

ივ. ჯავახიშვილის სახელობის თბილისის  
სახელმწიფო უნივერსიტეტი



ნათია კილაძე

“ნიტროზო ჯგუფის შემცველი D-გალაქტოპირანოზილამინის  
სინთეზი და ბიოლოგიური აქტიურობის შესწავლა”

სამაგისტრო ნაშრომი შესრულებულია ქიმიის მაგისტრის  
აკადემიური ხარისხის მოსაპოვებლად

ხელმძღვანელები: პროფ. რამაზ გახოვიძე  
ქიმ.მეცნ.კანდ. რუსუდან ვარდიაშვილი

თბილისი

2019

## შ ი ნ ა ა რ ს ი

შესავლი	5
თავი 1. ლიტერატურული მიმოხილვა	6
1.1. ნახშირწყლების გლიკოზიდური წარმოებულები, გლიკოზიდები	6
1.1.1. O - და S -გლიკოზიდები	6
1.1.2. N-გლიკოზიდები	7
1.2. გლიკოზილჰალოგენიდები	15
1.3. ნიტროზო (-N=O) ჯგუფის შემცველი ნაერთები	17
თავი 2. ექსპერიმენტული შედეგების განსჯა	21
თავი 3. ექსპერიმენტული ნაწილი	25
თავი 4. 4.1. ბიოლოგიური აქტიურობის შესწავლა	28
4.2. სინთეზირებული ნივთიერებების სავარაუდო ბიოლოგიური აქტიურობის სპექტრის შესწავლა	29
დასკვნა	32
გამოყენებული ლიტერატურა	33
დანართი	35

# ანოტაცია

## კილაპე ნათია

ნიტროზო ჯგუფის შემცველი D-გალაქტოპირანოზილამინის სინთეზი და

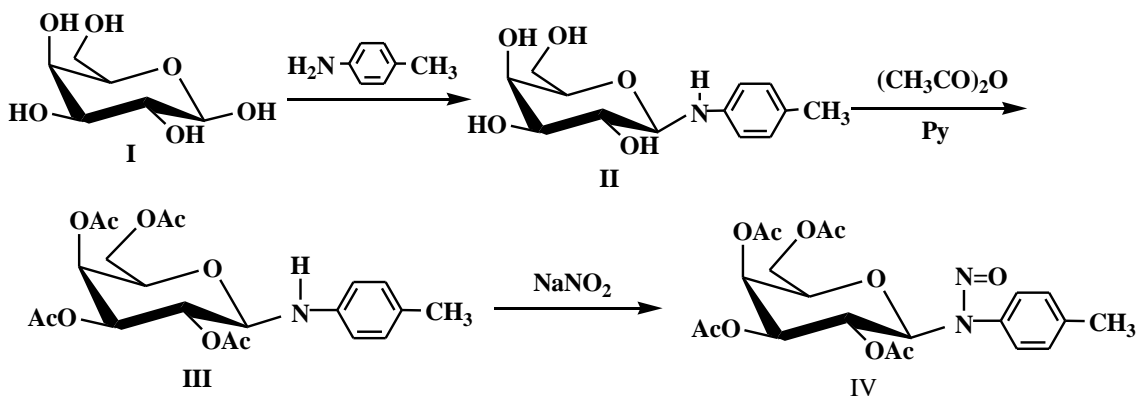
ბიოლოგიური აქტიურობის შესწავლა

ივ. ჯავახიშვილის სახელობის თბილისის სახელმწიფო უნივერსიტეტი

ი. ჭავჭავაძის პრ. 3

ცნობილია, რომ აზოტის ოქსიდი (NO) მნიშვნელოვან როლს ასრულებს უჯრედული მეტაბოლიზმის რეგულაციაში. ის მოქმედებს როგორც ვაზოდილატორი, მონაწილეობს იმუნური სისტემის, ნერვული სისტემის ფუნქციონირებაში, არეგულირებს უჯრედების აპოპტოზსა და პროლიფერაციას. ახალი ტიპის ბიოლოგიურად და ფარმაკოლოგიურად აქტიური ნაერთების გამოსავლენის თვალსაზრისით, ნიტროზო (N=O) ჯგუფის შემცველი ნახშირწყლების წარმოებულების სინთეზი და მათი ბიოლოგიური აქტიურობის შესწავლა პერსპექტიულ კვლევით მიმართულებას წარმოადგენს.

პირველ ეტაპზე შესწავლილ იქნა D-გალაქტოზის (I) 3-ტოლუიდითან კონდენსაციით N-β-(3-ტოლილ)-D-გალაქტოზილამინის (II) წარმოქმნა. მიღებული N-გალაქტოზილ-ამინის აცეტილიტებით და ნატრიუმის ნიტრიტით შემდგომი ნიტროზირებით პირველად იქნა სინთეზირებული ნიტროზო-N-β-(3-ტოლილ)-2,3,4,6-ტეტრა-O-აცეტილ-D-გალაქტოზილამინი (IV). რეაქციები მიმდინარეობდა შემდეგი სქემის მიხედვით:



სინთეზირებულ ნაერთთა აღნაგობა დადგენილ იქნა კვლევის ფიზიკო-ქიმიური მეთოდებით.

N-β-3-ტოლოლ-D-გალაქტოპირანოზილამინის (II) სინთეზის რეაქციის მიმართულების თეორიული დასაბუთების მიზნით ჩატარებულ იქნა კვანტურ-ქიმიური გათვლები ნახევრად ემპირიული AM1 მეთოდით. კომპიუტერული პროგრამის PASS Onlainis დახმარებით, სტრუქტურა ბიოაქტივობის ანალიზის საფუძველზე სინთეზირებული

გლიკოზილ-ამინებისთვის დადგენილ იქნა სავარაუდო ბიოლოგიური აქტიურობის და ტოქსიკური/ გვერდითი ეფექტების ფართო სპექტრი.

# Annotation

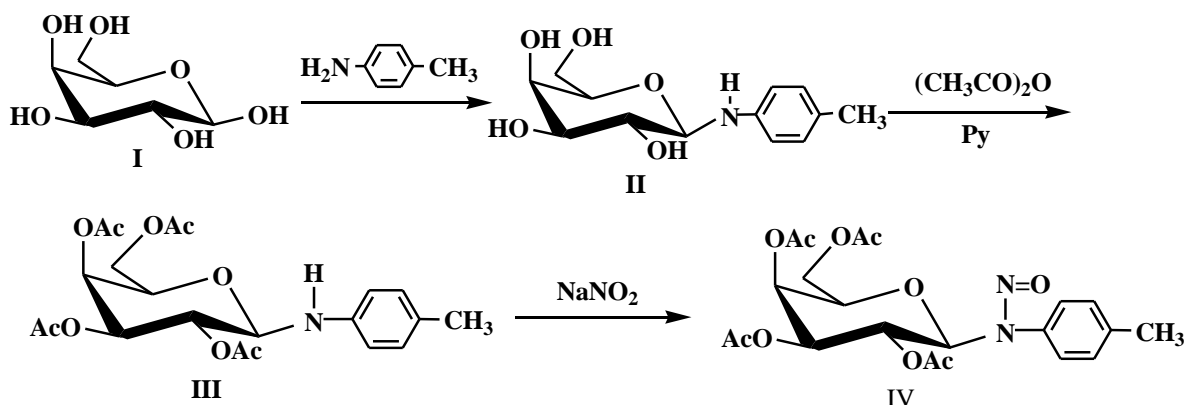
Natia Kiladze

## Synthesis and Biological Activity of Nitroso Group Containing D-galactopyranosylamine.

Department of Chemistry, Iv.Javakhishvili Tbilisi State University,  
Ilia Chavchavadze Ave. 3

It is known that nitric oxide is involved in many physiological and pathological processes. It acts as a vasodilator, participates in the function of the immune system, the nervous system, regulates apoptosis and cell proliferation. In this respect, the synthesis of Nitroso (N = O) group containing carbohydrate derivatives and study of their biological activity is a promising research direction to obtain new type biologically and pharmacologically active compounds.

The formation of N- $\beta$ -(*p*-tolyl)-galactosylamine (II) by condensation of D-galactose with *p*-toluidine was studied at the first stage. By acetylation and further nitrosilation of N-aryllactosylamine corresponding N- $\beta$ -N-nitroso-(*p*-tolyl)-2,3,4,6-tetra-O-acetyl-D-galactosyl-amine (IV) has been obtained at the first time. Reactions proceeds according to the following scheme:



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

With the purpose of theoretical substantiation of the direction of the reactions of synthesis of N-*p*-tolyl- $\beta$ -D-galactopyranosylamine quantum-chemical calculations were carried out using the semi-empirical AM1 method. With the help of computer program PASS Onlainis based on the analysis of structure activity-relationships wide range of possible biological activity and toxic / side effects for synthesized glycosolamines has been determined.

## შესავალი

ბიორგანული ქიმია, როგორც ცნობილია, ჩამოყალიბდა მე-20 საუკუნის მეორე ნახევარში. მისი შესწავლის ძირითადი ობიექტებია; ბიორგანული პოლიმერები (ბიოპოლიმერები) და ბიორეგულატორები. ბიოპოლიმერებს ეკუთვნის პეპტიდები და ცილები, პოლისაქარიდები, ნუკლეინის მჟავები. ამ ჯგუფში შედის ლიპიდებიც, რომლებიც თავისთავად არ წარმოადგენენ მაღალმოლეკულურ ნაერთებს, მაგრამ ორგანიზმში ჩვეულებრივ დაკავშირებული არიან სხვა ბიოპოლიმერებთან. ბიორეგულატორები ქიმიურად არეგულირებენ ნივთიერებათა ცვლას ორგანიზმში. მათ მიეკუთვნება ვიტამინები, ჰორმონები, მრავალი სინთეზური ბიოლოგიურად აქტიური ნივთიერებები, მათ შორის სამკურნალო ნივთიერებები.

ბიორგანული ქიმია მჭიდროდაა დაკავშირებული ბიოქიმიასთან, მოლეკულურ ბიოლოგიასთან, მოლეკულურ ფარმაკოლოგიასთან, ბიოფიზიკასთან და სხვა მედიკო-ბიოლოგიურ დისციპლინებთან. ძირითადი მიზანი ორგანული ნაერთების შესწავლისა, იყო მათი პრაქტიკული გამოყენების აუცილებლობა (ბუნებრივი ნაერთებიდან საღებავების მიღება, ცხიმების, ლიპიდების და ა.შ. გამოყოფა). უხსოვარი დროიდანაა ცნობილი ყურძნის წვენიდან ღვინის დამზადების პროცესი, სხვადასხვა წვენების მიღება თავლიდან, ყველაფერი ეს დაკავშირებულია დუღილის პროცესთან, რომელსაც დღესაც არ დაუკარგავს თავისი მნიშვნელობა.

ორგანული ქიმიის განვითარებასთან ერთად ვითარდებოდა სხვა მნიშვნელოვანი მიმართულებებიც, მაგალითად, იატროქიმია (სამედიცინო ქიმია), რომლის დამაარსებელი იყო პარაცელსი (1493\_1541). იგი სწავლობდა სხვადასხვა ნაერთის სამკურნალო თვისებებს. იატროქიმია აახლოებდა ერთმანეთს ქიმიას და მედიცინას. შემდეგი პერიოდი იყო ანალიზური ქიმიის ნივთიერებათა შემადგენლობის განსაზღვრის. ამ პერიოდისათვის ცნობილი გახდა, რომ ყველა ორგანული ნაერთი შეიცავდა ნახშირბადს. აღსანიშნავია ორგანული ქიმიის განვითარების სტრუქტურული პერიოდი, როდესაც შეიქმნა ორგანულ ნაერთთა აღნაგობის თეორია, რომლის დამფუძნებელი იყო რუსი მეცნიერი ბუტლეროვი.

ბიორგანული ქიმია დიდ გავლენას ახდენს მედიკო-ბიოლოგიური დისციპლინების განვითარების საქმეში. ბიოპოლიმერებისა და ბიორეგულატორების აგებულებისა და თვისებების ცოდნის გარეშე, შეუძლებელია ორგანიზმში მიმდინარე ბიოლოგიური პროცესების შესწავლა.

# თავი 1. ლიტერატურული მიმოხილვა

## 1. ნახშირწყლების გლიკოზიდური წარმოებულები

### 1.1. გლიკოზიდები

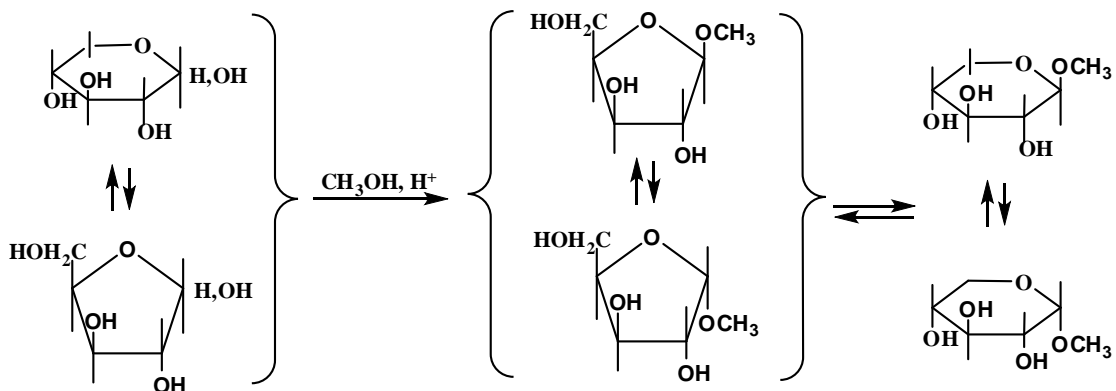
ბუნებრივ გლიკოზიდებში, ოლიგოსაქარიდებში, პოლისაქარიდებში და შერეულ ბიოპოლიმერებში გლიკოზიდური ბმა მონოსაქარიდულ რგოლებს აკავშირებს ნახშირწყლოვან ან არანახშირწყლოვან აგლიკონებთან. აგებულების მიხედვით ცნობილია O-, S-, N-, C-, Se- და ა.შ. გლიკოზიდები, რომლებიც ერთმანეთისგან განსხვავდებიან როგორც აგებულებით,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

1. გლიკოზიდები განიცდიან ჰიდროლიზს, რის შედეგადაც ხდება გლიკოზიდური ბმის გახლეჩვა შესაბამისი მონოსაქარიდის წარმოქმნით. ჰიდროლიზი მიმდინარეობს მჟავა კატალიზატორების და, იშვიათად, ფუძეების თანაობისას. გლიკოზიდების უმრავლესობა მდგრადია ფუძეების მიმართ.

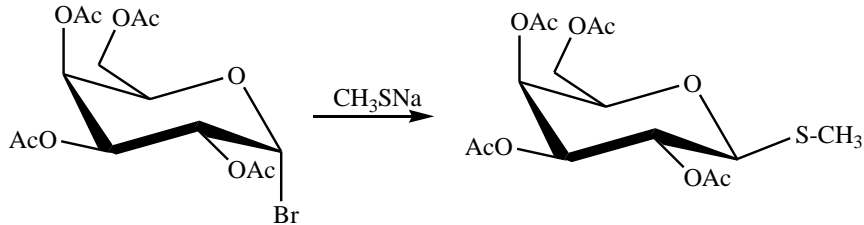
2. გლიკოზიდები ძირითადად ციკლური ფორმით არსებობს და ხასიათდება მკაცრად განსაზღვრული გლიკოზიდური ცენტრის კონფიგურაციით.

#### 1.1.1. O- და S-გლიკოზიდები

**O-გლიკოზიდები.** მონოსაქარიდების ურთიერთქმედებით ჰიდროქსილის შემცველ ნაერთებთან (სპირტი, ფენოლი) მჟავა კატალიზის დროს წარმოიქმნება O-გლიკოზიდები. ცნობილია პირანოზული და ფურანოზული გლიკოზიდები. ფიშერის რეაქციით, მონოსაქარიდებზე სპირტების მოქმედებით მჟავა კატალიზატორების თანდასწრებით [1,2] წარმოიქმნება ოთხივე შესაძლო გლიკოზიდების ნარევი. პირველ ეტაპზე წარმოიქმნება  $\alpha$  და  $\beta$  ფურანოზული ფორმა. შემდეგ ეტაპზე ხდება ფურანოზული ფორმის იზომერიზაცია პირანოზულ ფორმაში, რომლის შემდეგაც ხდება პირანოზიდების ანომერიზაცია. განვიხილოთ ქსილოზის მეთილირება:



**S-გლიკოზიდები** (თიოგლიკოზიდები). წარმოადგენენ ციკლური შაქრების წარმოებულებს, სადაც ნახევარაცეტალური ჰიდროქსილის ჯგუფი ჩანაცვლებულია ალკილთიო- ან არილთიო-ჯგუფებით. S-გლიკოზიდების სინთეზის ყველაზე გავრცელებულ მეთოდს წარმოადგენს აცილჰალოგენიდების კონდენსაცია მერკაპტანებთან [3-5].



უკანასკნელ ხანს თიოგლიკოზიდებმა დაიკავეს მნიშვნელოვანი ადგილი ქიმიოთერაპიულ საშუალებებს შორის, გამოიყენებიან ძირითადად როგორც მძიმე მეტალთა მარილებით მოწამვლის და საბრძოლო მომწამვლელ ნივთიერებათა საწინააღმდეგოდ.

### 1.1.2. N-გლიკოზიდები

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

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

#### ა) გლიკოზილამინების სინთეზი

გლიკოზილამინების სინთეზის ძირითადი მეთოდი დამყარებულია ამინების პირდაპირკონდენსაციაზე მონოსაქარიდებთან. ცნობილია რომ გლიკოზილამინები წარმოიქმნებიან მაილარდის რეაქციათა კომპლექსის პირველ საფეხურზე.



მაილარდის რეაქცია აღმდგენელ შაქრებსა და ამინებს შორის მიმდინარე არაფერმენტული რეაქციაა, რომელიც პირველად 1912 წელს ფრანგმა მკვლევარმა მაილარდმა (Louis Camille Maillard (1878-1936)) აღწერა, და რომელიც მისსავე სახელს ატარებს, მოიცავს აღმდგენელი შაქრის ურთიერთქმედებისას თავისუფალი ამინოჯგუფის მატარებელ ნებისმიერ ნაერთთან, რის შედეგადაც შეფერილი მაღალმოშეკვლური ნაერთები, მელანოიდები წარმოიქმნება.

მაილარდის რეაქციის მექანიზმი პირველად ჰოჯმა გამოიკვლია, რომელმაც აღნიშნა შაქარ-ამინური ურთიერთქმედების პროცესის უაღრესი სირთულე და მასში მონაწილე გარდაქმნათა მრავალფეროვნება. მაილარდის რეაქცია ტემპერატურის გავლენით მიმდინარე კომპლექსური რეაქციაა, რომლის

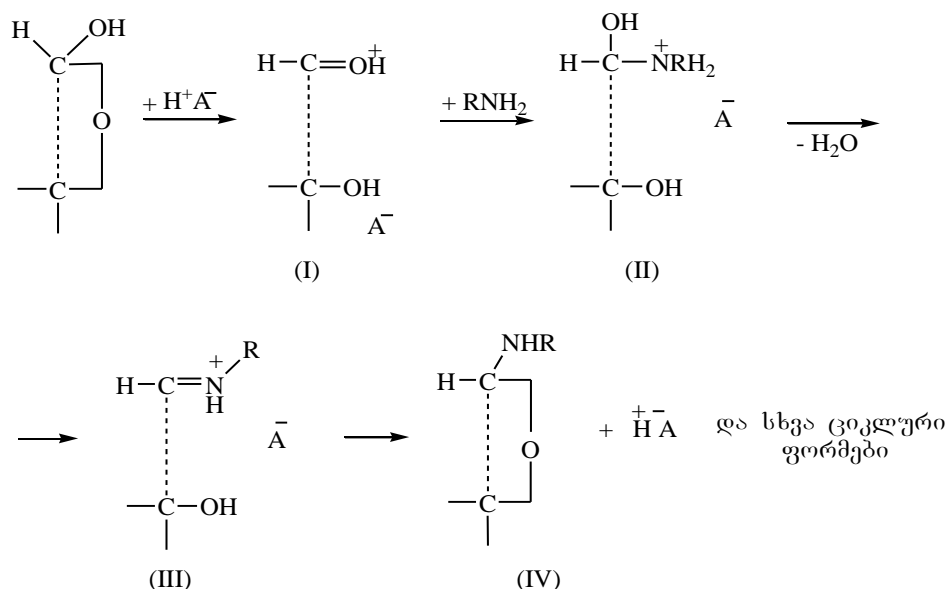
პირველი სტადიაა - ინიცირების საფეხური, რომელიც შედგება ორი რეაქციისაგან :

- I. შაქრისა და ამინის კონდენსაცია ;
- II. ამაღორის გადაჯგუფება.

შაქრები ურთიერთქმედებენ, როგორც ალიფატურ ისე არომატულ ამინებთან. კონდენსაციის რეაქციის შედეგად გამოიყოფა წყალი, რის საფუძველზეც შეიძლება დავასკვნათ, რომ O-გლიკოზიდების მსგავსად მისი გამოყოფა ხდება შაქრის ნახევრადაცეტალური ჰიდროქსილისა და ამინური წყალბადის ხარჯზე. თუ O-გლიკოზიდების შემთხვევაში აუცილებელია მჯავური კატალიზატორის თანაობა, ამინებთან შაქრების კონდენსაცია შეიძლება წარიმართოს კატალიზატორის გარეშე. სწორედ ამის გამო მკვლევარები მიიჩნევენ, რომ სპეციფიკური მჟავა კატალიზატორის პირობებში N-გლიკოზიდური ბმის წარმოქმნა მიმდინარეობს შაქრის ოქსო-ფორმის კარბონილის ჯგუფზე ამინის ნუკლეოფილური მიერთების და ჰიდროქსიამინური შუალედური სტრუქტურის წარმოქმნის გზით [6-8].

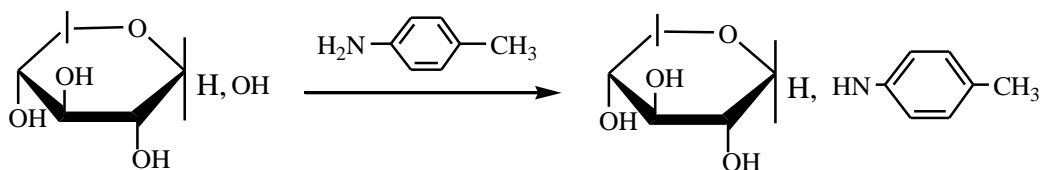
ისბელისა და ფრუმის [9] მიერ მოწოდებული მექანიზმის თანახმად, ამინებთან რეაგირებს პროტონით გააქტიურებული შაქრის დიაჯაჟვიანი ფორმა (1). ამ უკანასკნელს უერთდება ამინი და მიერთების პროდუქტიდან (2) გამოიყოფა წყალი, რის შედეგადაც იმონიუმის იონი (3), ანუ შიფის პროტონირებული ფუძე წარმოიქმნება, რომელიც შემდეგ განიცდის ციკლიზაციას (4) (სქემა 1).

ისბელისა და ფრუმის მექანიზმი

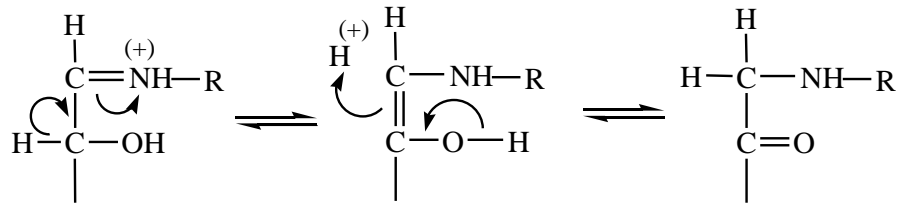


N-გლიკოზილირების რეაქცია უმეტეს შემთხვევებში აქტიურად მიმდინარეობს და ამ დროს წარმოიქმნება, როგორც N-გლიკოზიდების β-ანომერები, ასევე რიგ შემთხვევებში α- და β-ანომერების ნარევი.

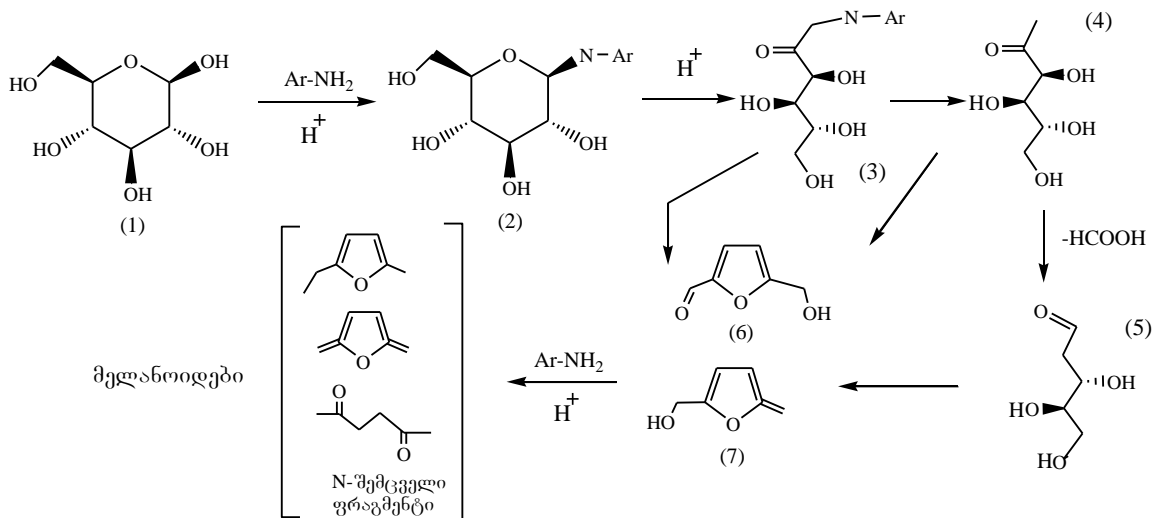
მაგალითად, D-ქსილოზის კონდენსაციით 3-ტოლუიდინთან წარმოიქმნება NN-5-ტოლილქსილოპირა-ნოზილამინი [10].



მონოსაქარიდების ამინებთან კონდენსაციის რეაქცია მიმდინარეობს სპირტ-წყალხსნარში ან სპირტულ ხსნარებში, შეიძლება გამხსნელის გარეშეც. რეაქციის მიმდინარეობა ბევრადაა დამოკიდებული ამინის ბუნებაზე. მაგალითად მონოსაქარიდების უშუალო კონდენსაცია სუსტ ფუძე ამინებთან ან კარბონმჟავების ამინებთან, ჩვეულებრივ, ძლიერ წელა მიდის და სარეაქციო ნარევის ძლიერ და ხანგრძლივ გაცხელებას საჭიროებს [11]. მეორე მხრივ, შედარებით ძლიერი ფუძიანობის ალიფატური ამინების ურთიერთქმედებას შაქრებთან თან სდევს ამადორის გადაჯგუფება, რაც ძალზედ ართულებს რეაქციის მსვლელობას.

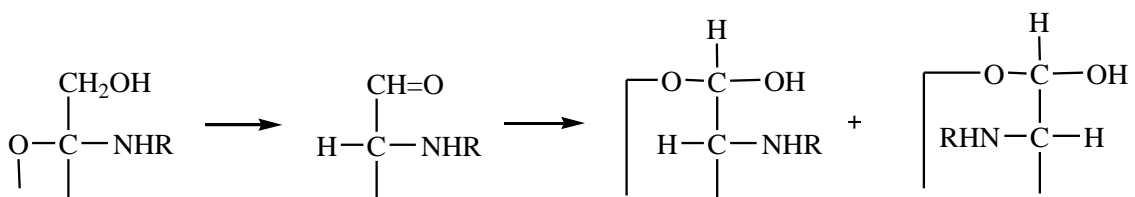


ავტორების [12] მიერ შესწავლილ იქნა D-გლუკოზის ურთიერთქმედების რეაქციები 3-ტოლუიდინთან და 3-ამინობენზოის მჟავასთან ეთანოლის არეში. დადგენილ იქნა, რომ სისტემაში: D-გლუკოზა და 3-ტოლუიდინი მჟავა-კატალიზური კონდენსაციის შედეგად პირველ ეტაპზე წარმოიქმნებოდა N-გლუკოზილამინი (2), რომელიც რეაქციის პირობებში განიცდიდა ამადორის გადაჯგუფებას. მიღებული პროდუქტის (3) შემდგომი გარდაქმნით წარმოიქმნებოდა 3-დეზოქსიგლუკოზანი (4) [13] და 5-ჰიდროქსიმეთილ-ფურფუროლი (6), რეაქციის ბოლო სტადიაზე წარმოიქმნებოდა შეფერილი პროდუქტები (მელანოიდები).



სისტემაში D-გლუკოზა და 3-ამინობენზოის მჟავა წარმოიქმნებოდა N-გლუკოზილამინი როგორც რეაქციის ძირითადი პროდუქტი, რაც ადასტურებს, რომ მცირეფუძიანი ამინების შემთხვევაში ამადორის გადაჯგუფება რთულდება.

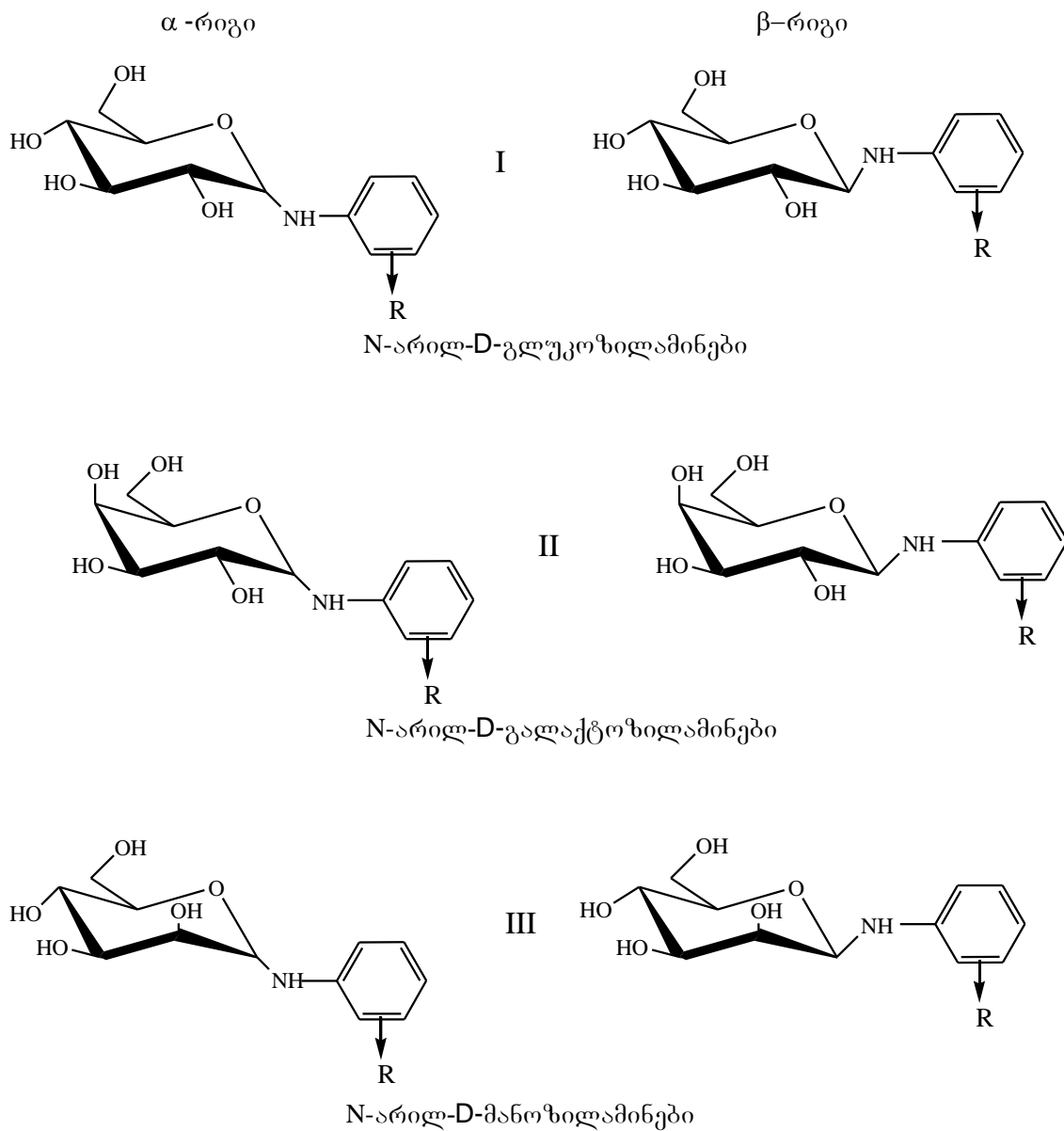
ანალოგიურ გადაჯგუფებას განიცდის N-კეტოზილამინები, 2-ამინო-2-დეზოქსიალდოზების წარმოქმნით. ეს გადაჯგუფება ჰენისის გადაჯგუფების სახელითაა ცნობილი:

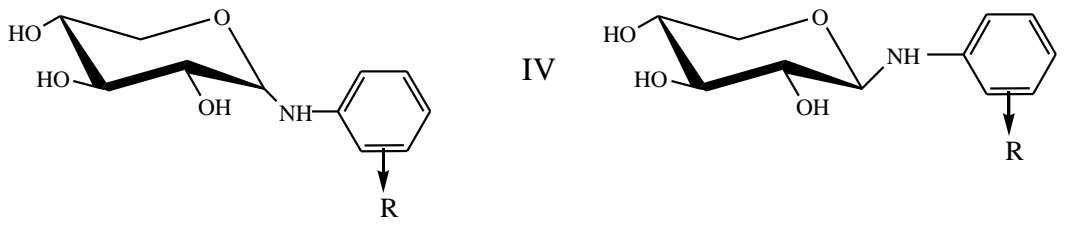


ამ გადაჯგუფების შუალედური პროდუქტები იმინებია, ხოლო წარმოქმნილი ამინოალდოზა არასტაბილური ნაერთია და იოლად წარმოქმნის ამადორის გადაჯგუფების ნაერთს.

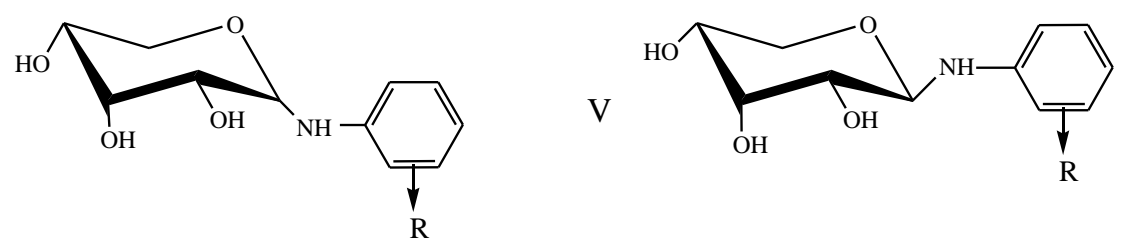
მონოსაქარიდულ რგოლზე დამოკიდებულებით N-გლიკოზილამინები, რომლებიც აგლიკონის სახით შეიცავენ ფენილის რადიკალს ჩანაცვლებულს ელექტროდონორული (CH<sub>3</sub>) ან ელექტროაქცეპტორულ ჯგუფებით (NO<sub>2</sub>) ორთო-, მეტა-, ან პარა-მდგომარეობაში, დაყოფილ იქნა 5 ჯგუფად:

- ა) N-არილ-D-გლუკოზილამინები;    ბ) N-არილ-D-გალაქტოზილამინები;
- გ) N-არილ-D-მანოზილამინები;    დ) N-არილ-D-ქსილოზილამინები;
- ე) N-არილ-D-რიბოზილამინები;





N-არილ-D-ქსილოზილამინები



N-არილ-D-რიბოზილამინები

N-გლიკოზილამინებში შემავალ აგლიკონებს აქვთ სხვადასხვა ფუძიანობის ხარისხი, ზოგიერთი არომატული ამინისთვის მონაცემები მოცემულია ცხრილში 1.

ცხრილი 1

ზოგიერთი არომატული ამინის  $pK_a$  (ფუძიანობა  $pK_{BH^+}$ )

№	ამინი	$pK_a$	№	ამინი	$pK_a$
1.	პ-ტოლუიდინი	5.12	4.	პ-ნიტროანილინი	1.02
2.	მ-ტოლუიდინი	4.60	5.	მ-ნიტროანილინი	2.50
3.	ო-ტოლუიდინი	4.39	6.	ო-ნიტროანილინი	-0.29

ანომერული ცენტრის სხვადასხვა კონფიგურაციიდან გამომდინარე, N-გლიკოზილ-ამინების სინთეზი შედგება 4 ეტაპისაგან:

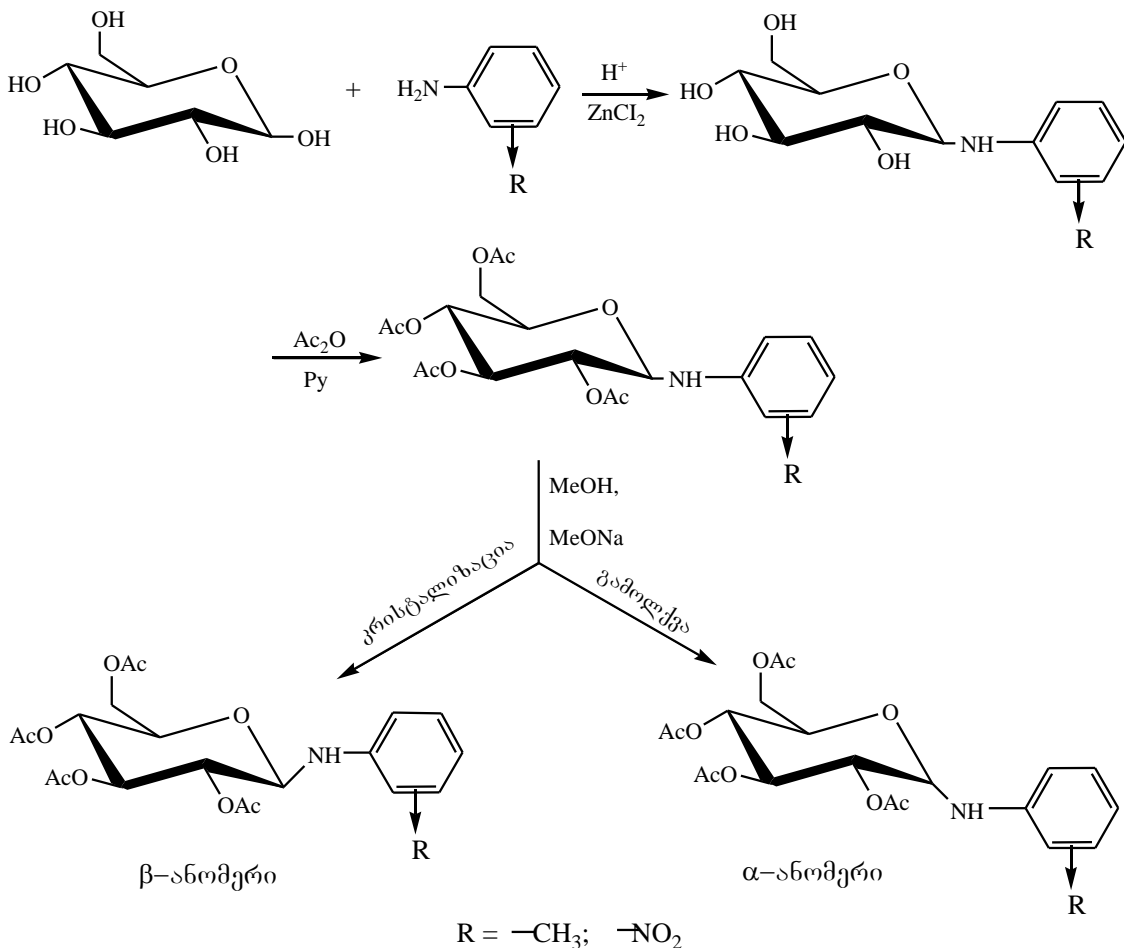
- 1) N-გლიკოზილამინების სინთეზი (მიიღება ანომერების ნარევი, ან უპირატესია β-ანომერული ფორმა;
- 2) N-გლიკოზილამინების ტეტრააცეტატების სინთეზი;
- 3) კატალიზური დეზაცეტილირება;
- 4) წილადური ფრაქციონირება.

1) როგორც ცნობილია, N-გლიკოზილამინების სინთეზი მიმდინარეობს შაქრების ურთიერთქმედებით ამინებთან წყალში და სპირტ-წყალხსნარის არეში, ამინების ფუძიანობისა და pH- არის გათვალისწინებით [კატელინა, სტეპანენკო, 1968, 1972, 1975, 1977];

2) ტეტრააცეტატების მიღებას აწარმოებენ სტანდარტული მეთოდით;

3) ტეტრააცეტატების კატალიზური დეზაცეტილირებისას, ანომერული ნარევის დაყოფის მიზნით, ნარევს ამუშავებენ აბსოლუტურ მეთანოლში, რომელიც შეიცავს 1N ნატრიუმის მეთილატის ხსნარს, ოთახის ტემპეტარურაზე და 5<sup>0</sup>-მდე გაცივების პირობებში;

4) ნაერთის სტრუქტურაზე დამოკიდებულებით, წილადური ფრაქციონირებას ახდენენ სხვადასხვანაირად, რაც იძლევა საფუძველს ანომერული ნარევის დაყოფისას და სუფთა სახით მიღებისას:



N-არილგლიკოზილამინების α და β ანომერების მიღების სქემა

N-გლიკოზიდების სტრუქტურის დასადგენად ძირითადად იყენებენ ფიზიკურ მეთოდებს: იწ-სპექტროსკოპიას, პოლარიმეტრულ მეთოდს, რენტგენოსტრუქტურულ ანალიზს, რენტგენო-ფაზურ ანალიზს (აბიბუდაევა, 1978), დიპოლური მომენტების განსაზღვრას, თერმოდინამიკურ გათვლებს, გამა-რეზონანსულ სპექტროსკოპიას (კატელინა, 1985).

უმეტესობა N-გლიკოზიდებს აქვთ პირანოზული აღნაგობა, რომელიც მტკიცდება იწ სპექტროსკოპული მონაცემებით, სადაც ფიქსირდება შაქრის ბირთვში ამინური აზოტის არსებობა და არ ფიქსირდება  $>C=N$  შთანთქმის ზოლები.

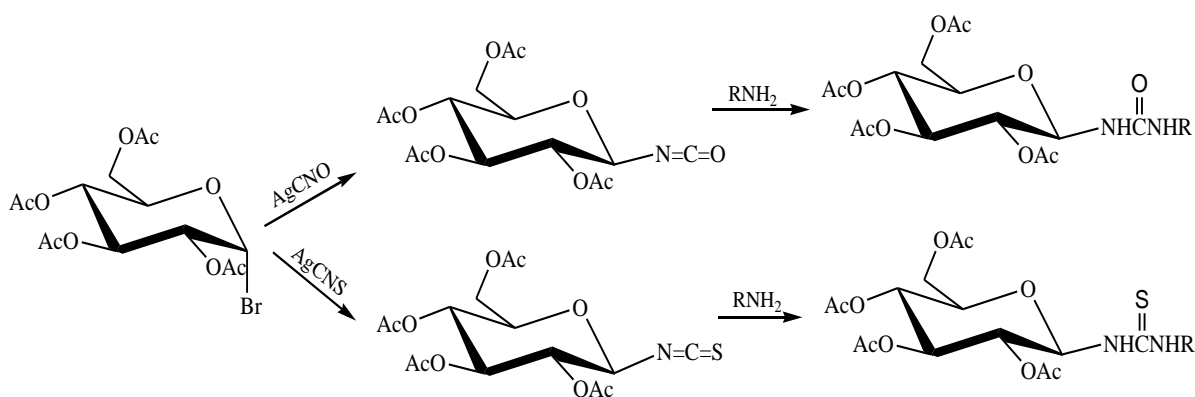
დადგენილია თავისუფალი შაქრების ანომერული ფორმების შთანთქმის პიკები, რომელიც მოცემულია ცხრილი 2-ში:

ცხრილი 2.

ანომერული ფორმების შთანთქმის პიკები (სმ<sup>-1</sup>)

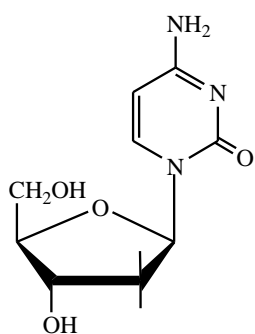
№	მონოსაქარიდები	$\nu$ სმ <sup>-1</sup>	
		$\alpha$ -ანომერისთვის	$\beta$ -ანომერისთვის
1.	D-გლუკოპირანოზა	844 ± 10	890 ± 15
2.	D-გალაქტოპირანოზა	825 ± 15	900 ± 1
3.	D-მანოპირანოზა	830 ± 12	883 ± 5
4.	D-არაბინოპირანოზა	844 ± 1	844 ± 11
5.	D-ქსილო[ირანოზა	750 ± 10	750 ± 10

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

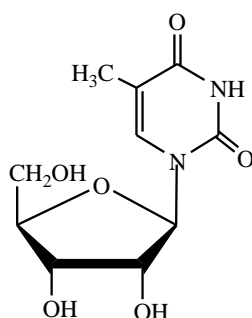


გლიკოზილშარდოვანები საინტერესოა ნუკლეოზიდებისა და მისი ანალოგების სინთეზისათვის როგორც საწყისიპ როდუქტები.

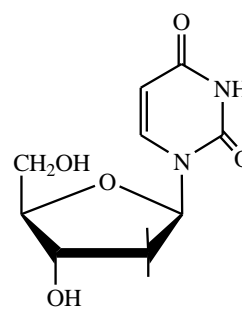
გ) გლიკოზილამინებისაგან განსხვავებით ნუკლეოზიდები, რომლებიც წარმოადგენენ პურინის და პირიმიდინის ფუძეების NN-გლიკოზიდებს, მდგრადებია ფუძეებისადმი და საკმაოდ ნელა ჰიდროლიზდება მჟავე არეში, არ განიცდიან მუტაროტაციას.სინი თვისებებით O-გლიკოზიდების მსგავსნი არიან.ნუკლეოზიდებში გლიკოზიდური ბმების შენების ძირითად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



დეზოქსიციტიდინი



თიმიდინი



დეზოქსიურიდინი

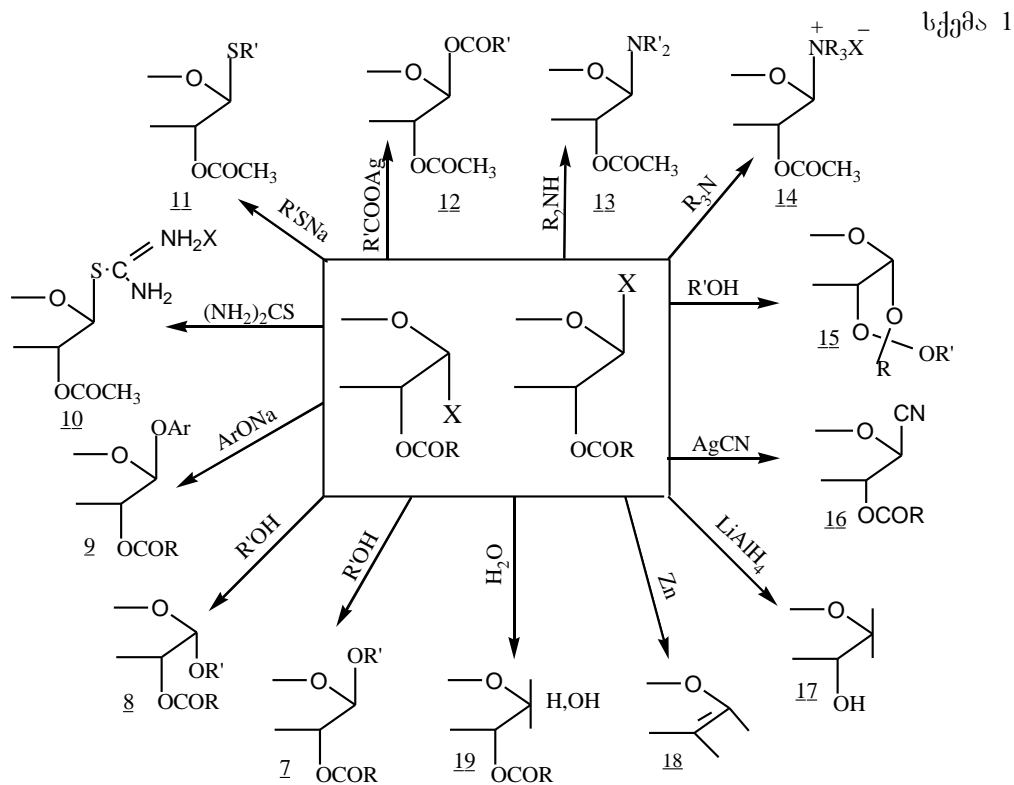
ნუკლეინის მჟავები წარმოადგენენ N-გლიკოზიდების მნიშვნელოვან წარმომადგენლებს. ისინი შედიან რნმ-ის და დნმ-ის შემადგენლობაში. ყველაზე მნიშვნელოვანი ნუკლეინის მჟავები შედგებიან რიბოზის ან დეზოქსირიბოზისაგან და ჰეტეროციკლური ამინებისაგან [14-16].

## 1.2. გლიკოზილჰალოგენიდები

გლიკოზილჰალოგენიდები მნიშვნელოვან როლს ასრულებენ ნახშირწყლების ქიმიაში და გამოიყენებიან როგორც საწყისი პროდუქტები შაქრების სხვადასხვა წარმოებულები სმისაღებად. ბუნებაში თავისუფალი სახით არ არსებობენ. შაქრების ქიმიაში ძირითადად გავრცელებულია აცეტილირებული და ბენზოილირებული ჰალოგენგლიკოზიდები. ჰალოგენის ბუნებაზე დამოკიდებულებით მათი რეაქციისუნარიანობა იზრდება რიგში  $F < Cl < Br < I$ . ამიტომ სინთეზურ პრაქტიკაში ძირითადად იყენებენ ქლორიდებსა და ბრომიდებს [17-18]. აცილჰალოგენიდების ძირითადი გარდაქმნები მოცემულია სქემაზე 1. უმრავლესობა რეაქციებისა



დაკავშირებულია ჰალოგენიდის ჩანაცვლებაზე გლიკოზიდურ ცენტრში. უმრავლესობა ამ რეაქციებისა მიმდინარეობს ჰალოგენის ნუკლეოფილური ჩანაცვლებით, რომელიც შეიძლება განხორციელდეს როგორც  $S_N1$ , ისე  $S_N2$  მექანიზმით, ან მეზობელი აცილოქსიჯგუფის მონაწილეობით [19].



ამგვარად, კონდენსაციის რეაქციების სტერიული შედეგი შეიძლება იყოს კონფიგურაციის შემოხრუნება, ან შენარჩუნება, ან რაცემიზაცია. მიუხედავად ამისა, ჩვეულებრივ ეს რეაქციები მიმდინარეობს 1,2-ტრანს-ანომერების წარმოქმნით, რაც დამოკიდებულია მეზობელი აცილოქსიჯგუფის მონაწილეობაზე.

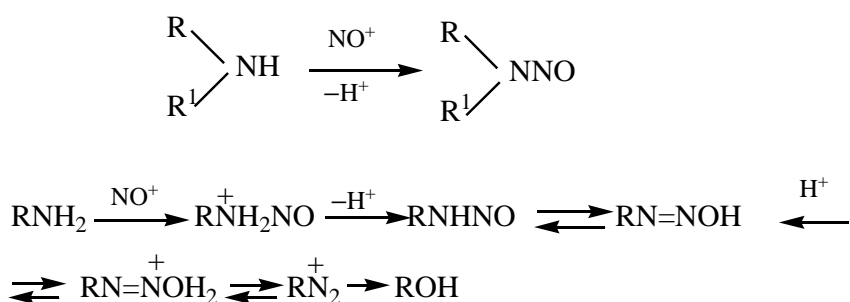
აცილჰალოგენიდების კონდენსაცია იონურ ნაერთებთან მიდის  $S_N2$  მექანიზმით, რასაც თან სდევს კონფიგურაციის შემოხრუნება (9, 11, 12, 16 რეაქციები). 1,2-ტრანს-წარმოებულების შემთხვევაში კონფიგურაცია უცვლელი რჩება. ნაკლებადაა განსაზღვრული აცილჰალოგენიდების რეაქციის სტერეოქიმია სუსტ ნუკლეოფილებთან – წყალთან (რეაქცია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

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

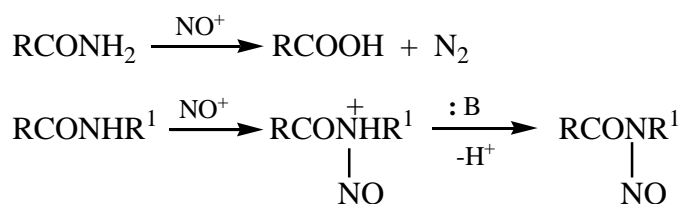
### 1.3. ნიტროზო (-N=O) ჯგუფის შემცველი ნაერთები

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

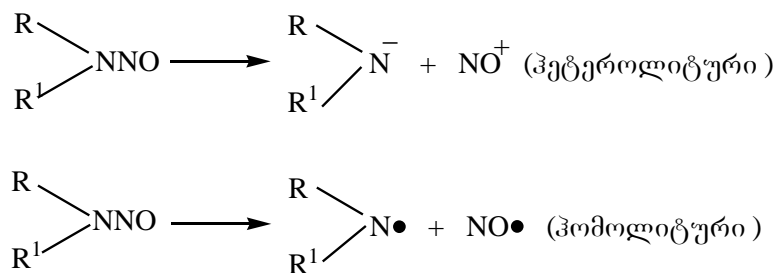
ნიტროზამინების სინთეზი დაფუძნებულია ამინების რეაქციაზე მანიტროზირებელ აგენტებთან, რისთვისაც იყენებენ აზოტოვან მჟავას (ან მის მარილებს), ნიტროზილქლორიდს,  $N_2O_3$  და  $N_2O_4$ , ალკილნიტრიტებს და ა.შ. მეორადი ამინების რეაქცია ჩერდება N-ნიტროზირების სტადიაზე და წარმოიქმნება N-ნიტროზო წარმოებულები: პირველადი ამინები გარდიქმებიან დიაზონიუმის მარილში, რომელიც შემდგომში იშლება დეზამინირების პროდუქტებამდე [20-23]:



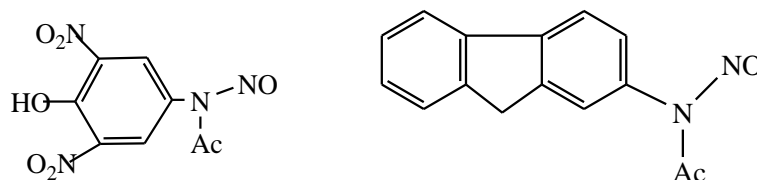
პირველადი ამიდები ტრანსფორმირდებიან ამ პირობებში კარბონილის მჟავებად და აზოტად, მეორადები – ნიტროზამიდებში:



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



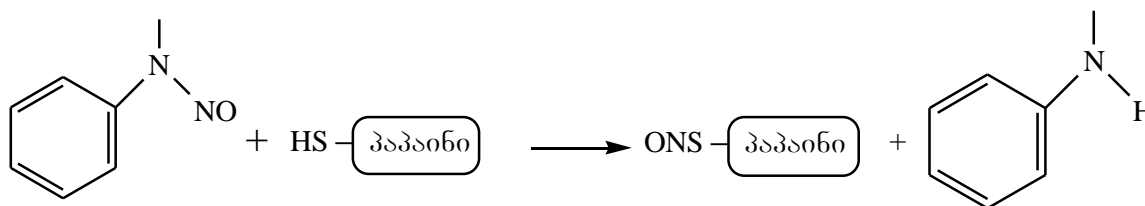
ასე, რომ იდენტიფიცირებულია ნიტროზამინების დიდი ჯგუფი, როგორც NO-ს დონორები და ისინი ამჟღავნებენ სხვადასხვა ბიოლოგიურ აქტიურობას. მაგალითად, ნიტროზონაერთებს ახასიათებთ გამოკვეთილი მუტაგენური მოქმედება და ამავე დროს წარმოადგენენ სისხლძარღვის გამაფართოებელ აგენტებს. ცნობილია, რომ ქვემოთ მოცემულ ნაერთებს უნარი აქვთ (NO-გამოთავისუფლების ხარჯზე) დნმ -ის ფუძის დეზამინირებისა.



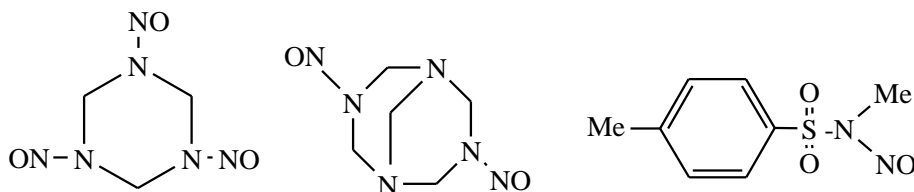
აზოტის ოქსიდის დონორებს წარმოადგენენ ასევე:



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



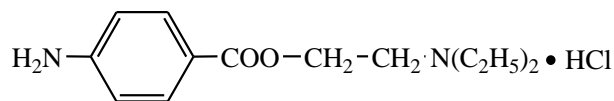
ქვემოთ მოყვანილი სამი ნაერთიდან, პირველ ორს ახასიათებს ანტიტრომბული ეფექტი, ხოლო მესამე ნაერთი წარმოადგენს ძლიერ ანტიმიკრობულ აგენტს, რაც, როგორც ჩანს დაკავშირებულია NO-ს გენერირების უნარზე.



ადრე ჩატარებული კვლევებიდან გამომდინარე, საინტერესოა ნიტროზო-შარდოვანას წარმოებულების სინთეზიც, რადგან ისინი გამოირჩევიან გარკვეული ბიოლოგიური აქტივობით. ცნობილია, რომ ნიტროზოშარდოვანას ჯგუფებს შეიცავენ მთელი რიგი ბიოლოგიურად აქტიური ნივთიერებები (სამკურნალო საშუალებები, სასოფლო-სამეურნეო დანიშნულების პრეპარატები და ა.შ.) [24-26].

პ-ამინობენზოის მჟავას (პაბ) წარმოებულები საინტერესოა ფიზიოლოგიური აქტივობის მხრივ. პაბ წარმოადგენს მიკროორგანიზმების ზრდის ფაქტორს. მაგალითად, სულფამიდური პრეპარატების ბაქტერიციდულ მოქმედებას ხსნიან იმით, რომ პ-ამინობენზოლსულფომჟავა და მისი წარმოებულები ბაქტერიების სიცოცხლისათვის აუცილებელ პ-ამინობენზოის მჟავას ამევენ. პაბ შეიძლება აგრეთვე განვიხილოთ როგორც ვიტამინი, რომელიც ცხოველთა ბეწვოვანი საფარის ზრდასა და პიგმენტაციას უწყობს ხელს. ტუბერკულოზის საწინააღმდეგო ძვირფას პრეპარატს წარმოადგენს 4-ამინო-4-ოქსიბენზოს, ანუ პ-ამინოსალიცილის მჟავა (პასმ) [27-28].

ყველა ამინმჟავას ეთერს აქვს ამა თუ იმ ხარისხით ფიზიოლოგიური აქტი-ვობა – ადგილობრივი ანესტეზიის გამოწვევის უნარიანობა – განსაკუთრებით პარა-მდგომარეობის ამინმჟავებს. აამიტომ ძლიერი ანესტეზიური მოქმედების უნარი აქვს S-ამინობენზოის მჟავას წარმოებულებს, რომელსაც ადგილობრივი ანესტეზიისათვის კოკაინის მაგიერ იყენებენ. მაგალითად, ნოვოკაინი წარმოადგენს პარა-ამინობენზოის მჟავას β-დიეთილამინოეთერის ქლორწყალბადის მარილს.



N=O ჯგუფის შემცველი ნახშირწყლების წარმოებულების შესახებ ლიტერატურაში ნაკლებადაა ცნობილი. ნახშირწყლები ცნობილია როგორც ტრანსპორტიორები ბიოლოგიურ მემბრანებში და ამ ჯგუფის შეყვანამ შეიძლება შეცვალოს როგორც ბიოლოგიური, ასევე ფიზიოლოგიური თვისებები.

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

აზოტის ოქსიდი მონაწილეობს სისხლძარღვის ტონუსის რეგულაციაში, აინჰიბირებს ტრომბოციტების აგრეგაციას და მმათ ადგეზიას სისხლძარღვთა კედლებზე,

ფუნქციონირებს ცენტრალურ და ვეგეტატიურ ნერვულ სისტემებში, არეგულირებს სასუნთქი ორგანოების, კუჭ-ნაწლავის ტრაქტის და შარდმდენი სისტემების მოქმედებას, მნიშვნელოვან როლს ასრულებს იმუნიტეტის რეგულაციაში და იცავს ორგანიზმს ბაქტერიალური დაზიანებისაგან.

NO-ს შემცველი ნაერთების ბიოლოგიური აქტივობის შესწავლისას აღმოჩნდა, რომ მათ გააჩნიათ სიმსივნის საწინააღმდეგო აქტივობა, ისინი მნიშვნელოვნად ამუხრუჭებენ მთელი რიგი სიმსივნური წარმონაქმნის ზრდას. N=O ჯგუფის შემცველი ნახშირწყლების წარმოებულების შესახებ ლიტერატურაში ნაკლებადაა ცნობილი. ამ ჯგუფის შეყვანამ შეიძლება შეცვალოს მათი როგორც ბიოლოგიური, ასევე ფიზიოლოგიური თვისებები [29-31].

აქედან გამომდინარე, არ არის გასაკვირი, რომ 1992 წელს ჟურნალ “Science”-ში NO აღიარებულ იქნა “წლის მოლეკულად”, ხოლო 1998 წელს სამმა ამერიკელმა მეცნიერმა – რ. ფურჩოტმა, ლ. იგნარომ და ფ. მურადმა, რომლებმაც გაარკვიეს აზოტის ოქსიდის როლი ცოცხალი ორგანიზმის ფუნქციონირებაში, მიიღეს ნობელის პრემია ფიზიოლოგიისა და მედიცინის დარგში.

ჩვენი ყურადღება მიპყრობილია NO-ს სინთეზისა და ფუნქციონირებაზე ორგანიზმში და ამ პროცესების დროს იმ რთული მოვლენების ქიმიური და ფიზიკურ-ქიმიური მეთოდებით განხილვაზე. ბიოლოგიური და ქიმიური მიდგომის ასეთი შერწყმა, იძლევა საფუძველს პერსპექტივაში ამ მიმართულების უკეთესად განვითარებისას. ამისათვის ასეთი კვლევები აუცილებელია ჩატარდეს ერთდროულად ქიმიკოსების, ბიოლოგების და ფარმაკოლოგების ურთიერთანამშრომლობით, რათა შესწავლილ იქნას ორგანიზმში NO-ს ფუნქციები.

## თავი 2.

### განსჯა

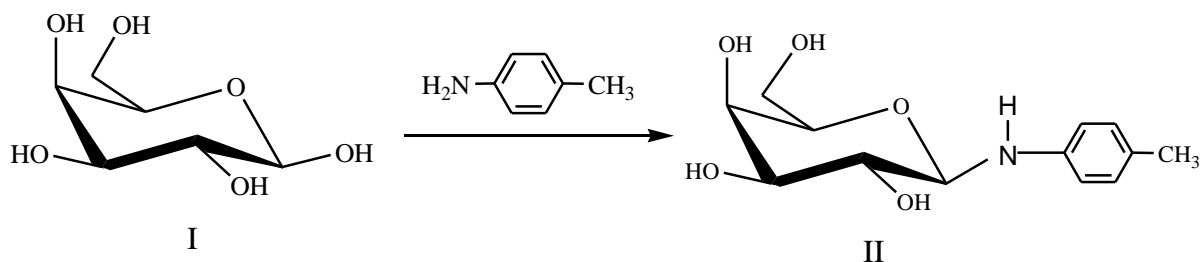
იმ მრავალფეროვან ნაერთებს შორის, რომლებიც ხასიათდებიან სპეციფიკური ბიოლოგიური აქტიურობით, გლიკოზიდებს განსაკუთრებული ადგილი უკავიათ. გლიკოზიდები წარმოადგენენ ნახშირწყლების წარმოებულებს, რომელთა მოლეკულებში ნახევარაცეტალური ჰიდროქსილის ჯგუფის წყალბადის ატომი ჩანაცვლებულია მარტივი ან რთული რადიკალით-აგლიკონით. გლიკოზიდური ბმა წარმოადგენს ძირითად ბმას ყველა ნახშირწყალშემცველი ნაერთისათვის. O-გლიკოზიდური ბმა ბუნებაში უმთავრესად გავრცელებულ და ნახშირწყლების ქიმიაში მნიშვნელოვან ბმას წარმოადგენს. ცნობილია აგრეთვე N-, S და C-გლიკოზიდური ბმებიც [4].

გლიკოზიდებში აგლიკონებს განსხვავებული თვისებები აქვთ და განეკუთვნებიან ორგანულ ნაერთთა სხვადასხვა კლასებს: სპირტებს, ალდეჰიდებს, მჟავებს, ფენოლებს, და ა.შ. ორგანიზმზე გლიკოზიდების თერაპიული ზემოქმედების უნარი ძირითადად აგლიკონებით არის განპირობებული. შაქრის ნაშთის არსებობა ხელს უწყობს მათ ხსნადობას, მოქმედების გაძლიერებას და ტოქსიკურობის შემცირებას.

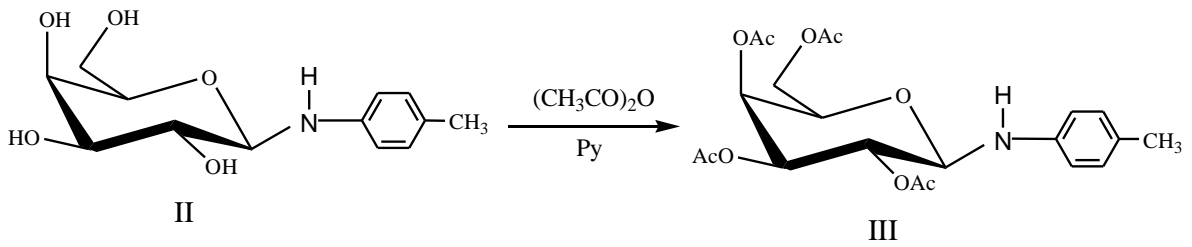
ჩვენი სამუშაოს მიზანს წარმოადგენდა N-β-N-ნიტროზო-(*პ*-ტოლილ)-2,3,4,6-ტეტრა-O-აცეტილ-D-გალაქტოპირანოზილამინის (V) სინთეზი და სინთეზირებულ ნაერთთა ბიოლოგიური აქტიურობის სპექტრის დადგენა. ეს სინთეზი მოიცავს შემდეგ სტადიებს:

1. სინთეზის პირველ საფეხურზე გლიკოზილამინის მისაღებად შევარჩიეთ

*პ*-ტოლიდინი. არსებული ამინის შერჩევა განპირობებულ იქნა რამდენიმე ფაქტორის გათვალისწინებით: ა) არომატული ბირთვის მქონე ნაერთები ავლენენ უფრო მაღალ ბიოლოგიურ აქტიურობას; ბ) გლიკოზიდის შემდგომი ნიტროზირებისათვის საწყისი ამინი უნდა ყოფილიყო პირველადი.

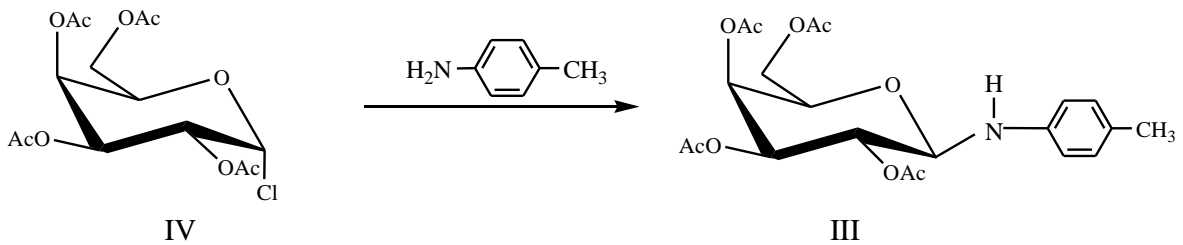


2. სინთეზის მეორე საფეხურზე ჰიდროქსილის ჯგუფების დაცვის მიზნით მოვახდინეთ N-β-*პ*-ტოლოლ-D-გალაქტოპირანოზილამინის (II) აცეტილირება ძმარმჟავას ანჰიდრიდით, პირიდინის არეში 0°C-ზე, შემდეგი სქემის მიხედვით:

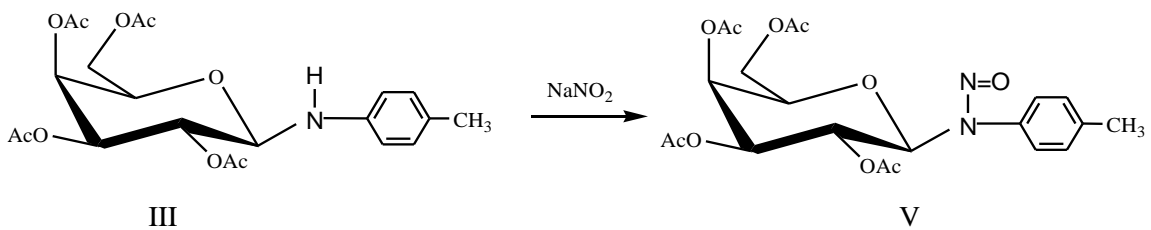


სინთეზირებულ იქნა N-β-(*p*-ტოლილ)-2, 3, 4, 6-ტეტრა-O-აცეტილ-D-გალაქტო-პირანოზილ ამინი (III).

იმის დასადასტურებლად, რომ აღნიშნულ სტადიაზე გალაქტოზის ჰიდროქსილის ჯგუფების აცეტილირების პროცესთან ერთად არ მიმდინარეობს მეორეული ამინის წყალბადის აცეტილის ჯგუფით ჩანაცვლება, ჩვენს მიერ ჩატარებულ იქნა შემხვედრი სინთეზი. კერძოდ, 1-ქლორ-2,3,4,6-ტეტრა-O-აცეტილ-α-D-გალაქტოპირანოზის (IV) კონდენსაციით და *p*-ტოლუიდინთან მიიღება ასევე N-β-(*p*-ტოლილ)-2,3,4,6-ტეტრა-O-აცეტილ-D-გალაქტოპირანოზილამინი (III), რაც დასტურდება ანალიზის მეთოდებით.



ბოლო სტადიაზე ჩავატარეთ გალაქტოზილამინის ნიტროზირება. რეაქცია წარიმართა შემდეგი მიმართულებით: N-β-(*p*-ტოლილ)-2,3,4, 6-ტეტრა-O-აცეტილ-D-გალაქტოპირანოზილამინზე (III) ნატრიუმის ნიტრიტის მოქმედებით ძმარმჟავას და ძმარმჟავას ანჰიდრიდის მოქმედებით 0°C ტემპერატურაზე მივიღეთ N-β-N-ნიტროზო-(*p*-ტოლილ)-2,3,4,6-ტეტრა-O-აცეტილ-D-გალაქტოპირანოზილამინი (V):



სინთეზირებულ ნივთიერებათა აგებულება დადგენილ იქნა კვლევის ფიზიკურ-ქიმიური მეთოდებით. ეს მონაცემები მოცემულია ცხრილში.

№	ნივთიერება	გამოსავლიანობა	Тლდ.°C	$[\alpha]_D$	$R_f$
1.	ნაერთი (II)	53,7%	139-144 <sup>0</sup>	-20,4° (t=20°C) (0,63; ეთანოლი)	0,4 (A)
2.	ნაერთი (III)	63,6%	64-65 <sup>0</sup>	+11,29° (t=20°C) (0,62; ქლოროფორმი)	0,68 (B)
3.	ნაერთი (V)	68%	151- 152,5 <sup>0</sup>	+98,6° (t=18°C) (0,9 ; ქლოროფორმი)	0,71 (C)

(A)=ელუენტი: დიოქსანი:ბენზოლი; 1:4

(B)=ელუენტი: ბენზოლი:ეთანოლი; 9:1

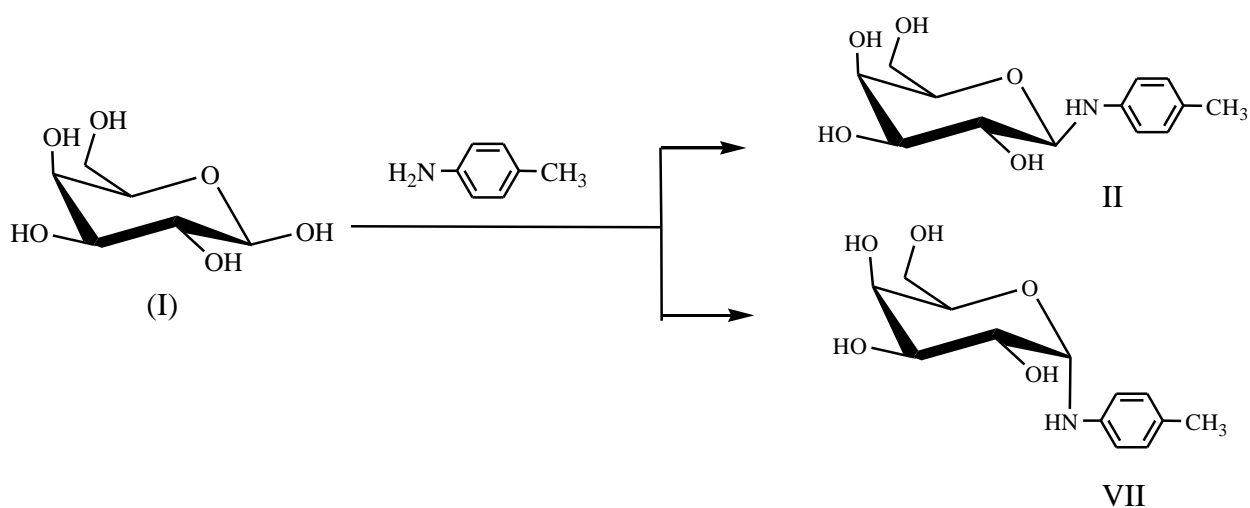
(C)= ელუენტი: ბენზოლი:მეთანოლი 3:1

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

### კვანტურ-ქიმიური გათვლები

რეაქციის მიმართულების თეორიული დასაბუთების მიზნით ჩვენს მიერ ჩატარებულ იქნა კვანტურ-ქიმიური გამოთვლები. გათვლები შესრულებულ იქნა CS MOPAC (Chem 3D Ultra-version 8.03) გამოყენებით. AM1 (Austin Model 1) მეთოდით.

D-გალაქტოზის (I) 3-ტოლუიდიინთან კონდენსაციის რეაქცია განხილულ იქნა ორი მიმართულებით: 1,2-ტრანს-გალაქტოზილამინის (II) და 1,2-ცის-გალაქტოზილამინის (VII) წარმოქმნით.

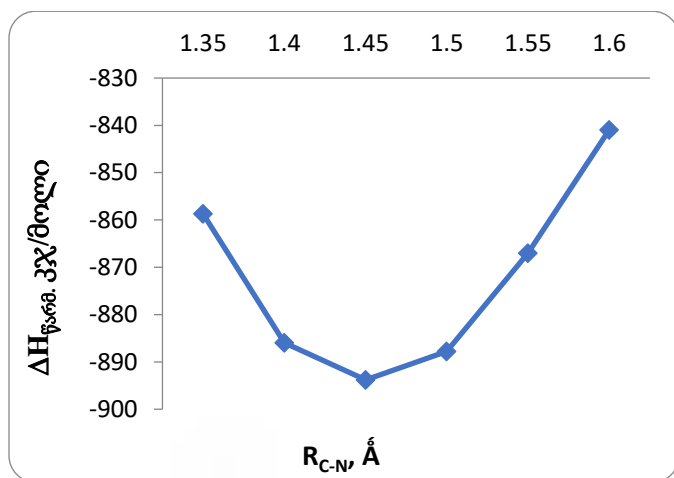


II და VII ნივთიერებების წარმოქმნის სითბოების გლობალური მინიმუმის დასადგენად შევისწავლეთ აღნიშნულ ნაერთთა წარმოქმნის სითბოს ( $\Delta H_{წარმ.}$ )  $\equiv$ C-N= ბმის სიგრძეზე

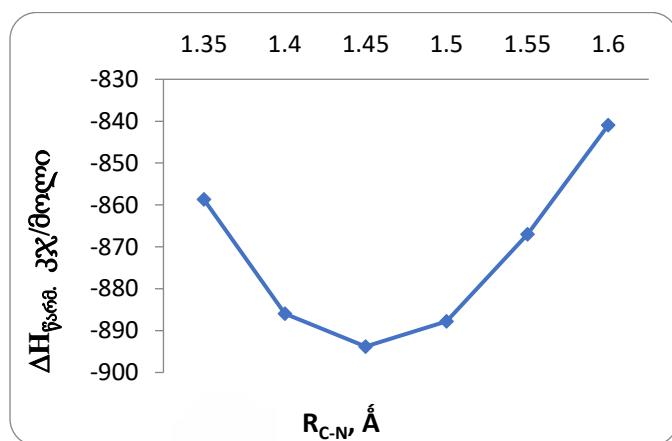


დამოკიდებულება  $R_{C-N} = 1,35-1,60 \text{ \AA}$  ინტერვალში.  $R_{C-N}$  ზმის  $1,60 \text{ \AA}$ -ზე მეტად გაზრდის დროს ხდებოდა აგლიკონის მოხლეჩვა. გამოთვლები ტარდებოდა  $0,05 \text{ \AA}$  ბიჯით.

II და VII გლიკოზიდების წარმოქმნის სითბოების ( $\Delta H_{\text{წარმ.}}$ ) ზმის სიგრძეზე ( $R_{C-N}$ ) დამოკიდებულების გრაფიკები მოცემულია სურათზე 1.



$\Delta H_{\text{ობრ.}}$ კკჯ/მოლი	$R_{C-N}$ $\text{ \AA}$
-863.17	1.35
-889.25	1.40
<b>-895.34</b>	<b>1.45</b>
-889.23	1.50
-871.42	1.55
-844.45	1.60



$\Delta H_{\text{ობრ.}}$ კკჯ/მოლი	$R_{C-N}$ $\text{ \AA}$
-859.10	1.35
-885.35	1.40
<b>-893.96</b>	<b>1.45</b>
-885.91	1.50
-866.73	1.55
-841.35	1.60

სურ. 1. ნივთიერება II და ნივთიერება VII წარმოქმნის სითბოების ( $\Delta H_{\text{წარმ.}}$ ) დამოკიდებულება  $R_{C-N}$  ზმის სიგრძეზე

რეაქციის პროდუქტების წარმოქმნის სითბოთა ( $\Delta H_{\text{წარმ.}}$ ) და რეაქციის სითბური ეფექტის მონაცემებიდან ჩანს, რომ თერმოდინამიკურად უფრო ხელსაყრელ ნაერთს წარმოადგენს ნივთიერება II, რომლის  $\Delta H_{\text{წარმ.}} = -895.34$  კკჯ/მოლი (ნივთიერება VII-ის  $\Delta H_{\text{წარმ.}} = -893.96$  კკჯ/მოლი), რაც მიუთითებს 1,2-ტრანს იზომერის წარმოქმნის უპირატესობაზე.

### თავი 3

#### ექსპერიმენტული ნაწილი

ოპტიკური ბრუნვის სიდიდეები გაზომილია უნივერსალურ საქარიმეტრზე “ZUZI”. თხელფენოვან ქრომატოგრაფიას ვატარებდით სილიკაგელის 5/40 მკმ ფირფიტებზე. გამოყენებულ იქნა გამხსნელთა შემდეგი სისტემები: დიოქსანი-ბენზოლი 1 : 4 (ა); ბენზოლი-ეთილის სპირტი 9 : 1 (ბ). ი.წ. სპექტრები მიღებულია “Varian 660-IR FT-IR” სპექტრომეტრზე კალიუმის ბრომიდში.

ძმარმჟავას ანჰიდრიდის გადადენას ვახდენდით  $P_2O_5$ -ზე. ეთერს ვაშრობდით  $CaCl_2$ -ზე. ექსპერიმენტის ჩასატარებლად ვიყენებდით მხოლოდ ახლადგადადენილ გამხსნელებს.

#### N- $\beta$ -ტოლოლ-D-გალაქტოპირანოზილამინის (II) სინთეზი

ნარევეს, რომელიც შეიცავდა 5 გ(0,0275მოლი) D-გალაქტოზას, 2,95 გ(0,055მოლი) P-ტოლუიდინს და 5 მლ წყალს მუდმივი მორევის პირობებში ვაცხელებდით მდულარე წყლის აბაზანაზე, საწისი პროდუქტების ჰომოგენიზაციამდე, შემდგომ გავფილტრეთ და დავამატეთ 50 მლ ეთერი. რამდენიმე საათში (2სთ), მაცივარში დაყოვნების შემდეგ, გამოიყო კრისტალები. 12 სთ-ის შემდეგ გავფილტრეთ ბიუხნერის ძაბრზე და შემდგომ ვაშრობდით ვაკუუმექსიკატორში ფოსფორ(V)-ის ოქსიდზე. მივიღეთ თეთრი ფერის კრისტალები. გამოსავლიანობა 4გ(53,7%); ლლობის ტემპერატურა  $T_{\text{ლლ}}=144^{\circ}\text{C}$ ;  $R_f=0,4$  (ელუენტი დიოქსანი:ბენზოლი 1:4);  $[\alpha]_D^{20}=-20,4^{\circ}$  (0,63; ეთანოლი).

ი.წ. სპექტრი: ( $\nu$ ,  $\text{სმ}^{-1}$ ); 2946-3032  $\text{სმ}^{-1}$ (NH); 3335,6-3424,4  $\text{სმ}^{-1}$ (OH); 1050,5-1266  $\text{სმ}^{-1}$ (C-O-C); 2912  $\text{სმ}^{-1}$ ( $\text{CH}_3$ ); 2559-2698  $\text{სმ}^{-1}$ ( $\text{CH}_2$ ); 1340-1411  $\text{სმ}^{-1}$  (C-N არომატული); 1453,4-2528  $\text{სმ}^{-1}$ (C=C არომატული); 808,5-945  $\text{სმ}^{-1}$ (C-H არომატული). (დანართი I)

უ.ი. სპექტრი: თავისუფალი OH ჯგუფების შემცველი შაქრის (გალაქტოზის) კონდენსაციის პროდუქტია  $\beta$ . ტოლუიდინთან, სადაც კარგად ჩანს არომატული ბირთვის შთანთქმის მაქსიმუმები 200-300 ნმ-ის უბანში, კერძოდ 207,0-240,0 ნმ უბნები (სიმკვრივეები 2,38510 და 2,09660). (დანართი IV)

#### N- $\beta$ -( $\beta$ -ტოლილ)-2,3,4,6-ტეტრა-O-აცეტილ-D-გალაქტოპირანოზილამინის (III) სინთეზი

ნარევეს, რომელიც შეიცავდა 1გ(0,004მოლი) N- $\beta$ - $\beta$ -ტოლილ-D-გალაქტოპირანოზილამინს და 3,5 მლ პირიდინს, მუდმივი მორევის პირობებში და  $0^{\circ}\text{C}$ -ზე დავამატეთ 3 მლ ძმარმჟავას ანჰიდრიდი, დაახლოებით 30 წთ-ის მანძილზე ნარევი მოთავსებული იყო მაგნიტურ სარეველაზე, შემდგომ კი დავტოვეთ ოთახის ტემპერატურაზე 12სთ-ის მანძილზე. ამ დროის გასვლის შემდგომ, არსებული მასა გადავიტანეთ ყინულიან წყალში,

სადაც მექანიკური მოქმედების შედეგად გამოიყო კრისტალები. მიღებული ნალექი გავფილტრეთ შოტის ძაბრზე და გავრეცხეთ გამოხდილი წყლით (პირიდინის სუნის მოცილებამდე). მიღებულ პროდუქტს ვაშრობდით ვაკუუმ-ექსიკატორში ფოსფორ(V)-ის ოქსიდზე. გადაკრისტალეზა ვაწარმოეთ ქლოროფორმიდან. მიიღება მოთეთრო-მოვარდისფრო შეფერილობის კრისტალები. გამოსავლიანობა 1,03 გ (63,6%); ლღობის ტემპერატურა  $T_{\text{ლღ}}=64-65^{\circ}\text{C}$ ;  $R_f=0,68$  (ელუენტი ბენზოლი:ეთანოლი 9:1);  $[\alpha]_D^{20}=+11,29^{\circ}$  (0,62; ქლოროფორმი).

ი.წ. სპექტრი ( $\nu$ ,  $\text{სმ}^{-1}$ ): 3392-3625  $\text{სმ}^{-1}$ (NH); 2970,2-3026,5  $\text{სმ}^{-1}$ (CH<sub>3</sub>); 2736,2-2873  $\text{სმ}^{-1}$ (CH<sub>2</sub>); 1749  $\text{სმ}^{-1}$  (როთელ ეთერული C=O); 1435-1375  $\text{სმ}^{-1}$  (C-N არომატული); 1526-1620  $\text{სმ}^{-1}$ (C=C არომატული); 736-912  $\text{სმ}^{-1}$ (C-H არომატული); 1050-1225  $\text{სმ}^{-1}$ (C-O-C). ამ ნაერთში ნათლად ჩანს სპექტრიდან, რომ OH ჯგუფები მთლიანად არის ჩანაცვლებული აცეტილის (OAc) ჯგუფებით. (დანართი II)

უ.ი. სპექტრი: ამ სპექტრიდან ნათლად ჩანს არომატული ბირტვის შთანთქმის მაქსიმუმები 200-300 ნმ უბანში, კერძოდ, 248,0-292,0 ნმ უბნებში, (სიმკვრივე 2,41370 და 0,64475). (დანართი V).

### **N-β-(პ-ტოლილ)-2,3,4,6-ტეტრა-O-აცეტილ-D-გალაქტოპირანოზილამინის (III) მიღება 1-ქლორ-2,3,4,6-ტეტრა-O-აცეტილ-α,D-გალაქტო-პირანოზიდან (IV)**

0,01 მოლ პ-ტოლუიდინის ხსნარს, 20 მლ მშრალ პირიდინსა და 10 მლ მშრალ ქლოროფორმში ვამატებდით 0,01 მოლ 1-ქლორ-2,3,4,6-ტეტრა-O-აცეტილ-α,D-გალაქტო-პირანოზის ხსნარს 15 მლ ქლოროფორმში. სარეაქციო ნარევეს ოთახის ტემპერატურაზე მექანიკური მორევის ქვეშ ვამყოფებდით 30 სთ-ის განმავლობაში. C<sub>5</sub>H<sub>5</sub>N.HCl ნალექის გამოყოფას ვახდენდით დისტილირებული (8 მლ) წყლის დამატებით. ორგანულ ფენას ვამუშავებდით NaHCO<sub>3</sub>-ით ნეიტრალურ რეაქციამდე, ვფილტრავდით და ვტოვებდით Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> -ზე. ფილტრატიდან ნივთიერების გამოლექვას ვახდენდით ჰექსანით. გამოიყო მოთეთრო-მოვარდისფრო შეფერილობის კრისტალები, რომელიც გადავკრისტალეთ აბსოლიტური მეთანოლიდან. მივიღეთ ქრომატოგრაფიულად სუფთა პროდუქტი. გამოსავლიანობა 1,9 გ (71,7%); ლღობის ტემპერატურა  $T_{\text{ლღ}}=66-67^{\circ}\text{C}$ ;  $R_f=0,67$  (ელუენტი ბენზოლი:ეთანოლი 9:1);  $[\alpha]_D^{20}=+11,42^{\circ}$  (0,62; ქლოროფორმი).

იწ სპექტრი ( $\nu$ ,  $\text{სმ}^{-1}$ ): 555.1 – 910.0 (C-H<sub>არომ</sub> ბენზოლის ბირთვი.); 1619 (C = C<sub>არომ</sub>.); 1220.7 -1524.1, 2992.2 (CH<sub>3</sub>); 3407 (NH); 1038-1248 (C – O – C); 2940.5 (CH<sub>2</sub>). (დანართი III)

**N-β-N-ნიტროზო-(*p*-ტოლილ)-2,3,4,6-ტეტრა-O-აცეტილ-D-გალაქტოპირანოზილამინის (V) სინთეზი.**

ნარევის, რომელიც შეიცავდა 1გ (0,002მოლი) P-ტოლილ-ტეტრა-O-აცეტილ-N-β-D-გალაქტოპირანოზილამინს (III), 6მლ ძმარმჟავას და 12მლ ძმარმჟავას ანჰიდრიდს, 2სთ-ის განმავლობაში ვამატებდით 3გ  $NaNO_2$  -ს. ნიტრიტის დამატების პირობებში ვინარჩუნებდით 0°C ტემპერატურას. მიღებული ნარევი დავაყოვნეთ მაცივარში 20 საათის განმავლობაში, შემდეგ გადავიტანეთ ყინულიან ჭიქაში მორევის პირობებში. რეაქციის დასრულების შემდეგ გამოიყო თეთრი ფერის ნალექი, რომელიც ჩავფილტრეთ შოტის ძაბრზე და ჩავრეცხეთ ყინულიანი წყლით. ნივთიერება გავაშრეთ ვაკუუმ-ექსიკატორში  $CaCl_2$ -ზე. გამოსავლიანობა 0,73გ (68%). ლღობის ტემპერატურა  $T_{ლღ} = 151 - 152,5^{\circ}C$ .  $R_f=0.71$  (ელუენტი: ბენზოლი:მეთანოლი 3:1).  $[\alpha]_D^{25} = +98,6^{\circ}$

N-β-N-ნიტროზო-(*p*-ტოლილ)-2,3,4,6-ტეტრა-O-აცეტილ-D-გალაქტოზილამინ (V) ტოვებდნენ 1N ნატრიუმის მეთილატის შემცველ უწყლო მეთანოლში 30 წუთის განმავლობაში ოთახის ტემპერატურაზე. კრისტალები გამოიყო გაგრილების შემდეგ, სარეაქციო მასას ვაყოვნებდით 0°C-ტემპერატურაზე დაახლოებით 1-2 საათის განმავლობაში, შემდეგ ვფილტრავდით. მიღებული N-β-N-ნიტროზო-(*p*-ტოლილ)- D-გალაქტოზილამინ (VI) გადავეციტ ბიოლოგიური კვლევისთვის.

იწსპექტრი ( $\nu, \text{სმ}^{-1}$ ): 1757 (C=O); 1619 (C = C<sub>არომ</sub>); 1220.7 -1524.1, 2955 (CH<sub>3</sub>); 794-924 (C-N); 1036.8-1056.7 (C-O C); 1380.1, 1493.3 (CH<sub>3</sub>); 1070.2 (-N - N- ); 1557,3 (N=O)

ნაერთში -N - N=O ჯგუფის არსებობა დასტურდება ინტენსიური შთანთქმის უბნით 1070.2  $\text{სმ}^{-1}$ , რაც არ ჩანს წინა ნაერთში და ეს დამახასიათებელია -N - N- ზმისთვის. ასევე 1557,3 (N=O, =N-N=O დაჯგუფებაში).

უი. სპექტრი: საბოლოო პროდუქტის უი სპექტრი შედარებული გავქვს საწყის, ნაერთი 3 სპექტრთან. სპექტრში კარგად ჩანს არომატული ბირთვის შთანთქმის მაქსიმუმი-200-300ნმ, ხოლო საბოლოო პროდუქტში ნაერთი 5 გამოჩნდა ახალი პიკი 381ნმ-ზე (სიმკვრივე 0.23984), რაც გამოწვეული უნდა იყოს მოლეკულაში NO-ჯგუფის არსებობით. (დანართი VI).

**თავი 4. 4.1. ბიოლოგიური აქტიურობის შესწავლა**

ბოტანიკის ინსტიტუტის მიკრობიოლოგიის განყოფილებაში გამოკვლეულ იქნა N-β-(პ-ტოლილ)-D-გალაქტოპირანოზილამინზე (II) და N-β-N-ნიტროზო-(პ-ტოლილ)- D-გალაქტოპირანოზილამინი (VI):

გავლენა მიკროორგანიზმის ზრდა-განვითარებაზე. ტესტ-ობიექტებად გამოყენებულ იქნა აქტინომიცეტები, ფიზიოლოგიურად აქტიური ნაერთების პროდუცენტები - *Actinomyces griseus*, *Actinomyces streptomycini* და ფიტოპათოგენური ბაქტერია - *Xanthomonas campestris* (ბაღჩეულის, კერძოდ, კომბოსტოს სიდამპლის გამომწვევი), რომელთა მიმართ გამოცდილია ჩვენს მიერ მიღებული ნაერთები.

ტესტ-მიკროორგანიზმთა გამოსავლენად ვიყენებით მყარ საკვებ არეებს: აქტინომიცეტებისთვის - კრასილნიკოვის არეს ( $KNO_3$  - 1 გ;  $K_2HPO_4$  - 0.5 გ;  $NaCl$  - 0.5 გ;  $MgSO_4$  - 0.5 გ;  $FeSO_4$  - კვალი;  $CaCO_3$  - 1 გ; სახამებელი - 20 გ; ონკანის წყალი 1ლ), ბაქტერიებისთვის - ხორცპენტონიან აგარს (ხპა).

ნივთიერების მოქმედება მიკროორგანიზმების ზრდა-განვითარებაზე შესწავლილია „ჭის“ მეთოდით. შედეგები მოცემულია ცხრილში. როგორც ჩანს, აღნიშნული ნაერთები შერჩევითად მოქმედებენ საკვლევი ნივთიერებების ზრდა-განვითარებაზე\*).

შედარებით მაღალ აქტივობას იჩენს ნაერთი (VI) *Actinomyces griseus*, *Actinomyces streptomycini*-ს მიმართ 1 გ/ლ კონცენტრაციით (დათრგუნვის ზონის სიდიდეა 10.0 მმ). რაც შეეხება ნივთიერება II-ს, ბიოციდურ თვისებებს ავლენს მხოლოდ *Xanthomonas campestris* მიმართ 1 გ/ლ კონცენტრაციით (დათრგუნვის ზონის სიდიდეა 2.0 მმ). დანარჩენი კონცენტრაციები ნაკლებ აქტივობას იჩენენ საკვლევი კულტურების მიმართ (დათრგუნვის ზონის სიდიდე მერყეობს 1.0-2.0 მმ) ცხრილი 4.

შესწავლილი ნივთიერებების შერჩევითი ბიოციდური თვისებები, სავარაუდოდ, გამოწვეულია საკვლევი ნივთიერების სტრუქტურის ცვლილებაზე და მასში აქტიური ფუნქციური ჯგუფის - ნიტროზო (NO) – არსებობით.

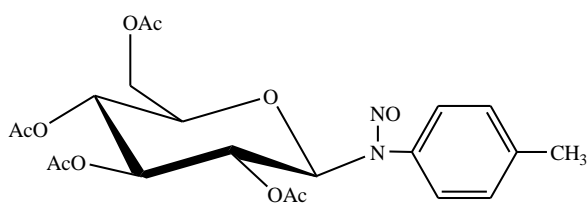
ცხრილი. 4

ტესტ- მიკროორგანიზმები	II			VI			საკონტროლო (სპირტი)	
	კონცენტრაცია, გ/ლ							
	1.0	0.1	0.01	1.0	0.1	0.01		-
	დათრგუნვის ზონის სიდიდე, მმ							
<i>Actinomyces griseus</i>	0.0	0.0	0.0	10.0	7.0	1.5	0.0	
<i>Actinomyces streptomycini</i>	0.0	0.0	0.0	10.0	5.0	0.5	0.0	
<i>Xanthomonas campestris</i>	2.0	1.0	0.0	2.0	1.0	0.5	0.0	

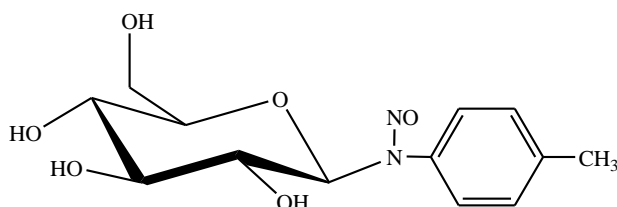
## 4.2. სინთეზირებული ნივთიერებების სავარაუდო ბიოლოგიური აქტიურობის სპექტრის შესწავლა

ჩვენს მიერ სინთეზირებული ნივთიერებების სავარაუდო ბიოლოგიური აქტიურობის სპექტრის შესწავლა განხორციელდა კომპიუტერული პროგრამის PASS Onlainis დახმარებით [32-33-34]. PASS (Prediction of Activity Spectra for Substances) Online პროგნოზირებს 4000 სახეობის ბიოლოგიურ აქტივობას, მათ შორის ფარმაკოლოგიურ ეფექტებს, მოქმედების მექანიზმებს, ტოქსიკურ და არასასურველ ეფექტებს, ურთიერთქმედებას მეტაბოლურ ფერმენტებთან და ტრანსპორტერებთან, გენების ექსპრესიაზე გავლენას და ა.შ.

ჩვენს მიერ შესწავლილია საბოლოო პროდუქტის N-β-N-ნიტროზო-(*პ*-ტოლილ)-2,3,4,6-ტეტრა-*O*-აცეტილ-D-გალაქტოპირანოზილამინის (V) და დეზაცეტილირებული ნაერთის N-β-N-ნიტროზო-(*პ*-ტოლილ)-D-გალაქტოპირანოზილამინის (VII) სავარაუდო ბიოლოგიური აქტივობები.



ნივთიერება V



ნივთიერება VII

ნაერთი V-ის და ნაერთი VII-ის ბიოლოგიური აქტივობის სრული სპექტრი ( $Pa > Pi$ ;  $Pa > 0,6$ ) მოცემულია დანართებში 1, 2.

აღნიშნულმა ნივთიერებებმა გამოავლინა, როგორც საერთო ასევე განსხვავებული ბიოლოგიური აქტივობები ( ცხრილი 5).

N-β-N-ნიტროზო-(β-ტოლილ)-2,3,4,6-ტეტრა-O-აცეტილ-D-გალაქტოპირანოზილამინის (V) და დეზაცეტილირებული ნაერთის N-β-N-ნიტროზო-(β-ტოლილ)-D-გალაქტოპირანოზილამინის (VII) პროგნოზირებული აქტივობის სპექტრი (Pa>Pi)

ნივთიერება V			ნივთიერება VII		
აქტივობა	Pa	Pi	აქტივობა	Pa	Pi
Restenosis treatment	0,890	0,003	Restenosis treatment	0,707	0,004
Sugar-phosphatase inhibitor	0,407	0,121	Sugar-phosphatase inhibitor	0,866	0,007
Mannotetraose 2-alpha-N-acetylglucosaminyltransferase inhibitor	0,734	0,023	Mannotetraose 2-alpha-N-acetylglucosaminyltransferase inhibitor	0,706	0,026
Antineoplastic, alkylator	0,632	0,003	Antineoplastic, alkylator	0,494	0,004
Antineoplastic	0,633	0,038	Antineoplastic	0,323	0,139
DNA synthesis inhibitor	0,574	0,012	DNA synthesis inhibitor	0,576	0,011
Alkylator	0,543	0,006	Alkylator	0,481	0,008
Antiinflammatory	0,557	0,042	Antiinflammatory	0,542	0,045
Immunosuppressant	0,435	0,057	Immunosuppressant	0,337	0,093
Antioxidant	0,387	0,013	Antioxidant	0,308	0,022
Antiviral (Picornavirus)	0,437	0,083	Antiviral (Picornavirus)	0,616	0,016
Antihemorrhagic	0,293	0,007	Antihemorrhagic	0,564	0,003
Immunostimulant	0,317	0,073	Immunostimulant	0,497	0,038
Antiviral (Herpes)	0,237	0,141	Antiviral (Herpes)	0,364	0,053
Anticarcinogenic	0,358	0,039	Anticarcinogenic	0,349	0,042
Antibacterial	0,300	0,060	Antibacterial	0,243	0,087
<b>განსხვავებული აქტივობების სპექტრი</b>					
Paraoxonase substrate	0,289	0,023	Antituberculosic	0,359	0,045
Angiogenesis inhibitor	0,298	0,072	Lipotropic	0,334	0,027
Antineoplastic (lung cancer)	0,245	0,053	Antihypoxic	0,370	0,098
Thromboxane synthase stimulant	0,176	0,030	Antiviral (Hepatitis B)	0,289	0,036
			Antiinfective	0,314	0,091
			Antinociceptive	0,332	0,159

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

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

PASS Onlainis დახმარებით მოვახდინეთ ნივთიერება V და ნივთიერება VII შესაძლო ტოქსიკური და გვერდითი ეფექტების შეფასება. კვლევის შედეგები მოცემულია ცხრილიში 6.

N-β-N-ნიტროზო-(α-ტოლილ)-2,3,4,6-ტეტრა-O-აცეტილ-D-გალაქტოპირანოზილ-ამინის (V) და დეზაცეტილირებული ნაერთის N-β-N-ნიტროზო-(α-ტოლილ)-D-გალაქტოპირანოზილ-ამინის (VII) პროგნოზირებული ტოქსიკური და გვერდითი ეფექტები Pa>Pi ; Pa>0,5

ნივთიერება V			ნივთიერება VII		
გვერდითი/ტოქსიკური ეფექტები	Pa	Pi	გვერდითი/ტოქსიკური ეფექტები	Pa	Pi
Mutagenic, Salmonella	0,988	0,002	Mutagenic, Salmonella	0,981	0,002
Mutagenic	0,985	0,002	Mutagenic	0,980	0,002
Carcinogenic, rat, male	0,828	0,004	Hyperuricemia	0,799	0,006
Carcinogenic, rat	0,770	0,005	Hyperglycemic	0,709	0,028
Carcinogenic, rat, female	0,746	0,005	Toxic, respiration	0,694	0,037
Psychoses	0,709	0,013	Weight loss	0,674	0,026
Toxic	0,726	0,040	Carcinogenic, rat, male	0,653	0,008
Embryotoxic	0,686	0,024	Ulcer, aphthous	0,678	0,046
Diarrhea	0,681	0,040	Hypercholesterolemic	0,661	0,036
Carcinogenic	0,645	0,010	Ototoxicity	0,629	0,028
Allergic dermatitis	0,570	0,039	Toxic	0,652	0,053
Muscle weakness	0,565	0,043	Diarrhea	0,641	0,046
Weakness	0,554	0,067	Embryotoxic	0,622	0,032

მიღებული მონაცემების შედარებით ნივთიერება VII აღმოაჩნდა ნივთიერება V-ის მსგავსი მცირე რაოდენობის ტოქსიკური და გვერდითი ეფექტები: Weight loss, Neurotoxic, Coma, Reproductive dysfunction, Psychoses. ამასთან, ნივთიერება VII-ს განსხვავებული ტოქსიკური ეფექტები აღმოაჩნდა უფრო მაღალი ალბათობით (Pa-ს მნიშვნელობის დროს) ვიდრე ნივთიერება V.

სინთეზირებულ ნაერთთა სტრუქტურა-ბიოაქტიურობის შეფასებით გამოკვლეულ იქნა მიღებული გლიკოზიდების სავარაუდო ბიოლოგიური აქტივობის და ტოქსიკური/გვერდითი ეფექტების ფართო სპექტრი, რომელთა შორის ექსპერიმენტულად დადგენილი ბაქტერიციდული აქტივობა (Antibacterial Pa=0,300) ბევრად დაბალი ალბათობით გამოვლინდა, რაც იძლევა აღნიშნული ნაერთების სხვა ბიოლოგიურ აქტივობებზე გამოცდის პერსპექტივას.



## დასკვნა

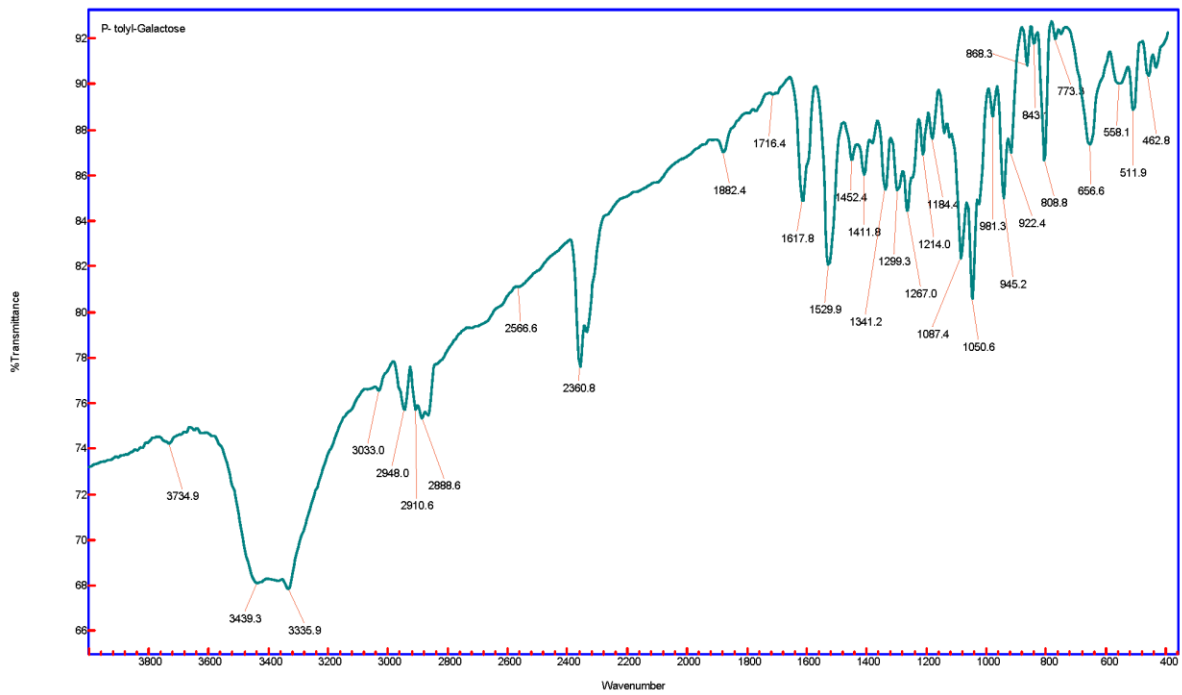
1. გალაქტოზის და 3-ტოლუიდინის ურთიერთქმედებით, წყლის არეში და მუდმივი მორევის პირობებში მდულარე წყლის აბაზანაზე სინთეზირებულ იქნა შესაბამისი N-გალაქტოზილამინი.
2. მიღებული 3-ტოლილგალაქტოზილამინის აცეტილირებით, პირიდინის არეში სინთეზირებულ იქნა 3-ტოლილ-ტეტრა-O-აცეტილ-D-გალაქტოზილამინი.
3. 3-ტოლილ-ტეტრა-O-აცეტილ-D-გალაქტოზილამინის ნიტროზირებით  $\text{NaNO}_2$ -ით, პირველად იქნა სინთეზირებული აღნიშნული ამინის ნიტროზოწარმოებული.
4. სინთეზირებულ ნივთიერებათა აგებულება დადგენილ იქნა კვლევის ფიზიკურ-ქიმიური მეთოდებით.
5. შესწავლილ იქნა N-β-(3-ტოლილ)-D-გალაქტოპირანოზილამინისა (II) და N-β-N- ნიტროზო-(3-ტოლილ)-D-გალაქტოპირანოზილამინის (VI) გავლენა მიკროორგანიზმების ზრდა-განვითარებაზე; კომპიუტერული პროგრამის PASS Onlainis დახმარებით სინთეზირებულ ნაერთთა სტრუქტურა-ბიოაქტიურობის შეფასებით გამოკვლეულ იქნა მიღებული გლიკოზიდების სავარაუდო ბიოლოგიური აქტივობის და ტოქსიკური/ გვერდითი ეფექტების ფართო სპექტრი.



18. Hemieux R.U., Morgan A.R., Synthesis of 1-chloro-2,3,4,6-tetra-O-acetylgalactosides. *Can. J.Chem.*; 1966, v.43, p.2190-2192.
19. Fisher E., Synthesis of O-glycosides. *Her.*, 1995, v.28. p.1145-1151.
20. Основы учения об антибиотиках. Егоров Н.С. Москва, изд. высшая школа, 1979, с. 135-141.
21. Химия пестицидо. Мельников Н.Н.. Б., Изд. химия, 1968, с. 72-78.
22. Фунгициды в сельском хозяйстве. Гольшин Н.М. Москва, Изд. Колос, 1970, с. 32-62.
23. The Monosaccharides. Stanek I., Gerny M., Kocourek I. Prague, 1963, p. 614-642.
24. Борисов С.Н., Воронков М.Г., Лукевиц Э.Я. Л., "Кремнеорганические фосфора и серы", 1968, с. 75-89.
25. Ellis G.P., Honeyman J.O. Synthesis of Glukozilamins. *J. Chem. Soc.*, 1952, p. 102-115.
26. By Hiromichi Kato. Chemical Studies on Amino-74. Kublaschvili R., Labartkava M., N-Glycosylation of isomeric aminobenzoic acids by glucose and mannose, *Bull. Georgian Acad. Sci.* 2003, v.168, #2 p269-271.
27. Megson I.L., Graig I.R., Gray G.A., Webb A.R., Butler A.R // *Brit. J. Pharmacol.* 1997, v. 122, p. 1617.
28. Megson I.L., Morton S., Graig I.R., Butler A.R. // *Brit. J Pharmacol.* 1999, v. 126, p.639.
29. Sog M., Wilkinson I.B., MacCallum H., Khan S.Q., Strachan F.E., Newby D.E. // *Clin. Pharmacol. Ther.* 2000, v. 68, N 1, p. 75.
30. Miller M.R., Mefson I.L., Roseberry M.J., Mazzei F.A., Butler A.R., Webb D.L. // *Eur. J.Pharmacol.* 2000, v. 403, p. 111.
31. Megson I.L., Sog M., Mazzei F.A., Butler A.R., Walton J.C., Webb D.L. // *Brit. J. Pharmacol.* 2000, v. 131, p. 1391.
32. D.A. Filimonov, D.S. Druzhilovsky, A.A. Lagunin, T.A. Glorizova, A.V. Rudik, A.V. Dmitriev, P.V. Pogodin, V.V. Poroikov, Computer prediction spectrum of biological activity of chemical compounds: opportunities and constraints, *Biomedical Chemistry: Research and Methods* 1(2018)1-21. **from Russian.**
33. E. Czerepak, S. Ryser, Drug approvals and failures, implications for alliances, *Nature Reviews Drug Discovery*, 7(2008)197-198.
34. L.Ruddigkeit, L.C. Blum, J.L. Reymond, Visualization and virtual screening of the chemical universe database GDB-17, *J. of Chemical Information and Modeling*, 53,1(2013)56-65.

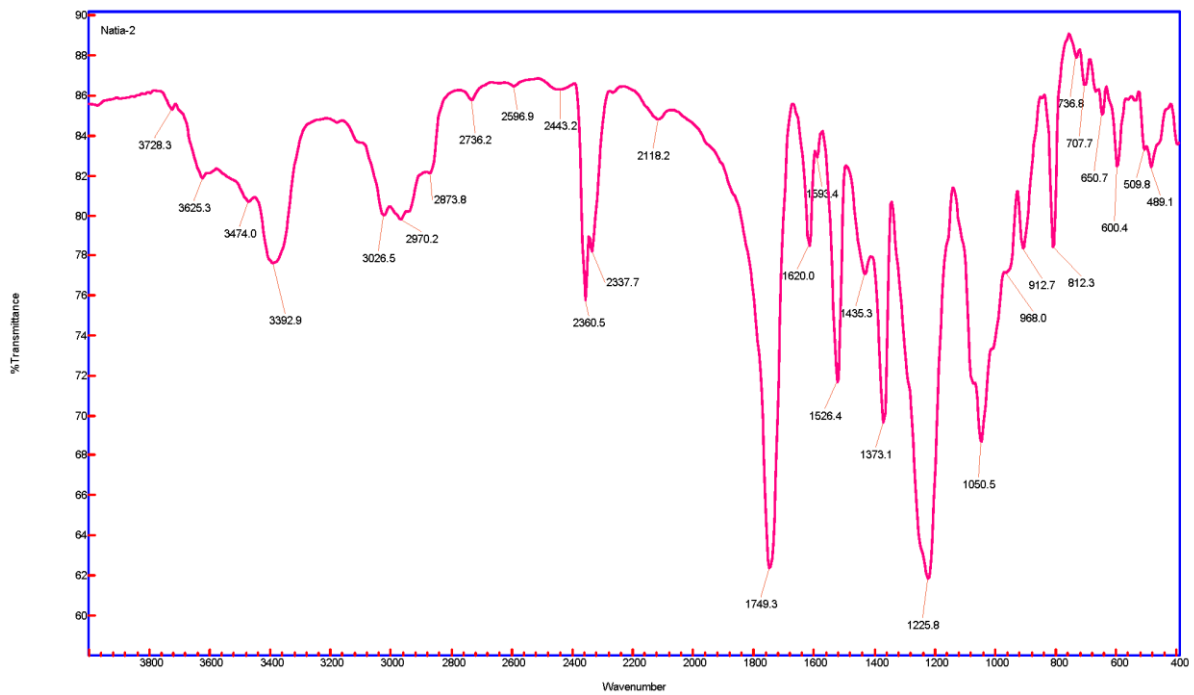
ര ട റ ട ള ത റ

Agilent Resolutions Pro

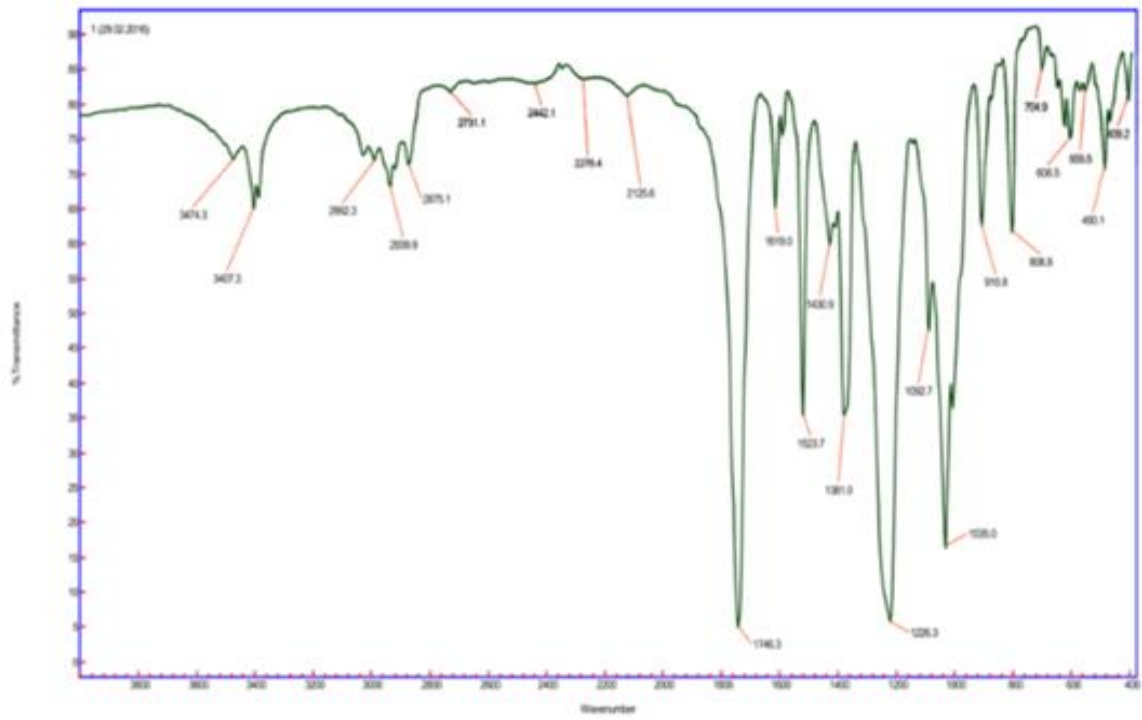


N-β-პ-ტოლოლ- D-გალაქტოპირანოზილამინი

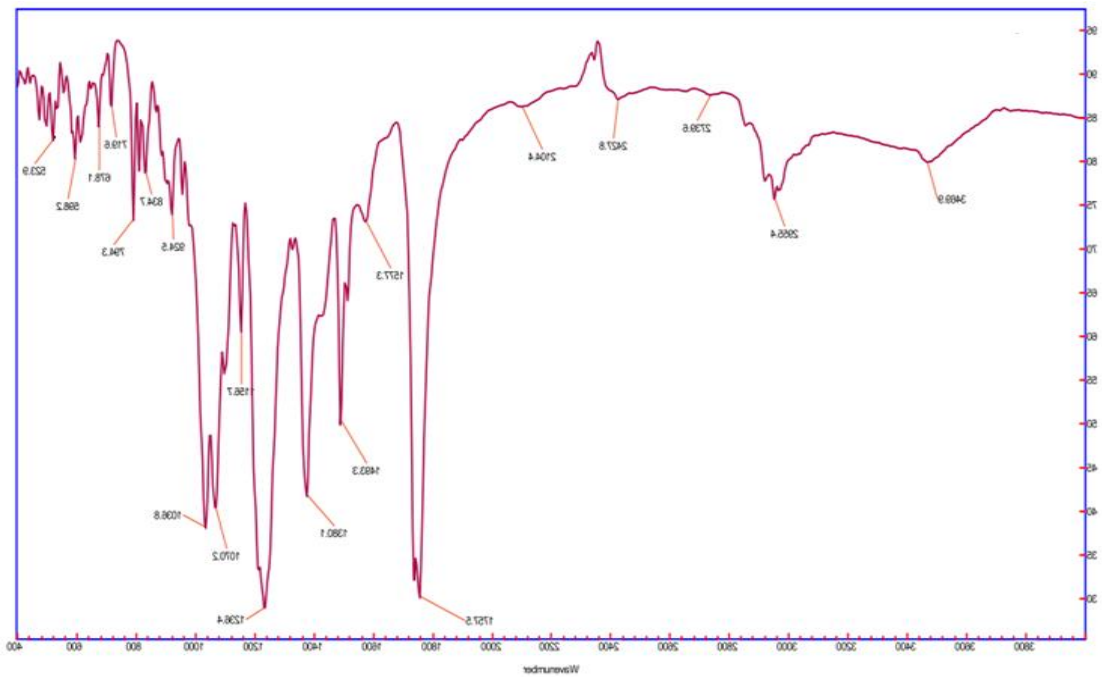
Agilent Resolutions Pro



N-β-(პ-ტოლილ)-2, 3, 4, 6-ტეტრა-O-აცეტილ-D-გალაქტოპირანოზილამინი

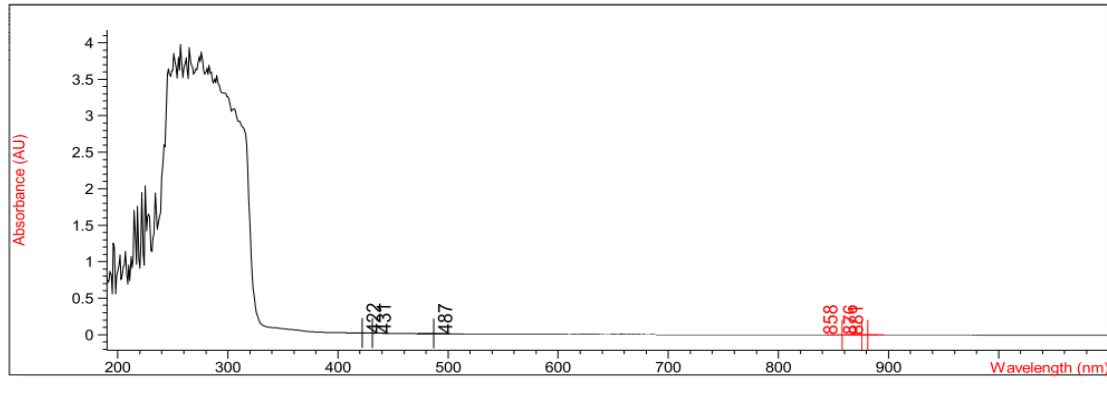


N-β-(3-ტოლილ)-2, 3, 4, 6-ტეტრა-O-აცეტილ-D-გალაქტოპირანოზილამინი



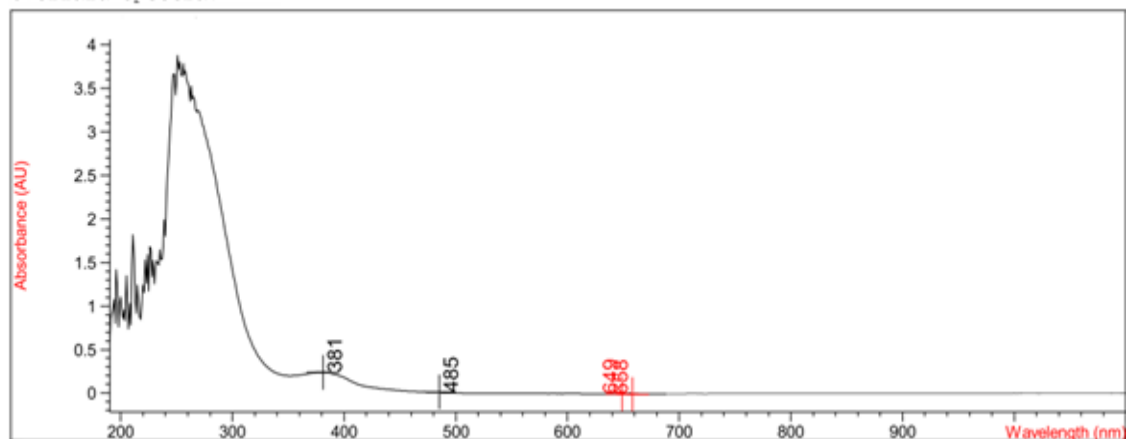
N-β-N-ნიტროზო-(3-ტოლილ)-2, 3, 4, 6-ტეტრა-O-აცეტილ-D-გალაქტოპირანოზილამინი

Overlaid Spectra:



N-β-(*p*-ტოლილ)-2, 3, 4, 6-ტეტრა-O-აცეტილ-D-გალაქტოპირანოზილამინი

Overlaid Spectra:



N-β-ნიტროზო-(*p*-ტოლილ)-2, 3, 4, 6-ტეტრა-O-აცეტილ-D-გალაქტოპირანოზილამინი