

ივანე ჯავახიშვილის სახელობის თბილისის სახელმწიფო უნივერსიტეტი

ზუსტ და საბუნებისმეტყველო მეცნიერებათა ფაკულტეტი

ქიმიის დეპარტამენტი

მარინა სოსელია

ადამიანტანის ფრაგმენტის შემცველი ზოგიერთი

ჰეტეროციკლის სინთეზი და კვლევა

დოქტორის აკადემიური ხარისხის მოსაპოვებლად

წარმოდგენილი დისერტაცია

ხელმძღვანელები:

სადოქტორო პროგრამის კოორდინატორი:

ქიმიის მეცნიერებათა დოქტორი,

პროფესორი, საქართველოს მეცნიერებათა

ეროვნული აკადემიის აკადემიკოსი

შოთა სამსონია

სამეცნიერო ხელმძღვანელები:

პროფესორი, ქიმიის მეცნიერებათა

დოქტორი, აკადემიკოსი

შოთა სამსონია

ქიმიის აკადემიური დოქტორი

დავით ზურაბიშვილი

თბილისი

2019

Ivane Javakhishvili Tbilisi State University

Faculty of Exact and Natural Sciences

Chemistry Department

Marina Soselia

The Synthesis and Study of Adamantane Fragment Containing
Some Heterocycles

PhD thesis

Supervisors:

Doctoral program coordinator:

Doctor of Chemical Sciences,

Professor, Academician of Georgian National Academy: Shota Samsoniya

Scientific advisors:

Academician, Professor,

Doctor of Chemical Sciences:

Shota Samsoniya

Doctor in Chemistry:

Davit Zurabishvili

Tbilisi

2019

2

ანოტაცია

ადამანტანის წარმოებულები გამოირჩევიან ბიოლოგიური აქტიურობის ფართო სპექტრით, რასაც ადასტურებს ადამანტანის ბაზაზე დამზადებული პრეპარატების წარმატებული გამოიყენება ფარმაცევტული ქიმიის სხვადასხვა მიმართულებით. მიმდინარეობს ადამანტანშემცველი ნაერთების ინტენსიური კვლევები ადამანტანის უნიკალური სტრუქტურისა და მის ქიმიურ და ბიოლოგიურ თვისებებს შორის კავშირის შესასწავლად. ექსპერიმენტული მონაცემები ადასტურებს, რომ სივრცით დიდი კარკასული, ლიპოფილური ადამანტანის მოლეკულის უკვე არსებულ პრეპარატში და ბიოლოგიურად აქტიურ მოლეკულაში შეყვანისას რიგ შემთხვევაში უმჯობესდება ნაერთის ბიოლოგიური აქტიურობა, იზრდება მისი ლიპოფილურობა, ბიოშელწევადობა და უმეტეს შემთხვევაში მცირდება ტოქსიკურობა.

ჩვენი კვლევის მიზანს წარმოადგენდა ადამანტანის ბირთვის შემცველი ბიოლოგიურად პოტენციურად აქტიური ახალი ნივთიერებების მიღება. კვლევის ობიექტად არჩეულ იქნა ისეთი ბიოლოგიურად მნიშვნელოვანი ჰეტეროციკლური მოლეკულების სინთეზი, როგორცაა ბენზიმიდაზოლი, ბენზოქსაზოლი და ტრიციკლური იმიდაზო[4,5-]ბენზოქსაზოლი.

სინთეზირებულ იქნა 2-(ადამანტან-1-ილ)ბენზიმიდაზოლების ახალი წარმოებულები ჩანაცვლებული ჯგუფებით 5(ან 6)-მდგომარებაში. დიციკლური ბენზოქსაზოლებიდან მიღებულ და შესწავლილ იქნა N-(2-არილ/ალკილბენზოქსაზოლ-6-ილ)ადამანტან-1-კარბოქსამიდები. შეუღლებული ტრიციკლური სისტემებიდან სინთეზირებულ იქნა 7-(1-ადამანტილ)-2-არილ-6H-იმიდაზო[4,5-]ბენზოქსაზოლები. ვირტუალური სკრინინგის (პროგრამა Pass) საშუალებით შესწავლილ იქნა მიღებულ ნაერთების სტრუქტურასა და მათ ბიოლოგიურ აქტიურობას შორის კავშირი.

Anotation

Adamantane derivatives are distinguished with wide range of biological activity which is proven by successful usage of preparations made of adamantane moiety in different branches of pharmaceutical chemistry. As a result of the research of adamantane compound, the relationship between Adamantane's unique structure and its chemical and biological properties has been studied. During input of bulk lipophilic adamantane moiety in the proved medications or biologically active molecule in most cases is improved molecule's biological characteristic, drug's lipophilicity and prolonged action is enhanced, and at the same time, toxicity and side negative effects is reduced.

The aim of our research was the synthesis of the new biologically active substances by addition of adamantane core in biologically important heterocycle, such as benzimidazole, benzoxazole and tricyclic imidazo[4,5-e]benzoxazole.

New derivatives of 2-(adamantan-1-yl)benzimidazole with 5(or 6)-substituted groups were synthesized. In the row of bicyclic benzoxazoles were obtained and studied N-(2-aryl/alkylbenzoxazol-6-yl)adamantan-1-carboxamides. In fused tricyclic systems were synthesized 7-(1-adamantyl)-2-aryl-6H-imidazo[4,5-]benzoxazoles. The relationship between structure and biological activity of synthesized compounds were studied by online Pass program.

შინაარსი

შესავალი.....	6
I თავი. ლიტერატურული მიმოხილვა.....	12
1.1 ადამანტანის სტრუქტურა და მისი მიღების მეთოდები.....	12
1.2. ადამანტანის ბიოლოგიური თვისებები	14
1.3. ბენზიმინდაზოლის ქიმია.....	22
1.4. ბენზიმინდაზოლების ბიოლოგიური აქტიურობა	24
1.5. ადამანტანშემცველი ბენზიმინდაზოლების სინთეზის ისტორია და მათი ბიოლოგიური აქტიურობა	30
1.6. ადამანტანშემცველი ბენზოქსაზოლები	48
II თავი. ექსპერიმენტული მონაცემების განსჯა.....	52
2.1. ადამანტანის ბირთვის შემცველი ბენზიმინდაზოლების სინთეზი.....	52
2.1.1. 5(6)-ბენზოილ-2-(1-ადამანტილ)ბენზიმინდაზოლის და N-(3-(5(6)-ბენზოილ-1H-ბენზიმინდაზოლ-2-ილ)ადამანტან-1-ილ)აცეტამიდის სინთეზი	53
2.1.2. ეთილ/მეთილ 2-(1-ადამანტილ)-1H-ბენზიმინდაზოლ-5-კარბოქსილატის სინთეზი და ჰიდრაზინოლიზი	57
2.1.4. 5(6)-კარბოქსი-2-(1-ადამანტილ)ბენზიმინდაზოლის სინთეზი და მისი აღდგენის და სხვადასხვა ამინებთან კონდენსაციის რეაქციები.....	61
2.1.5. მიღებული ბენზიმინდაზოლების წარმოებულების სპექტრული მონაცემები.....	64
2.2.1 N-(2-არილ/ალკილბენზოქსაზოლ-6-ილ)ადამანტან-1-კარბოქსამიდების სინთეზი	68
2.2.2. იმინდაზო[4,5-e]ბენზოქსაზოლების სინთეზი.....	72
2.2.3. მიღებული ბენზოქსაზოლების, ბენზიმინდაზოლების და იმინდაზო[4,5-e]ბენზოქსაზოლების წარმოებულების სპექტრული მონაცემები.....	74
2.3. 2-(1-ადამანტილ)-5-ჰიდროქსი-4-ნიტრობენზიმინდაზოლში ალკილირების რეაქციის შესწავლა.....	84
2.3.1. ალკილირებული პროდუქტების სპექტრული მონაცემების ანალიზი	85
III თავი. ექსპერიმენტული ნაწილი	87
IV თავი. ბიოლოგიური აქტიურობის პროგნოზირება.....	116
დასკვნები.....	119
გამოყენებული ლიტერატურა.....	121

შესავალი

თემის აქტუალობა

თანამედროვე სამედიცინო ქიმიის ძირითად აქტუალურ თემას წარმოადგენს დაავადებების სამკურნალო ახალი საშუალებების აღმოჩენა და შესწავლა. ბევრ დღეისათვის არსებულ სამკურნალო საშუალებას გააჩნიათ ტოქსიკურობა და სხვა გვერდითი ეფექტები, ამასთან მათ ხანგრძლივ მიღებას თან სდევს რეზისტენტობის განვითარება. ამიტომ თანამედროვე პრეპარატულ მედიცინაში არსებობს ახალი, მოქმედების განსხვავებული მექანიზმების მქონე, ნივთიერებების აღმოჩენის რეალური მოთხოვნილება.

ჰეტეროციკლური ნივთიერებების ქიმიის განვითარება მნიშვნელოვან როლს ასრულებს ახალი სამკურნალო საშუალებების აღმოჩენის საქმეში. ამ ნივთიერებების შესწავლა დიდ ინტერესს იწვევს როგორც თეორიულ, ასევე პრაქტიკულ ასპექტში. აზოტის და ჟანგბადის შემცველი პოლიფუნქციური ჰეტეროციკლური ნივთიერებები ბიომოლეკულებთან თავისი მსგავსობის გამო, მნიშვნელოვან როლს ასრულებენ სამკურნალო საშუალებების აღმოჩენის და დანერგვის პროცესში.

ბენზიმიდაზოლის და ბენზოქსაზოლის ბირთვები შედიან ძალიან ბევრი ბუნებრივი ნაერთის და ფარმაკოლოგიურად აქტიური ნივთიერებების სტრუქტურის შემადგენლობაში და შესაბამისად ხასიათდებიან ფიზიოლოგიური აქტიურობის ფართო სპექტრით. მათ ბაზაზე დამზადებული პრეპარატები დღეისათვის წარმატებით გამოიყენებიან სოფლის მეურნეობაში, ვეტერინარიაში და კლინიკურ მედიცინაში. ბიოქიმიურმა და ფარმაკოლოგიურმა ცდებმა აჩვენეს, რომ ბენზიმიდაზოლის ბიოლოგიურად აქტიური მოლეკულა ეფექტურია მრავალრიცხოვან მიკროორგანიზმთან საბრძოლველად. ბენზიმიდაზოლის ბაზაზე გამოსულია და კვლევის სტადიაშია უამრავი პრეპარატი, როგორცაა კუჭის წყლულის საწინააღმდეგო წამლები, ანტიფსიქოზური, ანტიკლემინთური, ანტიპროტოზოული, ფუნგიციდური, კიბოს და ტუბერკულოზის საწინააღმდეგო, ანტიმიკრობული და სხვა მრავალი საშუალებები. ამიტომ ახალი ბენზიმიდაზოლების წარმოებულების სინთეზი რჩება სამედიცინო კვლევის ძირითად აქტუალურ ამოცანად. დღითიდღე უფრო იზრდება ბენზიმიდაზოლების წარმოებულების რიცხვი, რომლებიც აჩვენებენ უფრო უკეთეს აქტიურობას, ვიდრე დღევანდელ ბაზარზე არსებული ფარმაკოლოგიური საშუალებები. უფრო მეტიც, არსებული ლიტერატურა ცხადყოფს, რომ ბენზიმიდაზოლის წარმოებულები მოქმედებენ როგორც ალტერნატიული სამედიცინო საშუალებები, რომლებიც გადაწყვეტენ დღესდღეობით არსებული წამლების მიმართ რეზისტენტობასთან დაკავშირებულ პრობლემას. აზოტის და ჟანგბადის შემცველი თერაპევტულად მნიშვნელოვანი ჰეტეროციკლების - ბენზიმიდაზოლების, ბენზოქსაზოლების და მათი ბირთვის შემცველი პოლიციკლური მოლეკულების

შესწავლა იძლევა პერსპექტიულ შედეგებს ორგანული სინთეზისა და სამედიცინო ქიმიის სფეროს განვითარებაში.

ადამანტანი, ტრიციკლური კარკასული მოლეკულა, გამოირჩევა უნიკალური ფიზიკური-ქიმიური და ბიოლოგიური თვისებებით. ადამანტანის ანტივირუსული აქტიურობის აღმოჩენის შემდეგ ინტენსიურად მიმდინარეობს მისი ნაწარმების სინთეზი და კვლევა, რომელთაგან უმეტესობა აქტიურად გამოიყენება მედიცინაში. მრავალწლიანი კვლევების საფუძველზე დადგენილ იქნა, რომ ანტივირუსული და ანტიბაქტერიული თვისებების გარდა ადამანტანის ნაწარმებმა გამოავლინეს სხვა ბიოლოგიური აქტიურობები, როგორცაა იმუნოტროპული, ფსიქოტროპული, სიმსივნის საწინააღმდეგო, ანალგეზური, კრუნჩხვის საწინააღმდეგო, ციტოსტატიკური, კურარემსგავსი, ტრანკვილიზაციური, ჰიპოგლიკემიური და სხვა აქტიურობები. ადამანტანი ასევე გამოიყენება საბაზისო ნაერთად ხელოვნური სისხლის, ინსექტიციდების და ბაქტერიციდული პრეპარატების დამზადებისას.

ადამანტანის ფრაგმენტის შეყვანა სხვადასხვა მოლეკულაში საშუალებას იძლევა ფართო სპექტრის ნივთიერებების სხვადასხვა ფიზიკურ-ქიმიური და ბიოლოგიური თვისებების მოდიფიცირება. დადგენილია, რომ ადამანტანის ნაწარმების ბიოლოგიური მოქმედების თავისებურებები დაკავშირებულია მისი მასიური და მაღალლიპოფილური კარკასული ბირთვის აღნაგობასთან. ადამანტანის ბირთვის ლიპოფილურობა (ჰიდროფობურობა) ხელს უწყობს მისი წარმოებულების პირდაპირ ურთიერთქმედებას ლიპიდური შრის მქონე ბიოლოგიურ მემბრანებთან და ცილების ჰიდროფობურ ფრაგმენტებთან. ამასთან, ადამანტანის ნაწარმებს შეუძლიათ შეცვალონ მემბრანის ფიზიკური თვისებები და ასევე უნარი აქვთ სხვადასხვა ზემოქმედების დროს დაასტაბილურონ ბიოლოგიური მემბრანები. ამრიგად, ადამანტანის უნიკალური ფიზიკური და ქიმიური თვისებების გამო მისი გამოყენება შეიძლება როგორც ადამანტანის ბაზაზე დამზადებული ახალი ბიოლოგიურად აქტიური სტრუქტურების მისაღებად, ასევე წამლების გადატანისთვის გადამზიდი სისტემების დასამზადებლად.

წინამდებარე დისერტაციის ლიტერატურული მიმოხილვის საფუძველზე დადგენილია, რომ ადამანტანის ფრაგმენტის შემცველი ჰეტეროციკლური მოლეკულები - ბენზიმიდაზოლები და ბენზოქსაზოლები გამოირჩევიან ფართო სპექტრის ბიოლოგიური აქტიურობით. ამ ფარმაკოლოგიურად აქტიური სტრუქტურების მიმართ სამეცნიერო ინტერესი დღითიდღე მატულობს, რაც ზრდის ალბათობას მათ ბაზაზე დამზადებული პრეპარატების დანერგვას მედიცინაში და დღეისათვის არსებული დაავადებების მწვავე პრობლემების გადაჭრის გზების მოძიებას. მათი ახალი წარმოებულების სინთეზი და კვლევა გამოავლენს უკეთესი, უსაფრთხო სამკურნალო საშუალებებს ფართო ბიოლოგიური აქტიურობით, დაბალი ტოქსიკურობით, მაღალი სპეციფიურობით და ბიომელწევადობით.

კვლევის ძირითადი ამოცანები.

წინამდებარე დისერტაციის კვლევის მიზანს წარმოადგენს ბიოლოგიურად აქტიური ადამანტანის რადიკალის შემცველი ჰეტეროციკლების, კერძოდ კი დიციკლური ბენზიმიდაზოლის და ბენზოქსაზოლის, და ტრიციკლური იმიდაზო[4,5-e]ბენზოქსაზოლების ახალი წარმოებულების სინთეზი და მათი სტრუქტურასა და აქტიურობას შორის კავშირის დადგენა პროგრამა PASS-ის მონაცემების საფუძველზე.

კვლევის ძირითადი ამოცანები შემდეგია:

- ✓ N-(3-(5-ბენზოილ-1H-ბენზიმიდაზოლ-2-ილ)ადამანტან-1-ილ)აცეტამიდის სინთეზი.
- ✓ 5(6)-ბენზოილ-2-(1-ადამანტილ)ბენზიმიდაზოლის სინთეზი.
- ✓ ეთილ/მეთილ 2-(1-ადამანტილ)-1H-ბენზიმიდაზოლ-5-კარბოქსილატის სინთეზი და ჰიდრაზინოლიზი.
- ✓ 5(6)-კარბოქსი-2-(1-ადამანტილ)ბენზიმიდაზოლის სინთეზი და მისი აღდგენის და სხვადასხვა ამინებთან კონდენსაციის რეაქციების შესწავლა.
- ✓ N-(2-არილ/ალკილბენზოქსაზოლ-6-ილ)ადამანტან-1-კარბოქსამიდების სინთეზი.
- ✓ 2-(1-ადამანტილ)-5-ჰიდროქსიბენზიმიდაზოლის სინთეზი და მისი ნიტრირების და აღდგენის რეაქციის შესწავლა.
- ✓ იმიდაზო[4,5-e]ბენზოქსაზოლების სინთეზი.
- ✓ 2-(1-ადამანტილ)-5-ჰიდროქსი-4-ნიტრობენზიმიდაზოლში ალკილირების რეაქციის შესწავლა.
- ✓ ელექტრონოდონორული თვისების მქონე ადამანტანის რადიკალის გავლენის შესწავლა ნაერთების რეაქციის უნარიანობაზე და მათ ბიოლოგიურ აქტიურობაზე.
- ✓ PASS-ის პროგრამის გამოთვლებით სტრუქტურასა და მის ბიოლოგიურ აქტიურობას შორის კავშირის შესწავლა.

ნაშრომის ძირითადი შედეგები, მათი სამეცნიერო და პრაქტიკული მნიშვნელობა.

სამედიცინო ქიმიის მნიშვნელოვან ასპექტს წარმოადგენს ქიმიურ სტრუქტურასა და მის ფარმაკოლოგიურ აქტიურობას შორის კავშირის შესწავლა. ჩვენ მიერ სინთეზირებულ იქნა 46 ახალი ნაერთი, მათ შორის ლიპოფილური ადამანტანის შემცველი ბიციკლური ჰეტეროციკლების - ბენზიმიდაზოლების და ბენზოქსაზოლების და შეუღლებული ტრიციკლური იმიდაზო[4,5-e]ბენზოქსაზოლების ტიპის ჰეტეროციკლების წარმოებულები და ვირტუალური სკრინინგის საფუძველზე PASS-ის ონლაინ პროგრამის გამოთვლებით შეფასებულ იქნა მათი შესაძლო ბიოლოგიური აქტიურობა.

სინთეზირებულ იქნა 2-(1-ადამანტან)ბენზიმიდაზოლის 25 ახალი წარმოებული 5 (ან 6)-მდგომარეობაში ჩანაცვლებული ბენზოილ, ჰიდროქსი, არილ/ალკილოქსი, კარბოქსი, ამიდო, მეთილის და ეთერის ესთერის შემცველი ჯგუფებით.

შესწავლილ იქნა ადამანტან-1-კარბოქსამიდის ჯგუფის შემცველი 2-არილ/ალკილბენზოქსაზოლების სინთეზი, გამოყოფილ და დახასიათებულ იქნა ადამანტანშემცველი ბენზოქსაზოლის 10 ახალი წარმოებული და გამოკვლეულ იქნა მათი შესაძლო ბიოლოგიური აქტიურობა PASS-ის ონლაინ პროგრამის საშუალებით.

მიღებულ იქნა ადამანტანის ბირთვის შემცველი იმიდაზო[4,5-e]ბენზოქსაზოლების ორი ახალი წარმოებული და შესწავლილ იქნა ვირტუალური სკრინინგის საშუალებით ლიპოფილური ადამანტანის ბირთვის ბიოლოგიური აქტიურობის კოეფიციენტი სხვა ლიპოფილურ ჯგუფებთან შედარებით.

სინთეზირებული ახალი ნაერთების შემდგომი კვლევა, ბიოლოგიური აქტიურობის გამოვლენის მიზნით, დაგეგმილია სხვადასხვა საშიში ვირუსული შტამების, ასევე დღეისათვის ეპიდემიის გამომწვევი გრამ დადებითი და გრამ უარყოფითი ბაქტერიების საწინააღმდეგოდ ტესტირების ჩასატარებლად აშშ-ს არმიის ინფექციურ სნეულებათა სამედიცინო-კვლევით ინსტიტუტში (USAMRIID). დაბალი ტოქსიკურობის და მცირე დოზირებისას მაღალი ბიოლოგიური აქტიურობის გამოვლენის შემთხვევაში მიღებულ ნაერთებზე კვლევის გაგრძელება ხელს შეუწყობს სამედიცინო ქიმიის განვითარებას.

ნაშრომის მოცულობა და სტრუქტურა.

სადისერტაციო ნაშრომი მოიცავს 134 გვერდს. შედგება შემდეგი ძირითადი თავებისგან: შესავალი, ლიტერატურის მიმოხილვა, ექსპერიმენტული მონაცემების განსჯა, ექსპერიმენტული ნაწილი, ბიოლოგიური აქტიურობის პროგნოზირება და დასკვნები. ასევე მოყვანილია დანართი 1, სადაც მოყვანილია ზოგიერთი ნივთიერების ბმრ და ი.წ. სპექტრები. ციტირებული ლიტერატურის ნუსხა 189, ცხრილი 6, სქემა 35, სურათი 21.

ნაერთების ნუმერაცია თავებში

ნაერთების, სქემების და ცხრილების ნუმერაცია თავებში „ლიტერატურის მიმოხილვა“ და „ექსპერიმენტული მონაცემების განსჯა“ ავტონომიურია. ნუმერაცია „ექსპერიმენტული ნაწილში“ შეესაბამება „ექსპერიმენტული მონაცემების განსჯის“ ნუმერაციას. ბიბლიოგრაფიის ნუმერაცია ერთიანია. „ლიტერატურის მიმოხილვაში“ ნივთიერებების ნუმერაცია აღნიშნულია რომაული ციფრებით, ხოლო „ექსპერიმენტული მონაცემების განსჯისა“ და „ექსპერიმენტულ ნაწილში“ არაბული ციფრებით.

პუბლიკაციები

დისერტაციის მასალებზე გამოქვეყნებულია 3 სამეცნიერო სტატია, აქედან 1 იმპაქტ ფაქტორის მქონე ჟურნალში, 2 სტატია რეფერირებად და რეცენზირებად ჟურნალში. აპრობაცია გაიარა 11 საერთაშორისო და 3 ეროვნულ კონფერენციაზე 5 ორალური და 9 პოსტერული მოხსენების სახით.

გამოქვეყნებული პუბლიკაციები:

1. **Marina Soselia**, Irina Geibel, Davit Zurabishvili, Shota Samsoniya. „The Synthesis of Adamantane Ring Containing Benzimidazole, Benzoxazole, and Imidazo[4,5-e]benzoxazole Derivatives from 3-Aminophenol“, **Journal of Heterocyclic Chemistry**, (2018) Vol. 55, Iss.2, Pg.: 447-455.
2. **Marina Soselia**, Davit Zurabishvili, Shota Samsoniya, „Synthesis of O- and N-Methyl Derivatives of 5(6)Hydroxy-4(7)-nitro-2-(1-adamantyl)benzimidazole“. **საქართველოს მეცნიერებათა ეროვნული აკადემიის მოამბე**, (2018) ტ. 12, #2, გვ.:50-57.
3. **Marina Soselia**, Ivane Gogolashvili, Davit Zurabishvili, Shota Samsoniya, „Synthesis of 5 (6)-Hydroxymethyl-, 5 (6)-Carboxy-2-(1- adamantyl)benzimidazole, Ethyl Carboxylate and some Amide Derivatives“. **საქართველოს მეცნიერებათა ეროვნული აკადემიის მოამბე**, (2017) ტ 11, #3, გვ.: 98-105.

საერთაშორისო კონფერენციები:

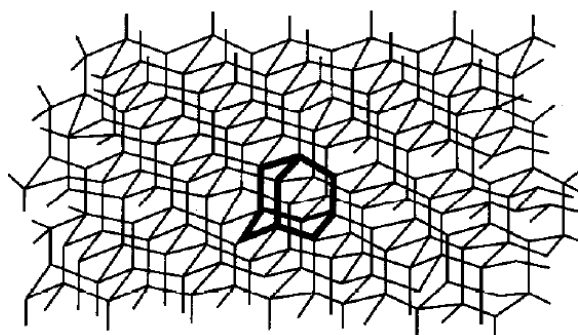
1. **Soselia M.**, Gogolashvili I., Zurabishvili D., Samsoniya Sh., “*The synthesis and study of adamantane ring containing benzoxazole and benzimidazole derivatives*”, **19th TETRAHEDRON SYMPOSIUM, Celebrating the 25th Anniversary of Bioorganic and Medicinal Chemistry**. ივნისი 26-29, 2018 წ. რივა დელ გარდა, იტალია.
2. **Soselia M.**, Zurabishvili D., Samsoniya Sh., “*The synthesis of adamantane ring containing benzimidazole, benzoxazole and imidazo[4,5-e]benzoxazole derivatives*”. **International Mini Symposium: Bioactive Compounds, Antimicrobial and Biomedical Products and Materials for Protection of Human and Invironment**, მაისი 4-5. თბილისი, საქართველო, 2018.
3. **Soselia M.**, Zurabishvili D., Samsoniya Sh., “*Synthesis of 5(6)-Carboxy-2-(1-Adamantyl)Benzimidazole And Its Some Transformations*”. **World Congress of Pharmacology and Chemistry of Natural Compounds**, ოქტომბერი 9-11. თბილისი, საქართველო, 2017, გვ 105-106.
4. **Soselia M.**, Zurabishvili D., Samsoniya Sh., Christoffers J. “*The synthesis of methyl 2-(adamant-1-yl)benzimidazoles-5-carboxylate and it’s amide and hydrazide derivatives*“. **5- th International Conference of Young Scientists (Chemistry Today -2016)**. სექტემბერი 18-21, თბილისი, საქართველო, 2016, გვ. 98-100.
5. Zurabishvili D. S., Lomidze M. O., Gogolashvili I. N., Bukia T.J., **Soselia M.** V., Trapaidze M. V., Samsoniya Sh. A. “*Screening of adamantane derivatives and other small molecules*

- analogues for antibacterial, antiviral and anthelmintic activity*". **3rd International conference on Pharmaceutical Sciences**. მაისი 29-31, თბილისი, საქართველო, 2015, გვ. 42-43.
6. **Soselia M.** Christoffers J, Samsoniya Sh, Zurabishvili D. "*The synthesis of adamantane ring containing benzoxazole and benzimidazole derivatives*". **The first SDSU – Georgia STEM WORKSHOP on Nanotechnology and Environmental Sciences**. სექტემბერი 4-5, თბილისი, საქართველო, 2015.
 7. **Soselia M.** Christoffers J, Samsoniya Sh, Zurabishvili D. "*The synthesis of some 4-Nitro-5-alkoxy-2-(1-adamantyl)benzimidazole derivatives*", **The 8th Eurasian Meeting on Heterocyclic Chemistry (EAMHC 2014)**, სექტემბერი 20-24, თბილისი, საქართველო, 2014. გვ. 236.
 8. **Soselia M.** Christoffers J, Samsoniya Sh, Gogolashvili I, Zurabishvili D. "*The synthesis and study of 5(6)-alkoxy- and 5(6)-carboxy-2-(1-adamantyl)benzimidazole derivatives*", **The 3rd Interational Conference of Organic Chemistry (ICOC 2014)**, სექტემბერი 25-28, თბილისი, საქართველო, 2014. გვ. 54
 9. **Soselia M.** Christoffers J, Samsoniya Sh, Zurabishvili D. "*The synthesis and study of 4(7)-Nitro-5(6)-alkoxy-2-(1-adamantyl)benzimidazole and 5(6)-carboxy-2-(1-adamantyl)benzimidazole derivatives*", **Georgian-German School and workshop in Basic Science (GGSWBS'14)**, ივლისი 7-12, თბილისი, საქართველო, 2014
 10. **Soselia M.** *The synthesis some of adamantane containing amides and benzimidazole.* "Lomonosov" – **XX international conference of young scientists, PhD and students.** მოსკოვი, რუსეთი. 2013
 11. Gogolashvili I., **Soselia M.**, Zurabishvili D., Samsoniya Sh.. *The synthesis of derivatives of adamantane containing amino acids*, **The second international conference of young chemists**. თბილისი, საქართველო, 2012. გვ. 90.

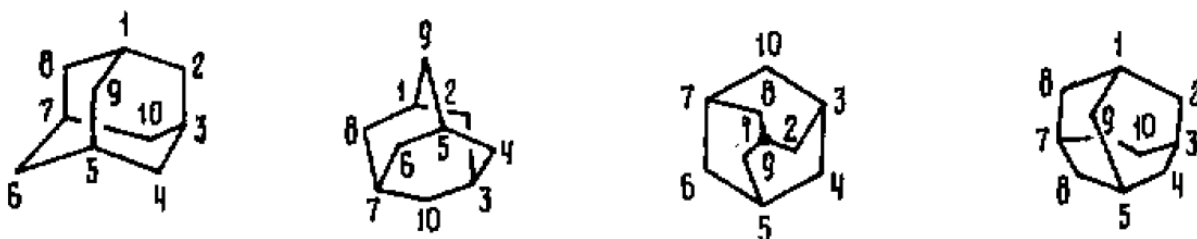
I თავი. ლიტერატურული მიმოხილვა

1.1 ადამანტანის სტრუქტურა და მისი მიღების მეთოდები

ადამანტანი, ტრიციკლო[3.3.1.1^{3,7}]დეკანი, პოლიციკლური კარკასული მოლეკულაა მაღალი სტაბილურობით და შესანიშნავი ფიზიკური და ბიოლოგიური თვისებებით. პირველად ამ უნიკალური მოლეკულის სტრუქტურა შემოთავაზებულ იქნა დეკერის მიერ 1924 წელს [13] რომელმაც მას „დეკატერპენი“ უწოდა და წარმოთქვა მოსაზრება, რომ ამ ტრიციკლურ ნახშირწყალბადს, $C_{10}H_{16}$ ფორმულით, უნდა ჰქონოდა ალმასის მსგავსი აგებულება და მაღალი სიმეტრიულობა. მოგვიანებით, 1933 წელს ეს ტრიციკლური მოლეკულა გამოყოფილ იქნა ნავთობიდან ლანდას მიერ ქალაქ ჰოდინინში, ჩეხეთში [14] და დაერქვა სახელი ადამანტანი, რაც ბერძნულად ალმასს ნიშნავს. ეს სახელწოდება სრულიად ახასიათებს ადამანტანის მოლეკულას, რადგან მის უაღრესად მყარ სტრუქტურაში ნახშირბადის ატომები სივრცეში ზუსტად ისე არიან განლაგებულები, როგორც ალმასის კრისტალურ მესერში (სურ 1). ადამანტანის მოლეკულა წარმოადგენს სავარძლისებურ კონფორმაციაში მყოფი სამი ციკლოჰექსანის გაერთიანებას ყველანაირი ტორსიული და კუთხური დამაბულობის გარეშე (სურ 2). რენტგენოსტრუქტურულმა და ელექტრონულმა დიფრაქციულმა კვლევებმა გამოავლინეს, რომ ადამანტანის კრისტალები შედგება ცენტრისკენ მიმართული კუბური მესერისგან, რაც ძალიან უჩვეულოა ორგანული მოლეკულისათვის. მისი უნიკალური აგებულება დიდ გავლენას ახდენს მის უჩვეულო ფიზიკურ, ქიმიურ და ბიოლოგიურ თვისებებზე. ის ერთ-ერთი ყველაზე მაღალ ტემპერატურაზე დნობადი ნახშირწყალბადია (269°C დალუქულ კაპილარში), თუმცა ადვილად სუბლიმირდება ოთახის ტემპერატურაზე და ატმოსფერულ წნევაზე [15].



სურ 1: ალმასის კრისტალური მესრის ფრაგმენტი [16].

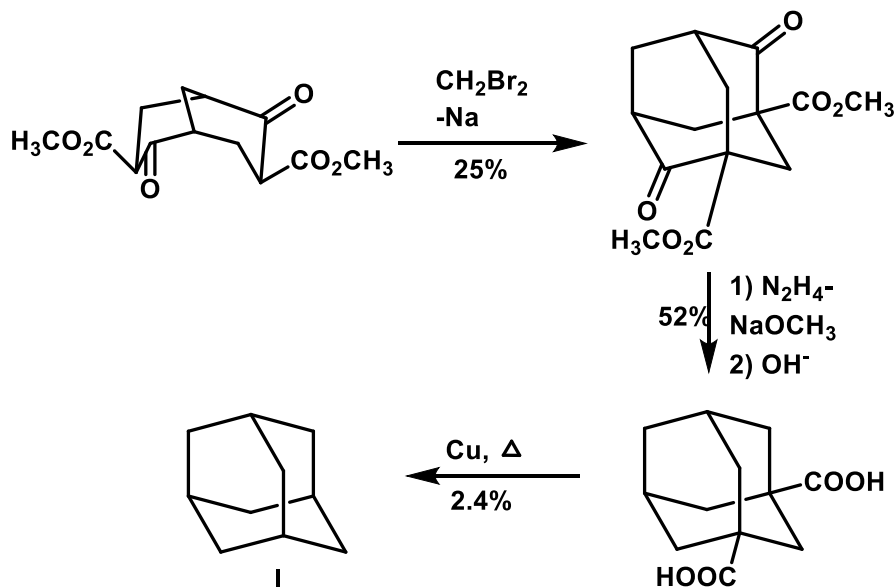


სურ 2: ადამანტანის სტრუქტურა [16].

ლანდას აღმოჩენის შემდეგ დაიწყო ადამანტანის გამოყოფა სხვადასხვა ნავთობიდან, თუმცა პროდუქტის გამოსავალი შეადგენდა 0.0004%-ს. მისი სუფთა სახით გამოყოფა მისი სხვა ნაწარმების ნარევიში შესაძლებელი იყო ზუსტად მისი მაღალი ლღობის ტემპერატურის წყალობით. 40-იან წლებამდე, ნავთობი წარმოადგენდა ადამანტანის მიღების ერთადერთ წყაროს, საიდანაც ის, სავარაუდოდ, ნავთობის ბიოგენუზის დროს, ბუნებრივი ციკლური ნახშირწყალბადების იზომერიზაციის შედეგად წარმოიქმნა თიხისა და ალუმინოსილიკატებთან ურთიერთქმედებისას [15].

ბოტჯერი იყო პირველი, რომელმაც 1937 წელს დაასინთეზა სხვადასხვა რადიკალებით ჩანაცვლებული ტრიციკლო [3.3.1.1^{3,7}]დეკანი [17] თუმცა მისი მიზანი არ იყო თვითონ ადამანტანის სინთეზი. 1941 წელს ადამანტანი პირველად იქნა მიღებული სინთეზური გზით პრელოგის ჯგუფის მიერ [18] ბიციკლონონანედიონდიესთერიდან (სქემა 1). თუმცა საბოლოო პროდუქტის გამოსავალი იყო ძალიან მცირე და პრეპარატიული მიზნებისთვის გამოუსადეგარი. მხოლოდ 1957 წლიდან გახდა შესაძლებელი ადამანტანის ფართო წარმოება, როცა შლეიმერმა შეიმუშავა ადამანტანის

სინთეზი ჰიდრირებული დიციკლოპენტადიენის კატალიზური იზომერიზაციის მეთოდით, ლუისის მჟავას თანდასწრებით [19].



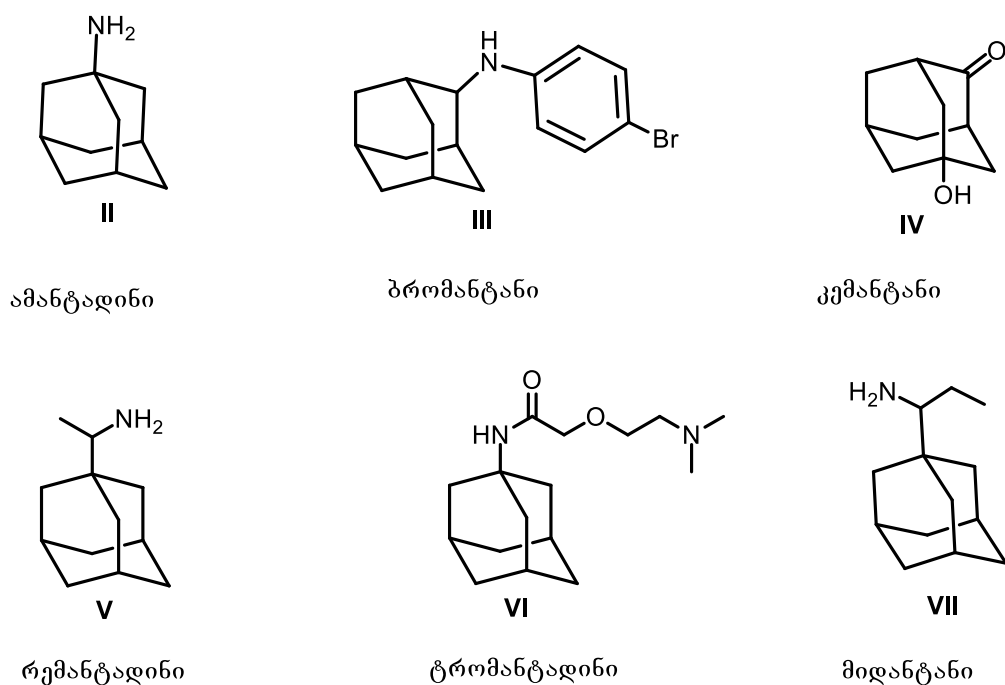
სქემა 1: ადამანტანის პირველი წარმატებული სინთეზის სქემა [18].

ადამანტანის უნიკალური ფიზიკური და ქიმიური თავისებურებების გამო მისი ნაწარმები ფართოდ გამოიყენება არა მარტო მედიცინაში, არამედ ორგანულ სინთეზში სხვადასხვა სახის სელექტიური კატალიზატორების [20] ასევე თერმომდგრადი და ჟანგვამდეგი პოლიმერების [21] და ნახევრად გამტარების თხელი ფირების დასამზადებლად [22, 23].

1.2. ადამანტანის ბიოლოგიური თვისებები

ადამანტანის ქიმიის სწრაფმა განვითარებამ ხელი შეუწყო ადამანტანის წარმოებულების ბიოლოგიური აქტიურობის ღრმა შესწავლას. პირველი ადამანტანის ნაწარმი, რომელიც გამოყენებულ იქნა სამედიცინო ქიმიაში, იყო 1-ამინოადამანტანის ჰიდროქლორიდი (ამანტადინი) (II) [24]. მან გამოავლინა A ტიპის გრიპის ვირუსის მინჰიბირებელი მოქმედება ქსოვილებზე, თავებზე და ქათმის ემბრიონზე ცდებისას [25]. აქედან დაიწყო ადამანტანის ბაზაზე წარმოებული პრეპარატების ინტენსიური აღმოჩენა და კვლევა. მრავალი ამინოადამანტანი და მისი ანალოგი იქნა

დასინთეზირებული და შესწავლილი სხვადასხვა ვირუსული შტამების წინააღმდეგ. მაგალითად, ბრომანტანი (III) (პრეპარატიული სახელწოდება - ლადასტენი), კემანტანი (IV) (დრამანტონი), ამანტადინი (II) (სიმეტრელი) და რემანტადინი (V) (ფლუმადინი) წარმატებით გამოიყენებოდა სეზონური გრიპის დაავადების სამკურნალოდ და პროფილაქტიკისთვის. რემანტადინმა გამოავლინა ასევე ჰერპესის, წითელას, ჩუტყვავილას, რაუსის სარკომის, სხვადასხვა სახის ენცეფალიტის ვირუსების გამრავლების მაინჰიბირებელი თვისებები [10]. ტრომანტადინი (VI) (ვირუ-მერცი) დღემდე გამოიყენება ტიპი 1 სიმპლექს ჰერპესის ვირუსის სამკურნალოდ (სურ 3) [26, 27].



სურ 3: ადამანტანის ბაზაზე დამზადებული ანტივირუსული და ფსიქოტროპული პრეპარატები.

დადგენილ იქნა, რომ ამინოადამანტანები აინჰიბირებდნენ ვირუსების რეპლიკაციას ინფიცირების საწყის ეტაპზე, სახელდობრ, ვირუსების შეჭრას მასპინძელ უჯრედში და ვირუსული დნმ-ის გამოშვებას ჯანმრთელ უჯრედში. მათი ანტივირუსული აქტიურობა განპირობებული იყო ლიპოფილური დიდი მოლეკულით ვირუსის M2 ტიპის ცილოვანი იონმიმოცვლითი არხის სელექტიური ბლოკირებით, რის შედეგადაც ითრგუნებოდა ვირუსის რეპლიკაცია ინფიცირებულ უჯრედში [28].

A და B ტიპის ვირუსების სტრუქტურული განსხვავების გამო ამინოადამანტანის ნაწარმების მოქმედება ეფექტური იყო ძირითადად A ტიპის ვირუსზე. თუმცა, ამ სელექტიური მოქმედების გამო ვირუსებში განვითარებული მცირე მუტაციის შემდეგ ძალიან სწრაფად გავრცელდა ადამანტანის წამლების მიმართ რეზისტენტობა. 2003 წელს აზიაში გავრცელებული A(H3N2) ტიპის ვირუსი მთლიანად იყო ამანტადინის (II) და რემანტადინის (V) მიმართ რეზისტენტული და უკვე 2009 წლისთვის სეზონური A ტიპის ყველა ვირუსში აღინიშნებოდა ამ პრეპარატების მიმართ რეზისტენტობა [29].

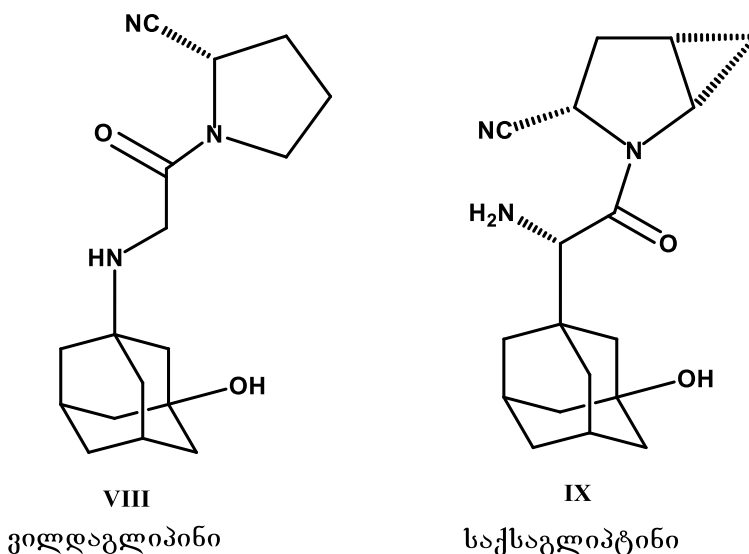
ვირუსების ზრდადი მუტაციის გამო, დღეისათვის ინტენსიურად მიმდინარეობს კვლევები ამ ვირუსების საწინააღმდეგო ახალი ადამანტანშემცველი საშუალებების ძიება და სინთეზი. 2013 წელს ვილიამ დეგრადომ და მისმა თანაავტორებმა დაასინთეზეს და დააპატენტეს ადამანტან ამინის სხვადასხვა ჰეტეროციკლების, მათ შორის ოქსაზოლის და ბენზიმიდაზოლის შემცველი ახალი წარმოებულები, რომლებიც ძალზე ეფექტურნი აღმოჩნდნენ წამლების მიმართ რეზისტენტური A ტიპის გრიპის ვირუსების საწინააღმდეგოდ. ავტორების აზრით, ისინი შეიძლება გამოყენებულ იქნას როგორც M2 ტიპის პროტონული არხის შემცველი გრიპის ვირუსების (A და B ტიპის ვირუსები), ასევე სხვა მსგავსი ვიროფორინების (ებოლას და მარბურგის VP24 ვირუსები; ბლუტანგის, იგივე ცხვრის კატარალური ციების გამომწვევი ვირუსის ცილა NS3) მიერ გამოწვეული დაავადებების პრევენციისთვის, ინჰიბირებისთვის და მკურნალობისთვის [30, 31].

1969 წელს პირველად გამოიცადა ამინოადამანტანის ჰიდროქლორიდი პარკინსონის დაავადების სამკურნალოდ და 50 წლის განმავლობაში მისი გამოყენება დღემდე აქტუალურია. გამოკვლევა ჩატარდა 163 პარკინსონით დაავადებულ პაციენტზე, რომლებსაც გაწერილი ჰქონდათ 200 მგ ამანტადინის მიღება ყოველდღე. გამოკვლევის შედეგად პაციენტების 66%-ს აღინიშნებოდა დაავადების მიმართ საგრძნობი გაუმჯობესება და პარკინსონის დაავადების სიმპტომების დათრგუნვა [32]. ამ გამოკვლევის შედეგად დაიწყო ადამანტანის წარმოებულების ახალი კლინიკური გამოყენების ხანა ცენტრალური ნერვული სისტემის (ცნს) მკურნალობის სფეროში. დადგინდა, რომ მაღალი ლიპოფილურობის წყალობით ადამანტანის ნაწარმები

ადვილად გადიან ჰემატოენცეფალურ ბარიერს და აღწევენ ცენტრალურ ნერვულ სისტემაში (ცნს). ამ სისტემაზე ადამანტანის მოქმედების მთლიანი მექანიზმი დღემდე უცნობია, თუმცა დადგენილია, რომ ადამანტანი წარმოადგენს დოფამინერგულ, ნორადრენერგიულ და სეროტონერგიულ ნივთიერებას და გააჩნია ნეიროპროტექტული თვისებები. მიდანტანი (VII) და სხვა სტრუქტურულად მსგავსი ამინოადამანტანები იცავენ ცნს-ს ნეირონების დაკარგვისგან ან დისფუნქციისგან ტვინის სხვადასხვა პათოლოგიური მდგომარეობის დროს, როგორებიცაა მაგალითად, ექსტრემალური ფაქტორების ზეგავლენა (ცერებრალური ჰიპოქსიური დაზიანება, ცირკულაციის დარღვევები, ტრავმები, ნერვული ინფექციები და ინტოქსიკაციები) და ზოგიერთი ნეიროდეგენერატიული დარღვევები (პარკინსონის, ალცჰეიმერის, იაკობ-კრეუციფელტის დაავადებები და გაფანტული სკლეროზი). ადამანტანის ნაწარმები ზრდიან შრომისუნარიანობას (როგორც ნორმალურ, ასევე მძიმე პირობებში) და ხასიათდებიან იმუნომასტიმულირებელი და ნეიროფსიქოაქტიურობით, რაც გარკვეულ წილად შეიძლება ახნილი იყოს ადამანტანის ნაწარმების უჯრედული მემბრანების სტრუქტურის და ფუნქციის ცვლილების პრევენციის უნარით. მაგალითად, ბრომანტანი (III) ხასიათდება აკტოპროტექტორული თვისებებით, ფლობს რა ფსიქო- და იმუნომასტიმულირებელ, და ასევე ადაპტოგენურ თვისებებს [33].

ადამანტანის ნაწარმები ასევე წარმატებით მოქმედებენ ენზიმების სამიზნეებზე. მაგალითად, N-ადამანტილშარდოვანას წარმოებულები [34] მოქმედებენ ხსნად ეპოქსიდჰიდროლაზაზე, რომელიც მნიშვნელოვან როლს ასრულებს ანთების მედიატორების ბიოსინთეზში და ქსენობიოტიკების ტრანსფორმაციაში. შესაბამისად მისი ინჰიბიტორები წარმატებით გამოიყენება არტერიული წნევის და ანთებითი პროცესების დასარეგულირებლად [35, 36]. ჰიდროქსი-ამინოადამანტანის წარმოებულები მოქმედებენ სპეციფიურ ექსოპეპტიდაზაზე - დიპეპტიდილ პეპტიდაზა IV-ზე (DPP-IV), რომლის აქტიურობა უარყოფითად მოქმედებს გლუკოზის ჰომეოსტაზზე. ამ ენზიმის ინჰიბიტორებს აქვთ ჰიპოგლიკემიური აქტიურობა და წარმატებით გამოიყენებიან ტიპი 2 დიაბეტი მელიტუსის სამკურნალოდ.

ადამანტანის წარმოებულების ანტიდიაბეტური აქტიურობა პირველად 2003 წელს შეისწავლა ვილჰაუერის სამეცნიერო ჯგუფმა, რომლებმაც გამოიკვლიეს პიროლიდინის, თიაზოლიდინის და N-ჩანაცვლებული გლიცინ ამიდის წარმოებულების მინჰიბირებელი მოქმედება DPP-IV-ზე ვირთაგვებზე და მაიმუნებზე ცდებისას. 90-მდე ნაერთის სტრუქტურასა და აქტიურობას შორის კავშირის შესწავლის შედეგად გამოვლინდა ყველაზე ეფექტური მინჰიბირებელი მოქმედების მქონე ადამანტანის შემცველი ციანოპიროლიდინის ნაწარმი (სურ 4) ამ ნივთიერების შეყვანისას (დოზით 10 მკმოლ/კგ, პერორალურად) შემცირდა პლაზმაში DPP-IV-ს აქტიურობა 90% ით მთლიანი 90 წთ-იანი კვლევის განმავლობაში. ამ ფარმაკოლოგიური კვლევების საფუძველზე შემოთავაზებულ იქნა ენანტიომერი 1-[[[(3-ჰიდროქსი-1-ადამანტილ)ამინო]აცეტილ]-2-ციანო-(S)-პიროლიდინი (VIII) როგორც მძლავრი, მდგრადი, სელექტიური და ორალურად ბიოშედწევადი DPP-IV-ს ინჰიბიტორი, რომელიც აუმჯობესებს ინსულინის სეკრეციას და გლუკოზის ჰომეოსტაზს [37].



სურ 4: ადამანტანის ბაზაზე დამზადებული ტიპი 2 დიაბეტი მელიტუსის სამკურნალო პრეპარატები.

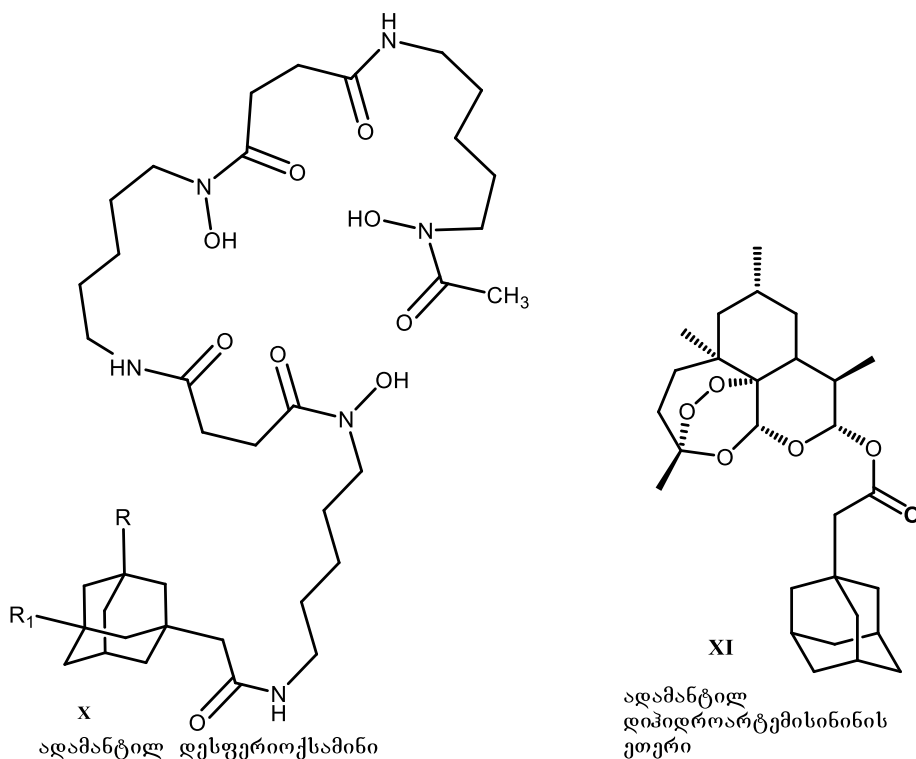
ამ კვლევამ დაუღო საფუძველი ადამანტანშემცველი ანტიდიაბეტური წამლების შექმნას. ნივთიერება VIII კოდური სახელწოდებით LAF237, ხოლო შემდეგში კი დღემდე ცნობილი პრეპარატი ვილდაგლიპტინის სახელით, ადამიანებზე რიგი კლინიკური

გამოკვლევების შემდეგ [38-40] წარმატებით გამოიყენება გლიკემიური კონტროლის გასაუმჯობესებლად ფართო დიაპაზონის ტიპი 2 დიაბეტი მელიტუსით დაავადებულ პაციენტებში, დაწყებული დაავადების მსუბუქი ფორმის მატარებლებიდან, ინსულინზე მძიმე ფორმის დაავადებების მქონე პაციენტებამდე [41]. მოგვიანებით ვილდაგლიპტინის სტრუქტურული ანალოგის, საქსაგლიპტინის (IX) (სავაჭრო სახელწოდება ონგლაიზა - ONGLYZA) აღმოჩენის შემდეგ [42, 43] ადამანტანის შემცველი ეს ორი პრეპარატი დღეისათვის ფარმაცევტულ ბაზარზე აქტიურად გამოიყენება დიაბეტის სამკურნალოდ.

მრავალი ადამანტანის შემცველი ნივთიერება შესწავლილ იქნა როგორც პოტენციური თერაპევტული საშუალებები ჰემოქრომატოზის (პიგმენტური ცეროზი, გამოწვეული ქსოვილებში და ორგანოებში რკინის ჭარბი დაგროვებით), კიბოს, მალარიის და ტუბერკულოზის წინააღმდეგ. ამ ფარმაცევტული პრეპარატების დასამზადებლად დღესდღეობით იყენებენ ნახევარ-სინთეზურ გზას, როცა ადამანტანის ჩანერგვა მოლეკულაში ხდება ბუნებრივ მოლეკულასთან მიზმით ან და ქიმიური სინთეზით ახალი მოლეკულის მიღებით [44]. ბუნებრივ მოლეკულაში ადამანტანის ფრაგმენტის მიზმა ძირითადად ხდება ბუნებრივი ნივთიერების თერაპევტული ინდექსის გაუმჯობესების მიზნით. მაგალითად, დესფერიოქსამინი B, წარმოქმნილი ნიადაგის ბაქტერიის, *streptomyces pilosus*-გან, წარმოადგენს ეფექტურ საშუალებას ჰემოქრომატოზის სამკურნალოდ, თუმცა აქვს ძალიან სუსტი კუჭ-ნაწლავში აბსორბციის უნარი და პლაზმაში მოკლე ნახევარდაშლის პერიოდი, თუმცა მასთან ადამანტანის მოლეკულის მიზმით (სურ. 5, X) შესაძლებელ იქნა ორალურად აქტიური და პაციენტებისთვის ადვილად გადამტანი სამკურნალო საშუალების დამზადება [45].

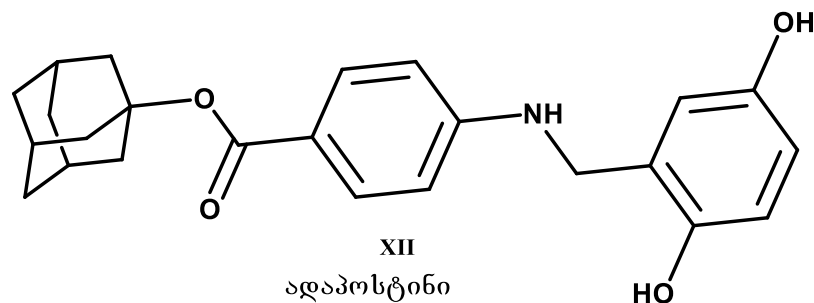
ჩინური მცენარე *Artemisia annua*-დან გამოყოფილი ბუნებრივი პროდუქტი არტემინინი, წარმოადგენს ეფექტურ საშუალებას მალარიის პარაზიტის საწინააღმდეგოდ, თუმცა ორგანიზმში სწრაფი ჰიდროლიზის გამო ვერ მოიპოვა კლინიკური გამოყენება. მისი ადამანტანშემცველი ადამანტილ-დიჰიდროარტემისინინის ეთერის (სურ. 5, XI) წარმოებული აღმოჩნდა ორალურად

აქტიური, კარგი ბიომედწევადობის მქონე ანტიმალარიული საშუალება მრავალი წამლის მიმართ რეზისტენტული *Plasmodium yoelii nigeriensis*-ის საწინააღმდეგოდ [46].



სურ 5: ადამანტანის ბირთვის შემცველი ბუნებრივი მოლეკულები.

ადამანტანის შემცველი ნაერთები ფართოდ იქნა გამოყენებული კიბოს საწინააღმდეგო საშუალებების შესწავლის მიზნით. კვლევის სამიზნეებად გამოკვლეულ იქნა ტუბულინი, ქრონიკული მიელოგენური ლეიკემია-სპეციფიკური ტიროზინ კინაზა, ტრანსკრიფციის ფაქტორები და სხვა. პროტეინ ტიროზინ კინაზას ინჰიბიტორების შესწავლის დროს სვინგენის სამეცნიერო ჯგუფმა გამოიკვლია, რომ ადამანტანის შემცველი ადაპოსტინის (სურ. 6, XII) კინაზას მიმართ მაინჰიბირებელი მოქმედება უფრო მაღალი აღმოჩნდა, ვიდრე მისი მეთილის ანალოგის [47], უფრო მეტიც, ადამიანის ათი ტიპის ლეიკემიის და გლიობლასტომას უჯრედებზე ტესტირებებმა აჩვენეს ადაფოსტინის უფრო ფართო გამოყენების პერსპექტივა, ვიდრე უბრალოდ ლეიკემიის სამკურნალოდ (აქვს უფრო დაბალი IC50 სხვა ანტილეიკემიურ საშუალებებთან შედარებით) [28, 48].



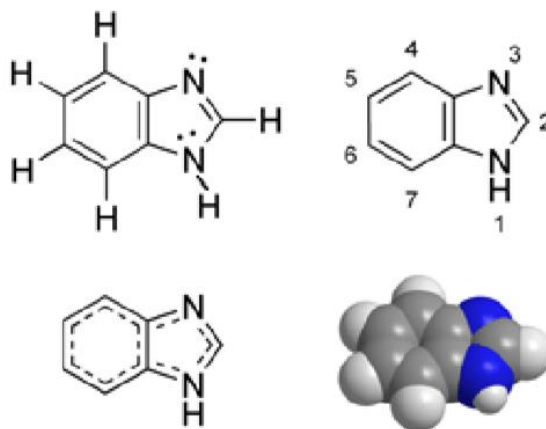
სურ 6: ადამანტანშემცველი ლეიკემიის საწინააღმდეგო აქტიური ნივთიერება.

ადამანტანის უნიკალურობა ბიოლოგიური გამოყენების თვალსაზრისით განპირობებულია ძირითადად მისი მაღალი ლიპოფილურობით და მისი უნარით უზრუნველყოს პრეპარატის სტაბილურობა და გაზარდოს ფარმაკოკინეტიკა მოდიფიცირებულ პრეპარატებში. მისი მდგრადი, ხისტი კარკასი იცავს ახლოს მდებარე ფუნქციურ ჯგუფებს მეტაბოლიზმის დროს მოხლეჩისგან და ამით ზრდის წამლის სტაბილურობას და მისი სისხლის პლაზმაში განაწილებას. ამასთან ერთად, ადამანტანის ჯგუფი თავისი სპეციფიური ზომებიდან გამომდინარე იდეალურად ერგება სხვადასხვა მასპინძელი მოლეკულების ჩაღრმავებებში (მაგალითად ციკლოდექსტრინებში) და აქვს უჯრედული იონური არხების, ვიროპორინების და კალციუმის არხების ბლოკირების უნარი. ადამანტანის მოლეკულა მშვენივრად იხსნება უჯრედული მემბრანის ლიპიდური ბიშრის ლიპოფილურ ნაწილში და აღწევს უჯრედის შიგნით, რითაც მნიშვნელოვან პირველად როლს ასრულებს წამლის გადატანაში უჯრედში. უჯრედულ მემბრანასთან ურთიერთქმედებისას ის ცვლის მის ფიზიკურ მდგომარეობას და ზრდის მის გამტარობას. ზუსტად ამ თვისებაზე დაკვირვებამ განაპირობა ადამანტანის არა მხოლოდ ფარმაკოლოგიური თვისებების შესწავლა, არამედ ასევე ადამანტანის რადიკალის გამოყენება სამკურნალო პრეპარატების უჯრედში შეღწევის გასაადვილებლად და ამით მათი ფარმაკოლოგიური აქტიურობის გასაზრდელად [28]. დღეისათვის ადამანტანის ბირთვი ძირითადად გამოიყენება უკვე ცნობილ აქტიურ მოლეკულაში ჩასანერგად და მისი ლიპოფილურობის გასაზრდელად. რიგ შემთხვევებში, ადამანტანის მოლეკულის ჩანერგვა უკვე ცნობილ პრეპარატში ამცირებს მის ტოქსიკურობას და გვერდით ნეგატიურ ეფექტს [49-51].

ადამანტანის უნიკალური ქიმიური თვისებების გამო მისი წარმოებულების გამოყენება შეიძლება როგორც ადამანტანის ბაზაზე დამზადებული სამშენებლო ბლოკებად, რომლებშიც ადამანტანის ფუნქციური ჯგუფები კოვალენტურად არიან დაკავშირებულები (ადამანტანის შემცველი დენდრიმერები), და ასევე როგორც თვით-ამწყობი სუპერმოლეკულურ სისტემებად, სადაც ადამანტანი ჩანერგილია მისი ლიპოფილურობის წყალობით (ლიპოსომები) და მლიერი სტუმარ-მასპინძელი ურთიერთქმედებით (ციკლოდექსტრინები). ხაზგასმით უნდა აღინიშნოს, რომ თანამედროვე მედიცინაში ადამანტანი გახდა შესაფერისი კარკასული სტრუქტურა წამლის გადამტან სისტემებში მისი ბიოთავსებადობის, არატოქსიკურობის და მარტივი ხელმისაწვდომობის გამო [12].

1.3. ბენზიმიდაზოლის ქიმია

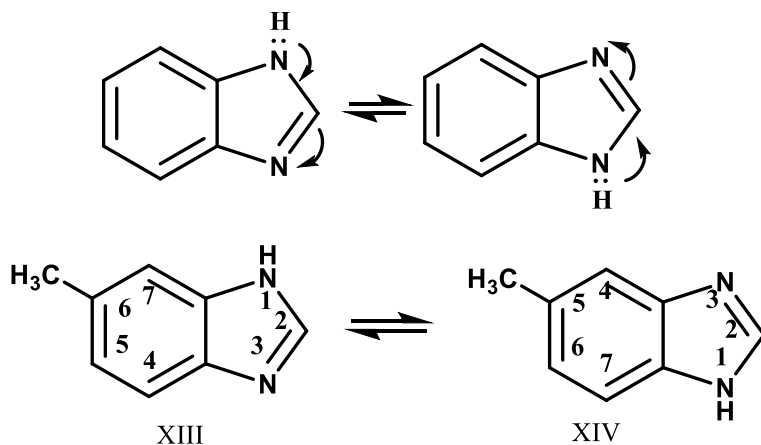
ბენზიმიდაზოლი არის ბიციკლური არომატული ჰეტეროციკლური მოლეკულა, რომელშიც იმიდაზოლის ბირთვის 4 და 5 პოზიციასთან შერწყმულია ბენზოლის ბირთვი (სურ 7). Iupac-ის ნომენკლატურით იგი ცნობილია როგორც 1,3-ბენზოდიამაზოლი, თუმცა თავდაპირველად მას დებუსმა გლიოქსალი უწოდა, როცა 1858 წელს მიიღო იგი გლიოქსალისა და ამიაკისგან [52].



სურ 7: ბენზიმიდაზოლის სტრუქტურა [53].

ბენზიმიდაზოლის NH ჯგუფს აქვს მჟავური და სუსტი ფუძის თვისებები [54]. ბენზიმიდაზოლი ამფოტერული მოლეკულაა და შესაბამისად მისი იონიზაციის

მუდმივას მნიშვნელობა უდრის $pK_a=12.8$, ხოლო მისი შესაბამისი შებრუნებული მჟავის $pK_a=5.6$ [55]. მისი ამფოტერული ბუნებიდან გამომდინარე მას აქვს სხვადასხვა სახის მარილების წარმოქმნის უნარი და ადვილად იხსნება როგორც განზავებულ მჟავებში, ისე ტუტის წყალხსნარებში, სადაც წარმოქმნის N-მეტალურ კომპლექსებს. ჩაუნაცვლებელი NH ჯგუფის მქონე ბენზიმიდაზოლის მოლეკულას ახასიათებს სწრაფი პროტოტროპული ტაუტომერიზაცია, რომლის შედეგადაც მიიღება ასიმეტრულად ჩანაცვლებული ტაუტომერების წონასწორული ნარევი და შესაბამისად, სხვადასხვა ნაწარმების მიღების შემდეგ, იზომერების ნარევი (სურ 8).



სურ 8: ბენზიმიდაზოლის ტაუტომერული სტრუქტურები. 5 (ან 6)-მეთილბენზიმიდაზოლი. 5-მეთილბენზიმიდაზოლი (XIV) არის 6-მეთილბენზიმიდაზოლის (XIII) ტაუტომერი [56].

ფიზიკური აღწერილობით ბენზიმიდაზოლი არის მოთეთრო-კრემისფერი კრისტალური ნივთიერება, რომელიც დნება 170 - 172°C-ზე, ხოლო დუღს 360°C-ზე. იგი მცირედ იხსნება წყალში და კარგად ხსნადია ეთანოლში [54]. იმიდური აზოტის შემცველი ბენზიმიდაზოლები (როცა პოზიცია 1-ში წყალბადია) იხსნებიან პოლარულ გამხსნელებში და ნაკლებად იხსნებიან ორგანულ გამხსნელებში. მაგალითად, ბენზიმიდაზოლი იხსნება ცხელ წყალში, მაგრამ ცუდათ ხსნადია ეთერში და სრულიად უხსნადია ბენზოლში და ლიგროინში. არაპოლარული ჯგუფების ჩანაცვლება ბენზიმიდაზოლის ბირთვში უფრო ხსნადს ხდის მას არაპოლარულ ორგანულ გამხსნელებში. მაგალითად, 2-მეთილბენზიმიდაზოლი კარგად იხსნება ეთერში. ანალოგიურად, პოლარული ჯგუფების დამატება ბენზიმიდაზოლის ბირთვში ზრდის

მის ხსნადობას პოლარულ გამხსნელებში, როგორცაა მაგალითად 2-ამინობენზიმინდაზოლი, რომელიც წყალში ხსნადია [56].

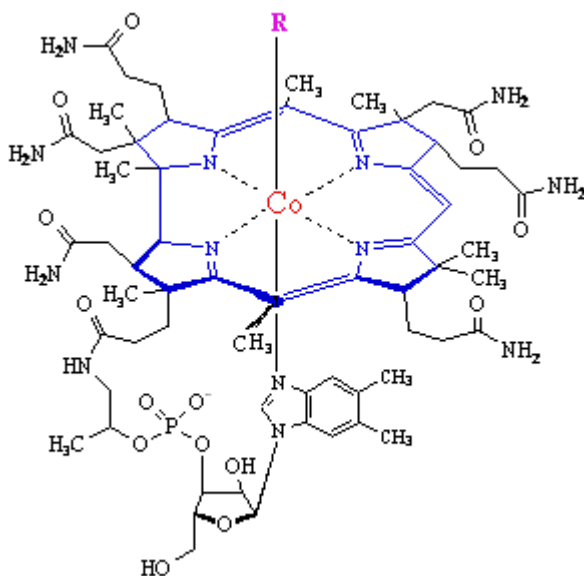
ბენზიმინდაზოლის ბირთვი საკმაოდ სტაბილური მოლეკულაა. მდგრადია დაჟანგვის მიმართ. მისგან ბენზოლის ბირთვის მოხლეჩვა შესაძლებელია მხოლოდ ძალიან მკაცრ დამჟანგავ პირობებში (კალიუმის პერმანგანატი ცხელ ტუტე ხსნარში), რის შედეგადაც მიიღება იმინდაზოლდიკარბონმჟავა მცირე რაოდენობით. ის ასევე მდგრადია ალდგენითი რეაქციის მიმართ, თუმცა გარკვეულ პირობებში შესაძლებელია კატალიზური ალდგენით ტეტრაჰიდრო და ჰექსაჰიდრობენზიმინდაზოლის მიღება. ბენზიმინდაზოლის ბირთვზე არ მოქმედებს კონცენტრირებული გოგირდმჟავა, არც ცხელი მარილმჟავა და ტუტე ხსნარები [1]. ბენზიმინდაზოლის სტრუქტურის თავისებურებებიდან გამომდინარე მას აქვს წყალბადური ბმების წარმოქმნის უნარი ბიოლოგიურ ენზიმებთან და რეცეპტორებთან, იგი მეტალთა იონებთან წარმოქმნის კოორდინაციულ ბმას და უკავშირდება როგორც ლიგანდი, ასევე მონაწილეობს ჰიდროფობურ და p-p ურთიერთქმედებაში. ბენზიმინდაზოლის მოლეკულა უკვე 100 წელზე მეტია იწვევს დიდ ინტერესს ქიმიაში და ფარმაციაში და მისი სტრუქტურის შემცველი ნაერთები ფართო გამოყენებას პოულობენ მედიცინაში, აგრარულ მეცნიერებებში და ფუნქციურ მასალებში [9].

1.4. ბენზიმინდაზოლების ბიოლოგიური აქტიურობა

ბენზიმინდაზოლებმა ქიმიის სხვადასხვა სფეროში მოიპოვეს სხვადასხვა გამოყენება. ამ მოლეკულის სინთეზი [56, 57] და ფარმაკოლოგიური აქტიურობა ძალიან კარგად არის შესწავლილი და მის შესახებ ამომწურავი ინფორმაციაა შეგროვილი მისთვის მიძღვნილ მიმოხილვით შრომებში [2, 3, 5,6, 7, 8, 58-63].

მრავალი კვლევის შედეგად დადგინდა, რომ ბენზიმინდაზოლის ბიოლოგიური თვისებების მრავალფეროვნება დამოკიდებულია მის ბირთვში ჩამნაცვლებლების ტიპზე და პოზიციაზეა [64]. ბენზიმინდაზოლის სტრუქტურის, როგორც ქიმიოთერაპიული საშუალების, მიმართ ინტერესი დაიწყო 1950-იანი წლებიდან, როცა აღმოაჩინეს, რომ 5,6-დიმეთილ-1-(α -D-რიბოფურანოზილ)ბენზიმინდაზოლი არის ვიტამინი B12-ის შემადგენელი სტრუქტურული ერთეული [65], რომელიც კობალამინში

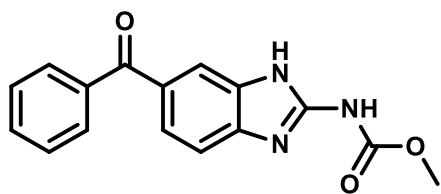
წარმოადგენს კობალტის აქსიალურ ლიგანდს (სურ 9) [66, 67]. შემდეგში გამოკვლეულ იქნა, რომ ბენზიმიდაზოლი წარმოადგენს ბუნებრივი ნუკლეოტიდების სტრუქტურულ ერთეულს, რის შედეგადაც ის ადვილად ურთიერთქმედებს ცოცხალი სისტემის ბიოპოლიმერებთან. მისი ეს თვისება განაპირობებს მის ფართო ფარმაკოლოგიურ აქტიურობას და თერაპევტულ გამოყენებას [6].



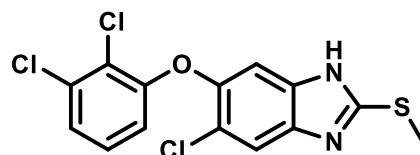
სურ 9: ვიტამინ B12-ის სტრუქტურა [67].

1951 წელს თიაბენდაზოლის აღმოჩენის შემდეგ ნათელი გახდა, რომ ბენზიმიდაზოლი დიდ როლს ითამაშებდა პარაზიტული დაავადებების მკურნალობის საქმეში და მსოფლიოს მასშტაბით დაიწყო ბენზიმიდაზოლების დიზაინი, სინთეზი და ბიოლოგიური ტესტირება ანტიკლმინთურ აქტიურობაზე [3, 68]. თავდაპირველად, ბენზიმიდაზოლების ნაწარმებს, როგორც ანტიკლმინთების საწინააღმდეგო საშუალებებს, იყენებდნენ მხოლოდ ვეტერინარიაში, სადაც წამყვან წამლებად (სურ 10) დღემდე ითვლებიან ალბენდაზოლი (რომელიც ეფექტურია ლამბლიოზის, ტრიკოცენტელოზის, ფილარიატოზის, ნეიროქრისტიკროზის, ექინოკოკოზის, ენტერობიოზის, ასკარიდოზის და სხვა პარაზიტული ჭიების ინფექციის საწინააღმდეგოდ), ფლუბენდაზოლი (გამოიყენება ძაღლების და კატების პარაზიტული ჭიების სამკურნალოდ), ფენბენდაზოლი (გამოიყენება ფართო სპექტრის

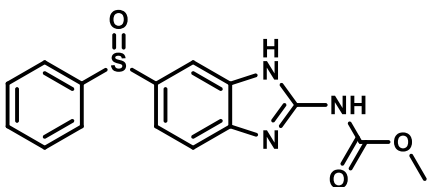
ანტჰელმინთების სამკურნალოდ), თრაიქლაბენდაზოლი (ღვიძლის ფლიკების, განსაკუთრებით კი ფანქოლიასა და პარაგონმიაზიის სამკურნალოდ), ოქსიბენდაზოლი (სხვადასხვა ნემატოდების, ენტერობიოზის და ფილტვის ჭიების სამკურნალოდ ცხენებში და შინაურ ცხოველებში) ოქსფენდაზოლი (შინაური ცხოველების სხვადასხვა პარაზიტული ჭიების სამკურნალოდ) და ა.შ. მებენდაზოლი პირველი ანტჰელმინთური პრეპარატია, რომელიც გამოიყენეს ადამიანის პარაზიტული ჭიების სამკურნალოდ. მას მოჰყვა თიაბენდაზოლი, მაგრამ ცუდი ამთვისებლობის გამო 1980 წლებისთვის შეიცვალა ალბენდაზოლით, და თრაიქლაბენდაზოლიც, რომელიც 1990 წლებში გამოიკადა ადამიანებზე [69].



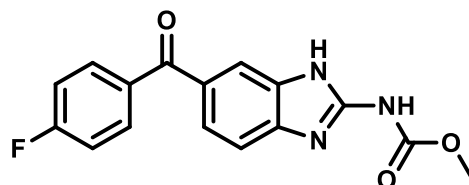
მეხენდაზოლი



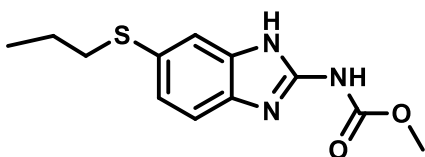
თრაიქლაბენდაზოლი



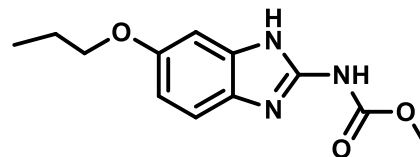
ოქსფენდაზოლი



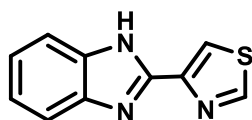
ფლუბენდაზოლი



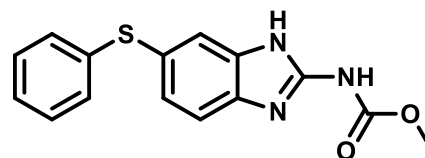
ალბენდაზოლი



ოქსიბენდაზოლი



თიაბენდაზოლი

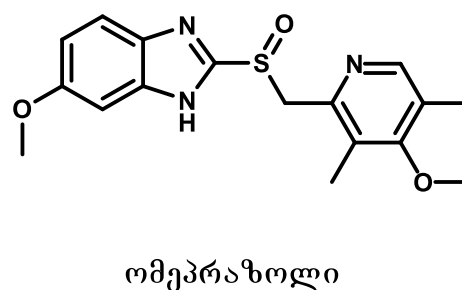
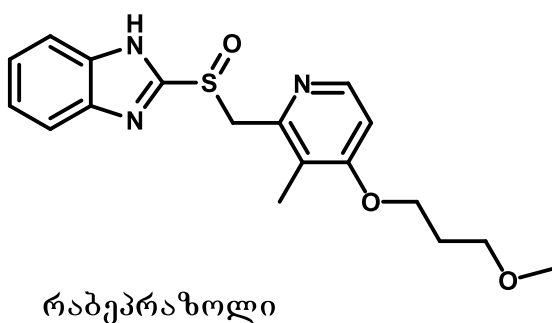
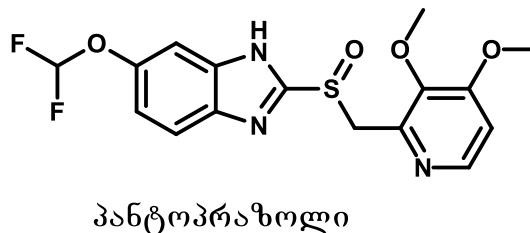
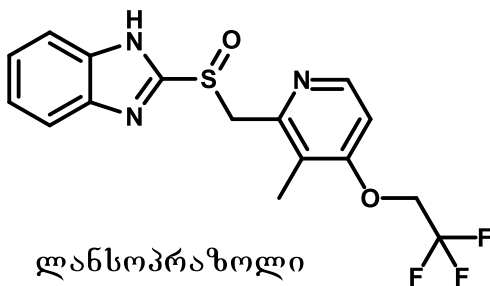


ფენბენდაზოლი

სურ 10: ბენზიმიდაზოლის ბაზაზე დამზადებული ანტიკლმინთური პრეპარატები [70, 71].

დღეისათვის კლინიკურ მედიცინაში გამოიყენება ბენზიმიდაზოლების ბაზაზე დამზადებული მთელი რიგი პრეპარატები. მაგალითად, კუჭის წყლულის სამკურნალოდ ერთ-ერთ ეფექტურ საშუალებად ითვლება ომეპრაზოლი, ლანსოპრაზოლი, რაბეპრაზოლი და პანტოპრაზოლი (სურ 11), რომლებიც მოქმედებენ როგორც პროტონული ტუმბოს ინჰიბიტორები და მიეკუთვნებიან კუჭის მჟავიანობასთან დაკავშირებული დაავადებების მკურნალობის თერაპევტულ აგენტებს,

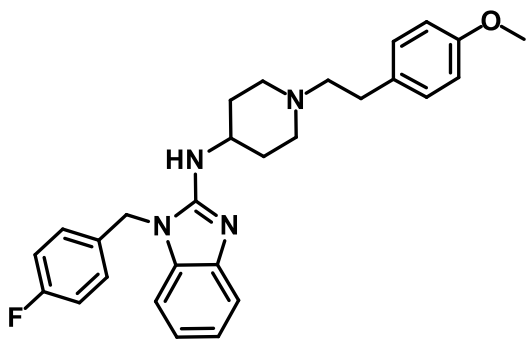
რომელშიც შედის გასტროეზოფაგური რეფლუქსი, კუჭის წყლულოვანი დაავადებები და მწვავე კუჭ-ნაწლავის სისხლდენა [58].



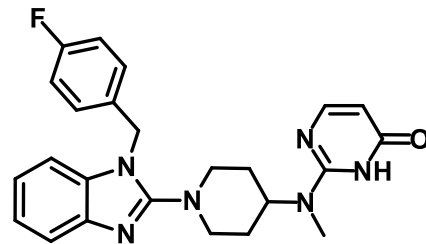
სურ 11: ბენზიმიდაზოლების ბაზაზე დამზადებული კუჭის წყლულის სამკურნალო პრეპარატები [58].

ალერგიული ურტიკარიის (ჭინჭრის ციება) და რინიტის სამკურნალოდ გამოიყენება მიზოლაზტინი, ასტემიზოლი (**სურ 12**) და მისი უფრო სელექტიური წარმოებულები *O*-დესმეთილასტემიზოლი და ნორასტემიზოლი, რომლებიც მოქმედებენ როგორც ჰისტამინის H1-რეცეპტორის ანტაგონისტები: ტელმისარტანი, კანდესარტანი (**სურ 12**), კანდერსარტან ცილექსეტილი და აზილსარტანი გამოიყენება ჰიპერტენზიის, დიაბეტური ნეფროპათიის და გულის უკმარისობის სამკურნალოდ [9].

ჰისტამინის H1-რეცეპტორის ანტაგონისტები:

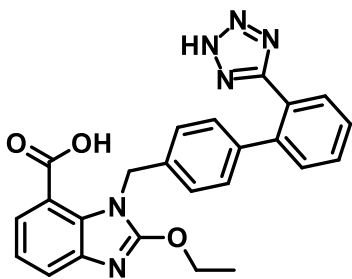


ასტემიზოლი

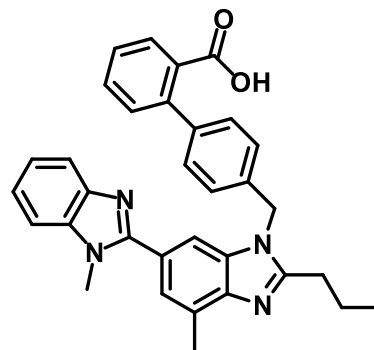


მიზოლასტინი

ანტიჰისტერგინული თერაპევტული საშუალებები:



კანდესარტანი



ტელმისარტანი

სურ 12: ბენზიმიდაზოლის ბაზაზე დამზადებული ზოგიერთი მაღალი წნევის მარეგულირებელი და ალერგიის საწინააღმდეგო წამლები.

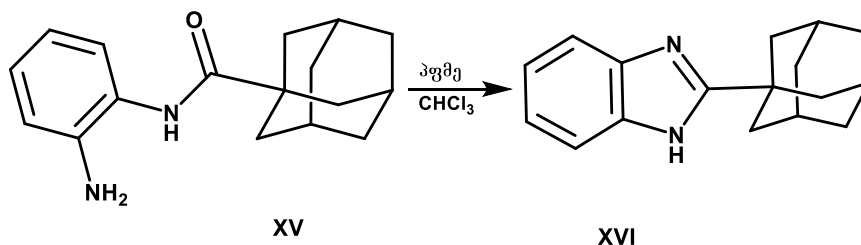
ბენზიმიდაზოლის პირველი სინთეზის შემდეგ, მრავალი საფუძვლიანი კვლევების საფუძველზე, ბენზიმიდაზოლების ნაწარმები გამოვლენილი ფარმაკოლოგიური პროფილის მიხედვით შეიძლება დაიყოს შემდეგ კლასებად: 1) ანთების საწინააღმდეგო და ანალგეზიური საშუალებები [4], 2) ანტიმიკრობული საშუალებები [72-76], 3) ტუბერკულოზის საწინააღმდეგო [77, 78], 4) ანტიდიაბეტური და ანტიკონვულსანტური [79-82], 5) ანტიოქსიდანტური [83-86], 6) კიბოს საწინააღმდეგო [87-89], 7) ანტივირუსული [90-92], 8) B და C ჰეპატიტის სამკურნალო საშუალება [93-95], 9)

მაღარიის სააწინააღმდეგო [96-99], 10) აცეტინჰოლინესტერაზას ინჰიბიტორები [100, 101] და სხვა.

დღესდღეობით ბენზიმიდაზოლის ბირთვი თამაშობს ძალიან მნიშვნელოვან როლს სამედიცინო ქიმიაში. იგი წარმოადგენს ერთ-ერთ საკვანძო ფარმაკოფორულ მოლეკულას თანამედროვე წამლების აღმოჩენის სფეროში და ინტენსიურად გამოიყენება სხვადასხვა ტიპის დაავადების პრევენციისთვის და მკურნალობისთვის თავისი დაბალი ტოქსიკურობით, მაღალი ბიომედიკალინობით, ბიოთავსებადობით და მრავალფეროვანი სამკურნალო ეფექტით [7].

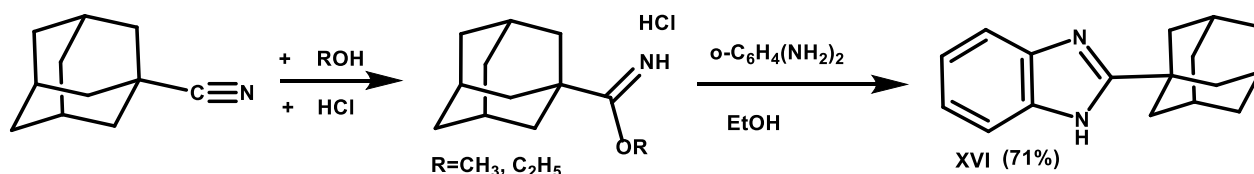
1.5. ადამანტანშემცველი ბენზიმიდაზოლების სინთეზის ისტორია და მათი ბიოლოგიური აქტიურობა

ადამანტანის, როგორც ლიპოფილური კარკასული მოლეკულის, ფარმაკოლოგიური აქტიურობის აღმოჩენის შემდეგ, ინტენსიურად დაიწყო ამ უნიკალური მოლეკულის შემცველი სხვადასხვა ჰეტეროციკლური ნაწარმების სინთეზი და მათი ბიოლოგიური აქტიურობის საფუძვლიანი შესწავლა. პირველად ადამანტანშემცველი 5 და 6 წევრიანი ჰეტეროციკლები სინთეზირებულ იქნა სასაკის და მისი თანაავტორების მიერ 1969 წელს. მათ თავდაპირველად სცადეს 2-(1-ადამანტილ)ბენზიმიდაზოლის (XVI) სინთეზი ბენზიმიდაზოლის ბირთვის მიღების კლასიკური მეთოდით: 1-ადამანტანკარბონმჟავას პირდაპირი ციკლიზაციით ორთო-ფენილენდიამინთან მარილმჟავას და პოლიფოსფორის მჟავას არეში დუღებით, თუმცა რეაქცია საწყისი პროდუქტების უკან გამოყოფით დამთავრდა. საბოლოოდ ბენზიმიდაზოლი სინთეზირებულ იქნა ო-ფენილენდიამინთან 1-ადამანტანკარბონმჟავას ქლორანჰიდრიდის კონდენსაციით მიღებული N-(ადამანტან-1-ილ კარბონილ)-ო-ფენილენდიამინის (XV) ციკლიზაციით პოლიფოსფორის მჟავას ეთერის თანაობისას ქლოროფორმში [102] (სქემა 2).



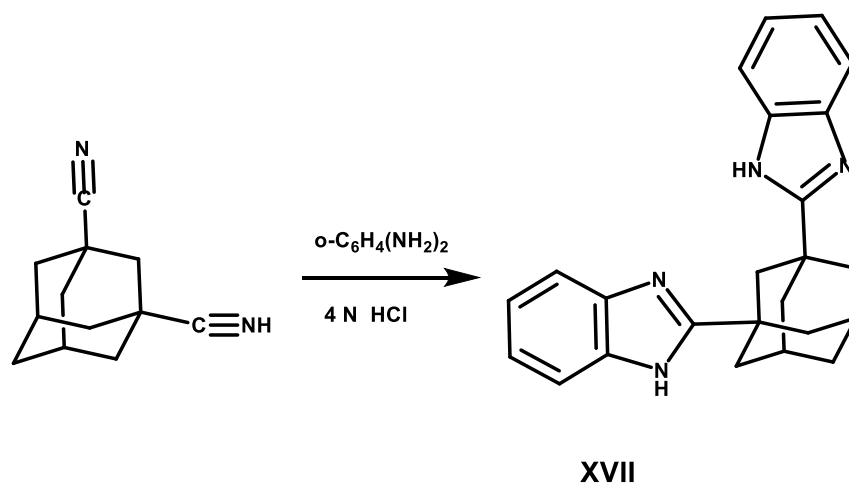
სქემა 2: სასაკის მიერ 2-(1-ადამანტილ)ბენზიმიდაზოლის პირველი წარმატებული სინთეზი.

2-(1-ადამანტილ)ბენზიმიდაზოლის (XVI) სინთეზი შემდეგ უკვე 1974 წელს შვებგეიმერმა და კუზმიჩევმა სცადეს იმინო ესთერის გამოყენებით. მათ თავდაპირველად ჯერ დაასინთეზეს 1-ადამანტანკარბონმჟავას იმინოესთერის ჰიდროქლორიდი და შემდეგ განახორციელეს მისი კონდენსაცია *o*-ფენილენდიამინთან აბს. ეთანოლის არეში 1 საათიანი დუღებით. ბენზიმიდაზოლის გამოსავალმა შეადგინა 71% [103] (სქემა 3).



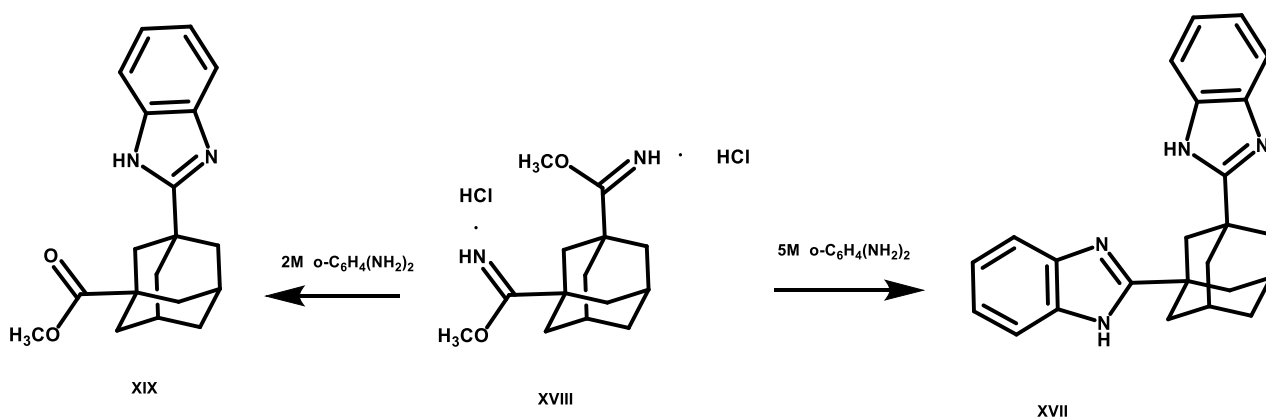
სქემა 3: შვებგეიმერის მიერ განხორციელებული 2-(1-ადამანტილ)ბენზიმიდაზოლის სინთეზის სქემა.

ერთი წლის შემდეგ იგივე ავტორებმა [104] სცადეს ადამანტანდიკარბონიტრილიდან ან ადამანტან-1,3-დიკარბონმჟავას დიიმინოესთერიდან *o*-ფენილენდიამინთან კონდენსაციით 1,3-ბის(2-ბენზიმიდაზოლილ)ადამანტანის (XVII) მიღება. დინიტრილის და *o*-ფენილენდიამინის კუმოლში დუღებით 10 სთ-ის განმავლობაში 4 N HCl-ის თანაობისას. ნივთიერება XVII მიღებულ იქნა 58% გამოსავლიანობით (სქემა 4).



სქემა 4: შვეხეიმერის მიერ 1976 წელს განხორციელებული 1,3-[ბის(2-ბენზიმიდაზოლილ)]ადამანტანის სინთეზის სქემა.

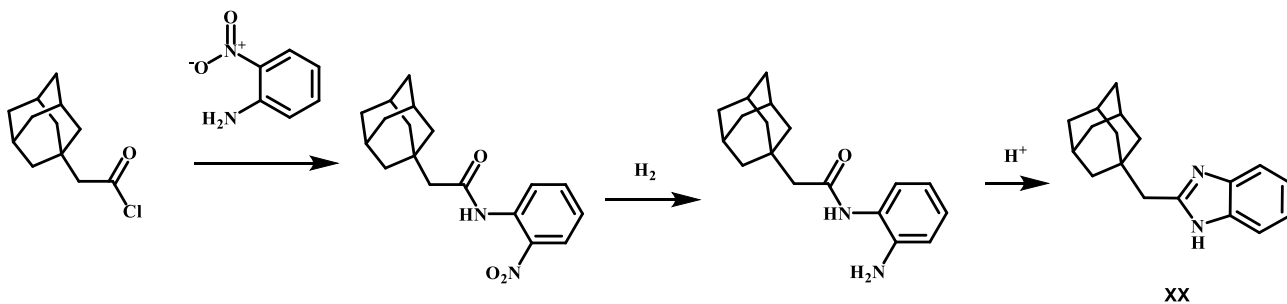
1 მოლი დიმიწო ესტერის **XVIII** და 2 მოლი *o*-ფენილენდიამინის კონდენსაციით ოთახის ტემპურატურაზე აბს. ეთანოლში 2 სთ-ის შემდეგ შვეხეიმერმა მიიღო მონოჩანაცვლებული მეთილ 3-[(2-ბენზიმიდაზოლილ)]ადამანტან-1-კარბოქსილატი (**XIX**) 64%-იანი გამოსავლიანობით, ხოლო ხუთი ექვიმოლური სიჭარბით *o*-ფენილენდიამინის ალბისას იგივე პირობებში 4 სთ-ით მორევისას მიიღება 1,3-[ბის(2-ბენზიმიდაზოლილ)]ადამანტანი (**XVII**) (გამოსავალი 69%) [104] (სქემა 5).



სქემა 5: მეთილ 3-[(2-ბენზიმიდაზოლილ)]ადამანტან-1-კარბოქსილატის და 1,3-[ბის(2-ბენზიმიდაზოლილ)]ადამანტანის მიღების სქემა.

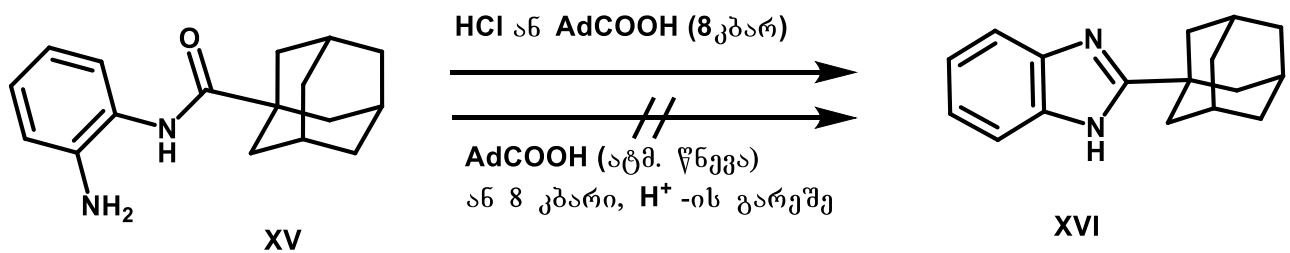
1975 წელს კროიცბერგმა და შროდერმა [105] 1-ადამანტანაცეტილქლორიდის ურთიერთქმედებით 2-ნიტროანილინთან მიიღეს 1-ადამანტანმმარმჟავის 2-ნიტრო

ანილიდი, ხოლო მისი შემდგომი აღდგენით და ციკლიზაციით 2-(1-ადამანტილმეთილ)ბენზიმიდაზოლი (XX) (სქემა 6).



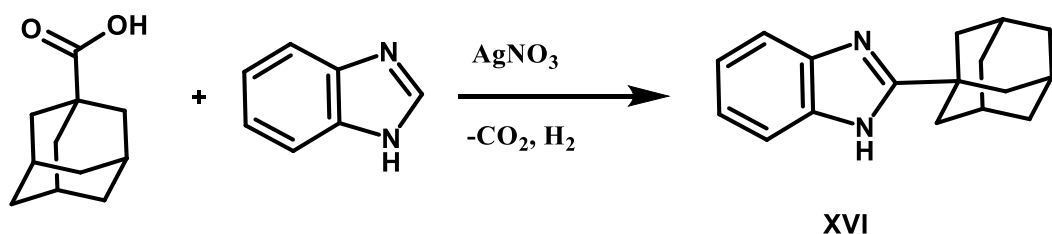
სქემა 6: კროიცბერგის და შროდერის მიერ ჩატარებული 2-(1-ადამანტილმეთილ)ბენზიმიდაზოლის სინთეზის სქემა.

მოგვიანებით, 1977 წელს ჰოლანმა გაიმეორა 2-(1-ადამანტილ)ბენზიმიდაზოლის (XVI) სინთეზი 1-ადამანტანკარბონმჟავას ურთიერთქმედებით *o*-ფენილენდიამინის დიჰიდროქლორიდთან წყლიან ეთანოლში 112°C-ზე დუღებით 8 კბარ ჰიდროსტატური წნევის ქვეშ. გამოსავალმა შეადგინა 48%. ციკლიზაცია მაღალი გამოსავლიანობით განხორცილდა იგივე პირობებში *o*-ფენილენდიამინის ქლორ და მეთილ ჩანაცვლებული წარმოებულების გამოყენებისას. ამავე ავტორების მიერ შესწავლილ იქნა მჟავიანობის და წნევის გავლენა N-(1-ადამანტილკარბონილ)-*o*-ფენილენდიამინის (XV) ციკლიზაციაზე. დადგენილ იქნა, რომ ბენზიმიდაზოლის ციკლიზაცია მიმდინარეობს მხოლოდ ძლიერი მჟავა კატალიზის შედეგად. სახელდობრ, ამინოანილიდის XV მარილმჟავას თანაობისას გაცხელებისას ეთანოლში ატმოსფერულ წნევაზე, 24 საათის განმავლობაში, მიიღება ბენზიმიდაზოლი XVI. აღსანიშნავია, რომ იგივე პირობებში კატალიზატორად სუსტი მჟავას (ადამანტან-1-კარბონმჟავა, pKa=6.8) გამოყენებისას ციკლიზაცია არ მიმდინარეობს. მხოლოდ წნევის გაზრდა 8 კბარ-მდე იძლევა დადებით შედეგს 91%-მდე გამოსავლიანობით. უნდა აღინიშნოს, რომ მაღალი წნევის (8 კბარ) გამოყენებისას იგივე რეაქციაზე მჟავას გარეშე, ბენზიმიდაზოლის ციკლიზაცია არ მიმდინარეობს (სქემა 7) [106].



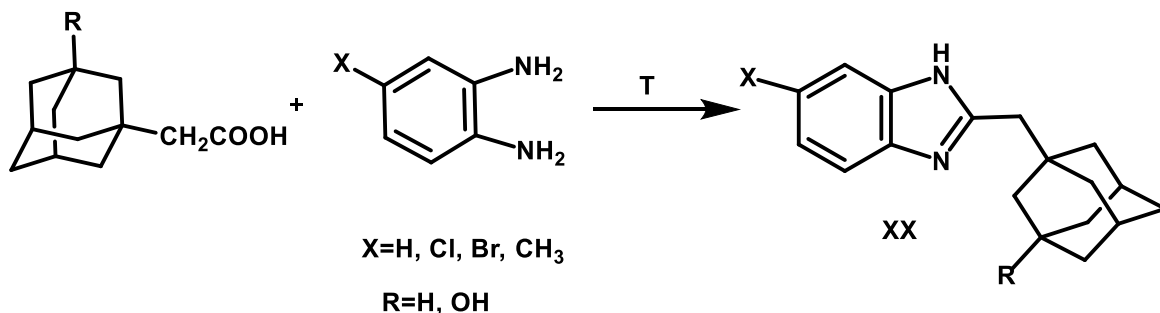
სქემა 7: ჰოლანის მიერ 1977 წელს ჩატარებული 2-(1-ადამანტან)ბენზიმიდაზოლის სინთეზის სქემა.

1980 წელს პენიციარმა და მისმა ჯგუფმა სცადეს 2-(1-ადამანტილ)ბენზიმიდაზოლის XVI მიღება (სქემა 8) ბენზიმიდაზოლის C-2 ნახშირბადზე ადამანტილის რადიკალის ჰომოლიტური ჩანაცვლების რეაქციით და მიღებული პროდუქტი გამოცადეს A-2 ტიპის ვიქტორია ვირუსზე, თუმცა ამ ვირუსის მიმართ იგი აღმოაჩნდა არააქტიური [107].



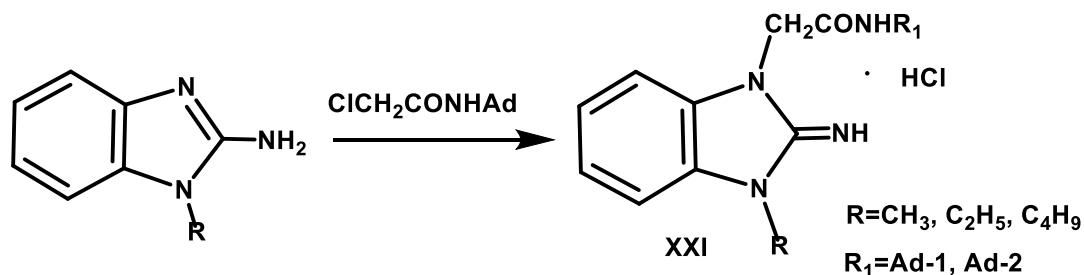
სქემა 8: 1980 წელს პენიციარის მიერ ჩატარებული 2-(1-ადამანტილ)ბენზიმიდაზოლის სინთეზის სქემა.

პოლონელმა მკვლევარებმა 1986 წელს [108] დაასინთეზეს 2-ადამანტილმეთილ-ბენზიმიდაზოლი (XX) 1-ადამანტანმმარმჟავას პირდაპირი შელღობით 180°C-ზე ოფენილენდიამინის სხვადასხვა წარმოებულებთან (25-42%-იანი გამოსავლიანობით) (სქემა 9). მიღებულმა ნივთიერებებმა ვირუსებში მაღალი არტერიულ წნევაზე დაკვირვებისას გამოავლინეს სუსტი ანტიჰიპერტენზიული აქტიურობა. 2-ადამანტილმეთილ-ბენზიმიდაზოლმა (XX) კი კარგი ანტიბაქტერიული ეფექტი აჩვენა ტუბერკულოზის მიკობაქტერიის და სხვა ბაქტერიული შტამების საწინააღმდეგოდ.



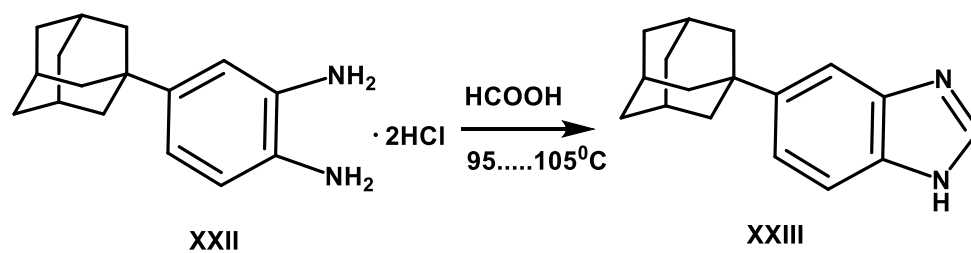
სქემა 9: 2-(1-ადამანტილმეთილ)ბენზიმიდაზოლების სხვადასხვა წარმოებულების პირდაპირი შელღობით მიღების სქემა.

1988 წელს რუსმა მეცნიერებმა დაასინთეზეს N-ადამანტილამიდები **XXI** N-(ქლოროაცეტილ)ამინოადამანტანების ურთიერთქმედებით 2-ამინობენზიმიდაზოლებთან აცეტონში დუღებით 28-30 სთ-ის განმავლობაში (სქემა 10) და შეისწავლეს ადამანტანშემცველი ბენზიმიდაზოლინების ფსიქომასტიმულირებელი მოქმედება ცხოველებზე სპონტანურ მოტორულ აქტიურობაზე დაკვირვებისას [109].



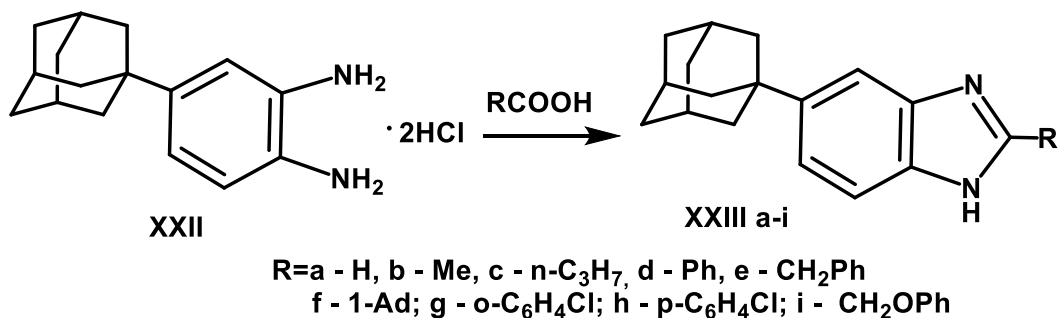
სქემა 10: N-ადამანტილამიდების სინთეზი.

1994 წელს, დავით ზურაბიშვილის ხელმძღვანელობით, ჩვენი ჯგუფის მიერ სინთეზირებულ იქნა 5(6)-(1-ადამანტილ)ბენზიმიდაზოლი (**XXII**) მარტივი ახალი მეთოდით [110]. მათ საწყის ეტაპზე მიიღეს ადამანტანშემცველი ორთო-ფენილენდიამინი (**XXII**) და შემდეგ ბენზიმიდაზოლის ბირთვის ციკლიზაცია განახორციელეს მიღებული 4-(1-ადამანტილ)-1,2-დიამინობენზოლის (**XXII**) დიჰიდროქლორიდის ჭიანჭველა მჟავასთან 7 სთ დუღებით 95-105°C-ზე, 98% გამოსავლიანობით (სქემა 11).



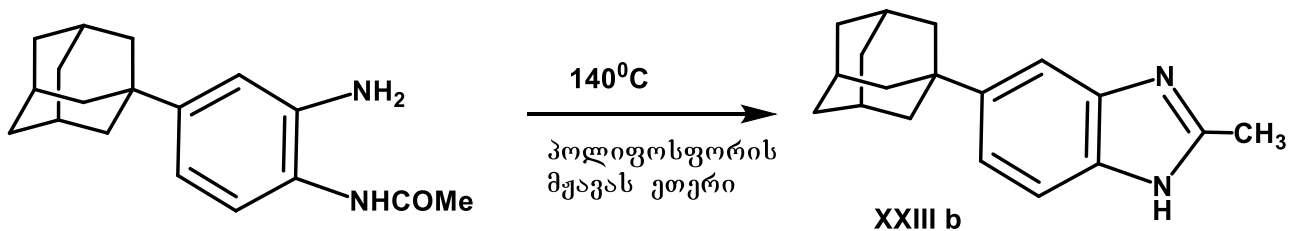
სქემა 11: 5(6)-(1-ადამანტილ)ბენზიმიდაზოლის (XXIII) მიღების სქემა.

მოგვიანებით, ამავე ჯგუფმა მიიღო 5(6)-(1-ადამანტილ)ბენზიმიდაზოლის წარმოებულები C-2 მდგომარეობაში ჩანაცვლებული ადამანტანის, მეთილის, ნ-ბუთილის, ფენილის, ორთო-და პარა-ქლორბენზოლის და ბენზილის რადიკალებით, 4-(1-ადამანტილ)-1,2-დიაზინობენზოლის (XXII) დიჰიდროქლორიდის ქარბად აღებულ შესაბამის ალიფატურ [111] და არომატულ [112, 133] მჟავებთან დულების და შელლობის შედეგად (სქემა 12).



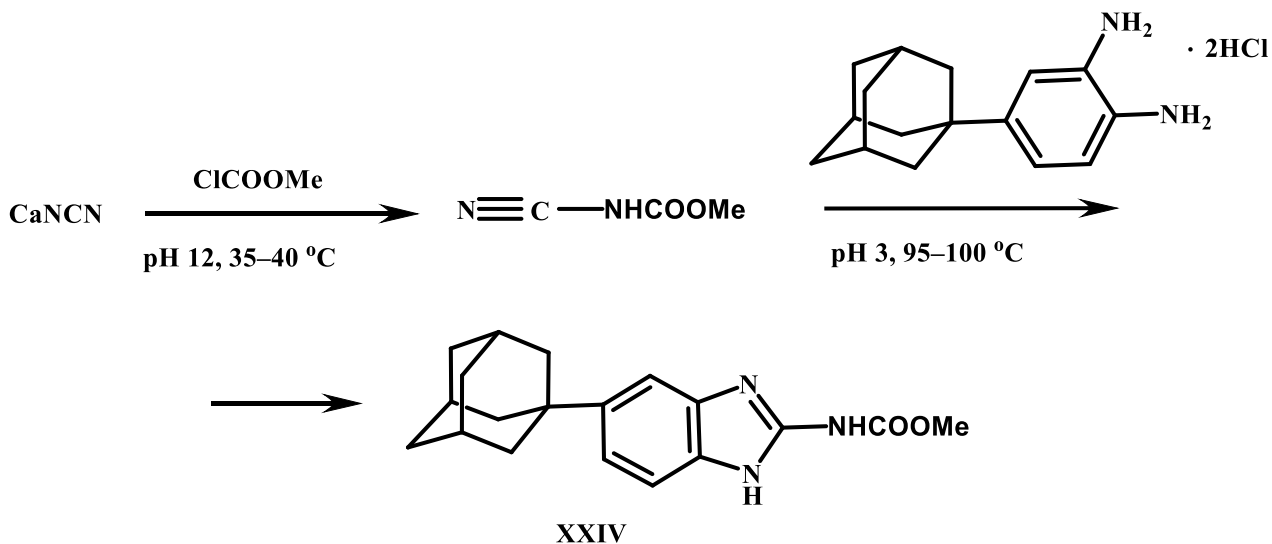
სქემა 12: დ. ზურაბიშვილის ჯგუფის მიერ 5(6)-(1-ადამანტილ)ბენზიმიდაზოლის სხვადასხვა წარმოებულების (XXIII a-i) მიღების სქემა.

ზურაბიშვილის ჯგუფმა ნივთიერება XXIIIb მიიღო ასევე 5-ადამანტილ-2-აცეტამიდოანილინის ციკლიზაციით 140°C-ზე პოლიფოსფორის მჟავას ეთერების თანაობისას (სქემა 13) [111].



სქემა 13: 5(6)-(1-ადამანტილ)ბენზიმიდაზოლის (XXIIIb) სინთეზის სქემა პოლიფოსფორმჟავას ეთერის თანაობისას.

მიღებულ 5(6)-(1-ადამანტილ)ბენზიმიდაზოლის წარმოებულების პირველადი ბიოლოგიური კვლევების შედეგად ზოგიერთმა წარმოებულმა გამოავლინა ანტკელმინთური და ანტიმიკრობული აქტიურობა [133]. ანტკელმინთური ახალი პრეპარატების ძიების მიზნით მცირე თანამდე უარყოფითი ეფექტების გარეშე, ზურაბიშვილის ჯგუფმა დააზინთეზა ადამანტილ-ჩანაცვლებული ბენზიმიდაზოლილკარბამატები. 5(6)-(1-ადამანტილ)-2-მეთოქსიკარბონილამინო-ბენზიმიდაზოლი (XXIV) სინთეზირებულ იქნა ორი საფეხურის გავლით, თავდაპირველად კალციუმის ციანამიდის ურთიერთქმედებით ქლოროფორმატთან 35-40°C-ზე და მიღებული N-ციანომეთილკარბამატის პირდაპირი კონდენსაციით ნივთიერება XXII-თან 90-100°C-ზე, 49%-იანი გამოსავლიანობით (სქემა 14) [112].

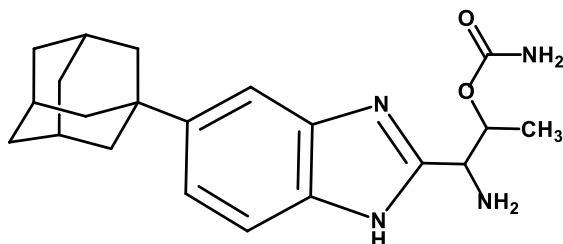


სქემა 14. 5(6)-(1-ადამანტილ)-2-მეთოქსიკარბონილამინო-ბენზიმიდაზოლის (XXIV) სინთეზი.

ბენზიმიდაზოლის ბირთვის 5-მდგომარეობაში ჩანაცვლებული ადამანტანის ზოგიერთმა ნაწარმებმა (სურ 13) გამოავლინეს ნატრიუმის არხის მოდულატორული თვისებები,

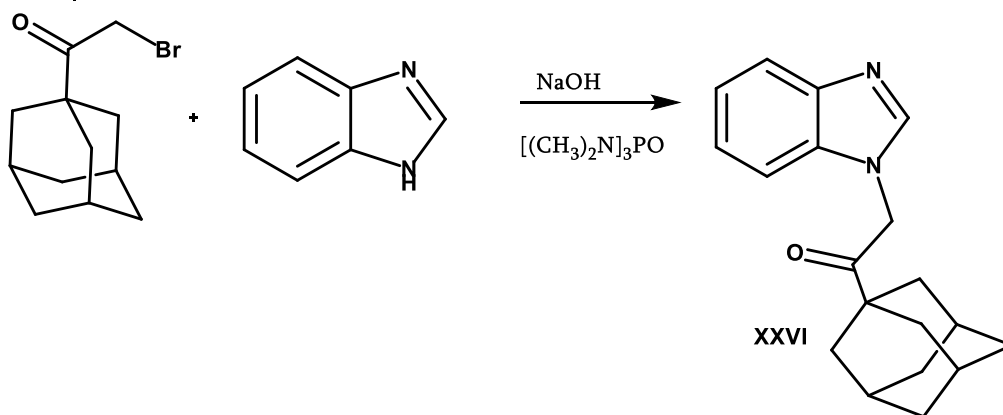
რომლებიც დაპატენტებულ იქნა 2013 წელს ბაგალის სამეცნიერო ჯგუფის მიერ. ავტორების ღრმა რწმენით, ისინი შეიძლება გამოყენებულ იქნან ტკივილგამაყუჩებელ და ანთების საწინააღმდეგო საშუალებებად [113].

(1R,2S)-1-(5-((3R,5R,7R)-ადამანტან-1-ილ) ბენზიმიდაზოლ-2-ილ)-1-ამინოპროპან-2-ილ კარბამატი



სურ 13: ნატრიუმის არხის მოდულატორული თვისების მქონე (1R,2S)-1-(5-((3R,5R,7R)-ადამანტან-1-ილ)-1H-ბენზიმიდაზოლ-2-ილ)-1-ამინოპროპან-2-ილ კარბამატის ფორმულა.

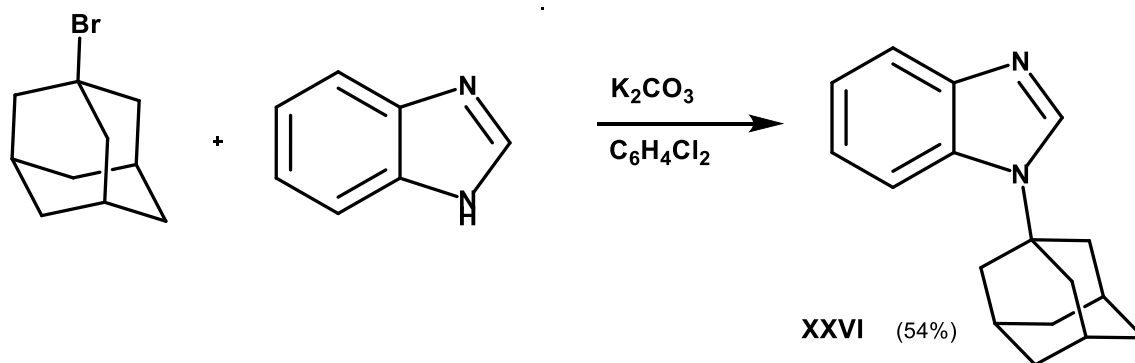
ბენზიმიდაზოლის ბირთვში NH-თან ჩანაცვლებული ადამანტანის ნაწარმები პირველად მიღებულ იქნა 1999 წელს დანილინის მიერ, ბრომომეთილ 1-ადამანტილ კეტონის ურთიერთქმედებით ბენზიმიდაზოლთან, ჰექსამეთილფოსფორამიდში ნატრიუმის ჰიდროქსიდის თანაობისას, ოთახის ტემპერატურაზე მორევის პირობებში (სქემა 15) [114].



სქემა 15: დანილინის მიერ 1999 წელს ჩატარებული სინთეზის სქემა.

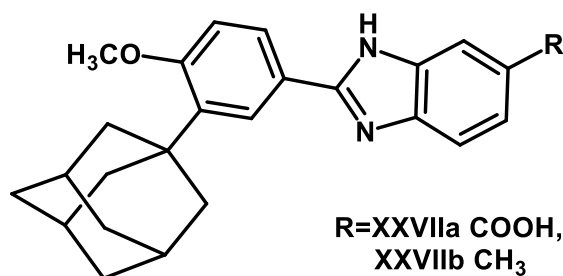
N-1 მდგომარეობაში ჩანაცვლებული 1-(1-ადამანტილ)ბენზიმიდაზოლი მიიღეს ასევე უკრაინელმა მეცნიერებმა [115] ბენზიმიდაზოლის 1-ბრომადამანტანით ადამანტილირებისას უწყლო კალიუმის კარბონატის თანაობისას ო-დიქლორბენზოლში

დუღებისას 190°C-ზე (სქემა 16). მიღებული ალკილირებული პროდუქტის გამოსავალმა შეადგინა 54%.



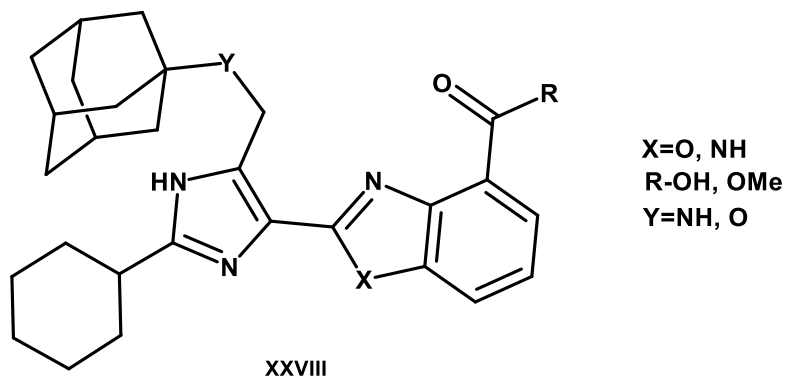
სქემა 16: რაენკოს მიერ დასინთეზირებული 1-(1-ადამანტილ)ბენზიმიდაზოლის მიღების სქემა.

2001 წელს ამერიკელმა მკვლევარებმა [116, 117] შეისწავლეს და დააპატენტეს ადამანტანის შემცველი რეტინოლის მსგავსი არომატული და ჰეტეროციკლური ნაერთის კიბოს საწინააღმდეგო აქტიურობა. აღსანიშნავია, რომ ამ ნაწარმებიდან განსაკუთრებით მიიქცეის ყურადღება ბენზიმიდაზოლის წარმოებულებმა. სახელდობრ, 2-[3-(1-ადამანტილ)-4-მეთოქსიფენილ]-5-ბენზიმიდაზოლკარბონმჟავამ (**XXVIIa**) გამოვლინა ტვინის, სქელი ნაწლავის, ფილტვის, კისრის, მიელომას, პანკრეასის, პროსტატის, კანის, ღვიძლის კიბოს და ლეიკემიის საწინააღმდეგო აქტიურობა. 2-[3-(1-ადამანტილ)-4-მეთოქსიფენილ]-5-მეთილბენზიმიდაზოლმა (**XXVIIb**) აჩვენა ლეიკემიის, ლიმფომას და მიელომას მაინჰიბირებელი მოქმედება. ამრიგად, ეს ნაწარმები შეიძლება გამოყენებულ იქნას კიბოს ფართო არეალის სამკურნალოდ (**სურ 14**).



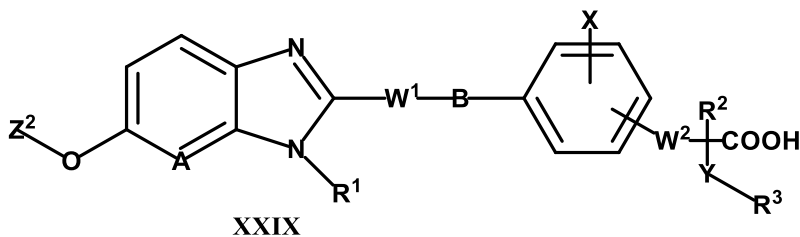
სურ 14: ლეიკემიის საწინააღმდეგო აქტიურობის მქონე 2-[3-(1-ადამანტილ)-4-მეთოქსიფენილ]-5-ბენზიმიდაზოლ კარბონმჟავას და მისი მეთილის ეთერის ფორმულა.

ამავე წელს, კალინჯიანმა და მისმა სამეცნიერო ჯგუფმა [118] შეისწავლა კუჭ-ნაწლავის დარღვევების სამკურნალო ნივთიერებების აქტიურობა ვირთაგვების კუჭზე. მათ გამოავლინეს, რომ 2-[5-(ადამანტილოქსი/ამინომეთილ)-2-ციკლოჰექსილ-1H-იმიდაზოლ-4-ილ]ბენზოქსაზოლები და ბენზიმიდაზოლები წარმატებით შეიძლება გამოყენებულ იქნან გასტრინის და ქოლეცისტოკინინის რეცეპტორების ლიგანდებად (სურ 15).



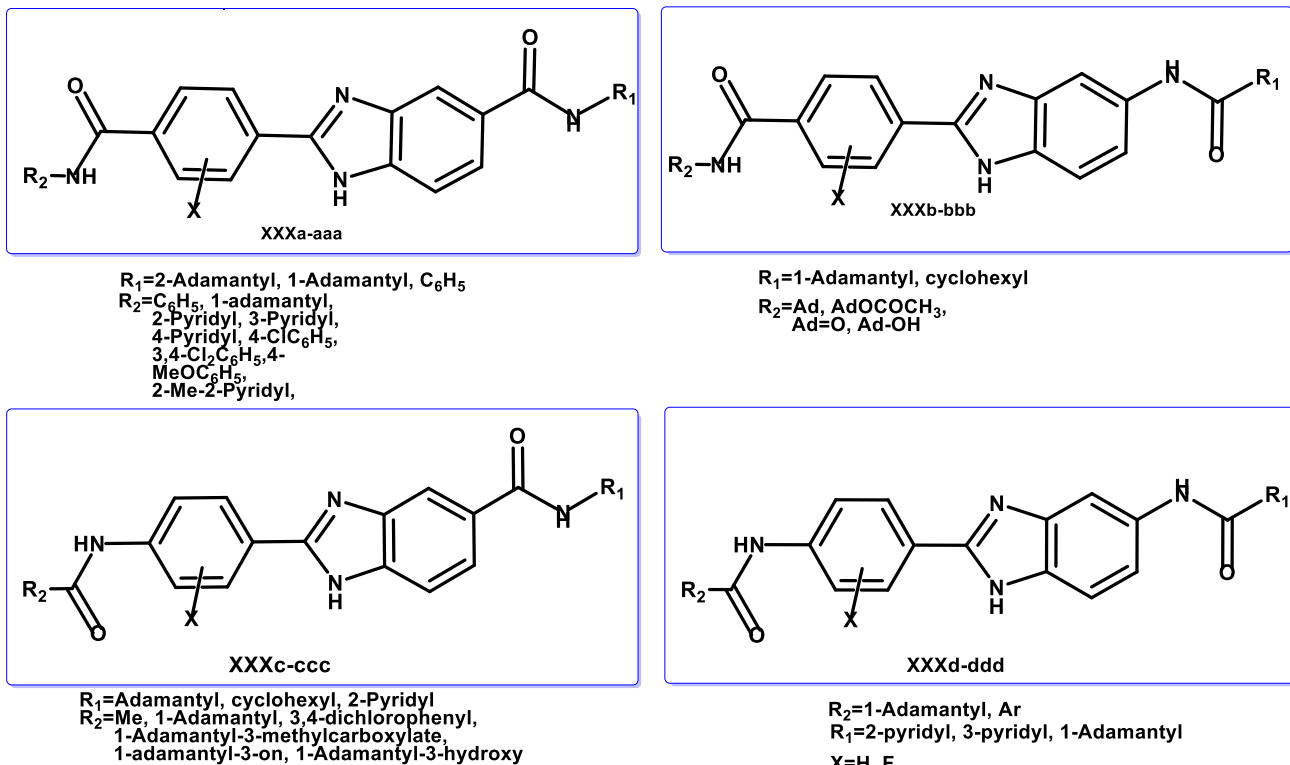
სურ 15: კუჭ-ნაწლავის დარღვევების სამკურნალო თვისების მქონე 2-[5-(ადამანტილოქსი/ამინომეთილ)-2-ციკლოჰექსილ-1H-იმიდაზოლ-4-ილ]ბენზოქსაზოლები და ბენზიმიდაზოლების წარმოებულების ზოგადი ფორმულა.

იაპონელი მეცნიერების 2002 წლის პატენტში [119] აღწერილია ბენზიმიდაზოლ- α -ჩანაცვლებული კარბონმჟავას წარმოებულების (სურ 16) სინთეზი და დაცულია მათი დიაბეტის დაავადების სამკურნალო თვისებები. ჩატარებულმა კვლევებმა დიაბეტის მქონე თაგვებში აჩვენა, რომ ადამანტან შემცველი ბენზიმიდაზოლის წარმოებულებმა გამოავლინეს ყველაზე კარგი შედეგი. მათ სისხლში შაქრის დონე დაწიეს 58.8%-ით.



სურ 16: დიაბეტის დაავადების სამკურნალო თვისებების მქონე ბენზიმიდაზოლ- α -ჩანაცვლებული კარბონმჟავას წარმოებულების ზოგადი ფორმულა.

მარკ რიჩარდსმა და მისმა სამეცნიერო ჯგუფმა დაასინთეზეს ბის-ამიდური ჯგუფების შემცველი 2-(ფენილჩანაცვლებული)ბენზიმიდაზოლების წარმოებულების სხვადასხვა სერია (სურ 17), რომელთა შორის მნიშვნელოვანი ადგილი უკავია გვერდითა ჯაჭვში ადამანტანის შემცველ ნაერთებს [120-129].

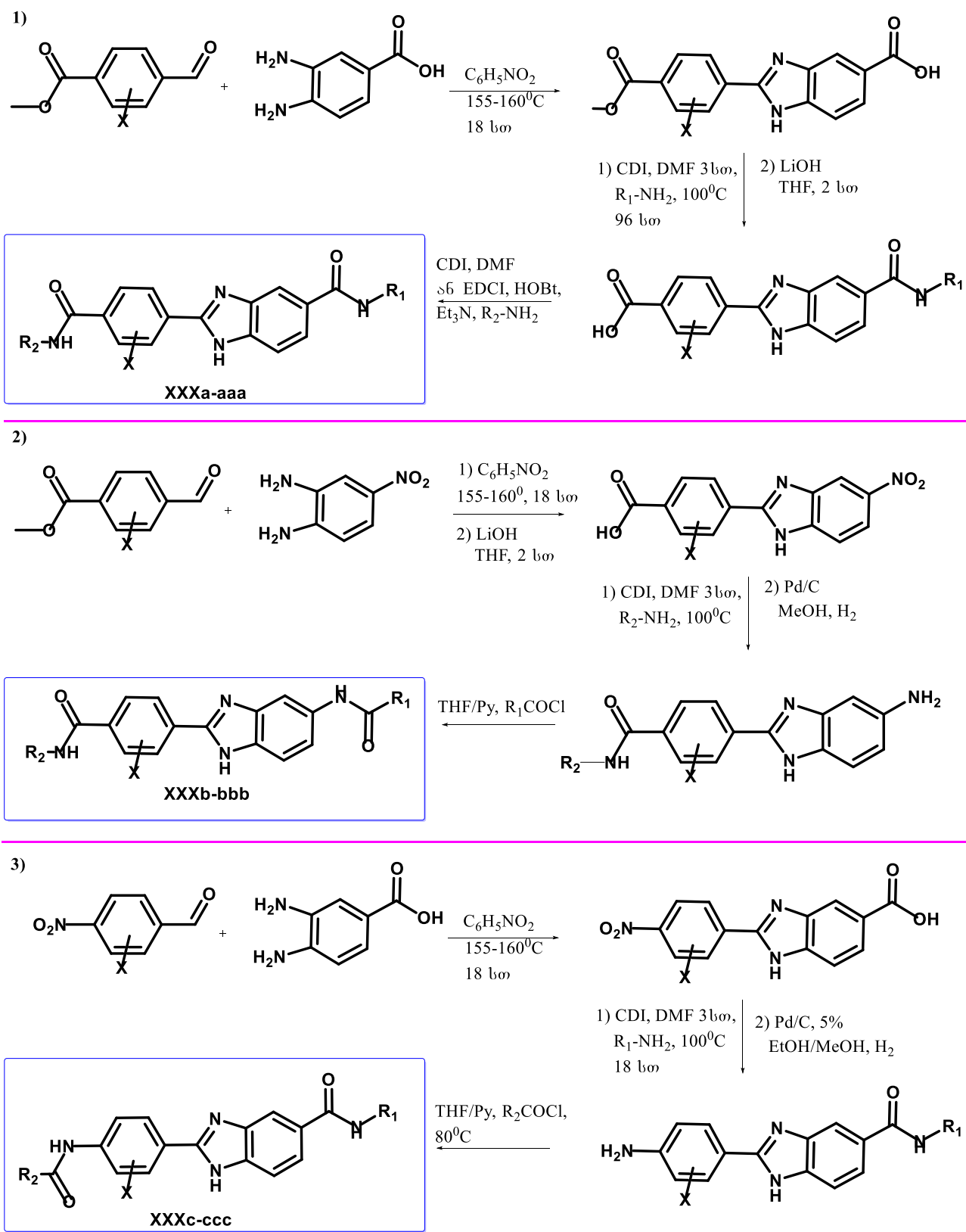


სურ 17: 2-(ფენილჩანაცვლებული)ბენზიმიდაზოლების წარმოებულების 4 სერია.

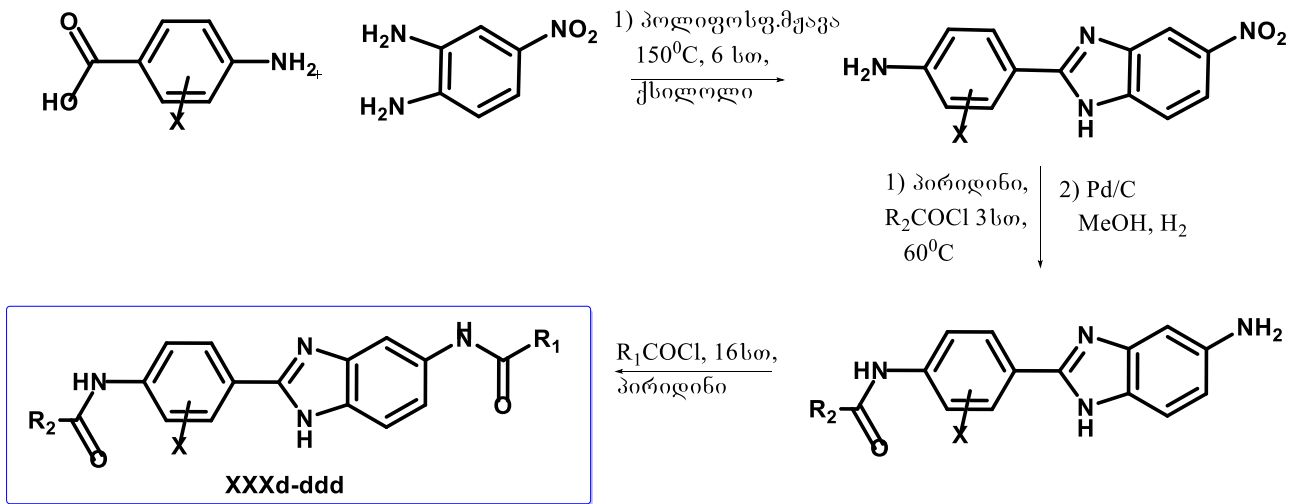
ამ ნაერთებმა გამოავლინეს ანტივირუსული [125] და ანთების [128] საწინააღმდეგო აქტიურობა, ისევე როგორც ასთმის, ალერგიის [120-123] და კიბოს [124, 126-129] დაავადებების დამთრგუნველი მოქმედება ცხოველურ მოდელში.

ნაერთების **XXX a-aaa, b-bbb, c-ccc** სინთეზი განხორციელდა შესაბამისი ნიტრო და კარბოქსილის ჯგუფის შემცველი დიამინების პირდაპირი კონდენსაციით 4-ნიტრობენზალდეჰიდთან და მეთილ 4-ფორმილბენზოატთან ნიტრობენზოლში დუღებით 155-160°C-ზე და მიღებული ბენზიმიდაზოლების კონდენსაციით შესაბამის ამინებთან და ქლორანჰიდრიდებთან (სქემა 17, 1), 2), 3)). ხოლო ნაერთების სერია **XXX d-**

ddd მიღებულ იქნა 4-ნიტრობენზოლ-2,3-დიამინის კონდენსაციით 3-ამინობენზოლის მჟავას წარმოებულებთან პოლიფოსფორის მჟავას თანაობისას ქსილოლის არეში 3 სთ დუღების შემდეგ და მიღებული ბენზიმიდაზოლის ამინო ჯგუფებთან შესაბამისი აცეტილქლორიდების ურთიერთქმედებით (სქემა 18).



სქემა 17: ბის-ამიდური ჯგუფების შემცველი 2-(ფენილჩანაცვლებული)ბენზიმიდაზოლების წარმოებულების სხვადასხვა სერიის სინთეზი.

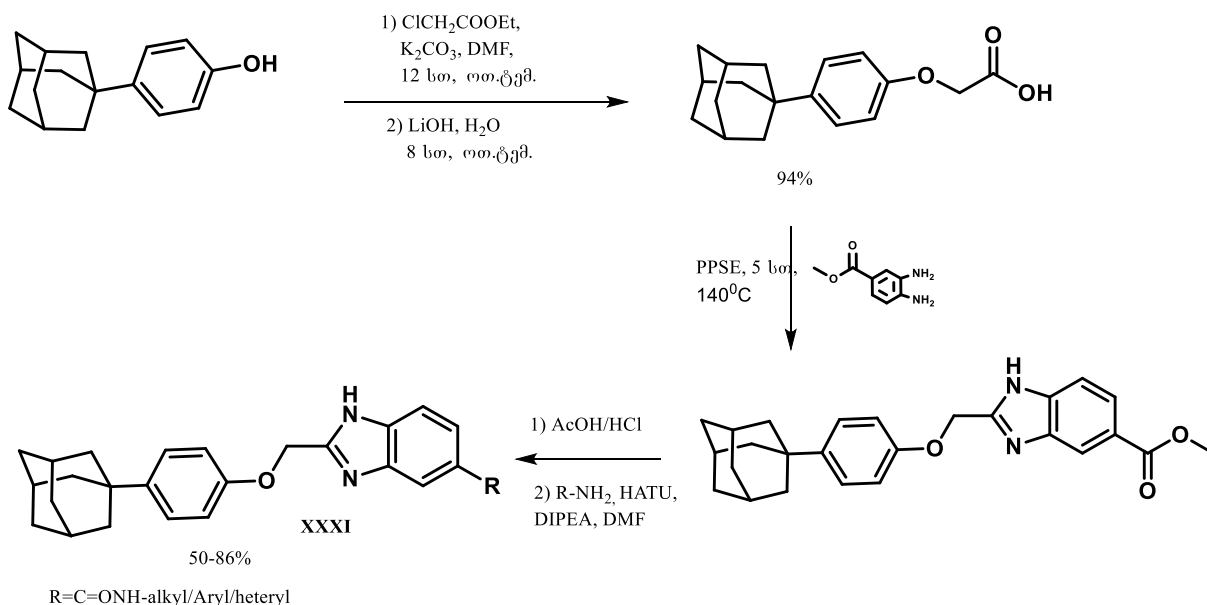


სქემა 18: ბის-ამიდური ჯგუფების შემცველი 2-(ფენილჩანაცვლებული)ბენზიმიდაზოლების წარმოებულების სინთეზი.

გამოკვლევულ იქნა, რომ ოთხივე სერიის ნაერთების ალერგიის საწინააღმდეგო მოქმედება განპირობებულია მათი დამთრგუნველი მოქმედებით IgE ანტიგენზე, რაც გამოვლინდა *in vivo* და *in vitro* ცდებისას, თავის ელენთის და ადამიანის პერიფერიული სისხლის უჯრედულ კულტურაზე დაკვირვებისას, ისევე როგორც *in vivo* ცდებისას თავგების მოდელში. კვლევის შედეგად ამ ნაერთებმა გამოვლინეს პირდაპირი მოქმედება სხვადასხვა ჯგუფის ალერგიულ მედიატორებზე. შესაბამისად, ისინი შესაძლებელია წარმატებით იქნას გამოყენებული სხვადასხვა ალერგიული დაავადებების სამკურნალოდ, მათ შორის მწვავე ასთმის და ალერგიული რინიტის დროს. ამ ორასამდე ნაერთის სტრუქტურა-აქტიურობას შორის კავშირის შესწავლამ აჩვენა ადამანტანის ტიპის დიდი ჰიდროფობური ჯგუფების მნიშვნელოვანი წვლილი IgE ანტიგენის დათრგუნვაში. ამასთან ერთად აღმოჩნდა, რომ ტერმინალური არომატული ჯგუფების ჩანაცვლება ადამანტანის ტიპის ციკლოალკილური ჯგუფებით, აუმჯობესებს აქტიურობას. აქტიურობის გაზრდასთან ერთად ადამანტანის შემცველმა როგორც საწყისმა ნაერთებმა, ასევე მათმა აქტიურმა მეტაბოლიტებმა, გამოავლინეს კარგი ბიოშელწევადობა [121]. შესწავლილ იქნა, რომ ადამანტანშემცველი 2-(ფენილჩანაცვლებული)ბენზიმიდაზოლების წარმოებულები მოქმედებენ გოლჯის აპარატის ცილებზე, ამცირებენ უჯრედის პროლიფერაციას და შესაბამისად ანელებენ კიბოს უჯრედების ზრდას [126]. ამასთან, იმის გამო, რომ ბევრი ვირუსი მათი

სასიცოცხლო ციკლის დროს იყენებს მასპინძელი უჯრედების გოლჯის აპარატს, ეს ნაერთები თრგუნავენ იმ სხვადასხვა ოჯახის ვირუსებით ინფიცირებას, რომლებსაც სჭირდებათ გოლჯის აპარატი მასპინძელ უჯრედებში გადაადგილებისას [125].

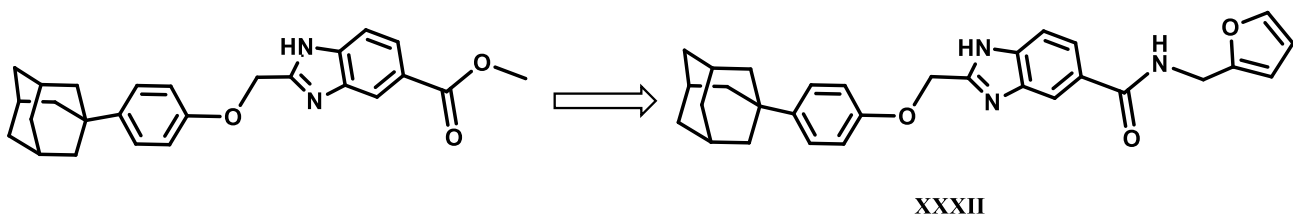
კორეელი მეცნიერების მიერ სინთეზირებულ იქნა ადამანტანშემცველი ბენზიმიდაზოლების ახალი სერიის ნაერთები და შესწავლილ იქნა მათი დიაცილგლიცეროლ აცილტრანსფერაზას მიმართ მინიპირებული აქტიურობა ვირთხების ღვიძლის მიკროსომების გამოყენებით ცდებისას [130]. სინთეზირებულ იქნა 2-((4-(1-ადამანტილ)ფენოქსი)მეთილ)-N-ჰეტერილ/არილ)-1H-ბენზიმიდაზოლ-5-კარბოქსამიდები ადამანტილ ფენოლიდან. ბენზიმიდაზოლის ბირთვის სინთეზი მათ განახორციელეს რბილ პირობებში, ადამანტილფენოქსიმარმუავის პირდაპირი ციკლიზაციით მეთილ 3,4-დიამინობენზოატთან PPSE (პოლიფოსფორის მუავის მეთილსილილი) არეში 140°C-ზე 5 საათის განმავლობაში დულების შედეგად 90%-იანი გამოსავლიანობით (სქემა 19).



სქემა 19: 2-((4-(1-ადამანტილ)ფენოქსი)მეთილ)-N-ჰეტერილ/არილ)-1H-ბენზიმიდაზოლ-5-კარბოქსამიდების სინთეზის სქემა [130].

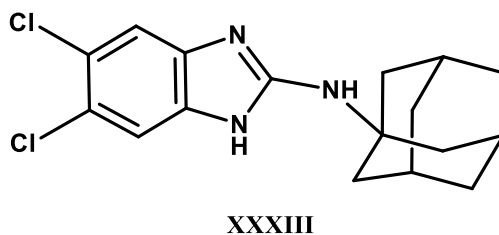
ამავე შრომაში ლის და მისი სამეცნიერო ჯგუფის მიერ გამოკვლეულ იქნა ბენზიმიდაზოლის ბირთვში 2-მდგომარეობაში ფენოქსიმეთილთან ჩანაცვლებული სხვადასხვა ალკილის ჯგუფების ზეგავლენა დიაცილგლიცეროლ აცილტრანსფერა-

ზას მაინჰიბირებელ აქტიურობაზე. კვლევის შედეგად დადგინდა, რომ კარგი მაინჰიბირებელი მოქმედება გააჩნია მხოლოდ ადამანტანის და იზობუთილის რადიკალების შემცველ ნაწარმებს ფენილთან და წყალბადთან შედარებით. გამოკვლეული სერიიდან ყველაზე აქტიური ნივთიერება აღმოჩნდა **XXXII** (სურ 18). რომელიც შემდეგში გამოკვლეულ იქნა *in vivo* ეფექტურობაზე დიეტით გამოწვეული სიმსუქნის ვირთხების მოდელზე. ნივთიერებამ **XXXII** კონცენტრაციით 10 მგ/კგ, დათრგუნა სხეულის წონის მომატება 73%-ით. უფრო მეტიც, ბენზიმიდაზოლის **XXXII** 5 კვირის განმავლობაში მიღებისას საგრძნობლად შემცირდა სხეულის წონა, რაც მეტყველებს იმაზე, რომ ეს ნივთიერება წარმატებით შეიძლება გამოყენებულ იქნას სიმსუქნის და ნივთიერებათა ცვლის დარღვევის სამკურნალოდ.



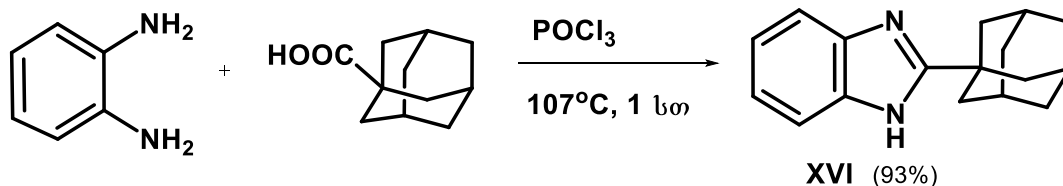
სურ 18: ლიის და მისი სამეცნიერო ჯგუფის მიერ სინთეზირებული დიაცილგლიცეროლ აცილტრანსფერაზას მიმართ ყველაზე მაღალი მაინჰიბირებელი მოქმედების მქონე ნაერთის სტრუქტურა.

ზჰანგმა და მისმა სამეცნიერო ჯგუფმა დაასინთეზეს 2-ამინობენზიმიდაზოლები და შეიწავლეს მათი პოტენციური აქტიურობა მიკობაქტერიული მემბრანული პროტეინების მიმართ. აღმოჩნდა, რომ ადამანტანშემცველმა 2-ამინობენზიმიდაზოლებმა (სურ 19, **XXXIII**) გამოავლინეს შესანიშნავი ტუბერკულოზის საწინააღმდეგო აქტიურობა საკონტროლო ნივთიერებასთან შედარებით (კონცენტრაციით 0.03-დან 2μგ/მლ) [131].



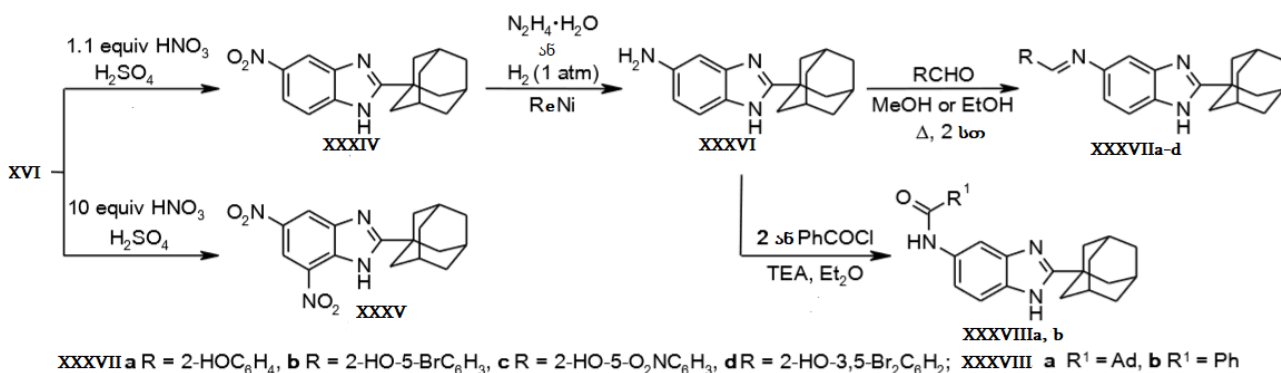
სურ 19: 2-(1-ადამანტანამინო)-5,6-დიქლორობენზიმიდაზოლი.

2015 წელს დავით ზურაბიშვილის ჯგუფის მიერ მოწოდებულ იქნა 2-(1-ადამანტილ)-1H-ბენზიმიდაზოლის (XVI) მარტივი ერთ საფეხურიანი სინთეზი 1-ადამანტანკარბონმჟავის პირდაპირი ციკლიზაციით ო-ფენილენდიამინთან POCl₃-ის არეში დუღებით 93%-იანი გამოსავლიანობით (სქემა 20) [132].



სქემა 20: დ.ზურაბიშვილის ჯგუფის მიერ მიღებული 2-(1-ადამანტილ)-1H-ბენზიმიდაზოლი მარტივი ერთ საფეხურიანი სინთეზით.

შესწავლილ იქნა მიღებულ 2-(1-ადამანტილ)-1H-ბენზიმიდაზოლის (XVI) ნიტრირების რეაქცია მანიტრირებელი ნარევის სხვადასხვა თანაფარდობების გამოყენებით (კონც. HNO₃ (*d* 1.35) და კონც. H₂SO₄ (*d* 1.83) ყინულით გაცივების პირობებში. ნაერთი XXXIV მიღებულ იქნა 92%-იანი გამოსავლიანობით HNO₃ : H₂SO₄ 1:1,1 ექვიმოლური თანაფარდობით ალებისას, ხოლო დინიტრო ნაწარმი XXXV მიღებულ იქნა 81%-იანი გამოსავლიანობით HNO₃ : H₂SO₄ 10:1 ექვიმოლური თანაფარდობით გამოყენებისას (სქემა 21). მიღებული მონონიტრონაწარმის XXXIV აღდგენის შემდეგ ჩატარებულ იქნა კონდენსაციის რეაქციები სხვადასხვა არომატულ ალდეჰიდებთან სპირტის არეში დუღებით შესაბამისი შიფის ფუძეების XXXVIIa-d მიღებით, ხოლო 1-ადამანტანკარბონმჟავას ქლორანჰიდრიდთან და ბენზილქლორიდთან ურთიერთქმედებისას დიეთილის ეთერის არეში ტრიეთილამინის თანაობისას მიღებულ იქნა შესაბამისი ამიდები XXXVIIIa და b (სქემა 21) [132].



სქემა 21: 2-(1-ადამანტან)-1H-ბენზიმिდაზოლის ნიტრო ნაწარმების და 2-(1-ადამანტილ)-1H-ბენზიმिდაზოლ-5(6)-ამინის იმინო და აცილნაწარმების სინთეზი.

ადამანტანშემცველი ბენზიმिდაზოლების ახალი ნაწარმების სინთეზი და მათი ბიოლოგიური აქტიურობის კვლევა დღემდე აქტიურად მიმდინარეობს. ადამანტან შემცველ ბენზიმიდაზოლების სინთეზს მიძღვნილი აქვს 2 მიმოხილვითი შრომა [133, 134] და ამ ორი უნიკალური სტრუქტურის ერთობლივი ნაწარმები თანამედროვე მედიცინაში არსებული მწვავე პრობლემების გადაჭრის პერსპექტიულ საშუალებებს წარმოადგენენ.

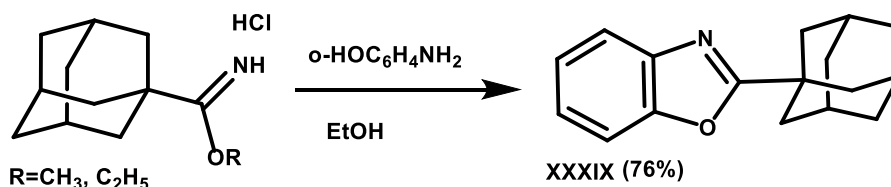
1.6. ადამანტანშემცველი ბენზოქსაზოლები

ოქსაზოლები წარმოადგენენ ჰეტეროციკლების მნიშვნელოვან კლასს, რომლებიც გამოირჩევიან ბიოლოგიური აქტიურობის ფართო სპექტრით და მნიშვნელოვან როლს ასრულებენ სამედიცინო ქიმიაში. ბენზოქსაზოლის ბირთვის შემცველ ნაწარმებს გააჩნიათ ანტიმიკრობული, ანთების საწინააღმდეგო და ანალგეზიური, ანტიჰიპერგლიკემიური, კიბოს საწინააღმდეგო, დნმ ტოპოიზომერაზას მაინჰიბირებელი მოქმედება და სხვა [135-141]. ამასთან ერთად, ბენზოქსაზოლები გამოიყენებიან აგროქიმიაში, ასევე პოლიმერების და ფლუორესცენტული საღებავების სინთეზში.

მიუხედავად ბენზოქსაზოლის ფართო ბიოლოგიური აქტიურობისა, ადამანტანშემცველი ბენზოქსაზოლები, ბენზიმიდაზოლებთან შედარებით, ნაკლებად არის შესწავლილი. 20-მდე შრომაში, რომელთაგანაც უმეტესობა პატენტია, აღწერილი ბენზოქსაზოლების ბაზაზე დამზადებული ადამანტანშემცველი პოლიმერები, რომლებიც გამოირჩევიან მაღალი გამინების ტემპერატურით და მაღალი თერმული სტაბილურობით, მაღალი გამჭვირვალობით და დაბალი დიელექტრიკული მუდმივით [142-148], ისინი წარმადგენენ პერსპექტიულ მასალებს ელექტროიზოლაციური ფირების, ლაქების და ნახევრადგამტარების დასამზადებლად [149-154].

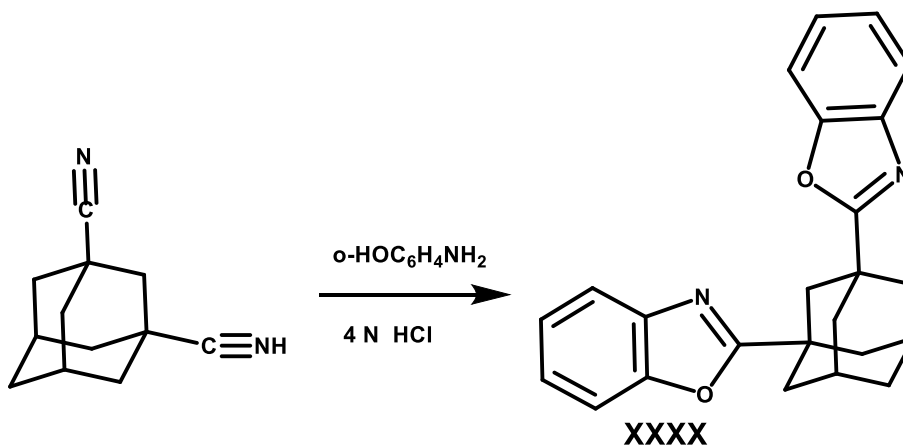
ბიოლოგიური აქტიურობის შესწავლის მიზნით პირველად ადამანტანშემცველი ბენზოქსაზოლი დაასინთეზა შვედგიემერმა და კუზმიჩევამ 1974 წელს. 2-(1-ადამანტილ)ბენზოქსაზოლი (XXXIX) დაასინთეზეს 1-ადამანტანკარბონმჟავას იმინო

ესთერის ჰიდროქლორიდის კონდენსაციით *o*-ამინოფენოლთან აბს. ეთანოლში 76%-იანი გამოსავალიანობით (სქემა 22) [103].



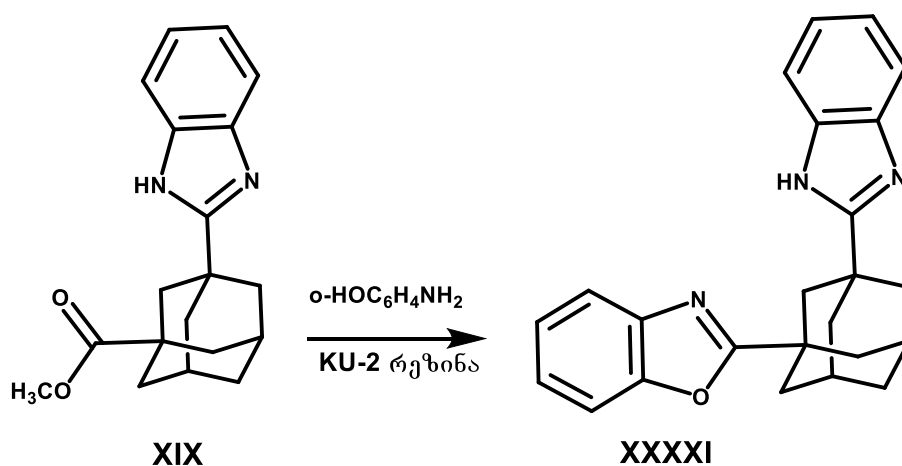
სქემა 22: შვეხგეიმერის მიერ მოწოდებული 2-(1-ადამანტილ)ბენზოქსაზოლის სინთეზის სქემა.

ერთი წლის შემდეგ იგივე ავტორებმა [104] დაასინთეზეს 1,3-ბის(2-ბენზოქსაზოლილ)ადამანტანი (XXXX) მაღალი გამოსავლიანობით (62 %) 1 მოლი დინიტრილის კონდენსაციით 2 მოლური თანაფარდობით აღებულ *o*-ამინოფენოლთან ტოლუოლის არეში 18 სთ დუღებით 4 N HCl-ის თანაობისას (სქემა 23). იგივე ნაერთის მიღება ვერ მოხერხდა იგივე თანაფარდობით აღებულ დიიმინოეტერის ურთიერთქმედებისას *o*-ამინოფენოლთან.



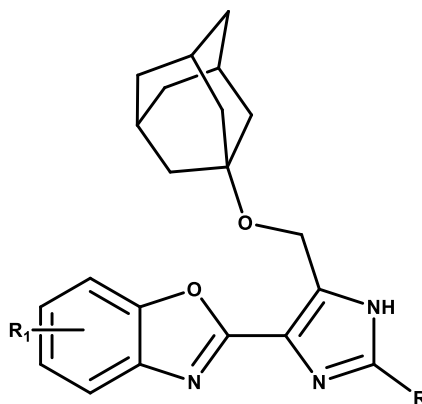
სქემა 23: შვეხგეიმერის მიერ 1,3-ბის(2-ბენზოქსაზოლილ)ადამანტანის სინთეზის სქემა.

ამავე ავტორებმა ბენზოქსაზოლის ბირთვის ციკლიზაცია განახორციელეს მეთილ 3-[(2-ბენზიმიდაზოლილ)ადამანტან-1-კარბოქსილატის (XIX) კონდენსაციით *o*-ამინოფენოლთან *p*-ქსილოლში 18 სთ დუღებით, კატალიზატორად KU-2 იონმიმოცვლითი რეზინის გამოყენებისას. მიღებული პროდუქტის (XXXXI) გამოსავალმა შეადგინა 59% (სქემა 24).



სქემა 24: ბენზოქსაზოლის ციკლიზაციის სქემა.

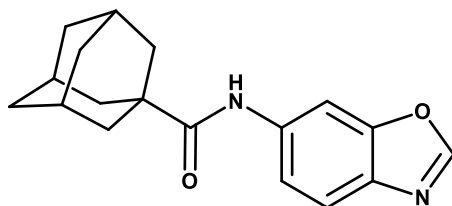
2001 წელს კალინჯიანმა და მისმა სამეცნიერო ჯგუფმა [118] შეიწავლა კუჭ-ნაწლავის დარღვევების სამკურნალო ნივთიერებების აქტიურობა ვირთაგვების კუჭზე. მათ გამოავლინეს, რომ 2-[5-(ადამანტილოქსიმეთილ)-2-ციკლოჰექსილ-1H-იმიდაზოლ-4-ილ]ბენზოქსაზოლები და ბენზიმიდაზოლები წარმატებით შეიძლება გამოყენებულ იქნან გასტრინის და ქოლაცისტოკინინის რეცეპტორების ლიგანდებად (სურ 20).



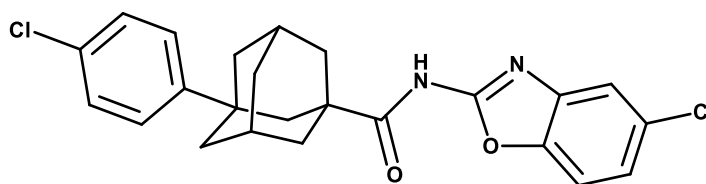
სურ 20: 2-[5-(ადამანტ-1-ილოქსიმეთილ)-2-ალკილ-1H-იმიდაზოლ-4-ილ]ბენზოქსაზოლების ზოგადი ფორმულა.

ადამანტანის ბირთვის შემცველი ბენზოქსაზოლების ნაწარმები მოქმედებენ ბიომოლეკულებზე, მაგალითად, მათ გამოავლინეს ანდროგენის მაინჰიბირებელი მოქმედება (აქტიურ ნივთიერებად გამოვლინდა ადამანტან-1-კარბონმჟავა ბენზოქსაზოლ-6-ილამიდი, სურ 21, XXXXII), რის საშუალებითაც შესაძლებელია თმის

ზრდის სტიმულაცია და ალოპეციის (გამელოტების) მკურნალობა [155].
 ბენზოქსაზოლების ნაწარმებს გააჩნიათ სფინგოზინ კინაზას მაინჰიბირებელი
 მოქმედება (სურ 21, XXXXIII, 3-(4-ქლოროფენილ)ადამანტან-1-კარბონმჟავა(5-ქლორო-
 ბენზოქსაზოლ-2-ილ)-ამიდი) და შესაძლებელია გამოყენებულ იქნას
 ჰიპერპროლიფერაციისა და ანთებითი პროცესების სამკურნალო საშუალებების
 დასამზადებლად [156, 157].



XXXXII



XXXXIII

სურ 21: ადამანტან-1-კარბონმჟავა ბენზოქსაზოლ-6-ილამიდის (XXXXII) და 3-(4-
 ქლოროფენილ)ადამანტან-1-კარბონმჟავა(5-ქლორო-ბენზოქსაზოლ-2-ილ)-ამიდის ფორმულა
 (XXXXIII).

ლიტერატურის მიმოხილვის ანალიზის საფუძველზე შეიძლება დავასკვნათ, რომ
 ადამანტანშემცველი ბენზოქსაზოლები ნაკლებად არის შესწავლილი და
 სინთეზირებული, რაც საჭიროებს უფრო მეტ ყურადღებას ამ პერსპექტიული
 ბიოლოგიურად აქტიური მოლეკულების ქიმიის განვითარების სფეროში და მოითხოვს
 ამ მნიშვნელოვანი მოლეკულის საინტერესო ბიოლოგიური თვისებების მქონე ახალი
 ნაწარმების მიღებას.

II თავი. ექსპერიმენტული მონაცემების განსჯა

წინამდებარე დისერტაციის საკვლევ ობიექტს წარმოადგენს პოტენციურად ბიოლოგიურად აქტიური ადამანტანის რადიკალის შემცველი ჰეტეროციკლების - ბენზიმიდაზოლის და ბენზოქსაზოლის, და ტრიციკლური იმიდაზო[4,5-e]ბენზოქსაზოლების ახალი წარმოებულების სინთეზი. ლიტერატურის მიმოხილვის საფუძველზე შერჩეულ იქნა 2-(1-ადამანტან)ბენზიმიდაზოლის ახალი წარმოებულების სინთეზი 5 (ან 6)-მდგომარეობაში ჩანაცვლებული სხვადასხვა ფარმაკოფორული ჯგუფებით, N-(2-არილ/ალკილბენზოქსაზოლ-6-ილ)ადამანტან-1-კარბოქსამიდების სინთეზი და 7-(ადამანტილ)-2-(არილ)-6*H*-იმიდაზო[4,5-e]ბენზიმიდაზოლის წარმოებულების მიღება.

სინთეზირებული ნაერთების აგებულების და სტრუქტურის დადგენა განხორციელებულ იქნა ინფრაწითელი და ულტრაიისფერი სპექტროსკოპიის, ¹H ბმრ, ¹³C ბმრ, DEPT ¹³C ბმრ (Distortions Enhancement by Polarization Transfer), HMQC (Heteronuclear Multiple-Quantum Correlation), HMBC (Heteronuclear Multiple Bond Correlation) სპექტროსკოპიის, მას-სპექტრომეტრიის და ელემენტური ანალიზის საშუალებით.

2.1. ადამანტანის ბირთვის შემცველი ბენზიმიდაზოლების

სინთეზი

როგორც ლიტერატურული მიმოხილვაში არის ნაჩვენები, ადამანტანშემცველი ბენზიმიდაზოლების ნაწარმებიდან სინთეზირებულია 2-(1-ადამანტან)ბენზიმიდაზოლები, სადაც ადამანტანის ბირთვი ბენზიმიდაზოლთან დაკავშირებულია როგორც უშუალოდ ბირთვთან [102-104, 106, 107, 132], ასევე სხვადასხვა ჯგუფებით არის გამოყოფილი გვერდითა ჯაჭვში [105, 108, 109, 116-131]. ჩვენს მიერ სინთეზირებულ იქნა უშუალოდ ბენზიმიდაზოლის ბირთვთან დაკავშირებული ახალი 2-(1-ადამანტან)ბენზიმიდაზოლების ნაწარმები, რომლებშიც 5(6) მდგომარეობაში ჩანაცვლებულია ბენზოილის, ჰიდროქსი და კარბოქსი ჯგუფები,

ბოლო კარბოქსილის ჯგუფის შემდგომი გარდაქმნებით მიღებულია სხვადასხვა არომატული და ჰეტეროციკლური კარბოქსამიდები, ეთილ და მეთილკარბოქსილატები და 5(6)-ჰიდროქსიმეთილ-2-(1-ადამანტან)ბენზიმინდაზოლი.

2.1.1. 5(6)-ბენზოილ-2-(1-ადამანტილ)ბენზიმინდაზოლის და N-(3-(5(6)-ბენზოილ-1H-ბენზიმინდაზოლ-2-ილ)ადამანტან-1-ილ)აცეტამიდის სინთეზი
მებენდაზოლი, მეთილ 5-ბენზოილ-2-ბენზიმინდაზოლკარბამატი, წარმოადგენს ფართო სპექტრის მქონე ანტიპლემინთურ პრეპარატს, რომელიც ეფექტურია სხვადასხვა სახის პარაზიტული ჭიების, ნემატოდური და ტრემატოდური ინფექციების სამკურნალოდ ადამიანებში და შინაურ ცხოველებში. ამასთან, ბოლო წლების კვლევებმა აჩვენა, რომ მებენდაზოლს აქვს კიბოს საწინააღმდეგო აქტიურობა ადრენოკორტიკალური კარცინომას, ფილტვის და საკვერცხეების სიმსივნის, ასევე გლიობლასტომის და სხვა ტიპის ტვინის კიბოს დაავადებებისას [158-160]. თუმცა, მაღალეფექტურობასთან ერთად, მებენდაზოლს გააჩნია ცუდი ბიოშელწევადობა, რომლის გასაუმჯობესებლად მიმდინარეობს მისი მოდიფიკაცია სხვადასხვა ცხიმოვან მჟავებთან და ზეთებთან [161].

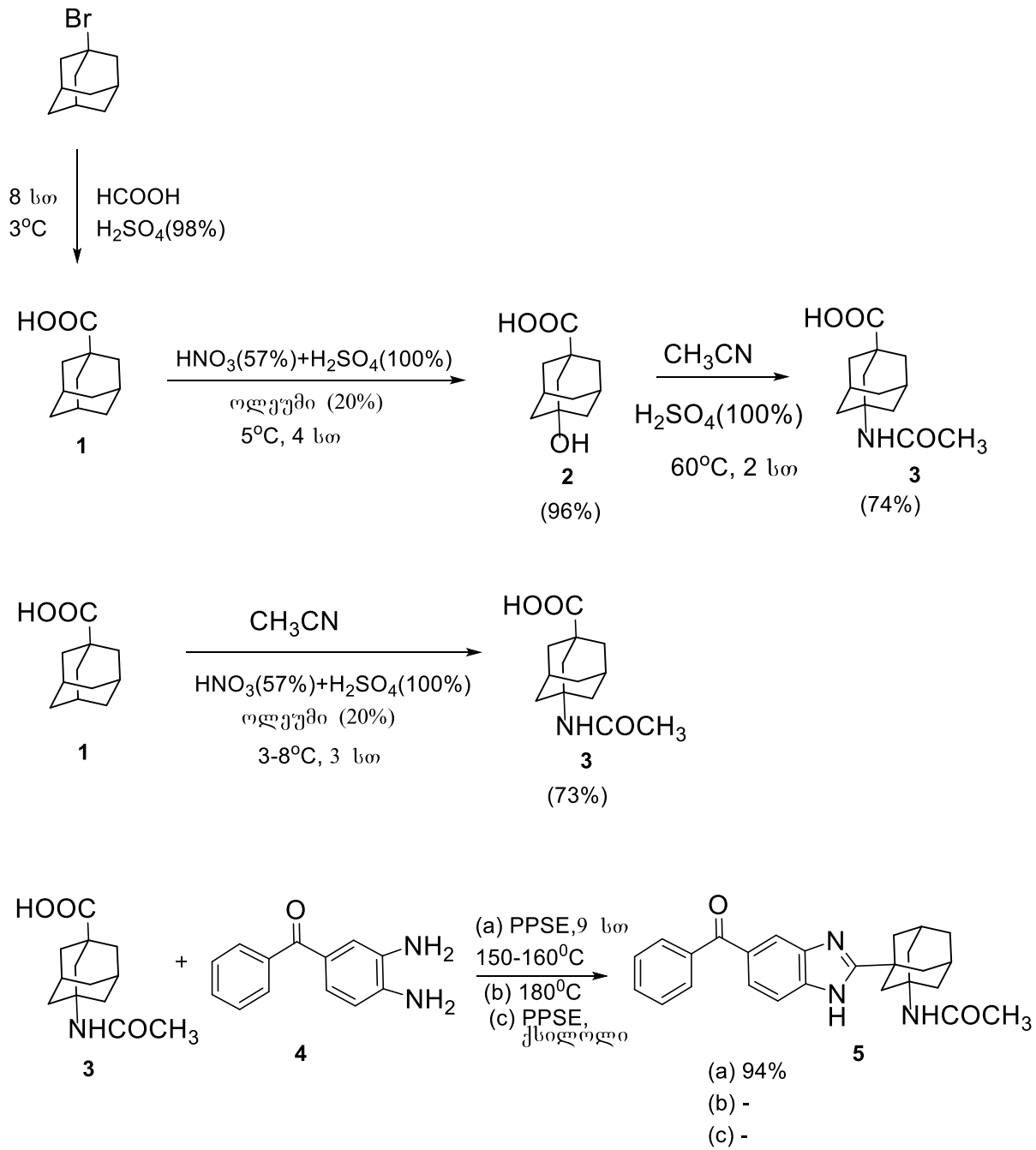
არსებულ პრეპარატთან შედარებით უფრო მაღალი ბიოშელწევადობის, დაბალი ტოქსიკურობის და მცირე გვერდითი ეფექტების მქონე ახალი სამკურნალო საშუალებების ძიების მიზნით ჩვენი კვლევის მიზანს წარმოადგენდა ადამანტანშემცველი მებენდაზოლის ანალოგის სინთეზი, სადაც კარბამატული ჯგუფი შეცვლილია ადამანტანის ბირთვით.

ადამანტანის ბირთვის შეყვანის მიზნით ჰეტეროციკლურ მოლეკულაში, თავდაპირველად სინთეზირებულ იქნა 1-ადამანტანკარბონმჟავა (1) კობ-ჰაფის რეაქციით [162]. ძლიერ მჟავა არეში (კონცენტრირებული H_2SO_4) 1-ბრომადამანტანზე ჭიანჭველა მჟავას მოქმედებით, 8 სთ-ის განმავლობაში მორევის პირობებში მიღებულ იქნა 1-ადამანტან კარბონმჟავა (1) 91%-იანი გამოსავლიანობით (სქემა 1).

ადამანტანის ბირთვში ფუნქციური ჯგუფების შეყვანის ეფექტური მეთოდია რეაქციები ადამანტანის მესამეული კარბკატიონის მონაწილეობით. ჩვენს შემდეგ ამოცანას წარმოადგენდა რიტტერის რეაქციით [163, 164] 3-აცეტამიდოადამანტან-1-

კარბონმჟავას (3) მიღება როგორც პირდაპირი ადამანტანის C-H ბმის ამიდირებით [165-167], ასევე შევისწავლეთ ჰიდროქსი ჯგუფის შეყვანა 1-ადამანტან კარბონმჟავაში (1) და შემდეგ მასზე აცეტონიტრილის მოქმედებით აცეტამიდის წარმოებულის მიღება (სქემა 1) [168].

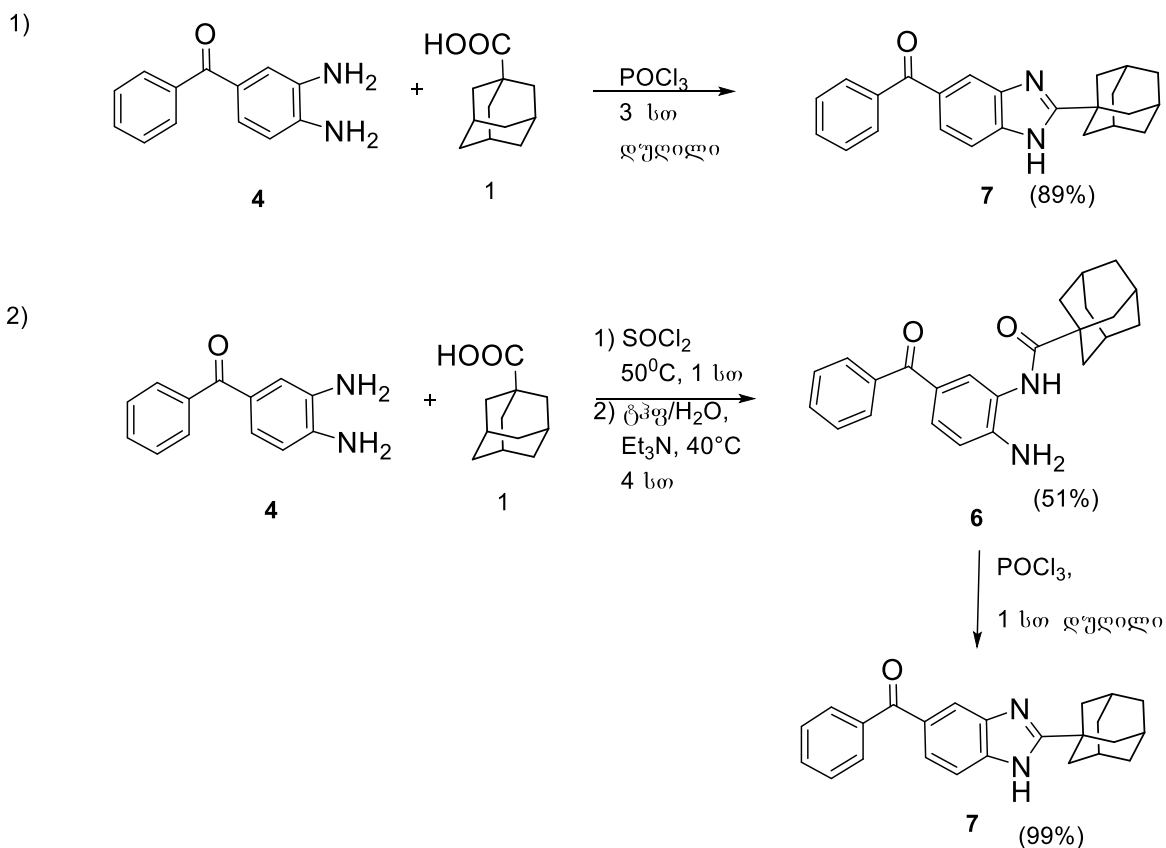
შესწავლილ იქნა მიღებული 3-აცეტამიდოადამანტან-1-კარბონმჟავას (3) პირდაპირი ციკლიზაციის რეაქცია 3,4-დიამინობენზოფენონთან (4) პირდაპირი შელღობით, ასევე POCl_3 არეში ტოლუოლში, და PPSE (ტრიმეთილსილილ პოლიფოსფატი) არეში როგორც გამხსნელით, ასევე გამხსნელის გარეშე (სქემა 1). PPSE -ის არეში მიღებულ იქნა N-(3-(5-ბენზოილ-1H-ბენზიმიდაზოლ-2-ილ)ადამანტან-1-ილ)აცეტამიდი (5) 94%-იანი გამოსავლიანობით. პირდაპირი შელღობით 150-დან 250°C-მდე ცხელებით ვუდის აბაზანაზე ბენზიმიდაზოლის 5 გამოსავლიანობა საკმაოდ დაბალია და ადგილი აქვს თანამდე პროდუქტების წარმოქმნას, ხოლო ქსილოლში დუღებით PPSE-ის თანდასწრებით რეაქცია საწყისი პროდუქტების უკან გამოყოფით დამთავრდა.



სქემა 1. 3-აცეტამიდოადამანტან-1-კარბონმჟავას და მისგან N-(3-(5-ბენზოილ-1H-ბენზიმიდაზოლ-2-ილ)ადამანტან-1-ილ)აცეტამიდის სინთეზი.

მებენდაზოლის 1-ადამანტილის რადიკალის შემცველი ანალოგის მისაღებად სინთეზირებულ იქნა 5(6)-ბენზოილ-2-(1-ადამანტილ)ბენზიმიდაზოლი (7) როგორც შესაბამისი დიამინის პირდაპირი ციკლიზაციით ადამანტან-1-კარბონმჟავასთან, ასევე თავდაპირველად ჯერ ამინომიდის 6 მიღებით და შემდეგ მისი ციკლიზაციით. (სქემა 2. 1)). ბენზიმიდაზოლის პირდაპირი ციკლიზაცია განხორციელებულ იქნა POCl₃-ის არეში, გამოყოფილ იქნა 5(6)-ბენზოილ-2-(1-ადამანტილ)ბენზიმიდაზოლი (7) 80%-იანი გამოსავლიანობით, 3 სთ დუღების პირობებში.

1-ადამანტანკარბონმჟავას გადაყვანის შემდეგ მის შესაბამის ქლორანჰიდრიდში (თიონილქლორიდის არეში 1 სთ დუღების პირობებში) შესაძლებელ იქნა განხორციელებულიყო მარტივი და სწრაფი კონდენსაცია შესაბამის 3,4-დიამინობენზოფენონთან (4). რეაქცია ჩატარდა ტგფ/H₂O-ს არეში ოთახის ტემპერატურაზე, ტრიეთილამინის თანაობისას, რის შედეგადაც გამოყოფილ იქნა ამინომიდი - N-(2-ამინო-5-ბენზოილფენილ)ადამანტან-1-კარბოქსამიდი (6) 51%-იანი გამოსავლიანობით (სქემა 2. 2)). მიღებული ამინომიდის 6 POCl₃-ში დუღებით 1 სთ განმავლობაში, შესაძლებელ იქნა შესაბამისი ბენზიმიდაზოლის 7 მიღება 99%-იანი გამოსავლიანობით (სქემა 2. 2)).



სქემა 2. 5(6)-ბენზოილ-2-(1-ადამანტილ)ბენზიმიდაზოლის 1) ერთ და 2) ორ საფეხურიანი სინთეზი.

2.1.2. ეთილ/მეთილ 2-(1-ადამანტილ)-1*H*-ბენზიმიდაზოლ-5-კარბოქსილატის სინთეზი და ჰიდრაზინოლიზი

ახალი ბიოლოგიურად აქტიური მოლეკულების ძიების მიზნით ჩვენი სამუშაოს მიზანს წარმოადგენდა ადამანტანის ახალი ნაწარმების სინთეზი, ამიტომ შესწავლილ იქნა ბენზიმიდაზოლის მიღების რამოდენიმე გზა, რომლის შედეგადაც სინთეზის სხვადასხვა საფეხურზე გამოყოფილ იქნა პოტენციურად ბიოლოგიურად აქტიური ადამანტანის შემცველი ამიდების სხვადასხვა წარმოებულები. ლიტერატურული მიმოხილვის საფუძველზე შერჩეულ იქნა ადამანტანშემცველი 5(6)-მდგომარეობაში ჩანაცვლებული რთულეთერული ჯგუფების შემცველი ბენზიმიდაზოლების მიღება. ლიტერატურული მონაცემებიდან ცნობილია, რომ 5-მდგომარეობაში ესთერების შემცველ ბენზიმიდაზოლებს გააჩნიათ ანტიმიკრობული [169], ლეიკემიის საწინააღმდეგო [170], მკერდის კიბოს პოტენციური მათრგუნებელი [171],

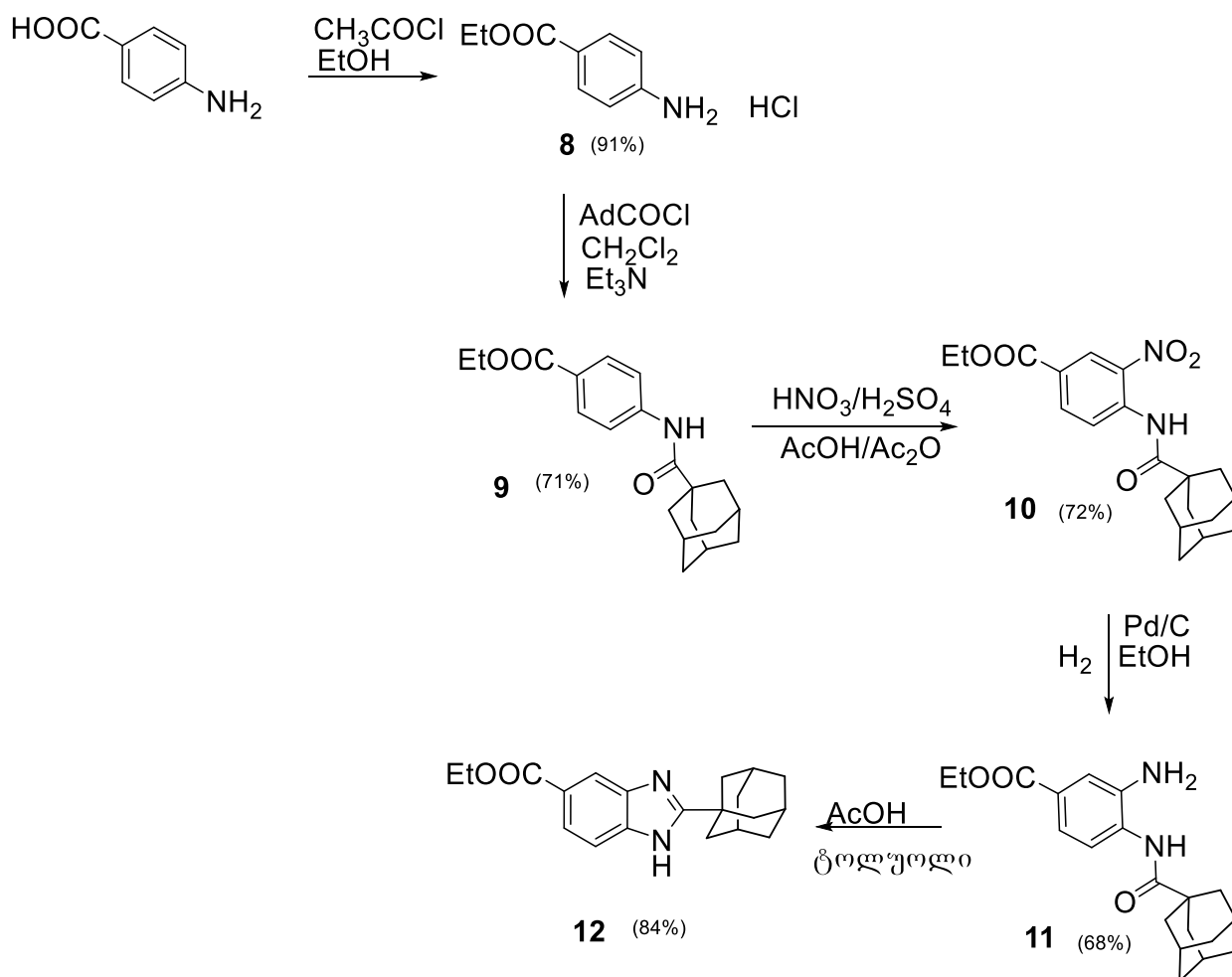
ტუბერკოლოზის გამომწვევი მიკობაქტერიის [172] მათრგუნებელი აქტიურობა, ხოლო ადამანტანკარბონმჟავას ამიდურმა წარმოებულებმა გამოავლინეს ანთების საწინააღმდეგო [173], ანტიმიკრობული [174] და ხსნადი ეპოქსი ჰიდროლაზას მაინჰიბირებელი [175] აქტიურობა.

განხორციელებულ იქნა 2-(1-ადამანტილ)ბენზიმიდაზოლების 5(6)- მდგომარეობაში ჩანაცვლებული მეთილის და ეთილის ესთერების ახალი წარმოებულების სინთეზი. შესწავლილ იქნა ეთილ 2-(1-ადამანტილ)-1*H*-ბენზიმიდაზოლ-5-კარბოქსილატის (12) მიღების რამოდენიმე გზა. თავდაპირველად ჩატარებულ იქნა სინთეზი ხუთი საფეხურის გავლით (სქემა 4). პარა-ამინობენზოის მჟავას ესთერიფიკაციის შემდეგ, განხორციელდა 1-ადამანტანკარბონმჟავას გარდაქმნა მის შესაბამის ქლორანჰიდრიდში 40-50°C გაცხელებით SOCl₂-ში და მიღებული პროდუქტის კონდენსაცია ეთილ 4-ამინობენზოატთან (8) CH₂Cl₂-ის არეში, Et₃N თანაობისას, ოთახის ტემპერატურაზე. მიღებული ამიდის 9 ნიტრირებით მანიტრირებელი რეაგენტის თანაობისას (65% HNO₃/98% H₂SO₄, 1 / 1.2) ყინულოვანი ძმარმჟავასა და ძმარმჟავა ანჰიდრიდის არეში მიღებულ იქნა ნიტრო პროდუქტი 10. ნიტრო ჯგუფის აღდგენით მოლეკულური წყალბადის არეში Pd/C კატალიზატორზე, ეთანოლში, ოთახის ტემპერატურაზე გამოყოფილ იქნა შესაბამისი ამინოამიდი 11. ამ უკანასკნელის ციკლიზაციით ტოლუოლში ყინულოვანი ძმარმჟავას თანაობისას სინთეზირებულ იქნა ბენზიმიდაზოლი 12, 84%-იანი გამოსავლიანობით.

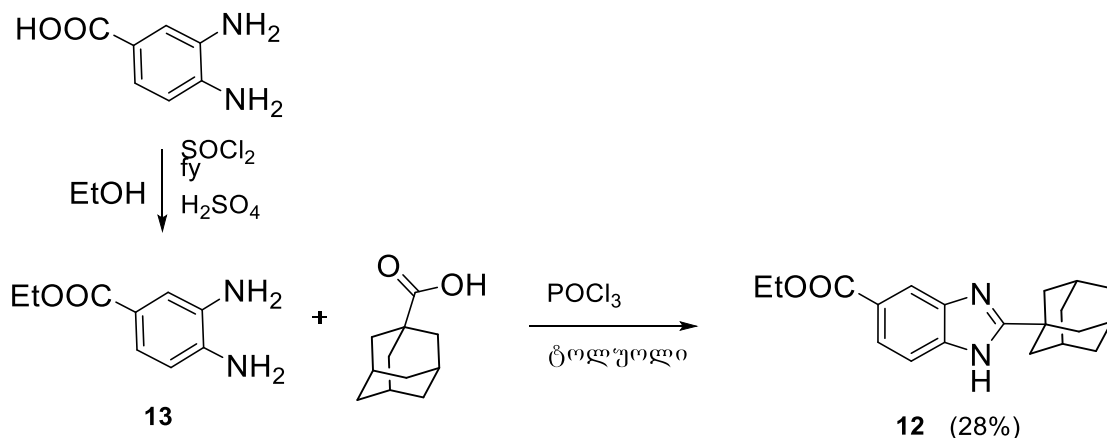
ბენზიმიდაზოლის 12 ალტერნატიული სინთეზი შესწავლილ იქნა ეთილ 3,4-დიამინობენზოატის 13 პირდაპირი კონდენსაციით 1-ადამანტანკარბონმჟავასთან. თავდაპირველად ჩატარდა საწყისი რეაგენტის 3,4-დიამინობენზოის მჟავას ესთერიფიკაცია აბს. ეთანოლში თიონილქლორიდის ან გოგირმდჟავას არეში და შემდეგ დამუშავდა მიღებული ეთილ 3,4-დიამინობენზოის მჟავას კარბოქსილატის 1-ადამანტანკარბონმჟავასთან პირდაპირი ციკლიზაციის მეთოდი. რეაგენტების პირდაპირმა შედეგობამ ჯერ 95°C-ზე, შემდეგ კი 135°C-ზე 5 სთ განმავლობაში დადებითი შედეგი არ გამოიღო. შემდეგ ციკლიზაცია შესწავლილ იქნა POCl₃-ის სხვადასხვა კონცენტრაციაზე ტოლუოლში. ციკლიზაციის რეაქცია წარმატებით

განხორციელდა POCl₃-ის 10-ჯერ მეტი ექვიმოლური თანაფარდობის თანაობისას (სქემა 5).

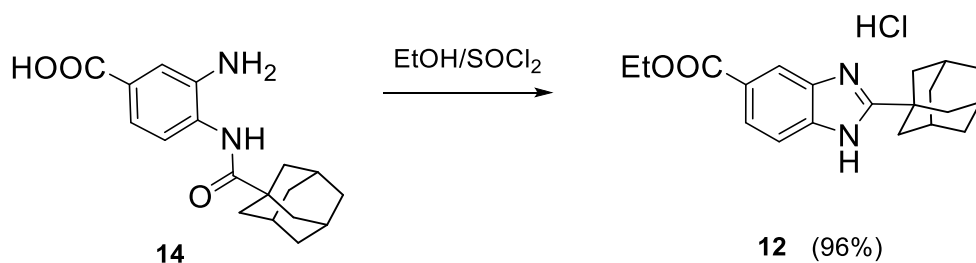
ბენზიმიდაზოლის **12** სინთეზი მაღალი გამოსავლიანობით განხორციელდა ასევე ამინომიდიდან, 4-ამინო-3-(1-ადამანტანკარბოქსამიდო)ბენზოის მჟავას (**14**) პირდაპირი ერთ საფეხურიანი ესთერიფიკაცია-ციკლიზაციით ეთანოლში თიონილქლორიდის თანაობისას (სქემა 6).



სქემა 4. ეთილ 2-(1-ადამანტილ)-1H-ბენზიმიდაზოლ-5-კარბოქსილატის (**12**) სინთეზის გზა ხუთი საფეხურის გავლით.



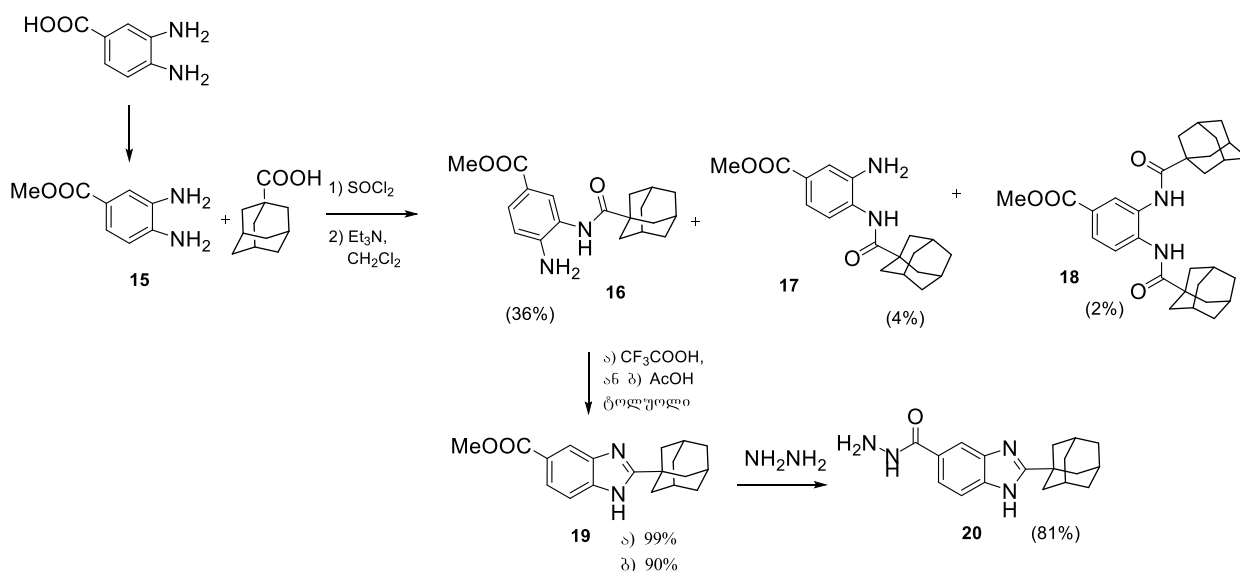
სქემა 5. ეთილ 2-(1-ადამანტილ)-1H-ბენზიმიდაზოლ-5-კარბოქსილატის (12) სინთეზი ეთილ 3,4-დიამინობენზოის მჟავას კარბოქსილატის 1-ადამანტანკარბონმჟავასთან პირდაპირი ციკლიზაციის მეთოდით.



სქემა 6. ეთილ 2-(1-ადამანტილ)-1H-ბენზიმიდაზოლ-5-კარბოქსილატის (12) სინთეზის გზა ერთ საფეხურში.

განსხვავებული გზით იქნა სინთეზირებული მეთილ 2-(1-ადამანტილ)ბენზიმიდაზოლ-5-კარბოქსილატი (19). ყველაზე მარტივი და სწრაფი გზა გამოდგა მეთილ 3,4-დიამინობენზოატის (15) პირდაპირი გაცხელება 1-ადამანტანკარბონმჟავასთან ტრიმეთილსილილპოლიფოსფატის არეში 140-160°C-ზე 7 სთ-ის განმავლობაში. გამოსავალმა შეადგინა 99% (სქემა 8). ასევე საკმაოდ მაღალი გამოსავლით მიღებულ იქნა იგივე ნივთიერება 19 თავდაპირველად მეთილ 3,4-დიამინობენზოატის კონდენსაციით 1-ადამანტანკარბონმჟავას ქლორანჰიდრიდთან და მიღებული ძირითადი პროდუქტის - ამინომიდის 16 ციკლიზაციით ძმარმჟავაში (გამოსავლიანობა 90%) ან ტრიფტორმძმარმჟავაში (გამოსავლიანობა 99%) (სქემა 7).

ჩატარდა სინთეზირებული ესთერის **19** ჰიდრაზინოლიზი ჰიდრაზინჰიდრატიტ ოთახის ტემპერატურაზე 81%-იანი გამოსავლიანობით, შესაბამისი ჰიდრაზიდის მიღებით **20** (სქემა 7) და ტუტე ჰიდროლიზი შესაბამისი კარბონმჟავას **21** გამოყოფით (71%) (სქემა 8).



სქემა 7. მეთილ 2-(1-ადამანტილ)ბენზიმიდაზოლ-5-კარბოქსილატის (**19**) სინთეზი და ჰიდრაზინოლიზი.

2.1.4. 5(6)-კარბოქსი-2-(1-ადამანტილ)ბენზიმიდაზოლის სინთეზი და მისი აღდგენის და სხვადასხვა ამინებთან კონდენსაციის რეაქციები

ადამანტანშემცველი ბენზიმიდაზოლის 5(6)- მდგომარეობაში ჩანაცვლებულ კარბოქსამიდების სხვადასხვა წარმოებულებს გააჩნიათ ფართო სპექტრის ბიოლოგიური აქტიურობა. ასე მაგალითად, ამერიკელი მეცნიერების მიერ სინთეზირებულ და შესწავლილ იქნა ბის-ამიდური ჯგუფების შემცველი 2-(ფენილჩანაცვლებული)ბენზიმიდაზოლების წარმოებულების სხვადასხვა სერია (თავი I. ქვეთავი 1.5. ნივთიერებები **XXXa-aaa**, **b-bbb**, **c-ccc**, **d-ddd**), რომელთაც აღმოაჩნდათ ანტივირუსული [125] და ანთების [128] საწინააღმდეგო აქტიურობა, ისევე როგორც ასთმის, ალერგიის [120-123] და კიბოს [124, 126-129] დაავადებების დამთრგუნველი მოქმედება ცხოველურ მოდელში. კორეელი მეცნიერების მიერ სინთეზირებულ იქნა

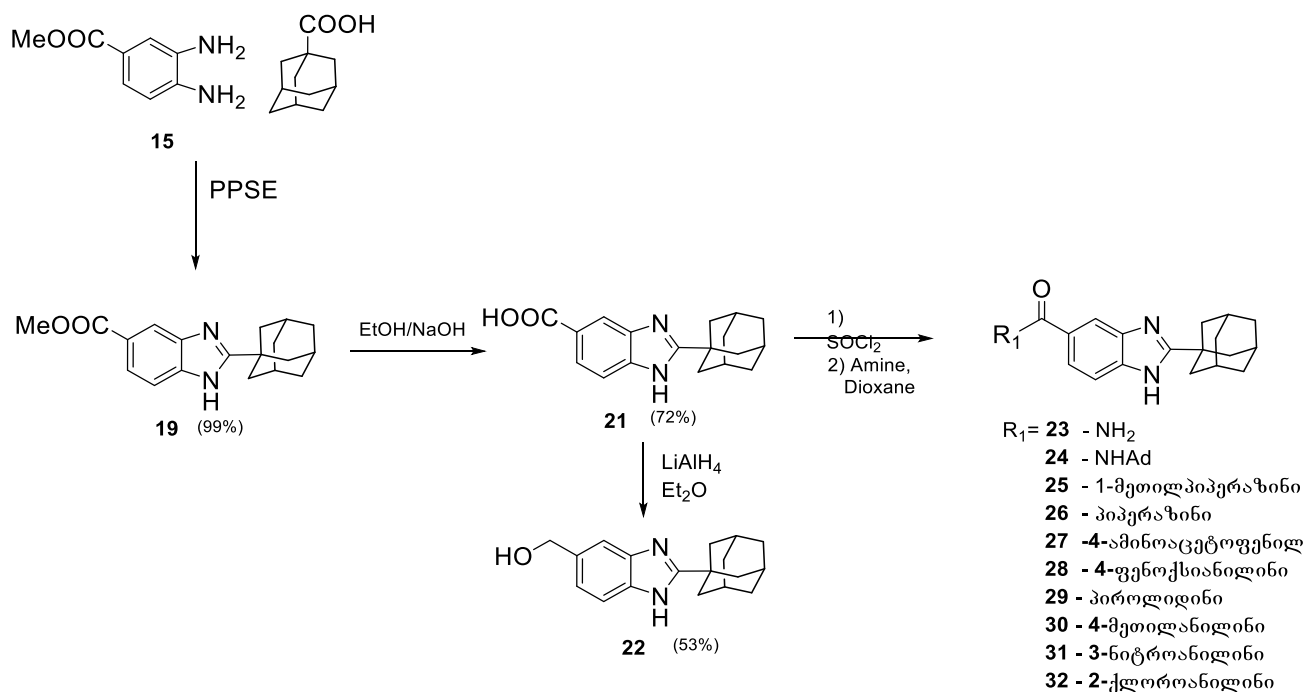
ადამანტანშემცველი ბენზიმინდაზოლის 5-კარბოქსამიდების წარმოებულები - 2-((4-(1-ადამანტილ)ფენოქსი)მეთილ)-N-ჰეტერილ/არილ)-1H-ბენზიმინდაზოლ-5-კარბოქსამიდები, რომლებსაც აღმოაჩნდათ დიაცილგლიცეროლ აცილტრანსფერაზას მიმართ მაინჰიბირებელი აქტიურობა და წარმოადგენენ პერსპექტიულ ნაერთებს სიმსუქნის და ნივთიერებათა ცვლის დარღვევის სამკურნალო პრეპარატების დასამზადებლად [130].

ჩვენი შემდგომი კვლევის მიზანს წარმოადგენდა მიღებული 5(6)-კარბოქსი-2-(1-ადამანტილ)ბენზიმინდაზოლში (21) კარბოქსილის ჯგუფის აღდგენის და ასევე სხვადასხვა ამინებთან კონდენსაციის რეაქციების შესწავლა (სქემა 8).

კარბოქსილის ჯგუფის აღდგენის შესასწავლად გამოყენებულ იქნა LiAlH_4 მაჰიდრირებელი აგენტი და ყველაზე ოპტიმალური პირობები აღმოჩნდა LiAlH_4 თანდასწრებით მჟავის დუღება აბსოლუტურ ეთილის ეთერში 6 სთ-ის განმავლობაში. მიღებულ იქნა 5(6)-ჰიდროქსიმეთილ-2-(1-ადამანტილ)ბენზიმინდაზოლი (22) 53%-იანი გამოსავლიანობით.

ლიტერატურაში [120-129] ამიდების მისაღებად თავდაპირველად ამუშავებენ შესაბამის კარბონმჟავას დიმეთილფორმამიდის არეში კარბონილდიმიდაზოლთან 3 სთ-ის განმავლობაში 80°C -ზე, ან 1-ეთილ-3-(3-დიმეთილამინოპროპილ)კარბოდიმიდთან 3 სთ-ის განმავლობაში ოთახის ტემპერატურაზე, ხოლო შემდეგ ახორციელებენ მიღებული ნაერთის კონდენსაციას ამინებთან 4-დამინოპირიდინის თანდასწრებით 18-98 სთ განმავლობაში 100°C -ზე (თავი 1.5. სქემა 17, 1, 3)).

ჩვენს შემთხვევაში 5(6)-კარბოქსი-2-(1-ადამანტილ)ბენზიმინდაზოლის (21) ამიდური წარმოებულების მიღების მიზნით კარბონმჟავა 21 რეაქციისუნარიანობის გაზრდის მიზნით გადაყვანილ იქნა მის შესაბამის ქლორანჰიდრიდში SOCl_2 -ის არეში დუღებით 2.5 სთ-ს განმავლობაში და ჩატარებულ იქნა მიღებული პროდუქტის სხვადასხვა არომატულ და ჰეტეროციკლურ ამინებთან კონდენსაციის რეაქცია დიოქსანში ან მეთილენქლორიდში ტრიმეთილამინის თანაობისას ოთახის ტემპერატურაზე ან 40°C -ზე 1-9 სთ-ის განმავლობაში მიღებულ იქნა შესაბამისი ამიდები 23-32 (სქემა 8), (ცხრილი 1).



სქემა 8. 5(6)-კარბოქსი-2-(1-ადამანტილ)ბენზიმიდაზოლის (21) სინთეზი და მისი ალდგენის და სხვადასხვა ამინებთან კონდენსაციის რეაქცია.

ცხრილი 1. ამიდების 23-32 სინთეზის მონაცემები.

#	ამინი	პროდუქტი	გამოსავალი, %	T _ლ °C	დრო, სთ
1	NH ₄ OH	23	92	170-172	1
2	AdNH ₂	24	70	318-320	2
3	1-მეთილ პიპერაზინი	25	52	244-246	2
4	პიპერაზინი	26	42	272-274	3
5	4-ამინოაცეტოფენონი	27	72	266-268	7
6	4-ფენოქსიანილინი	28	60	270-273	4
7	პიროლიდინი	29	73	283-286	6
8	4-მეთილანილინი	30	52	292-294	2
9	3-ნიტროანილინი	31	81	167-170	5
10	2-ქლორანილინი	32	70	155-160	9

2.1.5. მიღებული ბენზიმიდაზოლების წარმოებულების სპექტრული მონაცემები

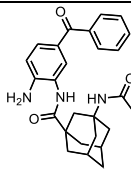
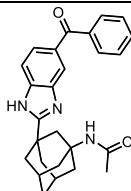
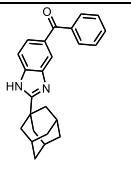
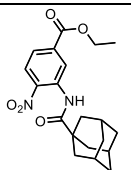
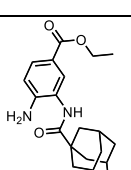
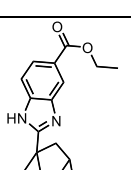
სინთეზირებული ახალი ნივთიერებების 5-7, 10-12, 16-32 სტრუქტურები დადგენილ იქნა ინფრაწითელი სპექტროსკოპიის, ^1H და ^{13}C ბირთვულ-მაგნიტური რეზონანსის სპექტრომეტრიის და მაღალი გარჩევადობის მასს-სპექტრომეტრის საშუალებით (ცხრილი 2).

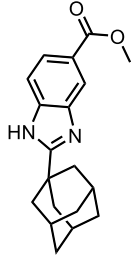
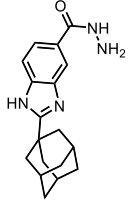
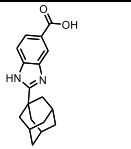
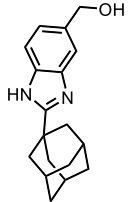
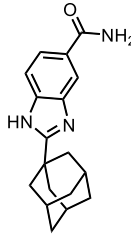
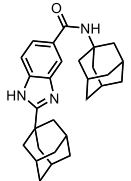
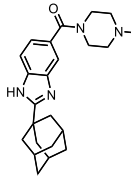
სინთეზირებულ ნაერთებში ფუნქციური ჯგუფის არსებობა დადგენილ იქნა ინფრაწითელი სპექტროსკოპიის საშუალებით. ნაერთებში 5, 7, 12, 19, 21-23, 27-32 იწ. სპექტრში N-H ბმის დამახასიათებელი შთანთქმის ზოლები მჟღავნდებიან $3100\text{--}3450\text{ სმ}^{-1}$ უბანში, ხოლო არომატული ბირთვის C-H-ების და ადამანტანის, პიროლიდინის (ნაერთი 29) და პიპერაზინის (ნაერთები 25, 26) C-H-ების შთანთქმის ზოლები მჟღავნდებიან $3050\text{--}3080$ და $2840\text{--}2964\text{ სმ}^{-1}$ უბნებში, შესაბამისად. ნაერთების 5, 6, 11, 23-32 ამიდური C=O ბმის დამახასიათებელი ვალენტური ბმის რხევები მჟღავნდებიან $1609\text{--}1650\text{ სმ}^{-1}$ უბანში. ნაერთის 9 ნიტრირებით მიღებულ პროდუქტში 10, NO_2 ჯგუფის დამახასიათებელი შთანთქმის ზოლები ჩნდება 1509 და 1376 სმ^{-1} , ხოლო მისი აღდგენით წარმოქმნილი პროდუქტის 11 იწ. სპექტრში ქრება ნიტროჯგუფისთვის დამახასიათებელი შთანთქმის ზოლები და ჩნდება NH_2 ჯგუფის დამახასიათებელი შთანთქმის ზოლები $3426, 3363\text{ სმ}^{-1}$ უბანში.

ნივთიერება 5, 7, 12, 19-24, 26-32 -ის ^1H ბმრ სპექტრებში შეიმჩნევა ბენზიმიდაზოლის NH ჯგუფისთვის დამახასიათებელი რეზონანსული სიგნალები ფართო სინგლეტის სახით სუსტ ველში $11.94 - 12.53$ მ.ნ. (ppm) უბანში, გადაღებულებს D_6 -დეიტერირებულ დიმეთილსულფოქსიდში (DMSO-d_6), ხოლო დეიტერირებულ ქლოროფორმში (CDCl_3) გადაღებისას ნივთიერება 25-ის NH ჯგუფისთვის დამახასიათებელი რეზონანსული სიგნალი მჟღავნდება შედარებით ძლიერ ველში 10.90 მ.ნ. (ppm) უბანში. გვერდითა ჯაჭვში ჩანაცვლებული ფენილის ბირთვის და ბენზიმიდაზოლის არომატული C-H პროტონების რეზონანსული სიგნალები მჟღავნდება $6.99\text{--}9.00$ მ.ნ. (ppm) უბანში, რომელთა ქიმიური წანაცვლება დამოკიდებულია ჩანაცვლებულ ჯგუფებზე. $1.61\text{--}2.23$

მ.ნ.-ზე მქლავნდება ადამანტანის C-H ალკილური პროტონების რეზონანსული სიგნალები მულტიპლეტების სახით ყველა 5-7, 10-12, 16-32 ნაერთში.

ცხრილი 2: ნაერთების 5-7, 10-12, 19-32 სპექტრული მონაცემები.

#	ფორმულა	ი.წ. სპექტრ.	¹ H ბმრ სპექტრული მონაცემები	¹³ C ბმრ სპექტრული მონაცემები	მასს სპექტრ. მონაცემები
6		3461, 3345, 3201, 2901, 2846, 1658,	(DMSO-d ₆): δ 1.59–1.70 (m, 6H, Ad), 1.83–1.90 (m, 6H, Ad), 1.95–2.01 (m, 3H, Ad), 5.60 (s, 2H, NH ₂), 6.78 (d, 1H, Ar), 7.04–7.43 (m, 1H, Ar), 7.45–7.53 (m, 2H, Ar), 7.55–7.65 (m, 3H, Ar), 8.16 (s, 1H, Ar), 8.79 (s, 1H, NH)	(DMSO-d ₆): δ 28.07 (3CH), 36.42 (3 CH ₂), 42.90 (3 CH ₂), 41.00 (C), 110.05 (CH), 128.87 (CH), 138.15 (CH), 138.43 (CH), 140.31 (C), 142.51 (C), 143.39, 144.94, 149.13, 169.60 (C), 187.55 (C), 187.98 (C), 198.03 (C)	HR-MS (CI, 70 eV): <i>m/z</i> თეორ. 374.20 (C ₂₄ H ₂₆ N ₂ O ₂ ⁺); ნაპოვნი 374.1997 [M] ⁺
5		3363, 2915, 2861, 1689, 1627, 1550, 1457	DMSO: 12.71 (1H, brs NH), 7.84 (1H, s, NHCO), 7.69 (2H, s, Ar), 7.66–7.41 (6H, m, Ar), 2.21–2.08 (3H, m, Ad), 2.03–1.75 (8H, m, 5HAd და 3H CH ₃), 1.73–1.43 (6H, m, Ad)	(DMSO-d ₆ , 125 MHz): δ: 177.61 (C=O), 168.60 (C=O), 145.27, 144.88, 132.54, 130.69, 129.48 (2C), 129.35, 128.34, 128.29, 128.24, 118.31, 116.41, 111.8, 50.69, 42.06, 41.35, 40.02, 37.59 (3C), 34.95, 28.42 (3C), 23.63 (1C-CH ₃)	-
7		3361, 2904, 2850, 2772, 2674, 2622, 2596	(DMSO-d ₆): δ 12.53 (1H, br.s, NH), 7.85 (1H, s, Ar), 7.74–7.7288 (2H, m, Ar), 7.66 (1H, t, J=7.6, Ar), 7.62 (2H, s, Ar), 7.56 (2H, t, J=7.6), 2.07 (9H, m, Ad), 1.77 (6H, m, Ad)	(DMSO-d ₆): δ 195.63 (C), 138.17, 131.87 (2C), 130.13, 129.32 (4C), 128.28 (4), 123.32 (1C), 40.55(3C), 35.98 (3C), 35.06 (1C), 27.55 (3C)	HR-MS (ESI. pos. Mode): თეორ. 357.1889 (C ₂₄ H ₂₅ N ₂ O), ნაპოვნი 357.1973 [M + H] ⁺
10		3354, 2926, 2849, 2353, 2323, 1720, 1509, 1443, 1376,	CDCl ₃ , δ: 10.90 (s, 1H), 9.00 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.28 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 4.44 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 2.12–2.21 (m, 3H), 1.97–2.09 (m, 6H), 1.75–1.91 (m, 6H), 1.45 (t, J = 6.9 Hz, 3H)	CDCl ₃ , δ: 177.55 (C), 164.25 (C), 138.77 (C), 136.43 (CH), 135.56 (C), 127.46 (CH), 124.93 (C), 121.68 (CH), 61.65 (CH ₂), 42.68 (CH), 39.04 (3 CH ₂), 36.26 (3 CH ₂), 27.99 (3 CH), 14.27 (CH ₃)	MS (ESI. pos. Mode): თეორ. 395.1583 (C ₂₀ H ₂₄ N ₂ NaO ₅), ნაპოვნი 395.2888 [M+Na] ⁺ .
11		3426, 3363, 3289, 2903, 2849, 2321, 1715, 1643, 1593, 1517	CDCl ₃ , δ: 7.58–7.76 (m, 3 H), 4.35 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 1.86–2.24 (m, 9 H), 1.62–1.86 (m, 6 H), 1.39 (t, J = 7.1 Hz, 3 H)	CDCl ₃ , δ: 176.78 (C), 166.34 (C), 139.23 (C), 129.85 (C), 128.09 (C), 123.78 (CH), 121.63 (CH), 119.81 (CH), 60.90 (CH ₂), 41.63 (C), 39.39 (3 CH ₂), 36.46 (3 CH ₂), 28.14 (3 CH), 14.31 (CH ₃)	MS (ESI. pos. Mode): თეორ. (C ₂₀ H ₂₆ N ₂ NaO ₃), 365.1841. ნაპოვნი 365.1063 [M+Na] ⁺
12		3300, 2899, 2848, 1696, 1622, 1519	DMSO-d ₆ , δ: 12.32 (br, s, 1H), 7.98–8.22 (m, 1H), 7.78 (br, s, 1H), 7.40–7.65 (m, 1H), 4.32 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 2.06–2.12 (m, 9H), 1.75–1.84 (m, 6H), 1.36 (t, J = 7.1 Hz, 3H)	DMSO-d ₆ , δ: 165.24 (C), 142.70 (C), 141.88 (C), 137.79 (C), 122.56 (C), 121.96 (CH), 119.95 (CH), 117.73 (CH), 60.05 (CH ₂), 40.58 (3 CH ₂), 36.03 (3CH ₂), 34.98 (C), 27.59 (3CH), 14.09(CH ₃)	MS (ESI. pos. Mode): თეორ. 347.1735 (C ₂₀ H ₂₄ N ₂ NaO ₂), ნაპოვნი 347.2493 [M + Na] ⁺ .

19		3324, 2906, 2850, 1706, 1622, 1516, 1438, 1410, 1320,	DMSO-d ₆ : δ 12.41 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.78 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 3.85(s, 3H), 2.05 (s, 9 H), 1.77-1.73(m, 6H). CDCl ₃ : δ 8.38 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 8.02 (dd, J = 8.7 Hz, J = 1.5 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 3.87 (s, 3 H), 2.23 – 1.61 (m, 15 H)	DMSO-d ₆ δ: 166.92 (C), 122.52 (CH), 51.89 (CH ₃), 40.65 (3 CH ₂), 36.08(3 CH ₂), 35.11 (C), 36.45 (3 CH ₂), 27.66 (3 CH). CDCl ₃ : δ: 166.32 (C), 163.13 (C), 135.40 (C), 132.19 (C), 127.38 (C), 126.47 (CH), 116.47 (CH), 114.08 (CH), 52.54 (CH ₃), 40.03 (3 CH ₂), 35.52 (d, C, 3 CH ₂), 27.76 (3 CH)	HR-MS (ESI. pos. Mode): თეორ. 333.1579 (for C ₁₉ H ₂₃ NaN ₂ O ₂), ნაპოვნი 333.1579 [M + Na ⁺].
20		3256, 2905, 2852, 1625, 1525, 1452, 1409, 1318.	CD ₃ OD: δ 8.08 (d, J=15.3 Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.78–7.68 (m, 1H), 7.64 (dd, J=8.4, 1.3 Hz, 1H), 7.57 (d, 8.4 Hz, 1H), 7.54 (d, J=8.4, 1H), 3.30 (dd, J=3.0, 1.6 Hz, 2H), 2.10- 1.96 (m, 15 H)	CDCl ₃ : δ 173.01 (C), 170.38 (C), 166.12 (C), 128.83 (C), 128.44 (C), 128.14 (C), 122.81 (CH), 122.21 (CH), 42.14 (3 CH ₂), 37.55 (3 CH ₂), 36.80 (C), 28.69 (3 CH)	HR-MS (ESI. pos. Mode): თეორ. 311.1754 (C ₁₈ H ₂₂ N ₄ O), ნაპოვნი 311.1863 [M + H ⁺]
21		2904, 2847, 1690, 1625, 1491	DMSO-d ₆ : δ: 12.66 (br.s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.89 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 2.0 – 1.90 (m, 9H), 1.78 – 1.70 (m, 6H)	DMSO-d ₆ , δ: 167.45 (C), 163.41 (C), 138.66 (C), 135.39 (C), 125.30 (C), 124.11 (CH), 116.10 (CH), 114.04 (CH), 35.78 (3 CH ₂), 35.16 (C), 27.43 (3 CH)	MS (ESI. pos. Mode): თეორ. (C ₁₈ H ₂₀ N ₂ NaO ₂), 319.14.ნაპოვნი 319.123 [M+Na ⁺]
22		3440, 3286, 2904, 2848, 1653, 1608, 1519	DMSO-d ₆ , δ: (ორი ტაუტომერი), 11.94 (br, s, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 7.81 – 7.55 (m, 1H), 7.34 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.10 (dd, J = 8.2, 1.9 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 8.2, 1H), 5.21 (t, J = 5.7, 1H), 5.07 (t, J = 5.7, 1H), 4.55 (d, J = 5.5, 2H), 4.46 (d, J = 5.5, 2H), 2.10–1.99 (m, 6H), 1.92-1.83 (m, 12 H), 1.78-1.63 (m, 12 H)	DMSO-d ₆ , δ: (ორი ტაუტომერი) 139.55 (C), 139.52 (C), 132.32 (C), 131.63 (C), 131.50 (C), 130.92 (C), 130.83 (C), 129.50(C), 129.46 (C), 128.57 (C), 125.04 (C), 125.00 (CH), 123.10 (CH). 122.99 (CH), 67.31 (CH ₂), 62.26 (CH ₂), 40.76 (3 CH), 40.60 (3 CH), 38.73 (C), 38.00 (C), 36.09 (3 CH), 35.95 (3 CH), 27.64 (3 CH), 27.53 (3 CH)	HR-MS (ESI. pos. Mode): თეორ. 283.1810 (for C ₁₈ H ₂₃ N ₂ O), ნაპოვნი 283.1812 [M + H ⁺]
23		3340, 3185, 2923, 2852, 1658	DMSO-d ₆ , δ: (ორი ტაუტომერი), 12.31 (br, s, 2H), 8.06 (s, 2H), 7.89 (s, 1H), 7.80-7.66 (m, 2H), 7.62-7.31 (m, 2H), 7.19 (s, 1H), 2.17-1.77 (m, 18H), 1.82-1.70 (m, 12H)	DMSO-d ₆ , δ: (ორი ტაუტომერი) 168.48 (2 C), 156.47 (C), 153.94 (C), 141.93 (C), 139, 97 (C), 133.03 (C), 131.51 (C), 128.58 (C), 127.34 (C), 121.09 (CH), 120.98 (CH), 118.06 (2 CH), 111.13 (2 CH), 41.17 (6 CH ₂), 36.59 (6 CH ₂), 35.53 (2 C), 28.14 (6 CH ₂)	HR-MS (ESI. pos. Mode): თეორ. 296.1763 (C ₁₈ H ₂₂ N ₃ O), ნაპოვნი 296.1717 [M+H ⁺].
24		3367, 3072, 3050, 2904, 2848, 1632.	DMSO-d ₆ , δ: 7.92 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.77 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 5.76 (s, 1H), 2.15 – 2.05 (m, 15H), 1.8 – 1.75 (m, 15H)	DMSO-d ₆ ,δ:165.34(C),161.34 (C), 151.84 (C),126.03(C), 124.59 (C), 119.09 (CH), 113.41 (CH), 103.47 (CH), 40.86 (3CH ₂), 36.09 (C),35.42 (C),35.13(6CH ₂), 28.91 (3 CH ₂), 28.31 (6CH ₂)	HR-MS (ESI. pos. Mode): თეორ. 430.2858 (C ₂₈ H ₃₆ N ₃ O), ნაპოვნი 430.2850 [M + H ⁺].
25		3429, 2923, 2850, 1724, 1611.	CDCl ₃ , δ: 10.90 (br, s, 1H), 7.59 (br, s, 2H), 7.17 (d, J = 8.08, 1H), 3.95-3.45 (m, 4H), 2.55-2.34 (m, 4H), 2.31 (s, 3H), 2.07-1.99 (m, 9H), 1.79-1.70 (m, 6H)	CDCl ₃ , δ: 164.29 (C), 129.47 (C), 128.60 (2 C), 121.02 (C), 120.92 (CH), 117.71 (CH), 116.04 (CH), 55.02 (2 CH ₂), 54.90 (CH ₃), 45.93 (2 CH ₂), 41.09 (3 CH ₂), 36.43 (3 CH ₂), 35.41(C), 28.12 (3 CH ₂)	HR-MS (ESI. pos. Mode): თეორ. 379.2498 (C ₂₃ H ₃₁ N ₄ O), ნაპოვნი 379.2429 [M + H ⁺]

26		3473, 3176, 2902, 2848, 1621, 1524.	DMSO-d ₆ , δ: 1.52-1.89 (m, 6H), 1.91-2.21 (m, 9H), 3.58 (s, 5H), 7.21 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.60 – 7.47 (m, 2H)	¹³ C NMR (DMSO-d ₆ , 125 MHz), δ: 21.65 (3CH ₂), 35.03 (1C), 36.08 (3CH), 40.68 (3CH ₂), 120.87 (d, 2H), 128.55 (CH), 163.56 (CH), 170.13 (C)	HR-MS (CI. pos. Mode): თეორ. 364.4839(C ₂₂ H ₂₈ N ₄), ნაპოვნი 364. 8950 [M ⁺]
27		3254, 2903, 2849, 1772, 1661, 1622, 1592, 1521.	DMSO-d ₆ , δ: 1.61-1.91 (m, 6H), 1.97-2.22 (m, 9H), 2.55 (3H), 7.59 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 7.81 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 7.98 (s, 4H), 8.19 (s, 1H), 10.49 (s, 1H), 12.51 (s, 1H). 26.46 (CH ₃)	DMSO-d ₆ , δ: 27.65 (3 CH ₂), 35.11 (3 C), 36.08 (3 CH ₂), 40.64 (3 CH ₂), 119.32 (3CH), 122.86 (C), 127.49 (C), 129.30 (4CH), 131.74 (C), 144.02 (C), 164.21 (C), 166.47 (C), 167.92 (C), 196.61 (C)	HR-MS (CI. pos. Mode): თეორ. 414.5115 (C ₂₆ H ₂₈ N ₃ O ₂), ნაპოვნი 414.2172 [M+H ⁺].
28		3369, 3050, 2909, 2847, 1645, 1619, 1603, 1585.	DMSO-d ₆ , δ: 1.70-1.90 (m, 6H), 2.03-2.14 (m, 9H), 6.99 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 7.03 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 7.11 (t, <i>J</i> = 7.3 Hz, 1H), 7.38 (t, <i>J</i> = 7.8 Hz, 2H), 7.57 (s, 1H), 7.78 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.83 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 8.15 (s, 1H), 10.21 (s, 1H), 12.36 (s, 1H)	DMSO-d ₆ , δ: 27.67 (3 CH ₂), 35.03 (C), 36.11 (3CH), 40.71 (3CH ₂), 117.85 (4 CH), 119.31 (2CH), 121.95 (4C), 122.95 (2CH), 129.97 (4 CH), 135.48 (C), 151.81 (C), 157.44 (C), 165.97 (C).	HR-MS (CI. pos. Mode): თეორ. 463.5702 (C ₃₀ H ₂₉ N ₃ O ₂), ნაპოვნი 463.2670 [M ⁺].
29		3397, 3181, 2964, 2901, 2848, 1599, 1569, 1523.	DMSO-d ₆ , δ: 1.69-1.84 (m, 6H), 1.84-1.95 (m, 2H), 1.99-2.13 (m, 9H), 3.53 – 3.40 (m, 2H), 7.36 – 7.22 (m, 1H), 7.46 – 7.38 (m, 1H), 7.54 (s, 1H), 12.22 (s, 1H)	DMSO-d ₆ , δ: 23.96 (CH ₂), 26.07 (CH ₂), 27.64 (3CH ₂), 35.00 (C), 36.09 (3CH), 40.71 (3CH ₂), 45.97 (CH ₂), 49.27 (CH ₂), 176.52 (C).	HR-MS (CI. pos. Mode): თეორ. 349.4693 (C ₂₂ H ₂₇ N ₃ O), ნაპოვნი 349.2157 [M ⁺].
30		3354, 2902, 2847, 1645, 1594.	DMSO-d ₆ , δ: ორი ტაუტომერი: 1.91-1.70 (m, 12H), 2.16 -2.00 (m, 18H), 2.28 (s, 6H), 7.15 (d, <i>J</i> =8.1 Hz, 4H), 7.49 (d, <i>J</i> =8.2 Hz, 1H), 7.62 (d, <i>J</i> =8.1 Hz, 1H), 7.69 (m, 4H), 7.77 (s, 2H), 8.01 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 10.08 (d, 2H), 12.33 (d, <i>J</i> =8.8 Hz, 2H)	DMSO-d ₆ , δ: ორი ტაუტომერი: 20.48 (2C), 27.67 (6CH ₂), 35.05 (2 CH ₃), 36.11 (6CH ₂), 40.71 (6 CH ₂), 110.50, 111.05, 117.72, 118.10, 120.30 (d, 4CH), 128.98 (4CH), 132.14, 132.26, 133.96, 135.78, 36.02, 137.03 (2CH), 142.31, 145.22, 153.76, 154.10, 163.76, 164.55, 165.90 (2C)	HR-MS (CI. pos. Mode): თეორ. 385.5014 (C ₂₅ H ₂₇ N ₃ O), ნაპოვნი 385.2147 [M ⁺].
31		3117, 2903, 2849, 1651, 1621, 1596 .	DMSO-d ₆ , δ: 1.86-1.70 (m, 6H), 2.00-2.17(m,9H), 7.59 (d, <i>J</i> =7.6 Hz, 1H), 7.65 (t, <i>J</i> =8.2 Hz, 1H), 7.86–7.78 (m, 1H), 7.94 (dd, <i>J</i> = 8.1, 1.4 Hz, 1H), 8.23 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 2H), 8.86 (s, 1H), 10.64 (s, 1H), 12.00 (s, 1H)	DMSO-d ₆ , δ: 27.67 (3CH ₂), 35.11 (C), 36.10 (3CH ₂), 40.68 (3CH ₂), 114.21, 117.79, 121.30 (d, C), 121.37 (d, C), 121.43, 121.31, 125.08, 127.14, 129.47, 129.99, 140.78, 147.90, 166.60, 171.93	HR-MS (CI. pos. Mode): თეორ. 416.4724 (C ₂₄ H ₂₄ N ₄ O ₃), ნაპოვნი 416.0051[M ⁺].
32		3414, 3178, 2902, 2848, 1654, 1590.	DMSO-d ₆ , δ: 1.83-1.72 (m, 6H), 2.14-2.02 (m, 9H), 7.31-7.24 (m, 1H), 7.43-7.35 (m, 1H), 7.56 (dd, <i>J</i> =8.1 Hz, 1.3 Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.67 (dd, 7.9 Hz, 1.4 Hz, 1H), 7.81 (dd, <i>J</i> = 8.4 Hz, <i>J</i> = Hz, 1.5, 1H), 8.18 (s, 1H), 9.91 (s, 1H), 12.45 (s, 1H)	DMSO-d ₆ , δ: 165.89, 135.42, 129.48 (2C), 129.15, 128.18 (2C), 127.41 (2C), 127.08, 121.30, 40.67 (3CH), 39.09 (3 CH ₂), 35.10 (C), 27.66 (3CH ₂)	MS (m/z, %): 90.98 (100%), 349.06 (93%), 385.15 (77%).

2.2. დიციკლური ბენზიმიდაზოლების, ბენზოქსაზოლების და ტრიციკლური იმიდაზო[4,5-*e*]ბენზოქსაზოლების სინთეზი

წინამდებარე დისერტაციაში ჩვენს მიზანს წარმოადგენდა ადამანტანის ბირთვის შემცველი ბიოლოგიურად აქტიური აზოტ და ჟანგბადშემცველი ჰეტეროციკლების, კერძოდ კი დიციკლური ბენზიმიდაზოლების, ბენზოქსაზოლების და ტრიციკლური იმიდაზო[4,5-*e*]ბენზოქსაზოლების ახალი წარმოებულების სინთეზი.

ლიტერატურული წყაროებიდან ცნობილია, რომ ბიოლოგიური აქტიურობის თვალსაზრისით განსაკუთრებით გამოირჩევიან 2- და 5-(ან 6) მდგომარეობაში ჩანაცვლებული ბენზიმიდაზოლების და ბენზოქსაზოლების წარმოებულები. ბიოლოგიურად აქტიური ადამანტანშემცველი ბენზოქსაზოლების და ერთდროულად ბენზიმიდაზოლების ახალი წარმოებულების მიღების მიზნით ჩვენ განვახორციელეთ ერთი საწყისი რეაგენტიდან 3-ამინოფენოლიდან, სინთეზი ორი მიმართულებით, ხოლო მიღებული ბენზიმიდაზოლის შემდეგი გარდაქმნით სინთეზირებულ იქნა იმიდაზო[4,5-*e*]ბენზოქსაზოლის ტრიციკლური სისტემა.

2.2.1 *N*-(2-არილ/ალკილბენზოქსაზოლ-6-ილ)ადამანტან-1-კარბოქსამიდების სინთეზი

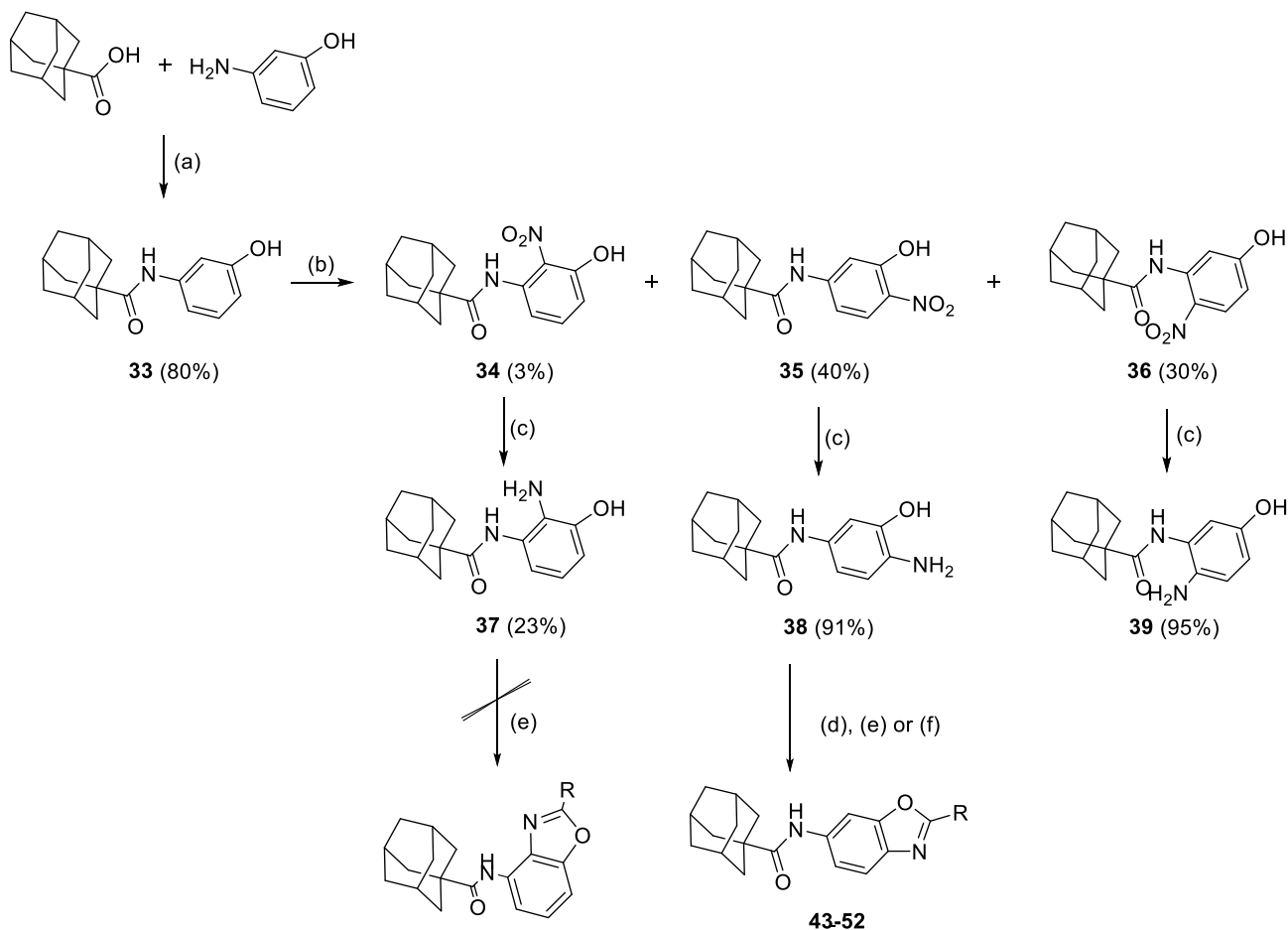
როგორც ლიტერატურულ მიმოხილვაში არის მოცემული (თავი I. ქვეთავი 1.6.), 2-მდგომარეობაში ჩაუნაცვლებელი ადამანტან-1-კარბონმჟავა ბენზოქსაზოლ-6-ილამიდს (XXXXII) აღმოაჩნდა მამაკაცის ჰორმონის, ანდროგენის მაინჰიბირებელი მოქმედება, რომელიც მიღებულ იქნა კორეელი მეცნიერების მიერ [155], თუმცა მათ არ განუხორციელებიათ თვითონ ბენზოქსაზოლის ბირთვის სინთეზი. ნივთიერება XXXXII მიღებულ იქნა 6-ამინობენზოქსაზოლის ურთიერთქმედებით 1-ადამანტან ქლორანჰიდრიდთან. ადამანტანშემცველი ბენზოქსაზოლების ახალი წარმოებულების მისაღებად, ჩვენი მიზანი იყო დაგვესინთეზირებინა არომატული და ალიფატური ჯგუფებით 2-მდგომარეობაში ჩანაცვლებული *N*-(2-არილ/ალკილბენზოქსაზოლ-6-ილ)ადამანტან-1-კარბოქსამიდები, რისთვისაც შევისწავლეთ ბენზოქსაზოლების მიღების ორი გზა. თავდაპირველად ჩვენი არჩევანი შევაჩერეთ ადამანტანშემცველი ამინოფენოლის ალდეჰიდებთან ყველაზე იაფ და ხელმისაწვდომ ციკლიზაციის

მეთოდზე კატალიზატორად სპილენძის აცეტატის გამოყენებით [176], შემდეგ კი ადამანტანშემცველ ამინოფენოლზე კარბონიტრილების ურთიერთქმედებით ლუისის მჟავას ($ZnCl_2$) თანაობისას [177].

ბენზოქსაზოლების **43-52** სინთეზის გზა დავიწყეთ 1-ადამანტანკარბონმჟავას გარდაქმნით შესაბამის ქლორანჰიდრიდში თიონილქლორიდის არეში და ამ შუალედური პროდუქტის ურთიერთქმედებით 3-ამინიფენოლთან ორი მეთოდით: 1) CH_2Cl_2 -ის არეში ტრეთილამინის თანაობისას *N*-(3-ჰიდროქსიფენილ)ადამანტან-1-კარბოქსამიდის (**33**) წარმოქმნით 80% -იანი გამოსავლიანობით ცნობილი პროცედურის მიხედვით (სქემა 9) [178] და 2) შოტენ-ბაუმანის მეთოდით, მეთილენქლორიდისა და ნატრიუმის ჰიდროკარბონატის წყალხსნარის ნარევეში, 95%-იანი გამოსავლიანობით. მიღებული ამიდის **33** ნიტრირების შედეგად 65%-იანი აზოტმჟავით ყინულოვანი ძმარმჟავის არეში წარმოიქმნა სამი რეგიოიზომერი, *ორთო*-იზომერები **34** (3%) და **35** (40%) და ასევე *პარა*-იზომერი **36** (30%), რომელთა დაყოფაც შესაძლებელ იქნა ქრომატოგრაფიულ სვეტზე. მიღებული იზომერების ნიტრო ჯგუფების აღდგენით (მოლეკულური წყალბადით, Pt/C კატალიზატორის თანაობისას) მიღებულ იქნა შესაბამისი ამინოამიდები **37** (23%), **38** (91%) და **39** (95%). ამინოფენოლის **38** შემდეგი გარდაქმნით მიღებულ იქნა ბენზოქსაზოლები **43-52** ორი მეთოდის გამოყენებით 76%-მდე გამოსავლიანობით (იხ. ცხრილი 3). თავდაპირველად შესწავლილ იქნა ამინოამიდის **38** Cu(II)-კატალიზირებული, ჟანგვითი კონდენსაციის რეაქცია ძმარმჟავა ანჰიდრიდთან **40** (**43**, სვეტი 1) და სხვადასხვა აღდეჰიდებთან **41a-f** (**44-49**, სვეტები 2-7). უნდა აღინიშნოს, რომ ბენზოქსაზოლის ციკლიზაცია დაბალი გამოსავლიანობით გამოვლინდა ძმარმჟავა ანჰიდრიდის (სვეტი 1, **43**, 16%), 4-მეთოქსიბენზალდეჰიდის **41f** (სვეტი 7, **49**, 15%) და 3,4-დიმეთოქსიბენზალდეჰიდის **41c** (სვეტი 4, **46**, 7%) გამოყენების შემთხვევაში, მაშინ, როცა ბენზალდეჰიდის **41a** (სვეტი 2, **44**, 50%), 4-იზოპროპილბენზალდეჰიდის **41b** (სვეტი 3, **45**, 32%), 4-ბრომო-ჩანაცვლებული ბენზალდეჰიდის **41e** (სვეტი 6, **48**, 39%) და თიოფენ-2-კარბალდეჰიდის **41d** (სვეტი 5, **47**, 53%) გამოყენებისას მიღებულ იქნა საშუალოზე მაღალი გამოსავლიანობით, რაც შესაძლებელია ახსნილი იყოს ბენზალდეჰიდებში ჩამნაცვლებელი ჯგუფების

გავლენით. ბენზოქსაზოლების გამოსავლიანობა მნიშვნელოვნად ვერ გაუმჯობესდა მეორე მეთოდის გამოყენებით, კერძოდ კი ამინომიდის **38** კონდენსაციით კარბონიტრილებთან **42a-c** ლუისის მჟავის $ZnCl_2$ -ის თანდასწრებით (**50-52**, სვეტები 8-10). 4-ბრომობენზონიტრილთან **42a** გამოსავალმა შეადგინა 17% (სვეტი 8, **50**), ხოლო 3-მეთოქსიპროპონიტრილთან **42c** 19% (სვეტი 10, **52**). ყველაზე მაღალი გამოსავალი მიღებულ იქნა ტერეფტალოდინიტრილის **42b** გამოყენებისას - 76% (სვეტი 9, პროდუქტი **51**).

მოსინჯულ იქნა ამინომიდის **37** კონდენსაცია თიოფენ-2-კარბალდეჰიდთან სპილენძის აცეტატის კატალიზატორის გამოყენებით, (*N*-(2-არილ/ალკილბენზოქსაზოლ-4-ილ)ადამანტან-1-კარბოქსამიდების მისაღებად, თუმცა ციკლიზაცია ამ პირობებში არ მოხდა, რაც შეიძლება გამოწვეული იყოს სივრცითი ფაქტორით და ამინომიდის **37** ადვილად დაჟანგვით სარეაქციო ნარევიში (სქემა 9).



სქემა 9. ბენზოქსაზოლების **43-52** სინთეზი. რეაგენტები და რეაქციის პირობები: (A) H_2SO_4 , 1-AdBr, $HCOOH$, 8 სთ, $23^\circ C$ (a) 1) $SOCl_2$, $60^\circ C$, 30 წთ; 2) Et_3N , CH_2Cl_2 , $23^\circ C$, 3 სთ. (b) HNO_3 , $AcOH$, $23^\circ C$, 1 სთ; (c) Pt/C (კატ.), 1 ატმ H_2 , $EtOH$, $23^\circ C$, 24-32 სთ; (d) Ac_2O (**40**), $Cu(OAc)_2 \cdot H_2O$ (კატ.), ტოლუოლი, $110^\circ C$, ჰაერი, 7 სთ; (e) 1.0 ექვ. ალდეჰიდები **41a-f**, $Cu(OAc)_2 \cdot H_2O$ (კატ.), ტოლუოლი, $110^\circ C$, ჰაერი, 16-20 სთ; (f) 1.0 ექვ. კარბონიტრილები **42a-c**, $ZnCl_2$ (კატ.), $PhCl$, $135^\circ C$, ინერტული არე (N_2), 24 სთ.

ცხრილი 3. სინთეზირებული პროდუქტები **43-52** და **58, 59** და მათი გამოსავალი.

სვეტი	საწყისი რეაგენტი	მეთოდი	პროდუქტი (R)	გამოსავალი ^a (%)
1	40 ძმარმჟავა ანჰიდრიდი	(d)	43 (Me)	16
2	41a ბენზალდეჰიდი	(e)	44 (Ph)	50
3	4- 41b იზოპროპილბენზალდეჰიდი	(e)	45 (4- <i>i</i> PrC ₆ H ₄)	32
4	3,4- 41c დიმეთოქსიბენზალდეჰიდი	(e)	46 [3,4-(MeO) ₂ C ₆ H ₄]	7
5	41d თიოფენ-2-კარბალდეჰიდი	(e)	47 (2-thienyl)	53
6	41e 3-ბრომობენზალდეჰიდი	(e)	48 (3-BrC ₆ H ₄)	39
7	41f 4-მეთოქსიბენზალდეჰიდი	(e)	49 (4-MeOC ₆ H ₄)	15
8	42a 4-ბრომობენზონიტრილი	(f)	50 (4-BrC ₆ H ₄)	17
9	42b ტერეფტალდინიტრილი	(f)	51 (4-NCC ₆ H ₄)	76
10	42c 3-მეთოქსიპროპიონიტრილი	(f)	52 (2-MeOC ₂ H ₄)	19
11	41a ბენზალდეჰიდი	(g)	58 (Ph)	11
12	41f 4-მეთოქსიბენზალდეჰიდი	(g)	59 (4-MeOC ₆ H ₄)	9

^aგამოყოფილი პროდუქტების გამოსავალი ქრომატოგრაფიულ სვეტზე გასუფთავების შემდეგ.

2.2.2. იმიდაზო[4,5-*e*]ბენზოქსაზოლების სინთეზი

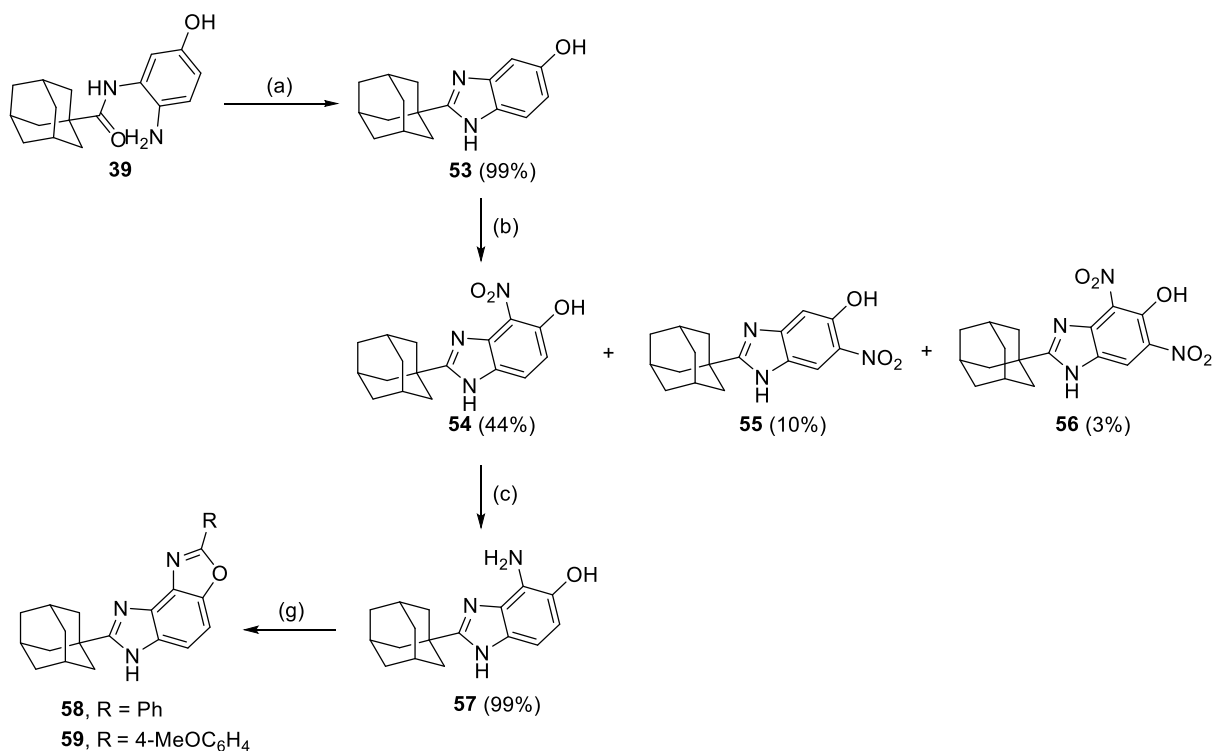
აზოტ და ჟანგბადშემცველი კონდენსირებული ტრიციკლური სისტემებიდან იმიდაზო[4,5-*e*]ბენზოქსაზოლის ბირთვი მხოლოდ რამოდენიმე პატენტში გვხვდება [179-181]. იმიდაზოლის და ოქსაზოლის შემცველმა ამ კონდენსირებული ტრიციკლური ბირთვის წარმოებულებმა გამოავლინეს საინტერესო ბიოლოგიური აქტიურობა, კერძოდ, მიკროსომული პროსტაგლანდინ E სინტაზა-1 ენზიმის მაინჰიბირებელი მოქმედება, რომლითაც შეიძლება ტკივილის და ანთებითი დაავადებების მკურნალობა [179], ვირუსული ინფექციების სამკურნალო [180] და ასევე კიბოს საწინააღმდეგო [181] აქტიურობა.

ბიოლოგიური გამოკვლევების მიუხედავად ლიტერატურაში არ არის მოცემული იმიდაზო[4,5-*e*]ბენზოქსაზოლების სინთეზის სქემა. ჩვენ განვახორციელეთ ამ ტრიციკლური სტრუქტურის სინთეზი თავდაპირველად ადამანტანშემცველი ბენზიმიდაზოლის მიღებით, შემდეგ კი ბენზიმიდაზოლის ბირთვში 4- და 5-მდგომარეობაში ოქსაზოლის ბირთვის შეკვრით.

იმიდაზო[4,5-*e*]ბენზოქსაზოლების სინთეზის სქემა შემდეგია: მაშინ, როცა იზომერი **38** გამოყენებულ იქნა ბენზოქსაზოლების **43-52** სინთეზისთვის, იზომერის **39** მჟავა-კატალიზირებული ციკლიზაციით მიღებულ იქნა ბენზიმიდაზოლი **53** 99% -იანი გამოსავლიანობით ტრიფტორმმარმჟავას გამოყენებით ტოლუოლის არეში (სქემა **10**). შემდგომ ეტაპზე შესწავლილ იქნა მიღებული ბენზიმიდაზოლის **53** ნიტრირების რეაქცია კონცენტრირებული აზოტმჟავით. აღმოჩნდა, რომ ნივთიერება **53**-ის ნიტრირება ძალიან სწრაფად მიმდინარეობს 57%-იანი აზოტმჟავით ძმარმჟავის არეში ოთახის ტემპერატურაზე. ლიტერატურაში ცნობილია, რომ 5-ჰიდროქსიბენზიმიდაზოლის ნიტრირებისას ჰიდროქსილის ჯგუფის ძლიერი დონორული ბუნებიდან გამომდინარე, ელექტროფილური ჩანაცვლება ძირითადად მიმდინარეობს ბენზიმიდაზოლის 4-მდგომარეობაში [182]. ჩვენს შემთხვევაში ნიტრირების შედეგად მიღებულ იქნა სამი ნიტრო პროდუქტი **54-56**, სადაც როგორც მოსალოდნელი იყო, 4-მდგომარეობაში მონო ნიტრირებული იზომერი **54** (გამოსავლიანობა 44%) გამოყოფილ იქნა რეაქციის ძირითადი პროდუქტის სახით,

ამასთან, ნიტრირება წარიმართა ასევე 6-მდგომარეობაშიც და ნიტრო ნაწარმი **55** მიღებულ იქნა 10%-იანი გამოსავლიანობით. ნიტრირების შედეგად ადგილი აქვს დინიტრო ნაწარმის **56** მიღებასაც მცირე რაოდენობით (გამოსავლიანობა 3%).

მიღებული ბენზიმიდაზოლის **54** ნიტრო ჯგუფის აღდგენით გამოყოფილ იქნა ამინოფენოლი **57** 99%-იანი გამოსავლიანობით, რომელიც შეეყვანილ იქნა კონდენსაციის რეაქციაში არომატულ ალდეჰიდებთან **41a** და **41f** ტრიციკლური სისტემის წარმოქმნით, $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ კატალიზატორის თანდასწრებით [176]. მიღებულ იქნა შესაბამისი იმიდაზო[4,5-*e*]ბენზოქსაზოლები **58** (11%) და **59** (9%) (ცხრილი 1, სვეტი 11 და 12).



სქემა 10. ბენზიმიდაზოლის **53** და იმიდაზო[4,5-*e*]ბენზოქსაზოლების **58** და **59** სინთეზი. რეაგენტები და რეაქციის პირობები: (a) CF_3COOH , ტოლუოლი, 110°C, 11 სთ; (b) HNO_3 , AcOH, 23°C, 30 წთ; (c) Pd/C (კატ.), 1 ატმ H_2 , EtOH, 23°C, 1 დღე; (გ) 2.6 ექვ. ალდეჰიდები **41a** ან **41f**, $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (კატ.), ტოლუოლი, 110°C, 3აერი, 9-15 სთ.

2.2.3. მიღებული ბენზოქსაზოლების, ბენზიმიდაზოლების და იმიდაზო[4,5-e]ბენზოქსაზოლების წარმოებულების სპექტრული მონაცემები

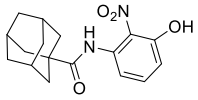
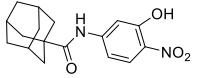
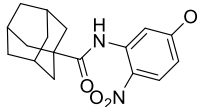
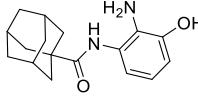
სინთეზირებული ადამანტანის ბირთვის შემცველი ბენზოქსაზოლების 43-52, ბენზიმიდაზოლების 53, 54-56, 57 და იმიდაზო[4,5-e]ბენზოქსაზოლების 58, 59 ახალი წარმოებულების სტრუქტურა დადგენილ იქნა ინფრაწითელი და ულტრაიისფერი სპექტროსკოპიის, ^1H და ^{13}C ბირთვულ-მაგნიტური რეზონანსის სპექტრომეტრის და მაღალი გარჩევადობის მასს-სპექტრომეტრის საშუალებით (ცხრილი 4).

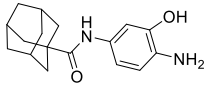
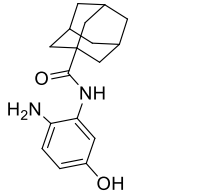
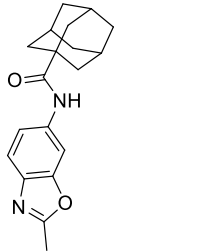
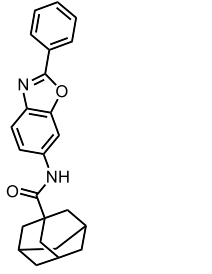
ბენზოქსაზოლების 43-52 ულტრაიისფერ სპექტრში ნივთიერება 43 -ს შთანთქმის ყველაზე მაღალი მაქსიმუმი შეინიშნება 205 ნანომეტრზე, ხოლო მისი შესაბამისი არომატული ანალოგების მცირე ჰიპსოქრომული გადანაცვლებით 202-204 ნმ-ზე შესაბამისად. ანალოგიურად ნივთიერება 43-ს შემდეგი შთანქმის ზოლები λ მაქსიმუმით მქლავნდება 256 და 284 ნმ-ზე, ისევე როგორც ნივთიერება 52 -ს 257 და 285 ნმ-ზე, მაშინ როცა მათ არომატულ წარმოებულებს აღენიშნებათ ბატოქრომული გადანაცვლება გრძელტანლოვან უბანში λ შთანქმის მაქსიმუმებით 276-279 და 312-326 ნმ ტალღის სიგრძეზე.

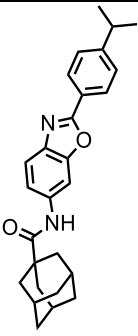
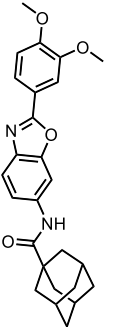
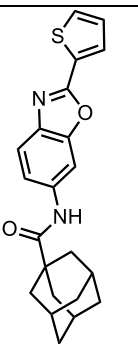
ინფრაწითელ სპექტრში შთანქმის ზოლები 3200-3450 უბანში შეესაბამება ბენზოქსაზოლების 43-52 ამიდური N-H ბმის ვალენტურ და 1520-1590 უბანში დეფორმაციულ რხევებს. ამიდური C=O ბმის ვალენტური ბმის რხევები ფიქსირდება 1640-1690 უბანში შესაბამისად. ადამანტანის ალკილური C-H ბმის ვალენტური რხევები შეინიშნება 2820-2910 უბანში ყველა ნივთიერების 43-57 და იმიდაზო[4,5-e]ბენზოქსაზოლების 58, 59 სპექტრში. ნიტრო პროდუქტების 34-36, 54-56 C-NO₂ ჯგუფისათვის დამახასიათებელი შთანთქმის ზოლები ჩნდება 1503-1520, 1310-1330 სმ⁻¹ უბანში, რომლებიც შემდეგ ქრება ნიტრო ჯგუფის აღდგენისას და შესაბამის ჰიდრირებულ პროდუქტებში 37-39, 57 ჩნდება NH₂ ჯგუფისთვის დამახასიათებელი შთანთქმის ზოლები 3308-3326 და 3402 სმ⁻¹ უბანში. ნაერთების 19-23, 53-57 OH-ის ჯგუფის შთანთქმის ზოლი მქლავნდება 3312-3356 სმ⁻¹-ზე, შესაბამისად.

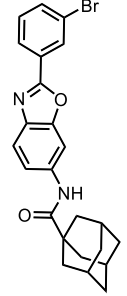
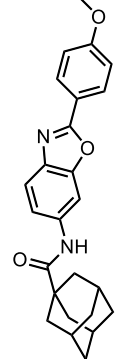
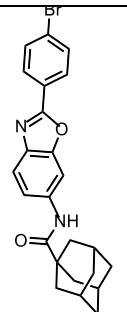
ბენზიმიდაზოლებში **54-56, 60-62** დეიტერირებულ ქლოროფორმში გადაღებულ ^1H ბმრ სპექტრებში შეიმჩნევა ბენზიმიდაზოლის **NH** ჯგუფისთვის დამახასიათებელი რეზონანსული სიგნალები ფართო სინგლეტის სახით სუსტ ველში 10.14-10.67 მ.ნ. (ppm) უბანში, ხოლო OH პროტონების 10.82-12.16 უბანში. ბენზიმიდაზოლებში **54-62** და ბენზოქსაზოლებში **43-52** არომატული C-H პროტონების რეზონანსული სიგნალები მჟღავნდება 6.67-8.78 მ.ნ. (ppm) უბანში, აქედან უმეტეს შემთხვევაში ბენზიმიდაზოლის და ბენზოქსაზოლების C-4-თან დაკავშირებული პროტონი სინგლეტის, C-7-თან დაკავშირებული პროტონი დუბლეტის (სპინ-სპინური ურთიერთქმედების კონსტანტა საშუალოდ $J=8.5$ Hz), ხოლო C-6-თან დაკავშირებული პროტონი დუბლეტ-დუპლეტის სახით სპინ-სპინური ურთიერთქმედებით საშუალოდ $J=8.5$ Hz და 2.0 Hz მჟღავნდება. ყველა ახალ ნივთიერებაში ადამანტანის C-H პროტონები გვამლევენ სიგნალს მულტიპლეტი სახით 1.56-2.30 მ.ნ. უბანში, შესაბამისად.

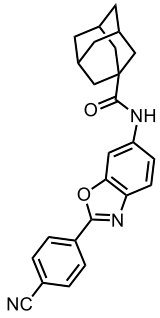
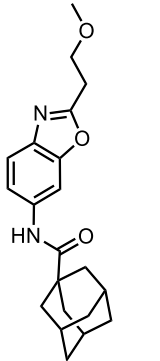
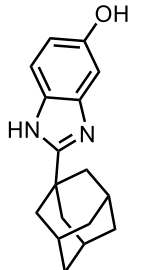
ცხრილი 4: ამიდების 34-39, ბენზოქსაზოლების 43-52, ბენზიმიდაზოლების 53, 54-56, 57, 60-62 და იმიდაზო[4,5-
e]ბენზოქსაზოლების 58, 59 სპექტრული მონაცემები.

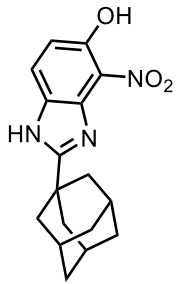
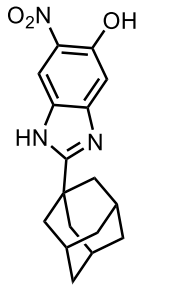
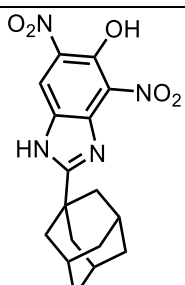
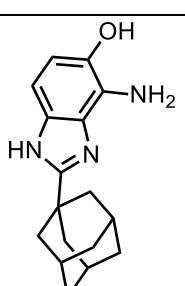
#	ფორმულა	ი.წ. სპექტროსკოპიული მონაცემები	უ.ი. λ max, nm (lg ε), მეთილის სპირტში	¹ H ზმრ სპექტრული მონაცემები (მ.წ. ppm)	¹³ C ზმრ სპექტრული მონაცემები (მ.წ. ppm)	მასს სპექტრომეტრული მონაცემები
34		3351, 2912, 2850, 1695, 1611, 1579, 1518, 1448,	-	DMSO-d ₆ : δ 1.60–1.76 (m, 6H, Ad), 1.77–1.96 (m, 6H, Ad), 1.96–2.05 (m, 3H, Ad), 6.81 (d, <i>J</i> = 7,9 Hz, 1H, Ar), 6.90 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H, Ar), 7.33 (t, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H, Ar), 9.27 (s, 1H, OH), 10.86 (s, 1H, NH)	DMSO-d ₆ : δ 27.56 (3 CH), 36.00 (3 CH ₂), 38.22 (3 CH ₂), 40.39 (C), 114.30 (CH), 117.31 (CH), 131.31 (CH), 131.63 (C), 135.96 (C), 150.37 (C), 176.03 (C)	(ESI): <i>m/z</i> (%) = 339.1 (100) [M+Na] ⁺
35		3434, 2904, 2849, 1686, 1628, 1589, 1503, 1468	-	DMSO-d ₆ : δ 1.66–1.78 (m, 6H, Ad), 1.87–1.97 (m, 6H, Ad), 1.90–2.12 (m, 3H, Ad), 7.27 (d, <i>J</i> = 9.1 Hz, 1H, Ar), 7.75 (s, 1H, Ar), 7.94 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1H, Ar), 9.54 (s, 1H, OH), 10.85 (s, 1H, NH)	DMSO-d ₆ : δ 27.55 (3 CH), 35.85 (3 CH ₂), 37.88 (3 CH ₂), 41.37 (C), 108.03 (CH), 111.21 (CH), 126.06 (CH), 130.40 (C), 146.36 (C), 154.15 (C), 176.79 (C)	(ESI): <i>m/z</i> (%) = 339.2 (100) [M+Na] ⁺
36		3094, 2920, 2851, 1660, 1598, 1559, 1505, 1444	-	DMSO-d ₆ : δ 1.64–1.80 (m, 6H, Ad), 1.85–1.97 (m, 6H, Ad), 2.01–2.06 (m, 3H, Ad), 6.62 (dd, <i>J</i> = 9.2 Hz, <i>J</i> = 2.2, 1H, Ar), 7.98 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H, Ar), 8.08 (d, <i>J</i> = 9.3 Hz, 1H, Ar), 10.57 (s, 1H, OH), 11.17 (s, 1H, NH)	DMSO-d ₆ : δ 27.58 (3 CH), 35.93 (3 CH ₂), 38.42 (3 CH ₂), 41.69 (C), 107.27 (CH), 111.40 (CH), 128.55 (CH), 129.74 (C), 137.05 (C), 164.39 (C), 176.32 (C)	(ESI): <i>m/z</i> (%) = 339.2 (100) [M+Na] ⁺
37		3356, 3326, 3291, 2899, 2850, 1646, 1619, 1544,	-	მეთანოლი-d ₄ : δ = 7.02 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 6.68-6.74 (m, 2H), 4.90 (s, 4H), 2.11-1.93 (m, 9H), 1.87-1.75 (m, 6H)	მეთანოლი-d ₄ : δ = 179.57 (C), 146.75 (C), 133.66 (C), 131.64 (C), 117.44 (CH), 115.46 (CH), 111.24 (CH), 42.81 (C), 40.53 (3 CH ₂), 38.01 (3 CH ₂), 30.16 (3 CH)	(ESI. pos. Mode): თეორ. 287.1715 (for C ₁₇ H ₂₃ N ₂ O ₂), ნაპოვნია 287.1830 [M+H] ⁺

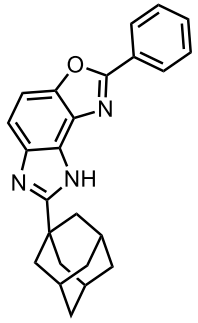
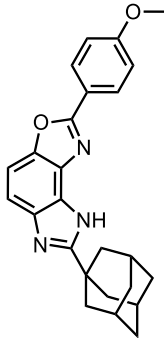
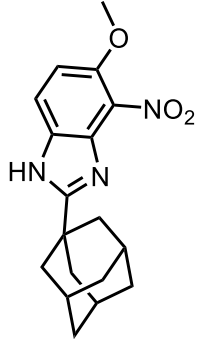
38		3356, 3326, 3291, 2899, 2850, 1646, 1619, 1544	-	მეთანოლო-d ₄ : δ 1.73–1.81 (m, 6H, Ad), 1.92–1.96 (m, 6H, Ad), 2.02–2.06 (m, 3H, Ad), 6.63–6.72 (m, 2H, 2 Ar), 6.98 (d, J = 1.9 Hz, 1H, Ar	მეთანოლო-d ₄ : δ 30.16 (3 CH), 38.01 (3 CH ₂), 40.53 (3 CH ₂), 42.81 (C), 111.24 (CH), 115.46 (CH), 117.44 (CH), 131.64 (C), 133.66 (C), 146.75 (C), 179.57 (C)	MS (ESI): m/z (%) = 287.2 (100) [M + H] ⁺ . HRMS (ESI): m/z [M+H] ⁺ თეორ. C ₁₇ H ₂₃ N ₂ O ₂ : 287.1760; ნაპოვნია: 287.1747
39		3312, 3006, 2906, 2850, 1629	-	მეთანოლო-d ₄ : δ 1.78–1.84 (m, 6H, Ad), 1.98–2.03 (m, 6H, Ad), 2.04–2.09 (m, 3H, Ad), 6.55 (dd, J = 8.5 Hz, J = 2.7 Hz, 1H, Ar), 6.69 (d, J = 2.6 Hz, 1H, Ar), 6.75 (d, J = 8.5 Hz, 1H, Ar), 7.90 (s, 1H, NH)	მეთანოლო-d ₄ : δ 29.70 (3 CH), 37.56 (3 CH ₂), 40.24 (3 CH ₂), 42.47 (C), 113.68 (CH), 114.98 (CH), 120.51 (CH), 127.55 (C), 134.69 (C), 151.79 (C), 179.47 (C)	MS (ESI): m/z (%) = 309.2 (100) [M+Na] ⁺
43		3261, 2900, 2849, 1644, 1623, 1582, 1527	205 (0.251) 256 (0.180) 284 (0.116)	CDCl ₃ : δ 1.60–2.09 (m, 15H, Ad), 2.81 (s, 3H, CH ₃), 7.07 (dd, J = 8.5 Hz, J = 2.1 Hz, 1H, Ar), 7.43 (s, 1H, NH), 7.53 (d, J = 8.5 Hz, 1H, Ar), 8.17 (d, J = 2.0 Hz, 1H, Ar)	CDCl ₃ : δ 14.65 (CH ₃), 28.30 (3 CH), 36.59 (3 CH ₂), 39.46 (3 CH ₂), 41.73 (C), 103.09 (CH), 116.54 (CH), 119.07 (CH), 135.28 (C), 138.06 (C), 151.49 (C), 164.13 (C), 176.21 (C)	MS (ESI): m/z (%) = 333.1 (100) [M+Na] ⁺ . HRMS (ESI): m/z თეორ. 333.1579 (C ₁₉ H ₂₂ N ₂ NaO ₂ ⁺); ნაპოვნია 333.1576 [M+Na] ⁺
44		3433, 2901, 2819, 1665, 1620, 1556, 1523, 1481	203 (0.258) 312 (0.146) 276 (0.073)	CDCl ₃ : δ 1.71–1.79 (m, 6H, Ad), 1.95–1.99 (m, 6H, Ad), 2.08–2.11 (m, 3H, Ad), 7.11–7.19 (m, 1H, Ar), 7.44–7.54 (m, 3H, Ar), 7.58 (s, 1H, NH), 7.62 (d, J = 8.4 Hz, 1H, Ar), 8.20 (dd, J = 6.7, J = 3.0 Hz, 2H, Ar), 8.28 (d, J = 2.1 Hz, 1H, Ar)	CDCl ₃ : δ 28.19 (3 CH), 36.47 (3 CH ₂), 39.31 (3 CH ₂), 41.67 (C), 103.21 (CH), 117.12 (CH), 119.57 (CH), 127.20 (C), 127.52 (CH), 128.96 (2 CH), 131.44 (2 CH), 135.82 (C), 138.51 (C), 151.20 (C), 163.29 (C), 176.28 (C)	MS (ESI): m/z (%) = 395.1 (100) [M+Na] ⁺ . HRMS (ESI): m/z თეორ. 373.1916 (C ₂₄ H ₂₅ N ₂ O ₂ ⁺); ნაპოვნია 373.1908 [M+H] ⁺

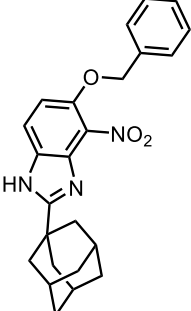
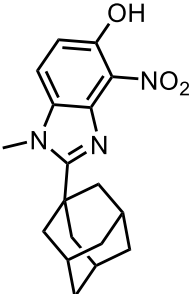
45		3434, 2906, 2851, 1620, 1565, 1485	204 (0.353) 313 (0.281) 278 (0.126)	CDCl ₃ : δ 1.30 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 6H, 2 CH ₃), 1.69–1.86 (m, 6H, Ad), 1.98–2.02 (m, 6H, Ad), 2.07–2.17 (m, 3H, Ad), 2.99 (p, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H, CH), 7.12 (dd, <i>J</i> = 8.5 Hz, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H, Ar), 7.37 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H, Ar), 7.45 (s, 1H, NH), 7.64 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H, Ar), 8.15 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 2H, Ar), 8.28 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H, Ar)	CDCl ₃ : δ 23.84 (2 CH ₃), 28.23 (3 CH), 34.34 (CH), 36.52 (3 CH ₂), 39.36 (3 CH ₂), 41.69 (C), 103.20 (CH), 116.99 (CH), 119.44 (CH), 124.80 (C), 127.13 (2 CH), 127.67 (2 CH), 135.62 (C), 138.65 (C), 151.16 (C), 152.83 (C), 163.59 (C), 176.25 (C)	MS (EI, 70 eV): <i>m/z</i> (%) = 414.3 (30), 135.1 (100), 83.9 (75) [M] ⁺ . HRMS (EI, 70 eV): <i>m/z</i> σ _γ σ _δ . 414.2307 (C ₂₇ H ₃₀ N ₂ O ₂ ⁺); 5Δ3σ _γ 5σ _δ 414.2301 [M] ⁺
46		3259, 2902, 2850, 1650, 1620	204 (0.419) 326 (0.205) 279 (0.103)	CDCl ₃ : δ 1.56–2.13 (m, 15H, Ad), 3.97 (s, 3H, OCH ₃), 4.02 (s, 3H, OCH ₃), 6.99 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H, Ar), 7.11 (dd, <i>J</i> = 8.5 Hz, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H, Ar), 7.45 (s, 1H, NH), 7.63 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H, Ar), 7.73 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1H, Ar), 7.83 (dd, <i>J</i> = 8.3 Hz, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H, Ar), 8.27 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1H, Ar)	CDCl ₃ : δ 28.27 (3 CH), 36.57 (3 CH ₂), 39.44 (3 CH ₂), 41.75 (C), 56.20 (CH ₃), 56.29 (CH ₃), 103.12 (CH), 110.04 (CH), 111.18 (CH), 116.89 (CH), 119.30 (CH), 119.96 (C), 121.23 (CH), 135.50 (C), 138.75 (C), 149.39 (C), 151.26 (C), 152.05 (C), 163.54 (C), 176.21 (C)	MS (EI, 70 eV): <i>m/z</i> (%) = 432.6 (100), 135.1 (100), 93.1 (14) [M] ⁺ . HRMS (EI, 70 eV): <i>m/z</i> σ _γ σ _δ . 432.2049 (C ₂₆ H ₂₈ N ₂ O ₄ ⁺); 5Δ3σ _γ 5σ _δ 432.2036 [M] ⁺
47		3440, 3070, 2909, 2849, 1659, 1618, 1575	202 (0.131) 325 (0.124) 240 (0.0537)	CDCl ₃ : δ 1.72–1.79 (m, 6H, Ad), 1.95–1.99 (m, 6H, Ad), 2.12–2.08 (m, 3H, Ad), 7.13 (dd, <i>J</i> = 8.5 Hz, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H, Ar), 7.16 (dd, <i>J</i> = 4.8 Hz, <i>J</i> = 3.9 Hz, 1H, thienyl), 7.52 (m, 2H, thienyl; NH), 7.59 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H, Ar), 7.83–7.89 (m, 1H, thienyl), 8.24 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1H, Ar)	CDCl ₃ : δ 28.22 (3 CH), 36.51 (3 CH ₂), 39.36 (3 CH ₂), 41.71 (C), 103.06 (CH), 117.15 (CH), 119.40 (CH), 128.35 (CH), 129.72 (C), 129.87 (CH), 130.15 (CH), 135.82 (C), 138.41 (C), 150.94 (C), 159.33 (C), 176.24 (C)	MS (EI, 70 eV): <i>m/z</i> (%) = 378.5 (70), 135.0 (100), 78.9 (23) [M] ⁺ . HRMS (EI, 70 eV): <i>m/z</i> σ _γ σ _δ . 378.1402 (C ₂₂ H ₂₂ N ₂ O ₂ S ⁺); 5Δ3σ _γ 5σ _δ 378.1395 [M] ⁺

48		3437, 2902, 2849, 1674, 1621, 1571, 1530, 1492	206 (0.441) 317 (0.328)	CDCl ₃ : δ 1.74–1.82 (m, 6H, Ad), 2.00–2.01 (m, 6H, Ad), 2.12–2.14 (m, 3H, Ad), 7.15 (dd, <i>J</i> = 8.4 Hz, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H, Ar), 7.39 (t, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H, Ar), 7.48 (s, 1H, NH), 7.60–7.69 (m, 2H, Ar), 8.15 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H, Ar), 8.31 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H, Ar), 8.38 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H, Ar)	CDCl ₃ : δ 28.26 (3 CH), 36.54 (3 CH ₂), 39.41 (3 CH ₂), 41.78 (C), 103.17 (CH), 117.28 (CH), 119.91 (CH), 123.12 (C), 126.05 (CH), 129.03 (C), 130.43 (CH), 130.57 (CH), 134.36 (CH), 136.24 (C), 138.35 (C), 151.36 (C), 161.78 (C), 176.28 (C)	HRMS (EI, 70 eV): <i>m/z</i> տղեր. 450.0943 (C ₂₄ H ₂₃ BrN ₂ O ₂ ⁺); Ծածկոցճոս 450.0933 [M] ⁺
49		3262, 2898, 2850, 1644, 1620	202 (0.162) 316 (0.0931) 277 (0.0511)	CDCl ₃ : δ 1.74–1.84 (m, 6H, Ad), 2.00–2.04 (m, 6H, Ad), 2.11–2.13 (m, 3H, Ad), 3.89 (s, 3H, OCH ₃), 6.98–7.07 (m, 2H, Ar), 7.11 (dd, <i>J</i> = 8.5 Hz, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H, Ar), 7.45 (s, 1H, NH), 7.61 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H, Ar), 8.11–8.21 (m, 2H, Ar), 8.24 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H, Ar)	CDCl ₃ : δ 28.32 (3 CH), 36.61 (3 CH ₂), 39.48 (3 CH ₂), 41.77 (C), 55.60 (CH ₃), 103.18 (CH), 114.52 (2 CH), 116.88 (CH), 119.30 (CH), 119.92 (C), 129.41 (2 CH), 135.43 (C), 138.86 (C), 151.24 (C), 162.42 (C), 163.58 (C), 176.19 (C)	MS (EI, 70 eV): <i>m/z</i> (%) = 402.01 (90) 135.01 (100), 93.3 (44), 79.3 (42) [M] ⁺ . HRMS (EI, 70 eV): <i>m/z</i> տղեր. 402.1943 (C ₂₅ H ₂₆ N ₂ O ₃ ⁺); Ծածկոցճոս 402.1945 [M] ⁺
50		3434, 2910, 2851, 1674, 1619, 1520	203 (0.211) 237 (0.0712) 291 (0.0704) 267 (0.0448)	CDCl ₃ : δ 1.76–1.82 (m, 6H, Ad), 1.93–2.04 (m, 6H, Ad), 2.07–2.15 (m, 3H, Ad), 7.11 (dd, <i>J</i> = 8.7 Hz, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H, Ar), 7.49 (s, 1H, NH), 7.59–7.73 (m, 4H, Ar), 8.08 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H, Ar), 8.30 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H, Ar)	CDCl ₃ : δ 28.27 (3 CH), 36.55 (3 CH ₂), 39.43 (3 CH ₂), 41.78 (C), 103.18 (CH), 117.21 (CH), 119.79 (CH), 126.21 (C), 128.99 (2 CH), 132.36 (2 CH), 136.09 (C), 138.47 (C), 151.34 (C), 162.48 (C), 176.30 (C)	HRMS (EI, 70 eV): <i>m/z</i> տղեր. 450.0943 (C ₂₄ H ₂₃ BrN ₂ O ₂ ⁺); Ծածկոցճոս 450.0950 [M] ⁺

51		3429, 2907, 2852, 1669, 1622, 1527	-	CDCl ₃ : δ 1.75–1.82 (m, 6H, Ad), 1.99–2.03 (m, 6H, Ad), 2.09–2.15 (m, 3H, Ad), 7.15 (dd, <i>J</i> = 8.7 Hz, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H, Ar), 7.52 (s, 1H, NH), 7.68 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H, Ar), 7.80 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H, Ar), 8.32 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H, Ar), 8.37 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H, Ar)	CDCl ₃ : δ 28.24 (3 CH), 36.53 (3 CH ₂), 39.42 (3 CH ₂), 41.83 (C), 103.14 (CH), 114.63 (C), 117.51 (CH), 118.38 (C), 120.29 (CH), 127.91 (2 CH), 131.24 (C), 132.81 (2 CH), 136.78 (C), 138.27 (C), 151.55 (C), 161.21 (C), 176.37 (C)	MS (EI, 70 eV): <i>m/z</i> (%) = 397.2 (35), 135.1 (100) [M] ⁺ . HRMS (EI, 70 eV): <i>m/z</i> თეორ. 397.1790 (C ₂₅ H ₂₃ N ₃ O ₂ ⁺); ნაპოვნია 397.1789 [M] ⁺
52		3259, 2900, 2849, 1644, 1618, 1526	204 (0.253) 257 (0.178) 285 (0.126)	DMSO-d ₆ : δ 1.70–1.74 (m, 6H, Ad), 1.90–1.95 (m, 6H, Ad), 2.01–2.05 (m, 3H, Ad), 3.15 (t, <i>J</i> = 6.3 Hz, 2H, CH ₂), 3.26 (s, 3H, OCH ₃), 3.79 (t, <i>J</i> = 6.4 Hz, 2H, OCH ₂), 7.51 (dd, <i>J</i> = 8.6 Hz, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H, Ar), 7.56 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1H, Ar), 8.11 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1H, Ar) 9.26 (s, 1H, NH)	DMSO-d ₆ : δ 27.63 (3 CH), 28.65 (CH ₂), 35.97 (3 CH ₂), 38.24 (3 CH ₂), 40.94 (C), 57.86 (CH ₃), 68.43 (CH ₂), 102.24 (CH), 117.09 (CH), 118.43 (CH), 136.37 (C), 136.57 (C), 150.09 (C), 164.31 (C), 176.01 (C)	MS (EI, 70 eV): <i>m/z</i> (%)=354.2 (15), 135.1 (100) [M] ⁺ . HRMS (EI, 70 eV): <i>m/z</i> თეორ. 354.1943 (C ₂₁ H ₂₆ N ₂ O ₃ ⁺); ნაპოვნია 354.1942 [M] ⁺
53		2912, 2856, 2280, 1778, 1663, 1638, 1503	208 (1.2467) 291 (0.4080) 246 (0.2607)	მეთანოლი-d ₄ : δ 1.75–1.93 (m, 6H, Ad), 2.14 (s, 9H, Ad), 6.95–7.04 (m, 2H, 2 Ar), 7.48 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1H, Ar)	მეთანოლი-d ₄ : δ 29.16 (3 CH), 36.57 (C), 36.87 (3 CH ₂), 40.93 (3 CH ₂), 99.16 (CH), 115.27 (CH), 117.07 (CH), 125.51 (C), 133.38 (C), 158.05 (C), 160.45 (C)	MS (ESI): <i>m/z</i> (%) = 269.2 (100) [M+H] ⁺ . HRMS (ESI): <i>m/z</i> თეორ. 269.1654 (C ₁₇ H ₂₁ N ₂ O ⁺) ნაპოვნია 269.1655 [M+H] ⁺

54		3435, 3016, 2906, 2854, 1626, 1601, 1509, 1489	-	CDCl ₃ : δ 1.80–1.88 (m, 6H, Ad), 2.10–2.19 (m, 9H, Ad), 6.96 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H, Ar), 7.93 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1H, Ar), 10.16 (br, s, 1H, NH), 10.82 (s, 1H, OH)	CDCl ₃ : δ 28.21 (3 CH), 35.51 (C), 36.49 (3 CH ₂), 41.38 (3CH ₂), 112.90 (CH), 120.81 (C), 128.19 (C), 130.58 (CH), 137.86 (C), 153.74 (C), 162.58 (C)	MS (ESI): <i>m/z</i> (%) = 314.2 (100) [M+H] ⁺
55		3311, 2919, 2850, 1640, 1600, 1551	-	CDCl ₃ : δ 1.80–1.87 (m, 6H, Ad), 2.03–2.15 (m, 9H, Ad), 7.09 (s, 1H, Ar), 8.38 (s, 1H, Ar), 10.67 (s, 1H, NH)	CDCl ₃ : δ 28.19 (3 CH), 35.92 (C), 36.51 (3 CH ₂), 41.19 (3 CH ₂), 130.46 (C), 152.16 (C)	MS (ESI): <i>m/z</i> (%) = 314.1 (100) [M + H] ⁺ . HRMS (ESI): <i>m/z</i> თეორ. 314.1505 (C ₁₇ H ₂₀ N ₃ O ₃) ⁺ ნაპოვნიას 314.1511 [M+H] ⁺
56		3850, 2905, 2852, 1641, 1515	-	CDCl ₃ : δ 1.75–1.96 (m, 6H, Ad), 2.04–2.32 (m, 9H, Ad), 8.78 (s, 1H, Ar), 10.38 (s, 1H, NH), 12.16 (s, 1H, OH)	CDCl ₃ : δ 28.06 (3 CH), 35.98 (C), 36.35 (3 CH ₂), 41.07 (3 CH ₂), 124.57 (CH), 132.11 (C), 134.62(C), 135.81(C), 149.59 (C)	MS (ESI): <i>m/z</i> (%) = 359.2 (95), 301.2 (100) [M + H] ⁺ . HRMS (ESI): <i>m/z</i> თეორ. 359.1355 (C ₁₇ H ₁₉ N ₄ O ₅) ⁺ ნაპოვნიას 359.1353 [M+H] ⁺
57		3402, 3308, 2910, 1665, 1639	-	მეთანოლი- <i>d</i> ₄ : δ 1.55–2.32 (m, 15H, Ad), 3.27 (s, 3H, NH ₂ , NH) 6.67 (d, <i>J</i> = 2.9 Hz, 2H, 2 Ar)	DMSO- <i>d</i> ₆ : δ 27.71 (3 CH), 34.83 (C), 38.13 (3 CH ₂), 40.80 (3 CH ₂), 101.23 (C), 111.77 (CH), 123.09 (C), 137.59 (C), 159.52 (2 C)	MS (EI, 70 eV): <i>m/z</i> (%) = 283.1 (100), 226 (10) [M] ⁺ . HRMS (EI, 70 eV): <i>m/z</i> თეორ. 283.1685 (C ₁₇ H ₂₁ N ₃ O ⁺); ნაპ. 283.1683 [M] ⁺

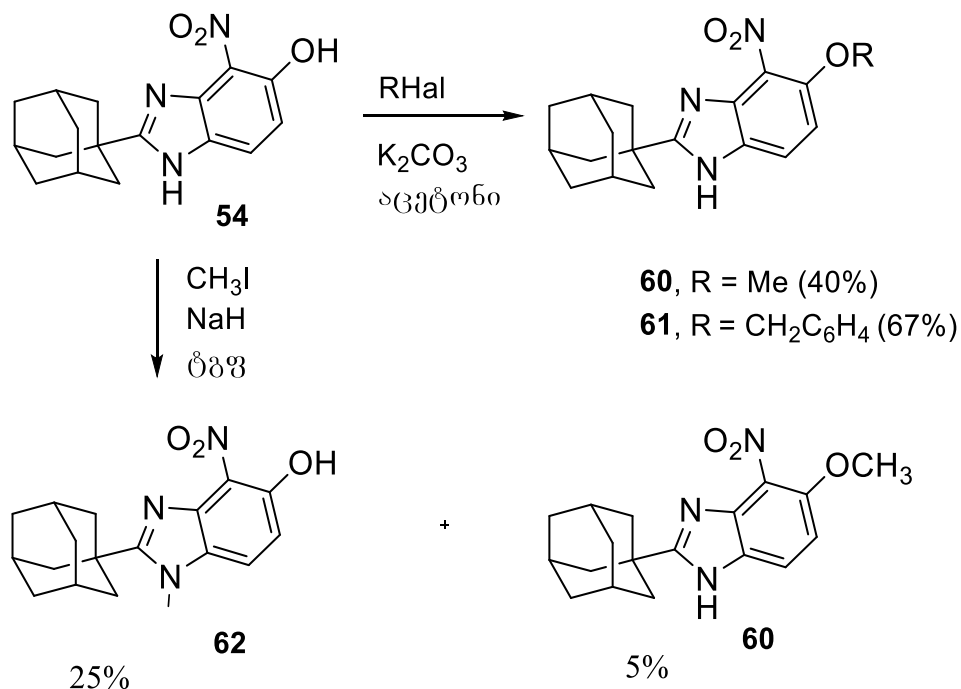
58		2901, 2849, 1553, 1530	208 (0.69357) 303 (0.40656) 237 (0.24706)	CDCl ₃ : δ 1.78–1.88 (m, 6H, Ad), 2.11–2.22 (m, 9H, Ad), 7.47 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H, Ar), 7.49–7.57 (m, 3H, Ar), 7.66 (br. s, 1H, Ar), 8.27 (dd, <i>J</i> = 6.7 Hz, <i>J</i> = 3.0 Hz, 2H, Ar)	CDCl ₃ : δ 28.43 (3 CH), 35.64 (C), 36.71 (3 CH ₂), 41.66 (3 CH ₂), 104.94(CH), 127.51 (2 CH), 127.61 (C), 129.09 (3 CH), 131.38 (CH), 148.05 (C), 161.91 (C), 162.79 (C)	MS (EI, 70 eV): <i>m/z</i> (%) = 369.2 (100), 312.1 (17) [M] ⁺ . HRMS (EI, 70 eV): <i>m/z</i> თეორ. 369.1841 (C ₂₄ H ₂₃ N ₃ O ⁺); ნაპოვნია 369.1833 [M] ⁺
59		3072, 3003, 2903, 2847, 1610, 1529, 1498	208 (0.1356) 308 (0.075348) 253 (0.027894)	CDCl ₃ : δ 1.78–1.88 (m, 6H, Ad), 2.10–2.24 (m, 9H, Ad), 3.90 (s, 3H, CH ₃ O), 6.95–7.09 (m, 2H, Ar), 7.46 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1H, Ar), 7.66 (s, 1H, Ar), 8.27–8.12 (m, 2H, Ar)	CDCl ₃ : δ 28.42 (3 CH), 35.62 (C), 36.69 (3 CH ₂), 41.62 (3 CH ₂), 55.61(CH ₃), 104.87 (2 CH), 114.56 (2 CH), 120.16 (C), 129.25 (2 CH), 147.90 (2 C), 161.83 (2 C), 162.32 (C), 162.97 (2 C)	MS (EI, 70 eV): <i>m/z</i> (%) = 399.1 (100), 342.1 (58), 171.2 (25) [M] ⁺ . HRMS (EI, 70 eV): <i>m/z</i> თეორ. 399.1947 (C ₂₅ H ₂₅ N ₃ O ₂ ⁺); ნაპოვნია 399.1948 [M] ⁺
60		3471, 2904, 2847, 2038, 1636, 1585, 1504, 1448, 1390, 1359, 1314	-	CDCl ₃ : 1.71 – 1.82 (m, 6 H), 2.02 – 2.12 (m, 9 H), 3.97 (s, 3 H), 6.89 (d, <i>J</i> = 8.9, 1 H – 7), 7.85 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H – 6), 10.14 (s, 1 H)	163.25 (C 2), 152.68 (C 5), 138.65 (C 7a), 130.36 (C 4), 126.99 (CH 6), 123.61 (C 3a), 107.49 (CH 7), 57.35 (CH ₃), 41.18 (3 CH ₂), 36.89 (3 CH ₂), 29.23 (C), 28.09 (3 CH)	HR-MS (ESI. pos. Mode): გამოთვლილი. 328.1661 (C ₁₈ H ₂₂ N ₃ O ₃), ნაპოვნი 328.1663 [M + H] ⁺ .

61		3391, 3063, 2901, 2849, 2322, 2164, 2049, 1857, 1633, 1587, 1502, 1449, 1354, 1311	-	CDCl ₃ : δ = 1.62-1.80 (m, 6H), 1.97-2.10 (m, 9H), 5.22 (s, 2 H), 6.92 (d, J = 8.9, 1H), 7.11-7.47 (m, 5H), 7.78 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 10.17 (s, 1H),	163.43 (C 2), 151.50 (C 5), 138.77 (C 7a), 135.76 (C Ar), 130.26 (C 4), 128.65 (2 CH Ar), 128.54 (CH 6), 126.97 (2 CH Ar), 126.79 (CH Ar), 124.12 (C 3a), 109.41 (CH 7), 72.16 (CH ₂), 41.17 (3 CH ₂), 36.35 (3 CH ₂), 35.45 (C), 28.06 (3 CH)	HR-MS (ESI. pos. Mode): m/z 426.1794 (C ₂₄ H ₂₅ N ₃ NaO ₃), m/z 426.3391 [M + Na ⁺].
62		2918, 2850, 2366, 1605, 1518, 1483, 1441, 1376, 1356, 1330	-	CDCl ₃ : δ = 1.69 – 1.84 (m, 6H), 2.0 – 2.15 (m, 4H), 2.18 – 2.27 (m, 5H), 3.91 (s, 3H), 6.93 (d, J = 8.9 Hz, 1H – 7), 7.42 (d, J = 8.8 Hz, 1H-6), 11.19 (s, 1H)	163.66 (C 2), 153.59 (C 5), 136.63 (C 3a), 132.11 (C 7a), 124.98 (C 4), 117.92 (CH 7), 113.05 (CH 6), 41.15 (3 CH ₂), 36.45 (C), 36.36 (3 CH ₂), 32.68 (CH ₃), 28.23 (3 CH)	HR-MS (ESI. pos. Mode): m/z 350.1481 (C ₁₈ H ₂₁ N ₃ NaO ₃), m/z 350.1031 [M + Na ⁺]

2.3. 2-(1-ადამანტილ)-5-ჰიდროქსი-4-ნიტრობენზიმიდაზოლში ალკილირების რეაქციის შესწავლა

ბენზიმიდაზოლის ბირთვში ალკილირების რეაქცია ალკილჰალოგენიდებით, კარგად არის შესწავლილი [56]. ჩანაცვლებულ ბენზიმიდაზოლში ალკილირების რეაქციის მიმდინარეობა დამოკიდებულია ელექტრონული, თერმოდინამიკური და სტერიული ფაქტორების კომპლექსურ ურთიერთქმედებაზე, რომელთა ზეგავლენა დამოკიდებულია SN2 რეაქციაში გარდამავალი მდგომარეობის სტრუქტურის ბუნებაზე [183].

ჩვენ შევისწავლეთ სინთეზირებულ 2-(1-ადამანტილ)-5-ჰიდროქსი-4-ნიტრობენზიმიდაზოლში **54** ალკილირების რეაქცია სხვადასხვა პირობებში (სქემა 11). ნაჩვენები იქნა, რომ მეთილ იოდიდით მეთილირებისას ტეტრაჰიდროფურანის არეში ფუძის სახით NaH -ის გამოყენებისას წარმოიქმნება O-მეთილ (ნივთიერება **60**, 5%) და N-მეთილ (ნივთიერება **62**, 25%) წარმოებულები. როგორც იყო მოსალოდნელი, როცა NaH შეცვლილ იქნა კალიუმის კარბონატით, აცეტონის არეში, გამოყოფილ იქნა მხოლოდ O-მეთილირებული პროდუქტი **60** (40%). ანალოგიურად, კალიუმის კარბონატის თანდასწრებით, აცეტონის არეში, ბენზილბრომიდით ალკილირებისას მიღებულ იქნა O-ალკილირებული პროდუქტი **61** (67%).



სქემა 11. 4-ნიტრო-5-ჰიდროქსი-2-(1-ადამანტილ)ბენზიმიდაზოლების ალკილირების რეაქცია.

2.3.1. ალკილირებული პროდუქტების სპექტრული მონაცემების ანალიზი

O-და N-ალკილირებული პროდუქტების სტრუქტურა ზუსტად იქნა დადგენილი HMBC (ჰეტერობირთვული მრავალბმინი კორელაცია) და HMQC (ჰეტერობირთვული მრავალჯერადი კვანტური კოჰერენტულობა) ექსპერიმენტების გამოყენებით (ცხრილი 5). 1-მეთილ-4-ნიტრო-5-ჰიდროქსი-2-(1-ადამანტილ)ბენზიმიდაზოლში (62) შორეული კორელაციები დაფიქსირდა N-CH₃ (s, 3.98) და ორ ნახშირბადს C-2 და 7a შორის, ხოლო ჩაუნაცვლებელი O-H კორელაციაში აღმოჩნდა შესაბამისად სამ არომატულ ნახშირბადთან C-4, 5 და 6. ნივთიერება 4(7)-ნიტრო-5(6)-მეთოქსი-2-(1-ადამანტილ)ბენზიმიდაზოლში (60) გრძელ დიაპაზონიანი ურთიერთქმედება შეინიშნება O-CH₃-სა და არომატული ნახშირბადს C-5 შორის. O-ჩაუნაცვლება 4(7)-ნიტრო-5(6)-ბენზილოქსი-2-(1-ადამანტილ)ბენზიმიდაზოლში (61) შეიძლება დადასტურებულ იქნას ხილული გრძელ დიაპაზონიანი კორელაციით H-18 -სა და C-5 -ს შორის და ასევე ჩაუნაცვლებელი N-H-ის კორელაციით ნახშირბადებთან C-2, 7a და 7.

ცხრილი 5. ნივთიერებების 60, 61 და 62 ¹H, ¹³C-ბმრ და HMBC ბმრ მონაცემების ანალიზი.

ნივთიერება 60				ნივთიერება 61			ნივთიერება 62		
N	¹ H	¹³ C	HMBC (H→C)	¹ H ^a	¹³ C	HMBC (H→C)	¹ H	¹³ C	HMBC (H→C)
CH ₃	4.03	57.51	C-5				3.98 (s)	32.84	C-2, 7a
OH							11.26 (s)		C-4,5,6
1	10.14 (s)			10.17 (s)		C-2, 7a, 7			
2		163.4 2			163.53			163.83	
3									
4		130.5 2			130.35			125.15	
4a		123.7 7			124.12			136. 80	
5		152.8 4			151.60			153.76	
6	6.95 (d)	107.6 5	C-5, 6, 7, 7a	6.92 (d)	109.5	C-4, 5, 7, 7a	7.00 (d)	113.22	C-4, 5, 7, 7a
7	7.91 (d)	127.1 5	C-4, 5, 7	7.78 (d)	128.24	C-4a, 5, 6, 7a,	7.49	118.09	C-4,5,4a,7a
7a		138.8 1			138.86			132.28	
8		29.40			35.54			37.01	
9,13, 14	2.02 – 2.12 (m)	41.34	C-2,8, 10,11,12,1 5,16,17	1.97- 2.10 (m)	41.24	C-2,8, 10,11,12,15, 16,17	2.18 – 2.27 (m)	40.10	C-2,8, 10,11,12,15, 16,17
10, 12, 15	2.02 – 2.12 (m)	28.25	C- 9,13,14,11 ,16,17	1.97- 2.10 (m)	28.15	C- 9,13,14,11,1 6,17	2.0 – 2.15 (m)	28.40	C- 9,13,14,11,1 6,17
11, 16, 17	1.71 – 1.82 (m)	36.53	C- 8,9,10,12, 13,14,15	1.62- 1.80 (m)	36.45	C- 8,9,10,12,13 ,14,15	1.69 – 1.84 (m)	36.62	C- 8,9,10,12,13 ,14,15
18				5.22 (s)	72.25	C-5, 19,20,24			
19					135.86				
20, 24				7.44 (d)	128.74	C-18,19, 21,23			
21, 23				7.30 (t)	126.89	C-19, 20,24, 22			
22				7.24 (t)	126.22	C- 20,21,23,24			

III თავი. ექსპერიმენტული ნაწილი

რეაქციის მსვლელობა, ნივთიერებათა სისუფთავე და მათი R_f-ის მნიშვნელობა ისაზღვრებოდა Merck-ის ფირმის ალუმინის ფირფიტაზე დაფარებულ სილიკაგელზე SiO₂ F₂₅₄. გამჟღავნება ხდებოდა იოდით და UV ნათურის დახმარებით. სვეტური ქრომატოგრაფიისთვის მყარ სორბენტად გამოყენებულ იქნა Merck-ის ფირმის სილიკაგელი (Merck SiO₂, ნაწილაკების ზომა 35–70 მკმ, ტიპი 60 Å), ხოლო ელუენტად ჰექსანისა და ეთილაცეტატის ნარევი სხვადასხვა თანაფარდობით.

¹H და ¹³C, ბირთვულ-მაგნიტური რეზონანსის სპექტრები გადაღებულია მაღალი გარჩევადობის 500 MHz სპექტრომეტრზე Bruker Avance DRX 500. ნახშირბადის სიგნალების სიმრავლე განისაზღვრა DEPT ექსპერიმენტებით. ¹H-¹³C ჰეტერობირთვული სპექტრები გადაღებულია CDCl₃ გამხსნელში. ქიმიური წანაცვლების გაზომვებისთვის შინაგან სტანდარტად გამოყენებულ იქნა ტეტრამეთილსილანი (TMS). მაღალი გარჩევადობის მას-სპექტრები გადაღებულია ხელსაწყოზე - Finnigan MAT95 (EI) და Waters Q-TOF Premier (ESI, pos. mode). ინფრაწითელი სპექტრები გადაღებულია Bruker Tensor 27 სპექტრომეტრზე, აღჭურვილი "GoldenGate" diamond ATR ერთეულით. ჩაწერა ხდებოდა სრულ დიაპაზონში 4000-400 სმ⁻¹. ულტრაიისფერი სპექტრი გადაღებული იქნა Agilent 8453 სპექტრომეტრზე ეთანოლში. ელემენტური ანალიზი ჩატარებულია HEKAtech ფირმის ინსტრუმენტზე - Euro EA-CHNS.

ლღობის ტემპერატურა განსაზღვრულია ხელსაწყოზე Boetius, ვიზუალური მოწყობილობით PHMKO5 და Gallenkamp-ის ლღობის ტემპერატურის განმსაზღვრელ ხელსაწყოზე.

რეაგენტები და საწყისი ნივთიერებები შეძენილ იქნა საერთო კომერციული მომწოდებლებისგან და გამოყენებულ იქნა პირდაპირ გასუფთავების გარეშე. ყველა გამხსნელი გამოყენების წინ იქნა გასუფთავებული და გამშრალი ცნობილი სტანდარტული პროცედურების გავლით.

1-ადამანტანკარბონმჟავა (1)

სამყელა კოლბაში, რომელსაც მორგებული აქვს საწვეთი ძაბრი და გაზგამყვანი მილი, ათავსებენ (3.227 გ, 15 მმოლ, 1 ეკვ) 1-ბრომადამანტანს და (182 მლ, 1860 მმოლ, 124 ეკვ)

კონცენტრირებულ H_2SO_4 -ს. სარეაქციო ნარევს ინტენსიური მორევის პირობებში ყინულიან აბაზანაზე გაციების შემდეგ, წვეთ-წვეთობით ემატება (18 მლ, 390 მმოლ, 26 ეკვ) ჭიანჭველამჟავა 30 წუთის განმავლობაში. ამის შემდეგ სარეაქციო ნარევს ყინულის აბაზანას აცილებენ და ურევენ 8 სთ-ის განმავლობაში. რის შემდეგაც შლიან 300 გ ყინულზე. გამოყოფილ თეთრ ნალექს ფილტრავენ და რეცხავენ წყლით ნეიტრალურ რეაქციამდე და აშრობენ. მიღებულ პროდუქტს ხსნიან 100 მლ NaOH -ში (10 % წყალხსნარი) და ფილტრავენ. ფილტრატს ანეიტრალევენ 20 % მარილმჟავით და გამოყოფილ თეთრ ნალექს ფილტრავენ და რეცხავენ წყლით. ნალექის გაშრობის შემდეგ მიიღება 2.460 გ (13.65 მმოლ, 91 %) ზემოთმოხსენიებული ნივთიერება 1.

ლდ.ტ. 173-175°C. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 11.09 (s, 1H), 2.12-1.97 (m, 3 H), 1.96-1.82 (m, 6 H), 1.81-1.53 (m, 6 H) ppm. რაც ემთხვევა ლიტერატურულ მონაცემებს [184].

1-ჰიდროქსიადამანტან-3-კარბონმჟავა (2)

სამყელა კოლბაში სარეველათი, უკუმაცივრით და თერმომეტრით, ათავსებენ 20 მლ HNO_3 (57%), აცივებენ ყინულის აბაზანაზე 2-3°C-ზე და ამატებენ წვეთ-წვეთობით 40 მლ კონც. გოგირდმჟავას 30წთ-ის განმავლობაში. შემდეგ სარეაქციო ნარევს ამატებენ 50 მლ ოლეუმს (20%) 1 სთ-ის განმავლობაში. ბლანტ სარეაქციო ნარევს უმატებენ 12 გ (0.07 მოლი) 1-ადამანტანკარბონმჟავას (1) და ურევენ 2 სთ-ს განმავლობაში 5°C-ზე. შემდეგ სარეაქციო ნარევს შლიან ყინულებზე, გამოლექილ ნალექს ფილტრავენ, რეცხავენ წყლით და აშრობენ. იღებენ 12.5 გ (0.064 მოლი, 96%) ნივთიერება 2 უფერო კრისტალების სახით ლდ.ტ. 200-203°C (ლიტ.: 202-203°C [168]). ი.წ. სპექტრი, ν , cm^{-1} : 3440; 3200, 2500; 2946, 2908, 2862, 2808; 1712.

3-აცეტამიდოადამანტან-1-კარბონმჟავა (3)

მეთოდი 1

3-ჰიდროქსიადამანტან-1-კარბონმჟავას (2) (10 გ, 0.05 მოლი) და 35 მლ CH_3CN (0.68 მოლ) ათავსებენ სამყელა კოლბაში სარეველით, უკუმაცივრით და საწვეთ ძაბრით ძაბრის მეშვეობით წვეთ-წვეთობით უმატებენ კონც გოგირდმჟავას (30 მლ, 0.56 მოლ). ურევენ 1.5 სთ-ს განმავლობაში 3-5°C-ზე. რეაქციის დასრულების შემდეგ სარეაქციო ნარევის ბლანტ მასას შლიან წყალში და გამოყოფილ ნალექს ფილტრავენ, რეცხავენ

წყლით და აშრობენ. იღებენ 9.0 გ (0.038 მოლი, 74%). ლღ.ტ. 252-254°C ([ლიტ.: 252-254°C [168]).

მეთოდი 2

სამყელა კოლბაში სარეველათი, უკუმაცივრით და თერმომეტრით, ათავსებენ 35 მლ HNO₃ (57%), აცივებენ ყინულის აბაზანაზე 2-3°C-ზე და ამატებენ წვეთ-წვეთობით 60მლ კონც. გოგირდმჟავას 30წთ-ის განმავლობაში. შემდეგ სარეაქციო ნარევს ამატებენ 80 მლ ოლეუმს (20%) 30 წთ-ის განმავლობაში. ბლანტ ნარევს უმატებენ 1-ადამანტანკარბონმჟავას (1) (20 გ, 0.11 მოლი) და 50 მლ აცეტონიტრილს, ურევენ 1 სთ-ს განმავლობაში 3-8°C-ზე. შემდეგ სარეაქციო ნარევს უმატებენ კიდევ ერთ ულუფა 50მლ და ურევენ დამატებით 2 სთ-ის განმავლობაში 3°C-ზე. რეაქციის დამთავრების შემდეგ სარეაქციო ნარევს შლიან ყინულებზე, გამოლექილ ნალექს ფილტრავენ, რეცხავენ წყლით და აშრობენ. იღებენ უფერო კრისტალებს 19 გ (0.080 მოლი, 73%). ლღ.ტ. 252-254°C ([ლიტ.: ნედლი, ტექნ. პროდუქტის 242-246°C [168]). **ი.წ. სპექტრი**, ν, cm⁻¹: 3371; 2908, 2854; 1689. ¹H NMR (DMSO-d₆): δ 12.09 (1H, s, OH); 7.40 (1H, s, NH); 2.08 (3H, s, Ad), 1.98-1.69 (11 H, m, Ad), 1.55 (3H, s, CH₃) ppm. ¹³C NMR (DMSO-d₆, 125 MHz), δ: 177.62, 168.61, 42.06, 41.35, 37.59, 34.95, 28.43, 23.63 ppm.

N-(3-(5-ბენზოილ-1H-ბენზიმიდაზოლ-2-ილ)ადამანტან-1-ილ)აცეტამიდი (5)

0.662გ (3.1 მმოლ) 3,4-დიამინობენზოფენონის (4) და 0.75 (3.1 მმოლ) 3-აცეტამიდოადამანტან-1-კარბონმჟავას (3) ნარევი 6 მლ პოლიფოსფორის მჟავას ტრიმეთილსილილის ეთერში აცხელებენ 150-160°C 9 სთ-ის განმავლობაში და შემდეგ შლიან 100 მლ წყალში. ანეიტრალებენ 10% NaOH წყალხსნარით pH 8-9 მდე. გამოყოფილ თეთრ ნალექს ფილტრავენ, რეცხავენ წყლით და ჰექსანით და აკრისტალებენ მეთილენქლორიდიდან და ჰექსანიდან. იღებენ 1.2 გ (3.0 მმოლ) 94 % თეთრ კრისტალებს. ლღ.ტ. 265-268°C. ¹H NMR DMSO: 12.71 (1H, brs NH), 7.84 (1H, s, NHCO), 7.69 (2H, s, Ar), 7.66-7.41 (6H, m, Ar), 2.21-2.08 (3H, m, Ad), 2.03-1.75 (m, 5HAd და 3H CH₃), 1.73-1.43 (6H, m, Ad) ppm. ¹³C NMR (DMSO-d₆, 125 MHz), δ: 177.61 (C=O), 168.60 (C=O), 145.27, 144.88, 132.54, 130.69, 129.48 (2C), 129.35, 128.34, 128.29, 128.24, 118.31, 116.41,

111.8, 50.69, 42.06, 41.35, 40.02, 37.59 (3C), 34.95, 28.42 (3C), 23.63 (1C-CH₃) ppm. **ი.წ. სპექტრი**, ν , cm⁻¹: 3363, 2915, 2861, 1689, 1627, 1550, 1457.

N-(2-ამინო-5-ბენზოილფენილ)ადამანტან-1-კარბოქსამიდი (6)

1.8 გ ადამანტან-1-კარბონმჟავას (1) ადულებენ 5 მლ SOCl₂ არეში 60°C-ზე 1 სთ-ის განმავლობაში. შემდეგ გამხსნელს აცილებენ და ხსნიან 30 მლ დიეთილის ეთერში. მიღებულ ხსნარს წვეთ-წვეთობით უმატებენ 2.12 გ (10 მმოლ) 4-ბენზოილ-ო-ფენილენდიამინისა (4) და 1.39 მლ (10 მმოლ) ტრიეთილამინის ნარევს დიეთილის ეთერი/ტოლუენ (80მლ/50მლ) ნარევში. სარეაქციო ნარევს აცხელებენ 40°C-ზე 4 სთ-ის განმავლობაში. შემდეგ ამატებენ 100 მლ წყალს და შემდეგ NaOH (5%) pH=10-მდე. ორ ფენას ყოფენ და გამოლექილ ნალექს ფილტრავენ, რეცხავენ ნეიტრალურ რეაქციაში და აშრობენ. იღებენ 1.89 გ (51%, 5 მმოლ) ნივთიერება 6. **ლ.ტ.** 265-268°C. **¹H NMR** (DMSO-d₆): δ 1.59–1.70 (m, 6H, Ad), 1.83–1.90 (m, 6H, Ad), 1.95–2.01 (m, 3H, Ad), 5.60 (s, 2H, NH₂), 6.78 (d, 1H, Ar), 7.04-7.43 (m, 1H, Ar), 7.45-7.53 (m, 2H, Ar), 7.55-7.65 (m, 3H, Ar), 8.16 (s, 1H, Ar), 8.79 (s, 1H, NH) ppm. **¹³C NMR** (DMSO-d₆): δ 28.07 (3 CH), 36.42 (3 CH₂), 42.90 (3 CH₂), 41.00 (C), 110.05 (CH), 128.87 (CH), 138.15 (CH), 138.43 (CH), 140.31 (C), 142.51 (C), 143.39, 144.94, 149.13, 169.60 (C), 187.55 (C), 187.98 (C), 198.03 (C) ppm. **HR-MS** (CI, 70 eV): *m/z* თეორ. 374.20 (C₂₄H₂₆N₂O₂⁺); ნაპოვნია 374.1997 [M]⁺

5(6)-ბენზოილ-2-(1-ადამანტილ)ბენზიმიდაზოლის სინთეზი (7)

0.25 გ (0.7 მმოლ) ამინოამიდს 6 უმატებენ 2 მლ POCl₃ და ადულებენ 1 სთ. სარეაქციო ნარევს შლიან წყალში, გამოლექილ ნალექს ფილტრავენ, ამუშავებენ 5% NaOH რეცხავენ და აშრობენ. იღებენ 0.23 გ (0.7 მმოლ, 99 %) ნივთიერება 7-ს თეთრი კრისტალების სახით. **ლ.ტ.** 211-213°C. **¹H NMR** (DMSO-d₆): δ 12.53 (1H, br.s, NH), 7.85 (1H, s, Ar), 7.74-7.7288 (2H, m, Ar), 7.66 (1H, t, J=7.6, Ar), 7.62 (2H, s, Ar), 7.56 (2H, t, J=7.6), 2.07 (9H, m, Ad), 1.77 (6H, m, Ad) ppm. **¹³C NMR** (DMSO-d₆): δ 195.63 (C), 138.17, 131.87 (2C), 130.13, 129.32 (4C), 128.28 (4), 123.32 (1C), 40.55(3C), 35.98 (3C), 35.06 (1C), 27.55 (3C) ppm. **HR-MS** (ESI. pos. Mode): თეორ. 357.1889 (C₂₄H₂₅N₂O), ნაპოვნია 357.1973 [M + H⁺].

ეთილ 2-(1-ადამანტილ)-1H-ბენზიმიდაზოლ-5-კარბოქსილატი (12)

მეთოდი A (სქემა 5).

0.2 გ (1,1 მმოლ) ეთილ 3,4-დიაზინო-2-ბენზოის მჟავას და 0.2 გ (1.1 მმოლ) 1-ადამანტანკარბონმჟავას გახსნილს 20 მლ ტოლუოლში და 1 მლ (11 მმოლ) POCl₃ ადუღებენ 6 სთ. შემდეგ უმატებენ წყალს და Na₂CO₃ და წვლილავენ ეთილაცეტატით. ორგანულ ფაზას რეცხავენ წყლით, აშრობენ გლაუბერის მარილზე, ფილტრავენ და აორთქლებენ. მიღებულ მყარ მასას აკრისტალებენ ჰექსანიდან და იღებენ 0.1 გ (0,3 მმოლ, 28%) ნივთიერება 12 მორუხო ფერის კრისტალებს. ლღ.ტ. 246-248°C (ჰექსანი).

მეთოდი B (სქემა 6).

0.20 გ (1.24 მმოლ) 4-(ადამანტან-1-კარბოქსამიდო)-3-ამინო-2-ბენზოის მჟავას (10) და 1.4 მლ SOCl₂-ის სუსპენზიას ეთანოლში ადუღებენ 3 სთ. შემდეგ გამხსნელს აორთქლებენ და ნაშთს რეცხავენ წყლით და ჰექსანით, აშრობენ, იღებენ 0.43 გ (1.19 მმოლ, 96%) ნივთიერება 12 ჰიდროქლორიდის მარილის სახით. ლღ.ტ. 246-248°C

მეთოდი C (სქემა 4).

0.21 გ (0.61 მმოლ, 1 ეკვ) ეთილ 3-(ადამანტან-1-კარბოქსამიდო)-4-ამინო-2-ბენზოატს (15) უმატებენ 0.30 მლ (100 %, 5.2 მმოლ, 8.5 ეკვ) ძმარმჟავას, 10 მლ ტოლუოლს, კოლბას უკეთებენ უკუმაცივარს წყლის გამოსაყოფი მილით და სარეაქციო ნარევს ურევენ 11 სთ-ის განმავლობაში. შემდეგ ნარევს აცივებენ, გამოყოფილ ნალექს ფილტრავენ, რეცხავენ აცეტონით და აშრობენ. იღებენ ნივთიერება 12 (0.17 გ, 0.52 მმოლ, 84%) უფერო კრისტალების სახით. ლღ.ტ. 246-248°C. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆), δ: 12.32 (br, s, 1H), 7.98-8.22 (m, 1H), 7.78 (br, s, 1H), 7.40-7.65 (m, 1H), 4.32 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 2.06-2.12 (m, 9H), 1.75-1.84 (m, 6H), 1.36 (t, J = 7.1 Hz, 3H). ¹³C NMR (DMSO-d₆, 125 MHz), δ: 165.24 (C), 142.70 (C), 141.88 (C), 137.79 (C), 122.56 (C), 121.96 (CH), 119.95 (CH), 117.73 (CH), 60.05 (CH₂), 40.58 (3 CH₂), 36.03 (3 CH₂), 34.98 (C), 27.59 (3 CH), 14.09 (CH₃) ppm. იწ. სპექტრი, ν, cm⁻¹: 3300, 2899, 2848, 1696, 1622, 1519. MS (ESI. pos. Mode): გამოთვლილი 347.1735 (for C₂₀H₂₄N₂NaO₂), ნაპოვნია 347.2493 [M + Na⁺]. Anal. For C₂₀H₂₄N₂O₂ (324.42): გამოთვლილი, %: C 74.04, H 7.46, N 8.64; ნაპოვნია C 73.67, H 7.55, N 8.78.

ეთილ-4-ამინობენზოატის ჰიდროქლორიდი (8)

კარგად გაცივებულ (ყინულის აბაზანა) 50 მლ ეთანოლს წვეთ-წვეთობით უმატებენ აცეტილქლორიდს (1.43 გ, 18.00 მმოლ, 3 ეკვ) ძლიერი მორევის პირობებში. ათი წუთის შემდეგ, სარეაქციო ნარევის უმატებენ 0.82 გ (6.00 მმოლ, 1 ეკვ) 3-ამინობენზოის მჟავას და ნარევის ურევინ 5 სთ-ის განმავლობაში. შემდეგ აცილებენ გამხსნელს ვაკუუმ ამორთქლებელზე და დარჩენილ მყარ მეთილის ეთერის ჰიდროქლორიდს აკრისტალებენ ეთანოლში. მიიღება 1.10 გ (91 %, 5.45 მმოლ) ნივთიერება **8** უფერო კრისტალების სახით ლღ.ტ. 183-185°C (ეთანოლი), (ლიტ.: 195°C [185]). ¹H NMR (300 MHz, Methanol-d₄), δ: 7.75 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.64 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 4.41 (q, J = 7.1, 2H), 1.41 (t, J = 7.1, 3H) ppm.

ეთილ 4-(ადამანტან-1-კარბოქსამიდი)ბენზოატი (9)

1-ადამანტანკარბონმჟავას (1) (0.54 გ, 3.00 მმოლ, 1 ეკვ) ხსნიან 5 მლ SOCl₂-ში და ნარევის ადულებენ 1 სთ-ის განმავლობაში. შემდეგ SOCl₂-ს აშორებენ ვაკუუმზე, ნედლს მასას ხსნიან CH₂Cl₂-ში (5 მლ) და უმატებენ წვეთ-წვეთობით ნივთიერება **8**-სა (0.50 გ, 3.00 მმოლ, 1 ეკვ) და ტრიეთილამინის (0.30 გ, 3.00 მმოლ) ნარევის 10 მლ CH₂Cl₂-ში 1 სთ-ის განმავლობაში. სარეაქციო ნარევის ურევინ 2 სთ-ის განმავლობაში ოთახის ტემპერატურაზე (18°C). შემდეგ სარეაქციო ნარევის შლიან 15 მლ წყალში და წარმოქმნილ ორ ფენას ყოფენ გამყოფი ძაბრის საშუალებით. ორგანულ ფენას აშრობენ უწყლო Na₂SO₄-ზე, ფილტრავენ და აორთქლებენ ვაკუუმზე. დარჩენილ ნედლს მყარ მასას ასუფთავებენ სვეტზე (SiO₂, ეთილაცეტატი/ჰექსანი, 1 / 3, R_f = 0.80). მიიღება ნივთიერება **9** (0.70 გ, 2.13 მმოლ, 71 %) უფერო კრისტალების სახით. ლღ.ტ. 188-190°C (ლიტ.: 186-188°C [186], 192°C [175]). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃), δ: 7.93 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.56 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.38 (s, br, 1H), 4.29 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 2.00-2.09 (m, 3H), 1.84-1.98 (m, 6H), 1.60-1.78 (m, 6H), 1.32 (t, J = 7.1 Hz, 3H) ppm.

ეთილ 4-(ადამანტან-1-კარბოქსამიდი)-3-ნიტრობენზოატი (10)

მანიტრირებელ ნარევის (HNO₃ 65%, 0.15 მლ, 3.45 მმოლ, 2.30 ეკ და H₂SO₄ 98%, 0.22 მლ, 4.1 მმოლ, 2.7 ეკვ) წვეთ-წვეთობით უმატებენ 15 წთ-ის განმავლობაში კარგად

გაცივებულ (ყინულის აბაზანა) 0.49 გ (1.50 მმოლ, 1 ეკვ) ნივთიერება **9**, 2 მლ ძმარმჟავა და 1 მლ ძმარმჟავა ანჰიდრიდის სუსპენზიაში. 30 წთ-ის შემდეგ აცილებენ ყინულიან აბაზანას და სარეაქციო ნარევს ურევენ 3 სთ-ს განმავლობაში ოთახის ტემპერატურაზე (18° C). შემდეგ რეაქციას შლიან ყინულებზე (50 მლ) და გამოყოფილ ყვითელ ნალექს ფილტრავენ და რეცხავენ ნეიტრალურ რეაქციამდე. ნედლ პროდუქტს ასუფთავებენ სვეტზე (სილიკაგელი, ჰექსანი / ეთილაცეტატი 8 / 1, $R_f = 0.65$). მიიღება 0.40 გ (1.1 მმოლ, 72 %) ყვითელი ფერის ნივთიერება **10**. ლღ.ტ. 121-123°C. $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3), δ : 10.90 (s, 1H), 9.00 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.28 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 4.44 (q, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.12-2.21 (m, 3H), 1.97-2.09 (m, 6H), 1.75-1.91 (m, 6H), 1.45 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H) ppm. $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 125 MHz), δ : 177.55 (C), 164.25 (C), 138.77 (C), 136.43 (CH), 135.56 (C), 127.46 (CH), 124.93 (C), 121.68 (CH), 61.65 (CH_2), 42.68 (CH), 39.04 (3 CH_2), 36.26 (3 CH_2), 27.99 (3 CH), 14.27 (CH_3) ppm. **ი.წ. სპექტრი**, ν , cm^{-1} : 3354, 2926, 2849, 2353, 2323. MS (ESI. pos. Mode): თეორიული 395.1583 ($\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{NaO}_5$), ნაპოვნია 395.2888 [$\text{M} + \text{Na}^+$]. **ელემენტური ანალიზი**: $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_5$ (372.41): თეორ. %: C 64.60, H 6.50, N 7.52; ნაპოვნია C 64.85, H 6.64, N 7.77.

ეთილ 4-(ადამანტან-1-კარბოქსამიდი)-3-ამინობენზოატი (11)

0.34 გ (0.90 მმოლ) ნივთიერება **10** და 0.04 გ კატალიზატორს (10 % Pd) Pd/C ათავსებენ 100 მლ ერთყელა კოლბაში, უმატებენ 30 მლ ეთანოლს და ურევენ წყალბადის არეში 24 სთ-ს განმავლობაში ოთახის ტემპერატურაზე (18° C). შემდეგ სარეაქციო ნარევს ფილტრავენ და აცილებენ გამხსნელს ვაკუუმზე. ნედლ პროდუქტს ასუფთავებენ გადაკრისტალეობით 10 მლ ეთანოლში. იღებენ 0.21 გ (0.61 მმოლ, 68 %) ნივთიერება **11** უფერო კრისტალების სახით. ლღ.ტ. 286-288°C. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3), δ : 7.58-7.76 (m, 3 H), 4.35 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 1.86-2.24 (m, 9 H), 1.62-1.86 (m, 6 H), 1.39 (t, $J = 7.1$ Hz, 3 H) ppm. $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 125 MHz), δ : 176.78 (C), 166.34 (C), 139.23 (C), 129.85 (C), 128.09 (C), 123.78 (CH), 121.63 (CH), 119.81 (CH), 60.90 (CH_2), 41.63 (C), 39.39 (3 CH_2), 36.46 (3 CH_2), 28.14 (3 CH), 14.31 (CH_3) ppm. **ი.წ. სპექტრი**, ν , cm^{-1} : 3426, 3363, 3289, 2903, 2849, 2321. MS (ESI. pos. Mode): თეორიული (for $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{NaO}_3$), ნაპოვნია 366.1063 [$\text{M} + \text{Na}^+$]. **ელემენტური ანალიზი**: $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_3$ (342.43): თეორ., %: C 70.15, H 7.65, N 8.18; ნაპოვნია C 70.33, H 7.83, N 8.39.

5(6)-კარბოქსი-2-(1-ადამანტილ)ბენზიმიდაზოლი 21

მეთოდი ა)

2.16 გ (12 მმოლ) ადამანტან-1-კარბონმჟავას 1 აცხელებენ SOCl_2 (4 მლ) არეში 30 წთ 50°C -ზე. შემდეგ SOCl_2 აცილებენ ვაკუუმ ამორთქლებელზე და ნედლ პროდუქტს ხსნიან CH_2Cl_2 -ში (30 მლ) და შემდეგ წვეთ-წვეთობით ამატებენ 1 სთ-ის განმავლობაში 1.83 გ (12 მმოლ) 3,4-დიამინობენზოის მჟავასა და 3 მლ ტრიეთილამინის (20 მმოლ) ნარევს CH_2Cl_2 -ში (200 მლ). სარეაქციო ნარევს ურევენ 3 სთ ოთახის ტემპერატურაზე. შემდეგ ამატებენ წყალს (30 მლ) და მიღებულ ორ ფენას ყოფენ. ორგანულ ფენას რეცხავენ წყლით, აშრობენ უწყლო Na_2SO_4 -ზე, შემდეგ ფილტრავენ და აორთქლებენ გამხსნელს. მიღებულ 2.61 გ ნალექს ხსნიან CF_3COOH -ში (5 მლ) და ტოლუოლის (35 მლ) ნარევში 9 სთ-ის განმავლობაში. ნალექს ფილტრავენ, რეცხავენ წყლით და ჰექსანით და აშრობენ. იღებენ 1.60 გ (5.40 მმოლ) ნივთიერება 21 -ის უფერო კრისტალებს. ლღ. ტ. $298\text{--}300^\circ\text{C}$.

მეთოდი ბ)

50 მლ მრგვალიპირა კოლბაში ათავსებენ 742 მგ (2.39 მმოლ) ნივთიერება 19 და უმატებენ ტგვ/წყალი 2/1 ნარევს. წარმოქმნილ თეთრ სუსპენზიას უმატებენ 7 მლ 10% ნატრიუმის ტუტეს და სარეაქციო ნარევს ურევენ ოთახის ტემპერატურაზე 35 სთ განმავლობაში. შემდეგ სარეაქციო ნარევს ანეიტრალავენ HCl -ით და გამოყოფილ თეთრი ფერის ნალექს ფილტრავენ და აშრობენ. იღებენ 510 მგ, 1.72 მმოლ, 72%) ნივთიერება 21-ს.

ლღ. ტ. $298\text{--}300^\circ\text{C}$. $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6): δ : 12.66 (br.s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.89 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.67 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 2.0 – 1.90 (m, 9H), 1.78 – 1.70 (m, 6H) ppm. $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, DMSO-d_6), δ : 167.45 (C), 163.41 (C), 138.66 (C), 135.39 (C), 125.30 (C), 124.11 (CH), 116.10 (CH), 114.04 (CH), 35.78 (3 CH_2), 35.16 (C), 27.43 (3 CH) ppm. ი.წ. სპექტრი, ν , cm^{-1} : 2904, 2847, 1690, 1625, 1491.

5(6)-ჰიდროქსიმეთილ-2-(1-ადამანტილ)ბენზიმიდაზოლი (22)

0.20 გ (0.67 მმოლ) ნივთიერება 21-ს უმატებენ 0.19 გ ლითიუმ ალუმინის ჰიდრიდის სუსპენზიაში მშრალ Et_2O -ში (80 მლ). სარეაქციო ნარევს აულებენ 6 სთ. შემდეგ აცივებენ, უმატებენ KOH (3 მლ, 15%) და წყალს (2 მლ) და ურევენ 24 სთ. გამოყოფილ ალუმინის მარილის თეთრ ნალექს ფილტრავენ და რეცხავენ EtOAc და Et_2O -ის ნარევით. შემდეგ

ორგანულ ფენას აერთიანებენ და აშრობენ უწყლო Na_2SO_4 -ზე, ფილტრავენ და აცილებენ გამხსნელს ვაკუუმზე. ნედლ პროდუქტს ასუფთავებენ ქრომატოგრაფიულ სვეტზე (SiO_2 , EtOAc / ჰექსანი, 2 / 1, $R_f = 0.55$). გამოყოფილ იქნა ნივთიერება **22** 0.10 გ (0.35 მმოლ, 53%) კრემისფერი კრისტალების სახით. ლღ. ტ. 138-140°C. $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6), δ : (ორი ტაუტომერი), 11.94 (br, s, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 7.81 – 7.55 (m, 1H), 7.34 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.10 (dd, $J = 8.2, 1.9$ Hz, 1H), 7.05 (d, $J = 8.2$, 1H), 5.21 (t, $J = 5.7$, 1H), 5.07 (t, $J = 5.7$, 1H), 4.55 (d, $J = 5.5$, 2H), 4.46 (d, $J = 5.5$, 2H), 2.10–1.99 (m, 6H), 1.92-1.83 (m, 12 H), 1.78-1.63 (m, 12 H) ppm. $^{13}\text{C NMR}$ (DMSO- d_6 , 125 MHz), δ : (ორი ტაუტომერი) 139.55 (C), 139.52 (C), 132.32 (C), 131.63 (C), 131.50 (C), 130.92 (C), 130.83 (C), 129.50(C), 129.46 (C), 128.57 (C), 125.04 (C), 125.00 (CH), 123.10 (CH). 122.99 (CH), 67.31 (CH_2), 62.26 (CH_2), 40.76 (3 CH), 40.60 (3 CH), 38.73 (C), 38.00 (C), 36.09 (3 CH), 35.95 (3 CH), 27.64 (3 CH), 27.53 (3 CH) ppm. **ი.წ. სპექტრი**, ν , cm^{-1} : 3440, 3286, 2904, 2848, 1653, 1608, 1519. **HR-MS** (ESI. pos. Mode): თეორ. 283.1810 (for $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}$), ნაპოვნი 283.1812 [$\text{M} + \text{H}^+$].

ამიდების მიღების ზოგადი პროცედურა 23-32

0.20 გ (0.7 მმოლ) ნივთიერება **21** 4 მლ SOCl_2 -ში და 2 მლ აბს. ბენზოლში ადუღებენ 3.5 სთ. შემდეგ გამხსნელს აცილებენ ვაკუუმზე და ყვითელ ნალექს ხსნიან CH_2Cl_2 -ში და უმატებენ ამინს (0.7 მმოლ). სარეაქციო ნარევეს აცხელებენ 3-12 სთ განმავლობაში. შემდეგ უმატებენ 30 მლ წყალს და ამუშავებენ 8% HCl-ით, გამოყოფილ ნალექს ფილტრავენ, რეცხავენ, ამუშავებენ 5% ტუტით. მიღებულ ნედლ პროდუქტს რეცხავენ, აშრობენ და აკრისტალებენ CH_2Cl_2 -იდან.

5(6)-კარბოქსამიდო-2-(1-ადამანტილ)ბენზიმიდაზოლი (23). ლღ. ტ. 170-172°C. $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6), δ : (ორი ტაუტომერი), 12.31 (br, s, 2H), 8.06 (s, 2H), 7.89 (s, 1H), 7.80-7.66 (m, 2H), 7.62-7.31 (m, 2H), 7.19 (s, 1H), 2.17-1.77 (m, 18H), 1.82-1.70 (m, 12H) ppm. $^{13}\text{C NMR}$ (DMSO- d_6 , 125 MHz), δ : (ორი ტაუტომერი) 168.48 (2 C), 156.47 (C), 153.94 (C), 141.93 (C), 139, 97 (C), 133.03 (C), 131.51 (C), 128.58 (C), 127.34 (C), 121.09 (CH), 120.98 (CH), 118.06 (2 CH), 111.13 (2 CH), 41.17 (6 CH_2), 36.59 (6 CH_2), 35.53 (2 C), 28.14 (6 CH_2) ppm. **ი.წ. სპექტრი**, ν , cm^{-1} : 3340, 3185, 2923, 2852, 1658. **HR-MS** (ESI. pos. Mode): თეორ. 296.1763 ($\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{N}_3\text{O}$), ნაპოვნი 296.1717 [$\text{M} + \text{H}^+$].

N-(1-ადამანილ)-2-(1-ადამანტილ)-1H-ბენზიმიდაზოლ-5(6)-კარბოქსამიდი (24). ლღ. ტ. 318-320°C, ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆), δ: 7.92 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.77 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 5.76 (s, 1H), 2.15 – 2.05 (m, 15H), 1.8 – 1.75 (m, 15H) ppm. ¹³C NMR (DMSO-d₆, 125 MHz), δ, ppm: 165.34 (C), 161.34 (C), 151.84 (C), 126.03 (C), 124.59 (C), 119.09 (CH), 113.41 (CH), 103.47 (CH), 40.86 (3 CH₂), 36.09 (C), 35.42 (C), 35.13 (6 CH₂), 28.91 (3 CH₂), 28.31 (6 CH₂) ppm. **ი.წ. სპექტრი**, ν, cm⁻¹: 3367, 3072, 3050, 2904, 2848, 1632. **HR-MS** (ESI. pos. Mode): თეორ. 430.2858 (C₂₈H₃₆N₃O), ნაპოვნია 430.2850 [M + H⁺].

5(6)-(N-მეთილპიპერაზინ)კარბოქსამიდი-2-(1-ადამანტილ)ბენზიმიდაზოლი (25). ლღ. ტ. 244-246°C ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃), δ: 10.90 (br, s, 1H), 7.59 (br, s, 2H), 7.17 (d, J = 8.08, 1H), 3.95-3.45 (m, 4H), 2.55-2.34 (m, 4H), 2.31 (s, 3H), 2.07-1.99 (m, 9H), 1.79-1.70 (m, 6H) ppm. ¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz), δ: 164.29 (C), 129.47 (C), 128.60 (2 C), 121.02 (C), 120.92 (CH), 117.71 (CH), 116.04 (CH), 55.02 (2 CH₂), 54.90 (CH₃), 45.93 (2 CH₂), 41.09 (3 CH₂), 36.43 (3 CH₂), 35.41(C), 28.12 (3 CH₂) ppm. **ი.წ. სპექტრი**, ν, cm⁻¹: 3429, 2923, 2850, 1724, 1611. **HR-MS** (ESI. pos. Mode): თეორ. 379.2498 (C₂₃H₃₁N₄O), ნაპოვნია 379.2429 [M + H⁺].

5(6)-(N-(2-ქლოროფენილ)კარბოქსამიდი-2-(1-ადამანტილ)ბენზიმიდაზოლი (32). ლღ. ტ. 155-160°C . ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆), δ: 1.83-1.72 (m, 6H), 2.14-2.02 (m, 9H), 7.31-7.24 (m, 1H), 7.43-7.35 (m, 1H), 7.56 (dd, J=8.1 Hz, 1.3 Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.67 (dd, 7.9 Hz, 1.4 Hz, 1H), 7.81 (dd, J = 8.4 Hz, J = Hz, 1.5, 1H), 8.18 (s, 1H), 9.91 (s, 1H), 12.45 (s, 1H) ppm. ¹³C NMR (DMSO-d₆, 125 MHz), δ: 165.89, 135.42, 129.48 (2C), 129.15, 128.18 (2C), 127.41 (2C), 127.08, 121.30, 40.67 (3CH), 39.09 (3 CH₂), 35.10 (C), 27.66 (3CH₂) ppm. **ი.წ. სპექტრი**, ν, cm⁻¹: 3414, 3178, 2902, 2848, 1654, 1590. **MS** (m/z, %): 90.98 (100%), 349.06 (93%), 385.15 (77%).

5(6)-(N-(4-მეთილფენილ)კარბოქსამიდი-2-(1-ადამანტილ)ბენზიმიდაზოლი (30). ლღ. ტ. 292-294°C . ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆), δ: ორი ტაუტომერი: 1.91-1.70 (m, 12H), 2.16 -2.00 (m, 18H), 2.28 (s, 6H), 7.15 (d, J=8.1 Hz, 4H), 7.49 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.62 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.69 (m, 4H), 7.77 (s, 2H), 8.01 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 10.08 (d, 2H), 12.33 (d, J=8.8 Hz, 2H) ppm. ¹³C NMR (DMSO-d₆, 125 MHz), δ: ორი ტაუტომერი: 20.48 (2C), 27.67 (6CH₂), 35.05 (2 CH₃), 36.11 (6CH₂), 40.71 (6 CH₂), 110.50, 111.05, 117.72, 118.10, 120.30 (d, 4CH), 128.98 (4CH), 132.14, 132.26, 133.96, 135.78, 36.02, 137.03 (2CH), 142.31, 145.22, 153.76, 154.10, 163.76,

164.55, 165.90 (2C) ppm. **ი.წ. სპექტრი**, ν , cm^{-1} : 3354, 2902, 2847, 1645, 1594. **HR-MS** (CI. pos. Mode): თეორ. 385.5014 ($\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}$), ნაპოვნია 385.2147 [M^+].

5(6)-(N-(3-ნიტროფენილ)კარბოქსამიდო-2-(1-ადამანტილ)ბენზიმიდაზოლი (31) ლღ. ტ. 167-170°C . **^1H NMR** (400 MHz, DMSO- d_6 , δ : 1.86-1.70 (m, 6H), 2.00-2.17 (m, 9H), 7.59 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.65 (t, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.86 – 7.78 (m, 1H), 7.94 (dd, $J=8.1, 1.4$ Hz, 1H), 8.23 (d, $J=7.9$ Hz, 2H), 8.86 (s, 1H), 10.64 (s, 1H), 12.00 (s, 1H) ppm. **^{13}C NMR** (DMSO- d_6 , 125 MHz), δ : 27.67 (3 CH_2), 35.11 (C), 36.10 (3 CH_2), 40.68 (3 CH_2), 114.21, 117.79, 121.30 (d, C), 121.37 (d, C), 121.43, 121.31, 125.08, 127.14, 129.47, 129.99, 140.78, 147.90, 166.60, 171.93 ppm. **ი.წ. სპექტრი**, ν , cm^{-1} : 3117, 2903, 2849, 1651, 1621, 1596 . **HR-MS** (CI. pos. Mode): თეორ. 416.4724 ($\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_3$), ნაპოვნია 416.0051 [M^+].

5(6)-(N-(4-ფენოქსიფენილ)კარბოქსამიდო-2-(1-ადამანტილ)ბენზიმიდაზოლი (28) ლღ. ტ. 270-273°C . **^1H NMR** (400 MHz, DMSO- d_6 , δ : 1.70-1.90 (m, 6H), 2.03-2.14 (m, 9H), 6.99 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.03 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 7.11 (t, $J=7.3$ Hz, 1H), 7.38 (t, $J=7.8$ Hz, 2H), 7.57 (s, 1H), 7.78 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.83 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 8.15 (s, 1H), 10.21 (s, 1H), 12.36 (s, 1H) ppm. **^{13}C NMR** (DMSO- d_6 , 125 MHz), δ : 27.67 (3 CH_2), 35.03 (C), 36.11 (3CH), 40.71 (3 CH_2), 117.85 (4 CH), 119.31 (2CH), 121.95 (4C), 122.95 (2CH), 129.97 (4 CH), 135.48 (C), 151.81 (C), 157.44 (C), 165.97 (C) ppm. **ი.წ. სპექტრი**, ν , cm^{-1} : 3369, 3050, 2909, 2847, 1645, 1619, 1603, 1585. **HR-MS** (CI. pos. Mode): თეორ. 463.5702 ($\text{C}_{30}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_2$), ნაპოვნია 463.2670 [M^+].

5(6)-(N-(4-აცეტამიდოფენილ)კარბოქსამიდო-2-(1-ადამანტილ)ბენზიმიდაზოლი (27). ლღ. ტ. 266-268°C . **^1H NMR** (400 MHz, DMSO- d_6 , δ : 1.61-1.91 (m, 6H), 1.97-2.22 (m, 9H), 2.55 (3H), 7.59 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 7.81 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 7.98 (s, 4H), 8.19 (s, 1H), 10.49 (s, 1H), 12.51 (s, 1H). 26.46 (CH_3) ppm. **^{13}C NMR** (DMSO- d_6 , 125 MHz), δ : 27.65 (3 CH_2), 35.11 (3 C), 36.08 (3 CH_2), 40.64 (3 CH_2), 119.32 (3CH), 122.86 (C), 127.49 (C), 129.30 (4CH), 131.74 (C), 144.02 (C), 164.21 (C), 166.47 (C), 167.92 (C), 196.61 (C) ppm. **ი.წ. სპექტრი**, ν , cm^{-1} : 3254, 2903, 2849, 1772, 1661, 1622, 1592, 1521. **HR-MS** (CI. pos. Mode): თეორ. 414.5115 ($\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{N}_3\text{O}_2$), ნაპოვნია 414.2172 [$\text{M}+\text{H}^+$].

5(6)-(N-(1H-პიპერაზინ)კარბოქსამიდო-2-(1-ადამანტილ)ბენზიმიდაზოლი (26). ლღ. ტ. 272-274°C . **^1H NMR** (400 MHz, DMSO- d_6 , δ : 1.52-1.89 (m, 6H), 1.91-2.21 (m, 9H), 3.58 (s, 5H),

7.21 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.60 – 7.47 (m, 2H) ppm. ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 125 MHz), δ : 21.65 (3CH₂), 35.03 (1C), 36.08 (3CH), 40.68 (3CH₂), 120.87 (d, 2H), 128.55 (CH), 163.56 (CH), 170.13 (C) ppm. **ი.წ. სპექტრი**, ν , cm⁻¹: 3473, 3176, 2902, 2848, 1621, 1524. **HR-MS** (CI. pos. Mode): თეორ. 364.4839 (C₂₂H₂₈N₄O), ნაპოვნია 364. 8950 [M⁺].

2-(ადამანტან-1-ილ)-1H-ბენზიმიდაზოლ-5-ილ)(პიროლიდინ-1-ილ)მეთანონი (29) ლღ. ტ. 283-286°C. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , δ : 1.69-1.84 (m, 6H), 1.84-1.95 (m, 2H), 1.99-2.13 (m, 9H), 3.53 – 3.40 (m, 2H), 7.36 – 7.22 (m, 1H), 7.46 – 7.38 (m, 1H), 7.54 (s, 1H), 12.22 (s, 1H) ppm. ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 125 MHz), δ : 23.96 (CH₂), 26.07 (CH₂), 27.64 (3CH₂), 35.00 (C), 36.09 (3CH), 40.71 (3CH₂), 45.97 (CH₂), 49.27 (CH₂), 176.52 (C) ppm. **ი.წ. სპექტრი**, ν , cm⁻¹: 3397, 3181, 2964, 2901, 2848, 1599, 1569, 1523. **HR-MS** (CI. pos. Mode): თეორ. 349.4693 (C₂₂H₂₇N₃O), ნაპოვნია 349.2157 [M⁺].

ეთილ 3,4-დიამინობენზოატი (13)

მეთოდი ა)

3.04 გ (20 მმოლ) 3,4-დიამინობენზოის მჟავა გახსნილ იქნა 50 მლ აბს. ეთანოლში და წვეთ-წვეთობით 15 წთ განმავლობაში დამატებულ იქნა 2 მლ გოგირმდჟავა ($d=1.84$). მიღებული ყავისფერი სუსფენზია ადუღეს 6 სთ, შემდეგ დაამატეს 200 მლ წყალი და 80 მლ Na₂CO₃ pH=8-მდე. შემდეგ ამოიწვლილა 200მლ ეთილაცეტატით. ორგანულ ფაზას რეცხავენ წყლით, აშრობენ გლაუბერის მარილზე, ფილტრავენ და აორთქლებენ. იღებენ 1.8 გ (10 მმოლ. 50%) ნივთიერება 13 ყავისფერ კრისტალებს. ლღ. ტ. 220-225°C.

მეთოდი ბ)

5.05 გ (35მმოლ) 3,4-დიამინობენზოის მჟავა გახსნილ იქნა 50 მლ აბს. ეთანოლში და 50 მლ მეთილენ ქლორიდის არეში და ყავისფერ სუსპენზიას წვეთ- წვეთობით 20 წთ განმავლობაში უმატებენ 5 მლ თიონილქლორიდს. ადუღებენ 4.5 სთ. ნალექს ფილტრავენ, რეცხავენ მეთილენქლორიდით და აშრობენ. იღებენ 5.8 გ (71%) ნივთიერება 13 ყავისფერი კრისტალებს ჰიდროქლორიდის სახით. ლღ. ტ. 220-225°C.

მეთილ 3,4-დიამინობენზოატი (15)

5.0 გ (33 მმოლ) 3,4-დიამინობენზოის მჟავას 50 მლ აბსოლუტურ მეთანოლში უმატებენ წვეთ-წვეთობით 3.6 მლ (50 მმოლ) SOCl_2 20 წთ-ს განმავლობაში და შემდეგ სარეაქციო ნარევს ადუღებენ 3 სთ. შემდეგ აკონცენტრირებენ, რეცხავენ ნაჯერი NaHCO_3 ხსნარით $\text{pH}=8$ -მდე და ახდენენ ექსტრაქციას (3×50 მლ) 150 მლ ეთილაცეტატით. ორგანულ გამონაწვლილებს აგროვებენ, რეცხავენ მარილიანი წყლით, აშრობენ უწყლო MgSO_4 -ზე და აორთქლებენ გამხსნელს. იღებენ 5.0 გ (30 მმოლ, 92 %) ნივთიერება 15 ღია ყავისფერი კრისტალების სახით. ლღ. ტ. $109-111^\circ\text{C}$ (ლიტ: $105-110^\circ\text{C}$).

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.45$ (dd, $J = 8.0$ Hz, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.40 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 6.66 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 3.84 (s, 3 H), 3.43 (br, s, 4 H) ppm. $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 167.51$ (C), 140.54 (C), 133.20 (C), 123.35 (CH), 121.09 (C), 118.40 (CH), 114.99 (CH), 51.79 (CH_3) ppm. ი.წ. სპექტრი, ν , cm^{-1} : 3435, 3362, 3199, 2943, 1688, 1665, 1624, 1585.

მეთილ 3-(ადამანტან-1-კარბოქსამიდო)-4-ამინობენზოატი (16)

1-ადამანტანკარბონმჟავას (1) (1.1 გ, 6.1 მმოლ, 1 ეკვ) ათავსებენ 50 მლ ერთყელა მრგვალძირა კოლბაში, უმატებენ 2 მლ (27 მმოლ, 4 ეკვ.) SOCl_2 , კოლბას უკეთებენ უკუმაცივარს და აცხელებენ 50° ტემპერატურაზე 20 წთ-ის განმავლობაში. შემდეგ SOCl_2 აცილებენ ვაკუუმ ამორთქლებელზე და მიღებულ მყარ მასას ხსნიან 30 მლ CH_2Cl_2 -ში. მიღებულ ხსნარს წვეთ-წვეთობით ამატებენ 2 სთ-ის განმავლობაში მეთილ 3,4-დიამინობენზოატის (2.02 გ, 12 მმოლ, 2 ეკვ) და ტრიეთილამინის (3.5 მლ, 25 მმოლ, 4 ეკვ) CH_2Cl_2 -ან ხსნარში (100 მლ). სარეაქციო ნარევს ურევენ ოთახის ტემპერატურაზე 3 სთ-ის განმავლობაში. რეაქციის დამთავრების შემდეგ სარეაქციო ნარევს რეცხავენ წყლით ნეიტრალურ რეაქციამდე, აშრობენ MgSO_4 -ზე და აორთქლებენ გამხსნელს ვაკუუმ ამორთქლებელზე. მიღებულ ნედლ პროდუქტს ასუფთავებენ სილიკაგელის სვეტზე. (მოძრავი ფაზა: ჰექსანი/ეთილაცეტატი 3/1). იღებენ 4 ფრაქციას:

I ფრაქცია: საწყისი ამინი 236 მგ (1.4 მმოლ, 12%).

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 8.69$ (s, 1H), 8.16 (dd, $J = 9.2$ Hz, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.99 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 3.98 (s, 3H) ppm.

II ფრაქცია: დიამიდი 18. (60 მგ, 0.1 მმოლ, 2%). ($R_f=0.25$). ლღ.ტ. $287-288^\circ\text{C}$. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 8.39$ (s, 1H), 7.94 (d, 1.8 Hz, 1H), 7.98 – 7.80 (m, 2H), 7.73 (d, 8.5 Hz, 1H),

3.90 (s, 3H), 2.13 – 1.78 (m, 30) ppm. $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 177.74$ (C), 177.42 (C), 166.31 (C), 136.22 (C), 129.87 (C), 127.67 (CH), 127.21 (CH), 127.07 (C), 125.15 (CH), 52.29(CH₃), 41.70 (C), 41.46 (C), 39.37 (3 CH₂), 39.37 (3 CH₂), 36.51 (d, 6 CH), 28.20 (d, 6 CH) ppm. **ო.წ. სპექტრი**, ν , cm^{-1} : 3275 (br, w), 2901 (s), 2850 (s), 1716 (s), 1645 (s), 1491 (s), 1437 (m), 1284 (s), 1221 (s), 1136 (w) cm^{-1} .

III ფრაქცია: იზომერი **17**. (78 მგ, 0.2 მმოლ, 4%).

IV ფრაქცია: იზომერი **16** (600 მგ, 1.8 მმოლ, 30 %). ($R_f=0.15$). ლღ.ტ.200-202 °C.

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.83$ -7.64 (m, 2H), 7.27 (s, Hz, 1H), 6.76 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.31 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 2.21 – 1.90 (m, 9 H), 1.91 – 1.66 (m, 6 H) ppm. $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 177.23$ (C), 166.83 (C), 146.66 (C), 129.37 (CH), 128.01 (CH), 122.98 (C), 120.41 (C), 116.97 (CH), 51.89(CH₃), 41.42 (C), 39.48 (3 CH₂), 36.49 (3 CH₂), 28.20 (3 CH) ppm. **ო.წ. სპექტრი**, ν , cm^{-1} : 3449 (m), 3341 (d, m), 3200 (m), 2903 (s), 2850 (s), 1717 (m), 1687 (s), 1650 (s), 1624 (s), 1603 (s), 1490 (s), 1443 (s), 1328 (s), 1287 (s), 1209 (s), 1105 (m), 993 (s), 639 (m) cm^{-1} .

მეთილ 2-(1-ადამანტილ)ბენზიმიდაზოლ-5-კარბოქსილატი (19)

1) მეთოდი.

1.64 გ (5 მმოლ, 1 ეკვ) მეთილ 3-(ადამანტან-1-კარბოქსამილო)-4-ამინობენზოატს (**16**) ათავსებენ 50 მლ მრგვალძირა კოლბაში, უმატებენ 2.3 მლ (100 %, 40 მმოლ, 9 ეკვ) ძმარმჟავას, 30 მლ ტოლუოლს, კოლბას უკეთებენ უკუმაცივარს წყლის გამოსაყოფი მილით და სარეაქციო ნარევს ურევენ 11 სთ-ს განმავლობაში. შემდეგ ნარევს აცივებენ, გამოყოფილ ნალექს ფილტრავენ, რეცხავენ აცეტონით და აშრობენ. იღებენ ნივთიერება **19** (0.912 გ, 2.94 მმოლ, 90 %) უფერო კრისტალების სახით. ლღ.ტ. 224-226°C. $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 12.41$ (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.78 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 3.85(s, 3H), 2.05 (s, 9 H), 1.77-1.73(m, 6H) ppm. $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 166.92$ (C), 122.52 (CH), 51.89 (CH₃), 40.65 (3 CH₂), 36.08(3 CH₂), 35.11 (C), 36.45 (3 CH₂), 27.66 (3 CH) ppm. **ო.წ. სპექტრი**, ν , cm^{-1} : 3324 (s), 2906 (s), 2850 (s), 1706 (s), 1622 (s), 1516 (w), 1438 (m), 1410 (m), 1320 (m), 1280 (s), 1214 (w), 1090 (s), 737 (s), 668 (s) cm^{-1} . **HR-MS** (ESI. pos. Mode): **გამოთვლილია**: 333.1579 (for $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{NaN}_2\text{O}_2$), **ნაპოვნია**: 333.1579 [$\text{M} + \text{Na}^+$].

2) მეთოდი.

989 მგ (3 მმოლ, 1 ეკვ) მეთილ 3-(ადამანტან-1-კარბოქსამიდო)-4-ამინობენზოატს (16) ათავსებენ 50 მლ მრგვალძირა კოლბაში, უმატებენ 1.7 მლ (21 მმოლ, 7 ეკვ) ტრიფტორმმარმჟავას, 15 მლ ტოლუოლს, კოლბას უკეთებენ უკუმაცივარს წყლის გამოსაყოფი მილით და სარეაქციო ნარევს ურევენ 7 სთ-ს განმავლობაში. შემდეგ ნარევს აცივებენ, გამოყოფილ ნალექს ფილტრავენ, რეცხავენ წყლით და ჰექსანით და აშრობენ. იღებენ ნივთიერება 19 (925 გ, 2.98 მმოლ, 99 %) უფერო კრისტალების სახით. ლღ.ტ. 224-226°C. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 8.38 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 8.02 (dd, J = 8.7 Hz, J = 1.5 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 3.87 (s, 3 H), 2.23 – 1.61 (m, 15 H) ppm. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 8.39 (s, 1H), 8.02 (dd, J = 8.6 Hz, J = 1.1 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 4.70 (s, 1H), 3.86 (s, 3H), 2.20 (s, 8 H), 1.73 (q, J = 12.4 Hz, 8H) ppm. ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 166.32 (C), 163.13 (C), 135.40 (C), 132.19 (C), 127.38 (C), 126.47 (CH), 116.47 (CH), 114.08 (CH), 52.54 (CH₃), 40.03 (3 CH₂), 35.52 (d, C, 3 CH₂), 27.76 (3 CH) ppm.

3)მეთოდი

50 მლ კონუსურ კოლბაში უკუმაცივრით, სარეველათი და თერმომეტრით, ათავსებენ 3.489 გ (21 მმოლ) მეთილ-3,4-დიამინობენზოატს (15) და 3.785 გ (21 მმოლ) ადამანტან კარბონმჟავას. ნარევს უმატებენ 15 მლ პოლიფოსფორის მჟავას ტრიმეთილსილილის ეთერს და ბლანტ მასას აცხელებენ 140-160°C-ზე 7 სთ. ციკლიზაციის მიმდინარეობას ამოწმებენ თხელფენოვანი ქრომატოგრაფიის საშუალებით სისტემა: ჰექსანი/ეთილაცეტატი 1/1. რეაქციის დამთავრების შემდეგ სარეაქციო ნარევს ცხლად შლიან 100 მლ წყალში. ანეიტრალებენ 5% NaOH წყალხსნარით pH 9-10-მდე. გამოყოფილ თეთრ ნალექს ფილტრავენ, რეცხავენ წყლით და ჰექსანით და აშრობენ. იღებენ 6.5 გ (21 მმოლ) 99 % ნივთიერება 19 თეთრ კრისტალებს. ლღ.ტ. 224-226°C

2-(ადამანტან-1-ილ)-1H-ბენზიმიდაზოლ-5-კარბოჰიდრაზიდი (20)

10 მლ მრგვალძირა კოლბაში ათავსებენ 100 მგ (0.3 მმოლ) ნივთიერება 19, უმატებენ 2 მლ ჰიდრაზინჰიდრატს და 5 მლ ეთანოლს. სარეაქციო ნარევს ურევენ ოთახის ტემპერატურაზე 48 სთ. შემდეგ სარეაქციო ნარევს უმატებენ წყალს და წვლილავენ 50 მლ ეთილაცეტატით ორჯერ. აშრობენ უწყლო მაგნიუმის სულფატზე და აორთქლებენ გამხსნელს. იღებენ 81 მგ (0.26 მმოლ, 81 %) თეთრი ფერის ნივთიერება 20-ს.

¹H NMR (500 MHz, CD₃OD): δ = 8.08 (d, J = 15.3 Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.78 – 7.68 (m, 1H), 7.64 (dd, J = 8.4, 1.3 Hz, 1H), 7.57 (d, 8.4 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 8.4, 1H), 3.30 (dd, J = 3.0, 1.6 Hz, 2H), 2.10- 1.96 (m, 15 H) ppm. ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 173.01 (C), 170.38 (C), 166.12 (C), 128.83 (C), 128.44 (C), 128.14 (C), 122.81 (CH), 122.21 (CH), 42.14 (3 CH₂), 37.55 (3 CH₂), 36.80 (C), 28.69 (3 CH) ppm. **ი.წ. სპექტრი**, ν, cm⁻¹: 3256 (br.s), 2905 (s), 2852 (s), 1625 (s), 1525 (w), 1452 (w), 1409 (m), 1318 (m). **HR-MS** (ESI. pos. Mode): გამოთვლილია: 311.1754 (C₁₈H₂₂N₄O), ნაპოვნია: 311.1863 [M + H⁺].

N-(3-ჰიდროქსიფენილ)ადამანტან-1-კარბოქსამიდი (**33**)

მეთოდი 1) [171]

1-ადამანტანკარბონმჟავას (**1**) (9.01 გ, 50 მმოლ, 1 ეკვ) ათავსებენ 100 მლ ერთყელა მრგვალძირა კოლბაში, უმატებენ 11 მლ SOCl₂, კოლბას უკეთებენ უკუმაცივარს და ადუღებენ 1 სთ-ის განმავლობაში. შემდეგ SOCl₂ აცილებენ ვაკუუმ ამართქლებელზე და მიღებულ მყარ მასას ხსნიან 10 მლ CH₂Cl₂-ში. მიღებულ ხსნარს წვეთ-წვეთობით უმატებენ 3-ამინოფენოლისა (5.46 გ, 50 მმოლ, 1 ეკვ) და ტრიეთილამინის (11 მლ, 79.მმოლ, 1.6 ეკვ) CH₂Cl₂ -ან ხსნარში (50 მლ). სარეაქციო ნარევს ურევენ ოთახის ტემპერატურაზე 3 სთ-ის განმავლობაში. რეაქციის დამთავრების შემდეგ სარეაქციო სუსპენზიას უმატებენ ამუშავებენ წყლით, გამოყოფილ ნალექს ფილტრავენ, რეცხავენ წყლით და ჰექსანით და აშრობენ. იღებენ 10.85 გ ნივთიერება **33**-ის (40 მმოლ, 80%).
ლ.ტ. 187-188°C.

მეთოდი 2)

1-ადამანტანკარბონმჟავას (**1**) (1.092 გ, 6 მმოლ, 1 ეკვ.) და თიონილქლორიდს (2 მლ, 27 მმოლ, 27 ეკვ) ათავსებენ 50მლ მრგვალძირა კოლბაში და აცხელებენ 55 °C- ზე 1სთ განმავლობაში. შემდეგ თიონილქლორიდს აცილებენ ვაკუუმ ამართქლებელზე და მიღებულ ნაშთს ხსნიან 10 მლ მეთილენქლორიდში. მიღებულ ხსნარს წვეთ-წვეთობით ამატებენ ყინულის აბაზანაში ჩადგმულ 20 მლ მეთილენქლორიდში გახსნილ 3-ამინოფენოლისა (0.660 გ, მმოლ, 1ეკვ) და 10 მლ 2M ნატრიუმის ჰიდროკარბონატის წყალხსნარის ნარევში. ქლორანჰიდრიდის სრული დამატების შემდეგ სარეაქციო ნარევს აცილებენ ყინულის აბაზანას და აგრძელებენ მორევას ოთახის ტემპერატურაზე მთელი

დამის განმავლობაში. მეორე დღეს ფუძის ფაზაში გამოყოფილ ნალექს ფილტრავენ, რეცხავენ წყლით ნეიტრალურ რეაქციამდე და აშრობენ. იღებენ 1.048 გ ნივთიერება **33**-ის თეთრი ფერის ამორფულ კრისტალებს.

ორი ფენისგან შემდგარ ფილტრატს ყოფენ. ორგანულ ფენას რეცხავენ 10% მარილმჟავით, შემდეგ წყლით ნეიტრალურ რეაქციამდე, აშრობენ $MgSO_4$ -ზე და აორთქლებენ გამხსნელს. გამოყოფენ 0.447 გ თეთრი ფერის ამორფულ კრისტალებს, მიღებული ნალექის სრული რაოდენობა შეადგენს 1.495 გ (5.5 მმოლ, 95%). $R_f=0.60$, ლღ.ტ. 187-188°C. **ი.წ. სპექტრი**, ν , cm^{-1} : 3389, 3177, 2901, 2851, 1609, 1532, 1436 cm^{-1} . 1H NMR (DMSO- d_6): δ 1.59–1.77 (m, 6H, Ad), 1.82–1.92 (m, 6H, Ad), 1.94–2.05 (m, 3H, Ad), 6.36–6.48 (m, 1H, Ar), 6.94–7.08 (m, 2H, Ar), 7.23 (s, 1H, Ar), 8.94 (s, 1H, NH), 9.29 (s, 1H, OH) ppm. ^{13}C NMR (DMSO- d_6): δ 27.76 (3 CH), 36.07 (3 CH_2), 38.33 (3 CH_2), 40.97 (C), 107.45 (CH), 110.23 (CH), 111.02 (CH), 128.99 (CH), 140.44 (C), 157.40 (C), 175.89 (C) ppm.

იზომერები 34-36 მიღების მეთოდიკა

კარგად გაციებულ (ყინულის აბაზანა) 2.99 გ (11 მმოლ, 1 ეკვ) ნივთიერება **33** -ის 15 მლ ძმარმჟავის სუსპენზიაში უმატებენ წვეთ-წვეთობით HNO_3 (65%, 7 მლ, 15 მმოლ, 1.4 ეკვ) 5 წუთის განმავლობაში და სარეაქციო ნარევეს ურევენ 1 სთ-ის განმავლობაში ოთახის ტემპერატურაზე. შემდეგ ასხამენ ყინულებზე და გამოყოფილ ყვითელ ნალექს ფილტრავენ და რეცხავენ წყლით ნეიტრალურ რეაქციამდე. ნალექს აშრობენ და აკრისტალებენ 10 მლ ეთანოლში. იღებენ 0.86 გ (2.74 მმოლ, 25 %) ყვითელი ფერის *N*-(5-ჰიდროქსი-2-ნიტროფენილ)ადამანტან-1-კარბოქსამიდის (**36**) კრისტალებს. ფილტრატს აორთქლებენ და მშრალ ნაშთს ასუფთავებენ სილიკაგელის სვეტზე. (მოძრავი ფაზა: ჰექსანი/ეთილაცეტატი 3/1). იღებენ 3 ფრაქციას: პირველს, ($R_f=0.85$), 0.10 გ (0.33 მმოლ, 3 %), წითელი ფერის იზომერს **34**. მეორე, ($R_f=0.80$), ყვითელი ფერის ნივთიერება **35** (1.39 გ, 5.13 mmol, 40 %). მესამე ფრაქცია, ($R_f=0.71$), ნივთიერება **36** დარჩენილი ნაწილი (0.186 გ, 0.588 მმოლ, 5 %). ნივთიერება **36** სრული გამოსავალი: 1.049 გ (3.316 მმოლ, 30 %).

N-(3-ჰიდროქსი-2-ნიტროფენილ)ადამანტან-1-კარბოქსამიდი (**34**). წითელი კრისტალები ლღ.ტ. 155-157°C. **ი.წ. სპექტრი**, ν , cm^{-1} : 3351, 2912, 2850, 1695, 1611, 1579 cm^{-1} ; 1H NMR (DMSO- d_6): δ 1.60–1.76 (m, 6H, Ad), 1.77–1.96 (m, 6H, Ad), 1.96–2.05 (m, 3H, Ad), 6.81 (d, $J=$

7,9 Hz, 1H, Ar), 6.90 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H, Ar), 7.33 (t, $J = 8.2$ Hz, 1H, Ar), 9.27 (s, 1H, OH), 10.86 (s, 1H, NH) ppm; $^{13}\text{C NMR}$ (DMSO- d_6): δ 27.56 (3 CH), 36.00 (3 CH $_2$), 38.22 (3 CH $_2$), 40.39 (C), 114.30 (CH), 117.31 (CH), 131.31 (CH), 131.63 (C), 135.96 (C), 150.37 (C), 176.03 (C) ppm. მასს-სპექტრი (ESI): m/z (%) = 339.1 (100) $[\text{M} + \text{Na}]^+$. ელემენტური ანალიზი: თეორიული $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_4$: C, 64.54; H, 6.37; N, 8.86. ნაპოვნია C, 64.03; H, 6.83; N, 8.34.

N-(3-ჰიდროქსი-4-ნიტროფენილ)ადამანტან-1-კარბოქსამიდი (35). ყვითელი კრისტალები ლღ.ტ.192-194°C. ი.წ. სპექტრი, ν , cm^{-1} : 3434, 2904, 2849, 1686, 1628, 1589. $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6): δ 1.66–1.78 (m, 6H, Ad), 1.87–1.97 (m, 6H, Ad), 1.90–2.12 (m, 3H, Ad), 7.27 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H, Ar), 7.75 (s, 1H, Ar), 7.94 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H, Ar), 9.54 (s, 1H, OH), 10.85 (s, 1H, NH) ppm. $^{13}\text{C NMR}$ (DMSO- d_6): δ 27.55 (3 CH), 35.85 (3 CH $_2$), 37.88 (3 CH $_2$), 41.37 (C), 108.03 (CH), 111.21 (CH), 126.06 (CH), 130.40 (C), 146.36 (C), 154.15 (C), 176.79 (C) ppm. მასს-სპექტრი(ESI): m/z (%) = 339.2 (100) $[\text{M} + \text{Na}]^+$. ელემენტური ანალიზი: თეორიული $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_4$: C, 64.54; H, 6.37; N, 8.86. ნაპოვნია C, 64.63; H, 6.41; N, 8.61.

N-(5-ჰიდროქსი-2-ნიტროფენილ)ადამანტან-1-კარბოქსამიდი (36). მუქი ყვითელი კრისტალები, ლღ.ტ. 281-285°C. ი.წ. სპექტრი, ν , cm^{-1} : 3094, 2920, 2851, 1660, 1598, 1559. $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6): δ 1.64–1.80 (m, 6H, Ad), 1.85–1.97 (m, 6H, Ad), 2.01–2.06 (m, 3H, Ad), 6.62 (dd, $J = 9.2$ Hz, $J = 2.2$, 1H, Ar), 7.98 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H, Ar), 8.08 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H, Ar), 10.57 (s, 1H, OH), 11.17 (s, 1H, NH) ppm. $^{13}\text{C NMR}$ (DMSO- d_6): δ 27.58 (3 CH), 35.93 (3 CH $_2$), 38.42 (3 CH $_2$), 41.69 (C), 107.27 (CH), 111.40 (CH), 128.55 (CH), 129.74 (C), 137.05 (C), 164.39 (C), 176.32 (C) ppm. მასს-სპექტრი (ESI): m/z (%) = 339.2 (100) $[\text{M} + \text{Na}]^+$. ელემენტური ანალიზი: თეორიული $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_4$: C, 64.54; H, 6.37; N, 8.86. ნაპოვნია C, 64.36; H, 6.62; N, 8.90.

ნივთიერება 37-39 მიღების ზოგადი მეთოდიკა.

0.100 გ კატალიზატორი (5% Pt, 1 % Fe, ნახშირზე) ემატება 0.78 გ (2.37 მმოლ) ნივთიერება 34-36-ს 25 მლ ეთანოლში. სარეაქციო ნარევის უკეთებენ დეგაზაციას და ურევენ 24 სთ-ს განმავლობაში ოთახის ტემპერატურაზე (18°C) წყალბადის არეში. შემდეგ აცილებენ კატალიზატორს გაფილტვრით და მიღებულ ფილტრატს აორქლებენ ვაკუუმ ამორქლებელზე. ნედლ პროდუქტს აკრისტალებენ ქლოროფორმში. იღებენ ამინომიდებს 37-39.

***N*-(2-ამინო-3-ჰიდროქსიფენილ)ადამანტან-1-კარბოქსამიდი (37).** (გამ. 23%) ღია
იასამნისფერ კრისტალებს. ლღ.ტ. ¹H NMR (500 MHz, მეთანოლი-d₄): δ = 7.02 (d, J = 1.6 Hz,
1H), 6.68-6.74 (m, 2H), 4.90 (s, 4H), 2.11-1.93 (m, 9H), 1.87-1.75 (m, 6H) ppm. ¹³C NMR (125
MHz, Methanol-d₄): δ = 179.57 (C), 146.75 (C), 133.66 (C), 131.64 (C), 117.44 (CH), 115.46 (CH),
111.24 (CH), 42.81 (C), 40.53 (3 CH₂), 38.01 (3 CH₂), 30.16 (3 CH) ppm. **ი.წ. სპექტრი**, ν, cm⁻¹:
3356, 3326, 3291, 3899, 2850, 1646, 1619, 1544, 1444, 1393, 1247. **HR-MS** (ESI. pos. Mode):
თეორ. 287.1715 (for C₁₇H₂₃N₂O₂), ნაპოვნია 287.1830 [M + H⁺].

***N*-(4-ამინო-3-ჰიდროქსიფენილ)ადამანტან-1-კარბოქსამიდი (38).** გამოსავალი: 0.64 გ (2.24
მმოლ, 91%); რუხი ფერის კრისტალები, ლღ.ტ. 200-202°C. **ი.წ. სპექტრი**, ν, cm⁻¹: 3356, 3326,
3291, 3899, 2850, 1646, 1619, 1544. ¹H NMR (მეთანოლი-d₄): δ 1.73-1.81 (m, 6H, Ad), 1.92-
1.96 (m, 6H, Ad), 2.02-2.06 (m, 3H, Ad), 6.63-6.72 (m, 2H, 2 Ar), 6.98 (d, J = 1.9 Hz, 1H, Ar)
ppm. ¹³C NMR (მეთანოლი-d₄): δ 30.16 (3 CH), 38.01 (3 CH₂), 40.53 (3 CH₂), 42.81 (C), 111.24
(CH), 115.46 (CH), 117.44 (CH), 131.64 (C), 133.66 (C), 146.75 (C), 179.57 (C) ppm. **MS** (ESI):
m/z (%) = 287.2 (100) [M + H]⁺. **HRMS** (ESI): m/z [M + H]⁺ გამოთვლილია C₁₇H₂₃N₂O₂:
287.1760; ნაპოვნია: 287.1747.

***N*-(2-ამინო-5-ჰიდროქსიფენილ)ადამანტან-1-კარბოქსამიდი (39).** გამოსავალი 0.67 გ (2.34
mmol, 95%); რუხი ფერის კრისტალები, ლღ.ტ. 180-182°C. **ი.წ. სპექტრი**, ν, cm⁻¹: 3312, 3006,
2906, 2850, 1629. ¹H NMR (მეთანოლი-d₄): δ 1.78-1.84 (m, 6H, Ad), 1.98-2.03 (m, 6H, Ad),
2.04-2.09 (m, 3H, Ad), 6.55 (dd, J = 8.5 Hz, J = 2.7 Hz, 1H, Ar), 6.69 (d, J = 2.6 Hz, 1H, Ar), 6.75
(d, J = 8.5 Hz, 1H, Ar), 7.90 (s, 1H, NH) ppm. ¹³C NMR (მეთანოლი-d₄): δ 29.70 (3 CH), 37.56 (3
CH₂), 40.24 (3 CH₂), 42.47 (C), 113.68 (CH), 114.98 (CH), 120.51 (CH), 127.55 (C), 134.69 (C),
151.79 (C), 179.47 (C) ppm. **MS** (ESI): m/z (%) = 309.2 (100) [M + Na]⁺. ელემენტური
ანალიზი, გამოთვლილი C₁₇H₂₂N₂O₂: C, 71.30; H, 7.74; N, 9.78. ნაპოვნია: C, 71.26; H, 7.78;
N, 9.55.

***N*-(2-მეთილბენოქსაზოლ-6-ილ)ადამანტან-1-კარბოქსამიდი (43).**

ნივთიერება **38** (92 მგ, 0.30 მმოლ), $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (19 მგ, 0.10 მმოლ) და ძმარმჟავა ანჰიდრიდს **40** (61 მგ, 0.60 მმოლ) ყინულოვან ძმარმჟავაში (2 მლ) ადუღებენ 118°C 7 სთ. შემდეგ აცილებენ გამხსნელს და ნედლ პროდუქტს ასუფთავებენ ქრომატოგრაფიულ სვეტზე (SiO_2 , ჰექსანი/ EtOAc 2:1) და იღებენ ნივთიერება **43** (15 მგ, 0.05 მმოლ, 16%, $R_f = 0.30$) ვარდისფერი კრისტალების სახით, ლღ.ტ. $235\text{--}237^\circ\text{C}$. **ი.წ. სპექტრი**, ν , cm^{-1} : 3261, 2900, 2849, 1644, 1623, 1582, 1527. **$^1\text{H NMR}$** (CDCl_3): δ 1.60–2.09 (m, 15H, Ad), 2.81 (s, 3H, CH_3), 7.07 (dd, $J = 8.5$ Hz, $J = 2.1$ Hz, 1H, Ar), 7.43 (s, 1H, NH), 7.53 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H, Ar), 8.17 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H, Ar) ppm. **$^{13}\text{C NMR}$** (CDCl_3): δ 14.65 (CH_3), 28.30 (3 CH), 36.59 (3 CH_2), 39.46(3 CH_2), 41.73 (C), 103.09 (CH), 116.54 (CH), 119.07 (CH), 135.28 (C), 138.06 (C), 151.49 (C), 164.13 (C), 176.21 (C) ppm. **MS** (ESI): m/z (%) = 333.1 (100) $[\text{M}+\text{Na}]^+$. **HRMS** (ESI): გამოთვლილი 333.1579 ($\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{NaO}_2^+$); ნაპოვნი 333.1576 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

ბენზოქსაზოლები 44–49 (ცხრილი 1, სვეტი 2–7); ზოგადი პროცედურა A

ნივთიერება **38** (1.0 equiv.), $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (0.4 equiv.) და ალდეჰიდებს **41a–f** (1.0 equiv.) აბსოლუტურ ტოლუოლში (10 ლ/მოლ **38**) ადუღებენ 16–20 სთ-ის განმავლობაში დინა-სტარკის აპარატის გამოყენებით. რეაქციის დამთავრების შემდეგ (მონიტორინგს აწარმოებდნენ თხელფენოვანი ქრომატოგრაფიით), გამხსნელს აცილებენ ვაკუუმზე და ნედლ პროდუქტს ასუფთავებენ ქრომატოგრაფიულ სვეტზე. იღებენ ნივთიერებებს 44–49.

N-(2-ფენილბენზოქსაზოლ-6-ილ)ადამანტან-1-კარბოქსამიდი (44). მიღებულ იქნა ზოგადი პროცედურა A-ს შესაბამისად: ნივთიერება **38** (143მგ, 0.50მმოლ), $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (40მგ, 0.20მმოლ) და ბენზალდეჰიდს **41a** (53 მგ, 0.50 მმოლ) აბსოლუტურ ტოლუოლში (50 მლ) აცხელებენ 16 სთ და იღებენ ნივთიერება **44** (93 მგ, 0.25 მმოლ, 50%, $R_f = 0.25$) ქრომატოგრაფიულ სვეტზე გასუფთავების შემდეგ (SiO_2 , ჰექსანი/ EtOAc 4:1) ღია ბეჟი კრისტალების სახით, ლღ.ტ. $196\text{--}198^\circ\text{C}$. **ი.წ. სპექტრი**, ν , cm^{-1} : 3433, 3901, 2819, 1665, 1620, 1556, 1523, 1481. **$^1\text{H NMR}$** (CDCl_3): δ 1.71–1.79 (m, 6H, Ad), 1.95–1.99 (m, 6H, Ad), 2.08–2.11 (m, 3H, Ad), 7.11–7.19 (m, 1H, Ar), 7.44–7.54 (m, 3H, Ar), 7.58 (s, 1H, NH), 7.62 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H, Ar), 8.20 (dd, $J = 6.7$, $J = 3.0$ Hz, 2H, Ar), 8.28 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H, Ar) ppm. **$^{13}\text{C NMR}$** (CDCl_3): δ 28.19 (3 CH), 36.47 (3 CH_2), 39.31 (3 CH_2), 41.67 (C), 103.21 (CH), 117.12 (CH),

119.57 (CH), 127.20 (C), 127.52 (CH), 128.96 (2 CH), 131.44 (2 CH), 135.82 (C), 138.51 (C), 151.20 (C), 163.29 (C), 176.28 (C) ppm. **MS** (ESI): m/z (%) = 395.1 (100) $[M+Na]^+$. **HRMS** (ESI): m/z გამოთლილი 373.1916 ($C_{24}H_{25}N_2O_2^+$); ნაპოვნია 373.1908 $[M+H]^+$.

N[2-(4-იზოპროპილფენილ)ბენზოქსაზოლ-6-ილ]ადამანტან-1-კარბოქსამიდი (45).

მიღებულ იქნა ზოგადი პროცედურა A-ს შესაბამისად: ნივთიერება **38** (100 მგ, 0.35 მმოლ), $Cu(OAc)_2 \cdot H_2O$ (30 მგ, 0.15 მმოლ) და 4-იზოპროპილალდეჰიდს **41b** (52 მგ, 0.35 მმოლ) აბსოლუტურ ტოლუოლში (30 მლ) აცხელებენ 16 სთ და იღებენ ნივთიერება **45** (46 მგ, 0.11 მმოლ, 32%, $R_f = 0.68$) ქრომატოგრაფიულ სვეტზე გასუფთავების შემდეგ (SiO_2 , hexanes/EtOAc 3:1) უფერო კრისტალების სახით, ლღ.ტ. 225-226°C. **ი.წ. სპექტრი**, ν , cm^{-1} : 3434, 2906, 2851, 1620, 1565, 1485. **1H NMR** ($CDCl_3$): δ 1.30 (d, $J = 6.8$ Hz, 6H, 2 CH_3), 1.69–1.86 (m, 6H, Ad), 1.98–2.02 (m, 6H, Ad), 2.07–2.17 (m, 3H, Ad), 2.99 (p, $J = 6.8$ Hz, 1H, CH), 7.12 (dd, $J = 8.5$ Hz, $J = 2.2$ Hz, 1H, Ar), 7.37 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H, Ar), 7.45 (s, 1H, NH), 7.64 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H, Ar), 8.15 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H, Ar), 8.28 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H, Ar) ppm. **^{13}C NMR** ($CDCl_3$): δ 23.84 (2 CH_3), 28.23 (3 CH), 34.34 (CH), 36.52 (3 CH_2), 39.36 (3 CH_2), 41.69 (C), 103.20 (CH), 116.99 (CH), 119.44 (CH), 124.80 (C), 127.13 (2 CH), 127.67 (2 CH), 135.62 (C), 138.65 (C), 151.16 (C), 152.83 (C), 163.59 (C), 176.25 (C) ppm. **MS** (EI, 70 eV): m/z (%) = 414.3 (30), 135.1 (100), 83.9 (75) $[M]^+$. **HRMS** (EI, 70 eV): m/z გამოთვლილი 414.2307 ($C_{27}H_{30}N_2O_2^+$); ნაპოვნი 414.2301 $[M]^+$.

N[2-(3,4-დიმეთოქსიფენილ)ბენზოქსაზოლ-6-ილ]ადამანტან-1-კარბოქსამიდი (46).

მიღებულ იქნა ზოგადი პროცედურა A-ს შესაბამისად: ნივთიერება **38** (100 მგ, 0.35 მმოლ), $Cu(OAc)_2 \cdot H_2O$ (30 მგ, 0.15 მმოლ) და 3,4-დიმეთოქსიბენზალდეჰიდს **41c** (58 მგ, 0.35 მმოლ) აბსოლუტურ ტოლუოლში (30 მლ) აცხელებენ 20 სთ და იღებენ ნივთიერება **46** (10 მგ, 0.02 მმოლ, 7%, $R_f = 0.25$) ქრომატოგრაფიულ სვეტზე გასუფთავების შემდეგ (SiO_2 , hexanes/EtOAc 2:1) უფერო კრისტალების სახით, ლღ.ტ. 140-145°C. **ი.წ. სპექტრი**, ν , cm^{-1} : 3259, 2902, 2850, 1650, 1620. **1H NMR** ($CDCl_3$): δ 1.56–2.13 (m, 15H, Ad), 3.97 (s, 3H, OCH_3), 4.02 (s, 3H, OCH_3), 6.99 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H, Ar), 7.11 (dd, $J = 8.5$ Hz, $J = 1.9$ Hz, 1H, Ar), 7.45 (s, 1H, NH), 7.63 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H, Ar), 7.73 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H, Ar), 7.83 (dd, $J = 8.3$ Hz, $J = 1.9$ Hz, 1H, Ar), 8.27 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H, Ar) ppm. **^{13}C NMR** ($CDCl_3$): δ 28.27 (3 CH),

36.57 (3 CH₂), 39.44 (3 CH₂), 41.75 (C), 56.20 (CH₃), 56.29 (CH₃), 103.12 (CH), 110.04 (CH), 111.18 (CH), 116.89 (CH), 119.30 (CH), 119.96 (C), 121.23 (CH), 135.50 (C), 138.75 (C), 149.39 (C), 151.26 (C), 152.05 (C), 163.54 (C), 176.21 (C) ppm. **MS** (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 432.6 (100), 135.1 (100), 93.1 (14) [M]⁺. **HRMS** (EI, 70 eV): *m/z* თეორ. 432.2049 (C₂₆H₂₈N₂O₄⁺); ნაპოვნნი 432.2036 [M]⁺.

***N*-[2-(2-თიენილ)ბენზოქსაზოლ-6-ილ]ადამანტან-1-კარბოქსამიდი (47)**. მიღებულ იქნა ზოგადი პროცედურა A-ს შესაბამისად: ნივთიერება **38** (100 მგ, 0.35 მმოლ), Cu(OAc)₂ · H₂O (30 მგ, 0.15 მმოლ) და თიოფენ-2-კარბალდეჰიდს **41d** (39 მგ, 0.35 მმოლ) აბსოლუტურ ტოლუოლში (30 მლ) აცხელებენ 17 სთ და იღებენ ნივთიერება **47** (70 მგ, 0.18 მმოლ, 53%, R_f = 0.70) ქრომატოგრაფიულ სვეტზე გასუფთავების შემდეგ (SiO₂, hexanes/EtOAc 2:1) სტაფილოსფერი კრისტალების სახით, ლღ.ტ. 203-205°C. **ი.წ. სპექტრი**, ν, cm⁻¹: 3440, 3070, 2909, 2849, 1659, 1618, 1575. ¹H NMR (CDCl₃): δ 1.72–1.79 (m, 6H, Ad), 1.95–1.99 (m, 6H, Ad), 2.12–2.08 (m, 3H, Ad), 7.13 (dd, *J* = 8.5 Hz, *J* = 1.9 Hz, 1H, Ar), 7.16 (dd, *J* = 4.8 Hz, *J* = 3.9 Hz, 1H, thienyl), 7.52 (m, 2H, thienyl; NH), 7.59 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H, Ar), 7.83–7.89 (m, 1H, thienyl), 8.24 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H, Ar) ppm. ¹³C NMR (CDCl₃): δ 28.22 (3 CH), 36.51 (3 CH₂), 39.36 (3 CH₂), 41.71 (C), 103.06 (CH), 117.15 (CH), 119.40 (CH), 128.35 (CH), 129.72 (C), 129.87 (CH), 130.15 (CH), 135.82 (C), 138.41 (C), 150.94 (C), 159.33 (C), 176.24 (C) ppm. **MS** (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 378.5 (70) 135.0 (100), 78.9 (23) [M]⁺. **HRMS** (EI, 70 eV): *m/z* გამოთვლილი 378.1402 (C₂₂H₂₂N₂O₂S⁺); ნაპოვნნი 378.1395 [M]⁺.

***N*-[2-(3-ბრომოფენილ)ბენზოქსაზოლ-6-ილ]ადამანტან-1-კარბოქსამიდი (48)**. მიღებულ იქნა ზოგადი პროცედურა A-ს შესაბამისად: **38** (100 მგ, 0.35 მმოლ), Cu(OAc)₂ · H₂O (30 მგ, 0.15 მმოლ) და 3-ბრომბენზალდეჰიდს **41e** (65 მგ, 0.35 მმოლ) აბსოლუტურ ტოლუოლში (30 მლ) აცხელებენ 16 სთ და იღებენ ნივთიერება **48** (61 მგ, 0.14 მმოლ, 39%, R_f = 0.50) ქრომატოგრაფიულ სვეტზე გასუფთავების შემდეგ (SiO₂, ჰექსანი/EtOAc 3:1) ბეჟი კრისტალების სახით, ლღ.ტ. 216-218°C. **ი.წ. სპექტრი**, ν, cm⁻¹: 3437, 2902, 2849, 1674, 1621, 1571, 1530, 1492. ¹H NMR (CDCl₃): δ 1.74–1.82 (m, 6H, Ad), 2.00–2.01 (m, 6H, Ad), 2.12–2.14 (m, 3H, Ad), 7.15 (dd, *J* = 8.4 Hz, *J* = 2.2 Hz, 1H, Ar), 7.39 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H, Ar), 7.48 (s, 1H, NH), 7.60–7.69 (m, 2H, Ar), 8.15 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, Ar), 8.31 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H, Ar), 8.38 (d, *J* =

1.9 Hz, 1H, Ar) ppm. ^{13}C NMR (CDCl_3): δ 28.26 (3 CH), 36.54 (3 CH_2), 39.41 (3 CH_2), 41.78 (C), 103.17 (CH), 117.28 (CH), 119.91 (CH), 123.12 (C), 126.05 (CH), 129.03 (C), 130.43 (CH), 130.57 (CH), 134.36 (CH), 136.24 (C), 138.35 (C), 151.36 (C), 161.78 (C), 176.28 (C) ppm. HRMS (EI, 70 eV): m/z თეორიული 450.0943 ($\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{BrN}_2\text{O}_2^+$); ნაპოვნი 450.0933 $[\text{M}]^+$.

N-[2-(4-მეთოქსიფენილ)ბენზოქსაზოლ-6-ილ]ადამანტან-1-კარბოქსამიდი (**49**). მიღებულ იქნა ზოგადი პროცედურა A-ს შესაბამისად: ნივთიერება **38** (72 მგ, 0.25 მმოლ), $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (20 მგ, 0.10 მმოლ) და 4-მეთოქსიბენზალდეჰიდს **41f** (34 მგ, 0.25 მმოლ) აბსოლუტურ ბენზოლში (20 მლ) ადუღებენ 20 სთ და იღებენ ნივთიერება **49** (15 მგ, 0.04 მმოლ, 15%, $R_f = 0.25$) ქრომატოგრაფიულ სვეტზე გასუფთავების შემდეგ (SiO_2 , hexanes/EtOAc 3:1) ღია ბეჟი კრისტალების სახით, ლღ.ტ. 235-239°C. ი.წ. სპექტრი, ν , cm^{-1} : 3262, 2898, 2850, 1644, 1620. ^1H NMR (CDCl_3): δ 1.74-1.84 (m, 6H, Ad), 2.00-2.04 (m, 6H, Ad), 2.11-2.13 (m, 3H, Ad), 3.89 (s, 3H, OCH_3), 6.98-7.07 (m, 2H, Ar), 7.11 (dd, $J = 8.5$ Hz, $J = 2.1$ Hz, 1H, Ar), 7.45 (s, 1H, NH), 7.61 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H, Ar), 8.11-8.21 (m, 2H, Ar), 8.24 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H, Ar) ppm. ^{13}C NMR (CDCl_3): δ 28.32 (3 CH), 36.61 (3 CH_2), 39.48 (3 CH_2), 41.77 (C), 55.60 (CH_3), 103.18 (CH), 114.52 (2 CH), 116.88 (CH), 119.30 (CH), 119.92 (C), 129.41 (2 CH), 135.43 (C), 138.86 (C), 151.24 (C), 162.42 (C), 163.58 (C), 176.19 (C) ppm. MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 402.01 (90) 135.01 (100), 93.3 (44), 79.3 (42) $[\text{M}]^+$. HRMS (EI, 70 eV): m/z გამოთვლილი 402.1943 ($\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_3^+$); ნაპოვნი 402.1945 $[\text{M}]^+$.

ბენზოქსაზოლები 33h-j (ცხრილი 1, სვეტი 8-10); ზოგადი მეთოდიკა B

ნივთიერება **38** (1.0 ექვ.), ZnCl_2 (0.3 ექვ.) და კარბონიტრილს (1.0 ექვ.) ქლორბენზოლში (12 ლ/მოლ **38**) ადუღებენ აზოტის ინერტულ არეში 135°C-ზე 24 სთ. შემდეგ გამხსნელს აორთქლებენ ვაკუუმზე და ნედლ პროდუქტს ასუფთავებენ ქრომატოგრაფიულ სვეტზე. იღებენ პროდუქტს **50-52**.

N-[2-(4-ბრომოფენოლ)ბენზოქსაზოლ-6-ილ]ადამანტან-1-კარბოქსამიდი (**50**). მიღებულ იქნა ზოგადი პროცედურა B-ს შესაბამისად: ნივთიერება **38** (70 მგ, 0.24 მმოლ), ZnCl_2 (10 მგ, 0.07 მმოლ) და 4-ბრომობენზონიტრილი **42a** (44 მგ, 0.24 მმოლ) ქლორბენზოლში (3 მლ) ადუღებენ 24 სთ და იღებენ ნივთიერება **50** (19 მგ, 0.04 მმოლ, 17%, $R_f = 0.60$) ქრომატოგრაფიულ სვეტზე გასუფთავების შემდეგ (SiO_2 , ჰექსანი/EtOAc 3:1) უფერო

კრისტალების სახით, ლღ.ტ. 180–182°C. **ი.წ. სპექტრი**, ν , cm^{-1} : 3434, 2910, 2851, 1674, 1619, 1520. **$^1\text{H NMR}$** (CDCl_3): δ 1.76–1.82 (m, 6H, Ad), 1.93–2.04 (m, 6H, Ad), 2.07–2.15 (m, 3H, Ad), 7.11 (dd, $J = 8.7$ Hz, $J = 2.1$ Hz, 1H, Ar), 7.49 (s, 1H, NH), 7.59–7.73 (m, 4H, Ar), 8.08 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H, Ar), 8.30 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H, Ar) ppm. **$^{13}\text{C NMR}$** (CDCl_3): δ 28.27 (3 CH), 36.55 (3 CH₂), 39.43 (3 CH₂), 41.78 (C), 103.18 (CH), 117.21 (CH), 119.79 (CH), 126.21 (C), 128.99 (2 CH), 132.36 (2 CH), 136.09 (C), 138.47 (C), 151.34 (C), 162.48 (C), 176.30 (C) ppm. **HRMS** (EI, 70 eV): m/z გამოთვლილი 450.0943 ($\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{BrN}_2\text{O}_2^+$); ნაპოვნი 450.0950 [M]⁺.

N-[2-(4-ცინოფენილ)ბენზოქსაზოლ-6-ილ]ადამანტან-1-კარბოქსამიდი (**51**). მიღებულ იქნა ზოგადი პროცედურა B-ს შესაბამისად: ნივთიერება **3b** (70 მგ, 0.24 მმოლ), ZnCl_2 (10 მგ, 0.07 მმოლ) დატერეფტალოდინიტრილს **42b** (31 მგ, 0.24 მმოლ) ქლორბენზოლში (3 მლ) ადუღებენ 24 სთ და იღებენ ნივთიერება **51** (37 მგ, 0.09 მმოლ, 76%, $R_f = 0.33$) ქრომატოგრაფიულ სვეტზე გასუფთავების შემდეგ (SiO_2 , ჰექსანი/EtOAc 3:1) უფერო კრისტალების სახით, ლღ.ტ. > 340°C. **ი.წ. სპექტრი**, ν , cm^{-1} : 3429, 2907, 2852, 2228, 1669, 1622, 1527 cm^{-1} . **$^1\text{H NMR}$** (CDCl_3): δ 1.75–1.82 (m, 6H, Ad), 1.99–2.03 (m, 6H, Ad), 2.09–2.15 (m, 3H, Ad), 7.15 (dd, $J = 8.7$ Hz, $J = 2.1$ Hz, 1H, Ar), 7.52 (s, 1H, NH), 7.68 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H, Ar), 7.80 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H, Ar), 8.32 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H, Ar), 8.37 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H, Ar) ppm. **$^{13}\text{C NMR}$** (CDCl_3): δ 28.24 (3 CH), 36.53 (3 CH₂), 39.42 (3 CH₂), 41.83 (C), 103.14 (CH), 114.63 (C), 117.51 (CH), 118.38 (C), 120.29 (CH), 127.91 (2 CH), 131.24 (C), 132.81 (2 CH), 136.78 (C), 138.27 (C), 151.55 (C), 161.21 (C), 176.37 (C) ppm. **MS** (EI, 70 eV): m/z (%) = 397.2 (35), 135.1 (100) [M]⁺. **HRMS** (EI, 70 eV): m/z თეორიული 397.1790 ($\text{C}_{25}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_2^+$); ნაპოვნი 397.1789 [M]⁺.

N-[2-(2-მეთოქსიეთილ)ბენზოქსაზოლ-6-ილ]ადამანტან-1-კარბოქსამიდი (**52**). მიღებულ იქნა ზოგადი პროცედურა B-ს შესაბამისად: ნივთიერება **29b** (70 მგ, 0.24 მმოლ), ZnCl_2 (10 მგ, 0.07 მმოლ) და 3-მეთოქსიპროპიონიტრილს **42c** (20 მგ, 0.24 მმოლ) ქლორბენზოლში (3 მლ) ადუღებენ 24 სთ და იღებენ ნივთიერება **52** (16 მგ, 0.05 მმოლ, 19%, $R_f = 0.15$) ქრომატოგრაფიულ სვეტზე გასუფთავების შემდეგ (SiO_2 , ჰექსანი/EtOAc 2:1) უფერო კრისტალების სახით, ლღ.ტ. 175–177°C. **ი.წ. სპექტრი**, ν , cm^{-1} : 3259, 2900, 2849, 1644, 1618, 1526. **$^1\text{H NMR}$** ($\text{DMSO}-d_6$): δ 1.70–1.74 (m, 6H, Ad), 1.90–1.95 (m, 6H, Ad), 2.01–2.05 (m, 3H,

Ad), 3.15 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H, CH₂), 3.26 (s, 3H, OCH₃), 3.79 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H, OCH₂), 7.51 (dd, $J = 8.6$ Hz, $J = 1.9$ Hz, 1H, Ar), 7.56 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H, Ar), 8.11 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H, Ar) 9.26 (s, 1H, NH) ppm. ¹³C NMR (DMSO-d₆): δ 27.63 (3 CH), 28.65 (CH₂), 35.97 (3 CH₂), 38.24 (3 CH₂), 40.94 (C), 57.86 (CH₃), 68.43 (CH₂), 102.24 (CH), 117.09 (CH), 118.43 (CH), 136.37 (C), 136.57 (C), 150.09 (C), 164.31 (C), 176.01 (C) ppm. MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 354.2 (15), 135.1 (100) [M]⁺. HRMS (EI, 70 eV): m/z თეორიული 354.1943 (C₂₁H₂₆N₂O₃⁺); ნაპოვნი 354.1942 [M]⁺.

2-(1-ადამანტილ)-5-ჰიდროქსიბენზიმიდაზოლი (53). ტრიფტორომარჟავას (0.10 მლ, 1.30 მმოლ) უმეტეხენ მორევის პირობებში ნივთიერება 39-ს (54 მგ, 0.20 მმოლ) ტოლუოლის ნარევი (5 მლ). სარეაქციო ნარევის ადულებენ 11 სთ, წარმოქმნილ ნალექს ფილტრავენ, რეცხავენ ტოლუოლით და აშრობენ. ნედლ პროდუქტს ასუფთავებენ ქლოროფორმში (5 მლ) გადაკრისტალებით. იღებენ ნივთიერება 53 (50 მგ, 0.19 მმოლ, 99%) ღია რუხი კრისტალების სახით, ლლ.ტ. 220-222°C. **ი.წ. სპექტრი**, ν , cm⁻¹: 2912, 2856, 2280, 1778, 1663, 1638, 1503. ¹H NMR (მეთანოლი-d₄): δ 1.75–1.93 (m, 6H, Ad), 2.14 (s, 9H, Ad), 6.95–7.04 (m, 2H, 2 Ar), 7.48 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H, Ar) ppm. ¹³C NMR (მეთანოლი-d₄): δ 29.16 (3 CH), 36.57 (C), 36.87 (3 CH₂), 40.93 (3 CH₂), 99.16 (CH), 115.27 (CH), 117.07 (CH), 125.51 (C), 133.38 (C), 158.05 (C), 160.45 (C) ppm. MS (ESI): m/z (%) = 269.2 (100) [M + H]⁺. HRMS (ESI): m/z თეორიული 269.1654 (C₁₇H₂₁N₂O⁺); ნაპოვნი 269.1655 [M + H]⁺.

ნივთიერება 54-56 მიღების მეთოდიკა

ყინულის აბაზანაზე გაციებულ ბენზიმიდაზოლ 53 (1.24 გ, 4.60 მმოლ) სუსპენზიას ყინულოვან ძმარმჟავაში (10 მლ) წვეთ-წვეთობით უმეტეხენ აზოტმჟავას (65%, 0.2 მლ, 4.60 მმოლ) 5 წუთის განმავლობაში. შემდეგ სარეაქციო ნარევის ურევენ ოთახის ტემპერატურაზე 15 წთ-ის განმავლობაში და შლიან ყინულებზე (10 მლ). გამოყოფილ ყვითელ ნალექს ფილტრავენ, რეცხავენ წყლით ნეიტრალურ რეაქციამდე და აშრობენ. ნედლ პროდუქტს ასუფთავებენ ქრომატოგრაფიულ სვეტზე (SiO₂, ჰექსანი/EtOAc 3:1). პირველი ფრაქციის სახით გამოყოფენ ნივთიერება 54 (0.64 გ, 2.02 მმოლ, 44%, R_f = 0.49). მეორე ფრაქციის სახით გამოიყოფა ნივთიერება 55 (0.114 გ, 0.46 მმოლ, 10%, R_f = 0.32) და მესამე ფრაქციის სახით გამოიყოფა დინიტრო პროდუქტი 56 (0.049 გ, 0.14 მმოლ, 3%, R_f = 0.15).

2-(1-ადამანტილ)-5-ჰიდროქსი-4-ნიტრობენზიმინდაზოლი (54). გამოყოფილია ყვითელი კრისტალების სახით, ლღ.ტ. 188-187°C. **ი.წ. სპექტრი**, ν , cm^{-1} : 3435, 3016, 2906, 2854, 1626, 1601, 1509, 1489. **$^1\text{H NMR}$** (CDCl_3): δ 1.80–1.88 (m, 6H, Ad), 2.10–2.19 (m, 9H, Ad), 6.96 (d, J = 8.7 Hz, 1H, Ar), 7.93 (d, J = 8.6 Hz, 1H, Ar), 10.16 (br, s, 1H, NH), 10.82 (s, 1H, OH) ppm. **$^{13}\text{C NMR}$** (CDCl_3): δ 28.21 (3 CH), 35.51 (C), 36.49 (3 CH_2), 41.38 (3 CH_2), 112.90 (CH), 120.81 (C), 128.19 (C), 130.58 (CH), 137.86 (C), 153.74 (C), 162.58 (C) ppm. **MS** (ESI): m/z (%) = 314.2 (100) [M + H]. **ელემენტური ანალიზი**: თეორიული $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_3$: C, 65.16; H, 6.11; N, 13.41. ნაპოვნია: C, 65.22; H, 6.19; N, 13.54.

2-(1-ადამანტილ)-5-ჰიდროქსი-6-ნიტრობენზიმინდაზოლი (55). გამოყოფილია ყვითელი კრისტალების სახით, ლღ.ტ. 258-260°C. **ი.წ. სპექტრი**, ν , cm^{-1} : 3311, 2919, 2850, 1640, 1600, 1551. **$^1\text{H NMR}$** (CDCl_3): δ 1.80–1.87 (m, 6H, Ad), 2.03–2.15 (m, 9H, Ad), 7.09 (s, 1H, Ar), 8.38 (s, 1H, Ar), 10.67 (s, 1H, NH) ppm. **$^{13}\text{C NMR}$** (CDCl_3): δ 28.19 (3 CH), 35.92 (C), 36.51 (3 CH_2), 41.19 (3 CH_2), 130.46 (C), 152.16 (C) ppm. **MS** (ESI): m/z (%) = 314.1 (100) [M + H]⁺. **HRMS** (ESI): m/z გამოთვლილი 314.1505 ($\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{N}_3\text{O}_3$)⁺; ნაპოვნია 314.1511 [M + H]⁺.

2-(1-ადამანტილ)-5-ჰიდროქსი-4,6-დინიტრობენზიმინდაზოლი (56). გამოყოფილია მუქი ყვითელი კრისტალების სახით, ლღ.ტ. 133-135°C. **ი.წ. სპექტრი**, ν , cm^{-1} : 3850, 2905, 2852, 1641, 1515. **$^1\text{H NMR}$** (CDCl_3): δ 1.75–1.96 (m, 6H, Ad), 2.04–2.32 (m, 9H, Ad), 8.78 (s, 1H, Ar), 10.38 (s, 1H, NH), 12.16 (s, 1H, OH) ppm. **$^{13}\text{C NMR}$** (CDCl_3): δ 28.06 (3 CH), 35.98 (C), 36.35 (3 CH_2), 41.07 (3 CH_2), 124.57 (CH), 132.11 (C), 134.62(C), 135.81(C), 149.59 (C) ppm. **MS** (ESI): m/z (%), 359.2 (95), 301.2 (100) [M+H]⁺. **HRMS** (ESI): m/z გამოთვლილი 359.1355 ($\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{N}_4\text{O}_5$)⁺; ნაპოვნია 359.1353 [M + H]⁺.

2-(1-ადამანტილ)-4-ამინო-5-ჰიდროქსიბენზიმინდაზოლი (57). Pd/C (10%, 140 მგ) უმატებენ ნიტრო ნაერთს **54** (575 მგ, 1.80 მმოლ) ეთანოლში (60 მლ). სარეაქციო სისტემას აცილებენ ატმოსფერულ ჰაერს და წყალბადის ატმოსფეროში (1 ატმ) ურევენ ოთახის ტემპერატურაზე 24 სთ-ს განმავლობაში. რეაქციის დამთავრების შემდეგ აცილებენ გაფილტვრით კატალიზატორს და აორთქლებენ ვაკუუმში გამხსნელს. იღებენ ნივთიერება **57** (450 მგ, 1.6 მმოლ, 87%) ყავისფერი კრისტალების სახით, ლღ.ტ. 185-190°C გასუფთავების გარეშე. **ი.წ. სპექტრი**, ν , cm^{-1} : 3402, 3308, 2910, 1665, 1639. **$^1\text{H NMR}$**

(მეთანოლი-d₄): δ 1.55–2.32 (m, 15H, Ad), 3.27 (s, 3H, NH₂, NH) 6.67 (d, *J* = 2.9 Hz, 2H, 2 Ar) ppm. ¹³C NMR (DMSO-d₆): δ 27.71 (3 CH), 34.83 (C), 38.13 (3 CH₂), 40.80 (3 CH₂), 101.23 (C), 111.77 (CH), 123.09 (C), 137.59 (C), 159.52 (2 C) ppm. MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 283.1 (100), 226 (10) [M]⁺. HRMS (EI, 70 eV): *m/z* გამოთვლილი 283.1685 (C₁₇H₂₁N₃O⁺); ნაპოვნია 283.1683 [M]⁺.

7-(1-ადამანტილ)-2-ფენილ-6*H*-იმიდაზო[4,5-*e*]ბენზოქსაზოლი (58). ამინო ალკოჰოლის **57** (50 მგ, 0.14 მმოლ), Cu(OAc)₂ · H₂O (40 მგ, 0.20 მმოლ) და ბენზალდეჰიდის **41a** (162 მგ, 0.37 მმოლ) ნარევის ტოლუოლში (30 მლ) ადუღებენ 9 სთ-ის განმავლობაში. შემდეგ გამხსნელს აცილებენ ვაკუუმზე და ნედლ პროდუქტს ასუფთავებენ ქრომატოგრაფიულ სვეტზე (SiO₂, ჰექსანი/EtOAc 2:1) და იღებენ ნივთიერება **58** (7 მგ, 0.02 მმოლ, 11%, R_f = 0.45) ბეჟი კრისტალების სახით, ლღ.ტ. 303–306°C. ი.წ. სპექტრი, ν, cm⁻¹: 2901, 2849, 1553 1530. ¹H NMR (CDCl₃): δ 1.78–1.88 (m, 6H, Ad), 2.11–2.22 (m, 9H, Ad), 7.47 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H, Ar), 7.49–7.57 (m, 3H, Ar), 7.66 (br. s, 1H, Ar), 8.27 (dd, *J* = 6.7 Hz, *J* = 3.0 Hz, 2H, Ar) ppm. ¹³C NMR (CDCl₃): δ 28.43 (3 CH), 35.64 (C), 36.71 (3 CH₂), 41.66 (3 CH₂), 104.94 (CH), 127.51 (2 CH), 127.61 (C), 129.09 (3 CH), 131.38 (CH), 148.05 (C), 161.91 (C), 162.79 (C) ppm. MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 369.2 (100), 312.1 (17) [M]⁺. HRMS (EI, 70 eV): *m/z* გამოთვლილი 369.1841 (C₂₄H₂₃N₃O⁺); ნაპოვნია 369.1833 [M]⁺.

7-(ადამანტილ)-2-(4-მეთოქსიფენილ)-6*H*-იმიდაზო[4,5-*e*]ბენზიმიდაზოლი (59). ამინო ალკოჰოლის **57** (50 მგ, 0.14 მმოლ), Cu(OAc)₂ · H₂O (40 მგ, 0.20 მმოლ) და 4-მეთოქსიბენზალდეჰიდის **41f** (50 მგ, 0.37 მმოლ) ნარევის ტოლუოლში (30 მლ) ადუღებენ 15 სთ-ის განმავლობაში. შემდეგ გამხსნელს აცილებენ და ნედლ პროდუქტს ასუფთავებენ ქრომატოგრაფიულ სვეტზე (SiO₂, ჰექსანი/EtOAc 3:1). იღებენ ნივთიერება **59** (12 მგ, 0.03 მმოლ, 9%, R_f = 0.25) ბეჟი კრისტალების სახით, ლღ.ტ. 293–296°C. ი.წ. სპექტრი, ν, cm⁻¹: 3072, 3003, 2903, 2847, 1610, 1529, 1498. ¹H NMR (CDCl₃): δ 1.78–1.88 (m, 6H, Ad), 2.10–2.24 (m, 9H, Ad), 3.90 (s, 3H, CH₃O), 6.95–7.09 (m, 2H, Ar), 7.46 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H, Ar), 7.66 (s, 1H, Ar), 8.27–8.12 (m, 2H, Ar) ppm. ¹³C NMR (CDCl₃): δ 28.42 (3 CH), 35.62 (C), 36.69 (3 CH₂), 41.62 (3 CH₂), 55.61 (CH₃), 104.87 (2 CH), 114.56 (2 CH), 120.16 (C), 129.25 (2 CH), 147.90 (2 C), 161.83 (2 C), 162.32 (C), 162.97 (2 C) ppm. MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 399.1

(100), 342.1 (58), 171.2 (25) [M]⁺. **HRMS** (EI, 70 eV): *m/z* გამოთვლილი 399.1947 (C₂₅H₂₅N₃O₂⁺); ნაპოვნია 399.1948 [M]⁺.

4(7)-ნიტრო-5(6)-ბენზილოქსი-2-(1-ადამანტილ)ბენზიმიდაზოლი (61)

73 მგ (0.51 მმოლ) K₂CO₃ ემატება 94 მგ (0.34 მმოლ) ნივთიერება **54**-ს 10 მლ აცეტონში. სარეაქციო ნარევეს ურევენ 15 წთ-ის განმავლობაში და შემდეგ უმატებენ 0.06 გ (0.34 მმოლ) ბენზილბრომიდს. სარეაქციო ნარევეს ადუღებენ 7 სთ-ის განმავლობაში და შემდეგ შლიან წყალზე. ყვითელ ნალექს ფილტრავენ და რეცხავენ წყლით. ნედლ პროდუქტს ასუფთავებენ სილიკაგელის სვეტზე (SiO₂, ჰექსანი / ეთილაცეტატი, 2 : 1) (R_f = 0.49). გამოყოფენ 81 მგ (0.20 მმოლ, 67 %) ნივთიერება **61** ყვითელი კრისტალების სახით. ლღ.ტ. 208-210°C. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 10.17 (s, 1H), 7.78 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.30 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 7.24 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 8.9, 1 H), 5.22 (s, 2 H), 1.97-2.10 (m, 9 H), 1.62-1.80 (m, 6 H) ppm. ¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ = 163.53 (C), 151.60 (C), 138.86 (C), 135.86 (C Ar), 130.35 (C), 128.74 (2 CH Ar), 128.24 (CH), 126.89 (2 CH Ar), 126.22 (CH Ar), 124.12 (C), 109.50 (CH), 72.25 (CH₂), 41.24 (3 CH₂), 36.45 (3 CH₂), 35.54 (C), 28.15 (3 CH) ppm. **ი.წ. სპექტრი**, ν, cm⁻¹: 3391, 3063, 2901, 2849, 2322, 2164, 2049, 1857, 1633, 1587, 1502, **HR-MS** (ESI. pos. Mode): გამოთვლილი. 426.1794 (C₂₄H₂₅N₃NaO₃), ნაპოვნია 426.3391 [M + Na⁺]. ელემენტური ანალიზი C₂₄H₂₅N₃O₃ (403.19): გამოთვლილი. C 71.44, H 6.25, N 10.41; ნაპოვნია C 71.47, H 6.32, N 10.10.

4(7)-ნიტრო-5(6)-მეთოქსი-2-(1-ადამანტილ)ბენზიმიდაზოლი (60)

67 გმ (0.21 მმოლ, 1 ეკვ) ნივთიერება **54** და 30 მგ (0.21 მმოლ, 1 ეკვ) K₂CO₃ სხნიან 20 მლ აცეტონში და ნარევეს ურევენ 10 წთ-ის განმავლობაში. შემდეგ უმატებენ 15 მლ მეთილ იოდიდს და წითელი ფერის სარეაქციო ნარევეს ურევენ 32 სთ-ის განმავლობაში. რეაქციის დამთავრების შემდეგ სარეაქციო ნარევეს ასხავენ 50 მლ წყალში და ყვითელი ფერის გამოყოფილ ნალექს ფილტრავენ და რეცხავენ. ნედლ პროდუქტს ასუფთავებენ სვეტზე (სილიკაგელი, ჰექსანი/ეთილაცეტატი, 2 / 1) (R_f = 0.37). იღებენ 28 მგ (0.08 მმოლ, 40%) ნივთიერება **60** ყვითელი კრისტალების სახით. ლღ.ტ. 139-142°C. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 10.20 (s, 1 H), 7.91 (d, J = 8.8 Hz, 1 H – 6), 6.95 (d, J = 8.9, 1 H – 7), 4.03 (s, 3 H), 2.02

– 2.12 (m, 9 H), 1.71 – 1.82 (m, 6 H) ppm. $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 125 MHz): δ = 163.42 (C 2), 152.84 (C 5), 138.81 (C 7a), 130.52 (C 4), 127.15 (CH 7), 123.77 (C 4a), 107.65 (CH 6), 57.51 (CH_3), 41.34 (3 CH_2), 36.53 (3 CH_2), 29.40 (C), 28.25 (3 CH) ppm. **ი.წ. სპექტრი**, ν , cm^{-1} : 3471, 2904, 2847, 2038, 1636, 1585, 1504. **HR-MS** (ESI. pos. Mode): გამოთვლილი 328.1661 ($\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{N}_3\text{O}_3$), ნაპოვნია 328.1663 [$\text{M} + \text{H}^+$].

1-მეთილ-4-ნიტრო-5-ჰიდროქსი-2-(1-ადამანტილ)ბენზიმიდაზოლი (62).

125 მგ (0.4 მმოლ, 1 ეკვ) ნივთიერება **54** და 20 მგ (0.4 მმოლ, 1 ეკვ) NaH ათავსებენ 50 მლ ერთყელა კოლბაში, უმატებენ აზს. ტგფ-ს და ურევენ 25 წთ-ის განმავლობაში. შემდეგ უმატებენ 0.025 მლ (0.4 მმოლ) მეთილ იოდიდს და სარეაქციო ნარევს ურევენ 8 სთ-ის განმავლობაში. რეაქციის დამთავრების შემდეგ სარეაქციო ნარევს ასხავენ 20 მლ წყალში, გამოლეკილ წითელი ფერის ნალექს ფილტრავენ, რეცხავენ წყლით და აშრობენ. ნედლე პროდუქტს ასუფთავებენ სვეტზე (სილიკაგელი, ჰექსანი / ეთილაცეტატი, 2 / 1). გამოყოფენ სამ ფრაქციას: პირველი, ($R_f = 0.68$), 67 მგ (0.21 მმოლ) საწყისი ნივთიერება **54**. მეორე, ($R_f = 0.45$), 33მგ (0.10 მმოლ, 25 %) ნივთიერება **62** ყვითელი კრისტალების სახით და მესამე ფრაქცია, ($R_f = 0.37$), 7მგ (0.02 მმოლ, 5 %) ნივთიერება **60** ყვითელი კრისტალების სახით. ლღ.ტ.153-155°C. $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ = 11.26 (s, 1 H), 7.49 (d, $J = 8.6$ Hz, 1 H), 7.00 (d, $J = 8.9$ Hz, 1 H), 3.98 (s, 3 H), 2.18 – 2.27 (m, 6 H), 2.0 – 2.15 (m, 3 H), 1.69 – 1.84 (m, 6 H) ppm. $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 125 MHz): δ = 163.83 (C 2), 153.76 (C 5), 136.80 (C 4a), 132.28 (C 7a), 125.15 (C 4), 118.09 (CH 7), 113.22 (CH 6), 40.10 (3 CH_2), 37.01(C), 36.62 (3 CH_2), 32.84 (CH_3), 28.40 (3 CH) ppm. **ი.წ. სპექტრი**, ν , cm^{-1} : 2918, 2850, 2366, 1605, 1518, **HR-MS** (ESI. pos. Mode): გამოთვლილი 350.1481 ($\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{NaO}_3$), ნაპოვნია 350.1031 [$\text{M} + \text{Na}^+$].

IV თავი. ბიოლოგიური აქტიურობის პროგნოზირება

ქიმიური ნაერთის მნიშვნელოვან მახასიათებელს წარმოადგენს მისი ბიოლოგიური აქტიურობა, რადგან ზუსტად ეს პარამეტრი განსაზღვრავს ამ ნივთიერების შემდგომ გამოყენებას თერაპევტული დანიშნულებით და ტოქსიკურობის ან გვერდითი ეფექტების აღმოჩენის შემთხვევაში პირიქით, შეზღუდავს მის პრაქტიკულ გამოყენებას. ბიოლოგიური აქტიურობის სპექტრის შეფასება კომპიუტერული პროგრამებით შესაძლებლობას იძლევა უზარმაზარი დროსა და რესურსების დაზოგვით განისაზღვროს კონკრეტული ნივთიერების ფარმაკოლოგიური აქტიურობის ტესტირების მეტად პერსპექტიული მიმართულებები. ასევე კვლევის ადრეულ სტადიაზე გაიმიჯნოს პოტენციურად სახიფათო მოლეკულები.

წინამდებარე დისერტაციაში სინთეზირებული ნივთიერებების ბიოლოგიური აქტიურობის შეფასება განხორციელდა PASS (Prediction of Activity Spectra for Substances - ნივთიერებების აქტიურობის სპექტრის პროგნოზირება) გამოთვლების საფუძველზე ParmaExpert პროგრამული უზრუნველყოფით (<http://www.pharmaexpert.ru/passonline/>). PASS-ის პროგრამით შესაძლებელია 4000-ზე მეტი ბიოლოგიური აქტიურობის, მათ შორის ფარმაკოლოგიური ეფექტის, მოქმედების მექანიზმის, ტოქსიკურობის და გვერდითი ეფექტების, მეტაბოლურ ენზიმებთან და გადამტანებთან ურთიერთქმედების, გენის ექსპრესიაზე გავლენის და ა.შ. პროგნოზირება. პროგრამა PASS პროგნოზირებს მოლეკულის ფარმაკოლოგიურ ეფექტს სტრუქტურა-აქტიურობას შორის დამოკიდებულების ანალიზის საფუძველზე, მონაცემთა ბაზაში არსებულ 300.000-მდე პრეცედიულად (საფუძვლიანად) არჩეულ ორგანული ნივთიერებების სტრუქტურისა და ბიოლოგიური აქტიურობის მონაცემთა ჩანაწერების საფუძველზე [187]. ნივთიერების აქტიურობის სპექტრი შეფასებულია როგორც სავარაუდო აქტიური (P_a) ან სავარაუდო არააქტიური (P_i) და მათი სიდიდე მერყეობს 0.000-დან 1.000-ის მნიშვნელობამდე. კონკრეტული ნივთიერებისთვის მხოლოდ ის აქტიურობები განიხილება როგორც შესაძლო, რომელთა სიდიდე $P_a > P_i$ შეესაბამება. ამ გამოთვლების საშუალო სიზუსტე 95%-ია [188].

PASS პროგრამის პროგნოზის გამოყენებით ახორციელებენ მთელი ელექტრონული

ბიბლიოთეკის ვირტუალური სკრინინგს და ათასობით ნაერთიდან არჩევენ პოტენციურად აქტიურ უკვე ათეულ ნაერთს შემდგომი ბიოლოგიური კვლევებისთვის. ამასთან, ვირტუალური სკრინინგით და ექპერიმენტის შედეგად შესწავლილი ბიოლოგიური აქტიურობები ხშირ შემთხვევაში ემთხვევა ერთმანეთს [189].

პროგნოზირებული შედეგების მიხედვით, ამიდებმა **33**, **34-36** და **37-39** გამოავლინეს მაღალი აქტიურობა ($P_a > 0.7$) გრიპის და პიკორნავირუსის საწინააღმდეგოდ. ბენზოქსაზოლებმა **43-52** აჩვენეს კარგი შედეგები 5-ჰიდროქსიტრიფტამინის სეკრეციის მაინჰიბირებელ მოქმედებაზე, ხოლო ბენზიმიდაზოლებმა **53**, **54-56** და **57** გამოავლინეს თირკმელების ფუნქციის მასტიმულირებელი მოქმედება. ნივთიერებებმა **58**, **59** აჩვენეს $P_a > 0.8$ თირკმლის დაავადებების სამკურნალო ეფექტი.

სინთეზირებული ნივთიერებების მიერ გამოვლენილი ფართო სპექტრის პროგნოზირებულ აქტიურობებს შორის, შერჩეულ იქნა ყველაზე მაღალი P_a სიდიდის მქონე აქტიურობები და ამ მონაცემების გამოყენებით შესწავლილ იქნა სტრუქტურასა და აქტიურობას შორის კავშირი ადამანტანის რადიკალის და სხვა ლიპოფილური ჯგუფის შემცველ ბენზიმიდაზოლები, ბენზოქსაზოლების და იმიდაზო[4,5-*e*]ბენზოქსაზოლების სინთეზირებულ წარმოებულებზე. როგორც მოსალოდნელი იყო, აღმოჩნდა, რომ ადამანტანის მოლეკულის ჩანაცვლებამ სხვა ლიპოფილური მოლეკულით უმეტეს შემთხვევაში შეამცირა პროგნოზირებული აქტიურობა ჰეტეროციკლებში. მოლეკულებმა მეთილის, ფენილის, ციკლოჰექსანის, იზოპროპილის და მეოთხეული ბუტილის რადიკალებით აჩვენეს უფრო დაბალი P_a მნიშვნელობა, ვიდრე იგივე მოლეკულებმა ადამანტანის ბირთვით. მაგალითად, იმიდაზო[4,5-*e*]ბენზოქსაზოლების **37a-b** P_a -ს მონაცემები თირკმლის დაავადებების სამკურნალო აქტიურობაზე აღმოჩნდნენ 1-2 რიგით მეტი, ვიდრე ადამანტანის გარეშე სხვა მათი ანალოგი ნაერთების (ცხრილი 6).

ცხრილი 6: ნივთიერება 58, 59 -ს და მათი სტრუქტურული ანალოგების P_a და P_i მნიშვნელობები თირკმლის დაავადებების სამკურნალო აქტიურობაზე

რიგი	ნივთიერებათა სახელწოდება	თირკმლის დაავადებების მკურნალობა	
		P_a	P_i
1	58 7-(1-ადამანტილ)-2-ფენილ-6H-იმიდაზო[4,5- <i>e</i>]ბენზოქსაზოლი	0.882	0.003
2	7-ციკლოჰექსილ-2-ფენილ-6H-იმიდაზო[4,5- <i>e</i>]ბენზოქსაზოლი	0.392	0.008
3	7-მეთილ-2-ფენილ-6H-იმიდაზო[4,5- <i>e</i>]ბენზოქსაზოლი	0.630	0.004
4	2-ფენილ-6H-იმიდაზო[4,5- <i>e</i>]ბენზოქსაზოლი	0.451	0.005
5	7-იზოპროპილ-2-ფენილ-6H-იმიდაზო[4,5- <i>e</i>]ბენზოქსაზოლი	0.526	0.011
6	2,7-დიფენილ-6H-იმიდაზო[4,5- <i>e</i>]ბენზოქსაზოლი	0.537	0.007
7	7-ტეტრ-ბუთილ-2-ფენილ-6H-იმიდაზო[4,5- <i>e</i>]ბენზოქსაზოლი	0.677	0.004
8	59 7-(1-ადამანტილ)-2-(4-მეთოქსიფენილ)-6H-იმიდაზო[4,5- <i>e</i>]ბენზოქსაზოლი	0.810	0.003
9	7-ციკლოჰექსილ-2-(4-მეთოქსიფენილ)-6H-იმიდაზო[4,5- <i>e</i>]ბენზოქსაზოლი	0.350	0.011
10	7-მეთილ-2-(4-მეთოქსიფენილ)-6H-იმიდაზო[4,5- <i>e</i>]ბენზოქსაზოლი	0.540	0.004
11	2-(4-მეთოქსიფენილ)-6H-იმიდაზო[4,5- <i>e</i>]ბენზოქსაზოლი	0.398	0.008
12	7-იზოპროპილ-2-(4-მეთოქსიფენილ)-6H-იმიდაზო[4,5- <i>e</i>]ბენზოქსაზოლი	0.468	0.005
13	7-ფენილ-2-(4-მეთოქსიფენილ)-6H-იმიდაზო[4,5- <i>e</i>]ბენზოქსაზოლი	0.459	0.005
14	7-ტეტრ-ბუთილ-2-(4-მეთოქსიფენილ)-6H-იმიდაზო[4,5- <i>e</i>]ბენზოქსაზოლი	0.520	0.005

დასკვნები

1. შესწავლილია N-(3-(5-ბენზოილ-1H-ბენზიმიდაზოლ-2-ილ)ადამანტან-1-ილ)აცეტამიდის პირდაპირი ციკლიზაციის რეაქცია 3-აცეტამიდოადამანტან-1-კარბონმჟავას კონდენსაციით 3,4-დიამინობენზოფენონთან როგორც პირდაპირი შელღობით, ასევე POCl_3 არეში ტოლუოლში და PPSE (ტრიმეთილსილილ პოლიფოსფატი) არეში როგორც გამხსნელით, ასევე გამხსნელის გარეშე.
2. მიღებულ იქნა 5(6)-ბენზოილ-2-(1-ადამანტილ)ბენზიმიდაზოლი სწრაფი და მარტივი მეთოდით შესაბამისი დიამინის პირდაპირი ციკლიზაციით 1-ადამანტანკარბონმჟავასთან, ასევე თავდაპირველად ჯერ ამინომიდის მიღებით და შემდეგ მისი ციკლიზაციის სხვადასხვა პირობებში ჩატარებით.
3. შესწავლილ იქნა ეთილ 2-(1-ადამანტილ)-1H-ბენზიმიდაზოლ-5-კარბოქსილატის მიღების რამოდენიმე გზა სხვადასხვა პირობებში.
4. სინთეზირებულ იქნა მეთილ 2-(1-ადამანტილ)ბენზიმიდაზოლ-5-კარბოქსილატი 99%-იანი გამოსავლიანობით როგორც პირდაპირი კონდენსაციის რეაქციით, ასევე ამინომიდის მიღებით და შემდგომში მისი ციკლიზაციით. ჩატარებულ იქნა მიღებული ესთერის ჰიდრაზინოლიზი და მიღებულ იქნა შესაბამისი 2-(ადამანტან-1-ილ)-1H-ბენზიმიდაზოლ-5-კარბოჰიდრაზიდი.
5. მიღებულ იქნა 5(6)-კარბოქსი-2-(1-ადამანტილ)ბენზიმიდაზოლი, მეთილ 2-(1-ადამანტილ)ბენზიმიდაზოლ-5-კარბოქსილატის ტუტე ჰიდროლიზის საშუალებით და შესწავლილ იქნა კარბოქსილის ჯგუფის აღდგენის და სხვადასხვა არომატულ და ჰეტეროციკლურ ამინებთან კონდენსაციის რეაქციები.
6. სინთეზირებულ იქნა N-(2-არილ/ალკილბენზოქსაზოლ-6-ილ)ადამანტან-1-კარბოქსამიდები ორი გზით. როგორც შესაბამისი ამინოფენოლის ციკლიზაციის არომატულ აღდგენით $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ თანაობისას, ასევე ნიტრილებთან კონდენსაციით ლუისის მჟავას თანდასწრებით.
7. სინთეზირებულ იქნა 2-(1-ადამანტილ)-5-ჰიდროქსიბენზიმიდაზოლი და შესწავლილ იქნა მისი ნიტრირების რეაქციები. ჩატარებულ იქნა მიღებული ნიტრო პროდუქტის აღდგენის რეაქცია.

8. განხორციელებულ იქნა იმიდაზო[4,5-*e*]ბენზოქსაზოლების სინთეზი 2-(1-ადამანტილ)-4-ამინო-5-ჰიდროქსიბენზიმიდაზოლის კონდენსაციით ბენზალდეჰიდთან და 4-მეთოქსიბენზალდეჰიდთან $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ -ის თანაობისას.
9. შესწავლილ იქნა მიღებული 2-(1-ადამანტილ)-5-ჰიდროქსი-4-ნიტრობენზიმიდაზოლის ალკილირების რეაქცია.
10. სინთეზირებული ნაერთების სტრუქტურასა და ბიოლოგიური აქტიურობას შორის კავშირი შეფასება განხორციელებულ იქნა PASS-ის ონლაინ პროგრამის საშუალებით. ადამანტანის ბირთვის შემცველი ნაერთების შესაძლო მაღალი აქტიურობა შედარებულ იქნა ანალოგიური სტრუქტურის მქონე სხვა ლიპოფილურ მოლეკულით ჩანაცვლებულ ნაერთებთან. გამოვლენილ იქნა, რომ თითქმის ყველა შემთხვევაში ადამანტანის შემცველმა ნაერთებმა გამოავლინეს უფრო მაღალი აქტიურობა, ვიდრე ანალოგიურმა ნაერთებმა ადამანტანის ბირთვის გარეშე.

გამოყენებული ლიტერატურა

- 1) Kalidhar U., Kaur A., An Overview on some Benzimidazole and Sulfonamide Derivatives with Anti-Microbial Activity. *Res. J. Pharm. Bio.l Chem. Sci.* 2011, 2, 4, 1116-1135.
- 2) Chaudhari V. K., Benzimidazole: Aspotencial Biologically Active Agent. *Int. Res. J Pharm.* 2014, 5, 12, 861-875.
- 3) Shah K., Chhabra S., Shrivastava S. K., Mishra P., Benzimidazole: a Promising Pharmacophore. *Med. Chem. Res.* 2013, 22, 11, 5077–5104.
- 4) Gaba M., Singh S., Mohan Ch., Benzimidazole: An Emerging Scaffold for Analgesic and Anti-Inflammatory Agents. *Eur. J. Med. Chem.* 2014, 76, 494-505.
- 5) Kale M., Suradkar Ch., Benzimidazole: An Important Biological Heterocyclic Scaffold, *J. Curr. Pharm Res.* 2014, 4, 2, 1159-1167.
- 6) Enumula S., Pangal A., Gazge M., Shaikh J. A., Ahmed K., Diverse Pharmacological Aspects of Benzimidazole Derivatives: A Review, *Res. J. Ch. Sci.* 2014, 4, 4, 78-88.
- 7) Kerietal R.S., Comprehensive Review in Current Developments of Benzimidazole – Based Medicinal Chemistry. *Chem. Biol. Drug. Des.* 2015, 86, 1, 19-65.
- 8) Bansal Y., Silakari O., Thetherapeutic Journey of Benzimidazoles: A Review, *Bioorg. Med. Chem.* 2012, 20, 6208–6236.
- 9) Wang M., Han X., Zhou Z., New Substituted Benzimidazole Derivatives: a Patent Review (2013-2014). *Expert Opin. Ther. Patents.* 2015, 25, 5, 595-612.
- 10) Artsimovich N.G, Galushina T.S., Fadeeva T.A., Adamantanes – Medicines of the XXI Century. *Int. J. Immun.* 2000, 2, 1, 54-60.
- 11) Морозов И.С., Петров В.И., Сергеева С.А., Фармакология Адамантанов. 2001. Монография. Волгоградская Медицинская Академия. 320 გვ.
- 12) Štimac A., Šekutor M., Mlinarić-Majerski K., Frkanec L., Frkanec R., Adamantane in Drug Delivery Systems and Surface Recognition. *Molecules.* 2017, 22, 2, 297, 1-14.
- 13) Decker H., *Versammlung Deutscher Naturforscher und Ärzte.* *Angew. Chem.* 1924, 37, 41, 795.
- 14) Landaand S. Macháček V., Surl'adamantane, *Nouvel Hydrocarbureextraitdunaphte,* *Collect. Czech. Chem. Commun.* 1933, 5, 1-5.
- 15) Fort R.C. Jr., Schleyers Frick P. Von R., Adamantane: Consequences of the Diamondoid Structure. *Chem. Revs.* 1964, 64, 277-300.
- 16) Багрий Е.И., Адамантаны, Получение, Свойства, Приминение. 1989, 264 გვ.
- 17) Bottger O., *Über Einige Organische Verbindungen „diamantoider.* *Struktur. Ber.* 1937, 70, 2, 314-325.
- 18) Prelog V., Seiwerth, R. *Überdie Synthese des Adamantans.* *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* 1941, 74, 1644–1648.

- 19) Schleyer R.P., A Simple Preparation of Adamantane. *J. Amer. Chem. Soc.* 1957, 79, 12, 3292.
- 20) Agnew-Francis K. A., Williams C. M., Catalysts Containing the Adamantane Scaffold. *Adv. Synth. Catal.* 2016, 358, 675 – 700.
- 21) Харбин А. П., Радченко С. С., Полимерные Производные Адамантана. *Успехи Химии.* 1982, 3, 480-506.
- 22) Yoshinori F., Ryo I., Akira T., Kazuki O., Mayumi T., Thin Insulating Films Based on Benzimidazole-Containing Compounds. 2008, EP 2003123 A2 20081217.
- 23) Jeong H.Y., Lee Y.K., Talaie A., Kimb K.M., Kwona Y.D., Jangc Y.R., Yooc K.H., Chooa D.J., Jang J., Synthesis and Characterization of the First Adamantane-Based Poly(*P*-Phenylenevinylene)Derivative: An Intelligent Plastic for Smart Electronic Displays. *Thin Solid Films.* 2002, 417, 171–174.
- 24) Jackson G.G., Muldoon R.L., Akers L.W., *Antimicrob. Agents Ch.* 1963, 161, 703-705.
- 25) Davies W. L., Grunert R. R., Haff R. F., Mcgahen J. W., Neumayer E. M., Paulshock M., Watts J. C., Wood T. R., Hermann E. C., Hoffmann C. E., Antiviral Activity of 1-Adamantanamine (Amantadine). *SCIENCE.* 1964, 144.
- 26) Rosenthal K.S., Sokol M.S., Ingram R.L., Subramanian R., Fort R.C., Tromantadine: Inhibitor of Early and Late Events in Herpes Simplex Virus Replication. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1982, 22, 6, 1031–1036.
- 27) Ickes D.E., Venetta T.M., Phonphok Y., Rosenthal K.S.. Tromantadine Inhibits a Latest Epin Herpes Simplex Virus Type 1 Replication and Syncytium Formation. *Antiviral Res.* 1990, 14, 2, 75-85.
- 28) Wanka L., Iqbal K., Schreiner P. R., The Lipophilic Bullet Hits the Targets: Medicinal Chemistry of Adamantane Derivatives, *ChemRev.* 2013, 8, 113, 5, 3516-3604.
- 29) Yuan O. D., Hurt A. C., A Review of the Antiviral Susceptibility of Human and Avian Influenza Viruses over the Last Decade. *Scientifica.* 2014, 1-10.
- 30) DeGrado W, F., Wang J., Wang, J., Jo, H., Inhibitors Targeting Drug-Resistant Influenza A. 2013, WO 2013/086131 A1,
- 31) DeGrado W. F., Wang, J., Wang, J., Jo, H., Preparation of Adamantane Amine Derivatives as Antiviral Agents Useful In the treatment of Influenza, 2013, WO 2013086131 A1 20130613.
- 32) Schwab R.S., England A.C. Jr., Poskanzer D.C., Young R.R., Amantadine in the Treatment of Parkinson's Disease. *J. Am. Med. Assoc.* 1969, 208, 1168.
- 33) Morozov I. S., Ivanova I. A., Lukicheva T. A., Actoprotector and Adaptogen Properties of Adamantane Derivatives (A Review). *Pharm. Chem. J.* 2001, 35, 5, 235-238.

- 34) Kim I., Heirtzler F. R., Morisseau Ch., Nishi K., Tsai H., Hammock B. D.; Optimization of Amide-Based Inhibitors of Soluble Epoxide Hydrolase with Improved Water Solubility. *Med Chem.* 2005, 19, 48, 10, 3621–3629.
- 35) Morisseau Ch., Goodrow M. H., Dowdy D., Zheng J., Greene J. F., Sanborn J. R., Hammock B. D., Agricultural Sciences. Potent Urea and Carbamate Inhibitors of Soluble Epoxide Hydrolases, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1999, 96, 8849–8854.
- 36) Imig J. D., Zhao X., Zaharis C. Z., Olearczyk J. J., Pollock D. M., Newman J. W., Kim I., Watanabe T., Hammock B. D., An Orally Active Epoxide Hydrolase Inhibitor Lowers Blood Pressure and Provides Renal Protection in Salt-Sensitive Hypertension. *Hypertension.* 2005, 46, 4, 975–981.
- 37) Villhauer E.B., Brinkman J.A., Naderi G.B., Burkey B.F., Dunning B.E., Prasad K., Mangold B.L., Russell M.E., Hughes T.E.. 1-[[[3-Hydroxy-1-adamantyl]amino]acetyl]-2-cyano-(S)-pyrrolidine: A Potent, Selective, and Orally Bioavailable Dipeptidyl Peptidase IV Inhibitor with Antihyperglycemic Properties. *J. Med. Chem.* 2003, 46, 2774-2789.
- 38) Ahre´ N. B., Landin-Olsson M., Jansson P. A., Svensson M., Holmes D., Schweizer A., Inhibition of Dipeptidyl Peptidase-4 Reduces Glycemia, Sustains Insulin Levels, and Reduces Glucagon Levels in Type 2 Diabetes. *J. Clin. Endoc. Metab.* 2004, 89, 5, 2078 – 2084.
- 39) Mari A., Sallas W. M., He Y. L., Watson C., Ligueros-Saylan M., Dunning B. E., Deacon C. F., Holst J. J., Foley J. E., Vildagliptin, a Dipeptidyl Peptidase-IV Inhibitor, Improves Model-Assessed β -Cell Function in Patients with Type 2 Diabetes. *J. Clin. Endoc. Metab.* 2005, 90, 8, 4888 – 4894.
- 40) Geldern T. W., Trevillyan J. M., The Next Big Thing in Diabetes: Clinical Progression DPP-IV Inhibitors. *Dr. Dev. Res.* 2006, 67, 627–642.
- 41) Mathieu Ch., Degrande E., Vildagliptin: a New Oral Treatment for Type 2 Diabetes Mellitus. *Vasc. Health Risk Manag.* 2008, 4, 6, 1349–1360.
- 42) Augeri D. J., Robl J. A., Betebenner D. A., Magnin D. R., Khanna A., Robertson J. G., Wang A., Simpkins L. M., Taunk P., Huang Q., Han S-P, Abboa-Offei B., Cap M., Xin L., Tao L., Tozzo E., Welzel G. E., Egan D. M., Marcinkeviciene J., Chang S. Y., Biller S. A., Kirby M. S., Parker R. A., Hamann L. G., Discovery and Preclinical Profile of Saxagliptin (BMS-477118): A Highly Potent, Long-Acting, Orally Active Dipeptidyl Peptidase IV Inhibitor for the Treatment of Type 2 Diabetes. *J. Med. Chem.* 2005, 48, 15, 5025–5037.
- 43) Dhillon S., Weber J., Saxagliptin, *J. Drugs.* 2009, 69, 15, 2103–2114 .
- 44) Liu J., Obando D., Liao V., Lifa T., Codd R., The Many Faces of the Adamantyl Group in Drug Design. *Eur. J. Med. Chem.* 2011, 46, 1949-1963.

- 45) Liu J., Obando D., Schipanski L.G., Groebler L.K., Witting P. K., Kalinowski D. S., Richardson D. R., Codd R., Conjugates of Desferrioxamine B (DFOB) with Derivatives of Adamantane or with Orally Available Chelators as Potential Agents for Treating Iron Overload. *J. Med. Chem.* 2010, 53, 1370–1382.
- 46) Singh Ch., Chaudhary S., Puri S. K., Orally Active Esters of Dihydroartemisinin: Synthesis and Antimalarial Activity Against Multidrug-Resistant *Plasmodium Yoelii* in Mice. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2008, 18, 4, 1436-1441.
- 47) Svingen P. A., Tefferi A., Kottke T. J., Kaur G., Narayanan V. L., Sausville E. A., Kaufmann S. H., Effects of the bcr/abl Kinase Inhibitors AG957 and NSC 680410 on Chronic Myelogenous Leukemia Cells in Vitro. *Clin. Cancer Res.* 2000, 6, 237–249.
- 48) Avramis I.A., Christodouloupoulos G., Suzuki A., Laug W.E., Gonzalez-Gomez I., McNamara G., Sausville E.A., Avramis V.I. *Cancer Chemoth. Pharm.* 2002, 50, 479.
- 49) Fresno N., Perrez-Fernandez R., Goicoechea C., Alkorta I., Fernandez-Carvaja A., Torre-Martinez R., Quirce S., Ferrer-Montiel A., Martiñ M. I., Goya P., Elguero J., Adamantyl Analogues of Paracetamol as Potent Analgesic Drugs via Inhibition of TRPA1, *PLOS ONE.* 2014, 1-16.
- 50) Ермохин В.А., Нуригын П.П., Зарубин Ю.И., Адамантановые Производные Эфиров и Амидов 4-Аминобензойной Кислоты, *Вест. СамГУ, Естественнаучная серия,* 2006, 9, 49, 92-96.
- 51) Morozov I. S., Anisimova V. A., Avdyunina N. I., Lukova O. A., Pyatin B. M., Militareva N. A., Bykov N. P., Dvalishvili E. G., Khranilov A. A., Synthesis and Neuro-Psychotropic Activity of Adamantylimidazo[1,2-A]Benzimidazoles, *Translated from Khimiko-farmatsevticheskii Zhurnal,* 1988, 22, 7, 815-819.
- 52) Debus H. U., Ber die ein Wirkung des Ammoniaksaufglyoxal. *Justus Liebigs Ann Chem.* 1858, 107, 199-208.
- 53) Khokra S.L., Choudhary D., Benzimidazole an Important Scaffold in Drug Discovery. *As. J. Biochem. Pharm. Res.* 2011, 1, 3.
- 54) Desai J. V., Chavan R. S., Chaudhari N. S., Sunila T. DR., Patil, A Short Review on Chemistry and Potential Activities of Benzimidazole Molecule. *Int. J. Pharm. Tech.* 2013, 5, 1, 2477-2494.
- 55) Walba H., Isensee R. W., Acidity Constants of some Arylimidazoles and Their Cations. *J. Org. Chem.* 1961, 26, 8, 2789–2791.
- 56) Wright J. B., The Chemistry of the Benzimidazoles. *Chem. Rev.* 1951, 48, 3, 397–541.
- 57) Grimmett M. R., Imidazole and Benzimidazole Synthesis. *Academic Press.* 1997.
- 58) Soni B., A Short Review on Potential Activities of Benzimidazole Derivatives. *PharmaTutor.* 2014. 2, 8, 110-118.

- 59) Gurvinder S., Maninderjit K., Mohan C., Benzimidazole: the Latest Information on Biological Activity. *Int. Res. J Pharm.* 2013, 4, 1, 82-87.
- 60) Walia R., Hedaitullah Md., Naaz S. F., Iqbal K., Lamba H.S., Benzimidazole Derivatives – An Overview. *Int. J. Res. Pharm. Chem.* 2011, 1, 3, 565-574.
- 61) Santosh P.C., Pandeya S.N., Pathak A., K., Benzimidazole: a Versatile Chemical Entity. *Int. J. Res. Ayur. Pharm.* 2011, 2, 6, 1726-1737.
- 62) Ingle R.G., Magar D.D., Heterocyclic Chemistry of Benzimidazoles and Potential Activities of Derivatives. *Int. J. Drug Res. Tech.* 2011, 1, 1, 26-32.
- 63) Salahuddin S. M., Mazumder A., Benzimidazoles: A Biologically Active Compounds. *Arab. J. Chem.* 2017, 10, S157-S173.
- 64) Yadav G., Ganguly S., Structure Activity Relationship (SAR) Study of Benzimidazoles Scaffold for Different Biological Activities: A Mini-Review. *Eur. J. Med. Chem.* 2015, 97, 5, 419-443.
- 65) Barker H.A., Smyth R.D., Weissbach H., Toohey J.I., Ladd J.N., Volcani B.E., Isolation and Properties of Crystalline Cobamidecoenzymes Containing Benzimidazole or 5,6-Dimethylbenzimidazole. *J. Biol. Chem.* 1960, 235, 2, 480-488.
- 66) Lenhert P. G., Hodgkin D. M. C., Lenhert P.G., The Structure of Vitamin B12 - VII. The X-ray Analysis of the Vitamin B12 Coenzyme. *Proc. R. Soc. Lond. A*, 1968.
- 67) Eschenmoser A., Vitamin B12: Experiments Concerning the Origin of Its Molecular Structure. *Angew. Chem. International Edition.* 1988, 27, 1, 5-39.
- 68) Townsend L. B., Wise D. S., The Synthesis and Chemistry of Certain Anthelmintic Benzimidazoles. *Paras. Today.* 1990, 6, 4.
- 69) Wolfe E. M., Lowe R. C.. *Pocket Guide to Gastrointestinal Drugs.* 2014 JohnWiley&Sons, Ltd. ๓๓๑ 15. Richter J. Antimicrobials for parasitic diseases.
- 70) Selzer P. M., Antiparasitic and Antibacterial Drug Discovery: from Molecular Targetsto Drug Candidates. 2009, ๓๓. 489.
- 71) Samson-Himmelstjern G. V., Prichard R. K., Wolstenholme A. J., Anthelmintic Resistanceas a Guide to the Discovery of New Drugs. 2009 ๓๓๑ 2. 17-32.
- 72) Singh N., Pandurangan A., Rana K., Anand P., Ahamad A., Tiwari A. K., Benzimidazole: A short Review of their Antimicrobial Activities. *Inter. Curr. Pharm. J.* 2012, 1, 5, 119-127.
- 73) Rathee P. S., Dhankar R., Bhardwaj S., Gupta M., Kumar R., Synthesis and Antimicrobial studies of novel Benzimidazole derivatives. *J. App. Pharm. Sci.* 2011, 01, 04, 127-130.
- 74) Salahuddin S. M., Mazumder A., Abdullah M. M., Synthesis, Characterization and Antimicrobial Activity of 1,3,4-Oxadiazole bearing 1H-benzimidazole Derivatives. *Arab. J. Chem.* 2017, 10, S503-S508.

- 75) Selvam P. T., Radhika P. P., Janagaraj S., Kumar A. S., Synthesis of novel 2-Substituted Benzimidazole Derivatives as Potential Antimicrobial Agents. *Res. Biotech.* 2011, 2, 3, 50-57.
- 76) Radha Y., Manjula A., Madhava B. R., Rao B. V., Synthesis and Biological Activity of novel Benzimidazoles. *Ind. J. Chem.* 2011, 50B, 1762-1773.
- 77) Gong Y., Karakaya S. S., Guo X., Zheng P., Gold B., Ma Y., Little D., Roberts J., Warrierr T., Jiang X., Pingle M., Nathan C. F., Liu G., Benzimidazole-Based Compound Kill *Micobacterium Tuberculosis*. *Eur. J. Med. Chem.* 2014, 75, 336-353.
- 78) Keri R. S., Kolambae C., Siddappa R. A., Bhari P., Nagaraja M. Benzimidazole –core as an Antimycobacterial Agent. *Pharm. Rep.* 2016, 68, 6, 1254-1265.
- 79) Shingalapur R. V., Hosamani K. M, Keri R. S., Hugar M.H., Derivatives of Benzimidazole Pharmacophore: Synthesis, Anticonvulsant, Antidiabetic and DNA Cleavage Studies. *Eur J. Med. Chem.* 2010, 45, 1753-1759.
- 80) Vijayakumar K., Ahamed A.J., Synthesis, Anti-Tumor, Anti-Diabetic, and Anti-Asthmaticactivities of some novel Benzimidazole Derivatives. *J. Chem. Pharm. Res.* 2010, 2, 215-224.
- 81) Jain P., Sharma P. K, Rajak H., Pawar R.S., Patil U. K., Singour P. Design, Synthesis and Biological Evaluation of some novel Benzimidazole Derivatives for Their Potential Anticonvulsant Activity. *Arch. Pharm. Res.* 2010, 33, 971-980.
- 82) Kwak H. J., Pyun Y. M., Kim J. Y., Pagire H. S., Kim K.Y., Kim K. R., Rhee S. D., Jung W. H. Synthesis and Biological Evaluation of Aminobenzimidazole Derivatives with a Phenylcyclohexyl Acetic Acid Group as Anti-Obesity and Anti-Diabetic Agents. *Bioorg. Med.Chem. Lett.* 2013, 23, 4713-4718.
- 83) Bino A., Baldisserotto A., Scalambra E., Dissette V., Vedaldi D. E., Salvador A., Durini E., Manfredini S., Vertuani S., Design, Synthesis and Biological Evaluation of novel Hydroxy-phenyl-1H-benzimidazoles as Radical Scavengers and UV-protective Agents. *J. Enz. Inhib. Med. Chem.* 2017, 32, 1, 527–537.
- 84) Neochoritis C. G., Zarganes-Tzitzikas T., Tsoleridis C.A., Stephanidou-Stephanatou J., Kontogiorgis C. A., Hadjipavlou-Litina D.J., Choli-Papadopoulou T., One-pot Microwave Assisted Synthesis under Green Chemistry Conditions, Antioxidant Screening, and Cytotoxicity Assessments of Benzimidazole Schiff Bases and Pyrimido[1,2-A]benzimidazol 3(4H)-ones. *Eur. J. Med. Chem.* 2008, 43, 986-995.
- 85) Ayhan-Kilcigil G., Kus C., Ozdamar E. D., Can-Eke B., Iscan M., Synthesis and Antioxidant Capacities of some new Benzimidazole Derivatives. *Arch. Pharm. Chem. Life Sci.* 2007, 340, 607-611.

- 86) Arunadevi P., Kishore M., Cidda S. M., Antiinflammatory and Antioxidant Activities of 2-Amino-N-(Substituted Alkyl)benzoxazole-5-carboxamide Derivatives. *Int. J. Pharm. Pharm. Sci.* 2014, 6, 4, 311-314.
- 87) Refaat H. M., Synthesis and Anticancer Activity of some novel 2-Substituted Benzimidazole Derivatives. *Eur. J. Med. Chem.* 2010, 45, 2949-2956.
- 88) Demirayak S., Kayagil I., Yurttas L., Microwave Supported Synthesis of some novel 1,3-Diarylpyrazino[1,2-a]benzimidazole Derivatives and Investigation of their Anticancer Activities. *Eur. J. Med. Chem.* 2011, 46, 411-416.
- 89) Abdel-Mohsen H.T., Ragab F.A.F., Ramla M. M., El Diwani H. I. Novel Benzimidazole-Pyrimidine Conjugates as Potent Antitumor Agents. *Eur. J. Med. Chem.* 2010, 45, 2336-2344.
- 90) Roth T., Morningstar, M.L., Boyer P.L., Hughes S.H., Buckheit R.W., Jr., Michejda C.J., Synthesis and Biological Activity of Novel Nonnucleoside Inhibitors of HIV-1 Reverse Transcriptase. 2-Aryl-Substituted Benzimidazoles. *J. Med. Chem.* 1997, 40, 4199-4207.
- 91) Porcari A.R., Devivar R.V., Kucera L.S., Drach J.C., Townsend L.B., Design, Synthesis, and Antiviral Evaluations of 1-(Substituted benzyl)-2-substituted-5,6-dichlorobenzimidazoles as Nonnucleoside Analogues of 2,5,6-Trichloro-1-(β -D-ribofuranosyl)benzimidazole. *J. Med. Chem.* 1998, 41, 1252.
- 92) Monforte A., Logoteta P., Luca L. D., Iraci N., Ferro S., Maga G., Clercq E.D., Pannecouque C., Chimirri A. Novel 1,3-dihydro-benzimidazol-2-ones and their Analogues as Potent Non-Nucleoside HIV-1 Reverse Transcriptase Inhibitors. *Bioorg. Med. Chem.* 2010, 18, 1702-1710.
- 93) Hwu J. R., Singha R., Hong S. C., Chang Y. H., Das A. R., Vliegen I., De Clercq E., Neyts J. Synthesis of new Benzimidazole-Coumarin Conjugates as Anti-Hepatitis C Virus Agents. *Antiv. Res.* 2008, 77, 157-168
- 94) Luo Y., Yao J., Yang L., Feng C., Tang W., Wang G., Zuo J., Lu W., Design and Synthesis of novel Benzimidazole Derivatives as Inhibitors of Hepatitis B Virus. *Bioorg. Med. Chem.* 2010, 18, 5048-5055.
- 95) Tsay S., Hwu J. R., Singha R., Huang W., Chang Y. H., Hsu M., Shieh F., Lin C., Hwang K. C., Horng J., Clercq E. D., Vliegen I., Neyts J., Coumarins Hinged directly on Benzimidazoles and Their Ribofuranosides to Inhibit Hepatitis C Virus. *Eur. J. Med. Chem.* 2013, 63, 290-298.
- 96) Skerlj R. T., Bastos C.M., Booker M. L., Kramer M. L., Barker R. H., Celatka C. A., O'Shea T.J., Munoz B., Sidhu A.B., Cortese J. F., Wittlin S., Papastogiannidis P., Angulo Barturen I., Jimenez-Diaz M. B., Edmund S., Optimization of Potent Inhibitors of *P. falciparum* Dihydroorotate Dehydrogenase for the Treatment of Malaria. *ACS Med. Chem. Lett.* 2011, 2, 708-713.

- 97) Mayence A., Jacques J., Eynde V., Kaiser M., Brun R., Yarlett N., Huang T. L. Bis(oxyphenylene)benzimidazoles: A Novel Class of Anti-Plasmodium Falciparum Agents. *Bioorg. Med. Chem.* 2011, 19, 7493-7500.
- 98) Saify Z. S., Azim M. K., Ahmad W., Nisa M., Goldberg D. E., Hussain S. A., Akhtar S., Akram A., Arayne A., Oksman A., Khan I. A., New Benzimidazole Derivatives as Antiplasmodial Agents and Plasmepsin Inhibitors: Synthesis and Analysis of Structure-activity Relationships. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2012, 22, 1282-1286.
- 99) Toro P., Klahn A. H., Pradines B., Lahozd F., Pascual A., Biot C., Arancibia R., Organometallic Benzimidazoles: Synthesis, Characterization and Antimalarial Activity. *Inorg. Chem. Comm.* 2013, 35, 126-129.
- 100) Alpan A. S., Parlar S., Carlino L., Tarikogullari A. H., Alptüzün V., Semih Günes H., Synthesis, Biological Activity and Molecular Modeling Studies on 1H-Benzimidazole Derivatives as Acetylcholinesterase Inhibitors. *Bioorg. Med. Chem.* 2013, 21, 4928-4937.
- 101) Zhu J., Wu C., Li X., Wu G., Xie S., Hu Q., Deng Z., Zhu M. X., Luo H., Hong X. Synthesis, Biological Evaluation and Molecular Modeling of Substituted 2-Aminobenzimidazoles as novel Inhibitors of Acetylcholinesterase and Butyrylcholinesterase. *Bioorg. Med. Chem.* 2013, 21, 4218-4224.
- 102) Sasaki T., Eguchi S., Toru T., Synthesis of Derivatives, Synthesis of Adamantane Heterocycles, *Bull. Chem. Soc. J.* 1969, 42, 1617-1621.
- 103) Shvekhgeimer G. A., Kuz'micheva K., Novikov S., Synthesis and Study of Properties of Azoles and their Derivatives, *Bull. Acad. Sci. USSR, Division of chemical science*, 1974, 23, 1, 134-137.
- 104) Shvekhgeimer G. A., Kuz'micheva L. K., Synthesis and Properties of Azoles and their Derivatives. XXX. Synthesis of Heterocyclic Compounds based on 1,3-Dicyanoadamantane. *Chem. Het. Chem.* 1976, 12, 1654-1657.
- 105) Kreutzberger A., Schroeders H. H., Antiviral agents. 4. Aromatically Substituted Carbonic Acid Amide Structure in Potentially Virustatic Compounds. *Arzneimittel-Forschung.* 1975, 25, 7, 994-997.
- 106) Holan G., Evans J. J., Linton M., Formation of Benzimidazoles at High Pressure, *J. Chem. Soc.*, 1977, 10, 1200-1203.
- 107) Pellicciari R., Fioretti M. C., Cogolli P., Tiecco M., Adamantane Derivatives of Biological Interest. Synthesis and Antiviral Activity of 2-(1-Adamantyl)imidazole derivatives. *Arzneimittel-Forschung.* 1980, 30, 12, 2103-2105,
- 108) Kuzmierkiewicz W., Saczewski F., Foks H., Kaliszan R., Damasiewicz B., Nasal A., Radwanska A., Syntheses and Biological Activities of 2-(Adamantylmethyl)benzimidazoles and -Imidazolines, *Archiv der Pharmazie.* 1986, 319, 9, 830-834.

- 109) Avdyunina N. I., Morozov I. S., Bol'shakova R. F., Militareva N. A., Klimova N. V., Bykov N. P., Pyatin B. M., Khranilovand A. A., Dvalishvili G., Synthesis and Pharmacological Properties of Benzimidazoline-3-Acetic Acid N-Adamantylamides Translated from *Khimiko-farmatsevticheskii Zhurnal*. 1988, 22, 7, 819-822.
- 110) Lomidze M. O., Zurabishvili, L. S., Samsoniya Sh. A., New Method for Preparation of 5(6)-(1-Adamantyl)benzimidazole. *Chem. Het. Comp.* 1994, 30, 6, 738.
- 111) Zurabishvili D. S., Lomidze M. O., Samsoniya Sh. A., Synthesis of 5(6)-(1-Adamantyl)Benzimidazoles. *Chem. Het. Comp.* 1997, 33, 12,
- 112) Зурабишвили Д. С., Ломидзе М. О., Самсония Ш. А., Весквет А. О., Кацмайер У., Синтез и Превращения некоторых 5(6)-(1-Адамантил)Бензимидазолов ХГС. 2008, 8, 1172- 1182.
- 113) Bagal S. K., Benziimidazole and Imidazopyridine Derivatives as Sodium Channel Modulators. *Wo* 2013/114250 A1. 2013.
- 114) Danilin A. A., Purygin P. P., Makarova N. V., Moiseev I. K., Investigation of the Reaction of 1-Adamantyl Bromomethyl Ketone with Azoles. *Chem. Het. Comp.* 1999, 35, 6.
- 115) Raenko G. F., Korotkikh N. I., Pekhtereva T.M., Shvaika O. P., Adamantylation of Imidazoles and Benzimidazole. *Russ. J. Org. Chem.* 2001, 37, 8, 1153-1157. Translated from *Zhurnal Organicheskoi Khimii*, 2001, 37, 8, 1212-1216.
- 116) Pfahl M., Lu X., Rideout D., Zhang H., Adamantane Derivatives as Anticancer Agents. 2001, *WO* 2001056563 A1 20010809,
- 117) Pfahl M., Lu X., Rideout D., Zhang H., Preparation of Aryladamantanes Comprising Retinoid Related Compounds as Anticancer Agents for Cervical Cancers and Dysplasias. 2002, *US* 6462064 B1 20021008.
- 118) Kalindjian S. B., Buck I. M., Low C., Minli R., Tozer M., John G., Cholecystokinin Receptor Ligands, 2001, *WO* 2001085724 A1 20011115.
- 119) Fujita T., Wada K., Oguchi M., Honma H., Fujiwara T., Iwabuchi H., Preparation of Benzimidazole-Substituted Carboxylic Acid Derivatives for Prevention and/or Treatment of Diseases such as Diabetes. 2002, *JP* 2002193948 A 20020710.
- 120) Richards M. L., Cruz Lio S., Sinha A., Tieu K. K., Sircar J. C., Novel 2-(Substituted phenyl)benzimidazole Derivatives with Potent Activity against IgE, Cytokines, and CD23 for the Treatment of Allergy and Asthma. *J. Med. Chem.* 2004, 47, 6451-6454.
- 121) Richards M. L., Cruz Lio S., Sinha A., Banie H., Thomas R. J., Major M., Tanji M., Sircar J. C., Substituted 2-Phenyl-benzimidazole Derivatives: Novel Compounds that Suppress Key Markers of Allergy. *Eur. J. Med. Chem.* 2006, 41, 950-969.
- 122) Sircar J. C., Benzimidazole Derivatives Asmodulators of Ige. 2001, United States Patent: *US* 6,303,645 B1.

- 123) Sircar J. C., Benzimidazole Derivatives Asmodulators of Ige. 1999, WO99/61019.
- 124) Sircar J. C., Richards M. L., Use of Benzimidazole Analogs in the Treatment of Cell Proliferation. 2003, WO 03/082186 A2.
- 125) Banie H., Sinha A., Thomas R. J., Sircar J. C., Richards M. L., 2-Phenylimidazopyridines, a New Series of Golgi Compounds with Potent Antiviral Activity. *J. Med. Chem.* 2007, 50, 5984-5993.
- 126) Cruz Lio Sh., Johnson J., Chatterjee A., L. J. W., Millis D., Banie H. Sircar J. C., Sinha A., Richards M. L., Disruption of Golgi processing by 2-Phenylbenzimidazole Analogs Blocks Cell Proliferation and Slow Tumor Growth. *Cancer Chemother. Pharmacol.* 2008, 61, 1045-1058.
- 127) Sircar J. C., Richards M. L., Major M. W., Benzimidazole Compounds for Modulating Ige and Inhibiting Cellular Proliferation. 2002, WO 02/072090 A1.
- 128) Ludwig, J. W.; Richards, M. L. Targeting the Secretory Pathway for Anti-Inflammatory Drug Development. *Curr. Top. Med. Chem.* 2006, 6, 165-178.
- 129) Haruno A., Miyoshi K., Oda N., Hagiwara Y., Yamashita T., Konno Y., Kazuno H., Preparation of Benzimidazole Derivatives for Treatment of Prostatic Hypertrophy. 2006, WO 2006070806 A1 20060706.
- 130) Lee K., Goo J., Jung HY, Kim M, Boovanahalli SK, Park HR, Kim MO, Kim DH, Lee HS, Choi Y. Discovery of a novel Series of Benzimidazole Derivatives as Diacylglycerol Acyltransferase Inhibitors. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2012, 15, 22, 24, 7456-7460.
- 131) Zhang HY, Wang B, Sheng L, Li D, Zhang DF, Lin ZY, Lu Y, Li Y, Huang HH. Design and Synthesis of novel Benzimidazole Derivatives as Anti-tuberculosis Agents. *Acta Pharmaceutica Sinica.* 2014, 49, 5, 644-651.
- 132) Zurabishvili D. S., Bukia T. J., Lomidze M. O., Trapaidze M. V., Elizbarashvili E. N., Samsoniya Sh. A., Doroshenko T. V., Kazmaier U., Preparation of 2-(1-Adamantyl)-1H-benzimidazole and novel Derivatives Thereof. *Chem. Het. Comp.* 2015, 51, 2, 139-145.
- 133) Швехгеймер М. Г. А., Adamantane Derivatives Containing Heterocyclic Substituents in Bridgehead Positions. *Synthesis and Properties. Успехи Химии.* 1996, 65, 7.
- 134) Zurabishvili, D. S.; Lomidze, M. O.; Trapaidze, M. V.; Samsoniya, Sh. A. Adamantyl-1 and Adamantyl-2 Imidazoles and Benzimidazoles. *Methods of Synthesis, Properties and Biological Activity. Chem. Het. Comp.* 2010, 47-97.
- 135) Lokwani P., Nagori B.P., Batra N., Goyal A., Gupta S. Singh N., Benzoxazole: The Molecule of Diverse Biological Activities. *J. Chem. Pharm. Res.* 2011, 3, 3, 302-311.

- 136) Manish K., Gautam S., Neeraj K., Sharma P., Keshari K. J., Pharmacological Profile and Pharmaceutical Importance of Substituted Benzoxazoles: A Comprehensive Review. *Int. J. ChemTech. Res.* 2012, 4, 2, 640-650.
- 137) Kaur A., Wakode S., Pathak D. P., Benzoxazole: The Molecule of Diverse Pharmacological Importance. *Int. J. Pharm. Pharm. Sci.* 2015, 7, 1.
- 138) Azman A. M.; Mullins R. J., Oxazoles, Benzoxazoles, and Isoxazoles. *Het. Chem. Drug Disc.* 2013, 231-281.
- 139) Vinsova J., Biologically Active Benzoxazoles. *Ceska a Slovenska Farmacie.* 2003, 52, 6, 282-290.
- 140) Oren I., Yalcin I., Review on the Structure-activity Relationships of the Chemotherapeutic Active Benzoxazole Derivatives and their Cyclic Analogs. *Ankara Universitesi Eczacilik Fakultesi Dergisi.* 1996, 25, 2, 81-106.
- 141) Temiz O., Sener E., The Microbiological Activity of Benzoxazole, Benzimidazole, Benzothiazole and Oxazolo[4,5-b]pyridine Derivatives. *Ankara Universitesi Eczacilik Fakultesi Dergisi.* 1993, 21, 1-2, 36-52.
- 142) Bellmann G. G., Groult A. M., Arendt J. H., Polybenzoxazoles. *F Ger. Offen.* 1974, DE 2330452 A1 19740117.
- 143) Tullos G. L., Mathias Lon. J., Synthesis of Adamantyl and Benzoxazole Substituted Poly(m-phenylene)s via the Nickel Catalyzed Coupling of Aryl Chlorides. *Polymer Preprints (ACS, Division of Pol. Chem.).* 1995, 36, 2, 316-317.
- 144) Mathias L. J., Tullos G. L., Synthesis of Adamantyl and Benzoxazole Substituted Poly(m-phenylene)s via the Nickel Catalyzed Coupling of Aryl Chlorides. *Polymer* 1996, 37, 16, 3771-3774.
- 145) Enoki T., Izumi A., Benzoxazole Resin Precursors and Polybenzoxazole Resins with good Heat-resistance and Low-permittivity for Films and Semiconductor Devices. 2006, WO 2006070498 A1 20060706.
- 146) Fukukawa K., Shibasaki Y., Ueda M., A Photosensitive Semi-Alicyclic Poly(benzoxazole) with High Transparency and Low Dielectric Constant. *Macromolecules.* 2004, 37, 22, 8256-8261
- 147) Izumi A., Aminophenols Having Diamondoid Structure, Heat-Resistant Thermosetting Compounds, and their Manufacture. 2006, JP 2006008642 A 20060112.
- 148) Bellmann G., Groult A., Poly(benzoxazole imide) Based on Adamantane. *Fr. Demande.* 1979, FR 2399454 A1 19790302.
- 149) Matsutani M., Ono K., Organic Insulating Materials, Varnishes using them, Manufacture of Electrically Insulating Films, and Semiconductor Devices. 2007, JP 2007238696 A 20070920.

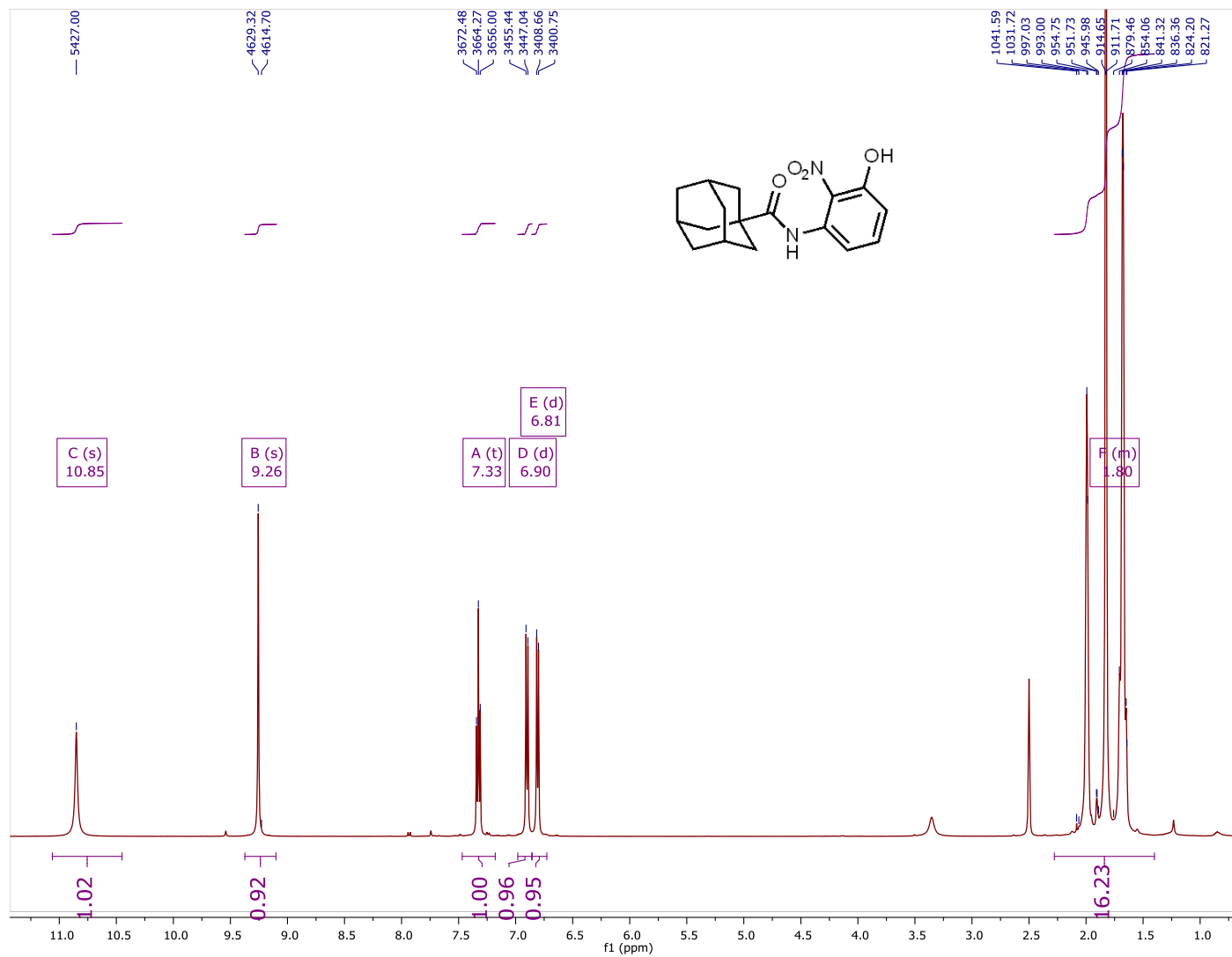
- 150) Fujita K., Izumi A., Yamanoi Y., Harada T., Oki H., Ono Y., Resin Compositions with good Heat Resistance and low Dielectric Constant for Varnish and Semiconductor Devices. 2007, WO 2007111168 A1 20071004.
- 151) Yamanoi Y., Izumi A., Benzoxazole Precursors, Resin Compositions and Coating Varnishes using them, Resin Films Therefrom, and Semiconductor Devices having the Films. 2008, JP 2008024900 A 20080207.
- 152) Enoki T., Izumi A., Benzoxazole Resin Precursor, Polybenzoxazole Resin, Resin Film and Semiconductor Device. 2008, US 20080206548 A1 20080828.
- 153) Enoki T., Izumi A., Oki H., Ono Y., Fujita K., Benzoxazole Precursor Resin Composition and Its Varnish for Forming Dielectric Films with good Heat Resistance for Semiconductor Device. 2007, WO 2007034902 A1 20070329.
- 154) Enoki T., Izumi A., Benzoxazole Resin Precursors and Polybenzoxazole Resins with good Heat-resistance and Low-permittivity for Films and Semiconductor Devices. 2006, WO 2006070498 A1 20060706.
- 155) Joo Y. H., Shin S. S., Woo Y., Baek H. S., Hong Y. D., Shin H., Jeong Y. S., Lee J. H., Novel Adamantane Derivative Compound. 2017, US 2017/0283347 A1.
- 156) Smith C. D., French K. J., Zhuang Y., Sphingosine Kinase Inhibitors. 2006, US 2006/0287317 A1.
- 157) Smith C., Zhong Z., Maines L. W., Treatment Of Ischemia-Reperfusion Injury, 2010, WO 2010/129954 A1.
- 158) Dobrosotskaya I.Y., Hammer G.D., Schteingart D.E., Maturen K.E., Worden F.P., Mebendazole Monotherapy and Long-term Disease Control in Metastatic Adrenocortical Carcinoma. *Endocr Pract.* 2011, 17, 3, 59-62.
- 159) Pantziarka P., Bouche G., Meheus L., Sukhatme V., Sukhatme V. P., Repurposing Drugs in Oncology (ReDO) Mebendazole as an Anti-cancer Agent, *Cancer Med. Sci.* 2014, 8, 443.
- 160) Bai R., Staedtke V., Aprhys C. M., Gallia G. L., Riggins G. J., Antiparasitic Mebendazole Shows Survival Benefit in 2 Preclinical Models of Glioblastoma Multiforme. *Neuro Oncology.* 2011, 13, 9, 974-982.
- 161) Liu C., Zhang H., Jiang B., Yao Yi J., Xue T. J., Wen A., Enhanced Bioavailability and Cysticidal Effect of Three Mebendazole-oil Preparations in Mice Infected with Secondary Cysts of *Echinococcus Granulosus*. *Parasitology Research.* 2012, 111, 3, 1205-1211.
- 162) Koch, H., Haaf, W., *Ann.* 1958, 618, 251.
- 163) Ritter J. J., Minieri P. P., A New Reaction of Nitriles. I. Amides from Alkenes and Mononitriles. *J. Am. Chem. Soc.* 1948, 70, 12, 4045-4048.

- 164) Jiang, D., He, T., Ma, L., Wang, Z., Recent developments in Ritter reaction. RSC Adv. 2014, 4, 64, 936.
- 165) Haaf, W., Angew. Chem. 1961, 73, 144.
- 166) Haaf, W., Chem. Ber., 1963, 96, 3359.
- 167) Wanka L., Cabrele C., Vanejews M., Schreiner P. R., γ -Aminoadamantanecarboxylic Acids Through Direct C–H Bond Amidations. Eur. J. Org. Chem. 2007, 9, 1474.
- 168) Zurabishvili D., Lomidze M., Gogolashvili I., Trapaidze M., Samsoniya Sh., Kazmaier U., Synthesis of Derivatives of Acylaminoadamantane Carboxylic Acids and some Transformations. სპე. ურთვ. სკად. მონაშბე. 2017, 11, 1, 61-66.
- 169) Ozden S., Atabey D., Yildız S., Goker H., Synthesis and Potent Antimicrobial Activity of some novel Methyl or Ethyl 1H-Benzimidazole-5-carboxylates Derivatives Carrying Amide or Amidine Groups. Bioorg. Med. Chem. 2005, 13, 1587–1597.
- 170) Thimme Gowda N.R., Kavitha C.V., Chiruvella K. K., Joy O., Rangappa K. S., Raghavan S. C. Synthesis and Biological Evaluation of novel 1-(4-Methoxyphenethyl)-1h-benzimidazole-5-carboxylic Acid Derivatives and their Precursors as Antileukemic Agents. Bioorg. Med. Chem. Lett. 2009, 19, 16, 4594-4600.
- 171) Karthikeyan Ch., Solomon V. R., Lee H., Trivedi P. Synthesis and Biological Evaluation of 2-(Penyl)-3H-benzo[d]imidazole-5-carboxylic Acids and Its Methyl Esters as Potent Anti-breast Cancer Agents. Arab. J. Chem. 2013, 1-6.
- 172) Yoon Y. K., Ali M. A., Choon T. S., Ismail R., Wei A. Ch., Kumar R. S., Osman H., Beevi F. Antituberculosis: Synthesis and Antimycobacterial Activity of novel Benzimidazole Derivatives. BioMed Res. Intern. 2013, 1-6.
- 173) Ермохин В. А., Пурьгин П. П., Зарубин Ю. П., Адамантановые Производные Эфиров и Амидов 4-Аминобензойной Кислоты. Вест. СамГУ, Естенственнаучная серия. 2006, 9, 49, 92-96.
- 174) Горячкина А.А., Ермокин В.А., Пиругин П. П.б Синтез N-Нитрофенильных Производных 1-Адамантил Содержащих Амидов. Вест. СамГУ, Естенственнаучная серия. 2012, 3/1, 94: 132-136.
- 175) Kim I., Park Y., Hammock B. D., Nishi K. Structure-activity Relationships of Cycloalkylamide Derivatives as Inhibitors of the Soluble Epoxide Hydrolase. J. Med. Chem. 2011, 54, 1752–1761.
- 176) Chen, G. F.; Shen, H. D.; Zhang, L.-Y.; Li, H. Y.; Lan, R. J.; Chen, B. H.; Li, J. T.; Hu, Q. H. One-pot Synthesis of 2-Substituted Benzoxazoles Promoted by Copper Acetate Monohydrate. Lett. Org. Chem. 2014, 11, 180.

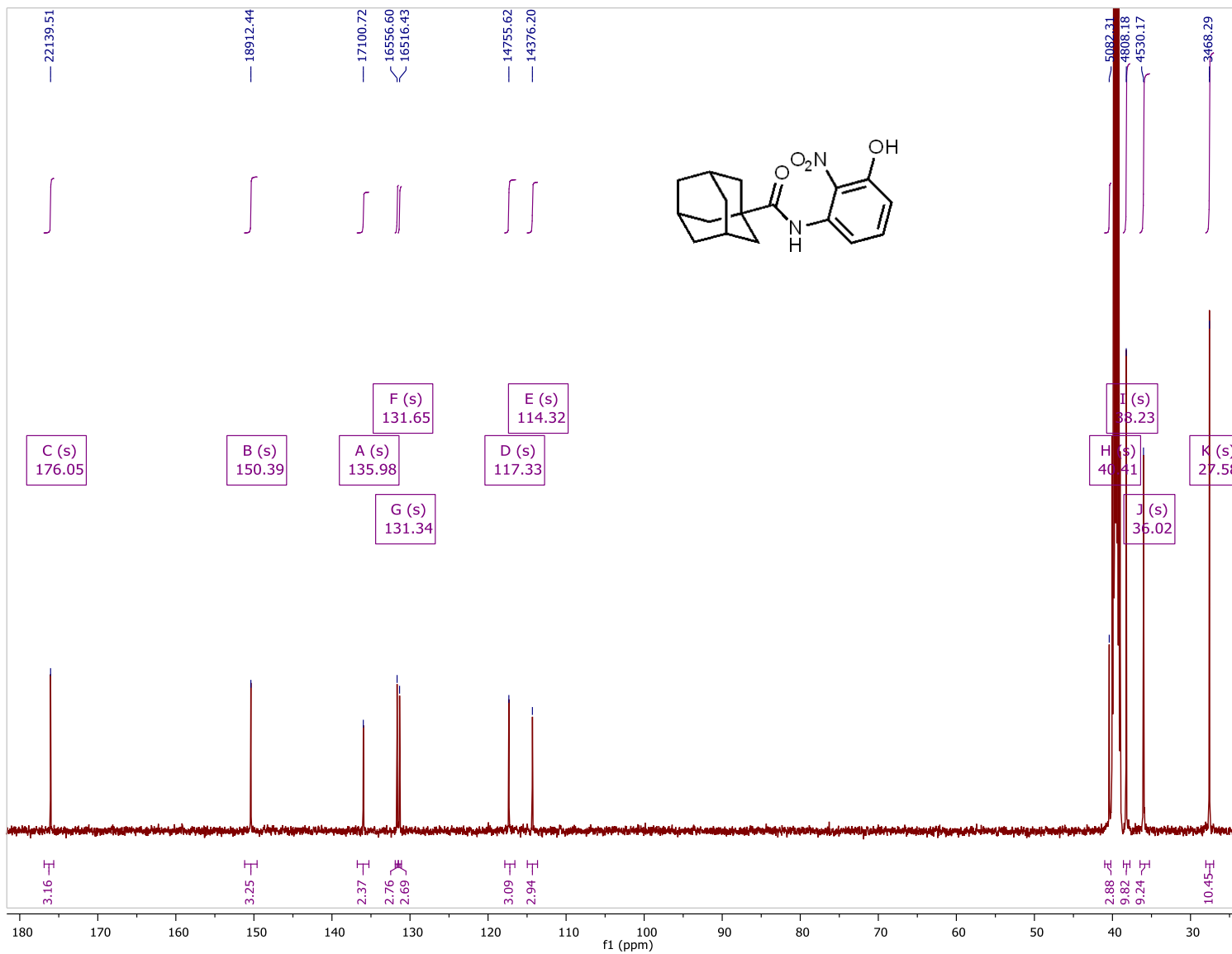
- 177) Christoffers, J.; Mann, A.; Pickardt, J., Synthesis of Chiral Tridentate Oxazolines with Thioether and Heteroaryl Donor Groups and their Application in the Catalysis of Asymmetric Michael Reactions. *Tetrahedron*. 1999, 55, 5377.
- 178) Cho J., Rho H. S., Joo Y. H., Ahn S. M., Won D. H., Shin S. S., Park Y., Suh K., Park S. N., The Depigmenting Activities of Hydroxyl Carboxamide Derivatives Containing Hydrophobic Moiety. *Bull. Korean Chem. Soc.* 2012, 33, 4. 1333-1336.
- 179) Gharat L. A., Muthukaman N.n, Narayana L., Khairatkar-Joshi N., Kattige V. G., Tricyclic Compounds As Mpges-1 Inhibitors. 2012, WO 2012/055995 A1,
- 180) Chen K. X., Rosenblum S. B., Kozlowski J. A., Njoroge F. G., Fused Tricyclic Compounds and Methods of Use Their of for the Treatment of Viral Disease. 2013, US20130156731A1,
- 181) Long Y., Benzimidazoles for Use in the Treatment of Cancer and Inflammatory Diseases. 2017, WO 2017/053537 A1.
- 182) Kuznetsov Yu. V., Stolyarova L. G., Lezina V. P., Smirnov L. D., Nitration of 5(6)-Hydroxybenzimidazole and Its Derivatives. Translated from *Izvestiya Akademii Nauk SSSR, Seriya Khimicheskaya*. 1989, 10, 2329-2332.
- 183) Howell J. R., Rasmussen M., Heterocyclic Ambident Nucleophiies. Alkylation of Benzimidazoles. *Aust. J. Chem.* 1993, 46, 1177-1191.
- 184) Stetter H., Rauscher E., *Chem. Ber.* 1960, 93, 1161-1166.
- 185) Zafar A., Melendez R., Geib S. J., Hamilton A. D., Hydrogen Bond Controlled Aggregation of Guanidinium-Carboxylate Derivatives in the Solid State. *Tetrahedron*. 2002, 58, 4, 683–690.
- 186) Ермохин В. А., Пурьгин П. П., Вышняков В., Синтез Производных Амидов 1-Адамантанкарбоновой Кислоты. *Вест. СамГУ, Естенственнонаучная серия*. 2000, 2, 16, 146-148.
- 187) Filimonov, D. A.; Lagunin, A. A.; Glorizova, T. A.; Rudik, A. V.; Druzhilovskii, D. S.; Pogodin, P. V.; Poroikov, V. V., Prediction of Biological Activity Spectra of Organic Compounds Using Web-Resource Pass Online. *Chem. Het. Comp.* 2014, 50, 444.
- 188) Kumar G. R., Singh D., Lagunin A., Poroikov, V., PASS-Assisted Exploration of New Therapeutic Potential of Natural Products. *Med. Chem. Res.* 2011, 20, 1509-1514.
- 189) Филимонов Д.А., Дружиловский Д.С., Лагунин А.А., Глоризова Т.А., Рудик А.В., Дмитриев А.В., Погодин П.В., Поройков В.В., Компьютерное Прогнозирование Спектров Биологической Активности Химических Соединений: Возможности и Ограничения. *Biomed. Chem. Res. Methods*. 2018, 1, 1.

დანართი 1

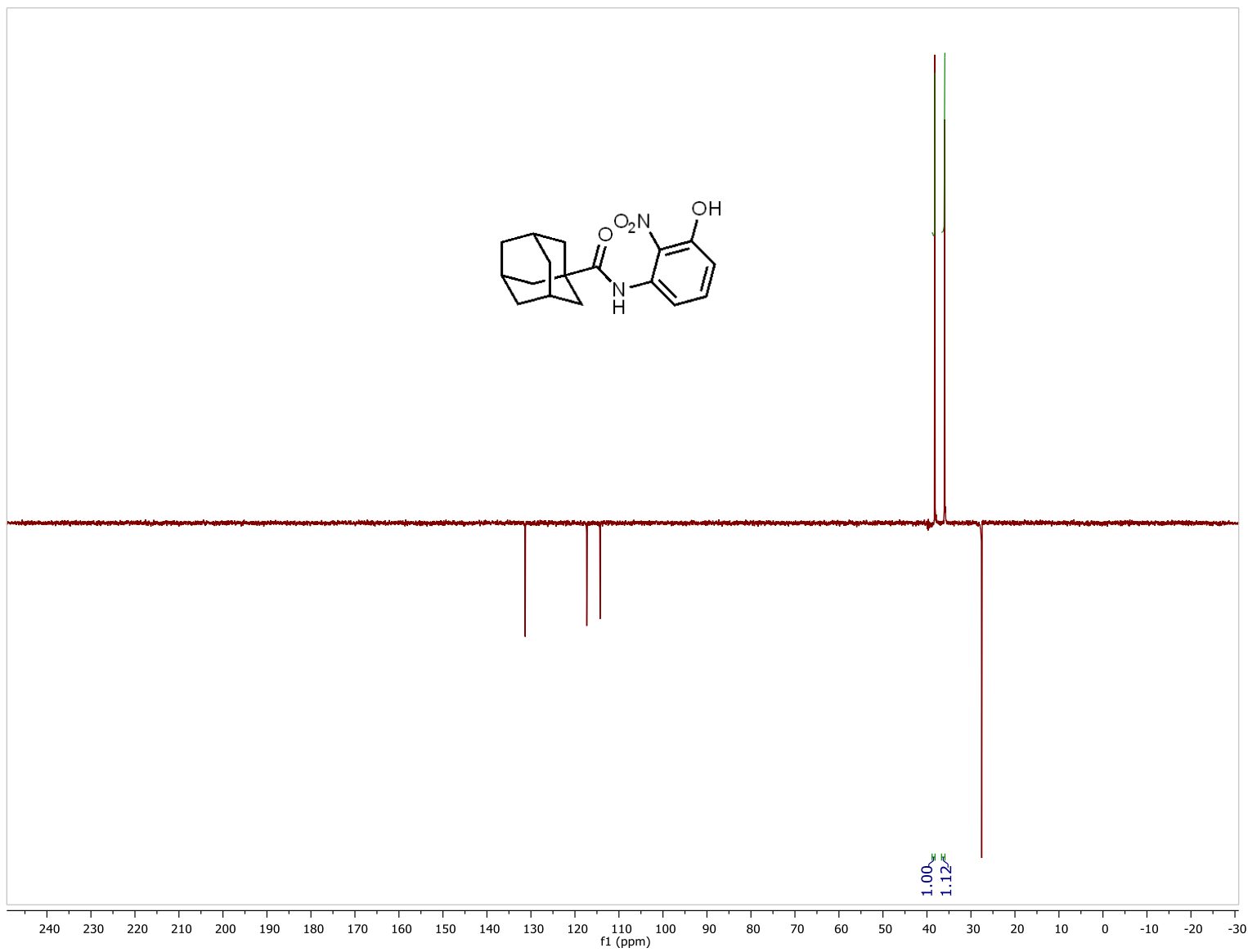
N-(3-ჰიდროქსი-2-ნიტროფენილ)ადამანტან-1-კარბოქსამიდის (34) ¹H ბმრ სპექტრი



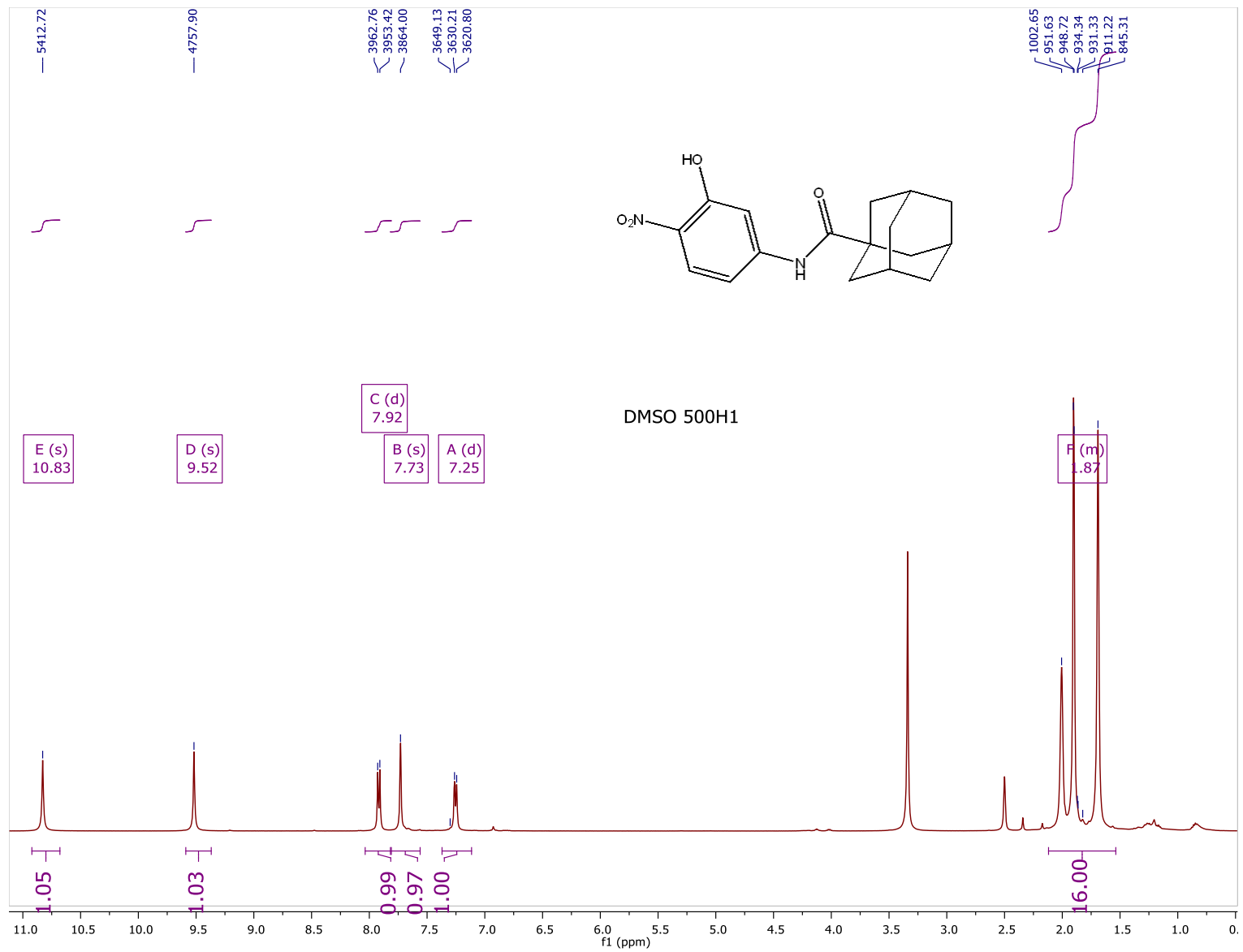
N-(3-ჰიდროქსი-2-ნიტროფენილ)ადამანტან-1-კარბოქსამიდის (34) ¹³C ბმრ სპექტრი



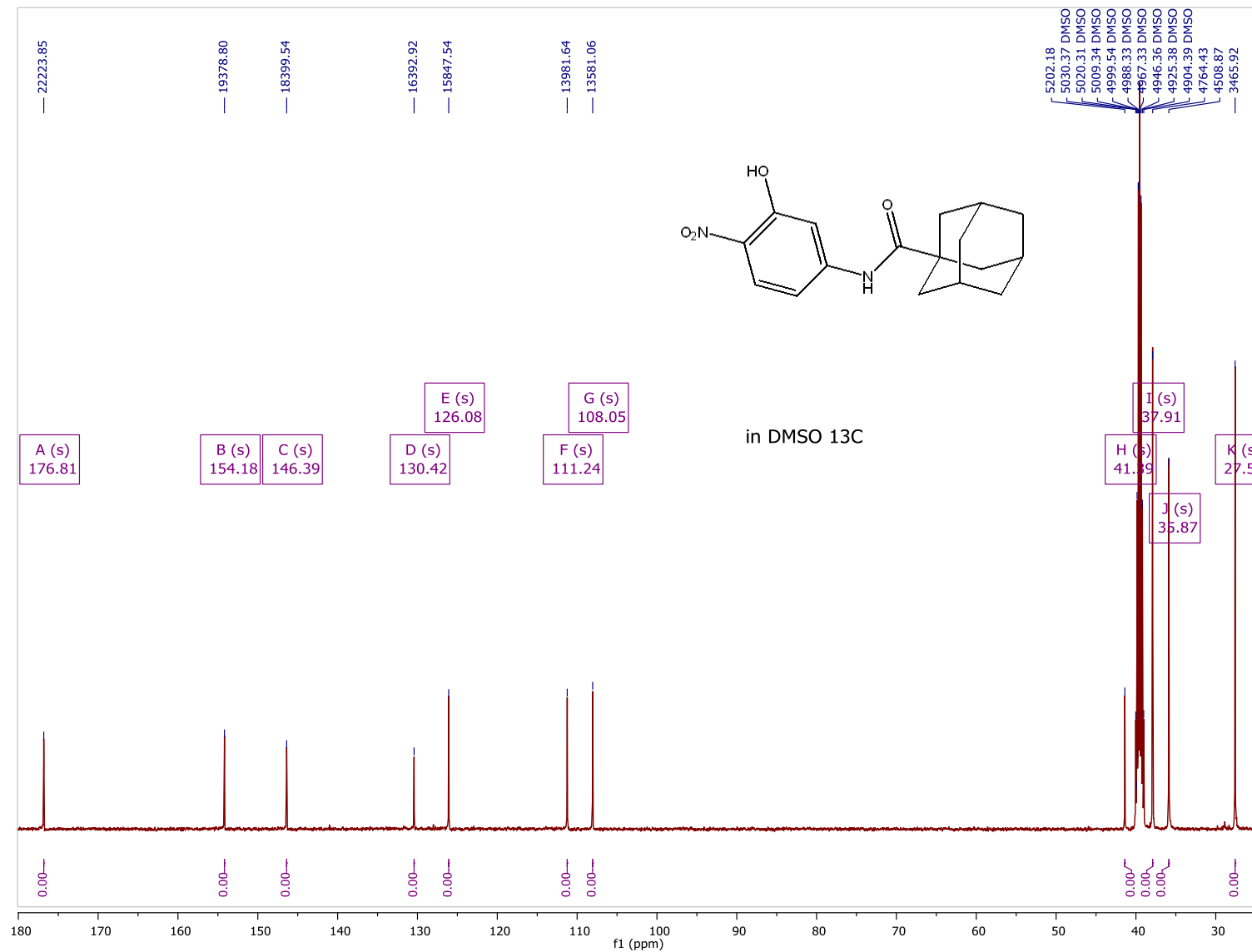
N-(3-ჰიდროქსი-2-ნიტროფენილ)ადამანტან-1-კარბოქსამიდის (34) ^{13}C DEPT ზმრ სპექტრი



N-(3-ჰიდროქსი-4-ნიტროფენილ)ადამანტან-1-კარბოქსამიდის (35) ¹H ბმრ სპექტრი



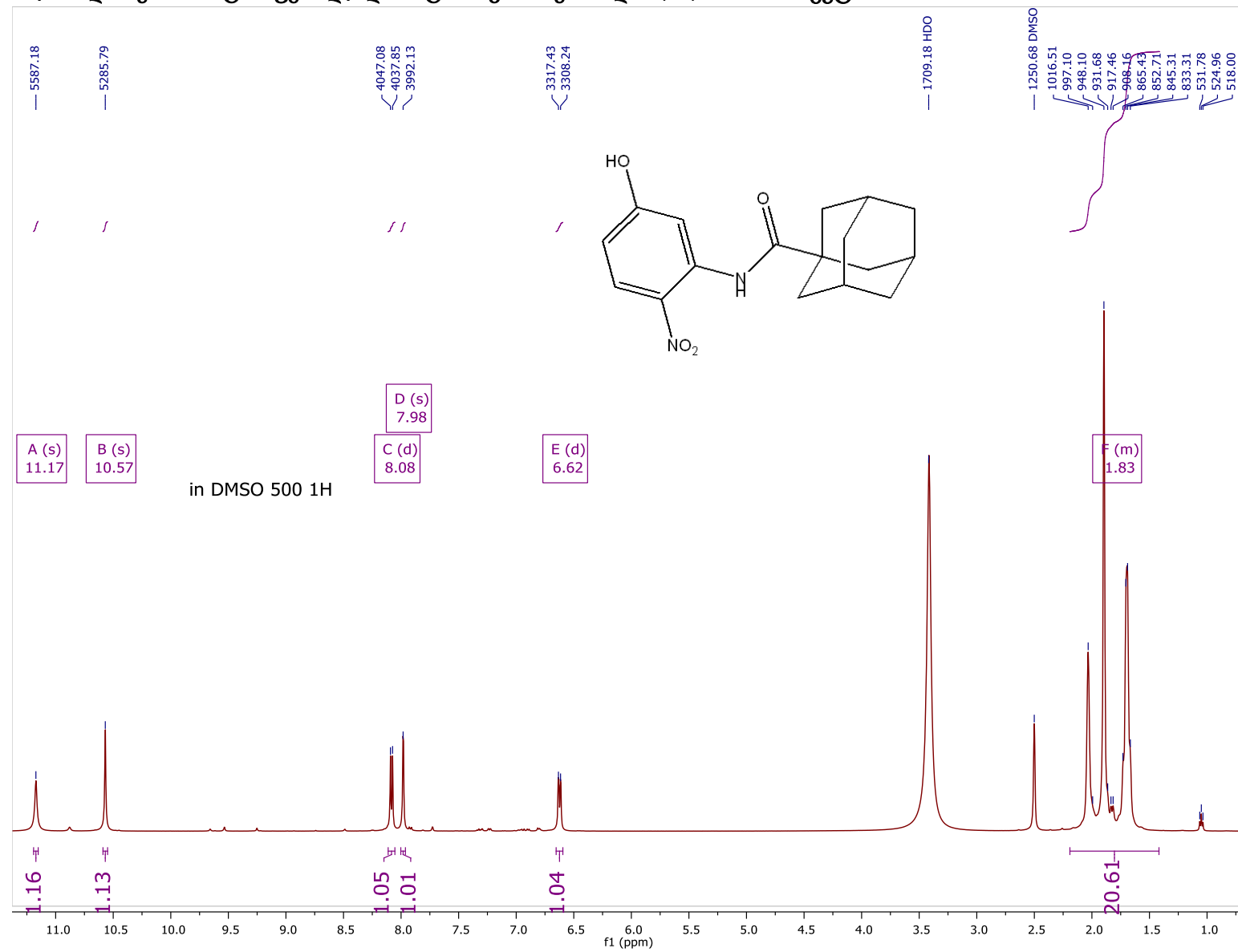
N-(3-ჰიდროქსი-4-ნიტროფენილ)ადამანტან-1-კარბოქსამიდის (35) ¹³C ბმრ სპექტრი



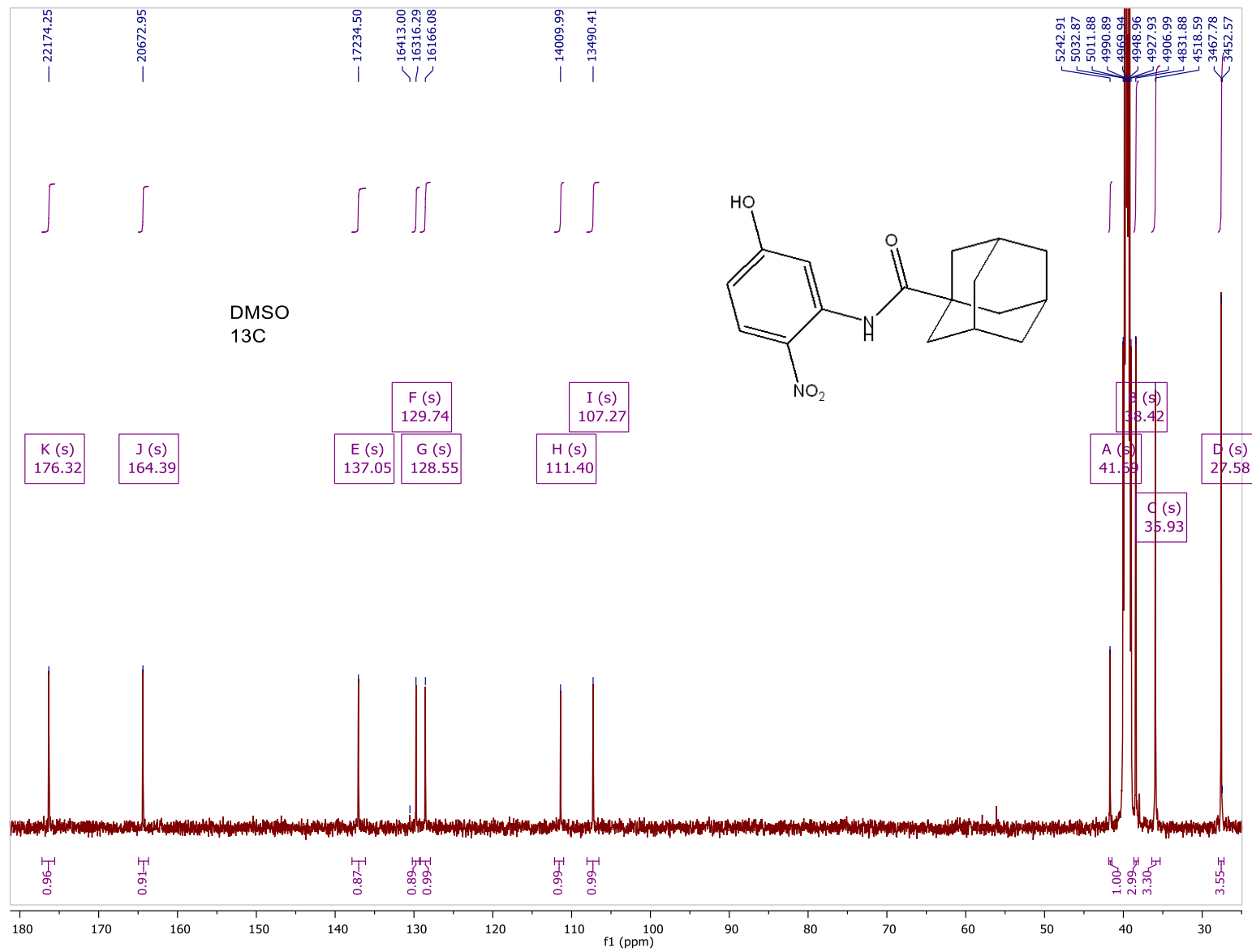
N-(3-ჰიდროქსი-4-ნიტროფენილ)ადამანტან-1-კარბოქსამიდის (35) ¹³C DEPT ზმრ სპექტრი



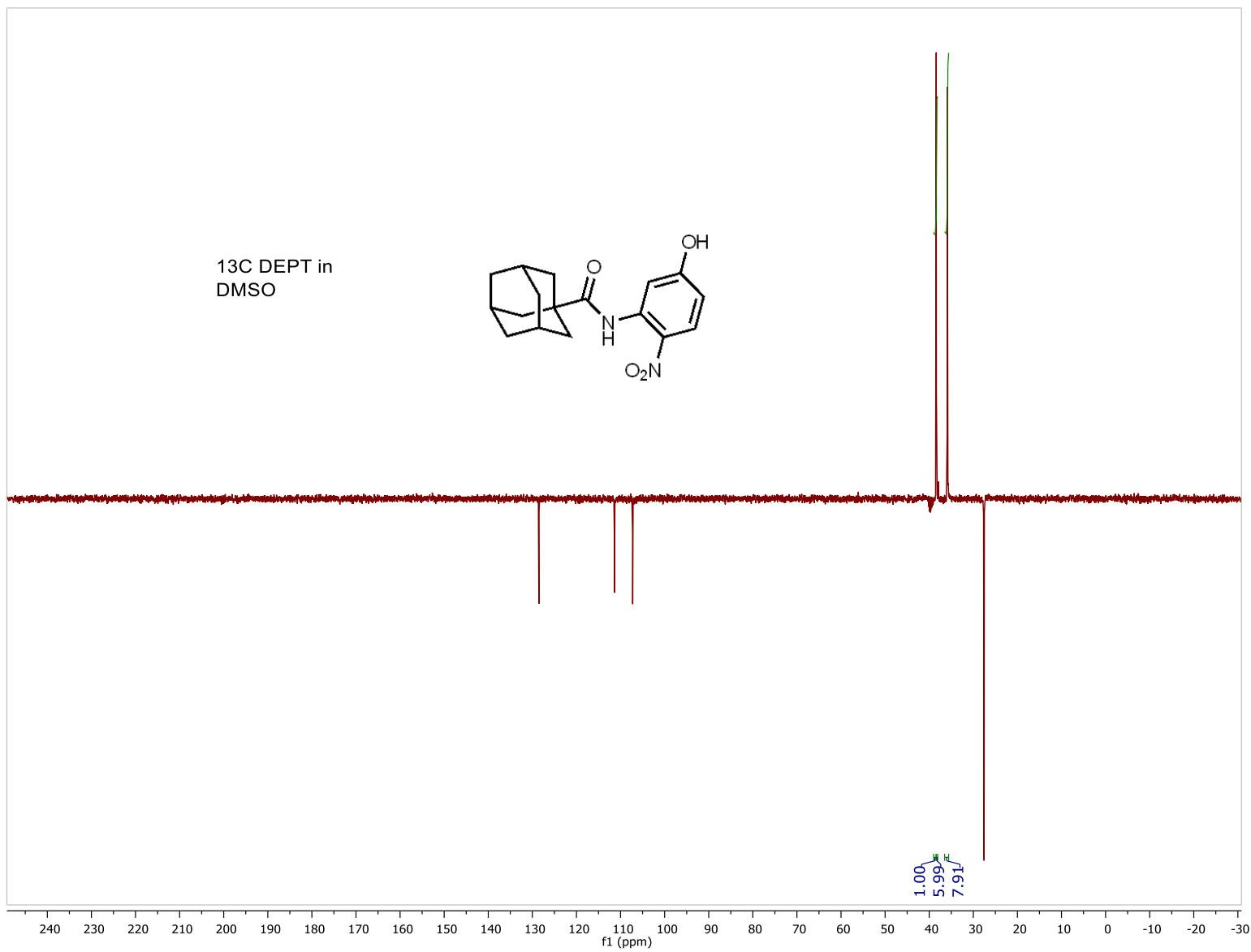
N-(5-ჰიდროქსი-2-ნიტროფენილ)ადამანტან-1-კარბოქსამიდის (36) ¹H ბმრ სპექტრი



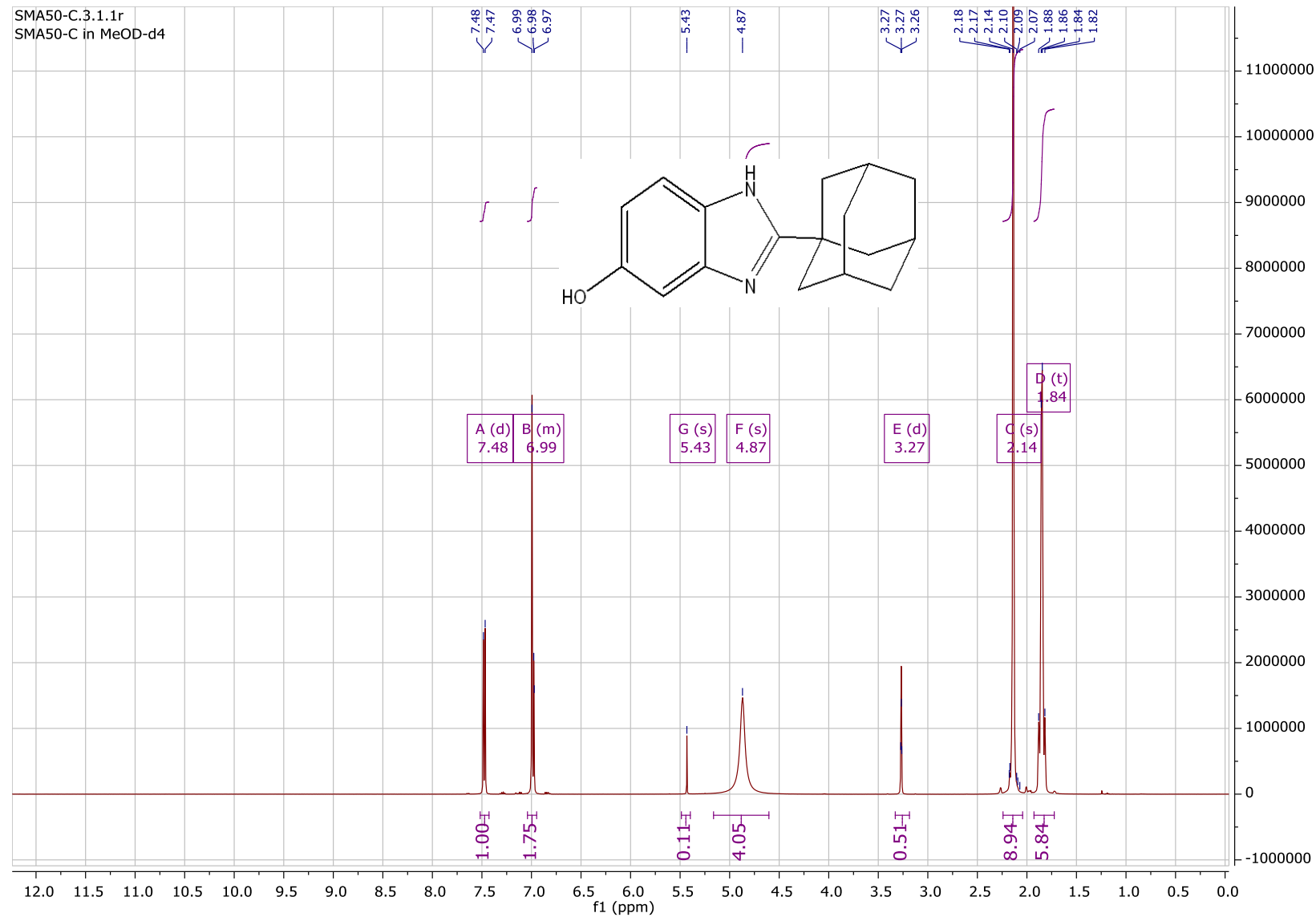
N-(5-ჰიდროქსი-2-ნიტროფენილ)ადამანტან-1-კარბოქსამიდის (36) ¹³C ბმრ სპექტრი



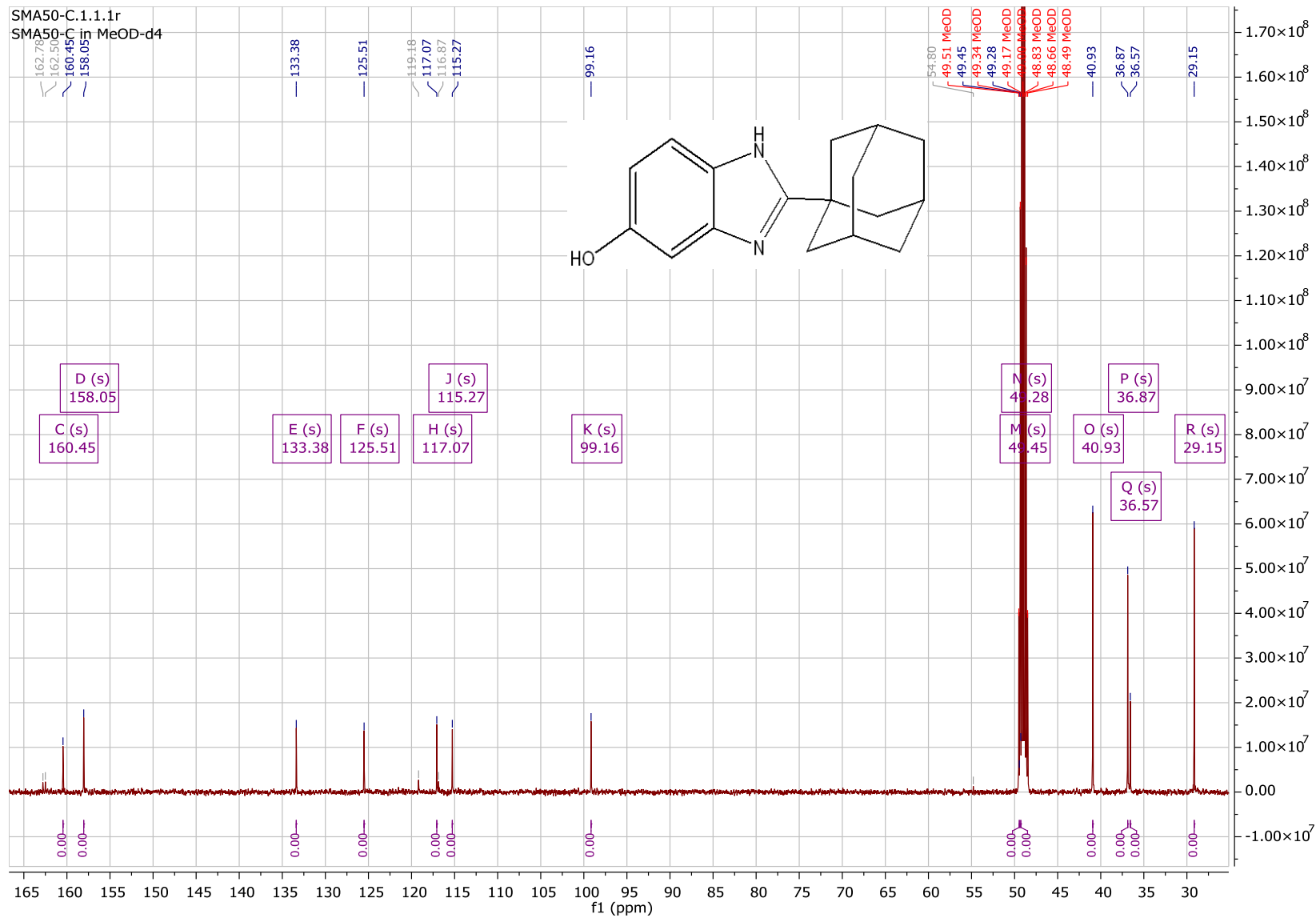
N-(5-ჰიდროქსი-2-ნიტროფენილ)ადამანტან-1-კარბოქსამიდის (36) ¹³C DEPT ზმრ სპექტრი



2-(1-ადამანტილ)-5-ჰიდროქსიბენზიმიდაზოლის (53) ¹H ბმრ სპექტრი

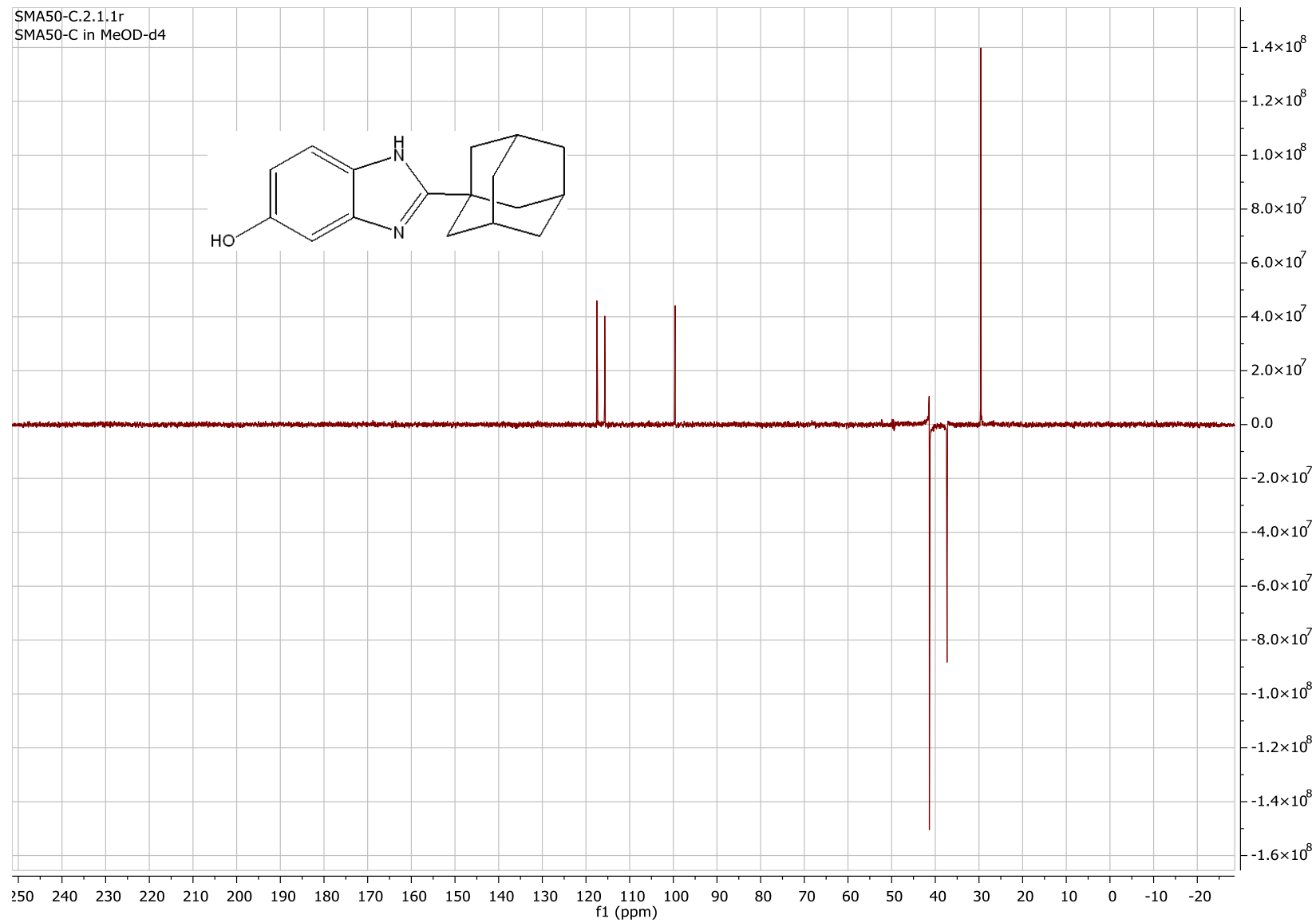


2-(1-ადამანტილ)-5-ჰიდროქსიბენზიმიდაზოლის (53) ¹³C ზმრ სპექტრი



2-(1-ადამანტილ)-5-ჰიდროქსიბენზიმიდაზოლის (53) ^{13}C DEPT ბმრ სპექტრი

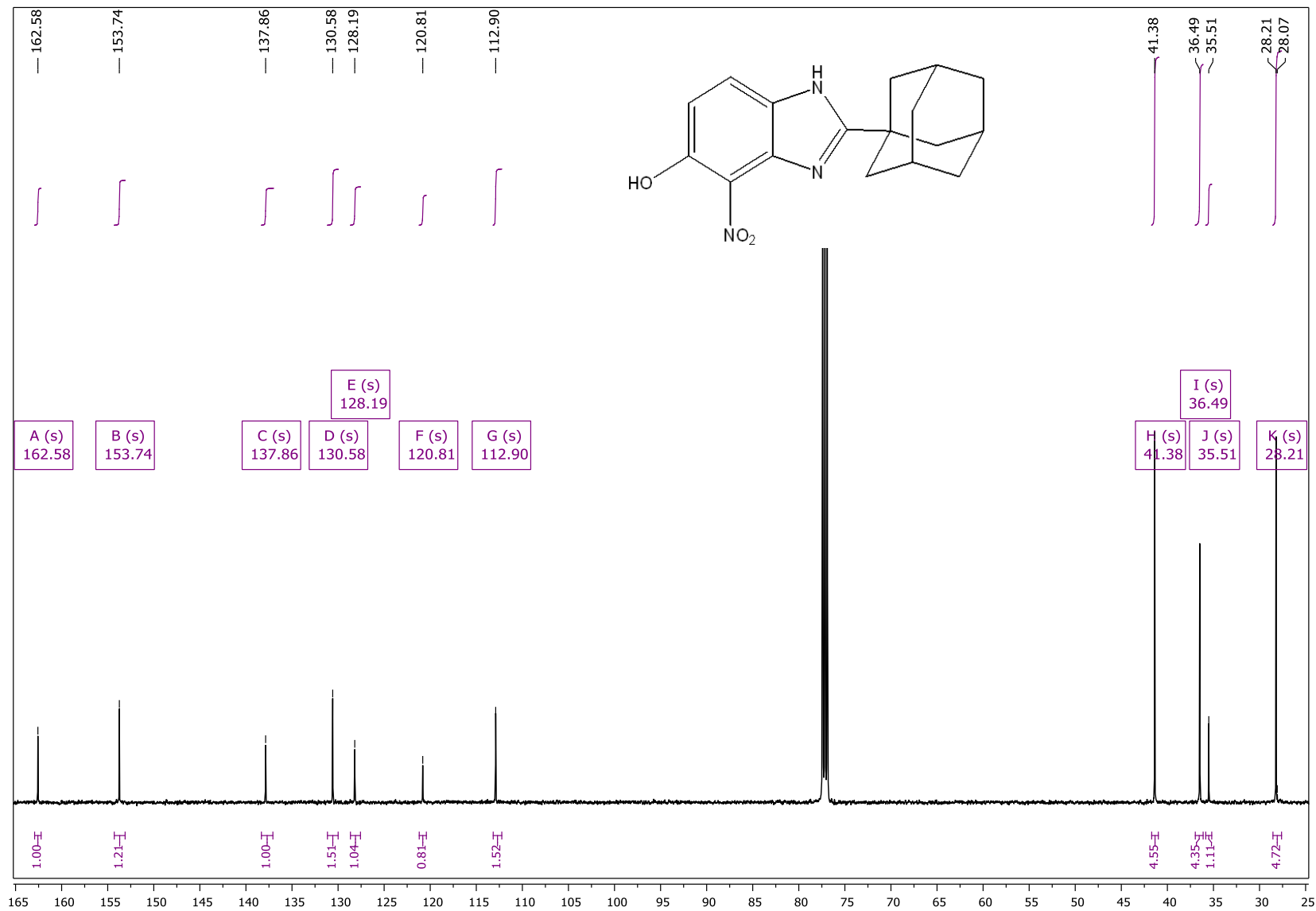
SMA50-C.2.1.1r
SMA50-C in MeOD-d4



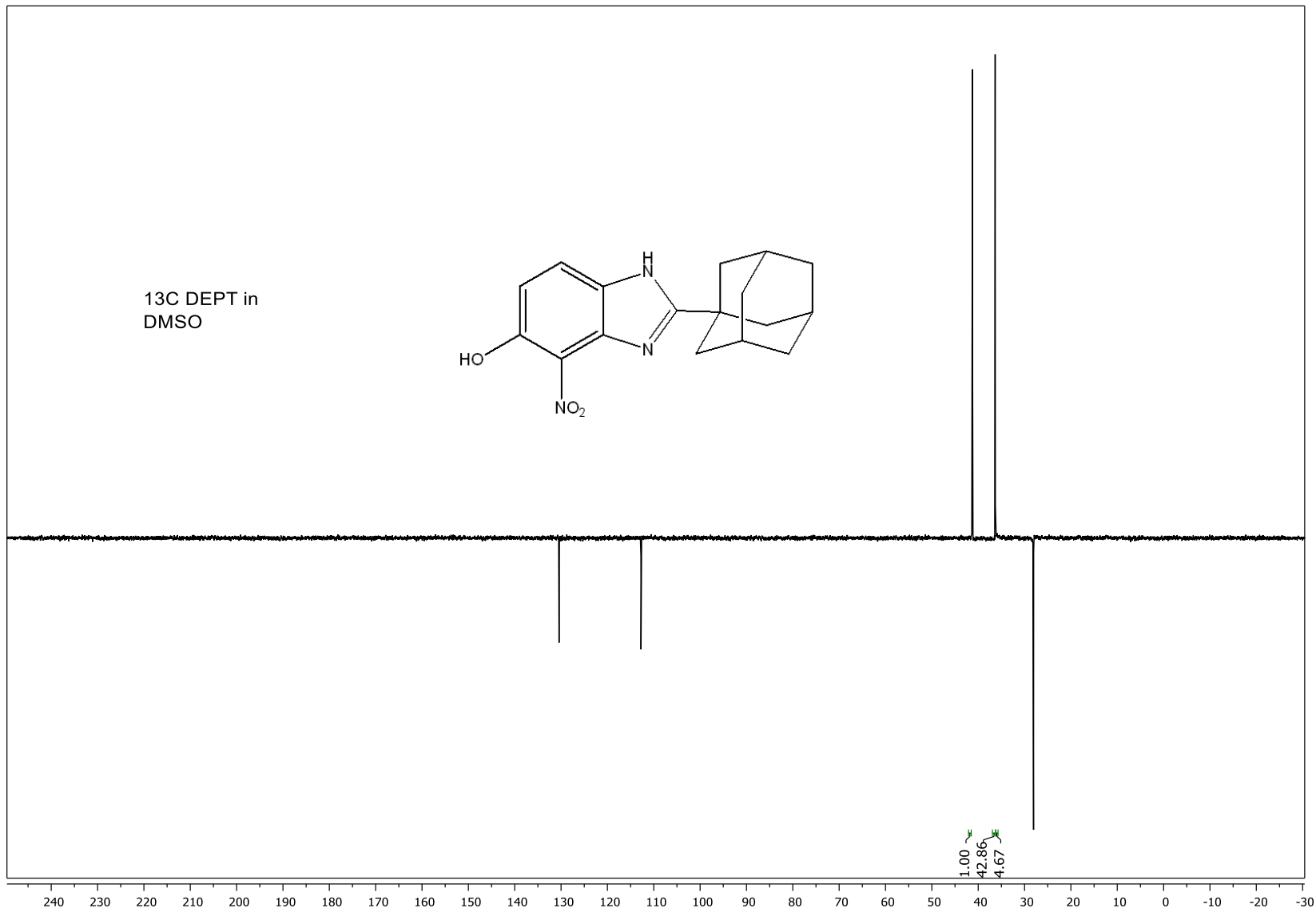
2-(1-ადამანტილ)-5-ჰიდროქსი-4-ნიტრობენზიმიდაზოლის (54) ¹H ბმრ სპექტრი



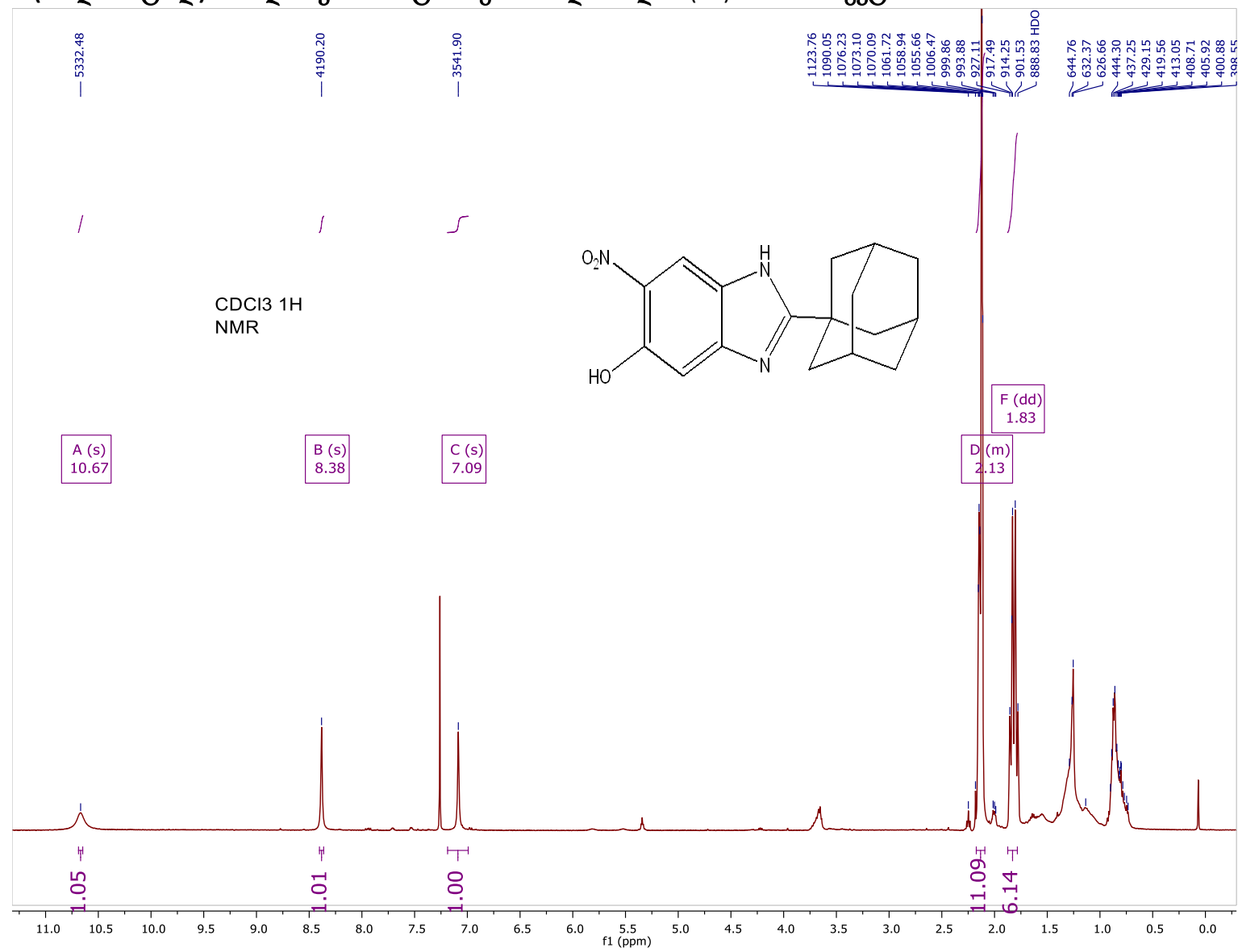
2-(1-ადამანტილ)-5-ჰიდროქსი-4-ნიტრობენზიმიდაზოლის (54) ¹³C ბმრ სპექტრი



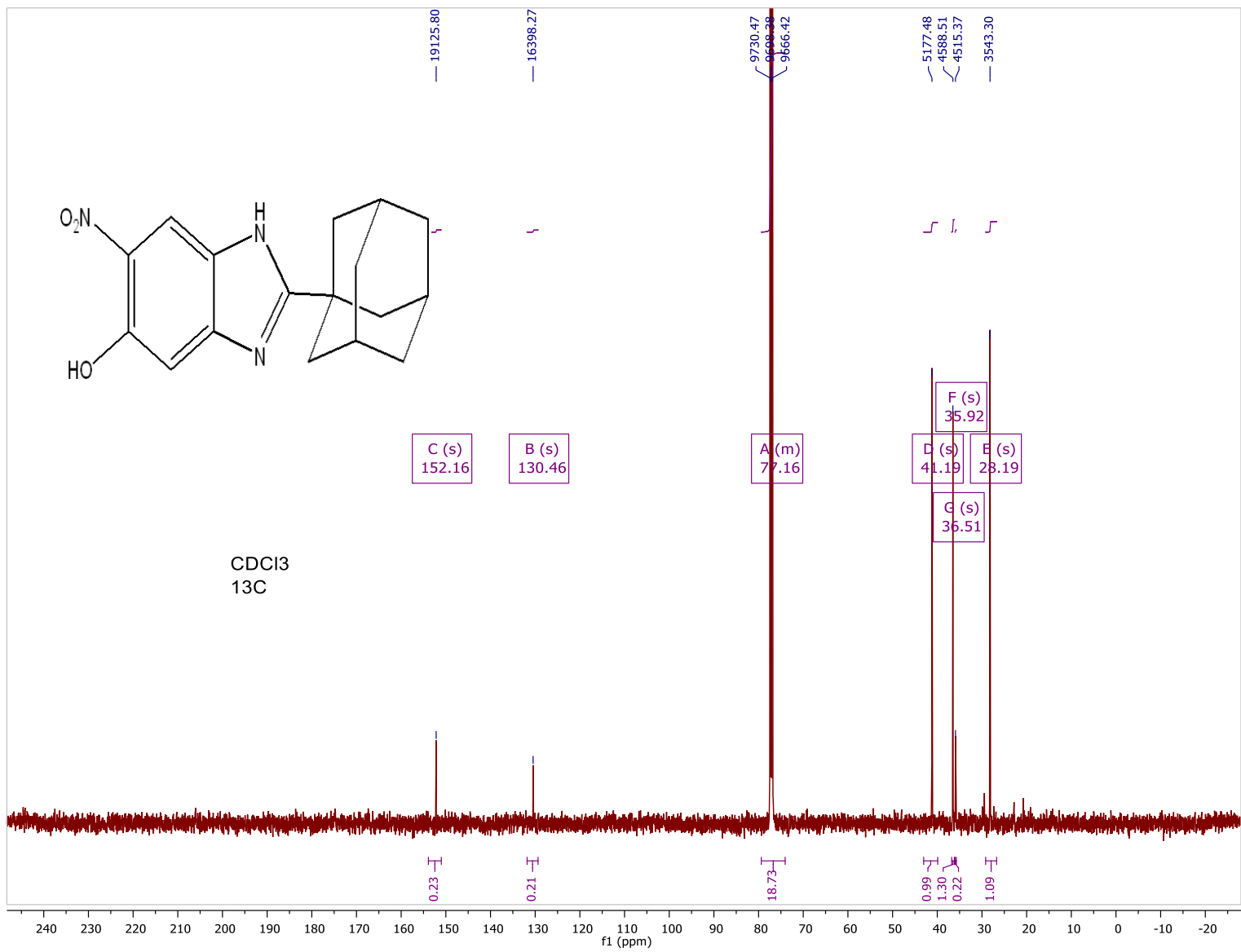
2-(1-ადამანტილ)-5-ჰიდროქსი-4-ნიტრობენზიმიდაზოლის (54) ^{13}C DEPT ბმრ სპექტრი



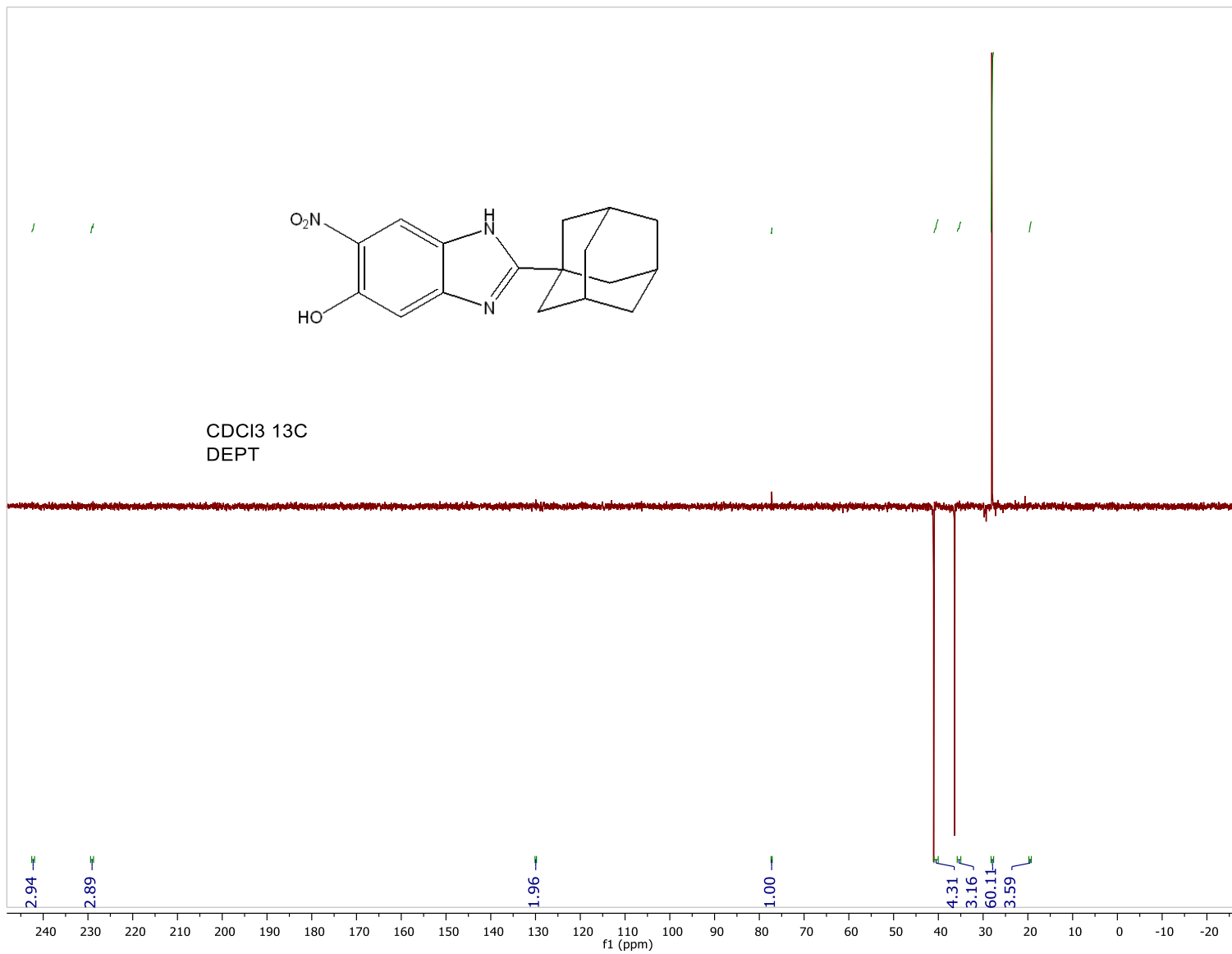
2-(1-ადამანტილ)-5-ჰიდროქსი-6-ნიტრობენზიმიდაზოლის (55) ¹H ბმრ სპექტრი



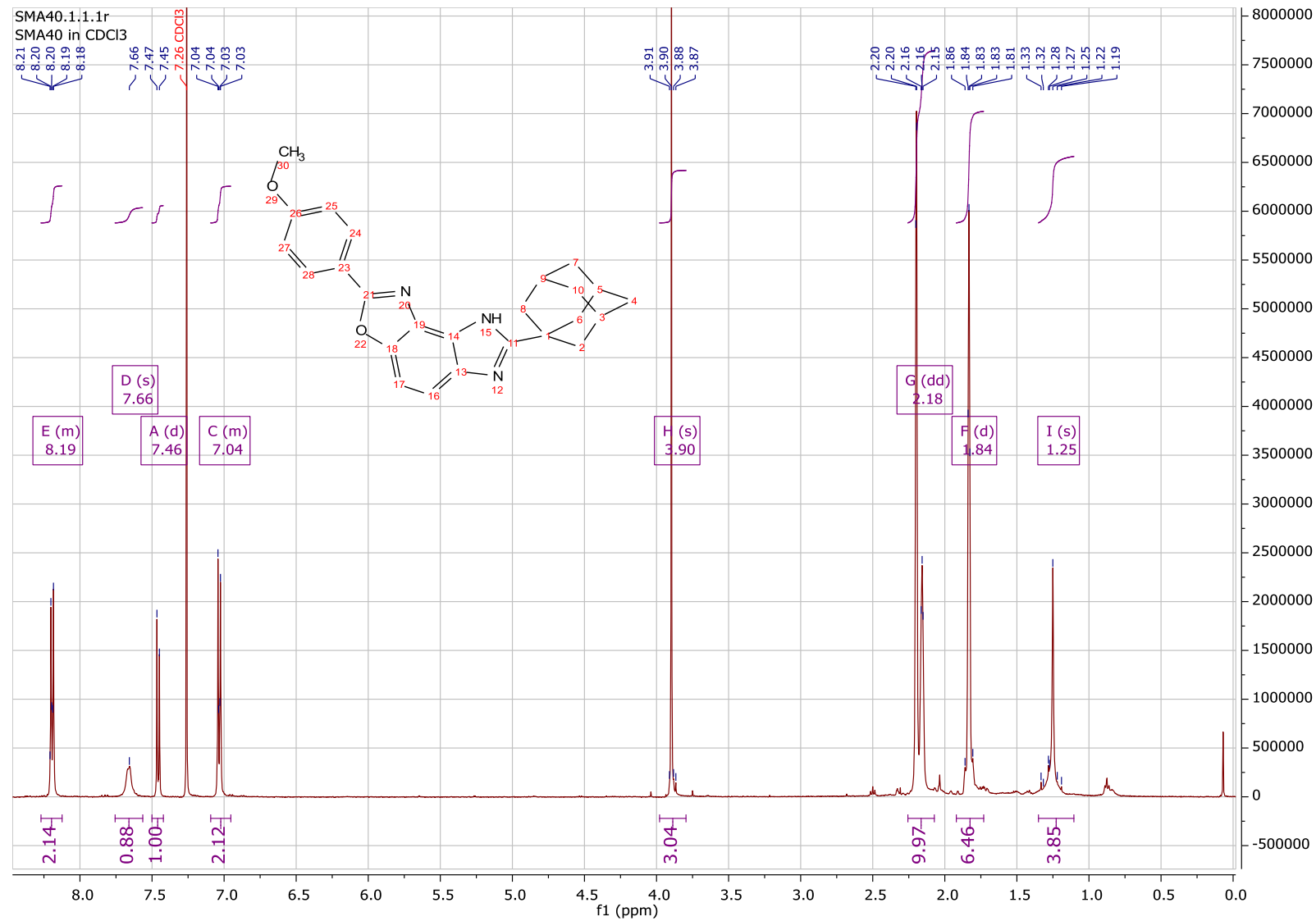
2-(1-ადამანტილ)-5-ჰიდროქსი-6-ნიტრობენზიმიდაზოლის (55) ¹³C ბმრ სპექტრი



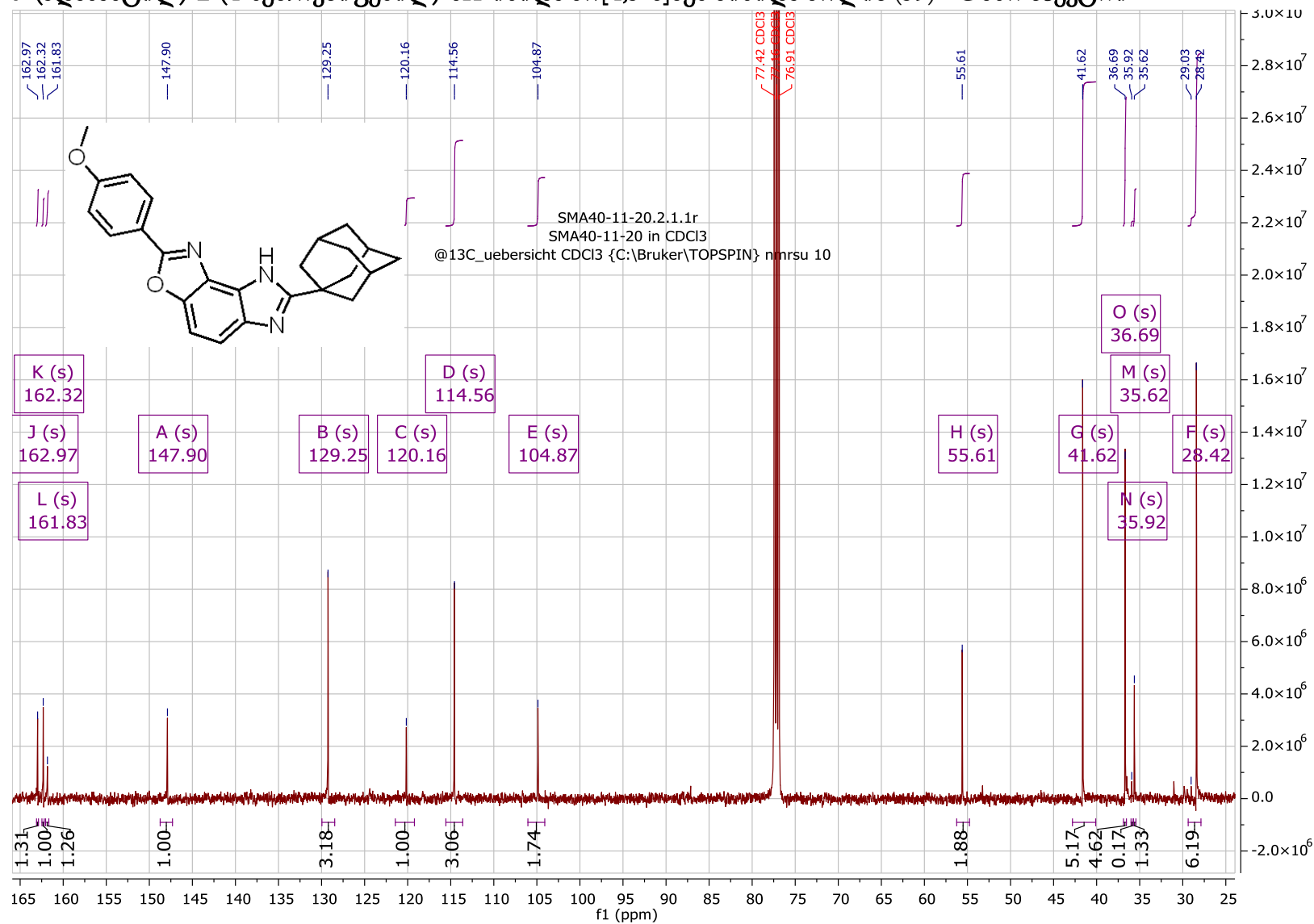
2-(1-ადამანტილ)-5-ჰიდროქსი-6-ნიტრობენზიმიდაზოლის (55) ^{13}C DEPT ბმრ სპექტრი



7-(ადამანტილ)-2-(4-მეთოქსიფენილ)-6*H*-იმიდაზო[4,5-*e*]ბენზიმიდაზოლის (59) ¹H ბმრ სპექტრი

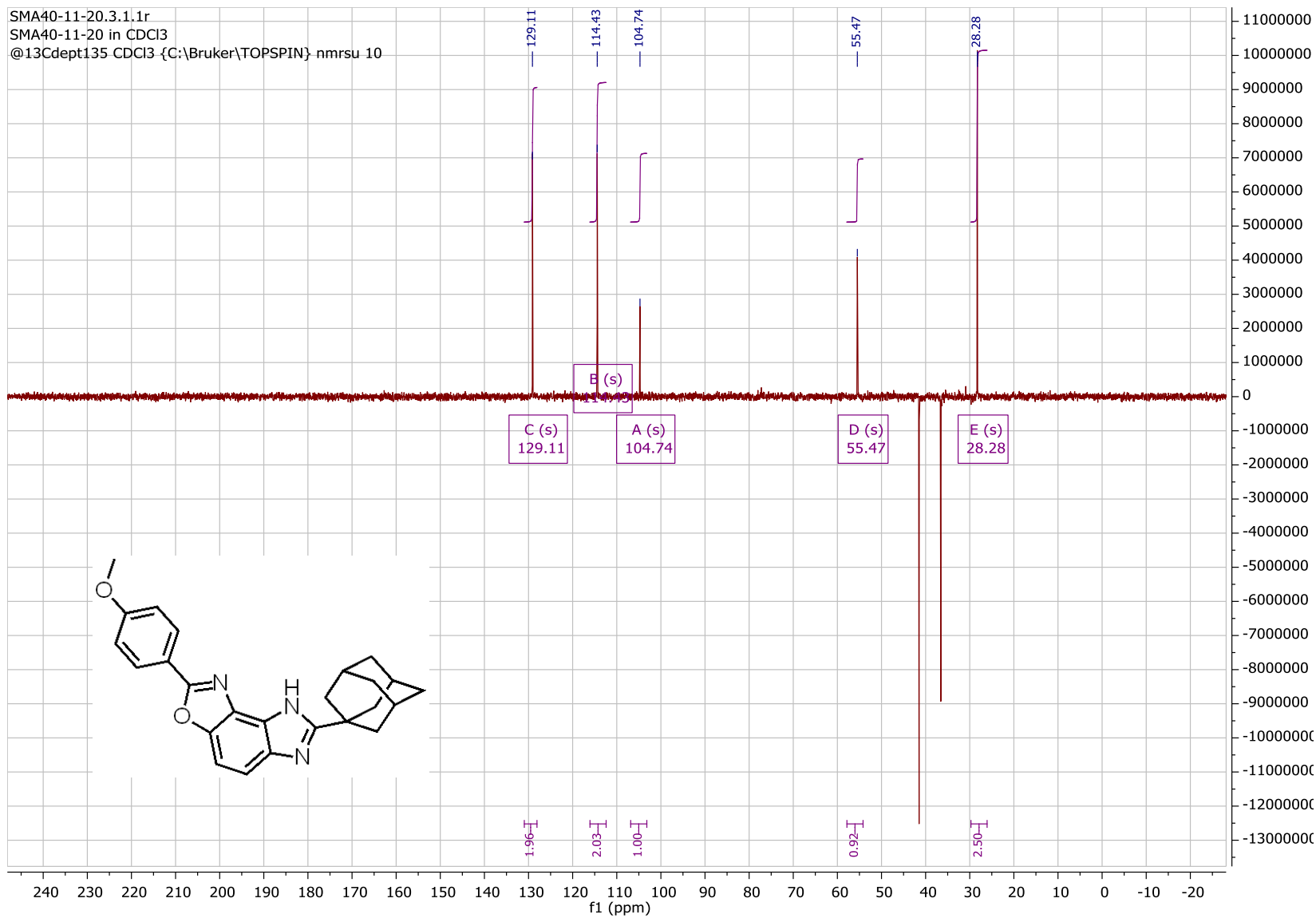


7-(ადამანტილ)-2-(4-მეთოქსიფენილ)-6H-იმიდაზო[4,5-e]ბენზიმიდაზოლის (59) ¹³C ზმრ სპექტრი

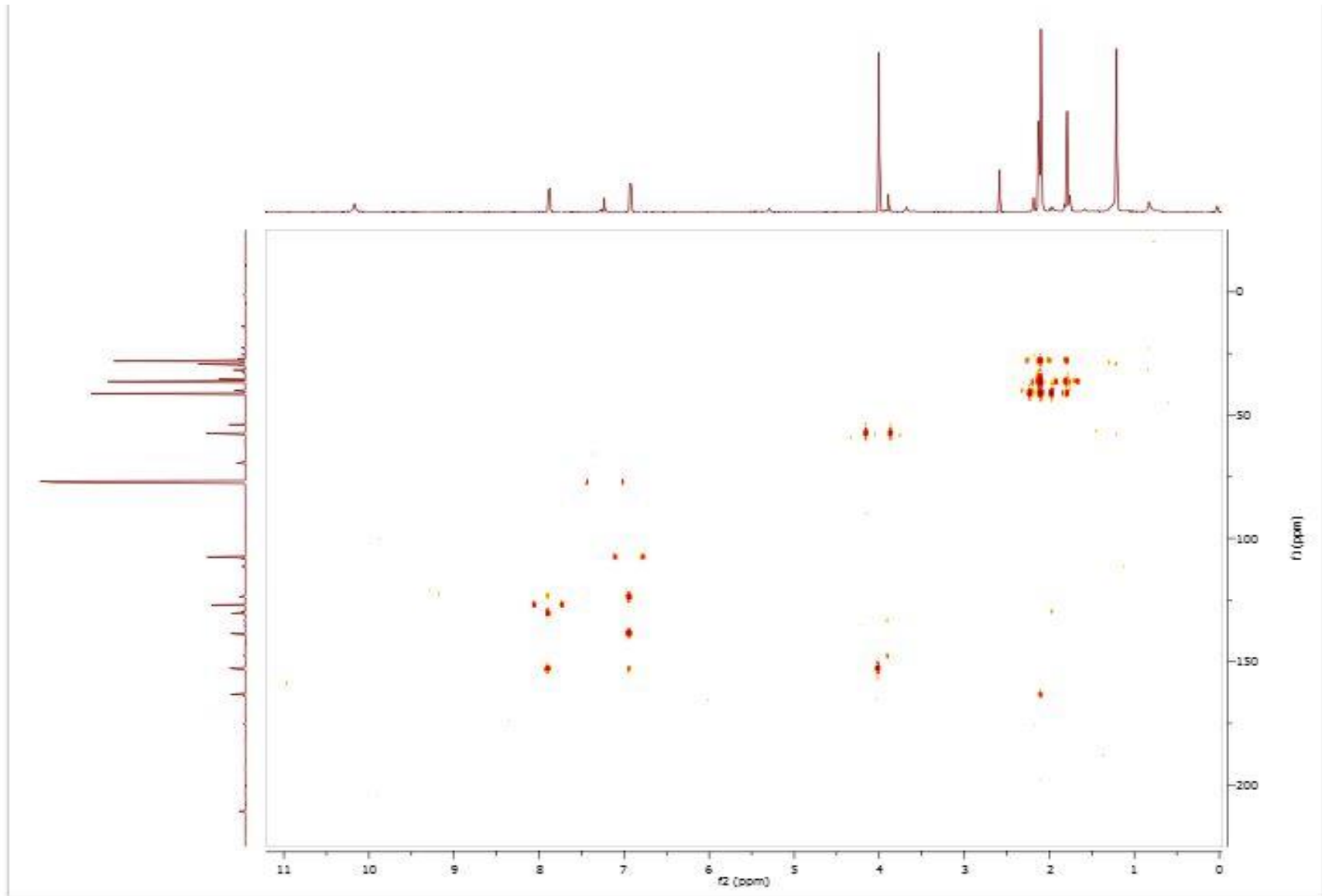


7-(ადამანტილ)-2-(4-მეთოქსიფენილ)-6*H*-იმიდაზო[4,5-*e*]ბენზიმიდაზოლის (59) ¹³C DEPT ზმრ სპექტრი

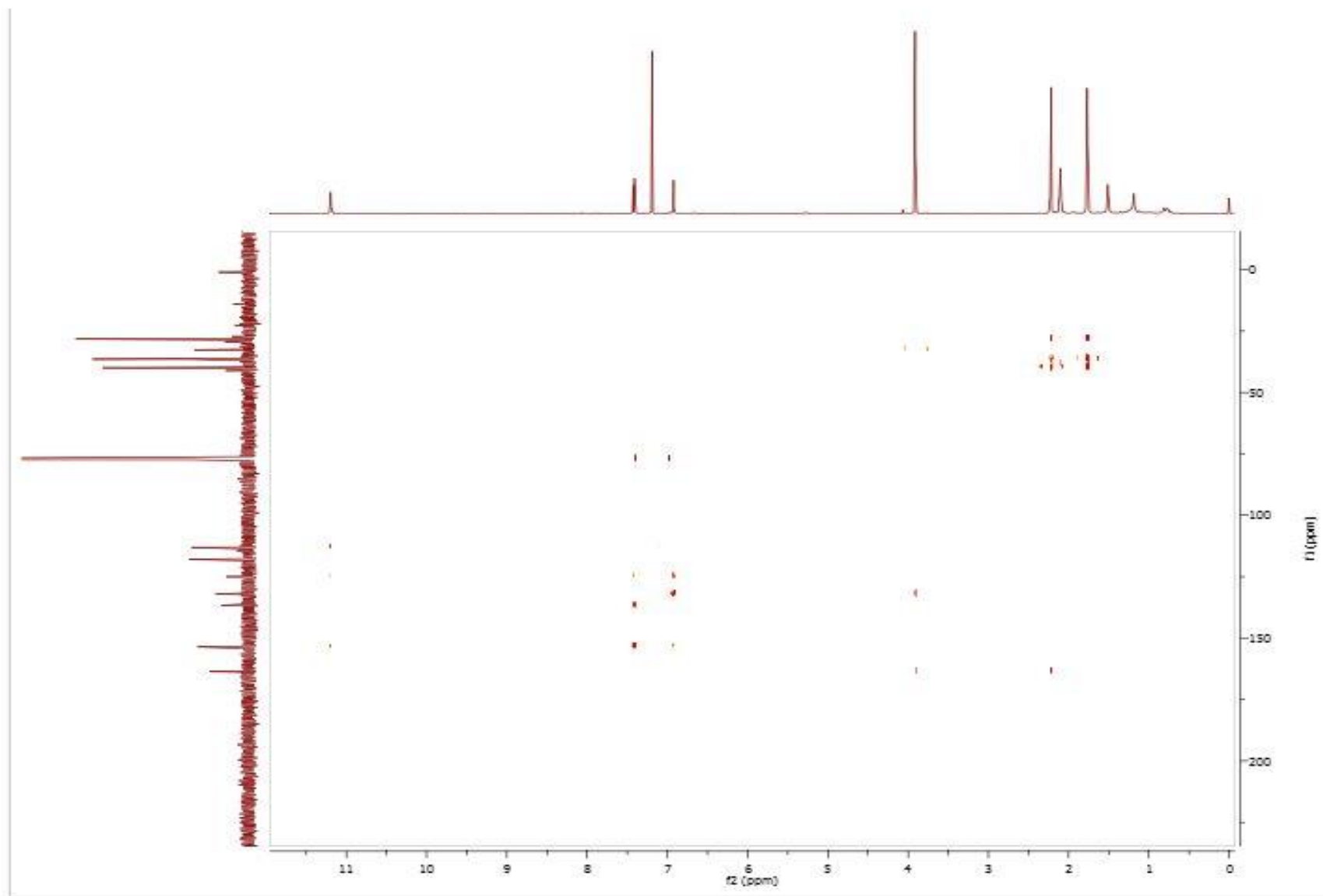
SMA40-11-20.3.1.1r
 SMA40-11-20 in CDCl3
 @13Cdept135 CDCl3 {C:\Bruker\TOPSPIN} nmrsu 10



5-მეთოქსი-4-ნიტრო-2-(1-ადამანტილ)-1H-ბენზიმიდაზოლის HMBC (Heteronuclear Multiple Bond Correlation) სპექტრი

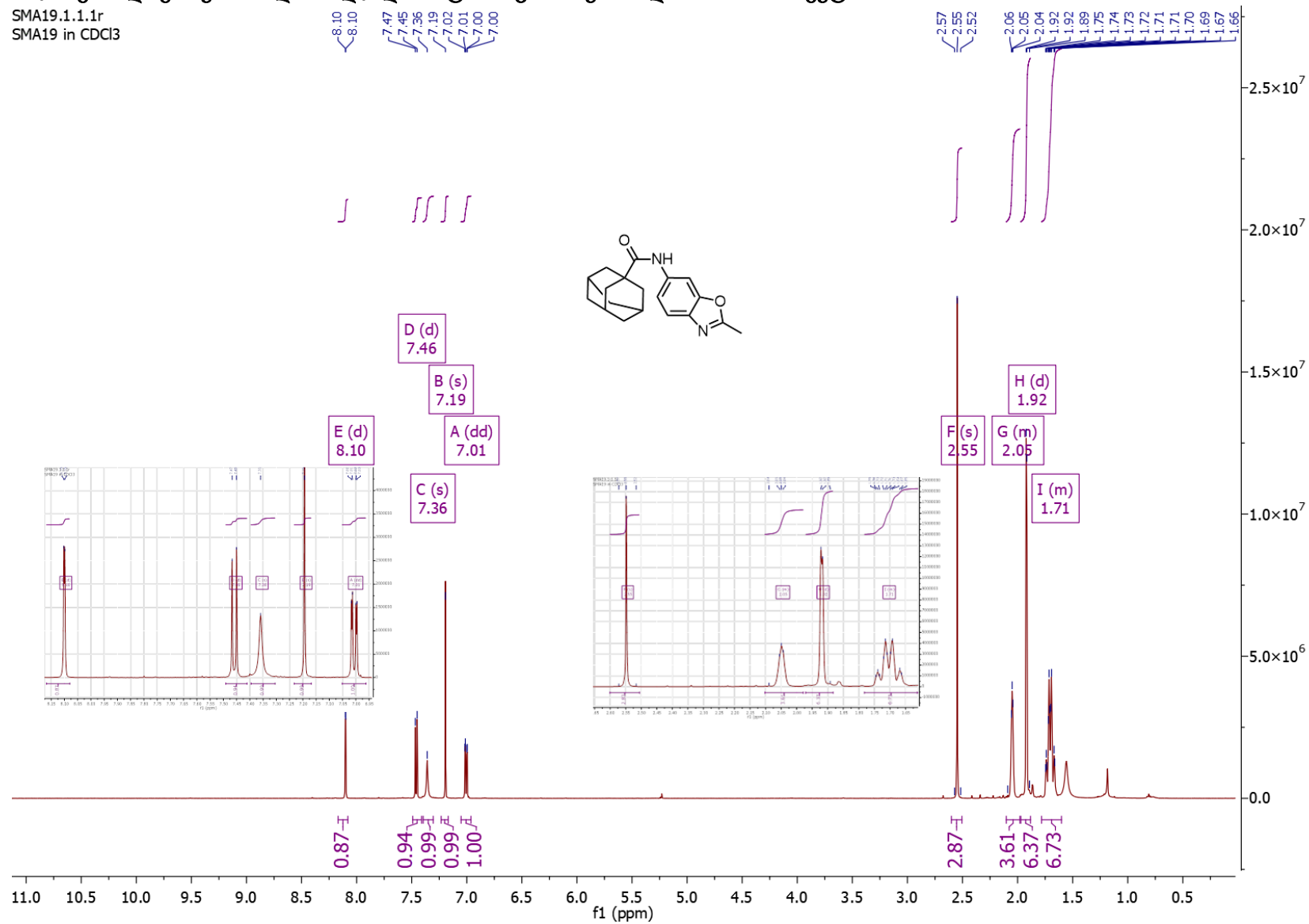


N-მეთილ-5-ჰიდროქსი-4-ნიტრო-2-(1-ადამანტილ)ბენზიმიდაზოლის HMBC (Heteronuclear Multiple Bond Correlation) სპექტრი



***N*-(2-მეთილბენოქსაზოლ-6-ილ)ადამანტან-1-კარბოქსამიდის 1H ზმრ სპექტრი**

SMA19.1.1.1r
SMA19 in CDCl3

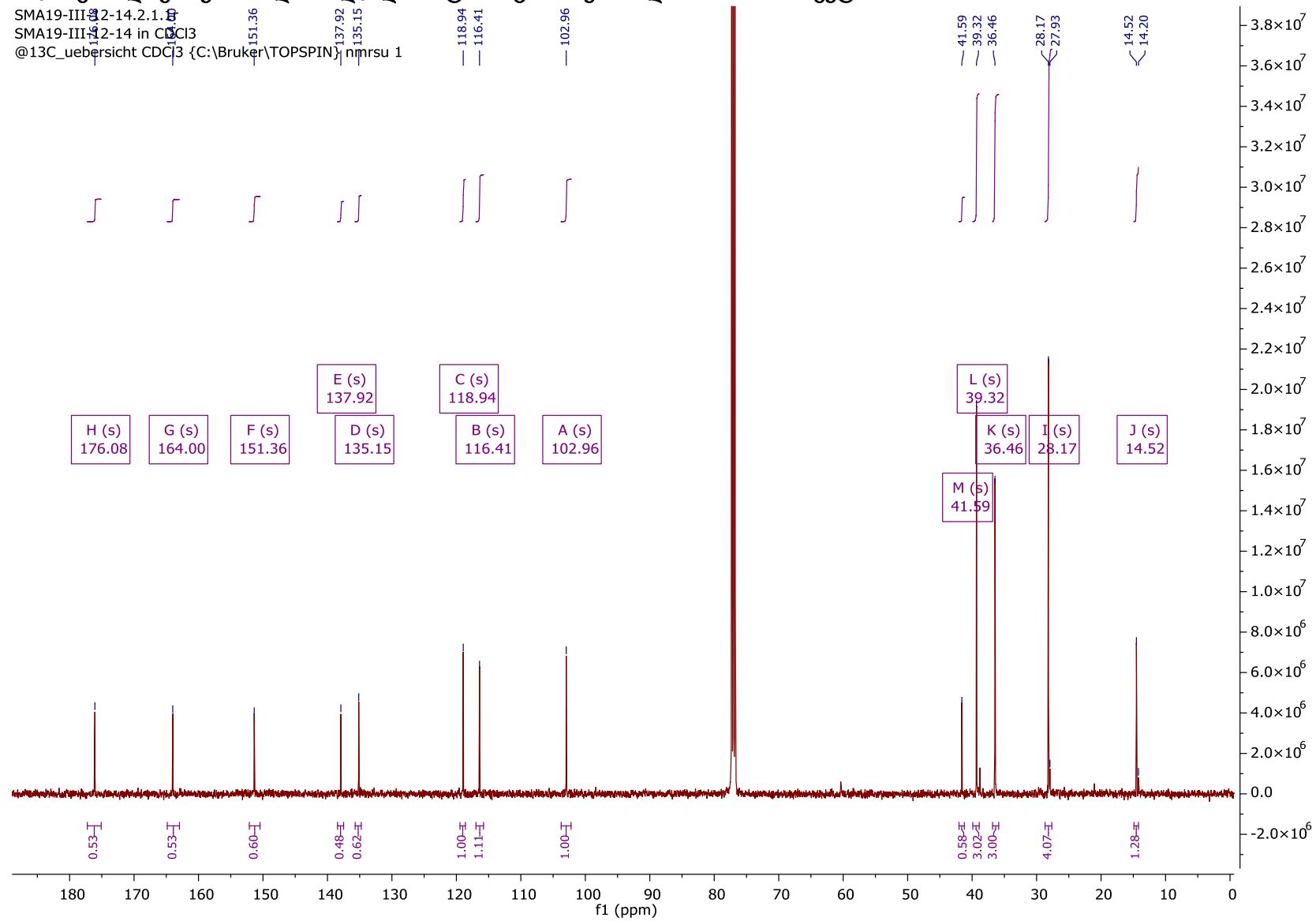


N-(2-მეთილბენოქსაზოლ-6-ილ)ადამანტან-1-კარბოქსამიდის 13C ზმრ სპექტრი

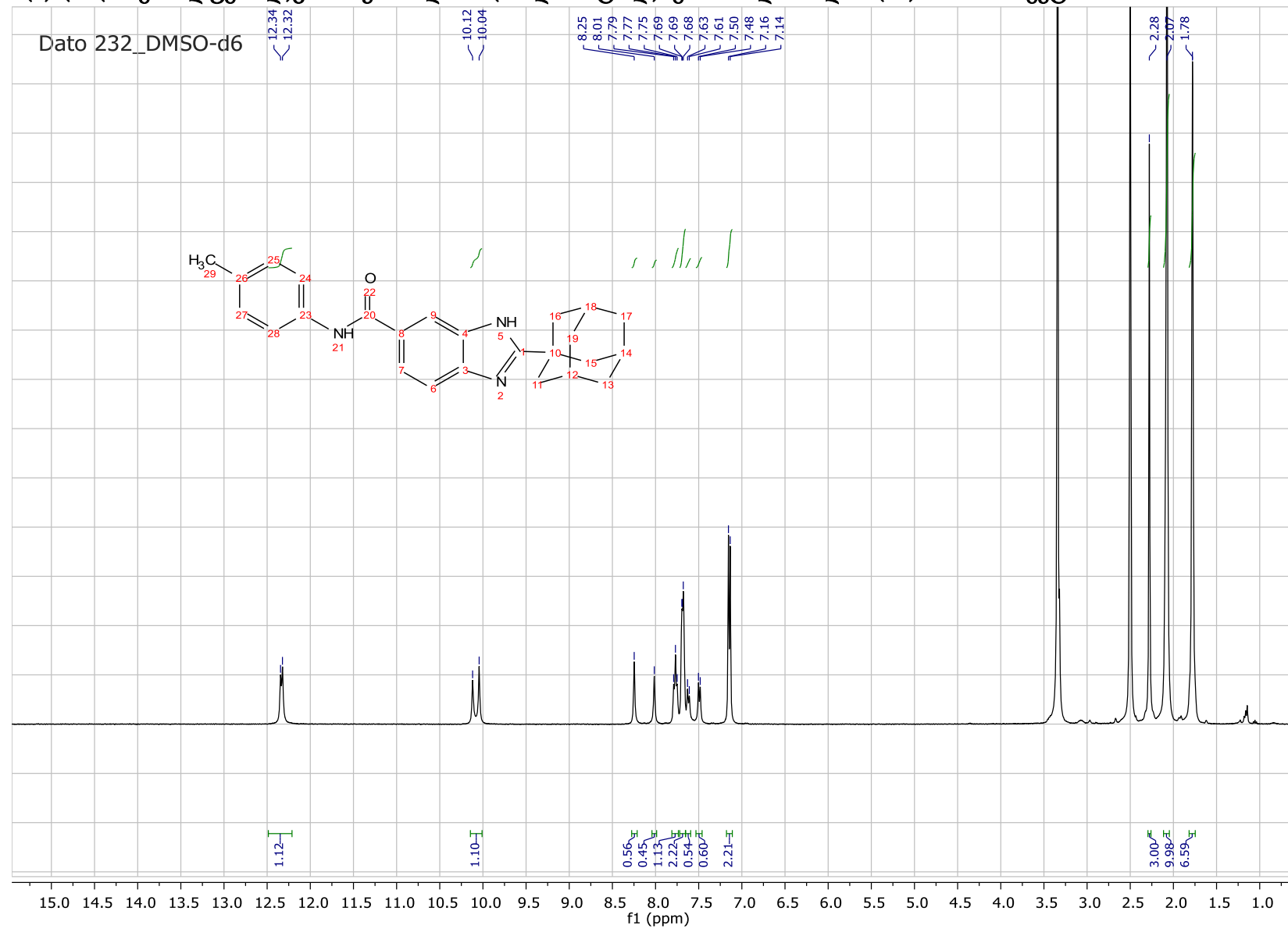
SMA19-III 2-14.2.1. 8

SMA19-III 2-14 in CDCl3

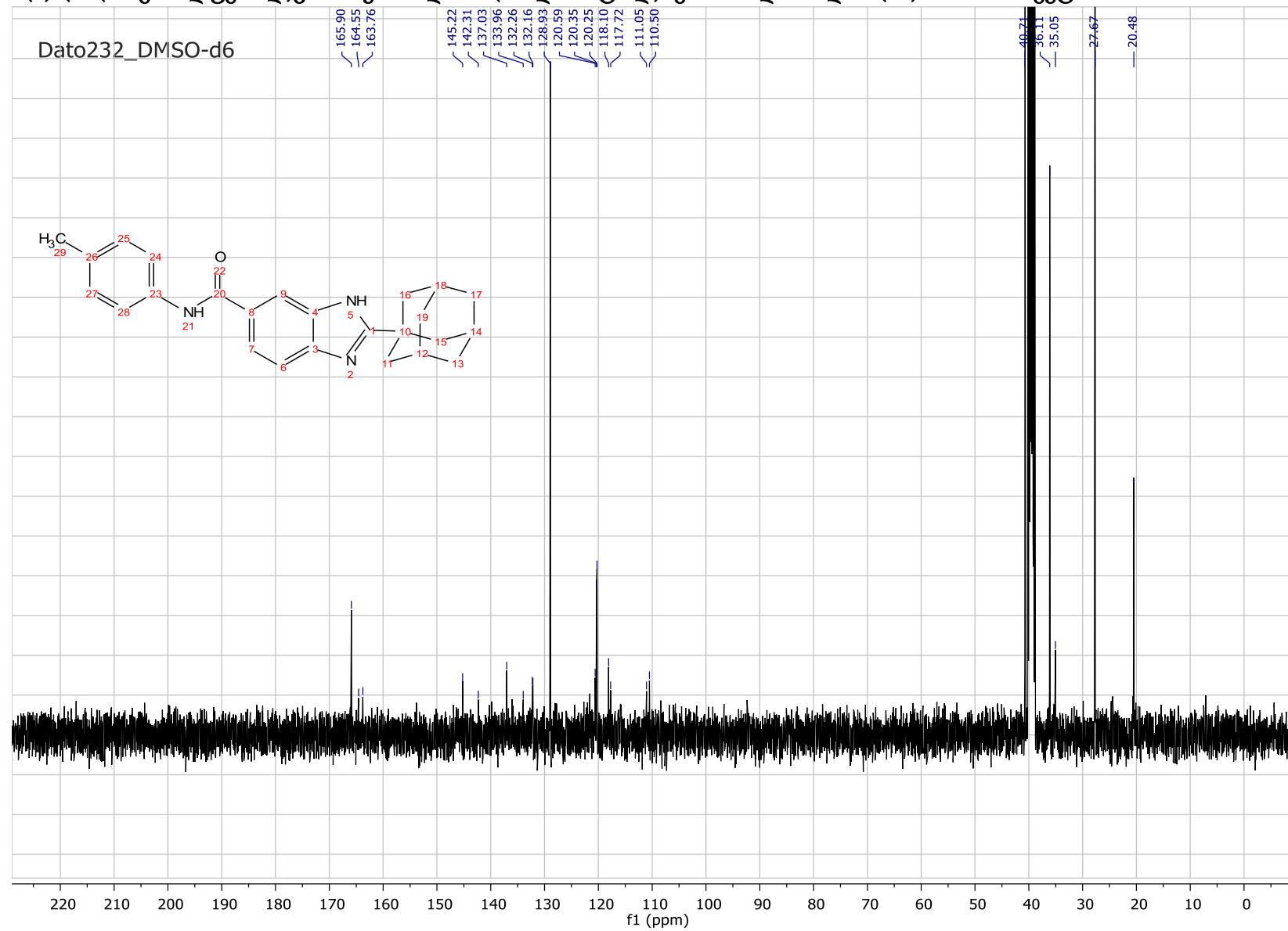
@13C_uebersicht CDCl3 {C:\Bruker\TOPSPIN} nmr su 1



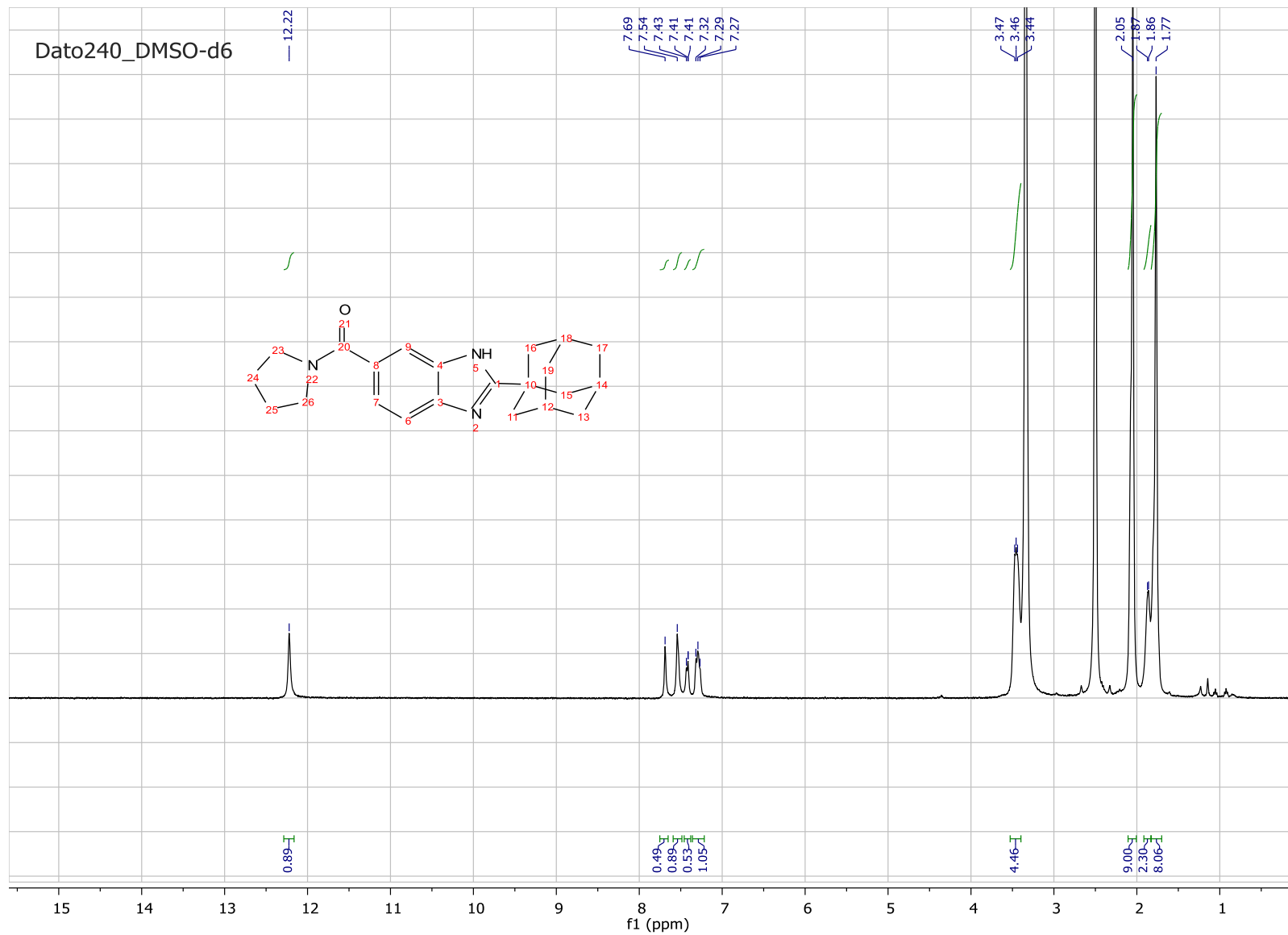
5(6)-(N-(4-მეთილფენილ)კარბოქსამიდო-2-(1-ადამანტილ)ბენზიმიდაზოლის (30) ¹H ბმრ სპექტრი



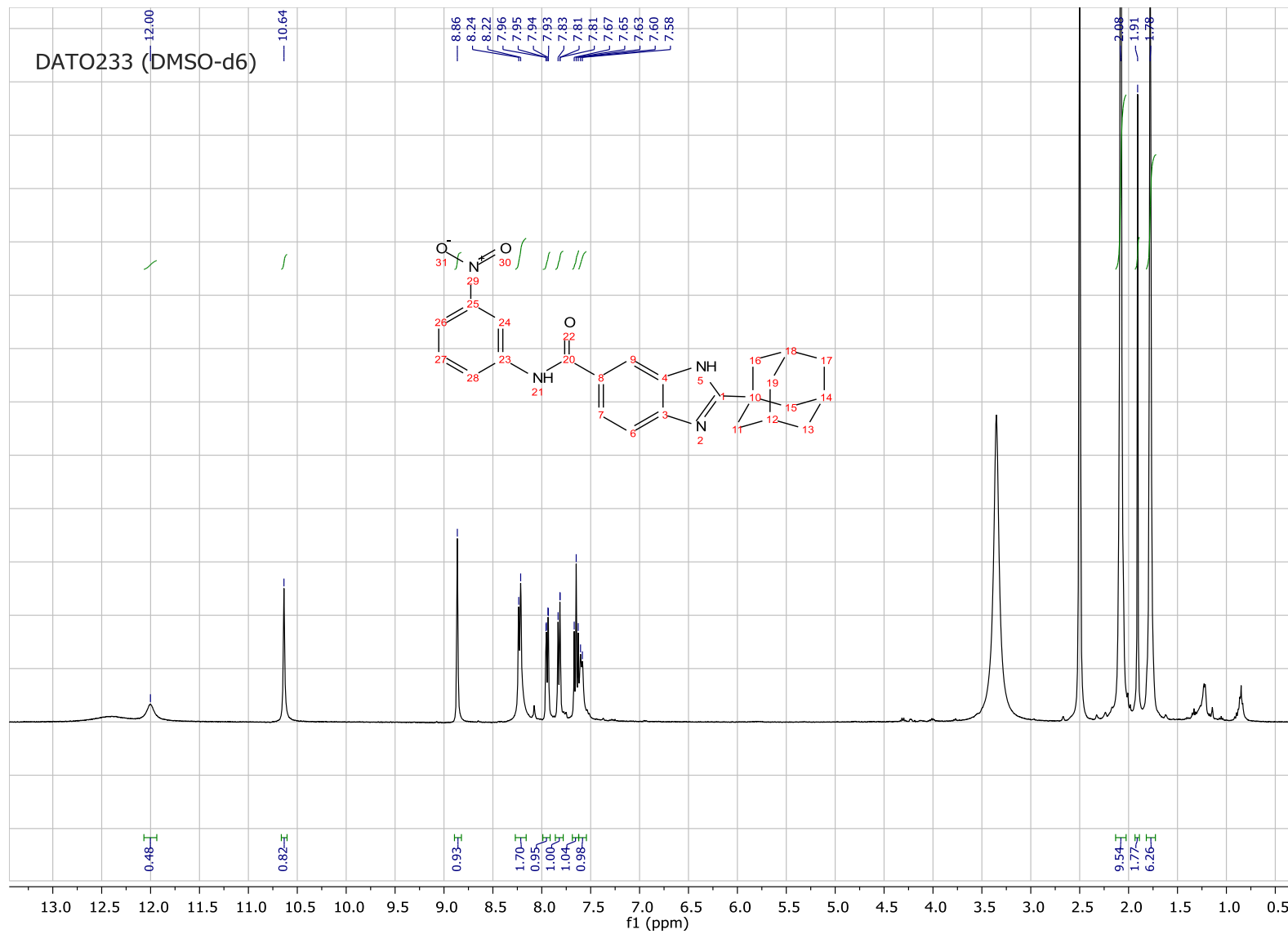
5(6)-(N-(4-მეთილფენილ)კარბოქსამიდო-2-(1-ადამანტილ)ბენზიმიდაზოლის (30) ¹³C ზმრ სპექტრი



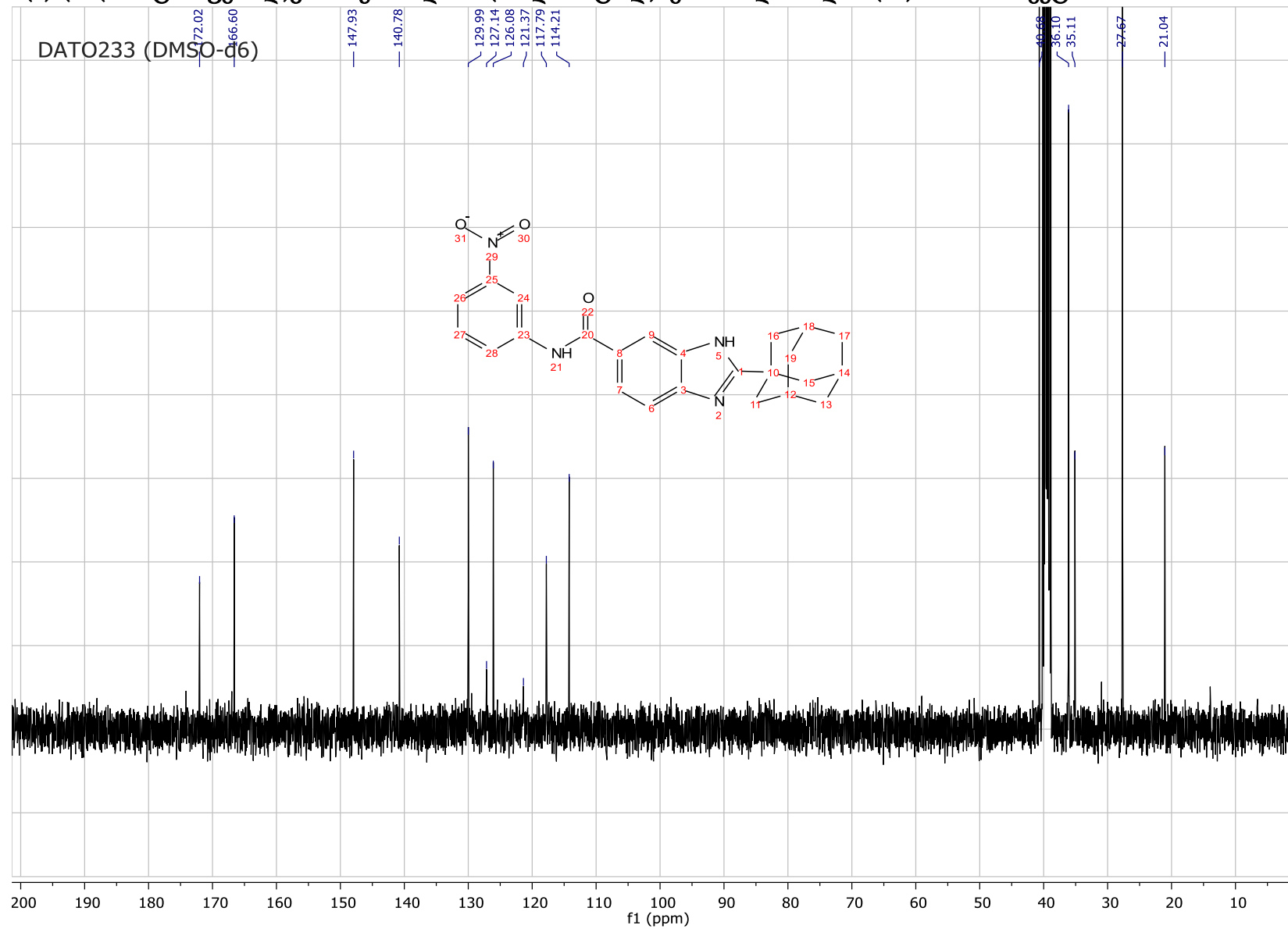
2-(ადამანტან-1-ილ)-1H-ბენზიმიდაზოლ-5-ილ(პიროლიდინ-1-ილ)მეთანონის (29) ¹H ზმრ სპექტრი



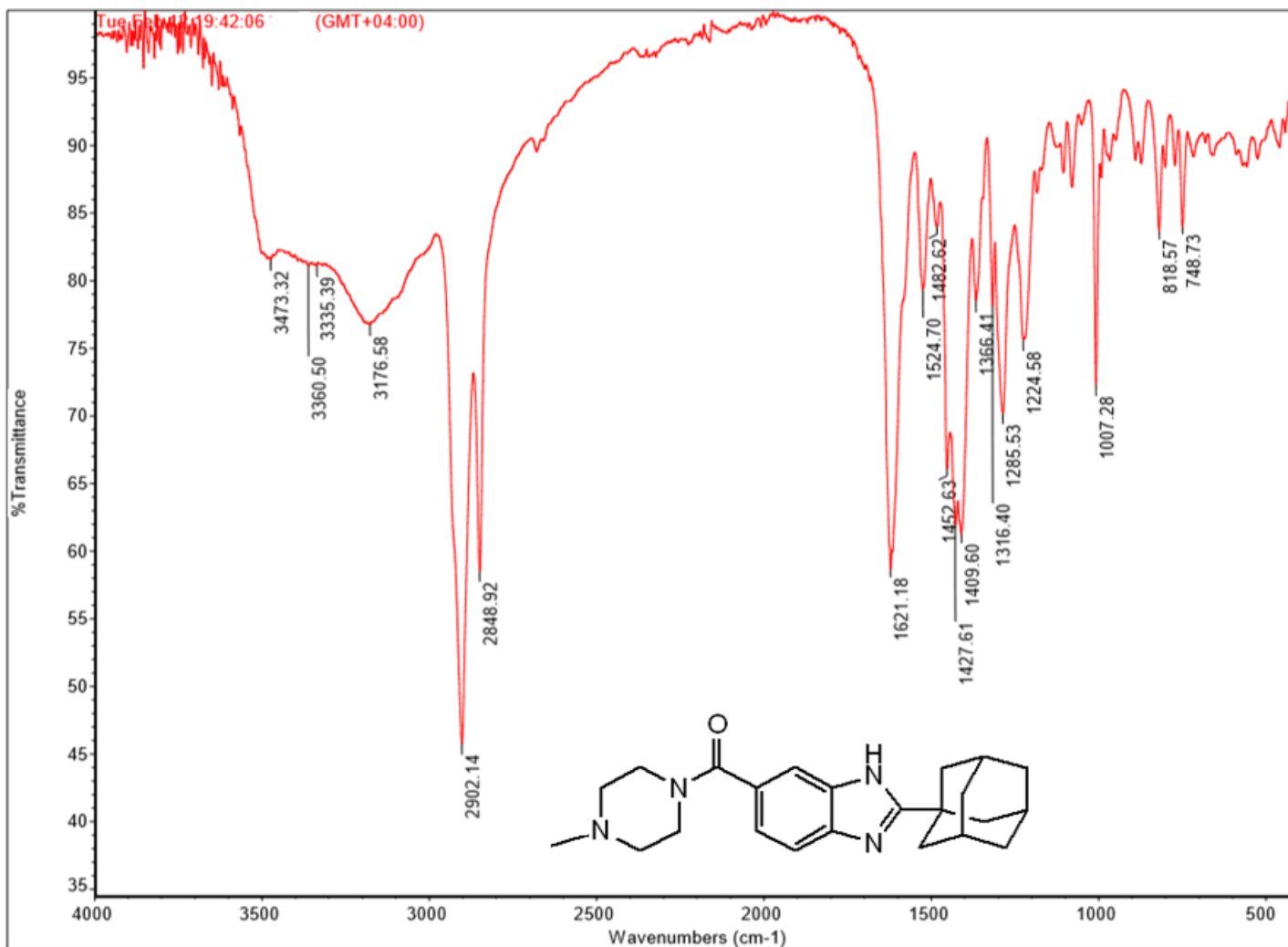
5(6)-(N-(3-ნიტროფენილ)კარბოქსამიდო-2-(1-ადამანტილ)ბენზიმიდაზოლის (31) ¹H ბმრ სპექტრი



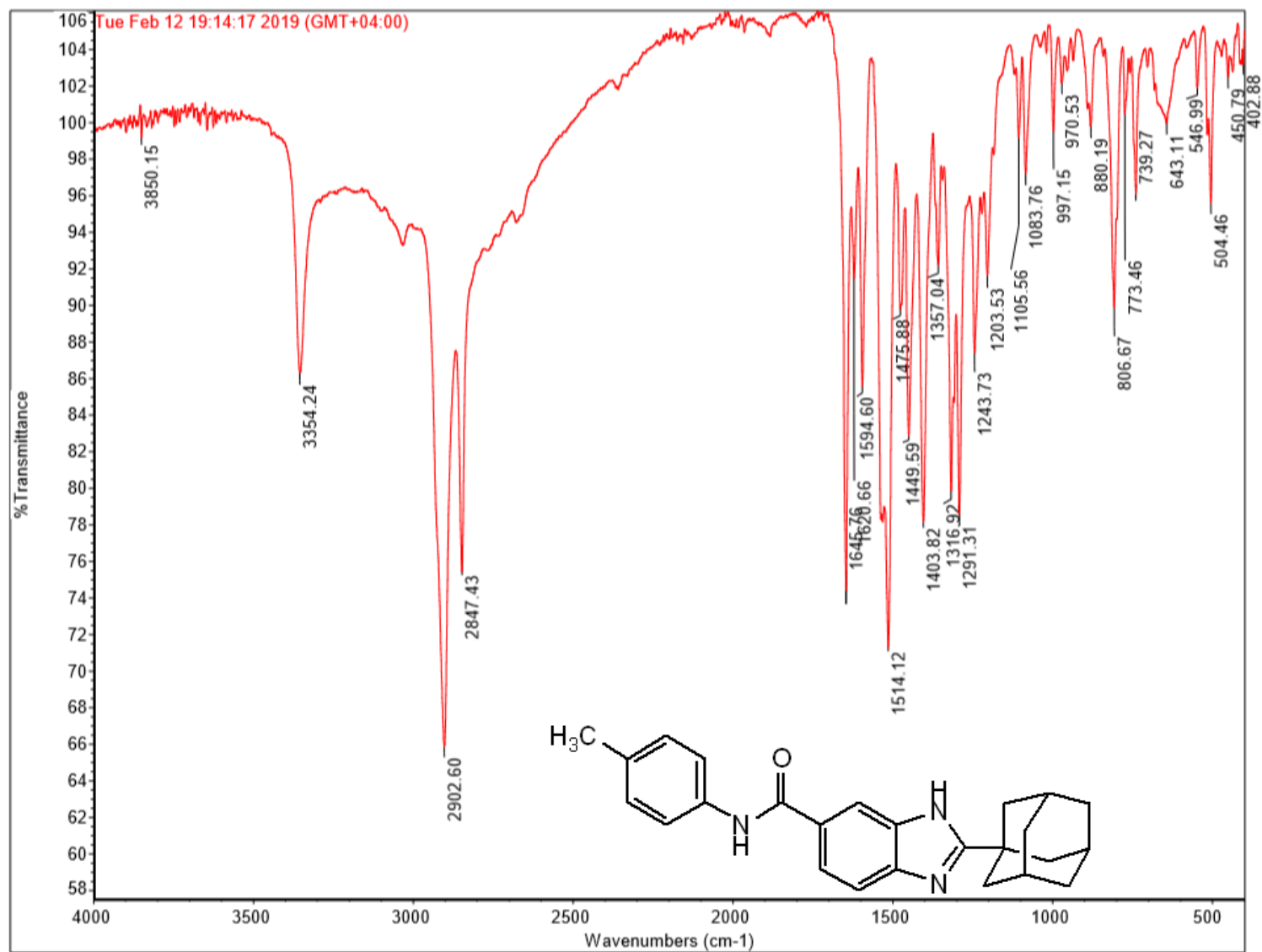
5(6)-(N-(3-ნიტროფენილ)კარბოქსამიდო-2-(1-ადამანტილ)ბენზიმიდაზოლის (31) ¹³C ბმრ სპექტრი



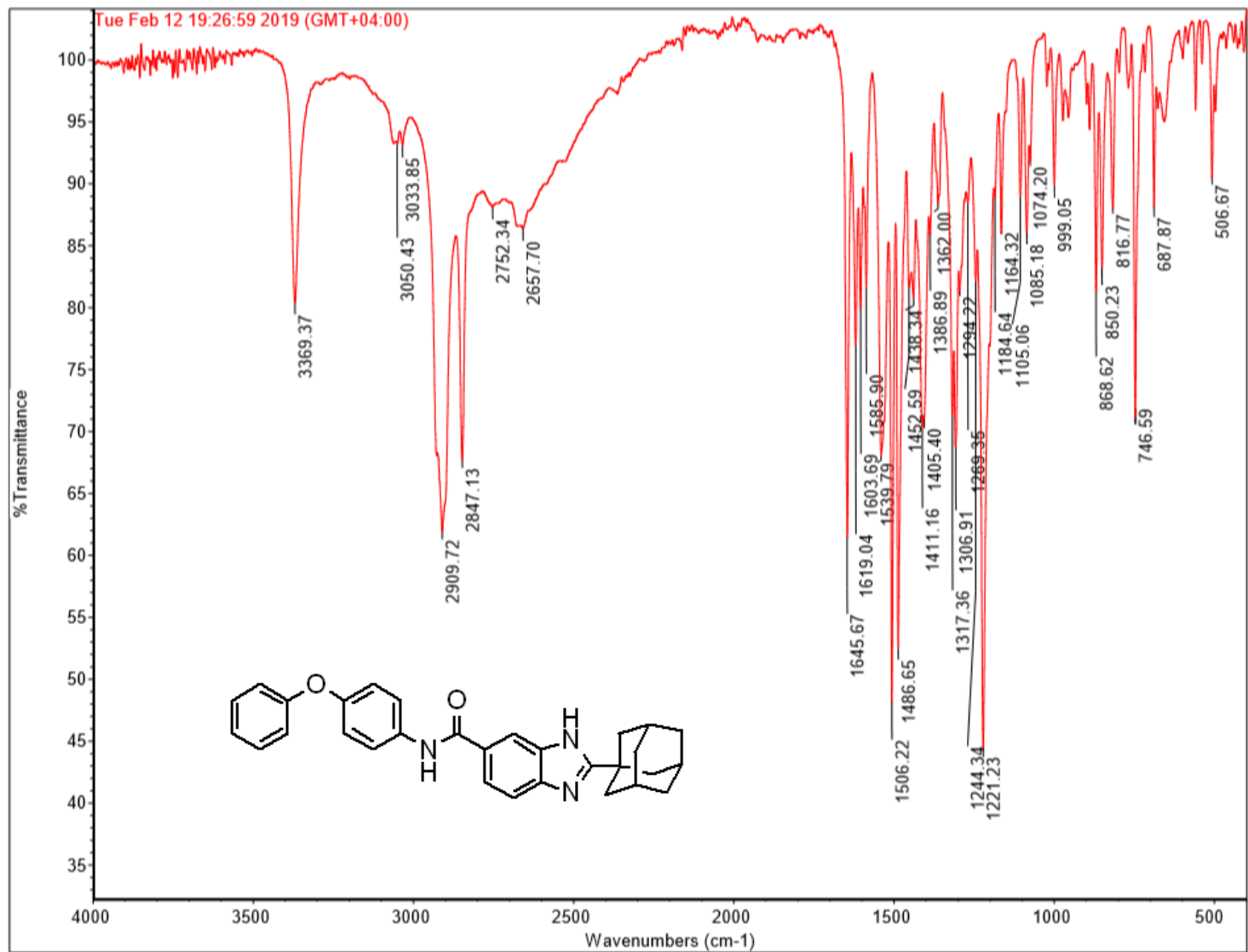
5(6)-(N-მეთილპიპერაზინ)კარბოქსამილო-2-(1-ადამანტილ)ბენზიმიდაზოლის (25) ი.წ. სპექტრი



5(6)-(N-(4-მეთილფენილ)კარბოქსამიდო-2-(1-ადამანტილ)ბენზიმიდაზოლის (30) ი.წ. სპექტრი



5(6)-(N-(4-ფენოქსიფენილ)კარბოქსამიდიო-2-(1-ადამანტილ)ბენზიმიდაზოლის (28) ი.წ. სპექტრი



2-(ადამანტან-1-ილ)-1H-ბენზიმिდაზოლ-5-ილ)(პიროლიდინ-1-ილ)მეთანონის (29) ი.წ. სპექტრი

