

ივანე ჯავახიშვილის სახელობის თბილისის სახელმწიფო უნივერსიტეტი

თამარ იაშვილი

2,2'-(ნაფთილენ-1,5-დი-ილ-ბის(აზანედილ))ბის(თიაზოლ-4(5H)-ონის) სინთეზი
და კვლევა.

სამაგისტრო პროგრამა „ქიმია“

სამაგისტრო ნაშრომი შესრულებულია ქიმიის მაგისტრის აკადემიური ხარისხის
მოსაპოვებლად

ხელმძღვანელები:

შოთა სამსონია, ქიმიის მეცნიერებათა დოქტორი,

აკადემიკოსი

ელენე კაცაძე, ქიმიის დოქტორი, ასისტ.პროფ

თბილისი

2019

სარჩევი

1. ანოტაცია	3
2. შესავალი	5
3. ლიტერატურის მიმოხილვა	6
3.1. ნაფთალინი	6
3.2. ნაფთალინის ბირთვის შემცველი სამკურნალო პრეპარატები	6
3.3. თიაზოლი	8
3.4. თიაზოლის ბირთვის შემცველი სამკურნალო პრეპარატები	14
3.5. ანიონური გადამტანები	22
4. ექსპერიმენტული მონაცემების განსჯა	27
5. ექსპერიმენტული ნაწილი	32
6. დასკვნა	37
7. გამოყენებული ლიტერატურა	38
8. დანართი	43

1. ანოტაცია

ამჟამად ფრიად აქტუალურია ბიოლოგიურად აქტიური ნივთიერებების სინთეზი. განსაკუთრებით აღსანიშნავია ისეთი პრეპარატების შექმნა, რომელთა მოქმედება იწვევს სიმსივნის უჯრედების დათრგუნვას, გამრავლების შეწყვეტას, ან სრულიად შეწყვეტას. ამ მხრივ საყურადღებოა იმიდაზოლისა და თიაზოლის ბირთვების შემცველი ზოგიერთი ნაერთი, რომელთაც აღმოაჩნდათ ინტერკალაციური და ინჰიბიტორული აქტივობები. მეორეს მხრივ, ნაფთალინის ბირთვის შემცველი ეთერები, ჰიდრაზიდები ამჟღავნებენ ანტიმიკრობულ, ანთების საწინააღმდეგო, ანალგეტიკურ და ანტიჰიპოქსურ თვისებებს. აღსანიშნავია ის, რომ ივ.ჯავახიშვილის სახელობის თბილისის სახელმწიფო უნივერსიტეტის ორგანული ქიმიის კათედრაზე ადრე სინთეზირებულ ნაფთალინის ნაწარმებს აღმოაჩნდათ ანტიმიკრობული თვისებები.

აღნიშნული სამუშაო მოიცავს ორგანული ქიმიის კათედრაზე ადრე სინთეზირებული ნაფთალინის ბირთვის შემცველი ჰეტეროციკლური სისტემების კონდენსაციას იმიდაზოლისა და თიაზოლის ბირთვებთან ახალი შესაძლო ბიოლოგიურად აქტიური ჰეტეროციკლური ნაერთებისა და მათი ნაწარმების სინთეზის მიზნით. კერძოდ, ჩვენს მიერ ჩატარებულია ახალი თიაზოლისა და იმიდაზოლის ბირთვების შემცველი ნაერთების სინთეზი და კვლევა 1,3-დიამინონაფთალინის ბაზაზე. მოვახდინეთ მიღების მეთოდების დამუშავება, შუალედური და საბოლოო პროდუქტების სტრუქტურის დადგენა, რეაქციის პირობების ოპტიმიზაცია.

Abstract

At present, the synthesis of biologically active materials is a urgent problem. It is especially important to create preparations whose activity helps diminish, slow down or entirely stop spreading of cancerous cells. In this respect, some compounds containing imidazole and thiazole rings are notable, which revealed intercalation and inhibitory activity. On the other hand, naphthalene ring-containing esters show antimicrobial, anti-inflammatory, analgesic and antihypoxial properties. It is noteworthy that naphthalene derivatives synthesized earlier at the Department of Organic Chemistry of Ivane Javakhishvili Tbilisi State University also revealed antimicrobial properties.

We condensed the naphthalene ring-containing heterocyclic systems synthesized earlier at the department of organic chemistry in order to synthesize new possible biologically active heterocyclic compounds and their derivatives with imidazole and thiazole rings. In particular, we synthesized and studied the compounds containing novel thiazole and imidazole rings on the 1,3-diaminonaphthalene basis. We worked out obtaining methods, determined the structure of intermediate and final products, and optimized the reaction conditions.

2. შესავალი

ახალი ბიოლოგიურად აქტიური ნივთიერებების ძიება კვლავინდებურად არ კარგავს თავის აქტუალურობას ქიმიკოსებისა და ფარმაკოლოგების სამეცნიერო კვლევებში. ინტენსიურად მიმდინარეობს როგორც ახალი ჰეტეროციკლური სისტემების შექმნა, ასევე უკვე ცნობილი ჰეტეროციკლების საფუძვლიანი შესწავლა შემდგომში მათი მრავალმხრივი გამოყენების მიზნით. კლინიკური და ექსპერიმენტული ფარმაკოლოგიის უმნიშვნელოვანეს ამოცანას დღესდღეისობით წარმოადგენს ისეთი სამკურნალო პრეპარატების სინთეზი, რომლებიც საგრძნობლად ზრდიან ადამიანის სიცოცხლის ხანგრძლივობას სხვადასხვა ონკოლოგიური დაავადებების შემთხვევაში.

ცნობილია, რომ იმიდაზოლის ბირთვის შეიცავს ადამიანისთვის ისეთი მნიშვნელოვანი ნაერთები, როგორებიცაა აზოტოვანი ფუძეები, ვიტამინები, ფერმენტები, ამინომჟავები. თიაზოლის სტრუქტურა გვხვდება როგორც ბიოლოგიურად აქტიურ ნაერთებში (მაგ. ვიტამინი B), ასევე სამკურნალო საშუალებებში (პენიცილინებში, სულფანილამიდურ პრეპარატებში). თიაზოლის ბირთვების შემცველ ზოგიერთ სამკურნალო პრეპარატს შესწევს უნარი მოქმედების სხვადასხვა მექანიზმებით დათრგუნონ, შეანელონ ან სრულად შეწყვიტონ დაავადებულ ორგანოებში კიბოს უჯრედების გამრავლება. ამ მხრივ აღსანიშნავია ბენზოლის ბირთვთან კონდენსირებულ თიაზოლის ბირთვის შემცველი ნაერთები, რომელთაც აღმოაჩნდათ ინჰიბირების უნარი, რაც ფრიად მნიშვნელოვანია. მეორეს მხრივ, ნაფტალინის ბირთვის შემცველი არაერთი ნაერთი ამჟღავნებს ბიოლოგიურ აქტიურობას. ისინი წარმოადგენენ შუალედურ პროდუქტებს სხვადასხვა სამკურნალო საშუალებების, ორგანული საღებავების, ზედაპირულად აქტიური პოლიმერული მასალების წარმოებაში. ნატალინების ზოგიერთ წარმოებულს გააჩნია ნარკოტიკული საშუალებების და ფსიქოტროპული ნივთიერებების მსგავსი ფიზიოლოგიური აქტივობა.

ამას გარდა, შუალედური თიოზარდოვანები თავის მხრივ საინტერესონი არიან, როგორც უჯრედის მემბრანის ანიონური რეცეპტორები.

ზემოთ აღნიშნულიდან გამომდინარე, ნაფტალინის ბირთვის კონდენსაცია იმიდაზოლისა და თიაზოლის ბირთვებთან შესაძლებელს ხდის ახალი ჰეტეროციკლური ნაერთების ფართო სპექტრის მიღებას, რომლებიც გამოამჟღავნებენ შესაძლო

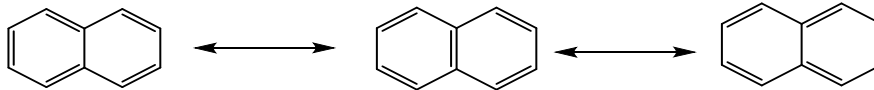
ინჰიბიტორულ და ინტერკალაციურ ქიმიურ აქტიურობას. ამიტომ მიზანშეწონილად ჩავთვალეთ ჩვენს მიერ დასახელებული სისტემების ახალი წარმოებულების სინთეზი.

3. ლიტერატურის მიმოხილვა

3.1 ნაფთალინი

ნაფთალინი წარმოადგენს მარტივ პოლიციკლურ არომატულ სისტემას, რომელიც 1819 წელს აღმოაჩინა შოტლანდიელმა ქიმიკოსმა, ალექსანდრ გარდენმა, ხოლო იდენტიფიკაცია მოხდა- 1826 წელს მიშელ ფარადეის მიერ. მიუხედავად ამისა ნაფთალინის სტრუქტურა მხოლოდ 1860 წელს იქნა დადგენილი.

ნაფთალინის რეზონანსული სტრუქტურა



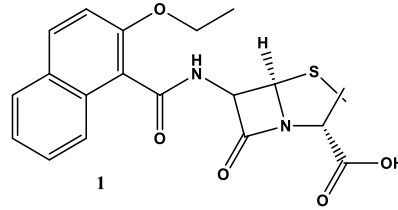
ამჟამად, ნაფთალინი მიჩნეულია, როგორც მაღალ ტოქსიკური ნივთიერება, რომელიც ახდენს სიმსივნის ინიცირებას, რის გამოც უფროდაუფრო ნაკლებად ჩნდება ახალი ლიტერატურა ნაფთალინის ირგვლივ.

3.2 ნაფთალინისბირთვის შემცველი სამკურნალო პრეპარატები

ცნობილია რიგი ნივთიერებებისა, რომელიც გამოიყენება მედიცინაში, როგორც ანტი-ალერგიული, ანთების საწინააღმდეგო, ანტიფუნგიციდური სამკურნალო პრეპარატები.

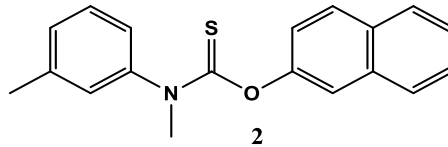
ნაფცილინი(1) - მიეკუთვნება პენიცილინის კლასის ბეტა-ლავტამურ ანტიბიოტიკს. გამოიყენება გრამ-დადებითი ბაქტერიების მიერ გამოწვეული ინფექციების სამკურნალოდ.

სქემა 1



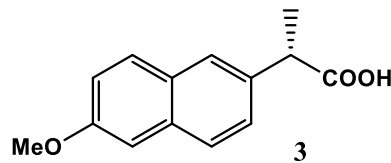
ტოლნაფტატი(2) - გამოიყენება როგორც ანტი-ფუნგიციდური საშუალება.

სქემა 2



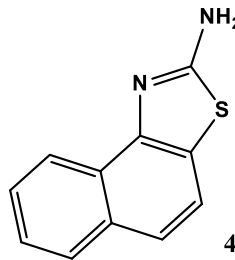
ნაპროქსენი(3)- გამოიყენება როგორც ანთების საწინააღმდეგო საშუალება.

სქემა 3



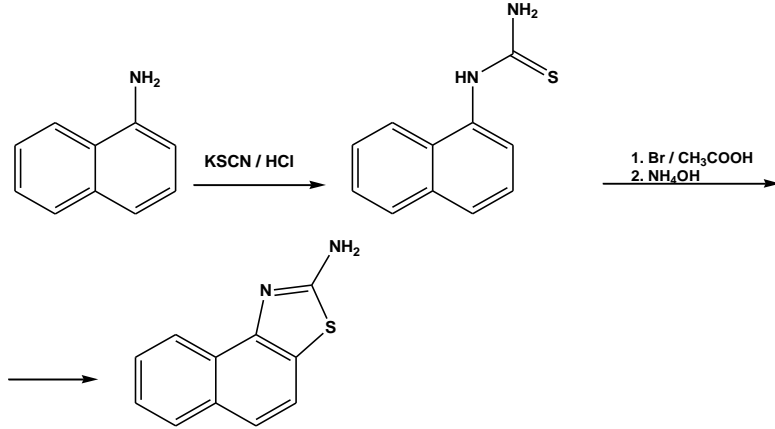
საინტერესო კლასს წარმოადგენს 2-ბენზილიდენ-ამინო-ნაფთოთიაზოლ ნაწარმები (4), რომლებიც ამარტივებენ ნაფთალინის ბირთვის შედგენადობას ბიომემბრანებში.

სქემა 4



მათი სინთეზი ხორციელდება შემდეგი სქემის შესაბამისად:

სქემა 5

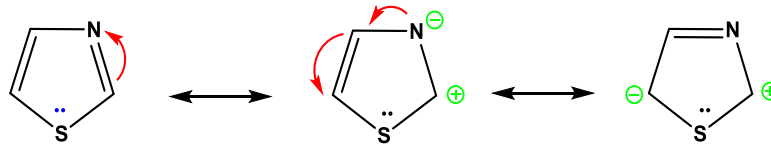


3.3 თიაზოლი

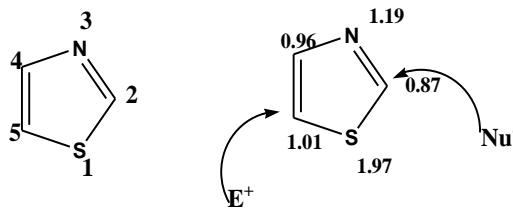
თიაზოლი ორი ჰეტეროატომის შემცველი ჰეტეროციკლია. წარმოადგენს ღია ყვითელი ფერის სითხეს, დუდილის ტემპერატურით - 116°C-118°C .

აზოტისა და გოგირდის არსებობა თიაზოლს განსაკუთრებულ მახასიათებლებს ანიჭებს. მიეკუთვნება არომატულ სისტემას, რომლის წარმოქმნაშიც მონაწილეობს გოგირდის თავისუფალი ელექტრონული წყვილი.

სქემა 6. თიაზოლის ბირთვის რეზონანსული სტრუქტურა



სქემა 7. ელექტრონული სიმკვრივის გადანაწილება თიაზოლის ბირთვში:



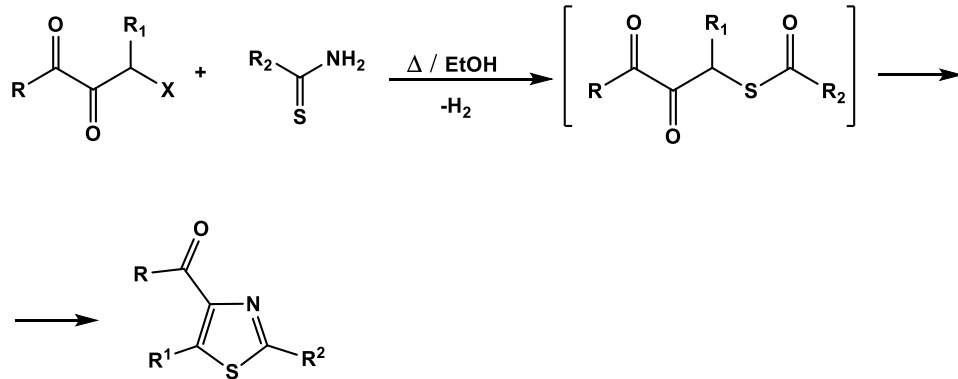
რღა თქმა უნდა, ორი ჰეტეროატომის გავლენით მცირდება ელექტრონული სიმკვრივე C2 ნახშირბადატომზე და სწორედ ის წარმოადგენს ნუკლეოფილური

შეტევის ცენტრს. ხოლო C5 ნახშირბადატომი - ელექტროფილური შეტევის ცენტრს, გამომდინარე თიაზოლის რეზონანსული სტრუქტურიდან.

სინთეზის მეთოდები:

სინთეზის ყველაზე გავრცელებული და გამოყენებადი მეთოდია ჰანჩის მეთოდი, რომელიც გულისხმობს α -ჰალოკეტონების კონდენსაციას თიოამიდებთან. გამხსნელად შეიძლება გამოყენებულ იქნას რომელიმე პროტონული გამხსნელი. პირველ საფეხურზე ხდება ე.წ წამსვლელი ჯგუფის (აქ ჰალოგენის) მოხლეჩვა, რის საფუძველზეც α -ჰალოკეტონის ნახშირბადატომი ხდება ელექტროფილი. მოხლეჩილი ჰალოგენი დაუკავშირდება წყალბადს და წარმოქმნის ამინისჰიდროქლორიდის გარდამავალ კომპლექსს, რომლის მაღალ ტემპერატურული დამუშავებით წარმოიქმნება თიაზოლის ბირთვი. (სქემა 8)

სქემა 8

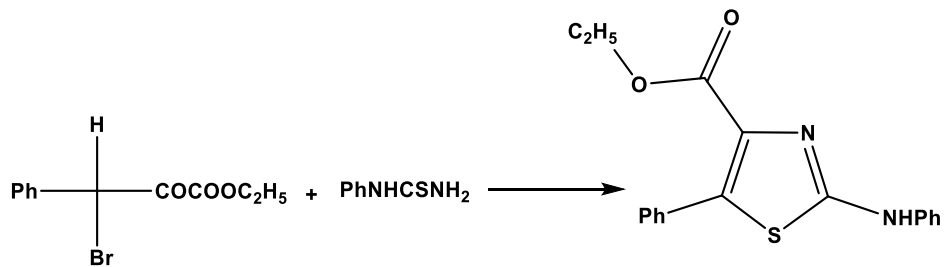


სადაც, R=OH, OEt, OMe; R¹=H, ალკილ, არილ; R²= H, CH₃, არილ, NHAc, NHAr და სხვა.

ლიტერატურის გაცნობის შემდეგ, შეგვიძლია წარმოვადგინოთ ჰანჩის მეთოდის რამდენიმე ინტერპრეტაცია.

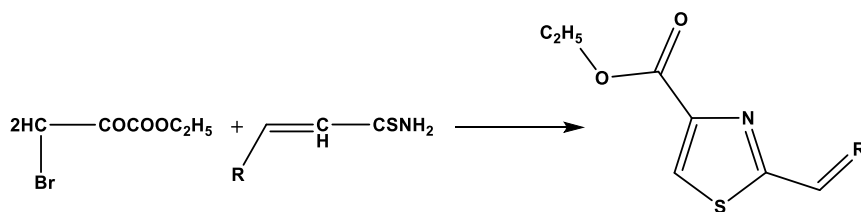
- ფენილთიოზარდოვანასა და α -ჰალოკეტონესტერის კონდენსაცია, რის შედეგადაც მიიღება 2-ანილინო-4-კარბეთოქსი-5-ფენილთიაზოლი, ჩატარებული იქნა ტაკაიას (Takaya) მიერ. (სქემა 9) [1]

სქემა 9



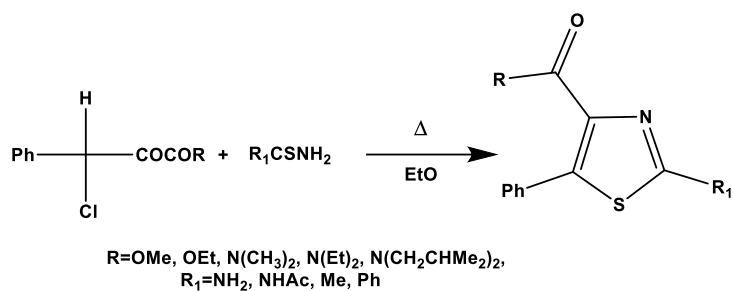
- ბოგინა (Bogina) - ეთილბრომოპირუვატისა და ვინილთიოფორმამიდის კონდენსაცია შესაბამისი ესტერების მიღებით. (სქემა 10) [2].

სქემა 10



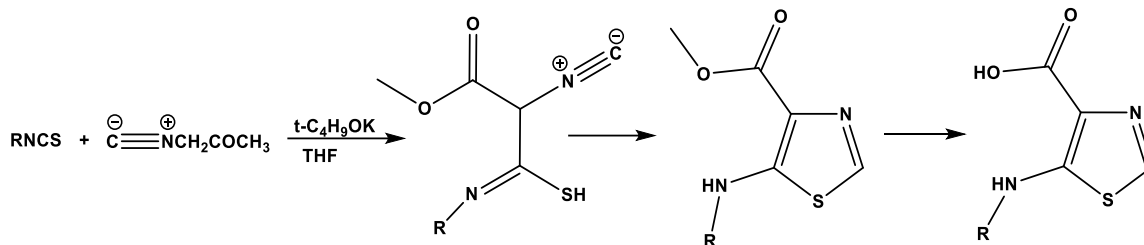
მამედოვის მიერგამოიყენებულ იქნაბოგინას შესაბამისი სინთეზის სქემა 11 [3]:

სქემა 11



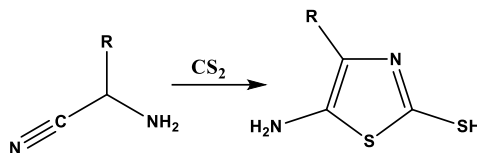
სუზუკის მიერ შემუშავებული სინთეზის მეთოდი, რომელიც ემყარება მეთილ- α -იზოციანოაცეტატის დამუშავებას შესაბამისი იზოთიოციანატით, კალიუმის ტერტუტოქსიდისა და ტჰფ-ის არსებობისას, ოთახის ტემპერატურაზე, რის შედეგადაც მიიღება 5-ჩანაცვლებული ამინოთიაზოლ-4-კარბოქსი მჟავა. (სქემა 12) [4].

სქემა 12



ქუკ-ჰეილბორნის მიერ შემუშავებულია 5-ამინოთიაზოლების სინთეზის მეთოდი α -ამინონიტრილის, ან ამინოციანოაცეტატის ურთიერთქმედებით ნახშირბადის დისულფიდთან, ან ნახშირბადის ოქსისულფიდთან, ოთახის ტემპერატურაზე. (სქემა 13) [5]

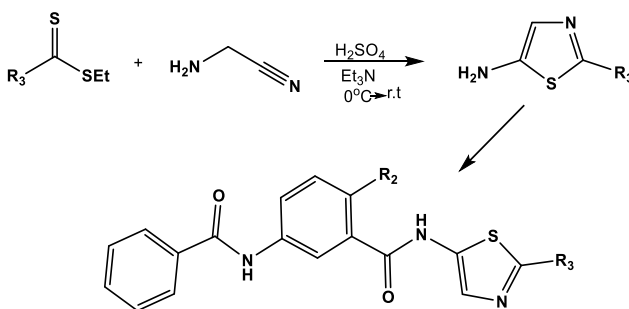
სქემა 13



ქუკ-ჰეილბორნის სინთეზი პირველად გამოყენებულ იქნა 1947 წელს 5-ამინოთიაზოლების სინთეზში და აჩვენა მაღალი გამოსავლიანობა. [6]

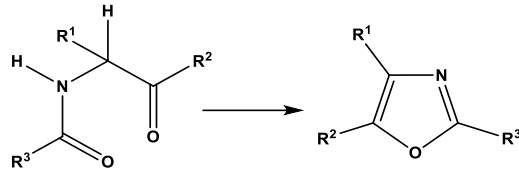
ბოლო წლების მანძილზე გამოქვეყნებული კვლევების თანახმად, არსებობს ქუკ-ჰეილბორნის სინთეზის მოდიფიცირების მაგალითები. ერთ-ერთი საინტერესო სინთეზი, რომელიც ამ მიმართულებით განხორციელდა არის პირიდულ და თიაზოილ ბისამიდის სინთეზი სკოტის (Scott et al) მიერ, 2008 წელს მიღებული ნაერთი ამჟღავნებს ანტი-სიმსივნურ აქტიურობას. (სქემა 14) [7].

სქემა 14



რობინსონ-გაბრიელის სინთეზი, 2-აცილამინოკეტონის შიდამოლეკულური დეჰიდრატაცია, რის შედეგადაც ვლებულობთ ოქსაზოლებს. საწყისი ნაერთის ვარირებით მიიღება ოქსაზოლიც. (რობინსონ-გაბრიელის სინთეზი (**Robinson-Gabriel synthesis**))(სქემა 15) [25].

სქემა 15

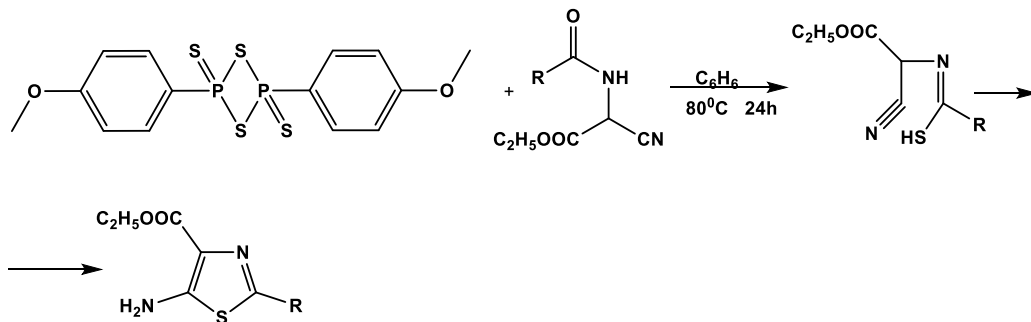


თავდაპირველად დეჰიდრატაციის აგენტად გამოიყენებდნენ გოგირდმჟავას. ამჟამად, კი მადეჰიდრატირებელი აგენტის სახეობა ბევრად მრავალფეროვანია. გამოიყენებენ როგორც ფოსფორის პენტაქლორიდს, ასევე ფოსფორილ ქლორიდს, თიონილ ქლორიდს და პოლიფოსფორმჟავას. [8]

ამასთანავე, ლიტერატურაში ვხვდებით რობინსონ-გაბრიელის სინთეზის მყარ ფაზური მეთოდსაც. [9]

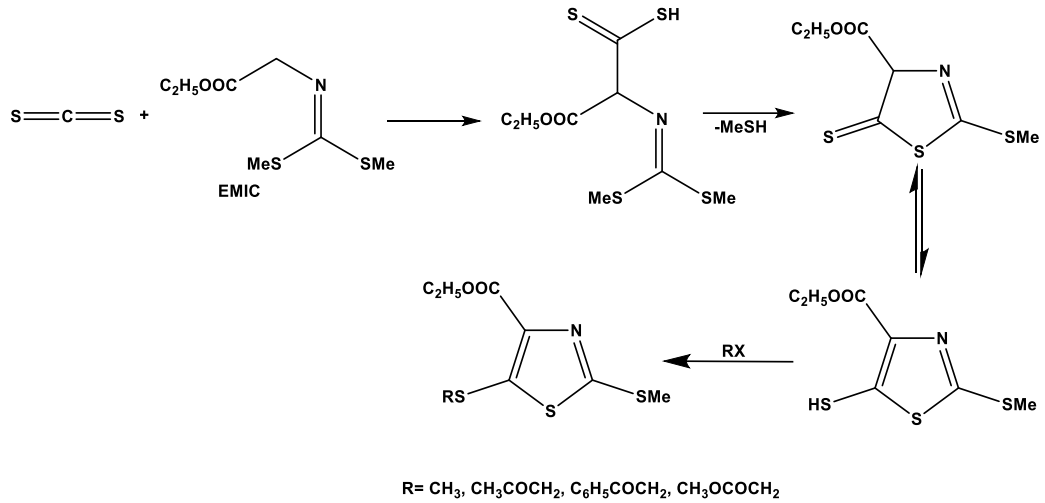
თიაზოლის შემცველი კონკრეტული სტრუქტურის, 5-ამინოთიაზოლ-4-კარბეთოქსი ნაწარმთა სინთეზი მიმდინარეობს α -აცილამინოციანოაცეტატის ურთიერთქმედებით ფოსფორის დისულფიდთან. (Golankiewitz)(სქემა 16) [10].

სქემა 16



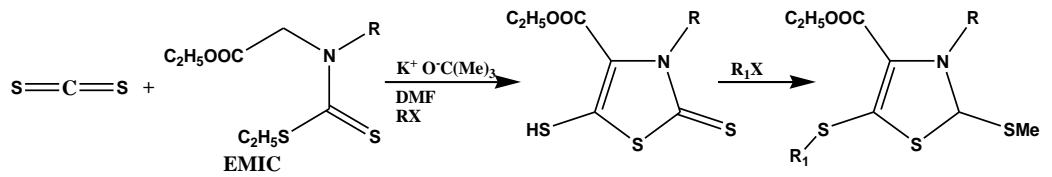
1-ეთილ-3-მეთილიმიდაზოლიუმ ქლორიდის (EMIC) კონდენსაციაა ნახშირბადის დისულფიდთან. სინთეზი ტარდება ტერტ-ბუტოქსიდის არეში 78- 80°C-ზე 30წთ-ის განმავლობაში. (სქემა 17) [11].

სქემა 17



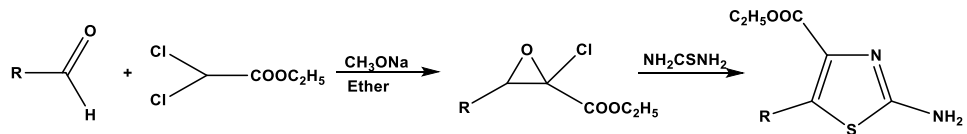
ჩანაცვლებული ეთილდიითიოკარბამატების ურთიერთქმედება ნახშირბადის დისულფიდთან. (სქემა 18) [12].

სქემა 18



აღდეჰიდების კონდენსაცია დიქლოროაცეტატთან, შესაბამისი ჩანაცვლებული თიაზოლ კარბოქსილატების სინთეზის მიმართულებით. (ტაკედა (Takeda)(სქემა 19)[13].

სქემა 19



სადაც, R= Me, Et, იზოპროპილი და სხვ.

ჩვეულებრივ, მეოთხე მდგომარეობაში არსებული ესტერული ჯგუფის ჰიდროლიზით ვღებულობთ მჟაურ ჯგუფს. ამავდროულად, აღნიშნული ესტერული ჯგუფი

განიცდის როგორც აღდგენას, ასევე შესაძლებელია ამიდის, ჰიდრაზიდის, მჟავათა ქლორიდების სინთეზიც.

3.4 თიაზოლის ბირთვის შემცველი სამკურნალო პრეპარატები

სიმსივნურ დაავადებებთან ბრძოლა 21-ე საუკუნეშიც აქტუალურ პრობლემას წარმოადგენს. 2018 წელს სხვადასხვა სახის სიმსივნით ადამიანთა გარდაცვალების 9,6 მილიონი ფაქტი დაფიქსირდა,[14]ამიტომ არცაა გასაკვირი, რომ დღესაც უდიდესი მნიშვნელობა ენიჭება ახალი ანტიკანცეროგენული პრეპარატების სინთეზს. მნიშვნელოვანი მოთხოვნა, რომელსაც უნდა აკმაყოფილებდეს ამ ტიპის ნაერთები არის სელექციურობა, ანუ აღნიშნული პრეპარატები უნდა მოქმედებდეს შერჩევითად სიმსივნურ უჯრედებზე და არ ახასიათებდეს გვერდითი მოვლენები.

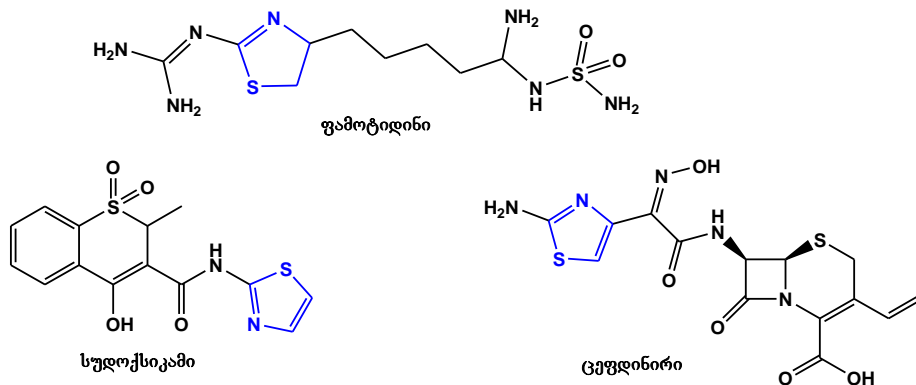
დადგენილია, რომ თიაზოლის ბირთვის შემცველი ნაერთებს ახასიათებს ანტიკარცინოგენური მოქმედება.ფარმაკოლოგიაში გამოიყენებიან ისეთი სამკურნალო პრეპარატები, როგორცაა თიაზოფურინი, დიზათინიბი და ბლეომიცინი.

განვიხილოთ თიაზოლის ბირთვის შემცველი პრეპარატები, რომლებსაც ახასიათებს ანტიკანცეროგენული მოქმედება.

თიაზოლების წარმოებულები „in vitro” ეფექტურობით

ამინოთიაზოლები შეიცავენ ისეთი კომერციული პრეპარატები, როგორებიცაა ფამოტიდინი, სუდოქსიკამი, ცეფდინირი. (სქემა20)[15]

სქემა20



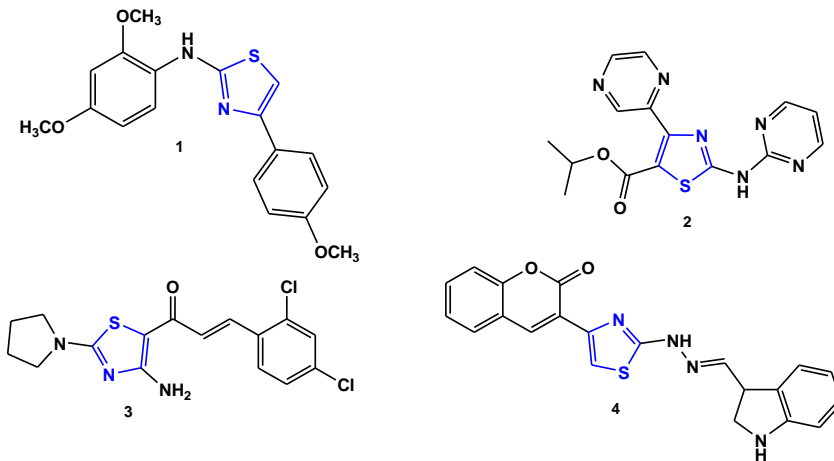
სინთეზირებულია N,4-დიარილ-1,3-თიაზოლ-2-ამინი, რომელიც შეიცავს სამ არომატულ ბირთვს, რომლებიც ერთმანეთთან დაკავშირებულნი არიან -NH- ბმით. (სქემა2, ნახ. 1). ეს ნაერთი გამოირჩევა მაღალი ციტოტოქსიურობით. ბიოლოგიურმა კვლევებმა აჩვენა, რომ ის ახდენს პოლიმერიზაციის ინჰიბირებას და შლის ტუბულინის მიკროტუბილ დინამიკას, რითაც ხელს უშლის კიბოს უჯრედების დაყოფას. სხვა კვლევამ აჩვენა, რომ სამჩანაცვლებული ამინოთიაზოლი წარმოადგენს ანტისიმსივნურ აგენტს. (სქემა21, ნახ. 2) ეფექტი გაზრდილია 450-ჯერ, ღვიძლის კარცინომის დროს.

ბენზილიდენაცეტოფენონები „chalkones“ - წარმოადგენენ ფლავანოიდების ქვეჯგუფში შემავალ ნატურალურ ბიარილპროპენონებს და ახასიათებთ მაღალი ბიოლოგიური აქტიურობა, მათ შორის ანტიმიკრობული, ანთების საწინააღმდეგო და კიბოს საწინააღმდეგო თვისებები.[7]

4-ამინო-5-ცინამილთიაზოლები ბლოკავს ღვიძლის კიბოს უჯრედებს აპოპტოზის სტიმულირებით. (სქემა21, ნახ.3)[16]

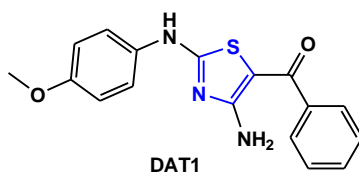
კუმარინები. თიაზოლილკუმარინები გამოიყენება სიმსივნის საწინააღმდეგოდ. (სქემა 21, ნახ.3)

სქემა 21

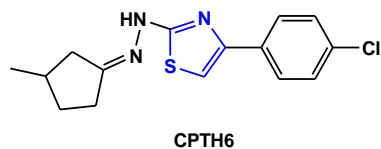
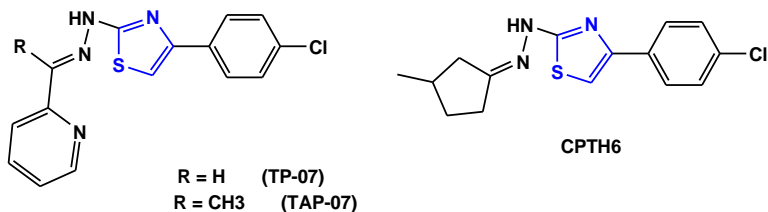


თიაზოლების წარმოებულები „in vivo” ეფექტურობით

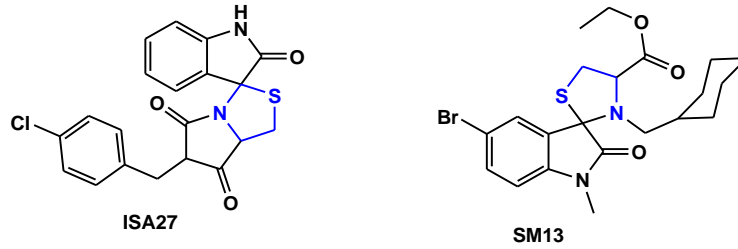
დიამინოთიაზოლები. 2015 წელს რამდენიმე დიამინოთიაზოლწარმოებული შეფასდა როგორც მსხვილი ნაწლავის, მკერდისა და საშვილოსნოს კიბოს უჯრედების ინჰიბირების ერთერთი ეფექტური საშუალება. DAT1 (4-ამინო-5-ბენზოილ-2-(4-მეთოქსიფენილამინო)თიაზოლი)60%-ით ზრდის ინჰიბირების უნარს მსხვილი ნაწლავის კიბოს დროს.[17]



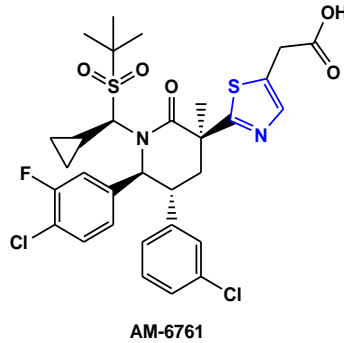
(თიაზოლ-2-ილ)ჰიდრაზონები. CPTH6 წარმოადგენს pCAF და GCN5 ჰისტინის დეაცეტილზას ინჰიბიტორს და გამოყენება ფილტვის კიბოს საწინააღმდეგოდ. 2-პირიდინ-2,3-თიაზოლის წარმოებულებს, TP-07 და TAP-07 გააჩნია ციტოტოქსიური აქტიურობა სხვადასხვა სიმსივნის მიმართ.



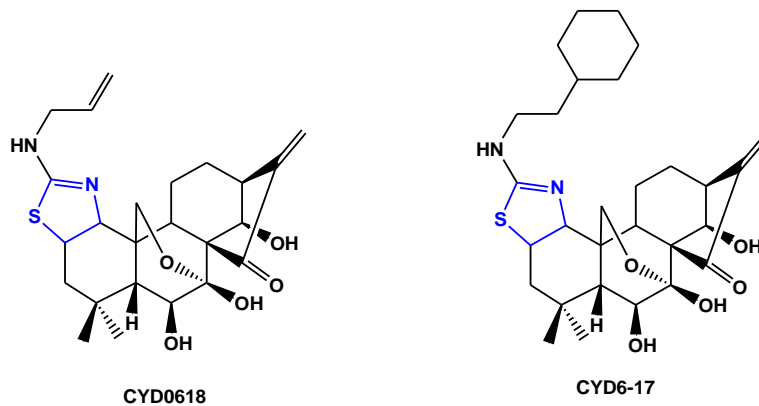
სპიროიმიდაზოთიაზოლიდინები. ISA27 გლიობლასტომის საწინააღმდეგე გამოიყენება, ასევე აქვს სინერგიული ეფექტი. SM13 ფარისებრი ჯირკვლის კიბოს საწინააღმდეგოა. აქვს MDM2 ინჰიბირების უნარი[18].



პიპერიდინონის ანალოგები. AM-6761 ბლოკავს სიმსივნის MDM2 გენს[19].



ორიდონინის წარმოებულები. ორიდონინი დიტერპენოიდა. აქვს ციტოტოქსიური აქტივობა. 2013 წელს სინთეზირებულ იქნა ორიდონინის წარმოებულებითიაზოლის რგოლით. CYD0618 ამჟღავნებს უფრო მეტ ეფექტურობას ძუძუს კიბოს წინააღმდეგ, ვიდრე ორიდონინი. CYD-6-17 ახდენს PDK1 ინჰიბირებას და გამოიყენება თირკმლის კარცინომის წინააღმდეგ[20].

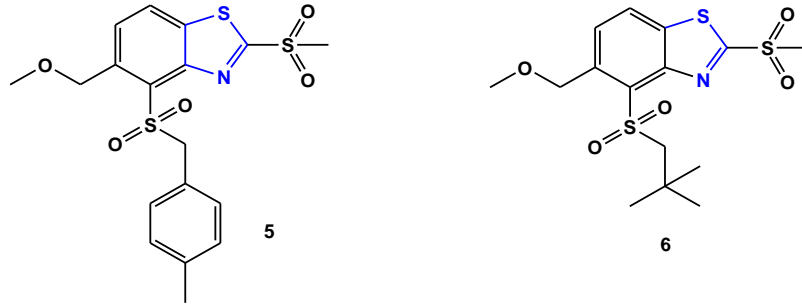


ბენზთიაზოლები

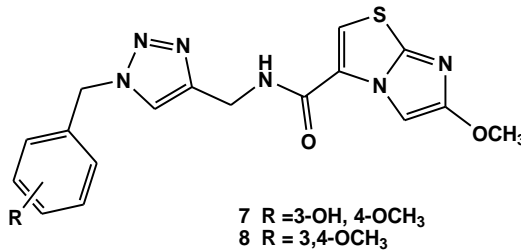
ბენზთიაზოლებს გააჩნია ანტიტუმერკულოზური, ანტიმიკრობული, ტკივილგამაყუჩებელი და სიმსივნის საწინააღმდეგო თვისებები. შეიძლება ფუნქციონალიზებული

იყოს რამდენიმე სტრუქტურული მოდიფიკაციით. მეთილსულფონილ ბენზოთიაზოლები გამოიყენეს საშვილოსნოს ყელის კიბოს წინააღმდეგ (სქემა 22, ნაერთები 5,6)[21]

სქემა 22



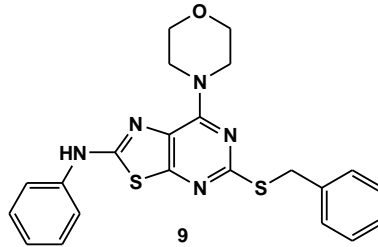
საინტერესო აღმოჩნდა თიაზოლისა და იმიდაზოლის ბირთვის შემცველი ნაერთებიც. თავის მხრივ, იმიდაზოლის ბირთვის შემცველი ნაერთები ამჟღავნებენსიმსივნის საწინააღმდეგო, ფუნგიციდურ, ანტიბაქტერიული და ანტიპარაზიტული მოქმედებას. იმიდაზოლ[2,1-b]თიაზოლის წარმოებულები გამოიყენეს სიმსივნის უჯრედების საწინააღმდეგოდ. ნაერთი 7 და 8 გამოავლინეს ციტოტოქსიური აქტიურობა ალვეოლების ადენოკარცინომას მიმართ. ეს წარმოებულები უჯრედს აკავებენ G2/M ფაზაში და ახდენენ აპოპტოზს[22].



იმიდაზოლ[2,1-b]თიაზოლი მოდიფიცირებული პირიდილის რგოლით იყო ყველაზე აქტიური მკერდი კიბოს, ალვეოლების ადენოკარცინომას, საშვილოსნოს ყელის კიბოს, პროსტატის კიბოს და მსხვილი ნაწლავის კიბოს წინააღმდეგ. იგი არღვევს მიკროტუბულ დინამიკას, კეტავს უჯრედს G2/M ფაზაში და იწვევს აპოპტოზს.

პირიმიდინები

ანტიკანცეროგენული მოქმედება აღმოაჩნდათ თიაზოლო[5,4-d]პირიმიდინის წარმოებულეს. ნაერთმა 9 გამოავლინა ანტიპლორიფერაციული აქტივობა. ახდენს უჯრედების ფორმირების და მიგრაციის ინჰიბირებას კუჭის კარცინომის წინააღმდეგ [23].



თიაზოლის ბირთვის შემცველი სხვა ბიოლოგიურად აქტიური ნაერთები

დიაზეპინები. 1,4-დიაზეპინები ავლენენ ანტიბაქტერიული, აივ-ინფექციის კრუნჩხვების, სიმსივნის საწინააღმდეგო მოქმედებას. თიაზოლზე დაფუძნებული ნაერთები პირიმიდინთან ასევე ახასიათებთ ბიოლოგიურ აქტიურობას[24].

ფურაზოლინი. თიაზოლის კომბინაცია ფურაზოლინის ბირთვთან წარმოქმნის ციტოტოქსიურ ნაერთს ფილტვის ადენოკარცინომის მიმართ[25].

კურკუმინის ანლოგებს თიაზოლის შემცველობით აქვთ ანტიოქსიდანტური და სიმსივნის საწინააღმდეგო თვისებები. მოქმედებენ, როგორც ცისპლატინი და ასკორბინის მჟავა.[26]

თიაზოლინები - დამატებით შეიცავს ჰიდრაზონს, გამოიყენება როგორც დნმ-ის ინჰიბიტორი C₆ (ტვინის სიმსივნის) უჯრედების წინააღმდეგ [27].

თიაზოლი და მეტალის კომპლექსები

სპილენძის კომპლექსები

სპილენძის კომპლექსებმა საინტერესოა არიან მათი ბიომედიცინული, სიმსივნის საწინააღმდეგო უნარით, ანგიოგენეზით, ფოტოფიზიკური თვისებებით. ყველაზე გავრცელებულია 1, 10- ფენანტროლინის ლიგანდები[28]. არსებობს რამდენიმე Cu (II) კომპლექსი 2,2,6',2'' - ტერპირიდინებთან. ამ კომპლექსებმა გამოავლინეს რეაქტიული ჟანგბადის წარმოქმნის ხელშეწყობის უნარი, რომლის მეშვეობითაც ხდება სიმსივნის უჯრედების გავრცელების ინჰიბირება (სქემა 23, ნახ.10). მოცემულ ნივთიერებას აქვს

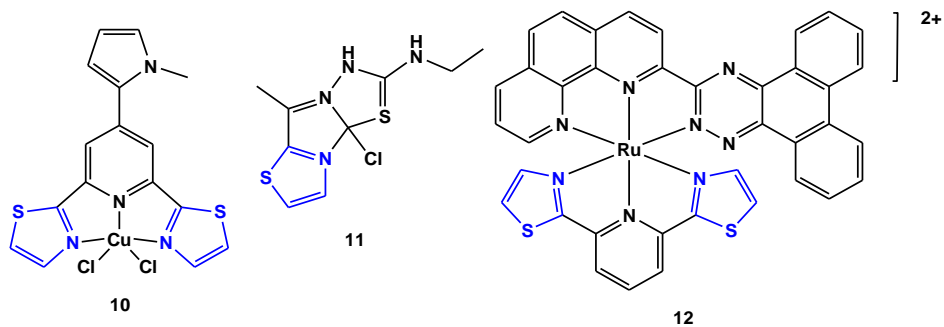
აგრეთვე ანტიპროლიფერაციული ეფექტი საკვერცხის კარცინომის უჯრედების წინააღმდეგ.

სპილენძის კომპლექსები შეიძლება გამოიყენონ ავთვისებიანი სიმსივნეების სამკურნალოდ. პიროლიდინის დითიოკარბამატს (Cu(PDTC)₂) გააჩნია პოტენციური აქტივობა ცისპლატინის რეზისტენტული ნეირობლასტომას მიმართ. ორსპილენძიან თიოსემიკარბაზოლის კომპლექსს აქვს მსგავსი ეფექტი ნეირობლასტომას და პროსტატის კიბოს მიმართ.

სპილენძ (II) კომპლექსები აინჰიბირებს ტოპოიზომერაზა II α -ს (სქემა 23, ნახ.11). აღნიშნული კომპლექსი ხასიათდება ანტიპროლიფერაციული თვისებებით მსხვილი ნაწლავის კიბოს და აგრესიული მკერდის კიბოს მიმართ.

რუთენიუმის კომპლექსები პლატინის პერსპექტიული ალტერნატივაა, როგორც კიბოს საწინააღმდეგო პრეპარატი. 2,6-დი(თიაზოლ-2-ილ) პირიდინი კომბინირებული ფენანტროლინებთან გამოავლინა დნმ-ის ინტერკალაციის უნარს, როგორც ტოპოიზომერაზა I და II α ინჰიბიტორი (სქემა 23, ნახ.12). ისეთმა ლიგანდებმა, როგორებიცაა 1,3-თიაზოლიდინ-2-თიონი, 1,4-ბის(დიფენილფოსფინო)ბუტანი ან 2,2'-ბიპირიდინი, გამოავლინე ძლიერი ტოქსიურობა მკერდის და პროსტატის კიბოს წინააღმდეგ.

სქემა 23



პლატინის და პალადიუმის კომპლექსები

პლატინას და პალადიუმს აქვთ მსგავსი ქიმიური თვისებები, მაგრამ პალადიუმის ნაერთები პლატინის წარმოებულებთან შედარებით უფრო ლაბილურია თერმოდინამიკური დაკინეტიკური თვალსაზრისით. სინთეზირებულია ორი ახალი ლიგანდი

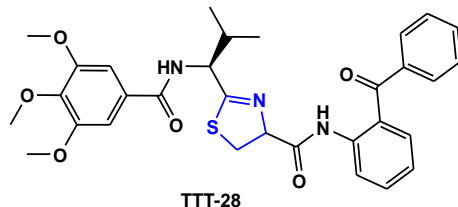
მონო Pt(II) და ბინუკლეარული ქლორ-ხიდანი Pd(II) კომპლექსი 2,2'-დითიობის-(ბენზთიაზოლითან). პლატინის წარმოებულს აქვს აპოპტოზის უნარი ღვიძლის კიბოს და მკერდის კიბოს უჯრედების წინააღმდეგ. მეორეს მხრივ, ჩართვა 2-(4-ჩანაცვლებული) ბენზთიაზოლის, როგორც ლიგანდის, მოქმედებდა ციტოტოქსიურ აგენტად ტუბულინის პოლიმერიზაციაზე ალვეოლების ადენოკარცინომისა და საშვილოსნოს ყელის კიბოს შემთხვევაში.[29]

კუმარინ-თიაზოლების ანალოგების კომპლექსები პლატინასთან და პალადიუმთან აჩვენებდნენ, რომ პლატინის კომპლექსებზე მეტად სიმსივნის საწინააღმდეგო უნარი პალადიუმის კომპლექსებს ჰქონდათ.

პეპტიდური თიაზოლები

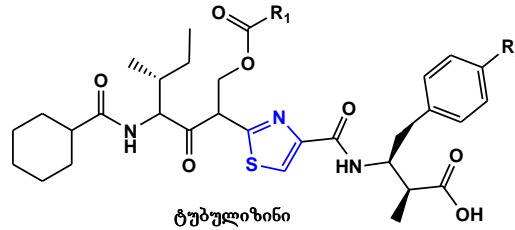
თიაზოლის და თიაზოლინის შემცველი პეპტიდები ხასიათდებიან ანტიბაქტერიული აქტივობით. ეს პეპტიდები სინთეზირებულია არარიბოსომული პეპტიდური სინთეზით, ან რიბოსომული წარმოებით და პოსტ-ტრანსლაციური მოდიფიკაციით. ორივე პროცესის დროს ხდება ცისტეინის ცკლოდეჰიდრატაცია, მიიღება თიაზოლინი, ამ უკანასკნელის შემდგომი დეჰიდროჰალოგენირებით მიიღება თიაზოლი. ბევრ თიაზოლშემცველ პეპტიდს აქვს კიბოს საწინააღმდეგო თვისებები.[30]

ხაზოვანი პეპტიდები. ციანობაქტერიისაგან მიღებულმა ბისბრომამიდმა ამჟღავნებს დაბალი აქტიურობას საშვილოსნოს ყელის კიბოს და თირკმლის კარცინომის შემთხვევაში. ამ უკანასკნელის მოდიფიცირებით თიაზოლის ბირთვით მიღებულია მაღალი ციტოტოქსიური თვისებების მქონე ანალოგები. ოთხმანალოგმაგამომჟღავნა ციტოტოქსიური მოქმედება მსხვილი ნაწლავის კიბოს მიმართ. კვლევამ აღმოაჩინა, რომ TTT-28 ინჰიბიტორია P-gp ტრანსპორტირების მიმართ. [31]



თიაზოლი ასევე შედის მოკლე პეპტიდების შემადგენლობაში, რომლებიც ახდენენ ტუბულინის პოლიმერიზაციის ინჰიბირებას. დოლასტატინ 10 პირველად გამოყვეს Dollabela auricularia-დან. ის შედგება ხუთი ამინომჟავისგან თიაზოლის რგოლით C-ტერმინალში. აღმოაჩნდა უჯრედების პლორიფერაციის მაღალი უნარი, მაგრამ ტოქსიკურობისგამო საჭირო გახდა შემცირება. მოახდინეს დოლასტატინ 1-ის მოდიფიცირება თიაზოლის ბირთვში სპირტული, ამინო და თიოლური ჯგუფების ჩანაცვლებით.

ტუბულიზინები არიან თიაზოლის შემცველი პეპტიდები, რომლებიც ახდენენ ტუბულინის პოლიმერიზაციას. პირველად გამოყვეს მეთოქსიბაქტერიიდან. ტუბულიზინზე მომუშავე მკვლევართა მიზანს წარმოადგენს კიბოს თერაპია, როგორც „ანტისხეული-წამლის“ კონიუგაცია ან მცირე მოლეკულის წამლების კონიუგაცია.[32]



ტუბულიზინის ახალ წარმოებულებს აქვთ ბიომოლეკულების და რეცეპტორების შეუღლების უნარი.

ამრიგად, თიაზოლის ბირთვის შეტანამ სხვადასხვა მოლეკულებში აჩვენა, რომ შესაძლებელია უფრო ძლიერი და უსაფრთხო სიმსივნის საწინააღმდეგო წამლების შექმნა. თიაზოლის ბირთვი შეიძლება ჩართული იყოს იყოს როგორც მონო-, აგრეთვე გაერთიანებულ ციკლებში, მეტალკომპლექსებში, პეპტიდებში. თიაზოლის ბირთვის ამოღებით ეს ნაერთები ხშირ შემთხვევაში კარგავენ კიბოს საწინააღმდეგო ბიოაქტიურობას. აღნიშნული ნაერთების კლასი შესანიშნავი ამოსავალი წერტილია კიბოს სამკურნალო პრეპარატების შესაქმნელად.

3.5 ანიონური გადამტანები

ცნობილია, რომ თითოეულ რეცეპტორს მხოლოდ თავისი შესაბამისი ლიგანდი უკავშირდება. იონ-არხული რეცეპტორები იონების გამტარი არხებია, ისინი ლიგანდ-

თან დაკავშირების საპასუხოდ იხსნება ან იხურება. არხის მეშვეობით იონები ისე გაივლიან უჯრედის მემბრანას, რომ არ ეხებიან მის ჰიდროფობურ, ორმაგ ფოსფოლიპიდურ შრეს. ლიგანდის უჯრედგარე დომენთან დაკავშირებისას ცილის სტრუქტურა იცვლება და მასში მხოლოდ განსაზღვრულ იონებს შეუძლიათ გავლა.

იმისათვის, რომ უჯრედმა მიიღოს ინფორმაცია, აუცილებელია უჯრედს გააჩნდეს სპეციალური მიმღები სისტემა, რომლითაც ხდება ინფორმაციის მიღება ანუ რეცეპცია და შემდგომი გარდაქმნა-ტრანსდუქცია. აღნიშნულ მიზანს ემსახურება უჯრედის პლაზმურ მემბრანაზე არსებული ბიოლოგიური დამჭერი და გადამამუშავებელი სპეციალური სისტემები. ამ სისტემებს მიეკუთვნება რეცეპტორები, გადამტანები (ტრანსპორტერები), საქაჩავები (ტუმბოები) და არხები.

ანიონები თამაშობენ მნიშვნელოვან როლს ბევრ ბიოლოგიურ სისტემაში. სუპრამოლეკულურ ქიმიაში მნიშვნელოვანი ადგილი უჭირავს ისეთი რეცეპტორების სინთეზს, რომლებიც სელექტიურად მოახერხებენ ანიონების ამოცნობას. ამიდეები, შარდოვანები, თიოშარდოვანები, პიროლები, ინდოლები არიან მოსახერხებელი ანიონ-მაკავშირებლები თავიანთი დონორული ჯგუფებით. ხელოვნური ტრანსმემბრანული ანიონური გადამტანების (ანიონოფორების) სინთეზი აქტუალური ფარმაკოლოგიასა და მედიცინაში. ამ ტიპის ნაერთები განსაკუთრებით საინტერესონი არიან უჯრედში ანიონების დეფიციტით გამოწვეული სხვადასხვა გენეტიკური დაავადებების (მაგ. კისტოზური ფიბროზის) სამკურნალოდ, ასევე სიმსივნის საწინააღმდეგოდ გამოყენებისთვის. არსებობს იმედი, რომ ანიონოფორები გამოყენებულ იქნას "არხის ჩანაცვლებითი თერაპიაში". [33]

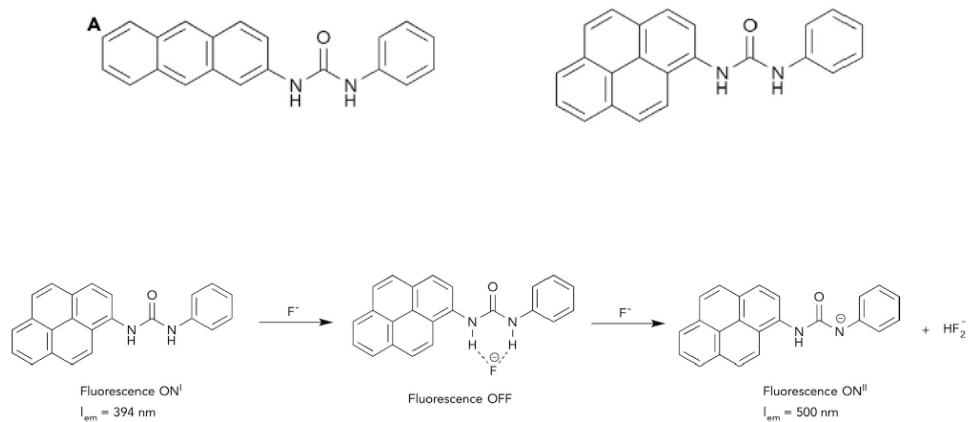
გოგირდის ელექტრონ-აქცეპტორული ბუნება თიოშარდოვანაში ზრდის NH-ის მჟავიანობას წყალბადმაკავშირებელი ურთიერთქმედებისას ანიონურ „სტუმარზე“.

ანიონურ რეცეპტორებთან ამგრებენ ქრომოფორულ ჯგუფებს, რაც ახდენს ფერის ცვლილებას და რეაქციას ეხმარება სამიზნე ანალიზის ჩატარებისას. თავდაპირველად ნაჩვენები იყო დიპოდალურ თიოშარდოვანაზე დაფუძნებული რეცეპტორი, რომელიც შეიცავდა 4 ნიტროფენილ ჯგუფს, როგორც ქრომოფორებს, იცვლიდა ფერს ფტორიდისა და დიჰიდროგენფოსფატის დამატებისას DMSO-ში. შემდგომში მიიღეს თიოშარდოვანაზე დაფუძნებული ტრიპოდალური რეცეპტორი L (3-ნიტროფენილ ტრიპოდალური ტრის-თიოშარდოვანა), რომელიც შეიცავდა სამ ნიტროფენილის

ჯგუფს და აჩვენებდა ძლიერ სელექტიურობას სულფატთან. მკვეთრი ფერის ცვლილება ხდებოდა მეტად შესამჩნევი L-ის კომპლექსზე ფტორიდთან სულფატის დამატებით. კოლორიმეტრული კვლევა გამოიყენება რეცეპტორებზე დაკვირვებისთვის, ტარდება DMSO-ს თანხლებით. L-ს ემატება ერთი ეკვივალენტი სხვადასხვა ანიონი, როგორებიცაა ClO_4^- , NO_3^- , H_2PO_4^- , SO_4^{2-} , I^- , Br^- , Cl^- . ფერის ცვლილება მოხდა ღია ყვითლიდან ნარინჯისფრამდე მხოლოდ ფტორის იონის დამატების შემდეგ. ლიგანდისა და ფტორიდის კომპლექსს DMSO-ში დაემატა სხვადასხვა ანიონების ერთი ეკვივალენტი. $[\text{LF}]^-$ -ის ფერი მკვეთრად შეიცვალა ნარინჯისფერიდან ღია ყვითელ ფერად SO_4^{2-} -ის დამატებისას, ეს აჩვენებს, რომ მან დაიკავა ფტორიდ იონის ადგილი კომპლექსში.

შარდოვანები და თიოშარდოვანები ფლობენ ორ NH- დონორულ ჯგუფს და გამოიყენებიან ანიონების კოორდინაციაში. ბის(ანილინეთინილ)პირიდინის წარმოებულები, რომლებიც შეიცავენ შარდოვანას ჯგუფს, აჩვენებენ, რომ აქვთ on-off და off-on ფლუორესცენციის უნარი ანიონების დაკავშირების საპასუხოდ. შემდეგმა კვლევებმა აჩვენა, რომ ნაერთების პროტონიზაციისას ქლოროფორმში მოხდა ფლუორესცენცია, ამავდროულად შეიცვალა ფერი და უფერულიდან გახდა ყვითელი.

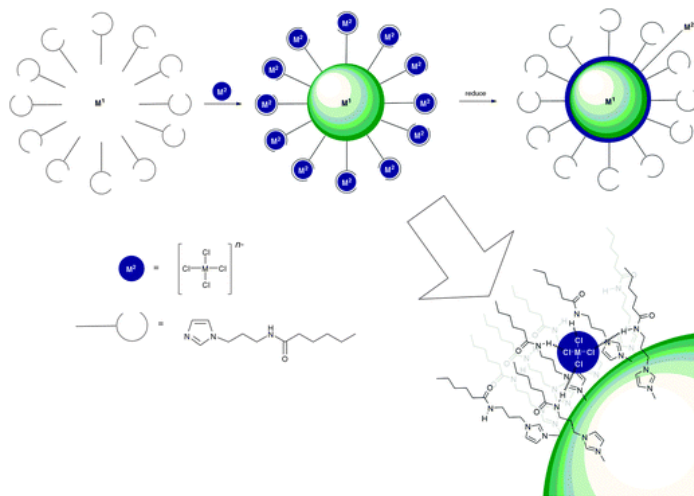
სქემატური ილლუსტრაცია:



კვლევებმა აჩვენა რომ პარა-ნიტრო-ფენილთიოშარდოვანას ჯგუფი პოლიმერული გელის ქსელში შერჩევითადფერს იცვლის და ჯირჯვდება გარკვეული ანიონების თანდასწრებით. ჯვარედინად დაკავშირებული პოლი ოქტადეცილ აკრილატით, რომელიც შეიცავს მცირე რაოდენობით შარდოვანას ჯგუფებს, მომზადდა გელი ბენზოლში. გელი გადატანილი იქნა ტეტრაბუთილამონიუმის მარილების ხსნარში THF-თან, იგი შეიცავდა რიგ ანიონებს, დააყოვნეს 48 სთ. მკვლევარებმა აღმოაჩინეს, რომ ღია ყვითელი ფერი გადავიდა წითელში (F⁻) ანიონის არსებობის დროს, ხოლო ყვითელი გადავიდა მწვანეში (AcO⁻)-ს დროს. ეს იონები იწვევდნენ გელის მნიშვნელოვან გაჯირჯვებას, სხვა იონები არ იწვევდნენ ფერის ცვლილებას. ნაკლები სიძლიერის კოორდინაციის იონები გაცილებით მცირე გაჯირჯვებას იწვევენ.

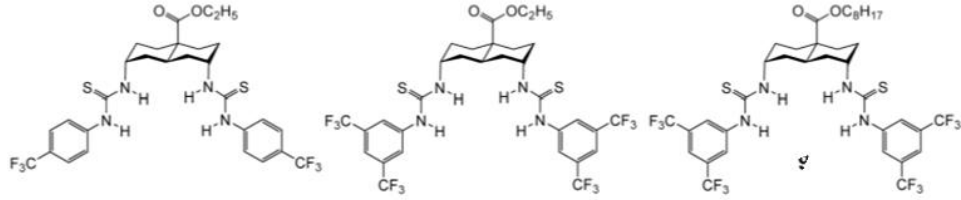
Au -Pd, Pd - Au, Pt -Pd და Pd-Pt ბიმეტალური შედგენილობის ბირთვი-გარსი სტრუქტურის მქონე ნანონაწილაკები ჩამოყალიბდა ალკილამიდით ფუნქციონალიზებული იმიდაზოლის დახმარებით, რომელიც შეიცავს წყალბადმაკაშირებელ დონორულ ჯგუფს.

ნახატზე მოცემულია ტრანსმემბრანული ანიონური გადამტანის მოქმედების მექანიზმი. ტრანსმემბრანული ანიონური გადამტანი წარმოადგენს ლიგანდს, რომელიც წყალბადური ბმების ხარჯზე ანიონთან წარმოქმნის კომპლექსს. ეს კომპლექსი დაუკავშირდება რა მემბრანულ რეცეპტორს, არხი იხსნება, რის შედეგადაც ხდება ანიონების ტრანსპორტირება უჯრედის შიგნით.

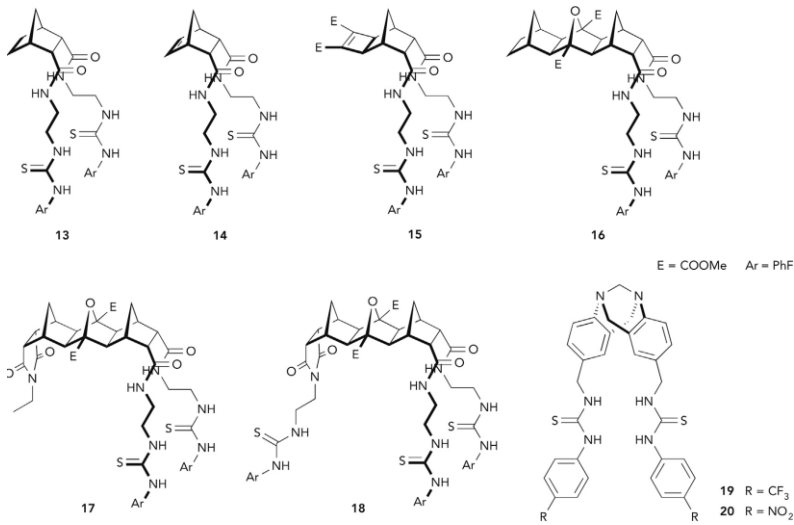


ანიონოფორების საშუალებით შესაძლებელია უჯრედში სხვადასხვა ნანონაწილაკების შეტანაც.

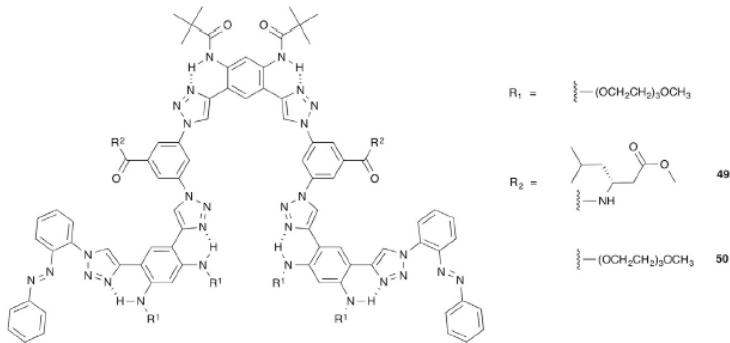
თიოზარდოვანას ფრაგმენტის შემცველი ზოგიერთი ანიონური გადამტანის (ანიონო-ფორის) დიზაინი: [34]



ტროგერის ფუძეები, როგორც ანიონოფორები: [35]



არილ-ტრიაზოლები:



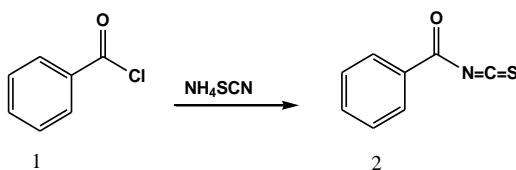
4. ექსპერიმენტული მონაცემების განსჯა

ჩვენს მიერ განხორციელებულია ნაფთალინის ბირთვის შემცველი ახალი ნაერთების სინთეზი, რომლებიც სხვადასხვა ჰეტეროციკლებს მოიცავენ. კერძოდ, ამინოფენილნაფტალინების საფეხურებრივი გარდაქმნით სინთეზირებულია ახლი იმიდაზოლის ბირთვის შემცველი თიაზონაფთილამინი. შუალედური პროდუქტების სახით სინთეზირებული და დახასიათებულია თიაზო-ნაფთილამინის ოქსო- და ჰალოგენის შემცველი სისტემები, რომლებიც თავის მხრივ საინტერესოა ცნობილ ბიოლოგიურად აქტიურ ნაერთებთან სტრუქტურული მსგავსებით [26].

მიზნობრივი თიაზოლის ბირთვის შემცველი დიჰეტეროციკლური სისტემის სინთეზი მოიცავს ოთხ საფეხურს. საწყის ნივთიერებებად შეირჩა 1,3-დიამინონაფთალინი და 1,5-დიამინონაფთალინი. სამუშაოს პირველ ეტაპზე ჩვენს მიზანს წარმოადგენდა ნაფთილენდითიოშარდოვანას მიღება. ლიტერატურიდან ცნობილია არომატული ამინებიდან თიოშარდოვანას მიღების როგორც ერთ საფეხურიანი, ასევე მრავალ საფეხურიანი სინთეზის მეთოდი [27,28]. ჩვენ განვახორციელეთ დითიოშარდოვანების მიღება მრავალსაფეხურიანი სინთეზის მეთოდით.

ბენზოილქლორიდისა (1) და ამონიუმის როდანიდის ურთიერთქმედებით აცეტონის არეში თავდაპირველად სინთეზირებულ იქნა ინტერმედიატი - ბენზოილიზოთიოციანატი (2) (სქემა 1).

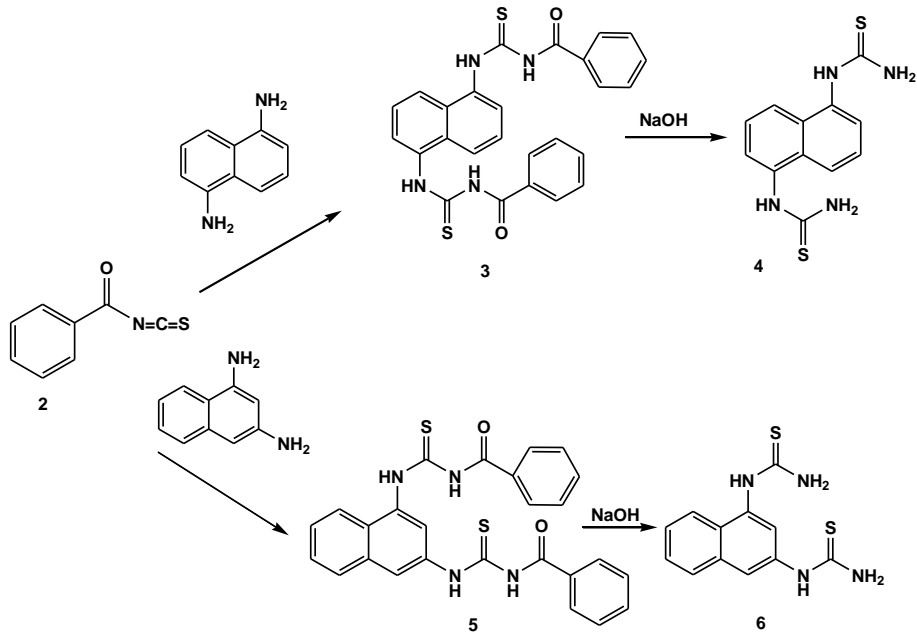
სქემა 1



ამ უკანასკნელის ურთიერთქმედებით დიამინონაფთალინებთან (მოლური თანაფარდობით 1:1) და ერთ შემთხვევაში მიღებული პროდუქტის 1,1'-(ნაფთილენ-1,5-დიილ)-3,3'-დი-ბენზილ-ბისთიოშარდოვანას (3) და მეორე შემთხვევაში 1,1'-(ნაფთილენ-1,3-დიილ)-3,3'-დი-ბენზილ-ბისთიოშარდოვანას (5), ტუტე ჰიდროლიზის შედეგად გამოყოფილ იქნა შესაბამისი ნაფთილდითიოშარდოვანები (4, 6) და შესაბამისად, 60% და 30%-იანი გამოსავლიანობით. 1,5-დიამინონაფთალინში შეუღ-

ლების გამო შემცირებულია ამინოჯგუფების ფუძე თვისება 1,3-დიამინო-ნაფთალინთან შედარებით რაც აისახება შესაბამისად რეაქციის გამოსავლიანობაზე.

სქემა 2

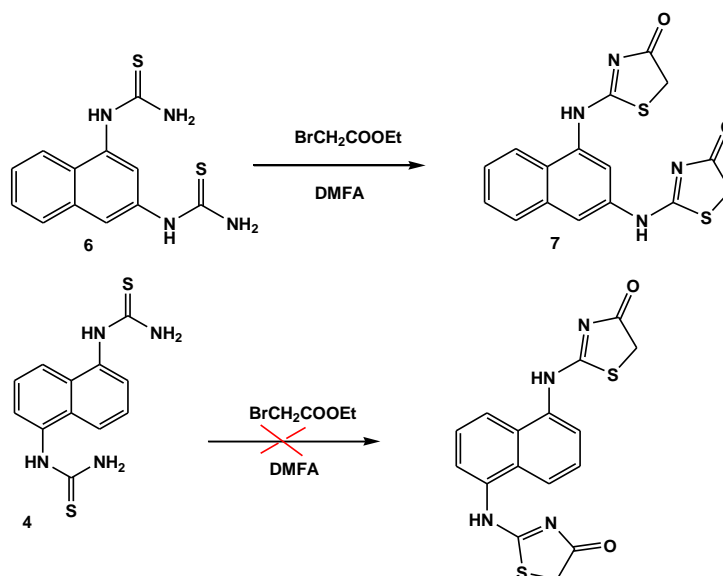


სინთეზის შემდეგ ეტაპზე განვახორციელებთ ნაფთალინდიტიოშარდოვანას (4,6) ციკლიზაციას(სქემა 3). მაციკლიზირებელ აგენტად გამოყენებულ იქნა ეთილ-ბრომაცეტატი.

ლიტერატურაში აღწერილ მეთოდებში მსგავს რეაქციებს ძირითადად ეთანოლში ატარებენ. რადგან პროტონული გამხსნელი ხელს უწყობს რეაქციის უკეთ წარმართვას. თუმცა ჩვენს შემთხვევაში თიოშარდოვანას ცუდი ხსნადობის გამო ციკლიზაციის ჩატარება ეთილის სპირტში ვერ მოხერხდა, სასურველ შედეგს ვერც სხვა სპირტების (იზოპროპანოლი, ბუტანოლი) და ასევე ტემპარატურის გაზრდის შემთხვევაში ვერ მივაღწიეთ.

1,3-ნაფთალინდიტიოშარდოვანას შემთხვევაში საუკეთესო შედეგი მოგვცა რეაქციის ჩატარებამ დიმეთილფორმამიდში. ძმარმჟავა გამოვიყენეთ როგორც კატალიზატორი. პროდუქტი გამოვყავით 55%-იანი გამოსავლიანობით.

რაც შეეხება 4 ნაერთის ციკლიზაციას პროდუქტის გამოყოფა ვერ მოვახერხეთ, სავარაუდოდ გოგირდის ატომზე შემცირებული ნუკლეოფილურობის გამო.



მიღებული პროდუქტის აღნაგობა დადგენილია იწ სპექტროსკოპული მონაცემების საფუძველზე (დანართი 1); მიღებული პროდუქტის აღნაგობა დადგენილია იწ სპექტროსკოპული მონაცემების საფუძველზე (დანართი 1); 1450-1600სმ⁻¹ უბანში არსებული შთანთქმის ორი ზოლი მივაკუთვნეთ C=C არომატულს, ხოლო 3008-3124სმ⁻¹ უბანში არსებული შთანთქმის ზოლი - C-H არომატულს.

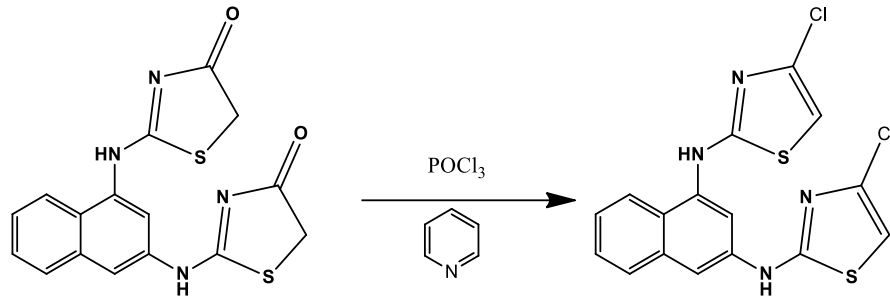
დაფიქსირდა -CH₂-S- შთანთქმის ზოლი - 1417სმ⁻¹ უბანში, ხოლო C=O კეტონური - 1685-1726სმ⁻¹ უბანში. ასევე 1639სმ⁻¹ უბანში დაფიქსირდა შთანთქმის ზოლი შესაბამისად, მივაკუთვნეთ C=N.

სამუშაოს შემდეგ ეტაპზე განვახორციელეთ ნაერთის (7) დეზოქსიქლორირება. ლიტერატურაში მსგავსი რეაქციები მრავლადაა აღწერილი, სამწუხაროდ, მათი უმრავლესობა დაბალი გამოსავლიანობით ხასიათდება. ჩვენს მიზანს წარმოადგენდა დეზოქსიქლორირების რეაქციის ოპტიმალური პირობების დადგენა.

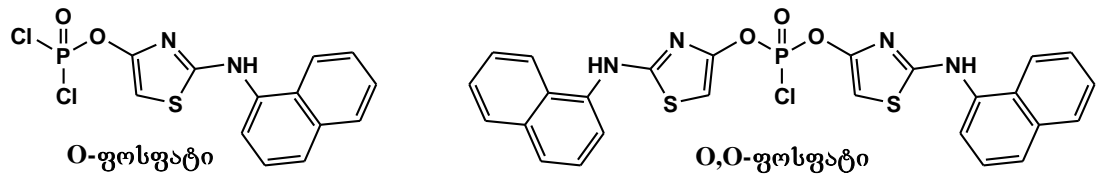
თავდაპირველად დეზოქსიქლორირება განვახორციელეთ ლიტერატურაში აღწერილი კლასიკური მეთოდით, ფოსფორის ოქსიქლორიდით, ფუძის თანაობისას. კერძოდ, (7) ნაერთისა და POCl₃-ის ნარევის ვაცხელებდით 60° ტემპერატურაზე, პირიდინის თანაობისას, თანაფარდობით 1:1:1. რეაქციის კონტროლს ვახორციელებდით

თხელფენოვანი ქრომატოგრაფიის საშუალებით; 1 საათის შემდეგ სარეაქციო არეში წარმოიქმნა ახალი პროდუქტი, მაგრამ საწყისი ნაერთი (7) კვლავ შეინიშნებოდა კვალის სახით. სარეაქციო ნარევის გაცხელებით კიდევ 2 საათის განმავლობაში, სურათი არ შეცვლილა. რეაქციის შედეგად მივიღეთ შეფისული მასა. მისი შემდგომი დამუშავებით და ქრომატოგრაფიულ სვეტზე გასუფთავებით, გამოვყავით მიზნობრივი პროდუქტი 23%-იანი გამოსავლით.

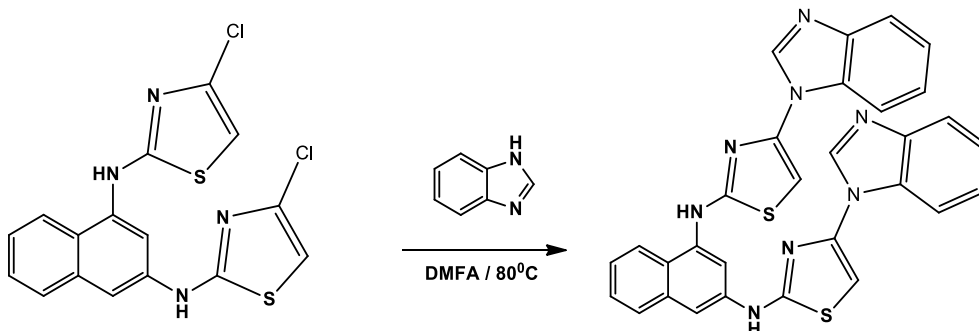
სქემა 4



ზოგიერთი ლიტერატურული წყაროს მიხედვით [29], დეზოქსიქლორირების რეაქციებს ატარებენ ფოსფორის ოქსიქლორიდში, ფუძის გარეშე. ჩვენს შემთხვევაში ამ პირობებშიც რეაქციის შედეგად მივიღეთ შეფისული მასა. პროდუქტი წარმოიქმნა მხოლოდ კვალის სახით, ჩვენი აზრით, ასეთი შედეგი აიხსნება იმით, რომ ფოსფორის ოქსიქლორიდის სიჭარბის შემთხვევაში შესაძლებელია შუალედური როგორც - (O)-ფოსფატის, ასევე დიმერის (O,O)-ფოსფატის წარმოქმნა. სავარაუდოდ, შეფისული მასა სწორედ მათ ნარევს წარმოადგენს [30].



სინთეზის შემდგომ ეტაპზე განვახორციელეთ (8) ნაერთის კონდენსაცია ბენზიმინდაზოლთან სქემა 5 მიხედვით.



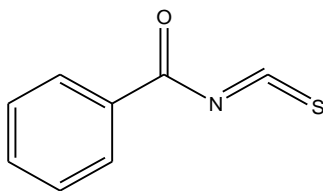
რეაქცია ჩატარეთ დიმეთილფორმამიდის არეში 80°C ტემპერატურაზე. 2 დღისგანმავლობაშიმუდმივი მორევის პირობებში.რეაქციას ვაკონტროლებდით თხელფენოვანი ქრომატოგრაფიის საშუალებით. გამოყოფილი იქნა მიზნობრივი პროდუქტი 35% -იანი გამოსავალით.

5. ექსპერიმენტული ნაწილი

ნივთიერებათა სისუფთავეს და რეაქციის მსვლელობას ვაკონტროლებდით: თხელ-ფენოვანი ქრომატოგრაფიით- DC-Fertiggolien ALUGRAM SIL G – Macherey-Nagel ფირფიტებზე.

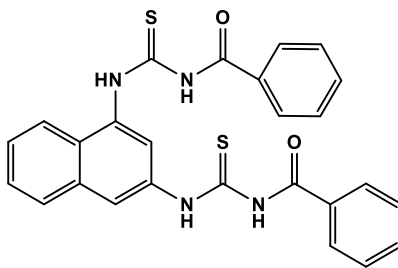
ი.წ. სპექტრები ჩაწერილია სპექტროფოტომეტრზე - Agilent Resolutions Pro.

ბენზოილიზოთიოციანატი



1.9 გ (25 მმოლი) ამონიუმის როდანიდს ხსნიან 50 მლ აბს. აცეტონში. საწვეთი ძაბრით ამატებენ 3.5 გ (25 მმოლი) ბენზოილქლორიდს. დამატებისას მალევე წარმოიქმნება სიმღვრივე. ბენზოილქლორიდის სრულად დამატების შემდეგ სარეაქციო ნარევეს ადუღებენ დაახლოებით 30 წთ. ფილტრავენ. მიიღება ღია ყვითელი ხსნარი.

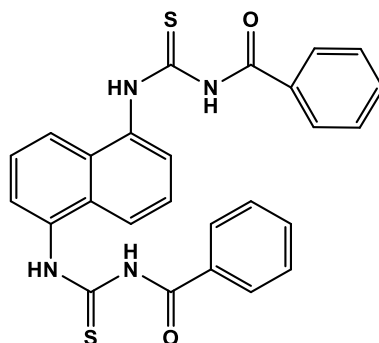
1,1'-(ნაფტილენ-1,3-დიილ)-3,3'-დიბენზილ-ბისთიოზარდოვანა



ბენზოილიზოთიოციანატის ხსნარს წვეთწვეთობით უმატებენ 1,58 გ (10 მმოლი) დიამინისა და 30 მლ აცეტონის ხსნარს. მაშინვე წარმოიქმნება ყვითელი ნალექი. ადუღებენ დაახლოებით ერთი საათი. ფილტრავენ. რეცხავენ აცეტონით.

გამოსავლიანობა 80%; ყვითელი ფერის კრისტალები; T_ლ: 222-224°C; IR (KBr; სმ⁻¹): 3394, 3186 (NH), 3120, 3045 (C_{არომ.} - H), 1685 (C=O), 1256 (N-C=S), 712 (C=O).

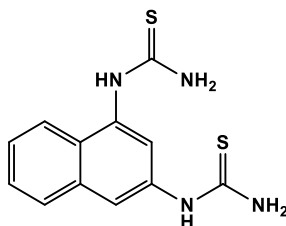
1,1'-(ნაფტილენ-1,5-დიილ)-3,3'-დიბენზილ-ბისთიოზარდოვანა



ბენზილიზოთიოციანატის ხსნარს წვეთწვეთობით უმატებენ 1,58 გ (10 მმოლი) დიამინისა და 30 მლ აბს. აცეტონის ხსნარს. მაშინვე წარმოიქმნება ყვითელი ნალექი. ადუღებენ დაახლოებით ერთი საათი. ფილტრავენ. რეცხავენ აცეტონით.

გამოსავლიანობა 80%; ყვითელი ფერის კრისტალები; T_ლ: 230-235°C; IR (KBr; სმ⁻¹): 3385, 3189(NH), 3130, 3054 (C_{არომ.} - H), 1675 (C=O), 1260 (N-C=S), 708 (C=O).

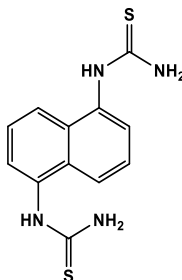
1,1'-(ნაფტილენ-1,3-დიილ)-ბისთიოზარდოვანა



8 მმოლი NaOH ხსნიან 100 მლ წყალში. უმატებენ 8 მმოლი ნაფტილენ დიბენზილ-ბისთიოზარდოვანას. თავდაპირველად ყვითელი სუსპენზიაა. ადუღების შემდეგ თანდათან ხდება მოთეთრო ფერის. აყოვნებენ მომდევნო დღემდე. რეცხავენ წყლით, ფილტრავენ, აშრობენ.

გამოსავლიანობა 60% ; თეთრი ფერის კრისტალები; Tლლ: 233°C; IR (KBr; სმ⁻¹): 3440, 1274 (N-H), 3127 (C-H), 1670, 1563, 1509, 1409 (C=N, არომატ. C=C).

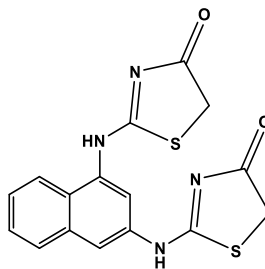
1,1'-(ნაფტილენ-1,5-დიილ)-ბისთიოზარდოვანა



8 მმოლი NaOH ხსნიან 100 მლ წყალში. უმატებენ 8 მმოლი ნაფტილენ დიბენზილ-ბისთიოზარდოვანას. თავდაპირველად ყვითელი სუსპენზიაა. ადუღების შემდეგ თანდათან ხდება მოთეთრო ფერის. აყოვნებენ მომდევნო დღემდე. რეცხავენ წყლით, ფილტრავენ, აშრობენ.

გამოსავლიანობა 30% ; თეთრი ფერის კრისტალები; Tლლ: 250-252°C; IR (KBr; სმ⁻¹): 3443, 1270 (N-H), 3113(C-H), 1546, 1504, 1455, 1407 (C=N, არომატ. C=C).

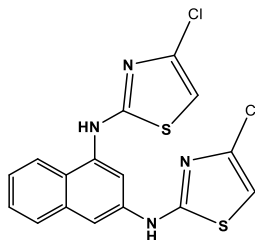
2,2'-(ნაფტილენ-1,3-დი-ილ-ბის(აზანედილ))ბის(თიაზოლ-4(5H)-ონი)



0.5 მმოლი თიოზარდოვანას უმატებენ 60 მლ DMFA-ს, აცხელებენ 80° C-ზე, წარმოქმნილ ემულსიას წვეთწვეთობით უმატებენეთილბრომაცეტატს. ემულსია იხსნება და ხდება გამჭვირვალე ყვითელი ფერის. აცხელებენ 6 სთ-ის განმავლობაში. სარეაქციო ნარევი აცივებენ ოთახის ტემპერატურაზე. ანეიტრალევენ ამონიუმის ტუტით pH 7-მდე. მუდმივი მორევის პირობებში წვეთწვეთობით უმატებენ წყალს. გამოყოფილ თეთრი ფერის ნალექს ფილტრავენ, აშრობენ.

გამოსავლიანობა 55% ; თეთრი ფერის კრისტალები; T_ლ: 255-257°C; IR (KBr; სმ⁻¹): 3383, 1299 (N-H), 3091 (C-H), 1689 (C=O), 1562, 1470 (C=N, არომატ. C=C).

1N,3N-ბის-(4-ქლორთიაზოლ-2-ილ)ნაფთალინ-1,3-დიამინი

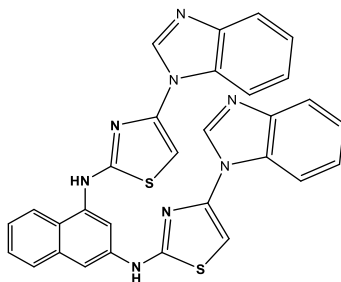


5მმოლი ოქსონაერთს უმატებენ 3,3 მლ POCl₃ და 0,44 მლ პირიდინის ნარევს. აცხელებენ 3 სთ განმავლობაში. სარეაქციო ნარევს აცივებენ ოთახის ტემპერატურამდე. ფოსფორის ოქსიქლორიდს აცილებენ ვაკუუმზე. დარჩენილ ნაშთს ხსნიან დიეთილის ეთერში, გამონაწვლილს რეცხავენ ორჯერ 5% NaOH-ით, NaCl წყალხსნარით და წყლით. ამრობენ Na₂SO₄-ზე. გამხსნელს ამორებენ. ასუფთავებენ ქრომატოგრაფიულ სვეტზე. ელუენტი ჰექსანი:დიეთილის ეთერი 5:1.

გამოსავლიანობა- 23% ლღობის ტემპერატურა-185°C, R_f=0.35(ჰექსანი:ეთერი 3:1).

IR (KBr; სმ⁻¹): 3411, 3326, 3030, 2968, 1599, 1508, 1353, 1299, 768, 716;

1N,3N-ბის(4-(1H-ბენზო[d]იმიდაზოლ-1-ილ)თიაზოლ-2-ილ)ნაფტალინ-1,3-დიამინი



1 მმოლი ქლორნაწარმს უმატებენ ხსნიან 7.5 მლ დიმეთილფორმამილში და უმატებენ 10 მმოლი ბენზიმიდაზოლს. აცხელებენ 80° C-ზე 2 დღის განმავლობაში. სარეაქციო ნარევს აცივებენ ოთახის ტემპერატურამდე და ასხავენ 5% ნატრიუმის კარბონატის

წყალხსნარში. გამოყოფილ ნალექს ფილტრავენ, აშრობენ და ასუფთავებენ ქრომატო-
გრაფიულ სვეტზე, ელუენტი ჰექსანი:ეთერი, 3:2.

გამოსავლიანობა- 35% ლღობის ტემპერატურა- 272⁰ C , R_f=0.40 (ჰექსანი:ეთერი 3:1).

IR (KBr; სმ⁻¹):1585, 1630, 1700, 3225;

6. დასკვნა

1. დამუშავებულია 1,3-ნაფთილენდითიოშარდოვანას და 1,5-ნაფთილენდითიოშარდოვანას მიღების პრეპარატიული მეთოდი. დადგენილია რეაქციის ოპტიმალური პირობები;
2. ჩატარებულია 1,5ნაფთილენდითიოშარდოვანას კონდენსაცია ეთილბრომაცეტატთანშესაბამისი 2,2'-(ნაფტილენ-1,3-დი-ილ-ბის(აზანედილ))ბის(თიაზოლ-4(5H)-ონი)-ს წარმოქმნით. დადგენილია ციკლიზაციის რეაქციის ოპტიმალური პირობები;
3. ჩატარებულია ქლორირების რეაქციები ფოსფორის ოქსიქლორიდით. გამოსავლიანობის გაზრდის მიზნით, შეირჩა რეაქციის ოპტიმალური პირობები: საუკეთესო გამოსავლიანობა მიიღწევა, საწყისი ოქსონაერთების, ფოსფორის ოქსიქლორიდისა და პირიდინის ექვიმოლური თანაფარდობით ადების შემთხვევაში.
4. ჩატარებულია 1N,3N-ბის-(4-ქლორთიაზოლ-2-ილ)ნაფთალინ-1,3-დიამინის კონდენსაცია ბენზიმिდაზოლთან. დადგენილია რეაქციის ოპტიმალური პირობები.

7. ლიტერატურა

1. T.Takaya and H.Takasugi, Eur. Pat. 117,082 (1984); Chem.Abstr.,102 V (1985) 45931.
2. F.Bogina, F.Guerrera, F.Pappalardo, M.A.Siracusa, A.Caruso, S. 7 Trombadore and R.M. Amico, Farmico Ed. Sci., 40(11) (1985) 875; Chem. Abstr., 104 (1986) 28388x.
3. V-A.Mamedov and I.A.Nuretdinov, Izu.AkadNaukSSSR Ser Khim.,12) (1987) 2856; ChemAbstr., 109 (1988) 37767a.
4. M.Suzuki, T.Moriya, K.Matsumoto and M.Miyoshi, Synthesis, (1982) 874.
5. Li. J (2013). Heterocyclic Chemistry in Drug Discovery. Hoboken, N.J.: Wiley
6. Cook, A. H; Heilbron, Ian (1947). "Studies in the azole series. Part I. A novel route to 5-aminothiazoles". J. Chem. Soc. 0: 1594–1598 – via Royal Society of Chemistry.
7. Scott, David A.; Aquila, Brian M.; Bebernitz, Geraldine A.; Cook, Donald J.; Dakin, Les A.; Deegan, Tracy L.; Hattersley, Maureen M.; Ioannidis, Stephanos; Lyne, Paul D. (2008). "Pyridyl and thiazolyl bisamide CSF-1R inhibitors for the treatment of cancer". Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters. 18 (17): 4794–4797.
8. Turchi, I. (Sep 15, 2009). The Chemistry of Heterocyclic Compounds, Oxazoles. John Wiley & Sons. p. 3..
9. Pulici, M.; Quartieri, F; Felder, E.R. (April 13, 2005). "Trifluoroacetic Anhydride-Mediated Solid-Phase Version of the Robinson-Gabriel Synthesis of Oxazoles". J. Comb. Chem. 7 (3): 463–473
10. B. Golankiewicz, P. Januszczuk, M. Gdaniec and Z. Kosturkiewicz, A Tetrahedron, 41(24) (1985) 5989
11. C.A. Ibarra, M. Gill, P. Ortiz and M.L. Quiroga, Heterocycles, 27(9) (1988) d. 2177
12. K. Patra, D. Wolfgang and A. Manfred, Monatschfte Chem., 120 (1988) 871; j Chem. Abstr., 112 (1990) 23521 lr
13. A. Takeda, S. Wada, M. Fujii and H. Tanaka, Bull. Chem. Soc. Jap., 43 (1970) 2997; Chem. Abstr., 73 (1970) 120429a

14. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 2018;68:394-424. DOI: 10.3322/caac.21492
15. Das D, Sikdar P, Bairagi M. Recent developments of 2-aminothiazoles in medicinal chemistry. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2016;109:89-98. DOI: 10.1016/j.ejmech.2015.12.022
16. Ayati A, Esmaili R, Moghimi S, Oghabi Bakhshaiesh T, Eslami SZ, Majidzadeh AK, et al. Synthesis and biological evaluation of 4-amino-5-cinnamoylthiazoles as chalcone-like anticancer agents. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2018;145:404-412. DOI: 10.1016/j.ejmech.2018.01.015
17. Jashari A, Imeri F, Ballazhi L, Shabani A, Mikhova B, Drager G, et al. Synthesis and cellular characterization of novel isoxazolo- and thiazolohydrazinylidene-chroman-2, 4-diones on cancer and non-cancer cell growth and death. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. 2014;22: 2655-2661. DOI: 10.1016/j. bmc.2014.03.026
18. Sorriente D, Del Giudice C, Bertamino A, Ciccarelli M, GomezMonterrey I, Campiglia P, et al. New small molecules, ISA27 and SM13, inhibit tumour growth inducing mitochondrial effects of p53. *British Journal of Cancer*. 2015;112:77-85. DOI: 10.1038/bjc.2014.577
19. Gonzalez AZ, Li Z, Beck HP, Canon J, Chen A, Chow D, et al. Novel inhibitors of the MDM2-p53 interaction featuring hydrogen bond acceptors as carboxylic acid isosteres. *Journal of Medicinal Chemistry*. 2014;57: 2963-2988. DOI: 10.1021/jm401911v
20. Ding C, Zhang Y, Chen H, Yang Z, Wild C, Chu L, et al. Novel nitrogenenriched oridonin analogues with thiazole-fused A-ring: Protecting group-free synthesis,

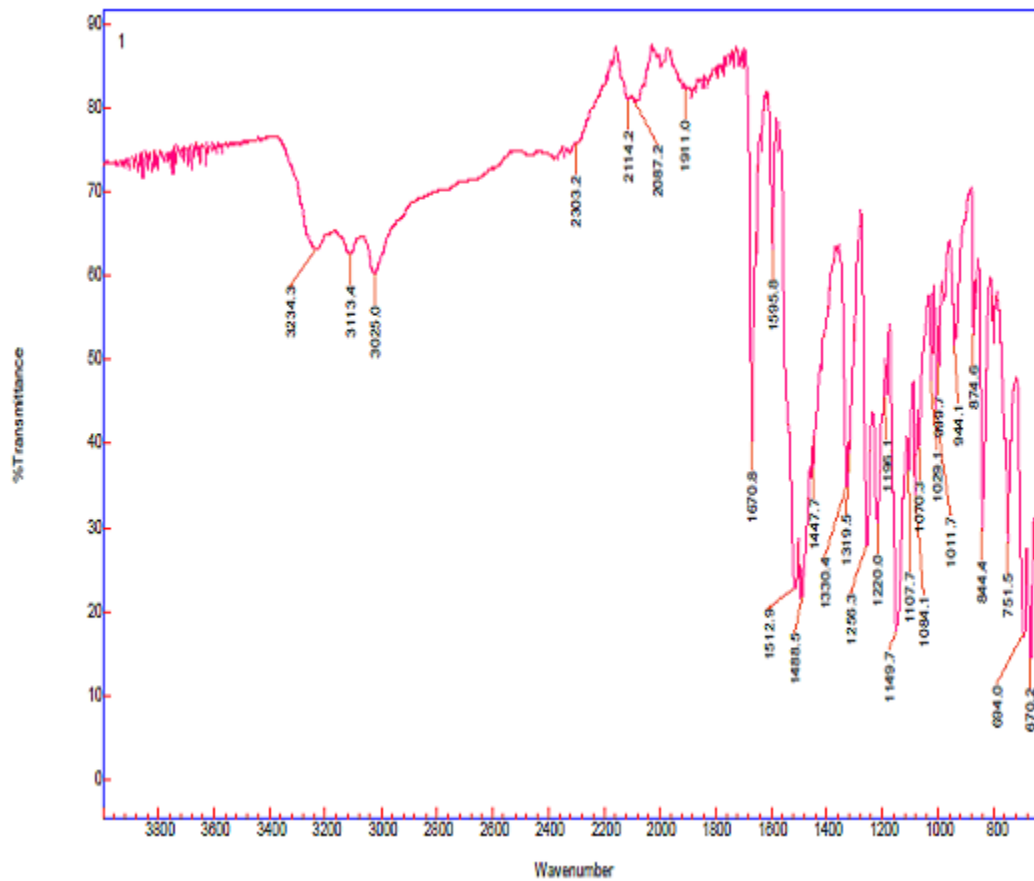
- enhanced anticancer profile, and improved aqueous solubility. *Journal of Medicinal Chemistry*. 2013;56:5048-5058. DOI: 10.1021/jm400367n
21. Kumbhare RM, Dadmal TL, Ramaiah MJ, Kishore KS, Pushpa ValliSN, Tiwari SK, et al. Synthesis and anticancer evaluation of novel triazole linked N-(pyrimidin-2-yl)benzo[d]thiazol-2-amine derivatives as inhibitors of cell survival proteins and inducers of apoptosis in MCF-7 breast cancer cells. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. 2015;25:654-658. DOI: 10.1016/j.bmcl.2014.11.083
 22. Zhang L, Peng XM, Damu GL, Geng RX, Zhou CH. Comprehensive review in current developments of imidazolebased medicinal chemistry. *Medicinal Research Reviews*. 2014;34:340-437. DOI: 10.1002/med.21290
 23. Li ZH, Zhang J, Liu XQ, Geng PF, Ma JL, Wang B, et al. Identification of thiazolo[5,4-d]pyrimidine derivatives as potent antiproliferative agents through the drug repurposing strategy. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2017;135:204-212. DOI: 10.1016/j.ejmech.2017.04.056
 24. Ramirez J, Svetaz L, Quiroga J, Abonia R, Raimondi M, Zacchino S, et al. Synthesis of novel thiazole-based 8,9-dihydro-7H-pyrimido[4,5-b][1,4] diazepines as potential antitumor and antifungal agents. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2015;92:866-875. DOI: 10.1016/j.ejmech.2015.01.053
 25. Altintop MD, Ozdemir A, TuranZitouni G, Ilgin S, Atli O, Demirel R, et al. A novel series of thiazolylpyrazoline derivatives: Synthesis and evaluation of antifungal activity, cytotoxicity and genotoxicity. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2015;92:342-352. DOI: 10.1016/j.ejmech.2014.12.055
 26. Bayomi SM, El-Kashef HA, El-Ashmawy MB, Nasr MN, El-Sherbeny MA, Abdel-Aziz NI, et al. Synthesis and biological evaluation of new curcumin analogues as antioxidant and antitumor agents: Molecular modeling study. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2015;101:584-594. DOI: 10.1016/j.ejmech.2015.07.014

27. [38] Altıntop MD, Kaplancikli ZA, Ciftci GA, Demirel R. Synthesis and biological evaluation of thiazoline derivatives as new antimicrobial and anticancer agents. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2014;74:264-277. DOI: 10.1016/j.ejmech.2013.12.060
28. Perontsis S, Hatzidimitriou AG, Begou OA, Papadopoulos AN, Psomas G. Characterization and biological properties of copper(II)-ketoprofen complexes. *Journal of Inorganic Biochemistry*. 2016;162:22-30. DOI: 10.1016/j.jinorgbio.2016.06.001
29. Lalinde E, Lara R, Lopez IP, Moreno MT, Alfaro-Arnedo E, Pichel JG, et al. Benzothiazole-based cycloplatinated chromophores: Synthetic, optical, and biological studies. *Chemistry*. 2018;24:2440-2456. DOI: 10.1002/chem.201705267
30. Pontoriero A, Mosconi N, Monti L, Bellu S, Williams PAM, Raimondi M, et al. Synthesis, characterization and biological studies of a cobalt(III) complex of sulfathiazole. *ChemicoBiological Interactions*. 2017;278: 152-161. DOI: 10.1016/j.cbi.2017.10.004
31. Walsh CT, Acker MG, Bowers AA. Thiazolyl peptide antibiotic biosynthesis: A cascade of posttranslational modifications on ribosomal nascent proteins. *The Journal of Biological Chemistry*. 2010;285:27525-27531. DOI: 10.1074/jbc.R110.135970
32. Singh S, Prasad NR, Kapoor K, Chufan EE, Patel BA, Ambudkar SV, et al. Design, synthesis, and biological evaluation of (S)-Valine Thiazole-derived cyclic and noncyclic peptidomimetic oligomers as modulators of human P-glycoprotein (ABCB1). *Chembiochem*. 2014;15:157-169. DOI: 10.1002/cbic.201300565
33. Maderna A, Doroski M, Subramanyam C, Porte A, Leverett CA, Vetelino BC, et al. Discovery of cytotoxic Dolastatin 10 analogues with N-terminal modifications. *Journal of Medicinal Chemistry*. 2014;57: 10527-10543. DOI: 10.1021/jm501649k

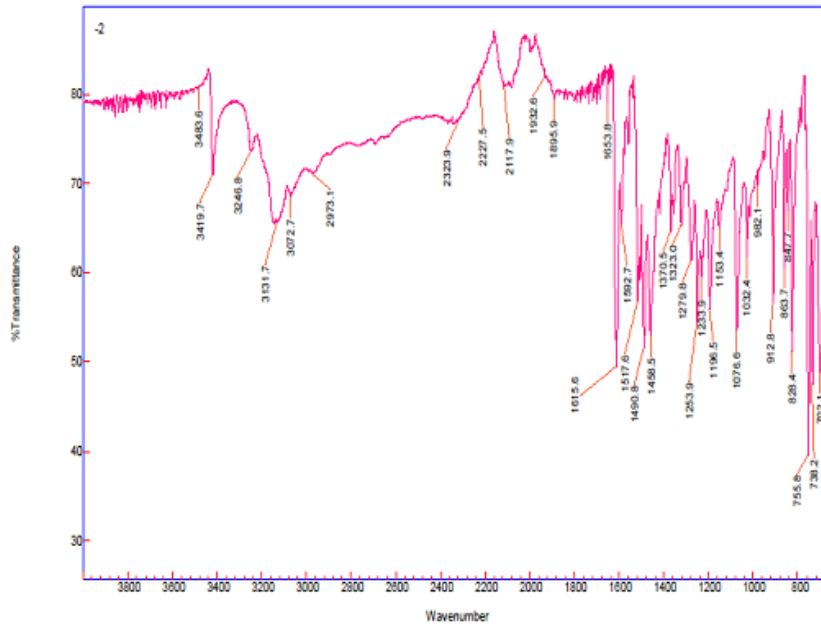
34. Poli G, Di Fabio R, Ferrante L, Summa V, Botta M. Largazole analogues as histone deacetylase inhibitors and anticancer agents: An overview of structure-activity relationships. *ChemMedChem*. 2017;12:1917-1926. DOI: 10.1002/cmdc.201700563
35. Chen Q-Y, Liu Y, Cai W, Luesch H. Improved total synthesis and biological evaluation of potent apratoxin S4 based anticancer agents with differential stability and further enhanced activity. *Journal of Medicinal Chemistry*. 2014;57:3011-3029. DOI: 10.1021/jm4019965

8. დანართი

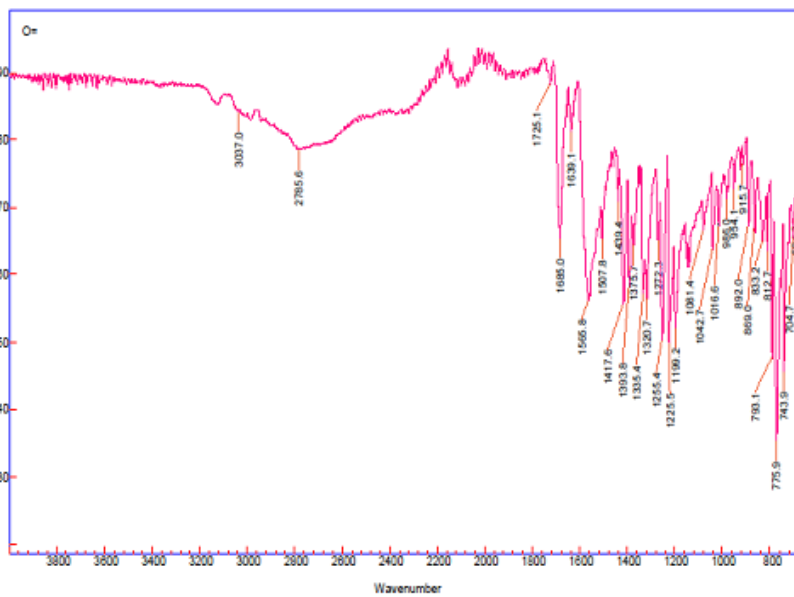
დანართი 1. 1,1,1'--(ნაფტილენ-1,3-დიილ)-ბისთიოზარდოვანას იწ. სპექტრი



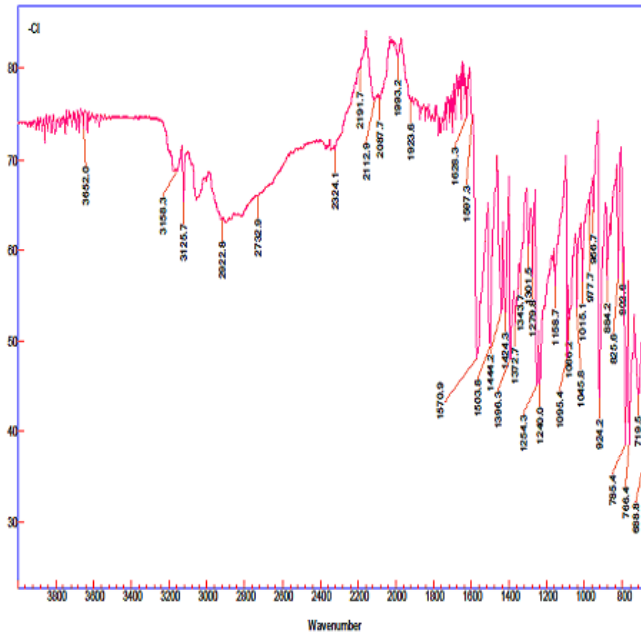
დანართი 2. 1,1'-(ნაფტილენ-1,3-დიილ)-3,3'-დიბენზილ-ბისთიოზარდოვანს
 იწ. სპექტრი



დანართი 3. 2,2'-(ნაფტილენ-1,3-დი-ილ-ბის(აზანედილ))ბის(თიაზოლ-4(5H)-ონი)-ის
 იწ სპექტრი



დანართი 4. 1N,3N-ბის-(4-ქლორთიაზოლ-2-ილ)ნაფტალინ-1,3-დიაზინის იწ სპექტრი



დანართი 5. 1N,3N-ბის(4-(1H-ბენზო[d]იმიდაზოლ-1-ილ)თიაზოლ-2-ილ)ნაფტალინ-1,3-დიაზინი

