

ივ. ჯავახიშვილის სახელობის თბილისის

სახელმწიფო უნივერსიტეტი

იულია მილიუკოვი

ნიტროზოჯგუფის (N=O) შემცველი ნახშირწყლების  
წარმოებულების  
სინთეზი

სამაგისტრო ნაშრომი შესრულებულია ქიმიის მაგისტრის  
აკადემიური ხარისხის მოსაპოვებლად

ხელმძღვანელები: ქიმიის მეცნიერებათა დოქტორი  
პროფესორი რამაზ გახოვიძე,  
ქიმიის მეცნიერებათა დოქტორი,  
ასისტენტ პროფესორი  
ნელი სიდამონიძე

თბილისი

2013

## შ ი ნ ა ა რ ს ი

შესავალი	5
თავი 1. ლიტერატურის მიმოხილვა	
1.1. გლიკოზიდური ჰიდროქსილის ჯგუფის რეაქციები და მისი წარმოებულები	7
1.1.1. შაქრებში გლიკოზიდური ცენტრის ნუკლეოფილური ჩანაცვლების სპეციფიურობა	8
1.2. ნახშირწყლების გლიკოზიდური წარმოებულები	
1.2.1. გლიკოზილჰალოგენიდები	9
1.2.2. შაქრების ორთოეთერები	11
1.3. გლიკოზიდები	13
1.3.1. O- და C -გლიკოზიდები	14
1.3.2. S-გლიკოზიდები	18
1.3.3. N -გლიკოზიდები	20
1.4. ნიტროზო (N = O) ჯგუფის შემცველი ნაერთები	23
1.4.1. აზოტის ოქსიდის ეგზოგენური დონორები	-26
1.4.2. N-ნიტროწარმოებულები	28
1.4.3. ორგანული ნიტრიტები	-30
1.5. N-ნიტროზოწარმოებულები	32
1.5.1. S-ნიტროზოწარმოებულები	36
1.5.2. ზოგიერთი დამატებითი ინფორმაცია აზოტის ოქსიდის გამოყენების პერსპექტივისა სამედიცინო პრაქტიკაში	-40
თავი 2. ექსპერიმენტული შედეგების განსჯა	41
თავი 3. ექსპერიმენტული ნაწილი	46
დასკვნები	49
თავი 4. გამოყენებული ლიტერატურა	50
დანართი	-54

# ა ნ ო ტ ა ც ი ა

## იულია მილიუკოვი

### ნიტროზოჯგუფის (N=O) შემცველი ჰექსოზების წარმოებულების სინთეზი

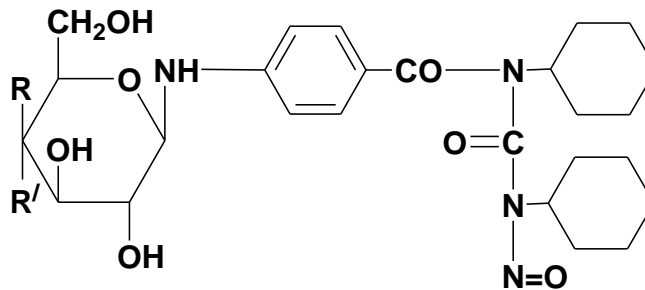
ივ.ჯავახიშვილის სახელობის თბილისის სახელმწიფო უნივერსიტეტი, ი.ჭავჭავაძის პრ. 3.

უკანასკნელ წლებში ახალი, ბიოლოგიურად და ფარმაკოლოგიურად აქტიური ნაერთების სინთეზის მიზნით, მნიშვნელოვანი ადგილი უკავია ნახშირწყლების მოდიფიკაციას სხვადასხვა ტიპის ორგანული ნაერთებით.

ლიტერატურაში მწირი ინფორმაცია არსებობს ნახშირწყლებზე, რომლებიც შეიცავენ ნიტროზოჯგუფს. ბიოლოგიურად აქტიური ორგანული ნაერთების მოდიფიკაციისათვის გლიკოზიდების გამოყენებამ შეიძლება შეცვალოს ერთის მხრივ მათი ბიოლოგიური და ფიზიოლოგიური მოქმედება, ხოლო მეორეს მხრივ – შეამციროს მათი ტოქსიურობა

ჩვენი სამუშაოს მიზანი იყო ნიტროზოჯგუფს შემცველი N-გლიკოზიდების სინთეზი.

პირველად იქნა შესწავლილი N-p-კარბოქსიფენილ-β-D-გლუკო(გალაქტო)პირა-ნოზილამინის კონდენსაციის რეაქცია N,N'-დიციკლოჰექსილკარბოდიმიდთან (დცჰკ) ოთახის ტემპერატურაზე ტეტრაჰიდროფურანის და ტრიეთილამინის თანაობისას. მიღებული N-აცილშარდოვანების ურთიერთქმედებით ნატრიუმის ნიტრიტთან სინთეზირებულია ნიტროზო (N=O) ჯგუფის შემცველი N-გლიკოზიდები (3,4).



R=H, R<sup>1</sup>=OH (გლუკოზა)

R=OH, R<sup>1</sup>=H (გალაქტოზა)

სინთეზირებულ ნაერთთა აღნაგობა დადგენილ იქნა კვლევის ფიზიკო-ქიმიური მეთოდებით.

## Annotation

Iulia Miliukovi

### Synthesis of Hexoses Derivatives Containing N=O Group

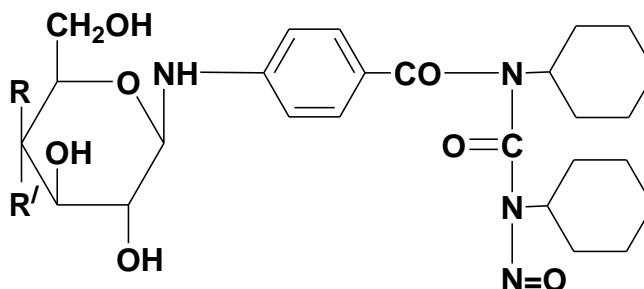
Ivane Javakhishvili Tbilisi State University, I.Chavchavadze av. 3

Modification of carbohydrates by various types of organic compounds has recently played a significant role in the synthesis of new of biological and pharmacologically active compounds.

Little has been published about carbohydrates containing nitroso group. The application of glycosides for the modification of biologically active organic compounds, on the one hand, change their biological and physiological action, and on the other, may reduce their toxicity.

The goal of present investigation consist in synthesis of N-glycosides containing nitrosogroup.

The reaction condensation of N-*p*-carboxyphenyl- $\beta$ -D-gluco(galacto)pyranosilamine with N,N'-Dicyclohexylcarbodiimide in the presence of tetrahydrofuran and triethylamine was studied for the first time. By interaction of obtained N-acylureas with sodium nitrite corresponding nitrosoderivatives have been received



R=H, R<sup>1</sup>=OH (glukoza)

R=OH, R<sup>1</sup>=H (galactoza)

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

## შესავალი

ბიორგანულ ნაერთებს შორის მნიშვნელოვანი ადგილი უკავიათ ნახშირწყლებს და მათ წარმოებულებს. ისინი ფართოდ არიან გავრცელებული ბუნებაში და დომინანტურ როლს ასრულებენ სასიცოცხლო პროცესებში; ადამიანის ორგანიზმის ენერგიაზე მოთხოვნილების უდიდესი ნაწილი ნახშირწყლების ხარჯზე კმაყოფილდება; ცილებთან და ლიპიდებთან ერთად წარმოადგენენ ცოცხალი ორგანიზმის შემადგენლობაში შემავალ ერთ-ერთ უმნიშვნელოვანეს ნაერთებს; გავრცელებულნი არიან როგორც ცხოველურ (მშრალი მასის 2%), ისე მცენარეულ (მშრალი მასის 80%) სამყაროში და ძალზე მნიშვნელოვანი ფუნქციები (ძირითადად, ენერგეტიკული და დაცვითი) აკისრიათ ადამიანის ორგანიზმში; ნახშირწყლები გამოიყენება ნუკლეინის მჟავების სინთეზისათვის; წარმოადგენენ ნუკლეოტიდური კოფერმენტების შემადგენელ კომპონენტებს და შედიან შერეული ბიოპოლიმერების (გლიკოპროტეინები, გლიკოლიპიდები) შემადგენლობაში; ისინი გვევლინებიან ფოტოსინთეზის პირველად პროდუქტებად და ასრულებენ შემაკავშირებელი ხიდის როლს მინერალურ და ორგანულ ნივთიერებებს შორის. მათ ენიჭებათ უდი-დესი პრაქტიკული მნიშვნელობა: პურის ცხობა, მერქნის გადამუშავება, ქაღალდის წარმოება, დუღილი – ყოველივე ეს უშუალოდ არის დაკავშირებული ნახშირ-წყალ-შემცველი მასალის გადამუშავებასთან. ნახშირწყლების ქიმიის მიღწევები უშუალო გამოყენებას პოულობენ ბიოლოგიის, მედიცინის, სოფლის მეურნეობის სხვადასხვა დარგებში. ნახშირწყლების ქიმიის დარგში მიღწეულმა წარმატებებმა მნიშვნელოვანი როლი შეასრულეს სტერეოქიმიის, კონფორმაციული და ინფორმაციული ანალიზის, ტაუტომერიის შესახებ წარმოდგენათა განვითარებაში და ნატიფი ორგანული სინთეზის ჩამოყალიბებაში.

პირველი ქართველი მეცნიერი, რომელმაც დაიწყო კვლევა ნახშირწყლების ქიმიაში, იყო პროფესორი აკაკი გახოკიძე. მან დაამუშავა დისაქარიდების მიღებისა და მათი სტრუქტურის დადგენის, ლიმონმჟავის და სხვა ორგანულ მჟავათა მიღების მეთოდები. – "გახოკიძის სინთეზი" – ასე უწოდებენ მსოფლიო სამეც-ნიე-რო ლიტერატურაში ქართველი მეცნიერის მიერ დამუშავებული ახალი ტიპის ნახშირწყლების მიღების ორიგინალურ მეთოდს. ამჟამად დიდი ყურადღება ექცევა მის მიერ დასინთეზებულ უცნობ დისაქარიდებს როგორც ავთვისებიან სიმსივნეთა საწინააღმდეგო პრეპარატებს. უცხოეთის ფირ-მები სამრეწველო მასშტაბით

აწარმოებენ ამ ნივთიერებებს. მაგალითად, კი-ლო-გრამი ლამინარიზიოზა 30 მლ დოლარი ღირს (ქიმიურ ნაერთთა საერთა-შო-რი-სო "სიგმას" მიხედვით). ა. გახოვიძემ პირველმა გამოიყენა საქართველოს ბუნებ-რი-ვი ბენტონიტური თიხები ნახშირწყლების იზომერიზაციის რეაქციებში და დაამუშავა ჰიდროქსიმჟავების სინთეზის ახალი მეთოდი.

ჯერ კიდევ ორმოცი წლის წინათ პროფესორმა ა. გახოვიძემ წამოაყენა მოსაზ-რება ნახშირწყლებიდან ნავთობის წარმოშობის შესახებ. ამასთან, გლუკოზიდან პირველმა მიიღო ბენზინის კომპონენტი. ნავთობის წარმოშობის მისეული ჰიპო-თე-ზა შემდგომ ექსპერიმენტულად დაამტკიცეს კანადელმა მეცნიერებმა: აღმოაჩინეს მიკროორგანიზმები, რომლებიც ბუნებაში ნახშირწყლებს ნავთობად გარდაქმნიან. მან-ვე დაადგინა ზოგიერთი ბუნებრივი გლიკოზიდისა და საღებავის (აკრამერინი, ოლ-მე-ლინი) მოლეკულის აღნაგობა და დაამუშავა მათი სინთეზის მეთოდები, რი-თაც ჩა-მოაყალიბა მცენარეებში ორგანულ მჟავათა წარმოქმნის ახალი შეხედულება. პირველმა გამოიყენა ნახშირწყლები სხვადასხვა წამლის ტოქსიკურობის შესამცი-რებ-ლად და მათი მოქმედების აქტიურობის გასადიდებლად. ამ მიმართულებამ შემ-დ-გომ ფართო გამოყენება ჰპოვა მსოფლიო ფარმაცევტულ და სამედიცინო მეცნიე-რე-ბაში.

ტერმინი “ნახშირწყლები” პირველად შემოტანილ იქნა 1844 წელს დერპტის (ახლანდელი ტარტუს) უნივერსიტეტის პროფესორის კ. შმიდტის მიერ, რადგან იმ დროისათვის ცნობილ აღნიშნულ ბუნებრივ ნაერთთა შედგენილობის გამოსახვა შეიძლებოდა ფორმულით  $\text{C}_n(\text{H}_2\text{O})_m$ . შემდგომში აღმოჩნდა, რომ რიგი ნაერთებისა, რომლებიც თვისებებით ნახშირწყლების კლასს მიეკუთვნებოდა, წყალბადასა და ჟანგბადს შეიცავდა სხვა თანაფარდობით და საერთაშორისო კომისიამ შემოიტანა ახალი ტერმინი – “გლიციდები”. თუმცა, ეს სახელწოდება მალე დავიწყებას მიეცა და ძველი სახელწოდება დღესაც საყოველთაოდ არის აღიარებული.

ნახშირწყლები შეიძლება დავეყოს სამ დიდ ჯგუფად: მონოსაქარიდებად, ოლიგოსაქარიდებად და პოლისაქარიდებად. მონოსაქარიდები უმარტივესი ნახშირწყლებია, რომლებიც არ ჰიდროლიზდებიან უფრო მარტივ ნაერთებად. ოლიგოსაქარიდებს შუალედური ადგილი უჭირავთ მონო- და პოლისაქარიდებს შორის (ისინი შეიცავენ 2-10 მონოსაქარიდულ ნაშთს). პოლისაქარიდები – მონოსაქარიდების პოლიკონდენსაციის პროდუქტები – ტიპური პოლიმერებია და ხშირად აგებულია ათასობით მონოსაქარიდული ნაშთისაგან.

## თავი I

### ლიტერატურული მიმოხილვა

#### 1.1. გლიკოზიდური ჰიდროქსილის ჯგუფის რეაქციები და მისი წარმოებულები

ციკლურ ფორმებში ნახევარაცეტალური (გლიკოზიდური) ჰიდროქსილის ჯგუფის თვისებები მკვეთრად განსხვავდება შაქრებში დანარჩენი ჰიდროქსილის ჯგუფებისაგან. ამ ჯგუფის სპეციფიურობა განპირობებულია იმით, რომ ისინი ადვილად განიცდიან ნუკლეო ფილური ჩანაცვლების რეაქციებს. ეს თვისება დაკავშირებულია ციკლის ჟანგბადის ატომის ინდუქციურ ეფექტთან, რომლიც ზრდის გლიკოზიდური ნახშირბადის ატომზე ელექტრონულ სიმკვრივეს და აადვილებს ნუკლეოფილური რეაქციების დროს გარდამავალი მდგომარეობის წარმოქმნას. ფურანოზებში ნუკლეოფილური ჩანა ცვლება გლიკოზიდურ ცენტრში მიმდინარეობს უფრო იოლად, ვიდრე პირანოზულ ფორმებში. მონოსაქარიდების გლიკოზიდური ჰიდროქსილის წარმოებულები შეიძლება განხილულ იქნეს როგორც პროდუქტები, სადაც ეს ჰიდროქსილის ჯგუფი ჩანაცვლებულია რომელიმე ანიონიდური ჯგუფებით. ასეთი წარმოებულები მრავალია და სხვადასხვაგვარი. მაგალითად:

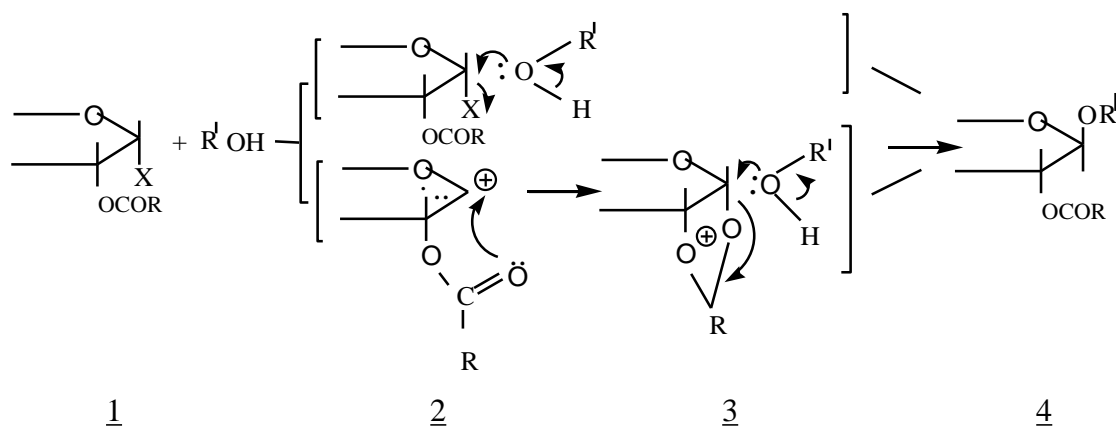
1. აცილური წარმოებულები, სადაც ნახევარაცეტალური ჰიდროქსილის ჯგუფი ჩანაცვლებულია აცეტოქსიჯგუფით.
2. გლიკოზილჰალოგენიდები – გლიკოზიდური ჰიდროქსილის ჯგუფი ჩანაცვლებულია ჰალოგენით.
3. შაქრების ორთოეთერები – ციკლური ეთერები, რომლებიც წარმოიქმნება ნახევარაცეტალური და რომელიმე სხვა ჰიდროქსილის ჯგუფისაგან.
4. გლიკოზიდები – ყველაზე გავრცელებული კლასია შაქრებში, რომელთაც მიეკუთვნება ნაერთები, სადაც ნახევარაცეტალური ჰიდროქსილის ჯგუფი ჩანაცვლებულია ალკიოქსი-, არილოქსი-, ალკილთიო-, ამინო და სხვა ჯგუფებით.

### 1.1.1. შაქრებში გლიკოზიდური ცენტრის ნუკლეოფილური

#### ჩანაცვლების სპეციფიურობა

შაქრების გლიკოზიდურ ცენტრში ჩანაცვლებლის შეყვანისას ფართოდ გამოიყენება ჰალოგენის ატომი, რადგან აცეტილჰალოგენი ნი დებში ჰალოგენის ატომი საკმაოდ ადვილად განიცდის ნუკლეოფილურ ჩანაცვლებას. გლიკოზიდურ ცენტრში ნუკლეოფილური ჩანაცვლება შეიძლება მიმდინარეობდეს როგორც შ 1, ისე შ 2 მექანიზმით. ამ რეაქციების სტერეოქიმიის შესაბამისი კანონზომიერებიდან გამომდინარე, ჩანაცვლებასთან ერთად შეიძლება მოხდეს ნაწილობრივი, ან მთლიანი რაცემიზაცია გლიკოზიდურ ცენტრში ან კონფიგურაციის შემობრუნება [1-3].

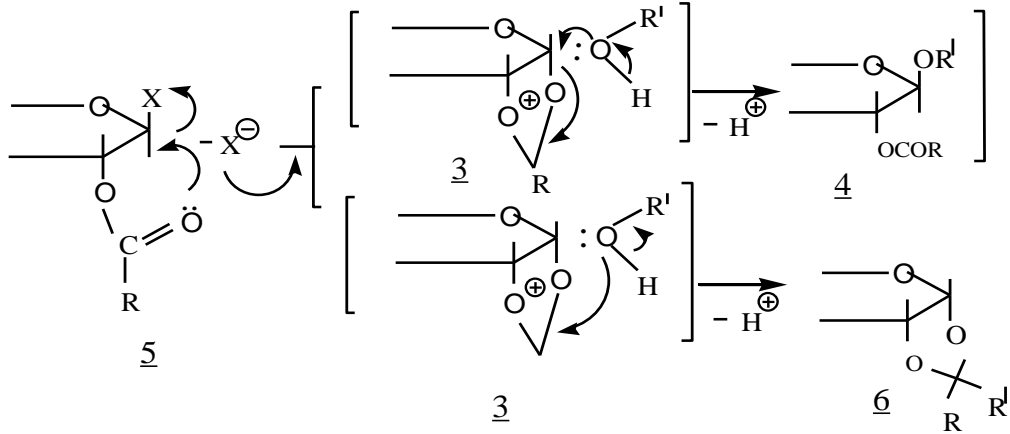
ცნობილია, რომ 1,2-ცის-აცილგლიკოზიდჰალოგენიდების 1 კონდენსაცია სპირტებთან, როგორც წესი, იძლევა 1,2-ტრანს-გლიკოზიდებს ჩ1-ის შემობრუნებით. ეს შეიძლება იყოს როგორც შ 2 რეაქციის, ასევე ჩ1-ჰალოგენის მონომოლეკულური ჰეტეროლიზის შედეგი, რომელიც იძლევა გლიკოზიდ-კათიონს 2. ეს უკანასკნელი დაუყოვნებლივ სტაბილიზირდება შიდამოლეკულური ნუკლეოფილური შეტევით ჩ2 რთულეთერულ ჯგუფზე ციკლური აცილოქსონიუმის იონის 3 წარმოქმნით. სპირტის შეტევას ამ იონის გლიკოზიდურ ცენტრზე მივყავართ 1,2-ტრანს-გლიკოზიდების 4 წარმოქმნამდე, ე.ი. ხდება ჩ1-ის სრულად შემობრუნება.



1,2-ტრანს-აცილგლიკოზიდჰალოგენიდების 5 კონდენსაციით სპირტებთან, როგორც წესი მიმდინარეობს C1-ჰალოგენის მონომოლეკულური ჰეტეროლიზით



მეზობელ აცილოქსიჯგუფის მონაწილეობის ხარჯზე. წარმოქმნილმა აცილოქსონიუმის იონმა 3 შეიძლება შემდეგ იმოქმედოს სპირტებთან 1,2-ტრანს-გლიკოზიდების წარმოქმნით (როგორც ზემოთაა აღწერილი), ან სპირტის პირდაპირი შეტევით დამუხბულ ცენტრზე ორთოეთერის 6 წარმოქმნით [4,5].



## 1.2. ნახშირწყლების გლიკოზიდური წარმოებულები

### 1.2.1. გლიკოზილჰალოგენიდები

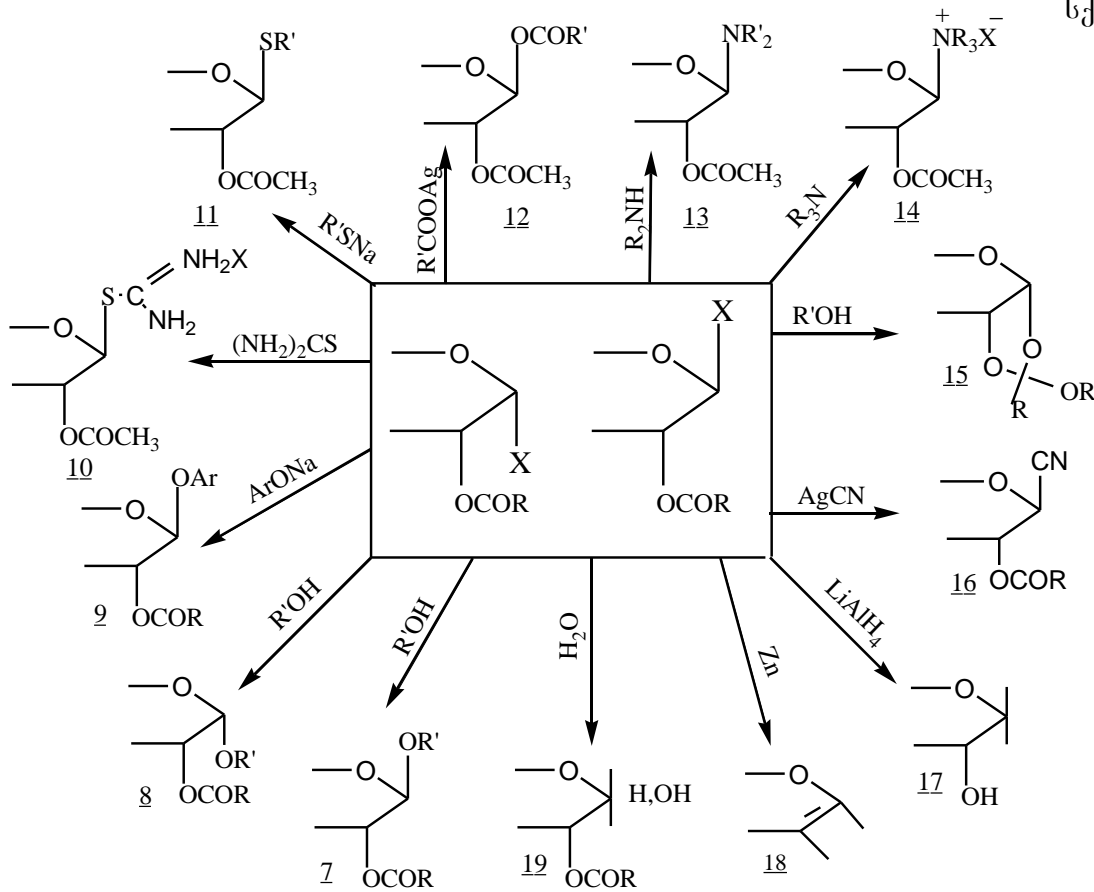
გლიკოზილჰალოგენიდები მნიშვნელოვან როლს ასრულებენ ნახშირწყლების ქიმიაში და გამოიყენებიან როგორც საწყისი პროდუქტები შაქრების სხვადასხვა წარმოებულების მისაღებად. ბუნებაში თავისუფალი სახით არ არსებობენ. შაქრების ქიმიაში ძირითადად გავრცელებულია აცტილირებული და ბენზოილირებული ჰალოგენგლიკოზიდები. ჰალოგენის ბუნებაზე დამოკიდებულებით მათი რეაქციისუნარიანობა იზრდება რიგში  $F < Cl < Br < I$ . ამიტომ სინთეზურ პრაქტიკაში ძირითადად იყენებენ ქლორიდებსა და ბრომიდებს [5-7]

აცილჰალოგენიდების ძირითადი გარდაქმნები მოცემულია 1 სქე-მაზე. უმრავლესობა რეაქციებისა დაკავშირებულია ჰალოიდის ჩანაცვლებაზე გლიკოზიდურ ცენტრში.

უმრავლესობა ამ რეაქციებისა მიმდინარეობს ჰალოგენის ნუკლეოფილური ჩანაცვლებით, რომელიც შეიძლება განხორციელდეს როგორც  $SN_1$ , ისე  $SN_2$  მექანიზმით, ან მეზობელი აცილოქსიჯგუფის

მონაწილეობით.[8].

სქემა 1



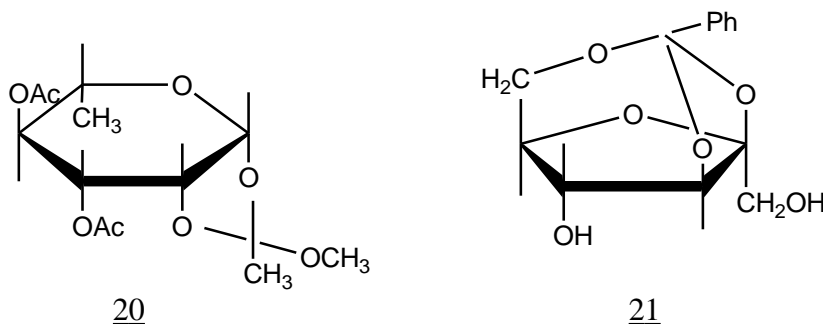
ამგვარად, კონდენსაციის რეაქციების სტერიული შედეგი შეიძლება იყოს კონფიგურაციის შემობრუნება, ან შენარჩუნება, ან რაცემიზაცია. მიუხედავად ამისა, ჩვეულებრივ ეს რეაქციები მიმდინარეობს 1,2-ტრანს-ანომერების წარმოქმნით, რაც დამოკიდებულია მეზობელი აცილოქსიჯგუფის მონაწილეობაზე.

აცილჰალოგენიდების კონდენსაცია იონურ ნაერთებთან მიდის შ 2 მექანიზმით, რასაც თან სდევს კონფიგურაციის შემობრუნება (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) და სხვა. ასეთი კონდენსაცია შეიძლება წარიმართოს ნაწილობრივი რაცემიზაციით, ამის გამო სტერიული შედეგი ძირითადად დამოკიდებულია რეაქციის პირობებზე.

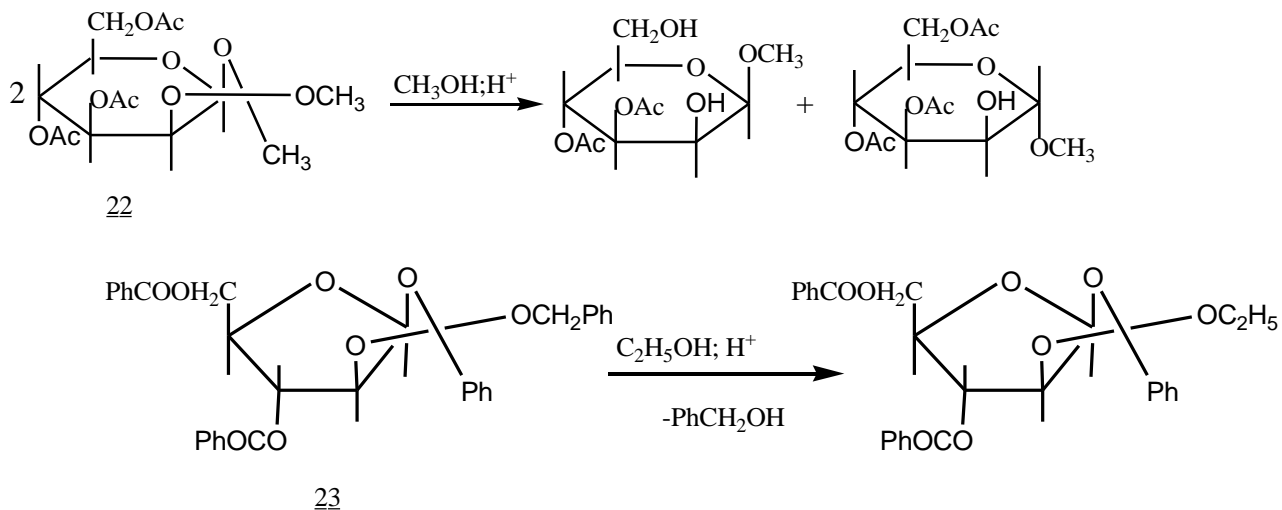
ამგვარად, ამ რეაქციებზეა დამყარებული მრავალი საერთო მე თო დი გლიკოზიდების, ორთოეთერების, უჯერი ნაერთების და სხვა წარ მოებულების მისაღებად.

## 1.2.2. შაქრების ორთოეთერები

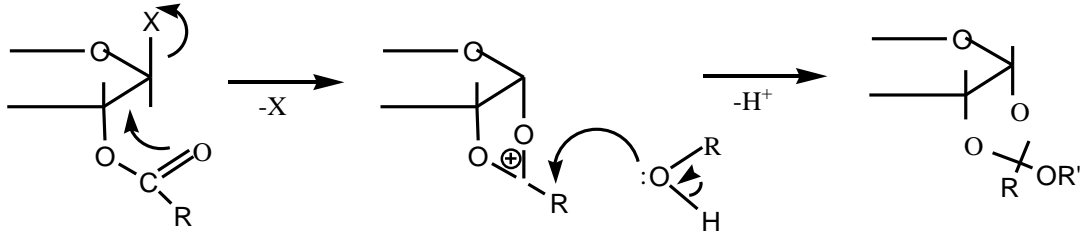
შაქრების ორთოეთერები, რომელთაგან ძირითადად ცნობილია ორთოაცეტატები და ორთობენზოატები შეიძლება დაიყოს ორ ტიპად: ბიციკლური და ტრიციკლური. პირველს ეკუთვნის, მაგალითად, 3,4-დი-O-აცეტილ-1,2-O-მეთილორთოაცეტილ-β-L-რამნოპირანოზა 20, ხოლო მეორეს – 2,3,6-O-ორთობენზოილ -β-D-ფრუქტოფურანოზა 21.



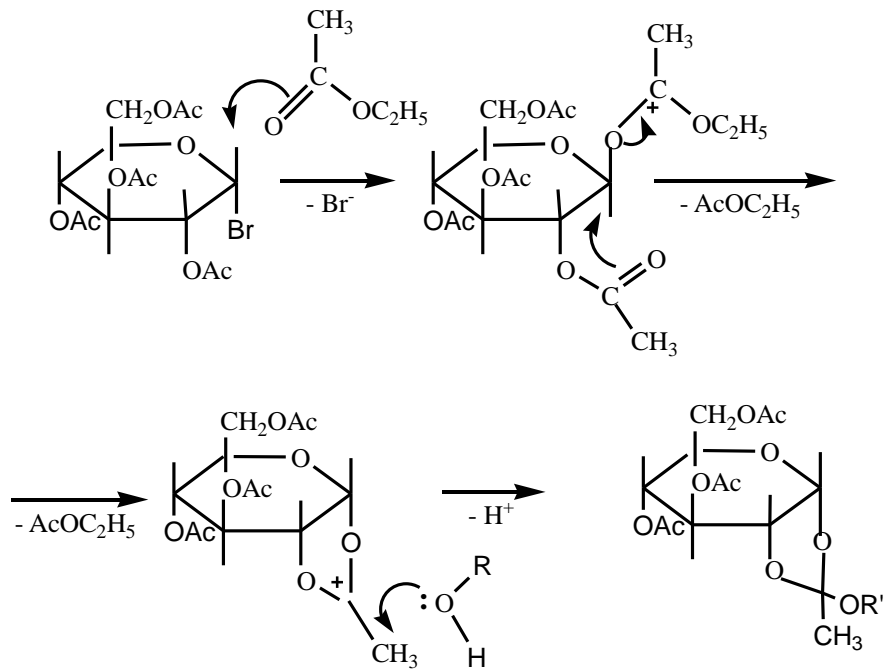
ორთოეთერები მდგრადებია ფუძეების მიმართ, მაგრამ მჟავა კატალიზატორების თანაობისას ისინი ძლიერ რეაქციისუნარიანები ხდებიან და ადვილად რეაგირებენ ნუკლეოფილურ აგენტებთან. შაქრების ორთოეთერების ალკოპოლიზი მჟავა არეში მიმდინარეობს ნაწილობრივ ჩანაცვლებული ანომერული გლიკოზიდების წარმოქმნით. მაგალითად, მანოზის წარმოებულის (22) ალკოპოლიზით, ან გადაეთერებით, ახალი ორთოეთერების წარმოქმნით – ფრუქტოზის ორთობენზოატის (23) მსგავსად.



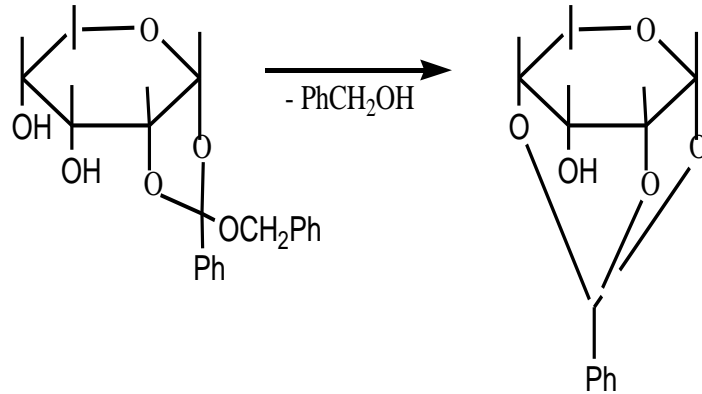
ბიციკლური ორთოეთერები მიიღება 1,2-ტრანს-აცილჰალოგენების კონდენსაციით სპირტებთან. რეაქცია მიმდინარეობს მეზობელი აცილოქსიჯგუფის მონაწილეობით ორთოეთერული კათიონის წარმოქმნით, რომელზედაც სპირტის მოქმედებით წარმოიქმნება ორთოეთერი.



ეს რეაქცია მიმდინარეობს მხოლოდ იმ შემთხვევაში, თუ სწრაფად და ეფექტურად მოხდება წარმოქმნილი ჰალოგენწყალბადის ბლოკირება, რისთვისაც იყენებენ ვერცხლის ოქსიდს, ან მესამად ამინებს. გარდა ამისა, ბიციკლური ორთოეთერები შეიძლება სინთეზირებულ იქნას 1,2-ცი-აცილჰალოგენებიდან მათი სპირტებთან კონდენსაციით ნიტრომეთანში კოლიდინის თანაობისას, ან ეთილაცეტატში ტყვიის კარბონატის თანაობისას. ამ პირობებში ორთოეთერების წარმოქმნა მიმდინარეობს გამხსნელის მოლეკულის მონაწილეობით.



ტრიციკლური ორთოეთერების სინთეზისათვის იყენებენ ბიციკლური ორთოეთერების შიდამოლეკულური გადაეთერების



რეაქციებს.

ბიციკლურ ეთერებში მესამე ციკლის წარმოქმნა (თუ ეს შესაძლებელია სტერიულად) მიმდინარეობს ადვილად და ზოგიერთ შემთხვევაში თავისუფლად. ორთოეთერები შეიცავენ დამატებით ასიმეტრულ ცენტრებს. მათი კონფიგურაციის დადგენა შესაძლებელია ბირთვულ-მაგნიტური რეზონანსის სპექტროსკოპიით.

### 1.3. გლიკოზიდები

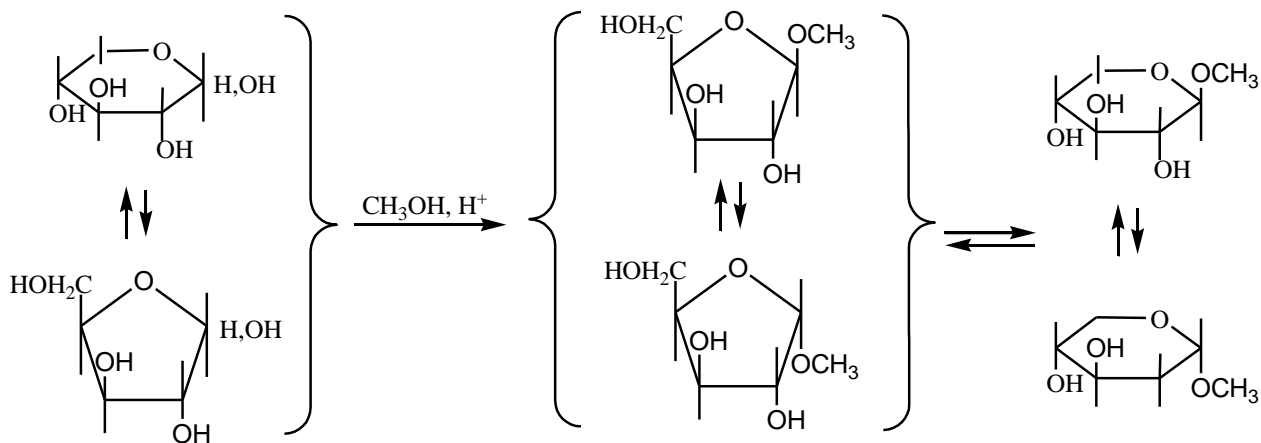
ბუნებრივ გლიკოზიდებში, ოლიგოსაქარიდებში, პოლისაქარიდებში და შერეულ ბიოპოლიმერებში გლიკოზიდური ბმა აერთიანებს ერთმანეთთან მონოსაქარიდულ რგოლებს და ასევე არანახშირწყლოვან კომპონენტებს. აგებულების მიხედვით ცნობილია O-, S-, N-, C- და ა.შ. გლიკოზიდები, რომლებიც ერთმანეთისგან განსხვავდებიან როგორც აგებულებით, 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.

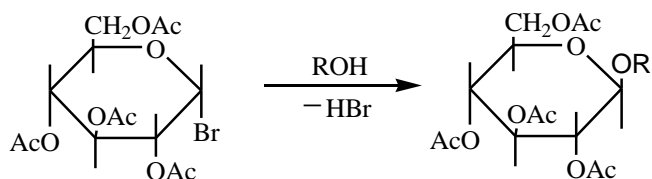
2. გლიკოზიდები (გლიკოზილამინების გამოკლებით) არსებობს ციკლურ ფორმებში და ხასიათდება მკაცრად განსაზღვრული გლიკოზიდური ცენტრის კონფიგურაციით.

#### 1.3.1. O- და C- გლიკოზიდები

მონოსაქარიდების სპირტებით დამუშავებისას მყავა კატალიზა ტორების თანდასწრებით ადგილი აქვს ნახევარაცეტალური ჰიდროქსი ლის ჯგუფის ჩანაცვლებას ალკოქსიჯგუფით. ეს რეაქცია აღმო ჩე ნი ლია ფიშერის მიერ და წარმოადგენს გლიკოზიდების სინთეზის მარტივ მე თოდს. რეაქციის დროს ადგილი აქვს ოთხივე შესაძლო იზომერის წარმოქმნას, მაგრამ, როგორც წესი, ჭარბობს პირანოზული ფორმა. პირველ სტადიაზე ადგილი აქვს ფურანოზული ფორმის წარ მოქმნას, რის შედეგადაც ანომერიზაციით წარმოიქმნება ფურანოზი დების თანა ბა რი რაოდენობის ნარევი. რეაქციის შემდგომ ეტაპზე ხდება ფუ რა ნოზიდების იზომერიზაცია პირანოზიდებში და მიიღება ყვე ლა ოთხი იზომერის თანაბარი რაოდენობა. ქვემოთ მოყვანილია D- ქსილოზის მეთანოლიზი, რაც მიმდინარეობს შემდეგი სქემით [9].

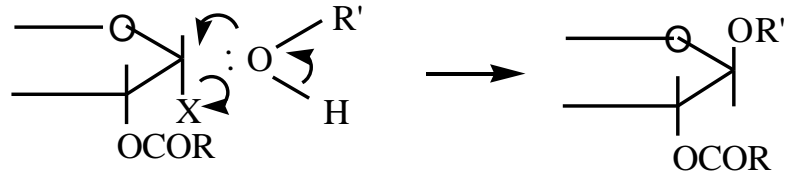


თავდაპირველად რეაქცია მიმდინარეობს საკმაოდ სწრაფად, ვიდრე დამამთავრებელი სტადია. იზომერების სიმრავლის გამო ამ მეთოდს იშვიათად იყენებენ. O- გლიკოზიდების სინთეზი, რომელიც დაფუძნებული იყო აცილჰალოგენიდების კონდენსაციაზე სპირტებთან ვერცხლის ოქსიდის თანაობისას მოწოდებულიქნა კენიგს-კნორის მიერ. მეთოდის არსი მდგომარეობს ჰალოგენის ატომის ალკოქსიჯგუფით შეცვლაში და ადგილი აქვს ჰალოგენწყალბადის მოხლეჩვას. მაგალითად, აცეტობრომგლუკოზაზე სპირტის მოქმედება მიმდინარეობს შემდეგნაირად:



ჰალოგენწყალბადის შესაბოჭად იყენებენ აქცეპტორებს, ამიტომ აქცეპტორის თვისებები მნიშვნელოვან გავლენას ახდენს რეაქციის მიმდინარეობაზე. კენიგს-კნორის რეაქციის მრავალრიცხოვანი მოდიფიკაციები უპირველეს ყოვლისა განსხვავდება გამოყენებული აქცეპტორებით. იმ უამრავი მოდიფიკაციიდან მხოლოდ სამი გამოიყენება სინთეზის პრაქტიკაში.

კლასიკური ვარიანტი. ამ მოდიფიკაციით ჰალოგენწყალბადის აქცეპტორად გამოიყენება ვერცხლის ოქსიდი ან კარბონატი. რეაქციას ატარებენ ნაკლებპოლარულ ინდიფერენტულ გამხსნელებში (ეთერი, ქლოროფორმი, ბენზოლი და ა.შ.). 1,2-ცის-აცილჰალოგენიდების კონდენსაციით სპირტებთან, როგორც წესი, ადგილი აქვს კონფიგურაციის შემობრუნებას და სტერეოსპეციფიურად წარმოიქმნება 1,2-ტრანს-გლიკოზიდები.

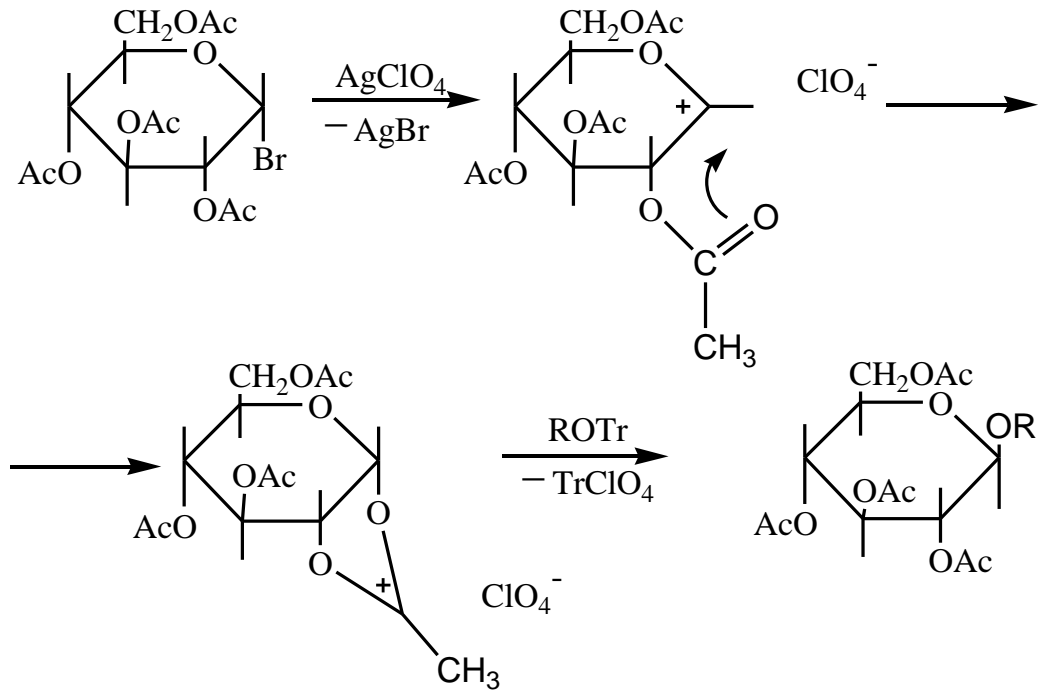


ეს მეთოდი იქნა გამოყენებული ჩვენ მიერ აცილჰალოგენიდებისა და დიბენზოოქსაბიციკლოწარმოებულების კონდენსაციის რეაქციების ჩატარებისას.

ცნობილია აგრეთვე აქცეპტორად ვერცხლისწყლის აცეტატის ან ციანიდის გამოყენება – ზემპლენისა და ჰელფერიხის მოდიფიკაცია. რეაქციას ატარებენ ნიტრომეთანის ან აცეტონიტრილის არეში, ან ნაკლებ პოლარულ გამხსნელებში – ბენზოლში ან ქლოროფორმში – ოთახის ტემპერატურაზე. მართალია, ეს მეთოდი გამორიცხავს წყლის წარმოქმნას რეაქციის მსვლელობისას, მაგრამ აქ ადგილი აქვს 1,2-ტრანს-იზომერების წარმოქმნას.

ბრედერეკის მოდიფიკაცია მდგომარეობს 1,2-ცის-აცილჰალოგენიდების კონდენსაციაში პირველადი სპირტების ტრიტილეთერებთან ნიტრომეთანში, ვერცხლის პერქლორატის თანაობისას. ეს რეაქცია მიმდინარეობს სტერეოსპეციფიურად 1,2-ტრანს-გლიკოზიდების წარმოქმნით. ავტორები თვლიან, რომ ამ რეაქციის სტერეოსპეციფიურობა აიხსნება ორთოეთერული კათიონი-პერქლორატანიონის იონური წყვილის წარმოქმნით, რომელიც შემდგომში მეზობელი აცილოქსიჯგუფის მოქმედებით იზომერიზდება ორთოეთერულ კათიონში. ასეთ შუალედურ ნაერთებში ელექტროფილური ცენტრი

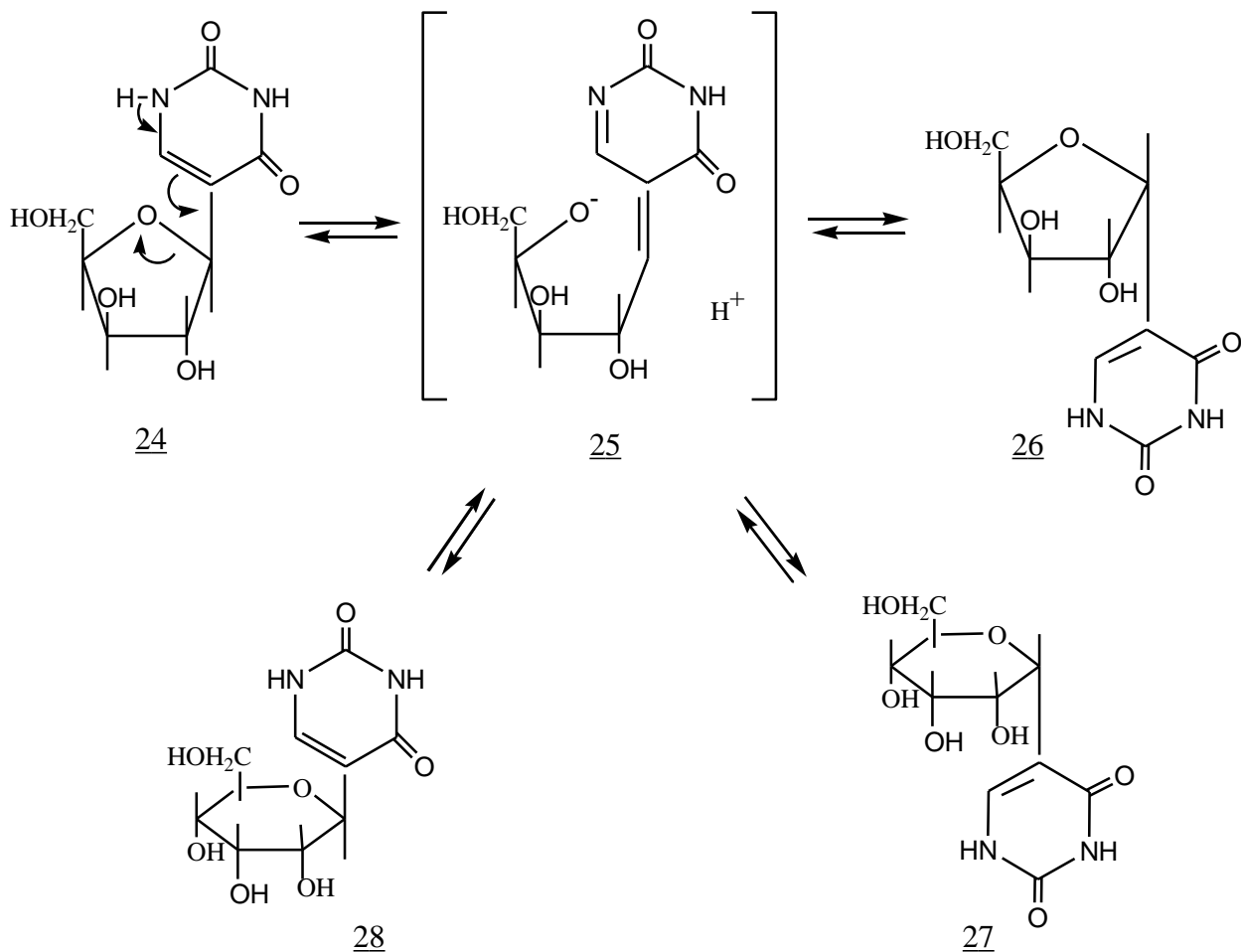
ეკრანირებულია პერქლორატის ანიონით და ერთადერთი მიმართულება რეაქციისა არის 1,2-ტრანს-გლიკოზიდების წარმოქმნა.



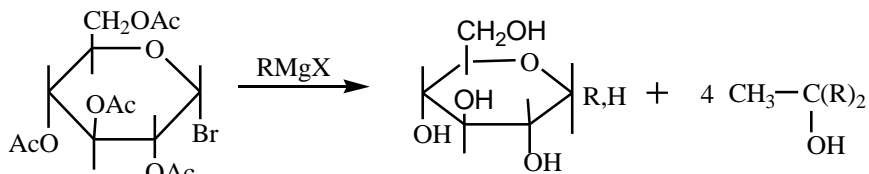
ეს მოდიფიკაცია საკმაოდ მოხერხებულია, მაგრამ სირთულეს წარმოადგენს საწყისი სპირტების ტრიტილის ეთერების მიღება.

ცნობილია უამრავი ბუნებრივი ნაერთი, რომლისთვისაც დამახასიათებელია C-გლიკოზიდური ბმა. ყველა ჩ-გლიკოზიდე ბისათვის დამახასიათებელია მჟავების მიმართ მდგრადობა. ზოგადად გლიკოზიდების ჰიდროლიზით მჟავა არეში წარმოიქმნება აგლიკონი და მონოსაქარიდი, რაც არ შეიძლება C-გლიკოზიდების შემთხვევაში. ზოგიერთი C-გლიკოზიდი მჟავების ან ფუძეების მოქმედებით განიცდის იზომერიზაციას. მაგალითად, ფსევდოურიდინი (24) მჟავებით ან ფუძეებით დამუშავებისას შუალედური პროდუქტის (25) წარმოქმნით, გარდაიქმნება ნარევიში – ფსევდოურიდინი (26), ფსევდოურიდინი (27) და ფსევდოურიდინი (28).





C- გლიკოზიდებს ახასიათებს პოლიოქსინაერთების თვისებები: ისინი იძლევიან ჰიდროქსილის ჯგუფების შესაბამის წარმოებულებს (მარტივ ან რთულ ეთერებს, ალკილიდენურ წარმოებულებს), იჟანგებიან ნატრიუმის აცეტატით და ტყვიის ტეტრააცეტატით და ა.შ. [10]. ყველაზე გავრცელებულ მეთოდად C- გლიკოზიდების სინთეზისა ითვლება აცილჰალოგენიდების მოქმედება ჭარბ მეტალორგანულ ნაერთებთან –

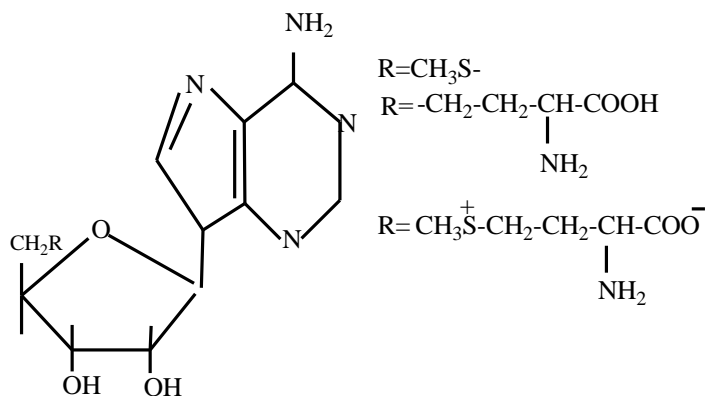


გრინიარის რეაქტივთან.

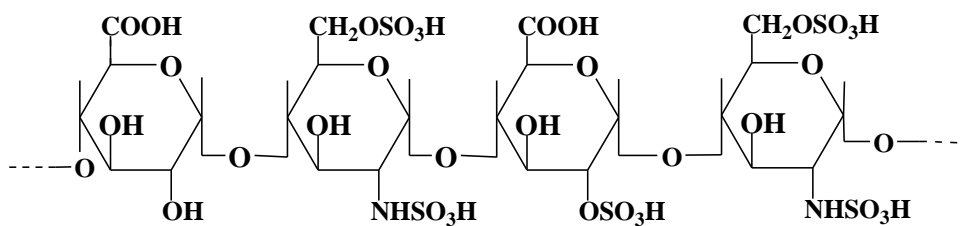
ამ მეთოდით სინთეზირებულ იქნა უამრავი C- გლიკოზიდი, რომელიც შეიცავდა არომატულ, ალიფატურ და უჯერ აგლიკონებს.

### 1.3.2. S- გლიკოზიდები

ნახშირწყლების ნაწარმებს შორის მნიშვნელოვანი ადგილი უჭი რავს თიო-შაქ რებს. თიოშაქრები ეწოდება მონოსაქარიდებს, რომელთა მო ლეკულაში ჟან გ ბა-დის ერთი ან რამდენიმე ატომი ჩანაცვლებულია ორ ვალენტისანი გოგირდით. ბუ ნე-ბაში გავრცელებული თიოშაქრებიდან აღსანიშნავია 5-მეთილ-თიო-5-დე ზოქს -იადენოზინი და მისი ანა ლო გე ბი. ეს ნაერთები შეიცავენ ჰომოციტეინის სტრუქ-ტურულ ერთეულს და აგ რეთვე მეთიონინს, რომლებიც ასრულებენ მთა ვარ როლს მეთილის ჯგუ ფის გადატანის განხორციელებისათვის ბიოლოგიურ სის ტემებ ში [11, 12].

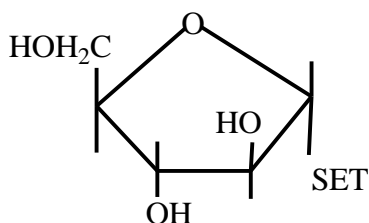


თიოშაქრებიდან მნიშვნელოვანია ჰეტეროპოლისაქარიდი ჰეპარინი, რო მელიც გავრ ცელებულია ცხოველური ორგანიზმის ქსოვილებში და გან საკუთრებით დი დი რაოდენობით შედის ღვიძლში, გულში, კუნ თებ ში, ფილტვებში. ჰეპარინის მცი რე რაოდენობა აჩქარებს სისხლის შე დე დებას. ამ თვისე ბის გამო ჰეპარინმა დიდი პრა ქ ტიკული გამოყენება ჰპოვა მედიცინაში. ჰეპარინს იყე ნ ე ბენ პარკისონის და-ავადების, სულემით მოწამვლის შემთხვევაში და მთელი რი გი მძიმე და ავადებების წინააღმდეგ. ჰეპარინის მოლეკულის სტრუქტურულ ერ თე ულს წარმოადგენს ტეტრასაქარიდი, რომელიც შედგება გლუკო ზა მი ნისა და გლუკურონის ნაშთებისაგან და შეიცავს გოგირდმჟავას ხუთ ნარ ჩენს.  $\text{H}_2\text{SO}_4$ -ის სამი ნარჩენი შედის რთული ეთერების სახით, ხო ლო ორი დაკავშირებულია ამი-ნო ჯგუფებთან სულფამატის ტიპით.



ჰეპარინი

ზოგიერთი სხვა პოლისაქარიდების პოლისულფატები ასევე საკმაოდ დიდი ერი მოქმედების ანტიკოაგულანტებია. ჰეპარინისაგან განსხვავებით დიდი ტოქსიკურობით. თიოშაქრებიდან კიბოს საწინააღმდეგო აგენტს წარმოადგენს ეთილ 1-თიო-D-არაბინოფურანოზა. [13].



თიონაწარმები წარმოადგენენ ჟანგბადოვან ნაერთთა უახლოეს ანალოგებს, მაგრამ ნივთიერებათა ამ ორი ჯგუფის უნარში შეიმჩნევა მნიშვნელოვანი განსხვავება. გოგირდი ადვილად იჟანგება და გადადის უმაღლეს ვალენტურ მდგომარეობაში და შესაძლებელია მოსცილდეს ალდენიტ-დეზოქსიჯგუფის წარმოქმნით. S-H ჯგუფის დაჟანგვით რბილ პირობებში მიიღება დისულფიდები. S-ჯგუფი ნაკლებად მდგრადია, ვიდრე C=O და გვხვდება იშვიათად. გოგირდის ატომს აქვს დიდი ზომა, ვიდრე ჟანგბადის ატომს, რამაც შეიძლება გამოიწვიოს მნიშვნელოვანი სივრცული დაბრკოლებანი და ბევრად დიდი პოლარიზება.

უკანასკნელ ხანს თიოშაქრებმა დაიკავეს მნიშვნელოვანი ადგილი ქიმიოთერაპიულ საშუალებებს შორის, გამოიყენებიან ძირითადად როგორც სხივური დაზიანების, მძიმე მეტალთა მარილებით მოწამვლის და საბრძოლო მომწავლელ ნივთიერებათა საწინააღმდეგოდ.

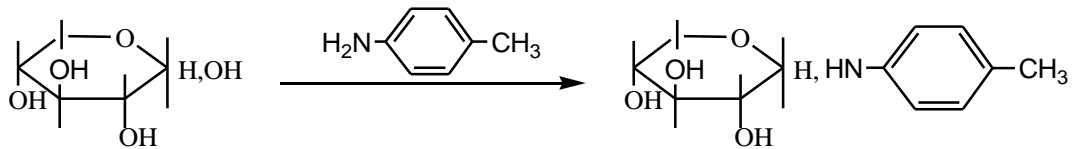
### 1.3.3. N-გლიკოზიდები

უკანასკნელ ათწლეულში სამედიცინო პრაქტიკაში მეცნიერებათა ინტერესი და ფართო პრაქტიკული მნიშვნელობა მოიპოვეს ნაერთებმა, რომლებიც ციკლში შეიცავენ -

გლიკოზიდებს. მათი ნაწარმები გამოიყენება ცენტრალური ნერვული სისტემის მედიატორებად, სტიმულატორებად. ისინი გამოიყენებიან აგრეთვე სოფ-ლის მეურნეობაში მავნებლების წინააღმდეგ. ამიტომ N- გლიკოზიდების ნაწარმა სინთეზს და სინთეზის მეთოდების დამუშავებას უდიდესი მნიშვნელობა ენიჭება.

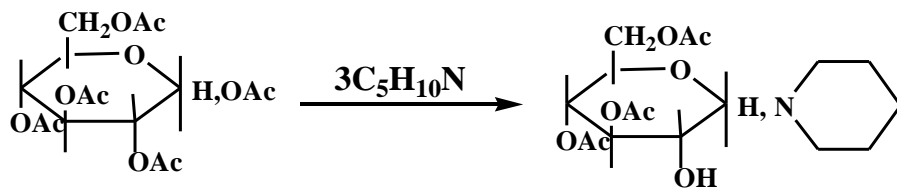
ძირითადად ცნობილია N-გლიკოზიდების სამი ტიპის ნაერთები: ა) გლიკოზილამინები; ბ) გლიკოზილშარდოვანები; გ) ნუკლეოზიდები. უმრავლესობა გლიკოზილამინებისა წარმოადგენენ კრისტალურ ნივთიერებებს, ამიტომ მათ ხშირად იყენებენ შაქრების იდენტიფიკაციისათვის.

აგლიკოზილამინების სინთეზის ძირითადი მეთოდი დამყარებულია ამინების პირდაპირ კონდენსაციაზე მონოსაქარიდებთან. ეს რეაქცია მიმდინარეობს სპირტ-წყალხსნარში ან სპირტულ ხსნარებში, შეიძლება გამხსნელის გარეშეც. მაგალი თად, D- ქსილოზის კონდენსაციით 3-ტოლუიდინთან წარმოიქმნება N-ნ-ტოლილქსილოპირანოზილამინი [20].

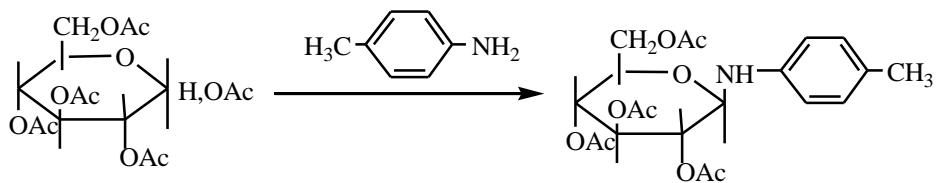


მონოსაქარიდების სრული აცეტატების კონდენსაცია ამინებთან მიმდინარეობს გლიკოზილამინების წარმოქმნით, მაგრამ ხშირად ეს პროცესი გართულებულია, კერძოდ, გლუკოზის პენტააცეტატის კონდენსაციით ჭარბ

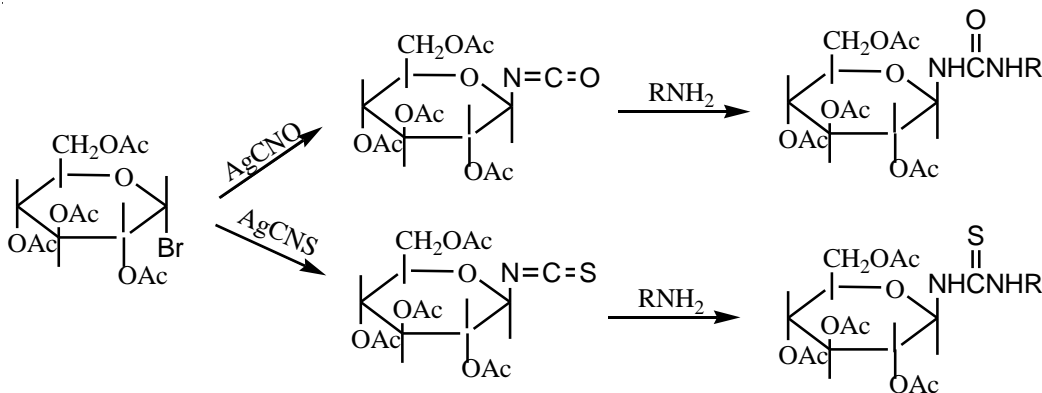
პიპერიდინთან, ადგილი აქვს C 2 ნახშირბადთან დეზაცეტილირებას.



გლიკოზილამინების სრული აცეტილირებული ნაწარმები მიიღება აცილჰალო-გენიდების კონდენსაციით ამინებთან. მაგალითად, სინთეზი რეზულ იქნა N-ნ- ტოლილ-2,3,4,6-ტეტრა-0-აცეტილ-β-D- გლუკოპირანოზილამინი:



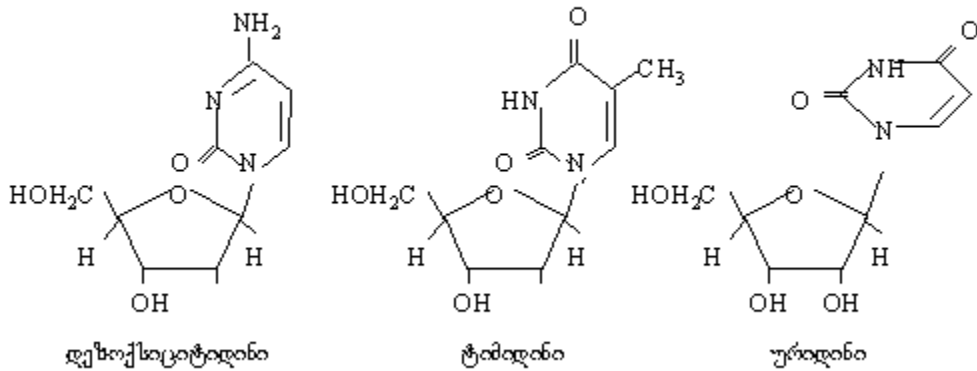
ბ) გლიკოზილშარდოვანები ბევრად მდგრადებია მჟავებისა და ტუტეების მიმართ, ვიდრე გლიკოზილამინები და არ განიცდიან მუტაროტაციას. ისინი შეიძლება სინთეზირებულ იქნან გლიკოზილამინების ანალოგიურად მონოსაქარიდების კონდენსაციით შარდოვანასთან. ეს რეაქცია მიმდინარეობს მინერალური მჟავების წყალხსნარებში, გაცხელებით.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



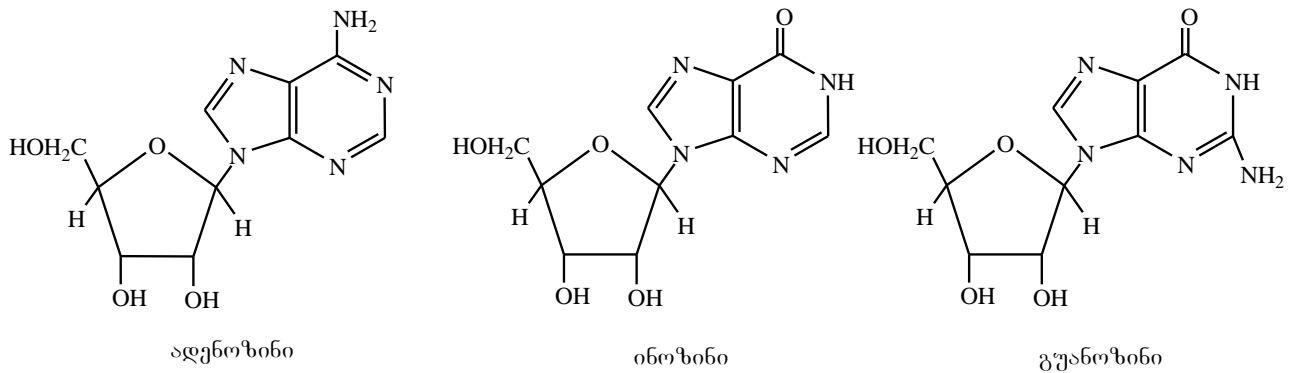
გლიკოზილშარდოვანები საინტერესოა ნუკლეოზიდებისა და მისი ანალოგების სინთეზისათვის როგორც საწყისი პროდუქტები.

გ) გლიკოზილამინებისაგან განსხვავებით ნუკლეოზიდები, რომლებიც წარმოადგენენ პურინის და პირიმიდინის ფუძეების N- გლიკოზიდებს, მდგრადებია ფუძეებისადმი და საკმაოდ ნელა ჰიდროლიზდება მჟავე არეში, არ განიცდიან მუტაროტაციას. ისინი თვისებებით 0-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

ამინებისაგან.



ბოლო პურინის შემცველი -გლიკოზიდებიდან კი – ადენოზინი, ინოზინი და გუანოზინი:



ბოლო წლებში მედიკოს-მკვლევართა დიდ ყურადღებას იპყრობს ლაქტამების, განსაკუთრებით კი  $\alpha$ -პიროლიდინის და  $\epsilon$ -კაპროლაქტამის ნაწარმები, რომლებიც ხასიათდებიან სედატიური, ტრანკვილიზაციური და ფსიქოტროპული მოქმედებით.

ბიოლოგიურად აქტიური ლაქტამების მიღების მიზნით ბიოორ გა ნუ ლი ქიმის კათედრაზე ავტორების [27-29] მიერ სინთეზირებულია გლუ კოზის, გალაქტოზის, მანოზის და რამნოზის წარმოებულები  $\alpha$ -პიროლიდინთან და  $\epsilon$ -კაპროლაქტამთან.

## ნიტროზოჯგუფის (-N=O) შემცველი ნაერთები

უკანასკნელ ათწლეულში ბიოლოგიასა და ქიმიაში მოხდა მნიშვნელოვანი მოვლენა, რომელიც ეხება ფუნდამენტალურ ცვლილებებს სხვადასხვა ბიოლოგიური სისტემების ფუნქციონირებაზე წარმოდგენის შესახებ. საუბარი მიდის იმ აღმოჩენაზე, რომ ისეთი დაბალმოლეკულური ნივთიერება, როგორცაა აზოტის ოქსიდი NO – წარმოადგენს უჯრედული მეტაბოლიზმის ფუნქციის უნივერსალურ და აუცილებელ რეგულატორს. ცნობილია ამ ნაერთის ქიმიური და ბიოლოგიური მოქმედების მონაცემები სხვადასხვა ფიზიოლოგიურ და პათოლოგიურ პროცესებში ჩართვის დროს. ჩატარებულია ლიტერატურული, ქიმიური, ბიოქიმიური და ფარმაკოლოგიური კვლევები. მნიშვნელოვანია სამკურნალო პრეპარატები, რომლებიც წარმოადგენენ NO-ს გენერატორებს. აღმოჩენილია NO-ს როლი, როგორც მეტაბოლიზმის შიდაუჯრედული უნიკალური რეგულატორი ცოცხალ ორგანიზმში.

ამასთან დაკავშირებით, მეცნიერები მივიდნენ იმ დასკვნამდე, რომ მომწიფდა აუცილებლობა მისი უფრო ღრმა ანალიზისა სხვადასხვა ასპექტში, რომელიც მოიცავს ქიმიას, ბიოლოგიას და ბიოქიმიას; შეიქმნას თეორიული ბაზა NO-ს როლის გასარკვევად ბიოლოგიურ პროცესებში და პერსპექტივაში მისი პრაქტიკულ მედიცინაში დანერგვის შესაძლებლობებში.

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

აზოტის ოქსიდი (NO) მონაწილეობს სისხლძარღვის ტონუსის რეგულაციაში, აინჰიბირებს ტრომბოციტების აგრეგაციას და მათ 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. უამრავ კვლევებში არის მსჯელობა NO – ზე როგორც სისხლძარღვის გამაფართოებელ აგენტზე. NO-ს ბიოლოგიური აქტივობა საკმაოდ ფართოა.

არ არის გასაკვირი, რომ 1992 წელს ჟურნალ “შციენცე”-ში NO აღიარებულ იქნა “წლის მოლეკულად”, ხოლო 1998 წელს სამმა ამერიკელმა მეცნიერმა – რ. ფურჩგოტმა, ლ.იგნარომ და ფ.მურადმა, რომლებმაც გაარკვიეს აზოტის ოქსიდის როლი ცოცხალი ორგანიზმის ფუნქციონირებაში, მიიღეს ნობელის პრემია ფიზიოლოგიისა და მედიცინის დარგში [30].

ჩვენი ყურადღება მიპყრობილია NO – ს სინთეზსა და ფუნქციონირებაზე ორგანიზმში და ამ პროცესების დროს იმ რთული მოვლენების ქიმიური და ფიზიკურ-ქიმიური მეთოდებით განხილვაზე. ბიოლოგიური და ქიმიური მიდგომის ასეთი შერწყმა პერსპექტივაში იძლევა საფუძველს ამ მიმართულებების უკეთესად განვითარებისას. აქედან გამომდინარე, ასეთი კვლევები აუცილებელია ჩატარდეს ერთდროულად ქიმიკოსების, ფარმაკოლოგების და ბიოქიმიკოსების ურთიერთ თანამშრომლობით, რათა კვლევებით შესწავლილ იქნას ორგანიზმში NO-ს ფუნქციები.

ბუნებრივია, თავდაპირველად მსჯელობისას აუცილებელია შევჩერდეთ იმაზე, რაც ცნობილია წყაროებიდან და ცოცხალ ორგანიზმში აზოტის ოქსიდის წარმოქმნის გზებზე. ამ ამოცანის სირთულე არის არა ის, რომ არასაკმარისადაა გამოკვლეული ეს პრობლემა, არამედ ის, რომ როგორც წესი, იგი განიხილება იზოლირებულად, არ არის დადგენილი ყველა კავშირები, რომლებიც წარმოიქმნება მისი კორექტული გააზრების დროს.

მართლაც, კარგადაა ცნობილი, რომ ენდოგენური ნაერთი, რომლისგანაც ფერმენტატულად წარმოიქმნება ინ ვივო აზოტის ოქსიდი, არის ამინმჟავა – L- არგინინი. მაგრამ ცოცხალ ორგანიზმში NO –ს წარმოქმნის პრობლემის განხილვა L- არგინინიდან ამ ამინმჟავას სხვა მნიშვნელოვანი ფუნქციების განხილვის გარეშე, ნიშნავს სიცოცხლისათვის მნიშვნელოვანი ბიოლოგიური პროცესების არაზუსტ დახასიათებას, მათ შორის იმ პროცესებისას, რომელიც დაკავშირებულია აზოტის ოქსიდის ფუნქციებთან. ამიტომ თავდაპირველად აუცილებელია L- არგინინის მეტაბოლური გარდაქმნის განხილვა, რომელიც, რა თქმა უნდა აუცილებლად გადაიკვეთება აზოტის ოქსიდის სინთეზთან. ეს საკითხი განხილულია რეუტოვის მონოგრაფიაში [31].

ამ მონოგრაფიაში პირველ ეტაპზე განიხილება L- არგინინის მეტაბოლიზმი. ამ ნაწილში აუცილებელია მთელი რიგი პრობლემების განხილვაც, რომელიც ეხება აზოტის ოქსიდის ბიოსინთეზს და ბიოლოგიურ თვისებებს. იგი წარმოადგენს ამ ამინმჟავას ერთ-ერთ მნიშვნელოვან მეტაბოლიტს. მაგრამ მთავარი ამ თავში – ეს არის სხვადასხვა მეტაბოლიტის ურთიერთდამოკიდებულება, რომლებიც წარმოიქმნებიან L- არგინინის ბიოტრანსფორმაციით

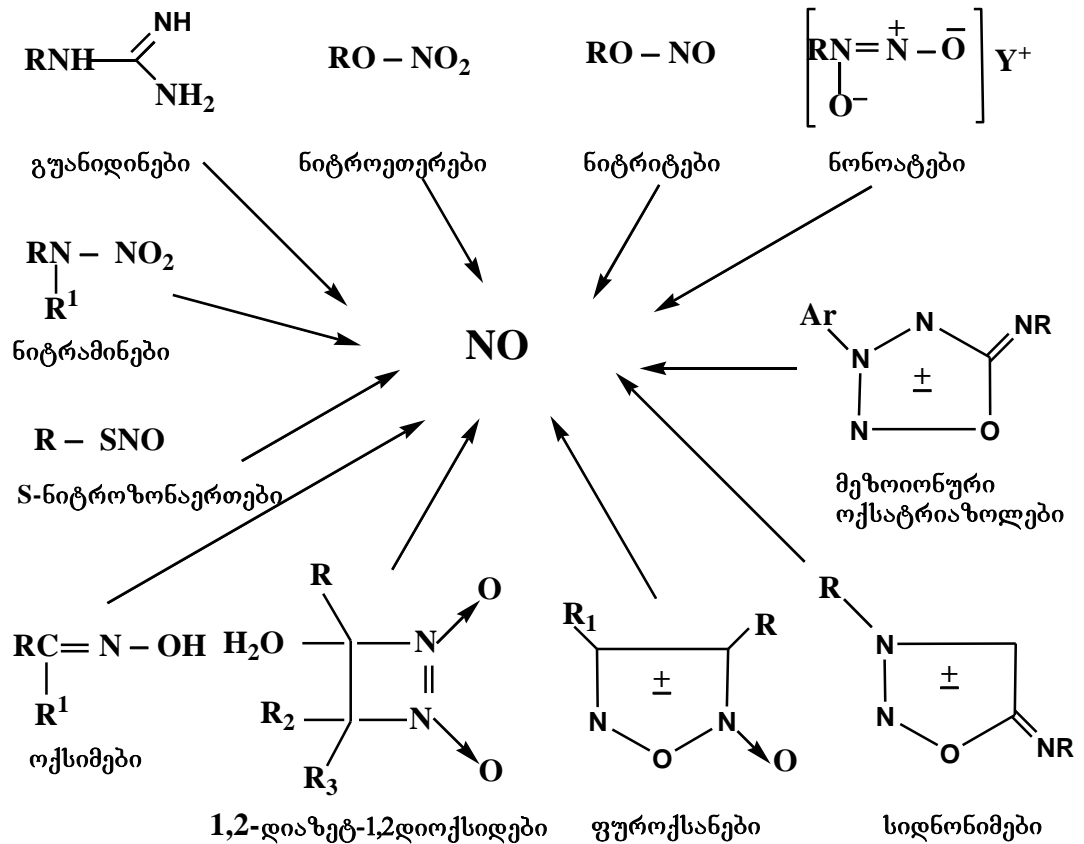


ცოცხალი ორგანიზმის სისტემებთან; ბიოლოგიური ეფექტები, რომლებიც განსაზღვრავენ ამ მეტაბოლიტების მნიშვნელობას ორგანოების და ქსოვილების ფუნქციონირებაში; ამ ნაერთების მოქმედების ურთიერთკავშირი ნორმაში და სხვადასხვა პათოლოგიისას და ა.შ.

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

#### **1.4.1. აზოტის ოქსიდის ეგზოგენური დონორები**

მთელი რიგი პათოლოგიური მდგომარეობები, მაგლითად, გულ-სისხლძარღვის, ინფექციური, ანთებითი დაავადებები, ტრომბოზები, ავთვისებიანი სიმსივნეები, შარდსასქესო სისტემის დაავადება, ინსულტის დროს ტვინის დაზიანება და სხვა, მნიშვნელოვანი ხარისხით შეიძლება დაკავშირებულ იქნას ორგანიზმში NO- ს უკმარობასთან ან სიჭარბესთან ზომიერად მეტად. ამასთან დაკავშირებით გასაგებია, თუ რატომ არის ასეთი აქტიური ისეთი ნაერთების აღმოჩენა, რომლებიც წარმოადგენენ ორგანიზმში NO- ს გენერატორებს. ე.ი. ქსენობიოტიკების ძებნა, რომელთა ტრანსფორმაციას შეიძლება მოყვეს NO- ს წარმოქმნა. სქემაზე მოცემულია NO- ს დონორების ძირითადი ტიპები, რომელთა თვისებების განხილვა მოცემულია [32,33] ნაშრომებში. რა თქმა უნდა, სქემაზე მოცემულია მხოლოდ ყველაზე ხშირად გამოყენებული და გამოკვლეული ნაერთები.



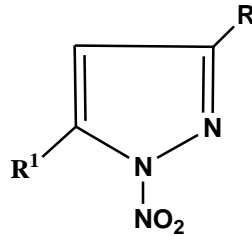
ამჟამად საკმაო ინტერესით ვითარდება ეს დარგი და იზრდება სია სხვადასხვა კლასის ნაერთებით, რომელთათვისაც დამახასიათებელია გარკვეულ პირობებში აზოტის ოქსიდის გამოთავისუფლება.

ჯანმრთელობის დაცვაში ამჟამად გამოიყენება რიგი სამკურნალო საშუალებები, რომელთა აქტივობას უკავშირებენ მათ უნარს იმ ვივო გამოთავისუფლოს NO . ეს ნაერთებია უპირველეს ყოვლისა, ნიტროგლიცერინი, ნიტროსორბიდი, იზოსორბიდის მონონიტრატი, ერინიტი, ამილნიტრიტი, ნიკორანდილი – ანტიანგინალური პტეპარატები (ლათ. Angina pectoris–გულის მანკი), რომლებიც წარმოადგენენ პერიფერიულ ვაზოდილატატორებს. ჩამოთვლილი ნაერთები მედიცინაში ცნობილია საერთო დასახელებით “ნიტრატები”, ან ნიტროეთერები, ან ნიტრიტები

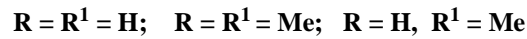


## 1.4.2. N- ნიტროწარმოებულები

N- ნიტროწარმოებულების ბიოლოგიური მოქმედება ნიტრატების მოქმედების მსგავსია. საკმაოდ ზუსტადაა შესწავლილი N-ნიტროწარმოებულები.

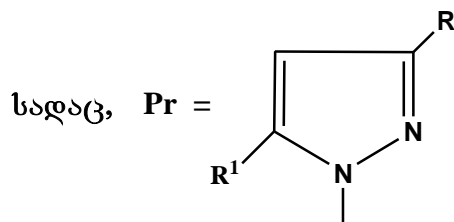
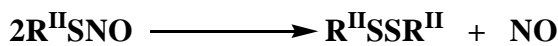
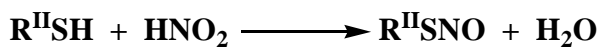


N-ნიტროპირაზოლები



დადგენილია, რომ ეს ნაერთები სპაზმოლიტური აქტივობის მხრივ არ ჩამორჩებიან იზოსორბიდის დინიტრატს და უსწრებს იზოსორბიტის მონონიტ-რატს. ექსპერიმენტებით დადგენილია N-ნიტროწარმოებულები. დოზით 50 მგ/კგ არტერიალურ წნევას (თაგვებში) ამცირებს 25-30 მმ.ვერცხ.სვ-ით. ცისტეინით, ან კალიუმის ფეროციანიდით ქიმიური აღდგენისას წარმოიქმნება NO, თანაც ამ უკანასკნელ შემთხვევაში იგი საიმედოდ იქნა იდენტიფიცირებული პოლაროგრაფიულად აქტიური ნიტროპრუსიდ-ანიონის სახით.

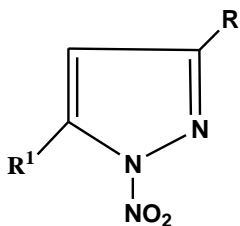
ცისტეინით აღდგენის სქემა ჟანგბადის გარეშე, მოცემულია ქვემოთ:



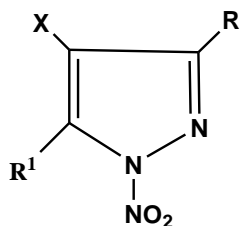
ფეროციანიდით აღდგენის სქემა ასეთია:



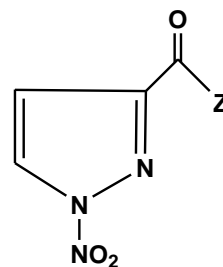
N-ნიტროპირაზოლინებიდან ასევე ცნობილია შემდეგი ნაერთები :



$R = NO_2, R^I = Me$   
 $R^I = H, R = COOH$



$R = R^I = Me, X = NO_2$   
 $R = R^I = H; X = NO_2$   
 $R = Me, R^I = H, X = NO_2$   
 $R = Me, R^I = NO_2, X = Cl$   
 $R = Me, R^I = NO_2, X = Br$   
 $R = R^I = H; X = Cl$   
 $R = R^I = H; X = Br$   
 $R = R^I = H; X = Me$

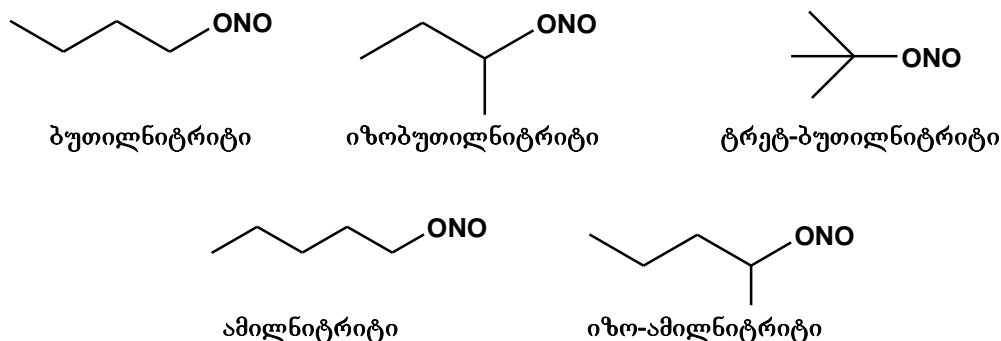


ა/  $Z = O-N \begin{matrix} / Me \\ \backslash Me \end{matrix}$   
 ბ/  $Z = NHOMe$

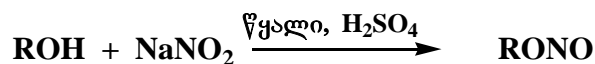
ამ ნაერთების შემდგომმა კვლევებმა აჩვენა, რომ ისინი დადებით გავლენას ავლენენ თვალში სისხლის მიმოქცევაზე და ბადურის ფუნქციაზე, თანაც N-ნიტროპირაზოლების გავლენით შეინიშნება მათი აღდგენა ინსულტის შემდეგ [34].

### 1.4.3. ორგანული ნიტრიტები

ორგანული ნიტრიტები წარმოადგენენ აზოტის ოქსიდის საკმაოდ აქტიურ დონორებს. ამ ტიპის ნაერთებში აღმოჩენილია მთელი რიგი სამკურნალო პრეპარატებისა, რომელთაც დიდი ხანია იყენებენ კლინიკურ პრაქტიკაში ვაზოდილატატორებად. ესენია – ბუთილნიტრიტი, იზობუთილნიტრიტი, ამილნიტრიტი, იზოამილნიტრიტი.



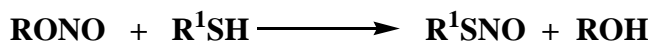
ნიტრიტების სინთეზი მიმდინარეობს ეთერიფიკაციის რექციით—სპირტებზე აზოტოვანი მჟავას, ან სხვა მანიტროზირებელი აგენტების, მაგალითად, ნიტროზილქლორიდის (NOCl), ნიტროზონიუმის მარილების ( $\text{NO}^+\text{BF}_4^-$ ,  $\text{NO}^+\text{ClO}_4^-$ ) მოქმედებით.



ვერცხლის ნიტრიტის მოქმედებით ალკილჰალოგენიდებთან წარმოიქმნება ნიტროალკანებისა და ნიტრიტების ნარევი, თანაც ამ უკანასკნელის გამოსავლიანობა იზრდება პირველადი ჰალოგენალკილების გადასვლით მეორადში და შემდგომ მესამედში [35].

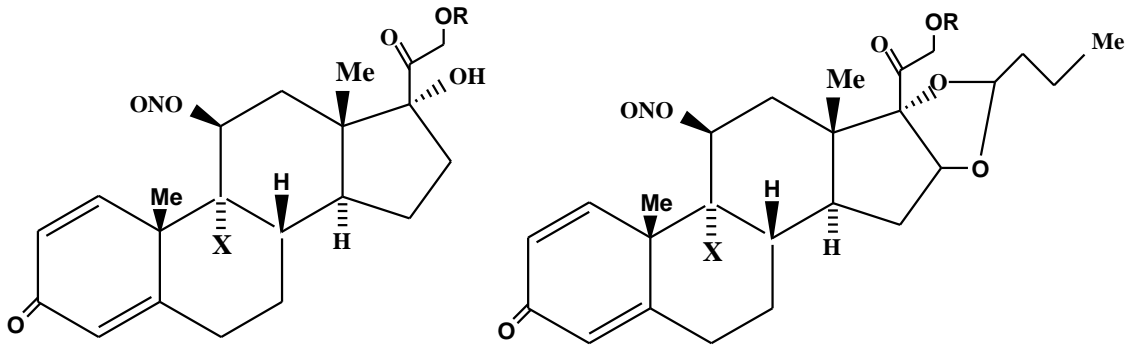


ორგანული ნიტრიტები ჰიდროლიტურად ნაკლებ სტაბილურია, ვიდრე ნიტ-რატები და ადვილად მოქმედებენ ნებისმიერ თიოლთან -ს გამოთავისუფლებით შემდეგი სქემის მიხედვით.



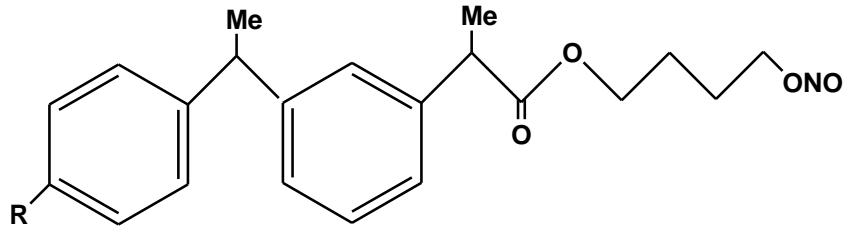
უკანასკნელ წლებში ინტენსიურად მიმდინარეობს O- ნიტროზოწარმოებუ- ლების კვლევა, ისინი წარმოადგენენ აზოტის ოქსიდის დონორებს და ამჟღავნებენ საინტერესო და პერსპექტიულ ბიოლოგიურ თვისებებს. მათ მიეკუთვნება გლუკოკორტიკოსტეროიდები (სტეროიდები), რომელთაც ახასიათებთ სისხლძარღვის გამაფართოებელი ეფექტი აზოტის

ოქსიდის დონორების მსგავსად. ასეთი ნაერთების სტრუქტურა მოცემულია ქვემოთ;

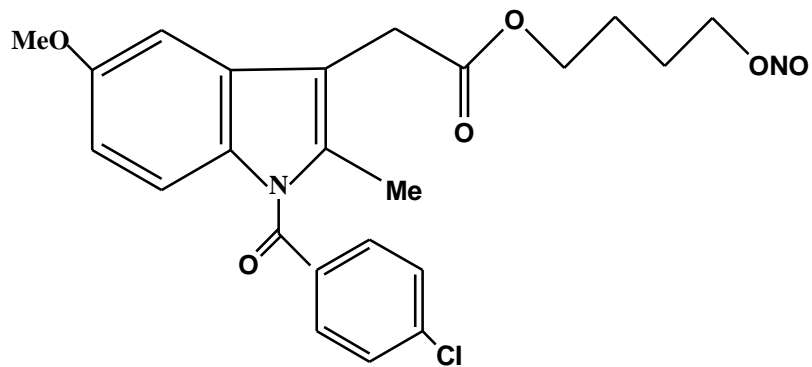


X = H, Cl, F; R = Ac, H, NO<sub>2</sub>

ცნობილია ასევე არასტეროიდული ანთების საწინააღმდეგო პრეპარატები. მნიშვნელოვანია, რომ ამ ნაერთების ბიოლოგიური აქტივობის განსაზღვრისას, ყურადღება ეთმობა მათ შესამჩნევ თვისებას კუჭ-ნაწლავის ტრაქტის მიმართ (ნაკლებ დაზიანების ეფექტს).



R = H, Me<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>-

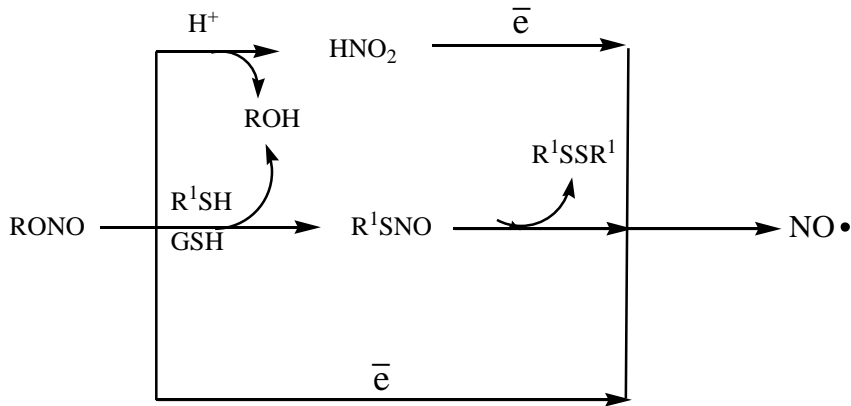


უნდა

ინდომეტაცინის წარმოებულები

აღინიშნოს, რომ ორგანული ნიტრიტები ახდენენ NO-ს გენერირებას in vivo. ცხადია, რომ ეს პროცესი ითხოვს ელექტრონულ აღდგენას და შეიძლება წარიმართოს როგორც ფერმენტატულად, ისე არაენზიმატურად, მაგალითად, როგორც ზემოთაა ნაჩვენები

თიოლებთან მოქმედება. ამ პროცესის შეჯამებული სქემა, მოცემულია ქვემოთ:



ოქსიდაზა, მაგალითად, ქსანტინოქსიდაზა

GSH = გლუტათიონ-S-ტრანსფერაზა

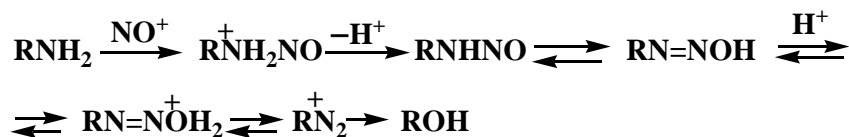
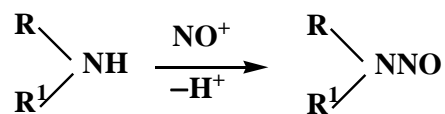
სპეციალურად იქნა ნაჩვენები, რომ გლუვი კუნთების სისხლძარღვებში აზოტის ოქსიდის გამოთავისუფლება ხორციელდება ფერმენტატულად. დადგენილია ასევე, რომ ციტოზოლური გლუტათიონ -S- ტრანსფერაზა აკატალიზებს ალკილნიტრიტების რეაქციას გლუტათიონთან GSNO-ს (გლუტათიონ-SNO) წარმოქმნით, ხოლო ქსანტინოქსიდაზა აკატალიზებს ნიტრიტების აღდგენას NO- მდე ანაერობულ პირობებში.

### 1.5. N-ნიტროზოწარმოებულები

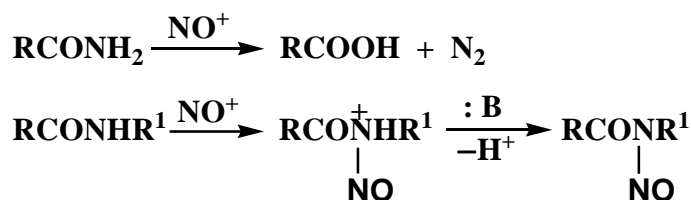
დადგენილია, რომ ისევე როგორც N- ნიტროზოწარმოებულები წარმოადგენენ NO-ს გენერატორებს ნიტრატების მსგავსად, ასევე N- ნიტროზოწარმოებულებს აქვთ უნარი NO-ს გამოთავისუფლებისა ნიტრიტების მსგავსად.

ნიტროზამინების სინთეზი დაფუძნებულია ამინების რეაქციაზე მანიტროზირებელ აგენტებთან, რისთვისაც იყენებენ აზოტოვან მჟავას (ან მის მარილებს), ნიტროზილქლორიდს, N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> და N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>, ალკილნიტრიტებს და ა.შ. მეორადი ამინების რეაქცია ჩერდება -ნიტროზირების სტადიაზე და წარმოიქმნება N-ნიტროზოწარმოებულები: პირველადი ამინები გარდიქმნიებიან დიაზონიუმის მარილში, რომელიც შემდგომში იშლება დეზამინირების პროდუქტებამდე:

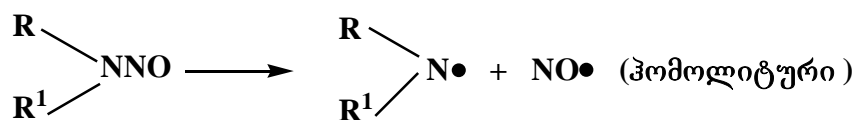
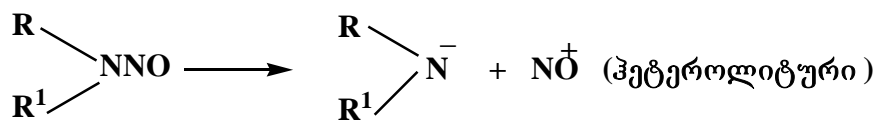




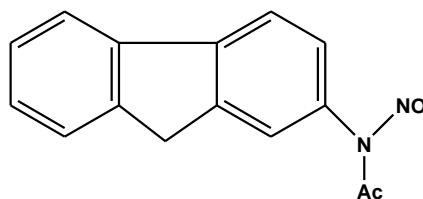
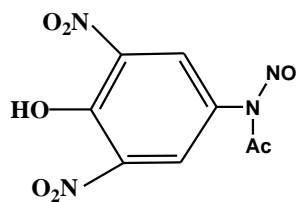
პირველადი ამიდები ტრანსფორმირდებიან ამ პირობებში კარბონილის მჟავებად და აზოტად, მეორადები – ნიტროზამიდებში:



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

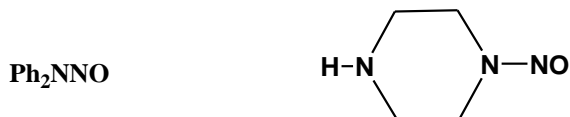


ასე, რომ იდენტიფიცირებულია ნიტროზამინების დიდი ჯგუფი, როგორც NO-ს დონორები და ისინი ამჟღავნებენ სხვადასხვა ბიოლოგიურ აქტიურობას. მაგალითად, ნიტროზონაერთებს ახასიათებთ გამოკვეთილი მუტაგენური მოქმედება და ამავე

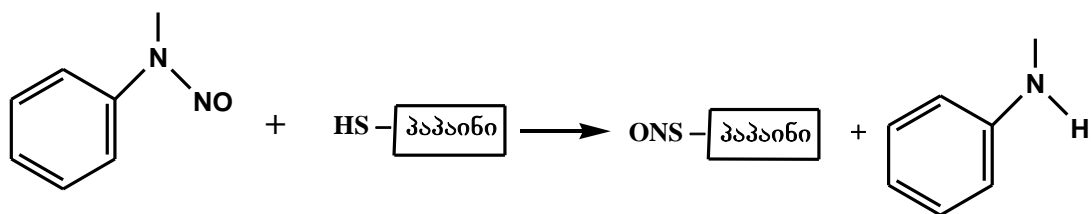


დროს წარმოადგენენ სისხლძარღვის გამაფართოებელ აგენტებს. ნაშრომში [35] ნაჩვენებია, რომ ამ ნაერთებს უნარი აქვთ (NO- ს გამოთავისუფლების ხარჯზე) დნმ –ის ფუძის დეზამინირებისა.

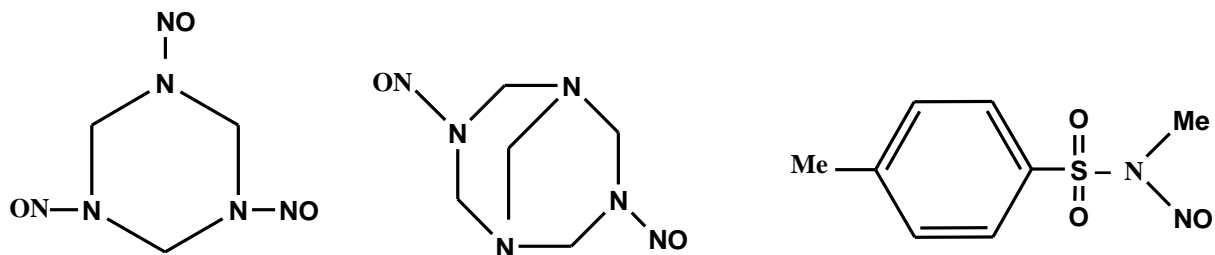
აზოტის დონორებს წარმოადგენენ ასევე:



[36]- ში ნაჩვენებია, რომ 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.



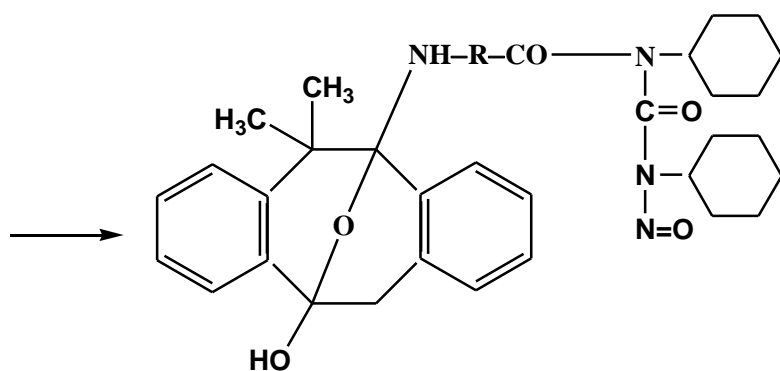
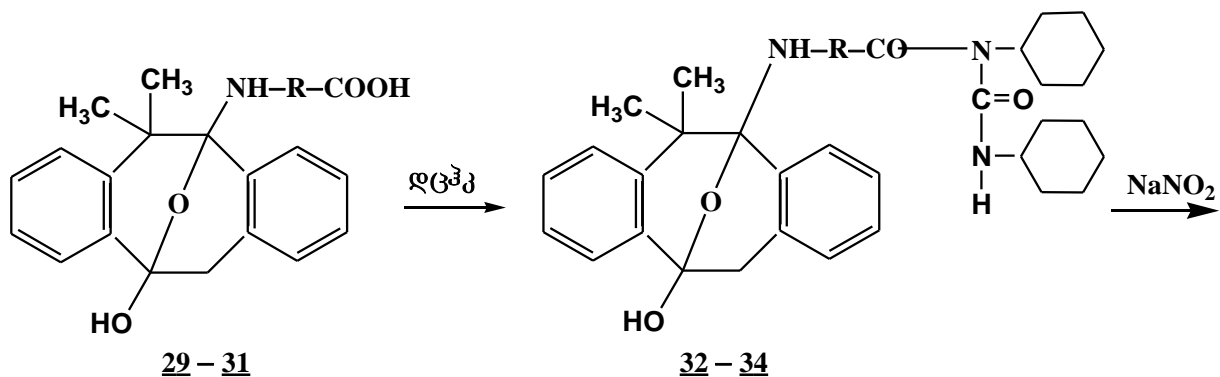
ქვემოთ მოყვანილი სამი ნაერთიდან, პირველ ორს ახასიათებს ანტიტრომბული ეფექტი, ხოლო მესამე ნაერთი წარმოადგენს ძლიერ ანტიმიკრობულ აგენტს, რაც, როგორც ჩანს დაკავშირებულია NO-ს გენერირების უნარზე.



N- ნიტროზოჯგუფის შემცველი საინტერესო ნაერთებია სინთეზირებული კ.მელიქიშვილის სახელობის ფიზიკური და ორგანული ქიმიის ინსტიტუტში.

წინა საუკუნის 40-50-იან წლებში საქართველოს მეცნიერებათა აკადემიის წევრ-კორესპონდენტის, პროფესორ რამაზ ლალიძის ხელმძღვანელობით ჩატარებულ იქნა სამუშაოები, რომელიც ეძღვნებოდა დიბენზოპენტანალებისა და მისი სტრუქტურული ანალოგების სინთეზს [37,38]. ეს ნივთიერებები წარმოადგენენ ოქსა-ჰეტეროციკლურ ნაერთებს, რომლებიც შეიცავენ ბენზოლის ბირთვის. ეს სამუშაოები დღემდე გრძელდება.

აღნიშნული ნაერთები (29-31) წარმოადგენენ ეფექტურ რეაგენტებს ბიოლოგიურად აქტიური ნიტროზომარდოვანების მისაღებად [39-42]. მათი ურთიერთქმედებით დიციკლოჰესილკარბოდიმიდთან (მაკონდენსირებელი აგენტი) მიიღება შესაბამისი აცილმარდოვანები (32-34), ხოლო ნიტროზირებით – ნიტროზომარდოვანები (35-37)



**35 - 37**

- R = CH<sub>2</sub> (29, 32, 35)**
- R = CH<sub>2</sub> - CH<sub>2</sub> (30, 33, 36)**
- R = (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub> (31, 34, 37)**

რომ ნაერთი (35) ამუხრუჭებს სარკომა 180-ის ზრდას 80-90%-ით, ხოლო სარკომა-45-ის ზრდას – 60-70%-ით.

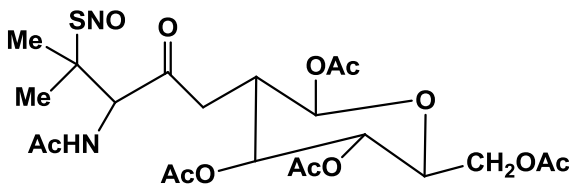
ნიტროზომარდოვანას წარმოებულებს, რომლებსაც გააჩნიათ სიმსივნის საწინააღმდეგო აქტივობა, მიეკუთვნება ისეთი სინთეზური ნაერთები, როგორცაა ნიტროზომეთილმარდოვანა და მისი წარმოებულები. მათი ბიოლოგიური აქტივობის შესწავლისას აღმოჩნდა, რომ ისინი მნიშვნელოვნად ამუხრუჭებენ მთელი რიგი სიმსივნური წარმონაქმნის ზრდას. მაგალითად: ნიტროზომეთილ-მარდოვანა ამუხრუჭებს სარკომა-180-ის და სარკომა-45-ის ზრდას, შესაბამისად 90-95%-ით და 70-75%-ით;

დიმეთილნიტროზოზმარდოვანა აქტიურია უოკერის სარკომის მიმართ და ამუხრუჭებს სიმსივნის ზრდას 80%-ით; მეთილნიტროზო-ზმარდოვანა 60-75%-ით, ხოლო დიმეთილნიტროზოზმარდოვანა – 60-70%-ით ამუხრუჭებს ლუისის სიმსივნის ზრდას და ა.შ.

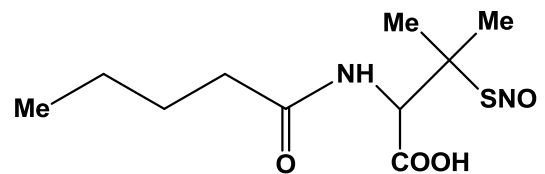
ნიტროზოზმარდოვანას ჯგუფის პრეპარატებს იყენებენ არადიფერენცირებული ფორმის III–IV სტადიის ფილტვის კიბოს, ასევე III–IV სტადიის ლიმფოსარკომის დროს. არის მონაცემები კანის მელანომის მკურნალობის შესახებ (ნიტროზომეთილზმარდოვანა). ორგანიზმში შეყავთ ვენაში ინექციის სახით. C-N=O ტიპის ნიტროზონააერთებს ახასიეთებ ანტიჰიპერტონული მოქმედები უნარი. ზემოთ განხილული N-ნიტრო- და N-ნიტროზოწარმოებულების გარდა საინტერესო და ინტენსიური კვლევები მიმდინარეობს აზოტის ოქსიდის დონორების ფართოდ გავრცელებულ კლასზე – S-ნიტროზოწარმოებულებზე.

### 1.5.1. S- ნიტროზოთიოლები

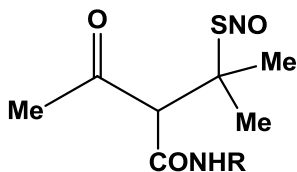
ამჟამად მკვლევარების წინაშე დგას ამოცანა, რომ სინთეზირებულ იქნას ისეთი ნაერთები, რომელთაც თვისებების მიხედვით უპირატესობა ექნებათ აზოტის ოქსიდის უკვე ცნობილ დონორებთან შედარებით, განსხვავებული იქნებიან ფარმაკოკინეტიკური პარამეტრებით და სელექტიურობით განსაზღვრული ქსოვილების და უჯრედების მიმართ. ჩატარებულია სინთეზი და კვლევა ზოგიერთი S-ნიტროზოთიოლების ბიოლოგიური თვისებების შესასწავლად, როგორცაა – RIG 200, D-SNVP და რიგი S-ნიტროზოდიპეპტიდები [43-49].



**N(S-ნიტროზო-N-აცეტილპენიცილაამინ)-  
2-ამინო-2-დეოქსი-1,3,4,6-ტეტრა-O-  
აცეტილ-β-D-გლუკოპირანოზა**



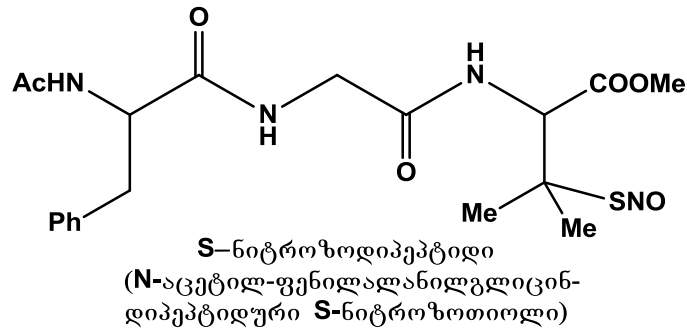
**S-ნიტროზო-N-გალაქტილ-D-  
პენიცილაამინი**



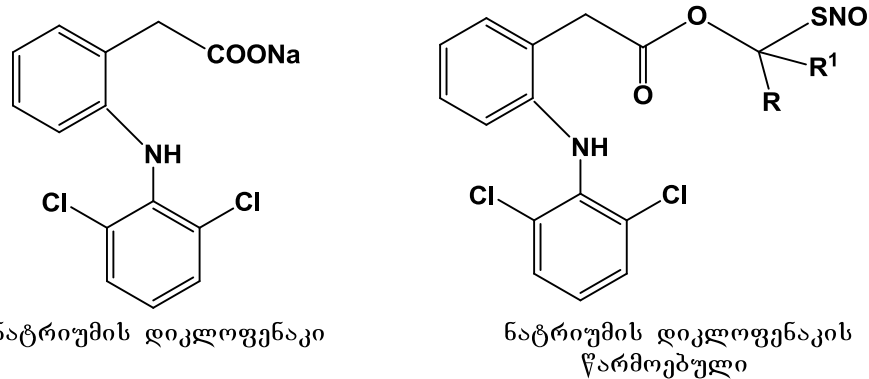
**SNAP- ამინმჟავები:**

**R=** გლიცინის, ვალინის, ლეიცილის, ფენილალანინის, იზოლეიცილის, მეთიონინის, პროლინის ასპარაგინის, გლუტამინის ნაშთები.

მოცემული დიპეპტიდები ამჟღავნებენ უფრო მეტ სისხლძარღვის გამაფართოებელ ეფექტს, ვიდრე ცნობილი NO- დონორები. მაგრამ, ჰემოგლობინის

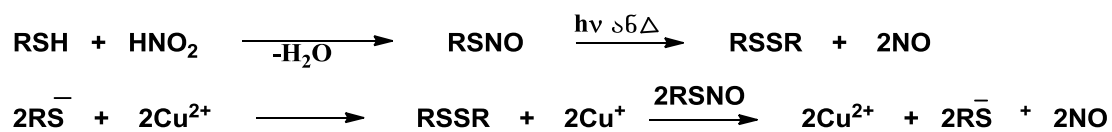


თანაარსებობისას აზოტის ოქსიდის გენერატორების მითითებული ეფექტი უთანაბრდება ერთმანეთს და საჭიროა გაგრძელდეს კვლევები მსგავსი ტიპის ნაერთების სინთეზისა, რომელთაც ექნებათ პრაქტიკული გამოყენება [48]. S- ნიტროზოთიოლურ ფრაგმენტს შეიცავს ნატრიუმის დიკლოფენაკის რიგი წარმოებულები [50].

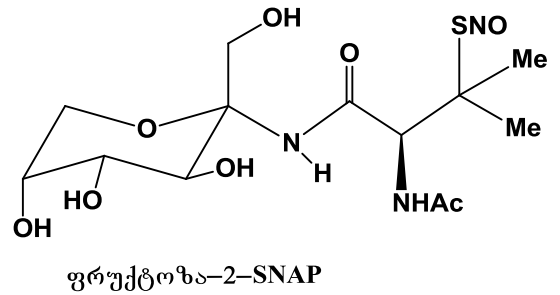
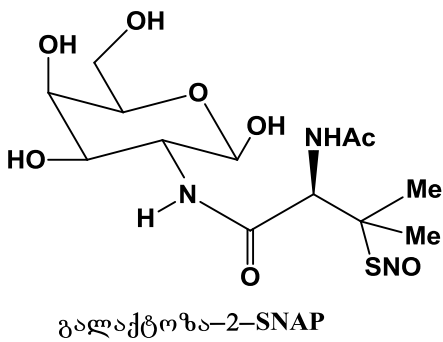
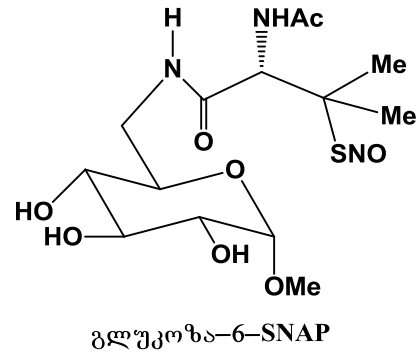
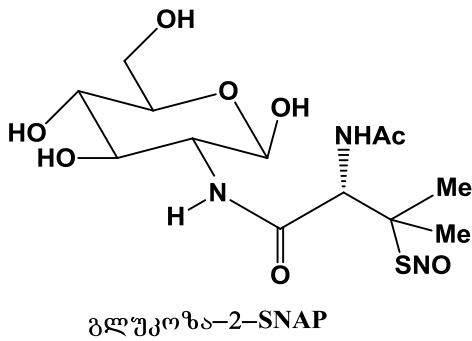
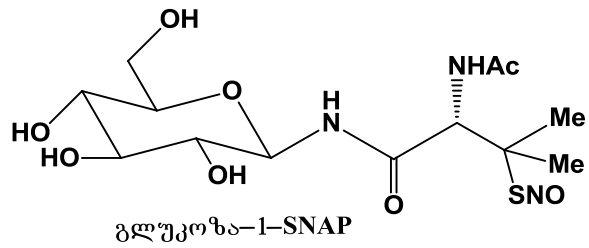
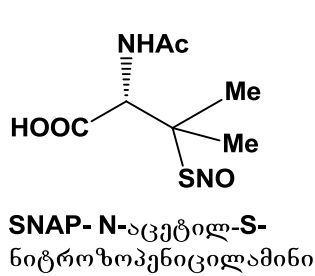


აზოტის ოქსიდის ამ დონორების ბიოლოგიური კვლევების შედეგად დადგენილია, რომ ისინი ინარჩუნებენ დიკლოფენაკის ანთების საწინააღმდეგო და ანალგეტიკურ აქტიურობას.

როგორც ზემოთ იყო აღნიშნული, ორგანიზმში არსებობს რიგი გზებისა, სადაც S- ნიტროზოთიოლები ტრანსფორმირდებიან NO- ში. ესაა – თერმული და ფოტოქიმიური დაშლა მეტალთა კათიონების მოქმედებით, პირველ რიგში, ერთვალენტური სპილენძის კათიონით [51]:



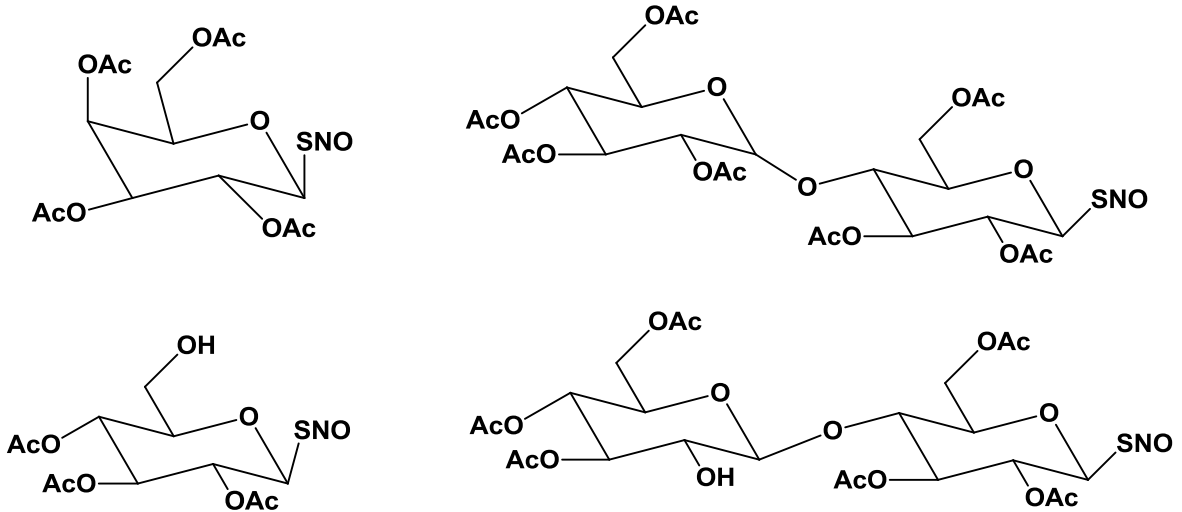
ახლა განვიხილოთ კიდევ ერთი ახალი ტიპის ნაერთები, რომლებიც ამ ბოლო წლებშია სინთეზირებული. ესენია S- ნიტროზოთიოლები საუკეთესო ფარმაკოკინეტიკური თვისებებით და ქსოვილური სპეციფიურობით. რადგან ნახშირწყლოვანი ფრაგმენტების არსებობა ჩვეულებრივ ხელს უწყობს კარგად ხსნადობას, უფრო ადვილად გადატანას უჯრედული მემბრანის გავლით და ეფექტურად მოქმედებს რეცეპტორულ სისტემებთან, SNAP- ისა და გლიკოზილამინების ურთიერთქმედების საფუძველზე მიღებულია გლიკო - S- ნიტროზოთიოლების სერია (ამიდების სინთეზის გზით) [52-55].



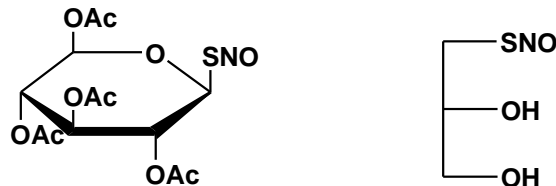
მოცემული ნაერთების წინასწარმა კვლევებმა აჩვენა, რომ გლუკოზა -1-SNAP და გლუკოზა -2-SNAP ახდენენ NO- ს გენერირებას მნიშვნელოვნად დიდი დროის განმავლობაში, ვიდრე თავად SNAP. ციტოტოქსიკურმა გამოკვლევებმა აჩვენეს, რომ

სხვადასხვა სიმსივნური უჯრედების წინააღმდეგ გლუკოზის წარმოებულები უფრო აქტიურები არიან, ვიდრე SNAP.

სინთეზირებულია ასევე S- ნიტროზოთიოზაქრები [56], რომლებიც აღმოჩნდნენ აქტიური სისხლძარღვის გამაფართოებელი საშუალებები, ვიდრე SNAP ტრანსდერმალური მიღების დროს.



ნაშრომში [57] აღწერილია გლუკოზის და გლიცერინის S- ნიტროზოწარმოებულების სინთეზი. აღმოჩნდა რომ პირველი ნაერთი წარმოადგენს საკმაოდ უფრო სტაბილურს, ვიდრე გლიცერინის SNO-წარმოებული (სწრაფად იშლება ოთახის ტემპერატურაზე)



სინთეზირებულია ასევე მალტოზის და ლაქტოზის SNO- წარმოებულები.

ყოველივე ზემოთ თქმულიდან გამომდინარე, სასურველია შეჯამებულ იქნას ინფორმაცია ნიტროზოთიოლების ბიოლოგიური აქტივობის შესახებ: შეიძლება ვივარაუდოთ, რომ ვაზოდილატორები, ისეთები, როგორცაა ნიტროგლიცერინი ან მოლსიდომინი, ამჟღავნებენ თავიანთ აქტივობას in vivo S- ნიტროზონაერთებში შუალედური გარდაქმნების გზით, რომელთა წარმოქმნა ქმნის NO- ს დეპოს სისხლძარღვებში და ქსოვილებში [58]. თავისთავად, ნიტროზოთიოლები ამჟღავნებენ სისხლძარღვების გამაფართოებელ აქტივობას და წარმოადგენენ ტრომბოციტების აგრეგაციის ინჰიბირებას. S- ნიტროზოთიოლები ამჟღავნებენ ასევე დამცავ ეფექტს უჯრედული ტოქსიურობის

წინააღმდეგ. დადგენილია, რომ ისინი აწარმოებენ ფერმენტ აკონიტაზას ინაქტივაციას (მონაწილეობს კრებსის ციკლში) და აინჰიბირებს ნორადრენალინის შექცევად დაჭერას სიმპატიურ ნეირონებში [59]. S-ნიტროზოგლუტათიონისა და SNAP-ის გარდა ამ რიგის მნიშვნელოვან ნაერთია S- ნიტროზოჰემოგლობინი. იგი ჟანგბადის მაღალი კონცენტრაციის დროს წარმოადგენს მძლავრ სისხლძარღვების შემავიწროვებელ აგენტს, მაგრამ ეს ეფექტი მკვეთრად მცირდება ჟანგბადის დაბალ კონცენტრაციაზე [60].

## 1.5.2. ზოგიერთი დამატებითი ინფორმაცია აზოტის ოქსიდის

### გამოყენების პერსპექტივისა სამედიცინო პრაქტიკაში

მრავალი ახალი ნაერთი, რომლებმაც გამოამჟღავნეს NO- გენერატორის თვისებები, იგეგმება, რომ შემდგომში გამოყენებულ იქნას სამედიცინო პრაქტიკაში დასანერგად. პირველ რიგში მხედველობაშია მისაღები ნაერთები, რომლებიც მოქმედებენ გულ-სისხლძარღვის სისტემებზე. აზოტის ოქსიდი, რომელიც მიიღება კონსტიტუტიური ენდოტელიალური NO-სინთეზით (eNOS), მოქმედებს გუანილატციკლაზის გავლის გზით და წარმოადგენს სისხლძარღვის ჰომეოსტაზის (ფიზიოლოგიური პროცესი ორგანიზმის შინაგანი გარემოს მუდმივობის შესანარჩუნებლად მიუხედავად გარემომცველი გარემოს ცვლილებისა), არტერიალური წნევის და ორგანოს პერფუზიის მკურნალობის კრიტიკულ ფაქტორს. აზოტის ოქსიდის დონორები წარმოადგენენ მწვავე, ან გულის კუნთების იშემიური მკურნალობის პროფილაქტიკურ საშუალებებს, ასევე გამოიყენებიან გულის უკმარისობის დროს [62-64], შეიძლება გამოყენებულ იქნან ვაზოდილატორებად [65-70] და ტრომბოციტების აგრეგაციის ინჰიბიტორებად [71].

აზოტის ოქსიდი ცენტრალურ ნერვულ სისტემებში ასრულებს უჯრედშორისი და შედაუჯრედული ნეიროგადამტანის როლს. ლოკალიზაციის ადგილზე დამოკიდებულებით NO შეიძლება ოყოს ტოქსიური, ან პროტექტიული აგენტი ტვინისათვის იშემიის პირობებში. რეკომენდირებულია ზოგიერთი NO- დონორი გამოყენებულ იქნას ნერვული სისტემის დეგენერატიული დაავადების სამკურნალოდ [72, 73], იგი მართავს როგორც ნორმალური, ისე დაზიანებული ქსოვილის ფუნქციებს, და, შესაბამისად, NO-ს დონორებს შეუძლიათ გამოვიდნენ როგორც ანთების საწინააღმდეგო აგენტების როლში [74-75]. გარდა ამისა, აზოტის ოქსიდის დონორებს ახასიათებთ მიკრობსაწინააღმდეგო და სიმსივნისაწინააღმდეგო აქტივობა. აზოტის ოქსიდთან დაკავშირებული პათოლოგიური მდგომარეობის პრობლემები განხილული იქნება შემდეგ თავში.



## თავი 2

### ექსპერიმენტული შედეგების განსჯა

ადრე ჩატარებული კვლევებიდან გამომდინარე, საინტერესოა ნიტროზო-შარდოვანას წარმოებულების სინთეზი, 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.).

როგორც ცნობილია, პეპტიდების ქიმია არის ორგანული ქიმიის ერთ-ერთი მნიშვნელოვანი დარგი. ეს ინტერესი პირველ რიგში დაკავშირებულია იმ ბიოლოგიურ როლთან, რომელსაც ისინი ასრულებენ ცოცხალ ორგანიზმებში. პეპტიდებს მიეკუთვნებიან ნაერთები, რომლებსაც გააჩნიათ მრავალმხრივი ფიზიოლოგიური ფუნქციები. ესენია ჰორმონები, ანტიბიოტიკები, ალკალოიდები და სხვა.

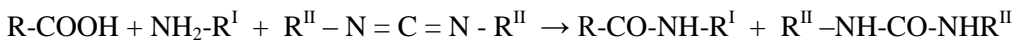
პეპტიდების სინთეზში მნიშვნელოვან ამოცანას წარმოადგენს ფუნქციონალური ჯგუფების დაცვა. ეს აუცილებელია იმისათვის, რომ აცილებულ იქნას არასასურველი კონდენსაციის რეაქცია ერთი ამინოჯგუფსა და მეორის კარბოქსილის ჯგუფებს შორის. კარბოქსილის ჯგუფის დაცვა ძირითადად ხდება ეთერიფიკაციის გზით, რის შედეგადაც მიიღება შესაბამისი ამინოჟგუფების მეთილის და ეთილის ეთერები, ასევე ბენზილის ეთერებიც. პეპტიდური ბმის წარმოქმნის შემდეგ მათი ჰიდროლიზი ხორციელდება ტუტით, ხოლო ბენზილის ეთერებს შლიან პალადიუმზე ჰიდრირებით [76]. რაც შეეხება ამინოჯგუფის დაცვას, N- დამცველი რეაგენტი უნდა აკმაყოფილებდეს შემდეგ პირობებს: იგი სრულად უნდა ახდენდეს ჯგუფის ბლოკირებას; ბლოკირების პროცესი უნდა მიმდინარეობდეს რაოდენობრივი გამოსავლით; დამცველი რეაგენტი უნდა შორდებოდეს მიღებულ პეპტიდს სელექტიურად პეპტიდური ბმის გაწყვეტის გარეშე.

პრაქტიკაში ყველა ეს პირობა ერთდროულად იშვიათად სრულდება. ამიტომ ახალი N- დამცველი რეაგენტების ძიება წარმოადგენს პეპტიდების ქიმიის ერთ-ერთ მნიშვნელოვან პრობლემას.

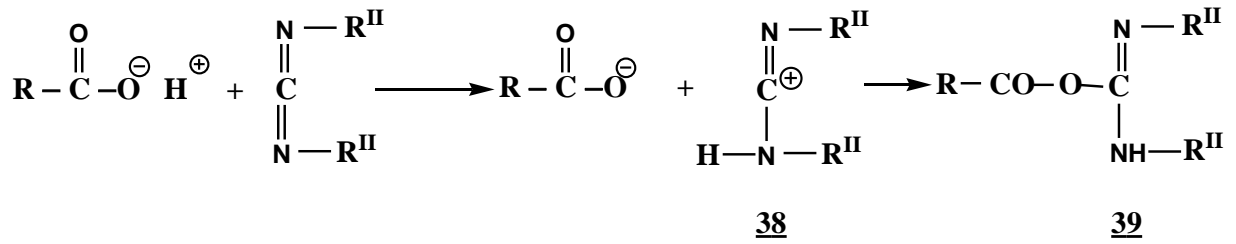
N- დამცველი რეაგენტების კლასიფიკაცია ასეთია: აცილის ჯგუფები (RCO-), ურეთანული ჯგუფები (ROCO- და RSCO-), ალკილის და აცილის (R-) და ა.შ. აცილური ტიპის დამცველი ჯგუფები პეპტიდურ სინთეზში იშვიათად გამოიყენება, რადგან მათი

დებლოკირებისას ხდება პეპტიდური ბმის გაწყვეტი. უფრო ხშირად იყენებენ ურეთანული ტიპის დამცველ ჯგუფებს. მათ შორის ყველაზე მეტად გავრცელებულია კარბოზენზოქსიქლორიდი. მაგრამ მის მისაღებად აუცილებელია ფოსგენის გამოყენება, ხოლო დებლოკირება შესაბამისი პეპტიდიდან ხდება ჰიდრირებით პლატინის ჯგუფის კატალიზატორების თანდასწრებით, რასაც ზოგჯერ თან ახლავს თანამდე პროდუქტების წარმოქმნაც.

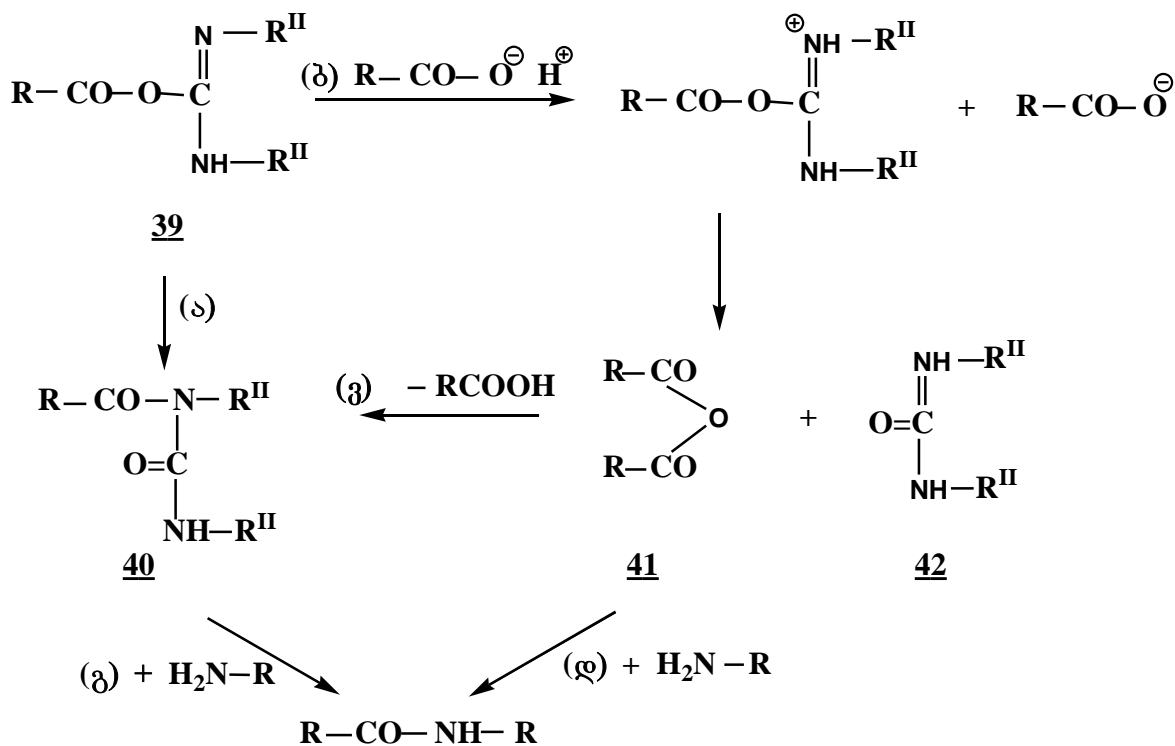
1955 წელს შიენის და ჰესის მიერ [77] მოწოდებულ იქნა პეპტიდური ბმის წარმოქმნის ახალი მეთოდი, სადაც გამოყენებულ იქნა კარბოდიიმიდის  $N,N^I$ - დიალკილწარმოებულები, კერძოდ,  $N,N^I$ - დიციკლოპექსილკარბოდიიმიდი (დცჰკ). უმოკლეს დროში კარბოდიიმიდური მეთოდი აღმოჩნდა კონდენსაციის ერთ-ერთი ფართოდ გამოყენებადი მეთოდი, რაც მდგომარეობდა ექსპერიმენტის ადვილად წარმართვაში. ამ მეთოდით პეპტიდური ბმის წარმოქმნა გამოისახება შემდეგნაირად:



ამ რეაქციის მექანიზმი ბოლომდე დადგენილი არ არის, მაგრამ, როგორც კორანა თვლის [78], კარბოქსილის ჯგუფის აქტივაცია ინიცირდება მისი პროტონის მიერთებით კარბოდიიმიდის (38) ორმაგ ბმასთან.



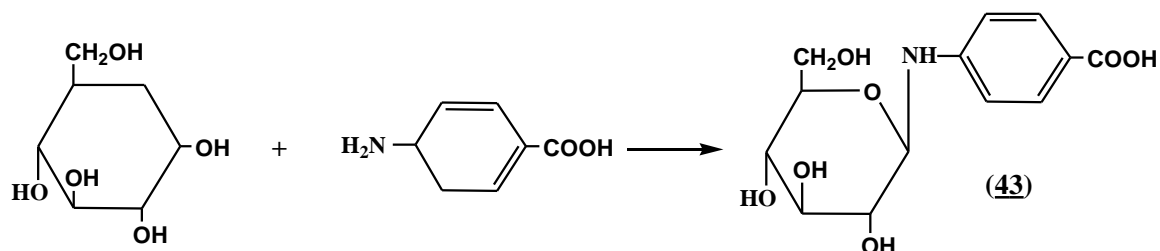
მიერთების პროდუქტიდან (39) შეიძლება რეაქცია წარიმართოს ორი სხვადასხვა მიმართულებით :  $O \rightarrow N$  - აცილური მიგრაცია [რეაქცია (ა)] აცილშარდოვანას (40) წარმოქმნით წარმოადგენს ერთ-ერთ შესაძლებელ გზას შემდგომი გარდაქმნისას იმ შემთხვევაში, თუ სარეაქციო ნარევი უკვე აღარ არის პროტონის დონორი:



მეორეს მხრივ, ჭარბი მჟავას არსებობისას, ადგილი აქვს მეორე პროტონის მიერთებას [რეაქცია (ბ)], რაც თავიდან იცილებს O→N – აცილურ მიგრაციას: შემდგომი სტაბილიზაცია მიმდინარეობს სიმეტრული ანჰიდრიდისა (40) და ორჩანაცვლებული შარდოვანას (41) წარმოქმნის გზით. სმიტის და მისი თანამ-შრომლების მიერ [79] დადგენილია აცილშარდოვანას (39) წარმოქმნის სხვა გზაც [რეაქცია (ვ)]. ასევე კორანას [80] მიერ შესწავლილია პეპტიდური ზმის წარმოქმნა ამინოკომპონენტის კონდენსაციით როგორც აცილშარდოვანასთან [რეაქცია (გ)], ასევე სიმეტრიულ ანჰიდრიდთან [რეაქცია (დ)].

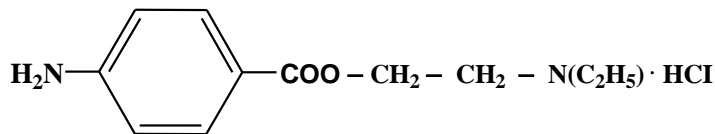
ჩვენთვის N- ნიტროზოწარმოებულების მისაღებად ხელსაყრელია [რეაქცია (ა)]. აცილშარდოვანაზე NaNO<sub>2</sub>- ის მოქმედებით მიიღება N- ნიტროზოწარმოებული.

საწყის ნივთიერებად აღებულ იქნა გლუკოზისა და 3-ამინობენზოის მჟავას კონდენსაციის პროდუქტი-N-p- კარბოქსიფენილ -β-D- გლუკოზამინი (43), რომელიც სინთეზირებულ იქნა ცნობილი მეთოდით [81].



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 ამეკებენ. 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).

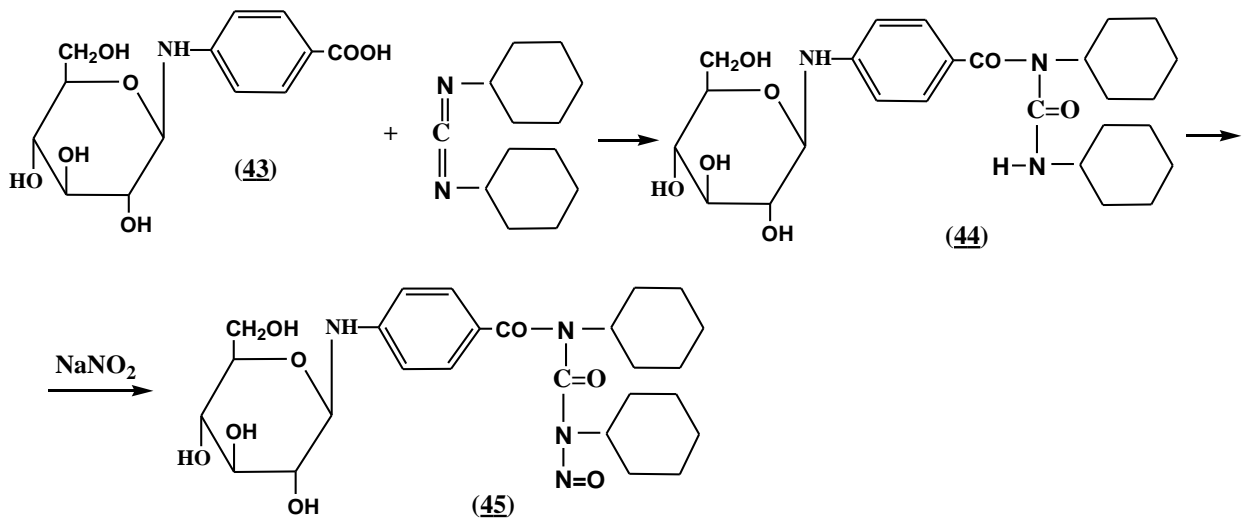
ყველა ამინმჟავას ეთერს აქვს ამა თუ იმ ხარისხით ფიზიოლოგიური აქტი-ვობა – ადგილობრივი ანესტეზიის გამოწვევის უნარიანობა – განსაკუთრებით პარა-მდგომარეობის ამინმჟავებს. ამიტომ ძლიერი ანესტეზიური მოქმედების უნარი აქვს S- ამინობენზოის მჟავას წარმოებულებს, რომელსაც ადგილობრივი ანესტეზიისათვის კოკაინის მაგიერ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



სწორედ ამიტომ იყო საინტერესო ჩვენთვის ნიტროზოჯგუფის შემცველი ნაერთის სინთეზი, რომელიც შეიცავდა ნახშირწყალსა და ბენზოის მჟავას ნაშთს.

(43) ნაერთის მოქმედებით N,N<sup>I</sup>- დიციკლოჰექსილკარბოდიმიდთან ტეტრა-ჰიდროფურანისა და ტრიეთილამინის თანაობისას 00ჩ ტემპერატურაზე, სინთეზირებულ იქნა შუალედური პროდუქტი აცილშარდოვანა (44), რომლის ნიტროზირებით NaNO<sub>2</sub>- ით, მიღებულია ჩვენთვის საინტერესო ნიტროზოჯგუფის (N=O) შემცველი ნივთიერება (45).

რეაქცია მიმდინარეობს შემდეგი სქემით;



სინთეზირებულ ნაერთთა აღნაგობა დადგენილ იქნა კვლევის ფიზიკურ-ქიმიური მეთოდებით.

## თავი 3

### ექსპერიმენტული ნაწილი

ოპტიკური ბრუნვის სიდიდეები გაზომილია უნივერსალურ საქარიმეტრზე CY-3. ი.წ. სპექტრები მიღებულია "AVAKA-250" სპექტრომეტრზე კალიუმის ბრომიდში.

თხელფენოვან ქრომატოგრაფიას ვატარებდით სილიკაგელის 5/40 მკმ ფირფიტებზე. გამოყენებულ იქნა გამხსნელთა შემდეგი სისტემები: ბენზოლი-ეთილ აცეტატი 2 : 1 (ა), ბენზოლი – ქლოროფორმი 4:2 (ბ),

ქლოროფორმს ვაშრობდით ჩაჩლ2-ზე და შემდეგ გადავდენიდი  $\text{CaCO}_3$  – ზე. ძმარმჟავას ანჰიდრიდის გადადენას ვახ დენდით  $\text{P}_2\text{O}_5$  - ზე. ეთერს ვაშრობდით  $\text{CaCl}_2$  - ზე. ექსპერიმენტის ჩასატარებლად ვიყენებდით მხოლოდ ახლადგადადენილ გამხსნელებს.

**N-3-კარბოქსიფენილ-β-D-გლუკოზამინი (43).** ნარევს, რომელიც შეიცავდა 1,8 გ (0.01 მოლი) D-გლუკოზას 1.47 გ (0.0107 მოლი) 3-ამინობენზოის მჟავას, 0.5 მლ წყალს, 0.3 მლ ყინულოვან ძმარმჟავას და 15 მლ 96%-იან ეთანოლს, მუდმივი მორევის პირობებში ვაცხელებდით მდუღარე წყლის აბაზანაზე საწყისი პროდუქტების სრულ გახსნამდე (30-40 წთ.) ბოლოს 10 წთ გააქტივირებულ ნახშირთან. ცხელ ნარევს ვფილტრავდით. პროდუქტის კრისტალიზაცია იწყებოდა გაფილტვრის პროცესშივე. ფილტრატს ვტოვებდით მაცივარში 12 სთ-ის განმავლობაში. გამოყოფილ ნალექს ვფილტრავდით ბიუნერის ძაბრზე, ვრეცხავდით ეთერით და ვაშრობდით ვაკუუმ-ექსიკატორში  $\text{P}_2\text{O}_5$ - ზე. გადაკრისტალებას ვაწარმოებდით 96%-იანი ეთილის სპირტიდან. მიიღება მოყვითალო ფერის კრისტალები გამოსავლიანობით 2.9 გ (97%). ლღობის ტემპერატურა 126-127°C.  $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$  – 77.80 (  $c$  0.64, 96%-ინი ეთანოლი).  $R_f$  0.53 (სისტემა ბენზოლი–ქლოროფორმი 4 : 2).

აცილშარდოვანას (44) სინთეზი N-პ-კარბოქსიფენილ-β-D- გლუკოპირანოზისა (43) და N,N'- დიციკლოჰექსილკარბოდიმიდის კონდენსაციის საფუძველზე.

β-N-(პ-კარბოქსიფენილ -D- გლუკოპირანოზილ)-აცილშარდოვანა (44). 0.5 გ (0.001 მოლი) ნივთიერების (43) ხსნარს 10 მლ ტეტრაჰიდროფურანში 0°C გაცივებისას და მორევის პირობებში ვუმატებდით 0.26 გ (0.001 მოლი) დიციკლოჰექსილკარბოდიმიდს და 0.2 მლ ტრიეთილამინს. 2 სთ მორევის შემდეგ სარეაქციო მასას ვათავსებდით მაცივარში (20 სთ). მიღებულ მასას ვფილტრავდით და ფილტრატს ვაკონცენტრირებდით ვაკუუმზე. დარჩენილ მასას ვხსნიდით ქლოროფორმში, ვრეცხავდით 5%-იანი ლიმონის მჟავით, ხოლო შემდეგ წყლით ნეიტრალურ რეაქციამდე. ორგანულ ფენას ვტოვებდით ნატრიუმის სულფატზე. გაფილტვრის შემდეგ ფილტრატს ვაორთქლებდით და დარჩენილ მასას ვამუშავებდით პეტროლეინის ეთერით. ეთანოლიდან გადაკრისტალებით მიიღება პროდუქტი (44) გამოსავლიანობით 0.44 გ (54,2 %). T.пл. 146.0-147.5°C.  $[\alpha]_D^{17} -34.6^{\circ}$  ( c 0.41, 96%- ინი ეთანოლი). R<sub>f</sub> 0.72 (სისტემა ბენზოლი-მეთანოლი 1 : 4).  
იწ სპექტრი (ν, სმ<sup>-1</sup>): 2840, 2980 (CH<sub>2</sub> – ციკლოჰექსანური), 3230 (NH), 3300 - 3400 (OH), 3080 (C-H<sub>არომ</sub>), 1380, 1430 (CO – NH), 1720 (C=O), 760, 820, 900 (ბენზოლის ბირთვი).

სინთეზირებული ნაერთის (44) ნიტროზირება.

β-N-(პ-კარბოქსიფენილ -D- გლუკოპირანოზილ)-ნიტროზოშარდოვანა (45). 0.2 გ (44) ნივთიერებას ვხსნიდით 1 მლ ყინულოვანი ძმარმჟავისა და 2 მლ ძმარმჟავას ანჰიდრიდის ნარევიში. მიღებულ ხსნარს 2 სთ-ის განმავლობაში მცირე ულუფებით 0°C ტემპერატურაზე მორევის პირობებში ვუმატებდით 0.5 გ (0.007 მოლი) NaNO<sub>2</sub>- ს. ნარევეს ვასხავდით ყინულიან წყალში. ამოწვლილვას ვახდენდით ეთერით. ეთერხსნარს ვრეცხავდით წყლით და ვაშრობდით Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>- ზე. გამხსნელის აორთქლების შემდეგ დარჩენილ მოყვითალო მასას ვამუშავებდით პეტროლეინის ეთერით. ეთანოლიდან გადაკრისტალების შემდეგ მიიღება ნაერთი (45) გამოსავლიანობით 0,1 გ ( 48,1 %). . T.пл. 132-134°C.  $[\alpha]_D^{17} -27.3^{\circ}$  ( c 0.39, ეთანოლი). R<sub>f</sub> 0.62 (სისტემა ქლოროფორმი-მეთანოლი 2 : 3)  
იწ სპექტრი (ν, სმ<sup>-1</sup>): 3200 – 3400 (OH), 2880, 2980 (CH<sub>2</sub> – ციკლოჰექსანური), 1390 (CO – NH), 1710 (C=O), 3030 (C-H<sub>არომ</sub>), 760, 780, 810, 880 (ბენზოლის ბირთვი), ნაერთში –N - N=O ჯგუფის აღმოჩენა დასტურდება ინტენსიური შთანთქმის უბნით 1080 სმ-1, რაც არ ჩანს 43-ე ნაერთში და ეს დამახასიათებელია - N – N -ბმისათვის,

**1510 (N=O -CO - N-N=O დაჯგუფებაში).**

ბმრ  $^{13}\text{C}$  (ნ.მ.გ)  $\text{CDCl}_3$  :

გლუკოზის 87,8 (C-1); 76,4 (C-2); 77,1 (C-3); 62,8 (C-4); 77,7 (C-5); 60,8 (C-6); 127,1 - 137 (არომატულ ბირთვში); 177,5 (C=O); 14,2 - 37,4 (CH<sub>2</sub>)

ანალოგიურად იქნა სინთეზირებული გალაქტოზის წარმოებულები

**N-პ-კარბოქსიფენილ-β-D-გალაქტოზამინი (46).** გამოსავლიანობა (86.8%),  $t_{\text{გლ.}}$  151- 153<sup>0</sup>C,  $R_f$  0.41 (სისტემა ა),  $[\alpha]_D^{20} + 52.5^0$  (c 0.4, ეთანოლი).

**β-N-(პ-კარბოქსიფენილ-D-გალაქტოპირანოზილ)-აცეილშარდოვანა (47).** (44)-ის ანალოგიურად, 0.6 გ (0.002 მოლი) N-პ-კარბოქსიფენილ- β-D- გალაქტოზამინის (46) მოქმედებით 0.52 გ (0.002 მოლი) დიციკლოქსილკარბოდიიმიდთან 20 მლ ტეტრაჰიდროფურანში 0.4 მლ ტრიეთილამინის თანაობისას სინთეზირებულ იქნა ნაერთი (47) გამოსავლიანობით 0.52 გ(52.8%).  $t_{\text{გლ.}}$  162-163.5<sup>0</sup>C,  $R_f$  0.49 (სისტემა ბ),  $[\alpha]_D^{18} + 27.3^0$  (c 0.39, C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OH). იწ სპექტრი ( $\nu$ , სმ<sup>-1</sup>): 3400 (OH); 920 (ბენზოლის ბირთვი); 1700-1600 (ამიდი I); 1529 (ამიდი II); 1715 (C=O); 3312 (NH); 2935 (CH<sub>2</sub> -ციკლოქსილსანური ბირთვის).

**β-N-(პ-კარბოქსიფენილ- D-გალაქტოპირანოზილ)-ნიტროზოშარდოვანა (48)**

ანალოგიურად, 0.2 გ (0.0003 მოლი) ნაერთი 46-ის მოქმედებით 0.52 გ  $\text{NaNO}_2$ -თან 1 მლ ძმარმჟავისა და 2 მლ ძმარმჟავას ანჰიდრიდის თანაობისას, იქნა სინთეზირებული ნაერთი (48). გამოსავლიანობა 0,1 გ (52,3%).  $R_f$  0.59 (სისტემა გ), გალაქტოზის ლღ.ტ.: 154-155<sup>0</sup>;  $[\alpha]_D^{17} + 41,9^0$  (c 0.44, C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OH). იწ სპექტრი ( $\nu$ , სმ<sup>-1</sup>): 2860-2990 (OH); 760 (ბენზოლის ბირთვი); 3310 (NH); 1695 (C=O); 2850 (CH<sub>2</sub> - ციკლოქსილსანური ბირთვის); 1520 (-N=O -CO-N-N=O ჯგუფში).



ბმრ<sup>13</sup> C (δ.მ.ნ.) CDCI3: 98.6 (C-1), 76.4 (C-2), 74.8 (C-3), 74.3 (C-4), 72.4 (C-5), 63.2 (C-6).  
არომატული ბირთვი: 149.20 (C-1), 112.33 (C-2), 131.84 (C-3), 119.70 (C-4), 130.72 (C-5), 111.00 (C-6). 169.5-174.0 (C=O), 13.8-24.6 (CH<sub>2</sub>).

## დასკვნა

ჩვენს მიერ ჩატარებულია შემდეგი სამუშაოები:

1. გლუკოზისა და პ-ამინობენზოის მჟავას ურთიერთქმედებით ყინულოვანი ძმარმჟავას და 96%-იან ეთანოლის თანაობისას, მუდმივი მორევის პირობებში მდუღარე წყლის აბაზანაზე, სინთეზირებულია შესაბამისი ამინები N-პ-კარბოქსიფენილ-β-D-გლუკოზამინი (43) და N-პ-კარბოქსიფენილ-β-D-გალაქტოზამინი (46).
2. N-პ-კარბოქსიფენილ-β-D-გლუკოზამინისა (43) და N-პ-კარბოქსიფენილ-β-D-გალაქტოზამინის (46) კონდენსაციით N,N<sup>1</sup>- დიციკლოჰექსილკარბოდიიმიდთან სინთეზირებულია აცილშარდოვანები (44) და (47). რეაქცია მიმდინარეობს ტეტრაჰიდროფურანისა და ტრიეთილამინის თანაობისას 0<sup>0</sup>C
3. მიღებული პროდუქტების (44) და (46) ნიტროზირებით NaNO<sub>2</sub>- ით, პირველადაა სინთეზირებული ნიტროზოჯგუფის (N=O) შემცველი გლუკოზის და გალაქტოზის წარმოებულები.
4. სინთეზირებულ ნაერთთა აგებულება დადგენილ იქნა კვლევის ფიზიკურ-ქიმიური მეთოდებით: ლღობის ტემპერატურა, მოძრაობის კოეფიციენტი, ხვედრითი ბრუნვა, ინფრაწითელი და ბმრ <sup>13</sup> C -სპექტრომეტრის მეთოდი.

## உ ஓ த் ன் ஶ த் ன் ஶ

1. Курс теоретических основ органической химии. Темникова Т.И. Москва, Химия, 1968, с. 132-139.
2. Kochetkov N.K., Dochkov A.F., Sokolovskaya T.A., Snyatkova V.I. O-glycosides. Carbohydrate Research; 1971, vol 16, p.17-19.
3. Бочков А.Ф., Афанасьев В.А. Заиков Г.Е. образование и расщепление гликозидных связей. Изд. «Наука». М; 1978, с. 14-18.
4. Теоретические основы органической химии. Ингольд К. М., Мир, 1973, с. 165-192.
5. Hemieux R.U., Hayami Jun-ichi. Synthesis of glycosilhalogenides. Can.J.Chem; 1965, v.43, p.2162-2163.
6. Schmidt O.T., Herok I., Synthesis of 1-chloro-2,3,4,6-tetra-O-acetylglycosides. Ann, 1969, v.63, p.587-589.
7. 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.
8. Fisher E., Synthesis of O-glycosides. Her., 1995, v.28. p.1145-1151.
9. Hirst E.L., Mitchell W.E.A. Percival E.E., Percival E.G.V. Synthesis of methyl Esthers. Of D-xylose. J. Chem. Soc; 1969, p 3170-3175.
10. Perlin A.S. Methanolysis of Carbohydrate orthoacetates. Canad. Journ., Chem.,
11. Микроэлементы человека Бабенко Г.А. М. 1989, с. 37-89 1963, v.41, p.555-558.
12. Некоторые вопросы химии серусодержащих соединений Челинджер Ф. М., Изд. иностр. лит. 1963. с 32-67.
13. Метаболизм соединений серы. Янг Л., моу Дж. М., изд. иностр. лит., 1961.
14. Пептиды. Шродер Э., Любке К. Москва, Мир, 1967, с. 72-74.
15. Основы учения об антибиотиках. Егоров Н.С. Москва, изд. высшая школа, 1979, с. 135-141.
16. Химия пестицидов Мельников Н.Н.. Ъ., Изд. химия, 1968, с. 72-78.
17. Фунгициды в сельском хозяйстве. Гольшин Н.М. Москва, Изд. Колос, 1970, с. 32-62.
18. The Monosaccharides. Stanek I., Gerny M., Kocourek I. Praque, 1963, p. 614-642.

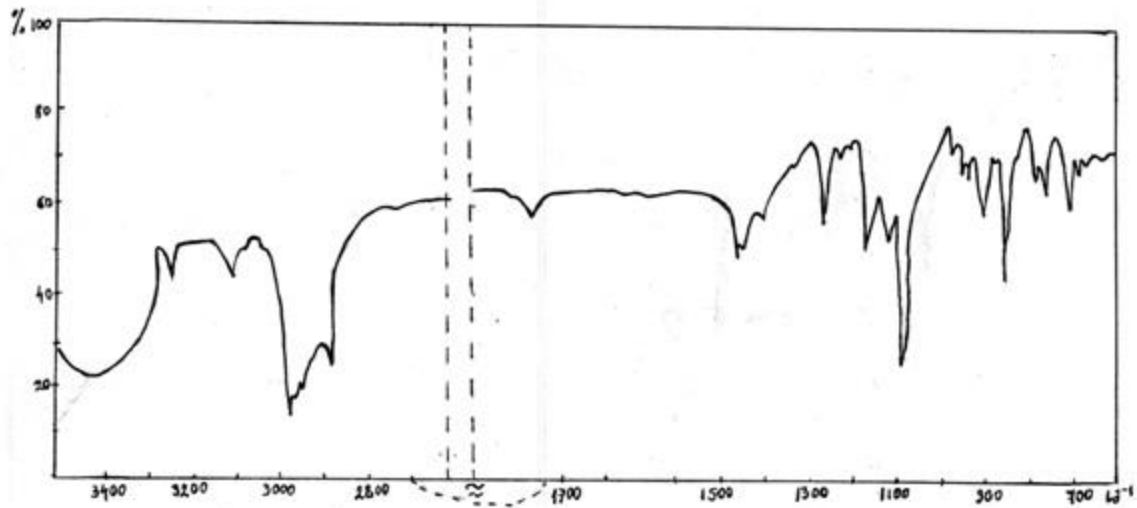
19. "Кремнеорганические фосфора и серы", Борисов С.Н., Воронков М.Г., Лукевиц Э.Я. Л., 1968, с. 75-89.
20. Ellis G.P., Honeyman J.O. Synthesis of Glukozilamins. J. Chem. Soc., 1952, p. 102-115.
21. By Hiromichi Kato. Chemical Studies on Amino-74. Kublaschvili R., Labartkava M., N-Glycosylation of isomeric aminobenzoic acids by glucose and mannose, Bull. Georgian Acad. Sci. 2003, v.168, №2 p269-271.
22. Kublaschvili R., Labartkava M., Samsoniya Sh., Synthesis of N-phenylglycosylamines on the basis of amino benzoic acids, proc. Georgian Acad. Sci. 2004, v.30, №3-4, p241-247.
23. Kublaschvili R., Gudavadze M., Bochoridze L., Sophromadze T., Effect of pH on activity of amino acids in Maillards reaction, proc. Georgian Acad. Sci. 2004, v.30, №3-4, p248-252.
24. Kublaschvili R., Labartkava M., Ugrekhelidze D., N-Glycosylation of isomeric aminophenols by mannose, rhamnose and maltose, J. Biol. Phys.and Chem., 2004, v.4, №2 p169-173.
25. კუბლაშვილი რ., ჩახუა ლ., სამსონია შ., თავისუფალი და N-გლიკოზილირებული ამინობენზოის მჟავების მონაწილეობით მაილარდის რეაქციაში, როც. ეორგ. ციდ. შცი. 2005. ტ.31, გვ.64-69.
26. Sidamonidze N., Janiashvili L., Tabatadze L., Bedukadze L., Tatarisvili M., Gakhokidze R. Synthesis of N-glycosides from  $\alpha$ -pyrrolidone and  $\epsilon$ -caprolactam. Bull. Georg. Acad. Sci. 2000, 161, N1, p. 67-70.
27. Сидамонидзе Н.Н. Джаниашвили Л.Н. Вардиашвили Р.О. Синтез некоторых лактамосодержащих N-гликозидов. Химия природных соединений. 2006, №2, с. 105-107.
28. Sidamonidze N., Janiashvili L., Vardiaschvili R., Gakhokidze R. Synthesis of 2,3,4,6-tetra-O-acetyl- $\beta$ -D-glucopyranosyl-(galactopyranosyl)caprolactans and 2,3,4,6-tetra-O-acetyl- $\beta$ -D-glucopyranosyl-(galactopyranosyl)pyrrolidones Chemistry of Natural compounds, 2006, v. 42, N2, p127-129.
29. Carbonyl Reaction. Agr. Biol. Chem., 1962, v. 26, N 3, p. 187-192.
30. Marletta M.A. // J.Med.Chem., 1994, v.37, p. 1899.
31. Граник В.Г., Рябова С.Ю. // Усп. Хим. 1997, т.66, N 8, с. 792.
32. Реутов В.П., Сорокина Е.Г. Циклические превращения оксида азота в организме Млекопитающих. М. Наука, 1998.
33. Ленинджер А. Основы биохимии. В 3-х тт. М. Мир. 1985.
34. Morris S.M., Billiar T.R. // Am. J. Physiol. 1994, v.266, p. E 829.

35. Ducore J.M. // *Caner Res.* 1986, v.46, p. 1068.
36. Алберт А. Избирательная токсичность. В 2-х тт. М. Медицина, 1989.
37. Лагидзе Р.М., Гатилов Ю.В., Стреленко Ю.А. Структура продукта трананнулярного взаимодействия 1,2,5,6-дибензо-3,3,7,7-тетраметилциклооктандиона-4,8 с метиламином. *Сообщ. АНГ СССР*, 1989, №2, с. 632-634.
38. Лагидзе Р.М., Иремадзе Н.К. и др. *Химия природных соед.* Изд-во "Фан". Уз.ССР Ташкент, 1979, №1, с.43-45.
39. ლალიძე რ., ირემაძე ნ., ლურსმანაშვილი., კირიაკიდი ა., ლალიძე ჯ. 1,2,5,6-დიბენზო -3,3,7,7-ტეტრამეთილციკლოქტადიონ-4,8-ახალი დამცველი რეაგენტი პეპტიდების სინთეზში. *საქართველოს მეცნიერებათა აკადემიის მოამბე.* 1983, 111, №2, გვ. 305-308.
40. ლალიძე ჯ., ირემაძე ნ., ლურსმანაშვილი მ., ქერდიეოშვილი ე., კირიაკიდი ა., ლალიძე რ. ალკილნიტროზომარდოვანას ახალი ანალოგების სინთეზი 4,4,8,8-ტეტრამეთილ-2,3,6,7-დიბენზო-9-ბიციკლო-(3,3,1)-ნონან-1-ერბოს მჟავა-5-ოლისა და დცგკ-ს საფუძველზე. *საქართველოს მეცნიერებათა აკადემიის მოამბე.* 1986, 122, №2, გვ. 317-320.
41. ლალიძე რ., კირიაკიდი ა., ირემაძე ნ., ჩაგელიშვილი ლ., ლალიძე ჯ. ალკილნიტროზომარდოვანების ანალოგების სინთეზი 1,2,5,6-დიბენზო-3,3,7,7-ტეტრამეთილციკლოქტადიონ-4,8-ის გლიცინის, β-ალანინის და დიციკლოჰექსინკარბოდიმიდის საფუძველზე. *საქართველოს მეცნიერებათა აკადემიის მოამბე.* 1987, 127, №1, გვ. 81-84.
42. კირიაკიდი ა., ლურსმანაშვილი მ., აბესაძე ი., დოლიძე ა. 1,2,5,6-დიბენზო- 3,3,7,7-ტეტრამეთილციკლოქტადიონ-4,8-ის საფუძველზე ოქსაჰეტერო-ციკლური ნაერთების სინთეზი და კვლევა. *საქართველოს მეცნიერებათა აკადემიის მაცნე.* 2003, №3, გვ. 3-4.
43. Megson I.L., Graig I.R., Gray G.A., Webb A.R., Butler A.R // *Brit. J. Pharmacol.* 1997, v. 122, p. 1617.
44. Megson I.L., Morton S., Graig I.R., Butler A.R. // *Brit. J Pharmacol.* 1999, v. 126, p.639
45. 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.
46. Miller M.R., Mefson I.L., Roseberry M.J., Mazzei F.A., Butler A.R., Webb D.L. // *Eur. J.*

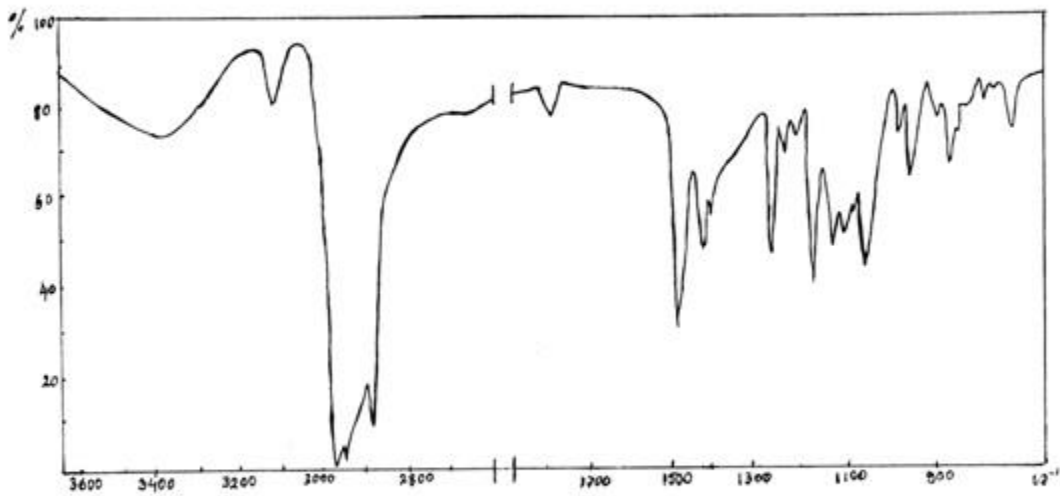
- Pharmacol. 2000, v. 403, p. 111.
47. Megson I.L., Sog M., Mazzei F.A., Butler A.R., Walton J.C., Webb D.L. // Brit. J. Pharmacol. 2000, v. 131, p. 1391.
  48. Butler A.R., Al-Sadoni H.H., Megson I.L., Flitney F.W. // Nitric Oxide: Biology and Chemistry. 1998, v.2, N 3, p. 193.
  49. Miller M.R., Roseberry M.J., Mazzei F.A., Butler A.R., Webb D.J., Megson I.L. // Eur. J. Pharmacol. 2000, v. 408, p. 335.
  50. Bundarage U.K., Chen L., Fang X., Carvey D.S., Glavin A., // J.Med.Chem., 2000, v.41, p. 4005.
  51. Williams D,L,H. // Methods in Enzymology/ Ed. L., Parker. San Diego; London; Boston; N.Y.; Sydney; Tokyo; Toronto: Acad, Press., 1999, v. 301, Part C, p. 299.
  52. Hou Y.C., Wang J.Q., Andreana P.R., Cantauria G., Tatasia S., Sharp L. Wang P.G. // Bioorg. Med. Chem. Lett., 1999, v. 9, p. 2255.
  53. Hou Y.C., Wang J.Q., Ramirez J., Wang P.G. // Methods Enzymol., 1998, v. 301, p. 242.
  54. Ramirez J., Yu L.B., Li J., Braunschweiger P.G., Wang P.G. // Bioorg. Med. Chem. Lett. 1996, v. 6, p. 1575.
  55. Hou Y.C., Wu X.J., Xie W.H., Braunschweiger P.G., Wang P.G. // Tetrahedron Lett., 2001, v. 42, p. 825.
  56. Butler A.R., Field R.A., Creig I.R., Flitney F.W., Bisland S.K., Khan F., Belch J.J.F. // Nitric Oxide, 1997, v. 1, p.211.
  57. Munro A.P., William D.L.H. // Can.J.Chem., 1997, v.77, p.550.
  58. Лагидзе Р.М., Иремадзе Н.К. и др. Химия природных соед. Изд-во "Фан". Уз.ССР Ташкент, 1979, №1, с.43-45.
  59. Граник В.Г. Лекарства. Фармакологический, биохимический и химический аспекты. М. Вузовская книга, 2001.
  60. Stamler J.S., Jia L., Eu J.P., Bonaventura J., Gernert K., Piantadosi C.A. // Science, 1997, v.276, p. 2034.
  61. Saito N., Sato H., Sawamoto J.// JP Patent, 198209, 2001.
  62. Hare J.M.// WO Patent, 9955317, 1999.
  63. Thomas J.E.// WO Patent, 9918949, 1999.
  64. Singh I.// WO Patent, 9834626, 1998.
  65. Rhyu M.R., Kirm D.K., Kirm B.K. // WO Patent, 0131048. 2001, 1998.

66. Haj-Yehia A. // WO Patent, 9842661. 1998.
67. Salzam A.L., Szabo C., Rosello D.C., Brill R.J., Krafte-Jacobs B., Smith D.J. // WO Patent, 9819996. 1998.
68. Schneider H., Thurman R.G. // WO Patent, 9636327. 1996.
69. De Belder A.J., Lees C.C. Martin J. // WO Patent, 9617604. 1996.
70. De Belder A.J., Langford E.J., Lees C.C. Martin J., Rees D.D., Radomski M. // WO Patent, 9616645. 1996.
71. Chopp M., Zhang R.L. // WO Patent, 0076318. 2000.
72. Nawa H. // WO Patent, 9938534. 1999. Wangetal.
73. Yashimi E., Kato Y., Miyata S., Kiyoto S. // JP Patent 2001048806, 2001.
74. Carvey D.S., Letts L.G., Renfroe H.B., Tam S.w. // JP Patent 5703073, 1997.
75. Del Soldato P. // JP Patent 9731654, 1997.
76. Кочетков Н.К., Торгов И. В., Ботвинил М.М. Химия природных соединений. М., 1961, с. 486.
77. Sheehan J.C.m, Hess G P.m, J. Am. Chem. Soc. 77, 1067 (1955).
78. Khorana H.G., Chem. Rev., 53, 145 (1953).
79. Smith M., Moffatt J.G., Khorana H.G. J. Am. Chem. Soc., 80, 6204 (1958).
80. Khorana H.G. Chem. Ind. (London), p. 1087 (1955).
81. Степаненко Б.Н., Волкова З.С., Ченцова М.Г. Синтезы некоторых N-карбоксифенил- и хлорфенилгликозаминов. Доклады Академии наук СССР. 1967, т. 177, N3, с. 607-610.

ഭ ി ണ ി ന ത റ

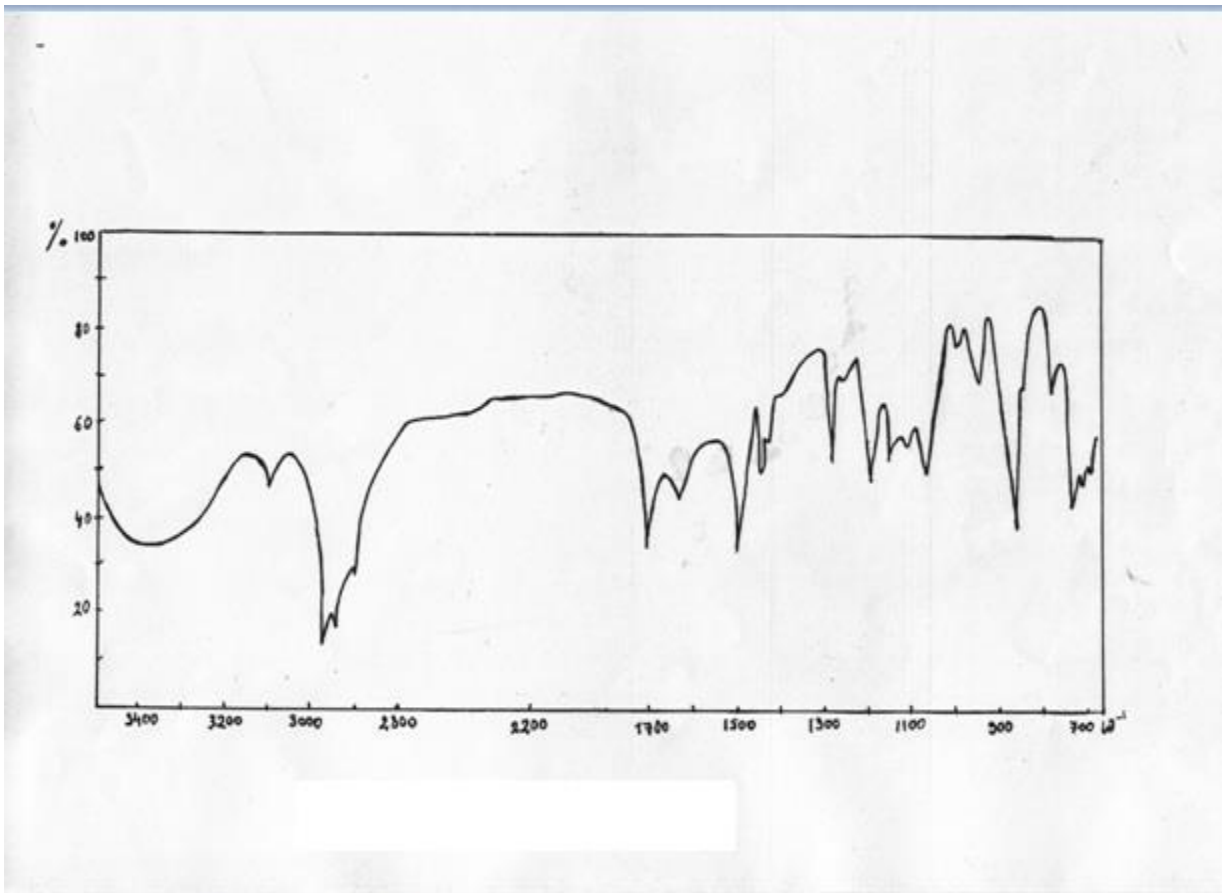


გლუკოზის აცილმარდოვანას (44) იწ სპექტრი



გლუკოზის ნიტროზოწარმოებულის (45) იწ სპექტრი





გალაქტოზის ნიტროზოწარმოებულის (48) იწ სპექტრი

N 2

