

საქართველოს მეცნიერებათა აკადემია  
პ.მელიქიშვილის სახელობის ფიზიკური და ორგანული  
ქიმიის ინსტიტუტი

ირმა ჯინიაშვილი

აზოტ- და ჟანგბადშემცველი ჰეტეროციკლური ბიოლოგიურად  
აქტიური ნივთიერებების სინთეზი და კვლევა

ქიმიის მეცნიერებათა კანდიდატის სამეცნიერო ხარისხის  
მოსაპოვებლად წარმოდგენილი

დ ი ს ე რ ტ ა ც ი ა

02.00.22. – ქიმიური ეკოლოგია

სამეცნიერო ხელმძღვანელები: ავთანდილ დოლიძე  
ქიმიის მეცნიერებათა  
დოქტორი, პროფესორი

გიორგი ქვარცხავა  
ქიმიის მეცნიერებათა  
კანდიდატი

## სარჩევი

შესავალი.

თავი 1. ლიტერატურის მიმოხილვა.

1.1. ტოქსიკური ნივთიერებების უტილიზაცია.

1.1.1. N,N-დიმეთილ-N'-დიმეთილფენილფორმამიდინის  
გამოყენების პერსპექტივები.

1.1.2. იზომერული ქსილიდინების საფუძველზე დიმეთილ-N-  
დიეთილამინოაცეტანილიდის ჰიდროქლორიდის სინთეზი.

1.1.3. თხევადი რაკეტული საწვავიდან აცეტილქსილიდინების  
მიღება და მათი გამოყენება წყალბადის პეროქსიდის  
ხსნარების სტაბილიზატორებად .

1.2. 4-ჰიდროქსიკუმარინის ნაწარმების ბიოლოგიური აქტივობა.

1.3 4-ჰიდროქსიკუმარინის რეაქციები.

1.3.1. აცილირება ალიფატურ და არომატულ მჟავათა  
ქლორანჰიდრიდებით.

1.3.2. 4-აცილოქსი- და 4-არილოქსიკუმარინების გადაჯგუფება  
5-აცილ- და 5-არილჰიდროქსიკუმარინებში.

1.3.3. კუმარინების თიაზოლიდინონ- და ოქსადიაზოლინ-  
წარმოებულების მიღება.

1.3.4. 3-აცეტილ-4-ჰიდროქსიკუმარინების წარმოებულების  
მიღება.

1.3.5. 4-ჰიდროქსიკუმარინის ჰეტეროარომატიზაცია.

1.3.6. ალდეჰიდების კონდენსაცია 4-ჰიდროქსიკუმარინთან.

1.3.7. 4-(მონოალკილამინო)-კუმარინების სინთეზი.

## თავი 2. ნაშრომის ძირითადი შედეგების განსჯა.

- 2.1. 4-ჰიდროქსიკუმარინის აღნაგობის დამოკიდებულება ბიოლოგიურ აქტივობაზე.
- 2.2. თხევადი რაკეტული საწვავის კომპონენტის-ქსილიდინების საფუძველზე ბიოლოგიურად აქტიური ნაერთების მიღება.
- 2.3. ბიოლოგიურად აქტიური და ეკოლოგიურად ნაკლებ სახიფათო ნივთიერებების სინთეზი 4-ჰიდროქსიკუმარინისა და აზოტშემცვლელი ნაერთების გამოყენებით.
  - 2.3.1. 4-ჰიდროქსიკუმარინის კონდენსაცია ზოგიერთ N-იზონიკოტინოილჰიდრაზონთან.
  - 2.3.2. 4-ჰიდროქსიკუმარინის კონდენსაცია იმიდაზოლინთან .
  - 2.3.3. 4-ჰიდროქსიკუმარინის აცილირება ქრიზანტემის მჟავის ქლორანჰიდრიდით.
  - 2.3.4. 4-ჰიდროქსიკუმარინის კონდენსაცია პიროყურძნისმჟავას ეთილის ეთერის 9-ოქსო-2-ფლუორენილ ჰიდრაზონთან
- 2.4. 4-ჰიდროქსიკუმარინისა და მისი ნაწარმების. იმობილიზაცია ორგანულ და არაორგანულ სარჩულებზე.

## თავი 3. ესპერიმენტული ნაწილი.

დასკვნები .

ლიტერატურა.

## შესავალი

განვითარებულ ქვეყნებში სახიფათო ნარჩენების გაუვნებელყოფისათვის გამოყენებულია რამოდენიმე მეთოდი, რომელთა შორის ბოლო წლებამდე უპირატესად მოიხმარებოდა მაღალტემპერატურული დაწვა დახურულ ღუმელებში. რიგი ნეგატიური მახასიათებლების გამო, ამ მეთოდთან ერთად სულ უფრო მეტ გამოყენებას ჰპოვებს სახიფათო ნარჩენების გარდაქმნა-კონვერსია სასარგებლო პროდუქტებად, რაც საბოლოო ჯამში ეკოლოგიურად უფრო მიზანშეწონილია. ამიტომ არაკონდიციური რაკეტული საწვავის კომპონენტის-ქსილიდინების საფუძველზე ახალი ბიოლოგიურად აქტიური ნივთიერებების მიღება და კვლევა საინტერესო მეცნიერული ამოცანაა.

ამასთან ერთად, გარკვეული სამეცნიერო და პრაქტიკული მნიშვნელობა აქვს ჟანგბადშემცველი ნაერთების, მათ შორის 4-ჰიდროქსიკუმარინის საფუძველზე პერსპექტიული ბიოლოგიურად აქტიური ნივთიერებების მიღებას. 4-ოქსიკუმარინის ნაწარმებს აქვთ მრავალმხრივი ბიოლოგიური აქტივობა(ანტიკოაგულანტური, ფუნგიციდური, ანტიბაქტერიული, შარდმდენი, ანტიკანცეროგენული, ანტივირუსული და მცენარეთა ზრდის მარეგულირებელი თვისებები) ბოლო დროს დადგინდა, რომ 4-ოქსიკუმარინის რამდენიმე ნაწარმს აღმოაჩნდა შიდსის ვირუსის საწინააღმდეგო მოქმედება. ამიტომ არსებობს მოსაზრება, რომ 4-ოქსიკუმარინის ყველა ახალი წარმოებული უნდა გამოიცადოს შიდსის საწინააღმდეგო აქტივობაზე.

კვლევის მიზანია საქართველოში არსებული ქიმიური ნედლეულის და სხვადასხვა სახის ნარჩენების გამოყენებით სასარგებლო ბიოლოგიურად აქტიური ნივთიერებების სინთეზი და კვლევა. სამხედრო ნარჩენის-ქსილიდინების საფუძველზე გამიზნული იყო დიმეთილფენილფორმამიდინის რიგის პესტიციდური აქტივობის მქონე ნივთიერებების სინთეზი, ხოლო 4-ჰიდროქსიკუმარინის კონდესაციით და შემდგომი აცილირებით შესაძლებელი იყო პერსპექტიული ბიოლოგიურად აქტიური ნივთიერებების მიღება. ამასთან ერთად, 4-ჰიდროქსიკუმარინის კონდენსაციით N-იზონიკოტინოილჰიდრაზონებთან, ფლუორენილჰიდრაზონებთან და იმიდაზოლინებთან მიღებული იქნებოდა შესაბამისი პროდუქტები. განსაკუთრებით საინტერესო იყო 4-ჰიდროქსიკუმარინისა და ქრიზანტემის მჟავის ქლორანჰიდრიდის კონდესაცია, რაც მიღებული ნაერთებისათვის განაპირობებს პირეტროიდული თვისებების შექმნას.

ხოლო, მყარ სარჩულეებზე 4-ჰიდროქსიკუმარინისა და მისი ნაწარმების იმობილიზაციით შესაძლებელია ბაქტერიოციდული და ანტიკოაგულანტური თვისებების მქონე ნაკეთობების მიღება. მათი გამოყენება შესაძლებელია საკომუნიკაციო ქსელების მღრნელებისაგან დასაცავად.

## თავი I

### ლიტერატურის მიმოხილვა

#### 1.1. ტოქსიკური ნივთიერებების უტილიზაცია

საბჭოთა კავშირის დაშლის შემდეგ საქართველოს ზოგიერთ რეგიონში დატოვებულ იქნა სსრკ შეიარაღებული ძალების ვადაგასული ქიმიური ნივთიერებები (ფეთქებადი საწამლავი ნივთიერებები, რაკეტული საწვავის კომპონენტები და სხვა), რომლებმაც გარკვეულ ეკოლოგიური საფრთხის წინ დააყენა საქართველოს მოსახლეობა. ამჟამად მიმდინარეობს ამ ნივთიერებების მიზანდასახული განადგურება ან უტილიზაცია /1,2,3,4/.

ტოქსიკური ნივთიერებების გაუვნებელყოფის მეთოდი (ზღვაში და მიწაში დამარხვა, დაწვა ღია ატმოსფეროზე, დაწვა დახურულ ღუმელში, პლაზმური დაწვა, შელღობა მინის კაზმში და სხვა) ვერ გამორიცხავენ გარემოზე მავნე ზემოქმედებას, მითუმეტეს რომ ზოგიერთი მათგანი აკრძალულია ჟენევის კონვენციით. უფრო მიზანშეწონილია ტოქსიკური ნივთიერებების უტილიზაცია ეროვნული მეურნეობისათვის სასარგებლო პროდუქტებად.

ამ მიზნით ბოლო წლებში ჩატარებულია ინტენსიური კვლევითი სამუშაოები "სამინისაგან" სხვადასხვა ბიოლოგიურად აქტიური ნივთიერებების მისაღებად. მოწოდებულია გადამუშავების ოპტიმალური სქემა, რომლის მიხედვითაც პირველ საფეხურზე ჩატარდა სამინის რექტიფიკაცია და დაყოფილ იქნა ორ ძირითად ფრაქციად: ტრიეთილამინად და ქსილიდინების იზომერების ნარევად.

ამ უკანასკნელიდან მიღებულია რამდენიმე ბიოლოგიურად აქტიური ნაერთი, რომელთაც გააჩნიათ ინსექტიციდური და ანესტეზიური თვისებები. ქსილიდინების იზომერების ბაზაზე შექმნილია აცეტილქსილიდინი, რომელიც შეიძლება გამოყენებულ იქნას წყალბადის პეროქსიდის ხსნარების სტაბილიზატორებად /5/.

შედარებით ძნელი აღმოჩნდა ტრიეთილამინის უტილიზაცია და გამოყენების სფეროების შერჩევა. ტრიეთილამინი შეიძლება გამოყენებულ იქნას მღრღნელების წინააღმდეგ სასოფლო-სამეურნეო პრეპარატების მისაღებად. მაგალითად, სინთეზირებულ იქნა 1,2-ბის-(ტრიეთილამინ)ეთილენის ჰიდროქლორიდი, რომელიც გამოყენებულია მინდვრის თავვის საწინააღმდეგოდ.

“მელანჟის” უტილიზაცია ხორციელდება მისი განზავებით და შემდგომი ურთიერთქმედებით ჩამქრალ კირთან ე.წ. "ნორვეგიული გვარჯილის" მიღებით. მიღებული მინერალური სასუქის შერევით ტორფთან და ბუნებრივ ცეოლითებთან დამზადებულია ხანგრძლივ-მომქმედი ორგანო-მინერალური სასუქები.

საინტერესოა ქსილიდინების ფრაქციის გამოყენების ოპტიმალური სქემის შემუშავება, ამიტომ მნიშვნელოვანია ამ ფრაქციის "სამინიდან" გამოყოფა და მისგან ისეთი ნივთიერებების მიღება, რომლებიც ეფექტურები იქნებიან მცირე დოზით. ცხადია ამ ნივთიერებების გამოყენებით ტექნიკაში, სოფლის მეურნეობაში ან მედიცინაში მიიღება უფრო დადებითი ეფექტი, ვიდრე საწყისი კომპონენტების დაწვით ან სხვა მეთოდით განადგურების დროს. ამავე დროს ბიოდეგრადირებადი ნივთიერებების მცირე დოზებით გარემოში

გაბნევისას ეკოლოგიური საფრთხის ალბათობა ნაკლებია, ვიდრე ქიმიური რეაგენტების ერთ ადგილას კონსერვაციისას.

სარაკეტო საწვავი წარმოადგენს მოშავო-ყავისფერ სითხეს ამინებისათვის დამახასიათებელი სუნით. “მელანჟი” "სამინი" წარმოქმნიან თვითაალებად ნარევს, რომელიც გამოიყენება რაკეტის როგორც სასტარტო, ასევე ძირითად საწვავად.

პირველ ეტაპზე ხდება სამინის ფრაქციული გამოხდა. ერთ-ერთი შემოთავაზებული სქემით/6/ სამინის უტილიზაცია ხდება შემდეგნაირად: პირველი ფრაქცია იხდება 110<sup>0</sup>C-მდე, მეორე ფრაქცია 110-190<sup>0</sup>C-ზე, შემდეგ კი 190-235<sup>0</sup>C-მდე იხდება ქსილიდინების ფრაქცია.

ფრაქციების მასური წილი საქართველოს სხვადასხვა რეგიონებიდან აღებული საწვავის სინჯებში მოცემულია ცხრილში

ცხრილი 1

	რაკეტული საწვავის სინჯის აღების ადგილი	რაკეტული საწვავის დამზადების წელი	ფრაქციების მასური წილი, % (მას.)			
			105-110 <sup>0</sup> C	110-190 <sup>0</sup> C	190-225 <sup>0</sup> C	კუბური ნარჩენები
1	ფონიჭალა, თბილისი	1987	51,2	3,7	39,9	5,2
2	ჭალადიდი, ხობის რაიონი	1988	44,6	4,1	41,2	10,1



3	მერია, ოზურგეთის რაიონი	1988	45,3	5,2	40,8	8,7
---	-------------------------------	------	------	-----	------	-----

პირველადი გამოხდის შემდეგ ქსილიდინების ფრაქციის მეორადი გამოხდა ტარდება 100თ.თ. ლაბორატორიულ სვეტზე, რის შემდეგაც გამოიყოფა მხოლოდ ქსილიდინების იზომერების შემცველი ფრაქცია  $t_{დუღ} 215-225^{\circ}C$  ( $n_d^{20}=1,408$ ). როგორც ცხრილიდან სჩანს რაკეტული საწვავი შეიცავს 40%-მდე იზომერულ ქსილიდინებს, ხოლო კუბური ნარჩენების რაოდენობა  $5\div 10\%$  ფარგლებშია და მათი რაოდენობა დამოკიდებულია "სამინის" შენახვის პირობებზე. იზომერული ქსილიდინები ძირითადად შედგება 3,5-დიმეთილანილინისაგან (75-80%), 2,6-დიმეთილანილინისაგან (7-10%) და 2,3-დიმეთილანილინისაგან. დანარჩენი იზომერები მცირე რაოდენობითაა.

ლიტერატურაში აგრეთვე ცნობილია იზომერული ქსილიდინების დაყოფის ქიმიური მეთოდი, რის შედეგადაც შესაძლებელია ნარევიდან გამოყოფილ იქნას ინდივიდუალური იზომერები და შესაბამისად გამოყენებულ იქნან სხვადასხვა ბიოლოგიურად აქტიური ნივთიერებების მისაღებად /6-7/. უფრო ოპტიმალურია იზომერთა ნარევის გამოყენება ზოგიერთ ცნობილ სამედიცინო თუ სასოფლო-სამეურნეო დანიშნულების პრეპარატების მისაღებად, რადგან მათი დაყოფა მოითხოვს დიდი რაოდენობით სხვა ქიმიურ რეაგენტებს და შესაბამისად "სამინის" ოპტიმალური გადამუშავების სქემა უფრო გართულდება. იზომერული ქსილიდინების ბაზაზე განხორციელდა

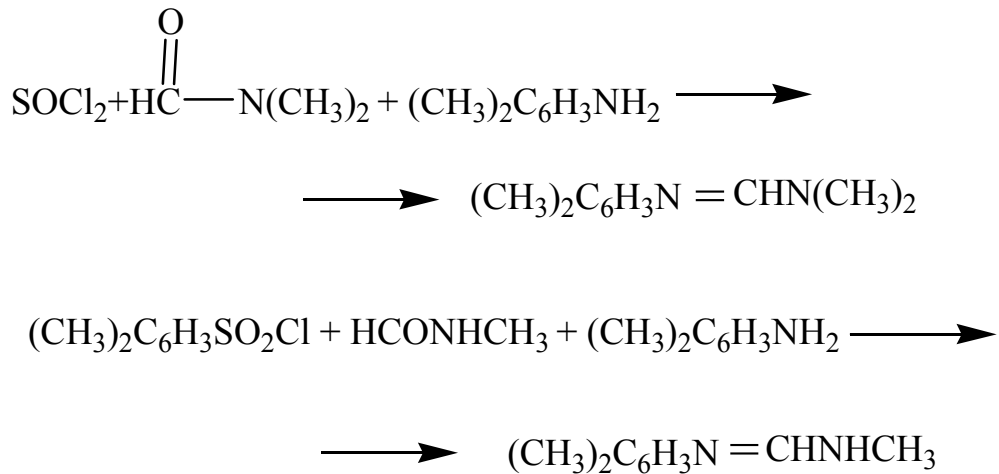
ზოგიერთი ნივთიერების სინთეზი, რომელთა მიღება საკმაოდ ადვილია და შეიძლება გამოყენებულ იქნას მცირე დოზებით, რაც შესაბამისად მოითხოვს საწყისი ნივთიერებების მინიმალურ რაოდენობას.

### 1.1.1. N,N-დიმეთილ-N'-დიმეთილფენილფორმამიდინის სინთეზი და მისი გამოყენების პერსპექტივები

N,N-დიმეთილ-N'-დიმეთილფენილფორმამიდინის გამოყენება შესაძლებელია საქართველოს სოფლის მეურნეობაში. ამ ნივთიერების 0,05%-იანი ემულსია მაღალეფექტურია ციტრუსის წითელი ტკიპების მდგრადი პოპულაციების წინააღმდეგ. ამჟამად, მთელ მსოფლიოში საკმაოდ მნიშვნელოვან პრობლემას წარმოადგენს მწერებისა და ტკიპების მიერ სხვადასხვა ქიმიური პრეპარატების მიმართ, გამომუშავებული რეზისტენტობა /8-11/. ამის შედეგად ფოსფორორგანული პრეპარატები ფაქტიურად არაეფექტურია ისეთი ტიპის მავნებლების მიმართ როგორცაა ჩვეულებრივი ქსელის ტკიპა – *Tetranychus urticae*, ციტრუსების წითელი ტკიპა – *Metatetranychus(Panonychus)* ციტზი, ხილის წითელი ტკიპა – *Metatetranychus ulmi* და სხვა, რომლებიც წარმოადგენენ ბაღჩეულის, ციტრუსისა და ხილის მავნებლებს /12-14/. მათ მიერ გამომუშავებული რეზისტენტობის გამო ფაქტიურად არაეფექტურია ისეთი ცნობილი პრეპარატები, როგორცაა კარბოფოსი, როგარი, აკრეკსი, მეთილმერკაპტოფოსი, კელტანი, დემითონი, ფენკაპტონი. ზოგიერთი ტკიპა მდგრადი აღმოჩნდა მესამე თაობის პრეპარატების-

პირეტროიდების მიმართ. მაგალითად, 1970-1980 წლებში დეკტამეტრინი 300-ჯერ ზრდიდა ხილის წითელი ტკიპების პოპულაციებს. საქართველოს ზოგიერთ რეგიონში (აჭარა, გურია, სამეგრელო, აფხაზეთი) ციტრუსის წინააღმდეგ საბრძოლველად გამოიყენებოდა საკმაოდ ეფექტური პრეპარატი დიმეთოათი და როგარი, მაგრამ 1980-1985 წლებიდან ზემოაღნიშნულმა ტკიპებმა გამოიმუშავეს რეზისტენტობა და მათმა მდგრადობამ მიაღწია 15-33%, რის შედეგადაც ამ პრეპარატების გამოყენებამ აზრი დაკარგა. ამრიგად, ახალი ტკიპების საწინააღმდეგოდ საჭიროა ახალი ქიმიური პრეპარატების მიღება და მათი მონაცვლეობითი გამოყენება სხვა პრეპარატებთან კომბინაციაში /15/. რადგანაც საქართველოს სოფლის ეკონომიკაში საკმაოდ წილი უკავია ციტრუსების მოსავალს (ასევე ხილს: ვაშლი, ატამი, მსხალი და სხვა), პერსპექტიულია იზომერული ქსილიდინებიდან იმ ნივთიერებების სინთეზი, რომლებიც გარკვეულწილად ეფექტურები იქნებიან მავნებლების წინააღმდეგ ბრძოლაში.

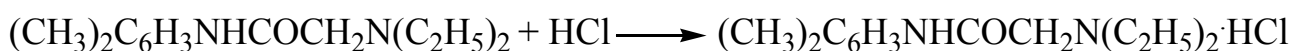
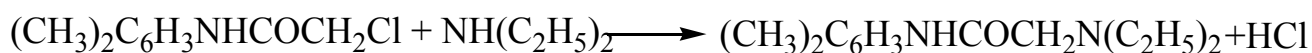
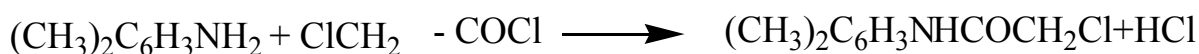
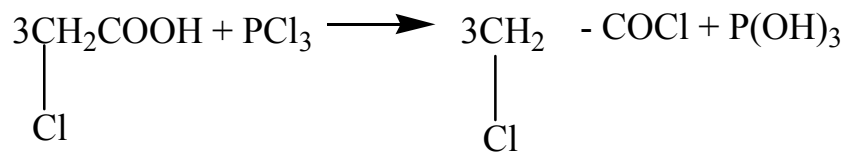
იზომერული ქსილიდინების ბაზაზე N,N-დიმეთილ-N'-დიმეთილ-ფენილფორმამიდინის სინთეზი განხორციელდა შემდეგი სქემით: /6-7/



1.1.2. იზომერული ქსილიდინების საფუძველზე დიმეთილ-N - დიეთილამინოაცეტანილიდის ჰიდროქლორიდის სინთეზი

არომატულმა ამინებმა ფართო გამოყენება ჰპოვეს სხვადასხვა ტიპის სამედიცინო პრეპარატების აქტიური საწყისების მისაღებად /16-17/. მათ შორის აღსანიშნავია 2,6-დიმეთილ-N-დიეთილამინოაცეტანილიდის ჰიდროქლორიდი-რომელიც წარმოადგენს პრეპარატ ქსიკაინის (ლიდოკაინი, ქსილოკაინი) მოქმედ საწყისს. ზემოთ აღნიშნული პრეპარატები გამოიყენებიან ადგილობრივი ანესტეზიისათვის. მოქმედების სისწრაფით და ხანგრძლივობით იგი ნოვოკაინზე უკეთესია. ამავე დროს მისი გამოყენებისას სულფამიდური პრეპარატების ანტიბაქტერიული მოქმედება არ მცირდება /18-19/.

დიმეთილ-N-დიეთილამინოაცეტანილიდის ჰიდროქლორიდის სინთეზი შემდეგი სქემით მიმდინარეობს:



### 1.1.3. თხევადი რაკეტული საწვავიდან აცეტილქსილიდინების მიღება და მათი გამოყენება წყალბადის პეროქსიდის ხსნარების სტაბილიზატორებად

წყალბადის ხსნარების სტაბილიზაციის პრობლემა მჭიდრო კავშირშია მისი მიღების მეთოდებთან /20-23/.  $\text{H}_2\text{O}_2$ -ის წარმოებისას ადგილი აქვს მის გაჭუჭყიანებას როგორც საწყისი ნივთიერებებით, ასევე სამრეწველო აპარატების კოროზიის პროდუქტებით. ამის შედეგად პროდუქტი ხშირად შეიცავს მძიმე მეტალების იონებს ( $\text{Cu}^{+2}$ ,  $\text{Zn}^{+2}$ ,  $\text{Cr}^{+3}$ ,  $\text{Fe}^{+2}$ ,  $\text{Fe}^{+3}$ ,  $\text{Cd}^{+2}$ ,  $\text{Pb}^{+2}$ ,  $\text{Co}^{+2}$ ), რომლებიც წარმოადგენენ  $\text{H}_2\text{O}_2$ -ის დაშლის კატალიზატორებს.

მინარევებისაგან გასუფთავებული  $\text{H}_2\text{O}_2$  თეორიულად დიდხანს შეიძლება შენახული იქნას, მაგრამ ხსნარში მეტალთა იონების არსებობისას შეუძლებელია  $\text{H}_2\text{O}_2$ -ის დაშლის სრული შეწყვეტა თუნდაც

უნივერსალური სტაბილიზატორის გამოყენების დროსაც. ამიტომ ამჟამად გამოყენებული სტაბილიზატორები ძირითადად შერჩეულ იქნა პეროქსიდის ხსნარების შემდგომი ექსპლოატაციის მიზნებიდან გამომდინარე.

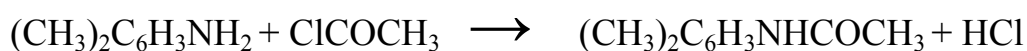
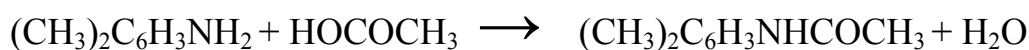
ამჟამად ოფიციალურად, ფარმაკოპეის მოთხოვნით სამედიცინო დანიშნულების წყალბადის პეროქსიდის განზავებული ხსნარების სტაბილიზატორებად გამოიყენება აცეტანილიდი, რომელიც მიიღება ანილინის აცილირებით სხვადასხვა რეაგენტებით ( $\text{CH}_3\text{COOH}$ ,  $\text{CH}_3\text{COCl}$ ,  $(\text{CH}_3\text{CO})_2\text{O}$ ). აცეტანილიდის შეტანით  $\text{H}_2\text{O}_2$ -ის ხსნარებში 500მგ/ლ ოდენობით, შესაძლებელია ხსნარების ხანგრძლივი ვადით (6 თვემდე) სტაბილიზაცია /24/. ცხადია, რომ სხვა არომატული ამინების აცილირების პროდუქტებსაც ექნებათ ანალოგიური უნარი.

ორგანულ სტაბილიზატორებში დაუშვებელია მძიმე მეტალების მინიმალური რაოდენობის არსებობაც კი. ამ მიზნით ატომურ-ადსორბციული მეთოდით განსაზღვრული იქნა მძიმე მეტალების შემცველობა საწყის "სამინში" და რექტიფიკაციის შედეგად მიღებული ქსილიდინების ფრაქციაში. როგორც ცხრილი 2-დან სჩანს საწყისი "სამინი" დიდი რაოდენობით შეიცავს ზოგიერთ მეტალებს Fe, Cu, Ti, Zn და სხვა. რექტიფიკაციის შედეგად კი ქსილიდინების ფრაქციაში მეტალების ქიმიური შემცველობა 0,5-1მგ/ლ-ის ტოლია. ცხრილში (2) მოყვანილია.

მეტალების შემცველობა თხევადი რაკეტული საწვავის ქსილიდინების ფრაქციაში გამოხდამდე და გამოხდის შემდეგ

ნიმუშის დასახელება	Cu მგ/ლ	Zn მგ/ლ	Cr მგ/ლ	Fe მგ/ლ	Cd მგ/ლ	Pb მგ/ლ	Ni მგ/ლ	Co მგ/ლ	Ti მგ/ლ
რაკეტული საწვავი სამინი	4,8	6,9	<0,1	12,3	<0,1	<0,2	<0,1	<0,1	8,1
ქსილიდინებ ის ფრაქცია 215-225°C	<0,1	<0,1	<0,1	<0,1	<0,1	<0,2	<0,1	<0,1	<0,1

ქსილიდინების აცეტილირება ჩატარდა ცინულოვანი ძმარმჟავით, აცეტილქლორიდით და ძმარმჟავა ანჰიდრიდით.



სამედიცინო დანიშნულების H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-ის ხსნარების სტაბილიზაციისათვის გამოყენებული აცეტანილიდის (ანტიფებრინი) კონცენტრაცია არ უნდა აღემატებოდეს 500მგ/ლ, რადგან უფრო მაღალი კონცენტრაციის შემთხვევაში ადგილი აქვს მის დაჟანგვას და შესაბამისად პეროქსიდის დაშლას. კვლევის შემდგომ ეტაპზე შესწავლილი იქნა აცეტილქსილიდინების ხსნადობის დამოკიდებულება

სხვადასხვა ფაქტორებზე (ტემპერატურა, ხსნარის pH-ის მნიშვნელობა,  $H_2O_2$ -ის ხსნარების კონცენტრაცია).

დადგენილია, რომ აცეტილქსილიდინების ხსნადობა იზრდება pH-ის მნიშვნელობის შემცირებით და  $H_2O_2$ -ის კონცენტრაციის გაზრდით. ამავე დროს, წყალბადის პეროქსიდის ერთი და იგივე კონცენტრაციის შემთხვევაში ხსნარში  $[H^+]$  იონების რაოდენობის გაზრდით აცეტილქსილიდინების იზომერთა ნარევის ხსნადობა იზრდება. აქედან შეიძლება დავასკვნათ, რომ აცეტილქსილიდინების (როგორც პოტენციური სტაბილიზატორები) ხსნადობა აღემატება 500მგ/ლ და ამიტომ მათი გამოყენების შესაძლებლობის შესწავლა და შესაბამისად მასტაბილიზირებელი უნარის განსაზღვრა აცეტანილიდებთან შედარებით მიზანშეწონილია /24/.

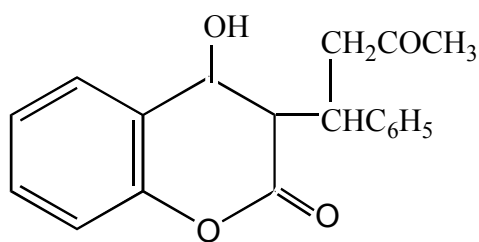
აქვე აღვნიშნავთ, რომ ერთი და იგივე ნივთიერების მასტაბილიზირებელი უნარი დამოკიდებულია საწყისი პეროქსიდის ხსნარის მიღების მეთოდზე და შესაბამისად მასში არსებული მინარევების ბუნებაზე. ცხადია, რომ ექსპერიმენტისათვის გამოყენებული  $H_2O_2$ -ის ნიმუშები შეიცავდნენ ფაქტიურად მინარევების მინიმალურ რაოდენობას, რომლებიც არ ახდენენ პეროქსიდის ხსნარის სტაბილიზაციაზე მნიშვნელოვან ზეგავლენას. მაგალითად, ცნობილია რომ  $Cu^{+2}$  და  $Fe^{+3}$  იონები კონცენტრაციით 5÷7მგ/ლ ფაქტიურად არ იწვევენ  $H_2O_2$ -ის დაშლას მნიშვნელოვანი სიჩქარით, ამიტომ მათი არსებობა ამ კონცენტრაციით სრულებით დასაშვებია. იმ მიზნით, რომ ნებისმიერ ექსპერიმენტში გამოყენებული  $H_2O_2$ -ის ნიმუში უნდა იყოს ერთნაირ პირობებში გასუფთავებული, უნდა ჩატარდეს  $H_2O_2$ -ის ხსნარების წინასწარი გასუფთავება (უპირატესად მძიმე მეტალთა იონების



სუსპენზიური მინარევების, უხსნადი ნივთიერებებისა და იონური ნაერთების მოსაცილებლად).

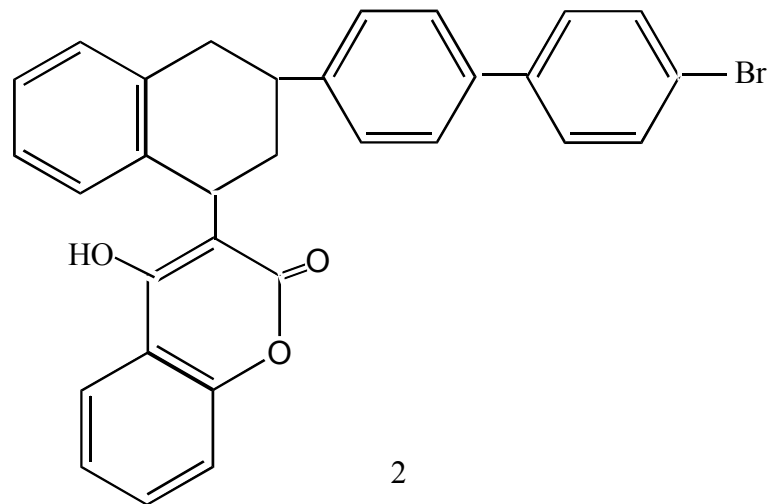
## 1.2. 4-ჰიდროქსიკუმარინის ნაწარმების ბიოლოგიური აქტივობა.

კუმარინები და მათი ნაწარმები ხასიათდებიან ბაქტერიოციდული, ფუნგიციდური, ანტიკოაგულანტური და ანტიკანცეროგენული თვისებებით. მაგ. 3-( $\alpha$ -აცეტოდიბენზილ)-4-ჰიდროქსიკუმარინი (ვარფარინი)(1) წარმოადგენენ მსოფლიოში ყველაზე ფართოდ გამოყენებულ ანტიკოაგულანტებს /25,26,27,28,29,30/.



1

და ბრომდიფაკუმი (კლერატი) (2)

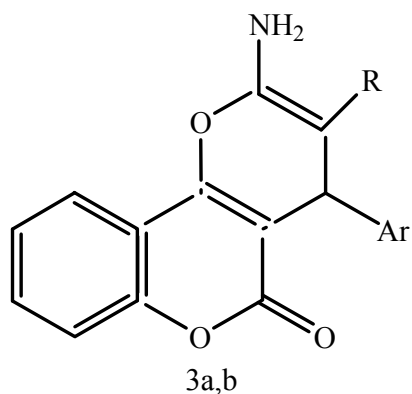


2

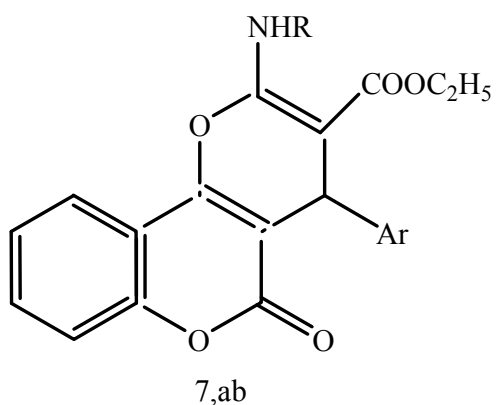
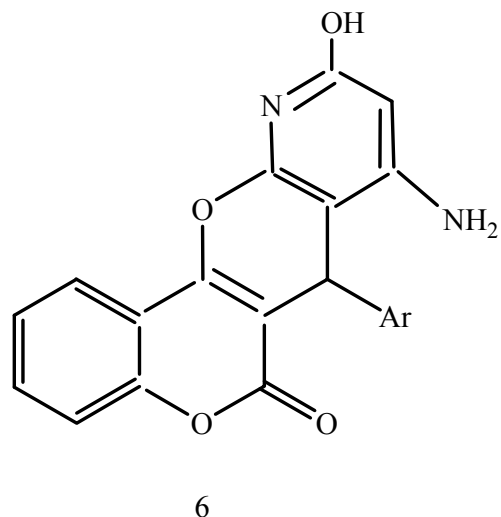
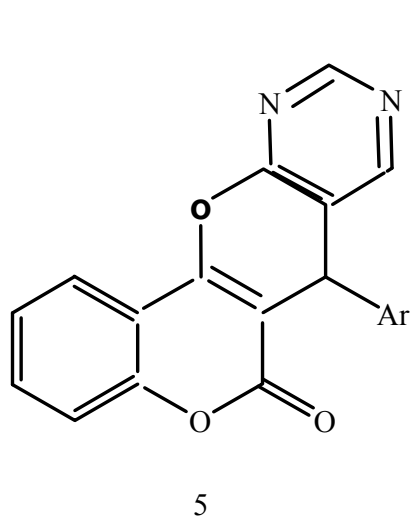
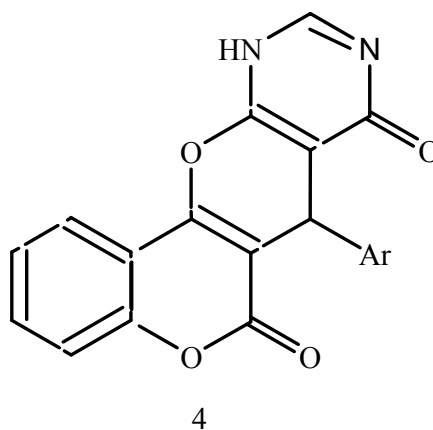
ისინი გამოიყენებიან როგორც მედიცინაში, ასევე ვირთხების საწინააღმდეგოდ. პირან-[3,2-c]-[1]-ბენზოპირანს, პიროლო-[3',2'-5,6]-4H-პირანო-[3,2-c]-[1]-ბენზოპირან-6-ონებს აქვთ ანტიმიკრობული აქტივობა გრამ-დადებითი ბაქტერიების (*Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis*, *Bacillus cereus*) და გრამ-უარყოფითი ბაქტერიების (*Pseudomonas aeruginosa*, *Echerichia coli*, *Enterbaeter aerogenes*), ასევე სოკოს (*Aspergellus niger*, *Penicillium italicum*, *Fusarium oxysporum*) წინააღმდეგ /31/.

ამ ნივთიერებებს გააჩნიათ ბაქტერიოციდული მოქმედება, რომელიც უტოლდება სამკურნალო პრეპარატის, ამოქსიცილინის აქტივობას. რაც შეეხება გრამ-დადებითი ბაქტერიის-*Bacillus suttilis* წინააღმდეგ აქტივობას პირიდინო (5',4'-6,5)-4H-პირანო-[3,2-e]-[1]-ბენზო-პირან-6-ონს(5) აქვს საუკეთესო შედეგი, ნაერთებს 2-ამინო-4-(3-ბრომფენილ)-3-ციანო(კარბოეტოქსი)-4H,5H-პირანო-[3,2-c]-[1]-ბენზოპირან-5-ონს (3b) და 7-(3-ბრომფენილ)-11-ჰიდროპირიმიდინო-[5',4'-6,5]-4H-პირანო-[3,2-c]-[1]-ბენზოპირან-6,8-დიონს (4) კარგი შედეგი, მაშინ როდესაც

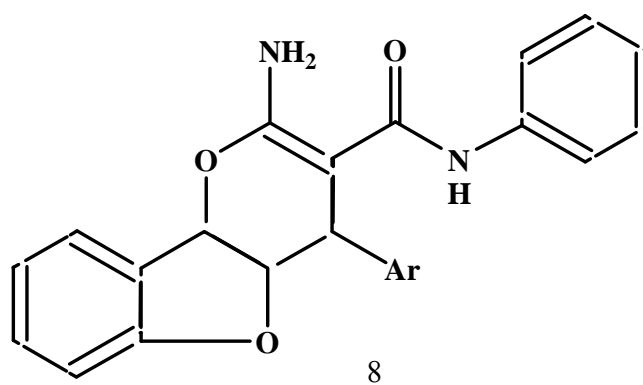
ნაერთები 8-ამინო-7-(3-ბრომფენილ)-10-ჰიდროქსიპირიდინო-[3',2'-6,5]-4-პირანო-[3,2-c]-[1]-ბენზოპირან-6-ონი (6), 2-N-ქლოროაცეტილამინო-3-კარბოეთოქსი-4-(p-ბრომფენილ)-4H,5-პირანო-[3,2-]-[1]-ბენზოპირან-5-ონი (7) აჩვენებენ საშუალო აქტივობას. მეორეს მხრივ გრამ-უარყოფითი ბაქტერია-*Psudomonas autignosa* უჩვენებს მაღალ საპასუხო რეაქციას მე-4 ნაერთზე. დიჰიდრობენზოფურანო-[3,2-e]-4H-პირანი (8) უჩვენებს მაქსიმალურ აქტივობას, უფრო მაღალს ვიდრე ამოქსაცილინი. მე-5 ნაერთი ამჟღავნებს საუკეთესო ანტიბაქტერიულ აქტივობას *Enterobacter aerogenes*-ის მიმართ. რაც შეეხება ანტიფუნგიციდურ აქტივობას მე-4 ნაერთი 6-თან შედარებით ამჟღავნებს მაღალ აქტივობას. დადგენილია, რომ ზოგიერთი სინთეზირებული ნაერთის აქტივობა უტოლდება რეფერირებულ წამლების აქტივობას.



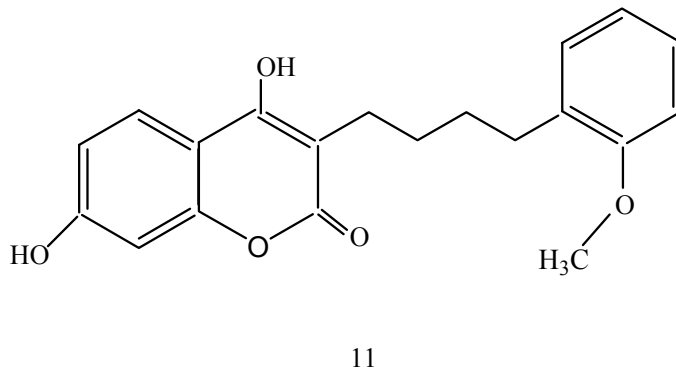
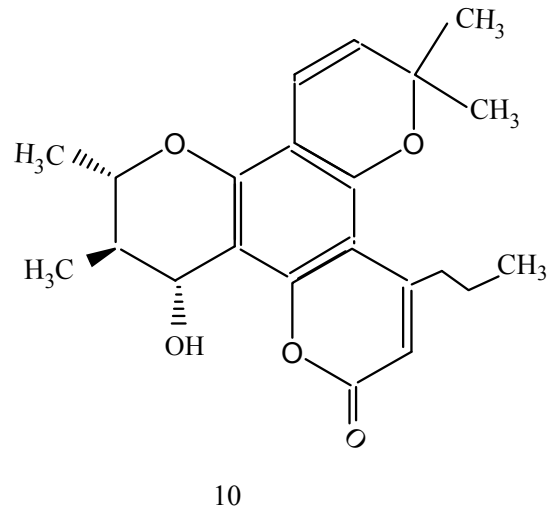
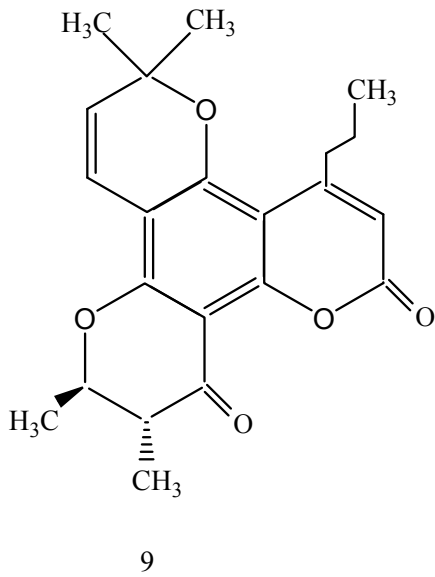
	Al	R
a	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -Br-p	CH
b	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -Br-p	COO <sub>2</sub> H <sub>5</sub>



a	R=2-furoyl
b	R=COCH <sub>2</sub> Cl



უახლესი მონაცემებით კუმარინის ნაწარმებმა გამოამჟღავნეს შიდსის ვირუსის საწინააღმდეგო აქტივობა. ცნობილია, რომ დღეისათვის მილიონობით ადამიანი ცხოვრობს შეძენილი იმუნოდეფიციტური სინდრომით. შიდსის პანდემია სერიოზულ საშიშროებას უქმნის კაცობრიობას. ამიტომ ეფექტური ანტიშიდსის აგენტების მოძიება აქტუალური პრობლემაა. უკანასკნელ წლებში მნიშვნელოვანი წარმატებები იქნა მიღწეული შიდსის საწინააღმდეგო პრეპარატების შექმნაში. მრავალმა სტრუქტურულად განსხვავებულმა კუმარინმა გამოამჟღავნა ძლიერი ანტიშიდსური მოქმედება. ასეთებია მაგალითად: (9) (+)-12-ოქსოცალანოლიდი; (10) (-)-ცილანოლიდი A; (11) 4,7-დიჰიდროქსი-3-[4-(2-მეთოქსიბენზილ)ბუტილ]-2H-ქრომენ-2-ონე.



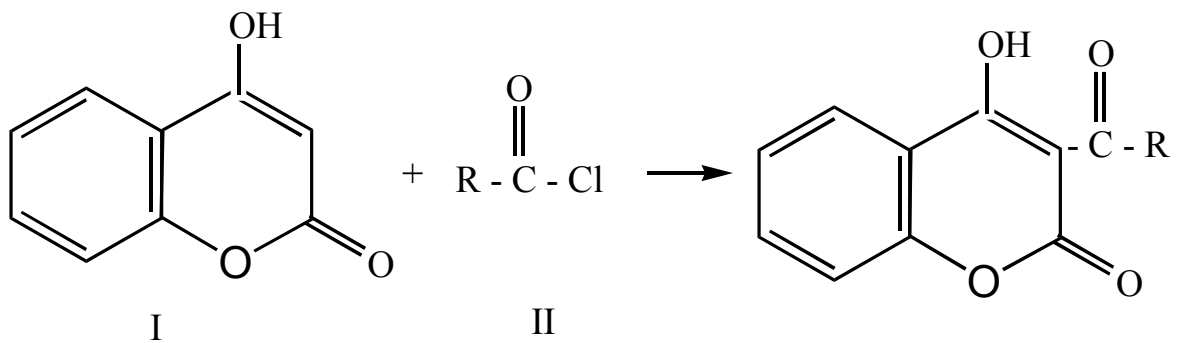
კუმარინების ასეთი ფარმაკოლოგიური თვისებების გათვალისწინებით არის გამოწვეული ზრდა ახალი ნივთიერებების სინთეზში. ამ მხრივ საინტერესოა ჰეტეროციკლური ნაერთების კონდენსაცია კუმარინების ბირთვთან პოტენციური ფარმაკოლოგიური აქტივობის მქონე პრეპარატების მიღების მიზნით.

4-ჰიდროქსიკუმარინის OH-ჯგუფი მე-4 მდგომარეობაში და მე-3 ნახშირბადატომთან მდებარე წყალბადი, ქიმიური აქტივობით გამოირჩევიან. ამიტომ საინტერესოა მათი მონაწილეობით მიმდინარე ქიმიური გარდაქმნები.

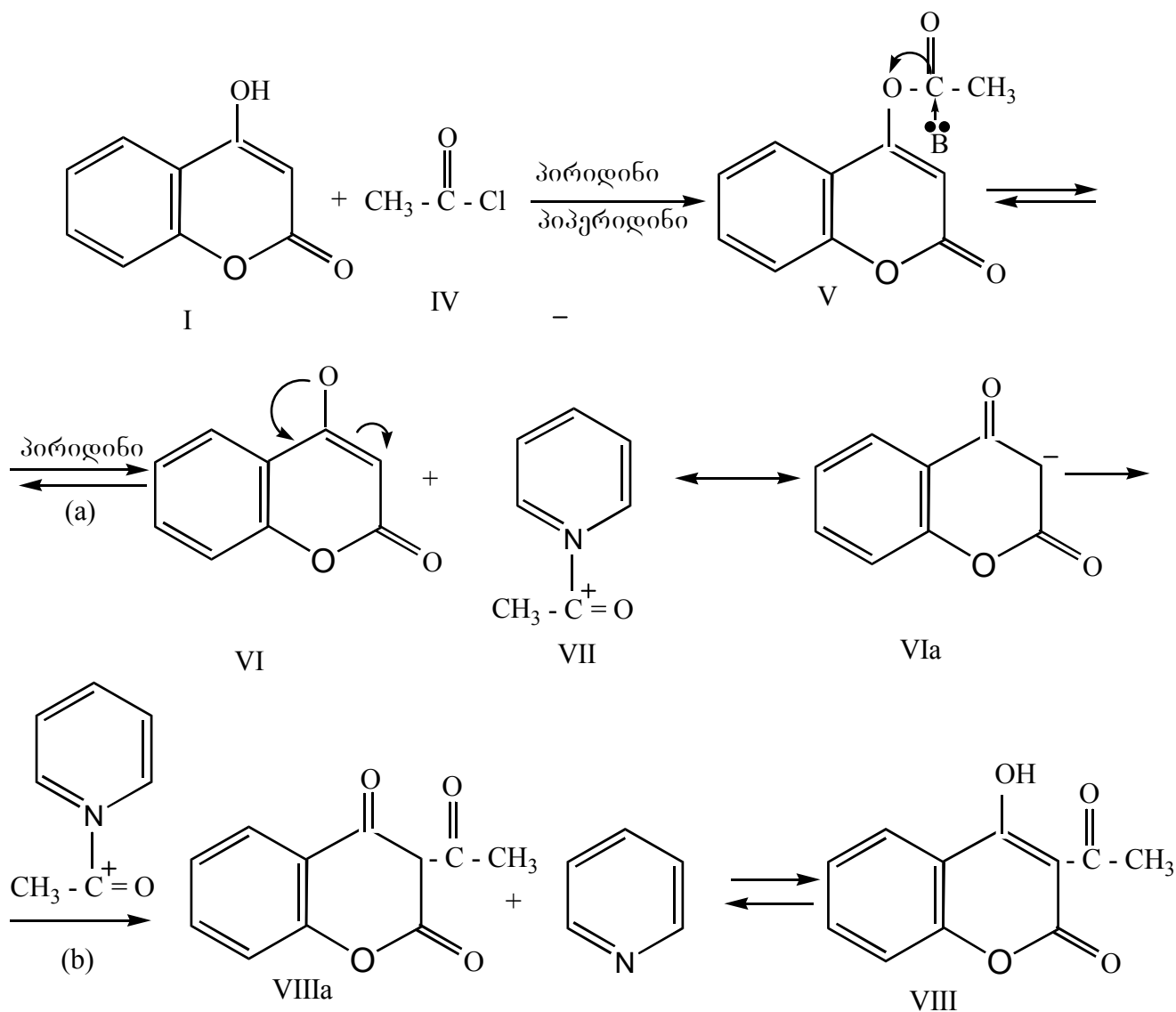
### 1.3. 4-ჰიდროქსიკუმარინის რეაქციები

#### 1.3.1. აცილირება ალიფატურ და არომატულ მჟავათა ქლორანჰიდრიდებით

უტიკა და თანამშრომლების მიერ ნაჩვენები იქნა, რომ 4-ჰიდროქსიკუმარინი (I) ურთიერთქმედებს ალიფატურ მჟავათა ქლორანჰიდრიდებთან (II) მშრალი პირიდინისა და კატალიზური რაოდენობის პიპერიდინის თანაობისას, რის შედეგადაც მიიღება 3-აცილ-4-ჰიდროქსიკუმარინი. (III) /36,37,38/.



ქლორიანი აცეტილის (IV) გამოყენებისას დადგენილ იქნა ამ რეაქციის მექანიზმი:



დადგენილია, რომ ამ რეაქციისას ადგილი აქვს შემდეგ პროცესებს:

1. 4-ჰიდროქსიკუმარინი (I) ურთიერთქმედებს ქლორიან აცეტილთან (IV) პირიდინის და პიპერიდინის თანაობისას, მიიღება 3-აცეტილ-4-ჰიდროქსიკუმარინი (VIII) 60%-იანი გამოსავლით.

2. 4-ჰიდროქსიკუმარინი (V) გადაჯგუფდება პირიდინისა და პიპერიდინის თანაობისას ზემოთ აღწერილ პირობებში და მიიღება 3-აცეტილ-4-ჰიდროქსიკუმარინი 60%-იანი გამოსავლით.



3. რეაქციის მიმდინარეობის 1 წუთის შემდეგ 0°C-ზე, 4-აცეტოქსიკუმარინის გამოყოფა შესაძლებელია 70%-იანი გამოსავლით.

4. ასევე, 4-ოქსიკუმარინის რეაქცია პირიდინსა და პიპერიდინში (VI ანიონი) აცეტილპირიდინიუმქლორიდთან (VII კათიონი) იძლევა 4-აცეტოქსიკუმარინს 70%-იანი გამოსავლით.

5. რეაქციის გამეორების შემთხვევაში (1)-ის პირობებში 3-აცეტილ-4-ჰიდროქსიკუმარინის გამოსავალი არის 59%.

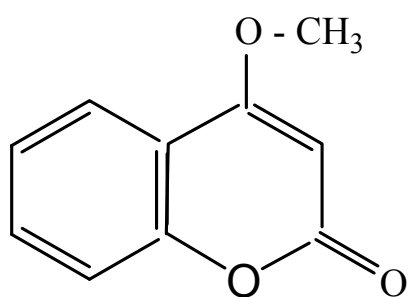
6. 3-აცეტილ-4-ჰიდროქსიკუმარინის დაყოვნებისას პირიდინში და პიპერიდინში, იგივე პირობებში, როგორც არის (1)-ში, მიიღება მხოლოდ 3-აცეტილ-4-ჰიდროქსიკუმარინი.

7. 4-მეტოქსიკუმარინის (IX) ურთიერთქმედებით ქლორიან აცეტილთან პირიდინისა და პიპერიდინის თანაობისას, მხოლოდ 4-მეტოქსიკუმარინი იქნა აღმოჩენილი, 3-აცეტილ-4-მეტოქსიკუმარინი (X) ამ შემთხვევაში არ მიიღება.

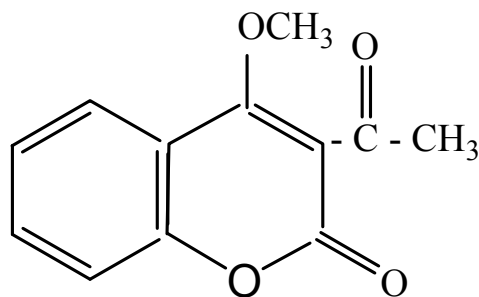
ზემოთ აღნიშნული ცდების განხილვით და მექანიზმის გათვალისწინებით ჩანს შემდეგი: (1) და (2) შემთხვევაში შეიძლება ითქვას, რომ 4-აცეტოქსიკუმარინი არის შუალედური პროდუქტი ვინაიდან, საბოლოო პროდუქტი 3-აცეტილ-4-ჰიდროქსიკუმარინი მიღებული იქნა ერთნაირი გამოსავლით ორივე შემთხვევაში. ამ მოსაზრებას ამტკიცებს ისიც, რომ 4-აცეტოქსიკუმარინის გამოყოფა შეიძლება მე-3 სქემის შესაბამისად. (a) რეაქციის შექცევადობაზე მიუთითებს შემდეგი: 4-აცეტოქსიკუმარინი შეიძლება გამოიყოს როგორც 4-ჰიდროქსიკუმარინის და ქლორიანი აცეტილის, ასევე 4-ჰიდროქსიკუმარინის (ანიონი) და აცეტილპირიდინიუმქლორიდის (კათიონი) ურთიერთქმედებით იგივე პირობებში და იგივე

გამოსავლით. აღსანიშნავია, რომ (b) რეაქცია შედარებით ნელა წარიმართებოდა: სინთეზისთვის საჭიროა 48 სთ 37°C-ზე. სავარაუდოდ ამ რეაქციის მალიმიტირებელი სტადიაა VIa კარბკათიონის წარმოქმნა.

მოცემულ მექანიზმში 4-ჰიდროქსიკუმარინი (ანიონი) და აცეტილპირიდინიუმ ქლორიდი (კათიონი) შუალედური პროდუქტებია, რაც მტკიცდება შემდეგი ფაქტებით: VI-სა და VII-ის ურთიერთქმედება იძლევა 3-აცეტილ-4-ჰიდროქსიკუმარინს იმავე პირობებში და იგივე გამოსავლით, როგორც 4-ჰიდროქსიკუმარინის ურთიერთქმედებით ქლორიან აცეტილთან. რადგან 4-ჰიდროქსიკუმარინი (6) სქემაში აღმოჩენილ არ იქნა, შეიძლება ითქვას, რომ რეაქცია შეუქცევადია. 4-მეტოქსიკუმარინის (IX) ურთიერთქმედებით ქლორიან აცეტილთან 3-აცეტილ-4-ჰიდროქსიკუმარინი (X) არ მიიღება. ეს მოწმობს, რომ 4-ჰიდროქსიკუმარინის შემთხვევაში პირდაპირი C-აცილირება არ მიმდინარეობს, რაც არ ეწინააღმდეგება ზემოთ აღწერილ დასკვნებს.



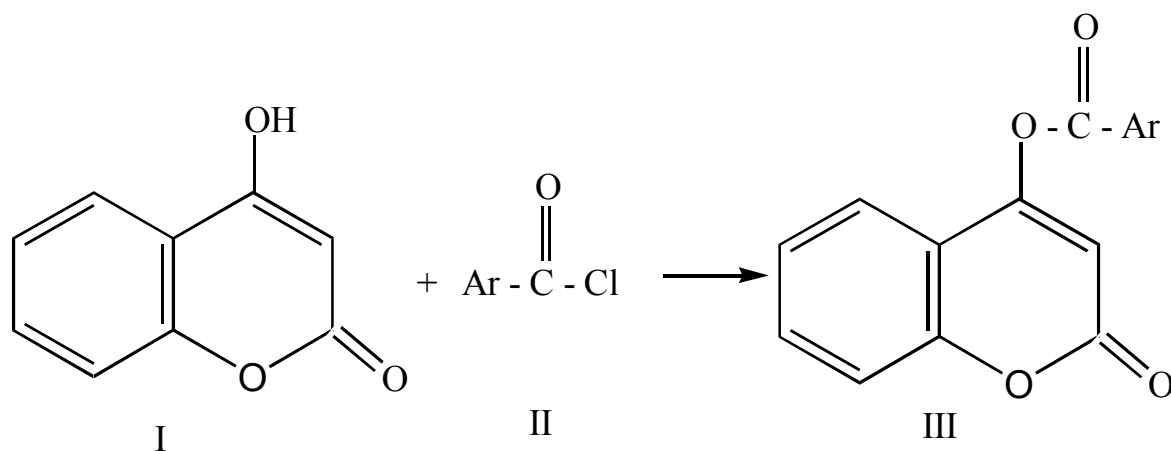
IX



X

უნდა აღინიშნოს, რომ 4-მეტოქსიკუმარინის შემთხვევაში ელექტრონების განზიდვა უფრო ნაკლებია (რასაც მივყავართ C-აცილირებამდე), ვიდრე 4-ჰიდროქსიკუმარინის შემთხვევაში.

მოსალოდნელი იყო რეაქცია 4-ჰიდროქსიკუმარინსა და არომატულ მჟავების ქლორანჰიდრიდებს შორის [39,40,41], წარმართულიყო ალიფატური მჟავების ქლორანჰიდრიდების მსგავსად. აღმოჩნდა, რომ როგორც ალიფატური მჟავების ქლორანჰიდრიდების შემთხვევაში, რეაქცია 4-ჰიდროქსიკუმარინსა და არომატულ მჟავების ქლორანჰიდრიდებს (II) შორის პირიქით (1 წთ 0°C), პიპერიდინის კატალიზური რაოდენობის თანაობისას, იძლევა მხოლოდ შესაბამის ეთერს (III) და არა აქვს ადგილი გადაჯგუფებას III ნახშირბადატომთან. გადაკრისტალებული ეთერების ფიზიკურ-ქიმიური თვისებები მოცემულია 3 ცხრილში.

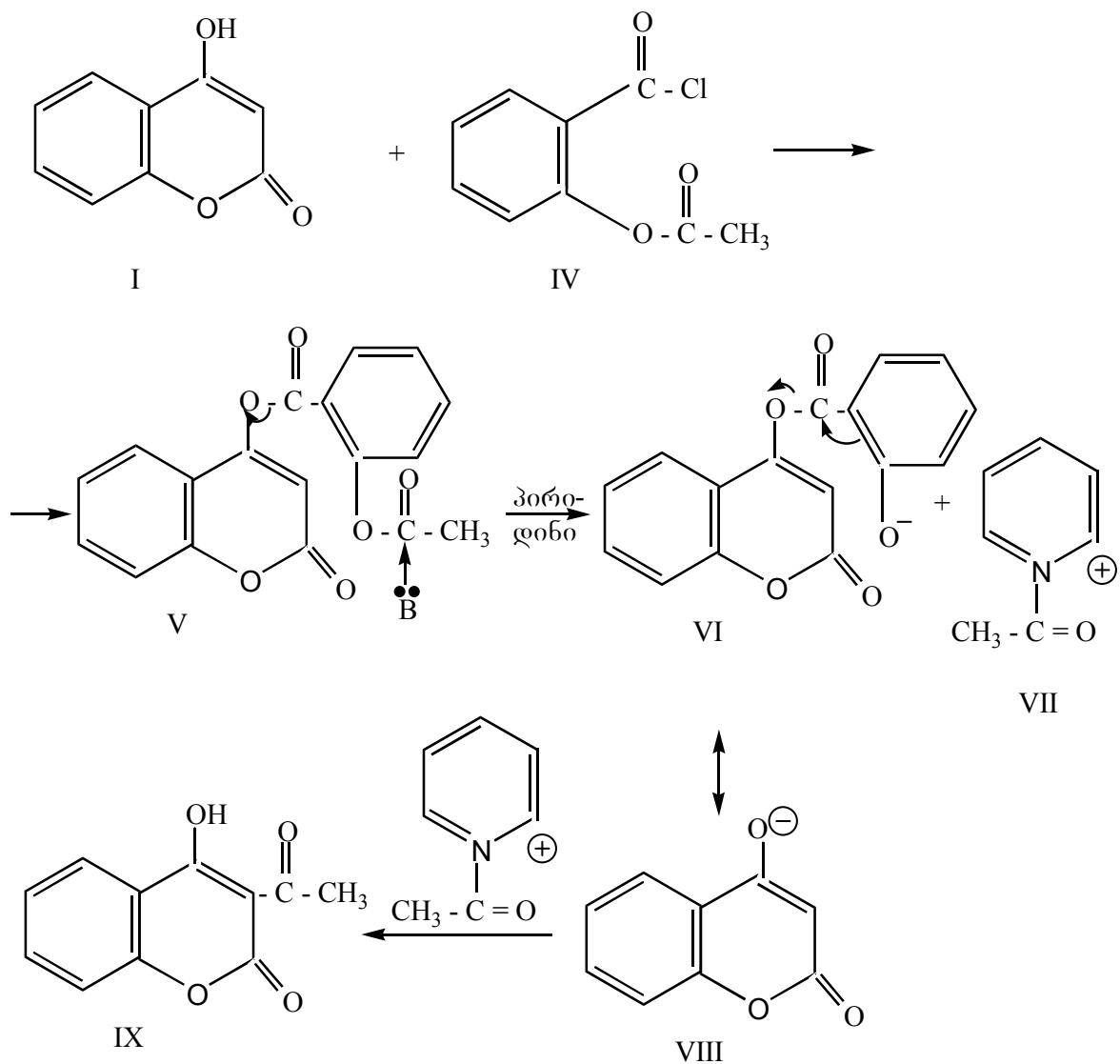


4-ჰიდროქსიკუმარინის ეთერები

ცხრილი 3

ეთერი R=კუმარინი	გამოსავალი	ტლდ. °C	ფორმულა	ნახშირბადი, %		წყალბადი, %	
				თეორიული	პრაქტიკული	გამოთვლილი	პრაქტიკული
4-ბენზოილოქსი-R	100	127-129	C <sub>16</sub> H <sub>10</sub> O <sub>4</sub>	72.2	72.4	3.8	3.8
4-(ო-აცეტოქსი- ბენზოილოქსი)-R	100	121-123	C <sub>18</sub> H <sub>12</sub> O <sub>6</sub>	66.7	66.7	3.7	4.0
4-(მ-აცეტოქსი- ბენზოილოქსი)-R	100	128-129	C <sub>18</sub> H <sub>12</sub> O <sub>6</sub>	66.7	66.8	3.7	3.9
4-(პ-აცეტოქსი- ბენზოილოქსი)-R	95	162-164	C <sub>18</sub> H <sub>12</sub> O <sub>6</sub>	66.7	66.8	3.7	4.0
4-(ო- მეტოქსიბენზოილოქსი)-R	97	121-123	C <sub>17</sub> H <sub>12</sub> O <sub>5</sub>	69.0	68.9	4.1	4.3
4-(3,4- დიაცეტოქსიბენზოილოქსი) -R	96	155-156	C <sub>20</sub> H <sub>14</sub> O <sub>8</sub>	62.9	62.8	3.7	3.8
4-(3,4,5- ტრიაცეტოქსიბენზოილოქსი) -R <sup>a</sup>	100	170-174	C <sub>22</sub> H <sub>16</sub> O <sub>10</sub>	60.0	59.9	3.6	4.0
4-ფენილაცეტოქსი-R <sup>b</sup>	98	156-158	C <sub>17</sub> H <sub>12</sub> O <sub>4</sub>	72.8		4.3	
4-ცინამოილოქსი-R	100	156-158	C <sub>18</sub> H <sub>12</sub> O <sub>4</sub>	74.0	74.2	4.1	4.3

როგორც ცნობილია, ალიფატური მჟავების ქლორანჰიდრიდები რეაგირებენ 4-ჰიდროქსიკუმარინთან პირიდინში 37<sup>0</sup>C-ზე (48 სთ) შესაბამისი 3-აცეტილ-4-ჰიდროქსიკუმარინის წარმოქმნით. მიუხედავად იმისა, რომ არომატული მჟავების ქლორანჰიდრიდები, ფენილაცეტილ ქლორანჰიდრიდების გამოკლებით, არ იძლევიან ანალოგიურ ნაერთებს, შესწავლილი ბენზოილქლორიდის აცეტოქსიწარმოებულები მაინც იძლევიან 3-აცეტილ-4-ჰიდროქსიკუმარინს (IX). ამ რეაქციის შესაძლო მექანიზმი ნაჩვენებია ქვემოთ. აცეტილსალიცილის მჟავას ქლორანჰიდრიდი (IV) გამოყენებულია, როგორც აცეტოქსიბენზოილის ქლორიდის მაგალითი (სქემა 2) /23,24/.



სავარაუდოა, რომ 4-ჰიდროქსიკუმარინისა და აცეტოქსიბენზოილის ქლორიდის ურთიერთქმედებით წარმოიქმნება შესაბამისი ეთერი (V). აცეტოქსი ჯგუფის კარბონილის ნახშირბადაზე პირიდინის ნუკლეოფილური შეტევა(B:) ალბათ იძლევა შუალედურ (VI). ხოლო 4-ჰიდროქსიკუმარინის ანიონი (VIII) შემდეგ წარმოიქმნება. (VIII) რეაქცია აცეტილპირიდინის კათიონთან იძლევა 3-აცეტილ-4-ჰიდროქსიკუმარინს.

(V) ეთერის წარმოქმნა ადრე განხილულ იქნა. თუ ეს მექანიზმი სწორია, მოსალოდნელია, რომ (V) იგივე პირობებში წარმოქმნიდა 3-აცეტილ-4-ჰიდროქსიკუმარინს (IX). ეს ასეც მოხდა, თუმცა, როგორც

ცხრილ 2-შია ნაჩვენები, გამოსავლები რამდენადმე ნაკლებია, ვიდრე 4-ჰიდროქსიკუმარინისა და მჟავათა ქლორანჰიდრიდების ურთიერთქმედების შემთხვევაში.

მჟავის ქლორანჰიდრიდსა და 4-ჰიდროქსიკუმარინს შორის ურთიერთქმედება, ასევე ეთერსა და 4-ჰიდროქსიკუმარინს შორის რეაქციების შედარებით აშკარაა განსხვავება მხოლოდ ქლორიდ იონში. მოსალოდნელი იყო, რომ ქლორიდ იონის შემცველი სარეაქციო ნარევის გამოყენების შემთხვევაში 3-აცეტილ-4-ჰიდროქსიკუმარინის გამოსავალი იქნებოდა ერთნაირი მიუხედავად იმისა, საწყისად ეთერი იქნებოდა აღებული თუ მჟავას ქლორანჰიდრიდი. ამ ჰიპოთეზის შესამოწმებლად ზემოთ აღნიშნულ რეაქციები გამეორებულ იქნა ეთერებთან ჰიდროქლორიდით გაჯერებული პირიდინის თანაობისას. ყველა შემთხვევაში აღმოჩნდა, რომ ჩამოთვლილი ეთერებიდან ქლორიდ-იონის თანაობისას, 3-აცეტილ-4-ჰიდროქსიკუმარინის გამოსავალი ისეთივეა, როგორც მჟავის ქლორანჰიდრიდისა და 4-ჰიდროქსიკუმარინის შემთხვევაში. ქლორიდ იონის არსებობამ ასევე გაზარდა (IX)-ს გამოსავალი 10-დან 24%-მდე 4-(0-აცეტოქსიბენზოილოქსი)-კუმარინის(V) მიმართ 37°C-ზე 48 სთ-ის განმავლობაში /42/. გამოსავალი ანალოგიურია შესაბამისი მჟავის ქლორიდისა და 4-ჰიდროქსიკუმარინის ურთიერთქმედების შემთხვევაში. ამ ეფექტს ეწოდება ქლორიდის ეფექტი.

როგორც ცხრილი 4-დან ჩანს, 3-აცეტილ-4-ჰიდროქსიკუმარინის გამოსავალი იზრდება სარეაქციო არის ტემპერატურის გაზრდით. როგორც მოსალოდნელი იყო, 3-აცეტილ-4-ჰიდროქსიკუმარინი არ მიიღება m-აცეტოქსიბენზოილ ქლორიდისა და 4-ჰიდროქსიკუმარინის

ურთიერთქმედებით, რადგან m-იზომერში შეუძლებელია ელექტრონების ისეთივე გადაწევა როგორც VI-ში.

### 3-აცეტილ 4-ჰიდროქსიკუმარინის გამოსავალი

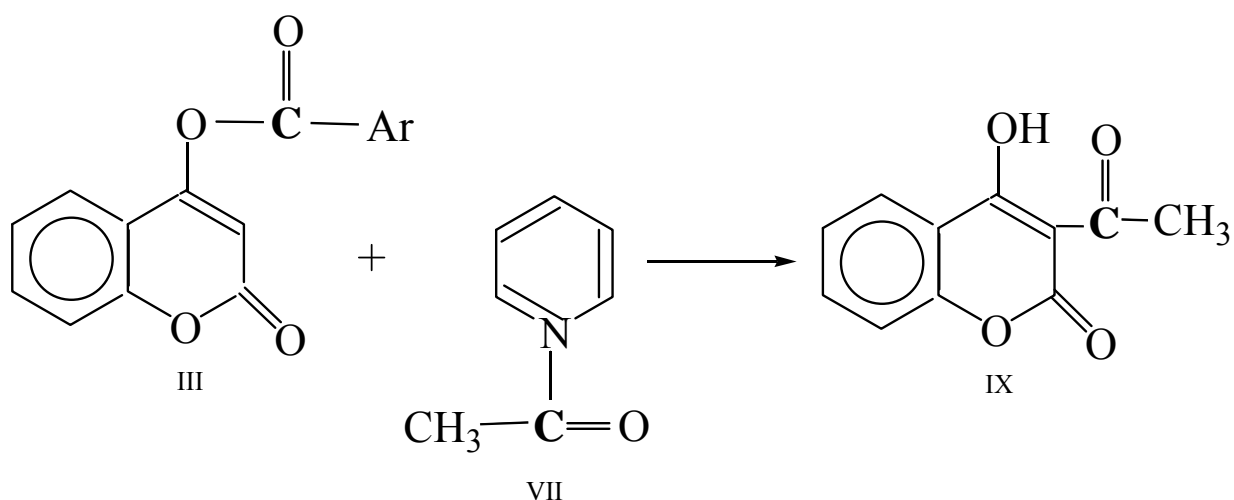
ცხრილი 4

ქლორანჰიდრიდი	საწყისი ნივთიერებიდან		% ეთერიდან		Cl <sup>-</sup> თანაობისას
	37 <sup>0</sup>	100 <sup>0</sup>	37 <sup>0</sup>	100 <sup>0</sup>	
	48სთ	3სთ	48ს	3სთ	3სთ
o-აცეტოქსინენზოილი	24	34	10	35	33, 34
m-აცეტოქსინენზოილი	0	0	..	..	..
p-აცეტოქსინენზოილი	0	21	..	10	21, 23
3,4-დიაცეტოქსინენზოილი	30	48	..	22	46
3,4,5-ტრიაცეტოქსინენზოილი	30	42	..	38	41

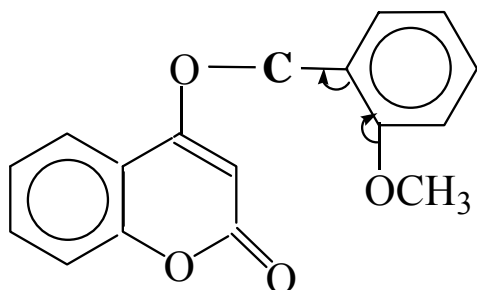
ამ ვარაუდის დასასაბუთებლად აცეტილქლორიდი დამუშავდა 4-ბენზოილოქსიკუმარინით (IIIa, Ar=C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> 48სთ, 37<sup>0</sup>C) მშრალ პირიდიინში, პიპერიდინის კატალიზური რაოდენობის თანაობისას. აქ მიღებულია 3-აცეტილ-4-ჰიდროქსიკუმარინი (IX) 7%-იანი გამოსავლით. საკონტროლო ექსპერიმენტში ქლორიანი აცეტილის გარეშე, 4-ბენზოილოქსიკუმარინი გარდაიქმნა 4-ჰიდროქსიკუმარინად 11%-იანი გამოსავლით. რადგან IX რაოდენობა გაიზარდა, მხოლოდ ამ რაოდენობის 4-ჰიდროქსიკუმარინიდან წინააღმდეგობა ნაჩვენებები მექანიზმის მიხედვით (2), 3-აცეტილ-4-ჰიდროქსიკუმარინის გამოსავალი მოცემული 4-



ჰიდროქსიკუმარინის მიმართ იყო 62%. უნდა აღინიშნოს, რომ გამოსავალი უახლოვდება იმავე პირობებში 4-ჰიდროქსიკუმარინისა და ქლორიანი აცეტილის ურთიერთქმედებისას დაფიქსირებულ გამოსავალს.



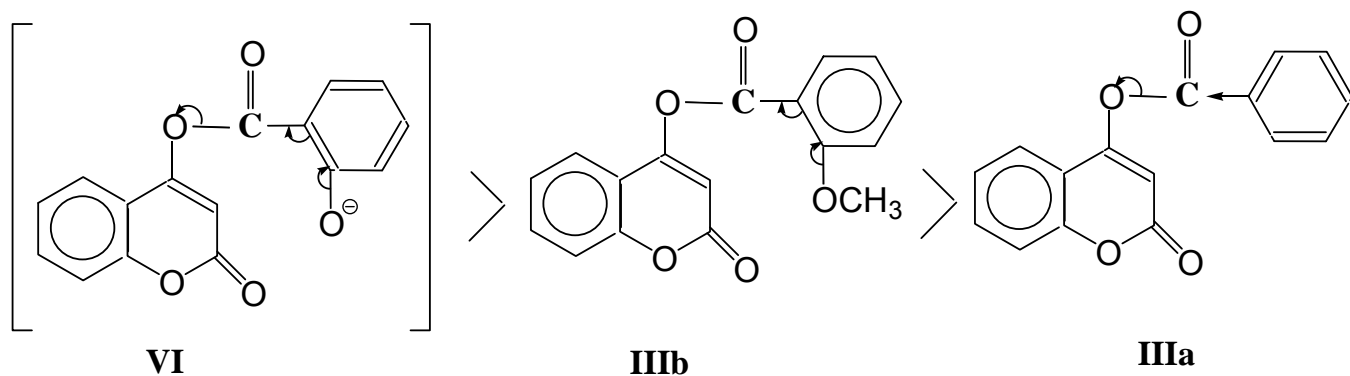
შუალედური ნაერთის (V) წარმოქმნის მექანიზმის დასადგენად იგივე რეაქცია გამოვრებულ იქნა 4(ო-მეთოქსიბენზოილოქსი) კუმარინის (III<sub>B</sub>, Ar = o-მეთოქსიფენილი) დადგენილია, რომ (V) მიღებული იქნა მაღალი გამოსავლით (90%).



(III<sub>B</sub>, Ar = o-მეთოქსიფენილი)

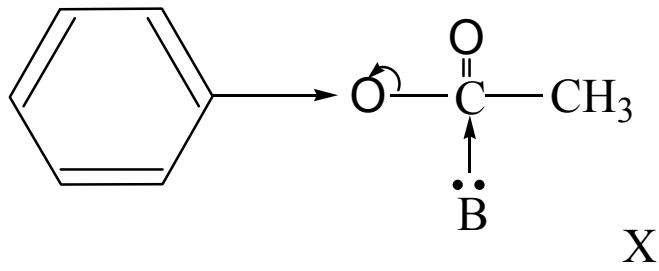
საკონტროლო ექსპერიმენტმა აჩვენა, 3-აცეტილ-4-ჰიდროქსიკუმარინი მიიღება 62%-იანი გამოსავლით.

IX ნაერთის შედარებით დაბალი გამოსავალი ეთერის მიმართ აიხსნება ელექტრონული სიმკვრივის გადაწევით ისე როგორც ეს მოცემულია ქვემოთ: ასე, რომ IX-ს გამოსავალი VI-დან იყო 24%, IIIb-დან-10% და IIIa-დან 7%.

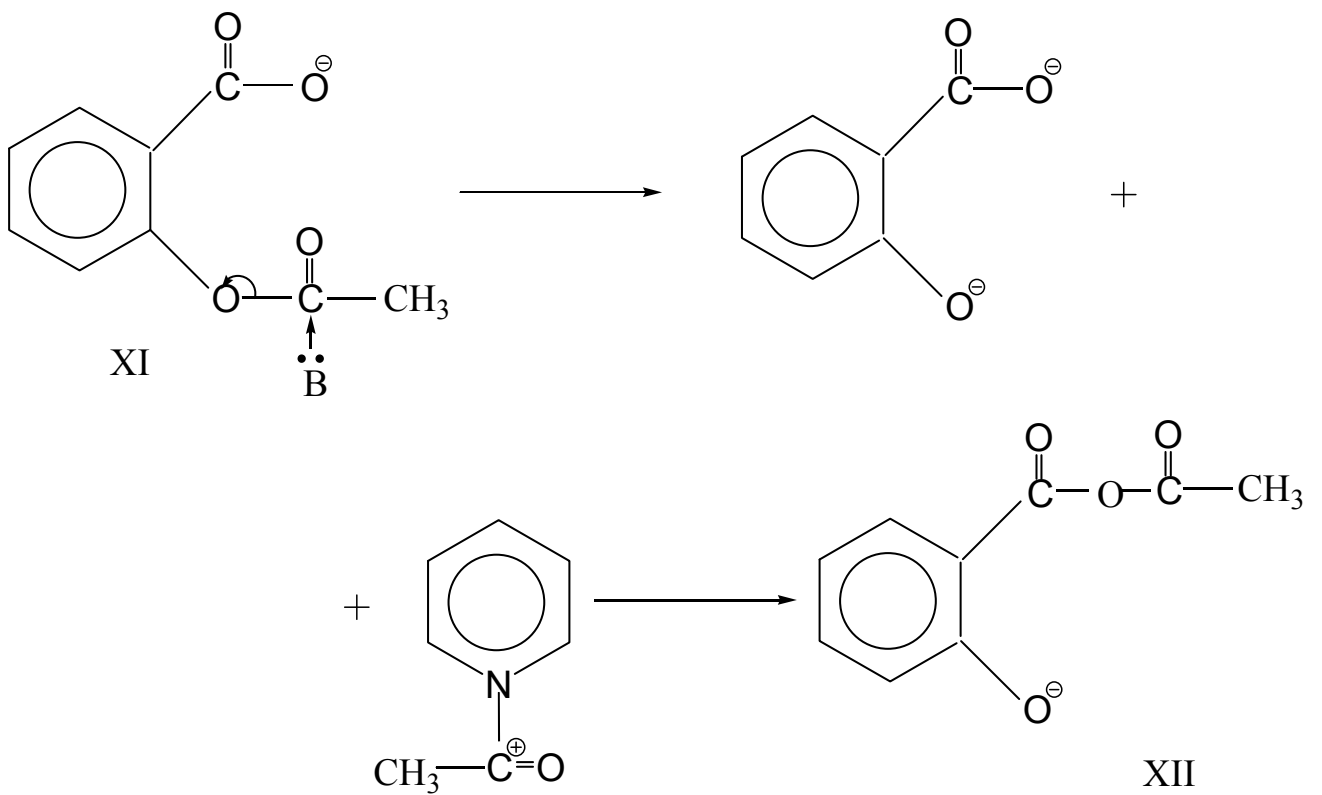


პირიდინის ზემოქმედების შედეგად, კარბონილის ჯგუფზე, წარმოიქმნება 4-ჰიდროქსიკუმარინის აცეტილპირიდინიუმის კათიონი. იგივე კათიონი წარმოიქმნება აცეტოქსიჯგუფის ურთიერთქმედებით სხვა ნაერთებთან. 4-ჰიდროქსიკუმარინის არსებობის შემთხვევაში აგრეთვე წარმოიქმნებოდა 3-აცეტილ-4-ჰიდროქსიკუმარინი.

ფენილის აცეტატის გამოყენებისას საბოლოო პროდუქტის (X) დაბალი გამოსავალი შედარებით უფრო მკაცრ პირობებშიც კი გამოწვეულია ფენილის ჯგუფის მიერ ელექტრონის სიმკვრივის განზიდვით, C-O ბმის გახლეჩვა. თუმცა, აცეტატ ეთერებისათვის ეს ეფექტი შესუსტდება ორთო- და პარა- მდგომარეობაში მყოფი ელექტროფილური ჯგუფების გავლენით და 3-აცეტილ-4-ჰიდროქსიკუმარინი მიიღება უფრო მაღალი გამოსავლით. საკონტროლო ექსპერიმენტმა აცეტილსალიცილის მჟავის (X) გამოყენებით აჩვენა, რომ ის თითქმის რაოდენობრივად გადადის სალიცილის მჟავაში.



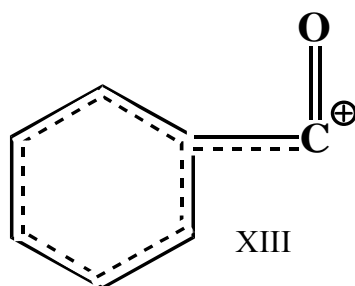
მიღებული X-ს დაბალი გამოსავალი ალბათ განპირობებულია პარალელურად მიმდინარე რეაქციით სალიცილის მჟავასა და ძმარმჟავას შორის.



მიუხედავად იმისა, რომ XII ანჰიდრიდი სარეაქციო არიდან არ იქნა გამოყოფილი შეიძლება დავასკვნათ, რომ შერეული ანჰიდრიდები წარმოიქმნება მეორე მჟავის ქლორიდის პირიდინიუმის მარილზე მჟავის დამატებით.

უნდა აღნიშნოს, რომ *o*-ნიტროფენლაცეტატი არ იძლევა 3-აცეტილ-4-ჰიდროქსიკუმარინს. ალბათ, ეს განპირობებულია „ორთო ეფექტით“.

ადრე აღნიშნული იყო, რომ ვერცერთი მოსალოდნელი 3-არილ-4-ჰიდროქსიკუმარინი ვერ იქნა მიღებული შესაბამისი არომატული მჟავის ქლორიდებისაგან განსხვავებით ალიფატური სერიისა. ვარაუდობენ, რომ ეს განპირობებულია კარბონილ ნახშირბადზე დადებითი მუხტის არსებობით (XII), რომელიც სტაბილიზირდება ბენზოლის ბირთვის  $\pi$ -ელექტრონებით. რადგან დადებითი მუხტი დელოკალიზირებული, ამიტომ ადგილი არ აქვს ისეთ გადაჯგუფებას როგორც ალიფატური სერიის გადაჯგუფებისას წარმოქმნილი კარბკათიონის შემთხვევაში.



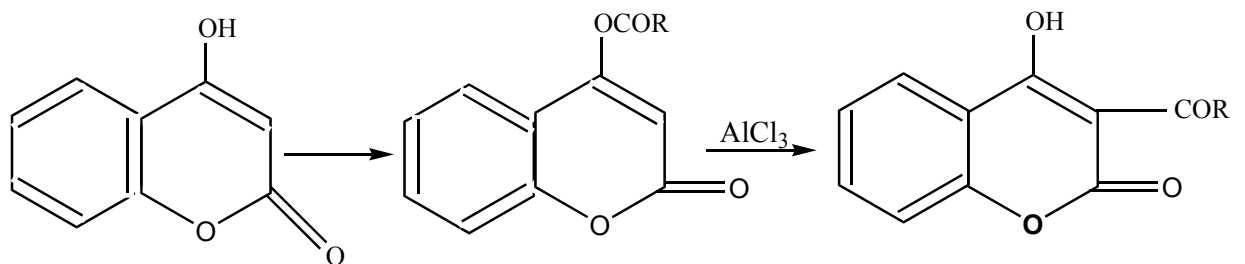
ზემოთ აღწერილი ჰიპოთეზა დამტკიცებული იქნა შემდეგ ნაირად: ფენილაცეტილქლორიდი რეაგირებს 4-ჰიდროქსიკუმარინთან პირიდინისა და პიპერიდინში 3-ფენილაცეტილ-4-ჰიდროქსიკუმარინის წარმოქმნით.

შესაბამისი ეთერი 4-ფენილაცეტოქსიკუმარინი აგრეთვე გარდაიქმნა იგივე ნაერთად მსგავს პირობებში. მნიშვნელოვანია, რომ ფენილაცეტილკარბონიუმის იონში მუხტის დელოკალიზაცია შეუძლებელია.

1.3.2. 4-აცილოქსი- და 4-არილოქსიკუმარინების გადაჯგუფება 5-აცილ- და 5-არილჰიდროქსიკუმარინებში

მრავალი შრომაა მიძღვნილი 4-ჰიდროქსიკუმარინის რეაქციებზე ალიფატურ და არომატულ მჟავათა ქლორანჰიდრიდებით აცილირებაზე. ეიზენჰაუერის და ლინქმსის მიერ შესწავლილ იქნა მექანიზმი 4-ჰიდროქსიკუმარინის (1), ალიფატურ და არომატულ მჟავათა ქლორანჰიდრიდებთან ურთიერთქმედებით პირიდინის არეში, რის შედეგადაც წარმოიქმნება 3-აცილ-4-ჰიდროქსიკუმარინი (3). მაგ. ქლორიანი აცეტილის, გამოყენებისას აღმოჩნდა, რომ თავდაპირველად მიღებული 4-აცეტოქსიკუმარინი შემდგომ გადაჯგუფდება 3-აცილ-4-ჰიდროქსიკუმარინში (3a). ამ ავტორებმა შეისწავლეს (1) ურთიერთქმედება სხვადასხვა არომატული მჟავების ქლორანჰიდრიდებთან პირიდინის არეში და აღმოაჩინეს, რომ მიიღება (4) ნაერთი რომელიც არ განიცდის შემდგომ გადაჯგუფებას შესაბამის 3-აცილ-4-ჰიდროქსიკუმარინებში (5), როგორც ეს ხდებოდა ალიფატური ნაერთების შემთხვევაში [36,39,43].

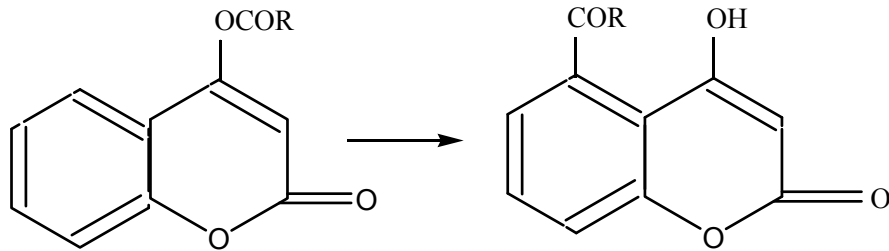
ეთერი (4a) შეიძლება გადაჯგუფდეს 3-ბენზოილ-4-ჰიდროქსიკუმარინში (5a) ალუმინის ქლორიდის თანაობისას.



2, R=alkyl 3, R= alkyl 4, R=aryl 5, R=aryl

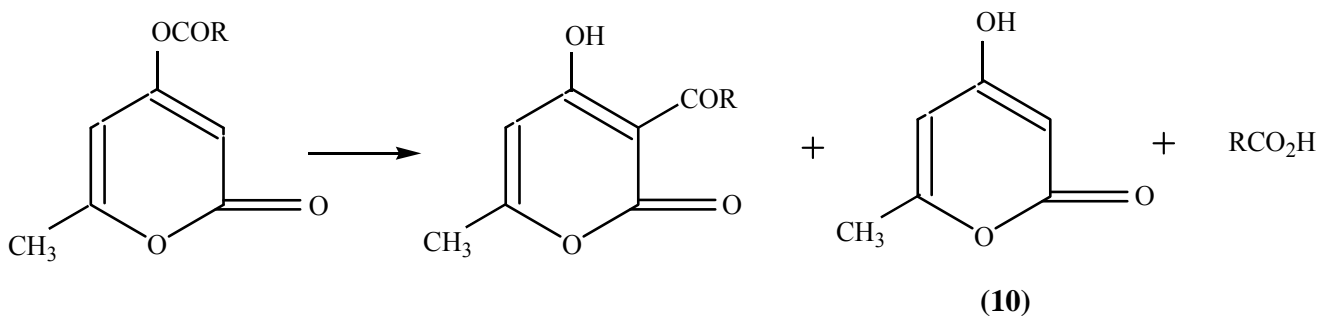
**2a, R=CH<sub>3</sub>    3a, R=CH<sub>3</sub>    4a, R=C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>    5a, R=C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>**

განსაკუთრებულ ინტერესს იწვევს ვუდის შრომები, რომლებიც ეხება 4-აცეტოქსიკუმარინისა (2) და 4-აროილოქსიკუმარინების (4) გარდაქმნას 5-აცეტილ-4-ჰიდროქსიკუმარინში (6) და შესაბამის 5-აროილ-4-ჰიდროქსიკუმარინში (7).



**2a, R=CH<sub>3</sub>            6a, R=CH<sub>3</sub>**  
**4, R=aryl            7, R=aryl**

ეს შედეგები საინტერესოა იმით, რომ ადგილი აქვს გაუთვალისწინებელ გადაჯგუფებას. შრომებში ნაჩვენებია, რომ მსგავსი 4-აცეტოქსი-6-მეთილ-2-პირონი (8a) გადაჯგუფდება დეჰიდრომარმჟავაში (9a) ნაერთის ნაწილობრივი გარდაქმნით ტრიაცეტომჟავას ლაქტონში(10), ტრიფტორმარმჟავასთან დუდილისას.

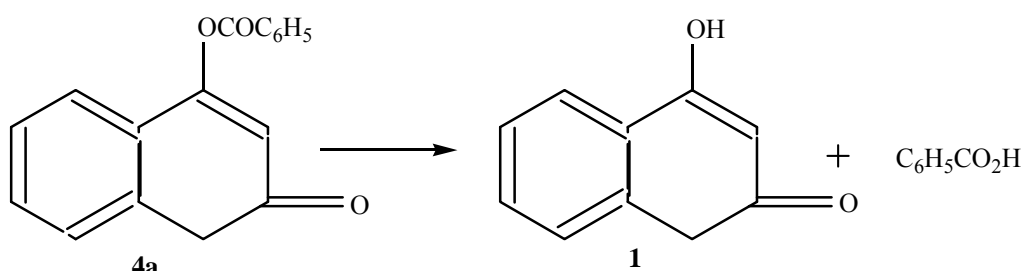
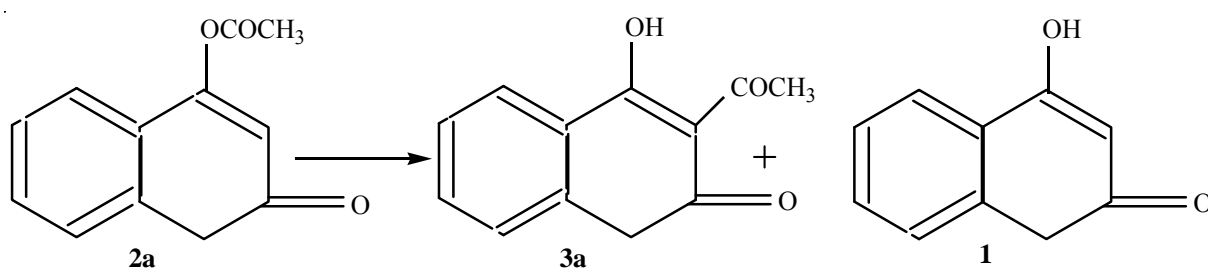


**8a, R=CH<sub>3</sub>            9a, R=CH<sub>3</sub>**  
**11a, R=C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>        12a, R=C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>**

მეორე მხრივ 4-ბენზოილოქსი-6-მეთილ-2-პირონი (11a), ძნელად გადაჯგუფდება 3-ბენზოილ-4-ჰიდროქსი-6-მეთილ-2-პირონში (12a) და განიცდის მნიშვნელოვან დეგრადაციას (10) ნაერთის და ბენზოის

მჟავის წარმოქმნით. უნდა ვიგულისხმოდ, რომ ანალოგიური გადაჯგუფება უნდა მოხდეს 4-აცეტოქსიკუმარინისა (2a) და 4-ბენზოილოქსიკუმარინის (4a) ტრიფტორმმარმჟავას შემთხვევაში.

4-აცეტოქსიკუმარინის (2a) დუღილით (15სთ) ტრიფტორმმარმჟავასთან წარმოიქმნება 4-ჰიდროქსიკუმარინი (1) და 3-აცეტილ-4-ჰიდროქსიკუმარინი (3a), რაც დადგენილ იქნა თხელფენოვანი ქრომატოგრაფიებით.



ბმრ ანალიზმა დაადგინა, რომ ნარევი შეიცავს 46 მოლ% 1,43 მოლ% 3a, და 11 მოლ% 2a. ნაერთები (1) და (3a) დაცილებულ იქნა (2a) ნაერთიდან ნატრიუმის კარბონატის წყალხსნარით. 3-აცეტილ-4-ჰიდროქსიკუმარინი (3a) მიღებული იქნა 29%-იანი გამოსავლით, კარბონატის ექსტრაქტის შემჟავებით და შემდგომი ფრაქციული კრისტალიზაციით ეთანოლიდან 4-ჰიდროქსიკუმარინი (1) მიღებული 40%-იანი გამოსავლით. (3a) და (1)-ის აღნაგობა დამტკიცებულია 0<sup>ν</sup> და ბმრ სპექტრებით. (3a) ნივთიერება გარდაიქმნება 2-მეთილქრომონში (13)

კონცენტრირებული HCl-თან დუღილით ეთანოლის ხსნარში. 5-აცეტილ-4-ჰიდროქსიკუმარინის (6a) წარმოქმნა არ შეიმჩნევა.

4-ბენზოილკუმარინის დამუშავება ტრიფტორმმარმჟავით 15სთ-ის განმავლობაში იძლევა ნარევს, რომელიც ბმრ ანალიზის მიხედვით შეიცავს 45 მოლ (1)-ს, 31 მოლ% ბენზომჟავას და 24 მოლ% (4a)-ს.

პროდუქტის ნარევი ადვილად იყოფა ბიკარბონატის წყალხსნარით და შემდგომი შემჟავებით. 4-ჰიდროქსიკუმარინი და ბენზომჟავა გამოიყოფა 48 და 26%-იანი გამოსავლით.

### 1.3.3 კუმარინების თიაზოლიდინონ- და ოქსადიაზოლინ- წარმოებულების მიღება

ომაიამა მოჰამედ ადბ ელჰეფენისა და თანამშრომლების მიერ მიღებული და შესწავლილი იქნა თიაზოლიდინონ და ოქსადიაზოლინ კუმარინების წარმოებულები, რომლებიც გამოცდილ იქნა ანტიმიკრობულ აქტივობაზე /25/. 4-ჰიდროქსიკუმარინისა და ბრომაცეტატის ურთიერთქმედებით უწყლო კალიუმის კარბონატის თანაობისას მიიღება (კუმარინ-4-ოქსი) აცეტატი (1). მათი შემდგომი მოქმედებით ექვიმოლარულ ჰიდრაზინჰიდრატთან ოთახის ტემპერატურაზე წარმოიქმნება კუმარინ-4-ოქსიაცეტატ ჰიდრაზიდი (2).

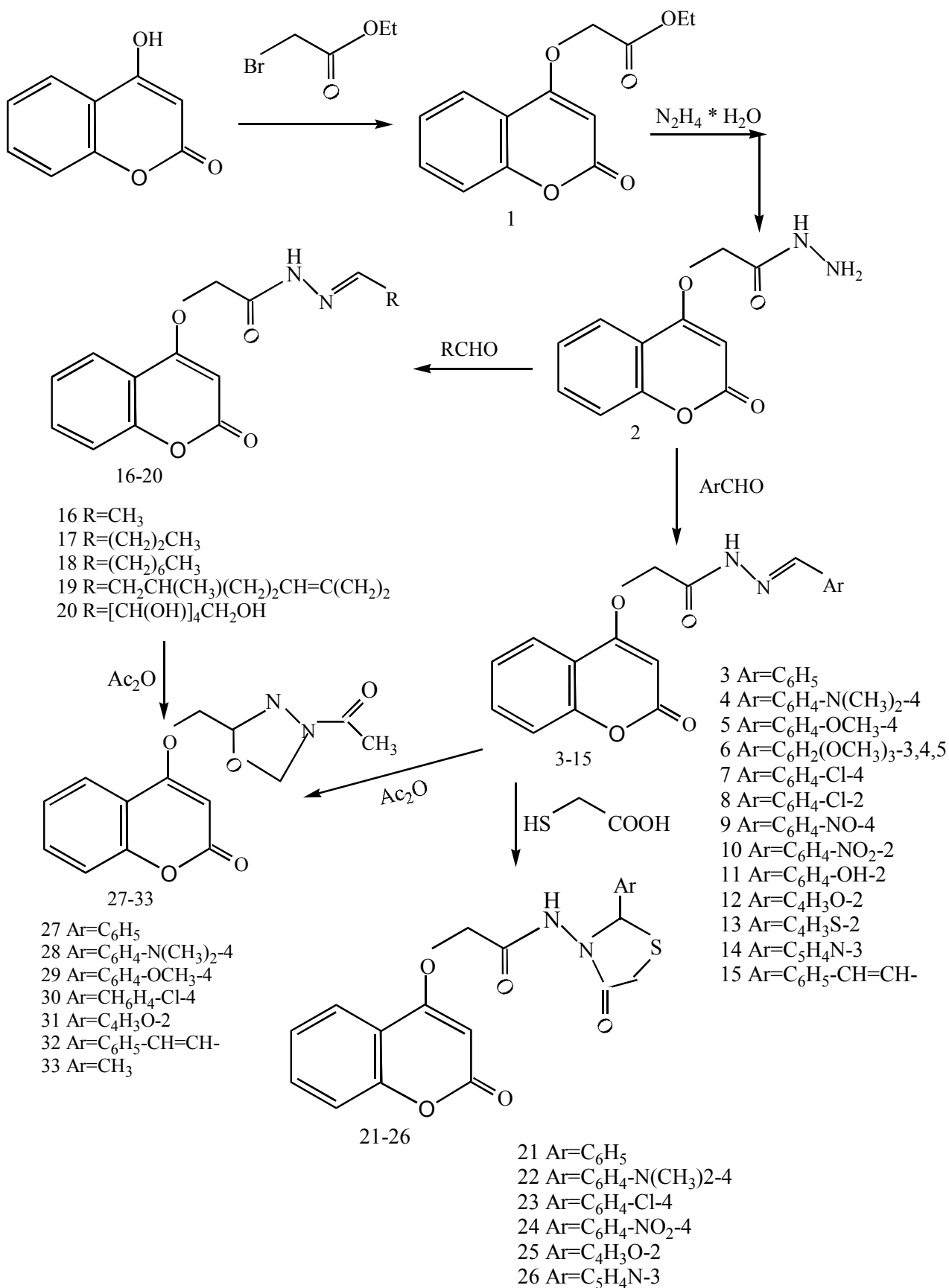
კარბოჰიდრაზიდი შედის კონდენსაციის რეაქციაში ჰეტეროციკლურ ალდეჰიდებთან, როგორცაა ბენზალდეჰიდი, 4-დიმეთილ-ამინობენზალდეჰიდი, 4-მეტოქსიბენზალდეჰიდი, 3,4,5-ტრი-მეთილოქსიბენზალდეჰიდი, 4-ქლორობენზალდეჰიდი, 2-ქლორობენზ-ალდეჰიდი, 4-ნიტრობენზალდეჰიდი, 2-ნიტრობენზალდეჰიდი,



სალიცილალდეჰიდი, ფურფურალი, თიოფენ-2-კარბოქსალდეჰიდი და ნიკოტინალდეჰიდი, შესაბამისი N-არილიდენ კუმარინ-4-ოქსიაცეტჰიდრაზონების მიღებით (3-15). ასევე კარბოჰიდრაზიდი (2) ურთიერთქმედებს ზოგიერთ ალიფატურ ალდეჰიდთან, მაგალითად: აცეტალდეჰიდი, ბუტირალდეჰიდი, ოქტალალდეჰიდი და D-მანოზა, შესაბამისი N-ალკილიდენ კუმარინ-4-ოქსიაცეტოჰიდრაზონის წარმოქმნით (16-20).

ჰიდრაზონები (3,4,7,9,12,14) ურთიერთქმედებენ შესაბამის 2-ჩანაცვლებულ 3-[(კუმარინ-4-ოქსი)-აცეტამიდო]-თიაზოლიდინ-4-ონთან (21 – 26). მეორე მხრივ ჰიდრაზონები (3,4,5,7,12,15,16) ძმარმჟავა ანჰიდრიდთან წარმოქმნიან შესაბამის 2-[(კუმარინ-4-ოქსი)-მეთილ]-4-აცილ-5-ჩანაცვლებულ  $\Delta^2$ -1,3,4-ოქსადიაზოლინებს (27-33).

სქემა 1

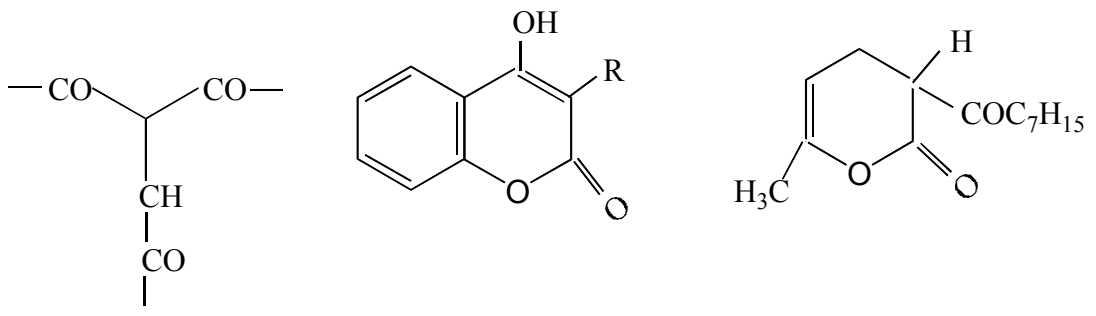


### 1.3.4. 3-აცეტილ-4-ჰიდროქსიკუმარინების წარმოებულების მიღება

3-აცეტილ-4-ჰიდროქსიკუმარინებს, რომლებიც შეიცავენ ტრიკარბონილმეთანის ჯგუფს (I), გააჩნიათ მნიშვნელოვანი ანტიბაქტერიალური აქტივობა /38/.

(II–III) ნაერთის მიღების მეთოდი მოიცავს შესაბამისი სალიცილის მჟავას შესაბამისი წარმოებულების კონდენსაციას  $\beta$ -კეტო ეთერებთან ან ალკილირებულ აცეტოაცეტატთან. 3-ალკილ წარმოებულები მიიღება ფენოლის კონდენსაციით ალკილირებულ მალონის ეთერთან, და აგრეთვე მეთილ აცილსალიცილატის ტუტე შელღობით. უკანასკნელი მეთოდი აგრეთვე იძლევა (V) ნაერთს, როდესაც გამოიყენება მეთილ აცეტილსალიცილატი. იგივე ნაერთი ადვილად მიიღება მალონის ეთერისა და აცეტილსალიცილატ ქლორიდის კონდენსაციის პროდუქტის დეკარბოქსილირებით.

მე-3 მდგომარეობაში (V) ნაერთის პირდაპირი აცილირებისას კონდენსაცია უშედეგო აღმოჩნდა შემდეგ პირობებში: (V)-ის Na-ის წარმოებულის დამუშავებისას მჟავას ქლორანჰიდრიდით, ან (V)-ს დამუშავებისას მჟავას ქლორანჰიდრიდით და Na-ით ბენზოლში ან ტოლუოლში. (V) ნაერთის ქლორიან აცეტილთან და Na-თან ტოლუოლში დუღილით სამიზნო პროდუქტი მიიღება 5%-იანი გამოსავალით. იგივე რეაქცია მაღალი გამოსავლით მიმდინარეობს პირიდინისა და პიპერიდინის თანაობისას.



II, R=acyl  
 III, R=alkyl  
 V, R=H

ცხრილი 5

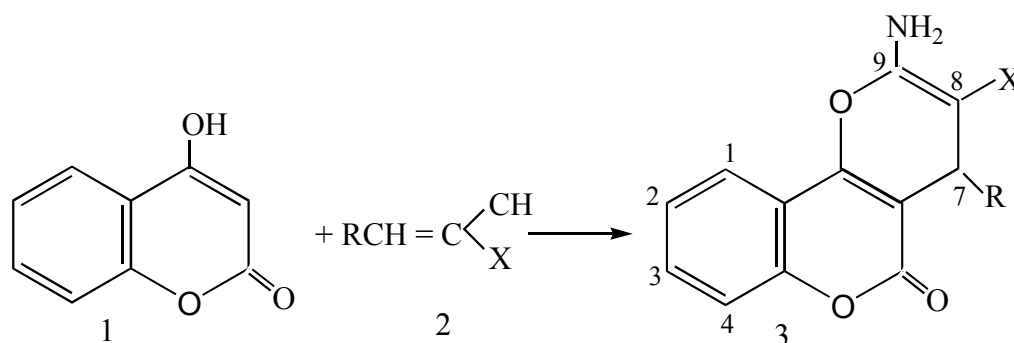
	ჰიდროქსიკუმარინი	ფორმულა	T <sub>ლღ.</sub> °C	გამოსავალი %-ში
1	3-აცეტილ-4-	C <sub>11</sub> H <sub>8</sub> O <sub>4</sub>	134	40
2	3-პროპიონილ-	C <sub>12</sub> H <sub>10</sub> O <sub>4</sub>	123	22
3	3-ბუტირილ-	C <sub>13</sub> H <sub>12</sub> O <sub>4</sub>	120-121	42
4	3-იზობუტირილ-	C <sub>13</sub> H <sub>12</sub> O <sub>4</sub>	76.5-77	42
5	3-n-ვალერილ-	C <sub>14</sub> H <sub>14</sub> O <sub>4</sub>	99	39
6	3-იზოვალერილ	C <sub>14</sub> H <sub>14</sub> O <sub>4</sub>	75-76	33
7	3-იზოცაპროილ-	C <sub>15</sub> H <sub>16</sub> O <sub>4</sub>	79-80	. .
8	3-ოქტანოილ-	C <sub>17</sub> H <sub>20</sub> O <sub>4</sub>	104-105	68
9	3-n-დეკანოილ-	C <sub>19</sub> H <sub>24</sub> O <sub>4</sub>	108	62
10	3-n-დეკანოილ	C <sub>21</sub> H <sub>28</sub> O <sub>4</sub>	110	57
11	3-n-ტეტრადეკანოილ-	C <sub>23</sub> H <sub>32</sub> O <sub>4</sub>	110.5	57
12	3-n-ჰექსადეკანოილ-	C <sub>25</sub> H <sub>36</sub> O <sub>4</sub>	111	61
13	3-(α-ფენილ)-n- ტეტრადეკანოილ-	C <sub>29</sub> H <sub>36</sub> O <sub>4</sub>	92	33

14	6-მეტილ-2-ჰიდროქსი-3-ოცტანოილპირონი-4	C <sub>14</sub> H <sub>20</sub> O <sub>4</sub>	70	35
----	---------------------------------------	--	----	----

### 1.3.5. 4-ჰიდროქსიკუმარინის ჰეტეროარომატიზაცია

კუმარინის წარმოებულებმა მნიშვნელოვანი ინტერესი გამოიწვიეს მათი განსაკუთრებული ფარმაკოლოგიური აქტივობის გამო /44-47/.

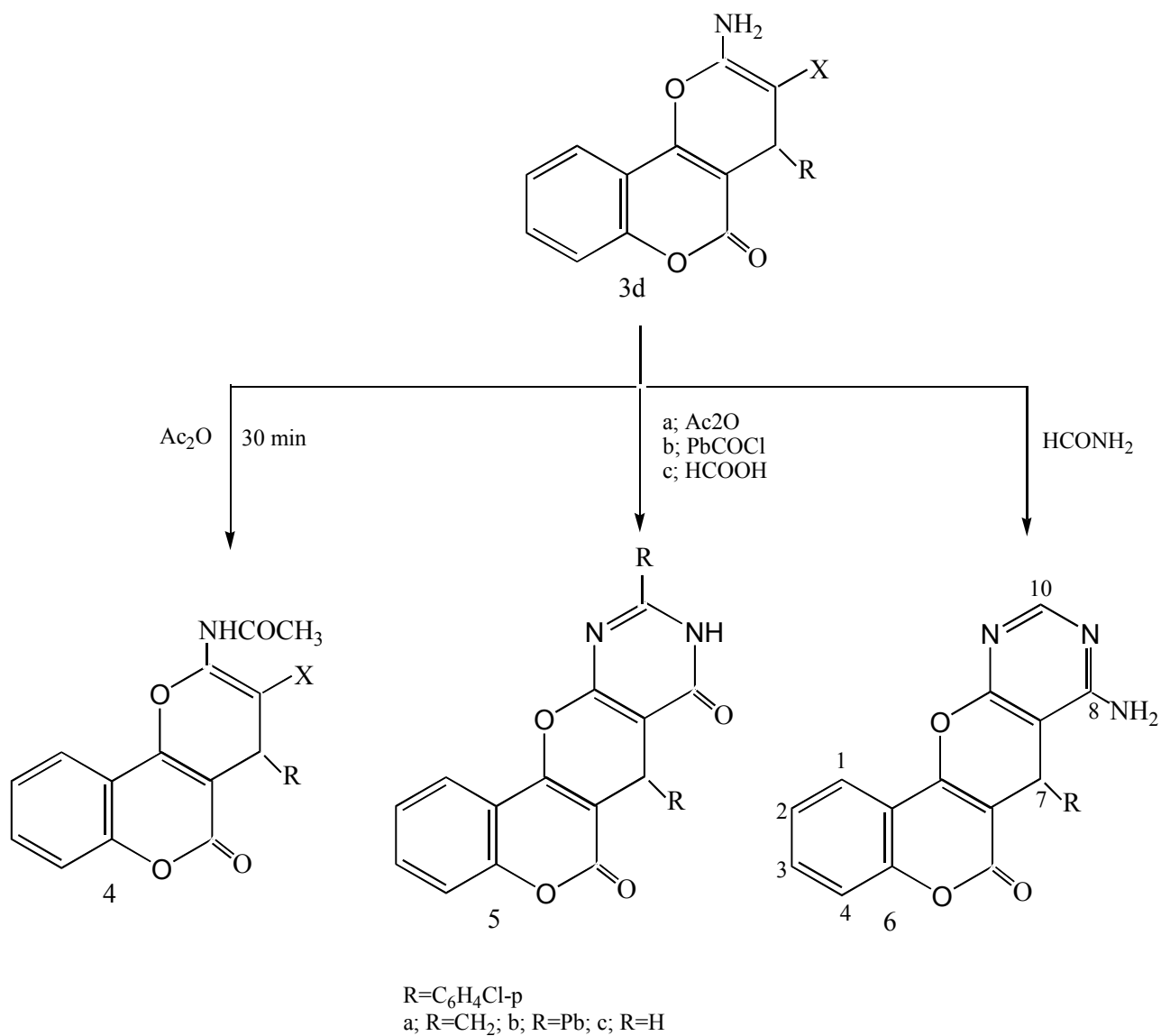
აგროდის და თანამშრომლების მიერ 4-ჰიდროქსიკუმარინის კონდენსაციით ჩანაცვლებულ α-ციანო ცინამონიტრილებთან. მიღებული იქნა პირანო-[3,2-c]-კუმარინ წარმოებულები /48/. სქემა1



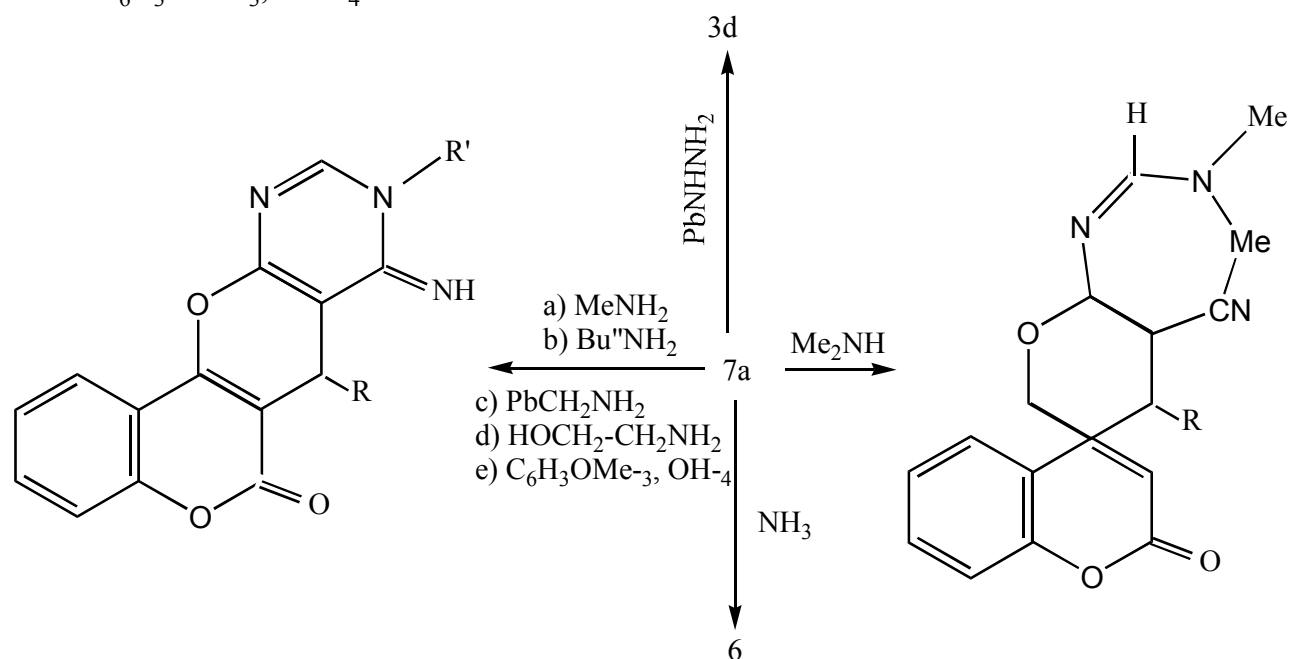
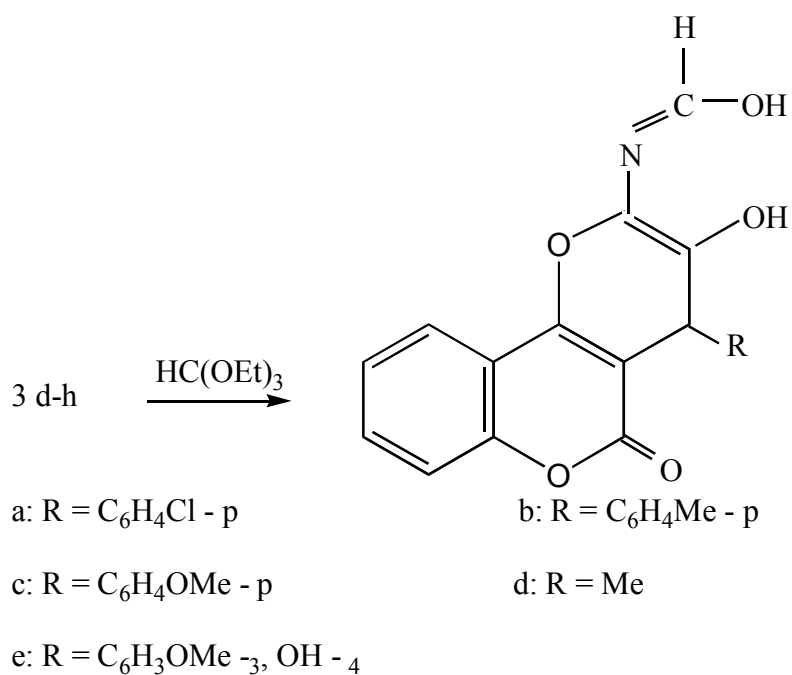
a; R=Ph;	X=CN	h; R=C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> OMe-3,OH-4	X=CN
b; R=C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> NO <sub>2</sub> -p	X=CN	i; R=Ph	X=CO <sub>2</sub> Et
c; R=C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> Br-p	X=CN	j; R=C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> Cl-p	X=CO <sub>2</sub> Et
d; R=C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> Cl-p	X=CN	k; R=C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> Br-p	X=CO <sub>2</sub> Et
e; R=C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> Me-p	X=CN	l; R=C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> NO <sub>2</sub> -p	X=CO <sub>2</sub> Et
f; R=C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> OMe-p	X=CN	m; R=C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> Me-p	X=CO <sub>2</sub> Et
g; R=Me	X=CN	n; R=C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> OMe-p	X=CO <sub>2</sub> Et

3-ამინო-7-(p-ქლოროფენილი)-8-ციანო-7H-პირანო-[3,2c]-კუმარინის (3d) ურთიერთქმედებით მმარმჯავა ანჰიდრიდთან (30წთ) მიიღება N-

აცეტილ წარმოებული (4), ხოლო (3d) ნაერთისაგან წარმოიქმნება კუმარინო-პირამიდინ-8-ონ წარმოებულები (5a) (სქემა2).



(3d) ნაერთის ურთიერთქმედებით ქლორიან ბენზოილთან ან ჭიანჭველამჟავასთან მიიღება კუმარინო-პირანოპირიმიდინ-8-ონ წარმოებული (5b,c). ფორმამიდინთან ურთიერთქმედებით კი წარმოიქმნა კუმარინო-პირანოპირიმიდინ-8-ამინ წარმოებული (6). მისი სინთეზი ასევე განხორციელდა (7a)-ს ამინოლიზით მეთანოლში. (სქემა 3).



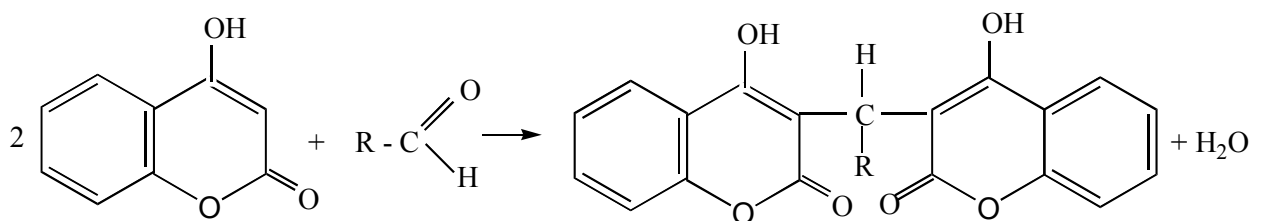
- a: R' = Me  
 b: R' = Bu''  
 c: R' = PbCH<sub>2</sub>  
 d: R' = CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH  
 e: R' = NH<sub>2</sub>

(3d-h) ნაერთების დულებით ტრიეთილორთოფორმიატთან ძმარმჟავა ანჰიდრიდში იძლევა შესაბამის ეთოქსიმეთილიდენამინო წარმოებულს (7).

(7a) ნაერთის რეაქციით სხვადასხვა ამინებთან ეთანოლში წარმოიქმნა პირამიდინის წარმოებულები(8a-d). ჰიდრაზინჰიდრატი ან დიმეთილამინი იძლევა კუმარინო-[2',1':5,6]-პირანო[2,3-d]-პირამიდინ-9-ამინ წარმოებულს (8e).

### 1.3.6. ალდეჰიდების კონდენსაცია 4-ჰიდროქსიკუმარინთან

ქიმიური სტრუქტურისა და ანტიკოაგულანტური აქტივობის ურთიერთკავშირის შესწავლისას მიღებული იქნა ნაერთები, რომლებიც 3,3'-მეთილენ-ბის-(4-ჰიდროქსიკუმარინი)-ის მეთილენის ნახშირბადატომთან შეიცავენ ჩანაცვლებულ ჯგუფებს. 4-ჰიდროქსიკუმარინის კონდენსაციით ალდეჰიდებთან წარიმართება შემდეგი სქემით[49].



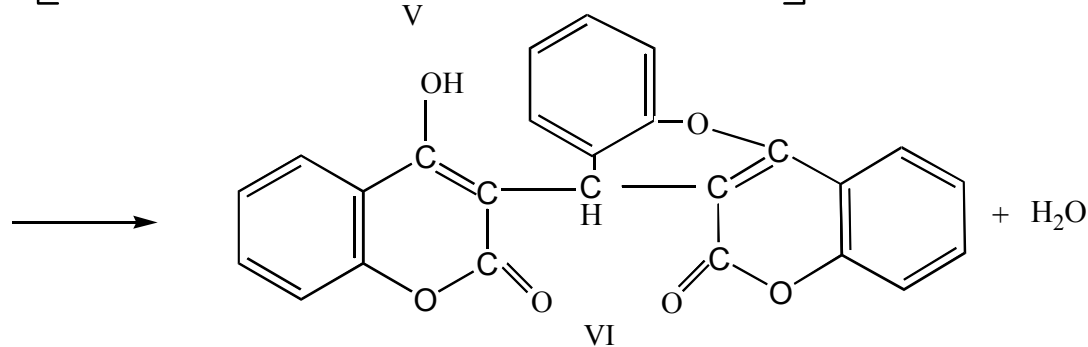
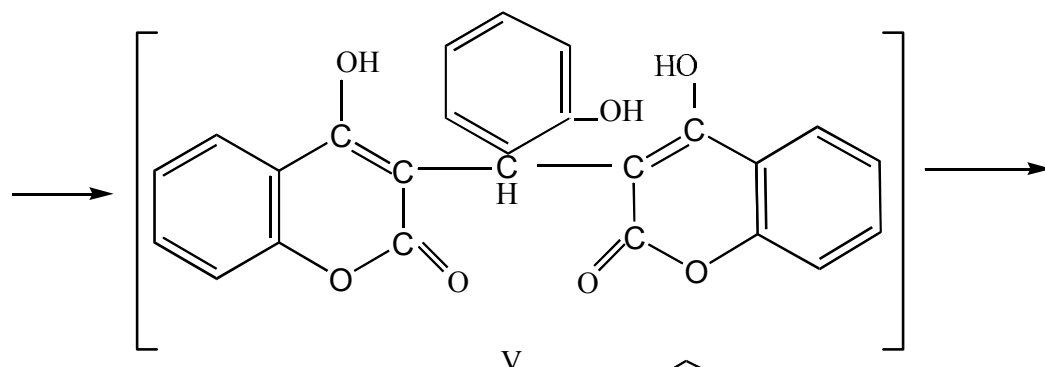
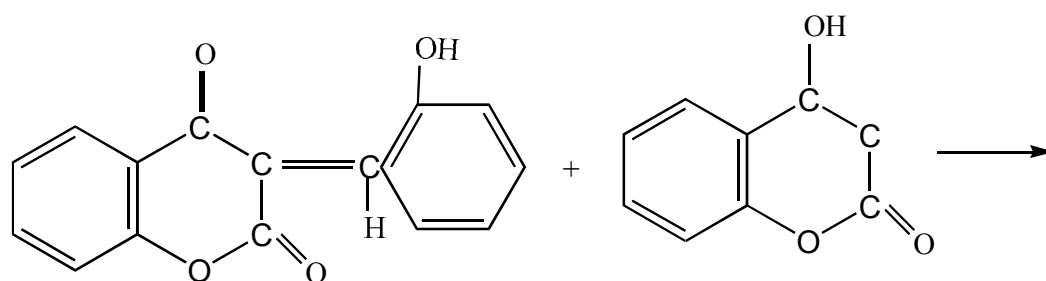
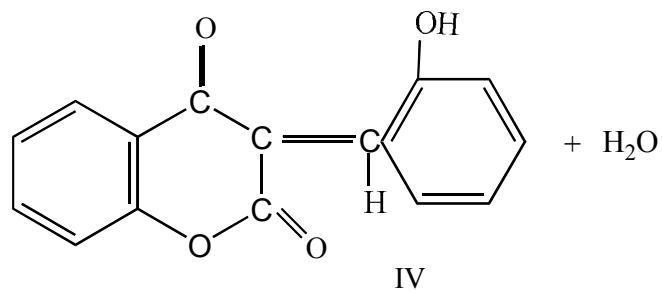
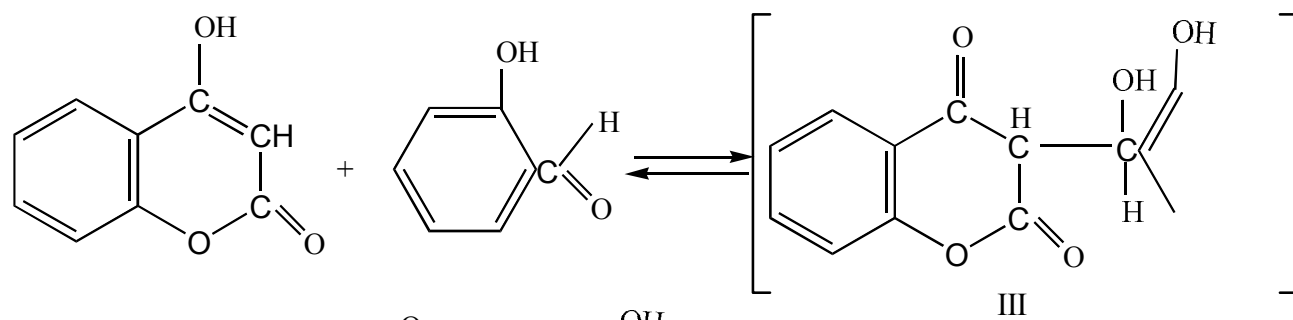
ვოლფის დაკვირვებით 2 მოლი ტეტრონის მჟავა (γ-ჰიდროქსიაცეტომარმჟავა ლაქტონი) კონდენსირდება ალდეჰიდის ან კეტონის 1 მოლთან ჩანაცვლებული ბის-ტეტრონის მჟავიც წარმოქმნით. ანშუდცმა განახორციელა ბენზოტეტრონმჟავის (4-ჰიდროქსიკუმარინი) კონდენსაცია ფორმალდეჰიდთან და აცეტალდეჰიდთან წყალხსნარში,



მაგრამ ვერ შესძლო კონდენსაცია პროპიონალდეჰიდთან, ბუთილალდეჰიდთან ან აცეტონთან იგივე პირობებში.

4-ჰიდროქსიკუმარინისა და სალიცილალდეჰიდის ექვიმოლარული ნარევის გაცხელებით ეთანოლში (10წთ) მიიღება 3-(ო-ჰიდროქსიბენალ)-2,4-დიკეტოქრომანის (IV) ყვითელი კრისტალები. ანალოგიური პროდუქტები მიიღო სონმა ანისალდეჰიდის კონდენსაციით 4,7-დიჰიდროქსი- და 4,5,7-ტრიჰიდროქსიკუმარინთან ჰაუზერისა და ბრესლოუს განსაზღვრით კონდენსაცია “ალდოლის” ტიპისაა და ალბათ შეიცავს საშუალოდ ჰიდროქსი პროდუქტს (III). როცა 4-ჰიდროქსიკუმარინისა და სალიცილალდეჰიდის მოლური შეფარდება 2:1 ტოლია. მიღებული პროდუქტი შეიცავს ორ ჰიდროქსიკუმარინის ციკლს. სავარაუდოდ წარმოიქმნება 3-[6-ოქსო-(1)-ბენზოპირანო-(4,3-6)-(1)-ბენზოპირან-7-ილ]-4-ჰიდროქსიკუმარინი (VI). (IV) ნაერთისა და 4-ჰიდროქსიკუმარინის ნარევის გაცხელებით მიიღება იგივე (VI) პროდუქტი. ანალოგიური შედეგი მიიღება ბრესლოუს და ჰაუზერის მიერ. ამგვარად, შეიძლება ჩაითვალოს, რომ სალიცილალდეჰიდისა და 4-ჰიდროქსიკუმარინის კონდენსაცია მიმდინარეობს შემდეგნაირად: III → IV → V → VI.

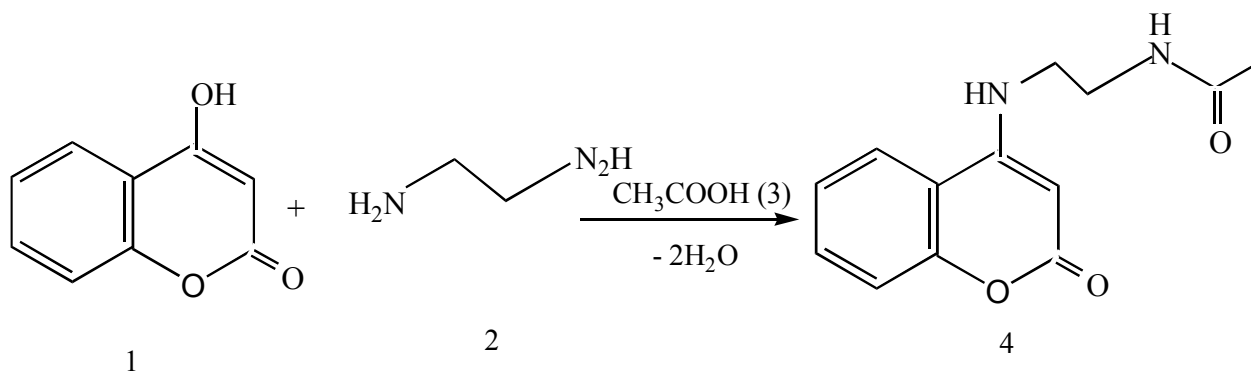
IV-ის კონდენსაცია 4-ჰიდროქსიკუმარინთან არის მიხაელის ტიპის რეაქცია /50/. თუმცა კატალიზატორის დამატება არ არის აუცილებელი, მაშინ როცა მიხაელის რეაქციის უმრავლესობა საჭიროებს ფუძე ან მჟავა კატალიზატორებს. შესაბამისი რეაქციების სქემები მოცემულია ქვემოთ:



დადგენილია, რომ (IV) ნაერთის გასუფთავებისას ყოველთვის მიიღებოდა მაღალი ლღობის ტემპერატურის მქონე ბის-პროდუქტი (VI). რეკრისტალიზაციისას ადგილი აქვს IV → VI გარდაქმნას. საბოლოო პროდუქტი 73% გამოსავლით მიიღება. როგორც ჩანს საწყისი ალდოლური კონდენსაცია შექცევადია და წარმოქმნილი 4-ჰიდროქსიკუმარინი რეაქციაში შედის (IV) ნაერთთან.

### 1.3.7. 4-(მონოალკილამინო)-კუმარინების სინთეზი

4-(მონოალკილამინო)-კუმარინების პირდაპირი სინთეზი ხორციელდება 4-ჰიდროქსიკუმარინის რეაქციით ამონიუმის აცეტატთან იოშის მიხედვით. საწყისი ნივთიერება მიიღება კუმარინისა და ეთილენდიამინის ყინულოვან ძმარმჟავაში დუღილით/31,51/.



#####

ლიტერატურის მიმოხილვიდან ჩანს, რომ თხევადი რაკეტული საწვავის უტილიზაცია მნიშვნელოვანი პრობლემაა. განსაკუთრებით საინტერესოა ახალი ბიოლოგიურად აქტიური ნივთიერებების მიღება არაკონდიცირებული რაკეტული საწვავის კომპონენტის-ქსილიდინების საფუძველზე.

ბოლო წლებში გაძლიერდა ინტერესი 4-ჰიდროქსიკუმარინის საფუძველზე მიღებული ნივთიერებებისადმი. მათ გააჩნიათ: ანტიბაქტერიული, ანტიკოაგულანტური, ანტიკანცეროგენული, მცენარეთა ზრდის მარეგულირებელი თვისებები და შიდსის ვირუსის საწინააღმდეგო მოქმედება. ვინაიდან 4-ჰიდროქსიკუმარინის კონდენსაცია მიხაელის რეაქციის მიხედვით  $C=N$  ბმის შემცველ ბიოლოგიურად აქტიურ ნაერთებთან ნაკლებად არის შესწავლილი, ამდენად ჩვენთვის საინტერესო იყო ანალოგიური რეაქციების შესწავლა ამ მიმართულებით.

## თავი 2

### ნაშრომის ძირითადი შედეგების განსჯა

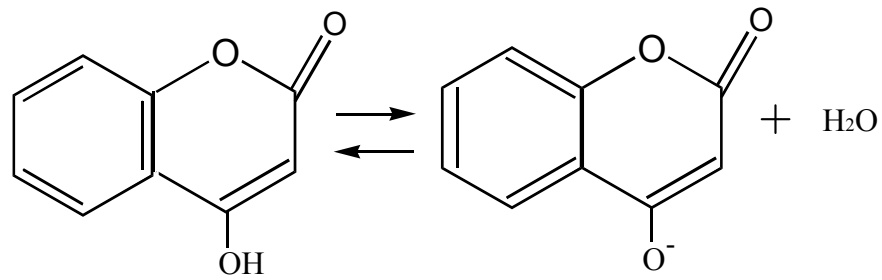
#### 2.1. 4-ჰიდროქსიკუმარინის აღნაგობის დამოკიდებულება

##### ბიოლოგიურ აქტივობაზე.

კუმარინები და მათი ნაწარმები გამოირჩევიან მნიშვნელოვანი ბიოლოგიური აქტივობით, როგორცაა: ანტიმიკრობული, ანტიკოაგულანტური, ანტიკანცეროგენული, პესტიციდური და სხვა /50,52,54/. უკანასკნელ წლებში აღმოჩნდა, რომ 4-ჰიდროქსიკუმარინის ნაწარმებს აქვთ შიდსის ვირუსის საწინააღმდეგო მოქმედება. არსებობს მოსაზრება, რომ 4-ჰიდროქსიკუმარინის ყველა არსებული და ახლად მიღებული წარმოებული გამოიცადოს შიდსის ვირუსის საწინააღმდეგო მოქმედებაზე /55-59/.

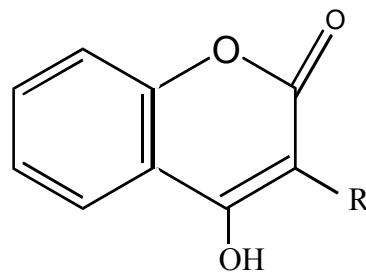
4-ჰიდროქსიკუმარინის ნაწარმების მაღალი ბიოლოგიური აქტივობა შეიძლება აიხსნას მისი აღნაგობით. ქვემოთ მოყვანილია 4-ჰიდროქსიკუმარინის წარმოებულების ანტიკოაგულანტური თვისებების დამოკიდებულება მათ აღნაგობაზე.

კუმარინები წყალში უხსნადებია, თუმცა 4-ჰიდროქსიკუმარინების წარმოებულებს აქვთ სუსტი მჟავური თვისებები, რის შედეგადაც მათი ხსნადობა იზრდება ტუტე გარემოში.



4-ჰიდროქსიკუმარინი მხოლოდ ენოლური ფორმით არსებობს. აღნიშნული სტრუქტურით აიხსნება ამ ნაერთის მჟავური თვისებები და მასში მე-3 მდგომარეობის აქტივობა. ჰეტეროციკლ კუმარინის თვისებებზე დიდ გავლენას ახდენს ჰიდროქსი-ჯგუფი მე-4 მდგომარეობაში, რომელიც პირონის ელექტროფილურ აქტივობას იმგვარად ზრდის, რომ ჰალოგენ-, ნიტრო- და სულფოჯგუფების ჩანაცვლება ხდება მე-3 მდგომარეობაში.

საწყის კუმარინსა და 4-ჰიდროქსიკუმარინებს არ აქვთ ანტიკოაგულანტური აქტივობა. ბიჰიდროქსიკუმარინის დახასიათებამ აჩვენა, რომ უმცირესი მოთხოვნა, რომელიც საჭიროა ანტიკოაგულანტურ თვისებებისათვის, არის 4-ჰიდროქსიჯგუფი, მე-3 ჩამნაცვლებელი და ბის-მოლეკულა.



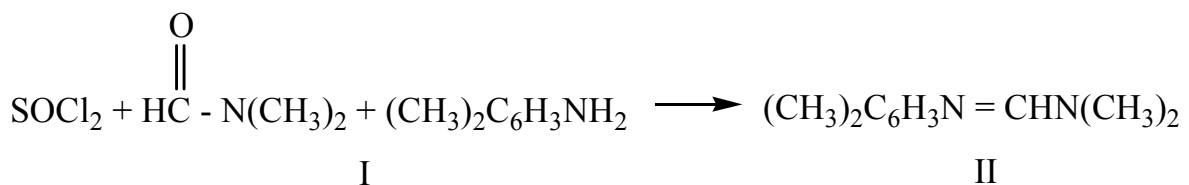
სხვა სახის ბიოლოგიური აქტივობის პირდაპირი კავშირი აღნაგობასთან დადგენილი არ არის.

## 2.2. თხევადი რაკეტული საწვავის კომპონენტის-ქსილიდინების საფუძველზე ბიოლოგიურად აქტიური ნაერთების მიღება

რუსეთის სამხედრო ძალების გასვლის შემდეგ საქართველოს ტერიტორიაზე დატოვებული თხევადი სარაკეტო საწვავი შედგება ორი კომპონენტისაგან - „სამინი“ და „მელანჟი“. „სამინი“ წარმოადგენს ტრიეთილამინისა და ქსილიდინების ნარევს თანაფარდობით 1:1.

ქსილიდინები მიეკუთვნება ადამიანზე ზემოქმედების სახიფათობის მესამე კლასს.

ბოლო წლებში კ.მელიქიშვილის სახ. ფიზიკური და ორგანული ქიმიის ინსტიტუტში მიმდინარეობდა სამუშაოები ამ ნივთიერებების უტილიზაციასთან დაკავშირებით. პირველ საფეხურზე მოხდა „სამინი“-ს რექტიფიკაცია და დაყოფა ორ ძირითად ფრაქციად: ტრიეთილამინად და ქსილიდინების იზომერების ნარევად. ამ უკანასკნელიდან სინთეზირებული იქნა N,N-დიმეთილ-N'-დიმეთილფენილფორმამიდინი(II).



ჩვენს მიერ გაგრძელებული იქნა კვლევითი სამუშაოები ამ ნივთიერებებისაგან ახალი პრეპარატების მისაღებად, რომლებსაც სავარაუდოდ ექნებათ ბიოლოგიური აქტივობა.

დიმეთილფენილფორმამიდინის პესტიციდური აქტივობის გაძლიერება 4-ჰიდროქსიკუმარინთან მისი კონდენსაციის შედეგად, რადგან ამ უკანასკნელის საფუძველზე მიღებულ პრეპარატებს გააჩნიათ პესტიციდური, ფუნგიციდური, ჰერბიციდული, ანტიბაქტერიული, განსაკუთრებით კი ანტიკოაგულანტური თვისებები /8/.

სალივანის დაკვირვებით სალიცილალდეჰიდი კონდენსირდება 4-ჰიდროქსიკუმარინთან, წარმოიქმნება  $\alpha,\beta$ -უჯერი კეტონი, რომელიც რეაგირებს სხვა მოლეკულასთან მიხედვის რეაქციის მიხედვით /50,52/. ამის შესაბამისად, განხორციელდა 4-ოქსიკუმარინის კონდენსაცია სხვა  $\alpha,\beta$ -უჯერ კეტონებთან. მიხედვის ტიპის კონდენსაცია ჩვეულებრივ ტარდება ალკოჰოლის არეში მჟავური ან ფუძე კატალიზატორის თანაობისას.

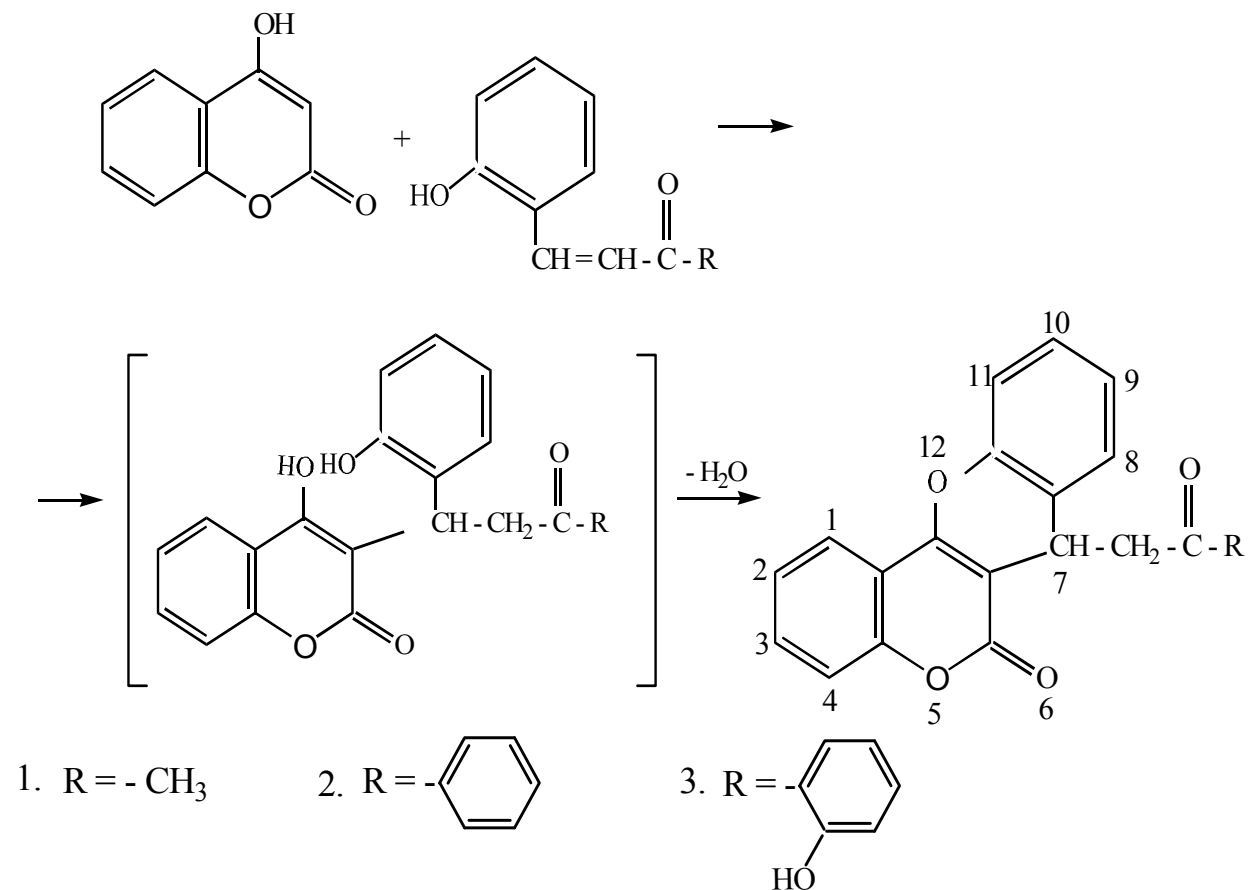
კონერის და მაკლელანის მიხედვით მეორადი ამინები (პიპერიდინი) ყველაზე მოსახერხებელი კატალიზატორებია კონდენსაციისათვის, მაგრამ ისინი არ არიან ისეთი ეფექტურები, როგორც მეტალის ალკოქსიდები.

ბენზალაცეტონის კონდენსაცია 4-ოქსიკუმარინთან ეთანოლში ნატრიუმის ეთილატის, მარილმჟავას ან პიპერიდინის კატალიზატორად გამოყენებისას იძლევა პროდუქტთა ნარევს. ნარევი შეიცავს ნორმალური კონდენსაციის პროდუქტებსა და ციკლურ კეტალებს. თუმცა რეაქციის ჩატარება მხოლოდ პირიდინში იძლევა მიხედვის კონდენსაციის პროდუქტებს დამაკმაყოფილებელი გამოსავლებით. ბენზალაცეტონის კონდენსაცია 4-ჰიდროქსიკუმარინთან შესაძლებელია



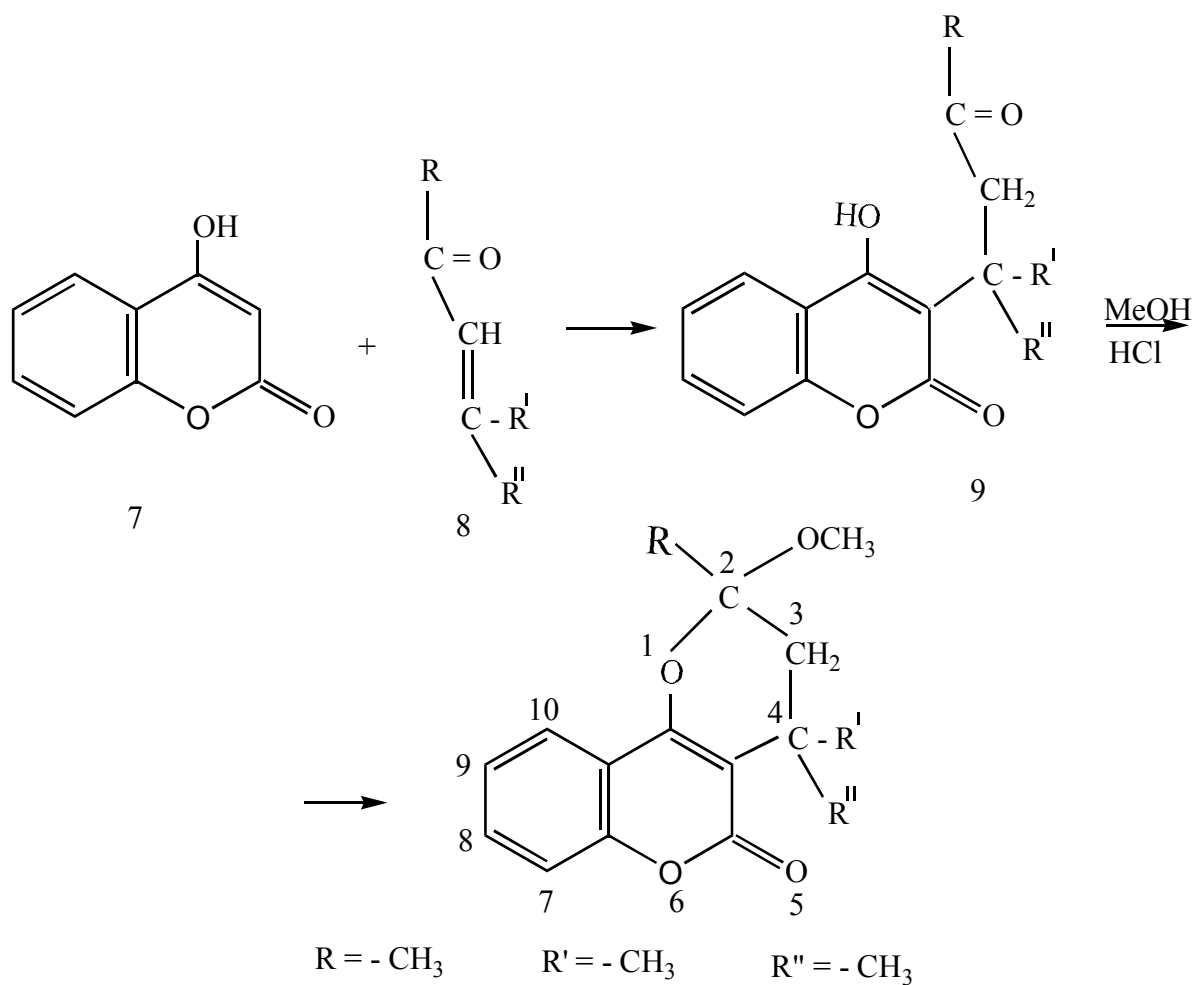
აგრეთვე მათი დუდილით წყალთან ერთად კატალიზატორის დამატების გარეშე.

სალიცილალდეჰიდისაგან მიღებული  $\alpha,\beta$ -უჯერი კეტონები (1-3) კონდენსირდება 4-ჰიდროქსიკუმარინთან. მიხედის კონდენსაციის პროდუქტები სპონტანური დეჰიდრატაციის შედეგად იძლევიან პროდუქტებს მაღალი ლღობის ტემპერატურით, რომლებიც უხსნადია ტუტეში და ცუდად იხსნება ეთანოლში.

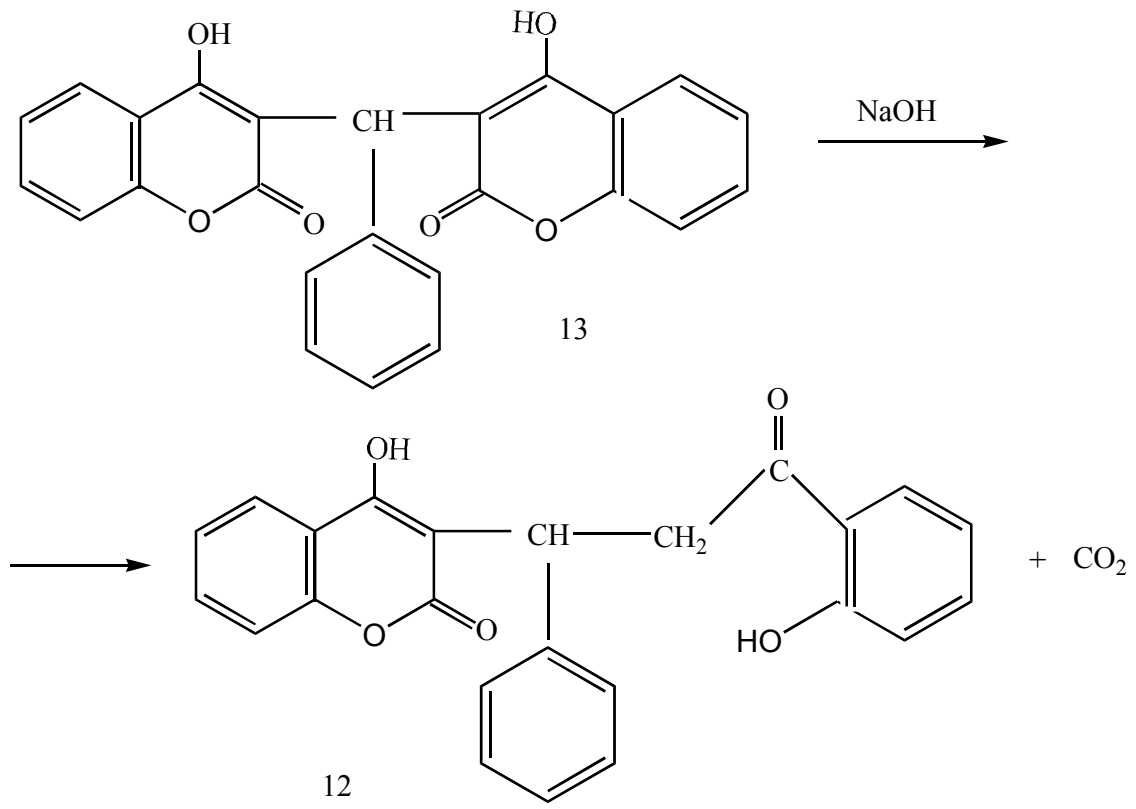
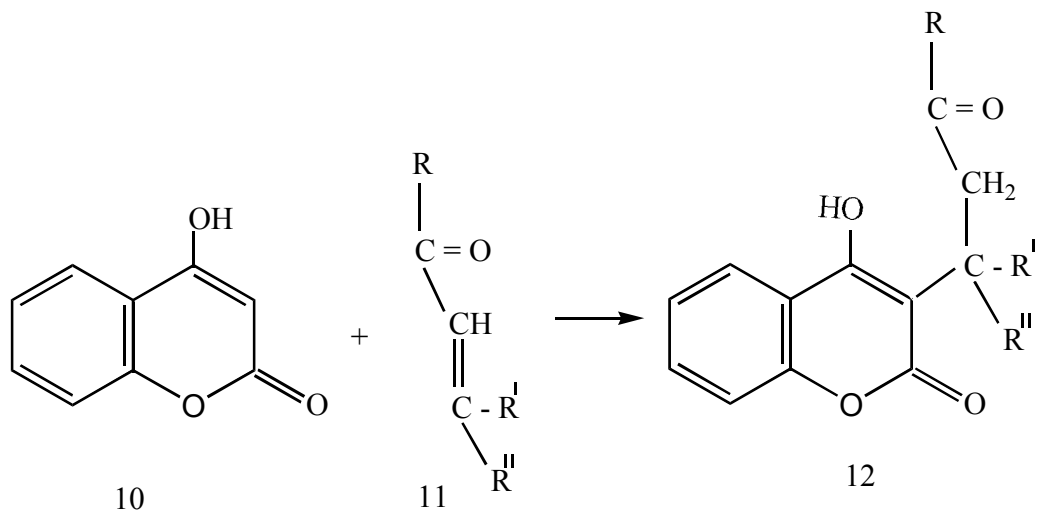


მსგავსი დეჰიდრატაცია აღინიშნა სალივანის მიერ სალიცილალდეჰიდისა და 4-ჰიდროქსიკუმარინის კონდენსაციის დროს /50-52/.

მეზითილ ოქსიდის (8) 4-ჰიდროქსიკუმარინთან კონდენსაციით წარმოიქმნება ორი ნაერთი. ნორმალური კონდენსაციის პროდუქტთან (9) ერთად მიიღება ტუტეში უხსნადი პროდუქტი, რომელიც ადვილად სცილდება (9)-ს ჰექსანში მისი ხსნადობის გამო.



ბენზალ-ო-ჰიდროქსიაცეტოფენონის (11) და 4-ჰიდროქსიკუმარინის კონდენსაციის პროდუქტი (12) აგრეთვე მიღებულია 3,3'-ბენზილიდენ-ბის-(4-ჰიდროქსიკუმარინი)-ის(13) ნატრიუმის ჰიდროქსიდთან ურთიერთ-ქმედებით

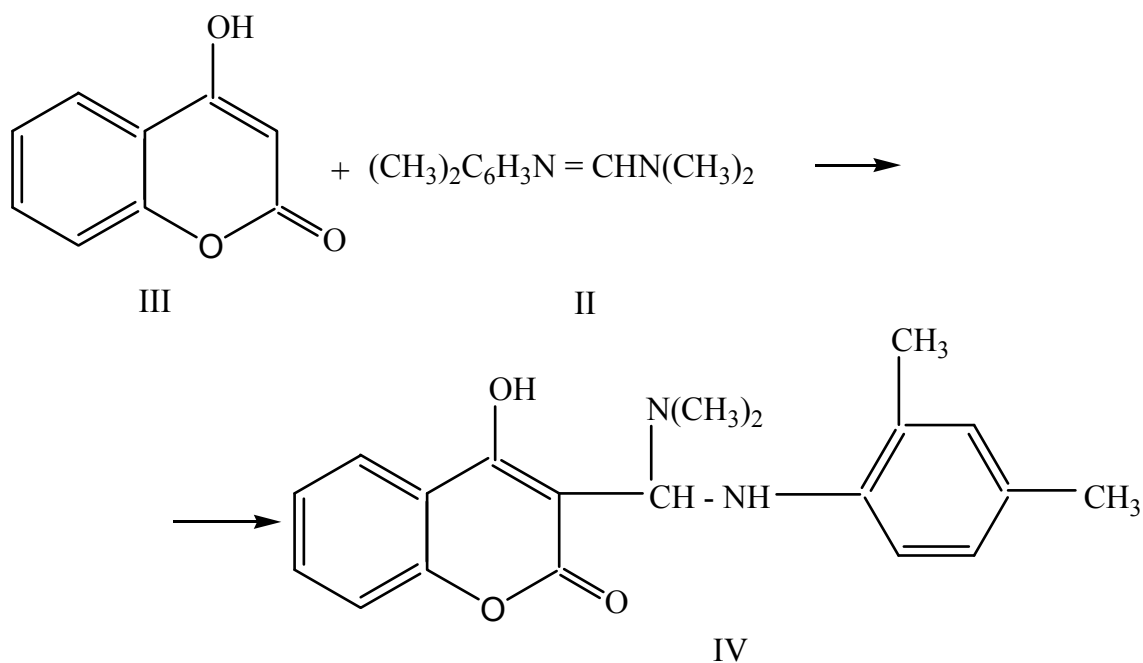


**$\alpha,\beta$ -უჯერი ეთერები (ეთილბენზალმალონატი) 4-**  
 ჰიდროქსიკუმარინთან პირიდინში დუდილისას წარმოქმნიან მიხაელის  
 კონდენსაციის პროდუქტებს /61,62,89/.

ჩვენს მიერ N,N-დიმეთილ-N'-დიმეთილფენილფორმამიდინის კონდენსაციით 4-ჰიდროქსიკუმარინთან მიღებული იქნა ახალი ნივთიერება 3-[N,N-დიმეთილ-N'-დიმეთილფენილფორმამიდინ]-4-ოქსიკუმარინი სქემა 1.

ნაერთის IR-სპექტრი მოცემულია ნახ. 1

სქემა 1



რეაქცია მიმდინარეობს წყალხსნარში პირიდინის თანაობისას  $95^{\circ}\text{C}$ -ზე 1,5თ-ს განმავლობაში 27%-იანი გამოსავლით.  $\text{O}^{\vee}$ -სპექტრმა აჩვენა  $\text{NH}$  ჯგუფის შთანთქმის ზოლი  $3500\text{სმ}^{-1}$  და ლაქტონური  $\text{CO}$  ჯგუფის შთანთქმის ზოლი  $1689\text{სმ}^{-1}$ , რაც ადასტურებს, რომ რეაქცია მიმდინარეობს  $\text{C}=\text{N}$  ბმასთან.

საინტერესო იყო მიღებული ნაერთების აცილირება ალიფატური და არომატული მჟავების ქლორანჰიდრიდებით სხვადასხვა პირობებში.

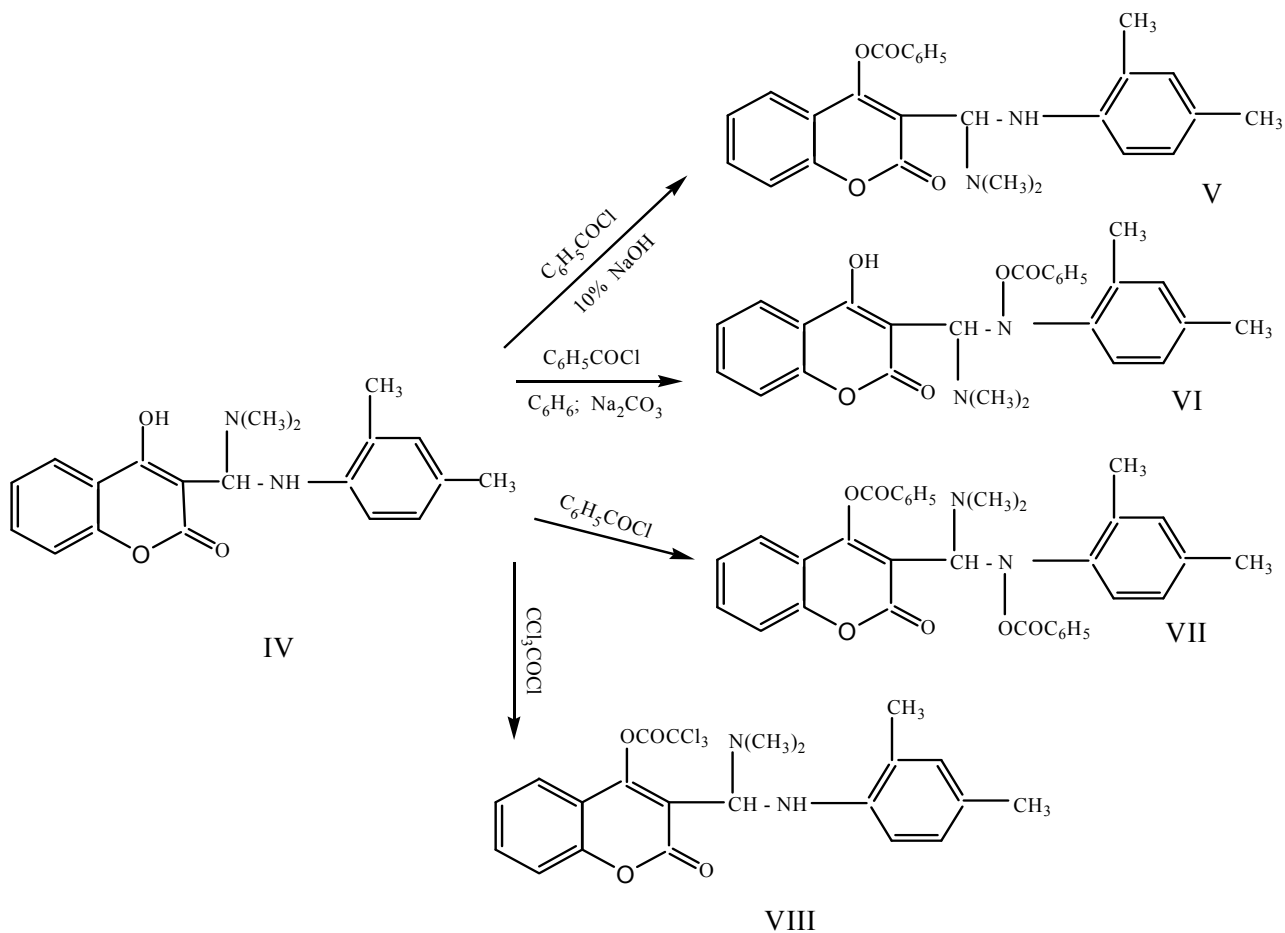
როგორც ლიტერატურული მიმოხილვიდან ჩანს, 4-ჰიდროქსიკუმარინის აცილირება არომატული მჟავათა ქლორანჰიდრიდებით, რომლებიც მიმდინარეობს პირიდინის არეში, იძლევა 3-აცილ-4-ჰიდროქსიკუმარინებს. ალიფატურ მჟავათა ქლორანჰიდრიდების შემთხვევაში თავდაპირველად წარმოქმნილი 4-აცილოქსიკუმარინი შემდეგ გადაჯგუფდება და მიიღება 3-აცილ-4-ჰიდროქსიკუმარინები. 4-ჰიდროქსიკუმარინის ურთიერთქმედებით სხვადასხვა არომატული მჟავების ქლორანჰიდრიდებთან პირიდინის არეში მიიღება მხოლოდ 4-აროილ-4-ოქსიკუმარინები, რომლებიც არ განიცდიან გადაჯგუფებას შესაბამის 3-აროილ-4-ჰიდროქსიკუმარინებად, როგორც ეს ხდება ალიფატური სერიის შემთხვევაში /40/.

საინტერესო იყო 3-[N,N-დიმეთილ-N'-დიმეთილფენილფორმა-მიდინ]-4-ოქსიკუმარინის აცილირება ქლორიანი ბენზოილით და ტრიქლორმმარმჟავით. სქემა 2. ქლორიანი ბენზოილით აცილირება ჩატარდა ნატრიუმის ტუტის, ნატრიუმის კარბონატის და პირიდინის თანაობისას. შესაძლებელი იყო აცილირება წასულიყო როგორც  $\text{OH}$  ჯგუფთან, ასევე  $\text{NH}$ -თან. (V)ნაერთის შემთხვევაში ერლიხის რეაქტივით თვისობრივმა რეაქციამ აჩვენა  $\text{NH}$  ჯგუფის არსებობა. ეს

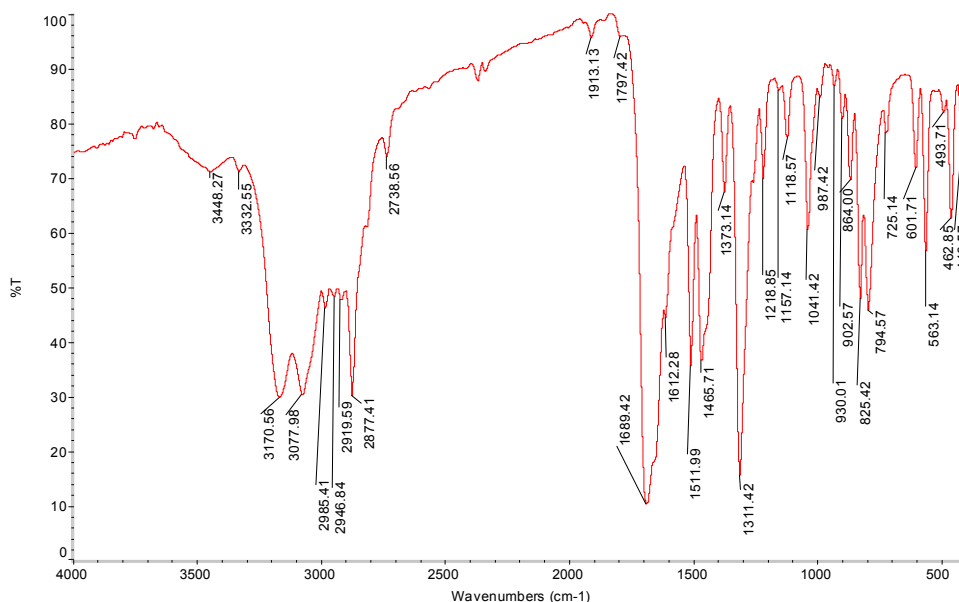
დადასტურდა  $O\ddot{V}$  სპექტრითაც NH ჯგუფის შთანთქმის ზოლით  $3170\text{სმ}^{-1}$ . აქედან შეიძლება დავასკვნათ, რომ აცილირება მიმდინარეობს მე-4 OH-თან.

(VI) და (VII) ნაერთების შემთხვევაში თვისებრივმა რეაქციამ არ გვიჩვენა NH-ის არსებობა.  $O\ddot{V}$  სპექტრში არ არის შთანთქმის ზოლი  $3170\text{ სმ}^{-1}$  უბანში. რადგან (VI) და (VII) შემთხვევაში მიღებული ნაერთების ლლობის ტემპერატურები მნიშვნელოვნად განსხვავდება შეიძლება დავასკვნათ, რომ (VI) შემთხვევაში რეაქცია წავიდა NH ჯგუფთან, (VII) შემთხვევაში კი, როგორც OH-თან ასევე NH ჯგუფთან. ტრიქლორმმარმჟავით აცილირების შემთხვევაში (VIII), როგორც თვისებრივი რეაქციით, ასევე NH-ის  $O\ddot{V}$  სპექტრის შთანთქმის ზოლით  $3170\text{ სმ}^{-1}$  უბანში დასტურდება NH ჯგუფის არსებობა რაც მიუთითებს, რომ რეაქცია მე-4 მდგომარეობაში მიმდინარეობს.  $O\ddot{V}$ -სპექტრი მოცემულია ნახ. 1

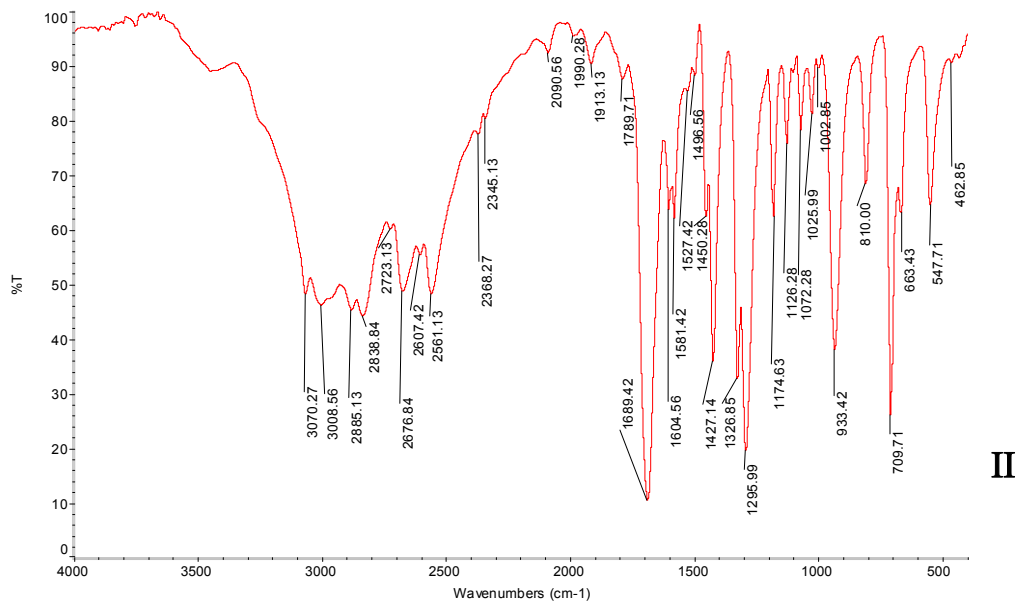
საინტერესოა, რა გავლენას მოახდენს აცილირება ბიოლოგიურ აქტივობაზე, განსაკუთრებით კონდენსაციის პროდუქტის ანტიკოაგულანტურ და ბაქტერიოციდულ თვისებებზე, რადგანაც როგორც ქვემოთ მოცემული სქემიდან ჩანს, აცილირება ძირითადად მიმდინარეობს მე-4 მდგომარეობაში. სქემა 2.



ამრიგად, ჩვენს მიერ დადგენილია, რომ ქსილიდინების მაღალტოქსიკური ნარევის გამოყენება შესაძლებელია ძვირფასი თვისებების მქონე ბიოლოგიურად აქტიური ნივთიერებების მისაღებად, რომლებსაც პრაქტიკული გამოყენების რეალური პერსპექტივა აქვთ /63/.



I



II

ნახ. 1 3-[N,N-დიმეთილ-N'-დიმეთილფენილფორმამიდი]-4-ოქსიკუმარინისა(I) და ტრიქლორბმარჟავა ქლორანჰიდრიდით აცილირების IR-სპექტრი



2.3. ბიოლოგიურად აქტიური და ეკოლოგიურად ნაკლებ სახიფათო ნივთიერებების სინთეზი 4-ჰიდროქსიკუმარინისა და აზოტშემცველი ნაერთების გამოყენებით.

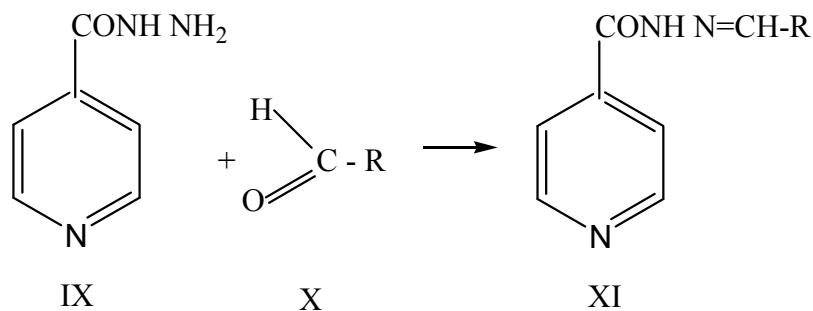
2.3.1. 4-ჰიდროქსიკუმარინის კონდენსაცია ზოგიერთ N-იზონიკოტინოილჰიდრაზონთან

როგორც ცნობილია, N-იზონიკოტინოილჰიდრაზიდი (იზონიაზიდი) გამოირჩევა მაღალი ტუბერკულოსტატიკური აქტივობით და წარმატებით გამოიყენება ყველა ფორმის ტუბერკულოზის (ხორხის, პირის ღრუს, ლორწოვანი გარსის, კუჭნაწლავის, ძვალ-სახსრის და წითელი ქარის) სამკურნალოდ.

ამჟამად მსოფლიოში ყველაზე წარმატებულ რატიციდებად მიიჩნევა 4-ჰიდროქსიკუმარინის საფუძველზე შექმნილი პრეპარატები, რადგან ისინი ნაკლებად ტოქსიკურები არიან შინაური ცხოველებისა და ადამიანებისათვის. დადგენილია, რომ დაავადების გადამტანია არა ვირთხა, არამედ მისი პარაზიტები, რომლებიც ავრცელებენ მრავალ საშიშ დაავადებას, მათ შორის-ტუბერკულოზს. ამდენად, საინტერესო იყო, რამდენად გამოამჟღავნებდნენ ანტიტუბერკულოზურ თვისებებს 4-ჰიდროქსიკუმარინისა (III) და იზონიაზიდის (IX) კონდენსაციის პროდუქტები /64/.

ამ თვალსაზრისით შესწავლილი იქნა 4-ჰიდროქსიკუმარინის კონდენსაცია ზოგიერთ N-იზონიკოტინოილჰიდრაზონთან (ბენზალდეჰიდის (Xa), 3-ნიტრობენზალდეჰიდის (Xb), კროტონის (Xd), დარიჩინის (Xc) ალდეჰიდების იზონიკოტინოილჰიდრაზონები).

ჰიდრაზონების მიღების რეაქცია მიმდინარეობს სპირტის წყალხსნარში (50-60°C). ნაღები გამოიყოფა რეაქციის დაწყებისთანავე. მიღებული ნაერთები მდგრადებია. სქემა3



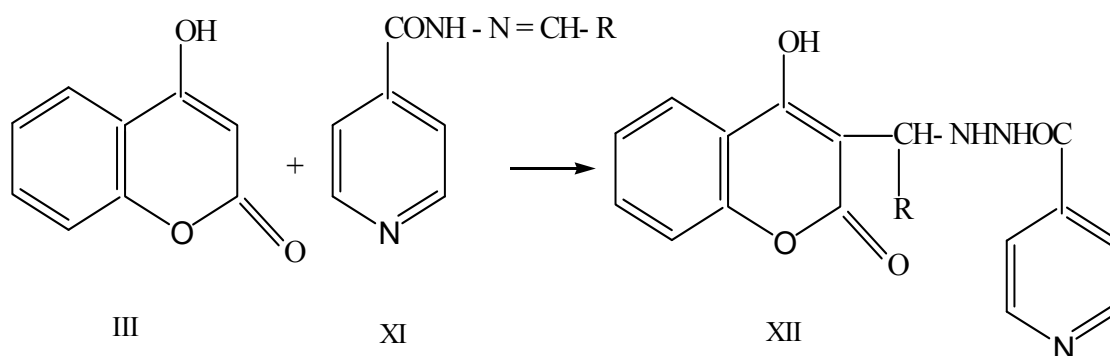
Xa  $R_1 = C_6H_5$

Xb  $R_2 = C_6H_4-NO_2$

Xc  $R_3 = -CH=CH-C_6H_5$

Xd  $R_4 = -CH=CH-CH_3$

კროტონისა და დარიჩინის ალდეჰიდების შემთხვევაში მიერთება შესაძლებელია მიმდინარეობდეს როგორც  $C=N$ , ისე  $C=C$  ბმასთან. მიღებული ნაერთების ბრომირებით დადგენილია, რომ რეაქცია წავიდა  $C=N$  ბმასთან. 4-ჰიდროქსიკუმარინის კონდენსაცია ჰიდრაზონებთან ჩატარდა წყლის არეში პირიდინის თანაობისას. სქემა4



რეაქციის მიმდინარეობის პირობები და გამოსავლები მოყვანილია ცხრილ 6-ში.

ცხრილი 6

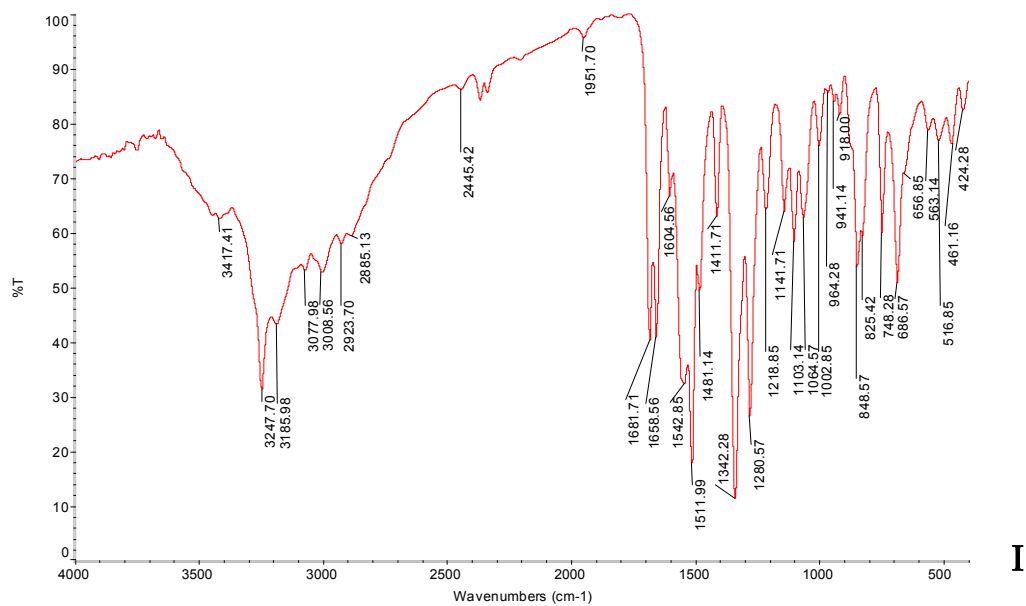
მიღებული ნივთიერება	T, °C	დრო	არე	გამოსავალი
X a	93 – 95 °C	3,5 სთ	წყალი-პირიდინი	40%
X b	100 °C	2 სთ	წყალი-პირიდინი	36%
X c	90 – 95 °C	2,5 სთ	წყალი-პირიდინი	50%
X d	91 °C	3 სთ	წყალი-პირიდინი	28%

3-ნიტრობენზალდეჰიდ-N-იზონიკოტინოილჰიდრაზონისა და 3-[3-ნიტრობენზილიდენ-N-იზონიკოტინოილჰიდრაზონილ]-4-ოქსიკუმარინის IR-სპექტრების შედარებამ აჩვენა, რომ ამიდური C=O-ს შთანთქმის ზოლი 1681სმ<sup>-1</sup>-ზე მეორდება ორივე სპექტრში ხოლო C=N შთანთქმის ზოლი 1658სმ<sup>-1</sup> შეინიშნება მხოლოდ 3-ნიტრობენზალდეჰიდ-N-იზონიკოტინოილჰიდრაზონში, რაც მიუთითებს რომ მიერთების რეაქცია წარიმართა C=N ბმასთან.

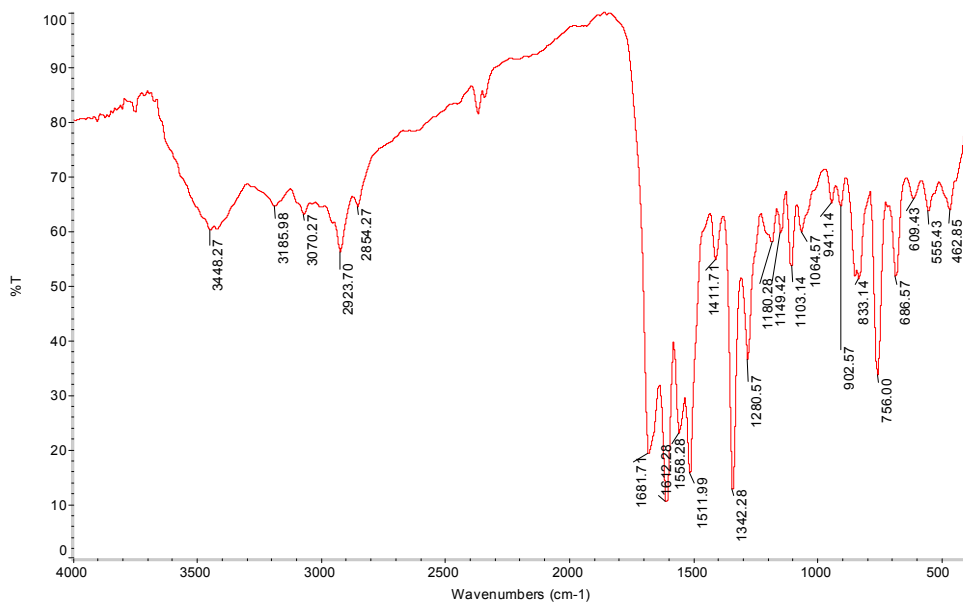
3-ნიტრობენზალდეჰიდ-N-იზონიკოტინოილჰიდრაზონისა და 3-[3-ნიტრობენზილიდენ-N-იზონიკოტინოილჰიდრაზონილ]-4-ოქსიკუმარინის IR-სპექტრები მოცემულია ნახ. 2.

3-[ბენზილიდენ-N-იზონიკოტინოილჰიდრაზონილ]-4-ჰიდროქსი-  
კუმარინის ბმრ (<sup>1</sup>H) სპექტრი მოცემულია ნახ. 3.

3-[სტირილ-N-იზონიკოტინოილჰიდრაზონილ]-4-ჰიდროქსიკუმარინის ბმრ  
(<sup>1</sup>H) სპექტრი მოცემულია ნახ. 4.

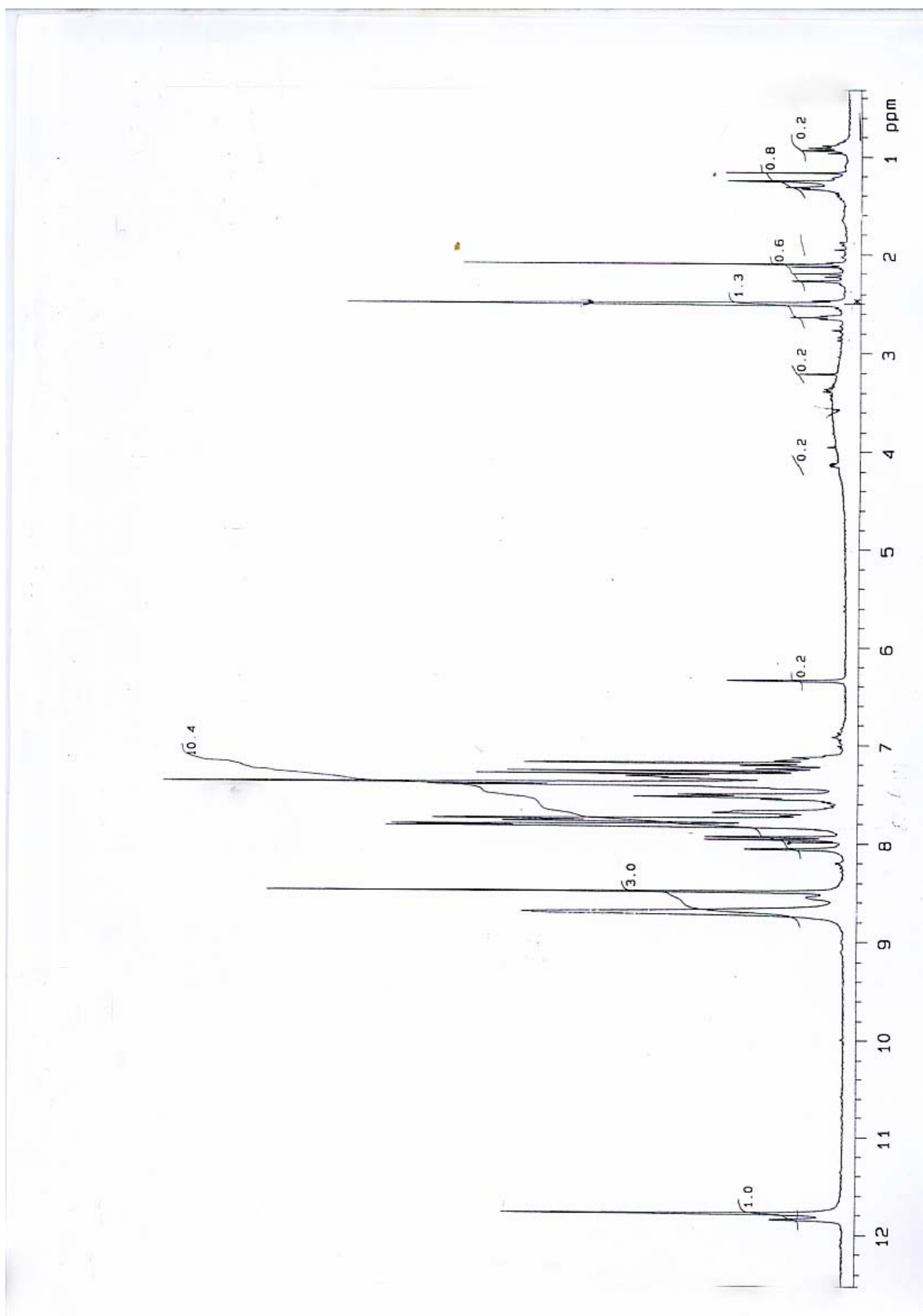


I

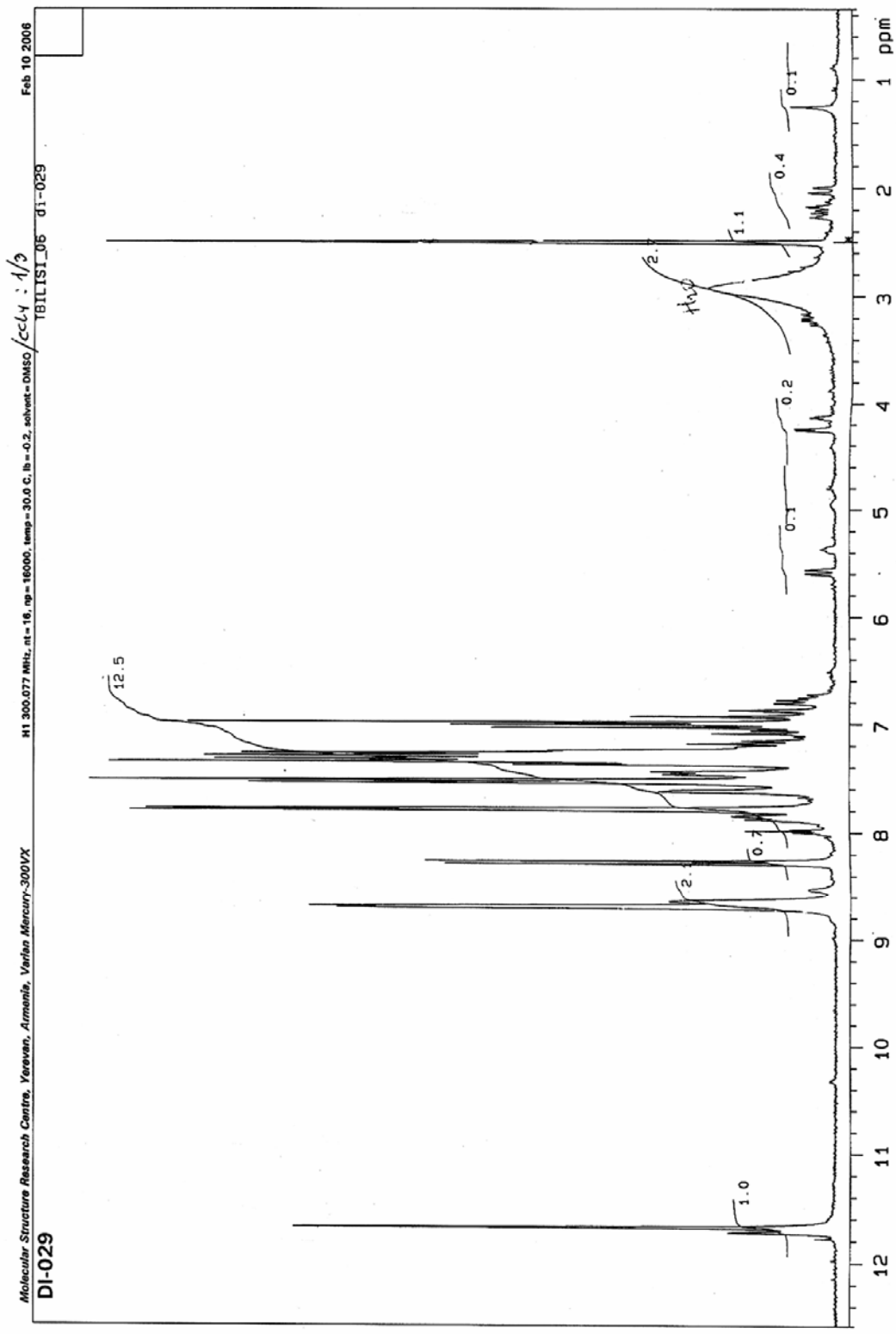


II

ნახ. 2 პ-ნიტრობენზალდეჰიდ-N-იზონიკოტინოილჰიდრაზონისა (I)  
და 3-[პ-ნიტრობენზილიდენ-N-იზონიკოტინოილჰიდრაზონილ]-4-  
ოქსიკუმარინის (II) IR-სპექტრები.



ნახ. 3 3-[ბენზილიდენ-N-იზონიკოტინოილჰიდრაზონილ]-4-ჰიდროქსიკუმარინის ბმრ (<sup>1</sup>H) სპექტრი.



ნახ. 4. 3-[სტირილ-N-იბოპროფენოლილჰიდრაზონილ]-4-ჰიდროქსიკუმარინის ბმრ ( $^1\text{H}$ ) სპექტრი

### 2.3.2. 4-ჰიდროქსიკუმარინის კონდენსაცია იმიდაზოლინთან

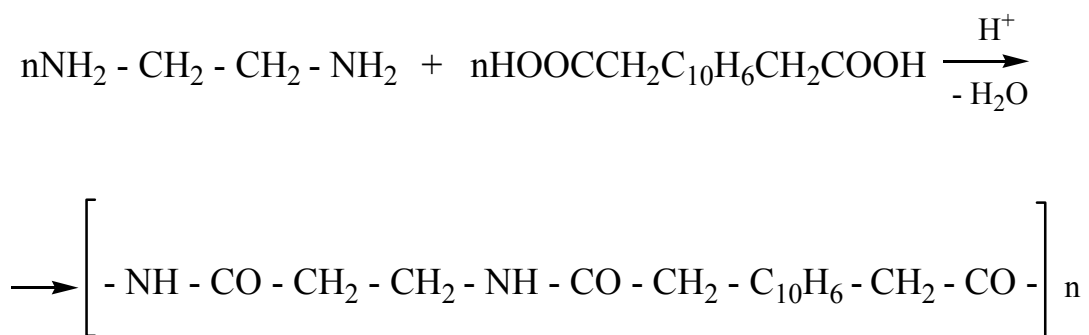
იმიდაზოლინის ციკლის შემცველი ნაერთები ფართოდ გამოიყენება სხვადასხვა სამკურნალო პრეპარატების წარმოებაში. მათგან აღსანიშნავია 2-( $\alpha$ -ნაფტილმეთილ)-2-(იმიდაზოლინი) და 2-(4<sup>1</sup>-მეოთხეულბუტილ-2<sup>1</sup>,6<sup>1</sup>-დიმეთილ-ბენზილ)-2-იმიდაზოლინი, რომელთა ნიტრატული და ქლორიდული ფორმები წარმოადგენენ სიმპტომ-მიმატიკურ საშუალებებს (სისხლძარღვთა შემავიწროვებლები). ისინი აღაგზნებენ ადრენორეაქტიულ სისტემებს და იწვევენ პერიფერიული სისხლძარღვების შევიწროვებას, რის შედეგად იზრდება არტერიული წნევა. ისინი გამოიყენებიან ძირითადად მწვავე რინიტის, ჰაიმორის ღრუს ანთების საწინააღმდეგოდ და ცხვირიდან სისხლდენის შესაჩერებლად. 2-( $\alpha$ -ნაფტილიმიდაზოლინის) ნიტრატი გამოიყენება პრეპარატ ნაფტიზინის მისაღებად. მისი ჰიდროქლორიდული ფორმები ცნობილია როგორც სანორინი, ფინაზი და სხვა. 2-(4<sup>1</sup>-მეოთხეულბუტილ-2<sup>1</sup>,6<sup>1</sup>-დიმეთილ-ბენზილ)-2-იმიდაზოლინის ჰიდროქლორიდიდან იწარმოება გალაზოლინი (იტრივინი, ქსილამეთაზოლინი და სხვა). ნაფტიზინი გამოიყენება 0,05% და 0,1% წყალხსნარის სახით, სადაც დამატებულია 2% ბორის მჟავა /65,66,67/.

ამჟამად ცნობილია ნაფტიზინის სინთეზის რამდენიმე მეთოდი, რომლებიც დამყარებულია  $\alpha$ -ნაფტილმმარმჟავას ან მის ნაერთებთან ეთილენდიამინის ურთიერთქმედების რეაქციაზე. მიუხედავად იმისა, რომ აღნიშნული რეაქცია ადვილი ჩასატარებელია, ძირითად პრობლემას წარმოადგენს სარეაქციო არედან სუფთა იმიდაზოლინის გამოყოფა, რაც ჩვეულებრივ მიიღწევა მრავალჯერადი გადაკრის-



ტალებით. ეს უკანასკნელი კი მოითხოვს გამხსნელების დიდ რაოდენობას, ამავე დროს საბოლოო პროდუქტის გამოსავალი შედარებით დაბალია – 22%.

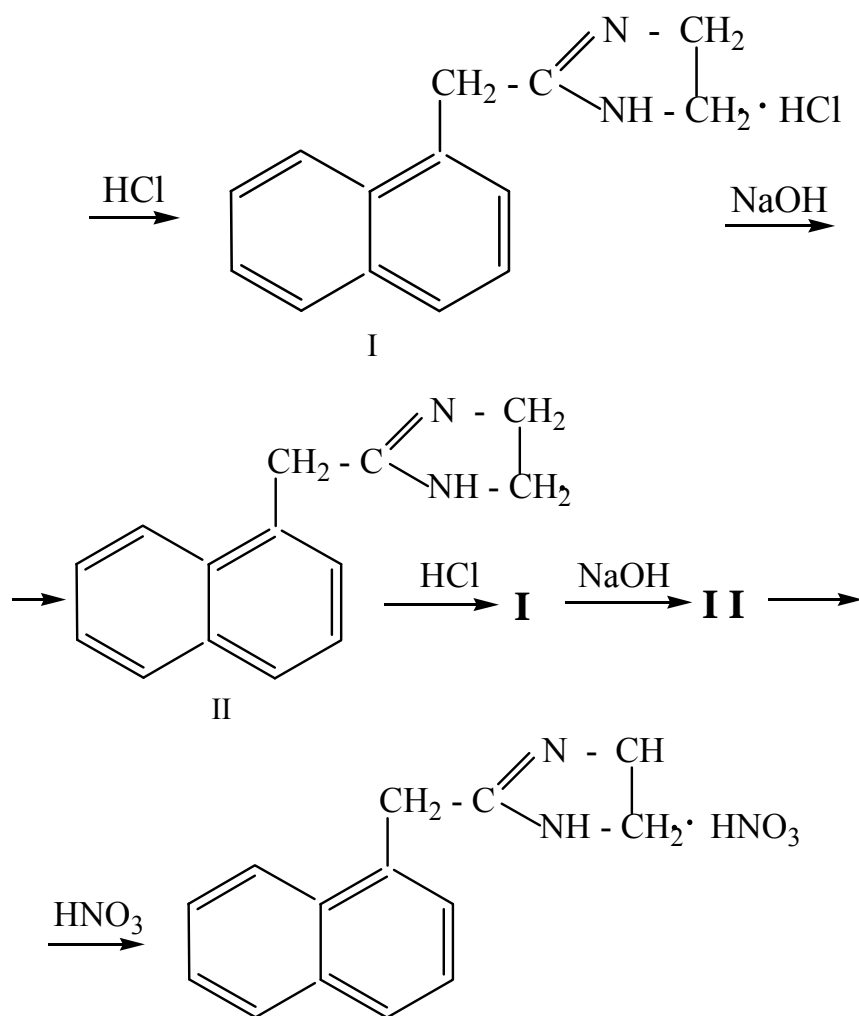
ნაფტიზინის სინთეზი განხორციელდა  $\alpha$ -ნაფტილმმარმჟავასა და ეთილენდიამინის კონდენსაციით.  $\alpha$ -ნაფტილმმარმჟავა მიღებულია ნავთობიდან გამოყოფილი და გასუფთავებული ნაფთალინიდან, რომელიც არ შეიცავდა მეთილნაფთალინებს. ნაფთალინის ურთიერთქმედებით ქლორმმარმჟავასთან რკინისა და კალიუმის ბრომიდის ფხვნილების თანაობისას მიღებულ იქნა ტექნიკური  $\alpha$ -ნაფტილმმარმჟავა, რომელიც შეიცავდა 7-9% 1,5-ნაფთილენდიმარმჟავას. მისი გამოყენებით მიზნობრივი იმიდაზოლინი მიიღება გამოსავლით 20-24%, რაც ვერ აკმაყოფილებს მცირე წარმოების ორგანიზაციის პირობებს. დადგენილია, რომ  $\alpha$ -ნაფტილმმარმჟავიდან ორფუძიანი მჟავების მოშორებით შესაძლებელია კონდენსაციის პროდუქტების-ფისოვანი ნივთიერებების წარმოქმნის თავიდან აცილება და ნაფტიზინის გამოსავლის გაზრდა.



წარმოქმნილი მაღალმოლეკულური ნივთიერებების (ფისების) საშუალო მოლეკულური მასები სინთეზის პირობებში 10 000 აღწევს. მათი მოშორება ნაფთილიმიდაზოლინის ჰიდროქლორიდისაგან შესაძლებელი გახდა ხსნარის გაფილტვრით „მილიპორი“-ს ფილტრების მეშვეობით და გასასუფთავებელი ხსნარის pH-ის რეგულირებით/68/.

ნაფტიზინის სინთეზი განხორციელდა შემდეგი სქემით:

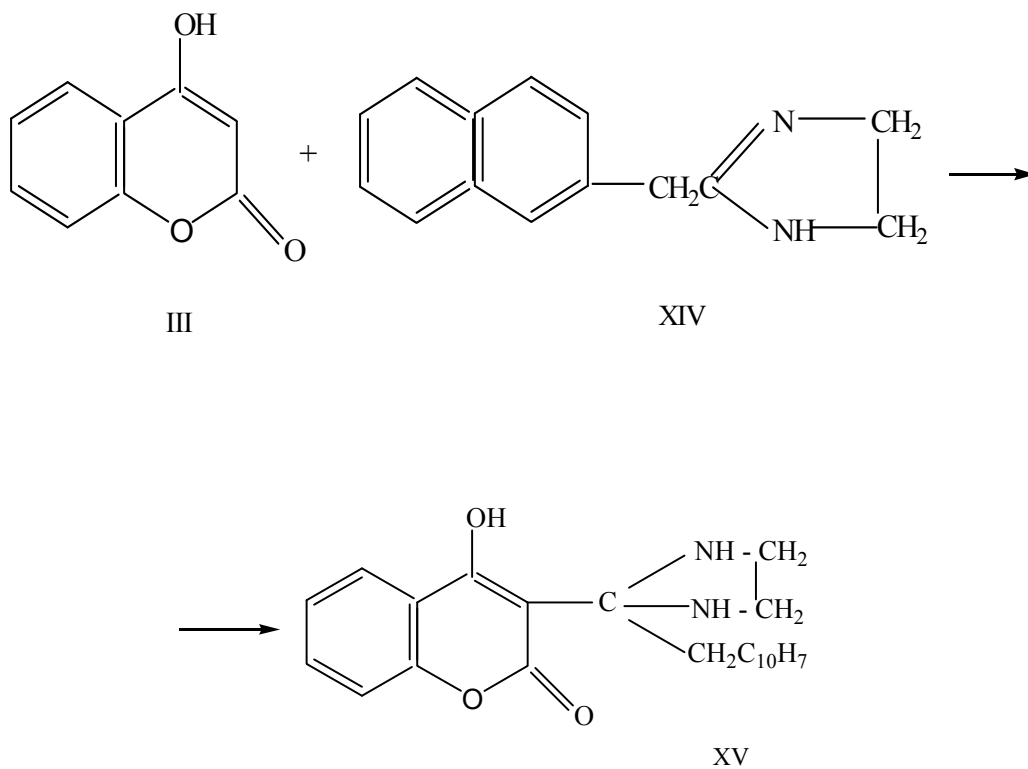
სქემა5



დადგენილია, რომ ნაფტიზინის გამოსავალზე ძირითად გავლენას ახდენს საწყის პროდუქტებში 1,5-ნაფთილენდიმმარმჟავას მინარევების არსებობა, რეაგენტების მოლური თანაფარდობა (ოპტიმალურია ნაფტილმმარმჟავა: ეთილენდიამინის ჰიდრატი : ქლორწყალბადი = 1 : 1,1 : 1,2) და რეაგენტების შერევის ტემპერატურული რეჟიმის ზუსტი დაცვა. α-ნაფტილმმარმჟავისა და ეთილენდიამინის შერევისას ადგილი აქვს სითბოს გამოყოფას და სარეაქციო ნარევის გამყარებას, რაც ნარევის ჰომოგენიზაციისათვის სიძნელეებს ქმნის. ამიტომ ეთილენდიამინის დამატება უნდა მოხდეს ენერგიული მორევით, ისე რომ სარეაქციო არის ტემპერატურა არ გაიზარდოს 50°C-ზე ზევით.

იმიდაზოლინის ციკლის შეკვრისათვის აუცილებელია ოპტიმალური ტემპერატურა (260-270°C, 3სთ), რომლის დროსაც ადგილი აქვს ნარევის კომპონენტების ნაწილობრივ დაჟანგვას და შეფისვას. უმჯობესია რეაქცია ჩატარდეს ინერტული გაზის ატმოსფეროში. ზემოთ აღნიშნული პირობების დაცვით შესაძლებელი გახდა მიზნობრივი პროდუქტის გამოსავლის 2-2,5-ჯერ გაზრდა. ამ მეთოდით მიღებული 2-(α-ნაფტილმმარმჟავას)-2-იმიდაზოლინის ნიტრატი და მისგან დამზადებული პრეპარატები, (0,05% და 0,1%) წყალხსნარები სრულად აკმაყოფილებენ ფარმაკოპეის მოთხოვნებს.

4-ჰიდროქსიკუმარინის კონდენსაცია იმიდაზოლინთან ჩატარდა, როგორც წყალხსნარში (95°C), ისე ბუთილის სპირტში (110°C) პირიდიინის თანაობისას/64/. სქემა 6



ბუთილის სპირტის შემთხვევაში მცირდება რეაქციის მიმდინარეობის დრო, მაგრამ გაძნელებულია მიღებული პროდუქტის გამოლექვა შეფისვის გამო.

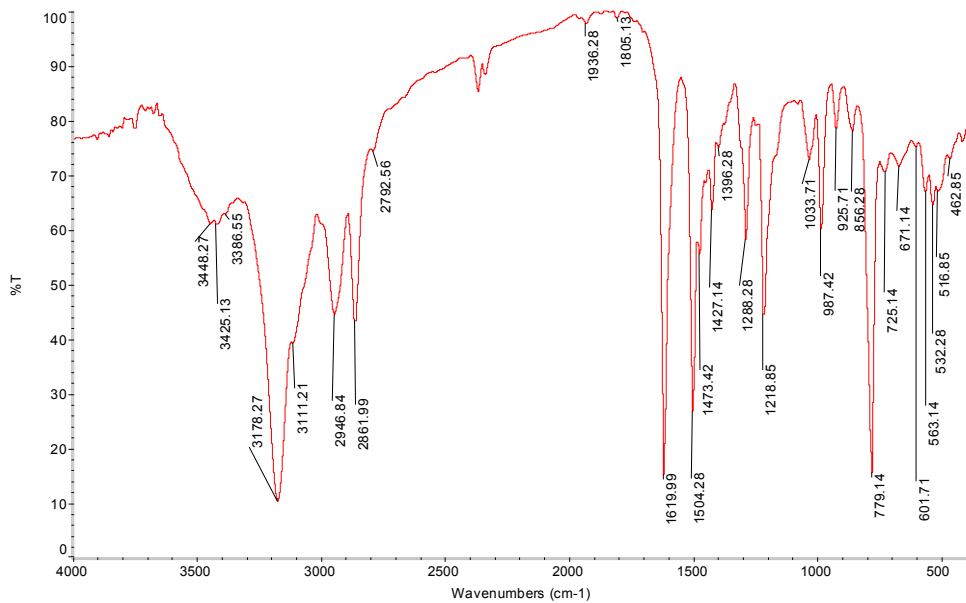
იმიდაზოლინის შემთხვევაში  $\text{O}^{\nu}$ -სპექტრი გვიჩვენებს  $\text{C}=\text{N}$  ბმის შთანთქმის ზოლს  $1619\text{სმ}^{-1}$  უბანში რაც არ ფიქსირდება 3-[2-(1-ნაფთილმეთილ)-იმიდაზოლიდილ]-4-ოქსიკუმარინის შემთხვევაში.

ამ უკანასკნელში არის  $\text{NH}$  ბმების შთანთქმის ზოლები  $3448\text{სმ}^{-1}$ ,  $3386\text{სმ}^{-1}$ . ნაფტალინის ბირთვის შთანთქმის ზოლები  $512\text{სმ}^{-1}$ ,  $763\text{სმ}^{-1}$ ,  $1025\text{სმ}^{-1}$ ,  $1388\text{სმ}^{-1}$  ლაქტონური  $\text{C}=\text{O}$   $1650\text{სმ}^{-1}$ , რაც მიუთითებს, რომ რეაქცია მიმდინარეობს  $\text{C}=\text{N}$  ბმასთან.

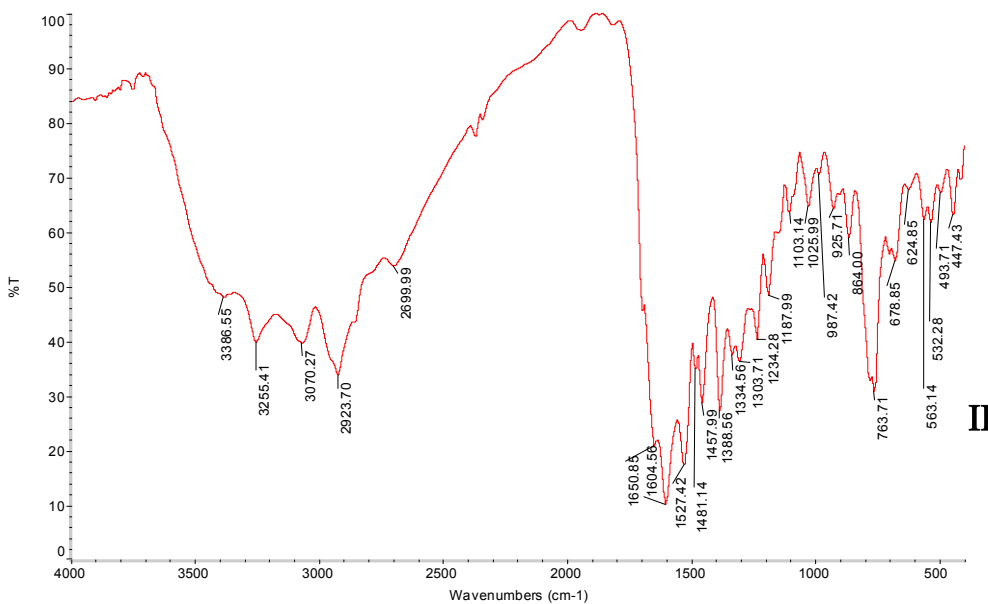
სავარაუდოა, რომ იმიდაზოლინის საფუძველზე მიღებული პრეპარატების და 4-ჰიდროქსიკუმარინის ანტიკოაგულანტური

თვისებების გამო მათი კონდენსაციით მიღებულ ნაერთს ექნება ცნობილ პრეპარატებთან შედარებით უფრო მკვეთრად გამოხატული რატიციდული თვისებები.

იმიდაზოლინისა (I) და 3-[2-(1-ნაფტილმეთილ)-იმიდაზოლიდილ]-4-ჰიდროქსიკუმარინის (II) IR-სპექტრები მოცემულია ნახ. 5.



I



II

ნახ. 5. იმიდაზოლინის (I) და 3-[2-(1-ნაფტილმეთილ)-იმიდაზოლიდილ]-  
4-

ჰიდროქსიკუმარინის (II) O<sup>+</sup>-სპექტრები.

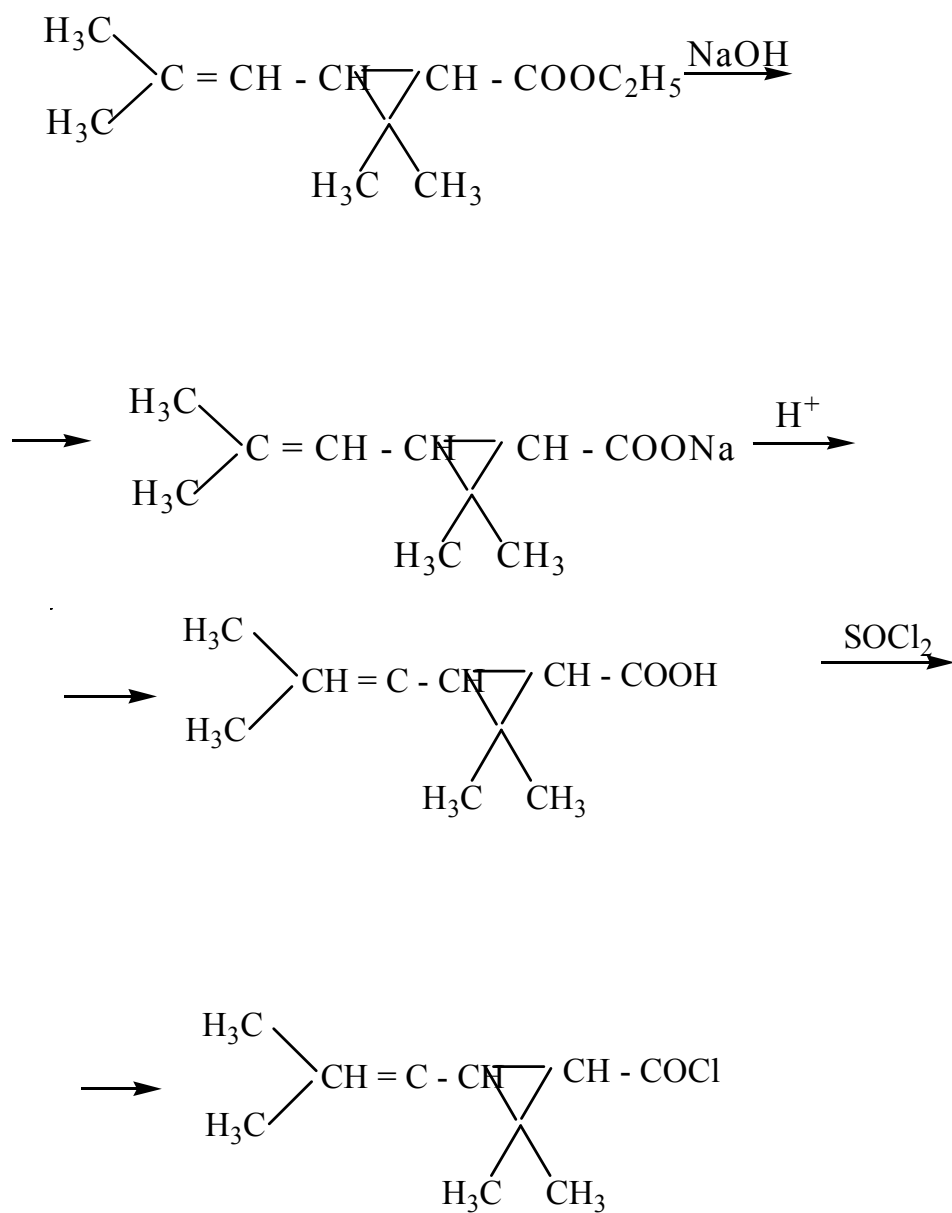
### 2.3.3. 4-ჰიდროქსიკუმარინის აცილირება ქრიზანტემის მჟავის ქლორანჰიდრიდით

ცნობილია, რომ ბუნებრივი ქრიზანტემის მჟავების მოდიფიკაციით მიღებულია ეფექტური სინთეზური ინსექტიციდების-პირეტროიდების მთელი კლასი /69-71/.

ქრიზანტემის მჟავას იღებენ ზოგიერთი სახეობის გვირილას ყვავილიდან. აღსანიშნავია, რომ ქრიზანტემის მჟავას ოთხი ოპტიკური იზომერიდან ინსექტიციდურ აქტივობას ამჟღავნებენ მხოლოდ (1R,3R) (+)ტრანს- და (1R,3S)(+)ცის- ფორმები, ხოლო ((1R,3R)(-)ცის- და (1S,3S) (-)ტრანს- ფორმები არ არიან ბიოლოგიურად აქტიურები /72/.

ქრიზანტემის მჟავის ქლორანჰიდრიდი მიიღება ქრიზანტემის მჟავის ეთილის ეთერის ჰიდროლიზითა და შემდგომი ქლორირებით:

სქემა 7



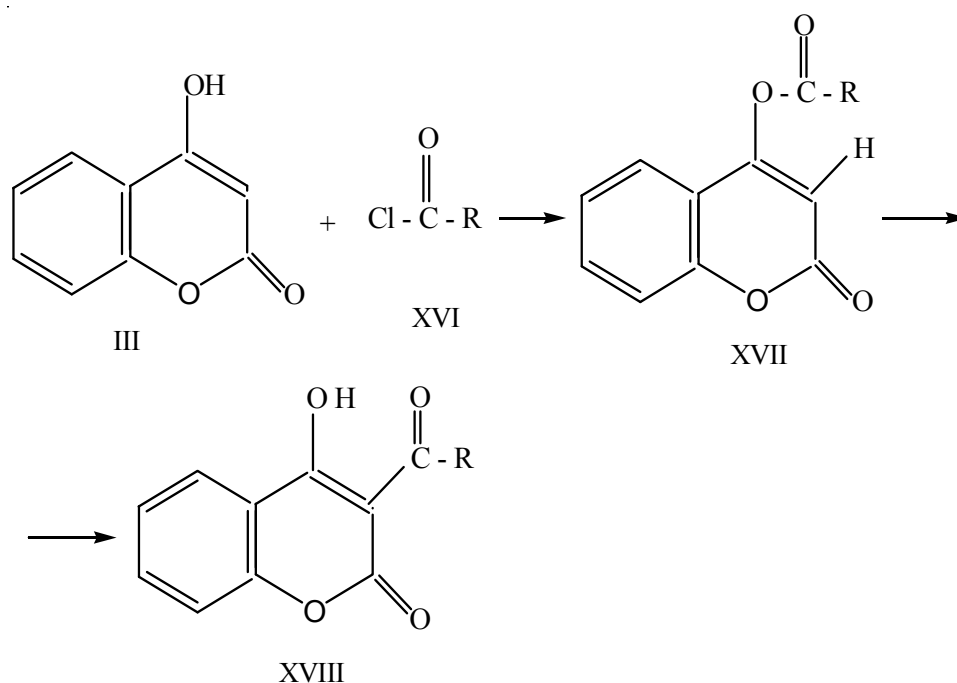
XVI

იუგლონის აცილირება ქლორიანი აცეტილით ან დიქლორმმარმჟავას ქლორანჰიდრიდით საკმაოდ რბილ პირობებში მიმდინარეობს დიდი გამოსავლით (50-65%). რადგან მოსალოდნელია ქრიზანტემის მჟავის ქლორანჰიდრიდთან იზომერიზაცია ან ციკლის გახლეჩვა, ამიტომ აცილირებას ატარებენ დაბალ ტემპერატურაზე (0-30°C). მიზნობრივი პროდუქტის გამოყოფა სარეაქციო არიდან ხდება

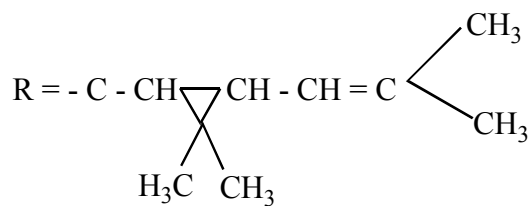
ქრომატოგრაფიულ სვეტზე. ეთანოლიდან გადაკრისტალებით მიიღება ყვითელი ფერის კრისტალები  $t_{\text{ლ}}=93-95^{\circ}\text{C}$  (გამოსავალი 20-45%).

იუგლონის მოლეკულაში OH-ჯგუფი ნაკლებად აქტიურია ფენოლურ OH-თან შედარებით, რაც განპირობებულია იუგლონის მოლეკულაში შიდამოლეკულური წყალბადური ბმით. ამიტომ ის ძნელად შედის რეაქციაში ორგანულ მჟავების ქლორანჰიდრიდებთან.

რადგან 4-ჰიდროქსიკუმარინი, ისევე როგორც იუგლონი, სუსტი მჟავაა, ამიტომ მისი აცილირება მიზანშეწონილია მჟავათა ქლორანჰიდრიდებით. აცილირება მე-4 მდგომარეობაში მიმდინარეობს მხოლოდ რეაქციის საწყის ეტაპზე. შემდეგ, ისევე როგორც ალიფატურ მჟავათა ქლორანჰიდრიდების შემთხვევაში, მიმდინარეობს გადაჯგუფება მე-3 მდგომარეობაში. სქემა 8

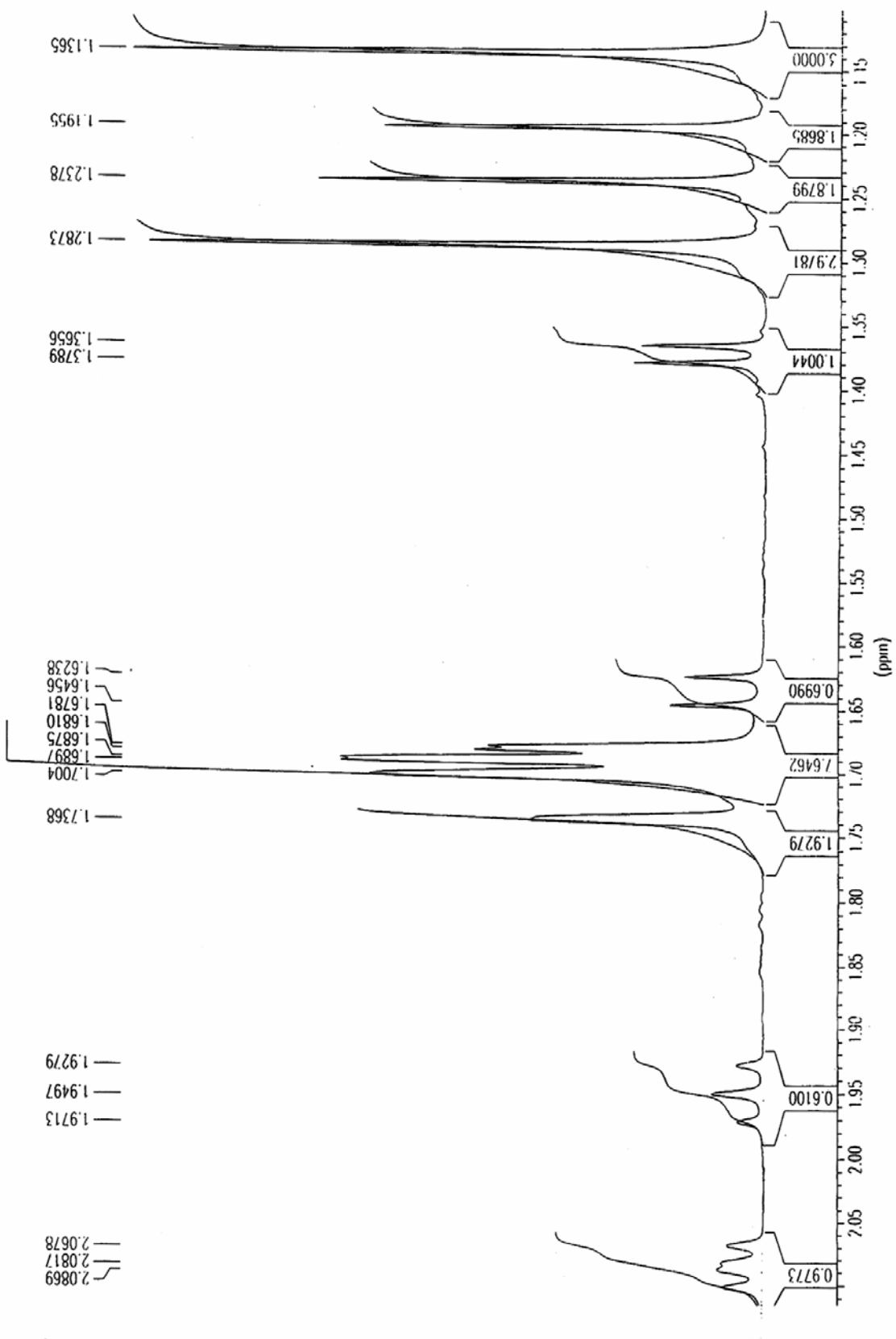






კუმარინილ-4-ქრიზანტემატის სინთეზი მიმდინარეობს პირიდინის არეში  $-5^{\circ}C$ -ზე 60 წამის განმავლობაში. პროდუქტის გამოსავალია 54%, ხოლო ცის- და ტრანს-იზომერთა თანაფარდობა 1:2 /73,74/.

მიღებული ნაერთების აღნაგობა დადგენილია ბმრ სპექტრებით.  
ნახ. 6

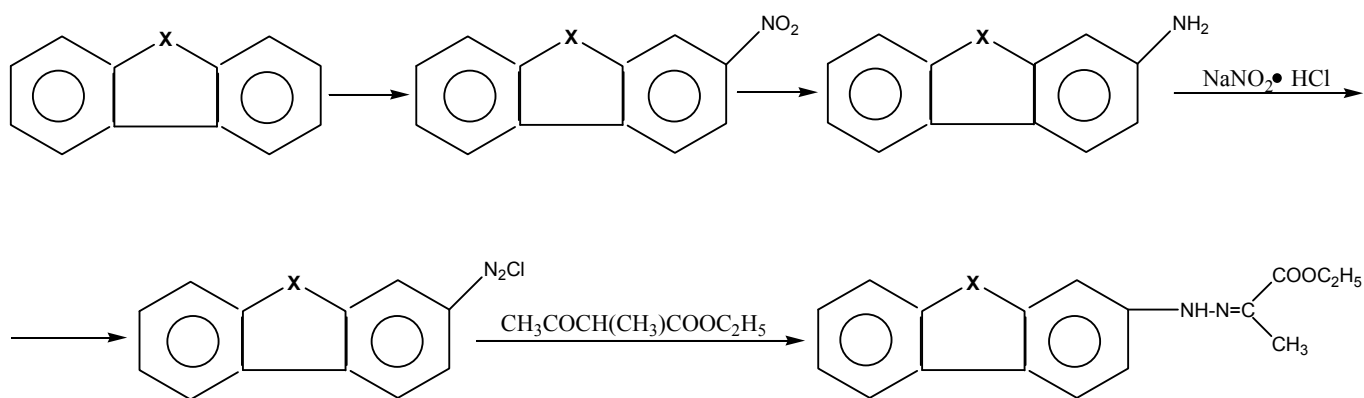


ნახ. 6 ქლორანტიმის მჟავის ზმრ ( $^1\text{H}$ ) სპექტრი.

### 2.3.4. 4-ჰიდროქსიკუმარინის კონდენსაცია პიროყურძნისმჟავას ეთილის ეთერის 9-ოქსო-2-ფლუორენილ ჰიდრაზონთან

არომატული ბირთვების შემცველი ჰეტეროატომის შემცველი ნაერთები გამოირჩევიან თავიანთი მაღალი ბიოლოგიური აქტივობით. რგანული სინთეზის ლაბორატორიაში წლწბის მანძილზე მიმდინარეობდა სხვადასხვა ჰეტეროციკლური ნაერთების სინთეზი. საინტერესო იყო 4-ჰიდროქსიკუმარინის მოლეკულაში მესამე ნახშირბადატომთან ჰეტეროციკლური ჩამნაცვლებლის შეყვანა და მისი გავლენის შესწავლა ბიოლოგიურ აქტივობაზე (სქემა10).

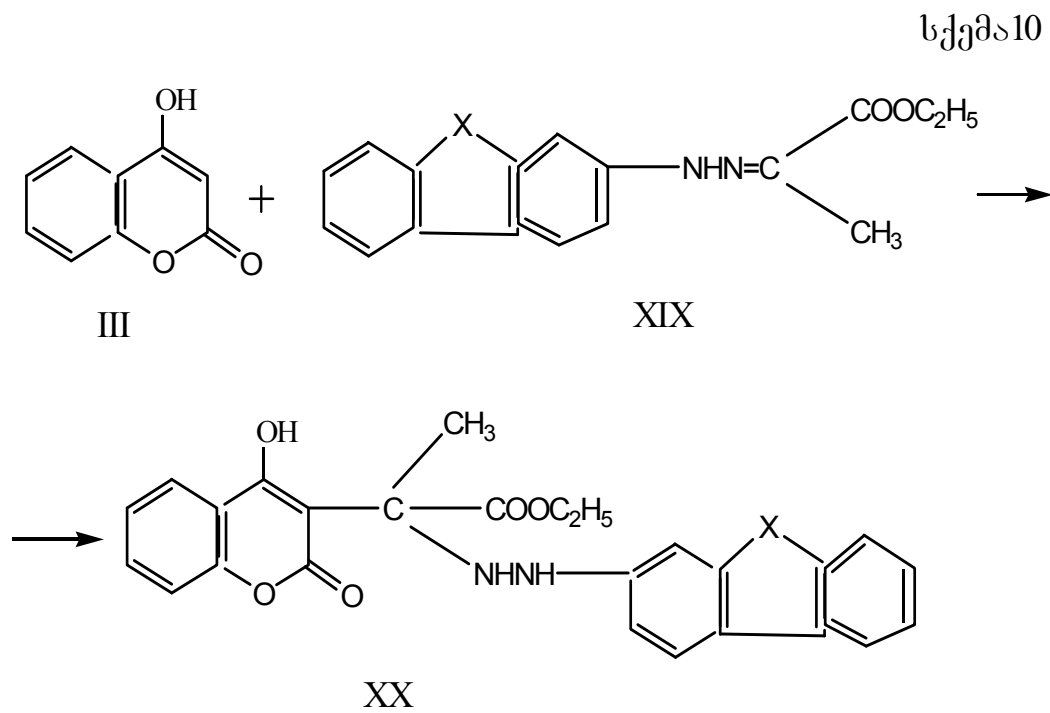
ფლუორენილ ჰიდრაზონს(XIX) დებულობენ 2-ამინოფლუორენონ ჰიდროქლორიდზე  $\text{NaNO}_2$ -ის წყალხსნარის დამატებით, სარეაქციო ნარევის დაყოვნებით ყინულზე და მეთილაცეტომარმჟავა ეთერის დამატებით. ტექნიკური ჰიდრაზონის გამოსავალია 90%. სქემა 9 /75-81/:



XIX

X=NH, CO, CH<sub>2</sub>

4-ჰიდროქსიკუმარინის კონდენსაცია ჰიდრაზონთან(XIX) ჩატარდა წყლის არეში პირიდინის თანაობისას. მიერთება მიმდინარეობს C=N ბმასთან.



X=NH, CO, NH<sub>2</sub>

მიღებული (XX) ნაერთის ეთანოლიდან გადაკრისტალების შემდეგ გამოყოფილი კონდენსაციის პროდუქტის გამოსავალი არ აღემატება 17%-ს.

#### 2.4. 4-ჰიდროქსიკუმარინისა და მისი ნაწარმების იმობილიზაცია ორგანულ და არაორგანულ სარჩულეებზე

იმობილიზაციის არსი მდგომარეობს ორგანულ და არაორგანულ სარჩულეებზე სხვადასხვა ნივთიერებების (-OH, -COOH, -SO<sub>3</sub>H, NR<sub>2</sub> და სხვ.) დამაგრებაში. პერსპექტიულია ბიოქიმიური პრეპარატების, როგორც სასოფლო-სამეურნეო, ასევე სამედიცინო დანიშნულების

ნაერთების იმობილიზაცია ბიოპოლიმერებსა და სინთეზურ მაღალმოლეკულურ ნაერთებზე. საყურადღებოა, რომ ხშირ შემთხვევაში სარჩული იცავს იმობილიზირებულ ნივთიერებას შემდგომი გარდაქმნებისაგან (დაჟანგვა, აქტიური ცენტრების დეზაქტივაცია და სხვ.) /82-87/.

მყარ სარჩულებზე 4-ჰიდროქსიკუმარინისა და მისი ნაწარმების იმობილიზაციით შესაძლებელია ბაქტერიოციდული და ანტიკოაგულანტური თვისებების მქონე საფენების, პოლიმერული ფირების და სხვა ნაკეთობების მიღება. მათი გამოყენება შესაძლებელია საკომუნიკაციო ქსელების მღრნელებისაგან დასაცავად.

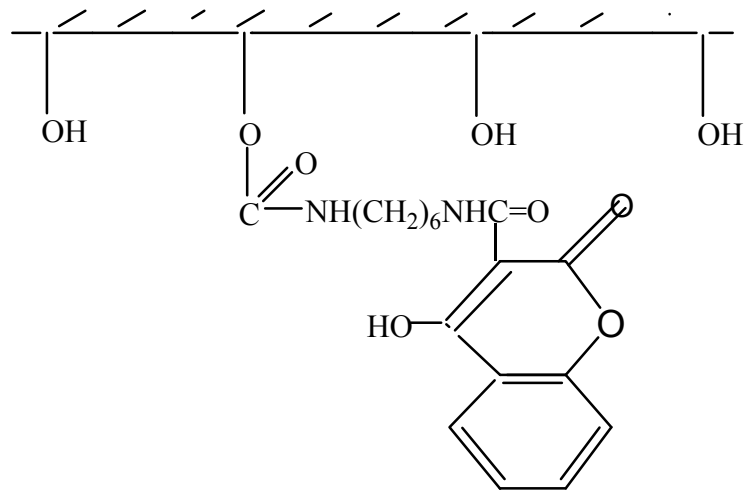
შესწავლილია 4-ჰიდროქსიკუმარინისა და მისი ნაწარმების იმობილიზაცია ცელულოზის ბოჭკოზე. საწყის ეტაპზე დადგენილ იქნა, რომ 4-ჰიდროქსიკუმარინით ცელულოზის დამუშავებისას ადგილი აქვს ცელულოზაზე 3-4%-მდე 4-ჰიდროქსიკუმარინის ადსორბციას. გააქტივების მიზნით ცელულოზის ბოჭკოს ამუშავებენ დიმეთილფორმამიდით 55-60°C-ზე 3-სთ-ის განმავლობაში.

4-ჰიდროქსიკუმარინის ქიმიური დამაგრება ცელულოზის ბოჭკოზე განხორციელებულ იქნა ჰექსამეთილენდიიზოციანატით, ტრიიზოპროპილალუმინატით, ან დიმეთილქლორსილანის მეშვეობით. ცელულოზის  $[C_6H_3(OH)_3O_2]_n$  ჰიდროქსილის ჯგუფები ადვილად შედიან რეაქციაში ჰექსამეთილდიიზოციანატთან. მიღებულ პროდუქტში 2280  $cm^{-1}$  უბანში შეიმჩნევა – N=C=O ჯგუფის ინტენსიური შთანთქმის ზოლი. მოდიფიცირებულ ცელულოზის ბოჭკოებზე 4-ჰიდროქსიკუმარინის მოქმედებით ქრება იზოციანატის ჯგუფის შესაბამისი შთანთქმის ზოლი. ცელულოზაში 4-ჰიდროქსიკუმარინის შეტანა განხორციელებულ იქნა

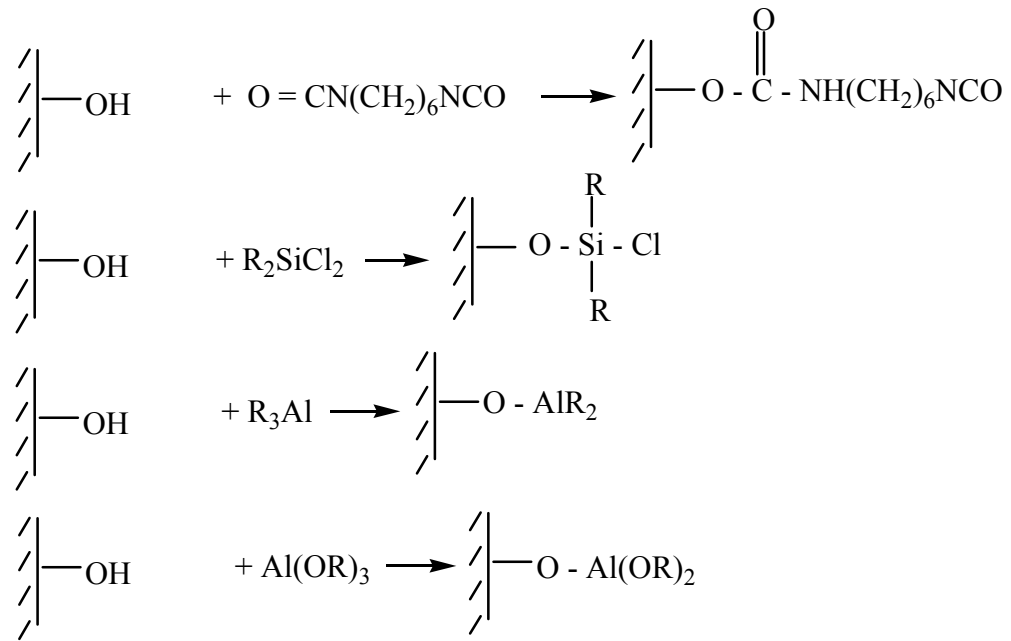
ტეტრაჰიდროფურანის ხსნარის გამოყენებით. სარეაქციო არის დუღილის შედეგად 40წთ-ის განმავლობაში (ჰექსამეთილდი-იზოციანატით მოდიფიცირებული ცელულოზა, 4-ჰიდროქსიკუმარინი, ტეტრაჰიდროფურანი) მიღებულია მოყვითალო ფერის იმობილიზირებული ბოჭკო. იმობილიზირებული ნივთიერების რაოდენობის განსაზღვრა განხორციელებულ იქნა სპექტროფოტომეტრული მეთოდით (Lambda EZ-150,UV-VIS). ცელულოზის ბოჭკოზე 4-ჰიდროქსიკუმარინი განაწილებულია მონომოლეკულებად და არა მიკროკრისტალების სახით, რაც დამტკიცებულია დიფრაქტომეტრული და მასკანირებელ-ელექტრონული მიკროსკოპის მეშვეობით. მიკროფოტოგრაფიულ სურათზე არ შეიმჩნევა მიკროკრისტალური უბნები, ხოლო დიფრაქტოგრამებზე კი 4-ჰიდროქსიკუმარინის კრისტალური მესრის შესაბამისი რეფლექსები (ნახ. 7, ნახ. 8).

მოდიფიცირებულ ცელულოზაზე 4-ჰიდროქსიკუმარინის იმობილიზაცია ხორციელდება იზოციანატის ჯგუფის 4-ჰიდროქსიკუმარინის მე-3 ნახშირბადატომთან დაკავშირების შედეგად (შედარებისთვის, ფენოლური ნაერთები, ჰიდროქსიქინონები, პიროკატეხინი, ნაფთილები იზოციანატის ჯგუფს უკავშირდება ფენოლური ჰიდროქსი-ჯგუფის მეშვეობით).

4-ჰიდროქსიკუმარინის ცელულოზასთან ქიმიური ურთიერთქმედების შედეგად მიღებულია შემდეგი ტიპის ნაერთი (სქემა 11)



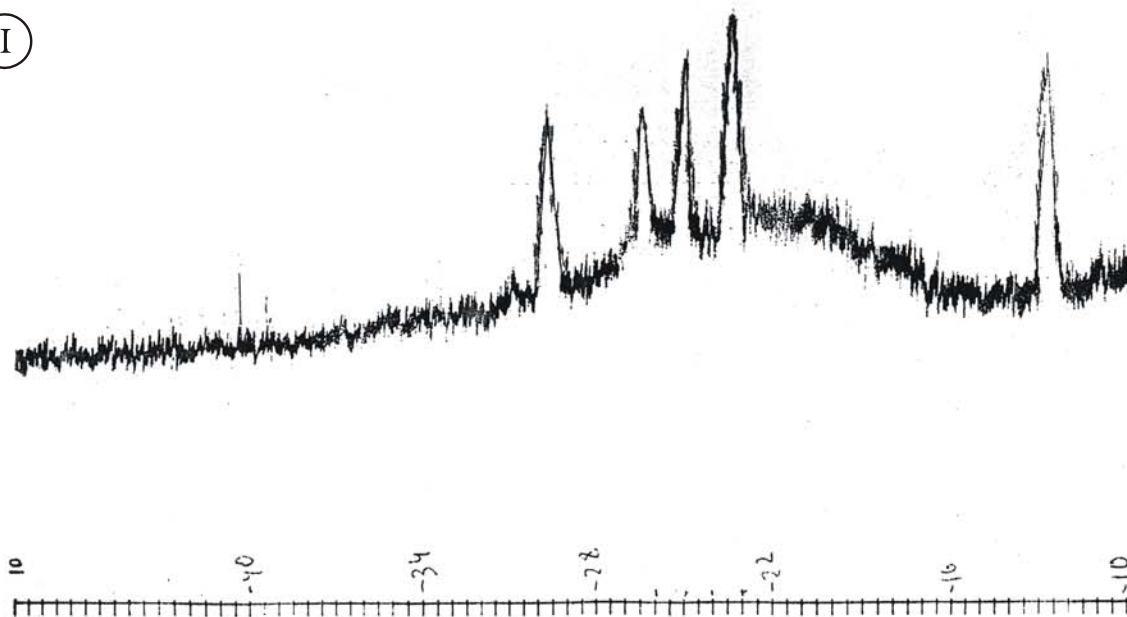
ცელულოზაზე იმობილიზირებული 4-ჰიდროქსიკუმარინის რაოდენობა დამოკიდებულია იზოციანატების ჯგუფების შემცველობაზე. აღწერილი მეთოდით მისი შემცველობა ცელულოზაში 8-15% (მას) აღწევს. ორგანულ და არაორგანულ სარჩულებზე უფრო ადვილია 4-ჰიდროქსიკუმარინის იმ ნაერთების იმობილიზაცია, რომლებიც ჩამნაცვლებელს მესამე ნახშირბადატომთან შეიცავენ. მათი იმობილიზაცია სხვადასხვა სარჩულებზე შესაძლებელია იმ ნაერთების გამოყენებით, რომლებიც აქტიურად შედიან რეაქციაში ფენოლურ ჰიდროქსილის ჯგუფებთან (ქლორანჰიდრიდები, ანჰიდრიდები, სილანები, იზოციანატები და სხვ.). ჰიდროქსილის ჯგუფს გააჩნია მჟავური ბუნება, ამიტომ ამ ნაწარმების დაკავშირება სარჩულის ზედაპირთან ადვილია ისეთი ნაერთებით, როგორცაა ქლორსილანები, ალუმინორგანული ნაერთები, ალკოქსიალუმინატები. არაორგანული ნაერთების ზედაპირზე არსებული OH-ჯგუფები ურთიერთქმედებენ სხვადასხვა ფუნქციონალური ჯგუფების შემცველ ნაერთებთან და წარმოქმნიან შემდეგი ტიპის მოდიფიცირებულ ზედაპირებს(სქემა 12).



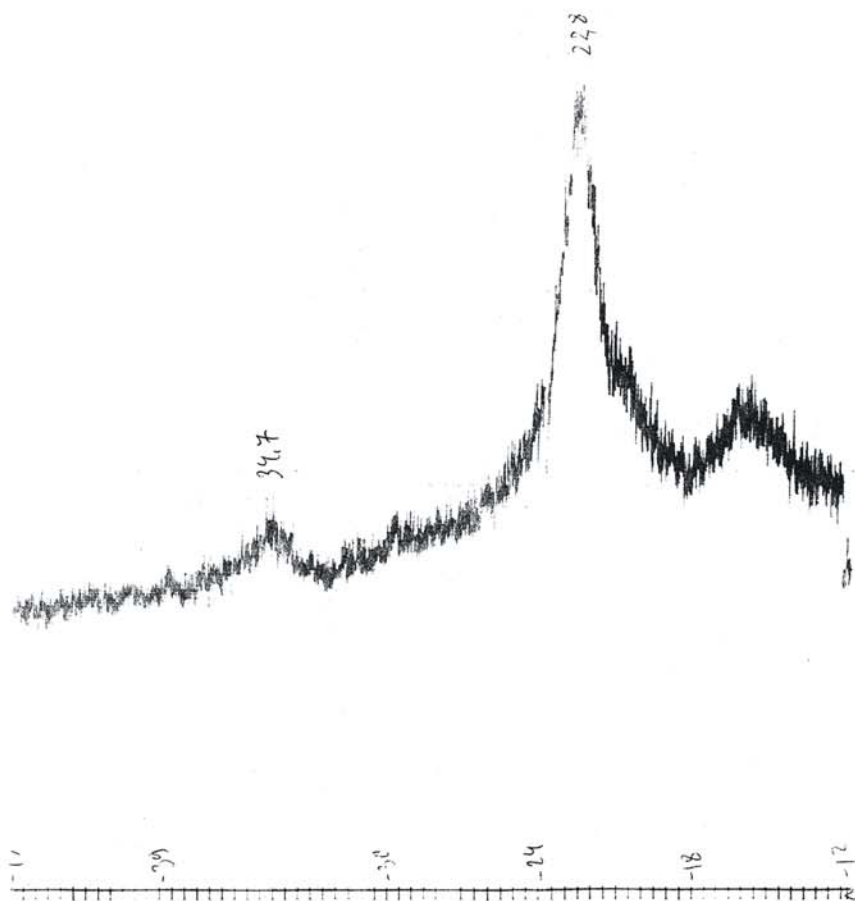
წარმოქმნილი ზედაპირული ჯგუფები (=Si-Cl, -AlR<sub>2</sub>, -Al(OR)<sub>2</sub>, -NCO) ადვილად შედიან რეაქციაში 4-ჰიდროქსიკუმარინის ნაწარმებთან და წარმოქმნიან იმობილიზირებულ ზედაპირებს.



I

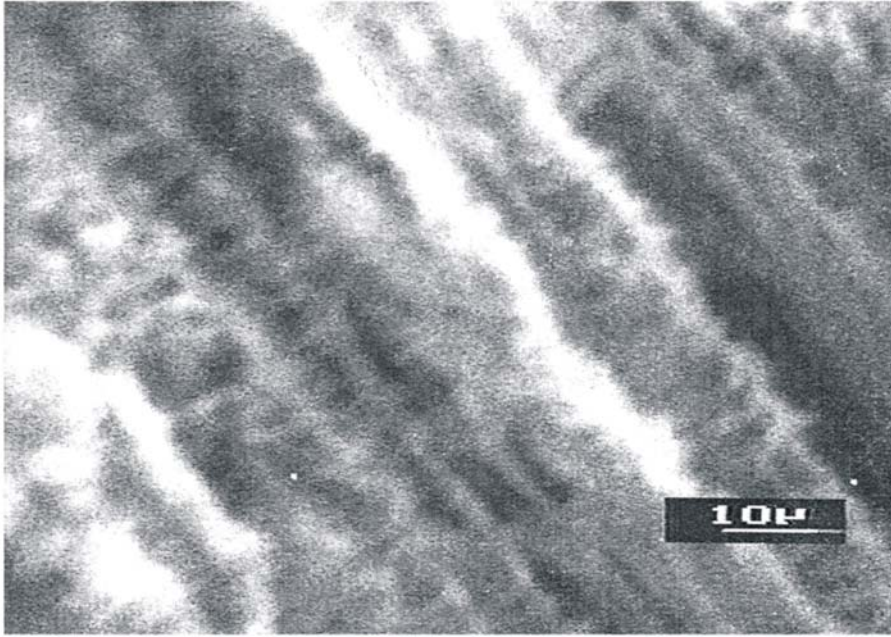


II

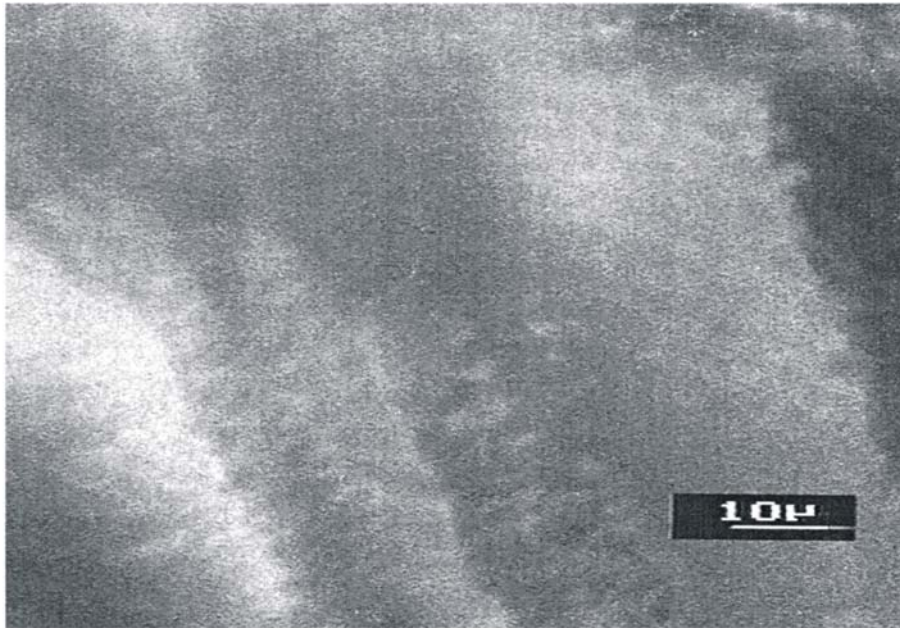


ნახ. №7. 4-ჰიდროქსიკუმარინისა (I) და კუმარინიმობილიზირებული კრისტალური ცელულოზის დიფრაქტოგრამა (II)

Ⓘ



Ⓜ



ნახ. №8. კრისტალური ცელულოზისა (I) და კუმარინიმობილიზირებული ცელულოზის (II) ელექტრონულ-მიკროსკოპული სურათი

### თავი III

#### ექსპერიმენტული ნაწილი

##### 1. N,N-დიმეთილ-N'-დიმეთილფენილფორმამიდის მიღება(II)

80 გ დიმეთილფორმამიდს წვეთ-წვეთობით უმატებენ 131გ  $\text{SOCl}_2$ -ს. შემდეგ ხსნარს 2 საათი აჩერებენ  $40^\circ\text{C}$ -ზე, აცივებენ  $5-10^\circ\text{C}$ -მდე და უმატებენ 200 მლ ბენზოლში გახსნილ 121 გ ქსილიდინების იზომერების ნარევს. ხსნარს ადუღებენ 4 საათი, აცივებენ, უმატებენ 40%-იან  $\text{NaOH}$  და აშორებენ ორგანულ ფენას. მიღებულ პროდუქტს წყლით რეცხავენ, აშრობენ  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ -ზე, ბენზოლის გადადენის შემდეგ ხდიან ვაკუუმში  $t_{\text{დუღ.}} = 112 - 118^\circ\text{C}/2$  მმ  $n_d^{20} = 1,5721$ .

##### 1.1. სალიცილის მჟავის მეთილის ეთერის მიღება

22 გ (0,159 მოლი) სალიცილის მჟავას უმატებენ 64 მლ მშრალ მეთანოლს. მუდმივი მორევის პირობებში უმატებენ 6 მლ  $\text{H}_2\text{SO}_4$  და უკუმაცივრით სუსტი დუღილის პირობებში აცხელებენ 6 სთ-ის განმავლობაში. შემდეგ უკუმაცივარს ცვლიან ლიბიხის მაცივრით და აცილებენ ჭარბ მეთილის სპირტს. მიღებული პროდუქტი გადააქვთ გამყოფ ძაბრში უმატებენ 100 მლ გამოხდილ წყალს და ფენის გაყოფის მიზნით უმატებენ 15 მლ  $\text{CCl}_4$ .

ორგანულ ფენას რეცხავენ ნატრიუმის ბიკარბონატის ხსნარით სუსტ ტუტე რეაქციამდე და აშრობენ  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ -ზე 6 სთ-ის განმავლობაში.

შემდეგ სალიცილის მჟავას მეთილის ეთერს გამოხდიან წყლის ვაკუუმზე 130–140<sup>0</sup>C-ზე.

## 2. აცეტილსალიცილის მჟავას მეთილის ეთერის მიღება

5,5 მლ სალიცილის მჟავას მეთილის ეთერს უმატებენ 9 მლ ძმარმჟავა ანჰიდრიდს და 0,25 მლ გოგირდმჟავას. ნარევს სწრაფი მორევის პირობებში აცხელებენ 60<sup>0</sup>C-მდე უკუმაცივართ 2 სთ-ის განმავლობაში. შემდეგ აცივებენ მორევის პირობებში და ასხამენ 400 მლ გამოხდილ წყალში. წარმოქმნილ თეთრ კრისტალებს ფილტრავენ, აშრობენ. გადააკრისტალებენ ეთერიდან.  $t_{\text{ლ.}}=64^{\circ}\text{C}$ ; გამოსავალი ნგ. (93%).

## 4-ჰიდროქსიკუმარინის მიღება(III)

2 გ (0,01 მოლ) აცეტოსალიცილის მჟავას მეთილის ეთერისა და 10 მლ (0,047 მოლ) უნდეკანის ნარევს უმატებენ 0,1 გ-ის თხელ ფირფიტებს და ადულებენ მორევის პირობებში 185<sup>0</sup>C-ზე 2 სთ-ის განმავლობაში. მიიღება ყავისფერი ნალექი. სარეაქციო კოლბას აცივებენ 0<sup>0</sup>C-მდე, უმატებენ 30 მლ ბუთილის სპირტს და ურევენ 1,5 სთ-ის განმავლობაში. მიღებულ მასას ფილტრავენ, ნალექს ხსნიან წყალში და შეამჟავებენ 10%-იანი H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> ხსნარით. გამოყოფილ ნალექს ფილტრავენ და აშრობენ.  $t_{\text{ლ.}}=206 - 210^{\circ}\text{C}$ , გამოსავალი 1 გ (60%).

## 5. 3-აცეტილ-4-ჰიდროქსიკუმარინის მიღება

0,5 გ (0,003 მოლ) 4-ჰიდროქსიკუმარინს უმატებენ 0,3 გ (0,003 მოლ) ძმარმჟავა ანჰიდრიდს და ურევენ 5 სთ-ის განმავლობაში. მიღებულ პროდუქტს ასხავენ ცინულზე, გამოყოფილ კრისტალებს ფილტრავენ, გადააკრისტალებენ წყლიდან და აშრობენ. გამოსავალი 0,005 გ (8%).  $t_{\text{დ.}}=130^{\circ}\text{C}$ .

#### 6. 3-[N,N-დიმეთილ-N'-დიმეთილფენილფორმამიდინ]-4-ოქსიკუმარინის მიღება(IV)

0,25 გ (0,0016 მოლ) 4-ჰიდროქსიკუმარინს უმატებენ 15 მლ წყალს და აცხელებენ  $50^{\circ}\text{C}$ -მდე. მორევის პირობებში უმატებენ 0,28 გ (0,0016 მოლ) N,N-დიმეთილ-N'-დიმეთილფენილფორმამიდინს, 3 მლ (0,037 მოლ) პირიდინს და აცხელებენ  $95^{\circ}\text{C}$ -მდე უკუმაცივრით 2,5-3 სთ-ის განმავლობაში. მიღებულ ნალექს დეკანტაციით აშორებენ, დედახსნარს ფილტრავენ, აშრობენ და გადააკრისტალებენ წყლიდან.

გამოსავალი 0,15 გ (27%);  $t_{\text{დ.}}=95-100^{\circ}\text{C}$ ; ექსპერიმენტული % : C 72,94; H 7,43; N 8,25. თეორიული % : C 71; H 6,5; N 8,28.  $M = 338$ ;  $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{O}_3\text{N}_2$ ;  
IR-სპექტრი:  $3500\text{ სმ}^{-1}$  (NH);  $1689\text{ სმ}^{-1}$  (CO);  $1604\text{ სმ}^{-1}$ ;  $1527\text{ სმ}^{-1}$ ;  $1427\text{ სმ}^{-1}$ ;  $933\text{ სმ}^{-1}$ . ნახ 1.

#### 7. 2-(1-ნაფტილმეთილ)იმიდაზოლინის მიღება(XIV)

180 გ 2-(1-ნაფტილმეთილ)იმიდაზოლინ ჰიდროქლორიდს ხსნიან წყალში, ადუღებენ ნახშირთან (2გ) და ხსნარს ფილტრავენ მილიპორის ფილტრზე. ცხელ ფილტრატს მორევის პირობებში უმატებენ 50 მლ 40% NaOH-ის ხსნარს. გამოიყოფა ზეთოვანი იმიდაზოლინი, რომელიც

გამოკრისტალდება 40–50°C-ზე. აცივებენ 0°C-მდე, ფილტრავენ, გააფხვიერებენ და ჩარეცხავენ 350 მლ 5–10°C-მდე გაცივებული წყლით (pH 6,0–7,0). IR-სპექტრი: 1619  $\text{cm}^{-1}$  (C=N); 338  $\text{cm}^{-1}$  (NH); 1033  $\text{cm}^{-1}$ ; 779  $\text{cm}^{-1}$ .

ნახ. 5

#### 8. 3-[N,N-დიმეთილ-N'-დიმეთილფენილფორმამიدين] – 4 –

- ოქსიკუმარინ – ბენზოატის მიღება(V) /90/

0,2 გ (0,006 მოლ) 3-[N,N-დიმეთილფენილფორმამიدين]-4-ოქსიკუმარინს ხსნიან 5 მლ 10% NaOH-ში, მორევის პირობებში (-5°C-მდე) უმატებენ 0,6 მლ (0,005 მოლ) ქლორიან ბენზოილს. სარეაქციო კოლბას აცივებენ -10°C-მდე. რეაქციის პროცესში ზეთოვანი მასა გამოიყოფა, რომელიც 2–2,5 სთ-ის შემდეგ პასტის მაგვარ ნალექად გარდაიქმნება. ნალექს ფილტრავენ, გადააკრისტალებენ ჰექსანიდან და აშრობენ. გამოსავალი: 0,19 გ (73%);  $t_{\text{დ.}}=100-102^{\circ}\text{C}$ .  $M=442$ .  $\text{C}_{27}\text{H}_{26}\text{O}_4\text{N}_2$ .  
ექსპერიმენტული%: C 72,6; H 6,5; O 14; N 7. თეორიული%: C 73; H 5,8; O 14,4; N 6,33.

#### 9. 3-[N,N-დიმეთილ-N'-დიმეთილფენილფორმამიدين] – 4 –

- ოქსიკუმარინ – ბენზოატის მიღება(VI) /88/

0,2 გ (0,00056 მოლ) 3-[N,N-დიმეთილ-N'-დიმეთილფენილფორმამიدين]-4-ოქსიკუმარინს ხსნიან 5,5 მლ ბენზოლში, უმატებენ 0,07 გრ (0,00079 მოლ)  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ , აცივებენ -10°C-მდე და მორევის პირობებში

წვეთ-წვეთობით უმატებენ 0,065 მლ (0,00056 მოლ) ქლორიან ბენზოილს და 5,5 მლ ბენზოლის ხსნარს ისეთი სისწრაფით, რომ ტემპერატურა არ აღემატებოდეს  $10^{\circ}\text{C}$ . 20 წთ-ის შემდეგ ისევ უმატებენ 0,07 გ  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  და კვლავ 4 სთ ურევენ  $10^{\circ}\text{C}$ -ზე.

აჩერებენ ოთახის ტემპერატურაზე 12სთ განმავლობაში შემდეგ ადუღებენ უკუმაცივრით ქლორიანი ბენზოილის სუნის გაქრობამდე. ორგანულ ნაწილს ფილტრავენ და ორჯერ ჩარეცხავენ ცხელი ბენზოლით. ბენზოლს აშრობენ  $\text{NaSO}_4$ -ზე და გამოხდიან. მიღებულ კრისტალებს აშრობენ და გადააკრისტალებენ ჰექსანიდან.

გამოსავალი: 0,2 გ (76%).  $t_{\text{ლ.}}=100-102^{\circ}\text{C}$ ,  $M = 442$ ;  $\text{C}_{27}\text{H}_{26}\text{O}_4\text{N}_2$ .

ექსპერიმენტული %: C 74; H 6,2; O 15; N 6,1.

თეორიული %: C 73,3; H 5,88; O 14,84; N 6,3.

#### 10. 3-[N,N-დიმეთილ-N'-დიმეთილფენილფორმამიდინ] – 4 –

- ოქსიკუმარინ – დიბენზოატის მიღება(VII) /91/

0,2 გ (0,00056 მოლ) 3-[N,N-დიმეთილ-N'-დიმეთილფენილ-ფორმამიდინ]-4-ოქსიკუმარინს ხსნიან 1,062 მლ (0,013 მოლ) პირიდინში,  $0^{\circ}\text{C}$ -ზე მორევის პირობებში წვეთ-წვეთობით უმატებენ 0,27 მლ (0,00236 მოლ) ქლორიან ბენზოილს. სარეაქციო ნარევეს ურევენ 4 სთ-ის განმავლობაში. გამოყოფილ თეთრ ნალექს ფილტრავენ, აშრობენ. გადააკრისტალებენ ეთანოლიდან.

გამოსავალი: 0,2 გ (66,6%).  $t_{\text{ლ.}}=120-125^{\circ}\text{C}$ .  $M = 562$ ;  $\text{C}_{34}\text{H}_{30}\text{O}_6\text{N}_2$ .

ექსპერიმენტული %: C 73; H 6; O 16,2; N 5. თეორიული %: C 72,6; H 5,34; O 17; N 4,98.

### 11. ტრიქლორმმარმჟავას ქლორანჰიდრიდით აცილირება(VIII)

0,2 გ (0,00059 მოლ) 3-[N,N-დიმეთილ-N'-დიმეთილფენილ-ფორმამიდინ]-4-ოქსიკუმარინს უმატებენ 1 მლ (0,012 მოლ) პირიდინს, აცივებენ და წვეთ-წვეთობით უმატებენ 0,043 მლ (0,00038 მოლ) ტრიქლორმმარმჟავას ქლორანჰიდრიდს. მიღებულ პროდუქტს გადაიტანენ ყინულზე, გამოყოფილ ნალექს ფილტრავენ და აშრობენ. გადააკრისტალებენ ტოლუოლიდან.

გამოსავალი: 0,05 გ (17,8%).  $t_{\text{ლღ.}}=115-120^{\circ}\text{C}$ .  $M=483,5$ ;  $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{O}_4\text{N}_2\text{Cl}_3$ .

ექსპერიმენტული %: C 53; H 5,3; O 12,8; N 6; Cl 21,5.

თეორიული %: C 54,6; H 4; O 13; N 5,79; Cl 22.

0 $\nu$ -სპექტრი: 3170  $\text{cm}^{-1}$  (NH); 1689  $\text{cm}^{-1}$  (CO); 1465  $\text{cm}^{-1}$ . ნახ 1.

### 12. ბენზალდეჰიდის N-იზონიკოტინოილჰიდრაზონის მიღება(Xa)

0,5 გ (0,0036 მოლ) იზონიაზიდისა და 3,7 მლ წყლის ნარევს ათბობენ და მორევის პირობებში უმატებენ 0,38 მლ (0,0036 მოლ) ბენზალდეჰიდს, გახსნილს 3,7 მლ ეთილის სპირტში. 10–15 წუთში გამოიყოფა თეთრი ფერის ნალექი, რომელსაც ფილტრავენ, აშრობენ და გადააკრისტალებენ ეთანოლიდან.

გამოსავალი 0,5 გ (60%); თეორიული გამოსავალი 0,82გ.  $t_{\text{ლღ.}}=195-200^{\circ}\text{C}$ .

### 13. p-ნიტრობენზალდეჰიდის N-იზონიკოტინოილჰიდრაზონის მიღება(Xb)



1 გ (0,0072 მოლ) იზონიაზიდისა და 7,4 მლ წყლის ნარევის ათბობენ და მორევის პირობებში უმატებენ 1,1 გ (0,0072 მოლ) p-ნიტრობენზალდეჰიდს. გამოიყოფა ყვითელი ნალექი, რომელსაც ფილტრავენ, აშრობენ, გადააკრისტალებენ ეთანოლიდან. გამოსავალი 1,8 გ (91%); თეორიული გამოსავალი 0,96 გ.  $t_{\text{ლ.}}=200-205^{\circ}\text{C}$ .

IR-სპექტრი: 3417  $\text{cm}^{-1}$  (NH); 1681  $\text{cm}^{-1}$  (NCO); 1658  $\text{cm}^{-1}$  (CN); 1604  $\text{cm}^{-1}$ , 1342  $\text{cm}^{-1}$ , 848  $\text{cm}^{-1}$ . ნახ 2.

#### 14. დარიჩინის ალდეჰიდის N-იზონიკოტილილჰიდრაზონის მიღება(Xc)

0,5 გ (3,6 მმოლ) იზონიაზიდსა და 3,9 მლ წყლის ნარევის ათბობენ და მორევის პირობებში უმატებენ 0,369 მლ (3,6 მმოლ) დარიჩინის ალდეჰიდს. გამოიყოფა ყვითელი ნალექი 0,9 გ (97,8%) გამოსავალით. თეორიული გამოსავალი 0,92 გ.  $t_{\text{ლ.}}=200-203^{\circ}\text{C}$ . მიღებულ პროდუქტს გადააკრისტალებენ ეთანოლიდან.

#### 15. კროტონის ალდეჰიდის N-იზონიკოტინოილჰიდრაზონის მიღება(Xd)

0,5 გ (0,0036 მოლ) იზონიაზიდსა და 4 მლ წყლის ნარევის ათბობენ და მორევის პირობებში უმატებენ 0,29 მლ (0,0036 მოლ) კროტონის ალდეჰიდს. მიიღებენ თეთრ ნალექს, რომელსაც ფილტრავენ, აშრობენ და გადააკრისტალებენ ეთანოლიდან.

გამოსავალი 0,3 გ (44%). თეორიული გამოსავალი 0,689გ.  $t_{\text{ლ.}}=200-205^{\circ}\text{C}$ .

#### 16. 3-[ბენზილიდენ-N-იზონიკოტინოილჰიდრაზონილ]-4 –

- ჰიდროქსიკუმარინის მიღება(XIIa)

0,1 გ (0,6 მმოლ) 4-ჰიდროქსიკუმარინის სუსპენზიას 5 მლ წყალში ათბობენ 50°C-მდე და მორევის პირობებში, არგონის არეში (თანაობისას) უმატებენ 0,003 მლ პირიდინს და 0,179 გ (0,6 მმოლ) ბენზალდეჰიდის N-იზონიკოტინოილჰიდრაზონს. ტემპერატურეს ზრდიან 95°C-მდე და ურევენ 4 სთ-ის განმავლობაში. გამოყოფილ ნალექს დეკანტაციით აშორებენ დედახსნარს. ნალექს აშრობენ და გადააკრისტალებენ ბენზოლიდან. გამოსავალი 0,1 გ (40%).

თეორიული გამოსავალი 0,25 გ.  $t_{\text{ლ.}}=165-170^{\circ}\text{C}$

ბმრ  $^1\text{H}(\text{CCl}_4, 30^{\circ}\text{C})$  სპექტრი: 8.79( $\alpha'$  CH), 7.87( $\beta'$  CH), 11.75(1H,s,NH), 8.11 (NH-CO,1H), 8.03(CH). ნახ 3.

### 17. 3-[2-(1-ნაფტილმეთილ)-იმიდაზოლიდილ]-4-ჰიდროქსიკუმარინის მიღება(XV)

0,1 გ (0,0006 მოლ) 4-ჰიდროქსიკუმარინს 4 მლ წყალში ათბობენ 50°C-მდე და მორევის პირობებში არგონის არეში უმატებენ 0,005 მლ პირიდინს და 0,13 გ (0,6 მმოლ) იმიდაზოლინს. სარეაქციო ნარევეს ურევენ 110°C-ზე 2,5–3 სთ-ის განმავლობაში. რეაქციის დამთავრების შემდეგ დედახსნარს უზრდიან კონცენტრაციას და გამოყოფილ ნალექს ფილტრავენ, აშრობენ და აკრისტალებენ ბენზოლიდან.

გამოსავალი 0,13 გ (28%). თეორიული გამოსავალი 0,48 გ.  $t_{\text{ლ.}}=110-115^{\circ}\text{C}$ .

IR-სპექტრი: 3386-3255  $\text{cm}^{-1}$  (NH); 1650  $\text{cm}^{-1}$  (CO); 1025,9  $\text{cm}^{-1}$ ; 763,7  $\text{cm}^{-1}$ .

ნახ 5.

18. 3-[*p*-ნიტრობენზილიდენ-*N*-იზონიკოტინოილჰიდრაზონილ]-

-4-ჰიდროქსიკუმარინის მიღება(XIIb)

0,2 გ (0,013 მოლ) 4-ჰიდროქსიკუმარინს 6 მლ წყალში ათბობენ 50°C-მდე და მორევის პირობებში არგონის არეში უმატებენ 0,3გ(0,013 მოლ) *N*-იზონიკოტინოილჰიდრაზონ კ-ნიტრობენზალდეჰიდს. გამოყოფილ ყვითელ ნალექს ფილტრავენ, აშრობენ და აკრისტალებენ ბენზოლიდან. გამოსავალი 0,2 გ (36%).  $T_{\text{ლღ.}}=275-280^{\circ}\text{C}$ .

IR-სპექტრი: 3448 $\text{cm}^{-1}$ (NH), 1682 $\text{cm}^{-1}$ (NCO), 1342 $\text{cm}^{-1}$ (C-NO<sub>2</sub>), 1280 $\text{cm}^{-1}$ , 756 $\text{cm}^{-1}$ .  
ნახ 2.

19. 3-[სტირილ-*N*-იზონიკოტინოილჰიდრაზონილ]-

-4-ჰიდროქსიკუმარინის მიღება(XIIc)

0.1გ(0.0006მოლი) 4-ჰიდროქსიკუმარინის 4მლ წყალში ათბობენ 50°C-მდე და მორევის პირობებში არგონის არეში უმატებენ 0.15გ (0.0006მოლ) *N*-იზონიკოტინოილჰიდრაზონ დარიჩინის ალდეჰიდს.

გამო-

ყოფილ ნალექს ფილტრავენ, აშრობენ და აკრისტალებენ ბენზოლიდან. გამოსავალი 0,1გ(50%). თეორიული გამოსავალი 0,26გ. $t_{\text{ლღ.}}=190-193^{\circ}\text{C}$ . ბმრ <sup>1</sup>H(CCl<sub>4</sub>, 30°C)-სპექტრი: 11.90, 11.70(1H, 2s, NH), 8.30,8.00(1H, 2s, N=CH), 7.40(4H, coumarin protons), 7.90(1H, 2s, N=CH).

ნახ 4.

## 20. 3-[პროპილიდენ-N-იზონიკოტინოილჰიდრაზონილ]-

### -4-ჰიდროქსიკუმარინის მიღება(XIIId).

0,2გ (0,0013მოლ) 4-ჰიდროქსიკუმარინის სუსპენზიას 15მლ წყალში ათბობენ  $50^{\circ}\text{C}$ -მდე და მორევის პირობებში არგონის არეში უმატებენ 0,05მლ პირიდინს და 0,47გ(0,0025მოლ) კროტონის ალდეჰიდის N-იზონიკოტინოილჰიდრაზონს. ტემპერატურას ზრდიან  $95^{\circ}\text{C}$ -მდე და ურევენ 3სთ-ის განმავლობაში. გამოყოფილ ნალექს ფილტრავენ, აშრობენ და გადააკრისტალებენ ჰექსანიდან.  $t_{\text{ლ}}=115-120^{\circ}\text{C}$ . გამოსავალი 0,2გ(28%).

## 21. პიროყურძნისმჟავას ეთილის ეთერის 9-ოქსო-2-

### -ფლუორენილჰიდრაზონის მიღება(XIX)

$5-10^{\circ}\text{C}$ -მდე გაცივებულ 3,7 გ (0,016 მოლ) 2-ამინოფლუორენილ-ჰიდროქლორიდს, 16 მლ  $\text{H}_2\text{O}$ , 6,4 მლ კონცენტრირებულ მარილმჟავას და 32 მლ ძმარმჟავას 15 წთ-ის განმავლობაში უმატებენ 1,1 გ (0,016 მოლ)  $\text{NaNO}_2$ -ისა და 10 მლ წყლის ხსნარს. სარეაქციო ნარევეს აყოვნებენ ამავე ტემპერატურაზე დაახლოებით 1 სთ და სწრაფად უმატებენ  $0-5^{\circ}\text{C}$ -მდე გაცივებულ 2,3 გ (0,016 მოლ) მეთილაცეტომძმარმჟავას ეთერს, 17,5 მლ 2-პროპანოლს და კალიუმის ტუტის ხსნარს (0,96 გრ  $\text{KOH}$ -ს 6 მლ წყალში). ურევენ 2 სთ-ის განმავლობაში და აყოვნებენ ოთახის ტემპერატურაზე 24 სთ. შემდეგ განაზავებენ 0,5 ლ წყალში. მიღებული პიროყურძნისმჟავას ეთილის ეთერის 9-ოქსო-2-

-ფლუორენილჰიდრაზონის გამოსავალია 4,4 გ (90%).

## 22. 3-[ჰიროყურძნისმჟავას ეთილილის ეთერის 9-ოქსო-2-ფლუორენილჰიდრაზონილ] 4-ოქსიკუმარინის მიღება(XX)

(XX) ნაერთს ლეზულობენ 16,17,18,19,20 მეთოდის მიხედვით. გამოსავალი 17%;  $t_{\text{ლ}}=118-120^{\circ}\text{C}$

## 23. ქრიზანტემის მჟავის მიღება

ორყელა კოლბაში, რომელსაც მორგებული აქვს თერმომეტრი და უკუმაცივარი, შეაქვთ 0,1 მოლი (21,6 მლ) ქრიზანტემას მჟავას ეთილის ეთერი, რომელსაც უმატებენ 0,4 მოლ ნატრიუმის ტუტის 25%-იან ხსნარს (5,6 გ ნატრიუმის ტუტე გახსნილი 17 მლ წყალში) და 0,2 მოლ (11,4 მლ) 96%-იან ეთანოლს. კოლბას აცხელებენ წყლის აბაზანაზე და ურევენ მაგნიტური მოძრევით. რეაქციას ატარებენ 3,5–5 სთ-ის განმავლობაში  $85^{\circ}\text{C}$ -ზე რეაქციის დასრულებას განსაზღვრავენ თხელფენოვანი ქრომატოგრაფიით (სილუფოლი) გამხსნელთა სისტემა დიეთილეთერი:ჰექსანი (2:1). რეაქციის დასრულების შემდეგ სარეაქციო ნარევის ანეიტრალბენ გოგირდმჟავას 30%-იანი ხსნარით ( $\text{pH}=7,2-8,5$ ). სარეაქციო მასიდან ეთანოლის წყალხსნარის მოსაცილებლად გადადენიან ვაკუუმში. მიღებულ ნაშთს ხსნიან 50 მლ ეთერი –

ჰექსანის (1 : 1) ნარევიში, რეცხავენ წყლით (30 მლ x 2 ჯერ), ხოლო ორგანულ ფენას ამორებენ მაგნიუმის სულფატზე. ხსნარს ფილტრავენ სილიკაგელის ფენაში, გამხსნელების აორთქლების შემდეგ გამოკრისტალდა ქრიზანტემას მჟავა თეთრი ფერის კრისტალების სახით. მიიღება 14 გ (90%) ქრიზანტემას მჟავა,  $t_{\text{ლ.}} = 105-110^{\circ}\text{C}$ .

საწყისი ქრიზანტემას მჟავას ეთილის ეთერის ბმრ  $^1\text{H}(\text{CDCl}_3, 23^{\circ}\text{C})$ . სპექტრი : იზომერი A :  $\delta$  12,09 (br.s., 1H, COOH), 5,34 (d.sept.,  $I_{\text{H}^{\text{c}}-\text{H}^{\text{b}}} = 8,6 \text{ Hz}$ ,  $I_{\text{H}^{\text{c}}-\text{H}^{\text{CH}_3}} = 1,4 \text{ Hz}$ , 1H,  $\text{H}^{\text{c}}$ ), 1,95 ("dd",  $I_{\text{H}^{\text{a}}-\text{H}^{\text{b}}} = 8,7 \text{ Hz}$ ,  $I_{\text{H}^{\text{b}}-\text{H}^{\text{c}}} = 8,6 \text{ Hz}$ , 1H,  $\text{H}^{\text{b}}$ ), 1,74 ("S", 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1,68 (d,  $I_{\text{H}^{\text{c}}-\text{H}^{\text{CH}_3}} = 1,2 \text{ Hz}$ , 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1,67 (d,  $I_{\text{H}^{\text{a}}-\text{H}^{\text{b}}} = 8,7 \text{ Hz}$ ,  $\text{H}^{\text{a}}$ ), 1,24 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1,19 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ). იზომერი B:  $\delta$  12,09 (br.s., 1H, COOH), 4,88 (d.sept.,  $I_{\text{H}^{\text{c}}-\text{H}^{\text{b}}} = 7,8 \text{ Hz}$ ,  $I_{\text{H}^{\text{c}}-\text{H}^{\text{CH}_3}} = 1,3 \text{ Hz}$ , 1H,  $\text{H}^{\text{c}}$ ), 2,08 ("dd",  $I_{\text{H}^{\text{a}}-\text{H}^{\text{b}}} = 5,3 \text{ Hz}$ ,  $I_{\text{H}^{\text{b}}-\text{H}^{\text{c}}} = 7,8 \text{ Hz}$ , 1H,  $\text{H}^{\text{b}}$ ), 1,70 ("S", 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1,68 (d,  $I_{\text{H}^{\text{c}}-\text{H}^{\text{CH}_3}} = 1,2 \text{ Hz}$ , 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1,37 (d,  $I_{\text{H}^{\text{a}}-\text{H}^{\text{b}}} = 8,7 \text{ Hz}$ ,  $\text{H}^{\text{a}}$ ), 1,28 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1,14 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ). ნახ. 6.

#### 24. ქრიზანტემას მჟავას ქლორანჰიდრიდის მიღება(XVI)

ა) ქრიზანტემას მჟავას ქლორანჰიდრიდის მიღება ფოსფორის ქლორიდის მეშვეობით ჩატარებულია მრგვალძირა სამყელა კოლბაში, რომელსაც მორგებული აქვს თერმომეტრი, უკუმაცივარი და გაზგამყვანი მილი. კოლბაში 20 წუთის განმავლობაში ატარებენ აზოტს და შემდეგ ათავსებენ 20 გ ქრიზანტემას მჟავას და 4,5 მლ ფოსფორის (III) ქლორიდს. სარეაქციო ნარევი 3 სთ-ის განმავლობაში აცხელებენ  $50^{\circ}\text{C}$ -ზე. მიღებულ ხსნარს კოლბის ძირზე დალექილ ფოსფოროვან მჟავასაგან ამორებენ დეკანტაციით და ხდიან ვაკუუმში.  $82-86^{\circ}\text{C}$ -ზე

ინტერვალში გამოიხდება ქრიზანტემას მჟავას ქლორანჰიდრიდი (10,3 გ., 43%).

ბ) ქრიზანტემას მჟავას ქლორანჰიდრიდის მიღება ქლორთიონილის მეშვეობით ჩატარდა მრგვალძირა სამყელა კოლბაში, რომელსაც მორგებული აქვს თერმომეტრი, უკუმაცივარი და გაზგამყვანი მილი. კოლბაში ათავსებენ ქრიზანტემას მჟავასა და ქლორთიონილის ნარევეს (1 : 1), აჩერებენ ოთახის ტემპერატურაზე 72 – 80 სთ-ის განმავლობაში. კოლბაში მცირე სიჩქარით ატარებენ არგონის ნაკადს, რომელიც სარეაქციო არედან გამოდევნის წარმოქმნილ გოგირდის (IV) ოქსიდსა და ქლორწყალბადს. ამის შემდეგ ხსნარს დაბალ წნევაზე (40 - 100 მმ ვერცხ. წყლის სვეტ.) აცილებენ გახსნილ გაზებს და რეაქციაში შეუსვლელ ქლორთიონილს. დანარჩენი სითხის ფრაქციონირებით გამოყოფენ 12,7 გ (63,5%) ქრიზანტემას მჟავას ქლორანჰიდრიდს.

## 25. კუმარინილ-4-ქრიზანტემატის მიღება(XVII,XVIII)

ბრტყელძირა კოლბაში ატარებენ არგონს, აცივებენ ყინულით. კოლბაში შეაქვთ 0,3გ(0,0018მოლი) 4-ჰიდროქსიკუმარინი, 5მლ პირიდინი და ურევენ. 4-ჰიდროქსიკუმარინის გახსნის შემდეგ უმატებენ 0,58მლ ქლორანჰიდრიდს, გამყოფილ თეთრ ნალექს უმატებენ ყინულს და 5მლ HCL-ს განზავებულს 30მლ წყალში. მიღებულ პროდუქტს წვლილავენ დიქლორმეთანით(2-ჯერ). ექსტრაქტს აორთქლებენ და მიღებულ

ნაერთს ასუფთავებენ ქრომატოგრაფიულ სვეტზე. ელუენტი-  
დიქლორმეთანი. გამოსავალი 45%;  $t_{\text{დ}}=193-195^{\circ}\text{C}$ .

## 26. 4-ჰიდროქსიკუმარინისა და მისი ნაწარმების იმობილიზაცია ცელულოზაში(ბოჭკო, ზამბა, ქსოვილი)

5გ კრისტალურ ცელულოზას ათავსებენ 250მლ მრგვალძირა  
კოლბაში და აშრობენ ვაკუუმში (2მმ. Hg.სვ)  $70-80^{\circ}\text{C}$ -ზე 1სთ-ის  
განმავლობაში. მის შემდეგ კოლბაში შეუშვებენ ინერტულ გაზს(Ar, N<sub>2</sub>)  
და ამატებენ 100მლ დიმეთილფორმამიდს. კოლბას შეათბობენ  $70-75^{\circ}\text{C}$ -  
მდე (2სთ) და დიმეთილფორმამიდს დეკანტაციით მოაშორებენ  
ცელულოზას. დარჩენილ სველ მასას აშრობენ ვაკუუმში( $1000\text{C}$ , 2მმ.Hg.  
სვ) და უმატებენ 150მლ 30%-ან ჰექსამეთილენდიიზოციანატის ხსნარს  
ბენზოლში და 2 წვეთ ტრიეთილამინს(კატალიზატორი). კოლბის  
შიგთავს ადულებენ 40წუთს და შემდეგ დეკანტაციით აშორებენ ხსნარს.  
კოლბაში შეაქვთ 100მლ ტეტრაჰიდროფურანში გახსნილი 1გ  
4-ჰიდროქსიკუმარინი და ნარევს ადულებენ 3სთ-ის განმავლობაში.  
კოლბის გაცივების შემდეგ სარეაქციო ნარევს ფილტრავენ. იმობი –  
ლიზირებულ ცელულოზას აშრობენ ჰაერზე ( $60-70^{\circ}\text{C}$ , 2სთ). ფილტრატში  
სპექტროფოტომეტრული მეთოდით განსაზღვრავენ რეაქციაში  
შეუსვლელ 4-ჰიდროქსიკუმარინს. სხვაობით ადგენენ  
იმობილიზირებულ 4-ჰიდროქსიკუმარინის მასას, ცელულოზაში  
იმობილიზირდება 8-15%-მდე 4-ჰიდროქსიკუმარინი. ანალოგიური



მეთოდით ხდება ბამბაში, ბოჭკოში და ქსოვილში 4-ჰიდროქსიკუმარინისა და მისი ნაწარმების იმობილიზაცია. 4-ჰიდროქსიკუმარინისა(I) და კუმარინიმობილიზირებული კრისტალური ცელულოზის დიფრაქტოგრამა მოცემულია ნახ 7 კრისტალური ცელულოზისა და კუმარინიმობილიზირებული ცელულოზის ელექტრონულ-მიკროსკოპულ სურათზე ნახ 8.

## დასკვნები

1. არაკონდიციონირებული თხევადი რაკეტული საწვავიდან გამოყოფილი ქსილიდინების საფუძველზე მიღებულია ახალი ბიოლოგიურად აქტიური ნაერთი 3-[N,N-დიმეთილ-N'-დიმეთილფორმამიდინ]-4-ოქსიკუმარინი, რომელიც ხასიათდება შესაძლო მაღალი სპეციფიკური ბიოლოგიური აქტივობით.

2. 3-[N,N-დიმეთილ-N'-დიმეთილფორმამიდინ]-4-ოქსიკუმარინის აცილირების რეაქციის სხვადასხვა პირობებში კვლევის შედეგად დადგინდა, რომ რეაქცია მიმდინარეობს მე-4 მდგომარეობაში.

3. 4-ჰიდროქსიკუმარინის კონდენსაციით ბენზალდეჰიდის, პ-ნიტრობენზალდეჰიდის, კროტონის და დარიჩინის ალდეჰიდების იზონიკოტინოილ ჰიდრაზონებთან მიღებულია ახალი ანტიკო-აგულანტური თვისებების მქონე ნაერთები. შერჩეულია რეაქციის ოპტიმალური პირობები. დადგენილია, რომ კროტონისა და დარიჩინის ალდეჰიდების შემთხვევაში რეაქცია მიმდინარეობს C=N ბმასთან.

4. გაუმჯობესებულია იმიდაზოლინის მიღების სქემა, რამაც შესაძლებელი გახადა გამოსავლის ორჯერ გაზრდა (44%). განხორციელებული იქნა მისი კონდენსაცია 4-ჰიდროქსიკუმარინთან 3-[2-(1-ნაფტილმეთილ)-იმიდაზოლიდ]-4-ჰიდროქსიკუმარინის მიღებით.

5. 4-ჰიდროქსიკუმარინის კონდენსაციით პიროყურძნისჟავას ეთილის ეთერის 9-ოქსო-2-ფლუორენილ ჰიდრაზონთან მიღებულია ახალი ნაერთი. სავარაუდოა, რომ მას გაძლიერებული ექნება ანტიბაქტერიული და ფუნგიციდური აქტივობა. ეს ნაერთი საინტე-

რესოა შიდსის ვირუსის საწინააღმდეგოდ, ვინაიდან 4-ჰიდროქსიკუმარინის ფრაგმენტთან ერთად იგი შეიცავს აზოტმემცველ კონდენსირებულ ბირთვს.

6. 4-ჰიდროქსიკუმარინის ქრიზანტემას მჟავას ქლორანჰიდრიდით აცილირების შედეგად მიიღება კუმარილ-4 ქრიზანტემატი, რომელიც შემდეგ განიცდის გადაჯგუფებას მე-3 მდგომარეობაში. მიზნობრივი კუმარილ-4 ქრიზანტემატი კი გამოყოფილი იქნა საწყის ეტაპზე.

7. იმობილიზირებული 4-ჰიდროქსიკუმარინი და მისი ნაწარმები ხასიათდებიან პროლონგირების უნარით. მჟავა ან ტუტე არეში გარკვეული დოზებით ისინი გამოყოფენ აქტიურ ნივთიერებებს. ეს შესაძლებელს ხდის გაიზარდოს აქტიური ნივთიერებების მოქმედების დრო (ექსპოზიცია) სხვადასხვა პათოგენურ ორგანიზმებზე, მათ შორის მღრღნელებზე.

8. შესწავლილია 4-ჰიდროქსიკუმარინისა და მისი ნაწარმების იმობილიზაცია ცელულოზის ბოჭკოზე 4-ჰიდროქსიკუმარინისა და მისი ნაწარმების ხსნარებით მოდიფიცირებული სარჩულის დამუშავებით მიღებულია ორგანული ნაერთის შემცველი იმობილიზირებული მასალები 8-15%-მდე.

9. სამხედრო ნარჩენებისა და ადგილობრივი ქიმიური ნედლეულის გამოყენებით ახალი ბიოლოგიურად აქტიური, ეკოლოგიურად ნაკლებად სახიფათო პრეპარატების მიღების რაციონალური მეთოდების შემუშავება ხელს შეუწყობს საქართველოში ქიმიური, ფარმაცევტული და სასოფლო-სამეურნეო წარმოების შემდგომ განვითარებას.

## ლიტერატურის სია

1. მ. ჟღენტი, ო. ლომთაძე, ა. დოლიძე. თხევადი სარაკეტო საწვავის დამჟანგველის უტილიზაციის ხერხი, საქართველოს პატენტი, 22.05.2002, U 1000.
2. ა. დოლიძე, მ. ჟღენტი, ო. ლომთაძე, რ. ჭედია, გ. ქვარცხავა. თხევადი სარაკეტო საწვავის უტილიზაციის ხერხი. საქართველოს პატენტი, 15.03.2002, U 1001.
3. Dolidze A. Utilization of liquid rocket fuel and rehabilitation of the territories of former military bases in Georgia. Baltic Environmental Military Cooperation Conference, 19 – 22 August 2002, Riga, Latvia.
4. A. Dolidze, V. Zhenti, O. Lomtadze, I. Mikadze. Utilization of liquid rocket fuel of Soviet/Russian Former military bases in Georgia. Proceeding of the Georgian Academy of Sciences, 2003, 29, N 1 – 2, 122 – 125.
5. Кварцхава Г.Р., Долидзе А.В., Долидзе Л.А., Ноникашвили Н.У., Кириакиди А.В., Чедия Р.В. Получение из ракетного топлива смеси ацетилсилидинов и её применение в качестве стабилизатора растворов пероксида водорода. Georgian Engineering News, N 2, 2000, с. 164 – 165.
6. Долидзе А.В., Кварцхава Г.Р., Чедия Р.В., Самсония Т.Г., Долидзе Л.А. Некоторые вопросы утилизации жидкого ракетного топлива. Georgian Engineering News, N 3, 1999, с. 88 - 89.
7. G. Kvartskhava, R. Chedia, L. Dolidze, A. Dolidze. Utilization of Liquid Propellant. Bulletin of the Georgian Academy of Sciences, 163, N 2, 2001, p. 148 – 149.
8. Мельников Н.Н. Пестициды и окружающая среда. М., Химия, 1977, 240 с.

9. Porter Herschel D., Williams James C. Substituted N-alkoxy-N-substituted-2,6-dinitroanilines and intermediates for the preparation thereof, 1978, US 4087460.
10. Rough Robert R. Method and apparatus for melting glass-making materials, 1976, US 3988138.
11. Dreikorn B.A. Pesticide Synthesis Through Rational Approaches/Eds. P. Magee Washington: A.C.S. 1984, p. 45 – 64.
12. Bravenboer L. Биологическая борьба с паутиными клещиками в теплицах Голландии Verhandl. Internat. Pflanzenschutz-Kongr., Hamburg, 1957, Bd. 1 (Braunschweig, 1960), S. 939.
13. Fritzsche R. Проблема борьбы с паутиным клещиком. Nachrichtenbl.: dtsch. Pflanzenschutzdienst (Berlin), N.F. 10, 230, 1956.
14. Locher F.J. Действие дихлордифенилтрихлорметилметана (ДДТ) на некоторых паутиных клещиков (Acari, Tetranychidae). Z. angew. Zool., 45, 201, 1958.
15. Zurfluh R. Abstracts the Sixth International Congress of Pesticide Chemistry, IUPAC, August 10 – 15, 1986, Ottawa, 1B, p. 06.
16. Журавлёв С.В., Николаев Е.В. Лекарственные средства и их получения. ЖОХ, 1960, 30, 1155.
17. Кудряшов Н.И., Ремизов А.Л. Синтез медицинских препаратов. Хромов-Борисов Н.В. Жох, 1959, 29, 1240.
18. Радушкевич Х.Г. Реакции ароматических аминов. Материалы по обмену перед. опытом и науч. достиж. в химико-фарм. пром., 1958, 1, 22.
19. Галстухова Н.Б., Щукина М.Н. Ароматические амины в качестве лекарственных средств. Мед. пром. СССР, 1960, 8, 15.
20. Cross P.M., Tayloz R.C. The Dielectric Conctants of Water, Hydrogen Peroxide and Hydrogen Peroxide-Water Mixtures. J. Am. Chem. Soc., 1950, 72, 2075 – 80.

21. Tamres M., Prost A.A. Adsorption Effects in the Decomposition of Hydrogen Peroxide Vapor. *J. Am. Chem. Soc.*, 1950, 72, 5340 – 46.
22. Перекись водорода и перекисные соединения. Под. ред. М.Е.Позина. М., 1951, с. 475.
23. Шамб У., Сеттерфилд Ч., Вентворс Р. Перекись водорода. Изд. ин. лит., 1958, 578 с.
24. Раствор перекиси водорода. Государственная фармакопея СССР (X), 1968, с. 630.
25. Omiana Mohamed Abd Elhafez, Ezz El Din Ahmed Mohamed El Khriy, Farid Badria and Alaa El Din Mohamed Fathy. Synthesis and Biological Investigations of New Thiazolidinone and Oxadiazoline Coumarin Derivatives. *Arch Pharm Res* Vol 26, N 8, 686 – 696, 2003.
26. Arora R.B. and Mathur C.N. Relationslip between structure and anticoagulant activity of coumarin derivatives. *Brit. J. Pharmacol.*, 20, 29 – 35 (1963).
27. The Structure of Warfarin in Solution. E.I.Valente, E.C.Lingafelter, W.R.Porter, W.F.Trager, *I. Med. Chem.*, 20, 1489 – 1493 (1977).
28. The Conformation of Selected 3-Substituted 4-Hydroxycoumarins in Solution by NHR: Warfarin and Phenprocoumon. E.I.Valente, W.R.Porter, W.F.Trager. *I. Med. Chem.* 21, 231 – 234 (1978).
29. V.Rajeswar Rao and Y.D.Reddy. Studies on Coumarin Dezivatives: Part III. Synthesis an Biological Activity of Some 2-[AzyI/heteroazyI-carbonyl-methylthio]-6-methyl-8H-pyzano[2,3-e]benzoxazol-8-one. *Indian Journal of Chemistry*, 1986, v. 25B, N 3, p. 332 – 333.
30. C.N.Ionescu, I.Selmciu, V.Niculesco, T.Gesteu, O.Leoveanu. Preparation of 4-hydroxycoumarin. *Acad. Rep. Papulare Romine, Studii Cereetari Chem.*, 2, 1954, 191 – 194.
31. M.A.Al-Haiza, M.S.Mostafa and M.Y.El-Kady. Synthesis and Biological Evaluation of Some New Coumarin Derivatives. *Molecules*. 2003, 8, 275 – 286.

32. He Zhao, Nouzi Neamati, Huixiao Hong and others. Coumarin-Based Inhibitors of HIV Integrase. *J. Med. Chem.* 1997, 40, 40, p. 242 – 249.
33. Azgirova R., Manolov I., Mladenova Z. Positional isomerism confers anti-HIV activity of some 4-hydroxycoumarine (4-hc) derivatives in cells culture. *Int. Conf. AIDS 2004*, Jul 11 – 16, (abstract no. A 10130).
34. Low-cost anti-HIV compounds: Potential application for AIDS therapy in developing countries (Submitted to IAEN for the Barcelona conference – June 2002). p. 1 – 19.
35. I. Kostova, S. Raleva, P. Genova, R. Argirova. Structure – activity relationships of synthetic coumarins as HIV – 1 inhibitors. BCA 04-14. Dept. of Chemistry, Faculty of Pharmacy, Medical University, 2 Dunav Str., 1000 Sofia, p. 1 – 22.
36. Hugh R. Eisenhauer and Karl Paul Link. Studies on 4-Hydroxycoumarins. XIII. The Mechanism for the Reaction of 4-Hydroxycoumarin with Aliphatic Acid Chlorides. *J. of the Am. Chem. Soc.*, Vol. 75, May 5, 1953, N 9, p. 2044 – 2045.
37. J. Wiley and Sons, Inc., New York, N.Y. The 3-position of 4-hydroxycoumarin is activated by the hydroxy group as indicated by R.C.Elderfield, *Heterocyclic Compounds*, *J. of the Am. Chem. Soc.*, Vol. 2, 1951, p. 192.
38. Ukita T., Shosohichi N. and Makoto M. The Antibacterial Properties of Compounds Containing the Tricarbonylmethane Group. IV. Syntheses of 3-Alkylated or 3-Acylated 4-Hydroxycoumarins and of a Related Perone. *J. of the Am. Chem. Soc.* Vol. 72, N 5, 1950, p. 5143 – 5144.
39. Hugh R.Eisenhauer and Karl Paul Link. Studies on 4-Hydroxycoumarins. XIV. The Reaction of 4-Hydroxycoumarin with Aromatic Acid Chlorides. *J. of the Am. Chem. Soc.*, Vol. 75, May 5, 1953, N 9.

40. T.F.Stephen and E.Marcus. Concerning the Postulated Rearrangement of 4-Acyloxy- and 4-Aroyloxy coumarins to 5-Acyl- and 5-Aroyl-4-hydroxycoumarins. *J. of Org. Chem.*, V. 34, N 9, p. 2764 – 2766.
41. Selleri R., Orzalesi G., Caldini O. and Spano R. New Coumarin derivatives with saluretic and choleric activity. *Arzneim.Forsch.*, 16, 1073 (1966).
42. By Tyunosin Ukita, Sheshichi Nojima and Makoto Matsamoto. The Antibacterial Properties of Compounds Containing the Tricarbonylmethane Group. IV Syntheses of 3-Alkylated or 3-Acylated 4-Hydroxycoumarins and of a Related Pyrone *J. of Am. Chem. Soc.* vol 72, nov., 1950, p. 5143 – 5144.
43. I.F.Stephen and E.Marcus. Concerning the Postulated Rearrangement of 4-Acyloxy- and 4-Aroyl- oxy coumarins to 5-Acyl- and 5-Aroyl-4-hydroxycoumarins. *The J. of Org. Chem.* Vol. 34, Septembr 1969, N 9, p.2764 – 2766.
44. W.Hewitt, S.Vincent. *Theory and Application of Microbiological Assay*, Academic Press, Inc: New York, 1989.
45. D.Egan, R.O’Kennedy, E.Moran, D.Cox, E.Prossev, and R.D.Thornes. The pharmacology, metabolism, analysis and applications of coumarin and coumarin related compounds. *Drug Metab. Rev.* 22, 503 – 529 (1990) [Medline].
46. B.G.Lake. Investigations into the mechanism of coumarin-induced hepatotoxicity in the rat. *Arch. Toxicol. Suppl.* 7, 16 – 29 (1984) [Medline].
47. National Toxicology Program Technical Report, 422: Toxicology and carcinogenesis studies of coumarin in F 344/N rats and B6C3F1 mice (1993).
48. A.M.El-Agrody, M.S.Abd El-Latif, A.H.fakery and A.H.Bedain. Heteroaromatization with 4-hydroxycoumarin Parti: Synthesis of some new pyranocoumarins and coumarinopyranopyrimidins. *J. Chem. research (S)*, 2000, p. 26 – 27.



49. W.R.Sullivan, C.F.Huerbner, M.A.Stahman and K.P.Link. Studies of 4-Hydroxycoumarins. II. The condensation of Aldehydes with 4-Hydroxycoumarins. *J. of the Am. Chem. Soc.*, 1944, N 6, V. 66, p. 902 – 904.
50. Miyoshi Ikava, M.A.Stahman and K.P.Link. Studies of 4-Hydroxycoumarins. V. The Condensation of  $\alpha,\beta$ -Unsaturated Ketones with 4-Hydroxycoumarin. *J. of the Am. Chem. Soc.* 1944, N 6, V. 66, p. 902 – 906.
51. Stoyan K. Karagisov, C.Ivanov and Boyan I.Liev. N-[2-[(2-Oxo-chromen -4-yl)amino]ethylacetamide. *Molecules*, 1999, 4, M.126.
52. P.Penalver, B.Huerta, C.Borge and A.Perea. Antimicrobial activity of five essential oils against origin strains of the Enterobacterial family. *APMIS* 113: 1 – 6; 2005. Printed in Denmark.
53. Guo-Jane Tsal, Shu-Lin Zhang and Pei-Ling Shieh. Antimicrobial Activity of a Low-Molecular-Weight Chitosan Obtained from Cellulase Digestion of Chitosan. *J. of Food Protection*, V. 67, N 2, 2004, p. 396 – 398.
54. Popp F.D. Synthesis of potential anticancer agents. II. Some Schiff bases. *J. Org. Chem.* 26, 1566 – 1568 (1961).
55. Egorov N.S. Antibiotics: A Scientific approach, Mir. Publisher, Moscow (1985).
56. El-Sherbeng M.A., El-Ashmawy M.B., El-Subbagh H.I., El-Eman A.A. and Badria F.A. Synthesis antimicrobial and antiviral evaluation of certain thienopyrimidine derivatives. *Europ. J. Med. Chem.*, 30, 445 – 449 (1995).
57. Singh R., Singh R.P., Malik Om.p. and Makarandi J.K. Synthesis and antifungal activity of some alkylsubstituted 4-(substituted phenoxyethyl)-2H-1-benzopyran-2-one. *Ind. J. Chem., sect. B*, 28B(11), 996 – 998 (1989); *C.A.* 112, 178571f (1990).
58. W.H.Shilling, R.F.Crampton and R.C.Longland: metabolism of coumarin in man. *Nature (Lond.)* 221, 664 – 665 (1969) [Medline].
59. R.C.Elderfield. *Heterocyclic Compounds. V. II*, John Willey and Sons, Inc., new York, N.Y., 1951, p. 195.

60. Вейганд-Хильгетаг. Методы эксперимента в органической химии М.: «Химия», 1968, 337 с.
61. Ralph Connor and Wm.R.McClellan. The Michael Condensation. V. The Influence of the Experimental conditions and the Structure of the Acceptor Upon the Condensation. J. of the Am. Chem. Soc., 1944, N 6, V. 66, p. 902 – 904.
62. Общая органическая химия. М.: «Химия», 1985, т. 9, с. 61 – 76.
63. ი. ჯინიყაშვილი, გ. ქვარცხავა, მ. ციცაგი, მ. ხაჩიძე, ა. დოლიძე. თხევადი რაკეტული საწვავის კომპონენტის – ქსილიდინების საფუძველზე ბიოლოგიურად აქტიური ნაერთების მიღება. საქართველოს მეცნიერებათა აკადემიის მაცნე, 1 – 2, ტომი , 2006, გვ. 242 – 246.
64. Джиникашвили И.В., Хачидзе М.М., Кварцхава Г.Р., Долидзе А.В. реакции конденсаций 4-гидроксикумаринов с некоторыми биологически активными соединениями. Georian Engineering News, 2006, N 1, p. 248 – 250.
65. Григорьева А.Б., Помевтков М.К., Гринев А.Н. Восстановление 1,2,3,4-тетраокси-1,2,3,4-тетрагидронафтамина на ртутном электроде. ЖОХ, 1973, т. 43, № 6, 1372 – 1377.
66. Гринов А.Н., Урецкая Г.Я., Архангельская Н.В., Помевтков М.К., Григорьева А.Б. О восстановлении оксомина в изонафтазарин. Хим. Фарм. Жур., 1973, т. 7, № 7, 35 – 36.
67. Першин Г.Н., Крафт М.Я., Богракова Н.С., Николаева И.С., Катишкина В.Н., Архангельская Н.В., Гринев А.Н. Перспективная схема синтеза оксомина. Хим. Фарм. Жур., 1970, т. 4, № 11, 56 – 58.
68. Кавтарадзе Н.А., Долидзе Л.А., Кириакиди А.В., Хачидзе М.М., Мцхвеиадзе Л.Г., Джиникашвили И.В. Некоторые вопросы синтеза

- нитрата 2-(1-нафтилметил)-имидазолина (нафтизина). Georgian Engineering News, 2005, N 1, p. 100 - 102.
69. Итоги науки и техники. Научный редактор акад. М.И.кабачкин. Изд. Винити. т. 9. Москва, 1989, с. 102.
70. Волков Ю.П., Промоненков В.К. Этапы и перспективы развития синтеза пиретроидов. Москва, ВНИИХЕЗР, 1984, 32.
71. Лурик Б.Б., Волков Ю.П., Промоненков В.К. Экологические аспекты применения пиретроидов. Москва, ВНИИХСЗР, 1984, 13 – 16.
72. Джиникашвили И.В., Кавтарадзе Н.А., Долидзе А.В., Чедия Р.В. Ацилирование некоторых производных 1,4-нафтохинонов и 4-гидроксикумарина хлорангидридом хризантемовой кислоты. Georgian Engineering News, 2006, N 1, p. 251 - 254.
73. Ю.И.Дучинская, А.Г.Чебышев. Производство синтетических душистых веществ. М., Пищепромиздат, 1959, с. 164.
74. Препаративная органическая химия. Под общей ред. д.х.н. Н.С.Вульфсона. М., Химия, 1964, 907 с.
75. ახვლედიანი რ., ფროლოვა ე., აბესაძე ი., ხაჩიძე მ., კორიაკიდი ა., ჯინიყაშვილი ი., ფარცვანია დ. იზომერული ინდენონდოლების სინთეზი და კვლევა. საქ. მეცნიერებათა აკადემიის მაცნე, ქიმიის სერია, 2003, 3 – 4, გვ. 234 – 238.
76. Ахвледиани Р.Н., Хачидзе М.М., Сазонов С.К., Михеева С.В., Суворов Н.Н. ЖОХ, 1980, т. XVI, с. 1338 – 1339.
77. Фролова Е.П., Ахвледиани Р.Н., Курковская Л.Н., Суворов Н.Н. ЖОХ, 1987, т. XXIII, вып. 1, с. 189 – 195.
78. Ахвледиани Р.Н., Костицин А.Б., Степанова Г.П., Хачидзе М.М., Зайцев Б.Б., Суворов Н.Н. Изв. Вузов СССР, отд. Химия и химическая технология, 1988, т. 32, вып. 5, с. 24 – 31.

79. Чернов В.А., Фролова Е.П., Сладков В.И., Ахвледиани Р.Н., Суворов Н.Н. В. кн.: Актуальные проблемы экспериментальной химиотерапии опухолей. М.: Изд. АН СССР, 1989, с. 211.
80. М.В.Рубцов, А.Г.Байчиков. синтетические химико-фармацевтические препараты. 182 – 184. Изд. «Медицина». Москва, 1971.
81. Кун. В. В. кн.: Синтезы органических препаратов. М.: ИЛ, 1963, т. 10, с. 148.
82. Yahamoto T., Nishimura T., Suzuki T., Tamon H. Effect of drying conditions on mesoporosity of carbon precursors prepared by sol-gel polycondensation and freeze drying. Letters to the editor. Carbon 2001, 39, 2374 – 2376.
83. Pang Y.T., Meng G.W., Shan W.I., Zhang L.D., Gao X.Y., Zhao A.W., Mao Y.Q. Arrays orderer Ag nanowires with different areas embedded in one piece of anodic alumina membrane. Applied physics A., materials Science and processing, 2003, 77, 717 – 720.
84. USA Patent, N 6, 620, 458, class: 427/246, Appl. N 970251, September 16, 2003. Poco, John F. (Livermore, CA); Hrubesh; Lawrence W. (Pleasanton CA). Method to produce aluminis aerogels having povosities greater then 80 percent.
85. Jingyu Hyeon-Lee, Gregory Beaucage and Sotiris E. Pratsinis. Aero-Sol-Gel synthesis of nanostructured silica power. Chem. Mater., 1997, V. 9, N 11, 2400 – 2402.
86. Hongyou Fan, Frank Van Swol, Yunfeng Lu, G. Jeffrey Brinker. Multiphased assembly of nanoporous silica particles. J. of Non-Crystalline Solids, 2001, 285, 71 – 78.
87. Poco J.F., Sather I.H.Ir., Hrubesh L.W. Synthesis of high povosity, monolithic alumina aerogels. J. of Non-Crystalline Solids, 2001, 285, 53 – 63.
88. Вейган-Хильгетаг. Методы эксперимента в органической химии. М.: «Химия», 1968, с. 431 – 432.

89. К.К.Ингольд. Механизм реакций и строение органических соединений.  
М.: ИЛ, 1959, с. 557.
90. Препаративная органическая химия. (Под общей ред. д.х.н.  
Н.С.Вульфсона). М.: «Химия», 1964, 361 – 362 с.
91. Препаративная органическая химия. М.: «Химия», 1964, 381 – 382.