

საქართველოს ტექნიკური უნივერსიტეტი

ხელნაწერის უფლებით

გიორგი ანთია

კლიკ-ქიმიის გამოყენება მაკროციკლური აზომეთინების
სინთეზში

სადოქტორო პროგრამა - ქიმია
შიფრი - 0503

დოქტორის აკადემიური ხარისხის მოსაპოვებლად

წარდგენილი დისერტაციის

ავტორეფერატი

თბილისი

2018

სამუშაო შესრულებულია საქართველოს ტექნიკური უნივერსიტეტის
ქიმიური ტექნოლოგიისა და მეტალურგიის ფაკულტეტზე

ხელმძღვანელი: პროფ. ელიზბარ ელიზბარაშვილი

რეცენზენტები: _____

დაცვა შედგება -----წლის,,----- ,,-----,, ----- საათზე

საქართველოს ტექნიკური უნივერსიტეტის ქიმიური ტექნოლოგიისა და
მეტალურგიის ფაკულტეტის სადისერტაციო საბჭოს კოლეგიის სხდომაზე,
კორპუსი-----, აუდიტორია -----
მისამართი: 0175, თბილისი, კოსტავას 77.

დისერტაციის გაცნობა შეიძლება სტუ-ს ბიბლიოთეკაში,
ხოლო ავტორეფერატისა - სტუ-ს ვებგვერდზე

სადისერტაციო საბჭოს მდივანი-----

ნაშრომის ზოგადი დახასიათება

ნაშრომის აქტუალობა. ქიმიური მეცნიერებების განვითარებასთან ერთად ჩნდება ორგანული სინთეზის ახალი ტექნოლოგიები. ახალი ტექნოლოგიები თავის მხრივ შესაბამისი ტერმინების წარმოშობის აუცილებლობის წინაშე გვაყენებს. ერთ-ერთ ასეთ უახლეს ტერმინს წარმოადგენს "კლიკ ქიმია". 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 ფარმაცოქიმიაშია თუ ბიოქიმიაში.

კვლევის მიზანი და ამოცანები. წინამდებარე სადისერტაციო ნაშრომში კვლევის მიზანია ზოგიერთი ალკინ და აზიდური კლიკ რეაგენტების სინთეზის პრეპარატული მეთოდების შემუშავება და კლიკ რეაქციით არატოქსიკური ფრაგმენტების შემცველი მაკროციკლების მიღება.

მეცნიერული სიახლე. წარმოდგენილ სადისერტაციო ნაშრომში შემუშავებულია ოლსალაზინის სინთეზის მოდიფიცირებული მეთოდი, რომელიც საშუალებას იძლევა რეაქციის პროდუქტი მიღებულ იქნას მაღალი გამოსავლიანობით. შემუშავებულია ალკინური კლიკ-რეაგენტების (E)-5,5'-(დიაზენ-1,2-დიილ)ბის(2-ჰიდროქსი-N-(პროპ-2-ინ-1-ილ)ბენზამიდისა) და (E)-5,5'-(დიაზენ-1,2-დიილ)ბის(2-ჰიდროქსი-N-(პროპ-2-ინ-1-ილ)ბენზამიდის სინთეზის პრეპარატურული მეთოდები. შემუშავებულია აზიდური კლიკ-რეაგენტების 3,3'-დიაზიდო-[1,1'-ბიფენილ]-4,4'-დიოლის და 4,4'-დიჰიდროქსი-N³,N^{3'}-დი(პროპ-2-ინ-1-ილ)-[1,1'-ბიფენილ]-3,3'-დიკარბოქსამიდის სინთეზის პრეპარატული მეთოდები. 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.

სამუშაოს პრაქტიკული ღირებულება. შემუშავებული სინთეზის პრეპარატული მეთოდით შესაძლებელია ოლსალაზინი მიღებულ იქნას მარტივი მეთოდებითა და მაღალი გამოსავლიანობით. შემოთავაზებული პრეპარატული მეთოდებით შესაძლებელია მარტივი, კომერციულად ადვილად ხელმისაწვდომი რეაგენტების საფუძველზე სინთეზრებული იქნას მნიშვნელოვანი აზიდური და ალკინური კლიკ-რეაგენტები, რომელთა საშუალებითაც შესაძლებელია არატოქსიკური ფრაგმენტების შემცველი მაკროციკლების მიღება კლიკ-მეთოდით.

სამუშაოს აპრობაცია. სადისერტაციო ნაშრომში აღწერილი კვლევის შედეგების შესახებ გამოქვეყნებულია სამი სამეცნიერო სტატია და მოხსენებულია ორ სამეცნიერო კონფერენციაზე: ახალგაზრდა მეცნიერთა მე-5 საერთაშორისო კონფერენციაზე „ქიმია დღეს-2016“ (18-21 სექტემბერი, 2016, საქართველოს აგრარული უნივერსიტეტი, თბილისი) და „ქიმია-მიღწევები და პერსპექტივები“ აკადემიკოს გივი ცინცაძის დაბადებიდან 85 წლისადმი მიძღვნილი საერთაშორისო-სამეცნიერო-მეთოდური კონფერენციაზე (19-20 ოქტომბერი, 2018, საქართველოს ტექნიკური უნივერსიტეტი, თბილისი)

დისერტაციის სტრუქტურა: დისერტაცია შედგება შემდეგი ნაწილებისაგან: შესავალი, რეზიუმე, ცხრილებისა და ნახაზების ნუსხა, ლიტერატურის მიმოხილვა, შედეგების განსჯა, დასკვნა და გამოყენებული ლიტერატურის ჩამონათვალი. დისერტაცია გაფორმებულია 104 გვერდზე და მოიცავს 3 ცხრილს, 2 ნახაზს 4 სურათს და 34 სქემას.

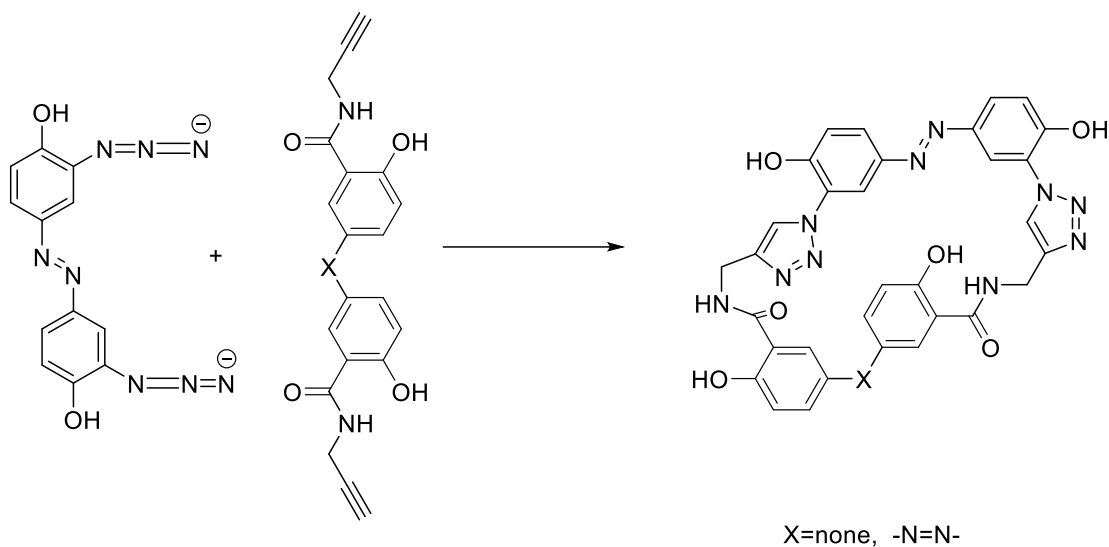
ნაშრომის ძირითადი შინაარსი

ნაშრომის შესავალ ნაწილში მოცემულია საკვლევი თემის აქტუალობა და პრობლემების შესწავლის მდგომარეობა, ჩამოყალიბებულია კვლევის - მიზნები და მეთოდოლოგიური საფუძვლები.

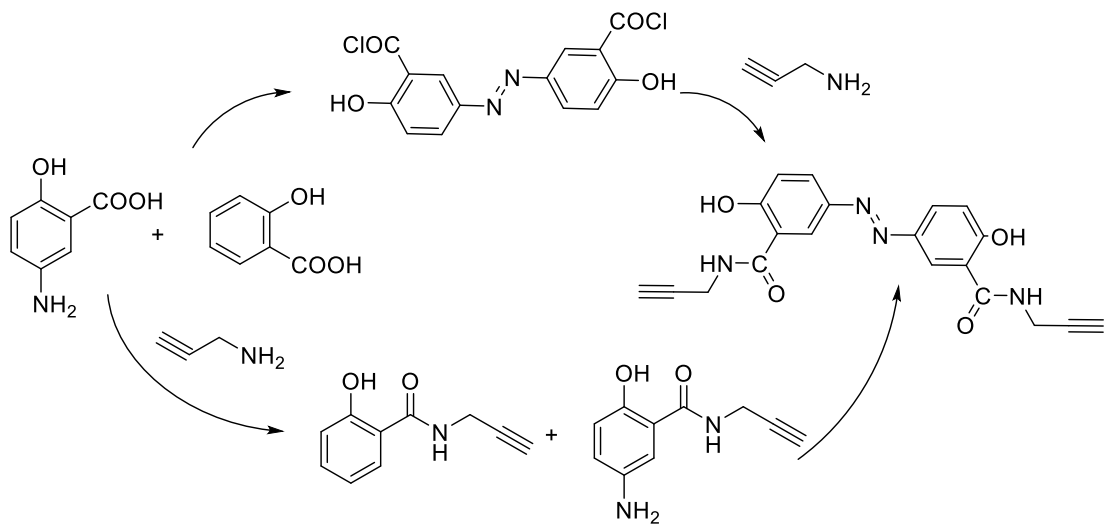
ნაშრომის პირველი თავი ეთმობა ლიტერატურის მიმოხილვას, რომელშიც შეკრებილი და გაანალიზებულია სამუშაოები, რომლებიც ეხება მაკროციკლური აზომეთინების სინთეზს, დიაზოტირებისა და აზოშეუღლების რეაქციებს, მიღებული საღებრებით ბოჭკოს ღებვას და შეღებილი ნიმუშების გამოცდას. ასევე, ციკლურ აზომეთინებს, მათი სინთეზის მეთოდებს და ფიზიკურ თვისებებს.

ნაშრომის მეორე თავი ეთმობა კვლევის შედეგების განსჯას.

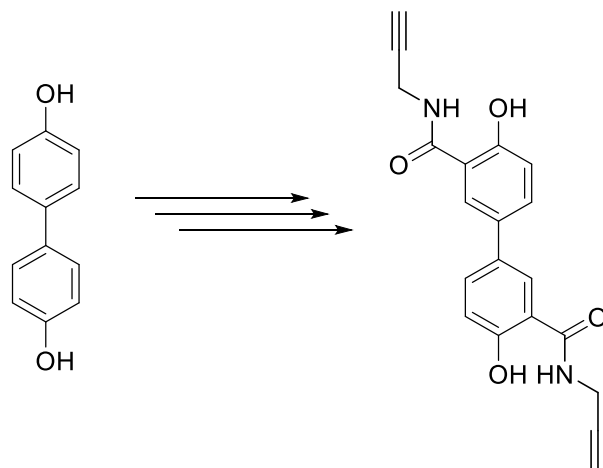
სადისერტაციო ნაშრომში შესწავლილია კლიკ-ქიმიის გამოყენებით მაკროციკლური ნაერთის სინთეზი, რომელიც განხორციელდა ჩვენს მიერ სხვადასხვა მეთოდებით მიღებული ალკინური და აზიდური კომპონენტებისაგან (სქემა 1-სქემა 4)



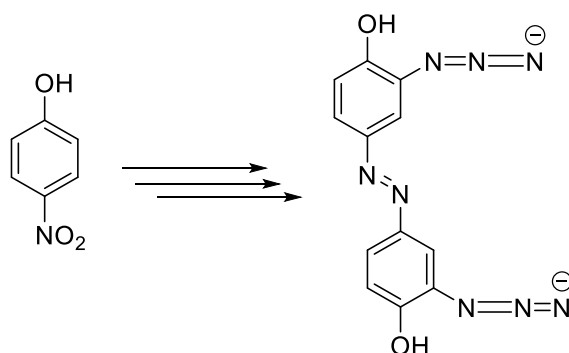
სქემა 1. მაკროციკლური ნაერთის სინთეზი კლიკ-მეთოდით



სქემა 2. აზოალკინური კლიკ-რეაგენტის სინთეზი



სქემა 3. ალკინურიკლიკ-რეაგენტების სინთეზი



სქემა 4. აზიდური კლიკ-რეაგენტების სინთეზი

სადისერტაციო ნაშრომის შემდეგ თავებში განხილულია ზემოთ მოცემული ნაერთების მიღების მეთოდები.

აზიდ-ალკინური კლიკ-რეაქციის ერთ-ერთ საკვანძო კომპონენტს წარმოადგენს ტერმინალური სამმაგი ბმის შემცველი არომატული თუ არა-არომატული ნაერთი. ჩვენ ალკინურ კომპონენტებად შევარჩიეთ ბიფენილი-სა (როგორც მოდელური ნაერთის) და ოლსალაზინის საფუძველზე მიღებული ალკინ ნაწარმები 4,4'-დიჰიდროქსი- N^3, N^3' -დი(პროპ-2-ინ-1-ილ)-[1,1'-ბიფენილ]-3,3'-დიკარბოქსი (E)-5,5'-(დიაზენ-1,2-დილ)ბის(2-ჰიდროქსი-N-(პროპ-2-ინ-1-ილ)ბენზამიდი).

დღეისათვის ნანომეცნიერება საშუალებას გვაძლევს წინასწარ დავგეგმოთ სასურველი სტრუქტურის დიზაინი, რაც განაპირობებს სხვადასხვა ტიპის ნანომასალების შექმნას, აქედან გამომდინარე მოლეკულური ნანოტექნოლოგია წარმოადგენს ფართო ინტერესის სფეროს და ერთ-ერთ ძირითად მიმართულებას ნანოსტრუქტურების და ნანომოწყობილობების შესაქმნელად. 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.

ბოლო დროინდელმა კვლევებმა აჩვენა, რომ ნანონაწილაკებს აქვთ უდიდესი პოტენციალი, როგორც წამლის გადამტანი სისტემების საუკეთესო საშუალებების შესაქმნელად. ნანოგადამტანები წამლის მიწოდების სისტემებში, ყველაზე ოპტიმალური ფიზიკო-ქიმიური და ბიოლოგიური თვისებებით, უფრო ადვილად აღწევენ უჯრედულ მემბრანაში ვიდრე დიდი მოლეკულები, ამიტომ ისინი წარმატებით შეიძლება გამოყენებული იქნას ამჟამად არსებული ბიოლოგიურად აქტიური ნაერთების მიწოდების სისტემებად. 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 მაკროპეტეროციკლების საფუძველზე მეტად საინტერესოა, როგორც წამლის გადამტანი, ასევე დამჟანგავების გადამტანი სისტემების შესაქმნელად.

აქედან გამომდინარე გადავწყვიტეთ, რომ მაკროპეტეროციკლების 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 ასევე ეფექტურად გამოიყენება კოლორექტალური სიმსივნის დროს. პროწამალი - ოლსალაზინი, რომელიც შეიცავს ნაერთს (4), შეიძლება მიღებული იქნას 5-ამინოსალიცილის მჟავას დიაზოტირება-აზოშეუღლებით 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.

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.

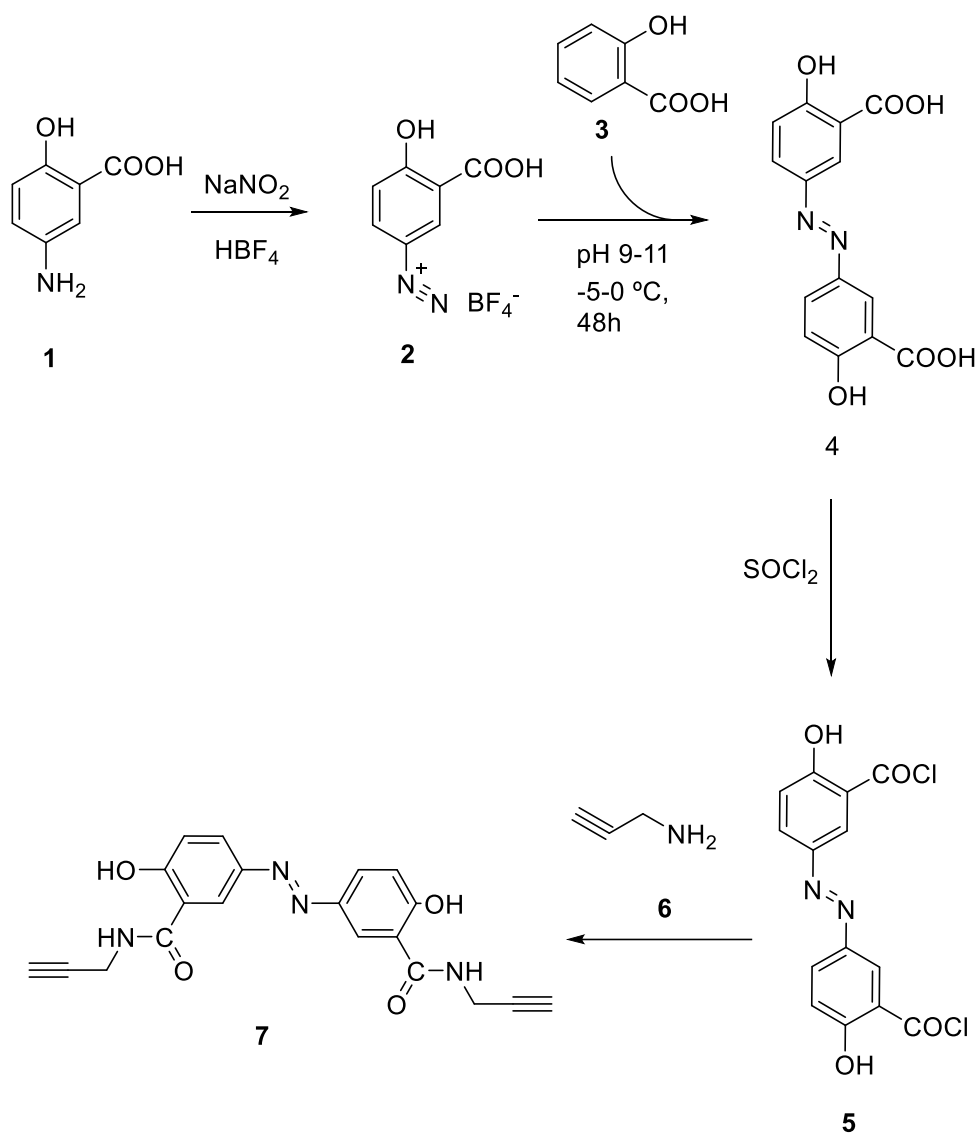
საბოლოო პროდუქტის გამოსავლიანობის შემცირების კიდევ ერთ მიზეზს წარმოადგენს 5-ამინოსალიცილის მჟავას დიაზონიუმის მარილის ქლორიდის სახით მიღება. როგორც ცნობილია, დიაზონიუმის ქლორიდები უმდგრადი ნაერთები არიან და ამავდროულად ახასიათებთ წყალში კარგი ხსნადობა. ამიტომ მათი თავისუფალი სახით გამოყოფა დიაზონიუმის ქლორიდის სახით შეუძლებელია. 5-ამინოსალიცილმჟავას დიაზონიუმის ქლორიდი პოლარულ პროტონულ გარემოში კიდევ უფრო უმდგრადია სხვა, „კლასიკურ“ დიაზოპარტნიორებთან შედარებით, რადგან არომატულ ბირთვში მოიცავს ელექტრონოდონორ ჯგუფს (-OH), რომელიც ხელს უწყობს დიაზონიუმის მარილის დაშლას წყლიან ტუტე არეში აზოშეუღლებიას სალიცილის მჟავასთან.

აქედან გამომდინარე, აზოალკინური 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-აზოშეუღლების რეაქციების ჩატარებას ტეტრაფთორბორატ ანიონების თანაობისას. მიზნობრივი ნაერთის მიღება განხორციელდა სქემაზე მოცემული ორსაფეხურიანი გარდაქმნის მიხედვით (სქემა 5).

რეაქციის პირველი საფეხური მოიცავს 5-ამინო-2-ჰიდროქსიბენზომჟავას (1) დიაზოტირებას ნატრიუმის ტეტრაფთორბორატით. მადიაზოტირებელ სისტემადა აღებულია ტეტრაფთორწყალბადმჟავა. ამ უკანასკნელს ყოველი ექსპერიმენტის წინ ვიღებდით ნატრიუმის ნიტრიტისა და ბორმჟავასა ურთიერთქმედებით. ლიტერატურაში აღწერილი მეთოდებისაგან

განსხვავებით მარილმჟავას ნაცლად ტეტრაფთორბორმჟავს გამოყენება მნიშვნელოვნად შეამცირა სარეაქციო ნარევეში წყლის რაოდენობა. 5-ამინო-2-ჰიდროქსიბენზომჟავა ადვილად იხსნება ტეტრაფთორბორმჟავს მინიმალურ რაოდენობაში. 0.01 მოლი ნაერთის **1** გასახსნელად საკმარისია 2 მლ ტეტრაფთორბორმჟავა. სრული ჰომოგენიზაციის მიღწევის შემდეგ სარეაქციო ნარევეში 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.



სქემა 5. ოლსალზინის მოდიფიცირებული მეთოდით და აზოალკინ კლიკ-რეაგენტის სინთეზი

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 ნარევს მუდმივი მორევის პირობებში ვაყოვნებდით დამატებით 2 საათს რეაქციის საწყისი ამინის სრულად გარდაქმნისათვის. რეაქციის დასრულებას ვამოწმებდით იოდსახამებლიანი ქაღალდით. შემდეგ სარეაქციო ნარევს ვფილტრავდით ბიუხნერის 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.

რეაქციის მეორე საფეხური წარმოადგენს აზოშეუღლების რეაქციას 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.

აზოშეუღლებების პროცესი ტარდებოდა სუსტ ტუტე არეში (pH 8-9) მუდმივი მორევის პირობებში -5 °C-ზე. აზო პარტნიორის 3 ხსნარს დიაზო პარტნიორი 2 ემატებოდა მყარი სახით. აზოშეუღლებების 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 ვფილტრავდით ბიუხნერის ძაბრზე და ვაშრობდით 35°C-ზე ვაკუუმ კარადაში. გამოსავლიანობა შეადგენდა 75-77%-ს.

მიღებული ნაერთისათვის ჩაწერილია FTIR და ¹H-ბმრ სპექტრები. ორივე მათგანმა დაადასტურა, რომ მიღებული პროდუქტები სრულად შეესაბამება ოლსალაზინის სავარაუდო სტრუქტურას. ¹H-ბმრ სპექტრები ვლინდება ყველა მოსალოდნელი პროტონის სიგნალი, რომელთა ინტეგრალები შესაბამისობაშია პროტონთა რაოდენობასთან.

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 და ინდივიდუალური სახით მისი შემდგომი შენახვისა და გამოყენების მიზნით,
- გ) არ საჭიროებს შარდოვანას გამოყენებას თავისუფალი აზოტოვანი მჟავას მოცილების მიზნით და
- დ) აზოშეუღლებების სტადია ჩატარდეს მინიმალური რაოდენობის გამხსნელში და თავიდან ავიცილოთ მიზნობრივი პროდუქტის დანაკარგი მისი წყალში მაღალი ხსნადობის გამო.

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 5). პროპარგილ ამინის (6) ფრაგმენტის შეყვანისათვის ოლსალაზინი (4) წინასწარ იქნა გააქტიურე-

ბული შესაბამის დიქლორანჰიდრიდში 5 გადაყვანით. ზოგადად, არომატული მჟავები პირველად ამინებთან ადვილად ურთიერთქმედებენ მჟავა კალატილიზის პირობებში გაცხელებით, მაგრამ პროპარგილამინში არსებული სამმაგი ბმის მგრძობიარეა როგორც მაღალტემპერატურაზე გაცხელების, ისე მჟავას მოქმედების მიმართ. ამიტომ არასასურველი თანაური რეაქციების წარმართვის თავიდან ასაცილებლად ოლსალაზილიდან (4) მივიღეთ შესაბამისი დიქლორანჰიდრიდი 5, რომელსაც მაღალი რეაქციისუნარიანობის გამო შესწევს უნარი შევიდეს ამინებთან კონდენსაციის რეაქციაში დაბალ ტემპერატურაზე მჟავა კატალიზის გარეშე.

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 ქლორწყალბადმჟავა. სარეაქციო სისტემას უწყვეტი მორევის პირობებში ვაყოვნებდით 38-40 საათის განმავლობაში მაგნიტურ სარევეზე მუდმივი მორევის პირობებში. რეაქციის დასასრული დგინდება ქლორწყალბადმჟავის 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 მოლური 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 ლლობის ტემპერატურის გაზომვა ვერ მოვახერხეთ, რადგან ნაერთი 180°C-ზე ზევით იშლება.

მიღებული ნაერთის აღნაგობა დადასტურებულია იწ სპექტრომეტრით. ნაერთი 7-ის იწ სპექტრზე ვლინდება დამატებითი 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 6 მიგველო ალტერნატიული გზითაც. როგორც სქემა 6-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 ქლორწყალბადმჟავას გამოყოფა შეინიშნებოდა პირველი ულუფის დამატებისთანავე ოთახის ტემპერატურაზე. 5-ამინოსალიცილმჟავა (1) კი ოთახის ტემპერატურაზე ძალიან ნელა ურთიერთქმედებდა ქლორიან თიონილთან. ამიტომ რეაქციის ტემპერატურა გავზარდეთ 35-40°C-მდე. ტემპერატურის მომატებით რეაქცია მხოლოდ უმნიშვნელოდ დაჩქარდა, გამოყოფილი ქლორწყალბადმჟავას 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 დავაყოვნებ 16-24 სთ. რეაქციის

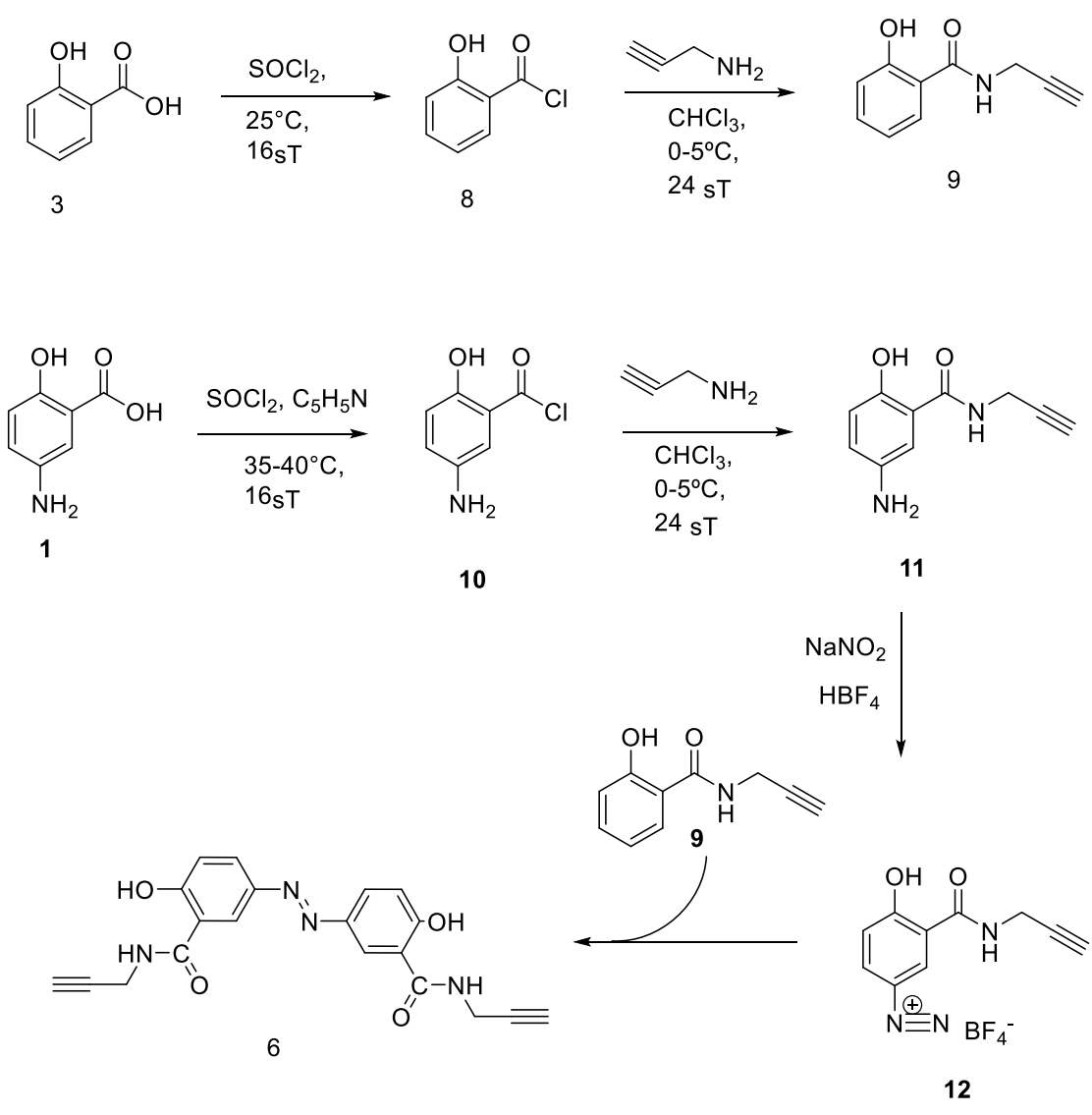
დასრულების შემდეგ სარეაქციო ნარევი გავფილტრეთ და რეაქციაში შეუსვლელი თიონილქლორიდი მოვაცილეთ ვაკუუმში გამოხდით.

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 საგრძნობლად 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.

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 ვაყოვნებდით 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 ფთორწყალბადმავიდან. მუდმივ ენერგიულ მორევას ვახორციელებდით მაგნიტური სარევით. ტემპერატურის კონტროლს ვახდენდით აბაზანაში.



სქემა 6. ნაერთის 7 სინთეზის ალტერნატიული გზა

ამიტომ სარეაქციო კოლბაში ტეტრაფტორბორმჟავასა 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. შესამაბისად 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-სახამებლინი ქაღალდით. რეაქციის დასასრულს სარეაქციო ჭიქის ფსკერზე მაგნიტური სარევის გამორთვის შემდეგ ილექება მონაცრისფერო-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.

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

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

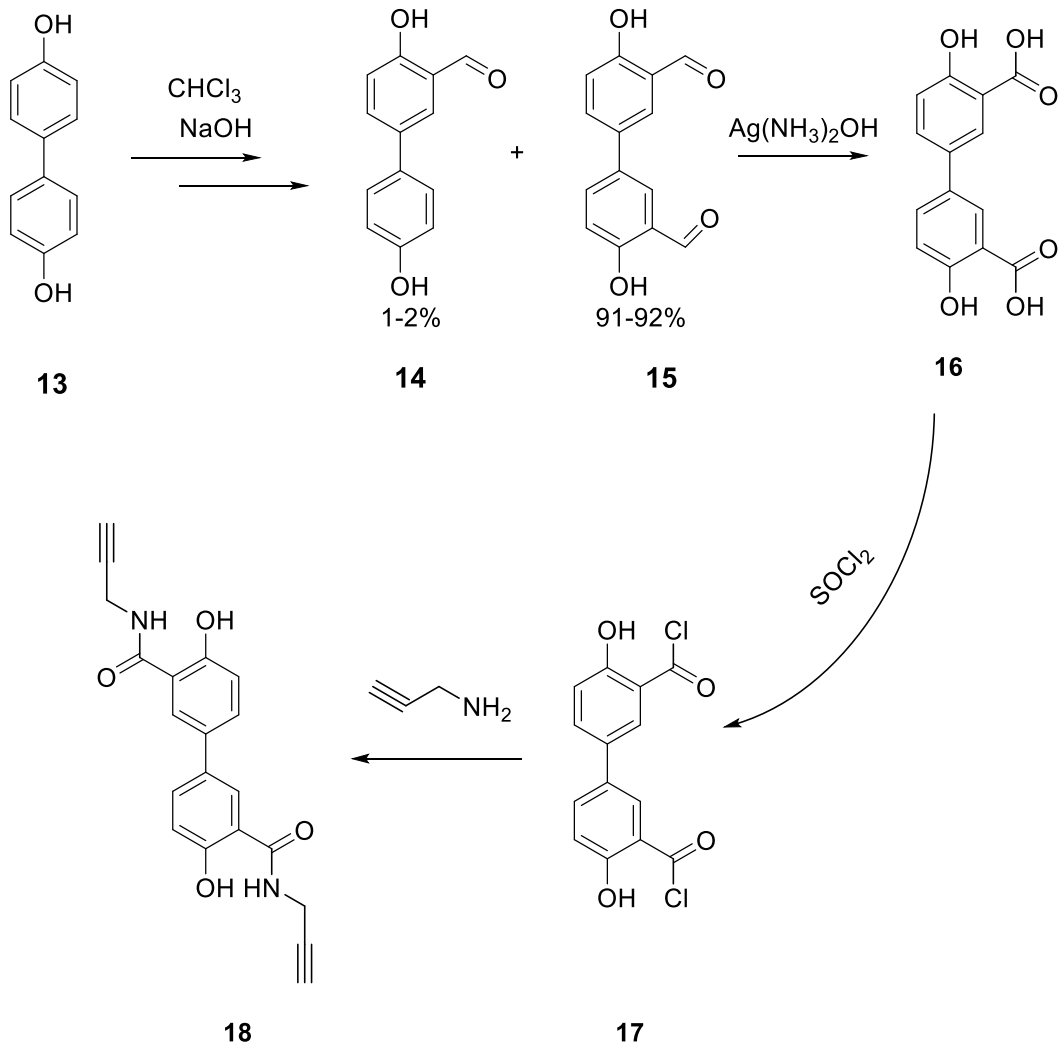
ასიმეტრიული მაკროციკლური აზომეთინების მიღების მიზნით ალკინური კლიკ-რეაგენტის სინთეზი განხორციელდა ბიფენილის საფუძველ-

ზეც. მიზნობრივი ნაერთის 4,4'-დიჰიდროქსი- $N^3, N^{3'}$ -დი(პროპ-2-ინ-1-ილ)-[1,1'-ბიფენილ]-3,3'-დიკარბოქსამიდის მიღების გზა ნაჩვენებია სქემა 7-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.

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 პრეპარატული 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.



სქემა 7. ალკინური კლიკ-რეაგენტის სინთეზი ბიფენილის საფუძველზე

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'-დიკარბონილ ქლორიდის დამატებას მყარი სახით მცირე ულუფებით. ქლორწყალბადმჟავას გამოყოფის დაწყება პირველივე ულუფის დამატების შემდეგ შეინიშნება. სარეაქციო სისტემას უწყვეტი მორევის პირობებში ვაყოვნებდით 38-40 საათის განმავლობაში მაგნიტურ სარევიზე მუდმივი მორევის პირობებში. როდესაც

შეწყდებოდა ქლორწყალბადმჟავის გამოყოფა, სარეაქციო ნარევიდან ვხდით ჭარბ თიონილქლორიდს, ხოლო მიზნობრივ ნაერთს **18** - ვაკუუმის პირობებში. კოლბაში რჩებოდა რეაქციაში შეუსვლელი 4,4'-დიჰიდროქსი-[1,1'-ბიფენილ]-3,3'-დიკარბონმჟავა (**16**).

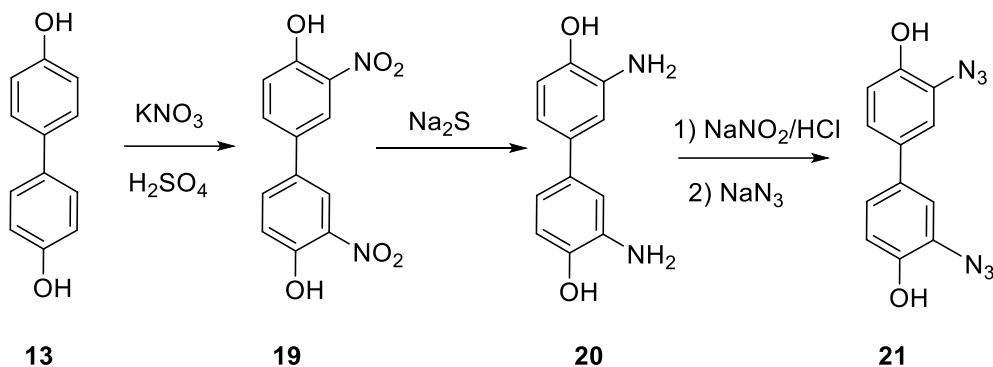
გარდაქმნის საბოლოო სტადიას წარმოადგენს დიქლორანჰიდრიდის კონდენსაცია პროპარგილამინთან. კონდენსაციის რეაქციას ვატარებდით უკუმაცივრით აღჭურვილ მრგვალძირა კოლბაში, რომელშიც ვტვირთავდით ქლოროფორმში გახსნილ დიქლორანჰიდრიდს **17** და 0°C-ზე წვეთ-წვეთობით ვამატებდით ქლოროფორმში გახსნილ პროპარგილამინს (**6**) თითქმის მოლური 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 სპექტრომეტრიით. 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%.

აზიდ-ალკინური კლიკ-რეაქციის მეორე საკვანძო ნაერთს წარმოადგენს აზიდის ფუნქციური ჯგუფის შემცველი რეაგენტი. წინამდებარე ნაშრომში აზიდურ კლიკ-რეაგენტების სინთეზი განხორციელდა სქემა 8 და სქემა 9 მიხედვით.

როგორც სქემა 8-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 ვამზადებდით კალიუმის ნიტრატის ხსნარს კონცენტრირებულ გოგირდმჟავაში და

ვაცივებით ოთახის ტემპერატურამდე. შემდეგ მაგნიტური სარევიტ მორევის პირობებში ტემპერატურის მკაცრი კონტროლით მცირე ულფების სახით შეგვქონდა [1,1'-ბიფენილ]-4,4'-დიოლი (13). ტემპერატურის მომატების შემთხვევაში სარეაქციო ნარევს ვაცივებდით მორევის პირობებში და შემდეგი ულფა ემატებოდა მხოლოდ სისტემის გაგრილების შემდეგ. ნიტრირების რეაქციის ხანგრძლივობა შეადგენდა 5 საათს.



სქემა 8. აზიდური კლიკ-რეაგენტის სინთეზი ბიფენილის საფუძველზე

რეაქციის დასასრულს წარმოიქმნება შეფისული მასა, რომელსაც დეკანტაციით ვაცილებდით სარეაქციო ნარევს და ვრეცხავდით წყლით რამდენჯერმე მჟავიანობის მოსაცილებლად. შემდეგ შეფისული მასა გადაგვქონდა 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 აღდგენა. აღდგენა ჩატრებული 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.

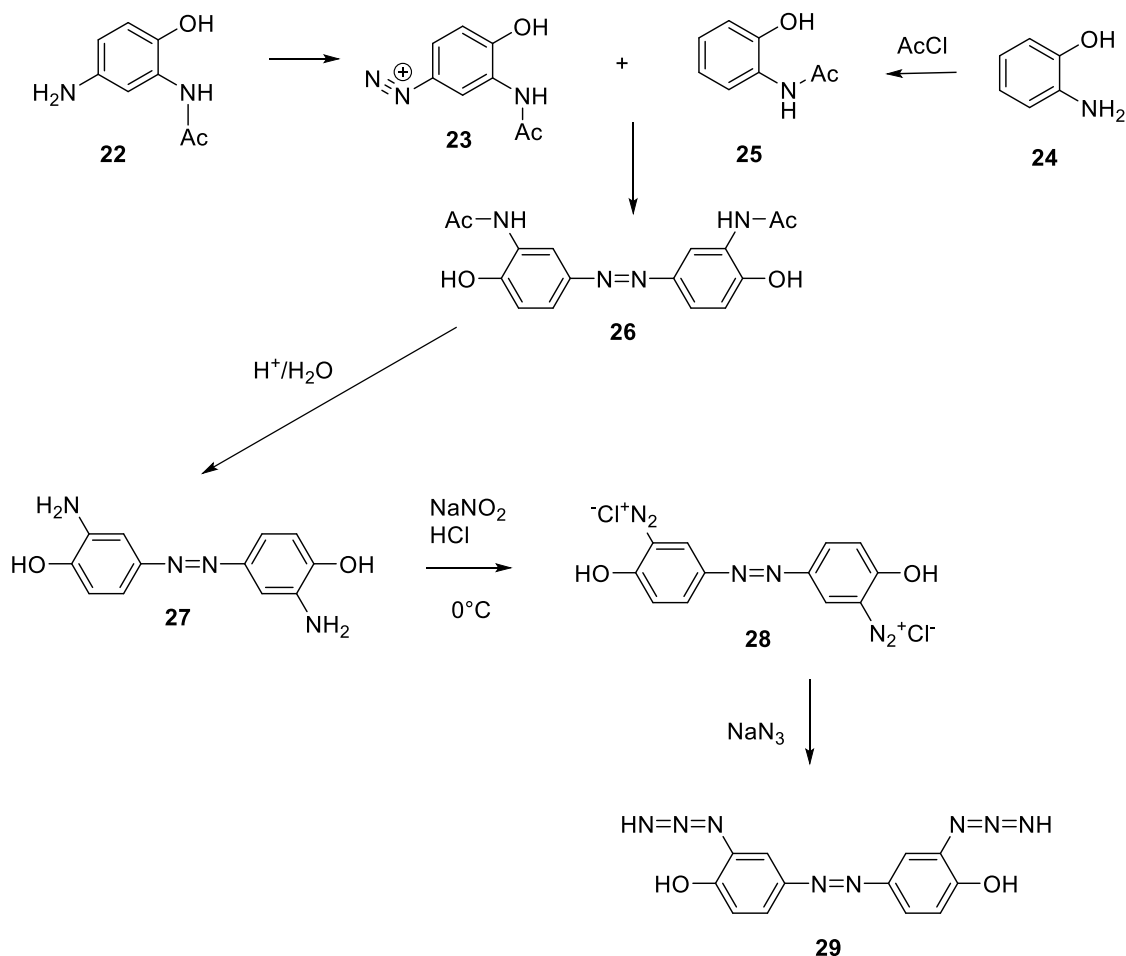
გარდაქმნის შემდეგ სტადიას წარმოადგენს დიამინის **20** დიაზოტირება და მიღებული დიაზონიუმის მარილის გამოყოფის გარეშე გადაყვანა შესაბამის აზიდში **21**. 3,3'-დიამინო-[1,1'-ბიფენილ]-4,4'-დიოლის (**20**) დიაზოტირების რეაქცია ჩავატარეთ დიაზოტირების „კლასიკურ“ პირობებში, რომელიც ითვალისწინებს ამინის გახსნას 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 ბუნხენის კოლბაში ბიუხნერის ძაბრისა და წყალჭავლიანი ტუმბოს საშუალებით. ფილტრატს ვაბრუნებდით მაგნიტურ სარევეზე და მყარი სახით შეგვკონდა 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 9-ის მიხედვით.

გარდაქმნის პირველი საფეხური წარმოადგენს N-(5-ამინო-2-ჰიდროქსიფენილ)აცეტამიდის (**22**) დიაზოტირებას ნიზტროზილქლორიდით 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-

დიდილბის(6-ჰიდროქსი-3,1-ფენილენ))დიაცეტამიდს ვვილტრავდით და ვაშრობდით ვაკუუმ კარადაში. გამოსავლიანობა შეადგენდა 56-60%-ს.

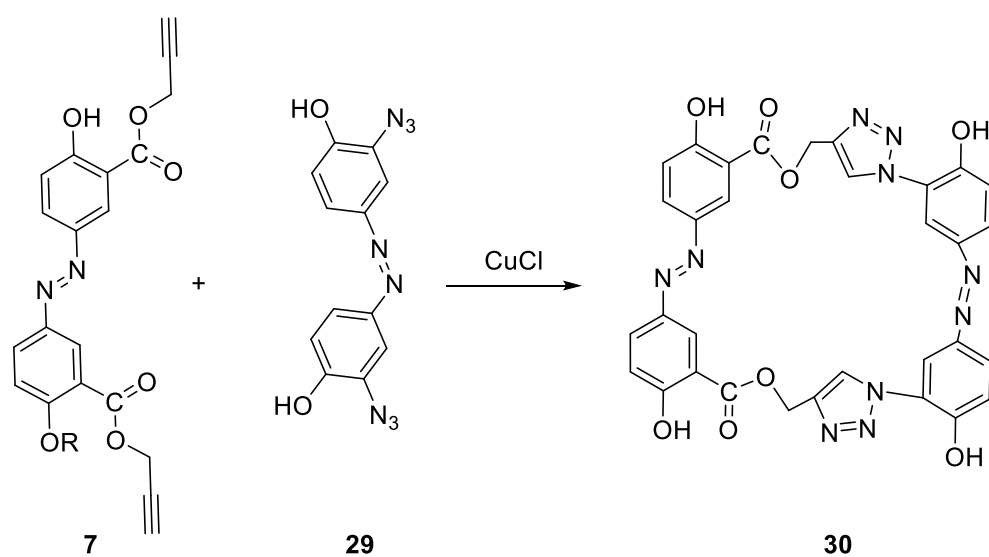


სქემა 9. აზიდური კლიკ-რეაგენტის სინთეზი აზობენზოლის საფუძველზე

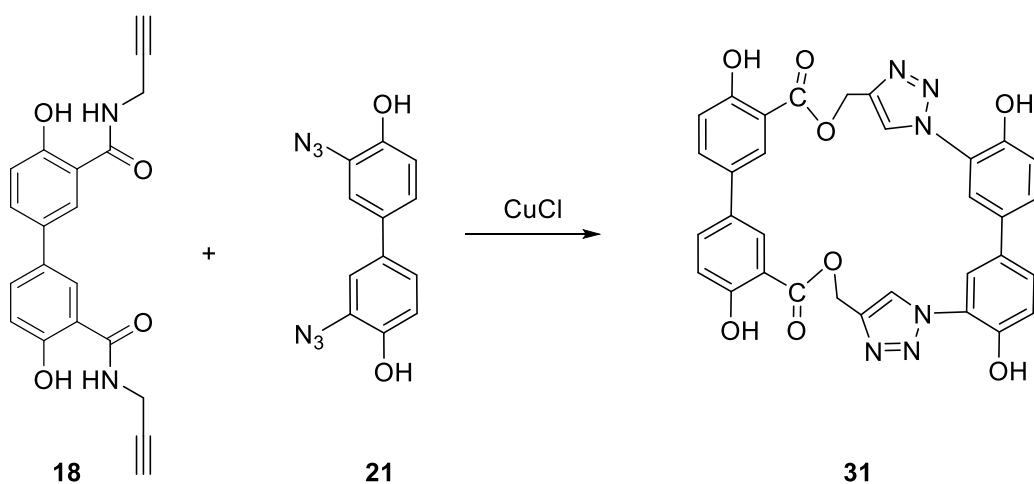
შემდეგ საფეხურზე ვატარებდით ჰიდროლიზის რეაქციას ამინო ჯგუფების დამცველი აცეტილის ფრაგმენტების ჩამოსახსნელად. ჰიდროლიზი ტარდებოდა სუსტ მჟავა არეში სუბსტრატის წყლის დიდ რაოდენობასთან დუღილით 6-7 საათის განმავლობაში. მიღებული 4,4'-(დიაზენ-1,2-დიილ)ბის(2-ამინოფენოლის) (27) დიაზოტირებას და დიაზო ჯგუფის აზიდის ჯგუფით ვანაცვლებდით ზემოთ აღწერილი მეთოდის ანალოგიურად.

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

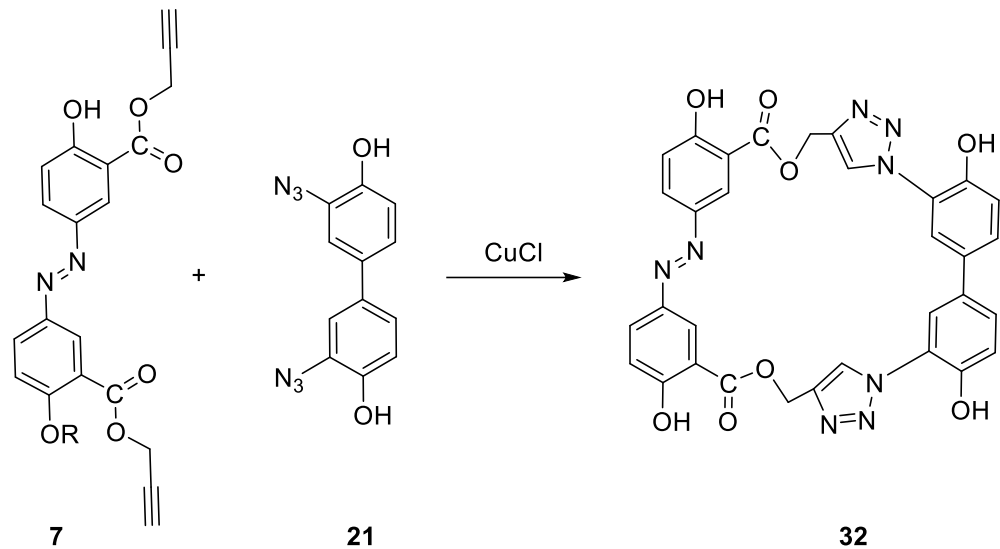
წინამდებარე ნაშრომში შესწავლილია მაკროციკლური ნაერთების სინთეზის შესაძლებლობა აზიდ-ალკინური კლიკ-რეაქციით. აზიდურ კლიკ-რეაგენტებად გამოყენებულია 3,3'-დიაზოლო-[1,1'-ბიფენილ]-4,4'-დიოლი (21) და 4,4'-(დიაზენ-1,2-დიილ)ბის(2-(2λ⁴-ტრიაზა-1,2-დიენ-1-ილ)ფენოლი) (29), ხოლო ალკინურ კლიკ-რეაგენტებად (E)-5,5'-(დიაზენ-1,2-დიილ)ბის(2-ჰიდროქსი-N-(პროპ-2-ინ-1-ილ)ბენზამიდი) (7) და 4,4'-დიჰიდროქსი-N3,N3'-დი(პროპ-2-ინ-1-ილ)-[1,1'-ბიფენილ]-3,3'-დიკარბოქსამიდი (18). მაკროციკლების სინთეზი მოცემულია სქემა 10-სქემა 12-ზე.



სქემა 10. მაკროციკლური აზომეთინური ნაერთის აზიდ-ალკინური კლიკ-სინთეზი აზობენზოლებს საფუძველზე



სქემა 11. მაკროციკლური აზომეთინური ნაერთის აზიდ-ალკინური კლიკ-სინთეზი ბიფენილის საფუძველზე



სქემა 12. 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 ეთილ-აცეტატში. გამოსავლიანობა მერყობდა 78-83%-ის ფარგლებში. მიღებული ნაერთების ლღობის ტემპერატურა და თხელფენოვანი ქრომატოგრაფია ადასტურებდა სისუფთავეს. შედგენილობა და აღნაგობა დადგენილია იწ სპექტრომეტრიითა და ელემენტური ანალიზით.

ნახევრად ემპირიული AM1 მეთოდის გამოყენებით გამოთვლილია მოცემული ნაერთების ელექტრონული და ენერგეტიკული მახასიათებელი. გაანგარიშების მიხედვით ალკინური რეაგენტის **7** წარმოქმნის სითბოს მნიშვნელობა არის 544.59 კჯ, ხოლო იონიზაციის პოტენციალი კი – 8.88848. 4,4'-(დიაზენ-1,2-დიილ)ბის(2-(2λ⁴-ტრიაზა-1,2-დიენ-1-ილ)ფენოლის) **(29)**

წარმოქმნის სითბოს მნიშვნელობა არის -44.31947 კჯ, ხოლო იონიზაციის პოტენციალი კი – 5.48668.

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

დასკვნა

1. შემუშავებულია ოლსალაზინის სინთეზის პრეპარატიული მოდიფიცირებული მეთოდი 5-ამინოსალიცილმჟავას ტეტრაფთორბორმჟავით 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 რაოდენობა 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 ჰალოგენან-ჰიდრიდებით პროპარგილ ამინის აცილირება, შემდგომი დიაზოტირება აზოშეუღლება და შემუშავებულია პრეპარატურული 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 პრეპარატურული 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 რეიჰან - ტიმანის მეთოდით ორჯერადი კარბონილირებით, მიღებული დიკარბონილ ნაწარმის შემდგომი დაჟანგვით, თიონილქლორიდით ჰალოგენორებითა და პროპარგილამინთან ურთიერთქმედებითა და შემუშავებულია შესაბამისი პრეპარატურული 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

აზომუელლებით 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.

დისერტაციის ძირითადი შედეგები გამოქვეყნებულია შემდეგ შრომებში

1. 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, 34.
2. გ. ანთია, ა. ფიჩხაძე, თ. მათითაიშვილი, ნ. ოჩხიკიძე, "ოლსალაზინის სინთეზის ახალი მოდიფიცირებული მეთოდი", საქართველოს საინჟინრო უწყებანი, 2018, 3, 62-66.
3. ნ. ჭელიძე, გ. ანთია, თ. მათითაიშვილი, ნ. ოჩხიკიძე, ე. ელიზბარაშვილი "არატოქსიკური აზომეთინების სინთეზის მეთოდების მოდიფიცირება", საქართველოს საინჟინრო უწყებანი, 2018, 3, 54-61.
4. გ. ანთია, ა. ფიჩხაძე, თ. მათითაიშვილი, ნ. ოჩხიკიძე, ე. ელიზბარაშვილი "აზომეულლების რეაქციის გამოყენება ალკინური კლიკ-რეაგენტის სინთეზში", საქართველოს საინჟინრო უწყებანი, 2018, 4, 55-58.
5. 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.

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 pharmacochemistry 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-yne-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-yne-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-yne-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.