კერძოდ ოთახის ტემპერატურაზე, დაახლოებით ერთი თვის განმავლობაში ხდება ყავისფერი. საბოლოოდ იშლება კუპროვან(ფისოვან) ნივთიერებად.

აცეტატები გლიკოზილამინების ყველაზე ცნობილი წარმონაქმნებია. პირდაპირი აცეტილირება ცხელი ძმარმჟავა ანჰიდრიდით ხშირ შემთხვევაში წარუმატებელია, შედეგად საბოლოოდ გაუფერულებულ ცხიმებს ვიღებთ. ბევრად უფრო სასარგებლო ხერხია გლიკოზილამინის დამუშავება ჭარბი ძმარმჟავა ანჰიდრიდით პირიდინის არეში 0 გრადუსზე გარკვეული პერიოდის განმავლობაში, რომელიც ვარირებს რამდენიმე საათიდან ორ დღემდე. ასეთი აცეტატების მიღების არაპირდაპირი მეთოდები, მოიცავს O-აცეტილალდოზილბრომიდების ან 2,3,4,6-ტეტრააცეტატის ადლოპქესოზების კონდენსაციას შესაბამის ამინებთან, ჩვეულებრივ ქლოროფორმში ან ეთერში.

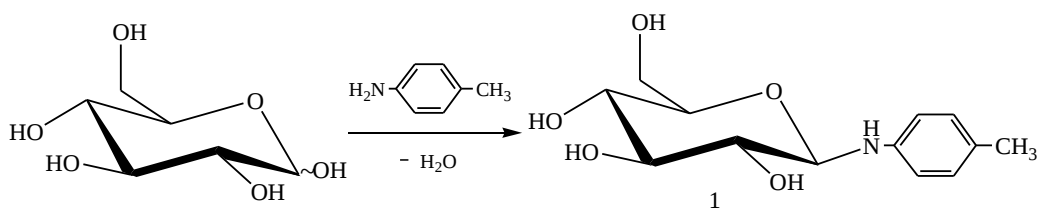
ცნობილი N-გლიკოზილამინების მიღების ხერხები იყოფა სამ ძირითად ჯგუფად: შაქრებისა და ამინების უშუალო ურთიერთქმედება; შაქრის წარმოებულისა და ამინების ურთიერთქმედება; ტრანსგლიკოზილირება.

1.1.2. ნახშირწყლებისა და ამინების უშუალო ურთიერთქმედება

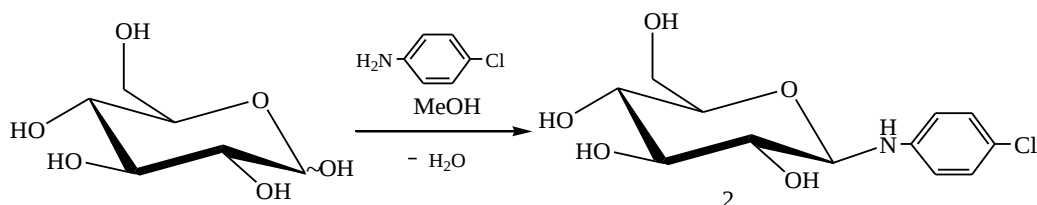
N-გლიკოზილამინების სინთეზის ძირითადი მეთოდი დამყარებულია ამინების მონოსაქარიდებთან პირდაპირ კონდენსაციაზე. ამ მეთოდით N-არილ-გლიკოზილამინების სინთეზი პირველად განახორციელა საროკინმა 1888წ [3]. ამ დროიდან სხვადასხვა მკვლევარების მიერ დადგენილ იქნა, რომ აღნიშნული კონდენსაციის რეაქციები მიმდინარეობს: სპირტ-წყალხსნარში ან სპირტხსნარებში, შეიძლება გამხსნელის გარეშეც წარიმართოს, ზოგიერთი რეაქცია მოითხოვს მჟავა კატალიზატორის (HCl , CH_3COOH , ZnCl_2 ან NH_4Cl) დამატებას [4-8].

N-გლიკოზილამინების მიღება უმეტეს შემთხვევაში აქტიურად მიმდინარეობს და ლიტერატურული მონაცემებით ძირითადად ან დიდი გამოსავლიანობით N-გლიკოზიდების β -ანომერები მიიღება [9-14].

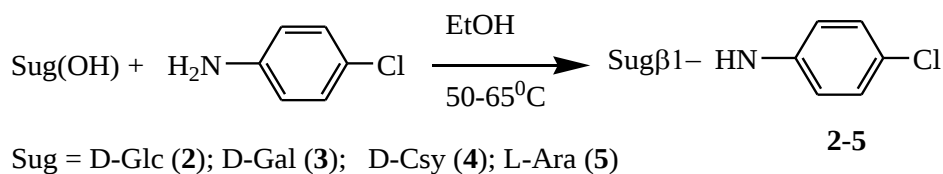
მაგალითად, D-გლუკოზის კონდენსაციით 3-ტოლუიდინთან წარმოიქმნება N-3-ტოლილ- β -D-გლუკოპირანოზილამინი (1) [15].



გლუკოზის კონდენსაციით 4-ქლორანილინთან აბს. მეთანოლის არეში კი N-3-ქლორანილინ-β-D-გლუკოპირანოზილამინი 95% გამოსავლიანობით [16]:



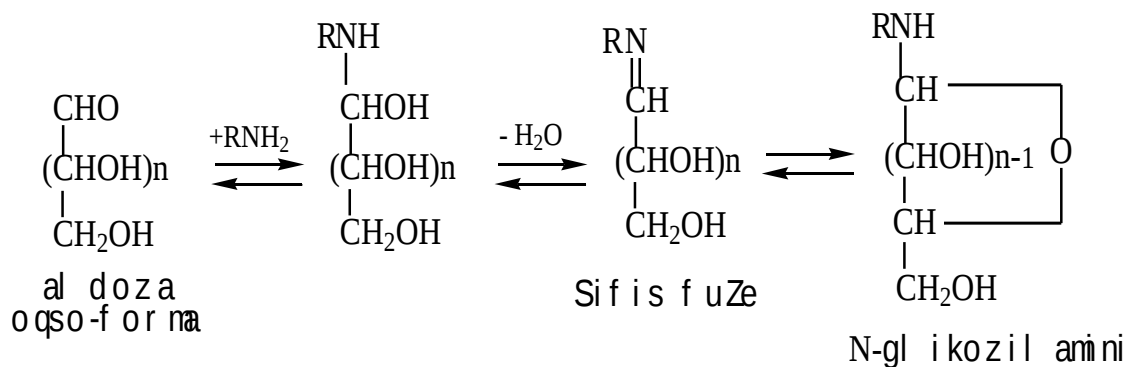
ავტორების [17,18] მიერ ჩატარებულ იქნა D-გლუკოზის, D-გალაქტოზის, D-ქსილოზის და D-არაბინოზის კონდენსაციის რეაქციები ბენზილამინთან და 4-ქლორბენზილამინთან ეთილის სპირტის არეში 50-65°C-ზე. აღნიშნული რეაქციები მიმდინარეობდა 0,5-1 სთ-ის განმავლობაში. რეაქციის მაღალი სიჩქარე განპირობებული იყო საწყისი ამინების მაღალი ფუძე ბუნებით.



N-გლიკოზიდების მიღების რეაქციების ქრომატოგრაფიული და ი.წ. სპექტროსკოპიული მეთოდებით შესწავლამ [2] აჩვენა, რომ N-გლიკოზილამინების გამოსავლიანობა მეტწილად არის დამოკიდებული pH-არესთან და ამინების ფუძიანობასთან, ანუ ამინების ფუძე ბუნების შემცირებისას pH ინაცვლებს მჟავე არისკენ. ამასთან, ნახშირწყლის კომპონენტის ზეგავლენის მიხედვით წყალ-სპირტხსნარში, წყლისა და სპირტის არეში N-არილგლიკოზილამინები წარმოქმნის სიჩქარის მიხედვით განლაგებულია შემდეგი თანმიმდევრობით:

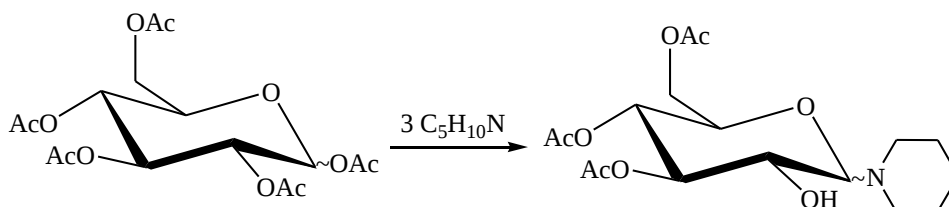
N-რიბოზიდები > N-ქსილოზიდები > N-მანოზიდები > N-გალაქტოზიდები >
N-გლიკოზიდები.

როგორც ჩანს, კონფორმაციული არამდგრადობა ხელს უწყობს ციკლის გახსნას. ნახშირწყლები კი ღიაჯაჭვიანი ფორმით ურთიერთქმედებენ ამინებთან შემდეგი სქემის მიხედვით:

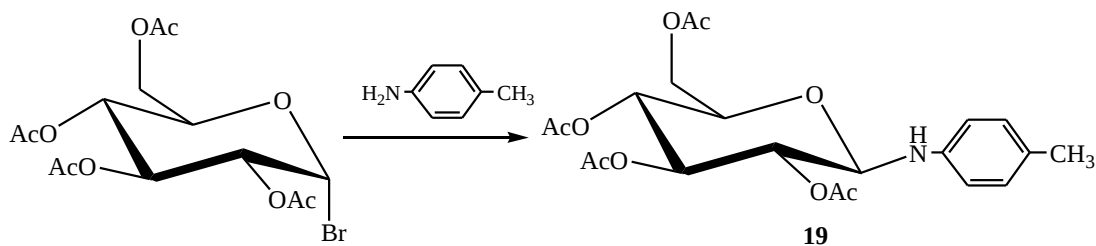


1.1.3. ნახშირწყლების წარმოებულისა და ამინების ურთიერთქმედება

მონოსაქარიდების სრული აცეტატების კონდენსაცია ამინებთან მიმდინარეობს გლიკოზილამინების წარმოქმნით, მაგრამ ხშირად ეს პროცესი გართულებულია, კერძოდ, გლუკოზის პენტააცეტატის კონდენსაციით ჭარბ პიპერიდინთან, ადგილი აქვს C-2 ნახშირბადატომთან დეზაცეტილირებას.

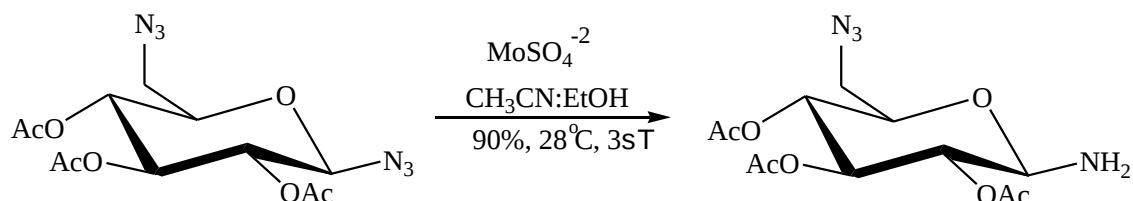


გლიკოზილამინების სრული აცეტილირებული ნაწარმები მიიღება აცილჰალოგენიდების კონდენსაციით ამინებთან. მაგალითად, სინთეზირებულ იქნა N-3-ტოლილ-2,3,4,6-ტეტრა-O-აცეტილ-β-D-გლუკოპირანოზილამინი (19):



N-გლიკოზიდების სინთეზის ერთ-ერთ გავრცელებულ მეთოდს წარმოადგენს N-გლიკოზილამინების მიღება გლიკოზილაზიდებიდან [19,20].

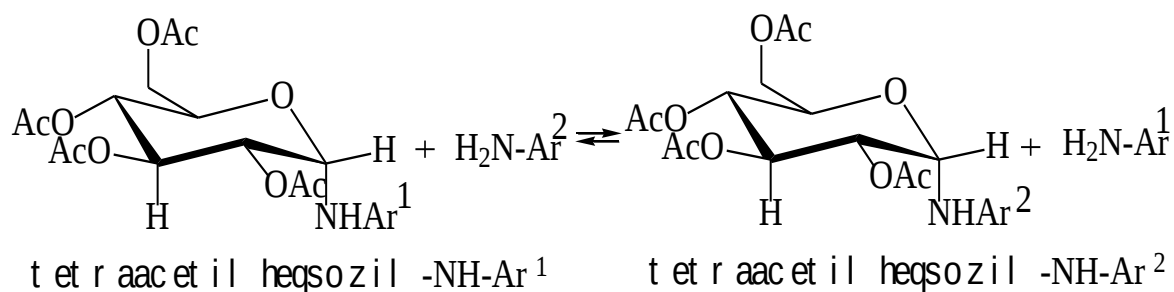
ავტორების [21] მიერ ზოგიერთი β-D-გლუკოზილაზიდის სელექციური აღდგენით ტეტრათიომოლიბდატის საშუალებით სინთეზირებულ იქნა შესაბამისი β-D-გლიკოზილამინები ანომერიზაციის გარეშე. აღნიშნული პროცესის დროს მიღებულ პროდუქტში აცეტილის დამცავი ჯგუფები და ასევე C-6 აზიდის ჯგუფი ხელუხლებელი რჩება.

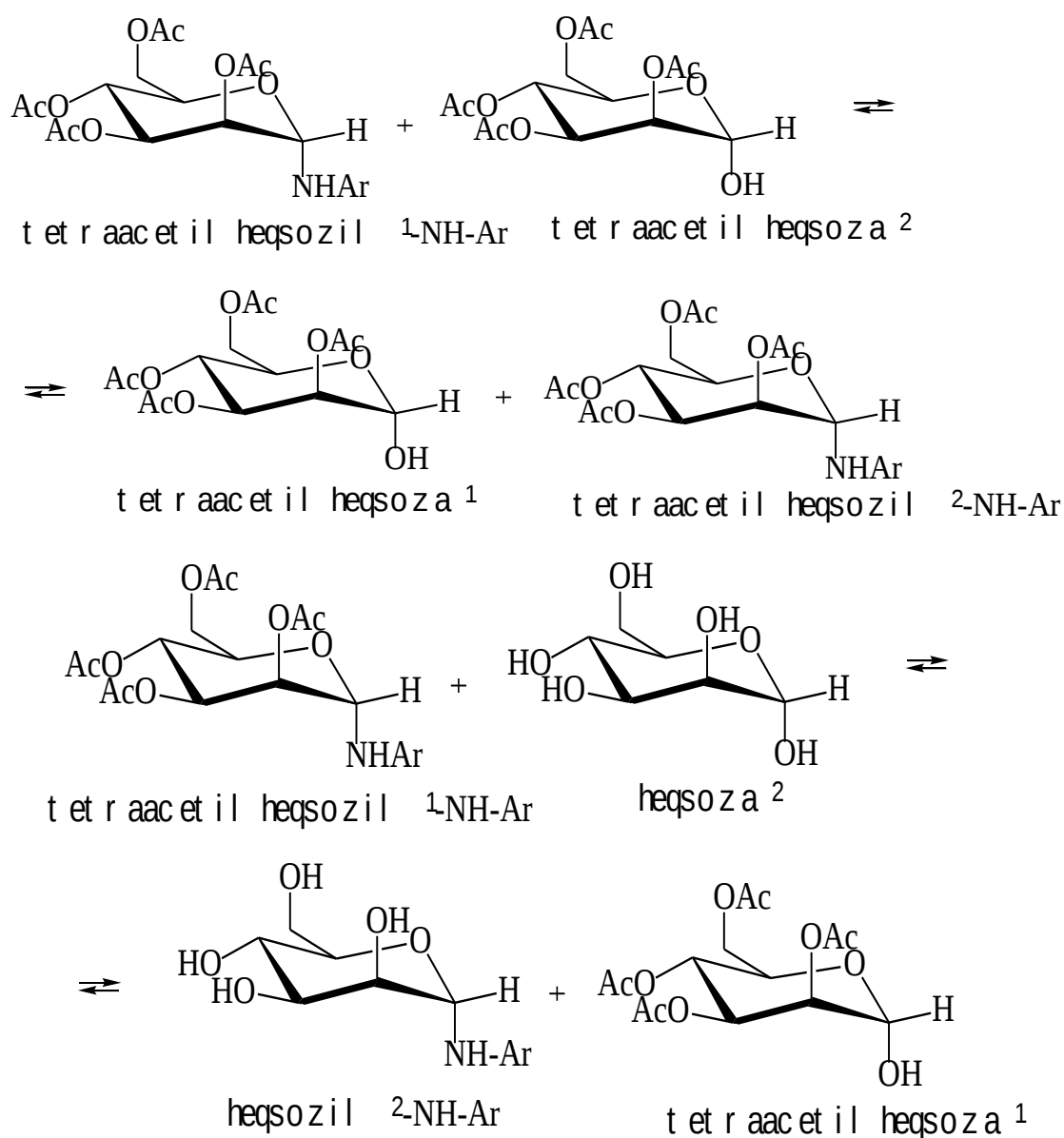


N-არილგლიკოზამინების მიღება შესაძლებელია ნაწილობრივ ან სრულად ჩანაცვლებული საქარიდებიდან. მაგალითად, ტ.მ. დასის ნაშრომში აღწერილია 4,6-O-ბენზილიდენ-D-გლუკოპირანოზის (α- და β-ანომერების ნარევი) კონდენსაციის რეაქციები ანილინის წარმოებულებთან, რომლის შედეგადაც ექსკლუზიურად მიიღება β-N-არილგლუკოზილამინები ან α- და β-ანომერების ნარევი [22].

1.2. ტრანს-გლიკოზილირება

ტრანს-გლიკოზილირება გლიკოზილ-კარბონიუმის გადატანას ითვალისწინებს. მაგ., ტრანს-გლიკოზილირება შეიძლება განხორციელდეს ტეტრააცეტილჰექსოზილამინსა და არილამინს შორის, ან ტეტრააცეტილჰექსოზილამინსა და ტეტრააცეტილ ჰექსოზას შორის, ან ტეტრააცეტილჰექსოზილამინსა და ჰექსოზას შორის [19].

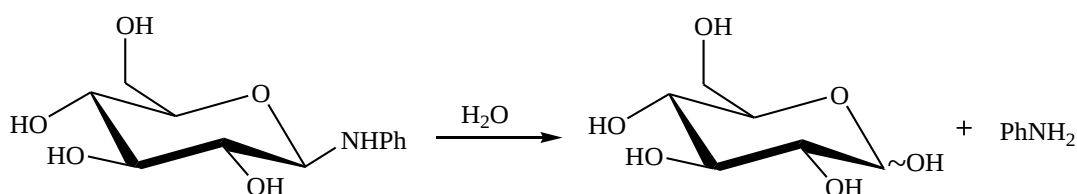




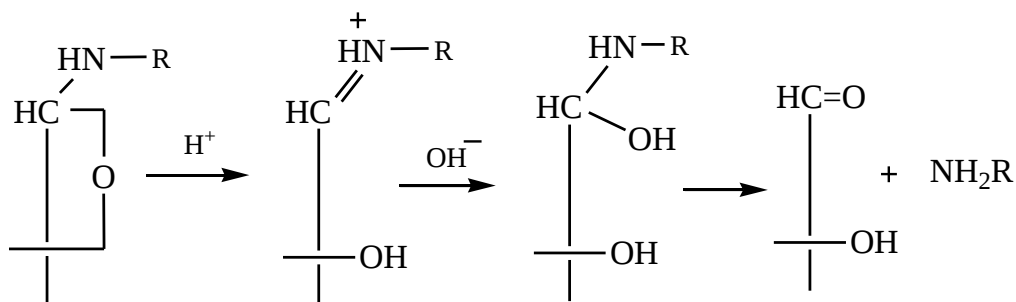
გლიკოზილამინების სინთეზის ზემოთ აღნიშნული მეთოდების გარდა, შემუშავებულია მათი სინთეზის კომბინირებული მეთოდებიც, რომელიც ხშირად ძალზე ეფექტურია, ხოლო რიგ შემთხვევებში სასურველი პროდუქტის მიღების ერთადერთი გზაა [20].

1.3. N- გლიკოზილამინების ჰიდროლიზი და მუტაროტაცია

გლიკოზილამინების დიდი ნაწილი კარგად კრისტალიზირებადი ნივთიერებებია, რომელთაც გააჩნია ფიქსირებული ლღობის ტემპერატურა, რის გამოც მათ ხშირად იყენებენ შაქრების იდენტიფიკაციისათვის. გლიკოზილამინები გლიკოზიდების კლასის ყველაზე ადვილად ჰიდროლიზირებადი წარმომადგენლები არიან. მათი ჰიდროლიზი კატალიზდება როგორც მჟავებით, ისე ფუძეებით, რიგ შემთხვევებში ჰიდროლიზი მიმდინარეობს კატალიზატორის გარეშე. ჰიდროლიზის პროცესის შედეგად წარმოიქმნება თავისუფალი მონოსაქარიდი და შესაბამისი ამინი.



გლიკოზილამინების ჰიდროლიზის ოპტიმალური ვარიანტია მათი დამუშავება სუსტი მჟვების წყალხსნარით (მაგ. ძმარმჟავა). ძლიერ მჟავა ან ძლიერ ფუძე არეში გლიკოზილამინები არ განიცდიან ჰიდროლიზს. აღნიშნული დაკავშირებულია იმ ფაქტთან, რომ ჰიდროლიზის რეაქციისთვის აუცილებელია როგორც წყალბადის იონი ასევე ჰიდროქსილის იონი, რაც გლიკოზილამინების და O-გლიკოზიდების ჰიდროლიზის მექანიზმებს განასხვავებს ერთმანეთისგან. აღნიშნულის დასადასტურებლად შემოთავაზებულ იქნა მექანიზმი, რომელიც მოიცავს აციკლური იმონიუმის იონის წარმოქმნას რომელიც კატალიზდება მჟავით და მის შემდგომ დაშლას, რომელიც კატალიზდება ფუძით:



გლიკოზიდური კავშირის სიმტკიცეზე გავლენას ახდენს, როგორც შაქრის, ასევე აგლიკონის აღნაგობა. მიტოსისა და ხინსონის წესის შესაბამისად, N-გლიკოზილამინების ჰიდროლიზის სიჩქარე ამინის ფუძიანობის პარალელურია: რაც უფრო ფუძე ბუნების არის ამინი, მით ადვილად მიდის ჰიდროლიზი.

N-გლიკოზილამინების ჰიდროლიზისადმი მდგრადობაზე დიდ გავლენას ახდენს შაქრების სტერეოქიმიური თავისებურებები. ავტორები [2] თვლიან, რომ N-გლიკოზიდური კავშირის გახლეჩის დაჩქარება დამოკიდებულია კონფორმაციული უმდგრადობის განმსაზღვრელი ფაქტორების არსებობასთან. თანმიმდევრობა შეგვიძლია ასე ჩავწეროთ:

რიბოზიდები > ქსილოზიდები > მანოზიდები > გალაქტოზიდები > გლუკოზიდები.

სხვა ტიპის გლიკოზიდებისგან განსხვავებით, რომელთაც გააჩნიათ მყარი ციკლური სისტემა და გლიკოზიდური ცენტრის განსაზღვრული კონფიგურაცია, გლიკოზილამინები ხასიათდებიან მუტაროტაციით და რიგ შემთხვევებში შედიან ოქსო-ფორმისთვის დამახასიათებელ რეაქციებში. გლიკოზილამინების მუტაროტაცია მიმდინარეობს წყალხსნარებში, სპირტებში, პირიდინში და სხვა გამხსნელებში, რომელიც კატალიზდება მჟავებით და ფუძეებით და სრულდება წონასწორულ მდგომარეობაში მყოფი ანომერული გლიკოზილამინების ნარევის წარმოქმნით. მაგ., L-არაბინოპირანოზილამინის მუტაროტაცია წყალხსნარში მიმდინარეობს მაღალი სიჩქარით pH 7,8-ს დროს, მაშინ როდესაც უფრო ტუტე ან მჟავა ხსნარებში განიცდის ჰიდროლიზს რომელიც მაღალ სიჩქარეს აღწევს pH 5-ის დროს pH > 9 და pH < 1,5 ჰიდროლიზი პაქტიკულად არ მიმდინარეობს.

1.4. 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 ცოცხალ ორგანიზმში.

სამეცნიერო კვლევებით აღმოჩენილია, რომ აირი NO და ამავე დროს მომწამლავი აირი, რომლის მოლეკულა წარმოადგენს თავისუფალ რადიკალს, უმდგრადია 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 თრომბოციტების აგრეგაციას და მათ ადჰეზიას სისხლძარღვთა კედლებზე, ფუნქციონირებს ცენტრალურ და პერифერიულ 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 სისხლძარღვების 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.იგნარომ და ფ.მურადმა, რომლებმაც გაარკვიეს აზოტის ოქსიდის როლი ცოცხალი ორგანიზმის ფუნქციონირებაში, მიიღეს ნობელის პრემია ფიზიოლოგიისა და მედიცინის დარგში [23].

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,

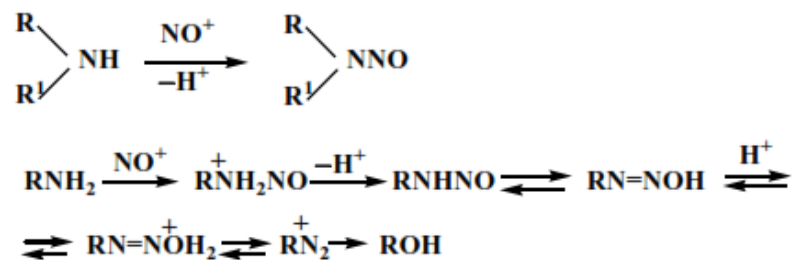
რომელიც, რა თქმა უნდა აუცილებლად გადაიკვეთება აზოტის ოქსიდის სინთეზთან. ეს საკითხი განხილულია რეუტოვის მონოგრაფიაში [24].

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.

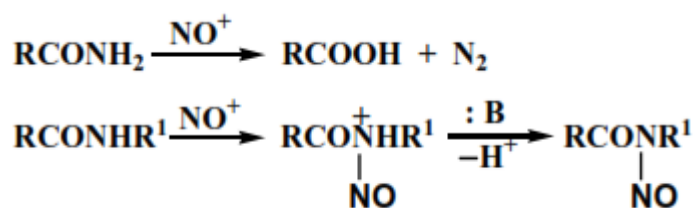
მონოგრაფიაში გაშუქებულია უშუალოდ აზოტის ოქსიდი, მისი თვისებები, პათოლოგიური მდგომარეობა მისი ორგანიზმში როგორც უკმარობის, ასევე სიჭარბის დროს, მისი ფერმენტატული სინთეზი და ა.შ. შემდეგ დაწვრილებით განიხილება დღესდღეობით ცნობილი NO –ს ეგზოგენური დონორების მონაცემები, NO-სინთეზის ინჰიბიტორები და ამ ნაერთების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

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

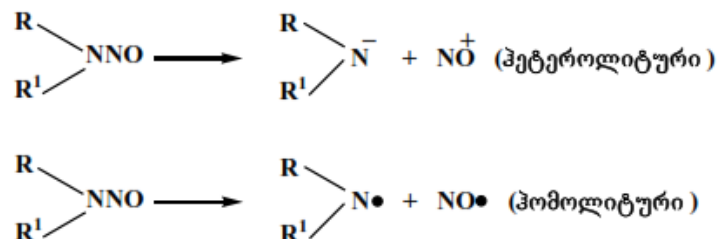
ნიტროზამინების სინთეზი დაფუძნებულია ამინების რეაქციაზე მანიტროზირებელ აგენტებთან, რისთვისაც იყენებენ აზოტოვან მჟავას (ან მის მარილებს), ნიტროზილქლორიდს, N_2O_3 და N_2O_4 , ალკილნიტრიტებს და ა.შ. მეორადი ამინების რეაქცია ჩერდება N-ნიტროზირების სტადიაზე და წარმოიქმნება N-ნიტროზოწარმოებულები: პირველადი ამინები გარდიქმნებიან დიაზონიუმის მარილში, რომელიც შემდგომში იშლება დეზამინირების პროდუქტებამდე:



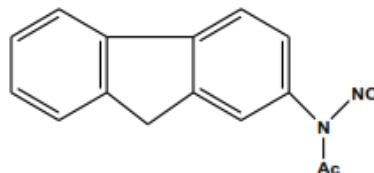
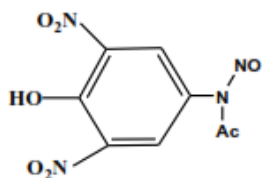
პირველადი ამიდები ტრანსფორმირდებიან ამ პირობებში კარბონილის მჟავებად და აზოტად, მეორადები – ნიტროზამიდებში:



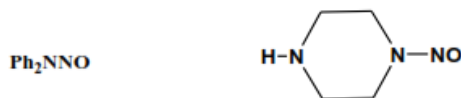
ნიტროზამინებიდან NO-ს გენერაცია შეიძლება რეალიზებულ იქნას ორი გზით: ჰეტეროლიტურად ან ჰომოლიტურად, თანაც მეორე მიმართულება, რომელიც დაკავშირებულია რადიკალების წარმოქმნასთან, უპირატესია.



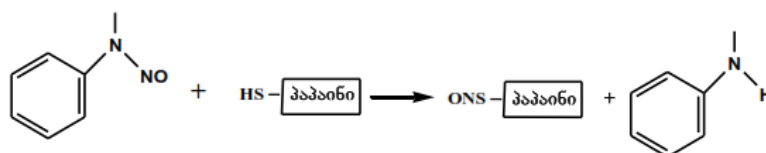
ასე, რომ იდენტიფიცირებულია ნიტროზამინების დიდი ჯგუფი, როგორც NO-ს დონორები და ისინი ამჟღავნებენ სხვადასხვა ბიოლოგიურ აქტიურობას. მაგალითად, ნიტროზონაერთებს ახასიათებთ გამოკვეთილი მუტაგენური მოქმედება და ამავე დროს წარმოადგენენ სისხლძარღვის გამაფართოებელ აგენტებს.



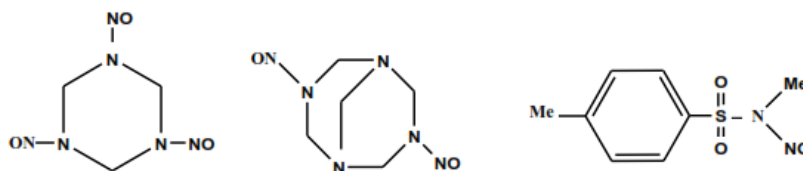
ნაშრომში [25] ნაჩვენებია, რომ ამ ნაერთებს უნარი აქვთ (NO-ს გამოთავისუფლების ხარჯზე) დნმ – ის ფუძის დეზამინირებისა. აზოტის დონორებს წარმოადგენენ ასევე:



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

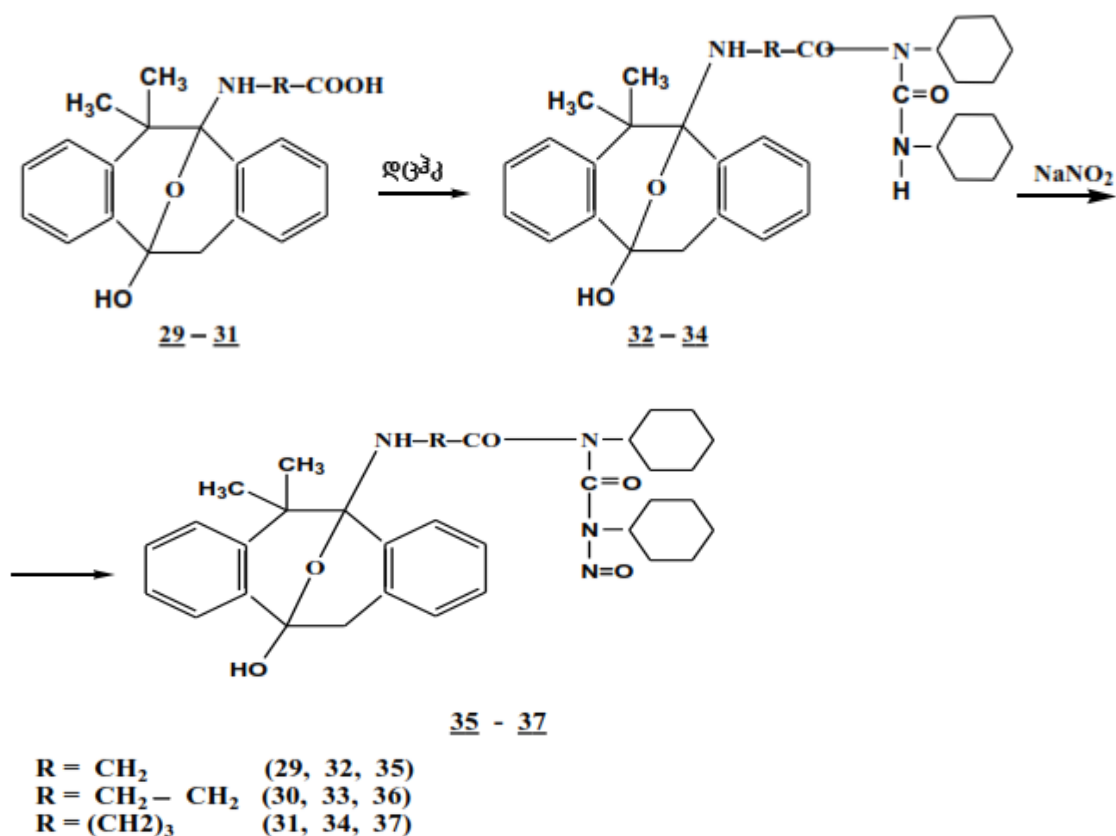


ქვემოთ მოყვანილი სამი ნაერთიდან, პირველ ორს ახასიათებს ანტიტრომბული ეფექტი, ხოლო მესამე ნაერთი წარმოადგენს ძლიერ ანტიმიკრობულ აგენტს, რაც, როგორც ჩანს დაკავშირებულია NO-ს გენერირების უნართან.



ნიტროზოჯგუფის შემცველი საინტერესო ნაერთებია სინთეზირებული პ.მელიქიშილის სახელობის ფიზიკური და ორგანული ქიმიის ინსტიტუტში.

ნაერთები (29-31) წარმოადგენენ ეფექტურ რეაგენტებს ბიოლოგიურად აქტიური ნიტროზოშარდოვანების მისაღებად [27-30]. მათი ურთიერთქმედებით დიციკლოჰექსილკარბოდიიმიდთან (მაკონდენსირებელი აგენტი) მიიღება შესაბამისი აცილშარდოვანები (32-34), ხოლო ნიტროზირებით _ნიტროზოშარდოვანები (35-37).



შესწავლილია ნიტროზომარდოვანას 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.

ნიტროზომარდოვანას ჯგუფის პრეპარატებს იყენებენ არადიფერენცირებული ფორმის III_IV სტადიის ფილტვის კიბოს, ასევე III_IV სტადიის ლიმფოსარკომის დროს. არის მონაცემები კანის მელანომის მკურნალობის შესახებ (ნიტროზომეტილმარდოვანა). ორგანიზმში შეყავთ ვენაში ინექციის სახით. C-N=O ტიპის ნიტროზონაერთებს ახასიათებთ ანტიჰიპერტონული მოქმედების უნარი.

N=O ჯგუფის შემცველი ნახშირწყლების წარმოებულების შესახებ ლიტერატურაში ნაკლებადაა ცნობილი. სწორედ ამიტომ იყო საინტერესო ჩვენთვის ნიტროზო ჯგუფის შემცველი ნაერთის სინთეზი, რომელიც შეიცავდა ნახშირწყალსა და ბენზოისმჟავას ნაშთს. ვინაიდან, ნახშირწყლები ცნობილია როგორც ტრანსპორტიორები ბიოლოგიურ მემბრანებში, ნაერთში ამ ჯგუფის შეყვანამ შეიძლება შეცვალოს მისი როგორც ბიოლოგიური, ასევე ფიზიოლოგიური თვისებები.

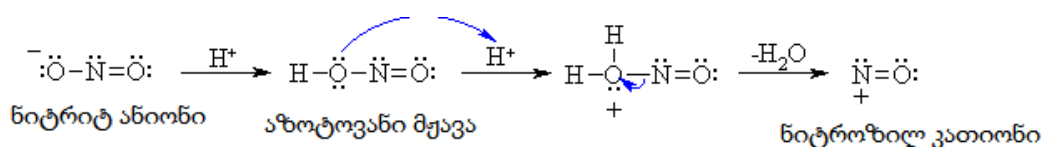
1.5 . ნიტროზირების და აზოტირების პროცესები

1.5.1. ზოგადი ინფორმაცია

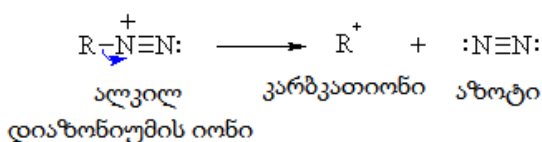
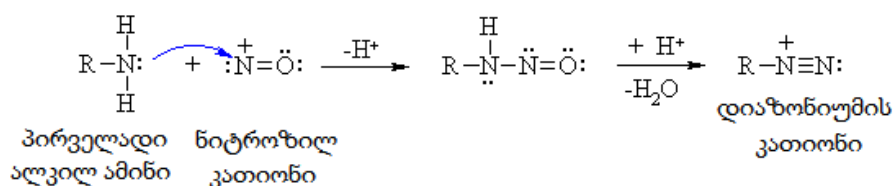
ორგანული ნაერთის მოლეკულაში ნახშირბადის, აზოტის ან ჟანგბადის ატომთან მყოფი წყალბადის ატომის ნიტროზო ჯგუფით ჩანაცვლებას, შესაბამისად, C- N- და O- ნიტროზირება ეწოდება. პირველადი ამინების ნიტროზირებას დიაზონიუმის მარილის ($R-N \equiv NX^-$) წარმოქმნით ეწოდება დიაზოტირების რეაქცია.

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.

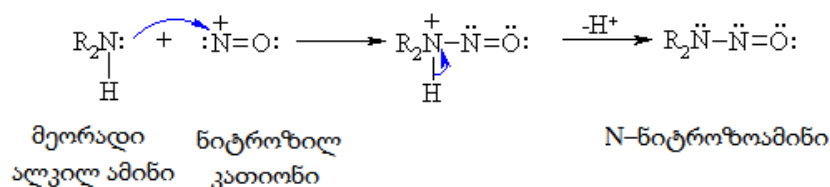
ნიტროზირების რეაგენტი არის ნიტროზილის კათიონი, NO^+ , რომელიც წარმოიქმნება შემდეგი სქემით:



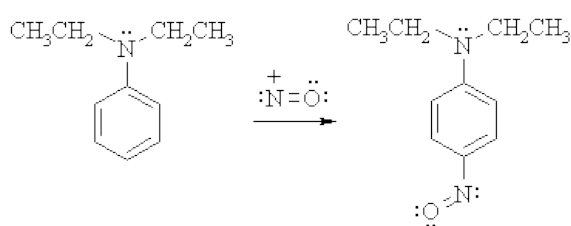
ნიტროზირების რეაქციის პროდუქტის ბუნება დამოკიდებულია საწყისი ამინის ტიპზე. პირველადი ალკილ და არილ ამინები გარდიქმნიებიან დიაზონიუმის მარილში, რომელიც შემდგომში იშლება დეზამინირების პროდუქტებად.



მეორადი ალკილ და არილ ამინების რეაქცია ჩერდება N-ნიტროზირების სტადიაზე და წარმოიქმნება N-ნიტროზო წარმოებულები.



მესამეული არომატული ამინები განიცდიან ბირთვის ნიტროზირებას (არომატულ ბირთვში ელექტროფილური ჩანაცვლების რეაქცია) [31].

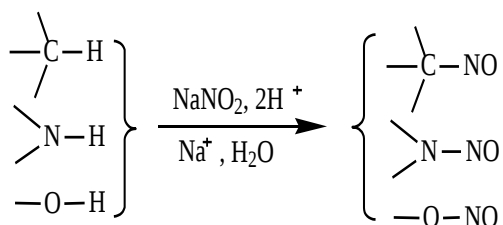


ნიტროზირება და დიაზოტირება წარმოადგენს სწრაფ, შეუქცევად ეგზოთერმულ და ძალიან რთულ პროცესებს. ტექნოლოგიების დაცვით, სასურველი პროდუქტის გამოსავლიანობა მაღალია. ტექნოლოგიური პარამეტრების ოპტიმალურიდან გადახრის შემთხვევაში საბოლოო პროდუქტის გამოსავლიანობა მკვეთრად მცირდება დიდი რაოდენობით მიმდინარე გვერდითი რეაქციების გამო. დიაზო- და ნიტროზონაერთებს მაღალი რეაქციისუნარიანობა გააჩნიათ და ფართოდ გამოიყენება წამლების და ვიტამინების სინთეზისთვის.

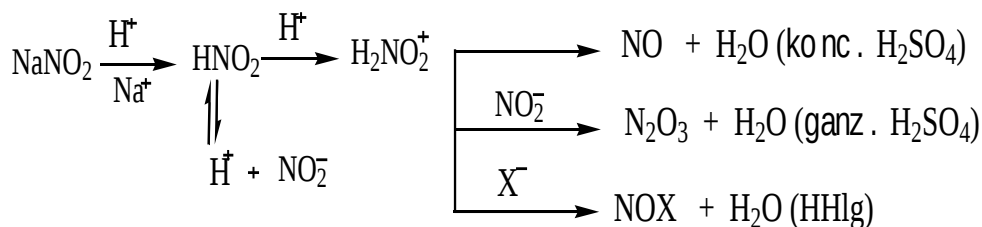
აღსანიშნავია, რომ ალიფატური და არომატული დიაზონაერთები განსხვავდებიან როგორც თვისებებით, ასევე მიღების მეთოდებით.

1.5.2. პროცესების მექანიზმი

ა) ნიტროზირების რეაქციების უმრავლესობა ფორმალურად შეიძლება მივაკუთვნოთ ელექტროფილური ჩანაცვლების რეაქციებს.



აქტიური ნაწილაკები (H_2NO_2 , ნიტროზონიუმის კატიონი NO^+ , ნიტროზილჰალოგენიდი NOHlg , აზოტოვანი ანჰიდრიდი N_2O_3) წარმოიქმნება აზოტოვანი მჟავას მარილების ურთერთქმედებით მინერალურ მჟავებთან:



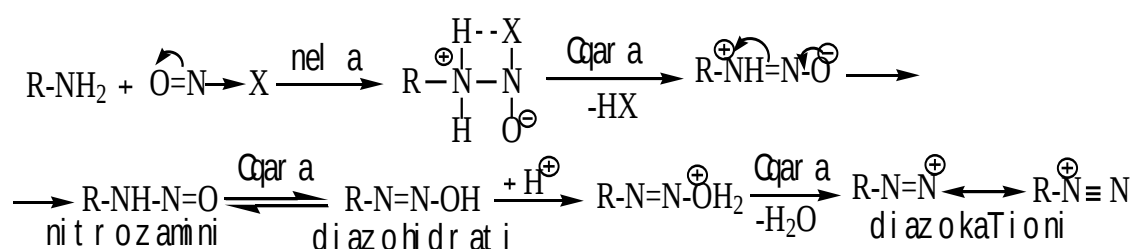
სარეაქციო არეში აქტიური ნაწილაკების თანაფარდობა დამოკიდებულია მჟავიანობაზე და მინერალური მჟავის ბუნებაზე. რეაქციის მარილმჟავაში ჩატარებისას დიაზოტირებას ძირითადად განაპირობებს ნიტროზილქლორიდი NOCl, ხოლო გოგირდმჟავაში-აზოტოვანი ანჰიდრიდი N₂O₃. ნიტროზონიუმის კატიონი NO⁺ შესაძენვეი რაოდენობით მხოლოდ კონცენტრირებულ გოგირდმჟავაში წარმოიქმნება.

ნიტროზირების რეაქცია არომატული და ჰეტეროციკლური ნაერთების ამინოჯგუფით ფუნქციონალიზაციის ერთ-ერთი საუკეთესო მეთოდია

ბ) დიაზოტირების რეაქცია მიდის შემდეგი ტოლობის შესაბამისად:



რეაქციის მექანიზმი შეიძლება გამოისახოს სქემით:

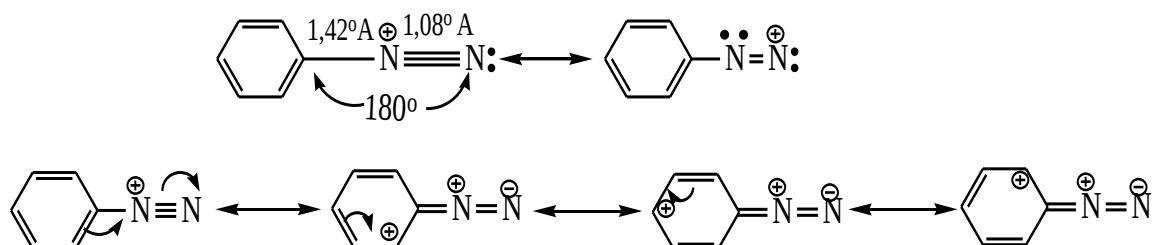


sadac $\text{X} = \text{Cl}^-, \text{NO}_2^-, \text{H}_2\text{O}^+$

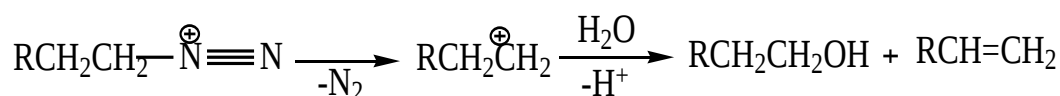
პროცესის მაღალიტირებელ სტადიას წარმოადგენს ნიტროზირება, ამიტომ რეაქციის სიჩქარე დამოკიდებულია ამინის pK_a-ზე და არის მჟავიანობაზე, რადგანაც მჟავა არეში ამინი იმყოფება მარილთან დინამიკურ წონასწორობაში, რეაქცია მიდის მით უფრო სწრაფად, რაც უფრო გადახრილია წონასწორობა თავისუფალი ამინის მხარეს.



მინერალური მჟავების წყალხსნარებში, დაბალ ტემპერატურაზე (0-10 გრადუსი) არენდიაზონიუმის მარილები შედარებით სტაბილური და სრულად დისოცირებული არის. ამას აკავშირებენ კატიონის ელექტრონული ღრუბლების თანაბარ განაწილებასთან, რომლის აღნაგობაც შეიძლება წარმოვიდგინოთ შემდეგი სტრუქტურების სახით:

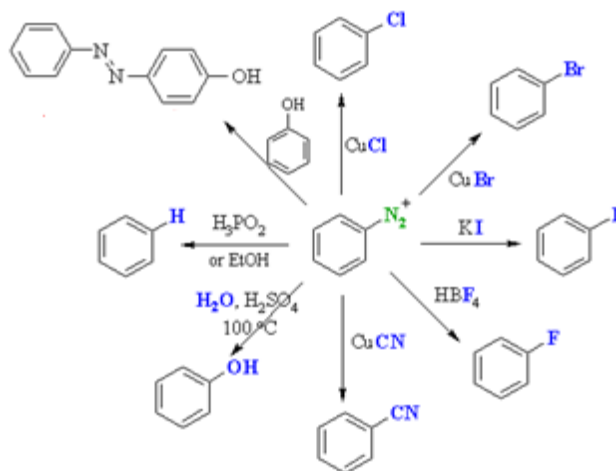


ალკანდიაზონიუმის მარილები, რომლებიც მიიღება პირველადი ალიფატური ამინებისგან, არასტაბილურებია. კატიონის ელექტრონული ღრუბელი არათანაბრად განაწილებული, ამიტომ კატიონი გამოადევნებს აზოტს და საბოლოოდ გარდაიქმნება სპირტად, ალკენად და სხვა სტაბილურ პროდუქტებად:



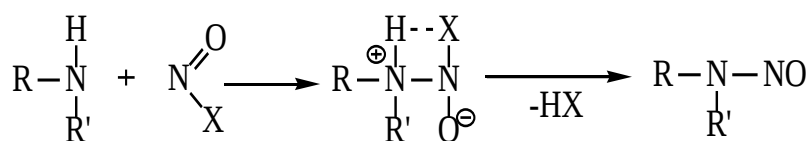
მეთილ ამინის და იმ წყაროების შემთხვევაში, რომელთაც ალფა-მდგომარეობაში აქვთ ჩამნაცვლებელი ძლიერი I-ეფექტით, წარმოიქმნება დიაზონიუმის მდგრადი, ალიფატური ბიპოლარული იონები პროტონის მოწყვეტის ხარჯზე.

არილ დიაზონიუმის იონის სინთეზურად საინტერესო გარდაქმნების სქემა:



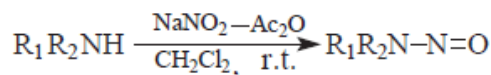
1.5.3. N-ნიტროზირება

N-ნიტროზირებას აქვს ადგილი მეორადი ამინების აზოტოვან მჟავასთან ურთიერთქმედებისას, რის შედეგადაც საბოლოოდ წარმოიქმნება N-ნიტროზონაერთები, რომელთაც არ შეუძლიათ დიაზოჰიდრატი იზომეროზაცია:



მეორადი ამინების ნიტროზირება ძალიან მნიშვნელოვანია ორგანულ სინთეზში. სხვადასხვა ავტორების მიერ NO⁺ გენერატორად გამოყენებულ იყო სხვადასხვა მანიტროზირებელი აგენტები. ყველაზე გავრცელებული ნატრიუმის ნიტრიტი-მინერალური მჟავა წყალში ან სპირტ-წყალხსნარში [32]; ალკილ ნიტრიტები [33], ოქსიჰიპონიტრიტი [34], N-ჰალოამიდები და ნატრიუმის ნიტრიტი [35] და სხვა

ავტორების [36] მიერ მეორადი ამინების მანიტროზირებელ აგენტად გამოყენებულ იქნა NaNO₂-Ac₂O.

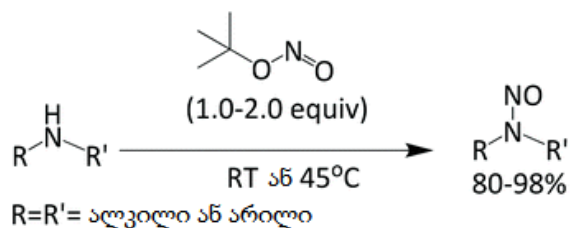


ექსპერიმენტის მსვლელობისას მაქსიმალური გამოსავლიანობა მიიღწეოდა ($NaNO_2:Ac_2O$) (3: 3) მოლური თანაფარდობის დროს. რეაქციები ტარდებოდა დიქლორმეთანის არეში ოთახის ტემპერატურაზე, მოდელურ ნაერთად შერჩეულ იქნა Ph_2NH . კვლევის შედეგები მოცემულია ცხრილში 1.

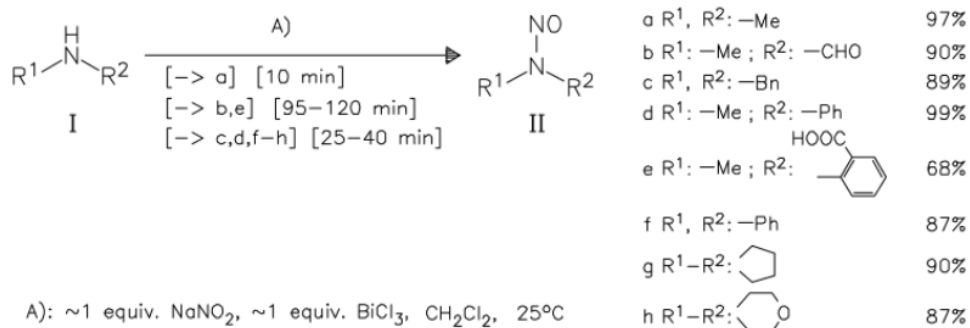
ცხრილში 1. Ph_2NH N-ნიტროზირება $NaNO_2-Ac_2O$ სხვადასხვა მოლური თანაფარდობის დროს

$Ph_2NH : NaNO_2:Ac_2O$			დრო/სთ	გამოსავალი%
1	1	1	1.5	45
1	1.5	1.5	1.5	55
1	2	2	1.5	90
1	2.5	2.5	1.5	95
1	3	3	1.5	98
1	3.5	3.5	1.5	96

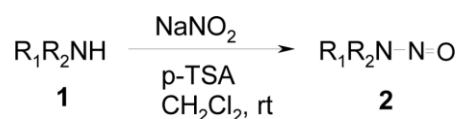
ავტორების [37] მიერ განხორციელდა სხვადასხვა N-ნიტროზონაერთების სინთეზი ტრეტ-ბუთილნიტრიტის გამოყენებით გამხსნელის გარეშე. გამხსნელის, მეტალების და მჟავების არარსებობა, გამოყოფის სიმარტივე და მაღალი გამოსავლიანობა წარმოადგენს ამ მეთოდოლოგიის განსაკუთრებულობას.



ავტორების [38] მიერ მოწოდებულია სხვადასხვა ტეტრაზოლების და მეორადი ამინების ქემოსელექტიური N-ნიტროზირების ახალი რეაგენტი ბისმუტის ქლორიდი:ნატრიუმის ნიტრიტი. რეაქციის შედეგად მიიღება N-ნიტროზონაერთები მაღალი გამოსავლიანობით:



მეორადი ამინებიდან მაღალი გამოსავლიანობით N-ნიტროზონაერთების მისაღებად, ავტორების [39] მიერ გამოყენებულ იქნა ახალი ეფექტური კომბინაცია პ-ტოლუოლ სულფონილის მჟავა: ნატრიუმის ნიტრიტი ჰეტეროგენულ სისტემაში ოთახის ტემპერატურაზე, დიქლომეთანის არეში.

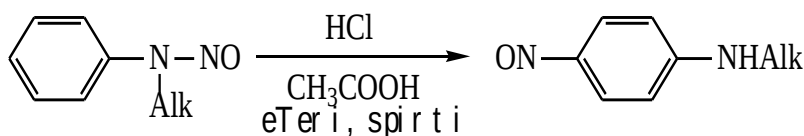


განხორციელებულ იქნა N-მეთილანილინის N-ნიტროზირება, რამაც აჩვენა რეაქციის ქემოსელექტიურობა, რადგან რეაქციის ერთადერთი პროდუქტი იყო N-ნიტროზო-N-მეთილანილინი:



100 %

ალიფატური ნიტროზოამინები განზავებულ მარილმჟავასთან გაცხელებით ჰიდროლიზდებიან მეორად ამინებამდე და აზოტოვან მჟავამდე. N-ნიტროზო-არილალკილამინებს შეუძლიათ იზომერიზაცია C-ნიტროზონაერთებად (ფიშერ-ჰეპის გადაჯგუფება).



გადაჯგუფება კარგად მიდის მხოლოდ HCl-ის მოქმედებით. ამასთან, წარმოიქმნება ბენზოლის მხოლოდ პარა-წარმოებულები. გამომდინარე იქიდან, რომ მიმდინარეობს გადაჯგუფება და არის შარდოვანას სიჭარბე, რომელიც შთანთქმავს NO⁺ ან NOCl. შეიძლება ვივარაუდოთ, რომ ელექტროფილის როლში არის თავად N-ნიტროზოამინი.

თავი 2

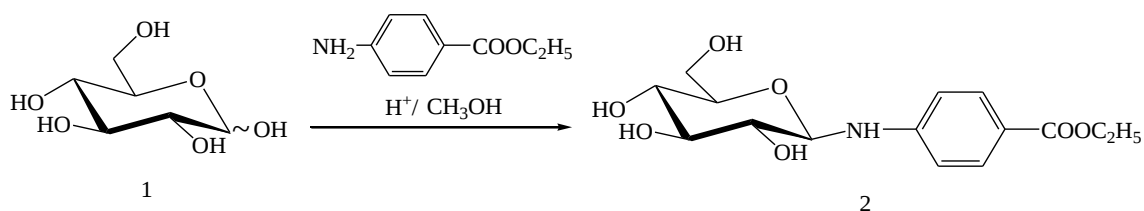
ექსპერიმენტული შედეგების განსჯა

თანამედროვე ქიმიურ, ბიოლოგიურ და ფარმაკოლოგიურ კვლევებში განსაკუთრებული მნიშვნელობა ენიჭება ბიოლოგიურად აქტიური ნივთიერებების სინთეზსა და კვლევას.

ბიოორგანული ქიმიის კათედრაზე ახალი ბიოლოგიურად აქტიური ნაერთების სინთეზის მიზნით ბოლო წლებში მიმდინარეობს ნიტროზო ჯგუფის შემცველი N-გლიკოზილამინების სინთეზი და მათი ბიოლოგიური აქტიურობის კვლევა. NO ჯგუფის შემცველი ნაერთები განსაკუთრებული ბიოლოგიური აქტიურობით ხასიათდებიან. ისინი მონაწილეობას იღებენ მრავალ მეტაბოლურ რეაქციაში, ჩართულნი არიან იმუნურ რეაქციებში. NO-ს ახასიათებს ანტივირუსული, ანტიბაქტერიული და ანტიპარაზიტული აქტივობა; NO მაინჰიბირებელ ფუნქციას ასრულებს ლეიკოციტებში, ჰეპატოციტებში, ტრომბოპლასტებში და ენდოთელიალურ უჯრედებში.

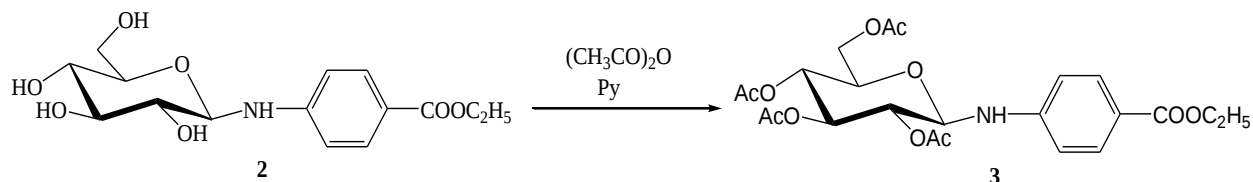
ჩვენი სამუშაოს მიზანს წარმოადგენდა N-β-N-ნიტროზო-(პ-ამინობენზოის მჟავას ეთილესთერილ)-2,3,4,6-ტეტრა-O-აცეტილ-D-გლუკოპირანოზილამინის (4) სინთეზის ახალი მეთოდების დამუშავება და სინთეზირებულ ნაერთთა შესაძლო ბიოლოგიური აქტიურობის სპექტრის და ტოქსიკური და გვერდითი ეფექტების დადგენა. აღნიშნული სინთეზები მოიცავს შემდეგ სტადიებს:

პირველ სტადიაზე მოვახდინეთ N-β-(პ-ამინობენზოის მჟავას ეთილესთერილ)-D-გლუკოპირანოზილამინის (2) სინთეზი D-გლუკოზის (1) კონდენსაციით პ-ამინო ბენზოის მჟავას ეთილესტერთან. რეაქციებს ვატარებდით 50%-იანი მეთანოლის არეში კატალიზატორის – ყინულოვანი ძმარმჟავას თანაობისას შემდეგი სქემის მიხედვით:



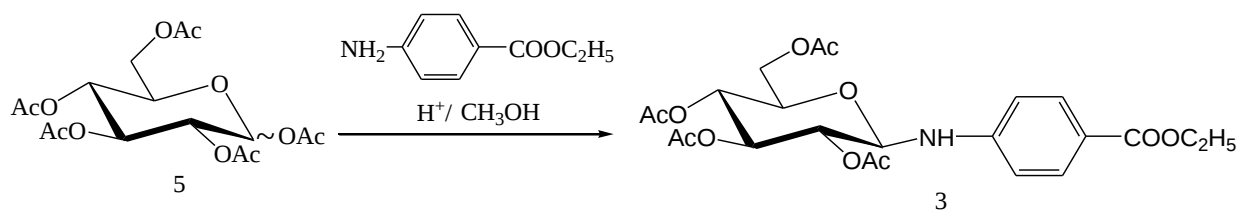
აღნიშნული მეთოდით გლიკოზილამინების სინთეზი მიმდინარეობდა სწრაფად და მაღალი გამოსავლიანობით.

სინთეზის მეორე საფეხურზე, ჰიდროქსილის ჯგუფების დაცვის მიზნით, მოვახდინეთ ნივთიერება (2)-ის აცეტილირება მმარმჟავას ანჰიდრიდით, პირიდინის არეში 0°C-ზე, შემდეგი სქემის მიხედვით:

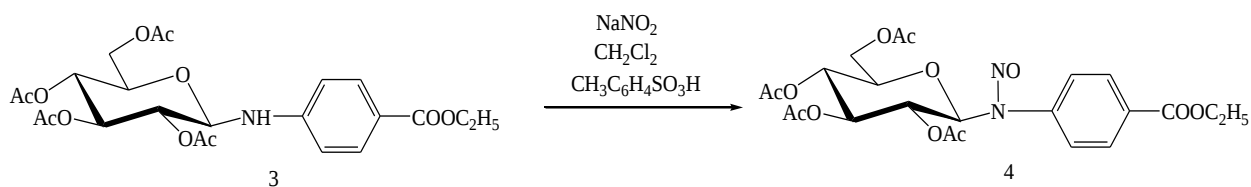


სინთეზირებულ იქნა N-ბ-(3-ამინობენზოის მჟავას ეთილესთერილ)-2,3,4,6-ტეტრა-O-აცეტილ-D-გლუკოპირანოზილამინი (3).

იმის დასადასტურებლად, რომ აღნიშნულ სტადიაზე გლუკოზილამინის მოლეკულაში გლუკოზის თავისუფალი ჰიდროქსილის ჯგუფების აცეტილირების პროცესთან ერთად არ მიმდინარეობს მეორეული ამინის წყალბადის აცეტილის ჯგუფით ჩანაცვლება, ჩვენს მიერ ჩატარებულ იქნა შემხვედრი სინთეზი. კერძოდ, 1,2,3,4,6-პენტა-O-აცეტილ-β-D-გლუკოზის (5) კონდენსაციით 3-ამინობენზოის მჟავას ეთილესთერთან, მიღებულ იქნა ასევე N-ბ-(3-ამინობენზოის მჟავას ეთილესთერილ)-2,3,4,6-ტეტრა-O-აცეტილ-D-გლუკოპირანოზილამინი (3), რაც დასტურებულ იქნა ანალიზის მეთოდებით.



ბოლო სტადიაზე, N-β-(პ-ამინობენზოის მჟავას ეთილესთერილ)-2,3,4,6-ტეტრა-*O*-აცეტილ-D-გლუკოპირანოზილამინზე (3) ნატრიუმის ნიტრიტის მოქმედებით დიქლორმეთანის არეში, პ-ტოლუოლსულფონილის მჟავას თანაობისას ოთახის ტემპერატურაზე, მუდმივი მორევის პირობებში სინთეზირებულ იქნა N-β-N-ნიტროზო-(პ-ამინობენზოის მჟავას ეთილესთერილ)-2,3,4,6-ტეტრა-*O*-აცეტილ-D-გლუკოპირანოზილამინი (4)



სინთეზირებულ ნივთიერებათა აგებულება დადგენილია კვლევის ფიზიკურ-ქიმიური მეთოდებით. ეს მონაცემები მოცემულია ცხრილში 1.

ცხრილი. 1

№	ნივთიერება	გამოსავლიანობა	ტლდ.°C	[α] _D	R _f
1.	ნაერთი (2)	57%	172-174	-25,7(t=20°C) (C ₂ H ₅ OH)	0,4 (ა)
2.	ნაერთი (3)	75%	111-116	+8,8(t=20°C) (CHCl ₃)	0,68 (ბ)
3.	ნაერთი (4)	77%	139-141	+72 (t=18°C) (CHCl ₃)	0,71 (გ)

(ა)=ელუენტი: დიოქსანი: ბენზოლი; 1:4

(ბ)=ელუენტი: ბენზოლი: ეთანოლი; 9:1

(გ)= ელუენტი: ბენზოლი: მეთანოლი 3:1

მიღებულ ნივთიერებათა აღნაგობა დადგენილ იქნა სპექტროსკოპიული მეთოდების საშუალებით. კერძოდ, ი.წ. სპექტროსკოპიით.

თავი 3

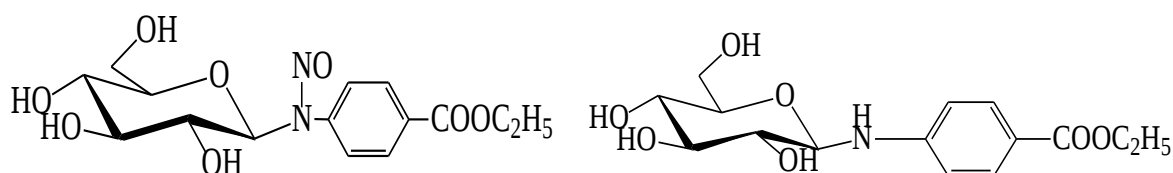
სინთეზირებული ნივთიერებების შესაძლო ბიოლოგიური

აქტიურობის სპექტრის შესწავლა

ჩვენს მიერ სინთეზირებული ნივთიერებების შესაძლო ბიოლოგიური აქტიურობის სპექტრის შესწავლა განხორციელდა კომპიუტერული პროგრამის PASS Online-ის დახმარებით[40-41-42]. PASS (Prediction of Activity Spectra for Substances) Online პროგრამირებს 4000 სახეობის ბიოლოგიურ აქტივობას, მათ შორის ფარმაკოლოგიურ ეფექტებს, მოქმედების მექანიზმებს, ტოქსიკურ და არასასურველ ეფექტებს, ურთიერთქმედებას მეტაბოლურ ფერმენტებთან და ტრანსპორტერებთან, გენების ექსპრესიაზე გავლენას და ა.შ.

საკვლევი ნაერთის შესაძლო 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. პროგრამა საშუალებას გვაძლევს შერჩეული მოდელებში განვსაზღვროთ ჩამნაცვლებლების ცვლილებით გამოწვეული შესაძლო ბიოლოგიური აქტივობები და დავადგინოთ ამ ჩამნაცვლებლის მიერ გამოწვეული ცვლილებები (როგორც კონკრეტული შესაძლო ბიოლოგიური აქტივობის გამოვლენა ასევე ამ აქტივობის ალბათობის პროცენტი).

ჩვენს მიერ შესწავლილია საწყისი გლუკოზამინის N-β-(3-ამინობენზოის მჟავას ეთილესთერილ)-D-გლუკოპირანოზილამინის (2) და საბოლოო პროდუქტის N-β-N-ნიტროზო-(3-ამინობენზოის მჟავას ეთილესთერილ)-D-გლუკოპირანოზილამინის (4) შესაძლო ბიოლოგიური აქტივობების და შესაძლო ტოქსიკური და გვერდითი ეფექტები (ცხრილი 2-4).



ცხრილი 2. N-β-(პ-ამინობენზოის მუჟავს ეთილესთერილ)-D-გლუკოპირანოზილამინის (2)
შესაძლო ბიოლოგიური აქტივობის
სპექტრი (Pa>Pi) Pa>Pi Pa>0,5

Pa	Pi	ბიოლოგიური აქტივობა
0,897	0,005	Sugar-phosphatase inhibitor
0,868	0,009	Benzoate-CoA ligase inhibitor
0,824	0,003	Anthranilate-CoA ligase inhibitor
0,815	0,006	Glucan endo-1,6-beta-glucosidase inhibitor
0,769	0,003	Beta glucuronidase inhibitor
0,762	0,001	Beta-D-fucosidase inhibitor
0,747	0,012	Exoribonuclease II inhibitor
0,726	0,005	Antiviral (Picornavirus)
0,686	0,008	Levanase inhibitor
0,684	0,007	Antiviral (Influenza)
0,672	0,004	Restenosis treatment
0,668	0,006	Fructan beta-fructosidase inhibitor
0,636	0,010	Lactase inhibitor
0,611	0,005	Cyclic AMP agonist
0,600	0,007	Licheninase inhibitor
0,595	0,009	Cyclomaltodextrinase inhibitor
0,571	0,006	Beta-mannosidase inhibitor
0,586	0,021	Cholesterol antagonist
0,568	0,012	DNA synthesis inhibitor
0,573	0,017	Chitinase inhibitor
0,557	0,029	Immunostimulant
0,538	0,021	Peptide-N4-(N-acetyl-beta-glucosaminyl)asparagine amidase inhibitor
0,571	0,059	TP53 expression enhancer
0,550	0,040	Sphinganine kinase inhibitor
0,512	0,005	L-iduronidase inhibitor

0,514	0,008	Alpha-N-acetylglucosaminidase inhibitor
0,548	0,044	Antiinflammatory
0,501	0,003	Antineoplastic, alkylator
0,516	0,023	Cytostatic
0,515	0,029	Alcohol O-acetyltransferase inhibitor
0,580	0,095	Antieczematic
0,536	0,054	Anaphylatoxin receptor antagonist
0,503	0,025	Vasodilator, coronary
0,513	0,041	Vasodilator, peripheral
0,467	0,028	Antidiabetic

ცხრილი 3. N-β-N-ნიტროზო-(3-ამინობენზოის მჟავას ეთილესთერილ)-D-
გლუკოპირანოზილამინის (4) შესაძლო ბიოლოგიური
აქტივობის სპექტრი (Pa>Pi)

Pa>Pi Pa>0,5

Pa	Pi	ბიოლოგიური აქტივობა
0,919	0,001	Anthranilate phosphoribosyltransferase inhibitor
0,919	0,004	Sugar-phosphatase inhibitor
0,886	0,002	Antihemorrhagic
0,873	0,008	Benzoate-CoA ligase inhibitor
0,840	0,005	Exoribonuclease II inhibitor
0,817	0,004	Cyclic AMP phosphodiesterase inhibitor
0,811	0,004	Levanase inhibitor
0,801	0,003	Antiviral (Influenza)
0,803	0,009	Immunostimulant
0,785	0,001	Beta-D-fucosidase inhibitor
0,774	0,004	Fructan beta-fructosidase inhibitor
0,763	0,002	Cyclic AMP agonist
0,708	0,006	Antidiabetic
0,697	0,005	Antimycobacterial
0,690	0,004	Antituberculosic
0,678	0,004	Beta-mannosidase inhibitor
0,680	0,008	Antiviral (Picornavirus)
0,668	0,008	Lactase inhibitor

0,684	0,026	Glucose oxidase inhibitor
0,685	0,029	Antineoplastic
0,652	0,003	L-iduronidase inhibitor
0,619	0,012	Chitinase inhibitor
0,659	0,061	Antieczematic
0,616	0,027	Immunosuppressant
0,618	0,031	Oxidoreductase inhibitor
0,579	0,002	Beta-glucosidase inhibitor
0,583	0,011	DNA synthesis inhibitor
0,566	0,005	Antidiabetic symptomatic
0,562	0,005	Restenosis treatment
0,576	0,037	Antiinflammatory
0,536	0,019	Histamine release stimulant
0,538	0,021	Vasodilator, coronary
0,527	0,019	Apyrase inhibitor
0,502	0,002	Beta galactosidase inhibitor
0,511	0,013	Adenosine regulator

Pa (ალბათობა "იყოს აქტიური") აფასებს იმის ალბათობას, რომ შესწავლილი ნივთიერება მიეკუთვნება აქტიურ ნაერთთა ქვეკლასს.

Pi (ალბათობა "იყოს არააქტიური") აფასებს იმის ალბათობას, რომ შესწავლილი ნივთიერება მიეკუთვნება არა აქტიურ ნაერთთა ქვეკლასს.

აღნიშნულმა ნივთიერებებმა (2,4) შესაძლო ბიოლოგიური აქტიურობების სპექტრში გამოავლინა, როგორც საერთო ასევე განსხვავებული ბიოლოგიური აქტივობები $Pa > 0,5$ -ის დროს (ცხრილი 2–3.) და ძირითადად განსხვავებული შესაძლო ტოქსიკური და გვერდითი ეფექტები $Pa > 0,7$ -ის დროს (ცხრილი 4.)

ცხრილი 4.

N-β-(პ-ამინობენზოის მჟავას ეთილესთერილ)-D-გლუკოპირანოზილამინის (2) და N-β-N-ნიტროზო-(პ-ამინობენზოის მჟავას ეთილესთერილ)-D-გლუკოპირანოზილამინის (4) პროგნოზირებული ტოქსიკური და გვერდითი ეფექტები $Pa > Pi$; $Pa > 0,7$

ნივთიერება 2			ნივთიერება 4		
გვერდითი/ტოქსიკური ეფექტები	Pa	Pi	გვერდითი/ტოქსიკური ეფექტები	Pa	Pi
Mutagenic	0,940	0,003	Toxic, respiration	0,878	0,020
Mutagenic, Salmonella	0,919	0,003	Hyperuricemia	0,841	0,004
Toxic, respiration	0,868	0,020	Ototoxicity	0,706	0,013
Hyperuricemia	0,757	0,009	Muscle weakness	0,704	0,021
Weight loss	0,739	0,018	Hypercholesterolemic	0,667	0,034
Embryotoxic	0,736	0,019	Cyanosis	0,651	0,025
Toxic	0,728	0,039	Weakness	0,657	0,036

თავი 4

ექსპერიმენტული ნაწილი

ოპტიკური ბრუნვის სიდიდეები გაზომილია პოლარიმეტრზე ZUZI. თხელფენოვან ქრომატოგრაფიას ვატარებდით სილიკაგელის 5/40მკმ ფირფიტაზე. გამოყენებულ იქნა გამხსნელთა შემდეგი სისტემები: სისტემა (ა) დიოქსანი:ბენზოლი (1:4), სისტემა (ბ) ბენზოლი:ეთანოლი (9:1).

ი.წ. სპექტრები მიღებულია „Varian 660-IR FT-IR“ სპექტრომეტრზე კალიუმის ბრომიდში.

ექსპერიმენტის ჩასატარებლად ვიყენებდით მხოლოდ ახლადგადადენილ გამხსნელებს.

N-β-(3-ამინობენზოის მჟავას ეთილესთერილ)-D-გლუკოპირანოზილამინი (2).

6გ D-გლუკოზას და 5გ 3-ამინო ბენზოის მჟავას ეთილესტერს ვამატებდით 4 მლ დისტილირებულ წყალს და 1 მლ ყინულოვან ძმარმჟავას. სარეაქციო ნარევეს წყლის აბაზანაზე (80°C) მუდმივი მორევის პირობებში ვაცხელებდით 1 წთ-ის განმავლობაში ნალექის სრულ გახსნამდე. წარმოქმნილ ორ ფენიან სითხეს ვამატებდით 5მლ 50%-იან მეთანოლს, ვურევდით და ვაცხელებდით 2 წთ-ის განმავლობაში ბლანტი, ერთგვაროვანი მასის წარმოქმნამდე. სარეაქციო ნარევეს ვტოვებდით მაცივარში მთელი ღამის განმავლობაში. წარმოქმნილ კრისტალებს ვფილტრავდით, ვრეცხავდით წყლით და ეთერით. 50% მეთანოლიდან გადაკრისტალებით მიღებულ იქნა 6,2გ პროდუქტი (57%). T_{ლღ}. 172-174°C. $[\alpha]_D^{20} = -25,7^\circ$ (c 0.5, ეთანოლი).

[ლიტ. მონაცემებით: T_{ლღ}. 178°. $[\alpha]_D^{20} = -24,7^\circ$ (c 0.5, ეთანოლი)]

იწ სპექტრი (ν , სმ⁻¹) (დანართი №1)

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

ნარევს, რომელიც შეიცავდა 1.5გრ (0,0046 მოლი) N-β-(პ-ამინობენზოისმჟავას ეთილესთერილ)-D-გლუკოპირანოზილამინს (2) და 5მლ პირიდინს, მუდმივი მორევის პირობებში 0°C-ზე დავამატეთ 5მლ მმარმჟავას ანჰიდრიდი. ნარევს ვურევდით 40წთ-ის განმავლობაში და შემდგომ მოვათავსეთ მაცივარში მთელი ღამის განმავლობაში. სარეაქციო მასა გადავიტანეთ 150 მლ ყინულიან წყალში, სადაც მექანიკური მორევის პირობებში გამოიყო ნალექი. მიღებული ნალექი გავფილტრეთ შოტის ძაბრზე და გავრეცხეთ ცივი გამოხდილი წყლით (პირიდინის სუნის მოცილებამდე). წარმოქმნილი თეთრი ფერის ნალექი გავაშრეთ ვაკუუმ-ექსიკატორში ფოსფორ(V)-ის ოქსიდზე. გამოსავლიანობა-1.7გრ. (75%). ლღობის ტემპერატურა $T_{\text{ლღ}}=111^{\circ}-116^{\circ}\text{C}$. $R_f=0.47$ (ელუენტი:ბენზოლი:ეთანოლი 9:1). $[\alpha]_D^{22}=+8.8$ (ქლოროფორმი).

იწ სპექტრი (ν , სმ^{-1}) (დანართი №2)

სინთეზირებული ნაერთის ინფრაწითელ სპექტრში შეიმჩნევა ინტენსიური შთანთქმის ზოლი 1744, 1744 სმ^{-1} უბნებში, რაც განპირობებულია ($\text{C}=\text{O}$) ჯგუფის ვალენტური რხევებით; 851 – 1209 სმ^{-1} ($\text{C}-\text{O}-\text{C}$); 3374 სმ^{-1} ($\text{N}-\text{H}$); 2950 სმ^{-1} (CH_2); 1420 სმ^{-1} და 2980 სმ^{-1} (CH_3); 1450 -1697 სმ^{-1} ($\text{C}=\text{C}_{\text{არომ.}}$); 771 – 908 სმ^{-1} ($\text{C}-\text{H}_{\text{არომ.}}$).

N-1,2,3,4,6-პენტა-O-აცეტილ-β-D-გლუკოპირანოზა (5) 2,5გ D-გლუკოზისა და ახლადგამომშრალი 1,2 გ ნატრიუმის აცეტატის ხსნარს 12,5 მლ მმარმჟავას ანჰიდრიდში ვაცხელებდით წყლის აბაზანაზე 2სთ-ის განმავლობაში. სარეაქციო მასა გადაგვქონდა 100მლ ყინულიან წყალში და 2 საათიანი მორევის შემდეგ ნალექს ვფილტრავდით, ვრეცხავდით ცივი წყლით. 95%-იანი ეთილის სპირტიდან გადაკრისტალების შემდეგ მიიღება თეთრი ფერის ნივთიერება. გამოსავლიანობა 40გ (74.1%). $T_{\text{ლღ}}. 131-132^{\circ}$, $[\alpha]_D^{16}+3.80$ (c 0.5, CHCl_3).

Toshiyuki .,Takano., Fumiaki., Nakatsubo. Carbohydrate Research, 1990, 203,341-342.

N-β-(3-ამინობენზოისმჟავას ეთილესთერილ)-2,3,4,6-ტეტრა-O-აცეტილ-D-გლუკოპირანოზილამინი (3) (მეთოდი II).

1.95გ (0.005 მოლი) პენტააცეტილ გლუკოზას (5) ვამატებდით 1.65გ (0,01 მოლი) 3-ამინობენზოის მჟავას ეთილესტერს, 60 მლ ეთანოლს და 0,5 მლ ყინულოვან ძმარმჟავას ნარევს ვადულებდით ჰომოგენიზაციამდე წყლის აბაზანაზე და სარეაქციო ნარევს ვტოვებდით მაცივარში ნალექის წარმოქმნამდე (2 დღე). წარმოქმნილ ნალექს ვფილტრავდით და ვრეცხავდით ეთანოლით და ეთერით. გამოსავლიანობა 2,24 (91%) გ. $T_{\text{ლლ}}=98^{\circ}\text{C}$.

N-β-N-ნიტროზო-(3-ამინობენზოისმჟავას ეთილესთერილ)-2,3,4,6-ტეტრა-O-აცეტილ-D-გლუკოპირანოზილამინი (4)

0,7გ (0,0014მოლი) N-β-(3-ამინობენზოისმჟავას ეთილესთერილ)-2,3,4,6-ტეტრა-O-აცეტილ-D-გლუკოპირანოზილამინი (3) გავხსენით 2,5მლ დიქლორმეთანში,დავამატეთ 0,104გ (0,0015მოლი) ნატრიუმის ნიტრიტი სამ მცირე ულუფად და მუდმივი მორევის პირობებში,ოთახის ტემპერატურაზე,ასევე მცირე ულუფებით დავამატეთ 0,29გ (0,0015მოლი) 3-ტოლუოლ სულფონილის მჟავა.პროცესის დროს დიქლორმეთანის ნაწილი აორთქლდა.ნარევს ვურევდით მაგნიტურ სარეველაზე 12 წუთის განმავლობაში.შევაგროვეთ ნალექის ორი ფრაქცია,რომელიც გავფილტრეთ შოტის ძაბრზე და გავრეცხეთ ცივი წყლით.მიღებული ყვითელი ფერის ნალექი გავაშრეთ ვაკუუმ-ექსიკატორში ფოსფორ(V)-ის ოქსიდზე. გამოსავლიანობა: 0.569გ. (77%)

ლღობის ტემპერატურა $T_{\text{ლლ}}=139^{\circ}-141^{\circ}\text{C}$. $R_f=0,71$ (ბენზოლი:მეთანოლი 3:1). $[\alpha]_D^{20}= +72$ (ქლოროფორმი).

ი.წ. სპექტრი (ν , სმ^{-1}) (დანართი #3)

სინთეზირებული ნაერთის ინფრაწითელ სპექტრში შეიმჩნევა ინტენსიური შთანთქმის ზოლი $1711 - 1757 \text{ სმ}^{-1}$ უბნებში, რაც განპირობებულია ($\text{C}=\text{O}$) ჯგუფის ვალენტური რხევებით; 2841 სმ^{-1} (CH_2), $1491, 2968 \text{ სმ}^{-1}$ (CH_3), 1447 სმ^{-1} ($\text{N}=\text{O}$), $672 - 706, 1035 \text{ სმ}^{-1}$ ($> \text{N} - \text{N}$); $1309, 1365$ (მესამეული ამინი); 1606 სმ^{-1}

($\text{C} = \text{C}_{\text{არომ}}$); $924.5 - 1207 \text{ სმ}^{-1}$ ($\text{C} - \text{O} - \text{C}$)

დასკვნა

1. D-გლუკოზისა (1) და 3-ამინობენზოის მჟავას ეთილის ეთერის კონდენსაციით 50%-იან მეთანოლში, კატალიზატორის-ძმარმჟავას თანაობისას ჩვენს მიერ სინთეზირებულ იქნა N-β-(3-ამინობენზოისმჟავას ეთილესთერილ)-D-გლუკოპირანოზილამინი მაღალი გამოსავლიანობით (2).
2. მიღებულ ნაერთზე ძმარმჟავას ანჰიდრიდის მოქმედებით პირიდინის არეში 0°C სინთეზირებულ იქნა N-β-(3-ამინობენზოისმჟავას ეთილესთერილ)-2,3,4,6-ტეტრა-O-აცეტილ-D-გლუკოპირანოზილამინი (3)
3. ნივთიერება (3)-ის სინთეზი განხორციელდა ასევე პენტა-O-აცეტილ გლუკოზის 3-ამინობენზოის მჟავას ეთილის ეთერთან კონდენსაციით ეთილის სპირტის არეში კატალიზატორის-ძმარმჟავას თანაობისას. პარალელური სინთეზი ადასტურებს, რომ გლუკოზამინის აცეტილირებისას რეაქციის აღნიშნულ პირობებში მეორადი ამინის წყალბადის აცეტილირება არ მიმდინარეობს.
4. ბოლო საფეხურზე, სინთეზირებული ნაერთის (3) ნიტროზირებით 3-ტოლუოლსულფონილმჟავას და დიქლორმეთანის არეში ოთახის ტემპერატურაზე, მიღებულ იქნა საბოლოო პროდუქტი: N-β-N-ნიტროზო(3-ამინობენზოისმჟავას ეთილესთერილ)-2,3,4,6-ტეტრა-O-აცეტილ-D-გლუკოპირანოზილამინი (4).
5. სინთეზირებულ ნაერთთა აგებულება დადგენილ იქნა კვლევის ფიზიკურ-ქიმიური მეთოდებით: ლღობის ტემპერატურა, ხვედრითი ბრუნვა, გადაადგილების კოეფიციენტი, ინფრაწითელი სპექტრები.
6. კომპიუტერული პროგრამის PASS Online-ის დახმარებით სინთეზირებულ ნაერთთა სტრუქტურა-ბიოაქტიურობის შეფასებით გამოკვლეულ იქნა მიღებული გლიკოზიდების შესაძლო ბიოლოგიური აქტივობის და ტოქსიკური/ გვერდითი ეფექტების ფართო სპექტრი.

ლიტერატურა

1. <https://works.doklad.ru/view/HnCwhDYzcsM.html>
2. N. I. Kaletina, N-Glycosylamines and Microelements [in Russian], Akad. Nauk Arm. SSR, Erevan (1988), pp. 25–44.
3. Sorokin, B. Die Anilide und Toluide der Glycosen. J. Prakt. Chem. 1888, 37, 291–317
4. Kenzi Hanoaka. STUDIES ON N-GLYCOSIDES: II. N-glucosides of Aniline Derivatives, and Anilides Of Various Sugars. The Journal of Biochemistry, Volume 31, Issue 1, 1 January 1940, Pages 95–107,
5. Bognar, R.; Nanasi, P.N. Substituted glycosylamines derived from sulphanilamide and p-aminosalicylic acid. J. Chem. Soc. 1953, 1703–1708.
6. Wang, L.; Maniglia, C.A.; Mella, S.L.; Sartorelli, A.C. N-(Substituted-phenyl)-D-glycopyranosylamines and their O-acetyl derivatives as potential modifiers of the formation of glycosaminoglycans. J. Med. Chem. 1983, 26, 1323–1326.
7. Qian, X.; Li, Z.; Liu, Z.; Song, G.; Li, Z. Syntheses and activities as trehalase inhibitors of N-aryl glycosylamines derived from fluorinated anilines. Carbohydr. Res. 2001, 336, 79–82.
8. Winum, J.-Y.; Casini, A.; Mincione, F.; Starnotti, M.; Montero, J.-L.; Scozzafava, A.; Supuran, C.T. Carbonic anhydrase inhibitors: N-(p-sulfamoylphenyl)- α -D-glycopyranosylamines as topically acting antiglaucoma agents in hypertensive rabbits. Bioorg. Med. Chem. Lett. 2004, 14, 225–229.
9. Ellis, G. P., and Honeyman, J. Glycosylamines. Adv. in Carbohydr. Chem. 10, 1955, p. 95–168.
10. Allavudeen S, Kuberan B, Loganathan D. A method for obtaining equilibrium tautomeric mixtures of reducing sugars via glycosylamines using nonaqueous media. Carbohydr Res. 337 (10), 2002, p. 965–8.
11. R. I. Kublashvili, M. O. Labartkava, K. P. Giorgadze, D. Sh. Ugrehelidze. Synthesis and characterization of N-tolyglycosylamines. Chemistry of Natural Compounds. 44(4), 2008, p. 413–415.
12. R. I. Kublashvili, N-Glucosides of Aminobenzoic Acids and Aminophenols. V. 39, Issue 6, 2003, pp 586–588;
13. N. Bridiau, M. Benmansour, Marie-Dominique Legoy, Thierry Maugard. One-Pot Stereoselective Synthesis of β -N-Aryl-glycosides by N-Glycosylation of Aromatic Amines: Application to the Synthesis of Tumor-Associated Carbohydrate Antigen Building Blocks. Tetrahedron. 2007, 63(19) p. 4178–4183

14. Ojala WH1, Ostman JM, Ojala CR. Schiff bases or glycosylamines: crystal and molecular structures of four derivatives of D-mannose. *Carbohydr Res.* 2000 Jun 2;326(2):104-112.
15. Сгепаненко Б.Н., Волкова Э.С., Чунцова М.Г. СССР, 1967, 177, 607,
16. Bridiau, N.; Benmansour, M.; Legoy, M.D.; Maugard, T. One-pot stereoselective synthesis of β -N-aryl-glycosides by N-glycosylation of aromatic amines: application to the synthesis of tumor-associated carbohydrate antigen building blocks. *Tetrahedron* 2007,63, 4178–4183
17. Kulakov, I., Nurkenov, O., Arinova, A., & Ilin, A. Synthesis of N-aminoglycoside derivatives on the basis of some monosaccharides and alicyclic and aromatic amines. *Chemical Bulletin of Kazakh National University.* No 1 (2011) 305–311
18. Бессонов Д.В., Кулаков И.В., Газалиев А.М., Нуркенов О.А. Синтез гликоконъюгатов физиологически активных веществ // Журн. прикл. химии. –2007. –Т.80, Вып. №3. –С. 510-512.
19. Dedola, S.; Hughes, D.L.; Nepogodiev, S.A.; Rejzek, M.; Field, R.A. Synthesis of α - and β -D-glucopyranosyl triazoles by CUAAC ‘click chemistry’: reactant tolerance, reaction rate, product structure and glucosidase inhibitory properties. *Carbohydr. Res.* 2010,345, 1123–1134
20. Marina Y. Fosso, V.P.N. Nziko, Cheng Wei Tom Chang. Chemical Synthesis of N-Aryl Glycosides. *Journal of Carbohydrate Chemistry.* 31(8) 2012, p:603-619
21. Ramu Sridhar, K. R. Prabhu and S. Chandrasekaran, Selective Reduction of Anomeric Azides to Amines with Tetrathiomolybdate: Synthesis of β -D-Glycosylamines. *J. Org. Chem.*, 2003, 68, p. 5261-5264.
22. Das, T.M.; Rao, C. P; Kolehmainen, E. Synthesis and characterization of N-glycosylamines from the reaction between 4,6-O-benzylidene-D-glucopyranose and substituted aromatic amines and also between 2-(o-aminophenyl) benzimidazole and pentoses or hexoses. *Carbohydr. Res.* 2001,334, 261–269.
23. Marletta M.A. // *J. Med. Chem.*, 1994, v.37, p. 1899.
24. Граник В.Г., Рябова С.Ю. // *Усп. Хим.* 1997, т.66, N 8, с. 792.
25. Ducore J.M. // *Cancer Res.* 1986, v.46, p. 1068.
26. Алберт А. Избирательная токсичность. В 2-х тт. М. Медицина, 1989.
27. ლალიძე რ., ირემაძე ნ., ლურსმანაშვილი., კირიაკიდი ა., ლალიძე ჯ. 1,2,5,6-დიბენზო-3,3,7,7-ტეტრამეთილციკლოქტადიონ-4,8-ახალი დამცველი რეაგენტი

პეპტიდების სინთეზში. საქართველოს მეცნიერებათა აკადემიის მოამბე. 1983, 111, #2, გვ. 305-308.

28. ლალიძე ჯ., ირემაძე ნ., ლურსმანაშვილი მ., ქერდიყშვილი ე., კირიაკიდი ა., ლალიძე რ. ალკილნიტროზომარდოვანას ახალი ანალოგების სინთეზი 4,4,8,8-ტეტრამეთილ-2,3,6,7-დიბენზო-9-O-ბიციკლო-(3,3,1)-ნონან-1-N-ერბოს მჟავა-5-ოლისა და დცგკ-ს საფუძველზე. საქართველოს მეცნიერებათა აკადემიის მოამბე. 1986, 122, #2, გვ. 317-320.

29. ლალიძე რ., კირიაკიდი ა., ირემაძე ნ., ჩაგელიშვილი ლ., ლალიძე ჯ. ალკილნიტროზომარდოვანების ანალოგების სინთეზი 1,2,5,6-დიბენზო-3,3,7,7-ტეტრამეთილციკლოქტადიონ-4,8-ის გლიცინის, -ალანინის და დიციკლოჰექსინკარბოდიიმიდის საფუძველზე. საქართველოს მეცნიერებათა აკადემიის მოამბე. 1987, 127, #1, გვ. 81-84.

30. კირიაკიდი ა., ლურსმანაშვილი მ., აბესაძე ი., დოლიძე ა. 1,2,5,6-დიბენზო- 3,3,7,7-ტეტრამეთილციკლოქტადიონ-4,8-ის საფუძველზე ოქსა-ჰეტერო-ციკლური ნაერთების სინთეზი და კვლევა. საქართველოს მეცნიერებათა აკადემიის მაცნე. 2003, #3, გვ. 3-4.

31. <http://www.chem.ucalgary.ca/courses/350/Carey5th/Ch22/ch22-3-6.html>

32. Vogels Text Book of Practical Organic Chemistry 4th. Ed, Longman, London and New York 1986; (b) R.L. Sheriner, T.L. Reynold, C. Fuson, D.Y. Curtin and T.C. Morrill. The Systematic Identification of Organic Compounds 6th. Ed. John Wiley and Sons, 1980, pp.220-223.

33. (a) H. Lecher and W. Siefhen, Chem.Ber. 1926, 59, 1314; (b) H. Lecher and W. Siefhen, Chem.Ber. 1926, 59, 2594.

34. S.K. Chang, G.W. Hrrington, M. Rothstein, W.A. Shergalis, D. Swern, S.K. Vohra, Cancer Res. 1979, 39, 3871.

35. M. Nakajima, J.C. Warner, J.P. Anselme, Tetrahedron Lett. 1984, 25, 2619.

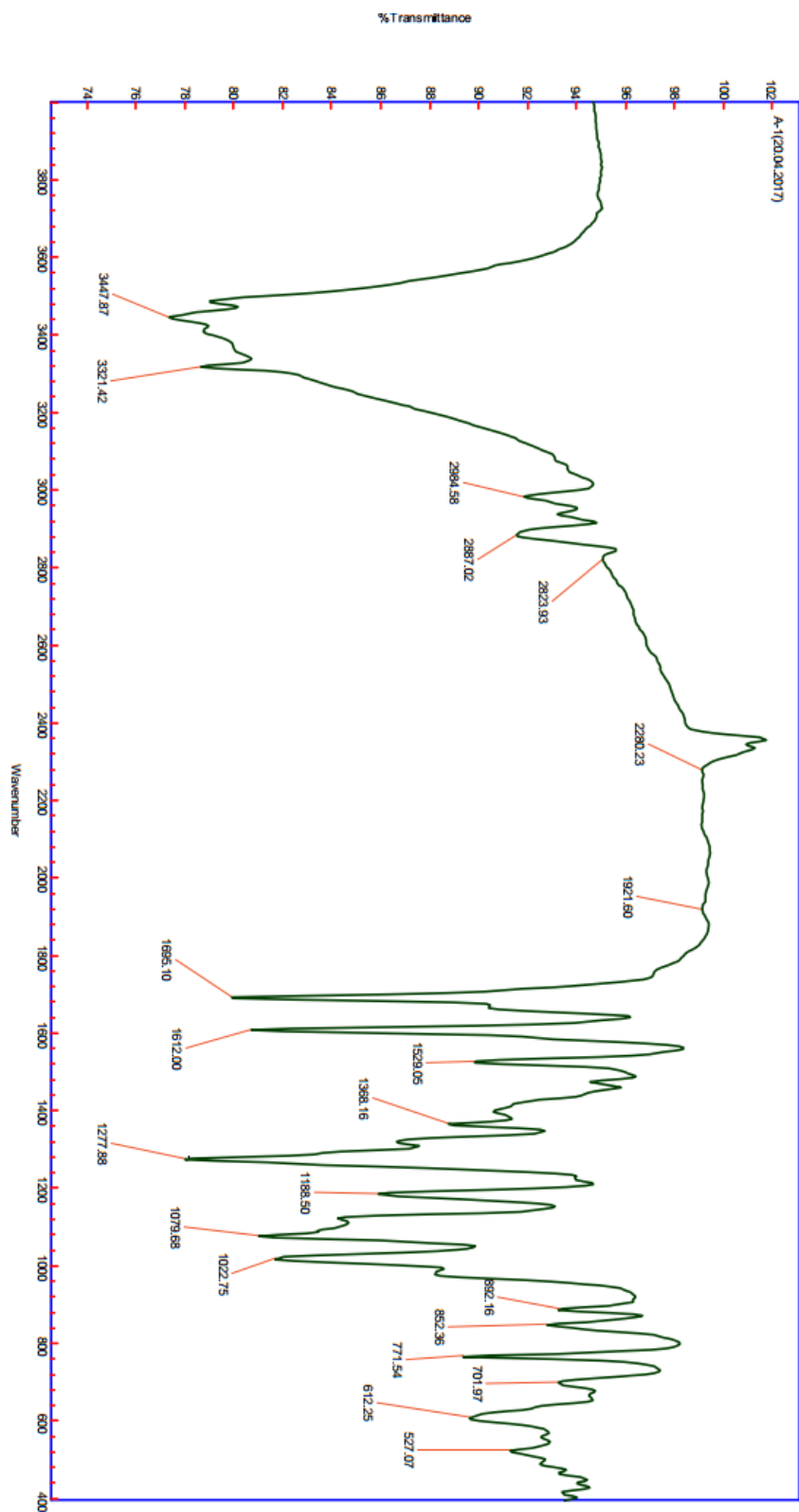
36. Jian-Ye Houa, Yu-Lu Wanga and Jin-Ye Wang. A simple and efficient method for the N-nitrosation

of secondary amines with $\text{NaNO}_2\text{-Ac}_2\text{O}$ under mild conditions. J. Chem. Research (S), 2003, 626-627

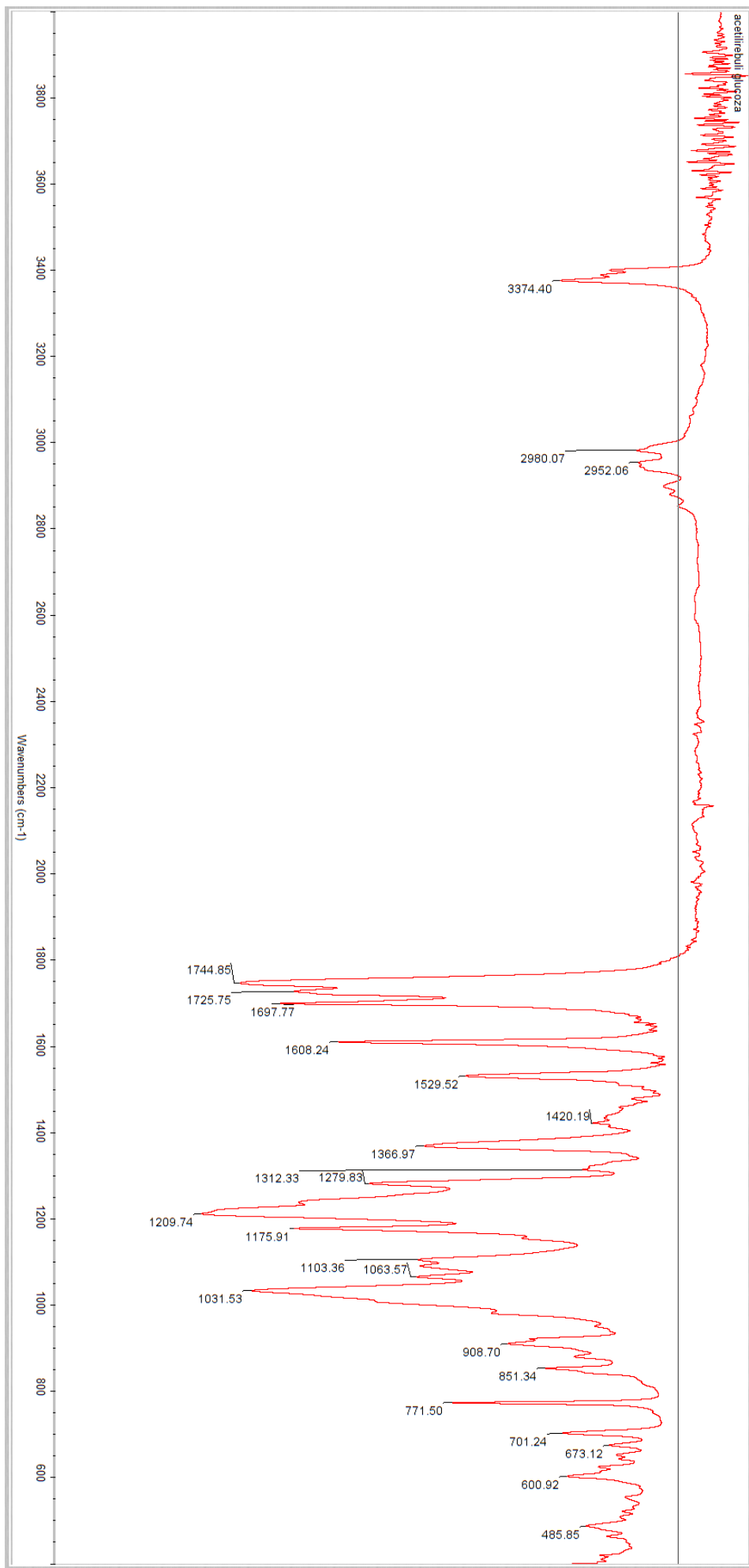
37. Priyanka Chaudhary, Surabhi Gupta, Nalluchamy Muniyappan, Shahulhameed Sabiahb and Jeyakumar Kandasamy. An efficient synthesis of N-nitrosamines under solvent, metal and acid free conditions using tert-butyl nitrite. Green Chem., 2016, 18, 2323-2330.

38. Atul C. Chaskar , Bhushan P. Langi, Amol Deorukhkar &Hrushikesh DeokarSynthetic. Bismuth Chloride–Sodium Nitrite: A Novel Reagent for Chemoselective N-Nitrosation. Communications. Synthetic Communications 2009, 39(4):604-612
39. Sanjay P. Borikar and Vincent Paul. N-Nitrosation of Secondary Amines Using p-TSA- NaNO_2 as a Novel Nitrosating Agent Under Mild Conditions. Synthetic Communications. 40 (5): 654–660, 2010.
40. D.A. Filimonov, D.S. Druzhilovsky, A.A. Lagunin, T.A. Glorizova, A.V. Rudik, A.V. Dmitriev, P.V. Pogodin, V.V. Poroikov, Computer prediction spectrum of biological activity of chemical compounds: opportunities and constraints, Biomedical Chemistry: Research and Methods 1(2018)1-21.from Russian
41. E. Czerepak, S. Ryser, Drug approvals and failures, implications for alliances, Nature Reviews Drug Discovery, 7(2008)197-198.
42. L.Ruddigkeit, L.C. Blum, J.L. Reymond, Visualization and virtual screening of the chemical universe database GDB-17, J. of Chemical Information and Modeling, 53,1(2013)56-65.

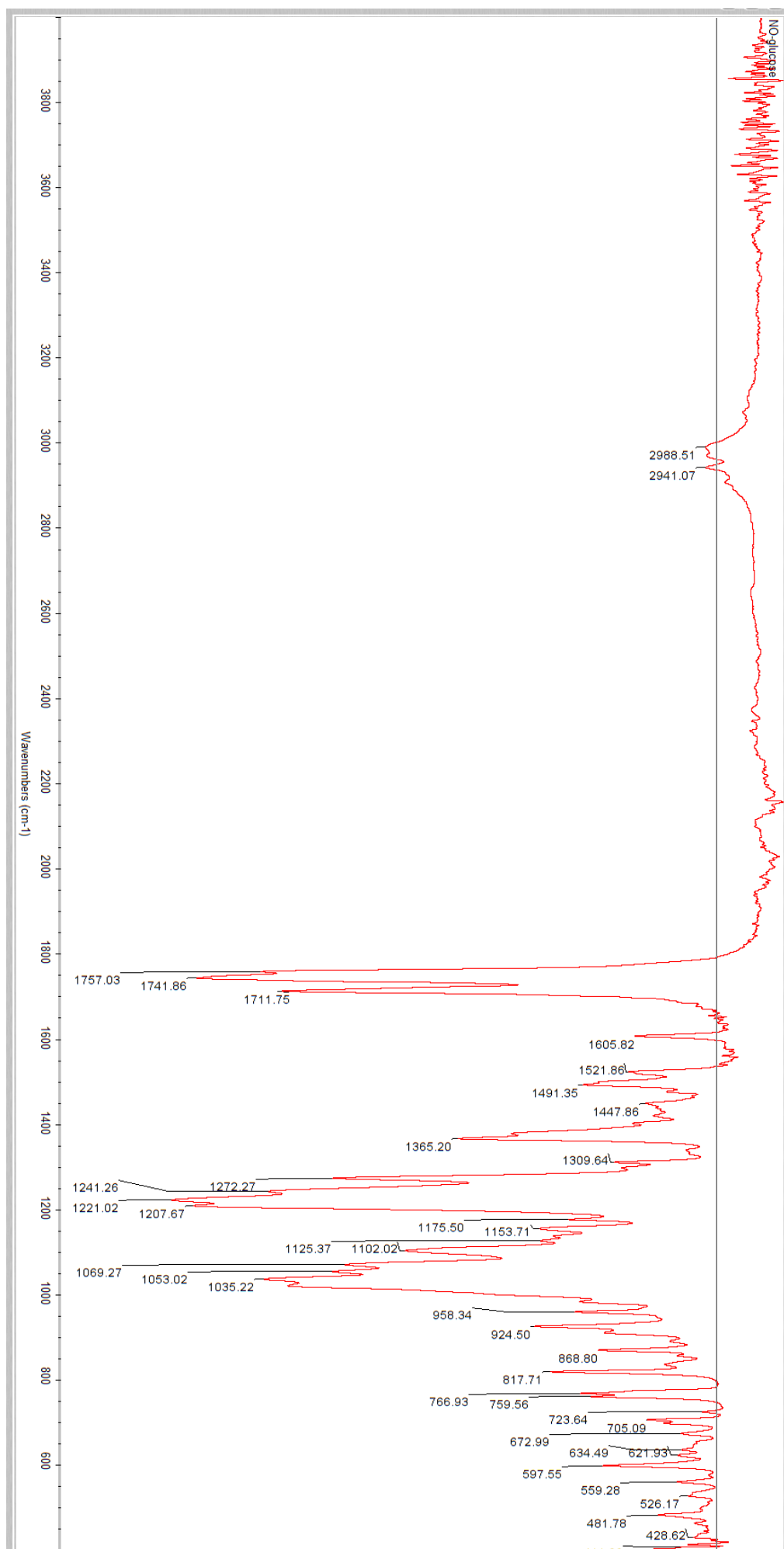
၎င်းတို့

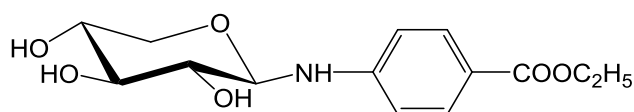


დანართი #2



დანართი #3



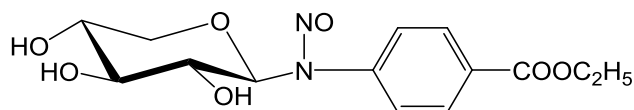


☐ All
 ☐ Pa>Pi
 ☒ Pa>0,3
 ☐ Pa>0,7

0,898	0,001	Anthranilate phosphoribosyltransferase inhibitor
0,868	0,003	Cyclic AMP phosphodiesterase inhibitor
0,828	0,002	Antihemorrhagic
0,824	0,011	Mannotetraose 2-alpha-N-acetylglucosaminyltransferase inhibitor
0,762	0,003	Beta glucuronidase inhibitor
0,769	0,021	Sugar-phosphatase inhibitor
0,735	0,002	Cyclic AMP agonist
0,722	0,009	Formaldehyde transketolase inhibitor
0,725	0,020	G-protein-coupled receptor kinase inhibitor
0,725	0,020	Beta-adrenergic receptor kinase inhibitor
0,721	0,031	Membrane permeability inhibitor
0,717	0,028	Benzoate-CoA ligase inhibitor
0,699	0,012	Glyceryl-ether monooxygenase inhibitor
0,680	0,016	Immunostimulant
0,686	0,031	Methylenetetrahydrofolate reductase (NADPH) inhibitor
0,652	0,005	4-Hydroxybenzoate nonaprenyltransferase inhibitor
0,647	0,036	Antineoplastic
0,621	0,011	Antiviral (Influenza)
0,633	0,025	Antiinflammatory
0,624	0,018	3-Hydroxybenzoate 6-monooxygenase inhibitor
0,641	0,036	5-O-(4-coumaroyl)-D-quinic 3'-monooxygenase inhibitor
0,617	0,013	Spasmolytic
0,605	0,012	Antidiabetic
0,658	0,065	CDP-glycerol glycerophosphotransferase inhibitor
0,660	0,069	Testosterone 17beta-dehydrogenase (NADP+) inhibitor
0,615	0,037	Ribulose-phosphate 3-epimerase inhibitor
0,605	0,032	UDP-N-acetylglucosamine 4-epimerase inhibitor
0,570	0,005	Antidiabetic symptomatic

0,580	0,016	Alcohol O-acetyltransferase inhibitor
0,634	0,071	Antieczematic
0,567	0,007	Ophthalmic drug
0,604	0,044	Alkenylglycerophosphocholine hydrolase inhibitor
0,573	0,017	Malate dehydrogenase (acceptor) inhibitor
0,544	0,003	Cyclic AMP modulator
0,573	0,032	Exoribonuclease II inhibitor
0,560	0,025	Linoleate diol synthase inhibitor
0,558	0,028	Ecdysone 20-monooxygenase inhibitor
0,533	0,004	Endo-1,4-beta-xylanase inhibitor
0,538	0,009	CDP-diacylglycerol-serine O-phosphatidyltransferase inhibitor
0,600	0,073	Fibrinolytic
0,539	0,013	Cyclomaltodextrinase inhibitor
0,551	0,025	N-acetylneuraminate 7-O(or 9-O)-acetyltransferase inhibitor
0,552	0,040	2-Dehydropantoate 2-reductase inhibitor
0,509	0,003	Xylan 1,4-beta-xylosidase inhibitor
0,515	0,017	Antimycobacterial
0,516	0,023	Vasodilator, coronary
0,529	0,038	Membrane integrity antagonist
0,532	0,041	Lipoprotein lipase inhibitor
0,565	0,084	CYP2H substrate
0,488	0,011	Mannosyl-glycoprotein endo-beta-N-acetylglucosaminidase inhibitor
0,490	0,013	Antituberculosic
0,495	0,021	Phosphatidate phosphatase inhibitor
0,514	0,040	Trans-acenaphthene-1,2-diol dehydrogenase inhibitor
0,495	0,024	Transcription factor NF kappa B stimulant
0,495	0,024	Transcription factor stimulant
0,493	0,024	Bilirubin oxidase inhibitor
0,499	0,031	Centromere associated protein inhibitor
0,523	0,056	Glutamate-5-semialdehyde dehydrogenase inhibitor
0,493	0,028	Chitinase inhibitor
0,508	0,044	1,4-Lactonase inhibitor
0,515	0,051	Glucan endo-1,3-beta-D-glucosidase inhibitor
0,489	0,029	tRNA-pseudouridine synthase I inhibitor
0,487	0,029	Antiviral (Rhinovirus)
0,489	0,033	Mucinamylserine mucinaminidase inhibitor

0,470	0,017	Anthranilate-CoA ligase inhibitor
0,473	0,023	Levanase inhibitor
0,454	0,006	Antiglaucomic
0,499	0,051	Lysine 2,3-aminomutase inhibitor
0,469	0,023	Prolyl aminopeptidase inhibitor
0,492	0,050	Arginine 2-monooxygenase inhibitor
0,471	0,030	Thymidylate 5'-phosphatase inhibitor
0,510	0,070	Oxidoreductase inhibitor
0,447	0,010	Protein synthesis inhibitor
0,485	0,057	Antiviral (Picornavirus)
0,519	0,095	CYP2J2 substrate
0,462	0,040	ADP-thymidine kinase inhibitor
0,465	0,043	Aspartyltransferase inhibitor
0,426	0,007	Antineoplastic (small cell lung cancer)
0,476	0,058	Glucan endo-1,6-beta-glucosidase inhibitor
0,457	0,042	Alkenylglycerophosphoethanolamine hydrolase inhibitor
0,445	0,031	Dolichyl-diphosphooligosaccharide-protein glycotransferase inhibitor
0,438	0,026	H ⁺ -exporting ATPase inhibitor
0,526	0,116	CYP2J substrate
0,461	0,053	Sphinganine kinase inhibitor
0,456	0,049	Cholesterol antagonist
0,440	0,035	Choline-phosphate cytidyltransferase inhibitor
0,430	0,026	Fructan beta-fructosidase inhibitor
0,410	0,013	Hyaluronic acid agonist
0,400	0,005	Beta-D-fucosidase inhibitor
0,437	0,046	Lactase inhibitor
0,408	0,019	4-Chlorobenzoyl-CoA dehalogenase inhibitor
0,412	0,024	4-Nitrophenylphosphatase inhibitor
0,417	0,031	Lipid peroxidase inhibitor
0,412	0,031	Mannose isomerase inhibitor
0,431	0,053	Apyrase inhibitor
0,438	0,060	Glucose oxidase inhibitor
0,388	0,010	Sterol 3-beta-glucosyltransferase inhibitor
0,382	0,005	Beta-glucosidase inhibitor
0,388	0,012	Alkylator
0,432	0,058	Immunosuppressant



☐ All
 ☐ Pa>Pi
 ☒ Pa>0,3
 ☐ Pa>0,7

0,786	0,016	Mannotetraose 2-alpha-N-acetylglucosaminyltransferase inhibitor
0,733	0,004	Beta glucuronidase inhibitor
0,713	0,031	Sugar-phosphatase inhibitor
0,710	0,029	Benzoate-CoA ligase inhibitor
0,665	0,016	Glycerol-ether monooxygenase inhibitor
0,633	0,038	5-O-(4-coumaroyl)-D-quinic 3'-monooxygenase inhibitor
0,612	0,021	Formaldehyde transketolase inhibitor
0,585	0,008	Cyclic AMP agonist
0,587	0,014	Cyclic AMP phosphodiesterase inhibitor
0,601	0,031	Antiinflammatory
0,579	0,016	Alcohol O-acetyltransferase inhibitor
0,541	0,005	Restenosis treatment
0,553	0,031	Antiviral (Picornavirus)
0,520	0,005	Endo-1,4-beta-xylanase inhibitor
0,515	0,012	CDP-diacylglycerol-serine O-phosphatidyltransferase inhibitor
0,502	0,003	Xylan 1,4-beta-xylosidase inhibitor
0,501	0,003	Anthranilate phosphoribosyltransferase inhibitor
0,546	0,057	Ribulose-phosphate 3-epimerase inhibitor
0,513	0,028	CYP2F1 substrate
0,565	0,095	CDP-glycerol glycerophosphotransferase inhibitor
0,504	0,047	Lipoprotein lipase inhibitor
0,484	0,028	Vasodilator, coronary
0,469	0,014	4-Hydroxybenzoate nonaprenyltransferase inhibitor
0,460	0,018	Anthranilate-CoA ligase inhibitor
0,453	0,013	Mannosyl-glycoprotein endo-beta-N-acetylglucosaminidase inhibitor
0,469	0,030	Transcription factor stimulant

0,469	0,030	Transcription factor NF kappa B stimulant
0,496	0,058	UDP-N-acetylglucosamine 4-epimerase inhibitor
0,484	0,050	Trans-acenaphthene-1,2-diol dehydrogenase inhibitor
0,459	0,032	Bilirubin oxidase inhibitor
0,479	0,053	G-protein-coupled receptor kinase inhibitor
0,479	0,053	Beta-adrenergic receptor kinase inhibitor
0,489	0,064	Alkenylglycerophosphocholine hydrolase inhibitor
0,464	0,039	Malate dehydrogenase (acceptor) inhibitor
0,529	0,105	CYP2H substrate
0,456	0,032	Cytostatic
0,484	0,063	Glucan endo-1,3-beta-D-glucosidase inhibitor
0,537	0,117	Antieczematic
0,457	0,044	Antiviral (Rhinovirus)
0,457	0,053	Ecdysone 20-monooxygenase inhibitor
0,411	0,007	Antineoplastic (small cell lung cancer)
0,460	0,062	Glucan endo-1,6-beta-glucosidase inhibitor
0,438	0,045	N-acetylneuraminate 7-O(or 9-O)-acetyltransferase inhibitor
0,422	0,040	Chitinase inhibitor
0,422	0,045	Thymidylate 5'-phosphatase inhibitor
0,422	0,046	Mucinaminyserine mucinaminidase inhibitor
0,424	0,049	Immunostimulant
0,394	0,031	Phosphatidate phosphatase inhibitor
0,496	0,134	Testosterone 17beta-dehydrogenase (NADP+) inhibitor
0,392	0,032	Cyclomaltodextrinase inhibitor
0,424	0,065	Aspartyltransferase inhibitor
0,364	0,006	Beta-D-fucosidase inhibitor
0,447	0,094	Protein-disulfide reductase (glutathione) inhibitor
0,398	0,046	tRNA-pseudouridine synthase I inhibitor
0,395	0,045	Dolichyl-diphosphooligosaccharide-protein glycotransferase inhibitor
0,362	0,014	Alkylator
0,497	0,150	Membrane permeability inhibitor
0,429	0,083	Glutamate-5-semialdehyde dehydrogenase inhibitor
0,366	0,025	4-Chlorobenzoyl-CoA dehalogenase inhibitor
0,375	0,034	Prolyl aminopeptidase inhibitor
0,415	0,075	Antianginal
0,400	0,066	Exoribonuclease II inhibitor

