

სსიპ - სოხუმის სახელმწიფო უნივერსიტეტი

საბუნებისმეტყველო მეცნიერებათა და ჯანდაცვის  
ფაკულტეტი

ხელნაწერის უფლებით

ანტონ ჩიქოვანი

ზოგიერთი ბიოლოგიურად აქტიური  
ჰეტეროციკლური ნაერთის სინთეზის რეაქციის  
ქვანტურ-ქიმიური მოდელირება

ქიმიის დოქტორის აკადემიური ხარისხის მოსაპოვებლად  
წარმოდგენილი

დისერტაციის მაცნე

თბილისი

2016

სადისერტაციო ნაშრომი შესრულებულია სსიპ – სოხუმის სახელმწიფო უნივერსიტეტის საბუნებისმეტყველო მეცნიერებათა და ჯანდაცვის ფაკულტეტზე

**სამეცნიერო ხელმძღვანელები:** **ზურაბ ფაჩულია**  
ქიმიის დოქტორი, სსიპ – სოხუმის სახელმწიფო უნივერსიტეტის პროფესორი  
**ელიზბარ ელიზბარაშვილი**  
ქიმიის მეცნიერებათა დოქტორი, საქართველოს აგრარული უნივერსიტეტის პროფესორი

**ექსპერტები:** **ანტონინა მსხილაძე**  
ქიმიის დოქტორი, სსიპ – სოხუმის სახელმწიფო უნივერსიტეტის ასოცირებული პროფესორი  
**ნელი სიდამონიძე**  
ქიმიის მეცნიერებათა დოქტორი, ივ. ჯავახიშვილის სახელობის თბილისის სახელმწიფო უნივერსიტეტის ასისტენტ-პროფესორი

**ოფიციალური რეცენზენტები:** **ლალი ტაბატაძე**  
ქიმიის დოქტორი, სსიპ – სოხუმის სახელმწიფო უნივერსიტეტის ასოცირებული პროფესორი  
**თამაზ მძინარაშვილი**  
ფიზიკა-მათემატიკის მეცნიერებათა დოქტორი, ივ. ჯავახიშვილის სახელობის თბილისის სახელმწიფო უნივერსიტეტის პროფესორი

დისერტაციის დაცვა შედგება 2016 წლის 29 იანვარს 13 საათზე სსიპ – სოხუმის სახელმწიფო უნივერსიტეტის საბუნებისმეტყველო მეცნიერებათა და ჯანდაცვის ფაკულტეტის სადისერტაციო კომისიის სხდომაზე.

მისამართი: ანა პოლიტკოვსკაიას ქ. №9, IV სართული, საპრეზენტაციო ოთახი

სადისერტაციო საბჭოს მდივანი,  
ბიოლოგიის დოქტორი, სსუ ასოცირებული პროფესორი

**ნონა მიქიაია**

## თემის აქტუალურობა.

უკანასკნელი სამი ათწლეულის განმავლობაში მოლეკულის აღნაგობის ქვანტურ თეორიაში უმნიშვნელოვანესი მიღწევები იქნა განხორციელებული. მიიჩნევა, რომ ბუნებისმეტყველების ისტორიაში ეს არის ერთ-ერთი უმნიშვნელოვანესი მეცნიერული შედეგი, რომელმაც დასაბამი მისცა მოლეკულის ელექტრონული აღნაგობისა და რეაქციის უნარიანობის კვლევის ახალ ერას.

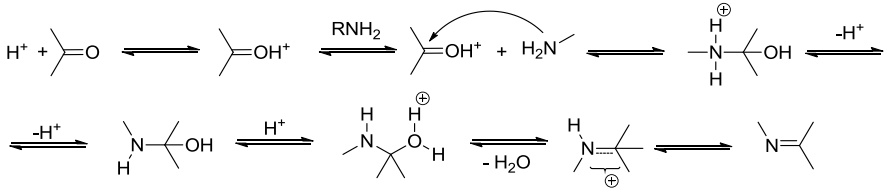
შიფის ფუძეები, იგივე აზომეთინები – ნაერთები, რომლებიც შეიცავენ  $RC=N$  ბმას, ფართოდ გამოიყენებიან ორგანულ სინთეზში, როგორც შუალედური ნაერთები ამინების მიღებისას და ასევე, როგორც მიზნობრივი ნაერთები. ზოგიერთ აზომეთინს ახასიათებს გაზრდილი ბიოლოგიური აქტიურობა, მათ შორის სიმსივნის საწინააღმდეგო, ბაქტერიოციდული და ანტივირუსული. დამატებითი ელექტროფილური ჩამნაცვლებლების შემცველი აზომეთინები მნიშვნელოვანი კომპლექსწარმოქმნელი ნაერთებია, ვინაიდან მათ შესწევთ უნარი წარმოქმნან მდგრადი და მრავალფეროვანი კომპლექსნაერთები, მათ შორის მონო- და

პოლიბირთვული. მაკროციკლურ პოლიაზომეთინებს შეუძლიათ ციკლის შიგნით „შეაკავონ“ მცირე და დიდი ზომის მარტივი და კომპლექსური იონები, რომელთაც გააჩნიათ მაღალი კოორდინაციული რიცხვები (მაგ. ლანთანოიდები და აქტინოიდები). უფრო მეტიც, მათ შესწევთ უნარი წარმოქმნან „სენდვიჩის“ სახის კომპლექსური ნაერთები. ზოგიერთ მათგანს ახასიათებს უჩვეულოდ მაღალი მაგნიტური თვისებები და კატალიზური აქტიურობა. მოიპოვება არაერთი შრომა, რომელშიც აღწერილია მაკროციკლური აზომეთინების გამოყენება თხევადი კრისტალების დასამზადებლად. სულ ახლახანს გამოჩნდა შრომები, სადაც ნაჩვენებია მაკროციკლური აზომეთინების უნარი, შეიცნონ და სელექციურად დაუკავშირდნენ ანიონებს და გამოყენებულნი იქნან როგორც ხელოვნური ანიონური რეცეპტორები.

### საკითხის შესწავლის ისტორია.

აზომეთინების მიღების კლასიკურ მეთოდს წარმოადგენს კონდენსაციის რეაქცია კარბონილურ ნაერთებსა და პირველად ამინებს შორის მჟავა კატალიზის პირობებში.

მათი მიღება პირველად განხორციელებულ იქნა შიფის მიერ 1864 წელს და, როგორც წესი, იგი მაღალი გამოსავლიანობით მიმდინარეობს:



### სქემა 1. აზომეთინების (შიფის ფუძეების) სინთეზის მექანიზმი

დღეისათვის ყველაზე ხშირად გამოყენებადი და შესაბამისად, ყველაზე უფრო კარგად შესწავლილი არის მეტალ-თარგული სინთეზის მეთოდები. თუმცა ამ მეთოდს გააჩნია ორი მნიშვნელოვანი უარყოფითი მხარე: (ა) დიკარბონილური ნაერთებისა და დიამინების ურთიერქმედებისას ძირითადად მიიღება სიმეტრიული ნაერთები და (ბ) არ იძლევა მეტალისაგან თავისუფალი ნაერთის წარმოქმნის საშუალებას. მაკროციკლის შეკვრისას მეტალის იონი სტაბილურად ფიქსირდება ციკლის ხვრელში და დემეტალიზაცია მიიღწევა მხოლოდ იმინო-ჯგუფის აღდგენით ამინოჯგუფში.

უკანასკნელ წლებში სულ უფრო და უფრო აქტუალური ხდება მაკროციკლების მიღების არათარგული მეთოდები, რომელსაც „თვითაწყობადი“ მეთოდითაც მოიხსენიებენ.

### კვლევის ობიექტები და მეთოდები.

ნაშრომში განხორციელებულ იქნა რამდენიმე მაკროციკლური და ბიოლოგიურად აქტიური ნაერთის სინთეზი და მათი ქვანტურ-ქიმიური მოდელირება. კერძოდ, ექსპერიმენტით ჩატარებულ იქნა ბიფენილების სინთეზი ნიტროფენოლების თუთიის მტვრით აღდგენით ტუტე არეში და ბენზიდინური გადაჯგუფებით, ორგანული და არაორგანული პეროქსიდებით ინიცირებული ჟანგვითი დიმერიზაციით, არილჰალოგენიდების მეტალებით დიმერიზაციით (ვიურც-ფიტიგის რეაქცია, მეტალურ სპილენძთან შელლობა), აზობენზოლების სინთეზი შესაბამისი ამინოფენოლების დიაზოტირება-აზოშეუღლებით. მიღებული ბიფენილები და აზობენზოლები გამოყენებულ იქნა მაკროციკლური პოლიაზომეთინების სინთეზისათვის მათი

ჰიდრაზინჰიდრატთან და 1,2-დიამინეთანთან კონდენსაციით.

განხორციელებული ქიმიური ექსპერიმენტებისათვის ჩატარებულ იქნა ქვანტურ-ქიმიური მოდელირება AM1 და DFT მეთოდებით. შესწავლილ იქნა მოლეკულებში ელექტრონული სიმკვრივის განაწილება, მისი გავლენა ქიმიური რეაქციის მიმართულებაზე, გათვლილ იქნა პროდუქტების წარმოქმნის სიბო და დადგენილ იქნა მიზნობრივი პროდუქტების გეომეტრიულად ოპტიმიზირებული სტრუქტურების აღნაგობა და მათი მიღების ოპტიმალური მეთოდები.

### მეცნიერული სიახლე.

დისერტაციის მეცნიერულ სიახლეს წარმოადგენს ჩვენს მიერ სინთეზირებული ახალი მაკროციკლური პოლი-აზომეთინური ნაერთები და სინთეზის იაფი მეთოდების განვითარება. აგრეთვე ზოგიერთი ჟანგბად და აზოტშემცველი ჰეტეროციკლური ნაერთების სინთეზის მოდელის აგება და ქვანტურ-ქიმიური დახასიათება, რაც

პრაქტიკულად აქამდე შესწავლილი არ ყოფილა.

### **ნაშრომის მიზანი.**

ჩვენი სამუშაოს მიზანს წარმოადგენდა ზოგიერთ ბიოლოგიურად აქტიური ჰეტეროციკლური ნაერთების სინთეზი და რეაქციების მოდელების აგება. განსაკუთრებული ყურადღება იქნა გამახვილებული მაკროციკლური პოლიაზომეთინური ნაერთების სინთეზის იაფი და მარტივი მეთოდების შემუშავებაზე.

**ნაშრომის ძირითადი შედეგების გამოყენება.** ჩვენს მიერ მიღებული მაკროციკლური პოლიაზომეთინები არიან უიაფესი ფლუორესცენტული საღებრები, გააჩნიათ სინთეზის მარტივი მეთოდები და გამოყენების ფართო არეალი. ფუნდამენტალური კვლევის შედეგები შესაძლებელია გამოყენებულ იქნას კომპიუტერული ქიმიის სალექციო კურსში, რეაქციის მექანიზმების შესწავლისათვის, ნებისმიერ სამეცნიერო-კვლევით ლაბორატორიაში და სხვ. მეცნიერ-მკვლევართა ინტერესს გამოიწვევს ქვანტურ-



ქიმიური გათვლის შედეგები, რაც მომავალში საინტერესო იქნება აღნიშნულ ბიოლოგიურად აქტიური ჰეტეროციკლური ნაერთების ენერგეტიკული და კინეტიკური აღწერისა და მათი რეაქციის უნარიანობის თვისებითი და რაოდენობითი შეფასებისათვის.

### **ნაშრომის ძირითადი შინაარსი**

ნაშრომი შედგება: შესავლის, სამი თავის, დასკვნისა და დანართისგან. ნაშრომში განხილულია რამდენიმე მაკროციკლური და ბიოლოგიურად აქტიური ნაერთის სინთეზი და მათი ქვანტურ-ქიმიური მოდელირება.

შესავალში გამოკვეთილია პრობლემის აქტუალობა, საკითხის შესწავლის ისტორია. ჩამოყალიბებულია დისერტაციის მიზანი და ამოცანები, კვლევის წყაროები. განხილულია საკვალიფიკაციო ნაშრომის თეორიული ბაზა და მეთოდოლოგია. განსაზღვრულია ნაშრომის სიახლე, მეცნიერული და პრაქტიკული ღირებულება.

## თავი I

### საკითხის შესწავლის ისტორიიდან

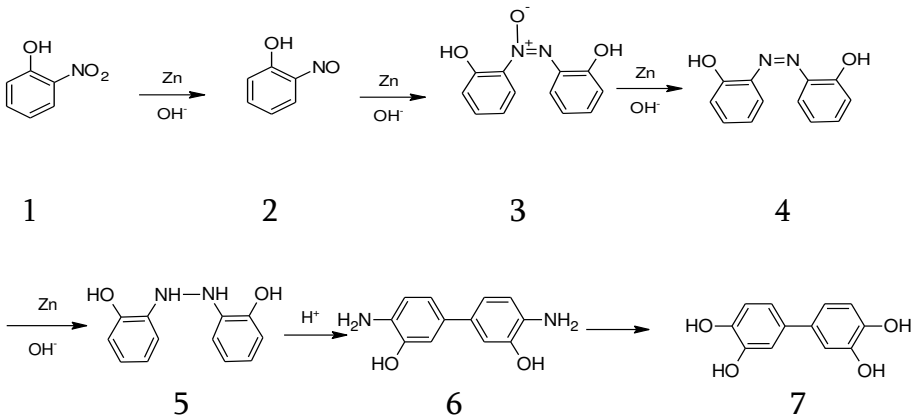
პირველი თავი ეხება ლიტერატურის მიმოხილვას. განხილულია ქვანტურ-ქიმიური გამომთვლელი მეთოდები: AM1 ნახევრადემპირიული მეთოდი, მოლეკულური ორბიტალების არაემპირიული მეთოდი (ab initio) და სიმკვრივის ფუნქციონალის მეთოდი (DFT – Density Functional Theory). პირველ თავში მიმოხილულია ასევე მაკროციკლური შიფის ფუძეების სინთეზის მეთოდები, დიამინებისა და ფენოლური დიკარბონილური ნაერთების ციკლოკონდენსაცია, აზომეთინური ნაერთების სინთეზის საწყისი საკვანძო ნაერთების მიღების მეთოდები და ბიოლოგიურად აქტიური ნაერთი-ტალიდომიდი.

## თავი II

### შედეგების განსჯა

მეორე თავში განხილულია კვლევის შედეგები და მათი განსჯა. თავი შედგება რვა პარაგრაფისგან:

პირველ პარაგრაფში განხილულია ტეტრაჰიდროქსი-ბიფენილების სინთეზი და ქვანტურ-ქიმიური მოდელირება. წინამდებარე ნაშრომში განხორციელებულ იქნა ბიფენილების სინთეზი 2-ნიტროფენოლის თუთიის მტვრით აღდგენით ტუტე არეში და ბენზიდინური გადაჯგუფებით.

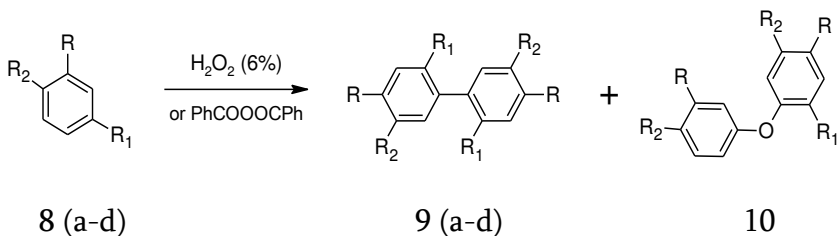


**სქემა 1. ბიფენილების სინთეზი აღდგენა-ბენზიდინური გადაჯგუფების რეაქციით**

2-ნიტროფენოლის აღდგენა თუთიის მტვრის საშუალებით ტუტე არეში რეაქციის პირველ საფეხურზე იძლევა შესაბამის ნიტროზონაწარმს, რომელიც გამოყოფის გარეშე

გარდაქმნილ იქნა ალდგენის შემდგომ პროდუქტში, კერძოდ კი ჰიდროქსილამინში. სარეაქციო სისტემაში წარმოქმნილი ნიტროზო- და ჰიდროქსილამინი ურთიერთქმედებენ ერთმანეთთან და წარმოქმნიან აზოქსინაერთს. თუთიით ალდგენის საბოლოო პროდუქტს წარმოადგენდა ნაერთი 5. ამ უკანასკნელის მჟავა გარემოში გადატანით განხორციელდა ბენზიდინური გადაჯგუფება, რამაც მოგვცა საშუალება მიგვეღო 3,3'-დიჰიდროქსი-4,4'-დიამინობიფენილი (6). ამინოჯგუფების ჰიდროქსიჯგუფებში გარდაქმნისათვის ჩატარებულ იქნა დიაზოტირების რეაქცია მიღებული დიაზონიუმის მარილის შემდგომი ჰიდროლიზით მჟავა არეში.

მეორე პარაგრაფში განხილულია ფენოლების ჟანგვითი შეუღლება. ბიფენილების მიღების ალტერნატიულ მეთოდს წარმოადგენს ფენოლების ჟანგვითი დიმერიზაცია.



a: R=OH, R<sub>1</sub>=OH, R<sub>2</sub>=H,

b: R=OMe, R<sub>1</sub>=OMe, R<sub>2</sub>=H,

c: R=OH, R<sub>1</sub>=OH, R<sub>2</sub>=Br,

d: R=OMe, R<sub>1</sub>=OMe, R<sub>2</sub>=Br

## სქემა 2. ბიფენილების სინთეზი ჟანგვითი დიმერიზაციით .

ბიფენილების ჟანგვითი დიმერიზაციის მეთოდით მიღებისათვის და მიმდინარე რეაქციების ქვანტურ-ქიმიური მოდელირებისათვის შერჩეულია რეზორცინი, 1,3-დიმეთოქსიბენზოლი, 1-ბრომ-2,4-დიჰიდროქსიბენზოლი და 1-ბრომ-2,4-დიმეთოქსიბენზოლი .

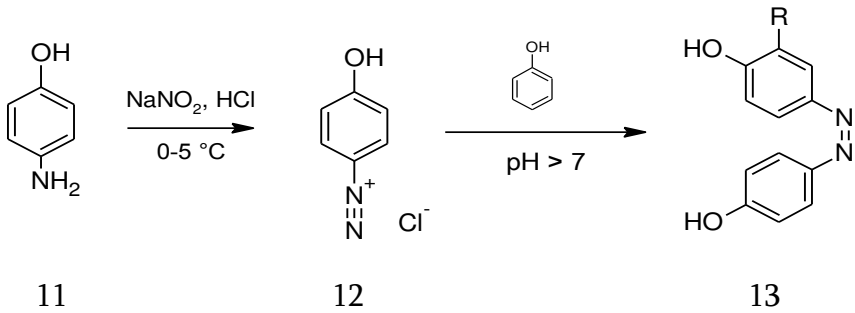
რეზორცინი ადებულ იქნა კომერციულად ხელმისაწვდომი ნაერთის სახით, რომელიც ექსპერიმენტის წინ გადაკრისტალებით იქნა გასუფთავებული. 1,3-დიმეთოქსიბენზოლი და 1-ბრომ-2,4-დიმეთოქსიბენზოლი სინთეზირებულ იქნა რეზორცინიდან და 1-ბრომ-2,4-დიჰიდროქსიბენზოლიდან დიმეთილსულფატის მოქმედებით. ფენოლე-

ბის ჟანგვითი დიმერიზაციის რეაქციაში დამჟანგველად გამოყენებულია ორგანული და არაორგანული პეროქსიდები. ჟანგვითი დიმერიზაციის რეაქცია ჩატარებულია 50-80°C-ზე.

ჟანგვითი დიმერიზაციის რეაქცია მიმდინარეობს თავისუფალი რადიკალების წარმოქმნით. ამიტომ რეაქციის პროდუქტები ფისოვანი სახით მიიღება, რომლიდანაც წარმოებს მიზნობრივი პროდუქტების გამოყოფა. განხორციელებული ქიმიური ექსპერიმენტების შემთხვევაში დომინანტ პროდუქტს ყველა შემთხვევაში წარმოადგენდა პარა-პარა შეუღლების პროდუქტები (9 a-d) და პარა-0 შეუღლების პროდუქტის გამოყოფა ინდივიდუალური სახით ვერ მოხერხდა.

მესამე პარაგრაფში განხილულია ჰიდროქსიაზობენზოლების სინთეზი და ქვანტურ-ქიმიური მოდელირება. ბიფენილების ალტერნატიული ნაერთების სინთეზის მეთოდების შემუშავების მიზნით შევარჩიეთ აზომეუღლების რეაქცია, რომელიც საშუალებას იძლევა შედარებით მარტივ პირობებში მიღებული იქნას ბიფენილის აზო ანალოგის - აზობენზოლის რიგის ნაერთები. მიზნობრივი 4,4'-

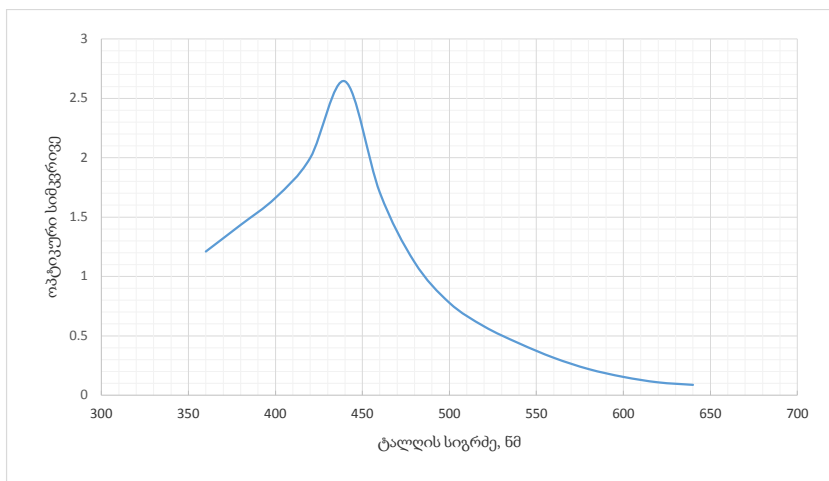
დიჰიდროქსიაზობენზოლის სინთეზის გზა მოცემულია სქემა 3-ზე.



### სქემა 3. აზობენზოლების სინთეზი დიაზოტირება- აზოშეუღლების რეაქციით

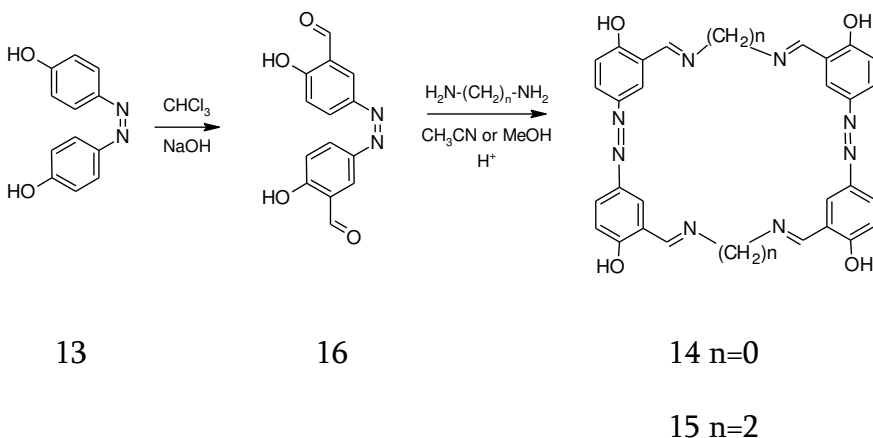
4,4'-დიჰიდროქსიაზობენზოლის სინთეზი განხორციელდა ორ საფეხურად. პირველ საფეხურზე ჩატარებული იქნა 3-ამინოფენოლის დიაზოტირების რეაქცია. მეორე ეტაპზე განხორციელდა აზოშეუღლების რეაქცია. აზო პარტნიორად აღებული იქნა ფენოლი. მიზნობრივი აზონაერთის მისაღებად დიაზოპარტნიორის ხსნარი ემატებოდა აზო პარტნიორის ხსნარს წვეთ-წვეთობით -5 - 0 °C-ის პირობებში

აზოსაღებრის წარმოქმნას ადასტურებს ელექტრონულ სპექტრზე ხილულ უბანში 440 ნმ-ზე შთანთქმის ზოლის გაჩენა (ნახ. 1).



### ნახ. 1. ნაერთი 13-ის შთანთქმის სპექტრი

მეოთხე პარაგრაფში მიმოხილულია დიკარბონილნაერთების სინთეზი



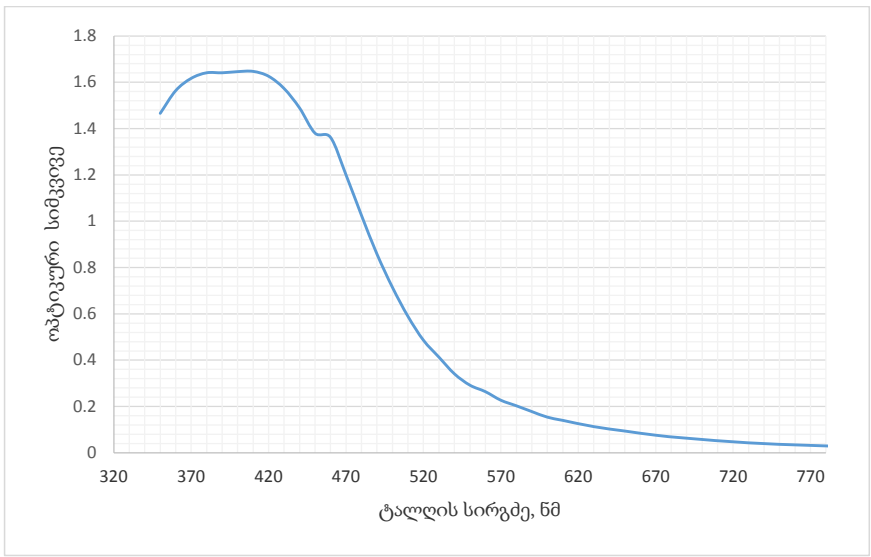
### სქემა 4. მაკროციკლური პოლიაზომეთინური ნაერთების

სინთეზი აზობენზოლებიდან



მიღებული ბიფენილებისა და აზობენზოლებისათვის ჩატარებულ იქნა კარბონილირების რეაქცია. დიკარბონილირების რეაქციის წარმატებით წარმართვა დასტურდება მიღებული ნაერთების ლღობის ტემპერატურით. გარდა ამისა, თითოეული მათგანი იძლევა ვერცხლის სარკის რეაქციას. ალდეჰიდური ჯგუფების არსებობა დასტურდება აგრეთვე ნაერთის იწ სპექტრის მიხედვითაც. შთანთქმის ზოლები 2820 და 1723  $\text{სმ}^{-1}$ -ზე შეესაბამება ალდეჰიდური ჯგუფის C-H და C=O ვალენტურ რხევებს.

ნაერთის 9 ელექტრონულ შთანთქმის სპექტრზე შეინიშნება ჰიპსოქრომული წანაცვლება 20-30 ნმ, რაც ადასტურებს მოლეკულის ორივე არომატულ ბირთვში ელექტრონაქცეპტორული კარბონილის ჯგუფის ჩანაცვლებას

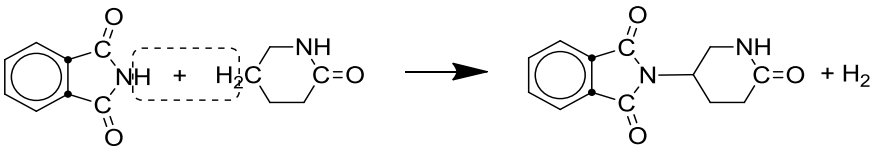


**ნახ. 2. ნაერთი 16-ის შთანთქმის სპექტრი**

მეხუთე პარაგრაფში განხილულია მაკროციკლური პოლიაზომეთინური ნაერთების სინთეზი და ქვანტურ-ქიმიური მოდელირება. მიღებული დიკარბონილ ნაერთების კონდენსაციით ახლადსინთეზირებულ ჰიდრაზინ-ჰიდრატთან და ეთილენდიამინთან განხორციელებულ იქნა მაკროციკლური პოლიაზომეთინური ნაერთების სინთეზი. მაკროციკლური აზომეთინური საღებრის შედგენილობა და აღნაგობა დადგენილი იქნა ელემენტური ანალიზისა და სპექტრული (უი, იწ და 1H-ბმრ სპექტრომეტრია) მეთოდებით. ნაერთის ელექტრონულ სპექტრზე ხილულ

უბანში შეინიშნება მხოლოდ სამი შთანთქმის ზოლი 316, 329 და 340 ნმ-ზე.

მეექვსე პარაგრაფში განხილულია ტალიდომიდის სინთეზის რეაქციის ქვანტურ-ქიმიური მოდელირება. ტალიდომიდის სინთეზის ერთ-ერთი შესაძლო ვარიანტია ფტალიმიდისა და გლუტარიმიდის ურთიერთქმედება წყალბადის გამოყოფით (დეჰიდრირების რეაქცია)

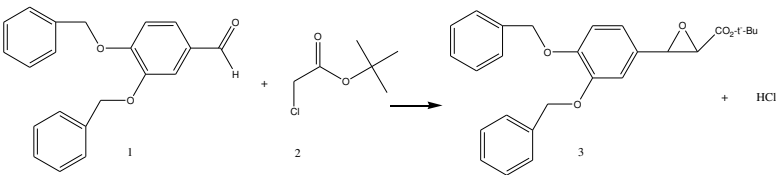


ნახევრადემპირიული ქვანტურ-ქიმიური მეთოდის AM გამოყენებით გამოთვლილ იქნა პრეპარატ ტალიდომიდის (+)-ენანტიომერის და მისი შესაძლო სინთეზის პროცესის საწყისი, გარდამავალი და საბოლოო მდგომარეობების გეომეტრიული, ენერგეტიკული და ელექტრონული მახასიათებლები

მეშვიდე და მერვე პარაგრაფში განხილულია ეპოქსიდების სინთეზის რეაქციის ქვანტურ ქიმიური მოდელირება

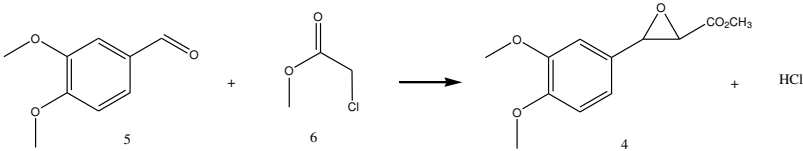
ეპოქსიდების სინთეზის რეაქციის სრული დახასიათებისათვის ჩატარებულ იქნა გათვლები სიმკვრივის ფუნქციონალის თეორიის მეთოდით (DFT) და ნახევრად-ემპირიული ქვანტურ-ქიმიური მეთოდით AM1

სიმკვრივეთა ფუნქციონალის თეორიის DFT მეთოდის გამოყენებით გამოვითვალეთ ტეტრა-ბუთილ 3-(3,4-დიბენზოქსიფენილ) ოქსირან-2 კარბოქსილატის სინთეზის რეაქციის საწყისი, გარდამავალი და საბოლოო მდგომარეობის გომეტრიული, ენერგეტიკული და ელექტრონული მახასიათებლები.



ნახევრადემპირიული ქვანტურ-ქიმიური მეთოდის AM1 გამოყენებით გამოთვლილ იქნა მეთილ 3-(3,4-დიბენზოქსიფენილ) ოქსირან-2 კარბოქსილატის სინთეზის

რეაქციის საწყისი, გარდამავალი და საბოლოო მდგომარეობის გეომეტრიული, ენერგეტიკული და ელექტრონული მახასიათებლები.



### თავი III

#### ექსპერიმენტული ნაწილი

მესამე თავი მოიცავს ექსპერიმენტულ ნაწილს. დისერტაციის ამ ნაწილში მოყვანილია მოდიფიცირებული და განხორციელებული ქიმიური ექსპერიმენტების მეთოდოლოგია და მსვლელობის პირობები. თავი შედგება 16 პარაგრაფისგან.

#### დანართი

დანართში მაგალითის სახით მოყვანილია ტეტრა-ბუტილ-3-(3,4-დიმეთოქსიფენილ)ოქსირან-2-კარბოქსილატის სინთეზის რეაქციის ქვანტურ-ქიმიური გათვლების კომპიუტერული ამონაბეჭდი.

# დასკვნა

1. ჩატარებული და მოდიფიცირებულია 2-ამინოფენოლის ტუტე არეში წვრილდისპერსული თუთიის საშუალებით აღდგენა. დადგენილია, რომ მაღალი გამოსავლიანობის მისაღებად თუთია სარეაქციო სისტემას უნდა დაემატოს რამდენიმე ულუფის სახით.
2. განხორციელებულია დიკარბონილდიჰიდროქსიაზობენზოლებისა და მათ ბაზაზე ჰიდრაზინჰიდრატთან და ეთილენდიამინთან [2+2] ციკლომერტებით მიღებული მაკროციკლური ნაერთების ქვანტურ-ქიმიური გაანგარიშებები. დადგენილია, რომ როგორც მონომერში, ისე მაკროციკლში აზოჯგუფის მიმართ დომინანტ კონფიგურაციას წარმოადგენს ტრანს-კონფიგურაცია.
3. განხორციელებული იქნა დიკარბონილდიჰიდროქსიაზობენზოლებისა და დიკარბონილდიჰიდროქსიბიფენილების სინთეზი [2+2] ციკლომერტებით. დადგენილია, რომ დიკარბონილდიჰიდროქსიბიფენილების შემცველ მაკროციკლებს აქვთ „თაიგულის“ მსგავსი აღნაგობა, ხოლო დიკარბონილდიჰიდროქსიაზობენზოლებიდან მიღებულს - „პეპლის“ მსგავსი კონფიგურაცია.

4. გაანგარიშებული იქნა მაკროციკლების ხვრელის დიამეტრი. დადგენილია, რომ 20-წევრიანი ციკლისათვის ხვრელის დიამეტრის ზომა მერყეობს 4.2–4.33 Å-ის ფარგლებში, ხოლო აზო ჯგუფების ჩართვით მიღებულ 24-წევრიან მაკროციკლებში მისი ზომა 7 Å -მდე იზრდება.
5. ქვანტურ-ქიმიური AM1 მეთოდით გამოთვლილია პრეპარატ ტალიდომიდის სინთეზის რეაქციის შუალედური და საბოლოო პროდუქტების გეომეტრიული და ენერგეტიკული მახასიათებლები. დადგენილია, რომ აქტივაციის ენერგია მაღალია და რეაქცია ენდოთერმულია ( $\Delta\Delta H = 38.92$  კჯ/მოლი), მაგრამ ხელსაყრელი პირობების შექმნით (ტემპერატურა, წნევა, კატალიზატორი, pH) მოცემული სქემა შეიძლება გამოყენებულ იქნეს ოპტიკურად სუფთა ტალიდომიდის სინთეზისთვის.
6. ქვანტურ-ქიმიური DFT და AM1 მეთოდებით გამოთვლილია ეპოქსიდების სინთეზის რეაქციის შუალედური და საბოლოო პროდუქტების გეომეტრიული და ენერგეტიკული მახასიათებლები.
7. სიმკვრივის ფუნქციონალის მეთოდის DFT გამოყენებით დადგენილია, რომ ტეტრა-ბუტილ-3-(3,4 დიბენზილოქსიფენილ)ოქსირან-2-კარბოქსილატის სინთეზის აქტივაციის ენერგია მაღალია და რეაქცია ეგზოთერმულია ( $\Delta\Delta H = -11.53$  კჯ/მოლი).

8. განხილულია ეპოქსიდების სინთეზის მიმდინარეობა სხვადასხვა გამხსნელში: ეთანოლსა და დიქლორმეთანში. ეთანოლის არეში მეთილ-3-(3,4-დიმეთოქსიფენილ)-ოქსირან-2-კარბოქსილატის სინთეზის რეაქციის აქტივაციის ენერგია  $\Delta H^\# = 410.5$  კჯ/მოლი, ხოლო რეაქციის სითბო  $\Delta H = 15.32$  კჯ/მოლი. დიქლორმეთანის არეში  $\Delta H^\# = 409.48$  კჯ/მოლი, ხოლო  $\Delta H = 6.64$  კჯ/მოლი.
9. ეთანოლის არეში მეთილ-3-(3,4-დიბენზილოქსიფენილ)-ოქსირან-2-კარბოქსილატის სინთეზის რეაქციის აქტივაციის ენერგია  $\Delta H^\# = 312.58$  კჯ/მოლი, ხოლო რეაქციის სითბო  $\Delta H = -16.06$  კჯ/მოლი. დიქლორმეთანის არეში  $\Delta H^\# = 311.95$  კჯ/მოლი, ხოლო  $\Delta H = -19.3$  კჯ/მოლი.
10. დადგენილია, რომ აქტივაციის ენერგიების და რეაქციის წარმოქმნის სითბოს მნიშვნელობების გათვალისწინებით, ეპოქსიდების სინთეზისთვის ენერგეტიკულად უფრო ხელაყრელია დიქლორმეთანის გამოყენება.



## სადისერტაციო ნაშრომის ძირითადი დებულებები

გამოქვეყნებულია შემდეგ პუბლიკაციებში:

- ზ. ფაჩულია, ა. ჩიქოვანი. ტალიდომიდის სინთეზის რეაქციის ქვანტურ-ქიმიური მოდელირება. სოხუმის სახელმწიფო უნივერსიტეტის შრომები, საბუნებისმეტყველო მეცნიერებათა სერია. ტ. X, გვ. 169-172, 2014.
2. ა. ჩიქოვანი, ზ. ფაჩულია. მეთილ-3-(3,4-დიმეთოქსიფენილ)-ოქსირან-2-კარბოქსილატის სინთეზის რეაქციის ქვანტურ-ქიმიური მოდელირება. სოხუმის სახელმწიფო უნივერსიტეტის შრომები, საბუნებისმეტყველო მეცნიერებათა სერია. ტ. XI, გვ. 120-123, 2015.
3. ა. ჩიქოვანი, ნ. ოჩხიკიძე, თ. მათითაიშვილი, ლ. თალაკვაძე, გ. ანთია, ზ. ფაჩულია, ე. ელიზბარაშვილი. ფენოლების ჟანგვითი შეუღლების ქვანტურ-ქიმიური ასპექტები. საქართველოს მეცნიერებათა ეროვნული აკადემიის მაცნე, ქიმიის სერია. ტ. 41, №1-2, გვ. 36-40, 2015.
4. A. Chikovani, Z. Pachulia. Quantum-Chemical Modeling Of The Thalidomide Drug Synthesis Reaction. 3-rd International Conference of Young Scientists, Tbilisi – Georgia, May 17-19, 2013.
5. A. Chikovani, Z Pachulia. Quantum-Chemical Modeling Of The Tert-Butyl-3-(3,4-dibenzoxyphenyl)-Oxirane-2-Glycidate Synthesis Reaction. 3-rd International Conference on Organic

Chemistry. Tbilisi – Georgia, September 25-28, 2014.

6. A. Chikovani, Z. Pachulia, M. Merlani, V. Barbakadze. The Quantum-Chemical Modeling of Syntesis of some Phenylglycidates. Bulletin Of The Georgian National Academy Of Sciences. Vol. 9, no. 1, pp. 98-101, 2015.
7. N. Ochkhikidze, T. Matitaishvili, A. Chikovani, L. Talakvadze, K. Didebulidze, E. Elizbarashvili. Biologically Active Azomethines. 3-rd International Conference on Pharmaceutical Sciences. Tbilisi – Georgia, May 29-31, 2015.

**LEPL Sokhumi State University**  
**Faculty of Natural Sciences and Health-care**  
with the right of manuscript

**Anton Chikovani**

**Quantum-chemical modeling of synthesis  
reactions of some biologically active heterocyclic  
compounds**

**PhD thesis**  
**submitted for Academic Degree in chemistry**

**Tbilisi**

**2016**

The work has been executed at the Faculty of Natural Sciences and Health-care of the LEPL Sokhumi State University.

**Research supervisors: Zurab Pachulia**

Ph.D in Chemistry, Professor of the LEPL  
Sokhumi State University

**Elizbar Elizbarashvili**

Ph.D in Chemistry, Professor of the Agricultural  
University of Georgia

**Experts:**

**Antonina Mskhiladze**

Ph.D in Chemistry, Associated Professor of the  
LEPL Sokhumi State University

**Neli Sidamonidze**

Ph.D in Chemistry, Professor of the Tbilisi Iv.  
Javakhishvili State University

**Official reviewers:**

**Lali Tabatadze**

Ph.D in Chemistry, Associated Professor of the  
LEPL Sokhumi State University

**Tamaz Mdzinarashvili**

Ph.D in Physics and Mathematics, Professor of the  
Tbilisi Iv. Javakhishvili State University

The dissertation will be defended on 29 January, 2016, at 13 p.m. at the meeting of the Dissertation Board of the Faculty of Natural Sciences and Health-care at the LEPL Sokhumi state University.

Address: Tbilisi, Ana Politkovskaia str. №9, 4<sup>th</sup> floor, presentation room.

Secretary of the Dissertation Board,  
Ph.D in Biology, Associated Professor of the  
LEPL Sokhumi State University

**Nona Mikaia**

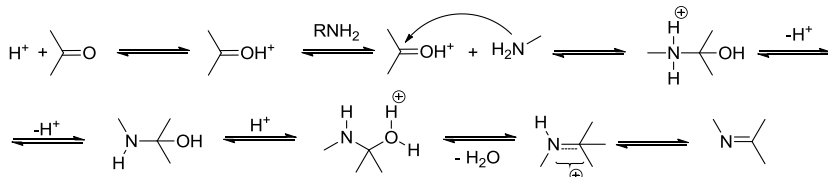
### Actuality of the topic:

Important achievements were carried out in quantum theory of molecular structure for last three decades. It is assumed that it is one of the important scientific achievements in natural history, which gives the start of the new stage for the study of electronic structure of molecule and reaction ability.

The Schiff bases (azomethines) - compounds, that contain  $RC=N$  bonding are widely used in organic synthesis as intermediate compounds in producing amines and also, as targeted compound. Some azomethines are characterized with increased biological activity, including anticancer, bactericidal and anti-virus activities. Azomethines containing additional electrophilic substituents are important complex compounds because, they are able to form stable and various complex compounds including mono and polynuclear compounds. Macrocyclic polyazomethines can cycle within "restrain" the small and the large simple and complex ions, which have high coordination numbers (for example lanthanides and actinides).

Moreover, they are able to form a "sandwich" type complex compound. Some of them are characterized by unusually high magnetic properties and catalytic activity. There are several works, which describe the use of micro cyclic azomethines in production of liquid crystals. Most recently some proceedings are published in which there are shown ability of macrocycle azomethines to recognize and selectively bind with anions and be used as artificial anionic receptors.

**The history of studied issue:** The condensation reaction between carbonic compounds and initial amines, within acid catalyzes, is a classical method of azomethines synthesis. In 1864, for the first time, their synthesis was conducted by Schiff :



**Scheme 1: Mechanism of azomethines synthesis (Schiff bases)**

Nowadays, the methods of metal-templated synthesis are the most commonly used and well-researched. However, this method has got two important negative sides: a) within interaction of dicarbonic compounds and diamines, basically symmetric compounds are accepted and b) does not give the opportunity for compound producing.

### **Research objects and methods.**

It was carried out a synthesis of several micro cyclic and biologically active compounds and their quantum-chemical modeling.

The following experiments were conducted: the synthesis of biphenyls by reduction of nitro phenol with powdered zinc in the presence of alkali and by benzidine regrouping, with organic and

inorganic peroxides initiated by oxidation dimerization, also with metals dimerization of aryl halides (Wurts-Fititig's reaction, melting with metallic copper), the synthesis of azobenzenes with dinitration-azocoupling of corresponding aminophenols. An obtained biphenyls and azobenzenes have been used for the synthesis of microcyclicpolyazomethines by the condensation with hydrazinehydrate and 1,2-diaminethane.

The quantum-chemical modeling of conducted chemical experiments was carried out by AM1 and DFT methods. It has been studied the distribution of electron density in molecules, its influence on the direction chemical reaction. It was calculated heat of formation of products and determined geometrically optimized structures of targeted products and the optimal methods of their production.

### **The scientific novelty.**

The Scientific novelty of the thesis is synthesis of the new macro cycle polyazomethinil compounds and development of cheap methods of synthesis, as well as construction of model of synthesis of some oxygen and nitrogen containing heterocyclic compounds and quantum-chemical characterization, which have not been studied up to this date.

### **Research goals.**

The aim of our work was the synthesis of some biologically active heterocyclic compounds and construction of reactions models. The emphasis was to find out a cheap and easy methods for the synthesis of macrocyclic poliazomethin compounds.

### **Use of the main research results:**

The macrocycle poliazomethines, which were obtained by us, are the cheapest fluorescent dyes, that are synthesized by simple methods and are widely used. A fundamental research results can be used in courses of computer chemistry to study reaction mechanisms in any research laboratory and etc. The results of quantum-chemical calculations will cause interest of scientists. It will be interesting for description of kinetic energy of biologically active heterocyclic compounds and for qualitative and quantitative evaluation of reaction ability.

**The structure of the thesis.** The dissertation consists of an introduction, three chapters, discussion of the given results and conclusions. The thesis includes a list of cited literature (97 sources) and an appendix. The volume of the thesis contains 133 printed pages. An introduction outlines a topicality of the problem, history of the studied issue, dissertation goal, objectives and research sources are formulated, theoretical basis and methodology of the work are discussed, the novelty of the work, as well as its scientific and practical values are defined.



## Chapter I

### From the history of studied issue

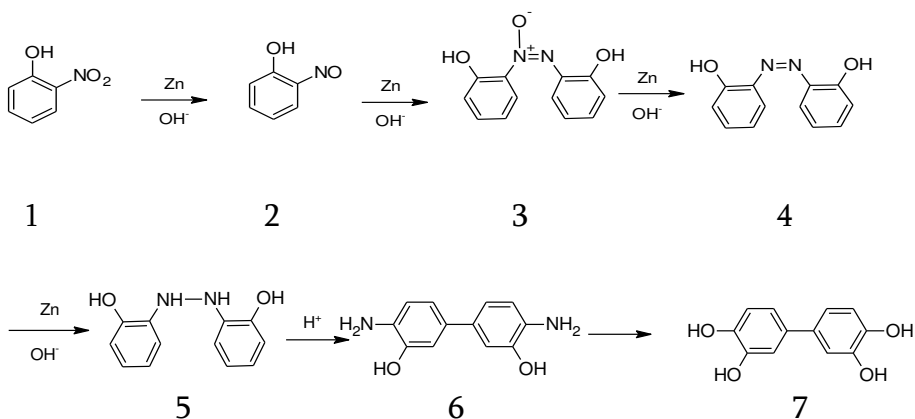
The first chapter deals with the literature review. It is discussed quantum-chemical calculation methods: semi-empirical method AM1, non-empirical molecular orbital method (ab initio) and DFT method. In the first chapter the synthesis of macrocyclic Schiff bases, cyclocondensation of diamines and phenolic bicarbonylic compounds, the methods of preparation the initial compounds for the azomethine compound synthesis and biologically active compound Thalidomide are reviewed.

## Chapter II

### Discussion of Results

The second chapter deals with the research results and their discussion. The chapter consists of eight paragraphs:

The first paragraph considers synthesis of tetrahydroxybiphenyls and their quantum-chemical modeling. Biphenyls were synthesized by reduction of 2-nitrophenol with zinc dust in alkaline medium and by benzidine rearrangement. Experiment showed that benzidine configuration of 2-nitrophenols can be used as one of the alternative methods for obtaining biphenyls.

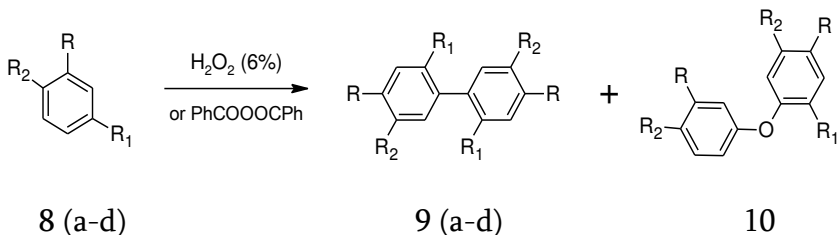


**Scheme1. Synthesis of biphenyls, reduction by benzidine rearrangement reaction.**

Reduction of 2-nitrophenol by means of zinc dust in alkaline medium at the first stage yields a corresponding nitroso-product, which was transformed, without its isolation, into the next product of reduction, namely into hydroxyl amine. Nitroso- and hydroxyl amines produced in the reaction system interact and form azoxy compound. Final product of reduction by zinc was the compound 5. By transfer of this compound into acid medium the benzidine rearrangement was realized, which enabled us to receive 3,3'-dihydroxy-4,4'-diaminobiphenol.

To transform amino groups into hydroxyl groups reaction of diazotization was carried out by further hydrolysis of the obtained diazonium salt, in acidic medium.

The second paragraph considers acidic conjugation of phenols. Alternative method for obtaining biphenyls is acid dimerization.



a: R=OH, R<sub>1</sub>=OH, R<sub>2</sub>=H,

b: R=OMe, R<sub>1</sub>=OMe, R<sub>2</sub>=H,

c: R=OH, R<sub>1</sub>=OH, R<sub>2</sub>=Br,

d: R=OMe, R<sub>1</sub>=OMe, R<sub>2</sub>=Br

### Scheme 2. Synthesis of biphenyls by acid dimerization.

For obtaining biphenyls by the method of acid dimerization and for quantum-chemical simulation of the going on processes, we have selected rezorcin, 1,3-dimethoxybenzene, 1-bromo-2,4-dihydroxybenzene and 1-bromo-2,4-dimethoxybenzenel.

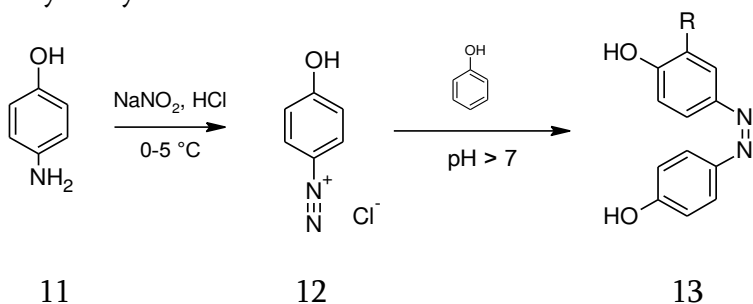
Rezorcin was a commercially accessible substance, which was purified by crystallization prior to the experiment. 1,3-dimethoxybenzene and 1-bromo-2,4-dimethoxybenzene were synthesized from rezorcin and 1-bromo-2,4-dihydroxybenzene by interaction with dimethyl sulfate. Organic and inorganic peroxides were used as acidification agents in acid dimerization reaction of phenols. Acid dimerization reaction was carried out at 50-80°C.

Acid dimerization reaction proceeds by the formation of free radicals. Therefore, reaction products are obtained in the form of

resin, from where the target products are isolated. In the cases of implemented chemical experiments a dominant product was para-para conjugation products and we were unable to isolate the para-O product in individual form.

The third paragraph considers synthesis of hydroxyazobenzols and their quantum-chemical modeling.

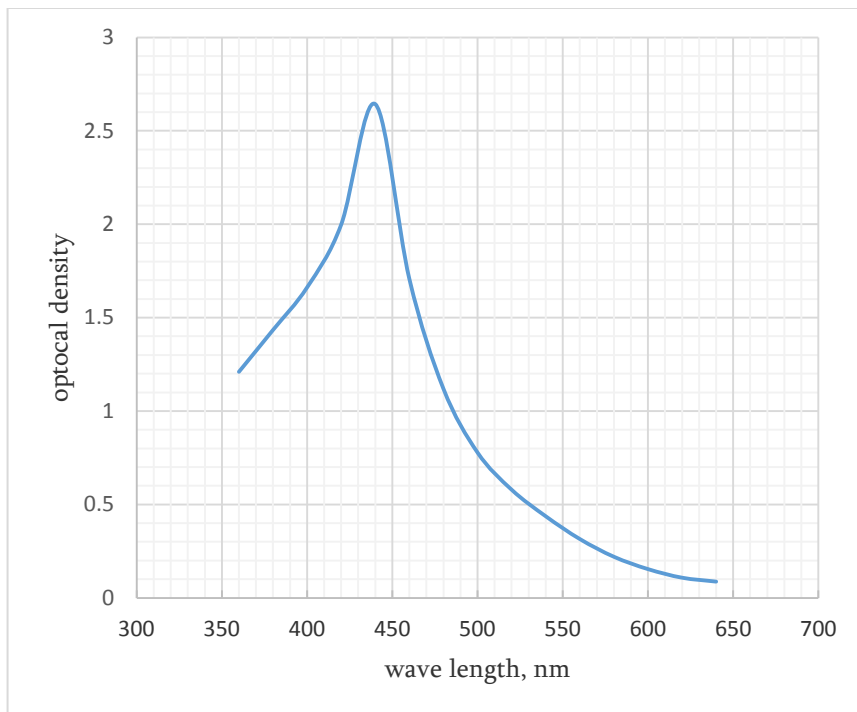
To develop the methods of synthesis of alternative compounds of biphenyls we gave preference to the reaction of azoconjugation, which enables one to obtain, azoanalogue of biphenyl, azobenzene compounds, in relatively simple conditions. The Scheme 2 offers the process of synthesis of the target product - 4,4'-dihydroxyazobenzene.



**Scheme 3. Synthesis of azobenzols via diazotization – azoconjugation reaction.**

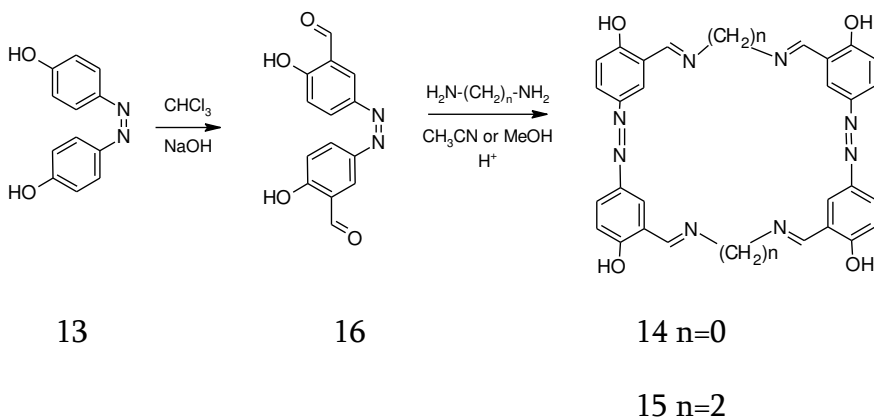
Synthesis of 4,4'-dihydroxyazobenzene was implemented in two stages. At the first stage diazotization reaction of p-aminophenol was performed. At the second stage – azoconjugation was performed. Phenol was used as an azo-partner. To obtain a target azocompound diazo-partner solution was added to azo-partner's solution, drop-wise, at the -5 - 0 °C conditions.

Formation of azo dye is proved by appearance of absorption band in visible region 440 nm of electronic spectra (Diagram 1).



**Diagram. 1. Absorption specter of a compound 13.**

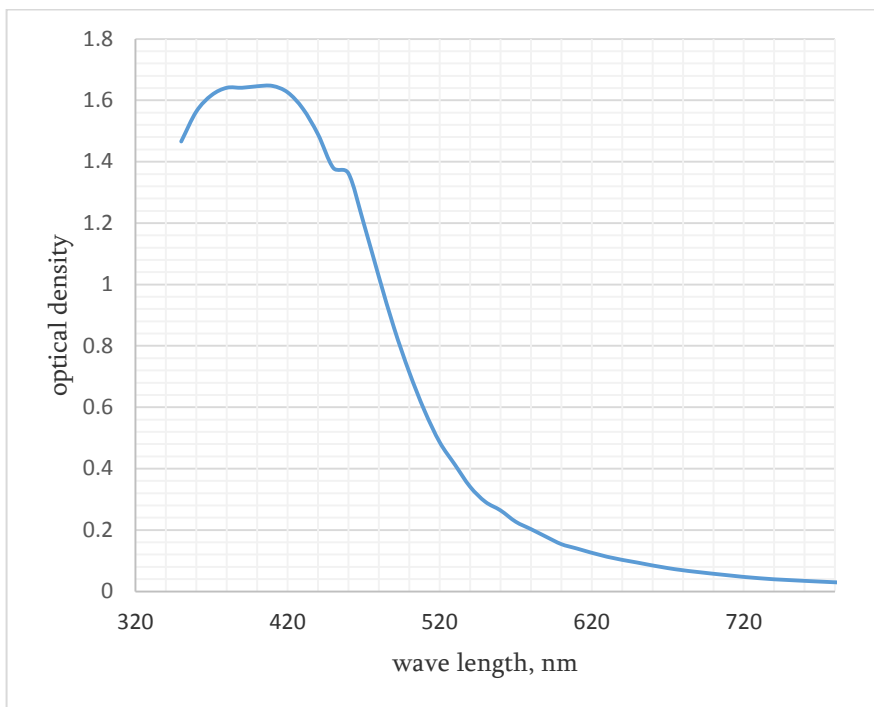
The fourth paragraph considers synthesis of dicarbonyl compounds.



**Scheme 4.** synthesis of macro cyclic polyazomethine compounds

Carbonylation reaction of the synthesized biphenyls and azobenzols was performed. Successful progress of dicarbonylation reaction was proved by melting temperature of the obtained compounds. Besides, each of these compounds gave silver mirror reaction. Presence of aldehyde groups was proved also by IR spectra. Absorption bands in  $2820$  and  $1723\text{ cm}^{-1}$  correspond to aldehyde group C-H and C=O valence vibrations.

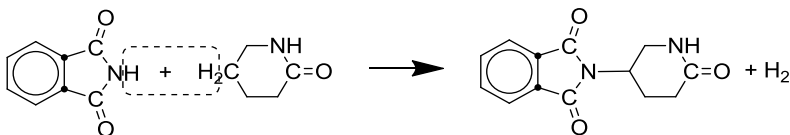
Hypsochromatic shift of  $20\text{-}30\text{ nm}$  is observed on the compound absorption spectra, which refers to substitution of electron acceptor carbonyl group in both aromatic nuclei of a molecule.



**Diagram. 2. Absorption specter of a compound 16**

The fifth paragraph considers synthesis of macro cyclic polyazomethine compounds and quantum-chemical simulation. Synthesis of macro cyclic polyazomethine compounds was implemented by means of condensation of the obtained dicarbonyl compounds with the just-synthesized hydrazine hydrate and ethylene diamine. Composition and structure of macro cyclic azomethine dye were determined by elemental analysis and spectral (UV, IR and  $^1\text{H-NMR}$  spectrometry) methods. Electronic spectra of the compound, in its visible region show only three absorption bands at 316, 329 and 340 nm.

The sixth paragraph considers quantum-chemical simulation of reaction of thalidomide synthesis. One of the possible versions of thalidomide synthesis is interaction of phthalimide and glutaramide by isolation of hydrogen (dehydration reaction).

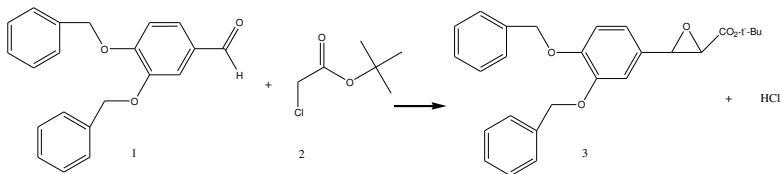


Geometric, energetic and electronic characteristics of starting, transition and final states of the process of possible synthesis of the preparation talildomide (+)-enantiomer were computed by the use of semi-empiric quantum-chemical method AM1.

The seventh and eight paragraphs consider quantum-chemical simulations of reactions of epoxide synthesis.

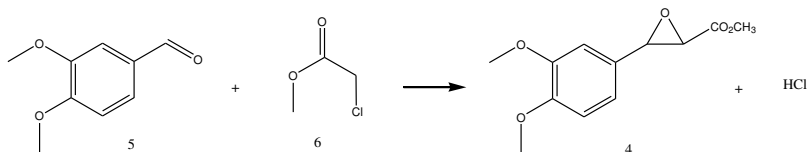
For thorough characterization of reaction of epoxide synthesis the computations were performed by the DFT method and semi-empiric quantum-chemical method AM1.

We computed geometric, energetical and electronic characteristics of starting, transition and final states of the process of synthesis of the preparation tetra-butyl 3-(3,4-dibenzyloxyphenyl) oxyran-2 carboxylate by the use of quantum-chemical DFT method .





Geometric, energetical and electronic characteristics of starting, transition and final states of the process of synthesis of methyl 3 – (3,4-dimethoxyphenyl) oxyran-2 carboxylate were computed by the use of semi-empiric quantum-chemical method AM1.



## Chapter III

### Experimental

Chapter three covers experimental part of the research. This part of the thesis offers the methodology and terms of the processes of modified and implemented chemical experiments. The chapter consists of 16 paragraphs.

### Appendix

The Appendix offers computer transcript of quantum-chemical computations of reaction of synthesis of tetra-butyl 3 –(3,4-dimethoxyphenyl) oxyran-2 carboxylate, taken as an example.

## CONCLUSIONS

1. Reduction of 2-aminophenol was performed and modified in alkaline medium by means of fine dispersion zinc. It was proved that to receive high yield, zinc should be added to the reaction medium in several portions.
2. Quantum-chemical computations of dicarbonyldihydroxyazobenzene and macro cyclic compounds obtained on their base via their cyclo addition with hydrazinhydrate and ethylene diamine [2+2] were performed. It was established that trans-configuration is a dominant configuration with respect to azo-group both in a monomer and macro cycle.
3. Synthesis of dicarbonyldihydroxyazobenzols and dicarbonyldihydroxybiphenols was implemented [2+2] by cyclic addition. It was proved that dicarbonyldihydroxybiphenyls-containing macro cycles possess "bouquet" structure, while those obtained from dicarbonyldihydroxyazobenzols have "butterfly" configuration.
4. Diameter of macro cycles aperture was calculated. It was established that the aperture diameter size of 20-member cycle varies within the ranges of 4.2–4.33 Å, while in 24-member macro cycles obtained by inclusion of azo groups its size increases up to 7 Å.

5. Geometrical and energetic characteristics of intermediate and final products of the reaction of synthesis of the preparation thalidomide were computed by quantum-chemical AM1 method. It was established that the activation energy is high and reaction is endothermic ( $\Delta\Delta H = 38.92$  kJ/mole), but by the creation of favorable conditions (temperature, pressure, catalyst, pH) the given scheme might be used for the synthesis of optically pure thalidomide.
  
6. Geometric and energetic characteristics of intermediate and final products of the reaction of epoxide synthesis were computed by quantum-chemical AM1 and DFT methods.
  
7. Application of density functional method DFT proved that activation energy of synthesis of tetra-butyl 3-(3,4-dibenzoxyphenyl) oxyran-2 carboxylate is high and reaction is exothermic ( $\Delta\Delta H = -11.53$  kJ/mole).
  
8. The process of epoxides synthesis is considered in various solvents: ethanol and dichloromethane; in ethanol activation energy of reaction of synthesis of methyl 3-(3,4 dimethoxyphenyl) oxyran-2 carboxylate  $\Delta\Delta H^\# = 410.5$  kJ/mole, while reaction heat  $\Delta\Delta H = 15.32$  kJ/mole. In the medium of dichloromethane  $\Delta\Delta H^\# = 409.48$  kJ/mole, while  $\Delta\Delta H = 6.64$  kJ/mole.
  
9. Activation energy of reaction of synthesis of methyl 3-(3,4 dibenzyloxyphenyl) oxyran-2 carboxylate in the medium

of methanol  $\Delta\Delta H^\# = 312.58$  kJ/mole, while reaction heat  $\Delta\Delta H = -16.06$  kJ/mole. In the medium of dichloromethane  $\Delta\Delta H^\# = 311.95$  kJ/mole, while  $\Delta\Delta H = -19.3$  kJ/mole.

10. It was proved that if we consider indices of activation energies and heats of reaction initiation, for the synthesis of epoxides, with the energetic point of view application of dichloromethane is more favorable.

THE MAIN PARTS OF THE DOCTORATE THESIS ARE  
PUBLISHED IN THE FOLLOWING PUBLICATIONS:

1. A. Chikovani, Z. Pachulia. Quantum-Chemical Modeling Of The Thalidomide Drug Synthesis Reaction. 3-rd International Conference of Young Scientists. Tbilisi, Georgia, 2013.
2. A. Chikovani, Z. Pachulia. Quantum-Chemical Modeling Of The methyl-3-(3,4-dimethoxyphenyl)-oxirane-2-carboxylate. Proceedings of Sokhumi state University, Natural sciences series, XI, pp. 120-123. 2015.
3. N. Ochkhikidze, T. Matitaishvili, A. Chikovani, L. Talakvadze, G. Antia, Z. Pachulia, Elizbarashvili E. Quantum-Chemical aspects of oxidative coupling of phenols. Proceedings of the Georgian national academy of sciences, Chemical series, 41(1-2), pp. 36-40. 2015.
4. A. Chikovani, Z. Pachulia. Quantum-Chemical Modeling Of The Thalidomide Drug Synthesis Reaction. 3-rd International Conference of Young Scientists, Tbilisi – Georgia, May 17-19, 2013.
5. A. Chikovani, Z Pachulia. Quantum-Chemical Modeling Of The Tert-Butyl-3-(3,4-dibenzoxyphenyl) - Oxirane-2-Glycidate Synthesis Reaction. 3-rd International Conference on Organic Chemistry. Tbilisi – Georgia, September 25-28, 2014.

6. A. Chikovani, Z. Pachulia, M. Merlani, V. Barbakadze. The Quantum-Chemical Modeling of Syntesis of some Phenylglycidates. Bulletin Of The Georgian National Academy Of Sciences. Vol. 9, no. 1, pp. 98-101, 2015.
7. N. Ochkhikidze, T. Matitaishvili, A. Chikovani, L. Talakvadze, K. Didebulidze, E. Elizbarashvili. Biologically Active Azomethines. 3-rd International Conference on Pharmaceutical Sciences. Tbilisi – Georgia, May 29-31, 2015.

