

ივანე ჯავახიშვილის სახელობის თბილისის სახელმწიფო უნივერსიტეტი

თინათინი ბუკია

ზუსტ და საბუნებისმეტყველო მეცნიერებათა ფაკულტეტი
ორგანული ქიმიის კათედრა

ადამანტანის ფრაგმენტის შემცველი ბენზიმიდაზოლები და
დიპეპტიდები: სინთეზი და კვლევა

ს ა დ ო ქ ტ ო რ ო დ ი ს ე რ ტ ა ც ი ა

ხელმძღვანელები:

სადოქტორო პროგრამის კოორდინატორი:
აკადემიკოსი, პროფესორი

შოთა სამსონია

სამეცნიერო ხელმძღვანელები:

აკადემიკოსი, პროფესორი
პროფესორი
ქიმიის აკადემიური დოქტორი

შოთა სამსონია
ელიზბარ ელიზბარაშვილი
დავით ზურაბიშვილი



თბილისი

2016

Ivane Javakhishvili Tbilisi State University

TINATINI BUKIA

Faculty of Exact and Natural Sciences
Department of Organic Chemistry

*Adamantane Fragment Containing Benzimidazoles and Dipeptides:
Synthesis and Research*

DOCTORAL THESIS

Supervisors:

Doctoral Program Coordinator:

Academician, Professor

Shota Samsoniya

Scientific advisers:

Academician, Professor

Shota Samsoniya

Professor

Elizbar Elizbarashvili

Doctor in Chemistry

David Zurabishvili

TBILISI

2016

ანოტაცია

ცნობილია, რომ ადამანტანის ფრაგმენტის შემცველი ორგანული ნივთიერებები მათი მაღალი ფარმაკოლოგიური აქტიურობის ფართო სპექტრის გამო ფართოდ გამოიყენებიან მედიცინაში. მათთვის დამახასიათებელია ანტივირუსული, ანტიმიკრობული, ციტოტოქსიკური, ფსიქონეირო-იმუნორეგულატორული და სხვა აქტიურობები. ისინი აძლიერებენ ორგანიზმის ენერგეტიკას, მნიშვნელოვნად აუმჯობესებენ პაციენტის ემოციურ და ფიზიკურ მდგომარეობას.

ადამანტანის რიგის ნაერთების ფართო სპექტრის აქტიურობები აიხსნება თვით ადამანტანის მოლეკულის სტრუქტურით. აღმასის მსგავსი მტკიცე ციკლური სტრუქტურა განაპირობებს მისი ნაწარმების უნიკალურ ფიზიკურ, ქიმიურ და ბიოლოგიურ თვისებებს. წყალში უხსნადი ადამანტანი, ცოცხალ უჯრედთან შეხებისას ხსნადი ხდება უჯრედის მემბრანის ლიპიდურ შრეში, რაც იწვევს უჯრედის მემბრანის გამტარობის უნარის გაზრდას. ადამანტანის ამ თვისებამ განაპირობა მეცნიერთა ინტერესი შეესწავლათ ადამანტანის წარმოებულების ფარმაკოლოგიური თვისებები, გამოიყენებინათ ადამანტანის რადიკალები სამკურნალო პრეპარატების უჯრედში შესაღწევად და ფარმაკოლოგიური აქტიურობის გასაძლიერებლად. აღსანიშნავია, რომ ადამანტანის რადიკალის არსებობა პრეპარატის მოლეკულაში ხშირ შემთხვევაში ზრდის მის აქტიურობას და ამცირებს ტოქსიკურობას, რაც აიხსნება ნაერთის სივრცითი აგებულების ცვლილებით, ჰიდროფობურობით და ლიპოფილურობით, ბიოლოგიურ მემბრანებში ტრანსპორტირების ხელსაყრელი პირობებით, პრეპარატის მოქმედების პროლონგირების ეფექტით, მაღალი იმუნოტროპულობით და სხვა.

ჩვენს მიერ კვლევის ობიექტად შერჩეული იქნა ადამანტანშემცველი ზოგიერთი ბენზიმიდაზოლის და დიპეპტიდების სინთეზი და კვლევა.

ადამანტანშემცველი ბენზიმიდაზოლების შერჩევის სტრატეგია ემყარება შემდეგ მოსაზრებას: საყოველთაოდ ცნობილია, რომ ბენზიმიდაზოლები ხასიათდებიან ბიოლოგიური აქტიურობის ფართო სპექტრით. მათ ბაზაზე შექმნილი პრეპარატები ფართოდ გამოიყენებიან მედიცინაში, ვეტერინარიაში და სოფლის მეურნეობაში. განსაკუთრებით მაღალეფექტურ პრეპარატებს მიეკუთვნებიან ბენზიმიდაზოლ-2-კარბამატები. მათი მაღალი ფარმაკოლოგიური ეფექტურობა აიხსნება კარბამატული ჯგუფის გავლენით. იგი ნაერთს ანიჭებს ლიპოფილობას, ფერმენტული ჰიდროლიზისადმი მდგრადობას და ხელს უწყობს პრეპარატის პროლონგირებულ მოქმედებას. ამასთანავე, ამ ჯგუფის რიგ პრეპარატს აღმოაჩნდა ტერატოგენული, ემბრიოტოქსიკური თვისებები და სხვა გვერდითი რეაქციები. ექსპერიმენტულად დადგენილია, რომ კარბამატული ჯგუფის ჩანაცვლებით ლიპოფილური, ჰიდროფობური და მემბრანოტროპული ადამანტანის ფარმაკოლოგიით შესაძლებელი იქნება აღნიშნული ნეგატიური ეფექტების ელიმინირება და ბიოლოგიური თვისებების გაუმჯობესება. აქედან გამომდინარე, პერსპექტიულია კვლევები განხორციელდეს ადამანტანშემცველი ბენზიმიდაზოლების ნაერთების სინთეზისა და მათი ბიოლოგიური აქტიურობის კვლევის მიმართულებით. ამ მიზნით ჩვენს მიერ სინთეზირებული იქნა 2-(1-ადამანტილ)ბენზიმიდაზოლის ახალი ნაწარმები და განხორციელდა მათი ზოგიერთი გარდაქმნა.

როგორც ცნობილია, პეპტიდები ბიოლოგიურად აქტური ნაერთებია, რომლებიც წარმოდგენილები არიან ყველა ცოცხალი ორგანიზმების უჯრედებში. ისინი მონაწილეობენ და არეგულირებენ მრავალ ბიოქიმიურ და ფიზიოლოგიურ პროცესებს. რის გამოც, პეპტიდების გამოყენება მედიცინაში გახდა ფართო ინტერესის საგანი. პეპტიდების ბაზაზე სინთეზირებული პრეპარატები ფართოდ გამოიყენებიან ნევროლოგიაში, ენდოკრინოლოგიასა და ჰემატოლოგიაში. პეპტიდების მიღების მრავალი სინთეზური მეთოდი ცნობილია, თუმცა საინტერესოა მულტიკომპონენტური რეაქციებით პეპტიდების სინთეზი. ჩვენს მიერ ადამანტანის ფრაგმენტის შემცველი პეპტიდების სინთეზი განხორციელდა უგის რეაქციით იზოციანიდების ბაზაზე, სადაც მორეაგირე კომპონენტებად ადამანტან-1-კარბონმჟავათან ერთად გამოიყენებული იქნა სხვადასხვა ამინები, ალდეჰიდები ან ადამანტანონი და ეთილ-, ადამანტილ- და ბენზენი იზიციანიდები. შესაბამისად მიღებულია ახალი დიპეპტიდები.

ABSTRACT

It should be noted that adamantane fragment containing organic compounds are widely used in the medicine in consideration of their unique pharmacological properties. Preparations of the adamantane series are characterized with antiviral, antibacterial, cytotoxic, psycho neuro immune regulatory and other effects. They strengthen energy of the human body and significantly improve emotional and physical conditions of patients.

The wide spectrum of pharmacological activities of adamantane line derivatives are conditioned by the structure of their molecules. The diamond-like firm cyclic structure determines their unique physical, chemical and biological properties. Insoluble in water and highly lipophilic adamantane can easily migrate to the inside of the lipid layer of the cell membrane, which leads to an increase of the conductive ability in the cell membrane. Because of that, adamantane had become an interesting compound for scientists to investigate its pharmacological characteristics, for use of adamantane radicals in medicines to access of cells and to enhance pharmacological activity. It should be noted that the presence of the adamantane radicals in a drug molecule in many cases increases its activity and reduces toxicity what can be explained by a change of the spatial organization of the preparation, its hydrophobicity or lipophilicity. Based on their unpolar nature, adamantane compounds can more easily be transported through biological membranes, resulting in a prolonged action of the drugs, higher immunotropy etc.

The strategy of selection of adamantane containing benzimidazoles for our study is based on the following assumption: it is well known that benzimidazoles are characterized with wide range of biological activities. Preparations created on their base are widely used in medicine, veterinary and agriculture. Benzimidazole-2-carbamates, such as Parabendazole, Oxybendazole, Albendazole, Mebendazole, Vermox, Flubendazole, Fenbendazole, Oxfendazole and others belong to the most effective preparations. Their pharmacological effectiveness can be explained by influence of the carbamate group, which imparts lipophilicity, resistance to the fermentative hydrolysis and maintains its prolonged action. On the other hand, a number of compounds of this group have revealed their teratogenic, embryotoxicity and other side effects. Believed that substitution of the carbamate group (-NHCOOR) by lipophilic, hydrophobic, membranotropic and immunotropic adamantane pharmacophore will be eliminated these negative effects and improve biological characteristics of the molecule. Thus, the research and synthesis of adamantane containing new benzimidazoles is perspective and actual. For this purpose, we synthesized the 2-(1-adamantyl)- benzimidazole's derivatives and implemented some of the new conversion.

As well known, peptides are biologically active substances which are presented in all living cells of the organisms. They participate and control a lot of biochemical and physiological processes. Over the last few years peptides, as therapeutical means, were broadly produced. Preparations synthesized on the basis of peptides are widely used in neurology, endocrinology and hematology. Although a lot of synthetic methods to obtain peptides are known, using of multicomponent reactions is a more interesting approach. By us were synthesized some adamantane fragment containing new dipeptides on the basis of isocyanides via Ugi reaction where adamantane-1-carboxylic acid, different aryl- and alkylamines, aldehydes and adamantane-2-one, ethyl-, adamantane- and benzene isocyanide were used as reacting components, accordingly were synthesized some new dipeptides.

მინდა მადლობა მოვახსენო ყველა იმ ადამიანს ვისგანაც დიდი მხარდაჭერის წყალობით მივალწიე წარმატებას.

უპირველეს ყოვლისა მინდა დიდი მადლობა მოვახსენო ბ-ნ შოთა სამსონიას, ბ-ნ დავით ზურაბიშვილს, ბ-ნ იოსებ ჩიკვაძეს, ქ-ნ მედეა ლომიძეს, ბ-ნ ივერი გოგოლაშვილს, ბ-ნ როინ ჭედიას, ქ-ნ ლია ბარამიძეს, ული კაცმაიერს, შოთ რუსთაველის ეროვნულ სამეცნიერო ფონდს, რომლის ფინანსური მხარდაჭერის წყალობით შესაძლებლობა მომეცა ამეთვისებინა პეპტიდების სინთეზი გერმანიაში.

დიდი მადლობა მინდა მოვახსენო სრულიად ორგანული ქიმიის კათედრას იმ თანადგომისთვის რასაც მათი მხრიდან ყოველდღე ვგრძნობდი.

ეს წლები იყო ჩემთვის შრომატევადი, მაგრამ ამავე დროს დიდი სიყვარულით სავსე, რადგან თქვენ ჩემს გვერდით იყავით!

სიმბოლოთა განმარტება

Ad	ადამანტანი
ϵ	შთანთქნის მოლური კოეფიციენტი
λ	ტალღის სიგრძე
δ	ქიმიური ძვრა
J	სპინ-სპინური ურთიერთქმედების მუდმივა
s	სინგლეტი
br. s	გაფართოებული სინგლეტი
d	დუბლეტი
dd	დუბლეტ-დუბლეტი
m	მულტიპლეტი
ვმნ	ველის მემილიონედი ნაწილი
ჰც	ჰერცი
დმსო	დიმეთილსულფოქსიდი
დმფა	დიმეთილფორმამიდი
ტეა- TEA	ტრიეთილამინი
იწ	ინფრაწითელი
უი	ულტრაიისფერი
^1H	^1H ატომის ბირთვულ-მაგნიტური რეზონანსი
^{13}C	^{13}C ატომის ბირთვულ-მაგნიტური რეზონანსი
pH	წყალბადის მაჩვენებელი (წყალბად-იონთა კონცენტრაციის შებრუნებული სიდიდის ათობითი ლოგარითმი)
Rf	განაწილების კოეფიციენტი (ქრომატოგრაფიაში)
P-3CR	პასერინის- 3 კომპონენტური რეაქცია
U-4CR	უგის ოთხკომპონენტური რეაქცია
პფმ	პოლიფოსფორმჟავა
პფმე	პოლიფოსფორმჟავას ეთერები

შინაარსი

შესავალი -----	6
თავი 1. ლიტერატურის მიმოხილვა-----	12
1.1 ადამანტანის აგებულება. მისი ნაწარმების გავრცელება ბუნებაში და გამოყენება ფარმაციაში -----	12
1.2 ბენზიმიდაზოლის ნაწარმების გამოყენება მედიცინაში----	18
1.3 ადამანტანშემცველი ბენზიმიდაზოლები და მათი მიღების მეთოდები -----	21
1.4 ადამანტანშემცველი პეპტიდები-----	37
1.5 უგის რეაქციის როლი პეპტიდების სინთეზში-----	47
1.5.1 პასერინის და უგის რეაქცია-----	47
თავი 2 ექსპერიმენტული მონაცემების განსჯა-----	50
2.1 2-(1-ადამანტილ)-1H-ბენზიმიდაზოლი-----	50
2.1.1. 2-(1-ადამანტილ)-1H-ბენზიმიდაზოლში ელექტროფი- ლური ჩანაცვლების რეაქციები-----	53
2.1.1.1. ნიტრირების რეაქცია-----	53
2.1.1.2. N-ალკილირების და N-აცილირების რეაქციები-----	55
2.1.2. 2-(1-ადამანტილ)-1H-ბენზიმიდაზოლის გვერდით ჯაჭვში მიმდინარე რეაქციები-----	57
2.1.2.1. 2-(1-ადამანტილ)-1H-ბენზიმიდაზოლ-5(6)ამინის იმინო- ნაწარმების სინთეზი-----	57
2.1.2.2. 2-(1-ადამანტილ)-1H-ბენზიმიდაზოლ-5(6)ამინის (VI) აცილნაწარმების სინთეზი-----	58
2.1.2.3. სინთეზირებული ნაერთების I-XIX სპექტრული ანალიზი-	59
2.1.3 ზოგიერთი N-ალკილირებული 2-(1-ადამანტილ)ბენზი- მიდაზოლის სინთეზი-----	69
2.1.3.1. ადამანტანის ფრაგმენტის შემცველი ზოგიერთი ამიდური ბმის შემცველი აზომეთინების სინთეზი-----	69
2.1.3.2. N-(1-ადამანტილ)კარბონილ-N'-ბენზილიდენ-ო-ფენილენ- დიამინების ციკლიზაციის რეაქციების შესწავლა-----	70
2.1.3.3. N-(1-ადამანტილ)კარბონილ-N'-ბენზილიდენ-ო-ფენი- ლენდიამინების (XXII, XXIII, XXVII, XXVIII) აღდგენა და ციკლიზაცია -----	72
2.1.3.4. სინთეზირებული ნაერთების XXI-XXXIX სპექტრული ანალიზი-----	74
2.2 ადამანტანის ფრაგმენტის შემცველი დიპეპტიდები-----	83
2.2.1. ადამანტილშემცველი დიპეპტიდების სინთეზი უგის	

	რეაქციით იზოციანიდების ბაზაზე-----	84
2.2.2	სინთეზირებული ნაერთების XLV-LVII სპექტრული ანალიზი-----	87
თავი 3	ექსპერიმენტული ნაწილი-----	95
3.1.	ადამანტანის ფრაგმენტის შემცველი ბენზიმიდაზოლები	95
3.2.	ადამანტანის ფრაგმენტის შემცველი დიპეპტიდები----	108
თავი 4	დასკვნები-----	114
თავი 5	ლიტერატურა-----	116

შესავალი

მეოცე საუკუნის სამოციანი წლებიდან ადამანტანის ნაერთებმა უნიკალური ფარმაცოლოგიური თვისებების ფართო სპექტრის გამო მეცნიერთა დიდი ყურადღება მიიქცია. 1960-67 წლებში ამანტადინის აღმოჩენამ [1-3], როგორც ანტივირუსულმა და ანტიპარკინსონული თვისების მქონე პრეპარატმა, საფუძველი ჩაუყარა ადამანტანის შემცველი ნაერთების სინთეზს, მათი ბიოლოგიური აქტიურობების შესწავლას, ადამანტანის ნაწარმების სწრაფ დამკვიდრებას სამედიცინო ქიმიამ და ეფექტურ გამოყენებას ფარმაციაში. ადამანტანის ბაზაზე სინთეზირებული იქნა მრავალი ბიოლოგიურად აქტიური ნაერთი, რომელთა შორის არიან პრეპარატები ანტივირუსული (მათ შორის გრიპის A, ჰერპესის, C-ჰეპატიტის, მალარიის საწინააღმდეგო), ანტიბაქტერიული, ფუნგიციდური, ანთების საწინააღმდეგო, 11 β -HSD1 (11 β -hydroxysteroid dehydrogenase) ინჰიბიტორები, პარკინსონის და კიბოს საწინააღმდეგო სამკურნალო საშუალებები. აქედან გამომდინარე, ადამანტანის წარმოებულებმა გამოყენება ჰპოვეს ვირუსული თუ ბაქტერიული დაავადებების სამკურნალოდ, როგორც ეფექტურმა სამკურნალო თუ პროფილაქტიკურმა საშუალებებმა. ცნობილი მიმოხილვითი შრომები უშუალოდ ეძღვნება ბიოლოგიურად აქტიური ადამანტანის ფრაგმენტის შემცველი ნაერთების სინთეზსა და კვლევას [4-14].

მაღალი ლიპოფილურობის და მემბრანოტროპულობის გამო ადამანტანის ფრაგმენტის ჩართვა სხვადასხვა ნაერთებში იძლევა მათი ლიპოფილურობის და უჯრედულ მემბრანაში გამტარიანობის უნარის ზრდას, რაც თავის მხრივ განაპირობებს ნაერთის ბიოლოგიური აქტიურობის ზრდას. ექსპერიმენტულად დადგენილია, რომ პრეპარატის მოლეკულაში ადამანტანის რადიკალის შეყვანა ხშირ შემთხვევაში ზრდის მის ფარმაცოლოგიურ თვისებებს, ამცირებს ნაერთის ტოქსიკურობას და ამავე დროს ანიჭებს მას პროლონგირებული მოქმედების უნარს [10-14].

ადამანტანის ნაწარმების ამ თვისებებმა განაპირობა მეცნიერთა დიდი ინტერესი და ქიმიკოსთა წინაშე დაისახა ამოცანა სინთეზურად მიეღოთ ადამანტანის ფრაგმენტის შემცველი ნაერთები და შეესწავლათ მათი ფარმაცოლოგიური თვისებები.

ამ მიზნით ჩვენს მიერ კვლევის ობიექტად შერჩეული იქნა ადამანტანშემცველი ზოგიერთი ახალი ბენზიმიდაზოლის და დიჰეპტიდების სინთეზი და კვლევა.

საყოველთაოდ ცნობილია, რომ ბენზიმიდაზოლები ხასიათდებიან ბიოლოგიური აქტიურობის ფართო სპექტრით [15-19]. მათ ბაზაზე შექმნილი პრეპარატები ფართოდ გამოიყენებიან მედიცინაში, ვეტერინარიაში და სოფლის მეურნეობაში.

ბენზიმიდაზოლი არის ბენზოლისა და იმიდაზოლის ბირთვის შემცველი ნაერთი, რომელიც მნიშვნელოვან როლს თამაშობს მედიცინაში, როგორც ფუნგიციდური, ანტიმიკრობული, ანტიჰელმინთური, ანტივირუსული, ტოპოიზომერაზას ინჰიბიტორები და კიბოს საწინააღმდეგო პრეპარატები. ანტიჰელმინთური პრეპარატების ეფექტურობა აიხსნება კარბამატული ჯგუფების არსებობით მოლეკულაში, რომელიც ნაერთს ანიჭებს ლიპოფილურობას, ფერმენტული ჰიდროლიზისადმი მდგრადობას და პროლონგირებული მოქმედების უნარს. მეორეს მხრივ, ამ ჯგუფის ზოგიერთ პრეპარატს გააჩნიათ ტერატოგენული, ემბრიოტოქსიკური და სხვა გვერდითი მოვლენები [16]. კარბამატული ჯგუფის (-NHCOOR) ჩანაცვლებით ლიპოფილური, ჰიდროფობური და მემბრანოტროპული ადამანტანის ფარმაცოლოგიით შესაძლებელი იქნება აღნიშნული

ნეგატიური ეფექტების ელიმინირება და ბიოლოგიური თვისებების გაუმჯობესება. აქედან გამომდინარე, პერსპექტიულია კვლევები განხორციელდეს ადამანტანშემცველი ბენზიმინდაზოლების ნაერთების სინთეზისა და მათი ფიზიოლოგიური და ბიოლოგიური აქტიურობის კვლევის მიმართულებით.

როგორც ცნობილია, პეპტიდები წარმოადგენენ ბიოლოგიურად აქტიურ ნივთიერებებს. ისინი შედიან ჰორმონების, ფერმენტების, ანტიბიოტიკების, ტოქსინების, რეცეპტორების, ქსოვილების და ა. შ. შედგენილობაში და მონაწილეობენ და არეგულირებენ მრავალ ბიოქიმიურ და ფიზიოლოგიურ პროცესს.

ზემოთ აღნიშნულიდან გამომდინარე, პეპტიდების გამოყენება სამკურნალწამლო პრეპარატების შექმნასა და ძიებაში უკანასკნელ წლებში მეცნიერთა ფართო ინტერესის საგანი გახდა. დღეისთვის ბიოლოგიურად აქტიური პეპტიდების სინთეზის შესწავლა და სინთეზის მეთოდების დამუშავება ქიმიკოსთა მნიშვნელოვან ამოცანას წარმოადგენს.

პეპტიდები, როგორც თერაპევტული საშუალებები, თანამედროვე ფარმაციულ ინდუსტრიაში ფართოდ იწარმოებიან და მათ ბაზაზე სინთეზირებული ნაერთები ეფექტურად გამოიყენებიან ნევროლოგიაში, ენდოკრინოლოგიაში და ჰემატოლოგიაში [20].

ერთის მხრივ პეპტიდების საინტერესო თვისებები და მეორეს მხრივ, ადამანტანის შემცველი ნაერთების მაღალი ბიოლოგიური აქტიურობა გახდა მიზეზი კვლევის ობიექტად შეგვეჩია ზოგიერთი ადამანტანის ბირთვის შემცველი ახალი დიპეპტიდების სინთეზი უგის რეაქციით, რომელიც წარმოადგენს იზოციანიდების ბაზაზე მულტიკომპონენტური რეაქციის (IMCR) გზით მიმდინარე სინთეზს, სადაც მორეაგირე კომპონენტებად იზოციანიდთან ერთად გამოიყენება კარბონმჟავები, ამინები და ოქსონაერთები.

ცნობილია პეპტიდების სინთეზის მრავალი მეთოდი, მაგრამ იზოციანიდების ბაზაზე განხორციელებული მულტიკომპონენტური რეაქციები, რომელიც უგის რეაქციების სახელწოდებითაა ცნობილი სინთეზის განხორციელების თვალსაზრისით, უფრო საინტერესოა [21, 22]. მულტიკომპონენტური რეაქცია (MCR) თამაშობს მნიშვნელოვან როლს თანამედროვე სინთეზურ ქიმიაში და წარმოადგენს საინტერესო ალტერნატივას მრავალსაფეხურიან სინთეზში.

წინამდებარე ლიტერატურული მიმოხილვის საგანს წარმოადგენს ადამანტანშემცველი ბენზიმინდაზოლების და დიპეპტიდების მიღების მეთოდებისა და ქიმიური თვისებების კვლევა და შესწავლა.

კვლევის ძირითადი ამოცანები:

- ელექტრონოდონორული ადამანტანის რადიკალის გავლენის შესწავლა ნაერთების რეაქციის უნარიანობაზე და მათ სპეციფიკურ ბიოლოგიურ აქტიურობაზე;
- 2-(1-ადამანტილ)-(1H)-ბენზიმინდაზოლის სინთეზი და სინთეზის მეთოდის სრულყოფა; მისი ნიტრირების და აღდგენის რეაქციების შესწავლა;
- 2-(1-ადამანტილ)-(1H)-ბენზიმინდაზოლის N-ალკილირებისა და აცილირების

- რეაქციების შესწავლა;
- 2-(1-ადამანტილ)-1H-ბენზიმიდაზოლ-5(6)-ამინის იმინონაწარმების სინთეზი;
 - 2-(1-ადამანტილ)-1H-ბენზიმიდაზოლ-5(6)-ამინის აცილნაწარმების სინთეზი;
 - N-(1-ადამანტილ)კარბონილ-N'-ბენზილიდენ-ო-ფენილენდიამინების სინთეზი და მათი ზოგიერთი გარდაქმნა;
 - ადამანტანის ფრაგმენტის შემცველი ზოგიერთი დიპეპტიდის სინთეზი უგის რეაქციით;
 - სინთეზირებული ნაერთების ქიმიურ სტრუქტურასა და ბიოლოგიურ აქტიურობას შორის ურთიერთკავშირის შესწავლა-შეფასება;

თემის აქტუალობა

სადისერტაციო თემა ეხება ბიოლოგიურად აქტიური ადამანტანის ფრაგმენტის შემცველი ბენზიმიდაზოლებისა და დიპეპტიდების სინთეზს. როგორც ცნობილია, დღეისთვის ვირუსული და ინფექციური დაავადებების ზრდა წარმოადგენს ერთ-ერთ ყველაზე აქტუალურ პრობლემას მთელ მსოფლიოში. მათ მიერ გამოწვეული დაავადებები დიდ საშიშროებას უქმნის საზოგადოებას. რის გამოც, ახალი თაობის სამკურნალო პრეპარატების ძიება და შექმნა დღევანდელი ფარმაციისა და თერაპიის ერთ-ერთ ძირითად ამოცანას წარმოადგენს.

ცნობილია, რომ ადამანტანის ფრაგმენტის შემცველი პრეპარატები ფართოდ გამოიყენებიან მედიცინაში. ისინი ხასიათდებიან ერთდროულად ანტივირუსული, ანტიმიკრობული, ციტოტოქსიკური, ფსიქონეიროიმუნორეგულატორული და სხვა აქტიურობებით, აძლიერებენ ორგანიზმის ენერგეტიკას, მნიშვნელოვნად აუმჯობესებენ პაციენტის ემოციურ და ფიზიკურ მდგომარეობას. ადამანტანშემცველი პრეპარატების პროფილაქტიკური და სამკურნალო ეფექტურობა აიხსნება თვით ადამანტანის უნიკალური აღნაგობითა და ბიოლოგიური თვისებებით და წარმოადგენს ფართო სპექტრის თერაპიული აქტიურობის საფუძველს.

ექსპერიმენტულად დადგენილია, რომ ადამანტანის ფრაგმენტის შეყვანა პრეპარატის მოლეკულაში, ცვლის ან ნაწილობრივ აძლიერებს პრეპარატის ბიოლოგიურ აქტიურობას, ხშირ შემთხვევაში ამცირებს ტოქსიკურობას, რაც აიხსნება ნაერთის სივრცითი აგებულების ცვლილებით, ჰიდროფობურობით და ლიპოფილურობით, ბიოლოგიურ მემბრანებში ტრანსპორტირების ხელსაყრელი პირობებით, პრეპარატის მოქმედების პროლონგირების ეფექტით, მაღალი იმუნოტროპულობით და სხვა [1-13].

სამკურნალო ნაერთების რიცხვში დიდი პრაქტიკული გამოყენება ჰპოვეს ჰეტეროციკლურმა ნაერთებმა, ამასთან დღითი დღე იზრდება იმ ჰეტეროციკლური ნაერთების რიცხვი, რომლებიც ფართოდ გამოიყენებიან როგორც სამკურნალო პრეპარატები, კოსმეტიკური საშუალებები, პესტიციდები, საღებავები და სხვა. უნდა აღინიშნოს, რომ ჰეტეროციკლური ნაერთებიდან სამედიცინო პრაქტიკაში გამოყენების თვალსაზრისით განსაკუთრებული პოპულარობით სარგებლობენ ბენზიმიდაზოლები.

ბენზიმინდაზოლს და მის ნაწარმებს განსაკუთრებული ყურადღება დაეთმო მას შემდეგ რაც მისი სტრუქტურა დაფიქსირდა B₁₂ ვიტამინში და ნატურალურ ნუკლეოტიდებში, რომელიც ცოცხალ უჯრედებში წარმოადგენს ინტერაქტულ ჯგუფს ბიოპოლიმერიზაციისთვის. ცნობილია, რომ ბენზიმინდაზოლები და მათ ბაზაზე შექმნილი ნაერთები ხასიათდებიან ბიოლოგიური აქტიურობის ფართო სპექტრით. ისინი ხასიათდებიან ანტიჰელმინთური, ფუნგიციდური, ანტიალერგიული, ანტიმიკრობული, ანტივირუსული, კიბოს საწინააღმდეგო და სხვა თვისებებით.

ჩვენი ჯგუფის მიერ (ივ. ჯავახიშვილის სახელობის თბილისის სახელმწიფო უნივერსიტეტის (თსუ), ზუსტ და საბუნებისმეტყველო მეცნიერებათა ფაკულტეტის, ორგანული ქიმიის სამეცნიერო კვლევითი ინსტიტუტის ალიციკლურ ნაერთთა ქიმიის განყოფილებაში, ქიმიის აკადემიური დოქტორის დავით ზურაბიშვილის ხელმძღვანელობით) დასინთეზებული ადამანტანის რიგის ნაერთების ბიოლოგიურ აქტიურობაზე შესწავლის მონაცემები, აგრეთვე ვირტუალური სკრინინგით (ინტერნეტ-სისტემის პროგრამით: [www. Pharmaexpert /passonline](http://www.Pharmaexpert/passonline) მიღებულია შედეგები, რომლის მიხედვით ადამანტანშემცველ ბენზიმინდაზოლებს ექსპერიმენტში მოსალოდნელია, მაღალი ალბათობით, აღმოაჩნდეთ შემდეგი აქტიურობები: (Pa=0.70-0.92) Antiviral (Influenza, Picornavirus, Adenovirus); Anthelmintic; Antineoplastic (brain cancer); Antiparkinsonian; Cytostatic; Nootropic; Neurotrophic factor enhancer; Nerve growth factor agonist; Glutamate release inhibitor; Urologic disorders treatment, antibacterial, radio protector და სხვა. ასევე ადამანტანშემცველი ნაერთების გარკვეული ჯგუფი შესწავლილი იქნა აშშ ინფექციურ სნეულებათა სამედიცინო კვლევით ინსტიტუტში (USAMRIID). სკრინინგის შედეგად გამოვლენილია ნაერთები, რომლებიც ახდენენ საშიში ვირუსული და მიკრობული ინფექციების ინჰიბირებას.

ზემოაღნიშნულიდან გამომდინარე, ადამანტანის ფრაგმენტის შემცველი ბენზიმინდაზოლების ახალი წარმოებულების სინთეზი და თანამედროვე მოთხოვნების შესაბამისი, სამკურნალო-პროფილაქტიკური პრეპარატების შექმნა პერსპექტიული და აქტუალურია.

პეპტიდები თავიანთი მრავალფუნქციური ფიზიოლოგიური თვისებების გამო საინტერესოა აღმოჩნდნენ ფარმაცევტული ინდუსტრიისათვის, რის გამოც დღეისთვის ფართო მასშტაბით მიმდინარეობს კვლევები პეპტიდების სინთეზსა და მათი ბიოლოგიური აქტიურობის შესწავლის მიმართულებით.

უკანასკნელ წლებში დიდი ყურადღება დაეთმო ადამანტანშემცველი პეპტიდების სინთეზებს და მათი ბიოლოგიური აქტიურობების შესწავლას [3]. ბიოლოგიური აქტიურობის გაზრდის მიზნით რიგ შემთხვევებში მეცნიერების მიერ ჩატარებულია ზოგიერთი პეპტიდის (ჰორმონების ან ჰორმონრეცეპტორების), ან პეპტიდპრეპარატის მოდიფიცირება ადამანტანის ბირთვით. კვლევების შედეგად დადგენილია მათი გაუმჯობესებული ეფექტები [3].

ზემოხსენებულიდან გამომდინარე, მიზნად იქნა დასახული განგვეხორციელებინა ახალი ადამანტანშემცველი ზოგიერთი ბენზიმინდაზოლისა და დიპეპტიდის სინთეზი და კვლევა.

ნაშრომის ძირითადი შედეგები და მეცნიერული სიახლე

ჩვენს მიერ შესწავლილი და დადგენილი იქნა 2-(1-ადამანტილ)-1H-ბენზიმიდაზოლის მიღების გაუმჯობესებული გზა, კერძოდ ო-ფენილენდიამინების და ადამანტან-1-კარბონმჟავას უშუალო ურთიერთქმედებით ფოსფორ(V)-ის ტრიქლოროქსიდის არეში ერთ საათიანი ცხელებით, საიდანაც ძალიან მოკლე დროში და მაღალი გამოსავლიანობით ხდება სასურველი პროდუქტის მიღება. განხორციელებული იქნა 2-(1-ადამანტილ)-1H-ბენზიმიდაზოლის ზოგიერთი წარმოებულის მიღება, კერძოდ, ჩატარდა 2-(1-ადამანტილ)-1H-ბენზიმიდაზოლის ნიტრირება და მიღებული მონონიტრო პროდუქტის აღდგენა რენეს ნიკელის კატალიზატორის თანაობისას სხვადასხვა გზით. მიღებული 2-(1-ადამანტილ)-1H-ბენზიმიდაზოლ-5(6)-ამინის კონდენსაციით არომატულ აღდგენებთან და კარბონმჟავათა ანჰიდრიდებთან, ან ქლორანჰიდრიდებთან მიღებული იქნა შესაბამისი შიფის ფუძეები და ამიდები.

N-ალკილირებული ბენზიმიდაზოლების მიღების მიზნით განხორციელებული იქნა 2-(1-ადამანტილ)-1H-ბენზიმიდაზოლის უშუალო ალკილირება სხვადასხვა გზით. დადგენილი იქნა, რომ 2-(1-ადამანტილ)-1H-ბენზიმიდაზოლის უშუალო N-ალკილირება გაძნელებულია ბენზიმიდაზოლის ბირთვში 2 მდგომარეობაში არსებული ადამანტანის ბირთვის სივრცითი ფაქტორის გამო.

სინთეზირებული და დახასიათებული იქნა ლიტერატურაში უცნობი ადამანტანის ფრაგმენტის შემცველი ამიდური და აზომეთილენური ბმის შემცველი ნაერთები და მათი გარდაქმნის პროდუქტები, კერძოდ, ადამანტანის ფრაგმენტის შემცველი ამიდური და აზომეთილენური ბმის შემცველი ნაერთების უშუალო ციკლიზაციით სხვადასხვა პირობებში, მჟავე აგენტების ზემოქმედებით, ან აღდგენა-ციკლიზაციით განხორციელებული იქნა ზოგიერთი N-ალკილირებული ბენზიმიდაზოლის მიღება.

სინთეზირებული იქნა მულტიკომპონენტური უგის რეაქციით ადამანტანის ფრაგმენტის შემცველი ზოგიერთი დიჰეპტიდი, რომელთა სინთეზშიც მორეაგირე კომპონენტებად გამოყენებული იქნა ადამანტან-1-კარბონმჟავა, ამინები, ოქსონაერთები და იზონიტრილი. შედეგად მიღებული იქნა ლიტერატურაში უცნობი ახალი ნაერთები.

ბიოლოგიური აქტიურობის შესწავლის მიზნით აშშ კიბოს დიაგნოსტიკისა და მკურნალობის ნაციონალურ ინსტიტუტის (NCI) ბაზაში დარეგისტრირდა ჩვენს მიერ სინთეზირებული რამდენიმე ნაერთი. იგეგმება მათი აქტიურობების შესწავლა სხვადასხვა კიბოს უჯრედების მიმართ.

აშშ არმიის ინფექციურ სნეულებათა სამედიცინო-კვლევით ინსტიტუტში (USAMRIID) რამდენიმე ნაერთის ტესტირების შედეგად გამოვლენილი იქნა ნაერთები, ანტიმიკრობული (MIC=0.6μ M-20μM), ანტივირუსული აქტიურობით და გამოვლენილია ნაერთები, რომლებიც ერთდროულად აქტიურებია 5-6 ვირუსული და 4-5 ბაქტერიული შტამების მიმართ.

სამუშაოს პრაქტიკული მნიშვნელობა:

სინთეზირებულია ადამანტანის ბირთვის შემცველი იმინები, ამინები, ბენზიმიდაზოლები და დიჰეპტიდები, რომლებიც წარმოადგენენ საინტერესო ნაერთებს ბიო-

ლოგიური აქტიურობის შესწავლის თვალსაზრისით, რასაც ადასტურებს აშშ არმიის ინფექციურ სნეულებათა სამედიცინო-კვლევით ინსტიტუტში (USAMRIID) განხორციელებული ტესტირების შედეგები სხვადასხვა ბაქტერიებისა და ვირუსების მიმართ, ასევე აშშ კიბოს დიაგნოსტიკისა და მკურნალობის ნაციონალურ ინსტიტუტის (NCI) მიერ სხვადასხვა კიბოს უჯრედების მიმართ აქტიურობების შესწავლისთვის მათ მიერ შერჩეული და დარეგისტრირებულია ჩვენს მიერ სინთეზირებული რამდენიმე ნაერთი.

ნაერთის სტრუქტურასა და ბიოაქტიურობას შორის ურთიერთკავშირის ანალიზით გამოიკვეთა არატოქსიკური სტრუქტურები, რომელთა დამატებითი ტესტირება და გამოცდების ჩატარება არის პერსპექტიული სხვადასხვა საშიში ბიოაგენტების საწინააღმდეგო ახალი საშუალებების შექმნის მიზნით, რაც მნიშვნელოვანია ბიოუსაფრთხოების დაცვის თვალსაზრისითაც.

პუბლიკაციები:

დისერტაციის მასალები გამოქვეყნებულია 18 პუბლიკაციის სახით, მათ შორის 3 სამეცნიერო სტატია, აქედან 1 იმპაქტ ფაქტორის მქონე ჟურნალში, 2 რეფერირებად და რეცენზირებულ ჟურნალში, 12 საერთაშორისო და 3 რესპუბლიკური კონფერენციის თეზისების სახით.

ნაშრომის მოცულობა და სტრუქტურა:

სადისერტაციო ნაშრომი მოიცავს 123 გვერდს. შედგება შემდეგი ძირითადი თავებისაგან: შესავალი, ლიტერატურის მიმოხილვა, ექსპერიმენტული მონაცემების განსჯა, ექსპერიმენტული ნაწილი, დასკვნები, ციტირებული ლიტერატურის ნუსხა 143, დანართი, ცხრილი 3, სქემა 14.

ადამანტანის ფრაგმენტის შემცველი ბენზიმინდაზოლების სინთეზი ხორციელდება ივ. ჯავახიშვილის სახელობის თბილისის სახელმწიფო უნივერსიტეტის, ზუსტ და საბუნებისმეტყველო მეცნიერებათა ფაკულტეტის, ორგანული ქიმიის სამეცნიერო კვლევითი ინსტიტუტის, ალიციკლურ ნაერთთა ქიმიის განყოფილებაში, ხოლო პეპტიდების სინთეზი განხორციელებული იქნა ზაარლანდის უნივერსიტეტის, ორგანული ქიმიის ინსტიტუტში (გერმანია), შოთა რუსთაველის ეროვნული სამეცნიერო ფონდის ფინანსური მხარდაჭერით.

ნაერთების ნუმერაცია თავებში:

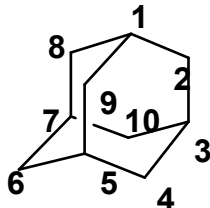
„ექსპერიმენტულ ნაწილში“ შეესაბამება „ექსპერიმენტული მონაცემების განსჯის“ ნუმერაციას; სქემების და ცხრილების ნუმერაცია ერთიანია. სპექტრული მონაცემები ცხრილის სახით იხილეთ დანართში. ლიტერატურის მიმოხილვაში ნივთიერებები აღნიშნულია არაბული ციფრებით, ხოლო განსჯაში და ექსპერიმენტულ ნაწილში რომაული ციფრებით

თავი 1

1. ლიტერატურის მიმოხილვა

1.1 ადამანტანის აგებულება. მისი ნაწარმების გავრცელება ბუნებაში და გამოყენება ფარმაციაში

ადამანტანი უფერო, კრისტალური, ქაფურის მაგვარი სუნის მქონე ალმასის სტრუქტურის მსგავსი კარბოციკლური ნახშირწყალბადია. იგი წარმოადგენს სავარძლის კონფიგურაციის მქონე ერთმანეთში შერწყმულ ტრიციკლოპენსანს, ემპირიული ფორმულით $C_{10}H_{16}$, რომელშიც ნახშირბადატომების განლაგების სტრუქტურა ალმასში ნახშირბადატომების განლაგების სტრუქტურის მსგავსია და წარმოადგენს ყოველგვარ დამაბულობას მოკლებულ სისტემას [3,6]. ადამანტანი ყველაზე მდგრადი სისტემაა, ვიდრე ყველა მისი სხვა იზომერი $C_{10}H_{16}$ ფორმულით.

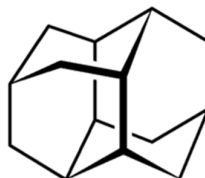


ადამანტანი მაღალი ლიპოფილურობის მქონე, წყალში უხნადი ნივთიერებაა. იგი ადვილად ხსნადია ყველა ორგანულ გამხსნელში, სუბლიმირდება 209-212 °C, კრისტალდება -30° C და ლღვება შელღობილ მინაში 268 °C.

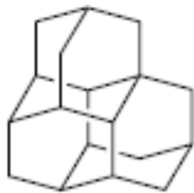
პირველად ადამანტანი და მისი დი-, ტრი-, ტეტრა- და პენტანაწარმი, რომლებიც ცნობილია დიამანტანის, ტრიამანტანის, ტეტრამანტანის და პენტამანტანის სახელწოდებით გამოყოფილი იქნა 1933 წელს ნავთობის ფრაქციიდან [3].



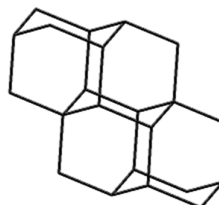
ადამანტანი



დიამანტანი

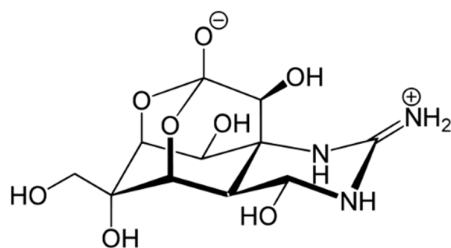


ტრიამანტანი



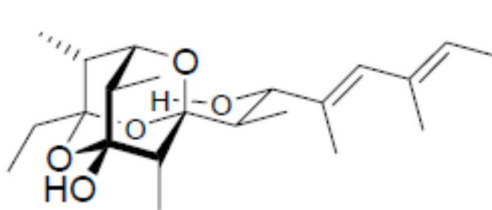
ტეტრამანტანი

ოდნავ მოგვიანებით, ადამანტანის შემცველი ნაერთების აღმოჩენა შესაძლებელი გახდა ზოგიერთ წყლის ბინადარ ორგანიზმებში და ხმელეთზე გავრცელებულ სამკურნალო ეფექტის მქონე მცენარეში. მაგ, **ტეტრადოქსინი** აღმოჩენილი იქნა ზოგიერთ ზღვის ცხოველში, კონკრეტულად ზღვის ან მტკნარი წყლის ბინადარ თევზში, რომელიც puffer fish (*Tora fugu*) სახელწოდებითაა ცნობილი [3].

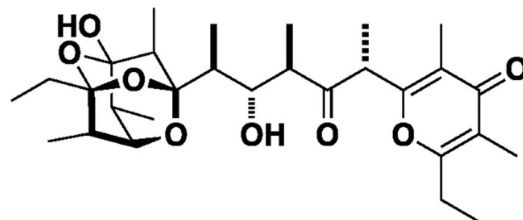


ტეტრადოქსინი

მისი უნიკალური სტრუქტურა შეიცავს მრავალ ჰიდროქსილის ჯგუფს. ადამანტანის ფრაგმენტის შემცველ ბუნებრივ ნაერთს- **მომამგატინს** შეიცავს მოლუსკი „*Siphonaria normalis*“, [3], ხოლო **კალოუნდრინს B**-ს შეიცავს მოლუსკი „*Siphonaria zelandica*“.

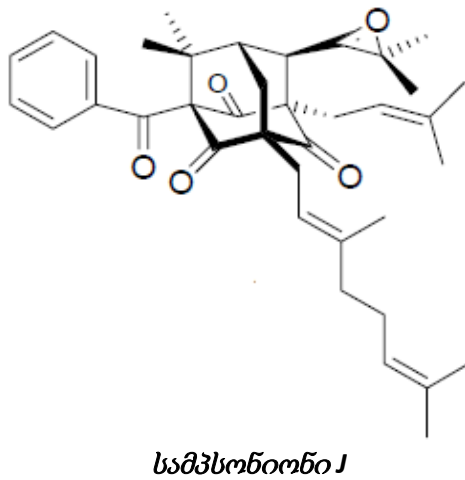
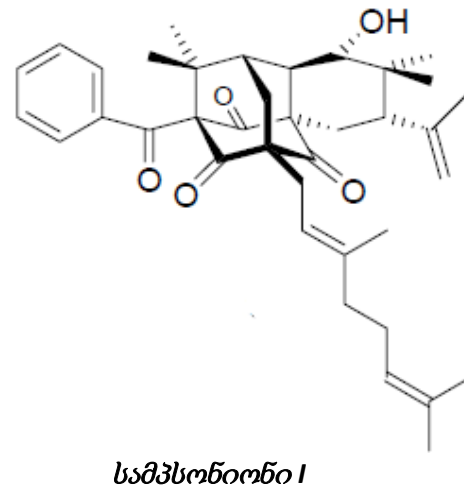
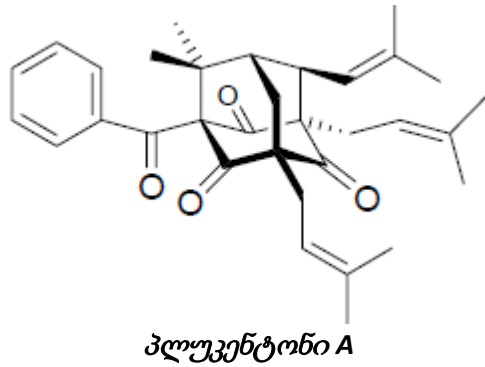


მომამგატინი



კალოუნდრინი B

ჩინური ტრადიციული მედიცინის ერთ-ერთი ყველაზე ფართოდ ცნობილი სამკურნალო თვისებების მქონე მცენარე, რომლის სახელწოდება არის „*Hypericum sampsonii*“, გამოიყენება მრავალმხრივი დანიშნულებით სხვადასხვა საშიში დაავადებების წინააღმდეგ სამკურნალოდ, მაგ., გველის ნაკბენზე, სიმსივნის სამკურნალოდ, ასევე სხვადასხვა სახის გამონაყარზე, ეფექტურ საშუალებას წარმოადგენს წელის ტკივილისათვის და დიარეის სამკურნალოდ. მეცნიერთა გარკვეული ჯგუფი ახორციელებდა ამ მცენარეში სამკურნალო თვისების მქონე ნაერთების გამოკვლევას. დადგენილი იქნა, რომ მათი მაღალი ფარმაკოლოგიური ეფექტურობა განპირობებული იყო დიდი რაოდენობით ჰომოდამანტანის ნაწარმების არსებობით. ეს ნაერთები იყო პლუკენტონი **A**, სამპსონიონი **I** და სამპსონიონი **J**. კვლევების შედეგად დადგინდა, რომ ამ სამი ნაერთიდან სამპსონიონი **J** გამოამჟღავნა განსაკუთრებით მაღალი ციტოტოქსიკური ეფექტი კიბოს **P388** უჯრედების მიმართ [3].



ადამანტანის და მისი იზომერების ბუნებრივ წყაროდ მიჩნეულია ნავთობი. საიდანაც მისი და მისი ზოგიერთი იზომერის გამოყოფა განხორციელდა 1933 წელს.

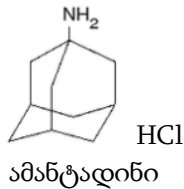
პირველად სინთეზური გზით ადამანტანის მიღება განხორციელებული იქნა 1940-იან წლებში [3, 23]. ხოლო 1960-67 წლებში ამანტადინის აღმოჩენამ, როგორც ანტივირუსულმა და ანტიპარკინსონული თვისების მქონე ეფექტურმა პრეპარატმა, საფუძველი ჩაუყარა ადამანტანის შემცველი ნაერთების სინთეზს, მათი ბიოლოგიური აქტიურობის შესწავლას, ადამანტანის ნაწარმების სწრაფ დამკვიდრებას სამედიცინო ქიმიკაში და ეფექტურ გამოყენებას ფარმაციაში.

კვლევების შედეგად დადგინდა, რომ ადამანტანშემცველი ნაერთები ხასიათდებიან მაღალი მემბრანოტროპული და იმუნოტროპული თვისებებით, სპეციფიკური აქტიურობის გაძლიერებული ეფექტით, რაც განპირობებულია ადამანტანის რადიკალის ლიპოფილურობით, იმუნოტროპულობით და ფარმაკოლოგიური მოქმედების ფართო სპექტრით [10-14].

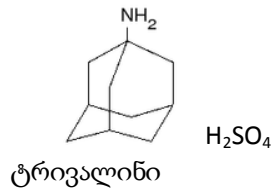
დღეისთვის ადამანტანის ბაზაზე სინთეზირებული იქნა მრავალი ბიოლოგიურად აქტიური ნაერთი, რომელთა შორის არიან პრეპარატები ანტივირუსული (მათ შორის გრიპის A, ჰერპესის SIMPLEX, C-ჰეპატიტის და HIV, მალარიის საწინააღმდეგო) ანტიბაქტერიული, ფუნგიციდური, ანთების საწინააღმდეგო, 11 β -HSD1 ინჰიბიტორები, პარ-

კინსონის და კიბოს საწინააღმდეგო და ალცჰეიმერის დაავადებების სამკურნალო საშუალებები. აქედან გამომდინარე, ადამანტანის წარმოებულებმა გამოყენება ჰპოვეს ვირუსული თუ ბაქტერიული დაავადებების სამკურნალოდ, როგორც ეფექტურმა სამკურნალო თუ პროფილაქტიკურმა საშუალებებმა. ცნობილია შრომები, რომელიც უშუალოდ ეძღვნება ბიოლოგიურად აქტიური ადამანტანის ფრაგმენტის შემცველი ნაერთების სინთეზსა და კვლევას [3-8, 10-14, 23-25].

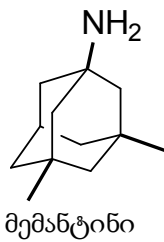
ადამანტანის შემცველი ცნობილი სამკურნალო საშუალებები მოცემულია ქვემოთ:



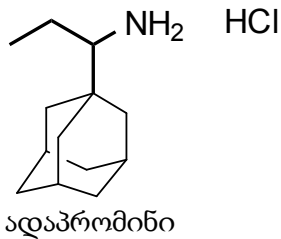
ანტივირუსული
საშუალება



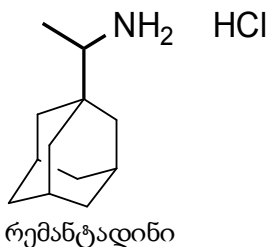
პარკინსონის
საწინააღმდეგო საშუალება



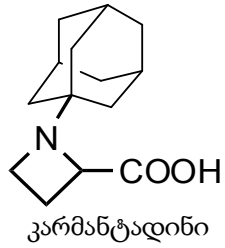
პარკინსონის და თავის
ტვინის დეგენერაციული
დაავადების სამკურნალო
საშუალება



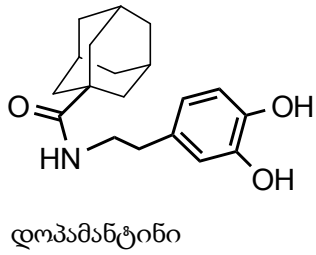
პარკინსონის
საწინააღმდეგო,
ანტიდეპრესიული,
ანტივირუსული
საშუალება



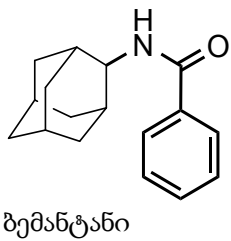
ანტივირუსული
საშუალება



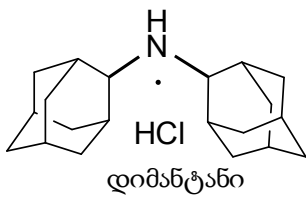
პარკინსონის
საწინააღმდეგო
საშუალება



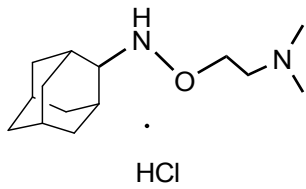
პარკინსონის
საწინააღმდეგო
საშუალება



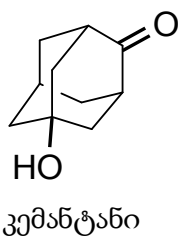
პარკინსონის სამკურნალო
საშუალება



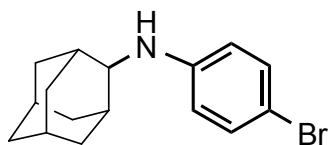
პარკინსონის სამკურნალო
საშუალება



ანტივირუსული (ჰერპესის
საწინააღმდეგო)
საშუალება

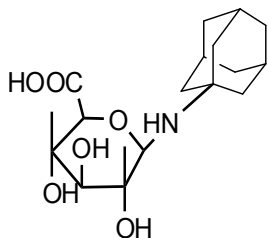


იმუნოტროპული და
ანტიბაქტერიული
საშუალება



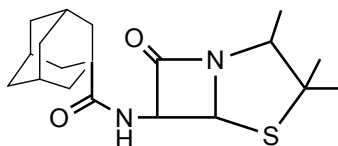
იმუნოტროპული საშუალება

ბრომანტანი (მერადანე)



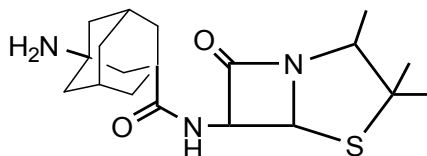
პარკინსონის სამკურნალო,
ანტიდეპრესიული,
ანტივირუსული საშუალება

გლუდანტანი



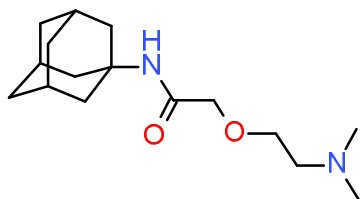
ანტიბიოტიკი

ადამანტოილპენიცილინი



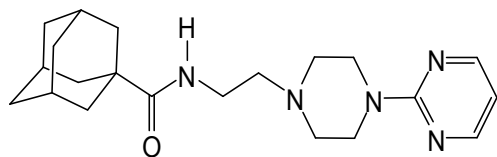
ანტიბიოტიკი

ამანტოცილინი

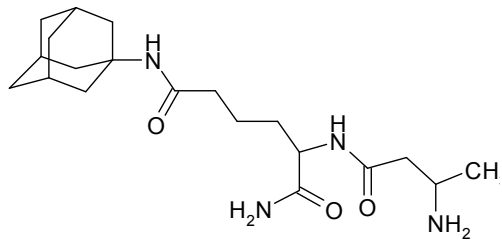


ანტივირუსული,
ჰერპესის სამკურნალო
საშუალება.

თრომანტადინი
VirusMerz®



ტრანკვილიზატორი

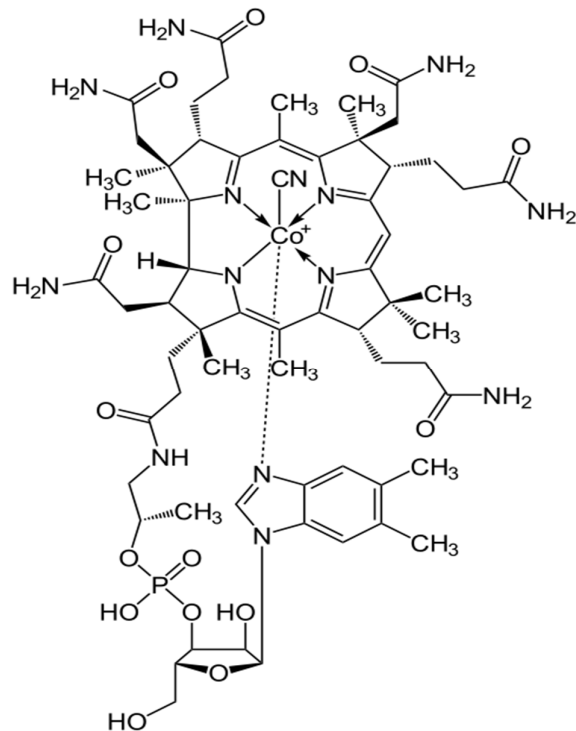


ანტიბიოტიკური
საშუალება

1.2 ბენზიმიდაზოლის ნაწარმების გამოყენება მედიცინაში

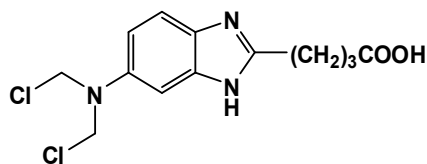
ბენზიმიდაზოლი წარმოადგენს ერთ-ერთ ყველაზე პრივილეგირებულ სტრუქტურას ფარმაციაში და სამედიცინო ქიმიაში, რის გამოც მან აზოტუმცველი ჰეტეროციკლური ნაერთებიდან მკვლევართა განსაკუთრებული ყურადღება მიიქცია. ბენზიმიდაზოლის ნაწარმებისთვის დამახასიათებელი აღმოჩნდა მაღალი ბიოლოგიური აქტიურობები, რის გამოც მათ ბაზაზე შექმნილი პრეპარატები ფართოდ იქნა გამოიყენებული მედიცინაში, ვეტერინარიაში და სახალხო მეურნეობაში, როგორც ეფექტური საშუალებები [15-19, 26, 27]. მათ შორისაა ნაერთები სპაზმოლიტიკური, ანთების საწინააღმდეგო, ფუნგიციდური, ანტიმიკრობული, ანტიჰელმინთური და სხვა აქტიურობებით.

ბენზიმიდაზოლის ბირთვის შემცველი ბუნებრივი ნაერთებიდან ყველაზე მნიშვნელოვან ნაერთს წარმოადგენს N-რიბოსილდიმეთილბენზიმიდაზოლი, რომელიც ვიტამინი B₁₂ ის სახელითაა ცნობილი.



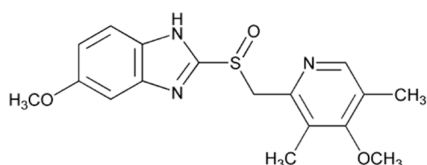
დღეისთვის ცნობილია ბევრი შრომა, რომელიც ეძღვნება უშუალოდ ბენზიმიდაზოლის წარმოებულების სინთეზსა და მათი ბიოლოგიური აქტიურობების შესწავლას [15-19, 26, 27].

ქვემოთ ჩამოთვლილია ბენზიმიდაზოლის ბირთვის შემცველი ზოგიერთი პრეპარატი, რომლებიც ფართოდ გამოიყენებიან სხვადასხვა დაავადებების სამკურნალოდ:



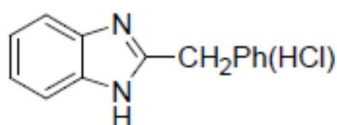
კიბოს საწინააღმდეგო
საშუალება

იმეტი 3393



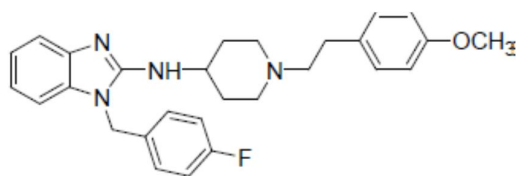
კუჭისა და 12-გოჯა
ნაწლავის წყლულოვანი
დაავადების სამკურნალო
საშუალება

ომეპრაზოლი



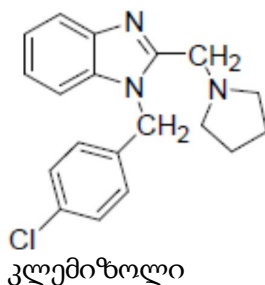
ვაზოდილატაციური
საშუალება

დიბაზოლი



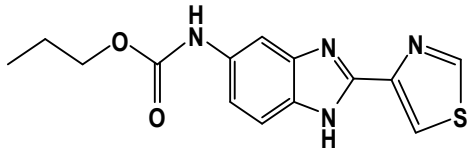
ანტიჰისტამინი

ასთემიზოლი



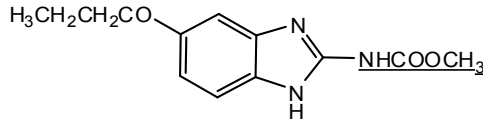
ანტიჰისტამინი

კლემიზოლი



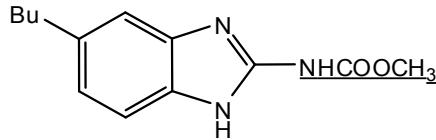
კამბენდაზოლი

ანტიჰელმინთური



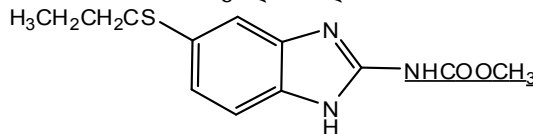
ოქსიბენდაზოლი

ანტიჰელმინთური



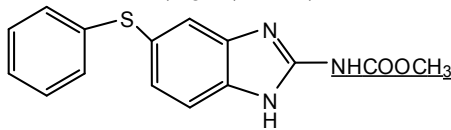
პარბენდაზოლი

ანტიჰელმინთური



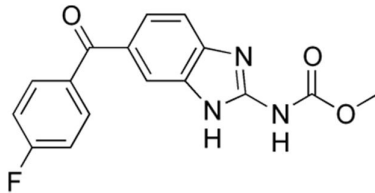
ალბენდაზოლი

ანტიჰელმინთური



ფენბენდაზოლი

ანტიჰელმინთური



ფლუბენდაზოლი

ანტიჰელმინთური

განსაკუთრებით მაღალეფექტურ პრეპარატებს მიეკუთვნებიან ბენზიმიდაზოლ-2-კარბამატები: პარბენდაზოლი, ოქსიბენდაზოლი (USA), ალბენდაზოლი (Smith Klein, USA), მებენდაზოლი (ვერმოქსი), ფლუბენდაზოლი (Belgium), ფენბენდაზოლი (Germany). მათი მაღალი ფარმაკოლოგიური ეფექტურობა აიხსნება კარბამატული ჯგუფის (NHCOOR) გავლენით. იგი ნაერთს ანიჭებს ლიპოფილურობას, ფერმენტული ჰიდროლიზისადმი მდგრადობას და ხელს უწყობს პრეპარატის პროლონგირებულ მოქმედებას. ამავდროულად, ამ ჯგუფის პრეპარატებს აღმოაჩნდათ ტერატოგენული, ემბრიოტოქსიკური და სხვა გვერდითი მოვლენები [16]. კარბამატული ჯგუფის შეცვლით ლიპოფილური, ჰიდროფობური და მემბრანოტროპული ადამანტანის ფარმაკოფორით, შესაძლებელი იქნება აღნიშნული უარყოფითი თვისებების ელიმინირება და ბიოლოგიური თვისებების გაუმჯობესება.

ზემოთ აღნიშნულიდან გამომდინარე, ახალი სამკურნალო პრეპარატების და ბიოლოგიურად აქტიური ნაერთების ძიების მიზნით, განსაკუთრებით საინტერესოა კვლევები ადამანტანშემცველი ბენზიმიდაზოლების სინთეზის მიმართულებით.

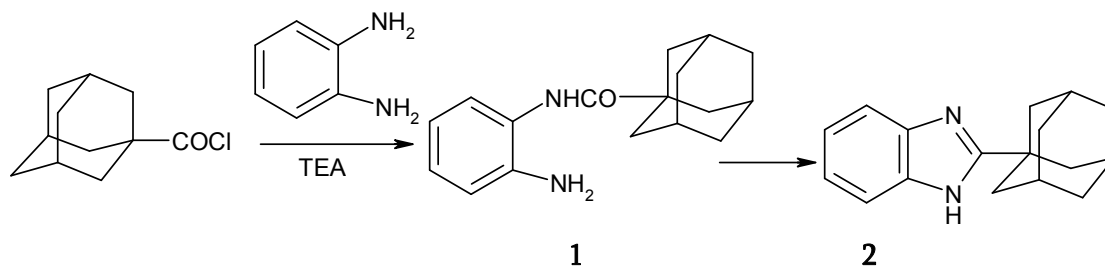
წინამდებარე ლიტერატურული მიმოხილვის საგანს წარმოადგენს ადამანტან-შემცველი ბენზიმიდაზოლების ნაწარმების მიღების მეთოდებისა და ქიმიური თვისებების აღწერა ბიოლოგიური აქტიურობის ინტერპრეტაციით.

1.3 ადამანტანშემცველი ბენზიმიდაზოლები და მათი მიღების მეთოდები

ადამანტანის ნაწარმების და ბენზიმიდაზოლის შემცველი ნაერთების ბიოლოგიური აქტიურობის ფართო სპექტრის გამოკვლევები ადამანტანშემცველი ბენზიმიდაზოლების მიმართულებით აქტიურად მიმდინარეობს. დღეისთვის ცნობილია რამდენიმე შრომა, მათ შორის, მიმოხილვითი სტატიებიც, რომელიც უშუალოდ ეძღვნება ბენზიმიდაზოლის ბირთვში ან გვერდით ჯაჭვში ადამანტანის რადიკალის მიერთებით მიღებული ნაერთების სინთეზსა და მათი ბიოლოგიური აქტიურობების კვლევა-ძიებას [28].

ადამანტანშემცველი ბენზიმიდაზოლის მიღება პირველად განხორციელებული იქნა 1969 წ. სასაკისა და თანაავტორების მიერ [29]. ამ დროისათვის, მხოლოდ რამდენიმე ადამანტანშემცველი ხუთ და ექვსწევრა ჰეტეროციკლური ნაერთი იყო ცნობილი. ავტორების მიერ [29] დადგენილი იქნა, რომ ბენზიმიდაზოლების მიღების კლასიკური მეთოდით (ალიფატური მჟავების ცხელებით ო-ფენილენდიამინთან, მარილმჟავას ან პოლიფოსფორმჟავას თანაობისას) ადამანტან-1-კარბონმჟავას ცხელებით ექვიმოლური თანაფარდობის ორთო-ფენილენდიამინთან ბენზიმიდაზოლის მიღება შეუძლებელი აღმოჩნდა.

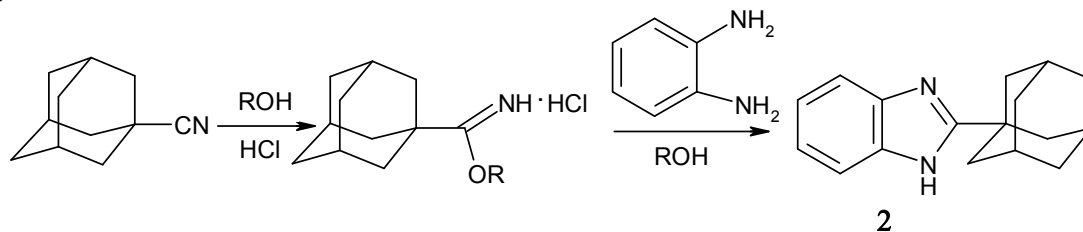
2-(1-ადამანტილ)ბენზიმიდაზოლის მიღება შესაძლებელი გახდა ადამანტანკარბონმჟავას ქლორანჰიდრიდის და ორთო-ფენილენდიამინის ურთიერთქმედებით აბს. ეთერის არეში, ტრიეთილამინის თანაობისას, მიღებული N-(1-ადამანტილკარბონილ)-ო-ფენილენდიამინის (1) ციკლიზაციით პოლიფოსფორმჟავას ეთერის თანაობისას ქლოროფორმის არეში (სქემა 1). სინთეზირებული პროდუქტის 2-(1-ადამანტილ)ბენზიმიდაზოლის (2) გამოსავლიანობამ შეადგინა 96%.



სქემა 1.

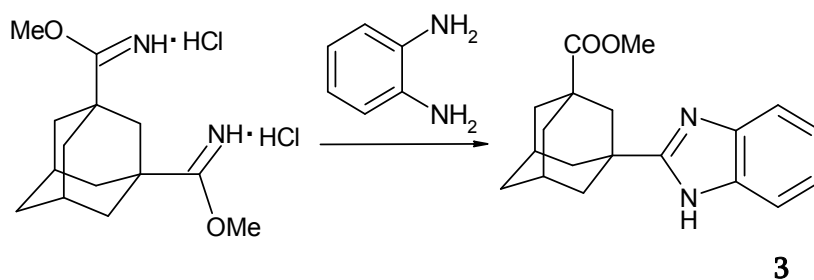
2-(1-ადამანტილ)ბენზიმიდაზოლის (2) სინთეზი შევხვედით და კუმირჩევას მიერ განხორციელებული იქნა ადამანტან-1-კარბონმჟავას ნიტრილის სპირტსნარში

მშრალი ქლორწყალბადის გატარებით და მიღებული ადამანტანკარბონმჟავას იმინო-ეთერის ჰიდროქლორიდის დუღებით ექვივალენტური რაოდენობის ორთო-ფენილენ-დიამინთან, აბსოლუტური სპირტის არეში (სქემა 2) [30]. ნაერთი **2** გამოსავლიანობამ შეადგინა 72%:



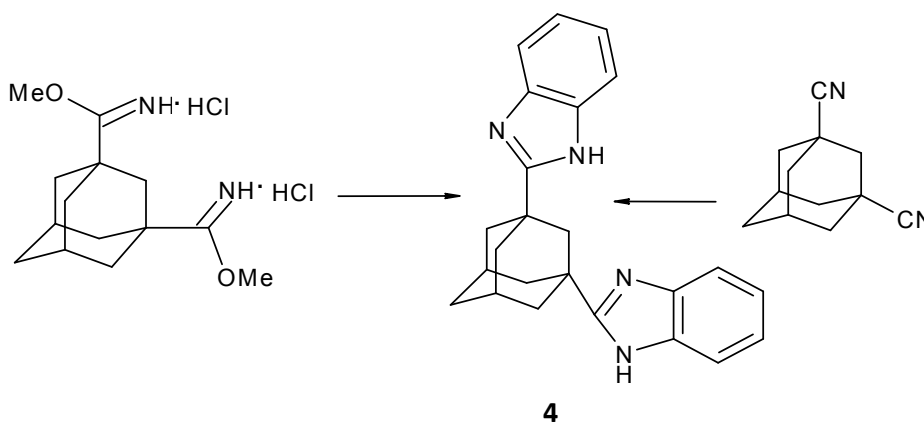
სქემა 2.

1976 წ. შვებგეიმერის და კუზმიჩევას მიერ გამოქვეყნებული იქნა შრომა [31], სადაც 1-(ბენზიმიდაზოლილ-2)-3-მეთოქსი კარბონილ ადამანტანის (**3**) მიღება ხორციელდება ადამანტანის-1,3-დიიმინოეთერის დიჰიდროქლორიდთან ო-ფენილენდიამინის ურთიერთქმედებით (სქემა 3).



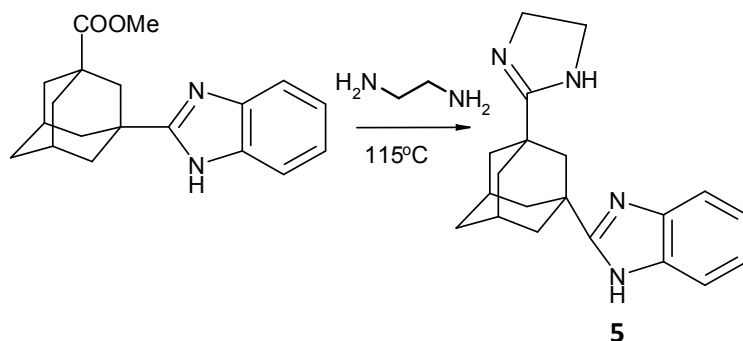
სქემა 3.

69% გამოსავლიანობით ადამანტან-1,3-დიბენზიმიდაზოლი (**4**) იქნა მიღებული დიიმინოეთერის დიჰიდროქლორიდის ურთიერთქმედებით 5-ჯერ მეტი თანაფარდობის ო-ფენილენდიამინთან, ხოლო 58 % გამოსავლიანობით იქნა მიღებული ნაერთი **4** ადამანტან-1,3-დინიტრილის ცხელებით ო-ფენილენდიამინთან მარილმჟავას თანაობისას (სქემა 4) [31]:



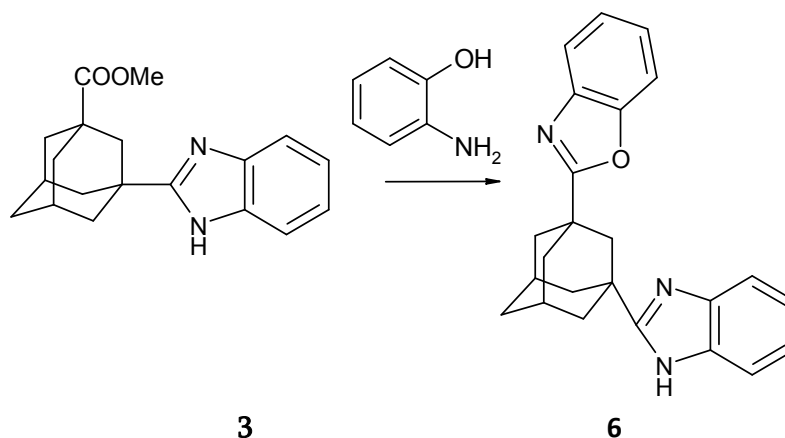
სქემა 4.

ნაერთის **3** კონდენსაციით ეთილენდიამინთან კატიონიტი KU-2 თანაობისას მიღებული იქნა ადამანტანშემცველი იმიდაზოლ-ბენზიმიდაზოლი **5** (სქემა 5) [31]:



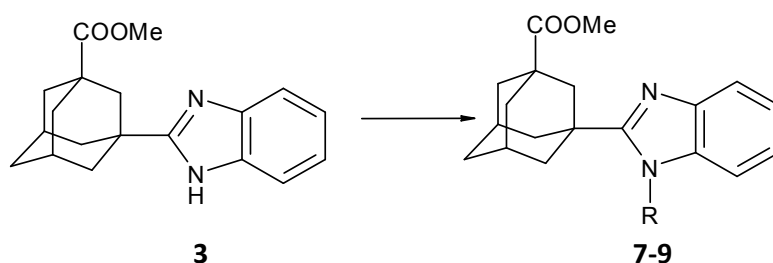
სქემა 5.

3 ნაერთის ცხელებით ო-ამინოფენოლთან ქსილოლის არეში კატიონიტი KU-2 თანაობისას მიღებული იქნა 59% გამოსავლიანობით 1-(ბენზიმიდაზოლილ-2)-3-(ბენზოქსაზოლილ-2)ადამანტანი (სქემა 6) (**6**):



სქემა 6.

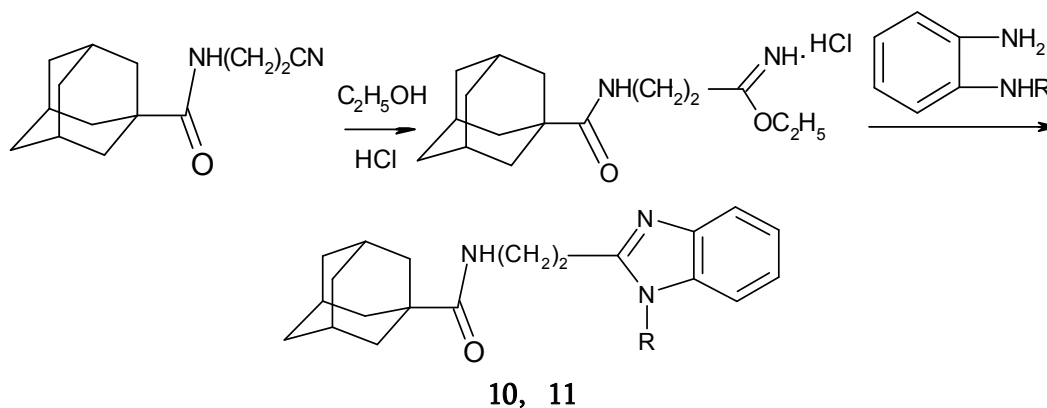
3 ნაერთის მოქმედებით მეთილიოდიდთან აცეტილქლორიდში და პარაფორმალდეჰიდში მიღებული იქნა N-ჩანაცვლებული ნაერთები **7-9** (სქემა 7) [31].



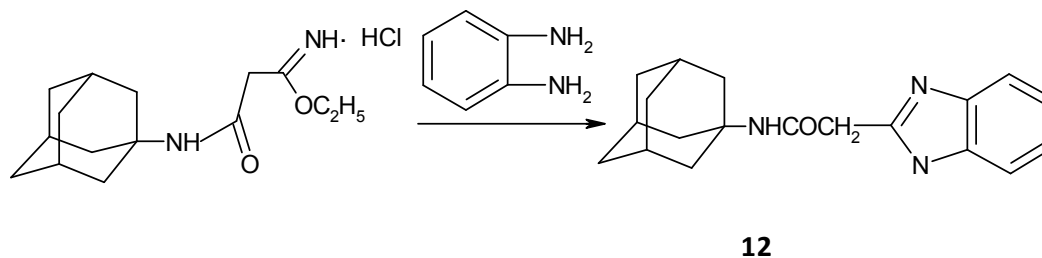
(7) R= CH₃; (8) R=CH₃CO; (9) R= CH₂OH.

სქემა 7.

ანტივირუსული აქტიურობის მქონე ნაერთების გამოვლენის მიზნით 1974-75 წლებში გამოქვეყნდა უნგრელი მეცნიერების [32, 33] შრომები, მიძღვნილი ფარმაკოლოგიურად აქტიური 1-ადამანტილ ჩანაცვლებული ნაერთების სინთეზისადმი. ამ მიზნით მათ მიერ განხორციელებული იქნა ბენზიმიდაზოლის ნაწარმების სინთეზი მეორე მდგომარეობაში ჩანაცვლებული ადამანტილის ან ადამანტოილამინოალკილის ჯგუფებით, სადაც ჯერ პინნერის რეაქციით ღებულობენ იმინოეთერს, ხოლო შემდეგ კინგის მეთოდით [34] ატარებენ იმინო ეთერების კონდენსაციას ო-ფენილენდიამინებთან ქლოროფორმის არეში. მიღებული ნაერთების **10** და **11** გამოსავლიანობამ შეადგინა 50 და 60%, ხოლო **12** ნაერთის გამოსავლიანობა შეადგენდა მხოლოდ 10% (სქემა 8).

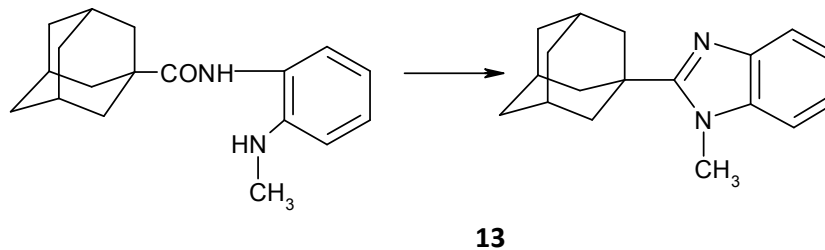


10 (R=H), **11**(R= CH₃).



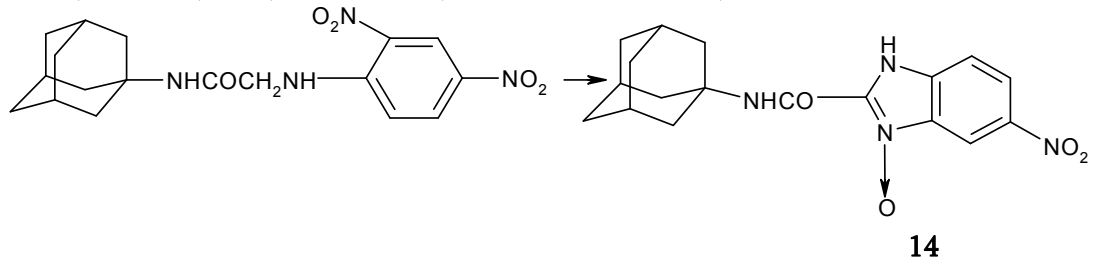
სქემა 8.

ავტორების [32, 33] მიერ შესწავლილი იქნა 1-მეთილ-2-(1-ადამანტილ)ბენზიმიდაზოლის (**13**) სინთეზი, რომელიც ხორციელდება N-(1-ადამანტოილ)-N-1-მეთილ-ო-ფენილენდიამინის ციკლიზაციით ჰემე-ის თანაობისას აბსოლუტური ქლოროფორმის ან სპირტის არეში (სქემა 9), საიდანაც მიღებული ნაერთი **13** გამოსავლიანობამ შეადგენს 35%.



სქემა 9.

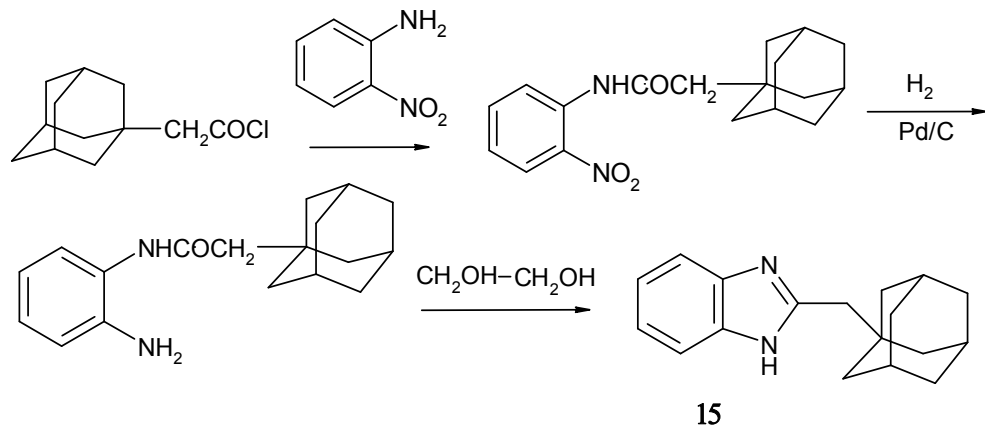
1-(N-2,4-დინიტროფენილგლიცილამინო)ადამანტანის ფოსფატის ბუფერით, pH 8,5 დამუშავებით, 90°C-ზე, 136 საათში მიღებულ იქნა 6-ნიტრობენზიმიდაზოლ-2-კარბონ-მჟავას-(1-ადამანტილამიდის)-1-ოქსიდი (**14**) 3 % გამოსავლიანობით (სქემა 10).



სქემა 10.

მიღებული ნაერთების **13** და **14** აქტიურობები შესწავლილი იქნა გრიპის სხვადასხვა ვირუსის შტამების მიმართ [32, 33].

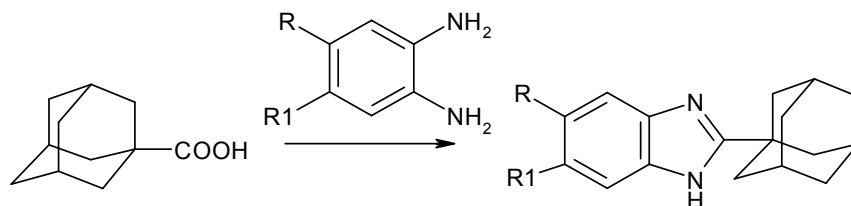
ავტორების მიერ 1976 წელს გამოქვეყნებული იქნა შრომა [35], რომელიც ეძღვნებოდა 2-(1-ადამანტილმეთილ)ბენზიმიდაზოლის (**15**) სინთეზს. იგი მიღებული იქნა ადამანტილმმარმჟავას ქლორანჰიდრიდის დუღებით 2-ნიტროანილინთან პირიდინის არეში და მიღებული ადამანტილმმარმჟავას-2-ნიტროანილიდის ჰიდრირებით და შემდგომ ცხელებით ეთილენგლიკოლში (სქემა 11). საბოლოო ნაერთის **15** გამოსავლიანობამ შეადგინა 79%.



სქემა 11.

1977 წ. ჰოლანისა და თანაავტორების მიერ, [36] განხორციელებული იქნა 2-(1-ადამანტილ)ბენზიმიდაზოლის (**2**) მიღება და ჩატარდა მისი ზოგიერთი 5- და 5,6-ჩანაცვლებული წარმოებულის **16-18** სინთეზი. რეაქცია ჩატარებული იქნა ექვიმოლური თანაფარდობით ადამანტან-1-კარბონმჟავას და ორთოფენილენდიამინის ურთიერთქმედებით, მაღალი წნევის და ტემპერატურის პირობებში, 1-2N HCl-ის და წყლიანი სპირტის არეში. ამ მეთოდით 2-(1-ადამანტილ)ბენზიმიდაზოლის (**2**) გამოსავლიანობამ შეადგინა 48%, ავტორების მიერ აღნიშნულია, რომ 1N HCl -ის ნაცვლად 2N HCl -ის გამოყენება ამცირებს ნაერთის **2** გამოსავლიანობას 48%-იდან - 39 %-მდე, ხოლო მჟავას გარეშე, რეაქცია მიდის ძალიან დაბალი გამოსავლიანობით (6,5%). ო-ფენილენდიამინ-

თან შედარებით უფრო ფუძე ბუნების დიამინების გამოყენება, ზრდის ბენზიმიდაზოლების (16-18) გამოსავლიანობას 73%-მდე (სქემა 12).

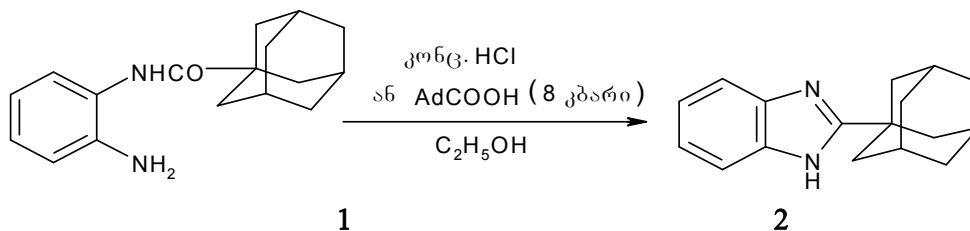


2, 16-18

(2) R=R¹=H; (16) R=Cl, R¹=H; (17) R=CH₃, R¹=H. (18) R=R¹=CH₃

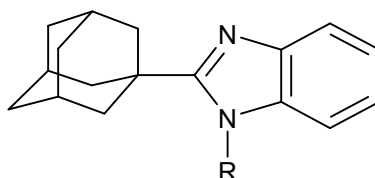
სქემა 12.

N-(1-ადამანტილკარბონილ)-ო-ფენილენდიამინის დუღებით 50% ეთანოლში, კონც. HCl –ის თანაობისას, ატმოსფერულ წნევაზე 97% გამოსავლიანობით იქნა მიღებული ნაერთი 2, ხოლო 91 % გამოსავლიანობით იქნა მიღებული ნაერთი 2 ამინოანილიდზე ადამანტანკარბონმჟავას მოქმედებით, 8 კბარი წნევისას, 107°C-ზე, 83% ეთანოლში. მარტო ამინოანილიდის სპირტხსნარში ცხელებით, მაღალი წნევის პირობებში, მჟავის გარეშე, ნაერთი 2 არ მიიღება [36] (სქემა 13).



სქემა 13.

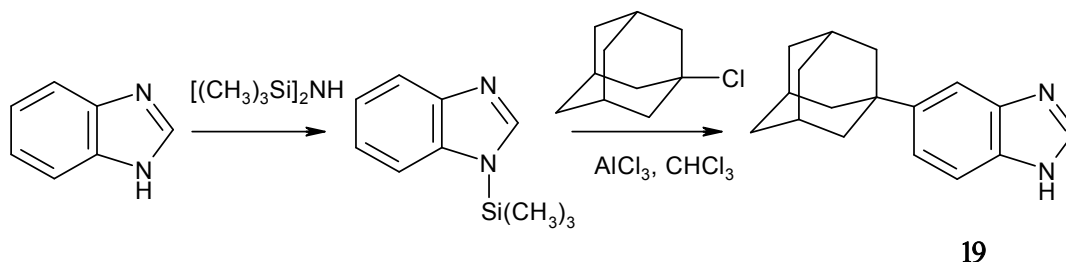
1980 წელს პელიცარის და თანაავტორების მიერ გამოქვეყნებული იქნა 2-(1-ადამანტილ)ბენზიმიდაზოლის (2) სინთეზი, რომელიც ხორციელდება ადამანტან-1-კარბონმჟავას დეკარბოქსილირებით (ვერცხლის ნიტრატით განზავებულ გოგირდმჟავაში, ამონიუმის პერსულფატის თანაობისას), მიღებული ადამანტანის რადიკალის პირდაპირი შეყვანით ჰეტეროციკლში [37], ხოლო მისი N-მეთილირებით ღებულობენ 1-მეთილ-2-(1-ადამანტილ)ბენზიმიდაზოლს (13). სინთეზირებული ნაერთების ბიოლოგიური აქტიურობის შესწავლის მიზნით ჩატარებული იქნა ცდები ქათმის ემბრიონებზე. გამოვლენილი იქნა მათი მაღალი ანტივირუსული აქტიურობა [37]:



2, 13

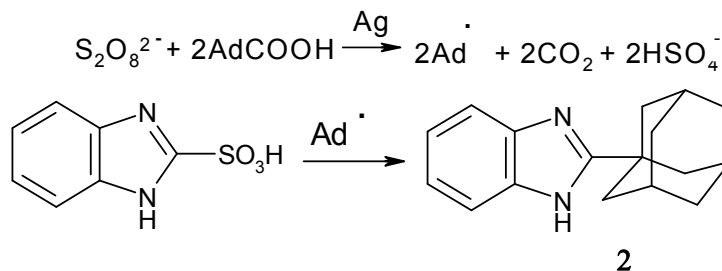
(2) R= H; (13) R= CH₃

1980 წ. სასაკისა და თანაავტორების მიერ [38] გამოქვეყნებული იქნა შრომა, რომელიც ეძღვნებოდა 5(6)-(1-ადამანტილ)ბენზიმიდაზოლის (19) სინთეზს, რომელიც ხორციელდება ბენზიმიდაზოლზე ჰექსამეთილდისილაზანის მოქმედებით და წარმოქმნილი N-ტრიმეთილსილილბენზიმიდაზოლის ქლორადამანტანით ალკილირებით, AlCl₃-ის თანაობისას, ქლოროფორმის არეში, 0°C-ზე. 49% გამოსავლიანობით ხდება ნაერთი 19 მიღება (სქემა 14).



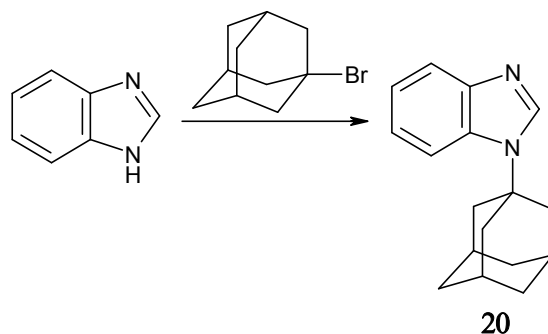
სქემა 14.

2-(1-ადამანტილ)ბენზიმიდაზოლი (2) 45% გამოსავლიანობით მიღებულ იქნა 1984წ. ცუპაკისა და თანაავტორების მიერ [39]. ბენზიმიდაზოლ-2-სულფომჟავაში ახორციელებენ სულფოჯგუფის ადამანტილის რადიკალით ჩანაცვლებას. რეაქციას ატარებენ წყლიანი აცეტონიტრილის ხსნარში. ადამანტილის რადიკალს იღებენ ადამანტან-1-კარბონმჟავას ჟანგვითი დეკარბოქსილირების გზით, ამონიუმის პერსულფატით, ვერცხლის ნიტრატის წყალხსნარში (სქემა 15).



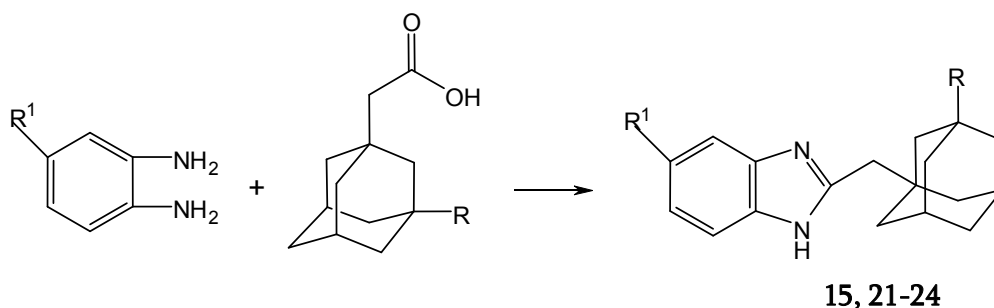
სქემა 15.

1985 წელს, გონსალესისა და თანაავტორების მიერ [40] მიღებულ იქნა N-(1-ადამანტილ)ბენზიმიდაზოლი (20) 1-ბრომადამანტანის და ბენზიმიდაზოლის (1 : 2) ცხელებით 190°C-ზე. ნაერთი 20 გამოსავლიანობამ შეადინა 69 % (სქემა 16). შესწავლილი იქნა მიღებული ნაერთი 20 ანტივირუსული აქტიურობა.



სქემა 16.

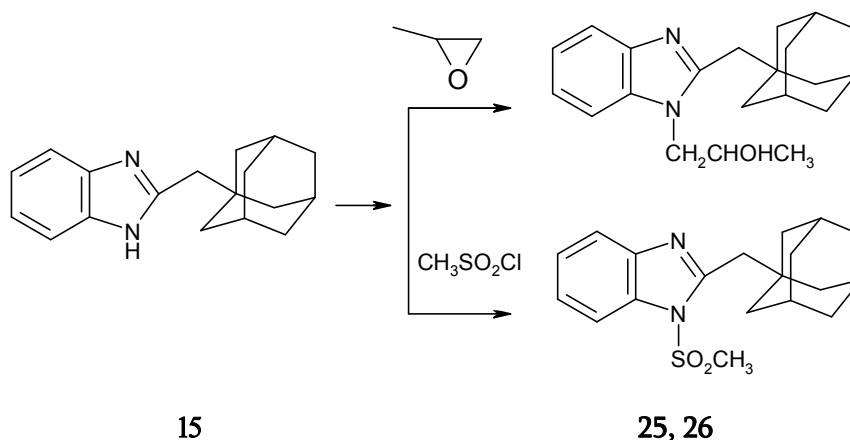
1986 წელს, პოლონელების მიერ [41] გამოქვეყნებული იქნა შრომა, რომელიც ეხება ადამანტანის შემცველი ბენზიმიდაზოლების **15**, **21-24** სინთეზს, რომელიც ხორციელდება 3-R-ადამანტ-1-ილმარმჟავას და 4-R¹-1,2-დიამინობენზოლის ექვიმოლური თანაფარდობით ცხელებით 1-2 საათის განმავლობაში 180°C. მიღებული ბენზიმიდაზოლების **15**, **21-24** გამოსავლიანობამ შეადგინა 32-42% (სქემა 17).



(15) R=R¹=H; (21) R=H, R¹=Cl.; (22) R=H, R¹=Br ; (23) R=H, R¹=CH₃ ; (24) R=OH, R¹=H.

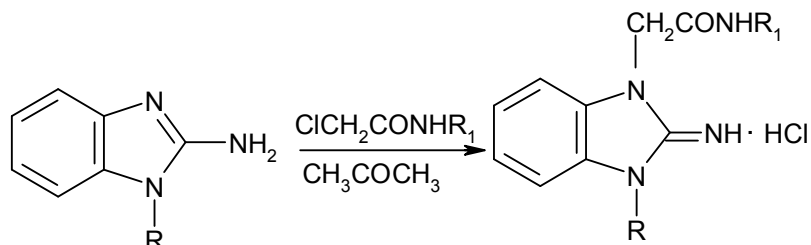
სქემა 17.

ნაერთის **15** და პროპილენის ჟანგის სპირტხსნარის ცხელებისას შელღობილ ამპულაში (60°C), პიპერიდინის თანაობისას, მიღებული იქნა N-ალკილირების პროდუქტი **25**, 67 % გამოსავლიანობით, ხოლო **15** ნაერთზე მეთილსულფოქლორიდის მოქმედებით აბსოლუტური პირიდინის არეში მიღებულ იქნა ნაერთი **26**, 85 % გამოსავლიანობით (სქემა 18). შესწავლილია მიღებული ნაერთების ანტიბაქტერიული აქტიურობა [41].



სქემა 18.

1- და 2-ამინოადამანტანების ქლორაცეტილქლორიდით აცილირებული პროდუქტის დუღებით 1-ალკილ-2-ამინობენზიმიდაზოლთან აცეტონის არეში, მიღებული იქნა 1-ალკილ-2-იმინობენზიმიდაზოლილ-3-მმარმჟავას-N-ადამანტილამიდები **27-31**, 71-89 % გამოსავლიანობით (სქემა 19). მიღებული ნაერთებისთვის დამახასიათებელი აღმოჩნდა ფსიქომასტიმულირებელი მოქმედების უნარი, რაც გამოიხატება ფიზიკური აქტიურობის და სპონტანური მამოძრავებელი აქტიურობის გაზრდაში [42].

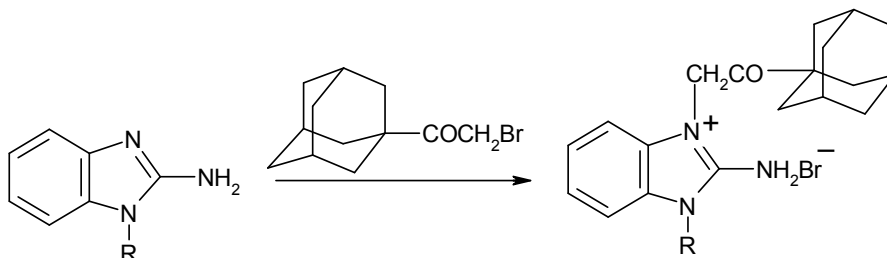


27-31

(**27**) R= CH₃, R¹=1-Ad; (**28**) R= C₂H₅, R¹=1-Ad; (**29**) R= C₄H₉, R¹=1-Ad; (**30**) R= CH₃, R¹=2-Ad; (**31**) R= C₂H₅, R¹=2-Ad.

სქემა 19.

ავტორების [43-46] მიერ შესწავლილი იქნა 2-ამინო-1-R-ბენზიმიდაზოლის და ბრომმეთილადამანტილკეტონის ურთიერთქმედება აცეტონის არეში, ოთახის ტემპერატურაზე. რეაქციის შედეგად ხდება საკმაოდ მაღალი გამოსავლიანობით (94-97%) ადამანტილბენზიმიდაზოლების **32-35** მიღება (სქემა 20).



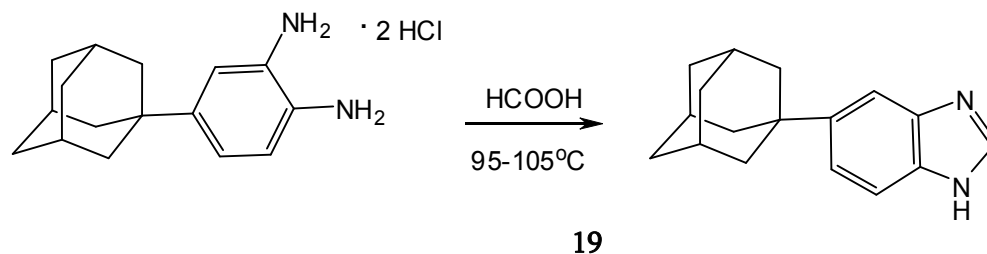
32-35

(**32**) R=CH₃; (**33**)R=CH₂CH₂NC₅H₁₀; (**34**) R=C₂H₄NC₄H₈O; (**35**) R=CH₂CH₂N(C₂H₅)₂

სქემა 20.

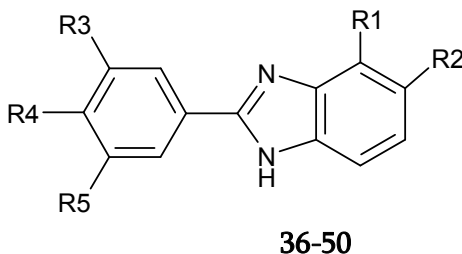
ნაერთებს **32-35** ახასიათებთ ფსიქომასტიმულირებელი, ანტიკატალეპტიკური, ბარბიტურატების მოქმედების გამახანგრძლივებელი და იმუნიტეტის დამთრგუნველი მოქმედება [46].

ავტორების [47] მიერ შემუშავებული იქნა **19** ნაერთის მიღების შემდეგი მეთოდი: 4-(1-ადამანტილ)-1,2-დიამინობენზოლის დიჰიდროქლორიდის და ჭიანჭველმჟავას ნარევის ცხელებით 95-105° C 7 საათის განმავლობაში ღებულობენ **5(6)** - (1-ადამანტილ)ბენზიმიდაზოლს (**19**) 98% გამოსავლიანობით (სქემა 21):



სქემა 21.

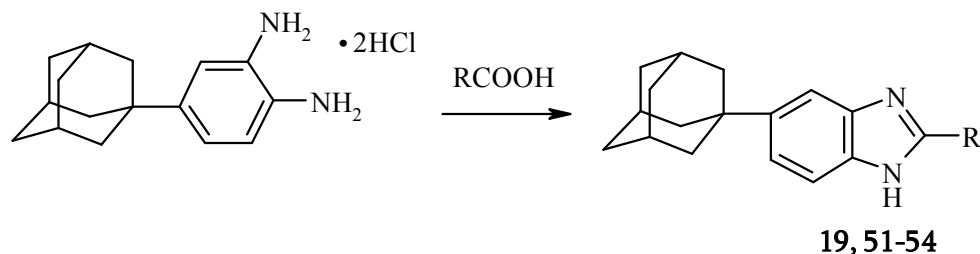
ავტორების [48] მიერ სინთეზირებულია ბენზიმიდაზოლის ახალი წარმოებულები შემდეგი ზოგადი ფორმულით:



სადაც: **(36)** R¹=OH, R²= H, R³=1-Ad, R⁴= OH; **(37)** R¹= O-CH₂-C₆H₅, R²= H, R³=1-Ad, R⁴= O-CH₂-C₆H₅, R⁵=H; **(38)** R¹=H, R²= OH, R³=1-Ad, R⁴= OH, R⁵=H; **(39)** R¹=H, R²= OCH₃, R³=1-Ad, R⁴=OCH₃, R⁵=H; **(40)** R¹=H, R²= O-CH₂-C₆H₅, R³=1-Ad, R⁴= O-CH₃, R⁵=H; **(41)** R¹=H, R²= OH, R³=1-Ad, R⁴=OCH₃, R⁵=H; **(42)** R¹=H, R²= O-CH₃, R³=1-Ad, R⁴= O-CH₂-C₆H₅, R⁵=H; **(43)** R¹=H, R²= O-CH₃, R³=1-Ad, R⁴= OH, R⁵=H; **(44)** R¹=H, R²= O-CH₂-C₆H₅, R³= O-CH₂-C₆H₅, R⁴=1-Ad, R⁵=H; **(45)** R¹=H, R²= OH, R³= OH, R⁴= 1-Ad, R⁵=H; **(46)** R¹=H, R²= O-CH₂-C₆H₅, R³=1-Ad, R⁴= O-CH₂-C₆H₅, R⁵= O-CH₃; **(47)** R¹=H, R²= O-CH₂-C₆H₅, R³=1-Ad, R⁴= O-CH₂-C₆H₅, R⁵=H; **(48)** R¹=H, R²= OCOCH₃, R³=1-Ad, R⁴= OCOCH₃, R⁵=H; **(49)** R¹=H, R²= OH, R³=1-Ad, R⁴= OH, R⁵= O-CH₃; **(50)** R¹=H, R²= OCOCH₃, R³=1-Ad, R⁴=OH, R⁵=H;

დამტკიცებულია, რომ ბენზიმიდაზოლის ნაწარმებს **36-50** გააჩნიათ მედიცინაში და ვეტერინარიაში ანთებითი ან იმუნოალერგიული მოქმედების მიმართ კარგი ეფექტი. კოსმეტიკაში კი, განსაკუთრებით სხეულის ან თმის ჰიგიენაში მათი გამოყენება საკმაოდ პერსპექტიული აღმოჩნდა [48].

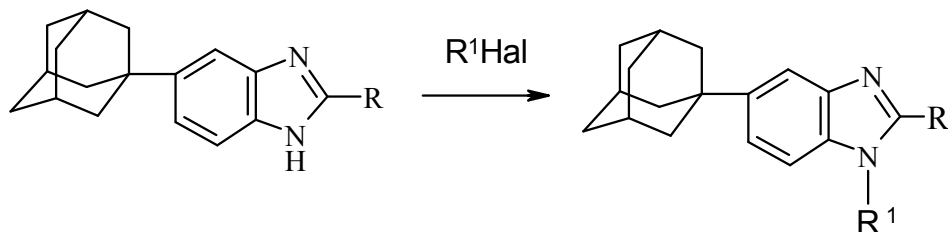
ავტორების [49] მიერ სინთეზირებული იქნა ახალი 2-ალკილ და 2-არილ- 5(6)-(1 – ადამანტილ)ბენზიმიდაზოლის წარმოებულები (სქემა 22).



(19) R = H; **(51)** R = Me; **(52)** R = C₃H₇; **(53)** R = Ph; **(54)** R = CH₂Ph

სქემა 22.

შესწავლილი იქნა ზოგიერთი სინთეზირებული ნაერთების (19, 54) N-ალკილირებისა და N-აცილირების რეაქციები ბენზიმიდაზოლის ბირთვში. რეაქციის შედეგად მიღებულია N-ადამანტილ წარმოებული 55 და N-აცილ წარმოებულები 56-58 (სქემა 23).



19, 54

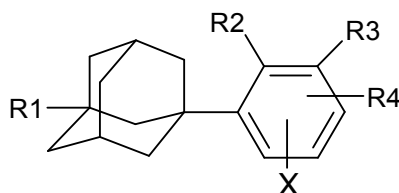
55-58

(19) R=H; (54) R = CH₂Ph; (55) R = H, R¹ = 1-adamantyl; (56) R = H, R¹ = C(=O)Ph;
(57) R = CH₂Ph, R¹ = C(=O)Ph; (58) R = CH₂Ph, R¹ = C(=O)CH₂Ph.

სქემა 23.

5(6)-(1-ადამანტილ)ბენზიმიდაზოლის წარმოებულების ბიოლოგიურმა ტესტირებამ უჩვენა, რომ ზოგიერთ მათგანს ახასიათებს ანტიჰელმინთური და ანტიმიკრობული აქტიურობები [28, 50-52]

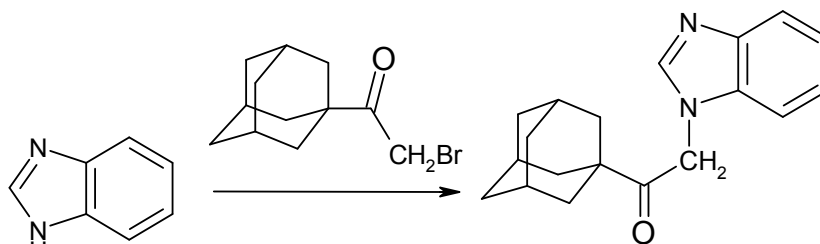
1998 წელს გამოქვეყნებულ პატენტში [53] წარმოდგენილია ადამანტანშემცველი ბენზიმიდაზოლები 59, რომლებსაც ახასიათებთ სიმსივნის საწინააღმდეგო აქტიურობა:



59

X-ბენზიმიდაზოლი; R¹=H, Hal, ალკილი; R²= OH, ალკილი; აცილი, ამინოკარბონილი; R³=H, OH, ალკილი; R⁴= H, ალკილი, Hal, ალკოქსი.

ავტორთა [54] მიერ ჩატარებული იქნა ბენზიმიდაზოლის ალკილირება 1-ადამანტილბრომმეთილკეტონით, გამოყოფილი იქნა ალკილირების პროდუქტი 60 (სქემა 24), დადგენილი იქნა რეაქციის ჩატარების ოპტიმალური პირობები:

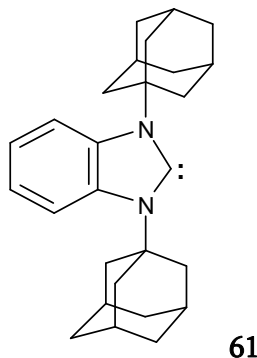


60

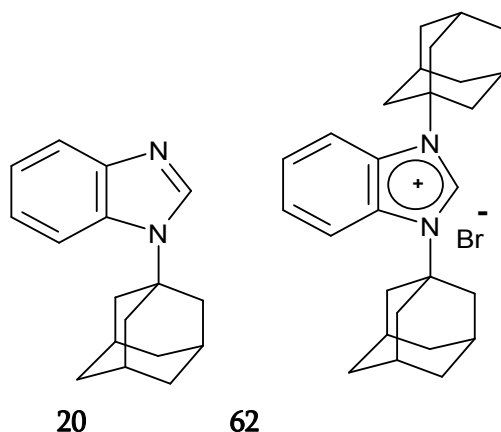
სქემა 24.

ავტორების მიერ [55] შემუშავებული იქნა ახალი გზები სტაბილური ჰეტეროარომატული ნაერთების მისაღებად, მათ მიერ პირველად 1,3-დი-1-ადამანტილბენზიმიდაზო-

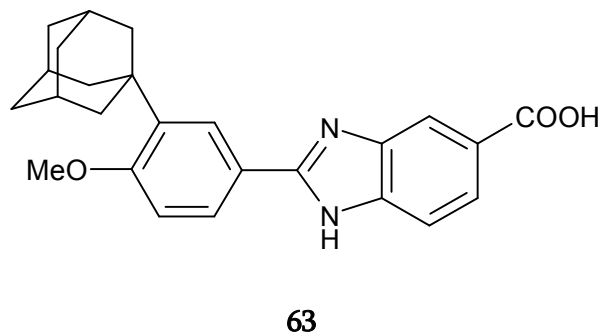
ლინ-2-ილიდენი (**61**) მიღებული იქნა აცეტონიტრილის თერმული ელიმინირებით 1,3-დი-1-ადამანტილ-2-ციანომეთილ-2H-ბენზიმიდაზოლისგან ვაკუუმში ან ორგ. გამხსნელებში.



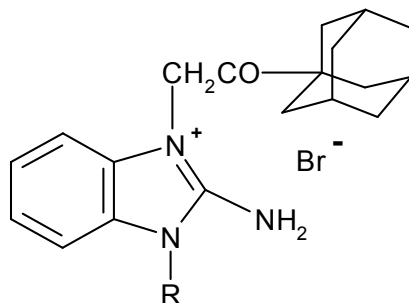
ო-დიქლორბენზოლის ხსნარში ბენზიმიდაზოლის ადამანტილირებით მიიღება 1-(1-ადამანტილ)ბენზიმიდაზოლი (**20**) და 1,3-დიადამანტილბენზიმიდაზოლბრომიდი (**62**). მათ მიერ განხორციელებული იქნა რეაქცია ბენზიმიდაზოლისა და 1-ბრომადამანტანს შორის 110-180 °C სხვადასხვა რეაგენტების გამოყენებით [55].



ავტორების [56] მიერ აღმოჩენილი იქნა ადამანტილის ჯგუფის შემცველი ნაერთების გამოყენება სხვადასხვა კიბოს გამომწვევი უჯრედების წინააღმდეგ. მსგავსი ეფექტი გამოავლინა ადამანტანის ნაერთებმა, მაგ 2-[3-(1-ადამანტილ)-4-მეთოქსიფენილ]-5-კარბოქსილ-ბენზიმიდაზოლმა (**63**), რომელიც შეიძლება გამოყენებული იქნას საშვილოსნოს ყელის კიბოს სამკურნალოდ ან მის თავიდან ასაცილებლად.



იმისათვის, რომ შეექმნათ ახალი იმუნოტროპული საშუალებები ავტორების [57] მიერ სინთეზირებული იქნა 3-(1-ადამანტილკარბონილმეთილ)-2-ამინო-1-ალკილბენზიმიდაზოლის ბრომიდები.

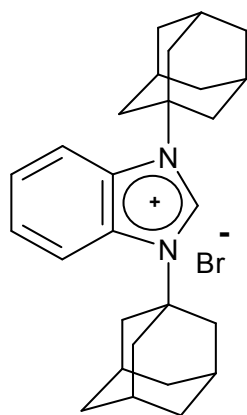


64-69

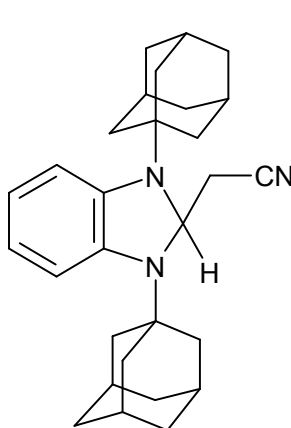
(64) R=CH₃; (65) R= C₂H₅; (66) R=C₃H₇; (67) R= i-C₃H₇; (68) R= C₄H₉; (69) R=CH₂C₆H₅.

68 და 69 ნაერთებს აქვს უნარი გაზარდონ იმუნური სისტემის ფუნქციური აქტიურობა და სტიმულირება გაუწიონ T და B ლიმფოციტებს.

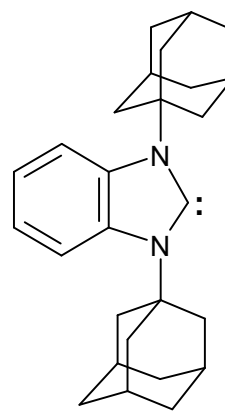
ჰეტეროარომატულ კარბენებს შორის ცნობილ ნაერთებს წარმოადგენენ ბენზიმიდაზოლის წარმოებულები [58]. ავტორთა ძირითადი მიზანი იყო სტერიული ჯგუფის შემცველი ნაერთების დაკავშირება ბენზიმიდაზოლის ბირთვთან. ამ მხრივ განხორციელებული იქნა ბენზიმიდაზოლის ადამანტილირება 1-ბრომადამანტანით ნატრიუმის აცეტატის თანაობისას, მიღებული ნაერთი 62 იყო სუფთა მარილი, 33 % გამოსავლიანობით. ო-დიქლორბენზოლის არეში კალიუმის კარბონატის თანაობისას 1-(1-ადამანტილ)ბენზიმიდაზოლი (20) იქნა მიღებული 54 % გამოსავლიანობით, ხოლო შემდგომ კვატერნიზაციით 1-ბრომადამანტანის გამოყენებით ო-დიქლორბენზოლის არეში მაღალი გამოსავლიანობით (90 %) მარილი 62 იქნა მიღებული. როგორც ცნობილია, ძლიერი ფუძეების თანდასწრებით ბენზიმიდაზოლიუმის მარილები მიიღება. საბოლოოდ, ყველაზე გაუმჯობესებული მეთოდი დიადამანტილის მარილის 62 სინთეზი იყო, რომელიც განხორციელებული იქნა ბენზიმიდაზოლის კვატერნიზაციით 1-ბრომადამანტანით ო-დიქლორბენზოლის არეში კალციუმის ჰიდრიდის თანდასწრებით (72%).



62



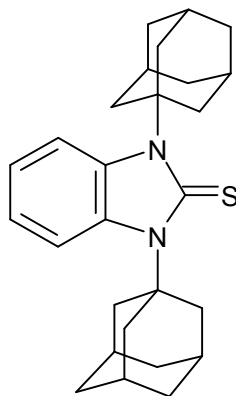
70



61

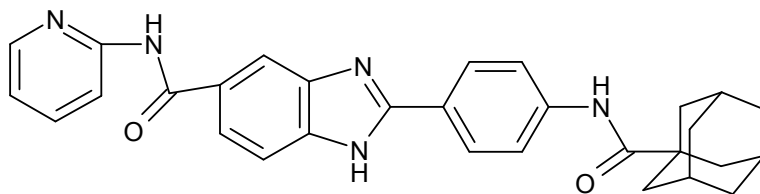
ავტორების [58] მიერ შესწავლილი იქნა 2-ჩაუნაცვლებელი ბენზიმიდაზოლიუმის მარილის **62** დეპროტონირება უწყლო აცეტონიტრილში. რეაქცია ნატრიუმის ჰიდრიდის თანდასწრებით აცეტონიტრილში იძლევა კარბენების მიერთებას C-H ბმასთან, შესაბამისად, 2-ციანომეთილ-2H-აზოლინები **70** მიიღება.

კარბენების მიერთება C-H ბმასთან აცეტონიტრილში ასევე ახორციელებს დეპროტონირების სტერიულ შეფერხებას 1,3-(1-ადამანტილ)ბენზიმიდაზოლიუმის მარილში **62**, რომელშიც C₂H ბმული ეკრანირდება ადამანტილის ფრაგმენტით. როგორც ზემოთ აღინიშნა, **70** ნაერთის სტერიული შეფერხება ხელს უწყობს ნაერთის სტაბილურობას და რეაქცია არ მიდის 100° C ქვემოთ მყარი ფაზის მდგომარეობაში. თუმცა, **70** ნაერთის გაცხელებით 180° C-მდე ხდება აცეტონიტრილის α-ელიმინირება შედეგად სტაბილური კარბენი **61** მიიღება. მისი ცხელება არომატულ გამხსნელებში (ბენზოლი და ტოლუოლი) იძლევა ანალოგიურ შედეგებს, თუმცა, უფრო მეტი დროა საჭირო ამ პროცესის წარმართვისათვის. ამგვარად, პირველად სტაბილური წარმომადგენელი ბენზიმიდაზოლის კარბენების სერიაში იყო უფრო მაღალღებადი მყარი ნაერთები, რომელთა გადაკრისტალება შესაძლებელი იყო ტოლუოლიდან და ინახებოდა ოთახის ტემპერატურაზე არგონის ქვეშ მინიმუმ ექვსი თვის განმავლობაში. მათ შეისწავლეს ნაერთი **61** რეაქციები გოგირდთან, კარბენები რეაგირებენ ძალიან სწრაფად (რამდენიმე წუთში) და მიიღება თიონები **71**.



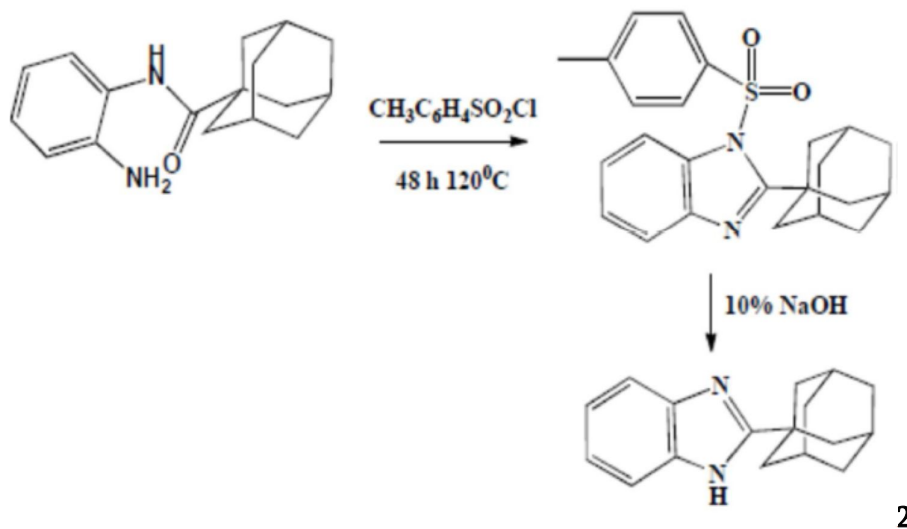
71

ავტორების [59] მიერ შესწავლილი და დადგენილი იქნა 2-ჩანაცვლებული ფენილბენზიმიდაზოლის ინჰიბიტორული თვისებები. ფარმაკოლოგიური აქტიურობა დამოკიდებული აღმოჩნდა ფენილბენზიმიდაზოლის ბისამიდის ჩონჩხზე და ოპტიმიზირებული იქნა ლიპოფილური ტერმინალური ჯგუფების არსებობით **72** ნაერთის სახით. ამ ნაერთის ფართო სპექტრი განაპირობებს მათ პოტენციურ სამკურნალო ეფექტურობას სხვადასხვა სახის ასთმურ პათოლოგიებზე.



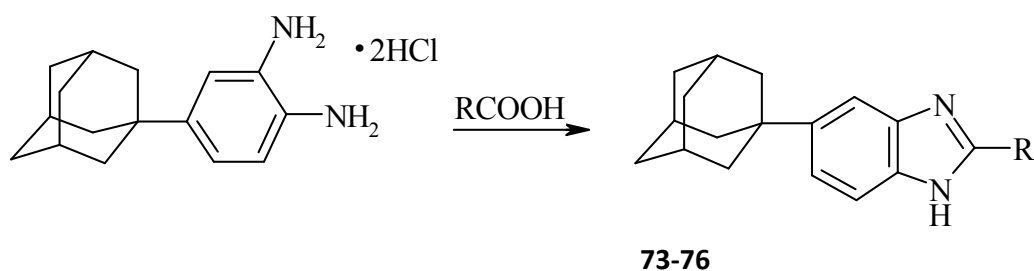
72

2001 წელს მილატასა და თანაავტორების მიერ განხორციელებული იქნა N-(1-ადამანტილკარბონილ)-ო-ფენილენდიამინის და 3-ტოლუოლსულფონის მჟავას (მონოჰიდრატის ან მონოჰიდრატის და 3-ტოლუოლსულფონის ქლორიდის) ურთიერთქმედება ბენზოლის არეში 120°C ტემპერატურამდე ცხელებით 48 საათის განმავლობაში. მიიღება N-ტოსილ-2-(1-ადამანტილ)ბენზიმიდაზოლი, რომლის დამუშავებით 10% ნატრიუმის ჰიდროქსიდით ღებულობენ 46,2% გამოსავლიანობით 2-(1-ადამანტილ)-ბენზიმიდაზოლს (სქემა 25). [60].



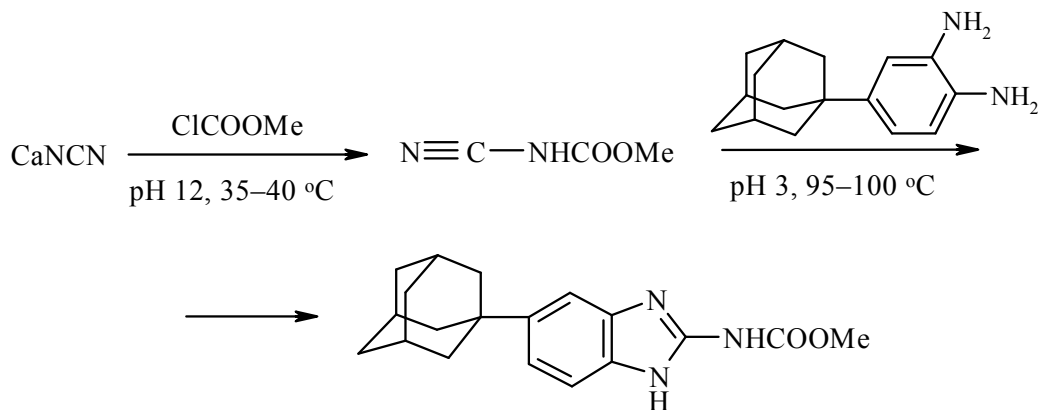
სქემა 25.

ავტორების მიერ [61] განხორციელებული იქნა 4-(1-ადამანტილ)-1,2-დიამინობენზოლის ცხელება 1:5 და 1:10 თანაფარდობით კარბონმჟავებთან, მიღებული იქნა 5(6)-(1-ადამანტილ)ბენზიმიდაზოლები 73-76 (სქემა 26). სინთეზირებული ბენზიმიდაზოლები შესწავლილი იქნა ბიოციდურ, ანტიპელმინთურ, სიმსივნის საწინააღმდეგო და სხვა აქტიურობებზე.



(73) R = 1-Ad; (74)R = *o*-C₆H₄Cl; (75)R = *p*-C₆H₄Cl; (76) R = CH₂Oph
სქემა 26.

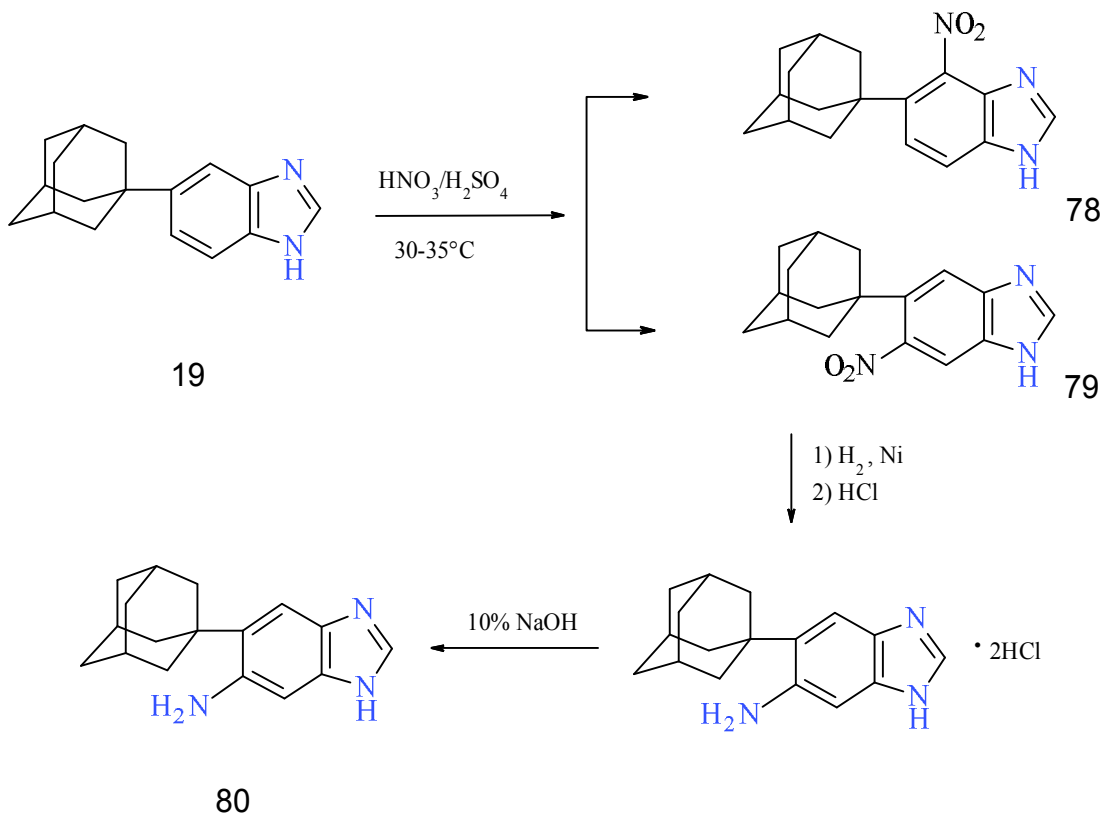
ბენზიმიდაზოლკარბამატები ფართოდ გამოიყენებიან ფუნგიციდურ და ანტიპელმინთურ პრეპარატებში და გამოირჩევიან მაღალი ფარმაცოლოგიური აქტიურობებით. აქედან გამომდინარე, ავტორების [61] მიერ სინთეზირებული იქნა ახალი ადამანტილ-შემცველი ბენზიმიდაზოლკარბამატი 77 (სქემა 27).



სქემა 27.

77

5(6)-(1-ადამანტილ)-2-მეთოქსიკარბონილამინობენზიმიდაზოლი (**77**) იქნა სინთეზირებული 2 საფეხურიანი გზით. 1 საფეხური არის კალციუმის ციანამიდის ურთიერთქმედება მეთილის ქლოროფორმატთან, 35-40 °C და pH=12; 2 საფეხური არის N-ციანომეთილკარბამატის ურთიერთქმედება 4-(1-ადამანტილ)-1,2-დამინობენზოლთან 90-100 °C და pH 3-ზე, სადაც პროდუქტი **77** მიღებული იქნა 49 % გამოსავლიანობით. შემდგომ შესწავლილ იქნა 5(6)-(1-ადამანტილ)ბენზიმიდაზოლის (**19**) [61] ნიტრირება



სქემა 28.

მანიტრირებელი ნარევით, დადგინდა, რომ ადამანტანის რადიკალის გავლენით, ბენზიმიდაზოლის ბირთვის 4 და 6 მდგომარეობაში, იზრდება ელექტრონული სიმკვრივე, რის გამოც ხდება ორი იზომერის ნარევის **78, 79** წარმოქმნა (სქემა 28).

ჩატარებული იქნა მიღებული ნიტრო პროდუქტის **79** აღდგენა მოლეკულური წყალბადით, რენეს ნიკელის კატალიზატორის თანაობისას. წარმოქმნილ ამინს ინახავენ მარილის სახით. ფუძე მდგომარეობაში ნაერთი **80** გამოყოფა ხორციელდება 10% NaOH წყალხსნარით დამუშავებით (სქემა 28).

1.4. ადამანტანშემცველი პეპტიდები

როგორც ცნობილია, პეპტიდები წარმოადგენენ ბიოლოგიურად აქტიურ ნივთიერებებს, რომლებიც შედიან ჰორმონების, ფერმენტების და ანტიბიოტიკების შემადგენლობაში. ისინი მონაწილეობენ და არეგულირებენ მრავალ ბიოქიმიურ და ფიზიოლოგიურ პროცესს, რის გამოც უკანასკნელ წლებში მეცნიერთა ფართო ინტერესი იქნა გამოხატული ბიოლოგიურად აქტიური პეპტიდების სინთეზის მიმართულებით.

დღეისათვის პეპტიდები, როგორც თერაპევტული საშუალებები ფართოდ იწარმოებიან სამკურნალო პრეპარატების ინდუსტრიაში. მათ ბაზაზე სინთეზირებული ნაერთები ფართოდ გამოიყენებიან ნერვოლოგიაში, ენდოკრინოლოგიასა და ჰემატოლოგიაში [20]. დღეისათვის მედიცინაში ფართოდ გამოყენებული ზოგიერთი პეპტიდი და მისი მოქმედების ეფექტურობა ზოგიერთი დაავადებების მიმართ ნაჩვენებია ქვემოთ:

ფარმაციაში ფართოდ გამოყენებული ზოგიერთი პეპტიდ-პრეპარატი

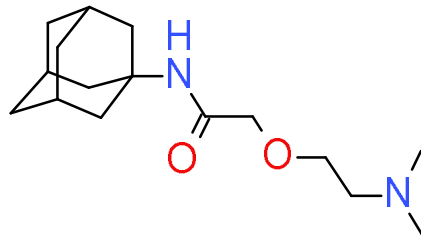
პრეპარატი	დაავადება
ამილინი	დიაბეტი
კალციტონინი	ჰიპერგლიკემია, ძვლის დაავადებების სამკურნალოდ
ციკლოსპორინი	იმუნიტეტის ასამაღლებლად
დესმოპრესინი	დიაბეტი
ეპოეითინი	ანემია, კიბო, ასტიმულირებს სისხლის წითელი უჯრედების წარმოქმნას
ეთანერსეპტი	რევმატიული ართრიტი, ფსორიაზი
გლუკაგონი	ქრონიკული ჰიპერგლიკემია
გონადორელინი	ენდომეტრიოზი
ინსულინი	ტიპი 1 დიაბეტი
ინტერფერონი	ყველა ტიპის ჰეპატიტების სამკურნალოდ
ლეუპროლიდე	პროსტატის კიბო
პროტირელინი	ენდომეტრიოზი
სერმორელინი	ენდომეტრიოზი

სალკატონინი
ვაზოპრესინი

ჰიპერკალციემია
დიაბეტი

უკანასკნელ წლებში დიდი ყურადღება დაეთმო ადამანტანშემცველი პეპტიდების სინთეზებს და მათი ბიოლოგიური აქტიურობების შესწავლას. ვინაიდან, როგორც ზემოთ იქნა აღნიშნული, ადამანტანის წარმოებულები მათი ფარმაკოლოგიური თვისებების გამო მეტად საინტერესონი გახდნენ სამედიცინო ქიმიისთვის [1-14].

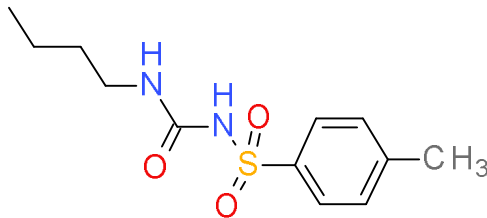
ადამანტანშემცველი ნაერთებიდან დღეისათვის საკმაოდ ცნობილ სამკურნალო პრეპარატს წარმოადგენს თრომანტადინი (1), რომელიც ViruMerz®-ის სახელწოდებით არის ცნობილი [3, 62, 63]. იგი ცნობილია, როგორც ანტივირუსული თვისების მქონე ეფექტური პრეპარატი ჰერპესის წინააღმდეგ. თრომანტადინი უჯრედის მემბრანის ზედაპირზე ახდენს ვირუსის ინჰიბირებას და ხელს უშლის მის გავრცელებას ან შეღწევას უჯრედის მემბრანაში [64, 65].



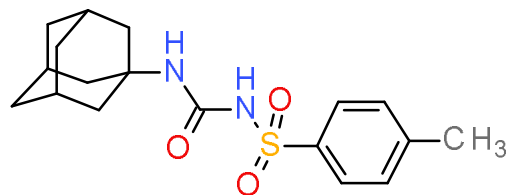
1

თრომანტადინი

ადამანტანის ბირთვის ბიოლოგიურ აქტიურობაზე გავლენის შესწავლის მიზნით, 1963 წ. ავტორების მიერ განხორციელებული იქნა პირველი თაობის ჰიპოგლიკემიური აგენტის ტოლბუტამიდის (2) მოლეკულაში ბუტილის რადიკალის ჩანაცვლება ადამანტანის ბირთვით, მიღებულ იქნა ნაერთი 3 [66], რომელზეც განხორციელებულმა კვლევებმა ვირთხებზე და ძაღლებზე უჩვენა 15,5 ჯერ მეტი აქტიურობა და ნაკლებად ტოქსიკური გვერდითი ეფექტები, ვიდრე ტოლბუტამიდმა (2).

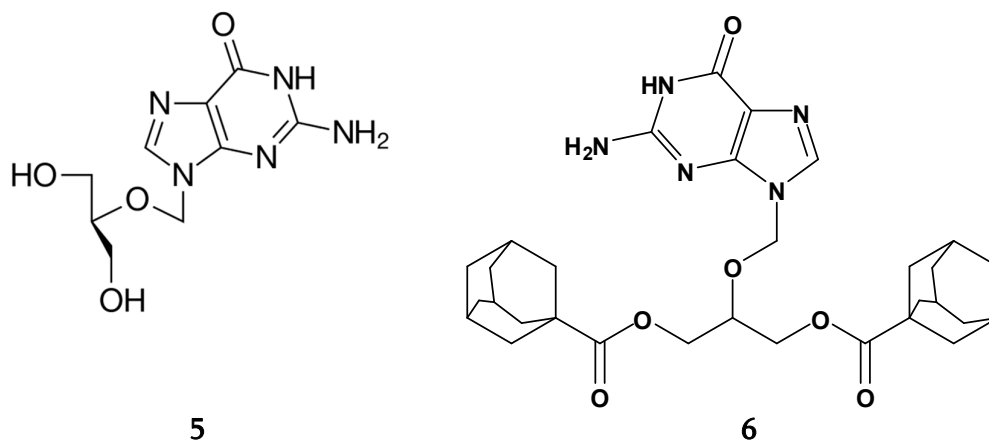


2

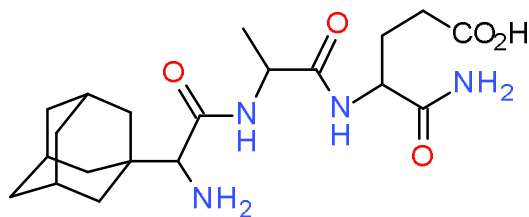


3

1991 წელს ავტორებმა განახორციელეს ანტივირუსული, ჰერპესის საწინააღმდეგო პრეპარატის „განციკლოვირის“ (5) ადამანტოილირება და შეისწავლეს მიღებული ნაერთის (6) ბიოლოგიური აქტიურობები. აღმოჩნდა, რომ ადამანტოილირებულ ნაერთში 6 გაიზარდა ნაერთის ლიპოფილურობა და ანტივირუსული აქტიურობაც [67].

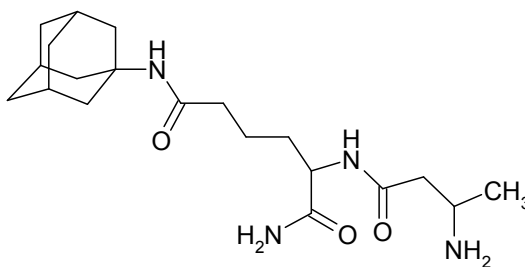


1993 წელს ავტორების [68] მიერ სინთეზირებული იქნა ადამანტანის ბირთვის შემცველი პეპტიდები **4a** და **4b**, რომელიც შესწავლილი იქნა სხვადასხვა ვირუსული დავადებების მიმართ. ნაერთი **4a** ადამანტანის ფრაგმენტი უშუალოდ დაკავშირებულია D-Gly ნაშთთან, ხოლო **4b** ნაერთში ადამანტანის ფრაგმენტი დაკავშირებულია L-Gly ნაშთთან; აღმოჩნდა, რომ სხვადასხვა გრიპის ვირუსის წინააღმდეგ ნაერთმა **4a** ამანტადინის მსგავსი აქტიურობები გამოავლინა, ხოლო ნაერთმა **4b** 8-ჯერ უფრო მაღალი ეფექტურობა გამოავლინა ვიდრე ამანტადინმა.



4a, 4b

ავტორების მიერ 2004 წელს განხორციელებული იქნა ადამანტოილირებული დი-პეპტიდის **7** (AdDP) სინთეზი და შესწავლილი იქნა მიღებული ნაერთის ბიოლოგიური აქტიურობა. აღმოჩნდა, რომ ზოგიერთმა ამ ნაერთის ანალოგმა გამოავლინა საინტერესო აქტიურობები რიგი ინფექციების მიმართ, მათ შორის შიდსის (HIV) და *Haemophilus influenzae* მიმართ [69-71].



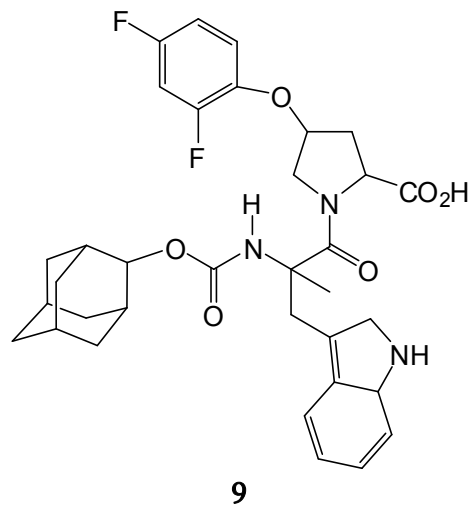
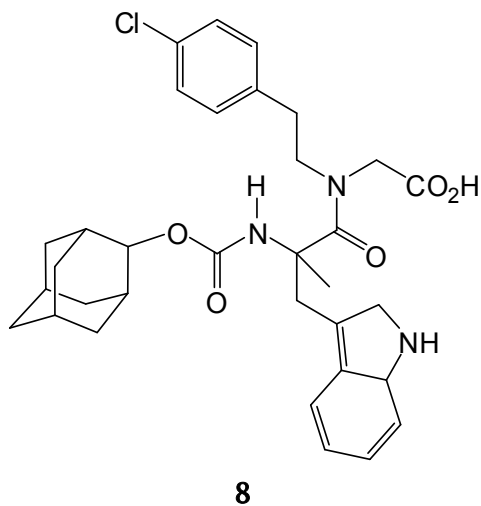
7

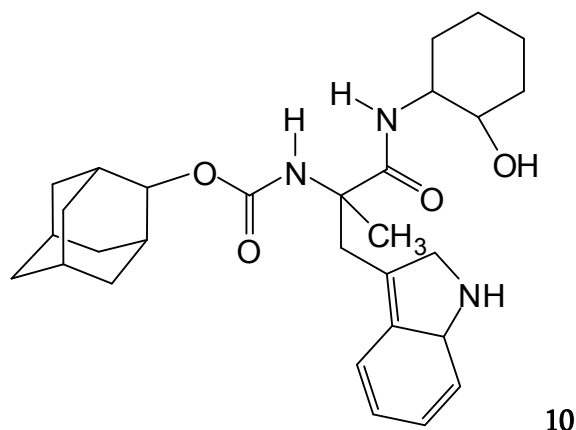
ცნობილია რომ, ამინოადამანტანები ავლენენ განსაკუთრებულ აქტიურობას ცენტრალურ ნერვულ სისტემასთან დაკავშირებულ სხვადასხვა დაავადებების მიმართ. ამას

მოწმობს, დღეისთვის ფარმაციაში გამოყენებული ადამანტანშემცველი პრეპარატების დიდი რიცხვი. აქედან გამომდინარე, მეცნიერთა გარკვეულმა ჯგუფებმა გადაწყვეტილება მიიღეს მოეხდინათ ნეიროპეპტიდების მოდიფიცირება ამინოადამანტანის ფრაგმენტის გამოყენებით. ამ მხრივ, მათთვის საინტერესო აღმოჩნდა ნეიროპეპტიდების ჰორმონების ერთ-ერთი წარმომადგენლის ქოლეცისტოკინინების (**CCK**) ადამანტოილირება.

ქოლეცისტოკინინი – (სინ.: პანკრეოზიმინი) ადამიანისა და ცხოველთა ჰორმონია, რომელიც წარმოადგენს სხვადასხვა პროცესების მედიატორს. მისი ოჯახის ჰორმონებს აქვთ განსაზღვრული რაოდენობის ამინომჟავები, მაგ **CCK58**, **CCK33**, **CCK22** და **CCK8**. ისინი ითვლებიან ფიზიოლოგიური აქტების რეგულატორებად, რომლებიც მონაწილეობას ღებულობენ კუჭ-ნაწლავის ტრაქტის სეკრეტორული და მოტორული ფუნქციების ჰემორალურ რეგულაციაში. ქოლეცისტოკინინი შედის ე. წ. ენტერული სისტემის შემადგენლობაში და სხვა ჰორმონების მსგავსად მონაწილეობს საჭმლის მონელების პროცესებში. ასევე აღმოჩენილი იქნა, რომ CCK რეცეპტორები ტვინში ჩართულები არიან მეხსიერებასთან, ემოციებთან, შიშისა და პათოგენეზურ შიზოფრენიებთან, ამიტომაც ისინი ფარმაცევტული ქიმიის ერთ-ერთ სამიზნეს წარმოადგენენ.

ბიოლოგიური აქტიურობის შესწავლის მიზნით განხორციელებული იქნა **CCK8** ადამანტოილირება და შესწავლილი იქნა მიღებული ნაერთის **8** მოქმედების ეფექტურობა სხვადასხვა ფაქტორების მიმართ ცენტრალურ ნერვულ სისტემაში. აღმოჩნდა, რომ **CCK-8** Boc დამცავი ჯგუფის ადამანტოილით ჩანაცვლების შემთხვევაში მიიღება **CCK-8** - ის მსგავსი პეპტიდი **8**, რომელიც წარმოადგენს პეპტიდი **CCK-8** ანალოგს გაუმჯობესებული ეფექტებით, იწვევს ცენტრალურ ნერვულ სისტემაში პანიკური შეტევის ბლოკირებას [72], რის გამოც იგი გახდა ნეიროქიმიის სამიზნე.



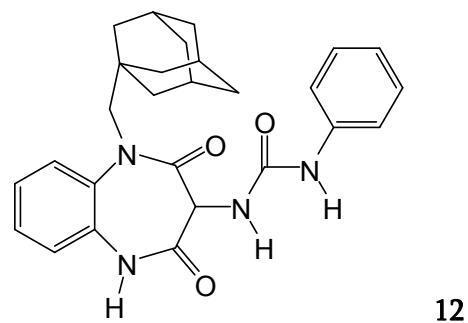
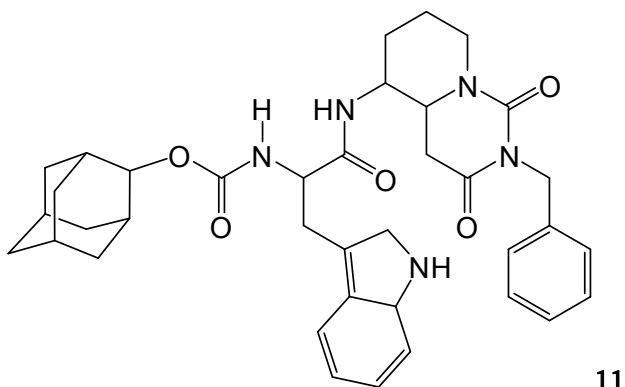


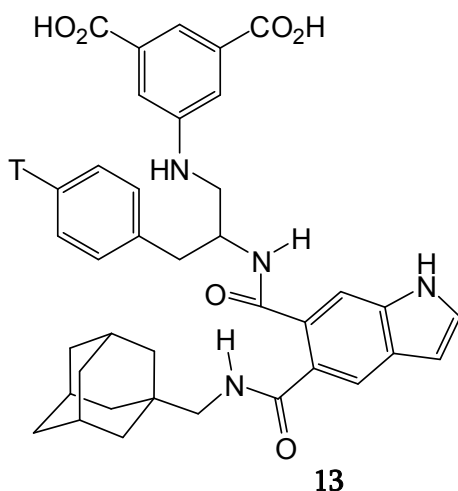
ქოლეცისტოკინინის ერთ-ერთი ჰორმონის ადამანტოილირებით ნაერთი **8**-ის ანალოგიურად მიღებული იქნა ნაერთი **9**, რომელიც ასევე, თვისებებით **CCK-8** ნაერთის მსგავსია, მაგრამ უმჯობესდება მისი ანტაგონისტური ქმედითუნარიანობა. ამასთან ერთად, მან გამოავლინა შემცირებული ფერმენტული დეგრადაციის უნარი, გაზრდილი ლიპოფილურობა და ბიოშელწევადობა [73].

ნაერთი **8** და **9** -ის ანალოგიურად მიღებული იქნა ნაერთი **10**, რომელიც ეფექტური აღმოჩნდა **CCK_B** რეცეპტორული კავშირების მახასიათებლების დადგენისთვის, რომელსაც ახორციელებენ ნიშანდებული რადიოაქტიური იზოტოპის მეთოდით [74].

შესწავლილი იქნა ნაერთი **11**-ის მეტაბოლიზმის პროცესები ვირთავებში [75], ძალებში და ადამიანის ღვიძლის მიკროსომებში. აღმოჩენილი და დადგენილი იქნა, რომ ადამანტოილირებულ პეპტიდში ადამანტანის მესამეული **C-H** ბმები განიცდიან ჰიდროქსილირებას, რაც გახდა მთავარი სამიზნე ბიოდეგრადაციისკენ. ნაერთი **11** ასევე ამჟღავნებს შესანიშნავ სელექტიურობას **CCK_B** რეცეპტორების მიმართ.

ნაერთი **12** აღმოჩნდა **CCK_B** რეცეპტორების ანტაგონისტი [76], ხოლო ნაერთმა **13**, რომელშიც **Boc** ფრაგმენტი ჩანაცვლებულია ადამანტანის ბირთვით უჩვენა **CCK_B** დიდი მსგავსება [77].

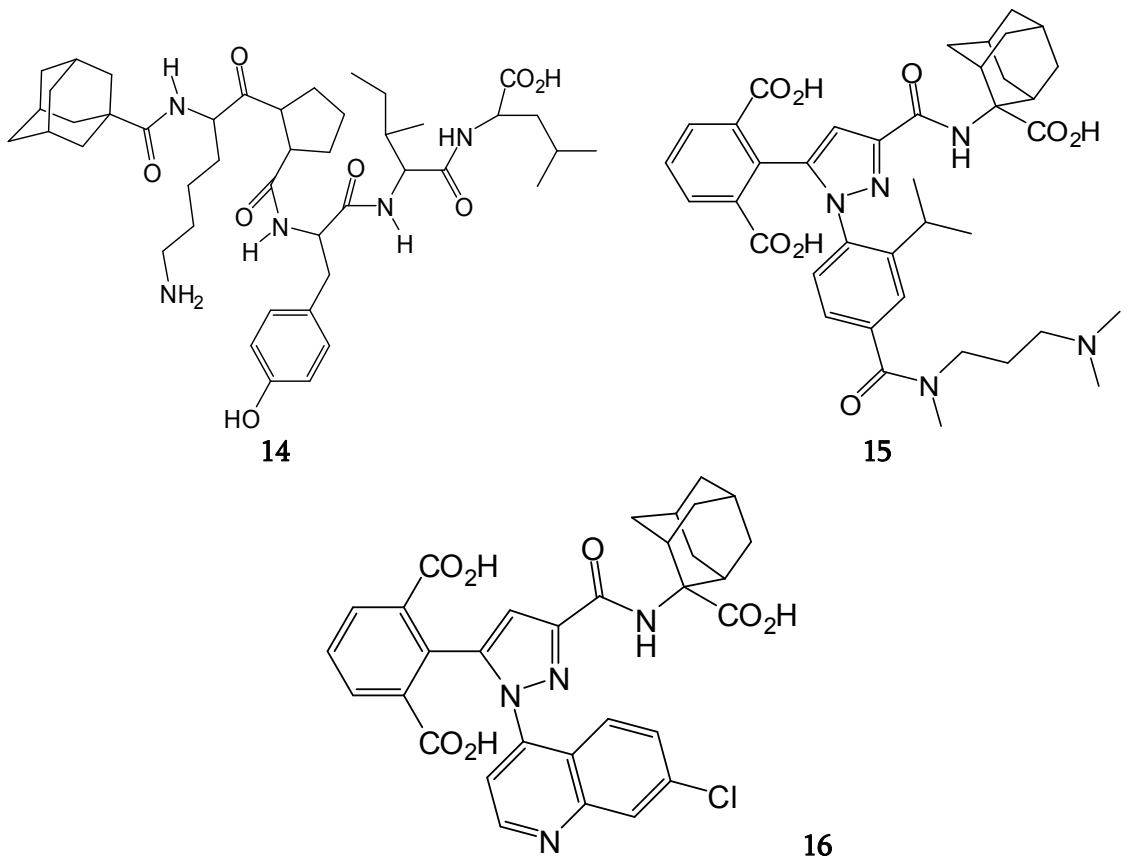




ენდოგენურ ტრიდეკაპეპტიდს წარმოადგენს ნეიროტენზინი, რომელიც პეპტიდური ბიორეგულატორია, მას გააჩნია რიგი ბიოლოგიური თვისებები, კერძოდ, იწვევს სხეულის ტემპერატურის დაქვეითებას, არტერიული წნევის ცვლილებას და წარმოადგენს ნეირომოდულატორს ან ნეიროტრანსმიტერსაც ცენტრალურ ნერვულ სისტემაში, რომელსაც ახასიათებს ჰიპოთერმული, ფსიქოტროპული და ანალგეტიკური თვისებები. ანალგეტიკური ეფექტურობით გამოირჩევა პენტაპეპტიდი [(NT(**8-13**)). განხორციელებული იქნა მისი მოდელირება ადამანტანის ფრაგმენტის მიერთებით ჯაჭვში ერთ-ერთ ტერმინალურ ნახშირბად ატომთან. კვლევების შედეგად დადგინდა, რომ ადამანტოილირებულმა NT(**9-13**) **14** უჩვენა ბევრად ხანგრძლივი მოქმედების უნარი, ვიდრე არა ადამანტოილირებულმა პენტაპეპტიდმა [(NT(**8-13**))] [78].

განხორციელებული იქნა ზოგიერთი ნეიროტენზინის პეპტიდის მოდელირება ამინოადამანტან-2-კარბონმჟავას დაკავშირებით პეპტიდის ძირითად ჯაჭვთან. მიღებული იქნა ნაერთი **15** და შესწავლილი იქნა მისი მოქმედების ეფექტურობა. კვლევების შედეგად დადგინდა, რომ მას აღმოაჩნდა ნეიროტენზინის რეცეპტორის ანტაგონისტი თვისებები ნაწინამოლოდ თანაფარდობით ცოცხალ უჯრედებზე. ასევე გამოავლინა უფრო მაღალი ბიოთავსებადობა ვიდრე საწყისმა არაადამანტოილირებულმა პეპტიდმა [79, 80]. დღეისთვის ნაერთი **15** წარმოადგენს პრეპარატს, რომელიც გამოიყენება როგორც ანტიფსიქოზური საშუალება [81].

ნაერთი **16** გამოყენებული იქნა მოლეკულური მოდელირების შესასწავლად და იდენტიფიცირებისთვის **NTR1**-ში ანტაგონისტური და აგონისტური კავშირების დასადგენად [82]. ამ ტიპის ანტაგონისტები განიხილებიან სასარგებლო პრეპარატებად ნეიროფსიქიატრიული დარღვევების დროს [83].

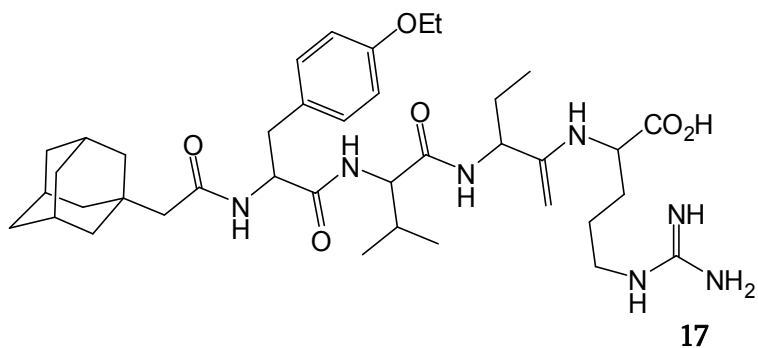


ავტორები [84, 85] დაინტერესდნენ მოეხდინათ ბრადიკინინში ადამანტანის ფრაგმენტის მიერთება და შეესწავლათ მისი ბიოლოგიური აქტიურობები. ბრადიკინინი წარმოადგენს პეპტიდს, რომელიც იწვევს ცოცხალ ორგანიზმებში სისხლძარღვების გაფართოებას და არტერიული წნევის რეგულირებას. მისი ფორმულაა— **H-Arg-Pro-Pro-Gly-Phe-Ser-Pro-Phe-Arg-OH**. ბრადიკინინის აცილირებით ადამანტან-1-კარბონმჟავით მიიღება ბრადიკინინის რეცეპტორის ანტაგონისტი, რომელიც 33-ჯერ უფრო აქტიურია ვიდრე საწყისი პეპტიდი. ბრადიკინინის ადამანტანშემცველმა ნაწარმებმა გამოყენება ჰპოვა ფარმაკოლოგიაში, როგორც ბრადიკინინის რეცეპტორების მახასიათებლებმა, განსაკუთრებით ადამიანის სასუნთქ გზებთან დაკავშირებულ დაავადებებში [86–88].

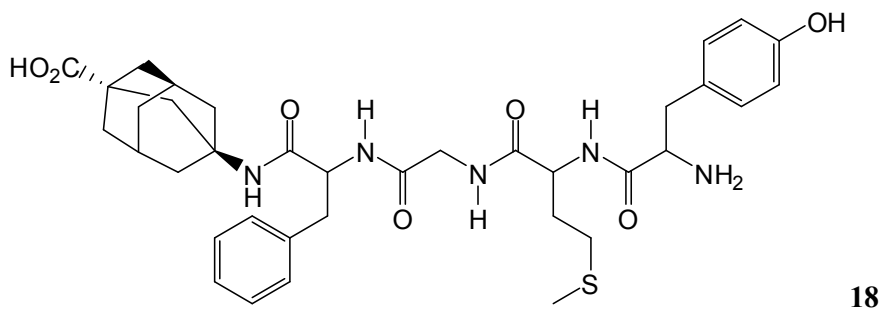
ვაზოპრესინი არის ნაწილობრივი ჰორმონი, რომელიც აძლიერებს თირკმლების მიერ წყლის რეაბსორბციას, რითაც აბრკოლებს ორგანიზმის გაუწყლოვანებას; იწვევს სისხლძარღვების შევიწროებას და არტერიული წნევის მომატებას. აღნიშნული ჰორმონი გროვდება ჰიპოფიზის უკანა წილში, ხოლო სეკრეტირდება ჰიპოთალამუსის მიერ. ამავდროს, ვაზოპრესინის ნაკლებობა იწვევს უშაქრო დიაბეტს.

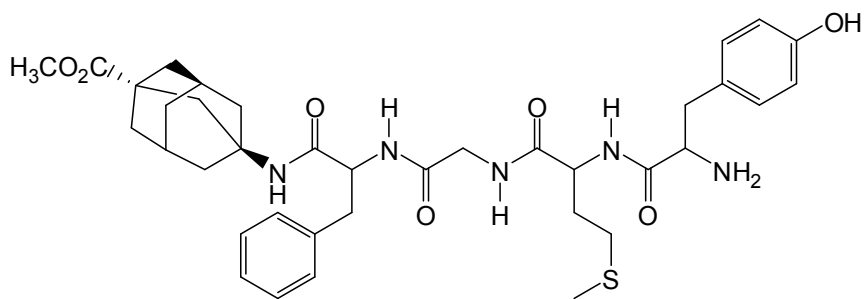
ვაზოპრესინი მოქმედებს როგორც 3 რეცეპტორული სისტემა, ერთ-ერთი რომელსაც უწოდებენ AVPR1B (Arginine vasopressin receptor1B), მდებარეობს თავის ტვინში და თამაშობს მნიშვნელოვან როლს ჰორმონალურ სეკრეციაზე სტრესის დროს. მეცნიერებმა განახორციელეს მასში ადამანტანის აცეტილნაწარმის ფრაგმენტის შეყვანა. მიღებული იქნა ნაერთი **17**, რომელსაც აღმოაჩნდა V₂ რეცეპტორის მიმართ სელექტიური ანტაგონისტური თვისებები და გამოყენება ჰპოვა არგინინ-ვაზოპრესინის ფრაგმენტის ფუნქციონირების შესასწავლად ქოლინერგულ სისტემაში [89]. ნაერთი **17**, როგორც ვაზოპრე-

სინის რეცეპტორის ანტაგონისტი თამაშობს მნიშვნელოვან როლს არტერიული სისხლის წნევის რეგულირებაში [90].

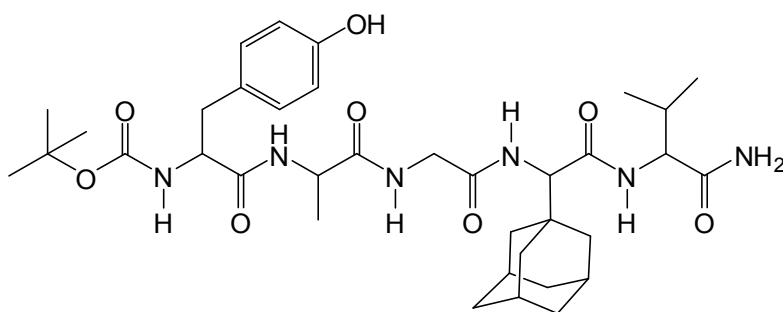


ენკეფალინები— ენდოგენური ნეიროპეპტიდებია, რომელთაც გააჩნიათ ენდორფინებისათვის დამახასიათებელი თვისებები. ენკეფალინები ტვინში მოქმედებენ, როგორც ოპიათრეცეპტორების (opiaterceptor) ლიგანდები. ოპიოიდური რეცეპტორები ფართოდ არის წარმოდგენილი თავის ტვინის იმ სტრუქტურებში, რომლებიც არეგულირებენ თავის ტვინის ინტეგრაციული მოქმედების ისეთ ფორმებს, როგორიცაა დაძინება-გაღვიძების ციკლი (ძღც), მოტივაციურ-ემოციური ქცევა, სწავლა და მეხსიერების პროცესები და სხვა. ვარაუდობენ, რომ ენდოგენურ-ოპიოიდურ პეპტიდებს მამოძღულირებელი ზეგავლენა აქვს თავის ტვინის ინტეგრაციულ მოქმედებაზე. ოპიატები წარმოადგენენ ეფექტურ ტკივილის შემამსუბუქებელ საშუალებას. გარდა ამისა, ენდოგენურ-ოპიოიდურ პეპტიდებს ენიჭებათ განსაკუთრებული როლი სტრესზე პასუხების ჩამოყალიბებაში. ამ პეპტიდების ბევრი ანალოგი იქნა სინთეზირებული, რომელთა შორის არის γ -ამინოადამანტან-1-კარბონმჟავას და ზოგიერთი სხვა ადამანტანის ნაწარმები მაგ, **18-20** ნაერთები [91]. დადგენილი იქნა, რომ ადამანტანშემცველმა ენკეფალინურმა ანალოგებმა უზვენეს სხვადასხვა ფერმენტული ჰიდროლიზისადმი რეზისტენტულობა. გაკეთდა დასკვნა, რომ ადამანტანშემცველი ნაერთები ადამანტანის მაღალი ლიპოფილურობის გამო შეიძლება გამოყენებული იქნენ ცენტრალურ ნერვულ სისტემისთვის პრეპარატების გადაცემა-მიწოდებაში [92].



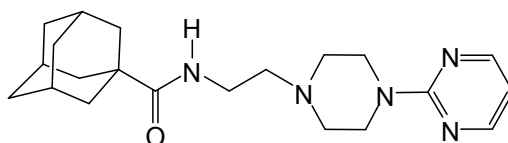


19

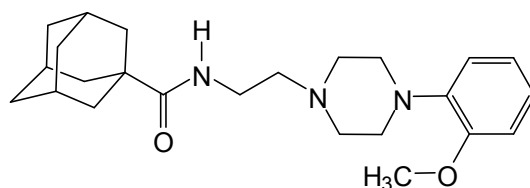


20

ავტორების მიერ 1999 წელს გამოქვეყნებული იქნა შრომა ადამანტანის ფრაგმენტის შემცველ ამიდებზე **21** და **22**, რომელთაც გამოყენება ჰპოვეს მედიცინაში, როგორც ტრანკვილიზატორებმა, ხოლო ოდნავ მოგვიანებით იმავე ნაერთების ბიოლოგიური აქტიურობების შესწავლამ **21** ნაერთში უჩვენა ანტიდეპრესანტული თვისებები [93].



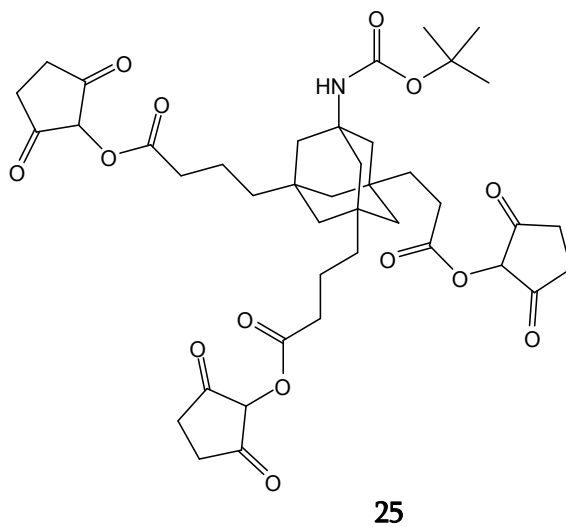
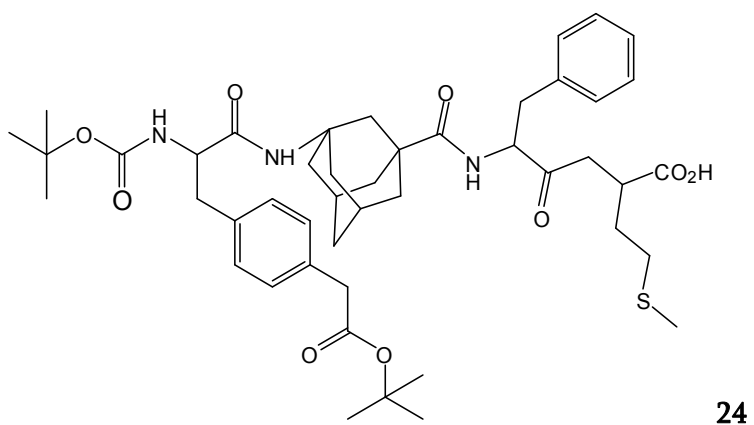
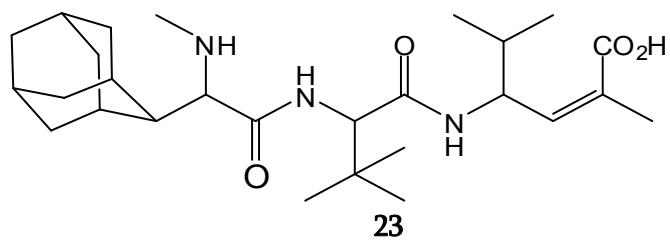
21



22

კიბოს წინააღმდეგ ეფექტური კვლევები ფარმაციის დიდ პრობლემას წარმოადგენს. ამკარაა, რომ ადამანტანის შემცველ ნაერთებზეც მიმდინარეობს ამ მიმართულებით კვლევა. განხორციელდა ავთვისებიანი სიმსივნის წინააღმდეგ ნაერთი **23**-ის შესწავლა, აღმოჩნდა, რომ ეს ნაერთი წარმოადგენს ჰემიასტერლინის ანალოგს (hemiasterlin), რის გამოც მან გამოყენება ჰპოვა ზოგიერთი სიმსივნური დაავადების წინააღმდეგ. ჰემიასტერლინები არიან ბუნებრივი ნაერთები, სიმსივნის საწინააღმდეგო ეფექტით. სიმსივნის საწინააღმდეგო თვისებები გამოავლინა ნაერთმა **24**, რომელიც

წარმოადგენს ტეტრაპეპტიდს. ნაერთმა 25 კი გამოავლინა პროსტატის კიბოს საწინა-
აღმდეგო ეფექტურობა [94].



1.5 უგის რეაქციის როლი პეპტიდების სინთეზში

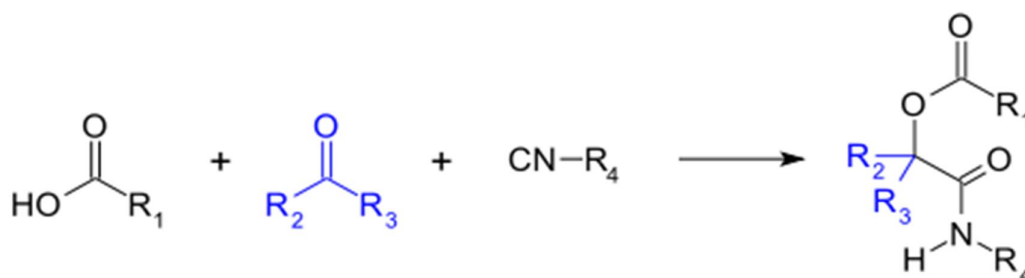
1.5.1 პასერინის და უგის რეაქცია

ერთის მხრივ პეპტიდების საინტერესო თვისებები და მეორეს მხრივ ადამანტანის შემცველი ნაერთების მაღალი ბიოლოგიური აქტიურობა გახდა მიზეზი, რათა ჩვენ კვლევის მიზნად დაგვესახა განგვეხორციელებინა ადამანტანის ბირთვის შემცველი პეპტიდების სინთეზი უგის რეაქციით (IMCR) იზოციანიდების ბაზაზე მულტიკომპონენტური რეაქციით.

აღსანიშნავია, რომ ცნობილია პეპტიდების სინთეზის მრავალი მეთოდი, მათ შორის მულტიკომპონენტური სინთეზები, რომელიც ბეგინელის, მანიჩის, პასერინის და უგის რეაქციების სახელწოდებითაა ცნობილი.

იზოციანიდების ბაზაზე განხორციელებული მულტიკომპონენტური რეაქციები, სინთეზის განხორციელების თვალსაზრისით, უფრო საინტერესო აღმოჩნდა [21, 22]. მულტიკომპონენტური რეაქცია (MCR) თამაშობს მნიშვნელოვან როლს თანამედროვე სინთეზურ ქიმიში და წარმოადგენს საინტერესო ალტერნატივას მრავალსაფეხურიან სინთეზში. MCR არის ერთკოლბაში ორზე მეტი საწყისი ნივთიერებების ურთიერთქმედებით ახალი პროდუქტის მიღება. რაც უფრო განსხვავებული ნაერთები იქნებიან გამოყენებული სარეაქციო ნარევეში, მით მრავალფეროვანი პროდუქტები იქნება სინთეზირებული. ეს კი განაპირობებს MCR პოპულარობას ფარმაცევტულ ინდუსტრიაში, რადგან ამ გზით ადვილად შესაძლებელია სინთეზირებული იქნეს ბუნებრივი ნაერთების ანალოგები და სამკურნალწამლო პრეპარატები.

პირველი მულტიკომპონენტური რეაქცია განხორციელებული იქნა პასერინის მიერ 1921 წელს. იგი სწავლობდა α -აცილოქსიკარბოქსამიდის სინთეზს კარბოქსილის მჟავის, კარბონილური ნაერთის და იზოციანიდის გამოყენებით [95-97] (სქემა 29).



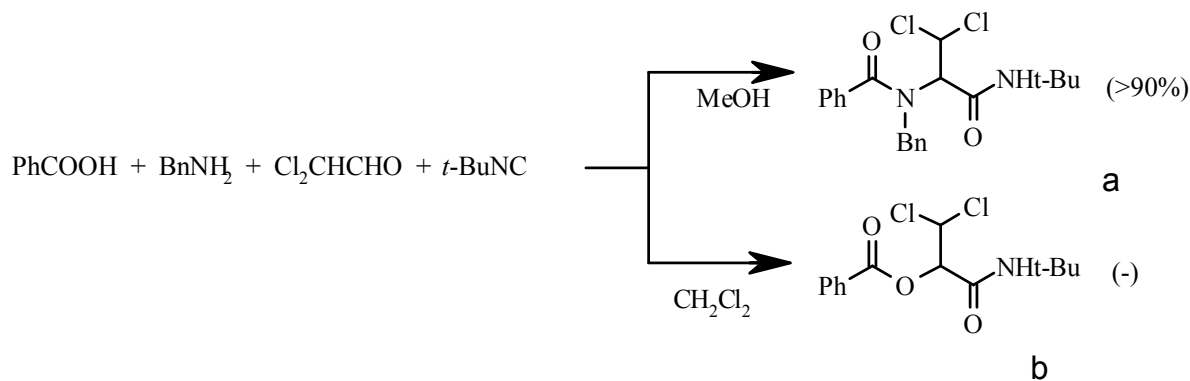
სქემა 29.

პასერინის რეაქცია წარმოადგენს პირველ მულტიკომპონენტურ რეაქციას იზოციანიდების ბაზაზე და მნიშვნელოვან როლს თამაშობს თანამედროვე ქიმიში. ამ რეაქციას პასერინის- 3 კომპონენტური რეაქციას უწოდებენ (**P-3CR**) [98].

1958 წლამდე მხოლოდ რამდენიმე იზოციანიდის მიღება იყო შესაძლებელი, მაგრამ უგის მიერ შესწავლილი იქნა იზოციანიდების მიღება ფორმამიდების დეჰიდრატაციით [99, 100], რითაც **P-3CR** ამინის დამატებით, როგორც მეოთხე მორეაგირე კომპონენტის, საფუძველი ჩაუყარა უგის ოთხკომპონენტური რეაქციას (**U-4CR**) [101-111].

უგის რეაქცია წარმოადგენს რეაქციას კარბონილურ ნაერთებთან (ალდეჰიდი ან კეტონი), კარბონმჟავას, ამინსა და იზოციანიდს შორის. რეაქცია შეიძლება განხორციელდეს იქნეს, როგორც ხსნარში, ასევე მყარ ფაზაში. განსაკუთრებით კარგი შედეგი მიიღება მცირე მოლეკულური წონის ალკოჰოლის არეში, როგორცაა მეთანოლი, ეთანოლი ან ტრიფტორეთანოლი, მაგრამ რეაქციის ჩატარებისთვის შესაძლებელია ასევე გამოყენებული იქნას გამხსნელებად DMF, CH₂Cl₂ THF, დიოქსანი ან ქლოროფორმი. საუკეთესო შედეგები იქნა მიღწეული ფოსგენის, დი- და ტრი-ფოსგენის, მეთილენქლორიდის, ოქსილქლორიდის და ფოსფორის(V)ოქსიქლორიდის გამოყენებით, სადაც ამინები გამოყენებულები არიან როგორც ფუძეები.

აღსანიშნავია ის ფაქტი, რომ უგის რეაქციაზე საბოლოო პროდუქტის მიღებაში მკაცრად განმსაზღვრელ როლს თამაშობს რეაქციის ჩატარების პირობები, კონცენტრაცია, ტემპერატურა ან გამხსნელი. მაგ., ერთი და იგივე მორეაგირე კომპონენტების ურთიერთქმედებით მეთანოლის არეში 90% გამოსავლიანობით იქნა მიღებული ნაერთი a, ხოლო დიქლორმეთანის არეში კი მიღებული იქნა პასერინის პროდუქტი b იგივე გამოსავლიანობით (სქემა 30) [101-111].



სქემა 30.

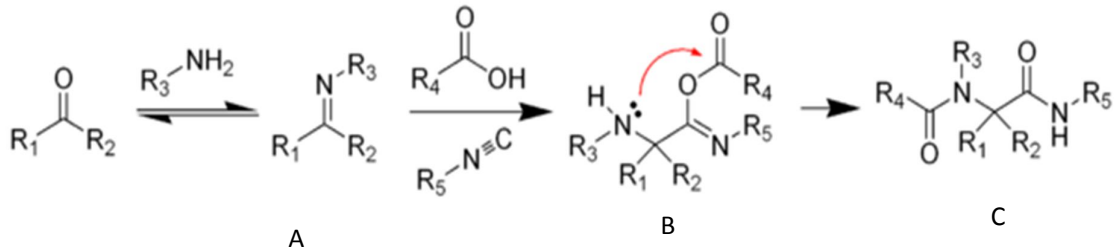
ტიპური უგის რეაქცია ეს არის *N*-აცილირებული და *N*-ალკილირებული ამინამიდები, საბოლოო პროდუქტად კი მიიღებიან დი-, ტრი- და ა. შ. პეპტიდები.

ორგანულ ქიმიაში უგის რეაქცია ერთ-ერთი მრავალკომპონენტური რეაქციაა, რომლის განხორციელების შედეგად საბოლოო პროდუქტის სახით მიიღებიან ბისამიდები ანუ პეპტიდები. ეს რეაქცია ივარ კარლ უგის სახელობის რეაქციად არის ცნობილი, რომელმაც პირველმა განახორციელა, შეისწავლა და გამოაქვეყნა იგი 1959 წელს (სქემა 31).



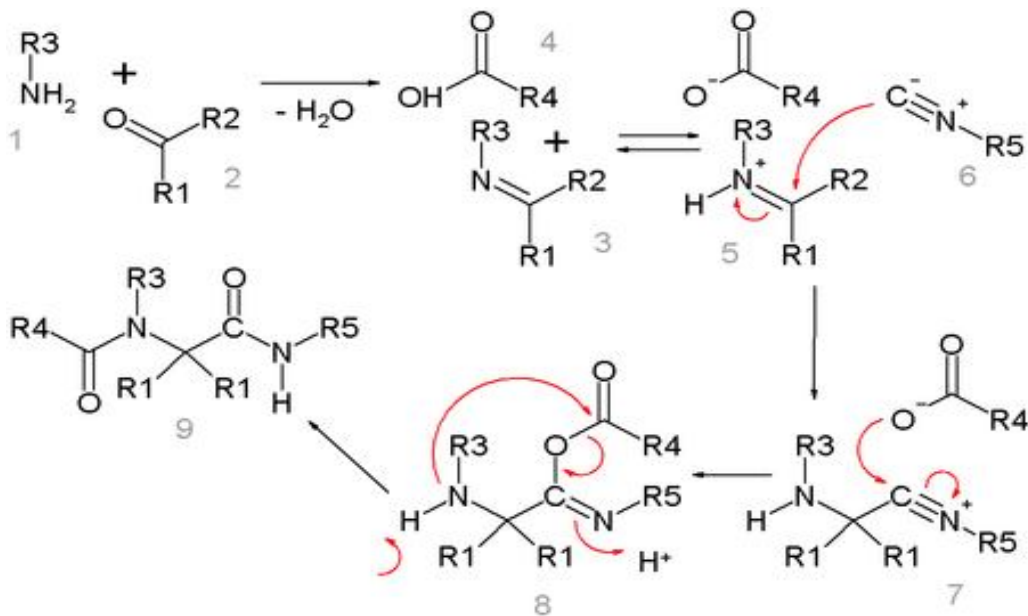
სქემა 31.

დღეისათვის უგის რეაქციის ორი სავარაუდო მექანიზმი არსებობს, I მექანიზმის თანახმად, უგის რეაქციაში წამყვანი არის იმინი A –ს ფორმირება, რომელიც ხორციელდება ამინისა და კეტონის ურთიერთქმედებით. შემდგომი რეაქცია არის იმინის ურთიერთქმედება იზოციანიდთან და კარბონმჟავასთან, რომელიც იძლევა შუალედურ პროდუქტს B (სქემა 32). რომელშიც ხდება მჟავური ჯგუფის გადაჯგუფება და ფორმირდება სტრუქტურა C, მაგრამ ზუსტი მექანიზმი შუალედური პროდუქტის ფორმირებისა ჯერაც ცნობილი არაა.



სქემა 32.

მეორე სავარაუდოდ უფრო აღიარებული მექანიზმი უგის რეაქციისა ასეთია: ამინი 1 და კეტონი 2 -სგან 1 ეკვივალენტი წყლის დაკარგვით წარმოიქმნება იმინი 3. პროტონი წყდება კარბონმჟავა 4-დან, უერთდება იმინის აზოტის ატომს და წარმოიქმნება იმინიუმის 5 იონი, რომელთანაც ხდება ნუკლეოფილური მიერთება იზოციანიდის 6 ნახშირბადატომისა, რაც განაპირობებს ნიტრილიუმის 7 იონის წარმოქმნას. მეორე ნუკლეოფილური შეტევით, რომელიც ხორციელდება კარბონმჟავას ანიონით ამ შუალედურ პროდუქტზე მიიღება სტრუქტურა 8, რომელიც ასევე შუალედურ პროდუქტს წარმოადგენს. საბოლოო საფეხური არის გადაჯგუფება R₄ აცილის ჯგუფის ჟანგბადის ატომიდან აზოტის ატომზე (სქემა 33).



სქემა 33.

დღეისთვის ადამანტანშემცველი პეპტიდები, რომლებიც მულტიკომპონენტური რეაქციით (MCR) არიან მიღებული ნაკლებადაა შესწავლილი. აქედან გამომდინარე, მიზნად დავისახეთ განგვეხორციელებინა ერთი ან რამდენიმე ადამანტანის ფრაგმენტის შემცველი პეპტიდების სინთეზი უგის რეაქციით იზოციანიდების ბაზაზე (IMCR) მეთანოლის არეში.

თავი 2. ექსპერიმენტული მონაცემების განსჯა

როგორც ზემოთ იქნა აღნიშნული, სინთეზი და კვლევები ბიოლოგიურად აქტიური ადამანტანშემცველი ნაერთების მიღების მიმართულებით ფართოდ მიმდინარეობს [1-14, 23, 28-33, 35-94].

ჩვენს მიერ კვლევის ობიექტად შერჩეული იქნა ადამანტანშემცველი ზოგიერთი ახალი ბენზიმიდაზოლის, კერძოდ 2-(1-ადამანტილ)ბენზიმიდაზოლის წარმოებულების სინთეზი და და კვლევა.

2.1. 2-(1-ადამანტილ)-1H-ბენზიმიდაზოლი

როგორც ზემოთ იქნა აღნიშნული, ჩვენი სამუშაოს მიზანს შეადგენს 2-(1-ადამანტილ)-1H-ბენზიმიდაზოლის სინთეზი და მისი ზოგიერთი გარდაქმნა.

ბენზიმიდაზოლების მიღების კლასიკურ გზას წარმოადგენს ო-ფენილენდიამინების კონდენსაცია კარბონმჟავებთან [112-114]. დადგენილია, რომ ო-ფენილენდიამინების კონდენსაციისას კარბონმჟავებთან შუალედურ პროდუქტებად წარმოიქმნება ო-ფენილენდიამინის N-აცილნაწარმები, რომელიც მჟავური კატალიზის პირობებში განიცდის ციკლიზაციას ბენზიმიდაზოლის წარმოქმნით. ფილიპსის მეთოდით, ო-ფენილენდიამინების და ალიფატური კარბონმჟავების დუღებით, მინერალური მჟავების თანაობისას, მიიღება ბენზიმიდაზოლი, ხოლო ბენზოის მჟავას გამოყენებით, იგივე პირობებში 2-ფენილბენზიმიდაზოლი ვერ იქნა მიღებული. პორაი-კომიციის შრომებში [115,117] აღწერილია, როგორც ო-ფენილენდიამინის, ასევე სხვა დიამინების კონდენსაცია ალიფატურ, ალიფატურ-არომატულ და არომატულ მჟავებთან, მაღალი წნევის პირობებში, სხვადასხვა კონცენტრაციის მარილმჟავას თანაობისას. დადგენილია, რომ ბენზიმიდაზოლის გამოსავლიანობა დამოკიდებულია დიამინის ფუძიანობაზე, კარბონმჟავას ბუნებაზე და მარილმჟავის კონცენტრაციაზე. ალიფატურ და ალიფატურ-არომატულ კარბონმჟავებთან შედარებით, არომატული კარბონმჟავები ო-ფენილენდიამინთან კონდენსაციაში შედიან უფრო ძნელად. სასაკი [29] შეეცადა მიეღო 2-(1-ადამანტილ)-1H-ბენზიმიდაზოლი ო-ფენილენდიამინის ცხელებით ადამანტან-1-კარბონმჟავასთან, მარილმჟავას ან პოლიფოსფორმჟავას თანაობისას, ატმოსფერულ წნევაზე, ცდა უშედეგო აღმოჩნდა.

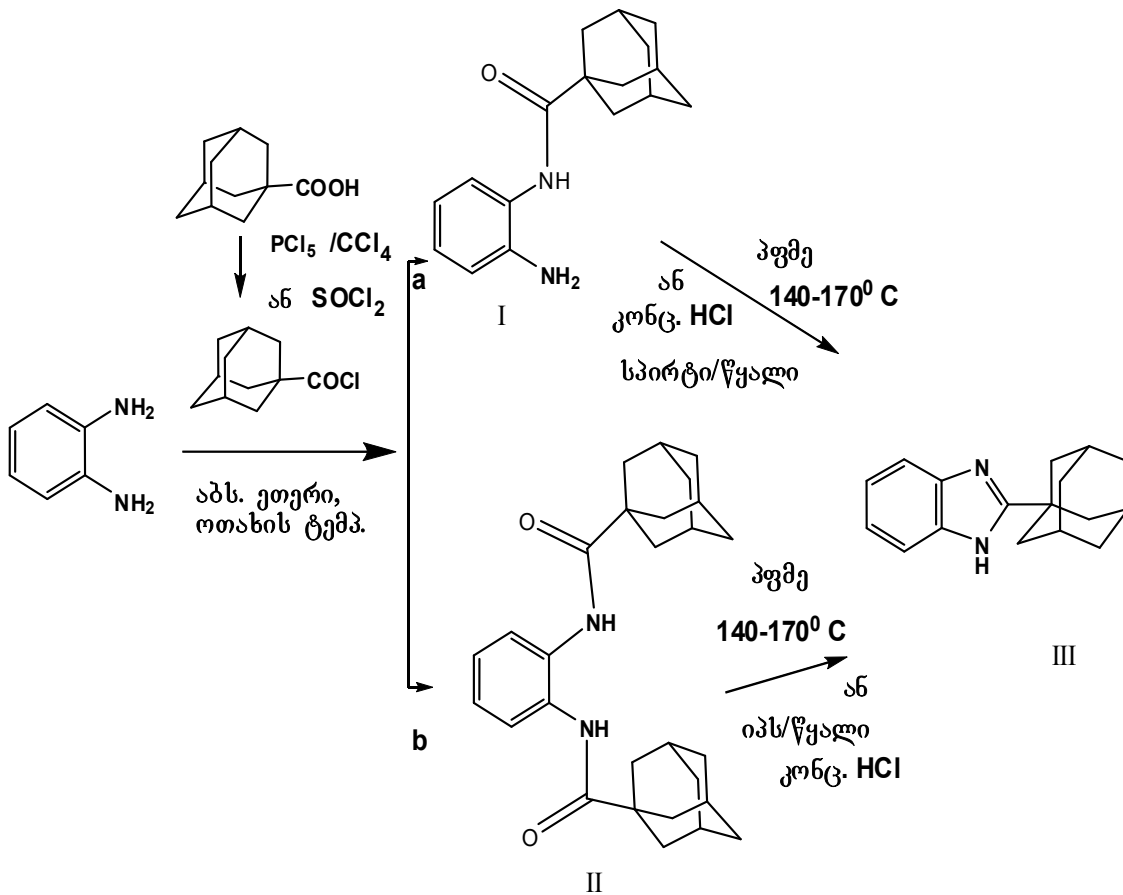
ჰოლანისა და თანაავტორების მიერ [36] აღინიშნა, რომ თუ კარბონმჟავა შეიცავს დიდი მოცულობის ჩამნაცვლებელს, როგორც ეს არის ადამანტან-1-კარბონმჟავას შემთხვევაში, მაშინ ატმოსფერულ წნევაზე ციკლიზაციის რეაქცია ო-ფენილენდიამინ-

თან არ მიდის, ან გვაძლევს ბენზომიდაზოლს ძალიან დაბალი გამოსავლიანობით, რაც გამოწვეულია სივრცითი ფაქტორით და ადამანტან-1-კარბონმჟავაში ადამანტანის რადიკალის დონორული ბუნების გამო კარბოქსილის ჯგუფის ელექტროფილური ბუნების შემცირებით. აქედან გამომდინარე, ისინი გვთავაზობენ ორ გზას: რეაქციის წარმართვას მაღალ წნევაზე ან ადამანტან-1-კარბონმჟავას ნაცვლად მისი ქლორანჰიდრიდის გამოყენებას.

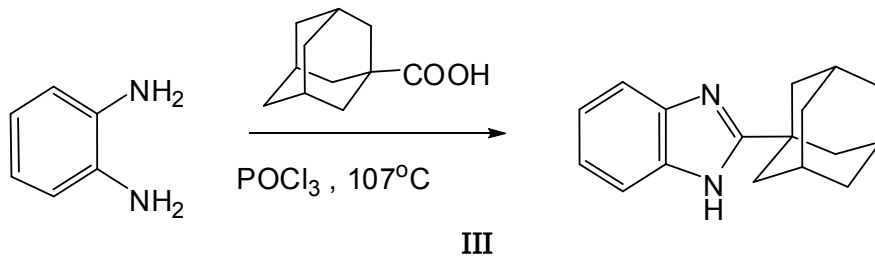
პირველად 2-(1-ადამანტილ)-1*H*-ბენზომიდაზოლის (III) სინთეზი განხორციელებული იქნა 1969 წ. სასაკისა და თანაავტორების მიერ [29] ადამანტანკარბონმჟავას ქლორანჰიდრიდის და ორთოფენილენდიამინის ურთიერთქმედებით აზს. დიეთილის ეთერის არეში ტრიეთილამინის თანაობისას. მიღებული N-(2-ამინოფენილ)ადამანტან-1-კარბოქსამიდის (I) ციკლიზაცია ჩატარებული იქნა პოლიფოსფორმჟავას ეთერების თანდასწრებით, ქლოროფორმის არეში. მიღებული პროდუქტის 2-(1-ადამანტილ)-1*H*-ბენზომიდაზოლის (III) გამოსავლიანობამ შეადგინა 96 %.

ჩვენს მიერ N-(2-ამინოფენილ)ადამანტან-1-კარბოქსამიდის (I) მისაღებად გამოყენებული იქნა, როგორც სასაკის მეთოდი [29] აზს. ეთერის არეში TEA თანაობისას, ასევე ო-ფენილენდიამინის აცილირება შოტენ-ბაუმანის მეთოდით, ბენზოლის ან ტოლუოლის არეში 10% ნატრიუმის ტუტის თანაობისას, სადაც ნაერთის I გამოსავლიანობამ შეადგინა 95-85%. სასაკის მეთოდით შედარებით დიდი რაოდენობით მორეაგირე კომპონენტების ურთიერთქმედებით აზს ბენზოლის არეში, TEA თანაობისას თანამდე პროდუქტის სახით ადგილი ჰქონდა დიჩანაცვლებული პროდუქტის II 15% გამოსავლიანობით წარმოქმნას. ნაერთის I ციკლიზაცია განვახორციელეთ, როგორც პოლიფოსფორმჟავას ეთერების თანდასწრებით ქლოროფორმის არეში, ასევე ჰოლანის და თანაავტორების მიხედვით [36] კონც. მარილმჟავას თანაობისას წყლიან ეთანოლში, ან წყლიანი იზოპროპილის სპირტის არეში 72 საათიანი დუღებით (სქემა 1). მაგრამ ციკლიზაციის რეაქცია შედარებით მეტი რაოდენობის (3-5 გ) N-(2-ამინოფენილ)ადამანტან-1-კარბოქსამიდის (I) შემთხვევაში აღმოჩნდა ხანგრძლივად მიმდინარე პროცესი. ამიტომ მიზნად დავისახეთ გაგვეუმჯობესებინა 2-(1-ადამანტილ)-1*H*-ბენზომიდაზოლის მიღების (III) გზა.

აქედან გამომდინარე ჩვენს მიერ განხორციელებული და შესწავლილი იქნა ო-ფენილენდიამინის კონდენსაციის რეაქცია ადამანტან-1-კარბონმჟავასთან ფოსფორ-(V)-ის ოქსიქლორიდის არეში 1 საათიანი დუღებით სქემა 2-ის მიხედვით. ნაერთის III გამოსავლიანობამ შეადგინა 93% [118-124].



სქემა 1. 2-(1-ადამანტილ)-1H-ბენზიმიდაზოლის სინთეზი



სქემა 2. 2-(1-ადამანტილ)-1H-ბენზიმიდაზოლის მიღება

ამ ხერხის უპირატესობა ცნობილ მეთოდებთან [29, 36-39, 60] შედარებით მდგომარეობს: პროცესის გამარტივებაში, მისი ერთ საფეხურამდე დაყვანაში და სინთეზის მიმდინარეობის დროის შემცირებაში. ამ მეთოდით შესაძლებელი იქნა ლაბორატორიულ პირობებში ერთ ჯერზე 10 გ-ზე მეტი რაოდენობის ნაერთის III მიღება.

როგორც ცნობილია, ჩაუნაცვლებელ იმიდაზოლის და ბენზიმიდაზოლის NH-ის პროტონს ახასიათებს ტაუტომერია იმიდაზოლური ციკლის ორ აზოტს შორის, ორივე ფორმა იდენტურია [125]. ტაუტომერების არსებობა ვლინდება თხელფენოვანი ქრომატოგრაფიით. მიღებული 2-(1-ადამანტილ)-1H-ბენზიმიდაზოლის (III) თხელფენოვანი ქრომატოგრაფიით დაკვირვებისას ნათლად გამოიკვეთება ერთმანეთში ჩას-

მული ორი ლაქა, რომელთა დაცილება შეუძლებელია, რადგან ისინი პროტონის მიგრაციის გამო განუწყვეტლივ გადადიან ერთმანეთში.

ლიტერატურიდან ცნობილია [125, 126], რომ აზოლები ჩაუნაცვლებელი NH-ის პროტონით ავლენენ, როგორც მჟავურ, ისე ფუძე ბუნებას. ბენზიმიდაზოლში მჟავურ ბუნებას განაპირობებს პიროლური აზოტი, ხოლო ფუძე ბუნებას პირიდინული აზოტი. მაგრამ ბენზიმიდაზოლი მაინც ავლენს უფრო ფუძე ბუნებას, ვიდრე მჟავურს. ელექტრონოდონორული ჩამნაცვლებლების გავლენით ფუძე ბუნება იზრდება, ხოლო აქცეპტორების გავლენით იზრდება მჟავური ბუნება. აქედან ვასკვნით, რომ ადამანტანის რადიკალის გავლენით 2-(1-ადამანტილ)-1H-ბენზიმიდაზოლში (III) ფუძე ბუნება გაზრდილია და იგი მჟავებთან უფრო მდგრად მარილს წარმოქმნის, ვიდრე ტუტეებთან. ამის გავლენით შესაძლებელი ხდება 2-(1-ადამანტილ)-1H-ბენზიმიდაზოლის (III) გამოყოფა 10% ტუტის ხსნარიდან.

სინთეზირებული I-III ნაერთების აღნაგობა და შედგენილობა დადგენილია იწ. უი. ბმრ და მას-სპექტრული მონაცემებით (ცხრილი1)

2.1.1 2-(1-ადამანტილ)-1H-ბენზიმიდაზოლში ელექტროფილური ჩანაცვლების რეაქციები

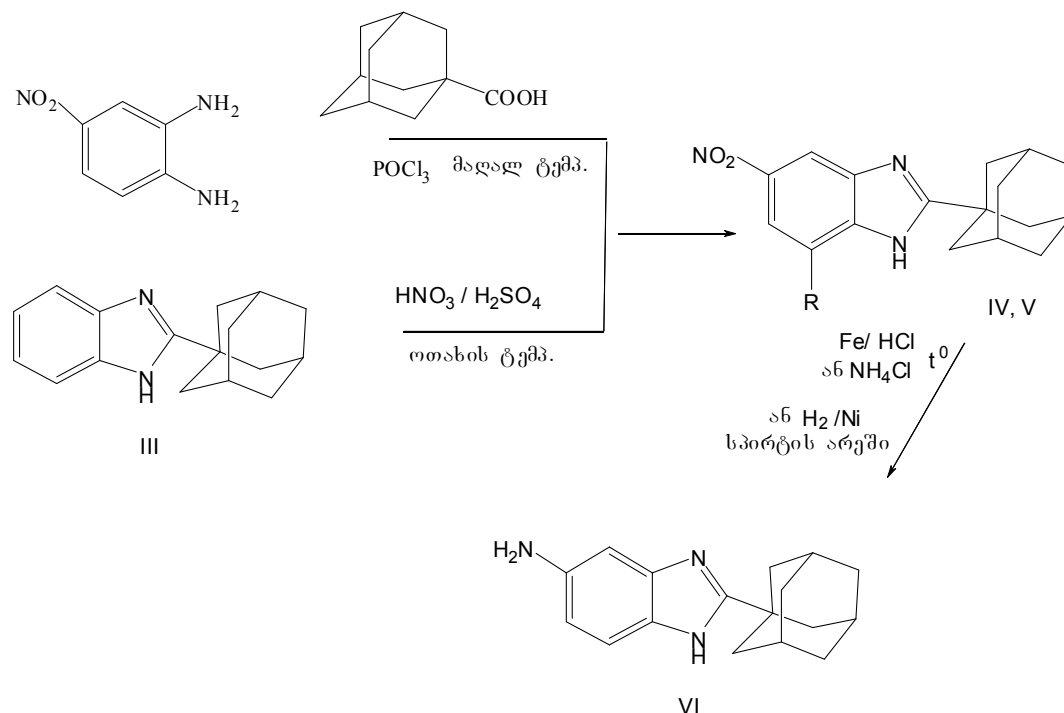
2.1.1.1. ნიტრირების რეაქცია

ბენზიმიდაზოლის მოლეკულაში ელექტრონული სიმკვრივე გადანაცვლებულია ბენზოლის ბირთვისკენ. მჟავე არეში ხდება ბენზიმიდაზოლის იმიდაზოლური ბირთვის მიერ პროტონის მიერთება, წარმოიქმნება კატიონი. ამიტომ ნიტრირება იმიდაზოლის ბირთვში გაძნელებულია და მიდის ბენზოლის ბირთვის 5(6)-მდგომარეობაში, თუმცა ელექტრონული სიმკვრივე ამ მდგომარეობაში უახლოვდება 4(7)-მდგომარეობაში ელექტრონულ სიმკვრივეს. ბენზიმიდაზოლის ნიტრირებას ახდენენ მანიტრირებელი ნარევიტ, ღებულობენ 5(6)-ნიტრობენზიმიდაზოლს. რეაქციის მიმდინარეობისას 4(7) იზომერის წარმოქმნა არ შეინიშნება. პოჟარსკის აზრით, რეაქციაში შედის ბენზიმიდაზოლის კატიონი, რომელ-შიც 4(7) მდგომარეობა საკმაოდ პასიური ხდება გვერდით არსებული, დადებითად დამუხტული აზოტის ატომის გავლენით [114].

2-(1-ადამანტილ)-1H-ბენზიმიდაზოლის (III) ნიტრირების რეაქცია განხორციელებული იქნა მანიტრირებელი ნარევიტით [(კონც. HNO₃ (d 1.35) და კონც. H₂SO₄ (d 1.83)] ყინულით გაცივების პირობებში. შემდეგი ექვიმოლური თანაფარდობით: 1) ნაერთი III: აზოტმჟავა : გოგირდმჟავა -1 : 1,1 : 2, მიღებული იქნა მონონიტროპროდუქტი IV (92%) გამოსავლიანობით, ხოლო თანაფარდობით: ნაერთი III : აზოტმჟავა : გოგირდმჟავა -1 : 10 : 20, მიღებული იქნა დინიტროპროდუქტი V (81%). ასევე 2-(1-ადამანტილ)-5(6)-ნიტრო-1H-ბენზიმიდაზოლის (IV) მიღება განხორციელეთ უშუალოდ 3-ნიტრო-ოფენილენდიამინის ურთიერთქმედებით ადამანტან-1-კარბონმჟავასთან ფოსფორ(V)-ის ოქსიქლორიდის არეში 2 საათიანი ცხელებით, სქემა 3 მიხედვით.

2-(1-ადამანტილ)-5(6)-ნიტრო-1H-ბენზიმიდაზოლის (IV) აღდგენა მოსინჯული იქნა Fe/HCl-ით ბენზოლის არეში დუღებით და Fe/NH₄Cl ტოლუოლის არეში 90 °C-მდე ცხე-

ლებით. მიღებული იქნა დაბალი გამოსავლიანობით ამინის მოთეთრო ფერის კრისტალები. ნაერთი (IV) ნიტრო ჯგუფის აღდგენა ჩავატარეთ ჰიდრაზინ-ჰიდრატით რენეს ნიკელის კატალიზატორის თანაობისას აბს. სპირტის არეში ცხელებით, სასურველი პროდუქტის 2-(1-ადამანტილ)-1H-ბენზიმიდაზოლ-5(6)-ამინის (VI) გამოსავლიანობამ შეადგინა 70%. აღმოჩნდა რომ, რეაქციის მიმდინარეობისას, მაღალი ტემპერატურის პირობებში, ხდებოდა წარმოქმნილი ამინის დაჟანგვა, რაც ვლინდებოდა სარეაქციო ნარევის გამჭვირვალე შეფერილობიდან მუქ შინდისფერ შეფერილობაში გადასვლით. აქედან გამომდინარე, სასურველი იყო, რეაქციის დამთავრება განხორციელებულიყო დაბალ ტემპერატურაზე და უმოკლეს დროში.



(IV) R=H, (V) R=NO₂

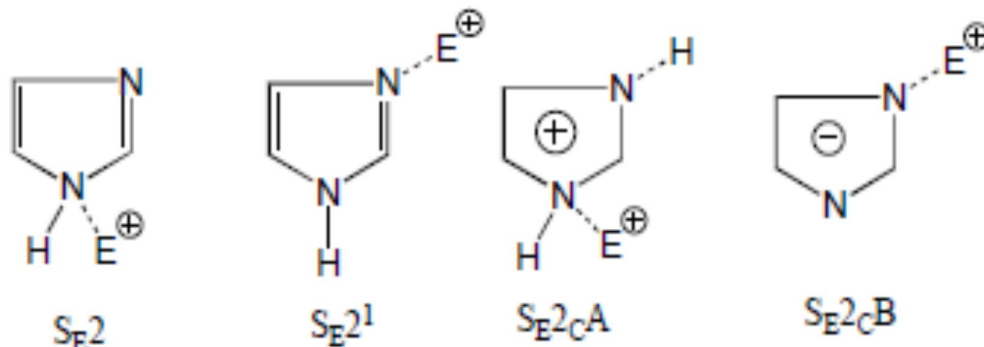
სქემა 3. 2-(1-ადამანტილ)-1H-ბენზიმიდაზოლის ნიტრირება და აღდგენა

2-(1-ადამანტილ)-5(6)-ნიტრო-1H-ბენზიმიდაზოლის (IV) აღდგენისთვის უმჯობესი აღმოჩნდა რეაქციის ჩატარება მოლეკულური წყალბადით, რენეს ნიკელის კატალიზატორის თანაობისას, აბს. სპირტის არეში, ოთახის ტემპერატურაზე. ამ გზით შესაძლებელი გახდა ნებისმიერი რაოდენობის ნიტროპროდუქტის (IV) აღდგენა შეუზღუდავი დროით. აღდგენილი პროდუქტის სპირტხსნარის დამუშავებით HCl-ით გაჯერებული სპირტით ამინი გადაყვანილ იქნა მარილში, ხოლო ფუძე სახით გამოყენებისათვის ნაერთს (VI) ვამუშავებთ 10% ნატრიუმის ტუტის წყალხსნარით და ვიყენებთ შემდგომი გარდაქმნისათვის.

სინთეზირებული IV, V და VI ნაერთების აღნაგობა დადგენილია იწ. უი. ბმრ (ცხრილი 1, 2 და 4) და მას-სპექტრული მონაცემებით.

2.1.1.2. N- ალკილირების და N-აცილირების რეაქციები

ლიტერატურაში ცნობილია N-ალკილირების ოთხი თეორიული მექანიზმი [126, 127], ეს მექანიზმებია S_E2 , S_E2^1 , S_E2cA , S_E2cB ;



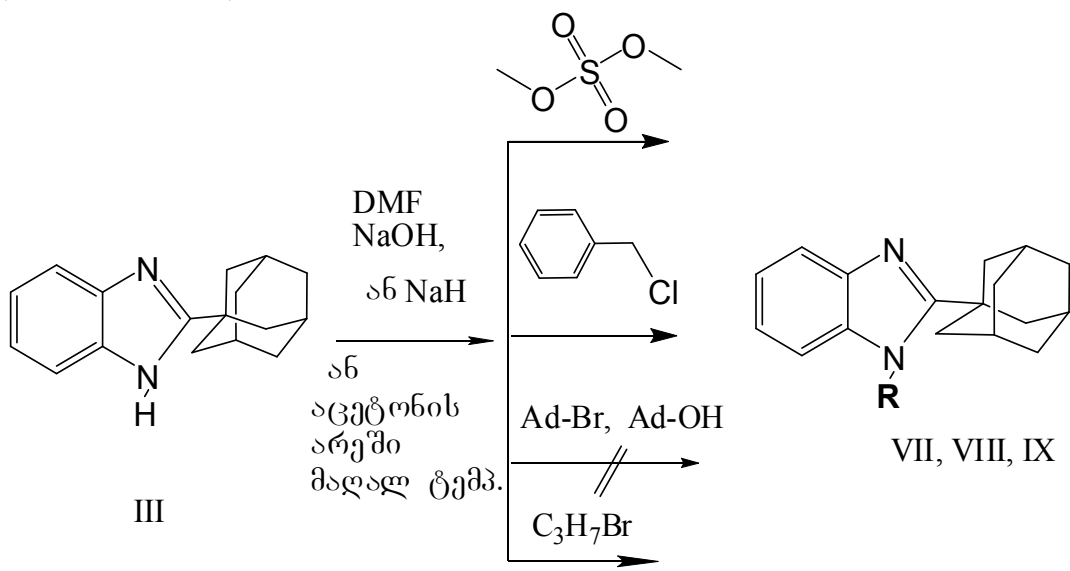
S_E2 , S_E2^1 , S_E2cA ამ მექანიზმებით მიმდინარე N-ალკილირების რეაქციები ნეიტრალურ არეში მიმდინარეობს, S_E2 , S_E2cA მექანიზმებში ხდება პიროლური NH-დან პროტონის მოხლეჩვა. მაგრამ მექანიზმის ეს ორი სახე ნაკლებად რეალიზებადი, აღმოჩნდა, რადგან ელექტროფილის ამ მექანიზმით მოქმედების არც ერთი მაგალითი ცნობილი არ არის.

S_E2^1 მექანიზმი არის კლასიკური გზა იმიდაზოლების ალკილირებისა ნეიტრალურ არეში. პირველ საფეხურზე ელექტროფილი უერთდება პირიდინული აზოტის თავისუფალ წყვილ ელექტრონს, მეორე საფეხურზე კი ხდება წარმოქმნილი მეოთხეული მარილიდან პროტონის მოხლეჩვა და N-ალკილირებული ნაერთის მიღება და მიიღება ნაკლებად მდგრადი ტაუტომერის N-ჩანაცვლებული პროდუქტი. დიალკილირების თავიდან აცილების მიზნით მაალკილირებელ აგენტს იღებენ 1 მოლს, ხოლო საწყის ჰეტეროციკლს 2 მოლს, რომლის 1 მოლს იბრუნებენ ჰიდროჰალოგენიდის სახით [127].

S_E2cB მექანიზმით ალკილირება მიმდინარეობს ტუტე არეში წარმოქმნილი ჰეტეროციკლის ანიონზე ელექტროფილის მოქმედებით. ტუტე არეში ხდება ჰეტეროციკლის პიროლური NH ბმის იონიზაცია, წარმოქმნილ ანიონში აზოტის ატომების ნუკლეოფილურობა იზრდება, რაც იძლევა საშუალებას, რომ ალკილირება ჩატარდეს უფრო რბილ პირობებში, მეოთხეული მარილების წარმოქმნის გარეშე. ტუტე აგენტებად იყენებენ ტუტეებს, ალკოჰოლატებს და სხვა. მაღალი გამოსავლიანობით მიმდინარეობს ბენზიმიდაზოლის ალკილირება ჰალოგენალკილებით ან დიალკილსულფატებით ტუტის ფხვნილის ან ტუტის ნაჯერი ხსნარის თანაობისას აცეტონში ან დმფ-ში [116].

განხილული ლიტერატურის ანალიზის საფუძველზე, საინტერესო იყო შეგვესწავლა 2-(1-ადამანტილ)-1H-ბენზიმიდაზოლის (III) ალკილირების რეაქცია. მაალკილირებელ საშუალებებად აღებული იყო: 1-ბრომადამანტანი ან 1-ჰიდროქსიადამანტანი, დიმეთილსულფატი, ბენზილქლორიდი და პროპილბრომიდი. რეაქცია განხორციელებული იქნა აცეტონის ან დმფ-ს არეში ნატრიუმის ჰიდროქსიდის თანაობისას, ან ნატრიუმის ჰიდრიდის გამოყენებით, ხოლო 1-ბრომადამანტანის მაალკილირებელ აგენტად გამოყენების შემთხვევაში რეაქცია განხორციელებული იქნა სხვადასხვა პირობებში. კერძოდ, 1-ბრომადამანტანის და ნაერთი III შეუღობით მაღალ ტემპერატურაზე, ან

მორეაგირე კომპონენტების ურთიერთქმედებით ქლოროფორმის არეში ცხელებით. ასევე ჩატარებული იქნა რეაქცია აცეტონის არეში ან დმფ-ში ნატრიუმის ტუტის თანაობისას ან ნატრიუმის ჰიდრიდის თანაობისას აბს. დმფ-ში (თუმცა 1-ბრომადამანტანი ტუტე არეში განიცდის ჰიდროლიზს). შესწავლილი იქნა 1-ჰიდროქსიადამანტანის და ნაერთი **III** ურთიერთქმედება კონც. გოგირდმჟავას არეში ოთახის ტემპერატურაზე, ან სარეაქციო ნარევის ცხელებით 40-45°C. თუმცა 1-ბრომადამანტანის ან 1-ჰიდროქსიადამანტანის გამოყენებით ზემოთ ჩამოთვლილი გზებიდან ვერ იქნა მიღებული N-ადამანტილირებული პროდუქტი, რაც განპირობებული იყო ადამანტანის სივრცითი ფაქტორის გავლენით, ხოლო დიმეთილსულფატით, ბენზილქლორიდით და პროპილბრომიდით ალკილირების შემთხვევაში, აბს. დმფ-ს არეში ნატრიუმის ჰიდრიდის თანაობისას მიღებული იქნა **VII**, **VIII** და **IX** ალკილირებული პროდუქტები 70-75% გამოსავლიანობით. (სქემა 4). თხელფენოვან ქრომატოგრაფიაზე ნათლად ჩანს წარმოქმნილი პროდუქტების ლაქები, რომლებიც 2-(1-ადამანტილ)-1H-ბენზიმიდაზოლის R-ზე მალაღია. ალკილირებული ნაერთების **VII**, **VIII** და **IX** სტრუქტურა დადგენილია იწ. და უი. სპექტრული მონაცემებით.



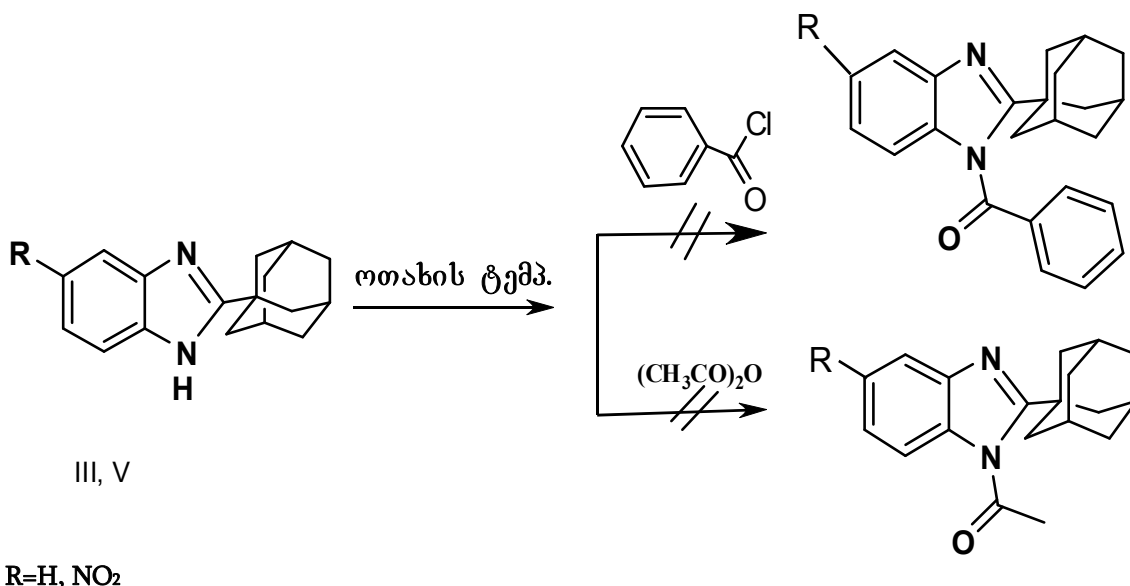
(VII) R= CH₃, (VIII) R= CH₂C₆H₅, (IX) R= C₃H₇

სქემა 4. 2-(1-ადამანტილ)ბენზიმიდაზოლის N-ალკილირებული ნაერთების სინთეზი.

ჩატარებული იქნა ნაერთი **III** N-აცილირება. ბენზიმიდაზოლების N-აცილირებას ატარებენ მჟავების ჰალოგენანჰიდრირებით ან ანჰიდრიდებით უწყლო გამხსნელში. N-აცილირების პროდუქტებს აზოლიდებს უწოდებენ, ისინი საინტერესოა არიან მათი N-აცილური ჯგუფის ძვრადობის გამო ჰიდროგენოლიზის და სოლვოლიზის რეაქციებში. ზოგიერთი მათგანი მონაწილეობას იღებს ბიოლოგიურ პროცესებში. პრაქტიკული ინტერესი ამ ნაერთებისადმი დაკავშირებულია მათ გამოყენებასთან პეპტიდურ სინთეზში. აზოლიდებში აზოტის ამიდური ელექტრონული წყვილი ჩართულია π სისტემაში, ამიტომ კარბონილის ნახშირბადის ატომი ატარებს ნაწილობრივ დადებით მუხტს, რის გამოც იგი ადვილად შედის ნუკლეოფილებთან ურთიერთქმედებაში [126].

N-აცილის ბმა ადვილად დისოცირდება, საწყისსა და აცილირებულ პროდუქტს შორის მყარდება წონასწორობა. N-აცილირებას ატარებენ აბსოლუტურ აპროტონულ გამხსნელში, ოთახის ტემპერატურაზე, 1 მოლი მაცილირებელი აგენტის მოქმედებით 2 მოლ ჰეტეროციკლთან, S_E2^1 მექანიზმით [127].

ჩვენ განვახორციელეთ ნაერთი III და ნაერთი IV აცილირება 2:1 თანაფარდობით ძმარმჟავა ანჰიდრიდის და ბენზოილქლორიდის გამოყენებით ოთახის ტემპერატურაზე. სარეაქციო ნარევის თხელფენოვანი ქრომატოგრაფიით შემოწმებისას შეინიშნებოდა საწყის პროდუქტთან ერთად მცირე ახალი ლაქები, მაგრამ სასურველი პროდუქტის გამოყოფა ვერ მოხერხდა (იხ. სქემა 5), რაც ახსნილი იქნა ამიდური ბმის ადვილად ძვრადობით და ადამანტანის ბირთვის დიდი სივრცითი ფაქტორის გავლენის გამო.



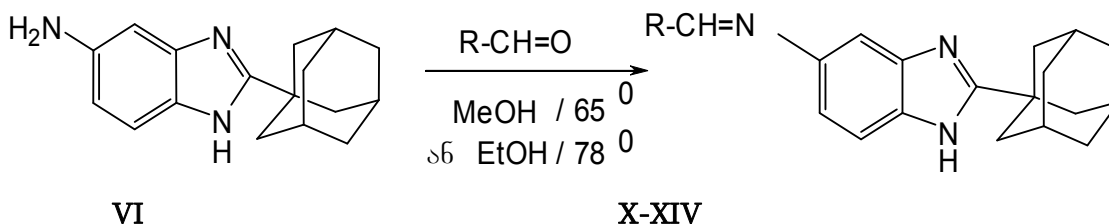
სქემა 5. 2-(1-ადამანტილ)-1H-ბენზიმიდაზოლის N-აცილირება

2.1.2 2-(1-ადამანტილ)-1H-ბენზიმიდაზოლის გვერდით ჯაჭვში მიმდინარე რეაქციები

2.1.2.1. 2-(1-ადამანტილ)-1H-ბენზიმიდაზოლ-5(6)-ამინის იმინო ნაწარმების სინთეზი

ჩვენს მიერ განხორციელებული იქნა 2-(1-ადამანტილ)-1H-ბენზიმიდაზოლ-5(6)-ამინის (VI) კონდენსაციის რეაქციები არომატულ ალდეჰიდებთან, კერძოდ, სალიცილის, მონობრომსალიცილის, დიბრომსალიცილის, ნიტროსალიცილის ალდეჰიდებთან და 3-ნიტრობენზალდეჰიდთან ეთანოლის არეში, 2-9 საათიანი დუღებით. მორეაგირე კომპონენტების ურთიერთქმედებით რეაქციის დაწყების პირველივე წუთებიდან ხდება შეფერილი ნაერთების წარმოქმნა, რომლებიც უმეტესწილად ყვითელი ან ნარინჯის-

ფერია. გამოყოფილი შიფის ფუძეების X-XIV გამოსავლიანობა შეადგენს 60-90 % [118-123] სქემა 6 მიხედვით.



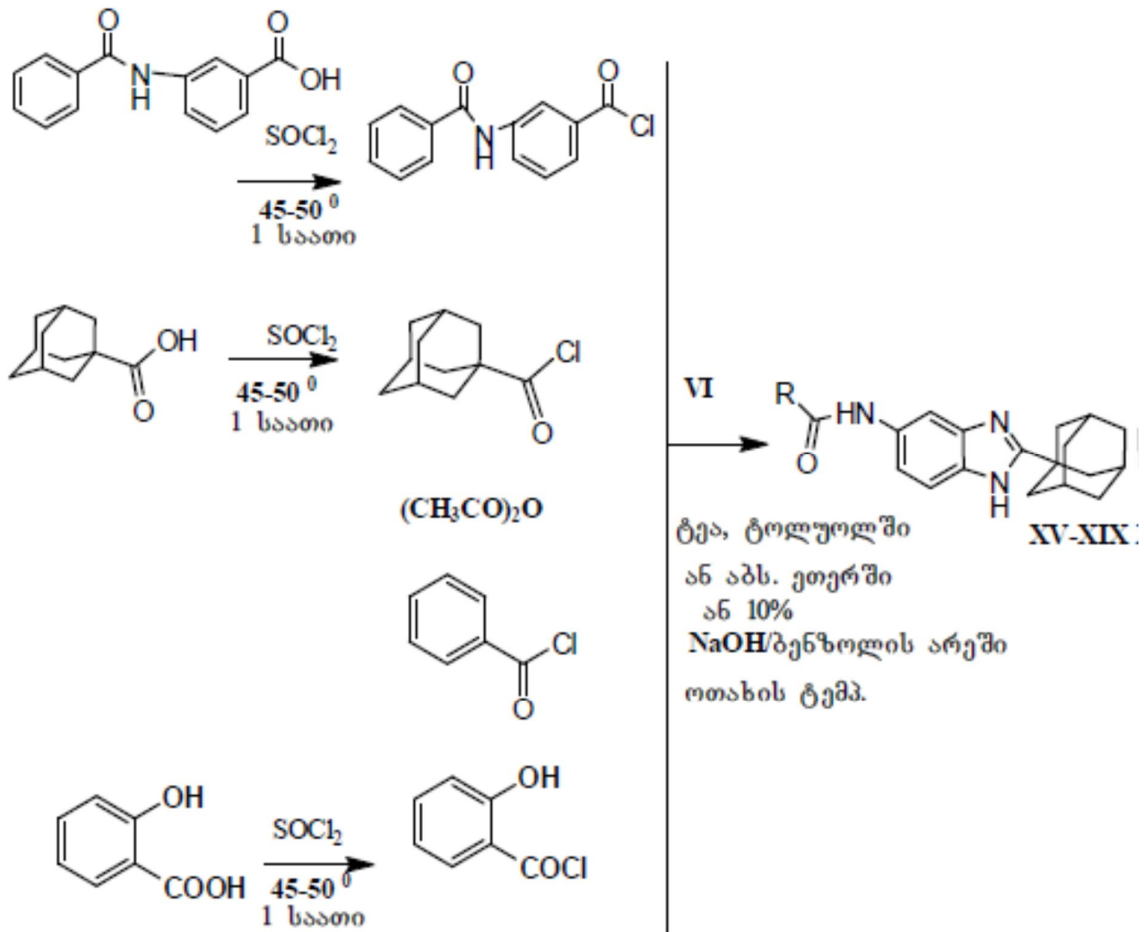
(X) R=2-OH-C₆H₄; (XI) R=2-OH-5-Br-C₆H₃; (XII) R=5-NO₂-2-OH-C₆H₃;
 (XIII) R=3,5-Br₂-2-OH-C₆H₂; (XIV) 3-NO₂-C₆H₄

სქემა 6. 2-(1-ადამანტილ)-1H-ბენზიმიდაზოლ-5(6)-ამინის კონდენსაციის რეაქციები არომატულ ალდეჰიდებთან

სინთეზირებული ნაერთების X-XIV აგებულება და სტრუქტურა დადგენილია იწ, უი, (ცხრილი 1), ზმრ (ცხრილი 2) და მას-სპექტრული მონაცემებით.

2.1.2.2. 2-(1-ადამანტილ)-1H-ბენზიმიდაზოლ-5(6)-ამინის (VI) აცილნაწარმების სინთეზი

განხორციელებული იქნა 2-(1-ადამანტილ)-1H-ბენზიმიდაზოლ-5(6)-ამინის (VI) ურთიერთქმედება კარბონმჟავათა ქლორანჰიდრიდებთან. ამ მიზნით თავდაპირველად მიღებული იქნა ზოგიერთ მჟავათა ქლორანჰიდრიდები, კერძოდ ადამანტან-1-კარბონმჟავას და N-ბენზოილ-m-ამინობენზოის მჟავას ქლორანჰიდრიდები. აცილირების რეაქციები ჩატარდა TEA თანაობისას აბს. ეთერის არეში, ან შოტენ-ბაუმანის მეთოდით ბენზოლის ან ტოლუოლის არეში 10% NaOH წყალხსნარის თანაობისას, ხოლო ნაერთი VI ძმარმჟავას ანჰიდრიდით აცილირების რეაქცია განხორციელდა უშუალოდ მათი ურთიერთქმედებით ოთახის ტემპერატურაზე. მიღებული აცილირებული ნაერთების XV-XIX გამოსავლიანობამ შეადგინა 55-77% (სქემა 7) [119-124, 128-130,134] სინთეზირებული ნაერთების XV- XIX სტრუქტურა დადგენილი იქნა იწ, უი, ზმრ და მას-სპექტრული მონაცემებით.



(XV) R=Ad; (XVI) R=C₆H₅; (XVII) R=C₆H₅-CO-NH-C₆H₄; (XVIII) R=CH₃; (XIX) R=OH-C₆H₄;

სქემა 7. 2-(1-ადამანტილ)-1H-ბენზიმიდაზოლ-5(6)-ამინის ურთიერთქმედება კარბონმჟავათა ქლორანჰიდრიდებთან.

2.1.2.3. სინთეზირებული ნაერთების I-XIX სპექტრული ანალიზი

სინთეზირებული ნაერთების სტრუქტურების დადგენა განხორციელებული იქნა უი, იწ, ზმრ და მას-სპექტრული ანალიზების საფუძველზე. სპექტრული კვლევის შედეგები მოტანილია 1 და 2 ცხრილებში.

სინთეზირებული ნაერთების უი სპექტრის ანალიზით დადგენილი იქნა რომ, ნაერთი I უი სპექტრში ჩანს შთანთქმის ზოლები λ_{max} 209 და 289 ნმ-ზე, ნაერთი II – 217 ნმ-ზე, ხოლო ნაერთი III - 281 ნმ-ზე. ნაერთისთვის IV უი სპექტრში ჩანს შთანთქმის ზოლები λ_{max} 309 ნმ-ზე, ნაერთისათვის V - 241 ნმ და 304 ნმ-ზე, ხოლო ნაერთისათვის VI - 300 ნმ-ზე. ნაერთი VII უი სპექტრში ჩანს შთანთქმის ზოლები λ_{max} 211, 253 ნმ-

ზე, ნაერთისათვის **VIII** - 210, 254 ნმ-ზე, ხოლო ნაერთისათვის **IX** - **207, 243** ნმ-ზე. ნაერთისთვის **X** უი სპექტრში ჩანს შთანთქმის ზოლები λ_{\max} 217 ნმ, 257 ნმ და 347 ნმ-ზე, ნაერთისათვის **XI** - 202 ნმ, 225 ნმ და 358 ნმ-ზე, ხოლო ნაერთისათვის **XII**-208 ნმ და 305 ნმ, **XIII** -269 ნმ, 337 ნმ, 361 ნმ, 456 ნმ-ზე, **XIV**- 201, 237 ნმ-ზე. ნაერთისთვის **XV** უი სპექტრში ჩანს შთანთქმის ზოლები λ_{\max} 216 ნმ, 257, 290-ზე, ნაერთისათვის **XVI** 294 ნმ და **XVII** 276 ნმ-ზე. ნაერთისათვის **XVII** - 276 ნმ-ზე, ხოლო ნაერთისათვის **XVIII** - 225 ნმ, 258 ნმ, 290 ნმ-ზე ნაერთი **XIX** ჩანს შთანთქმის ზოლები λ_{\max} -201 ნმ, 237ნმ, 313 ნმ-ზე.

სინთეზირებულ ნაერთებში ფუნქციური ჯგუფის არსებობა ან ქიმიური გარდაქმნის დადგენა მოხდა ინფრაწითელი სპექტროსკოპიით. ნაერთებისთვის **I-III** იწ. სპექტრში NH დამახასიათებელი შთანთქმის ზოლები მჟღავნდებიან 3147-3263 სმ^{-1} , ხოლო არომატული ბირთვის C-H-ების და ადამანტანის C-H-ების შთანთქმის ზოლები მჟღავნდებიან 3050-3080 და 2846-2985 სმ^{-1} , შესაბამისად. ნაერთის **I** და **II** C=O ბმის დამახასიათებელი შთანთქმის ზოლები კი ჩანს 1643 სმ^{-1} , ნაერთი **I** NH₂ - 3471 სმ^{-1} და 3378 სმ^{-1} , შესაბამისად (**ცხრილი 1**), ხოლო **I** და **II** ნაერთების ციკლიზაციით მიღებული ნაერთის **III** სპექტრში ქრება -NHC=O ამიდური და NH₂ - ამინური ბმის დამახასიათებელი შთანთქმის ზოლები. ნაერთის **III** ნიტრირებით მიღებულ ნაერთებში **-IV, V** იწ სპექტრში NO₂-ის ჯგუფის დამახასიათებელი შთანთქმის ზოლები ჩნდება 1342, 1511, 1349, 1535 სმ^{-1} , ხოლო ნაერთი **IV**-ის აღდგენით წარმოქმნილი ნაერთი **VI**-ის იწ სპექტრში ქრება ნიტროჯგუფისთვის დამახასიათებელი შთანთქმის ზოლები და ჩნდება NH₂ ჯგუფის დამახასიათებელი შთანთქმის ზოლები 3417, 3309 სმ^{-1} , ხოლო არომატული ბირთვის C-H-ების და ადამანტანის C-H-ების დამახასიათებელი შთანთქმის ზოლები ნაერთებში **IV, V, VI** ჩანს 3085, 2976-2854 სმ^{-1} , 3086, 2915-2854 სმ^{-1} და 3070, 2908-2846 სმ^{-1} (**ცხრილი 1**).

ნაერთის **III** ალკილირებით მიიღება ნაერთები **VII – IX**, რომელთა იწ სპექტრში -CH₂ -ის ჯგუფის და ადამანტანის C-H-ების შთანთქმის ზოლები ჩანს 2918-2849 სმ^{-1} , ხოლო არომატული ბირთვის C-H-ები ვლინდება 3043-3053 სმ^{-1} .

ნაერთი **VI**-ის ურთიერთქმედებით ზოგიერთ არომატულ აღდებში მიიღება ნაერთები **X-XIII**, რომელთა იწ. სპექტრში -CH=N- დამახასიათებელი შთანთქმის ზოლები ვლინდება 1612, 1604, 1596 სმ^{-1} . ნაერთებში **XII** და **XIV** NO₂- ის შთანთქმის ზოლები ჩანს 1342, 1512 და 1527 სმ^{-1} . ნაერთებში **X-XIII** ბენზიმიდაზოლის NH შთანთქმის ზოლები ჩანს 3155, 3172, 3179 სმ^{-1} , ხოლო არომატული ბირთვის C-H-ების და ადამანტანის C-H-ების დამახასიათებელი შთანთქმის ზოლები ჩანს 3172-3008 სმ^{-1} 2908, 2845 სმ^{-1} . ნაერთების **XI** და **XIII** C-Br შთანთქმის ზოლები ჩანს 624-686 სმ^{-1} . **X-XIII** ნაერთების OH-ის ჯგუფის შთანთქმის ზოლები ვლინდება 3468, 3460, 3375 სმ^{-1} .

ნაერთი **VI**-ის აცილირებით მიღებულ ნაერთებში **XV- XIX** იწ სპექტრში ბენზიმიდაზოლის ბირთვის NH-ის დამახასიათებელი შთანთქმის ზოლები ვლინდება 3317-3197 სმ^{-1} უბანში. არომატული ბირთვის C-H-ის და ადამანტანის ბირთვის C-H-ის დამახასიათებელი შთანთქმის ზოლები მჟღავნდებიან 3085-3060, 2930-2850 სმ^{-1} უბნებში შესაბამისად, ხოლო ამიდური ჯგუფის კარბონილისათვის დამახასიათებელი შთანთქმის ზოლი მჟღავნდება 1623-1658 სმ^{-1} -ზე. ნაერთი **XIX**-ის OH-ის ჯგუფის შთანთქმის ზოლი მჟღავნდება 3380 სმ^{-1} -ზე.

ნაერთების **I** და **II** ¹H ბმრ სპექტრში NH ჯგუფის პროტონები იძლევა სიგნალს 8.64-8.99 მ.წ-ზე სინგლეტის სახით, ხოლო ნაერთი **III** NH ჯგუფის პროტონები იძლევა

სიგნალს 12.00 მ.ნ.-ზე ფართო სინგლეტის სახით. ნაერთი I NH₂-ის პროტონები იძლევა სიგნალს 4.63 მ.ნ.-ზე სინგლეტის სახით. ასევე ტრიპლეტ-დუბლეტი ველის 6.56, 6.92 მ.ნ.-ზე და დუბლეტი 6.74, 7.01 მ.ნ.-ზე შეესაბამება არომატულ პროტონებს, ხოლო ნაერთი II მულტიპლეტი ველის 7.15-7.19 მ.ნ.-ზე და 7.39-7.43 მ.ნ.-ზე შეესაბამება არომატულ პროტონებს. ნაერთი III ფართო სინგლეტები 7.09, 7.40 და 7.52 მ.ნ.-ზე შეესაბამება არომატულ პროტონებს. ნაერთებში I-III მულტიპლეტური სიგნალები ველის 1.67-2.02 მ.ნ., 1.66-2.06 მ.ნ., 1.71-2.15 მ.ნ.-ზე შეესაბამება ადამანტანის პროტონებს. ნაერთების IV-VI ¹H ბმრ სპექტრი: NH ჯგუფის პროტონები ნაერთი IV იძლევა სიგნალს 8.31 მ.ნ.-ზე სინგლეტის სახით, ხოლო V ნაერთში კი 13.20 მ.ნ.-ზე ფართო სინგლეტის სახით. ნაერთი VI NH ჯგუფის პროტონები იძლევა სიგნალს 11.39 მ.ნ.-ზე ფართო სინგლეტის სახით. ხოლო NH₂-ის პროტონები იძლევა სიგნალს 4.72 მ.ნ.-ზე სინგლეტის სახით. ასევე დუბლეტი ველის 7.75 მ.ნ.-ზე და დუბლეტ-დუბლეტი 8.16 მ.ნ.-ზე შეესაბამება არომატულ პროტონებს IV ნაერთში, ხოლო ნაერთში V ჩანს 8.31 მ.ნ.-ზე ფართო სინგლეტი 2 არომატული პროტონის სახით. ნაერთი VI დუბლეტები 6.41, 6.46 მ.ნ.-ზე და 7.15, 7.13 მ.ნ.-ზე და ფართო სინგლეტი 6.57 მ.ნ.-ზე შეესაბამება არომატულ პროტონებს, ხოლო ნაერთებში IV-VI მულტიპლეტები ველის 1.75-2.14 მ.ნ., 1.61- 2.28 მ.ნ.-ზე, 1.71-2.08 მ.ნ.-ზე შეესაბამება ადამანტანის პროტონებს (ცხრილი 2). X-XIII ნაერთების ¹H ბმრ სპექტრში NH ჯგუფის პროტონები იძლევა სიგნალს 15.11-12.28 მ.ნ.-ზე სინგლეტის სახით. არომატული პროტონების სიგნალები მულტიპლეტის, დუბლეტის ან დუბლეტ-დუბლეტის სახით ვლინდება ველის 6.95-8.67 მ.ნ.-ზე. ნაერთებში X-XIII სინგლეტი ველის 8.98-9.25 მ.ნ.-ზე შეესაბამება -CH=N- პროტონებს. ხოლო მულტიპლეტები ველის 1.73-2.12 მ.ნ.-ზე შეესაბამება ადამანტანის პროტონებს (ცხრილი 2) [124].

ნაერთების XV-XVIII ¹H ბირთვულ-მაგნიტური რეზონანსის (ბმრ) სპექტრში შეიმჩნევა NH-ჯგუფისათვის დამახასიათებელი რეზონანსული სიგნალი სინგლეტების სახით 13.97-11.89 ვ.მ.ნ.-ში, ხოლო -NH-CO- პროტონების დამახასიათებელი რეზონანსული სიგნალები ვლინდება სინგლეტის სახით სუსტ ველში 10.48-9.88 ვ.მ.ნ. უბანში, ხოლო არომატიკის პროტონებისთვის დამახასიათებელი რეზონანსული სიგნალი ვლინდება სინგლეტების, დუბლეტების, დუბლეტ-დუბლეტების და მულტიპლეტების სახით 8.30-7.01 ვ.მ.ნ. უბანში. ნაერთებში XV-XVIII ადამანტანის რადიკალის პროტონებისათვის დამახასიათებელი რეზონანსული სიგნალი ვლინდება მულტიპლეტების სახით 2.15-1.70 ვ.მ.ნ. უბანში. ნაერთი XVIII აცეტილის ჯგუფის მეთილის რადიკალის დამახასიათებელი პროტონული სიგნალი ვლინდება სინგლეტის სახით 2.06 ვ.მ.ნ.-ში.

ნაერთი I მას-სპექტრში ჩანს მოლეკულური იონების პიკი 270.1731 [M⁺], რაც შეესაბამება ნაერთი I მოლეკულურ მასას. ნაერთი II მას-სპექტრში ჩანს მოლეკულური იონების პიკი 432.2753 [M⁺], რაც შეესაბამება ნაერთი II მოლეკულურ მასას. ნაერთი III მას-სპექტრში ჩანს მოლეკულური იონების პიკი 297.1489 [M⁺], რაც შეესაბამება ნაერთი III მოლეკულურ მასას. ნაერთი IV მას-სპექტრში ჩანს მოლეკულური იონების პიკი 297.1489 [M⁺], რაც შეესაბამება ნაერთი IV მოლეკულურ მასას. ნაერთი V მას-სპექტრში ჩანს მოლეკულური იონების პიკი 342.1370 [M⁺], რაც შეესაბამება ნაერთი V მოლეკულურ მასას. ნაერთი VI მას-სპექტრში ჩანს მოლეკულური იონების პიკი 371.2003 [M⁺], რაც შეესაბამება ნაერთი VI მოლეკულურ მასას [121-124,128-130]. ნაერთი X მას-სპექტრში ჩანს მოლეკულური იონების პიკი 371.2003 [M⁺], რაც შეესაბამება ნაერთი X

მოლეკულურ მასას. ნაერთი **XI** მას-სპექტრში ჩანს მოლეკულური იონების პიკი 449.1096 [M⁺], რაც შეესაბამება ნაერთი **XI** მოლეკულურ მასას. ნაერთი **XII** მას-სპექტრში ჩანს მოლეკულური იონების პიკი 416.1812 [M⁺], რაც შეესაბამება ნაერთი **XII** მოლეკულურ მასას. ნაერთი **XIII** მას-სპექტრში ჩანს მოლეკულური იონების პიკი 527.0435 [M⁺], რაც შეესაბამება ნაერთი **XIII** მოლეკულურ მასას. ნაერთი **XIV** მას-სპექტრში ჩანს მოლეკულური იონების პიკი 429.2780 [M⁺], რაც შეესაბამება ნაერთი **XIV** მოლეკულურ მასას. ნაერთი **XV** მას-სპექტრში ჩანს მოლეკულური იონების პიკი 429.2780 [M⁺], რაც შეესაბამება ნაერთი **XV** მოლეკულურ მასას. ნაერთი **XVI** მას-სპექტრში ჩანს მოლეკულური იონების პიკი 371.2002 [M⁺], რაც შეესაბამება ნაერთი **XVI** მოლეკულურ მასას.

I-XIX ნაერთთა ფიზიკურ-ქიმიური მახასიათებლები

ნაერთი	გამოსავლ. %	ლღ.ტ °C	R _f	იწ.სპექტრი ν, სმ ⁻¹	უი სპექტრი, λ max, ნმ (Ige)
1	2	3	4	5	6
I	95	227-229	0.61	1643 (C=O), 2846, 2900 (C-H Ad), 3010, 3050 (C-H Ar), 3270 (N-H), 3378, 3471 (NH ₂)	209 (2.84), 289 (2.15)
II		277-279	0.88	1643 (C=O), 2846, 2900 (C-H Ad), 3080 (C-H Ar), 3263 (N-H);	217 (2.76)
III	95	<310	0.46	2854, 2915, 2985 (C-H Ad), 3070 (C-H Ar), 3147 (N-H)	281 (3.53)
IV	92	233-235	0.66	1342, 1511 (C-NO ₂), 2854, 2908, 2976 (C-H Ad), 3085 (C-H Ar), 3232, 3309 (N-H)	309 (3.36)
V	81	244-246	0.17	1349, 1535 (C-NO ₂), 2854, 2915 (C-H Ad), 3086 (C-H Ar), 3201-3309 (N-H)	241 (2.81), 304 (2.51)
VI	65-70	<310	0.31	2846, 2908 (C-H Ad), 3070 (C-H Ar), 3232 (N-H), 3309, 3417 (NH ₂)	300 (3.54)
VII	77	174-176	0.69	1605 (C-N), 2849.9, 2918.2, (C-H Ad, CH ₃); 3043.8 (C-H arom.);	211 (2.44), 253 (0.35)
VIII	92	172-174	0.66	1611 (C-N), 2850, 2906.1, (C-H Ad, CH ₂); 3053.2 (C-H arom.);	210 (2.25), 254 (0.51)
IX	70	280-281	0.65	1602 (C-N), 2850, 2901, (C-H Ad, CH ₂ , CH ₃); 3050 (C-H arom.);	203 (1.26), 243 (0.81)
X	81	204-206	0.67	1612 (CH=N), 2846, 2908 (C-H Ad), 3008, 3085 (C-H Ar), 3155-3300 (N-H), 3463(O-H)	217 (4.58), 257 (4.43), 347 (4.38)

I-XIX ნაერთთა ფიზიკურ-ქიმიური მახასიათებლები

1	2	3	4	5	6
XI	81	268-270	0.34	624 (C-Br), 1612 (CH=N), 2854, 2900, 2962 (C-H Ad), 3086 (C-H Ar), 3179 (N-H), 3468 (O-H)	202 (4.83), 225 (4.88), 358 (4.63)
XII	96	180-182	0.66	1342, 1527 (C-NO ₂), 1604 (CH=N), 2845-2960 (C-H Ad), 3086 (H Ar), 3172 (N-H), 3375 (OH)	208 (3.93), 305 (3.56)
XIII	91	310-312	0.63	686 (C-Br), 1596 (CH=N), 2845-2945 (C-H Ad), 3087 (C-H Ar), 3168 (N-H), 3347 (O-H)	269 (3.18), 337 (3.16), 361 (3.15), 456 (2.39)
XIV	45	292-294	0.70	1343, 1512 (C-NO ₂), 1679 (CH=N), 2842-2927 (C-H Ad), 3087 (C-H Ar), 3113 (N-H),	201 (2.18); 237 (2.70)
XV	74	>310	0.58	1658 (C=O), 2846-2930 (C-H Ad), 3085 (C-H Ar), 3216, 3301 (N-H)	216 (4.77), 257 (4.29), 290 (4.35)
XVI	74	188-190	0.61	1643 (C=O), 2854, 2908 (C-H Ad), 3062 (C-H Ar), 3232 (N-H)	294 (3.12)
XVII	82	178-180	0.57	1651 (C=O); 2854, 2908 (Ad); 3070 (Ar); 3302-3197 (N-H).	276.0 (3.49);
XVIII	77	200-202	0.64	1674 (C=O); 2854, 2924 (Ad); 3060 (Ar); 3317 (N-H).	225(0.664), 258 (0.240), 290 (0.272)
XIX	62	292-294	0.75	1623 (C=O); 2905.4, 2850.5 (Ad); 3077.3 (Ar); 3300 (N-H), 3380 (OH).	201 (1.80), 237 (2.25), 313 (1.30)

I-VI, X-XIII, XV-XVIII ნაერთების ნაერთების ^1H და ^{13}C ბმრ სპექტრული მონაცემები (CD_3) $_2\text{SO}$, δ , ppm (J , Hz)

ნაერთ ო	NH (ს)	არომატიკა	NH ₂ (ს)	H-Ad (θ)	^{13}C ბმრ სპექტრი`
1	2	3	4	5	6
I	8.64	6.56 (1H, td, $J = 1.2$, $J = 8.0$); 6.74 (1H, dd, $J = 1.2$, $J = 8.0$); 6.92 (1H, td, $J = 1.6$, $J = 8.0$); 7.01 (1H, dd, $J = 8.0$, $J = 1.6$);	4.63	1.67–1.72 (6H), 1.89–1.94 (6H), 1.99–2.02 (3H).	27.6 (3C Ad), 36.0 (3C Ad), 38.5 (3C Ad), 40.4 (1C Ad); 116.0 (1C Ar), 116.3 (1C Ar), 123.7 (1C Ar), 126.0 (1C Ar), 126.5 (1C Ar), 142.8 (1C Ar); 175.9 (C=O).
II	8.99 (2H)	7.15–7.19 (2H, m), 7.39– 7.43 (2H, m).	-	1.66–1.75 (12H), 1.85–1.94 (12H), 1.99–2.06 (6H)	27.5 (6C Ad), 35.9 (6C Ad), 38.7 (6C Ad), 40.6 (2C Ad); 125.0 (2C Ar), 125.3 (2C Ar), 131.1 (2C Ar); 176.1 (2C=O).
III	12.00	7.09 (2H, br. s), 7.40 (1H, br. s), 7.52 (1H, br. s).	-	1.71–1.83 (6H), 1.98–2.15 (9H).	27.6 (3C Ad), 36.1 (3C Ad), 36.2 (1C Ad), 40.7 (3C Ad); 114.4 (2C Ar), 120.9 (1C Ar), 122.6 (1C Ar), 134.2 (2C Ar), 144.6 (1C Ar).
IV	8.31	7.75 (1H, d, $J = 8.8$), 8.16 (1H, dd, $J = 2.0$, $J = 8.8$), 8.43 (1H, d, $J = 2.0$).	-	1.75–1.80 (6H), 2.05–2.14 (9H).	27.3 (3C Ad); 35.3 (1C Ad); 35.7 (3C Ad); 40.0 (3C Ad); 114.1 (1C Ar); 114.2 (1C Ar); 118.2 (1C Ar); 130.9 (1C Ar); 136.2 (1C Ar); 137.8 (1C Ar); 142.9 (1C Ar).
V	13.20	8.31 (2H, br. s).	-	1.61–1.69 (6H), 1.89–1.98 (6H), 2.24–2.28 (3H).	29.7 (3C Ad), 34.6 (1C Ad), 39.3 (3C Ad), 44.1 (3C Ad); 110.1 (1C Ar), 123.6 (1C Ar), 137.8 (2C Ar), 138.2 (1C Ar), 139.1 (1C Ar), 142.2 (1C Ar).
VI	11.39	6.41 (1H, d, $J = 7.2$), 6.57 (1H, br. s), 7.14 (1H, d, $J =$ 7.2).	4.72	1.71–1.78 (6H), 1.95–2.02 (6H), 2.03–2.08 (3H).	27.7 (3C Ad), 34.6 (1C Ad), 36.1 (3C Ad), 40.9 (3C Ad); 94.6 (1C Ar), 112.4 (1C Ar), 118.1 (1C Ar), 128.9 (1C Ar), 132.2 (1C Ar), 140.7 (1C Ar), 143.9 (1C Ar).

1	2	3	OH	-CH=N-	5	6
X	13.47	6.95-6.99 (2H, m, H Ar), 7.26 (1H, dd, $J = 1.2$, $J = 8.6$, H Ar), 7.39 (1H, dd, $J = 1.2$, $J = 7.8$, H Ar), 7.46 (1H, br. s, H Ar), 7.56 (1H, d, $J = 7.8$, H Ar), 7.65 (1H, d, $J = 7.2$, HAr).	12.20	9.00 (1H, s)	1.74-1.81 (6H, m), 2.03-2.12 (9H, m).	27.6 (3C Ad), 35.0 (1C Ad), 36.1 (3C Ad), 40.7 (3C Ad); 90.4 (1C Ar), 116.4 (1C Ar), 120.3 (1C Ar), 134.9 (1C Ar), 137.3 (1C Ar), 139.0 (1C Ar), 141.4 (1C Ar), 141.9 (1C Ar), 142.8 (1C Ar), 144.3 (1C Ar), 146.7 (1C Ar), 151.0 (1C Ar); 156.0 (CH=N); 160.1 (COH).
XI	13.46 13.55	6.94 (2H, d, $J = 8.8$), 7.25 (2H, dd, $J = 2.0$, $J = 9.6$), 7.43-7.47 (2H, m), 7.52 (2H, dt, $J = 2.4$, $J = 8.8$, H), 7.59 (1H, d, $J = 8.4$), 7.65 (1H, d, $J = 1.2$), 7.85 (1H, d, $J = 2.4$), 7.88 (1H, d, $J = 2.4$).	12.18, 12.21	8.98 (1H, s); 8.99 (1H, s);	1.73-1.82 (12H, m), 2.02-2.12 (18H, m).	27.6 (6C Ad), 34.9 (1C Ad), 35.0 (1C Ad), 36.0 (6C Ad), 40.7 (6C Ad); 103.1 (1C Ar), 103.5 (1C Ar), 109.6 (1C Ar), 109.7 (1C Ar), 110.3 (1C Ar), 111.2 (1C Ar), 115.1 (1C Ar), 116.3 (1C Ar), 118.8 (1C Ar), 118.8 (2C Ar), 121.2 (1C Ar), 132.1 (1C Ar), 133.8 (1C Ar), 133.8 (1C Ar), 134.0 (1C Ar), 134.0 (1C Ar), 134.7 (1C Ar), 134.8 (1C Ar), 134.9 (1C Ar), 140.5 (1C Ar), 141.7 (1C Ar), 142.5 (1C Ar), 143.4 (1C Ar), 147.2 (1C Ar); 159.2 (2CH=N); 159.6 (COH), 159.9 (COH), mixture of <i>syn/anti</i> isomers.
XII	15.11	7.08 (1H, d, $J = 9.2$), 7.34 (1H, dd, $J = 1.2$, $J = 8.6$), 7.56-7.65 (2H, m), 8.24 (1H, dd, $J = 2.8$, $J = 9.2$), 8.67 (1H, d, $J = 2.8$).	12.33	9.25 (1H, s).	1.74-1.82 (6H, m), 2.02-2.12 (9H, m).	27.6 (3C Ad), 35.0 (1C Ad), 36.1 (3C Ad), 40.7 (3C Ad); 110.8 (1C Ar), 116.9 (1C Ar), 118.1 (1C Ar), 118.6 (2C Ar), 128.1 (2C Ar), 128.7 (2C Ar), 138.5 (1C Ar), 142.1 (1C Ar), 143.2 (1C Ar), 159.6 (CH=N); 163.9 (COH).
XIII	12.28	7.33 (1H, dd, $J = 1.6$, $J = 8.6$), 7.54 (1H, br. s), 7.71 (1H, br. s), 7.88 (1H, s), 7.90 (1H, d, $J = 2.0$).	15.13	9.05 (1H, s)	1.75-1.81 (6H, m), 2.02-2.12 (9H, m)	27.6 (3C Ad), 35.0 (1C Ad), 36.0 (3C Ad), 40.6 (3C Ad); 108.8 (1C Ar), 111.5 (2C Ar), 120.8 (2C Ar), 125.8 (1C Ar), 133.8 (1C Ar), 133.8 (1C Ar), 136.8 (1C Ar), 142.8 (1C Ar), 144.1 (1C Ar), 149.4 (1C Ar); 157.6 (CH=N); 163.8 (COH).

1	2	3	-CH ₂ -	5	6
XV	11.89; 8.99 (1H, s, NHCO);	7.26 (1H, d, $J = 7.6$), 7.35 (1H, d, $J = 7.2$), 7.87 (1H, s).	-	1.70–1.79 (12 H, m), 1.90 – 1.96 (6H, m), 2.02–2.10 (12H, m).	27.6 (3C Ad), 27.6 (3C Ad), 34.8 (1C Ad), 36.0 (3C Ad), 36.1 (3C Ad), 38.4 (3C Ad), 40.7 (1C Ad), 40.8 (3C Ad); 102.8 (1C Ar), 120.29 (1C Ar), 120.9 (1C Ar), 130.8 (1C Ar), 131.5 (1C Ar), 137.2 (1C Ar), 146.2 (1C Ar); 175.5 (C=O).
XVI	13.97; 10.48 (1H, s, NHCO).	7.50–7.56 (2H, m), 7.60 (1H, d, $J=7.2$), 7.63 (1H, d, $J = 8.4$), 7.70 (1H, d, $J = 8.4$), 7.99 (2H, d, $J = 7.2$), 8.30 (1H, s, H Ar).	-	1.74–1.82 (6H, m), 2.06–2.15 (9H, m).	27.3 (3C Ad), 34.9 (1C Ad), 35.7 (3C Ad), 39.9 (3C Ad); 112.9 (1C Ar), 117.4 (1C Ar), 125.7 (1C Ar), 127.6 (2C Ar), 128.3 (2C Ar), 128.5 (1C Ar), 129.2 (1C Ar), 131.5 (1C Ar), 134.81 (1C Ar), 134.9 (1C Ar), 148.5 (1C Ar); 165.5 (C=O).
XVII	12.97 (1H, br. s, NH); 10.58 (1H, s, NHCO), 10.43 (1H, s, NHCO).	7.49-7.45 (1H, m, Ar), 7.56-7.52 (4H, m, Ar), 7.63-7.58 (3H, m, Ar), 7.98 (4H, d, $J=8$)	-	1.77 (6H, m), 2.07 (9H, m).	27.49 (3C Ad), 35.22 (1C Ad), 35.91 (3C Ad), 40.41 (3C Ad); 120.98 (1C Ar), 121.02 (1C Ar), 121.54 (1C Ar), 124.29 (1C Ar), 124.34 (1C Ar), 127.61 (2C Ar), 127.65 (1C Ar), 128.32 (2C Ar), 128.36 (1C Ar), 128.76 (1C Ar), 129.71 (1C Ar), 131.13 (1C Ar), 131.63 (1C Ar), 134.37 (1C Ar), 134.55 (1C Ar), 139.32 (2C Ar); 165.59 (1C, C=O), 167.11 (1C, C=O).
XVIII	11.89 (1H, s, NH); 9.88 (1H, s, NHCO).	7.08 (1H, d, $J=8.4$), 7.28 (1H, s), 7.39 (1H, d, $J=8.4$).	2.06 (3H, s, CH ₃)	2.02-2.04 (9H, m), 1.76 (6H, m)	23.92 (1C, CH ₃), 27.63 (3C Ad), 34.77 (1C Ad), 36.08 (3C Ad), 40.76 (3C Ad); 101.46 (2C Ar), 113.26 (1C Ar), 113.29 (1C Ar), 134.12 (1C Ar), 138.85 (1C Ar), 141.91 (1C Ar); 167.73 (1C, C=O).

2.1.3 ზოგიერთი N-ალკილირებული 2-(1-ადამანტილ)ბენზიმიდაზოლის სინთეზი

2.1.3.1. ადამანტანის ფრაგმენტის შემცველი ზოგიერთი ამიდური ბმის შემცველი აზომეთინების სინთეზი

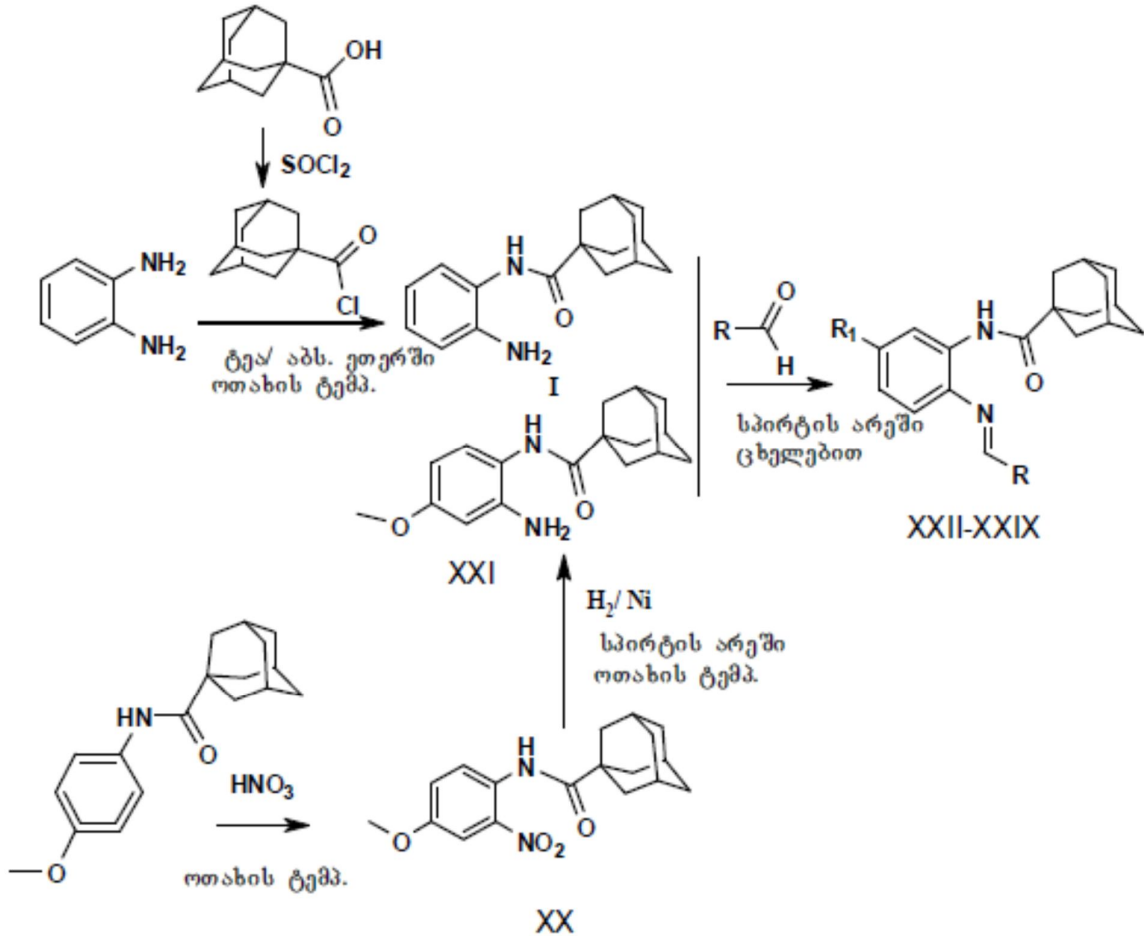
დაბალტოქსიკური და მაღალეფექტური ფარმაცოლოგიური საშუალებების ძიების მიზნით, ჩვენი კვლევის ამოცანად დავისახეთ შეგვესწავლა ზოგიერთი N-ალკილირებული 2-(1-ადამანტილ)-1H-ბენზიმიდაზოლის სინთეზის გზები. ამ მიზნით პერსპექტიულად მივიჩნიეთ ადამანტანის ფრაგმენტის შემცველი იმინური -CH=N- ჯგუფების და (-CO-NH-) ამიდური დაჯგუფების შემცველი ნაერთების სინთეზი და კვლევა. მათი უშუალო ციკლიზაცია ან აღდგენა-ციკლიზაციის რეაქციების შესწავლა N-ჩანაცვლებული ბენზიმიდაზოლების მიღების მიზნით და შუალედური და საბოლოო პროდუქტების ბიოსკრინინგი. ვინაიდან, ცნობილია ლიტერატურა [5, 14, 33], რომლებიც ეძღვნება ადამანტანის შემცველი ამიდური (Ad-CONH) და არილიდენური (Ar-CH=N) ბმის მქონე ნაერთების საინტერესო ბიოლოგიურ აქტიურობას.

ცნობილია შრომები, რომლებშიც აღწერილია ალდეჰიდების და ო-ფენილენდიამინების ურთიერთქმედებით სხვადასხვა პირობებში 2-ჩანაცვლებული ან N-ჩანაცვლებული ბენზიმიდაზოლების მიღება. დადგენილია, რომ ამ რეაქციის დროს შუალედურ პროდუქტებად პირველ საფეხურზე ხდება აზომეთინების წარმოქმნა, ხოლო შემდგომ კი ისინი მჟავე აგენტების ან დამჟანგავების თანაობისას განიცდიან ციკლიზაციას [112, 113, 131, 132], ამიტომ, მივიღეთ გადაწყვეტილება, განგვეხორციელებინა ამიდური (AdCONH) და აზომეთინური (Ar-CH=N) ჯგუფების შემცველი ნაერთების მიღება და შემდგომ მათი ციკლიზაცია ლიტერატურაში აღწერილი მეთოდებით.

ჩვენს მიერ პირველ ეტაპზე განხორციელებული იქნა ამიდური და აზომეთინური ბმის შემცველი ნაერთების **XXII-XXIX** მიღება. ამისთვის ჯერ სინთეზირებული იქნა N-(2-ამინოფენილ)ადამანტან-1-კარბოქსამიდი (**I**) სასაკის ან შოტენ-ბაუმანის მეთოდით, ხოლო N-(4-მეთოქსი-2-ამინოფენილ)-N'-(1-ადამანტილ)კარბოქსამიდის (**XXI**) მისაღებად თავდაპირველად განხორციელებული იქნა ანიზიდინის ადამანტოილირება ადამანტან-1-კარბონმჟავას ქლორანჰიდრიდით [133, 134], მიღებული 4-მეთოქსი-ფენილ-N-(1-ადამანტილ)კარბოქსამიდის (**XIX**) [135, 136] ნიტრირება ჩატარდა 57 % აზოტმჟავით ძმარმჟავას ანჰიდრიდის თანაობისას ოთახის ტემპერატურაზე. წარმოქმნილი N-(4-მეთოქსი-2-ნიტროფენილ)-N'-(1-ადამანტილ)კარბოქსამიდის (**XX**) გამოსავლიანობამ შეადგინა 99 %. **XX** ნაერთის აღდგენით მოლეკულური წყალბადით რენეს ნიკელის კატალიზატორის თანაობისას ოთახის ტემპერატურაზე აბსოლუტურ ეთილაცეტატში მიღებული იქნა ნაერთი **XXI** 90%-იანი გამოსავლიანობით.

განხორციელებული იქნა ნაერთი **I** და ნაერთი **XXI** ურთიერთქმედება სხვადასხვა არომატულ ალდეჰიდებთან, კერძოდ, სალიცილის, ბრომსალიცილის, დიბრომსალიცილის და ნიტრობენზალდეჰიდებთან აბს. სპირტის არეში 2-5 საათიანი ცხელებით.

სინთეზირებული იქნა ამიდურ-აზომეთინური ბმის შემცველი ნაერთები **XXII-XXIX** 67-90 % გამოსავლიანობით სქემა 8 მიხედვით.



XXII ($R^1 = H$, $R = C_6H_4OH$); XXIII ($R^1 = H$, $R = 2-OH-5-Br-C_6H_3$); XXIV ($R^1 = H$, $R = 2-OH-3,5-Br_2-C_6H_2$); XXV ($R^1 = H$, $R = 3-NO_2C_6H_4$); XXVI ($R^1 = H$, $R = C_6H_4N(CH_3)_2$); XXVII ($R^1 = CH_3O$; $R = C_6H_4OH$); XXVIII ($R^1 = CH_3O$, $R = 2-OH-5-Br-C_6H_3$); XXIX ($R^1 = CH_3O$, $R = 2-OH-3,5-Br_2-C_6H_2$).

სქემა 8. N-(1-ადამანტილ)კარბონილ-N'-ბენზილიდენ-α-ფენილენდიამინების სინთეზი.

სინთეზირებული ნაერთების **XXI-XXIX** სტრუქტურები დადასტურებულია იწ. უი და ბმრ სპექტრული მონაცემებით.

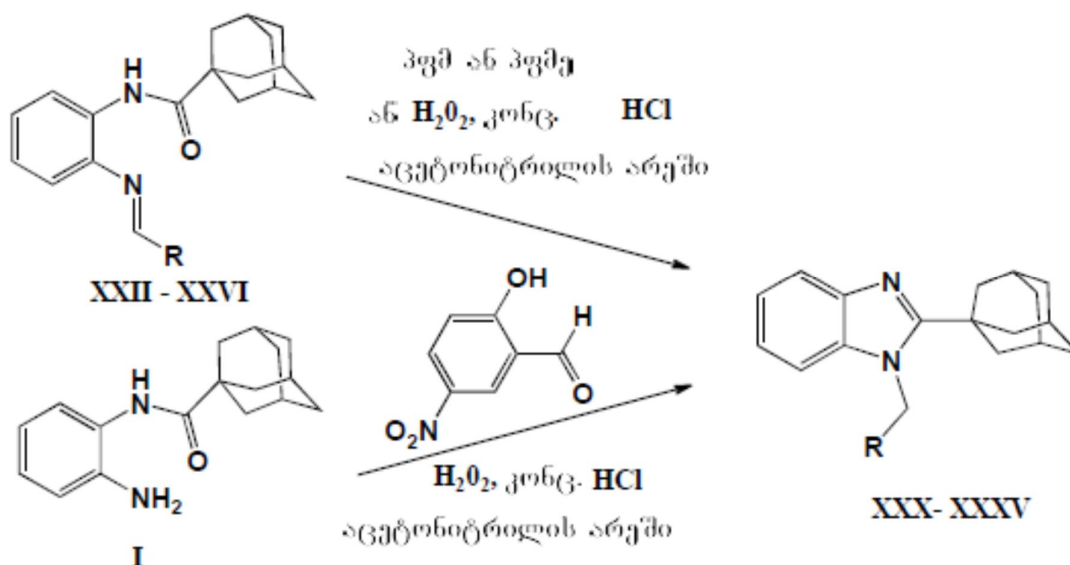
2.1.3.2 N-(1-ადამანტილ)კარბონილ-N'-ბენზილიდენ-α-ფენილენდიამინების ციკლიზაციის რეაქციების შესწავლა

მოსინჯული იქნა ზოგიერთი ნაერთის **XXII**, **XXIII**, **XXIV** და **XXIX** ციკლიზაციები ნიტრობენზოლში ან $Na_2S_2O_4$ თანაობისას დმფა-ში ცხელებით ან ფოსფორ(V)-ის

ოქსიქლორიდის თანაობისას 70-108°C ტემპერატურულ ინტერვალში. რეაქციის დამთავრების შემდეგ მიღებულ იქნა ნაერთი **III**; გამოტანილია დასკვნა, რომ იმინური ბმა იხლიჩება ციკლიზაციის პროცესში გამოყენებული ზოგიერთი მჟავა კატალიზატორების გავლენით, ასევე ადამანტანის დიდი სივრცითი ფაქტორის გავლენაც ხელს უშლის N-ალკილირებული პროდუქტის წარმოქმნას.

ჩავატარეთ **XXII**, **XXIV** და **XXV** ნაერთების ციკლიზაცია პფმ-ში ქლოროფორმის არეში, ან პოლიფოსფორმჟავას ეთერებში ცხელებით. მივიღეთ ახალი N-ალკილირებული 2-(1-ადამანტილ)ბენზიმიდაზოლები, რომელიც მინარევების სახით შეიცავდა ნაერთი **III**. რეაქციის მიმდინარეობისას ხდება წარმოქმნილი ნაერთის ფისოვან მდგომარეობაში გადასვლა. რაც ამცირებს პროდუქტის გამოსავლიანობას. N-ალკილირებული პროდუქტის **XXX-XXXII** გამოსავლიანობამ შეადგინა 32- 67 %. (სქემა 9). აღსანიშნავია ის ფაქტი, რომ 67% გამოსავლიანობით გამოვყავით ნიტროფენილის ჯგუფის შემცველი ნაერთი **XXXI**, 42% - ჰიდროქსიფენილის ჯგუფის შემცველი **XXX**, ხოლო - დიბრომჰიდროქსიფენილის ჯგუფის შემცველის **XXXII** გამოსავლიანობამ შეადგინა 28 %.

N-ალკილირებული ბენზიმიდაზოლების მისაღებად, ჩვენს მიერ განხორციელებული იქნა ნაერთების **XXIII**, **XXVI** დაჟანგვა აცეტონიტრილის არეში, 30% წყალბადის ზეჟანგის და კონც. მარილჟავას თანაობისას. ასევე ნაერთი **I** ურთიერთქმედება მ-ნიტროსალიცილის ალდეჰიდთან აცეტონიტრილის არეში, 30% წყალბადის ზეჟანგის და კონც. მარილჟავას თანაობისას. რეაქცია ჩავატარეთ ოთახის ტემპერატურაზე 40-48 საათის განმავლობაში. სხვა მეთოდებთან შედარებით ამ გზით გამოვყავით მაღალი გამოსავლიანობით (71-81%) ნაერთები **XXXIII- XXXV**. აღმოჩნდა, რომ ამ მეთოდით [131] შესაძლებელია N-ალკილირებული ბენზიმიდაზოლების მიღება როგორც N-(1-ადამანტილ)კარბონილ-N'-ბენზილიდენ-ო-ფენილენდიამინების ციკლიზაციით, ასევე N-(2-ამინოფენილ)ადამანტან-1-კარბოქსამიდის (I) უშუალო ურთიერთქმედებით ალდეჰიდებთან. (სქემა 9).



XXII, XXX (R=C₆H₄OH); XXIII, XXXIII (R=2-OH-5-Br-C₆H₃); XXIV, XXXII (R= 2-OH-3,5-Br₂-C₆H₂); XXV, XXXI (3-NO₂-C₆H₄); XXVI, XXXIV (R= C₆H₄N(CH₃)₂); XXXV (R=2-OH-5-NO₂-C₆H₃).

სქემა 9. N-ალკილირებული ბენზიმიდაზოლების სინთეზი.

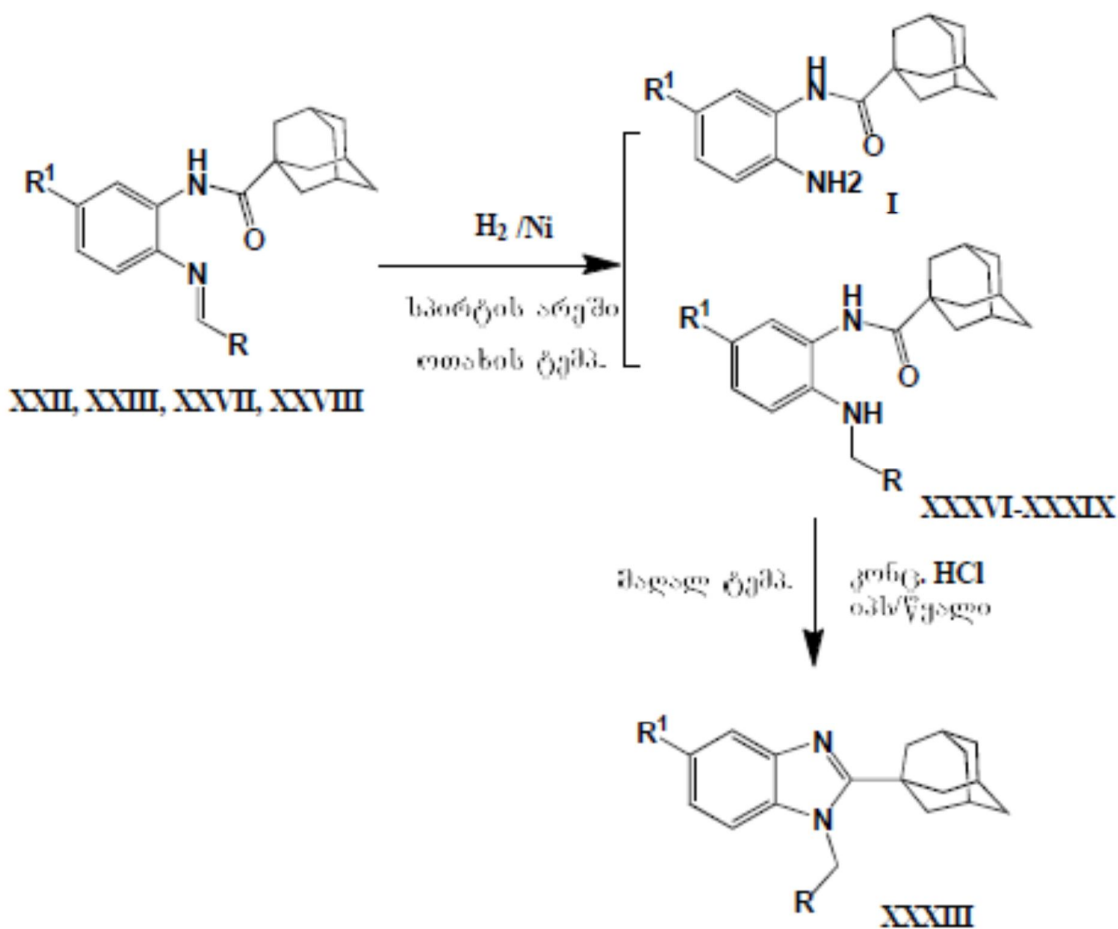
სინთეზირებული ნაერთების XXX-XXXV სტრუქტურები დადასტურებულია იწ და უი სპექტრული მონაცემებით (ცხრილი 1).

2.1.3.3. N-(1-ადამანტილ)კარბონილ-N'-ბენზილიდენ-ო-ფენილენდიამინების (XXII, XXIII, XXVII, XXVIII) აღდგენა და ციკლიზაცია

ჩავატარეთ სინთეზირებული N-(1-ადამანტილ)კარბონილ-N'-ბენზილიდენ-ო-ფენილენდიამინების (XXII, XXIII, XXVII, XXVIII) აღდგენა მოლეკულური წყალბადით რენეს ნიკელის კატალიზატორის თანაობისას ეთანოლის არეში. რეაქცია განვხორციელეთ 15-18 საათი ოთახის ტემპერატურაზე. მივიღეთ აღდგენის პროდუქტები XXXVI-XXXIX (50-80% გამოსავლიანობით), რომლებიც თანამდე პროდუქტის სახით შეიცავდნენ ნაერთი I.

განხორციელებული იქნა ნაერთის XXXVII ციკლიზაციის რეაქცია წყლიანი იზოპროპილის სპირტის არეში (50/50), კონც. მარილმჟავას თანაობისას 48-55 საათიანი ცხელებით. სარეაქციო ნარევი დამუშავებული იქნა ამონიუმის ტუტის 10 % წყალხსნარით, pH=6-7. მიღებული იქნა დაბალი გამოსავლიანობით (30%) N-ალკილირებული პროდუქტი XXXIII, რომელიც თანამდე პროდუქტის სახით შეიცავს ნაერთი III

(სქემა10). ამ მეთოდით 3,5-დიბრომჰიდროქსიფენილის რადიკალის შემცველი ნაერთების ციკლიზაციის შემთხვევაში, რეაქციის მიმდინარეობის ხანგრძლივობა იყო 70-75 საათზე მეტი, ხოლო რეაქციის შედეგად გამოყოფილი იქნა ნაერთი III.



XXXVI(R= C₆H₄OH, R¹= H); XXXVII (R= C₆H₃BrOH, R¹= H); XXXVIII (R= C₆H₄OH, R¹= CH₃O); XXXIX (R= C₆H₃BrOH, R¹= CH₃O); XXXIII (R= C₆H₃BrOH, R¹= H).

სქემა 10. N-(1-ადამანტილ)კარბონილ-N'-ბენზილიდენ-ო-ფენილენდიამინების აღდგენა-ციკლიზაცია

სინთეზირებული ნაერთების XXXIII და XXXVI-XXXIX სტრუქტურა დადგენილია იწ, უი და ბმრ სპექტრული მონაცემებით (ცხრილი 1,2,4).

2.1.3.4. სინთეზირებული ნაერთების სპექტრული ანალიზი XXI-XXXIX

სინთეზირებული ნაერთების სტრუქტურების დადგენა განხორციელებული იქნა უი, იწ და ბმრ სპექტრული ანალიზების საფუძველზე.

სინთეზირებული ნაერთების უი სპექტრის ანალიზით დადგენილი იქნა, რომ ნაერთში **XXI** ჩანს შთანთქმის ზოლები λ_{\max} 211 ნმ და 291 ნმ-ზე ნმ-ზე, ნაერთისათვის **XXII** – 218 ნმ, 231 ნმ, 264 ნმ, 345 ნმ-ზე. ნაერთისათვის **XXIII** -224 ნმ, 348 ნმ, 357 ნმ-ზე, ნაერთისათვის **XXIV**-220 ნმ-ზე, ნაერთისათვის **XXV** - **210, 244, 275, 282** ნმ, ნაერთი **XXVI** -**207, 275, 282** ნმ, **XXVII**– 213 ნმ, 266 ნმ, 347 ნმ; ნაერთისათვის **XXVIII** – 221 ნმ და 347 ნმ-ზე. ნაერთისათვის **XXIX** -207 ნმ და 348 ნმ-ზე (**ცხრილი 3**).

უი სპექტრი ნაერთისთვის **XXX** ჩანს შთანთქმის ზოლები λ_{\max} 214 ნმ, 270 ნმ, 294 ნმ-ზე, ნაერთისათვის **XXXI** - **203, 243, 326** ნმ, ნაერთისათვის **XXXII** – 208 ნმ, 245 ნმ, 275 ნმ-ზე, ნაერთისათვის **XXXIII** – **207, 250, 276** ნმ-ზე, ნაერთისათვის **XXXIV** - **214, 260, 282** ნმ-ზე, ნაერთისათვის **XXXV**- **217, 315** ნმ-ზე.

უი სპექტრი ნაერთისთვის **XXXVI** ჩანს შთანთქმის ზოლები λ_{\max} 210, 284 ნმ-ზე, ნაერთისათვის **XXXVII** - **205** ნმ და 282 ნმ-ზე, ნაერთისათვის **XXXVIII** - 212 ნმ და 292 ნმ-ზე, ნაერთისათვის **XXXIX** – 212 და 284 ნმ-ზე, ნაერთისათვის **XXXIII** –207 ნმ, 250 ნმ და 276 ნმ-ზე (**ცხრილი 3**).

ნაერთების **XXI-XXIX** ინფრაწითელ (იწ) სპექტრში **N-H**-ის დამახასიათებელი შთანთქმის ზოლები ვლინდება 3375– 3116 cm^{-1} უბანში. არომატული ბირთვის **C-H**-ის და ადამანტანის ბირთვის **C-H**-ის დამახასიათებელი შთანთქმის ზოლები მჟღავნდებიან 3077-3000, 2908.56-2846.56 cm^{-1} უბნებში შესაბამისად. ნაერთი **I** და **XXI** -ის **NH₂**-ის დამახასიათებელი შთანთქმის ზოლი მჟღავნდება 3402 და 3286 cm^{-1} -ზე; ხოლო ამიდური ჯგუფის კარბონილისათვის დამახასიათებელი შთანთქმის ზოლი მჟღავნდება 1666-1658 cm^{-1} უბანში. ნაერთების **XXII-XXIX** იწ სპექტრში **CH=N** -ის დამახასიათებელი შთანთქმის ზოლი მჟღავნდება 1612-1604 cm^{-1} უბანში. ნაერთებში **XXIII, XXIV** და **XXVIII, XXIX C-Br** ბმის დამახასიათებელი შთანთქმის ზოლი ჩანს 686-624 cm^{-1} უბანში (**ცხრილი 3**). ნაერთების **XXX-XXXV** ინფრაწითელ (იწ) სპექტრში არომატული ბირთვის **C-H**-ის და ადამანტანის ბირთვის **C-H**-ის დამახასიათებელი შთანთქმის ზოლები მჟღავნდებიან 3066-3047, 2923-2850 cm^{-1} უბნებში შესაბამისად. ნაერთი **XXVIII** და **XXIX** **OH**-ის დამახასიათებელი შთანთქმის ზოლი მჟღავნდება 3400, 3432 cm^{-1} -ზე; ნაერთების **XXXII, XXXIII** და **XXIX** იწ. სპექტრში **C-Br** ბმის შთანთქმის ზოლი მჟღავნდება 624-618 cm^{-1} უბნებში შესაბამისად. ნაერთების **XXXVI-XXXIX** იწ სპექტრში **N-H**-ის დამახასიათებელი შთანთქმის ზოლები ვლინდება 3293 – 3200 cm^{-1} უბანში. არომატული ბირთვის **C-H**-ის და ადამანტანის ბირთვის **C-H**-ის დამახასიათებელი შთანთქმის ზოლები მჟღავნდებიან 3062-3031, 2954 -2840 cm^{-1} უბნებში შესაბამისად. ხოლო ამიდური ჯგუფის კარბონილისათვის დამახასიათებელი შთანთქმის ზოლი მჟღავნდება 1643-1635 cm^{-1} უბანში. ნაერთების **XXXIV, XXXV** და **XXXVII** იწ სპექტრში **C-Br** ბმის დამახასიათებელი შთანთქმის ზოლი ჩანს 624 cm^{-1} უბანში (**ცხრილი 3**).

ნაერთების **XXII-XXIX** ^1H ბირთვულ-მაგნიტური რეზონანსის (ბმრ) სპექტრში შეიმჩნევა **NH**-ჯგუფისათვის დამახასიათებელი რეზონანსული სიგნალი სინგლეტების

სახით 9.09-8.55 ვ. მ. ნ.-ში, ხოლო OH-ის პროტონების დამახასიათებელი რეზონანსული სიგნალები ვლინდება სინგლეტის სახით სუსტ ველში 14.59-12.15 ვ.მ.ნ. უბანში, ხოლო CH=N- ჯგუფისათვის დამახასიათებელი რეზონანსული სიგნალი ვლინდება სინგლეტის სახით 8.93-7.79 ვ.მ.ნ. უბანში. 8.48-6.68 ვ.მ.ნ. უბანში სინგლეტების, დუბლეტების, დუბლეტ-დუბლეტების და მულტიპლეტების სახით ვლინდება არომატული პროტონებისათვის დამახასიათებელი რეზონანსული სიგნალები. ნაერთებში **XXII-XXIX** ადამანტანის რადიკალის პროტონებისათვის დამახასიათებელი რეზონანსული სიგნალი ვლინდება მულტიპლეტების სახით 2.10-1.66 ვ.მ.ნ. უბანში. ნივთიერება **XXVII-XXIX** მეთოქსის ჯგუფის დამახასიათებელი მეთილის რადიკალის პროტონული სიგნალები ვლინდება სინგლეტების სახით 3.81-3.83 ვ.მ.ნ. უბანში (**ცხრილი 4**).

ნაერთის **XXXVI**, **XXXVII** და **XXXVIII** ¹H ბირთვულ-მაგნიტური რეზონანსის (ბმრ) სპექტრში შეიმჩნევა NH-ჯგუფისათვის დამახასიათებელი რეზონანსული სიგნალი სინგლეტების სახით 9.90-7.42 ვ.მ.ნ. უბანში, ხოლო OH-ის პროტონების დამახასიათებელი რეზონანსული სიგნალები ვლინდება სინგლეტის სახით სუსტ ველში 12.44-8.90 ვ. მ.ნ. უბანში. ნაერთის **XXXVI** და **XXXVII** CH₂ ჯგუფისათვის დამახასიათებელი რეზონანსული სიგნალი ვლინდება სინგლეტის სახით 4,45 და 4.42 ვ.მ.ნ. უბანში. 7.19-6.61 ვ.მ.ნ. უბანში სინგლეტების, დუბლეტების, დუბლეტ-დუბლეტების და მულტიპლეტების სახით ვლინდება არომატული პროტონებისათვის დამახასიათებელი რეზონანსული სიგნალები. ნაერთებში **XXXVI** და **XXXVII** ადამანტანის რადიკალის პროტონებისათვის დამახასიათებელი რეზონანსული სიგნალი ვლინდება მულტიპლეტები სახით 2.09-1.76 ვ.მ.ნ. უბანში. (**ცხრილი 4**).

XX-XXXIX ნაერთთა ფიზიკურ-ქიმიური მახასიათებლები

ცხრილი 3

ნაერთი	გამოსავლიანობა %	ლღ.ტ °C	R _f	იწ.სპექტრი ν, სმ ⁻¹	უი სპექტრი λ max, ნმ (Ige)
1	2	3	4	5	6
XX	99	133-134	0.84	1288, 1249 (C-O-C); 1350.1581(NO ₂); 1650 (C=O); 2846, 2908 (C-H, Ad, CH ₃); 3090 (C-H Ar); 3278 (NH);	-
XXI	90	210-211	0.59	1280 (C-O-C), 1635 (C=O); 2846, 2900(C-H Ad, CH ₃); 3001,3054 (C-H Ar); 3286, 3402 (NH, NH ₂);	211 (0.85), 291 (0.13).
XXII	68	154-156	0.61	1612.3 (C=N), 1666.3 (C=O); 2850.3, 2908.0 (C-H Ad), 3010.0, 3050.0 (C-H Ar); 3168.0 (NH); 3425.1 (OH).	218.0 (0.55), 231.0 (0.495), 264.0 (0.456), 345.0(0.283).
XXIII	89	182-183	0.66	626.2 (C-Br); 1612.3 (C=N); 1658.6 (C=O); 2846.6, 2900.6 (C-H Ad); 3031.7, 3077.9 (C-H Ar), 3116.7-3270.8 (NH, OH)	224.0 (0.655), 348.0 (0.261), 357.0 (0.268).
XXIV	77	178-180	0.63	624.0 (C-Br); 1650.85 (C=O), 1648.76 (C=N), 2908, 2846 (C-H Ad),3062.6 (C-HAr), 3111.6, 3263.1, 3324.0 (NH,OH).	220.0 (0.702)
XXV	79	170-172	0.9	1368, 1512 (NO ₂), 1679 (C=N), 1650 (C=O), 2842, 2927(C-H Ad), 3062 (C-H Ar),3364 (NH).	210 (2.50), 244 (0.75), 275 (1.10), 282 (1.20).

ცხრილი 3

1	2	3	4	5	6
XXVI	71	136-138	0.8	1684.56 (C=N), 1658.56 (C=O), 2852.2, 2909.1 (C-H Ad, CH ₃), 3018.3 (C-H Ar), 3113, 3117, 3432.84 (NH).	207 (1.90), 275 (0.40), 282 (0.45)
XXVII	70	163-164	0.49	1604.56 (C=N), 1658.56 (C=O), 2846.56, 2908.27 (C-H Ad, CH ₃), 3008, 3062 (C-H Ar), 3155.13, 3300.69, 3432.84 (NH, OH).	213.0 (0.650), 266.0 (0.438), 347.0 (0.187)
XXVIII	81	200-202	0.45	624.84 (C-Br), 1612.28 (C=N), 1658.56 (C=O), 2846, 2908 (C-H Ad, CH ₃), 3000.84, 3070.27 (C-H Ar), 3409.70 (NH, OH)	221.0(0.516), 347.0 (0.187)
XXIX	89	237-238	0.40	624.85 (C-Br), 1604.56 (C=N), 1658.56 (C=O), 2846.56, 2900.56, (C-H Ad, CH ₃), 3000.84, 3062.56 (C-H Ar), 3378.84 (NH, OH).	207.0 (0.765), 348.0 (0.148)
XXX	42	326-328	0.50	2853, 2908, 2970 (C-H Ad, CH ₂), 3059 (C-H Ar), 3400 (OH).	214 (3.01), 270 (0.405), 294 (0.58).
XXXI	67	>310	0.64	1373, 1512 (NO ₂), 2850, 2913 (C-H Ad, CH ₂), 3066 (C-H Ar).	203.0 (1.20) 243 (0.91), 326 (1.8)
XXXII	28	>320	0.51	618 (C-Br), 2852, 2907 (C-H Ad, CH ₂), 3066 (C-H Ar), 3400 (OH).	208 (0.611), 245 (0.206) 275 (0.131)
XXXIII	61, 75	285-287	0.51	620-640 (C-Br), 2854, 2923 (C-H Ad, CH ₂); 3047(C-H Ar), 3301 (OH).	207 (0.611), 250 (0.144) 276 (0.138)

ცხრილი 3

1	2	3	4	5	6
XXXIV	71	178-180	0.65	2858.2, 2904 (Ad, CH ₂ , CH ₃); 3058.1 (C-H Ar).	214 (3.5), 260 (1.60) 282 (1.4)
XXXV	81	284-285	0.55	1350, 1518 (NO ₂), 2858.2, 2904 (C-H Ad, CH ₂), 3058.1(C-H Ar), 3400 (OH).	217 (2.40) 3.15 (0.1)
XXXVI	56	138-142	0.37	1643 (C=O), 2840, 2900 (C-H Ad, CH ₂), 3062 (C-H Ar); 3232, 3371 (N-H), 3471 (OH)	210 (0.583) 284 (0.103)
XXXVII	53	127-128	0.31	624 (C-Br), 1643 (C=O), 2854, 2908 (C-H Ad, CH ₂), 3039 (C-H Ar), 3200, 3400 (N-H და OH).	205 (0.643) 282 (0.129)
XXXVIII	62	158-160	0.32	1635 (C=O), 2854, 2954 (C-H Ad, CH ₂ , CH ₃), 3031 (C-H Ar), 3286 (N-H), 3409 (OH).	212 (0.657) 292 (0.100)
XXXIX	51	192-194	0.30	624 (C-Br), 1635 (C=O), 2854, 2954 (C-H Ad, CH ₂ , CH ₃); 3031 (C-H Ar), 3293 (N-H), 3409 (OH).	212 (2.57) 284 (0.6)

ცხრილი 4

სინთეზირებული XX-XXIV, XXVII-XXX, XXXII, XXXVI, XXXVII ნაერთების ¹H და ¹³C ზმრ სპექტრული მონაცემები
(CD₃)₂SO, δ, ppm (J, Hz)

ნაერთი	NH (ს)	არომატიკა	CH ₃ , OH	-CH=N-	H-Ad (θ)	¹³ C ზმრ სპექტრი
1	2	3	4	5	6	7
XX	9.62 (1H, s, NHCO).	7.65 (1H, d, J= 9.0), 7.49 (1H, d, J= 3.0), 7.30 (1H, dd, J= 9.0, J= 3.0).	3.83 (3H, s)	-	2.02 (3H), 1.85 (6H), 1.70 (6H).	27.5 (3C-Ad), 35.9 (3C-Ad), 38.2 (3C-Ad), 40.5 (1C-Ad), 55.9 (1C- CH ₃), 108.8 (1C-Ar), 120.3 (1C-Ar), 125.0 (1C-Ar), 127.3 (1C-Ar), 142.8 (1C-Ar), 155.7(1C- Ar), 175.6 (C=O).
XXI	8.51 (1H, s, NHCO), 4.64 (2H, s, NH ₂)	6.82 (1H, d, J= 8.4), 6.31 (1H, d, J=0.8), 6.14 (1H, dd, J ₁ = 8.4, J ₂ =0.8).	3.65 (3H, s)	-	1.99 (3H), 1.90 (6H), 1.69 (6H).	27.63 (3C-Ad); 36.02 (3C-Ad); 38.58 (3C-Ad), 40.28 (1C-Ad), 54.71 (1C-CH ₃), 100.78 (1C-Ar), 101.82 (1C- Ar), 116.88 (1C-Ar), 127.79 (1C-Ar), 144.35 (1C-Ar), 157.85 (1C-Ar), 174.35 (C=O).
XXII	8.65 (1H, s, NHCO)	7.01 (1H, td, J ₁ =7.6, J ₂ =1.0), 7.07 (1H, d, J =8), 7.13-7.15 (2H, m), 7.28- 7.32 (1H, m), 7.42-7.47 (2H, m), 8.48 (1H, d, J = 8).	12.43 (1H, s, OH)	8.14 (1H, s)	1.66-1.76 (6H, m), 1.98-1.99 (6H, m), 2.10 (3H, m).	28.12 (3C-Ad), 36.38 (3C-Ad), 39.21 (3C-Ad), 42.01 (1C-Ad), 117.37 (1C-Ar), 117.87 (1C-Ar), 119.22 (1C- Ar), 119.55 (1C-Ar), 120.65 (1C-Ar), 124.11 (1C-Ar), 128.05 (1C-Ar), 132.28 (1C-Ar), 132.79 (1C-Ar), 133.12 (1C-Ar), 133.81 (1C-Ar), 160.88 (N=CH), 164.14 (C- OH), 176.19 (C=O).

ცხრილი 4

1	2	3	4	5	6	7
XXIII	9.09 (1H, s, NHCO)	6.96 (1H, d, J = 8.8), 7.22 (1H, td, J1 =1.6, J2 = 7.6), 7.28 (1H, td, J1 =1.6, J2 =7.6), 7.40 (1H, dd, J1 = 1.6, J2 =8.0), 7.54 (1H, dd, J1 =2.8, J2 =8.8), 7.79 (1H, dd, J1 =1.2, J2 =8.0), 7.99 (1H, d, J = 2.8).	12.15 (1H, s, OH)	8.89 (1H, s)	1.70 (6H,m), 1.91 (6H,m), 2.02 (3H,m).	27.63 (3C-Ad), 34.79 (1C-Ad), 36.08 (3C-Ad), 40.75 (3C -Ad); 110.71 (C-Br), 118.22 (2C-Ar), 120.54 (2C- Ar), 121.20 (2C-Ar), 134.19, 142.70, 144.88, 158.05, 161.09 (C=N), 161.87 (C-OH), 179.96 (C=O).
XXIV	8.56 (1H, s, NHCO)	7.17 (1H, dd, J1 =3.6, J2 = 5.8), 7.39 (1H, dd, J1 = 3.6, J2 = 5.8), 7.55 (1H, d, J =2.4), 7.80 (1H, d, J = 2.4), 8.40 (1H, d, J = 8.0)	13.48 (1H, s, OH)	8.02 (1H, s)	1.76 (6H, m), 1.99- 1, 96 (6H, m), 2.10 (3H, m).	28.11 (3C-Ad), 36.44 (3C-Ad), 39.35 (3C-Ad), 41.31 (1C-Ad), 110.93 (C-Br), 112.26 (C-Br), 117.80, 121.51, 124.46, 125.57, 126.02, 129.01, 130.79, 133.78, 138.68, 161.52 (C-OH, C=N), 177.17 (C=O).
XXVII	8.88 (1H, s, NHCO)	6.85 (1H, dd, J1=2.8, J2 =8.8), 6.96 (1H, s), 6.98 - 6.99 (2H, m), 7.37-7.43 (2H, m), 7.66 (1H, dd, J1=1.6, J2 =8.0).	3.81 (3H, s, CH3), 12.70 (1H, s,OH).	8.83 (1H, s, CH=N)	1.68 (6H, m), 1.88, 1.87 (6H, m), 1.99 (3H, m)	27.57 (3C-Ad), 35.99 (3C-Ad), 38.46 (3C-Ad), 40.41 (1C-Ad), 55.40 (1C -CH3), 112.28, 116.57, 118.95, 119.51, 125.16, 126.98, 132.17, 133.25, 143.61, 157.33, 160.17 (C=N), 163.23 (C-OH), 175.67 (C=O).

ცხრილი 4

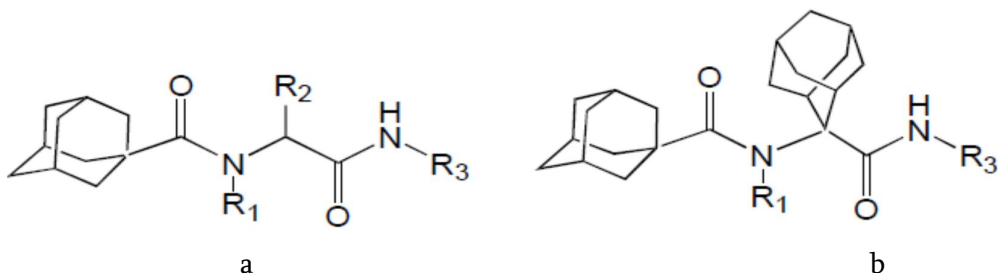
1	2	3	4	5	6	7
XXVIII	8.55 (1H, s, NHCO).	6.68 (1H, d, J = 2.4), 6.87 (1H, dd, J 1=2.4, J 2 =9), 6.97 (1H, d, J = 8.8), 7.50(1H, dd, J1 = 2.4, J2 =8.8), 7.57 (1H, d, J =2.4); 8.24 (1H, d, J = 9.2);	3.83 (3H, s, CH3), 12.51 (1H, s, OH).	7.79 (1H, s, CH=N);	1.75 (6H, m), 1.96 (6H, m), 2.09 (3H, m).	28.12, 36.40, 39.22, 41.76, 55.68 (1C-CH3), 104.01, 111.01, 113.00, 119.38, 120.52, 122.94, 125.64, 134.68, 139.32, 136.38, 156.59 (C-O), 159.91 (C=N), 162.65 (C-OH), 176 (C=O).
XXIX	8.95 (1H, s, NHCO)	6.91 (1H, dd, J1 =2.8, J2 = 8.8), 7.08 (1H, d, J = 2.8), 7.28 (1H, d, J = 8.8), 7.87 (1H, d, J = 2.4), 7.93 (1H, d, J = 2.4)	3.82 (3H s, CH3), 14.49 (1H, s, OH).	8.93 (1H, s, CH=N);	1.70 (6H, m), 1.91 (6H, m), 1.99 (3H, m)	27.61, 36.04, 38.01, 38.38, 48.89 (1C-CH3),73.98, 89.13, 94.04, 104.40, 106.81, 113.13, 116.46, 123.48, 168.81 (C=N), 170.47 (C-OH), 179.91 (C=O).
XXX	7.41	6.87 (1H, dd, J1 = 0.8, J2 =8.0), 7.03-7.17 (4H, m), 7.39 (1H, d, J=7.2), 7.61 (1H, d, J=7.6).	12.01 (1H, s, OH)	5.58 (2H, s, CH2).	1.77 (6H, m), 2.05 (9H, m).	27.63 (3C Ad), 34.79 (1C Ad), 36.08 (3C Ad), 40.11 (3C Ad), 40.74 (1C-CH2), 109.44 (2C Ar), 110.52, 114.15, 123.69, 133.55, 135.81, 135.83, 140.22, 141.29, 142.56, 144.88, 160.04 (1C-OH).
XXXII	-	6.96-7.31 (4H, m), 7.31- 7.57 (2H, m).	9.0 (1H, br.s, OH);	5.58 (2H, s, CH2)	1.71 (6H, m), 2.04 (9H, m).	27.52 (3C Ad), 35.94 (3C Ad), 36.09 (1C Ad), 38.72 (3C Ad), 40.76 (1C CH2), 100.18 (1C Ar), 108.48 (1C Ar), 125.31(1C Ar), 125.35(1C Ar), 127.94 (2C Ar), 134.43(1C Ar), 134.83(1C Ar), 134.89(1C Ar), 135.07(1C Ar), 144.04 (2C Ar), 154.63 (1C, COH)

ცხრილი 4

1	2	3	4	5	6	7
XXXVI	7.42 (1H, s, NHCO) 7.31 (1H, s, NH)	6.63- 6.78 (3H, m), 6.64-6.93 (1H, m), 7.02-7.10 (2H, m), 7.14-7.19 (2H, m).	8.90 (1H, s, OH)	4.45 (2H, s, CH2).	1.76 (6H, m), 2.01 (6H, m), 2.09 (3H, m).	28.12 (3C-Ad), 36.42 (3C-Ad), 39.42 (3C-Ad), 41.29 (1C Ad), 47.42 (1C-CH2), 116.50 (1C Ar), 118.27 (2C Ar), 119.62 (2C Ar), 125.09 (2C Ar), 126.91 (2C Ar), 128.79 (1C Ar), 140.78 (1C Ar), 156.90 (1C-OH), 176.58 (1C, C=O).
XXXVII	9.90 (1H, s, NHCO) 8.65 (1H, s, NH)	6.61-6.87 (1H, m), 6.87-6.98 (2H, m), 7.06-7.11 (1H, m), 7.14-7.18 (2H, m), 7.49 (1H, s).	12.44 (1H, s, OH)	4.42 (2H, s, CH2).	1.76 (6H,m), 1.97 (6H, m), 2.09 (3H, m).	28.03 (3C Ad), 36.30 (3C-Ad), 39.28 (3C Ad), 41.28 (1C Ad), 47.69 (1C-CH2), 116.52 (1C Ar), 119.89 (1C Ar), 121.24 (1C Ar), 125.45 (1C Ar), 127.54 (1C Ar), 127.67(1C Ar), 128.93(2C Ar), 131.22 (1C Ar), 131.52 (1C Ar), 140.99 (1C Ar), 156.76 (1C-OH), 177.58 (1C, C=O)

2.2 ადამანტანის ფრაგმენტის შემცველი დიპეპტიდები

ადამანტანშემცველი დიპეპტიდების მისაღებად ჩვენს მიერ მორეაგირე კომპონენტებად შერჩეული იქნა ადამანტან-1-კარბონმჟავა, ადამანტანონი, სხვადასხვა არილ- და ალკილ- ამინები, ალდეჰიდები და ნიტრილები. რეაქცია ჩატარებული იქნა მეთანოლის არეში ექვიმოლური თანაფარდობით აღებულ მორეაგირე კომპონენტებს შორის, სხვადასხვა ტემპერატურულ ინტერვალში 0°C–60°C, 12-17 საათის განმავლობაში. რეაქციის მიმდინარეობას ვაკვირდებოდით თხელფენოვანი ქრომატოგრაფიით. ხდებოდა რამდენიმე ახალი ლაქის წარმოქმნა. რომელთა ერთმანეთისაგან დაცილებას ვახდენდით ქრომატოგრაფიულ სვეტზე გატარებით. ამ გზით გამოყოფილ იქნა **a**, **b** სტრუქტურები [137-141]

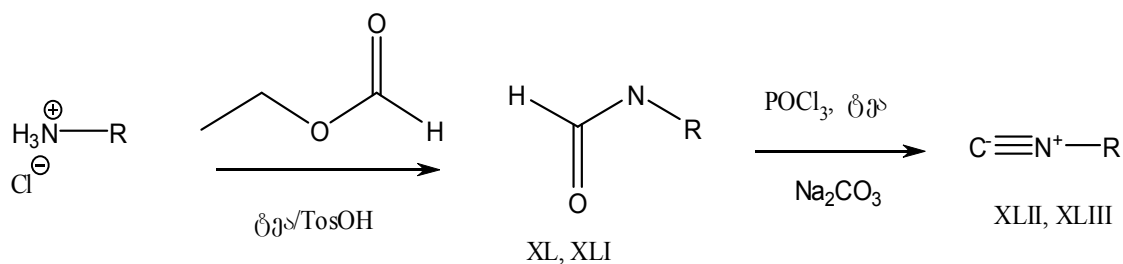


საინტერესო იყო ის ფაქტიც, რომ ერთდროულად მორეაგირე კომპონენტებად არომატული ალდეჰიდების და ამინების გამოყენების შემთხვევაში სხვადასხვა ტემპერატურულ ინტერვალში ცხელებით სასურველი დიპეპტიდის მიღება ვერ მოხერხდა, რაც ახსნილი იქნა ადამანტანის დიდი ბირთვის სივრცითი ფაქტორის გავლენით.

დიპეპტიდების მისაღებად თავდაპირველად განხორციელდა იზონიტრილების სინთეზი, კერძოდ, ეთილიზოციანოაცეტატის, ბენზილის და ადამანტანის იზონიტრილების მიღება. ეთილიზოციანოაცეტატის და ადამანტანის იზონიტრილების მიღება ორ საფეხურად მიმდინარეობს. I საფეხურზე ხდება N-ფორმილირებული ნაერთების **XL** და **XLI** მიღება, რომელიც ხორციელდება გლიცინის ეთილის ეთერის ჰიდროქლორიდის ან ამინოადამანტანის ჰიდროქლორიდის ეთილფორმატთან ურთიერთქმედებით ტრიეთილამინის თანაობისას, სადაც კატალიზატორად გამოყენებულია 3-ტოლუოლსულფომჟავას მონოჰიდრატი. რეაქცია გრძელდება 20 სთ მუდმივი მორევისა და ცხელების პირობებში. რეაქციის დამთავრების შემდეგ სარეაქციო ნარევეს აცილებენ ტრიეთილამინის ჰიდროქლორიდს, აკონცენტრირებენ ჭარბი გამხსნელის მოცილების მიზნით და მიღებულ N-ფორმილგლიცინის ეთილის ეთერს (**XL**) ხდიან დაბალ წნევაზე. N-ფორმილადამანტანს (**XLI**) კი გამოყოფენ მყარი სახით. N-ფორმილგლიცინის ეთილის ეთერს (**XL**) დებულობენ 92%-იანი გამოსავლიანობით სქემა 12-ის მიხედვით.

II საფეხურზე – **XL** და **XLI** ნაერთებს დიქლორმეთანის არეში უმატებენ ფოსფორ(V)-ის ტრიქლოროქსიდს (**POCl₃**) და ტრიეთილამინს, ურევენ 0° C –ზე 1 საათის განმავლობაში. სარეაქციო ნარევეს უმატებენ ნატრიუმის კარბონატის წყალხსნარს, ურევენ 30 წუთი ოთახის ტემპერატურაზე, ანზავებენ წყლით და წვლილავენ დიქლორმეთანით. ორგანულ ფაზას რეცხავენ NaCl-ის ნაჯერი ხსნარით, აშრობენ K₂CO₃, აკონ-

ცენტრირებენ. ნაერთი **XLIII** გამოიყოფა მყარი, თეთრი ფერის კრისტალების სახით 80 % გამოსავლიანობით, ხოლო ნაერთს **XLII** ხდიან ვაკუუმზე. ღებულობენ ეთილიზოციანოაცეტატის (**XLII**) უფრო ზეთისმაგვარ სითხეს 51%-იანი გამოსავლიანობით [142].

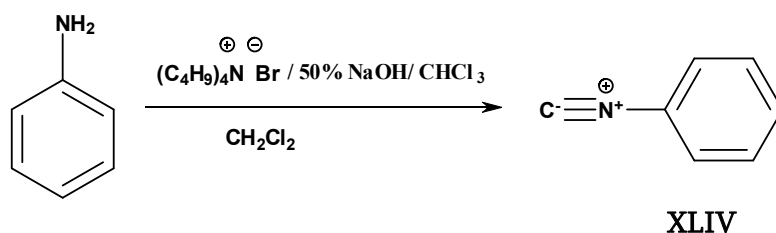


(XL, XLII) R= CH₂COOC₂H₅

(XLI, XLIII) R=Ad

სქემა 12. ეთილიზოციანოაცეტატის და ადამანტანის ნიტრილის სინთეზი

ბენზენიზოციანიდის (**XLIV**) სინთეზი ხორციელდება ანილინზე 50% ნატრიუმის ტუტის, ტეტრაბუთილამონიუმის ბრომიდის და ქლოროფორმის მოქმედებით დიქლორმეთანის არეში ოთახის ტემპერატურაზე 6 საათიანი მორევის პირობებში. რეაქციის დამთავრების შემდეგ სარეაქციო ნარევეს ანზავენ წყლით, ორგანულ ფაზას ცალკე გამოყოფენ და ამუშავებენ NaCl-ის ნაჯერი ხსნარით, აყოვენებენ MgSO₄ გამრობის მიზნით. ფილტრავენ და აკონცენტრირებენ გამხსნელის სრულ მოცილებამდე. ასუფთავებენ სვეტზე (SiO₂, პეტროლეინი) გატარებით. ღებულობენ ბლანტ სითხეს 44 % გამოსავლიანობით [143] (სქემა 13).

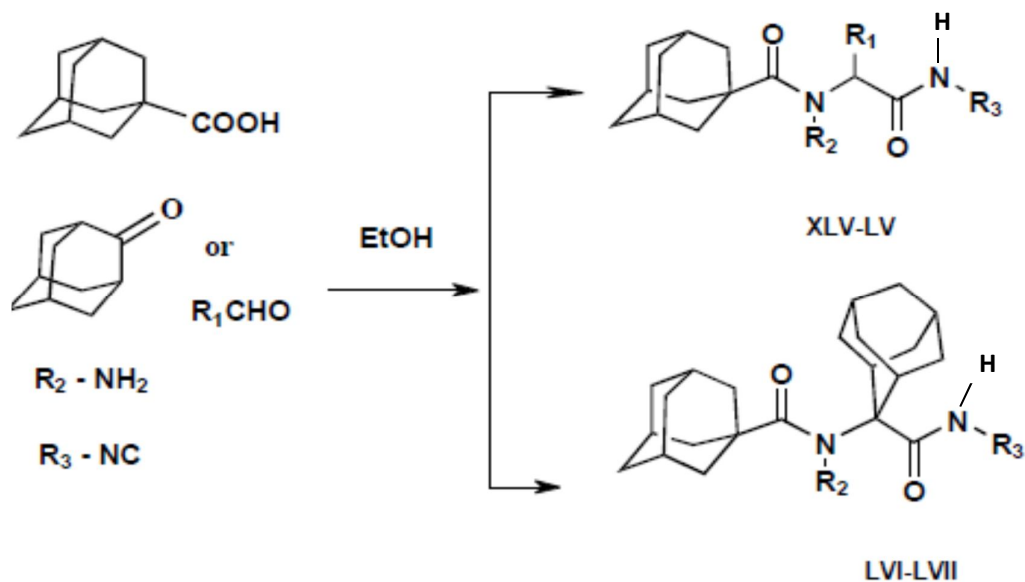


სქემა 13. ბენზენიზოციანიდის სინთეზი

2.2.1. ადამანტილშემცველი დიპეპტიდების სინთეზი უგის რეაქციით იზოციანიდების ბაზაზე

უგის 4-კომპონენტიან (Ugi 4CR) რეაქციას ატარებენ ალდეჰიდის ან ადამანტან-2-ონის, ამინის, ადამანტან-1-კარბონმჟავას და იზოციანიდის კონდენსაციით 0°C–60°C

ტემპერატურაზე ეთანოლის არეში. რეაქციის დასრულების შემდეგ სარეაქციო ნარევის უმატებენ დიქლორმეთანს და ამუშავებენ NaHCO_3 -ის ნაჯერი ხსნარით, შემდეგ 1 მოლური KHSO_4 -ის წყალხსნარით. ორგანულ ფაზას აშრობენ Na_2SO_4 -ით. გამხსნელის მოცილების შემდეგ ნარჩენს ასუფთავებენ ქრომატოგრაფიულად სვეტზე სტანდარტული მეთოდით (SiO_2 , პეტროლეინის ეთერი/ეთილაცეტატი), ღებულობენ დიპეპტიდებს XLV-LVII (სქემა 14) 42-64% გამოსავლიანობით (ცხრილი 5)



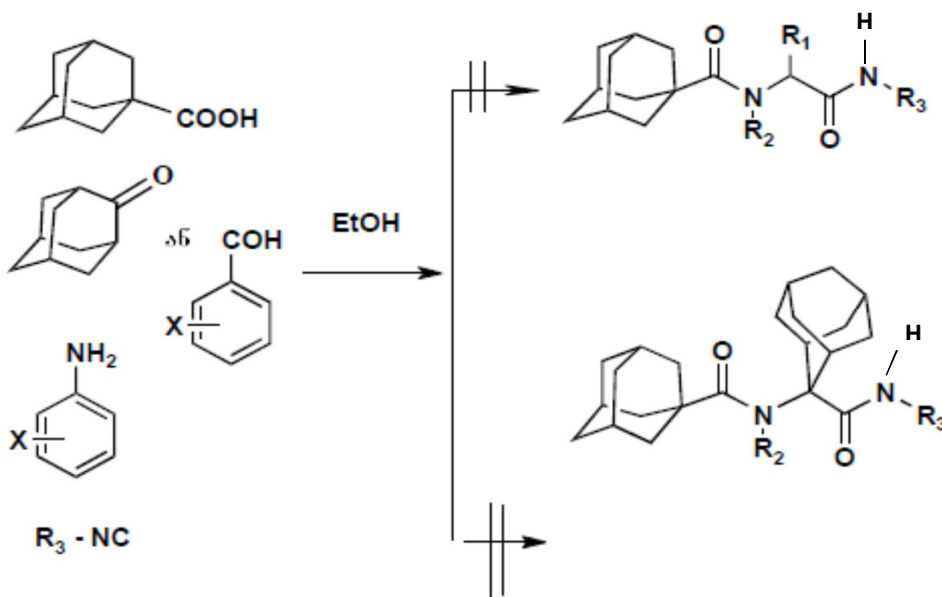
სქემა 14 დიპეპტიდების სინთეზი $\text{Sgi } 4\text{CR}$

ცხრილი 5

	R_1	R_2	R_3	$\text{T}, ^\circ\text{C}$	$\text{Y}, \%$
XLV	- i- C_3H_7	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2-$	- $\text{CH}_2\text{COOC}_2\text{H}_5$	50	54
XLVI	- i- C_3H_7	- C_6H_5	- $\text{CH}_2\text{COOC}_2\text{H}_5$	ოთახის	46.3
XLVII	- i- C_3H_7	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{CH}_2-$	- $\text{CH}_2\text{COOC}_2\text{H}_5$	50	43
XLVIII	- i- C_3H_7	- C_4H_9	- $\text{CH}_2\text{COOC}_2\text{H}_5$	ოთახის	55
XLIX	- C_4H_9	- C_6H_5	- $\text{CH}_2\text{COOC}_2\text{H}_5$	ოთახის	60
L	- C_4H_9	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{CH}_2-$	- $\text{CH}_2\text{COOC}_2\text{H}_5$	35	57
LI	- C_4H_9	- C_4H_9	- $\text{CH}_2\text{COOC}_2\text{H}_5$	50	43

LII	- i-C ₃ H ₇	-C ₁₀ H ₁₅	-C ₆ H ₅	60	64
LIII	- i-C ₃ H ₇	C ₆ H ₅ CH ₂ -	-C ₆ H ₅	ოთახის	45
LIV	-C ₂ H ₅	-C ₆ H ₅	-CH ₂ COOC ₂ H ₅	ოთახის	51
LV	- i-C ₃ H ₇	C ₆ H ₅ CH ₂ -		35	43
LVI	-	C ₆ H ₅ CH ₂ -	-CH ₂ COOC ₂ H ₅	45-50	43
LVII	-	-C ₆ H ₅	-CH ₂ COOC ₂ H ₅	ოთახის	42

უგის რეაქციაში მორეაგირე კომპონენტებად ადამანტან-1-კარბონმჟავასთან ერთად არომატული ალდეჰიდების (ან ადამანტანონის), ამინების და ადამანტანიზონიტრილის გამოყენების შემთხვევაში, არ იქნა მიღებული სასურველი პროდუქტი. რეაქციის მიმდინარეობისას წარმოქმნილი ახალი ლაქები სვეტზე გასუფთავებით იქნა გამოყოფილი, რომელთაგან არცერთი არ აღმოჩნდა დიპეპტიდი. რეაქციაზე დაკვირვება მოვახდინე მხოლოდ ეთანოლის არეში სხვადასხვა ტემპერატურაზე (სქემა 15).



R¹ = -C₆H₅, -C₆H₄Cl, C₁₀H₁₄, -C₃H₇, -C₆H₄ OCH₃, -C₆H₄ OH,

R² = -C₆H₅CH₂, -C₆H₅, -C₆H₄ OCH₃, -Ad

R³ = -CH₂COOC₂H₅, -Ad

სქემა 15

სინთეზირებული ნაერთების სტრუქტურები დადგენილი იქნა ^1H და ^{13}C ბმრ და მას-სპექტრული მონაცემებით.

2.2.2 სინთეზირებული ნაერთების XLV-LVII სპექტრული ანალიზი

ნაერთის **XLV**, **LII** და **LVII** ^1H ბირთვულ-მაგნიტური რეზონანსის (ბმრ) სპექტრში შეიმჩნევა NH-ჯგუფისათვის დამახასიათებელი რეზონანსული სიგნალი სინგლეტების სახით, რომელიც ვლინდება 7.96-7.68 ვ.მ.ნ. უბანში, ხოლო **XLVI**, **XLVII-L** NH-ჯგუფისათვის დამახასიათებელი რეზონანსული სიგნალი სინგლეტების სახით ვლინდება 8.67-8.13 ვ. მ. ნ. უბანში. ნაერთებში **LIII** და **LIV** NH-ჯგუფისათვის დამახასიათებელი რეზონანსული სიგნალი სინგლეტების სახით ჩანს 9,76-9,74 ვ. მ. ნ. უბანში. ხოლო ნაერთის **LI** NH-ჯგუფისათვის დამახასიათებელი რეზონანსული სიგნალი სინგლეტების სახით ვლინდება 5,55 ვ. მ. ნ. უბანში. **XLV-XLVII** ნაერთებისთვის სინგლეტების და მულტიპლეტების სახით ვლინდება არომატული პროტონებისათვის დამახასიათებელი რეზონანსული სიგნალები 7.37-7.18 ვ.მ.ნ. უბანში. ხოლო ნაერთებისთვის **XLIX** და **L**, **LII-LVII** სინგლეტების, დუბლეტების და მულტიპლეტების სახით ვლინდება არომატული პროტონებისათვის დამახასიათებელი რეზონანსული სიგნალები 7.61-6.65 ვ.მ.ნ. უბანში.

XLV-LVII ნაერთების ^1H ბმრ სპექტრში **-CH₂-**, **-CH-** და **-CH₃** ჯგუფებისათვის დამახასიათებელი რეზონანსული სიგნალი სინგლეტების, დუბლეტების, დუბლეტ-დუბლეტების და მულტიპლეტების სახით შეიმჩნევა 1.26- 5.23 ვ.მ.ნ. უბანში. ნაერთში **XLV-LVII** ადამანტანის რადიკალის პროტონებისათვის დამახასიათებელი რეზონანსული სიგნალი ვლინდება მულტიპლეტების სახით 2.09-1.76 ვ.მ.ნ. უბანში. ხოლო **XLV-LI**, **LIV**, **LVI**, **LVII** **CH₃** ჯგუფისათვის დამახასიათებელი რეზონანსული სიგნალი ვლინდება მულტიპლეტების სახით 0.86-1.29 ვ.მ.ნ. უბანში (ცხრილი 6).

ნაერთი **XLV** მას-სპექტრში ჩანს მოლეკულური იონების პიკი 454.2695 [M^+], გამოთვლილია, რომ m/z : 454.2777, რაც შეესაბამება ნაერთი **XLV** მოლეკულურ მასას. ნაერთი **XLVI** მას-სპექტრში ჩანს მოლეკულური იონების პიკი 440.267 [M^+], გამოთვლილია, რომ m/z : 440.2675, რაც შეესაბამება ნაერთი **XLVI** მოლეკულურ მასას. ნაერთი **XLVII** მას-სპექტრში ჩანს მოლეკულური იონების პიკი 468.2912 [M^+], გამოთვლილია, რომ m/z : 468.2988, რაც შეესაბამება ნაერთი **XLVII** მოლეკულურ მასას. ნაერთი **XLVIII** მას-სპექტრში ჩანს მოლეკულური იონების პიკი 420.2991 [M^+], გამოთვლილია, რომ m/z : 420.2988. რაც შეესაბამება ნაერთი **XLVIII** მოლეკულურ მასას. ნაერთი **XLIX** მას-სპექტრში ჩანს მოლეკულური იონების პიკი 454.2867 [M^+], გამოთვლილია, რომ m/z : 454.2832, რაც შეესაბამება ნაერთი **XLIX** მოლეკულურ მასას. ნაერთი **L** მას-სპექტრში ჩანს მოლეკულური იონების პიკი 483.2600 [M^+], გამოთვლილია, რომ m/z : 483.3200, რაც შეესაბამება ნაერთი **L** მოლეკულურ მასას. ნაერთი **LI** მას-სპექტრში ჩანს მოლეკულური იონების პიკი 434.3119 [M^+], გამოთვლილია, რომ m/z : 434.3145, რაც შეესაბამება ნაერთი **LI** მოლეკულურ მასას. ნაერთი **LII** მას-სპექტრში ჩანს მოლეკულური იონების პიკი 488.3469 [M^+], გამოთვლილია, რომ m/z : 488.3469, რაც შეესაბამება ნაერთი **LII** მოლეკულურ მასას. ნაერთი **LVI** მას-სპექტრში ჩანს მოლეკულური იონების პიკი

532.3393[M⁺], გამოთვლილია, რომ m/z : 532.3393, რაც შეესაბამება ნაერთი **LVI** მოლეკულურ მასას. ნაერთი **LVII** მას-სპექტრში ჩანს მოლეკულური იონების პიკი 518.2896[M⁺] C₂₈H₃₆N₂O₂, გამოთვლილია, რომ m/z : 518.3145, რაც შეესაბამება ნაერთი **LVII** მოლეკულურ მასას.

სინთეზირებული პეპტიდების (XLV-LVII) ^1H და ^{13}C ზმრ სპექტრული მონაცემები
(CDCl_3), δ , ppm (J , Hz):

ნაერ.	NH (ს)	არომატიკა	-CH ₃	-CH ₂ -, -CH- 	H-Ad	^{13}C YTTTG ზმრ სპექტრი
1	2	3	4	5	6	7
XLV	7.96 (1H, s).	7.27 - 7.32 (3H, m), 7.21 - 7.23 (2H, m)	0.87 (3H, d, $J = 6.4$, CH_3CHCH_3), 0.88 (3H, d, $J = 6.4$, $\text{CH}_3\text{-CHCH}_3$), 1.28 (3H, t, $J = 7.2$, OCH_2CH_3)	2.73 (1H, m, CH- (CH_3) ₂ CH), 4.19 (2H, q, $J = 7.2$, OCH_2CH_3), 4.89 (1H, d, $J = 16.4$, $\text{N}(\text{CO})\text{CHCH-}$ (CH_3) ₂).	1.71 (6H, m), 2.04 - 2.14 (9H, m).	14.16 (1C, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$), 19.49 (1C, CH_3CHCH_3), 20.12 (1C, CH_3CHCH_3), 26.67 (1C, CH_3CHCH_3), 28.43 (3C Ad), 36.42 (3C Ad), 39.66 (3C Ad), 40.92 (1C Ad), 43.31 (1C, $-\text{NHCH}_2\text{C=O}$), 52.76 (1C, $-\text{NCH}_2\text{-C}_6\text{H}_5$), 61.06 (1C, $-\text{NCHC=O}$), 71.42 (1C, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$), 127.47 (2C Ar), 127.62 (1C Ar), 128.37 (2C Ar), 136.49 (1C Ar), 169.74 (C=O), 171.25 (C=O), 180.25 (C=O).
XLVI	8.19 (1H, s).	7.18-7.26 (2H, m), 7.31 - 7.37 (3H, m).	0.94 (3H, d, $J = 6.4$, CH_3CHCH_3), 1.10 (3H, d, $J = 6.4$, CH_3CHCH_3), 1.29 (3H, t, $J = 7.2$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$).	2.60 (1H, m, (CH_3) ₂ $\text{CHCH}(\text{CO})\text{N-}$), 4.22 (2H, q, $J = 7.2$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$)	1.46-1.57 (6H, m), 1.65 - 1.76 (6H, m), 1.79 - 1.85 (3H, m).	14.19 (1C, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$), 19.82 (1C, $\text{CH}_3\text{CH-CH}_3$), 20.36 (1C, CH_3CHCH_3), 26.65 (1C, CH_3CHCH_3), 28.31 (3C Ad), 36.26 (1C Ad), 40.25 (3C Ad), 40.86 (3C Ad), 44.76 (1C, $-\text{NHCH}_2\text{C=O}$), 61.14 (2C, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ and $-\text{NCHC=O}$), 128.41 (2C Ar), 128.85 (1C Ar), 129.30 (1C Ar), 129.59 (2C Ar), 169.95 (C=O), 171.27 (C=O), 180.69 (C=O).

ცხრილი 6

1	2	3	4	5	6	7
XLVII	8.15 (1H, s)	7.18- 7.24(3H, m), 7.28- 7.32 (2H, m).	0.84 (3H, d, $J = 6.8$, CH_3CHCH_3), 1.03 (3H, d, $J = 6.8$, CH_3CHCH_3), 1.26 (3H, t, $J = 7.2$, - OCH_2CH_3).	2.74(1H, m, $(\text{CH}_3)_2$ - CHCH -), 2.93 (2 H, m, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$ - CH_2N -), 3.71 (2H, m, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$ -), 3.78 (1 H, d, $J =$ 10.8, - $\text{NCH}(\text{CO}) -$ $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 4.17 (2H, q, $J = 7.2$, - OCH_2CH_3).	1.69- 1.78 (6H, m), 2.19 - 1.97 (9H, m).	14.15 (1C, - OCH_2CH_3), 19.26 (1C, $\text{CH}_3\text{CH} -$ CH_3), 20.27 (1C, CH_3CHCH_3), 26.37 (1C, CH_3 - CHCH_3), 28.47 (3C Ad), 35.58 (1C, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$ - CH_2N -), 36.52 (4C Ad), 39.34 (3C Ad), 41.09 (1C, - $\text{NHCH}_2\text{C}=\text{O}$), 43.09 (1C, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{CH}_2$ - N -), 61.08 (2C, - OCH_2CH_3 and - $\text{NCHC}=\text{O}$), 126.57 (1C Ar), 128.57 (2C Ar), 128.70 (2C Ar), 138.32 (1C Ar), 169.58 (C=O), 172.70 (C=O), 179.57 (C=O).
XLVIII	8.30 (1H, s).	-	0.82 (3H, d, $J = 6.8$, CH_3CHCH_3), 0.93 (3H, t, $J = 7.2$, - $\text{N}(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$), 0.98 (3H, d, $J = 6.8$, CH_3CHCH_3), 1.26 (3H, t, $J = 7.2$, - OCH_2CH_3),	1.27-1.33 (2H, m, - $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.61 (2H, m, - $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ -), 2.73 (1H, m, CH_3CHCH_3), 3.75- 3.79 (5H, m), 4.17 (2H, q, $J = 7.2$, - OCH_2CH_3).	1.72 (7H, m), 2.01 - 2.06 (8H, m).	13.69 (1C, - $\text{N}(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$), 14.17 (1C, - $\text{OCH}_2 -$ CH_3), 19.47 (1C, CH_3CHCH_3), 20.08 (1C, CH_3CHCH_3), 20.23 (1C, - $\text{N}(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 26.47 (1C, $(\text{CH}_3)_2\text{CHCH}$ -), 28.49 (3C Ad), 30.92 (1C, - $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 31.08 (1C Ad), 36.56 (3C Ad), 39.19 (3C Ad), 41.08 (1C, - $\text{NHCH}_2\text{C}=\text{O}$), 42.94 (1C, - $\text{NCH}_2(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$), 54.35 (1C, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}-\text{CH}=\text{}$), 61.04 (1C, - OCH_2 - CH_3), 169.65 (C=O), 172.91 (C=O), 173.56 (C=O).

ცხრილი 6

1	2	3	4	5	6	7
XLIX	8.67 (1H, s).	7.42-7.51 (3H, m), 7.35 - 7.32 (2H, m).	0.86 (3H, m, <u>CH₃(CH₂)₃-</u>), 1.29 (3H, t, <i>J</i> =7.2, -OCH ₂ - <u>CH₃</u>),	1.30-1.33 (4H, m), 1.51-1.59 (2H, m, CH <u>CH₂</u> CH ₂ CH ₃), 4.12 (2H, q, <i>J</i> =7.2, -OCH ₂ - CH ₃), 4.23 (2H, s, - NH <u>CH₂</u> C=O), 4.99 (1H, t, <i>J</i> =7.2, -N(CO) <u>CHCH₂</u>).	1.71-1.72 (6H, m), 1.83 (3H, m), 1.60 (6H m).	13.95 (1C, -CH(CH ₂) ₃ <u>CH₃</u>), 14.18 (1C, -OCH ₂ <u>CH₃</u>), 22.54 (1C, -CH(CH ₂) ₂ <u>CH₂</u> CH ₃), 28.12 (1C, -CH- CH ₂ <u>CH₂</u> CH ₂ CH ₃), 28.29 (3C Ad), 28.65 (1C, -CH- <u>CH₂</u> (CH ₂) ₂ CH ₃), 36.24 (3C Ad), 39.93 (1C Ad), 40.01 (3C Ad), 41.00 (1C, -NH <u>CH₂</u> C=O), 61.22 (2C, -O <u>CH₂</u> CH ₃ and -N <u>CH</u> (C=O)CH ₂ -), 128.67 (2C Ar), 130.80 (3C Ar), 139.31 (1C Ar), 169.93 (C=O), 171.60 (C=O), 179.85 (C=O).
L	8.13 (1H, s)	7.17 - 7.19 (2H, m), 7.22 - 7.24 (1H, m), 7.30 - 7.33 (2H, m).	0.90 (3H, t, <i>J</i> =7.2, -CH- (CH ₂) ₂ CH ₂ - <u>CH₃</u>); 1.25 (3H, t, <i>J</i> =7.2, -OCH ₂ <u>CH₃</u>).	1.19-1.26 (2H, m, - CHCH ₂ <u>CH₂</u> CH ₂ CH ₃ , 1.33 (2H, m, -CH- (CH ₂) ₂ <u>CH₂</u> CH ₃), 1.62- 1.93 (2H, m, -CH <u>CH₂</u> -(CH ₂) ₂ CH ₃), 2.80 (2H, t, <i>J</i> =6.8, C ₆ H ₅ - <u>CH₂</u> CH ₂ N-), 3.55 (2H, m, C ₆ H ₅ CH ₂ - <u>CH₂</u> N-), 4.17 (2H, q, <i>J</i> =7.2, -O <u>CH₂</u> CH ₃), 4.58 (1H, m, -N <u>CH</u> - (CO)CH ₂ -).	1.62-1.93 (8H, m), 1.93-2.20 (7H, m).	13.97 (1C, -CH(CH ₂) ₃ <u>CH₃</u>), 14.16 (1C, -OCH ₂ - <u>CH₃</u>), 22.56 (1C, -CH(CH ₂) ₂ <u>CH₂</u> CH ₃), 27.85 (1C, - CHCH ₂ <u>CH₂</u> CH ₂ CH ₃), 28.46 (3C Ad), 28.88 (1C, - CH <u>CH₂</u> (CH ₂) ₂ CH ₃), 30.93 (1C, Ar <u>CH₂</u> CH ₂ N-), 36.52 (3C Ad), 39.21 (1C Ad), 39.33 (3C Ad), 41.26 (1C, -NH <u>CH₂</u> C=O), 42.81 (1C, ArCH ₂ <u>CH₂</u> - N=), 61.25(1C, -O <u>CH₂</u> CH ₃), 65.70 (1C, -N <u>CH</u> - (CH ₂)C=O), 126.58 (1C Ar), 128.58 (1C Ar), 128.62 (1C Ar), 128.72 (2C Ar), 141.22 (1C Ar), 171.84 (C=O), 173.01 (C=O), 176.38 (C=O).

ცხრილი 6

1	2	3	4	5	6	7
LI	5.55 (1H s).	-	0.89 (3H, m, $\underline{\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3\text{N-}}$), 0.92 (3H, m, $\underline{\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3\text{-CH-}}$), 1.29 (2H, m, $\text{-OCH}_2\underline{\text{CH}_3}$).	1.26 (2H, m, $\text{-CHCH}_2\underline{\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3}$), 1.30-1.34 (2H, m, $\text{-N(CH}_2)_2\underline{\text{CH}_2\text{-CH}_3}$ და 2H, m, $\text{-CH(CH}_2)_2\underline{\text{CH}_2\text{CH}_3}$), 1.51 (2H, m, $\text{-NCH}_2\underline{\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-CH}_3}$), 1.63-1.79 (2H, m, $\text{-CHCH}_2(\text{CH}_2)_2\underline{\text{CH}_3}$), 3.24 (2H, t, $J = 7.2$, $\text{-NCH}_2\underline{\text{-CH}_2\text{-CH}_3}$), 4.18 (2H, q, $J=7.2$, $\text{-OCH}_2\underline{\text{CH}_3}$), 4.40 (1H, m, -N(CO)CHCH_2).	1.63-1.79 (5H, m), 1.84 (2H, m), 1.92 (1H, m), 1.99 - 2.09 (7H, m).	13.67 (1C, $\underline{\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3\text{N-}}$), 13.97 (1C, $\underline{\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3\text{CH-}}$), 14.16 (1C, $\underline{\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O-}}$), 20.26 (1C, $\text{CH}_3\underline{\text{CH}_2(\text{CH}_2)_2\text{N-}}$), 22.20 (1C, $\text{CH}_3\underline{\text{CH}_2(\text{CH}_2)_2\text{CH-}}$), 28.12 (1C, $\text{CH}_3\text{CH}_2\underline{\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH-}}$), 28.47 (3C Ad), 28.63 (1C, $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_2\underline{\text{CH}_2\text{CH-}}$), 31.10 (1C, $\text{CH}_3\text{CH}_2\underline{\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N-}}$), 36.54 (3C Ad), 39.19 (3C Ad), 39.29 (1C Ad), 41.22 (1C, $\text{-NH-CH}_2\underline{\text{C=O}}$), 42.69 (1C, $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_2\underline{\text{CH}_2\text{N-}}$), 61.17 (1C, -NCHC=O), 61.21 (1C, $\text{-OCH}_2\underline{\text{CH}_3}$), 169.67 (C=O), 176.06 (C=O), 179.09 (C=O).
LII	7.67 (1H, s).	7.05-7.21 (1H, m), 7.32 - 7.36 (2H, m), 7.49-7.52 (1H, m), 7.59-7.61 (1H, m).	0.90 (6H, d, $J = 7.2$, $\underline{\text{CH}_3\text{CH-CH}_3}$ and $\text{CH}_3\underline{\text{CHCH}_3}$).	2.44 (1H, m, -CHCH-CH_3), 5.23 (1H, d, $J = 4$, $\text{-NCHCH(CH}_3)_2$).	1.67-1.79 (10H, m), 1.86 -1.91 (9H, m), 2.02 (8H, m), 2.10 (3H, m).	18.90 (1C, $\underline{\text{CH}_3\text{CHCH}_3}$), 19.60 (1C, $\text{CH}_3\text{CH-CH}_3$), 27.82 (3C Ad), 27.96 (3C Ad), 29.41 (1C, $\text{CH}_3\underline{\text{CHCH}_3}$), 36.34 (3C Ad), 36.42 (1C Ad), 36.52 (3C Ad), 38.81 (3C Ad), 38.98 (3C Ad), 59.98 (1C, $\text{-NCH(C=O)CH(CH}_3)_2$), 60.16 (1C, Ad), 119.82 (1C Ar), 124.71 (1C Ar), 128.95 (1C Ar), 129.09 (2C Ar), 136.93 (1C Ar), 175.89 (C=O), 177.77 (C=O).

ცხრილი 6

1	2	3	4	5	6	7
LIII	9.74 (1H, s).	7.04 (1H, t, $J = 7.2$), 7.17-7.19 (2H, m, Ar), 7.21(1H, s, Ar), 7.22-7.24 (2H, m, Ar), 7.25(1H, s, Ar), 7.27 (1H, s, Ar), 7.32 (2H, dd, $J = 1.2$, $J = 8.6$).	0.92 (3H, d, $J = 2.4$, CH_3CHCH_3), 0.94 (3H, d, $J = 2.4$, CH_3CHCH_3).	2.77 (1H, sept., $(\text{CH}_3)_2\text{CH-CH-}$), 4.92 (1H, d, $J = 16.4$, $(\text{CH}_3)_2\text{CH-CH-}$), 5.29 (2H, s, $-\text{NCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$).	2.11 – 2.08 (9H, m), 1.72 (6H, m).	19.48 (1C, CH_3CHCH_3), 20.19 (1C, $\text{CH}_3\text{-CHCH}_3$), 26.37 $(\text{CH}_3)_2\text{CH-CH-}$), 28.41 (3C Ad), 30.92 (1C Ad); 36.39 (3C Ad), 39.75 (3C Ad), 43.43 (1C, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{N-}$), 60.38 $(\text{CH}_3)_2\text{CH-CH-}$), 119.79 (2C Ar), 123.55 (2C Ar), 127.30 (2C Ar), 127.69 (1C Ar), 128.60 (2C Ar), 128.68 (2C Ar), 136.22 (1C Ar), 138.35 (1C Ar), 168.85 (C=O), 180.98 (C=O).
LIV	9.76 (1H, s),	7.29-7.37 (3H, m, Ar), 7.51 (2H, dd, $J=1.2$, $J=8.6$).	1.00 (3H, t, $J = 3.2$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH-}$), 1.24 (3H, t, $J = 7.2$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$).	2.02 (2H, m, $-\text{CHCH}_2\text{CH}_3$), 3.30 (2H, m, $\text{NH-CH}_2\text{C=O}$), 4.09 (2H, k, $J = 7.2$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$), 5.23 (1H, m, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH-N-}$).	1.71 (6H, m, Ad), 1.88 (6H, m, Ad), 2.02 (3H, m, Ad).	16.61 (1C, $-\text{CHCH}_2\text{CH}_3$), 20.30 (1C $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O-}$), 27.37 (1C, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH-}$), 28.28 (3C Ad), 30.93 (3C Ad), 36.22 (3C Ad), 40.39 (3C Ad), 52.37 (1C, $\text{NHCH}_2\text{(C=O)-}$), 60.17 (1C, $-\text{O-CHCH}_3$), 66.22 (1C, $\text{CH}_2\text{CHN-}$), 119.79 (1C Ar), 119.87 (2C Ar), 129.94 (2C Ar), 148.47 (1C Ar), 166.89 (C=O), 174.77 (C=O), 186.74 (C=O);

ცხრილი 6

1	2	3	4	5	6	7
LV	5.85 (1H, s, $\underline{\text{NHC}}\text{O}$)	7.33 (2H, dd, $J = 1.2$, $J=6$, Ar), 7.27 - 7.29 (3H, m, Ar).	0.89-1.05 (3H, m, $\underline{\text{CH}_3\text{CHCH}_3}$), 1.16-1.27 (3H, m, $\underline{\text{CH}_3\text{CHCH}_3}$)	2.44 (1H, m, $((\text{CH}_3)_2-\underline{\text{CHCH}}-)$), 4.12 (1H, d, $J = 7.2$, $((\text{CH}_3)_2-\text{CH}-\underline{\text{CH}}-)$), 4.43-4.45 (2H, m, $-\underline{\text{NCH}_2\text{C}_6\text{H}_5}$)	1.53-1.61 (3H, m, Ad), 1.68-1.77 (11H, m, Ad), 1.82-1.96 (10H, m, Ad), 1.99-2.09 (6H, m, Ad).	14.19 (2C-2CH ₃) 28.13 (6C Ad), 30.64 (1C, - $(\text{CH}_3)_2\underline{\text{CHCH}}-$), 36.51 (6C Ad), 39.31 (6C Ad), 40.66 (2C, Ad), 43.29 (1C, $-\underline{\text{NCH}_2\text{C}_6\text{H}_5}$), 64.14 (1C, $-\underline{\text{NCH}}(\text{C}=\text{O})-$), 127.40 (1C Ar), 127.66 (2C Ar), 128.70 (2C Ar), 138.85 (1C Ar), 177.77 (C=O), 180.09 (C=O).
LVI	6.90 (1H, s),	7.21 - 7.29 (1H, m), 7.30 - 7.33 (2H, m), 7.35 - 7.37 (2H, m).	1.27 (3H, t, $J = 7.2$, $-\text{OCH}_2\underline{\text{CH}_3}$).	3.59 (2H, s, $-\text{NCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 4.20 (2H, q, $J = 7.2$, $-\text{OCH}_2\underline{\text{CH}_3}$), 4.43 (2H, s, $-\text{NHCH}_2\underline{\text{C}}=\text{O}$).	1.63 - 1.78 (12H, m), 1.85 - 1.92 (8H, m), 2.04 - 2.19 (10H, m),	14.11 (1C, $-\text{OCH}_2\underline{\text{CH}_3}$), 26.92 (1C Ad), 27.22 (1C Ad), 28.09 (3C Ad), 32.47 (2C Ad), 32.82 (2C Ad), 34.45 (2C Ad), 36.48 (3C Ad), 37.89 (1C Ad), 39.28 (3C Ad), 41.07 (1C Ad), 43.29 (1C, $-\text{NHCH}_2\underline{\text{C}}=\text{O}$), 46.04 (1C, $\text{C}_6\text{H}_5\underline{\text{CH}_2\text{N}}-$), 61.31 (1C, $-\text{OCH}_2\underline{\text{CH}_3}$), 64.87 (1C Ad), 127.60 (1C Ar), 128.25 (1C Ar), 128.32 (2C Ar), 128.65 (1C Ar), 138.65 (1C Ar), 170.21 (C=O), 175.68 (C=O), 177.76 (C=O).
LVII	7.68 (1H, s, $\underline{\text{NHC}}\text{O}$).	6.65 - 6.97 (2H, m), 7.12 - 7.23 (2H, m), 7.30 - 7.42 (1H, m).	1.28 (3H, t, $J = 7.2$, $-\text{OCH}_2-\underline{\text{CH}_3}$),	4.15 (2H, q, $J = 7.2$, $\text{OCH}_2\underline{\text{CH}_3}$), 4.30 (2H, s, $-\text{NHCH}_2\underline{\text{C}}=\text{O}$).	1.57 - 1.80 (14H, m, H Ad), 1.81 - 2.07 (12H, m, H Ad), 2.07 - 2.38 (2H, m, H Ad), 2.39 - 2.74 (2H, m, H Ad),	14.08 (1C, $-\text{OCH}_2\underline{\text{CH}_3}$), 26.80 (2C Ad), 26.82 (2C Ad), 27.92 (2C Ad), 32.63 (2C Ad), 34.15 (2C Ad), 34.17 (2C Ad), 36.00 (1C Ad), 36.44 (2C Ad), 38.88 (2C Ad), 39.25 (1C Ad), 41.42 (1C Ad), 46.97 (1C, $-\text{NHCH}_2\underline{\text{C}}=\text{O}$), 61.41 (1C, $-\text{OCH}_2\underline{\text{CH}_3}$), 70.97 (1C, $-\text{N}-\underline{\text{C}}\text{Ad}$), 128.62 (1C Ar), 128.92 (2C Ar), 129.11 (2C Ar), 131.78 (1C Ar), 160.09 (C=O), 162.33 (C=O), 170.24 (C=O).

III. თავი

ექსპერიმენტული ნაწილი

რეაქციის მსვლელობას და ნაერთთა სისუფთავის კონტროლს და R_f -ის განსაზღვრას ახდენენ ფირფიტაზე Silufol UV-254 და TLC on Silicagel on TLC PET-foils plates ელუენტად გამოიყენებულია CCl_4 - Me_2CO , 2:1, ან 3:1, გამჟღავნებას ახდენენ იოდით. ულტრაიისფერი სპექტრი გადაღებული იქნა Agilent 8453 ხელსაწყოზე და სპექტრომეტრზე - Specord UV VIS მეთანოლში ან ეთანოლში. ინფრაწითელი სპექტრები გადაღებულია ხელსაწყოზე "THERMO NICOLET", AVATAR 370 ვაზელინის ზეთში და ჰექსაქლორბუტადიენში. 1H და ^{13}C ბირთვულ-მაგნიტური რეზონანსული სპექტრები - სპექტრომეტრზე Bruker- AM-400 (400 და 100 MHz,) გამხსნელად გამოყენებული იქნა $DMSO-d_6$, ხოლო შიდა სტანდარტად შერჩეული იქნა TMS. ლობის ტემპერატურა განსაზღვრულია ხელსაწყოზე Boetius, ვიზუალური მოწყობილობით PHMKO5. სვეტური ქრომატოგრაფიისთვის მყარ ფაზად გამოყენებული იქნა სილიციუმის დიოქსიდი SiO_2 (Silicon dioxide, nanopowder, 10-20 nm particle size), ელუენტად გამოყენებული იქნა პეტროლეინი/ეთილაცეტატის სხვადასხვა თანაფარდობის ნარევი.

3.1. ადამანტანის ფრაგმენტის შემცველი ბენზიმიდაზოლები

N-(2-ამინოფენილ)ადამანტან-1-კარბოქსამიდი (I)

მეთოდი ა: $AdCOCl$ -ის მომზადება. 18 გ (100 მმოლი) ადამანტილ-1-კარბონმჟავას მცირე ულუფებად უმატებენ 21 გ (100 მმოლი) PCl_5 -ს (45 წთ) და მშრალ (60 მლ) CCl_4 . ურევენ 1 საათის განმავლობაში ოთახის ტემპერატურაზე. რეაქცია მიმდინარეობს HCl -ის ინტენსიური გამოყოფით. რეაქციის დამთავრების მიზნით სარეაქციო ნარევს აცხელებენ 1 სთ ($40^\circ C$), სადაც ხდება PCl_5 -ის ბოლომდე დაშლა. რეაქციის დამთავრების შემდეგ სარეაქციო ნარევში ჭარბი $POCl_3$ -ის მოცილების მიზნით 3-ჯერ ამატებენ 30-30 მლ CCl_4 და აორთქლებენ როტაციულ ამორთქლებელზე. ბოლოს უმატებენ 50 მლ აბსოლუტურ ეთერს (ან ბენზოლს) და მიღებულ $AdCOCl$ -ის ხსნარს იყენებენ შემდეგი აცილირების რეაქციისთვის (ადამანტოილირებისთვის).

7.00 გ (64 მმოლი) ო-ფენილენდიამინს და 7.5 მლ (50 მმოლი) TEA გახსნილს (400 მლ) აბსოლუტურ დიეთილის ეთერში ყინულით გაცივების პირობებში წვეთ-წვეთობით (2 სთ) უმატებენ $AdCOCl$ -ის აბს. ეთერხსნარს (150 მლ), მომზადებულს 9.00 გ (50 მმოლი) ადამანტან-1-კარბონმჟავასგან. სარეაქციო ნარევს აყოვნებენ მთელი ღამის განმავლობაში ოთახის ტემპერატურაზე. შემდეგ ანზავებენ ცივი წყლით. წარმოქმნილ ნალექს ფილტრავენ შოტის ძაბრზე, რეცხავენ წყლით ნეიტრალურ რეაქციამდე და აშრობენ ვაკუუმზე. იღებენ N-(2-ამინოფენილ)ადამანტან-1-კარბოქსამიდის (I) თეთრი ფერის კრისტალებს 12.33 გ. დიეთილის ეთერს გამოყოფენ ფილტრატიდან გამოყოფი

ძაბრით, რეცხავენ ნეიტრალურ რეაქციამდე წყლით, გამრობის მიზნით აყენებენ Na_2SO_4 -ზე ერთი ღამის განმავლობაში და აორთქლებენ როტაციულ ამორთქლებელზე, შედეგად იღებენ 0.55 გ პროდუქტს. სულ ნაერთს I იღებენ 12.88 გ (95%). ლღტ. 227–229°C (CHCl_3) (ლღ.ტ. 229–231°C [29] (წყლიანი მეთანოლიდან)). $R_f = 0.61$. (აცეტონი- CCl_4 , 1:2) ნაპოვნია, m/z : 270.1731 [M]⁺. $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}$. გამოთვლილია, m/z : 270.1727.

მეთოდი ბ) ქლორანჰიდრიდის მომზადება. 6 მლ თიონილქლორიდს (60 მმოლი) უმატებენ 5.40 გ (30 მმოლი) ადამანტან-1-კარბონმჟავას. მიღებულ ნარევს აცხელებენ 3 სთ 50°C. ჭარბი თიონილქლორიდის მოცილების მიზნით სარეაქციო ნარევს უმატებენ აბსოლუტურ ბენზოლს (3×30 მლ) და აორთქლებენ როტაციულ ამორთქლებელზე. ბოლოს უმატებენ აბსოლუტურ ბენზოლს (30 მლ) და იყენებენ შემდგომი აცილირების რეაქციისთვის.

სარეაქციო ნარევში, რომელშიც მოთავსებულია 5.00 გ (46 მმოლი) ო-ფენილენდიამინი, 50 მლ ბენზოლი და 50 მლ NaOH-ის 10% წყალხსნარი ყინულით გაცივების და მორევის პირობებში (1.5 სთ) საწვეთი ძაბრით წვეთ-წვეთობით უმატებენ, ახლად მომზადებულ 30 მლ (30 მმოლი) AdCOCl -ის ბენზოლხსნარს. მიღებულ სარეაქციო ნარევს ურევენ 4 საათის განმავლობაში ოთახის ტემპერატურაზე და აყოვნებენ მთელი ღამის განმავლობაში. სარეაქციო ნარევს ანზავებენ (250 მლ) ცივი წყლით. გამოყოფილ ნალექს ფილტრავენ შოტის ძაბრზე, რეცხავენ წყლით ნეიტრალურ რეაქციამდე და აშრობენ ვაკუუმზე. იღებენ თეთრი ფერის კრისტალებს 6.23 გ (85%) ლღ. ტ. 228–230 ° C (მეთანოლი). ბენზოლის ფენა შეიცავდა მარტო ო-ფენილენდიამინს და კვალის სახით პროდუქტს I.

მეთოდი გ) სარეაქციო ნარევს, რომელიც შეიცავს 12.20 გ (113 მმოლი) ო-ფენილენდიამინს გახსნილს 250 მლ აბსოლუტურ ბენზოლში უმატებენ 11.13 გ (15 მლ, 110 მმოლი) ტრიეთილამინს და მუდმივი მორევის პირობებში წვეთობით უმატებენ 50 მლ (100 მმოლი) წინასწარ მომზადებულ AdCOCl -ის ბენზოლხსნარს, მომზადებულს 18 გ (100 მმოლი) ადამანტან-1-კარბონმჟავასაგან. სარეაქციო ნარევს ურევენ ოთახის ტემპერატურაზე 4 სთ და აყოვნებენ ღამით. სარეაქციო ნარევს შლიან ყინულიანი წყლით, გამოყოფილ ნალექს ფილტრავენ შოტის ძაბრზე, რეცხავენ წყლით ნეიტრალურ რეაქციამდე და აშრობენ ვაკუუმში, იღებენ 35 გ ნივთიერებას. ბენზოლის ფენას გამოყოფენ წყლიანი ფენისგან, რეცხავენ წყლით ნეიტრალურ რეაქციამდე, აშრობენ Na_2SO_4 -ზე და აკონცენტრირებენ მშრალი მასის მიღებამდე. იღებენ 0.84 გ ნალექს. სულ იღებენ 35.84 გ ტექნიკური პროდუქტს, რომელიც შეიცავს I და II ნაერთის ნარევს და ო-ფენილენდიამინს. ტექნიკურ პროდუქტს ხსნიან 350 მლ ცხელ წყლიან მეთანოლში (1:1), ცხლად ფილტრავენ (ქაღალდის ფილტრზე) და ფილტრატის გაცივების შემდეგ გამოყოფენ 14.19 გ (53%) *N*-(2-ამინოფენილ)ადამანტან-1-კარბოქსამიდს (I). ლღ. ტ. 228–230 ° C (მეთანოლი). ქაღალდის ფილტრზე რჩება თანამდე პროდუქტი 1,2-დი(ადამანტოილამინო)-ბენზოლი (II), რომელიც გადააქვთ შოტის ძაბრზე, რეცხავენ წყლიანი მეთანოლით, აშრობენ ვაკუუმზე და იღებენ ნაერთი II -ის თეთრი ფერის კრისტალებს 6.64 გ (15%) გამოსავლიანობით. ლღ. ტ. 277–279°C (მეთანოლი). $R_f=0,88$.

(აცეტონი-CCl₄, 1:2) ნაპოვნია, *m/z*: 432.2753 [M]⁺. C₂₈H₃₆N₂O₂. გამოთვლილია, *m/z*: 432.2771.

2-(1-ადამანტილ)-1 *H*-ბენზიმიდაზოლი (III)

მეთოდი ა) 5.00 გ (18.5 მმოლი) *N*-(2-ამინოფენილ)ადამანტან-1-კარბოქსამიდს ხსნიან 100 მლ წყლიან იზოპროპილში (1:1) და უმატებენ 5 მლ (54 მმოლი) 35% მარილმჟავას. სარეაქციო ნარევეს ინტენსიურად ურევინ და ადუღებენ 48 სთ. რეაქციის დამთავრების შემდეგ სარეაქციო ნარევეს შლიან ყინულიან წყალში და ამუშავებენ 5% NaOH-ის წყალხსნარით pH 8-მდე, აყოვნებენ და წარმოქმნილ ნალექს ფილტრავენ შოტის ძაბარზე, რეცხავენ წყლით ნეიტრალურ რეაქციამდე და ამრობენ ვაკუუმზე. ლეზულობენ 2-(1-ადამანტილ)-1*H*-ბენზიმიდაზოლის (III) თეთრი ფერის კრისტალებს 4.42 გ (95%), ლღ.ტ. > 350°C (CHCl₃) (ლღ.ტ. 420°C (2-PrOH) [36]). *R_f*=0.46 (აცეტონი-CCl₄, 1:2). ნაპოვნია, *m/z*: 252.1644 [M]⁺. C₁₇H₂₀N. გამოთვლილია, *m/z*: 252.1621.

მეთოდი ბ) 0.9 გ (6.2 მმოლი) *o*-ფენილენდიამინს და 0.9 გ (5 მმოლი) ადამანტან-1-კარბონმჟავას ნარევეს 8 მლ POCl₃ -ის არეში აცხელებენ 107°C 1 სთ-ის განმავლობაში. რეაქციის დამთავრების შემდეგ სარეაქციო ნარევეს ამუშავებენ მეთოდი I -ის ანალოგიურად. მიღებული პროდუქტის გამოსავლიანობა შეადგენს 1.17 გ (93%), ლღ.ტ. > 350°C (CHCl₃).

2-(1-ადამანტილ)-5(6)-ნიტრო-1*H*-ბენზიმიდაზოლი (IV)

მეთოდი ა) 1.35 გ (5.3 მმოლი) 2-(1-ადამანტილ)-1*H*-ბენზიმიდაზოლს (III) ხსნიან ყინულით გაცივების პირობებში 8 მლ კონც. H₂SO₄-ში და წვეთობით უმატებენ მანიტრირებელ ნარევეს დამზადებულს 0.35 გ (0.45 მლ, 5.5 მმოლი) კონც. HNO₃ (*d* 1.35) და 0.98 გ (0.57 მლ, 10 მმოლი) კონც. H₂SO₄ (*d* 1.83). სარეაქციო ნარევეს ტოვებენ ღამე ოთახის ტემპერატურაზე. შლიან ყინულიან წყალში, ამუშავებენ 10 % ნატრიუმის ტუტის წყალხსნარით (150 მლ) pH 9-მდე. გამოყოფილ ნალექს ფილტრავენ, რეცხავენ წყლით ნეიტრალურ რეაქციამდე, ამრობენ ვაკუუმზე და ლეზულობენ ყვითელი ფერის კრისტალებს 1.47 გ (92 %). ლღ. ტ. 233–235°C (აცეტონი). *R_f* = 0.66 (აცეტონი-CCl₄, 1:2). ნაპოვნია, *m/z*: 297.1489 [M]⁺. C₁₇H₁₉N₃O₂. გამოთვლილია, *m/z*: 297.1472.

მეთოდი ბ) 0.76 გ (5 მმოლი) 3-ნიტრო-*o*-ფენილენდიამინს და 0.9 გ (5 მმოლი) ადამანტან-1-კარბონმჟავას ნარევეს 9 მლ POCl₃-ის არეში აცხელებენ 107°C 2 სთ. რეაქციის დამთავრების შემდეგ სარეაქციო ნარევეს ამუშავებენ მეთოდი I -ის ანალოგიურად. მიღებული პროდუქტის გამოსავლიანობა შეადგენს 1.35 გ (91%), (CHCl₃).

2-(1-ადამანტილ)-5(6),7(4)-დინიტრო-1*H*-ბენზიმიდაზოლი (V)

1.26 გ (5 მმოლი) 2-(1-ადამანტილ)-1*H*-ბენზიმიდაზოლს (III) ხსნიან ყინულით გაცივების პირობებში 10 მლ კონც. H₂SO₄-ში. მორევის პირობებში წვეთობით უმატებენ

10 მლ მანიტრირებელ ნარევეს დამზადებულს 3.075 გ (48.8 მმოლი) კონც. HNO_3 (d 1.35) და 10.28 გ (104 მმოლი) კონც. H_2SO_4 (d 1.83) და ურევინ 8 საათი ოთახის ტემპერატურაზე. სარეაქციო ნარევეს ტოვებენ ღამე, შლიან ყინულიან წყალში. გამოყოფილ ნალექს ფილტრავენ შოტის ძაბრზე, რეცხავენ NaHCO_3 წყალხსნარით და წყლით ნეიტრალურ რეაქციამდე. აშრობენ ვაკუუმზე და ღებულობენ ყვითელი ფერის კრისტალებს 1.00 გ. მჟავე ფილტრატს ამუშავებენ ამიაკის წყალხსნარით სუსტ ტუტე რეაქციამდე, ღებულობენ დამატებით 0.50 გ. 1.5 გ ნედლ პროდუქტს V აკრისტალებენ აცეტონ-წყალში (1:1) გამოყოფილ კრისტალებს ფილტრავენ შოტის ძაბრზე და აშრობენ ვაკუუმზე. ღებულობენ 1.2 გ (81%) ყვითელი ფერის კრისტალებს. ლღ.ტ. 244–246°C (აცეტონი). $R_f = 0.17$ (აცეტონი– CCl_4 , 1:2). ნაპოვნია, m/z : 342.1370 $[M]^+$. $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_4$. გამოთვლილია, m/z : 342.1323.

2-(1-ადამანტილ)-1H-ბენზიმიდაზოლ-5(6)-ამინი (VI)

მეთოდი I. 2.69 გ (9 მმოლი) 2-(1-ადამანტილ)-5(6)-ნიტრო-1H-ბენზიმიდაზოლს (IV) ხსნიან 50 მლ მეთანოლში და რენეს ნიკელის (0.25 გ) კატალიზატორის თანაობისას მორევიტა და 40–50°C ცხელებით წვეთობით (20 წთ) უმატებენ 10 მლ (30 მმოლი) ჰიდრაზინ-ჰიდრატს (30%). ჰიდრაზინ-ჰიდრატის დამატების შემდეგ სარეაქციო ნარევეს ურევინ 3 სთ 40–50°C-ზე და 1 სთ დუღილის პირობებში. რეაქციის დასრულების შემდეგ სარეაქციო ნარევეს ფილტრავენ ფილტრის ქაღალდზე ნიკელის კატალიზატორის მოცილების მიზნით. ფილტრატს აკონცენტრირებენ 1/3 მოცულობამდე და ასხამენ ყინულებზე, ამუშავებენ ამიაკით pH 8-მდე. გამოყოფილ ნალექს ფილტრავენ შოტის ძაბრზე, რეცხავენ წყლით ნეიტრალურ რეაქციამდე, აშრობენ, ღებულობენ 1.66 გ (70%) 2-(1-ადამანტილ)-1H-ბენზიმიდაზოლ-5(6)-ამინის (VI) მოკრემისფრო კრისტალებს, ლღ.ტ. >310°C.

მეთოდი II. 5.35 გ (18 მმოლი) 2-(1-ადამანტილ)-5(6)-ნიტრო-1H-ბენზიმიდაზოლს (IV) ხსნიან 70 მლ აბსოლუტურ ეთანოლში და აჰიდრირებენ მოლეკულური წყალბადით რენეს ნიკელის კატალიზატორის თანაობისას, ატმოსფერულ წნევაზე, ოთახის ტემპერატურაზე 24 სთ. რეაქციის დასრულების შემდეგ სარეაქციო ნარევეს ფილტრავენ ფილტრის ქაღალდზე კატალიზატორის მოცილების მიზნით, უმატებენ ჰიდროქლორიდით გაჯერებულ ეთანოლს (20-30 მლ) pH 1-მდე და აყოვნებენ 24 საათი. გამხსნელს აკონცენტრირებენ და ამუშავებენ აბსოლუტური დიეთილის ეთერით. წარმოქმნილ ნალექს ფილტრავენ შოტის ძაბრზე, რეცხავენ აბსოლუტური დიეთილის ეთერით. აშრობენ ვაკუუმზე და ღებულობენ 4.80 გ (89%) მარილს, ინახავენ მარილის სახით. მარილის დამუშავებით 5% ნატრიუმის ტუტის წყალხსნარით (35-40 მლ) pH 8–9-მდე იღებენ 2-(1-ადამანტილ)-1H-ბენზიმიდაზოლ-5(6)-ამინის (VI) 2.79 გ (60%) მოკრემისფრო კრისტალებს. ლღ. ტ. > 310°C. $R_f = 0.31$ (აცეტონი– CCl_4 , 1:2). ნაპოვნია, m/z : 267.1729 $[M]^+$. $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{N}_3$. გამოთვლილია, m/z : 267.1730.

2-(1-ადამანტილ)-N-მეთილ-ბენზიმიდაზოლი (VII).

მეთოდი ა) 0.4 გ (1.6 მმოლი) 2-(1-ადამანტილ)-1*H*-ბენზიმიდაზოლის (III), 0.1 გ (2.5 მმოლი) NaOH, 1.28 მლ წყალის და 5 მლ აცეტონის ნარევის მუდმივი მორევის პირობებში, ოთახის ტემპერატურაზე უმატებენ 1 მლ (10 მმოლი) დიმეთილსულფატს. სარეაქციო ნარევის აცხელებენ 40–50°C-ზე 6 სთ. რეაქციის დასრულების შემდეგ შლიან წყლით. წარმოქმნილ ნალექს ფილტრავენ, რეცხავენ წყლით ნეიტრალურ რეაქციამდე, აშრობენ ვაკუუმზე და იღებენ ნაერთის VII თეთრი ფერის კრისტალებს 0.39 გ (92%). $R_f=0.66$ (აცეტონი-CCl₄, 1:3). ლღ.ტ. 172–174 °C (ლიტ. 175–176 °C [33]).

მეთოდი ბ) 0.98 გ (3.88 მმოლი) 2-(1-ადამანტილ)-1*H*-ბენზიმიდაზოლის (III) სუსპენზიას 20 მლ დიმეთილფორმამიდში ოთახის ტემპერატურაზე უმატებენ 0.5 გ, (20 მმოლი) ნატრიუმის ჰიდრიდს და 2 მლ (20 მმოლი) დიმეთილსულფატს. სარეაქციო ნარევის ურევენ 50–60°C 1 სთ. რეაქციის დამთავრების შემდეგ სარეაქციო ნარევის შლიან ყინულიან წყალზე (100 მლ), (pH 9–10). ხსნარს ანზავებენ წყლით 300 მლ-მდე. წარმოქმნილ ნალექს ფილტრავენ, რეცხავენ წყლით ნეიტრალურ რეაქციამდე, აშრობენ ვაკუუმზე და იღებენ ნაერთს VII 0.85 გ (82.5%) თეთრი ფერის კრისტალებს. ლღ.ტ. 174–176.

2-(1-ადამანტილ)- N-ბენზილ-ბენზიმიდაზოლი (VIII)

0.76 გ (3 მმოლი) 2-(1-ადამანტილ)-1*H*-ბენზიმიდაზოლის (III), 0.48 გ (12 მმოლი) NaOH და 10 მლ დიმეთილფორმამიდის სუსპენზიას უმატებენ წვეთობით ბენზილ-კლორიდს 0.35 მლ (3 მმოლი) ოთახის ტემპერატურაზე. სარეაქციო ნარევის აცხელებენ მუდმივი მორევის პირობებში 110–115°C-ზე 8 სთ. სარეაქციო ნარევის შლიან ყინულიან წყალზე, წარმოქმნილ ნალექს ფილტრავენ, რეცხავენ წყლით ნეიტრალურ რეაქციამდე, აშრობენ ვაკუუმზე და ღებულობენ 0.77 გ (77%) ნაერთი VIII თეთრ კრისტალებს. ლღ.ტ. 174–176°C (ეთანოლი). $R_f=0.69$ (აცეტონი-CCl₄, 1:3).

2-(1-ადამანტილ)-N-პროპილ-ბენზიმიდაზოლი (IX)

0.5 გ (1.98 მმოლი) 2-(1-ადამანტილ)-1*H*-ბენზიმიდაზოლის (III) სუსპენზიას 20 მლ დიმეთილფორმამიდში ოთახის ტემპერატურაზე უმატებენ 0.55 გ (13.86 მმოლი) ნატრიუმის ჰიდრიდს და 2 მლ (21 მმოლი) პროპილბრომიდს. სარეაქციო ნარევის ურევენ 50–60°C 3 სთ. რეაქციის დამთავრების შემდეგ სარეაქციო ნარევის შლიან ყინულიან წყალზე (100 მლ), (pH 9–10). ხსნარს ანზავებენ წყლით 200 მლ-მდე. წარმოქმნილ ნალექს ფილტრავენ, რეცხავენ წყლით ნეიტრალურ რეაქციამდე, აშრობენ ვაკუუმზე და იღებენ ნაერთი IX თეთრი ფერის კრისტალებს 0.4 გ (70 %). ლღ.ტ. 280-281°C. $R_f= 0.65$ (აცეტონი-CCl₄, 1:3)

**2-({[2-(1-ადამანტილ)-1H-ბენზიმიდაზოლ-5(6)-ილ]-იმინო}მეთილ)-
ფენოლი (X)**

20 მლ აბს. ეთანოლში გახსნილ 0.87 გ (3.3 მმოლი) 2-(1-ადამანტილ)-1H-ბენზიმიდაზოლ-5(6)-ამინის (VI) და 0.403 გ (0.5 მლ, 3.3 მმოლი) სალიცილის ალდეჰიდის ნარევის მუდმივი მორევის პირობებში ადუღებენ 2 სთ. სარეაქციო ნარევის აცივებენ, გამოყოფილ კრისტალებს ფილტრავენ შოტის ძაბრზე, რეცხავენ მცირე რაოდენობა ეთანოლით. იღებენ ნაერთი X ყვითელი ფერის კრისტალებს 0.95 გ (81%). ლღ. ტ. 204–206°C (EtOH). $R_f = 0.67$ (აცეტონი-CCl₄, 1:2). ნაპოვნია, m/z : 371.2003 [M]⁺. C₂₄H₂₅N₃O. გამოთვლილია, m/z : 371.1992.

**2-({[2-(1-ადამანტილ)-1H-ბენზიმიდაზოლ-5(6)-ილ]-იმინო}მეთილ)-4-
ბრომფენოლი (XI)**

ნაერთს XI იღებენ ნაერთი X-ის ანალოგიურად. 0.67 გ (2.5 მმოლი) 2-(1-ადამანტილ)-1H-ბენზიმიდაზოლ-5(6)-ამინის (VI) და 0.5 გ (2.5 მმოლი) 5-ბრომ-სალიცილის ალდეჰიდის ურთიერთქმედებით. იღებენ ნაერთი XI ნარინჯისფერ კრისტალებს 0.95 გ (81%) ლღ.ტ. 268-270°C (EtOH). $R_f = 0.34$ (აცეტონი-CCl₄, 1:2). ნაპოვნია, m/z : 449.1096 [M]⁺. C₂₄H₂₄BrN₃O. გამოთვლილია, m/z : 449.1103.

**2-({[2-(1-ადამანტილ)-1H-ბენზიმიდაზოლ-5(6)-ილ]-იმინო}მეთილ)-4-
ნიტროფენოლი (XII)**

ნაერთს XII იღებენ ნაერთი X-ის ანალოგიურად. 0.5 გ (1.87 მმოლი) 2-(1-ადამანტილ)-1H-ბენზიმიდაზოლ-5(6)-ამინის (VI) და 0.312 გ (1.87 მმოლი) 5-ნიტროსალიცილის ალდეჰიდის ურთიერთქმედებით. იღებენ ნაერთი XII ყვითელი ფერის კრისტალებს 0.75 გ (96%). ლღ.ტ. 180–182°C (EtOH). $R_f = 0.66$. ნაპოვნია, m/z : 416.1812 [M]⁺. C₂₄H₂₄N₄O₃. გამოთვლილია, m/z : 416.1843.

**2-({[2-(1-ადამანტილ)-1H-ბენზიმიდაზოლ-5(6)-ილ]-იმინო}მეთილ)-4,6-
დიბრომფენოლი (XIII)**

ნაერთს XIII იღებენ ნაერთი X-ის ანალოგიურად. 0.5 გ (1.87 მმოლი) 2-(1-ადამანტილ)-1H-ბენზიმიდაზოლ-5(6)-ამინის (VI) და 0.523 გ (1.87 მმოლი) 3,5-დიბრომსალიცილის ალდეჰიდის ურთიერთქმედებით 3 სთ. იღებენ ნაერთი XIII-ის ნარინჯისფერ კრისტალებს 0.9 გ (91%). ლღ. ტ. 310–312°C (EtOH). $R_f = 0.63$ (აცეტონი-CCl₄, 1:2). ნაპოვნია, m/z : 527.0435 [M]⁺. C₂₄H₂₃Br₂N₃O. გამოთვლილია, m/z : 527.0202.

**2-({[2-(1-ადამანტილ)-1H-ბენზიმიდაზოლ-5(6)-ილ]-იმინო}მეთილ)-3-
ნიტრობენზოლი (XIV)**

ნაერთს XIV იღებენ ნაერთი X-ის ანალოგიურად. 0.80 გ (3.0 მმოლი) 2-(1-ადამანტილ)-1H-ბენზიმიდაზოლ-5(6)-ამინის (VI) და 0.5 გ (3.0 მმოლი) 3-ნიტრო-

ბენზალდეჰიდთან ურთიერთქმედებით. გამოყოფენ ნაერთი XIV-ის ყვითელი ფერის კრისტალებს 0.56 გ (45%). ლღ. ტ. 292–294°C (EtOH). $R_f=0.70$ (აცეტონი–CCl₄, 1:2).

***N*-[2-(1-ადამანტილ)-1*H*-ბენზიმიდაზოლ-5(6)-ილ]-
ადამანტან-1-კარბოქსამიდი (XV)**

0.47 გ (1.8 მმოლი) 2-(1-ადამანტილ)-1*H*-ბენზიმიდაზოლ-5(6)-ამინს (VI) გახსნილს 60 მლ აბსოლუტურ ეთერში უმატებენ 0.25 მლ TEA (0.18 გ, 1.8 მმოლი) და ოთახის ტემპერატურაზე წვეთობით უმატებენ AdCOCl-ის ხსნარს დიეთილის ეთერში, მომზადებულს 0.32 გ (1.8 მმოლი) ადამანტან-1-კარბონმჟავასგან. სარეაქციო ნარევეს ურევვენ 4 სთ, აყოვნებენ ღამე, ანზავებენ ცივი წყლით. გამოყოფილ ნალექს ფილტრავენ შოტის ძაბრზე, რეცხავენ ნეიტრალურ რეაქციამდე წყლით და აშრობენ ვაკუუმზე. იღებენ ნაერთი XV-ის თეთრი ფერის კრისტალებს 0.56 გ (74%). ლღ. ტ. > 310°C (CHCl₃). $R_f=0.58$ (აცეტონი–CCl₄, 1:3). ნაპოვნია, m/z : 429.2780 [M]⁺. C₂₈H₃₅N₃O. გამოთვლილია, m/z : 429.2775.

***N*-[2-(1-ადამანტილ)-1*H*-ბენზიმიდაზოლ-5(6)-ილ]-ბენზამიდი (XVI)**

ნაერთი XVI მიღებული იქნა ნაერთი XV-ის ანალოგიურად. 0.5 გ (1.87 მმოლი) 2-(1-ადამანტილ)-1*H*-ბენზიმიდაზოლ-5(6)-ამინის (VI) და 0.69 მლ (6.8 მმოლი) TEA ნარევეს 30 მლ აბსოლუტურ ეთერში წვეთობით უმატებენ 0.8 მლ (0.96 გ, 6.8 მმოლი) ბენზოის მჟავას ქლორანჰიდრიდს 10 მლ აბსოლუტურ ეთერში. იღებენ ნაერთი XVI-ის თეთრი ფერის კრისტალებს 0.51 გ (74%). ლღ. ტ. 188–190°C (CHCl₃). $R_f=0.61$ (აცეტონი–CCl₄, 1:2). ნაპოვნია, m/z : 371.2002 [M]⁺. C₂₄H₂₅N₃O. გამოთვლილია, m/z : 371.1992.

***N*-[2-(1-ადამანტილ)-1*H*-ბენზიმიდაზოლ-5(6)-ილ]-*N*-ბენზოილ-მეტა-
ამინობენზამიდი (XVII)**

3-ბენზამიდობენზოისმჟავას ქლორანჰიდრიდის მომზადება. 0.66 გ (2.7 მმოლი) 3-ბენზამიდობენზოის მჟავას უმატებენ 0.62 გ (3 მმოლი) PCl₅-ს და ურევვენ 1 სთ 30 მლ მშრალ CCl₄-ში ოთახის ტემპერატურაზე. რეაქცია მიმდინარეობს HCl-ის ინტენსიური გამოყოფით. რეაქციის დამთავრების მიზნით სარეაქციო ნარევეს აცხელებენ დამატებით 1 სთ (40°C). რეაქციის დასრულების შემდეგ სარეაქციო ნარევეში ჭარბი POCl₃-ის მოცილების მიზნით 3-ჯერ უმატებენ 20-20 მლ CCl₄ და აორთქლებენ როტაციულ ამორთქლებელზე. ბოლოს უმატებენ 50 მლ აბსოლუტურ ბენზოლს და მიღებულ 3-ბენზამიდობენზოისმჟავას ქლორანჰიდრიდის ხსნარს იყენებენ შემდგომი აცილირების რეაქციისთვის.

0.72 გ (2.7 მმოლი) 2-(1-ადამანტილ)-1*H*-ბენზიმიდაზოლ-5(6)-ამინის (VI) სუსპენზიას (60 მლ) აბს. ტოლუოლში უმატებენ 0.36 მლ (0.27 გ, 2.7 მმოლი) ტრიეთილამინს და მუდმივი მორევის პირობებში, ოთახის ტემპერატურაზე, წვეთობით უმატებენ წინასწარ მომზადებულ 50 მლ 3-ბენზამიდობენზოის მჟავას ქლორანჰიდრიდის (2.7 მმოლი) ბენზოლხსნარს. მთლიანი დამატების შემდეგ სარეაქციო ნარევეს

ურევენ 50°C-ზე. რეაქციის დასრულების შემდეგ სარეაქციო ნარევს შლიან ცივ წყალში. გამოყოფილ ნალექს ფილტრავენ შოტის ძაბრზე. რეცხავენ ცივი წყლით ნეიტრალურ რეაქციამდე. იღებენ 0.5 გ კრემისფერ კრისტალებს. ფილტრატს გამოყოფი ძაბრით აცილებენ ორგანულ ფაზას. რეცხავენ წყლით ნეიტრალურ რეაქციამდე, აშრობენ გლაუბერის მარილზე და აორთქლებენ. დამატებით იღებენ 0.57 გ. სულ იღებენ 1.07 გ (82%). ნაერთი XVII-ის ლღ. ტ. 178–180° C (CHCl₃). R_f = 0.57 (აცეტონი–CCl₄, 1:2).

N-[2-(1-ადამანტილ)-1H-ბენზიმიდაზოლ-5(6)-ილ]-აცეტამიდი (XVIII)

0.5 გ (1.87 მმოლი) 2-(1-ადამანტილ)-1H-ბენზიმიდაზოლ-5(6)-ამინს (VI) უმატებენ 5 მლ ძმარმჟავა ანჰიდრიდს და აყოვნებენ 1 დღე ოთახის ტემპერატურაზე. გამოლექილ კრისტალებს ფილტრავენ შოტის ძაბრზე, რეცხავენ ჰექსანით, აშრობენ და იღებენ ნაერთი XVIII-ის მოთეთრო ფერის კრისტალებს 0.45 გ (77%). ლღ. ტ. 200-202° C (EtOH). R_f = 0.64 (აცეტონი–CCl₄, 1:2).

N-[2-(1-ადამანტილ)-1H-ბენზიმიდაზოლ-5(6)-ილ]-2-ჰიდროქსიფენილამიდი

(XIX)

2-ჰიდროქსიფენილკარბონმჟავას ქლორანჰიდრიდის მომზადება. 1 მლ თიონილქლორიდს (12 მმოლი) უმატებენ 0.4 გ (2.9 მმოლი) სალიცილის მჟავას. მიღებულ ნარევს აცხელებენ 1 საათი 50°C. ჭარბი თიონილქლორიდის მოცილების მიზნით სარეაქციო ნარევს უმატებენ აბსოლუტურ ეთერს (3×30 მლ) და აორთქლებენ როტაციულ ამორთქლებელზე. ბოლოს უმატებენ აბს. ეთერს (30 მლ) და იყენებენ შემდგომი აცილირების რეაქციისთვის.

0.6 გ (2.24 მმოლი) 2-(1-ადამანტილ)-1H-ბენზიმიდაზოლ-5(6)-ამინის (VI) სუსპენზიას (40 მლ) აბს. ეთერში უმატებენ 0.39 მლ (2.9 მმოლი) ტრიეთილამინს და მუდმივი მორევის პირობებში, ოთახის ტემპერატურაზე წვეთობით უმატებენ წინასწარ მომზადებულ 50 მლ აბს. ეთერში გახსნილ 2-ჰიდროქსიფენილკარბონმჟავას ქლორანჰიდრიდს. მთლიანი დამატების შემდეგ სარეაქციო ნარევს ურევენ 35°C-ზე 15 სთ. რეაქციის დასრულების შემდეგ სარეაქციო ნარევს შლიან ცივ წყალში. გამოყოფილ ნალექს ფილტრავენ შოტის ძაბრზე. რეცხავენ წყლით ნეიტრალურ რეაქციამდე. იღებენ 0.51 გ თეთრი ფერის კრისტალებს. ორგანულ ფაზას გამოყოფენ ფილტრატიდან. რეცხავენ წყლით ნეიტრალურ რეაქციამდე, აშრობენ გლაუბერის მარილზე და აორთქლებენ. დამატებით იღებენ 0.01 გ. სულ იღებენ 0.52 გ (62%) პროდუქტს XIX. ლღ. ტ. 292-294°C (CHCl₃). R_f = 0.75 (აცეტონი–CCl₄, 1:2).

N-(4-მეთოქსი-2-ნიტროფენილ)-N'-(1-ადამანტილ)კარბოქსამიდი (XX)

5.7 გ (20 მმოლი) N-(4-მეთოქსიფენილ)-N'-(1-ადამანტილ)კარბოქსამიდის სუსპენზიას 20 მლ ძმარმჟავაში უმატებენ 5 მლ ძმარმჟავას ანჰიდრიდს. მორევის და ყინულით გაცივების პირობებში წვეთობით უმატებენ 5 მლ (60 მმოლი) 57% HNO₃. სარეაქციო ნარევს ურევენ ოთახის ტემპერატურაზე 50 წთ-ის განმავლობაში. შლიან

ყინულიან წყალში, ფილტრავენ და რეცხავენ წყლით ნეიტრალურ რეაქციამდე. ღებულობენ N-(4-მეთოქსი-2-ნიტროფენილ)-N'-(1-ადამანტილ)კარბოქსამიდის (XX) ყვითელი ფერის კრისტალებს 6.53 გ (99%). ლღ.ტ. 133-134°C (CHCl₃). (ლიტ.134-135°C [135]). R_f = 0.84 (აცეტონი/CCl₄ 1/2).

N-(4-მეთოქსი-2-ამინოფენილ)- N'-(1-ადამანტილ)კარბოქსამიდი (XXI)

2.54 გ (7.69 მმოლი) N-(4-მეთოქსი-2-ნიტროფენილ)-N'-(1-ადამანტილ)-კარბოქსამიდს (XX) გახსნილს 30 მლ ეთილაცეტატში რენეს ნიკელის კატალიზატორის თანაობისას აჰიდრირებენ მოლეკულური წყალბადით ოთახის ტემპერატურაზე, მორევის პირობებში. რეაქციის დასრულების შემდეგ წარმოქმნილი პროდუქტის ნალექს კატალიზატორის მოცილების მიზნით ხსნიან აცეტონში, ფილტრავენ ფილტრის ქაღალდზე და ფილტრატს აკონცენტრირებენ როტაციულ ამორთქლებელზე. ღებულობენ N-(4-მეთოქსი-2-ამინოფენილ)-N'-(1-ადამანტილ)კარბოქსამიდის (XXI) მოვარდისფრო კრისტალებს 2.07 გ (90%). R_f = 0.59 (აცეტონი/CCl₄, 1/2). ლღ.ტ. 210-211°C (ეთანოლი) [136].

N-(1-ადამანტილ)კარბონილ- N'-(2-ჰიდროქსიბენზილიდენ)-ო-ფენილენდიამინი (XXII)

2.0 გ (7.4 მმოლი) N-(1-ადამანტილ)კარბონილ-ო-ფენილენდიამინს (I) ხსნიან 20 მლ აბსოლუტურ ეთანოლში და უმატებენ 1 მლ (9.3 მმოლი) სალიცილის ალდეჰიდს. სარეაქციო ნარევეს ურევენ და აცხელებენ ეთანოლის დუღილის ტემპერატურაზე, 5 საათის განმავლობაში. სარეაქციო ნარევეს აცივებენ, გამოყოფილ კრისტალებს ფილტრავენ შოტის ძაბრზე, რეცხავენ მცირე რაოდენობა ჰექსანით და აშრობენ ვაკუუმზე. იღებენ N-(1-ადამანტილ)კარბონილ-N'-(2-ჰიდროქსიბენზილიდენ)-ო-ფენილენდიამინის (XXII) ყვითელი ფერის კრისტალებს 2.77 გ (68%). R_f = 0.61 (აცეტონი/CCl₄, 1/2). ლღ.ტ. 154-156°C (ეთანოლი).

N-(1-ადამანტილ)კარბონილ- N'-(2-ჰიდროქსი-5-ბრომბენზილიდენ)-ო-ფენილენდიამინი (XXIII)

ნაერთის XXIII სინთეზი განხორციელებული იქნა ნაერთის XXII სინთეზის ანალოგიურად. 1.0 გ (3.7 მმოლი) ნაერთი I ურთიერთქმედებით 0.74 გ (3.7 მმოლი) 5-ბრომსალიცილის ალდეჰიდთან 10 მლ აბს. სპირტის არეში დუღებით. იღებენ N-(1-ადამანტილ)-კარბონილ-N'-(2-ჰიდროქსი-5-ბრომბენზილიდენ)-ო-ფენილენდიამინის (XXIII) ლიმონისფერ კრისტალებს 1.49 გ (89%). R_f = 0.66 (აცეტონი/CCl₄, 1/2). ლღ. ტ. 182-183°C (ეთანოლი).

**N-(1-ადამანტილ)კარბონილ- N'-(2-ჰიდროქსი-3,5-დიბრომბენზილიდენ)-ო-
ფენილენდიამინი(XXIV)**

ნაერთის **XXIV** სინთეზი განხორციელებული იქნა ნაერთის **XXII** სინთეზის ანალოგიურად. 0.83 გ (3,1 მმოლი) ნაერთი **I** ურთიერთქმედებით 0.86 გ (3,1 მმოლი) დიბრომსალიცილის ალდეჰიდთან 10 მლ აბს. სპირტის არეში, 1.5 სთ დუღებით. იღებენ N-(1-ადამანტილ)კარბონილ-N'-(2-ჰიდროქსი-3,5-დიბრომბენზილიდენ)-ო-ფენილენდიამინის (**XXIV**) ნარინჯისფერ კრისტალებს 1.25 გ (77%). $R_f = 0.63$ (აცეტონი/ CCl_4 , 1/2). ლლ. ტ. 178-180°C (ეთანოლი).

**N-(1-ადამანტილ)კარბონილ- N'-(3-ნიტრობენზილიდენ)-ო-
ფენილენდიამინი (XXV)**

ნაერთის **XXV** სინთეზი განხორციელებული იქნა ნაერთის **XXII** სინთეზის ანალოგიურად. 1.12 გ (4.1 მმოლი) ნაერთი **I** ურთიერთქმედებით 0.63 გ (4.1 მმოლი) 3-ნიტრობენზალდეჰიდთან 20 მლ აბს. ეთანოლში 5 სთ დუღებით. იღებენ N-(1-ადამანტილ)კარბონილ-N'-(3-ნიტრობენზილიდენ)-ო-ფენილენდიამინის (**XXV**) ნარინჯისფერ კრისტალებს 1.33 გ (79%). $R_f = 0.9$ (აცეტონი/ CCl_4 , 1/2). ლლ.ტ. 170-172°C (ბენზოლი).

**N-(1-ადამანტილ)კარბონილ- N'-(პარა-N-დიმეთილბენზილიდენ)-ო-
ფენილენდიამინი (XXVI)**

ნაერთის **XXVI** სინთეზი განხორციელებული იქნა ნაერთის **XXII** სინთეზის ანალოგიურად. 1.0 გ (3.7 მმოლი) ნაერთი **I** ურთიერთქმედებით 0.61 გ (3.7 მმოლი) პარა-N-დიმეთილბენზალდეჰიდთან 10 მლ აბს. ეთანოლში 8 სთ დუღებით. გამოყოფენ N-(1-ადამანტილ)კარბონილ-N'-(პარა-N-დიმეთილბენზილიდენ)-ო-ფენილენდიამინის (**XXVI**) ლიმონისფერ კრისტალებს 1.01 გ (71%). $R_f = 0.8$ (აცეტონი/ CCl_4 , 1/2), ლლ.ტ. 136-138°C. (ქლოროფორმი).

**4-მეთოქსი- N-(1-ადამანტილ)კარბონილ- N'-(2-ჰიდროქსიბენზილიდენ)-
ო-ფენილენდიამინი (XXVII)**

ნაერთის **XXVII** სინთეზი განხორციელებული იქნა ნაერთის **XXII** სინთეზის ანალოგიურად. 0.7 გ (2.43 მმოლი) ნაერთი **XXI** ურთიერთქმედებით 0.29 გ (2.43 მმოლი) სალიცილის ალდეჰიდთან 10 მლ აბს. სპირტის არეში 3 სთ დუღებით. იღებენ 4-მეთოქსი-N-(1-ადამანტილ)კარბონილ-N'-(2-ჰიდროქსიბენზილიდენ)-ო-ფენილენდიამინის (**XXVII**) ლიმონისფერ კრისტალებს 0.68 გ (70%). $R_f = 0.49$ (აცეტონი / CCl_4 , 1/2). ლლ.ტ. 163-164°C (ეთანოლი).

**4-მეთოქსი- N-(1-ადამანტილ)კარბონილ- N'-(2-ჰიდროქსი-5-ბრომბენზილიდენ)-ო-
ფენილენდიამინი (XXVIII)**

ნაერთი **XXVIII** სინთეზი განხორციელებული იქნა ნაერთის **XXII** სინთეზის ანალოგიურად. 0.7 გ (2.33 მმოლი) ნაერთი **XXI** ურთიერთქმედებით 0.47 გ (2.33 მმოლი) 5-ბრომსალიცილის ალდეჰიდთან 10 მლ აბს. სპირტის არეში 2 სთ დუღებით. იღებენ 4-მეთოქსი-**N**-(1-ადამანტილ)კარბონილ-**N'**-(2-ჰიდროქსი-5-ბრომბენზილიდენ)-ო-ფენილენდიამინის (**XXVIII**) ყვითელი ფერის კრისტალებს 0.91 გ (81%). $R_f = 0.45$ (აცეტონი/ CCl_4 1/2). ლღ.ტ. 200-202°C (ეთანოლი).

**4-მეთოქსი- N-(1-ადამანტილ)კარბონილ- N'-(2-ჰიდროქსი-3,5-
დიბრომბენზილიდენ)-ო-ფენილენდიამინი (XXIX)**

ნაერთის **XXIX** სინთეზი განხორციელებული იქნა ნაერთის **XXII** სინთეზის ანალოგიურად. 0.5 გ (1.66 მმოლი) ნაერთი **XXI** ურთიერთქმედებით 0.77 გ (1.66 მმოლი) 3,5-დიბრომსალიცილის ალდეჰიდთან 10 მლ აბს. სპირტის არეში 7 სთ დუღებით. იღებენ 4-მეთოქსი-**N**-(1-ადამანტილ)კარბონილ-**N'**-(2-ჰიდროქსი-3,5-დიბრომბენზილიდენ)-ო-ფენილენდიამინის (**XXIX**) ნარინჯისფერ კრისტალებს 0.83 გ (89%). $R_f = 0.40$ (აცეტონი/ CCl_4 1/3). ლღ.ტ. 237-238°C (ეთანოლი).

2-(1-ადამანტილ)-N-(2-ჰიდროქსიბენზილ)ბენზიმიდაზოლი (XXX)

0.52 გ (1.39 მმოლი) **N**-(1-ადამანტილ)კარბონილ-**N'**-(2-ჰიდროქსიბენზილიდენ)-ო-ფენილენდიამინის (**XXII**) ამატებენ 8 გ პფმე და ინტენსიური მორევით აცხელებენ 120-125°C 20 წთ. სარეაქციო ნარევეს ასხამენ ყინულიან წყალში და ამუშავებენ ამიაკის 10% წყალხსნარით. გამოყოფილ ნალექს ფილტრავენ შოტის ძაბრზე, რეცხავენ წყლით ნეიტრალურ რეაქციამდე. აშრობენ ვაკუუმზე. იღებენ **N**-(2-ჰიდროქსიბენზილ)-2-(1-ადამანტილ)ბენზიმიდაზოლის (**XXX**) კრისტალებს. 0.21 გ (42%). $R_f = 0.50$ (აცეტონი/ CCl_4 , 1/2) ლღ. ტ. 326-328°C ($CHCl_3$).

N-(3-ნიტრობენზილ)-2-(1-ადამანტილ)ბენზიმიდაზოლი (XXXI)

ნაერთი **XXXI** ღებულობენ ნაერთი **XXX** ანალოგიურად, 0.8 გ (1.98 მმოლი) **N**-(1-ადამანტილ)კარბონილ-**N'**-(3-ნიტრობენზილიდენ)-ო-ფენილენდიამინის (**XXV**) ცხელებით 8 გ პფმე-ში 120-125 °C 15 წთ. ღებულობენ **XXXI** ნაერთის მოყვითალო ფერის კრისტალებს, 0.51 გ (67%). $R_f=0.64$ (აცეტონი/ CCl_4 , 1/2). ლღ.ტ. >310°C ($CHCl_3$).

**N-(3,5-დიბრომ-2-ჰიდროქსიბენზილ)-2-(1-ადამანტილ)ბენზიმიდაზოლი
(XXXII)**

ნაერთი **XXXII** ღებულობენ ნაერთი **XXX** ანალოგიურად, 0.5 გ (0.9 მმოლი) **N**-(1-ადამანტილ)კარბონილ-**N'**-(2-ჰიდროქსი-3,5-დიბრომბენზილიდენ)-ო-ფენილენდიამინის

ნის (XXIV) ცხელებით 8 გ პფმე-ში 120-125 °C 15 წთ. ღებულობენ N-(3,5-დიბრომ-2-ჰიდროქსიბენზილ)-2-(1-ადამანტილ)-ბენზიმიდაზოლის (XXXII) მონაცრისფრო კრისტალებს 0.13 გ (28 %). $R_f = 0.51$ (აცეტონი/ CCl_4 , 1/2) ლლ.ტ. > 320°C ($CHCl_3$).

N-(5-ბრომ-2-ჰიდროქსიბენზილ)-2-(1-ადამანტილ)ბენზიმიდაზოლი (XXXIII)

მეთოდი ა) 0.45 გ (1.0 მმოლი) N-(1-ადამანტილ)კარბონილ-N'-(2-ჰიდროქსი-5-ბრომბენზილიდენ)-ო-ფენილენდიამინს (XXIII) 15 მლ აცეტონიტრილში უმატებენ 0.3 მლ (3.5 მმოლი) კონც. HCl და 0.8 მლ (28 მმოლი) 30% H_2O_2 და ინტენსიურად ურევენ 60 სთ ოთახის ტემპერატურაზე. სარეაქციო ნარევეს შლიან ცივ წყალში და ამუშავებენ ამიაკის 10% წყალხსნარით pH 6-7 -მდე. გამოყოფილ ნალექს ფილტრავენ შოტის ძაბრზე. რეცხავენ წყლით ნეიტრალურ რეაქციამდე. აშრობენ ვაკუუმზე. ღებულობენ N-(5-ბრომ-2-ჰიდროქსიბენზილ)-2-(1-ადამანტილ)ბენზიმიდაზოლს (XXXIII) 0.33 გ (75%). $R_f = 0.51$ (აცეტონი/ CCl_4 , 1/2). ლლ.ტ. 285-287°C ($CHCl_3$).

მეთოდი ბ) 0.70 გ (1.3 მმოლი) N-(1-ადამანტილ)კარბონილ-N'-(2-ჰიდროქსი-5-ბრომბენზილ)-ო-ფენილენდიამინს (XXXVII) ხსნიან წყლიან იზოპროპილში (1:1, 30 მლ) და უმატებენ კონც. მარილმჟავას (0.24 მლ, 2.64 მმოლი ($d=1.18$)). სარეაქციო ნარევეს ინტენსიურად ურევენ და აცხელებენ 48 სთ. რეაქციის დამთავრების შემდეგ სარეაქციო ნარევი ასხამენ ყინულიანი წყალში და ამუშავებენ 5% NaOH-ის წყალხსნარით pH 8-მდე. აყოვნებენ და წარმოქმნილ ნალექს ფილტრავენ შოტის ძაბარზე, რეცხავენ წყლით (50-60 მლ) ნეიტრალურ რეაქციამდე და აშრობენ ვაკუუმზე. ღებულობენ N-[2-ჰიდროქსი-5-ბრომბენზილ)-2-(1-ადამანტილ)ბენზიმიდაზოლის (XXXIII) თეთრი ფერის კრისტალებს 0.35 გ (61%). $R_f=0.51$ (აცე-ტონი/ CCl_4 ,1/2). ლლ. ტ. 285-287 °C (ქლოროფორმი).

N-(პარა-დიმეთილამინობენზილ)-2-(1-ადამანტილ)ბენზიმიდაზოლი (XXXIV)

0.4 გ (1.0 მმოლი) N-(1-ადამანტილ)კარბონილ-N'-(პარა-დიმეთილამინობენზილიდენ)-ო-ფენილენდიამინს (XXVI) 15 მლ აცეტონიტრილში უმატებენ 0.3 მლ (3.5 მმოლი) კონც. HCl და 0.8 მლ (28 მმოლი) 30% H_2O_2 და ინტენსიურად ურევენ 72 სთ ოთახის ტემპერატურაზე. სარეაქციო ნარევეს შლიან ცივ წყალში და ამუშავებენ ამიაკის 10% წყალხსნარით pH 6-7-მდე. გამოყოფილ ნალექს ფილტრავენ შოტის ძაბრზე. რეცხავენ წყლით ნეიტრალურ რეაქციამდე. აშრობენ ვაკუუმზე. ღებულობენ N-(პარა-დიმეთილამინობენზილ)-2-(1-ადამანტილ)ბენზიმიდაზოლს (XXXIV) 0.24 გ (71%). $R_f = 0.65$ (აცეტონი / CCl_4 , 1/2) ლლ.ტ. 178-180 °C ($CHCl_3$).

N-(5-ნიტრო-2-ჰიდროქსიბენზილ)-2-(1-ადამანტილ)ბენზიმიდაზოლი (XXXV)

0.27 გ (0.1 მმოლი) ნაერთ I და 0.167 გ, (1.0 მმოლი) 2-ჰიდროქსი-5-ნიტრო-ბენზალდეჰიდს 15 მლ აცეტონიტრილში უმატებენ 0.3 მლ (3.5 მმოლი) კონც. HCl და 0.8 მლ (28 მმოლი) 30% H_2O_2 და ინტენსიურად ურევენ 54 საათი ოთახის ტემპერატურაზე.

სარეაქციო ნარევეს შლიან ცივ წყალში და ამუშავებენ ამიაკის 10% წყალხსნარით pH 6-7-მდე. გამოყოფილ ნალექს ფილტრავენ შოტის ძაბრზე, რეცხავენ წყლით ნეიტრალურ რეაქციამდე, აშრობენ ვაკუუმზე, იღებენ N-(5-ნიტრო-2-ჰიდროქსიბენზილ)-2-(1-ადამანტილ)ბენზიმიდაზოლს (XXXV) 0.32 გ (81%). $R_f=0.55$ (აცეტონი/ CCl_4 , 1/2) ლღ.ტ. 284-285°C ($CHCl_3$).

N-(1-ადამანტილ)კარბონილ- N'-(2-ჰიდროქსიბენზილ)-ო-ფენილენდიამინი (XXXVI)

1.4 გ (3.7 მმოლი) N-(1-ადამანტილ)კარბონილ-N'-(2-ჰიდროქსიბენზილიდენ)-ო-ფენილენდიამინის (XXII) აღდგენას ატარებენ მოლეკულური წყალბადით რენეს ნიკელის კატალიზატორის თანაობისას აბს. სპირტის არეში 24 სთ მორევის პირობებში, ოთახის ტემპერატურაზე. რეაქციის დასრულების შემდეგ სარეაქციო ნარევეს ფილტრავენ ფილტრის ქაღალდზე კატალიზატორის მოცილების მიზნით. ფილტრატს აორთქლებენ როტაციულ ამორთქლებელზე, იღებენ მოთეთრო ფერის კრისტალებს XXXVI 0.67 გ (56%). $R_f = 0.37$ (აცეტონი/ CCl_4 , 1/2). ლღ. ტ. 138-142°C (ქლოროფორმი). თანამდე პროდუქტის სახით გამოყოფენ ნაერთ I (0.06 გ).

N-(1-ადამანტილ)კარბონილ- N'-(2-ჰიდროქსი-5-ბრომბენზილ)-ო-ფენილენდიამინი (XXXVII)

ნაერთი XXXVII სინთეზს ატარებენ ნაერთი XXXVI ანალოგიურად. 1.31 გ (2.3 მმოლი) N-(1-ადამანტილ)კარბონილ-N'-(2-ჰიდროქსი-5-ბრომბენზილიდენ)-ო-ფენილენდიამინის (XXIII) აღდგენით იღებენ N-(1-ადამანტილ)კარბონილ-N'-(2-ჰიდროქსი-5-ბრომბენზილ)-ო-ფენილენდიამინის (XXXVII) მოთეთრო ფერის კრისტალებს 0.7 გ (53%). $R_f = 0.31$ (აცეტონი/ CCl_4 , 1/2). ლღ. ტ. 127-128°C (ქლოროფორმი). თანამდე პროდუქტის სახით იღებენ ნაერთ I (0.04გ).

4-მეთოქსი-N-(1-ადამანტილ)კარბონილ-N'-(2-ჰიდროქსიბენზილ)-ო-ფენილენდიამინი (XXXVIII)

ნაერთი XXXVIII სინთეზს ატარებენ ნაერთი XXXVI ანალოგიურად. 0.61 გ (1.5 მმოლი) 4-მეთოქსი-N-(1-ადამანტილ)კარბონილ-N'-(2-ჰიდროქსიბენზილიდენ)-ო-ფენილენდიამინის (XXVII) აღდგენით იღებენ 4-მეთოქსი-N-(1-ადამანტილ)-კარბონილ-N'-(2-ჰიდროქსიბენზილ)-ო-ფენილენდიამინის მოთეთრო ფერის კრისტალებს (XXXVIII) 0.38 გ (62 %). $R_f = 0.32$ (აცეტონი/ CCl_4 , 1/2). ლღ. ტ. 158-160°C (ქლოროფორმი).

4-მეთოქსი- N-(1-ადამანტილ)კარბონილ- N'-(2-ჰიდროქსი-5-ბრომბენზილიდენ)-ო-ფენილენდიამინი (XXXIX)

ნაერთი XXXIX სინთეზს ატარებენ ნაერთი XXXVI ანალოგიურად. 0.8 გ (1.65 მმოლი) 4-მეთოქსი-N-(1-ადამანტილ)კარბონილ-N'-(2-ჰიდროქსი-5-ბრომბენზილიდენ)-

-ო-ფენილენდიამინის (XXVIII) აღდგენით იღებენ 4-მეთოქსი-N-(1-ადამანტილ)-კარბონილ-N'-(2-ჰიდროქსი-5-ბრომბენზილ)-ო-ფენილენდიამინის (XXXIX) მოთეთრო-მონაცრისფრო ფერის კრისტალებს 0.28 გ (51%). $R_f = 0.30$ (აცეტონი/ CCl_4 , 1/2). ლღ. ტ. 192-194°C (ქლოროფორმი).

3.2. ადამანტანის ფრაგმენტის შემცველი დიჰეპტიდები

N-ფორმილგლიცინის ეთილის ეთერი (XL)

50 მლ ეთილფორმატში გახსნილ 14 გ (100 მმოლი) გლიცინის ეთილის ეთერის ჰიდროქლორიდს უმატებენ 0.01 გ (0.06 მმოლი) 3-ტოლუოლსულფომჟავას მონო-ჰიდრატს და მორევის პირობებში წვეთობით უმატებენ 11.1 გ (110 მმოლი) ტრიეთილამინს. სარეაქციო ნარევეს აცხელებენ მორევის პირობებში 20 საათის განმავლობაში, რეაქციის მიმდინარეობას აკვირდებიან თხელფენოვანი ქრომატო-გრაფიით. სარეაქციო ნარევეს აცივებენ 20°C-მდე და 0-5°C-მდე ნალექის სახით გამოყოფილ ტრიეთილამინის ჰიდროქლორიდს აცილებენ გადაფილტვრით და ფილტრატს აკონცენტრირებენ ვაკუუმზე. ფილტრატს ხდიან დაბალი წნევის პირობებში ვაკუუმზე. ღებულობენ 8.7 გ (92%) N-ფორმილგლიცინის ეთილის ეთერის (XL) უფერო ზეთის-მაგვარ სითხეს.

N-(ადამანტან-1-ილ)ფორმამიდი (XLI)

ნაერთი XLI მიღება ხორციელდება ნაერთი XL ანალოგიურად, 100 მლ ეთილ-ფორმატში გახსნილ 11 გ (59 მმოლი) ამინოადამანტანის ჰიდროქლორიდზე და 0.06 გ (0.36 მმოლი) 3-ტოლუოლსულფომჟავას მონოჰიდრატზე 7.68 მლ (5.57 გ, 65 მმოლი) TEA დამატებით. ღებულობენ N-(ადამანტან-1-ილ)ფორმამიდის (XLI) თეთრი ფერის კრისტალებს 7.9 გ (75%). ლღ. ტ. 135-136°C.

ეთილიზოციანოაცეტატი (XLII)

7.1 გ (54.16 მმოლი) N-ფორმილგლიცინის ეთილის ეთერს 150 მლ დიქლორ-მეთანში მორევისა და 0°C ტემპერატურაზე გაცივების პირობებში წვეთობით უმატებენ ჯერ 8.29 გ (54.16 მმოლი) ფოსფორის(V)ოქსიქლორიდს და შემდეგ 13.6 გ (134.3 მმოლი) TEA ურევინ 1 სთ. შემდეგ ოთახის ტემპერატურაზე უმატებენ 51 მლ წყალში გახსნილ 10.83 გ Na_2CO_3 ურევინ 30 წთ. სარეაქციო ნარევეს ანზავებენ 300 მლ წყლით და წვლილავენ CH_2Cl_2 (2 x 75 მლ). ორგანულ ფაზას რეცხავენ NaCl ნაჯერი ხსნარით, ამრობენ K_2CO_3 , ფილტრავენ და აკონცენტრირებენ როტაციულ ამორთქლებელზე. ღებულობენ ეთილიზოციანოაცეტატის (XLII) უფერო ზეთისმაგვარ ბლანტ სითხეს 3.11 გ (51%).

1-იზოციანოადამანტანი (XLIII)

ნაერთი XLIII სინთეზს ატარებენ ნაერთი XLII ანალოგიურად. 1.5 გ (8.3 მმოლი) ნაერთი XLI ხსნიან 100 მლ დიქლორმეთანში, უმატებენ 1.27 გ (8.3 მმოლი) ფოსფორის (V) ოქსიკლორიდს, 2.9 მლ (2.08 გ, 20 მმოლი) TEA და 16.6 მლ წყალში გახსნილ 1.66 გ Na_2CO_3 . დებულობენ 1-იზოციანოადამანტანის XLIII თეთრი ფერის კრისტალებს 0.8 გ (61.5 %). ლღ.ტ. 176-178°C.

ბენზენიზოციანიდი (XLIV)

2 მლ (22 მმოლი) ანილინს ანზავებენ 100 მლ დიქლორმეთანით და უმატებენ 50 მლ 50% ნატრიუმის ტუტის წყალხსნარს, 0.07 გ (0.22 მმოლი) ტეტრაბუთილ-ამონიუმის ბრომიდს და 2.6 მლ (33 მმოლი) ქლოროფორმს. სარეაქციო ნარევეს ურევენ 6 სთ ოთახის ტემპერატურაზე. შემდეგ ანზავებენ 200 მლ წყლით და გამყოფი ძაბრით გამოყოფენ ორგანულ ფაზას, რომელსაც რეცხავენ 2-ჯერ 100 მლ წყლით და 100 მლ NaCl -ის ნაჯერი ხსნარით. აშრობენ MgSO_4 -ზე, ფილტრავენ და აკონცენტრირებენ გამხსნელის სრულ მოცილებამდე. მიღებულ პროდუქტს ასუფ-თავებენ ქრომატოგრაფიულ სვეტზე სტანდარტული მეთოდით (დიქლორმეთანი/ჰექსანი, 4/1 და SiO_2 კომბინაციით). დებულობენ ბენზენიზოციანიდის (XLIV) ყვითელ, ზეთისმაგვარ ბლანტ მასას 0.97 გ (41 %).

ეთილ-N-(ადამანტან-1-კარბონილ)-N-ბენზილვალისგლიცინატი (XLV)

0.214 გ (2 მმოლი) ბენზილამინს და 0.18 მლ (2 მმოლი) იზობუტილალდეჰიდის ნარევეს 4 მლ ეთანოლში ურევენ ოთახის ტემპერატურაზე 15 წუთის განმავლობაში, უმატებენ 0.36 გ (2 მმოლი) ადამანტან-1-კარბონმჟავას და აცხელებენ 45-50 °C ტემპერატურაზე. გამჭვირვალე სარეაქციო ნარევეს უმატებენ 0.23 მლ (2 მმოლი) ეთილიზოციანოაცეტატს და ურევენ 50°C ტემპერატურაზე 15 სთ განმავლობაში. წარმოიქმნილი ნარინჯისფერი ხსნარი, გადააქვთ გამყოფ ძაბრზე, ანზავებენ მცირე რაოდენობა დიქლორმეთანით და ამუშავებენ ჯერ NaHCO_3 -ნაჯერი ხსნარით, შემდეგ 1 მოლური KHSO_4 ხსნარით, ორგანულ ფაზას აშრობენ Na_2SO_4 . ფილტრავენ და აორთქლებენ გამხსნელის სრულ მოცილებამდე. დარჩენილ მასას ასუფთავებენ ქრომატოგრაფიულ სვეტზე სტანდარტული მეთოდით (SiO_2 , პეტროლენი/ეთილ-აცეტატი, 4/1). იღებენ მოყვითალო ბლანტ მასას 0.49 გ (54%). $R_f = 0.24$ (აცეტონი/ CCl_4 , 1/4). ნაპოვნია: m/z 454.2695[M]⁺. $\text{C}_{27}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}_4$. გამოთვლილია m/z : 454.2777

ეთილ-N-(ადამანტან-1-კარბონილ)-N-ფენილვალისგლიცინატი (XLVI)

ნაერთი XLVI სინთეზი ხორციელდება ნაერთი XLV ანალოგიურად 0.19 მლ (2 მმოლი) ანილინის, 0.18 მლ (2 მმოლი) იზობუტილალდეჰიდის, 0.36 გ (2 მმოლი) ადამანტან-1-კარბონმჟავას და 0.23 მლ (2 მმოლი) ეთილიზოციანოაცეტატის ურთიერთქმედებით 2 მლ ეთანოლში, ზემოთ აღწერილი მეთოდით, ოთახის ტემპერატურაზე

და ქრომატოგრაფიულ სვეტზე გასუფთავებით (SiO_2 , პეტროლეინი/ ეთილაცეტატი, 5/1) ღებულობენ ნაერთი **XLVI** მოყვითალო ბლანტ მასას 0.42 გ (46.3%). $R_f = 0.27$ (აცეტონი/ CCl_4 , 1/4); ნაპოვნია: m/z 440.2670 $[\text{M}]^+$. $\text{C}_{26}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_4$. გამოთვლილია m/z : 440.2675;

ეთილ-N-(ადამანტან-1-კარბონილ)-N-ბენზილვალვილიცინატი (XLVII)

ნაერთი **XLVII** სინთეზი ხორციელდება ნაერთი **XLV** ანალოგიურად. 0.25 მლ, (2 მმოლი) ფენეთილამინის, 0.18 მლ (2 მმოლი) იზობუტილის ალდეჰიდის, 0.36 გ, (2 მმოლი) ადამანტან-1-კარბონმჟავას და 0.23 მლ (2 მმოლი) ეთილიზოციანოაცეტატის ნარევის 14 საათიანი ცხელებით 7 მლ ეთანოლში, 50 °C-ზე, ზემოთ აღწერილი მეთოდით და ქრომატოგრაფიულ სვეტზე გასუფთავებით (SiO_2 , პეტროლეინი/ ეთილაცეტატი, 5/1). იღებენ ეთილ-N-(ადამანტან-1-კარბონილ)-N-ფენეთილვალვილიცინატის (**XLVII**) ყვითელი ფერის ბლანტ მასას 0.4 გ (43%), $R_f = 0.31$ (აცეტონი/ CCl_4 , 1/4). ნაპოვნია: m/z 468.2912 $[\text{M}]^+$. $\text{C}_{28}\text{H}_{40}\text{N}_2\text{O}_4$. გამოთვლილია m/z : 468.2988

ეთილ-N-(ადამანტან-1-კარბონილ)-N-ბუტილვალვილიცინატი (XLVIII)

ნაერთი **XLVIII** სინთეზი ხორციელდება ნაერთი **XLV** -ის ანალოგიურად. 0.20 მლ, (2 მმოლი) ნ-ბუტილამინის, 0.18 მლ (2 მმოლი) იზობუტილის ალდეჰიდის, 0.36 გ (2 მმოლი) ადამანტან-1-კარბონმჟავას და 0.23 მლ (2 მმოლი) ეთილიზოციანოაცეტატს შორის ურთიერთქმედებით 4 მლ ეთანოლში, ოთახის ტემპერატურაზე, 14 საათიანი მორევის პირობებში ზემოთ აღწერილი მეთოდით და ქრომატოგრაფიულ სვეტზე გასუფთავებით (SiO_2 , პეტროლეინი/ეთილაცეტატი, 9/1) ღებულობენ ეთილ-N-(ადამანტან-1-კარბონილ)-N-ბუტილვალვილიცინატის (**XLVIII**) ბლანტ ყვითელ მასას 0.63 გ (55%) $R_f = 0.32$ (აცეტონი/ CCl_4 , 1/4). ნაპოვნია: m/z 420.2991 $[\text{M}]^+$. $\text{C}_{24}\text{H}_{40}\text{N}_2\text{O}_4$. გამოთვლილია m/z : 420.2988.

ეთილ-(2-(N-ფენილადამანტან-1-კარბოქსამიდო)ჰექსანოილ)ვალვილიცინატი (XLIX)

ნაერთი **XLIX** სინთეზი ხორციელდება ნაერთი **XLV** ანალოგიურად 0.18 მლ (2 მმოლი) ანილინის, 0.21 მლ (2 მმოლი) პენტანალის, 0.36 გ (2 მმოლი) ადამანტან-1-კარბონმჟავას და 0.23 მლ (2 მმოლი) ეთილიზოციანოაცეტატის ურთიერთქმედებით 2 მლ ეთანოლის არეში, ოთახის ტემპერატურაზე ზემოთ აღწერილი მეთოდით და ქრომატოგრაფიულ სვეტზე გასუფთავებით (პეტროლეინი/ეთილაცეტატი, 5/1). ღებულობენ ეთილ-(2-(N-ფენილადამანტან-1-კარბოქსამიდო)-ჰექსანოილ)ვალვილიცინატის (**XLIX**) ყვითელი ფერის ბლანტ მასას 0.56 გ (60%). $R_f = 0.37$ (აცეტონი/ CCl_4 , 1/4). ნაპოვნია: m/z 454.2867 $[\text{M}]^+$. $\text{C}_{27}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}_4$. გამოთვლილია m/z : 454.2832.

ეთილ-(2-(N-ფენეთილადამანტან-1-კარბოქსამიდო)ჰექსანოილ)გლიცინატი (L)

ნაერთი L სინთეზი ხორციელდება ნაერთი XLV ანალოგიურად, 0.25 მლ (2 მმოლი) ფენეთილამინის, 0.21 მლ (2 მმოლი) პენტანალის, 0.36 გ (2 მმოლი) ადამანტან-1-კარბონმჟავას და 0.23 მლ (2 მმოლი) ეთილიზოციანოაცეტატის ურთიერთქმედებით 30-35 °C-ზე 7 მლ ეთანოლში ზემოთ აღწერილი მეთოდით და ქრომატოგრაფიულ სვეტზე გასუფთავებით (პეტროლეინი/ეთილაცეტატი, 9/1). ლეზულობენ ეთილ-(2-(N-ფენეთილ-ადამანტან-1-კარბოქსამიდო)ჰექსანოილ)გლიცინატის (L) ყვითელი ფერის ბლანტ მასას. 0.55 გ (57%). $R_f = 0.29$ (აცეტონი/ CCl_4 , 1/4). ნაპოვნია: m/z : 483.2600 $[M]^+$. $C_{29}H_{42}N_2O_4$. გამოთვლილია m/z : 483.3200.

ეთილ-(2-(N-ბუტილადამანტან-1-კარბოქსამიდო)ჰექსანოილ)-გლიცინატი (LI)

ნაერთი LI სინთეზი ხორციელდება ნაერთი XLV ანალოგიურად, 0.20 მლ (2 მმოლი) ნ-ბუტილამინის, 0.18 მლ (2 მმოლი) პენტანალის, 0.36 გ (2 მმოლი) ადამანტან-1-კარბონმჟავას, 0.23 მლ (2 მმოლი) ეთილიზოციანოაცეტატის ურთიერთქმედებით 7 მლ ეთანოლში 40-45 °C-ზე ზემოთ აღწერილი მეთოდით და ქრომატოგრაფიულ სვეტზე გასუფთავებით (პეტროლეინი/ეთილაცეტატი, 4/1). ლეზულობენ ეთილ-(2-(N-ბუტილ-ადამანტან-1-კარბოქსამიდო)ჰექსანოილ)გლიცინატის (LI) ყვითელი ფერის ბლანტ მასას 0.41 გ (43%). $R_f = 0.29$ (აცეტონი/ CCl_4 1/4). ნაპოვნია: m/z : 434.3119 $[M]^+$. $C_{29}H_{42}N_2O_4$. გამოთვლილია m/z : 434.3145.

N-(ადამანტან-1-ილ)-N-(3-მეთილ-1-ოქსო-1-(ფენილამინო)ბუტან-2-ილ)ადამანტან-1-კარბოქსამიდი (LII)

ნაერთი LII სინთეზი ხორციელდება ნაერთი XLV ანალოგიურად, 0.30 გ (2 მმოლი) 1-ამინოადამანტანის, 0.18 მლ (2 მმოლი) იზობუტილის ალდეჰიდის, 0.36 გ (2 მმოლი) ადამანტან-1-კარბონმჟავას და 0.25 მლ (2 მმოლი) ბენზენიზოციანიდის ურთიერთქმედებით 12 მლ სპირტში 60-65 °C-ზე ზემოთ აღწერილი მეთოდით და ქრომატოგრაფიულ სვეტზე გასუფთავებით (პეტროლეინი/ეთილაცეტატი, 9/1). ლეზულობენ ნაერთ LII-ის მოყვითალო ბლანტ მასას 0.462 გ (64%). $R_f = 0.23$ (აცეტონი/ CCl_4 1/4). ნაპოვნია: m/z : 488.3469 $[M]^+$. $C_{32}H_{44}N_2O_2$. გამოთვლილია m/z : 488.3403

N-ბენზილ-N-(3-მეთილ-1-ოქსო-(ფენილამინო)ბუტან-2-ილ)-ადამანტან-1-კარბოქსამიდი (LIII)

ნაერთი LIII სინთეზი ხორციელდება ნაერთი XLV ანალოგიურად, 0.22 მლ (2 მმოლი) ბენზილამინის, 0.18 მლ (2 მმოლი) იზობუტილის ალდეჰიდის, 0.36 გ (2 მმოლი) ადამანტან-1-კარბონმჟავას და 0.25 მლ (2 მმოლი) ბენზენიზოციანიდის ურთიერთქმედებით 5 მლ სპირტში 45-50 °C -ზე ზემოთ აღწერილი მეთოდით და ქრომატოგრაფიულ სვეტზე გასუფთავებით (პეტროლეინი/ეთილაცეტატი, 9/1).

ღებულობენ N-ბენზილ-N-(3-მეთილ-1-ოქსო-(ფენილამინო)ბუტან-2-ილ)ადამანტან-1-კარბოქსამიდის (LIII) მოყვითალო ბლანტ მასას 0.45 გ (51%). $R_f = 0.28$ (აცეტონი/ CCl_4 1/4)

**ეთილ-(2-(N-ფენილადამანტან-1-კარბოქსამიდო)ბუტანოილ)-
გლიცინატი (LIV)**

ნაერთი LIV სინთეზი ხორციელდება ნაერთი XLV ანალოგიურად, 0.18 მლ (2 მმოლი) ანილინის, 0.14 მლ (2 მმოლი) პროპილალდეჰიდის, 0.36 გ (2 მმოლი) ადამანტან-1-კარბონმჟავას და 0.23 მლ (2 მმოლი) ეთილიზოციანოაცეტატის ურთიერთქმედებით 5 მლ სპირტში 45-50°C-ზე ზემოთ აღწერილი მეთოდით და ქრომატოგრაფიულ სვეტზე გასუფთავებით (პეტროლეინი/ეთილაცეტატი, 9/1). ღებულობენ ეთილ-(2-(N-ფენილ-ადამანტან-1-კარბოქსამიდო)ბუტანოილ)გლიცინატის (LIV) მოყვითალო ბლანტ მასას 0.48 გ (54%). $R_f = 0.29$ (აცეტონი/ CCl_4 1/4).

**N-(1-(ადამანტილ-1-ამინო)-3-მეთილ-1-ოქსობუტან-2-ილ)-N-ბენზილადამანტან-1-
კარბოქსამიდი (LV)**

ნაერთი LV სინთეზი ხორციელდება ნაერთი XLV ანალოგიურად, 0.22 მლ (2 მმოლი) ბენზილამინის, 0.18 მლ (2 მმოლი) იზობუტილის ალდეჰიდი, 0.36 გ (2 მმოლი) ადამანტან-1-კარბონმჟავას, 0.32 გ (2 მმოლი) ადამანტანიზონიტრილის ურთიერთქმედებით 2 მლ ეთანოლში 35°C-ზე, ზემოთ აღწერილი მეთოდით და ქრომატოგრაფიულ სვეტზე გასუფთავებით (პეტროლეინი/ეთილაცეტატი, 9/1). იღებენ ყვითელი ფერის N-(1-(ადამანტილ-1-ამინო)-3-მეთილ-1-ოქსობუტან-2-ილ)-N-ბენზილადამანტან-1-კარბოქსამიდის (LV) ბლანტ მასას 0.47 გ (43%). $R_f = 0.15$ (აცეტონი/ CCl_4 , 1/4).

**ეთილ-[(1-N-ბენზილადამანტან-1-კარბოქსამიდო)-1-ადამანტილკარბონილ]გლიცინატი
(LVI)**

ნაერთი LVI სინთეზი ხორციელდება ნაერთი XLV ანალოგიურად, 0.22 მლ (2 მმოლი) ბენზილამინის, 0.30 გ (2 მმოლი) ადამანტან-2-ონის, 0.36 გ (2 მმოლი) ადამანტან-1-კარბონმჟავას, ეთილიზოციანოაცეტატის 0.23 მლ (2 მმოლი) ურთიერთქმედებით 8 მლ ეთანოლში 45-50 °C-ზე, ზემოთ აღწერილი მეთოდით და ქრომატოგრაფიულ სვეტზე გასუფთავებით (პეტროლეინი/ ეთილაცეტატი, 9/1). იღებენ ყვითელი ფერის ეთილ-(1-N-ბენზილადამანტან-1-კარბოქსამიდო)-1-ადამანტილკარბონილ)გლიცინატის (LVI) ბლანტ მასას 0.47 გ (43%). $R_f = 0.13$ (აცეტონი/ CCl_4 , 1/4). ნაპოვნია: m/z 532.3393 $[\text{M}]^+$. $\text{C}_{33}\text{H}_{44}\text{N}_2\text{O}_4$. გამოთვლილია m/z : 532.3301.

**ეთილ-[(1-N-ფენილადამანტან-1-კარბოქსამიდო)-1-ადამანტილ-
კარბონილ]გლიცინატი (LVII)**

ნაერთი LVII სინთეზი ხორციელდება ნაერთი XLV ანალოგიურად. 0.18 მლ (2 მმოლი) ანილინის, 0.30 გ (2 მმოლი) ადამანტან-2-ონის, 0.36 გ (2 მმოლი) ადამანტან-1-

კარბონჟავას და 0.23 მლ (2 მმოლი) ეთილიზოციანოაცეტატის ურთიერთქმედებით 2 მლ ეთანოლში, ოთახის ტემპერატურაზე, ზემოთ აღწერილი მეთოდით და ქრომატოგრაფიულ სვეტზე გასუფთავებით (პეტროლენი/ეთილაცეტატი, 9/1). დებულობენ ყვითელი ფერის ეთილ-(1-N-ფენილადამანტან-1-კარბოქსამიდო)-1-ადამანტილკარბონილ)გლიცინატის (LVII) ბლანტ მასას 0.47 გ (42%). $R_f = 0.16$ (აცეტონი/ CCl_4 , 1/4). ნაპოვნია: m/z 518.2896 $[\text{M}]^+$. $\text{C}_{32}\text{H}_{44}\text{N}_2\text{O}_4$. გამოთვლილია m/z :518.3145.

თავი IV.

დასკვნები

1. შესწავლილია ო-ფენილენდიამინების N-ადამანტილირებისა და მიღებული მონო- და დიაცილნაწარმების ციკლიზაციის რეაქციები სხვადასხვა პირობებში (PPA, $i\text{-C}_3\text{H}_7\text{OH}/\text{H}_2\text{O}/\text{HCl}$). მოწოდებულია 2-(1-ადამანტილ)-1H-ბენზიმიდაზოლის სინთეზის ახალი მეთოდიკა ო-ფენილენდიამინის ადამანტან-1-კარბონმჟავასთან ურთიერთქმედებით POCl_3 -ში დუდილის პირობებში. აღნიშნული მეთოდი სხვა მეთოდებისგან გამოირჩევა სინთეზის სიმარტივით, კერძოდ, სინთეზის ერთ საფეხურამდე დაყვანით, უმოკლეს დროში მაღალი გამოსავლიანობით სასურველი პროდუქტის მიღებით.

2. სინთეზირებულია 2-(1-ადამანტილ)-1H-ბენზიმიდაზოლის მონო- და დინიტრონაწარმები. შესწავლილია 2-(1-ადამანტილ)-5(6)-ნიტრო-1H-ბენზიმიდაზოლის კატალიზური აღდგენა სხვადასხვა პირობებში (H_2/Ni , სპირტი, ჰიდრაზინჰიდრატი). მიღებულია 2-(1-ადამანტილ)-5(6)-ამინო-1H-ბენზიმიდაზოლი, რომლის კონდენსაციით არომატულ აღდეჰიდებთან და კარბონმჟავათა ქლორანჰიდრიდებთან მიღებულია ახალი შიფის ფუძეები და N-აცილნაწარმები.

3. ზოგიერთი ახალი N-ალკილირებული 2-(1-ადამანტილ)ბენზიმიდაზოლის მიღების მიზნით თავდაპირველად სინთეზირებული იქნა ახალი ამიდურ-იმინური ბმის მქონე ნაერთები N-(2-ამინოფენილ)ადამანტან-1-კარბოქსამიდის და N-(4-მეთოქსი-2-ამინოფენილ)-N'-(1-ადამანტილ)კარბოქსამიდის კონდენსაციით არომატულ აღდეჰიდებთან, რომელთა აღდგენა-ციკლიზაციით, ან უშუალო ციკლიზაციით (CH_3CN , $\text{H}_2\text{O}_2/\text{HCl}$) მიღებული იქნა ახალი N-ალკილირებული 2-(1-ადამანტილ)-ბენზიმიდაზოლები. დადგენილი იქნა, რომ ადამანტანის დიდი სივრცითი ფაქტორის გავლენის გამო გამწვანებულია 2-(1-ადამანტილ)-1H-ბენზიმიდაზოლის უშუალო ალკილირება მაალკილირებელი აგენტებით. ასევე გამწვანებულია ციკლიზაციის რეაქციები ნიტრობენზოლში ან $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ თანაობისას დმფა-ში ცხელებით და ტრიქლოროფოსფორის ოქსიდის თანაობისას $70\text{-}108^\circ\text{C}$ ტემპერატურულ ინტერვალში. დადგინდა, რომ ზოგიერთი მჟავა კატალიზატორების გამოყენების შემთხვევაში იმინური ბმა იხლიჩება და რეაქციის შედეგად მიიღება ისევ N-(2-ამინოფენილ)ადამანტან-1-კარბოქსამიდი და 2-(1-ადამანტილ)-ბენზიმიდაზოლი.

4. შესწავლილი იქნა ადამანტანის ფრაგმენტის შემცველი დიპეპტიდების სინთეზი მულტიკომპონენტური უგის რეაქციით იზოციანიდების ბაზაზე (IMCR) ეთანოლის არეში სხვადასხვა ტემპერატურულ ინტერვალში, სადაც მორეაგირე კომპონენტებად გამოყენებული იყო ადამანტან-1-კარბონმჟავა, სხვადასხვა ოქსონაერთები, ამინები და იზონიტრილები. დადგინდა, რომ რეაქციის განხორციელებით აღნიშნულ პირობებში მიიღებოდა რამდენიმე ახალი პროდუქტი, სადაც ძირითად პროდუქტს წარმოადგენდა ადამანტანშემცველი დიპეპტიდი. ხოლო ერთდროულად მორეაგირე კომპონენტებად, ადამანტან-1-კარბონმჟავასთან და სხვადასხვა იზონიტრილთან ერთად არომატული აღდეჰიდების და არომატული ამინების გამოყენების შემთხვევაში სხვადასხვა ტემპერატურულ ინტერვალში სასურველი დიპეპტიდის მიღება ვერ მოხერხდა, რაც გამოწვეული იყო ადამანტანის ბირთვის სივრცითი ფაქტორის გავლენით.

5. სინთეზირებული ნაერთების ბიოლოგიური აქტიურობის შესწავლის მიზნით აშშ არმიის ინფექციურ სნეულებათა სამედიცინო-კვლევით ინსტიტუტში (USAMRIID) განხორციელდა ზოგიერთი ნაერთის პირველადი სკრინინგი. ნაერთების ტესტირების შედეგად გამოვლენილ იქნა ნაერთები ანტიმიკრობული აქტიურობით (MIC= 0.6 μ M-20 μ M), ანტივირუსული აქტიურობით და ნაერთები, რომლებიც ერთდროულად აქტიურებია ვირუსული და ბაქტერიული შტამების მიმართ.

6. ნაერთის სტრუქტურასა და ბიოაქტიურობას შორის ურთიერთკავშირის ანალიზით გამოიკვეთა არატოქსიკური სტრუქტურები, რომელთა დამატებითი ტესტირება და გამოცდების ჩატარება არის პერსპექტიული სხვადასხვა საშიში ბიოაგენტების საწინააღმდეგო ახალი საშუალებების შექმნის მიზნით, რაც მნიშვნელოვანია ბიოუსაფრთხოების დაცვის თვალსაზრისითაც.

თავი V.

გამოყენებული ლიტერატურა

- 1 Davies W. L., Grunnert R. R., Haff R. F., McGahen J. W., Neumeyer E. M., Paulshock M., Watts J. C., Wood T. R., Hermann E. C., Hoffmann C. E., Antiviral activity of 1-adamantamine (amantadine)”. *Science* 1964, 144, p.862-863.
- 2 Togo Y., Hornick R. B., Dawkins A. T. Studies on induced influenza in man. I. Double blind studies designed to assess prophylactic efficacy of amantadine hydrochloride against A2/Rockville/1/65 strain. *J. Am. Med. Assoc.* 1968, 203, p.1089-1094
- 3 Wanka L., Iqbal Kh., Schreiner P. R. The Lipophilic Bullet Hits the Targets: Medicinal Chemistry of Adamantane Derivatives. *Chem Rev.* 2013, 113, №5, p.3516–3604
- 4 Eisa H. M., Tantawy A. S. and El-Kerdawy M. M. Synthesis of Certain 2-Aminoadamantane Derivatives As Potential Antimicrobial Agents. *Arch. Pharm. Res.* 1990, 13, 1, p.74-77
- 5 Фармакология Адамантанов. Морозов И. С., Петров В. И., Сергеева С.А., Волгоград, Волгоградская Медицинская Академия, 2001, 320с.
- 6 Адамантаны: получение, свойства, применение. Багрий Е. И. Москва, Наука, 1989, 264 с.
- 7 Арцимович Н. Г., Галушина Т. С., Федеева Т. А. Адамантаны-лекарства XXI векаю. *Int. J. Immunorehabilitation*, 2000, 2, №1, p. 54-60
- 8 Kreutzberger A., Tantawy A., Antiviral agents. 22. N-aliphatic, N-alicyclic and N-polycyclic substituted N'-(2-adamantyl)ureas and -thioureas (PMID:6683528) *Arzneimittel-Forsch.* 1983, 33, p.512-514.
- 9 Кузнецова Е. В., Ярош А. К., Бухтиарова Т. А., Фармакодинамика И Особенности Фармакокинетики Производных адамантана (обзор литературы) “Журнал НАМН України”, 2013, 19, № 1. с. 12-22.
- 10 Литвинов В. П., Гетериладамантаны: синтетические исследования последних лет, биологическая активность и другие аспекты практического использования // ХГС, 2002, № 1, с. 12-39
- 11 Исаев С. Д., Юрченко А. Г., Исаева С. С.. Соединения ряда адамантана как потенциальные вирусные ингибиторы // Физиологически активные вещества. 1983, 15, с. 13-15.
- 12 Ковалев И. Е., Биологическая активность адамантансодержащих веществ. *Хим.-Фарм. журнал*, 1977, №3, с. 19-27.
- 13 Ковтун В.Ю., Плахотник В.М., Использование адамантанкарбоновых кислот для модификации лекарственных средств и биологически активных соединений// *Хим. фарм. ж.* 1987, №8, с.931-940.
- 14 Aldrich P. E., Hermann E. C., Meier W. E., Paulshock M., Prichard W. W., Synder J. A., Watts J. C., Antiviral agents. 2. Structure-activity relations of compounds related to 1-adamantanamine *J. Med. Chem.* 1971, 14, p. 535-543.
- 15 Mashkovskii, M.D. Medicines. 10-publication. Moscow: Medicine; 1985.
- 16 Цизин Ю.С., Бронштейн А.М. Успехи в области создания новых антигельминтиков *Химико- фарм. журнал.* 1986. № 10. с. 1171-1191
- 17 Антгельминтики в ветеринарии, Демидов, Н.В. /Н.В. Демидов //Москва: «Колос», 1982. 367 с.
- 18 Сибиряк С.В, Строкин Ю.В., Садыков Р.Ф., Дианов В.М. Иммуотропная активность

- производных азолов и их конденсированных гетероциклических систем (обзор). Хим.-фарм. журнал, 1990, № 11, с. 11-24.
- 19 Santosh P.C., Pandeya S. N., Palhak K. Ashish, Benzimidazole: A versatile chemical entity. IJRAP. 2011 2, № 6, p.1726-1737
 - 20 Peptides as drugs. Discovery and development. Groner, B. WileyVCH, Weinheim, 2009.
 - 21 Dömling A., "Recent Developments in Isocyanide Based Multicomponent Reaction in Applied Chemistry", Chem. Rev. 2006, 106, p.17-89.
 - 22 Ugi, I.; Heck, The multicomponent reactions and their libraries for natural and preparative chemistry. S. *Combinatorial Chemistry & High Throughput Screening* 2001, 4, 1.
 - 23 Sevostyanova, V.V.; Krayushkin, M.M.; Yurchenko, A.G. Advances in the Chemistry of Adamantane. Russian Chemical Reviews, 1970 vol. 39, №10, 817-833. Translated from Uspekhi Khimii, 1970 vol.39, №10, p.1721-1753.
 - 24 Davies W. L., Grunnert R. R., Haff R. F., McGahen J. W., Neumeyer E. M., Paulshock, M. J., Watts C., Wood T. R., Hermann E. C., Hoffmann C. E.. Antiviral activity of 1-adamantamine (amantadine). *Science* 1964, 144, p.862-863.
 - 25 Grieco M. H. , Therapy of viral infections" Bull NY Acad Med. 1982, 58, №8 p. 711-720.
 - 26 Farooq M.A. „Mannich Base derivatives of Benzimidazole: Synthesis & Antimicrobial properties – A Short Review” World Applied Programming, 2013, 3, №12, p. 558-564
 - 27 Khokra S.L., Choudhary D. Benzimidazole An Important Scaffold In Drug Discovery” Asian Journal of Biochemical and Pharmaceutical Research Issue 2011, 1, №3, p.476-486
 - 28 Zurabishvili, D. S.; Lomidze, M. O.; Trapaidze, M. V.; Samsoniya, Sh. A., *Heterocyclic Compounds: Synthesis, Properties and Applications*; Eds.; Nova Science Publishers, Ins. ISBN 978-1-60456-343-6, New-York (www.novapublishers.com). 2010, p.47-98.
 - 29 Sasaki T., Eguchi S., Toru T.. Synthesis of Adamantane derivatives. III. Synthesis of Adamantane Heterocycles” *Bull. Chem. Soc. Japan*, 1969, 42, p. 1617-1621.
 - 30 Швехгеймер Г.А., Кузьмичева Л.К., Новиков С.С. Синтез и исследование свойств азолов и их производных. Сообщение 22. Синтез на основе нитрила 1-адамantanкарбоновой кислоты. Известия АН СССР, Сер. Хим., 1974, № 1, с. 144-148.
 - 31 Швехгеймер Г.А., Кузьмичева Л.К. Синтез и свойства азолов и их производных. XXX. Синтез гетероциклических соединений на основе динитрила адамантандикарбоновой -1,3 кислоты. Химия гетероциклических соединений, 1976, № 12, с. 1654-1657
 - 32 Sztaricskai F., Dinya Z., Pelyvas I., Vadnay A., Farkas E., Bogнар R. 1-Szubsztituált adamantanszarmazekok szintezise. *Acta Pharmaceutica Hungarica*, 1974, 44, p. 7-18. РЖХим., 1974, 18, 192.
 - 33 Sztaricskai F., Pelyvas I., Dinya Z., Szilagyi L., Gyorgydeak Z., Hadhazy Gy., Vaczi L. und Bogнар R. Synthese und virushemmende in-vitro-Wirkung neuerer 1-substituierter Adamantanderivate. *Pharmazie*, 1975, 30, № 9, p.571-581. РЖХим., 1976, 5,148
 - 34 King F.E., Acheson R.M. The Synthesis of Benziminazoles from ortho-Phenylendiamines and Imino- ethers. *Journal of the Chemical Society*, 1949, 1396-1400.
 - 35 Kreutzberger A., Schroders H.H. Antiviral Wirkstoffe 4. Mitt; Die aromatisch Substituierte Carbonsaureamidgruppierung in potentiell virustatischen Verbindungen. *Arzneimittel-Forsch*, 1975, 25, № 7, p. 994-997. РЖХим, 1976, 7ж 179.
 - 36 Holan G., Evans J.J. and Linton M. Formation of Benzimidazoles at High Pressure. *J.Chem. Soc. Perkin Trans. I*, 1977, № 10, p.1200-1203.
 - 37 Pellicciari, R.; Fioretti, M.C.; Cogolli, P.; Tiecco, M. Adamantane derivatives of biological interest. Synthesis and antiviral activity of 2-(1-adamantyl)imidazole derivatives.

- Arzneimittel-Forsch*, 1980. 30, №12, p. 2103-2105
- 38 Sasaki, T.; Usuki, A.; Ohno, M. Synthesis of Adamantane Derivatives 49. Substitution Reaction of 1-Adamantyl Chloride with Some Trimethylsilylated Unsaturated Compounds. *J.Org. Chem.*, 1980, 45, p. 3559-3564
- 39 Цупак Е.Б., Вихрянова И.В. Свободнорадикальное алкилдесульфирование бензимидазол-2-сульфокислоты. ХГС, 1984, № 12, с. 1695.
- 40 Gonzalez, M.E.; Alarcon, B.; Cabildo, P.; Claramunt, R.M.; Sanz, D.; Elguero, J. Synthesis and in vitro antiviral activity of Some N-adamantylazoles and benzazoles. *Eur.J. Med.Chem. Ther.* 1985, 20, № 4, p. 359-362.
- 41 Kuzmierkiewicz, W.; Saczewski, F.; Foks, H.; Kaliszan, R.; Damasiewicz, B.; Nasal, A.; Radwanska, A. Synthesis and biological activities of 2-(adamantylmethyl)-benzimidazoles and imidazolines. *Arch. Pharm.*, 1986, 319, № 9, p. 830-834
- 42 Avdyunina, N. I.; Morozov, I. S.; Bolshakova, R. F.; Militareva, N. A.; Klimova, N. V.; Bykov, N. P.; Pyatin, B. M.; Khranilov, A. A.; Dvalishvili, É. G. Synthesis and pharmacological properties of benzimidazoline-3-acetic acid N-adamantylamides. *Pharmaceutical Chemistry Journal* 1988.Vol. 22, No. 7, p. 543-546. Translated from *Khimiko-farmatsevticheskii Zhurnal*, 1988 Vol. 22, No. 7, p.819–822.
- 43 Avdyunina, N. I.; Anisimova, V.A.; Astakhova, L.I.; Klimova, N.V.; Kovalev, I.E.; Pyatin, B.M.; Shipulina, N.B. Hydrobromide 3-(1-adamantylcarbonylmethyl)-1-(2-diethylaminoethyl)-2-iminobenzimidazole, that possesses the ability to prolongation the soporific action of barbiturates. USSR, Claim № 1069374 A, № 3463312/23-04, 01.07.82, published. 15.11.90, bulletin. 42.
- 44 Avdyunina, N. I.; Anisimova, V. A.; Astakhova, L.I; Klimova, N. V.; Kovalev, I.E.; Pyatin, B. M.; Shipulina, N.B. Bromide of 2-amino-3-(1-adamantyl-carbonylmethyl)-1-(β-piperidinoethyl) benzimidazolium that possesses the ability to suppress immunity. USSR Claim № 1069385, № 3438071/23-04, 07.05.82, published. 15.11.90, bulletin. 42.
- 45 Avdyunina, N. I.; Anisimova, V. A.; Astakhova, L.I.; Bobkov, Yu.G.; Morozov, I. S.; Klimova, N. V.; Kovalev, I.E.; Pyatin, B.M.; Shipulina, N.B. Bromide of 2-amino-3-(1-adamantylcarbonylmethyl)-1-methylbenzimidazolium, that manifests the psycho-stimulating, anti-cataleptic activity and possessing the ability to shorten the soporific action of barbiturates. USSR Claim № 1108737, № 3570487/23-04, 31.03.83, published. 15.11.90. Bulletin. 42.
- 46 Avdyunina, N. I.; Anisimova, V. A.; Astakhova, L.I; Kovalev, I.E.; Klimova, N. V.; Pyatin, B. M.; Shipulina, N.B; Khlopushina, T.G. Bromide of 2-amino-3-(1-adamantylcarbonylmethyl)-1-(β-morpholineethyl)benzimidazolium, that possesses the ability to prolong the soporific action of barbiturates and to inhibit the activity of cytochrome R-450 in the liver. USSR Claim № 1053468, № 3420846/23-04. 07.04.82., published. 15.11.90., bulletin. № 42.
- 47 Lomidze, M.O.; Zurabishvili, D.S.; Samsoniya, Sh.A. New Method for the preparing 5(6)-(1-adamantyl)benzimidazole. *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, 1994 Vol. 30, N6, 738. Translated from *Khimiya Geterotsiklicheskikh Soedinenii*, 1994 No. 6, 843.
- 48 Rocher, Jean-P.; Cavey, D.; *Benzimidazole-derived compounds, method for preparing the same, and therapeutical and cosmetic uses thereof*. US Patent 5446059, Date: Aug. 29, 1995.
- 49 Zurabashvili, D.S.; Lomidze, M.O.; Samsoniya, Sh.A. Synthesis of 5(6)-(1-Adamantyl)-benzimidazoles. *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, 1997, Vol. 33, No.12, 1421-1424. Translated from *Khimiya Geterotsiklicheskikh Soedinenii*, 1997 No. 12, 1646-1649, C.A.

- 1998, 129, №18, 230671f.
- 50 Zurabishvili D., Lomidze M., Gogolashvili I., Sadaterashvili I., Chitiashvil B., Skhirtladze S., Napetvaridze N.. Synthesis and study of anthelmintic activity of adamantane derivatives. Report II. Synthesis and screening of 5(6)-(1-adamantyl)benzimidazole at experimental syngamosis and ascaridiosis in hens. Georgian State Zootechnical-Veterinary University, collected scientific works, Tbilisi, 2004, vol. LXIV, p. 407-412
- 51 Zurabishvili D., Lomidze M., Gogolashvili I., Barbakadze Kh., Nanuashvili L., Sadaterashvili I., Chitiashvili B., Skhirtladze S., Napetvaridze N. Synthesis and study of adamantane derivatives. Report III. Synthesis and Fasciolocidic activity of some adamantylated anilides and benzimidazoles. Georgian State Zootechnical-Veterinary University, collected scientific works, Tbilisi, 2005, vol. LXV, p. 479-484
- 52 Nadiradze N., Zurabishvili D. Lomidze M., Gogolashvili I., Kharebadze I, Kurashvili. T. Bioscreening of 5(6)-(1-adamantyl)benzimidazole derivatives of antimicrobial activity by the diffusion method in agar. Georgian State Zootechnical-Veterinary University, collected scientific works, Tbilisi, 2005, vol. LXV, p. 399-407
- 53 Magnus P., Xian-ping L., Darryl R., Hongyue Zh., Preparation of apoptosis inducing adamantyl substituted retinoids for pharmaceutical and cosmetic uses. PCT Int. Appl. WO 9801132 (cl. A.61K31/36), 15. Jan 1998, US Appl. 21285, 8. Jul 1996, 95 pp [Eng]. Chemical Abstract, 1998, Vol.128, № 12, 140528q
- 54 Danilin A. A., Purygin P. P., Makarova N. V. and I. K. Moiseev. Investigation of the reaction of 1-adamantyl bromomethyl ketone with azoles. Chemistry of Heterocyclic Compounds, 1999, 35, No.6, 674-676; Translated from Khimiya Geterotsiklicheskikh Soedinenii, 1999 No. 6, p. 760-762
- 55 Karotkikh, M. I.; Raenko, G. F.; Shvaika, O. P. New approaches to the synthesis of stable heteroaromatic carbenes. Dopovidi Natsional'noi Akademii Nauk Ukraini Publisher: Prezidiya Natsional'noi Akademii Nauk Ukraini. 2000, 2, p.135-140.
- 56 Magnus P., Xian-ping L., Darryl R., Hongyue Zh., Adamantyl derivatives as anti-cancer agents. Patent WO/2001/056563, Publication date: 09.08.2001. International Application No: PCT/US2001/003717.
- 57 Климова Н.В., Галушина Т.С., Авдюнина Н.И., Пятин Б.М., Фадеева Т.А. Синтез и иммуотропные свойства адамантилзамещенных солей бензимидазолия. Международная научно-техническая конференция «Перспективы развития химии и практического применения алициклических соединений», г. Самара 2004, с. 157.
- 58 Korotkikh Nikolai I., Shvaika Oles P., Rayenko Gennady F., Kiselyov Artyom V., Knishevitsky Arthur V., Cowley Alan H., Jones Jamie N. and Macdonald Charles L.B. Stable heteroaromatic carbenes of the benzimidazole and 1,2,4-triazole series. Regional Issue "Organic Chemistry in Ukraine" ARKIVOC 2005 (viii) 10-46. ISSN 1424-6376 ©ARKAT USA, Inc. p. 10-46.
- 59 Mark L. R., Cruz L. Sh., Anjana S., Homayon B, Richard J. Th., Michael M., Mark T., Jagadish S. C., Substituted 2-phenylbenzimidazole derivatives: novel compounds that suppress key markers of allergy. European Journal of Medicinal Chemistry. 2006, 41, No. 8, p. 950-969
- 60 Milata, V.; Claramunt, R. M.; Cabildo, P.; Santa María, M. D.; Cornago, P.; Infantes, L.; Cano, F. H.; Elguero, 2.4.6-tris(azol-1-yl)-1.3.5-triazines a new class of multidentate ligands *J. Heterocycles* 2001, 55, p. 905-924
- 61 Zurabishvili D. S.; Lomidze M.O.; Samsoniya Sh. A.; Wesquet A.; Kazmaier U. Synthesis and reactions of some 5(6)-(1-adamantyl)benzimidazoles. Chemistry of Heterocyclic Compounds, 2008, 44, No. 8, 941-949. Translated from Khimiya Geterotsiklicheskikh

- Soedinenii, 2008 No. 8, p. 1172-1182.
- 62 Rosenthal K. S., Sokol M. S., Ingram R. L., Subramanian R., Fort R. C. Tromantadine: Inhibitor of Early and Late Events in Herpes Simplex Virus Replication *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 1982, 22, No. 6, p. 1031-1036
- 63 Rajcáni J., Vojvodová A., The role of herpes simplex virus glycoproteins in the virus replication cycle. *Acta Virol.* 1998, 42, No. 2, p. 103-118.
- 64 Rosenthal K. S., Sokol M. S., Ingram R. L. Subramanian R. and Fort R. C. Tromantadine: inhibitor of early and late events in herpes simplex virus replication. *Antimicrob Agents Chemother.* 1982; 22, No. 6, p.1031–1036.
- 65 Ickes D.E., Venetta T.M., Phonphok Y., Rosenthal K.S. Tromantadine inhibits a late step in herpes simplex virus type 1 replication and syncytium formation. *Antiviral Res.* 1990, 14, No. 2, p. 75-85.
- 66 Gerzon K., Krumalns E. V., Brindle R. L., Marshall F. J., Root M. A., The Adamantyl Group In Medicinal Agents. I. Hypoglycemic N-arylsulfonyl-N'-Adamantylureas. *J. Med. Chem.* 1963, 6, p.760-763
- 67 Powell M. F., Magill A., Chu N., Hama K., Mau C. I., Foster L., Bergstrom R. Chemical and Enzymatic Degradation of Ganciclovir Prodrugs: Enhanced Stability of the Diadamantoate Prodrug Under Acid Conditions *Pharm. Res.* 1991, 8, p. 1418-1423
- 68 Vranešić B., Tomašić J., Smerdel St., Synthesis and Antiviral Activity of Novel Adamantylpeptides” *Helvetica Chimica Acta*, 1993, 76, p.1752- 1758
- 69 Bertot G. M., Becker P. D., Guzman C. A., Grinstein S., Intranasal Vaccination with Recombinant P6 Protein and Adamantylamide Dipeptide as Mucosal Adjuvant Confers Efficient Protection against Otitis Media and Lung Infection by Nontypeable *Haemophilus influenzae* *J. Infect. Dis.* 2004, 189, p. 1304-1312
- 70 Kesel A. J., Synthesis of novel test compounds for antiviral chemotherapy of severe acute respiratory syndrome (SARS). *Curr. Med. Chem.* 2005, 12, p. 2095-2162
- 71 Masihi K. N., Masek K., Effect of the synthetic immunomodulator adamantylamide dipeptide on replication of human immunodeficiency virus alone and in combination with azidothymidine *Int. J. Immunother.* 1993, 9, p. 143-150.
- 72 Blommaert A. G. S., Weng J. H., Dorville A., McCort I., Ducos B., Durieux C., Roques B. P., Cholecystokinin peptidomimetics as selective CCK-B antagonists: Design, synthesis, and in vitro and in vivo biochemical properties *J. Med. Chem.* 1993, 36, p. 2868-2877
- 73 Bellier B., McCort I.T, Ducos B., Danascimento S., Meudal H., Garbay F. C., Roques B. P., Synthesis and Biological Properties of New Constrained CCK-B Antagonists: Discrimination of Two Affinity States of the CCK-B Receptor on Transfected CHO Cells *J. Med. Chem.* 1997, 40, p. 3947-3956
- 74 Ekhatov I. V., Huang Y., Tetrahydro-pyrrolo-[2,3-b]indole-1,2,8-tricarboxylic acid ester in enantiospecific preparation of α -methyltryptophan: application in the preparation of carbon-14 labeled PD 145942 and PD 154075 *J. Labelled Compd. Rad.* 1997, 39, p. 1019-1038
- 75 Kajbaf M., Rossato P., Barnaby J. R., Pellegatti M., Metabolism of a novel CCK-B antagonist in rat, dog and human liver microsomes, *Xenobiotica* 1998, 28, p. 167-178
- 76 Harper E. A., Shankley N. P., Black J. W., Characterization of the binding of a novel radioligand to CCK_B/gastrin receptors in membranes from rat cerebral cortex *Brit. J. Pharmacol.* 1999, 126, p.1504-1512
- 77 Munoz-Ruiz P., Garcia-Lopez M. T., Cenarruzabeitia E., Del Rio J., Dufresne M.,

- Foucaud M., Fourmy D., Herranz R., 5-(Tryptophylamino)-1,3-dioxoperhydro[1,2-c]pyrimidine-based potent and selective CCK1 receptor antagonists: Reversal of CCK1 receptor subtype selectivity toward CCK2 receptors." *J. Med. Chem.* 2004, 47, p. 5318-5329
- 78 Christos T. E., Arvanitis A., Cain G. A., Johnson A. L., Potorf R. S., Tam S. W., Schmidt W. K., "Stable isosteres of neurotensin c-terminal pentapeptides devided by modification of the amide function *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 1993, 3, p. 1035-1040
- 79 Gully D., Labeeuw B., Biogegegrain R., Oury-Donat F., Bachy A., Poncelet M., Steinberg R., Suaud-Chagny M. F., Santucci V., Vita N., Pecceu F., Labbe-Jullie C., Soubrie P., Le Fur G., Maffrand J. P., Neuropeptide Receptors in Pain Circuitries: Useful Targets for CNS Imaging with Non-Peptide Ligands Suitable for PET? *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1997, 280, p. 802-812
- 80 Betancur C., Canton M., Burgos A., Labeeuw B., Gully D., Rostene W., Pelaprat D., Characterization of binding sites of a new neurotensin receptor antagonist, [3H]SR 142948A, in the rat brain. *Eur. J. Pharmacol.* 1998, 343, p. 67-77
- 81 Binder E. B., Kinkead B., Owens M. J., Kilts C. D., Nemeroff C. B., Enhanced Neurotensin Neurotransmission Is Involved in the Clinically Relevant Behavioral Effects of Antipsychotic Drugs: Evidence from Animal Models of Sensorimotor Gating, *J. Neurosci.* 2001, 21, p. 601-608
- 82 Barroso S., Richard F., Nicolas-Etheve D., Reversat J.-L., Bernassau J.-M., Kitabgi P., Labbe-Jullie C., Identification of Residues Involved in Neurotensin Binding and Modeling of the Agonist Binding Site in Neurotensin Receptor 1* *J. Biol. Chem.* 2000, 275, p. 328-336.
- 83 Costa F. G., Frussa-Filho R., Felicio L. F., 'The neurotensin receptor antagonist, SR48692, attenuates the expression of amphetamine-induced behavioural sensitisation in mice. *Eur. J. Pharmacol.* 2001, 428, p. 97-103
- 84 Lammek B., Wang Y. X., Gavras I., Gavras H., A novel bradykinin antagonist with improved properties. *J. Pharm. Pharmacol.* 1991, 4, p. 887-888
- 85 Dear J. W., Wirth K., Scadding G. K., Foreman J. C., Characterization of the bradykinin receptor in the human nasal airway using the binding of [125I]-Hoe 140. *Brit. J. Pharmacol.* 1996, 119, p.1054-1062
- 86 Ehringer W. D., Edwards M. J., Gray R. D., Miller F. N., Bradykinin Antagonizes the Effects of α -Thrombin Inflammation 1997, 21, p. 279-298
- 87 Matsuda H., Hayashi K., Wakino S., Kubota E., Honda M., Tokuyama H., Takamatsu I., Tatematsu S., Saruta T., Role of Endothelium-Derived Hyperpolarizing Factor in ACE Inhibitor-Induced Renal Vasodilation in Vivo *Hypertension* 2004, 43, p. 603-609.
- 88 Tanabe S., Shishido Y., Nakayama Y., Furushiro M., Hashimoto S., Terasaki T., Tsujimoto G., Yokokura T., Effects of Arginine-Vasopressin Fragment 4-9 on Rodent Cholinergic Systems, *Pharmacol. Biochem. Be.* 1999, 63, p. 549-553.
- 89 Zenteno-Savin T., Sada-Ovalle I., Ceballos G., Rubio R., Effects of arginine vasopressin in the heart are mediated by specific intravascular endothelial receptors. *Eur. J. Pharmacol.* 2000, 410, p.15-23.
- 90 Kim Quang D., Schwyzer R., Synthesis and Biological Properties of Enkephalin-like Peptides Containing Adamantylalanine in Position 4 and 5[†] *Helv. Chim. Acta* 1981, 64, p. 2084-2089
- 91 Tsuzuki N., Hama T., Hibi T., Konishi R., Futaki S., Kitagawa K., Adamantane as a brain-directed drug carrier for poorly absorbed drug: Antinociceptive effects of [D-Ala²] Leu-enkephalin derivatives conjugated with the 1-adamantane moiety" *Biochem Pharmacol.*

- 1991, 41, R5-R8
- 92 Horvat S., Mlinaric-Majerski K., Glavas-Obrovac L., Jakas A., Veljkovic J., Marczy S., Kragol G., Roscic M., Matkovic M., Milostic-Srb A., Tumor-Cell-Targeted Methionine-enkephalin Analogues Containing Unnatural Amino Acids: Design, Synthesis, and in Vitro Antitumor Activity. *J. Med. Chem.* 2006, 49, p.3136-3142
- 93 Abou-Gharbia M. A., Childers W. E., Fletcher Jr. H., McGaughey G., Patel U., Webb M. B., Yardley J., Andree T., Boast C., Kucharik R. J., Marquis K., Morris H., Scerni R., Moyer J. A., Synthesis and SAR of Adatanserin: Novel Adamantyl Aryl- and Heteroarylpiperazines with Dual Serotonin 5-HT_{1A} and 5-HT₂ Activity as Potential Anxiolytic and Antidepressant Agents *J. Med. Chem.* 1999, 42, p. 5077-5094
- 94 Maison W., Frangioni J. V., Pannier N., Synthesis of rigid multivalent scaffolds based on adamantane. *Org. Lett.* 2004, 6, p. 4567-4569
- 95 Toure B. B.; Hall D. G. Natural product synthesis using multicomponent reaction strategies. *Chemical Reviews* 2009, 109, p 4439.
- 96 Li J. J. „Passerini reaction’’ Name Reactions. 2014, pp 458-459
- 97 Ameer F. Zahoor, Sarah Thies and Uli Kazmaier* A straight forward approach towards combined α -amino and α -hydroxy acids based on Passerini reactions *Beilstein J. Org. Chem.* 2011, 7, p.1299–1303.
- 98 „The Passerini reaction’’ Banfi, L.; Riva, R. In *Organic Reactions*; Overman, L. E., Ed.; Wiley: Hoboken, New Jersey, 2005, 65, p.1-140.
- 99 *Isonitrile Chemistry*; Academic Press: New York, 1971; Vol. 20.
- 100 Skorna G. Ugi I. „Isocyanide Synthesis with Diphosgen’’ 1977, 16, 4, p. 259–260
- 101 Dömling A., Recent advances in isocyanide-based multicomponent chemistry’’ *Current Opinion in Chemical Biology*, 2002, 6, p.306-313
- 102 Dyker, G. „Amino Acid Derivatives by Multicomponent Reactions’’ *Angewandte Chemie-International Edition in English* 1997, 36, p. 1700-1702
- 103 Banfi L.; Riva R.; Basso A. Coupling Isocyanide-Based Multicomponent Reactions with Aliphatic or Acyl Nucleophilic Substitution Processes’’ *Synlett* 2010, p. 23-41
- 104 Wessjohann L. A.; Rivera D. G.; Vercillo O. E. Multiple multicomponent macrocyclizations (MiBs): a strategic development toward macrocycle diversity. *Chemical Reviews* 2009, 109, p. 796-814
- 105 Ugi, in *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, (Eds.: A. R. Katritzky, C. W. Rees), Pergamon Press, Oxford, 1984, 5, p. 839.
- 106 „*Pure and Applied Chemistry*’’ Ugi I., 2001, 73, p.187.
- 107 Ugi I., Domling A., in *Combinatorial Chemistry* (Ed.:H. Fenniri), Oxford Univ Press, 2000, 287.
- 108 Ugi, A. Domling, B. Werner, *J. Heterocycl. Chem.*, 2000, 37, p. 647
- 109 Ugi I., Dömling A., Werner B., in *Houben-Weyl Methods of Organic Chemistry. Synthesis of Peptides and Peptidomimetics, Vol. E22a* (Eds.: M. Goodman, A. Felix, L. Moroder, C. Toniolo), Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 2001, p.878.
- 110 I. Ugi, B. Werner, A. Dömling, in *Targets in Heterocyclic Systems-Chemistry and Properties* (Eds.: O. A. Attanasi, D. Spinelli), Italian Chemical Society, Rome, Italy, 2000.
- 111 Waki, M.; Meienhofer J., Peptide synthesis using the four-component condensation (Ugi reaction) *J. Journal of the American Chemical Society* 1977, 99, p. 6075-6082.
- 112 Пожарский А. Ф., Гарновский А. Д., Симонов А. М., Успехи химии имидазола, *Успехи химии*, 1966, 35, No 2, p. 261-302.
- 113 Preston P. N., Synthesis, reactions, and spectroscopic properties of benzimidazoles, *Chem. Rev.*, 1974, 74 No 3, p. 279–314

- 114 Практические работы по химии гетероциклов. Пожарский А. Ф., Анисимова В. А., Цупак Е. Б. Ростов, Изд. Ростовского университета, 1988, 157 с.
- 115 Порай-Кошиц Б. А., Эфрос Л. С., Гинзбург О. Ф. Исследование в области производных имидазола. I. О механизме образования производных бензимидазола и роли соляной кислоты в этой реакции. ЖОХ, 1947, Т.17, вып.10, с. 1768-1773
- 116 Попов И. И. Исследования в ряду непредельных производных азолов. Синтез и некоторые превращения 1-алкилбензимидазолов. ХГС, 1996, № 6, с. 781-792.
- 117 Порай-Кошиц Б. А., Хархарова Г. М. Синтез и свойства некоторых производных бензимидазола. Взаимодействие о-фенилендиамина с некоторыми карбоновыми кислотами. ЖОХ, 1955, Т.25, вып.11, с. 2138-2143.
- 118 Samsoniya Sh., Zurabishvili D., Bukia T., Lomidze M., Trapaidze M., Elizbarashvili E., Kazmaier U. „Benzimidazoles: synthesis, biological activity and perspectives of their application” 8-th eurasian meeting on heterocyclic chemistry (EAMHC-2014) September 20-24, 2014, Tbilisi, Georgia, p. 117-119.
- 119 Zurabishvili D., Bukia T., Lomidze M., Gogolashvili I., Trapaidze M., Samsoniya Sh. „ Synthesis of the Adamantylbenzimidazole Derivatives 7th Eurasian Meeting on Heterocyclic Chemistry, 17-21 June, Istanbul, 2012; p. 22.
- 120 Bukia T. J., Lomidze M. O., Buzaladze G., Zurabishvili D. S., Elizbarashvili E. N., Samsoniya Sh. A. The NMR research some of 2-(1-adamantyl)benzimidazoles. Second international conference of young chemists, ICYC-2012”, Tbilisi, Georgia 2012, p. 97-98.
- 121 ბუკია თ., ლომიძე მ., ზურაბიშვილი დ., ელიზბარაშვილი ე., სამსონია შ. 2-(1-ადამანტილ)ბენზიმიდაზოლების სინთეზი და ზოგიერთი გარდაქმნა. რესპუბლიკური სამეცნიერო კონფერენცია “ბუნებრივი და სინთეზური ბიოლოგიურად აქტიური ნივთიერებები”. კონფერენციის თეზისები, თბილისი, 30 მარტი, 2010, გვ. 111-112 (<http://science.org.ge/nsbac>).
- 122 Букия Т. Дж, Зурабишвили Д. С., Элизбарашвили Э. Н., Самсония Ш. А.. Синтез и виртуальный биоскрининг некоторых производных 2-(1-адамантил)бензимидазолов. Republic Conference of Young Scientist ”Chemistry Today-2011”, Georgian Technical University, Tbilisi, Georgia, 26th February, 2011, p. 31-32.
- 123 ბუკია თ., ლომიძე მ., გოგოლაშვილი ი., ზურაბიშვილი დ., სამსონია შ. ადამანტილბენზიმიდაზოლები: სინთეზი, თვისებები. “პირველი სიმპოზიუმი ორგანულ ქიმიაში”, მიძღვნილი პროფ. გ. ჭირაქაძის დაბადებიდან 75 წლისთავისადმი. 2009, 16 ოქტომბერი, ქ. სიღნაღი, საქართველო, გვ. 19-20.
- 124 Zurabishvili, D. S.; Bukia T. D., Lomidze, M. O. Trapaidze M. V. Elizbarashvili E.N., Samsoniya, Sh. A., Doroshenko T.V., Kazmaier, U. „Preparation of 2-(1-adamantyl)-1H-benzimidazole and novel derivatives thereof”. *Chem. Heterocycl. Compd.* 2015, 51 (2), p.139-145. [*Khim. Geterotsikl. Soedin.* 2015, 51 (2), c.139-145]
- 125 Гетероциклические соединения, под. ред. Р. Эльдерфильда. Москва, Изд. И Л, 1961, 5, с. 162-241
- 126 Общая органическая химия, под редакцией Д. Бартона и У.Д. Оллиса-Москва, изд. Химия, 1985, 8, с. 429-488.
- 127 Теоретические основы химии гетероциклов, Пожарский А.Ф. -Москва, изд. Химия, 1985, 287 с.
- 128 Bukia T. J., Zurabishvili D. S., Lomidze M. O., Trapaidze M. V., Gogolashvili I. N.,

- Elizbarashvili E. N., Kazmaier U., Samsoniya Sh. A. „The Method Of Synthesis Of 2-(1-Adamantyl)-1*H*-Benzimidazoles”. International Congress on Heterocyclic Chemistry “KOST-2015”. Moscow State University, Moscow, Russian Federation. October 18-23, 2015 p. 195
- 129 Zurabishvili D. S., Bukia T. J., Lomidze M. O., Trapaidze M. V., Elizbarashvili E. N., Kazmaier Uli, Samsoniya Sh. A. Synthesis And Properties Of New 5(6)-Amino-2-(1-Adamantyl)Benzimidazole Derivatives. 2-nd International Conference on Organic Chemistry: "Advances in Heterocyclic Chemistry", September 25-27, 2011, Tbilisi, Georgia, p. 55-56
- 130 Bukia T., Tkemaladze S., Samsoniya N., Trapaidze M., Zurabishvili D. , The Aromatic Aldehydes condensation with N-(1-adamantylamino)-2-aminobenzenes and their some transformation. 2-nd International Conference on Organic Chemistry: "Advances in Heterocyclic Chemistry" Tbilisi, Georgia, September 25- 27, 2011.p. 254- 55
- 131 Bahrami K., Mehdi Khodaei M., Kaviani I. A Simple and Efficient One-Pot Synthesis of 2-Substituted Benzimidazoles, *Synthesis*, 2007, p. 417-427.
- 132 Yang D., Fokas D., Li J., Yu L., Carmen M., Baldino A., Versatile Method for the Synthesis of Benzimidazoles from *o*-Nitroanilines and Aldehydes in One Step via a Reductive Cyclization *Synthesis*, 2005, p. 47-56.
- 133 Samsoniya Sh., Zurabishvili D., Bukia T., Buzaladze G., Lomidze M., Elizbarashvili E.N., Kazmaier U. Synthesis of some Derivatives of N-(1-Adamantyl)Carbonyl-N'-Benzyliden-*o*-Phenylendiamine” Bulletin of the Georgian National Academy of Sciences, 2014; 8, No 1,p. 78-83
- 134 Samsoniya Sh., Zurabishvili D., Bukia T., Lomidze M., Gogolashvili I., Buzaladze G., Elizbarashvili E., Kazmaier U., Synthesis And Studies Of Some Adamantane Containing Benzylidenes, Benzimidazoles And Dipeptides”. 3-rd International Conference on Organic Chemistry, Tbilisi, September 25-28, 2014, Georgia, p. 57-59
- 135 Barbakadze Kh., Chipashvili Sh., Nanuashvili L., et al. 2006, Proc. I. Javakhishvili Tbilisi State University, 361: p. 35-39.
- 136 Gogolashvili I. N., Pantsulaia G. Z., Buzaladze G. I., et al. (2011), The 2nd International Conference on Organic Chemistry: "Advances in Heterocyclic Chemistry”, Tbilisi, Georgia September 25-27, 2011, p.262-264.
- 137 Samsoniya Sh., Kazmaier U., Bukia T., Zurabishvili D., Lomidze M., Synthesis of Some Adamantane Fragment Containing New Dipeptides Via Ugi Reaction on the Basis of Isocyanide. Bulletin of the Georgian National Academy of Sciences; 2014; 8, No.2 , p. 85-92
- 138 Kazmaier U., Bukia T. J., Zurabishvili D. S., Samsoniya Sh. A. Synthesis of Dipeptides Through Classical Ugi-reaction. 1st International Chemistry and Chemical Engineering Conference, 17-21 April 2013, Baky, Azerbaijan, p. 75.
- 139 Zurabishvili D., Bukia T., Lomidze M., Kazmaier U., Samsoniya S. , Synthesis Some of Bioactive Adamantane Fragment Containing new Dipeptides via Ugi Reaction”, 4th International Conference of Young Scientists “Chemistry Today–2014” Yerevan, Armenia, 2014, August 18-22, p 31.
- 140 Kazmaier U., Bukia T. J., Zurabishvili D. S., Samsoniya Sh. A. Synthesis some of bioactive adamantane fragment containing new peptides via Ugi reaction. II

- Всероссийская научная конференция с международным участием «Успехи синтеза и комплексообразования» 23–27 апреля, Москва. 2012, p. 300.
- 141 Kazmaier U., Bukia T. J., Zurabishvili D. S., Samsoniya Sh. A, Synthesis some of Dipeptides on the base of isocyanides via Ugi reaction. Second international conference of young chemists, ICYC-2012” 12 April, Tbilisi, Georgia, 2012, p. 25-26.
 - 142 Hartman G. D. Weinstock L. M., Organic Syntheses, Coll. 1988, Vol.6: p.620 - 625.
 - 143 BongSoo K., Beebe J. M., Jun Y., Zhu X. – Y., Frisbie C. D. J. Am. Chem. Soc., 200), 128, No 15, p. 4970 - 4971.