



ივანე ჯავახიშვილის სახელობის
თბილისის სახელმწიფო უნივერსიტეტი



სოფიკო კვინიკაძე

ზუსტ და საბუნებისმეტყველო მეცნიერებათა ფაკულტეტი
ქიმიის მიმართულება

დიპიროლოზენზოქინოქსალინისა და დიპიროლონაფტოდიფენის
ბირთვის შემცველი ფიშერის ფუძის ახალი ბის-ანალოგების გარდაქმნები
და კვლევა

სამაგისტრო ნაშრომი

სამაგისტრო პროგრამის ხელმძღვანელი	შოთა სამსონია	აკად. ქ.მ.დ. პროფესორი
სამაგისტრო ნაშრომის ხელმძღვანელები	შოთა სამსონია მარინა ტრაპაიძე	აკად. ქ.მ.დ. პროფესორი ქ.მ.დ. ასოც. პროფესორი

თბილისი
2019 წელი

სარჩევი

ანოტაცია	4
შესავალი	6
2. ლიტერატურული მიმოხილვა	9
2.1 2-მეთილენინდოლინური ფუძეები	9
2.1.1 ინდოლისა და ჩანაცვლებული ინდოლების ალკილირების.....	9
რეაქციები.....	9
2.1.2 ნაჯერი რიგის კეტონების არილჰიდრაზონების ციკლიზაცია.....	13
2.1.3 რეაქციები მჟავათა ამიდებთან.....	17
2.1.4 აზომეულლების რეაქციები.....	19
2.1.5 ფიშერის ფუძეების ფორმირება ვილსმაიერის რეაქციით	21
2.2 ფიშერის ფუძის ბის-ანალოგები იზომერული ინდოლინდოლებისა და ბენზოპიროლოინდოლის ბაზაზე	22
2.3 „ფიშერის ალდეჰიდების“ ბის-ანალოგები.....	23
2.4 Pass Online -მიმოხილვა	23
3. ექსპერიმენტული მონაცემების განსჯა.....	25
3.1 საწყისინივთიერებების სინთეზი.....	26
3.1.1. 2,3-ნაფთილენდიჰიდრაზინი (2).....	26
3.1.2. 2,3,3,8,8,9 - ჰექსამეთილ-3,8-დიჰიდრობენზო[e]პიროლო[3,2-g]ინდოლი(3)	26
3.1.3 1,5,6,9-ტეტრაჰიდრო-1,1,2,8,9,9-ჰექსამეთილ-4H-დიპიროლო-[1,2,3-e,f:3,2,1- n,o]ნაფტო[2,3-b][1,4]დიაზეპინის დიბრომიდი (4)	26
3.1.4 1,5,6,9-ტეტრაჰიდრო-1,1,9,9-ტეტრამეთილ-2,8-დიმეთილენ-4H-დიპიროლო-[1,2,3- e,f:3,2,1-n,o]ნაფტო[2,3-b][1,4]დიაზეპინი (5).....	27
3.1.5. 1,4,5,8-ტეტრაჰიდრო-1,1,2,7,8,8-ჰექსამეთილდიპიროლო-[1,2,3-d,e:3,2,1-i,j]ბენზო [g] ქინოქსალინის დიბრომიდი(6).....	27
3.1.6 1,4,5,8-ტეტრაჰიდრო-1,1,8,8-ტეტრამეთილ-2,7-დიმეთილენდიპიროლო	28
[1,2,3-d,e:3,2,1-i,j]ბენზო[g]ქინოქსალინი (7).....	28
3.2 ახალი ნივთიერებების სინთეზი	29
3.2.1 დიპიროლონაფტოდიაზეპინის ფიშერის ფუძის გარდაქმნები.....	29

3.2.2 დიპროლოზენზო ქინოქსალინის გარდაქმნები	48
4. ახალი ბის-სპიროქრომენების ფოტოქრომული თვისებების შესწავლა	53
5. მიღებული ნივთიერებების ბიოლოგიური აქტიურობის შესწავლა Pass პროგრამის მეშვეობით.....	59
6. ექსპერიმენტული ნაწილი.....	64
დასკვნა	71
8. გამოყენებული ლიტერატურა.....	72

ანოტაცია

ახალი, უფრო ეფექტური და ნაკლებად ტოქსიკური პრეპარატების შექმნა თანამედროვე ქიმიური და ფარმაცევტული კვლევების ერთ-ერთი მთავარი მიზანია. მსოფლიო გამოცდილება მიუთითებს იმაზე, რომ სამკურნალო პრეპარატთა აქტიური ინგრედიენტების დიდი ნაწილი ჰეტეროციკლურ ნაერთებს მიეკუთვნება. მეცნიერული და პრაქტიკული თვალსაზრისით საინტერესოა ერთ მოლეკულაში ორი ან მეტი სხვადასხვა ჰეტეროციკლური ფრაგმენტის გაერთიანება, რაც ფართო სპექტრის ფიზიოლოგიური აქტიურობის მქონე ახალი სუბსტანციების შექმნის შესაძლებლობას იძლევა.

წარმოდგენილი სამუშაოს თემად ჩვენ მიერ შერჩეულია დიპიროლონაფტოდიაზეპინისა და დიპიროლობენზოქინოქსალინის ბირთვის შემცველი „ფიშერის ფუძის“ ბის-ანალოგების საფუძველზე ახალი ბის-სპიროპირანების მიღება. დამუშავდა კონკრეტული ნივთიერებების სინთეზის პრობები. სინთეზირებული ახალი ნაერთების სტრუქტურის დასადგენად ჩატარდა სპექტრული გამოკვლევები. მათი სავარაუდო ბიოლოგიური აქტიურობა შევისწავლეთ Pass Online პროგრამის გამოყენებით, რომელიც საშუალებას გვაძლევს სტრუქტურის საფუძველზე წარმოდგენა შევიქმნათ თუ რა ტიპის ბიოლოგიური აქტიურობით შეიძლება ხასიათდებოდნენ საკვლევი ნაერთები. მომზადდა ქრომატოგრაფიულად სუფთა ნიმუშები სინთეზირებული ბის-სპიროპირანების ფოტოქრომული თვისებების შესწავლის მიზნით ულტრაიისფერი სპექტრული გამოკვლევისათვის.

დიპიროლობენზოქინოქსალინისა და დიპიროლონაფტოდიაზეპინის ბირთვების შემცველი ახალი ნაერთების სინთეზი და კვლევა მიგვაჩნია პერსპექტიულად როგორც ახალი ბიოლოგიურად აქტიური ნაერთების სინთეზისათვის, ასევე ახალი, გაუმჯობესებული ფოტოქრომული თვისებების მქონე ბის-სპიროპირანების ძიების მიზნით.

Abstract

The creation of new, more efficient and less toxic drugs are one of the main tasks of the modern chemical and pharmaceutical research. The world experience points to the fact that the most part of the active ingredients of medicinal products belong to heterocyclic compounds. It is interesting the combination of two or more different heterocyclic fragments in one molecule that enables the creation of new substrates with a wide range of physiological activity.

The compounds containing quinoxaline and diazepine nuclei are psychoactive substances that impact on the central nervous system. Dipyrrolonaphtodiazepine methyl base because of multilateral reaction ability is extremely interesting and perspective in future, in the field of synthesis of wide spectrum biologically active compounds.

The proposed work is to produce new bis-spiropyrans on a base of fisher base bis-analogues dipyrrolonaphtodiazepine and dipyrrolobenzoquinoxaline. Conditions of a synthesis of compounds were developed. Spectrometric research of synthesized new compounds were carried out. Their presumed bioactivity was studied by PASS Online program which through the structure enables to make sense what type of bio-activity can be characteristic for the samples. Chromatoraphically pure samples were developed to study photochromic properties of synthesized bis-spiropyrans for UV-spectrum research.

The study of their properties is perspective as for the synthesis of new biologically active compounds, as well as for the search of new bis-spiropyrans with improved photochromic properti

შესავალი

მეცნიერულ-ტექნიკური მიღწევების პარალელურად, იზრდება ეკოლოგიური პრობლემები, რომელიც დაბინძურებულ გარემოსთან და არაჯანსაღ საკვებთან ერთად დიდ გავლენას ახდენს ადამიანის ჯანმრთელობაზე. მეცნიერული და პრაქტიკული თვალსაზრისით, საინტერესოა ერთ მოლეკულაში ორი ან მეტი სხვადასხვა ჰეტეროციკლური ფრაგმენტის გაერთიანება, რაც ფართოსპექტრის ფიზიოლოგიური აქტიურობის მქონე ახალი სუბსტანციების შექმნის შესაძლებლობას იძლევა.

2-მეთილენინდოლინური ფუძეები, „ფიშერის ფუძეები“, რეაქციისუნარიანი მნიშვნელოვანი შუალედური პროდუქტებია მრავალი სხვადასხვაგვარი ორგანული ნაერთის სინთეზისათვის. თსუ ორგანული ქიმიის კათედრაზე მიღებულია 2-მეთილენინდოლინის, ე.წ. „ფიშერის ფუძის“, ბის-ანალოგები იზომერული დიპიროლონაფთალინების ბაზაზე. მათი გარდაქმნის რეაქციების შედეგად მიღებულია ახალი ბიფუნქციური ნაერთები: „ფიშერის ალდეჰიდების“ ბის-ანალოგები, დიაზონაერთები, ბის-სპიროპირანები. განსაკუთრებით საინტერესო აღმოჩნდა ბენზოპიროლო-ინდოლის - საფუძველზე სინთეზირებული ფუძე - ბენზოდიპირო ლოქინოქსალინის დიმეთილენ ნაწარმი, რომლის ბაზაზე მიღებული ბის-სპიროპირანები ამჟღავნებენ მკვეთრად გამოვლენილ ფოტოქრომულ თვისებებს. გარდა ამისა, ბის-სპიროპირანები საინტერესო ობიექტებია ახალი ბიოლოგიურად აქტიური ნაერთების ძიების მიზნით. წინასწარი გათვლები ჩატარდა Pass online პროგრამის მეშვეობით.

წარმოდგენილ სამაგისტრო ნაშრომში გრძელდება კვლევა ახალი ფოტოქრომული და ამავდროულად, ბიოლოგიურად აქტიური ნაერთების ძიების მიზნით. ამისათვის თავდაპირველად სინთეზირებულ იქნა ახალი საბაზისო ნაერთები, ე.წ. „ფიშერის ფუძის“ ახალი ბის-ანალოგები ჰექსამეთილდიჰიდრო-ბენზობენზო[e]პიროლო[3,2-g]ინდოლის საფუძველზე. ისინი რეაქციისუნარიანი ნაერთებია, მათი მოლეკულები შეიცავენ ბიოლოგიურად საინტერესო ქინოქსალინისა და დიაზეპინის ბირთვებს. უნდა აღინიშნოს, რომ ქინოქსალინისა და დიაზეპინის ბირთვის შემცველი ნაერთები ფსიქოაქტიური ნივთიერებებია. ბენზოდიაზეპინის ბირთვი შედის მრავალ პრეპარატში, რომლებიც ხასიათდებიან საძილე, შფოთის საწინააღმდეგო, დამამშვიდებელი, კრუნჩხვის საწინააღმდეგო მოქმედებით, რელაქსაციური ეფექტით. ეს პრეპარატები გამოიყენება ისეთი დაავადებების სამკურნალოდ მაგალითად როგორცაა ეპილეფსია, ალკოჰოლიზმი, ფსიქიკური აშლილობა და სხვა. აღსანიშნავია პრეპარატი ელენიუმი ,

რომელსაც დამამშვიდებელი ეფექტი გააჩნია და იწვევს კუნთების მოდუნებას. ასევე ფსიქიკური დაავადებების დროს ფართოდ გამოიყენება პრეპარატი დიაზეპამი.

აქედან გამომდინარე წარმოდგენილი სამაგისტრო ნაშრომის თემად შერჩეულ იქნა დიპიროლონაფტოდიანეპინისა და დიპიროლობენზოქინოქსალინის ბირთვის შემცველი „ფიშერის ფუძის“ ბის-ანალოგების საფუძველზე ახალი ბის-სპიროპირანების მიღება და ასევე მათ მოლეკულებში ზოგიერთი ელექტროფილური ჩანაცვლების რეაქციის ჩატარება.

მათი თვისებების შესწავლა მიგვაჩნია პერსპექტიულად როგორც ახალი ბიოლოგიურად აქტიური ნაერთების სინთეზისათვის, ასევე, გაუმჯობესებული ფოტოქრომული თვისებების მქონე ბის-სპიროპირანების ძიების მიზნით, რაც დღეისათვის აქტუალური ამოცანაა.

Pass online პროგრამის მეშვეობით შესწავლილ იქნა „ფიშერის ფუძის“ ახალი ბის-ანალოგის - დიპიროლონაფტოდიანეპინის დიმეთილენური ნაწარმის და მის საფუძველზე ადრე მიღებული სამი ახალი ბის-სპიროპირანის (სოფო კვინიკაძე, საბაკალავრო ნაშრომი, თსუ, 2017 წ.) სავარაუდო ბიოლოგიური აქტიურობა.

აღმოჩნდა, რომ მაღალი პროცენტული ალბათობით, მათ ახასიათებთ Antieczematic -80%, Antiischemic, Cerebral – 75% აქტიურობა. ასევე, ქინოქსალინის ბირთვის შემცველი ფიშერის ფუძის ბის-ანალოგებიც და მის საფუძველზე მიღებული ბის-სპიროპირანებიც ამჟღავნებენ მაღალ ბიოლოგიურ აქტიურობას (Antieczematic-78%, Ovulation inhibitor-76%).

სამაგისტრო ნაშრომში კვლევის ამოცანებია: საწყისი ნივთიერებების დაგროვება. მიღებული ფიშერის ფუძის ბის-ანალოგების - დიმეთილენდიპიროლონაფტოდიანეპინისა (1) და დიმეთილენდიპიროლობენზოქინოქსალინის (2) კონდენსაციის რეაქციების შესწავლა სხვადასხვა ალდეჰიდთან ახალი ბის-სპიროპირანების სინთეზის მიზნით.

- დიპიროლონაფტოდიანეპინის ფიშერის ფუძის კონდენსაციის რეაქციები: 2-ჰიდროქსი-5-ნიტრობენზალდეჰიდთან, დიბრომსალიცილის ალდეჰიდთან, ქლორნიტროსალიცილის ალდეჰიდთან. დადგინდება რეაქციის ოპტიმალური პირობები;
- დიპიროლობენზოქინოქსალინის ფიშერის ფუძის კონდენსაციის რეაქცია ნაფტ-ალდეჰიდთან. დადგინდება რეაქციის ოპტიმალური პირობები;
- ვილს-მაიერის რეაქცია დიპიროლონაფტოდიანეპინის ფიშერის ფუძესთან;

- დიპიროლობენზოქინოქსალინის ფიშერის ფუძის ნიტროზირების რეაქცია.

ჩატარდა სინთეზირებული ნაერთებისათვის ინფრაწითელი, ულტრაიისფერი და ბ.მ.რ. სპექტრული ანალიზი. ნიმუშები მომზადდა მას-სპექტრული გამოკვლევებისათვის.

სამაგისტრო ნაშრომის სამეცნიერო ღირებულებაა თითოეული მიღებული და შესწავლილი ახალი ნივთიერება.

ნაშრომი შესრულებულია შოთა რუსთაველის საქართველოს ეროვნული სამეცნიერო ფონდის მიერ დაფინანსებული პროექტის ფარგლებში, მაგისტრანტთა სასწავლო - კვლევითი პროექტების გრანტით დაფინანსების 2019 წლის კონკურსის შედეგად.

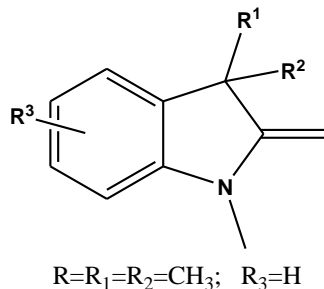
2. ლიტერატურული მიმოხილვა

2.1 2-მეთილენინდოლინური ფუძეები

2-მეთილენინდოლინური ფუძეები წარმოადგენენ მნიშვნელოვან შუალედურ პროდუქტებს მრავალი ორგანული ნაერთის სინთეზისათვის. მათგან მიიღება მრავალრიცხოვანი საღებრები, რომლებიც გამოიყენებიან სინთეზური ბოჭკოს, ტყავის, ზამბის შესაღებად [1], ასევე სენსიბილიზატორებად შუქმგრძობიარე მასალებში, თხევადკრისტალურ და ნახევრადგამტარულ ლაზერებში. დიდი პრაქტიკული მნიშვნელობა აქვს 2-მეთილენინდოლინებიდან სინთეზირებულ ფოტო- და თერმოქრომულ მასალებს, რომლებმაც გამოიყენება ჰჰოვეს ფოტოგრაფიაში შუქფილტრების, ასლგადამღები მასალების დასამზადებლად, ინფორმაციის ჩაწერისა და შენახვისათვის. ინფორმაციის ჩასაწერად გამოიყენება მეთილენინდოლინური ფუძეების აზოშეუღლების რეაქციებიც.

2-მეთილენინდოლინური ფუძეების ნაწარმებიდან ცნობილია ნაერთები, რომელთაც აღმოაჩნდათ სიმსივნის საწინააღმდეგო აქტიურობა.

2-მეთილენინდოლინების უმარტივესი წარმომადგენელია ფიშერის ფუძე:



არსებობს 2-მეთილენინდოლინური ფუძეებისა და მათი მეოთხეული მარილების სინთეზის რამდენიმე მეთოდი:

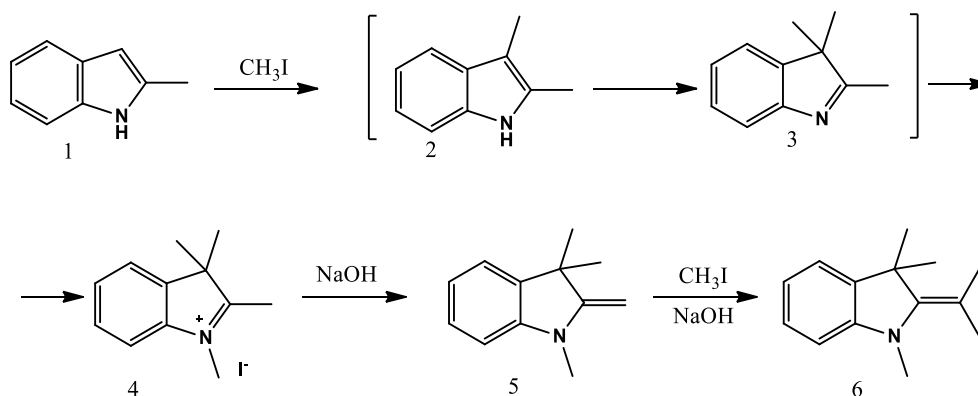
1. ინდოლისა და ჩანაცვლებული ინდოლების ალკილირების რეაქციები;
2. N-ნაჯერი რიგის კეტონების არილჰიდრაზონების ციკლიზაცია;
3. α -ჰალოგენ და α -ჰიდროქსიკეტონების ურთიერთქმედება ანილინთან.

2.1.1 ინდოლისა და ჩანაცვლებული ინდოლების ალკილირების რეაქციები

მეთილენინდოლინური ფუძეების მიღება ხდება ინდოლებისა და ჩანაცვლებული ინდოლების გაცხელებით ჰალოგენალკილებთან მაღალი წნევის პირობებში.

(სქემა 1):

სქემა 1



ფიშერის ფუძე **6** მიიღება 2-მეთილინდოლის (1) მეთილიოდიდთან ურთიერთქმედებით მეთანოლის არეში 80%-იანი გამოსავალით. რეაქცია მიმდინარეობს მირჩილულ ამპულაში ან ავტოკლავეში 1000°C ტემპერატურაზე [2]. რეაქციის დროს ხდება შუალედური პროდუქტების წარმოქმნა: 2,3-დიმეთილინდოლის (2); 2,3,3-ტრიმეთილინდოლენინის (3) და 2,3,3-ტრიმეთილინდოლენინის იოდმეთილატის (4). ეს უკანასკნელი სარეაქციო არიდან გამოიყოფა კრისტალების სახით, რომელსაც ფილტრავენ და ამუშავებენ 10%-იანი ტუტის ხსნარით, რის შედეგად მიიღება ფიშერის ფუძე **5**.

ფიშერის ფუძის ანალოგები მიიღება ინდოლის მოლეკულაში მეთილის რადიკალების სხვა ალკილებით შეცვლისას, ან ბენზოლურ ფრაგმენტში სხვადასხვა ჩამნაცვლებლების შეყვანით. ამ მეთოდით, 2-მეთილ-3-ეთილინდოლის, 5-აცეტილინდოლის, 5-ტრიფთორმეთილ-2,3-დიმეთილინდოლისა და მეთილიოდიდისაგან სინთეზირებულია 1,3-დიმეთილ-3-ეთილ-2-მეთილენინდოლინი, 5-აცეტილ- და 5-ტრიფთორმეთილ-1,2,3,3-ტეტრამეთილინდოლინის იოდიდები [3-4].

ინდოლების მეთილიოდიდით ალკილირებისას ატმოსფერული წნევის პირობებში ნატრიუმის აცეტატის თანაობისას რეაქცია ჩერდება 2,3,3-ტრიმეთილინდოლენინის წარმოქმნის სტადიაზე. მითითებულ პირობებში 7-ნიტრო-2,3-დიმეთილინდოლის ალკილირებით მიიღება 7-ნიტრო-2,3,3-ტრიმეთილინდოლენინი [5]. მაგრამ 400°C ტემპერატურაზე წყლიანი ტუტით დამუშავებისას ფიშერის ფუძე მთლიანად გარდაიქმნება 1,3,3-ტრიმეთილ-2-იზოპროპილილენინდოლად (**6**).

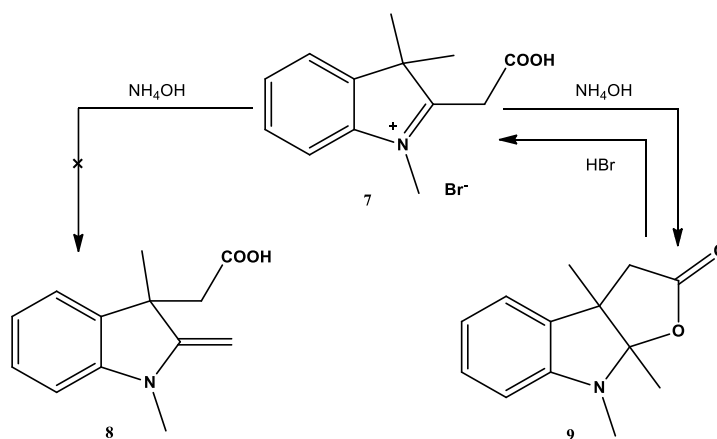
2-ფენილინდოლის ალკილირების რეაქცია მეთილიოდიდთან იძლევა 1,2,3-ტრიმეთილ-3-ფენილინდოლენინის იოდიდს [6]. ამ პროცესის დროს ხდება ფენილის ჯგუფის მიგრაცია ინდოლის რგოლის მეორე მდგომარეობიდან მესამე მდგომარეობაში

(პლანშეს გადაჯგუფება). ანალოგიური გარდაქმნა დაფიქსირებულ იქნა 1,3,3-ტრიმეთილ-2-ფენილინდოლენინის იოდატის გაცხელებით 120-1800 °C –ზე. [7].

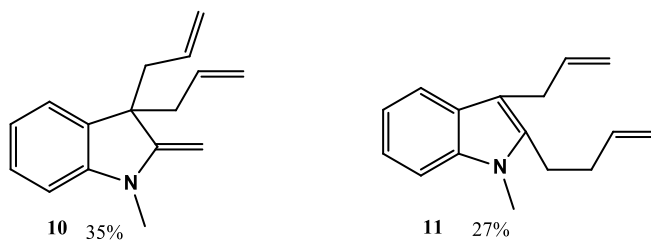
ინდოლის ალკილირების რეაქციის დროს მეთილიოდიდის ნაცვლად გამოიყენება სხვა ჰალოგენალკილებიც, მაგ: ეთილიოდიდი [2]. აღსანიშნავია, რომ ეს უკანასკნელი უფრო ძნელად შედის რეაქციაში 2-ალკილ- და 1,2-დიალკილინდოლებთან, ვიდრე მეთილიოდიდი. თუ 2-მეთილინდოლს და ეთილიოდიდს ეთანოლის არეში გავაცხელებთ მირჩილულ ამპულაში, მაშინ 1,3,3-ტრიმეთილ-2-მეთილენინდოლინი მიიღება დაბალი გამოსავლიანობით 40% [2]. ერიქსონისა და კიმის მიერ [8] აღწერილია 1,2,3-ტრიმეთილინდოლინის ალკილირების რეაქცია ქლორაცეტონიტრილით და ბრომაცეტოფენონით.

ინდოლის რგოლში ბის (ალკოქსიკარბონილ) მეთილის ჯგუფის შეყვანა 1,2,3-ტრიმეთილინდოლის ჰალოგენმალონატებთან ურთიერთქმედებით ვერ მოხერხდა [6], მაგრამ 1,2,3-ტრიმეთილინდოლის ბრომმარმუვასთან გაცხელებით მიიღება მეოთხეული მარილი **7** (სქემა 2). სარეაქციო არის ტუტით დამუშავებისას მოსალოდნელი ფიშერის ფუძის **8** წარმოქმნის ნაცვლად აღინიშნება ლაქტონის **9** წარმოქმნა, რომელიც ბრომწყალბადის მოქმედებით კვლავ გარდაიქმნება მეოთხეულ მარილად **7** [8].

სქემა 2



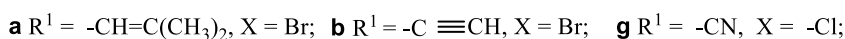
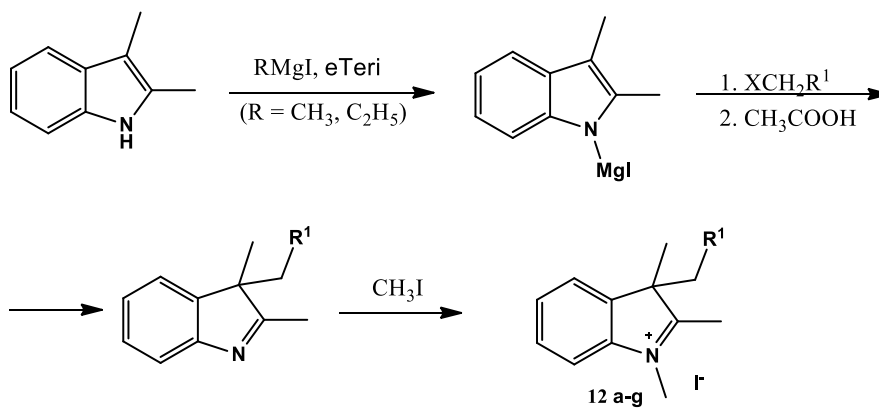
1,2-დიმეთილინდოლის ბრომიან ალილთან ურთიერთქმედებისას აღინიშნება თანამდე რეაქციაც. 2-მეთილენინდოლინის (**10**) წარმოქმნასთან ერთად აღინიშნება ჩანაცვლებული ინდოლის **11** წარმოქმნაც [9], როგორც ჩანს, ენამინის **10** მეთილენური ჯგუფის ალკილირებისა და ამ ნაერთის მესამე მდგომარეობიდან ერთი ალილის ჯგუფის დაკარგვის გამო:



თანამდე რეაქცია არ აღინიშნება 2,3-დიმეთილინდოლის ურთიერთქმედებით ალილ- ან პროპილბრომიდთან. ამ შემთხვევაში 61-63% გამოსავლიანობით მიიღება 2,3-დიმეთილ-3-ალილ- და 2,3-დიმეთილ-3-პროპილინდოლენინი [9].

2-მეთილენინდოლინების მიღება ხელსაყრელია ინდოლის N-მაგნიუმოდიდის ურთიერთქმედებით ალილ-ჰალოგენებთან და მათი შემდგომი მეთილირებით, შუალედური 2,3-დიმეთილ-3-ალკილინდოლენინების წარმოქმნით (სქემა 3):

სქემა 3



რეაქცია მიმდინარეობს შედარებით რბილ პირობებში: ატმოსფერული წნევისა და დაბალი ტემპერატურის დროს. ამ გზით 2,3-დიმეთილინდოლილ-N-მაგნიუმოდიდიდან და შესაბამისი ჰალოგენალკილებიდან მიიღება ნაერთები **12 a-g** [8-10].

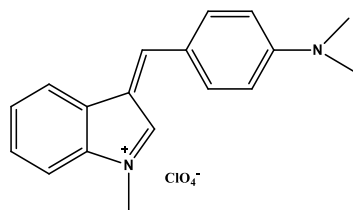
აღსანიშნავია, რომ 2-მეთილენინდოლინური ფუძის მიღება ასევე შეიძლება ინდოლების დიჰალოგენკარბენით ალკილირებისას. ასეთი რეაქციის მაგალითად შეიძლება განვიხილოთ 1,2,3-ტრიმეთილინდოლის ურთიერთქმედება დიქლორკარბენთან, რის შედეგადაც მიიღება 1,3-დიმეთილ-3-დიქლორმეთილ-2-მეთილენინდოლინი. დიქლორკარბენის წარმოქმნა ხდება ქლოროფორმზე ნატრიუმის ეთილატის მოქმედებით, ან ნატრიუმის ტრიქლორაცეტატის თერმული დეკარბოქსილირებით. 1,2,3-ტრიმეთილინდოლის ურთიერთქმედებით დიქლორ-ფთორმეთანთან მწვავე ნატრიუმის ჰიდროქსიდისა და ბენზილტრიეთილამონიუმის ქლორიდის თანაობისას მიიღება 1,3-დიმეთილ-3-ქლორფთორმეთილ-2-მეთილინდოლინი [11] 2,3-დიმეთილინდოლისა და

დიქლორ-ქლორფთორკარბენების, როგორც გამოსავალი ნივთიერებების გამოყენების შემთხვევაში მიიღება შესაბამისი ინდოლინები.

2-მეთილინდოლის მეთანოლსა და მარილმჟავასთან ერთად ავტოკლავში გაცხელებისას და სარეაქციო არის შემდგომი გატუტიანებით მიიღება ფიშერის ფუძე მაღალი გამოსავლიანობით 75%, ხოლო მეთილის სპირტის ეთილის სპირტით შეცვლისას მიიღება 1,3,3-ტრიეთილ-2-მეთილენინდოლენინი. ინდოლის ალკილირებას დიმეთილ-სულფატით ან დიეთილსულფატით აწარმოებენ ქლორბენზოლის თანაობისას ან დიალკილსულფატით თუთიის ოქსიდის, კალციუმის კარბონატის და თუთიის თანაობისას. ამ მეთოდით 2,3-დიმეთილინდოლისა და 2-მეთილინდოლის დიმეთილსულფატით დამუშავებისას თუთიის ოქსიდის თანაობისას გამოყოფილ იქნა 1,2,3,3-ტეტრა-მეთილინდოლენინის მეთოსულფატი 90%-იანი გამოსავლიანობით.

აღწერილია 2-მეთილინდოლისა და 2,3-დიმეთილინდოლის ალკილირების რეაქციები ბენზოლსულფომჟავასა და პარატოლუოლსულფომჟავას მეთილის ეთერებით, რომლის დროსაც ფიშერის ფუძის გამოსავლიანობა მერყეობს 85-86%-ის ფარგლებში. საუკეთესო შედეგი იქნა მიღწეული ბენზოლსულფომჟავას მეთილის ეთერის გამოყენების დროს. დიმეთილსულფატი წარმოადგენს ერთ-ერთ საუკეთესო რეაგენტს ალკილირების რეაქციის დროს, რომლის გამოყენებითაც 2,3-დიმეთილინდოლისაგან მიღებულ იქნა ფიშერის ფუძე 83%-ის გამოსავლიანობით.

2,3-მეთილინდოლის ალკილირებისას 3-დიმეთილამინობენზალდეჰიდით, მარილ-მჟავას თანაობისას, პირველ სტადიაზე წარმოიქმნება მეოთხეული მარილი **13**, რომელიც ამიაკით დამუშავების შემდეგ მეთანოლში გარდაიქმნება შესაბამის 2-მეთილინდოლინად:



13

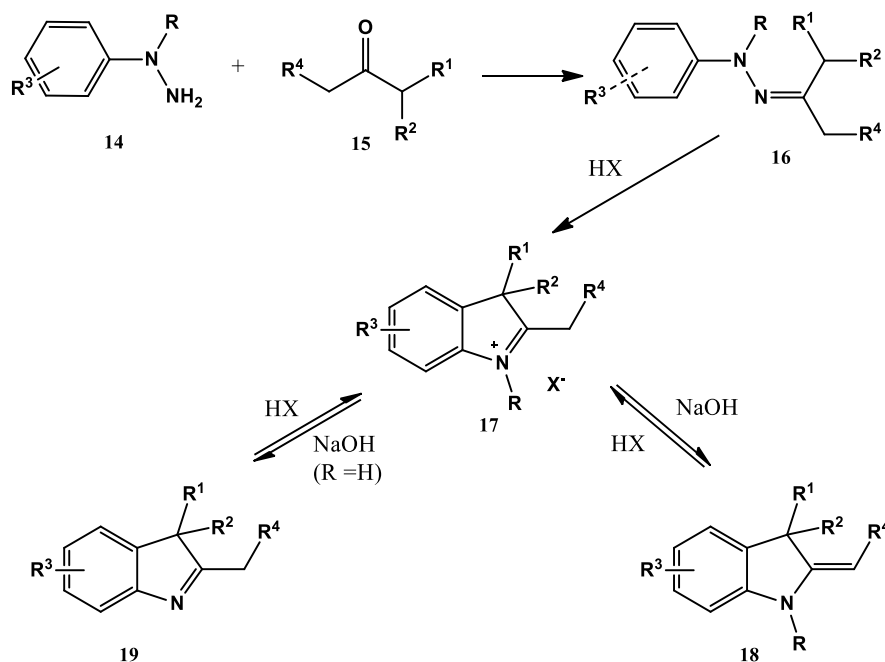
2.1.2 ნაჯერი რიგის კეტონების არილჰიდრაზონების ციკლიზაცია

უფრო ხშირად მეთილენინდოლინური ფუძეები მიიღება არომატული ჰიდრაზონების **16** ციკლიზაციის შედეგად (სქემა 4) მჟავე კატალიზატორების – განზავებული გოგირდმჟავას, კონც. მარილმჟავას [12], ცინულოვანი მმარმჟავას [13-14], თუთიის

ქლორიდის და სხვათა თანაობისას. ჰიდრაზონების **16** ციკლიზაცია შესაძლებელია აგრეთვე კატალიზატორის გარეშე – მაღალი ტემპერატურის პირობებში ($\approx 200-2100^{\circ}\text{C}$).

თუ ჰიდრაზონი **16** შეიცავს წყალბადის გარდა სხვა R-ჩამნაცვლებელს, მისი ციკლიზაციისას წარმოიქმნება მეოთხეული მარილი **17**, რომელიც ტუტით დამუშავების შემდეგ გადადის მეთილენინდოლინურ ფუძეში **18**. ასე მაგ. მეთილიზოპროპილკეტონის ურთიერთქმედებით თუთიის ქლორიდთან აბსოლუტურ სპირტში, მიიღება ნაერთი **18** ($\text{R}^1=\text{C}_6\text{H}_5$, $\text{R}^2=\text{R}=\text{CH}_3$) [15].

სქემა 4



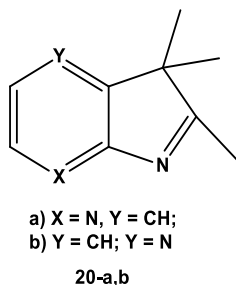
ანალოგიურად შესაბამისი ჰიდრაზონებიდან **16** მიიღება ფუძეები **18** ($\text{R}=\text{R}^2=\text{CH}_3$, $\text{R}^1=\text{p-H}_3\text{COC}_6\text{H}_4$, $\text{R}^3=\text{R}^4=\text{H}$ [53]; $\text{R}=\text{n-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$, $\text{R}^1+\text{R}^2=(-\text{CH}_2-)_5$, $\text{R}^3=5-\text{CH}_3$, $\text{R}^4=\text{H}$ [27]).

ფიშერის ფუძეების სინთეზი უშუალოდ ჰიდრაზინიდან **14**, რომელიც წყალბადის ნაცვლად R-ჩამნაცვლებლის შემცველია და კეტონიდან **15**, მიმდინარეობს ჰიდრაზინისა და კეტონის გახურებით ძმარმჟავაში, ან ძმარმჟავასა და კეტონის გახურებით დიმეთილფორმამიდში. ამ გზით მიიღება ნაერთი **18**, 42-50% გამისავლიანობით ($\text{R}=\text{C}_6\text{H}_5$, $\text{R}^1=\text{R}^2=\text{CH}_3$, $\text{R}^3=\text{R}^4=\text{H}$).

ჰიდრაზონების 16 ციკლიზაციისას, რომლებიც შეიცავენ ჩამნაცვლებლებს არომატული ბირთვი მეტამდგომარეობაში, შეიძლება წარმოიქმნას როგორც 4-, ასევე 6-ჩანაცვლებული ინდოლენინები. მაგალითად, მეთილიზოპროპილკეტონის მეტა-ტრიფთორმეთილჰიდრაზონის ძმარმჟავით და სამფთორიანი ბორის ერთერთ დამუშავების შემდეგ მიიღება იზომერული 4- და 6-ტრიფთორმეთილ-2,3,3-

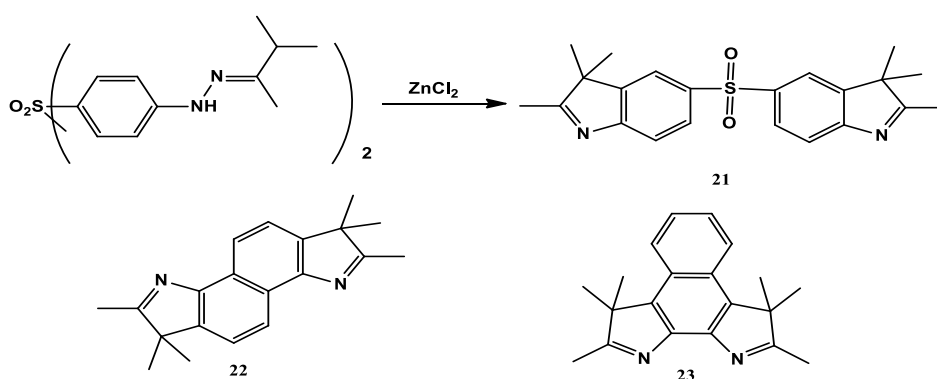
ტრიმეთილინდოლენინების ნარევი (44% და 56%, შესაბამისად) [4]. ამავე დროს, მეტანიტროჩანაცვლებული მეთილიზოპროპილკეტონის ჰიდრაზონისაგან სინთეზირებულია მხოლოდ 4-ნიტრო-2,3,3-ტრიმეთილინდოლენინი და მეტა-იზოპროპილკეტონის 3-მეთოქსი ჩანაცვლებული ჰიდრაზონისაგან მიიღება 6-მეთოქსი-2,3,3-ტრიმეთილინდოლენინი.

ნაჯერი რიგის კეტონები α და β -ნაფთილჰიდრაზონების მჟავების მოქმედებით განიცდიან ციკლიზაციას ბენზინდოლენინების წარმოქმნით [16]. 2,3,3-ტრიმეთილინდოლენინების შესაბამისი ჰეტეროციკლური ანალოგები მიიღება შესაბამისი ჰიდრაზონებისაგან. მეთილიზოპროპილკეტონის 2-პირიდილჰიდრაზინის გახურებით თუთიის ქლორიდთან მიიღება 2,3,3-ტრიმეთილ-7-აზაინდოლენინი (**20 a**) [17]. ანალოგიურად, შესაბამისი ჰიდრაზონიდან მიიღება 2,3,3-ტრიმეთილ-4-აზაინდოლენინი (**20 b**) [18].



ბისჰიდრაზონების ციკლიზაციას მივყავართ ბისინდოლენინებამდე. ამ მეთოდით სინთეზირებულია ბის (2,3,3-ტრიმეთილინდოლენინ-5-ილ) სულფონი (**21**) (სქემა 5), აგრეთვე ნაერთები **22**, **23** [19-20]:

სქემა 5



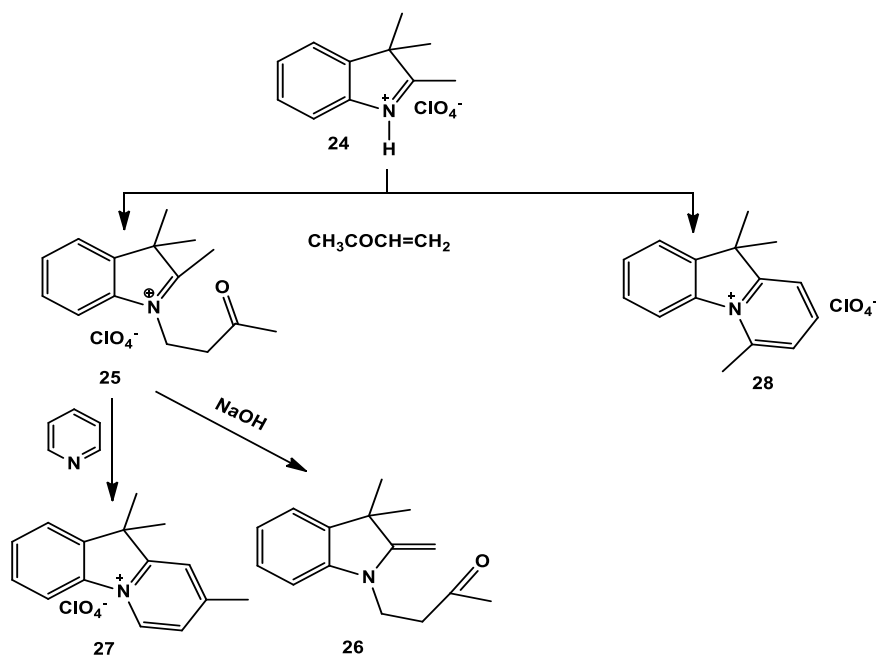
ინდოლენინები **19** შეიძლება მიღებულ იქნას ჰიდრაზონების **14** (R=H) ურთიერთქმედებით კეტონებთან **15** ჰიდრაზონების გამოყოფის სტადიის გარეშე **16** (სქემა 4). ამ რეაქციის მაგალითად გამოდგება 2,3,3-ტრიმეთილინდოლენინის სინთეზი ფენილჰიდრაზინის ურთიერთქმედებით მეთილიზოპროპილკეტონთან კონც. გოგირდმჟავას თანაობისას. ინდოლენინები იოდ-, ბრომ- და ქლორალკილების

მეშვეობით გადადიან მეთილინდოლენური ფუძეების მეოთხეულ მარილში. 1,2,3,3-ტეტრამეთილინდოლენინი მიიღება 74% გამოსავლიანობით, 2,3,3-ტრიმეთილინდოლენინის მეთილიოდით დამუშავების შედეგად.

ინდოლენინების **19** ურთიერთქმედება ალკილჰალოგენიდებთან მიმდინარეობს ორგანულ გამხსნელებში (ეთანოლი, ტოლუოლი, ქლოროფორმი [21] და სხვ.) გაცხელებით ან მაალკილირებელი აგენტის ჭარბად აღებისას [4, 22]. როგორც წესი, რეაქცია მიმდინარეობს ატმოსფერული წნევის პირობებში, მაგრამ ზოგჯერ რეაქციას ატარებენ მირჩილულ ამპულაში ან ავტოკლავში. მეოთხეული მარილი **17** გადაჰყავთ 2-მეთილინდოლენინებში **18** კალიუმის ან ნატრიუმის ტუტით [12], სოდით [13], ტრიეთილამინებით ან სხვა ფუძეებით დამუშავებით.

ინდოლენინებისა და მათი მარილების ალკილირებისათვის გამოიყენება დიმეთილსულფატი [19-22], დიეთილსულფატი, ბენზოსულფომჰაჰას ეთერები [23], ტოლუოლსულფომჰაჰავები [24], აგრეთვე კარბონილური ჯგუფის შემცველი ელექტროფილური ოლეფინები.

სქემა 6

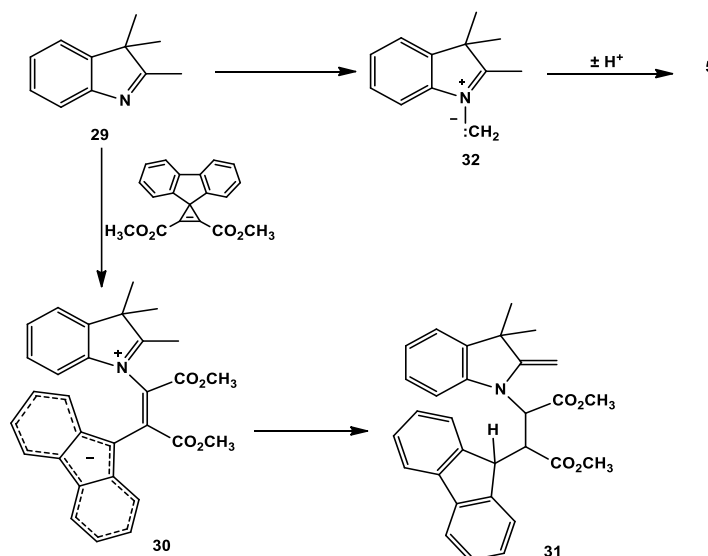


2,3,3-ტრიმეთილ-3H-ინდოლენინის პერქლორატის **24** გაცხელებით ორთქლის აბაზანაზე მეთილვინილკეტონთან, ან მითითებული რეაგენტების ურთიერთქმედებით ოთახის ტემპერატურაზე აცეტონიტრილში, იღებენ მეოთხეულ მარილს **25**. ეს უკნასკნელი NaOH-ით დამუშავების შედეგად გადადის მეთილინდოლენინში **26**. ხოლო პირიდინში გაცხელებით წარმოქმნის ნაერთ **27** [16]. მეოთხეული მარილის **24**

ურთიერთქმედებით მეთილენილკეტონთან ოთახის ტემპერატურაზე დიმეთილაცეტამიდში, მიიღება ნაერთი **28** (სქემა 6).

2,3,3-ტრიმეთილინდოლენინის **29** დიეთოქსიკარბონილციკლოპროპენდიბენზოფურანით დამუშავების შედეგად მიიღება 2-მეთილენინდოლინი **31** (სქემა 7). რეაქცია მიმდინარეობს ცვიტერიონის წარმოქმნით **30** [25].

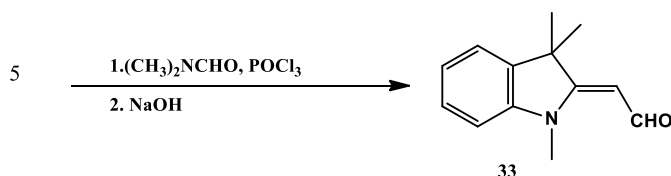
სქემა 7



2.1.3 რეაქციები მჟავათა ამიდებთან

2-მეთილენინდოლინები მეთილენის ჯგუფის საშუალებით იოლად შედიან ფორმირების რეაქციებში დიმეთილფორმამიდისა და ფოსფორქლოროქსიდის კომპლექსთან. ამ მეთოდით ფიშერის ფუმიდან **5** მიიღება ფიშერის ალდეჰიდი - α-ფორმილ-1,3,3-ტრიმეთილ-2-მეთილენინდოლინი (**33**), (სქემა 8), [29] უმნიშვნელოვანესი ნახევარპროდუქტი ციანინური და ჰემიციანინური საღებარების სინთეზისათვის:

სქემა 8

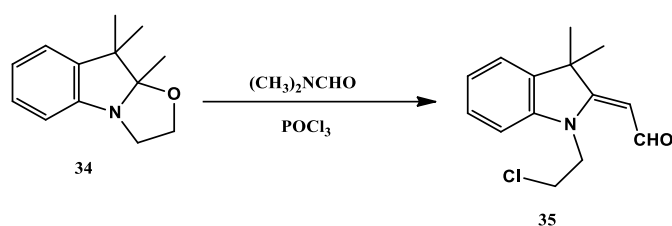


ფიშერის ალდეჰიდი და მისი ჩამნაცვლებლები მიღებულ იქნა აგრეთვე მეთილფორმანილიდის გამოყენებით. ფოსფორის ქლოროქსიდის ნაცვლად შესაძლებელია ფოსგენის, თიონილქლორიდის ან სულფურილქლორიდის გამოყენება. ანალოგიურად მიმდინარეობს მეთილენურ ჯგუფში ჩანაცვლებული ინდოლინური

ფუძეების ფორმირება. მაგ. 1,3,3-ტრიმეთილ-2-ეთილიდენ- და 1,3,3-ტრიმეთილ-2-ციანომეთილენინდოლინი [29].

საინტერესოა შრომები [28], სადაც α -ფორმილ-1-(β -ქლორეთილ)-3,3-დიმეთილ-2-მეთილენინდოლინი **35** სინთეზირებულია 3a,4,4-ტრიმეთილოქსაზოლიდინო[3,2-a]ინდოლინზე **34** ვილსმაიერის კომპლექსის მოქმედებით (სქემა 9) რეაქციის მსვლელობისას თავდაპირველად ხდება ოქსაზოლიდინური ბირთვის გახსნა, ხოლო შემდეგ წარმოქმნილი მეთილენური ფუძის ფორმირება. ამავდროულად β -ჰიდროქსიეთილის ნაშთში ჰიდროქსილის ჯგუფი ჩაინაცვლება ქლორის ატომით.

სქემა 9

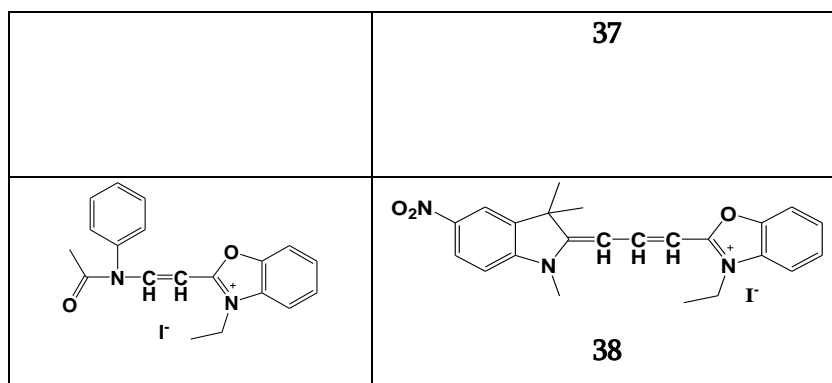


ვილსმაიერის რეაქციაში მეთილენინდოლინური ფუძის ორჯერადი სიჭარბით ალების შემთხვევაში, მიიღება კარბოციანინური საღებარი. ამ უკანასკნელის მიღება შეიძლება მეთილენინდოლინური ფუძისა და ამიდის ექვივალენტური რაოდენობით ალების შემთხვევაშიც და ამიდის სიჭარბის დროსაც, ინდოლინის მარილების გახურებით დიმეთილფორმამიდისა და ფოსფორის ქლოროქსიდთან ტრიეთილამინის თანაობისას, ან ბის(ტრიმეთილსილილ)ფორმამიდთან უკატალიზატოროდ.

დიდ პრაქტიკულ ინტერესს იწვევს მეთილენინდოლინური ფუძეების რეაქციები NNN-ეთილ-4-ფენილსულფონილნაფთოლაქტამ-1,8-თან, (1,3,3-ტრიმეთილენინდოლინი-ლიდენ-2)აცეტანილიდთან, NNN-ფორმილ-2,3,3-ტრიმეთილენინდოლინთან, რომლებსაც მივყავართ ციანინური საღებარების წარმოქმნამდე **36** (იხ. ცხრილი 1).

ცხრილი 1

ამიდი	რეაქციის პროდუქტი
	<p style="text-align: center;">36</p>

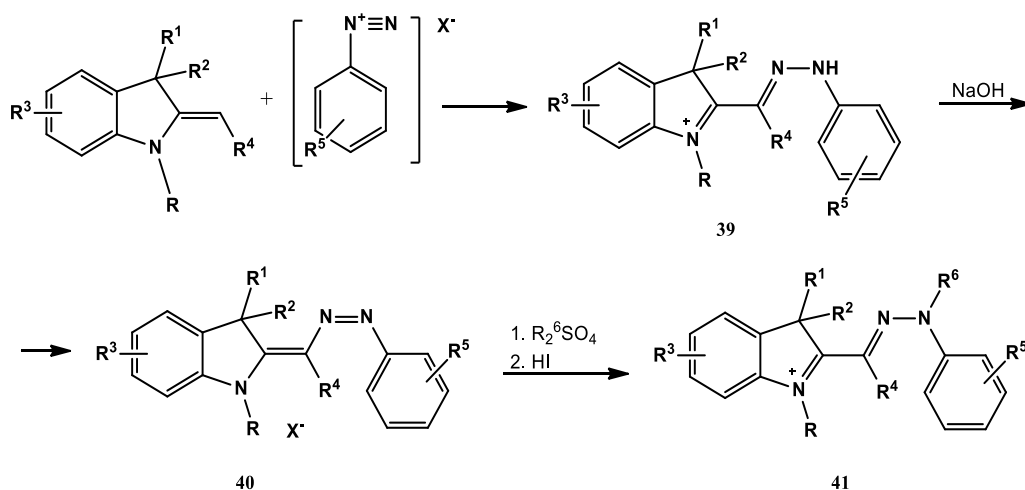


მეროციანული და კარბოციანური საღებარების მისაღებად გამოიყენება 2-მეთილ-ინდოლების მეოთხეული მარილების ურთიერთქმედების რეაქციები ძმარმჭავას ამიდებთან, რომელსაც თან ახლავს აცეტამიდური ჯგუფის მოხლეჩა. მაგ. 1-ეთილ-2,3,3-ტრიმეთილინდოლენინის იოდინი 5-აცეტანილიდომეთილენ-3-ეთილროდანინთან გვაძლევს მეროციანინს 37. ანალოგიურადაა სინთეზირებული ნაერთი 38 (იხ. ცხრილი 1).

2.1.4 აზოშეუღლების რეაქციები

2-მეთილენინდოლინები შეუღლებაში შედიან დიაზონიუმის მარილებთან 39 ტიპის ჰიდრაზონების წარმოქმნით. ამ უკანასკნელთა ტუტით დამუშავებით მიიღება აზონაერთები 40, რომლებიც შემდგომი ალკილირებით გადადიან კატიონურ ჰიდრაზონულ საღებარებში 41. ქვემოთ მოყვანილი სქემის მიხედვით, ფიშერის ფუძისა და ქლორიანი ბენზოლდიდიაზონიუმისაგან მიიღება აზონაერთი 40 ($R=R'=R^2=CH_3$, $R^3=R^4=R^5=H$), რომლის ალკილირებით მიიღება 41 ($R=CH_3$, $Y=CH_3SO_4$) (სქემა 10).

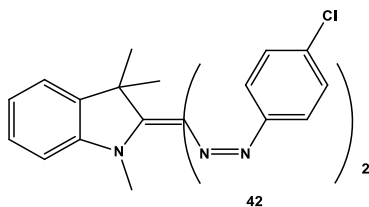
სქემა 10



ანალოგიურად მიღებულია საღებარები 1,3,3-ტრიმეთილ-2-ეთილინდოლენიდან და ქლორიანი 3-მეთოქსიფენილდიაზონიუმიდან, ასევე ფიშერის ფუმიდან და კარბაზოლის რიგის მარილებიდან, დიბენზოთიოფენიდან, დიბენზოთიოფენიდან, დიფენილმეთანის 4,4'-ბისდიაზოქსანოვებულებიდან და სხვა ჩანაცვლებული მეთილინდოლენური ფუძეებიდან და დიაზონიუმის სხვადასხვა მარილებიდან. კატიონურმა ჰიდრაზონულმა საღებავებმა გამოყენება ჰპოვეს სინთეზური ქსოვილები, ტყავის, ბამბის, საბეჭდი პასტების და ბურთულებიანი ავტოკალმების დამზადებაში და სხვა მიზნებისათვის.

მეთილინდოლენური ფუძისა და დიაზონიუმის მარილების ურთიერთქმედება მიმდინარეობს 0-5°C განზავებულ ძმარმჟავაში ან მარილმჟავაში. აზონაერთს 40 გამოყოფენ სარეაქციო ნარევის ნეიტრალიზაციით ნატრიუმის ტუტით ან ნატრიუმის აცეტატით. აღკვირებას კი ატარებენ დიმეთილსულფატით ორგანულ გამხსნელებში (დიქლორეთანში, ქლორბენზოლში) ან წყალში მჟავადამჭერ აგენტთა – მაგნიუმის ოქსიდის, ტრიზოპროპილამინის, მწვავე ნატრიუმის და სოდის თანაობისას. დიმეთილსულფატთან ერთად ზოგჯერ იყენებენ სხვა დიალკილსულფატებს, აგრეთვე ეთილენის ოქსიდს. უკანასკნელ შემთხვევაში აღკვირებას ატარებენ ძმარმჟავაში, კატიონურ საღებარს 41 ($R^6=C_2H_4OH$) გამოყოფენ სარეაქციო არის ნატრიუმის ქლორიდით დამუშავებით.

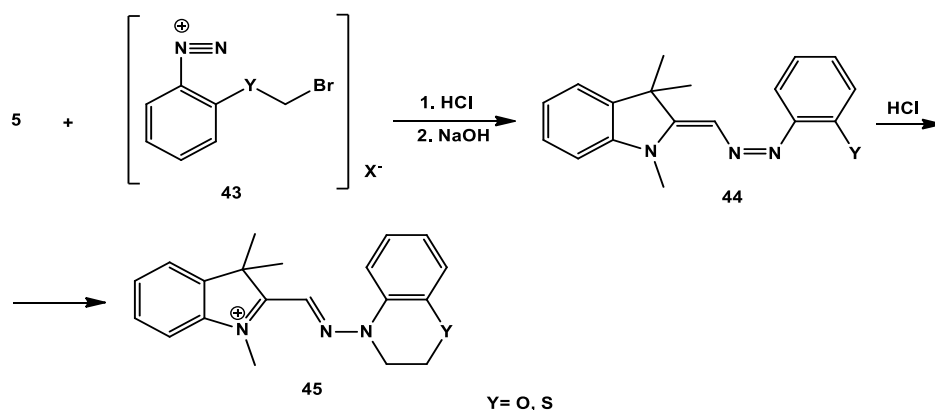
ინდოლენინის მარილთა აზომუქლელებს, განსხვავებით თავისუფალი ფუძეებისაგან, ატარებენ პირიდინის არეში. აღწერილია ბის-აზონაერთის 125 სინთეზი, რომელიც მიმდინარეობს 2 მოლი 3-ქლორფენილდიაზონიუმის ქლორიდსა და 1 მოლ 1,2,3,3 – ტეტრამეთილინდოლენინის მეთოსულფატს შორის, წყლის, პირიდინისა და აცეტონის ნარევში.



კატიონური საღებარი 41 მიიღება 3a,4,4-ტრიმეთილოქსაზოლიდინო[3,2-a]ინდოლინის ქლორიან 3-მეთოქსიფენილდიაზონიუმთან ურთიერთქმედებით. როგორც ჩანს, რეაქციის დროს ხდება საწყისი ჰეტეროციკლის ოქსაზოლიდინური ციკლის გახსნა და შუალედური 1-(β-ჰიდროქსიეთილ)-3,3-დიმეთილ-2-მეთილინდოლენინდოლენის წარმოქმნა.

საინტერესო შედეგებია მიღებული ფიშერის ფუძის შეერთებით **43** სტრუქტურის მარილებთან:

სქემა 11



რეაქციის პროდუქტების ნატრიუმის ტუტით დამუშავებით მიიღება **44** ნაერთები. შემდგომი დამუშავებით ხდება ჰეტეროციკლის შეკვრა და კატიონური საღებარების **45** წარმოქმნა (სქემა 11).

მეთილენინდოლინური ფუძეების აზოშეუღლების რეაქციები გამოიყენება ინფორმაციის ჩასაწერად ქაღალდზე დაიტანება კომპოზიცია, რომელიც შეიცავს დიაზონიუმის მარილისა და 2-მეთილ-1,3,3-ტრი-ალკილინდოლენინის მარილის ნარევს. გახურებით ინდოლენინის მარილი გარდაიქმნება თავისუფალ ფუძედ, რომელიც შეუღლდება დიაზონიუმის მარილთან. ქაღალდზე ჩნდება შეღებილი ანაბეჭდი.

2.1.5 ფიშერის ფუძეების ფორმირება ვილსმაიერის რეაქციით

2-მეთილენინდოლინები რეაქციისუნარიანი ნაერთებია. შესწავლილია 2-მეთილენინდოლინის ბის-ანალოგების რეაქციისუნარიანობა.

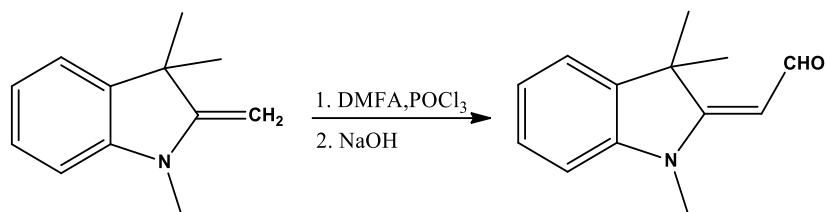
განვიხილოთ ვილსმაიერ-ჰააკის რეაქცია, რომელიც ფორმილნაწარმების მიღების ერთ-ერთი გავრცელებული მეთოდია. ეს რეაქცია წარმატებით გამოიყენება ინდოლოინდოლების სხვადასხვა ფორმილნაწარმების მისაღებად, ფორმილნაწარმები კი თავის მხრივ, გამოიყენებიან ახალი ნივთიერებების სინთეზისთვის [30,31, 32].

ფორმირება ხორციელდება საწყისი ნივთიერებისა და ვილსმაიერის კომპლექსის სხვადასხვა თანაფარდობის პირობებში.

2-მეთილენინდოლინები ადვილად ფორმირდებიან მეთილენის ჯგუფში ვილსმაიერის რეაქციის პირობებში დიმეთილფორმამიდისა (DMFA) და POCl₃-სგან მომზადებული კომპლექსით. ამ მეთოდით ფიშერის ფუძისგან ღებულობენ α-ფორმილ-

1,3,3-ტრიმეთილ-2-მეთილენინდოლინს (სქემა 12), ე.წ. ფიშერის ალდეჰიდს. იგი არის უმნიშვნელოვანესი შუალედური პროდუქტი ციანინური და ჰემიციანინური საღებრების მისაღებად [28].

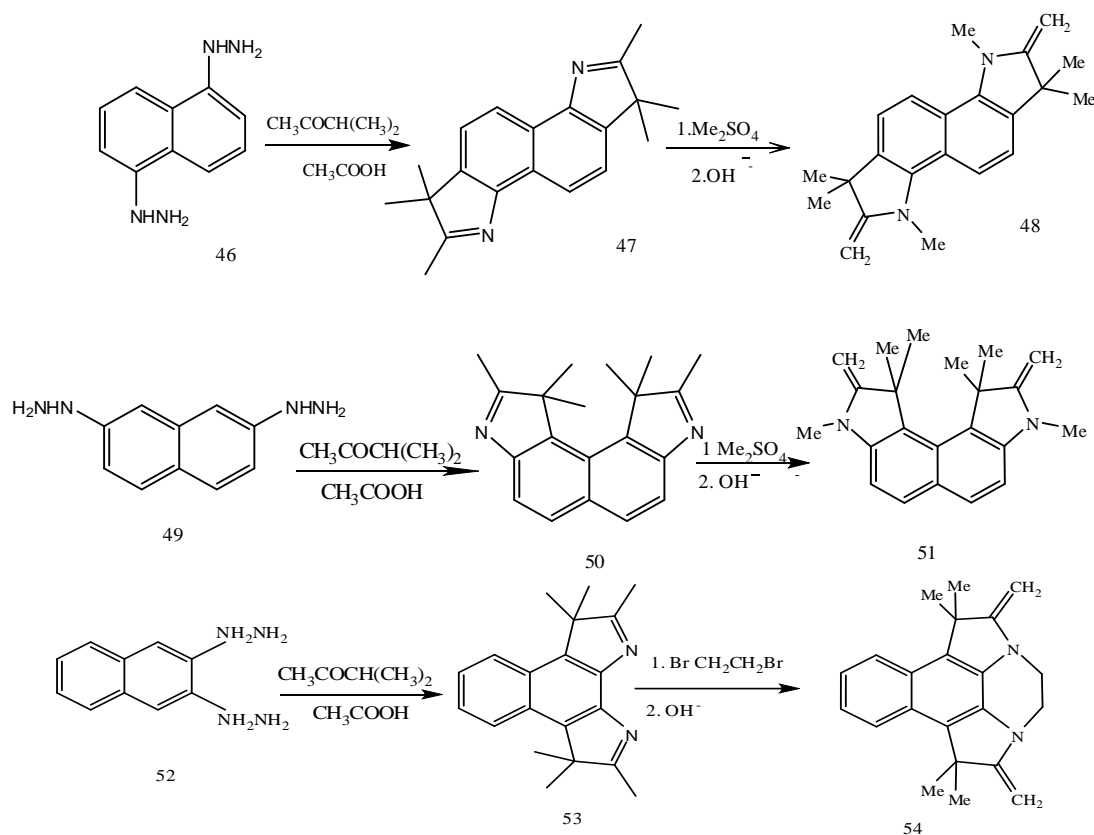
სქემა 12



2.2 ფიშერის ფუძის ბის-ანალოგები იზომერული ინდოლოინდოლებისა და ბენზოპიროლოინდოლის ბაზაზე

თსუ ორგანული ქიმიის კათედრაზე განხორციელებული იყო ფიშერის ფუძის ბის-ანალოგების (48,51,54) სინთეზი იზომერული ინდოლოინდოლებისა და ბენზოპიროლოინდოლის ბაზაზე შემდეგი სქემით 13 .

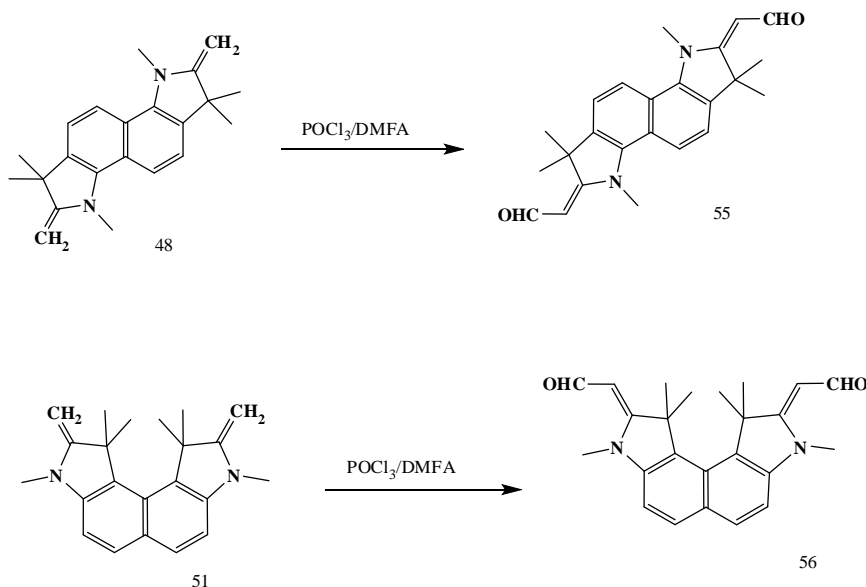
სქემა 13



საწყის ნივთიერებებად ფიშერის ფუძეების მისაღებად სინთეზირებული იყო იზომერული ჰექსამეთილდიპროლონაფთალინები **47**, **50**, **53** ლიტერატურიდან ცნობილი [19] სქემის შეცვლილი ვარიანტით. სინთეზები განხორციელებულ იქნა ერთ საფეხურად ნაფთილენდიჰიდრაზინების კონდენსაციით მეთილიზოპროპილკეტონთან და ერთდროული ციკლიზაციით ძმარმჟავაში შუალედური დიჰიდრაზონების გამოყოფის გარეშე [29,30].

2.3 „ფიშერის ალდეჰიდების“ ბის-ანალოგები

ზემოთ აღწერილი ფიშერის ფუძეების ბის-ანალოგების **48**, **51** საფუძველზე იმავე ავტორების [31] მიერ სინთეზირებულია იზომერული ინდოლოინდოლების შემცველი ე.წ. „ფიშერის ალდეჰიდების“ ბის-ანალოგები: 2,7-დი(ფორმილმეთილიდენ-1,3,3,6,8,8-ჰექსამეთილინდოლინო[7,6-*g*]ინდოლინი(**55**) და 2,9-დი(ფორმილმეთილიდენ-1,1,3,8,10,10-ჰექსამეთილინდოლინო [4,5-*e*] ინდოლინი (**56**). სინთეზი განხორციელებულია ვილსმაიერის რეაქციის პირობებში.



2.4 Pass Online -მიმოხილვა

PASS (Prediction of Activity Spectra for Substances) წარმოადგენს პროგრამულ პროდუქტს, რომელსაც ჩვენ ვიყენებთ ახლად მიღებული ნივთიერებების სავარაუდო ბიოლოგიური აქტიურობისა და ტოქსიკურობის შესაფასებლად. ქიმიურ ნაერთთა ბიოლოგიური აქტიურობის სპექტრი სხვადასხვა სახის ბიოლოგიური აქტიურობის ნაკრებს წარმოადგენს, რომელიც მოცემული ნაერთის სხვადასხვა ბიოლოგიურ ობიექტთან ურთიერთობის შედეგს ასახავს. ვინაიდან და რადგანაც მიღებული

ნივთიერებები შეიცავენ დიაზეპინისა და ქინოქსალინის აქტიურ ბირთვებს, ამიტომ ვვარაუდობთ რომ საბოლოო პროდუქტებიც გარკვეული აქტიურობის მატარებლები იქნებიან.

PASS უზრუნველყოფს ორგანული ნაერთის სტრუქტურის საფუძველზე მრავალი სახის ბიოლოგიური აქტიურობის (3678 სახის) ერთდროულ შეფასებას პროგნოზირების საშუალო სიზუსტით 95%-ით. 1000 ნაერთის ბიოლოგიური აქტიურობის სპექტრის გათვლას 2,4 ჰც სიხშირის პროცესორზე მხოლოდ 10 წამი სჭირდება, რაც მსხვილი ლოკალური და კომერციული მონაცემთა ბაზებში არსებული ნაერთების ბიოლოგიური აქტიურობის სპექტრის პროგნოზირებისათვის PASS-ის ეფექტურად გამოყენების საშუალებას იძლევა.

P_a (probability „tobeactive“) და P_i (probability „tobeinactive“) აფასებს იმის ალბათობას, რომ საკვლევი ნაერთი მიეკუთვნება აქტიური/არააქტიური ნაერთების ქვეკლასს (მსგავსია მოლეკულების სტრუქტურის, რომლებიც ყველაზე ტიპურია PASS-ის ბიბლიოთეკის შესაბამის „აქტიური/არააქტიური“ ქვესიმრავლეში. ახალი ნივთიერების ბიოლოგიური აქტივობის პროგნოზირებული სპექტრის შესაბამისად, მისი ტესტირება შეიძლება ორგანიზებულ იქნას აქტივობის სხვადასხვა სახისათვის ($P_a - P_i$) სხვაობის შემცირების კვალობაზე. ამ შემთხვევაში, ახალი ნაერთის უსაფრთხოება და ეფექტურობა უფრო კომპლექსურად იქნება დახასიათებული.

2017 წელს, საბაკალავრო ნაშრომისთვის დავასინთეზეთ ე.წ. „ფიშერის ფუძის“ ახალი ბის-ანალოგი, დიპიროლონაფტოდიანის დიმეთილენური ნაწარმი და მის საფუძველზე მივიღეთ სამი ახალი ბის-სპიროპირანი. შევისწავლეთ როგორც საწყისი ნივთიერების, ასევე ბის-სპიროპირანების სავარაუდო ბიოლოგიური აქტიურობა Pass online პროგრამის მეშვეობით.

გამოვლინდა, რომ მაღალი პროცენტული ალბათობით, მათ ახასიათებთ Antieczematic -80%, Antiischemic, Cerebral – 75% აქტიურობა. ასევე, ქინოქსალინის ბირთვის შემცველი ფიშერის ფუძის ბის-ანალოგებიც და მის საფუძველზე მიღებული ბის-სპიროპირანებიც ამჟღავნებენ მაღალ ბიოლოგიურ აქტიურობას (Antieczematic-78%, Ovulation inhibitor-76%).

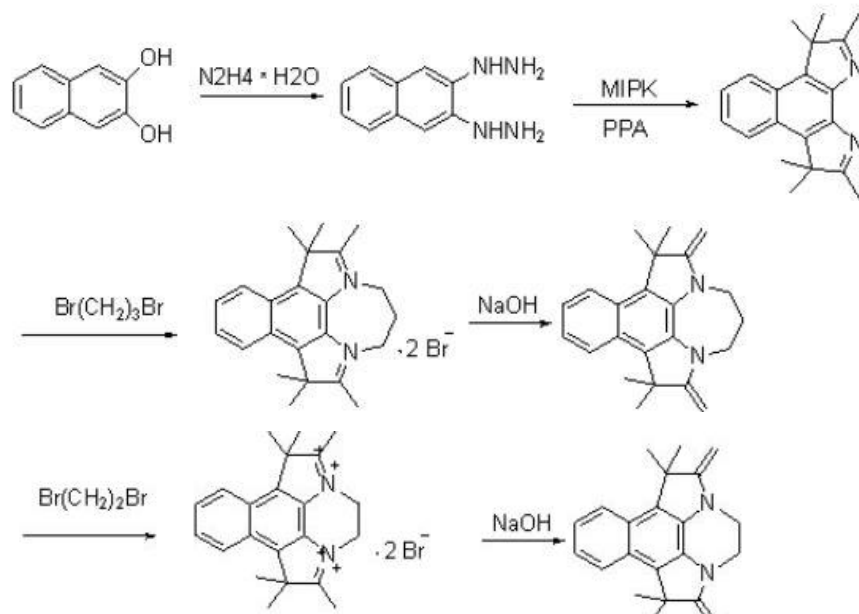
3. ექსპერიმენტული მონაცემების განსჯა

წარმოდგენილი სამაგისტრო ნაშრომი მოიცავს თბილისის სახელმწიფო უნივერსიტეტის, ორგანული ქიმიის კათედრაზე მიმდინარე სამენიერო-საკვლევო სამუშაოების გაგრძელებას ახალი სპირო ნაერთების სინთეზისა და შესწავლის სფეროში. ჩვენ მიზნად დავისახეთ ძირითადი საბაზისო პროდუქტის სახით მიგველო ფიშერის ფუძის ახალი ბის-ანალოგი დიპიროლონაფტო[1,4]დიაზეპინის დიბრომიდის საფუძველზე. სამუშაოს შემდეგ ამოცანას წარმოადგენს სინთეზირებული ახალი ფიშერის ფუძის გარდაქმნების ჩატარება. ჩვენს ინტერესს შეადგენდა ბის-სპიროქრომენების სინთეზი გაუმჯობესებული თვისებების მქონე ფოტოქრომის მისაღებად.

ბისპიროპირანები საინტერესოა არიან იმ მხრივ, რომ ორივე პირანული ფრაგმენტის ერთდროულად გახსნისას შეუძლებელია ჯაჭვი მნიშვნელოვნად იზრდება და ფოტონდუცირებული ფორმის შთანთქმის ზოლის მაქსიმუმი განიცდის ძლიერ ბატოქრომულ წანაცვლებას. ექსპერიმენტული სამუშაო შედგება ორი ნაწილისაგან. პირველი ეტაპი – საწყისი ნივთიერებების სინთეზი და დაგროვება. მეორე ეტაპი – ახალი ნაერთების სინთეზი.

კვლევისათვის საჭირო საკვანძო ნივთიერება - 1,5,6,9-ტეტრაპიდრო-1,1,2,8,9,9-ჰექსამეთილ-4H-დიპიროლო[1,2,3-e,f;3,2,1-n,o]ნაფტო[2,3-b][1,4]დიაზეპინი ჩვენს მიერ მიღებულია ლიტერატურაში აღწერილი მეთოდიკით 2,3-დიჰიდროქსინაფთალინიდან მოცემული სქემის მიხედვით [19]:

სქემა 1

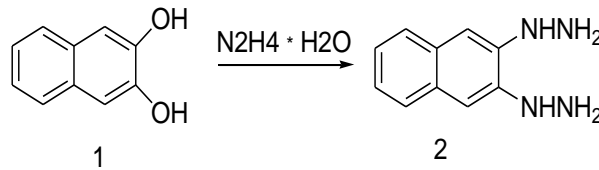


3.1 საწყისი ნივთიერებების სინთეზი

3.1.1. 2,3-ნაფთილენდიჰიდრაზინი (2)

2,3-დიჰიდროქსინაფთალინის (1) ურთიერთქმედებისას ჰიდრაზინჰიდრატთან მიმდინარეობს ჰიდროქსილის ჯგუფების ნუკლეოფილური ჩანაცვლება ჰიდრაზინული ჯგუფებით.

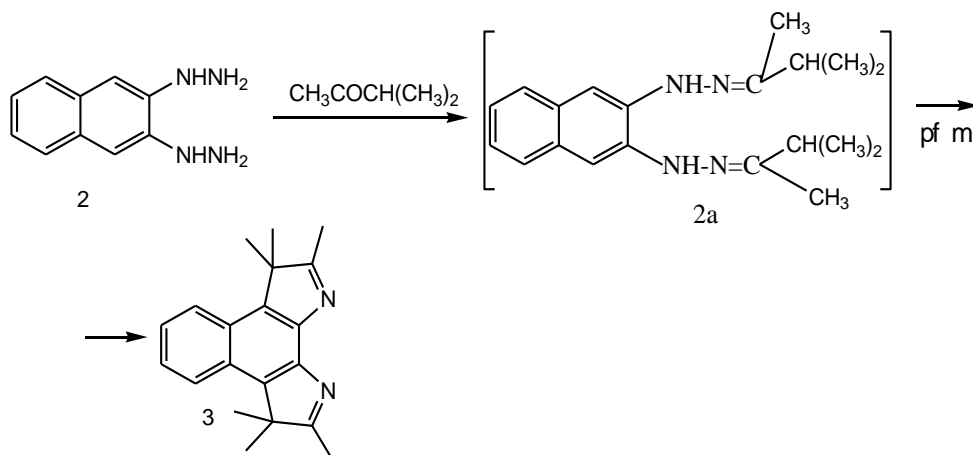
სქემა 2



3.1.2. 2,3,3,8,8,9 - ჰექსამეთილ-3,8-დიჰიდრობენზო[e]პიროლო[3,2-g]ინდოლი(3)

2,3-ნაფთილენდიჰიდრაზინის (2) კონდენსაციით მეთილიზოპროპილკეტონთან მიმდინარეობს კარბონილის ჯგუფთან ჰიდრაზინის მიერთება-მოხლეჩვის რეაქცია, რის შედეგად მიიღება შესაბამისი ჰიდრაზონი, რომლის ციკლიზაციით მჟავა კატალიზატორის თანაობისას წარმოიქმნება ინდოლენინის ციკლური ნაერთი. ჩვენს მიერ ჩატარებულია 2,3-ნაფთილენდიჰიდრაზინის (2) კონდენსაცია მეთილიზოპროპილკეტონთან და ერთდროული ციკლიზაცია პოლიფოსფორმჟავაში შუალედური დიჰიდრაზონის გამოყოფის გარეშე.

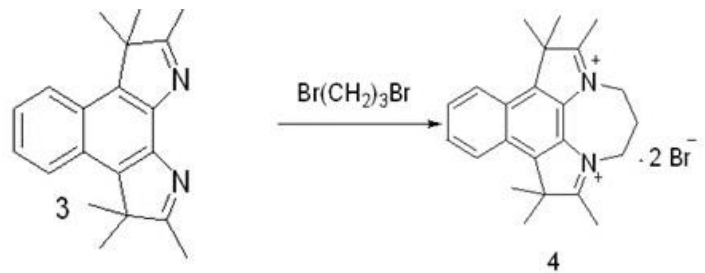
სქემა 3



3.1.3 1,5,6,9-ტეტრაჰიდრო-1,1,2,8,9,9-ჰექსამეთილ-4H-დიპიროლო-[1,2,3-e,f:3,2,1-n,o]ნაფტო[2,3-b][1,4]დიაზეპინისდიბრომიდი (4)

2,3,3,8,8,9 - ჰექსამეთილ-3,8-დიჰიდრობენზო[e]პიროლო[3,2-g]ინდოლი (3) შედის რეაქციაში დიბრომპროპანთან. ხდება აზოტის ატომების ალკილირება დიაზეპინის ციკლის შეკვრით და ბის-მეოთხეული მარილის (4) წარმოქმნა.

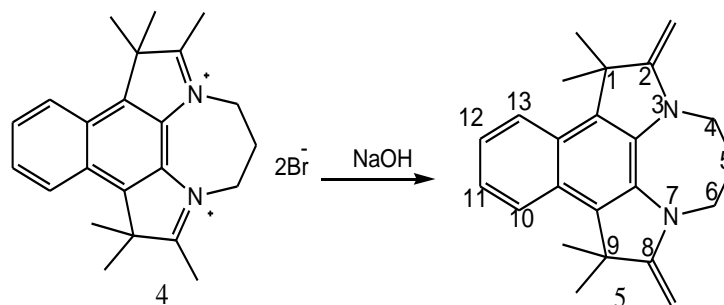
სქემა 4



3.1.4 1,5,6,9-ტეტრაჰიდრო-1,1,9,9-ტეტრამეთილ-2,8-დიმეთილენ-4H-დიპიროლო-[1,2,3-e,f:3,2,1-n,o]ნაფტო[2,3-b][1,4]დიაზეპინი (5)

1,5,6,9-ტეტრაჰიდრო-1,1,2,8,9,9-ჰექსამეთილ-4H-დიპიროლო-[1,2,3-e,f:3,2,1-n,o]ნაფტო-[2,3-b][1,4]დიაზეპინის დიბრომიდის (4) ტუტით დამუშავებით მიიღება ფიშერის ფუძის ბის-ანალოგი - 5.

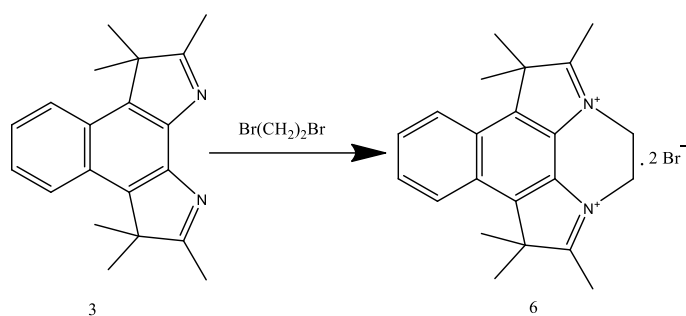
სქემა 5



3.1.5 1,4,5,8-ტეტრაჰიდრო-1,1,2,7,8,8-ჰექსამეთილდიპიროლო-[1,2,3-d,e:3,2,1-i,j]ბენზო[g]ქინოქსალინისდიბრომიდი(6)

2,3,3,8,8,9-ჰექსამეთილ-3,8-დიჰიდრობენზო[e]პიროლო[3,2-g]ინდოლის (3) ურთიერთქმედებით დიბრომეთანთან ხდება აზოტის ატომების ალკილირება ქინოქსალინის ციკლის შეკვრით და ბის-მეოთხეული მარილის 1,4,5,8-ტეტრაჰიდრო-1,1,2,7,8,8-ჰექსამეთილდიპიროლო-[1,2,3-d,e:3,2,1-i,j]ბენზო[g]ქინოქსალინისდიბრომიდის (6) წარმოქმნა.

სქემა 6



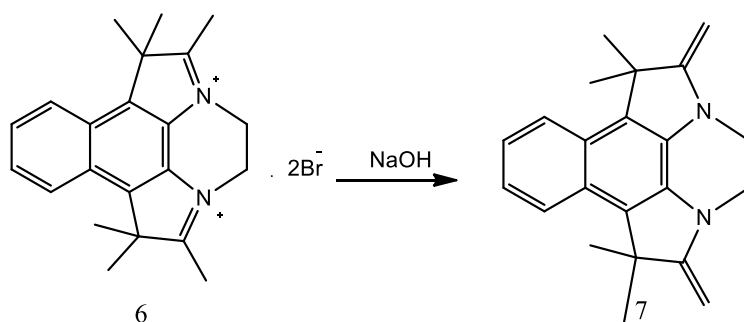
რეაქცია მიმდინარეობს შელლობილ ამპულაში, რომელიც მოთავსებულია ე.წ. „ბომბაში“. ტემპერატურა 160-165°C . ხანგრძლივობა 8 საათი. მარილი – დიბრომიდი 6 გამოკრისტალდება შავი ფერის ფხვნილის სახით.

3.1.6 1,4,5,8-ტეტრაჰიდრო-1,1,8,8-ტეტრამეთილ-2,7-დიმეთილენდიპიროლო

[1,2,3-d,e:3,2,1-i,j]ბენზო[გ]ქინოქსალინი (7)

1,4,5,8-ტეტრაჰიდრო-1,1,2,7,8,8-ჰექსამეთილდიპიროლო-[1,2,3-d,e:3,2,1-i,j]ბენზო[გ]ქინოქსალინის დიბრომიდის (6) ცხელწყალში გახსნით, შემდგომი გაცივებითა და თბილ კალიუმის ტუტესთან ურთიერთქმედებით მიიღება ფიშერის ფუძის ახალი ბის-ანალოგი – 1,4,5,8-ტეტრაჰიდრო-1,1,8,8-ტეტრამეთილ-2,7-დიმეთილენდიპიროლო [1,2,3-d,e:3,2,1-i,j]ბენზო[გ]ქინოქსალინი (7).

სქემა 7



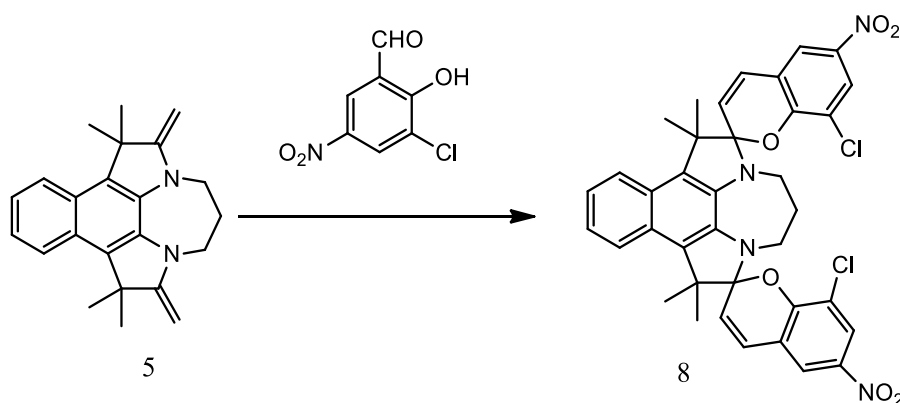
3.2 ახალი ნივთიერებების სინთეზი

3.2.1 დიპიროლონაფტოლიაზეპინის ფიშერის ფუძის გარდაქმნები

3.2.1.1 კონდენსაცია 3-ქლორ-5-ნიტრო-სალიცილის ალდეჰიდთან

ფიშერის ფუძის 5 კონდენსაცია 3-ქლორ-5-ნიტრო-სალიცილის ალდეჰიდთან მიმდინარეობს შემდეგი სქემის მიხედვით:

სქემა 8



რეაქცია ჩატარებულია აბსოლუტური ეთანოლის არეში, ჭარბი 3-ქლორ-5-ნიტრო-სალიცილის ხსნარზე წვეთწვეთობით ფიშერის ფუძის ხსნარის დამატებით 1,5 საათის განმავლობაში დუღილის პირობებში. უნდა აღინიშნოს რომ 50°C-მდე რეაქციის მიმდინარეობისას სარეაქციო არის შეფერილობა იყო მოიისფრო ლურჯი, თუმცა ქრომატოგრაფიული კონტროლისას რჩებოდა რეაქციაში შეუსვლელი საწყისი ფიშერის ფუძე, რის გამოც გავზარდეთ ტემპერატურა, ტემპერატურის ზრდასთან ერთად შეფერილობა იცვლებოდა მუქი მწვანეკენ. საბოლოო პროდუქტი გამოიყო სარეაქციო არედან მუქი მწვანე ფერის ნალექის სახით. გამოსავლიანობა შეადგენს 70%-ს. სარეაქციო არის ფერის ცვლილება შეიძლება გამოწვეული იყოს სპიროქრომენის სხვადასხვა ფორმებში გადასხვლით.

მიღებული პროდუქტი კარგად იხსნება ორგანულ გამხსნელებში და ახასიათებს გახსნიას სხვადასხვა შეფერილობა - სოლვატოქრომია. ასევე ამ ხსნარების შეფერილობა იცვლება დღის სინათლეზე დაყოვნებისას.

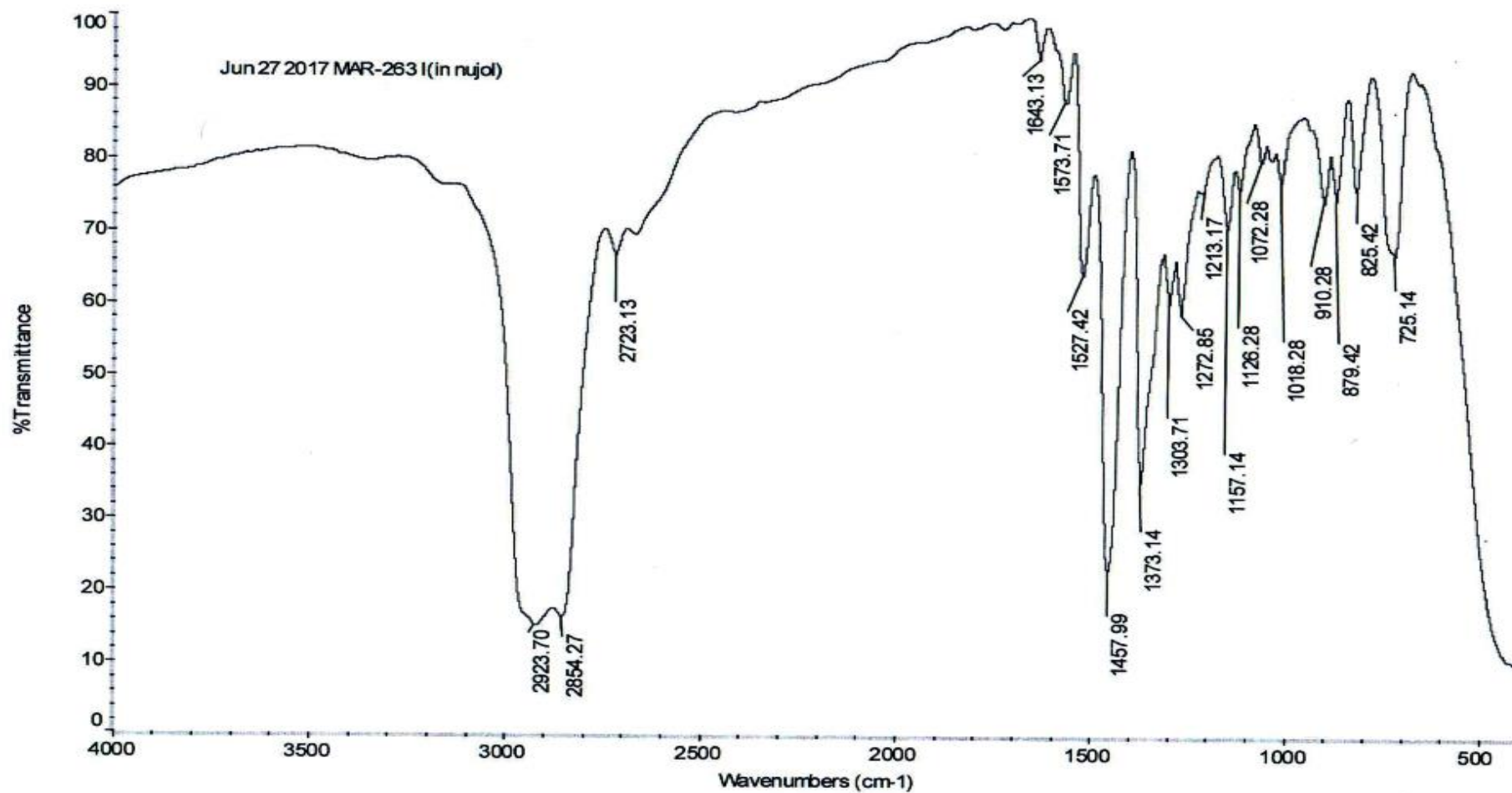
ნაერთის სტრუქტურა დადგენილ იქნა სპექტრალური ანალიზით:

მას-სპექტრომეტრულად განსაზღვრულ იქნა მიღებული ნაერთის მოლეკულური მასა, რომელიც თანხვედრაშია თეორიულად გამოანგარიშებულთან. მას-სპექტრზე კარგად ფიქსირდება მოლეკულური იონის პიკი, რომელიც მჟღავნდება ქლორშემცველი ნაერთისათვის დამახასიათებელი იზოტოპური პიკების სახით შესაბამისად $m/z=696.1344$ $m/z=694.1175$. (ნახ.8)

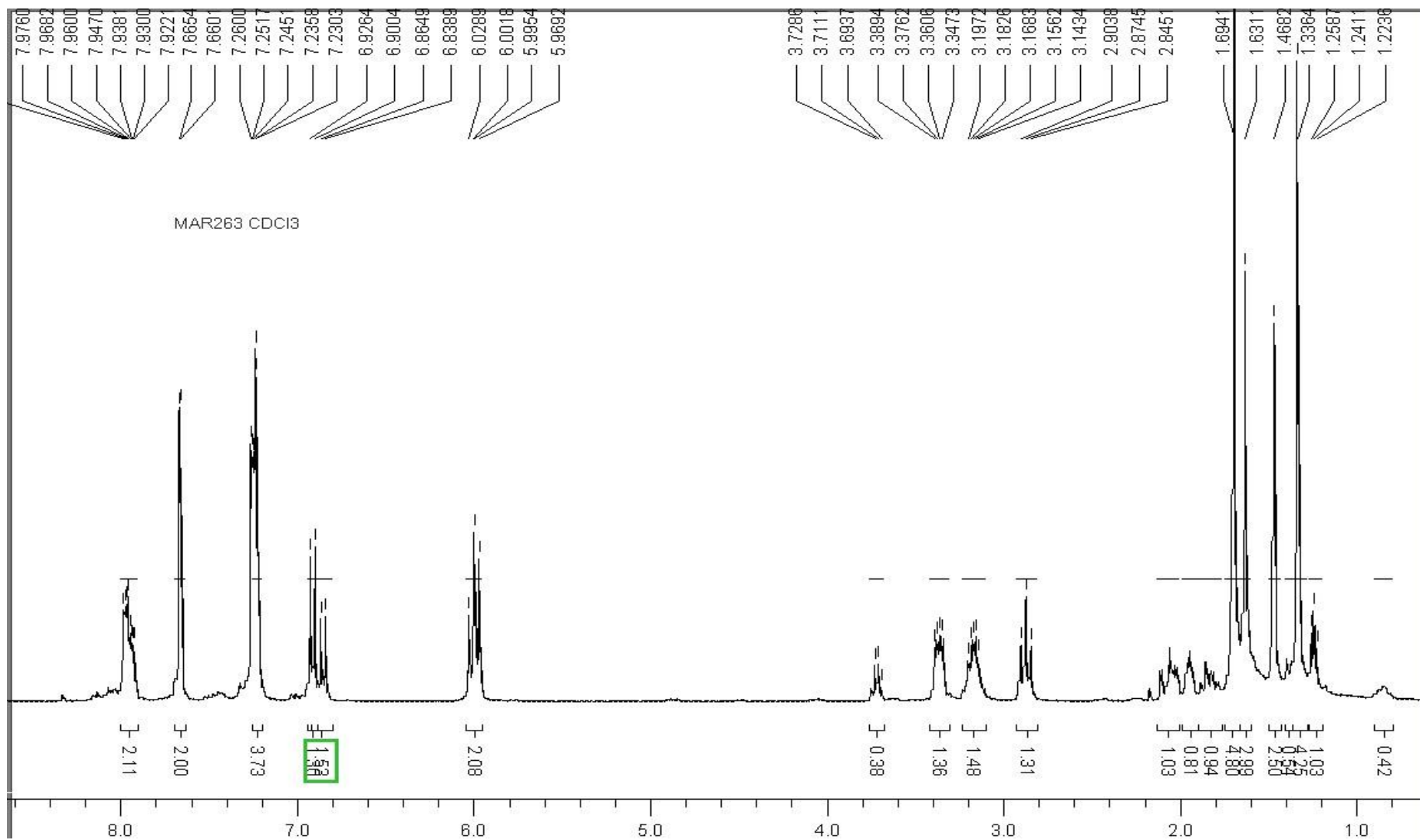
ნაერთის იწ სპექტრში (ნახ. 5) ვაზელინის ზეთში ფიქსირდება შემდეგი შთანთქმის ზოლები: 1643 სმ^{-1} ($-\text{CH}=\text{CH}-$ პირანული), 1573 ($-\text{CH}=\text{CH}-$ პირანული, შეუღლებული), $1527(\text{N}-\text{O}$ ასიმ. $\text{Ar}-\text{NO}_2$), $\text{N}-\text{C}$ სპირო (1266სმ^{-1}), $\text{N}-\text{C}$ მესამადი ამინის($1303, 1160, 1126\text{სმ}^{-1}$), $910(\text{C}-\text{Cl}, \text{Ar}-\text{Cl})$, $\text{O}-\text{C}$ სპირო ($879, 833, 748\text{სმ}^{-1}$) ბმების შთანთქმის ზოლები.

დინიტროსპირონაერთის ბმრ- ^{13}C სპექტრი ასევე შეესაბამება სიმეტრიულ მოლეკულას, რომელშიც ერთნაირ მდგომარეობაში ნახშირბად-ატომების ქიმიური წანაცვლებები ერთმანეთს ემთხვევა, ამიტომ სპექტრში ფიქსირდება 19 პიკი, რომლებიც შეესაბამება 19 განსხვავებული ნახშირბად ატომის ბირთვების სიგნალებს რეზონანსულ სპექტრში. მათი მიკუთვნება შესაძლებელი გახდა ადრე სინთეზირებული სპირონაერთების ბმრ სპექტრებთან და ასევე შესაბამის თეორიულ სპექტრთან შედარების საფუძველზე. ძლიერი ველის უბანში ფიქსირდება ალკილური ნახშირბად ატომების ბირთვების სიგნალები, სუსტი ველის უბანში მჟღავნდება ჟანგბადისა და აზოტის ატომებთან დაკავშირებული არომატული C -ბირთვების სიგნალები, მათ შორის მჟღავნდებიან დანარჩენი ბირთვების სიგნალები.

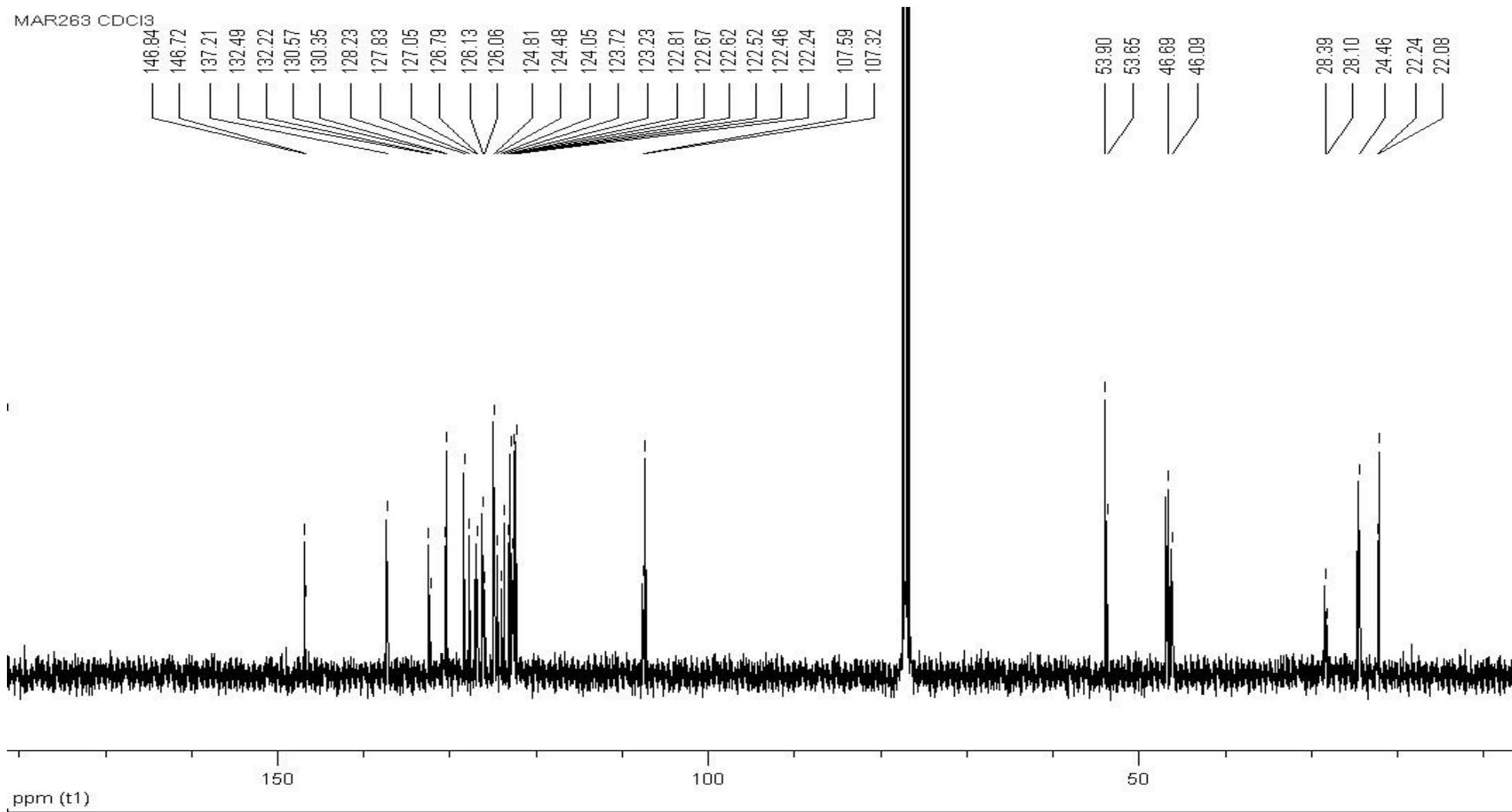
ნახ.5 ბის(6-ნიტრო-8-ქლორ-2H-ქრომენ-2-სპირო)1,5,6,9-ტეტრაჰიდრო-1,1,9,9-ტეტრამეთილ-4H-დიპიროლო-[1,2,3-e,f:3,2,1-n,o]ნაფტო[2,3-
b][1,4]დიაზეპინი (8) იწ სპექტრი (ვაზელინის ზეთი)



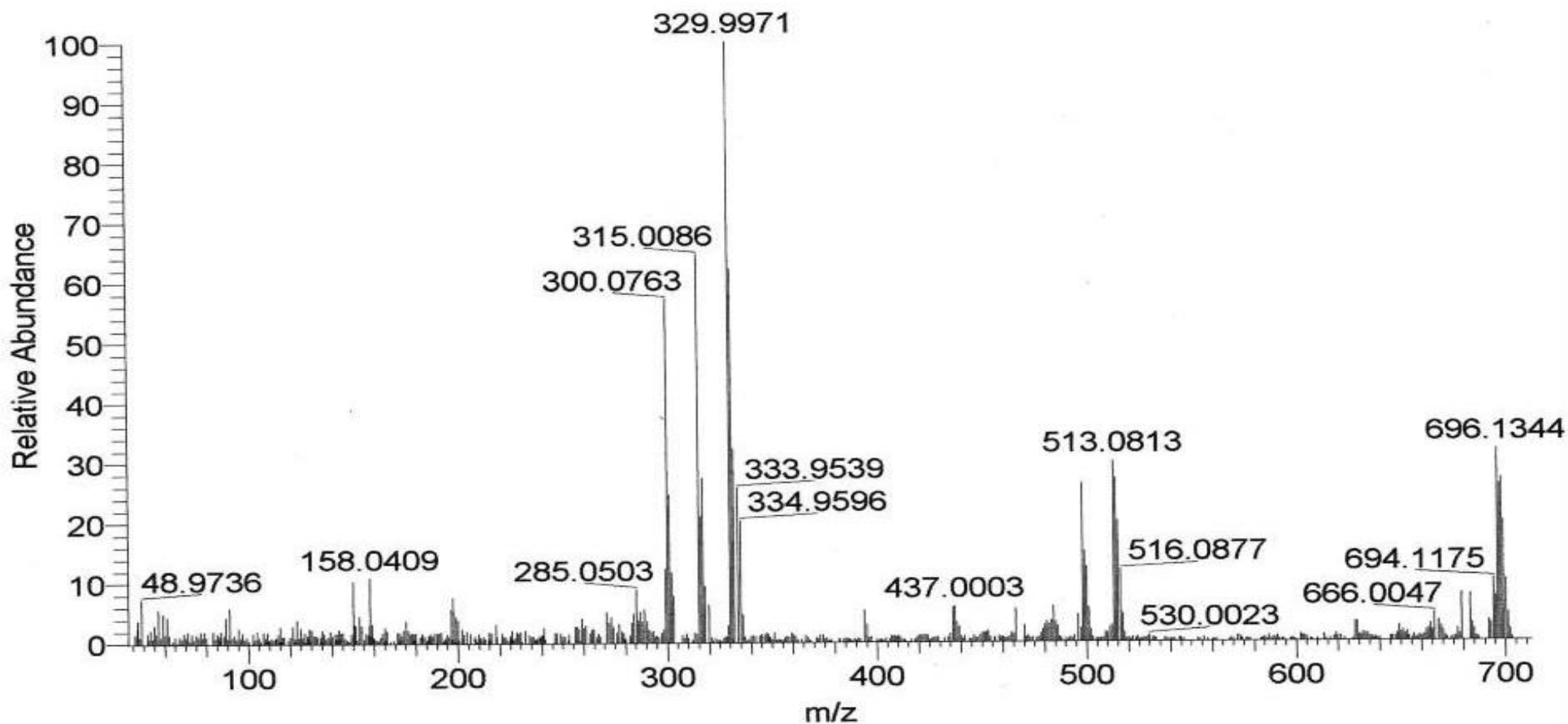
ნახ.6 ბის(6-ნიტრო-8-კლორ-2H-ქრომენ-2-სპირო)1,5,6,9-ტეტრაჰიდრო-1,1,9,9-ტეტრამეთილ-4H-დიპიროლო-[1,2,3-e,f:3,2,1-n,o]ნაფტო[2,3-
 ხ][1,4]დიაზეპინი (8) ზმრ-¹H სპექტრი (DMSO-d₆)



ნახ.7 ბის(6-ნიტრო-8-ქლორ-2H-ქრომენ-2-სპირო)1,5,6,9-ტეტრაჰიდრო-1,1,9,9-ტეტრამეთილ-4H-დიპიროლო-[1,2,3-e,f:3,2,1-n,o]ნაფტო[2,3-b][1,4]დიაზეპინი (8) ბმრ-¹³C სპექტრი (DMSO-d₆)



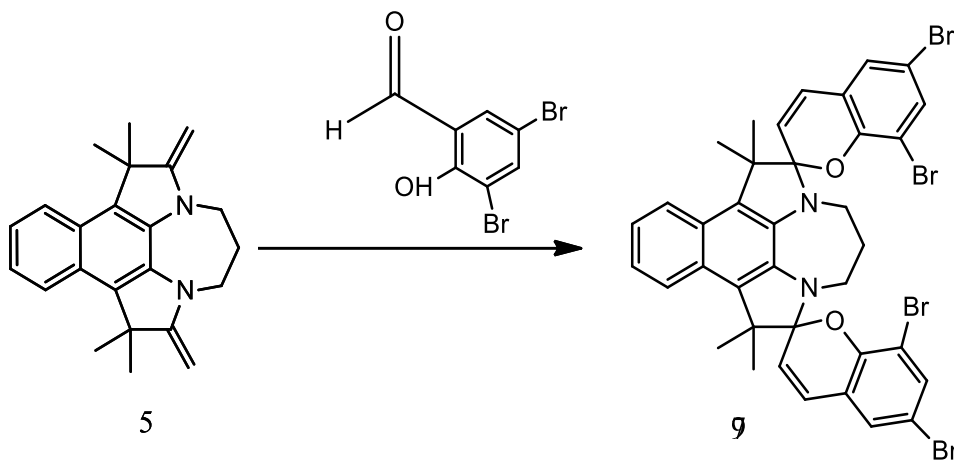
ნახ.8 ბის(6-ნიტრო-8-კლორ-2H-ქრომენ-2-სპირო)1,5,6,9-ტეტრაჰიდრო-1,1,9,9-ტეტრამეთილ-4H-დიპიროლო-[1,2,3-e,f:3,2,1-n,o]ნაფტო[2,3-
ბ][1,4]დიაზეპინი (8) მას-სპექტრი



3.2.1.2 კონდენსაცია 3,5-დიბრომსალიცილის ალდეჰიდთან

1,5,6,9-ტეტრაჰიდრო-1,1,9,9-ტეტრამეთილ-2,8-დიმეთილენ-4H-დიპიროლო-
[1,2,3-e,f:3,2,1-n,o]ნაფტო[2,3-b][1,4]დიაზეპინის (5) ურთიერთქმედებით 3,5-დიბრომ-
სალიცილის ალდეჰიდთან, რომლის შედეგადაც მიიღება ბის(6,8-დიბრომ-2H-ქრომენ-2-
სპირო)-1,4,5,6,9-ჰექსაჰიდრო-1,1,9,9-ტეტრამეთილ-4H-დიპიროლო-[1,2,3-e,f:3,2,1-
n,o]ნაფტო[2,3-b][1,4]დიაზეპინი. რეაქცია მიმდინარეობს აბსოლუტური ეთანოლის არეში
≈4 სთ-ის განმავლობაში. ალდეჰიდის მოლური თანაფარდობა ფიშერის ფუძესთან არის
3:1. $t \approx 55-60^{\circ}\text{C}$. რეაგენტების შერევისთანავე სარეაქციო არე იღებს მოყვითალო
შეფერილობიდან ინტენსიურ ჭაობისფერს, რომელიც გადადის ლურჯ შეფერილობაში.
თანდათან სარეაქციო არიდან გამოიყოფა რეაქციის პროდუქტის მოთეთრო-
მოკრემისფრო კრისტალები. გამოსავლიანობა 45%.

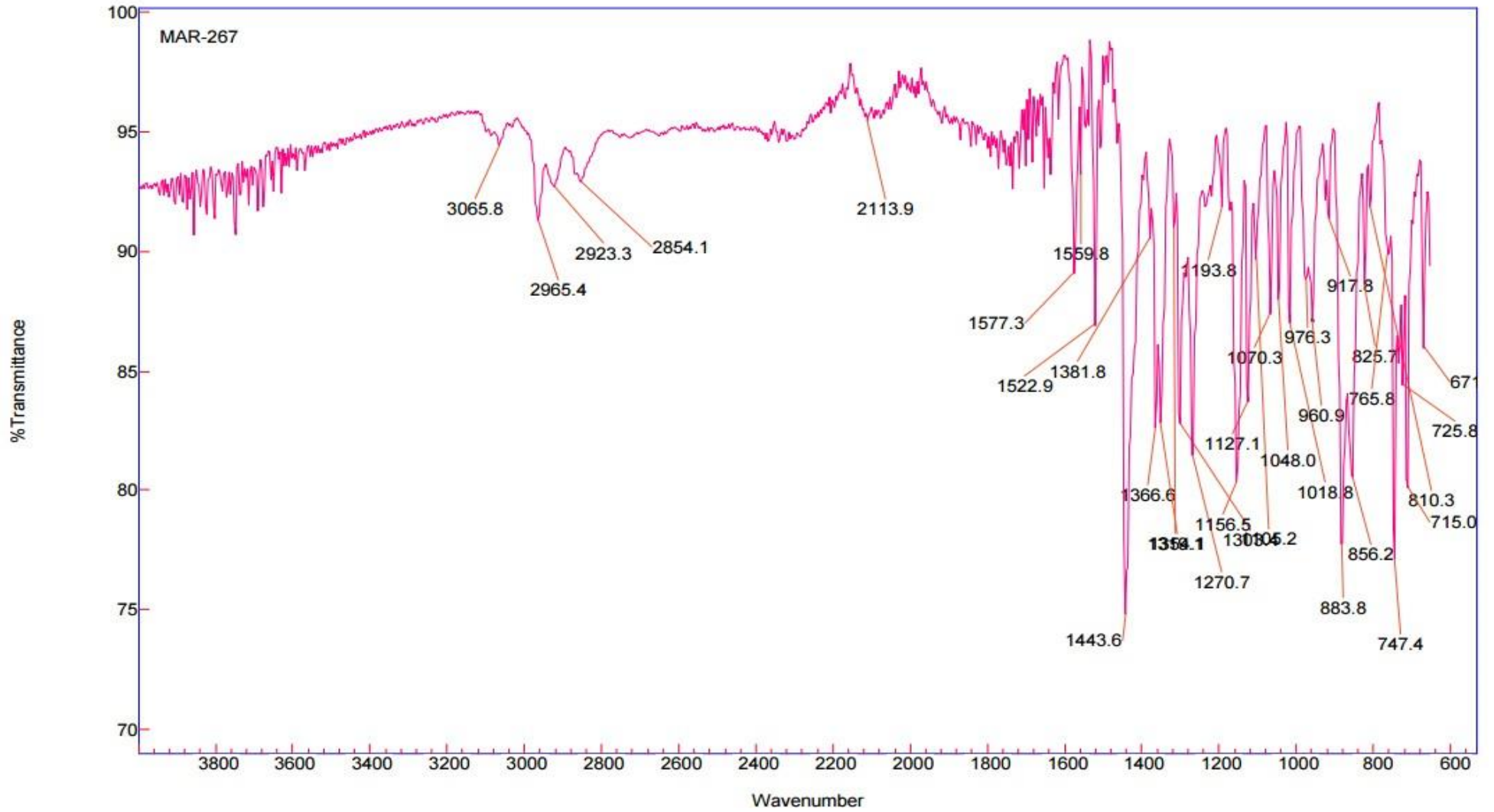
სქემა 9



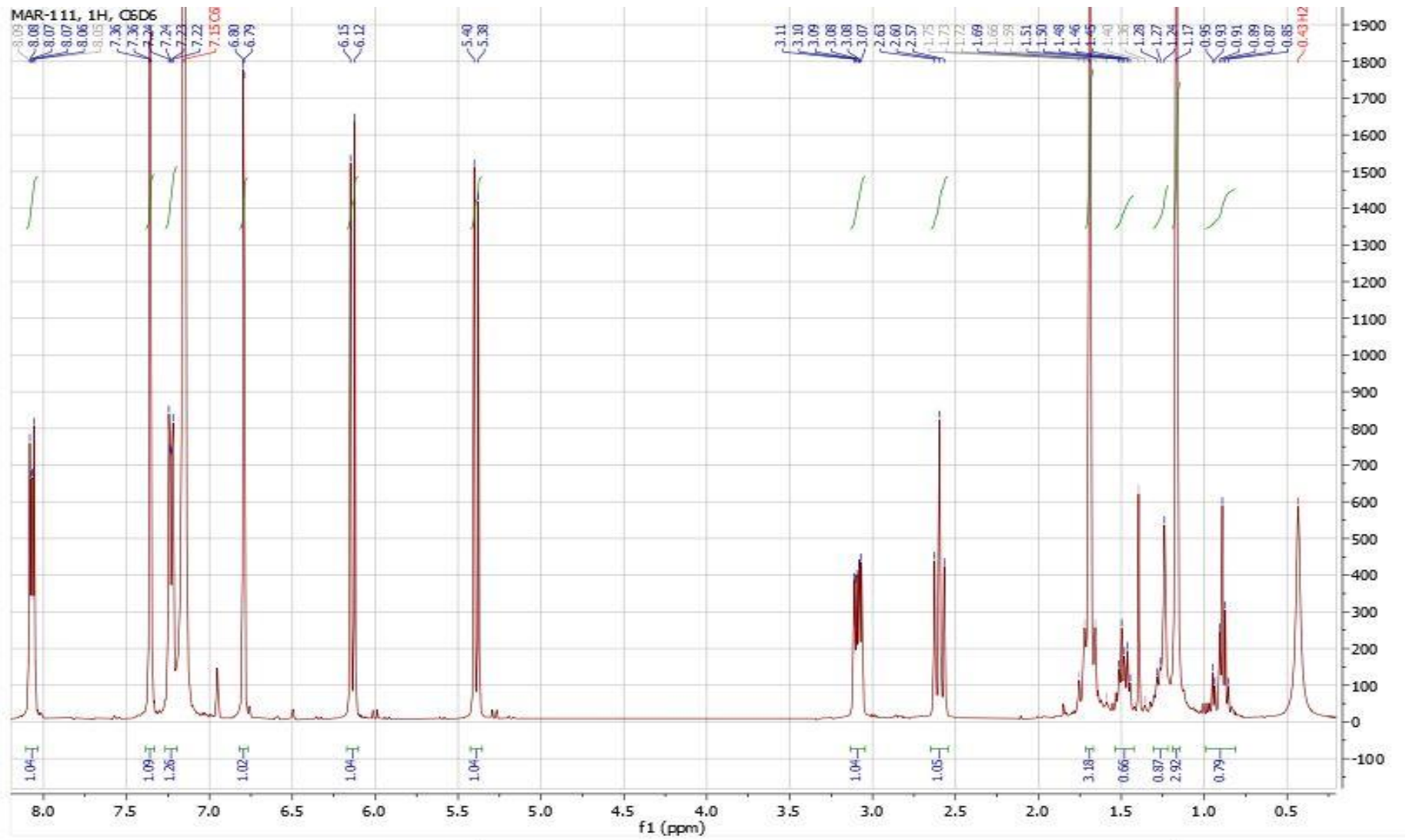
მიღებული პროდუქტი კარგად ხსნადია ქლოროფორმში და შეფერილობა
ყვითლიდან იისფერში გადადის. ასევე არგად ხსნადია ფენზოლში. თუმცა ძნელად
იხსნება სპირტში აცეტონსა და დიეთილის ეთერში. ახასიათებს გახსნისას სხვადასხვა
შეფერილობა - სოლვატოქრომია.

ნაერთის იწ სპექტრში შეინიშნება : 1640 ($-\text{CH}=\text{CH}-$ პირანული), 1270 (N-C სპირო)
1156, 1127 (N-C მესამადი ამინის), 883, 856, 825 (O-C სპირო), 671 (C-Br), 1522, 1443 ($-\text{C}=\text{C}-\text{Ar}$), 2965, 2923, 2854 (CH_2), 2113, (CH_3) ჯგუფების მახასიათებელი შთანთქმის
ზოლები.

ნახ.9 ბის(6,8-დიბრომ-2H-ქრომენ-2-სპირო)-1,4,5,6,9-ჰექსაჰიდრო-1,1,9,9-ტეტრამეთილ-4H-დიპიროლო-[1,2,3-e,f:3,2,1-n,o]ნაფტო[2,3-
 ხ][1,4]დიაზეპინის (9) იწ სპექტრი



ნახ.10 ბის(6,8-დიბრომ-2ჰქრომენ-2-სპირო)-1,4,5,6,9-ჰექსაჰიდრო-1,1,9,9-ტეტრაჰეტილ-4H-დიპიროლო-[1,2,3-e,f:3,2,1-n,o]ნაფტო[2,3-b][1,4]დიაზებინის (9) ბმრ-¹H სპექტრი (ბენზოლი-d)



ტეტრაბრომსპირონაფთოდიფენის 9 ბმრ - ^{13}C სპექტრი შეესაბამება სიმეტრიული მოლეკულის სტრუქტურას. ველის ყველაზე სუსტ უბანში ვლინდება ნაფთალინის ბირთვის პროტონების სიგნალები დუბლეტ-დუბლეტური ორი პიკის სახით ორთო- და მეტა სპინ-სპინური კონსტანტებით: 7.23(10-H) და 8.07 (11- H), შემდეგ მოდის ქრომენული ნაწილის არომატული პროტონების სიგნალები: ორი დუბლეტური პიკი მეტა კონსტანტებით 6.79(5'- H) და 7.36(7'- H). პირანის ბირთვის ალკენური ტიპის პროტონების სიგნალები ვლინდება ორი სიმეტრიული დუბლეტის სახით 5.39მნ(3'- H) და 6.14 მნ(4'- H) სპინ-სპინური ტოლი კონსტანტებით - 10.3 ჰც, რაც ალკენური პროტონების ცის-კონფიგურაციას შეესაბამება. ეს კი მიუთითებს სპიროქრომენის დახურული - ციკლური ფორმის არსებობას.

სპექტრში აღარ ვლინდება საწყისი ფიშერის ფუძის მახასიათებელი ეგზოციკლური =CH₂ პროტონების სიგნალები. ველის ძლიერ უბანში ვლინდება მეთილის ჯგუფების ორი სიგნალი მაღალინტენსიური სინგლეტების სახით 1.17 და 1, 69 მნ. ესეც ასევე სპიროპირანის ციკლური ფორმისათვის არის დამახასიათებელი.

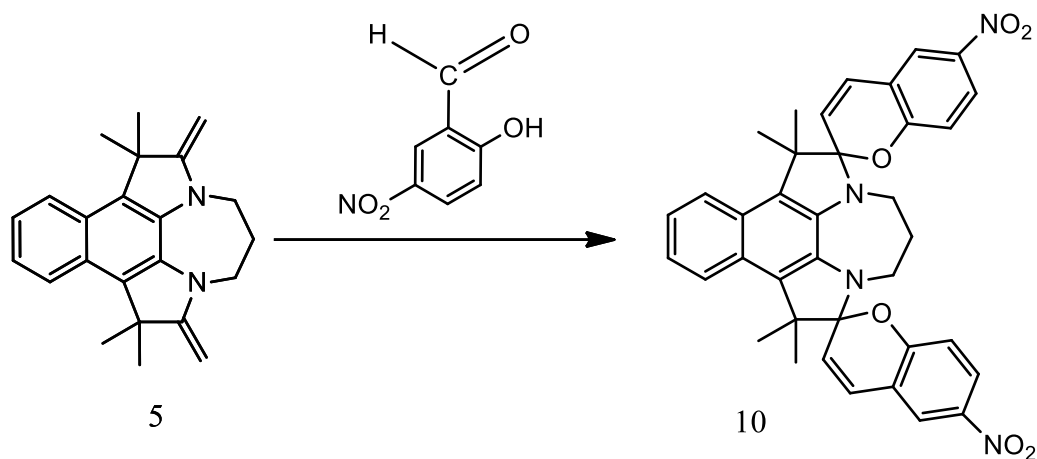
დიაფენის ბირთვის პროტონებიდან კვინტეტურ სიგნალი მივაკუთვნეთ C-5-თან მდგომ პროტონებს 3,09 მნ, სიგნალის ინტენსივობა ორ პროტონს შეესაბამება. რაც შეეხება დიაფენის ბირთვის C-4 და C-6 ნახშირბად ატომებთან მდგომ პროტონების სიგნალებს, სპექტრში ვლინდება ერთი ტრიპლეტის სახით 2.60 მნ-ზე (J=11,6) და ერთი დუბლეტური ტრიპლეტის სახით 1.48 მნ(J=13,6;6,1.). ეს სიგნალები ინტენსივობით 2 პროტონს შეესაბამება თითოეული.

3.2.1.3 კონდენსაცია 2-ჰიდროქსი-5-ნიტრობენზ ალდეჰიდთან

1,5,9-ტეტრაჰიდრო-1,1,9,9-ტეტრამეთილ-2,8-დიმეთილენ-4H-დიპიროლო[1,2,3-e,f:3,2,1-n,o]ნაფტო[2,3-b][1,4]დიაფენის (5) ურთიერთქმედება 2-ჰიდროქსი-5-ნიტრობენზ ალდეჰიდთან, მიიღება ბის(6-ნიტრო-2H-ქრომენ-2-სპირო)-1,5,9-ტეტრაჰიდრო-1,1,9,9-ტეტრამეთილ-4H-დიპიროლო[1,2,3-e,f:3,2,1-n,o]ნაფტო[2,3-b][1,4]დიაფენი. რეაქცია მიმდინარეობს როგორც ყველა ალდეჰიდთან რეაქციის შემთხვევაში, აქაც აბსოლიტური ეთანოლის არეში \approx 3-4 სთ-ის განმავლობაში. ალდეჰიდის მოლური თანაფარდობა ფიშერის ფუძესთან ამ შემთხვევაშიც არის არის 3:1. $t \approx 55-60^\circ\text{C}$. რეაგენტების შერევისთანავე სარეაქციო არე იღებს მოწითალო შეფერილობას, რომელიც გადადის

მელნისფერ შეფერილობაში. თანდათან სარეაქციო არიდან გამოიყოფა რეაქციის პროდუქტი. გამოყოფის შემდეგ მივიღეთ მწვანე ფერის კრისტალები. გამოსავლიანობა 37%.

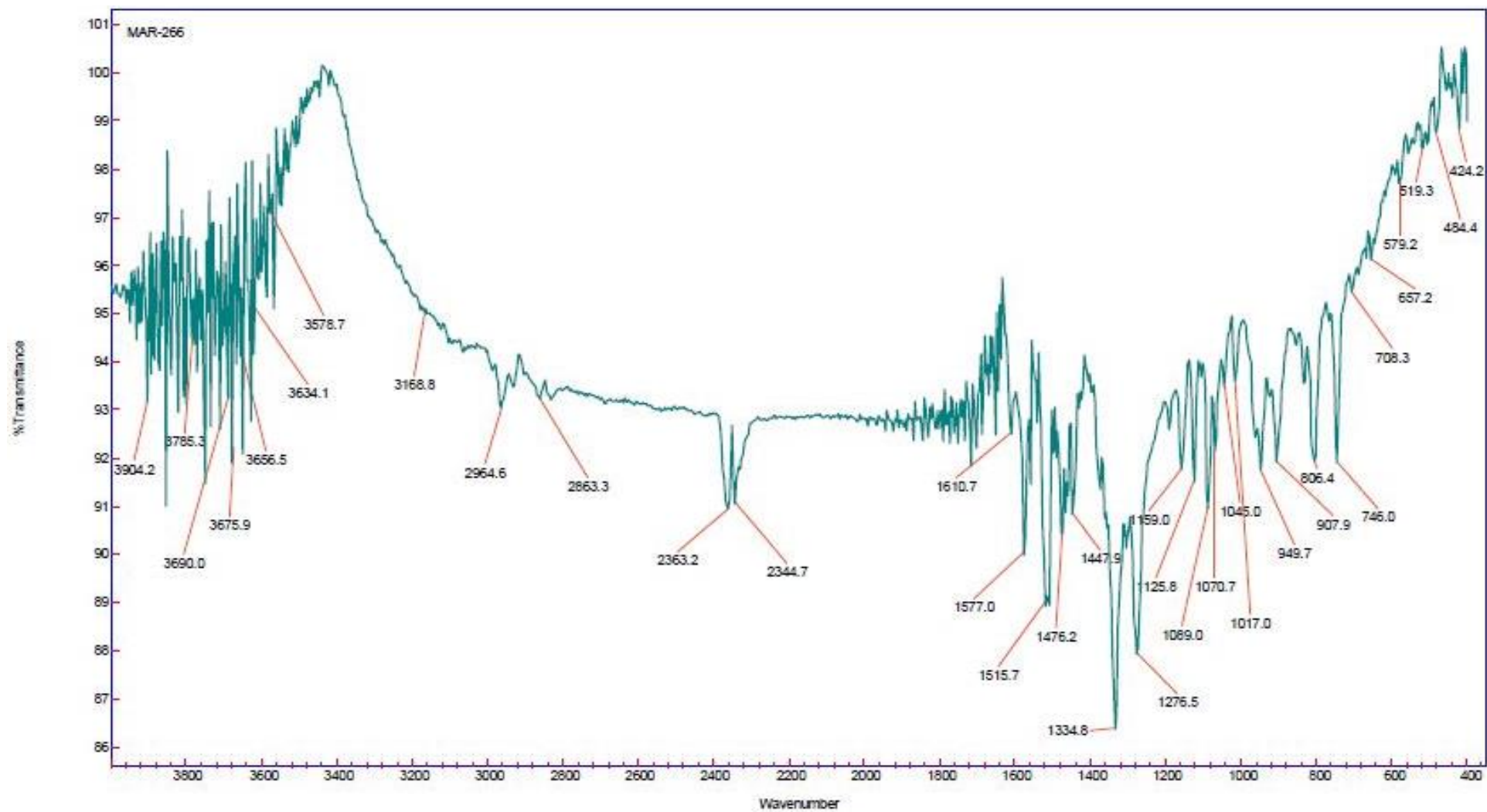
სქემა 10



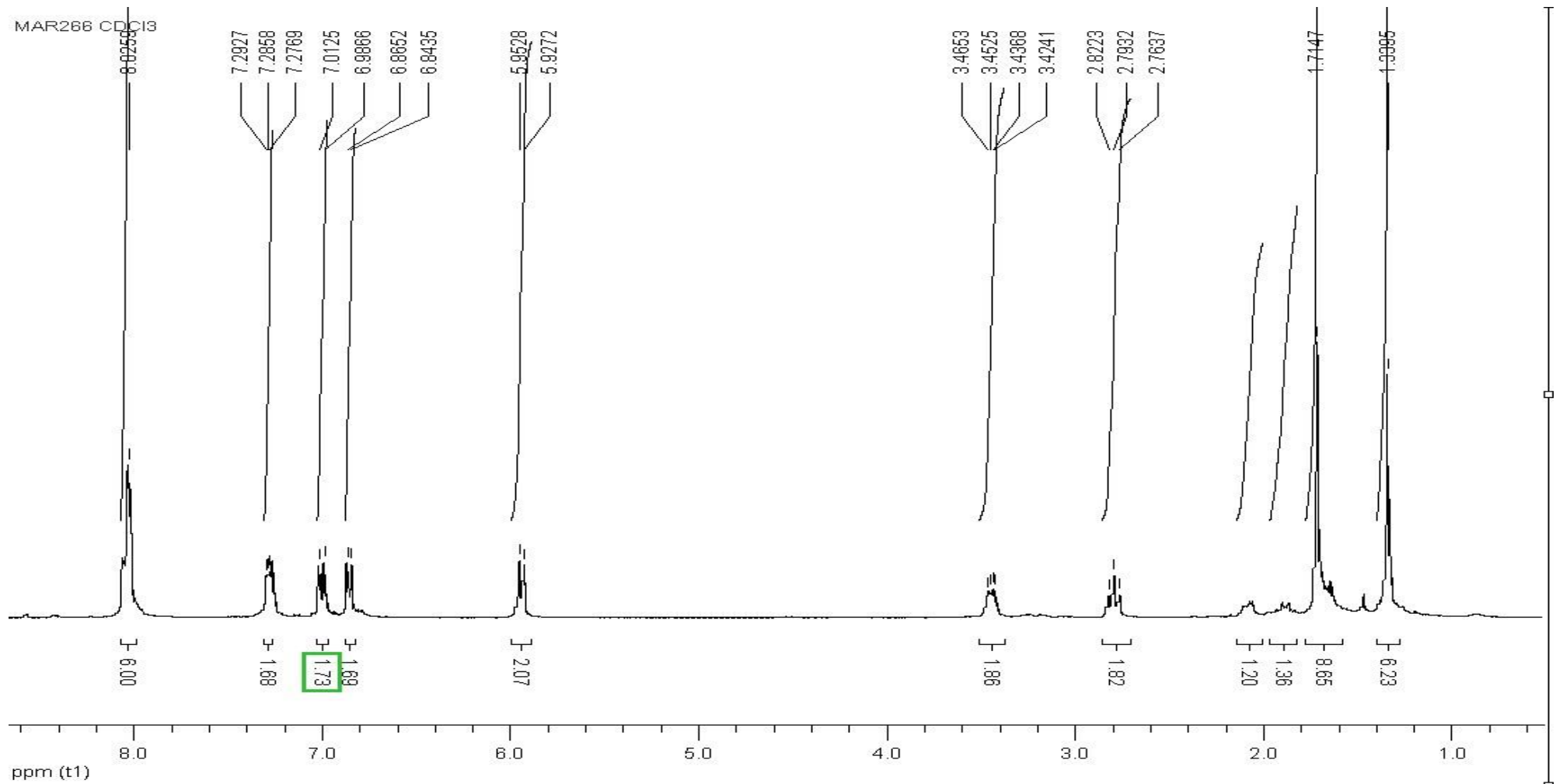
მიღებული პროდუქტი კარგად იხსნება ორგანულ გამხსნელებში, განსაკუთრებით პოლარულში, და ახასიათებს გახსნისას სხვადასხვა შეფერილობა - სოლვატოქრომია. კარგად იხსნება აცეტონში, ქლოროფორმში, დიმეთილ ფორმამიდში. თუმცა მცირედ ხსნადია ბენზოლში.

ნაერთის იწ სპექტრში შეინიშნება : 1610(-CH=CH-პირანული), 1577 (-CH=CH-პირანული, შეუღლებული) , 1577(N-O ასიმ. Ar-NO₂), 1276(N-C სპირო),1303, 1160, 1126(N-C მესამადი ამინი), 806, 746(O-C სპირო) ჯგუფების მახასიათებელი შთანთქმის ზოლები.

ნახ.11 ბის(6-ნიტრო-2H-ქრომენ-2-სპირო)-1,5,6,9-ტეტრაჰიდრო-1,1,9,9-ტეტრამეთილ-4H-დიპიროლო[1,2,3-e,f:3,2,1-n,o]ნაფტო[2,3-b][1,4] დიაზეპინის (10) იწ სპექტრი

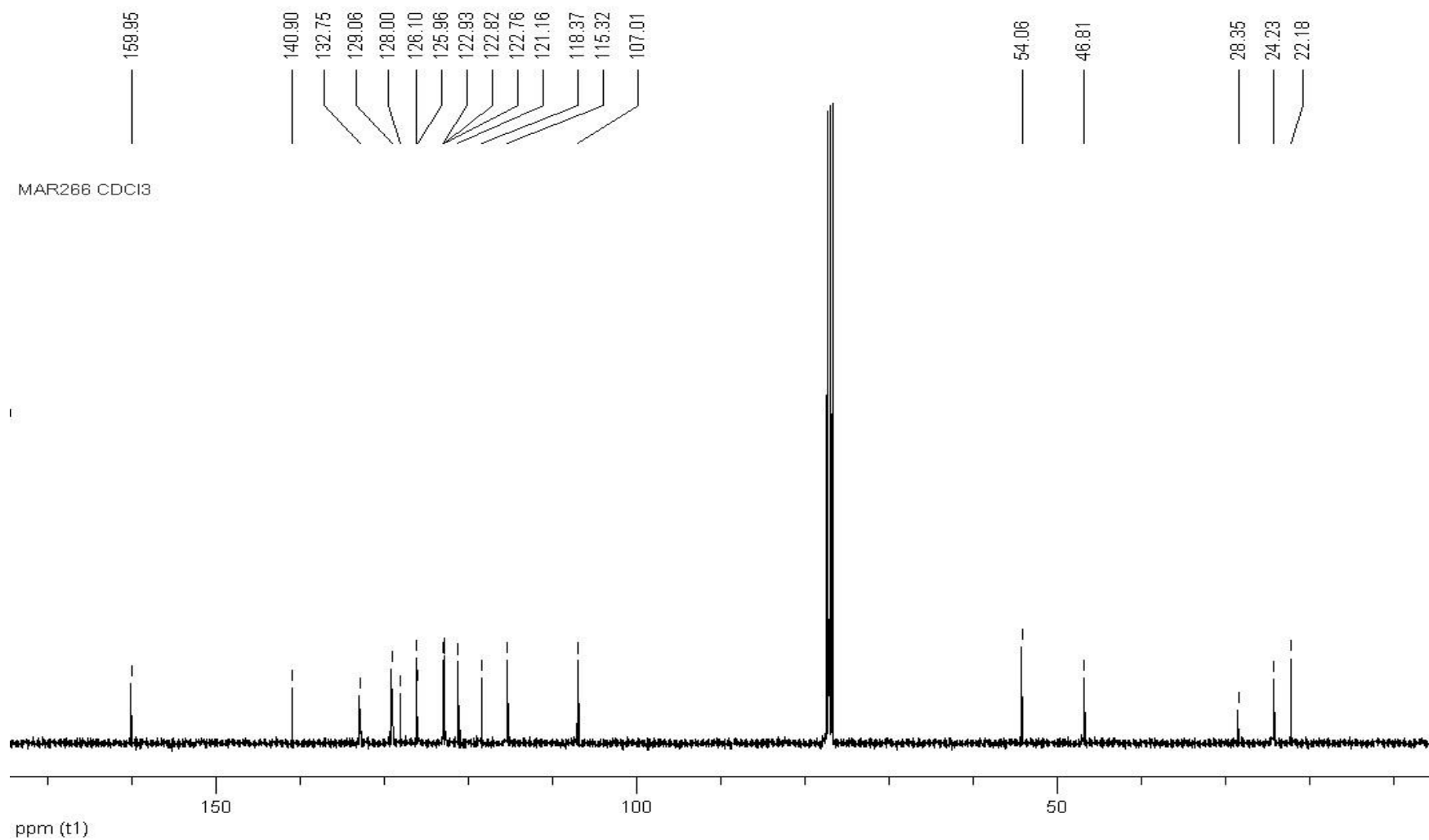


ნახ.12 ბის(6-ნიტრო-2H-ქრომენ-2-სპირო)-1,5,6,9-ტეტრაჰიდრო-1,1,9,9-ტეტრაჰეტილ-4H-დიპიროლო[1,2,3-e,f:3,2,1-n,o]ნაფტო[2,3-b][1,4]
 დიაზეპინის (10) ბმრ-¹H სპექტრი (DMSO-d₆)



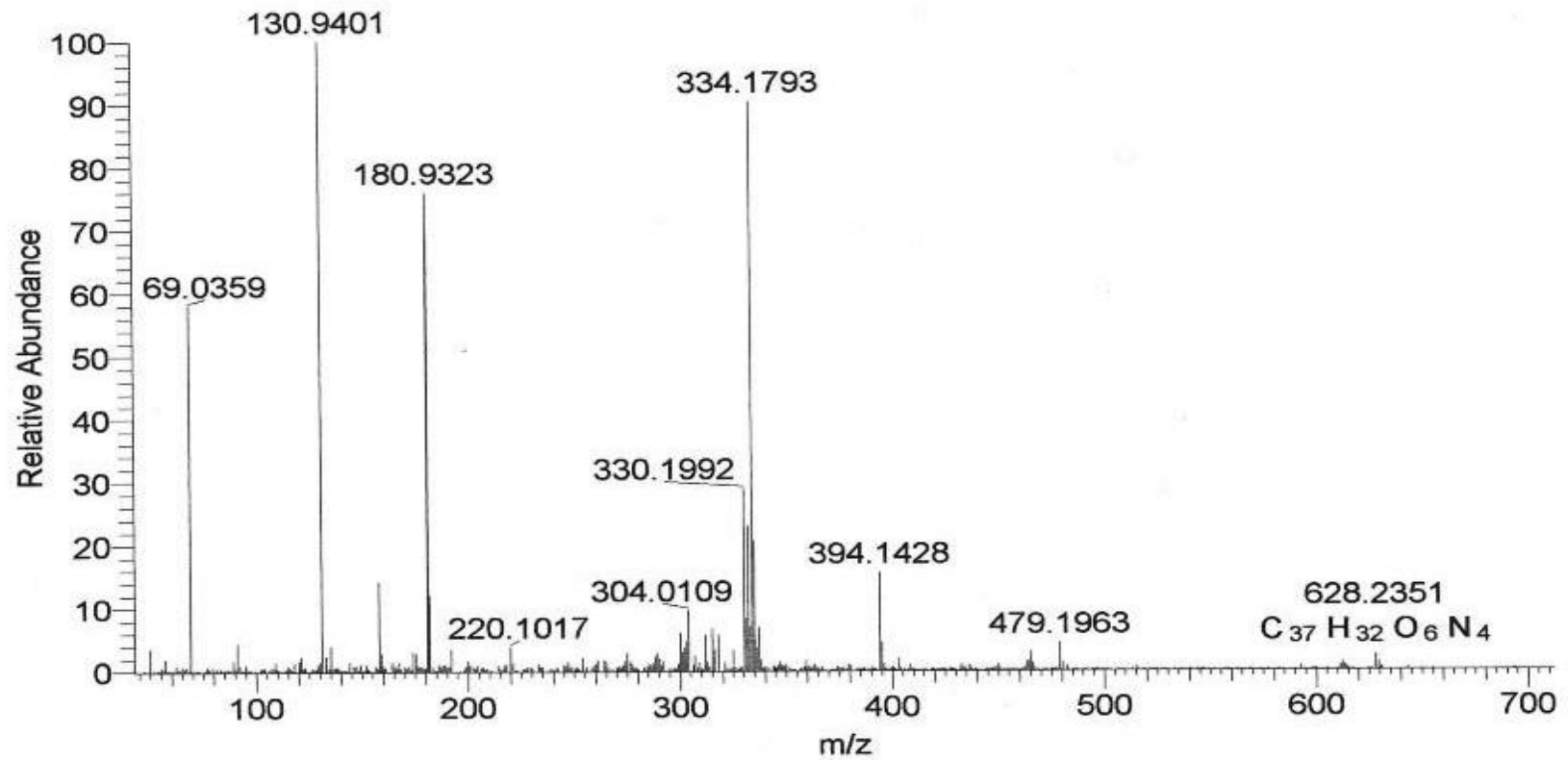
ნახ.13 ბის(6-ნიტრო-2H-ქრომენ-2-სპირო)-1,5,6,9-ტეტრაჰიდრო-1,1,9,9-ტეტრამეთილ-4H-დიპიროლო[1,2,3-e,f:3,2,1-n,o]ნაფტო[2,3-b][1,4]

დიაზებინის (10) ბმრ-¹³C სპექტრი (DMSO-d₆)



ნახ.14 ბის(6-ნიტრო-2H-ქრომენ-2-სპირო)-1,5,6,9-ტეტრაჰიდრო-1,1,9,9-ტეტრამეთილ-4H-დიპიროლო[1,2,3-e,f:3,2,1-n,o]ნაფტო[2,3-b][1,4]
 დიაზეპინის (10) მას-სპექტრი

T: + c CI Full ms [44.50-710.50]



kaz6059-c1#20 RT: 0.84

T: + c CI Full ms [44.50-710.50]

m/z= 623.37-633.03

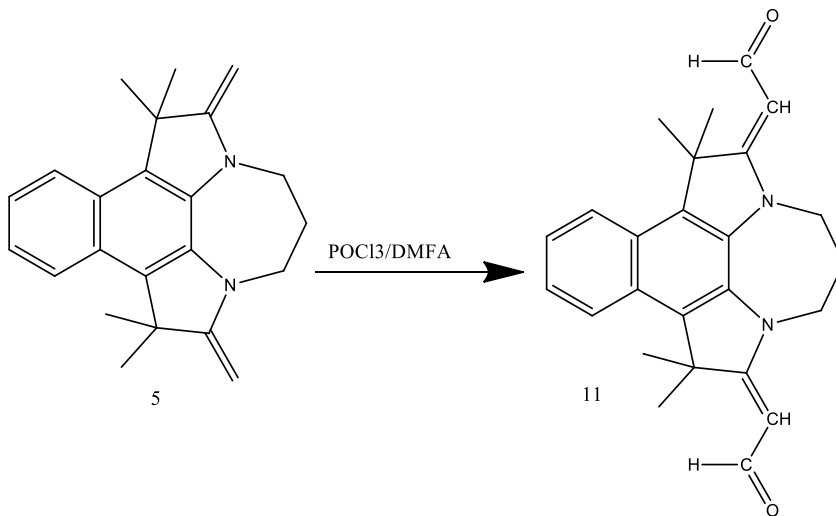
m/z	Intensity	Relative	Theo. Mass	Delta (mmu)	Composition
628.2351	966720.0	2.37	628.2316	3.48	C ₃₇ H ₃₂ O ₆ N ₄

3.2.1.4 დიპიროლონაფტოდაზეპინის ფიშერის ფუძის ფორმირების რეაქცია

ჩვენს ინტერესს წარმოადგენდა შეგვესწავლა 1,5,6,9-ტეტრაჰიდრო-1,1,9,9-ტეტრაამეთილ-2,8-დიმეთილენ-4H-დიპიროლო-[1,2,3-e,f:3,2,1-n,o]ნაფტო[2,3-b][1,4] დიაზეპინის (5) რეაქციისუნარიანობა. ამ მიზნით ჩავატარეთ, ვილსმაიერ-ჰააკის რეაქცია, რომელიც ფორმილნაწარმების მიღების ერთ-ერთი გავრცელებული მეთოდია. ფორმირება ხორციელდება საწყისი ნივთიერებისა და ვილსმაიერის კომპლექსის სხვადასხვა თანაფარდობის პირობებში.

2-მეთილენინდოლინები ადვილად ფორმირდებიან მეთილენის ჯგუფში ვილსმაიერის რეაქციის პირობებში დიმეთილფორმამიდისა (DMFA) და POCl_3 -სგან მომზადებული კომპლექსით. რეაქცია მიმდინარეობდა 5 საათის განმავლობაში $85-90^\circ\text{C}$ ტემპერატურაზე. სარეაქციო არე მოყავისფრო-მოწითალო. მიღებული პროდუქტი-1,1,9,9-ტეტრაამეთილ-2,8-დი(ფორმილმეთილიდენ)-4H-დიპიროლო[1,2,3-e,f:3,2,1-n,o]ნაფტო[2,3-b][1,4]-დიაზეპინი (11), მუქი ყავისფერია. გამოსავალი 35 %.

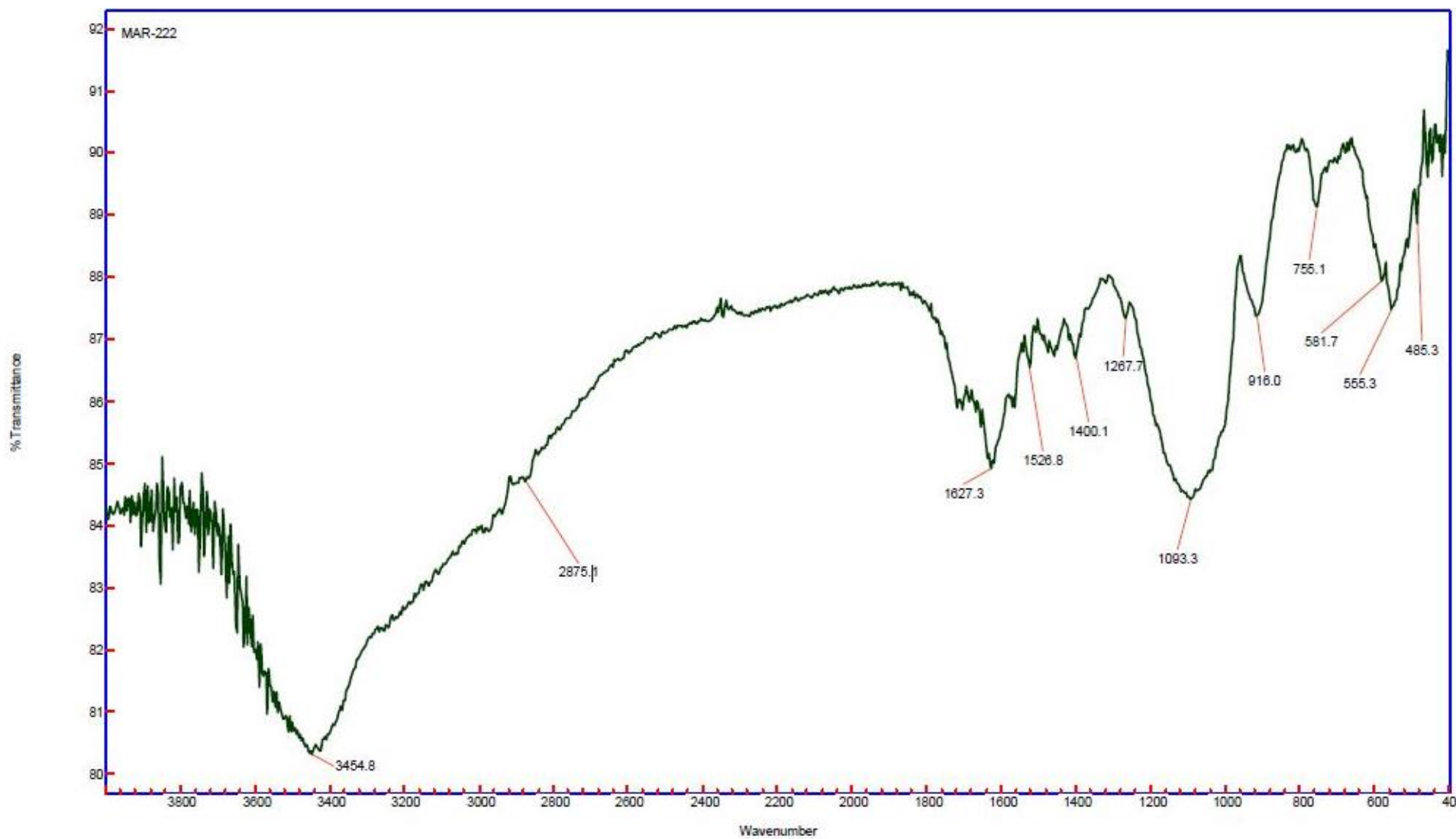
სქემა 11



მიღებული ნაერთი უხსნადია მთელ რიგ გამხსნელებში. იხსნება მხოლოდ დიმეთილ ფორმამიდში. ხსნარი იღებს მდგრად მოყვითალო შეფერილობას.

სტრუქტურის დადგენის მიმნით გადაღებულ იქნა ინფრაწითელი სპექტრი. და მოიძებნა მახასიათებელი შთანთქმის ზოლები: 2875 (C-H - ალდეჰიდის), 1627 (C=O-ალდეჰიდური), 1267(N-C სპირო), 1267, (N-C მესამადი ამინი), 1400, 1093 ($>\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1526, 916, 755, 581.

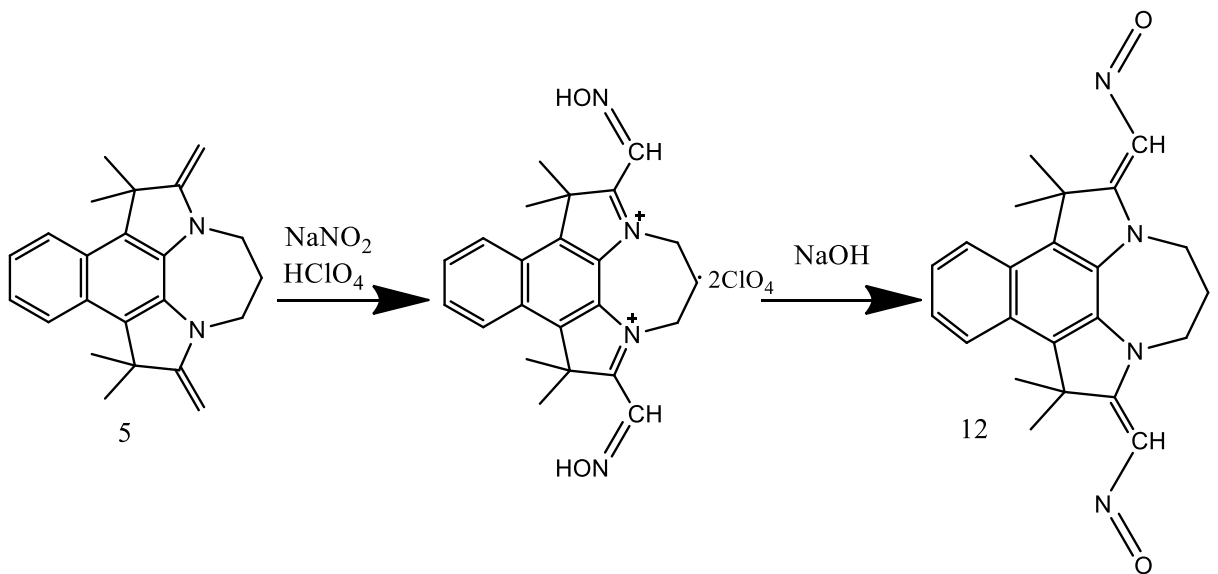
ნახ.15 1,1,9,9-ტეტრაბუთილ-2,8-დი(ფორმილმეთილიდენ)-4H-დიპიროლ[1,2,3-ე,f:3,2,1-ი,ო]ნაფტო[2,3-ბ][1,4]დიაზეპინის (11) ი.წ სპექტრი



3.2.1.5 დიპიროლონაფტოდაზეპინის ფიშერის ფუძის ნიტროზირების რეაქცია

ჩავატარეთ ნიტროზირების რეაქცია დი-ნიტროზო ნაერთის სინთეზის მიზნით. 1,5,6,9-ტეტრაჰიდრო-1,1,9,9-ტეტრამეთილ-2,8-დიმეთილენ-4H-დიპიროლო-[1,2,3-e,f;-3,2,1-n,o]ნაფტო[2,3-b][1,4]დაზეპინის (5) ნიტროზირება ჩატარებულია ძმარმჟავაში. ნატრიუმის ნიტრიტის წყალხსნარით. ნიტროზირება მიდის ორ საფეხურად. პირველ საფეხურად წარმოიქმნება დიოქსიმი, რომლის ტუტით დამუშავების შედეგად მიიღება დინიტროზო ნაერთი- 1,1,9,9-ტეტრამეთილ-2,8-დი(ნიტროზომეთილიდენ)-4H-დიპიროლო[1,2,3-e,f;3,2,1-n,o]ნაფტო[2,3-b][1,4]დაზეპინი. გამოსავლიანობა 45 %.

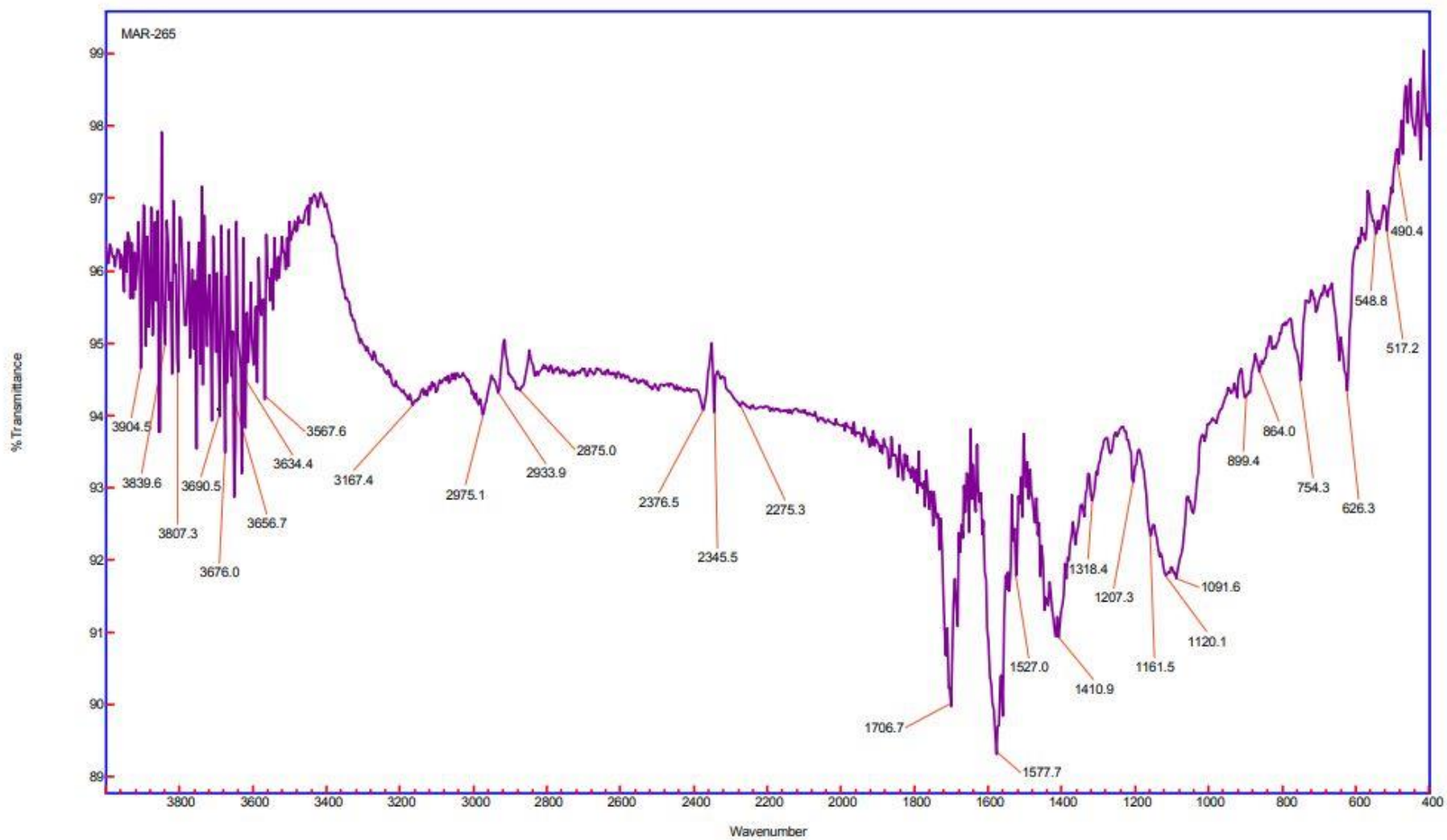
სქემა 12



მიღებული ნაერთი კარგად იხსნება პოლარულ გამხსნელებში, მაგალითად ქლოროფორმში, დიეთილის ეთერში, აცეტონსა და სპირტში. შეფერილობა მოყვითალოა.

სტრუქტურის დადგენის მიმართ გადაღებულ იქნა ინფრაწითელი სპექტრი და მოიპებნა მახასიათებელი შთ ანთქმის ზოლები: 2975, 2933, 2875 (CH₂-დაზეპინის), 1318, 1161 (>C(CH₃)₂), 1706,7 (N=O-ნიტროზო), 1577 (-C=CH-), 899, 885, 754, 626.

ნახ. 16 1,1,9,9-ტეტრამეთილ-2,8-დი(ნიტროზომეთილიდენ)-4H-დიპიროლო[1,2,3-e,f:3,2,1-n,o]ნაფტო[2,3-b][1,4]დიაზეპინის (12) ო.წ
სპექტრი

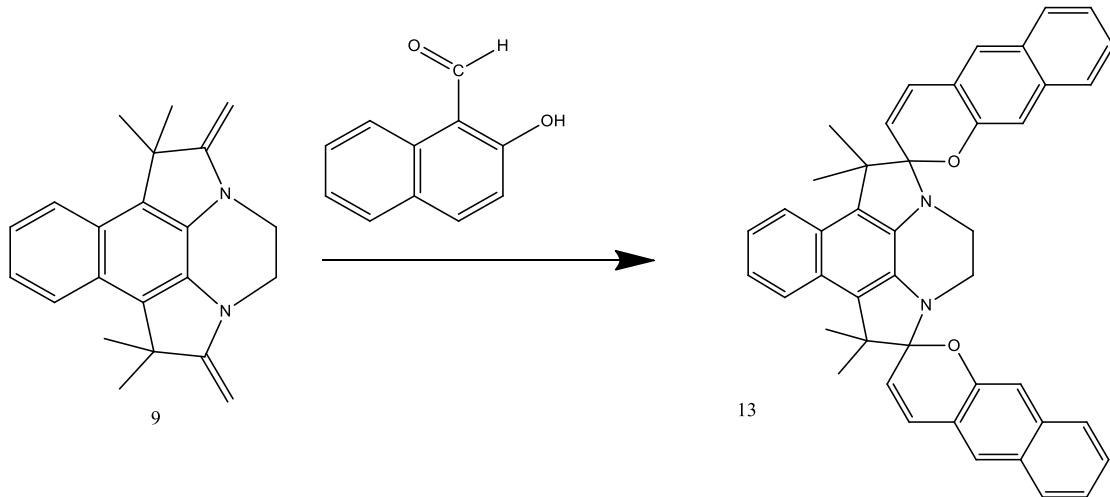


3.2.2 დიპიროლობენზო ქინოქსალინის გარდაქმნები

3.2.2.1 დიპიროლობენზო ქინოქსალინის ფიშერის ფუძის კონდენსაცია ნაფტალდეჰიდთან

1,4,5,8-ტეტრაჰიდრო-1,1,8,8-ტეტრამეთილ-2,7-დიმეთილენდიპიროლო [1,2,3-d,e:3,2,1-i,j]ბენზო[g]ქინოქსალინის კონდენსაცია ნაფტალდეჰიდთან მიმდინარეობს აბსოლიტური ეთანოლის არეში. მოლური თანაფარდობა შერჩეულ იქნა 1:2. აღდეჰიდს ვიღებთ სიჭარბით. ტემპერატურა რეაქციის მსვლელობის დროს იყო 95-100°C. რეაქცია მიმდინარეობდა 3 საათის განმავლობაში. სარეაქციო არის ფერის ცვლილება შემდეგია: ყვითელი-ჭაობისფერი-მწვანე. მივიღეთ მუქი მწვანე შეფერილობის კრისტალური ნალექი. რეაქციის გამოსავალი შეადგენს 72 %.

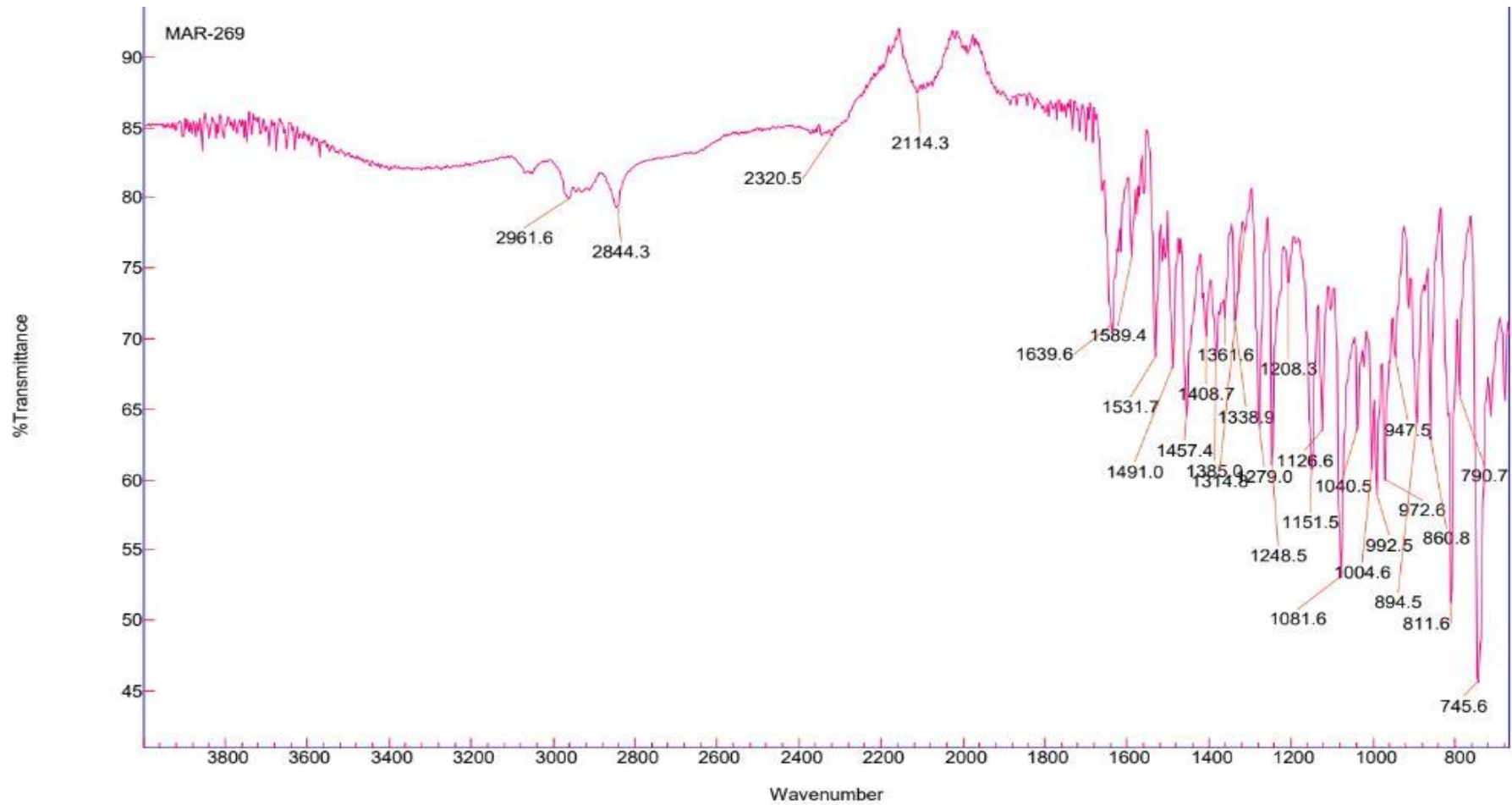
სქემა 13



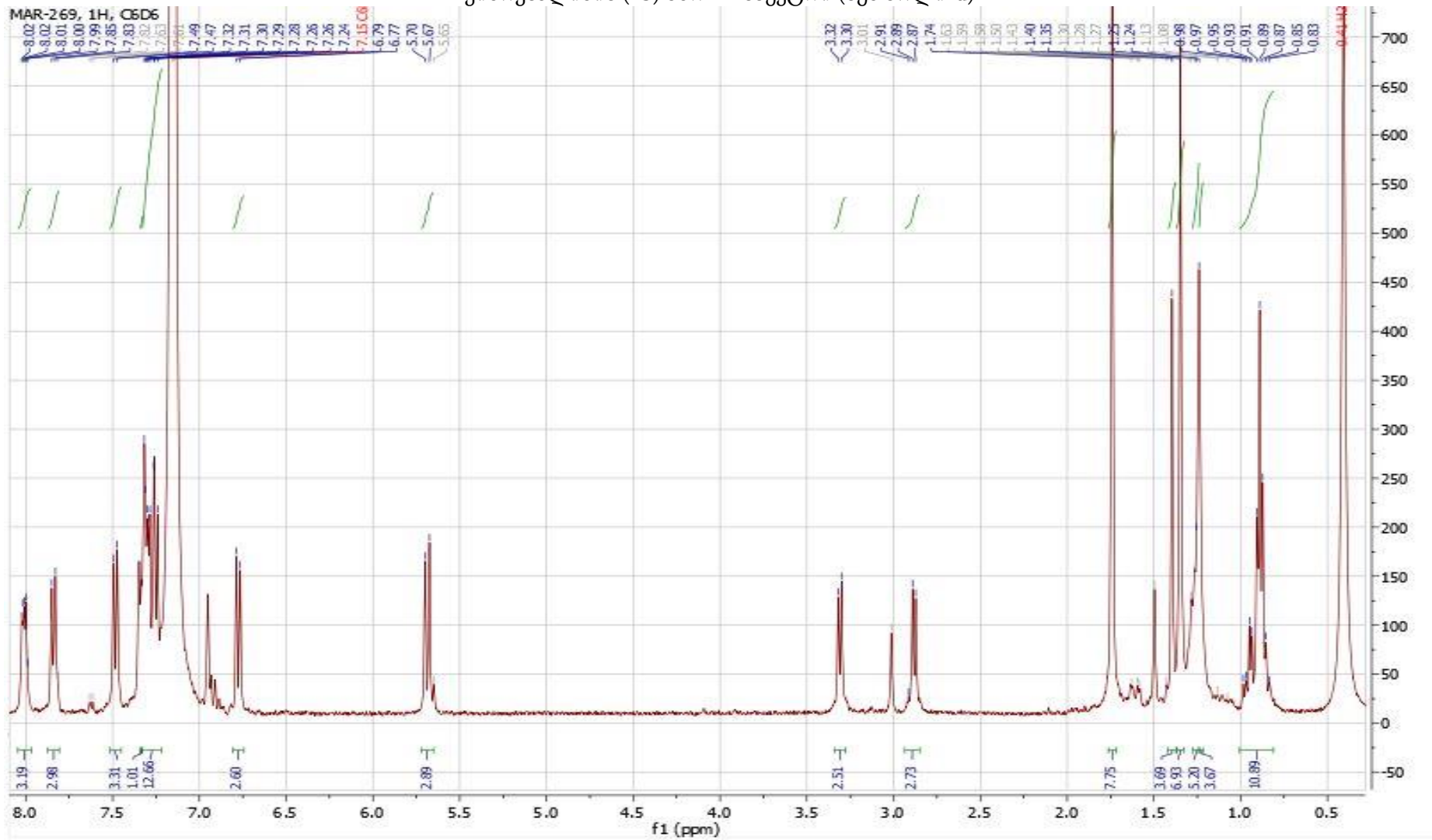
მიღებული ნაერთი კარგად იხსნება ბენზოლში (მომწვანო), ქლოროფორმში (წითელი), აცეტონში (მოლურჯო), დიქლორ ეთანში (მელნისფერი). უხსნადია დიეთილის ეთერსა და სპირტში. ნაერთს ახასიათებს სოლვატოქრომია.

სტრუქტურის დადგენის მიზნით გადაღებულ იქნა ინფრაწითელი სპექტრი და მოიპებნა მახასიათებელი შთანთქმის ზოლები: 2114, 1639 (-C-H არომატული) 2961, 2844 (CH₂-დიაზებინის), 1338, 1361, 1126 (>C(CH₃)₂), 1531, 1589 (C-N=O-ნიტროზო), 1040, 1004, 992.

ნახ.17 ბის([6,7-ბენზო-2H-ქრომენ-2-სპირო)-2'7'-1'4'5'8'-ტეტრაჰიდრო-1'1'8'8'-ტეტრაჰეტილიდიპიროლო[1,2,3,-d,e:3,2,1-I,j]ბენზო[გ] ქინოქსალინის (13) ი.წ. სპექტრი



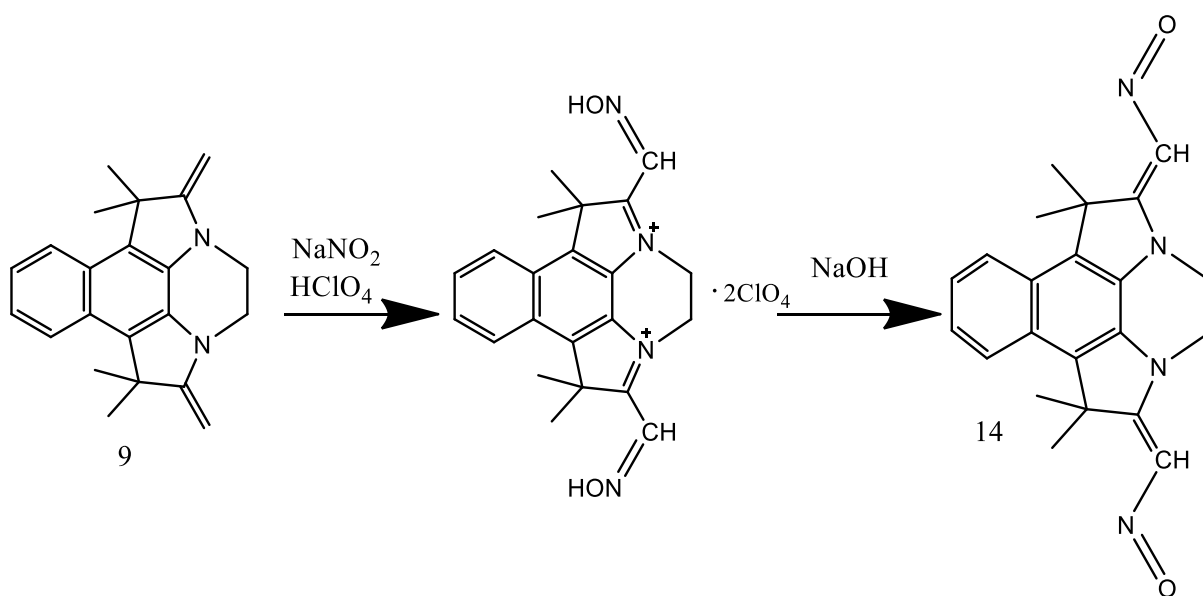
ნახ.18 ბის(6,7-ბენზო-2H-ქრომენ-2-სპირო)-2'7'-1'4'5'8'-ტეტრაჰიდრო-1'1'8'8'-ტეტრამეთილდიპიროლო[1,2,3,-d,e:3,2,1-I,j]ბენზო[g]ქინოქსალინის (13) ზმრ-¹H სპექტრი (ბენზოლი-d)



3.2.2.2 დიპიროლოზენზო ქინოქსალინის ფიშერის ფუძის ნიტროზირების რეაქცია

ასევე ჩვენს მიერ ჩატარდა ნიტროზირების რეაქცია კვლავ, დი-ნიტროზო ნაერთის სინთეზის მიზნით. 1,4,5,8-ტეტრაჰიდრო-1,1,8,8-ტეტრამეთილ-2,7-დიმეთილენ-დიპიროლო [1,2,3-d,e:3,2,1-i,j]ზენზო[გ]ქინოქსალინის (7) ნიტროზირება ჩატარებულია ძმარმჟავასა და მარილმჟავაში ნატრიუმის ნიტრიტის წყალხსნარით. ნიტროზირება მიდის ორ საფეხურად. პირველ საფეხურად წარმოიქმნება დიოქსიმი, რომლის ტუტით დამუშავების შედეგად მიიღება დინიტროზო ნაერთი- 1,1,8,8-ტეტრამეთილ-2,7-დი(ნიტროზომეთილიდენ)-დიპიროლო[1,2,3-d,e:3,2,1-I,j]ზენზო[გ]ქინოქსალინი. გამოსავლიანობა 36%.

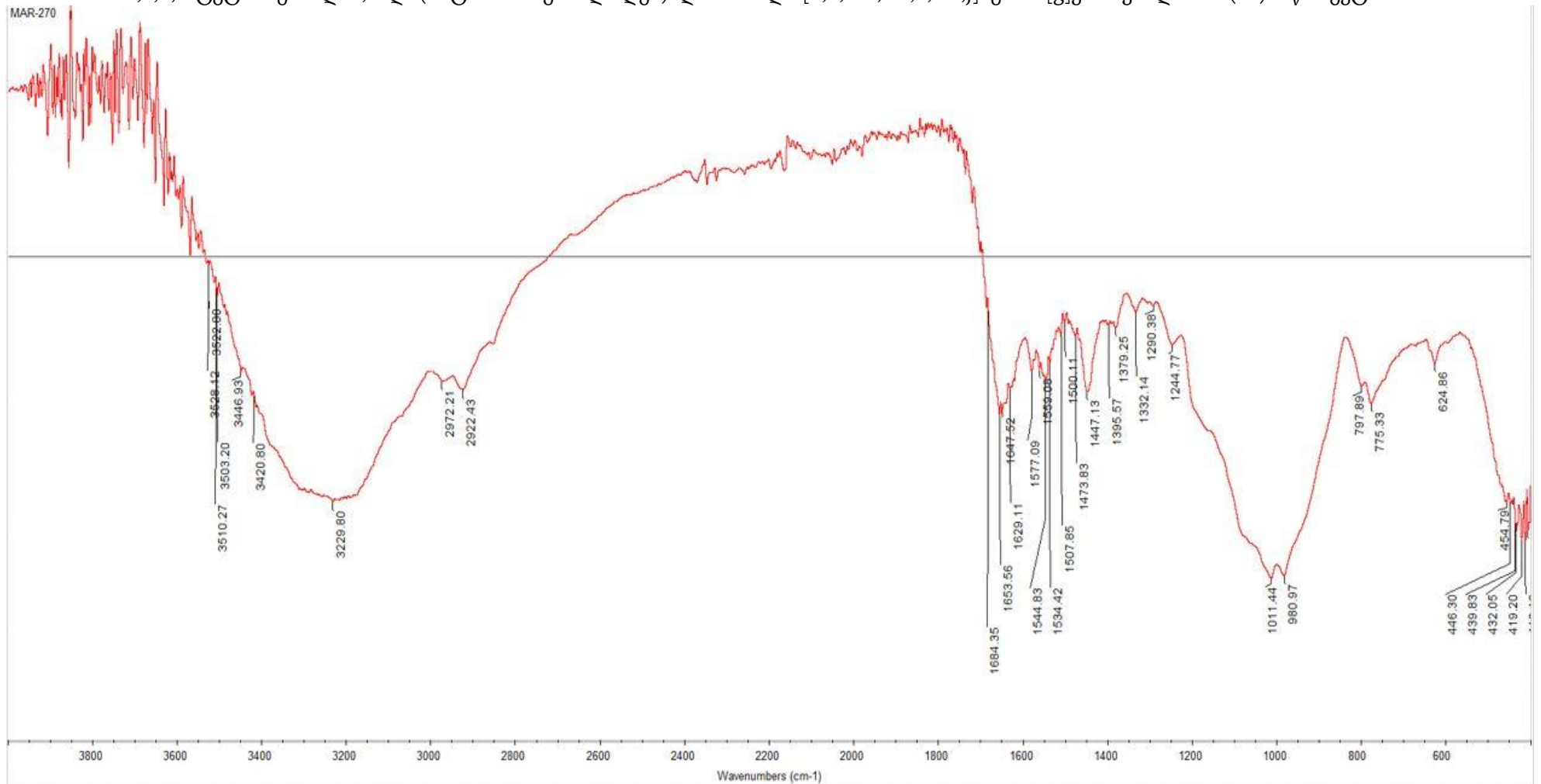
სქემა14



მიღებული ნაერთი კარგად იხსნება პოლარულ გამხსნელებში, მაგალითად ქლოროფორმში, დიეთილის ეთერში, აცეტონსა და სპირტში. შეფერილობა მოყვითალოა.

სტრუქტურის დადგენის მიმართ გადაღებულ იქნა ინფრაწითელი სპექტრი და მოიძებნა მახასიათებელი შთანთქმის ზოლები: 2972,21; 2922,43 (CH_2 -დიაზეპინის), 1653; 1629; 1507,85; 1577,09; 1544,83; 1534,42 ($-\text{C}=\text{CH}-\text{N}=\text{O}$ -ნიტროზო), 1322,14; 1379,23, ($>\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1011,44; 980,97

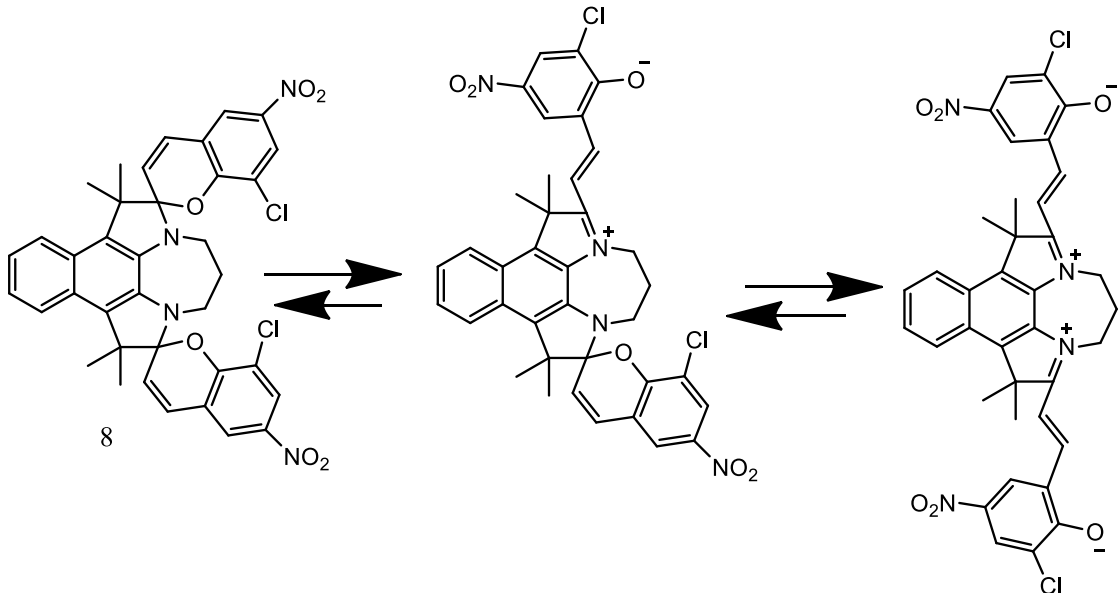
ნახ.19 1,1,8,8-ტეტრამეთილ-2,7-დი(ნიტროზომეთილიდენ)-დიპიროლო[1,2,3-d,e:3,2,1-I,j]ბენზო[გ]ქინოქსალინის (14) ი.წ სპექტრი



4. ახალი ბის-სპიროქრომენების ფოტოქრომული თვისებების შესწავლა

სინთეზირებული სპიროქრომენები ხსნარებში ვიზუალურად ამჟღავნებენ ფოტოქრომულ და სოლვატოქრომულ თვისებებს. ახლადმომზადებული ხსნარები ფერს იცვლიან მზის სხივებით დასხივების შედეგად. ფერის ეს ცვლილება ნელა ხდება, ჩვენ დავინტერესდით ფერის ეს ცვლილებები როგორ აისახებოდა შესაბამისი ნაერთების ელექტრონულ სპექტრებში.

როგორც ცნობილია, სპიროქრომენების ფოტოქრომული თვისებები განპირობებულია ულტრაიისფერი სინათლის მოქმედებით სტრუქტურის ცვლილებით, რაც გამოისახება პირანული ბირთვის გახსნის შედეგად ბეტაინური სტრუქტურის წარმოქმნით. ბის-სპირონაერთების სტრუქტურის ცვლილება თეორიულად ორ საფეხურად შეიძლება წარიმართოს რაც სქემატურად შემდეგნაირად გამოისახება:



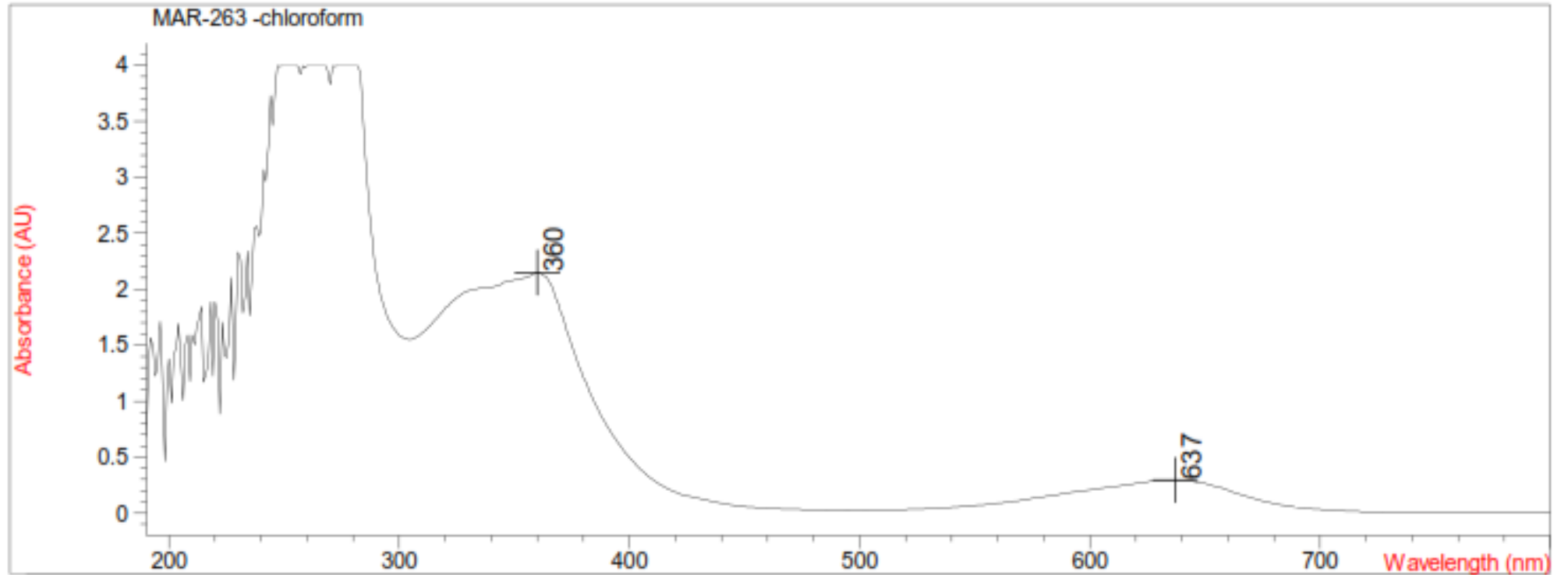
ქლორნიტროსალიცილის ალდეჰიდთან კონდენსაციის შედეგად მიღებული ბის-სპიროპირანის **8** ახლადმომზადებული ქლოროფორმიანი ხსნარი არის შაბიამნისფერი შეფერილობის, ხოლო მზისსხივების პირდაპირი ზემოქმედების ქვეშ სწრაფად უფერულდება. დასხივების შედეგად მიღებული უფერო ხსნარი რამდენიმე წამში იბრუნებს შაბიამნისფერს მზის სხივების ზემოქმედების შეწყვეტის შედეგად. ფერთა ეს ცვლილება ასევე ფიქსირდება ელექტრონულ სპექტრებში. კერძოდ ახლად მომზადებული ხსნარის სპექტრში (ნახ. 7) ვლინდება გრძელტალღიანი მაქსიმუმის შთანთქმის ზოლო 637 ნმ-ზე. დასხივების შედეგად ხსნარის გაუფერულებასთან ერთად მცირდება ამ მაქსიმუმის ინტენსივობა და იზრდება მოკლე ტალღიანი მაქსიმუმის (360 ნმ) ინტენსივობა (ნახ. 8).

დიბრომსპირო ნაერთის ულტრაიისფერი სპექტრის შესწავლისას ახლად მომზადებულ ქლოროფორმიან ხსნარში შეიმჩნევა ძალიან მცირე ინტენსივობის შთანთქმის ზოლი 580 ნმ-ის უბანში და ინტენსიური შთანთქმის ზოლი ≈ 470 ნმ-ის უბანში. მონოქრომატული სინათლის სხივით 10 წთ-ის განმავლობაში დასხივების შედეგად მიღებული ხსნარის ულტრაიისფერ სპექტრში ადგილი აქვს 500-600 ნმ-მდე უბანში შთანთქმის ზოლის გაქრობას, სამაგიეროს იზრდება მოკლევალდიანუბანში შთანთქმის ზოლის ინტენსივობა. აქედან გამომდინარე შეგვიძლია ვივარაუდოთ, რომ ახლადგახსნილ ხსნარში გვაქვს ღია ბეტაინური ფორმა, რომელიც დასხივების შემდეგ გადადის დახურულ სპიროცილურ ფორმაში.

გამხსნელში უხსნადობის გამო ფოტოქრომული თვისებების შესწავლა ჯერჯერობით ვერ მოხერხდა.

ნახ.20 ბის(6-ნიტრო-8-ქლორ-2H-ქრომენ-2-სპირო)1,5,6,9-ტეტრაჰიდრო-1,1,9,9-ტეტრამეთილ-4H-დიპიროლო-[1,2,3-e:3,2,1-n,ο]ნაფტო[2,3-
b][1,4]დიაზეპინი (8) უი სპექტრი (ქლოროფორმი) (ახლად მომზადებული – შაბიამნისფერი)

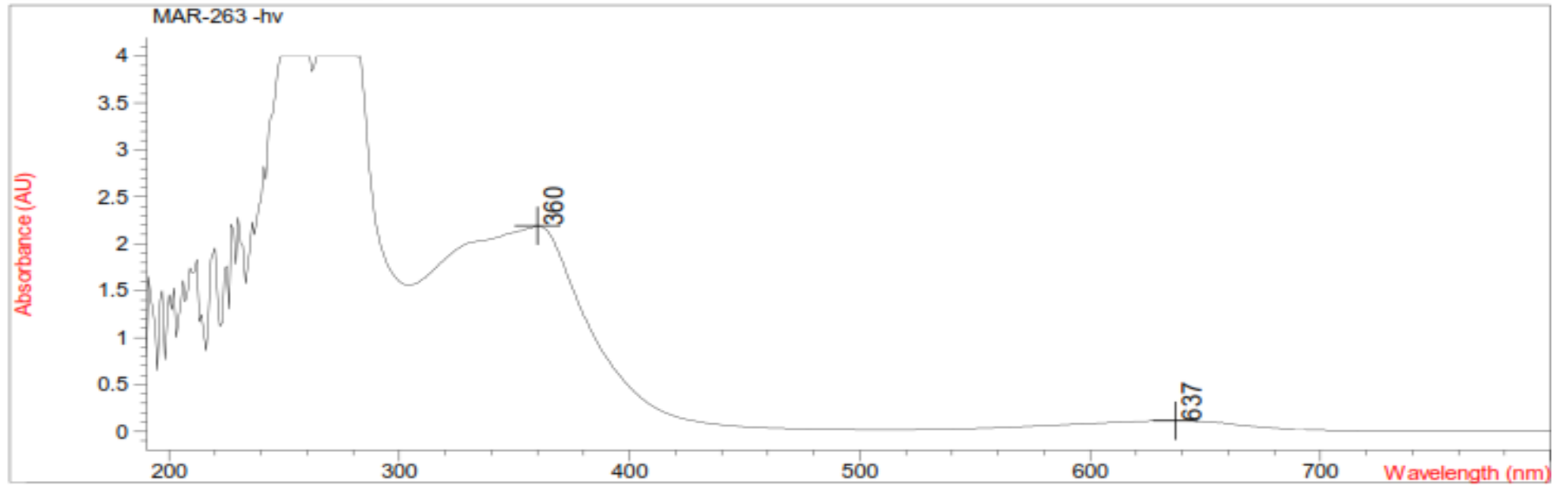
Overlaid Spectra:



#	Name	Peaks (nm)	Abs (AU)	#	Name	Peaks (nm)	Abs (AU)
1	MAR-263 -chlorof	360.0	2.14760	1		637.0	0.29701

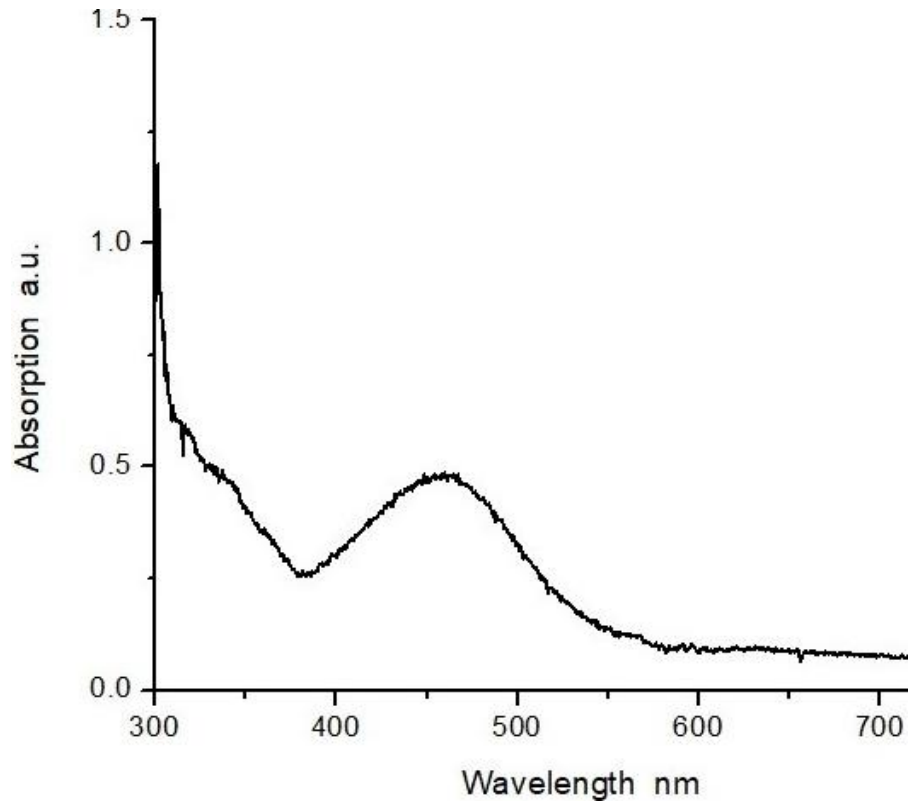
ნახ.21 ბის(6-ნიტრო-8-ქლორ-2H-ქრომენ-2-სპირო)1,5,6,9-ტეტრაჰიდრო-1,1,9,9-ტეტრამეთილ-4H-დიპიროლო-[1,2,3-e,f:3,2,1-n,o]ნაფტო[2,3-
 ხ][1,4]დიაზეპინი (7) უი სპექტრი (ქლოროფორმი) (hv)

Overlaid Spectra:

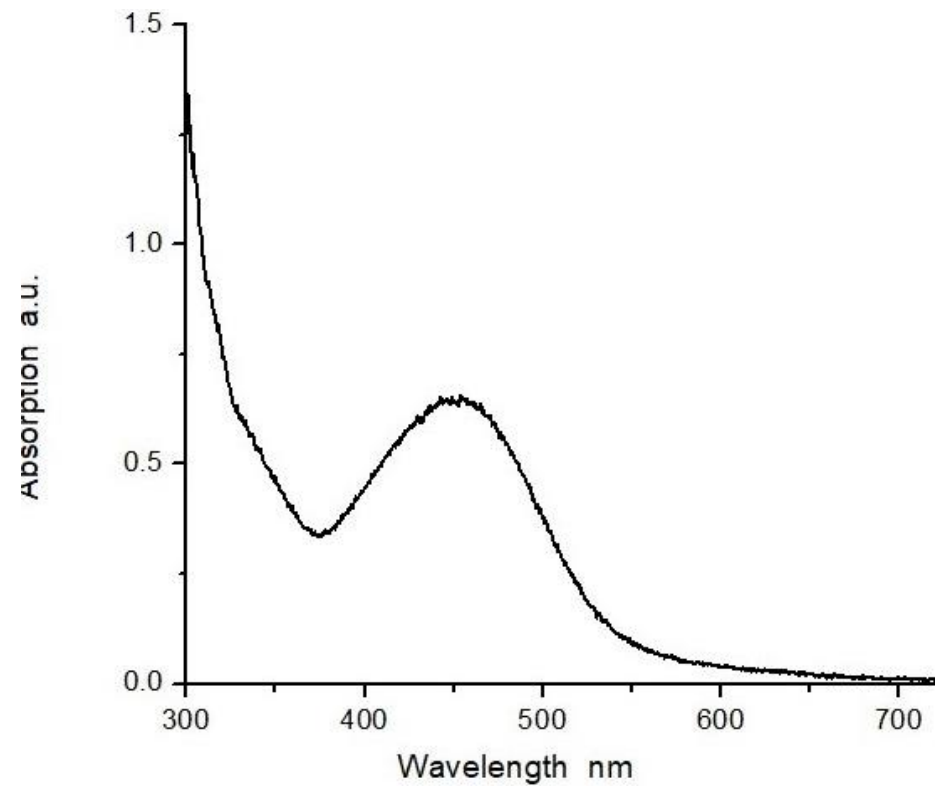


#	Name	Peaks (nm)	Abs (AU)	#	Name	Peaks (nm)	Abs (AU)
1	MAR-263 -hv	360.0	2.19220	1		637.0	0.11659

ნახ.22 ბის(6,8-დიბრომ-2Hქრომენ-2-სპირო)-1,4,5,6,9-ჰექსაჰიდრო-1,1,9,9-ტეტრამეთილ-4H-დიპიროლო-[1,2,3-e,f:3,2,1-n,o]ნაფტო[2,3-
 ხ][1,4]დიაზეპინი (9) უი სპექტრი (ქლოროფორმი) (hν)

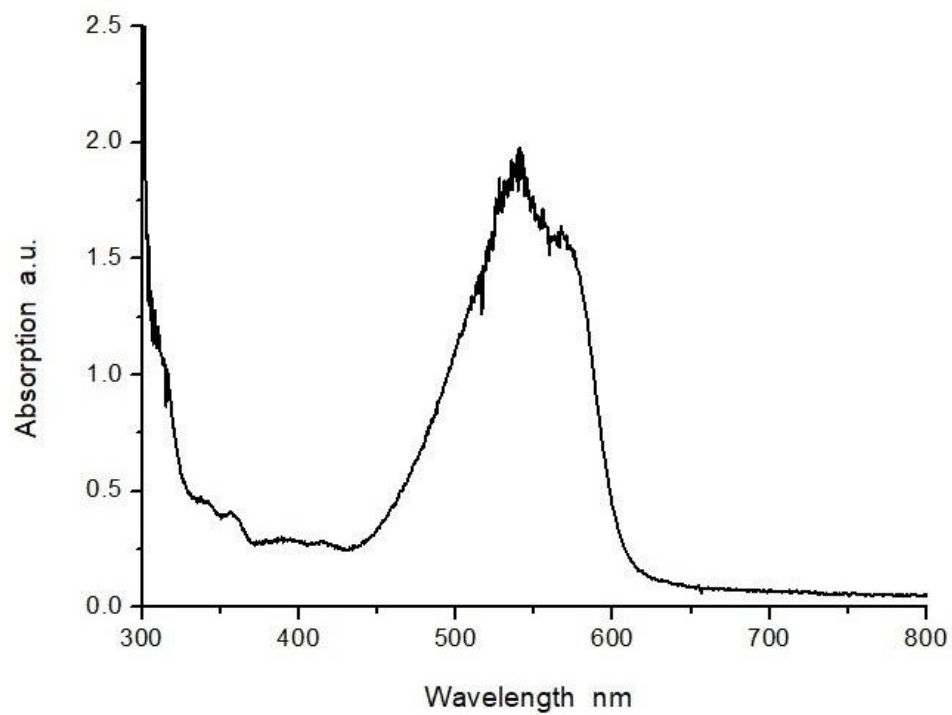


ნაერთი 9 (ახლადგახსნილი ქლოროფორმში)

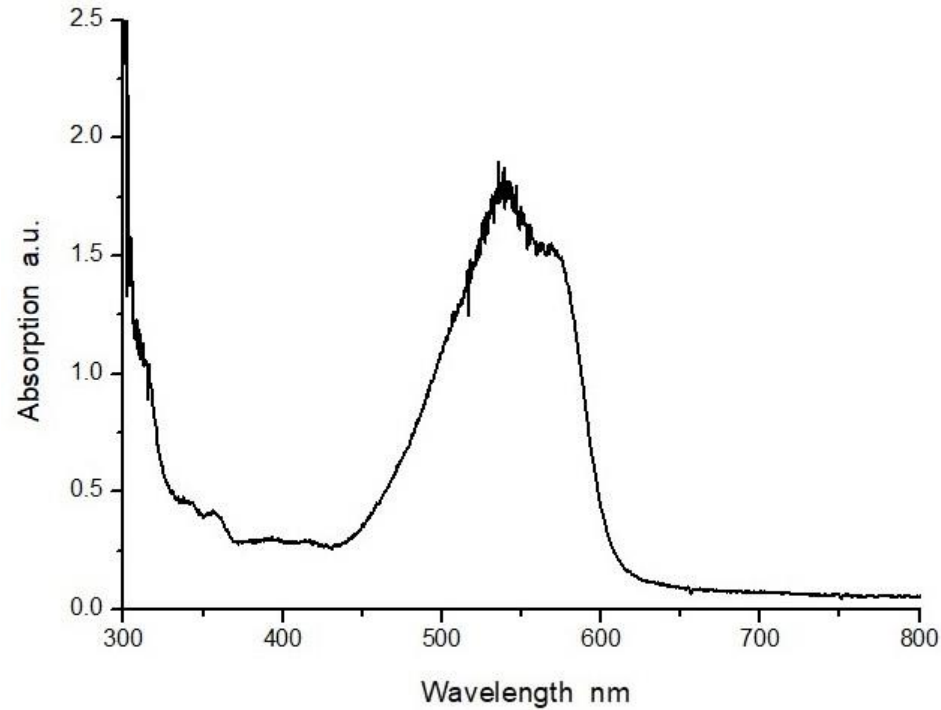


ნაერთი 9 (hν)

ნახ.23 ბის([6,7-ბენზო-2H-ქრომენ-2-სპირო)-2'7'-1'4'5'8'-ტეტრაჰიდრო-1'8'8'-ტეტრამეთილ დიპიროლო [1,2,3,-d,e:3,2,1-I,j]ბენზო[g]
ქინოქსალინი (13) უი სპექტრი (ქლოროფორმში) (hv)



ნაერთი 13 (ახლადგახსნილი ქლოროფორმში)



ნაერთი 13 (hv)

5. მიღებული ნივთიერებების ბიოლოგიური აქტიურობის შესწავლა Pass

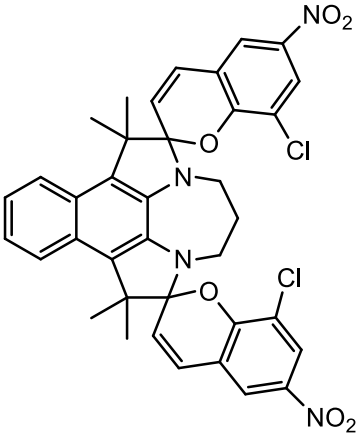
პროგრამის მეშვეობით

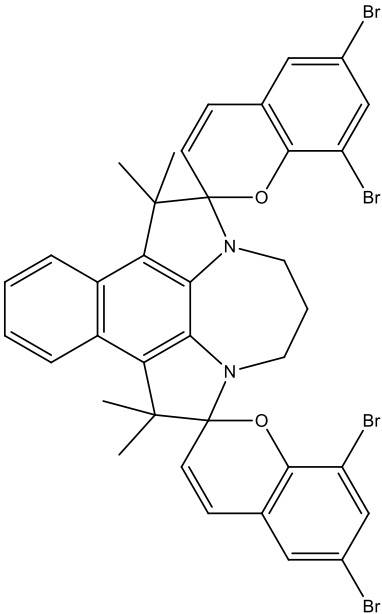
ქიმიურ ნაერთთა ბიოლოგიური აქტიურობის სპექტრი სხვადასხვა სახის ბიოლოგიური აქტიურობის ნაკრებს წარმოადგენს, რომელიც მოცემული ნაერთის სხვადასხვა ბიოლოგიურ ობიექტთან ურთიერთობის შედეგს ასახავს. ვინაიდან და რადგანაც მიღებული ნივთიერებები შეიცავენ დიაზოპინისა და ქინოქსალინის აქტიურ ბირთვებს, ამიტომ ვვარაუდობთ რომ საბოლოო პროდუქტებიც გარკვეული აქტიურობის მატარებლები იქნებიან.

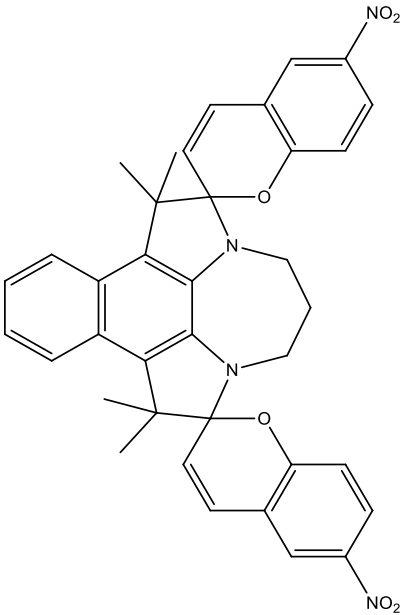
PASS უზრუნველყოფს ორგანული ნაერთის სტრუქტურის საფუძველზე მრავალი სახის ბიოლოგიური აქტიურობის (3678 სახის) ერთდროულ შეფასებას პროგნოზირების საშუალო სიზუსტით 95%-ით.

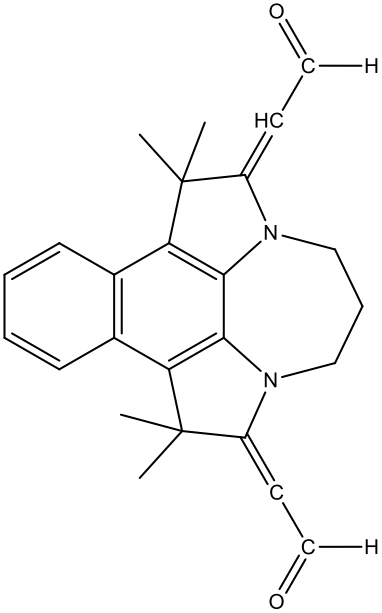
Pa (probability „tobeactive“) და Pi (probability „tobeinactive“) აფასებს იმის ალბათობას, რომ საკვლევი ნაერთი მიეკუთვნება აქტიური/არააქტიური ნაერთების ქვეკლასს (მსგავსია მოლეკულების სტრუქტურის, რომლებიც ყველაზე ტიპურია PASS-ის ბიბლიოთეკის შესაბამის „აქტიური/არააქტიური“ ქვესიმრავლეში. ქვემოთ წარმოდგენილია PASS პროგრამის შედეგები.

ცხრილი 2

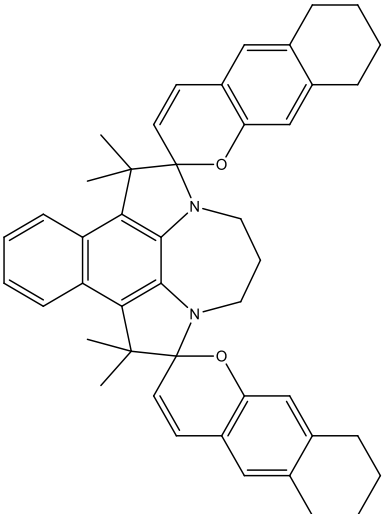
ნივთიერება	Pa	Pi	აქტიურობა
	0,623	0,075	Membrane permeability inhibitor
	0,602	0,107	Ubiquinol-cytochrome-c reductase inhibitor
	0,528	0,057	Acetylcholine neuromuscular blocking agent
	0,486	0,021	1-Acylglycerol-3-phosphate O-acyltransferase inhibitor
	0,483	0,038	Kinase inhibitor
	0,455	0,030	UGT2B12 substrate
	0,456	0,047	Polarisation stimulant
	0,442	0,041	Cytochrome P450 stimulant
	0,437	0,036	N-hydroxyarylamine O-acetyltransferase inhibitor
	0,441	0,042	HMGCS2 expression enhancer

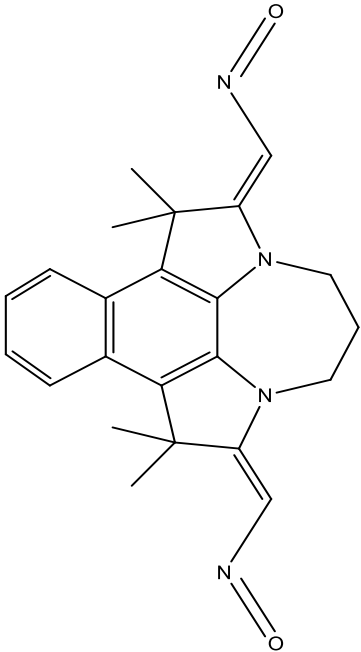
ნივთიერება	Pa	Pi	აქტიურობა
267 	0,655	0,013	HMGCS2 expression enhancer
	0,510	0,033	Kinase inhibitor
	0,569	0,109	Aspulvinone dimethylallyltransferase inhibitor
	0,530	0,098	Antineurotic
	0,495	0,078	Acetylcholine neuromuscular blocking agent
	0,437	0,034	Dementia treatment

ნივთიერება	Pa	Pi	აქტიურობა
266 	0,664	0,055	Membrane permeability inhibitor
	0,613	0,019	Acetylcholine neuromuscular blocking agent
	0,591	0,008	1-Acylglycerol-3-phosphate O-acyltransferase inhibitor
	0,596	0,021	Kinase inhibitor
	0,560	0,021	CYP2A1 substrate
	0,527	0,005	CYP2A3 substrate
	0,528	0,017	UGT2B12 substrate
	0,527	0,026	Polarisation stimulant
	0,519	0,027	HMGCS2 expression enhancer
	0,542	0,071	TP53 expression enhancer
	0,527	0,077	Fusarinine-C ornithinesterase inhibitor
	0,566	0,122	Ubiquinol-cytochrome-c reductase inhibitor
	0,484	0,046	Neurotransmitter antagonist
0,481	0,057	Glucan endo-1,6-beta-glucosidase inhibitor	

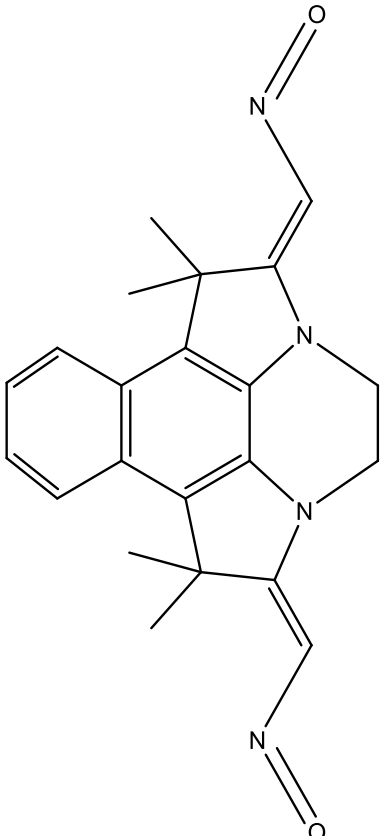
ნივთიერება	Pa	Pi	აქტიურობა
	0,823	0,016	CYP2J substrate
	0,638	0,012	Amine dehydrogenase inhibitor
	0,619	0,025	Phosphatidylcholine-retinol O-acyltransferase inhibitor
	0,641	0,068	Antieczematic
	0,569	0,021	All-trans-retinyl-palmitate hydrolase inhibitor
	0,552	0,043	HIF1A expression inhibitor
	0,523	0,032	3-Hydroxybenzoate 6-monooxygenase inhibitor
	0,496	0,010	Dolichyl-phosphatase inhibitor
	0,488	0,029	Bisphosphoglycerate phosphatase inhibitor
	0,474	0,023	Prolyl aminopeptidase inhibitor
	0,555	0,108	Testosterone 17beta-dehydrogenase (NADP+) inhibitor
	0,500	0,056	Limulus clotting factor B inhibitor
	0,495	0,052	Alopecia treatment
	0,490	0,048	Feruloyl esterase inhibitor
	0,490	0,061	GST A substrate
	0,502	0,073	Acetylcholine neuromuscular blocking agent
	0,554	0,126	Ubiquinol-cytochrome-c reductase inhibitor
	0,483	0,059	27-Hydroxycholesterol 7alpha-monooxygenase inhibitor
	0,428	0,005	Retinal dehydrogenase inhibitor
	0,480	0,059	JAK2 expression inhibitor

ნივთიერება	Pa	Pi	აქტიურობა
269	0,639	0,017	Kinase inhibitor
	0,643	0,065	Membrane permeability inhibitor
	0,636	0,068	CYP2C12 substrate

	0,639	0,072	CYP2J substrate
	0,553	0,035	Spasmolytic, urinary
	0,542	0,046	Neurotransmitter uptake inhibitor
	0,522	0,035	MAP kinase stimulant
	0,491	0,021	CYP2E1 inducer
	0,514	0,050	JAK2 expression inhibitor
	0,496	0,052	Alopecia treatment

ნივთიერება	Pa	Pi	აქტიურობა
	0,534	0,054	Acetylcholine neuromuscular blocking agent
	0,571	0,098	CYP2J substrate
	0,510	0,046	Alopecia treatment
	0,558	0,106	Antieczematic
	0,499	0,051	Phosphatidylcholine-retinol O-acyltransferase inhibitor
	0,483	0,053	(R)-6-hydroxynicotine oxidase inhibitor
	0,526	0,106	Nicotinic alpha6beta3beta4alpha5 receptor antagonist
	0,475	0,062	27-Hydroxycholesterol 7alpha-monooxygenase inhibitor
	0,555	0,145	Phobic disorders treatment
0,460	0,083	Electron-transferring-flavoprotein dehydrogenase inhibitor	

ნივთიერება	Pa	Pi	აქტიურობა
	0,560	0,036	Phosphatidylcholine-retinol O-acyltransferase inhibitor
	0,543	0,038	27-Hydroxycholesterol 7alpha-monooxygenase inhibitor

	0,589	0,091	CYP2J substrate
	0,570	0,074	Glycosylphosphatidylinositol phospholipase D inhibitor
	0,540	0,050	Acetylcholine neuromuscular blocking agent
	0,537	0,049	Carboxypeptidase Taq inhibitor
	0,540	0,056	Phthalate 4,5-dioxygenase inhibitor
	0,521	0,041	(R)-6-hydroxynicotine oxidase inhibitor
	0,504	0,027	Cytochrome P450 stimulant
	0,599	0,124	Phobic disorders treatment
	0,516	0,042	Alkane 1-monooxygenase inhibitor
	0,541	0,070	Fusarinine-C ornithinesterase inhibitor
	0,494	0,031	Octopamine antagonist
	0,534	0,077	Taurine dehydrogenase inhibitor
	0,529	0,104	Nicotinic alpha6beta3beta4alpha5 receptor antagonist
0,508	0,087	Pseudolysin inhibitor	

მოცემული ცხრილებიდან გამომდინარე აშკარაა მოცემული ნივთიერებების სავარაუდო ბიოლოგიური აქტიურობა სხვადასხვა პროცენტული თანაფარდობით. თითქმის ყველა ზემოთ ჩამოთვლილ ნივთიერებას ახასიათებს სიმსივნის საწინააღმდეგო - tyrosine kinase ინჰიბიტორების თვისება. დიაზეპინის ბირთვის შემცველი ნიტროზო ნაერთი ხასიათდება ალოპეციის სამკურნალო თვისებებით. ალოპეციათმის ცვენის პრობლემა არსებობდა ყველა დროში. ტერმინი ალოპეცია, რაც ნიშნავს თმის საფარველის დაკარგვას, შემოტანილი იყო არისტოტელეს მიერ. ასევე ხასიათდება ანტი ეგზემური თვისებებით. ტერმინი „ეგზემა“ აერთიანებს იმ დაავადებებს, რომლებიც კანის გაღიზიანებას ან ანთებას იწვევს. ჩამოთვლილთაგან რამდენიმეს ასევე ახასიათება მემბრანული გამტარუნარიანობის ინჰიბირების უნარი. ერთ-ერთი სპირო ნაერთი დემენციით გამოწვეული პრობლემების მკურნალობის შესაძლებლობას იძლევა. ჯანდაცვის მსოფლიო ორგანიზაცია დემენციას განმარტავს, როგორც მეხსიერებისა და გონებრივი შესაძლებლობების გაუარესებას, რაც ქცევაზეც მოქმედებს და ადამიანს ხშირად ელემენტარული საყოფაცხოვრებო საქმის კეთებაც უჭირს.

6. ექსპერიმენტული ნაწილი

რეაქციის მსვლელობისას ნაერთის სისუფთავის კონტროლს ვაწარმოებდით სილიკაგელის ფირფიტებზე „Silufol-254“. ინფრაწითელი სპექტრები გადაღებულია ხელსაწყოზე FT-IR – ფურიე გარდაქმნის ინფრაწითელი სპექტრომეტრით “Varian 660 FT-IR Spectrometer”, (დიაპაზონი 4000-400 სმ⁻¹), KBr-ის ტაბლეტებში. ულტრაიისფერი სპექტრები გადაღებულია ხელსაწყოზე “Agilent 8453-UV-VIS”, (ტალღის სიგრძე 190-1100ნმ) ქლოროფორმში, დასხიებისთვის გამოიყენებოდა ულტრაიისფერი ნათურა ფლტრით 300-400ნმ.

2,3-ნაფთილენდიჰიდრაზინი (2) [27]

10გ (62 მმოლი) 2,3-დიოქსინაფთალინს (1) ხსნიან 4 მლ აბს. ეთანოლში და ამატებენ 10მლ ჰიდრაზინჰიდრატს. სარეაქციო არეს აცხელებენ 102 °C -მდე 3 სთ-ის განმავლობაში მუდმივი მორევის პირობებში. გამოყოფილ ნალექს ფილტრავენ, რეცხავენ იზოპროპანოლით, აშრობენ ეთერით, მიიღება ღია ვარდისფერი 2,3-ნაფთილენდიჰიდრაზინის (2) ფხვნილი. მიღებული ნაერთი გასუფთავების მიზნით გადაკრისტალებული იქნა იზოპროპანოლიდან. გამოსავლიანობა 5,5გ (48%). T_ლ 218°C.

2,3,3,8,8,9 - ჰექსამეთილ-3,8-დიჰიდრობენზო[e]პიროლო[3,2-გ]ინდოლი (3)

0.5გ (2.5 მმოლი) 2,3-ნაფთილენდიჰიდრაზინს (2) ხსნიან 5 გ პოლიფოსფორმჟავაში და უმატებენ 1.6 მლ მეთილიზოპროპილკეტონს. სარეაქციო არეს აცხელებენ 95°C-მდე 0,5–1 სთ-ის განმავლობაში. წარმოქმნილი ხსნარი გადააქვთ 50მლ ყინულიან წყალში პოლიფოსფორმჟავას დასაშლელად ამატებენ 40% იან ნატრიუმის ტუტის ხსნარს და მიყავთ pH 12მდე. ნალექის მომწიფების მიზნით ტოვებენ ერთი ღამით და შემდეგ ფილტრავენ და რეცხავენ წყლით ნეიტრალურ არემდე. ნედლი პროდუქტის გამოსავლიანობა რაოდენობრივია. გასუფთავება ხდება ნ-ჰეპტანის მცირე პორციებში დუღილისას მრავალჯერადი ექსტრაქციით. ექსტრაქტებიდან ჰეპტანის აორთქლებით, ხსნარის დეკონცენტრირებისა და გაცივების შემდეგ კრისტალდება ნაერთი 3. ფილტრავენ, აშრობენ. გამოსავლიანობა T_ლ 230 °C (ლიტ. – 230°C); R_f 0.4 (ეთილაცეტატი). ერლიხის რეაქტივთან გაცხელებით იძლევა ინტენსიურ ლურჯ შეფერილობას.

1,5,6,9-ტეტრაჰიდრო-1,1,2,8,9,9-ჰექსამეთილ-4H-დიპიროლო-[1,2,3-e,f:3,2,1-n,o]ნაფტო[2,3-b][1,4]დიაზეპინის დიბრომიდი (4)

0.602გ (0,2 მმოლი) 2,3,3,8,8,9-ჰექსამეთილ-3,8-დიჰიდრობენზო[ე]პიროლო[3,2-გ]ინდოლს (3) ხსნიან 3 მლ დიბრომპროპანში. გადააქვთ ამპულაში. ამპულის თავს ალღობენ და ათავსებენ რკინის გარსაცმში ე.წ. ყუმბარაში. აცხელებენ 160–165 °C-ზე 8 სთ-ის განმავლობაში. ამპულის გაცივების შემდეგ მასში წარმოქმნილ შავი ფერის ნალექს ფილტრავენ და რეცხავენ ჯერ დიეთილის ეთერთა და შემდეგ აცეტონით. მიიღება მუქი ყავისფერი ფხვნილი. რეაქციის პროდუქტის გამოსავლიანობა არის რაოდენობრივი.

**1,5,6,9-ტეტრაჰიდრო-1,1,9,9-ტეტრამეთილ-2,8-დიმეთილენ-4H-დიპიროლო-
[1,2,3-e,f;3,2,1-n,o]ნაფტო[2,3-b][1,4]დიაზეპინი (5)**

ბენზოდიაზეპინის დიბრომიდს 4 ხსნიან ცხელ წყალში და ფილტრავენ. ფილტრატს ამუშავებენ 5% KOH-ის თბილის ხსნარით. გამოიყოფა ნალექი, რომელსაც ფილტრავენ და რეცხავენ ნეიტრალურ რეაქციამდე. გამოსავლიანობა 0,517გ (65,85%) (ნაერთი 3–დან გადაანგარიშებული). $T_{\text{დამ}} > 230$ °C. Rf 0.38 (2 მლ ეთილის სპირტი - 3 წვეთი ამიაკი).

იწ სპექტრი ν , cm^{-1} (KBr): 1641.04 (ეგზოციკლური $>\text{C}=\text{CH}_2$), 2962, 2926, 2849(CH_2 -დიაზეპინის), 1366.94, 1157.49 ($>\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1589.94, 1523.99, 1449.26, 1294.45, 1264.33, 1200.79, 750.32.

უი სპექტრი, λ_{max} მ(ოპტიკური სიმკვრივე D) ($\text{C}_6\text{H}_5\text{OH}$): 197.0 (0.31651), 209.0 (0.29862), 244.0(0.443), 264.0 (0.366), 291.0 (0.727), 299.0 (0.642), 394.0 (7.9585E^{-2}).

ბმრ¹H, δ (მნ),J(ჰც) (DMSO- d_6): 1.59 ($>\text{C}(\text{CH}_3)_2$, s,12H), 2.17 (5-H,kv, 2H), 3.55 (4-H, 6-H, tr,4H, (J=4,2ჰც),4.0097 ($>\text{C}=\text{CH}_2$, d,2-H, J= 1.6 ჰც), 4,0056($>\text{C}=\text{CH}_2$, d,2-H, J= 1.6 ჰც), 7.13 (10-H,dd, $J_o=6.4$, $J_m=3.2$, 2H),7.93 (11-H,dd, $J_o=6.4$ $J_m=3.2$, 2H),

მაღალი გარჩევადობის მას-სპექტრი,ნაპოვნია: $m/z=330.2129$ (100%)[M]⁺ $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{N}_2$.
გამოთვლილია: M= 330,

**1,4,5,8-ტეტრაჰიდრო-1,1,2,7,8,8-ჰექსამეთილდიპიროლო-[1,2,3-d,e;3,2,1-
ი,ჯ]ბენზო[გ]ქინოქსალინის დიბრომიდი (6)**

0.3გ (1 მმოლი) 2,3,3,8,8,9-ჰექსამეთილ-3,8-დიჰიდრობენზო[გ]პიროლო-[3,2-გ]ინდოლს (3) ხსნიან 5 მლ დიბრომეთანში, გადააქვთ ამპულაში. ამპულის თავს ალღობენ და ათავსებენ რკინის გარსაცმში ე.წ. ყუმბარაში. აცხელებენ 160°C-ზე 8 სთ-ის განმავლობაში. ამპულის გაცივების შემდეგ მასში წარმოქმნილ შავი ფერის ნალექს ფილტრავენ და რეცხავენ ჯერ დიეთილის ეთერთა და შემდეგ აცეტონით. მიიღება მუქი ყავისფერი ფხვნილი. რეაქციის პროდუქტის გამოსავლიანობა არის რაოდენობრივი.

1,4,5,8-ტეტრაჰიდრო-1,1,8,8-ტეტრამეთილ-2,7-დიმეთილენდიპიროლო[1,2,3-d,e:3,2,1-i,j]ბენზო[გ]ქინოქსალინი (7)

0.35გ (1.2 მმოლი) ბენზოქინოქსალის დიბრომიდს 16 ხსნიან ცხელ წყალში ადუღებით და ფილტრავენ. ფილტრატს ამუშავებენ 5% KOH-ის თბილი ხსნარით. გამოიყოფა ნალექი, რომელსაც ფილტრავენ და რეცხავენ ნეიტრალურ რეაქციამდე. გამოსავლიანობა 0.144გ (38%). თდაშ. 230°C . R_f 0.6 (5 მლ ეთილის სპირტი - 1 წვეთი ამიაკი).

უი სპექტრი, (C=0,08mg/ml), λ_{max} ნმ(lg) (ეთანოლი): 287.00(3.583), 368.00 (1.516), 381.00(1.573)

¹H-NMR სპექტრი, (DMSO-d₆) δ(mn), J, hc:1.58 (12H, s, (C(CH₃)₂), 3.64 (4H, s, (N-(CH₂)₂-N), 4.18 (2H, d, =CH₂, ეგზოციკლური), 4.10 (2H, d, =CH₂, ეგზოციკლური) 7.13 (2H, d, Ar-H), 7.80 (2H, d, Ar-H), J=CH₂=1.9, J_O=6.4, J_m=3.5.

¹³C-bmr სპექტრი (D₆-dms_o), δ(mn): 28.88 ((CH₃)₂), 77.86 (=CH₂), 49.27 (N-CH₂-CH₂-N), 67.19 (C1= C8), 166.53 (C2= C7), 116.22 (C1' = C8'), 130.30 (C3' = C6'), 126.86 (C9' = C12'), 121.85 (C9 = C12), 122.74 (C10 = C11).

მას-სპექტრი, (70 აB), m/z (Ifard, %).ნაპოვნია: M+ 316. C₂₂H₂₄N₂.

გამოთვლილია: M= 316.

ბის(6-ნიტრო-8-ქლორ-2H-ქრომენ-2-სპირო)1,5,6,9-ტეტრაჰიდრო-1,1,9,9-ტეტრამეთილ-4H-დიპიროლო-[1,2,3-e,f:3,2,1-n,o]ნაფტო[2,3-b][1,4]დიაზეპინი (8)

0,1გ (0,5 მმოლი) 3-ქლორ-5-ნიტრო-სალიცილის ალდეჰიდის ხსნარს 5 მლ აბს. ეთანოლში წვეთწვეთობით ამატებენ 0,066გ (0,2 მმოლი) ფიშერის ფუძის ბის ანალოგის (5) ხსნარს 17 მლ აბს. ეთანოლში და აცხელებენ 50-55°C-მდე 2-2,5 საათის განმავლობაში, იქამდე, სანამ სარეაქციო არეში ქრომატოგრაფიულად ფიშერის ფუძე აღარ შეიმჩნევა. სარეაქციო არეს აყოვნებენ ღამით. მეორე დღეს გამოყოფილ ნალექს ფილტრავენ, რეცხავენ მცირერაოდენობა სპირტით, აშრობენ. მიიღება მწვანე ფერის ფხვნილი. გამოსავლიანობა 0,061გ (43,4%). T_{დაშ} >300 °C, R_f1,22 (ქლოროფორმი) ჩანს მომწვანო მოყავისფრო ლაქა.

იწ სპექტრი ν, სმ⁻¹(ვაზელინის ზეთი): 1643(-CH=CH-პირანული), 1573 (-CH=CH-პირანული, შეუღლებული) , 1527(N-O ასიმ. Ar-NO₂), 1266(N-C სპირო),1303, 1160, 1126(N-C მესამადი ამინი), 910 (C-Cl, Ar-Cl), 879, 833, 748(O-C სპირო),

უი სპექტრი, λ_{max} ნმ(ოპტიკური სიმკვრივე D) (ქლოროფორმი):223.0 (1,17110), 267.0 (1,52000), 361.0(0.34646), 637.0 (3.1890E⁻²).

ბმრ ¹H, δ (მზ), J(ჰც) (°): 1.34 (>C(CH₃)₂, s,6H), 1.69(>C(CH₃)₂, s,6H), 3.37(5-CH₂ α ,kv, 1H), 3.17(5-CH₂ β ,kv, 1H), 2.87 (4-CH₂ α , 6-CH₂ α , tr, 1H, J=11.7), 1.24(4-CH₂ β , 6-CH₂ β , tr,1H, J=7.04), 7.93(10-H,dd, J_o=6.80, J_m=3.80, 2H), 7.97(11-H,dd, J_o=6.44, J_m=3.32, 2H), 5.98(3'-H, d,J_{3',4}=10.5, 2H), 6.91(4'-H, d, J_{4',3}=10.4, 2H), 7.23(5'-H,d,J_{5',7}=2.20, 2H), 7.66(7'-H,d,J_{7',5}=2.12, 2H), სპექტრში შეინიშნება ასევე შედარებით დაბალი ინტენსივობის პიკები, რომლებიც შეიძლება მიეკუთვნოს გახსნილი ბეტაინური ფორმის შესაბამის პროტონებს: 7.25(5'-H,d,J_{5',7}=2.64, 2H), 6.85(3'-H, d,J_{3',4}=10.4, 2H), 6.01(4'-H, d, J_{4',3}=10.8, 2H), 3.72(5-CH₂,kv, 1H), 1.47 (>C(CH₃)₂, s,6H), 1.63(>C(CH₃)₂, s,6H). დანარჩენი პროტონების ქიმიური წანაცვლება ბეტაინურ სტრუქტურაში სავარაუდოდ რჩება იგივე, რაც ციკლურ სპირო-ფორმაში.

ბმრ ¹³C, δ (მზ) (DMSO-d₆): 22.08(CH₃-C-1-თან), 24.46(CH₃-C-1-თან), 24.49(CH₂,C-5), 46.89(N-CH₂-, C-4=C-6), 53.90(C-1=C-9), 107.32(C-2=C-8), 122.24(C-6'), 122.46(C-4'a), 122.52(C-11), 122,81(C-4'), 123.72(C-1a), 124.81(C-3'), 127.23(C-10), 128.23(C-10a), 130.36(C-5'), 130.57(C-7'), 132.49(C-3a), 137.21(C-8'), 146.84(C-8'a)

მაღალი გარჩევადობის მას-სპექტრი,ნაპოვნია: m/z=695.1425 (7.39%) [M]⁺,C₃₇H₂₉N₄O₆³⁵Cl₂; m/z=697.1604(25.98%)[M]⁺ C₃₇H₃₁N₄O₆³⁷Cl₂ , m/z=696.1344; 694.1175; 666.0047; 530.0023; 516.0877; 513.0813; 437.0003; 334.9596; 333.9539; 329.9971(max , 100%); 315.0086; 300.0763; 285.0503; 158.0409; 48.9736. გამოთვლილია: M = 695.1456; 697.1615

ბის(6,8-დიბრომ-2Hქრომენ-2-სპირო)-1,4,5,6,9-ჰექსაჰიდრო-1,1,9,9,-ტეტრამეთილ-4H-დიპიროლო-[1,2,3-e,f:3,2,1-n,ი]ნაფტო[2,3-b][1,4]დიაზეპინი(9)

0,158გ (0,474 მმოლი) 3,5-დიბრომსალიცილის ალდეჰიდის ხსნარს 5 მლ აბს. ეთანოლში წვეთწვეთობით ამატებენ 0,052გ (0,158 მმოლი) ფიშერის ფუძის ბის ანალოგის (5) ხსნარს 14 მლ აბს. ეთანოლში და აცხელებენ 55-60°C-მდე 2,5-3 საათის განმავლობაში, იქამდე, სანამ სარეაქციო არეში ქრომატოგრაფიულად ფიშერის ფუძე აღარ შეიმჩნევა. რეაქცია მიმდინარეობს ფერის ცვლილებით. შეინიშნება ლურჯ ხსნარში თეთრი კრისტალები. იმავე დღეს გამოყოფილ ნალექს ფილტრავენ, რეცხავენ მცირერაოდენობა სპირტით, აშრობენ. მიიღება ნაცრისფერი ფერის ფხვნილი. გამოსავლიანობა 45%. T_{დამშ} >300 °C, R_f1,02 სპირტში.

იწ სპექტრი ν , სმ^{-1} (KBr) : 1640 ($-\text{CH}=\text{CH}-$ პირანული), 1270 (N-C სპირო) 1156, 1127 (N-C მესამადი ამინის), 883, 856, 825 (O-C სპირო), 671 (C-Br), 1522, 1443 ($-\text{C}=\text{C}-\text{Ar}$), 2965, 2923, 2854 (CH_2), 2113, (CH_3)

ბმრ ^1H , $\delta(\text{მე})$, J(ჰც) (): 1,17 ($>\text{C}(\text{CH}_3)_2$, s,), 1,48 (dt, J=13,6;6,1 Hz. 4-H, 6-H) 1.69($>\text{C}(\text{CH}_3)_2$, s,), 2,60 (t, J=11,6 Hz, 4-H, 6-H) 3.09($5'-\text{H}$,kv,), 5,39 (d, J=10,3 Hz, 3'-H) 6.14(d, J=10,3Hz 4'-H) 6,79($5'-\text{H}$,d,J=2.3), 7,23 (dd,J=6,6;3,2 Hz, 10-H) 7,36 (d,J=2,3 Hz, 7'-H) 8,07 (dd, J=6,6; 3,3 Hz, 11-H)

ბის(6-ნიტრო-2H-ქრომენ-2-სპირო)-1,5,6,9-ტეტრაჰიდრო-1,1,9,9-ტეტრამეთილ-4H-დიპიროლო[1,2,3-e,f:3,2,1-n,o]ნაფტო[2,3-b][1,4]დიაზეპინი(10)

0,12გ (0,719 მმოლი) 2-ჰიდროქსი-5-ნიტრობენზ ალდეჰიდის ხსნარს 17 მლ აბს. ეთანოლში წვეთწვეთობით ამატებენ 0,069გ (0,209 მმოლი) ფიშერის ფუძის ბის ანალოგის (5) ხსნარს 17 მლ აბს. ეთანოლში და აცხელებენ 55-60°C-მდე 1,5-2 საათის განმავლობაში, იქამდე, სანამ სარეაქციო არეში ქრომატოგრაფიულად ფიშერის ფუძე აღარ შეიმჩნევა. რეაქცია მიმდინარეობს ფერის ცვლილებით. შეინიშნება მომწვანო ფერის კრისტალები. იფილტრება შოტის ფილტრზე. მიიღება მწვანე ფერის ფხვნილი. გამოსავლიანობა 37%. $T_{\text{დგ}} > 300^\circ\text{C}$, $R_f 1,12$ (ქლოროფორმი) ჩანს მომწვანო ლაქა.

სპექტრების დასპიფვრა.

იწ სპექტრი ν , სმ^{-1} : 1610($-\text{CH}=\text{CH}-$ პირანული), 1577 ($-\text{CH}=\text{CH}-$ პირანული, შეუღლებული) , 1577(N-O ასიმ. Ar-NO₂), 1276(N-C სპირო),1303, 1160, 1126(N-C მესამადი ამინი), 806, 746(O-C სპირო),

ბმრ ^1H , $\delta(\text{მე})$, J(ჰც) (CDCl_3): 1.34 ($>\text{C}(\text{CH}_3)_2$, s,6H), 1.71($>\text{C}(\text{CH}_3)_2$, s,6H), 3.44(CH_2 , 5-H,kv, 2H), 2.79 (CH_2 , 4-H, 6-H, tr,2H, J=11.6), 1.90(CH_2 , 4-H, 6-H, tr,2H, J=12.4), 7.285(10-H,dd, $J_o=6.32$, $J_m=2.7$, 2H), 5.94(3'-H, d, $J_{3,4}=10.3$, 2H), 7.00(4'-H, d, $J_{4,3}=10.3$, 2H), 8.0526-8.0256- 7.9613(11-H, 5'-H ; 7'- H, 6H), 6.85(8'-H,d, $J_o=8.68$, 2H).

ბმრ ^{13}C , $\delta(\text{მე})$ (CDCl_3): 22.18($\text{CH}_3-\text{C}-1$ -თან), 24.23($\text{CH}_3-\text{C}-1$ -თან), 28.35($\text{CH}_2,\text{C}-5$), 46.81(N- CH_2- , C-4=C-6), 54.06(C-1=C-9), 107.01(C-2=C-8), 115.32(C-8'), 118.37(C-11), 121.16(C-4'a), 122,76(C-4'), 122.82(C-5'), 122.93(C-1a), 125.96(C-3'), 126.00(C-7'), 126.10(C-10), 129.06(C-13a), 132.76(C-3a), 140.90(C-6'),159.95(C-8'a)

მაღალი გარჩევადობის მას-სპექტრი, ნაპოვნია: $m/z=628.2351(2.37\%)[M]^+$, $m/z=479.1963$; 394.1428 ; 334.1743 ; 330.1992 ; 180.9323 ; $130.9401(\text{max}, 100\%)$; 69.0359 . $C_{37}H_{32}N_4O_6$. გამოთვლილია: $M = 628.2316$.

1,1,9,9-ტეტრამეთილ-2,8-დი(ფორმილმეთილიდენ)-4H-დიპიროლ[1,2,3-e,f:3,2,1-n,ი]ნაფტო[2,3-b][1,4]დიაზეპინი (11)

30°C -მდე გაცივებულ დიმეთილფორმამიდს წვეთ-წვეთობით უმატებენ 0.2 მლ(2.3 მმოლი) ფოსფორის ქლორჟანგს (POCl_3). ურევენ 40 წთ განმავლობაში ოთახის ტემპერატურაზე. მიღებულ ხსნარს აცივებენ -30°C -ზე და უმატებენ 40 მგ (0.125 მმოლი) ფიშერის ფუძის ხსნარს 5 მლ დიმეთილფორმამიდში. ურევენ 600-ზე 2-სთ განმავლობაში. სარეაქციო მასას ასხამენ 20 მლ ცივ წყალში. მიღებულ სუსპენზიას უმატებენ NaOH -ის ხსნარს (5გ NaOH , 20 მლ H_2O). აყოვნებენ 12 სთ. გამოყოფილ ნალექს ფილტრავენ, რეცხავენ წყლით ნეიტრალურ რეაქციამდე და აშრობენ. გამოსავლიანობა 35%. თდამ >300 . იმის გამო, რომ მიღებული ნაერთი იხსნება მხოლოდ დიმეთილ სულფოქსიდსა და დიმეთილ ფორმამიდში ქრომატოგრაფიული ანალიზის ჩატარება ვერ ხერხდება.

იწ სპექტრი ν , სმ^{-1} : 2875 (C-H - ალდეჰიდის), 1627 (C=O-ალდეჰიდური), 1267(N-C სპირო), 1267, (N-C მესამადი ამინი), 1400, 1093 ($>\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1526, 916, 755, 581.

1,1,9,9-ტეტრამეთილ-2,8-დი(ნიტროზომეთილიდენ)-4H-დიპიროლო[1,2,3-e,f:3,2,1-n,ი]ნაფტო[2,3-b][1,4]დიაზეპინის (12)

0.165 გ (0,5 მმოლი) დიპიროლო ნაფტო დიაზეპინის ფიშერის ფუძის ხსნარს 10 მლ ძმარმჟავაში წვეთწვეთობით ემატება 0,1გ (1,5 მმოლი) NaNO_2 -ის ხსნარი 3 მლ წყალში. ტემპერატურა $0-5^\circ\text{C}$. აყოვნებენ ინტენსიური მორევის პირობებში 30 წთ-ის განმავლობაში. შემდეგ უმატებენ 25 მლ HClO_4 . შეათბობენ 50°C -მდე და აყოვნებენ 24 სთ-ის განმავლობაში. გამოყოფილი ნალექი იფილტრება, ირეცხება ნეიტრალურ არემდედა შრება. მიიღება მუქი ყავისფერი ფხვნილი. გამოსავლიანობა (45%). $R_f=0.23$ (სპირტში) ჩანს მოყვითალო ლაქა.

იწ სპექტრი ν , სმ^{-1} (KBr) : 2975, 2933, 2875 (CH_2 -დიაზეპინის), 1318, 1161 ($>\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1706,7 (N=O-ნიტროზო), 1577 ($-\text{C}=\text{CH}-$), 899, 885, 754, 626.

ბის([6,7-ბენზო-2H-ქრომენ-2-სპირო)-2'7'-1'4'5'8'-ტეტრაჰიდრო-1'1'8'8'-ტეტრამეთილ დიპიროლო [1,2,3-d,e:3,2,1-I,j]ბენზო[g] ქინოქსალინი (13)

0.07გ (0,4 მმოლი) β-ოქსინაფტალდეჰიდის ხსნარს 7 მლ აბს. ეთანოლში წვეთწვეთობით ამატებენ 0,0688გ (0,2 მმოლი) დიპიროლო ბენზო ქინოქსალინის ფიშერის ფუძის ბის ანალოგის (5) ხსნარს 15 მლ აბს. ეთანოლში და აცხელებენ 95-100°C-მდე 3,5-4 საათის განმავლობაში, იქამდე, სანამ სარეაქციო არეში ქრომატოგრაფიულად ფიშერის ფუძე აღარ შეიმჩნევა. რეაქცია მიმდინარეობს ფერის ცვლილებით ყვითელი-ჭაობისფერი-მწვანე. შეინიშნება მომწვანო ფერის კრისტალები. იფილტრება შოტის ფილტრზე. მიიღება მწვანე ფერის ფხვნილი. გამოსავლიანობა 37%. $T_{\text{დამ}} > 300^{\circ}\text{C}$, $R_f 1,24$ (სპირტში).

იწ სპექტრი ν , სმ⁻¹ (KBr) : 2114, 1639 (-C-H არომატული) 2961, 2844 (CH₂-დიაზეპინის), 1338, 1361, 1126 (>C(CH₃)₂), 1531, 1589 (C-N=O-ნიტროზო), 1040, 1004, 992.

ბმრ ¹H, δ(მნ), J(ჰც) (CDCl₃): 1,35 (>C(CH₃)₂, s), 1.40 (>C(CH₃)₂, s), 2.88 (d; N-CH₂, J=7,5Hz), 3,31 (d, N-CH₂, J=7,5 Hz), 5,67 (d, J=10,1Hz, 3'-H), 6,78 (d, J=8,9 Hz, 4'-H), 7,33-7,24 (m, 6' 7' 8' 9' 10-H), 7,48 (d, J=8,2Hz; 5'-H), 7,84 (d, J= 8,4Hz, 10'-H), 8,01(dt, J= 6,7; 3,3 Hz, 9H).

1,1,8,8-ტეტრამეთილ-2,7-დი(ნიტროზომეთილიდენ)-დიპიროლო[1,2,3-d,e:3,2,1-I,j]ბენზო[g]ქინოქსალინის (14)

0.1 გ (0,3 მმოლი) ფიშერის ფუძის ხსნარს 10 მლ ძმარმჟავასა და 3 მლ მარილმჟავაში წვეთწვეთობით ემატება 0,064გ (0,9 მმოლი) NaNO₂-ის ხსნარი 2,4 მლ წყალში. ტემპერატურა 0-5 °C. სარეაქციო არე გაწითლდა რეაქციის მსვლელობის დროს. აყოვნებენ ინტენსიური მორევის პირობებში 30 წთ-ის განმავლობაში. შემდეგ უმატებენ 25 მლ HClO₄. შეათბობენ 50°C-მდე და აყოვნებენ 24 სთ-ის განმავლობაში, ნალექი არ გამოიყო, ამიტომ ტუტით ამუშავებენ. გამოყოფილი ნალექი იფილტრება, ირეცხება ნეიტრალურ არემდე და შრება. მიიღება მუქი ყავისფერი ფხვნილი. გამოსავლიანობა გ (36%). R_f-ის განსაზღვრა ვერ ხერხდება ნაერთის პრაქტიკულად უხსნადობის გამო.

იწ სპექტრი ν , სმ⁻¹ (KBr) : 2972,21; 2922,43 (CH₂-დიაზეპინის), 1653; 1629; 1507,85; 1577,09; 1544,83; 1534,42; (-C=CH-N=O-ნიტროზო), 1322,14; 1379,23, (>C(CH₃)₂), 1011,44; 980,97

დასკვნა

- ❖ ჩატარებულია დიბიროლოგენზო ქინოქსალინისა და დიპიროლონაფტო დიაზეპინის ბირთვის შემცველი ფიშერის ფუძეების გარდაქმნის რეაქციები
- ❖ ფიშერის ფუძეების ბისანალოგების კონდენსაციით 3-ქლორ-5-ნიტრო-, 3,5-დიბრომ-, 5-ნიტროსალიცილის ალდეჰიდებთან და β-ოქსინაფტალდეჰიდთან მიღებულ იქნა ოთხი ახალი ბის-სპიროქრომენი.
- ❖ სპექტრული მეთოდებით დადგენილია სინთეზირებული ახალი სპირონაერთების სტრუქტურა.
- ❖ ულტრაიისფერი სპექტრების გამოკვლევით შესწავლილია სპირო ნაერთების ფოტოქრომული თვისებები.
- ❖ ჩატარებულია ფიშერის ფუძეების ბის-ანალოგებში ელექტროფილური ჩანაცვლების რეაქციები - ნიტროზირება და ფორმილირება გრძელდება რეაქციის პროდუქტების სტრუქტურის შესწავლა.
- ❖ სავარაუდო ბიოლოგიური აქტიურობა შესწავლილია Pass Online პროგრამის მეშვეობით

8. გამოყენებული ლიტერატურა

- 1 Галиулина Т.Н, Абраменко П. И., Калентьев В.К. Несимметричные индолодиметилцианины и их свойства. Химия гетероцикл. соедин., 1982 , №7, с.930-934.
- 2 Fisher E., Steche A. Verwandlung der Indole in Hydrochinoline . Liebigs Ann. Chem. - 1887. B. 242, №3, S. 348-366.
- 3 Гальберштам М. А., Бондаренко Е. М., Хлорова О.Р. и др. Синтез и фотохромные свойства 5-ацетилзамещенных индолоспирохроменов. Химия гетероцикл. соедин., 1979 , №12 , с. 1654 – 1658
- 4 Троицкая В.И., Оксенгендлер И.Г., Пазенок С.В. и др. О некоторых реакциях замещения в ряду фотохромных индолиноспирохроменов. Химия гетероцикл. соедин., 1982, №1, с. 1654-1658.
- 5 Deorha D.S., Joshi S.S. Notes- Cyclic Products from Hydrazines. I. Nitroindoles, Nitrotetrahydrocarbazoles, Nitroindolenines and Nitrotetrahydrocarbazolenines. J. Org. Chem. 1961, v.26, p.p.3527-3530.
- 6 Гальберштам М.А., Самойлова Н.Ш. Синтез 3-фенил-1,3-диметилспиро(индолин-2,2-[2H-1]бензопиранов) и исследования электронных спектров поглощения их мероциановых форм .Химия гетероцикл. соедин., 1973, №9, с. 1209-1211.
- 7 Nakazari M. Mechanism of Plancher's Rearrangement. II. Twofold Wagner-Meerwein Type Rearrangement of Indolenium Compounds . Bull. Chem. Soc. Japan, 1960, v.33, №4, p.p. -472-475.
- 8 Kim I. K., Erikson K.L. Models for uleine-alkaloid biogenesis. Tetrahidron, 1971, v.27, №17, p.p.3979-3991.
- 9 Freter K.R Alkylation of 1,2-dimethylindole with allyl bromide. Can. J. Chem 1967 v.45, №21, p.p. 2628-263
- 10 Bramely R. K.,Caldwell J.,Grigg R. Site specificity of [3,3] sigmatropic rearrangements of 3-allyl- and 3-(prop-2-ynyl)-3H-indoles J.Chem. Soc..Pekin Trans. Part I .1973, №18 p.p. 1913-1921.
- 11 Dehmlow E. V., Franke K. Anwendungen der Phasentransfer-Katalyse, 11. Phasentransfer-katalytische Umsetzungen von Heterocyclen mit Dihalogen-carbenen . Liebigs Ann. Chem. 1979, №10. s.1456-146.

- 12 Самойлова Н.П., Гальберштам М.А. О некоторых реакциях замещения в ряду фотохромных индолиноспирохромонов. Химия гетероцикл. соедин., 1977, №8, с. 1065-1068.
- 13 Гальберштам М.А., Лазаренко И.Б., Бобылева Г.К. и др. Фотохромные 5-стирилзамещенные индолиноспирохромоны. Химия гетероцикл. соедин., 1984, №11. с.1482-1485.
- 14 Stoffer Reiffers, Richard M. Lambrecht, Alfred P. Wolf, David R. Christman, Azizullah N. Ansari, Harold L. Atkins. Cyclotron isotopes and radiopharmaceuticals—XXXIII Synthesis and structural effects of selective biliary excretion of halogenated indotricarbocyanines Int. J. Appl. Radiat. Isot. – 1983, v.34, №9 , p.p. 1383-1393.
- 15 Иншакова В.А., Драпкина Д.А., Бруздъ В.Г., Плитина И.П. Методы получения химических реактивов и препаратов. Вып. 15. М.: ИРЕА, 1967. с. 151-153.
- 16 Petersen S. Über Merocyanine aus Chinonen und Methylenbasen. Liebigs Ann. Chem. - 1964, v.675, s.102-108.
- 17 Ficken G.E., Kendall J.D. Diazaindenes and their quaternary salts. Part I. The preparation of 2,3,3-trimethyl-3H-1,7-diazaindene, and its methiodides and derived cyanine dyes. J. Chem. Soc.,1959, v.39, p.p 3202- 3212.
- 18 Ficken G.E., Kendall J.D. Diazaindenes and their quaternary salts. Part II. The cyclisation of isopropyl methyl ketone 3-pyridylhydrazone . J. Chem. Soc., 1961. p.p. 584- 588.
- 19 Колесников А.М., Михайленко Ф.А. Взаимодействие бискарбоцикловых хромофоров красителей – производных изомерных нафтобистиазолов и нафтодипирроленинов . Ж. орган. химии, 1982, 18, №2. с. 441-450.
- 20 Дядюша Г.Г., Колесников А.М., Михайленко Ф.А. Конформации полиметиновых красителей . Ж. орган. химии. 1982, 18, №1, с. 206-213.
- 21 Самойлова Н.П., Бобылева Г.К., Гальберштам М.А. 1-октадецил- и 3,3-дифенилзамещенные фотохромные индолиноспирохромоны. Химия гетероцикл. соедин., 1980, №1, с. 51-54.
- 22 Лазаренко И.Б., Пржиялговская Н.М., Гальберштам М.А. и др. Синтез и фотохромные свойства индолинспирохромонов, содержащих при атоме азота бензилный, этильный и ацетонильный радикалы. Химия гетероцикл. соедин., 1982, №10, с. 1363-1366.

- 23 Sondermann J. Darstellung oberflächenaktiver Polymethincyanin-Farbstoffe mit langen N-Alkyl-Ketten. *Liebigs Ann. Chem.*, 1971, v.749, №1, s. 183-197.
- 24 Grahn W. Allenbildende Deprotonierung von Polymethinkationen, I. 1,3-Diaminoallene aus Monomethincyaninen mit Indolin/Indoleninium-Endgruppen - Synthese, MS- und ¹³C-NMR-Spektren. *Liebigs Ann. Chem.* 1981, v. 1981, N1, s.107-121.
- 25 Dürr H, Groß H, Hauck G. Neue heterocyclische Systeme aus elektrophilen Cyclopropenen und N-Nucleophilen. *Chem. Ber.*, 1983, b.116, №3, s. 856-861.
- 26 Döpp D, Rehmer G, Brüggemann H. Generation and Characterization of Transient 3H-Indolium-methanides. *Chem. Ber.* 1988, b.121, №9, s.1651-1655.
- 27 Coenen M. Reaktionen heterocyclischer Verbindungen mit aktiver Methylen-Gruppe. *An-gew.Chem.* 1949, v.61, p.p. 11-17.
- 28 Итоги науки и техники. Серия Органическая химия. 2-метилениндолиновые основания. Синтез и свойства. т.14, 1975.
- 29 Sh.A.Samsoniya, M.V.Trapaidze, N.N. Nikoleishvili, K.G.Japaridze, J.P.Maisuradze, and U. Kazmaier. Bisindoles. 42. Synthesis of a new bisspiropyran system derived from indolo[4,5-e]indole. *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, 2010, Vol. 46, No. 8, p. 1016-1019.
- 30 Sh.A.Samsoniya, M.V.Trapaidze, N.N. Nikoleishvili, K.G.Japaridze, J.P.Maisuradze, and U. Kazmaier. New condensed indoline bis-spiropyran. *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, 2011, Vol. 47, No. 9, p. 1098-1104.
31. Ш.А.Самсония, М.В.Трапаидзе, Н.Н.Николеишвили. Бисиндолы 43. Дипирролохиноксалины 2. Синтез бис-аналогов альдегида Фишера в условиях реакции Вильсмайра. *Интернациональный журнал - Химия Гетероциклических Соединений*, 2013, № 4, с. 580-584