

ნინო ჭელიძე

ახალი ტეტრაკის აზონაერთების სინთეზი
20-წევრიანი აზომეთინური მაკროციკლის საფუძველზე

სადოქტორო პროგრამა - ქიმია
შიფრი - 0503
წარმოდგენილია დოქტორის აკადემიური ხარისხის
მოსაპოვებლად

საქართველოს ტექნიკური უნივერსიტეტი
თბილისი, 0175, საქართველო

2018

საქართველოს ტექნიკური უნივერსიტეტი

ქიმიური ტექნოლოგიისა და მეტალურგიის ფაკულტეტი

ჩვენ, ქვემოთ ხელისმომწერი ვადასტურებთ, რომ გავეცანით ნინო ჭელიძის მიერ შესრულებულ სადისერტაციო ნაშრომს დასახელებით: „ახალი ტეტრაკის აზონაერთების სინთეზი 20-წევრიანი აზომეთინური მაკროციკლის საფუძველზე“ და ვაძლევთ რეკომენდაციას საქართველოს ტექნიკური უნივერსიტეტის ქიმიური ტექნოლოგიისა და მეტალურგიის ფაკულტეტის სადისერტაციო საბჭოში მის განხილვას დოქტორის აკადემიური ხარისხის მოსაპოვებლად.

2018

ხელმძღვანელი:

პროფ. ე. ელიზბარაშვილი

რეცენზენტი:

რეცენზენტი:

რეცენზენტი:

საქართველოს ტექნიკური უნივერსიტეტი

2018

ავტორი: ნინო ჭელიძე

დასახელება: ახალი ტექტრაკის აზონაერთების სინთეზი 20-წევრიანი აზომეთინური მაკროციკლის საფუძველზე

ფაკულტეტი: ქიმიური ტექნოლოგიისა და მეტალურგიის ფაკულტეტი

ხარისხი: დოქტორი

სხდომა ჩატარდა: თებერვალი, 2019

ინდივიდუალური პიროვნებების ან ინსტიტუტების მიერ შემომოყვანილი 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

დღეისათვის ნაერთთა ბიოლოგიური აქტიურობის ვიზუალიზაციისათვის დიდი გამოყენება ჰპოვა ფუნქციური საღებრებით ოპტიკური ასახვის მეთოდმა. ამ მიზნით გამოიყენებიან საღებრები, რომლებიც მგრძნობიარენი არიან ფიზიოქიმიურ გარემოში და განიცდიან სინათლის შთანთქმის ან გამოსხივების სპექტრის ცვალებადობას. შთანთქმისა და გამოსხივების მაქსიმუმების მდებარეობის ცვლილების უნარის მქონე საღებრები შეიძლება გამოყენებულ იქნას როგორც ოპტიკური მარკერი, რომელიც ბიოლოგიურ აქტიურობას გარდაქმნის ოპტიკურ სიგნალში, რომელიც თავის მხრივ საბოლოოდ ჩაიწერება ოპტიკური ასახვის სახით.

აღნიშნული მიზნებისათვის ძირითადად გამოიყენება ისეთი ფუნქციური საღებრები, რომელთა შთანთქმის მაქსიმუმები მდებარეობენ უხილავ (ახლო ი.წ. ან ახლო უ.ი.) უბანში.

აქედან გამომდინარე, დღეისათვის აქტუალურია ისეთი სტაბილური ფლოუორესცენციული საღებრების სინთეზი, რომელთაც ექნებათ აღნიშნული ფოტო ფიზიკური თვისებები.

ფლოუორესცენციული თვისებების მქონე ნაერთებიდან მეტად საინტერესო კლასს წარმოადგენს აზომეთინური საღებრები. დღეისათვის ისინი უკვე გამოიყენებიან მრავალრიცხოვანი სამრეწველო და ბიოლოგიურად აქტიური ნაერთების მისაღებად. მრავალი მათგანი ხასიათდება ისეთი მნიშვნელოვანი ბიოლოგიური აქტიურობით, როგორცაა ანტიმიკრობული, ანტიფუნგიციდური, ჰერბიციდული და სიმსივნის საწინააღმდეგო თვისებები. მრეწველობაში აზომეთინები ფართოდ გამოიყენება როგორც ლუმინესცენტური თვისებების მქონე საღებრები და პიგმენტები. აზომეთინები გამოიყენებიან ლიგანდებად მეტალის იონებთან კომპლექსების მისაღებად, რომელთაც მეტად მდიდარი ქიმიური, ფიზიკური და ბიოლოგიური თვისებები გააჩნიათ.

ლიტერატურაში აღწერილია და დღეისათვის მიღებულია მრავალი მონო- და ბისაზომეთინი, თუმცა დიდი ზომის ციკლური აზომეთინები ჯერ-ჯერობით პრაქტიკულად აღწერილი არაა.

აქედან გამომდინარე, მაკროციკლური აზომეთინების სინთეზი, რომელიც მატარებელი იქნება როგორც აზომეთინის, ისე მაკროციკლური ნაერთის (მაგალითად ქრაუნ-ეთერის) თვისებების წარმოადგენს მეტად საინტერესო საკითხს. ცნობილია 20-წევრიანი მაკროციკლური აზომეთინური ნაერთის სინთეზის შესაძლებლობა და შესწავლილია მათი ზოგიერთი ქიმიური თვისება. ისინი წარმოადგენენ ბრწყინვალე აზოპარტნიორ კომპონენტებს აზომეულლების რეაქციებში და საშუალებას იძლევიან მიღებულ იქნან აზოსაღებრებისათვის უჩვეულო ღრმა ფერის ტეტრაკის აზონაწარმებს ერთ-სტადიანი აზომეულლების რეაქციით.

წინამდებარე ნაშრომის ძირითად ობიექტს აღნიშნული ტიპის ნაეთების სინთეზი და დღემდე არსებული მეთოდების ოპტიმიზირება-გაუმჯობესება წარმოადგენს. კერძოდ,

შესწავლილია 4,4'-დიჰიდროქსი-[1,1'-ბიფენილ]-ის კარბონილირების რეაქცია ქლოროფორმისა და ნატრიუმის ტუტის მოქმედებით (რეიმან-ტიმანის მეთოდი) და დადგენილია, რომ უპირატესად მიიღება მონოკარბონილირების პროდუქტი 4,4'-დიჰიდროქსი-[1,1'-ბიფენილ]-3-კარბალდეჰიდი და დიკარბონილირების პროდუქტის 4,4'-დიჰიდროქსი-[1,1'-ბიფენილ]-3,3'-დიკარბალდეჰიდის გამოსავლიანობა არ აღემატება 25%-ს.

ჩატარებულია 4,4'-დიჰიდროქსი-[1,1'-ბიფენილ]-ის კარბონილირების რეაქციის პირობების მოდერნიზაცია და დადგენილია, რომ რეიმან-ტიმანის მეთოდით 4,4'-დიჰიდროქსი-[1,1'-ბიფენილ]-3,3'-დიკარბალდეჰიდის სინთეზის გამოსავლიანობა შესაძლებელია გაიზარდოს 92%-მდე კარბონილირების ორჯერადად ჩატარებით პირველ საფეხურზე მიღებული ნედლი მასის გასუფთავების გარეშე.

შემუშავებულია რეიმან-ტიმანის რეაქციით მიღებული ნაერთების გასუფთავების ბისულფიტური მეთოდი, რომელიც ითვალისწინებს ნედლი პროდუქტის ბისულფიტურ ნაერთში გადაყვანას, ექსტრაქციას, ბისულფიტური ნაერთის დაშლას საწყის ალდეჰიდში, ზრდის მიზნობრივი პროდუქტის გამოსავლიანობას, მნიშვნელოვნად ამცირებს რეაქტივების ხარჯს და იძლევა მაღალი სისუფთავის პროდუქტს.

შემუშავებული მოდიფიცირებული ბისულფიტური მეთოდი ერთის მხრივ იძლევა მაღალი სისუფთავის მიზნობრივ პროდუქტს და მეორეს მხრივ, საწყისი და თანაური პროდუქტების სეპარირების საშუალებას იძლევა, რომლებიც შესაძლებელია ხელახლა იქნას გამოყენებული ციკლიზაციის სტადიაზე მიზნობრივი პროდუქტის გამოსავლიანობის გაზრდის მიზნით.

შესწავლილია აზოშეუღლების რეაქცია და დადგენილია, რომ 20-წევრიანი მაკროციკლური პოლიაზომეთინური ნაერთი წარმოადგენს კარგ აზოპარტნიორს აზოშეუღლების რეაქციაში, რომელსაც შესწევს უნარი სუსტ ტუტე არეში შევიდეს აზოშეუღლების რეაქციაში არილდიაზონიუმის ტეტრაფთორბორატებთან და აზოშეუღლების რეაქციის ერთ სტადიაზე წარმოქმნას ტეტრაკისაზოსარებრები. 20-წევრიანი პოლიაზომეთინური ნაერთის საფუძველზე არილდიაზონიუმის ტეტრაფთორბორატებთან აზოშეუღლებით სინთეზირებულია 5 ახალი ტეტრაკის აზოსაღებარი. რომელთაც აქვთ ღრმა (ყავისფერი) ფერი და ხასიათდებიან კარგი ტექნიკური თვისებებით.

20-წევრიანი პოლიაზომეთინის საფუძველზე სინთეზირებულია მდგრადი კომპლექსური ნაერთები აზომეთინის დიმეთილფორმამიდის ხსნარზე რკინისა და ქრომის ხსნადი მარილების ურთიერთქმედებით.

შესწავლილია მიღებული ნაერთების აქტივობა პათოგენების *Salmonella Enteritidis*, *E.Coli*, *Pseudomona Aeroginosa*, *Streptilylo-coccus Aureus*, *Streptilylococcus O15* მიმართ და დადგენილია, რომ როგორც 20-წევრიანი პოლიაზომეთინს, ისე მის Cr^{3+} და Cu^{2+} კომპლექსებს არ ახასიათებთ ბაქტერიციდული თვისებები.

Abstract

Nowadays, optical imaging with functional dyes is largely used for the visualization of biological activities of compounds. For this purpose, dyes, which are sensitive to physiochemical characteristics and experience changes in their light absorption and emission spectra, are used. Dyes that are able to change their absorption and emission maximums can be used as an optical marker, which would convert biological activity into an optical signal that would, in turn, be recorded as optical imaging. For these purposes, functional dyes that have maximum absorption wavelengths in the non-visible light range (the near infrared or near ultraviolet) are used. Therefore, the synthesis of stable fluorescent dyes that would have these photo physical properties is highly desirable.

Among the compounds with fluorescent properties, azomethines are one of the most interesting. Currently, they are being used to prepare a multitude of industrial and biologically active compounds. Moreover, many of them have important biological activities such as antimicrobial, antifungal, antitumor biological activities and are used as herbicides. In manufacturing processes, azomethines are largely used as dyes and pigments with luminescent properties. They are used as ligands for complexation of metal ions, giving the complex compounds many physical, chemical and biological properties.

A large number of mono- and bis-azomethines have been described in academic publishings and are common, but very little research has been done on macrocyclic azomethines.

Therefore, the synthesis of macrocyclic azomethines that would have the properties of both azomethines and macrocyclic compounds (such as crown ether) is quite interesting. The possibility of the synthesis of 20-membered macrocyclic azomethine compounds has been known, as well as some chemical properties of these compounds. They are excellent azo partners for azo coupling reactions and can produce unusually deep hued tetrakisazo dyes through one stage azo coupling reactions.

The primary object of previous work has been the synthesis of above-mentioned compounds and the improvement and optimization of current methods. In particular, the carbonylation reaction of 4,4'-dihydroxy-[1,1'-biphenyl] using chloroform and sodium hydroxide (the Reimer-Tiemann method) was studied and it was found that mainly monocarbonylation product 4,4'-dihydroxy-[1,1'-biphenyl]-3-carbaldehyde is produced and the output of dicarbonylation product 4,4'-dihydroxy-[1,1'-biphenyl]-3,3'-carbaldehyde does not exceed 25%.

4,4'-dihydroxy-[1,1'-biphenyl] carbonylation reaction conditions were modernized and it was determined that the output of the synthesis of 4,4'-dihydroxy-[1,1'-Biphenyl]-3,3'-dicarbaldehydes via Reimer-Tiemann method can go up by 92% through conducting double carbonylation, without purifying the crude mass produced in the first step of the reaction.

A bisulphite method for purifying the compounds formed from the Reimer-Tiemann reaction has been developed, which takes into consideration the conversion of the crude product into a bisulphite compound, extraction, and decomposition of the bisulfite compound in initial aldehyde. It increases the yield of the targeted product, largely reduces the reagent cost and provides highly pure products.

This modified bisulphic method, on the one hand, provides high-quality targeted product, and on the other hand, allows the separation of primary and by-products, that could also be used during the cycling phase to increase the output of targeted products.

Azo-coupling reactions have been studied and it has been established that 20-membered macrocyclic polyazomethine compounds are excellent azo partners in azo-coupling reactions. They are suitable azo coupling reagents with tetrafluoroborates and aryl diazonium in weak basic solutions and at one stage of the reaction produce tetrakis-azo dyes. Through 20-membered macrocyclic polyazomethine compounds, aryl diazonium's azo coupling reaction with tetrafluoroborates synthesizes 5 new tetrakis-azo dyes that have a deep (brown) hue and have great physical properties.

20-membered polyazomethines form stable complex compounds through reacting azomethine dimethylformamide solution with soluble iron and chromium salts.

The antibacterial activity of the produced compounds against the pathogens *Salmonella Enteritidis*, *E.Coli*, *Pseudomonas Aeruginosa*, *Streptococcus Aureus*, *Streptococcus O15* and it was found that neither 20-membered polyazomethines nor their Cr^{3+} and Cu^{2+} complexes showed antibacterial (bactericidal) activity.

შინაარსი

შესავალი	17
1. ლიტერატურის მიმოხილვა.....	20
1.1. ციკლური აზომეთინები.....	20
1.1.1. 3,4-დიჰიდროიზოქინოლინამინის მიღების მეთოდები. ციკლიზაცია 3,4 -დიჰიდროიზოქინოლინამინის წარმოქმნით.....	22
1.1.2. ციკლიზაცია 1,2,3,4 - ტეტრაჰიდროიზოქინოლინის წარმოქმნით და 3,4- დიჰიდროიზოქინოლინის ჟანგვის მეთოდები.....	26
1.2. ციკლური აზომეთინების თვისებები	31
1.2.1. ფიზიკურ-ქიმიური თვისებები	31
1.2.2. ჰიდრირება და ნუკლეიფილური რეაქციები	33
1.2.3. ციკლური აზომეთინების რეაქციები კარბენებთან	37
1.3. ციკლური აზომეთინების ციკლომერტების რეაქციები	39
1.4. ილიდების დიპოლარული ციკლომერტება ციკლურ აზომეთინებთან.....	41
1.4.1. სხვა რეაქციები.....	42
1.4.2. ციკლური აზომეთინების გამოყენება პოლიციკლური სისტემების სინთეზში	45
1.5. აზომეთინებისა და მათი ჰიდრირებული წარმოებულების ბიოლოგიური აქტიურობა	48
2. შედეგები და მათი განსჯა.....	50
2.1. მაკროციკლური აზომეთინების სინთეზის მეთოდების მოდიფიცირება	50
2.2. მაკროციკლური აზომეთინური ნაერთების სინთეზი	59
2.3. ახალი ტეტრაკისაზოსაღებრები მაკროციკლური აზომეთინების საფუძველზე.....	70
2.4. აზომეთინების მეტალ კომპლექსების სინთეზი.....	79
2.5. მაკროციკლური აზომეთინური ნაერთის ბაქტერიოციდული თვისებების შესწავლა.....	83
2.6. სინთეზური ბოჭკოების ღებვა	86
3. ექსპერიმენტული ნაწილი	91
3.1. გამოყენებული გამხსნელები და დამხმარე რეაგენტები.....	92
3.2. კარბონილირების რეაქცია რეიმერ–ტიმანის მიხედვით	92

3.2.1. 4,4'-დიჰიდროქსი-[1,1'-ბიფენილ]-3-კარბალდეჰიდის (2) სინთეზი	92
3.2.2. 4,4'-დიჰიდროქსი-[1,1'-ბიფენილ]-3,3'-დიკარბალდეჰიდის (3) სინთეზი	93
3.2.3. ალდეჰიდების გასუფთავება ბისუფიტური მეთოდით.....	94
3.3. მაკროციკლური პოლიაზომეთინური ნაერთის 8 სინთეზი	94
3.4. მაკროციკლური პოლიაზომეთინური ნაერთის 4 გასუფთავება ბისუფიტური მეთოდით.....	95
3.4.1. 3,3'-ბის((E)-ჰიდრაზინილილიდენმეთილ)-[1,1'-ბიფენილ]-4,4'-დიოლის რეგენერაცია.....	96
3.4.2. თანაური პროდუქტების 4,4'-დიჰიდროქსი-[1,1'-ბიფენილ]-3,3'-დიკარბალდეჰიდის (2) და 3',3'''-((1E,1'E)-ჰიდრაზინ-1,2-დიილიდენ ბის(მეთანილიდენ))ბის(4,4'-დიჰიდროქსი-[1,1'-ბიფენილ]-3-კარბალდეჰიდის) (5) რეგენერაცია	96
3.5. მაკროციკლური აზომეთინური კომპლექსნაერთების სინთეზი	96
3.6. ტეტრაკისაზოსარებრების (18-22) სინთეზი	97
3.6.1. აზომუქლებების ზოგადი მეთოდუკას	97
3.7. შეღებილი ნიმუშების გამოცდა.....	98
3.7.1. გამოცდა საპნის ხსნარით დამუშავების მიმართ.....	98
3.7.2. გამოცდა მჟავას ხსნარით დამუშავების მიმართ.	98
3.7.3. გამოცდა ტუტის ხსნარით დამუშავების მიმართ	98
3.7.4. გამოცდა „ოფლით“ დამუშავების მიმართ.....	98
3.7.5. გამოცდა ორგანული გამხსნელების დამუშავების მიმართ	99
დასკვნა	100
გამოყენებული ლიტერატურა	102

ცხრილების ნუსხა

ცხრილი 1. ნაერთების 4, 8 და 23 ბაქტერიოციდული აქტივობა.....	85
ცხრილი 2. სამღებრო აბაზანის შედგენილობა ჰიდროფობური ბოჭკოების (კაპრონი, ნაილობი) დისპერსული ღებვისათვის.....	87
ცხრილი 3. საღებრების ბოჭკოზე ამოკრების უნარიანი	89
ცხრილი 4. შეღებილი შალის ქსოვილის შუქმედეგობა და მდგრადობა სველი დამუშავების მიმართ.....	90

ნახაზების ნუსხა

ნახ. 1. 4,4'-დიჰიდროქსი-[1,1'-ბიფენილ]-3,3'-დიკარბალდეჰიდის (3) სპექტრი.....	57
ნახ. 2. დიჰიდროქსი-[1,1'-ბიფენილ]-3,3'-დიკარბალდეჰიდის (3) ¹ H-ბმრ სპექტრი.....	58
ნახ. 3. ნაერთის 4 ელექტრონული შთანთქმის სპექტრი დიმეთილფორმამიდში.....	67
ნახ. 4. ნაერთის 4 იწ სპექტრი.....	68
ნახ. 5. ნაერთის 4 ¹ H-ბმრ სპექტრი.....	69
ნახ. 6. ტეტრაკის აზოსარებრის 18 ელექტრონული შთანთქმის სპექტრი.....	77
ნახ. 7. ტეტრაკის აზოსარებრის 20 ელექტრონული შთანთქმის სპექტრი.....	78
ნახ. 8. სპილენძის იონის შემცველი აზომეთინური კომპლექსური ნაერთის ელექტრონული შთანთქმის სპექტრი (გამხსნელი - DMF).....	83

სქემების ნუსხა

სქემა 1. 3,4 -დიჰიდროიზოქინოლინამინის სინთეზის გზა.....	22
სქემა 2. ბენზოიზოქინოლინის ნაწარმების სინთეზი რიტტერის მიხედვით	23
სქემა 3. ციკლიზაციის რეაქცია ნაფთალინ შემცველი კარბინოლების მონაწილეობით.....	24
სქემა 4. ჩაუნაცვლებელი 3,4 -დიჰიდროიზოქინოლინამინის სინთეზი 2-ჰალოგენოეთილბენზალდეჰიდიდან.....	24
სქემა 5. 3,4 -დიჰიდროიზოქინოლინამინის დიმეთოქსი ნაწარმის სინთეზი	25
სქემა 6. დიჰიდროიზოქინოლინამინის 7,8 -დიმეთოქსი ნაწარმის სინთეზი ლამასისა და კასტედის მეთოდით.....	25
სქემა 7. დიჰიდროიზოქინოლინამინის სინთეზი ოქსალილქლორიდით და FeCl ₃ -ის გამოყენებით	26
სქემა 8. პიკტე-შპენგლერის რეაქცია.....	26
სქემა 9. 1,2,3,4-ტეტრაჰიდროიზოქინოლინების მიღება N-ბენზილეთანოლამინებიდან	27
სქემა 10. კარბინოლიდან იზოქინოლინამდე ციკლიზაცია	27
სქემა 11. 1,2,3,4-ტეტრაჰიდროიზოქინოლინის სინთეზი.....	28
სქემა 12. 1,2,3,4-ტეტრაჰიდროიზოქინოლინში ციკლიზაცია მარილმჟავას საშუალებით	28
სქემა 13. კატალიზური ციკლიზაცია გარდამავალი მეტალების თანაობისას	28
სქემა 14. 1,2,3,4-ტეტრაჰიდროიზოქინოლინის სინთეზი იოდბენზილამინისა და ჩანაცვლებულ ალკინების გამოყენებით.....	29
სქემა 15. ბენზილამინოაცეტონიტრილის შიდამოლეკულურ ციკლიზაცია.....	29
სქემა 16. 1,2,3,4-ტეტრაჰიდროიზოქინოლინის სინთეზი მიქაელის მიხედვით	29
სქემა 17. შიფის ფუძეების [4+2]-ციკლომერთება ო-ქინონმეთიდეტან	30
სქემა 18. ტიტცეს რეგიო- და ენანტიოსელექციური შიდამოლეკულური ჰევის რეაქცია ტერმინალური სილიციუმშემცველი ჯგუფით	30
სქემა 19. თვითკონდენსაციის რეაქცია.....	32
სქემა 20. ციკლური აზომეთინის სინთეზი დიმერიზაციით	32
სქემა 21. ციკლური აზომეთინების აღდგენა.....	33

სქემა 22. აზომეთინების ურთიერთქმედება C-ნუკლეოფილებთან	34
სქემა 23. აზომეთინების რეაქცია CH-მჟავებთან	34
სქემა 24. ციკლური აზომეთინების მიერთების რეაქცია წინასწარი აქტივირებით	35
სქემა 25. ციკლური აზომეთინების ურთიერთქმედება ლითიუმორგანულ ნაერთებთან	35
სქემა 26. ალილური ფრაგმენტის მიერთება აზომეთინებთან.....	36
სქემა 27. ციკლური აზომეთინების რეაქციები თუთია ორგანულ ნივთიერებებთან	37
სქემა 28. აზომეთინების რეაქციათა კარბენებთან.....	37
სქემა 29. აზომეთინების რეაქცია პენტაკარბონილმეთოქსიმეთილქრომის კომპლექსთან	38
სქემა 30. 3-ბენზაზეპინად -2-ონის სინთეზი	38
სქემა 31. აზომეთინების თვისებითი რეაქციაა მათი ურთიერთქმედება ალენებთან	39
სქემა 32. ციკლური აზომეთინების ურთიერთქმედება ალენებთან.....	39
სქემა 33. აზომეთინების [4+2]- ციკლომიერთების რეაქცია	40
სქემა 34. დილს-ალდერის მოლეკულათშორისი ტიპის რეაქცია ბენზოციკლობუტენთან.....	40
სქემა 35. პოლიციკლურ ნაერთის მიღება ციკლური იმინის ურთიერთქმედებით N- ფენილმალეინიმიდთან	41
სქემა 36. იზოქინოლის დიპოლარული ციკლომიერთების რეაქცია.....	41
სქემა 37. 3,4-დიჰიდროიზოქინოლინის ილიდების ურთიერთქმედება აზომეთინებთან.....	42
სქემა 38. ციკლური აზომეთინები აკრილის მჟავის ქლორ ანჰიდრიდით დამუშავებისას მეთილენქლორის არეში ნატრიუმის ბიკარბონატით კატალიზისას მივყავართ შესაბამის ალდეჰიდამდე	43
სქემა 39. ციკლური აზომეთინის გარდაქმნის რეაქციები	43
სქემა 40. ალილური ნაშთის შეყვანისა 3,4-დიჰიდროიზოქინოლინთან ტრიბუტილკალის წარმოებულების გამოყენებით.....	44
სქემა 41. 3,4-დიჰიდროიზოქინოლინის ურთიერთქმედება <i>in situ</i> გენერირდებულ ქინოიდურ ნაერთთან.....	45
სქემა 42. 3,4-დიჰიდროიზოქინოლინის N-არილწარმოებულების ურთიერთქმედება კეტონებთან	45
სქემა 43. კრიპტაუსტოლინის სინთეზი	46

სქემა 44. ციკლების დაშენების რეაქციები.....	46
სქემა 45. სტეროიდების სინთეზი	47
სქემა 46. მაკროციკლური პოლიაზომეთინური ნაერთის სინთეზი 4,4'- დიჰიდროქსიბიფენილიდან	50
სქემა 47. 4,4'-დიჰიდროქსიდიფენილის კარბონილირება რეიმან-ტიმანის მეთოდით.....	53
სქემა 48. 4,4'-დიჰიდროქსიდიფენილის კარბონილირების რეაქციის პროდუქტების გასუფთავება ბისულფიტური მეთოდით.....	55
სქემა 49. მიზნობრივი მაკროციკლური ნაერთის 4 სინთეზი	61
სქემა 50. მიზნობრივი მაკროციკლური ნაერთის 8 გასუფთავების სქემა....	63
სქემა 51. მარკოციკლის სინთეზი ნაერთი 6a-ს რეგენერაციის გზით.....	65
სქემა 52. მარკოციკლის სინთეზი ნაერთი 3a-ს რეგენერაციის გზით.....	65
სქემა 53. მარკოციკლის სინთეზი ნაერთი 5a-ს რეგენერაციის გზით.....	66
სქემა 54. მიზნობრივი ტეტრაკის აზო საღებრების სინთეზი	72
სქემა 55. კომპლექსური ნაერთი აზომეთინური საღებრების ლიგანდებით	79
სქემა 56. მაკროციკლური პოლიაზომეთინის 4 სპილენძის კომპლექსნაერთების სინთეზი და მიღებული კომპლექსნაერთების სავარაუდო სტრუქტურები	81

სურათების ნუსხა

სურ. 1. აზომეთინების ტესტი ბაქტერიოციდულებაზე დისკური დიფუზიის მეთოდით	86
---	----

მადლიერება

ავტორი მადლობას უცხადებს დოქტ. თეა მათითაიშვილს და დოქტ. ნათია ოჩხიკიძეს ქიმიური ექსპერიმენტის განხორციელებაში კონსულტაციების გაწევისათვის, საქართველოს აგრარულ უნივერსიტეტის სავეტერინარო მედიცინის ინსტიტუტის მიკრობიოლოგიის ლაბორატორიის ხელმძღვანელს ასოცირებულ პროფესორ კახა დიდებულისძეს ბაქტერიოციდული კვლევის განხორციელებაში დახმარებისათვის.

ავტორი ასევე მადლიერებით მოიხსენიებს რუსთაველის ეროვნულ სამეცნიერო ფონდს (გრანტი FR 177 6-420 13), რომლის ფინანსური მხარდაჭერითაც იქნა შესრულებული წარმოდგენილი კვლევის მნიშვნელოვანი ნაწილი.

შესავალი

დღეისათვის ნაერთთა ბიოლოგიური აქტიურობის ვიზუალიზაციისათვის დიდი გამოყენება ჰპოვა ფუნქციური საღებრებით ოპტიკური ასახვის მეთოდმა (Optical Imaging) [6-9]. ამ მიზნით გამოიყენებიან საღებრები, რომლებიც მგრძნობიარენი არიან ფიზიოქიმიურ გარემოში (მაგ. წნევა, უჯრედის მემბრანის პოტენციალი, იონთა კონცენტრაცია, ჟანგბადის პარციალური წნევა და სხვა) და განიცდიან სინათლის შთანთქმის ან გამოსხივების სპექტრის ცვალებადობას. შთანთქმისა და გამოსხივების მაქსიმუმების მდებარეობის ცვლილების უნარის მქონე საღებრები შეიძლება გამოყენებულ იქნას როგორც ოპტიკური მარკერი, რომელიც ბიოლოგიურ აქტიურობას გარდაქმნის ოპტიკურ სიგნალში, რომელიც თავის მხრივ საბოლოოდ ჩაიწერება ოპტიკური ასახვის სახით (imaging).

აღნიშნული მიზნებისათვის ძირითადად გამოიყენება ისეთი ფუნქციური საღებრები, რომელთა შთანთქმის მაქსიმუმები მდებარეობენ უხილავ (ახლო ი.წ. ან ახლო უ.ი.) უბანში. დღეისათვის ბიომარკერებად გამოყენებულ უკვე დანერგილ საღებრებს შორის ყველაზე საუკეთესო თვისებებით ხასიათდებიან ციანინური საღებრები, რომელთა შთანთქმისა და გამოსხივების მაქსიმუმები მდებარეობენ 600-1300 ნმ უბანში. მათი პოპულარობა განპირობებულია იმ გარემოებით, რომ მოცემულ უბანში ბიოლოგიური ქსოვილები ოპტიკურად გამჭვირვალეები არიან. მაგალითად, ინდოციანინის მწვანე (ICG), რომლის შთანთქმის მაქსიმუმი მდებარეობს ≈ 810 ნმ უბანში (ჰემოგლობინ/ დეოქსიჰემოგლობინის იზობესტიკური წერტილი), გამოიყენება ჰეპატური ფუნქციის, გულსა და ღვიძლში სისხლის მიმოქცევის მონიტორინგისათვის. ინტრავენური ინექციის შემდეგ, ICG სწრაფად უკავშირდება პლაზმის პროტეინებს და რჩება სისხლში მისი ერთი ცირკულაციის პერიოდში (გულიდან ფილტვებამდე). ბოლოს იგი გაიწოვება ღვიძლის პარენქიმული უჯრედების მიერ და გამოიყოფა ნაღვლის წვენის საშუალებით [10]. მიუხედავად მისი ასეთი პოპულარობისა, უნდა აღინიშნოს, რომ ინდოციანინის მწვანე წყალხსნარში ძალიან ადვილად

იშლება ვარვარების ნატურით დასხივებისას. ამასთან, იგი არ განიცდის ლოკალიზებას ერთ რომელიმე ქსოვილში.

ICG-ის აღნიშნული ნაკლოვანი მხარის აღმოფხვრის მიზნით მიმართავენ მისი თვისებების მოდიფიცირებას მოლეკულაში სხვადასხვა ფუნქციური ჯგუფების ჩანაცვლებით. ამ უკანასკნელთან ჩანაცვლება კი მოითხოვს მოლეკულაში ჯერ აქტიური სარეაქციო ცენტრების შექმნას, ხოლო შემდეგ ამ ცენტრების გამოყენებით ახალი ფუნქციური ჯგუფების ჩანაცვლებას [11]. აქედან გამომდინარე, ICG-ს თვისებების მოდიფიცირება მოითხოვს მრავალსტადიანი ქიმიური გარდაქმნების განხორციელებას, რაც ერთის მხრივ ართულებს მიზნობრივი ნაერთების სინთეზს, მეორეს მხრივ კი იწვევს მათი თვითღირებულების მნიშვნელოვან გაზრდას. ასევე მნიშვნელოვან პრობლემას წარმოადგენს გრძელი ოლეფინური ჩონჩხის ფოტოსტაბილურობა [12]. მართალია ოლეფინური ჩონჩხის დამოკლებით შედარებით უფრო ფოტოსტაბილური ციანინური საღებრები მიიღება, მაგრამ ასეთი საღებრების შთანთქმის მაქსიმუმები უკვე ხილულ უბანში მდებარეობენ და შესაბამისად, ზემოაღნიშნული მიზნებისათვის გამოუსადეგარნი ხდებიან.

აქედან გამომდინარე, დღეისათვის აქტუალურია ისეთი სტაბილური ფლოორესცენციული საღებრების სინთეზი, რომელთაც ექნებათ აღნიშნული ფოტო ფიზიკური თვისებები.

ფლოორესცენციული თვისებების მქონე ნაერთებიდან მეტად საინტერესო კლასს წარმოადგენს აზომეთინური საღებრები [13]. დღეისათვის ისინი უკვე გამოიყენებიან მრავალრიცხოვანი სამრეწველო და ბიოლოგიურად აქტიური ნაერთების მისაღებად. მრავალი მათგანი ხასიათდება ისეთი მნიშვნელოვანი ბიოლოგიური აქტიურობით, როგორცაა ანტიმიკრობული [14-16], ანტიფუნგიციდური [17], ჰერბიციდული და სიმსივნის საწინააღმდეგო თვისებები [18-20]. მრეწველობაში აზომეთინები ფართოდ გამოიყენება როგორც ლუმინესცენტური თვისებების მქონე საღებრები და პიგმენტები [21-23]. აზომეთინები გამოიყენებიან ლიგანდებად მეტალის იონებთან

კომპლექსების მისაღებად, რომელთაც მეტად მდიდარი ქიმიური, ფიზიკური და ბიოლოგიური თვისებების გააჩნიათ [24-27].

ლიტერატურაში აღწერილია და დღეისათვის მიღებულია მრავალი მონო- და ბისაზომეთინი. უფრო მეტიც, მაშინ როდესაც ძალიან კარგად არის შესწავლილი 5-წევრიანი ციკლური აზომეთინების ფიზიკურ-ქიმიური თვისებები და მიღების მეთოდები, უფრო დიდი ზომის ციკლური აზომეთინები ჯერ-ჯერობით პრაქტიკულად აღწერილი არაა.

აქედან გამომდინარე, მაკროციკლური აზომეთინების სინთეზი, რომელიც მატარებელი იქნება როგორც აზომეთინის, ისე მაკროციკლური ნაერთის (მაგალითად ქრაუნ-ეთერის) თვისებების წარმოადგენს მეტად საიტერესო საკითხს. ცნობილია 20-წევრიანი მაკროციკლური აზომეთინური ნაერთის სინთეზის შესაძლებლობა [28] და შევისწავლილია მათი ზოგიერთი ქიმიური თვისება [29]. ისინი წარმოადგენენ ბრწყინვალე აზოპარტნიორ კომპონენტებს აზოშეუღლების რეაქციებში და საშუალებას იძლევიან მიღებულ იქნან აზოსაღებრებისათვის უჩვეულო ღრმა ფერის ტეტრაკის აზონაწარმები ერთ-სტადიანი აზოშეუღლების რეაქციით.

წინამდებარე ნაშრომის კვლევის ძირითად ობიექტს აღნიშნული ტიპის ნაეთების სინთეზი და დღემდე არსებული მეთოდების ოპტიმიზაცია-გაუმჯობესება წარმოადგენს.

1. ლიტერატურის მიმოხილვა

წარმოდგენილ დისერტაციაში შესრულებული სამუშაო მოიცავს მაკროციკლური აზომეთინების სინთეზს, დიაზოტირებისა და აზომეულებს რეაქციებს, მიღებული საღებრებით ბოჭკოს ღებვას და შეღებილი ნიმუშების გამოცდას. დიაზოტირებისა და აზომეულების რეაქცია ერთ-ერთი კარგად შესწავლილი რეაქციების კომპლექსია, მრავლად მოიძიება მათზე ინფორმაცია სამეცნიერო ლიტერატურაში. ბოჭკოების ღებვა და მიღებული სინჯების გამოცდა განხორციელებული კვლევის არაარსებითი ნაწილია. ამდენად აღნიშნულ საკითხებს არ განვიხილავთ ლიტერატურის მიმოხილვის ნაწილში. მაკროციკლურ აზომეთინებზე ლიტერატურაში პრაქტიკულად მხოლოდ ერთეული შრომები მოიძიება. ამიტომ ლიტერატურის მიმოხილვის ნაწილს მივუძღვნით ციკლურ აზომეთინებს, მათი სინთეზის მეთოდებს და ფიზიკურ თვისებებს.

1.1. ციკლური აზომეთინები

ციკლური აზომეთინების როლსა და ადგილს ჰეტეროციკლური ნაერთების ქიმიაში, განსაზღვრავს მათ სტრუქტურაში $C=N$ ბმების სიჭარბე. ეს უკანასკნელი თავისი ფუნქციონალური შესაძლებლობებით კონკურენციას უწევს კარბონილურ ჯგუფს. მიუხედავად ციკლური აზომეთინების თეორიული და პრაქტიკული მნიშვნელობისა, ამ ნაერთების განმაზოგადებელ თვისებებზე ლიტერატურაში ნაშრომები არ გვხვდება. მოცემული მიმოხილვის მიზანს წარმოადგენს ამ ნაერთთა ქიმიისა და პრაქტიკული გამოყენების საკითხების განზოგადება.

ციკლურმა აზომეთინებმა ფართო გამოყენება ჰპოვა ორგანულ სინთეზში. ამ ტიპის უმარტივესი წარმომადგენლებია 3,4,5,6-ტეტრაჰიდროპირიდინი, 1-პიროლინი. ბუნებრივ პირობებში ისინი ლიზინისა და

ორნიტინის ჟანგვითა და დეჰამინირებითა და შემდგომი დეკარბოქსილირებით წარმოიქმნება.

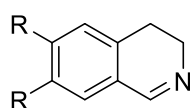


3,4,5,6-ტეტრაჰიდროპირიდინი

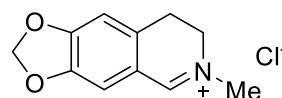


1-პიროლინი

3,4,5,6-ტეტრაჰიდროპირიდინი, 1-პიროლინი. ისინი მონაწილეობენ ალკალოიდების სინთეზში [30].



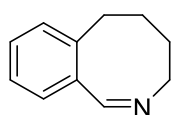
R=H; MeO



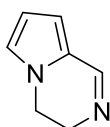
იზოქინოლინის ნაწარმები

იზოქინოლინის წარმოებულები ბუნებაში გვხვდება კაკტუსის ექსტრაქტის შემადგენლობაში [31]. მათგან უმარტივესი ალკალოიდია დეჰიდროგელამინი. ჰიდრასტინინი კი წარმოადგენს ალკალოიდ ჰიდრასტინის ჟანგვის პროდუქტს [32]. ანალოგიური ჟანგვის რეაქციით მიღებულ იქნა კოტარნინი (8-მეთოქსიჰიდრასტინინი), რომელიც სამკურნალო მედიკამენტი. 1,2,3,4-ტეტრაჰიდროიზოქინოლინის ნაწარმებიდან ცნობილი ალკალოიდები არის კორიპალლინი [33], სალსამინი [34] და სხვ [35, 36].

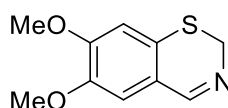
ციკლური აზომეთინებიდან, რომელთაც სინთეზური გამოყენება აქვთ ცნობილია, ბენზაზეპინი, პიროლო[1,2-ა]პირაზინი, იზოქინოლინის გოგირდის შემცველი ანალოგი, β-კარბონილინის წარმოებულები და სხვა.



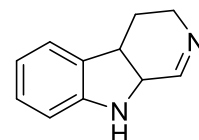
ბენზაზეპინი



პიროლო[1,2-ა]პირაზინი



იზოქინოლინის გოგირდის შემცველი ანალოგი

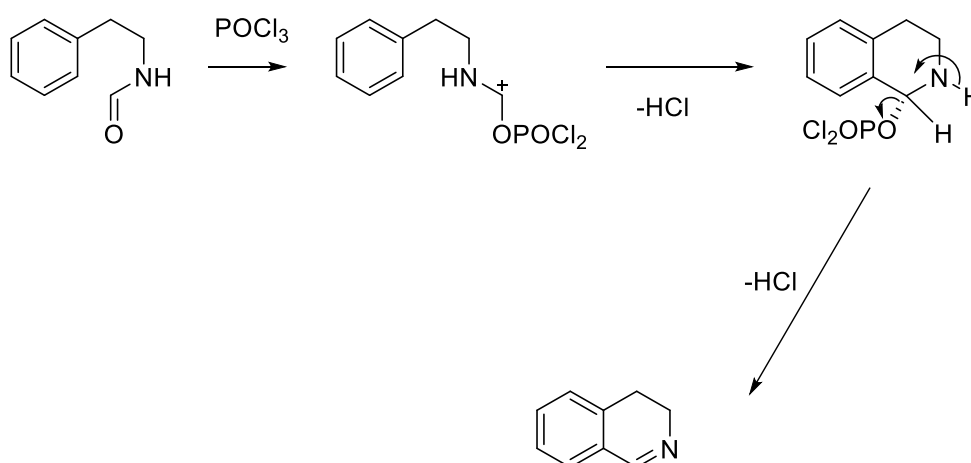


β-კარბონილინის წარმოებულები

ციკლური აზომეთინების ქიმის სფეროში, ძირითადად პუბლიკაციები ეძღვნება 3,4-დიჰიდროიზოქინოლინამინს. ამიტომ ჩვენც ძირითადად შევხებით დასახელებულ იზოქინოლის წარმოებულს.

1.1.1. 3,4-დიჰიდროიზოქინოლინამინის მიღების მეთოდები.
ციკლიზაცია 3,4-დიჰიდროიზოქინოლინამინის წარმოქმნით

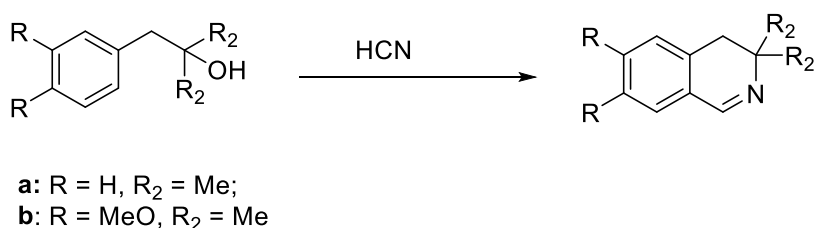
3,4-დიჰიდროიზოქინოლინამინის სინთეზის ძირითად საშუალებად დღემდე ბიშლერ-ნაპირალსკის მეთოდი ითვლება. რეაქციას საფუძვლად უდევს აცილწარმოებულების β-ფენილეთილამინის ციკლოდეჰიდრატაცია.



სქემა 1. 3,4-დიჰიდროიზოქინოლინის სინთეზის გზა

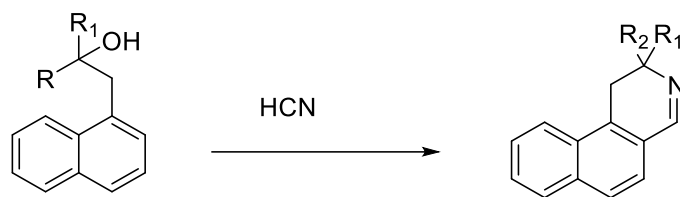
ამ რეაქციაში მნიშვნელოვან როლს ასრულებს დეჰიდრირებული რეაგენტის მოქმედება, რომელიც ხორციელდება ამიდური ჯგუფის ჟანგბადატომით. ციკლიზაციის რეაგენტად ჩვეულებრივ იყენებენ P₂O₅, POCl₃, პოლიფოსფორმჟავას ან მათ ნარევს. გაცილებით იოლად მიმდინარეობს ციკლიზაცია იმ შემთხვევაში, თუ არომატული ბირთვი აქტივირებულია მეთოქსი ჯგუფებით. SnCl₄-ის კატალიზატორად დამატების შემთხვევაში ციკლიზაცია მაშინაც კი მიმდინარეობს, თუ არომატული ბირთვი დეზაქტივირებულია ჰალოგენატომებით. ამ შემთხვევაში SnCl₄ ლუისის მჟავის როლს ასრულებს, რომელიც π-არომატული ბირთვის გააქტიურებას იწვევს.

ციკლიზაციის მეორე მეთოდს წარმოადგენს რიტტერის რეაქციის მოდიფიცირების ერთ-ერთი ვერსია. მიუხედავად იმისა, რომ აღნიშნული რეაქცია და შესაბამისი მეთოდი, ციკლიზაცია იზოქინოლინის ციკლად, ცნობილია საკმაოდ დიდი ხნის განმავლობაში, ფართო გამოიყენება მან მხოლოდ ბოლო წლებში ჰპოვა. დასახელებულ მეთოდს აქვს რიგი შესაძლებლობებისა, რომელიც ბიშლერ-ნაპირალსკის მეთოდის პირობებში რთულად განხორციელებადია. ძირითადად იგი საშუალებას იძლევა მივიღოთ 3,3-დი-ალკილ და 3-სპიროანელინირებული იზოქინოლინი. ამავე მეთოდით სინთეზირებულ იქნა ბენზოიზოქინოლინის ნაწარმები. ციკლიზაცია იზოქინოლინის ციკლად რიტტერის, მიხედვით რომელშიც ნიტრილურ რეაგენტად ციანწყალბად მჟავა არის გამოყენებული, პირველად გასული საუკუნის 60-იან წლებში იქნა განხორციელებული ვოლვებერისა და ჰილტმანის მიერ [37]. მოგვიანებით შემოთავაზებულ იქნა ციკლიზაციის მეთოდი, რომელიც პრეპარატების წარმოებაში გამოიყენება.



სქემა 2. ბენზოიზოქინოლინის ნაწარმების სინთეზი რიტტერის მიხედვით

ამ სფეროში გამოკვლევებს ძირითადად ვხვდებით ციკლური აზომე-თინების პიროწარმოებულების მიღებაზე (R¹+R²= ციკლოპენტილი ან ციკლო-ჰექსილი). ამავე ნაშრომებში აღწერილია ანალოგიური ციკლიზაციები ნაფთალინშემცველი კარბინოლების მონაწილეობით.

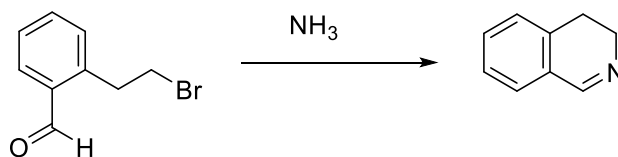


a: $R_1, R_2 = (CH_2)_4$,
 b: $R_1, R_2 = (CH_2)_5$

სქემა 3. ციკლიზაციის რეაქცია ნაფთალინ შემცველი კარბინოლების მონაწილეობით

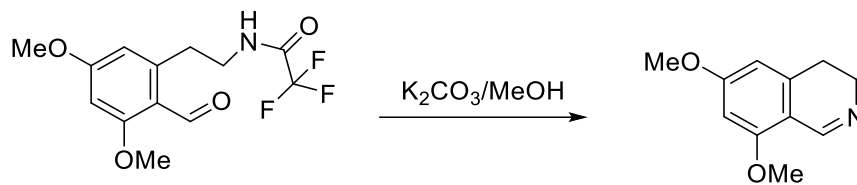
ბოლო შემთხვევაში რეაქციის პროდუქტების მნიშვნელოვნად გამოსავლიანობაზე აისახება ნაფთალინის ციკლის მაღალი აქტიურობა, ვიდრე არააქტიურ ბენზოლთან ელექტროფილური ჩანაცვლების რეაქციებში.

კვლევები ციკლიზაციის მექანიზმისა და რეაქციის ინტერმედიატებზე საკმაოდ მწირია. ამ მხრივ საუკეთესოდ შეიძლება ჩაითვალოს იმ ავტორთა ნაშრომები, რომლებიც ადგენენ მონათესავე რეაქციების კორელაციას, რომლებიც მიმდინარეობს ნიტრილის მარილების თანაობისას. ბროვჩენკოს ნაშრომებში გამოკვლევებმა აჩვენა, რომ შესაძლებელია ციკლიზაციის პროცესში არამარტო კარბინოლების მონაწილეობა, არამედ კეტონებისაც [38]. მაგ. ჩაუნაცვლებელი 3,4 -დიჰიდროიზოქინოლინამინის სინთეზის მეთოდი მხოლოდ ერთეულ სტატიებშია განხილული. ყველაზე ადრეულ მეთოდად ითვლება ამიაკის მოქმედება 2-ჰალოგენეთილბენზალდეჰიდზე.



სქემა 4. ჩაუნაცვლებელი 3,4 -დიჰიდროიზოქინოლინის სინთეზი 2-ჰალოგენეთილბენზალდეჰიდიდან

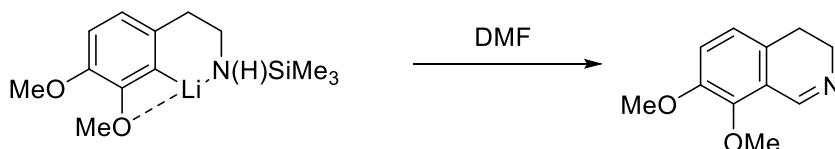
ანალოგიური ციკლიზაციის პროცესში, რომელიც მიმდინარეობს 20 °C, რაოდენობრივი გამოსავლით წარმოიქმნება შემდეგი ნაერთი.



სქემა 5. 3,4 -დიჰიდროიზოკინოლინის დიმეთოქსი ნაწარმის სინთეზი

შიდამოლეკულური ციკლიზაცია ალდეჰიდის ჯგუფებზე, ანალოგიურ რეაქციებში შეიძლება მიმდინარეობდეს რბილ პირობებში, მაგ. ქლორმეთილენის დუღილის ტემპერატურაზე.

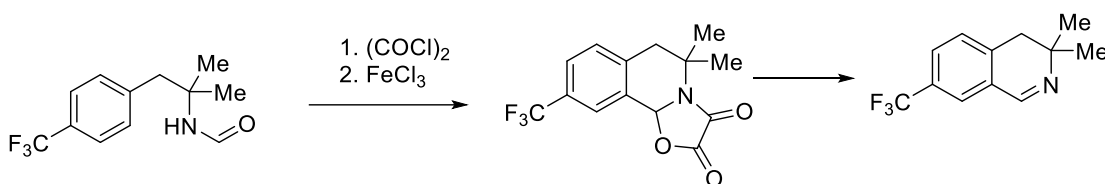
მეთოდები, რომელსაც ელექტროფილური ციკლიზაცია უდევს საფუძვლად (რიტტერი, ბიშლერ-ნაპირალსკი) არ იძლევა საშუალებას, რომ მივიღოთ 7,8-დიალკოქსიიზოკინოლინი, რადგანაც შესაბამისი მიმართულების ციკლიზაცია არ პასუხობს ბენზოლში არომატული ბირთვის ორიენტაციის წესებს. ლამასმა და კასტედმა შეიმუშავეს სინთეზის ორიგინალური რეგიოსელექციური მეთოდი [39]. ასეთი ტიპის ნაერთები მიიღება β-ფენილამინის მეტალირებით (მეტალით ჩანაცვლებით). აზოტის ატომი საწყის ჰომოვერატრილამინის მოლეკულაში შეიძლება ჩანაცვლდეს ტრიმეთილქლორსილანის დახმარებით. საბოლოო დამუშავებას ნ-ბუტილითიუმით მივყავართ ლითიუმორგანული ინტერმედიატის წარმოქმნამდე, რომელიც შემდგომ ურთიერთქმედებს დიმეთილფორამიდთან და წარმოქმნის მიზნობრივ ციკლურ ნაერთს.



სქემა 6. დიჰიდროიზოკინოლინის 7,8 -დიმეთოქსი ნაწარმის სინთეზი ლამასისა და კასტედის მეთოდით

შემოთავაზებული მეთოდი წარმოადგენს 7,8-დიალკოქსი ჩანაცვლებული იზოქინოლინების მიღების გზას, რომლებიც გვევლინებიან კულარი-ნული ალკალოიდების სტრუქტურულ ერთეულად.

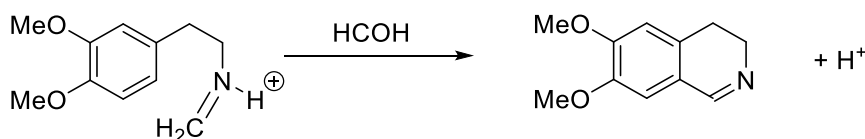
არომატული ბირთვის აქტივობის შემცირება აქცეპტორული ჩამნაცვლებებით ბიშლერ-ნაპირალსკის სინთეზის მეთოდს შეუძლებელს ხდის, ასევე სხვა ელექტროფილური რეაქციებიც ვერ მიმდინარეობს. ნაშრომში მოყვანილია 3,4-დიჰიდროიზოქინოლინის წარმოებულის მიღების მაგალითი, რომელსაც 7 მდგომარეობაში ტრიფტორმეთილის ჩამნაცვლებელი აქვს. საწყისი ნაერთის თანმიმდევრული დამუშავება ოქსალილქლორიდით და $FeCl_3$ გვადლევს კონდენსირებულ ოქსაზოლიდინ-4,5-დიონს, რომლის გათბობისას ხდება ერთი ციკლის დაშლა და მიზნობრივი იმინის მიღება:



სქემა 7. დიჰიდროიზოქინოლინამინის სინთეზი ოქსალილქლორიდით და $FeCl_3$ -ის გამოყენებით

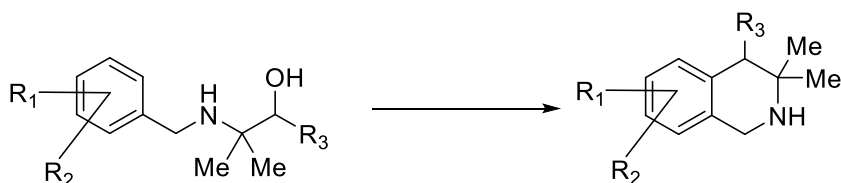
1.1.2. ციკლიზაცია 1,2,3,4 - ტეტრაჰიდროიზოქინოლინის წარმოქმნით და 3,4- დიჰიდროიზოქინოლინის ჟანგვის მეთოდები

1-მდგომარეობაში ჩამნაცვლებლის გარეშე 1,2,3,4-ტეტრაჰიდროიზოქინოლინის მიღების ძირითად კლასიკურ მეთოდად, ითვლება პიკტე-შპენგლერის რეაქცია. ამ რეაქციაში ინტერმედიატორად გამოიყენება იმინი, რომელიც წარმოიქმნება β -ფენილმეთილამინის კონდენსაციით ალდეჰიდთან.



სქემა 8. პიკტე-შპენგლერის რეაქცია

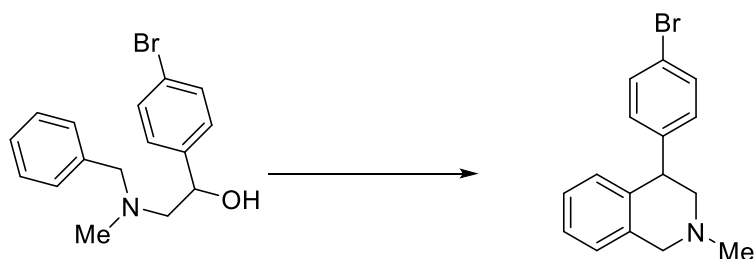
1,2,3,4-ტეტრაჰიდროიზოქინოლინების მიღება შესაძლებელია N-ბენზილეთანოლამინის წარმოებულების სხვადასხვა სახის ციკლიზაციით. მაგალითად ქვემოთ მოყვანილი ნაერთების ციკლიზაცია შესაძლებელია BF_3 -ით. რეაქციის შედეგად მიიღება ციკლური ნაერთები.



სქემა 9. 1,2,3,4-ტეტრაჰიდროიზოქინოლინების მიღება N-ბენზილეთანოლამინებიდან

ასეთი ტიპის ციკლიზაცია მეტ-ნაკლებად აქტიურია იმ შემთხვევაში, თუ $\text{R}^3 = \text{Ar}$. ანალოგიური რეაქცია განხორციელებულია ტრიფტორმმარმჟავის საშუალებითაც.

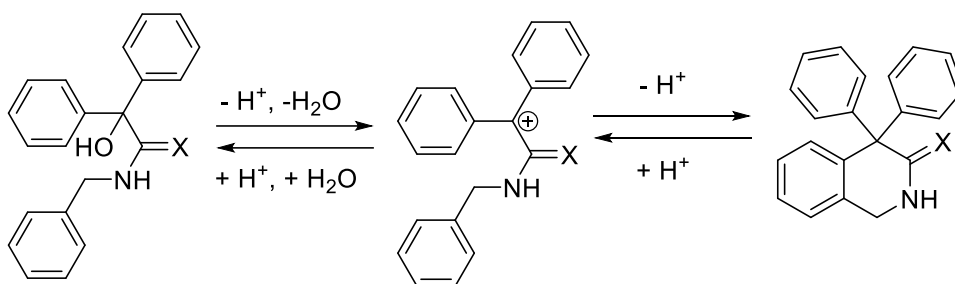
შემუშავებულია კარბინოლიდან იზოქინოლინამდე ციკლიზაციის ოპტიმალური პირობები.



სქემა 10. კარბინოლიდან იზოქინოლინამდე ციკლიზაცია

აღსანიშნავია, რომ ამ პროცესის შემუშავებისათვის გამოიყენეს ექსპერიმენტის მათემატიკური დაგეგმვა და სიმპლექსური მეთოდი. შედეგად გამოვლენილ იქნა რეაქციის მიმდინარეობის ოპტიმალური პირობები: ტემპერატურა - 8°C , არე დიქლორეთანი - H_2SO_4 , დრო - 2.5 სთ.

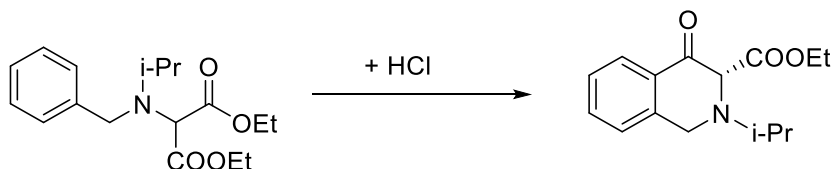
ცალკე ყურადღებას იმსახურებს N-ჩანაცვლებული ბენზილამიდების დიარილგლიკოლების მჟავები და დიარილამინოეთანოლის ციკლოდეჰიდრატაცია, შედეგად მიიღება 1,2,3,4-ტეტრაჰიდროიზოქინოლინი.



სქემა 11. 1,2,3,4-ტეტრაჰიდროჰოქინოლინის სინთეზი

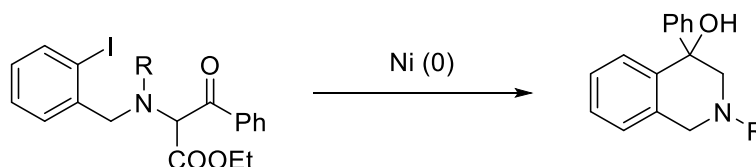
ნაშრომში ასევე დეტალურადაა გამოკვლეული საწყისი კარბონილების იწ და ელექტრონული სპექტრები, შესწავლილია ბენზილამიდების დიარილგლიკოლის მჟავების ციკლიზაციის კინეტიკა.

ყურადღებას იმსახურებს რიგი სხვა მეთოდოლოგიებისა, რომელსაც მივყავართ 1,2,3,4-ტეტრაჰიდროჰოქინოლინის სისტემის აგებამდე. მაგალითად, ქვემოთ მოცემულ სქემაზე აღებული სუბსტრატის დამუშავებას HCl-ის ხსნარით მივყავართ კეტონამდე.



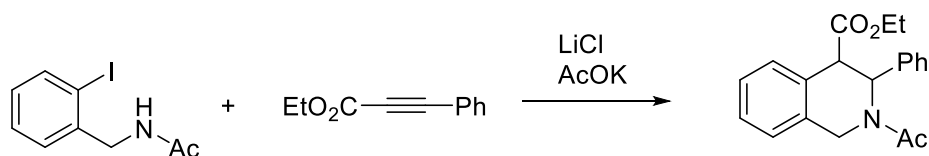
სქემა 12. 1,2,3,4-ტეტრაჰიდროჰოქინოლინში ციკლიზაცია მარილმჟავას საშუალებით

ცნობილია ასევე კატალიზური ციკლიზაცია გარდამავალი მეტალების (მაგალითად Ni) თანაობისას.



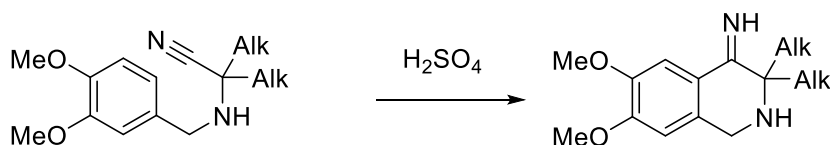
სქემა 13. კატალიზური ციკლიზაცია გარდამავალი მეტალების თანაობისას

ბენზილამინის იოდწარმოებულიდან ციკლური იმინი ასევე შეიძლება მივიღოთ ჩანაცვლებულ ალკინებთან ურთიერთქმედებით LiCl და AcOK თანაობისას:



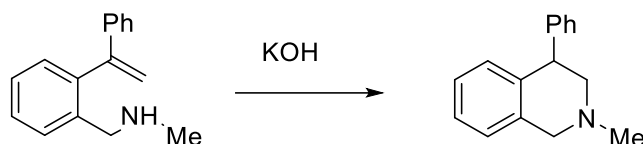
სქემა 14. 1,2,3,4-ტეტრაჰიდროიზოქინოლინის სინთეზი იოდბენზილამინისა და ჩანაცვლებულ ალკინების გამოყენებით

მეთოდის არსი მდგომარეობს ბენზილამინოაცეტონიტრილის შიდა-მოლეკულურ ციკლიზაციაში. ამ დროს წარმოიქმნება 3,3-დიალკილაზო-ჩანაცვლებული იზოქინოლის წარმოებულები.



სქემა 15. ბენზილამინოაცეტონიტრილის შიდამოლეკულურ ციკლიზაცია

შიდამოლეკულური მიერთებას მიქაელის მიხედვით α -ფენილ (ო-მეთილამინო ეთერი) სტიროლში ასევე მიჰყავართ 1,2,3,4-ტეტრაჰიდროიზოქინოლინის მიღებამდე.

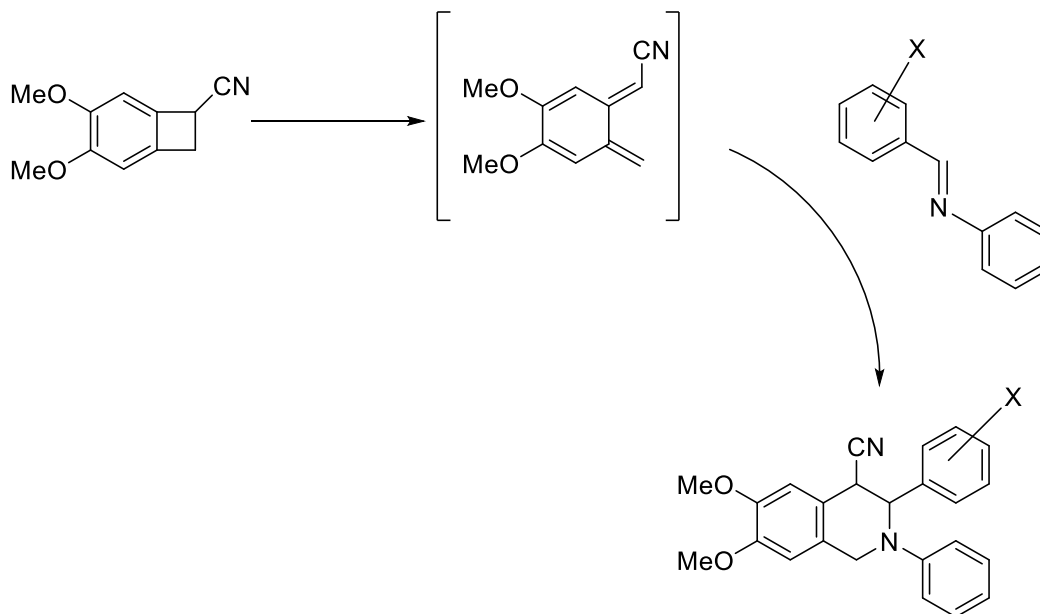


სქემა 16. 1,2,3,4-ტეტრაჰიდროიზოქინოლინის სინთეზი მიქაელის მიხედვით

ეჭვს გარეშეა მეთოდის ორიგინალობა, რომლის არსიც მდგომარეობს შიფის ფუძეების [4+2]-ციკლომიერთებაში ო-ქინონმეთიდებთან, რომლებიც გენერირდებიან *in situ* ციკლობუტენების ელექტროქიმიური ციკლის გახსნის

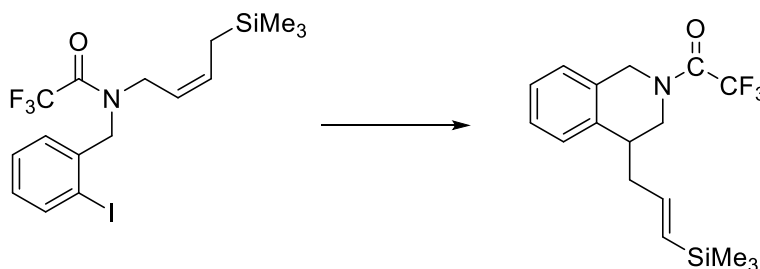
რეაქციით, რაც თავის მხრივ ტეტრაიზოქინოლინების რეგო- და სტერეოს-პეციფიური რეაქციების განხორციელების საშუალებას იძლევა.

ამ გარდაქმნათა მიმდინარეობის სიმარტივე შეიძლება განპირობებული იყოს, როგორც ელექტრონაქცეპტორული ჯგუფის (ციანოჯგუფი) სიჭარბით დიენში, ასევე ენერჯის მოგებით არომატიზაციის შედეგად.



სქემა 17. შიფის ფუნქციის [4+2]-ციკლომიერთება ო-ქინონმეთიდებთან

ტიტცეს მიერ განხორციელებულია რეგო- და ენანტიოსელექციური შიდამოლეკულური ჰეკის რეაქცია ტერმინალური სილიციუმ შემცველი ჯგუფით. ამ რეაქციის კატალიზატორია კომპლექსი $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{PPh}_3/\text{KOAc}/\text{NPr}_4\text{Br}$ [40].



სქემა 18. ტიტცეს რეგო- და ენანტიოსელექციური შიდამოლეკულური ჰეკის რეაქცია ტერმინალური სილიციუმშემცველი ჯგუფით

მიღებული 1,2,3,4-ტეტრაჰიდროიზოქინოლინები შეიძლება ადვილად დაიჟანგოს 3,4-ტეტრაჰიდროიზოქინოლამდე. ამ რეაქციის დამჟანგავი რეაგენტებიდან ცნობილია გოგირდი, N-ბრომსუქცინიმიდი, იზოამილნიტრიტი, მოლეკულური ჟანგბადიან გარდამავალ მეტალთა კომპლექსები, დიფენილსელენოქსიდი, ცერამონინიტრატი, ფრემის მარილი, ფოსფოროვანმჟავა, ტიტანის ქლორიდი, ბის(ტრიფტორაცეტოქსი) დიფენილსელენი, ბენზოლის იოდ წარმოებულები და მათი კომბინაციები სხვა რეაგენტებთან, შარდოვანას კომპლექსი წყალბადის პეროქსიდთან.

1.2. ციკლური აზომეთინების თვისებები

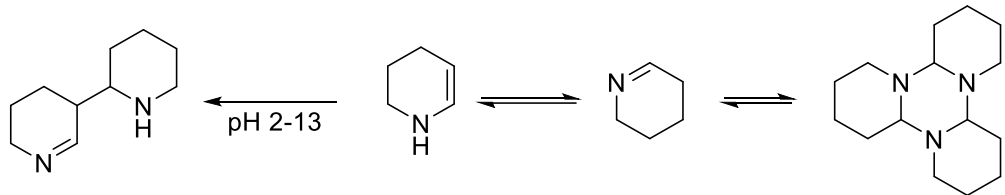
1.2.1. ფიზიკურ-ქიმიური თვისებები

ციკლური აზომეთინების ფიზიკურ-ქიმიური თვისებების შესწავლას ეძღვნება მთელი რიგი ნაშრომები [41]. შესწავლილია 3,4-დიჰიდროიზოქინოლინის მოლეკულის დიპოლური მომენტები. ამავე ავტორთა მიერ გამოკვლეულია მათი უი სპექტრები და მოცემულია მიღებული მონაცემების კვანტურ-ქიმიური ინტერპრეტაცია [42]. ნარაიასვამის, სალაზარის და სხვა ავტორების მიერ შესწავლილია ამ ნაერთთა ბმრ სპექტრები [43, 44].

ფორიან-სპასბოს მიერ შესწავლილია 3,4-დიჰიდრო-6,7-დიმეთოქსიიზოქინოლინის წარმოებულების იწ სპექტრები. ავტორთა მიერ განხორციელებულია თეორიული გათვლები; მასთან ერთად გამოყენებულია ძალური მუდმივები ცნობილი არომატული და ნაჯერი ნახშირწყალბადებისათვის. შესწავლილია დამოკიდებულება ხაზების ინტენსივობასა და მდგომარეობას შორის სპექტრში და იზოქინოლის სტრუქტურულ წარმოებულებთან.

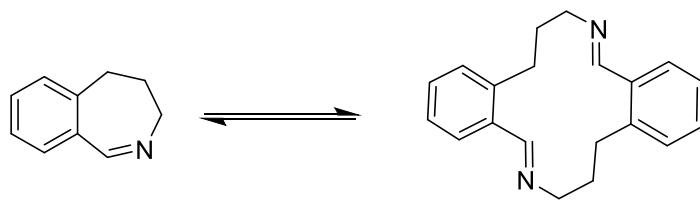
იწ და ^1H -ბმრ სპექტრების მონაცემების საფუძველზე ნაჩვენებია, რომ განხილული აზომეთინების ფუძეებს ხსნარებში შეუძლიათ განიცადონ მთელი რიგი გარდაქმნები. 3,4,5,6-ტეტრაჰიდროპირიდინი და 1-პიროლინი წარმოქმნიან ტრიმერებს ნუკლეოფილური მიერთების შედეგად.

ენამინური ფორმის მცირე რაოდენობით სიჭარბეს ტაუტომერულ წონასწორობაში მივყავართ C-C ბმის წარმოქმნამდე თვითკონდენსაციის გზით, რომელშიც ერთი მოლეკულა ურთიერთქმედებს, როგორც იმინი, ხოლო მეორე როგორც ენამინი. გარდაქმნის ერთ-ერთ პროდუქტად განიხილება ტრიციკლური ნაერთები:



სქემა 19. თვითკონდენსაციის რეაქცია

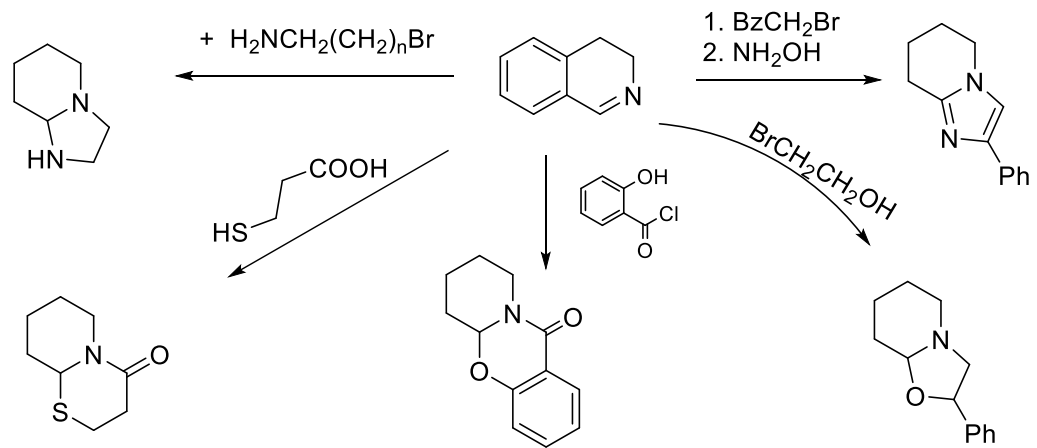
3,4,-დიჰიდროიზოქინოლინიდან შესაძლებელია 3,4-დიჰიდრო-5H-2-აზეპინის უახლოესი ანალოგის სინთეზი დიმერიზაციის გზით. კრისტალური დიმერი წარმოიქმნება საწყისი 4,5-დიჰიდრო-3H-ბენზო[c]აზეპინის 16 საათის განმავლობაში დაყოვნებით. ამ დიმერის ^1H - ბმრ სპექტრზე დაკვირვებამ ქლოროფორმში აჩვენა უკან გარდაქმნის შესაძლებლობა, რომელიც ჩქარდება მჟავათა გარემოში. ციკლური დიმერის მდგრადობის ასახსნელად ავტორებს განხილული აქვთ შესაძლო გეომეტრიული და კონფორმაციული მოდელები.



სქემა 20. ციკლური აზომეთინის სინთეზი დიმერიზაციით

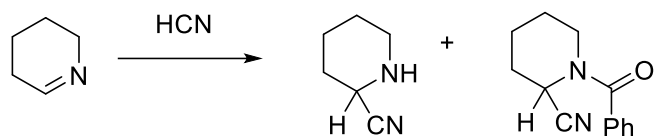
1.2.2. ჰიდრირება და ნუკლეოფილური რეაქციები

ციკლურიაზომეთინების აღდგენა იოლად მიმდინარეობს ლითიუმ-ალუმინჰიდრიდის მოქმედებით. აღწერილია ასევე ამ მიზნისათვის ნატრიუმის ტელურჰიდრიდის გამოყენებაც. განხილული აზომეთინებისათვის შედარებით მარტივია ნუკლეოფილური რეაქციები. ამ ნაერთების ურთიერთქმედებით N-ნუკლეოფილებთან, მაგალითად β - და γ -ჰალოგენჩანაცვლებულ ალიფატურ ამინებს, მივყავართ ციკლურ აზომეთინამდე. საწყისი აზომეთინის თანმიმდევრული დამუშავებით 1-ბრომაცეტოფენოლით და ჰიდროქსილამინით მივყავართ იმიდაზოლური სისტემის ანელირებამდე. მსგავსი რეაქციებით აზომეთინების ჯგუფები O-ნუკლეოფილებთან ბრომეთანოლი და სალიცილის მჟავის ქლორანჰიდრიდი წარმოქმნიან ამ რეაგენტებთან შესაბამის ტრიციკლურ ნაერთებს. ანალოგიური ანელირება აზომეთინის ფრაგმენტთან შეინიშნებოდა S- ნუკლეოფილის შემთხვევაშიც, რომლის დროსაც მიიღება აზოტ და გოგირდ შემცველი ციკლური ნაერთები:



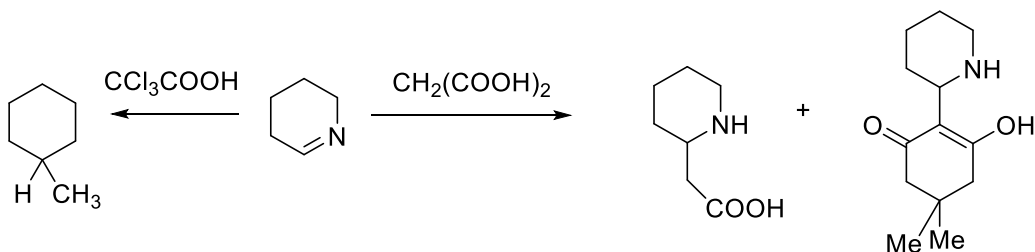
სქემა 21. ციკლურიაზომეთინების აღდგენა

აზომეთინების უმარტივეს რეაქციების მაგალითს C-ნუკლეოფილთან წარმოადგენს ურთიერთქმედება ციანწყალბადმჟავასთან ნიტრილის წარმოქმნით.



სქემა 22. აზომეთინების ურთიერთქმედება C-ნუკლეოფილებთან

3,4-დიჰიდროიზოქინოლინის რეაქციები სხვა CH-მჟავებთან მოითხოვს აზომეთინური ჯგუფების აქტივაციას. ლიტერატურაში აღწერილია მეთოდები, როდესაც მიმდინარეობს აცეტონის მიერთება 3,4-დიჰიდროიზოქინოლინის ჰიდროქლორიდთან. რეაქცია ძალიან ნელია და დასრულებას სჭირდება 14 დღე 20 °C-ზე პირიდინის თანაობისას. მარტივად მიმდინარეობს ანალოგიური მიერთება მალონის ან ციანმმარმჟავასთან, რაც შეიძლება აიხსნას მჟავური აცტოკატალიზით. ტრიქლორმმარმჟავასთან რეაქციას მივყავართ 50 ტიპის ნაერთის წარმოქმნამდე. თუ CH-მჟავებად გამოვიყენებთ 1,3-დიკარბონილურ ნაერთებს დადებით შედეგს მივიღებთ იმ შემთხვევაში, როცა ამ უკანასკნელს გამოვიყენებთ, როგორც ენოლაცეტატს.

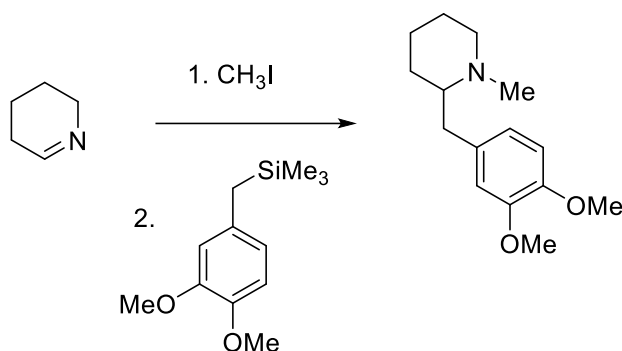


სქემა 23. აზომეთინების რეაქცია CH-მჟავებთან

ციგლერის მიერ შესწავლილია 3,4-დიჰიდროიზოქინოლინის რეაქციების სხვადასხვა CH და NH მჟავებთან: ციკლოპექსანდიონებთან, მალონის მჟავას წარმოებულებთან, აცეტოფენოლებთან, ამიდებთან, სულფონამიდებთან, მმარმავას ანჰიდრიდის და AcOH-ის თანაობისას და ნაჩვენებია, რომ რეაქცია შეიძლება წარიმართოს აზოტუმცველ ციკლთან [45].

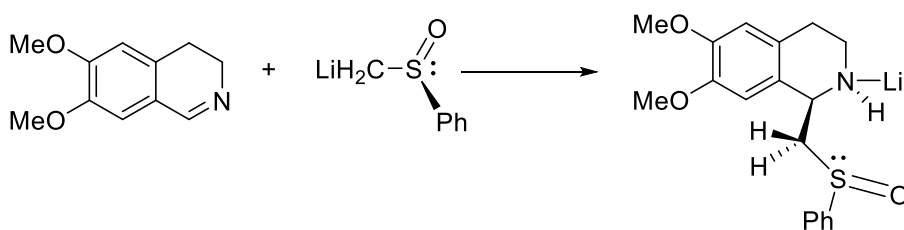
2-მეთოქსი-6-ნიტროტოლუოლთან იოდმეთილატი მსგავსად ურთიერთქმედებს ნატრიუმის ეთილატის თანაობისას, რომელიც CH-მჟავად გვევლინება.

იოდმეთილატის რეაქცია ტრიმეთილბენზილსილანთან მიმდინარეობს შემდეგი სქემის მიხედვით:



სქემა 24. ციკლური აზომეთინების მიერთების რეაქცია წინასწარი აქტივირებით

ცალკე განხილვას იმსახურებენ დიჰიდროქინოლინის და მეტალ ორგანული რეაგენტების ურთიერთქმედების რეაქციები. როგორც მოსალოდნელი იყო, ყველაზე ადვილად მიმდინარეობს ლითიუმ ორგანული იონების მიერთების რეაქციები. დიასტერეოსელექციური მიერთება სულფოქსიდების ანიონებთან საშუალებას გვაძლევს განვახორციელოთ ასიმეტრიული სინთეზი.

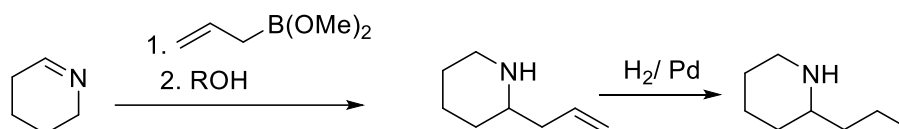


სქემა 25. ციკლური აზომეთინების ურთიერთქმედება ლითიუმორგანულ ნაერთებთან

სინთეზი შეუფერხებლად მიმდინარეობს გრინიარის რეაქტთან, თუ იმინო ჯგუფი აქტივირებულია იოდით ან ქლორმეთილით. აქტივირება

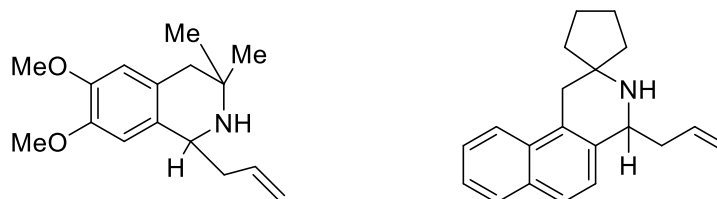
ასევე შეიძლება მოხდეს ლუისის მჟავებით, როგორცაა მაგალითად ტრიფტორმეთილსულფონატი. თუ იმინო ჯგუფი არ არის აქტივირებული, მაგნიუმორგანული სინთეზი მიმდინარეობს საკმაოდ მკაცრ პირობებში და ხშირად თან ახლავს შეფისვა, რადიკალური დიმერიზაცია და სხვა გვერდითი მოვლენები, რომლებიც გამოსავლიანობას ამცირებენ.

ალილური ფრაგმენტის მიერთება აზომეთინებთან იოლად ხორციელდება ალილბორანის მოქმედებით. ეს კარგად ჩანს (+)-კონინის სინთეზის მაგალითზე, ამ დროს პროდუქტის გამოსავლიანობა 90%-ია.

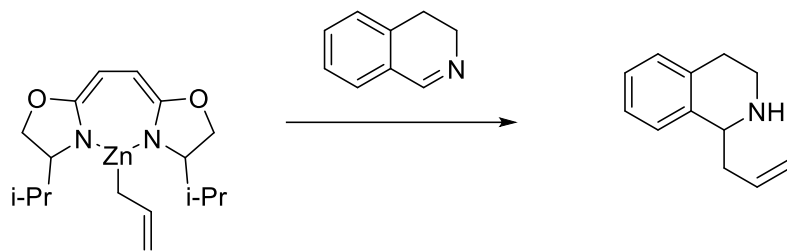


სქემა 26. ალილური ფრაგმენტის მიერთება აზომეთინებთან

ალილპიპერიდინის გამოსავლიანობა იმინისა და ალილლითიუმის ურთიერთქმედებით 10-12% არ აღემატება. საერთოდ აზომეთინების ალილბრომირება მიმდინარეობს შეუფერხებლად და მაღალი გამოსავლიანობით ხასიათდება. შესწავლილია ტრიალილბორის ურთიერთქმედების რეაქცია 3,3-დიალკილ-3,4-დიჰიდროიზოქინოლინთან, რომლის დროსაც მიიღება იზოქინოლინის ტიპის ალილწარმოებულები:



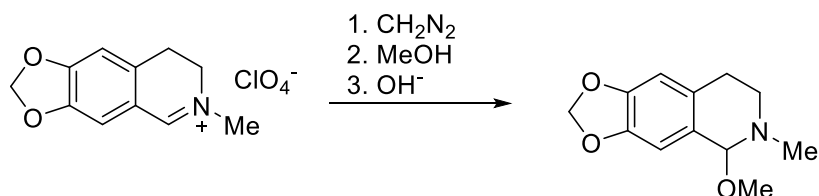
ცნობილია ციკლური აზომეთინების რეაქციები თუთია ორგანულ ნივთიერებებთან. განხორციელებულია 3,4-დიჰიდროიზოქინოლინის ენანტიოსელექტიური ალილირება ანიონური ბისოქსაზოლინური ლიგანდის საშუალებით. მოყვანილ სინთეზში გამოყენებული იყო სხვადასხვა აზომეთინები. ამ მეთოდში ენანტიოსელექტიურობა აღწევს 88-99%-ს.



სქემა 27. ციკლური აზომეთინების რეაქციები თუთია ორგანულ ნივთიერებებთან

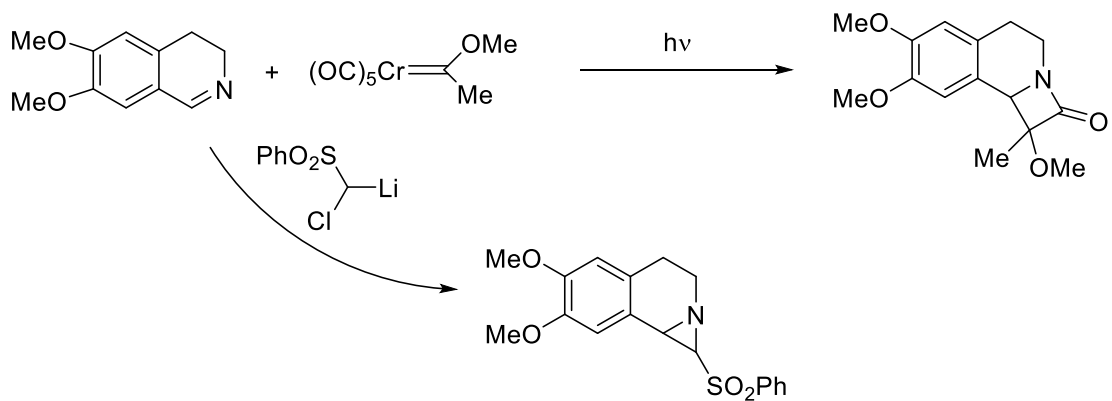
1.2.3. ციკლური აზომეთინების რეაქციები კარბენებთან

ციკლური აზომეთინების რეაქციათა მნიშვნელობა კარბენებთან პირველ რიგში განისაზღვრება იმით, რომ ამ დროს ხშირია ციკლის გაზრდა ბენზაზეპინური სისტემის წარმოქმნით. მაგალითად 2-მეთილჰიდრასტინინის პერქლორატის ურთიერთქმედებას დიაზომეთანებთან მივყავართ უფრო დიდი ციკლის მქონე ნაერთთან.



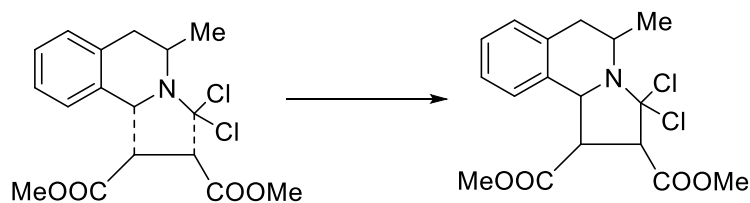
სქემა 28. აზომეთინების რეაქციათა კარბენებთან

ნაშრომებში [46, 47] ნაჩვენებია, რომ პენტაკარბონილმეთოქსიმეთილქრომის კომპლექსი გვევლინება კარბენულ რეაგენტად. ფოტოლიზის დროს ხილული სინათლით აზომეთინებთან წარმოქმნის β-ლაქტამს. ლითიუმის α-ჰალოგენსულფონილური ნაწარმები 3,4-დიჰიდროიზოქინოლინთან წარმოქმნიან ანელირებულ აზირიდინებს.

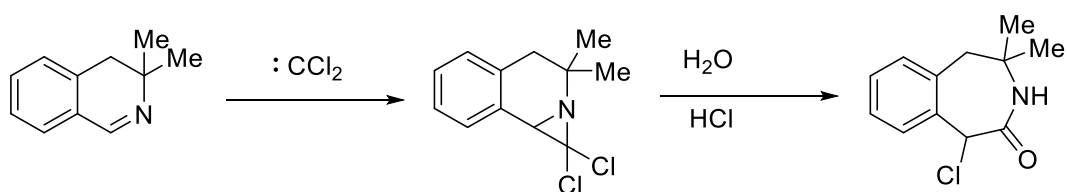


სქემა 29. აზომეთინების რეაქცია პენტაკარბონილმეთოქსიმეთილქრომის კომპლექსთან

ცალკე ყურადღების ღირსია რეაქციები 3,4-დიჰიდროიზოქინოლინისა და დიქლორკარბენებს შორის. ამ შემთხვევაში გარდაქმნის ხასიათი დამოკიდებულია აზომეთინის ციკლის სტრუქტურაზე. აზომეთინები ჩამნაცვლებლის გარეშე 3 მდგომარეობაში ან ამ მდგომარეობაში მეთილის რადიკალით წარმოქმნიან აზომეთინილიდებს დიქლორკარბენტან, რომლებიც ჩვეულებრივად რეაგირებენ დიპოლაროფილებთან:



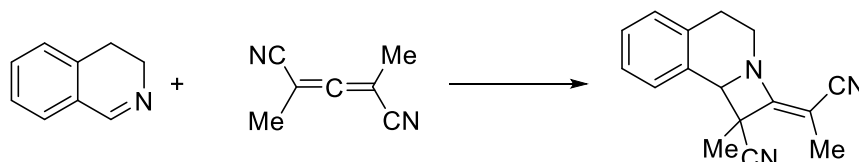
კოსტიკოვის მიერ ნაჩვენებია, რომ 3,4-ტერტრაჰიდროიზოქინოლინის ნაწარმი იერთებს დიქლორკარბენს და წარმოქმნება აზირიდინიზოქინოლინი, რომელიც ჰიდროლიზის პროცესში მარილმჟავის თანაობისას გარდაიქმნება 3-ბენზაზეპინად -2-ონად [48].



სქემა 30. 3-ბენზაზეპინად -2-ონის სინთეზი

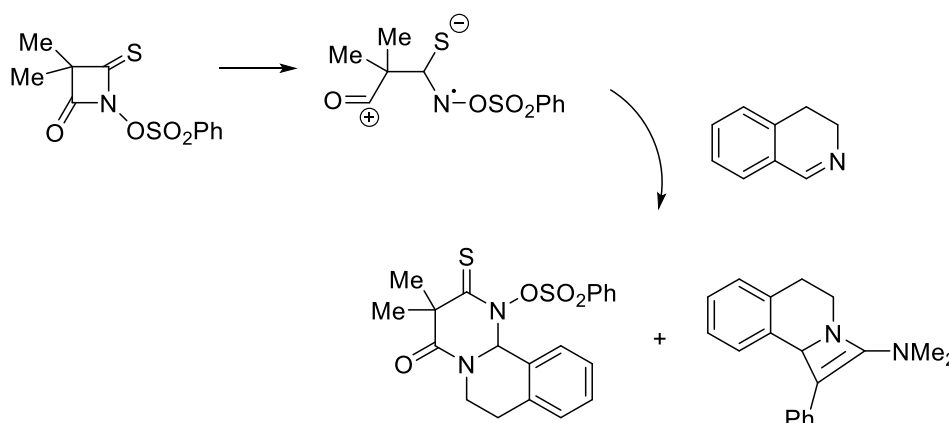
1.3. ციკლური აზომეთინების ციკლომიერთების რეაქციები

აზომეთინების თვისებითი რეაქცია მათი ურთიერთქმედება ალლენებთან. ამ დროს წარმოიქმნება ანელირებული აზეტიდინი:



სქემა 31. აზომეთინების თვისებითი რეაქციაა მათი ურთიერთქმედება ალენებთან

ალენებად შეიძლება გამოყენებულ იქნას სხვა და სხვა ჰეტერო კუმულენები, მაგალითად თიოკეტენები, რომლებიც გენერირებულია ალკილიდენფოსფორანებიდან და გოგირდწყალბადიდან. თიოკეტენები რეაგირებენ რა იზოცენატებთან პროდუქტის სახით გვაძლევენ ოთხწევრიან ლაქტამებს წარმოქმნიან ცვიტერ-იონს:

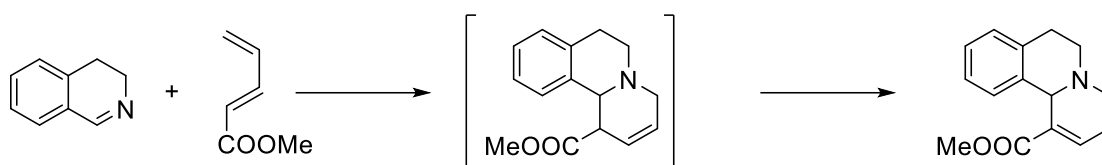


სქემა 32. ციკლური აზომეთინების ურთიერთქმედება ალენებთან

დიმეთილამინოფენილაცეტილენის [2+2]ციკლომიერთებას მივყავართ ქვემოთ სქემაზე ნაჩვენებ ინტერმედიატის წარმოქმნამდე, რომელსაც შემდგომ შეუძლია ტრანსფორმირება რვა-წევრიან ციკლად. სხვაგვარად

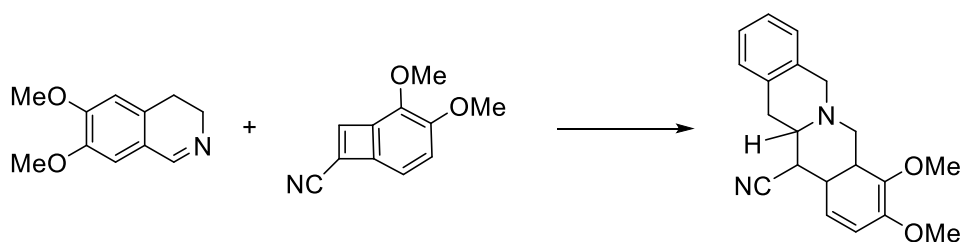
მიმდინარეობს რეაქცია იგივე ფენილაცეტილენისა იოდმეთილატთან. იმავე დროულად ხდება მიერთება იმინო ჯგუფთან, შემდეგი რიგი გარდაქმნებით, რომლებიც მოიცავს ხელმეორე ინამინის მიერთებას, ამას კი მივყავართ 10-წევრიანი ციკლის ანელირებამდე.

აზომეთინების ჯგუფებთან ანალოგიურად მიმდინარეობს [4+2]-ციკლომიერთების რეაქციები. ამის მარტივი მაგალითია ბუტადიენკარბონმჟავის მიერთება:



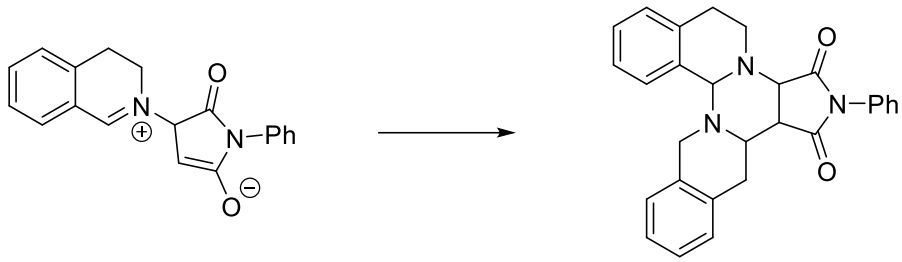
სქემა 33. აზომეთინების [4+2]-ციკლომიერთების რეაქცია

დილს-ალდერის მოლეკულათშორისი ტიპის რეაქცია შეინიშნება იმინის ურთიერთქმედებით ბენზოციკლობუტენთან, რომელიც პოტენციურ დიენს წარმოადგენს. მეთოდი სასარგებლო აღმოჩნდა ბერბერინული სისტემის კონსტრუირებისათვის.



სქემა 34. დილს-ალდერის მოლეკულათშორისი ტიპის რეაქცია ბენზოციკლობუტენთან

იმინის ურთიერთქმედებით N-ფენილმალეინიმიდთან წარმოიქმნება ინტერმედიატი, რომელიც განმეორებითი იმინის მოლეკულის მიერთებისას გვაძლევს პოლიციკლურ ნაერთს.

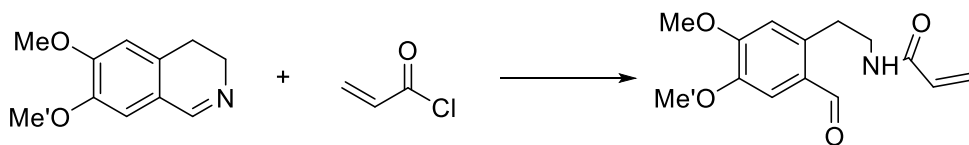


სქემა 35. პოლიციკლურ ნაერთის მიღება ციკლური იმინის ურთიერთქმედებით N-ფენილმალეინიმიდთან

მოცემული რეაქცია წარმოადგენს 1,4-დიპოლარული მიერთების მაგალითს. ამავე ტიპის რეაქციებს მიეკუთვნება აცეტილენდიკარბონის ეთერებთან 3,4-ტეტრაჰიდროიზოქინოლინის მიერთება.

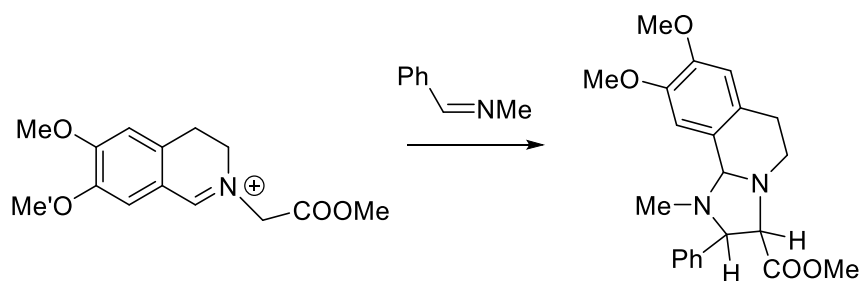
1.4. ილიდების დიპოლარული ციკლომიერთება ციკლურ აზომეთინებთან

ლიტვინოვის მიერ გამოქვეყნებულ ოთხ მიმოხილვაში, რომლებიც ფაქტობრივად მონოგრაფიებს წარმოადგენენ, ციკლური აზოტოვანი ილიდების ქიმია წარმოდგენილია თითქმის ამომწურავად [49-52]. აღსანიშნავია, რომ მათში აღწერილი სტრუქტურები მცირე გამონაკლისის გარდა, ჰეტერო-არომატული სისტემებია. ამავდროულად პირველი ნაშრომი დიპოლარული ციკლომიერთებისა იზოქინოლის რიგის ნაწარმების განხორციელდა 3,4-დიჰიდროიზოქინოლინის რიგის ილიდებთან.



სქემა 36. იზოქინოლის დიპოლარული ციკლომიერთების რეაქცია

მიხაილოვსკის მეორე განხორციელებულია მეთოდების მიმოხილვა, რომელიც მოიცავს დიპოლარულ [2+3]-ციკლომიერთებას, რომელსაც მივყავართ პიროლო[2,1-a]იზოქინოლინამდე [53]. 3,4-დიჰიდროიზოქინოლინის ილიდების რეაქციები ოლეფინებთან განხილულია შრომებში [54, 55]. 3,4-დიჰიდრო-2-ბენზილიზოქინოლინის მარილების რეაქციები გოგირდნახშირბადთან მივყავართ თიაზოლისწარმოებულების ანელირებასთან. შესწავლილია 3,4-დიჰიდროიზოქინოლინის ილიდების ურთიერთქმედება აზომეთინებთან.



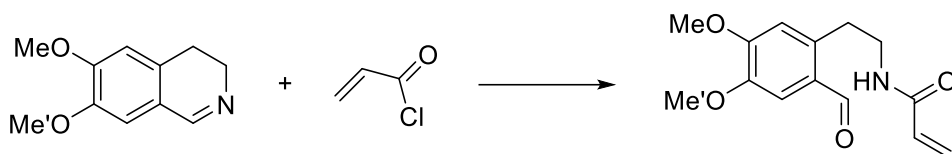
სქემა 37. 3,4-დიჰიდროიზოქინოლინის ილიდების ურთიერთქმედება აზომეთინებთან

1.4.1. სხვა რეაქციები

ლიტერატურაში ცნობილია ცალკეული მაგალითები ციკლური აზომეთინების სხვა რეაქციებისა. მათ შორის უმარტივესია-დეჰიდრირება, რომელსაც მივყავართ იზოქინოლის არომატულ სისტემამდე, რომელიც შეიძლება განხორციელდეს პალადიუმის კატალიზატორით.

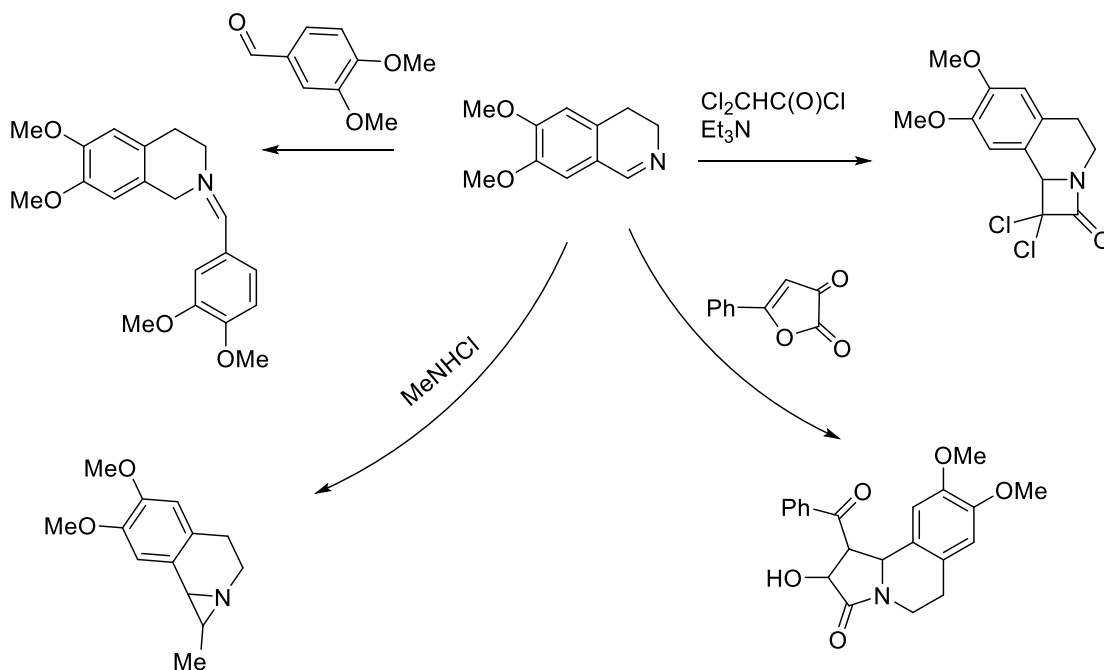
ცნობილია აზოტშემცველი ციკლის გახლეჩვის სხვადასხვა მეთოდები 3,4-დიჰიდროიზოქინოლინებში. მაგალითის სახით შეიძლება დასახელდეს მეოთხეული ამინების მარილების მარტივი ჰოფმანისეული გახლეჩა. ასევე ცნობილია ქლორანჰიდრიდის დახმარებით ციკლის გახლეჩა. ციკლური

აზომეთინები აკრილისმჟავის ქლორანჰიდრიდით დამუშავებისას მეთილენქლორის არეში ნატრიუმის ბიკარბონატით კატალიზისას მივყავართ შესაბამის ალდეჰიდამდე.



სქემა 38. ციკლური აზომეთინები აკრილის მჟავის ქლორ ანჰიდრიდით დამუშავებისას მეთილენქლორის არეში ნატრიუმის ბიკარბონატით კატალიზისას მივყავართ შესაბამის ალდეჰიდამდე

ანალოგიური გახლეჩვა შეინიშნება ბენზოილქლორიდის ურთიერთქმედებისას N-ბენზილიზოქინოლინის მარილთან, ასევე იზოქინოლის ჰიდროქლორიდის მოქმედებით დარიჩინმჟავას ქლორანჰიდრიდზე.

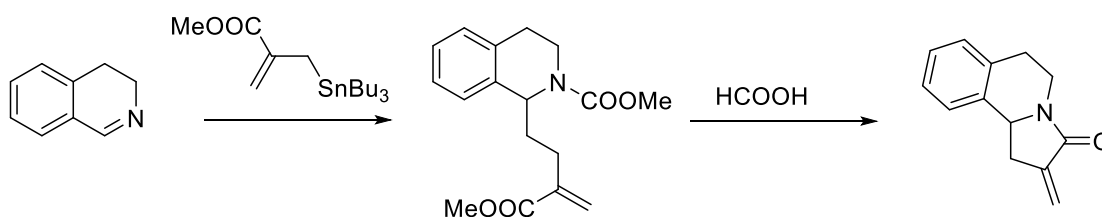


სქემა 39. ციკლური აზომეთინის გარდაქმნის რეაქციები

იმინო ჯგუფის N-ალკილირებისთვის მოწოდებულია მეთოდი, რომლის მიხედვითაც იზოქინოლინზე სპიროციკლოჰექსან-1,3'-ოქსაზირიდინით მოქმედებისას და შემდგომი დამუშავებით 3,4-დიმეთოქსიბენზალდეჰიდით ვიღებთ შესაბამის მარულს.

ტეტრაჰიდროიზოქინოლინის ტიპის ციკლური აზომეთინი, რომელსაც 4 მდგომარეობაში აქვს ფენილის რადიკალი ურთიერთქმედებს დიქლორმარმჟავას ქლორანჰიდრიდთან. ამ დროს წარმოიქმნება აზეტო [2,1-a] იზოქინოლინის წარმოებული. კლასიკური წარმოდგენებით ასეთი ტიპის რეაქციები მიმდინარეობს კეტენების მონაწილეობით. იმინის რეაქციას 5-ფენილ-2,3-დიჰიდროფურან-2,3-დიონონთან მივყავართ პიროლური ციკლის ანელირებამდე. ავტორების მიერ ნაჩვენებია, რომ ტეტრაჰიდროიზოქინოლინის ტიპის იმინებს შეუძლიათ ურთიერთქმედება ქლორამინებთან დიაზირიდინების წარმოქმნით.

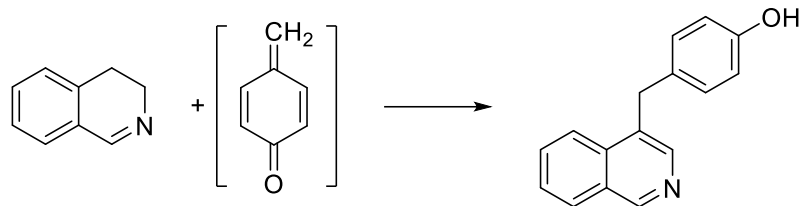
ნაშრომთა ავტორების მიერ მოყვანილია მოხერხებელი მეთოდი ალილური ნაშთის შეყვანისა 3,4-დიჰიდროიზოქინოლინთან ტრიბუტილკალის წარმოებულების გამოყენებით. მაგალითად:



სქემა 40. ალილური ნაშთის შეყვანისა 3,4-დიჰიდროიზოქინოლინთან ტრიბუტილკალის წარმოებულების გამოყენებით

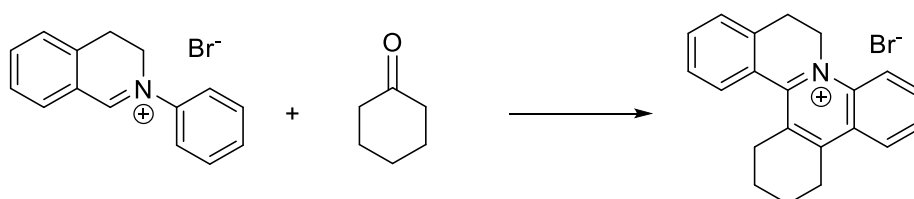
ამ რეაქციაში წარმოქმნილი ესტერი ჭიანჭველმჟავას მოქმედებით გვადლევს ლაქტამს.

ექვგარეშეა მეთოდის ორიგინალურობა, რომელიც წარმოადგენს ახალ მიდგომას 4-ბენზილიზოქინოლინთან. რეაქციის არსი მდგომარეობს 3,4-დიჰიდროიზოქინოლინის ურთიერთქმედებაში ქინოიდურ სტრუქტურებთან, რომლებიც გენერირდებიან *in situ* ან 3-ოქსიბენზილის სპირტიდან. შედეგად ვღებულობთ ორივე მოლეკულის არომატიზაციას.



სქემა 41. 3,4-დიჰიდროიზოკინოლინის ურთიერთქმედება *in situ* გენერირდებულ ქინოიდურ ნაერთთან

3,4-დიჰიდროიზოკინოლინის N-არილწარმოებულები კეტონებთან ურთიერთქმედებით წარმოქმნიან ქინოლიზიდინის ნაწარმებს:



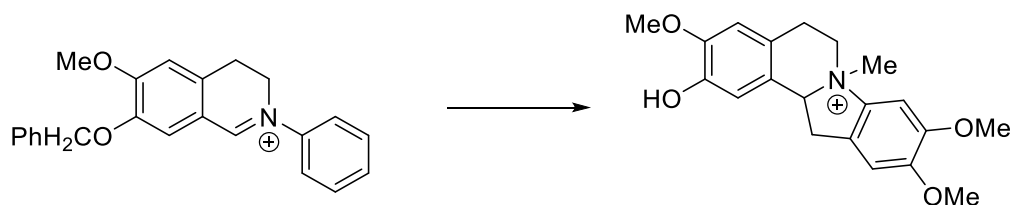
სქემა 42. 3,4-დიჰიდროიზოკინოლინის N-არილწარმოებულების ურთიერთქმედება კეტონებთან

ცნობილია ასევე მეთოქსი ჯგუფის ნუკლეოფილური ჩანაცვლების რეაქციები 3,4-დიჰიდროიზოკინოლინში ამინოჯგუფზე.

1.4.2. ციკლური აზომეთინების გამოყენება პოლიციკლური სისტემების სინთეზში

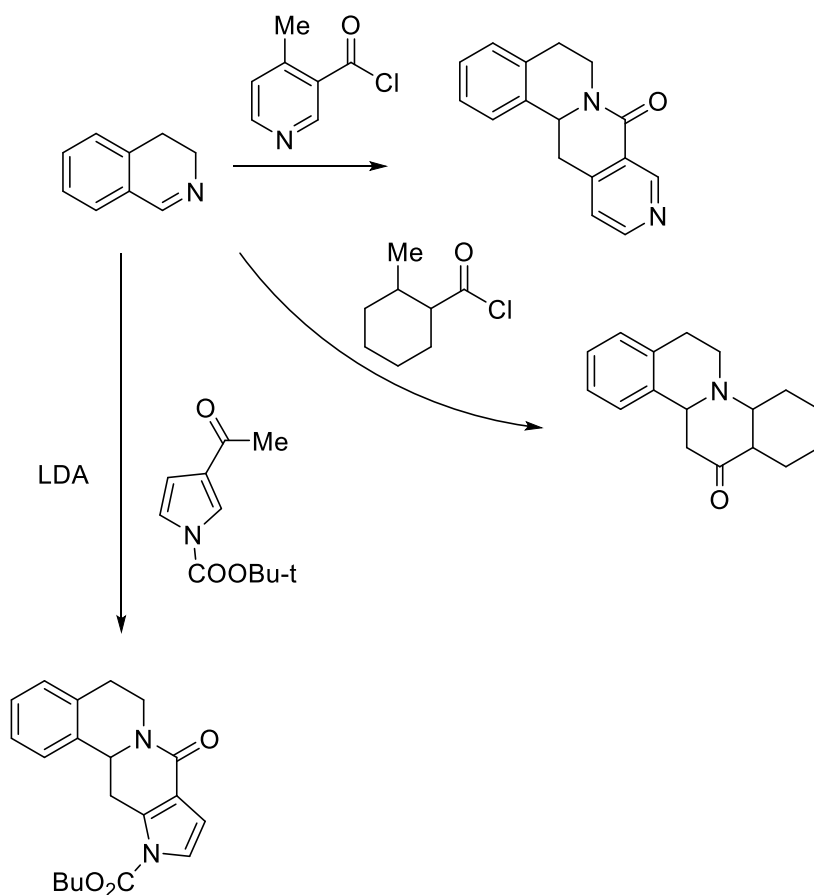
ციკლური იმინების განსაკუთრებული მნიშვნელობა ორგანულ სინთეზში, მდგომარეობს იმაში, რომ ისინი შეიძლება გამოიყენებოდეს სამშენებლო ბლოკებად რთული კონდენსირებული სისტემების მისაღებად, რომლებიც ბუნებრივი ნაერთების და მათი ანალოგების საფუძველს წარმოადგენენ. შედარებით მარტივ შემთხვევაში ესენი შეიძლება იყოს უკვე

ხსენებული პიროლო[2,1-a]იზოქინოლინები, ყურადღებას იმსახურებს კრიპტაუსტოლინის მარტივი სინთეზი, რომელიც მდგომარეობს სილიციუმ ორგანული ფრაგმენტის მონაწილეობით:



სქემა 43. კრიპტაუსტოლინის სინთეზი

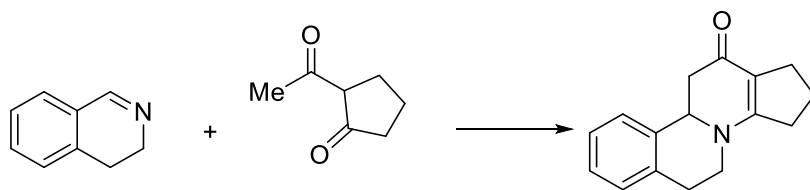
ციკლური იმინების რეაქციას 4-მეთილნიკოტინოილქლორიდთან მივყავართ კონდენსირებულ ნაფტირიდონამდე, ხოლო კონდენსაციას 2-აცეტილ-2-მეთილციკლოპექსანთან კი - ბენზო[a]ქინოლიზიდინამდე.



სქემა 44. ციკლების დაშენების რეაქციები

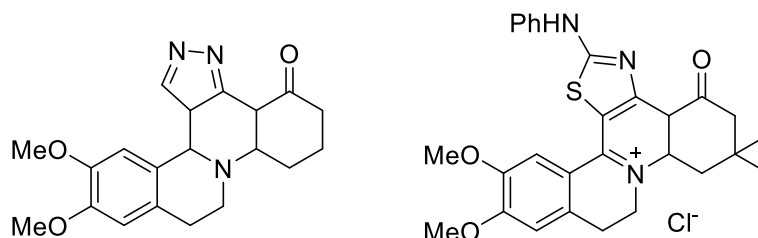
ლიტერატურაში შესაძლებელია მოიძებნოს მრავალრიცხოვანი მაგალითები ანალოგიური ანელირების რეაქციების, როდესაც მიიღება ქინოლიდინის წარმოებულები.

ცალკე ყურადღებას იმსახურებს ციკლური აზომეთინების რეაქციები, რომელთაც მივყავართ 8-აზოსტეროიდებამდე. შედარებით მარტივ შემთხვევაში სტეროიდული სისტემების სინთეზი მიმდინარეობს 3,4-დიჰიდრო-იზოქინოლინისა და 2-აცეტილციკლოალკანოლების კონდენსაციით.



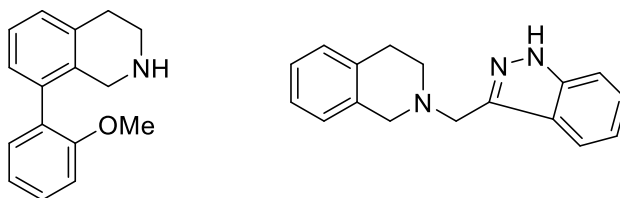
სქემა 45. სტეროიდების სინთეზი

მნიშვნელოვან მიღწევად შეიძლება ჩაითვალოს მიღებული აზასტეროიდებისა და მათი წარმოებულების სტერეოქიმიის დამტკიცება. შემუშავებულია მიდგომა 8-აზასტეროიდების სინთეზის, რომელიც დაფუძნებულია შიფის ფუძეების ურთიერთქმედებასთან, არა მარტო კეტონებთან არამედ მათ წარმოებულებთანაც კარბონილის ჯგუფებით. ასეთი ტიპის ციკლური β-დიკეტონების გამოყენება კონდენსაციისათვის, რომელთაც თავის სტრუქტურაში შესაბამისი ჰეტეროციკლური ფრაგმენტი გააჩნიათ, საშუალებას იძლევა ორიგინალური სტრუქტურების სინთეზირებისათვის.



1.5. აზომეთინებისა და მათი ჰიდრირებული წარმოებულების ბიოლოგიური აქტიურობა

ძირითადი მასა პუბლიკაციებისა, რომელიც დასახელებული ნაერთების ბიოლოგიურ აქტიურობას ეხება, მიძღვნილია 1,2,3,4-ტეტრაჰიდრო-იზოქინოლინების განხილვაზე. ცნობილია ქიმიური და ფარმაკოლოგიური მსგავსება მოლეკულებისა რიგ ბიოგენურ ამინებსა (თიროზინი, დოფამინი, ნორადრენალინი) და იზოქინოლინში [56]. ნაჩვენებია 1,2,3,4-ტეტრაჰიდრო-იზოქინოლინების როლი დოფამინენერგეტიკულ პროცესებში. ზოგიერთი უფრო რთული სტრუქტურის იზოქინოლინის წარმომადგენლები ცნობილია, როგორც ფსიქოტროპული დოფამინის ანტაგონისტები.

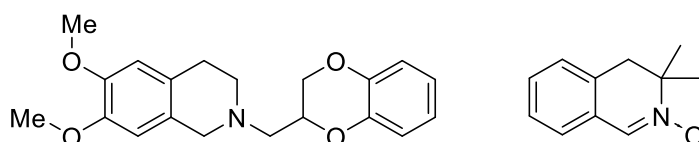


1,2,3,4-ტეტრაჰიდროიზოქინოლინების წარმოებულები 1-მდგომარეობაში ჩამნაცვლებლის გარეშე შეიძლება იყვნენ მონოამინოოქსიდაზების ინჰიბიტორები, ასევე გამოამჟღავნონ სხვადასხვა მოქმედება ადრენორეცეპტორების მიმართ.

1,2,3,4-ტეტრაჰიდროიზოქინოლინების ბიოლოგიური მოქმედება ძალზედ მრავალფეროვანია, რაც აიხსნება საწყისი იზოქინოლინის იოლი ხელმისაწვდომობით, ამიტომაც ამოუწურავია ნივთიერებათა მრავალფეროვნება, სადაც იგი შეიძლება შეყვანილ იქნეს, როგორც სტრუქტურული ფრაგმენტი. დასახელებული იზოქინოლის წარმოებულები ცნობილია, როგორც ანტიდეპრესანტები, ჰიპოთენზური საშუალებები, ანალგეტიკები და სხვა, რომლებიც მეხსიერებას აუმჯობესებენ. ანტიკონვულსიური, ფსიქოტროპული აგენტები, ქოლესტერინის ბიოსინთეზის ინჰიბიტორები, ნაღვლის გამოყოფის სტიმულატორები, ანტისიმსივნური მოქმედების ნივთიე-

რებები, ნაერთები, რომლებიც მოქმედებენ ოქსიტოცინისა და კორტიკოტროპინის აქტივობაზე, მიოკარდის სისხლის მიმოქცევის გამაუმჯობესებლები და ანტიარითმიკები. ცნობილია ასევე ნივთიერებები ანტიმიკრობული მოქმედებით, ანტივირუსული აგენტები, ქოლესტერაზის და ნეოპლაზმის ინჰიბიტორები.

ცნობილია იზოქინოლები 1 მდგომარეობაში ჩამნაცვლებლის გარეშე, რომლებიც გავლენას ახდენენ სისხლის კოაგულაციაზე. ქვემოთ მოცემული იზოქინოლის რიგის წარმოებულები, გვევლინებიან თრომბოციტების აგრეგაციის ინჰიბიტორებად. 3,4-დიჰიდროიზოქინოლინები და 1,2,3,4-ტეტრაჰიდროიზოქინოლინები ანტითრომბული თვისებების მქონე ნაერთებია, რომლებიც ასევე აინჰიბირებენ თრომბოქსანტინეზას.

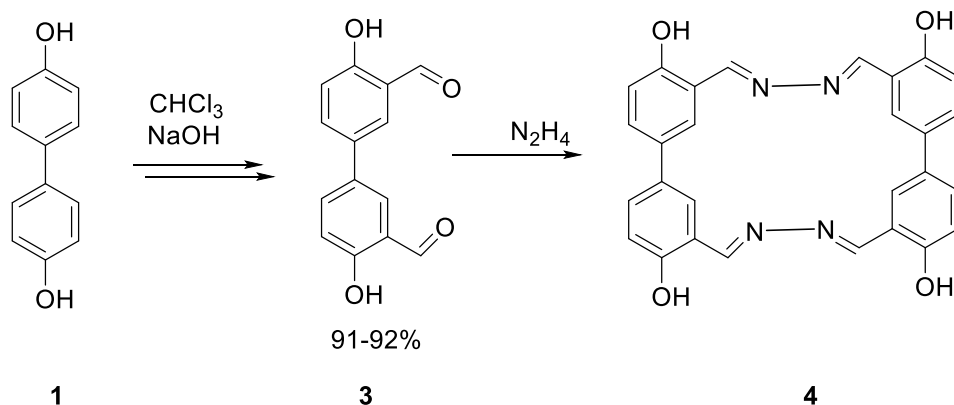


2. შედეგები და მათი განსჯა

შიფის ფუმეები გამოყენებულია როგორც კატალიზატორები, პიგმენტები და საღებრები [57], შუალედური პროდუქტები ორგანულ სინთეზებში, პოლიმერების სტაბილიზატორები [58] და კოროზიის ინჰიბიტორები [59]. მიმდინარეობს კვლევები მეტალოკომპლექსების მიმართულებით და გამოვლენილია აზომეთინური ნაერთების ორგანულ ნაერთებთან შედარებით მეტი ბიოლოგიური აქტივობა [60] წარმოებაში, მეცნიერების დარგებში და დიაგნოსტიკაში აზომეთინური ნაერთები გამოიყენება როგორც ლუმინოფორული თვისებების მქონე საღებრები და პიგმენტები. აზომეთინებს იყენებენ ლიგანდებად კომპლექსნაერთების სინთეზში, რომლის დროსაც მიღებული კომპლექსები ხასიათდებიან მდიდარი ფიზიკური, ქიმიური და ბიოლოგიური თვისებებით. ისინი გამოიყენება ასევე რეზინის წარმოებაში, თხევად კრისტალებში, ანალიზური და სამედიცინო დანიშნულებით და სხვ.

2.1. მაკროციკლური აზომეთინების სინთეზის მეთოდების მოდიფიცირება

მაკროციკლური პოლიაზომეთინური ნაერთები სინთეზი შესაძლებელია 4,4'-დიჰიდროქსიბიფენილის კარბონილირებით და მიღებული დიკარბონილ ნაწარმებზე ჰიდრაზინ ჰიდრატის მოქმედებით (სქემა 46) [61].



სქემა 46. მაკროციკლური პოლიაზომეთინური ნაერთის სინთეზი 4,4'-დიჰიდროქსიბიფენილიდან

ლიტერატურაში აღწერილი მეთოდის [62] ნაკლი მდგომარეობს იმაში, რომ საკვანძო დიკარბონილნაერთის გამოსავლიანობა არის დაბალი და დიდი რაოდენობით მოიცავს თანაურ პროდუქტებს. მისი გასუფთავების შემოთავაზებული მეთოდი არის შრომატევადი (მრავალჯერადი გადაკრისტალება, ქრომატოგრაფიულ სვეტზე გასუფთავება) და მოითხოვს გამხსნელების დიდ რაოდენობას. დიკარბონილ ნაერთის სისუფთავეზე პირდაპირპროპორციულად არის დამოკიდებული შემდეგი სტადიის - მიზნობრივი ნაერთის გამოსავლიანობა. გარდა ამისა, დიკარბონილ ნაერთებსა და ჰიდრაზინჰიდრატს შორის მიმდინარე კონდენსაციის რეაქციის დროს პროდუქტი არ არის მხოლოდ [2+2]-ურთიერთქმედების ნაწარმი, არამედ როგორც წესი, ადგილი აქვს [1+1], [1+2], [2+1], [3+3] და ა.შ. ურთიერთქმედების პროდუქტების წარმოქმნასაც [63, 64]. შესაბამისად, ფინალური ნაერთის გასუფთავების სირთულე იჩენს კვლავ თავს, ვინაიდან დღემდის არსებული მეთოდი მოიცავს მხოლოდ პრეპარატულ ქრომატოგრაფიას.

წინამდებარე ნაშრომში შემუშავებულია 4,4'-დიჰიდროქსიდიფენილიდან 20-წევრიანი მაკროციკლური აზომეთინის სინთეზისა და მიღებული მიზნობრივი ნაერთის გამოყოფა/გასუფთავების მარტივი და იაფი ე.წ. „ბისულფიტური“ მეთოდი.

სინთეზის საწყის ნაერთად, წინამდებარე კვლევაშიც, შერჩეული იქნა 4,4'-დიჰიდროქსიდიფენილი (1). მისი კარბონილირება ჩატარებულია რეიმერ-ტიმანის პირობებში - ტუტე არეში ქლოროფორმის ზემოქმედებით.

ორყელა მრგვალძირა კოლბაში, რომელსაც აღჭურვილი იყო უკუმაცივართ, საწვეთი ძაბრი და მაგნიტური სარევით, ვათავსებდით მაგნიტურ სარეველაზე მოთავსებულ წყლის აბაზანაში. კოლბაში ვტვირთავდით 150 მლ ეთანოლსა და 0.17 მოლ 4,4'-დიჰიდროქსიდიფენილს (1). მუდმივი მორევის პირობებში ვამატებდით 200 მლ წყალში გახსნილ 100 გ ნატრიუმის ტუტის ხსნარს. სარეაქციო ნარევს ვაცხელებდით 80 °C-ზე მუდმივი მორევის პირობებში ორგანული ნაერთის სრულ გახსნამდე, რის შემდეგაც ვიწყებდით

საწვეთი ძაბრიდან ქლოროფორმის დამატებას წვეთ-წვეთობით. მნიშვნელოვანია, რომ პირველი წვეთის დამატებისთანავე დაიწყოს ქიმიური რეაქცია, რას შეინიშნება სარეაქციო ნარევის ამოდულებითა და უკუმაცივარში კონდენსატის წვეთების გაჩენით ან ინტენსივობის მომატებით. წვეთების დამატების სიჩქარის შერჩევის შემდეგ, ისე რომ სარეაქციო ნარევი დულდა თანაბრად, ვწყვეტდით გაცხელებას და რეაქციას ვატარებდით მუდმივი მორევისა და თვითგაცხელების პირობებში. ამასთანავე, ვაკვირდებოდით, რომ დამატებული ქლოროფორმი სრულად შესულიყო რეაქციაში და ადგილი არ ჰქონოდა კოლბის ძირზე ქლოფორმის დალექვას, რათა თავიდან აგვეცილებინა რეაქციის ინერციიდან გამოსვლის შემდეგ სარეაქციო ნარევის გადახურება და/ან ამოშეფება. ქლოროფორმი აიღებოდა 3.2-ჯერადი სიჭარბით. ქლოროფორმის დამატებას ვახდენდით დაახლოებით 45–60 წთ, რის შემდეგაც სარეაქციო სისტემას დამატებით კიდევ ვადულებდით 1 სთ განმავლობაში წყლის აბაზანაზე. რეაქციის დამთავრების შემდეგ, სარეაქციო სისტემის გაცივების გარეშე უკუმაცივარს სწრაფად ვცვლიდით პირდაპირი მაცივრით და სარეაქციო ნარევიდან ვხდიდით რეაქციაში შეუსვლელ ქლოროფორმს და ეთანოლს. გამოხდის პროცესში ვინარჩუნებდით სარეაქციო სისტემის მუდმივად მორევას, რათა თავიდან აგვეცილებინა ნალექის გადატყორცნა მაცივარში. გამოხდის დამთავრების შემდეგ სარეაქციო ნარევს ვაცივებდით ასევე მორევის პირობებში. სარეაქციო სისტემას გაცივების შემდეგ მუდმივი მორევის პირობებში წვეთ-წვეთობით ვამატებდით მარილმჟავას სუსტი მჟავა არის შექმნამდე. გამოიყოფა მუქი ყვითელი - ღია ყავისფერი ფერის კრისტალური მასა, რომელსაც ვფილტრავდით და ვაშრობდით ვაკუუმ კარადაში 35°-ზე.

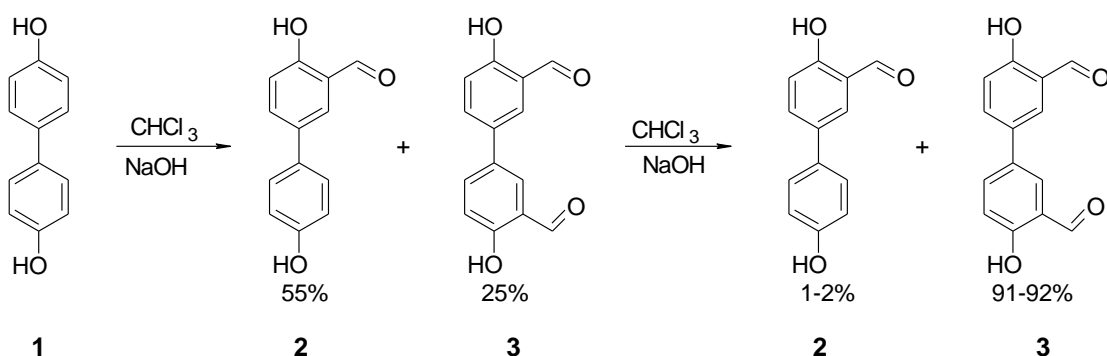
რეაქციის პროდუქტის თფქ-ით შესწავლამ აჩვენა, რომ ნედლი პროდუქტი მოიცავდა როგორც გარდაუქმნელ 4,4'-დიჰიდროქსიდიფენილს, ისე ორ სხვა დომინანტ ნაერთს.

მიღებული ნედლი რეაქციის პროდუქტის ანალიზით დადინდა, რომ მასში ძირითად რაოდენობას (55-65%) წარმოადგენდა 4,4'-დიჰიდროქსი-

[1,1'-ბიფენილ]-3-კარბალდეჰიდი (**2**), ხოლო მიზნობრივი 4,4'-დიჰიდროქსი-[1,1'-ბიფენილ]-3,3'-დიკარბალდეჰიდის გამოსავლიანობა 15-25%-ს არ აღემატებოდა.

ჩვენი ყოველგვარი მცდელობა, რეაქციის პირობების ვარირებით (ტემპერატურა, დროის ხანგრძლიობა, მორეაგირე კომპონენტების თანაფარდობა და სხვა) მიგვეღწია გამოსავლიანობის მნიშვნელოვანი გაუმჯობესებისათვის, უშედეგო აღმოჩნდა.

ყველაზე საუკეთესო შედეგი მიღწეულ იქნა კარბონილირების რეაქციის ნედლი პროდუქტის განმეორებითი კარბონილირებით. რეაქციის შედეგად მიღებულ ნედლ პროდუქტს სარეაქციო ნარებიდან გამოყოფის შემდეგ პირდაპირ ვტვირთავდით ხელახლა სარეაქციო კოლბაში და ვატარებდით განმეორებით კარბონილირებას პირველი საფეხურის ანალოგიურად. რეაქციის შედეგად მიღებული წინა სტადიასთან შედარებით უფრო მუქი ფერის კრისტალური მასის გამოყოფა წარმოებდა ანალოგიურად. მისმა თხელფენოვანმა ქრომატოგრაფიულმა ანალიზმა აჩვენა, რომ იგი მაინც მოიცავდა როგორც მონოკარბონილირების პროდუქტს, ასევე საწყისს ნაერთს, თუმცა ლლობის ტემპერატურის არც თუ დიდი გადახრა მიუთითებდა მათ მინიმალურ რაოდენობას.



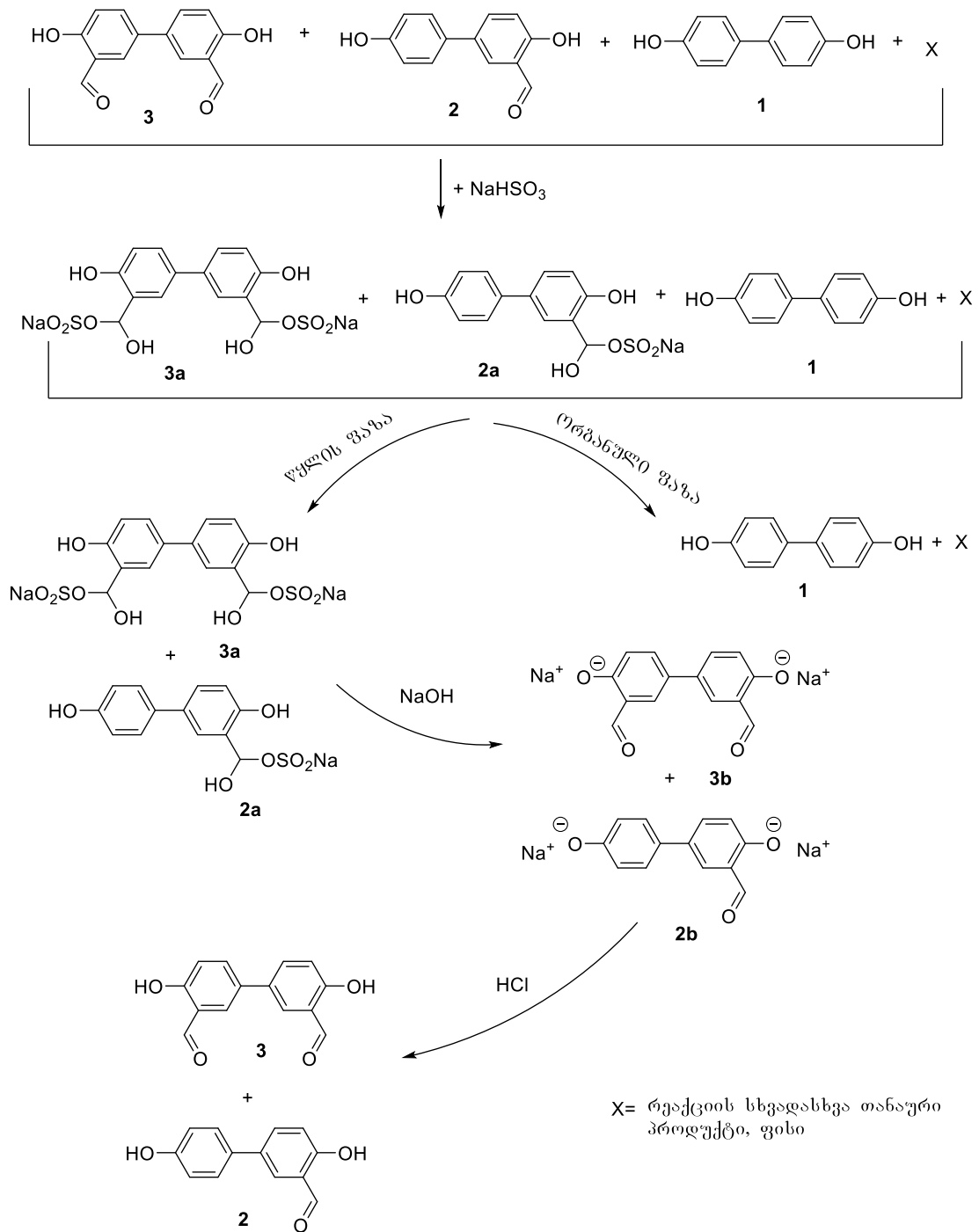
სქემა 47. 4,4'-დიჰიდროქსიდიფენილის კარბონილირება რეიმან-ტიმანის მეთოდით

მაგრამ გარდაქმნის შემდეგი სტადიისათვის მნიშვნელოვანი იყო დიკარბონილური ნაერთის 3 მაღალი სისუფთავე. მიღებული ნაერთის გასუფთავებისათვის შევიმუშავეთ ე.წ. ბისულფიტური მეთოდი. ცნობილია, რომ

ალდეჰიდები ნატრიუმის ბისულფიტთან ურთიერთქმედებენ სწრაფად და იძლევიან წყალში ხსნად ნაწარმებს. ეს უკანასკნელები კი ადვილად იშლება იან ძლიერ ტუტე არეში საწყისი ალდეჰიდის გამოთავისუფლებით.

სარეაქციო მასიდან გამოყოფილი ნედლი კრისტალური პროდუქტის თქვ ანალიზმა აჩვენა, რომ მოიცავდა ოთხ ლაქას, რომელთაგან ერთი შეესაბამებოდა სტანდარტის სახით დატანილ [1,1'-ბიფენილ]-4,4'-დიოლს (1), ხოლო ერთი ლაქა იყო უძრავად სტარტის ხაზზე. აქედან გამომდინარე, შეიძლება ვივარაუდოთ რომ მოიცავს რეაქციის ძირითად პროდუქტს 4,4'-დიჰიდროქსი-[1,1'-ბიფენილ]-3,3'-დიკარბალდეჰიდს (3), რეაქციის შუალედურ ნაერთს 4,4'-დიჰიდროქსი-[1,1'-ბიფენილ]-3-კარბალდეჰიდს (2), რეაქციაში შეუსვლელ [1,1'-ბიფენილ]-4,4'-დიოლს (1) და პოლიკონდენსაციის, შეფისვის, ჟანგვის თანაურ მაკრომოლეკულურ პროდუქტებს. მისი გასუფთავების სტრატეგია აგებულია ზემოთ ჩამოთვლილი ნაერთების შემცველობის დაშვებაზე (იხ. სქემა 48).

საწყისი ნაერთი 1 მეთანოლში იხსნება ზომიერად. ასევე შეზღუდული ხსნადობა აქვთ ნაერთებს 2 და 3. აქედან გამომდინარე, სარეაქციო ნარევის მეთანოლის მინიმალურ რაოდენობაში გახსნით და მეთანოლური ხსნარის გაფილტვრით შესაძლებელია პოლიკონდენსაციის, შეფისვის, ჟანგვის თანაურ მაკრომოლეკულურ პროდუქტების მოცილება. მიღებული ფილტრატი დავამუშავეთ ნატრიუმის ბისულფიტის ნაჯერი ხსნარით. წარმოიქმნება მცირე სიმღვრივე, რომლის მოცილება მიიღწევა მცირე რაოდენობით წყლის დამატებით. ნატრიუმის ბისულფიტის ზემოქმედებით ალდეჰიდები 2 და 3 გადადიან შესაბამის ბისულფიტურ ნაწარმებში 2a და 3a, ხოლო ნაერთი 1 რჩება უცვლელი სახით. მიღებულ ხსნარზე დავამატეთ ეთილაცეტატის 10%-იანი ხსნარი ჰექსანში წყალში უხსნადი ორგანული ნაერთების ექსტრაქციისათვის. ორგანულ ფაზაში გადადის ნაერთი 1. ასევე ორგანულ ფაზაში გადავიდოდა სხვა არაკარბონილური ნაერთები, რომელიც შეიძლება წარმოქმნილიყო თანაური უკონტროლო რეაქციების დროს. ორგანული და არაორგანული ფაზები დავაცილეთ გამყოფი ძაბრის საშუალებით.



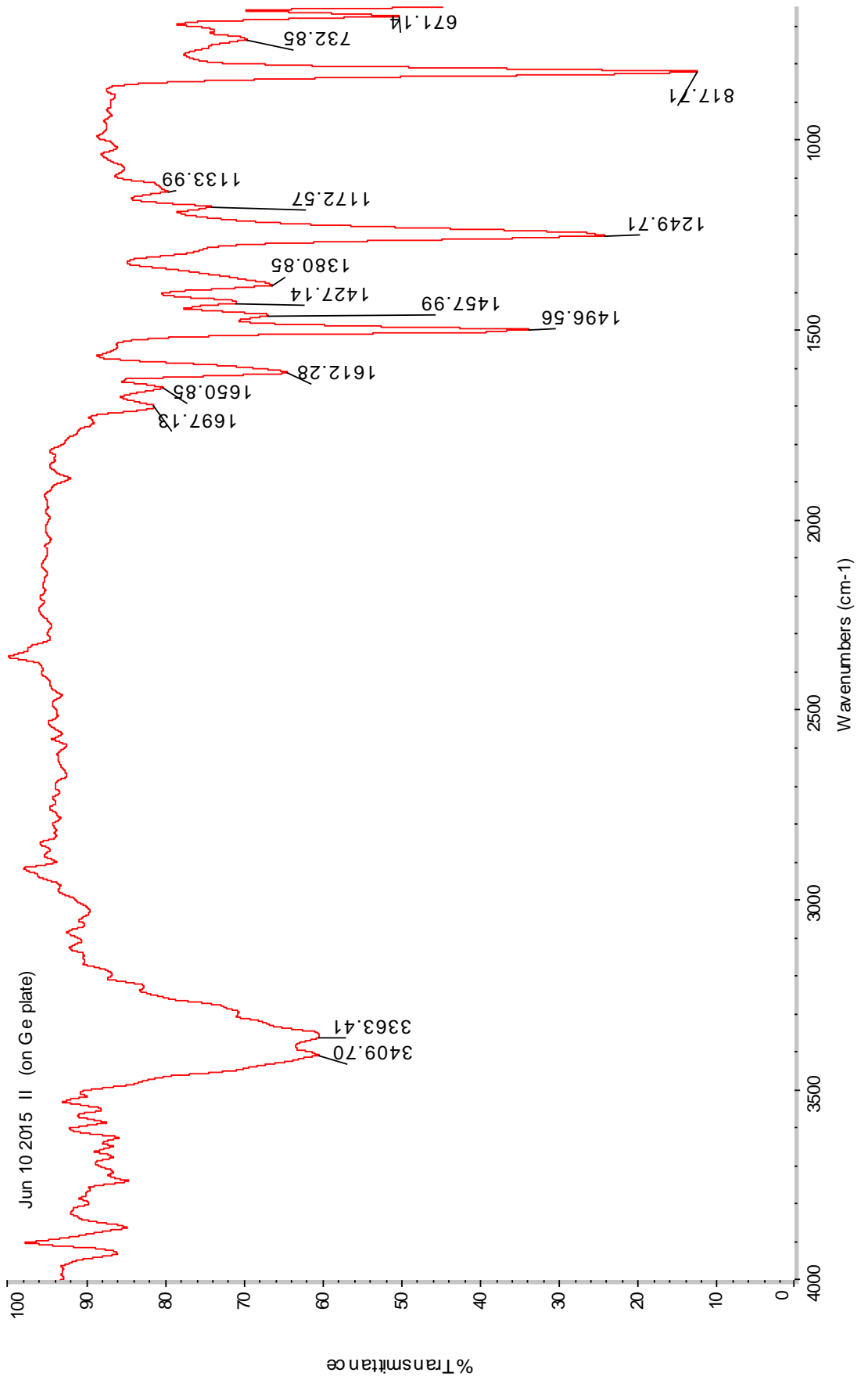
სქემა 48. 4,4'-დიჰიდროქსიდიფენილის კარბონილირების რეაქციის პროდუქტების გასუფთავება ბისულფიტური მეთოდით

ნაერთების 2a და 3a შემცველი წყლის ფაზის დამუშავება 40%-იანი ნატრიუმის ტუტის ხსნარით, იწვევს ბისულფიტური ნაერთების დაშლას

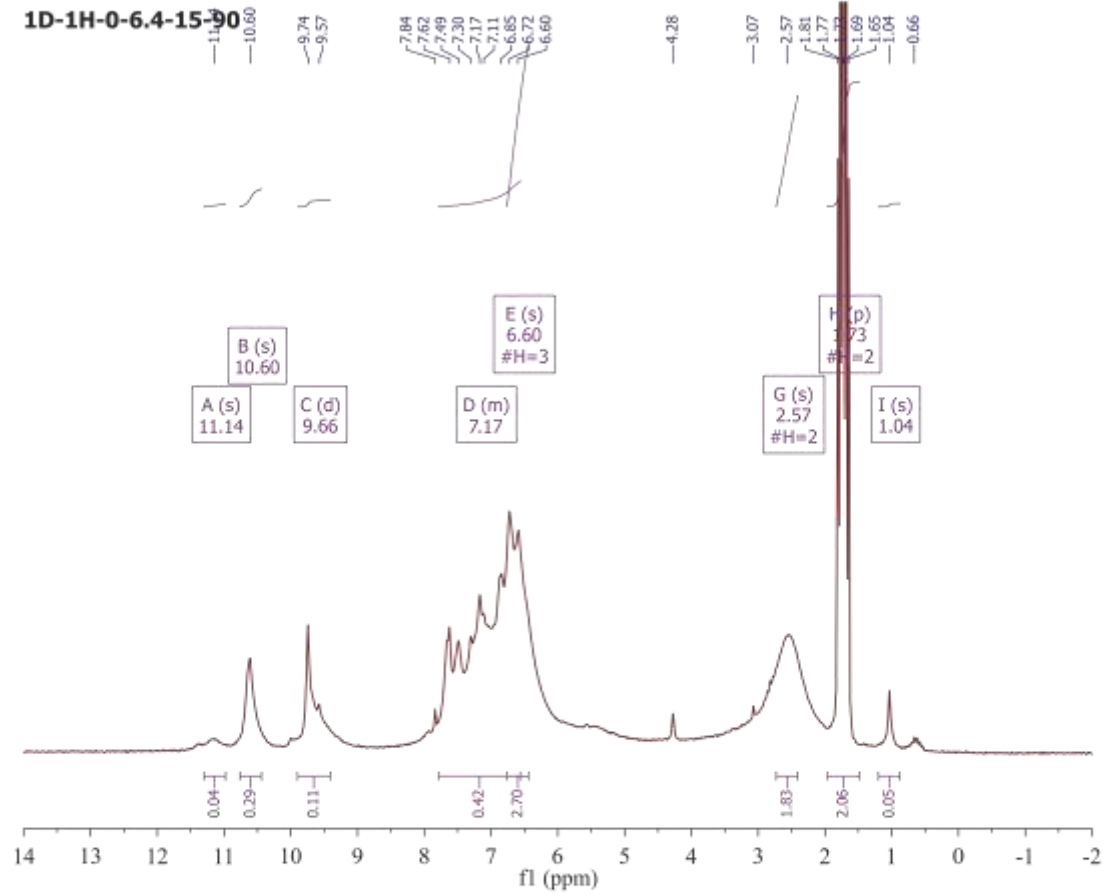
საწყის ალდეჰიდებში. ხსნარი იღებს მუქ, გამჭვირვალე შეფერილობას ნალექის წარმოქმნის გარეშე, ვინაიდან ძლიერ ტუტე არეში ალდეჰიდები **2** და **3** გადადიან შესაბამის მარილებში ფენოლური ჰოდროქსილების გამო.

მიღებული ხსნარის გაფილტვრა აჩვენებს, რომ მყარი ფაზა საერთოდ არ არსებობს ან იმდენად ცოტაა, რომ თვალთ არ შეინიშნება ფილტრის ქაღალდზე. ფილტრატის დამუშავება კონცენტრირებული მარილმჟავათი მჟავა არემდე იძლევა ნალექს, რომელიც წარმოადგენს მიზნობრივ ნაერთს **3**. იგი მოიცავს ნაერთს **2** კვალის სახით, ვინაიდან მიღებული პროდუქტის ლღობის ტემპერატურა თეორიულ მნიშვნელობასთან ძალიან ახლოსაა და შეადგენს 218-222 °C-ს. კარბონილირების რეაქციის წარმატებით წარმართვა დადასტურებულია სხვადასხვა მეთოდით. ნაერთი **3** ურთიერთქმედებს ტოლენსის რეაგენტთან ვერცხლის სარკის რეაქციაში. იწ სპექტრი აჩვენებს შთანთქმას 1697 სმ⁻¹, რაც დამახასიათებელია C-H (ალდეჰიდის) და C=O ბმებისთვის. მიღებული მიზნობრივი ნაერთის სტრუქტურა ასევე დგინდება H¹-ბმრ ანალიზითაც. ყველაზე სუსტ ველში ვლინდება ჰიდროქსილის პროტონის სიგნალი 10.6 მნ-ზე, 9.66 სიგნალი შესაძლებელია მივაკუთვნოთ ალდეჰიდურ პროტონებს, ხოლო არომატული წყალბადების სიგნალები გამოვლენილია შესაბამის ველში ორი დუბლეტისა და ერთი სინგლეტის სახით.

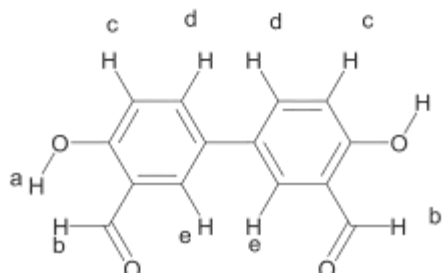
სუფთა დიჰიდროქსი-[1,1'-ბიფენილ]-3,3'-დიკარბალდეჰიდის (**3**) გამოსავლიანობამ შეადგინა 91-92%, რომლის ლღობის ტემპერატურაა 220-222 °C.



ნახ. 1. 4,4'-დიჰიდროქსი-[1,1'-ბიფენილი]-3,3'-დიკარბალდეჰიდის (3) სპექტრი



¹H NMR (62 MHz, δ 11.14 (s, 0H), 10.60 (s, 0H), 9.66 (δ = 10.3 Hz, 0H), 7.78 – 6.56 (m, 0H), 6.60 (s, 3H), 2.57 (s, 2H), 1.73(p, 2.5 Hz, 2H), 1.04 (s, 0H).



ნახ. 2. დიჰიდროქსი-[1,1'-ბიფენილ]-3,3'-დიკარბალდეჰიდის (3) ¹H-ზმრ სპეკტრი

2.2. მაკროციკლური აზომეთინური ნაერთების სინთეზი

მაკროციკლური ნაერთების სინთეზში ზოგადად გამოიყენება ციკლური პოლიმერიზაცია/პოლიკონდენსაციის (დიმერიზაცია, ტრიმერიზაცია და.ა.შ) და ე.წ. შაბლონური (ტემპლატური) სინთეზის ტექნიკა. მეორე მეთოდის დროს აიღება სასურველი ციკლის ზომის რაიმე მეტალის იონი, რომლის გარშემოც შემოეწყობიან მორეაგირე კომპონენტები და შედიან ერთმანეთთან ქიმიურ რეაქციაში. მეტალის იონის არსებობა ხელს უწყობს რეაქციის ციკლური ანუ ე. წ. „თავი-თავთან“ შეერთების მიმართულებით წარმართვას. ამავდროულად ამ დროს გარანტირებულად მიიღება ხვრელის განსაზღვრული დიამეტრის მქონე ადუქტი. თუმცა მეთოდის ნაკლოვან მხარეს წარმოადგენს მეტალის ჩაჭერა მაკროციკლის ხვრელში. მეტალის მდგრად ფიქსაციას ხელს უწყობს მაკროციკლში ჰეტეროატომების არსებობა. უფრო მეტიც, თავისუფალი ელექტრონული წყვილებისა და აქტიური წყალბადების არსებობის შემთხვევაში კი წარმოქმნილი მეტალ კომპლექსები იმდენად მდგრადები არიან რომ ხშირ შემთხვევაში შეუძლებელი ხდება მეტალის იონისაგან თავისუფალი მაკროციკლის მიღება. აქედან გამომდინარე, შაბლონური იონის გარეშე მიმდინარე ციკლური მიერთების რეაქციები, რომლის დროსაც ადუქტის ზომა დამოკიდებულია ნაწილაკთა შეხვედრის ალბათობაზე, აქტუალობას არ კარგავს ჰეტერო ატომების შემცველი მორეაგირე კომპონენტებისათვის.

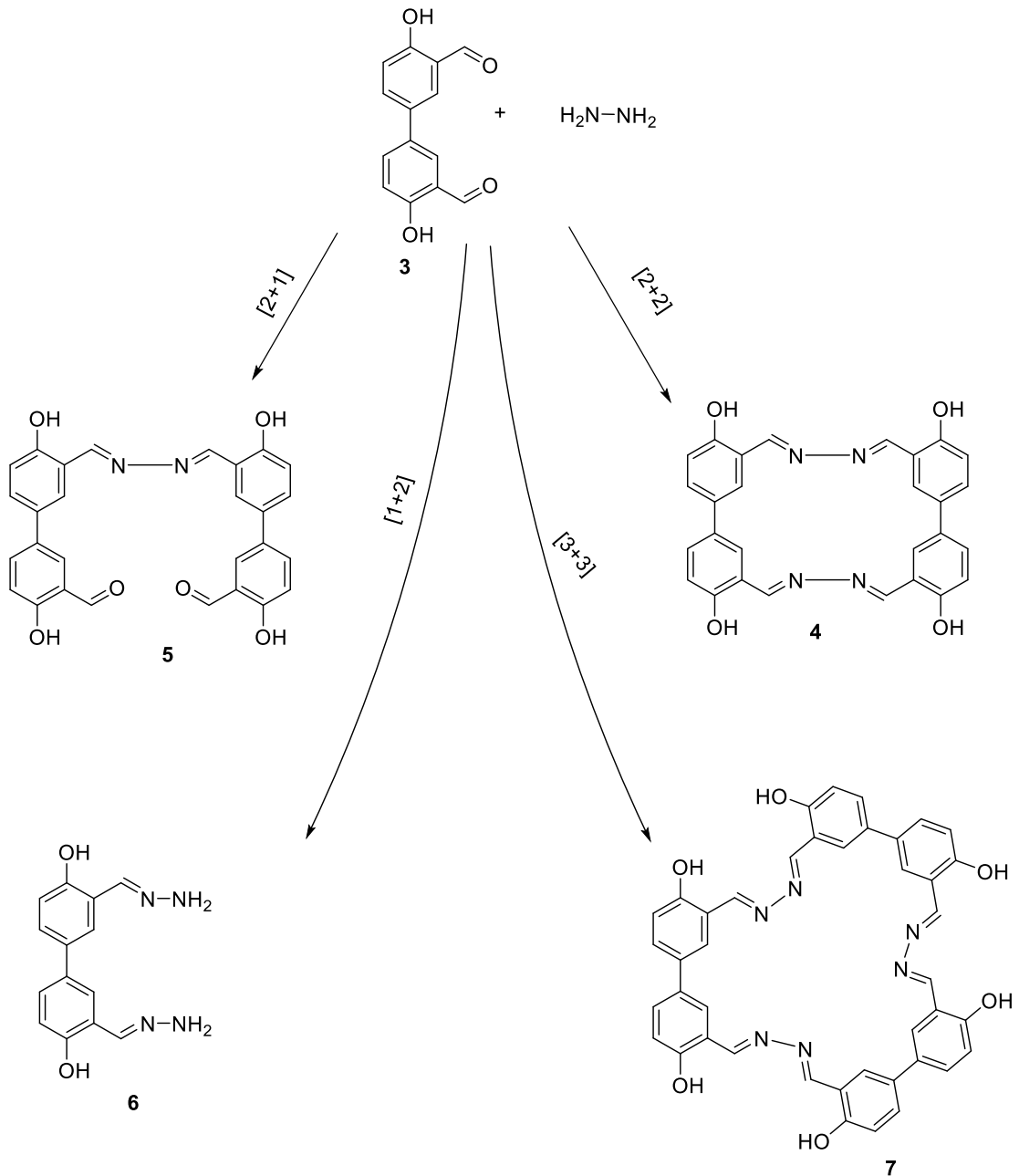
ზემოთქმულიდან გამომდინარე, მაკროციკლური აზომეთინური ნაერთების სინთეზისათვის გამოვიყენეთ არა-ტემპლატური მეთოდი, ვინაიდან წარმოქმნილი მაკროციკლი ხასიათდება აზოტის ატომების მაღალი შემცველობით (4 აზოტის ატომი) [65].

ამდენად, მიზნობრივი მაკროციკლური ნაერთის სინთეზი განვახორციელეთ 4,4'-დიჰიდროქსი-[1,1'-ბიფენილ]-3,3'-დიკარბალდეჰიდიდან (3) ახლად სინთეზირებული ჰიდრაზინ ჰიდრატის მოქმედებით დიდი განზავების პირობებში იზოპროპანოლის არეში. ჰიდრაზინჰიდრატი მოვამზადეთ

ცნობილი მეთოდის მიხედვით ჰიდრაზინსულფატისა და ამიაკის ურთიერთქმედებით [66]. სარეაქციო სამყელა კოლბას ვამაგრებდით ორ საწვეთ ძაბრს და მორეაგირე კომპონენტებს – ჰიდრაზინჰიდრატის 50 %-იან ხსნარს და 4,4'-დიჰიდროქსი-[1,1'-ბიფენილ]-3,3'-დიკარბალდეჰიდის (3) იზოპროპანოლის ხსნარს ერთდროულად ვამატებდით სხვადასხვა საწვეთი ძაბრიდან სარეაქციო სისტემაში. კონდენსაციის რეაქციას ვატარებდით სარეაქციო სისტემის დუდილის ტემპერატურაზე 1 სთ–ის განმავლობაში. რეაქციის დასასრულს ნალექის სახით ვიღებდით ყვითელის ფერის კრისტალებს.

რეაქციის ჩვენი მიზნობრივი პროდუქტია ნაერთი 4, რომელიც არის მორეაგირე კომპონენტების [2+2] ციკლიზაციის პროდუქტი (სქემა 49). მაგრამ რეაქციის მხოლოდ ამ მიმართულებით წარმართვა შეუძლებელია არაშაბლონურ სინთეზის ტექნიკაში, რადგან რეაქციის მიმართულება დამოკიდებულია სტატისტიკურ ალბათობაზე და ძირითად პროდუქტთან ერთად წარმოიქმნება [2+1] კონდენსაციის (ნაერთი 5), [1+1] კონდენსაციის (ნაერთი 6) და [3+3] ურთიერთქმედების (ნაერთი 7) და სხვა პროდუქტები.

მიზნობრივი პროდუქტის გამოსავლიანობის გაზრდის მიზნით სწორად უნდა იქნას შერჩეული განზავება, რეაქციის ტემპერატურა და რეაგენტების დამატების სიჩქარე. მრავალ ცვლადიან სისტემაში რეაქციის პირობების ოპტიმიზირება მოითხოვს დიდი რაოდენობით ქიმიური ექსპერიმენტების სერიის ჩატარებას და მიღებული შედეგების მათემატიკური მეთოდებით დამუშავებას. ჩვენ რეაქციის პირობებად ავიღეთ უკვე არსებული მეთოდი [62] და მიზნად დავისახეთ შეგვეშავებინა მეთოდი, რომელიც მოგვცემდა გამოსავლიანობის გაზრდის საშუალებას რეაქციის თანაური პროდუქტების რეკუპერაციის გზით და ამ გზით მიგვეღწია მიზნობრივი მაკროციკლის თვითღირებულების შემცირებისათვის.



სქემა 49. მიზნობრივი მაკროციკლური ნაერთის 4 სინთეზი

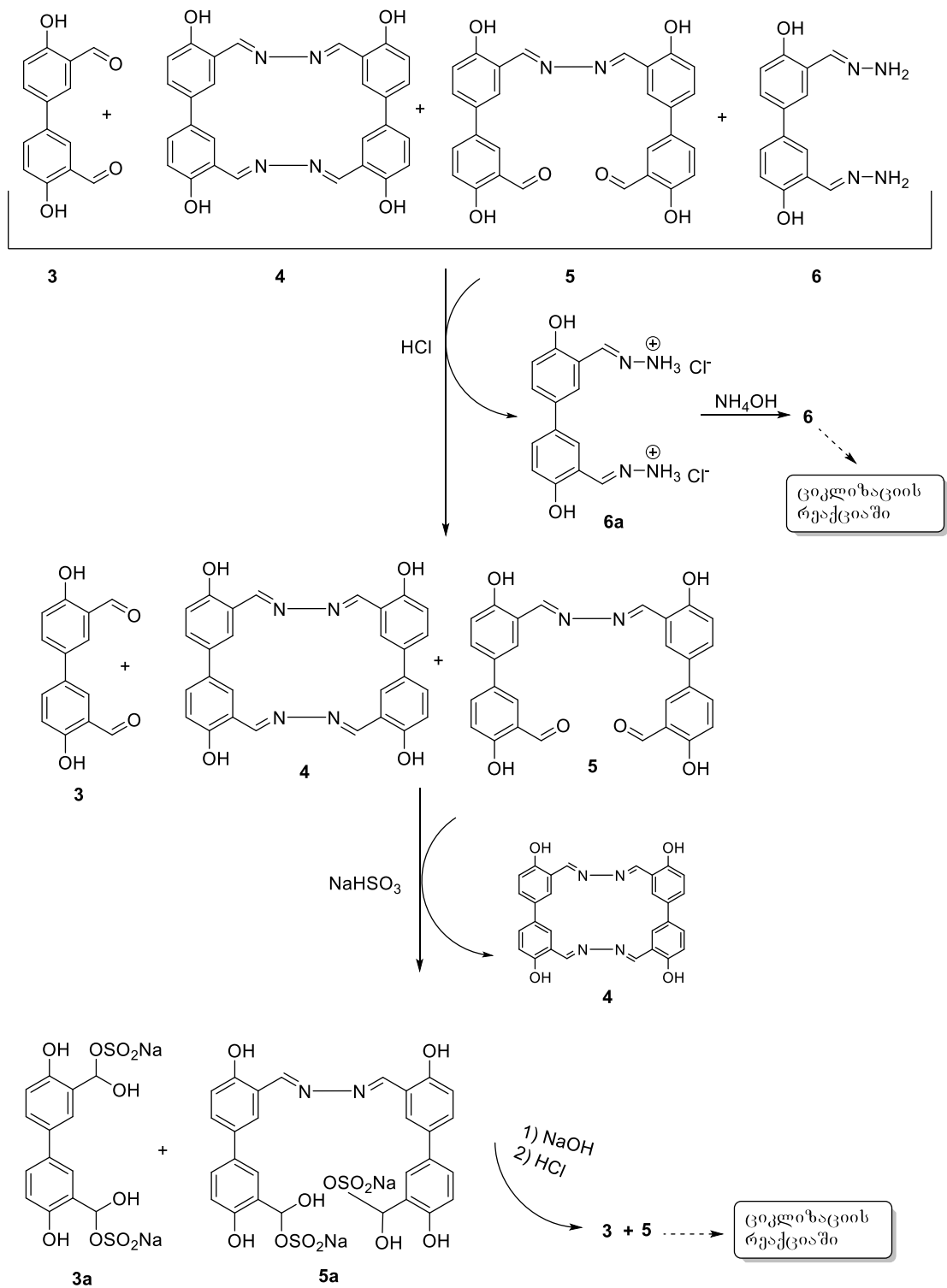
როგორც სქემა 49-დან ჩანს, კარბონილირების რეაქციის სტადიის მსგავსად, კვლავ დგას მიზნობრივი პროდუქტის სუფთა სახით გამოყოფის პრობლემა. ლიტერატურაში ნაერთი 4 ინდივიდუალური სახით გამოყოფილი იქნა სვეტური ქრომატოგრაფიის საშუალებით. ელუენტად ტოლუოლი : ეთილატეტატის (10:1) გამოყენებისას სვეტიდან გამოირეცხება რამდენიმე პროდუქტი, ხოლო დიდი ნაწილი რჩება უძრავ ფაზად, ვინაიდან საანალიზო

ნაერთები დიდი რაოდენობით მოიცავენ ჰიდროქსილის ჯგუფებს, რომლებიც მდგრად წყალბადურ კავშირებს წარმოქმნიან სილიკაგელის ჰიდროქსილის ჯგუფებთან. ამდენად, მათი ელუირებისათვის საჭირო ხდება ელუენტის პოლარობის თანდათანობითი ზრდა ჯერ ეთანოლის შეტანით, შემდეგ კონცენტრირებული ძმარმჟავას, ბოლოს კი განზავებული ძმარმჟავას დამატებით. სისტემაში წყლის დამატება კი თავის მხრივ წარმოქმნის მეორე პრობლემას - ძლიერ მცირდება სვეტის გამტარებლობა. შედეგად, ქრომატოგრაფიული მეთოდით რეაქციის ნედლი პროდუქტის გასუფთავებას სჭირდება დიდი რაოდენობით გამხსნელები (ნარეგების სახით) და დიდი დრო. ამასთანავე, სტანდარტული სვეტის პირობებში გასუფთავებული ნაერთის რაოდენობა არის მცირე. აქედან გამომდინარე, პრეპარატული მიზნით ქრომატოგრაფიული მეთოდის გამოყენება არაეფექტურია.

ჩვენ შევძელით შეგვემუშავებინა დიალდეჰიდის ჰიდრაზინთან კონდენსაციის რეაქციის პროდუქტების დაყოფის ეფექტური მეთოდი (იხ. სქემა 50). ინდივიდუალური ნაერთების გამოყოფა დავაფუძნეთ მათ აღნაგობასა (ფიზიკური თვისებები) და ქიმიურ თვისებებზე.

როგორც ზემოთ იყო აღნიშნული, კონდენსაციის რეაქციის პროდუქტები შეიძლება იყოს ნაერთები **4-7** და რეაქციაში შეუსვლელი დიალდეჰიდი **3**.

მოცემული ნაერთებიდან ყველაზე დიდი ფუძე თვისებით ხასიათდება ნაერთი **6**, რადგან იგი მოიცავს აზოტის ატომთან ბმულ ორ პირველად ამინო ჯგუფს. ამდენად, რეაქციის ნედლი პროდუქტი პირველ სტადიაზე დავამუშავეთ 10%-იანი მარილმჟავას ხსნარით. ნაერთი **6**-ის პირველადი ამინო ჯგუფები ადვილად ურთიერთქმედებენ (განიცდის პროტონირებას) მარილმჟავასთან და წარმოქმნიან შესაბამის ჰიდროქლორიდებს. ეს უკანასკნელი კი პოლარული აღნაგობის გამო იხსნება წყლის არეში. შესაბამისად მარილმჟავას 10%-იანი ხსნარით დამუშავებული რეაქციის ნედლი პროდუქტიდან გამოირეცხება ნაერთი **6** მისი ჰიდროქლორიდის **6a**-ს სახით.



სქემა 50. მიზნობრივი მაკროციკლური ნაერთის 8 გასუფთავების სქემა

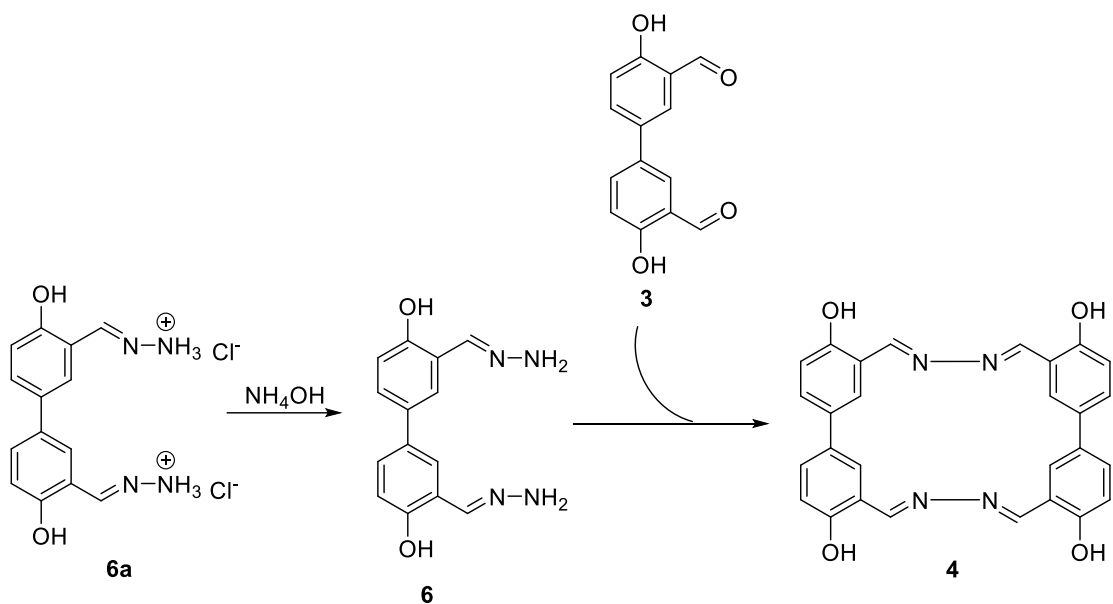
მარილმჟავას 10%-იანი ხსნარით დამუშავების შემდეგ ნედლ პროდუქტში რჩება ნაერთები 4, 5, 6 და 7. მათგან პირველი სამი შეზღუდულად იხსნება მეთანოლში, ხოლო ნაერთი 7 მოლეკულური მასიდან გამომდინარე,

უხსნადია. ამიტომ შემდეგ ეტაპზე დარჩენილი მყარი მასა გავხსენით მეთანოლის მინიმალურ რაოდენობაში. გაფილტვრის შემდეგ პროდუქტების ნარევეს სცილდება ნაერთი 7. იგი რეაქციის დროს ყოველთვის ძალიან მცირე რაოდენობით (კვალის სახით) წარმოიქმნება. ხშირ შემთხვევაში ამ ეტაპზე გაფილტვრისას ფილტრის ქაღალდზე პრაქტიკულად არაფერი რჩებოდა და მას თავის დაზღვევის მიზნით ვახდენდით მხოლოდ. ამიტომ ეს საფეხური სქემა 50-ზე არ არის ნაჩვენები.

მეთანოლური ხსნარის გაფილტვრის შემდეგ ხსნარში რჩება ნაერთები 3, 4 და 5, რომელთაგან 3 და 5 მოიცავენ ალდეჰიდის ჯგუფებს. ამიტომ გასუფთავების შემდეგ ხსნარს ვამუშავებდით ნატრიუმის ბისულფიტის ხსნარით, რომლის დროსაც ნაერთების 3 და 5 ნაერთები გადადიან წყალში ხსნად შესაბამისი ბისულფიტური ნაწარმებში. მეთანოლ-წყლის ფაზიდან ნაერთის 4 სრული ამოკრებისათვის ექსტრაქციას ვატარებდით აცეტონისა და ჰექსანის ნარევით. გამსხნელების აორთლებით მიიღებოდა მიზნობრივი მაკროციკლი 4.

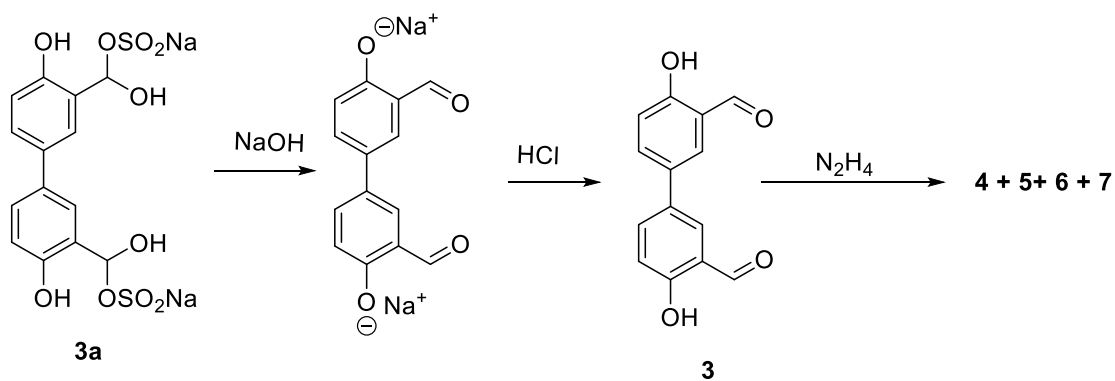
შემოთავაზებული გასუფთავების მეთოდის დადებით მხარეს მხოლოდ წარმოდგენილი პროცედურული სიმარტივე არ წარმოადგენს. იგი ასევე ძვირადღირებული, რეაქციაში შეუსვლელი საწყისი ნაერთის 3 და თანაური პროდუქტების 5 და 6 რეგენერაციის საშუალებას იძლევა მათი მიზნობრივი ნაერთის სინთეზში ხელახალი გამოყენების პერსპექტივით.

ნაერთი 6a-ს წყლიან ექსტრაქტს ვამუშავებდით ამონიუმის ჰიდროქსიდით, რომლის დროსაც მარილი 6a იშლებოდა საწყისს დიამინში და გამოიყოფა ნალექის სახით მცირე ხსნადობის გამო. აღნიშნულ ნაერთს შემდეგ ეტაპზე ვიყენებდით ხელახალ ციკლიზაციის რეაქციაში. იგი ნაერთთან 6 შედის რეაქციაში და იძლევა მიზნობრივ მაკროციკლს 4.

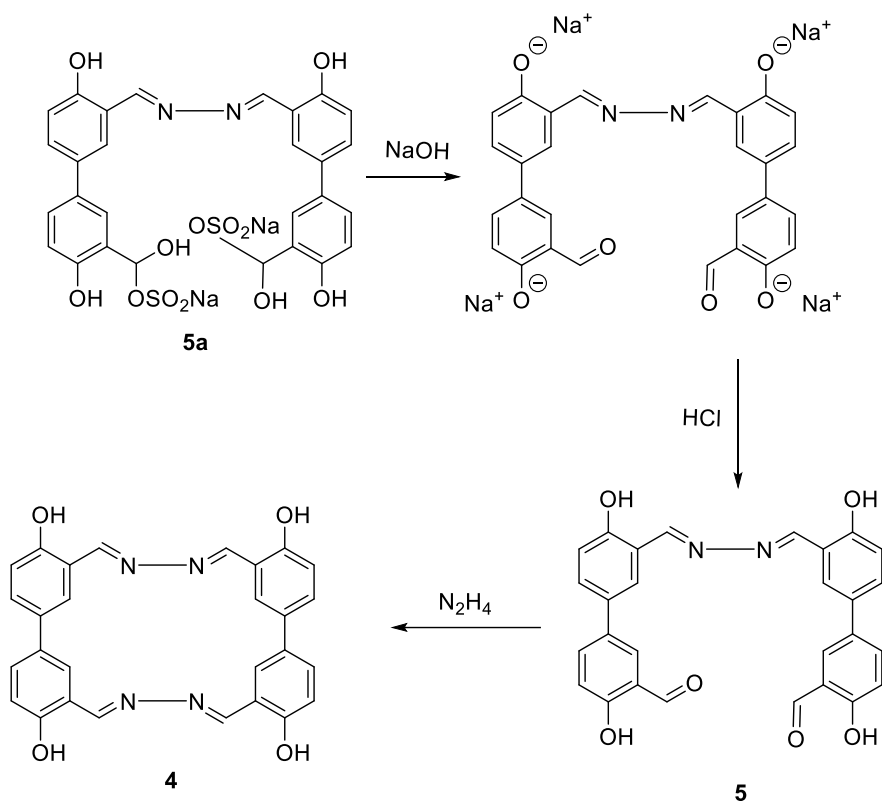


სქემა 51. მარკოვიცლის სინთეზი ნაერთი 6a-ს რეგენერაციის გზით

ასევე ბისულფიტური ნაერთები 3a და 5a წინა ზემოთ ნახსენები პროცედურის მიხედვით ადვილად გარდაიქმნებიან ნაერთებში 3 და 5, რომლებიც ასევე შეიძლება გამოვიყენოთ ხელახალი ციკლიზაციისათვის.



სქემა 52. მარკოვიცლის სინთეზი ნაერთი 3a-ს რეგენერაციის გზით

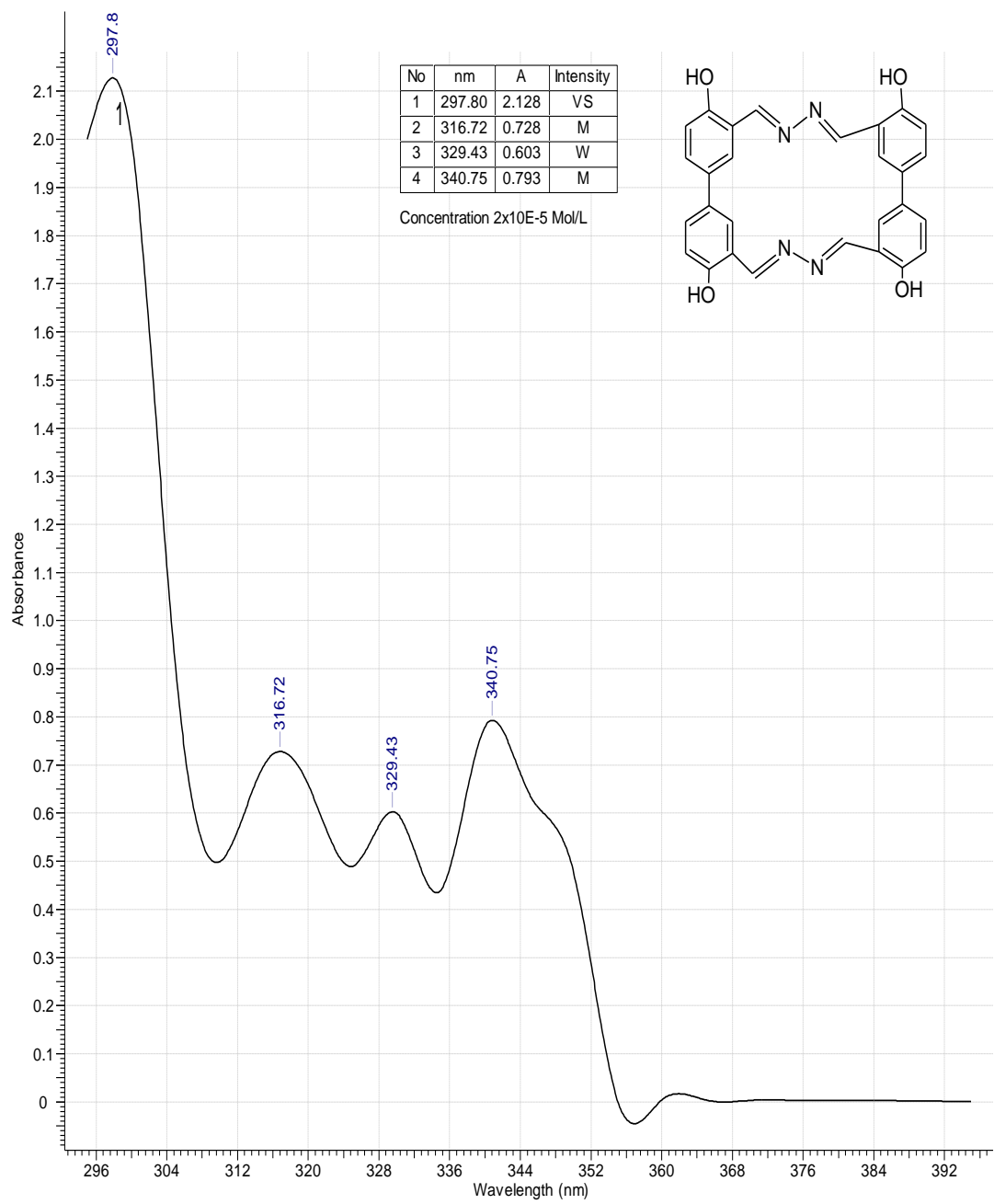


სქემა 53. მარკოციკლის სინთეზი ნაერთი 5a-ს რეგენერაციის გზით

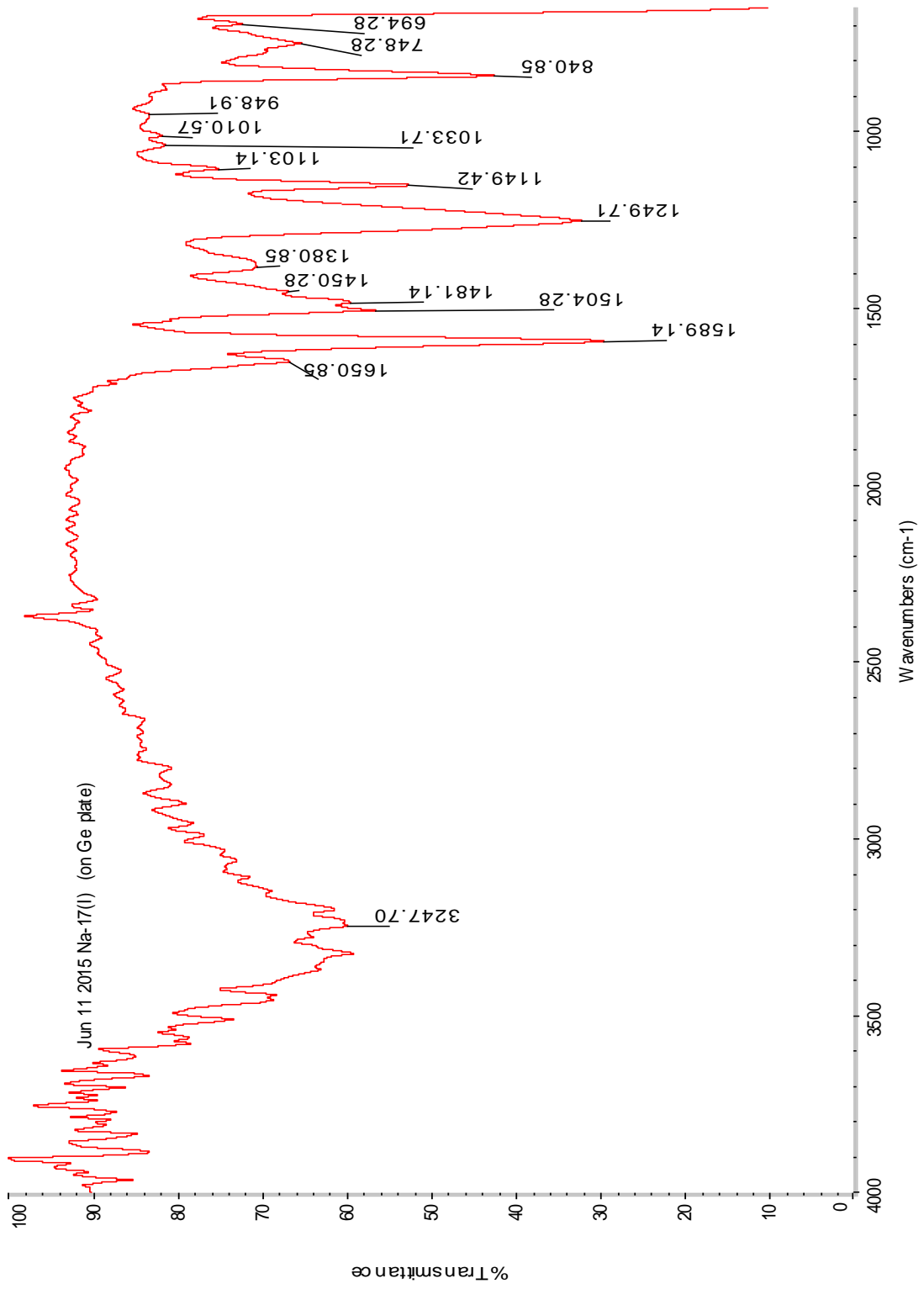
მაკროციკლური აზომეთინური ნაერთის **4** შედგენილობა და აღნაგობა დადგენილი იქნა ელემენტური ანალიზისა და სპექტრული (უი, იწ და ^1H -ბმრ სპექტრომეტრია) მეთოდებით. ნაერთის **4** ელექტრონულ სპექტრზე ხილულ უბანში შეინიშნება მხოლოდ ოთხი შთანთქმის ზოლი 297, 316, 329 და 340 ნმ-ზე (ნახ. 3).

აზომეთინის **4** იწ სპექტრი მოიცავს ყველა დამახასიათებელ შთანთქმის ზოლს.

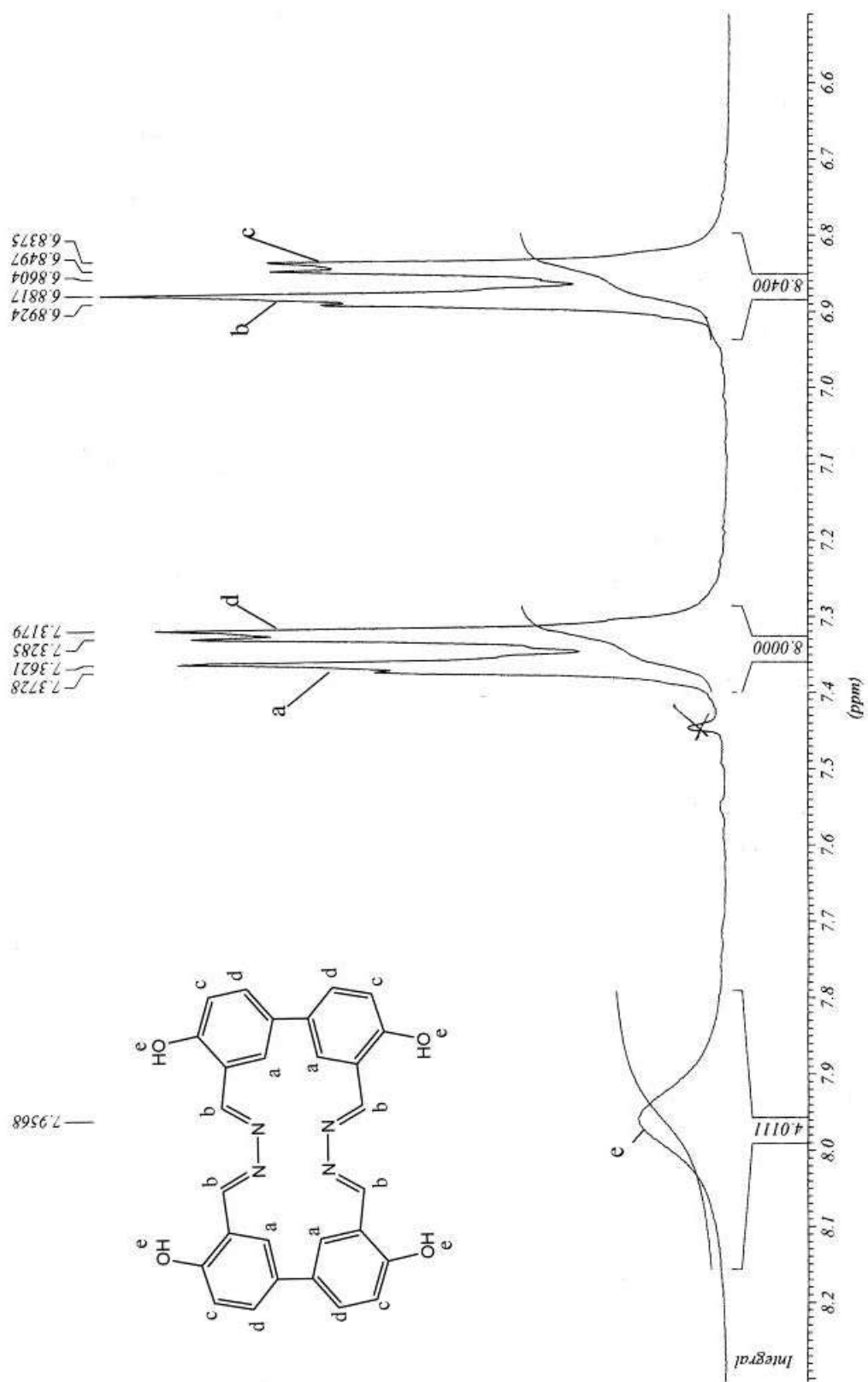
აზომეთინური ნაერთის **4** ^1H -ბმრ სპექტრზე (ნახ. 5) ჰიდროქსილის პროტონები ვლინდებიან 7.9568 მნ-ზე ფართო სინგლეტის სახით, რომლის ინტენსიურობაც არის 4H. როგორც მოსალოდნელი იყო, მეთინური პროტონები იჩენენ თავს $\delta=8.5$ მნ-ზე ასიმეტრიული დუბლეტის სახით, ვინაიდან განიცდიან სპინ-სპინურ ურთიერთქმედებას ბენზოლური პროტონის გავლენით. არომატული პროტონები ვლინდებიან 6.8375–7.3728 მნ ინტერვალში დუბლეტების სახით.



ნახ. 3. ნაერთის 4 ელექტრონული შთანთქმის სპექტრი დიმეთილფორმამიდში



ნახ. 4. ნაერთის 4 იწ სპექტრი



ნახ. 5. ნაერთის $4 \text{ } ^1\text{H}$ -ბმრ სპექტრი

2.3. ახალი ტექტრაკისაზოსაღებრები მაკროციკლური აზომეთინების საფუძველზე

სინთეზური საღებრების ქიმია მოიცავს ათეულამდე კლასის საღებრებს, რომელთა შორის ერთ-ერთი ყველაზე მრავალფეროვანი ქიმიური, ფიზიკური და ტექნიკური თვისებებით ხასიათდებიან აზო საღებრები. საღებრების წლიური წარმოება 1 მილიონ ტონას აჭარბებს, რომელთა 70%-ს აზოსაღებრები წარმოადგენენ. მიუხედავად იმისა, რომ ორგანული ქიმის ეს დარგი ერთ-ერთი ყველაზე განვითარებული სფეროა და დღეისათვის მიღებულია სინთეზური საღებრების საკმაოდ დიდი რაოდენობა, მაინც პრობლემურად რჩება ღრმა ფერის საღებრების სინთეზი. შექმნილი საღებრების ასორტიმენტში 70%-ზე მეტი ძირითადად მოდის ყვითლიდან ლურჯამდე ფერის მატარებელ მოლეკულებზე. როგორც ცნობილია, მოლეკულის ფერი განპირობებულია შეუღლებული ორმაგი ბმების რაოდენობაზე (ქრომოფორი) და მაპოლარიზებელ ჩამნაცვლებლებზე (აუქსოქრომები). აქედან გამომდინარე, ღრმა ფერის საღებრები ხასიათდებიან შედარებით რთული სტრუქტურული ანსამბლებით. ამიტომ ლურჯი და მწვანე ფერი ძირითადად დამახასიათებელია ფთალოციანინური საღებრებისათვის, მაგრამ მიღების სირთულე ზღუდავს მათ ფართოდ გავრცელებას.

სინთეზური საღებრებში მიღების მარტივი და იაფი მეთოდებით გამოირჩევიან აზო საღებრები, თუმცა ღრმა ფერის მისაღებად მოლეკულაში ერთი აზო ქრომოფორის არსებობა არ არის საკმარისი. ამიტომ საჭირო ხდება მოლეკულაში ორი და მეტი აზო ჯგუფის შეყვანა, რაც აზოშეუღლების რეაქციის პირობებიდან გამომდინარე არც თუ ხშირად არის შესაძლებელი.

ბისაზოსაღებრების სინთეზი ერთ საფეხურად შესაძლებელია ბენზიდინიდან, თუმცა ამ უკანასკნელის მაღალი ტოქსიკური თვისებების გამო ამოღებულია გამოყენებიდან ან მხოლოდ ძალიან სპეციფიკური წარმოებულების სახით გამოიყენებიან. მეორე გზა პოლიაზოსაღებრების მისაღებად წარმოადგენს აზოშეუღლების რეაქციაში ისეთი აზო პარტნიორების

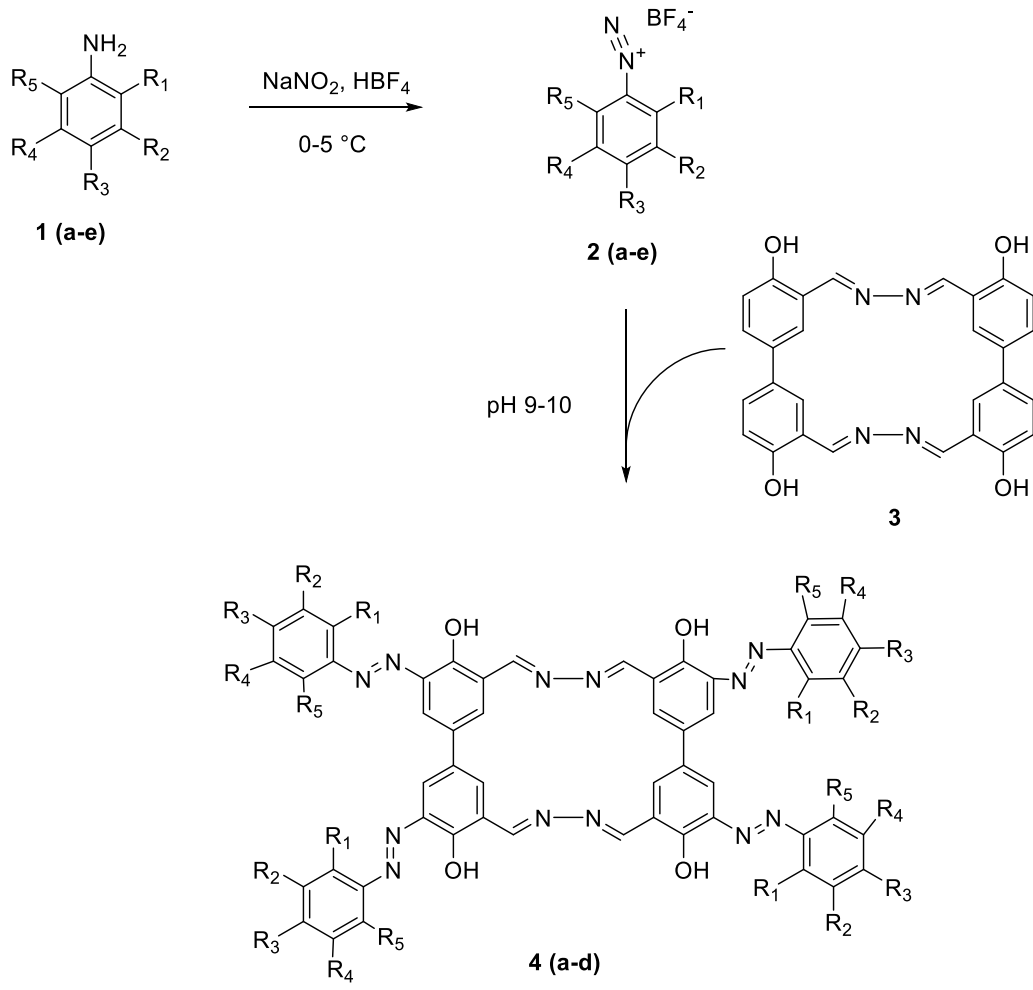
გამოყენება, რომელთაც შესწევთ უნარი შევიდნენ განმეორებით აზომეულ-
ლებაში. ასეთი სტრუქტურული აღნაგობის ნაერთების რაოდენობა ასევე
შეზღუდულია, ვინაიდან არომატული ბირთვების რაოდენობის ზრდა ამცი-
რებს არომატული ნაერთის რეაქციის უნარიანობას დიაზონიუმის კატიონის
სუსტ ელექტროფილთან. ამასთანავე აღსანიშნავია, რომ ნაფთალინისა და
სხვა პოლიარომატული ნაერთების გამოყენების შემთხვევაში საჭირო ხდება
აზომეულების რეაქციის მრავალჯერადად ჩატარება, რაც თავის მხრივ
ამცირებს მიზნობრივი ნაერთის გამოსავლიანობას და ზრდის მის თვითლი-
რებულებას. ლიტერატურაში მხოლოდ ერთეული შრომებშია აღწერილი
ისეთი აზო პარტნიორები, რომელთა გამოყენებითაც შესაძლებელია ერთ
სტადიად პოლიაზო საღებრების სინთეზი.

აქედან გამომდინარე, ისეთი აზოპარტნიორების მოძიება, რომელთა
გამოყენებითაც შესაძლებელი იქნება ერთ საფეხურზე პოლიაზოსაღებრის
სინთეზი, უაღრესად აქტუალურია კვლავაც.

წინამდებარე ნაშრომში ჩვენს მიერ მიღებული მაკროციკლური აზომე-
თინური ნაერთი გამოვიყენეთ აზო პარტნიორად აზომეულების რეაქციაში.
ნაერთის 4 აღნაგობიდან გამომდინარე, იგი შესაძლებელია მივაკუთვნოთ
კარგი/საშუალო აზო პარტნიორების რიგს, ვინაიდან მოიცავს არომატულ
ბირთვში ჩანაცვლებულ ჰიდროქსილის ფუნქციურ ჯგუფებს (ძლიერი ელექ-
ტროდონორი) და ამავდროულად თავისუფალ სარეაქციო ცენტრს
ჰიდროქსილის მიმართ ორთო მდებარეობაში.

როგორც მოსალოდნელი იყო და ექსპერიმენტული მონაცემებითაც
დადასტურდა, მაკროციკლურ აზომეთინურ ნაერთს 4 შესწევს უნარი აზო-
მეულების რეაქციაში შევიდეს წარმატებით და ამავდროულად ერთ სტა-
დიანი აზომეულებით წარმოქმნას ტეტრაკისაზოსაღებარი.

მიზნობრივი საღებრების სინთეზი განხორციელდა შემდეგი სქემის
მიხედვით (სქემა 54) [67].



- a: R₁=CH₃, R₃=NO₂, R₂,R₄,R₅=H
- b: R₃=NO₂, R₁,R₂,R₄,R₅=H
- c: R₁=NO₂, R₂,R₃,R₄,R₅=H
- d: R₃=SO₃H, R₁,R₂, R₄, R₅=H
- e: R₁=OH, R₂=Cl, R₄=NO₂,R₃,R₅=H

სქემა 54. მიზნობრივი ტეტრაკის აზო საღებრების სინთეზი

მიზნობრივი საღებრების სინთეზისათვის საწყის დიაზო პარტნიორებად აღებულია 2-მეთილ-4-ნიტროანილინი (8), 4-ნიტროანილინი (9), 2-ნიტროანილი (10), სულფანილმჟავა (11) და 5-ნიტრო-3-ქლორ-2-ჰიდროქსიანილინი (12). დიაზო პარტნიორებად შერჩეულია ელექტრონოაქცეპტორული ჩამნაცვლებლების მქონე პირველადი არომატული ამინები, რათა მათგან მიღებული დიაზონიუმის კატიონებს ჰქონებოდათ სათანადო რეაქციისუნარიანობა აზოშეუღლების სტადიაზე.

როგორც ცნობილია, დიაზოტირების კლასიკურ მაგალითს წარმოადგენს პირველადი არომატული ამინების ურთიერთქმედება ნატრიუმის ნიტრატთან და მარილმჟავასთან 0° -დან 5° -მდე ტემპერატურულ ინტერვალში. აღნიშნული მეთოდი წარმოადგენს ერთ-ერთ ყველაზე იაფ, მარტივ და შესაბამისად, ხშირად გამოყენებულ მეთოდს, მაგრამ მას მთელ რიგ დადებით მხარეებთან ერთად აქვს გარკვეული ნაკლოვანებებიც. კერძოდ, მიღებული დიაზონიუმის ქლორიდები წყალში კარგად ხსნადი და თერმულად უმდგრადი მარილებია. ამ ორი თვისების გამო კი შეუძლებელია მათი თავისუფალი სახით გამოყოფა და შენახვა. მეორე პრობლემა დაკავშირებულია მათ რეაქციისუნარიანობასთან. აზოშეუღლების რეაქცია ტიპური ელექტროფილური ჩანაცვლების რეაქციაა არომატულ ბირთვში (აზო პარტნიორში). ვინაიდან დიაზო მარილი თერმულად უმდგრადია, შეუძლებელია აზოშეუღლების რეაქციის უფრო მაღალ ტემპერატურაზე ჩატარება აზო პარტნიორების სუსტი რეაქციისუნარიანობის შემთხვევაში. ეს კი თავის მხრივ მნიშვნელოვნად ამცირებს პოტენციური აზო პარტნიორების რიცხვს და შესაბამისად, აზო საღებრების ასორტიმენტს.

არილდიაზონიუმის მარილების ინდივიდუალურად გამოყოფა შესაძლებელია მხოლოდ იმ შემთხვევაში, თუ მარილში ანიონის როლში გვევლინება ტეტრაფთორბორატ და ჰექსაფთორფოსფატ იონები.

მართალია მაკროციკლური აზომეთინური ნაერთი არ არის სუსტი აზო პარტნიორი, რაც დასტურდება 3-ნიტროფენილდიაზონიუმის ქლორიდთან სატესტო აზოშეუღლებით ფილტრის ქაღალდზე, აზოდეუღლების რეაქციის უკეთესი კონტროლის მიზნით, ჩვენს კვლევაში დიაზო პარტნიორებად გამოყენებული იქნა მხოლოდ დიაზონიუმის ტეტრაფთორბორატები.

დიაზოტირების რეაქციას ვატარებდით საწყისი ამინების ტეტრაფთორბორმჟავაში გახსნით და $0-5^{\circ}\text{C}$ -ზე $5-10\%$ -იანი სიჭარბით ნატრიუმის ნიტრიტის წყალხსნარის დამატებით მუდმივი მორევის პირობებში. სარეაქციო ჭურჭლად ვიყენებდით ტეფლონის ჭიქას. თერმომეტრით ტემპერატურის კონტროლი წარმოებდა ყინულის აბაზანაში, ხოლო მორევას

ასევე ვახორციელებდით ტეფლონით დაფარული მაგნიტური სარევიტ. დიაზოტირების პროცესში თანდათან ჩნდებოდა მყარი ფაზა, რომელიც მიუთითებდა დიაზონიუმის ტეტრაფთორბორატის წარმოქმნას. რეაქციის დასრულებას გამოწმებით იოდ-სახამებლიანი ქაღალდით. საჭიროების შემთხვევაში თავისუფალ აზოტოვან მჟავას ვაცილებდით მყარი სახით შარდოვანას დამატებით გაზის (აზოტის) გამოყოფის შეწყვეტამდე.

აზოშეუღლების რეაქციის დასრულებას სჭირდებოდა დაახლოებით 2-3 სთ. გამოყოფილ ღია ნაცრისფერი-ბაცი ყვითელი ფერის კრისტალებს სწრაფად ვფილტრავდით ბიუხნერის ძაბრზე. ნალექს ვრეცხდით ცივი მეთანოლის მცირე ულუფით და დიეთილის ეთერით. მნიშვნელოვანია მიღებული მარილის სწრაფი გამრობა ოთახის ტემპერატურაზე. ამიტომ მას ვათავსებდით ფილტრის ქაღალდებს შორის და ვდებდით შტატივის რგოლზე სრულყოფილი ვენტილაციისათვის ან როგორც წესი ვდებდით ვაკუუმ-საშრობ კარადაში 20-25°C-ზე.

დიაზონიუმის მარილები გამრობის შემდეგ ექვემდებარებოდა შენახვას ოთახის ტემპერატურაზე მჭიდროდ თავდახურულ ჭურჭელში რამდენიმე კვირის განმავლობაში. დიაზონიუმის ტეტრაფთორბორატების გამოსავლიანობა შეადგენდა 45-63%-ს. შედარებით დაბალი გამოსავლიანობა შეინიშნებოდა 5-ნიტრო-3-ქლორ-2-ჰიდროქსიფენილდიაზონიუმის ტეტრაფთორბორატისათვის (12), რაც ალბათ განპირობებული იყო ბენზოლის ბირთვში ელექტრონოდონორული თვისებების ჰიდროქსილის ჯგუფის არსებობით. როგორც ცნობილია, ელექტრონოდონორული ჩამნაცვლებლები, როგორც წესი, ხელს უწყობენ მოლეკულური აზოტის ელიმინირებას დიაზონიუმის მარილებიდან (ქლორიდები, სულფონატები, ტეტრაფთორბორატები).

რეაქციის მეორე სტადიას წარმოადგენს აზოშეუღლების რეაქცია. როგორც უკვე აღვნიშნეთ, აზოშეუღლების რეაქცია წარმოადგენს ელექტროფილურ ჩანაცვლების რეაქციას არომატულ ბირთვში, რომელშიც ელექტრო-

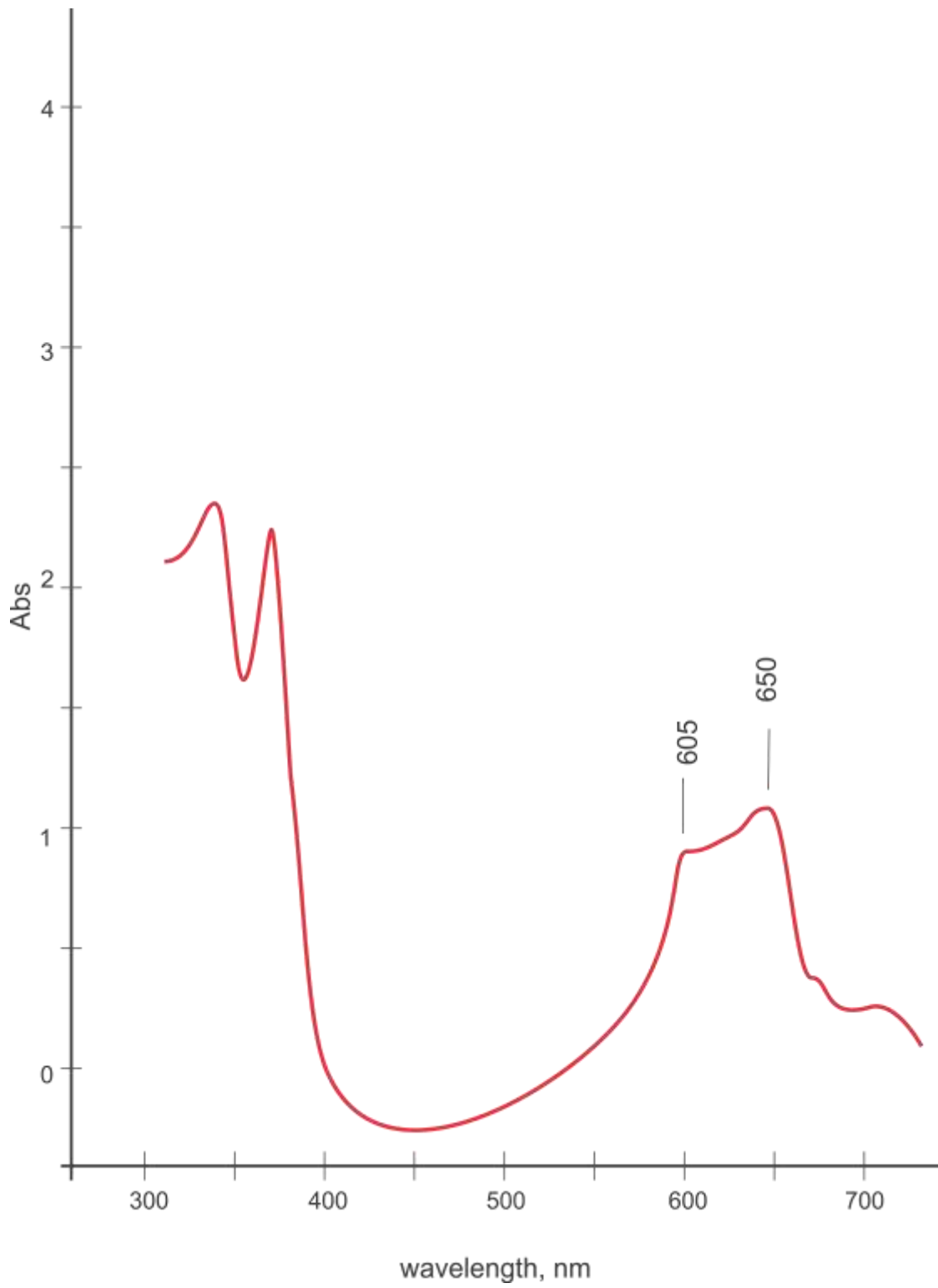
ფილის როლში გვევლინება არილდიაზონიუმის კატიონი. არილდიაზონიუმის კატიონი არაა ძლიერი რეაქციისუნარიანი ნაწილაკი, რადგან ბეტა-აზოტის ატომზე ლოკალიზებული მუხტი ერთის მხრივ კომპენსირებულია არომატული ბირთვის პი-სექსტეტით, ხოლო მეორეს მხრივ კი გამხსნელის მოლეკულების სოლვაციის ეფექტით. ამიტომ აზო პარტნიორად ძირითადად იღებენ ელექტრონოდონორული ჩამნაცვლებლების მქონე არომატულ ნაერთებს, რომელთა შორის პირველ რიგში უნდა დასახელდეს ფენოლის, ნაფთოლების, ანილინისა და ამინონაფთალინების წარმოებულები. მაგრამ მიუხედავად ამისა, ხშირ შემთხვევაში აზო პარტნიორის საკმარისი რეაქციისუნარიანობა ვერ მიიღწევა მხოლოდ ელექტრონოდონორული ჩამნაცვლებლების არსებობით. ასევე დიდი მნიშვნელობა აქვს სარეაქციო არის pH-ის მნიშვნელობას აზოშეუღლების სტადიაზე განსაკუთრებით კი ფენოლური და ნაფთოლური რიგის აზო პარტნიორების გამოყენებისას. მიუხედავად ჰიდროქსილის ძლიერი ელექტრონორული თვისებისა, მათი დონაცია ელექტრონების გამდიდრების კუთხით არ არის საკმარისი წარმატებული აზოშეუღლების რეაქციისათვის. საბედნიეროდ, აღნიშნული რიგის ნაერთების რეაქციისუნარიანობის გაზრდა მარტივად მიიღწევა ტუტე გარემოს შექმნით, ვინაიდან ამ დროს ჰიდროქსილის ჯგუფი გადადის ანიონურ ფორმაში და ხდება უფრო რეაქციისუნარიანი ნაერთი.

აქედან გამომდინარე, აზოშეუღლების რეაქციას ჩავატარეთ სუსტ ტუტე არეში. ტუტე არის შექმნით ერთის მხრივ მოვახდინეთ მაკროციკლური აზომეთინური ნაერთის 4 წყალში გახსნა, ხოლო მეორეს მხრივ მისი რეაქციისუნარიანობა მნიშვნელოვნად გაიზარდა. აზოშეუღლების რეაქციის ჩასატარებლად ქიმიურ ჭიქაში ვტვირთავდით მარკოციკლურ აზომეთინურ ნაერთს 3 და ვხსნიდით 10%-იანი ნატრიუმის ტუტის მინიმალურ რაოდენობაში. აზო პარტნიორის სრული გახსნის შემდეგ ვიწყებდით დიაზონიუმის ტეტრაფტორბორატების **13-17** დამატებას მყარი სახით მცირე ულუფებად. ნაერთებს 13-17 ვამატებდით 8-10 მოლი სიჭარბით. ყოველი შემდეგი ულუფის დამატება წარმოებდა პირველის სრულად გახსნის/რეაქციაში

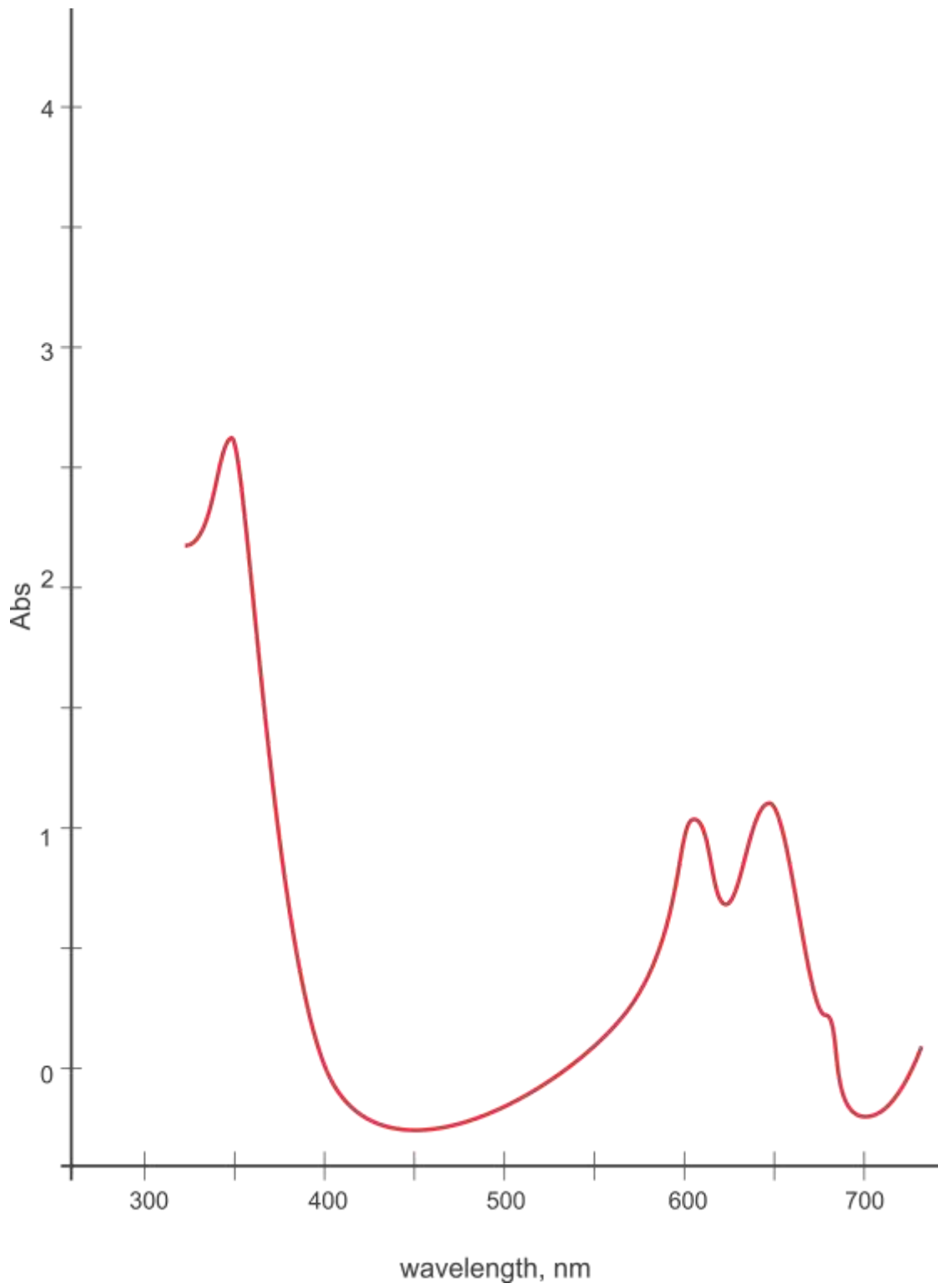
შესვლის შემდეგ. აზოშეუღლების რეაქციის დროს არ იყო სავალდებულო 0-5°C პირობების შექმნა, რადგან დიაზონიუმის ტეტრაფთორბორატი ინარჩუნებს მდგრადობას ოთახის ტემპერატურაზე სუსტ-ტუტე არეში. აზო შეუღლების რეაქციის დასრულებას სჭირდება 24-36 სთ. საღებრების **18-22** გამოსავლიანობა მაკროციკლური აზომეთინური ნაერთების მიმართ შეადგენს 46-55%.

რეაქციის პროდუქტების გამოყოფას ვახდენდით სარეაქციო ნარევის სუსტად შემყავებით და გაფილტვრით. მიღებული საღებრები ხასიათდებიან ძლიერ შეზღუდული ხსნადობით ძირითადად გამხსნელთა ფართო სპექტრში, რაც საშუალებას გვაძლევდა, რეაქციაში შეუსვლელი და თანაური პროდუქტები მიზნობრივი ნაერთისათვის დაგვეცილებინა გამორეცხვის მეთოდით. ამ მიზნით ძირითადად ვიყენებდით მეთანოლს, რომელშიც იხსნება როგორც მაკროციკლური აზომეთინური ნაერთი **3**, ისე დიაზონიუმის მარილები **13-17**.

მიღებული ტეტრაკის აზო საღებრები **18-22** წარმოადგენენ სხვადასხვა ელფერის მქონე ყავისფერ საღებრებს. ფერის სიღრმე განპირობებულია შეუღლებაში შემავალი ორმაგი ბმების რაოდენობითა და აუქსოქრომებით (იხ ნახ. 6-ნახ. 7). რაც შეეხება იმ გარემოებას, რომ ხუთივე საღებარს აქვს ყავისფერი ფერი, შეიძლება აიხსნას მოლეკულის მაღალი სიმეტრიითა და push-pull ეფექტის არ არსებობით შეუღლებული ორმაგი ბმების „თავი-ბოლო“ მიმართ.



ნახ. 6. ტეტრაკის აზოსარებრის 18 ელექტრონული შთანთქმის სპექტრი



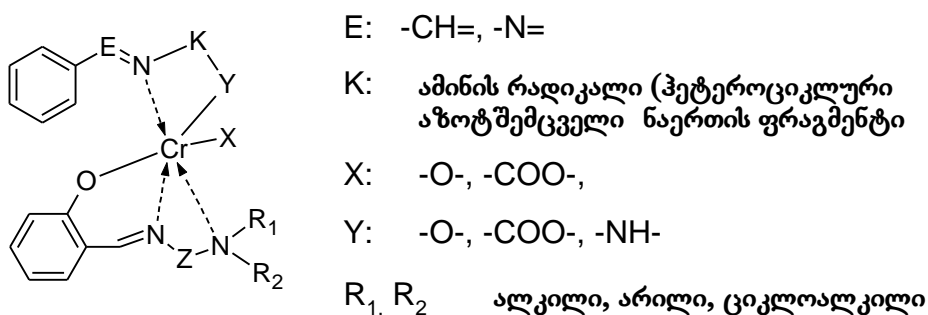
ნახ. 7. ტეტრაკის აზოსარებრის 20 ელექტრონული შთანთქმის სპექტრი

2.4. აზომეთინების მეტალ კომპლექსების სინთეზი

აზომეთინები წარმოადგენენ შიფის ფუძეებს. შიფის ფუძეები კი ერთ-ერთი ცნობილი კომპლექს წარმომქმნელი ნაერთებია. სამეცნიერო პერიოდულ გამოცემებში ვხვდებით არაერთი ავტორის სამეცნიერო ნაშრომებს, რომელშიც აღწერილია მათი მეტად მდიდარი ფიზიკური, ქიმიური და ბიოლოგიური თვისებები. მაგალითის სახით შეიძლება დასახელდეს ფართოდ ცნობილი სალენი და მისი ანალოგები [68-70].

მეტალ-კომპლექსწარმომქმნელად, როგორც წესი, გამოიყენება ქრომი, კობალტი, რკინა, სპილენძი. სხვა მეტალებს (მაგალითად, პალადიუმს, თუთიას და სხვა) ლიტერატურაში შედარებით ნაკლებად ვხვდებით.

აზომეთინების მიერ წარმოქმნილი კომპლექსები შეიძლება ზოგადი სახით შემდეგნაირად გამოისახოს (სქემა 55) [71-74]:



სქემა 55. კომპლექსური ნაერთი აზომეთინური საღებრების ლიგანდებით

ვერნერმა ჯერ კიდევ XIX ს-ის დასასრულს აღწერა მეტალკომპლექსების გამოყენების შესაძლებლობა ჟანგბადის ტრანსპორტიორად [75]. ამ პიონერული შრომის შემდეგ მრავალი დიოქსიგენის მატარებელი რკინის (II), სპილენძის (II) და კობალტის (II) შემცველი კომპლექსური ნაერთი იქნა მიღებული, გამოცდილი [76] და თერმოდინამიკურად შესწავლილი [77]. აღნიშნული საკითხის აქტუალობა განპირობებულია არაერთი ფაქტორით, რომელთა შორის უნდა უპირველეს ყოვლისა აღინიშნოს დიოქსიგენისა და ცილის მოლეკულებს შორის რკინისა (II) და სპილენძის (II) იონების

თანაობისას ურთიერთშექცევადი კომპლექსწარმოქმნის რეაქცია, ვინაიდან მასზე არის დამოკიდებული ცოცხალი სისტემების ცხოველ ქმედება.

ცოცხალ ორგანიზმებში მიმდინარე ჟანგვის პროცესების მოდელირების, სიმულაციისა თუ შესწავლისათვის ხშირად შიფის ფუძეების კომპლექსებს იყენებენ [78, 79].

გარდა ბიოლოგიური სინთეზებისა, მოცემულ კომპლექსებს ორგანულ სინთეზში აქვს ზოგიერთ შემთხვევაში შეუცვლელი მნიშვნელობა. მათ მათეთრებლედ ქაღალდის წარმოებაში [80], საფეიქრო მრეწველობაში, ქიმიური ნედლეულის გადამუშავების სხვადასხვა ტექნოლოგიაში და სხვა. ლიგნინის ანალოგების 1-(3,4-დიმეთოქსიფენილ)ეთანოლის, 1-(3,4-დიმეთოქსიფენილ)პროპანოლისა და (E)-1,2-დიფენილეთენის დაჟანგვისას აზომეთინური კობალტის კომპლექსით $[L'Mn(IV)(\mu-O)_3 Mn(IV)](ClO_4)$, რომელშიც ლიგანდი არის 1,2-ბის-(4,7-დიმეთილ-1,4,7-ტრიაზაციკლონონ-1-ილ)ეთანი უპირატესად გარდაქმნას განიცდის არომატულ სისტემასთან შეუღლებაში მყოფი ეთილენური ორმაგი ბმა [81].

ერთ მეთოქსი ჯგუფის შემცველი ფენოლები არ იჟანგებიან მეთანოლის არეში [82]. თუმცა 3-მეთოქსი-4-ჰიდროქსიბენზილის სპირტი $2 CH_2Cl_2$ -ის არეში მეთოქსიბენზოქინონში გარდაიქმნება 43%-იანი გამოსავლიანობით, ხოლო 1%-იანი $CuCl_2$ -ს დამატებისას კი გამოსავლიანობა იზრდება 12%-ით.

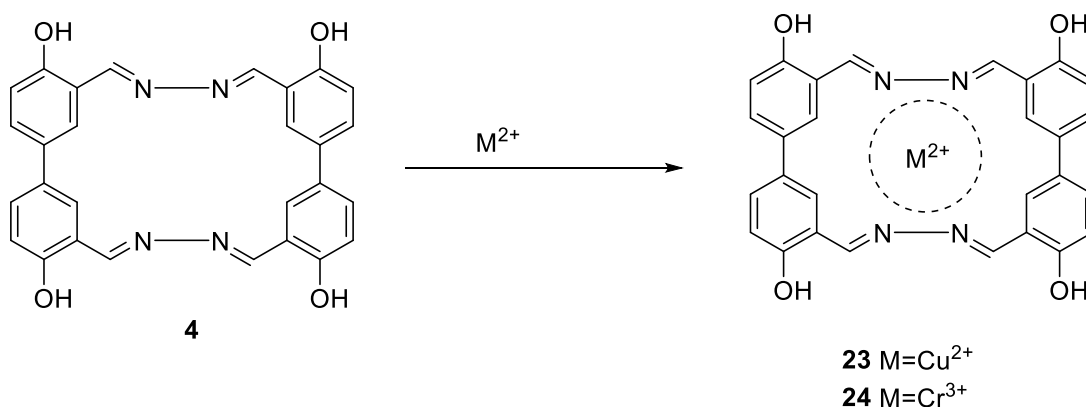
სალენი - (N,N'-ბის(სალიცილიდენ)ეთილენდიამინი და მისი α -მეთილნაწარმის Co(II) კომპლექსები გამოიყენება კატალიზატორებად ვერატლის სპირტის დაჟანგვისას [83]. რეაქციის პირობები დამოკიდებულია კატალიზატორის გვარობაზე, სარეაქციო სისტემის pH-ზე და რეაქციის ხანგრძლივობაზე, თუმცა რეაქციის ძირითადი პროდუქტი ყველა შემთხვევაში არის ვერატლის ალდეჰიდი.

მაგრამ ლიტერატურაში აღწერილი ეს კომპლექსები მიღებულია ღია ჯაჭვიან აზომეთინებზე. ციკლური სტრუქტურის მქონე აზომეთინებისათვის ნაშრომებს ძალიან იშვიათად ვხვდებით.

აქედან გამომდინარე, მიზნად დავისახეთ ჩვენს მიერ სინთეზირებული 20-წევრიანი მაკროციკლური აზომეთინის კომპლექსწარმოქმნის უნარის შესწავლა.

ქვანტურ-ქიმიური გაანგარიშებება აჩვენებს, რომ ჩვენს მიერ სინთეზირებული მაკროციკლური პოლიაზომეთინური ნაერთის 4 „თაიგულის“ დიამეტრი არის $4.2 \div 4.33 \text{ \AA}$. ამასთანავე, ჰიდროქსილის ფუნქციური ჯგუფი, რომლებიც ჩანაცვლებულია აზომეთინური ჯგუფის მიმართ ორთო-მდებარეობაში დამატებით უწყობს ხელს მეტალთან კავშირების წარმოქმნაში.

კომპლექს ნაერთის მისაღებად პოლიაზომეთინს 4 ვხსნიდით დიმეთილფორმამიდში და სარეაქციო ნარევს ვაცხელებდით $70 \text{ }^{\circ}\text{C}$ -მდე. სრული გახსნის შემდეგ ვამატებდით სპილენძის ქლორიდის ან ქრომის ნიტრატის ექვიმოლურ რაოდენობას. სარეაქციო სისტემას მუდმივი მორევის პირობებში ვტოვებდით 4 სთ-ს. მოცემული დროის გასვლის შემდეგ სარეაქციო სისტემაში შეინიშნებოდა მცირე რაოდენობით ნალექის წარმოქმნა. სარეაქციო ნარევს ვაცივებდით ოთახის ტემპურატურამდე და ვანზავებდით წყლით. იწყებოდა კრისტალების გამოყოფა. ვაყოვნებდით 10-15 წუთს, შემდეგ ვფილტრავდით და ვაშრობდით ვაკუუმ-კარადაშიც(სქემა 56).

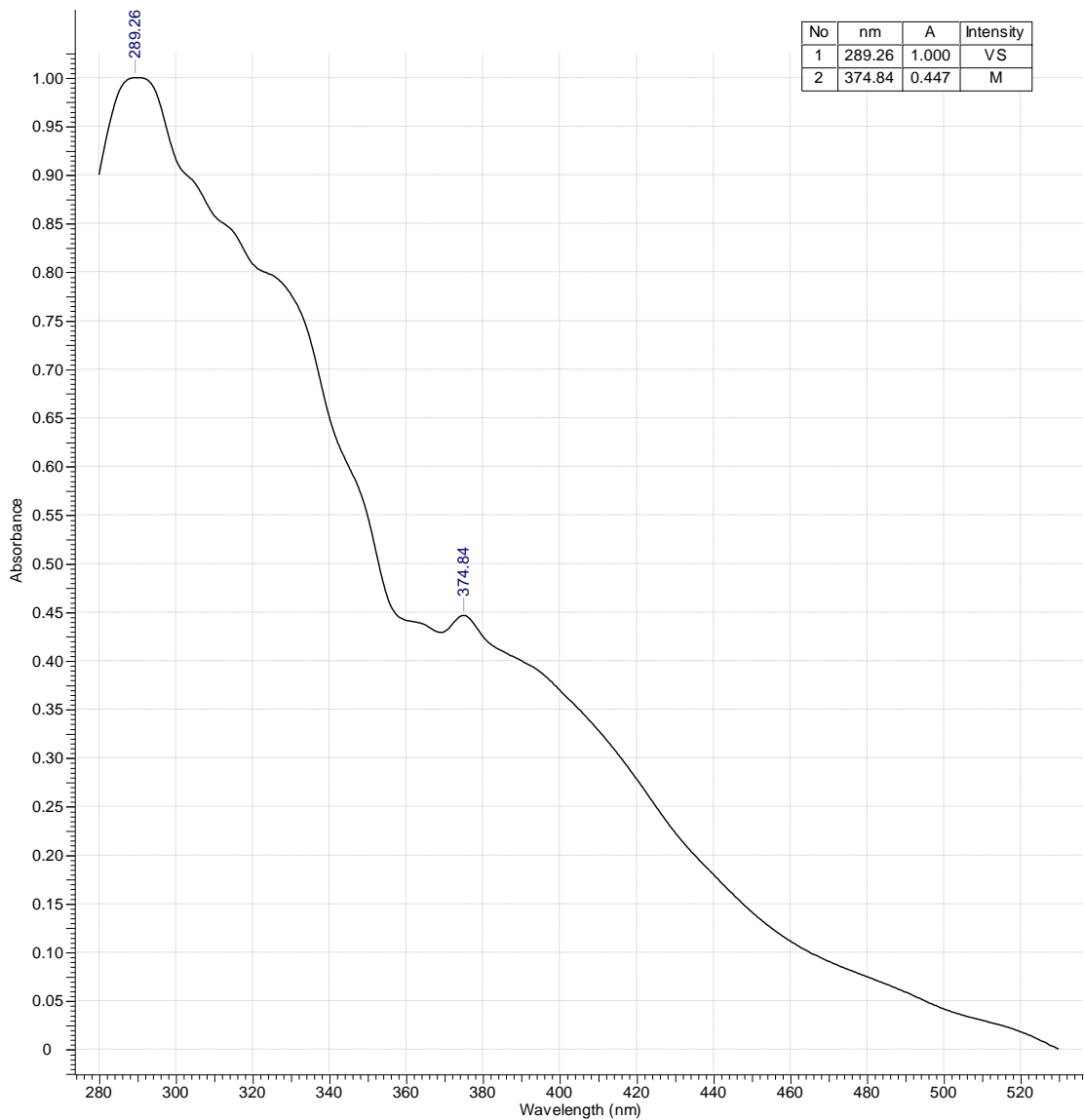


სქემა 56. მაკროციკლური პოლიაზომეთინის 4 სპილენძის კომპლექსნაერთების სინთეზი და მიღებული კომპლექსნაერთების სავარაუდო სტრუქტურები

კომპლექსის წარმოქმნაზე შეიძლება ვიმსჯელოთ რამდენიმე ფაქტით. მეტალებთან ურთიერთქმედების შემდეგ აზომეთინი 4 კარგავს ლუმინესცენციის უნარს. ლიტერატურიდან ცნობილია, რომ მეტალთა იონები ხშირად იწვევენ ლუმინესცენციის ჩახშობას. კომპლექსების 23 და 24 წარმოქმნას ასევე მიუთითებს მათი ელექტრონული შთანთქმის სპექტრები (ნახ. 8).

ნაერთების 4-სა და 23-ის შთანთქმის ელექტრონულ სპექტრების (ნახ. 3 და ნახ. 8) შედარება აჩვენებს, რომ კომპლექსის წარმოქმნის შემდეგ იკარგება ნაერთი 4-სთვის დამახასიათებელი ოთხი ელექტრონული გადასვლა. სამაგიეროდ, ჩნდება შთანთქმის მაქსიმუმები 289 და 374 ნმ-ზე. პირველი წარმოადგენს აზომეთინის E_1 -ზოლს, იგი 10 ნმ-ით ბატოქრომულადაა წანაცვლებული. სპექტრზე ასევე შეინიშნება სუსტად გამოხატული ინფლექციები K-ზოლისათვის დამახასიათებელ უბანში (329-340 ნმ). ყველაზე მახასიათებელია ახალი შთანთქმის ზოლი 374 ნმ-ზე, რაც ცალსახად მიუთითებს საკვლევ ნაერთში ელექტრონების ახალ კონფიგურაციაზე. ადვილი სავარაუდოა, რომ იგი გამოწვეულია კომპლექსის წარმოქმნით, კერძოდ კი, აზომეთინური აზოტის ატომების თავისუფალ ელექტრონულ წყვილებსა და მეტალს შორის ახალი დონორულ-აქცეპტორული ბმების წარმოქმნით.

კომპლექსზე **22** ჩატარებული ტესტი $AgNO_3$ -თან დადებით შედეგს იძლევა, რას ასევე ადასტურებს, რომ კომპლექსში ქლორის ატომები შენარჩუნებულია. აქედან გამომდინარე, შეიძლება ვივარაუდოთ, რომ ნაერთი **4** ადვილად წარმოქმნის კომპლექსურ ნაერთებს.



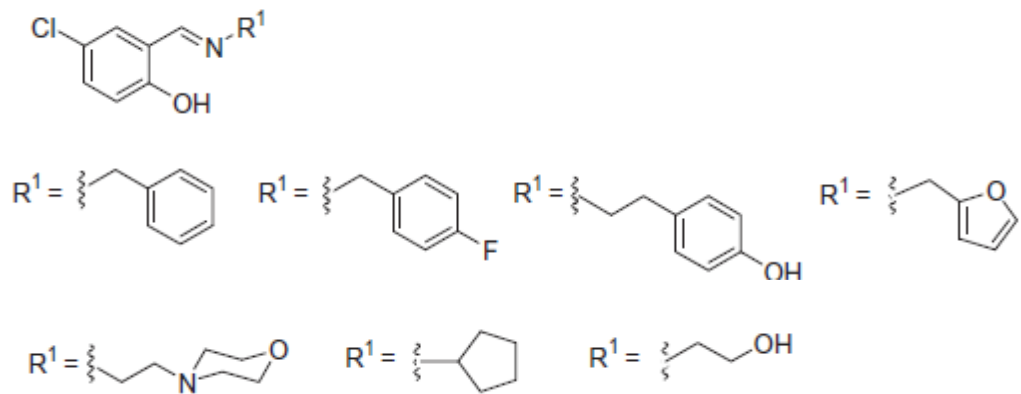
ნახ. 8. სპილენძის იონის შემცველი აზომეთინური კომპლექსური ნაერთის ელექტრონული შთანთქმის სპექტრი (გამხსნელი - DMF)

2.5. მაკროციკლური აზომეთინური ნაერთის ბაქტერიოციდული თვისებების შესწავლა

ლიტერატურიდან ცნობილია, რომ შიფის ფუძეებს ხშირად მკვეთრად გამოხატული ანტიბაქტერიული თვისებები გააჩნიათ. N-(სალიცილიდენ)-2-ჰიდროქსიამილინი წარმოადგენს ეფექტურ საშუალებას *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv-ის წინააღმდეგ, რომლის ეფექტური დოზა არის 8 ლგ/მლ

[84]. მისი სელექციურობა შემოწმებულია J774 მაკროფაგებთან და ციტოტოქსიკურობა საერთოდ არ იქნა შენიშნული 1000 ლგ/მლ დოზით გამოყენების შემთხვევაშიც კი [85-89].

ლ. შის მიერ იქნა სინთეზირებული და შესწავლილი 5-ქლორ-სალიცილალდეჰიდის ნაწარმები, რომელთაც მაღალი ბაქტერიციდული აქტივობა აღმოაჩნდათ [90]. ყველაზე აქტიური ნაწარმების სტრუქტურული ფორმულები მოცემულია ქვემოთ:



მოცემული ნაერთები ავლენდნენ მაღალ მგრძობიარობას *Pseudomonas* ფლუორესცენტული მარკერის მიმართ და MIC სიდიდე მერყეობდა 2.5-დან 5.2 ლგ/მლ-მდე.

ორგანული ნაერთების ბაქტერიციდული თვისებების შესწავლის სხვადასხვა მეთოდი არსებებს, რომელთაგან ყველაზე მარტივ და სწრაფ ტესტს წარმოადგენს ე.წ დისკური დიფუზიის მეთოდი. ჩვენს შემთხვევაში სწორედ ეს მარტივი მეთოდი გამოვიყენეთ მცირედი მოდიფიკაციით - კონტროლად გამოვიყენეთ გენტამიცინი და ამპიცილინი [91, 92].

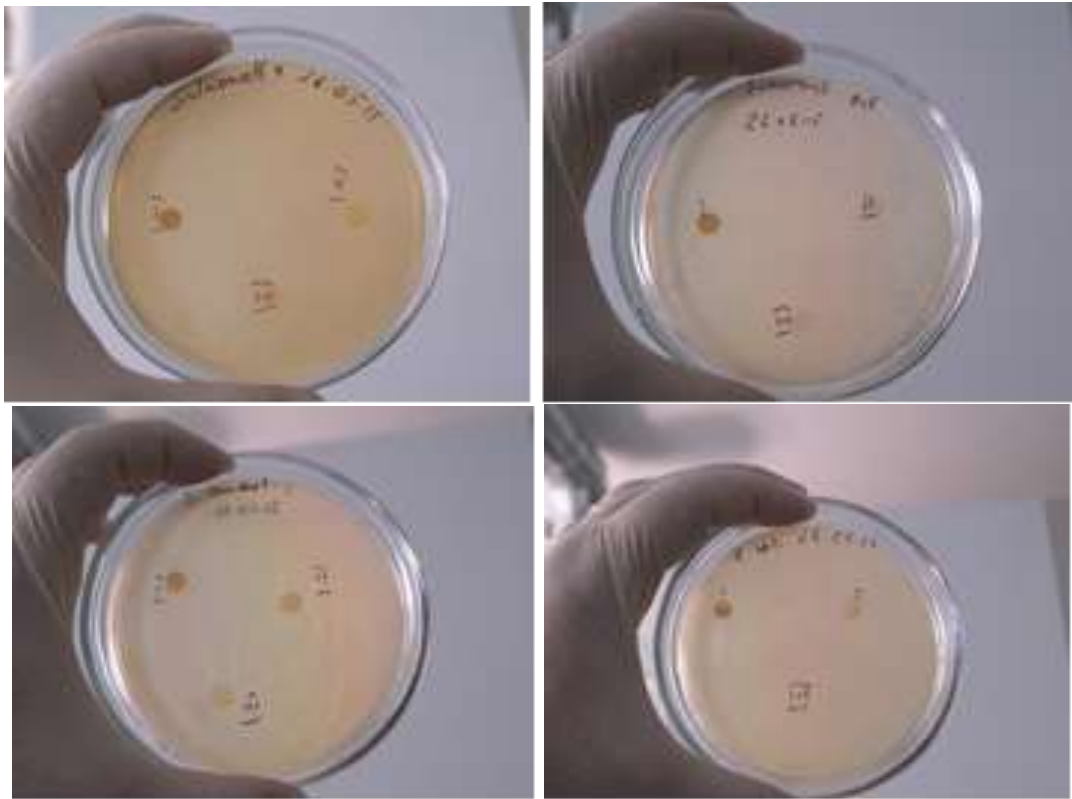
კვლევის ობიექტად აღებული იყო მაკროციკლური აზომეთინი 4, ტეტრაკისაზოსარებარი 8 და სპილენძის იონის შემცველი კომპლექსი 23. მათი ბაქტერიციდული აქტიურობა შემოწმდა 5 პათოგენის *Salmonella Enteritidis*, *E.Coli*, *Pseudomona Aeruginosa*, *Strephtylococcus Aureus* და *Strephtylococcus O15*-ის მიმართ.

წინასწარ მოვამზადეთ ფილტრის ქაღალდის 5 მმ დიამეტრის დისკოები და გასასტერილებლად მოვათავსეთ ავტოკლავში 15 წუთით 121 °C-ზე. ასევე მოვამზადეთ აზომეთინების 4, 8 და 23 600 მგ/მლ კონნეტრაციის ხსნარი. ფილტრის დისკოები მოვათავსეთ აზომეთინების ხსნარებში და დაველოდეთ მთლიანად დასველებას. შემდეგ დისკოები გადავიტანეთ სტერილურ პეტრის ჯამებზე და მოვათავსეთ სტერილურ საშრობ კარადაში გასაშრობად. გაშრობის შემდეგ დისკოები დავიტანეთ აგარიან პეტრის ჯამებზე და 1 სთ-ით დავაყოვნეთ 5 °C-ზე დიფუზიის მაღალი ხარისხის მისაღწევად, რის შემდეგაც მოვათავსეთ ინკუბატორში 37 °C-ზე 24 სთ-ის განმავლობაში ბაქტერიების გასაზრდელად. 24 საათის შემდეგ გავზომეთ ინჰიბირების ზონები (სურ. 1). ექსპერიმენტის შედეგები მოცემულია ცხრილი 1-ში.

ცხრილი 1. ნაერთების 4, 8 და 23 ბაქტერიოციდული აქტივობა

#	აზომეთინი	<i>Salmonella Enteritidis</i>	<i>E. Coli</i>	<i>Pseudomona Aeruginosa</i>	<i>Strephthyllo- coccus Aureus</i>	<i>Strephthyllococcus O₁₅</i>
1	4	-	-	-	-	-
2	8	-	-	-	-	-
3	22	-	-	-	-	+

როგორც ცხრილიდან ჩანს, აზომეთინურ ნაერთებს 4 და 8 არ შეენიშნებათ რაიმე სახის ბაქტერიოციდული აქტივობა, მხოლოდ კომპლექსური ნაერთი **22** ავლენს ძლიერ სუსტ ბაქტერიოციდულ თვისებას *Strephthyllo- coccus O₁₅*-ის მიმართ, რაც შესაძლებელია გამოწვეული იყოს სპილენძის იონის არსებობით და არა თვით ლიგანდით.



სურ. 1. აზომეტილების ტესტი ბაქტერიოციდულებაზე დისკური დიფუზიის მეთოდით

2.6. სინთეზური ბოჭკოების ლებვა

ტეტრაკის აზო საღებრები 4(a-e) გამოყენებული იქნა ჰიდროფობური ბოჭკოების ნაილონისა და კაპრონის შესაღებად. ლებვისათვის გამოყენებული იყო აღნიშნული ბოჭკოების სტანდარტული მეთოდები. ლებვის პროცესში განისაზღვრა საღებრის ამოკრების უნარი. შეღებილი ნიმუშები გამოიკადა სინათლის, მშრალი და სველი ხეხვის, რეცხვის, ტუტე და მჟავას ზემოქმედების მიმართ და შეღებილი ბოჭკოდან საღებრის სუბლიმაციის უნარი. შედეგები შეჯამებულია ცხრილი 2-ში.

ჩვენს მიერ სინთეზირებული ტეტრაკის აზოსაღებრებისათვის შევისწავლეთ მათი ლებვითი, ბოჭკოს ზედაპირზე თანაბარი განაწილების, სამღებრო აბაზანიდან ამოკრების უნარიანობა და შეღებილი ნიმუშების მდგრადობა

სველი დამუშავებისა და შუქმედების მიმართ. ლეზა ჩავატარეთ კაპრონ-ზე და ნაილონზე. ლევისათვის გამოვიყენეთ დისპერსული ლევის მეთოდი. სამღებრო აბაზანის მოდული გვქონდა 50 [93- 96].

ცხრილი 2. სამღებრო აბაზანის შედგენილობა ჰიდროფობური ბოჭკოების (კაპრონი, ნაილობი) დისპერსული ლევისათვის

კომპონენტი	% ნიმუშის წონიდან
საღებარი	1
დისპერგატორი	2
აცეტონი	1

ლევის ჩატარების წინ ვახდენდით ბოჭკოების დამუშავებას გაუცხი-მოვანებისა და აქტივაციის მიზნით. შესაღებად გამზადებულ 1 გ მასის მქონე ქსოვილს ვათავსებდით 50 მლ წყალში, ვამატებდით საფეიქრო საპონს OII-10 3% რაოდენობით და ვადულებდით 10-15 წთ-ის განმავლობაში. გაუცხიმო-ვანება/აქტივაციის პროცესის დასრულების შემდეგ სინჯს რამდენიმეჯერ ვრეცხავდით ჯერ თბილი წყლით, შემდეგ ცივი წყლით და ვწურავდით მი-ნის წვირით ჭიქის კედელზე, ისე რომ ბოჭკოს სინჯს ხელით არ ვეხებოდით. კარგად გაწურულ ბოჭკოს შემდეგ ვათავსებდით სამღებრო აბაზანაში 30-40 °C-ზე და ვაყოვნებდით 30 წთ-ს. სამღებრო აბაზანის კომპოზიცია მოცემუ-ლია ცხრილი 2-ში. შემდეგ 1 სთ-ის განმავლობაში სამღებრო აბაზანას ვაცხე-ლებდით 80 °C-მდე. ლევის პროცესის დასრულების შემდეგ სამღებრო აბა-ზანას ვაცივებდით ოთახის ტემპერატურამდე. შეღებილ ნიმუშს ვიღებდით აბაზანიდან პინცეტის საშუალებით და ვრეცხავდით ჯერ 40 °C-იანი წყლით, შემდეგ რამდენიმეჯერ ცივი წყლით.

ტეტრაკისაზოსაღებრების ლევითუნარონობას ვამოწმებდით შეღები-ლი ნიმუშების თეთრ ფონზე გაშლით კარგი განათების პირობებში და ვი-

ზუალურად ვაკვირდებოდით შეფერილობის თანაბარ განაწილებას. მიღებული საღებრებით შეღებილ ყველა ნიმუშზე ფერის გადანაწილება იყო თანაბარი.

საღებრების ამოკრების უნარი შევისწავლეთ ფოტოკოლორიმეტრული მეთოდით, რისთვისაც გამოვიყენეთ ფოტოკოლორიმეტრი ФЭК-56M და წინასწარ ავაგეთ საღებრის კონცენტრაცია-ოპტიკური სიმკვრივე დამოკიდებულების საკალიბრო მრუდები. საკალიბრო მრუდები ავაგეთ თითოეული საღებრის 10 სხვადასხვა კონცენტრაციის ხსნარისათვის განზავების მეთოდით. მიღებული შედეგები დამუშავებულია მათემატიკურად პროგრამის MS Excel-ის საშუალებით. გამოყენებული საკალიბრო მრუდების კორელაციის კოეფიციენტი ვარირებს 0.998-0.999 შორის. ღებვის პროცესის დამთავრების შემდეგ სამღებრო აბაზანაში ფოტომეტრულად ვზომავდით სამღებრო აბაზანის ოპტიკურ სიმკვრივეს და დარჩენილი საღებრის რაოდენობას ვადგენდით საკალიბრო მრუდების საშუალებით. საბოლოოდ კონცენტრაციების სხვაობით ვითვლიდით ბოჭკოზე გადასული საღებრის პროცენტულ რაოდენობას. ტეტრაკისაზოსაღებრების ამოკრების უნარი ვარირებდა 62-86%-ის ფარგლებში (ცხრილი 3).

შეღებილი ქსოვილების შუქმედეგობის შესწავლისათვის თითოეულ ნიმუშს ვჭრიდით სამ ტოლ ნაწილად ზომებით 20×25 მმ. ერთ ნაჭერს ვინახავდით სიბნელეში, ხოლო ორს ვათავსებდით 4 სთ-ის განმავლობაში ულტრაიისფერი დასხივების პირობებში აპარატში „KФ-4M“ (ტალღის სიგრძე 365 ნმ, ლუმინესცენციის აღზნების სპექტრული დიაპაზონი – 200-500 ნმ, ზედაპირის უი დასხივება – 800 ლუქსი) დასხივების შეწყვეტის შემდეგ დასხივებულ და დაუსხივებულ სინჯებს ვათავსებდით თეთრ ფონზე ერთმანეთის გვერდით მონაცვლეობით (დასხივებული-დაუსხივებელი-დასხივებული) და ვიზუალურად ვაკვირდებოდით გაუფერულების ხარისხს. შეფასებას ვახდენდით რვა ბალიანი სისტემით სტანდარტის შესაბამისად [97].

ცხრილი 3. საღებრების ბოჭკოზე ამოკრების უნარიანი

#	საღებარი	ფერი	ბოჭკო	ამოკრება, %
1.	18	ყავისფერი	ნაილონი	85
2.	19	მუქი ყავისფერი	ნაილონი	85
3.	20	ყავისფერი	ნაილონი	80
4.	21	მუქი ყავისფერი	ნაილონი	80
5.	22	მუქი ყავისფერი	ნაილონი	76
6.	18	ყავისფერი	კაპრონი	65
7.	19	მუქი ყავისფერი	კაპრონი	65
8.	20	ყავისფერი	კაპრონი	68
9.	21	მუქი ყავისფერი	კაპრონი	78
10.	22	მუქი ყავისფერი	კაპრონი	66

გარდა საღებრების შუქმედებობისა შვეისწავლეთ შეღებილი ნიმუშების მდგრადობა სველი დამუშავების მიმართ. როგროც ცნობილია, სტანდარტული ტესტი ამ დროს ტარდება ტუტის, მჟავის, „ოფლის“, საპნის და ორგანული გამხსნელების მიმართ [98, 99]. მათი ტექნიკური შეფასება ასევე ჩავატარეთ რვა ბალიანი სისტემით. მიღებული შედეგები მოყვანილია ცხრილი 4-ში და აკმაყოფილებს სტანდარტით გათვალისწინებულ მოთხოვნებს.

ცხრილი 4. შეღებილი შალის ქსოვილის შუქმედეობა და მდგრადობა სველი დამუშავების მიმართ

#	საღებარი	ფერი	შეღებილი ნიმუშის მდგრადობა						
			სინათლე	რეცხვა	შრალი ხეხვა	სველი ხეხვა	მჯავა	ტუბი	სუბლიმაცია
1.	18	ყავისფერი	4-5	4-5	4-5	4-5	4-5	4	5
2.	19	მუქი ყავისფერი	4-5	4-5	4-5	4-5	4-5	4	5
3.	20	ყავისფერი	4-5	4-5	4-5	4-5	4-5	4	5
4.	21	მუქი ყავისფერი	4-5	4-5	4-5	4-5	4	4	5
5.	22	მუქი ყავისფერი	4-5	4-5	4-5	4-5	4-5	4	3
6.	18	ყავისფერი	4-5	4-5	4-5	4-5	4-5	4	5
7.	19	მუქი ყავისფერი	4-5	4-5	4-5	4-5	4-5	4	5
8.	20	ყავისფერი	4-5	4-5	4-5	4-5	4-5	4	5
9.	21	მუქი ყავისფერი	4-5	4-5	4-5	4-5	4-5	3	5
10.	22	მუქი ყავისფერი	4-5	4-5	4-5	4-5	4-5	4	3

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 ავტომატურ ლღობის აპარატზე.

ელემენტური ანალიზი ჩატარებულია Heraeus CHNO-Rapid ანალიზატორზე.

3.1. გამოყენებული გამხსნელები და დამხმარე რეაგენტები

2-მთილ-4-ნიტროფენილდიაზონიუმის (13), 4-ნიტროფენილდიაზონიუმის (14), 2-ნიტროფენილდიაზონიუმის (15), 4-სულფოფენილდიაზონიუმის (16) და 5-ნიტრო-2-ჰიდროქსიფენილდიაზონიუმის (17) ტეტრაფთორბორატები მიღებულია შესაბამისი არომატული ამინების, ნატრიუმის ნიტრიტისა და ტეტრაფთორბორმჟავას ურთიერთქმედებით ლიტერატურაში აღწერილი მეთოდის მიხედვით [100].

ჰიდრაზინჰიდრატი მიღებული იქნა ჰიდრაზინსულფატისა და ამონიუმის ჰიდროქსიდის ურთიერთქმედებით ლიტერატურაში აღწერილი მეთოდის მიხედვით [101].

ექსპერიმენტებში გამოყენებულ გამხსნელებს ვაშრობდით სტანდარტული მეთოდებით.

3.2. კარბონილირების რეაქცია რეიმერ–ტიმანის მიხედვით

3.2.1. 4,4'-დიჰიდროქსი-[1,1'-ბიფენილ]-3-კარბალდეჰიდის (2) სინთეზი

1 ლ ტევადობის სამყელა მრგვალძირა კოლბაში, რომელსაც მორგებული ჰქონდა უკუმაცივარი, თერმომეტრი, საწვეთი ძაბრი და მექანიკური სარეველა, ჩავტვირთვე 312 მლ წყალი და 34.4 გ ნატრიუმის ტუტის ხსნარი. მუდმივი მორევის პირობებში დავუმატე 10 გ 4,4'-დიჰიდროქსიდიფენილი (1), მივიღე მომწვანო ფერის ხსნარი. როდესაც მიღებული სარეაქციო ნარევი წყლის აბაზანაზე 80 °C-ზე გაცხელდა, წვეთ-წვეთობით დავუმატე 36 მლ ქლოროფორმი. პირველი წვეთის დამატებისთანავე სარეაქციო სისტემამ დაიწყო ფერის ცვლილება და გამუქება (თავდაპირველად ნარინჯისფერი, შემდგომ შინდისფერი და ბოლოს მოშავო). შევწყვიტე გარეგანი გაცხელება. სარეაქციო ნარევის ინტენსიური და თანაბარი დუდილის პროცესს ვარეგულირებდი ქლოროფორმის დამატების სიჩქარით (უკუმაცივრიდან, რაც შეიძლება მცირე რაოდენობის წვეთები იხდებოდა). *ამავდროულად შევარჩიე*

მორევის ისეთი სიჩქარე, რომ არ მომხდარიყო რეაქციაში შეუსვლელი ქლოროფორმის განშრეება კოლბის ფსკერზე! ქლოროფორმის დამატებას დასჭირდა დაახლოებით 90 – 120 წთ, რის შემდეგაც სარეაქციო სისტემა დამატებით კიდევ ვადუღე 4 სთ წყლის აბაზანის საშუალებით 60-65°C. სარეაქციო ნარევი ადუღდა, რის გამოც შევაჩერე გაცხელება, თუმცა მორევა განვაგრძე გაცივებამდე.

წყლის ორთქლით გამოვხადე ქლოროფორმი (8 მლ). სარეაქციო სისტემის გაცივების შემდგომ დავამატე განზ. მარილმჟავა მჟავა არის შექმნამდე. მივიღე ღია ყავისფერი ხსნარი, რომელიც დავაყოვნე რათა დაკრისტალეების პროცესი დასრულებულიყო. სარეაქციო ნარევი შეინიშნებოდა ფაზების გაყოფა და ნალექის წარმოქმნა.

3.2.2. 4,4'-დიჰიდროქსი-[1,1'-ბიფენილ]-3,3'-დიკარბალდეჰიდის (3) სინთეზი

1 ლ ტევადობის სამყელა მრგვალძირა კოლბაში, რომელსაც მორგებულ ჰქონდა უკუმაცივარი, თერმომეტრი, საწვითი ძაბრი და მექანიკური სარეველა, ჩავტვირთვე 312 მლ წყალი და 34.4 გ ნატრიუმის ტუტის ხსნარი. მუდმივი მორევის პირობებში დავუმატე 11.51 გ მონოალდეჰიდი, მივიღე ყვითელი ფერის ხსნარი. როდესაც მიღებული სარეაქციო ნარევი წყლის აბაზანაზე 80 °C-ზე გაცხელდა, წვეთ-წვეთობით დავუმატე 36 მლ ქლოროფორმი (120წთ). პირველი წვეთის დამატებისთანავე სარეაქციო სისტემამ დაიწყო ფერის ცვლილება და გამუქება, თავდაპირველად ღია წითელი, შემდგომ კი მუქი წითელი. ქლოროფორმის დამატებას ისე ვაგრძელებდი, რომ უკუმაცივრიდან, რაც შეიძლება მცირე რაოდენობის წვეთები იხდებოდა. ამ დროს შეწყვეტილი მქონდა გაცხელება (წინა სინთეზისაგან განსხვავებით).

სარეაქციო ნარევის მუდმივი მორევის პირობებში 3 საათის განმავლობაში ვაცხელებდი 65 °C -ზე.

3.2.3. ალდეჰიდების გასუფთავება ბისუფიტური მეთოდით

0.33 გ კარბონილირების სტადიაზე მიღებულ ნედლ პროდუქტს ვხსნით 25 მლ მეთანოლში მუდმივი მორევის პირობებში მაგნიტური შემრევის გამოყენებით. ვფილტრავთ ხსნარს და ფილტრატს ვამატებთ 25 მლ ნატრიუმის ბისუფიტის კონცენტრირებულ ხსნარს მუდმივი მორევის პირობებში. წარმოიქმნება სიმღვრივე. ვამატებთ მცირე რაოდენობით წყალს (20-25 მლ) სიმღვრივის გაქრობამდე. მიღებულ შეფერილ გამჭვირვალე ხსნარს ვფილტრავთ. ფილტრატს ვამატებთ 22.5 მლ ჰექსანისა და 2.5 მლ ეთილაცეტატის ნარევს. ხსნარს ვათავსებთ გამყოფ დაბრში და ვაცალკევებთ ორგანულ და წყლის ფაზებს. ორგანული ფაზიდან გამხსნელის მოცილებით ვიღებთ რეაქციაში შეუსვლელ ნაერთს 1.

წყლიან ფაზას ვამატებთ 25 მლ 40%-იანი ნატრიუმის ჰიდროქსიდის ხსნარს. შეინიშნება სარეაქციო ნარევის შეთბობა. ვაყოვნებთ მუდმივი მორევის პირობებში 10-15 წუთს. წვეთ-წვეთობით ვამატებთ კონცენტრირებულ მარილმჟავას ძლიერ მჟავა რეაქციამდე. გამოიყოფა ყვითელი ფერის ნალექი. ვფილტრავთ ბიუხნერის დაბრზე და ნალექს ვრეცხავთ ცივი წყლით ნეიტრალურ არემდე. ლღობის ტემპერატურა 218-222°C.

3.3. მაკროციკლური პოლიაზომეთინური ნაერთის 8 სინთეზი

ოთხყელა კოლბაში, რომელიც აღჭურვილია ორი საწვეთი დაბრით, უკუმაცივრითა და მექანიკური სარეველით, ტვირთავენ 100 მლ იზოპროპილის სპირტს და წყლის აბაზანის საშუალებით აცხელებენ ადუღებამდე. გამხსნელის დუღილის ტემპერატურის მიღწევის შემდეგ საწვეთი დაბრებიდან ერთნაირი სიჩქარით (≈30 წთ-ის განმავლობაში) ამატებენ წინასწარ მომზადებულ 2.2 მმოლი ჰიდრაზინჰიდრატის 50%-იან ხსნარს და 1 მმოლი დიალდეჰიდის 7 ხსნარს 10 მლ 2-პროპანოლში. კომპონენტების დამატების

დამთავრების შემდეგ სარეაქციო სისტემას აცხელებენ კიდეც 1 სთ. გამოყოფილ კრისტალებს ფილტრავენ და აშრობენ ჰაერზე.

მიღებულ ნედლ პროდუქტს ასუფთავებენ სვეტური ქრომატოგრაფიული მეთოდის საშუალებით სილიკაფელზე L 100/250. ელუენტი ტოლუოლი:ეთილაცეტატი = 10:1. ან ბისულფიტური მეთოდით.

გამოსავლიანობა 0.27 გ (0.58 მმოლი, 58%); ყვითელი კრისტალები. ლღობის ტემპერატურა 280-282 °C (2-პროპანოლი); $R_f=0.36$ (ტოლუოლი:ეთილაცეტატი = 10:1). უი სპექტრი λ_{max}/nm (მეთანოლი), ($\log \epsilon$) 297.8 (3.99), 316.72 (3.56), 329.4 (3.48), 340.7 (3.60). იწ სპექტრი (KBr) ν_{max}/cm^{-1} : 3340 (OH), 3030 ($C_{Ar}-H$), 2854 (H-CO), 1704 (H-CO), 1604 (C=C), 1457 (C=C), 1373 (C=N), 1295 (OH), 1234 (C-O), 1172 ($C_{Ar}-H$), 817 ($C_{Ar}-H$), 725 ($C_{Ar}-H$), 509 ($C_{Ar}-H$). 1H ბმრ ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 6.84 (d, J 8.0 Hz, 4H, $C_{Ar}-H$), 6.88 (s, 4H, $H-C=N$), 7.32 (d, J 8.0 Hz, 4H, $C_{Ar}-H$), 7.36 (s, 4H, $C_{Ar}-H$), 7.96 (s, 4H, OH). ელემენტური ანალიზი C, 70.50; H, 4.28; N, 11.72. ($C_{28}H_{20}N_4O_4$), ნაპოვნია C, 70.58; H, 4.23; N, 11.76%.

3.4. მაკროციკლური პოლიაზომეთინური ნაერთის 4 გასუფთავება ბისულფიტური მეთოდით

0.5 გ მიღებულ ნედლ პროდუქტს ვამატებთ 10%-იან მარილჟავას და მუდმივი მორევის პირობებში ვაყოვნებთ 10 წუთს. ვფილტრავთ და ფილტრატს ვინახავთ (ხსნარი A). ნალექს ვხსნით 25 მლ მეთანოლში, ვფილტრავთ და ფილტრატს ვამატებთ 25 მლ ნატრიუმის ბისულფიტის კონცენტრირებულ ხსნარს. ვაყოვნებთ 10-15 წუთს. ვამატებთ 25 მლ 10%-იან ეთილაცეტატის ხსნარს ჰექსანში. გამყოფი ძაბრის საშუალებით ვაცალკევებთ ორგანულ და არაორგანულ ფაზებს (ხსნარი B). ორგანული ფაზიდან გამხსნელის მოცილების შემდეგ ვიღებთ მიზნობრივ პროდუქტს 4.

**3.4.1. 3,3'-ბის((E)-ჰიდრაზინილილიდენმეთილ)-[1,1'-ბიფენილ]-4,4'-
დიოლის რეგენერაცია**

ხსნარს A ვამატებთ 10%-იან ნატრიუმის ტუტის ხსნარს ნეიტრალურ-სუსტ ტუტე არემდე. ვაყოვნებთ 30-40 წთ-ს. ვფილტრავთ ბიუხნერის ძაბრზე გამოყოფილ კრისტალებს, ჩავრეცხავთ მცირე რაოდენობის ცივი მეთანოლით. ვაშრობთ ვაკუუმ - კარადაში 25-30°-ზე. გამოსავლიანობა - ცვალებადი.

**3.4.2. თანაური პროდუქტების 4,4'-დიჰიდროქსი-[1,1'-ბიფენილ]-3,3'-
დიკარბალდეჰიდის (2) და 3',3'''-((1E,1'E)-ჰიდრაზინ-1,2-დიილიდენ
ბის(მეთანილიდენ))ბის(4,4'-დიჰიდროქსი-[1,1'-ბიფენილ]-3-
კარბალდეჰიდის) (5) რეგენერაცია**

ხსნარი B-ს ვამატებთ 25 მლ 40%-იანი ნატრიუმის ჰიდროქსიდის ხსნარს. შეინიშნება სარეაქციო ნარევის შეთბობა. ვაყოვნებთ მუდმივი მორევის პირობებში 10-15 წუთს. წვეთ-წვეთობით ვამატებთ კონცენტრირებულ მარილმჟავას ძლიერ მჟავა რეაქციამდე. გამოიყოფა ყვითელი ფერის ნალექი. ვფილტრავთ ბიუხნერის ძაბრზე და ნალექს ვრეცხავთ ცივი წყლით ნეიტრალურ არემდე და ვაშრობთ ვაკუუმ-კარადაში 25-30°C-ზე.

**3.5. მაკროციკლური აზომეთინური კომპლექსნაერთების
სინთეზი**

კოლბაში, რომელიც აღჭურვილია უკუმაცივრით, მექანიური სარეველით და თერმომეტრით, ტვირთავენ 1 მმოლი (0.5 გ) მაკროციკლურ აზომეთინურ ნაერთს 4 და 15 მლ დიმეთილფორმამიდს ან აცეტონიტრილს. აზომეთინის სრული გახსნის შემდეგ, სარეაქციო სისტემაში შეაქვთ 30 მლ დიმეთილფორმამიდში ან აცეტონიტრილში გახსნილი 0.001 მოლი (0.1 გ) სპილემის (II) ქლორიდი ან ქრომის (III) ნიტრატი. სარეაქციო სისტემას მუდმივი მორევის პირობებში წყლის აბაზანაზე აცხელებენ 70-72 °C-ზე (სარეაქციო სისტემის ტემპერატურა) 4 სთ-ის განმავლობაში. რეაქციის მიმდინარეო-

ბისას ადგილი აქვს სარეაქციო სისტემის ფერის ცვლილებას. რეაქციის დამთავრების შემდეგ სარეაქციო მასა გადააქვთ ქიმიურ ჭიქაში და მიღებული კომპლექსური ნაერთის გამოყოფას ახდენენ ნატრიუმის ქლორიდის ნაჯერი ხსნარით, რისთვისაც სისტემას ამატებენ ექვივალენტური რაოდენობით NaCl-ის ნაჯერ ხსნარს და აყოვნებენ 24 სთ–ით. გამოყოფილ ნალექს ფილტრავენ და აშრობენ ჰაერზე.

3.6. ტეტრაკისაზოსარებრების (18-22) სინთეზი

3.6.1. აზოშეუღლების ზოგადი მეთოდიკას

0.5 მმოლი არილდიაზონიუმის ტეტრაფთორბორატს (13-17) იხსნება 25 მლ წყალში 15 წუთის განმავლობაში ენერგიული მუდმივი მორევის პირობებში წვეთ–წვეთობით ამატებენ 0.119 გ (0.25 მმოლი) პოლიაზომეთინს 8-ს გახსნილს 25 მლ 10%-იან ნატრიუმის ჰიდროქსიდის ხსნარში. სარეაქციო ნარევეს ოთახის ტემპერატურაზე მუდმივი მორევის პირობებში აყოვნებენ 24 სთ–ის განმავლობაში და შემდეგ ანეიტრალევენ 10%-იანი მარილმჟავას ხსნარით. ნეიტრალიზაციის შემდეგ წარმოქმნილ ნალექს ფილტრავენ, რეცხავენ წყლით, აშრობენ და აკრისტალევენ ეთანოლში. მიღებულ კრისტალებს ასუფთავებენ სვეტური ქრომატოგრაფიის მეთოდის გამოყენებით, რისთვისაც რეაქციის პროდუქტს ხსნიან მეთანოლის მცირე ულუფაში და ათავსებენ სილიკაგელიანი (L 100/250) სვეტის თავზე (ახდენენ ადსორბციას). სვეტის ელუირებას აწარმოებენ ტოლუოლი : ეთილაცეტატის (3:1 მლ\მლ) ნარევით.

3.7. შეღებილი ნიმუშების გამოცდა

3.7.1. გამოცდა საპნის ხსნარით დამუშავების მიმართ

წინასწარ ამზადებენ ნიმუშის გამოსაცდელ აბაზანას, რომელიც შედგება ნიმუშის წონის მიხედვით 5% საპნისა და 2% ნატრიუმის კარბონატისაგან. მექანიკური სარეველით აღჭურვილ აბაზანაში ათავსებენ გამოსაცდელ ნიმუშს. 30-40 წთ-ის განმავლობაში აყოვნებენ 40-50°C-ზე და ყოველი 5 წთ-ის ინტერვალში ურევენ 2-3 წთ-ს. დამუშავების დამთავრების შემდეგ ნიმუშს რეცხავენ ცივი დისტილირებული წყლით 2-ჯერ, შემდეგ გამდინარე წყალში 10 წთ-ის განმავლობაში და წურავენ. ნიმუშს ამრობენ ჰაერზე ოთახის ტემპერატურაზე.

3.7.2. გამოცდა მჟავას ხსნარით დამუშავების მიმართ.

შეღებილ ნიმუშზე მინის პიპეტით აწვეთებენ 5%-იანი HCl, H₂SO₄, CH₃COOH-ის წვეთს და ჟღენტავენ 20 მმ დიამეტრზე პიპეტის მოძრაობით. დამუშავების შემდეგ ნიმუშს ამრობენ ჰარზე.

3.7.3. გამოცდა ტუტის ხსნარით დამუშავების მიმართ

შეღებილ ნიმუშზე მინის პიპეტით აწვეთებენ 5%-იანი, Na₂CO₃-ის წვეთს და ჟღენტავენ 20 მმ დიამეტრზე პიპეტის მოძრაობით. დამუშავების შემდეგ ნიმუშს ამრობენ ჰარზე. Na₂CO₃-ის ნალექს ამორებენ მშრალად ჯაგრისის საშუალებით.

3.7.4. გამოცდა „ოფლით“ დამუშავების მიმართ

ნიმუშს ათავსებენ ჭიქაში, რომელშიც შედგება Na₂HPO₄, NaH₂PO₄, NaCl-სა და NH₄OH-ის წყალხსნარებისაგან და აყოვნებენ 30 წთ-ს. დამუშავების შემდეგ ნიმუშს წურავენ და ამრობენ ჰაერზე.

3.7.5. გამოცდა ორგანული გამსხნელების დამუშავების მიმართ

ნიმუშს ათავსებენ ჭიქაში, რომელიც მოთავსებულია ორგანული გამსხნელი (ეთანოლი, DMF, დიოქსანი) და აყოვნებენ 30 წთ–ს. ნიმუშს ურევენ ყოველ 20 წთ–ში. დამუშავების შემდეგ ნიმუშს წურავენ და აშრობენ ჰაერზე

დასკვნა

1. დადგენილია, 4,4'-დიჰიდროქსი-[1,1'-ბიფენილ]-ზე ქლოროფორმისა და ნატრიუმის ტუტის მოქმედებით (რეიმან-ტიმანის მეთოდი) უპირატესად მიიღება მონოკარბონილირების პროდუქტი 4,4'-დიჰიდროქსი-[1,1'-ბიფენილ]-3-კარბალდეჰიდი და დიკარბონილირების პროდუქტის 4,4'-დიჰიდროქსი-[1,1'-ბიფენილ]-3,3'-დიკარბალდეჰიდის გამოსავლიანობა არ აღემატება 25%-ს.
2. დადგენილია, რომ რეიმან-ტიმანის მეთოდით 4,4'-დიჰიდროქსი-[1,1'-ბიფენილ]-3,3'-დიკარბალდეჰიდის სინთეზის გამოსავლიანობა შესაძლებელია გაიზარდოს 92%-მდე კარბონილირების ორჯერადად ჩატარებით პირველ საფეხურზე მიღებული ნედლი მასის გასუფთავების გარეშე.
3. დადგენილია, რომ რეიმან-ტიმანის რეაქციით მიღებული ნაერთების გასუფთავება ბისულფიტური მეთოდით, რომელიც ითვალისწინებს ნედლი პროდუქტის ბისულფიტურ ნაერთში გადაყვანას, ექსტრაქციას, ბისულფიტური ნაერთის დაშლას საწყის ალდეჰიდში, ზრდის მიზნობრივი პროდუქტის გამოსავლიანობას, მნიშვნელოვნად ამცირებს რეაქტივების ხარჯს და იძლევა მაღალი სისუფთავის პროდუქტს.
4. დადგენილია, რომ მაკროციკლური პოლიაზომეთინური ნაერთის სინთეზის ნედლი პროდუქტის გასუფთავება შემუშავებული მოდიფიცირებული ბისულფიტური მეთოდით იძლევა მაღალი სისუფთავის მიზნობრივ პროდუქტს და საწყისი და თანაური პროდუქტების სეპარირების საშუალებას იძლევა, რომლებიც შესაძლებელია ხელახლა იქნას გამოყენებული ციკლიზაციის სტადიაზე მიზნობრივი პროდუქტის გამოსავლიანობის გაზრდის მიზნით.
5. დადგენილია, რომ 20-წევრიანი მაკროციკლური პოლიაზომეთინური ნაერთი წარმოადგენს კარგ აზოპარტნიორს აზომეულებების რეაქციაში,

რომელსაც შესწევს უნარი სუსტ ტუტე არეში შევიდეს აზოშეუღლები რეაქციაში არილდიაზონიუმის ტეტრაფთორბორატებთან და აზოშეუღლების რეაქციის ერთ სტადიაზე წარმოქმნას ტეტრაკისაზოსარებრები.

6. 20-წევრიანი პოლიაზომეთინური ნაერთის საფუძველზე არილდიაზონიუმის ტეტრაფთორბორატებთან აზოშეუღლებით სინთეზირებულია 5 ახალი ტეტრაკის აზოსადებარი. დადგენლია, რომ 20-წევრიანი პოლიაზომეთინური ნაერთის საფუძველზე მიღებულ სადებრებს აქვს ღრმა (ყავისფერი) ფერი და კარგი ტექნიკური თვისებები.
7. დადგენილია, რომ 20-წევრიანი პოლიაზომეთინის დიმეთილფორმამიდის ხსნარზე რკინისა და ქრომის ხსნადი მარილების ურთიერთქმედებით მიიღება მდგრადი კომპლექსური ნაერთები.
8. დადგენილია, რომ როგორც 20-წევრიანი პოლიაზომეთინს, ისე მის Cr^{3+} და Cu^{2+} კომპლექსებს არ ახასიათებთ ბაქტერიციდული აქტივობა პათოგენების *Salmonella Enteritidis*, *E.Coli*, *Pseudomona Aeroginosa*, *Strephthyllococcus Aureus*, *Strephthyllococcus O15* მიმართ.

გამოყენებული ლიტერატურა

1. Andurkar N.M., Pawar R.P., Vibhute Y.B. Synthesis and antibacterial activity of some new anils, 4-thiazolidinones and 2-azetidinones. *Orient. J. Chem.* 2004, 16, 553.
2. Desai S. B., Desai P. B., Desai K.R. Synthesis of some schiff bases,thiazolidinones and azetidinones derived from 2,6-diaminobenzo[1,2-d : 4,5-d '] bithiazole and their anticancer activities. *Heterocycl. Commun.* 2001, 7, 1, 83–90.
- 3 . Hwang J., Moon H., Seo J., Park S.Y., Aoyama T., Wada T., Sasabe H. Synthesis and characterization of photoconducting non-linear optical polymers containing indole-benzoxazole moiety. *Polymer*, 42, 7, p. 3023-3031
4. Khandlar A.A., Nejati K., Rezvani Z. Synthesis, characterisation and study of cobalt (II) Shief-base complexes as catalysts for the oxidation of styrene bt molecular oxygen. *Molecules*, 2005, 10, 302-311.
5. Jones R.D., Summerville D.A., Basolo F. Synthetic oxygen carriers related to biological systems. *Chem. Rev.*, 1979, 79, p. 139-179.
6. Blasdel G.G., Salama G., Voltage-sensitive dyes reveal a modular organization in monkey striate cortex. *Nature*, 1986, 321, 579
7. Grinvald A., Frosting E.L., Hildesheim R. Optical imaging of neuronal activity. *Physiological Reviews*, 1988, 68, 1285
8. Lieke E.E., Frosting D.R., Arieli A., Hildesheim R., Grinvald A. Optical Imaging of Cortical Activity: Real-time imaging using extrinsic dye-signals and high resolution imaging based on slow intrinsic-signals. *Annu. Review Physiol.*, 1989, 51, 543.
9. Kauer J.S. Real-time imaging of evoked activity in local circuits of the salamander olfactory bulb. *Nature*, 1988, 331, 166
10. Osol A., Pratt R. *The United States Dispensatory*. Philadelphia,, Toronto: J.B. Lippincott Company, 1973, 615.
11. Mujumdar R. B., Ernst L. A., Mujumdar S. R., Lewis C. J., Waggoner A. S. Cyanine dye labeling reagents: Sulfoindocyanine succinimidyl esters. *Bioconjugate Chem.*, 1993, 4, 105.
12. Matsuoka M. *Infrared Absorbing Dyes*. Plenum: New York,1990, chapter 3.

13. Jencks W.P. Studies on the mechanism of oxime and semicarbazone formation. *Studies on the Mechanism of Oxime and Semicarbazone Formation*. J. Am. Chem. Soc., 1959, 81, 2, p.475-481.
14. El-Masry A. H., Fahmy H.H., Abdelwahed S.H.A. Synthesis and antimicrobial activity of some new benzimidazole derivatives. *Molecules*, 2000, 5, 1429.
15. Bala K.M., Kumar R. K. Synthesis of new 4-thiazolidinones and 2-azetidinones with their in vitro biological activities. 1995, 57. 252-259.
16. Cukurovali A., Yilmaz I., Gur S., Kazaz C. Synthesis, antibacterial and antifungal activity of some new thiazolyhydrazone derivatives containing 3-substituted cyclobutane ring. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 2006, 41, 2, 201-207.
17. Banfi E., Scialino G., Zampieri D., Mamolo M.G., Vio L., Ferrone M., Fermiglia M., Paneni MS., Prici S. Antifungal and antimycobacterial activity of new imidazole and triazole derivatives. A combined experimental and computational approach. *J Antimicrob Chemother.*, 2006, 58, 1, 76-84.
18. Hodnett E. M., Dunn W. Structure-antitumor activity correlation of some Schiff bases. *J. Med. Chem.* 1970, 13, 768-770.
19. Desai S. B., Desai P. B., Desai K.R. Synthesis of some schiff bases,thiazolidinones and azetidinones derived from 2,6-diaminobenzo[1,2-d : 4,5-d '] bisthiazole and their anticancer activities. *Heterocycl. Commun.* 2001, 7, 1, 83-90.
20. Abadi A. H., Abou-Seri S. M., Abdel-Rahman D. E., Klein Ch., Lozach O., Meijer L. Synthesis of 3-substituted-2-oxoindole analogues and their evaluation as kinase inhibitors, anticancer and antiangiogenic agents. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 2006, 41, 3, 296-305.
21. Gaunt T.N. Fluorescent compositions. Us Pat. No. 2851423, 09.09.1958, Appl.No. 420193, Filed 31.03.1954.
- 22 . Hwang J., Moon H., Seo J., Park S.Y., Aoyama T., Wada T., Sasabe H. Synthesis and characterization of photoconducting non-linear optical polymers containing indole-benzoxazole moiety. *Polymer*, 42, 7, p. 3023-3031
23. Kim S-H., Yoon S-H., Kim S-H., Han E-M. Red electroluminescent azomethine dyes derived from diaminomaleonitrile. *Dyes and Pigments*, 2005, 54, p. 45-48.
24. Gao W.T., Zheng Zh. Synthetic studies on optically active Schieff-base ligands derived from condensation of 2-hydroxyacetophenone and chiral diamines. *Molecules*, 2002, 7, p. 511-516.

25. Debraj S., Tanmoy M., Rajesh B., Subratanath K. Cobalt (III) Schiff base complex: Synthesis, X-ray structure and aerobic epoxidation of olefins. *Polyhedron*. 2013, 56. 230-236.
26. Dellacherie E, Labrude P, Vigneron C, Riess J.G. *Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems*. 1987, 3, 1, 41.
27. Mimoun H. The role of peroxymetallation in selective oxidative processes. *Journal of Molecular Catalysis*, 1980, 7, 1, p. 1-29.
28. Elizbarashvili E., Matitaishvili T., Topuria Kh. Synthesis of Macrocyclic Polyazomethines. *Journal of Brazilian Chemical Society*. 2007, 18, 6, 1254-1258.
29. Lagvilava I., Matitaishvili T., Iardalashvili I., Elizbarashvili E. One-pot syntheses of some novel tetrakisazo dispersed dyes bearing twenty-membered macrocyclic polyazomethine. *Collection of Czechoslovak Chemical Communications*, 2009, 74, 3, 409-418
30. Джоуль Дж., Смит Г., Основы химии гетероциклических соединений, Москва, Мир, 1975, 398.
31. Ferrigni N. R., Sweetana S. A., McLaughlin J. L., Singleton K. E., Cooks R. G., J. Identification of New Cactus Alkaloids in *Backebergia militaris* by Tandem Mass Spectrometry, *Nat. Prod.*, 1984, 47, 839.
32. Орехов А. П. Химия алкалоидов, Москва, Изд-во АН СССР, 1955, 282.
33. Theuns H. G., Vlietstra E. J., Salemink C. A. Corypalline and O-methylcorypalline, two alkaloids from *Papaver bracteatum*. *Phytochemistry*, 22, 247 (1983).
34. Hesse M. *Alkaloids. Nature's Curse or Blessing*. Wiley: VCH, 2002, 36.
35. Dyke S. F. *Rodds Chemistry of Carbon Compounds*, Ed. S. Coffey. Amsterdam, Elsevier Scientific Publishing Company. 1978, 4, 3.
36. Suau R., Silva M. V., Ruiz I., Valpuesta M. N-Benzylisoquinoline alkaloids from *Ceratocarpus heterocarpus*. *Phytochemistry*, 1994, 36, 241
37. Wollweber H., Hiltmann R. Einfache aliphatische Amine mit ganglioplegischer und blutdrucksenkender Wirksamkeit. *Angew. Chem.*, 1960, 72, 1001
38. Бровченко В. Г., Шибеева Н. В., Пыщев А. И., Кузнецов Е. В. ХГС, 1992, 9 3, 363

39. Lamas C., Castedo L., Dominguez D. *Tetrah. Lett.*, Regioselective synthesis of 7,8-dioxygenated-3,4-dihydroisoquinolines by metalation of β -phenethylamines. 1988, 9, 3865
40. Tietze L. F., Schimpf R. *Angew. Chem.*, Regio- und enantioselective Silicium-terminierte intramolekulare Heck-Reaktionen. 1994, 106, 1138.
41. Shintani R., Fu G.C. A New Copper-Catalyzed [3 + 2] Cycloaddition: Enantioselective Coupling of Terminal Alkynes with Azomethine Imines To Generate Five-Membered Nitrogen Heterocycles. *J. Am. Chem. Soc.*, 2003, 125 36, 10778.
42. Weissflog W., Wirth I., Diele S., Pelzl G., Schmalfuss H., Schoss T., Würflinger A. The N,N'-bis[4-(4-n-alkyloxybenzoyloxy)benzylidene]phenylene-1,3-diamines: mesophase behaviour and physical properties. *Liquid Crystals*. (2001) 28, 11, 1603-1609.
43. Narayanaswami S., Rajeswari S., Pal B. R., Nagarajan K., Richter W. J., Shenoy S. J. *Proc. Indian Acad. Sci. Chem. Sci.*, 1984, 93, 145
44. Salazar M., Zektzer A. S., Martin G. E. Modulation of methylene carbon response intensity in long-range heteronuclear 2D NMR chemical shift correlation spectra. *Magn. Reson. Chem.*, 26, 24 (1988).
45. Ildiko Sh., Sztojkov-Ivanov A; Lazar A, Fulop F. Synthesis of 1,2,3,4-Tetrahydroisoquinoline-1-Carboxylic Acid Derivatives Via Ugi Reactions. *Letters in Organic Chemistry*, 2007, 4, 2, 102-108
46. Burlov A. S., Vlasenko V. G., Koshchienko, Yu. V., Makarova N. I., Garnovskii D. A. Synthesis, characterization, luminescent properties and biological activities of zinc complexes with bidentate azomethine Schiff-base ligands. *Polyhedron*, 201, 154, 65-76
47. L. Hegedus S., Mc Guire M. A., Shultze L. M., Yijun C., Anderson O. P. Reaction of chromium carbene complexes with imines. Synthesis of beta-lactams I. *Am. Chem. Soc.*, 1984, 106, 2680
48. Khlebnikov A., Nikiforova T.Yu., Novikov M., Kostikov R. A Convenient Synthetic Route to Derivatives of 1,2,3,4-Tetrahydroisoquinoline-1-carboxylic Acid. *Synthesis*. 1997. 677-680.
49. Tsuge O., Kanemasa Sh., Recent Advances in Azomethine Ylide Chemistry. *Advances in Heterocyclic Chemistry*, 1989, 45, 231-349

50. Honda T., Ishige H., Araki J., Akimoto S., Hirayama K., Tsubuki M. A synthesis of (+)-nonactic acid by means of the sulfur-ylide rearrangement. *Tetrahedron*, 1992, 48, 1, 79-88
51. Moshkin V. S., Sosnovskikh V. Ya. A one-pot synthesis of tetrahydroisoquinolin-4-ols via a novel acid-catalyzed rearrangement of 5-aryloxazolidines. *Tetrahedron Letters*, 2013, 54, 20, 2455-2457.
52. Ardill H., Grigg R., Sridharan V., Surendrakumar S. X=Y-ZH Systems as potential 1,3-dipoles: Part 19. Intramolecular cycloadditions of non-stabilised azomethine ylides generated via the decarboxylative route from α - amino acids. Part 18. *Tetrahedron*, 1988, 44, 15, 4953-4966.
53. Voskressensky L. G., Borisova T. N., Matveeva M. D., Khrustalev V. D, Titov A. A., Aksenov A. V., Dyachenko S. V., Varlamov A. V. A facile synthesis of 1-oxo-pyrrolo[2,1-a]isoquinolines. *Tetrahedron Letters*, 2017, 58, 9, 877-879
54. Toth G., Frank J., Benpe Z., Weber L., Simon K.. 1,3-Dipolar cycloaddition reaction of 3,4-dihydro-6,7-dimethoxyisoquinoline ylide with olefins *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, 1983, 9, 1961
55. Duncan J. A., Bosse M. L., Masnovi J. M. Comparative study of reactions of 2-benzylisoquinolinium and 3,4-dihydro-2-benzylisoquinolinium salts with carbon disulfide in two base-solvent environments *J. Org. Chem.*, 1980, 45, 3176
56. Elwakeel K.Z., Removal of Reactive Black 5 from aqueous solutions using magnetic chitosan resins, *J. Hazard. Mater.* 2009, 167, 383-392
57. Prakash A., Adhikari D. Application of Schiff bases and their metal complexes- A Review. *International Journal of ChemTech Research*. Vol. 3, No.4, pp 1891-1896
58. Sabaa M. W., Mohamed R. R., Oraby E.H. Vanillin –Schiff's bases as organic thermal stabilizers and co-stabilizers for rigid poly(vinyl chloride). *European Polymer journal*. Vol.45. 2009. Pp 3072-3080.
59. Şafak S., Duran B., Yurt A., Türkoğlu G. Schiff bases as corrosion inhibitor for aluminium in HCl solution. – *Corrosion Science*, vol. 55, pp 251-259.
60. Kajal A., Bala S., Kamboj S, Sharma N., Saini V. "Schiff Bases: A Versatile Pharmacophore"
61. Chelidze N.T, Ochkikidze N.T., Matitaishvili T. R. , Didebulidze K.A., Elizbarashvili E.N. "Nontoxic macrocyclic azomethines, *GEN*, 2017, 3, 88-91
62. Elizbarashvili E., Matitaishvili T. Synthesis of Macrocyclic Polyazomethines. *Journal of Brazilian Chemical Society*. 2007, 18, 6, 1254-1258

63. Gao J., Martell A.E. Self-assembly of achiral and chiral macrocyclic ligands: synthesis, protonation constants, conformation and asymmetric catalysis. *Org. Biomolec. Chem.*, 2003, 1, 2795
64. Utz D., Heinemann F.W., Mukherjee J., Mukherjee R., Schindler S. Z. Synthesis and Structural Characterization of a New Tetranuclear Macrocyclic Copper(I) Complex. *Anorg. Allg. Chem.* 2003, 629, 2211.
65. ჭელიძე ნ., ანთია გ., მათითაიშვილი თ., ოჩხიკიძე ნ., ელიზბარაშვილი ე. არატოქსიკური აზომეთინების სინთეზის მეთოდების მოდიფიცირება. საქართველოს საინჟინრო სიახლენი, 2018, 3, ???
66. Красовицкий Б.М., Федюниева И.А., Шахрович А.Л. Бифлоурофоры ионного строения. *ЖОрХ*, 1988, 24, 1302
67. ჭელიძე ნ., მათითაიშვილი თ., ოჩხიკიძე ნ., ელიზბარაშვილი ე. ახალი ტეტრაკისაზოსაღებრები მაკროციკლური აზომეთინების საფუძველზე. საქართველოს საინჟინრო სიახლენი, 2018, 4, ???.
68. Baumann H., Grychot K. Azo compound and an azomethine compound and having a tertiary N-dative bond. US Pat. No. 4489002. 18.12.1984. Appl. No. 384945. Filed 4.01.1982.
69. Gao W.T., Zheng Zh. Synthetic studies on optically active Schieff-base ligands derived from condensation of 2-hydroxyacetophenone and chiral diamines. *Molecules*, 2002, 7, p. 511-516.
70. S. H. Sumrra, A. Suleman, Z. H. Chohan, M. N. Zafar., M. A. Raza, T. Iqbal. Triazole metal based complexes as antibacterial/antifungal agents. *Russian Journal of General Chemistry*. 2017, 87, 6, 1281–1287
71. Baumann H., Grychot K. Azo compound and an azomethine compound and having a tertiary N-dative bond. US Pat. No. 4489002. 18.12.1984. Appl. No. 384945. Filed 4.01.1982.
72. Gao W.T., Zheng Zh. Synthetic studies on optically active Schieff-base ligands derived from condensation of 2-hydroxyacetophenone and chiral diamines. *Molecules*, 2002, 7, p. 511-516.
73. James P. Collman, Lei Fu. Synthetic Models for Hemoglobin and Myoglobin. *Acc. Chem. Res.* 1999, 32, 6, 455-463.
74. Chengguo Jia, Wenjun Lu, Tsugio Kitamura, and, and Yuzo Fujiwara. Highly Efficient Pd-Catalyzed Coupling of Arenes with Olefins in the Presence of tert-Butyl Hydroperoxide as Oxidant. *Organic Letters*, 1999, 1, 13, 2097-2100.

75. Werner A., Mylius Alb., Beitrag zurkstitution anorganischer verbindungen mitteilung. Über oxycobaltiake und anhydroxykobaltiake. Anorg. Allg. Chem., 1898, 16, 1, p. 245-267.
76. Busch D. H., Alcockt N. W. Iron and cobalt “Lacunar” complexes as dioxygen carriers. Chem. Rev., 1994, 94, p. 585-623.
77. Niederhoffer E. C., Timmons J.H., Martell A.E. Thermodynamics of oxygen binding in natural and synthetic dioxygen complexes. Chem. Rev., 1984, 84, p. 137-203.
78. Ching-Wei Tung, Ying-Ya Hsu, Yen-Ping Shen, Yixin Zheng, Ting-Shan Chan, Hwo-Shuenn Sheu, Yuan-Chung Cheng & Hao Ming Chen. Reversible adapting layer produces robust single-crystal electrocatalyst for oxygen evolution. Nature Communications, 2015, 6, 8106.
79. Ryan J. DeLuca, Jennifer L. Edwards, Laura D. Steffens, Brian W. Michel, Xiaoxiao Qiao, Chunyin Zhu, Silas P. Cook, and Matthew S. Sigman. Wacker-Type Oxidation of Internal Alkenes using Pd(Quinox) and TBHP. The Journal of Organic Chemistry, 2013, 78, 4, 1682-1686.
80. Ebner L., Riley D., Foote C.S., Valentine J.S., Greenberg A. Liebman J.F. Active oxygen in chemistry. UK, Glasgow: Blakie academic and professional publishers, 1995, vol. 2, chapter 6, p. 205.
81. Cuia Y., Chena Ch.-L., Gratzla J. S. Pattb R. A Mn(IV)-Me4DTNE complex catalyzed oxidation of lignin model compounds with hydrogen peroxide. Journal of Molecular Catalysis A: Chemical, 1999, 144, 3, p. 411-417.
82. Bozell J.J., Hames B.R. Cobalt Shieff base complex catalyzed oxidation of para-substituted phenolics. Preparation of benzoquinones. J.Am. Chem. Soc., 1995, 60, 2398-2404.
83. Kervinen K., Lahtinen P., Repo T., Svahn M., Leskela M. The effect of reaction conditions on the oxidation of veratyl alcohol catalized by cobal salen-complexes. Catalysis Today. 2002, 75, 1-4, 183-188.
84. Bringmann G., Dreyer M., Faber J.H., Dalsgaard P.W., Staerk D., Jaroszewski J.W. Ancistrotananine C and related 5,10-and 7,30-coupled naphthylisoquinoline alkaloids from Ancistrocladus tanzaniensis. J. Nat. Prod. 2004, 67, 5, 743-748.
85. de Souza A.O., Galetti F.C.S., Silva C.L., Bicalho B., Parma M.M., Fonseca S.F., Antimycobacterial and cytotoxicity activity of synthetic and natural compounds. Quim Nova. 2007, 30, 7, 1563-1566.

86. Guo Z, Xing R., Liu S., Zhong Z., Ji X., Wang L., Antifungal properties of Schiff bases of chitosan, N -substituted chitosan and quaternized chitosan. *Carbohydr Res.* 2007, 342, 10, 1329–1332.
87. Gedye R., Smith F., Westaway K., Ali H., Baldisera L., Laberge L., The use of microwave ovens for rapid organic synthesis. *Tetrahedron Lett.*, 1986, 27, 3, 279–282
88. Giguere R.J., Bray T.L., Duncan S.M., Majetich G. Application of commercial microwave ovens to organic synthesis. *Tetrahedron Lett.*, 1986, 27, 41, 4945–4948.
89. Guzen K.P., Guarezemini A.S., Orfao A.T.G., Cella R., Pereira C.M.P., Stefani H.A. Eco-friendly synthesis of imines by ultrasound irradiation. *Tetrahedron Lett.*, 2007, 48, 10, 1845-1848.
90. Shi L., Ge H.M., Tan S.H., Li H.Q., Song Y.C., Zhu H.L. Synthesis and antimicrobial activities of Schiff bases derived from 5-chloro-salicylaldehyde. *Eur. J. Med. Chem.* 2007, 42, 4, 558–564.
91. Chelidze N., Narsia D., Gelashvili M., Matitaishvili M., Chikovani A., Ochikidze N. Synthesis of Macrocylic Azomethin Compounds. 5-th International Conference of Young Scientists (Chemistry Today-2016) September 18-21, 2016. Tbilisi: Agricultural University of Georgia, Georgia
92. ჭელიძე ნ., მათითაიშვილი თ., ოჩიკიძე ნ. არატოქსიკური ახალი მაკროციკლური აზომეთინური საღებრები. ქიმია-მიღწევები და პერსპექტივები. 19-20 ოქტომბერი, 2018, თბილისი: სტუ
93. Vesna V. Panić¹, Sanja I. Šešlija¹, Aleksandra R. Nešić², Sava J. Veličković. Adsorption of azo dyes on polymer materials Adsorption of azo dyes on polymer materials. *Hem. ind.* 67 (6) 881–900 (2013)
94. Patel D. P., Patel T. S., Dixit B. C. Synthesis, characterization and dyeing performance of new bisazo–bisazomethine disperse dyes. *Journal of Saudi Chemical Society*, 17, 2, (2013), 203-209.
95. Sekar N. Direct dyes. *Handbook of Textile and Industrial Dyeing*, 2011, 425-445.
96. ჭელიძე ნ ნ, ანთიაგ გ., მათითაიშვილი თ., ოჩიკიძენ ნ., ელიზბარაშვილირ ე.. არატოქსიკური აზომეთინების სინთეზის მეთოდების მოდიფიცირება. *Georgian Engineering News*, 2018, 3, (მიღებულია ბეჭდვაში)
97. ГОСТ 9733.3-83. Методы испытания устойчивости окрасок к свету в условиях искусственной освещенности.

98. ГОСТ 97333-83. Методы испытания устойчивости окрасок к физико-химическими воздействиям.
99. ГОСТ 25993-83. Красители дисперсные. Методы испытания.
100. Swain, C. G.; Rogers R. I. Mechanism of formation of aryl fluorides from arenediazonium fluoborates. J. Am. Chem. Soc., 1975, 97, 799
101. Корякин, И.В., Ангелов И.И. Чистые химические вещества. М.: Химия, 1974, с. 91.