

ივანე ჯავახიშვილის სახელობის თბილისის სახელმწიფო უნივერსიტეტი

ნანა ბარბაქაძე

ზუსტ და საბუნებისმეტყველო მეცნიერებათა ფაკულტეტი
ქიმიის მიმართულება

2- და 5-არილინდოლების ახალი წარმოებულების
სინთეზი და გამოკვლევა

ს ა დ ო ქ ტ ო რ ო დ ი ს ე რ ტ ა ც ი ა

ხელმძღვანელები:

პროგრამის ხელმძღვანელი:
ქიმ. მეცნ. დოქტორი, პროფესორი

იოსებ ჩიკვაძე

სამეცნიერო ხელმძღვანელები:

საქართველოს მეცნიერებათა
ეროვნული აკადემიის წევრი,
წ/კორესპონდენტი,
ქიმ. მეცნ. დოქტორი, პროფესორი

შოთა სამსონია

ქიმ. მეცნ. დოქტორი, პროფესორი

იოსებ ჩიკვაძე

თბილისი 2010 წელი



თბილისის
უნივერსიტეტის
გამომცემლობა

შინაარსი

შესავალი	-----	3
თავი 1.	ლიტერატურის მიმოხილვა	6
1.1	არილინდოლური სისტემების სინთეზი	6
1.1.1.	2-არილინდოლების სინთეზი	7
1.1.1.1.	ფიშერის მეთოდი	7
1.1.1.2.	სხვა მეთოდები და მოდიფიკაციები	16
1.1.2.	5-არილინდოლების სინთეზი	24
1.1.3.	არილინდოლების ქიმიური თვისებები	30
1.1.3.1.	აცილირება	30
1.1.3.2.	დიმეთილამინომეთილირება	35
1.1.3.3.	აზოშეუღლების რეაქცია	36
1.1.3.4.	ალკილირების რეაქცია	39
თავი 2.	ექსპერიმენტული მონაცემების განსჯა	42
2.1.	ზოგიერთი 2- და 5-არილინდოლის სინთეზი	43
2.1.1.	5-ფენილინდოლის წარმოებულების სინთეზი	44
2.1.2.	2-(2',5'-დიჰიდროქსიფენილ)ინდოლის წარმოებულების სინთეზი	53
2.1.3.	2-პ-ნიტროფენილ-3H-ინდოლ-5,4-d]პენზო[b]ფურანის სინთეზი	61
2.2.	2- და 5-არილინდოლების წარმოებულების ქიმიური თვისებები	64
2.2.1.	ფორმულირება ვილსმაიერის მიხედვით	65
2.2.2.	ამინომეთილირება მანიხის მიხედვით	70
2.2.3.	აზოშეუღლების რეაქცია	74
2.2.4.	ნიტროზირების რეაქცია	83
2.2.5.	N-ალკილირების რეაქცია	84
2.3.	გარდაქმნები გვერდით ჯაჭვში	86
2.3.1.	2-ეთოქსიკარბონილ-3-ფორმილ-5-ფენილინდოლის კონდენსაციის რეაქციები	86
2.3.2.	3,4-დიჰიდრო-4-ოქსოპირიდაზინო[4,5-b]-8-ფენილ-1H-ინდოლის სინთეზი	95
2.3.3.	5-ფენილ-ინდოლ-2-ილ-კარბონმეჟავას ქლორანჰიდრიდის სინთეზი და მისი გარდაქმნები	96
2.4.	2-(2',5'-დიჰიდროქსიფენილ)ინდოლისა და მისი 5-ჩანაცვლებული ნაწარმების ანტიოქსიდანტური აქტიურობა	102
თავი 3.	ექსპერიმენტული ნაწილი	106
დასკვნები	-----	117
გამოყენებული ლიტერატურა	-----	118

შესავალი

თემის აქტუალობა: ჰეტეროციკლურ ნაერთთა ქიმია ერთ-ერთი ყველაზე მიმზიდველი და მნიშვნელოვანი სფეროა ორგანულ ქიმიაში, რაზეც მეტყველებს ის ფაქტი, რომ ცნობილი და ფართოდ გამოყენებული სამკურნალო პრეპარატებიდან დაახლოებით 60% ჰეტეროციკლურ ნაერთებს წარმოადგენს. ამ მიმართულებით საინტერესო კვლევები დღესაც გრძელდება, ვინაიდან სამკურნალო საშუალებების შექმნა ისეთი დაავადებებისათვის, როგორიცაა შეძენილი იმუნოდეფიციტის სინდრომი (შიდსი), ავთვისებიანი სიმსივნე, ტუბერკულოზი და მრავალი სხვა ჯანდაცვითი პრობლემა, რომლებიც აუცილებელ და სასწრაფო გადაწყვეტას მოითხოვს, დღევანდელი მსოფლიოს ყურადღების ცენტრშია.

ყოველი ქიმიურად მოდიფიცირებული, პოტენციური სამკურნალო ნივთიერება გადის პირველად სკრინინგს ამა თუ იმ ბიოლოგიური აქტიურობის გამოვლენის მიზნით, რამაც გამოიწვია სინთეზური სამუშაოების სტიმულირება, განსაკუთრებით, ჰეტეროციკლური ნაერთების სფეროში. მათ შორის მნიშვნელოვანი ადგილი ინდოლის ნაწარმებს უკავია.

ინდოლის ფრაგმენტების შემცველი ახალი ჰეტეროციკლური სისტემებისა თუ მნიშვნელოვანი ინდოლური ნაწარმების ფუნქციური და სტრუქტურული ანალოგების სინთეზის მიზნით მსოფლიო მასშტაბით მიმდინარე ინტენსიური გამოკვლევების შედეგად დაგროვდა მრავალი საინტერესო მეცნიერული ფაქტი და აღმოჩენილ იქნა ბიოლოგიურად აქტიურ ნივთიერებათა ფართო რიგი. ზოგიერთი მათგანი დანერგილია სამედიცინო პრაქტიკაში. ცნობილია მათი ანტიბაქტერიული, ანტიმიკრობული, ანთების საწინააღმდეგო და სხვა სახის აქტიურობა. ამ რიგში გვხვდება ანტიდეპრესანტები, ტრანკვილიზატორები, ცენტრალური ნერვული სისტემის რეცეპტორების ბლოკატორები. ბოლო ათწლეულების მონაცემებით არილინდოლების ნაწარმებს შორის ნაპოვნია რიგი დაავადებების მკურნალობისათვის მნიშვნელოვანი ძლიერმოქმედი და სელექციური მაინჰიბირებელი უნარის მქონე ნაერთები. ამ მხრივ, პირველ რიგში, აღსანიშნავია, რომ 2-არილინდოლების ნაწარმებს აქვთ ანტიესტროგენული, ადამიანის 5-HT (სეროტონინი)-რეცეპტორებისა და ტუბულინის ინჰიბირების უნარი, რაც ამ რიგის ნაერთების ანტიკანცეროგენულ და შიდსის საწინააღმდეგო აქტიურობას განაპირობებს. 4',5-დიაცეტოქსი-1-ეთილ-2-ფენილ-3-ეთილინდოლი წარმატებით გამოიყენება კიბოს ზოგიერთი სახეობის ქიმიოთერაპიაში. აღსანიშნავია, რომ არილინდოლების ნაწარმები არ მიეკუთვნება მომწამლავ ნივთიერებათა ჯგუფს.

2-ფენილინდოლს და მის ზოგიერთ ნაწარმს აღმოაჩნდათ აგრეთვე თანამედროვე ტექნიკისათვის საჭირო ძვირფასი თვისებები: 2-ფენილინდოლი გამოიყენება პლასტმასების წარმოებაში ანტიოქსიდანტური დანამატის სახით, უვერცხლო ფოტომასალებში და ინფორმაციის ჩამწერ ჰოლოგრაფიულ კომპოზიციებში, ხოლო 4',6-დიამიდილო-2-ფენილინდოლი – ძლიერი ლუმინოფორი, რომელსაც უჯრედის მემბრანასთან შეკავშირების უნარი აქვს, საფუძველს უქმნის მიკრობიოლოგიურ გამოკვლევებში თანამედროვე ლუმინესცენტური მიკროსკოპიის გამოყენებას. ამ ნივთიერებას აღმოაჩნდა მაღალი სიმსივნის საწინააღმდეგო აქტიურობაც. 2-ფენილინდოლების რიგში აღმოჩენილია სხვა, არა ნაკლებად საინტერესო, ნაერთები.

ყოველივე ზემოთქმულიდან გამომდინარე, მიგვაჩნია, რომ აღნიშნული ნაერთების რიგის გაფართოება იზომერული არილინდოლური სისტემებისა და მათი

ნაწარმების სინთეზის გზით, ახალი, ძვირფასი თვისებების მქონე ნაერთების გამოვლენის მიზნით აქტუალურ სამეცნიერო-გამოყენებით პრობლემას წარმოადგენს.

სამუშაოს მიზანი: ჩვენთვის საინტერესო იყო გაგვეფართოვებინა კვლევები ზემოთ აღნიშნული მიმართულებით. კერძოდ, განგვერხოციელებინა ახალი არილინდოლური სისტემების სინთეზი, შეგვესწავლა მათი თვისებები და ამ რიგში გამოგვევლინა სასარგებლო თვისებების მქონე ნივთიერებები.

წარმოდგენილი სამუშაოს მიზანს შეადგენს 5-ფენილინდოლების, 2,5-დიარილინდოლების, ასევე არილურ ფრაგმენტში ორი ჩამნაცვლებლის შემცველი 2-არილინდოლების სინთეზის პრეპარატიული მეთოდების დამუშავება.

ოთხბირთვიანი კონდენსირებული სისტემის – ინდოლობენზო[*b*]ფურანის რიგში 2-ფენილინდოლის ანალოგების მიღება.

სინთეზირებული არილინდოლების ქიმიური თვისებების შესწავლა ელექტროფილური ჩანაცვლების რეაქციების მაგალითზე.

ჩამნაცვლებელი ჯგუფების გავლენის ხასიათის დადგენა ელექტროფილური ჩანაცვლების რეაქციების მიმდინარეობაზე.

5-ფენილინდოლის წარმოებულების გვერდითი ჯაჭვის გარდაქმნები.

მეცნიერული სიახლე: ე. ფიშერის რეაქციით სინთეზირებულია არილურ ფრაგმენტში როგორც ერთი, ისე ორი ჩამნაცვლებლის შემცველი ახალი 2- და 5-არილინდოლები, აგრეთვე, 2,5-დიარილინდოლები.

დადგენილია ჰიდრაზინული და კეტონური ფრაგმენტების ჩამნაცვლებლის ელექტრონული ბუნების გავლენის თავისებურებანი არილჰიდრაზონების ინდოლიზაციის რეაქციაზე.

შესწავლილია არილჰიდრაზონების ინდოლიზაციის რეაქციის მსვლელობა ულტრაბერითი აქტივაციის პირობებში.

შესწავლილია ინდოლობენზო[*b*]ფურანის 2-არილნაწარმების სინთეზის შესაძლებლობა ფიშერის რეაქციის მიხედვით.

შესწავლილია 2-ეთოქსიკარბონილ-5-ფენილინდოლისა და 2-(2,5'-დიჰიდროქსიფენილ)ინდოლის წარმოებულების ელექტროფილური ჩანაცვლების რეაქციები: ფორმირება, ამინომეთილირება, აზომეუღლება, ნიტროზირება, N-ალკილირება.

სინთეზირებულია 2-ფენილინდოლის ცნობილი, ბიოლოგიურად აქტიური ნაწარმების სტრუქტურული 5-ფენილანალოგები – ფორმილ-, ნიტროზო-, არილაზო- და ალკილის ჯგუფების შემცველი ახალი 5-ფენილინდოლები.

განხორციელებულია 3-ფორმილ-5-ფენილინდოლის კონდენსაციის რეაქციები ნუკლეოფილურ რეაგენტებთან.

სინთეზირებულია პირიდაზინონდოლური სისტემის 8-ფენილნაწარმი.

შესწავლილია 5-ფენილ-ინდოლ-2-ილ-კარბონმჟავას ქლორანჰიდრიდის რეაქციები პირველად ამინებთან და ჰიდრაზინის ნაწარმებთან.

სინთეზირებულია 5-ფენილინდოლის ახალი ნაწარმები – პოტენციური ბიოლოგიური აქტიურობის მქონე აზომეთინი, ამიდი, ჰიდრაზონები და ჰიდრაზიდები.

სინთეზირებული ნაერთების სტრუქტურა შესწავლილია ინსტრუმენტული მეთოდებით.

შესწავლილია 2-(2,5'-დიჰიდროქსიფენილ)ინდოლისა და მისი 5-ჩანაცვლებული ნაწარმების ანტიოქსიდანტური აქტიურობა.

პრაქტიკული მნიშვნელობა: შემუშავებულია ახალი 2- და 5-არილინდოლებისა და მათი ნაწარმების სინთეზის პრეპარატიული მეთოდები;

ელექტროფილური ჩანაცვლების რეაქციის საფუძველზე სინთეზირებულია გვერდით ჯაჭვში ორი ჰიდროქსილის ჯგუფის შემცველი ახალი ინდოლური 3-არილზოსაღებრების რიგი. არატრადიციული აზოშეუღლების რეაქციით მიღებულია ასევე 2-ეთოქსიკარბონილ-5-ფენილინდოლისა და მისი N-მეთილწარმოებულის 3-არილ-აზონაერთები;

სინთეზირებულია ბიომაკრომოლეკულების პოტენციური ინტერკალატორის –პირიდაზინოინდოლის წარმოებული;

სინთეზირებულ ნაერთებს შორის გამოვლენილია ანტიოქსიდანტური თვისებების მქონე ნივთიერებები.

ნაშრომი გადმოცემულია 129 ნაბეჭდ გვერდზე. იგი შედგება შესავლის (3 გვ), ლიტერატურის მიმოხილვის (37 გვ), ექსპერიმენტული მონაცემების განსჯის (64 გვ), ექსპერიმენტული ნაწილის (11 გვ), დასკვნის (1 გვ) და გამოყენებული ლიტერატურის ნუსხისაგან (217 დასახელება, 12 გვ) და შეიცავს 96 სქემას, 8 ცხრილს და 23 ნახაზს.

სქემების და ნივთიერებების ნუმერაცია I და II თავებში, ლიტერატურის მიმოხილვა და ექსპერიმენტული მონაცემების განსჯა, ავტონომიურია, ნივთიერებათა ნუმერაცია II და III თავებში, ექსპერიმენტული მონაცემების განსჯა და ექსპერიმენტული ნაწილი, შეესაბამება ერთმანეთს.

თავი 1. ლიტერატურის მიმოხილვა

წინამდებარე მიმოხილვა ეძღვნება ისეთი არილინდოლური სისტემების სინთეზისა და თვისებების შესახებ მონაცემების გაანალიზებას, რომლებიც არილურ ფრაგმენტს შეიცავენ ინდოლის მე-2, ან მე-5, ან ორივე ნახშირბადთან ერთდროულად. ამ ტიპის არილინდოლური სისტემები ან მათი ისეთი იზომერები, რომლებიც თავისუფალ β-ნახშირბადატომებს შეიცავენ, საინტერესო საკვლევ ობიექტებს წარმოადგენენ მნიშვნელოვანი ბიოლოგიურად აქტიური ინდოლური (ბუნებრივი და სინთეზური) ნაერთების არილანალოგების მისაღებად. ასეთი ნაერთების მიღების მეთოდების დამუშავებისას სხვადასხვა ავტორების მიერ მიღებულია არაერთი საინტერესო სამეცნიერო მონაცემი. მრავალი საინტერესო სამეცნიერო მონაცემია მიღებული, აგრეთვე, ამ ტიპის ნაერთების ქიმიური თვისებების შესწავლისას. მნიშვნელოვანია ამ გზით მიღებული ახალი ინდოლური ნაერთების ბიოლოგიური და ფარმაკოლოგიური აქტიურობის გამოკვლევის შედეგებიც. არანაკლებ საინტერესოა ისეთი არილინდოლების ქიმია და ფარმაკოლოგია, რომლებიც არილურ ჩამნაცვლებელს ინდოლის β-ნახშირბადატომთან შეიცავენ. ასევე საინტერესოა ისეთი არილილ ჩანაცვლებული ინდოლშემცველი სამ- და მეტბირთვიანი კონდენსირებული ჰეტეროციკლური სისტემების მიღება და გამოკვლევა, რომლებშიც ინდოლის ბირთვი ანელირებულია სხვა ჰეტეროციკლთან პიროლის ან ბენზოლის ბირთვების მეშვეობით.

ჩვენი აზრით, აღნიშნული არილინდოლური და კონდენსირებული სისტემები შეიცავენ ინდოლის მსგავს, ან მისგან მცირედ თუ დიდად განსხვავებულ ელექტრონულ სისტემას. მითუმეტეს, თუ ეს ნაერთები შეიცავენ სხვადასხვა ფუნქციურ ჯგუფებს, რომლებსაც შეუძლია აღნიშნულ ერთიან ჰეტეროციკლურ სისტემაში ელექტრონული სიმკვრივების განაწილების ხასიათის შეცვლა, რასაც, ბუნებრივია, მოჰყვება სისტემის თვისებების შესაბამისი ცვლილება. შესაძლებელია მათ აღმოაჩნდეთ ზემოთ ნახსენები ცნობილი ნაერთებისგან მკვეთრად განსხვავებული თვისებები. თუმცა, ჩვენი აზრით, ამ საკითხის შესწავლა ფართომასშტაბიან პრობლემას წარმოადგენს და ამდენად ერთი სამეცნიერო გამოკვლევის ფარგლებს სცილდება, ამიტომ ჩვენი ყურადღება შევაჩერეთ ზემოთ ნახსენებ 2- და 5-არილინდოლებისა და კონდენსირებულ აზოტშემცველ სისტემებზე.

სამეცნიერო ლიტერატურა მოიცავს დიდი რაოდენობით მასალას არილინდოლების როგორც სინთეზის მეთოდების, ასევე მათი ქიმიური გარდაქმნის რეაქციების შესახებ. ამ სფეროში უკანასკნელ წლებამდე გამოქვეყნებულ სამეცნიერო მასალასთან ერთად, წინამდებარე მიმოხილვაში გაანალიზებულია უკანასკნელი წლების მიღწევებიც. ცხადია, ის არ წარმოადგენს ყოვლისმომცველს.

1.1. არილინდოლური სისტემების სინთეზი

ინდოლის ბირთვი სასიცოცხლო ფასეულობების მქონე მრავალ ბუნებრივ პროდუქტშია ნაპოვნი. მრავალმხრივ სასარგებლო თვისებების გამო ინდოლური სისტემები კვლავ იპყრობს სინთეტიკოსების ყურადღებას. დღემდე ინტერესს იწარჩუნებს ინდოლის ბირთვის სინთეზის ტრადიციული მეთოდების დახვეწა. სამეცნიერო კვლევების ეფექტური განვითარებისათვის ასევე საჭიროა ახალი და გაუმჯობესებული მეთოდების შემუშავება.

უკანასკნელი რამდენიმე ათწლეულის განმავლობაში შემუშავებულია ინდოლის ბირთვის სინთეზის არაერთი მეთოდი. მიმოხილვით სტატიებში [1-4] თავმოყრილია და სისტემატიზირებულია თეორიული და ექსპერიმენტული კვლევების შედეგები აქტუალური მიმართულებით – ინდოლური სისტემების, მათ შორის არილინდოლების სინთეზი. ზოგიერთი მათგანი წარმოადგენს ისეთი კლასიკური მეთოდების მოდიფიკაციებს, როგორიცაა ფიშერის, ბიშლერის, მადელუნგის მეთოდები, ზოგიერთს კი – ინდოლის ქიმიაში ანალოგები არ გააჩნია.

ჩვენ, კიდევ ერთხელ, მოკლედ, მიმოვიხილავთ ადრეულ მონაცემებს და ყურადღებას გავამახვილებთ, უპირატესად, ბოლო წლების განმავლობაში გამოქვეყნებულ ცნობებზე არილინდოლური სისტემების სინთეზის მეთოდებისა და მათი ქიმიური თვისებების შესახებ.

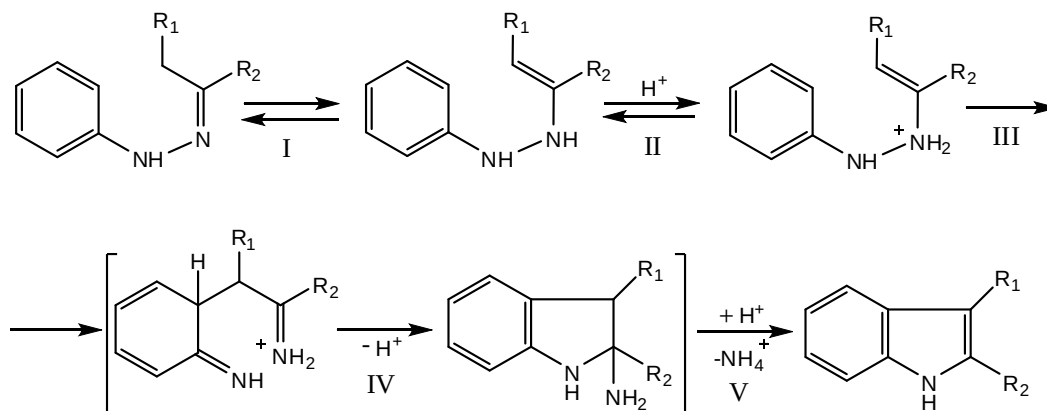
1.1.1. 2-არილინდოლების სინთეზი

1.1.1.1. ფიშერის მეთოდი

ჰიდრაზინის წარმოებულების გარდაქმნებს შორის განსაკუთრებული ადგილი უკავია რეაქციებს, რომლებიც მიმდინარეობს N-N ბმის გახლეჩით. მათ შორის დიდი მნიშვნელობა აქვს კარბონილური ნაერთების არილჰიდრაზონების მუავურ-კატალიზურ გადაჯგუფებას ინდოლის წარმოებულების წარმოქმნით – ე. ფიშერის რეაქციას. ამ რეაქციის დღეისათვის აღიარებული ზოგადი მექანიზმი [5] წარმოდგენილია სქემა 1-ზე.

ხანგრძლივი დროის განმავლობაში სადისკუსიო თემას წარმოადგენდა ფიშერის რეაქციის მექანიზმის ერთ-ერთი საფეხურის – ახალი C-C ბმის წარმოქმნის ხასიათის დადგენა: ჩაეთვალიათ ის სიგმატროპულ გადაჯგუფებად, მოლეკულათშორის ნუკლეოფილურ რეაქციად [6], თუ პროცესად, სადაც ხდება N-პროტონირებული ენჰიდრაზინის ელექტროციკლური რეაქცია [7-10] და სხვა.

სქემა 1



ინდოლიზაციის რეაქციის ძირითადი საფეხურების მიმდინარეობის შესახებ გამოთქმული სხვადასხვა მოსაზრება, რომლებიც არგუმენტირებულია როგორც თეორიულად, ისე ექსპერიმენტულად, განხილულია შრომაში [11].

ამ რეაქციის მექანიზმის საკვანძო სტადიას წარმოადგენს III საფეხური, N-N ბმის გახლეჩა და ახალი C-C ბმის წარმოქმნა [7,8,10,12-14].

ფიშერის რეაქციის მექანიზმის კანონზომიერების დადგენას მრავალი შრომა მიეძღვნა. იაპონელ მეცნიერთა მიერ [15-17] ჩატარებულია ფართო კვლევითი სამუშაოები ფენილის ბირთვში სხვადასხვა ელექტრონული ბუნების მქონე ჩამნაცვლებლების შემცველ კეტონთა 1,1-დიარილჰიდრაზონების ციკლიზაციების მაგალითებზე.

ჰ. იშის, ჰ. ჰაგივარასა და თანამშრომელთა მიერ შესწავლილ იქნა N-არილფენილჰიდრაზონების ციკლიზაცია ქლორწყალბადით გაჯერებულ ეთანოლში [15] (სქემა 2). პიროყურძნის მჟავას ეთილის ესტერის N-ფენილ-პ-მეთოქსიფენილჰიდრაზონის (1ა) ციკლიზაციით წარმოიქმნება ოთხი პროდუქტი 2ა, 3ა, 4ა, 5, შესაბამისად, 43; 2,3; 5,3 და 33% გამოსავლიანობით, 1ბ ფენილჰიდრაზონიდან – ორი: 2ბ (15%) და 3ბ (12%) ინდოლები, ხოლო 1გ-ს ინდოლიზაციით – 2გ (11%), 3გ (67%) და 4გ (17%) ინდოლები (სქემა 2).

მიღებული შედეგებიდან გამომდინარეობს, რომ ინდოლიზაცია მიმდინარეობს გამააქტიურებული ჯგუფების შემცველი ბირთვის მიმართულებით, ამასთან, არილის ჯგუფი ხელს უწყობს ინდოლიზაციას.

მე-[16] შრომაში აღწერილია ძლიერი ელექტრონაქცეპტორული CF_3 ჯგუფის გავლენა ინდოლიზაციის პროცესის მიმართულებაზე. პიროყურძნისმჟავას ეთილის ესტერის N-ფენილ-ო-ტრიფთორმეთილფენილჰიდრაზონის (6) ციკლიზაცია უპირატესად მიმდინარეობს ელექტრონებით შედარებით მდიდარ ჩაუნაცვლებელ ბენზოლის ბირთვში (სქემა 3).

ამავე ავტორების მიერ შესწავლილია [17] პიროყურძნისმჟავას ეთილის ესტერის N-ფენილ-ო-დიმეთოქსიფენილჰიდრაზონის (9) ინდოლიზაცია კატალიზატორად უწყლო $ZnCl_2$ და HCl /ეთანოლის გამოყენებისას (სქემა 4). რეაქციები მიმდინარეობს N-არილ-ინდოლების ნარევისა (10-13) და რიგი თანამდე პროდუქტების წარმოქმნით (სქემა 4).

ე. ფიშერის რეაქციის მექანიზმის ზოგიერთი ინტერპრეტაცია, ასევე მეთოდის გამოყენების სფეროების შესახებ საკმაოდ ვრცელი ინფორმაცია მოიპოვება სპეციალურ მიმოხილვებში [2,4,9,10].

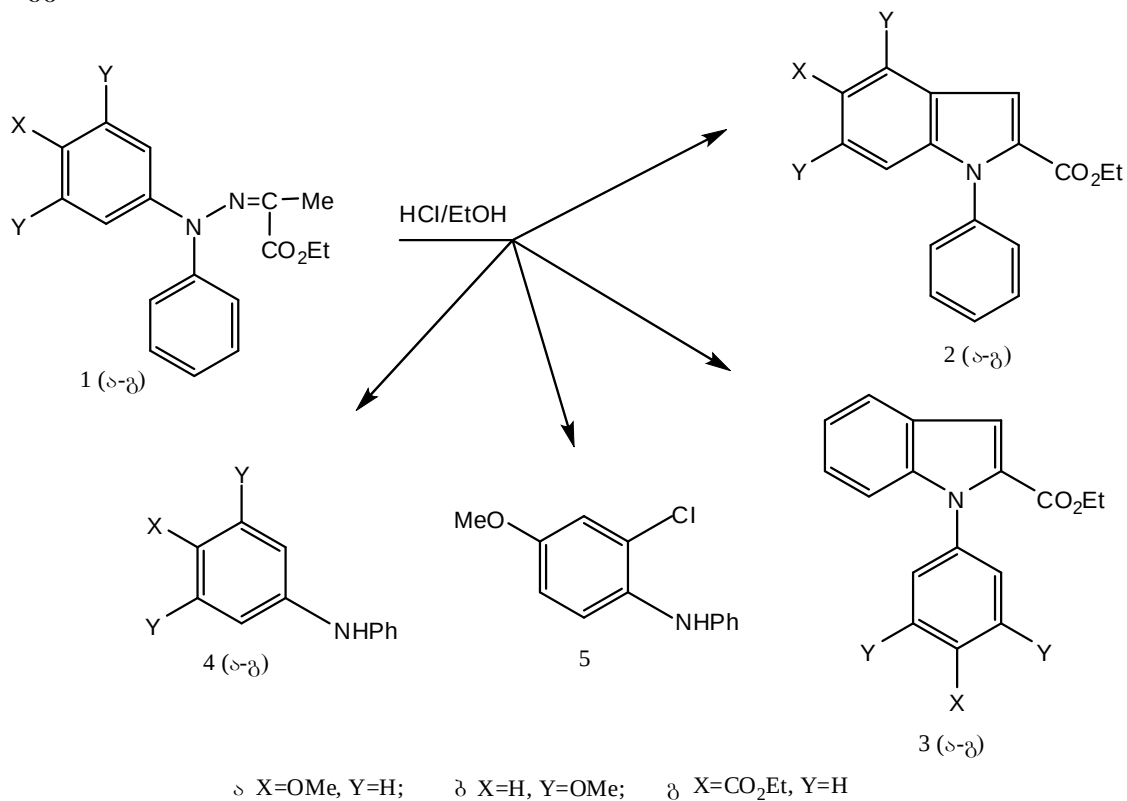
კარლინისა და ფიშერის ნაშრომში [18] აღწერილია 2,6-დიქლორფენილჰიდრაზონების (14-16) ციკლიზაცია. აღმოჩნდა, რომ ფიშერის რეაქციის პირობებში ადგილი აქვს ჰიდრაზონის მოლეკულაში ქლორის ატომის მიგრაციას ორთო-მდგომარეობიდან პარა-მდგომარეობაში მდგრადი 5,7-დიქლორინდოლების (17-19) წარმოქმნით და ერთი ქლორის ატომის მოხლეჩის ხარჯზე 7-ქლორინდოლების (20-22) წარმოქმნას (სქემა 5).

ანალოგიურად მიმდინარეობს რეაქცია $SnCl_2$ -თან გაცხელებისას [19]. ქლორის ატომის მიგრაციას ადგილი აქვს ასევე $SnCl_2$ -ის შეცვლისას $SnCl_2/HCl$ -ით. მე-17 და 21-ე ნაერთები წარმოიქმნება თანაფარდობით 1:3 საერთო გამოსავლიანობით 20%. უფრო მაღალ პირობებში ($ZnCl_2$, 300°C) ჰიდრაზონიდან (15) იხლეჩება ქლორის ორივე ატომი და წარმოიქმნება 2-პ-ქლორფენილინდოლი 4% გამოსავლიანობით.

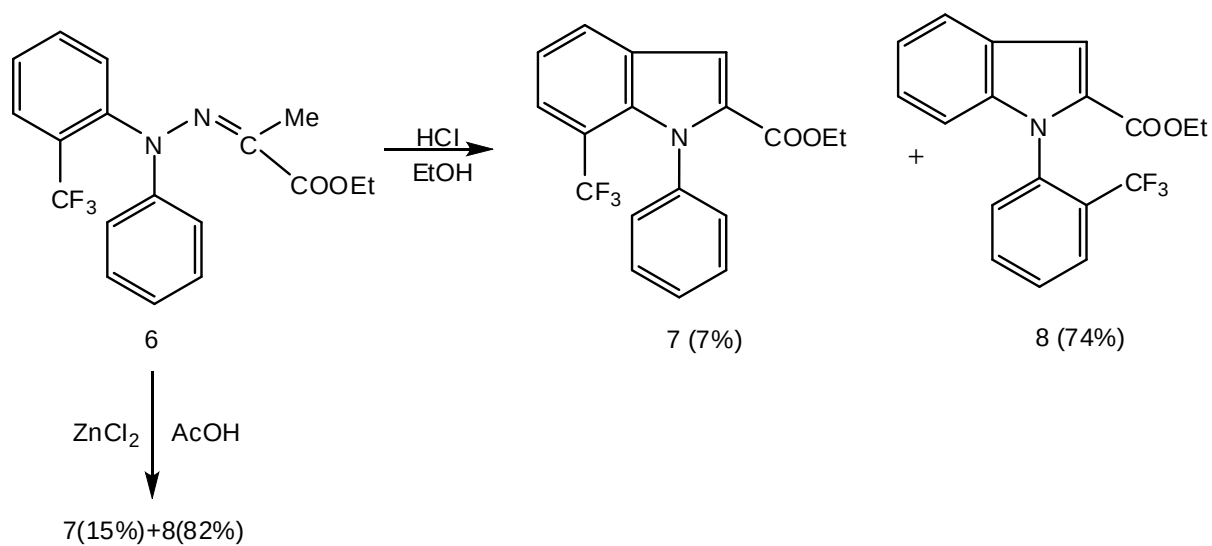
ე. ფიშერის რეაქცია საკმაოდ კარგადაა შესწავლილი 2-ფენილინდოლების რიგში [9,10,20,21]. ე. ფიშერის მეთოდით 2-არილინდოლების მიღება შეიძლება ჩანაცვლებული აცეტოფენონების ფენილჰიდრაზონებიდან. შედეგებმა აჩვენა, რომ სხვადასხვა მაციკლიზებელ აგენტს შორის, როგორცაა მშრალი ქლორწყალბადი აბსოლუტურ ეთანოლში, გოგირდმჟავას ეთანოლხსნარები, ბრენსტედისა და ლუისის მჟავები, α -არილჩანაცვლებული ინდოლების სინთეზში საუკეთესოა პოლიფოსფორმჟავა [22-32], ამასთან, მეტად ხელსაყრელი აღმოჩნდა რეაქციების ჩატარება პოლიფოსფორმჟავაში

ერთ საფეხურად, ფენილჰიდრაზინებისა (23) და შესაბამისი კეტონების (24) კონდენსაციის პროდუქტთა პირდაპირი ინდოლიზაციით, შუალედური პროდუქტების (25) გამოყენების გარეშე (სქემა 6).

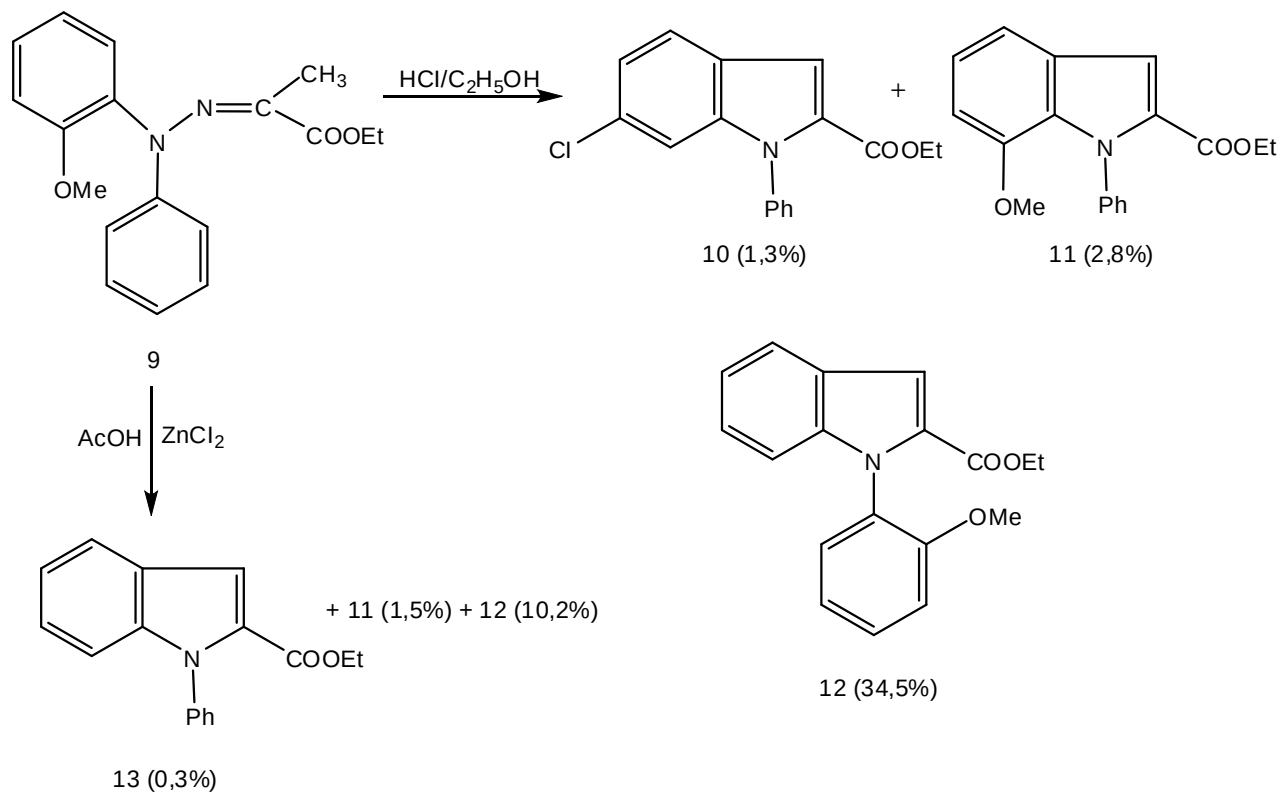
სქემა 2



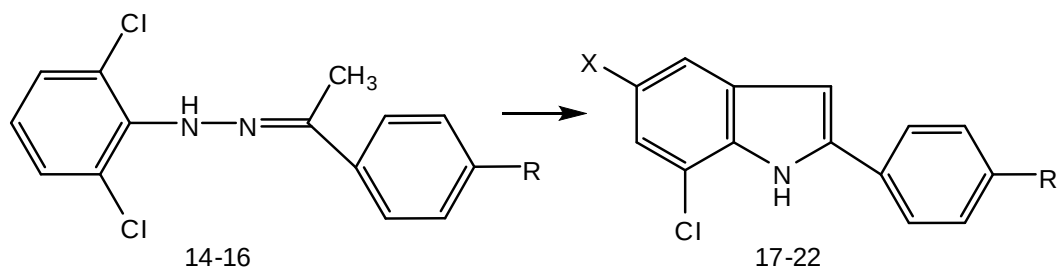
სქემა 3



სქემა 4



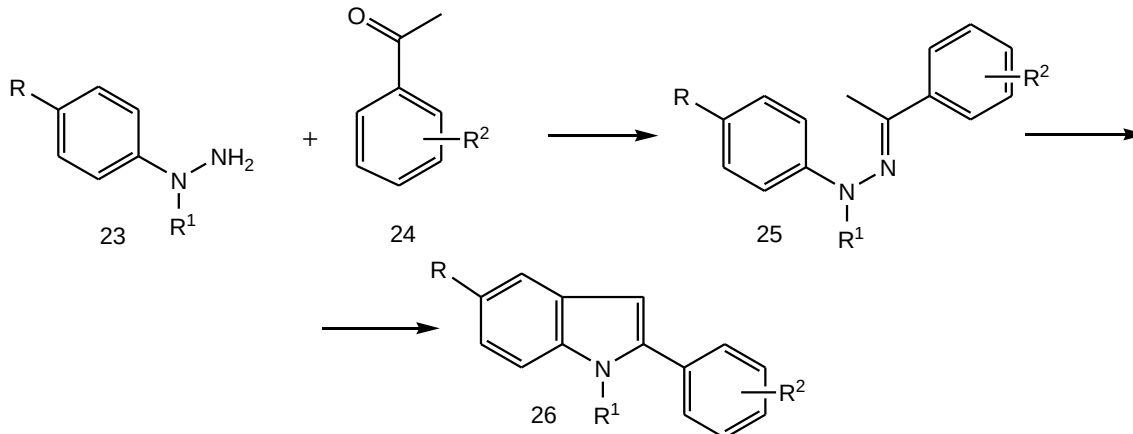
სქემა 5



- 14 R=H; 15 R=Cl; 16 R=Ph; 17 R=H, X=Cl; 18 R=Cl, X=Cl;
 19 R=Ph, X=Cl; 20 R=H, X=H; 21 R=Cl, X=H; 22 R=Ph, X=H

ე. ფიშერის რეაქციის პირობებში პროდუქტთა გამოსავლიანობა და ინდოლიზაციის ტემპერატურა დამოკიდებულია ჩამნაცვლებლის ბუნებაზე. შესაბამის ჩაუნაცვლებელ პიდრაზონთან (25) შედარებით (სქემა 6, $\text{R}=\text{R}^1=\text{R}^2=\text{H}$), 25-ე ნაერთის პიდრაზინული ბირთვის ელექტრონაქცეპტორული ჩამნაცვლებელი R აძნელებს ინდოლიზაციას და მოითხოვს მაღალ ტემპერატურას. ელექტრონდონორული ჯგუფები კი პირიქით, ამცირებენ რეაქციის ტემპერატურას [2,3,4,7,8,13].

სქემა 6



R=H, Me, Cl

R¹=H, Me, Bn, Bu

R²= H, 4-NO₂, 3-NH₂, 3-NHAc, 4-NMe₂, 4-Br, 4-OAlk, 4-Me, 4-(CH₂)_nX, NHC(S)NH₂

X= OH, CO₂; n= 0-3

რაც შეეხება არილჰიდრაზონის კეტონურ ნაწილში მეოფი ჩამნაცვლებლის R² გავლენას, ჩაუნაცვლებელი აცეტოფენონის არილჰიდრაზონებთან (R=H) შედარებით ბენზოლის რგოლის ნებისმიერი ჩამნაცვლებელი R², მიუხედავად მათი ელექტრონული ბუნებისა, აადვილებს ციკლიზაციას და ხელს უწყობს რეაქციის წარმართვას შედარებით დაბალი ტემპერატურის პირობებში, ამასთან, უდიდეს გავლენას ახდენს ძლიერი ელექტრონაქცეპტორული ჩამნაცვლებლები NO₂ და ⁺NH₃. უკანასკნელი წარმოიქმნება NH₂-ის პროტონირების შედეგად მუავა კატალიზის პირობებში, კერძოდ, პოლიფოსფორმუავაში.

არილჰიდრაზონების ბენზოლის ბირთვში და ამინური აზოტის ატომთან არსებული ჩამნაცვლებლის ელექტრონული ბუნების გავლენა ინდოლიზაციის პროცესზე შესწავლილია ასევე პრუვეალსკისა და თანამშრომლების მიერ [33,34] ე. ფიშერის რეაქციით 1-, 5- და 7-ჩანაცვლებული 3-(N-აცილამინო)-2-ფენილინდოლების (31) სინთეზის მაგალითზე ფენილჰიდრაზინის წარმოებულებისა (27) და ω-(N-აცილამინო)აცეტოფენონების (28) ურთიერთქმედებით სპირტსნარში თიონილქლორიდის თანაობისას (სქემა 7).

მიღებული შედეგები კიდევ ერთხელ ადასტურებს ზემოთ აღნიშნულ თეზას ჩამნაცვლებლების ელექტრონული ბუნების გავლენის შესახებ. მით უფრო, რომ ძლიერი ელექტრონაქცეპტორული ჩამნაცვლებლის არსებობის გამო, ავტორებმა ვერ შეძლეს პ-ნიტროფენილჰიდრაზონების (32) გარდაქმნა შესაბამის ინდოლებად (33) [11,33,35] (სქემა 8).

ინტერესს იწვევს ამავე ავტორების მიერ შემუშავებული მეთოდი [36], რომელიც იძლევა ისეთი არილინდოლური სისტემების მიღების საშუალებას, რომლებიც ერთდროულად შეიცავენ ინდოლისა და პირაზოლის ბირთვებს. ასეთი ნაერთები პერსპექტიულია ბიოლოგიური აქტიურობის შესწავლის თვალსაზრისით.

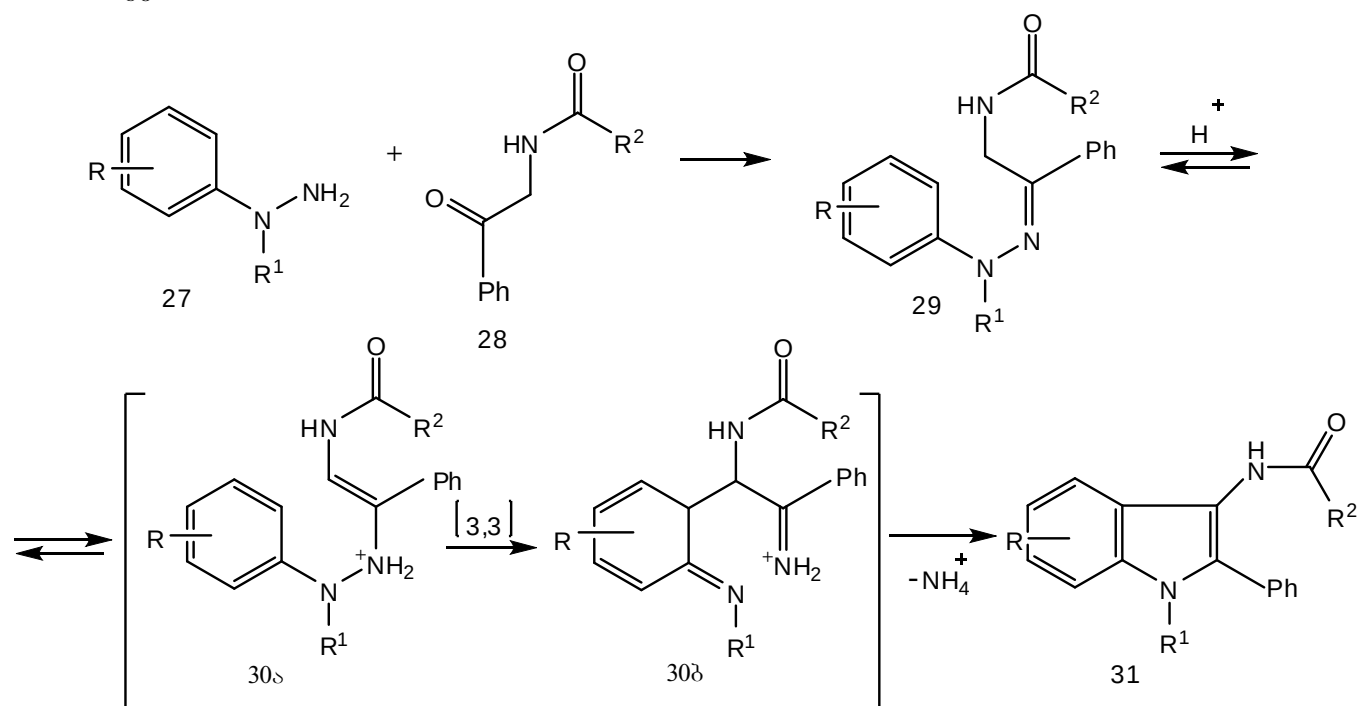
არილჰიდრაზინებისა (34) და კეტონების (35) ურთიერთქმედებით ეთანოლში კატალიზური რაოდენობა ძმარმუავას თანაობისას მიღებული არილჰიდრაზონები (36) ე.

ფიშერის რეაქციის პირობებში გარდაიქმნება 2-არილ(თიენილ)-3-(3,5-დიმეთილ-1-პირაზოლილ)ინდოლებად 37 (სქემა 9).

ფენილჰიდრაზინის ციკლური ანალოგების – 1-ფენილპირაზოლიდინების გამოყენებით ფიშერის რეაქციამ ორიგინალური განვითარება მოიპოვა. ა. კოსტის, გ. გოლუბევასა და ლ. სვირიდოვას შრომაში [37] აღწერილია 1-არილპირაზოლიდინების რგოლის გახსნა მჟავა აგენტების მოქმედებით N-(3-ამინოალკილ)ინდოლების (41) წარმოქმნით (სქემა 10).

თუ ფიშერის სინთეზში აციკლური ფენილჰიდრაზინების შემთხვევაში უკანასკნელ სტადიაზე გამოიყოფა ამიაკი, ჰიდრაზონის ციკლური აგებულება განაპირობებს ამინოჯგუფის შენარჩუნებას წარმოქმნილი ინდოლის მოლეკულაში. ამ გზით შესაძლებელია განშტოებული გვერდითი ჯაჭვის მქონე ინდოლების მიღება.

სქემა 7



$R = \text{H, Me, OMe, 5-Cl, 5-F, 5-NO}_2$

$R^1 = \text{H, Me, ph, Bn}$

$R^2 = 4\text{-Cl-C}_6\text{H}_4, 4\text{-Br-C}_6\text{H}_4, \text{CH}_2\text{Sbn, 2-ფურილი, 4-იზოქსაზოლიდი, 3-კუმარინილი}$

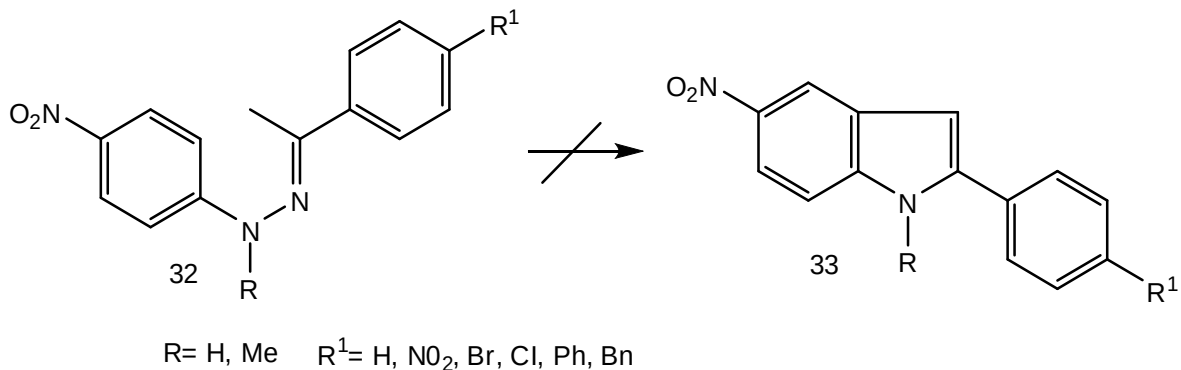
ამავე ავტორების მიერ ჰიდრაზონების ნაცვლად მჟავათა ჰიდრაზიდების გამოყენებამ საფუძველი ჩაუყარა 2-ამინოინდოლების (47) სინთეზის ახალ მეთოდს – კოსტის რეაქციას [38].

პროცესი წარმოდგენილია მე-11 სქემაზე.

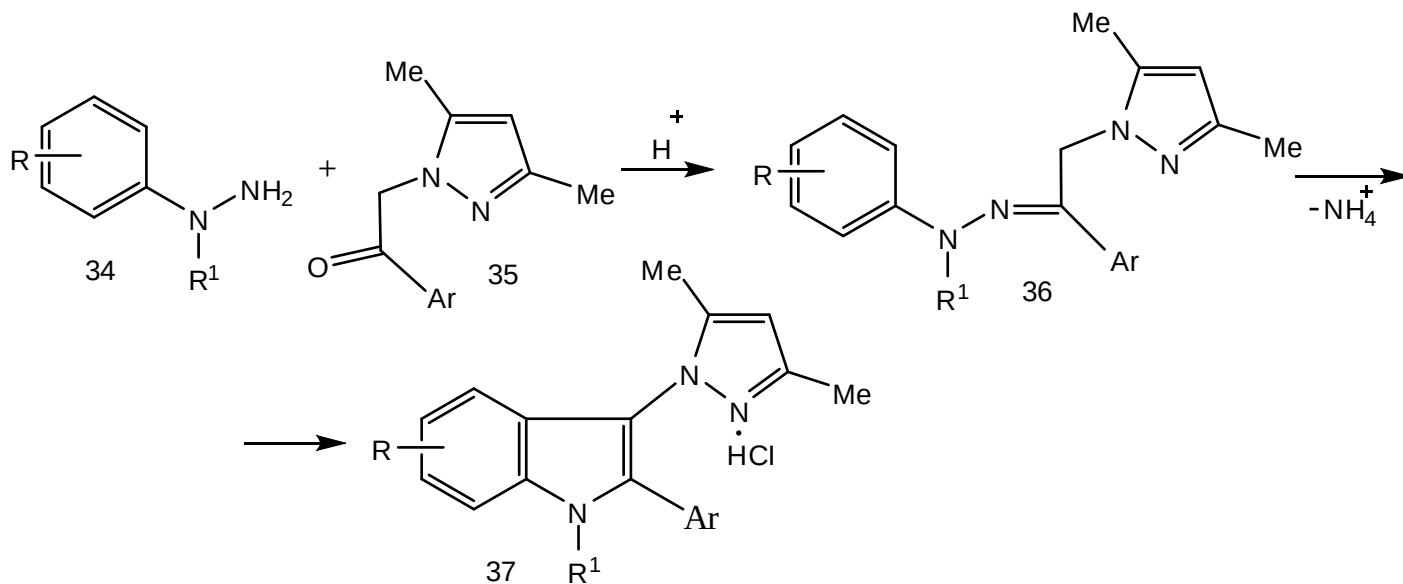
ფიშერის მეთოდით ინდოლების სინთეზის მსგავსად საწყის სტადიაზე ხდება ჰიდრაზიდული ფორმის ტაუტომერული გარდაქმნა ენჰიდრაზინულში, შემდგომი სიგმატროპული გარდაქმნით კი წარმოიქმნება შუალედური კომპლექსი 46, რომლის

არომატიზაცია ხდება ორი გზით: (ა) HOPOCl_2 ჯგუფის ელიმინირებით 2-ამინოინდოლის (47) წარმოქმნით, (ბ) ალკილამინის ელიმინირებითა და ოქსინდოლის (49) წარმოქმნით.

სქემა 8



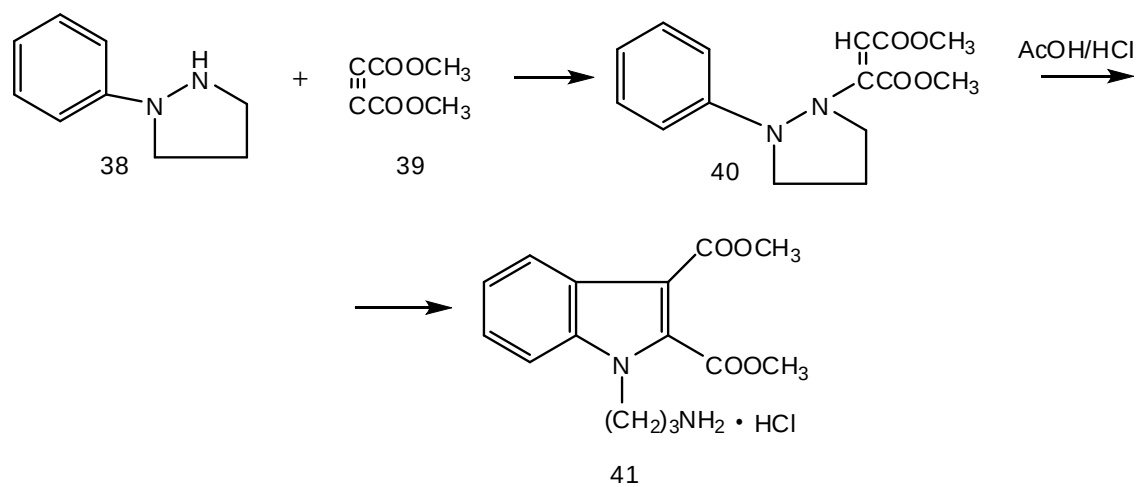
სქემა 9



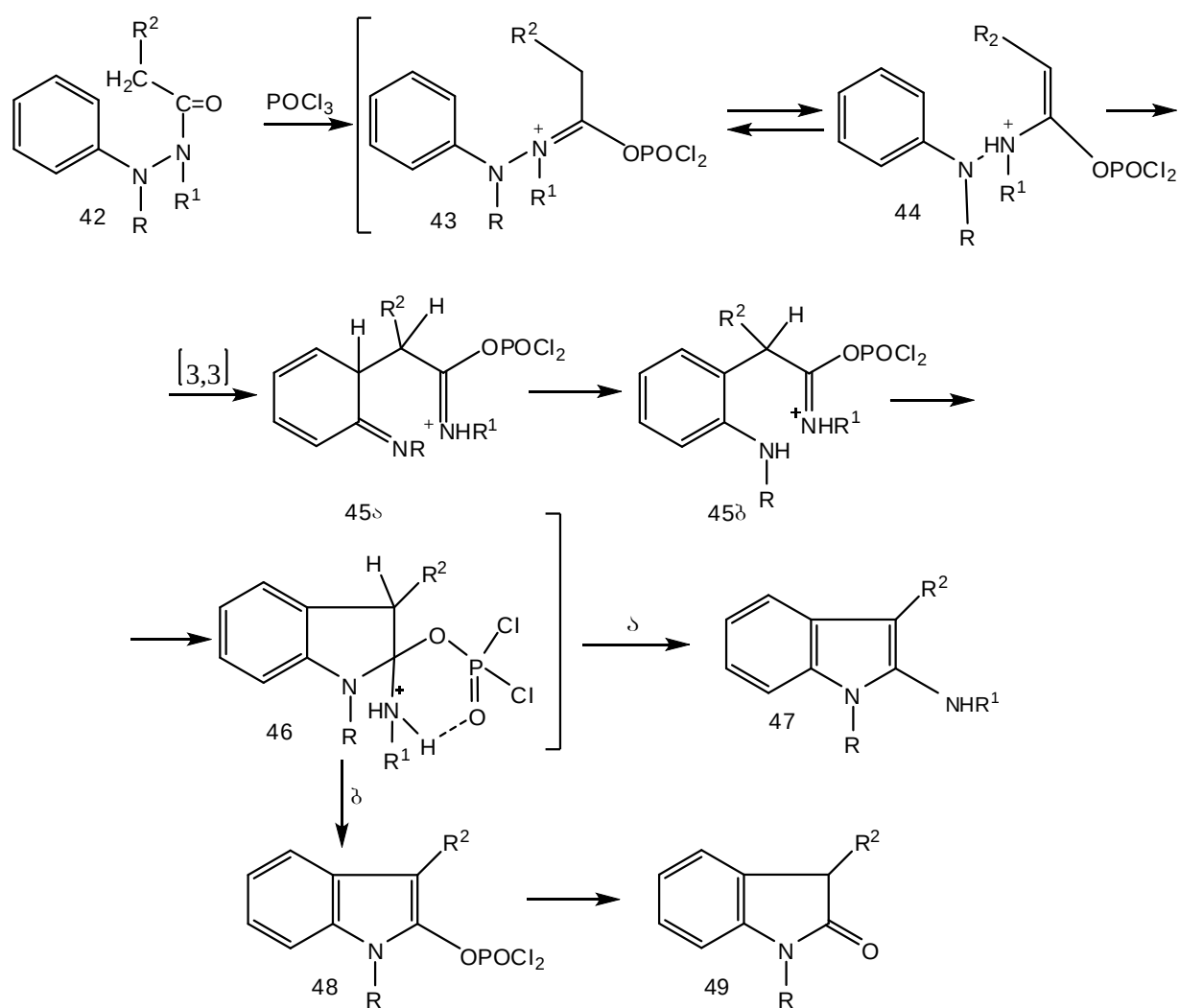
$\text{R} = \text{H, 5-Me, 5-F, 5-Br, 5-OMe, Cl, 7-Me}; \quad \text{R}^1 = \text{H, Bn}; \quad \text{Ar} = \text{Ph, 3-ქლორფენილი, 2-თიენილი}$

გადაჯგუფების პროცესში 46-ე ნაერთის წარმოქმნა დამტკიცებულია ამინოინდოლებთან ერთად მუავათა თიოჰიდრაზიდების გამოყენებისას დისულფიდების წარმოქმნით. (კატალიზატორად იყენებენ ფოსფორის პალგენიდებს, ფოსგენს) და ა.შ. (სქემა 12).

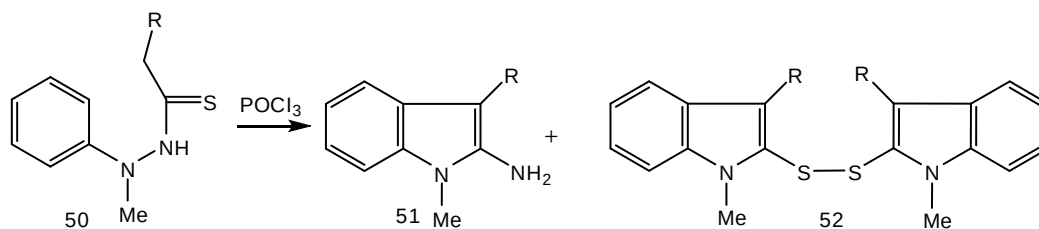
სქემა 10



სქემა 11



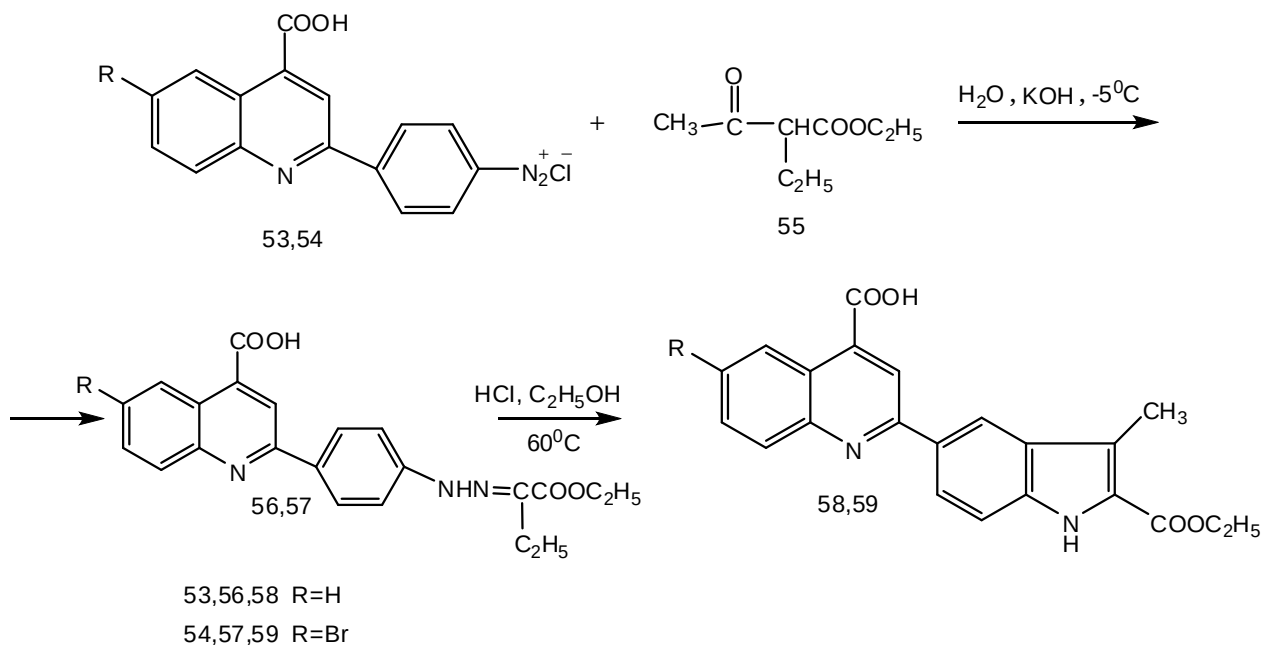
სქემა 12



ინდოლური ნაერთების სინთეზის პრაქტიკაში 1927 წლიდან დამკვიდრდა და დღემდე წარმატებით გამოიყენება ჯაბ-კლინგმანის რეაქცია, რომელიც ერთგვარად ავსებს ფიშერის მეთოდს.

ჯაბ-კლინგმანის რეაქცია [10,39,40] მოიცავს არილდიაზონიუმის მარილების შეუღლებას გააქტიურებული CH-ბმის შემცველ ნაერთებთან და წარმოქმნილი აზოეთერების შემდგომი ჰიდროლიზით არილჰიდრაზონების მიღებას. ამ მეთოდის გამოყენებით შესაძლებელია ისეთი არილჰიდრაზონების მიღება, რომელთა სინთეზი ე. ფიშერის კლასიკური მეთოდით არ ხერხდება, შესაბამისი კარბონილური ნაერთების ძნელად ხელმისაწვდომობის გამო. ამ გზით [40] მიღებულია ისეთი ნაერთები, რომლებიც მოლეკულებში ერთდროულად შეიცავენ ინდოლისა და ქინოლინის ფრაგმენტებს (სქემა 13).

სქემა 13

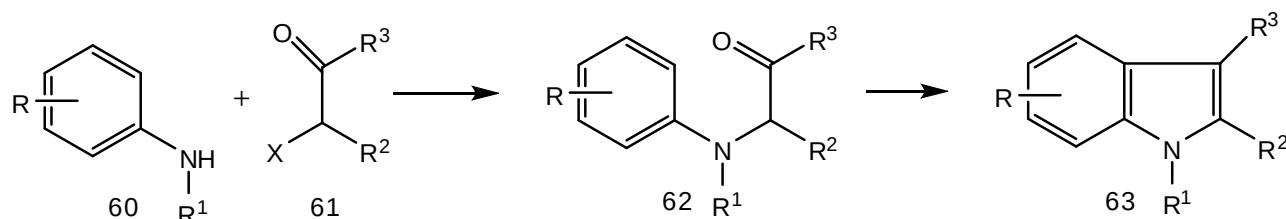


მიუხედავად იმისა, რომ აღმოჩენილია 2-არილინდოლების სინთეზის მრავალი მეთოდი, ფიშერის ინდოლიზაცია კვლავ რჩება ერთ-ერთ კლასიკურ მეთოდად. აღნიშნული მეთოდით ორგანული ქიმიის მიმართულებაზე სინთეზირებულია არილინდოლთა ფართო სპექტრი [11,41-43].

1.1.1.2. სხვა მეთოდები და მოდიფიკაციები

α -ჰალოგენკეტონების ციკლოკონდენსაცია არომატულ ამინებთან – ბიშლერის რეაქცია (სქემა 14) [44-49,1,8] – განიხილება როგორც 2-არილინდოლური სისტემების სინთეზის ერთ-ერთი ძირითადი მეთოდი.

სქემა 14



R, R¹, R², R³ = H, Alk, Ar

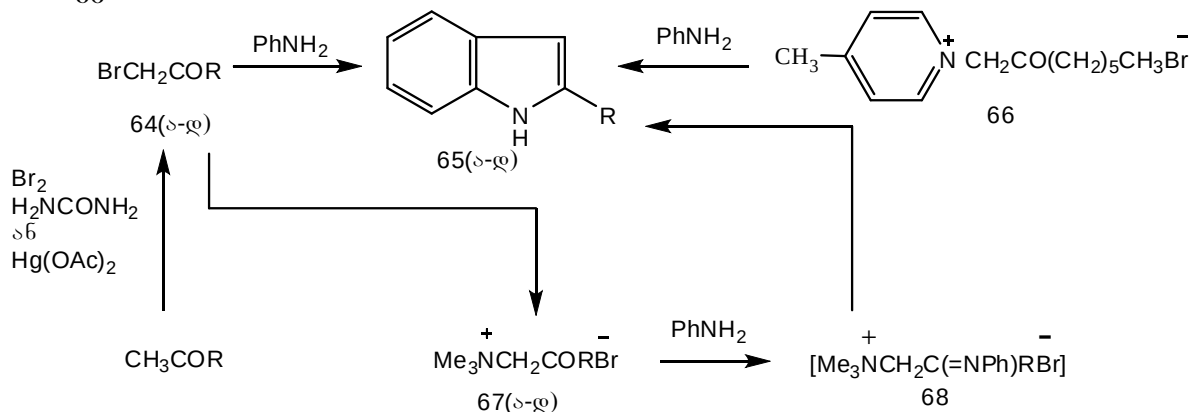
X = Cl, Br

ამ გზით განხორციელებული 2-ფენილინდოლისა და მისი ნაწარმების სინთეზის მეთოდები განხილულია მიმოხილვებში [2,4,9].

იმისათვის, რომ პროცესი იყოს რეგიოსელექციური შემუშავებულია ბიშლერის მეთოდის მოდიფიკაციები.

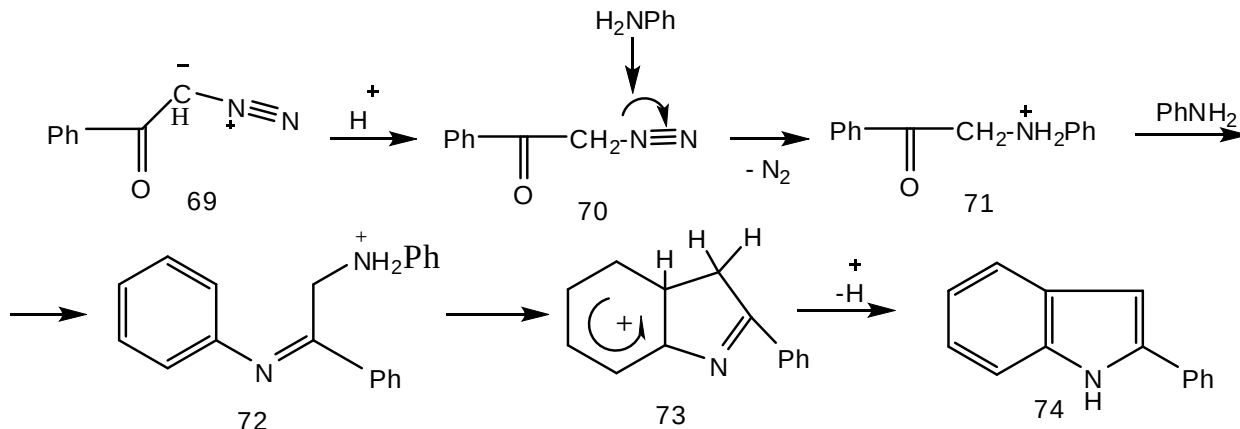
ნაჩვენებია [50], რომ ანილინთან რეაქციაში ბრომკეტონებისა (64ა-დ) და ბრომიდის (66) შეცვლა (2-R-2-ოქსოეთილ)ტრიმეთილამონიუმის ბრომიდით (67ა-დ) ხელს უწყობს ინდოლიზაციის პროცესს და 2-ჩანაცვლებული ინდოლების (65ა-დ) წამოქმნას 60-90% გამოსავლიანობით (სქემა 15).

სქემა 15



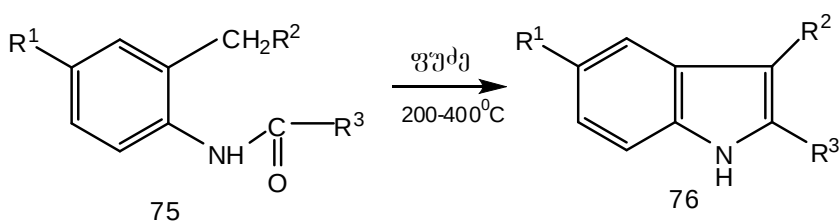
2-არილინდოლების მისაღებად ბრომჩანაცვლებული კეტონების ნაცვლად ანილინთან რეაქციაში შეიძლება გამოყენებული იქნას დიაზოკეტონებიც [51] (სქემა 16).

სქემა 16



2-არილინდოლების მისაღებად მნიშვნელოვანია მადელუნგის მეთოდიც [2,4,9,46,52] (სქემა 17).

სქემა 17



$R^1, R^2, R^3 = H, \text{Alk}, \text{Ar}$

თუმცა N-აცეტილ-ო-ალკილანილინების ციკლიზაცია მოითხოვს მკაცრ პირობებს, რაც ზღუდავს ამ მეთოდის გამოყენების სფეროს.

მოგვიანებით შემუშავდა მადელუნგის მეთოდის მოდიფიკაციები [2,53-57], რაც ინდოლიზაციის პროცესის უფრო რბილ პირობებში წარმართვის საშუალებას იძლევა. ასე, მაგ.:

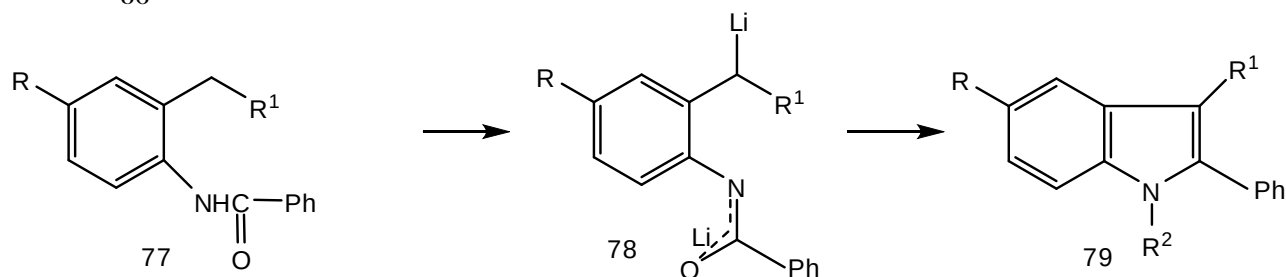
ჰალიგანის მეთოდში ციკლიზაცია მიმდინარეობს 20-25°C-ზე [53]. 2-ფენილინდოლები მიღებულია 20-90% გამოსავლიანობით კატალიზატორად ნ-ბუთილლითიუმის ან ლითიუმის დიიზოპროპილამიდის გამოყენებისას (სქემა 18).

ორლემანის [54] მიხედვით კატალიზატორად კალიუმის მესამეული ბუთილატის გამოყენებით მიღებულია ისეთი არილინდოლები, რომლებიც β-მდგომარეობაში შეიცავენ ელექტრონაქცეპტორულ ჯგუფებს (სქემა 18).

საკმაოდ მოხერხებულ მეთოდს წარმოადგენს მადელუნგის რეაქციის მოდიფიკაციები, რომლებშიც გამოყენებულია ელემენტორგანული ნაერთები.

ჰ. ჩენის მიერ [55] დამუშავებული მრავალსაფეხურიანი მეთოდით 2-არილინდოლების (85-89) სინთეზი ხორციელდება ო-ტოლუიდინის წარმოებულებიდან (80) მიღებული მეტალორგანული ნაერთების (83) აცილირებითა და შემდგომი ჰიდროლიზით (სქემა 19).

სქემა 18



R = H, OMe, Cl

R¹ = H, Me, CO₂, Alk, CN, SO₂ph

R² = H, Bn

ფოსფორორგანული ნაერთების გამოყენების საფუძველზე ტაკაჰანისა და სხვა-თა მიერ [56] შემუშავებულია β-ინდოლილსულფონების (92) სინთეზის ორიგინალური მეთოდი (სქემა 20).

მადელუნგის სინთეზის მოდიფიკაციას ეძღვნება შემდეგი პუბლიკაცია [57], რომელშიც აღწერილია მყარ ფაზაზე დაფენილი ანილინის გარდაქმნა 2-არილინდოლებად. საბოლოო პროდუქტების მოხდენას ფისიდან ახდენენ ტრიფთორმმარმევატრიეთილსილანის (95:5) ნარევით (სქემა 21).

შემუშავებულია ინდოლური სისტემების სინთეზის არაერთი მეთოდი აღდგენითი ციკლიზაციის რეაქციებზე დაყრდნობით.

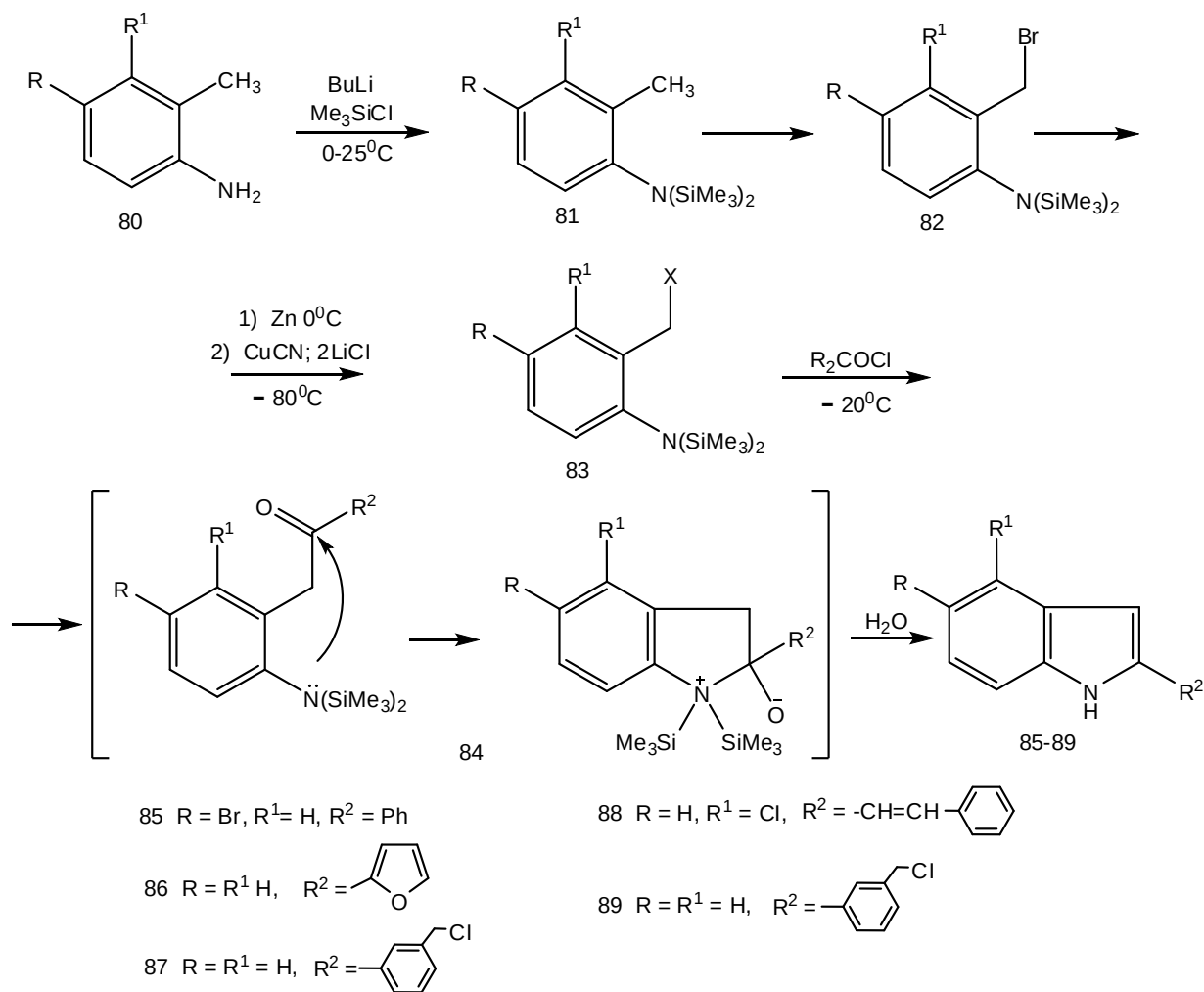
ამ მხრივ ყურადღებას იმსახურებს დანისა და თანამშრომლების [58] კვლევა. მათ მიერ აღწერილია (98) და (99) ო-ნიტრონაწარმებიდან მიღებული შუალედური ნაერთების აღდგენითი ციკლიზაცია Zn/AcOH-ით. შედეგად მიღებულია 2-არილინდოლები (102) (სქემა 22).

საინტერესოა ასევე 2,β-დინიტროსტიროლების (103) მოდიფიცირებული აღდგენითი ციკლიზაცია Fe/AcOH-ით სილიკატის თანაობისას [59] (სქემა 23). საწყისი 2,β-დინიტროსტიროლები ადვილად მიიღება ო-ნიტროტოლუოლების ურთიერთქმედებით ნიტროალკანებთან ტუტე არეში.

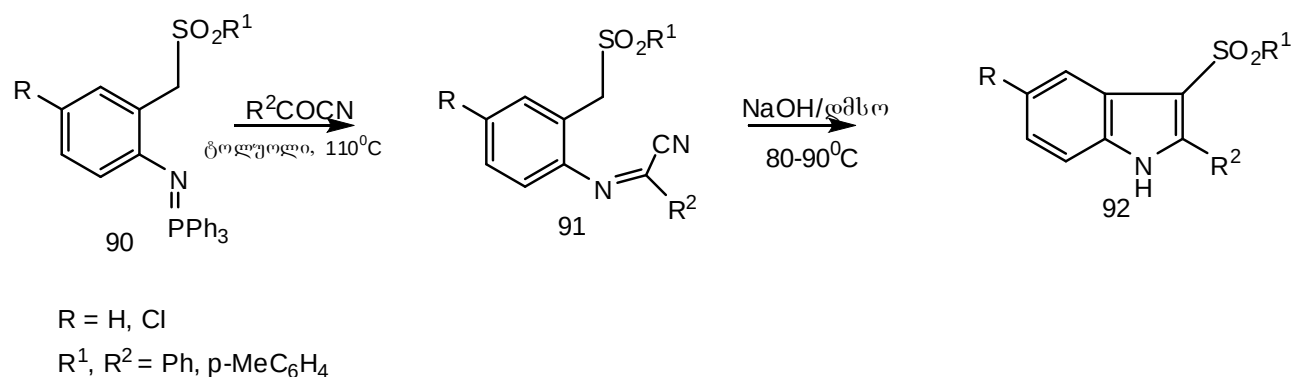
N-აცილამინო-ო-აცეტოფენონების აღდგენითი ციკლიზაცია ფიურსტნერის მიხედვით ინდოლის ბირთვის სინთეზის მოხერხებულ პრეპარატულ მეთოდს წარმოადგენს. ამ მეთოდში კატალიზატორად გამოყენებულია Ti-ის მარილები. მიღებულია 2,2'-ბისინდოლისა და 2-ფენილინდოლის ნაწარმები (106) (სქემა 24) [2,60].

ოდლისა და სხვათა შრომაში [61,62] აღწერილია მეტალოკომპლექსური კატალიზი. კატალიზატორების Pd(O) და Ni(O) გამოყენებით α-ჰალოგენ-N-ალილანილინების ციკლიზაცია მიმდინარეობს ორმაგი ბმის შიგამოლეკულური არილირების ხარჯზე (სქემა 25).

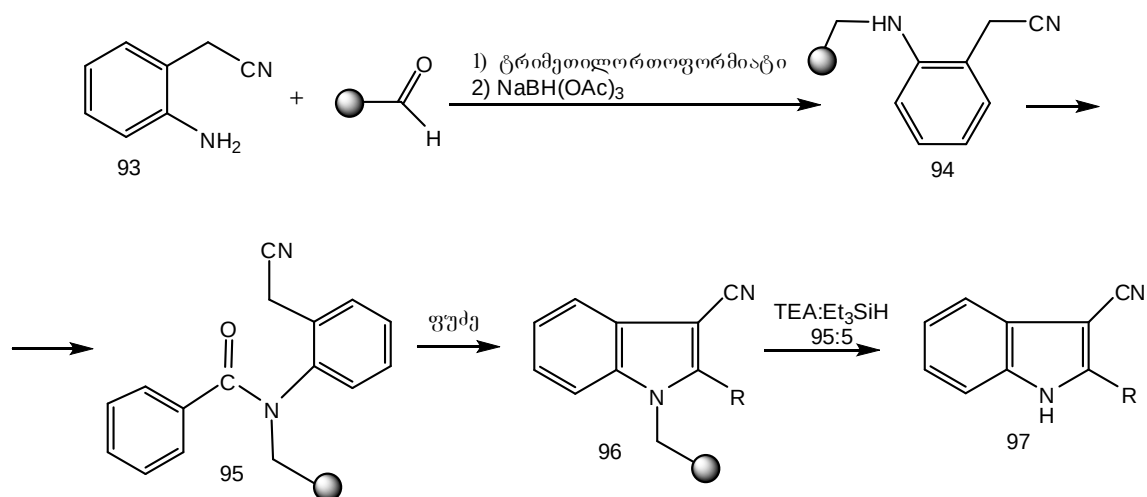
სქემა 19



სქემა 20

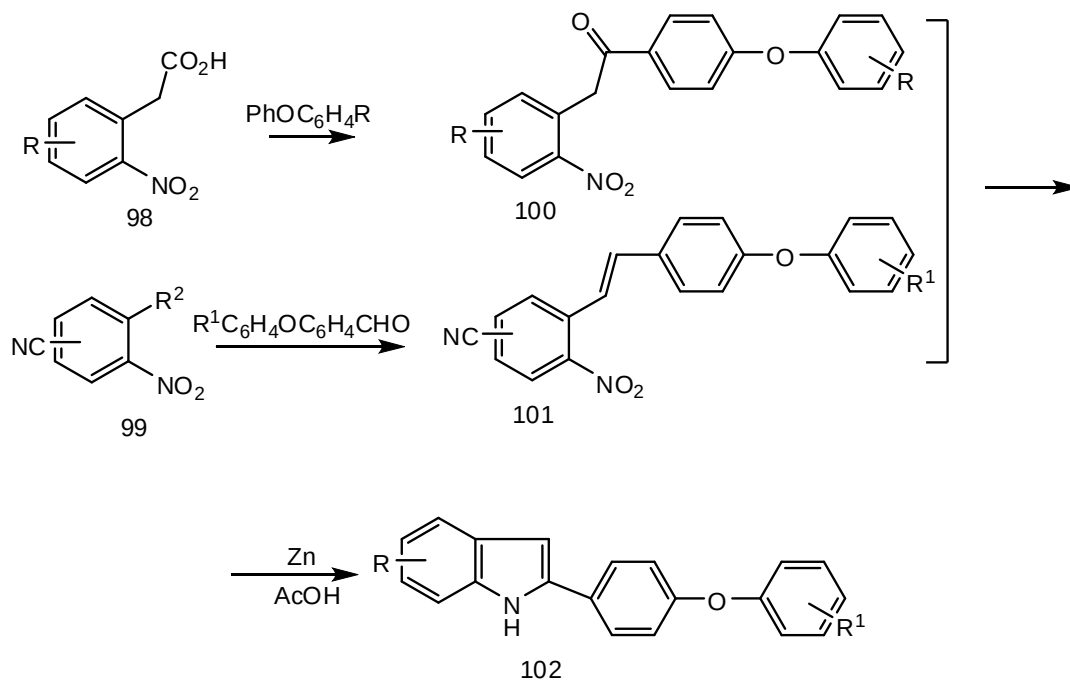


სქემა 21



R = Ph, 4-MeOPh, 4-CF₃Ph, 4-NO₂Ph, PhCH₂, 3-პირიდინი

სქემა 22



98, 100 R = Br, CN

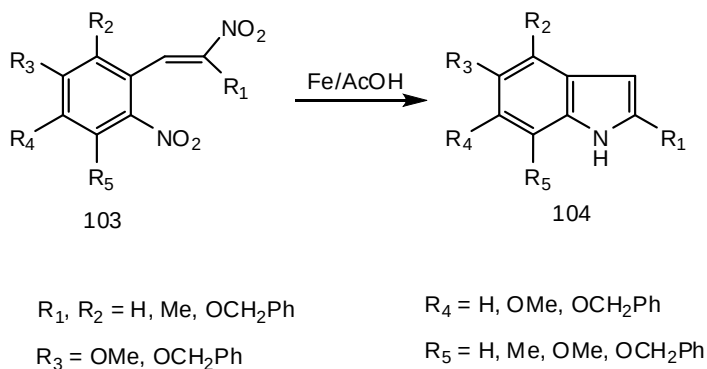
99 R² = Me, CH₂PO(OEt)₂, CH₂P(Ph)₃Cl

101 R¹ = Br, CN

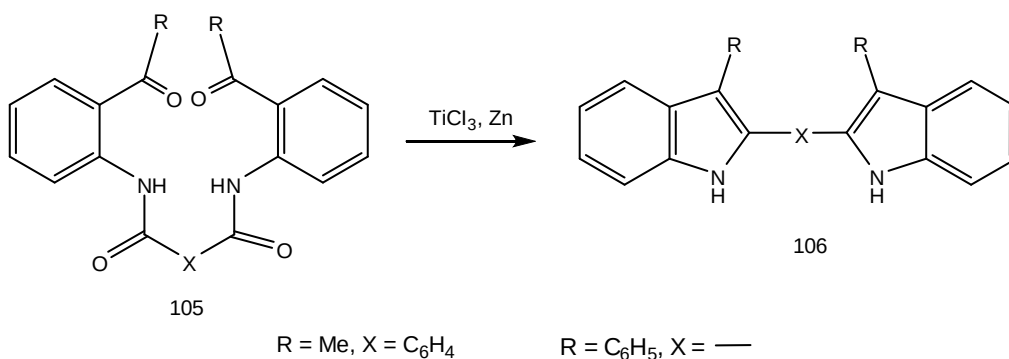
102 R = CN, —C(=NH)NH_2



სქემა 23



სქემა 24

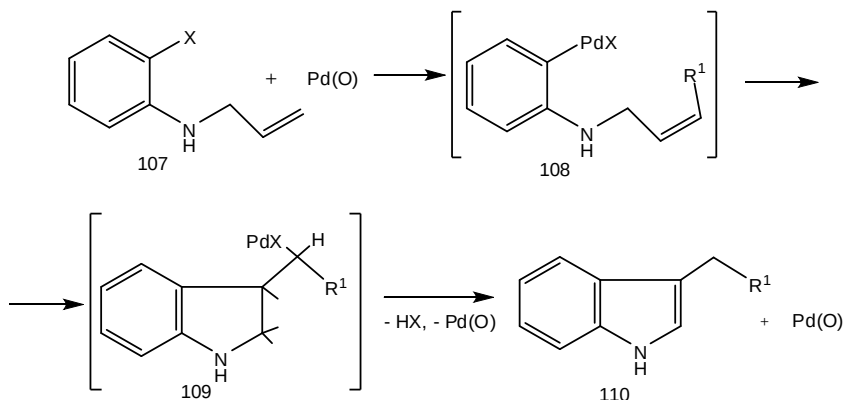


კოპეს მიერ [63] შემუშავებული მეთოდი ეფუძნება შიგამოლეკულურ კონდენსაციას, რომელიც მიმდინარეობს ფუძეების თანაობისას (სქემა 26).

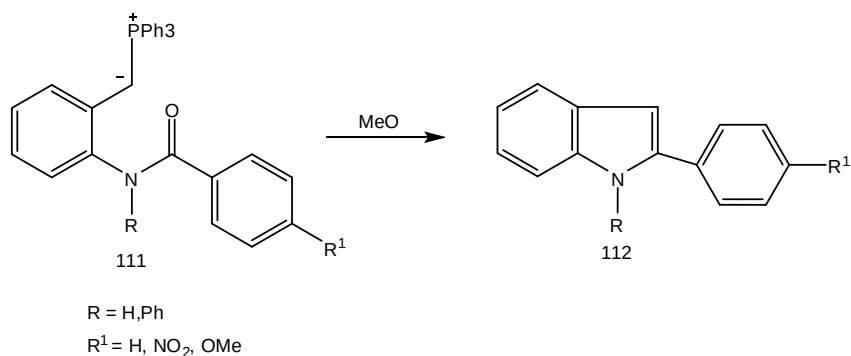
უკანასკნელ წლებში ინდოლის ბირთვის სინთეზებში დიდი ყურადღება ეთმობა ჰეტეროგენულ კატალიზურ რეაქციებს, კომპლექსური კატალიზატორების [1,2,64-66], განსაკუთრებით პალადიუმის მარილების გამოყენებას [1].

ინდოლის სინთეზის ახალ მეთოდებში ტერმინალური ალკინების არილირება ორთოჰალოგენანილინების წარმოებულებით (113) პალადიუმის მარილებით კატალიზდება. მიღებული ორთოალკილანილინების (114) ციკლიზაციას ახდენენ ფუძეებით [65,66] (სქემა 27).

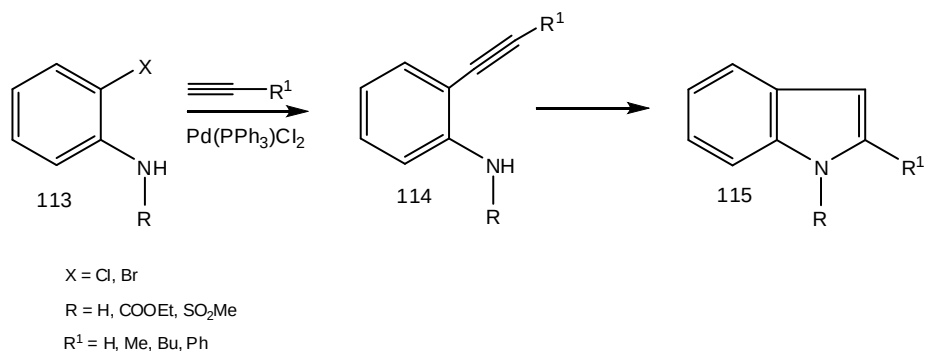
სქემა 25



სქემა 26

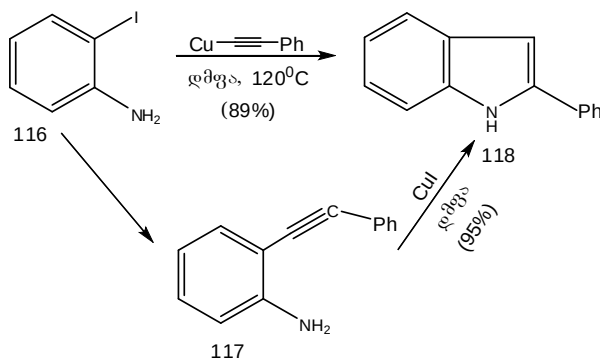


სქემა 27



თითქმის ანალოგიურია კასტროსა და სხვ. მეთოდი [67-69], სადაც იყენებენ ფენილაცეტილენიდს, ხოლო კატალიზატორად – CuI. რეაქცია ტარდება ერთ საფეხურად, შუალედური 2-ამინოტოლანის (117) გამოყოფის გარეშე (სქემა 28).

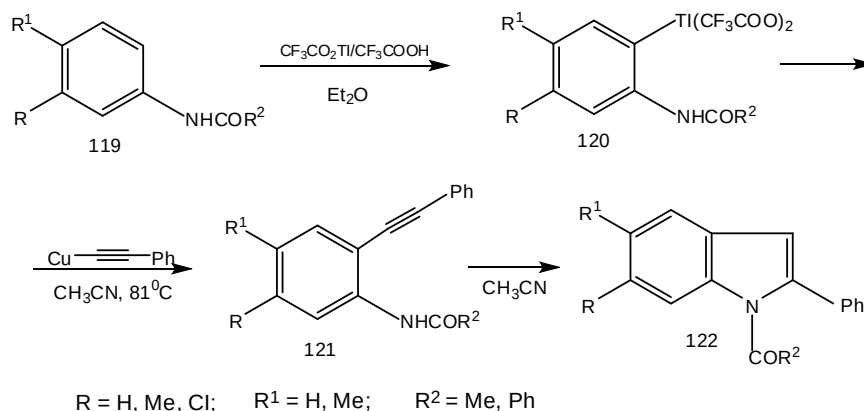
სქემა 28



მაკ-კილოპის სინთეზში [2] სპილენძის ფენილაცეტილენიდი გამოიყენება აცეტილანილინის ო-თადიუმ(III) ბის-ტრიფტორაცეტატის (120) ალკინილირებისათვის. მიღებული 2-აცილამინოტოლანების (121) ციკლიზაციას ახდენენ აცეტონიტრილში

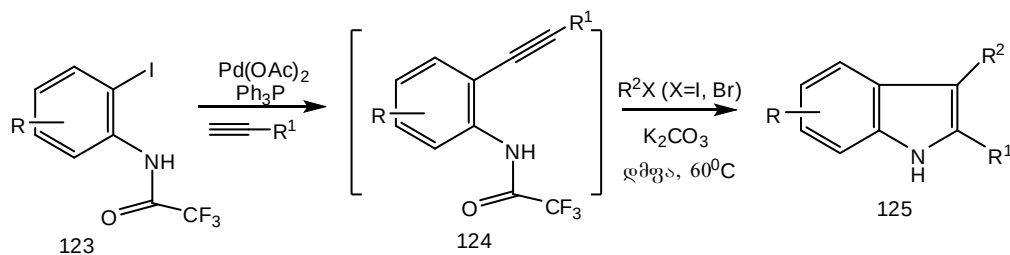
PdCl_2 -ის თანდასწრებით. N-აცილ-2-ფენილინდოლების (122) გამოსავლიანობა 67-95%-ს შეადგენს (სქემა 29).

სქემა 29



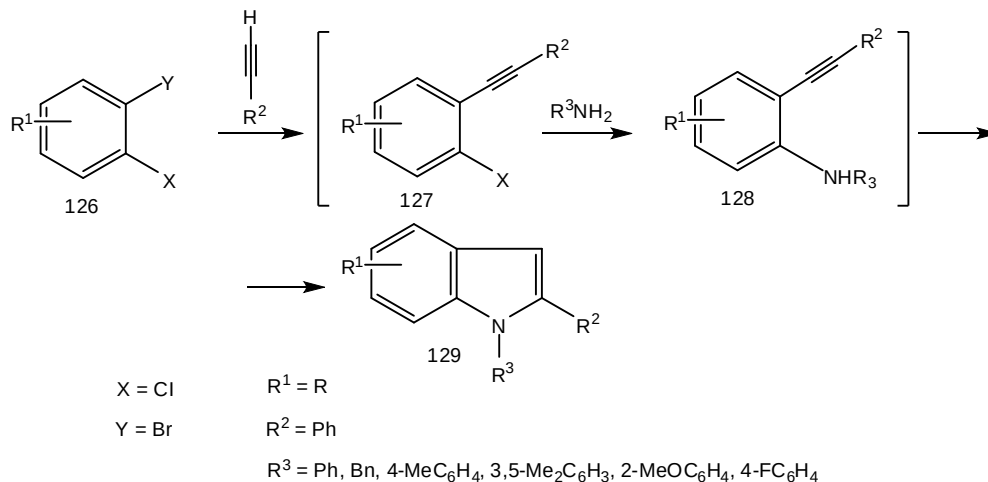
ერთ-ერთ უახლეს პუბლიკაციაში [70] აღწერილია ერთსაფეხურიანი, ეკონომიური, რეგიოსპეციფიკური პროცესი 2,3-დიხანაცვლებული ინდოლების (125) სინთეზისათვის ფენილაცეტილენიდან, რომელიც ხორციელდება კატალიზატორად $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ -ის გამოყენებით (სქემა 30).

სქემა 30



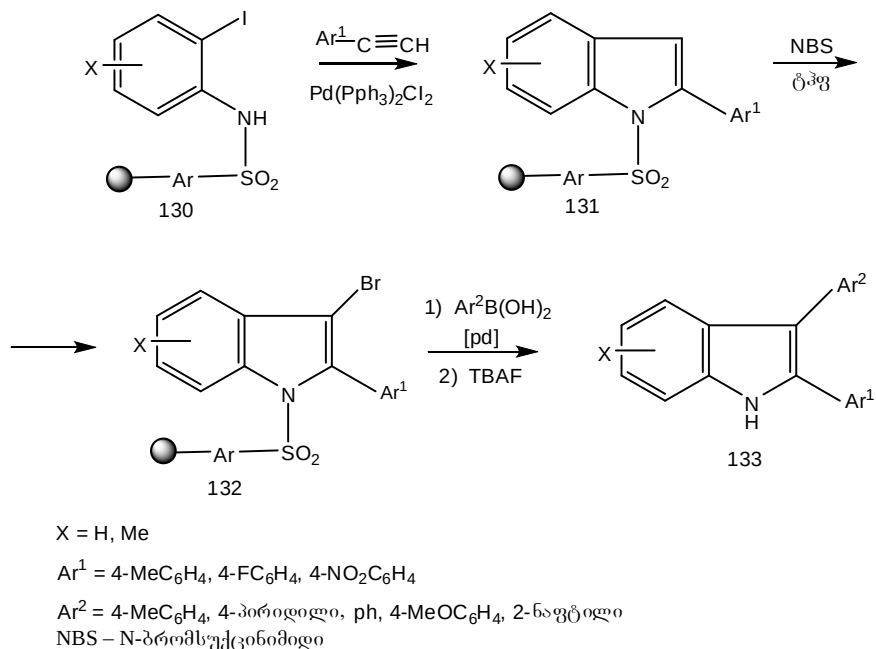
კასპარი და აკერმანი [71] არილინდოლების (129) მისაღებად ფენილაცეტილენთან წარმატებით იყენებენ 126-ე ო-დიჰალოარენებს (სქემა 31).

სქემა 31



ჩანგის და სხვ. ნაშრომში [72] აღწერილია მსგავსი გარდაქმნები იმ განსხვავებით, რომ 2-არილინდოლების სინთეზი მიმდინარეობს მყარ ფაზაზე დაფენილი ო-იოდანილინიდან (სქემა 32).

სქემა 32



სქემაზე წარმოდგენილი გარდაქმნების შედეგად მიღებული არასიმეტრიული დიარილინდოლების მყარი სარჩულიდან მოხლეჩას აწარმოებენ ტეტრაბუთილამონიუმის ფთორიდით (TBAF). დიარილინდოლები მიიღება 85-99% გამოსავლიანობით.

1.1.2. 5-არილინდოლების სინთეზი

ჯერ კიდევ 1887 წელს კ. არჰაიდტმა [73] აცეტონის 4,4'-დიფენილენდიჰიდრაზონის (134) ციკლიზაციით ფიშერის რეაქციის პირობებში 2,2'-დიმეთილ-5,5'-ბის-ინდოლთან (135) ერთად, თანამდე პროდუქტის სახით, მიიღო 5-ფენილ-2-მეთილინდოლი (136) ~5% გამოსავლიანობით (სქემა 33).

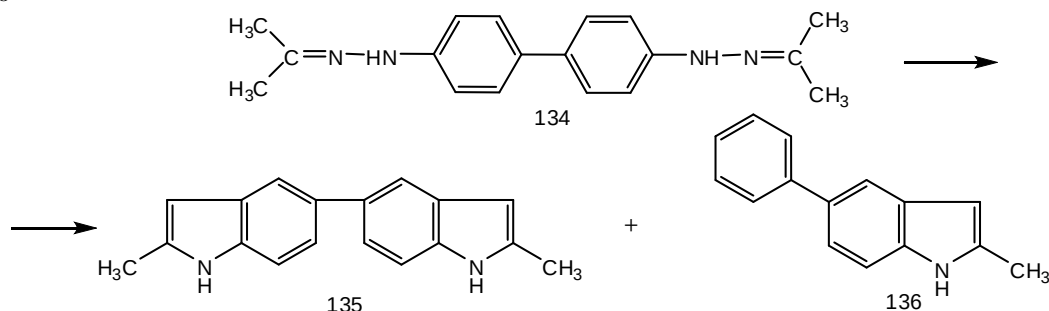
5-არილინდოლების სინთეზი შემთხვევით ხასიათს ატარებდა ასევე 139 და 140-ე ბისინდოლების სინთეზში [74, 75]. 5-ფენილ- (141) და 5-ბენზილინდოლების (142) წარმოქმნას ავტორები ხსნიან 137 და 138-ე ჰიდრაზონების შესაძლო გახლეჩით მაღალ ტემპერატურაზე [76, 77] (სქემა 34).

5-არილინდოლები მნიშვნელოვან ინტერმედიატებს წარმოადგენენ ცენტრალური ნერვული სისტემის ნეირომედიატორის სეროტონინის ანტაგონისტების სინთეზში. ინტერესი მათდამი გაჩნდა მას შემდეგ, რაც განხორციელდა 5-არილინდოლების გარდაქმნა ტრიპტამინად და ტეტრაჰიდროპირიდინინდოლად [78,79].

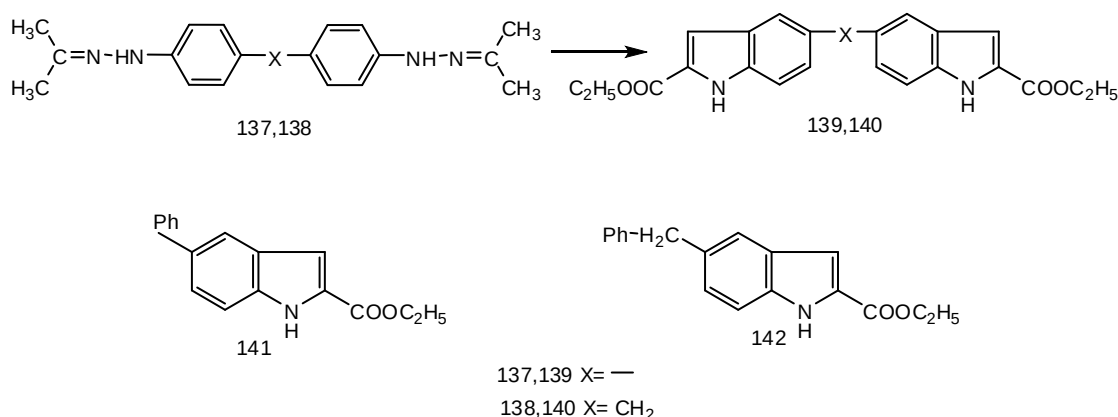
დღეისათვის უკვე საყოველთაოდაა ცნობილი, რომ 5-ჩანაცვლებული ინდოლები თავიანთი აქტიურობით [80-82] უმეტეს შემთხვევაში მნიშვნელოვნად აღემატებიან ინდოლის წარმოებულებს იმავე ჩანაცვლებებით სხვა მდგომარეობაში. მაგ. 4-ჰიდროქსიტრიპტამინი თავისი აქტიურობით ჩამოუვარდება 5-ჰიდროქსიტრიპტამინს

(სეროტონინი). ფიზიოლოგიური აქტიურობის თვალსაზრისით, ასევე მნიშვნელოვანია 5-მეთოქსიტრიპტამინიც.

სქემა 33



სქემა 34



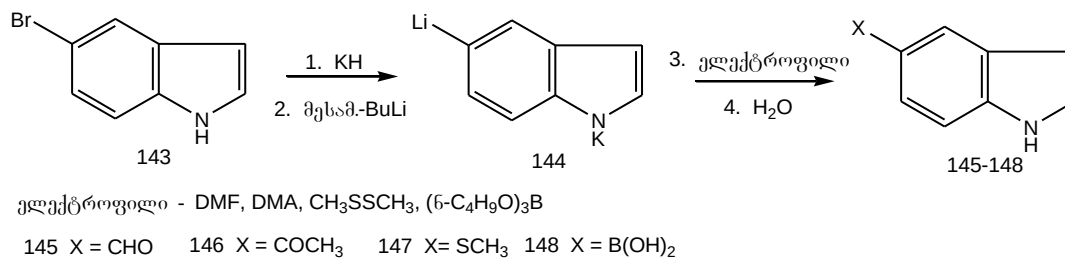
ცნობილია 5-ჩანაცვლებულ ინდოლთა მიღების, პრაქტიკული მნიშვნელობის თვალსაზრისით, არაერთი საინტერესო მეთოდი. [83] ნაშრომში თავმოყრილია C-5-ში სხვადასხვა ფუნქციური ჯგუფის შემცველ ინდოლურ ნაერთთა სინთეზის მეთოდები, რომელთაგან ზოგი ეფუძნება სინთეზებს ინდოლის ბირთვის შემცველი ნაერთებიდან, ზოგიც – ინდოლური რგოლის შეკვრას რეაქციის მსვლელობისას.

ორგანულ სინთეზში, ახალი ჰეტეროციკლური სისტემების სინთეზის მეთოდების აქტიურ ძიებასთან დაკავშირებით, უკანასკნელი წლების პუბლიკაციების მიხედვით C-C ბმის წარმოქმნაში მნიშვნელოვან როლს თამაშობს მეტალ-კატალიზური შეუღლების რეაქციები [84-86]. Ni-სა და Pd-ის კატალიზატორები წარმატებით გამოიყენება არილინდოლების რეგიოსელექტიური სინთეზებისათვის.

დიდი ინტერესით სარგებლობს და საკმაოდ ხშირად გამოყენებული მეთოდია სუბსტრუქტის რეაქცია [87,88]. აღნიშნული მეთოდით 5-არილინდოლთა სინთეზი პირველად იანგმა განახორციელა.

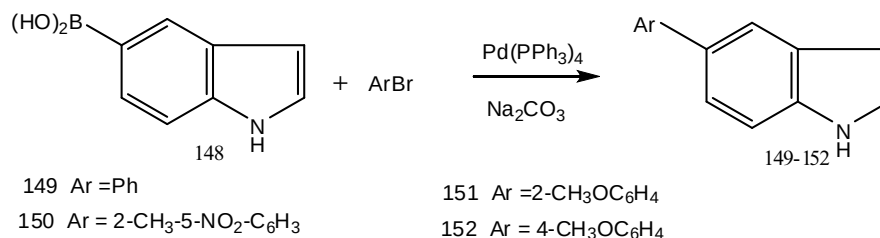
იანგის, მარტინისა და მკელვეართა ჯგუფის მიერ [87,88], ჰალოგენის მეტალით ჩანაცვლების სტატეგიაზე დაყრდნობით [89], შემოთავაზებულია 5-ბრომინდოლიდან (143) ზოგიერთი 5-ჩანაცვლებული ინდოლის (145-148) მიღების მეთოდი (სქემა 35).

სქემა 35



აღნიშნულ კვლევაში მნიშვნელოვანია 5-ინდოლილბორის მუავა (148), რომელიც როგორც ინტერმედიტი, არილბრომიდან, კატალიზატორად პალადიუმის ტეტრაფენილფოსფინის – Pd(PPh₃)₄ გამოყენებისას, მაღალი გამოსავლიანობით (60-95%) იძლევა 5-არილინდოლებს (149-152) (სქემა 36).

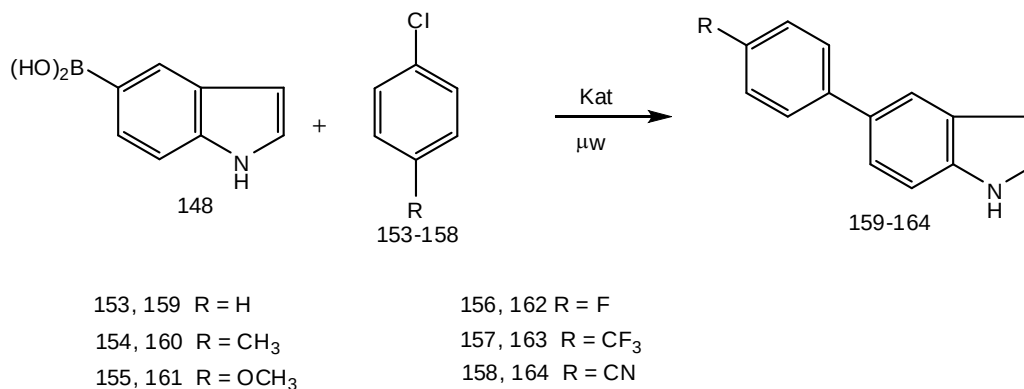
სქემა 36



ამავე მეთოდის გამოყენებას ეძვნება შემდეგი პუბლიკაცია [90], რომელშიც აღწერილია სუბუკის შეუღლების რეაქცია მიკროტალღური დასხივებისა და სხვადასხვა კატალიზური სისტემის გამოყენების პირობებში.

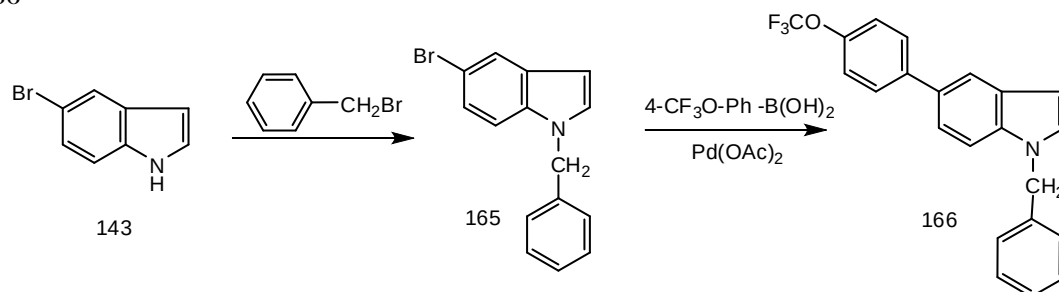
არილქლორიდების რეაქციები 5-ინდოლილბორის მუავასთან (148) შესწავლილია დმფ/H₂O 5:1 არეში პალადიუმისა და ტრიფენილფოსფორის კომპლექსური კატალიზატორის – Pd(PPh₃)₄ – თანაობისას. აღნიშნული კატალიზური სისტემა მიკროტალღური აქტივაციის პირობებში უზრუნველყოფს მიზნობრივი 5-არილინდოლების (159-164) წარმოქმნას 64-99% გამოსავლიანობით (სქემა 37).

სქემა 37



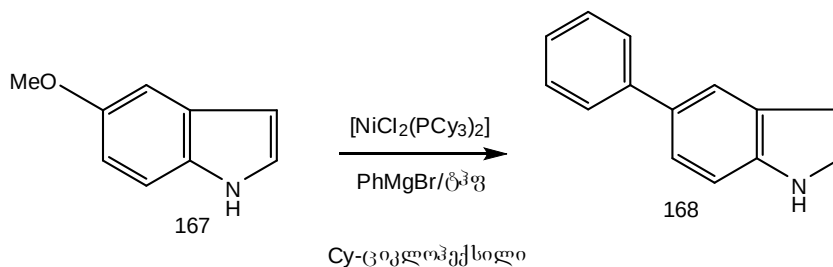
სუბუკის რეაქციას იყენებენ ასევე ელოკდა, გარბია და სხვები [80] 5-ჩანაცვლებული ინდოლების მისაღებად (სქემა 38).

სქემა 38



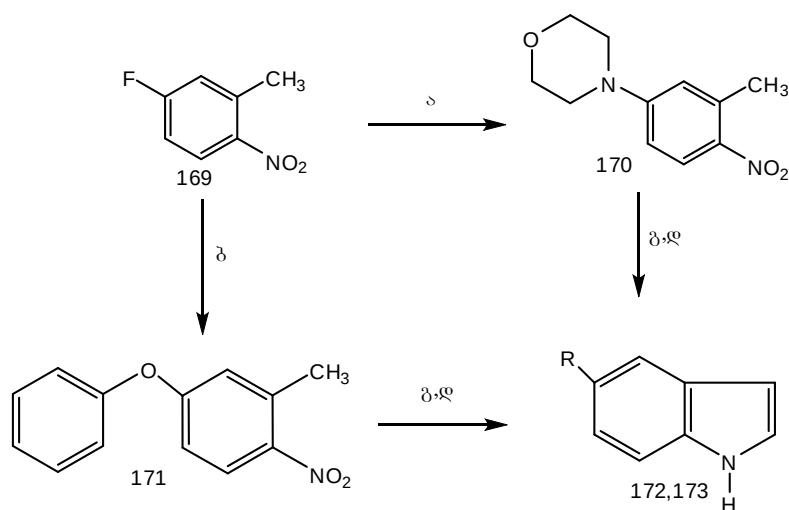
დანქვარდტის [91] მიერ წარმატებითაა განხორციელებული 5-ფენილინდოლების სინთეზი არომატული არილალკილეთერებისა და მაგნიუმორგანული რეაგენტების ურთიერთქმედებით Ni-ის კომპლექსური კატალიზატორის $[NiCl_2(PCy_3)_2]$ თანაობისას (სქემა 39).

სქემა 39



ვან ზანდტისა და სხვათა მიერ [92] 4-ნიტრო-3-მეთილფტორბენზოლიდან (169) მიღებულია ისეთი 5-არილინდოლური სისტემები (172,173), რომლებიც მე-5 მდგომარეობაში შეიცავენ მორფოლინისა და ფენოქსი-ჯგუფებს (სქემა 40).

სქემა 40



172 R = ფენოქსი

173 R = მორფოლინი

ა- მორფოლინი, K_2CO_3 , დმსო, $80^\circ C$

ბ- ფენოლი, K_2CO_3 , დმსო, $80^\circ C$

გ- დმფა, პიროლიდინი, $100^\circ C$

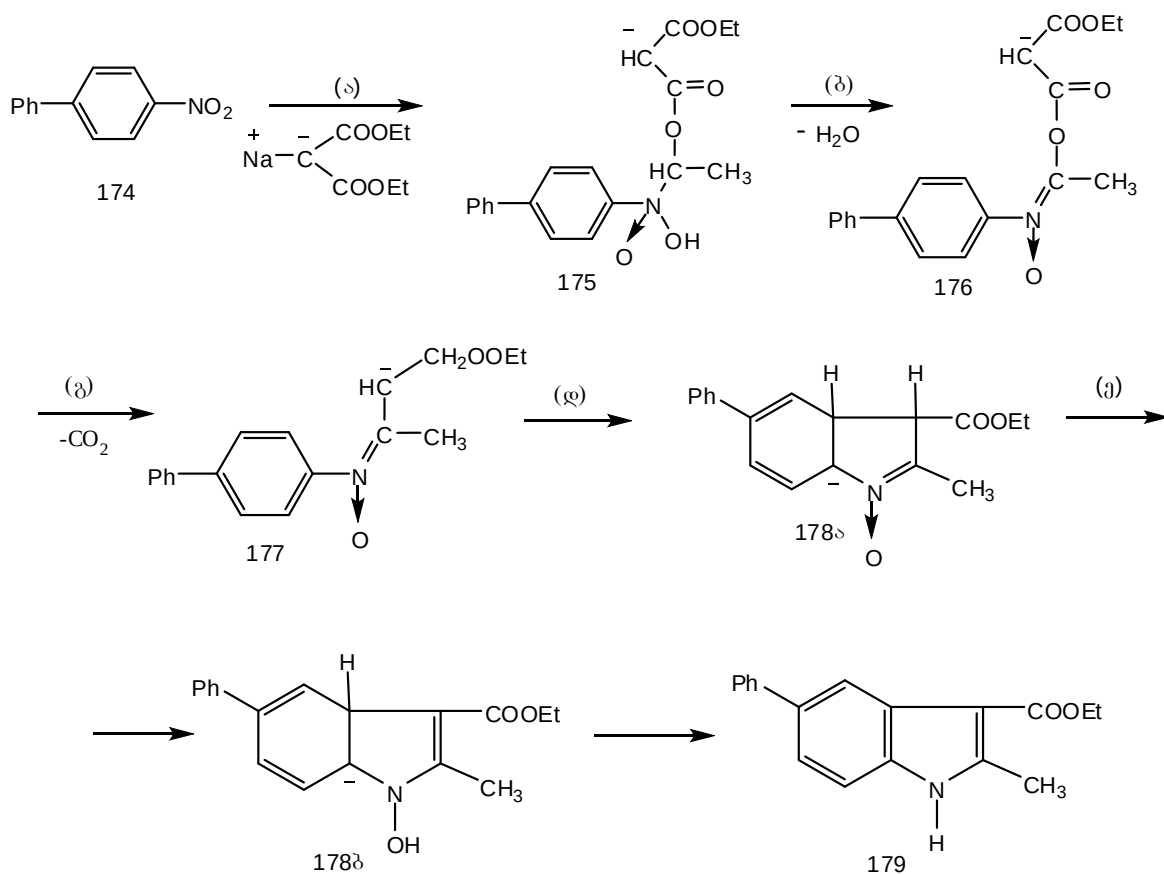
დ- H_2 , Pd-C, თანოლი

41-ე სქემაზე წარმოდგენილია 5-ფენილინდოლის სინთეზის მრავალსაფეხურიანი გზა, რომელიც მოიცავს შემდეგ გარდაქმნებს: ა) 4-ნიტრობიფენილისა და მალონის ესტერის მოლეკულათშორისი ურთიერთქმედება, ბ) დეჰიდრატაცია, გ), დეკარბოქსილირება, დ) ციკლიზაცია, ე) დეჰიდრატაცია [93].

აღწერილია [94] 5-ფენილინდოლების მიღება შიფის ფუძეებიდან. ამინობენზილარილსულფონების (180) არომატულ აღდგენებთან კონდენსაციით მიღებული შიფის ფუძეები, განიცდიან ციკლიზაციას შესაბამისი ინდოლების (183) წარმოქმნით (52-92%) (სქემა 42).

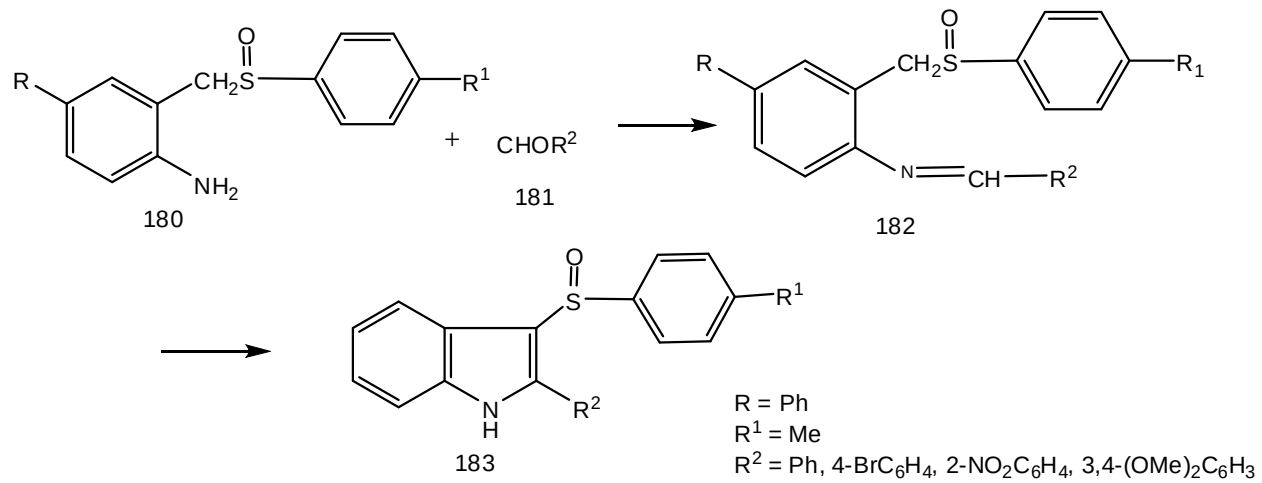
ზემოთ განხილული არილინდოლური სისტემების სინთეზის მეთოდებიდან კარგად ჩანს, რომ აღნიშნული სისტემების მისაღებად მნიშვნელოვან სინთეზურ ბლოკს, უმეტეს შემთხვევაში, ანილინის წარმოებულები წარმოადგენს.

სქემა 41

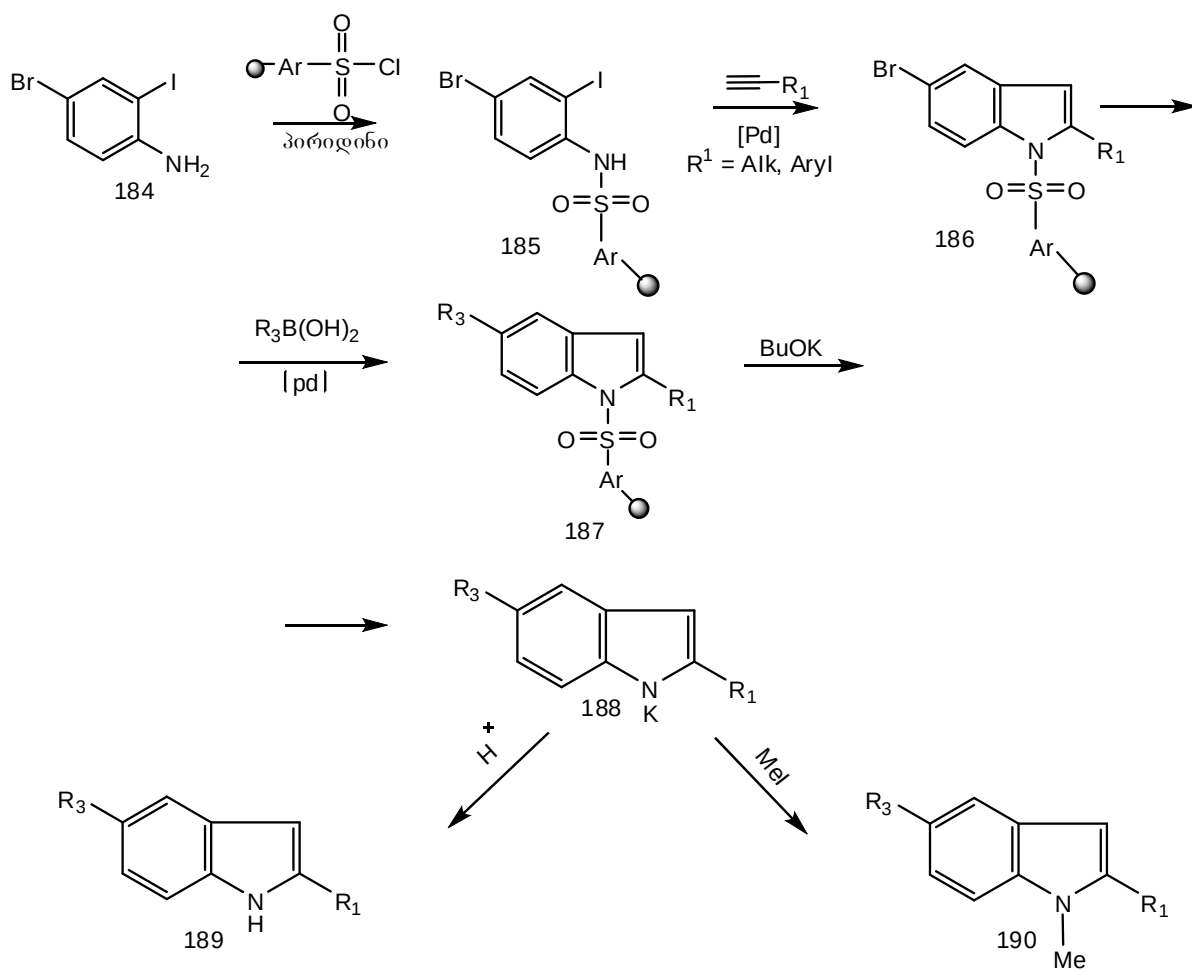


ტომ ვუსა და სხვათა პუბლიკაციაში [95] აღწერილია მეარ ფაზაზე მიმდინარე 5-არილინდოლების სინთეზი. სინთეზი მოიცავს რამდენიმე საფეხურს, სადაც საწყის ნაერთად შერჩეულია 4-ბრომ-2-იოდანილინი (184). ამ უკანასკნელის პოლისტიროლ-სულფონილქლორიდზე (PSTsCl) დაფენით მიღებული სულფონ-ამიდური ფისი (185) სხვადასხვა ტერმინალურ ალკინთან შიგამოლეკულური ციკლიზაციით იძლევა ინდოლს (186). მე-5 მდგომარეობაში არილის ჯგუფის შეყვანას ახორციელებენ სუბუკის რეაქციით. უკანასკნელ სტადიაზე კი (187) ინდოლების მოხლეჩას ფისიდან – ჰიდროლიზით (სქემა 43).

სქემა 42



სქემა 43



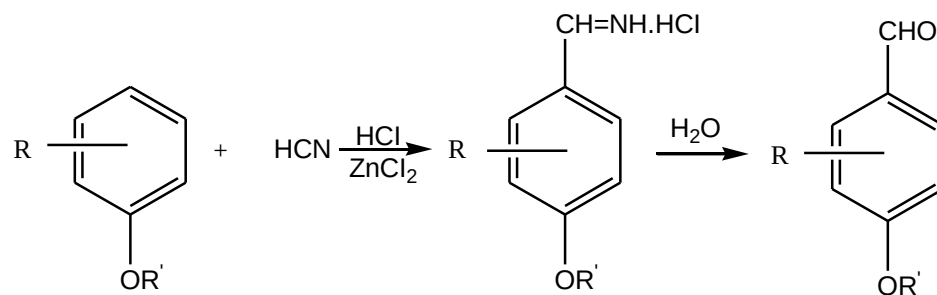
1.1.3. არილინდოლების ქიმიური თვისებები

1.1.3.1. აცილირება

ლიტერატურიდან ცნობილია ორგანულ ნაერთთა ფორმილირების არაერთი მეთოდი, რომლებიც საშუალებას იძლევა ალდეჰიდის ჯგუფი უშუალოდ ბენზოლის ბირთვში იქნას შეყვანილი. მათ შორის საყურადღებოა გატერმანის, გატერმან-კოხის, ვილსმაიერ-ჰააკისა და სხვათა მეთოდები.

გატერმანის რეაქციით [96] შესაძლებელია ფენოლებისა და მათი ეთერების ფორმილირება. ციანწყალბადმჟავისა და ქლორწყალბადის მოქმედებით ფენოლებზე თუთიის ქლორიდის თანაობისას და მიღებული პროდუქტის შემდგომი ჰიდროლიზით ფორმილნაწარმები დაახლოებით 80% გამოსავლიანობით მიიღება (სქემა 44).

სქემა 44

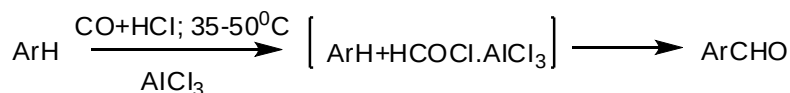


R=H, Alk, CHO, COOR'', NO₂, Hal

R'=R''=H, Alk

რაც შეეხება გატერმან-კოხის რეაქციას [96] (სქემა 45), აღნიშნული მეთოდით ახდენენ არომატული ნახშიწყალბადების ფორმილირებას ნახშირჟანგისა და ქლორწყალბადით ლუისის მჟავების თანაობისას. ამ გზით მიღებული ალდეჰიდების გამოსავლიანობა აღწევს 90%-ს.

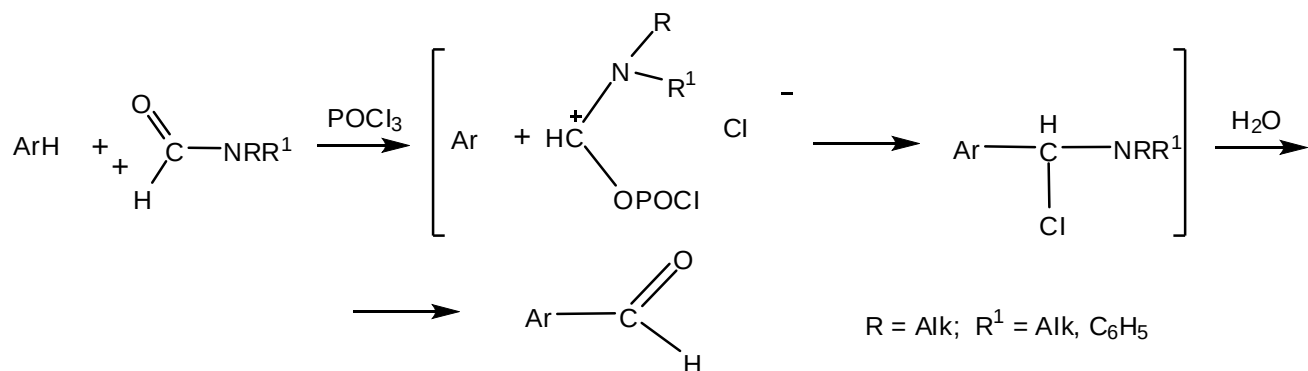
სქემა 45



Ar=C₆H₄Alk, C₆H₄Cl, C₆H₅

ორგანულ ნაერთთა და განსაკუთრებით ჰეტეროციკლურ ნაერთთა ქიმიაში ფორმილირების საუკეთესო მეთოდს ვილსმაიერ-ჰააკის რეაქცია [94,96-98] (სქემა 46) წარმოადგენს. ამ მეთოდის გამოყენებით საუკეთესო შედეგები მიიღწევა ინდოლურ ნაერთთა რიგშიც. აღნიშნული რეაქცია საფუძვლად უდევს ინდოლის იმ მრავალრიცხოვანი ალდეჰიდური წარმოებულების სინთეზს, რომლებიც საინტერესოა არიან, როგორც შუალედური პროდუქტები მთელი რიგი ფიზიოლოგიურად აქტიური ნაერთების მისაღებად. ზოგიერთი ფორმილინდოლი, უშუალოდ თვითონ ხასიათდება მაღალი ბიოლოგიური აქტიურობით.

ვილსმაიერ-ჰააკის მეთოდში მააცილირებელ აგენტად გამოიყენება N,N-დიხა-ნაცვლებული ამიდებისა და POCl₃-ის კომპლექსი. მეთოდი გამოირჩევა მაღალი შერჩევითობით.



ოსუ-ს ორგანული ქიმიის მიმართულებაზე ვილსმაიერ-ჰააკის მეთოდით სინთეზირებულია ინდოლის არაერთი მონო- და დიფორმილნაწარმი.

ცნობილია, რომ ინდოლი ვილსმაიერის კომპლექსთან მოქმედებს ოთახის ტემპერატურაზე [99] 3-აცეტილნაწარმის მაღალი გამოსავლიანობით.

დადგენილია, რომ 191,193-ე (სქემა 47) და 197-200-ე (სქემა 48) ნაერთები შედიან ფორმილირების რეაქციაში N,N-დიმეთილფორმამიდისა და POCl₃-ის საფუძველზე წარმოქმნილ კომპლექსთან ინდოლისათვის აღწერილის ანალოგიურ პირობებში [100].

მე-47 სქემაზე წარმოდგენილია 191 და 193-ე ნაერთთა ფორმილირება და 193-ეს აცეტილირება. 191 და 193-ე ნაერთთა ფორმილირებისას წარმოიქმნება მონო- (192, 195) და დიფორმილ- (194) ნაწარმები [26]. ნაერთში (191) ფორმილის ჯგუფის შეყვანის მცდელობა ესტერის 3'-ნახშირბადის ატომთან, ავტორთა მიერ რეაგენტის სიჭარბის და ტემპერატურის გაზრდის მიუხედავად – უშედეგოდ დამთავრდა, რაც განპირობებულია არა მარტო 2'-ეთოქსიკარბონილის, არამედ 3-ფორმილის ჯგუფის არსებობითაც.

ჩაუნაცვლებელი ინდოლის (193) ამ რეაგენტთან ურთიერთქმედების შედეგად მიღებულ იქნა მხოლოდ ერთი პროდუქტი – 3-აცეტილნაწარმი (195), რასაც ავტორები ხსნიან იმით, რომ რასაკვირველია, გაზრდილი ელექტრონული სიმკვრივე განაპირობებს პირველად ელექტროფილურ შეტევას C-3 ატომთან, თუმცა მხოლოდ ეს ფაქტორი არაა გადამწყვეტი და დასაშვებია ისიც, რომ დადებითი მუხტის მატარებელი გარდამავალი σ-კომპლექსი უფრო მდგრადი იქნება C-3 ატომთან შეტევის შემთხვევაში C-3'-თან შედარებით. აქედან გამომდინარე, ეს ორი ფაქტორი განაპირობებს აცეტილირების ორიენტაციას C-3 ნახშირბადის ატომთან.

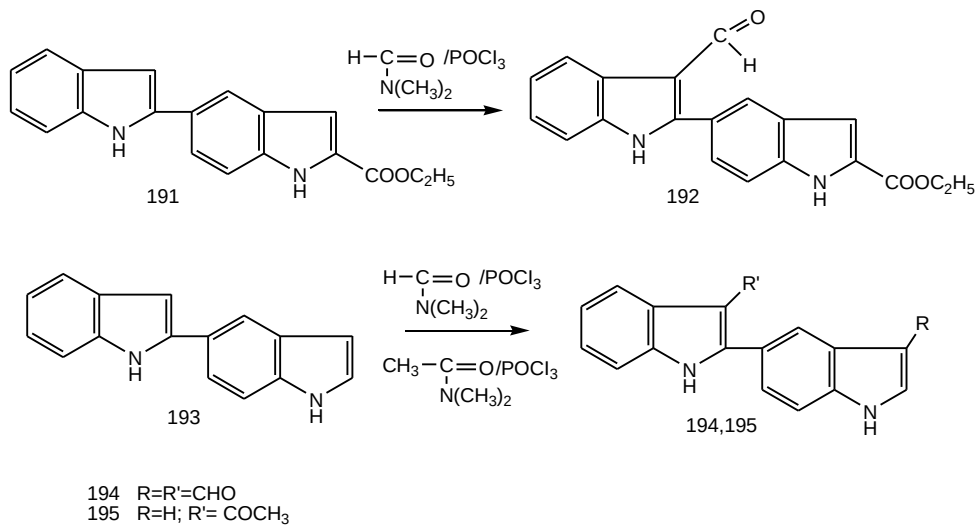
(198-200) ნაერთების ფორმილირება მიმდინარეობს ანალოგიურ პირობებში 3-ფორმილნაწარმების (201-204) წარმოქმნით (სქემა 48) [26,101].

196-ე ნაერთის ფორმილირება არ მიმდინარეობს არც ჩვეულებრივ, არც მკაცრ პირობებში, რაც, ავტორთა აზრით, NO₂ ჯგუფის ძლიერი აქცეპტორული გავლენით აიხსნება.

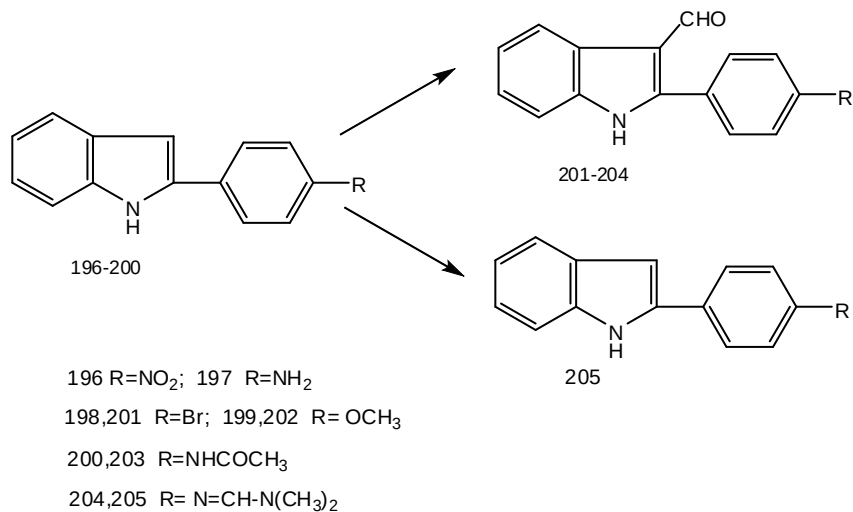
საინტერესოდ მიმდინარეობს 2-(პ-ამინოფენილ)ინდოლის (197) ფორმილირება. რეაქციის შედეგი დამოკიდებულია საწყისი ნაერთისა და კომპლექსის მოლურ თანაფარდობაზე. სუბსტრატი:რეაგენტი – 1:1 თანაფარდობის შემთხვევაში რეაქცია მიმდინარეობს ამინოჯგუფის გარდაქმნით N,N-დიმეთილამინომეთინიმინო-2-ფენილინდოლის (205) წარმოქმნით, ხოლო რეაგენტის სიჭარბის შემთხვევაში კი მიმდინარე-

ობს პარალელური ფორმილირება პიროლის ბირთვის C-3 ატომთან 204-ე ნაერთის წარმოქმნით.

სქემა 47



სქემა 48



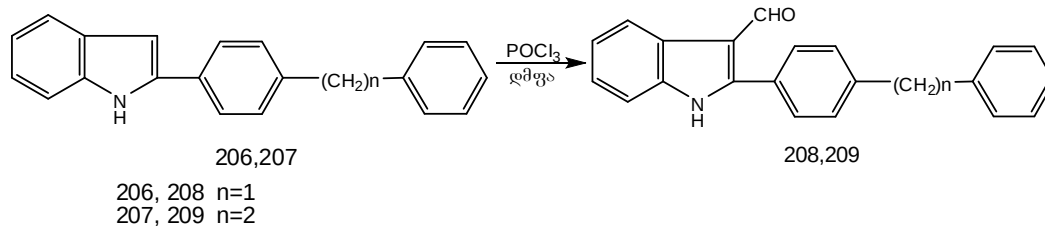
აღწერილია [42] 2-არილინდოლების (206,207) აცილირება ვილსმაიერის კომპლექსის ოთხჯერადი სიჭარბის პირობებში. პროდუქტები (208,209) მიღებულია 70-75% გამოსავლიანობით (სქემა 49).

მაღალი გამოსავლიანობითაა მიღებული შემდეგი 3-აცილფორმილნაწარმიც (211) (სქემა 50) [4].

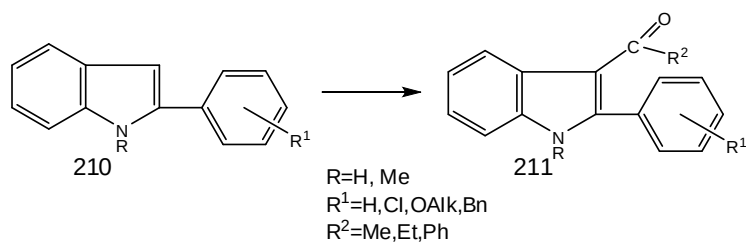
ანალოგიურ პირობებში განიცდის ფორმილირებას N-იზოპროპილ-3-(პ-ფტორფენილ)ინდოლიც (212) 2-, 5- და 7-ფორმილხანაცვლებულ პროდუქტთა ნარევის (213-215) წარმოქმნით (სქემა 51) [102].

ვილსმაიერ-ჰააკის მეთოდს მიმართავენ ანგერერი და მისი თანაავტორებიც [103], რომლის გამოყენებითაც მათ მიერ სინთეზირებულია 2-არილინდოლების 3-ფორმილნაწარმები (216) (სქემა 52).

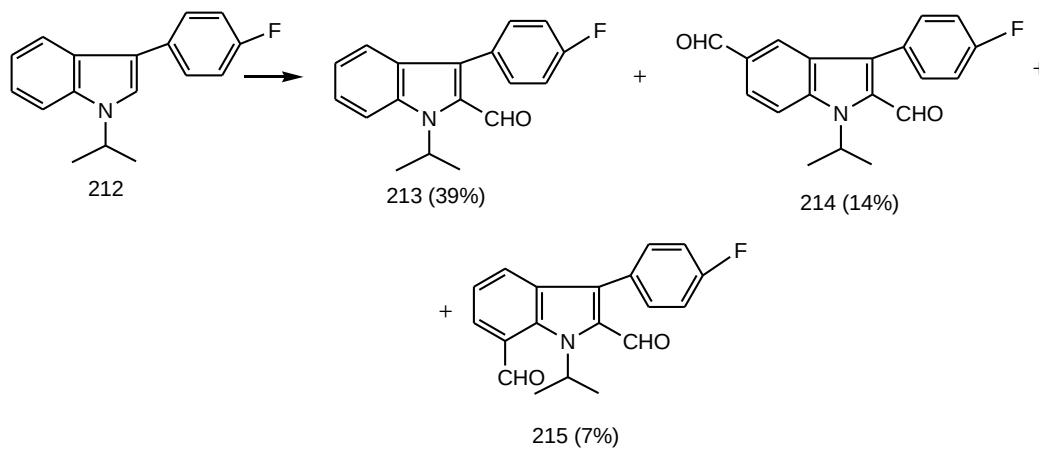
სქემა 49



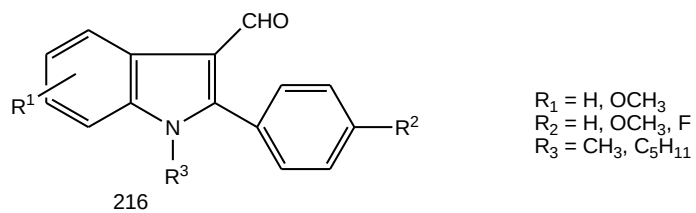
სქემა 50



სქემა 51

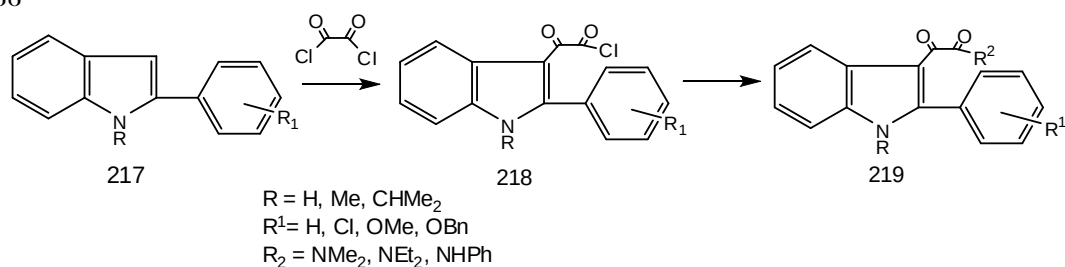


სქემა 52



2-ფენილინდოლებისათვის წარმატებული მაცლირებელი აგენტი აღმოჩნდა ოქსალილქლორიდი (სქემა 53) [4].

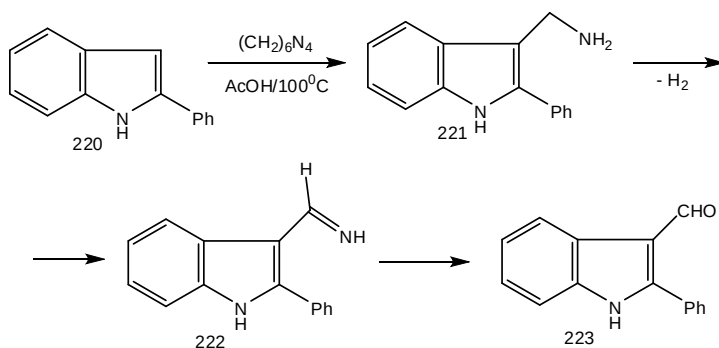
სქემა 53



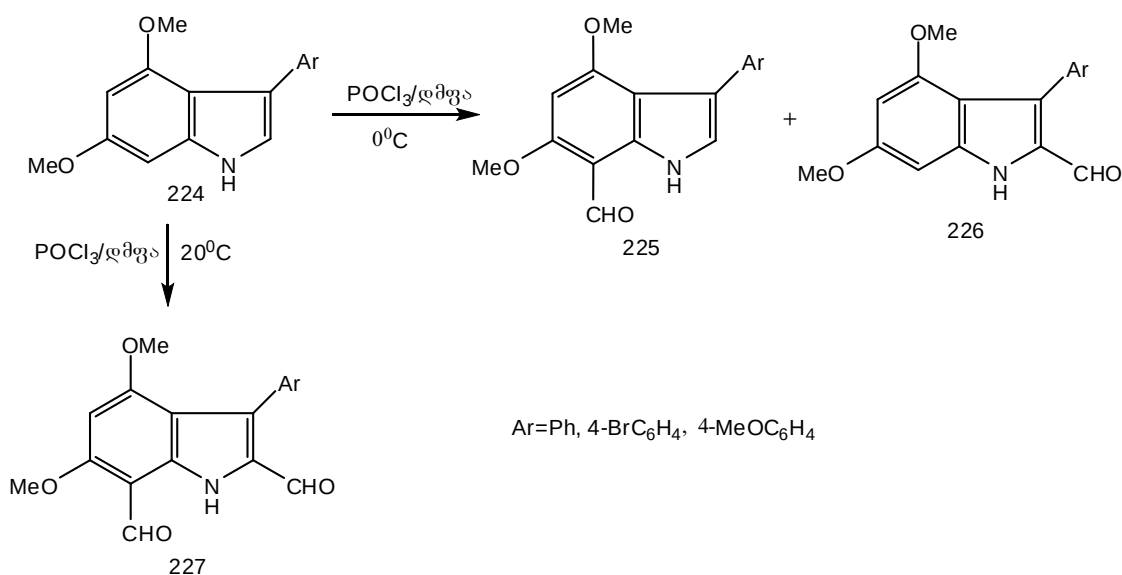
საინტერესოა ასევე 2-ფენილინდოლის ფორმულირება უროტროპინით (სქემა 54) [8].

ვილსმაიერ-ჰააკის მეთოდით 2-არილინდოლების გარდა შესწავლილია 3-არილინდოლების ფორმულირებაც [104]. ვილსმაიერის რეაგენტის ექვიმოლური რაოდენობით გამოყენებისას 7- და 2-ფორმილნაწარმების ნარევეში ძირითადია ნაერთი 225, ხოლო რეაგენტის სიჭარბისას წარმოიქმნება 2,7-დიფორმილნაწარმები (227) (სქემა 55).

სქემა 54



სქემა 55



1.1.3.2. დიმეთილამინომეთილირება

გრამინი – 3-დიმეთილამინომეთილინდოლი – უმარტივეს ინდოლურ ალკალოიდს წარმოადგენს.

ჩაუნაცვლებელი ინდოლებისათვის, როგორც წესი, ელექტროფილური შეტევის ძირითად ადგილს პიროლის ბირთვის C-3 ატომი წარმოადგენს, ამიტომ მანიხის რეაქცია ძირითადი მეთოდია გრამინის წარმოებულების – 3-დიალკილამინომეთილინდოლების მისაღებად.

გრამინების თავისებურება გარდა იმისა, რომ ისინი სინთეზურად ადვილად მისაღებ ნივთიერებებს წარმოადგენენ, მდგომარეობს აგრეთვე იმ მრავალრიცხოვან ქიმიურ გარდაქმნათა შესაძლებლობებში, რომლებიც შეიძლება გამოყენებულ იქნას ინდოლის მრავალი წარმოებულის მისაღებად.

გრამინების მიღების ძირითად მეთოდს მანიხის რეაქცია [105] წარმოადგენს.

სემენოვისა და იუროვსკაიას მონოგრაფიაში [106] ფართოდაა გაშუქებული გრამინებისა და იზოგრამინების თავისებურებანი.

ინდოლის ამინომეთილირებას ჩვეულებრივ ატარებენ მეორეული ამინის, ფორმალდეჰიდისა და ძმარმუჟავას საფუძველზე ახლად მომზადებული კომპლექსით [107].

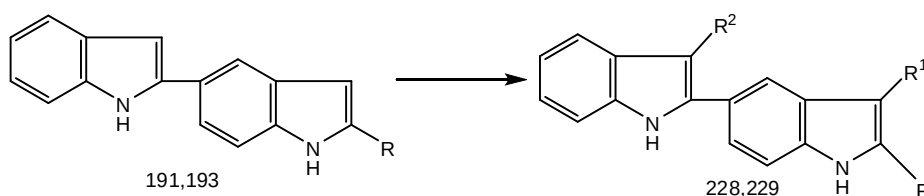
შემოთავაზებული იქნა მანიხის რეაქციის ჩატარების ახალი ვარიანტი [108] კრისტალური რეაგენტით აცეტონიტრილისა და დიოქსანის ნარევიში. მეთოდი მოუხერხებელია, რამდენადაც რეაქცია მიმდინარეობს სუსპენზიაში რეაგენტისა და მანიხის ფუძის უხსნადობის გამო.

ავტორების მიერ მანიხის რეაქციაში გამხსნელად შემოთავაზებულ იქნა აბსოლუტური დიმეთილფორმამიდი, რაც საგრძნობლად აიოლებს პროცესს, რამდენადაც რეაქცია მიმდინარეობს გამხსნელში [109,110].

ამავე ავტორების მიერ შესწავლილი 2,5'-ბის-1H-ინდოლისა (193) და მისი 2'-ეთოქსიკარბონილწარმოებულის (191) ამინომეთილირება შესაბამისად დი - (229) და მონოხანაცვლებული (228) პროდუქტების წარმოქმნით მიმდინარეობს (სქემა 56).

მანიხის რეაქცია 2-ფენილინდოლების მაგალითზე შესწავლილია ბუხმანისა და მიხელის მიერ [111]. ავტორებმა განახორციელეს 1-ციანოეთილ-2-ფენილინდოლის (230) დიმეთილამინომეთილირება. სინთეზირებული 1-ციანოეთილ-3-დიმეთილამინო-2-ფენილინდოლი (237) CH_3I -თან ურთიერთქმედებით იძლევა პროდუქტს, რომლის NaCN -თან დუილით მეთანოლში იღებენ 1-ციანოეთილ-2-ფენილ-3-ციანომეთილინდოლს (232). ამ უკანასკნელის ჰიდროლიზს კი მიჰყვაროთ მუჟავას (233) წამოქმნამდე 15% გამოსავლიანობით (სქემა 56).

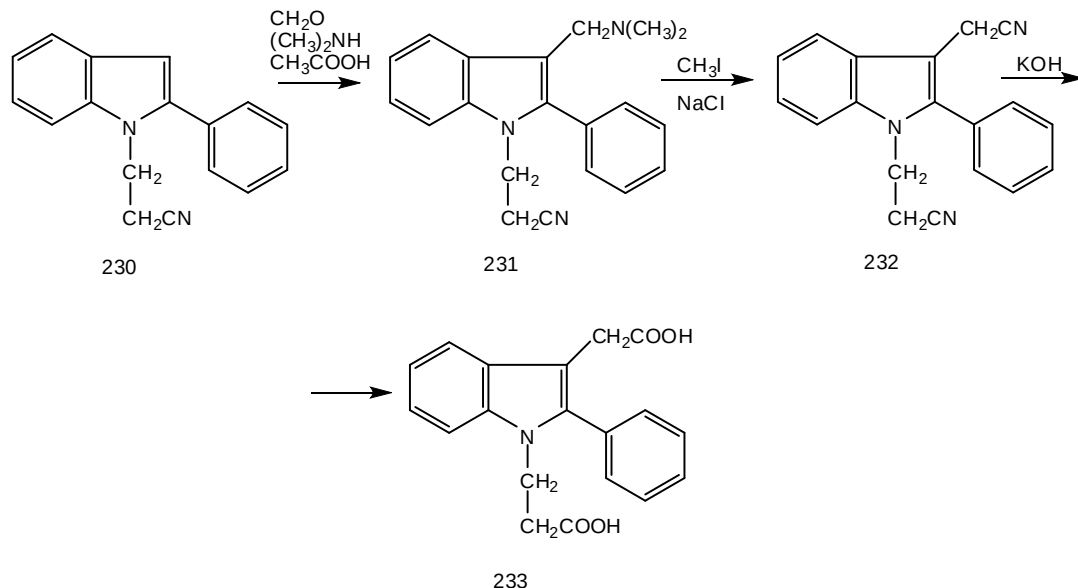
სქემა 56



228 $\text{R}^1 = \text{H}$, $\text{R}^2 = \text{CH}_2\text{-N(CH}_3)_2$

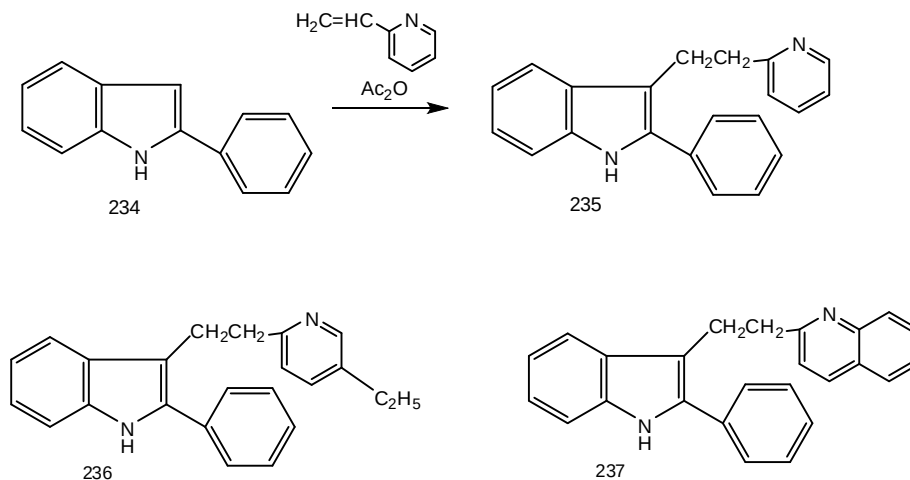
2229 $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{CH}_2\text{-N(CH}_3)_2$

სქემა 57



2-ფენილინდოლის 2-ვინილპირიდინთან ყინულოვან ძმარმუავაში დუღილითა და მიღებული ნალექის განზ. ტუტით დამუშავებით მიღებულია β-(2-პირიდილ)ეთილ-2-ფენილინდოლი (235). ანალოგიურადაა მიღებული 236 და 237-ე ნაერთები (სქემა 58).

სქემა 58



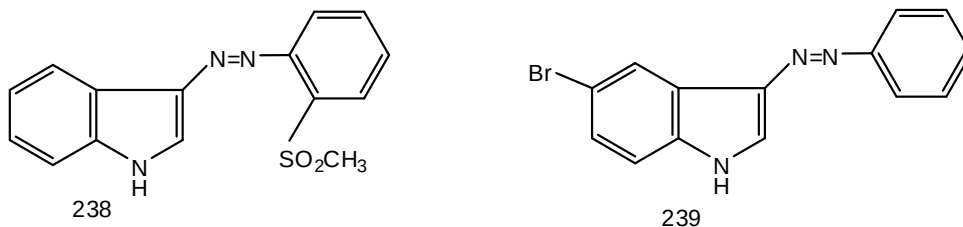
1.1.3.3. აზოშეუღლების რეაქცია

გააქტიურებული არომატული და π-ჭარბი ჰეტეროციკლური ნაერთები ადვილად შედიან არილდიაზონიუმის მარილებთან აზოშეუღლების რეაქციაში [112-114].

ინდოლი, როგორც π-ჭარბი სისტემა, ადვილად რეაგირებს არილდიაზონიუმის კატიონებთან ნეიტრალურ არეში [46,99,115-120], მუავა და ტუტე არეში კი მიმდინარეობს არასასურველი თანამდე პროცესებიც [119-120].

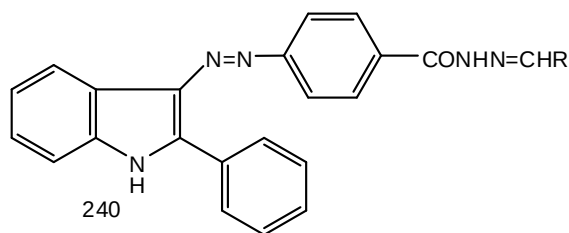
აზოშეუღლების რეაქცია მაღალსელექციური რეაქციაა. იგი იძლევა აზოსაღებრების სინთეზის საშუალებას. მათ შორის გვხვდება ფიზიოლოგიურად აქტიური ნაერთებიც. ასე, მაგალითად, ნაერთებმა (238,239) გამოავლინა ტუბერკულოსტატიკური აქტიურობა (სქემა 59) [121].

სქემა 59



ანტიმიკრობული აქტიურობა აღმოაჩნდათ 60-ე სქემაზე წარმოდგენილ შემდეგ არილაზონაერთებს [122].

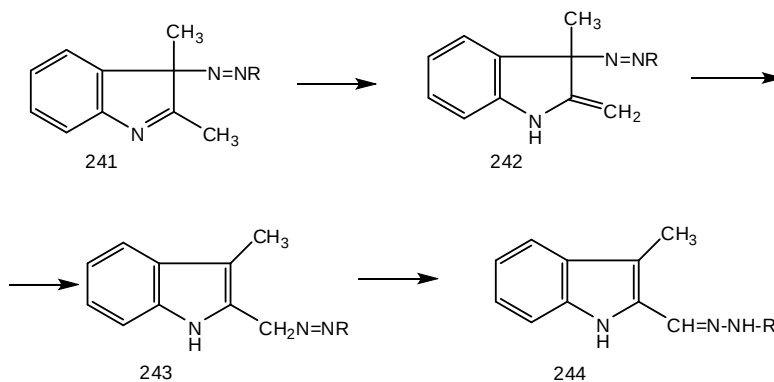
სქემა 60



R=2-HO-C₆H₄; 3-HOC₆H₄; 4-HOC₆H₄; 4-MeC₆H₄; 4-MeC₆H₄; CHC₆H₄,
CH=CHC₆H₅, 3-NO₂C₆H₄, 4-NO₂C₆H₄, 2-ClC₆H₄, 4-ClC₆H₄

ჯექსონისა და სმიტის შრომაში [123] ნაჩვენებია, რომ აზოშეუღლების რეაქცია 3-ალკილინდოლებში მიმდინარეობს მე-3 მდგომარეობაში პირველადი შეტევითა და შემდგომი გადაჯგუფებით. სპენდისა და გლენერის მიერ აზოშეუღლების რეაქციის შესწავლისას 2,3-დიმეთილინდოლებისთვის შემოთავაზებული იქნა რეაქციის მექანიზმი [124], სადაც 2,3-დიმეთილინდოლი (241) იძლევა ჰიდრაზონს (244), რომელიც წარმოიქმნება 1,3-გადაჯგუფებით (სქემა 61) [125-127].

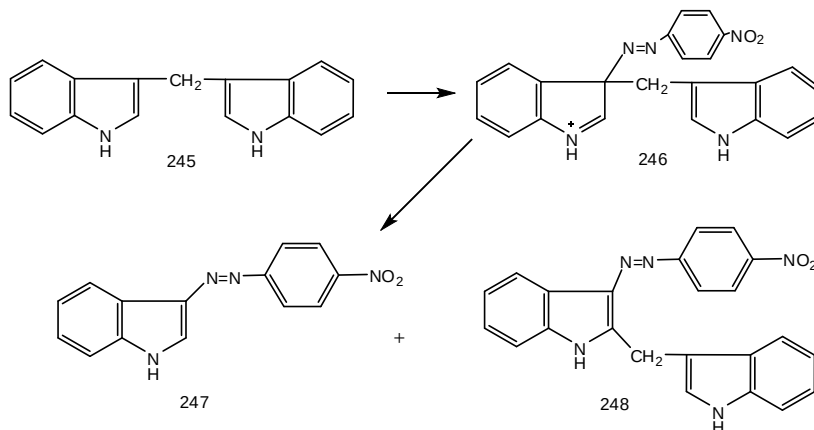
სქემა 61



აღნიშნული მექანიზმის შესაძლებლობის პირდაპირი დამტკიცებაა ჯექსონისა და მისი თანამშრომლების მიერ წარმოდგენილი 3,3'-ბისინდოლილმეთანის ურთიერთქმედება 5-ნიტროფენილდიაზონიუმთან წყალხსნაში, სადაც 90% გამოსავლიანობით

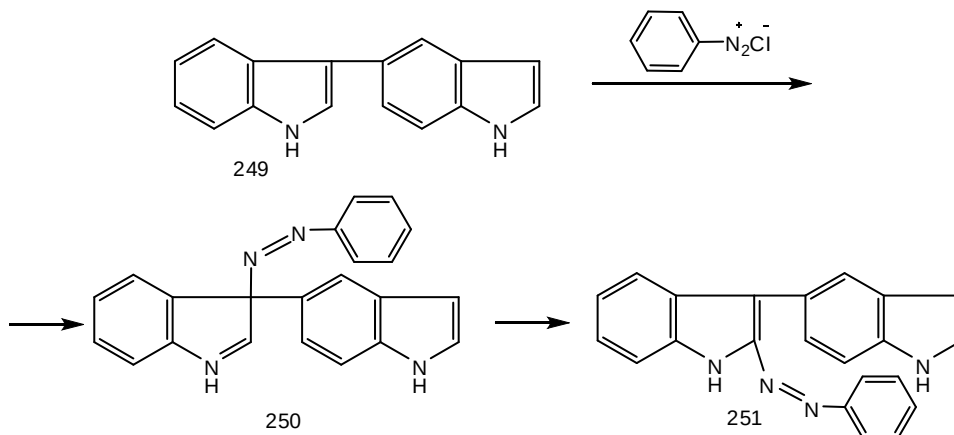
წარმოიქმნება 3-პ-ნიტროფენილ-აზონინდოლი (247), ხოლო რეაქციის აცეტიონირებულ ფაზაში (247)-თან ერთად წარმოიქმნება ბისინდოლი (248) (სქემა 62).

სქემა 62



მეტად საინტერესოდ მიმდინარეობს 3,5'-ბის-1H-ინდოლის აზოშეუღლება ფენილ-დიაზონიუმის მარილთან, რამდენადაც თუ 248-ე ნაერთის წარმოქმნისას ადგილი აქვს მეთილინდოლის ფრაგმენტის გადანაცვლებას, 251-ე პროდუქტის წარმოქმნა მიმდინარეობს არილდიაზოჯგუფის მიგრაციით (სქემა 63) [128].

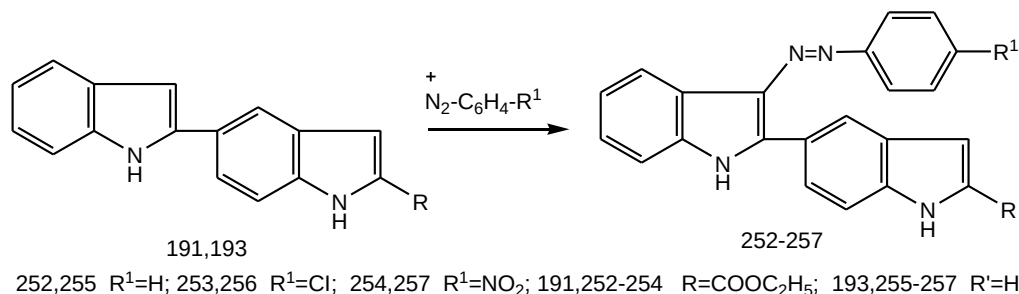
სქემა 63



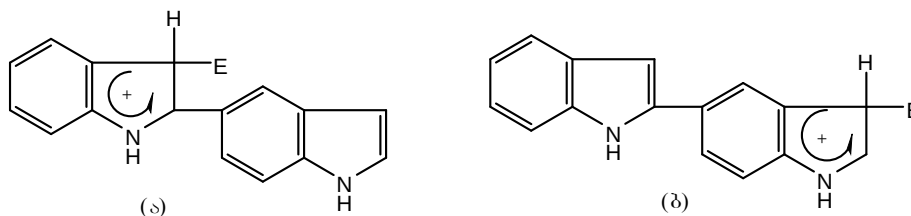
მაღალსელექციური არილდიაზონიუმის კატიონით ჩანაცვლების ორიენტაცია აზოშეუღლების რეაქციაში საკმაოდ კარგი კრიტერიუმია სუბსტრატის მოლეკულაში სხვადასხვა მდგომარეობის რეაქციის უნარიანობის შესაფასებლად. ასე მაგალითად, ზემოთ განხილული ნაერთებისთვის (191) და (193) აზოშეუღლების რეაქციები მიმდინარეობს მონოჩანაცვლებული აზონაერთების მაღალი გამოსავლიანობით (სქემა 64).

ამ რეაქციაში, ისევე როგორც 2,5'-ბისინდოლების 191, 193 აცეტილირებისას ვილსმაიერ-ჰააკის მეთოდით, მკვეთრად ვლინდება მე-3 მდგომარეობის გაზრდილი რეაქციის უნარიანობა C-3'-თან შედარებით. როგორც ზემოთ აღინიშნა, ამის მიზეზი შეიძლება იყოს უფრო მდგრადი σ -კომპლექსის (ა) წარმოქმნაში C-3-თან ელექტროფილური შეტევისას, რადგან მისი მუხტის დელოკალიზაცია ხდება ინდოლის ორ ფრაგმენტზე, (ბ) სივმა-კომპლექსთან შედარებით C-3' ატომთან შეტევის შემთხვევაში, სადაც მუხტის დელოკალიზაციაში ნაკლებად მონაწილეობს ინდოლის მეორე ბირთვი (სქემა 65).

სქემა 64



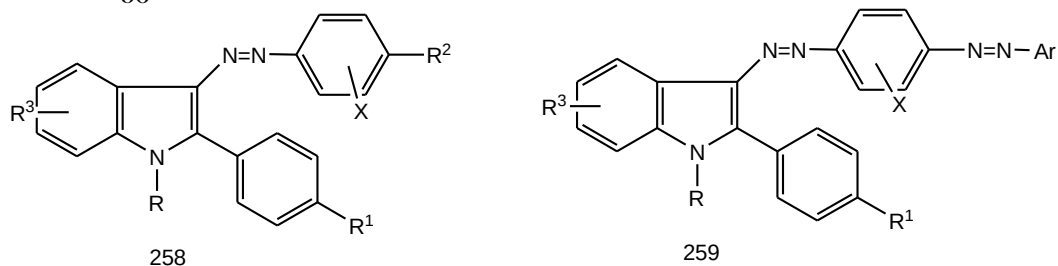
სქემა 65



აზოშეუღლების რეაქციას მიეძღვნა არაერთი მეცნიერის შრომა [123-134]. მიუხედავად ამ რეაქციის მაღალი სელექციურობისა, 2-ფენილინდოლებში ჩანაცვლება მიდის ინდოლის ბირთვის β-მდგომარეობაში მაღალი გამოსავლიანობით.

აზოშეუღლების რეაქციით მიღებულია მონოაზო – [4], ბისაზო – [130-132] და მათ შორის წყალში ხსნადი საღებრები [133] ფერთა ფართო გაბითა და ამ კლასის საღებრებისთვის დამახასიათებელი თვისებებით (სქემა 66).

სქემა 66



R = H, Alk(C₁-C₅), Ph; R¹ = H, NO₂, OAlk, Br R² = H, Hal, NO₂, OMe, CO₂H, CO₂Et
R³ = H, Alk(C₁-C₆), NO₂, OAlk, Hal, CN; X = SO₃H, Hal, CO₂H, CO₂R
Ar = SO₂Ph, SO₂Me, (CH₂)₂OH, (CH₂)₃SO₃H

1.1.3.4. ალკილირების რეაქცია

ალკილირების და არილირების რეაქციას ორგანულ ქიმიაში აქვს უდიდესი მნიშვნელობა იმდენად, რამდენადაც N-ალკილ და N-არილინდოლები მრავალი ბიოლოგიურად აქტიური ნივთიერების სტრუქტურულ ელემენტებს წარმოადგენენ [135].

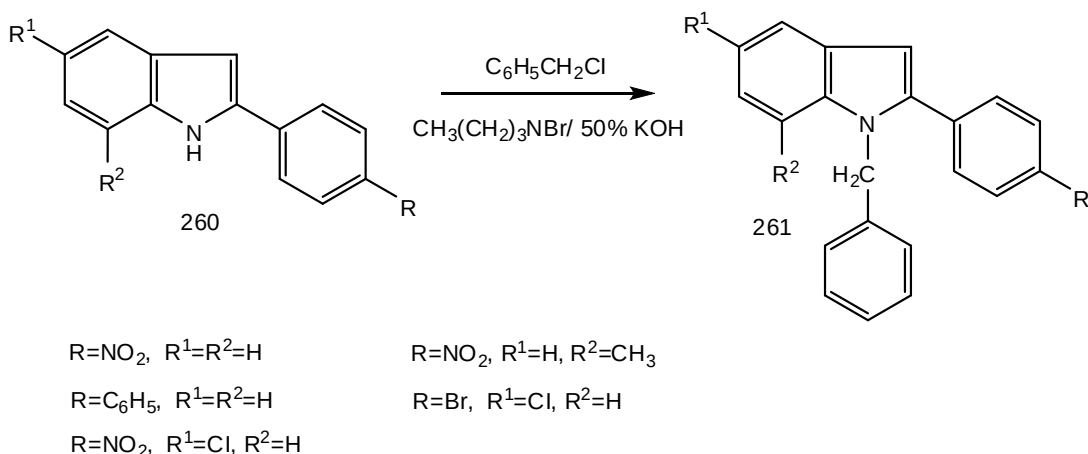
ინდოლის ბირთვის N-ალკილირებისთვის ცნობილია რამდენიმე ზოგადი მეთოდი: ინდოლის N - Na-ის და K-ის მარილებთან ალკილჰალოგენიდების ურთიერთ-

ქმედება [99], ნ. სუვოროვის მიერ შემუშავებული ფაზათაშორისი კატალიზი [136] და ალკილირება დმსო/KOH არეში [137, 138], რომელთა გამოყენებითაც სინთეზირებულია არაერთი N-არილწარმოებული [139-142].

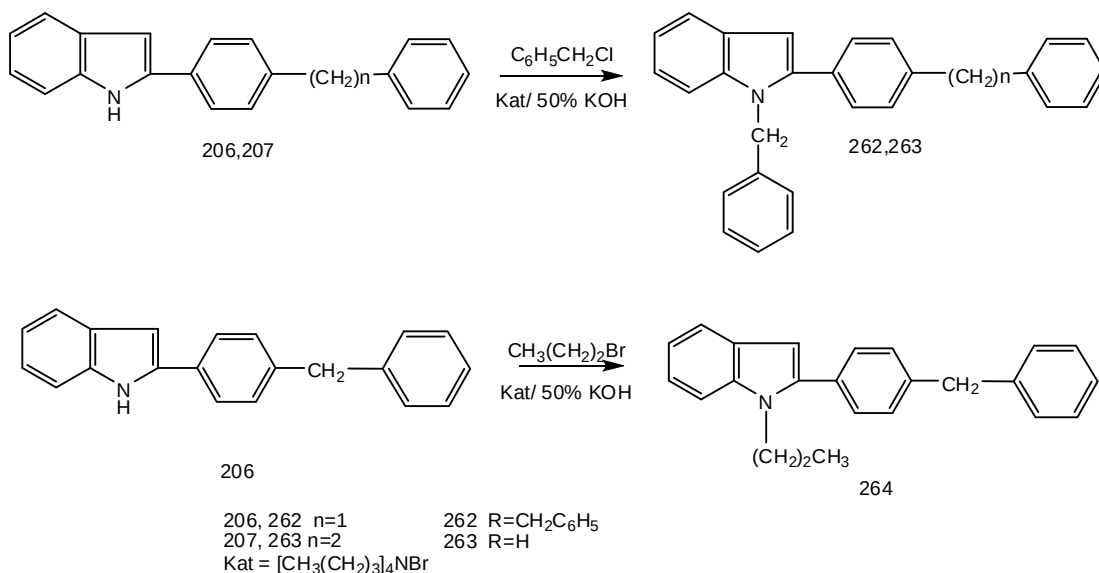
ნ. სუვოროვისა და თანამშრომლების მიერ [136] აღწერილი ინდოლისა და მისი 2- და 3- ჩანაცვლებული ნაწარმის ალკილირების მეთოდი ფაზათაშორისი კატალიზის პირობებში წარმატებითაა გამოყენებული არაერთი N-ალკილწარმოებულის (261) მისაღებად (სქემა 67,68) [11,42].

ფაზათაშორისი კატალიზის პირობებში ადგილი აქვს თანამდე პროდუქტების – 3-ალკილ- და 1,3-დიალკილწარმოებულების წარმოქმნას, რასაც ავტორები [4] ხსნიან არა N-ალკილწარმოებულების გადაჯგუფებით, არამედ პირდაპირი C-ალკილირებით. პირდაპირი N-ალკილირებით მიდის რეაქცია დმსო/KOH არეში [137,138] (სქემა 69).

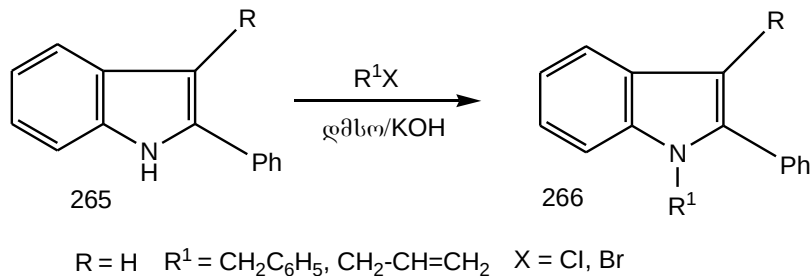
სქემა 67



სქემა 68

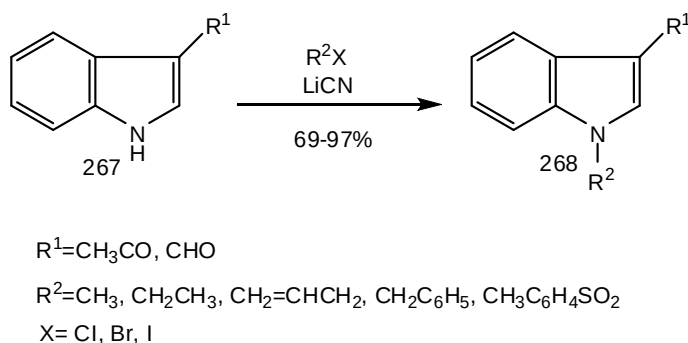


სქემა 69



იაპონელ მეცნიერთა მიერ [143] განხორციელებულია 3-აცეტილინდოლების N-ალკილირება ლითიუმის ციანიდის გამოყენებით ძლიერი ფუძეების თანაობისას (სქემა 70).

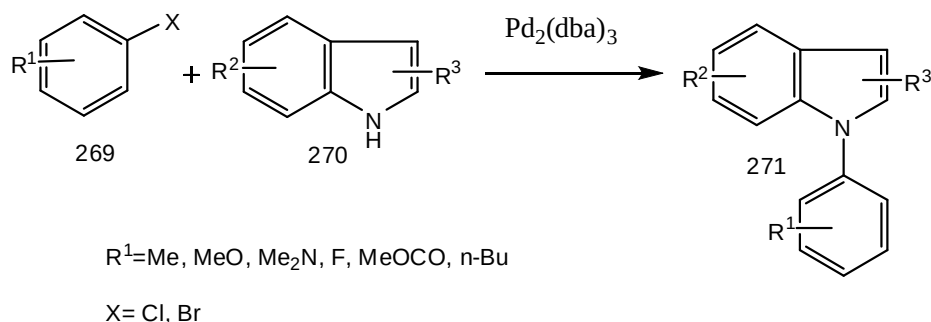
სქემა 70

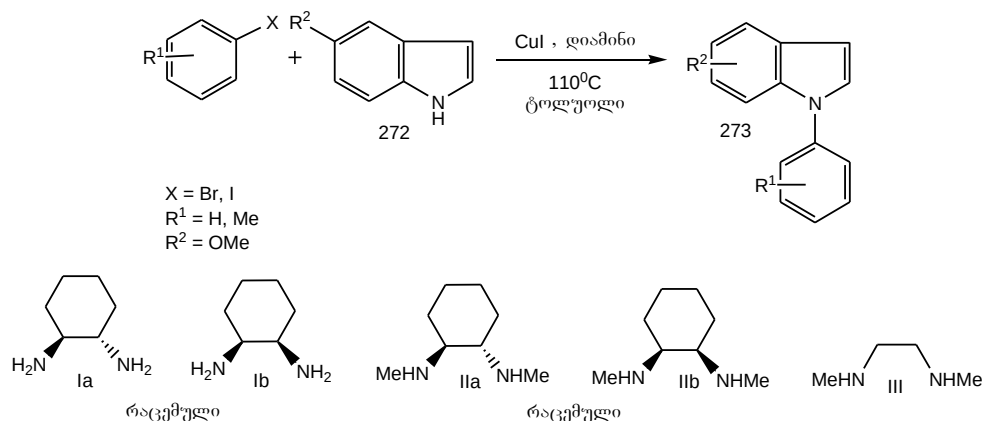


უკანასკნელ წლებში N-ჩანაცვლებული ინდოლები მიღებულია კატალიზური რეაქციებით. [135] შრომაში აღწერილია N-არილინდოლების (269) სინთეზი, სადაც კატალიზატორად გამოყენებულია პალადიუმისა და ბიარილ(დიალკილ)ფოსფინის (dba) კომპლექსური კატალიზატორი $[\text{Pd}_2(\text{dba})_3]$, რომელიც აღნიშნულ რეაქციაში გაცილებით ეფექტური აღმოჩნდა $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ -თან შედარებით.

არილპალოგენიდებით N-არილირებას ახორციელებენ ასევე CuI -ისა და ტრანს-1,2-ციკლოჰექსანდიამინის (Ia), ტრანს-N,N'-დიმეთილ-1,2-ციკლოჰექსანდიამინის (IIa), ან N,N'-დიმეთილეთილენდიამინისაგან (III) წარმოქმნილი კატალიზატორის გამოყენებით [144] (სქემა 72). აღნიშნული კატალიზატორის თანაობისას N-არილინდოლები მაღალი გამოსავლიანობით (70-90%) მიიღება.

სქემა 71





თავი 2. ექსპერიმენტული მონაცემების განსჯა

როგორც ლიტერატურის მიმოხილვაში იყო აღნიშნული, არილინდოლური სისტემების სინთეზის, მათი ქიმიური და ფარმაცოლოგიური თვისებების შესწავლის სფეროში შესრულებულია მრავალი გამოკვლევა და მიღებულია მრავალმხრივ საინტერესო შედეგები. დღემდე არ წყდება და სულ უფრო ფართოვდება კვლევები ამ მიმართულებით. სინთეზირებულია ახალი არილინდოლური ნაერთების რიგი. მათ შორის გამოვლინდა საკმაოდ მაღალაქტიური ნივთიერებები და შესაძლებელია ისინი დაინერგოს პრაქტიკაში, როგორც ახალი სამკურნალო პრეპარატების მოქმედი ინგრედიენტები. მიუხედავად ამისა, ამ მიმართულებით კიდევ ბევრი რამ არის გასაკეთებელი. პირველ რიგში, ეს შეიძლება ითქვას ინდოლშემცველი ახალი სისტემების შესახებ. ყოველივე ეს ცხადყოფს, რომ ამ მიმართულებით ჩატარებული ყველა კვლევა დღეს და მომავალშიც აქტუალური და პერსპექტიულია. ასეთივე აქტუალური და საჭირო გამოკვლევაა წარმოდგენილი სამუშაოც, რომელიც შესრულებულია ახალი არილინდოლური სისტემებისა და მათი ნაწარმების სინთეზის მიზნით.

ჩვენი ყურადღება დაეთმო 5-ფენილინდოლების, 2,5-დიარილინდოლების, ასევე არილურ ფრაგმენტში ორი ჩამნაცვლებლის შემცველი 2-არილინდოლების სინთეზს. გარდა ამისა, ჩვენთვის საინტერესო იყო ორი სხვადასხვა ჰეტეროციკლის შემცველი ოთხბირთვიანი კონდენსირებული სისტემის – ინდოლოენზო[*b*]ფურანის რიგში ახალი არილწარმოებულების სინთეზის შესაძლებლობების გამორკვევა.

ჩვენი კვლევის ერთ-ერთი უმთავრესი ეტაპის მიზანს წარმოადგენდა სინთეზირებულ ნაერთთა ქიმიური გარდაქმნები. მიზნად დავისახეთ შეგვესწავლა ამ ნაერთების ქიმიური თვისებები ზოგიერთი ელექტროფილური ჩანაცვლების რეაქციის მაგალითებზე, როგორებიცაა: ვილსმაიერ-ჰააკის, მანიხის, აზოშეუღლების, ნიტროზირებისა და N-ალკილირების რეაქციები.

გარდა ამისა, გადავწყვიტეთ შეგვესწავლა 2-ეთოქსიკარბონილ-5-ფენილინდოლის გვერდითი ჯაჭვების – კერძოდ, 2-ეთოქსიკარბონილისა და 3-ფორმილის ჯგუფების გარდაქმნები.

სინთეზირებულ ნაერთთა სტრუქტურები დადგენილია ინფრაწითელი, ულტრა-იისფერი, ^1H და ^{13}C ბირთვულ-მაგნიტური რეზონანსის და მას-სპექტრების მონაცემების საფუძველზე.

2.1. ზოგიერთი 2- და 5- არილინდოლის სინთეზი

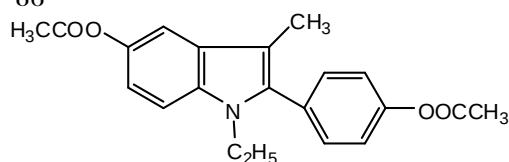
მრავალმხრივ საინტერესო თვისებების მქონე არილინდოლების ახალი ნაწარმების მიღებასა და შემდგომ შესწავლას დიდი მნიშვნელობა აქვს. მათდამი მზარდი ინტერესი განპირობებულია არილინდოლური სისტემების ბიოლოგიური და ფარმაკოლოგიური თავისებურებებით.

2- და 5-ფენილინდოლებს შორის აღმოჩენილია სასარგებლო თვისებების მქონე მრავალი ნაერთი. ერთ-ერთი მათგანი – 4',5-დიაცეტოქსი-1-ეთილ-2-ფენილ-3-მეთილინდოლი დაინერგა სამედიცინო პრაქტიკაში ჰორმონდამოკიდებულ სიმსივნეთა სამკურნალო პრეპარატის (D-16726) სახით (სქემა 1) [145].

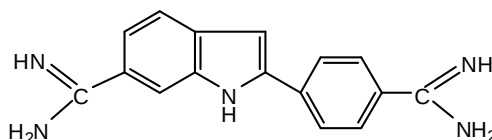
არილინდოლების ნაწარმების ზემოქმედების სფერო ვრცელდება აგრეთვე ორგანიზმის პერიფერიულ და ცენტრალურ ნერვულ სისტემაზე (ცნს). მათ გააჩნიათ ანტიდეპრესანტული, ტრანკვილიზატორული, ცნს-ის რეცეპტორების ბლოკატორულ-მედიატორული და სხვა სახის ზემოქმედების უნარი [146]. გარდა ამისა, ცნობილია ამ კლასის ნაერთთა ანტიმიკრობული, ანთების საწინააღმდეგო, ანტიბაქტერიული [41,147,148], აგრეთვე ჰერბიციდული აქტიურობა [149] და შუქმგძნობიარობა [150].

2-ფენილინდოლის წარმოებულებიდან უნიკალური თვისებები აღმოაჩნდა 4',6-დიამიდინო-2-ფენილინდოლს (სქემა 1). იგი ლუმინოფორს წარმოადგენს. მას გააჩნია აგრეთვე უჯრედის მემბრანასთან შეკავშირების უნარი და ამ ორი თვისების გამო დიდი წარმატებით გამოიყენება ლუმინესცენტურ მიკროსკოპიაში მიკროორგანიზმების პოპულაციის არელების შესასწავლად. ამ თემას არაერთი ათეული გამოკვლევა მიეძღვნა [151-154]. 4',6-დიამიდინო-2-ფენილინდოლს, გარდა ამისა, აღმოაჩნდა კიბოს საწინააღმდეგო აქტიურობაც [155-157]. უკანასკნელი ხუთი წლის მანძილზე გამოქვეყნებულია მრავალი შრომა ამ ნაერთის თვისებებზე და გამოყენებაზე. მაღალია 5-ფენილინდოლების ბიოლოგიური აქტიურობაც. 5-ფენილინდოლები წარმოადგენენ ცენტრალური ნერვული სისტემის მედიატორის სეროტონინის – 5-ჰიდროქსიტრიპტამინის (5HT) რეცეპტორების ანტაგონისტებს [87,88].

სქემა 1.



4',5-დიაცეტოქსი-1-ეთილ-2-ფენილ-3-მეთილინდოლი



4',6-დიამიდინო-2-ფენილინდოლი

აღნიშნულიდან გამომდინარე ცხადია, რომ არილინდოლური სისტემების ახალი ნაწარმების სინთეზი და კვლევა უაღრესად აქტუალური პრობლემაა. საინტერესოა ასევე 2,5-დიარილინდოლები, მითუმეტეს, რომ მათ ანალოგები არ გააჩნიათ.

სინთეზური ქიმიის ძირითადი მიზანია სელექციური და მაღალეფექტური პროცესების წარმართვა მინიმალური პრეპარატული და ენერგეტიკული დანახარჯებით, ამიტომ ცხადია, რომ სინთეზის ყველა მეთოდი, რომლებიც ლიტერატურის მიმოხილვაშია განხილული მაგ.: ტრადიციული მეთოდები და ახალი ორიგინალური მეთოდები, არილინდოლების სინთეზის პრეპარატულ მეთოდად არ გამოდგება.

ზემოთ აღნიშნული მეთოდებიდან, ჩვენი აზრით, საუკეთესოა ე. ფიშერის რეაქცია – არილჰიდრაზონების ინდოლიზაცია მჟავა კატალიზატორების თანდასწრებით [7,8]. ეს მეთოდი წარმატებით გამოიყენება ივ. ჯავახიშვილის სახელობის თბილისის სახელმწიფო უნივერსიტეტის ორგანული ქიმიის მიმართულებაზე ახალი ბისინდოლური, ინდოლშემცველი მრავალბირთვიანი ჰეტეროციკლური სისტემებისა და მათი ნაწარმების, მათ შორის, არილინდოლური სისტემების მისაღებად [11,35,42,43]. დანარჩენი მეთოდებიდან ზოგი ძნელად ხელმისაწვდომ საწყის ნივთიერებებს, ან ძვირადღირებულ კომპლექსურ კატალიზატორებს ეფუძნება, ხოლო ზოგი მოითხოვს მკაცრ სარეაქციო პირობებს. აქედან გამომდინარე, 2- და 5- ფენილინდოლების, ასევე 2,5-დიარილინდოლების სინთეზის განსახორციელებლად პრიორიტეტულად მივიჩნიეთ ე. ფიშერის მეთოდი.

2.1.1. 5-ფენილინდოლის წარმოებულების სინთეზი

ე. ფიშერის რეაქცია ინდოლის წარმოებულების მიღების ერთ-ერთი ყველაზე გავრცელებული მეთოდია. ეს მეთოდი უკვე ას წელზე მეტია გამოიყენება, თუმცა თავისი პრეპარატიული მნიშვნელობა დღემდე არ დაუკარგავს. ამ მეთოდის უპირატესობა სხვა მეთოდებთან შედარებით მდგომარეობს იმაში, რომ რეაქციის ჩატარება არ მოითხოვს მკაცრ პირობებს და რთულ ლაბორატორიულ მოწყობილობას, საწყისი ნივთიერებები, როგორც წესი, ადვილად ხელმისაწვდომია. გარდა ამისა, ფიშერის რეაქციის ჩატარება პოლიფოსფორმჟავაში არ მოითხოვს არილჰიდრაზონის წინასწარ მიღებას – ამ მაკონდენსირებელ საშუალებაში ინდოლიზაციის რეაქციის ჩატარება შეიძლება ერთ საფეხურად, შესაბამისი არილჰიდრაზინისა და კარბონილური ნაერთის ნარევის გათბობით, შეუალეური, ხშირად არამდგრადი, არილჰიდრაზონის გამოყოფის გარეშე, რომელიც პოლიფოსფორმჟავაში წარმოქმნისთანავე განიცდის ინდოლიზაციას. ეს გზა საგრძნობლად ამცირებს დანაკარგებს ჰიდრაზონების გამოყოფის და გასუფთავების პროცესში, რაც მიზნობრივი არილინდოლის გამოსავლიანობაზე დიდ გავლენას ახდენს.

როგორც წესი, ერთსაფეხურიანი სინთეზის პირობებში გამოსავლიანობა 10-15%-ით უკეთესია, თუმცა ზოგ შემთხვევაში ორსაფეხურიანი სინთეზი უკეთეს შედეგს იძლევა გამოსავლიანობის თვალსაზრისით [11,41,42].

ე. ფიშერის მეთოდის შესაძლებლობებს აფართოებს ჯაპ-კლინგემანის მოდიფიკაცია [96], რომლის საშუალებითაც შესაძლებელია არილჰიდრაზონების მიღება ჰიდრაზინის სინთეზის საფეხურის გარეშე, უშუალოდ არილამინის შესაბამისი დიაზონიუმის მარილებისა და აქტიური CH ბმის შემცველი β-კეტომჟავების ეთერებისაგან.

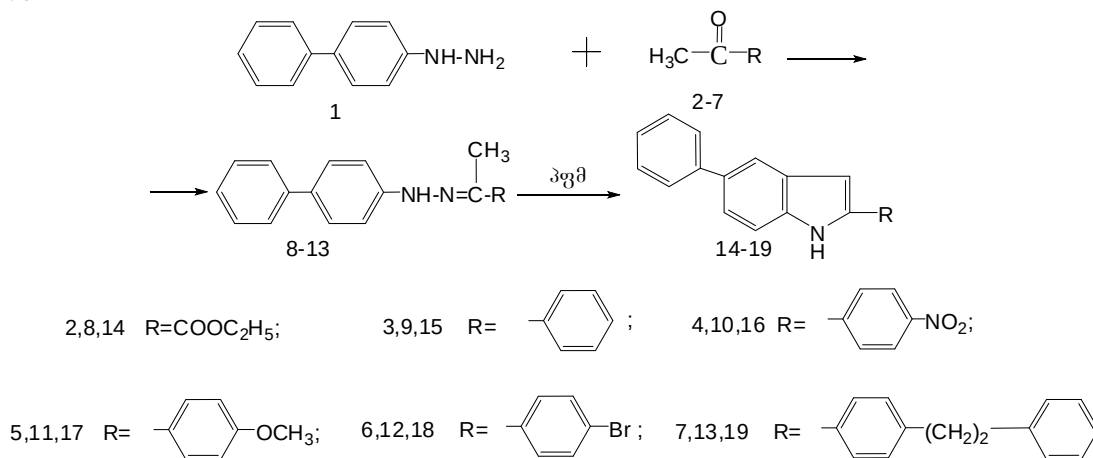
ეს მეთოდი გამოიყენება იმ შემთხვევაში, როცა საწყისი არილჰიდრაზონი არამდგრადი, ან ამა თუ იმ გზით მიუწვდომელია. იგივე ითქმის ზოგიერთი კარბონილური ნაერთის შესახებაც. ჩვენ ჯაპ-კლინგემანის მეთოდის გამოყენება არ დაგვჭირდა. ამასთან, მიზნობრივი 5-ფენილინდოლების ნაწარმების სინთეზისათვის გამოვცადეთ სინთეზის როგორც ერთსაფეხურიანი, ისე ორსაფეხურიანი ვარიანტი.

ჩვენ მოვსინჯეთ ე. ფიშერის მეთოდში ხშირად გამოყენებული სხვადასხვა მაკონდენსირებელი აგენტები: მშრალი HCl/ეთანოლი, H₂SO₄/ეთანოლი, H₂SO₄/ძმარმჟავა, პოლიფოსფორმჟავა (პფმ) და პოლიფოსფორმჟავას ეთილის ესტერები (პფმე). შესწავლილი ვარიანტებიდან საუკეთესო აღმოჩნდა პფმ და მისი ეთილის ესტერები. სინთეზი ჩატარებულია მე-2 სქემის მიხედვით.

უნდა აღინიშნოს, რომ როგორც ერთ, ისე ორსაფეხურიანი სინთეზის შემთხვევაში ინდოლიზაციის ტემპერატურები პფმ-ში და გამოსავლიანობები (15-19) ნაერთებისათვის არ განსხვავდებოდა, ამიტომ სინთეზის გამარტივების მიზნით პროცესს ვატარებდით 4-ჰიდრაზინოდიფენილისა (1) და შესაბამისი კეტონების (2-7) ნარევის ფრთხილი გაცხელებით პფმ-ში 80-135°C ტემპერატურულ ინტერვალში. მიღებული ნაერთების (15-19) გამოსავლიანობები გასუფთავების შემდეგ შეადგენდა 35-60%-ს.

ჩვენ ვერ მოვახერხეთ ამ პირობებში მიგვეღო 5-ფენილინდოლის წარმოებული – 2-ეთოქსიკარბონილ-5-ფენილინდოლი (14). რეაქციის ორ საფეხურად ჩატარების შემთხვევაშიც კი გამოყოფილი ჰიდრაზონის (8) ინდოლიზაციის ყველა ცდა პფმ-ში უშედეგოდ დამთავრდა.

სქემა 2.



2-ეთოქსიკარბონილ-5-ფენილინდოლი (14) აღწერილია ლიტერატურაში. იგი თანამდებ პროდუქტის სახით წარმოიქმნება 5,5'-ბისინდოლის სინთეზის პროცესში 5-6%-იანი გამოსავლიანობით [74]. ჩვენ მიერ, ზემოთ წარმოდგენილი სქემის (2) მიხედვით 2-ეთოქსიკარბონილ-5-ფენილინდოლი სინთეზირებულია 4-ჰიდრაზინოდიფენილისა (1) და პიროყურძნისმჟავას ეთილის ესტერის ურთიერთქმედების შედეგად წარმოქმნილი პიროყურძნისმჟავას ეთილის ესტერის პ-დიფენილჰიდრაზონისაგან (8), რომელიც განიცდის ციკლიზაციას პფმე-ში 80°C. მიღებული პროდუქტის 14 გამოსავლიანობა ქრომატოგრაფიულ სვეტზე გასუფთავების შემდეგ შეადგენს 58%-ს.

ჰიდრაზონები (9-13) არ განიცდიან ციკლიზაციას ამ მაციკლიზებელ აგენტში.

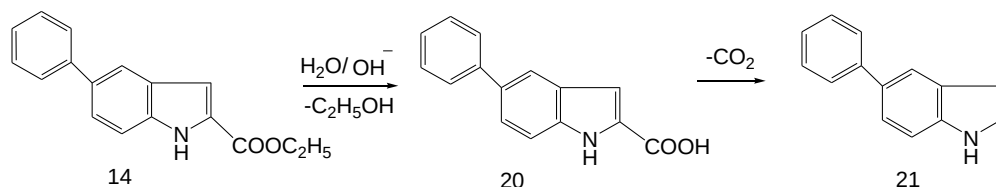
ჩაუნაცვლებელი 5-ფენილინდოლი (21) მივიღეთ (სქემა 3) ამ ნაერთის ესტერული ჯგუფის ტუტე ჰიდროლიზითა და შესაბამისი მჟავას (20, გამოსავლიანობა 80%) დეკარბოქსილირებით ნალღობში 245-250°C-ზე ადრე აღწერილი [158] პროცესისაგან განსხვავებით, ინერტული აირის გატარებით 4-5 წუთის განმავლობაში. 21-ე ნაერთის გამოსავლიანობა საწყის მჟავაზე გადაანგარიშებით შეადგენს 55-60%, რაც 5-10 პროცენტით აღემატება ინერტული აირის (არგონი) გარეშე ჩატარებული რეაქციის შედეგად მიღებული 5-ფენილინდოლის გამოსავლიანობას.

ზემოთ აღწერილი სირთულეების გამო საჭიროდ ჩავთვალეთ მოგვეხდინა პიროყურძნისმჟავას ეთილის ესტერის პ-დიფენილჰიდრაზონის (8) იდენტიფიცირება.

მე-8 ნივთიერების ინფრაწითელ სპექტრში (KBr) (აქ და შემდგომ ინფრაწითელი სპექტრების მონაცემები იხ. ექსპერიმენტულ ნაწილში). ესტერული კარბონილის

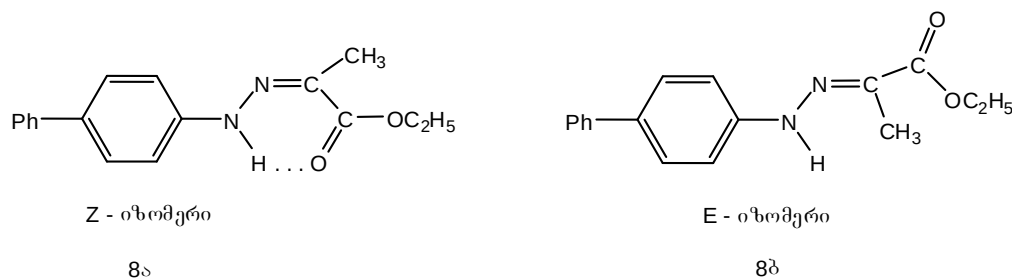
ჯგუფის მახასიათებელი შთანთქმა ნათლად ვლინდება 1674 სმ^{-1} უბანში ვიწრო მაღალინტენსიური ზოლის სახით, იქვე 1610 სმ^{-1} უბანში ვლინდება $\text{C}=\text{N}$ ჯგუფის შთანთქმის საშუალო ინტენსიურობის ზოლი. $2800\text{-}3000 \text{ სმ}^{-1}$ უბანში ვლინდება არომატული CH ბმების შთანთქმის დაბალი ინტენსიურობის ზოლები, ხოლო ვიწრო საშუალო ინტენსიურობის ზოლის სახითაა ჰიდრაზონის NH ჯგუფის დამახასიათებელი შთანთქმა 3294 სმ^{-1} უბანში.

სქემა 3.



ეს ჰიდრაზონი უნდა არსებობდეს ორი გეომეტრიული იზომერის: Z (სინ) და E (ანტი) ფორმების სახით (სქემა 4).

სქემა 4.



ამ იზომერებიდან, რასაკვირველია, თერმოდინამიკურად გაცილებით მდგრადია Z იზომერი (8ა), რომელიც სტაბილიზდება შიგამოლექულები წყალბადური ბმის ხარჯზე. ჩვენ ვერ მოვახერხეთ ორივე იზომერის გამოყოფა სუფთა სახით, თუმცა სინთეზის შედეგად მიიღება ორი ნივთიერების ნარევი, რომლის მშრალ ბენზოლში გახსნისა და ჰექსანით გამოლექვის შედეგად გამოიყოფა, ჩვენი აზრით, ანტი-იზომერი (8ბ). ცნობილია, რომ პიროყურძნისმჟავას ეთილის ესტერის მონო- და ბისარილ-ჰიდრაზონების გეომეტრიული იზომერებიდან ნაკლები სხნადობით ხასიათდება ანტი-ფორმები, [159,160] ამასთანავე, აღსანიშნავია, რომ სინ-იზომერი, მიუხედავად ზემოთქმულისა წყალ-სპირტსხნარში სინთეზისას ნაკლები რაოდენობით წარმოიქმნება, ვინაიდან ჰიდრაზონული NH ასოცირებულია წყლის ან შესაბამისად, სპირტის მოლექულებით.

პიროყურძნისმჟავას ეთილის ესტერის პ-დიფენილჰიდრაზონის (8) ულტრაიის-ფერი სპექტრი (ეთანოლში) (აქ და შემდგომ ულტრაიისფერი სპექტრების მონაცემები იხ. ექსპერიმენტულ ნაწილში) შეიცავს სამ მაქსიმუმს: 204 ნმ , 267 ნმ და 338 ნმ , რომელთაგან 267 ნმ -ზე მდებარე მაქსიმუმი დაბალინტენსიურია (ნახ. 1).

ამ ნივთიერების (8) ციკლიზაციის პროდუქტის – 2-ეთოქსიკარბონილ-5-ფენილინდოლის (14) ულტრაიისფერ სპექტრში ასევე შეიმჩნევა სამი მაქსიმუმი: 206 ნმ , 260 ნმ და 300 ნმ უბანში (ნახ. 2). წინა სპექტრისგან განსხვავებით საშუალო ტალღოვანი მაქსიმუმი ყველაზე ინტენსიურია, ამასთან შეიმჩნევა ჰიფსოქრომული წანაცვლება 7 და 38 ნმ -ით, ხოლო მოკლეტალღოვანი მაქსიმუმი ოდნავ არის წანაცვლებული ბატო-

ქრომულად, რაც თავისთავად მიუთითებს ხარისხობრივად ახალი შეუღლებული სისტემის არსებობაზე.

მე-8 ნივთიერების ^1H -ბმრ სპექტრის (D_6 -დმსო-ში) (ნახ. 3) სუსტ ველში შეიმჩნევა ჰიდრაზონული NH ჯგუფის სინგლეტური სიგნალი 9.94 უბანში. არომატული პროტონების სიგნალები მჟღავნდება 7.28-7.65 ვმნ უბანში რთული მულტიპლეტის სახით, რომელიც ცხრა პროტონს შეესაბამება. ამ სიგნალებიდან შესაძლებელია გამოიყოს ორი ტრიპლეტური სიგნალი: 7.29 ერთი პროტონი (J 7.41 ჰც) და 7.42 ორი პროტონი (J 7.72 ჰც), რომლებიც შესაბამისად მეორე ბენზოლის ბირთვის პარა და მეტა პროტონებს მივაკუთვნეთ (იხ. ექსპერიმენტული ნაწილი).

ამავე ნივთიერების ^{13}C -ბმრ სპექტრში (D_6 -დმსო-ში) (ნახ. 4) შეიმჩნევა ნახშირბადატომების 14 სიგნალი, რომელთაგან სამი მდებარეობს შედარებით ძლიერი ველის – 11.84, 14.26 და 60.24 ვმნ უბანში. ამავე უბანში მჟღავნდება მეთილენის და მეთილის ჯგუფის ნახშირბადატომების სიგნალები. კარბოქსილის ჯგუფის ნახშირბადატომის სიგნალი მჟღავნდება ველის ყველაზე სუსტ უბანში 164.88 ვმნ, დანარჩენი ნახშირბადატომების სიგნალები მჟღავნდება 114.12 – 143.86 ვმნ უბანში, ამასთან 114.12, 125.90, 127.27 და 128.80 უბანში მდებარე სიგნალები, ჩვენი აზრით, შეესაბამება დიფენილის ბირთვების სიმეტრიულად განლაგებულ ნახშირბადატომებს (იხ. ექსპერიმენტული ნაწილი).

პიროყურძნისმჟავას ეთილის ესტერის პ-დიფენილჰიდრაზონის (8) ინდოლიზაციის პროდუქტის 14, ჩვენ მიერ მიღებული, სპექტრული მონაცემები კარგად ემთხვევა ამ ნაერთისთვის აღრე აღწერილ მონაცემებს [158].

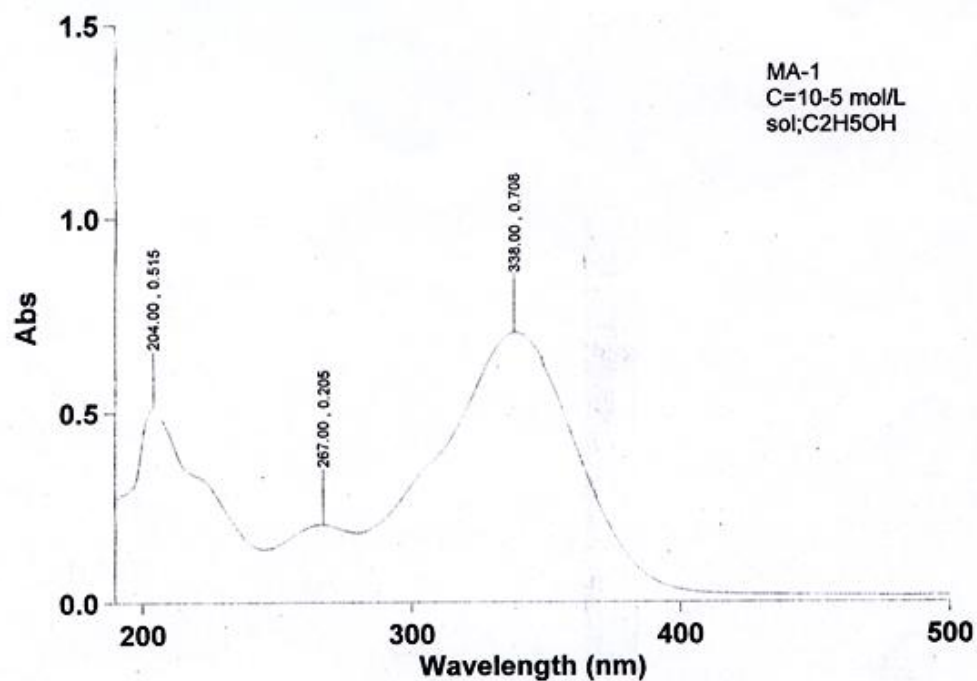
2,5-დიფენილინდოლისა (15) და მისი 4'-ჩანაცვლებული ნაწარმების სპექტრები კარგად ადასტურებენ წარმოდგენილ სტრუქტურებს. ასე მაგ., ყველა მათგანის იწ სპექტრში (ვაზელინის ზეთში) შეიმჩნევა ინდოლური NH ჯგუფის მახასიათებელი შთანთქმის ზოლები 3410-3452 სმ^{-1} უბანში ვიწრო, საშუალო ინტენსიურობის ზოლის სახით. გარდა ამისა, მე-16 ნივთიერების იწ სპექტრში შეიმჩნევა NO_2 ჯგუფის მახასიათებელი შთანთქმის ორი ზოლი 1350, 1520 სმ^{-1} უბანში.

მე-15-19 ნაერთების უი სპექტრებში (ეთანოლში) შეიმჩნევა დაახლოებით ერთნაირი ინტენსიურობის შთანთქმის ოთხ-ოთხი მაქსიმუმი გარდა მე-19 ნივთიერებისა, რომელშიც არის სამი შთანთქმის მაქსიმუმი. მე-15 და მე-18 ნივთიერებების სპექტრების გრძელტალღოვანი მაქსიმუმები დანარჩენი ნივთიერების ანალოგიურ მაქსიმუმებთან შედარებით ბატოქრომულად არის წანაცვლებული შესაბამისად 7 და 9 ნმ-ით.

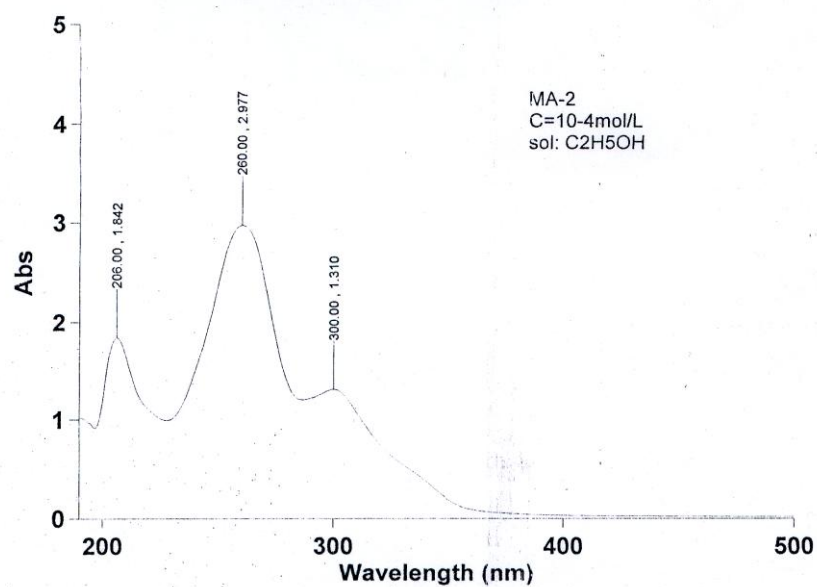
მე-15-19 ნაერთების ^1H -ბმრ სპექტრები (D_6 -დმსო-ში) (ცხრილი 1) შეიცავენ NH პროტონების სიგნალებს ველის სუსტ 11.3-11.6 უბანში და არომატული ბირთვების პროტონების სიგნალებს, შესაბამის 6.8-7.9 ვმნ უბანში ძირითადად რთული მულტიპლეტების სახით, თუმცა ზოგიერთ მათგანში (15,16,18) შესაძლებელია ზოგიერთი სიგნალის გამორჩევა შესაბამისი, მათთვის დამახასიათებელი მულტიპლეტობის მიხედვით. ეს განსაკუთრებით ითქმის მე-16 ნაერთის ^1H -ბმრ სპექტრზე (იხ. ნახ. 5).

აღსანიშნავია, რომ მე-16 ნაერთში ნიტროჯგუფის ძლიერი ელექტრონაქცეპტორული გავლენით გამოწვეული დეზეკრანირების შედეგად ამ ნაერთის ყველა პროტონის ქიმიური წანაცვლების სიდიდე აღემატება სხვა ნაერთების (15, 17-19) ანალოგიური პროტონების სიგნალების წანაცვლების სიდიდეებს.

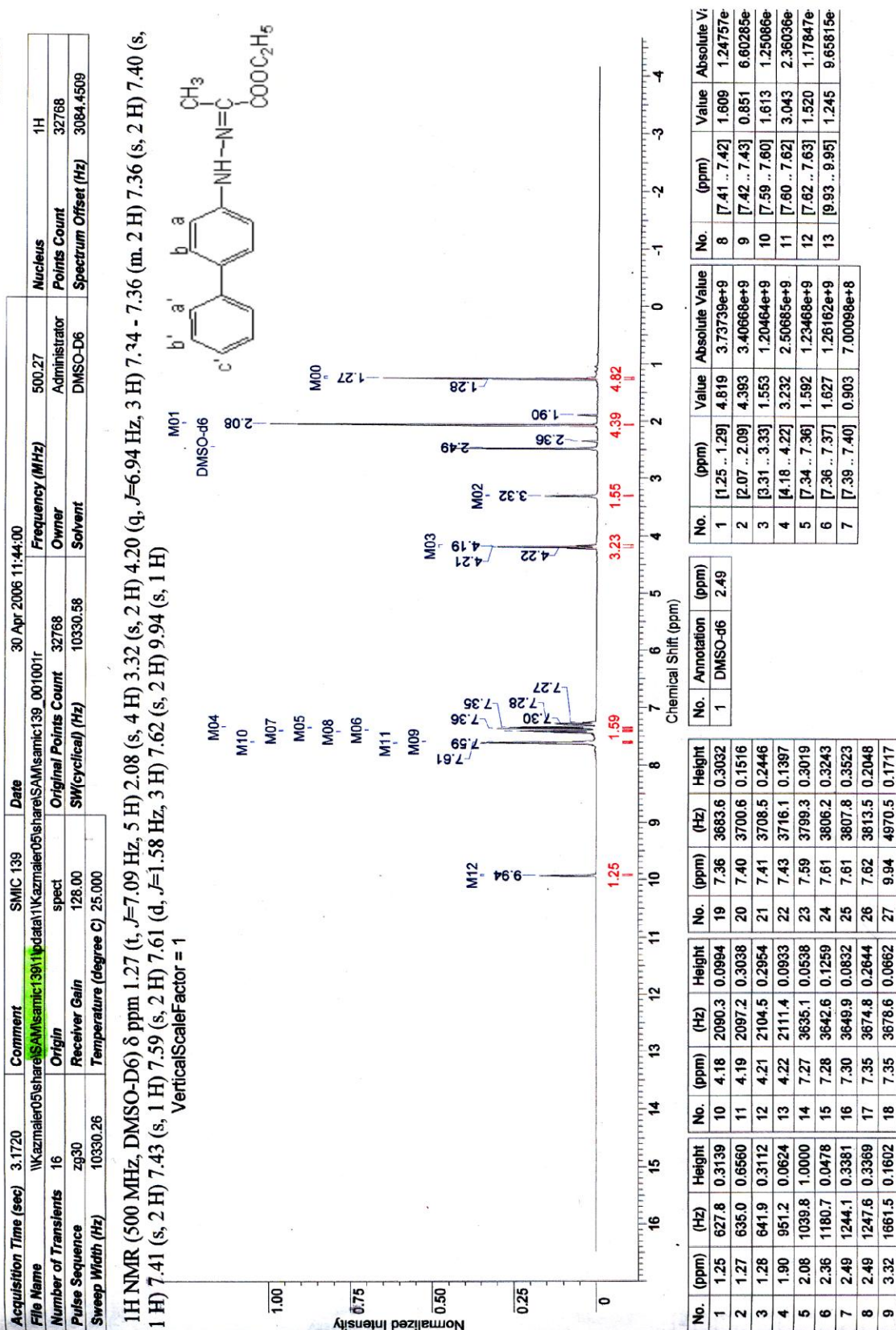
მე-16 ნივთიერების ^1H -ბმრ სპექტრში (D_6 -დმსო-ში) NH პროტონების სიგნალები მჟღავნდება 11.6 ვმნ უბანში. ინდოლური 3H პროტონის შესაბამისი დუბლეტური



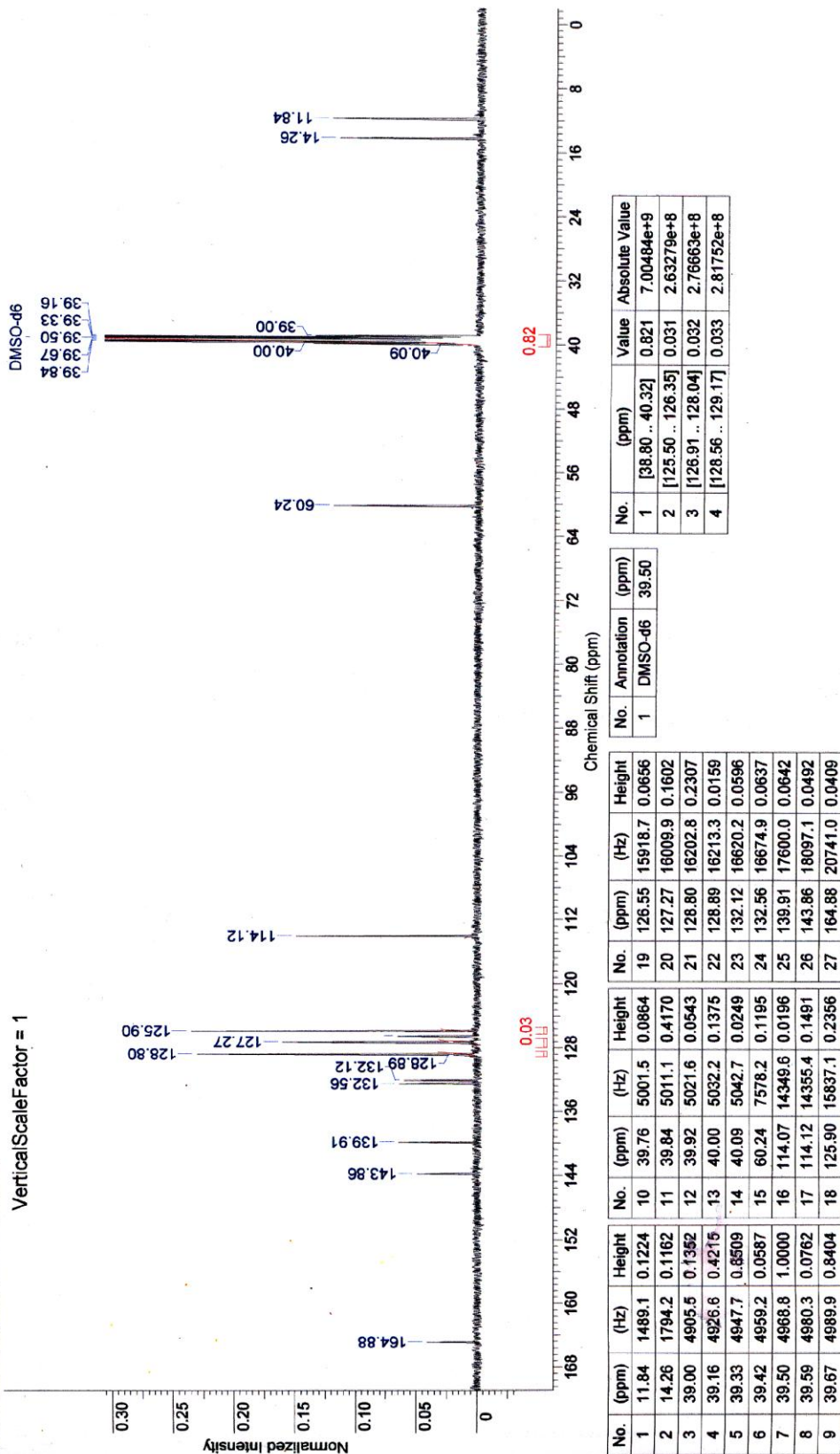
- ნახ. 1. პიროფურძნისმუავას ეთილის ესტერის პ-დიფენილჰიდრაზონის (8) ულტრაიისფერი სპექტრი (ეთანოლში)



- ნახ. 2. 2-ეთოქსიკარბონილ-5-ფენილინდოლის (14) ულტრაიისფერი სპექტრი (ეთანოლში)

ნახ. 3. პიროუქრძისმეკას ეთილის ესტერის პდგენლჰიდრაზონის (8) ¹H-პმრ სპექტრი D₆-დმსო-ში

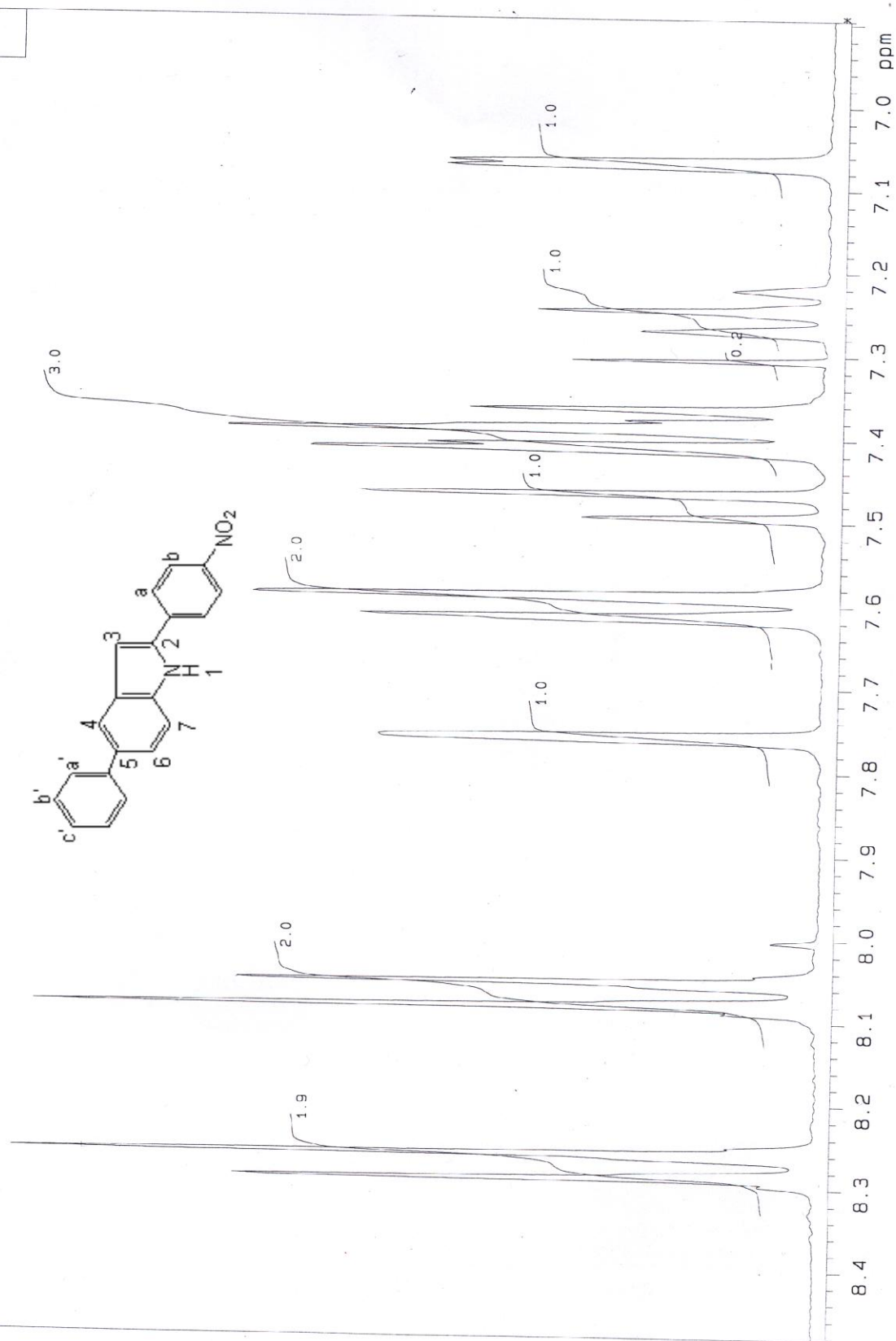
Acquisition Time (sec)	1.0421	Comment	SMIC 139	Date	30 Apr 2006 12:13:52
File Name	\\Kazmaier05\share\SAM\smic139\2\data\1\Kazmaier05\share\SAM\smic139_002001r				
Nucleus	13C	Number of Transients	768	Origin	spect
Owner	Administrator	Points Count	32768	Pulse Sequence	zgpg30
SW(cyclical) (Hz)	31446.54	Solvent	DMSO-d6	Spectrum Offset (Hz)	12916.3516
Temperature (degree C)	25.000			Sweep Width (Hz)	31445.58

ნახ. 4. პიროუქრდისმუვას ეთილის ესტერის პ-დიფენილჰიდრაზონის (8) ^{13}C -პირ სპექტრი D_6 -დმსო-ში

ცხრილი 1

15-19-ე ნაერთების ^1H -გამრ სპექტრების მონაცემები დიმეთილსულფოქსიდში (DMSO- D_6), დ, გმნ, მულტიპლეტობა

№	1-H	3-H	4-H	6-H	7-H	a-H	b-H	c-H	სხვა ჯგუფები	J, ჰც
						a'H	b'H	c'H		
15	11.3 ს	7.8 დ	7.71 დ	7.34 დდ	7.23 დ	7.82 დ 7.60 დ	7.22-7.47 მ		—	J ₁₃ 2.2 J ₆₇ 8.85 J ₄₆ 1.8
16	11.6 ს	7.07 დ	7.76 დ	7.38 დდ	7.48 დ	8.06 დ 7.60 დ	8.27 დ 7.3-7.40 მ	— 7.23 ტ	—	J ₁₃ 1.76 J 7.1 J ₄₆ 1.6 J ₆₇ 8.8
17	11.3 ს	7.06 დ	7.75 დ	7.40 დდ	7.48 დ	7.25 დ 7.3-7.39 მ	8.06 დ	— 7.21 ტ	OCH ₃ 3.82 ს	J ₁₃ 1.76 J 7.1 J ₄₆ 1.6 J ₆₇ 8.8
18	11.3 ს	7.60 ს	7.75 დ	7.40 დდ	7.47 დ	8.04 დ 7.29-7.39 მ	8.25 დ	— 7.26 ტ	—	J 7.1 J ₄₆ 1.6 J ₆₇ 8.82
19	11.23 ს	6.74 დ	7.68 დ	7.29 დდ	7.42 დ	7.72 მ 7.58 დდ	7.80 დ 7.37 ტ	— 7.54 ტ	CH ₂ -CH ₂ 2.94 ს Ph 7.1-7.28 მ	J ₁₃ 2.38 J ₆₇ 8.33 J ₄₆ 2.0



ნახ. 5. 2-(3-ნიტროფენილ)-5-ფენილინდოლის (16) ¹H-პმრ ბმრ სპექტრის 6.9-8.5 გმნ უბანი D₂O-ში

სიგნალი მჟღავნდება 7.07 ვმნ უბანში (J_{13} 1.76 ჰც). 7.76 ვმნ უბანში არსებული დაუხლეჩავი ფართო სიგნალი ჩვენ მივაკუთვნეთ ინდოლურ 4H პროტონს. ამ პროტონის სპინ-სპინური ურთიერთქმედება (J 1.6 ჰც) შეიმჩნევა ინდოლური 6H პროტონის 7.38 ვმნ უბანში მდებარე სიგნალში, რომელიც წარმოდგენილია დუბლეტების დუბლეტის სახით (J_{46} 1.6 ჰც; J_{67} 8.8 ჰც). ანალოგიური კონსტანტა (J_{67} 8.8 ჰც) შეიმჩნევა ინდოლური 7H პროტონის დუბლეტურ სიგნალში, რომელიც მდებარეობს 7.48 ვმნ ნაწილში. პ-ნიტრო-ფენილის ბირთვის პროტონების სიგნალები მჟღავნდება ორი დუბლეტური სიგნალის სახით 8.06 და 8.27 ვმნ ნაწილებში (J 8.8 ჰც), რომელებიც ორ-ორ პროტონს შეესაბამება. დუბლეტების სახით მჟღავნდება აგრეთვე 5-ფენილის ბირთვის ორთო პროტონები 7.60 ვმნ უბანში (J 7.1 ჰც). ანალოგიური კონსტანტა შეიმჩნევა 7.3-7.40 ვმნ უბანში მდებარე მულტიპლეტში, რომელიც 5-ფენილის მეტა პროტონებს მიეკუთვნება. მასში ნაწილობრივ გაერთიანებულია ინდოლური 6H პროტონის სიგნალიც. ამ ბირთვის პარა პროტონების სიგნალი მჟღავნდება 7.23 ვმნ უბანში ტრიპლეტის სახით (J 7.1 ჰც).

მე-16 ნივთიერების ^{13}C -ბმრ სპექტრი (დიმეთილსულფოქსიდში) შეიცავს 16 სიგნალს (ნახ. 6). ოთხი მათგანი 123.61, 125.03, 126.46 და 128.01 შეესაბამება ორ-ორ ნახშირბად ატომებს, რომლებიც გვერდითი ჯაჭვის ბენზოლის ბირთვებში სიმეტრიულად არიან განლაგებული. სპექტრის ყველაზე სუსტ ველში 145.66 მდებარე სიგნალი, ცხადია, მივაკუთვნეთ 4 ნახშირბადატომს, რომელიც ნიტროჯგუფთან არის დაკავშირებული (იხ. ექსპერიმენტულ ნაწილში).

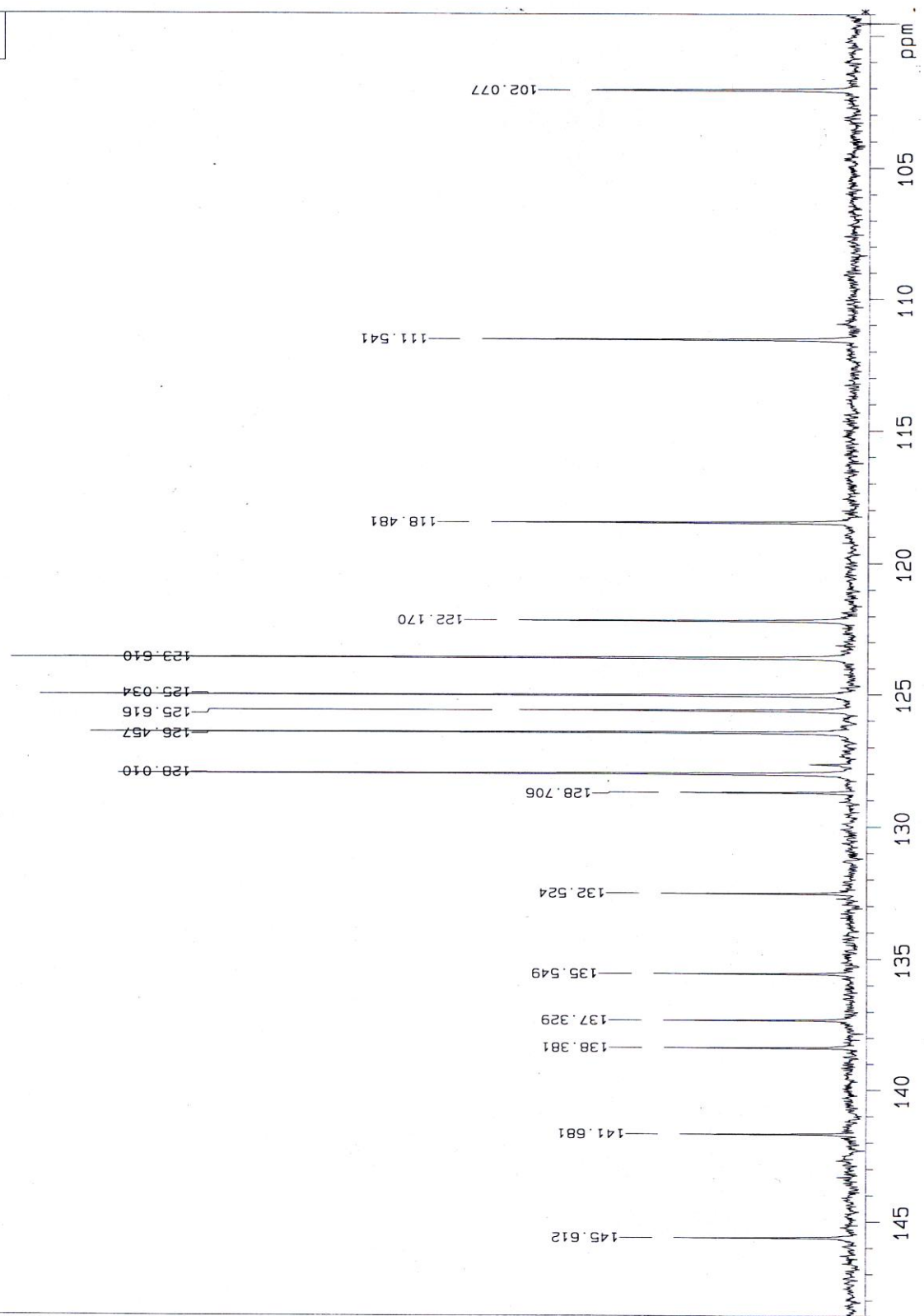
2.12. 2-(2',5'-დიჰიდროქსიფენილ)ინდოლის წარმოებულების სინთეზი

ლიტერატურის მიმოხილვიდან ჩანს, რომ მიუხედავად მრავალი პუბლიკაციისა [1-4] არილინდოლური სისტემების შესახებ, არილურ ფრაგმენტში 2-ჩამნაცვლებლის მქონე ნაერთების შესახებ ცნობები თითქმის არ მოიპოვება.

ასეთი ნაერთების სინთეზის ერთ-ერთი უმთავრესი პრობლემაა არილურ ფრაგმენტში ჩამნაცვლებლების შეყვანა. ამის განხორციელება შესაძლებელია საწყისი აცეტოფენონის სინთეზის საფეხურზე ან სინთეზირებული 2-არილინდოლების შემდგომი გარდაქმნით. ცხადია, ინდოლის ბირთვის აციდოფობურობისა და შედარებით მკაცრ პირობებში მაღალი ლაბილურობის გამო, ამ პროცესების განხორციელება გაცილებით მარტივია აცეტოფენონების სინთეზის პროცესში. გასათვალისწინებელია ის გარემოებაც, რომ არილურ ფრაგმენტში ჩამნაცვლებლების შეყვანის საუკეთესო ხერხია ელექტროფილური ჩანაცვლების რეაქციები ან უკვე არსებული გვერდითი ჯაჭვების გარდაქმნა. თუ გავითვალისწინებთ ინდოლური ფრაგმენტის, როგორც π -ჭარბი სისტემის, გაცილებით მაღალ რეაქტიურობას უნარიანობას გვერდით არილურ ფრაგმენტთან შედარებით, ცხადი ხდება, რომ ამ უკანასკნელში ელექტროფილური ჩანაცვლების განხორციელება პრაქტიკულად შეუძლებელი იქნება რეაგენტის დიდი სიჭარბის პირობებშიც კი.

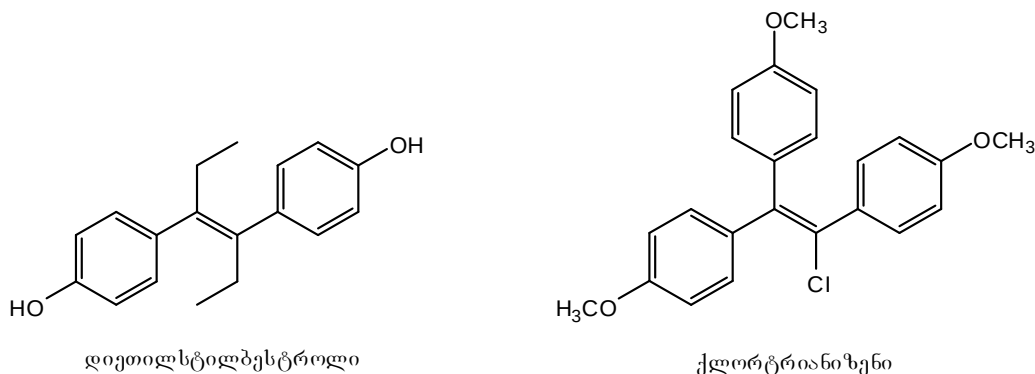
ამ თვალსაზრისით არილურ ფრაგმენტში ჩამნაცვლებლების შეყვანა ჩვენ გადავწყვიტეთ ჰიდროქსილის ჯგუფების მეშვეობით. ამ მიზნით საწყის ნივთიერებად შევარჩიეთ აცეტოფენონის დიჰიდროქსინაწარმები და მათ შორის, ჩვენთვის ყველაზე ხელმისაწვდომი 2,5-დიჰიდროქსიაცეტოფენონი.

TBLISI_07 sam-1c-140-2

ნახ. 6. 2-(პ-ნიტროფენილ)-5-ფენილბენზოლის (16) ^{13}C -პერ სპექტრი D_6 -დმსო-ში

ორი ჰიდროქსილის ჯგუფის არსებობა თავისთავად მრავალ შესაძლებლობებს ქმნის არაერთი ნაწარმის მისაღებად. მეორეს მხრივ, ლიტერატურიდან ცნობილია [103,161], რომ სარძევე ჯირკვლისა და წინამდებარე ჯირკვლის ზოგიერთი სახეობის კიბოს – ე.წ. „ჰორმონდამოკიდებული ფორმების“ სამეურნალოდ სამედიცინო პრაქტიკაში დანერგილია სხვადასხვა პრეპარატი, რომელთა შორის უმნიშვნელოვანესია სინთეზური ესტროგენები – დიეთილსტილბესტროლი და ქლორტრიანიზენი (სქემა 5).

სქემა 5.



ცხადია, რომ აღნიშნული ნაერთების ანალოგების მიღება უაღრესად აქტუალურია.

გარდა ამისა, ჰიდროქინონის ჯგუფის შემცველი ნაერთები ბიოლოგიურ ობიექტებში აქტიურად მონაწილეობენ ჟანგვა-აღდგენით პროცესებში, რაც კიდევ უფრო ზრდის ინტერესს ასეთი არილინდოლების მიმართ.

ჩვენ ორი ჩამნაცვლებლის შემცველი ახალი არილინდოლის, კერძოდ, 2-(2',5'-დიჰიდროქსიფენილ)ინდოლი და მისი 5-ჩამნაცვლებული წარმოებულები მივიღეთ მე-6 სქემის მიხედვით.

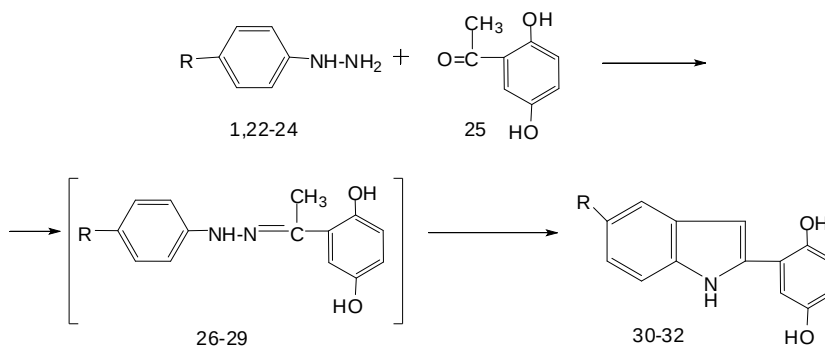
მიზნობრივი არილინდოლების (30-32) სინთეზის განსახორციელებლად გამოვიყენეთ ზემოთ აღწერილი ერთსაფეხურიანი სინთეზი – არილჰიდრაზინისა და შესაბამისი კეტონის ნარევის ინდოლიზაცია პფმ-ში, ვინაიდან შუალედური არილჰიდრაზონები მათში ორი ჰიდროქსილის ჯგუფის არსებობის გამო უმგრადებია შესაბამის ფენილჰიდრაზონებთან შედარებით.

ფენილჰიდრაზინის წარმოებულებს (1,22-24) ვიღებდით შესაბამისი ანილინების დიაზოტირებითა და აღდგენით აღწერილი მეთოდების მიხედვით [162-165].

პფმ-ში ციკლიზაციის პროცესების შესწავლისას აღმოჩნდა, რომ ჩამნაცვლების ბუნება გავლენას ახდენს ინდოლიზაციის ოპტიმალური ტემპერატურის სიდიდეზე. კერძოდ, ჩამნაცვლებელი ფენილჰიდრაზონისთვის (26) ის შეადგენს 120-125°C, დონორული ჩამნაცვლებელი ამცირებს (110°C, R=CH₃), ხოლო აქცეპტორული ჩამნაცვლებელი ზრდის (130°C, R=Cl) ამ ტემპერატურას [166], რაც შეესაბამება ლიტერატურულ მონაცემებს [11,35], ხოლო ჰიდრაზონი 29 (R=NO₂) არ ციკლიზდება 150°C-მდე გაცხელებისას, უფრო მაღალ ტემპერატურაზე კი იფისება.

30-32-ე ნაერთების გასუფთავებისათვის საკმარისი აღმოჩნდა ბენზოლიდან გადამკრისტალება. აღნიშნული ნაერთების გამოსავლიანობა შეადგენს, შესაბამისად, 48, 40 და 45%-ს.

სქემა 6.



1, 26, 30 R = H; 22, 27, 31 R = CH₃; 23, 28, 32 R = Cl; 24, 29 R = NO₂

თითქმის ანალოგიური შედეგები მივიღეთ ინდოლიზაციის ულტრაბგერითი აქტივაციის პირობებში ჩატარებისას.

ულტრაბგერითი ზემოქმედებით შესაძლებელია ორგანული რეაქციების წარმართვა შედარებით დაბალ ტემპერატურაზე, რაც საგრძნობლად ამცირებს თანამდე რეაქციების მიმდინარეობის შესაძლებლობას და შესაბამისად, იწვევს მიზნობრივი პროდუქტების გამოსავლიანობის გაზრდას და სისუფთავის ხარისხის გაუმჯობესებას.

მაგალითად, ულტრაბგერითი აქტივაცია წარმატებით იქნა გამოყენებული ნახშირწყალბადების დაბალტემპერატურული კრეკინგის მეთოდის შემუშავებაში [167,168].

ულტრაბგერითი აქტივაციის პირობებში, ჩვენ ჩავატარეთ 30-32-ე ნაერთების ერთსაფეხურიანი სინთეზი.

ცხრილი №2

ინდოლიზაციის რეაქციის პარამეტრები

№	ინდოლიზაცია					
	ჩვეულებრივი			უ.ბ. ზემოქმედება*		
	t°C	დრო, წთ	გამოსავლიანობა%	t°C	დრო, წთ	გამოსავლიანობა%
30	120-125	20	48	50	5	60
31	110	20	45	45	5	55
32	130	20	40	70	5	50

* ულტრაბგერით ზემოქმედებას ვაწარმოებდით ულტრაბგერითი პროცესორით: ν=44 კჰც.

ცხრილში 2 მოტანილი მონაცემებიდან ჩანს, რომ ულტრაბგერითი აქტივაციის პირობებში საგრძნობლად მცირდება ინდოლიზაციის ტემპერატურა, რეაქციის ხანგრძლივობა და ჩვენს შემთხვევაში, 10-12 %-ით იზრდება გამოსავლიანობა.

არილჰიდრაზონების ინდოლიზაციის პროცესში ულტრაბგერითი ტალღების ზემოქმედების მექანიზმი შეიძლება აიხსნას შემდეგნაირად: ამ ზემოქმედების შედეგად შესაძლებელია სარეაქციო არეში მყოფი ნებისმიერი ნივთიერების იონებად და რადიკალებად დაშლა.

ჩვენი აზრით, პფმ-ში რადიკალების წარმოქმნა ნაკლებად სავარაუდოა (თუმცა ამ პროცესის საბოლოო გამორიცხვა არ შეიძლება). იონების, კერძოდ H⁺-ის კონცენტრაციის ზრდა კი, რასაკვირველია გაზრდის ფიშერის რეაქციის სიჩქარეს, რამეთუ ამ დროს იზრდება N-N ბმის გახლეჩის ალბათობა შედარებით დაბალ ტემპერატურაზე, ხოლო ვინაიდან N-N ბმის გახლეჩა და ახალი C-C ბმის წარმოქმნის საფეხური ე.

ფიშერის რეაქციის მთავარ საფეხურს წარმოადგენს, შეიძლება ითქვას, რომ შედარებით დაბალ ტემპერატურაზე რეაქცია მიმდინარეობს ულტრაბერითი ტალღის ენერგიის ხარჯზე.

ჩვენი აზრით, მიღებული შედეგები საინტერესოა, როგორც ფიშერის რეაქციის მექანიზმის ცალკეული საფეხურების მიმდინარეობის თავისებურებების გააზრების, ისე პრეპარატიული თვალსაზრითაც [169].

30-32 ნაერთების იწ სპექტრში (KBr) შეიმჩნევა ინდოლური NH ჯგუფის შთანთქმის მახასიათებელი ზოლები, შესაბამისად 3259, 3255 და 3260 სმ^{-1} უბანში, ხოლო ჰიდროქსილის ჯგუფების შთანთქმა ვლინდება ვიწრო, შედარებით მაღალინტენსიური ზოლების სახით 3450, 3448 და 3452 სმ^{-1} უბანში. შეიმჩნევა ასევე არომატული CH ბმების შთანთქმის დაბალინტენსიური ზოლები 2900-3070 სმ^{-1} უბანში.

ამ ნაერთების ულტრაიისფერი სპექტრები (ეთანოლში) შეიცავენ ხუთ-ხუთ მაქსიმუმს: 204, 220-230, 244-255, 303-312 და 340 ნმ-ის უბნებში, ამასთან აღსანიშნავია, რომ ჩაუნაცვლებელი ნაერთის 30 საშუალოტალღოვანი მაქსიმუმი (220 ნმ) განიცდის ბატოქრომულ წანაცვლებას, მეთილწარმოებული 31 და ქლორწარმოებული 32 შემთხვევაში, შესაბამისად 4 და 6 ერთეულით. გრძელტალღოვანი მაქსიმუმი (303 ნმ) ქლორწარმოებულის შემთხვევაში ასევე ბატოქრომულად არის წანაცვლებული 7 ნმ-ზე. ზემოთქმულიდან გამომდინარეობს, რომ ამ ნივთიერებების შთანთქმის ხასიათი პრაქტიკულად ერთნაირია, რაც შეიძლება იმით აიხსნას, რომ ჩამნაცვლებელი პრაქტიკულად გავლენას არ ახდენს.

30-32-ე ნაერთების ^1H -ბმრ სპექტრებში (D_6 -დმსო-ში) (იხ. ცხრილი 3) სიგნალების ქიმიური წანაცვლების სიდიდეები და მულტიპლეტობა ცალსახა ინტერპრეტაციის საშუალებას იძლევა. მაგალითად, 30-ე ნივთიერების სპექტრში (ნახ. 7.8) სუსტი ველის 11.05 ვმნ ნაწილში მდებარე ფართო სიგნალი მიეკუთვნება ინდოლურ NH, ხოლო 8.88 და 9.42 ორი ფართო სინგლეტური სიგნალი შესაბამისად – ჰიდროქსილის ჯგუფებს. ველის ყველაზე ძლიერ უბანში 6.60 მდებარე დუბლეტ-დუბლეტური სიგნალი (J_{ac} 1.2 ჰც) (J_{bc} 7.5 ჰც) ჩვენ მიერ მიკუთვნებულია ჰიდროქინონის ბირთვის cH პროტონს, bH პროტონის სიგნალი მჟღავნდება 6.81 ვმნ უბანში დუბლეტის სახით (J_{bc} 7.5 ჰც), ხოლო aH პროტონი – 7.14 ვმნ უბანში დუბლეტის სახით. ინდოლის ბირთვის 3H პროტონი მდებარეობს 6.89 ვმნ უბანში სინგლეტის სახით. ინდოლის ბენზოლის ბირთვის პროტონების სიგნალები ვლინდება ორი დუბლეტისა და ორი ტრიპლეტის სახით, შესაბამისად, 7.50 ვმნ დუბლეტი 4H, 7.45 ვმნ დუბლეტი 7H, 7.02 ვმნ ტრიპლეტი 6H და 6.96 ვმნ ტრიპლეტი 5H, რომლებშიც შეიმჩნევა სპინ-სპინური ურთიერთქმედების ორთო კონსტანტები (J_{co} 7.5 ჰც).

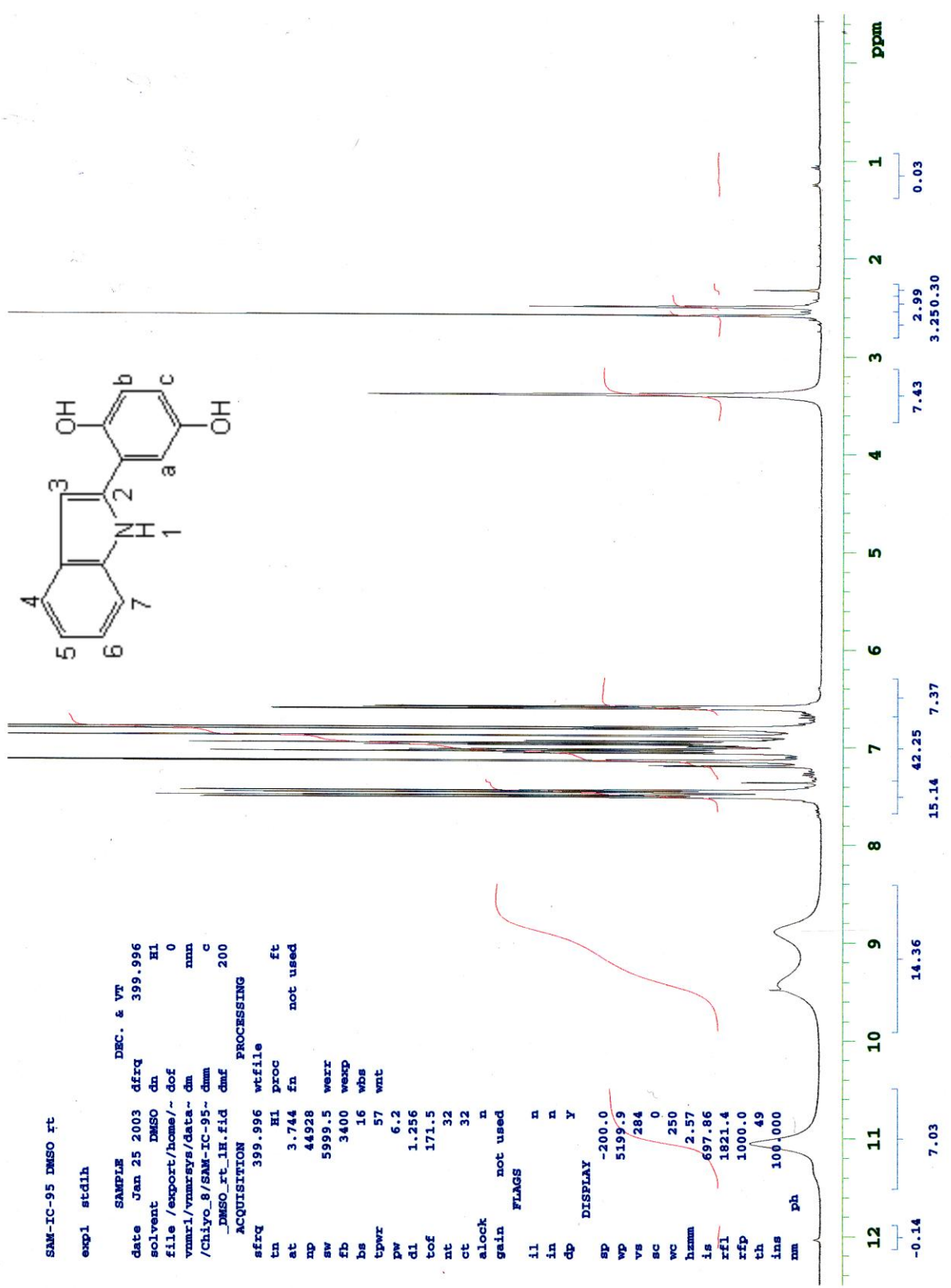
აღსანიშნავია, რომ ამ ნაერთის ყველა პროტონის სიგნალი წანაცვლებულია ძლიერი ველის მიმართულებით 2-ფენილინდოლის შესაბამისი პროტონების ანალოგიურ სიგნალებთან შედარებით. ეს წანაცვლება განსაკუთრებით ძლიერ ვლინდება bH და cH პროტონებზე.

30-ე ნივთიერების ^{13}C -ბმრ სპექტრის მონაცემები იხილეთ ექსპერიმენტულ ნაწილში.

შედარებით გამარტივებულია 32-ე ნივთიერების ^1H -ბმრ სპექტრის (ცხრილი 3) (D_6 -დმსო-ში) არომატული პროტონების უბანი და ეს გამარტივება ძირითადად ეხება ინდოლის ბენზოლის ბირთვის პროტონების სიგნალებს, რომლებიც მჟღავნდება დუბლეტ-დუბლეტის (J_{46} 1.6 ჰც; J_{67} 8.8 ჰც) სახით (6H); მისი მეზობელი 7H პროტონის სიგნალი ასევე მჟღავნდება დუბლეტების დუბლეტის სახით ველის 7.49 ვმნ ნაწილში

ცხრილი 3
30-32-ე, 38-ე, 44-ე ნაერთების ¹H-პმრ სპექტრების მონაცემები დიმეთილსულფოქსიდში (DMSO-D₆),
δ, გმნ, მულტიპლეტობა

№	1-H	3-H	4-H	5-H	6-H	7-H	8-H	9-H	a-H	b-H	c-H	OH	სხვა ჯგ.	J, ჰც
30	11.05 ბ	6.89 ბ	7.50 დ	6.96 ტ	7.02 ტ	7.45 დ	-	-	7.14 დ	6.81 დ	6.60 დდ	8.88 ბ 9.42 ბ	-	J _{ac} 1.2 J _{bc} 7.5 J _{en} 7.5
31	11.03 ბ	6.84 ბ	7.50 დ	-	7.00 ტ	7.45 დ	-	-	7.10 დ	6.83 დ	6.64 დდ	8.88 ბ 9.42 ბ	CH ₃ 2.43 ბ	J _{ac} 1.2 J _{bc} 7.5 J _{en} 7.5
32	10.96 ბ	6.77 ბ	7.44 დ	-	6.94 დდ	7.49 დდ	-	-	6.88 დ	7.1 დ	6.69 დდ	8.43 ბ 9.21 ბ	-	J ₄₆ 1.6 J ₆₇ 8.8 J _{ac} 1.2 J _{bc} 7.5
38	7.54 დ	7.95 მ	8.16 დ	8.32 დ	7.30-7.39 მ	7.58 დ	-	-	8.07 დ	8.22 დ	-	-	NH ₃ იდრაზონ. 10.01 ბ	J 8.8 J _{ab} 9.15 J ₁₃ 1.6
44	7.61 ბ	12.00 ბ	7.51-7.90 მ	7.51-7.90 მ	7.33-7.44 მ	7.51-7.90 მ	-	-	8.31 დ	8.32 დ	-	-	-	J 8.8 J _{ab} 8.5



ნახ. 7. 2-(2',5'-დიჰიდროქსიფენილ)ინდოლის (30) ¹H-ბმრ სპექტრი D₆-დმსო-ში

SAM-IC-95 DMSO rt

Pulse Sequence: s2pul

Solvent: DMSO

Ambient temperature

File: SAM-IC-95_DMSO_rt_1H

GEMINI-400BB "okamoto"

Relax. delay 1.256 sec

Pulse 45.0 degrees

Acq. time 3.744 sec

Width 5999.5 Hz

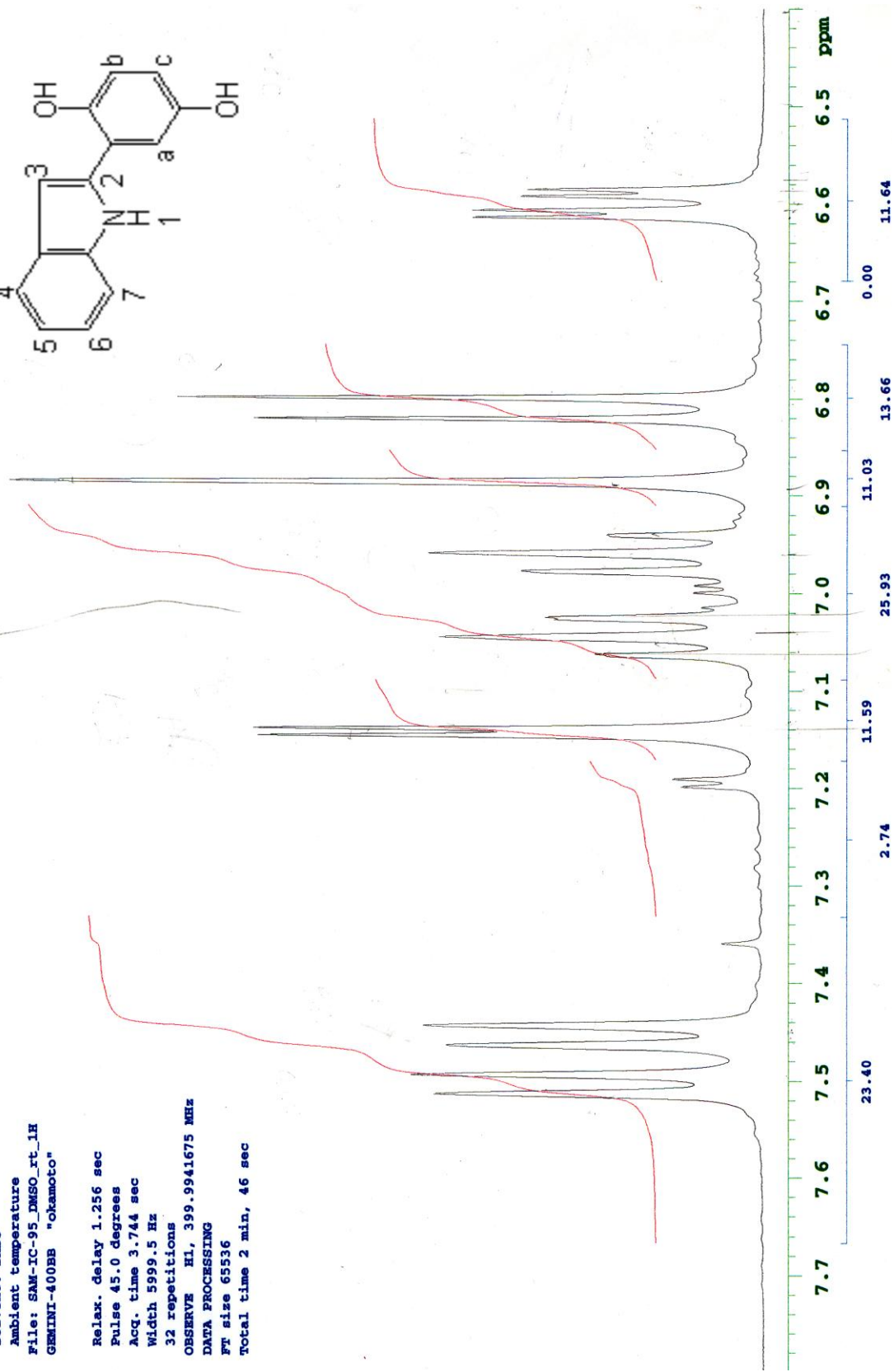
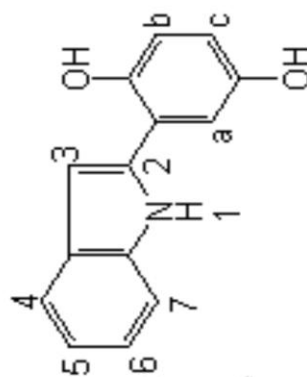
32 repetitions

OBSERVE H1, 399.9941675 MHz

DATA PROCESSING

Ft size 65536

Total time 2 min, 46 sec



ნახ. 8. 2-(2',5'-დიჰიდროქსიფენილ)ინდოლის (30) ¹H-პმრ სპექტრის 6.4-7.8 ვმნ უბანი 6-დმსო-ში

(J_{67} 8.8 ჰც; J_{37} 0.8 ჰც) და ერთი დუბლეტის სახით 7.54 ვმნ უბანში 4H-ის სიგნალი (J_{46} 1.6 ჰც).

ჰიდროქინონის ბირთვის პროტონების სიგნალების ქიმიური წანაცვლების სიდიდეები ძალიან მცირედ განსხვავდება 30-ე ნივთიერების შესაბამისი პროტონების ქიმიური წანაცვლების სიდიდეებისაგან, ხოლო მულტიპლეტობით მათი იდენტურია. cH მუდგანდება 6.69 დუბლეტების დუბლეტის სახით: 6.88 ვმნ (J_{bc} 7.5 ჰც) და 7.1 ვმნ (J_{ac} 1.2 ჰც).

ამ ნივთიერების სპექტრის სუსტი ველის უბანში არსებული ჰიდროქსილის ჯგუფების ორი ფართო სიგნალი და NH ჯგუფის სიგნალი 30-ე ნივთიერებასთან შედარებით უფრო ძლიერ ველშია ქლორის აქცეპტორული გავლენის გამო.

2.1.3. 2-პ-ნიტროფენილ-3H-ინდოლო[5,4-d]ბენზო[b]ფურანის სინთეზი

არსებობს მოსაზრება, რომლის თანახმად ერთ მოლეკულაში ორი ჰეტეროციკლური სისტემის შერწყმა, რომელთაგან თითოეული ფარმაცოლოგიური თვალსაზრისით იწვევს დამოუკიდებელ ინტერესს, ხელს უწყობს ბიოლოგიური აქტიურობის ზრდას ამა თუ იმ მიმართულებით. ასეთი აღნაგობის ჰეტეროციკლური სისტემები ინდოლის რიგშიც მოიძებნება [170,171].

მოსალოდნელი ბიოლოგიური აქტიურობის თვალსაზრისით ყურადღებას იმსახურებს კონდენსირებული ტეტრაციკლური სისტემა – ინდოლობენზო[b]ფურანი, რომელიც შეიძლება განიხილოს, ერთის მხრივ, როგორც პიროლისა და დიბენზოფურანის და მეორეს მხრივ, როგორც ინდოლისა და ბენზოფურანის კონდენსირებული მოლეკულები. ინდოლისა და ბენზოფურანის ბირთვების ანელირება უკვე განხორციელებულია. სინთეზირებულია ინდოლისა და ბენზოფურანის ბირთვებით ანელირებული იზომერული ინდოლობენზო[b]ფურანები [172].

ჩვენი მიზანი იყო ამ რიგში მიგვეღო 2-ფენილინდოლის ანალოგები. ამისათვის ვისარგებლეთ ლიტერატურაში აღწერილი ინდოლობენზო[b]ფურანების სინთეზის პრეპარატიული მეთოდით [173,174], რომლის საფუძველზე მივიღეთ 33-ე ჰიდრაზინი და გარდაქმნები განვახორციელეთ მე-7 სქემის მიხედვით.

ინდოლიზაციის რეაქციის ერთ საფეხურად ჩატარების შემთხვევაში, დიბენზოფურან-2-ილ-ჰიდრაზინისა (33) და აცეტოფენონის შესაბამისი ნაწარმების (3-6, 34-36) ნარევის გაცხელებით პფმ-ში 90-150°C ინტერვალში შეიმჩნეოდა ძლიერი შეფისვა. მიზნობრივი პროდუქტის გამოყოფა მხოლოდ პ-ნიტროაცეტოფენონის შემთხვევაში მოვახერხეთ. 2-პ-ნიტროფენილ-3H-ინდოლო[5,4-d]ბენზო[b]ფურანი (44) პფმ-ში 90-95°C-ზე წარმოიქმნება, რომლის გამოსავლიანობა ქრომატოგრაფიულ სვეტზე გასუფთავების შემდეგ შეადგენს 10%.

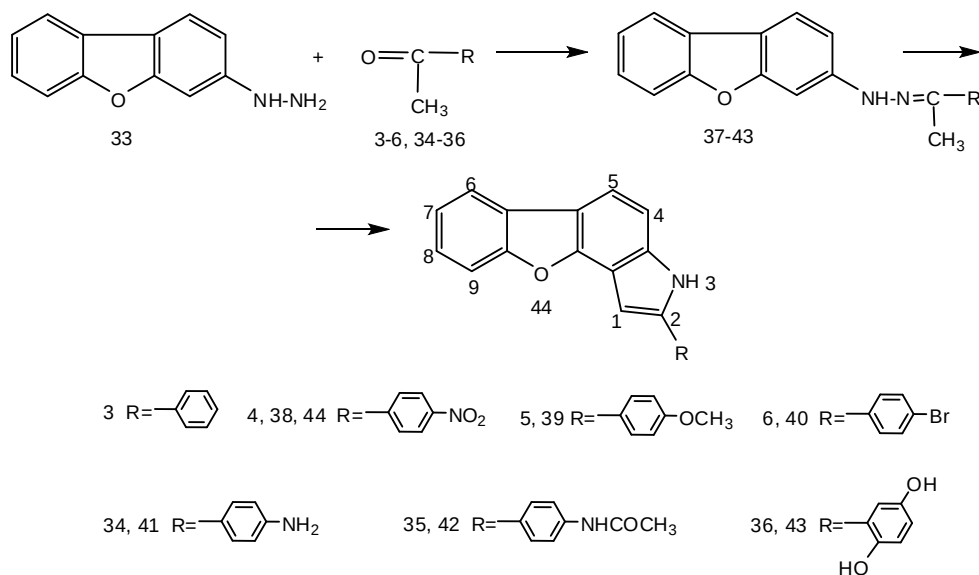
ანალოგიური შედეგები მივიღეთ რეაქციის ორ საფეხურად ჩატარების შემთხვევაში – წინასწარ გამოყოფილი დიბენზოფურან-2-ილ-ჰიდრაზონების (37-43) პფმ-ში გაცხელებისას. ამ გზით მიღებული 44-ე ნაერთის გამოსავლიანობა არ შეცვლილა და ამ შემთხვევაშიც შეადგინა 10% [175].

პ-ნიტროაცეტოფენონის დიბენზოფურან-2-ილ-ჰიდრაზონისა (38) და შესაბამისი ციკლის 44 იწ სპექტრში (KBr) NO_2 ჯგუფის შთანთქმა ვლინდება ორ-ორი საკმაოდ ინტენსიური შთანთქმის ზოლის სახით 1342 და 1527 სმ^{-1} უბანში. 1620 სმ^{-1} უბანში შეიმჩნევა 38-ე ნივთიერების $\text{C}=\text{N}$ ბმის მახასიათებელი შთანთქმის ზოლი, NH ჯგუფის

დამახასიათებელი შთანთქმის ზოლები, შესაბამისად, 3448სმ⁻¹ უბანში (38) და 3420 სმ⁻¹ უბანში (44) და 2900-3000სმ⁻¹ უბანში – CH ბმების შთანთქმის ზოლები.

38-ე ჰიდრაზონისა და შესაბამისი ჰეტეროციკლის 44 უი სპექტრში (დმფა-ში) მოკლელტალღოვან უბანში შთანთქმის მაქსიმუმები არ შეიმჩნევა. ორივე ნივთიერების უი სპექტრში ვლინდება საკმაოდ მაღალინტენსიური შთანთქმის მაქსიმუმები 269 და 268 ნმ-ზე. ორივე სპექტრში შეიმჩნევა ასევე მხარი 335 ნმ-ზე, ხოლო ჰიდრაზონის (38) სპექტრში არის აგრეთვე გრძელტალღოვანი მაქსიმუმი 432 ნმ-ზე. ამ ნივთიერებების შთანთქმის ასეთი ხასიათი შეესაბამება მათ შეფერილობას (38-ე ნივთიერება არის წითელი, ხოლო 44-ე – ყვითელი).

სქემა 7.



პ-ნიტროაცეტოფენონის დიბენზოფურან-2-ილჰიდრაზონის (38) ¹H-ბმრ სპექტრში (ცხრილი 3) ჰიდრაზონული NH პროტონების სიგნალი მუდგენდება 10.01 ვმნ უბანში. 8.32 და 8.16 ვმნ უბანში შეიმჩნევა ორი დუბლეტური სიგნალი, რომლებიც ჩვენ მივაკუთვნეთ შესაბამისად, 5H (J 8.8 ჰც) და 4H (J 8.8 ჰც) პროტონებს. მულტიპლეტი 7.95 ვმნ უბანში, რომელშიც შეიმჩნევა J 1.6 ჰც და J 9.15 ჰც, მივაკუთვნეთ 3H პროტონს, ხოლო ორი პროტონის შესაბამისი მულტიპლეტი 7.30-7.39 ვმნ უბანში – 6H და 7H პროტონებს. ერთი პროტონის შესაბამისი დუბლეტური სიგნალი 7.58 (J 8.8 ჰც), ჩვენი აზრით, მიეკუთვნება დიბენზოფურანის 8H პროტონს. ერთი პროტონის შესაბამისი დუბლეტური სიგნალი 7.54 (J 1.6 ჰც) მიეკუთვნება 1H პროტონს. 8.07 და 8.22 ვმნ უბანში მდებარე სიგნალები (J 9.15 ჰც), მივაკუთვნეთ შესაბამისად, ნიტრობენზოლის ბირთვის a და b პროტონებს.

ამავე ნივთიერების ¹³C-ბმრ სპექტრის მონაცემები იხილეთ ექსპერიმენტულ ნაწილში.

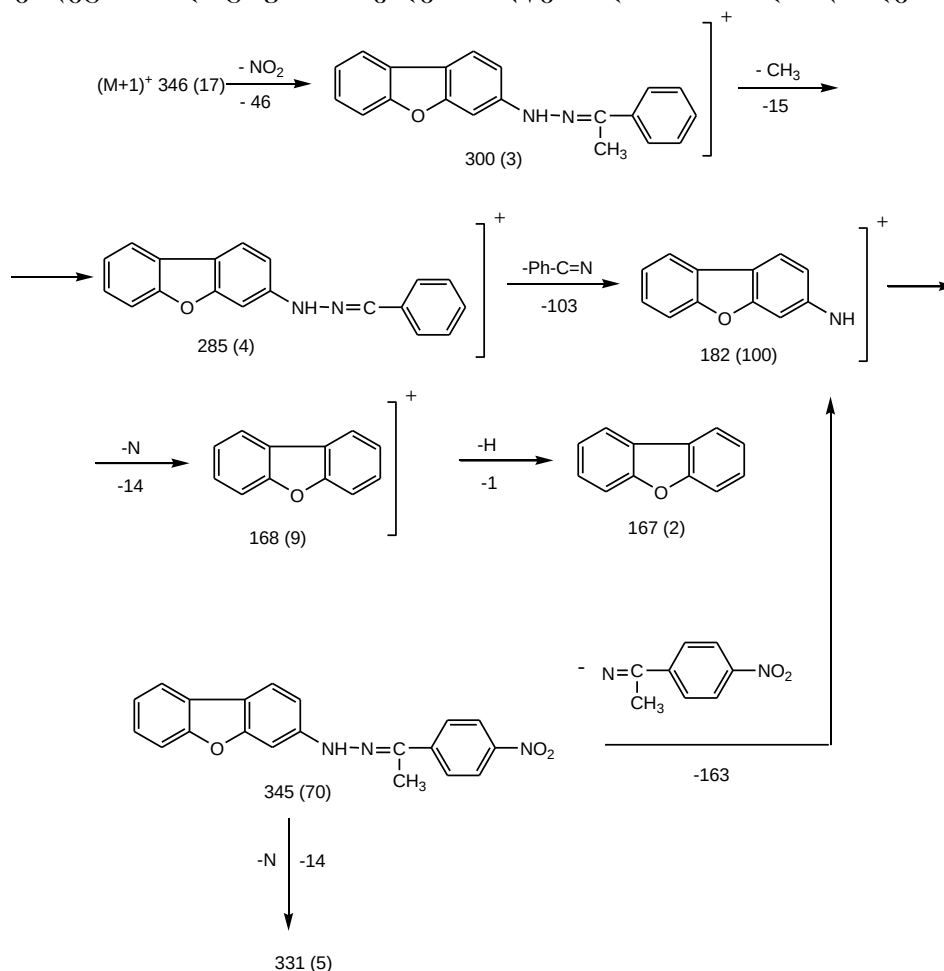
პ-ნიტროაცეტოფენონის დიბენზოფურან-2-ილჰიდრაზონის (38) მას-სპექტრი (სქემა 8) შეიცავს როგორც მოლეკულური იონის M⁺ (345), ისე (M+1)⁺ იონის შესაბამის პიკებს. ქვემოთ მოყვანილია 38-ე ნივთიერების მოლეკულური იონის დაშლის

სავარაუდო სქემა, რომელიც ემყარება სპექტრში არსებული ფრაგმენტული იონების მასების სიდიდეებს.

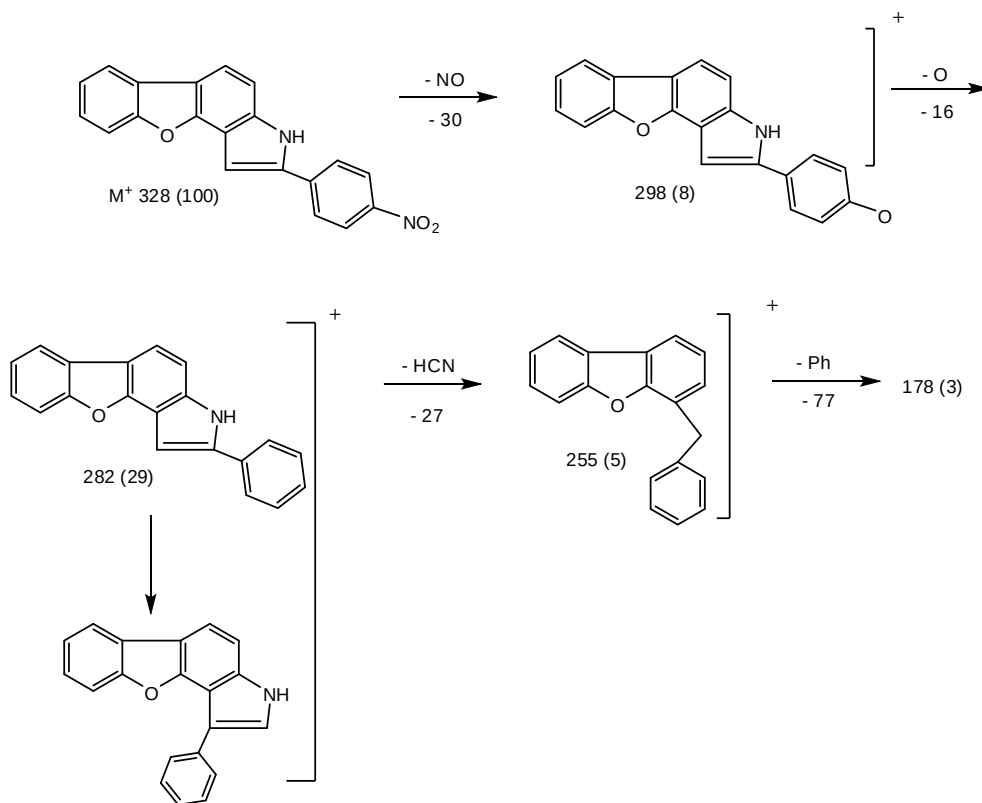
44-ე ნივთიერების ^1H -ბმრ სპექტრში (დიმეთილსულფოქსიდში) (ცხრილი 3) NH პროტონების სიგნალი მუდავნდება 12.00 ვჰმ უბანში. ინდოლის 1-H პროტონები მუდავნდება 7.61 ვჰმ სინგლეტის სახით. 7.33-7.44 უბანში მდებარე მულტიპლეტი მივაკუთვნეთ დიბენზოფურანის 6-H, 7-H და 8-H პროტონებს. ნიტრობენზოლის ბირთვის პროტონები 2-2 პროტონის შესაბამისი 2 დუბლეტის სახით მუდავნდება aH – 8.31 (J 8.5ჰც) და bH – 8.32 (J 8.5 ჰც). დანარჩენი პროტონები (4H,5H,9H) მულტიპლეტის სახითაა წარმოდგენილი 7.51-7.90 ვჰმ უბანში.

44-ე ნივთიერების მას-სპექტრში (სქემა 9) მაქსიმალურ პიკს წარმოადგენს მოლეკულური იონის პიკი 328 (100%). მასში შეინიშნება NO, O, HCN ჯგუფების მოხლეჩა, რასაც შეესაბამება სპექტრში არსებული, 298, 282, 255 მასების შესაბამისი პიკები.

NO და O ჯგუფების მოხლეჩა შეესაბამება NO_2 ჯგუფების ფრაგმენტაციას, ხოლო HCN ჯგუფის მოხლეჩა, რომელიც დამახასიათებელია ინდოლის პიროლის ბირთვის ფრაგმენტაციისათვის, შესაძლებელია მხოლოდ ფენილის ბირთვის 2,3 მიგრაციის შემდეგ. ანალოგიური მოვლენა აღწერილია 2-არილინდოლებისათვის [11].



სქემა 8. 3-ნიტროაცეტოფენონის დიბენზოფურან-2-ილჰიდრაზონის (38) მას-სპექტრი



სქემა 9. 2-პ-ნიტროფენილ-3H-ინდოლო[5,4-d]ბენზო[b]ფურანის (44) მას-სპექტრი

2.2. 2- და 5-არილინდოლების წარმოებულების ქიმიური თვისებები

როგორც ზემოთ აღინიშნა, ინდოლის არილწარმოებულებს შორის მრავლად მოიპოვება სასარგებლო თვისებების მქონე ნივთიერებები. განსაკუთრებული ფარმაკოლოგიური აქტიურობით გამოირჩევა β -ჩანაცვლებული ნაწარმები [103,121,145,161]. ამ უკანასკნელთა მოლეკულებში β -გვერდითი ჯაჭვები, როგორც წესი, შეიცავს ალკილამინო-[106], კარბოქსიდ-[5,99], ფორმილ-[4,96] და სხვა ჯგუფებს. ამ ჯგუფების შესაყვანად ინდოლის ბირთვში, ჩვეულებრივ, იყენებენ ელექტროფილური ჩანაცვლების რეაქციებს, რომელთა შედეგად წარმოიქმნება β -ჩანაცვლებული ფორმილ-[97,98], დიმეთილიმინო-[105,106], არილაზო-[115-120], ნიტროზო-[99] და სხვა ჯგუფის შემცველი ინდოლები. ამ ნაერთების გვერდითი ჯაჭვების ქიმიური გარდაქმნებით შესაძლებელია ზემოთ ნახსენები სასარგებლო თვისებების მქონე წარმოებულების, მათ შორის ტრიპტოფანის და ტრიპტამინის ნაწარმების სინთეზი [99,176].

ჩვენი გამოკვლევის ერთ-ერთი მთავარი ეტაპის მიზანი იყო სინთეზირებული ნაერთების ქიმიური გარდაქმნების განხორციელება, ოპტიმალური პირობების შერჩევა და პოტენციური აქტიურობის მქონე ახალი ნივთიერებების გამოვლენა.

ჩვენ მიერ მიღებული 2- და 5-არილინდოლური სისტემები, ამ მხრივ, საინტერესო საკვლევ ობიექტებს წარმოადგენენ, თუმცა ზოგი მათგანი დაბალი გამოსავლიანობით მიიღებოდა, ამიტომ ქიმიური გარდაქმნების განსახორციელებლად ყურადღება შევაჩერეთ მე-14, 30-32-ე არილინდოლებზე, რომელთა სინთეზი და გასუფთავება ნაკლებ სირთულეებს მოიცავდა.

აღნიშნული ნაერთების ქიმიური თვისებები შევისწავლეთ ინდოლის ქიმიისთვის ტრადიციული ელექტროფილური ჩანაცვლების რეაქციების მაგალითზე, როგორიცაა ვილსმაიერ-ჰააკის, მანიხის, აზოშეუღლების, ნიტროზირების და N-ალკილირების რეაქციები.

განვახორციელეთ, ასევე, გვერდითი ჯაჭვის გარდაქმნის რეაქციები, კერძოდ α -ეთოქსიკარბონილისა და β -ალდეჰიდური ჯგუფების გარდაქმნები.

2.2.1. ფორმილირება ვილსმაიერის მიხედვით

ინდოლი და ინდოლშემცველი კონდენსირებული არომატული სისტემები ადვილად შედიან ფორმილირების რეაქციაში ვილსმაიერ-ჰააკის მეთოდის გამოყენებით და მაღალი გამოსავლიანობით იძლევიან β -ფორმილნაწარმებს [26,42,100,103]. ინდოლშემცველ სისტემებში ამ რეაქციის მნიშვნელობას განსაზღვრავს ის, რომ მოლეკულაში კარბონილის ჯგუფის შეყვანის შემდეგ იქმნება შესაძლებლობა განხორციელდეს მრავალმხრივი გარდაქმნები და მიღებულ იქნას ბიოლოგიურად აქტიურ ნივთიერებათა ფართო სპექტრი. მაგ.: შესაბამისი ჰიდრაზონებისა და თიოსემიკარბაზონების რიგში აღმოჩენილია მაღალი ტუბერკულოსტატიკური აქტიურობის მქონე ნივთიერებები [177], უკანასკნელი მონაცემებით ფართო ფარმაცოლოგიური სპექტრი გააჩნიათ აგრეთვე ინდოლური ალდეჰიდების ოქსიმებსაც [178]. ამასთან ერთად, მნიშვნელოვანია ისიც, რომ ინდოლური ჰიდრაზონები და ოქსიმები ფართოდ გამოიყენება ფაქიზ ორგანულ სინთეზებში, როგორც საინტერესო ინტერმედიატები [177,178].

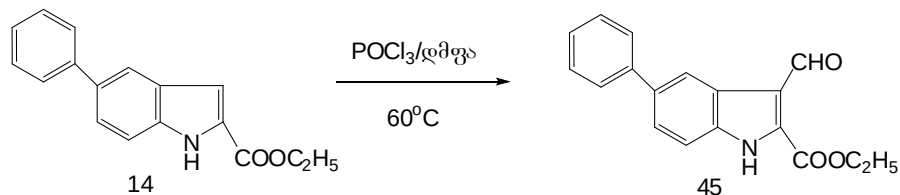
ჩვენ მიერ სინთეზირებული 2- და 5-ფენილინდოლების რიგში შევისწავლეთ მე-14 და 30-32-ე ნაერთების ფორმილირება ვილსმაიერის მიხედვით. მაფორმილირებელ აგენტად გამოვიყენეთ N,N-დიმეთილფორმამიდისა და POCl_3 -ის საფუძველზე ახლად მომზადებული კომპლექსი [97,99,100].

საკვლევი ინდოლის მოლეკულაში (14) პიროლის ბირთვის α -მდგომარეობაში ელექტრონაქცეპტორული ეთოქსიკარბონილის ჯგუფის არსებობა, როგორც მოსალოდნელი იყო, ამცირებს ჰეტეროციკლის რეაქციის უნარიანობას ელექტროფილური რეაგენტების და მათ შორის, ვილსმაიერის კომპლექსის მიმართ. აღნიშნული გავლენა განაპირობებდა ფორმილირების რეაქციის ჩატარების აუცილებლობას მაღალი ტემპერატურის პირობებში. აქედან გამომდინარე, 2-ეთოქსიკარბონილ-5-ფენილინდოლის (14) ფორმილირება განვახორციელეთ ინდოლისგან (ინდოლი ამ რეაქციაში შედის ოთახის ტემპერატურაზე [99]) განსხვავებულ პირობებში, კერძოდ, 60°C ტემპერატურაზე (სქემა 10). ანალოგიურ პირობებში მიმდინარეობს ზოგი ბისინდოლური და პიროლინდოლური დიესტერების ფორმილირება [159].

რაც შეეხება ელექტროფილური ჩანაცვლების ორიენტაციას, ესტერული ჯგუფის სივრცითი და ელექტრონაქცეპტორული გავლენის მიუხედავად, ის არ შეცვლილა და ინდოლისა და ბისინდოლური დიესტერების მსგავსად ჩანაცვლება წარმართა პიროლის ბირთვის β -მდგომარეობაში. მიღებულ პროდუქტს ვასუფთავებდით

ბენზოლიდან გადაკრისტალებით. ქრომატოგრაფიულად სუფთა 2-ეთოქსიკარბონილ-3-ფორმილ-5-ფენილინდოლის (45) გამოსავლიანობა შეადგენს 88%-ს [179,180].

სქემა 10.



ლიტერატურაში აღწერილია პოლიჰიდროქსიარომატული ნაერთების ფორმირება ფორმალინითა და POCl_3 -ით, რომელიც მიმდინარეობს ჰიდროქსილის ჯგუფების შენარჩუნებით [181], თუმცა ცნობილია ისეთი შემთხვევებიც, როდესაც ფორმილირებასთან ერთად ჰიდროქსილის ჯგუფი ჩაინაცვლება ქლორის ატომით [182].

მიუხედავად მრავალგზის მცდელობისა, ჩვენ ვერ მივიღეთ 2-(2',5'-დიჰიდროქსი-ფენილ)ინდოლისა (30) და მისი წარმოებულების 31,32 ფორმილნაწარმები (იხ. გვ. 56) [97,99]. რეაქციის მსვლელობისას, ყველა შემთხვევაში, შეიმჩნეოდა ძლიერი შეფისვა, რაც ართულებდა მიზნობრივი პროდუქტების გამოყოფას.

ლიტერატურიდან ცნობილია, რომ უმარტივესი ინდოლ-3-ალდეჰიდები დეფორმირდება ძლიერი რეაგენტების მოქმედებით, კერძოდ: 60% KOH ($\sim 100^\circ\text{C}$) არეში გაცხელებისას წარმოიქმნება ინდოლი [183], ხოლო ძლიერი მჟავების (HClO_4 , კონც. H_2SO_4) თანაობისას კი მოიხლიჩება HCOOH 3,3'-ბისინდოლური სისტემის წარმოქმნით [184]. აღწერილია აგრეთვე 1,3-დიმეთილ-3-ფორმილინდოლის 1,3-დიმეთილინდოლინამდე ფოტოდეკარბონილირება [185].

ჩატარებული გამოკვლევებით დადგენილია, რომ დეფორმირების ანალოგიური პროცესი მიმდინარეობს სხვა მრავალატომიან სპირტებშიც, კერძოდ, გლიცერინში და დიეთილენგლიკოლში $50-100^\circ\text{C}$ -ზე. აღსანიშნავია, რომ უფრო მაღალ ტემპერატურაზე დეფორმირება ინტენსიურად მიმდინარეობს, მაგრამ ამ დროს იზრდება გვერდითი პროცესების რაოდენობაც. ინდოლ-3-ალდეჰიდების დეფორმირება სხვადასხვა მრავალატომიანი სპირტის არეში გაცხელებისას ლიტერატურაში აღწერილი არ არის [42].

ერთატომიან სპირტებში (ეთანოლი, იზოპროპანოლი, ბუტანოლ-1, ჰექსანოლ-1), ასევე მაღალმდუღარე არაპოლარულ გამსხნელებში (ტოლუოლი, კუმოლი) დუდილის პირობებშიც კი 3-ფორმილწარმოებულების დეფორმირების პროცესი არ შეინიშნება.

გადავწყვიტეთ დეფორმირების რეაქცია ჩვენ მიერ მიღებულ 3-ფორმილნაწარმზეც განგვეხორციელებინა. 2-ეთოქსიკარბონილ-3-ფორმილ-5-ფენილინდოლს (45) ვაცხელებდით ეთილენგლიკოლში 180°C -მდე. სარეაქციო ნარევე თხელფენოვანი ქრომატოგრაფიის საშუალებით წარმოებული დაკვირვების შედეგად დადგინდა, რომ ფორმილის ჯგუფის მოხლეჩა მოცემულ პირობებში არ მიმდინარეობს.

2-ეთოქსიკარბონილ-3-ფორმილ-5-ფენილინდოლის (45) იწ. სპექტრში (KBr) NH ჯგუფის შთანთქმის ზოლი ვლინდება 3409 სმ^{-1} უბანში, ალდეჰიდური CH ჯგუფის – 3178 სმ^{-1} უბანში, ალდეჰიდური C=O – 1635 სმ^{-1} , ხოლო ესტერული C=O – 1712 სმ^{-1} უბანში.

45-ე ალდეჰიდის ულტრაიისფერი სპექტრი (დმფა-ში) (ნახ. 9) არ შეიცავს მოკლეტალღოვან მაქსიმუმებს, რომელიც საწყისი ნაერთის სპექტრში მდებარეობდა 206 ნმ უბანში. შეიმჩნევა მხოლოდ ორი შთანთქმის მაქსიმუმი 268 და 329 ნმ -ზე,

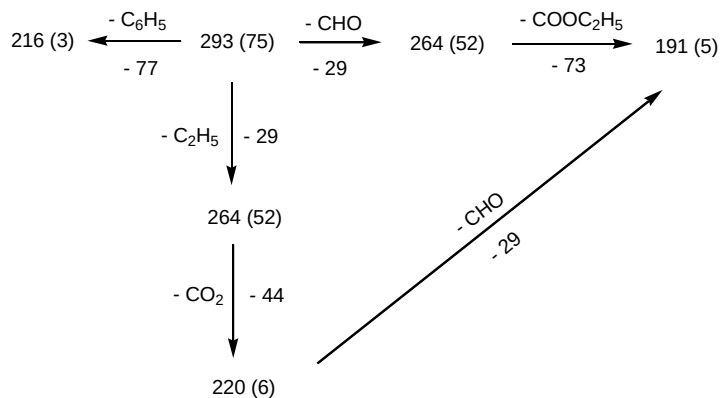
რომლებიც ბატოქრომულადაა წანაცვლებული საწყისი ესტერის 14 შთანთქმის ანალოგიურ მაქსიმუმებთან შედარებით (ნახ. 2) შესაბამისად 8 და 29 ნმ-ით. რაც ახალ შეუღლებულ სისტემაში ელექტრონული გადასვლების ენერგიის შემცირებაზე მიუთითებს.

2-ეთოქსიკარბონილ-3-ფორმილ-5-ფენილინდოლის ^1H -ბმრ სპექტრის (D_6 -დმსო-ში) (ცხრილი 4) ყველაზე სუსტი ველის 12.88 ვმნ უბანში შეიმჩნევა NH პროტონისათვის დამახასიათებელი სინგლეტური სიგნალი. ანალოგიური სინგლეტური სიგნალი შეიმჩნევა 10.63 ვმნ უბანში, რომელიც ჩვენ მივაკუთვნეთ ალდეჰიდის ჯგუფის პროტონს. ინდოლის ბირთვის 4H პროტონის დაუხლებლავი სიგნალი შეიმჩნევა 8.47, 6H პროტონის სიგნალი კი, დუბლეტის სახით – 7.64 ვმნ უბანში (J_{67} 8.5 ჰც). 7H პროტონის ასეთივე დუბლეტური სიგნალი შეიმჩნევა 7.65 ვმნ უბანში (J 8.5 ჰც). გვერდითი ფენილის ბირთვის პროტონების სიგნალები ვლინდება ერთი დუბლეტისა და ორი ტრიპლეტის სახით, შესაბამისად, 7.65, 7.48 და 7.36 ვმნ უბანში. ამათგან დუბლეტი და 7.48-ზე მდებარე ტრიპლეტი შეესაბამება ორ-ორ, შესაბამისად, a და b პროტონებს, ხოლო 7.36-ზე მდებარე ტრიპლეტი, რომელიც ერთ პროტონს შეესაბამება, ჩვენ მივაკუთვნეთ ამ ბირთვის პარა (c) პროტონს. ამ სიგნალებში შეინიშნება სპინ-სპინური ურთიერთქმედება 7.57 ჰც-ის სიდიდის კონსტანტით. ესტერული ეთილის ჯგუფის პროტონები მჟღავნდება 1.40 ვმნ (ტრიპლეტი CH_3) და 4.46 ვმნ (კვარტეტი CH_2) უბანში.

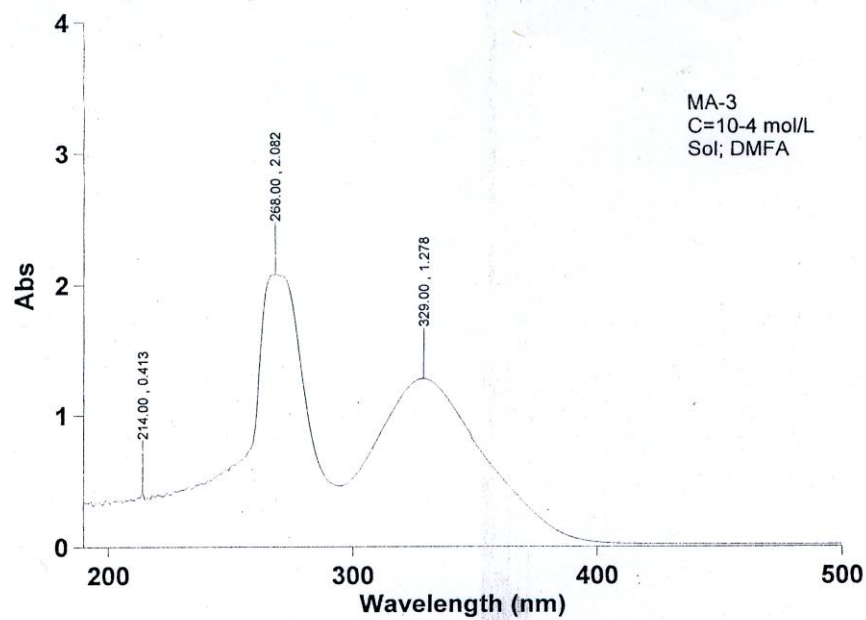
45-ე ^{13}C -ბმრ სპექტრი (D_6 -დმსო-ში) (იხ. ექსპერიმენტული ნაწილი) შეიცავს 17 სიგნალს. სპექტრის ყველაზე სუსტ ველში 187.80 მდებარე სიგნალი მივაკუთვნეთ ალდეჰიდის ჯგუფის ნახშირბადის ატომს, ხოლო 160.20 სიგნალი – კარბოქსილის ჯგუფის ნახშირბადის ატომის სიგნალს. ეთილის ჯგუფის CH_3 და CH_2 ნახშირბადის ატომების სიგნალები მჟღავნდება შესაბამისად, 14.27 და 62.07, დანარჩენი ნახშირბადის ატომების სიგნალები კი მჟღავნდება 140.91-113.66 ვმნ უბანში.

45-ე ნივთიერების მას-სპექტრომეტრულად განსაზღვრული მოლეკულური მასა ემთხვევა გამოთვლილს. სპექტრში მოლეკულური იონის შესაბამისი პიკის (293) გარდა შეიმჩნევა $(\text{M}+1)^+$ იონის შესაბამისი პიკი (294) (სქემა 11). მას-სპექტრი შეიცავს პიკებს მასებით: რომლებსაც შეესაბამება ნარჩენი იონები, რომლებიც შეიძლება წარმოქმნილიყო მოლეკულური იონიდან შემდეგი ჯგუფების თანმიმდევრული მოხლეჩით C_2H_5 (-29), CO_2 (-44) და CHO (-30).

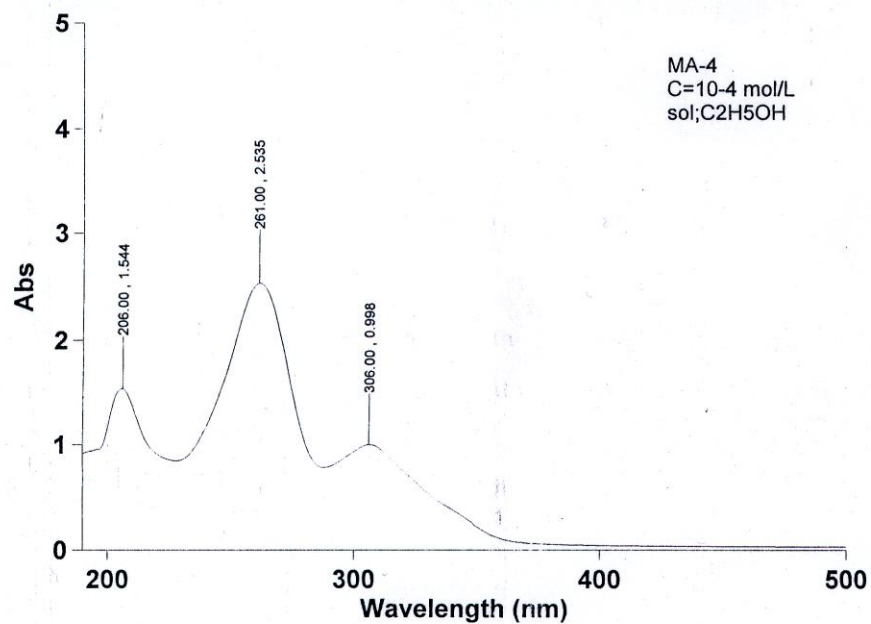
მე-11 სქემაზე წარმოდგენილია 45-ე ნივთიერების მოლეკულური იონის ფრაგმენტაციის რამდენიმე გზა.



სქემა 11. 2-ეთოქსიკარბონილ-3-ფორმილ-5-ფენილინდოლის (45) მას-სპექტრი



ნახ. 9. 2-ეთოქსიკარბონილ-3-ფორმილ-5-ფენილინდოლის (45) ულტრაიისფერი სპექტრი დმფა-ში



ნახ. 10. 2-ეთოქსიკარბონილ-3-დიმეთილამინომეთილ-5-ფენილინდოლის (46) ულტრაიისფერი სპექტრი (ეთანოლში)

ცხრილი 4
45-ე, 46-ე და 57-59-ე ნაერთების ^1H -პმრ სპექტრების მონაცემები დიმეთილსულფოქსიდში (DMSO- D_6),
δ, გმნ, მულტიპლეტობა

N°	NH	4-H	6-H	7-H	a-H a'-H	b-H b'-H	c-H c'-H	CH ₃	CH ₂	სხვა ჯგუ-	J, ჰც
45	12.88 ს	8.47 ს	7.64 დ	7.65 დ	7.65 დ —	7.48 ტ —	7.36 ტ —	1.40 ტ	4.46 კ	CHO 10.63 ს	J 7.57 J ₆₇ 8.5
46	11.68 ს	8.02 ს	7.57 დ	7.51 დ	7.65 დ	7.46 ტ	7.32 ტ	1.36 ტ	4.34 კ	NCH ₂ 3.95 ს NCH ₃ 2.18 ს	J 6.94 J ₆₇ 8.5
57	11.68 ს	7.37-7.69 მ		9.56 დ		8.27 დდ	8.78 დ	1.42 ტ	4.38 კ	NCH ₂ 2.35 ს	J ₈ 1.2 J 8.8
58	—	7.22-7.6 მ		8.00 დ		8.22 დდ	7.80 ტ	1.38 ტ	4.36 კ	NCH ₃ 2.35 ს	J ₈ 1.2 J 8.8
59	—	8.25 ს	7.33 დ	7.42 ტ	7.59-7.66 მ	7.44 ტ	7.59-7.66 მ	1.45 ტ	4.45 კ	OH 13.05 ს	J ₆₇ 8.5 J 6.95

2.2.2. ამინომეთილირება მანიხის მიხედვით

მანიხის რეაქცია ერთ-ერთი ყველაზე კარგად შესწავლილ ელექტროფილურ ჩანაცვლების რეაქციას წარმოადგენს [186,187], რომლის არსიც მოძრავი წყალბადატომის მქონე ნაერთების N-ჩანაცვლებული ამინოკომპონენტებით ამინოალკილირებაში მდგომარეობს. რეაქციის პროდუქტები შესაძლებელია გამოყენებულ იქნან არა მარტო როგორც საწყისი ნივთიერებები მრავალი ბიოლოგიურად აქტიური ნაერთის მისაღებად [188,189], არამედ, უშუალოდ, როგორც ფარმაკოლოგიური საშუალებანი.

ინდოლის ამინომეთილირება, ფორმილირების მსგავსად, მიდის ოთახის ტემპერატურაზე და მაღალი გამოსავლიანობით იძლევა β-ჩანაცვლების პროდუქტებს [99] – უმარტივესი ინდოლური ალკალოიდის – გრამინის წარმოებულს.

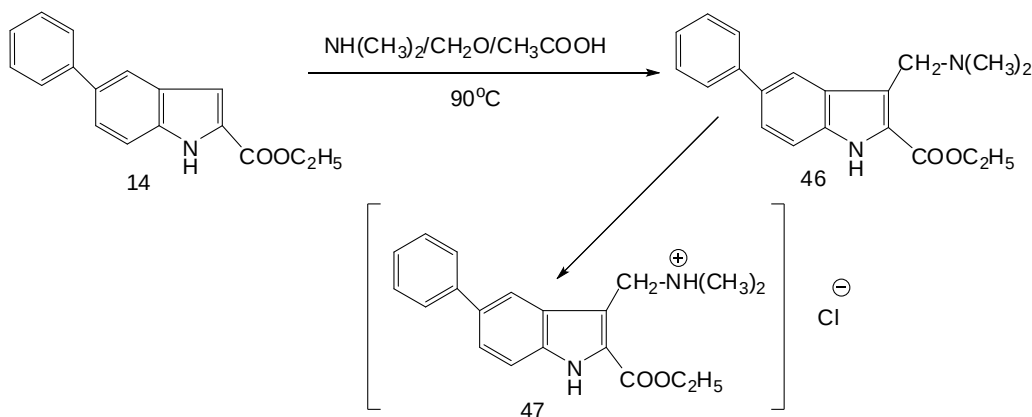
ჩვენთვის, დიმეთილამინომეთილირების რეაქციის შესწავლა ინტერესს იწვევდა არა მარტო ჩვენ მიერ სინთეზირებული ინდოლის ქიმიური თვისებების შესწავლის თვალსაზრისით, არამედ როგორც გრამინის სინთეზური ანალოგების მიღების შესაძლებლობა.

2-ეთოქსიკარბონილ-5-ფენილინდოლის (14) დიმეთილამინომეთილირებით ახლად მომზადებული მანიხის რეაგენტით (დიმეთილამინი, ფორმალდეჰიდი, ძმარმჟავა) მივიღეთ გრამინის ტიპის მანიხის ფუძე (სქემა 12).

შედეგმა აჩვენა, რომ ესტერული ჯგუფის სივრცითი დაბრკოლების მიუხედავად, რეაქცია წარიმართა ინდოლის ანალოგიურად – β-ჩანაცვლებული პროდუქტის წარმოქმნით, ხოლო ამავე ჯგუფის ელექტრონაქცეპტორული გავლენის შედეგად ჰეტეროციკლის შემცირებული რეაქციის უნარიანობის გამო, დიმეთილამინომეთილირების რეაქციის ჩატარება მოითხოვდა მკაცრ პირობებს, კერძოდ, რეაქცია ჩავატარეთ 90°C-ზე.

3-დიმეთილამინომეთილნაწარმი 46 მივიღეთ 63% გამოსავლიანობით [78].

სქემა 12.



სინთეზირებული გრამინი (46) გადაყვანილი იქნა შესაბამის ჰიდროქლორიდში 47 46-ე ნაერთისა და მშრალი HCl-ით გაჯერებული აბსოლუტური სპირტსნარის ურთიერთქმედებით. აბსოლუტური დიეთილის ეთერით გამოლექვისას მარილი მიიღება სისუფთავის მაღალი ხარისხით თითქმის რაოდენობრივი გამოსავლიანობით.

2-ეთოქსიკარბონილ-3-დიმეთილამინომეთილ-5-ფენილინდოლის (46) იწ სპექტრში (KBr) ჩანს ინდოლური NH-თვის დამახასიათებელი ვიწრო ზოლი 3317სმ^{-1} უბანში, 1674სმ^{-1} -ზე – ესტერული C=O ბმის მახასიათებელი ინტენსიური ზოლი, ხოლო $2800\text{--}3000\text{სმ}^{-1}$ უბანში არომატული CH-ბმების შთანთქმის რამდენიმე ზოლი.

თითქმის ანალოგიური სურათი შეიმჩნევა ამ ნივთიერების ჰიდროქლორიდის იწ სპექტრშიც (KBr), სადაც ჩანს შემდეგი ჯგუფების შთანთქმის ზოლები: 3309სმ^{-1} (NH), 1697სმ^{-1} (C=O), $2800\text{--}3000\text{სმ}^{-1}$ არომატული CH-ები. 2700სმ^{-1} -ზე ჩნდება ახალი მესამეული ამინების მარილისთვის დამახასიათებელი ზოლი (ე.წ. ამონიუმის ზოლი).

46-ე ნივთიერების უი სპექტრი (ეთანოლში) (ნახ. 10) ძალიან ჰგავს საწყისი ეთერის (14) უი სპექტრს და მკვეთრად განსხვავდება ალდეჰიდის (45) სპექტრისაგან. აქ შეიმჩნევა საშუალო და გრძელტალღოვანი მაქსიმუმების უმნიშვნელო ბატოქრომული წანაცვლება შესაბამისად 1 და 6 ნმ-ით. ცხადია, რომ ეს ასეც უნდა იყოს, ვინაიდან ამინური ჯგუფი ვერ ახდენს გავლენას ერთიანი შეუღლებული ელექტრონული სისტემის ენერგიაზე.

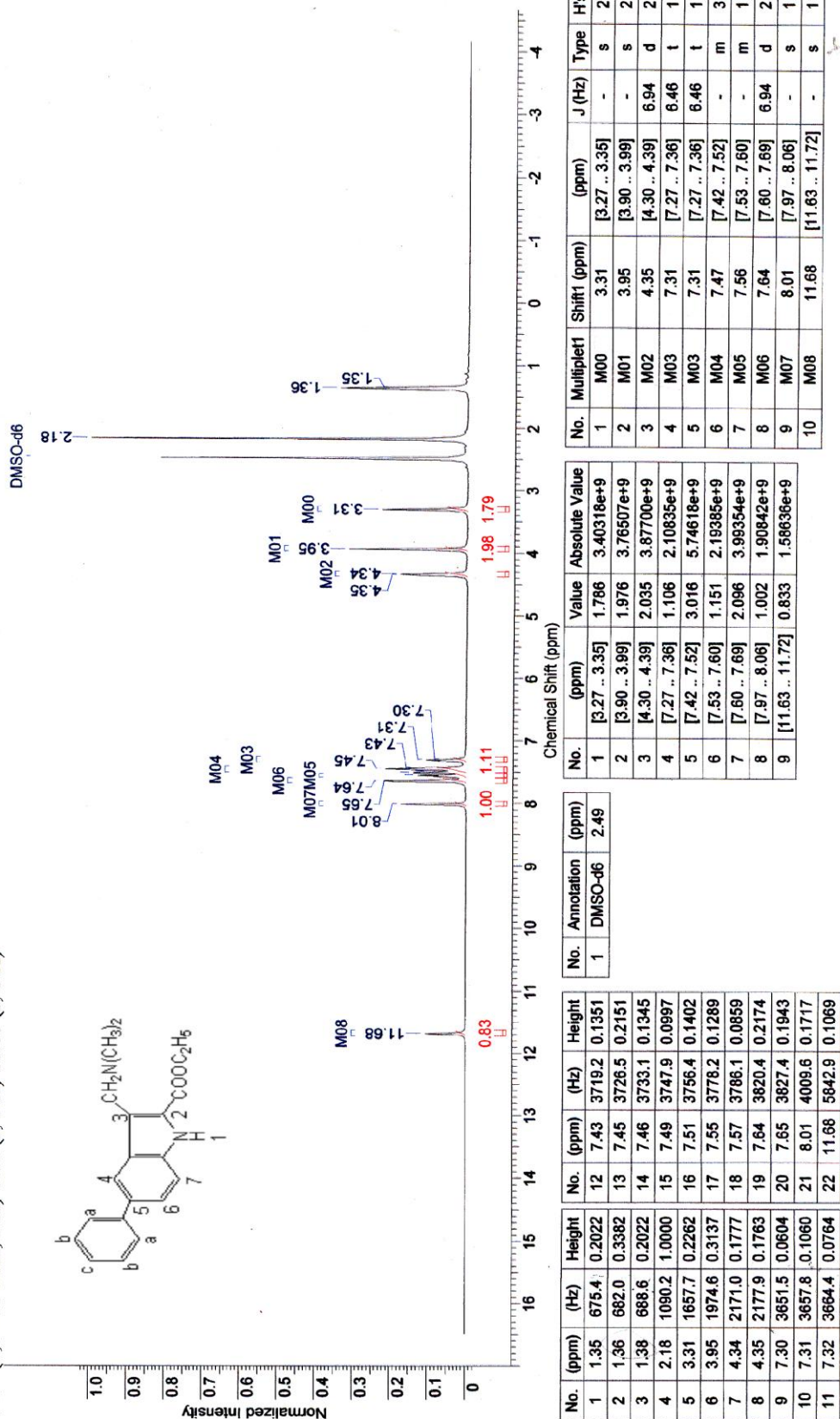
2-ეთოქსიკარბონილ-3-დიმეთილამინომეთილ-5-ფენილინდოლის (46) ^1H -ბმრ სპექტრში D_6 -დმსო-ში) (ნახ. 11,12; ცხრილი 4) ვლინდება ინდოლური NH-თვის დამახასიათებელი სინგლეტი 11.68 ვმნ უბანში, არომატულ უბანში არსებული სიგნალები მივაკუთვნეთ შესაბამისად, 4H პროტონებს – 8.02 სინგლეტი, 6H – 7.57 დუბლეტი, 7H – 7.51 დუბლეტი. არომატული პროტონების უბანში არსებული დანარჩენი სიგნალები მივაკუთვნეთ 7.65 ვმნ დუბლეტი (ორი პროტონი) – გვერდითი ბირთვის ორთო aH პროტონებს, 7.46 ვმნ (ორი პროტონი) – მეტა პროტონებს bH და 7.32 ვმნ ტრიპლეტი (ერთი პროტონი) – პარა პროტონებს (cH). ძლიერი ველის უბანში გვაქვს ეთილის ჯგუფის პროტონებისთვის დამახასიათებელი ორი სიგნალი 4.34 ვმნ კვარტეტი (CH_2), 1.36 ტრიპლეტი (CH_3) და ამინო-ჯგუფის შესაბამისი პროტონები 3.95 სინგლეტი ორი პროტონი (NCH_2), 2.18 სინგლეტი ექვსი პროტონი (NCH_3).

46-ე ნივთიერების ^{13}C -ბმრ სპექტრში (იხ. ექსპერიმენტული ნაწილი) შეიმჩნევა ნახშირბადის ატომების 14 სიგნალი, რომელთაგან შედარებით ძლიერი ველის უბანში მდებარე სიგნალები 14.26 და 60.32 მიეკუთვნება შესაბამისად, ეთილის CH_3 და CH_2 ჯგუფებს. 45.12 ვმნ უბანში მუდავნდება NCH_3 სიგნალი. ველის ყველაზე სუსტ უბანში 161.66 მუდავნდება კარბოქსილის ჯგუფის ნახშირბადის ატომის სიგნალები. დანარჩენი ნახშირბადის ატომების სიგნალები მუდავნდება $112.83\text{--}141.35$ ვმნ უბანში.

46-ე ნივთიერების მას-სპექტრში (სქემა 13) შეიმჩნევა მოლეკულური იონის პიკი 322 . სპექტრის ყველაზე მაღალინტენსიური პიკი 307 (100%) შეესაბამება მოლეკულური იონიდან CH_3 ჯგუფის მოხლეჩის შედეგად წარმოქმნილ იონს. ამ უკანასკნელიდან შეიმჩნევა შემდეგი ჯგუფების მოხლეჩა: 307 - N (-14), 293 - CH_3 (-15), 278 - $\text{C}_2\text{H}_5\text{O}$ (-46), 232 - CO (-28), 190 - CH_2 (-14). შესაძლებელია დაგვეშვა დიმეთილამინომეთილის ფრაგმენტის მოხლეჩა, თუმცა, არ გამოვრიცხავთ, რომ $322\text{--}307\text{--}293$ მასის იონები შეესაბამება ესტერული ჯგუფის ფრაგმენტაციას, რასაც უნდა მოყვეს დეკარბოქსილირება შესაბამისად, 249 პიკის გაჩენით, რაც არ შეიმჩნევა. აღსანიშნავია, რომ არც ამ სპექტრში შეინიშნება გვერდითი ბენზოლის ბირთვის მოხლეჩა.

Acquisition Time (sec)	3.1720	Comment	5 mm BBO BB-1H Z-GRD Z800701/0013	Date	26 Apr 2006 08:34:08
File Name	\\Kazmaier05\share\SAM\smc212\1\data\1\Kazmaier05\share\SAM\smc212_001001r			Frequency (MHz)	500.27
Nucleus	1H	Number of Transients	16	Original Points Count	32768
Owner	Administrator	Points Count	32768	Pulse Sequence	zg30
SW(cyclical) (Hz)	10330.58	Solvent	DMSO-d6	Receiver Gain	181.00
Temperature (degree C)	25.000			Sweep Width (Hz)	10330.26

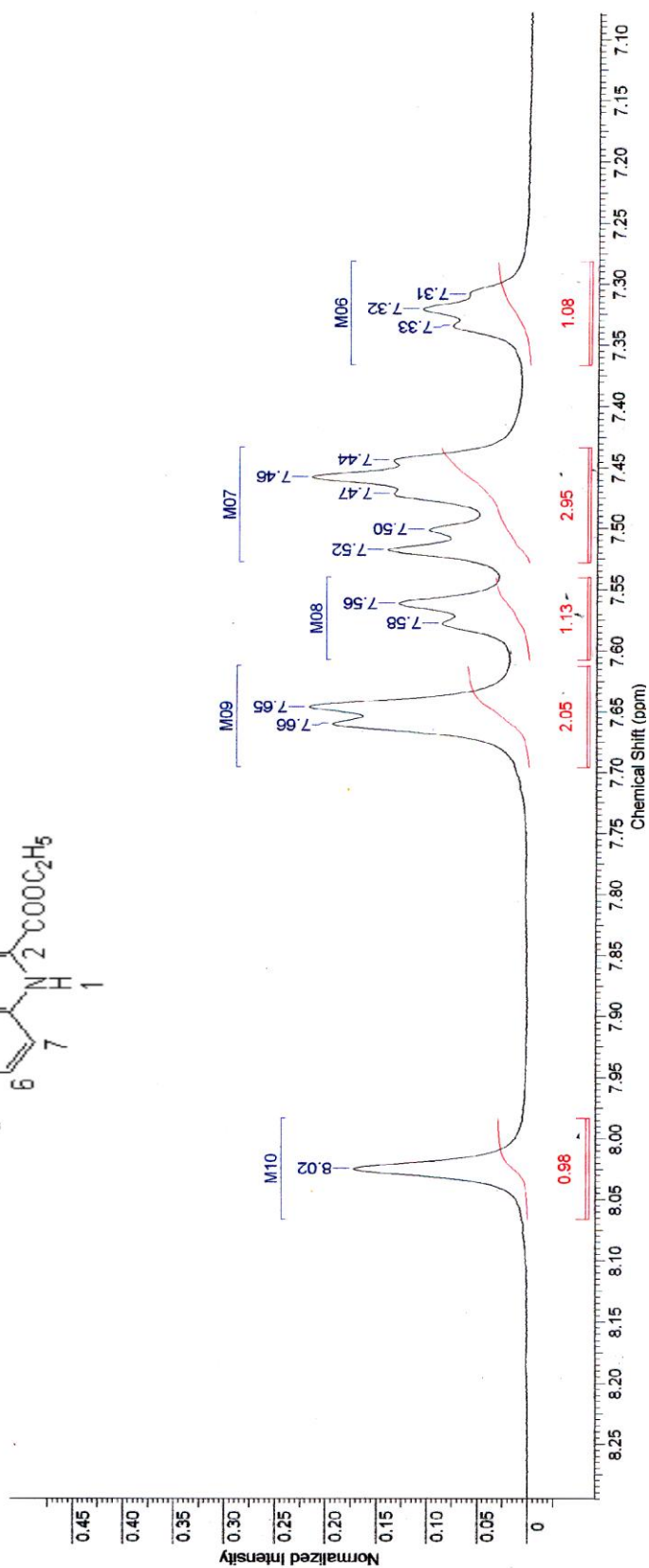
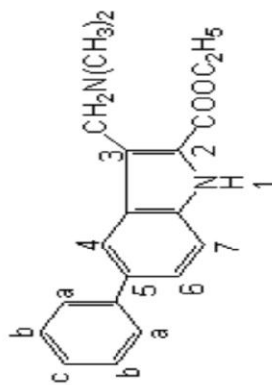
¹H NMR (500 MHz, DMSO-D6) δ ppm 3.31 (s, 2 H) 3.95 (s, 2 H) 4.35 (d, J=6.94 Hz, 2 H) 7.31 (t, J=6.46 Hz, 1 H) 7.42 - 7.52 (m, 3 H) 7.53 - 7.60 (m, 1 H) 7.64 (d, J=6.94 Hz, 2 H) 8.01 (s, 1 H) 11.68 (s, 1 H)



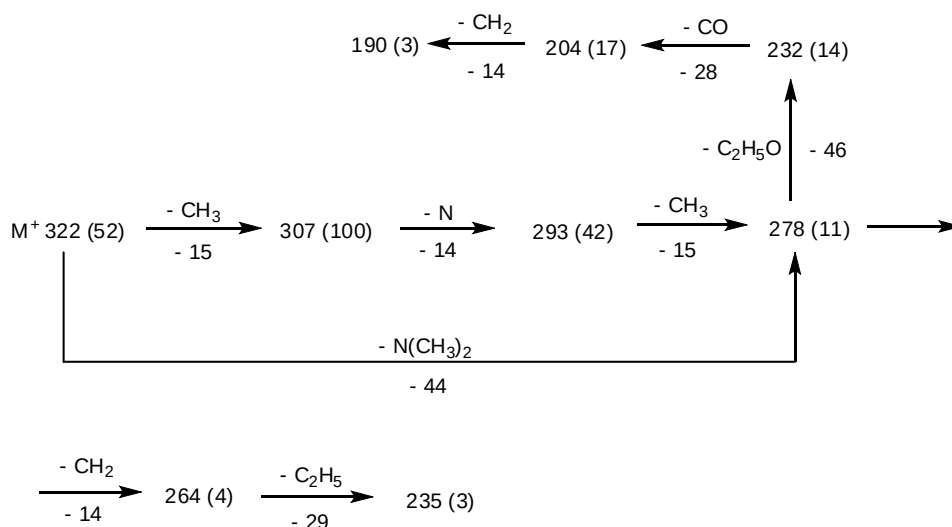
ნახ. 11. 2-ეთოქსიკარბონილ-3-დამეთოქსი-5-ფენილბენზოის (46) ¹H-მპრ სპექტრი D₆-დმსო-ში

Acquisition Time (sec)	3.1720	Comment	5 mm BBO BB-1H Z-GRD Z800701/0013	Date	26 Apr 2006 08:34:08
File Name	D:\NINOS SPEKTREBI 2006\SAM_4\semic212_001001r	Frequency (MHz)	500.27	Nucleus	¹ H
Origin	spect	Original Points Count	32768	Points Count	32768
Receiver Gain	181.00	SW(cyclical) (Hz)	10330.58	Solvent	DMSO-D6
Temperature (degree C)	25.000	SW(cyclical) (Hz)	10330.58	Spectrum Offset (Hz)	3089.3708
				Pulse Sequence	zg30
				Sweep Width (Hz)	10330.26

¹H NMR (500 MHz, DMSO-D6) δ ppm 1.37 (s, 3 H) 2.19 (s, 6 H) 2.50 (s, 5 H) 3.32 (s, 2 H) 3.96 (s, 2 H) 4.36 (s, 2 H) 7.32 (t, J=6.46 Hz, 1 H) 7.43 - 7.53 (m, 3 H) 7.54 - 7.61 (m, 1 H) 7.65 (d, J=6.94 Hz, 2 H) 8.02 (s, 1 H) 11.69 (s, 1 H)



ნახ. 12. 2-ეთოქსიკარბონილ-3-დიმეთილამინომეთილ-5-ფენილინდოლის (46) ¹H-მრ სპექტრი D₆-დმსო-ში



სქემა 13. 2-ეთოქსიკარბონილ-3-დიმეთილაძინომეთილ-5-ფენილინდოლის (46) მას-სპექტრი

2.2.3. აზოშეუღლების რეაქცია

აზოშეუღლების რეაქცია, ვილსმაიერ-ჰააკისა და მანიხის რეაქციებთან შედარებით, მაღალი შერჩევითობით ხასიათდება. არილდიაზონიუმის კატიონთან რეაქციაში შედის მხოლოდ გააქტიურებული ან π -ჭარბი არომატული ნაერთები (ფენოლები, ნაფტოლები, პიროლი, ინდოლი და სხვა). აზოშეუღლების რეაქციას აქვს როგორც სამეცნიერო, ისე პრაქტიკული მნიშვნელობაც, რომლის საშუალებით შესაძლებელია სუბსტრატის სარეაქციო ცენტრების რეაქციის უნარიანობის თვისობრივი შედარება, აგრეთვე ისეთი აზოსაღებრების მიღება, რომელთაც ბუნებრივი ანალოგები არ გააჩნიათ.

ინდოლურ ნაერთთა რიგში აზოშეუღლების რეაქციების შესწავლამ აჩვენა, რომ არსებობს პირდაპირი კავშირი რეაქციის პროდუქტებსა და სარეაქციო არეს pH-ს შორის. ნეიტრალურ არეში აზოშეუღლება მიმდინარეობს ინდოლის ბირთვის β -მდგომარეობაში რეაქციის პროდუქტთა მაღალი გამოსავლიანობით, ხოლო მჟავა და ტუტე არეში რეაქცია რთულდება თანამდე პროცესებით [41,120,121].

ჩვენ შევისწავლეთ 30-32-ე ნაერთების აზოშეუღლების რეაქციები.

საკვლევი ნაერთების 30-32 2-ფენილის ბირთვში არსებული ორი ჰიდროქსილის ჯგუფის გავლენით მოსალოდნელი იყო მთლიანად სისტემის რეაქციის უნარიანობის გაზრდა. მეორეს მხრივ, მოსალოდნელი იყო ამ ჯგუფის გავლენით ინდოლის ბირთვისათვის დამახასიათებელი ჩანაცვლების ორიენტაციის შეცვლა, კერძოდ, ჩანაცვლების უპირატესი წარმართვა 2-ფენილის ბირთვში, ან ინდოლის β -მდგომარეობაში ან ორივეში ერთდროულად.

ჩვენი აზრით, ამ საკითხის გარკვევისათვის საუკეთესო საშუალებას წარმოადგენდა 30-32-ე ნაერთების სწორედ ისეთ სუსტ ელექტროფილთან ურთიერთქმედება,

როგორცაა არილდიაზონიუმის კატიონი. აზოშეუღლების რეაქციები შევისწავლეთ ფენილდიაზონიუმის, პ-ქლორ, პ-ნიტრო და პ-სულფამიდოფენილდიაზონიუმის ქლორიდებთან წყალ-ეთანოლის ნარევი (სქემა 14) როგორც pH 6-7 (ჩანაცვლების მოსალოდნელი ორიენტაცია ინდოლის მე-3 მდგომარეობაში), ასევე pH 8-9 (ჩანაცვლების მოსალოდნელი ორიენტაცია 2-ფენილის ბირთვში) პირობებში.

რეაქციის ტუტე არეში (pH 8-9) ჩატარებისას შეიმჩნეოდა საგრძნობი შეფისვა.

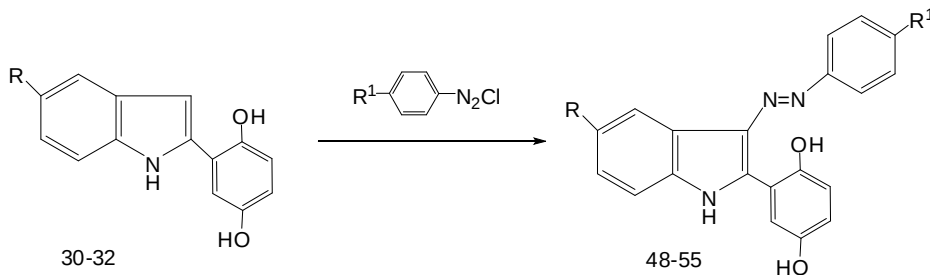
30-ე და 31-ე ნაერთების აზოშეუღლებას ვატარებდით ნეიტრალურ არეში 0-5°C პირობებში. აზოკომპონენტის ჩანაცვლება წარიმართა ერთმნიშვნელოვნად – პიროლის ბირთვის β-მდგომარეობაში. ქრომატოგრაფიულად სუფთა არილდიაზონაწარმები (48-55) წარმოიქმნა 50-92% გამოსავლიანობით [166].

2-(2',5'-დიჰიდროქსიფენილ)-5-ქლორინდოლი (32) აღნიშნულ პირობებში არ შედის აზოშეუღლების რეაქციაში, რაც ქლორის ატომის გავლენით გამოწვეული დეზაქტივაციით შეიძლება აიხსნას.

ამ რეაქციაში არ შედის აგრეთვე 2-ეთოქსიკარბონილ-5-ფენილინდოლი (14) და მისი N-მეთილწარმოებული (56), რომელთა მოლეკულაში არსებული α-ეთოქსიკარბონილის ჯგუფის აქცეპტორული გავლენა გადაულახავ დაბრკოლებას ქმნის სუსტი ელექტროფილებისათვის. აქედან გამომდინარე მე-14 და 56-ე ნაერთების აზოშეუღლების რეაქციები შევისწავლეთ არატრადიციული მეთოდით, არაპოლარულ ორგანულ გამხსნელში ფაზათაშორისი კატალიზატორის პირობებში.

ფაზათაშორისი კატალიზი სათავეს გასული საუკუნის 50-იანი წლებიდან იღებს და მრავალი საინტერესო და მნიშვნელოვანი რეაქციის განხორციელების საშუალებას იძლევა [190-192]. მან პრაქტიკულად ორგანული სინთეზის ყველა სფერო მოიცვა, მათ შორის გამონაკლისი არც აზოშეუღლების რეაქციაა [193,194]. აზოშეუღლების რეაქციის ჩატარება ფაზათაშორისი კატალიზის პირობებში საშუალებას იძლევა აზოკომპონენტად გამოყენებული იქნას ისეთი სუსტი აქტიურობის არომატული ნაერთები, რომელთაც კლასიკურ პირობებში არ შესწევთ უნარი შევიდნენ აზოშეუღლების რეაქციაში [195,196]. ამასთანავე, ფაზათაშორისი კატალიზის პირობებში აზოშეუღლების რეაქციის ჩატარება ითვალისწინებს რეაქციის წარმართვას არაპოლარულ ორგანულ გარემოში, აქედან გამომდინარე, აზოშეუღლება არ არის დამოკიდებული სარეაქციო სისტემის pH-ის მნიშვნელობაზე.

სქემა 14.



30, 48-51 R= H; 31, 52-55 R= CH₃; 32, R= Cl; 48, 52 R¹= H;

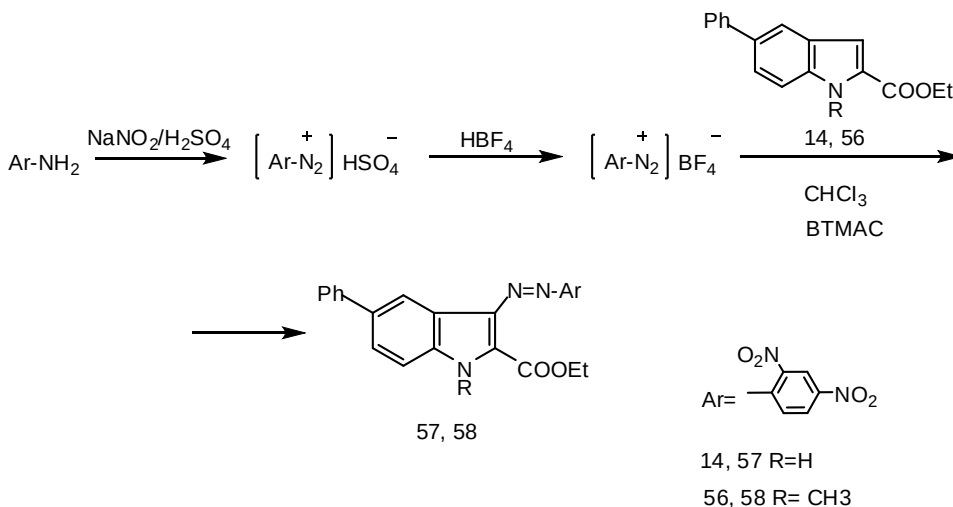
49, 53 R¹= Cl; 50, 54 R¹= NO₂; 51, 55 R¹= SO₂NH₂

14-ე და 56-ე ნაერთების აზოშეუღლების რეაქციები (სქემა 15) ჩავატარეთ ლიტერატურაში აღწერილი მეთოდით [195,197] ქლოროფორმის არეში ფაზათაშორისი კატალიზატორის – ბენზილტრიმეთილამონიუმის ქლორიდის (BTMAC) თანაობისას. აზოკომპონენტად შევარჩიეთ 2,4-დინიტროფენილდიაზონიუმის ჰიდროსულფატი, რომელიც აპროტონულ გამსხნელში უხსნადობის გამო დიაზოტირების პროცესშივე გადაყვანილი იქნა შესაბამის დიაზონიუმის ტეტრაფთორბორატში.

აზოშეუღლების რეაქციის ხანგრძლივობა ოთახის ტემპერატურაზე შეადგენდა 16-სთ-ს. ჩანაცვლების ორიენტაცია არცერთ შემთხვევაში არ შეცვლილა. მიღებულია და დახასიათებულია შესაბამისი β -ჩანაცვლებული დიაზონაერთები (57,58).

ფენილდიაზონაწარმების (48-55) იწ სპექტრში (KBr) ყველგან შეიმჩნევა N=N ბმის დამახასიათებელი შთანთქმის ზოლები 1612 (48,51,53), 1613 (49) და 1620 სმ^{-1} უბანში (52,55).

ნიტროფენილდიაზონაწარმებში (50,54) ეს ზოლები გადაწეულია დაბალი სიხშირეების უბანში 1610 (50) და 1605 სმ^{-1} (54). ყველა სპექტრში ინდოლური NH და ფენოლური ჰიდროქსილის ჯგუფები მუდავნდება ფართო მაღალინტენსიური ზოლის სახით 3200-3500 სმ^{-1} უბანში. ზოგიერთ მათგანში შეიმჩნევა ცალკეული ზოლების გამოჩენა მხრების სახით. მაგ: 49-ე ნაერთის სპექტრში 3400 და 3230 სმ^{-1} უბანში, 53-ე ნაერთის სპექტრში 3286, 3386 და 3417 სმ^{-1} -ზე. 48-ე, 50-ე, 52-ე და 54-ე ნაერთების სპექტრებში კი ეს უბანი პრაქტიკულად თითო ზოლითაა წარმოდგენილი, შესაბამისად 3417 (48), 3420 (50), 3410 (52) და 3400 სმ^{-1} (54) უბნებში. სხვა სპექტრებთან შედარებით უფრო ფართო ზოლებს შეიცავს სულფამიდოჯგუფის შემცველი ნაერთების (51, 55) იწ სპექტრები, ვინაიდან ამავე უბანში მუდავნდება NH_2 ჯგუფის შთანთქმის ზოლებიც. სქემა 15.



ნიტროფენილდიაზონაწარმების (50,54) იწ სპექტრებში შეიმჩნევა ასევე NO_2 -ჯგუფისთვის დამახასიათებელი შთანთქმის ზოლებიც 1332, 1510 (50) და 1327, 1512 სმ^{-1} (54).

ფენილდიაზონაწარმების (48, 52) უი სპექტრები (ეთანოლში) თითქმის ერთნაირია. ორივე მათგანი შეიცავს გამოკვეთილ მაქსიმუმებს 296 და 303 ნმ-ის უბანში. თითქმის ანალოგიურია β -ქლოფენილდიაზონაწარმების უი სპექტრებიც, რომელთა მაქსიმუმებშიც შეიმჩნევა უმნიშვნელო ბატოქრომული წანაცვლება.

სულფამიდონაწარმებისა (50, 54) და ნიტრონაწარმების (51, 55) უი სპექტრებშიც შეიმჩნევა გრძელტალღოვანი მაქსიმუმის ბატოქრომული წანაცვლება შესაბამის

ფენილაზონაწარმების მაქსიმუმებთან შედარებით, თუმცა ეს წანაცვლება არ აღემატება 10-12 ნმ-ს, რაც ამ ჯგუფების უმნიშვნელო გავლენაზე მიუთითებს.

5-მეთილის ჯგუფის გავლენა შეიმჩნევა მხოლოდ ფენილაზონაწარმებში 49,52, სადაც დაფიქსირებულია უმნიშვნელო (4 ნმ) ჰიფსოქრომული წანაცვლება.

48-55-ე ნაერთების ^1H -ბმრ სპექტრების (იხ. ცხრილი 5) სიგნალების მიკუთვნება ზემოთ განხილულ ნაერთებთან შედარებით გაძნელებულია რამდენიმე არომატული ბირთვის არსებობის გამო, თუმცა 5-მეთილწარმოებულების შემთხვევაში ეს შედარებით ადვილი გადასაწყვეტია ინდოლური პროტონების სიგნალების მულტიპლეტობის გამარტივების გამო. ყველაზე ძნელად გასარჩევია ფენილაზონაწარმების სპექტრები, სადაც არომატული პროტონების უბანში შეიმჩნევა რამდენიმე ძნელად გასარჩევი მულტიპლეტური სიგნალი.

ფენილაზოჯგუფში პარა ჩამნაცვლების არსებობა ამარტივებს ამ ჯგუფის არომატული პროტონების სიგნალების ხასიათს. ამის თვალსაჩინო მაგალითია 51-ე და 55-ე სულფამიდოფენილაზონაწარმების ^1H -ბმრ სპექტრები.

გაცილებით მარტივია 55-ე ნივთიერების სპექტრი (D_6 -დმსო-ში) (ნახ. 13,14).

ინდოლური NH ვლინდება სუსტი ველის 12.03 ვმნ უბანში. პიდროქსილის ჯგუფის პროტონების სიგნალები ვლინდება 9.91 და 9.10 ვმნ ნაწილში ფართო სიგნალების სახით, რომელთაც თითო პროტონი შეესაბამება. ველის ძლიერ უბანში 2.43 შეიმჩნევა CH_3 ჯგუფის სამი პროტონის შესაბამისი სინგლეტური სიგნალი. არომატული პროტონებიდან ყველაზე სუსტ ველში 8.30 მუდავნდება ინდოლური 4H პროტონის სინგლეტური სიგნალი, შემდეგ ჩანს ფენილაზოჯგუფის a'H პროტონების დუბლეტური სიგნალი (J 8.4 ჰც) 7.92 და ამავე ჯგუფის b'H პროტონების სიგნალები – 7.87. უბანში (J 8.4 ჰც) დუბლეტის სახით. ინდოლური 6H მუდავნდება 7.10 დუბლეტის სახით (J 8.4 ჰც), ინდოლური 7H მუდავნდება 6.9 ასევე დუბლეტის სახით (J 8.4 ჰც), პიდროქინონის ბირთვის პროტონების სიგნალები შეიმჩნევა 7.44 დუბლეტის სახით 3'H (J 8.8 ჰც), 6.77 დუბლეტი 4'H (J 8.8 ჰც), ხოლო 6'H მუდავნდება სინგლეტის სახით 7.58. ხუთივე უკანასკნელ სიგნალს შეესაბამება თითო პროტონი. სულფამიდური ჯგუფის NH პროტონების სინგლეტური სიგნალი შეიმჩნევა 7.41 ვმნ უბანში.

57-ე ნივთიერების იწ სპექტრში (KBr) ინდოლური NH შეინიშნება 3309 სმ^{-1} უბანში, ესტერული $\text{C}=\text{O}$ – 1689 სმ^{-1} უბანში, $\text{N}=\text{N}$ – 1620 სმ^{-1} , NO_2 – ჯგუფი – 1535 და 1388 სმ^{-1} უბანში, ხოლო არომატული CH-ები – 2850-3000 სმ^{-1} უბანში.

58-ე ნივთიერების იწ სპექტრში (KBr) აღარ შეინიშნება NH ჯგუფის შთანთქმის მახასიათებელი ზოლი. ესტერული ჯგუფის კარბონილის მახასიათებელი ზოლი წანაცვლებულია უფრო მაღალი სიხშირეების უბნისკენ 1712 სმ^{-1} , $\text{N}=\text{N}$ ბმა დაახლოებით 1600 სმ^{-1} უბანში დაბალინტენსიური შთანთქმის ზოლის სახით ვლინდება, ხოლო NO_2 – 1558 და 1335 სმ^{-1} უბანში.

მკვეთრად განსხვავდება ამ ორი ნივთიერების უი სპექტრში (ეთანოლში) შთანთქმის მრუდები საწყისი ნივთიერების (14) შთანთქმის მრუდებისგან და ეს ძირითადად ეხება გრძელტალღოვან მაქსიმუმებს. ორივე ნივთიერების გრძელტალღოვანი მაქსიმუმები წანაცვლებულია დაახლოებით 400 ნმ-კენ და ორივეს გააჩნია დამატებითი შთანთქმის დაბალინტენსიური მაქსიმუმები, 56-თვის – 410 ნმ (მხ), ხოლო 57-თვის – 567 ნმ-ზე.

57-ე ნივთიერების ^1H -ბმრ სპექტრში (D_6 -დმსო-ში) (ცხრილი 4) არის ესტერული ჯგუფის CH_3 -ის ტრიპლეტური სიგნალი 1.42 და CH_2 -ის სიგნალი კვარტეტის სახით

4.38 ვმნ უბანში. ინდოლური NH ვლინდება 11.68 ვმნ უბანში. არომატული პროტონების უბანში გარკვევით ჩანს ორ ნიტროჯგუფს შორის მოქცეული მეტა პროტონი aH, 9.56, ამავე ბირთვის cH-პროტონები დუბლეტის სახით ვლინდება 8.78-ზე (J 8.8 ჰც), ხოლო bH პროტონები დუბლეტების დუბლეტის სახით 8.27 ვმნ (J_ა 1.2 ჰც; J 8.8 ჰც), დანარჩენი პროტონების სიგნალები რთული მულტიპლეტის სახით მუდგენდება 7.37-7.69 ვმნ უბანში, რომელიც შეესაბამება რვა პროტონს.

58-ე ნივთიერების ¹H-ბმრ სპექტრის (D₆-დმსო-ში) (ცხრილი 4) სუსტი ველის უბანში არ არის NH-ის პროტონები, სამაგიეროდ შეიმჩნევა NCH₃-ის სინგლეტური სიგნალი 2.35. დანარჩენი პროტონები, მათ შორის დინიტროფენილის ბირთვის პროტონები მუდგენდება რთული მულტიპლეტის სახით, რომელთაგან შეიძლება aH და cH პროტონების ცალსახა მიკუთვნება შესაბამისად, 8.00 დუბლეტი და 7.80 ტრიპლეტი.

48-55 ნაერთების ^1H -პირ სპექტრების მონაცემები დიმეთილსულფოქსიდში (DMSO- D_6),
 დ, გპნ, მულტიპლეტობა

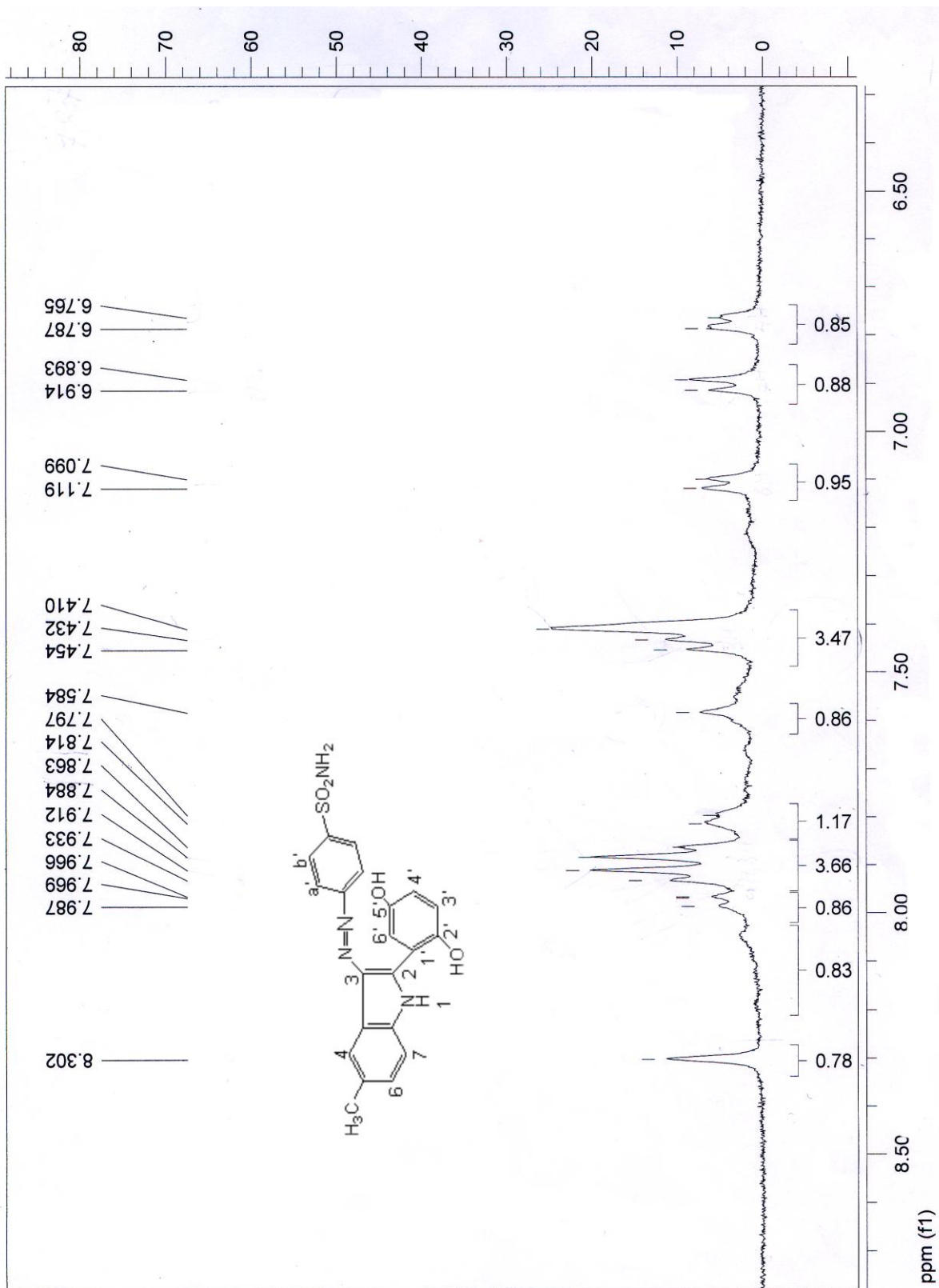
ცხრილი 5

N°	NH	4-H	5-H	6-H	7-H	OH	3'-H	4'-H	6'-H	a'-H	b'-H	c'-H	სხვა ჯგ.	J, ჰც
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
48	12.10 ს	8.44 დ	7.25 ტ	7.25 დ	7.55 დ	9.88 ს 9.00 ს	6.95 დ	6.77 დ	7.60 ს	7.90 დ	7.88 დ	6.99 დ	–	J 8.0 J 8.7
49	11.9 ს	8.32 ს	7.26 ტ	7.15 დ	6.95 დ	9.90 ს 9.06 ს	7.43 დ	6.75 დ	7.55 ს	7.90 დ	7.87 დ	–	–	J 7.5 J 8.5
50	12.05 ს	8.33 ს	7.29 ტ	7.10 დ	6.90 დ	9.89 ს 9.10 ს	7.44 დ	6.80 დ	7.63 ს	7.89 დ	7.86 დ	–	–	J 8.0 J 8.8
51	12.11 ს	8.48 ს	7.29 ტ	7.25 დ	7.57 დ	9.87 ს 9.06 ს	6.91 დ	6.79 დ	7.57 ს	7.92 დ	7.88 დ	–	SO ₂ NH ₂ 7.40 ს	J 8.0 J 8.8
52	11.95 ს	8.30 ს	–	7.18 დ	7.55 დ	9.82 ს 9.00 ს	6.92 დ	6.78 დ	7.60 ს	7.91 დ	7.88 დ	6.95 დ	CH ₃ 2.44 ს	J 8.2 J 8.9

გაგრძელება

ცხრილი 5ა

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
53	119 ს	8.44 დ	-	7.20 დ	7.49 დ	9.90 ს 9.10ს	7.44 დ	6.80 დ	7.58 ს	7.90 დ	7.88 დ	-	CH ₃ 2.43 ს	J 8.4 J 8.8
54	12.04 ს	8.40 დ	-	7.20 დ	6.95 დ	9.87 ს 9.05ს	6.90 დ	6.75 დ	7.58 ს	7.92 დ	7.85 დ	-	CH ₃ 2.43 ს	J 8.0 J 8.0
55	12.03 ს	8.30 ს	-	7.10 დ	6.90 დ	9.91 ს 9.10 ს	7.44 დ	6.77 დ	7.58 ს	7.92 დ	7.87 დ	-	CH ₃ 2.43 ს SO ₂ NH ₂ 7.41ს	J 8.4 J 8.8



ნახ. 14. 2-(2',5'-დიჰიდროქსიენილ)-3-(3-სულფამილოფენილ)-5-ფენილინდოლის (55) ¹H-პმრ სპექტრის 6.30-8.80 კმნ უბანი D₆-დმსო-ში

2.2.4. ნიტროზირების რეაქცია

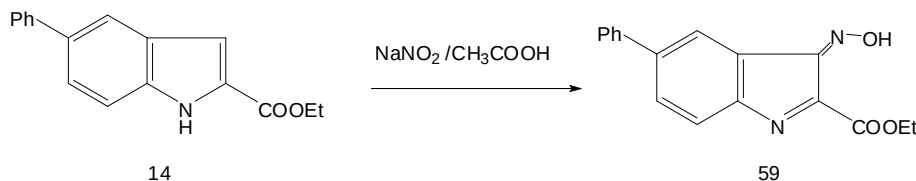
ნიტროზირების რეაქცია ორგანული სინთეზის ერთ-ერთი მძლავრი ინსტრუმენტ-თაგანია [198]. ეს რეაქცია გამოიყენება N და C ნიტროზირებისათვის. წარმოქმნილი ნიტროზონაწარმები, ხშირ შემთხვევაში, გამოიყენება, როგორც საკვანძო, შუალედური ნივთიერებები სხვა მნიშვნელოვანი ორგანული ნაერთების მრავალსაფეხურიანი სინთეზებისათვის [199].

ინდოლი, როგორც π -ჭარბი არომატული სისტემა ადვილად შედის C-ნიტროზირების რეაქციაში [200]. პიროლის ბირთვში ჩამნაცვლებლის მქონე ინდოლური ნაერთების ნიტროზირება მიმდინარეობს უმთავრესად პიროლის β -ნახშირბადატომთან ჰიდროქსიმინო (იზონიტროზო) და ნიტროზონაწარმების წარმოქმნით [201,202].

2-ეთოქსიკარბონილ-5-ფენილინდოლის (14) ნიტროზირებით ყინულოვან ძმარმუ-ვაში უწყლო NaNO_2 -ის ჭარბად გამოყენებისას 80°C -ზე მივიღეთ 59-ე ნაერთი თითქმის რაოდენობრივი გამოსავლიანობით (სქემა 16).

N-ჩანაცვლებული ინდოლებისათვის იზონიტროზოიზომერის წარმოქმნა გამორიცხულია. ნიტროზონაწარმების მიღების მიზნით, ჩავატარეთ მე-14 ნაერთის N-მეთილწარმოებულის (56) ნიტროზირება, მაგრამ რეაქცია არ წარიმართა და საწყისი N-ალკილნაწარმი სარეაქციო ნარევიდან გამოიყო პრაქტიკულად დანაკარგის გარეშე.

სქემა 16.



ასევე უშედეგო აღმოჩნდა 30-32 ნაერთების ნიტროზირებაც. რეაქციები მიმდინარეობდა მნიშვნელოვანი შეფისვით და შედეგად მიიღებოდა რთული ნარევი, რომლის დაყოფაც შეუძლებელია შემადგენელი კომპონენტების R_f -ების მცირედ განსხვავებული მნიშვნელობების გამო.

59-ე ნაერთის იწ სპექტრში (ვაზელინის ზეთში) იზონიტროზო OH ჯგუფის მახასიათებელი შთანთქმა ვლინდება ფართო ზოლის სახით $3300\text{--}3600\text{ სმ}^{-1}$ უბანში.

ამავე ნაერთის უი სპექტრი (ეთანოლში) შეიცავს 3 მაქსიმუმს შესაბამისად, 209, 223 და 252 ნმ -ზე.

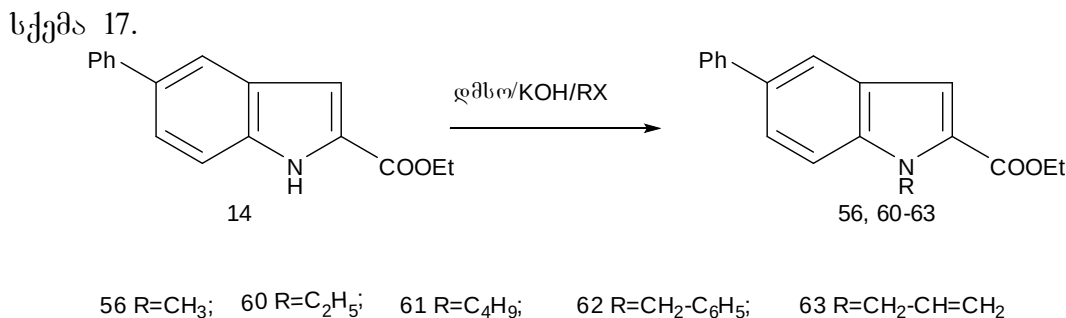
59-ე ნაერთის ^1H -ბმრ სპექტრში (D_6 -დმსო-ში) (ცხრილი 4) იზონიტროზო ჯგუფის პროტონის სიგნალი ვლინდება 13.05 ვ.მ.ნ. უბანში სინგლეტის სახით, ინდოლური 4H პროტონი – $8.25\text{ (J } 6.95\text{ ჰც)}$ სინგლეტის სახით, ინდოლური 6H პროტონი – $7.33\text{ დუბლეტის სახით (J } 8.5\text{ ჰც)}$, 7H პროტონი ვლინდება 7.42 ვმნ უბანში ($\text{J } 8.5\text{ ჰც}$), რომელიც ფენილის ბირთვის მეტა პროტონებთან ერთად ქმნის არასიმეტრიული ტრიპლეტის ფორმის სიგნალს 7.44 უბანში. ფენილის ბირთვის ორთო და პარა პროტონები მუდგენდება მულტიპლეტის სახით $7.59\text{--}7.66$ უბანში, რომელშიც შეიმჩნევა სპინ-სპინური ურთიერთქმედება – $\text{J } 6.95\text{ ჰც}$ ძლიერი ველის უბანში შეიმჩნევა რთული ესტერული ჯგუფის პროტონების ორი სიგნალი: 4.45 კვარტეტი (CH_2) ორი პროტონი და 1.45 – ტრიპლეტი (CH_3) სამი პროტონი.

2.2.5. N-ალკილირების რეაქცია

ცნობილია ინდოლისა და მისი 2- და 3-ჩანაცვლებული ნაწარმების ალკალირების არაერთი მეთოდი [99,136-138]. როგორც ლიტერატურის მიმოხილვაში აღვნიშნეთ, ნ. სუვოროვის ჯგუფის [136] მიერ აღწერილი ინდოლისა და მისი 2- და 3-ჩანაცვლებული ნაწარმების ალკილირების მეთოდი ფაზათაშორისი კატალიზის პირობებში წარმატებითაა გამოყენებული ორგანული ქიმიის მიმართულებაზე არაერთი N-ბენზილნაწარმის მისაღებად [11,42].

უკანასკნელ წლებში შემუშავებული მეთოდი, რომელიც გამოირჩევა რეაქციის ჩატარების პირობების სიმარტივით ეფუძნება N-ალკილირებას სუპერ ფუძე არეში (დიმეთილსულფოქსიდი/KOH) ოთახის ტემპერატურაზე [137,138]. აღნიშნული მეთოდი გამოვიყენეთ საკვლევი ინდოლის N-ჩანაცვლებული ნაწარმების მისაღებად.

2-ეთოქსიკარბონილ-5-ფენილინდოლის (14) N-ალკილირება ჩავატარეთ სხვადასხვა მაალკილირებელი აგენტებით (სქემა 17) [179].



სუპერ ფუძე არეში N-ალკილირებისას მოსალოდნელი იყო საკვლევი ინდოლის მოლეკულაში არსებული ესტერული ჯგუფის პიდროლიზი და თანამდე პროდუქტების წარმოქმნა, მაგრამ ვინაიდან რეაქციას ვატარებდით ოთახის ტემპერატურაზე, ალკილირება წარიმართა ცალსახად, მიზნობრივი N-ჩანაცვლებული პროდუქტების წარმოქმნით.

ანალოგიურ პირობებში მე-14 ინდოლის N-ალკილირება ისეთი მაალკილირებელი აგენტებით, როგორიცაა იზოპროპილქლორიდი და პ-ნიტრობენზილქლორიდი უშედეგოდ დამთავრდა.

ლიტერატურიდან ცნობილია ინდოლებისათვის დამახასიათებელი 1,3-, 2,3- და 3,2-გადაჯგუფება [203,204]. აღწერილია ასევე 1,7-გადაჯგუფება – ბენზილის ჯგუფის მიგრაცია N-ბენზილ-2-ფენილინდოლების პიროლის ბირთვიდან ბენზოლის ბირთვში [11]. სინთეზირებულ N-ალკილნაწარმებს ვაცხელებდით პფმ-ში (>100°C) და პროცესის მსვლელობას დეტალურად ვსწავლობდით თხელფენოვანი ქრომატოგრაფიის საშუალებით.

N-ბენზილ-2-ეთოქსიკარბონილ-5-ფენილინდოლის პფმ-ში გაცხელების პროცესში წარმოიქმნება მრავალკომპონენტური რთული ნარევი. სარეაქციო ნარევი შემაჯავლი კომპონენტების R_F-ის მნიშვნელობებს ვადარებდით შესაბამისი N-ჩანაცვლებულ-, N-ბენზილ- და წინასწარ მიღებულ და გასუფთავებულ 7-ბენზილნაწარმების სინჯების R_F-თან. ამგვარი დაკვირვების შედეგად დავადგინეთ, რომ N-ბენზილ-2-

ეთოქსიკარბონილ-5-ფენილინდოლის გაცხელებისას პფმ-ში მაღალ ტემპერატურაზე ადგილი აქვს ბენზილის ჯგუფის მოხლეჩასა და 1,7- მიგრაციას. სამწუხაროდ, 1,7- მიგრაციის პროდუქტი ვერ გამოვყავით, რადგან ნარევეში ჭარბობდა მოხლეჩის პროდუქტები.

დანარჩენი N-ალკილნაწარმების (56,60,61,63) პფმ-ში გაცხელებისას გადაჯგუფება არ წარიმართა და საწყისი ნაერთები უცვლელი სახით გამოვყავით.

N-ალკილირების პროდუქტების იწ სპექტრში (56, 62, 63 – KBr; 60, 61 – ვაზელინის ზეთი) აღარ შეიმჩნევა საწყისი ნივთიერების (14) NH-ის დამახასიათებელი შთანთქმის ზოლი. ამ სპექტრებში შენარჩუნებულია ესტერული კარბონილის ჯგუფის მაღალინტენსიური ვიწრო ზოლები 1690-1713 cm^{-1} უბანში, რომლებიც საწყისი ნივთიერების ანალოგიურ ზოლთან შედარებით წანაცვლებულია შედარებით მაღალი სიხშირეების უბანში.

63-ე ნივთიერების იწ სპექტრში, გარდა ამისა, შეიმჩნევა ალილის ჯგუფის CH ბმების მახასიათებელი ზოლები არომატული CH ბმების ზოლებთან ერთად 2862-3063 cm^{-1} უბანში რამდენიმე ზოლის სახით და C=C ბმის შესაბამისი შთანთქმის ზოლი 1643 cm^{-1} უბანში.

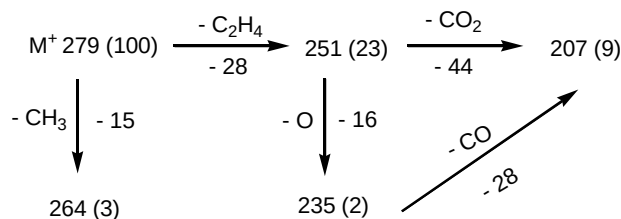
56-ე, 60-63-ე ნაერთების ულტრაიისფერი სპექტრების (56-ეთანოლში, 60, 61, 63-დმფა, 62-ბენზოლი) ხასიათი არ განსხვავდება საწყისი ნივთიერების (14) შთანთქმის ხასიათისგან.

56-ე N-მეთილნაწარმის ^1H -ბმრ სპექტრში (D_6 -დმსო-ში) (ნახ. 15,16; ცხრილი 6) სუსტი ველის უბანში არავითარი სიგნალი არ არის, რაც მეთილის ჯგუფის აზოტის ატომთან ორიენტაციას მიუთითებს. 7.95 ვმნ უბანში არსებული სინგლეტური სიგნალი მივაკუთვნეთ ინდოლური 4H-ს. ასეთივე სინგლეტური სიგნალი 7.32-ზე – მივაკუთვნეთ ინდოლურ 3H-ს, ინდოლის ბირთვის დანარჩენი ორი პროტონი 6H და 7H, ორი დუბლეტის სახით მუდავნდება შესაბამისად 7.68 (J 7.25 ჰც) და 7.33 (J 7.25 ჰც) უბანში. გვერდითი ფენილის ბირთვის მეტა პროტონები – bH მუდავნდება განცალკევებული ტრიპლეტის სახით 7.46 (J 7.72 ჰც), ხოლო ამ ბირთვის ორთო და პარა პროტონები ინდოლური 6H პროტონის სიგნალთან ერთად ქმნიან მულტიპლეტს. ასევე ძლიერ ველის უბანში შეიმჩნევა CH_2 და CH_3 ჯგუფების სიგნალები 4.32 კვარტეტი (J 7.25 ჰც), 1.34 ტრიპლეტი (J 7.25 ჰც). 4.04 ვმნ უბანში მდებარე სინგლეტური სიგნალი მივაკუთვნეთ NCH_3 ჯგუფს.

ანალოგიური სიგნალები აქვს დანარჩენ N-ალკილნაწარმებსაც. (იხ. ცხრილი 6).

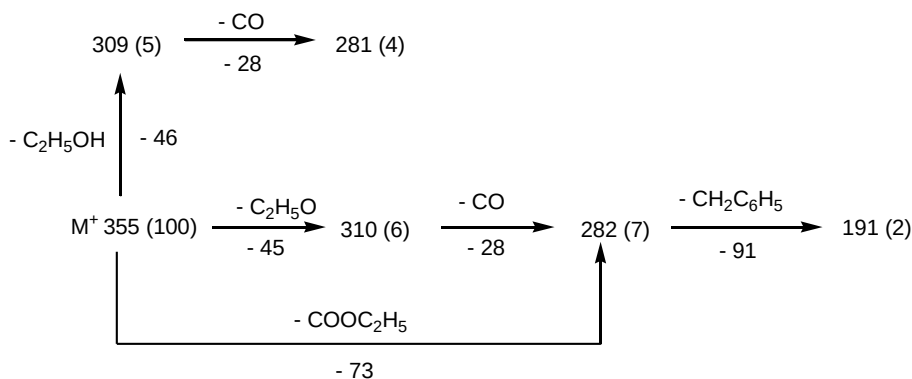
N-ალკილინდოლები შესაბამის N-ჩაუნაცვლებელ ინდოლებთან შედარებით გაცილებით მდგრადი ნაერთებია, რაზეც ცალსახად მეტყველებს ამ ნაერთების მას-სპექტრებში მოლეკულური იონების პიკების ინტენსიურობების შედარება.

N-ალკილნაწარმების მას-სპექტრებში მაქსიმალურ პიკებს წარმოადგენენ მოლეკულური იონის შესაბამისი პიკები, რომელთა ფრაგმენტაცია იწყება ესტერული ჯგუფის დახლეჩით. 56-ე ნივთიერების მას-სპექტრში (ნახ. 17) მოლეკულური იონის ($\text{M}^+ = 279$) ფრაგმენტაცია წარმოდგენილია მე-18 სქემაზე.



სქემა 18. N-მეთილნაწარმის (56) მას-სპექტრი

62-ე ნივთიერების მას-სპექტრშიც (სქემა 19; ნახ. 18) მაქსიმალური ინტენსიურობისაა მოლეკულური იონის პიკი $M^+ = 355$, რომლის ფრაგმენტაცია მიმდინარეობს ესტერული ჯგუფის თანმიმდევრული დახლეჩით. აღნიშნულ სპექტრში ადგილი აქვს აგრეთვე ბენზილის ჯგუფის მოხლეჩასაც.



სქემა 19. N-ბენზილნაწარმის (62) მას-სპექტრი

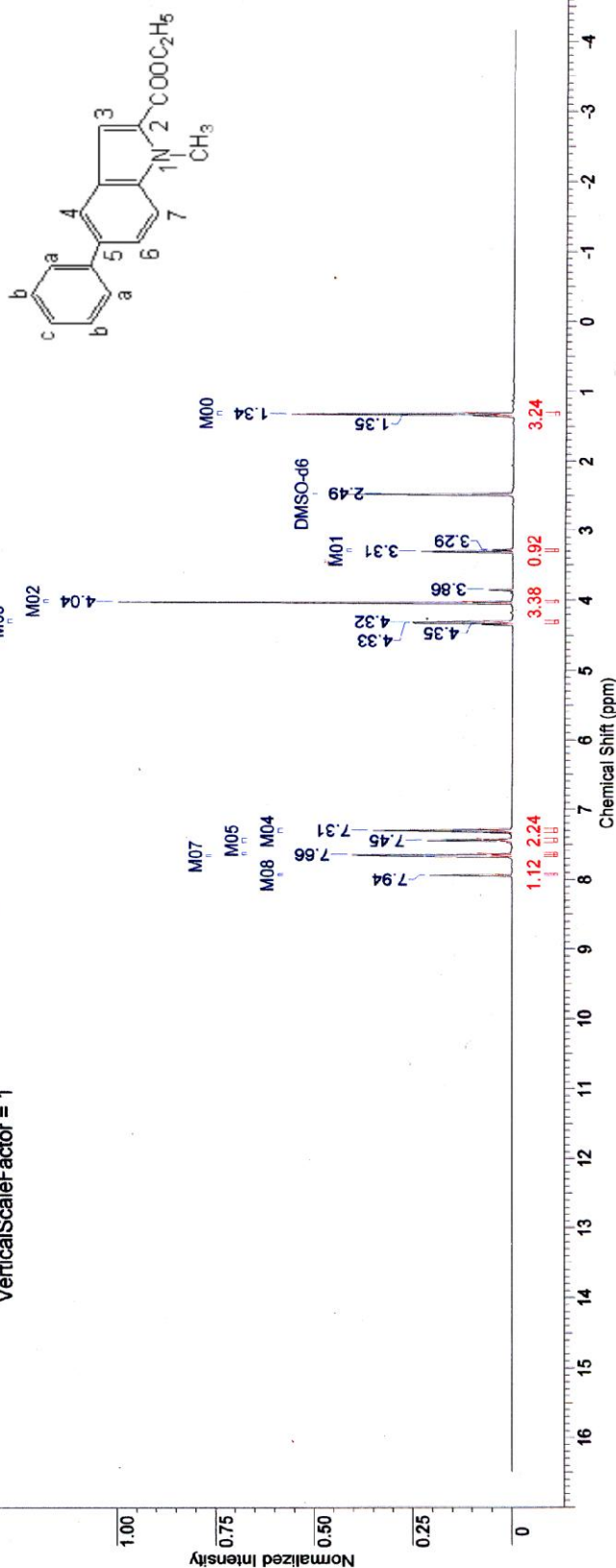
2.3. გარდაქმნები გვერდით ჯაჭვში

სინთეზირებული ნაერთების შესწავლისა და პოტენციური ფიზიოლოგიურად აქტიური ნივთიერებების გამოვლენის მიზნით, განვახორციელეთ ჩვენ მიერ სინთეზირებული ნაერთების გვერდითი ჯაჭვის გარდაქმნის რეაქციები. კერძოდ, შევისწავლეთ 3-ალდეჰიდური ჯგუფის კონდენსაციის რეაქციები ამინო-ფუნქციის ნაერთებთან და 2-რთულეთერული ჯგუფის ზოგიერთი გარდაქმნა.

2.3.1. 2-ეთოქსიკარბონილ-3-ფორმილ-5-ფენილინდოლის კონდენსაციის რეაქციები

კარბონილის ჯგუფის მაღალი პოლარობის გამო, ალდეჰიდები რეაქციის უნარიანი ნაერთებია, რომელთა ძირითადი თვისებაა მოძრავი წყალბადატომის შემცველ ნაერთებთან ნუკლეოფილური მიერთება-მოხლეჩის რეაქციები. ცნობილია, რომ ინდოლ-3-ილ-ალდეჰიდი, როგორც შუალედური პროდუქტი გამოიყენება მრავალი ბიოლოგიურად აქტიური ნივთიერების მისაღებად.

¹H NMR (500 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 1.34 (t, J=7.25 Hz, 3 H) 3.28 - 3.32 (m, 1 H) 4.04 (s, 3 H) 7.29 - 7.34 (m, 2 H) 7.45 (t, J=7.72 Hz, 2 H) 7.66 (s, 2 H) 7.67 (d, J=7.25 Hz, 2 H) 7.94 (s, 1 H)

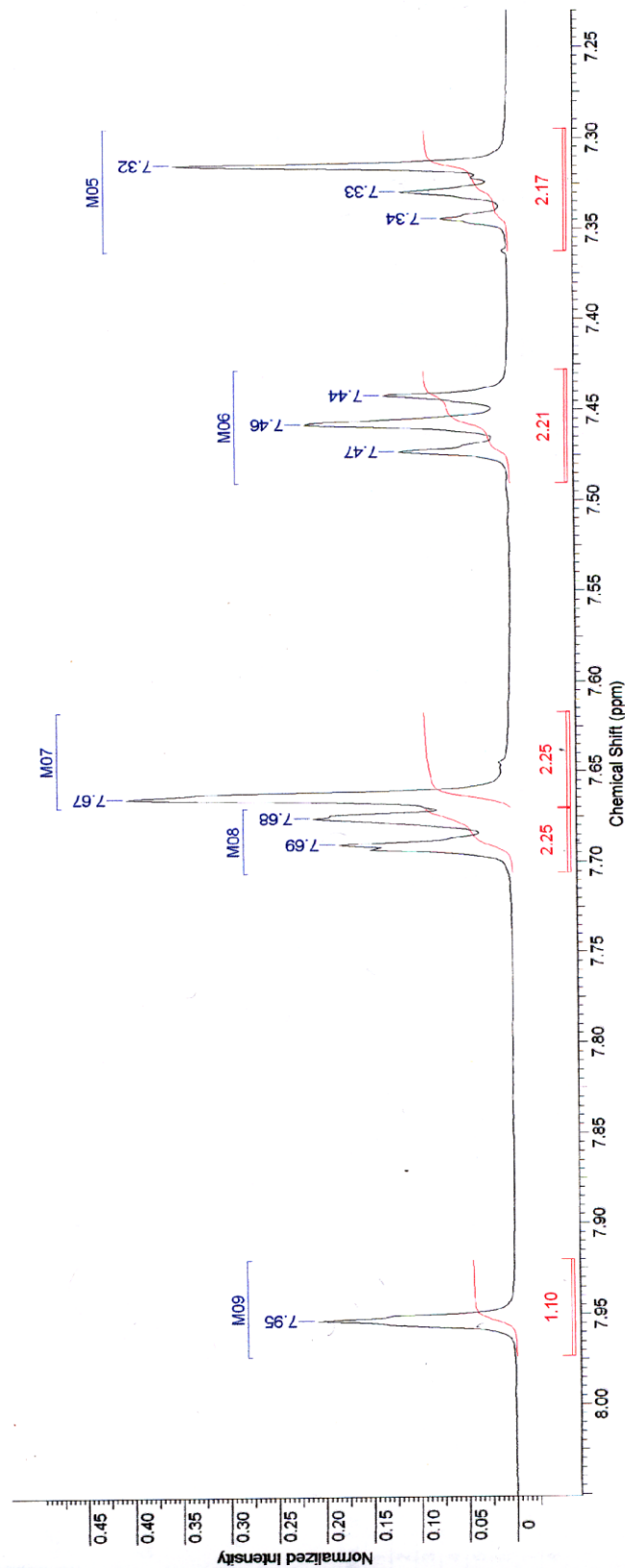
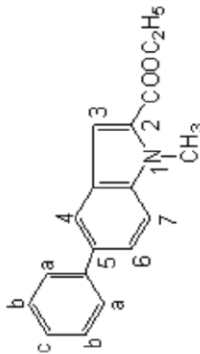


No.	(ppm)	Height	(Hz)	Height	(ppm)	No.	(ppm)	Height	(Hz)	Height	(ppm)	No.	Annotation	(ppm)
1	1.32	661.5	0.2508	9	4.04	2020.9	10000	17	7.43	3718.6	0.1314	1	DMSO-d6	2.49
2	1.34	668.7	0.5615	10	4.30	2152.7	0.0817	18	7.45	3726.5	0.2142			
3	1.35	676.0	0.2551	11	4.32	2159.9	0.2530	19	7.46	3734.1	0.1160			
4	2.49	1243.8	0.3198	12	4.33	2166.9	0.2455	20	7.66	3830.2	0.4037			
5	2.49	1247.2	0.3151	13	4.35	2174.1	0.0778	21	7.67	3835.6	0.2079			
6	3.29	1646.4	0.0517	14	7.31	3654.9	0.3507	22	7.68	3842.8	0.1806			
7	3.31	1658.0	0.2321	15	7.32	3662.2	0.1135	23	7.94	3974.3	0.2072			
8	3.86	1930.1	0.0603	16	7.34	3669.7	0.0699							

ნახ. 15. N-მეთილ-2-ეთოქსიკარბონილ-5-ფუკნილიდოლის (56) ^1H -პრ სპექტრი $\text{D}_6\text{-CDCl}_3$ -ში

Acquisition Time (sec)	3.1720	Comment	5 mm BBO BB-1H Z-GRD Z800701/0013	Date	09 May 2006 10:12:16
File Name	D:\INOS SPECTREBI 2006\ISAM_4\smic144_001001r	Frequency (MHz)	500.27	Nucleus	¹ H
Origin	spect	Original Points Count	32768	Points Count	32768
Receiver Gain	181.30	SW(cyclical) (Hz)	10330.58	Spectrum Offset (Hz)	3089.3708
Temperature (degree C)	25.000			Sweep Width (Hz)	10330.26

¹H NMR (500 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 1.34 (s, 3 H) 2.50 (s, 4 H) 3.31 (s, 1 H) 4.05 (s, 3 H) 4.33 (s, 2 H) 7.30 - 7.36 (m, 2 H) 7.46 (t, J=7.72 Hz, 2 H) 7.67 (s, 2 H) 7.68 (d, J=7.25 Hz, 2 H) 7.95 (s, 1 H)



ნახ. 16. N-მეთილ-2-ეთოქსიკარბონილ-5-ფენილინდოლის (56) ¹H-ბმრ სპექტრის 7.25-8.05 კმნ უბანი D₆-დმსო-ში

ცხრილი 6

N-ალკილწარმოებულების (56, 60-62) ¹H-ბმრ სპექტრების მონაცემები
დიმეთილსულფოქსიდში (DMSO-D₆),
δ, გმნ, მულტიპლეტობა

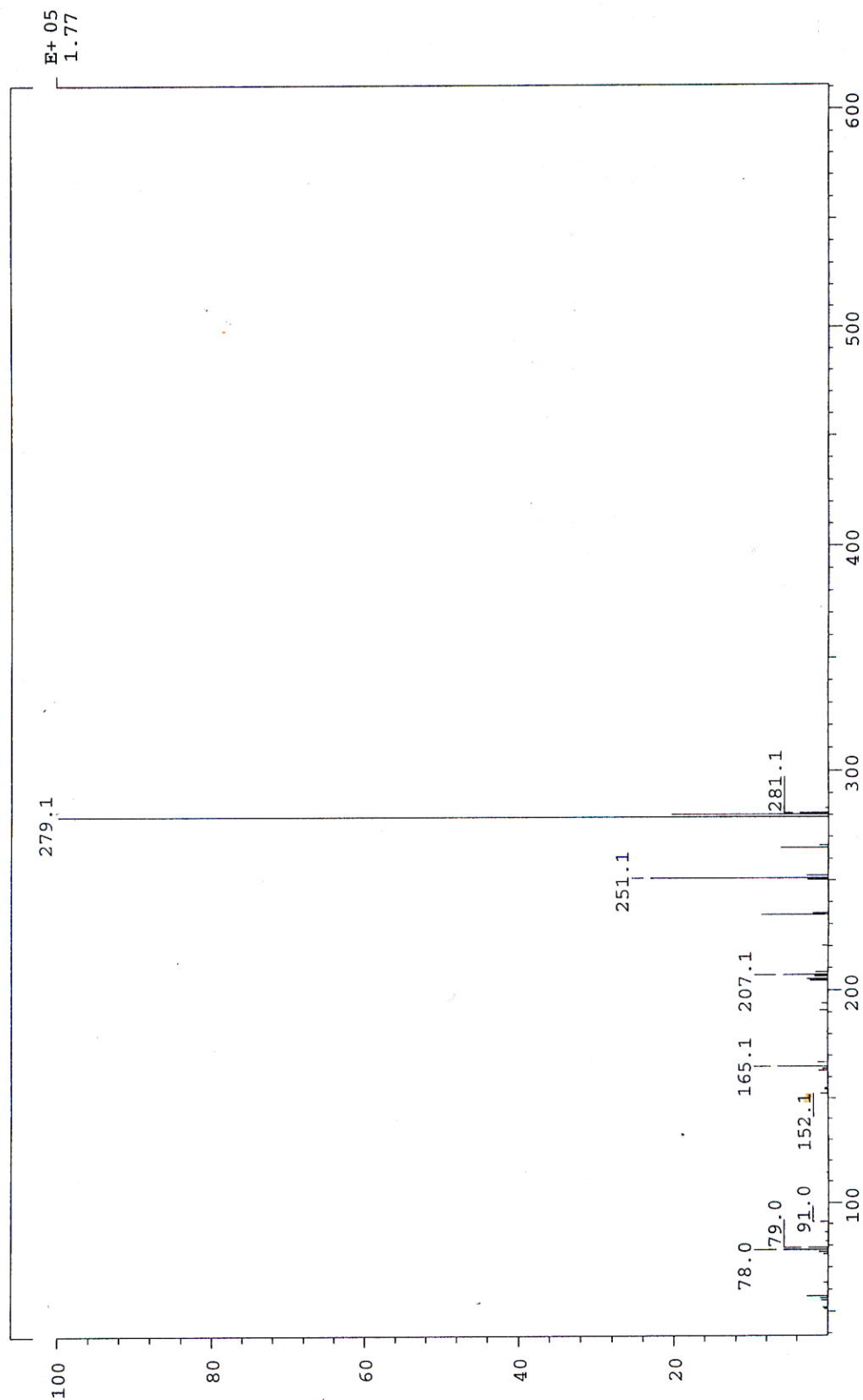
N°	3-H	4-H	6-H	7-H	a-H	b-H	c-H	CH ₂	CH ₃	N-C	J, ჰც
56	7.32 ს	7.95 ს	7.68 დ	7.33 დ	7.68 მ	7.46 ტ	7.68 მ	4.32 კ	1.34 ტ	4.04 ს	J 7.5 J ₆₇ 7.25
60	7.82 დ	7.95 ს	7.38 დ	7.59 დ	7.39 დდ	7.40 ტ	7.26 ტ	4.30 კ	1.32 ტ	4.36 ს	J 8.6 J ₆₇ 8.03
61	7.24 ს	7.8 დ	7.53 ტ	7.48 დ	4.59 დდ	7.39 ტ	7.26 ტ	4.8 კ	1.23 ტ	4.6 ს	J 7.89 J ₆₇ 8.7
62	7.46 ს	8.61 დ	7.70 დდ	7.99 დ	7.80-7.84 მ			4.03 კ	1.45 ტ	3.86 ს	J ₄₆ 1.9 J ₆₇ 7.2 J 8.0

SPEC: kaz330
 Samp: SAM-IC-144
 Mode: CI +VE +LMR
 Oper: R.Thomes
 Base: 279.1
 Norm: 279.1
 Peak: 3000.00 mmu

16-May-06
 BSCAN (EXP) UP HR NRM
 Inten : 177225
 RIC : 387893

Elapse: 01:08.6
 Start : 14:08:35
 Inlet :
 Masses: 50 > 600
 #peaks: 43

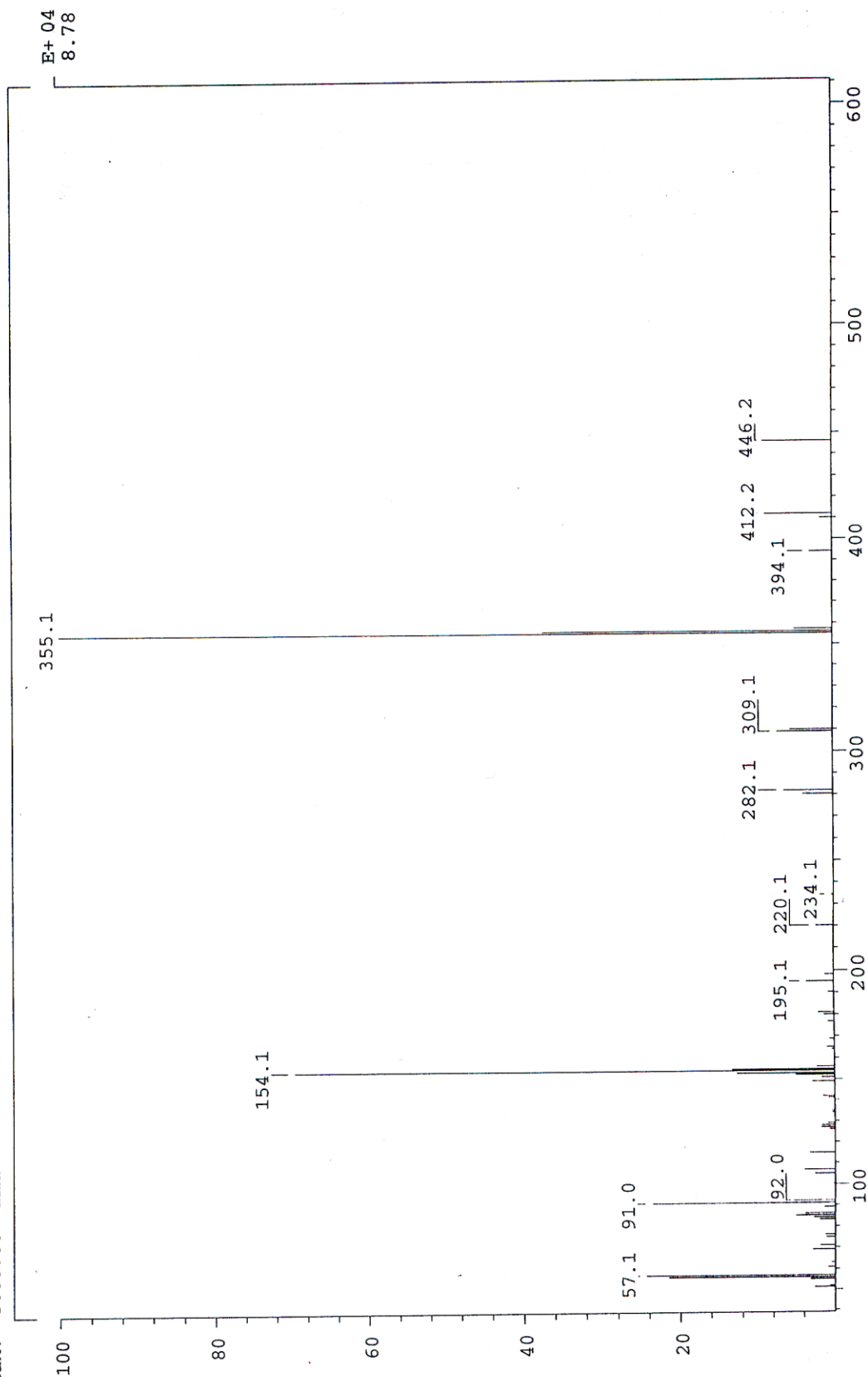
7
30



ნახ. 17. N-მეთილ-2-ეთოქსიკარბონილ-5-ფენილნდოლის (56) მას-სპექტრი

SPEC: kaz329
 Samp: SAM-IC-143
 Mode: CI +VE +LMR BSCAN (EXP) UP HR NRM
 Oper: R.Thomes
 Base: 355.1
 Norm: 355.1
 Peak: 3000.00 mmu

16-May-06 Elapse: 00:29.5 2
 Start : 13:33:24 26
 Inlet :
 Masses: 50 > 600
 #peaks: 59



ნახ. 18. N-ბენზიდ-2-ეთოქსიკარბონილ-5-ფენილნიდოლის (62) მას-სპექტრი

ცნობილია, რომ 3-ფორმილინდოლის კონდენსაციის რეაქციები აღნიშნულ ნაერთებთან მიმდინარეობს pH 4-5 ან ნეიტრალურ არეში ოთახის ტემპერატურაზე. ამასთან, რეაქციის სიჩქარე, როგორც წესი, დამოკიდებულია ნუკლეოფილის სიძლიერეზე [99].

აღდეჰიდი, რომლის თვისებების შესწავლაც დავისახეთ მიზნად, α -მდგომარეობაში შეიცავს ელექტრონაქცეპტორულ ეთოქსიკარბონილის ჯგუფს, რომელიც ერთის მხრივ ზრდის მეზობელი კარბონილის ჯგუფის აქტიურობას, მეორეს მხრივ კი ქმნის დაბრკოლებას სარეაქციო ცენტრთან. ჩვენთვის საინტერესო იყო, თუ როგორ გამოვლინდებოდა ეს გარემოება რეაქციის მიმდინარეობისას ისეთ ნუკლეოფილურ აგენტებთან, როგორებიცაა: ჰიდროქსილამინი, ფენილჰიდრაზინი, თიოსემიკარბაზიდი და იზონიკოტინის მჟავას ამიდი (სქემა 20) [180].

3-ფორმილ-2-ეთოქსიკარბონილ-5-ფენილინდოლის (45) კონდენსაციის რეაქციები ზემოთ დასახელებულ ნუკლეოფილებთან არ მიმდინარეობს 3-ფორმილინდოლისათვის აღწერილ პირობებში. როგორც მოსალოდნელი იყო, α -ეთოქსიკარბონილის ჯგუფის ელექტრონული და სივრცითი გავლენის შედეგად, ეს რეაქციები მხოლოდ მაღალ ტემპერატურაზე მიმდინარეობს. გამონაკლისია ამ ნაერთის ფენილჰიდრაზინთან ურთიერთქმედება, რომელთანაც მიმდინარეობს ოთახის ტემპერატურაზე.

აღდეჰიდის კონდენსაცია ჰიდროქსილამინთან მიმდინარეობს 80°C -ზე. ეს რეაქცია არ საჭიროებს მჟავას დამატებას და მიმდინარეობს ნეიტრალურ არეში, რაც ჰიდროქსილამინის ძლიერი ნუკლეოფილურობით აიხსნება. რეაქციის შედეგად წარმოქმნილი ნარევიდან მიზნობრივი პროდუქტის გამოყოფას ვაწარმოებდით ქრომატოგრაფიული სვეტის მეშვეობით. ოქსიმის გამოსავლიანობამ შეადგინა 60%.

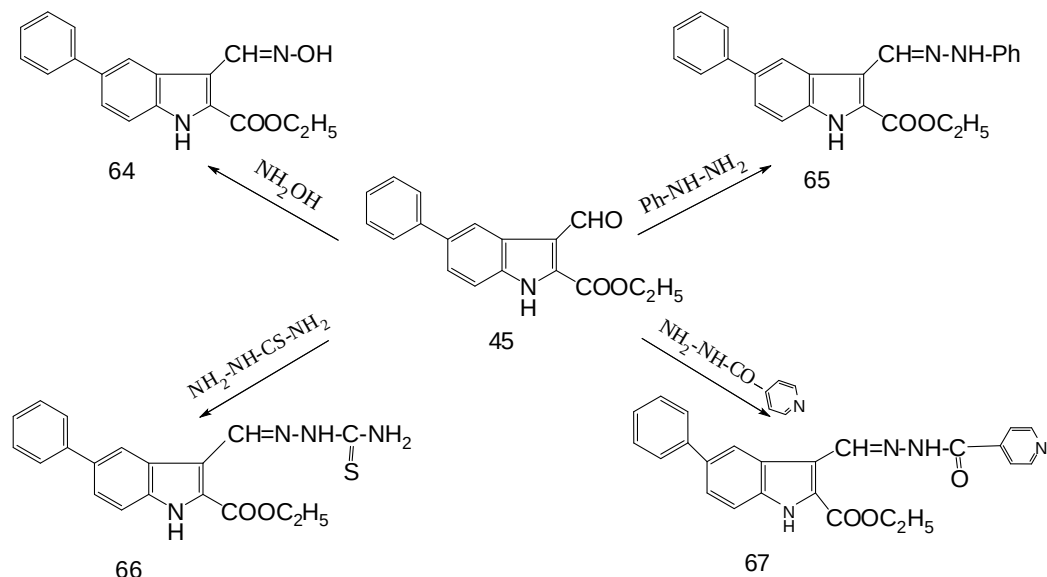
3-ფორმილ-2-ეთოქსიკარბონილ-5-ფენილინდოლის (45) კონდენსაცია ფენილჰიდრაზინთან მიმდინარეობს ოთახის ტემპერატურაზე pH 4-5 პირობებში. შესაბამისი ჰიდრაზონი (65) თითქმის რაოდენობრივი გამოსავლიანობით მიიღება.

45-ე აღდეჰიდის კონდენსაცია თიოსემიკარბაზიდთან და იზონიკოტინმჟავას ამიდთან მიმდინარეობს სპირტსნარში დუღებით სუსტ მჟავა არეში, რომელსაც ვქმნიდით 1-2 წვეთი ძმარმჟავას დამატებით. კონდენსაციის პროდუქტები (66,67) წარმოიქმნება შესაბამისად 88 და 86% გამოსავლიანობით.

64-67-ე ნაერთების იწ სპექტრში (ვახეღინის ზეთში) მკაფიოდ ჩანს რთული ეთერული ჯგუფის კარბონილისთვის დამახასიათებელი შთანთქმის ზოლი 1670 სმ^{-1} უბანში 64-ე და 65-ე ნაერთებისთვის, ხოლო 1690 და 1700 სმ^{-1} უბანში, შესაბამისად, 66-ე და 67-ე ნაერთებისათვის. შედარებით დაბალინტენსიური $\text{C}=\text{N}$ ბმის შთანთქმის ზოლი 1640 სმ^{-1} -ზეა. 67-ე ნაერთის ამიდური ჯგუფის $\text{C}=\text{O}$ ვლინდება 1680 სმ^{-1} უბანში. ინდოლური NH ბმის შთანთქმა ყველა ნაერთისთვის (64-67) შეიმჩნევა 3310 სმ^{-1} უბანში. ოქსიმური OH ბმის შთანთქმის ზოლი 3410 სმ^{-1} დაბალინტენსიურია. აზომეთინური ჯგუფის CH ბმის შთანთქმის ზოლი პრაქტიკულად გადაფარულია ვახეღინის ზეთის შთანთქმის უბნით, ხოლო ჰიდრაზონული NH მუდგენდება ფართო ზოლის სახით $3200\text{-}3300\text{ სმ}^{-1}$ უბანში.

64-67 ნაერთების უი სპექტრში (ეთანოლში) პრაქტიკულად არ შეიმჩნევა იდენტური მაქსიმუმების წანაცვლებები საწყისი ნაერთის სპექტრთან შედარებით. ყველაზე გრძელტალღოვანი შთანთქმის მაქსიმუმი შეიმჩნევა 65-ე და 66-ე ნაერთების ულტრაიისფერ სპექტრში, რაც არ არის გასაკვირი, რადგან ორივე ნივთიერებას აქვს მოყვითალო ფერი.

სქემა 20.



64-ე ნივთიერების ^1H -ბმრ სპექტრში შეიმჩნევა (D_6 -დმსო-ში) (ცხრილი 7) NH, OH და აზომეთინური CH ჯგუფების პროტონების სინგლეტური სიგნალები სუსტი ველის უბანში შესაბამისად 12.14, 11.22 და 8.89 უბნებში. 4H პროტონის დუბლეტური სიგნალი ვლინდება 8.42 უბანში (J_{46} 1.26 ჰც), 6H პროტონის დუბლეტურ-დუბლეტური სიგნალი – 7.65 უბანში (J 8.9 ჰც), 7H პროტონის დუბლეტური სიგნალი – 7.58 ვმნ უბანში (J 8.9 ჰც).

გვერდითი ბენზოლის ბირთვის პროტონების სიგნალები მოტანილია ცხრილში №7.

65-ე ჰიდრაზონის ^1H -ბმრ სპექტრში (D_6 -დმსო-ში) (ცხრილი 7) ინდოლური NH ვლინდება 12.89 ვმნ უბანში, ჰიდრაზონული NH – 10.49, ხოლო CH ჯგუფის – 7.26. სპექტრის ძლიერ უბანში შეიმჩნევა ეთილის ჯგუფის CH_2 და CH_3 -ის სიგნალები კვარტეტისა და ტრიპლეტის სახით, შესაბამისად, 4.41 და 1.42 ვმნ უბანში. რომატული პროტონების უბანი შეიცავს ორ რთულ მულტიპლეტურ სიგნალს (15 პროტონი).

66-ე ნაერთის ^1H -ბმრ სპექტრში (D_6 -დმსო-ში) (ცხრილი 7) ინდოლური NH მდებარეობს 12.28 ვმნ უბანში, N-NH – 11.64 ვმნ, ხოლო C-NH₂ – ორი ფართო სინგლეტის სახით, შესაბამისად, 8.49 და 8.19 ვმნ უბანში. 4H პროტონი ვლინდება სინგლეტის სახით 7.44, 6H დუბლეტ-დუბლეტი და 7H პროტონის დუბლეტური სიგნალები, შესაბამისად, 7.66 და 7.59, რომლებშიც შეინიშნება კონსტანტები (J_{67} 8.8 ჰც) და (J_{46} 1.6 ჰც). a, b და c პროტონების სიგნალები მუდგანდება დუბლეტისა და ორი ტრიპლეტის სახით, შესაბამისად, 7.72, 7.45 და 7.33 ვმნ უბანში (J_{a} 7.5 ჰც).

სპექტრში არის ეთილის ჯგუფის CH_2 და CH_3 -ის სიგნალები, შესაბამისად, 4.42 კვარტეტი და 1.42 ტრიპლეტის სახით (J_{Et} 7.3 ჰც).

67-ე ნიკოტინოილჰიდრაზონის ^1H -ბმრ სპექტრში (D_6 -დმსო-ში) (ცხრილი 7) 12.29 ვმნ-ზე არსებული სინგლეტი მივაკუთვნეთ ინდოლურ NH-ს, 12.18 ვმნ სინგლეტი – ჰიდრაზონულ NH, 9.33 ვმნ სინგლეტი – აზომეთინურ CH, ხოლო 4.43 (კვარტეტი) და 1.42 (ტრიპლეტი) – ესტერული ჯგუფის CH_2 და CH_3 ჯგუფებს (J_{Et} 6.94 ჰც). არომატული

64-67,69-ე ნაერთების ^1H ბმრ სპექტრების მონაცემები დიმეთილსულფოქსიდში (DMSO- D_6),
 ცხრილი 7
 დ, ვმნ, მულტიპლეტობა

№	1-H	4-H	6-H	7-H	9-H	a-H	b-H	c-H	CH ₂ Et	CH ₃ Et	N=CH	N-NH	NH ₂	OH	ArH	J, ჰც
64	12.14 ბ	8.42 დ	7.65 დდ	7.57 დ	-	7.63 დ	7.47 ტ	7.34 ტ	4.40 კ	1.38 ტ	8.89 ბ	-	-	11.22 ბ	-	J _{Et} 7.25 J _m 7.7 J ₄₆ 1.26 J ₆₇ 8.9
65	12.89 ბ	7.38 ბ	7.69 დ	7.59 დ	-	7.74 დ	7.37 ტ	7.30 ტ	4.41 კ	1.42 ტ	7.26 ბ	10.49 ბ	-	-	7.53 მ	J _m 7.8 J _{Et} 7.25
66	12.28 ბ	7.44 დ	7.66 დდ	7.59 დ	-	7.72 დ	7.45 ტ	7.33 ტ	4.42 კ	1.42 ტ	8.97 ბ	11.64 ბ	8.49 ფბ 8.19 ფბ	-	-	J _m 7.5 J ₆₇ 8.8 J ₄₆ 1.6 J _{Et} 7.3
67	12.29 ბ	8.88 ბ	7.60 დ	7.68 დ	-	7.69 დ	7.50 ტ	7.30 ტ	4.43 კ	1.42 ტ	9.33 ბ	12.18 ბ	-	-	a'-H 8.80 დ b'-H 7.89 დ	J _m 8.51 J _{Et} 6.94 J ₄₆ 1.6
69	8.82 ბ	-	7.83 დ	7.69 დ	8.51 ფბ	7.76 დ	7.49 ტ	7.36 ტ	-	-	-	12.78 ბ	-	-	NH ₀₆ 12.83 ბ	J ₆₇ 8.51 J _m 7.57

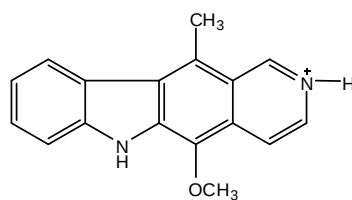
პროტონები მჟღავნდება შემდეგი სიგნალების სახით: 8.88 4H სინგლეტი, 7.60 – 6H დუბლეტი, 7.68 - 7H დუბლეტი, 7.69 გვერდითი ჯაჭვის ორთო პროტონები დუბლეტი, 7.50 და 7.30 ორი ტრიპლეტი, შესაბამისად, bH და cH. ამ სიგნალებში შეიმჩნევა ორთო კონსტანტა (J_o 8.51 ჰც). ორი დუბლეტური სიგნალი 8.80 და 7.89 ვმნ უბანში მიეკუთვნება პირიდინის ბირთვის პროტონებს. 64-67-ე ნაერთთა ^{13}C ბმრ სპექტრის მონაცემები წარმოდგენილია ექსპერიმენტულ ნაწილში.

2.3.2. 3,4-დიჰიდრო-4-ოქსოპირიდაზინო[4,5-b]-8-ფენილ-1H-ინდოლის სინთეზი

დიდი ხანია, რაც მკვლევართა განსაკუთრებულ ყურადღებას იმსახურებს აზოტის სამი ატომის შემცველი – სამბირთვიანი კონდენსირებული ჰეტეროციკლური სისტემები – იზომერული პირიდაზინოინდოლები და მათი ნაწარმები, რომლებიც მაღალი ფიზიოლოგიური აქტიურობის მქონე მრავალი ნივთიერების საწყის ბირთვებს წარმოადგენენ. პირიდაზინოინდოლის წარმოებულებს შორის აღმოჩენილია ბაქტერიციდული [205], ანთების საწინააღმდეგო [206], ანტიჰიპერტენზიული მოქმედების [207] და ზოგიერთი ფერმენტის ინჰიბირების უნარის მქონე პრეპარატები [208,209].

განსაკუთრებულ ინტერესს იწვევს ამ რიგის ნაერთების ინტერკალაციური აქტიურობა. ინტარკალატორის მოლეკულა, როგორც წესი, შეიცავს მინიმუმ ორ კონდენსირებულ შეუღლებულ ჰეტეროარომატულ, მათ შორის ერთ π -დეფიციტურ ბირთვს [210,211]. დნმ-ის ინტერკალაციური უნარის მქონე ნაერთები პერსპექტიულ ანტივირუსულ და სიმსივნის საწინააღმდეგო პრეპარატებს წარმოადგენენ. ერთ-ერთი ცნობილი ინტერკალატორი – ელიპტიცინი – ინდოლისა და იზოქინოლინის შემცველი ოთხბირთვიანი ჰეტეროციკლის ნაწარმია (სქემა 21).

სქემა 21



ელიპტიცინი

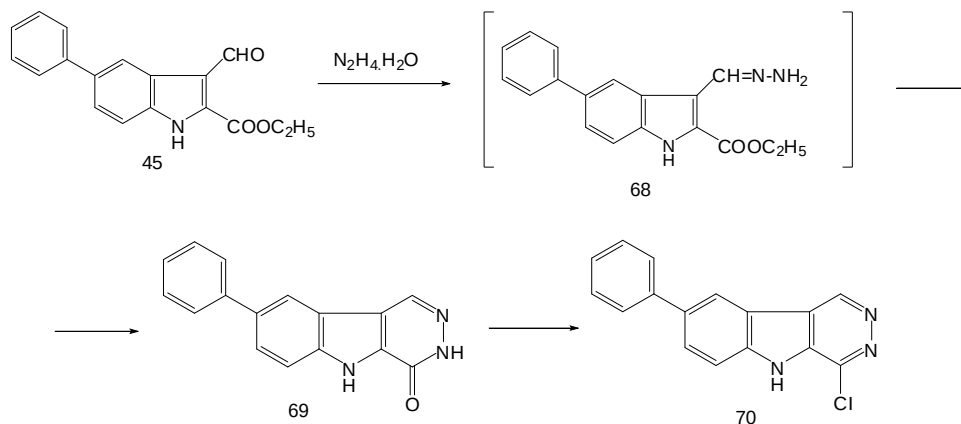
ჩვენ მიერ სინთეზირებულია ასეთი სისტემის ერთ-ერთი წარმომადგენელი – 3,4-დიჰიდრო-4-ოქსოპირიდაზინო[4,5-b]-8-ფენილ-1H-ინდოლი (69) [180].

საწყის ნაერთად გამოვიყენეთ ზემოთ აღწერილი 2-ეთოქსიკარბონილ-5-ფენილინდოლის 3-ფორმილნაწარმი (45). ამ ნაერთის ჰიდრაზინჰიდრატთან დუღებით ყინულოვან ძმარმქავაში პირველ საფეხურზე წარმოქმნილი ჰიდრაზონი (68) ჰიდრაზონული NH ჯგუფის შიგამოლეკულური ნუკლეოფილური შეტევის შედეგად ეთოქსიკარბონილის ჯგუფზე განიცდის ციკლიზაციას (სქემა 22).

მიღებული ოქსონაწარმის ანალოგები განიცდიან არომატიზაციას POCl_3 -თან დუღილის პირობებში. ამ ტიპის ნაერთების კარბონილური ჯგუფის მაღალი რეაქციის უნარიანობის გამო, ადვილად წარმოიქმნება შესაბამისი ქლორანაცვლებული, მთლიანად არომატული პირიდაზინოინდოლი. 4-ქლორნაწარმების ჰალოგენი მოძრავია, რის

გამოც. ეს ნივთიერებები შეიძლება გამოყენებულ იქნას სხვა, არანაკლებად საინტერესო ახალი ნაერთების მისაღებად.

სქემა 22



69-ე ნივთიერების იწ სპექტრში (ვახელინის ზეთში) შეიმჩნევა ფართო შთანთქმის ზოლი 3400-3500 სმ⁻¹ უბანში, რომელიც NH ჯგუფებისთვისაა დამახასიათებელი, 1670 სმ⁻¹ უბანში მუდგანდება CO, ხოლო 1620 სმ⁻¹-ზე – C=N ჯგუფი.

ამ ნივთიერების უი სპექტრში (დმფა-ში) არის ორი შთანთქმის მაქსიმუმი 320 და 330 ნმ-ზე.

69-ე ნივთიერების ¹H-ბმრ სპექტრის (D₆-დმსო-ში) (ცხრილი 7. ნახ. 19) 12.83 და 12.78 ვმნ უბანში მდებარე სინგლეტური სიგნალები მივაკუთვნეთ ინდოლურ და პირიდაზინონის ბირთვის NH პროტონებს. N=CH ჯგუფის 1H პროტონი ვლინდება 8.82 სინგლეტის სახით, 9H პროტონი 8.51 სინგლეტის სახით, 6H და 7H პროტონები მუდგანდება, შესაბამისად, 7.83 დუბლეთი (J 8.51 ჰც) და 7.69 დუბლეთის სახით (J 7.91 ჰც). გვერდითი არომატული ბირთვის პროტონები მუდგანდება 7.76 ვმნ უბანში დუბლეთის – ორი პროტონი (J 7.25 ჰც) და ორი ტრიპლეთის სახით: 7.49 ორი პროტონი (J 7.57 ჰც) და 7.36 ერთი პროტონი (J 7.41 ჰც) (იხ. ნახაზი 19,20; ცხრილი 7).

ჩვენი აზრით, 69-ე ოქსონაწარმი საინტერესო საკვლე ნაერთს წარმოადგენს, რომელიც შეიძლება საფუძვლად დაედოს მომავალ გამოკვლევებს. 70-ე ნაერთისა და მისი ადვილად მოძრავი ქლორის ატომის ჩანაცვლებით იქმნება ფართო პერსპექტივა რიგი ახალი ნაერთების სინთეზისათვის.

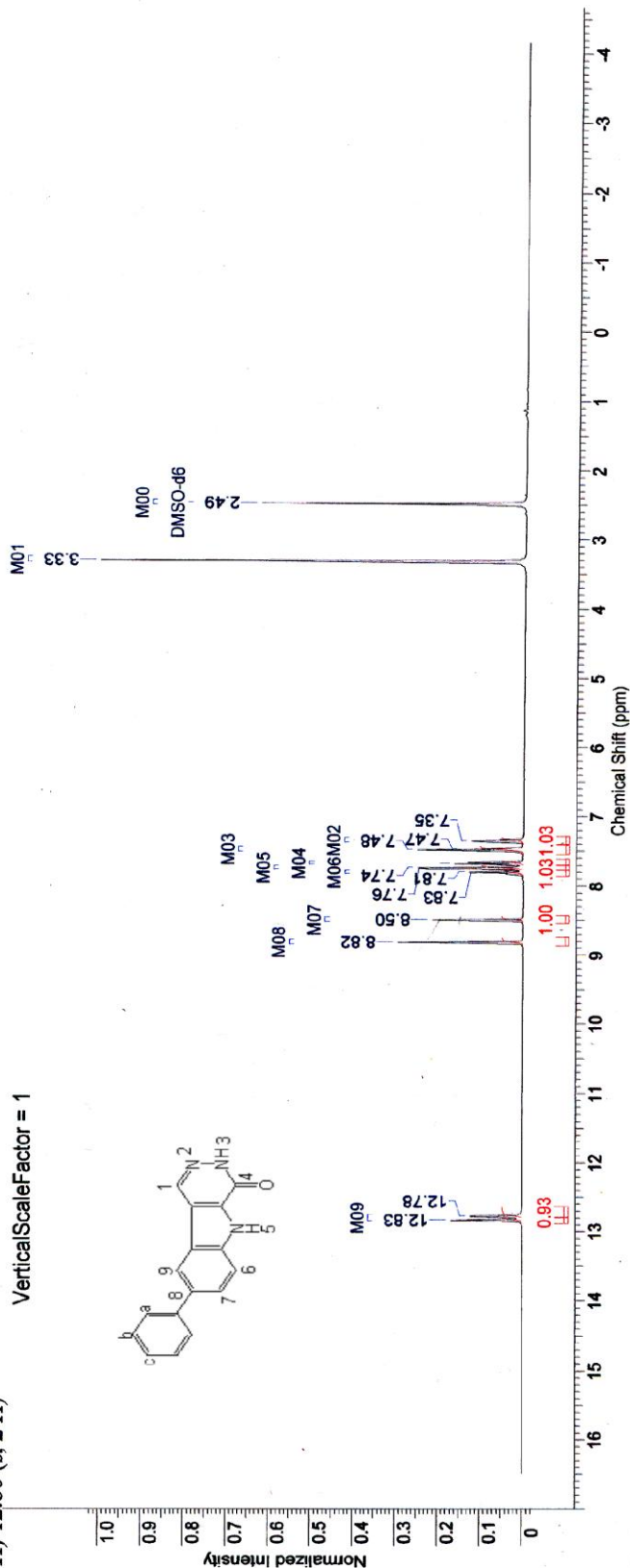
2.3.3. 5-ფენილ-ინდოლ-2-ილ-კარბონმუჟავას ქლორანჰიდრიდის სინთეზი და მისი გარდაქმნები

მაღალი რეაქციის უნარიანობის გამო კარბონმუჟავების ქლორანჰიდრიდები (მათ შორის ინდოლკარბონმუჟავების) მონაწილეობენ მრავალმხრივ გარდაქმნებში და არაერთი ბიოლოგიურად აქტიური ნივთიერების შუალედურ რგოლებს წარმოადგენენ. მაგ., ცნობილია [212], რომ ანტიბიოტიკი გლიოტოქსინი (სქემა 23), სწორედ ინდოლ-2-ილ-კარბონმუჟავას ნაწარმია.

Acquisition Time (sec)	3.1720	Comment	5 mm BBO BB-1H Z-GRD Z800701/0013	Date	28 Apr 2008 13:09:20
File Name	\\kazmaier05\share\SAM\sequ2171\pdata1\Kazmaier05\share\SAM\smic217_001001r			Frequency (MHz)	500.27
Nucleus	1H	Number of Transients	16	Original Points Count	32768
Owner	Administrator	Points Count	32768	Pulse Sequence	zg30
SW(cyclical) (Hz)	10330.58	Solvent	DMSO-D6	Receiver Gain	256.00
Temperature (degree C)	25.000			Sweep Width (Hz)	10330.26

¹H NMR (500 MHz, DMSO-D6) δ ppm 2.49 (s, 4 H) 3.33 (s, 4 H) 7.35 (s, 1 H) 7.48 (s, 2 H) 7.68 (s, 1 H) 7.75 (s, 2 H) 7.82 (s, 1 H) 8.50 (s, 1 H) 8.82 (s, 1 H) 12.80 (s, 2 H)

VerticalScaleFactor = 1



No.	Chemical Shift (ppm)	Integration	Height (Hz)	Height (ppm)
1	2.49	1.00	3873.1	0.2487
2	3.33	1.031	3880.3	0.2218
3	7.35	1.054	3906.8	0.1270
4	7.48	2.006	3915.3	0.1005
5	7.68	1.032	4251.1	0.2138
6	7.75	1.001	4411.6	0.2952
7	7.82	0.970	6391.7	0.1227
8	8.50	0.934	6420.1	0.1680
9	8.82	0.949	3845.3	0.1629

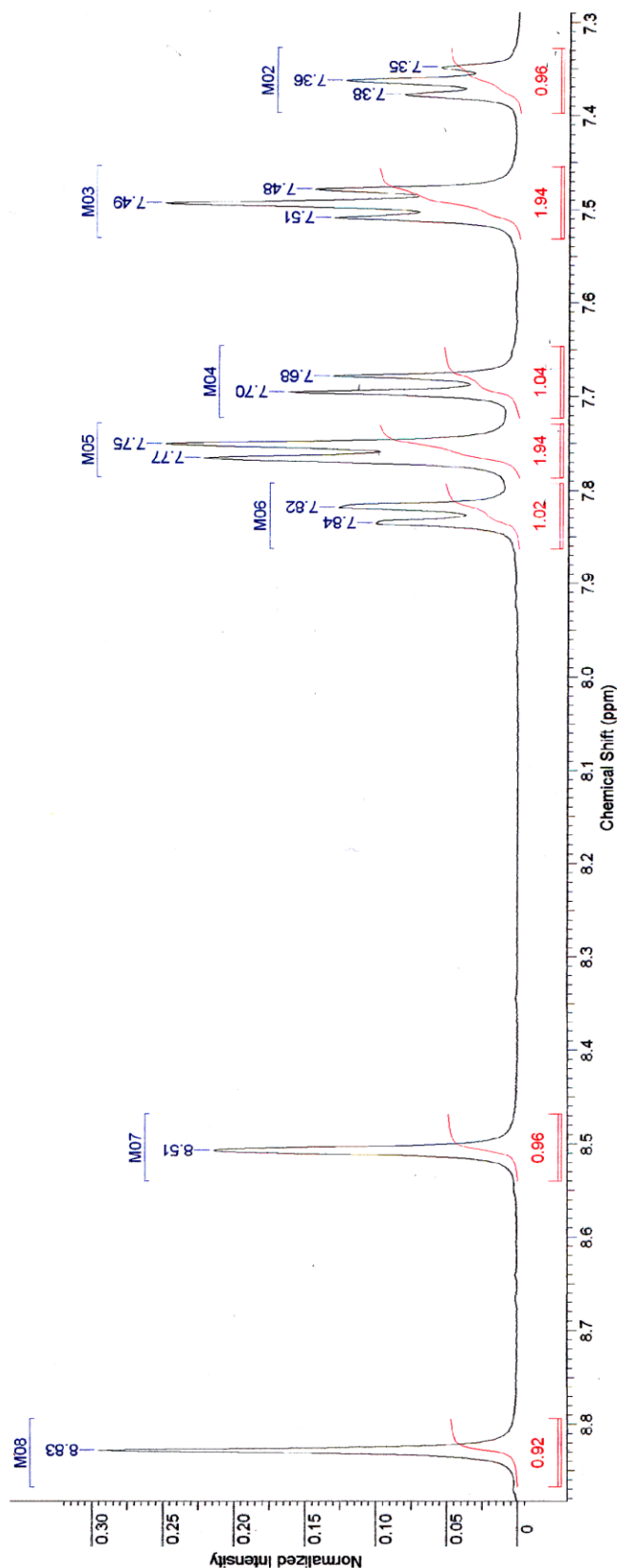
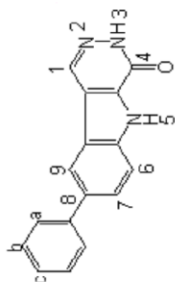
No.	Chemical Shift (ppm)	Value	Absolute Value
1	2.49	1.031	2.12250e+9
2	3.33	2.056	4.23357e+9
3	7.35	1.054	2.16953e+9
4	7.48	2.006	4.13167e+9
5	7.68	1.032	2.12439e+9
6	7.75	1.001	2.06213e+9
7	7.82	0.970	1.99742e+9
8	8.50	0.934	1.92356e+9
9	8.82	0.949	1.95350e+9

No.	Multiplet1	Shift1 (ppm)	(ppm)	Type	H's
1	M00	2.49	[2.45 .. 2.53]	s	4
2	M01	3.33	[3.29 .. 3.36]	s	4
3	M02	7.35	[7.32 .. 7.39]	s	1
4	M03	7.48	[7.45 .. 7.52]	s	2
5	M04	7.68	[7.66 .. 7.70]	s	1
6	M05	7.75	[7.72 .. 7.78]	s	2
7	M06	7.82	[7.79 .. 7.84]	s	1
8	M07	8.50	[8.46 .. 8.53]	s	1
9	M08	8.82	[8.78 .. 8.86]	s	1
10	M09	12.80	[12.76 .. 12.85]	s	2

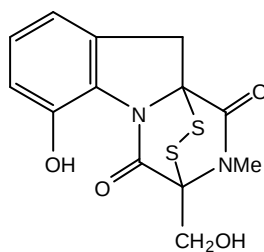
ნახ. 19. 3,4-დიჰიდრო-4-ოქსოპირიდინო-5-ფენილ-1H-ინდოლის (69) ¹H-ბმრ სპექტრი D₆-დმსო-ში

Acquisition Time (sec)	3.1720	Comment	5 mm BBO BB-1H Z-GRD Z800701/0013	Date	26 Apr 2006 13:09:20
File Name	D:\NINOS SPEKTREBI 2006\SAM_4\samc217_001001r	Frequency (MHz)	500.27	Nucleus	¹ H
Origin	spect	Original Points Count	32768	Points Count	32768
Receiver Gain	256.00	SW(cyclical) (Hz)	10330.58	Spectrum Offset (Hz)	3089.3708
Temperature (degree C)	25.000	Solvent	DMSO-D6	Sweep Width (Hz)	10330.26

¹H NMR (500 MHz, DMSO-D6) δ ppm 2.50 (s, 4 H) 3.34 (s, 4 H) 7.36 (t, $J=7.41$ Hz, 1 H) 7.49 (t, $J=7.57$ Hz, 2 H) 7.69 (d, $J=8.51$ Hz, 1 H) 7.76 (d, $J=7.25$ Hz, 2 H) 7.83 (d, $J=8.51$ Hz, 1 H) 8.51 (s, 1 H) 8.83 (s, 1 H) 12.81 (s, 2 H)



ნახ. 20. 3,4-დიჰიდრო-4-ოქსოპირიდინო-[4,5-*b*]-5-ფენილ-1*H*-იმდოლის (69) ¹H-ბმრ სპექტრის 7.3-8.9 გმნ უბანი D₆-დმსო-ში



გლიოტოქსინი

მუავათა ქლორანჰიდრიდების მიღების მეთოდებიდან მნიშვნელოვან და გაცილებით ხელსაყრელ მეთოდს წარმოადგენს კარბონმუავების ურთიერთქმედება არაორგანულ ქლორანჰიდრიდებთან: POCl_3 , PCl_5 , SOCl_2 [213]. ცნობილია ასევე კარბონმუავას ნატრიუმის მარილების არაორგანულ ქლორანჰიდრიდებთან ან უფრო იშვიათად გამოყენებული – ესტერებისა და თიონილქლორიდის ურთიერთქმედებით ქლორანჰიდრიდების სინთეზის მეთოდები [214].

5-ფენილ-ინდოლ-2-ილ-კარბონმუავას (20) ახალი ნაწარმების მიღების მიზნით ჩვენ მიერ აპრობირებული იქნა 5-ფენილინდოლ-2-ილ-კარბონმუავას ქლორანჰიდრიდის (71) სინთეზი ისეთი აგენტებით, როგორებიცაა: POCl_3 , PCl_5 , SOCl_2 .

ექსპერიმენტულმა შედეგებმა აჩვენა, რომ 71-ე ნაერთის მისაღებად POCl_3 და PCl_5 გამოყენების შემთხვევაში სარეაქციო მასის მნიშვნელოვანი შეფისვის გამო მიზნობრივი ქლორანჰიდრიდის გამოყოფა გართულდა. ჩვენთვის წარმატებული აღმოჩნდა ცნობილი მეთოდი [215], რომელშიც მაქლორირებელი აგენტია თიონილქლორიდი.

რეაქციას ვატარებდით აბსოლუტურ დიოქსანში 45°C -ზე 3-სთ განმავლობაში. სარეაქციო ნარევიდან გამსხნელის აორთქლების შემდეგ მშრალ ნაშთს ვხსნიდით აბსოლუტურ ბენზოლში და პროდუქტს ვლექავდით აბსოლუტური ჰექსანით. რეაქციის შედეგად ქიმიურად სუფთა ინდოლ-2-ილ-კარბონმუავას ქლორანჰიდრიდი (71) თითქმის რაოდენობრივი გამოსავლიანობით მიიღება (სქემა 24).

როგორც ზემოთ აღვნიშნეთ, კარბონმუავათა ქლორანჰიდრიდების გარდაქმნის შესაძლებლობები მრავალმხრივია. მათ შორის მნიშვნელოვანია მათი ურთიერთქმედება ამინონაერთებთან, რამდენადაც აცილირების პროდუქტები საინტერესოა არა მხოლოდ პოტენციური ბიოლოგიური აქტიურობის, არამედ მნიშვნელოვანია ბისინდოლუბის სინთეზის თვალსაზრისითაც.

5-ფენილინდოლ-2-ილ-კარბონმუავას ქლორანჰიდრიდის (71) საფუძველზე, ჩვენ მიერ, მიღებულია [216] ჰიდრაზიდებისა და ამიდების რიგი (სქემა 24). ქლორანჰიდრიდით ამინოფუნქციის ნაერთების (პ-სულფანილიამიდი, იზონიკოტინის მუავას ამიდი, პ-ამინოაცეტოფენონი, ანტრანილის მუავა, 1-ნაფტილამინი) აცილირებას ვატარებდით აბსოლუტურ დიოქსანში ოთახის ტემპერატურაზე HCl -ის აქცეპტორის – ტრიეთილამინის თანაობისას.

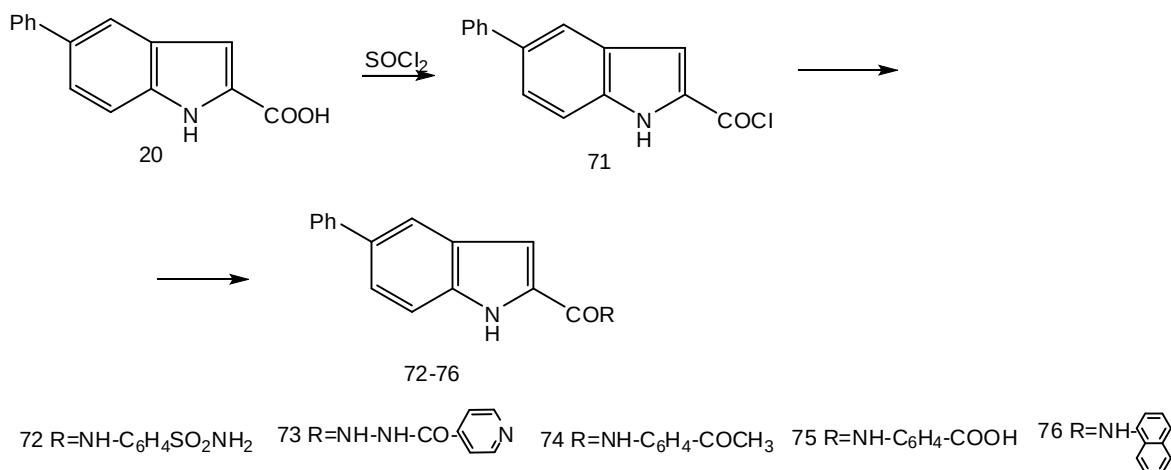
ქრომატოგრაფიულად სუფთა პროდუქტების (72-76) გამოსავლიანობამ შეადგინა 50-95%.

72-76 ნაერთების ინფრაწითელ სპექტრში (ვახელების ზეთში) შეიმჩნევა NH ჯგუფებისთვის დამახასიათებელი ორ-ორი შთანთქმის ზოლი – ინდოლური 3320 სმ^{-1} (72), 3340 სმ^{-1} (74,75) და 3270 სმ^{-1} (76) და ამიდური – 3360 სმ^{-1} (72,75), 3280 სმ^{-1} – (74), 3180 სმ^{-1} უბანში (76). ამიდური C=O მუღავნდება 1690 სმ^{-1} (72,75,76), 1700 სმ^{-1} უბანში (74).

73-ე ნივთიერების დასახასიათებლად შემოვიფარგლებით მხოლოდ იწ სპექტრის მონაცემებით, ვინაიდან ამ ნაერთის გასუფთავება გაძნელდა. იწ სპექტრში 72, 74-76 ნაერთების იწ სპექტრების მსგავსად შეიმჩნევა NH ჯგუფისთვის დამახასიათებელი ორი შთანთქმის ზოლი შესაბამისად 3330 (NHინდ) და 3280 (NHამიდ) სმ^{-1} უბანში. პიდრაზიდის C=O ჯგუფის შთანთქმა მუდგანდება 1690 სმ^{-1} უბანში.

ამ ნაერთების უი სპექტრების საშუალოტალღოვან უბანში არის ერთნაირი შთანთქმის მაქსიმუმები 262 ნმ-ზე (მხ) (72), 74, 266 ნმ-ზე (76) და 267 ნმ-ზე (75), რომლებიც ყველაზე მაღალინტენსიურ მაქსიმუმებს წარმოადგენენ 72-ე ნივთიერების სპექტრის გარდა, რომელშიც ყველაზე მაღალინტენსიურია 272 ნმ-ზე მდებარე მაქსიმუმი. გრძელტალღოვან უბანში მხოლოდ 72-ე ნივთიერებას აქვს გამოკვეთილი შთანთქმის მაქსიმუმი 318 ნმ-ზე, დანარჩენების უი სპექტრების ამ უბანში მაქსიმუმები შეინიშნება მხარის სახით. 72-ე ნივთიერების გამოკვეთილი მაქსიმუმი, ჩვენი აზრით, ალბათ სულფამიდური ჯგუფის შთანთქმითაა გამოწვეული.

სქემა 24



72-ე, 74-76-ე ნაერთთა ^1H -ბმრ სპექტრების მონაცემები მოტანილია ცხრილში 7.

72-ე ნივთიერების ^1H -ბმრ სპექტრში (დიმეთილსულფოქსიდში) (ცხრილი 8) ინდოლური და ამიდური NH სიგნალები მუდგანდება 10.62 და 11.93 ვმნ უბნებში ორი სინგლეტის სახით.

76-ე ნივთიერების ინდოლური NH მუდგანდება 10.22, ხოლო ამიდური NH 11.38. ძლიერი ველის უბანში 6.67 მუდგანდება 3H პროტონის დუბლეტური სიგნალი J_{13} 2.0 ჰც, 8.0 – ინდოლის ბირთვის 4H პროტონები სინგლეტის სახით, დანარჩენი არომატული პროტონების ცალსახა მიკუთვნება გაძნელებულია, ვინაიდან ისინი ქმნიან რთულ მულტიპლეტს 7.6-7.85 ვმნ უბანში (J_{46} 1.6 ჰც, J_{67} 7.5 ჰც).

72, 74-76-ე ნაერთების ^1H ბმრ სპექტრების მონაცემები დიმეთილსულფოქსიდში (DMSO- D_6),
 ცხრილი 8
 დ, ემნ, მულტიპლეტობა

N°	NH α ნდ	NH α მიდ	3-H	4-H	6-H	7-H	a-H	b-H	c-H	a-H	b-H	სხვა ჯგუფ.	J, ჰც
72	10.62 ს	11.93 ს	7.39 ს	7.76 დ	7.62 დდ	7.63 დ	7.48 დ	7.40 ტ	7.27 ტ	6.57 დ	6.72 დ	SO $_2$ NH $_2$	J $_{ab}$ 7.5
												7.37 ს	J $_{46}$ 1.6 J $_{67}$ 7.5
74	11.20 ს	11.40 ს	7.24 ს	7.8 დ	7.56 დდ	7.5 დ	7.58 დ	7.39 ტ	7.28 დ	6.57 დ	6.72 დ	COCH $_3$	J $_{ab}$ 7.5
												2.6 ს	J $_{46}$ 1.6 J $_{67}$ 7.5
75	11.4 ს	11.6 ს	7.22 ს	7.8 დ	7.6 დდ	7.52 დ	7.66 დ	7.40 ტ	7.28 დ	7.06 დ	7.44 დ	--	J $_{ab}$ 7.5
													J $_{46}$ 1.6 J $_{67}$ 7.5
76	10.22 ს	11.38 ს	6.67 დ	8.0 ს	7.6-7.85 მ	7.41 დ	7.41 დ	7.39 ტ	7.29 ტ	6.60 დ	6.70 დ	--	J $_{ab}$ 7.5
													J $_{46}$ 1.6 J $_{67}$ 7.5

2.4. 2-(2,5'-დიჰიდროქსიფენილ)ინდოლისა და მისი 5-ჩანაცვლებული ნაწარმების ანტიოქსიდანტური აქტიურობა

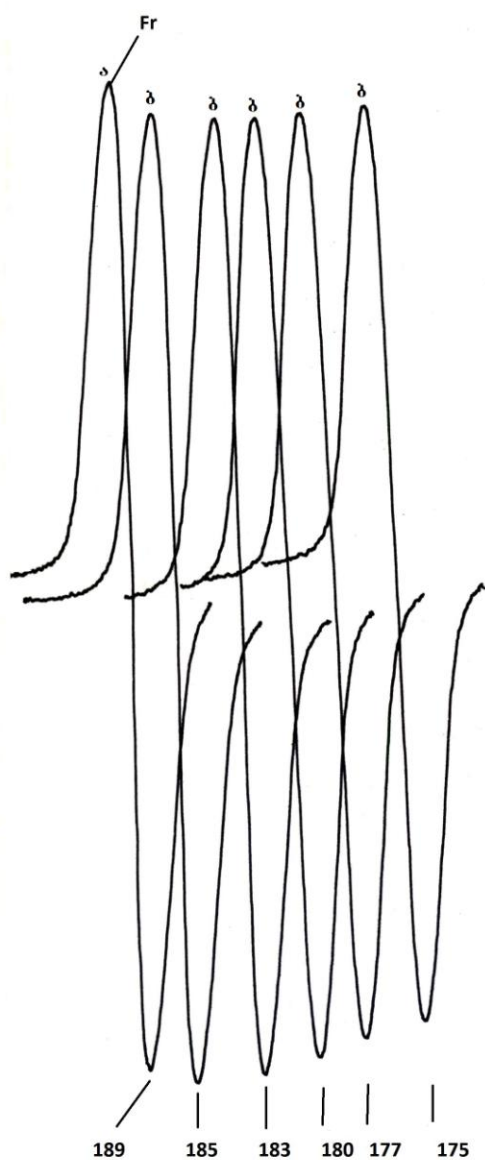
ანტიოქსიდანტური აქტიურობის (ანტიოქსიდანტური პოტენციალი) გასაზომად ვიყენებდით ელექტრონულ-პარამაგნიტური რეზონანსის (ეპრ) მეთოდს. ანტიოქსიდანტური აქტიურობა გაზომილ იქნა ფრემის მარილის (K_2SO_3)₂NO გამოყენებით აღწერილი მეთოდიკის მიხედვით [217]. მეთოდს საფუძვლად უდევს ანტიოქსიდანტების უნარი აღადგინონ ფრემის მარილის რადიკალი.

ფრემის მარილის წყალში გახსნისას წარმოიქმნება ფრემის რადიკალი, რომლის ეპრ სპექტრი შედგება სამი კომპონენტისაგან (სამი სიგნალისაგან). ჩვეულებრივ, ანტიოქსიდანტური აქტიურობის გასაზომად იყენებენ რეზონანსული ველის დაბალი ენერგიების უბანში მდებარე სიგნალს. ხსნარში შეტანისას ანტიოქსიდანტი აღადგენს ფრემის მარილის რადიკალს, რომლის კონცენტრაციის შემცირებასთან ერთად მცირდება შესაბამისი ეპრ-სიგნალის ინტენსიურობა.

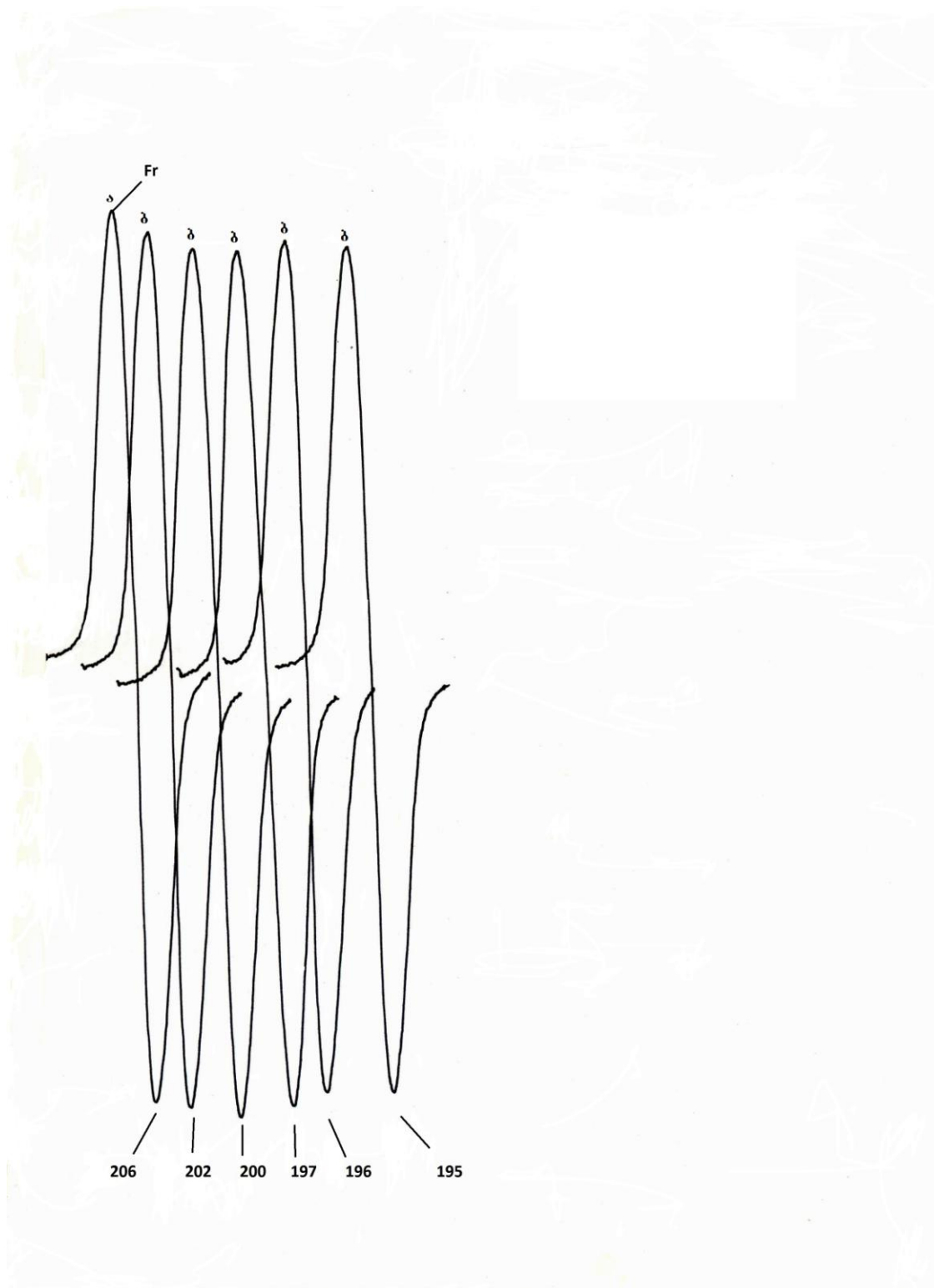
საკვლევი ნაერთის ანტიოქსიდანტური აქტიურობა ფასდება მის მიერ ფრემის რადიკალის კონცენტრაციის, ანუ შესაბამისი ეპრ-სიგნალის ინტეგრალური ინტენსიურობის, შემცირების მიხედვით გარკვეული დროის (10 წთ) განმავლობაში.

გაზომვების შედეგად დადგენილი იქნა, რომ საკვლევი ნივთიერებების (30-32) დამატებისას ადგილი აქვს ფრემის რადიკალის ეპრ-სიგნალის ინტეგრალური ინტენსიურობის შემცირებას. აღსანიშნავია, რომ ეს ხდება დროის მცირე მონაკვეთის განმავლობაში (დაახლოებით 1 წთ). შემდეგ, ახალი ულუფის დამატებამდე, ეპრ-სიგნალის ინტენსიურობა თითქმის უცვლელი რჩება (იხ. ნახ. 21-23). საკვლევი ნივთიერების მორიგი ულუფის დამატებისას აღწერილი სურათი მეორდება.

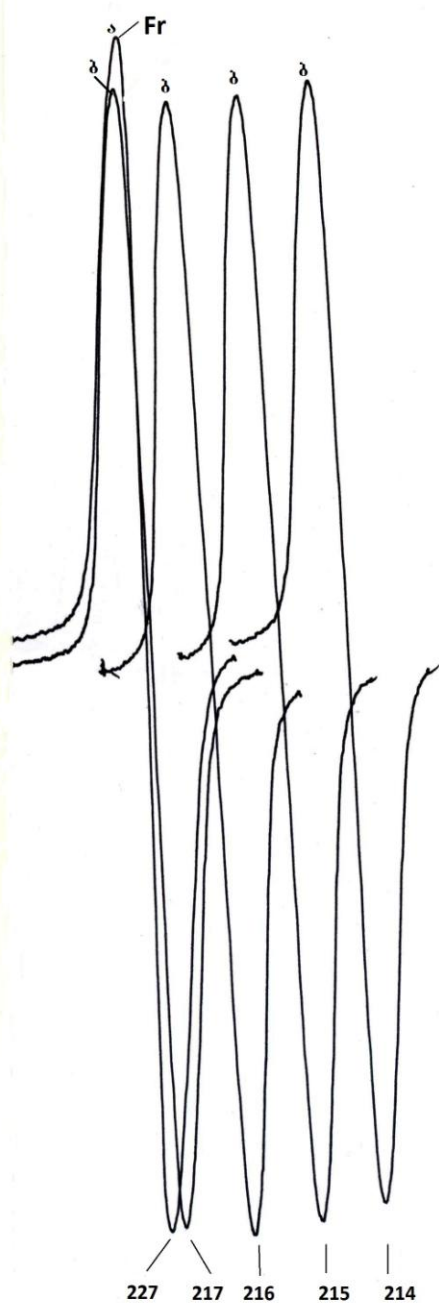
როგორც წესი, ანტიოქსიდანტური აქტიურობა იზომება ანტიოქსიდანტის მიერ ფრემის მარილის რადიკალების კონცენტრაციის შემცირებით დროის ერთეულში. სამწუხაროდ, საკვლევი ნიმუშების მცირე ხსნადობის გამო ვერ მოხერხდა მათი ანტიოქსიდანტური აქტიურობის რაოდენობრივი განსაზღვრა.



ნახ. 21. ეპრ სპექტრი: ა - ფრემის მარილის წყალხსნარის ეპრ სპექტრი,
 ბ - ფრემის მარილის წყალხსნარის ეპრ სპექტრი 2-(2',5'-დიჰიდროქსიფენილ)ინდოლის
 (30) დამატების შემდეგ



ნახ. 22. ეპრ სპექტრი: ა - ფრემის მარილის წყალხსნარის ეპრ სპექტრი; ბ - ფრემის მარილის წყალხსნარის ეპრ სპექტრი 2-(2',5'-დიჰიდროქსიფენილ)-5-მეთილინდოლის (31) დამატების შემდეგ



ნახ. 23. ეპრ სპექტრი: ა - ფრემის მარილის წყალხსნარის ეპრ სპექტრი; ბ -ფრემის მარილის წყალხსნარის ეპრ სპექტრი 2-(2',5'-დიჰიდროქსიფენილ)-5-ქლორინდოლის (32) დამატების შემდეგ

თავი 3. ექსპერიმენტული ნაწილი

რეაქციის მსვლელობის და ნაერთთა სისუფთავის კონტროლს, აგრეთვე R_f-ის მნიშვნელობების განსაზღვრას ვაწარმოებდით Silufol UV-254 ფირფიტებზე. სვეტის ქრომატოგრაფიისათვის სორბენტად ვიყენებდით სილიკაგელს ნაწილაკების ზომით 100-250 და 100-160 მკმ.

ინფრაწითელი სპექტრები გადაღებულია ხელსაწყოზე UR-20 და FTIR-სპექტრომეტრზე – „Thermo Nikolet“, AVATAR 370; შთანთქმის ელექტრონული სპექტრები – სპექტროფოტომეტრებზე Specord UV და „VARIAN“, CARRY 100; ბმრ სპექტრები – სპექტროფოტომეტრზე Brucker – 400 და Tasla BS-467. ქიმიური წანაცვლებების სიდიდეები გაზომილია შინაგანი სტანდარტის – ტეტრამეთილსილანის მიმართ 0.01 მ.გ. სიზუსტით. მას-სპექტრები რეგისტრირებულია სპექტრომეტრზე Varian MAT-31 და MX-1321A მაიონიზირებელი ელექტრონების ენერგია 70 ევ.

პიროყუძნისმჟავას ეთილის ესტერის დიფენილჰიდრაზონი (8). 5.8 გ (50 მმოლი) პიროყუძნისმჟავას ეთილის ესტერის ხსნარს 40 მლ ეთანოლში უმატებენ 11.25 გ (50 მმოლი) 4-ჰიდრაზინოდიფენილის ჰიდროქლორიდის (1) ხსნარს (40-50°C) 500 მლ წყალში და 4-5 წვეთ ძმარმჟავას. ურევენ 2 სთ-ის განმავლობაში ოთახის ტემპერატურაზე. ფილტრავენ, ნალექს რეცხავენ წყლით ნეიტრალურ რეაქციაზე და აშრობენ. მოყვითალო კრისტალებს ხსნიან ბენზოლში (100 მლ) და ლექავენ მცირე რაოდენობა ჰექსანით. ფილტრავენ, რეცხავენ ჰექსანით, აშრობენ. გამოსავლიანობა 8გ, (57%). T_{ღვ}. 97-98 °C. R_f 0,15 (ბენზოლი). იწ სპექტრი, ν, სმ⁻¹, (KBr): 1674 (CO), 1610 (C=N), 2800-3000 (CH_{არომ}), 3294 (NH_{ჰიდრაზონული}). უი სპექტრი, λ_{max} (lgε): 204 (4,23), 267 (3,76), 3386მ (4,37). ¹H-ბმრ სპექტრი, (D₆-დმსო), δ, გმნ, J, ჰც: 9,94 (ს, 1H, NH), 7,42 (ტ, 2H, b'H), 7,29 (ტ, 1H, c'H), 7,28-7,65 (მ, 9H), 1,27 (ტ, 3H, CH₃, J=7,09), 4,19 (კ, 2H, CH₂, J=6,9). ¹³C-ბმრ სპექტრი (D₆-დმსო), δ, მ.გ.: 164,88; 143,86; 139,91; 132,56; 132,12; 128,89; 128,80; 127,27; 126,55; 125,90; 114,12; 60,24; 14,26; 11,84. ნაპოვნია %: C 72,2; H 6,41; N 9,8; M⁺ 282. C₁₇H₁₈N₂O₂. გამოთვლილია %: C 72,3; H 6,42; N 9,92; M 282,34.

2-ეთოქსიკარბონილ-5-ფენილინდოლი (14). 6გ (21,3 მმოლი) პიროყუძნისმჟავას ეთილის ესტერის დიფენილჰიდრაზონს (8) უმატებენ 60 გ პფმე-ს და აცხელებენ 80°C 20 წთ-ის განმავლობაში. აცივებენ. წვრილი ჭავლით ასხამენ 1 ლ წყალში, ფილტრავენ, ნალექს რეცხავენ ნეიტრალურ რეაქციაზე და აშრობენ. გამოსავლიანობა 4,7გ (95%). ასუფთავებენ ქრომატოგრაფიულ სვეტზე. ელუენტი – ჰექსანი. გამოსავლიანობა – 4,6 გ, (58%). უფერო კრისტალები. T_{ღვ}. 174-175°C. (T_{ღვ}. 174-175°C [158]). R_f 0,8 (აცეტონი-ბენზოლი, 1:5). იწ სპექტრი, ν, სმ⁻¹, (KBr): 3309 (NH), 1689 (C=O). უი სპექტრი, λ_{max} (lgε): 206 (3,69); 260 (3,90); 300 ნმ (3,54). ნაპოვნია %: C 76,95; H 5,65; N 5,25. C₁₇H₁₅NO₂. გამოთვლილია %: C 76,98; H 5,66; N 5,28; M 265,31.

(8-13) ჰიდრაზონების სინთეზის ზოგადი მეთოდი. 8-13 ჰიდრაზონებს ღებულობენ მე-8 ნივთიერებისათვის აღწერილი მეთოდის მსგავსად (10 მმოლი) აცეტოფენონის ნაწარმისა (2-7) და (10 მმოლი) 4-ჰიდრაზინოდიფენილის ჰიდროქლორიდისაგან (1). მიღებული ნაერთები გასუფთავების გარეშე შეჰყავთ ციკლიზაციის რეაქციაში.

2,5-დიფენილინდოლი (15). მეთოდი ა. 1,2 გ (10 მმოლი) აცეტოფენონის (3), 2,43 გ (11 მმოლი) 4-ჰიდრაზინოდიფენილის ჰიდროქლორიდისა (1) და 40 გ პფმ-ს ნარევს ურევენ 80°C-ზე 45 წთ-ის განმავლობაში. სარეაქციო ნარევს აცივენ და ასხამენ 500 მლ ყინულიან წყალში. ნალექს ფილტრავენ, რეცხავენ ნეიტრალურ რეაქციაში, აშრობენ და აკრისტალებენ (ჰექსანი-ბენზოლი, 1:3) ნარევიდან. გამოსავლიანობა – 0,8 გ, (27%). უფერო კრისტალები. $T_{\text{გლ.}}$ 196°C. R_f 0,26 (ჰექსანი-ეთერი, 3:1). იწ სპექტრი, ν , სმ^{-1} , (ვაზელინის ზეთი): 3410 (NH). უი სპექტრი, λ_{max} (lg ϵ): 215 (4,4), 223 (4,58), 272 (4,2), 323 68 (3,52). ნაპოვნია %: C 89,18; H 5,60; N 5,21. $\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{N}$. გამოთვლილია %: C 89,19; H 5,61; N 5,20; M 269,34.

მეთოდი ბ. 2,6 გ (10 მმოლი) აცეტოფენონის დიფენილჰიდრაზონს (9), გასუფთავების გარეშე, უმატებენ 20 გ პფმ-ს და ნარევს აცხელებენ 80°C-ზე 45 წთ-ის განმავლობაში. გაცივების შემდეგ ასხამენ 400 მლ ყინულიან წყალში. ნალექს ფილტრავენ, რეცხავენ ნეიტრალურ რეაქციაში, აშრობენ და აკრისტალებენ (ჰექსანი-ბენზოლი, 1:3) ნარევიდან. გამოსავლიანობა – 0,8 გ, (27%). უფერო კრისტალები. $T_{\text{გლ.}}$ 196°C. R_f 0,26 (ჰექსანი-ეთერი, 3:1).

2-(პ-ნიტროფენილ)-5-ფენილინდოლი (16). მეთოდი ა. ღებულობენ 2,5-დიფენილინდოლის (15) ანალოგიურად 1,65 გ (10 მმოლი) პ-ნიტროაცეტოფენონისა (4) და 2,43 გ (11 მმოლი) 4-ჰიდრაზინოდიფენილის ჰიდროქლორიდისაგან (1) 80°C-ზე. გამოსავლიანობა – 0,37 გ, (12%). ყვითელი კრისტალები (ბენზოლიდან). $T_{\text{გლ.}}$ 204°C. R_f 0,36 (ბენზოლი). იწ სპექტრი, ν , სმ^{-1} , (ვაზელინის ზეთი): 3430 (NH), 1350, 1520 (NO_2). უი სპექტრი, λ_{max} (lg ϵ): 212 (4,44), 229 (4,45), 280 (3,40), 316 68 (3,34). ^{13}C -ბმრ სპექტრი (D_6 -დმსო), δ , მნ.: 145,61; 141,68; 138,38; 137,33; 135,55; 132,52; 128,71; 128,01; 126,46; 125,62; 125,03; 123,61; 122,17; 118,48; 111,54; 102,01. ნაპოვნია %: C 76,51; H 4,48; N 8,91. $\text{C}_{20}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2$. გამოთვლილია %: C 76,50; H 4,49; N 8,92; M 314,34.

მეთოდი ბ. ღებულობენ 2,5-დიფენილინდოლის (15) ანალოგიურად 3,1 (10 მმოლი) პ-ნიტროაცეტოფენონის დიფენილჰიდრაზონისაგან (10) 80°C-ზე. გამოსავლიანობა – 0,37 გ, (12%). ყვითელი კრისტალები (ბენზოლიდან). $T_{\text{გლ.}}$ 204°C. R_f 0,36 (ბენზოლი).

2-(პ-მეთოქსიფენილ)-5-ფენილინდოლი (17). მეთოდი ა. ღებულობენ 2,5-დიფენილინდოლის (15) ანალოგიურად 1,5 გ (10 მმოლი) პ-მეთოქსიაცეტოფენონისა (5) და 2,43 გ (11 მმოლი) 4-ჰიდრაზინოდიფენილის ჰიდროქლორიდისაგან (1) 85°C-ზე. პროდუქტს ასუფთავებენ ქრომატოგრაფიულ სვეტზე. ელუენტი – ბენზოლი. გამოსავლიანობა – 0,9 გ, (30%). უფერო კრისტალები. $T_{\text{გლ.}}$ 210-211°C. R_f 0,9 (ბენზოლი). იწ სპექტრი, ν , სმ^{-1} , (ვაზელინის ზეთი): 3425 (NH). უი სპექტრი, λ_{max} (lg ϵ): 214 (4,54), 227 (4,46), 286 (3,48), 316 68 (3,34). ნაპოვნია %: C 84,24; H 5,70; N 4,69. $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{NO}$. გამოთვლილია, %: C 84,25; H 5,72; N 4,68; M 299,37.

მეთოდი ბ. ღებულობენ 2,5-დიფენილინდოლის (15) ანალოგიურად 2,9 გ (10 მმოლი) პ-მეთოქსიაცეტოფენონის დიფენილჰიდრაზონისაგან (11) 85°C-ზე. გამოსავლიანობა – 0,9 გ, (30%). უფერო კრისტალები. $T_{\text{გლ.}}$ 210-211°C. R_f 0,9 (ბენზოლი).

2-(პ-ბრომფენილ)-5-ფენილინდოლი (18). მეთოდი ა. ღებულობენ 2,5-დიფენილინდოლის (15) ანალოგიურად 1,99 გ (10 მმოლი) პ-ბრომაცეტოფენონისა (6) და 2,43 გ (11 მმოლი) 4-ჰიდრაზინოდიფენილის ჰიდროქლორიდისაგან (1) 90°C-ზე. გამოსავლიანობა – 1,39 გ, (40%). უფერო კრისტალები (ჰექსანიდან). $T_{\text{გლ.}}$ 198-199°C. R_f 0,28 (ბენზოლი-ჰექსანი, 1:2). იწ სპექტრი, ν , სმ^{-1} , (ვაზელინის ზეთი): 3430 (NH). უი სპექტრი, λ_{max} (lg ϵ): 211 (4,40); 226

(4,26); 272 (3,78), 325 ნმ (3,59). ნაპოვნია %: C 68,97; H 4,08; N 4,03. $C_{20}H_{14}NBr$. გამოთვლილია %: C 68,98; H 4,05; N 4,02; M 348,34.

მეთოდი ბ. ღებულობენ 2,5-დიფენილინდოლის (15) ანალოგიურად 2,9 გ (10 მმოლი) პ-ბრომაცეტოფენონის დიფენილჰიდრაზონისაგან (12) $90^{\circ}C$ -ზე. გამოსავლიანობა – 1,39 გ, (40%). უფერო კრისტალები (ჰექსანიდან). $T_{\text{გლ.}}$ $198-199^{\circ}C$. R_f 0,28 (ბენზოლი-ჰექსანი, 1:2).

2-(დიბენზილ-4-ილ)-5-ფენილინდოლი (19). მეთოდი ა. ღებულობენ 2,5-დიფენილინდოლის (15) ანალოგიურად 2,24 გ (10 მმოლი) 4-აცეტილდიბენზილისა (7) და 2,43 გ (11 მმოლი) 4-ჰიდრაზინოდიფენილის ჰიდროქლორიდისაგან (1) $110^{\circ}C$ -ზე. გამოსავლიანობა – 1,12 გ, (30%). უფერო კრისტალები (ბენზოლიდან). $T_{\text{გლ.}}$ $200-201^{\circ}C$. R_f 0,32 (ჰექსანი-ეთერი, 2:1). იწ სპექტრი, ν , cm^{-1} , (ვაზელინის ზეთი): 3452 (NH). უი სპექტრი, λ_{max} (lg ϵ): 215 (4,41); 245 (4,13); 313 ნმ (4,30). ნაპოვნია %: C 90,07; H 6,18; N 3,74. $C_{28}H_{23}N$. გამოთვლილია %: C 90,04; H 6,21; N 3,75; M 373,49.

მეთოდი ბ. ღებულობენ 2,5-დიფენილინდოლის (15) ანალოგიურად 4,4 გ (10 მმოლი) 4-აცეტილდიბენზილის დიფენილჰიდრაზონისაგან (13) $110^{\circ}C$ -ზე. გამოსავლიანობა – 1,12 გ, (30%). უფერო კრისტალები (ბენზოლიდან). $T_{\text{გლ.}}$ $200-201^{\circ}C$. R_f 0,32 (ჰექსანი-ეთერი, 2:1).

2-ჰიდროქსიკარბონილ-5-ფენილინდოლი (20). 0,8 გ (3 მმოლი) 2-ეთოქსიკარბონილ-5-ფენილინდოლის (14), 200 მლ (10%) ნატრიუმის ჰიდროქსიდისა და იზოპროპილის სპირტის სუსპენზიას ადუღებენ 3 სთ-ის განმავლობაში. ხსნარს აცივებენ, ფილტრავენ და შეამჟავებენ 2N HCl-ით (pH 1). ფილტრავენ, ნალექს რეცხავენ წყლით ნეიტრალურ რეაქციაამდე და აშრობენ. გამოსავლიანობა – 0,57 გ (80%). $T_{\text{გლ.}}$ $245-246^{\circ}C$. ($T_{\text{გლ.}}$ $245-246^{\circ}C$ [158]). R_f 0,61 (ბენზოლი-ეთერი, 2:1). იწ სპექტრი, ν , cm^{-1} , (KBr): 3330 (NH), 1715 ($C=O$). უი სპექტრი, λ_{max} (lg ϵ): 250 (3,31), 273 (3,86), 305(მხ) ნმ (3,58). ^{13}C -ბმრ სპექტრი (D_6 -დმსო), δ , მნ.: 163,5; 141,67; 136,43; 132,4; 130,1; 128,03; 127,32; 126,47; 125,62; 123,04; 119,36; 112,53; 106,77. ნაპოვნია %: C 75,92; H 4,68. $C_{15}H_{11}NO_2$. გამოთვლილია %: C 75,94; H 4,67; M 237,25.

5-ფენილინდოლი (21). 0,7 გ (3 მმოლი) 2-ჰიდროქსიკარბონილ-5-ფენილინდოლის ნალ-ლობში $245-250^{\circ}C$ -ზე 4-5 წუთის განმავლობაში ატარებენ არგონს და ადუღებენ CO_2 -ის გამოყოფის შეწყვეტამდე. გამოსავლიანობა – 0,31 გ (55%) $T_{\text{გლ.}}$ $69-70^{\circ}C$. ($T_{\text{გლ.}}$ $245-246^{\circ}C$ [158]). R_f 0,63 (ბენზოლი).

2-(2,5'-დიჰიდროქსიფენილ)ინდოლი (30). მეთოდი ა). 7,6 გ (50 მმოლი) 2,5-დიჰიდროქსი-აცეტოფენონის (25), 5,4 გ (50 მმოლი) ფენილჰიდრაზინისა (1) და 49 გ პფმ-ს ნარევეს ურევენ $120-125^{\circ}C$ -ზე 20 წთ-ის განმავლობაში, აცივებენ და ასხამენ 1 ლ ყინულიან წყალში. ნალექს ფილტრავენ, რეცხავენ წყლით ნეიტრალურ რეაქციაამდე და აშრობენ. მიიღება 6,3 გ. აკრისტალებენ ბენზოლიდან. გამოსავლიანობა – 5,4 გ, (48%). რუხი კრისტალები. $T_{\text{გლ.}}$ $161-162^{\circ}C$. R_f 0,49 (ბენზოლი-ეთერი, 5:1). იწ სპექტრი, ν , cm^{-1} , (KBr): 3259 (NH), 3450 (OH), 2900-3070 (CH არომ). უი სპექტრი, λ_{max} (lg ϵ): 204 (4,05), 220 (4,33), 244 (4,2), 303 (3,91), 340 ნმ (4,22). ^{13}C -ბმრ სპექტრი (D_6 -დმსო), δ , მნ.: 153.59; 149.85; 149.17; 146.84; 136.07; 135.44; 128.05; 124.33; 120.78; 119.51; 118.98; 118.16; 115.28; 113.31; 111.29; 100.32. ნაპოვნია %: N 6,21. M^+ 225. $C_{14}H_{11}NO_2$. გამოთვლილია %: N 6,22; M 225,24.

მეთოდი ბ). 1,08 გ (10 მმოლი) ფენილჰიდრაზინისა და 1,52 გ (10 მმოლი) 2,5-დიჰიდროქსიაცეტოფენონის ნარევეს უმატებენ 10 გ პფმ-ს და ულტრაბგერით ზემოქმედებენ $50^{\circ}C$ -ზე 5 წთ-ის განმავლობაში. აცივებენ, ასხამენ 300 მლ წყალში. ნალექს ფილტრავენ, რეცხავენ წყლით ნეიტრალურ რეაქციაამდე და აშრობენ. ღებულობენ 2,05

გ. აკრისტალებენ ბენზოლიდან. გამოსავლიანობა – 1,34 გ, (60%). $T_{\text{გლ.}}$ 161-162°C. R_f 0,49 (ბენზოლი-ეთერი, 5:1).

2-(2',5'-დიჰიდროქსიფენილ)-5-მეთილინდოლი (31). ღებულობენ 30-ე ნაერთის ანალოგიურად 5 გ (33 მმოლი) 2,5-დიჰიდროქსიაცეტოფენონისა (25) და 5,2 გ (33 მმოლი) პ-ტოლილჰიდრაზინისაგან 110°C-ზე. აკრისტალებენ ბენზოლიდან. გამოსავლიანობა – 3,6 გ, (45%). ყვითელი კრისტალები. $T_{\text{გლ.}}$ 173-175°C. იწ სპექტრი, ν , სმ^{-1} , (KBr): 3255 (NH), 3448 (OH), 2900-3070 (CHარომ). უი სპექტრი, λ_{max} (lg ϵ): 204 (4,18), 225 (3,99), 253 (3,63), 303 (3,28), 340 ნმ (3,52). ნაპოვნია %: N 5,84. M^+ 239. $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{NO}_2$. გამოთვლილია %: N 5,86; M 239,27.

მეთოდი (ბ). ღებულობენ 2-(2',5'-დიჰიდროქსიფენილ)ინდოლის (30) ანალოგიურად 1,22 გ (10 მმოლი) პ-ტოლილჰიდრაზინისაგან 45°C-ზე 5 წთ-ის განმავლობაში. გამოსავლიანობა – 1,31 გ, (55%). ყვითელი კრისტალები. $T_{\text{გლ.}}$ 173-175°C.

2-(2',5'-დიჰიდროქსიფენილ)-5-ქლორინდოლი (32). ღებულობენ 30-ე ნაერთის ანალოგიურად 5 გ (33 მმოლი) 2,5-დიჰიდროქსიაცეტოფენონისა (25) და 6 გ (33 მმოლი) პ-ქლორფენილჰიდრაზინისაგან (23) 130°C-ზე. აკრისტალებენ ბენზოლიდან, გამოსავლიანობა – 3,2 გ, (40%). მოყვითალო კრისტალები. $T_{\text{გლ.}}$ 167-168 °C. იწ სპექტრი, ν , სმ^{-1} , (KBr): 3260 (NH), 3452 (OH), 2900-3070 (CHარომ). უი სპექტრი, λ_{max} (lg ϵ): 204 (3,74), 222 (4,30), 246 (4,17), 310 (3,99), 340 ნმ (4,22). ნაპოვნია %: N 5,47. M^+ 259. $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{NO}_2\text{Cl}$. გამოთვლილია %: N 5,46; M 259,69.

მეთოდი (ბ). ღებულობენ 2-(2',5'-დიჰიდროქსიფენილ)ინდოლის (30) ანალოგიურად 1,43 გ (10 მმოლი) პ-ქლორფენილჰიდრაზინისაგან (23) 70°C-ზე 5 წთ-ის განმავლობაში. გამოსავლიანობა – 1,30 გ, (50%). მოყვითალო კრისტალები. $T_{\text{გლ.}}$ 167-168 °C.

პ-ნიტროაცეტოფენონის დიბენზოფურან-3-ილ-ჰიდრაზონი (38). 4,1 გ (25 მმოლი) პ-ნიტროაცეტოფენონის (4) ხსნარს 30 მლ ეთანოლში უმატებენ 5,88 გ (25 მმოლი) დიბენზოფურან-3-ილ-ჰიდრაზინის (33) თბილ ხსნარს (50%) 400 მლ წყალში და 4-5 წვეთ ძმარმუავას. ურევენ ოთახის ტემპერატურაზე 2 სთ-ის განმავლობაში. გამოყოფილ ნალექს ფილტრავენ, რეცხავენ წყლით ნეიტრალურ რეაქციაში და აშრობენ. გამოსავლიანობა 6,8 გ, (72%). წითელი კრისტალები. $T_{\text{გლ.}}$ 74-75 °C. R_f 0,77 (ბენზოლი). იწ სპექტრი, ν , სმ^{-1} , (KBr): 3448 (NH), 1620 (C=N), 2900-3000 (CH), 1342, 1527 (NO_2). უი სპექტრი, λ_{max} (lg ϵ): 269 (3,95), 335მზ (3,35), 432მზ (3,19). ^{13}C -ბმრ სპექტრი (D_6 -დმსო), δ , მ.ნ.: 157,27; 150,12; 145,46; 141,51; 139,37; 129,74; 127,71; 126,21; 125,82; 123,98; 123,81; 123,15; 121,65; 119,99; 116,12; 111,32; 110,08. ნაპოვნია %: N 12,15. M^+ 345. $\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_3$. გამოთვლილია %: N 12,18; M 345,35.

2-პ-ნიტროფენილ-3H-ინდოლ[5,4-d]ბენზო[ხ]ფურანი (44). მეთოდი (ა). 4,7 გ (20 მმოლი) დიბენზოფურან-3-ილ ჰიდრაზინს (33), 3,3 გ (20 მმოლი) პ-ნიტროაცეტოფენონისა (4) და 70 გ პფმ-ს ნარეკს ურევენ 90-95 °C-ზე 1 სთ-ის განმავლობაში. აცივენ და ასხამენ 500 მლ ეთნოლიან წყალში. ნალექს ფილტრავენ, რეცხავენ წყლით ნეიტრალურ რეაქციაში და აშრობენ. ასუფთავებენ ქრომატოგრაფიულ სვეტზე, ელუენტი – ბენზოლი. გამოსავლიანობა – 0,69 გ, (10%). ყვითელი კრისტალები. $T_{\text{გლ.}}$ 275-276°C. R_f 0,5 (ბენზოლი). იწ სპექტრი, ν , სმ^{-1} , (KBr): 3420 (NH), 2900-3000 (CH), 1342, 1527 (NO_2). უი სპექტრი, λ_{max} (lg ϵ): 268 (3,83), 335 (მზ) ნმ (3,38). ნაპოვნია %: N 8,53. M^+ 328. $\text{C}_{20}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_3$. გამოთვლილია %: N 8,54; M 328,32.

მეთოდი (ბ). 3 გ (10 მმოლი) ჰიდრაზონისა (38) და 20 გ პფმ-ს ნარევეს ურევენ 90-95°C-ზე 1 სთ-ის განმავლობაში. აცივებენ და ამუშავებენ (ა) მეთოდის მიხედვით. გამოსავლიანობა – 0,69 გ, (10%). ყვითელი კრისტალები. $T_{\text{გლ.}}$ 275-276°C. R_f 0,5 (ბენზოლი).

2-ეთოქსიკარბონილ-3-ფორმილ-5-ფენილინდოლი (45). -5°C-მდე გაცივებულ 50 მლ ახლად გამოსხილ დიმეთილფორმამიდს მორევის პირობებში წვეთობით უმატებენ 3,84 გ (25 მმოლი) POCl_3 -ს. წარმოქმნილ კომპლექსს ოთახის ტემპერატურაზე ურევენ 1 სთ-ის განმავლობაში. შემდეგ ისევ აცივებენ -5°C-მდე. მიღებულ ვარდისფერ ხსნარს წვეთობით უმატებენ 1,3 გ (5 მმოლი) 2-ეთოქსიკარბონილ-5-ფენილინდოლის (14) ხსნარს 10 მლ დიმეთილფორმამიდში. სარეაქციო ნარევეს ურევენ 60°C-ზე 3სთ-ის განმავლობაში. აცივებენ და ასხამენ 100 გ დაწილადებულ ყინულზე. შეატუტიანებენ (pH 10). ნალექს ფილტრავენ. რეცხავენ ნეიტრალურ რეაქციაზე და აშრობენ. აკრისტალებენ ბენზოლიდან. გამოსავლიანობა – 1,26 გ, (88%). მოყვითალო კრისტალები. $T_{\text{დაშლ.}}$ >220°C. R_f 0,53 (ბენზოლი-ეთერი, 2:1). იწ სპექტრი, ν , სმ^{-1} , (KBr): 3409 (NH), 3178 (CH_2 ალდეჰ), 1635 (CO ალდეჰ), 1712 (ესტერული). უი სპექტრი, λ_{max} (lg ϵ): 268 (3,79), 329 ნმ (3,57). ^{13}C -ბმრ სპექტრი (D_6 -დმსო), δ , მ.ნ.: 187,80; 160,29; 140,91; 136,26; 135,47; 133,46; 129,17; 128,96; 127,09; 126,68; 120,26; 120,06; 118,78; 113,88; 113,66; 62,07; 14,27. ნაპოვნია %: C 73,79; H 5,16; N 4,78. M^+ 293. $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{NO}_3$. გამოთვლილია %: C 73,78; H 5,14; N 4,76; M 293,32.

2-ეთოქსიკარბონილ-3-დიმეთილამინომეთილ-5-ფენილინდოლი (46). 0°C-ზე გაცივებულ 3 მლ დიმეთილამინის 33%-იან წყალხსნარს ნელ-ნელა უმატებენ 1,3 მლ ძმარმჟავას და 1,5 გ (20 მმოლი) 40%-იან ფორმალინს. მიღებულ ხსნარს ამატებენ 0,53 გ (2 მმოლი) 2-ეთოქსიკარბონილ-5-ფენილინდოლის (14) ხსნარს 8 მლ ძმარმჟავაში. აცხელებენ 90°C-მდე და ურევენ 2 სთ-ის განმავლობაში. აცივებენ, ასხამენ 100 გ დაწილადებულ ყინულზე და შეატუტიანებენ (pH 10). წარმოქმნილ ნალექს ფილტრავენ, რეცხავენ წყლით ნეიტრალურ რეაქციაზე და აშრობენ KOH-ზე. გამოსავლიანობა – 0,4 გ, (62%). უფერო კრისტალები. $T_{\text{გლ.}}$ 128-129°C. R_f 0,30 (ბენზოლი). იწ სპექტრი, ν , სმ^{-1} , (KBr): 3317 (NH), 1674 (CO), 2800-3000 (CH არომ). უი სპექტრი, λ_{max} (lg ϵ): 206 (3,70). 261 (3,91), 306 ნმ (3,50). ^{13}C -ბმრ სპექტრი (D_6 -დმსო), δ , მ.ნ.: 161,66; 141,35; 135,72; 132,09; 128,82; 126,71; 126,49; 125,09; 119,28; 112,83; 60,32; 52,43; 45,12; 14,26. ნაპოვნია %: C 74,60; H 6,88; N 8,7. M^+ 322. $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2$. გამოთვლილია %: C 74,59; H 6,85; N 8,69; M 322,40.

2-ეთოქსიკარბონილ-3-დიმეთილამინომეთილ-5-ფენილინდოლის ჰიდროქლორიდი (47). 0,322 გ (1 მმოლი) 2-ეთოქსიკარბონილ-3-დიმეთილამინომეთილ-5-ფენილინდოლის (46) ხსნარს 100 მლ აბსოლუტურ მეთანოლში უმატებენ 15 მლ 33% მშრალი HCl-ის სპირტხსნარს და ურევენ 2 სთ-ის განმავლობაში ოთახის ტემპერატურაზე. შემდეგ უმატებენ 200 მლ მშრალ ეთერს. ნალექს ფილტრავენ, რეცხავენ მშრალი ეთერით და აშრობენ ვაკუუმში. გამოსავლიანობა – 0,3 გ, (90%). თეთრი კრისტალები. $T_{\text{გლ.}}$ 140-142°C. R_f 0,35 (ბენზოლი). იწ სპექტრი, ν , სმ^{-1} , (KBr): 3309 (NH), 1697 (CO), 2800-3000 (CH არომ), 2700 ($^+\text{NH}(\text{CH}_3)_2$).

2-(2,5'-დიჰიდროქსიფენილ)-3-ფენილაზონინდოლი (48). 0,09 გ (1 მმოლი) ანილინის დიაზოტირებით მიღებულ ხსნარს უმატებენ ნატრიუმის აცეტატის ნაჯერ ხსნარს (pH 6), წვეთობით და მორევის პირობებში უმატებენ 0,225 გ (1 მმოლი) 2-(2,5'-დიჰიდროქსიფენილ)ინდოლის (30) ხსნარს 30 მლ ეთანოლში. ურევენ 0°C-ზე 30 წუთის განმავლობაში. სარეაქციო ნარევი გადააქვთ 500 მლ ყინულიან წყალში, გამოყოფილ

ნალექს ფილტრავენ და აშრობენ. გამოსავლიანობა – 0,31 გ, (92%). მურა ფერის კრისტალები. $T_{\text{ლაშლ.}} > 300^{\circ}\text{C}$. R_f 0,31 (ბენზოლი-ეთერი, 1:1). იწ სპექტრი, ν , სმ^{-1} , (KBr): 1612 (N=N), 3417 (NH). უი სპექტრი, λ_{max} (lg ϵ): 212 (3,43), 261მხ (3,59), 296 (3,75), 303 (3,48), 350მხ (3,46), 424 ნმ (3,27). ნაპოვნია %: C 73,00; H 4,57. $\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_2$. გამოთვლილია %: C 73,01; H 4,60; M 329,35.

2-(2,5'-დიჰიდროქსიფენილ)-3-პ-ქლორფენილაზოინდოლი (49). ღებულობენ 2-(2,5'-დიჰიდროქსიფენილ)-3-ფენილაზოინდოლის (48) ანალოგიურად 0,225 გ (1 მმოლი) 2-(2,5'-დიჰიდროქსიფენილ)ინდოლისა (30) და 0,13 გ (1 მმოლი) პ-ქლორანილინისაგან. გამოსავლიანობა – 0,30 გ, (83%). მურა ფერის კრისტალები. $T_{\text{ლაშლ.}} > 330^{\circ}\text{C}$. R_f 0,30 (ბენზოლი-ეთერი, 1:1). იწ სპექტრი, ν , სმ^{-1} , (KBr): 1613 (N=N), 3400 (NH), 3230 (OH). უი სპექტრი, λ_{max} (lg ϵ): 204 (4,58), 294 (4,26), 351 (4,07), 4,456მ (3,96). ნაპოვნია %: C 66,17; H 3,87. $\text{C}_{20}\text{H}_{14}\text{N}_3\text{O}_2\text{Cl}$. გამოთვლილია %: C 66,18; H 3,89; M 467,26.

2-(2,5'-დიჰიდროქსიფენილ)-3-პ-ნიტროფენილაზოინდოლი (50). ღებულობენ 48-ე ნაერთის ანალოგიურად 0,225 გ (1 მმოლი) 2-(2,5'-დიჰიდროქსიფენილ)ინდოლისა (30) და 0,14 გ (1 მმოლი) პ-ნიტროანილინისაგან. გამოსავლიანობა – 0,50 გ, (54%). წითელი კრისტალები. $T_{\text{ლაშლ.}} > 300^{\circ}\text{C}$. R_f 0,50 (ბენზოლი-ეთერი, 2:1). იწ სპექტრი, ν , სმ^{-1} , (KBr): 1610 (N=N), 3420 (NH), 1332, 1510 (NO_2). უი სპექტრი, λ_{max} (lg ϵ): 204 (4,43), 260 (4,12), 300 (4,09), 445 ნმ (3,62). ნაპოვნია %: C 64,22; H 3,76. $\text{C}_{20}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_4$. გამოთვლილია %: C 64,23; H 3,77; M 374,35.

2-(2,5'-დიჰიდროქსიფენილ)-3-პ-სულფამიდოფენილაზოინდოლი (51). ღებულობენ 48-ე ნაერთის ანალოგიურად 0,225 გ (1 მმოლი) 2-(2,5'-დიჰიდროქსიფენილ)ინდოლისა (30) და 0,17 გ (1 მმოლი) პ-სულფამიდოანილისაგან. გამოსავლიანობა – 0,40 გ, (54%). მურა ფერის კრისტალები. $T_{\text{ლაშლ.}} > 320^{\circ}\text{C}$. R_f 0,49 (ბენზოლი-ეთერი, 1:1). იწ სპექტრი, ν , სმ^{-1} , (KBr): 1612 (N=N), 3332 (NH). უი სპექტრი, λ_{max} (lg ϵ): 208 (4,12), 270 (3,64), 303 (3,73), 251მხ (3,50), 430მ (3,55). ნაპოვნია %: C 58,86; H 4,03. $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}$. გამოთვლილია %: C 58,88; H 4,00; M 408,43.

2-(2,5'-დიჰიდროქსიფენილ)-3-ფენილაზო-5-მეთილინდოლი (52). ღებულობენ 48-ე ნაერთის ანალოგიურად 0,239 გ (1 მმოლი) 2-(2,5'-დიჰიდროქსიფენილ)-5-მეთილინდოლისა (31) და 0,09 გ (1 მმოლი) ანილინისაგან. გამოსავლიანობა – 0,25 გ, (70%). მურა ფერის კრისტალები. $T_{\text{ლაშლ.}} > 300^{\circ}\text{C}$. R_f 0,56 (ბენზოლი-ეთერი, 1:1). იწ სპექტრი, ν , სმ^{-1} , (KBr): 1620 (N=N), 3410 (NH). უი სპექტრი, λ_{max} (lg ϵ): 204 (4,34), 260 (3,72), 296 (3,31), 303 (3,25), 338 (მხ) (3,51), 352 (მხ) (3,46), 420 ნმ (3,39). ნაპოვნია %: C 73,50; H 5,03. $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_2$. გამოთვლილია %: C 73,53; H 4,99; M 343,38.

2-(2,5'-დიჰიდროქსიფენილ)-3-პ-ქლორფენილაზო-5-მეთილინდოლი (53). ღებულობენ 48-ე ნაერთის ანალოგიურად 0,239 გ (1 მმოლი) 2-(2,5'-დიჰიდროქსიფენილ)-5-მეთილინდოლისა (31) და 0,13 გ (1 მმოლი) პ-ქლორანილინისაგან. გამოსავლიანობა – 0,38 გ, (79%). მურა ფერის კრისტალები. $T_{\text{ლაშლ.}} > 330^{\circ}\text{C}$. R_f 0,53 (ბენზოლი-ეთერი, 2:1). იწ სპექტრი, ν , სმ^{-1} , (KBr): 1612 (N=N), 3286 (NH), 3386, 3417 (OH). უი სპექტრი, λ_{max} (lg ϵ): 204 (4,39), 222 (4,31), 252 (4,10), 312 (4,13), 417 ნმ (3,92). ნაპოვნია %: C 66,88; H 4,24. $\text{C}_{21}\text{H}_{16}\text{N}_3\text{O}_2\text{Cl}$. გამოთვლილია %: C 66,90; H 4,27; M 481,29.

2-(2,5'-დიჰიდროქსიფენილ)-3-ნიტროფენილაზო-5-მეთილინდოლი (54). ღებულობენ 48-ე ნაერთის ანალოგიურად 2-(2,5'-დიჰიდროქსიფენილ)-5-მეთილინდოლისა (31) და 0,14 გ (1 მმოლი) პ-ნიტროანილინისაგან. გამოსავლიანობა – 0,25 გ, (64%). მურა ფერის კრისტალები.

ტალები. $T_{\text{ლაშლ.}} > 300^{\circ}\text{C}$. R_f 0,44 (ბენზოლი-ეთერი, 1:1). იწ სპექტრი, ν , სმ^{-1} , (KBr): 1605 (N=N), 3400 (NH), 1327, 1512 (NO_2). უი სპექტრი, λ_{max} (lg ϵ): 204 (4,40), 227 (4,32), 303 (4,10), 445 ნმ (3,87). ნაპოვნია %: C 65,04; H 4,19. $\text{C}_{21}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_4$. გამოთვლილია %: C 65,00; H 4,16; M 388,38.

2-(2,5'-დიჰიდროქსიფენილ)-3-სულფამიდოფენილაზო-5-მეთილინდოლი (55). ღებულობენ 48-ე ნაერთის ანალოგიურად 2-(2,5'-დიჰიდროქსიფენილ)-5-მეთილინდოლისა (31) და 0,17 გ (1 მმოლი) პ-სულფამიდოანოლისაგან. გამოსავლიანობა – 0,25 გ, (50%). მურა ფერის კრისტალები. $T_{\text{ლაშლ.}} > 330^{\circ}\text{C}$. R_f 0,39 (ბენზოლი-ეთერი, 1:1). იწ სპექტრი, ν , სმ^{-1} , (KBr): 1620 (N=N), 3378 (NH). უი სპექტრი, λ_{max} (lg ϵ): 208 (4,14), 264 (3,76), 302 (3,87), 351 (3,50), 430 ნმ (3,58). ნაპოვნია %: C 60,00; H 4,17. $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}$. გამოთვლილია %: C 59,70; H 4,29; M 422,46.

N-მეთილ-2-ეთოქსიკარბონილ-5-ფენილინდოლი (56). 0,22 გ (4 მმოლი) KOH-სა და 2,5 მლ დიმეთილსულფოქსიდის სუსპენზიას ოთახის ტემპერატურაზე უმატებენ 0,27 გ (1 მმოლი) 2-ეთოქსიკარბონილ-5-ფენილინდოლს (14) და ურევენ 1 სთ-ის განმავლობაში. სარეაქციო ნარევეს ოთახის ტემპერატურაზე მუდმივი მორევის პირობებში უმატებენ 0,28 გ (2 მმოლი) მეთილიოდიდს. მიღებულ ხსნარს ასხამენ წყალში და ფილტრავენ. ნალექს რეცხავენ წყლით და აშრობენ. გამოსავლიანობა – 0,25 გ, (90%). უფერო კრისტალები. $T_{\text{ლლ.}}$ 118-119 $^{\circ}\text{C}$. R_f 0,38 (ჰექსანი-ბენზოლი, 1:1). იწ სპექტრი, ν , სმ^{-1} , (KBr): 2810 (N-CH₃), 1713 (CO). უი სპექტრი, λ_{max} (lg ϵ): 207 (3,71), 262 (3,94), 302 ნმ (3,55). ¹³C-ბმრ სპექტრი (D_6 -დმსო), δ , მნ.: 161,24; 140,84; 138,81; 132,92; 128,84; 126,70; 124,33; 120,02; 111,40; 109,97; 60,37; 40,10; 31,68; 14,16. ნაპოვნია %: C 77,64; H 6,02, N 5,33. M^+ 279. $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{NO}_2$. გამოთვლილია %: C 77,49; H 6,09, N 5,02; M 279,33.

2-ეთოქსიკარბონილ-3-(2,4'-დინიტრო)ფენილაზო-5-ფენილინდოლი (57)

I. 2,4-დინიტროფენილდიაზონიუმის ტეტრაფთორბორატის სინთეზი. 2,7 გ (15 მმოლი) 2,4-დინიტროფენილამინის დიაზოტირებით მიღებულ ნედლი დიაზონიუმის ჰიდროსულფატის ხსნარში შეაქვთ ექვიმოლურ რაოდენობაზე 5-10%-ით ჭარბი ტეტრაფთორბორწყალბადმჟავას 42%-იანი ხსნარი. სარეაქციო მასას მუდმივი მორევის პირობებში აყოვნებენ 6 სთ-ის განმავლობაში და მიღებულ დიაზონიუმის ტეტრაფთორბორატის კრისტალების გაფილტრავენ, ჩარეცხავენ pH 7-მდე ცივი წყლით და აშრობენ.

II. აზოშეუღლების რეაქცია. 25 მლ ქლოროფორმში შეაქვთ 0,02 გ (1 მმოლი) დიაზონიუმის ტეტრაფთორბორატი და 1 მმოლი ბენზილტრიმეთილამონიუმის ქლორიდი (BTMAC). დიაზონიუმის მარილის სრული გახსნის შემდეგ ამატებენ 0,265 გ (1 მმოლი) 2-ეთოქსიკარბონილ-5-ფენილინდოლს (14), ურევენ 6 სთ-ის განმავლობაში ოთახის ტემპერატურაზე, გამოყოფილ ნალექს ფილტრავენ, რეცხავენ განზავებული სპირტით რამდენჯერმე და აშრობენ. ასუფთავებენ ქრომატოგრაფიულ სვეტზე. ელუენტი – ჰექსანი. გამოსავლიანობა – 0,09 გ, (20%). ღია წითელი კრისტალები. $T_{\text{ლლ.}}$ 205-206 $^{\circ}\text{C}$. R_f 0,35 (ბენზოლი). იწ სპექტრი, ν , სმ^{-1} , (KBr): 3309 (NH), 1689 (CO), 1620 (N=N), 1535, 1388 (NO_2), 2850-3000 (CH_{არომ}). უი სპექტრი, λ_{max} (lg ϵ): 410 (მხ) ნმ (3,73). ნაპოვნია %: N 15,23. $\text{C}_{23}\text{H}_{17}\text{N}_5\text{O}_6$. გამოთვლილია %: N 15,25; M 459,41.

N-მეთილ-2-ეთოქსიკარბონილ-3-(2,4'-დინიტრო)ფენილაზო-5-ფენილინდოლი (58). ღებულობენ 57-ე ნაერთის ანალოგიურად 0,279 გ (1 მმოლი) N-მეთილ-2-ეთოქსიკარბონილ-5-ფენილინდოლისაგან (56). გამოსავლიანობა – 0,08 გ, (18%). წითელი კრისტალები. $T_{\text{ლლ.}}$ 195-196 $^{\circ}\text{C}$. R_f 0,41 (ბენზოლი). იწ სპექტრი, ν , სმ^{-1} , (KBr): 1712 (CO), 1600 (N=N), 1558, 1335

(NO₂). უი სპექტრი, λ_{max} (lgε): 567 ნმ (3,56). ნაპოვნია %: N 14,77. C₂₄H₁₉N₅O₆. გამოთვლილია %: N 14,79; M 473,44.

2-ეთოქსიკარბონილ-3-იზონიტროზო-5-ფენილინდოლი (59). 0,13 გ (0,5 მმოლი) 2-ეთოქსიკარბონილ-5-ფენილინდოლს (14) 15 მლ ყინულოვან ძმარმჟავაში უმატებენ 1,72 გ (25 მმოლი) NaNO₂-ს და ურევენ 90°C-ზე 2 სთ-ის განმავლობაში. სარეაქციო ნარევს აციფებენ, ანზავებენ 100 მლ წყლით. აჯერებენ ნატრიუმის სულფატით. გამოყოფილ ნალექს ფილტრავენ, რეცხავენ წყლით და აშრობენ. გამოსავლიანობა – 0,13 გ, (90%). ყვითელი კრისტალები. T_{ლღ}. 159-160°C. R_f 0,30 (ბენზოლი). იწ სპექტრი, ν, სმ⁻¹, (ვაზელინი): 3300-3600 (OH). უი სპექტრი, λ_{max} (lgε): 209 (3,44), 223 (3,25), 252 ნმ (4,11). ნაპოვნია %: N 9,45. C₁₇H₁₄N₂O₃. გამოთვლილია %: N 9,53; M 294,30.

N-ეთილ-2-ეთოქსიკარბონილ-5-ფენილინდოლი (60). ღებულობენ N-მეთილ-2-ეთოქსიკარბონილ-5-ფენილინდოლს (56) ანალოგიურად 0,27 გ (1 მმოლი) 2-ეთოქსიკარბონილ-5-ფენილინდოლისა (14) და 0,13 გ (2 მმოლი) ეთილქლორიდისაგან. გამოსავლიანობა – 0,27 გ, (92%). უფერო კრისტალები. T_{ლღ}. 87-88°C. R_f 0,39 (ჰექსანი-ბენზოლი, 1:1). იწ სპექტრი, ν, სმ⁻¹, (KBr): 2870 (N-C₂H₅), 1710 (CO). უი სპექტრი, λ_{max} (lgε): 206 (3,77), 267 (4,29), 310 ნმ (3,80). ¹³C-ბმრ სპექტრი (D₆-დმსო), δ, მნ.: 141,11; 137,4; 128,06; 126,49; 125,89; 124,09; 119,97; 110,08; 109,89; 59,55; 38,95; 15,20; 13,91. ნაპოვნია %: C 77,70; H 6,61. M⁺ 293. C₁₉H₁₉NO₂. გამოთვლილია %: C 77,88; H 6,48; M 293,36.

N-ბუთილ-2-ეთოქსიკარბონილ-5-ფენილინდოლი (61). ღებულობენ N-მეთილ-2-ეთოქსიკარბონილ-5-ფენილინდოლის (56) ანალოგიურად 0,27 გ (1 მმოლი) 2-ეთოქსიკარბონილ-5-ფენილინდოლისა (14) და 0,27 გ (2 მმოლი) ბუთილბრომიდისაგან. გამოსავლიანობა – 0,28 გ, (87%). უფერო კრისტალები. T_{ლღ}. 57-58°C. R_f 0,40 (ჰექსანი-ბენზოლი, 1:1). იწ სპექტრი, ν, სმ⁻¹, (KBr): 2870 (N-C₄H₉), 1690 (CO). უი სპექტრი, λ_{max} (lgε): 215 (4,11), 256 (4,41), 270 ნმ (4,85). ნაპოვნია %: C 78,51; H 7,18. C₂₁H₂₃NO₂. გამოთვლილია %: C 78,58; H 7,17; M 321,41.

N-ბენზილ-2-ეთოქსიკარბონილ-5-ფენილინდოლი (62). ღებულობენ N-მეთილ-2-ეთოქსიკარბონილ-5-ფენილინდოლის (56) ანალოგიურად 0,27 გ (1 მმოლი) 2-ეთოქსიკარბონილ-5-ფენილინდოლისა (14) და 0,34 გ (2 მმოლი) ბენზილქლორიდისაგან. გამოსავლიანობა – 0,28 გ, (87%). უფერო კრისტალები. T_{ლღ}. 112-113°C. იწ სპექტრი, ν, სმ⁻¹, (KBr): 2810-2820 (N-CH₂C₆H₅), 1704 (CO). უი სპექტრი, λ_{max} (lgε): 205 (3,13), 279 (3,89), 302 ნმ (3,72).

N-ალილ-2-ეთოქსიკარბონილ-5-ფენილინდოლი (63). ღებულობენ N-მეთილ-2-ეთოქსიკარბონილ-5-ფენილინდოლის (56) ანალოგიურად. 0,27 გ (1 მმოლი) 2-ეთოქსიკარბონილ-5-ფენილინდოლისა (14) და 0,33 გ (2 მმოლი) ალილიოდიდისაგან. მოყვითალო სითხე. T_{ლღ}. 55°C. გამოსავლიანობა – 0,27 გ, (85%). იწ სპექტრი, ν, სმ⁻¹, (KBr): 2810 (N-CH=CH₂), 1712 (CO), 1643 (C=C), 2862-3063 (CH). უი სპექტრი, λ_{max} (lgε): 249 (3,44), 282 (4,03), 300 ნმ (4,12). ნაპოვნია %: C 79,02; H 5,92, N 4,37. C₂₀H₁₈NO₂. გამოთვლილია %: C 78,9; H 5,83; M 304,36.

2-ეთოქსიკარბონილ-3-ფორმილ-5-ფენილინდოლის ოქსიმი (64). 0,147 გ (5 მმოლი) 2-ეთოქსიკარბონილ-3-ფორმილ-5-ფენილინდოლს (45) 20 მლ დიმეთილფორმამიდში უმატებენ 0,069 გ (1 მმოლი) ჰიდროქსილამინის ჰიდროქლორიდს. 80°C-ზე 5 სთ-ის დუდილის შემდეგ ხსნარს აციფებენ. ხსნიან 100 მლ წყალში, ფილტრავენ, რეცხავენ წყლით, აშრობენ. ასუფთავებენ ქრომატოგრაფიულ სვეტზე, ელუენტი (ჰექსანი-ბენზოლი, 1:10). გამოსავლიანობა – 0,17 გ, (60%). თეთრი კრისტალები. T_{ლღ}. 223-224°C. R_f 0,53 (ბენზოლი-ეთერი, 2:1). იწ სპექტრი, ν, სმ⁻¹, (ვაზელინი): 3310 (NHინდ), 1670 (CO), 1640

(C=N), 3410 (OH). უი სპექტრი, $\lambda_{\max}$ (lgε): 272 (4,39), 322 ნმ (4,02). ^{13}C -ბმრ სპექტრი (D_6 -დმსო), δ, მ.ნ.: 160,88; 144,60; 141,14; 136,02; 133,96; 128,88; 128,79; 128,27; 126,76; 126,68; 126,13; 125,11; 124,75; 121,56; 114,43; 113,20; 61,00; 14,20. ნაპოვნია %: C 70,30; H 5,21, N 9,06. $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_3$. გამოთვლილია %: C 70,13; H 5,19, N 9,09; M 308,33.

2-ეთოქსიკარბონილ-3-ფორმილ-5-ფენილინდოლის ფენილჰიდრაზონი (65). 0,147 გ (5 მმოლი) 2-ეთოქსიკარბონილ-3-ფორმილ-5-ფენილინდოლის (45) ხსნარს 15 მლ დიმეთილ-ფორმამიდში უმატებენ 0,6 მლ ყინულოვან ძმარმუავას და 0,216 გ (2 მმოლი) ახლადგამოხდილ ფენილჰიდრაზინს. ხსნარს ურევვენ 1 სთ-ის განმავლობაში ოთახის ტემპერატურაზე. ხსნარი 100 მლ წყალში. გამოყოფილ კრისტალებს ფილტრავენ, რეცხავენ წყლით და აშრობენ. ასუფთავებენ ქრომატოგრაფიულ სვეტზე, ელუენტი (ჰექსანი-ბენზოლი, 1:5). გამოსავლიანობა – 0,34 გ, (90%). ყვითელი კრისტალები. $T_{\text{გლ.}}$ 144-145°C. R_f 0,8 (ბენზოლი-ეთერი, 3:1). იწ სპექტრი, ν, სმ^{-1} , (ვახელინი): 3310 (NH ინდ), 1670 (CO), 1640 (C=N), 3200-3300 (NH ჰიდრაზონული). უი სპექტრი, $\lambda_{\max}$ (lgε): 267 (3,88), 275 (3,84), 401 ნმ (3,44). ^{13}C -ბმრ სპექტრი (D_6 -დმსო), δ, მ.ნ.: 161,14; 145,53; 141,29; 136,29; 133,65; 133,37; 129,34; 129,18; 129,02; 128,97; 128,88; 126,88; 126,73; 126,53; 124,83; 124,56; 122,06; 121,95; 118,49; 118,39; 113,09; 11,75; 60,73; 14,32. ნაპოვნია %: C 75,19; H 5,47, N 10,94. $\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_2$. გამოთვლილია %: C 75,2; H 5,48, N 10,97; M 383,44.

2-ეთოქსიკარბონილ-3-ფორმილ-5-ფენილინდოლის თიოსემიკარბაზონი (66). 0,08 გ (3 მმოლი) 2-ეთოქსიკარბონილ-3-ფორმილ-5-ფენილინდოლის (45) გაცხელებით ხსნარი 20 მლ ეთანოლში, უმატებენ 0,08 გ (6 მმოლი) თიოსემიკარბაზიდს და ადუღებენ 4 სთ-ის განმავლობაში. ხსნარის გაცივების შემდეგ გამოყოფილ ყვითელ კრისტალებს ფილტრავენ, რეცხავენ ეთანოლით და აშრობენ. გამოსავლიანობა – 0,08 გ, (88%). $T_{\text{გლ.}}$ 224-225°C. R_f 0,41 (ბენზოლი-ეთერი, 2:1). იწ სპექტრი, ν, სმ^{-1} , (ვახელინი): 3310 (NH ინდ), 1690 (CO), 1640 (C=N). უი სპექტრი, $\lambda_{\max}$ (lgε): 262 (4,3), 281 (4,39), 340 (4,2), 373 ნმ (4,0). ^{13}C -ბმრ სპექტრი (D_6 -დმსო), δ, მ.ნ.: 177,58; 160,83; 141,26; 140,40; 136,09; 134,30; 128,82; 127,81; 126,98; 126,7; 125,33; 125,03; 124,70; 122,12; 121,60; 115,60; 113,18; 61,20; 14,22. ნაპოვნია %: C 68,3; H 5,4, N 16,72. $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_2$. გამოთვლილია %: C 68,26; H 5,39, N 16,77; M 334,37.

2-ეთოქსიკარბონილ-5-ფენილ-3-ფორმილინდოლის იზონიკოტინოილჰიდრაზიდი (67). ღებულობენ 66-ე ნაერთის ანალოგიურად 0,1 გ (3 მმოლი) ალდეჰიდისა (45) და 0,9 გ (7 მმოლი) იზონიკოტინოილჰიდრაზიდისაგან. გამოსავლიანობა – 0,12 გ, (86%). $T_{\text{გლ.}}$ 269-270°C. R_f 0,47 (ბენზოლი-ეთერი, 2:1). იწ სპექტრი, ν, სმ^{-1} , (ვახელინი): 3310 (NH ინდ), 1680 (CO ამიდური), 1640 (C=N). უი სპექტრი, $\lambda_{\max}$ (lgε): 273 (4,36), 337 (4,09), 364 ნმ (4,04). ^{13}C -ბმრ სპექტრი (D_6 -დმსო), δ, მ.ნ.: 168,24; 161,44; 160,76; 150,26; 149,73; 145,09; 142,01; 141,15; 140,71; 136,07; 134,31; 128,92; 128,84; 127,53; 126,76; 126,41; 125,23; 125,03; 122,06; 121,61; 116,31; 113,21; 61,21; 14,29. ნაპოვნია %: C 69,7; H 4,79, N 13,5. $\text{C}_{24}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_3$. გამოთვლილია %: C 69,9; H 4,85, N 13,59; M 412,44.

3,4-დიჰიდრო-4-ოქსოპირიდაზინო-[4,5-ბ]-8-ფენილ-1H-ინდოლი (69). 0,147 გ (5 მმოლი) ალდეჰიდის (45) სუსპენზიას 20 მლ ყინულოვან ძმარმუავაში უმატებენ 0,05 გ (1 მმოლი) ჰიდრაზინჰიდრატს და ურევვენ ოთახის ტემპერატურაზე 30 წთ-ის განმავლობაში. წარმოქმნილ ყვითელ სუსპენზიას ადუღებენ 1,5 სთ. ფილტრავენ, ნალექს რეცხავენ ცივი ძმარმუავით, შემდეგ წყლით – ნეიტრალურ რეაქციამდე და აშრობენ. აკრისტალებენ დიმეთილფორმამიდიდან. გამოსავლიანობა – 0,12 გ, (92%). $T_{\text{გლ.}}$ >275°C. R_f 0,29 (ბენზოლი-ეთერი, 2:1). იწ სპექტრი, ν, სმ^{-1} , (ვახელინი): 3400-3500 (NH), 1670 (CO),

1620 (C=N). უი სპექტრი, $\lambda_{\max}$ (Ige): 275 (3,92), 320 (3,25), 330 ნმ (3,19). ^{13}C -ბმრ სპექტრი (D_6 -დმსო), δ , მ.ნ.: 155,69; 140,59; 138,37; 134,15; 133,76; 133,42; 132,23; 129,21; 128,90; 126,94; 126,84; 126,26; 121,47; 119,47; 117,81; 113,34. ნაპოვნია %: C 73,65; H 4,31, N 16,04. $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}$. გამოთვლილია %: C 73,56; H 4,21; N 16,09; M 261.

4-ქლორპირიდაზინო-[4,5-b]-8-ფენილ-1H-ინდოლი (70). 0,261 გ (1 მმოლი) ნაერთს (70) აცივებენ 0°C და წვეთობით უმატებენ 6-7 მლ ცივ POCl_3 -ს. სარეაქციო ნარევის ადუღებენ 7 სთ-ის განმავლობაში. რეაქციაში შეუსვლელ POCl_3 -ს აორთქლებენ. ნაშთს უმატებენ 50 მლ დიეთილის ეთერს და ურევენ 30 წთ. ეთერს აცილებენ. ნაშთს უმატებენ 50 მლ წყალს და ანეიტრალბენ ამონიუმის ტუტის განზავებული ხსნარით. გამოყოფილ ნალექს ფილტრავენ, რეცხავენ წყლით, ცხელი დიმეთილფორმამდით, წყლით და აშრობენ. მოყვითალო კრისტალები. გამოსავლიანობა – 0,19 გ, (70). $T_{\text{ლაჟ}} > 250^\circ\text{C}$.

5-ფენილ-ინდოლ-2-ილ-კარბონმჟავას ქლორანჰიდრიდი (71). 0,237 გ (5 მმოლი) 2-ჰიდროქსიკარბონილ-5-ფენილინდოლის (20) ხსნარს 50 მლ აბსოლუტურ დიოქსანში მუდმივი მორევის პირობებში 0°C -ზე წვეთობით უმატებენ 10 მლ თიონილქლორიდის ხსნარს 10 მლ აბსოლუტურ დიოქსანში. ურევენ 45°C -ზე 3 სთ-ის განმავლობაში. გამხსნელს აორთქლებენ შემცირებული წნევის ქვეშ. მშრალ ნაშთს ხსნიან 30 მლ აბსოლუტურ ბენზოლში და ისევ აორთქლებენ მშრალ ნაშთამდე. ამ პროცესს იმეორებენ 2-ჯერ. ნალექს ისევ ხსნიან აბსოლუტურ ბენზოლში, აორთქლებენ 15 მლ-მდე და გამოლექავენ აბსოლუტური ჰექსანით. ნალექს ფილტრავენ და აშრობენ ვაკუუმ-ექსიკატორში. ნედლი პროდუქტით ახდენენ ამინოფუნქციის ნაერთების აცილირებას.

5-ფენილ-ინდოლ-2-ილ-კარბონმჟავას პ-სულფამიდოფენილამიდი (72). 0,38 გ (1,5 მმოლი) 5-ფენილინდოლ-2-კარბონმჟავას ქლორანჰიდრიდის (71) ხსნარს 50 მლ აბსოლუტურ დიოქსანში უმატებენ 50 მლ ტრიეთილამინს და მუდმივი მორევის პირობებში 0,34 გ (2 მმოლი) პ-სულფამიდოანლინს. აყოვნებენ ოთახის ტემპერატურაზე 2 სთ-ის განმავლობაში. ანზავენ 100 მლ წყლით და აშრობენ. გამოსავლიანობა – 0,34 გ, (60%). $T_{\text{ლაჟ}} > 280^\circ\text{C}$. R_f 0,23 (ბენზოლი-ეთერი, 2:1). იწ სპექტრი, ν , სმ^{-1} , (ვაზელინი): 3320 (NHინდ), 3360 (NHამიდ), 1690 (CO). უი სპექტრი, $\lambda_{\max}$ (Ige): 262 (მხ) (3,19), 272 (4,26), 318 ნმ (4,0). ^{13}C -ბმრ სპექტრი (D_6 -დმსო), δ , მ.ნ.: 159,89; 141,96; 141,25; 138,53; 132,53; 128,85; 128,79; 127,54; 126,72; 126,60; 126,49; 123,64; 119,73; 119,58; 112,89; 105,09. ნაპოვნია %: N 10,71. $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$. გამოთვლილია %: N 10,74; M 391,44.

5-ფენილ-ინდოლ-2-ილ-კარბონმჟავას იზონიკოტინოილჰიდრაზიდი (73). ღებულობენ 72-ე ნაერთის ანალოგიურად 0,27 გ (2 მმოლი) იზონიკოტინის მჟავას ჰიდრაზიდისგან. გამოსავლიანობა – 0,29 გ, (55%). $T_{\text{ლაჟ}} > 190^\circ\text{C}$. R_f 0,42 (ბენზოლი-ეთერი, 2:1). იწ სპექტრი, ν , სმ^{-1} , (ვაზელინი): 3330 (NHინდ), 3280 (NHამიდ), 1690 (CO). ნაპოვნია %: N 15,69. $\text{C}_{21}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_2$. გამოთვლილია %: N 15,73; M 356,37.

5-ფენილ-ინდოლ-2-ილ-კარბონმჟავას პ-აცეტილანილიდი (74). ღებულობენ 72-ე ნაერთის ანალოგიურად 0,27 გ (2 მმოლი) პ-ამინოაცეტოფენონისგან. გამოსავლიანობა – 0,26 გ, (50%). $T_{\text{ლაჟ}} > 200^\circ\text{C}$. R_f 0,34 (ბენზოლი-ეთერი, 2:1). იწ სპექტრი, ν , სმ^{-1} , (ვაზელინი): 3340 (NHინდ), 3280 (NHამიდ), 1700 (CO). უი სპექტრი, $\lambda_{\max}$ (Ige): 266 (4,22), 280 ნმ (3,86). ნაპოვნია %: N 7,8. $\text{C}_{23}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2$. გამოთვლილია %: N 7,9; M 354,40.

5-ფენილ-ინდოლ-2-ილ-კარბონმჟავას პ-ჰიდროქსიკარბონილფენილამიდი (75). ღებულობენ 72-ე ნაერთის ანალოგიურად 0,27 გ, (2 მმოლი) ო-ამინობენზოის მჟავასგან. გამოსავლიანობა – 0,45 გ (85%). $T_{\text{ლაჟ}} > 240^\circ\text{C}$. R_f 0,51 (ბენზოლი-ეთერი, 2:1). იწ სპექტრი, ν , სმ^{-1} , (ვაზელინი): 3340 (NHინდ), 3360 (NHამიდ), 1690 (CO). უი სპექტრი, $\lambda_{\max}$ (Ige): 267

(3,35), 320 (3,19), 390 ნმ (). ნაპოვნია %: N 7,84. $C_{22}H_{16}N_2O_3$. გამოთვლილია %: N 7,87; M 356,37.

5-ფენილ-ინდოლ-2-ილ-კარბონმჟავას α -ნაფტილამინი (76). ღებულობენ 72-ე ნაერთის ანალოგიურად 0,28 გ, (2 მმოლი) 1-ნაფტილამინისგან. გამოსავლიანობა – 0,37 გ (70%). $T_{\text{დაფ}} > 255^\circ\text{C}$. R_f 0,37 (ბენზოლი-ეთერი, 2:1). იწ სპექტრი, ν , სმ^{-1} , (ვახელინი): 3270 (NHინდ), 3180 (NHამიდ), 1690 (CO). უი სპექტრი, λ_{max} (lge): 266 (4,22), 310 ნმ (3,86). ნაპოვნია %: N 7,70. $C_{25}H_{18}N_2O$. გამოთვლილია %: N 7,73; M 362,42.

დასკვნები

1. სინთეზირებულია არილურ ფრაგმენტში როგორც ერთი, ისე ორი ჩამნაცვლებლის მქონე ახალი 2- და 5-არილინდოლების რიგი. მოწოდებულია მათი სინთეზის პრეპარატული მეთოდები (ე. ფიშერის რეაქციისა და ულტრაბერითი აქტივაციის პირობებში). დადგენილია ჰიდრაზინული და კეტონური ფრაგმენტების ჩამნაცვლებლების გავლენის თავისებურებანი არილჰიდრაზონების ინდოლიზაციის მიმდინარეობაზე.
2. შესწავლილია სინთეზირებული ნაერთების ელექტროფილური ჩანაცვლების რეაქციები:
 - 2-ეთოქსიკარბონილ-5-ფენილინდოლისათვის – ფორმილირება, ამინომეთილირება, აზოშეუღლება, ნიტროზირება, N-ალკილირება. დადგენილია, რომ ამ რეაქციების მსვლელობაზე α -ეთოქსიკარბონილის ჯგუფი ახდენს მისთვის დამახასიათებელ გავლენას, ხოლო 5-ფენილის ბირთვის გავლენა უმნიშვნელოა.
 - 2-(2',5'-დიჰიდროქსიფენილ)ინდოლისა და მისი 5-ჩანაცვლებული ნაწარმებისათვის ჩატარებულია ფორმილირება, აზოშეუღლება, ნიტროზირება.
3. განხორციელებულია 2-ეთოქსიკარბონილ-3-ფორმილ-5-ფენილინდოლის გვერდითი ჯაჭვის გარდაქმნის რეაქციები. ჩატარებულია ამ ნაერთის ურთიერთქმედება ნუკლეოფილურ აგენტებთან. დადგენილია, რომ α -ეთოქსიკარბონილის ჯგუფის ელექტრონული და სივრცითი გავლენის შედეგად ეს რეაქციები მიმდინარეობს მაღალ ტემპერატურაზე, გამონაკლისია ფენილჰიდრაზინთან ურთიერთქმედება, რომელთანაც მიმდინარეობს ოთახის ტემპერატურაზე.
4. სინთეზირებულია პირიდაზინოინდოლების ახალი 8-ფენილნაწარმი – საკვანძო ნაერთი ახალი პოტენციური ინტერკალატორების მისაღებად.
5. შესწავლილია 2-ეთოქსიკარბონილ-3-ფორმილ-5-ფენილინდოლის ფუნქციური ჯგუფის გარდაქმნები. მიღებულია 5-ფენილინდოლ-2-კარბონჟეას ქლორანჰიდრიდი, ხოლო მის საფუძველზე ინდოლის ბირთვის შემცველი ახალი ამიდებისა და ჰიდრაზიდების რიგი.
6. შესწავლილია 2-ეთოქსიკარბონილ-3-ფორმილ-5-ფენილინდოლის დეფორმილირების შესაძლებლობა. ნაჩვენებია, რომ ფორმილის ჯგუფის მოხლეჩა აღწერილ პირობებში არ მიმდინარეობს.
7. შესწავლილია სინთეზირებული N-ალკილ-2-ეთოქსიკარბონილ-5-ფენილინდოლების გადაჯგუფება მუავა არეში. დადგენილია, რომ პფმ-ში ხდება ბენზილის ჯგუფის მიგრაცია, თუმცა ჭარბობს მოხლეჩის პროდუქტები, ხოლო დანარჩენი ალკილის ჯგუფები არ გადაჯგუფდება.
8. ჩატარებულია აზოშეუღლების რეაქციები ტრადიციულ და ფაზათაშორისი კატალიზის პირობებში. მიღებულია ახალი 3-არილაზონაერთების რიგი.
9. შესწავლილია 2-(2',5'-დიჰიდროქსიფენილ)ინდოლისა და მისი 5-ჩანაცვლებული ნაწარმების ანტიოქსიდანტური აქტიურობა. გამოვლენილია მათი ანტიოქსიდანტური თვისებები.

გამოყენებული ლიტერატურა

1. Bashford K. E., Cooper A. L., Kane P. D., Moody Ch. J. N-H Insertion reactions of rhodium carbenoids. Part 3. The development of a modified Bischler indole synthesis and a new protecting-group strategy for indoles. – J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2002, 1, pp.1672-1687.
2. Gribble G. W. Recent development in indole ring synthesis – methodology and applications – J. Chem. Soc. Perkin Trans. I, 2000, pp. 1045-1075.
3. Sundberg R. J. Indoles, San Diego: Academic Press, 1996.
4. Samsoniya Sh. A., Chikvaidze I. Sh., Narindoshvili T. G. Derivatives of 2-phenylindole. Moscow: IBS Press, 2004, vol. 3, pp. 219-259.
5. Джилкрист Т. Химия гетероциклических соединений. – Москва: изд. Мир, 1996, - 464 с.
6. Кереселидзе Дж. А. Исследования в ряду некоторых фенилгидразонов и продуктов их превращения – Дисс...док. хим. наук, Тбилиси, 1994, - 168с.
7. Китаев Ю. П., Троепольская Т. В. Новые данные о механизме реакции индолизации. – ХГС, 1978, №8, с. 1011-1027.
8. Robinson B. „The Fischer Indole Synthesis”. – New York: Willey - Intersci, 1982, - 923p.
9. Джулиен П., Меиер Э., Принти Э. Химия индолов - в кн. Гетероциклические соединения», под ред. Р. Эльдерфильда, Москва: ИЛ. 1954, т. 3, с. 5-218.
10. Суворов Н. Н., Мамаев В. П., Родионов В. М. Синтез производных индола из арилгидразонов (реакция Э. Фишера). - в кн. Реакции и методы исследования органических соединений. – Москва: изд. ГНТИХЛ, 1959, т. 9, с. 7-154.
11. გოგრიჭიანი ე. ო. ზოგიერთი 2-ფენილ-, 2-დიფენილ- და ბენზოლის ბირთვში არილჰანაცვლებული ინდოლების სინთეზი და კვლევა. – დისერტაცია ქიმ. მეცნ. კან. ... - თბილისი, 1995, - 165 გვ.
12. Китаев Ю. П., Синтезы гетероциклических соединений на основе реакции Э. Фишера. – Успехи химии, 1959, №3, с. 336-365.
13. Robinson B. – Chem. Rev., 1963, vol. 63, p.373.
14. Робинсон Б. Современные исследования синтеза индолов реакцией Э. Фишера. – Успехи химии, 1971, т. 40, №8, с. 1435-1478.
15. Ishii H., Takeda H., Hagiwara T., Sakamoto M., Kogusuri K. Fischer Indolisation and Related Compounds. Part 21. Direction on the Cyclisation in the Fischer Indolisation of Ethyl Pyruvate 2-(p-or m-Substituted phenyl)phenylhydrazones. – J. Chem. Soc. Perkin Trans., I, 1989, pp. 2407-2414.
16. Murakami Y., Watanabe T., Hagivara T., Ishii H. Fischer Indolization of Ethyl Pyruvate 2-[2-(Trifluoromethyl)phenyl]phenylhydrazone and New Insight into Mechanism of the Goldberg Reaction. – Chem. Pharm. Bull., 1995, vol. 43, №8, pp. 1281-1286.
17. Ishii H., Sugiura T., Kogusuri K., Watanabe T., Murakami Y. Fischer Indolization and Its Related Compounds. XXIV. Fischer Indolization of Ethyl Pyruvate 2-(2-Methoxyphenyl)-phenylhydrazone – Chem. Pharm. Bull., 1991, vol. 39. №3, pp. 572-578.
18. Carlin R. B., Wallace J. G., Fischer E. E. Studies of the Fischer Indole Synthesis. – J. Am. Soc., 1952, vol. 74, pp. 990-994.
19. Carlin R. B., Larson G. W. The Fischer Indole Synthesis. Halogen Interchange during the Zinc Halide Induced Fischer Reactions of Acetophenone 2,6-Dihalophenylhydrazones. – J. Am. Chem. Soc., 1957, vol. 79, pp. 934-941.
20. Robinson J. M., Robinson R. A. New Synthesis Tetraphenylpyrrole. – J. Chem. Soc., 1918, vol. 113, pp. 639-645.

21. Грандберг И. И., Сорокин И. И. Направление циклизации фенилгидразонов и о-фениловых эфиров оксимов несимметричных кетонов в условиях реакции Фишера. – Успехи химии, 1974, т. 43, вып. 2, с. 266-293.
22. Kissman H. M., Farnsworth D. W., Witkop B. Fischer Indole Synthesis with Polyphosphoric Acid. – J. Am. Chem. Soc., 1952, vol. 74, №15, pp. 3848-3849.
23. Al-Azawe Subhi, Sarkis G. Y. Synthesis and spectral characterization of 2-substituted indole derivatives. – J. of Chem. and Engineering Data, 1973, vol. 18, №1, pp. 109-111.
24. Мумладзе Э. А., Чикваидзе И. Ш., Самсония Ш. А., Козик Т. А., Суворов Н. Н. Синтез 2-(п-аминофенил)индола. – Сообщ. АН ГССР, 1985, т. 119, №2.
25. Каджришвили Д. О., Яшвили Н. М., Самсония Н. Ш., Ломадзе Н. Ш., Чикваидзе И. Ш. Синтез 5-галогенпроизводных 2-аминофенилиндолов. – Georgian Engineering News, 2000, №2, с. 111-113.
26. Чикваидзе И. Ш., Мумладзе Э. А., Самсония Ш. А., Курковская Л. Н., Кереселидзе Дж. А., Суворов Н. Н. Бисиндолы. 29. Реакции электрофильного замещения в ряду 2,5'-бис-1Н-индола. Синтез и противомикробная активность новых производных 2-фенилиндола. – ХГС, 1992, №10, с. 1336-1341.
27. Самсония Ш. А., Чикваидзе И. Ш., Гогричиани Э. О., Ломадзе Н. Ш., Таргамадзе Н. Л. Синтез новых бензоилпроизводных некоторых индольных систем. – ХГС, 1994, №9, с. 1202-1205.
28. Гогричиани Э. О., Чикваидзе И. Ш., Джигладзе Л. И., Цотадзе М. Б., Самсония Ш. А., Суворов Н. Н. Синтез некоторых арилиндолов – ХГС, 1994, №10, с. 1351-1354.
29. Самсония Ш. А., Чикваидзе И. Ш., Гогричиани Э. О., Мачаидзе Н. Н., Салия З. Е. 1,7-Миграция бензильной группы в 2-замещенных N-бензилиндолах. – ХГС, 1997, №5, с. 611-615.
30. Narindoshvili T., Chikvaidze I., Samsoniya Sh. Synthesis of 2-(diphenylmethane-4-yl)indole and 2-(diphenylethane-4-yl)indole. – Bulletin Georg. Acad. Sci. 1998, vol. 157, №1, pp. 64-66.
31. Чикваидзе И. Ш., Мегрелишвили Н. Ш., Самсония Ш. А., Суворов Н. Н., Гуськова Т. А., Радкевич Т. П., Бакланова О. В. Синтез и противомикробная активность новых производных индола. – Хим. Фарм. Журн., 1998, т. 32, №1, с. 30-33.
32. Samsoniya Sh., Chikvaidze I., Narimanidze N., Tsetsadze N. Bisindol 39. Synthesis of the new derivatives of bis(1H-indolo-5-yl)methane. – Proc. Georg. Acad. Sci. Chem. Series, 2003, vol. 29, №3-4, pp. 222-224.
33. Пржевальский Н. М., Скворцова Н. С., Магедов И. В. Синтез 3-(N-ациламино)-2-фенилиндолов по Фишеру – ХГС, 2002, №9, с. 1210-1216.
34. Пржевальский Н. М., Скворцова Н. С., Магедов И. В. Синтез 1-, 5- и 7-замещённых 3-(N-ациламино)-2-фенилиндолов по Фишеру. – ХГС, 2003, №9, с. 189-195.
35. Чикваидзе И. Ш. Исследования в области несимметричных бисиндолов, арил- и пирролоиндолов. – Дисс. Доктора хим. наук, Тбилиси – 1996 – 292 с.
36. Пржевальский Н. М., Скворцова Н. С., Магедов И. В. Новые производные 3-аминоиндола. Синтез 2-арил(гетарил)-3-(3,5-диметил-1-пиразолил)индолов. – ХГС, 2004, №11, с. 1662-1669.
37. Кост А. Н., Свиридова Л. А., Голубева Г. А., Портнов Ю. Н. Химия Индола. XIV. Образование 1-(3-аминопропил)индолов из 1-Арилпиразолидинов. – ХГС, 1970, №3, с. 371-376.
38. Портнов Ю. Н., Голубева Г. А. Гетероциклизация арилгидразидов кислот в производные 2-аминоиндола (Реакция Коста). – ХГС, 1985, №9, с. 1155-1171.

39. Филлирс Р. Реакция Яппа-Клингемана - в кн. Органические реакции. Москва: изд. Иностран. Литература, 1963, сб. 10, с. 148-180.
40. Kondrashova N. N., Shvekhgeimer G. A. Synthesis of Derivatives of 5-(4-Hydroxycarbonyl-quinolyl-2)indole. *Doklady Khimii*, 2005, vol. 402, part 1. pp. 72-74.
41. Мумладзе Э. А. Синтез и свойства 2, 5'-бис-1H-индола и производных 2-фенилиндола – Дисс. канд. хим. наук - Тбилиси, 1987, - 189 с.
42. ნარინდოშვილი თ. გ. ზოგიერთი ახალი 2-არილინდოლის სინთეზი და კვლევა. – დის. ქიმ. მეცნ. კანდ. - თბილისი, 1999, -183 გვ.
43. სამსონია ნ. შ. ზოგიერთი კეტონის და მათ საფუძველზე ახალი არილინდოლების და ბისინდოლების სინთეზი და გამოკვლევა. დის. ქიმ. მეცნ. კანდ. – თბილისი, 2006, - 124 გვ.
44. Mohlau R. Über die Einwirkung primärer aromatischer Aminbasen auf Acetophenonbromid. – *Ber.*, 1881, Bd. 14. s. 171-175.
45. Bischler A. Über die Entstehung einiger substituierter Indole. – *Ber.*, 1892, Bd. 25, s. 2860-2879.
46. Sundberg R. J. The Chemistry of Indoles. New York: Academic Press, 1970.
47. Houlihan W. J. Indoles. New York, 1972, vol. 3, p. 468.
48. Общая органическая химия, под ред. Р. Бартона и У. Оллиса. – Москва: изд. Химия, 1983, т. 4, - 724 с.
49. Remers W. A. In Heterocyclic Compounds. New York: Wiley, 1972, vol. 25, p. 317.
50. Завьялов С. И., Завозин А. Г., Дорофеева О. В., Румянцева Е. Е. Синтез 2-замещённых индолов, Известия академии наук СССР, Серия химическая, №2, 1991, с. 509-511.
51. Юровская М. А. Методы синтеза и химические свойства ароматических гетероциклических соединений. Москва – 2005, часть I, - 51 с.
52. Джоуль Дж. , Смит Г. Основы химии гетероциклических соединений – Москва: изд. Мир, 1975, - 398 с.
53. Houlihan W. J., Parrino V. A., Uike Y. Lithiation of N-(2-alkylphenyl)alkanamides and related compounds. A modified indole synthesis. – *J. Org. Chem.*, 1981, vol. 46, №22, pp. 4511-4515.
54. Orlemans E. O. M., Schreuder A. H., Conti P. G. M., Vorboorn W., Reinhout D. N. Synthesis of 3-substituted indoles via a modified madelung reaction. – *Tetrah.*, 1987, vol. 43, №16, pp. 3817-3826.
55. Chen H. G., Hoechstetter C., Knoched P. Mixed Copper, zinc 2-amino benzylic organometallics as efficient reagents for the synthesis of heterocycles. – *Tetrah. Lett.*, 1989, vol. 30, №36, pp. 4795-4798.
56. Takahachi M., Suga D. – *Synthesis*, 1988, p.986.
57. Wacker D. A., Kasireddy P. Efficient solid-phase Synthesis of 2,3-substituted indoles – *Tetrah. Lett.*, 2002, vol. 43, pp. 5189-5191.
58. Dann D., Ruff J., Wolff H. P. – *Ann. Chim.* 1984, p. 409.
59. Sinhababu A. K., Borchardt R. T. Silica Gel assisted reductive cyclization of alkoxy-2,β-dinitrostyrenes to alkoxyindoles – *J. Org. Chem.*, 1983, vol. 48, №19, pp. 3347-3349.
60. Furstner A., Hupperts A. Carbonyl coupling reactions catalytic in Titanium and use of commercial titanium powder for organic synthesis. – *J. Am. Chem. Soc.*, 1995, 117, pp. 4468-4475.

61. Odle R., Blevins B., Ratcliff M., Hegedus L. S. Conversion of 2-halo-N-allylindolines to indoles via(0) oxidative addition. Insertion Reactions. - J. Org. Chem., 1980, vol. 45, №13, pp. 2709-2710.
62. Mori M., Ban Y. The reactions and synthesis with organometallic compounds III. The synthesis of indole derivatives via arynickel complexes. – Tetrah. Lett., 1976, №21, pp. 1803-1806.
63. Coppe M. L., Hercouet A., Stanc Y. L. Le Baron H. Une nouvelle voie d'accès aux indoles par condensation ylure-amide. – Tetrah. 1985, vol. 41, pp. 5313-5320.
64. Lamar A. A., Nikolas K. M. Iron Catalyzed Synthesis of Indoles Via Annulation of Arylhydroxylamines with Alkynes. Abstracts, 64th Southwest Regional Meeting of the American Chemical Society, USA, 2008, October, 1-4.
65. Sakamoto T., Kondo Y., Yamanaka H. Total synthesis of a marine alkaloid, rigidin. – Heterocycles, 1988, vol. 27, p. 2225.
66. Sakamoto T., Kondo Y., Yamanaka H. Synthesis of 3,1-benzothiazines by cyclization of 2-thiophormylaminodiphenylacetylenes. – Heterocycles, 1986, vol. 24, p. 31.
67. Castro C. E., Stephens R. D. Castro-Stepnes coupling. – J. Org. Chem., 1963, vol. 28, p.2163.
68. Stephens R. D., Castro C. E. A synthesis of tolanes and heterocyclics. – J. Org. Chem., 1963, vol. 28, pp. 3313-3315.
69. Castro C. E., Gaughan E. J., Owsley D. C. Indoles, benzofurans, phtalides and tolaanes via copper acetylides. – J. Org. Chem., 1966, vol. 31, pp. 4071-4078.
70. Bruce Z. Lu., Zhao W., Wei H., Dufour M., Farina V., Sananayake Ch. A Practical mild, one-pot, regiospecific syntehsis of 2,3-disubstituted indoles via consecutive Sonogashira and Cacchi reactions. – Org. Lett., 2006, vol. 8, №15, pp. 3271-3274.
71. Kaspar L. T., Ackerman L. Three-compound indole synthesis using ortho-dihaloarenes. – Tetrah., 2005, vol. 61, pp. 11311-11316.
72. Zhang H., Ye H., Kimberly B., Maryanof W. Efficient synthesis of 3-substituted 2-arylindoles via Suzuki coupling reactions on the solid phase. – Tetrah. Lett., 2001, vol. 42, №29, pp. 4751-4754.
73. Arheidt R. Uber Diphenylendihydrazin. Justus Liebings. – Ann. Chim. 1887, Bd. 239, s. 206-215.
74. Суворов Н. Н., Самсония Ш. А., Чиликин Л. Г., Чикваидзе И. Ш., Турчин К. Ф., Ефимова Т. К., Третьякова Л. Г., Гвердцители И. М. Бисиндолы I. Синтез 3,5'- и 5,5'-бис-1H-индолов. – ХГС, 1978, №2, с. 217-224.
75. Чикваидзе И. Ш., Самсония Ш. А., Козик Т. А., Суворов Н. Н. Бисиндолы. 7. Синтез бисиндолил-5-сульфона. – ХГС, 1980, №11, с. 1508-1510.
76. Китаев Ю. П., Бузыкин Б. И. Гидразоны. - Москва: изд. Наука, 1974, с. 415.
77. Овербергер Ч. Дж., Анселм Ж. П., Лоибардино Дж. Г. Органические соединения со связями азот-азот. - Л.: Химия, 1970, с. 124.
78. Taylor E. W., Nikam S. S., Lambert G., Martin A. R., Nelson D. L. Molecular determinants for recognition of RU 24969 analogs at central 5-hydroxytryptamine recognition sites: use a bilinear function and substituent volumes to describe sretic fit. – Mol. Pharmacol., 1988, vol. 34, p. 42.
79. Agarwal A., Pearson P., at all. Three-dimensional quantitative structure-activity relationships of 5-HT receptor binding data for tetrahydropyridinylindole derivatives: A comparisionof the Hansch and CoMFA Methods. – J. Med. Chem., 1993, vol. 35, pp. 4006-4014.
80. Elokdah H., Abou-Gharbia M., Hennan J. K., McFarlane G., McFarlane G., Mugford Ch. P., Krishnamurthy G., Crandall D. L. Tiplaxtinin, a novel, orally efficacious inhibitor of

- plasminogen activator inhibitor- 1: design, synthesis and preclinical characterization. – J. Med. Chem., 2004, vol. 47, pp. 3491-3494.
81. Riendeau D., Aspiotis R., Ethier D., Gareau Y., Grimm E. L., Guay J., Guiral S., Juteau H., Mancini J. A., Methot N., Rubin J., Friesen R. W. Inhibitors of all inducible microsomal prostaglandin E2 synthase (mPGES-1) derived from MK-886. – Bioorg. Med. Chem. Lett., 2005, vol. 15, pp. 3352-3355.
 82. Sharanabasava B., Aravind V., Basanagoudar L. D., Krupa S., Birader V. N., Patwari R. V. Attempted synthesis of 9-substituted 3-amino-7-methyl(or phenyl)-5,6-dihydroindolo[1,2-a]quinoxalines as possible antiallergic agents. – Indian Journal of Chemistry, 1992, 31(8), pp. 551-554.
 83. მირზიაშვილი ნ. თ ახალი 5-ჩანაცვლებული ინდოლებისა და ზოგიერთი ტეტრაციკლური სისტემის სინთეზი და კვლევა. კურციუსის გადაჯგუფება ამ სისტემებში. დის. ქიმ. მეცნ. კანდ. - თბილისი, 1999, -183 გვ.
 84. Volfe J. P., Singer R. A., Yang B. H., Buchwald S. L. Highly active palladium catalysts for Suzuki coupling reactions. – J. Am. Chem. Soc., 1999, 121, pp. 9550-9561.
 85. Alonso D. A., Najera C., Pacheco M. C. Highly active oxime-derived palladacycle complexes for Suzuki-Miyaura and Ullman-Type coupling reactions. – J. Org. Chem., 2002, 67, pp. 5588-5594.
 86. Molander G. A., Biolatto B. J. Palladium-catalyzed Suzuki-Miyaura Cross-coupling reactions of potassium aryl- and heteroaryltrifluoroborates. – J. Org. Chem., 2003, 68, pp. 4302-4314.
 87. Yang Y., Matrin A. R., Nelson D. L., Regan J. - Synthesis of some 5-substituted indoles. - Heterocycles, 1992, vol. 34, №6, pp. 1169-1175.
 88. Yang Y., Martin A. R. Synthesis of 5-arylated indoles via Palladium-catalyzed cross-coupling reactions of 5-indolylboronic acid with aryl and heteroarylhalides. – Heterocycles, 1992, vol. 34, №7, pp. 1395-1398.
 89. Moyer M. P., Shiurba J. F., Hapoprt H. Metal-halogen exchange of bromoindoles. A route to substituted indoles – J. Org. Chem. 1986, 51, p.5106.
 90. Miao G., Ye P., Yu Li., Baldino C. M. Microwave - promoted Suzuki reactions of Arylchlorides in aqueous media – J. Org. Chem., 2005, 70, pp. 2332-2334.
 91. Dankwardt J. W. Nickel-Catalyzed Cross-Coupling of aryl grignard reagents with aromatic alkyl ethers an efficient synthesis of unsymmetrical bioaryls. – Angew. Chem., 2004, 116, pp. 2482-2486.
 92. Van Zandt M. C., Jones M. L., Gunn D. E., Geraci L. S., Jones J. H., Sawicki D. R., Sredy J., Jacot J. L., DiCioccio Th., Petrova T., Mitschler A., Podjarny A. D. Discovery of 3-[(4,5,7-trifluorobenzothiazol-2-yl)methyl]indole-N-acetic acid and congeneres as highly potent and selective inhibitors of aldose reductase for treatment of chronic diabetic complications. – J. Med. Chem., 2005, 48, pp. 3141-3152.
 93. Beugelmans R., Ginsburg H., Marie-therese Le Coff, Lecax A., Pusset J., Roussi G. The “one pot” photochemical synthesis of 2-methyl-3-carboethoxy-5-phenylindole. – Heterocycles, 1979, vol. 12, , №6, 1979, pp. 811-814.
 94. Wojciechowski, Krzysztof, Makosza, Mieczyslaw. Reactions of organic anions. 137. Synthesis with aromatic aldehydes. – Bulletin des Societes Chimiques Belges, 1986, 95, pp. 671-673.
 95. Wu T. Y. H., Ding Sh., Cray N. S., Schultz P. G. Solid-phase Synthesis of 2,3,5-Trisubstituted Indoles. – Organic Letters, 2001, vol. 3, №24, pp. 3827-3830.
 96. Вацуро К. В., Мищенко Г. Л. Именные реакции в органической химии. – Москва:изд. Химия, 1976, - 528 с.

97. Vilsmaier A., Haak A. Uber die einwirkung von halogenphosphor auf alkylformanilide. Eine neue methode zur darstellung sekundarer und tetriarer ep - alkyl- aminobenzaldehyde. – Ber., 1927, Bd. 60, s. 119-122.
98. Pathak V. N., Meenakshii ; Anjali, T., Rupadevi S. New routes for the synthesis of 5-Nitro-2-aryl-1H-indole-3-carboxaldehyde and evaluation of their antimicrobial activities. – International Journal of Pure & Applied Chemistry, 2007, vol. 2, issue 2, pp. 245-253.
99. Жунгиету Г. Н., Будылин В. А., Кост А. Н. – Преперетивная химия индола. – Кишинев: изд. Штинца, 1975, - 264с.
100. Синтезы органических препаратов. – Москва: изд. ИЛ, 1949, сб. 11.
101. Мумладзе Э. А., Чикваидзе И. Ш., Ломтатидзе З. М., Падейская Е. Н., Самсония Ш. А., Суворов Н. Н., Яшвили Н. М. Синтез и биологическая активность некоторых производных 2-фенилиндола и 2,5'-бис-1H-индола в кн: Тезисы докладов II всесоюзной конференции химия, биохимия и фармакология производных индола. – Тбилиси, 1991, с. 94.
102. Pindur V. U., Pfeuffer L., Flo C. Syntheseverfahren zu Acylindolen: Prepartiv Interessante Methoden und Neuere Entwicklungen. – Chemiker - Zeitung, 1986, vol. 110, №9, p. 3077.
103. Angerer V. F., Prekajac J., Strohmeier J. 2-Phenylindoles. Relationship between structure, estrogen receptor affinity, and mammary tumor inhibiting activity in the rat. – J. Med. Chem., 1984, 27, pp. 1439-1447.
104. Black D. St. C., Bowyer M. C., Kumar N., Mitchell P. S. R. Calix[3]indoles, New Macrocyclic Tris (indolylmethylene) Compounds with 2,7-Linkagents. – J. Chem. Soc., Chem. Commun, 1993, p. 819.
105. Tramontini M. Advances in the chemistry of Mannich Bases. – Synthesis, 1973, vol. 13, pp. 709-775.
106. Семенов Б. Б., Юровская М. А. Препаративная химия граминов. – Москва: Спутник +, 2005, - 184 с.
107. Kuhn H., Stein O. Uber Kondensation von Indolen mit Aldehyden und Sekundarer Aminen. I. Mitteil: Eine Gramin - Synthese. – Ber. 1937, Bd. 85, s. 567-569.
108. Kinast G., Teitze L. - F. Eine neue Variante der Mannich - Reaction. – Angew. Chem., 1976, vol. 88, №8, pp. 261-262.
109. Самсония Ш. А., Чикваидзе И. Ш., Суворов Н. Н. Некоторые реакции электрофильного замещения в бис(индолил-5)метане. - Сообщ. АН ГССР, 1980, т.99, №3, с. 613-616.
110. Чикваидзе И. Ш., Медведев Б. А., Самсония Ш. А., Машковский М. Д., Суворов Н. Н. Синтез и фармакологическая активность бисиндольных четвертичных аммониевых солей. – Хим. Фарм. журн., 1980, №5, с. 36-39.
111. Buchmann G., Meisel P. Chemistry of 2-phenylindole. IV. Reactions at the 1 and 3 positions of 2-phenylindole. – Pharmazie, 1967, Bd. 22(6), s. 289-292.
112. Матье Ж., Панико Р., Вейль-Рейналь Ж. Изменение и введение функции в органическом синтезе. – Москва: Мир, 1980, - 438с.
113. Вейганд-Хильгетаг. Методы эксперимента в органической химии - Химия, 1969, -944 с.
114. Бюллер К., Пирсон Д. Органические синтезы. - Москва: Мир, 1973, т. 2, - 620 с.
115. Общая органическая химия, под ред. Р. Бартона и У. Оллиса. – Москва: Химия, 1985, т. 8, 751с.
116. Самсония Ш. А., Таргамадзе Н. Л., Суворов Н. Н. Химия пирролоиндолов. – Успехи химии, 1994, т.63, №10, с. 866-884.
117. Indoles. Ed. by W. J. Houlihan. - New York: Wiley - Intersu, 1971, Part - 587p.
118. Винюкова Г. Н. Химия красителей. – Москва: Химия, 1979, - 296с.

119. Binks J. H., Ridd F. H. The mechanism of the coupling of diazonium salts with heterocyclil compounds. Part 2. The reaction of the natural indole molecule. – J. Chem. Soc., 1957, №5, pp. 2398-2402.
120. Авраменко В. Г., Назина В. Д., Суворов Н. Н. Производные индола. 52. О взаимодействии индола с хлористым фенилдиазонием. – ХГС, 1970, №8, с. 1071-1075.
121. Авраменко В. Г., Першин Г. Н., Назина В. Д., Зыкова Т. Н., Сарма П. К., Сергеева Ж. Ф., Русанова Л. Б., Суворов Н. Н. Производные индола. ХСVI. Синтез и туберкулостатическая активность некоторых 3-арилазоиндолов. – Хим.- фарм. Журн., 1974, т. 8, №4, с. 10-13.
122. Jani M. K., Undavia N. K., Trivedi P. B. Synthesis of 3-(p-diazobenzoyl-N-β-arylidino)hydrazone)indoles. – J. Indian Chem. Soc., 1990, 67, №7, pp. 601-602.
123. Jackson A. H., Smith A. E. Electrophilic substitution in indoles. Model experiments related to the synthesis of echinulin. – Tetrahedron, 1965, 21, pp. 989-993.
124. Spande F., Glenner G. G. Reactions of indoles with a diazonium salt (Fast red B). – J. Am. Chem. Soc., 1973, 95, pp. 3400-3402.
125. Hutringer O., Raj R. K. Reaction of 2,3-dimethylindole with 2,4-dinitrophenylsulfenyl chloride: an unexpected product. – Tetrah. Lett., 1970, vol. 11, issue 20, pp. 1703-1706.
126. Hino T., Nakagawa M., Akaboshi S. A simple preparation of 3-methyloxindole and 2-bromo-3-methylindole. – Chem. Commun., 1967, p. 656.
127. Sakakibara H., Kobayashi T. Reactions of 2,3-dimethylindole and tetrahydrocarbazole with N-bromosuccimide. – Tetrah., 1966, vol. 22, pp. 2475-2478.
128. Чиликин Л. Г. Синтез и исследования в ряду 3,5'-бис-1H-индола. – Дисс. канд. хим. наук. Москва, 1979, - 136с.
129. Чикваидзе И. Ш., Мумладзе Э. А., Самсония Ш. А., Курковская Л. Н., Кереселидзе Дж. А., Суворов Н. Н. Бисиндолы. 29. Реакции электрофильного замещения в ряду 2,5'-бис-1H-индола. – ХГС, 1992, №10, с. 1336-1341.
130. Чикваидзе И. Ш., Мумладзе Э. А., Самсония Ш. А., Суворов Н. Н. Электрофильное замещение в ряду 2'-этоксикарбонил- 2,5'-бис-1H-индола. – Изв. АН ГССР, серия химическая, 1985, т. 11, №2, с. 109-112.
131. Патент 2105935 (CI C 096) (ФРГ) Disazo dyes. Sommer R., Wolfrum G., Nickel H. - Chem. Abstr., 1973, vol. 78, ref. 5385.
132. Патент 2110230 (CI C 09) (ФРГ) Disazo dyes. Sommer R., Wolfrum G., Moritz K. L. - Chem. Abstr., 1973, vol. 78, ref. 5392.
133. Патент 2119038 (CI C 096) (ФРГ) Disazo dyes. Sommer R., Wolfrum G. – Chem. Abstr., 1973, vol. 78, ref. 59771.
134. Патент I. 365625 (CI C 09) (Англия) Water-soluble azo dyes. Hunter J. S., Leng J. L., Morris C. – Chem. Abstr., 1975, vol. 82, ref. 74447.
135. Old D. W., Harris M. C., Buchwald S. L. Efficient Palladium-catalyzed N-arylation of indoles – Org. Lett., 2000, vol. 2, №10, pp. 1403-1406.
136. Суворов Н. Н., Счушкевич Ю. И., Валежава В. С., Рожков В. С., Сичаков С. В. Синтез N-замещенных индолов экстрактивным алкилированием. - ХГС, 1976, №2, с. 191-193.
137. Heaney H., Steven V. Le. N-Alkylation of Indole and Pyrroles in Dimethyl Sulphoxide. – J. Chem. Soc. Perk. Trans. 1973, pp. 499-560.
138. Обыночный А. А., Анисимов Б. Н., Сергеева Н. Д., Простаков Н. С. N-аллилирование (бензилирование) 2-фенилиндола и его конденсации с карбонильными соединениями. – ХГС, 1993, №5, с. 648-650.

139. Kamikawa K., Kinoshita Sh. Furusyo M. Takemoto Sh. Matsuzaka H. Uemura M. Stereoselective synthesis of both enantiomers of N-aryl indoles with axially chiral N-C bonds. – *Journal of Organic Chemistry*, 2007, vol. 72, issue 9, pp. 3394-3402.
140. Xu H. Liu Wu-Qing; Fan, Ling-Ling; Chen, Yang; Yang, Liu-Meng; Lv, Lei; Zheng, Yong-Tang. Synthesis and HIV-1 integrase inhibition activity of some N-arylindoles. – *Chemical & Pharmaceutical Bulletin*, 2008, vol. 56, issue 5, pp. 720-722.
141. Xu, Hui; Lv, Lei; Fan, Ling-ling; He, Xiao-qiang. Ultrasound-assisted N-arylation of indoles without any catalyst. – *Heterocycles*, 2008, vol. 76, issue 1, pp. 249-256.
142. Fukamachi Shuhei, Konishi Hisatoshi, Kobayashi Kazuhiro. One-pot synthesis of 1-arylindole-3-carboxylates from 2-(2-isocyanophenyl)acetates. – *Heterocycles*, 2009, vol. 78, issue 1, pp. 161-168.
143. Kurihama T., Fujimoto T., Harusava Sh., Yoneda R. Simple N-alkylation and N-acylation of 3-acetylindole and 3-indolecarbaldehyde – *Synthesis*, 1987, №4, pp. 396-397.
144. Antilla J. C., Klapars A., Buchwald S. L. The Copper-catalyzed N-arylation of indoles. – *J. Am. Chem. Soc.*, 2002, 124, pp. 11684-11688.
145. *Drugs of the future* - 1985, vol. 10, № 12, p. 1029.
146. 397670 2727047 (CI COCI 209/04). (397670). Indole derivatives. Pigerol Ch. De Cointel de Fillian P., Eymard P., Werbenze J. P., Boll M. – *Chem. Abstr.*, 1978, vol. 88, № 15, ref. 105132 q.
147. Inion H., De Vogelmer H., Decamps M., Bauthier J., Colot M., Richard J. Study of the indole series IV. 2-Alkyl or 2-Aryl-3-(4-aminoalkoxybenzoyl)indoles as potential antianginal and antiinflammatory compounds. – *Eur. J. Med. Chem. Chim Ther.*, 1977, vol. 12, №5, pp. 483-487.
148. 397670 3987059 (CI 260-326, 16 CO70 209/208). (397670). 2-Substituted Indoles. Houlihan W. J. - *Chem. Abstr.*, 1977, vol. 86, №7, ref. 43558f.
149. 397670 80122703 (CI A OI 43/38). (397670). Phenylindole herbicide. Yamakawa Y., Koggo K. K. - *Chem. Abstr.*, 1980, vol. 93, №25, ref. 232727.
150. 397670 6108274 (CI G 03C). Copyring materials with lightsensitive layeres. Kalle A. - *G. - Chem. Abstr.*, 1966, vol. 64, ref. 187886.
151. Doudrick R. L., Genetic recombinational and physical linkage analyses on slash pine. *Symposia of the Society for Experimental Biology*, 1996, pp. 53-60.
152. Kapuscinski J. DAPI: a DNA - specific fluorescent probe. – *Biotechnic and Histochemistry*, 1995, vol. 70, issue 5, pp. 220-233.
153. Kepner R. L. Jr; Pratt J. R. Use of fluorochromes for direct enumeration of total bacteria in environmental samples: Past and present. *Microbiological Reviews*, 1994, vol. 58, issue 4, pp. 603-615.
154. Norden Bengt; Kurucser T., Analyzing DNA Complexes by circular and linear dichroism. – *Journal of Molecular recognition*, 1994, vol. 7, issue 2, pp. 141-155.
155. Chalut K. J.; Ostrander J. H.; Giacomelli M. G.; Wax A. Light Scattering Measurements of Subcellular Structure Provide Noninvasive Early Detection of Chemotherapy-Induced Apoptosis. – *Cancer Research*, 2009, vol. 69, issue 3, pp. 1199-1204.
156. Azmi A. S., Wang Zh., Burikhanov R., Rangnekar V. M., Wang G., Chen J., Wang Sh. Sarkar F. H., Mohammad R. M. Critical role of prostate apoptosis response-4 in determining the sensitivity of pancreatic cancer cells to small-molecule inhibitor-induced apoptosis. – *Molecular Cancer Therapeutics*, 2008, vol. 7, issue 9, pp. 2884-2893.

157. Yoon Jong-Seok, Seo Jung-Chul, Han Sang-Won. Pinelliae rhizoma herbal-acupuncture solution induced apoptosis in human cervical cancer cells, SNU-17. – American Journal of Chinese Medicine, 2006, vol. 34, issue 3, pp. 401-408.
158. Чикваидзе И. Ш. Синтетические исследования в ряду 5,5'-бис-1H-индола, бис(индолил-5)метана и бис(индолил-5)сульфона. Дисс. канд. хим. наук. 1981, Тбилиси – 154 с.
159. Таргамадзе Н. Л. Синтетические исследования в области 1H,6H-пирроло[2,3-е]индола. Дисс. канд. хим. наук, Тбилиси, 1980 – 157с.
160. Каджришвили Д. О. Синтетические исследования в ряду 1H,5H-пирроло(2,3-f)индола, 3H,6H-пирроло(3,2-е)индола и 1H,7H- пирроло(3,2-f)индола. – Дисс. канд. хим. наук, Тбилиси, 1982 – 114 с.
161. Strohmeier J., Von Angerer E. Synthesis and estrogen receptor affinity of 2,3-diarylindoles. – Arch. Pharm., 1987, vol. 320, pp. 407-417.
162. Arheidt K. Uber Diphenylendihydrazine. – Justus Liebigs Ann. Chem., 1987, 239, s. 206-215.
163. Общий практикум по органической химии. Под ред. А. Н. Коста. – М.: Мир, 1965, - 678с.
164. Коршак В. В., Пожилыцова Е. А. Из области высокомолекулярных соединений. Сообщение XXIX. О полигидразонах. – Изв. АН СССР, отд. хим. наук, 1950, №4, с. 412-417.
165. Кронгауз Е. С., Коршак В. В., Берлин А. М., Травникова А. П. Получение полимеров реакцией полициклизации. VIII. Полифениленпиразолы. – ХГС, 1967, №5, с. 880-883.
166. Барбакадзе Н.Н, Чикваидзе И. Ш., Нариманидзе Н. О., Таргамадзе Н. Л., Барамидзе Л. Б., Самсония Ш. А. Georgia chemical journal, 2006. vol. 6, №4, pp. 392-393.
167. სამსონია შ., ხუჭუა თ., ჩიკვაიძე ე., დოქსოპულო თ. ნავთობპროდუქტებიდან უჯერი ნახშირწყალბადების მიღების ხერხი. საქართველოს პატენტის 2003005 (2), 2003.
168. Клабов А. Ф. Способ крекинга нефти и нефтепродуктов и установка для его осуществления. Патент RU 95109844104, 1997.
169. Самсония Ш. А., Чикваидзе И. Ш., Каджришвили Д. О., Барбакадзе Н.Н. , Нариманидзе Н. О. Производные индола. Некоторые аспекты реакции Э. Фишера. – ХГС, 2010, №6, 516, с. 944-946.
170. Agarval A., Agarval Sh. P., Praveen K., Khan Z. K. A process for the preparation of 5-bromo-6-methanesulfoamido-1-phenyl-9H-pyrido[3,4-b]indole useful as antifungal agent. – J. Med. Chem., 2004, vol. 47, pp.7-10.
171. Bhovi M. G., Gadagini M., Guru S. Synthesis and antimicrobial activity of some new 1-[2-phenylthioethyl], 1-[2-phenoxyethyl]-3-ethoxycarbonyl-5-methoxy-2-methylindoles/benz-[g]indoles. – Indian J. Heterocycle Chem., 2004, vol. 13 , №4, pp.193-296.
172. Кахабришвили М. Л. Синтез и свойства индолобензо[b]фуранов - Дисс. канд. хим. наук., 1985, Тбилиси. -110с.
173. Хоштария Т. Е., Кахабришвили М. Л., Сихарулидзе М. И., Курковская Л. Н., Суворов Н. Н. Индолобензо[b]фураны. 3. Синтез незамещенных индоло[7,6-d] и индоло[6,7-d] индолобензо[b]фуранов. – ХГС, 1985, №5, с. 631-634.
174. Хоштария Т. Е., Кахабришвили М. Л., Курковская Л. Н., Суворов Н. Н. Индолобензофураны. 1. Синтез изомерных индолобензо[b]фуранов. – ХГС, 1984, №10, с. 1366-1370.

175. Чикваидзе И. Ш., Барбакадзе Н.Н., Нариманидзе Н. О., Таргамадзе Н. Л., Самсония Ш. А. Синтез 2-п-нитрофенил-3Н-индоло[5,4-d]бензо[b]фурана. – Georgian Engineering News, 2006, №2, pp. 220-221.
176. Физиологически активные соединения, Москва, 1977. Труды МХТИ им. Д. И. Менделеева, выпуск 94-ой под. ред. Суворова Н. Н., Авраменко В. Г. и др. -119с.
177. Преображенская М. Н., Орлова Л. М., Либерман С. С., Мосина Г. С., Авраменко В. Г., Суворов Н. Н. Синтез и изучение фармакологической активности оксикетонов индольного ряда. – Хим.-фарм. журн., 1972. №1, с. 32-38.
178. Абеле Э., Абеле Р., Джинитис О., Лукевид Э. Индольные и изатиновые оксимы: синтез, реакции и биологическая активность. – ХГС, 2003, №1, с. 5-37.
179. Чикваидзе И. Ш., Барбакадзе Н.Н., Таргамадзе Н. Л., Мирзиашвили Н. Т., Барамидзе Л. Б., Самсония Ш. А. Синтез новых производных 2-Этоксикарбонил-5-фенилиндола. – Georgian Engineering News, 2006 №3, pp. 231-233.
180. N. Barbakadze, I. Chikvaidze, Sh. Samsoniya. Synthesis and Condensation Reactions of 3-Formyl-2-Ethoxycarbonyl-5-phenylindole. "Compounds and Materials with specific properties", B. A. Howell at all, New York, Nova, 2008, pp. 161-166.
181. Dimroth O., Zoepritz R., Ber. dt. Chem. Ges. 35, 1902, 995.
182. Стракова И., Петрова М., Белаков С., Страков А. Реакции 3-формил-4-хлоркумарина с арилгидразинами, - ХГС, 2003, №12, с. 1827-1836.
183. Powers J. C. A general cleavage reaction of 3-substituted indoles. – Tetrah. Lett., vol. 6, issue 11, 1965, pp. 655-658.
184. Wakselman M., Decodtsand G., Vikas M., C, R. – Acad. Sci., Paris, Ser. C., 1968. vol. 266, p.135.
185. Wolf H., Gonzenbach H. U., Muller K., Schaffner K. The photodecarbonylation of aryl aldehydes: 1-formyl-1-methyl-indan and heterocyclic analogues. – Helv. Chim. Acta, 1972, vol. 55, pp. 2919-2933.
186. Блик Ф. Ф. Реакция Манниха в кн: органические реакции. М. 1948, сб. 10, с. 399-454.
187. Брестер Д. Х., Эмель Э. Д. Алкилирование аминами и аммонийными солями, М. 1956, т. 7, с. 146-159,
188. Преображенская М. Н., Федотова М. В., Сорокина Н. П., Огарева О. Б., Уварова Н. В., Суворов Н. Н. Применение индолил-индольного метода для синтеза производных тирптами и гетероауксина. – Журн. Орг. Хим. 1964, т. 34, вып. 4, с. 1310-1314.
189. Суворов Н. Н., Федотова М. В., Огарева О. Б., Балашева Е. П. Новый синтез 6-метокситриптами. – Журн. Орг. Хим. 1960, т. 30, вып. 9., с. 3113-3123.
190. Демлов Э., Демлов З. Межфазный катализ. Пер. с англ. – М.: Мир, 1987, С. 44-77, 109-409.
191. Межфазный катализ. Химия, катализаторы и применение. Под. ред. Старкса. - М.: Мир, 1991, с. 7-25, 49-87, 124-136.
192. Органический синтез в двухфазных системах. Яновская Л. А., Юфит С. С. . - М.: Мир, 1982, с. 50-114.
193. Juri P. N., Barth R. A., Mechanizm of azocoupling in non-polar media. - J. Org. Chem., 1978, vol. 44, №1, pp. 143-145.
194. Juri P. N., Barth R. A., Ion pairing of arendiazonium salts in solvents of low polarity. – J. Org. Chem. 1980, vol. 45, №10, pp. 2028-2031.
195. Элизбарашвили Э. Н., Баиндошвили П., Чиракадзе Г. Г. Синтез новых азокрасителей в условиях межфазного катализа. – Журн. Орг. Хим., 2000, т. 36, vol. 11, с. 1642-1646.

196. Чиракадзе Г. Г., Элизбарашвили Э. Н., Шубитидзе А. Н. Синтез новых азокрасителей на основе малоактивных азокомпонентов. – Известия АН Грузии, сер. химия, 1991, т. 25, №1-2, с. 66-70.
197. Элизбарашвили Э. Н., Танасова М. М., Чиракадзе Г. Г. Влияние природы межфазных катализаторов на скорость реакции азосочетания. – Georgian Engineering News, 1999, т. 8 №4, pp. 88-91.
198. Беляев Е. Ю., Гудаспов Б. В. Ароматические нитрозосоединения, Ленинград : изд. Химия, 1989, - 172 с.
199. Jackson A. H., Jonston D. N., Shennon P.N. P. Some products from nitrosation of indoles. – J. Chem. Soc. Perk. Trans, 1. 1977, vol. 9, pp. 1024-1028.
200. Веиганд – Хильгемаг. Методы эксперимента в органической химии. под. ред. Суворова Н. Н., Москва, 1968, - 944с.
201. Kissman H. M., Farnsworth D. W., Witkop B. Fischer indole synthesis with polyphosphoric acid. – J. Am. Chem. Soc., 1952, vol.74, №15, pp. 3948-3949.
202. Шагалов Л. Б., Ткаченко Т. А., Василев А. М., Ераксина В. Н., Бабушкина Г. А., Суворов Н. Н. Реакция нитрозирования в ряду индола и ангулярных бензиндолов. – ХГС, №7, с. 940-942.
203. Вuu-Hoi N. P., Jacquignon P. The Fischer rearrangment of 3-phenylindole – Bull. Soc. Chem. Fr. 1967, №3, pp. 1104-1106.
204. Будылин В. А., Кост А. Н., Матвеева Е. Д. Химия индола. XXIX. О прототропной перегруппировке 3-алкил и 3-арилиндолов – ХГС, 1972, №1, с. 55-60.
205. Palluoto F., Campagna F., Carotti A. Synthesi and antibacterial activity of pyridazino[4,3-b]indole-4-antibacterial acids carrying different substituents at N-2. – Farmaco, 2002, vol. 57, №1, pp. 63-69.
206. Holden K. G. Antinflammatory indolecarboxylic acid and pyrirazinoindolecarboxylic acid compounds. US Pat 351959219700707.
207. El-Gendy A. A., El-Banna H. A. Synthesis and antihypertensive activity of cernain Mannich bases of 2-ethoxycarbonylindoles and 5H-pyridazino[4,5-b]indoles. – Arch. Pharm. Rezearch, 2002, vol. 24, №1, pp.21-26.
208. Menge A., Font M., Parrado P., Fernandez –Alvarez E. Synthesis of 4-hydrazino-7,8-dimethoxy-5H-pyridazino[4,5-b]indole and preliminary results on its hypertensive and platelet aggregation antibitory activiries. Annales de Quimica, serie C.: Quimica Organia g Bioquimica, 1988, vol. 84, №2, pp. 270-272.
209. Font M., Menge A., Cuartero A., Ellorriaga A., Martinez-Irujo J., Albrdi E., Santiago E., Prieto I., Lasarte J., Sarobe P., Borrás F. Indoles and pyridazino[4,5-b]indoles as nonnucleoside analog inhibitor of HIV-1 reverse transcriptase. – Eur. J. Med. Chem., 1995, vol. 30, Issue 12, pp. 963-971.
210. კაცაძე ე. სხვადასხვა აზოტოვანი ჰეტეროციკლების შემცველი ინდოლური სისტემების სინთეზი და კვლევა: ინდოლის ფოტოქრომული და ნუკლეინის მჟავებთან ურთიერთქმედების უნარის მქონე წარმოებულები. საკანდ. დის., თბილისი, 2004, - 141გვ.
211. Molina A., Vaquero I. I., Garcia-Nanio I. G., at all. Novel DHA Intercalators Based on the Pyridazino[1,6:1,2]pyrido[4,3-b]indol-5-inium System. – J. Org. Chem., 1999, vol. 64, №11, pp. 3907-3915.
212. Johnson J. R., Richard B. H., Dutcher J. D., Bruce W. F. Gliotoxin Y. The Structure of Certain Indole derivatives Related to Gliotoxin. – J. Am. Chem. Soc., 1945, 67, №3, pp. 423-430.

213. Нгуен Хыу Динь . Синтез и превращения дихлорангидрида 2,2'-диоксикарбинил-бис(5-индолил)метана, Дисс. канд. хим. наук - Тбилиси, 1982, -156 с.
214. Бюлер К., Пирсон Д. Органические синтезы. Мир, Москва, 1973, т. 2, с. 352-354.
215. Vogel A. I. A Textbook of Practical Organic Chemistry. London, Longman, 1948, - 364 p.
216. ი. ჩიკვაძე, ნ. ბარბაქაძე, ე. მუმლაძე, ნ. მეგრელიშვილი, მ. ლაბარტყავა, შ. სამსონია. 2- და 5-ფენილინდოლების ზოგიერთი ახალი წარმოებულის სინთეზი. ივ. ჯავახიშვილის სახელობის თბილისის სახელმწიფო უნივერსიტეტის შრომები. 2008, გვ. 74-81.
217. Gardner P. T., Mc Phail D. B., Duthie G. G. – Electron spin resonance spektroskopie assessment of antioxidant potential of teas in aqueous and organic media. – J. Sci. Food Agric., 1998, 76, pp. 257-262.