

გიორგი ანთია

კლიკ-ქიმიის გამოყენება მაკროციკლური აზომეთინების
სინთეზში

სადოქტორო პროგრამა - ქიმია

შიფრი - 0503

წარმოდგენილია დოქტორის აკადემიური ხარისხის

მოსაპოვებლად

საქართველოს ტექნიკური უნივერსიტეტი

თბილისი, 0175, საქართველო

2018

საავტორო უფლება © 2018 გიორგი ანთია

საქართველოს ტექნიკური უნივერსიტეტი

ქიმიური ტექნოლოგიისა და მეტალურგიის ფაკულტეტი

ჩვენ, ქვემოთ ხელისმომწერნი ვადასტურებთ, რომ გავეცანით გიორგი ანთიას მიერ შესრულებულ სადისერტაციო ნაშრომს დასახელებით: „კლიკ-ქიმიის გამოყენება მაკროციკლური აზომეთინების სინთეზში“ და ვაძლევთ რეკომენდაციას საქართველოს ტექნიკური უნივერსიტეტის ქიმიური ტექნოლოგიისა და მეტალურგიის ფაკულტეტის სადისერტაციო საბჭოს კოლეგიაზე მის განხილვას დოქტორის აკადემიური ხარისხის მოსაპოვებლად.

2019

ხელმძღვანელი: პროფ. ელიზბარ ელიზბარაშვილი

რეცენზენტი:

რეცენზენტი:

რეცენზენტი:

საქართველოს ტექნიკური უნივერსიტეტი

2018

ავტორი: გიორგი ანთია

დასახელება: კლიკ-ქიმიის გამოყენება მაკროციკლური აზომეთინე-
ბის სინთეზში

ფაკულტეტი : ქიმიური ტექნოლოგიისა და მეტალურგიის

ხარისხი: დოქტორი

სხდომა ჩატარდა: “ ___ ” _____ 2019

ინდივიდუალური პიროვნებების ან ინსტიტუტების მიერ ზემომოყვანილი დასახელების დისერტაციის გაცნობის მიზნით მოთხოვნის შემთხვევაში მისი არაკომერციული მიზნებით კოპირებისა და გავრცელების უფლება მინიჭებული აქვს საქართველოს ტექნიკურ უნივერსიტეტს.

ავტორის ხელმოწერა

ავტორი ინარჩუნებს დანარჩენ საგამომცემლო უფლებებს და არც მთლიანი ნაშრომის და არც მისი ცალკეული კომპონენტების გადაბეჭდვა ან სხვა რაიმე მეთოდით რეპროდუქცია დაუშვებელია ავტორის წერილობითი ნებართვის გარეშე.

ავტორი ირწმუნება, რომ ნაშრომში გამოყენებული საავტორო უფლებებით დაცული მასალებზე მიღებულია შესაბამისი ნებართვა (გარდა ის მცირე ზომის ციტატებისა, რომლებიც მოითხოვენ მხოლოდ სპეციფიურ მიმართებას ლიტერატურის ციტირებაში, როგორც ეს მიღებულია სამეცნიერო ნაშრომების შესრულებისას) და ყველა მათგანზე იღებს პასუხისმგებლობას.

რეზიუმე

ქიმიური მეცნიერებების განვითარებასთან ერთად ჩნდება ორგანული სინთესის ახალი ტექნოლოგიები. ახალი ტექნოლოგიები თავისმხრივ შესაბამისი ტერმინების წარმოშობის აუცილებლობის წინაშე გვაყენებს. ერთ-ერთ ასეთ უახალეს ტერმინს წარმოადგენს "კლიკ-ქიმია". იგი პირველად შემოთავაზებული იყო K. B. Sharpless-ის მიერ 1998 წელს. „კლიკ-ქიმიით“ მოიხსენიებენ ისეთ ქიმიურ რეაქციებს, რომლის დროსაც ადგილი აქვს ნაერთის სწრაფ და ცალსახა წარმოქმნას ორი შედარებით დაბალი მოლეკულური მასის მქონე რეაგენტის ურთიერთქმედებით. ამასთანავე, აღსანიშნავია, რომ "კლიკ-ქიმია" არ წარმოადგენს ერთ რაიმე სპეციფიკურ რეაქციას. ტერმინი შედარებით უფრო ზოგადია და აღწერს გარდაქმნების გზას, რომლის დროსაც დაბალმოლეკულური ნაერთების სწრაფი ურთიერთქმედების მიიღება მათი „შერწყმის“ პროდუქტი. კლიკ-ქიმიის, როგორც ცალკე მიმართულების, ჩამოყალიბებას მოჰყვა ამ დარგის უამრავი სამეცნიერო ნაშრომის გამოქვეყნება.

აზიდ/ალკინური კლიკ-ქიმიის გამოყენების არეალი საკმაოდ ფართოა. რეაქციის ჩატარების სიმარტივე, ფუნქციური ჯგუფების მიმართ საკმაოდ მაღალი ტოლერანტობა და შეთავსებადობა საშუალებას იძლევა ეს მართლაც რომ პერსპექტიული მეთოდი დაინერგოს როგორც ორგანულ სინთეზში, ასევე ფარმაცოქიმიასა თუ ბიოქიმიასში.

წინამდებარე სადისერტაციო ნაშრომში შემუშავებულია ოლსალაზინის სინთეზის მოდიფიცირებული პრეპარატული მეთოდი 5-ამინოსალიცილმჟავას დიაზოტირებით ტეტრაფთორბორმჟავას თანაობისას და მიღებული დიაზონიუმის ტეტრაფთორბორატის მყარი სახით გამოყენებით სალიცილმჟავასთან შეუღლების სტადიაზე. დადგენილია, რომ ოლსალაზინის სინთეზში მარილმჟავას ნაცლად ტეტრაფთორბორმჟავას გამოყენება საშუალებას იძლევა მნიშვნელოვნად გაიზარდოს საწყისი პირველადი ამინის ხსნადობა მინერალურ მჟავაში და შემცირდეს წყლის რაოდენობას სარეაქციო ნარევეში, დიაზონიუმის მარილი იქნას მიღებული სუფთა და ინდივიდუალური სახით, რომელიც მისი შენახვისა და შემდგომი გამოყენების საშუალებას იძლევა. ასევე, თავიდან იქნას აცილებული შარდოვანას გამოყენების აუცილებლობა თავისუფალი აზოტოვანი მჟავას მოცილების მიზნით დიაზოტირების სტადიაზე, და ბოლოს, აზომეუღლების სტადია ჩატარდეს მინიმალურ გამხსნელში და თავიდან იქნას აცილებული მიზნობრივი პროდუქტის დანაკარგი მისი წყალში მაღალი ხსნადობის გამო.

დადგენილია, რომ ალკინური კლიკ-რეაგენტის (E)-5,5'-(დიაზენ-1,2-დიილ)ბის(2-ჰიდროქსი-N-(პროპ-2-ინ-1-ილ)ბენზამიდის) სინთეზი შესაძლებელია განხორციელდეს ოლსალაზინის ჰალოგენირებით თიონილქლორიდით და მიღებული დიჰალოგენჰიდრიდის ურთიერთქმედებით პროპარგილამინთან და შემუშავებულია პრეპარატურული მეთოდი.

დადგენილია, რომ ალკინური კლიკ-რეაგენტის (E)-5,5'-(დიაზენ-1,2-დიილ)ბის(2-ჰიდროქსი-N-(პროპ-2-ინ-1-ილ)ბენზამიდის) სინთეზის ალ-

ტერნატიული მეთოდს წარმოადგენს სალიცილმჟავასა და 5-ამინო-სალიცილმჟავას ჰალოგენირება, მიღებული ჰალოგენანჰიდრიდებით პროპარგილ ამინის აცილირება, შემდგომი დიაზოტირება და აზოშეუღლება და შემუშავებულია პრეპარატურული მეთოდი.

დადგენილია რომ აზიდური კლიკ-რეაგენტის 3,3'-დიაზიდო-[1,1'-ბიფენილ]-4,4'-დიოლის სინთეზი შეიძლება განხორციელდეს -[1,1'-ბიფენილ]-4,4'-დიოლის კალიუმის ნიტრატით გოგირდმჟავაში ნიტრირებითა და შემდგომი აღდგენის, დიაზოტირებისა და დიაზონიუმის მარილის ნატრიუმის აზიდთან ურთიერთქმედებით და შემუშავებულია შესაბამისი პრეპარატურული მეთოდი.

დადგენილია, რომ ალკინური კლიკ-რეაგენტის 4,4'-დიჰიდროქსი- N^3, N^3' -დი(პროპ-2-ინ-1-ილ)-[1,1'-ბიფენილ]-3,3'-დიკარბოქსამიდის სინთეზი შესაძლებელია [1,1'-ბიფენილ]-4,4'-დიოლიდან ამ უკანასკნელის რეიმარ-ტიმანის მეთოდით ორჯერადი კარბონილირებით, მიღებული დიკარბონილ ნაწარმის შემდგომი დაქანგვით, თიონილქლორიდით ჰალოგენირებითა და პროპარგილამინთან ურთიერთქმედებით და შემუშავებულია შესაბამისი პრეპარატურული მეთოდი.

დადგენილია რომ აზიდური კლიკ-რეაგენტის 4,4'-(დიაზენ-1,2-დიილ)ბის(2-(2 λ^4 -ტრიაზა-1,2-დიენ-1-ილ)ფენოლის) სინთეზი შეიძლება განხორციელდეს 5-ამინო-2-აცილამინოფენოლის დიაზოტირებითა და აზოშეუღლებით წინასწარ აცილირებულ 2-ამინოფენოლთან, მიღებულ აზო ნაერთში აცილის ჯგუფების ჩამოხსნით ჰიდროლიზის რეაქციით, შემდგომი დიაზოტირებითა და მიღებულ დიაზონიუმის მარილზე ნატრიუმის აზიდის მოქმედებით და შემუშავებულია შესაბამისი პრეპარატურული მეთოდი.

დადგენილია, რომ დიაზოტირებისა და აზოშეუღლების რეაქციის გამოყენება კლიკ-რეაგენტების სინთეზისათვის საშუალებას იძლევა რთული აღნაგობის მიზნობრივი სუბსტრატები მივიღოთ შედარებით მარტივი მეთოდებითა და ლაბილური ფუნქციური ჯგუფების შემცველი საწყისი ნაერთების გამოყენებით.

დადგენილია, რომ 4,4'-დიჰიდროქსი-[1,1'-ბიფენილ]-3,3'-დიკარბონ-მჟავას სინთეზისათვის შესაბამისი დიკარბალდეჰიდიდან საუკეთესო დამჟანგველ სისტემას წარმოადგენს ტოლენსის რეაგენტი, ვინაიდან რეაქციის შედეგად გამოყოფილი მეტალური ვერცხლი, მარტივად შეიძლება მოცილდეს სარეაქციო სისტემას, და აზოტმჟავას მოქმედებით გადაყვანილ იქნას შესაბამის ნიტრატში ტოლენსის რეაგენტის ხელახლა დამზადების მიზნით.

დადგენილია, რომ კლიკ-რეაქცია შესაძლებელია გამოყენებული იქნას მაკროციკლური ნაერთების მისაღებად.

აზობენზოლის საფუძველზე კლიკ-რეაქციით მიღებული მაკროციკლის კვანტურ-ქიმიური გაანგარიშებით დადგენილია, რომ მიღებულ მაკროციკლს აქვს ე.წ. „პეპლისებური“ აღნაგობა.

Abstract

With the development of chemical sciences, new technologies of organic synthesis appear. New technologies put us in front of the necessity of generating relevant terms. One of the most recent terms is "Click Chemistry". It was first proposed by K. B. Sharpless in 1998. "Click-Chemistry" is referred chemical reactions, during which the rapid formation of the compound is obtained by the interaction of two relatively low molecular weight reagents. Furthermore "Click Chemistry" does not represent any specific reaction. The term is relatively general and describes the way of transformation, during which by rapid interaction of low molecular weight reagents is formed their "merging" product. Click Chemistry, as a separate direction, was followed by the publication of numerous scientific works in this field.

The area of use of Azide/Alkyne Click Chemistry is quite wide. The simplicity of the reaction, very high tolerance and compatibility with functional groups allows it to be promoted in the organic synthesis as well as pharmacochimistry or biochemistry.

In the present dissertation work has been developed the modified method of synthesis olsalazine via diazotization of 5-aminosalicylic acid with tetrafluoroboric acid. Using solid diazonium tetrafluoroborate in the coupling stage with salicylic acid. It is determined using tetrafluoroboric acid instead hydrochloric acid in the synthesis of olsalazine gives capacity significantly increase the solubility of primary amine into mineral acid and reduce the amount of water in the mixture. Diazonium salt is obtained in a pure and individual form that allows for its storage and further use. Also, it is possible avoid using urea for removal free nitrous acid at the stage of diazotization. Finally, azo coupling stage should be conducted in the minimum solvent and avoid target product loss due to its high solubility in water.

It is established that synthesis of alkyne click reagent (E)-5,5'-(diazene-1,2-diyl)bis(2-hydroxy-N-(prop-2-yn-1-yl)benzamide) can be performed by halogenation of olsalazine with thionyl chloride. And further reaction of obtained dihalogen anhydride with propargyl amine.

The alternative method of synthesis of alkyne click reagent (E)-5,5'-(diazene-1,2-diyl)bis(2-hydroxy-N-(prop-2-yn-1-yl)benzamide) is the halogenation of salicylic acid and 5-aminosalicylic acid. From obtained halogen anhydrides acylation of propargyl amine, further diazotization and azo coupling.

It is observed that synthesis of azide click reagent 3,3'-diazido-[1,1'-biphenyl]-4,4'-diol can be obtained via nitration of [1,1'-biphenyl]-4,4'-diol with potassium nitrate in sulfuric acid. Moreover, further reduction, diazotization and reaction of diazonium salt with sodium azide.

It is defined synthesis of alkyne click reagent 4,4'-dihydroxy-N₃,N₃'-di(prop-2-yn-1-yl)-[1,1'-biphenyl]-3,3'-dicarboxy amide is possible via Reimer-Tiemann reaction. The following oxidation of dicarbonyl derivative, chlorination with thionyl chloride and reaction with propargyl amine.

It is discovered synthesis of azide click reagent 4,4'-(diazene-1,2-diyl)bis(2-(2- λ_4 -triaz-1,2-diene-1-yl)phenol) can be proceed via diazotization and azo coupling of 5-amino-2-acylaminophenol with pre acyled 2-aminophenol. By the reaction of hydrolysis in the obtained azo compound promotes taking off acyl groups. Next step includes diazotization and reaction of obtained diazonium salt with sodium azide.

It is established synthesis of click-reagents via diazotization and azo coupling reactions gives capacity to get complicated substrates with easiest methods.

It is developed for synthesis of 4,4'-dihydroxy-[1,1'-biphenyl]-3,3'-dicarboxy acid the best oxidizing agent is Tollens' reagent for the reason that after chemical reaction precipitate metallic silver and it is quite easy to remove it. Addition of nitric acid gives corresponding salt for the future using.

It is discovered that the click reaction can be used to obtain macrocyclic compounds.

By quantum-chemical calculation of macrocycle obtained by a click reaction based on the azobenzene has been determined that the macrocycle has "Butterfly" structure.

შინაარსი

შესავალი	16
1. ლიტერატურის მიმოხილვა.....	20
1.1. რეაქციის მექანიზმი/კატალიზატორები	23
1.2. შარპლესის კლიკ-რეაქცია	24
1.3. მყარი მატრიცის ზედაპირზე მომდინარე კლიკ-რეაქციები	25
1.4. კლიკ-რეაქციები პოლიმერებსა და დენდრიმერებში.....	27
1.5. კლიკ-რეაქციების ბიომოლეკულებში.....	33
1.6. კლიკ-რეაქციების გამოყენება	34
1.6.1. კლიკ-რეაქციების გამოყენება ბიო შეუღლებაში	34
1.6.2. კლიკ-ქიმიის გამოყენება ახალ მასალებში.....	38
1.6.3. კლიკ-ქიმიის გამოყენება წამალთა ანალიზში.....	43
1.7. ბოლო დროინდელი მიღწევები ორგანულ სინთეზში.....	44
2. შედეგები და მათი განსჯა.....	47
2.1. ალკინური კლიკ-რეაგენტების სინთეზი.....	48
2.1.1. ოლსალაზინის სინთეზის მოდიფიცირება	49
2.1.2. აზოალკინური კლიკ-რეაგენტის - (E)-5,5'-(დიაზენ-1,2-დილ)ბის(2- ჰიდროქსი-N-(პროპ-2-ინ-1-ილ)ბენზამიდი) სინთეზი.....	56
2.1.3. ალკინური კლიკ-რეაგენტის სინთეზი ბიფენილის საფუძველზე	61
2.2. აზიდური კლიკ-რეაგენტის სინთეზი	64
2.3. მაკროციკლების სინთეზი კლიკ-რეაქციით.....	68
2.4. მაკროციკლის სინთეზის საფუძვლის კვანტურ-ქიმიური მოდელირება 71	
3. ექსპერიმენტული ნაწილი	79
3.1. გამოყენებული გამხსნელები და დამხმარე რეაგენტები	80
3.2. ტეტრაფთორბორმავას სინთეზი	80
3.3. 3-კარბოქსი-4-ჰიდროქსიბენზოლდიაზონიუმ ტეტრაფთორბორატის (2) სინთეზი	80
3.4. ოლსალაზინის (4) სინთეზი	81
3.5. (E)-5,5'-(დიაზენ-1,2-დილ)ბის(2-ჰიდროქსიბენზოილ ქლორიდის) (5) სინთეზი	82
3.6. (E)-5,5'-(დიაზენ-1,2-დილ)ბის(2-ჰიდროქსი-N-(პროპ-2-ინ-1- ილ)ბენზამიდის) (7) სინთეზი (მეთოდი 1)	82

3.7. 2-ჰიდროქსიბენზოილ ქლორიდის (8) სინთეზი.....	83
3.8. 2-ჰიდროქსი-N-(პროპ-2-ინ-1-ილ)ბენზამიდის (9) სინთეზი.....	84
3.9. 5-ამინო-2-ჰიდროქსიბენზოილ ქლორიდის (10) სინთეზი.....	85
3.10. 5-ამინო-2-ჰიდროქსი-N-(პროპ-2-ინ-1-ილ)ბენზამიდის (11) სინთეზი 86	
3.11. 4-ჰიდროქსი-3-(პროპ-2-ინ-1-ილკარბამოილ)ბენზოლდიაზონიუმ ტეტრაფთორბორატის (12) სინთეზი.....	87
3.12. (E)-5,5'-(დიაზენ-1,2-დიილ)ბის(2-ჰიდროქსი-N-(პროპ-2-ინ-1- ილ)ბენზამიდის) (7) სინთეზი (მეთოდი 2)	87
3.13. 4,4'-დიჰიდროქსი-[1,1'-ბიფენილ]-3,3'-დიკარბონმჟავას (16) სინთეზი 88	
3.14. 4,4'-დიჰიდროქსი-[1,1'-ბიფენილ]- 3,3'-დიკარბონილ ქლორიდის (17) სინთეზი	89
3.15. 4,4'-დიჰიდროქსი-N ³ ,N ^{3'} -დი(პროპ-2-ინ-1-ილ)-[1,1'-ბიფენილ]-3,3'- დიკარბოქსამიდის (18) სინთეზი	90
3.16. 3,3'-დინიტრო-[1,1'-ბიფენილ]-4,4'-დიოლის (19) სინთეზი.....	91
3.17. 3,3'-დიამინო-[1,1'-ბიფენილ]-4,4'-დიოლის (20) სინთეზი.....	92
3.18. 3,3'-დიაზიდო-[1,1'-ბიფენილ]-4,4'-დიოლის (21) სინთეზი	92
3.19. 4,4'-(დიაზენ-1,2-დიილ)ბის(2-(2λ ⁴ -ტრიაზა-1,2-დიენ-1-ილ)ფენოლის) (29) სინთეზი	93
3.20. მაკროციკლების 30-32 სინთეზი	93
დასკვნა	95
გამოყენებული ლიტერატურა	98

ცხრილების ნუსხა

ცხრილი 1. (E)-5,5'-(დიაზენ-1,2-დიილ)ბის(2-ჰიდროქსი-N-(პროპ-2-ინ-1-ილ)ბენზამიდში) (7) მუხტის და ელექტრონული სიმკვრივის განაწილება.....	72
ცხრილი 2. 4,4'-(დიაზენ-1,2-დიილ)ბის(2-(2λ ⁴ -ტრიაზა-1,2-დიენ-1-ილ)ფენოლში) (29) მუხტის და ელექტრონული სიმკვრივის განაწილება.....	74
ცხრილი 3. მაკროციკლში 30 მუხტის და ელექტრონული სიმკვრივის განაწილება.....	76

სქემების ნუსხა

სქემა 1. რეაქციები, რომელიც მიმდინარეობს კლიკ-ქიმიის მეთოდით.....	22
სქემა 2. Cu(I) თანაობისას და მის გარეშე მიმდინარე ჰიუსგენის რეაქცია...	23
სქემა 3. ჰიუსგენის აზიდ/ალკინ 1,3-დიპოლარული ციკლომთიერთება.....	24
სქემა 4. 1,3-დიპოლარული ციკლომთიერთების რეაქცია	25
სქემა 5. ზედაპირზე მიმდინარე აზიდ/ალკინ 1,3-დიპოლარული ციკლომთიერთების რეაქციები.....	27
სქემა 6. 1,3-დიპოლარული ციკლომთიერთების რეაქციებით პოლიმერების ფორმირება	28
სქემა 7.1,2,3-ტრიაზოლ-პოლიმერების ფორმირება	29
სქემა 8. ლიგანდის წარმოქმნა მეტალის ზედაპირზე 1,3-დიპოლარული ციკლომთიერთების რეაქციით	30
სქემა 9. დენდრონების მიმაგრება პოლიმერებზე	31
სქემა 10. დენდრიმერების სინთეზი ერთი სამშენებლო ბლოკიდან	31
სქემა 11. დენდრიმერის ზედაპირის მოდიფიცირება 1,3-დიპოლარული ციკლომთიერთების რეაქციით	32
სქემა 12. ოლიგონუკლეოტიდების მარკირება ფლუროსცენტული საღებრებით	34
სქემა 13. კლიკ-რეაქცია ქრომენულ საღებართან.....	36
სქემა 14. პოლიფუნქციონალიზებული პეპტიდ ოლიგომერების სინთეზის კლიკ- მეთოდი	37
სქემა 15. ნახშირწყლებისა და ცილების მყარ ზედაპირზე დამყნობა.....	38
სქემა 16. ნეოგლიკოპოლიმერების სინთეზი კლიკ-მეთოდით	40
სქემა 17. თვით-აწყობადი ორგანოგელი	41
სქემა 18. პოლიმერების ჯვარედინი გაკერვა კლიკ-ქიმიით	41
სქემა 19. კალიქსარენების სინთეზი კლიკ-ქიმიით.....	42
სქემა 20. როტაქსანების სინთეზი კლიკ-ქიმიით.....	42
სქემა 21. კალიქსარენის მოდიფიკაცია	45
სქემა 22. აზიდ/ალკინ კლიკ-რეაქცია	46
სქემა 23. მაკროციკლური ნაერთის სინთეზი კლიკ-მეთოდით	47
სქემა 24. აზოალკინური კლიკ-რეაგენტის სინთეზი.....	47
სქემა 25. ალკინური კლიკ-რეაგენტების სინთეზი	48

სქემა 26. აზინური კლიკ-რეაგენტების სინთეზი	48
სქემა 27. მოდიფიცირებული მეთოდით ოლსალზინის და აზოალკინ კლიკ-რეაგენტის სინთეზი.....	52
სქემა 28. ნაერთის 7 სინთეზის ალტერნატიული გზა	59
სქემა 29. ალკინური კლიკ-რეაგენტის სინთეზი ბიფენილის საფუძველზე	62
სქემა 30. აზიდური კლიკ-რეაგენტის სინთეზი ბიფენილის საფუძველზე .	65
სქემა 31. აზიდური კლიკ-რეაგენტის სინთეზი აზობენზოლის საფუძველზე	67
სქემა 32. მაკროციკლური აზომეთინური ნაერთის აზიდ-ალკინური კლიკ- სინთეზი აზობენზოლების საფუძველზე	69
სქემა 33. მაკროციკლური აზომეთინური ნაერთის აზიდ-ალკინური კლიკ- სინთეზი ბიფენილის საფუძველზე	70
სქემა 34. მაკროციკლური აზომეთინური ნაერთის აზიდ-ალკინური კლიკ- სინთეზი აზობენზოლისა და ბიფენილის საფუძველზე	70

ნახაზების ნუსხა

ნახ. 1. ოლსალაზინის (4) ელექტრონული სპექტრი	54
ნახ. 2. ოლსალაზინის (4) იწ სპექტრი	55

სურათების ნუსხა

- სურ. 1. (E)-5,5'-(დიაზენ-1,2-დიილ)ბის(2-ჰიდროქსი-N-(პროპ-2-ინ-1-ილ)ბენზამიდის) (7) გეომეტრულად ოპტიმიზირებული 3D სტრუქტურა 72
- სურ. 2. 4,4'-(დიაზენ-1,2-დიილ)ბის(2-(2λ⁴-ტრიაზა-1,2-დიენ-1-ილ)ფენოლის) (29) გეომეტრულად ოპტიმიზირებული 3D სტრუქტურა 74
- სურ. 3. რეაქციის პროდუქტის 30 3D სტრუქტურა ოპტიმიზაციამდე..... 75
- სურ. 4. რეაქციის პროდუქტის 30 3D სტრუქტურა ოპტიმიზაციის შემდეგ . 75

მადლიერება

ავტორი მადლობას უცხადებს ალექსანდრე ფიჩხაძეს და დოქტ. თეა მათითაიშვილს ქიმიური ექსპერიმენტის განხორციელებაში კონსულტაციების გაწევისათვის, დოქტ. ანტონ ჩიქოვანს კვანტურ-ქიმიური გაანგარიშებებში საქმიანი რეკომენდაციებისათვის.

ავტორი ასევე მადლიერებით მოიხსენიებს რუსთაველის ეროვნულ სამეცნიერო ფონდსა და უკრაინის სამეცნიერო ტექნოლოგიურ ცენტრს (გრანტი #6074), რომლის ფინანსური მხარდაჭერითაც იქნა შესრულებული წარმოდგენილი კვლევის მნიშვნელოვანი ნაწილი.

შესავალი

ქიმიური მეცნიერებების განვითარებასთან ერთად ჩნდება ორგანული სინთესის ახალი ტექნოლოგიები. ახალი ტექნოლოგიები თავისმხრივ შესაბამისი ტერმინების წარმოშობის აუცილებლობის წინაშე გვაყენებს. ერთ-ერთ ასეთ უახალეს ტერმინს წარმოადგენს "კლიკ-ქიმია". იგი პირველად შემოთავაზებული იყო K. B. Sharpless-ის მიერ 1998 წელს. „კლიკ-ქიმიით“ მოიხსენიებენ ისეთ ქიმიურ რეაქციებს, რომლის დროსაც ადგილი აქვს ნაერთის სწრაფ და ცალსახა წარმოქმნას ორი შედარებით დაბალი მოლეკულური მასის მქონე რეაგენტის ურთიერთქმედებით. ამასთანავე, აღსანიშნავია, რომ "კლიკ-ქიმია" არ წარმოადგენს ერთ რაიმე სპეციფიკურ რეაქციას. ტერმინი შედარებით უფრო ზოგადია და აღწერს გარდაქმნების გზას, რომლის დროსაც დაბალმოლეკულური ნაერთების სწრაფი ურთიერთქმედებით მიიღება მათი „შერწყმის“ პროდუქტი. 2001 წელს K. B. Sharpless, H. C. Kolb და M.G. Finn-ის მიერ, გამოქვეყნებული იქნა მიმოხილვითი სტატია, რომელშიც ავტორებმა სრულად აღწერეს ამ მექანიზმით მიმდინარე პროცესები და მოახდინეს გარკვეული კლასიფიკაცია. დღეისათვის კლიკ-ქიმიურ პროცესებად განიხილება შემდეგი სახის რეაქციები:

- ალკინ-აზიდური ურთიერთქმედება;
 - ნიტრილ-აზიდური ურთიერთქმედება;
 - ნიტრილის ოქსიდ-აზიდური ურთიერთქმედება;
 - და სხვადასხვა სახის დილს-ალდერის რეაქციები.
- მოყვანილი რეაქციებისათვის დამახასიათებელია:
- ფუნქციური ჯგუფების მაღალი ტოლერანტობა;
 - პროდუქტის რაოდენობრივი გამოსავალიანობა;
 - რეაქცია არ არის დამოკიდებული გამხსნელის ბუნებაზე (პროტონული/აპროტონული და პოლარული/არაპოლარული);
 - წარიმართება სხვადასხვა სახის გამყოფ ზედაპირებზე (მყარი/სითხე, სითხე/სითხე და მყარი/მყარი).

წინამდებარე პროექტში მაკროჰეტეროციკლების სინთეზისათვის მრავალფეროვანი კლიკ-პროცესებიდან ყურადღება შევაჩერეთ ალკინ-აზიდური ციკლომიერთების რეაქციაზე სინთეზისათვის საჭირო საწყისი ალკინ და აზიდური რეაგენტების ხელმისაწვდომობიდან გამომდინარე.

ბოლო რამდენიმე ათეული წლის განმავლობაში, ტრიაზოლების ქიმიამ და მათმა ჰეტეროციკლურმა წარმოებულებმა დიდი ყურადღება მიიპყრო, მათი სინთეზური და ეფექტური ბიოლოგიური მნიშვნელობით. ტრიაზოლური ფრაგმენტები ჩართულია ფართო სპექტრის თერაპევტულ წამლებში, როგორც არის: სოკოს საწინააღმდეგო, ანტიბაქტერიული, ანტიბლასტომური, ანტივირუსული, კრუნჩხვის საწინააღმდეგო, შაკიკის საწინააღმდეგო, ანტიჰისტამინური, ცენტრალური ნერვული სისტემის სტიმულატორი და სხვა მოქმედების წამლები.

Huisgen-ის მიერ შემოთავაზებული ალკინ-აზიდის ციკლომიერთების რეაქცია წარმოადგენს შედარებით რბილ და შერჩევით რეაქციას, რომელიც იძლევა 1,2,3-ტრიაზოლის ციკლს როგორც პროდუქტს. მის მიერ შემოთავაზებული Cu(I)-ით კატალიზირებული ალკინ-აზიდური რეაქციის ძლიერი კატალიზატორებია Cu(I) მარილები, რომელთა თანაობისას რეაქცია რაოდენობრივი გამოსავლიანობით მიმდინარეობს 25°C-ზე, ამასთან მაღალი რეგიოსელექციურობით - ცალსახად წარმოიქმნება 1,4-მდგომარეობაში ჩანაცვლებული 1,2,3-ტრიაზოლის ციკლი. ეს რეაქციები ფართოდ არის გამოყენებული ბიოორგანულ და ორგანულ ქიმიაში. ასევე უნდა აღინიშნოს, რომ ტრიაზოლები არიან სტაბილური ფუნქციური ჯგუფები და ტრიაზოლური შეკავშირება შეიძლება გამოყენებულ იქნას სხვადასხვა მნიშვნელობით.

ტრიაზოლი, როგორც იმიდაზოლი წარმოადგენს სინთეზურ, სოკოს საწინააღმდეგო პრეპარატებს რომლებიც ბლოკავენ სტეროიდულ სინთეზს ადამიანის ორგანიზმში. უნდა აღინიშნოს, რომ ტრიაზოლები იმიდაზოლებთან შედარებით ახალი, ნაკლებ ტოქსიკური და მეტად ეფექტური პრეპარატებია. ტრიაზოლის წამლებს წარმოადგენს: ფლუკონაზოლი, ინტრაკონაზოლი, რეფუკონაზოლი, ვერიკონაზოლი, ტერკონაზოლი.

ასევე უნდა აღინიშნოს, რომ დღეისათვის ნანომეცნიერების მნიშვნელოვან დარგებს წარმოადგენს ნანომასალები [1], ნანობიოლოგია [2], ნანოელექტრონიკა [3] და მოლეკულური ნანოტექნოლოგია, რომელიც საშუალებას გვაძლევს წინასწარ დავგეგმოთ სასურველი სტრუქტურის დიზაინი და მივიღოთ სხვადასხვა ტიპის ნანომასალები [4, 5]. აქედან გამომდინარე, მოლეკულური ნანოტექნოლოგია წარმოადგენს ფართო ინტერესის სფეროს და ერთ-ერთ ძირითად მიმართულებას ნანოსტრუქტურების და ნანომოწყობილობების შესაქმნელად. მეორე მხრივ, მიწოდების თერაპიული სისტემები არის მრავალი დაავადებების მკურნალობის მთავარი პრობლემა, ვინაიდან წამლის ჩვეულებრივ გამოყენებას ახასიათებს რიგი შეზღუდვები: შეზღუდული ეფექტურობა, ცუდი ბიოგანაწილება და შერჩევითობის ნაკლებობა. ეს შეზღუდვები შეიძლება დაძლეული იქნას წამლის დამიზნებული მიწოდების სისტემების შექმნით, რომლის მეშვეობითაც შესაძლებელი ხდება წამლის გადატანა მიზნობრივ ადგილებში (აქტიურ წერტილებში), ეს კი ეფექტურ გავლენას ახდენს ცოცხალ ქსოვილებზე და არასასურველი გვერდითი ეფექტები მინიმუმამდე დაიყვანება.

ნანოტექნოლოგიაში ბოლო დროინდელმა კვლევებმა აჩვენა, რომ ნანონაწილაკებს აქვთ უდიდესი პოტენციური წამლის გადამტანი სისტემების საუკეთესო საშუალებების შესაქმნელად. ყველაზე ოპტიმალური ფიზიკო-ქიმიური და ბიოლოგიური თვისებების მქონე წამლის მიწოდების სისტემების ნანოგადამტანები უფრო ადვილად აღწევენ უჯრედულ მემბრანაში, ვიდრე დიდი მოლეკულები. ამიტომ ისინი წარმატებით შეიძლება გამოყენებული იქნას ამჟამად არსებული ბიოლოგიურად აქტიური ნაერთების მიწოდების სისტემებად. დღეისათვის ნანოგადამტანების საუკეთესო მაგალითებს წარმოადგენენ: ლიპოსომები, მყარი ლიპიდური ნანონაწილაკები, დენდრიმერები, სილიკონი ან კარბონის მასალები, პოლიმერები და მაგნიტური ნანონაწილაკები, რომლებიც შესწავლილია როგორც წამლის მიწოდების სისტემები. ასევე უნდა აღინიშნოს, რომ ნანოგადამტანებში წამლის შეკავშირება და მათი დამიზნების სისტემების შექმნა ერთ-ერთი

მნიშვნელოვანი ფაქტორია მიზნობრივი თერაპიისთვის. პრეპარატი ნანოგადამტანების ზედაპირზე შესაძლოა იყოს ადსორბირებული ან კოვალენტურად მიბმული. გარდა ამისა ეს სისტემები წამლის კაფსულირების საშუალებასაც იძლევა, რაც ასევე მნიშვნელოვანია ამ ტიპის სტრუქტურებისთვის.

მეორე მხრივ აზო ნაერთებს საკმაოდ დიდი და საინტერესო გამოყენება გააჩნიათ. მათ აღმოჩენის დღიდან მრეწველობისა და ტექნიკის ფართო სპექტრი მოიცვეს, რადგან გარდა სპეციფიური ოპტიკური თვისებებისა, ხასითდებიან მრავალფეროვანი, მათ შორის ბიოლოგიურად აქტიური თვისებებით. ამასთანავე ახასიათებთ მარტივი და მოქნილი მიღების მეთოდები.

ზემო აღნიშნულიდან გამომდინარე, ტრიაზოლური მაკროჰეტეროციკლური ნაერთის სინთეზი, რომელიც მატარებელი იქნება როგორც აზო და ტრიაზოლური, ისე მაკროციკლური ნაერთის (მაგალითად ქრაუნ-ეთერის) თვისებების, საშუალებას იძლევა მივიღოთ 32- და მეტ წევრიანი თაიგულისებური ფუნქციური მაკროაზოჰეტეროციკლური ნაერთი, რომლებიც მეტად საინტერესოა, როგორც წამლის გადამტანი, ასევე დამჟანგავების გადამტანი სისტემების შესაქმნელად.

წინამდებარე ნაშრომში კლიკ-ქიმიის გამოყენებით, სინთეზირებულია ახალი ტიპის ნანოგადამტანი სისტემები არატოქსიკური მეტაბოლური ფრაგმენტების შემცველი მაკროჰეტეროციკლების საფუძველზე. უნდა აღინიშნოს, რომ დაგეგმილი მაკროჰეტეროციკლები წარმოადგენენ თვისობრივად ახალ ნაერთებს და ხასიათდებიან:

- მიღების შედარებით მარტივი მეთოდებით და შესაბამისად სიიაფით;
- მიღების მოქნილი ტექნოლოგიით, რაც საშუალებას იძლევა მარტივი ტრანსფორმაციების საშუალებით განხორციელდეს მათი თვისებების შემდგომი მიზანმიმართული მოდიფიცირება;
- კარგი ფიზიკურ-ქიმიური და ტექნიკური თვისებებით (მდგრადობა ქიმიური, ბიოლოგიური და ფიზიკური ზემოქმედების მიმართ);

1. ლიტერატურის მიმოხილვა

დღეისათვის ორგანულმა სინთეზმა, ქიმიურმა ტექნოლოგიამ და ფარმაცევტულმა ქიმიამ განვითარების საკმაოდ მაღალ დონეს მიაღწია და ნახტომისებური წინსვლა განიცადა გასული საუკუნის 50-იანი წლების შემდეგ. მიუხედავად ამისა, დღეს ფარმაცევტული ინდუსტრია კვლავაც განიცდის სამკურნალო საშუალებების დეფიციტს. უფრო მეტიც, უკანასკნელი კვლევების შედეგად 21-ე საუკუნის დასაწყისში საგრძნობლად შემცირდა ახალი პრეპარატების რაოდენობა. თუ 1990-იან წლებში, ყოველ წლიურად 50-მდე ახალი პრეპარატი ინერგებოდა, 2000 წელს სულ 27 ახალი ნაერთი იქნა ჩაშვებული ფარმაცევტულ წარმოებაში. 2001 წელს კიდევ უფრო შემცირდა 21-მდე, ხოლო 2002 წელს კი მხოლოდ 18 ახალი სამკურნალო საშუალება გამოჩნდა ფარმაცევტულ ბაზარზე [6]. წამალთა შემცირების ეს ტენდენცია სხვადასხვა ფაქტორით არის გამოწვეული, რომელთა შორის უნდა აღინიშნოს მაღალი თერაპევტული სტანდარტები. ამან კი თავის მხრივ, გამოიწვია სინთეზის ახალი და უფრო ეფექტური მეთოდების შემუშავების აუცილებლობა, რომლებიც ბუნებრივ ნაერთებთან სტრუქტურულად მიახლოებული, შედარებით უფრო რთული აღნაგობის ნაკლებად ტოქსიკური ნაერთების მიღების საშუალებას იძლევა.

2001 წელს კოლბმა, ფინმა და შარპლესმა გამოაქვეყნეს ერთი მნიშვნელოვანი სტატია ორგანულ ნაერთთა სინთეზის ახალ სტრატეგიაზე. თუმცა უნდა აღინიშნოს, რომ აღწერილი მეთოდი წარმოადგენდა მანამდე არსებული მეთოდების ახლებურად გააზრებას. ქიმიური პროცესის მიმდინარეობის თავისებურებიდან გამომდინარე ამ მეთოდს მოგვიანებით ეწოდა კლიკ-ქიმია. მისი შემუშავების აუცილებლობა განაპირობა ზემონახსენებმა ფარმაცევტული ქიმიის მოთხოვნებმა [7]. კლიკ-ქიმიის მეთოდები იმდენად ეფექტური აღმოჩნდა, რომ მან ორგანული ქიმიის სხვა დარგებშიც უმაღლესი პოპულარობა.

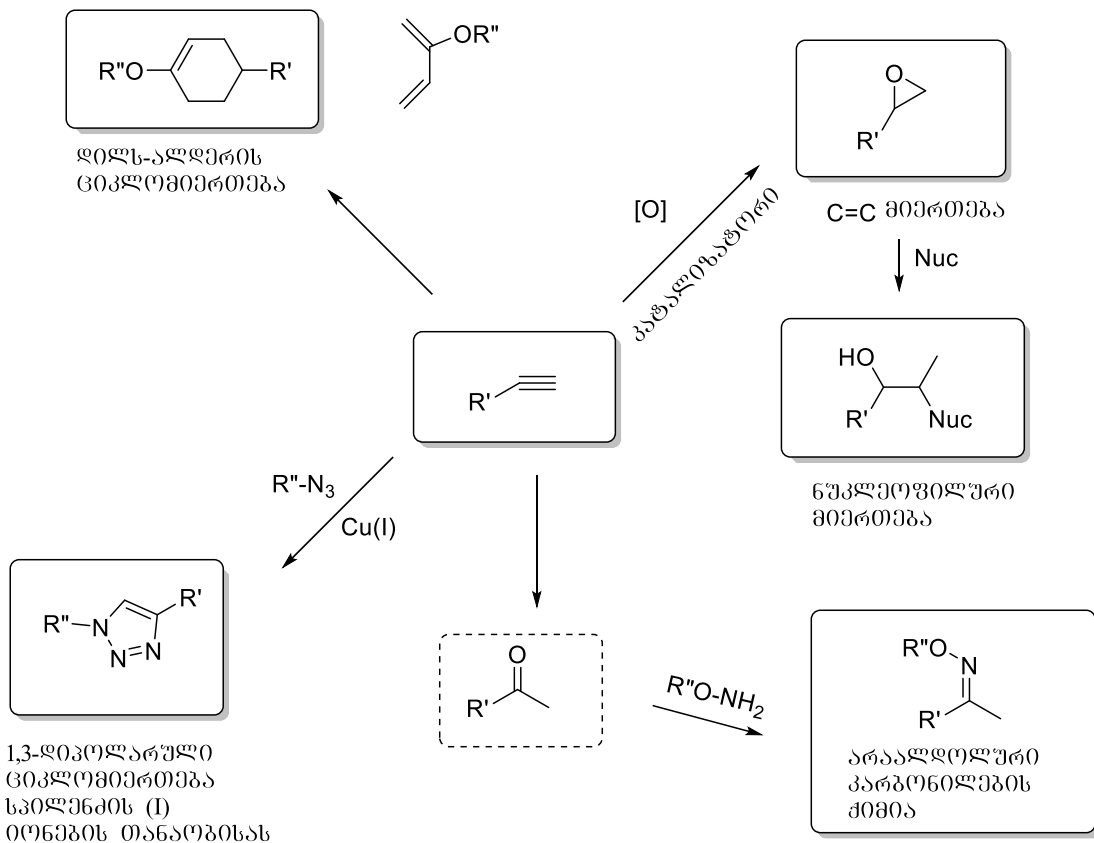
კლიკ-ქიმიის, როგორც ცალკე მიმართულების, ჩამოყალიბებას მოჰყვა ამ დარგის უამრავი სამეცნიერო ნაშრომის გამოქვეყნება. დღეისათვის ერთი

მიმოხილვის ფარგლებში უკვე ძნელია სამეცნიერო ლიტერატურაში გამოყვეყნებული მასალის სრულიად აღწერა, თუმცა ნაშრომები შეიძლება დაიყოს შემდეგ სამ ძირითად მიმართულებად: ბიო შეუღლება [8], ახალი მასალები [9] და წამალთა აღმოჩენა [10, 11].

კლიკ-ქიმიის წინაშე დასმულია ამოცანა - ბუნებრივი ნაერთების ანალოგების სინთეზი განხორციელდეს მარტივი და კონტროლირებადი მეთოდების გამოყენებით. ბუნებაში უამრავი ნაერთია, რომელიც მოიცავს ნახშირბად-აზოტის ბმებს, როგორცაა მაგალითად ცილები, ნუკლეინმჟავები და სხვა. ცილები ძირითადად 22 ამინომჟავის ბლოკებისაგან შედგებიან, რომელშიც შემავალი მონომერები ერთმანეთს უკავშირდებიან რევერსიული ჰეტეროატომური კავშირებით. კლიკ-ქიმიის სტრატეგიაც ანალოგიურია.

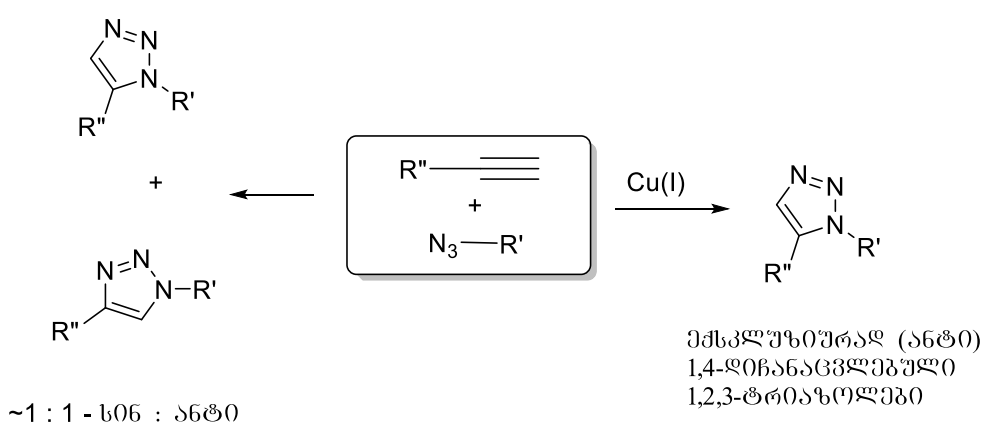
კლიკ-ქიმიის რეაქციები ექვემდებარებიან კინეტიკურ კონტროლს და მიმდინარეობენ მაღალი გამოსავლიანობით. შარპლის განსაზღვრებით კლიკ-ქიმიის რეაქციები არის „მოდულარული, ფართო სპექტრის, მაღალ გამოსავლიანი, წარმოქმნის მხოლოდ უსაფრთხო თანაურ პროდუქტებს (რომელთა მოცილება შესაძლებელია ქრომატოგრაფიის გარეშე), ადვილად განხორციელებადი, პროდუქტის თავისთავად ან მარტივად გამოყოფის მეთოდით.

კლიკ-ქიმიაში გამოყენებული რეაგენტების საშუალებით მიმდინარე რეაქციები (კლიკ-რეაქციების მონათესავე გარდაქმნები) ნაჩვენებია სქემა 1-ზე. როგორც სქემიდან ჩანს, ეს რეაქციებია ნუკლეოფილური ციკლის გახსნა ეპოქსიდების, აზირიდინების, აზირიდინიუმის იონების და ა.შ. წარმოქმნით, არა-ალდოლური კარბონილების გარდაქმნა შარდოვანების, ოქსიმების, ჰიდრაზონების მიღებით, 1,3-დიპოლარული ციკლომიერთება, დილს-ალდერის რეაქცია და სხვა.



სქემა 1. რეაქციები, რომელიც მიმდინარეობს კლიკ-ქიმიის მეთოდით

კლიკ-ქიმიის პირველ რეაქციად ითვლება ჰიუსგენის მიერ განხორციელებული გარდაქმნა - ალკინებისა და აზიდების 1,3-დიპოლარული ციკლომიერთების რეაქცია 1,2,3-ტრიაზოლების წარმოქმნით. ალკინებისა და აზიდების ფუნქციონალური ნაწარმების სინთეზის სიმარტივე, რომელიც ერწყმოდა რეაგენტების კინეტიკურ სტაბილურობასა და ტოლერანტულობას მრავალი ფუნქციური ჯგუფისა და რეაქციის პირობების მიმართ, კლიკ-ქიმია გახდა ორგანული სინთეზის მძლავრი იარაღი. ამიტომაც სამეცნიერო პუბლიკაციები სპილენძის (I) იონების თანაობისას მომდინარე კლიკ-რეაქციებზე უკანასკნელ წლებში დრამატულად იზრდება. აღსანიშნავია ასევე, რომ კლიკ-რეაქციებში დამცველი ჯგუფების გამოყენება არ არის საჭირო და როგორც წესი, მიმდინარეობენ მაქსიმალური გარდაქმნით ძირითადად 1,4-დიჰანაცვლებულ 1,2,3-ტრიაზოლებში. მიღებულ პროდუქტებს პრაქტიკულად არ სჭირდებათ გასუფთავება.

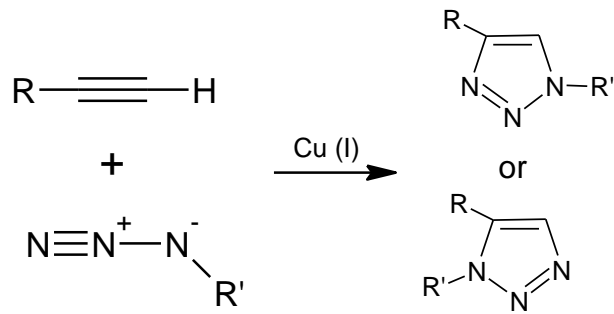


სქემა 2. Cu(I) თანაობისას და მის გარეშე მომდინარე ჰიუსგენის რეაქცია

როგორც სქემა 2-დან ჩანს, აცეტილენის ნაწარმი და ტრიაზენი კატალიზატორის გარეშე ურთიერთქმედებისას იძლევა ორ, სინ- და ანტი- 1,2,3-ტრიაზოლურ ნაწარმს თანაბარი თანაფარდობით, ხოლო კატალიზატორის გამოყენებისას კი, ექსკლუზიურად მხოლოდ 1,4-დიჰაცვლეული 1,2,3-ტრიაზოლი მიიღება

1.1. რეაქციის მექანიზმი/კატალიზატორები

ჰიუსგენის 1,3-დიპოლარული ციკლომიერთების მექანიზმი მოცემულია სქემა 3-ზე. თითქმის ყველა ფუნქციური ჯგუფი შეთავსებადია ამ პროცესთან, გარდა იმ ჯგუფებისა, რომლებიც (a) თვით-რეაქტიულები არიან ან (b) შეუძლიათ წარმოქმნან სტაბილური კომპლექსები (Cu(I)-მეტალთან) კატალიზური დეზაქტივაციის დროს. ამრიგად, ფუნქციური ჯგუფები, რომლებიც მოცემულია სქემა 3-ზე არ არიან შეთავსებადი აზიდ-ალკინური ტიპის კლიკ-რეაქციასთან და ჰიუსგენის თერმულ 1,3-დიპოლარულ ციკლომიერთების რეაქციის გვერდით რეაქციებს მიაკუთვნებენ.

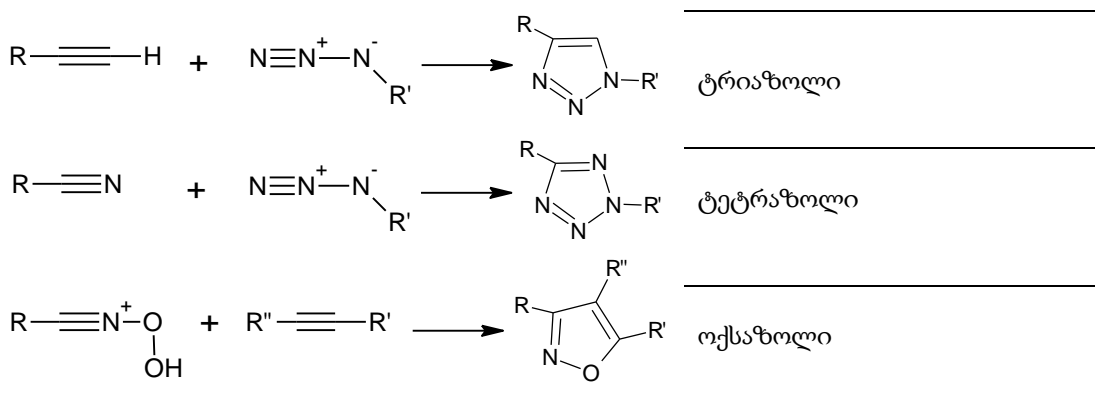


სქემა 3. ჰუისგენის აზიდ/ალკინ 1,3-დიპოლარული ციკლომიერთება

1.2. შარპლესის კლიკ-რეაქცია

რეაქციას, რომელსაც დღეს უწოდებენ შარპლესის კლიკ-რეაქციას წარმოადგენს ჰუისგენის 1,3-დიპოლარულ ციკლომიერთების რეაქციის ნაირსახეობას, რომელიც მიმდინარეობს C-C სამმაგ, C-N სამმაგ კავშირებსა და ალკილ-/არილ-/სულფონილ აზიდებს შორის (იხ. სურ. 1). შესაბამისად, ამ რეაქციის პროდუქტებს წარმოადგენენ: ტეტრაზოლები, 1,2,3-ტრიაზოლები ან 1,2-ოქსაზოლები. მიუხედავად იმისა რომ, ეს რეაქციები დიდი ხანია რაც ცნობილი არიან – განიხილებიან იმ რეაქციების რიგებში, რომლებსაც კლიკ-რეაქციებს უწოდებენ. კლიკ-ტიპის რეაქციები, შარპლესის და სხვების განსაზღვრების მიხედვით [12] უმეტესწილად მიმდინარეობენ ენთალპიის ზრდით, მინიმუმ 20 კკალ მოლი⁻¹, რაც განაპირობებს პროდუქტის მაღალი გამოსავალს, რეაქციის სიჩქარის ზრდას და მაღალ სელექციურობას. უამრავ განხორციელებულ რეაქციათა შორის, აღმოჩნდა რომ 1,3-დიპოლარული ციკლომიერთება წარმოადგენდა საუკეთესო მეთოდს, რაც საშუალებას იძლეოდა ორი მოლეკულის მიერთება წარმართულიყო სწრაფად, ეფექტურად სხვა ჩართული ფუნქციური ჯგუფების მიუხედავად. კლიკ-ტიპის რეაქციების ფართო გამოყენების გადამწყვეტ ფაქტორს წარმოადგენს ის აღმოჩენა, რომ ჰუისგენის, წმინდა თერმული პროცესი შეიძლება საკმაოდ

დაჩქარდეს სარეაქციო არეში Cu(I) დამატებით (იხ. სქემა 4). პროცესი მიმდინარეობს ოთახის ტემპერატურაზე, არის არამგრძობიარე გამხსნელისადმი და ხასიათდება ფუნქციური ჯგუფების მდგრადობით.



სქემა 4. 1,3-დიბოლარული ციკლომიერთების რეაქცია

1.3. მყარი მატრიცის ზედაპირზე მომდინარე კლიკ-რეაქციები

აზიდ-ალკინური კლიკ-რეაქციები ფართო გამოყენებას ჰპოვებენ ჰეტეროგენული რეაქციების სისტემებში, ზედაპირების და პოლიმერული მასალების მისაღებად. ორივე შემთხვევაში ძირითადი რეაქცია წარმოადგენს ეფექტურ და მარტივ რეაქციას, რაც საშუალებას იძლევა მიღებულ იქნას აზიდო- ან განაპირა აცეტილენებით ფუნქციონალიზებული ზედაპირი. ბოლო დროინდელ კვლევებში გამოიყენება ორი ვარიანტი:

- (ა) თვით აგრეგირებული მონომერების (SAM) გამოყენება და
- განაპირა აზიდ/ ალკინის ფრაგმენტის მქონე შეკერილი ფისების ფუნქციონალიზება.

მიღებული აზიდ-ალკინური კლიკ-რეაქცია გვთავაზობს ბრწყინვალე მიდგომას სხვადასხვა ზედაპირულ ფუნქციურ ჯგუფებთან მიმართებაში.

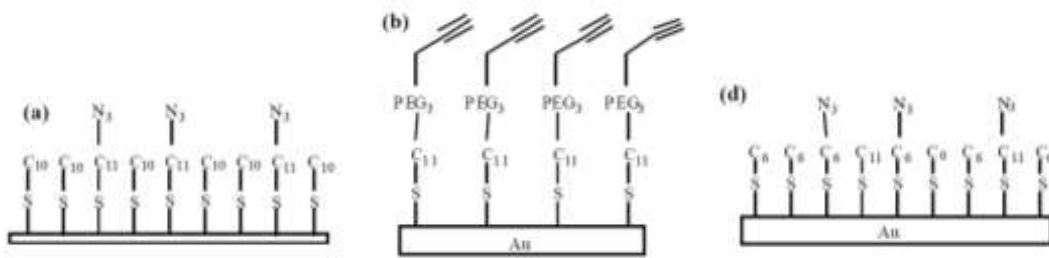
ჩიდსმა და სხვებმა (სქემა 5a) პირველებმა აღწერეს SAM-ის გამოყენება ოქროს ზედაპირზე და შემდეგ კი აზიდ/ალკინ- კლიკ-რეაქციის გამოყენებით ფეროცენების მიმაგრება ოქროს ზედაპირზე. მათ მიერ მიღებული იქნა აზიდო- ფუნქციონალური SAM-ი 11-აზიდოუნდეკანთიოლის დეკანთიოლთან ნარევის ადსორბციით [13].

ჩოიმ და სხვებმა (სქემა 5b) გამოიყენეს განსხვავებული მიდგომა და წარმოადგინეს SAM-ის შემცველი განაპირა აცეტილენური ფრაგმენტები. ასევე გამოიყენეს კლიკ-რეაქცია წყალხსნარების სისტემებში Cu(II) სულფატის და ნატრიუმის ასკორბატის თანაობისას (კატალიზატორები). მიმაგრებული აზიდები დადასტურებულია რენტგენო ფოტოელექტრონული სპექტროსკოპიით (XPS) [14].

წმინდა თერმული ჰუისგენ 1,3-დიპოლარული ციკლომერთების რეაქციის მაგალითი წარმოგვიდგინა ჰოფმანმა და სხვებმა. კლიკ-ქიმიის გამოყენებით SAM-ის წარმოებული მიღებული იქნა სილიციუმის და სილიციუმის დიოქსიდის ზედაპირებიდან (სქემა 5c) რეაქცია მიმდინარეობდა კატალიზატორის გარეშე, შესაბამისად პროცესს დასჭირდა სითბოს მიწოდება 70 °C, რათა ფუნქციური ფრაგმენტების დაფიქსირება მომხდარიყო ზედაპირზე [15].

ზირბსის და სხვების ბოლოდროინდელ შრომებში აღწერილია კლიკ-რეაქციები SAM-ის ზედაპირზე (სურ. 3d), რომლის მიხედვითაც ძლიერ პოლარული წყალბადური ბმების შემცველი სისტემები მიმაგრებულია Au-დაკავშირებულ აზიდო SAM-ებთან [16, 17].

რეაქცია დატვირთულია ზედაპირზე შეკავშირებული აზიდო ფრაგმენტების საკმაო რაოდენობით, რაც განაპირობებს ამ რეაქციის ფართოდ გამოყენების შესაძლებლობას სუპრამოლეკულური რეცეპტორების დასაფიქსირებლად. ზემოთ აღწერილი სისტემა მუშაობს, როგორც წყლიან ასევე უწყლო გარემოში Cu (I) Br (PPh₃)₃ კატალიზატორის თანაობისას.



სქემა 5. ზედაპირზე მიმდინარე აზიდ/ალკინ 1,3-დიპოლარული ციკლომიერთების რეაქციები

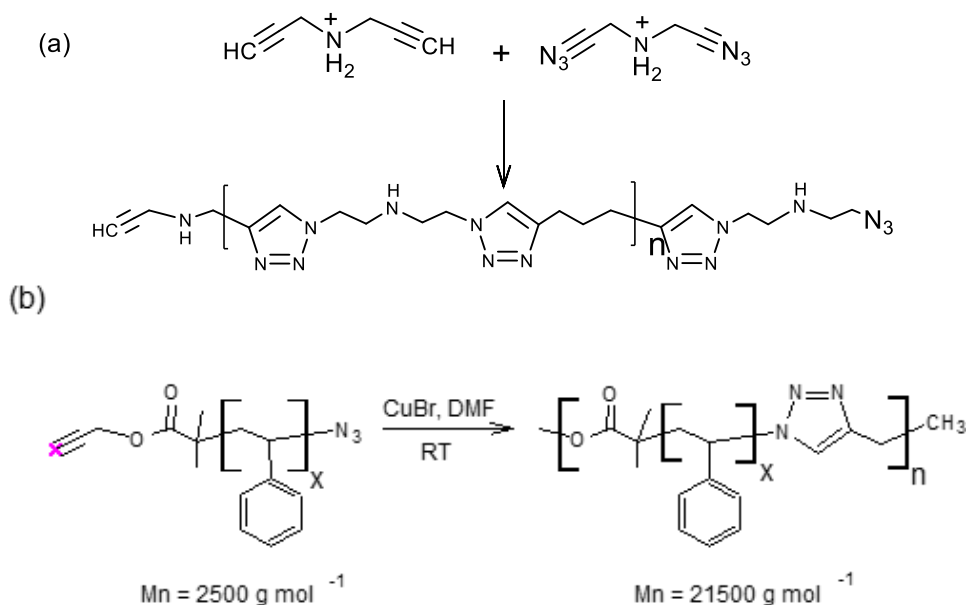
1.4. კლიკ-რეაქციები პოლიმერებსა და დენდრიმერებში

მეცნიერთა შორის ინტერესს იწვევს ლიგანდების დაფიქსირება პოლიმერებსა და დენდრიტულ სტრუქტურებში, ვინაიდან კონტროლირებადი პოლიმერიზაციის რეაქციების უმეტესობა მექანიკური ინტერფერენციის გამო არ მოითხოვს კონკრეტული ფუნქციური ჯგუფების არსებობას. ამრიგად, მნიშვნელოვანი ლიგანდები არ შეიძლება ჩართული იყოს უშუალოდ პოლიმერიზაციის რეაქციაში და პროცესის დასრულების შემდეგ საჭირო ხდება მათი თანმიმდევრული დერივატიზაცია. იმის გამო, რომ ლიგანდების დიდი რაოდენობა ფიქსირებული უნდა იყოს პოლიმერებზე ან დენდრიმერებზე, ამ მიზნისათვის საჭიროა მაღალ ეფექტურ დაწყვილების რეაქციები. ბუნებრივია, რომ შარპლესის კლიკ-რეაქცია ამ ბოლო ხანებში აღმოჩნდა ყურადღების ცენტრში მისი მაღალი ეფექტურობის გამო, გამოსავლის თითქმის >99% -ის მიღწევით, ლიგანდის სტრუქტურის მიუხედავად.

მატიასჟევსკიმ და სხვებმა აღწერეს ატომის გადატანის რადიკალურ პოლიმერიზაციასა (ATRP) და აზიდ/ალკინურ კლიკ-რეაქციას შორის კომბინაცია, განახორციელეს რა რეაქცია გვერდით ნიტრილურ ფრაგმენტსა და ნატრიუმის აზიდს შორის. ჰიუსგენის ამ 1,3-დიპოლარული ციკლომიერთების რეაქციაში აზიდი შეიძლება დაფიქსირებული იქნას პოლიაკრილონიტრილის (PAN) გვერდითა ჯაჭვებზე ან მის თანაპოლიმერზე ATRP-ის მეთოდ-

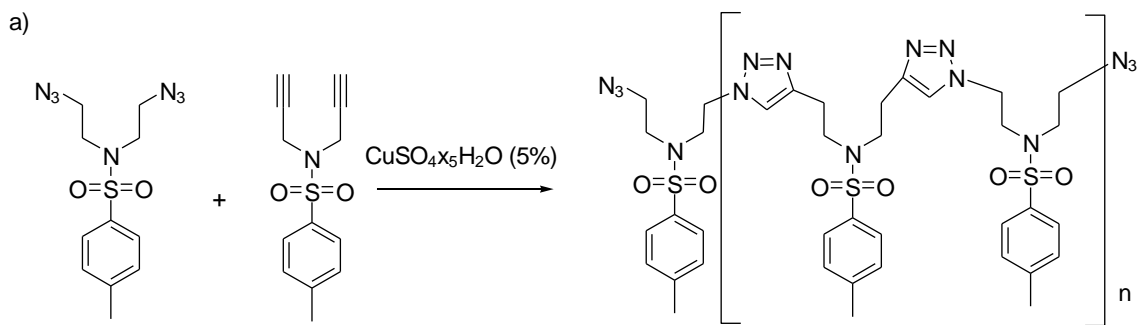
დით მიღებულ ყველა პოლიმერს გააჩნდა დაბალი პოლიდისპერსულობა. კატალიზატორად გამოყენებულ იქნა SnCl_2 ან ZnCl_2 [18].

შტაინკეს და სხვების მიერ აღწერილ იქნა პოლიკონდენსაციის მეთო-
დი ბივალენტური აზიდების და ალკინების გამოყენებით, რომლებიც წარ-
მოადგენდნენ საშენ ბლოკებს (სქემა 6a). [19]. 1,3-დიპოლარული ციკლო-
მიერთების პროცესი ბივალენტურ აცეტილენს და ბივალენტურ აზიდს შო-
რის კატალიზებულ იყო კუკურბიტურილის საშუალებით. მოკმა და სხვებმა
[20, 21], გვიჩვენეს ამ კატალიზატორის სისტემის ეფექტურობა პოლიროტაქ-
სანების სინთეზში. ამ შემთხვევაში კუკურბიტურილი ასრულებს ხიდის რო-
ლს ალკინსა და აცეტილენს შორის. ATRP-ით პოლიმერების მიღების მეთო-
დი აღწერილი აქვს მათიასჟევსკის და სხვებს [22, 23] (სქემა 6b). მიღებულ
პოლიმერებს ჰქონდათ აზიდო და ტერმინალური აცეტილენის ჯგუფები
თავსა და ბოლოში. დაწყვილებულ იქნა 10 სტრუქტურული ერთეული
 Cu(I)Br -ის თანაობისას DMF არეში, ოთახის ტემპერატურაზე. ATRP-ის
აზიდ/ალკინ კლიკ-რეაქციები მოგვიანებით იქნა აღწერილი [24, 25].



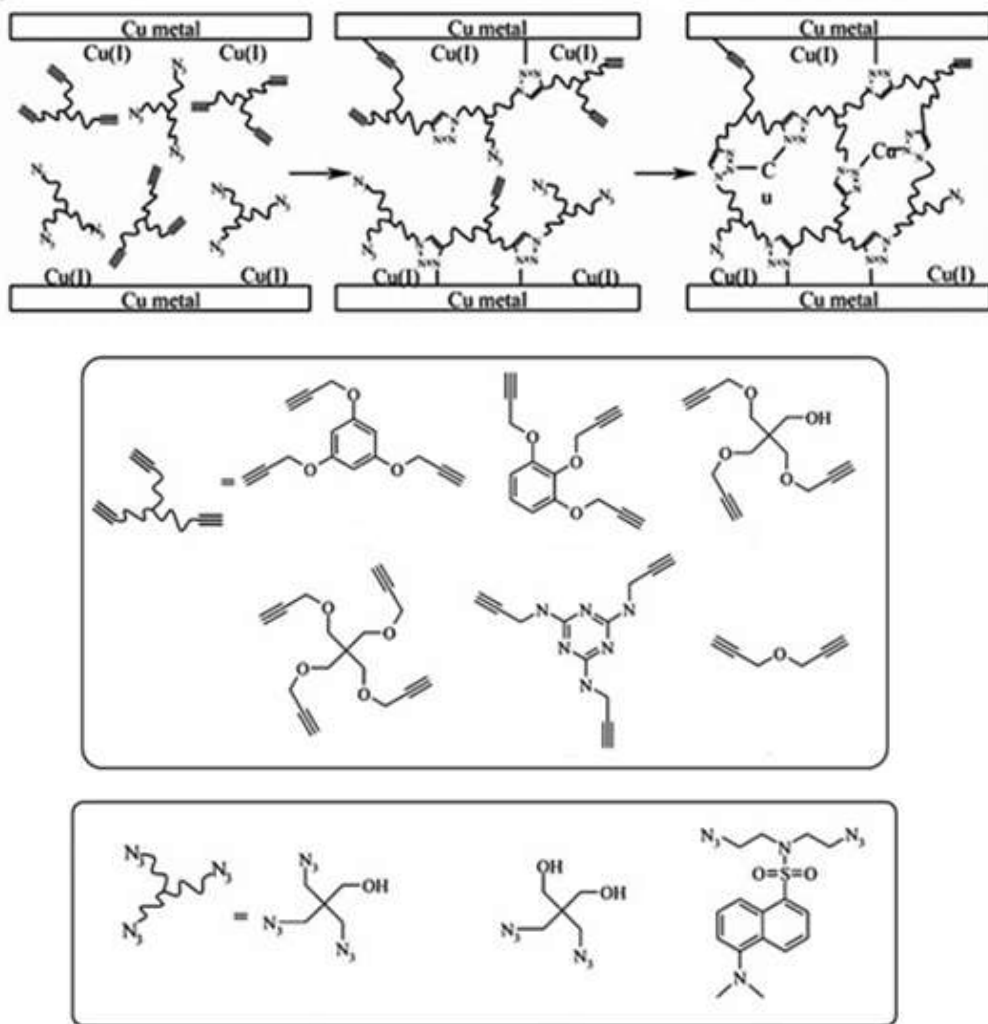
სქემა 6. 1,3-დიპოლარული ციკლომიერთების რეაქციებით პოლიმერების ფორმირება

აზიდების და ალკინების *in situ* პოლიმერიზაციაში მნიშვნელოვანი წვლილი შეიტანეს შარპლესმა და სხვებმა [26]. პოლიმერული სტრუქტურის მისაღებად განხორციელდა ორი მიდგომა (სქემა 7): ჩატარდა ბივალენტური აზიდების და ბივალენტური აცეტილენების პოლიმერიზაცია Cu(II)-ის სულფატის და ნატრიუმის ასკორბატის თანაობისას მესამეული ბუთანოლ/წყალ ხსნარში. ეს მიდგომა გამოყენებული იქნა როგორც საწყისი, ორ და სამ ვალენტური აზიდების და ალკინების ბაზაზე ფისის-ტიპის სტრუქტურების მისაღებად (სქემა 8).



სქემა 7.1,2,3-ტრიაზოლ-პოლიმერების ფორმირება

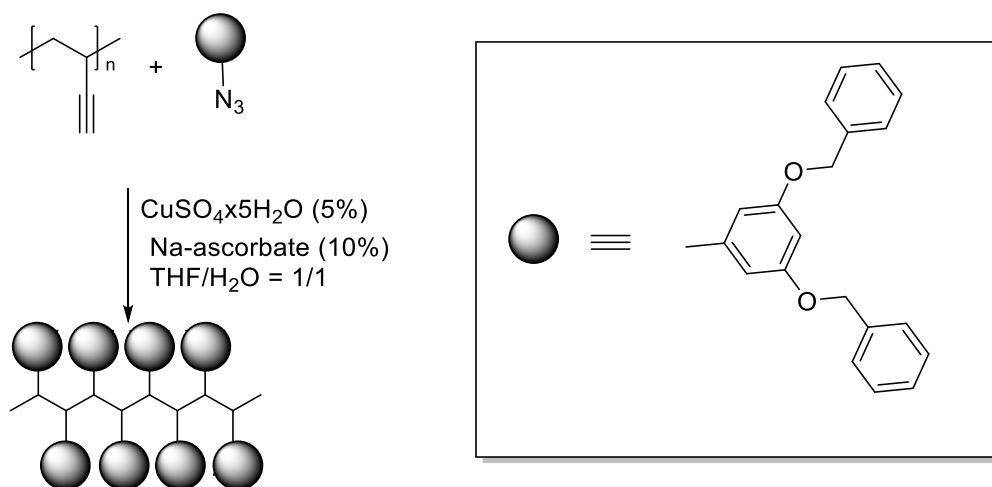
დენდრიმერული სისტემები კვლევების მნიშვნელოვან სფეროს წარმოადგენენ, ვინაიდან კლიკ-რეაქცია გამოირჩევა არა მარტო მაღალი გამოსავლიანობით, არამედ არამგრძნობიარეა წარმოდგენილი ფუნქციური ჯგუფების მიმართ. ამრიგად, დენდრონების ფიქსირება პოლიმერულ ხერხე-მალზე, დენდრიმერების და ჰიპერგანტოტვილი პოლიმერების სინთეზი, და დენდრიმერის ზედაპირის წარმოქმნა კლიკ-რეაქციების მნიშვნელოვან სფეროს წარმოადგენენ.



სქემა 8. ლიგანდის წარმოქმნა მეტალის ზედაპირზე 1,3-დიპოლარული ციკლომერების რეაქციით

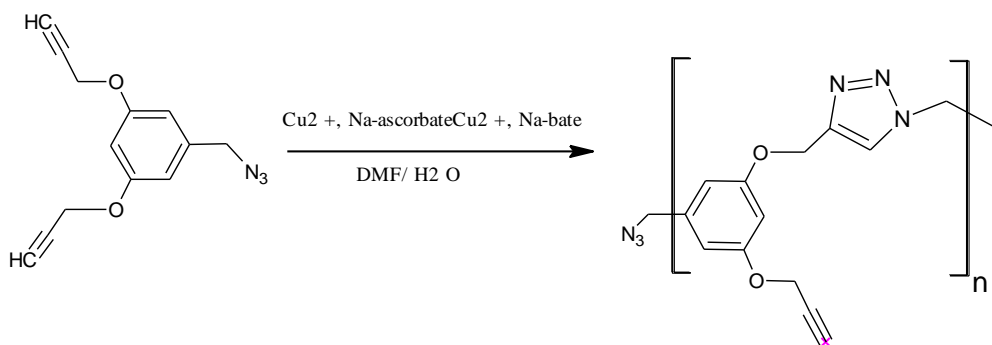
ფრეჩეტა და სხვებმა [27] კლივ-რეაქცია გამოიყენეს დენდრიმერების ფიქსირებისათვის ისეთ პოლიმერებში, რომლებიც შეიცავენ ტერმინალურ აცეტილენებს (სქემა 9). პოლივინილაცეტილენი გამოყენებული იყო როგორც ხერხემალი დენდრონების ფიქსირებისათვის და იძლევა დენდრონიზებულ პოლიმერს. დენდრონების პირველი და მეორე თაობის შემთხვევაში რეაქცია ხასიათდება რაოდენობრივი გამოსავლიანობით, ხოლო მესამე თაობის პროდუქტის გამოსავალი 98%. დენდრიმერების სინთეზის დროს ფრეჩეტის კონვერგენტული მიდგომის გამოყენებით [28], ბივალენტური

აცეტილენის განმეორებითი კონდენსაცია სხვადასხვა აზიდებთან იძლევა საშენ ბლოკს.



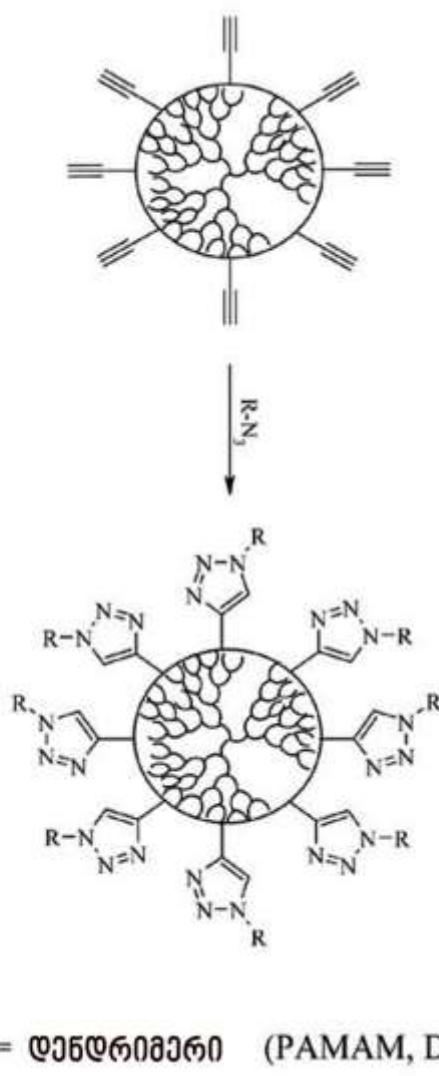
სქემა 9. დენდრონების მიმაგრება პოლიმერებზე

აზიდო და აცეტილენური საშენი ბლოკების თვით-დაწყვილების მე-
თოდოლოგია გამოიყენეს ვოიტმა და სხვებმა [29] ჰიპერ-განტოტვილი პო-
ლიმერების მისაღებად (ე.წ. საფეხურებრივად მიღებული დენდრიმერების
მარტივი ვარიანტი) სქემა 10. ამრიგად განტოტვილი საშენი ბლოკი ექვემ-
დებარება კლიკ პროცესს $\text{Cu}(\text{II})$ სულფატის, ნატრიუმის ასკორბატის
თანაობისას DMF /წყლის არეში, და იძლევა ჰიპერგანტოტვილ პოლიმერს
მოლეკულური წონით $14,000 \text{ გ.მოლი}^{-1}$. ეს პროცესი წარმოადგენს უაღრესად
მარტივ მეთოდს დენდრიმერის მსგავსი მოლეკულების მისაღებად.



სქემა 10. დენდრიმერების სინთეზი ერთი საშენებლო ბლოკიდან

დენდრიმერების ზედაპირული მოდიფიცირება აზიდ/ალკინური-კლიკ-რეაქციით შესწავლილი აქვთ ჰაუკერს და სხვებს [30] (სურ. 8). ცნობილი დენდრიმერი (მიღებული PAMAM, DAB ან Boltorn-ის ფისებიდან) ტერმინალური ამინო ან ჰიდროქსილის ნაწილებით, გარდაქმნილი იქნა შესაბამის აზიდო-მოდიფიცირებულ დენდრიმერად.



სქემა 11. დენდრიმერის ზედაპირის მოდიფიცირება 1,3-დიპოლარული ციკლომერების რეაქციით

დასკვნის სახით უნდა ითქვას, რომ კლიკ-რეაქციის გამოყენება პოლიმერების და დენდრიმერების მისაღებად ან მოდიფიცირებისათვის ძალზე

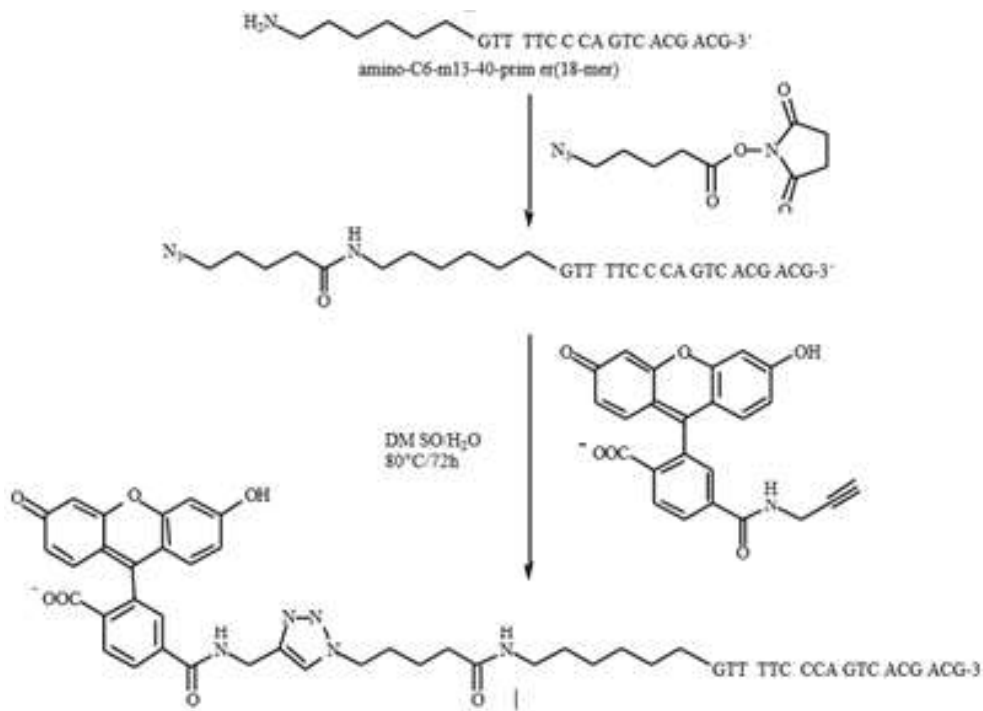
მნიშვნელოვანი პროცესია, რომელიც აფართოვებს სტრუქტურული პოლიმერული ქიმიის პერსპექტივებს. ამრიგად ეს მეთოდი დიდ გავლენას მოახდენს პოლიმერების სუპრამოლეკულურ ქიმიაზე, ისევე როგორც მათი გამოყენება ძირითად საშენ ბლოკებად მასალათმცოდნეობაში.

1.5. კლიკ-რეაქციების ბიომოლეკულებში

კლიკ-რეაქციის საშუალებით შესაძლებელია ხელოვნური ლიგანდების დაფიქსირება ბიომოლეკულებში. პროცესის რბილ პირობებში განხორციელების უნარის გამო (მაგ. ოთახის ტემპერატურა/ლამის განმავლობაში მორევა) ეს რეაქცია განსაკუთრებით მოსახერხებელია იმ პირობებშიც, როდესაც პეპტიდების, ცილების, ნახშირწყლების და მათი წარმოებულების სტრუქტურული მთლიანობა შენარჩუნებული უნდა იყოს. ამრიგად, კონვენციური ბმის მეთოდებთან ერთად (მაგ. დისულფიდური-გაცვლა; ამიდური ბმა, ამინებით აღდგენა, შტაუდინგერის-ტიპის შერწყმა) [31-33].

ერთ-ერთი პირველი, ვინც აზიდ/ალკინური კლიკ-რეაქცია პრაქტიკაში გამოყენა იყო მელდალი და სხვ. [34] განხორციელებული იქნა პეპტიდებზე კლიკ-რეაქცია მყარ ფაზაში. აღნიშნულ სტატიაში ნათლადაა წარმოჩენილი პროცესის ეფექტურობა და რაც განსაკუთრებით საგულისხმოა აზიდ/ალკინ კლიკ-რეაქციის ფუნქციური ჯგუფების უსაზღვროდ დიდ შეთავსებადობა. ამ მასალაზე დაყრდნობით, ლადირიმ და სხვებმა [35, 36] გამოიყენეს კლიკ-რეაქცია ციკლური პეპტიდების მისაღებად.

ჯუმ და სხვებმა [37] გამოიყენეს 2,3-თერმული ჰუისგენის რეაქცია, საღებრის როდამინის დასაკავშირებლად ოლიგონუკლეოტიდების განაპირა ჯგუფზე. საწყისი ოლიგონუკლეოტიდი განაპირა ამინო ჯგუფით დაკავშირებულია აზიდურ-ფრაგმენტთან N-სუქცინიმიდილესტერით და წარმოქმნის აზიდო-მონიშნულ ოლიგონუკლეოტიდს.



სქემა 12. ოლიგონუკლეოტიდების მარკირება ფლუოროსცენტული საღებრებით

ტირელმა და სხვებმა [38, 39] აღწერეს ბიომარკირება ცოცხალ სისტემებში. არაბუნებრივი ამინომჟავები როგორცაა: აზიდო-ალანინი, აზიდო-ჰომოალანინი, აზიდონორვალინი და აზიდონორლეიცინი შეყვანილი იქნა ცოცხალ უჯრედებში (E. Coli).

1.6. კლიკ-რეაქციების გამოყენება

1.6.1. კლიკ-რეაქციების გამოყენება ბიო შეუღლებაში

ბიო შეუღლება მოიცავს საკმაოდ ფართო დარგს და აერთიანებს მეცნიერებებს ქიმიასა და ბიოლოგიაში. ბიო შეუღლების ტექნიკა პრაქტიკულად წარმოადგენს სინთეზური მარკერების ან სხვა სახის ფრაგმენტების ბიოლოგიურ სისტემასთან კოვალენტური ბმით დაკავშირებას. მაგალითის

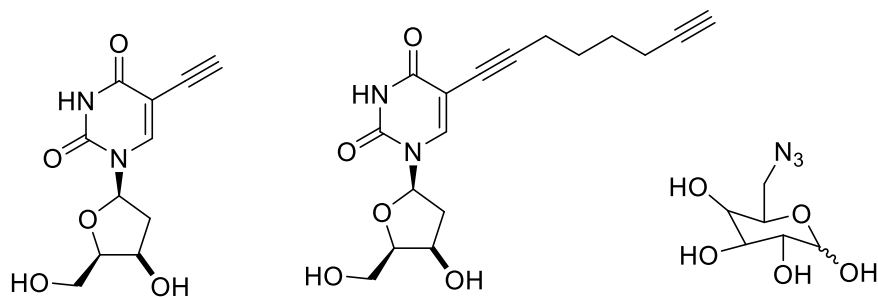
სახით შეიძლება დასახელდეს ცილებისა და ნუკლეინმჟავების ბიომოდიფიკაცია ფლოუროფორებით, ლიგანდებით, ხელატებით, რადიოიზოტოპებით. შესაძლებელია ისეთი ტიპის მოდიფიკაციების განხორციელებაც, როგორც არის ორი ან მეტი ცილის ერთმანეთთან დაკავშირება, ან რთული ნახშირწყალბადებისა და პეპტიდების ერთმანეთზე გადაბმა.

კლიკ-რეაქცია ერთ-ერთი ახალი მეთოდია ამგვარი ბიო მოდიფიკაციების განსახორციელებლად. საბედნიეროდ, კლიკ-ქიმიის საწყისი რეაგენტების მიღება ბიო სისტემებზე ადვილად მიმდინარეობს, რადგან აცეტილენური და აზიდური ფრაგმენტების ჩანერგვა მარტივი და „ბიოშეთავსებადი“ მეთოდებით არის შესაძლებელი.

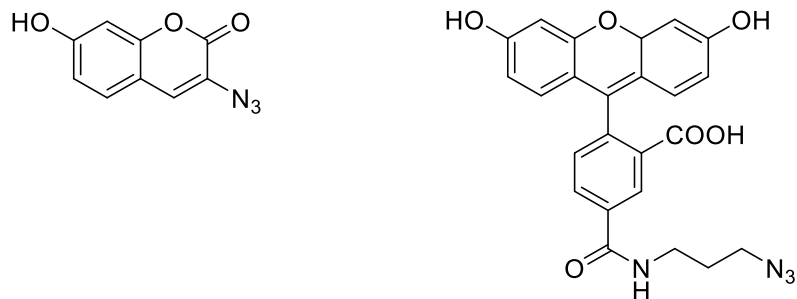
კლიკ-ქიმიის ბიოშეუღლებაში გამოყენების ერთ-ერთი პირველი მაგალითი აღწერილია მელდალის მიერ 2002 წელს გამოქვეყნებულ შრომაში [40]. ნაშრომის ავტორებმა შეძლეს პეპტიდოტრიაზოლების სინთეზი კლიკ-ქიმიისა და მყარი ფაზის სინთეზის მეთოდების შერწყმით.

კლიკ-რეაქციების წყლის ფაზაში ჩატარების შესაძლებლობის აღმოჩენის შემდეგ კიდევ უფრო გაიზარდა ამ მეთოდის გამოყენების შესაძლებლობა ბიოშეუღლებისათვის და მალევე იქნა მიღებული სხვადასხვა ფრაგმენტით მოდიფიცირებული დნმ-ის, პეპტიდების, ცილების, ოლიგოსაქარიდებისა და გლიკოკონიუგატების მოლეკულები.

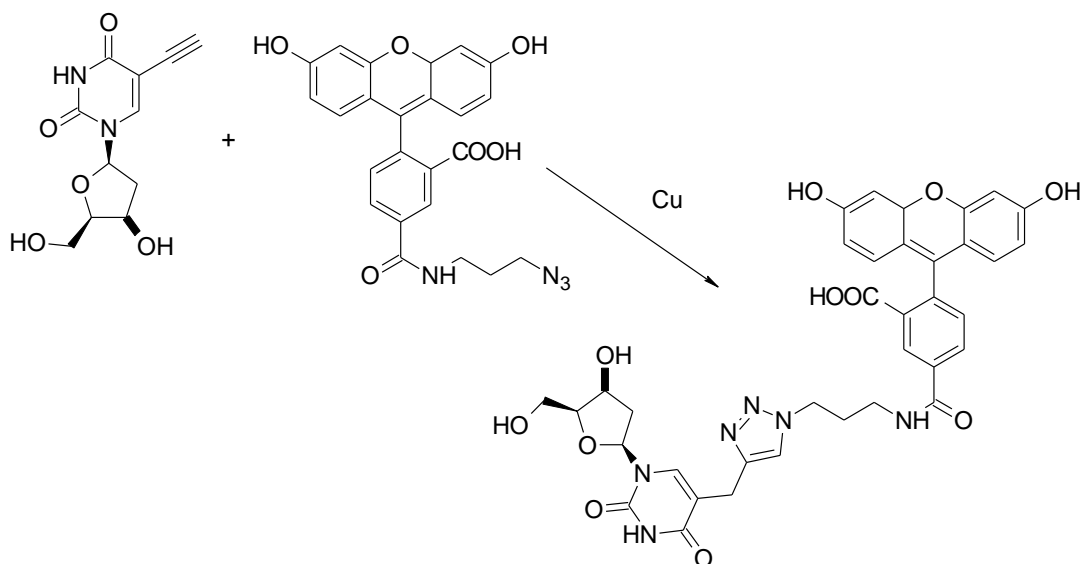
ბიოშეუღლების მიმართულების კვლევებში უადრესად დიდი წვლილი აქვს შეტანილი ქარელს [41] თანაავტორებთან ერთად, რომელთაც მოახერხეს ნახშირწყლების აცეტილენური და აზიდური ფრაგმენტებით მოდიფიკაცია:



ხოლო ბიომარკერებად აღებული იქნა აზიდური ფრაგმენტებით მოდიფიცირებული ქრომენული საღებრები:

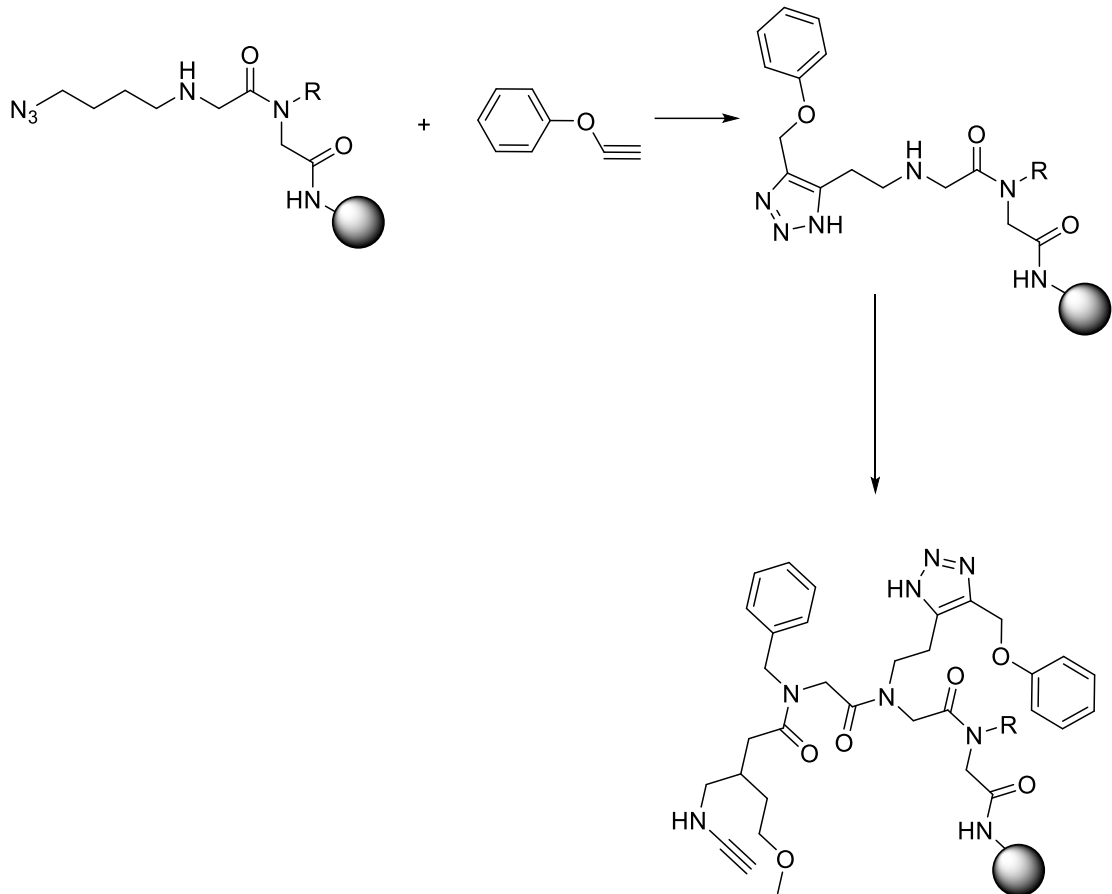


მოცემული შუალედური ნაერთების ბაზაზე ერთ-ერთი განხორციელებული რეაქცია შეიძლება ასე ჩაიწეროს:



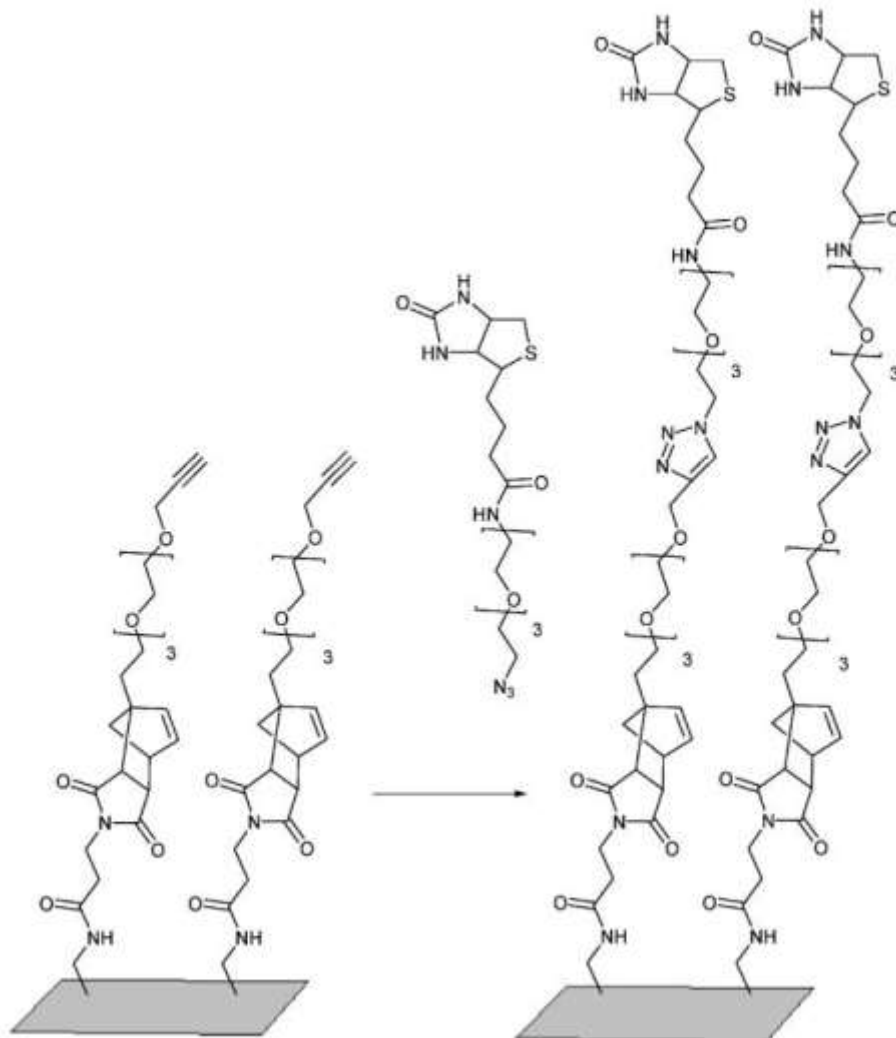
სქემა 13. კლიკ-რეაქცია ქრომენულ საღებართან

კლიკ-რეაქციების თანამიმდევრობითი გამოყენებით ჰოლუმბის მიერ მიღებულია პოლიფუნქციონალიზებული პეპტიდ ოლიგომერები [42]:



სქემა 14. პოლიფუნქციონალიზებული პეპტიდ ოლიგომერების სინთეზის კლიკ-მეთოდი

კლიკ-ქიმიის მეთოდი იდეალურია ბიო მოლეკულების მყარ სარჩულეებზე იმობილიზაციისათვის. მან აღმოჩენის მომენტიდანვე წარმატებით შეცვალა მანამდე არსებული მეთოდი, რომელიც ეფუძნებოდა დილს-ალდერის რეაქციას. ჩარიკოვის მიერ აღწერილია ნახშირწყლებისა და ცილების მყარ ზედაპირზე დამყნობა [43] ქვემოთ მოცემული სქემის მიხედვით. მან მოახერხა ბიოტინირებული PEG-ის სილიკაგელის ზედაპირზე იმობილიზაცია ტრიაზინული ციკლის წარმოქმნით.



სქემა 15. ნახშირწყლებისა და ცილების მყარ ზედაპირზე დამყნობა

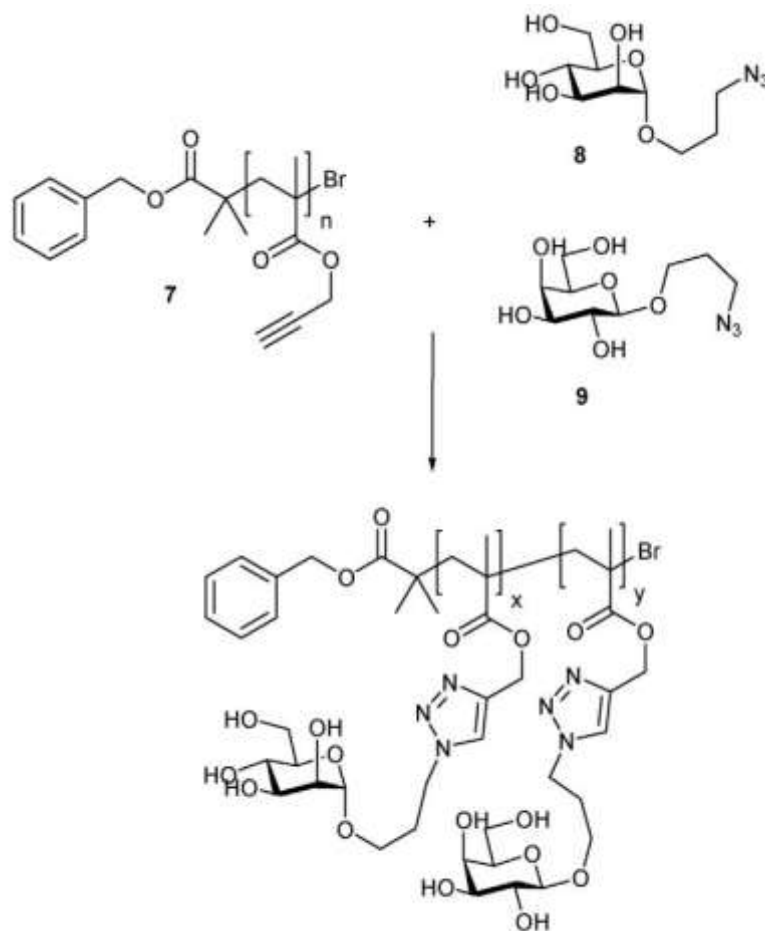
1.6.2. კლიკ-ქიმიის გამოყენება ახალ მასალებში

ახალი მასალების ქიმიაში დენდრიმერებს მკვეთრად გამოხატული ადგილი უკავიათ უკვე ბოლო 25 წელია. მათი საინტერესო თვისებების გამო დღესაც არაერთი ავტორი ცდილობს ახალი დენდრიმერების მიღებასა და მათი გამოყენების არეალის გაფართოებას. მაგრამ რაც დრო გადის და ახალ-ახალი, უფრო რთული აღნაგობის დენდრიმერებს ვიღებთ, მით უფრო რთულდება მათი სუფთა სახით გამოყოფა, რადგან ისინი ძნელად ემორჩილებიან ჩვენს ხელთ არსებული მყარი ნაერთების გასუფთავების

მეთოდებს, მათ შორის ქრომატოგრაფირებას. დენდრიმერების მიღების პირველი მცდელობა კლიკ-ქიმიის მეთოდების გამოყენებით ეკუთვნის ფოკინს [44]. აღსანიშნავია ის გარემოებაც, რომ მიღებული დენდრიმერების თითოეული განტოტვაც ასევე ჰიუსგენის კატალიზური მეთოდით იქნა მიღებული. რეაქცია მიმდინარეობს რეაგენტების სტექიომეტრიულ რაოდენობებს შორის თითქმის რაოდენობრივი გამოსავლიანობით. ამასთანავე, დენდრიმერის ყოველი ახალი თაობის გენერაცია საფეხურებრივად შეიძლება განხორციელდეს, რაც თითოეული თაობის სუფთა სახით გამოყოფის შესაძლებლობას იძლევა.

ახალი მასალების ქიმიაში კლიკ-რეაქციებმა ასევე მნიშვნელოვანი ადგილი მოიპოვა პოლიმერული ნაერთების სინთეზში და სხვა ტრადიციულ მეთოდებთან ერთად დღეს აქტიურად გამოიყენება. მაგალითად, ჰალდონტენმა წარმატებით განახორციელა ნეოგლიკოპოლიმერების (შაქრებზე აგებული პოლიმერები) სინთეზი, რომლებიც აქტიურ გამოცდას გადიან სამედიცინო მიმართულების კვლევებში [45].

ზემოთმოყვანილ სქემაზე განხორციელებული პროცესი შეიძლება მივაკუთვნოთ „თანა-კლიკ“ მეთოდს, ვინაიდან ამ თითქმის 100%-იან გარდაქმნაში მონაწილეობს ორი აზიდის ფრაგმენტით მოდიფიცირებული შაქარი (α -მანოზიდი და β -გალაქტოზიდი) და ერთი ჰომოპოლიმერული ჩონჩხი და მიიღება პოლიმერი, რომელიც მოიცავს ჩართულ α -მანოზიდისა და β -გალაქტოზიდის ფრაგმენტებს.

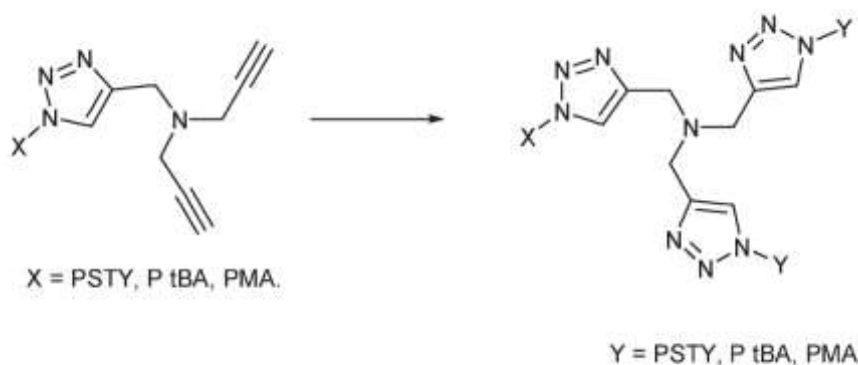


სქემა 16. ნეოგლიკოპოლიმერების სინთეზი კლიკ-მეთოდით

დენდრონიზირებულმა წრფივმა პოლიმერებმა ფართო გამოყენება ჰპოვეს კატალიზში, წამალთა გადატანაში, ნანოელექტრონიკაში და ა.შ. პირველად ასეთი სახის მასალები სინთეზირებულია ფრეჩეტის მიერ [46], რომელმაც პოლივინილაცეტილენის სკაფოლდზე ცნობილი ჰიუსგენის რეაქციით სხვადასხვა გენერაციის დენდრონიზირებული პოლიმერები მიიღო. აზიდუმცველი დენდრიმერების მოცემულ გარდაქმნაში ყოველი გენერაციის დენდრიმს ახალი გენერაციის წარმოშობის უნარი შესწევდა.

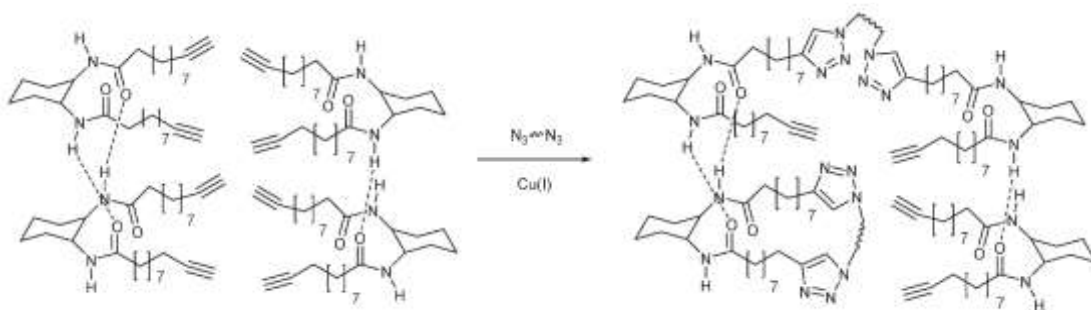
ორგანოგენელები წარმოადგენენ მასალას, რომელთაც შესწევთ უნარი დალაგდნენ თვით-აწყობად მოლეკულებად. ბოჰკოვან ქსელში მათი აგრეგაციები წარმოიქმნება დიპოლ-დიპოლური, ვან დერ ვაალსისა და წყალბადური ბმების ძალებით. ისინი ფართოდ გამოიყენებიან მედიცინაში წამალთა

გადატანიდან დაწყებული ქსოვილური სკაფოლდების ინჟინერიით დამთავრებული.



სქემა 17. თვით-აწყობადი ორგანოგელი

კლიკ-რეაქციამ გამოყენება ჰპოვა პოლიმერების ჯვარედინი გაკერვისათვის, და არაერთი პუბლიკაცია მოიძიება, სადაც ცალსახად არის ხაზგასმული მათი უპირატესობა კლასიკურ რადიკალურ პროცესებთან შედარებით.

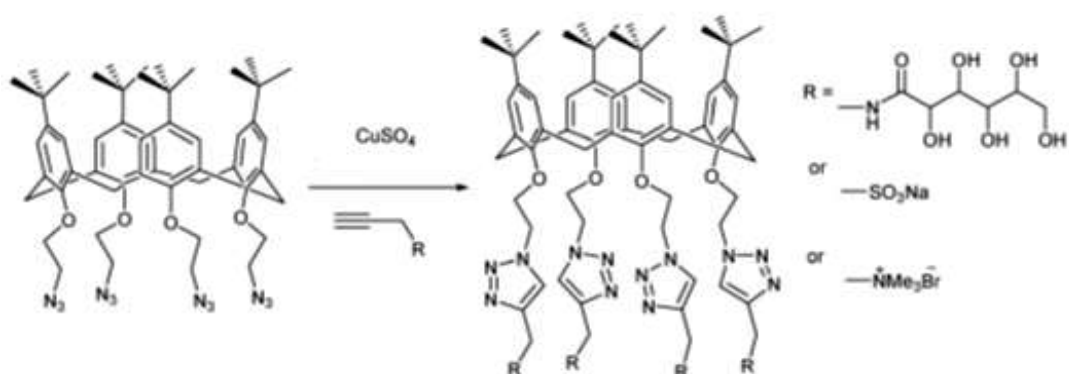


სქემა 18. პოლიმერების ჯვარედინი გაკერვა კლიკ-ქიმიით

ქიმიაში სუპრამოლეკულური მოვლენები მოიცავს სფეროს, რომელშიც მოლეკულების ურთიერთქმედებები ხდება არა კოვალენტური ურთიერთქმედების ძალებით. კალიქსარენები ერთ-ერთი მნიშვნელოვანი და ფართოდ გავრცელებული საშენი ბლოკებია სუპრამოლეკულურ ქიმიაში. ბოლო წლებში უფრო დიდი ყურადღება მიექცა წყალში ხსნად კალიქსარენებს, რომელთა სპეციფიური აღნაგობის გამო უფრო მაღალი „წყლის

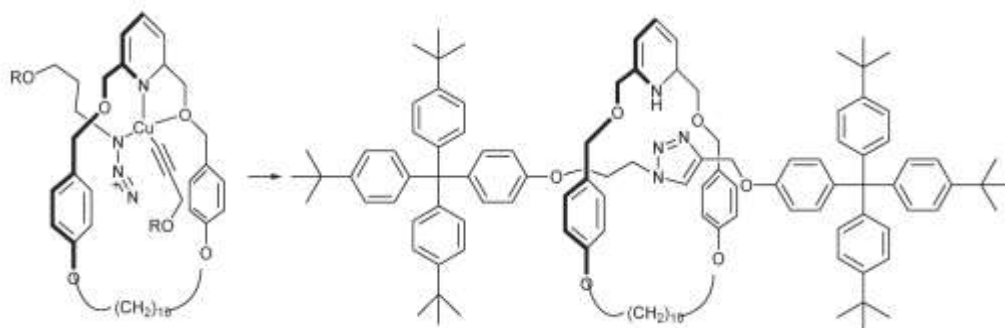
შეცნების“ უნარით ხასიათდებიან. ადრე არსებული მეთოდებით წყალში ხსნადი ფორმების მიღება ხორციელდებოდა მხოლოდ სულფირების რეაქციის საშუალებით, რაც ხშირად განუხორცილებელი იყო სულფირების რეაქციის „აგრესიული“ ზემოქმედებით სუბსტრატზე. აღნიშნული პრობლემა მარტივად იქნა გადაწყვეტილი კლიკ-ქიმიის საშუალებით.

კერძოდ, რიუიმ და ჟომ შემოგვთავაზეს მეთოდი, რომლის საშუალებითაც მარტივად შეიძლება მომზადდეს წყალში ხსნადი კალიქსარენები [47]:



სქემა 19. კალიქსარენების სინთეზი კლიკ-ქიმიით

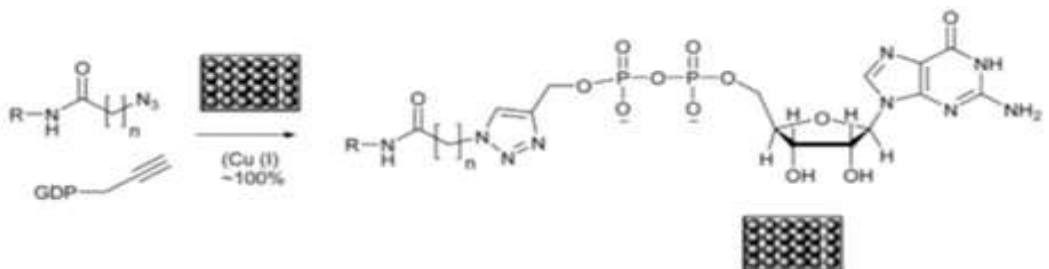
კლიკ-რეაქციამ ასევე ჰპოვა გამოყენება როტაქსანების სინთეზში [48]. ეს რთული აღნაგობის ნაერთები შეიძლება შედარებით მარტივ პირობებში იქნას მიღებული კლიკ- და თარგული (ტემპლატური) რეაქციების კომბინაციით:



სქემა 20. როტაქსანების სინთეზი კლიკ-ქიმიით

1.6.3. კლიკ-ქიმიის გამოყენება წამალთა ანალიზში

სამედიცინო ქიმიის მოთხოვნებიდან გამომდინარე კლიკ-რეაქცია აქტიურად ჩაერთო დღეისათვის მეტად აქტუალური პრობლემის გადაჭრაში, როგორცაა წამალთა აღმოჩენა - სკრინინგი (Drug Discovery). ამ მეთოდის პოპულარობა განაპირობა იმ გარემოებამ, რომ ნივთიერების სკრინინგი შესაძლებელი გახდა უშუალოდ სარეაქციო ნარევეში. პირველად ეს მეთოდი ვონგის [49] მიერ იქნა დემონსტრირებული ადამიანთა r-1,3-ფუკოზილტრანსფერაზას (Fuc-T) მაგალითზე, რომელმაც მალე მოიპოვა ფართო აღიარება. ეს ფერმენტი აკატალიზებს ბიოსინთეზში არაერთი მნიშვნელოვანი საქარიდის საბოლოო გლიკოზილირების სტადიას. წინა სტრატეგიებში Fuc-T-ს იდენტიფიკაციისათვის გამოყენებული მეთოდი ითვალისწინებდა აქცეპტორის, დონორისა და გარდამავალი მდგომარეობის ანალოგების მიღებას. ამ უკანასკნელის ფორმირება კი, რომელიც ერთდროულად მოიცავდა დონორის სახით შაქარს, აქცეპტორს, ორვალენტურ მეტალს და ნუკლეოტიდს, საკმაოდ რთული იყო. კლიკ-ქიმიის საშუალებით კი პირდაპირ შეიძლება საკვლევი ნაერთის სკრინინგი. დღეისათვის უკვე მთელი რიგი აზიდური კომპონენტებია მიღებული, რომელიც მოიცავს ჰიდროფობურ და სხვადასხვა სიგრძის ალკილურ ფრაგმენტებს. ეს აზიდური ნაერთები ადვილად შეუღლდებიან აცეტილენურ კომპონენტებთან - ალკინ-GDP-თან მიკროტიტრატორის თევზზე და მიზნობრივი ნაერთის სკრინინგი წარმოებს რეაქციის ნედლ პროდუქტშივე [50].



სპილენძის იონების თანაობისას მიმდინარე ჰიუსგენის რეაქციის გამოყენებაზე წამალთა აღმოჩენაში არაერთი სხვა ავტორის მიერ არის არაერთი შრომა [51-53]

ამდენად, კლიკ-რეაქციის გამოყენების არეალი დღეისათვის ძალიან ფართოა, მიუხედავად იმისა, რომ მეთოდი შეიძლება ითქვას ძალიან ახალგაზრდაა. მისი აღმოჩენიდან უმოკლეს დროში იგი ძალიან პოპულარული აღმოჩნდა, ვინაიდან ხასიათდება სიმარტივით, მაღალი გამოსავლიანობით, მიღებული პროდუქტების დიდი სისუფთავით, რეაქციის მცირე დროით. ამიტომ, მიუხედავად იმისა, რომ დღეისათვის უკვე უამრავი სტატია არის გამოქვეყნებული, ადვილად სავარაუდოა, უხლოეს წლებში კიდევ არაერთი შრომა მიემდვინას და მრავალ სფეროში მოისინჯოს მისი გამოყენება.

1.7. ბოლო დროინდელი მიღწევები ორგანულ სინთეზში

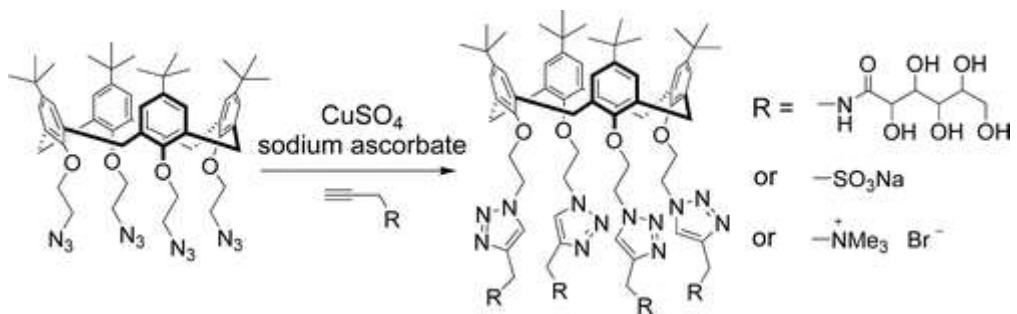
კლიკ-რეაქცია დიდი პოპულარობით სარგებლობს ორგანიკოს ქიმიკოსთა შორის. როგორც ზემოთ აღვნიშნეთ ფუნქციური ჯგუფები გავლენას ახდენენ რეაქციის მიმართულებაზე. კლიკ-რეაქციის გამოყენებისას ფუნქციური ჯგუფების გავლენა მინიმალურია. მეთოდი ასევე ეფექტურია სუპრამოლეკულური ერთეულების კონსტრუირების დროს, ვინაიდან აქ საჭიროა სუბსტრატზე დამოუკიდებელი რეაქციები.

მეცნიერთა მიერ ჯერ კიდევ მიმდინარეობს ფუნდამენტური კვლევები კლიკ-რეაქციის დასახვეწად. ფოკინმა და სხვებმა [54] გამოიკვლიეს რეაქცია მიკრო ტალღური დასხივების ზემოქმედების დროს [55-58]. მათ გამოიყენეს ნუკლოფილური ჩანაცვლება. საწყის ნაერთებად აღებულ იქნა ბენზილ ჰალოგენიდები და ნატრიუმის აზიდი, ფენილაცეტილენის დაკავშირება მიმდინარეობდა ერთ საფეხურზე. ორგუეირამ და სხვებმა [59] დაადგინეს,

რომ 1,3-დიპოლარულ ციკლომერების პროცესში, ამონიუმის მარილებს შეუძლიათ იმოქმედონ როგორც თანაკატალიზატორებმა, როდესაც კატალიზატორად გამოიყენება მხოლოდ მეტალური სპილენძი (Cu(0)). მათ შეიძლება შეემატოს მეთოდი, რომელშიც განაპირა აზიდები და ალკინები შერწყმული იყო მეტალურ სპილენძთან და ტრიეთილამონიუმის ჰიდროქლორიდთან.

კლიკ-რეაქციის მეშვეობით მიღებული იქნა ვიტამინი D-ს წარმოებულები, რაც ლიგანდების გვერდით ჯაჭვში ფიქსირების საშუალებას იძლევა. ამრიგად, აღებულ იქნა შესაბამისი დიოლიდან სამსაფეხურიანი რეაქციით მიღებული აზიდი. აზიდის ჯგუფს დაუმატეს განაპირა აცეტილენი (3-(ტრიეთილსილილოქსი)-2-მეთილ-1-ბუტინი). შემდგომმა გარდაქმნამ გამოიწვია ვიტამინი D-ს ციკლის შეკვრა. ანალოგიური მეთოდით შესაძლებელია D-ს ანალოგების მიღება.

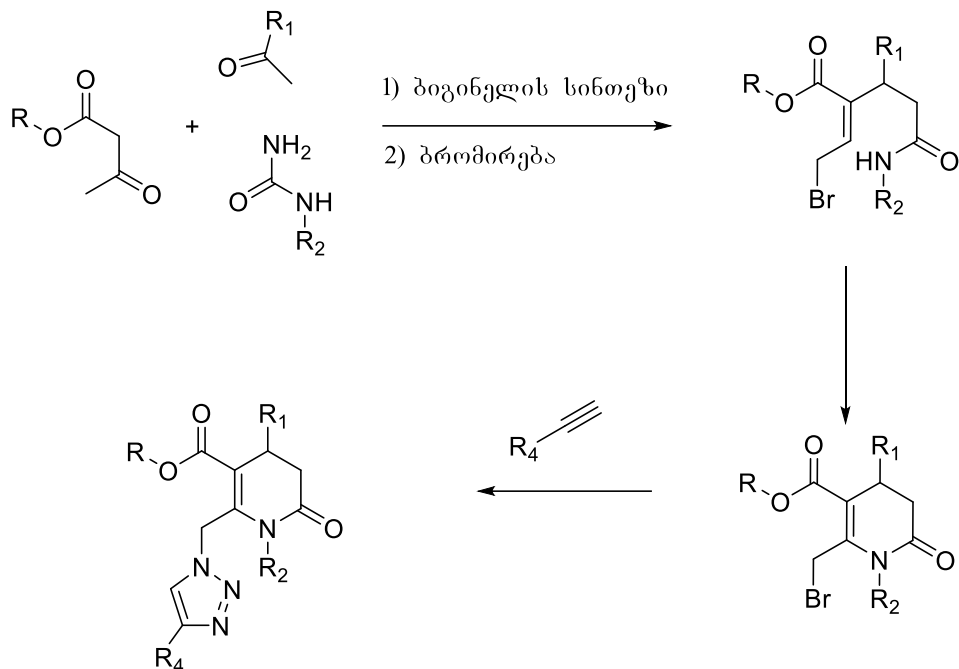
მაკრომოლეკულური ფრაგმენტების შეკავშირება მნიშვნელოვანი სინთეზური გამოწვევაა სუპრამოლეკულურ ქიმიაში. ჟაომ და სხვებმა [60] შეისწავლეს კლიკ-რეაქცია კალიქსარენებზე, რომლებიც მოდიფიცირებული იყო ხუთი განაპირა აზიდური ჯგუფით სქემა 21. გამოიყენეს რა Cu(II)SO₄/ნატრიუმის ასკორბატის სისტემა, D-გლუკონამიდის ნარჩენი შეკავშირებულ იქნა კალიქსარენის ქვედა კიდეს.



სქემა 21. კალიქსარენის მოდიფიკაცია

მსგავსი მიდგომა აღწერილი აქვთ კაპეს და სხვებს [61], მათ მიერ განხორციელებული იქნა ბიგანელის მრავალკომპონენტური რეაქციის კომ-

ბინირება აზიდ/ალკინ კლიკ მიდგომასთან (სქემა 21). ფაზათა შორის სინთეზით განახორციელეს მიღებული დეჰიდროპირიმიდინონის ბრომირება.

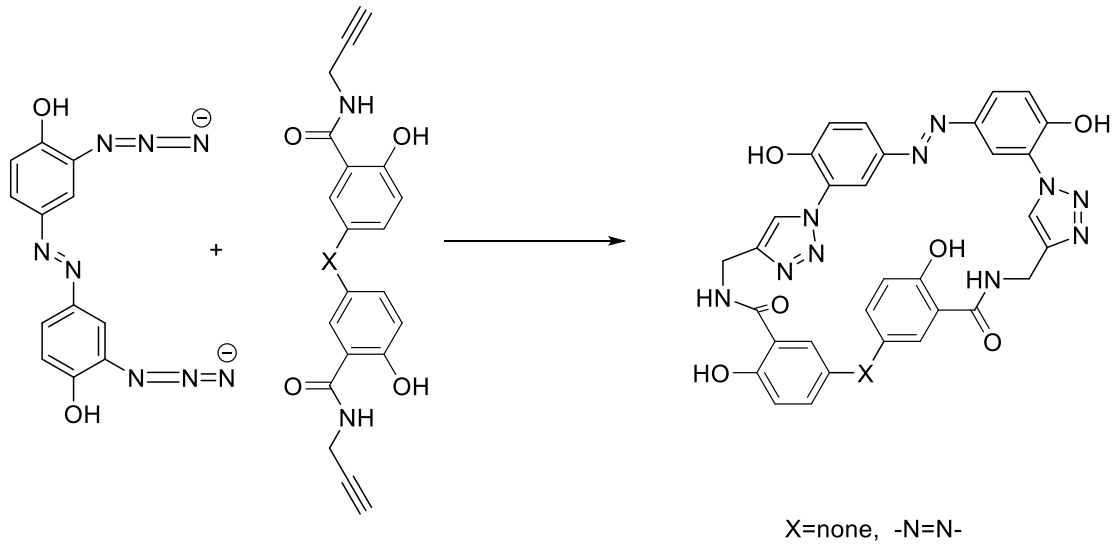


სქემა 22. აზიდ/ალკინ კლიკ-რეაქცია

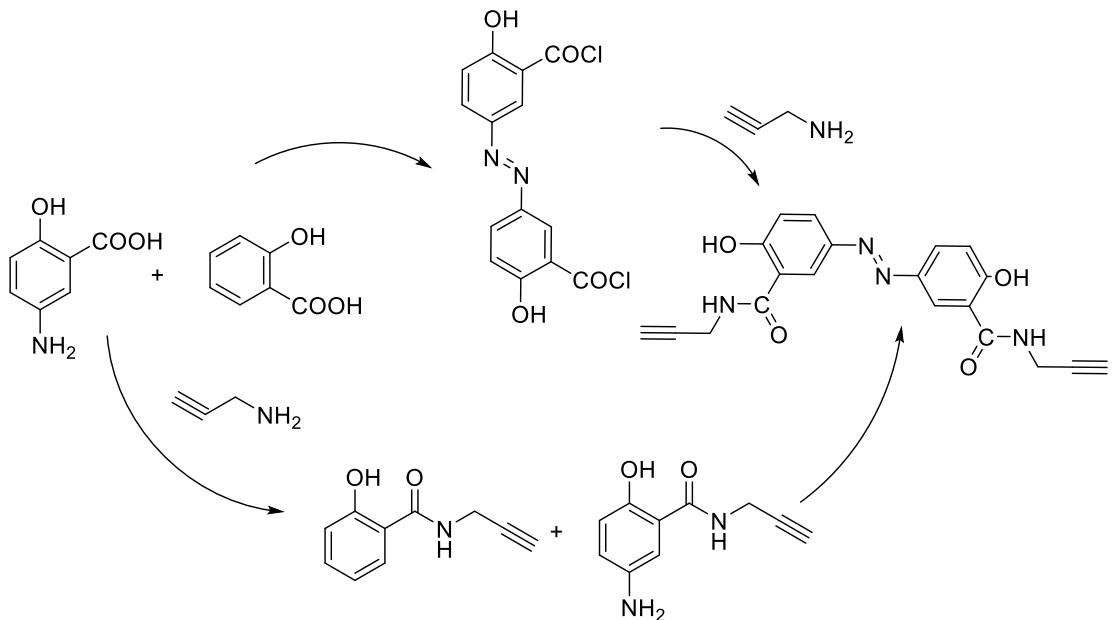
დასკვნის სახით შეიძლება ითქვას, რომ აზიდ/ალკინური კლიკ-რეაქციის გამოყენების არეალი საკმაოდ ფართოა. რეაქციის ჩატარების სიმარტივე, ფუნქციური ჯგუფების მიმართ საკმაოდ მაღალი ტოლერანტობა და შეთავსებადობა საშუალებას იძლევა ეს მართლაც რომ პერსპექტიული მეთოდი დაინერგოს როგორც ორგანულ სინთეზში, ასევე ფარმაცოქიმიასა თუ ბიოქიმიაში.

2. შედეგები და მათი განსჯა

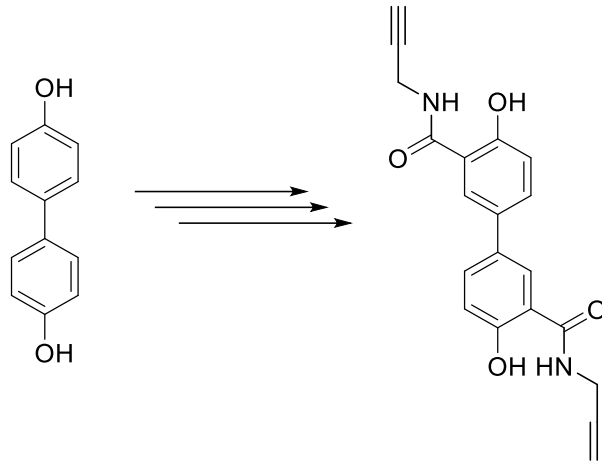
წინამდებარე სადისერტაციო ნაშრომში შესწავლილია კლიკ-ქიმიის გამოყენებით მაკროციკლური ნაერთის სინთეზი, რომელიც განხორციელდა ჩვენს მიერ სხვადასხვა მეთოდებით მიღებული ალკინური და აზიდური კომპონენტებისაგან (სქემა 23-სქემა 26) [62-67].



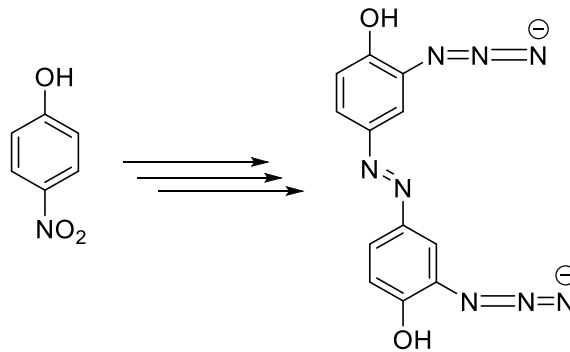
სქემა 23. მაკროციკლური ნაერთის სინთეზი კლიკ-მეთოდით



სქემა 24. აზოალკინური კლიკ-რეაგენტის სინთეზი



სქემა 25. ალკინური კლიკ-რეაგენტების სინთეზი



სქემა 26. აზიდური კლიკ-რეაგენტების სინთეზი

სადისერტაციო ნაშრომის შემდეგ თავებში განხილულია ზემოთ მოცემული ნაერთების მიღების მეთოდები.

2.1. ალკინური კლიკ-რეაგენტების სინთეზი

აზიდ-ალკინური კლიკ-რეაქციის ერთ-ერთ საკვანძო კომპონენტს წარმოადგენს ტერმინალური სამმაგი ბმის შემცველი არომატული თუ არაარომატული ნაერთი. ჩვენ ალკინურ კომპონენტებად შევარჩიეთ ბიფენილისა (როგორც მოდელოური ნაერთის) და ოლსალაზინის საფუძველზე მიღებული ალკინ ნაწარმები 4,4'-დიჰიდროქსი- $N^3, N^{3'}$ -დი(პროპ-2-ინ-1-ილ)-[1,1'-

ბიფნილ]-3,3'-დიკარბოქსი (E)-5,5'-(დიაზენ-1,2-დილ)ბის(2-ჰიდროქსი-N-(პროპ-2-ინ-1-ილ)ბენზამიდი).

2.1.1. ოლსალაზინის სინთეზის მოდიფიცირება

დღეისათვის ნანომეცნიერება საშუალებას გვაძლევს წინასწარ დავგვე-
მოთ სასურველი სტრუქტურის დიზაინი, რაც უზრუნველყოფს სხვადასხვა
ტიპის ნანომასალების შექმნას [68, 69]. აქედან გამომდინარე, მოლეკულური
ნანოტექნოლოგია წარმოადგენს ფართო ინტერესის სფეროს და ერთ-ერთ
ძირითად მიმართულებას ნანოსტრუქტურების და ნანომოწყობილობების
შესაქმნელად [70, 71]. მიწოდების თერაპიული სისტემები არის მრავალი
დაავადებების მკურნალობის მთავარი პრობლემა, ვინაიდან წამლის
ჩვეულებრივ გამოყენებას ახასიათებს რიგი შეზღუდვები: შეზღუდული
ეფექტურობა, ცუდი ბიოგანაწილება და შერჩევითობის ნაკლებობა [72]. ეს
შეზღუდვები შეიძლება დაძლეული იქნას წამლის დამიზნებული მიწოდე-
ბის სისტემების შექმნით, რომლის მეშვეობითაც შესაძლებელი ხდება წამ-
ლის გადატანა მიზნობრივ ადგილებში (აქტიურ წერტილებში), ეს კი ეფექ-
ტურ გავლენას ახდენს ცოცხალ ქსოვილებზე და არასასურველი გვერდითი
ეფექტები მინიმუმამდე დაიყვანება [73].

ბოლო დროინდელმა კვლევებმა აჩვენა, რომ ნანონაწილაკებს აქვთ
უდიდესი პოტენციალი, როგორც წამლის გადამტანი სისტემების საუკეთესო
საშუალებების შესაქმნელად. ნანოგადამტანები წამლის მიწოდების სისტე-
მებში, ყველაზე ოპტიმალური ფიზიკო-ქიმიური და ბიოლოგიური თვისე-
ბებით, უფრო ადვილად აღწევენ უჯრედულ მემბრანაში ვიდრე დიდი
მოლეკულები, ამიტომ ისინი წარმატებით შეიძლება გამოყენებული იქნას
ამჟამად არსებული ბიოლოგიურად აქტიური ნაერთების მიწოდების
სისტემებად [73]. მეორე მხრივ აზო ნაერთებს საკმაოდ დიდი და საინტერესო
გამოყენება გააჩნიათ. მათ აღმოჩენის დღიდან მრეწველობისა და ტექნიკის
ფართო სპექტრი მოიცვეს, რადგან გარდა სპეციფიური ოპტიკური
თვისებებისა, ხასიათდებიან მრავალფეროვანი, მათ შორის ბიოლოგიურად

აქტიური თვისებებით. ამასთანავე ახასიათებთ მარტივი და მოქნილი მიღების მეთოდები.

ამდენად, ახალი ტიპის ნანოგადამტანი სისტემები რომლებიც მიღებული იქნება არატოქსიკური მეტაბოლური ფრაგმენტების შემცველი მაკრო-ჰეტეროციკლების საფუძველზე მეტად საინტერესოა, როგორც წამლის გადამტანი, ასევე დამჟანგავების გადამტანი სისტემების შესაქმნელად.

აქედან გამომდინარე გადავწყვიტეთ, რომ მაკროჰეტეროციკლების სინთეზში გამოგვეყენებინა არატოქსიკური ფრაგმენტები და შევარჩიეთ 5-ამინოსალიცილის მჟავა (1) აზომეთინური ნაერთის - ოლსალაზინის საფუძველზე. უნდა აღინიშნოს, რომ ოლსალაზინი წარმოადგენს ანთების საწინააღმდეგო აგენტს, შექმნილი მისი აქტიური ფრაგმენტის, მეზალაზინი - 5-ამინოსალიცილის მჟავა (1) მიწოდებისათვის. მეზალაზინის კონტროლირებადი გამოყოფა საშუალებას იძლევა ნაწლავის ანთებითი დაავადებების სამკურნალოდ (IBD), მათ შორის წყლულოვანი კოლიტის (UC) და კრონის დაავადებისას [74-76]. ასევე ეფექტურად გამოიყენება კოლორექტალური სიმსივნის დროს. პროწამალი - ოლსალაზინი [77], რომელიც შეიცავს ნაერთს (4), შეიძლება მიღებული იქნას 5-ამინოსალიცილის მჟავას დიაზოტირება-აზომეულლებით სალიცილის მჟავასთან ტუტე არეში. მრავალი სამეცნიერო სტატია არსებობს ნაერთის 1 შემცველი ოლსალაზინის და მისი ანალოგების სინთეზის, თუმცა ჯერ კიდევ ძირითად პრობლემას წარმოადგენს მიზნობრივი პროდუქტის გამოსავლიანობა [78].

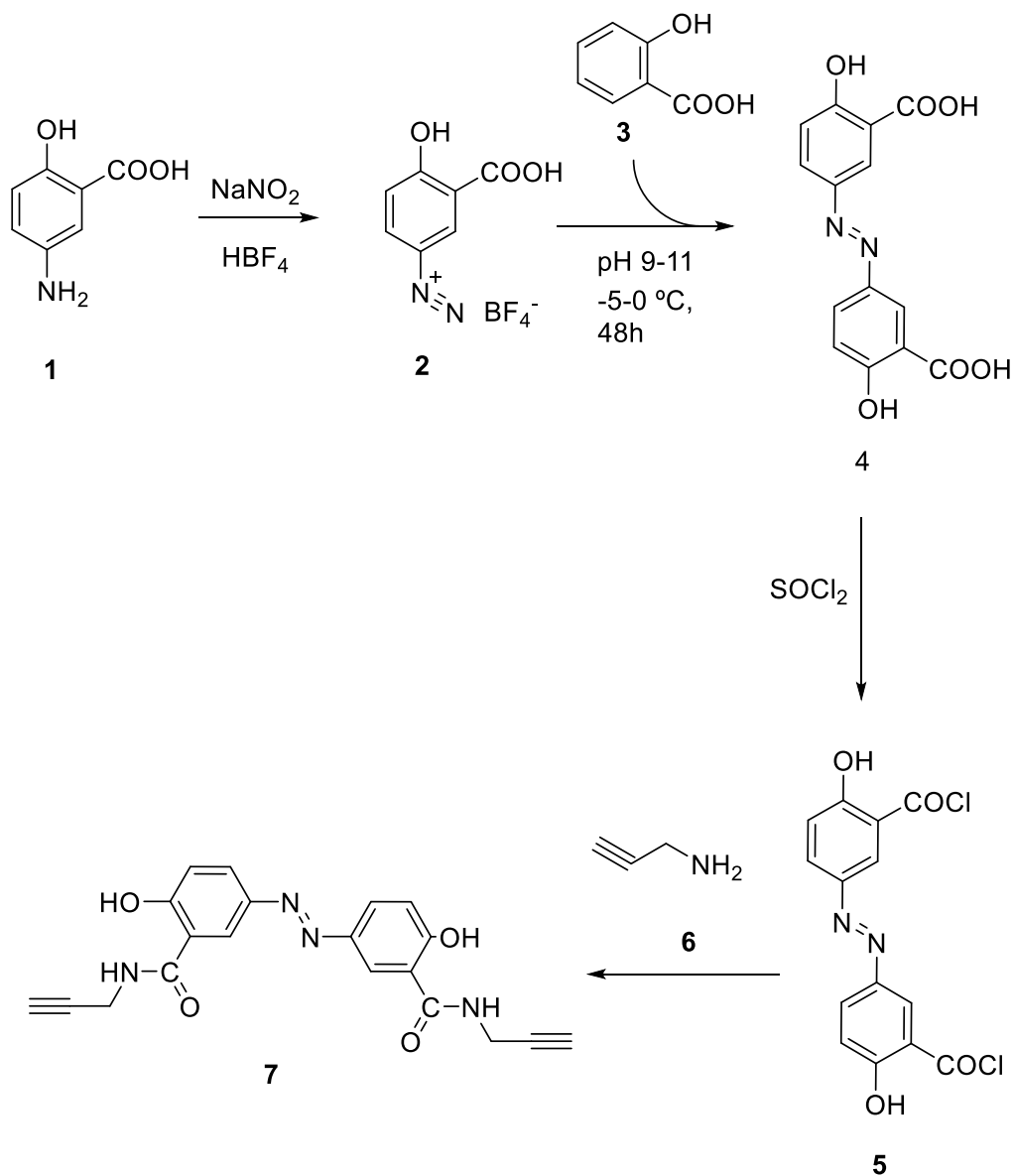
ოლსალაზინის დაბალი გამოსავლიანობა დამოკიდებულია რამდენიმე ფაქტორზე. კერძოდ, 5-ამინოსალიცილის მჟავას ხსნადობა მარილმჟავაში საკმაოდ შეზღუდულია. სარეაქციო ნარევის ხსნადობის და ჰომოგენურობის გასაზრდელად მარილმჟავას ჭარბი რაოდენობით დამატება კი იწვევს ახალ პრობლემას. დიდი რაოდენობით მარილმჟავას დამატებით სარეაქციო სისტემაში წყალიც დიდი რაოდენობით შედის. ოლსალაზინს კი კარგი ხსნადობა აქვს წყალში და რეაქციის შემდგომ მისი გამოყოფა ჭირს და გამოსავლიანობას მნიშვნელოვნად ამცირებს.

საბოლოო პროდუქტის გამოსავლიანობის შემცირების კიდევ ერთ მიზეზს წარმოადგენს 5-ამინოსალიცილის მჟავას დიაზონიუმის მარილის ქლორიდის სახით მიღება. როგორც ცნობილია, დიაზონიუმის ქლორიდები უმდგრადი ნაერთები არიან და ამავდროულად ახასიათებთ წყალში კარგი ხსნადობა. ამიტომ მათი თავისუფალი სახით გამოყოფა დიაზონიუმის ქლორიდის სახით შეუძლებელია.

აქედან გამომდინარე, აზოაკლინური კლიკ-რეაგენტის სინთეზთან ერთად მიზნად დავისახეთ ოლსალაზინის სინთეზის მეთოდის მოდიფიცირება. აღნიშნული ამოცანის გადასაწყვეტად შევიმუშავეთ ოლსალაზინის სინთეზის ახლი სტრატეგია, რომელსაც არ ექნებოდა ზემოაღნიშნული შეზღუდვები.

წინამდებარე ნაშრომში მოცემული ოლსალაზინის სინთეზის მოდიფიცირებული მეთოდის არსი მდგომარეობს დიაზოტირება-აზომუდლების რეაქციების ჩატარებას ტეტრაფთორბორატ ანიონების თანაობისას. მიზნობრივი ნაერთის მიღება განხორციელდა სქემაზე მოცემული ორსაფეხურიანი გარდაქმნის მიხედვით (სქემა 27).

რეაქციის პირველი საფეხური მოიცავს 5-ამინო-2-ჰიდროქსიბენზო-მჟავას (1) დიაზოტირებას ნატრიუმის ტეტრაფთორბორატის თანაობისას. მადიაზოტირებელ სისტემად აღებულია ნატრიუმის ნიტრიტი და ტეტრაფთორბორწყალბადმჟავა. ამ უკანასკნელს ყოველი ექსპერიმენტის წინ ვიღებდით ფთორწყალბადმჟავისა და ბორმჟავასა ურთიერთქმედებით. ლიტერატურაში აღწერილი მეთოდებისაგან განსხვავებით მარილმჟავას ნაცლად ტეტრაფთორბორმჟავს გამოყენება მნიშვნელოვნად შეამცირა სარეაქციო ნარევი წყლის რაოდენობა.



სქემა 27. მოდიფიცირებული მეთოდით ოლსალზინის და აზოალკინ კლიკ-რეაგენტის სინთეზი

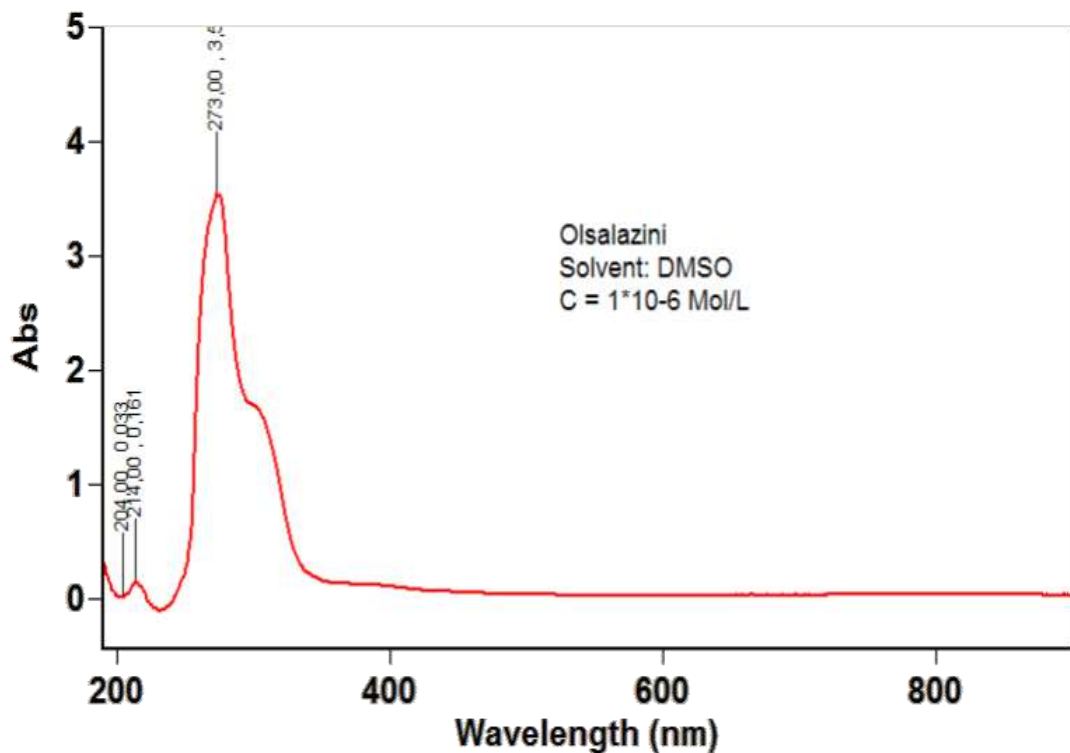
5-ამინო-2-ჰიდროქსიბენზომჟავა ადვილად იხსნება ტეტრაფთორბორ-მჟავს მინიმალურ რაოდენობაში. 0.01 მოლი ნაერთის 1 გასახსნელად საკმარისია 2 მლ ტეტრაფთორბორმჟავა. სრული ჰომოგენიზაციის მიღწევის შემდეგ სარეაქციო ნარევი მცირე ულუფებით ემატება ნატრიუმის ნიტრიტი მყარი სახით 2 საათის განმავლობაში. დიაზოტირების მთელი პროცესის განმავლობაში მკაცრად კონტროლდებოდა მორევის სიჩქარე და ტემპერატურა, რომელსაც ვინარჩუნებდით 0-5 °C ინტერვალში. აღსანიშნავია ასევე, რომ

რეაქცია ტარდებოდა ტეფლონის ქიმიური ჭიქაში, რომელიც მოთავსებული იყო ასვე ტეფლონისაგან დამზადებული მაგნიტური სარევი. ტემპერატურის კონტროლი წარმოებდა აბაზანაში. ნატრიუმის ნიტრიტის მთელი რაოდენობის დამატების შემდეგ სარეაქციო ნარევის მუდმივი მორევის პირობებში ვაყოვნებით დამატებით 2 საათს რეაქციის საწყისი ამინის სრულად გარდაქმნისათვის. რეაქციის დასრულებას ვამოწმებდით იოდ-სახამებლიანი ქაღალდით. შემდეგ სარეაქციო ნარევის ვფილტრავდით ბიუნხერის ძაბრზე ვაკუუმის გამოყენებით. რეაქციის პროდუქტი 3-კარბოქსი-4-ჰიდროქსიბენზოლდი-აზონიუმის ტეტრაფთორბორატი გამოიყოფა მოყავისფრო-მოწითალო ნალექის სახით. აღსანიშნავია, რომ დიაზოტირების პროცესის დასრულების შემდეგ არ არის საჭირო თავისუფალი აზოტოვანი მჟავას დაშლა შარდოვანას დამატებით, როგორც ამას ადგილი აქვს სხვა დიაზოტირების პროცედურებში. აზოტოვანი მჟავა რეაქციის პროდუქტს 2 სრულად სცილდება გაფილტვრისას. დიაზონიუმის მარილის მიღება ტეტრაფთორბორატის სახით შესაძლებლობას იძლევა ეს უკანასკნელი თავისუფალი სახით გამოვყოთ და ოთახის ტემპერატურაზე ვაკუუმში გაშრობის შემდეგ რამდენიმე კვირის განმავლობაში შევინახოთ.

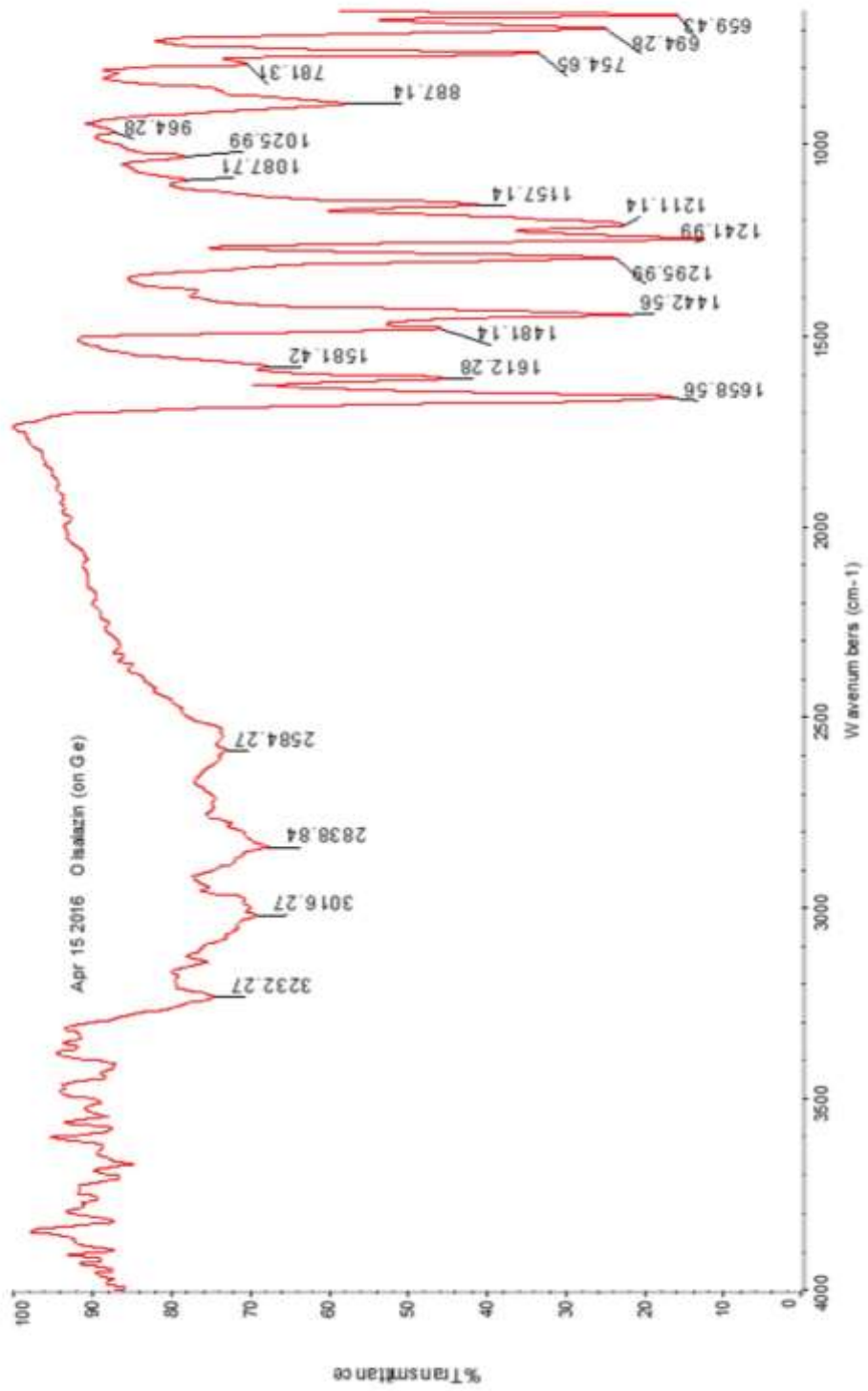
სინთეზის მეორე საფეხური წარმოადგენს აზოშეუღლების რეაქცია სალიცილმჟავასთან (3). ამ უკანასკნელის ხსნადობისა და რეაქციისუნარიანობის გასაზრდელად ვიყენებდით სარეაქციო ნარევის შეტუტიანებას. როგორც ექსპერიმენტის შედეგებმა აჩვენა, ნატრიუმის ტუტის გამოყენება მართალია ამცირებდა ხსნარის რაოდენობას და მნიშვნელოვნად ზრდიდა ნაერთის 3 რეაქციისუნარიანობას, მაგრამ ამავდროულად თავს იჩენდა დიაზონიუმის მარილის დაშლა. შედეგად კი მიზნობრივი პროდუქტის გამოსავლიანობა მცირდებოდა. ამიტომ სარეაქციო ნარევის ტუტე არის შესაქმნელად გამოყენებული იქნა ნატრიუმის კარბონატი, რომელსაც ერთის მხრივ სალიცილმჟავა გადაყავს შესაბამის ნატრიუმის მარილში, და იმავდროულად არ იწვევს დიაზონიუმის მარილის გადაყვანას დიაზოტატში და დაშლის რეაქციების პროვოცირებას.

აზოშეუღლების პროცესი ტარდებოდა სუსტ ტუტე არეში (pH 8-9) მუდმივი მორევის პირობებში -5 °C-ზე. აზო პარტნიორის **3** ხსნარს დიაზო პარტნიორი **2** ემატებოდა მყარი სახით. აზოშეუღლების რეაქციის დასრულებას სჭირდება 48 საათი. რეაქციის დასრულების შემდეგ ხსნარის pH-ის მნიშვნელობა მიგვყავდა სუსტ მჟავა არემდე (pH 6) 20%-იანი ძმარმჟავას დამატებით. მჟავა არეში რეაქციის პროდუქტი იწყებს გამოლექვას, რომელსაც ვვილტრავდით ბიუნერის ძაბრზე და ვაშრობდით 35°C-ზე ვაკუუმ კარადაში. გამოსავლიანობა შეადგენდა 75-77%-ს.

მიღებული ნაერთისათვის ჩაწერილია ელექტრონული (ნახ. 1) და FTIR (იხ. ნახ. 2). ორივე მათგანმა დაადასტურა, რომ მიღებული პროდუქტი სრულად შეესაბამება ოლსალაზინის სავარაუდო სტრუქტურას. ¹H-ბმრ სპექტრში ვლინდება ყველა მოსალოდნელი პროტონის სიგნალი, რომელთა ინტეგრალები შესაბამისობაშია პროტონთა რაოდენობასთან.



ნახ. 1. ოლსალაზინის (4) ელექტრონული სპექტრი



ნახ. 2. ოლსაზინის (4) იწ სპექტრი

ამრიგად, ოლსალაზინის სინთეზში მარილმჟავას ნაცლად ტეტრაფთორბორმჟავას გამოყენება საშუალებას იძლევა:

- ა) მნიშვნელოვნად მცირე რაოდენობის მჟავა იქნას გამოყენებული ამინის სრული გახსნისათვის, რაც თავის მხრივ ამცირებს წყლის რაოდენობას სარეაქციო ნარევეში
- ბ) დიაზონიუმის მარილი მიიღება სუფთა სახით, რომელიც შესაძლებელია გამოიყოს ინდივიდუალური სახით მისი შემდგომი შენახვისა და გამოყენების მიზნით,
- გ) არ საჭიროებს შარდოვანას გამოყენებას თავისუფალი აზოტოვანი მჟავას მოცილების მიზნით და
- დ) აზოშუღლების სტადია ჩატარდეს მინიმალური რაოდენობის გამხსნელში და თავიდან ავიცილოთ მიზნობრივი პროდუქტის დანაკარგი მისი წყალში მაღალი ხსნადობის გამო.

2.1.2. აზოალკინური კლიკ-რეაგენტის - (E)-5,5'-(დიაზენ-1,2-დილ)ბის(2-ჰიდროქსი-N-(პროპ-2-ინ-1-ილ)ბენზამიდი) სინთეზი

აზოალკინური კლიკ-რეაგენტის (E)-5,5'-(დიაზენ-1,2-დილ)ბის(2-ჰიდროქსი-N-(პროპ-2-ინ-1-ილ)ბენზამიდი) (7) სინთეზი განხორციელდა მიღებული ოლსალაზინის საფუძველზე (სქემა 27). პროპარგილ ამინის (6) ფრაგმენტის შეყვანისათვის ოლსალაზინი (4) წინასწარ იქნა გააქტიურებული შესაბამის დიქლორანჰიდრიდში 5 გადაყვანით. ზოგადად, არომატული მჟავები პირველად ამინებთან ადვილად ურთიერთქმედებენ მჟავა კალატილიზის პირობებში გაცხელებით, მაგრამ პროპარგილამინში არსებული სამმაგი ბმა მგრძობიარეა როგორც მაღალტემპერატურაზე გაცხელების, ისე მჟავას მოქმედების მიმართ. ამიტომ არასასურველი თანაური რეაქციების წარმართვის თავიდან ასაცილებლად ოლსალაზილიდან (4) მივიღეთ შესაბამისი დიქლორანჰიდრიდი 5, რომელსაც კარბონმჟავებისაგან განსხვა-

ვებით მაღალი რეაქციისუნარიანობით ხასიათდება და შესწევს უნარი შევიდეს ამინებთან კონდენსაციის რეაქციაში დაბალ ტემპერატურაზე.

ოლსალაზინის დიქლორანჰიდრიდის სინთეზისათვის უკუმაცივრით აღჭურვილ მრგვალძირა კოლბაში ვტვირთავდით თიონილქლორიდს და ვათბობდით 35-40 °C-მდე. შემდეგ ვიწყებდით ოლსალაზინის დამატებას მყარი სახით მცირე ულუფებით. რეაქციის დაწყება პირველივე ულუფის დამატების შემდეგ შეინიშნება - გამოყოფას იწყებს ქლორწყალბადი. სარეაქციო სისტემას უწყვეტი მორევის პირობებში ვაჩერებდით 38-40 საათის განმავლობაში მაგნიტურ სარევეზე მუდმივი მორევის პირობებში. რეაქციის დასასრული დგინდება ქლორწყალბადის გამოყოფის შეწყვეტით. რეაქციის დამთავრების შემდეგ სარეაქციო ნარევიდან ვხდიდით ჭარბ თიონილქლორიდს, ხოლო მიზნობრივ ნაერთს 5 - ვაკუუმის პირობებში. კოლბაში რჩებოდა რეაქციაში შეუსვლელი ოლსალაზინი.

გარდაქმნის შემდეგ სტადიას წარმოადგენს დიქლორანჰიდრიდის კონდენსაცია პროპარგილამინთან. კონდენსაციის რეაქციას ვატარებდით უკუმაცივრით აღჭურვილ მრგვალძირა კოლბაში, რომელშიც ვტვირთავდით ქლოროფორმში გახსნილ დიქლორანჰიდრიდს 5 და 0°C-ზე წვეთ-წვეთობით ვამატებდით ქლოროფორმში გახსნილ პროპარგილამინს (6) თითქმის სტექიომეტრული თანაფარდობით - 1 მოლ დიქლორანჰიდრიდზე ვიღებდით 2.1 მოლ პროპარგილამინს. პროპარგილამინის დამატება წარმოებდა დაახლოებით 30-40 წუთი, რის შემდეგაც სარეაქციო ნარევეს ნელ-ნელა ვათბობდით ოთახის ტემპერატურამდე და ვაყოვნებდით მთელი ღამის განმავლობაში. გამოყოფილ ნალექს ვფილტრავდით. მიღებული პროდუქტისათვის ლღობის ტემპერატურის გაზომვა ვერ მოვახერხეთ, რადგან ნაერთი 180°C-ზე ზევით იშლება.

მიღებული ნაერთის აღნაგობა დადასტურებულია იწ სპექტრომეტრით. ნაერთის 7 იწ სპექტრზე ვლინდება აცეტილენური სამმაგი ბმისათვის დამახასიათებელი შთანთქმის ზოლები 3300 და 2500 cm^{-1} უბნებში და N-H ბმის შთანთქმის ზოლი 3400 cm^{-1} -ზე. მიღებული მიზნობრივი

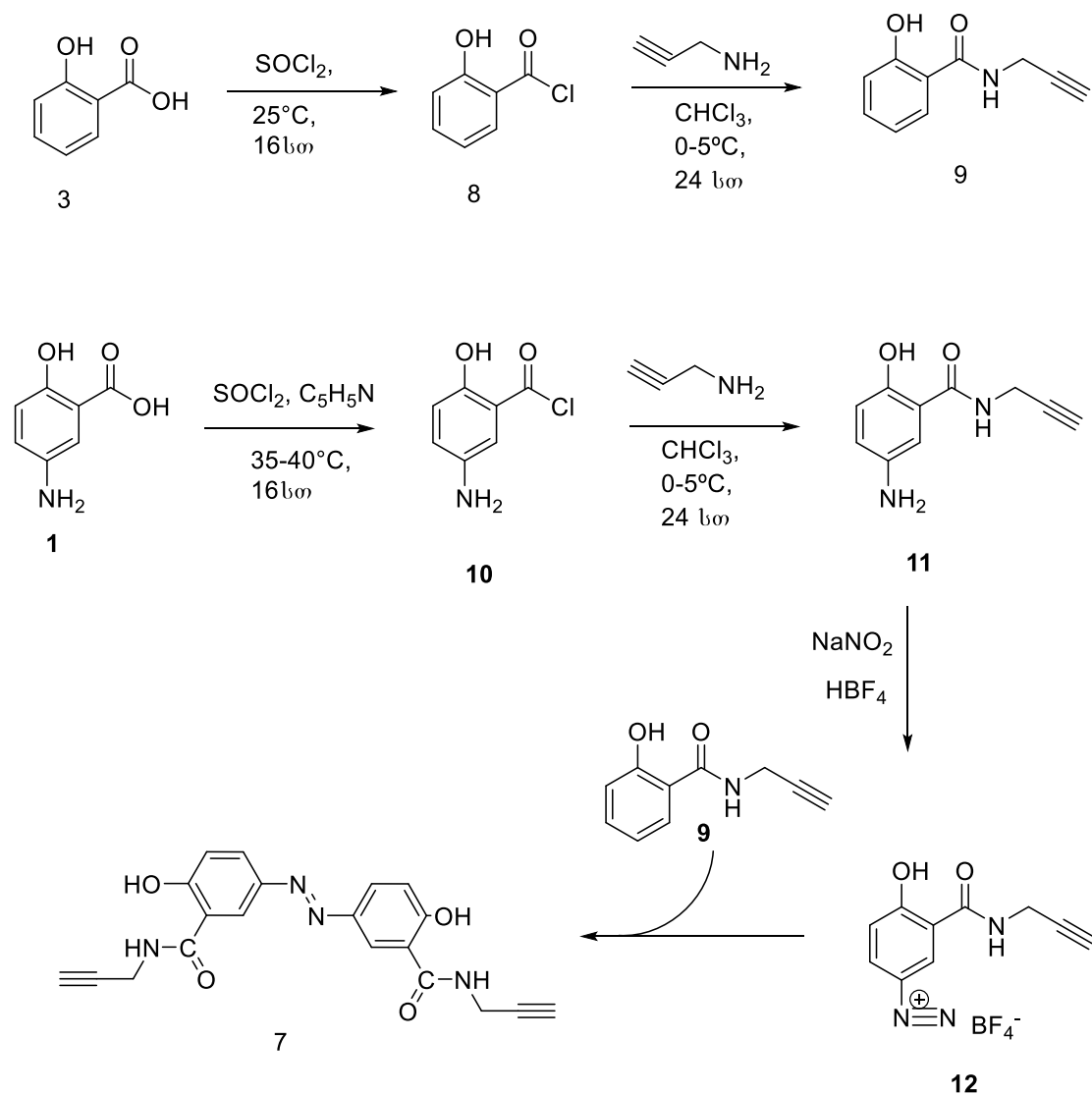
პროდუქტის გამოსავლიანობა გასუფთავების სტანდარტული პროცედურების შემდეგ შეადგენს 38-40%.

პრეპარატული მიზნებისათვის მოცემული გამოსავლიანობა არც თუ სახარბიელოა. ამიტომ შევეცადეთ ნაერთი 7 მიგველო ალტერნატიული გზითაც. როგორც სქემა 28-დან ჩანს მიზნობრივი ნაერთის სინთეზის სტრატეგია მდგომარეობს პროპარგილამიდების წინასწარ მომზადებაში. კერძოდ გარდაქმნის პირველ სტადიაზე ჯერ მზადდება სალიცილმჟავასა (3) და 5-ამინოსალიცილმჟავას (1) ქლორანჰიდრიდები 8 და 10.

თიონილქლორიდს ვიღებდით 1.5-ჯერადი სიჭარბით. რეაქცია მიმდინარეობდა გამხსნელის გარეშე თიონილქლორიდის არეში არომატული მჟავების 1 და 3 მყარი სახით მცირე ულუბად შეტანით. აღსანიშნავია, რომ სალიცილმჟავას (3) შემთხვევაში ქლორწყალბადის გამოყოფა შეინიშნებოდა პირველი ულუფის დამატებისთანავე ოთახის ტემპერატურაზე. 5-ამინოსალიცილმჟავა (1) კი ოთახის ტემპერატურაზე ძალიან ნელა ურთიერთქმედებდა თიონილქლორიდთან. ამიტომ რეაქციის ტემპერატურა გავზარდეთ 35-40°C-მდე. ტემპერატურის მომატებით რეაქცია მხოლოდ უმნიშვნელოდ დაჩქარდა, გამოყოფილი ქლოწყალბადმჟავას ინტენსიურობის მიხედვით თუ ვიმსჯელებთ. რეაქციის კიდევ უფრო დაჩქარებისათვის ტემპერატურის დამატებით გაზრდას მოვერიდეთ. სარეაქციო სისტემაში დავამატეთ მცირე რაოდენობით პირიდინი. სარეაქციო ნარევი ერთი საათის შემდეგ გახდა ჰომოგენური და 35-40 °C-ზე დავაყოვნეთ 16-24 სთ. რეაქციის დასრულების შემდეგ სარეაქციო ნარევი გავფილტრეთ და რეაქციაში შეუსვლელი თიონილქლორიდი მოვაცილეთ ვაკუუმში გამოხდით.

ამასთანავე უნდა აღინიშნოს, მიუხედავად იმისა, რომ თიონილქლორიდი არ არის მაღალ მდუღარე ნაერთი, როგორც ექსპერიმენტულმა შედეგებმა გვიჩვენა, მისი მოცილება უნდა მოხდეს შემცირებულ წნევაზე. წინააღმდეგ შემთხვევაში სარეაქციო მასა პოლიმერიზდება და მიზნობრივი პროდუქტის გამოსავლიანობა დრამატულად მცირდება. ასევე შენიშნული იქნა, რომ სარეაქციო მასა დამუშავებას საჭიროებს მაშინვე, რადგან ოთახის

ტემპერატურაზე დიდი ხნით დატოვებისას ასევე თავს იჩენს თანაური პოლიმერიზაციის რეაქცია. ამიტომ შემდეგი საფეხური სასურველია რაც შეიძლება სწრაფად წარიმართოს.



სქემა 28. ნაერთის 7 სინთეზის ალტერნატიული გზა

პროპარგილამიდების 9 და 11 სინთეზი ჩავატარეთ ქლოროფორმის არეში. ქლოროფორმში ვხსნიდით როგორც ნაერთებს 8 ან 10, ისე პროპარგილამინს (დაახლოებით 7%-იანი ხსნარი). რეაქციას ვატარებდით 0-5 °C-ზე, რისთვისაც მორეაგირე კომპონენტების ქლოროფორმის ხსნარებს წინასწარ ვაცივებდით შესაბამის ტემპერატურამდე. რეაქციის დროს

პროპარგილამინის ხსნარს ვამატებდით ქლორანჰიდრიდის ხსნარს 2-3 სთ-ის განმავლობაში. შემდეგ სარეაქციო ნარევს ვტოვებდით ოთახის ტემპერატურაზე მთელი ღამის განმავლობაში. მიზნობრივი პროდუქტები **9** და **11** გამოიყოფა ყვითელი და ნარინჯისფერი კრისტალების სახით შესაბამისად.

გარდაქმნის შემდეგ საფეხურზე ვატარებდით 5-ამინო-2-ჰიდროქსი-N-(პროპ-2-ინ-1-ილ)ბენზამიდის (**11**) დიაზოტირებას შემდგომი აზოშეუღლებით ნაერთთან **8**.

დიაზოტირების რეაქცია ტარდებოდა ტეფლონის ჭიქაში, რომელსაც ვათავსებდით ყინულის აბაზანაში. ტეტრაფთორბორმჟავას ვიღებდით უშუალოდ რეაქციის წინ ბორმჟავასა და ფთორწყალბადმჟავიდან. მუდმივ ენერგიულ მორევას ვახორციელებდით მაგნიტური სარევით. ტემპერატურის კონტროლს ვახდენდით აბაზანაში. ამიტომ სარეაქციო კოლბაში ტეტრაფთორბორმჟავასა და არომატული ამინის **11** მოთავსების შემდეგ სარეაქციო ნარევს ვაყოვნებდით 15-20 წუთს სარეაქციო ნარევისა და აბაზანის ტემპერატურის გათანაბრებისათვის. ამ პერიოდში ამინი სრულად იხსნება მჟავაში. შემდეგ ვიწყებდით უშუალოდ დიაზოტირების პროცესს სარეაქციო სისტემაში ნატრიუმის ნიტრიტის შეტანით. რეაქციის დაწყებას მიუთითებს სარეაქციო სისტემის ფერის ცვლილება - იგი ნატრიუმის ნიტრიტის შეტანის ადგილას იღებს მუქ ყავისფერს, რომელიც მორევის შედეგად თანაბრად ნაწილდება მთელს მასაში. ნატრიუმის ნიტრიტის დამატებას ვახდენდით ძალიან მცირე ულუფებით ჭიქის კედელთან ახლოს, რადგან დიაზოტირების რეაქციის შედეგად გამოყოფილი სითბოს ართმევა ყოფილიყო უფრო ეფექტური. ნატრიუმის ნიტრიტის დამატებისას არ შეიძლება შეინიშნებოდეს აზოტის ოქსიდების გამოყოფა. წინააღმდეგ შემთხვევაში საჭირო გახდება ნატრიუმის ნიტრიტის კიდევ უფრო დიდი რაოდენობით დამატება - აზოტის ოქსიდების გამოყოფა მიუთითებს, რომ აზოტოვანი მჟავა ვერ ასწრებს ამინთან რეაქციაში შესვლას და იწყებს დაშლას. შესაბამისად იცვლება მორეაგირე კომპონენტთა მოლთა თანაფარდობა. თუმცა აქვე უნდა

აღინიშნოს, რომ მიუხედავად ექსპერიმენტის დიდი სიფრთხილით ჩატარებისა, მცირე რაოდენობით აზოტის ოქსიდები მაინც გამოიყოფოდა ყოველ ექსპერიმენტში და რეაქციის დასასრულს საჭიროებდა ნატრიუმის ნიტრიტის რაოდენობის მცირე კორექციას. შემოწმება სტანდარტულად ხდებოდა იოდ-სახამებლიანი ქაღალდით. რეაქციის დასასრულს სარეაქციო ჭიქის ფსკერზე მაგნიტური სარევის გამორთვის შემდეგ ილექება მონაც-რისფერო-ღია ყავისფერი დიაზონიუმის მარილი ტეტრაფთორბორატის სახით **12**. მიღებულ დიაზონიუმის მარილს ვფილტრავდით ბიუხნერის ძაბრზე ვაკუუმის ქვეშ. ფილტრზე დარჩენილი ნალექს ვრეცხავდით მცირე რაოდენობა დიეთილის ეთერით და ცივი წყლით. შემდეგ კარგად გაწურულ კრისტალებს ვათავსებდით პეტრის ჯამზე და ვაშრობდით ვაკუუმ კარადაში 25-30°C-ზე.

აზოშეუღლებით მიიღება მიზნობრივი ნაერთი, რომლის გამოსავლიანობა შეადგენს 40-45%.

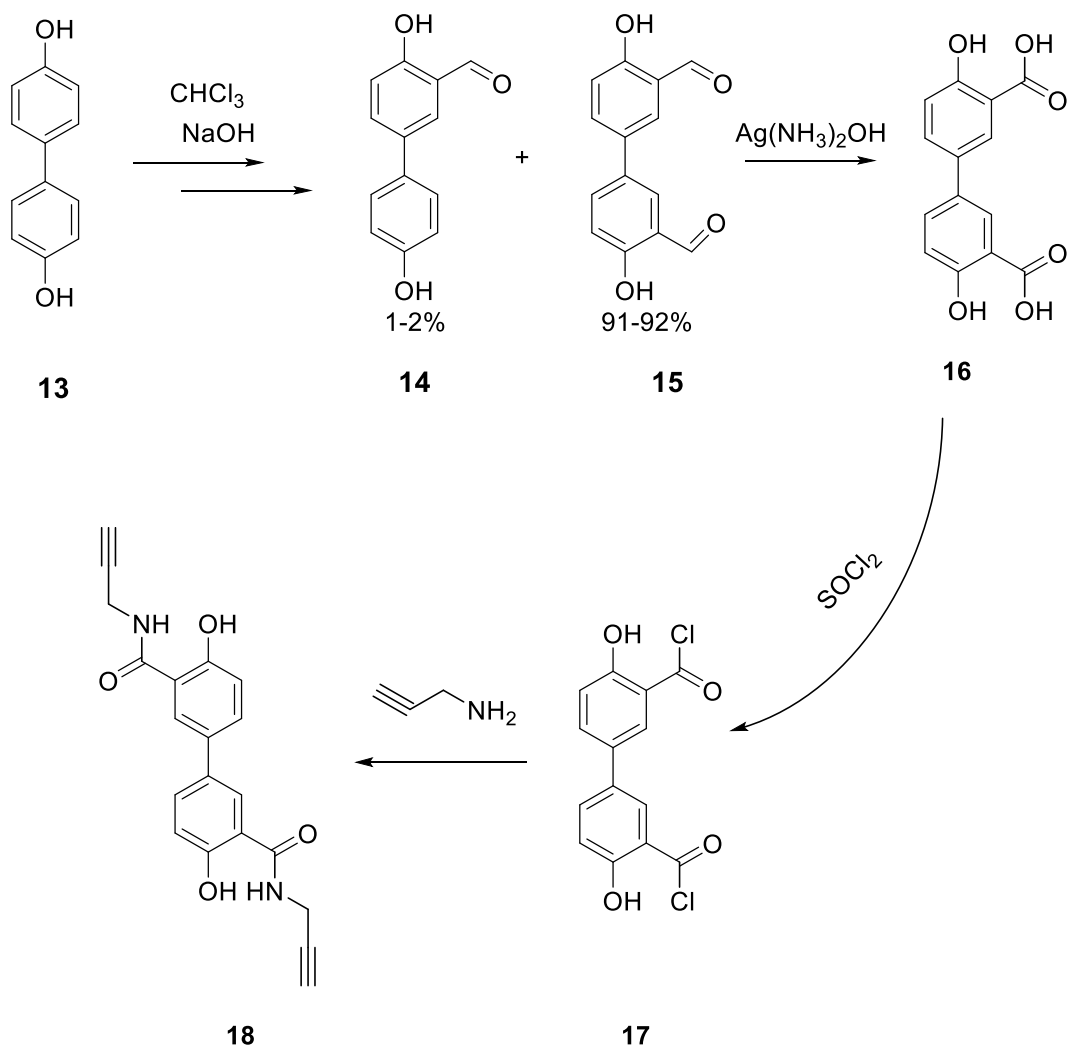
ამრიგად, დიაზოტორებისა და აზოშეუღლების რეაქციის გამოყენება კლიკ-რეაგენტების სინთეზისათვის საშუალებას იძლევა რთული აღნაგობის მიზნობრივი სუბსტრატები მივიღოთ შედარებით მარტივი მეთოდებითა და ლაბილური ფუნქციური ჯგუფების შემცველი საწყისი ნაერთების გამოყენებით.

2.1.3. ალკინური კლიკ-რეაგენტის სინთეზი ბიფენილის საფუძველზე

ასიმეტრიული მაკროციკლური აზომეთინების მიღების მიზნით ალკინური კლიკ-რეაგენტის სინთეზი განხორციელდა ბიფენილის საფუძველზე. მიზნობრივი ნაერთის 4,4'-დიჰიდროქსი-N³,N^{3'}-დი(პროპ-2-ინ-1-ილ)-[1,1'-ბიფენილ]-3,3'-დიკარბოქსამიდის მიღების გზა ნაჩვენებია სქემა 29-ზე.

როგორც სქემიდან ჩანს, საწყის ნაერთად აღებულია კომერციულად ხელმისაწვდომი 4,4'-დიჰიდროქსიბიფენილი (**13**). მისი კარბონილირებით რეიმან-ტიმანის მეთოდით ქლოროფორმისა და ნატრიუმის ტუტის არეში

მიიღება შესაბამისი დიკარბონილ ნაწარმი - 4,4'-დიჰიდროქსი-[1,1'-ბიფენილ]-3,3'-დიკარბალდეჰიდი (15). მისი სინთეზის პროცესში მოგვიწია შეგვემუშავებინა მიღების ოპტიმალური მეთოდი, რომლის დროსაც ნაერთის 15 გამოსავლიანობა იქნებოდა მაქსიმალური და ამასთანავე მიღებული პროდუქტის სისუფთავე დააკმაყოფილებდა შემდეგი საფეხურის მოთხოვნებს. როგორც ექსპერიმენტულმა მონაცემებმა აჩვენა, მაღალი გამოსავლიანობა მიიღწევა ნაერთზე 13 კარბონილირების რეაქციის ორჯერადად ჩატარებით პირველ საფეხურზე მიღებული ნედლი პროდუქტის გასუფთავების გარეშე. დიკარბონილური ნაერთის გასუფთავებისათვის შემუშავებული იქნა ე.წ. ბისულფიტური მეთოდი.



სქემა 29. ალკინური კლიკ-რეაგენტის სინთეზი ბიფენილის საფუძველზე

გადაქმნის შემდეგ საფეხურზე დიკარბონილური ნაერთიდან (15) სუსტი დამჟანგველის მოქმედებით მიღებული იქნა 4,4'-დიჰიდროქსი-[1,1'-ბიფენილ]-3,3'-დიკარბონმჟავა (16). დამჟანგველად შევარჩიეთ ტოლენსის რეაგენტი. მისი შერჩევა რამდენიმე მიზეზით იყო განპირობებული. ფენოლური ნაერთები ადვილად იჟანგებიან და ჟანგვის მკაცრ პირობებში ადვილად წარმოქმნიან ქინოიდურ ნაერთებს, რომლებიც შემდგომ ადვილად იფისება. ჟანგვისას უფრო ფაქიზი მოპყრობა სჭირდება ალდეჰიდებს, რადგან ორთო პოზიციაში განთავსებული ჰიდროქსი და ალდეჰიდური ჯგუფების შემთხვევაში კიდევ უფრო იზრდებოდა შეფისვის რისკი. ტოლენსის რეაგენტი, როგორც ცნობილია, გამოიყენება ალდეჰიდების აღმომჩენ ვერცხლის სარკის რეაქციაში. ჩვენს შემთხვევაში, მოცემული აღმომჩენი რეაქცია გამოვიყენეთ პრეპარატიული მიზნით. მეორეს მხრივ, ტოლენსის რეაგენტის გამოყენებისას ჟანგვის რეაქციის შემდეგ მიიღება მეტალური ვერცხლი, რომელიც მარტივად შეიძლება მოვაცილოთ სარეაქციო სისტემას, აზოტმჟავას მოქმედებით გადავიყვანოთ შესაბამის ნიტრატში და ხელახლა დავამზადოთ ტოლენსის რეაგენტი.

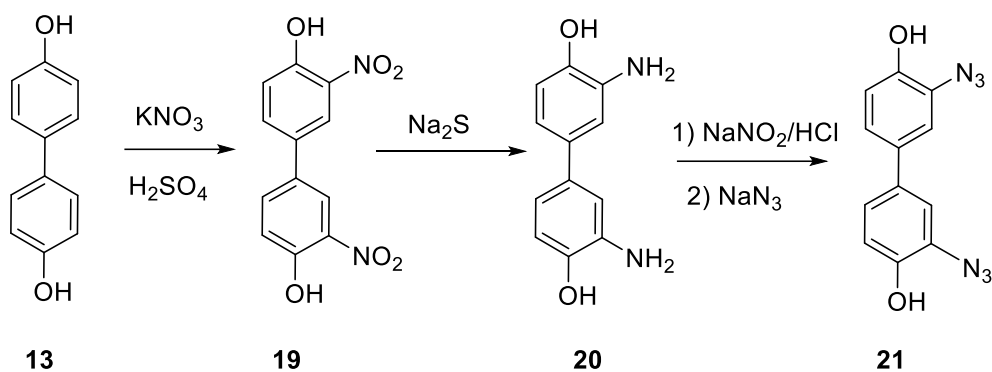
4,4'-დიჰიდროქსი-[1,1'-ბიფენილ]-3,3'-დიკარბონილ ქლორიდის (17) სინთეზისათვის უკუმაცივრით აღჭურვილ მრგვალძირა კოლბაში ვტვირთავდით თიონილქლორიდს და ვათბობდით 35-40 °C-მდე. შემდეგ ვიწყებდით 4,4'-დიჰიდროქსი-[1,1'-ბიფენილ]-3,3'-დიკარბონმჟავას დამატებას მყარი სახით მცირე ულუფებით. ქლორწყალბადის გამოყოფის დაწყება პირველივე ულუფის დამატების შემდეგ შეინიშნება. სარეაქციო სისტემას უწყვეტი მორევის პირობებში ვაჩერებდით 38-40 საათის განმავლობაში მაგნიტურ სარევიზე მუდმივი მორევის პირობებში. როდესაც შეწყდებოდა ქლორწყალბადის გამოყოფა, სარეაქციო ნარევიდან ვხდით ჭარბ თიონილქლორიდს, ხოლო მიზნობრივ ნაერთს 17 - ვაკუუმის პირობებში. კოლბაში რჩებოდა რეაქციაში შეუსვლელი 4,4'-დიჰიდროქსი-[1,1'-ბიფენილ]-3,3'-დიკარბონმჟავა (16).

გარდაქმნის საბოლოო სტადიას წარმოადგენს დიქლორანჰიდრიდის კონდენსაცია პროპარგილამინთან. კონდენსაციის რეაქციას ვატარებდით უკუმაცივრით აღჭურვილ მრგვალძირა კოლბაში, რომელშიც ვტვირთავდით ქლოროფორმში გახსნილ დიქლორანჰიდრიდს 17 და 0°C-ზე წვეთ-წვეთობით ვამატებდით ქლოროფორმში გახსნილ პროპარგილამინს (6) თითქმის სტექიომეტრული თანაფარდობით. პროპარგილამინის დამატება წარმოებდა დაახლოებით 30-40 წუთი, რის შემდეგაც სარეაქციო ნარევს ნელ-ნელა ვათბობდით ოთახის ტემპერატურამდე და ვტოვებდით მთელი ღამის განმავლობაში. გამოყოფილ ნალექს ვფილტრავდით.

მიღებული ნაერთის აღნაგობა დადასტურებულია იწ სპექტრომეტრით. ნაერთი 18-ის იწ სპექტრზე ვლინდება აცეტილენური სამმაგი ბმისათვის დამახასიათებელი შთანთქმის ზოლები 3330 და 2510 cm^{-1} უბნებში და N-H ბმის შთანთქმის ზოლი 3405 cm^{-1} -ზე. მიღებული მიზნობრივი პროდუქტის გამოსავლიანობა გასუფთავების სტანდარტული პროცედურების შემდეგ შეადგენს 45-49%.

2.2. აზიდური კლიკ-რეაგენტის სინთეზი

აზიდ-ალკინური კლიკ-რეაქციის მეორე საკვანძო ნაერთს წარმოადგენს აზიდის ფუნქციური ჯგუფის შემცველი რეაგენტი. წინამდებარე ნაშრომში აზიდურ კლიკ რეაგენტების სინთეზი განხორციელდა სქემა 30 და სქემა 31 მიხედვით.



სქემა 30. აზიდური კლიკ-რეაგენტის სინთეზი ბიფენილის საფუძველზე

როგორც სქემა 30-დან ჩანს, საწყის ნაერთს წარმოადგენს [1,1'-ბიფენილ]-4,4'-დიოლი (**13**), რომლის ნიტრირება კალიუმის ნიტრატით კონცენტრირებულ გოგირდმჟავაში იძლება შესაბამის დინიტრონაწარმს - 3,3'-დინიტრო-[1,1'-ბიფენილ]-4,4'-დიოლს (**14**). ნიტრირების რეაქციას ვატარებდით ოთახის ტემპერატურაზე. ქიმიურ ჭიქაში წინასწარ გამზადებდით კალიუმის ნიტრატის ხსნარს კონცენტრირებულ გოგირდმჟავაში და ვაცივებდით ოთახის ტემპერატურამდე. შემდეგ მაგნიტური სარევით მორევის პირობებში ტემპერატურის მკაცრი კონტროლით მცირე ულფების სახით შეგვქონდა [1,1'-ბიფენილ]-4,4'-დიოლი (**13**). ტემპერატურის მომატების შემთხვევაში სარეაქციო ნარევის ვაყოვნებდით მორევის პირობებში და შემდეგი ულუფა ემატებოდა მხოლოდ სისტემის გაგრილების შემდეგ. ნიტრირების რეაქციის ხანგრძლივობა შეადგენდა 5 საათს. რეაქციის დასასრულს წარმოიქმნება შეფისული მასა, რომელსაც დეკანტაციით ვაცილებდით სარეაქციო ნარევის და ვრეცხავდით წყლით რამდენჯერმე მჟავიანობის მოსაცილებლად. შემდეგ შეფისული მასა გადაგვექონდა ვიურცის კოლბაში და ვხდიდით წყლის ორთქლით. პროდუქტი ღია ყვითელი კრისტალების სახით ილექებოდა დისტილატში, რომელსაც ვფილტრავდით, ვაკრისტალებდით მეთანოლში და ვაშრობდით ვაკუუმ კარადაში. გამოსავლიანობა შეადგენდა 40-48%-ს.

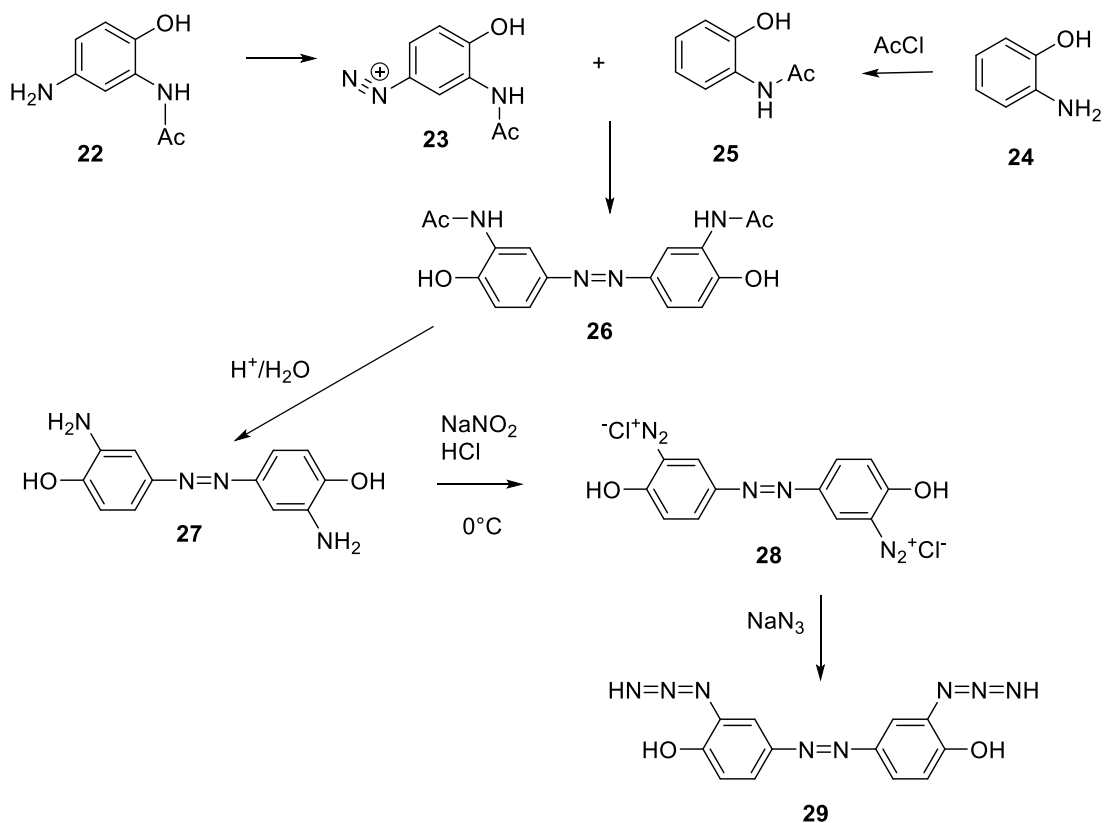
გარდაქმნის შემდეგი საფეხური წარმოადგენს დინიტრო ნაერთის აღდგენას. აღდგენა ჩატარებული იქნა სხვადასხვა აღმდგენელი სისტემით,

როგორცაა რკინა-მარილმჟავა. კალა-მარილმჟავა, ნატრიუმის სულფიდი. ყველაზე კარგი შედეგი მოგვცა ნატრიუმის სულფიდმა. დიამინო ნაერთის **20** გამოსავლიანობამ შეადგინა 88-89%. აღდგენის რეაქციისათვის მრგვალ-ძირა კოლბაში ვტვირთავდით 3,3'-დინიტრო-[1,1'-ბიფენილ]-4,4'-დიოლს (**19**) და ნატრიუმის სულფიდს 5-ჯერადი მოლური სიჭარბით. სარეაქციო არედ ვიყენებდით წყალს. აღდგენის პროცესში შეინიშნება გოგირდწყალბადის ინტენსიური გამოყოფა. რეაქციის დასასრულს მიუთითებდა სარეაქციო სისტემის ფერის ცვლილება - ყვითელი ფერის კრისტალები გადადიოდა ღია ნაცრისფერ ნალექში. მიღებულ ნალექს ვფილტრავდით და ბიუხნერის ძაბრზე ვრეცხავდით რამდენიმეჯერ წყლით. ვაკრისტალებდით 5%-იან ძმარმჟავაში.

გარდაქმნის შემდეგ სტადიას წარმოადგენს დიამინის **20** დიაზოტირება და მიღებული დიაზონიუმის მარილის გამოყოფის გარეშე გადაყვანა შესაბამის აზიდში **21**. 3,3'-დიამინო-[1,1'-ბიფენილ]-4,4'-დიოლის (**20**) დიაზოტირების რეაქცია ჩავატარეთ დიაზოტირების „კლასიკურ“ პირობებში, რომელიც ითვალისწინებს ამინის გახსნას 10%-იან მარილმჟავაში და ნატრიუმის ნიტრიტის 7-10%-იანი ხსნარის სახით დამატებას 0.5 საათის განმავლობაში 0-5°C პირობებში. დიაზოტირების რეაქციის დასასრული სტანდარტულად მოწმდებოდა იოდ-სახამებლიანი ქაღალდით და რეაქციის დამთავრების შემდეგ სარეაქციო ნარევეს სწრაფად ვფილტრავდით ყინულის აბაზანაში მოთავსებულ ბუნზენის კოლბაში ბიუხნერის ძაბრისა და წყალჭავლიანი ტუმბოს საშუალებით. ფილტრატს ვაბრუნებდით მაგნიტურ სარევეზე და მყარი სახით შეგვექონდა ნატრიუმის აზიდი. ამ უკანასკნელის პირველი ულუფის შეტანის მომენტშივე ჩნდებოდა კრისტალები. ნატრიუმის აზიდს ვიღებდით სამჯერადი სიჭარბით საწყისი ამინის 20 მიმართ.

მიღებულ 3,3'-დიაზოლო-[1,1'-ბიფენილ]-4,4'-დიოლს (**21**) გამოვყოფდით გაფილტვრით და შემდეგ სტადიაზე ვიყენებდით დაუყოვნებლივ.

აზიდური კლიკ-რეაგენტის სინთეზი აზობენზოლის საფუძველზე განხორციელდა სქემა 31-ის მიხედვით.



სქემა 31. აზიდური კლიკ-რეაგენტის სინთეზი აზობენზოლის საფუძველზე

გარდაქმნის პირველი საფეხური წარმოადგენს N-(5-ამინო-2-ჰიდროქსიფენილ)აცეტამიდის (22) დიაზორირებას ნიტროზილქლორიდით და მიღებული 3-აცეტამიდო-4-ჰიდროქსიბენზოლდიაზონიუმ ქლორიდის (23) აზოშეუღლებას ძმარმჟავას ქლორანჰიდრიდით წინასწარ N-აცილირებულ 2-ამინოფენოლთან (25). აზოშეუღლების პროდუქტს გამოვყოფდით სარეაქციო ნარევის ნეიტრალურ არემდე მიყვანით. მიღებულ N,N'-(დიაზენ-1,2-დიილბის(6-ჰიდროქსი-3,1-ფენილენ))დიაცეტამიდს ვფილტრავდით და ვაშრობდით ვაკუუმ კარადაში. გამოსავლიანობა შეადგენდა 56-60%-ს. შემდეგ საფეხურზე ვატარებდით ჰიდროლიზის რეაქციას ამინო ჯგუფების დამცველი აცეტილის ფრაგმენტების ჩამოსახსნელად. ჰიდროლიზი ტარდებოდა სუსტ მჟავა არეში სუბსტრატის წყლის დიდ რაოდენობასთან დუღილით 6-7 საათის განმავლობაში. მიღებული 4,4'-(დიაზენ-1,2-დიილ)ბის(2-

ამინოფენოლის) (27) დიაზოტირებას და დიაზო ჯგუფის აზიდის ჯგუფით ვანაცვლებდით ზემოთ აღწერილი მეთოდის ანალოგიურად.

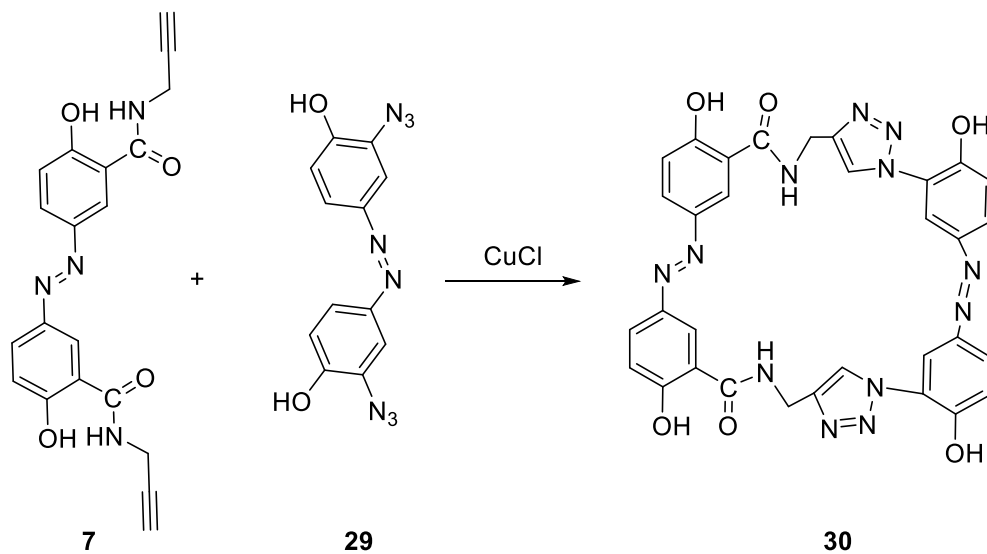
მიღებულ აზიდურ კლიკ რეაგენტს 4,4'-(დიაზენ-1,2-დიილ)ბის(2-(2λ⁴-ტრიაზა-1,2-დიენ-1-ილ)ფენოლს) (29) ვიყენებდით შემდეგ სტადიაზე დაუყოვნებლივ.

2.3. მაკროციკლების სინთეზი კლიკ-რეაქციით

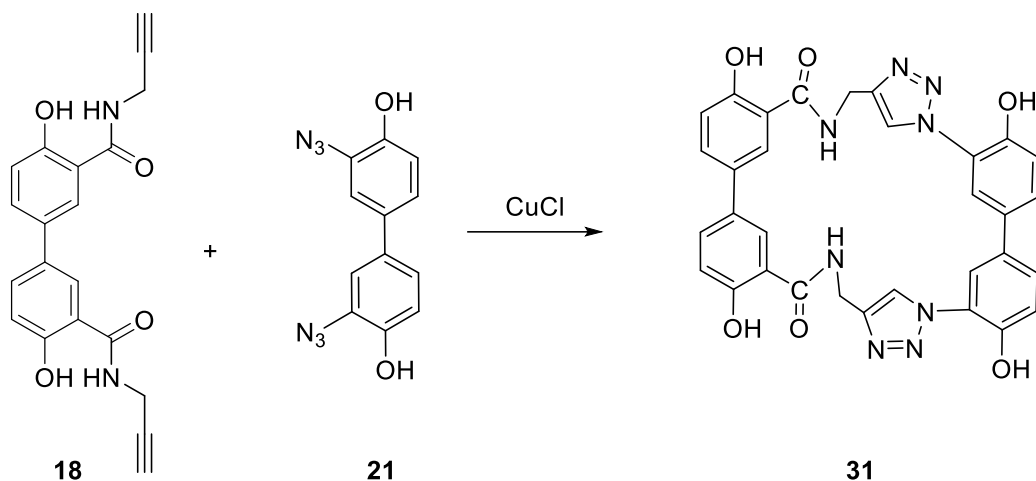
კლიკ-რეაქციამ უკანასკნელ წლებში დიდი პოპულარობა მოიპოვა ორგანულ სინთეზში [13, 14]. მეთოდის უნივერსალურობას ხელს უწყობს ის გარემოებაც, რომ კლიკ-რეაქციის გამოყენებისას ალკინ და აზიდ რეაგენტებში ფუნქციური ჯგუფების გავლენა მინიმალურია რეაქციის მიმდინარეობაზე. მეთოდი ასევე ეფექტურია სუპრამოლეკულური ერთეულების კონსტრუირების დროს, ვინაიდან აქ საჭიროა სუბსტრატზე დამოუკიდებელი რეაქციები. მეცნიერთა მიერ ჯერ კიდევ მიმდინარეობს ფუნდამენტური კვლევები კლიკ-რეაქციის დასახვეწად. ფოკინი და სხვა მკვლევრები ცდილობენ დაამუშაონ რეაქციის მიკრო ტალღური მეთოდი [54-60]. ორგუეირა გვთავაზობს 1,3-დიპოლარულ ციკლომერთების პროცესში ამონიუმის მარილების, როგორც თანაკატალიზატორების, გამოყენებას კლასიკურ მეტალურ სპილენძთან ერთად [61]. მეთოდი იმდენდ დაიხვეწა, რომ მისი მეშვეობით უკვე მიღებულია ვიტამინი D-ს წარმოებულები, რაც, თავის მხრივ, ლიგანდების გვერდით ჯაჭვში ფიქსირების საშუალებას იძლევა. მაკრომომლეკულური ფრაგმენტების შეკავშირება მნიშვნელოვანი სინთეზური გამოწვევაა სუპრამოლეკულურ ქიმიაში. ჟაომ თანავატორებთან ერთად შეისწავლა კლიკ-რეაქცია კალიქსარენებზე, რომლებიც მოდიფიცირებული იყო ხუთი განაპირა აზიდური ჯგუფით. გამოიყენეს რა Cu(II) SO₄/ნატრიუმის ასკორბატის სისტემა, D-გლუკონამიდის ნარჩენი შეკავშირე-

ბული იქნა კალიქსარენის ქვედა კიდეს. აქედან გამომდინარე, აზიდ/ალკინური კლიკ-ქიმიის გამოყენების არეალი საკმაოდ ფართოა. რეაქციის ჩატარების სიმარტივე, ფუნქციური ჯგუფების მიმართ საკმაოდ მაღალი ტოლერანტობა და შეთავსებადობა საშუალებას იძლევა ეს მართლაც რომ პერსპექტიული მეთოდი დაინერგოს როგორც ორგანულ სინთეზში ასევე ფარმაცოქიმიასა თუ ბიოქიმიასში.

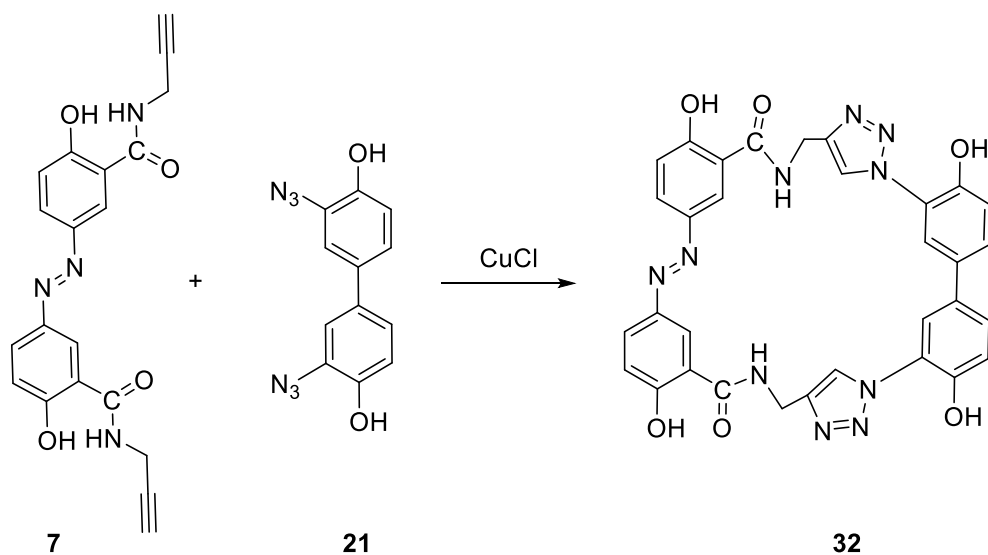
წინამდებარე ნაშრომში შესწავლილია მაკროციკლური ნაერთების სინთეზის შესაძლებლობა აზიდ-ალკინური კლიკ-რეაქციით. აზიდურ კლიკ რეაგენტებად გამოყენებულია 3,3'-დიაზოლო-[1,1'-ბიფენილ]-4,4'-დიოლი (21) და 4,4'-(დიაზენ-1,2-დიილ)ბის(2-(2λ⁴-ტრიაზა-1,2-დიენ-1-ილ)ფენოლი) (29), ხოლო ალკინურ კლიკ რეაგენტებად (E)-5,5'-(დიაზენ-1,2-დიილ)ბის(2-ჰიდროქსი-N-(პროპ-2-ინ-1-ილ)ბენზამიდი) (7) და 4,4'-დიჰიდროქსი-N₃,N₃'-დი(პროპ-2-ინ-1-ილ)-[1,1'-ბიფენილ]-3,3'-დიკარბოქსამიდი (18). მაკროციკლების სინთეზი მოცემულია სქემა 32-სქემა 34 -ზე.



სქემა 32. მაკროციკლური აზობენზენური ნაერთის აზიდ-ალკინური კლიკ- სინთეზი აზობენზოლების საფუძველზე



სქემა 33. მაკროციკლური აზომეთინური ნაერთის აზიდ-ალკინური კლიკ- სინთეზი ბიფენილის საფუძველზე



სქემა 34. მაკროციკლური აზომეთინური ნაერთის აზიდ-ალკინური კლიკ- სინთეზი აზობენზოლისა და ბიფენილის საფუძველზე

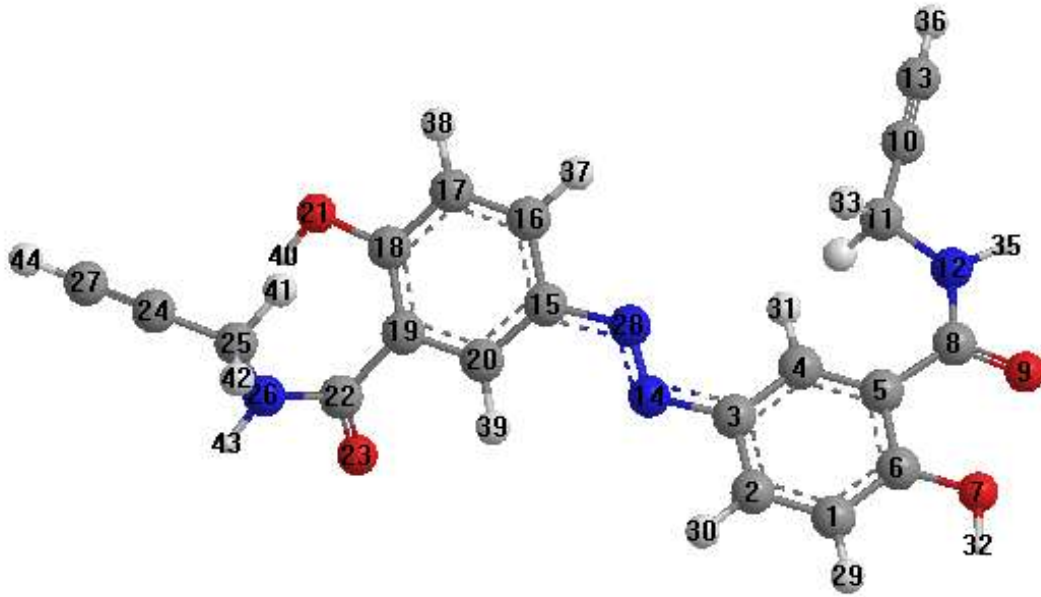
კლიკ-რეაქციას ვატარებდით უკუმაცივრით აღჭურვილ მრგვალძირა კოლბაში, რომელშიც ვტვირთავდით მეთანოლს, ალკინურ რეაგენტს **7** ან **18** და სპლენძის ქლორიდს (კატალიზატორს) და ვაცხელებდით გამხსნელის დუღილის ტემპერატურამდე. შემდეგ ერთბაშად ვამატებდით აზიდურ

რეაგენტს 21 ან 29. კატალიზატორი აიღებოდა 0.01 მოლი თანაფარდობით. სარეაქციო სისტემას მუდმივი ენერგიული მორევის პირობებში ვაყოვნებდით 3 საათს. რეაქციის დამთავრების შემდეგ გამოყოფილ კრისტალურ მასას ვფილტრავდით და მიღებულ მყარ მასას ვაკრისტალავდით ეთილაცეტატში. გამოსავლიანობა ვარირებდა 78-83%-ის ფარგლებში. მიღებული ნაერთების ლღობის ტემპერატურა და თხელფენოვანი ქრომატოგრაფია ადასტურებდა სისუფთავეს. შედგენილობა და აღნაგობა დადგენილია იწ სპექტრომეტრიითა და ელემენტური ანალიზით.

2.4. მაკროციკლის სინთეზის საფეხურის კვანტურ-ქიმიური მოდელირება

ნახევრად ემპირიული AM1 მეთოდის გამოყენებით გამოთვლილია მოცემული ნაერთების ელექტრონული და ენერგეტიკული მახასიათებელი. გაანგარიშების მიხედვით ალკინური რეაგენტის 7 (სურ. 1) წარმოქმნის სითბოს მნიშვნელობა არის 544.59 კჯ, ხოლო იონიზაციის პოტენციალი კი – 8.88848.

AM1 -ის გაანგარიშების მიხედვით 4,4'-(დიაზენ-1,2-დიილ)ბის(2-(2λ⁴-ტრიაზა-1,2-დიენ-1-ილ)ფენოლის) (29) (სურ. 2) წარმოქმნის სითბოს მნიშვნელობა არის -44.31947 კჯ, ხოლო იონიზაციის პოტენციალი კი – 5.48668.

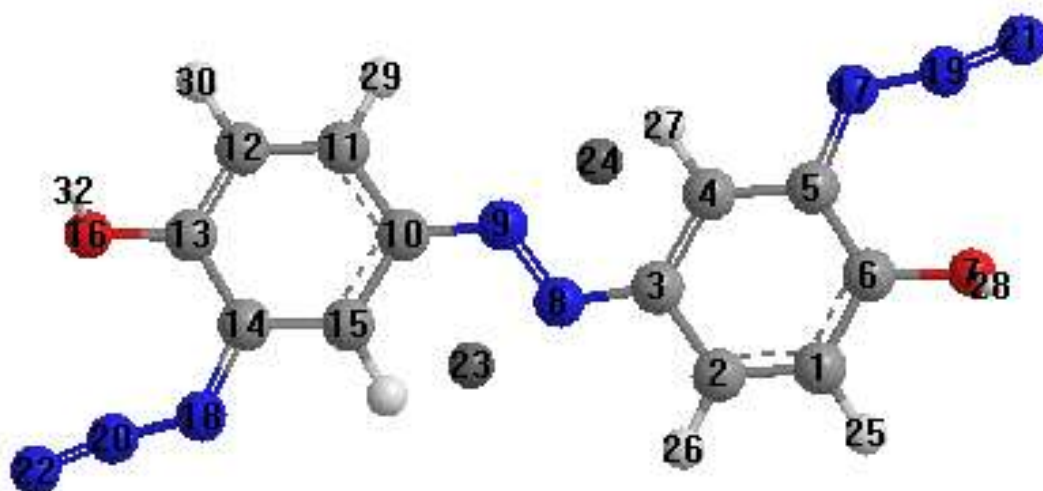


სურ. 1. (E)-5,5'-(დიაზენ-1,2-დიილ)ბის(2-ჰიდროქსი-N-(პროპ-2-ინ-1-ილ)ბენზამიდის) (7) გეომეტრულად ოპტიმიზირებული 3D სტრუქტურა

ცხრილი 1. (E)-5,5'-(დიაზენ-1,2-დიილ)ბის(2-ჰიდროქსი-N-(პროპ-2-ინ-1-ილ)ბენზამიდში) (7) მუხტის და ელექტრონული სიმკვრივის განაწილება

ატომის №	ატომი	მუხტის სიდიდე	ელექტრონული სიმკვრივე
1	C	-0.220221	4.2202
2	C	-0.064922	4.0649
3	C	-0.100036	4.1000
4	C	-0.027564	4.0276
5	C	-0.062265	4.0623
6	C	0.126394	3.8736
7	O	-0.234082	6.2341
8	C	0.165500	3.8345
9	O	-0.236432	6.2364
10	C	-0.225810	4.2258
11	C	0.079810	3.9202
12	N	-0.289068	5.2891
13	C	-0.164493	4.1645
14	N	0.151640	4.8484
15	C	-0.110898	4.1109
16	C	-0.064697	4.0647
17	C	-0.177116	4.1771
18	C	0.156210	3.8438

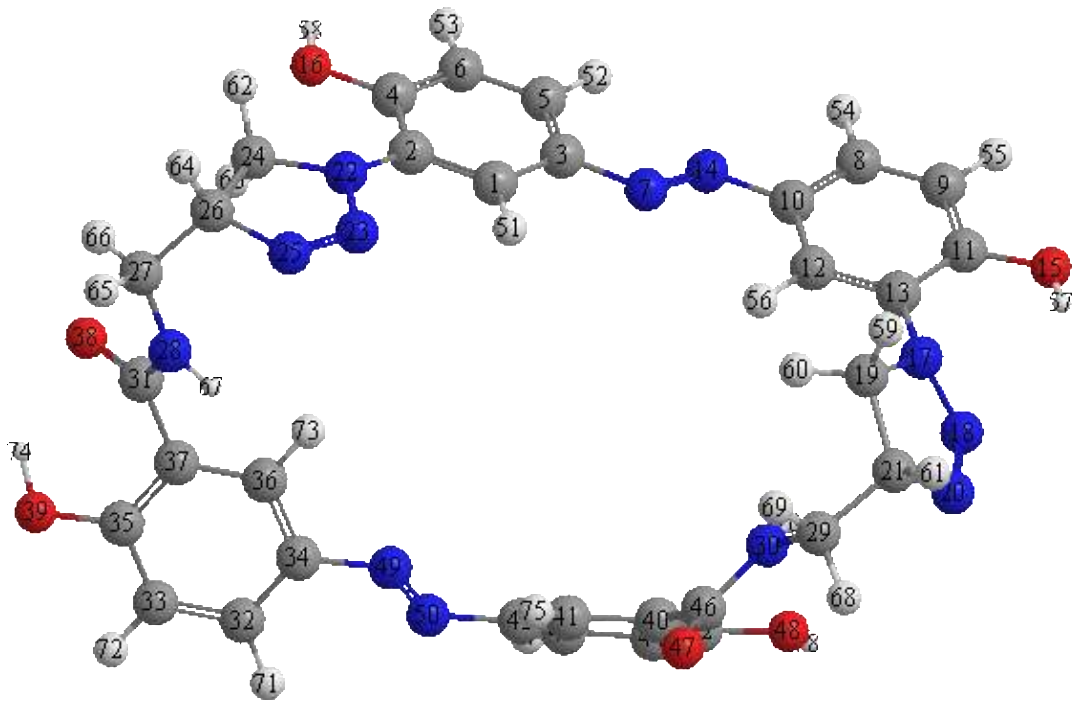
19	C	-0.143712	4.1437
20	C	-0.020936	4.0209
21	O	-0.251237	6.2512
22	C	0.183566	3.8164
23	O	-0.207550	6.2075
24	C	-0.292163	4.2922
25	C	-0.099517	4.0995
26	N	-0.325311	5.3253
27	C	0.039901	3.9601
28	N	-0.263703	5.2637
29	H	0.143535	0.8565
30	H	0.149875	0.8501
31	H	0.167310	0.8327
32	H	0.223344	0.7767
33	H	0.134790	0.8652
34	H	0.099008	0.9010
35	H	0.160005	0.8400
36	H	0.227154	0.7728
37	H	0.150091	0.8499
38	H	0.159805	0.8402
39	H	0.178258	0.8217
40	H	0.260912	0.7391
41	H	0.133228	0.8668
42	H	0.127523	0.8725
43	H	0.179326	0.8207
44	H	0.184553	0.8154



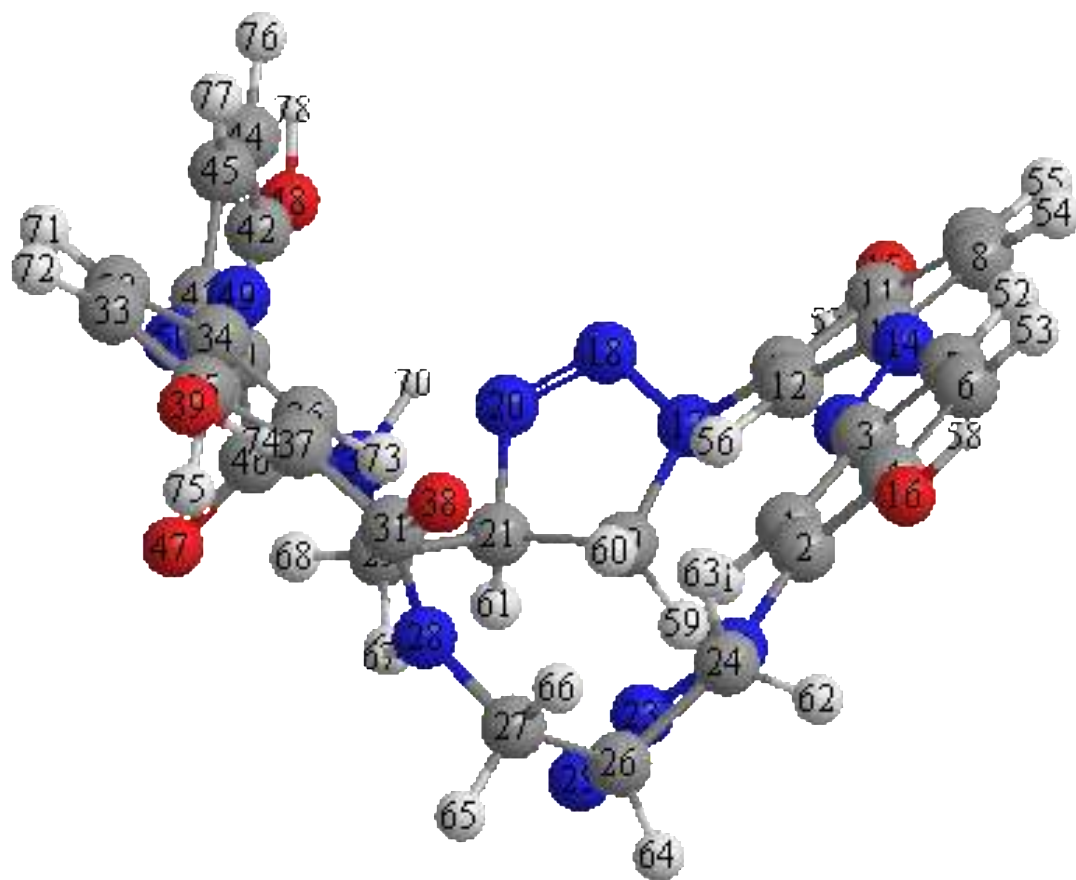
სურ. 2. 4,4'-(დიაზენ-1,2-დიილ)ბის(2-(2λ⁴-ტრიაზა-1,2-დიენ-1-ილ)ფენოლის) (29)
გეომეტრულად ოპტიმიზირებული 3D სტრუქტურა

ცხრილი 2. 4,4'-(დიაზენ-1,2-დიილ)ბის(2-(2λ⁴-ტრიაზა-1,2-დიენ-1-ილ)ფენოლში) (29)
მუხტის და ელექტრონული სიმკვრივის განაწილება

ატომის №	ატომი	მუხტის სიდიდე	ელექტრონული სიმკვრივე
1	C	-0.062204	4.0622
2	C	-0.261534	4.2615
3	C	0.081812	3.9182
4	C	-0.393320	4.3933
5	C	0.089591	3.9104
6	C	-0.175443	4.1754
7	O	-0.279458	6.2795
8	N	-0.451309	5.4513
9	N	-0.438504	5.4385
10	C	0.079547	3.9205
11	C	-0.258420	4.2584
12	C	-0.059147	4.0591
13	C	-0.173771	4.1738
14	C	0.086616	3.9134
15	C	-0.405026	4.4050
16	O	-0.278055	6.2781
17	N	-0.260889	5.2609
18	N	-0.272716	5.2727
19	N	0.241855	4.7581
20	N	0.244695	4.7553
21	N	-0.054882	5.0549
22	N	-0.051643	5.0516
23	Na	1.000000	0.0000
24	Na	1.000000	0.0000
25	H	0.116392	0.8836
26	H	0.101903	0.8981
27	H	0.119864	0.8801
28	H	0.190165	0.8098
29	H	0.103114	0.8969
30	H	0.117938	0.8821
31	H	0.114445	0.8856
32	H	0.188386	0.8116



სურ. 3. რეაქციის პროდუქტის 30 3D სტრუქტურა ოპტიმიზაციამდე



სურ. 4. რეაქციის პროდუქტის 30 3D სტრუქტურა ოპტიმიზაციის შემდეგ

AM1-ის გაანგარიშების მიხედვით მაკროციკლური ნაერთის წარმოქმნის სიძვარის მნიშვნელობა არის 541.84494 კჯ, ხოლო იონიზაციის პოტენციალი კი – 8.66572. ქვანტურ-ქიმიური ანალიზი აჩვენებს, რომ ამ მოლეკულებს აქვთ ე.წ. „პეპლის“ (butterfly) კონფიგურაცია (სურ. 3-სურ. 4).

ცხრილი 3. მაკროციკლში 30 მუხტის და ელექტრონული სიმკვრივის განაწილება

ატომის №	ატომი	მუხტის სიდიდე	ელექტრონული სიმკვრივე
1	C	-0.086479	4.0865
2	C	0.071904	3.9281
3	C	-0.054428	4.0544
4	C	0.057405	3.9426
5	C	-0.094728	4.0947
6	C	-0.193767	4.1938
7	N	-0.064909	5.0649
8	C	-0.054666	4.0547
9	C	-0.166788	4.1668
10	C	-0.069291	4.0693
11	C	0.123119	3.8769
12	C	-0.098770	4.0988
13	C	-0.029323	4.0293
14	N	-0.070347	5.0703
15	O	-0.242036	6.2420
16	O	-0.259925	6.2599
17	N	-0.275149	5.2751
18	N	0.077204	4.9228
19	C	-0.090714	4.0907
20	N	-0.113847	5.1138
21	C	-0.126193	4.1262
22	N	-0.272680	5.2727
23	N	0.105839	4.8942
24	C	-0.066314	4.0663
25	N	-0.142811	5.1428
26	C	-0.133998	4.1340
27	C	-0.009203	4.0092
28	N	-0.370438	5.3704
29	C	-0.010496	4.0105
30	N	-0.369294	5.3693
31	C	0.355198	3.6448

ატომის №	ატომი	მუხტის სიდიდე	ელექტრონული სიმკვრივე
32	C	-0.068237	4.0682
33	C	-0.161956	4.1620
34	C	-0.071085	4.0711
35	C	0.143993	3.8560
36	C	-0.056791	4.0568
37	C	-0.203313	4.2033
38	O	-0.395667	6.3957
39	O	-0.252261	6.2523
40	C	-0.150901	4.1509
41	C	-0.016032	4.0160
42	C	0.116655	3.8833
43	C	-0.092837	4.0928
44	C	-0.218930	4.2189
45	C	-0.054505	4.0545
46	C	0.356302	3.6437
47	O	-0.355521	6.3555
48	O	-0.249739	6.2497
49	N	-0.059436	5.0594
50	N	-0.028766	5.0288
51	H	0.171175	0.8288
52	H	0.156315	0.8437
53	H	0.140676	0.8593
54	H	0.153435	0.8466
55	H	0.159977	0.8400
56	H	0.153905	0.8461
57	H	0.241198	0.7588
58	H	0.226715	0.7733
59	H	0.122077	0.8779
60	H	0.112239	0.8878
61	H	0.143214	0.8568
62	H	0.126710	0.8733
63	H	0.122396	0.8776
64	H	0.136550	0.8635
65	H	0.093687	0.9063
66	H	0.130416	0.8696
67	H	0.242647	0.7574
68	H	0.108872	0.8911
69	H	0.102663	0.8973
70	H	0.233775	0.7662
71	H	0.148694	0.8513

ატომის №	ატომი	მუხტის სიდიდე	ელექტრონული სიმკვრივე
72	H	0.160847	0.8392
73	H	0.149768	0.8502
74	H	0.255394	0.7446
75	H	0.172093	0.8279
76	H	0.144698	0.8553
77	H	0.151996	0.8480
78	H	0.232822	0.7672

3. ექსპერიმენტული ნაწილი

ექსპერიმენტში გამოყენებული ყველა საკვანძო რეაგენტი იყო სამრეწველო წარმოების (Sigma-Aldrich), ამდენად, ქიმიურ ექსპერიმენტებში პირდაპირ იყო გამოყენებული.

სპექტრები ჩაწერილია გამსხნელებში სისუფთავის კვალიფიკაციით „სპექტროსკოპიული ანალიზისათვის“.

¹H-ბმრ სპექტრები ჩაწერილი იქნა სპექტრომეტრზე BRUKER WM-300 (300 მჰ) (მოლეკულური სტრუქტურის კვლევითი ცენტრი, ერევანი, სომხეთი) და Magritek Spinsolve 60 (საქართველოს აგრარული უნივერსიტეტი). ქიმიური წანაცვლებები (δ) მოცემულია მილიონობით წილებში (მწ), ხოლო სპინ-სპინური ურთიერთქმედების კონსტანტები (J) კი ჰერცებში (ჰ).

ფურიე გარდაქმნის ინფრაწითელი სპექტრები გადაღებულია სპექტრომეტრზე „FTIR TERMO NICOLET“, AVATAR 370, დიაპაზონი 400-4000 სმ⁻¹, გაზომვის სიზუსტე 0.5 სმ⁻¹. ნივთიერებების სპექტრები გადაღებულია Ge-ის ფირფიტაზე (Avatar Multi-Bounce Flat Plate 45 degree Ge).

ელექტრონული შთანთქმის სპექტრები ჩაწერილია სპექტრომეტრზე CΦ-26, ხოლო მათი სპექტრების აგებისა და შთანთქმის მაქსიმუმების მოძიებისათვის გამოყენებულ იქნა პროგრამები MS Excel და SpectrViewer (ACD Labs პროგრამული პაკეტი).

ლღობის ტემპერატურები განსაზღვრული იქნა ციფრულ ლღობის აპარატზე.

ელემენტური ანალიზი ჩატარებულია Heraeus CHNO-Rapid ანალიზატორზე.

3.1. გამოყენებული გამხსნელები და დამხმარე რეაგენტები

ჰიდრაზინჰიდრატი მიღებული იქნა ჰიდრაზინსულფატისა და ამონიუმის ჰიდროქსიდის ურთიერთქმედებით ლიტერატურაში აღწერილი მეთოდის მიხედვით [79].

ექსპერიმენტებში გამოყენებულ გამხსნელებს ვაშრობდით სტანდარტული მეთოდებით.

3.2. ტეტრაფთორბორმავას სინთეზი

ტეფლონის ქიმიურ ჭიქაში, რომელიც მოთავსებულია ყინულის აბაზანით მაგნიტურ სარეზზე, ჩავტვირთეთ 42 გ 48%-იანი ფთორწყალბად-მჟავა და მცირე ულუფებით შევიტანეთ წინასწარ მთელი ღამის განმავლობაში ვაკუუმ კარადაში 60°-ზე გამომშრალი 62 გ (1 მოლი) ბორმჟავა. სარეაქციო ნარევის ვურეზდით ბორმჟავას მაქსიმალურ გახსნამდე. შემდეგ ვრთავდით მორევის რეჟიმს და სარეაქციო სისტემას ვაყოვნებდით 10-15 წუთი გაუხსნელი მცირე მასის დალექვამდე. მიღებული ტეტრაფთორ-ბორმჟავას გამჭვირვალე ხსნარი დეკანტაციით ან პასტერის პიპეტის საშუალებით ფრთხილად გადაგვექონდა სხვა პოლიმერულ ჭურჭელში. შემდგომში მიღებული ტეტრაფთორბორმჟავას ხსნარს ვიყენებდით დათქმით, რომ 100 გ ხსნარი შეესაბამებოდა 84 გ (0.95 მოლ) რეაგენტს.

3.3. 3-კარბოქსი-4-ჰიდროქსიბენზოლდიაზონიუმ ტეტრაფთორბორატის (2) სინთეზი

ტეფლონის ქიმიურ ჭიქაში, რომელიც მოთავსებულია ყინულის აბაზანით მაგნიტურ სარეზზე ჩავტვირთეთ 1.53 გ (0.01 მოლი) 5-ამინო-2-ჰიდროქსიბენზომჟავა (1), 6 გ (0.07 მოლი) HBF_4 და გავაცივეთ -5°C -მდე. შემდეგ მცირე პორციებით 3 საათის განმავლობაში დავამატეთ 2.23 გ (0.03

მოლი) NaNO_2 მყარი სახით. იმ შემთხვევაში თუ რეაქციის მსვლელობისას გამოიყოფა 1-ის ნალექი და კიდევ ვამატებდით HBF_4 -ს მცირე რაოდენობით. NaNO_2 -ის სრულად დამატების შემდეგ სარეაქციო ნარევეს $0-5\text{ }^\circ\text{C}$ -მდე ვურევდით დამატებით 2 საათი განმავლობაში, რის შემდეგაც გამოყოფილ კრისტალებს ვფილტრავთ ბიუხნერის ძაბრზე. მიღებულ მოყავისფრო-მოწითალო ნალექს ვაშრობდით საშრობ კარადაში ვაკუუმის პირობებში. გამოსავლიანობა 88%.

3.4. ოლსალაზინის (4) სინთეზი

ქიმიურ ჭიქაში ჩავტვირთეთ 0.67 გ (0.004 მოლი) სალიცილის მჟავა და 0.42 გ (0.004 მოლი) Na_2CO_3 . მყარ ნარევეს ვამატებდით 4 მლ წყალს და ვურევდით სრულ გახსნამდე. მიღებულ ხსნარს დავუმატეთ 0.19 გ (0.005 მოლი) NaOH . სარეაქციო ნარევი გავაციეთ $-5\text{ }^\circ\text{C}$. შემდეგ მცირე პორციებით დავამატეთ კარგად გაფხვიერებული 1.23 გ (0.004 მოლი) დიაზო პარტნიორი (2). 2-ის დამატების შემდეგ ხსნარი გაწითლდა და შეიმჩნეოდა აირის გამოყოფა. რეაქციის მსვლელობისას სარეაქციო ხსნარის pH 8-9 ტოლია. სრულად დამატების შემდეგ სარეაქციო ნარევეს გაციების პირობებში დავაყოვნეთ 48 საათი. რეაქციის დასრულების შემდეგ ხსნარს დავუმატეთ 20% ძმარმჟავას ხსნარი pH 6-მდე, შემდეგ ხსნარი გავფილტრეთ და მიღებული ნაერთი გავაშრეთ ვაკუუმ კარადაში $35\text{ }^\circ\text{C}$ -ზე. ოლსალაზინის ნედლი პროდუქტი მიიღება მუქი იასამნისფერი ნალექის სახით. გამოსავლიანობა 77% . გადავაკრისტალეთ 10%-იან ძმარმჟავაში. $\lambda_{\text{max}} (\epsilon)$: 273 ნმ (3.5×10^6), DMSO; იწ სპექტრი, cm^{-1} : 3232 (OH), 3016 $\text{C}_{\text{ar}}\text{-H}$, 1658 (C=O), 1612 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{-H}$); $^1\text{H-NMR}$ (60 მჰ, DMSO- d_6): 13.8 (s, 2H), 12.4 (s, 2H), 8.31 (s, 2H), 8.07 (d, 2H), 7.25 (d, 2H). ელემენტური ანალიზი: გამოთვლილია C, 55.64; H, 3.34; N, 9.27; $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_6$; ნაპოვნია: C, 55.60; H, 3.40; N, 9.30;

3.5. (E)-5,5'-(დიაზენ-1,2-დიილ)ბის(2-ჰიდროქსიბენზოილ ქლორიდის) (5) სინთეზი

სამყელა მრგვალძირა კოლბაში, რომელსაც მორგებული აქვს კალციუმის ქლორიდით დაცული უკუმაცივარი, თერმომეტრი ათავსებენ მაგნიტურ სარეზზე. კოლბაში მესამე ყელიდან ტვირთავენ 25 მლ (0.34 მოლი) თიონილ ქლორიდს და 0.5 მლ პირიდინის (კატალიზატორი). კოლბას არგებენ საცობს და სარეაქციო ნარევეს ათბობენ 35-40 °C-მდე. ტემპერატურის მნიშვნელობის ათვლა წარმოებს უშუალოდ სარეაქციო ნარევეში. სარეაქციო ნარევის შეთბობის შემდეგ კოლბის თავისუფალი ყელიდან ამატებენ ოლსალაზინს (4) მყარი სახით მცირე ულუფებად. იწყება ქლორწყალბადის გამოყოფა და კოლბაში ნალექის წარმოქმნა. სარეაქციო სისტემას უწყვეტი მორევის პირობებში აყოვნებენ 38-40 საათის განმავლობაში მაგნიტურ სარეზზე მუდმივი მორევის პირობებში. რეაქცია დასრულებულად მიიჩნევა, როდესაც შეწყდება ქლორწყალბადის გამოყოფა. ქლორწყალბადის გამოყოფა მოწმდება უკუმაცივრის თავზე დისტილირებულ წყალში შესველებული უნივერსალური ინდიკატორის მიტანით. რეაქციის დამთავრების შემდეგ სარეაქციო ნარევიდან გამოხდიან ჭარბ თიონილქლორიდს, ხოლო მიზნობრივ ნაერთს 5 - ვაკუუმის პირობებში. გამოსავლიანობა 82%.

3.6. (E)-5,5'-(დიაზენ-1,2-დიილ)ბის(2-ჰიდროქსი-N-(პროპ-2-ინ-1-ილ)ბენზამიდის) (7) სინთეზი (მეთოდი 1)

სამყელა მრგვალძირა კოლბაში, რომელსაც მორგებული აქვს თერმომეტრი და კალციუმის ქლორიდით დაცული უკუმაცივარი და

საწვეთი ძაბრი ათავსებენ მაგნიტურ სარეზზე. კოლბაში ტვირთავენ 1.7 გ (0.005 მოლი) (E)-5,5'-(დიაზენ-1,2-დიილ)ბის(2-ჰიდროქსიბენზოილ ქლორიდს) (5) და 3 მლ ქლოროფორმს. სარეაქციო სისტემას აყოვნებენ სრულ გახსნამდე. ქიმიურ ჭიქაში ხსნიან 0.38 მლ (0.33 გ; 0.0057 მოლი) პროპარგილამინს 4.7 მლ ქლოროფორმში და ათავსებენ ყინულის აბაზანაში გასაცივებლად. პროპარგილამინის ხსნარი 0-5 °C-მდე გაცივების შემდეგ გადააქვთ საწვეთ ძაბრში და იწყებენ წვეთ-წვეთობით დამატებას. დამატება წარმოებს ინტენსიური მუდმივი მორევის პირობებში 15 წუთის განმავლობაში. შემდეგ სარეაქციო ნარევის მუდმივი მორევის პირობებში აყოვნებენ ერთი ღამით ოთახის ტემპერატურაზე. მეორე დღეს გამოყოფილ კრისტალებს ფილტრავენ, აკრისტალებენ მცირე რაოდენობის ტოლუოლში და აშრობენ ვაკუუმ კარადაში. იწ სპექტრი, cm^{-1} : 3400 (აცეტილენური CH), 3232 (OH), 3025 $\text{C}_{\text{ar}}\text{-H}$, 2500 (3400 (აცეტილენური CH), 1660 (C=O), 1610 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{-H}$); $^1\text{H-NMR}$ (60 მჰ, DMSO- d_6): 11.12 (s, 2H), 8.9 (t, 2H), 8.13-7.19 (m, 6H), 4.21 (d, 4H), 3.08 (s, 2H). ელემენტური ანალიზი: გამოთვლილია C, 63.83; H, 4.29; N, 14.89; $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_4$; ნაპოვნი: C, 63.80; H, 4.30; N, 14.90; მიზნობრივი პროდუქტის გამოსავლიანობა ტოლუოლში გადაკრისტალების შემდეგ შეადგენს 38-40%.

3.7. 2-ჰიდროქსიბენზოილ ქლორიდის (8) სინთეზი

სამყელა მრგვალძირა კოლბაში, რომელსაც მორგებული აქვს უკუმაცივარი, თერმომეტრი ათავსებენ მაგნიტურ სარეზზე. უკუმაცივარს მორგებული აქვს გამომშრალი კალციუმის ქლორიდით შევსებული ადაპტერი. კოლბაში მესამე ყელიდან ტვირთავენ 10 მლ (0.14 მოლი) თიონილ

ქლორიდს და 2.78 გ (0.02 მოლი) სალიცილმჟავას. სარეაქციო ნარევეს ვურევთ ოთახის ტემპერატურაზე მაგნიტური სარევის საშუალებით. დისტილირებულ წყალში შესველებული უნივერსალური ინდიკატორის მიტანით უკუმაცივრის თავზე შეინიშნება ქლორწყალბადმჟავის გამოყოფა. სალიცილმჟავას სრულ გახსნას (გარდაქმნას) სჭირდება 14 სთ. სარეაქციო სისტემას დამატებით ვაყოვნებთ კიდევ ორ საათს. შემდეგ ჭარბ თიონილქლორიდს გამოხდიან ვაკუუმის პირობებში. 2-ჰიდროქსიბენზოილ ქლორიდის გაცხელებით შეინიშნება პროდუქტის დაშლა და ბლანტი ოლიგომერული მასის წარმოქმნა. ამიტომ მიღებულ 2-ჰიდროქსიბენზოილ ქლორიდს (8) შემდეგ სტადიაზე ვიყენებდით პირდაპირ დამატებითი გასუფთავების გარეშე. გამოსავლიანობა 86%. გარდატეხის მაჩვენებელი 1.5825.

3.8. 2-ჰიდროქსი-N-(პროპ-2-ინ-1-ილ)ბენზამიდის (9) სინთეზი

სამყელა მრგვალძირა კოლბაში, რომელსაც მორგებული აქვს თერმომეტრი, უკუმაცივარი და საწვეთი ძაბრი ათავსებენ მაგნიტურ სარევეზე. უკუმაცივარს დამატებით არგებენ გამომშრალი კალციუმის ქლორიდით შევსებულ ადაპტერს სარეაქციო სისტემაში ტენის მოხვედრისაგან თავის დასაცავად. კოლბაში ტვირთავენ 1 გ (0.0058 მოლი) სალიცილმჟავას ქლორანჰიდრიდს (8) და 2 მლ ქლოროფორმს. სარეაქციო სისტემას აყოვნებენ სრულ გახსნამდე. ქიმიურ ჭიქაში 0.45 მლ (0.4 გ; 0.007 მოლი) პროპარგილამინს ხსნიან 6 მლ ქლოროფორმში და ათავსებენ ყინულის აბაზანაში გასაცივებლად. პროპარგილამინის ხსნარი 0-5 °C-მდე გაცივების შემდეგ გადააქვთ საწვეთ ძაბრში და იწყებენ წვეთ-წვეთობით დამატებას. დამატება წარმოებს ინტენსიური მუდმივი მორევის პირობებში 15 წუთის განმავლობაში. შემდეგ სარეაქციო ნარევეს მუდმივი მორევის პირობებში აყოვნებენ ერთი ღამით ოთახის ტემპერატურაზე. მეორე დღეს გამოყოფილ

კრისტალებს ფილტრავენ, აკრისტალებენ მცირე რაოდენობის ტოლუოლში და აშრობენ ვაკუუმ კარადაში. იწ სპექტრი, cm^{-1} : 3410 (აცეტილენური CH), 3230 (OH), 3030 Car-H, 2495 1660 (C=O), 1620 (Car-H); $^1\text{H-NMR}$ (60 მჰ, DMSO- d_6): 11.00 (s, 1H), 9.0 (t, 1H), 8.13-7.19 (m, 4H), 4.20 (d, 2H), 3.10 (s, 1H). ელემენტური ანალიზი: გამოთვლილია C, 68.56; H, 5.18; N, 8.00; $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{NO}_2$; ნაპოვნია: C, 68.55; H, 5.20; N, 8.10; მიზნობრივი პროდუქტის გამოსავლიანობა გასუფთავების სტანდარტული პროცედურების შემდეგ შეადგენს 68-70%.

3.9. 5-ამინო-2-ჰიდროქსიბენზოილ ქლორიდის (10) სინთეზი

სამყელა მრგვალძირა კოლბაში, რომელსაც მორგებული აქვს უკუმაცივარი, თერმომეტრი ათავსებენ მაგნიტურ სარეზზე. უკუმაცივარს მორგებული აქვს გამომშრალი კალციუმის ქლორიდით შევსებული ადაპტერი. კოლბაში მესამე ყელიდან ტვირთავენ 35 მლ (0.34 მოლი) თიონილ ქლორიდს, 0.5 მლ პირიდინს და 3.12 გ (0.05 მოლი) 5-ამინოსალიცილმჟავას. სარეაქციო ნარევეს ვათბობთ $35-40^\circ\text{C}$ -მდე მაგნიტური სარევის საშუალებით მუდმივი მორევის პირობებში. დისტილირებულ წყალში შესველებული უნივერსალური ინდიკატორის მიტანით უკუმაცივრის თავზე შეინიშნება ქლორწყალბადმჟავის გამოყოფა. სალიცილმჟავას სრულ გახსნას (გარდაქმნას) სჭირდება 14 სთ. სარეაქციო სისტემას დამატებით ვაყოვნებთ კიდევ ორ საათს. შემდეგ ჭარბ თიონილქლორიდს გამოხდიან ვაკუუმის პირობებში. 5-ამინო-2-ჰიდროქსიბენზოილ ქლორიდის გაცხელებით შეინიშნება დაშლისა და პოლიმერიზაციის (ბლანტი ოლიგომერული მასის) წარმოქმნა. ამიტომ მიღებულ 5-ამინო-2-ჰიდროქსიბენზოილ ქლორიდს (10) შემდეგ სტადიაზე იყენებენ პირდაპირ შენახვის გარეშე. გამოსავლიანობა 74%. გარდატეხის მაჩვენებელი 1.5826.

3.10. 5-ამინო-2-ჰიდროქსი-N-(პროპ-2-ინ-1- ილ)ბენზამიდის (11) სინთეზი

სამყელა მრგვალძირა კოლბაში, რომელსაც მორგებული აქვს თერმომეტრი, უკუმაცივარი და საწვეთი ძაბრი ათავსებენ მაგნიტურ სარევეზე. უკუმაცივარს დამატებით არგებენ გამომშრალი კალციუმის ქლორიდით შევსებულ ადაპტერს სარეაქციო სისტემაში ატმოსფერული ტენის მოხვედრისაგან თავის დასაცავად. კოლბას ათავსებენ ყინულის აბაზანაში მაგნიტურ სარევეზე. კოლბაში ტვირთავენ 1 გ (0.0053 მოლი) 5-ამინო-2-ჰიდროქსიბენზოილ ქლორიდის (10) და 3 მლ ქლოროფორმს. სარეაქციო სისტემას აყოვნებენ სრულ გახსნამდე. 0.38 მლ (0.33 გ; 0.0057 მოლი) პროპარგილამინს ქიმიურ ჭიქაში ხსნიან 4.7 მლ ქლოროფორმში და ათავსებენ ყინულის აბაზანაში გასაცივებლად. პროპარგილამინის ხსნარი 0-5 °C-მდე გაცივების შემდეგ გადააქვთ საწვეთ ძაბრში და იწყებენ წვეთ-წვეთობით დამატებას. დამატება წარმოებს ინტენსიური მუდმივი მორევის პირობებში 15 წუთის განმავლობაში 0-5 °C პირობებში. შემდეგ სარეაქციო ნარევის მუდმივი მორევის პირობებში აყოვნებენ ერთი ღამის განმავლობაში ოთახის ტემპერატურაზე. მეორე დღეს გამოყოფილ კრისტალებს ფილტრავენ, აკრისტალებენ მცირე რაოდენობის ტოლუოლში და აშრობენ ვაკუუმ კარადაში. იწ სპექტრი, cm^{-1} : 3405 (აცეტილენური CH), 3215 (OH), 3025 Car-H, 2505 1663 (C=O), 1618 (Car-H); ელემენტური ანალიზი: გამოთვლილია C, 63.15; H, 5.30; N, 14.73; $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_2$; ნაპოვნია: C, 63.20; H, 5.25; N, 14.70; მიზნობრივი პროდუქტის გამოსავლიანობა გასუფთავების სტანდარტული პროცედურების შემდეგ შეადგენს 55-60%.

3.11. 4-ჰიდროქსი-3-(პროპ-2-ინ-1-ილკარბამოილ)- ბენზოლდიაზონიუმ ტეტრაფთორბორატის (12) სინთეზი

ტეფლონის ქიმიურ ჭიქაში, რომელიც მოთავსებულია ყინულის აბაზანით მაგნიტურ სარევეზე, ტვირთავენ 6 გ (0.07 მოლი) HBF_4 -ს და 0.19 გ (0.001 მოლი) 5-ამინო-2-ჰიდროქსი-N-(პროპ-2-ინ-1-ილ)ბენზამიდს (11). სარეაქციო ნარევეს აცივებენ $-5\text{ }^\circ\text{C}$ -მდე ყინულისა და ნატრიუმის ქლორიდის ნარევის აბაზანით. სარეაქციო მასის $-5\text{ }^\circ\text{C}$ -მდე გაცივების შემდეგ მცირე პორციებით 3 საათის განმავლობაში ამატებენ 2.23 გ (0.03 მოლი) NaNO_2 მყარი სახით. NaNO_2 -ის სრულად დამატების შემდეგ სარეაქციო ნარევეს $0-5\text{ }^\circ\text{C}$ -მდე დამატებით ურევინ 2 საათს. რეაქციის დასასრული მოწმდება იოდ-სახამებლიანი ქაღალდით. რეაქციის დასრულების შემდეგ გამოყოფილ კრისტალებს ფილტრავენ ბიუხნერის ძაბრზე. მიღებულ ნალექს აშრობენ საშრობ კარადაში ვაკუუმის პირობებში. გამოსავლიანობა 80%.

3.12. (E)-5,5'-(დიაზენ-1,2-დიილ)ბის(2-ჰიდროქსი-N- (პროპ-2-ინ-1-ილ)ბენზამიდის) (7) სინთეზი (მეთოდი 2)

ქიმიურ ჭიქაში ტვირთავენ 0.7 გ (0.004 მოლი) 2-ჰიდროქსი-N-(პროპ-2-ინ-1-ილ)ბენზამიდს (9) და 0.42 გ (0.004 მოლი) Na_2CO_3 -ს. მყარი ნარევეს ამატებენ 10 მლ წყალს და ურევინ სრულ გახსნამდე. შემდეგ მიღებულ ხსნარს ამატებენ 0.19 გ (0.005 მოლი) NaOH -ს. სარეაქციო ნარევეს აცივებენ $-5\text{ }^\circ\text{C}$. შემდეგ მცირე ულუფებით ამატებენ კარგად გაფხვიერებული 1.156 გ (0.004 მოლი) დიაზო პარტნიორს - 4-ჰიდროქსი-3-(პროპ-2-ინ-1-ილკარბამოილ)-ბენზოლდიაზონიუმ ტეტრაფთორბორატს (11). დიაზოპარტნიორის დამატების შედეგად სარეაქციო ხსნარი იღებს მოწითალო ფერს. რეაქციის მსვლელობისას სარეაქციო ხსნარის pH-ის მნიშვნელობას იკავებენ 8-9 დიაპაზონში. საჭიროების შემთხვევაში ახდენენ კორექციას 10%-იანი

ნატრიუმის ტუტის ან მარილმჟავას დამატებით. დიაზო პარტნიორის სრულად დამატების შემდეგ სარეაქციო ნარევეს გაციების პირობებში დამატებით აყოვნებენ 2-ნაფთოლის ტუტე ხსნართან ფილტრის ქალაღზე აზომეულლების რეაქციის უარყოფით პასუხამდე. ამისათვის წინასწარ 2-ნაფთოლის ტუტე ხსნარს 0.1 გ 2-ნაფთოლის გახსნით 10%-იან ნატრიუმის ტუტის ხსნარში. აზომეულლების ტესტის ჩასატარებლად სარეაქციო ნარევიდან პასტერის პიპეტით იღებენ ერთ წვეთ სინჯს და აწვეთებენ ფილტრის ქალაღზე. ასევე იღებენ ერთ წვეთ 2-ნაფთოლის ხსნარს და აწვეთებენ ფილტრის ქალაღზე დიაზოპარტნიორის წვეთის სიახლოვეს ისე, რომ ორივე კომპონენტის ნაჟღენტმა ერთმანეთი გადაკვეთოს. გადაკვეთის ადგილზე ფერის გაჩენა მიუთითებს დადებით აზომეულლების რეაქციას, ანუ შესაბამისად, სარეაქციო ნარევეში დიაზოპარტნიორის არსებობას.

რეაქციის დასრულების შემდეგ (დაახლოებით 48 საათი) ხსნარს უმატებენ 20% ძმარმჟავას ხსნარს და pH-ის მნიშვნელობა მიჰყავთ 6-მდე. გამოყოფილ კრისტალებს ფილტრავენ და მიღებულ მასას აშრობენ ვაკუუმ კარადაში 35 °C-ზე. ოლსალაზინის ნედლი პროდუქტი მიიღება მუქი იასამნისფერი ნალექის სახით. გამოსავლიანობა 83%. გადააკრისტალებენ 10%-იან ძმარმჟავაში. λ_{\max} (ϵ): 273 ნმ (3.5×10^6), DMSO; იწ სპექტრი, cm^{-1} : 3232 (OH), 3016 $\text{C}_{\text{ar}}\text{-H}$, 1658 (C=O), 1612 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{-H}$); ელემენტური ანალიზი: გამოთვლილია C, 55.64; H, 3.34; N, 9.27; $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_6$; ნაპოვნია: C, 55.59; H, 3.45; N, 9.37;

3.13. 4,4'-დიჰიდროქსი-[1,1'-ბიფენილ]-3,3'- დიკარბონმჟავას (16) სინთეზი

მრგვალძირა ორყელა კოლბაში, რომელიც აღჭურვილი იყო უკუმაცივრითა და საწვეთი ძაბრით, ვტვირთავდით 15 მლ ეთანოლს და 0.001 მოლ (0.24 გ) 4,4'-დიჰიდროქსი-[1,1'-ბიფენილ]-3,3'-დიკარბალდეჰიდს

(15). კოლბას ვამაგრებდით შტატივზე და მაგნიტური სარევით ვიწყებდით გაცხელებას და მორევას. უკუმაცივარში კონდენსატის გაჩენის შემდეგ ვწყვეტდით გარეგან გაცხელებას და ვიწყებდით საწვეთი ძაბრიდან ტოლენსის რეაგენტის დამატებას, რომელსაც ვიღებდით 0.003 მოლი ვერცხლის შემცველობით. დამჟანგველის დამატების სიჩქარის საშუალებით ვინარჩუნებდით სარეაქციო სისტემის დუდილს, რაზეც მიუთითებდა კონდენსატის წვეთების არსებობა უკუმაცივარში. $\frac{3}{4}$ დამჟანგველის დამატების შემდეგ ისევ ვრთავდით სუსტ გაცხელებას და ხსნარის მუდმივი დუდილის შენარჩუნებას ვცდილობდით როგორც დამჟანგველის დამატებით, ისე გარეგანი გამახურებლის რეგულირებით. დამჟანგველის სრულად დამატების შემდეგ სარეაქციო მასას ვადულებდით კიდევ 2 საათს, შემდეგ ვაცივებდით სარეაქციო ხსნარს. გამოყოფილი მყარი მასა გადაგვქონდა დიდი მოცულობის ქიმიურ ჭიქაში და ვამატებდით 200 მლ ცხელ წყალს. მიღებულ მასას ცხლად ვფილტრავდით ვერცხლის მოსაცილებლად. ვერცხლის გარკვეული რაოდენობა რჩება კოლბის კედელზე, რომელიც უტილიზაციის მიზნით მუშავდებოდა აზოტმჟავით.

ფილტრატს ვაცივებდით და გამოყოფილ კრისტალებს ვფილტრავდით განმეორებით ცივად. მიღებულ მასას ვაკრისტალებდით 1%-იან მარილმჟავაში. გამოსავლიანობა 68%.

3.14. 4,4'-დიჰიდროქსი-[1,1'-ბიფენილ]- 3,3'-დიკარბონილ ქლორიდის (17) სინთეზი

სამყელა მრგვალი კოლბაში, რომელსაც მორგებული აქვს უკუმაცივარი, თერმომეტრი ათავსებენ მაგნიტურ სარევზე. უკუმაცივარს მორგებული აქვს გამომშრალი კალციუმის ქლორიდით შევსებული ადაპტერი. კოლბაში მესამე ყელიდან ტვირთავენ 35 მლ (0.34 მოლი) თიონილ ქლორიდს, 0.5 მლ პირიდინს და 1.37 გ (0.005 მოლი) 4,4'-

დიჰიდროქსი-[1,1'-ბიფენილ]-3,3'-დიკარბონმჟავას (16). სარეაქციო ნარევის ვათბობით 35-40°C-მდე მაგნიტური სარევის საშუალებით მუდმივი მორევის პირობებში. დისტილირებულ წყალში შესველებული უნივერსალური ინდიკატორის ქაღალდის მიტანით უკუმაცივრის თავზე შეინიშნება ქლორწყალბადმჟავას გამოყოფა. სალიცილმჟავას სრულ გახსნას (გარდაქმნას) სჭირდება 14 სთ. სარეაქციო სისტემას დამატებით ვაყოვნებთ კიდევ ორ საათს. შემდეგ ჭარბ თიონილქლორიდი გამოხდინან ვაკუუმის პირობებში. მიღებულ 5,4,4'-დიჰიდროქსი-[1,1'-ბიფენილ]-3,3'-დიკარბონილ ქლორიდის (17) შემდეგ სტადიაზე იყენებენ პირდაპირ შენახვის გარეშე. გამოსავლიანობა 67%.

3.15. 4,4'-დიჰიდროქსი-N³,N^{3'}-დი(პროპ-2-ინ-1-ილ)-[1,1'-ბიფენილ]-3,3'-დიკარბოქსამიდის (18) სინთეზი

სამყელა მრგვალძირა კოლბაში, რომელსაც მორგებული აქვს თერმომეტრი, უკუმაცივარი და საწვეთი ძაბრი ათავსებენ მაგნიტურ სარევეზე. უკუმაცივარს დამატებით არგებენ გამომშრალი კალციუმის ქლორიდით შევსებულ ადაპტერს სარეაქციო სისტემაში ატმოსფერული ტენის მოხვედრისაგან თავის დასაცავად. კოლბას ათავსებენ ყინულის აბაზანაში მაგნიტურ სარევეზე. კოლბაში ტვირთავენ 1.65 გ (0.005 მოლი) 4,4'-დიჰიდროქსი-[1,1'-ბიფენილ]-3,3'-დიკარბონილ ქლორიდის (17) და 3 მლ ქლოროფორმს. სარეაქციო სისტემას აყოვნებენ სრულ გახსნამდე. 0.38 მლ (0.34 გ; 0.006 მოლი) პროპარგილამინს ქიმიურ ჭიქაში ხსნიან 5 მლ ქლოროფორმში და ათავსებენ ყინულის აბაზანაში გასაცივებლად. პროპარგილამინის ხსნარი 0-5 °C-მდე გაცივების შემდეგ გადააქვთ საწვეთ ძაბრში და იწყებენ წვეთ-წვეთობით დამატებას. დამატება წარმოებს ინტენსიური მუდმივი მორევის პირობებში 15 წუთის განმავლობაში 0-5 °C პირობებში.

შემდეგ სარეაქციო ნარევს მუდმივი მორევის პირობებში აყოვნებენ ერთი ღამით ოთახის ტემპერატურაზე. მეორე დღეს გამოყოფილ კრისტალებს ფილტრავენ, აკრისტალებენ მცირე რაოდენობის ტოლუოლში და აშრობენ ვაკუუმ კარადაში. იწ სპექტრი, სმ⁻¹: 3410 (აცეტილენური CH), 3215 (OH), 3025 Car-H, 2505 1663 (C=O), 1620 (Car-H); ელემენტური ანალიზი: გამოთვლილია C, 68.96; H, 4.63; N, 8.04; C₂₀H₁₆N₂O₄; ნაპოვნია: C, 69.00; H, 4.65; N, 8.00; მიზნობრივი პროდუქტის გამოსავლიანობა გასუფთავების სტანდარტული პროცედურების შემდეგ შეადგენს 45-49%.

3.16. 3,3'-დინიტრო-[1,1'-ბიფენილ]-4,4'-დიოლის (19) სინთეზი

მაგნიტურ სარევიზე ვათავსებდით ქიმიურ ჭიქას ყინულის აბაზანაში. ვტვირთავდით 10 მლ კონცენტრირებულ გოგირდმჟავას და მცირე ულუფებით ენერგული მორევის პირობებში ვამატებდით კარგად გაფხვიერებულ 0.04 მოლ (2 გ) კალიუმის ნიტრატს. კალიუმის ნიტრატის სრულად გახსნის შემდეგ სარეაქციო ჭიქას ვიღებდით ყინულის აბაზანიდან და ისე ვაგრძელებდით მორევას. შემდეგ ვამატებდით მცირე ულუფების სახით 0.01 მოლ (0.186 გ) [1,1'-ბიფენილ]-4,4'-დიოლს (13). ყოველი ახალი ულუფის დამატება წარმოებდა პირველის სრულად გახსნის შემდეგ. ნაერთის 13 დამატებას ვაწარმოებდით ისეთი სიჩქარით, რომ სარეაქციო ნარევის ტემპერატურა არ აწეულიყო 25°C-ზე ზევით. სარეაქციო ნარევს ვაჩერებთ მუდმივი მორევის პირობებში 5 საათს. შემდეგ დეკანტაციით ვაცილებდით წარმოქმნილ ფისოვან მასას, ვრეცხავდით წყლით რამდენჯერმე და ვხდიდით წყლის ორთქლით. მიღებულ 3,3'-დინიტრო-[1,1'-ბიფენილ]-4,4'-დიოლს (19) ვფილტრავდით და ვაშრობდით ვაკუუმ კარადაში. ვაკრისტალებდით ეთანოლში. გამოსავლიანობა 40-48%. ლღობის ტემპერატურა 102-104°C. ¹H-NMR (60 მჰ, DMSO-d₆): 14.40 (s, 2H), 8.38 (s, 2H),

8.15 (d, 2H) 7.27 (d, 2H). ელემენტური ანალიზი: გამოთვლილია C, 52.18; H, 2.92; N, 10.14; $C_{12}H_8N_2O_6$; ნაპოვნია: C, 52.20; H, 3.00; N, 10.15;

3.17. 3,3'-დიამინო-[1,1'-ბიფენილ]-4,4'-დიოლის (20) სინთეზი

მრგვალპირა ორყელა კოლბაში, რომელიც აღჭურვილი იყო უკუმაცივრით და მაგნიტური სარევიით, ვტვირთავდით 15 მლ წყალს და 0.01 მოლ 3,3'-დინიტრო-[1,1'-ბიფენილ]-4,4'-დიოლს (19). სარეაქციო მასას ვაცხელებდით გამხსნელის დუდილის ტემპერატურამდე. კოლბის მეორე ყელიდან მცირე ელუფებად ვამატებდით კარგად გაფხვიერებულ 0.05 მოლ ნატრიუმის სულფიდს. შეინიშნებოდა გოგირდწყალბადის გამოყოფა. სარეაქციო ნარევის ვურევდით 14 საათი. სარეაქციო ნარევის გამოყოფილ მონაცრისფერო-თეთრ კრისტალურ მასას ვფილტრავდით, ვაკრისტალბდით 5%-იან ძმარმჟავაში. გამოსავლიანობა 88-89%. ლღობის ტემპერატურა 167-169°. 1H -NMR (60 მჰ, DMSO- d_6): 10.06 (s, 2H), 7.31(s, 2H), 7.19 (d, 2H), 6.86 (d, 2H), 5.22 (s, 4H). ელემენტური ანალიზი: გამოთვლილია C, 66.65; H, 5.59; N, 12.96; $C_{12}H_{12}N_2O_2$; ნაპოვნია: C, 66.69; H, 5.60; N, 13.00; იწ სპექტრი (KBr აბი, cm^{-1}): 3450 (N-H), 3330 (NH).

3.18. 3,3'-დიაზიდო-[1,1'-ბიფენილ]-4,4'-დიოლის (21) სინთეზი

ქიმიურ ჭიქაში, რომელიც მოთავსებულია ყინულის აბაზანით მაგნიტურ სარევიზე ჩავტვირთეთ 0.01 მოლი 3,3'-დიამინო-[1,1'-ბიფენილ]-4,4'-დიოლი (20), 0.06 მოლი მარილმჟავას 10%-იანი ხსნარი და გავაცივეთ -5 °C-მდე. შემდეგ მცირე პორციებით 3 საათის განმავლობაში დავამატეთ 0.03 მოლი $NaNO_2$ 7-10%-იანი ხსნარის სახით. $NaNO_2$ -ის სრულად დამატების შემდეგ სარეაქციო ნარევის 0-5 °C-მდე ვურევდით დამატებით 2 საათი

განმავლობაში. რეაქციის დამთავრებას ვამოწმებდით იოდ-სახამებლიანი ქაღალდით. რეაქციის დასრულების შემდეგ ჭარბ აზოტოვან მჟავას ვაცილებდით შარდოვანას დამატებით. მიღებულ ხსნარს სწრაფად ვფილტრავდით ბიუხნერის ძაბრზე 0-5 °C პირობებში და ფილტრატი სწრაფად გადაგვქონდა უკან ქიმიურ ჭიქაში. მუდმივი მორევის პირობებში ვამატებდით 0.003 მოლ ნატრიუმის აზიდს. გამოყოფილ კრისტალებს ვფილტრავდით და ვიყენებდით შემდეგ სტადიაზე შენახვის გარეშე. ნედლი პროდუქტის გამოსავლიანობა 88%.

3.19. 4,4'-(დიაზენ-1,2-დიილ)ბის(2-(2λ⁴-ტრიაზა-1,2-დიენ-1-ილ)ფენოლის) (29) სინთეზი

4,4'-(დიაზენ-1,2-დიილ)ბის(2-(2λ⁴-ტრიაზა-1,2-დიენ-1-ილ)ფენოლის) (29) სინთეზი განხორციელდა ნაერთიდან **28** მეთოდის **3.18**-ის ანალოგიურად. ნედლი პროდუქტის გამოსავლიანობა 76%.

3.20. მაკროციკლების 30-32 სინთეზი

მრგვალძირა კოლბაში, რომელიც აღჭურვილი იყო უკუმაცივრით ვტვირთავდით 20 მლ მეთანოლს, ალკინურ რეაგენტს **7** ან **18** და სპილენძის ქლორიდს (კატალიზატორს) და ვაცხელებდით გამხსნელის დუღილის ტემპერატურამდე. შემდეგ ერთბაშად ვამატებდით აზიდურ რეაგენტს 21 ან 29. სარეაქციო სისტემას მუდმივი ენერგიული მორევის პირობებში ვაყოვნებდით 3 საათს. რეაქციის დამთავრების შემდეგ გამოყოფილ კრისტალურ მასას ვფილტრავდით და მიღებულ მყარ მასას ვაკრისტალებდით ეთილაცეტატში.

ნაერთი 30.

ჩატვირთვა: 0.38 გ (0.01 მოლი) ნაერთი **7**, 0.3 გ (0.01 მოლი) ნაერთი **29**, 0.14 გ (0.001 მოლი) CuBr. გამოსავლიანობა: 83%. იწ სპექტრი (სმ⁻¹): 687, 775, 687, 775, 1273, 1497, 2241, 2809, 2845, 2906, 3076, 3104, 3500; ელემენტური ანალიზი: გამოთვლილია C, 56.98; H, 3.29; N, 20.76; C₃₂H₂₂N₁₀O₈; ნაპოვნია: C, 57.00; H, 3.30; N, 20.80;

ნაერთი 31.

ჩატვირთვა: 0.35 გ (0.01 მოლი) ნაერთი **18**, 0.27 გ (0.01 მოლი) ნაერთი **21**, 0.14 გ (0.001 მოლი) CuBr. გამოსავლიანობა: 79%. იწ სპექტრი (სმ⁻¹): 690, 778, 1270, 1495, 2248, 2815, 2850, 2910, 3080, 3100, 3510; ელემენტური ანალიზი: გამოთვლილია C, 62.14; H, 3.59; N, 13.59; C₃₂H₂₂N₆O₈; ნაპოვნია: C, 62.15; H, 3.60; N, 13.60;

ნაერთი 32.

ჩატვირთვა: 0.38 გ (0.01 მოლი) ნაერთი **7**, 0.27 გ (0.01 მოლი) ნაერთი **21**, 0.14 გ (0.001 მოლი) CuBr. გამოსავლიანობა: 73%. იწ სპექტრი (სმ⁻¹): 695, 780, 1276, 1498, 2244, 2812, 2848, 2904, 3075, 3105; 3520; ელემენტური ანალიზი: გამოთვლილია C, 59.44; H, 3.43; N, 17.33; C₃₂H₂₂N₈O₈; ნაპოვნია: C, 59.45; H, 3.40; N, 17.30;

დასკვნა

1. შემუშავებულია ოლსალაზინის სინთეზის პრეპარატიული მოდიფიცირებული მეთოდი 5-ამინოსალიცილმჟავას ტეტრაფთორბორმჟავათი დიაზოტირებით და მიღებული დიაზონიუმის ტეტრაფთორბორატის მყარი სახით გამოყენებით სალიცილმჟავასთან შეუღლების სტადიაზე.
2. დადგენილია, რომ ოლსალაზინის სინთეზში მარილმჟავას ნაცლად ტეტრაფთორბორმჟავას გამოყენება საშუალებას იძლევა:
 - მნიშვნელოვნად შემცირდეს გამოყენებული მჟავის რაოდენობა საწყისი პირველადი ამინის სრული გახსნისათვის და შესაბამისად შემცირდეს წყლის რაოდენობას სარეაქციო ნარევეში;
 - დიაზონიუმის მარილი მიღებული იქნას სუფთა და ინდივიდუალური სახით, მისი შენახვისა და შემდგომი გამოყენების მიზნით;
 - თავიდან იქნას აცილებული შარდოვანას გამოყენების აუცილებლობა თავისუფალი აზოტოვანი მჟავას მოცილების მიზნით დიაზოტირების სტადიაზე;
 - აზოშეუღლების სტადია ჩატარდეს მინიმალურ გამხსნელში და თავიდან იქნას აცილებული მიზნობრივი პროდუქტის დანაკარგი მისი წყალში მაღალი ხსნადობის გამო.
3. დადგენილია, რომ ალკინური კლიკ-რეაგენტის (E)-5,5'-(დიაზენ-1,2-დიილ)ბის(2-ჰიდროქსი-N-(პროპ-2-ინ-1-ილ)ბენზამიდის) სინთეზი შესაძლებელია განხორციელდეს ოლსალაზინის ჰალოგენირებით თიონილქლორიდით და მიღებული დიჰალოგენანჰიდრიდის ურთიერთქმედებით პროპარგილამინთან და შემუშავებულია პრეპარატიული მეთოდი.

4. დადგენილია, რომ ალკინური კლიკ-რეაგენტის (E)-5,5'-(დიაზენ-1,2-დიილ)ბის(2-ჰიდროქსი-N-(პროპ-2-ინ-1-ილ)ბენზამიდის) სინთეზის ალტერნატიულ მეთოდს წარმოადგენს სალიცილმჟავასა და 5-ამინოსალიცილმჟავას ჰალოგენირება, მიღებული ჰალოგენანჰიდრიდებით პროპარგილ ამინის აცილირება, შემდგომი დიაზოტირება და აზოშეუღლება და შემუშავებულია პრეპარატული მეთოდი.
5. დადგენილია რომ აზიდური კლიკ-რეაგენტის 3,3'-დიაზიდო-[1,1'-ბიფენილ]-4,4'-დიოლის სინთეზი შეიძლება განხორციელდეს -[1,1'-ბიფენილ]-4,4'-დიოლის კალიუმის ნიტრატით გოგირდმჟავაში ნიტრირებითა და შემდგომი აღდგენის, დიაზოტირებისა და დიაზონიუმის მარილის ნატრიუმის აზიდთან ურთიერთქმედებით და შემუშავებულია შესაბამისი პრეპარატული მეთოდი.
6. დადგენილია, რომ ალკინური კლიკ-რეაგენტის 4,4'-დიჰიდროქსი-N³,N^{3'}-დი(პროპ-2-ინ-1-ილ)-[1,1'-ბიფენილ]-3,3'-დიკარბოქსამიდის სინთეზი შესაძლებელია [1,1'-ბიფენილ]-4,4'-დიოლოდან ამ უკანასკნელის რეიძან - ტიძანის მეთოდით ორჯერადი კარბონილირებით, მიღებული დიკარბონილ ნაწარმის შემდგომი დაჟანგვით, თიონილქლორიდით ჰალოგენორებითა და პროპარგილამინთან ურთიერთქმედებითა და შემუშავებულია შესაბამისი პრეპარატული მეთოდი.
7. დადგენილია, რომ დიაზოტირებისა და აზოშეუღლების რეაქციის გამოყენება კლიკ-რეაგენტების სინთეზისათვის საშუალებას იძლევა რთული აღნაგობის მიზნობრივი სუბსტრატები მივიღოთ შედარებით მარტივი მეთოდებითა და ლაბილური ფუნქციური ჯგუფების შემცველი საწყისი ნაერთების გამოყენებით. კერძოდ, აზიდური კლიკ-რეაგენტის 4,4'-(დიაზენ-1,2-დიილ)ბის(2-(2λ⁴-ტრიაზა-1,2-დიენ-1-ილ)ფენოლის) სინთეზი შეიძლება განხორციელდეს 5-ამინო-2-აცილამინოფენოლის დიაზოტირებითა და აზოშეუღლებით

წინასწარ აცილირებულ 2-ამინოფენოლთან, მიღებულ აზო ნაერთში აცილის ჯგუფების ჩამოხსნით ჰიდროლიზის რეაქციით, შემდგომი დიაზოტირებითა და მიღებულ დიაზონიუმის მარილზე ნატრიუმის აზიდის მოქმედებით.

8. აზობენზოლის საფუძველზე კლიკ-რეაქციით მიღებული მაკროციკლის კვანტურ-ქიმიური გაანგარიშებით დადგენილია, რომ მიღებულ მაკროციკლს აქვს ე.წ. „პეპლისებური“ აღნაგობა.

გამოყენებული ლიტერატურა

1. Drexler K. Engines of Creation: Challenges and Choices of the Last Technological Revolution, Anchor Press: New York, 1986.
2. Suksai C., Figueiras G. S., Chhabra A., Liu J., Skepper J.N., Tuntulani T., Otto S. Controlling the Morphology of Aggregates of an Amphiphilic Synthetic Receptor through Host–Guest Interactions. *Langmuir*. 2006, 14, 22, 5994-5997.
3. Tsunashima R., Noda Y., Tatewaki Y., Noro Sh., Akutagawa T., Nakamura T. Matsumoto T., Kawai T. Electrical resistivity of individual molecular-assembly nanowires of amphiphilic bis-tetrathiafulvalene macrocycle/2,3,5,6-tetrafluoro-7,7,8,8-tetracyano-quinodimethane charge transfer complex characterized by point-contact current-imaging atomic force microscopy. *Appl. Phys. Lett.*, 2008, 93, 173102.
4. Hatton R.A., Blanchard N.P., Stolojan V., Miller A.J., Silva S.R. Nanostructured Copper Phthalocyanine-Sensitized Multiwall Carbon Nanotube Films. *Langmuir*. 2007, 11, 23, 6424-6430.
5. Giordani S., Colomer J-F., Cattaruzza F., Alfonsi J., Bonifazi D. Multifunctional hybrid materials composed of [60]fullerene-based functionalized-single-walled carbon nanotubes. *Carbon*, 2009, 47, 3, 578-588
6. Frantz S., Smith A. New drug approvals for 2002. *Nature Rev. Drug Discov. Today*, 2003, v. 2, 95-96.
7. Kolb H. C., Sharpless K. B.]. The growing impact of click chemistry on drug discovery. *Drug Discovery Today*, 2003, 8, 1128
8. Breinbauer R., Köhn M. Azide–Alkyne Coupling: A Powerful Reaction for Bioconjugate Chemistry. *ChemBioChem*, 2003, 4, 1147.
9. Bock V. D., Hiemstra H., Van Maarseveen J. H. CuI-Catalyzed Alkyne–Azide “Click” Cycloadditions from a Mechanistic and Synthetic Perspective. *Eur. J. Org. Chem.*, 2006, 1, 51.
10. Sharpless K. B., Manetsch R. In situ click chemistry: a powerful means for lead discovery. *Expert Opin. Drug Disc.*, 2006, 1, 525
11. Rostovtsev V. V., Green L. G., Fokin V. V., Sharpless K. B. A Stepwise Huisgen Cycloaddition Process: Copper(I)-Catalyzed Regioselective “Ligation” of Azides and Terminal Alkynes. *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2002, 41, 2596.

12. Kolb H. C., Finn M. G., Sharpless K. B. Click Chemistry: Diverse Chemical Function from a Few Good Reactions. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2001, 40, 11, 2004 – 2021
13. Collmann J. P., Devaraj N. K., Chidsey E. D. “Clicking” Functionality onto Electrode Surfaces. *Langmuir* 2004, 20, 1051 – 1053
14. Lee J. K., Chi Y. S., Choi I. S. Reactivity of acetylenyl-terminated self-assembled monolayers on gold: triazole formation. *Langmuir* 2004, 20, 3844 – 3847.
15. Lummerstorfer T., Hoffmann H. Click Chemistry on Surfaces: 1,3-Dipolar Cycloaddition Reactions of Azide-Terminated Monolayers on Silica. *J. Phys. Chem. B*, 2004, 108, 3963 – 3966
16. Zirbs R., Kienberger F., Hinterdorfer P., Binder W. H. Synthesis of Surface-Modified Nanoparticles via Cycloaddition-Reactions. *Monatsh. Chem.*, 2006, 137, 835.
17. Zirbs R., Kienberger F., Hinterdorfer P., Binder W. H. L Directed assembly of Au nanoparticles onto planar surfaces via multiple hydrogen bonds. *Langmuir*, 2005, 8414.
18. Tsarevsky N. V., Bernaerts K. V., Dufour B., Du Prez F. E., Matyjaszewski, K. Well-Defined (Co)polymers with 5-Vinylnitrazole Units via Combination of Atom Transfer Radical (Co)polymerization of Acrylonitrile and “Click Chemistry”-Type Postpolymerization Modification. *Macromolecules* 2004, 37, 9308–9313
19. Krasla T. C., Steinke J. H. G. Sonochemical degradation of N-methylpyrrolidone and its influence on single walled carbon nanotube dispersion. *Chem. Commun.* 2002, 22 – 23.
20. Mock W. L., Irra T. A., Wepsic J. P., Adhya M. Catalysis by cucurbituril. The significance of bound-substrate destabilization for induced triazole formation. *J. Org. Chem.* 1989, 54, 5302 – 5308.
21. Mock W. L., Irra T. A., Wepsic J. P., Manimaran T. L. Cycloaddition induced by cucurbituril. A case of Pauling principle catalysis. *J. Org. Chem.* 1983, 48, 3619 – 3620
22. Tsarevsky N., Summerlin B. S., Matyjaszewski K. Step-Growth “Click” Coupling of Telechelic Polymers Prepared by Atom Transfer Radical Polymerization. *Macromolecules* 2005, 38, 9, 3558 – 3561.

23. Sumerein B.S., Tsareskg V.N., Louche G., Lee R.Y., Matyjaszewski K. Highly Efficient “Click” Functionalization of Poly(3-azidopropyl methacrylate) Prepared by ATRP. *Macromolecules*, 2005, 38, 7540-75.
24. Lutz J.F., Bourner M.G., Weichernan K. *Macromol. Macroporous Polymers with Hierarchical Pore Structure from Emulsion Templates Stabilised by Both Particles and Surfactants. Rapid Commun.* 2005, 16, 2089-2091
25. Mantpvani G., Ladmiral V., Tao L., Haddleton. D. M. One-pot tandem living radical polymerisation–Huisgens cycloaddition process (“click”) catalysed by N-alkyl-2-pyridylmethanimine/Cu(I)Br complexes. *Chem. Commun.* 2005, 16, 2089-2091
26. Diaz D. D., Punna S., Holzer P., McPherson A. K., Sharpless K. B., Fokin V. V., Finn M. G. Click chemistry in materials synthesis. 1. Adhesive polymers from copper-catalyzed azide-alkyne cycloaddition. *J. Polym. Sci.:Part A: Polym. Chem.* 2004, 42, 4392 – 4403
27. Helms B., Mynar J. L., Hawker C. J., Frechet J. M. J. J. Dendronized Linear Polymers via “Click Chemistry”. *Am. Chem. Soc.* 2004, 126, 15020 -15021.
28. Joraleman M.J., O’Reilly R.K., Matson S.B., Naugent A.K., Hawkei C.J., Wouley K.L. Dendrimers Clicked Together Divergently. *Macromolecules* 2005, 38, 5436-5443.
29. Wu P., Feldman A. K., Nugent A. K., Hawker C. J., Scheel A., Voit B., Pyun J., Frechet J. M. J., Sharpless K. B., Fokin V. V. Efficiency and fidelity in a click-chemistry route to triazole dendrimers by the copper(i)-catalyzed ligation of azides and alkynes. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2004, 43, 3928-3932.
30. Malkoch M., Schleicher K., Drockenmüller E., Hawker, C. J., Russell T. P., Wu P., Fokin V. V. Structurally Diverse Dendritic Libraries: A Highly Efficient Functionalization Approach Using Click Chemistry. *Macromolecules* 2005, 38(9), 3663 – 3678.
31. Yeo D. S. Y., Srinivasan R., Chen G. Y. J., Yao S. Q. Expanded Utility of the Native Chemical Ligation Reaction. *Chem. Europ. J.* 2004, 10, 4664-4672.
32. Breinbauer R., Köhn M. Azide–alkyne coupling: a powerful reaction for bioconjugate chemistry. *Chem. Bio. Chem.* 2003, 4, 1147 – 1149.
33. Speers A. E., Cravatt B. F. Profiling Enzyme Activities In Vivo Using Click Chemistry Methods. *Chem. Bio. Chem.* 2004, 5, 41-47.
34. Tornøe C. W., Christensen C., Meldal M. Peptidotriazoles on Solid Phase: [1,2,3]-Triazoles by Regiospecific Copper(I)-Catalyzed 1,3-Dipolar

- Cycloadditions of Terminal Alkynes to Azides. *J. Org. Chem.* 2002,67, 3057 – 3064.
35. Horne W. S., Yadaf M. K., Stout D., Ghadiri M. R. Heterocyclic Peptide Backbone Modifications in an α -Helical Coiled Coil. *J. Am. Chem. Soc.* 2004, 126, 15366-15367.
 36. Mukherjee P., Leman L. J., Griffin J. H., Ghadiri M. R. Design of a DNA-Programmed Plasminogen Activator. *J. Am. Chem. Soc.*, 2018, 140, 45, 15516–15524
 37. Seo T. S., Li Z., Ruparel H., Ju J. Click Chemistry to Construct Fluorescent Oligonucleotides for DNA Sequencing. *J. Org. Chem.* 2003, 68, 609-612
 38. Link A. J., Vink M. K. S., Tirrell D. A. Presentation and detection of azide functionality in bacterial cell surface proteins. *J. Am. Chem. Soc.* 2004, 126, 10598 – 10602.
 39. Link A. J., Tirrell D. A. Surface Labeling of Escherichia coli via Copper(I)-Catalyzed [3+2] Cycloaddition Cell. *J. Am. Chem. Soc.* 2003, 125, 11164 11165.
 40. Tornøe C. W., Christensen C., Meldal M. M. Peptidotriazoles on Solid Phase: [1,2,3]-Triazoles by Regiospecific Copper(I)-Catalyzed 1,3-Dipolar Cycloadditions of Terminal Alkynes to Azides. *J. Org. Chem.*, 2002, 67, 3057.
 41. Gierlich J., Burley G. A., Gramlich P. M. E., Hammond D.M., Carell T. Click chemistry as a reliable method for the high-density postsynthetic functionalization of alkyne-modified DNA. *J. Org. Lett.*, 2006, 8, 3639.
 42. Holub J. M., Jang H., Kirshenbaum K. Clickity-click: highly functionalized peptoid oligomers generated by sequential conjugation reactions on solid-phase support. *Org. Biomol. Chem.*, 2006, 4, 1497.
 43. Sun X.-L., Stabler C. L., Cazalis C. S., Chaikof E. L. Carbohydrate and protein immobilization onto solid surfaces by sequential Diels-Alder and azide-alkyne cycloadditions. *Bioconjugate Chem.*, 2006, 17, 52.
 44. Wu P., Feldman A. K., Nugent A. K., Hawker C. J., Scheel A., Voit B., Pyun J., Fréchet J. M. J., Sharpless K. B., Fokin V. V. Efficiency and Fidelity in a Click-Chemistry Route to Triazole Dendrimers by the Copper(I)-Catalyzed Ligation of Azides and Alkynes. *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2004, 43, 3928
 45. Ladmiral V., Mantovani G., Clarkson G. J., Cauet S., Irwin J. L., Haddleton D. M.. Synthesis of neoglycopolymers by a combination of "click chemistry" and living radical polymerization. *J. Am. Chem. Soc.*, 2006, 128, 4823.

46. Helms B., Mynar J. L., Hawker C. J., Fréchet J. M. J. J. Dendronized linear polymers via "click chemistry". *Am. Chem. Soc.*, 2004, 126, 15020.
47. Ryu E.-H., Zhao Y. Efficient Synthesis of Water-Soluble Calixarenes Using Click Chemistry *J. Org. Lett.*, 2005, 7, 1035
48. Aucagne V., Hänni K.D., Leigh D. A., Lusby P. J., Walker D. B. Catalytic "Click" Rotaxanes: A Substoichiometric Metal-Template Pathway to Mechanically Interlocked Architectures. *J. Am. Chem. Soc.*, 2006, 128, 2186
49. Lee L. V., Mitchell M. L., Huang S.-J., Fokin V. V., Sharpless K. B., Wong C.-H. A Potent and Highly Selective Inhibitor of Human α -1,3-Fucosyltransferase via Click Chemistry *J. Am. Chem. Soc.*, 2003, 125, 9588.
50. Moorhouse A. D., Santos A. M., Gunaratnam M., Moore M., Neidle S., Moses J. E. Stabilization of G-Quadruplex DNA by Highly Selective Ligands via Click Chemistry. *J. Am. Chem. Soc.*, 2006, 128, 15972
51. Lewis W. G., Green L. G., Grynszpan F., Radic Z., Carlier P. R., Taylor P., Finn M. G., Sharpless K. B. *Angew. Click Chemistry in Situ: Acetylcholinesterase as a Reaction Vessel for the Selective Assembly of a Femtomolar Inhibitor from an Array of Building Blocks. Chem., Int. Ed.*, 2002, 41, 1053.
52. Manetsch R., Krasinski A., Radic Z., Raushel J., Taylor P., Sharpless K. B., Kolb H. C. In Situ Click Chemistry: Enzyme Inhibitors Made to Their Own Specifications. *J. Am. Chem. Soc.*, 2004, 126, 12809
53. Mocharla V. P., Colasson B., Lee L. V., Ro per S., Sharpless K. B., Wong C.-H., Kolb H. C. In situ click chemistry: enzyme-generated inhibitors of carbonic anhydrase II. *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2005, 44, 116
54. Appakkuttan P., Dehaen W., Fokin V. V., Van der Eyken E. A Microwave-Assisted Click Chemistry Synthesis of 1,4-Disubstituted 1,2,3-Triazoles via a Copper(I)-Catalyzed Three-Component Reaction. *Org. Lett.* 2004, 6, 23, 4223 – 4225.
55. Lidström P., Tierny J., Wathey B., Westman J. Microwave Assisted Organic Synthesis—A Review. *Tetrahedron* 2001, 57, 9225 – 9283.
56. Kappe C. O. High-speed combinatorial synthesis utilizing microwave irradiation. *Curr. Opin. Chem. Biol.* 2002, 6, 314 – 320.
57. Larhed M., Moberg C., Hallberg A. Microwave-Accelerated Homogeneous Catalysis in Organic Chemistry. *Acc. Chem. Res.* 2002, 35, 717-727.
58. Kappe, C.O. Kontrolliertes Erhitzen mit Mikrowellen in der modernen organischen Synthese. *Angew. Chem.* 2004, 116, 6408 – 6443.

59. Orgueira H. A., Fokas D., Isome Y., Chan P. C.-M., Baldino C. M. Regioselective synthesis of [1,2,3]-triazoles catalyzed by Cu(I) generated in situ from Cu(0) nanosize activated powder and amine hydrochloride salts. *Tetrahedron* 2005, 46, 2911–2914.
60. Ryu E.-H., Zhao Y. Efficient Synthesis of Water-Soluble Calixarenes Using Click Chemistry. *Org. Lett.* 2005, 7, 6, 1035 – 1037
61. Khanetskyy B., Dallinger D., Kappe C. O. Combining Biginelli Multicomponent and Click Chemistry: Generation of 6-(1,2,3-Triazol-1-yl)-Dihydropyrimidone Libraries. *J. Comb. Chem.* 2004, 6, 884 – 892.
62. ა. ჩიქოვანი, ნ. ოჩხიკიძე, თ. მათითაიშვილი, ლ. თალაკვაძე, გ. ანთია, ზ. ფაჩულია, ე. ელიზბარაშვილი. “ფენოლების ჟანგვითი შეუღლების კვანტურ-ქიმიური ასპექტები”, საქართველოს მეცნიერებათა აკადემიის მაცნე, 2015, 36-40
63. G. Antia, G. Kotorashvili, D. Babaeva, I. Lomadze, T. Matitaishvili, N. Ochkhikidze, "Synthesis Of New Macrocyclic Compounds Via Click Chemistry", 5-th International Conference of Young Scientists (Chemistry Today -2016) September 18-21
64. გ. ანთია, ა. ფიჩხაძე, თ. მათითაიშვილი, ნ. ოჩხიკიძე, “ოლსალაზინის სინთეზის ახალი მოდიფიცირებული მეთოდი” საქართველოს საინჟინრო უწყებანი, 2018, 3, 62-66
65. გ. ანთია, თ. მათითაიშვილი, ნ. ოჩხიკიძე, “ოლსალაზინის სინთეზის ახალი მოდიფიცირებული მეთოდი”, ქიმია-მიღწევები და პერსპექტივები. აკადემიკოს გივი ცინცაძის დაბადებიდან 85 წლისადმი მიძღვნილი საერთაშორისო-სამეცნიერო-მეთოდური კონფერენცია, 19-20 ოქტომბერი, თბილისი. სტუ, 107-109.
66. ნ. ჭელიძე, გ. ანთია, თ. მათითაიშვილი, ნ. ოჩხიკიძე, ე. ელიზბარაშვილი “არატოქსიკური აზომეთინების სინთეზის მეთოდების მოდიფიცირება”. საქართველოს საინჟინრო უწყებანი, 2018, 3, 54-61
67. გ. ანთია, ა. ფიჩხაძე, თ. მათითაიშვილი, ნ. ოჩხიკიძე, ე. ელიზბარაშვილი “აზოშეუღლების რეაქციის გამოყენება ალკინური კლიკ-რეაგენტის სინთეზში”. საქართველოს საინჟინრო უწყებანი, 2018, 4, 55-58.
68. Hatton R.A., Blanchard N.P., Stolojan V., Miller A.J., Silva S.R. Nanostructured Copper Phthalocyanine-Sensitized Multiwall Carbon Nanotube Films. *Langmuir.* 2007, 23, 11, 6424-6430.
69. Giordani S., Colomer J-F., Cattaruzza F., Alfonsi J., Meneghetti M., Prato M, Davide Bonifazi. Multifunctional hybrid materials composed of [60]fullerene-

- based functionalized-single-walled carbon nanotubes. *Carbon*, 2009, 47, 3, 578-588.
70. Ribeiro M. G., R. M. Azzellini G. C. Supramolecular assemblies of a new class of nonplanar cationic metalloporphyrins and anionic metallophthalocyanines. *Inorganica Chimica Acta*, 2009, 362, 2, 307-317.
71. Dini F., Martinelli E., Pomarico G., Paolesse G., Monti D., Filippini D., D'Amico A., Lundström I. Di Natale C. Chemical sensitivity of self-assembled porphyrin nano-aggregates. *Nanotechnology* 2009, 20, 8.
72. Nevozhay D, Kańska U, Budzyńska R, Boratyński J: Current status of research on conjugates and related drug delivery systems in the treatment of cancer and other diseases (Polish). *Postepy Hig Med Dosw*, 2007, 61, 350-360
73. Suri SS, Fenniri H, Singh B: Nanotechnology-based drug delivery systems. *J Occup Med Toxicol*, 2007, 2, 16
74. Shakuma, S., Lu, Z.R., Kopec̣kova, P. and Kopec̣ek, J. Biorecognizable HPMACopolymer-drug Conjugates for Colon-specific Delivery of 5-aminocamptothecin, *J. Control. Rel.*, 2001, 75: 365-379.
75. Lu, Z.R., Shiah, J.G., Sakuma, S., Kopec̣kova, P. and Kopecek, J. Design of Novel Bioconjugates for Targeted Drug Delivery. *J. Control Rel.*, 2002, 78: 165-173
76. Wiwattanapatapee, R., LomLim, L. and Saramunee, K. Dendrimers Conjugates for Colonic Delivery of 5-aminosalicylic Acid, *J. Control Rel.*, 2003, 88: 1-9
77. Alison N. Wadworth and Andrew Fitton, Olsalazine. A Review of its Pharmacodynamic and Pharmacokinetic Properties, and Therapeutic Potential in Inflammatory Bowel Disease, *Drugs Evaluation*, 1991, 41 (4): 647-664
78. Laursen L. S., Stokholm M., Bukhave K., Rask-Madsen J., Lauritsen K. Disposition of 5-aminosalicylic acid by olsalazine and three mesalazine preparations in patients with ulcerative colitis: comparison of intraluminal colonic concentrations, serum values, and urinary excretion, *Gut*, 1990, 31, 1271-1276.
79. Корякин, И.В., Ангелов И.И. Чистые химические вещества. М.: Химия, 1974, с. 91.