



შოთა სამსონია

მარინა ტრაპაიძე

ნანა თარგამაძე

ინდოლოინდოლები და  
პიროლოინდოლები ქიმიკ

ინდოლოინდოლებისა და  
პიროლოინდოლების ქიმია



ივანე ჯავახიშვილის სახელობის  
თბილისის სახელმწიფო უნივერსიტეტი

შოთა სამსონია, მარინა ტრაპაიძე,  
ნანა თარგამაძე

ინდოლოგიისა და  
პიროლოგიის ქიმია



უნივერსიტეტის  
გამომცემლობა



მონოგრაფიაში განხილულია აზოტშემცველი, ტრიციკლური და ტეტრაციკლური ხაზოვანი და ანგულარული აგებულების, ბენზოლის ბირთვის ნახშირბადატომებით კონდენსირებული ჩაუნაცვლებელი პიროლოინდოლების, ბენზოპიროლოინდოლების და ინდოლოინდოლების სინთეზის მეთოდები და მათი ქიმიური გარდაქმნები.

ნაშრომში განხილულია აგრეთვე პიროლოინდოლების, ბენზოპიროლოინდოლების და ინდოლოინდოლების პრეკურსორების – დიჰიდრაზონების სინთეზის მეთოდები და მათი სინ-სინ, სინ-ანტი და ანტი-ანტი-იზომერებად დაყოფის ხერხები.

მონოგრაფია განკუთვნილია აზოტშემცველი არომატული ჰეტეროციკლური ნაერთებით დაინტერესებული ორგანული ქიმიის სპეციალისტებისათვის, უმაღლესი სასწავლებლების დოქტორანტებისა და მაგისტრანტებისათვის.

უნივერსიტეტების, ინსტიტუტებისა და კოლეჯების სტუდენტებისათვის, არჩევითი საგნებიდან ჰეტეროციკლურ ნაერთთა ქიმიის არჩევის შემთხვევაში, წიგნი შეასრულებს სახელმძღვანელოს როლს.

**რედაქტორი** ელიზბარ ელიზბარაშვილი  
ქიმიის მეცნ. დოქტ., სრული პროფესორი

**რეცენზენტი** ომარ მუკბანიანი  
ქიმიის მეცნ. დოქტ., სრული პროფესორი

*ეძღვნება პროფესორ ნიკოლოზ ნიკოლოზის ძე სუვოროვის ნათელ ხსოვნას*

*გამოცემულია ივანე ჯავახიშვილის სახელობის თბილისის სახელმწიფო უნივერსიტეტის საუნივერსიტეტო საგამომცემლო საბჭოს გადანყვეტილებით.*

© ივანე ჯავახიშვილის სახელობის თბილისის სახელმწიფო უნივერსიტეტის  
გამომცემლობა, 2018

ISBN 978-9941-13-780-8 (pdf)

# შინაარსი

## ნაწილი პირველი ინდოლოინდოლების ქიმია

შესავალი .....	7
I. ინდოლოინდოლების სინთეზი .....	8
I.1. პიროლის ბირთვების ნახშირბადატომებით ანელირებული ინდოლოინდოლები (სინთეზი, გამოყენება) .....	8
I.2. პიროლის ბირთვების ნახშირბადისა და აზოტის ატომებით ანელირებული ინდოლოინდოლები .....	15
I.3. პიროლისა და ბენზოლის ბირთვების ნახშირბადატომებით ანელირებული ინდოლოინდოლები .....	16
I.4. ბენზოლის ბირთვის ნახშირბადატომებით ანელირებული ინდოლოინდოლები .....	19
I.4.1. ჩანაცვლებული ინდოლოინდოლების სინთეზი .....	19
I.4.2. ჩაუნაცვლებელი ინდოლოინდოლების სინთეზი .....	23
I.5. ნაფთილენდიჰიდრაზონების გეომეტრიული იზომერია .....	25
I.6. ჩაუნაცვლებელი ინდოლოინდოლების კვანტურ-ქიმიური გათვლები .....	27
II. ბენზოლის ბირთვების ნახშირბადატომებით ანელირებული ინდოლოინდოლების ქიმიური თვისებები ( რეაქციები ინდოლოინდოლების მონაწილეობით) .....	29
II.1. ციკლომერებისა და ციკლოკონდენსაციის რეაქციები .....	29
II.2. ინდოლოინდოლების ელექტროფილური ჩანაცვლების რეაქციები .....	31
III. ინდოლოინდოლებში ჩანაცვლებული ჯგუფების ადგილის განსაზღვრა ბმრ სპექტროსკოპიის მეთოდით .....	39
IV. ინდოლოინდოლების ნაწარმების გვერდით ჯაჭვში გარდაქმნის რეაქციები .....	40
IV.1. ჰეტეროაუქსინის ანალოგის სინთეზი .....	40
IV.2. ინდოლოინდოლების ფორმილნაწარმების კონდენსაციის რეაქციები .....	41
IV.3. ინდოლოინდოლის დიჰიდრაზიდების სინთეზი და გარდაქმნები .....	44
IV.4. ფიშერის ფუძეების ზოგიერთი გარდაქმნის რეაქციები .....	45
გამოყენებული ლიტერატურა .....	47

## ნაწილი მეორე პიროლოინდოლების ქიმია

შესავალი .....	
I. პიროლოინდოლების სინთეზის მეთოდები .....	52
I.1. სანყისი ჰიდრაზონების სინთეზი .....	64
I.2. ჩანაცვლებული პიროლოინდოლების სინთეზი აცეტოფენონისა და ციკლოჰექსანონის გამოყენებით .....	65

II. ელექტროფილური ჩანაცვლების რეაქციების კვლევა პიროლოინდოლების რიგში .....	67
II.1. მანიხის რეაქცია .....	69
II.2. ვილსმაიერის რეაქცია .....	70
II.3. აზოშეუღლების რეაქცია .....	72
II.4. აცილირების, ნიტრირების და ბრომირების რეაქციები .....	73
III. გარდაქმნები 1H,6H-პიროლო[2,3- <i>e</i> ]ინდოლის ნანარმების გვერდით ჯაჭვში .....	76
III.1. 3,8-დიფორმილ- და 3-ფორმილ-1H,6H-პიროლო[2,3- <i>e</i> ]ინდოლის კონდენსაციის რეაქციები .....	76
III.2. 2,7-დიეთოქსიკარბონილ-1H,6H-პიროლო[2,3- <i>e</i> ]ინდოლის გარდაქმნები .....	79
III.3. ზოგიერთი სინთეზი 3,8-ბის(დიმეთილამინომეთილ)-1H,6H-პიროლო [2,3- <i>e</i> ]ინდოლისა და მისი დიეთოქსიკარბონილნანარმის საფუძველზე .....	79
III.4. ტრიპტამინის ბის-ანალოგის სინთეზი 1H,6H-პიროლო[2,3- <i>e</i> ]ინდოლის საფუძველზე.....	81
III.5. ზოგიერთი სინთეზი 1H,10H-ბენზო[ <i>e</i> ]პიროლო[3,2- <i>g</i> ]ინდოლის საფუძველზე.....	82
IV. ანტიბიოტიკი CC-1065 და მისი ანალოგები .....	85
გამოყენებული ლიტერატურა.....	87

# ნაწილი პირველი

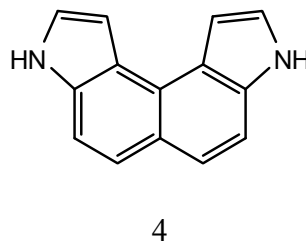
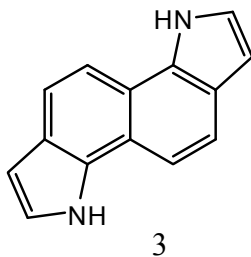
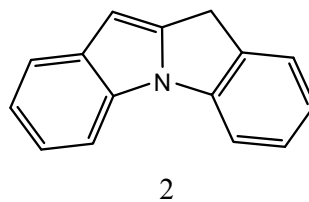
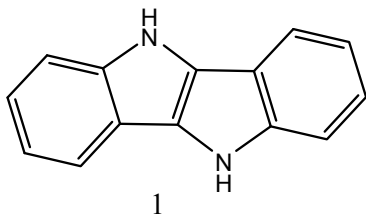
## ინდოლოინდოლების ქიმია

### შესავალი

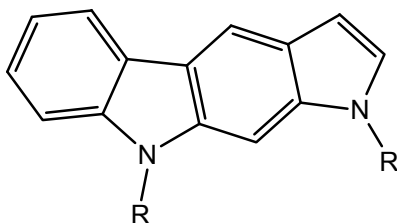
უკანასკნელ წლებში მნიშვნელოვანი ყურადღება ეთმობა ინდოლის ყოველგვარი სინთეზური ანალოგების შესწავლას, რაც დაკავშირებულია მათ პოტენციურ ბიოლოგიურ აქტიურობასთან [1,2].

ინდოლის უახლოეს სტრუქტურულ ანალოგებს შორის განსაკუთრებულ ინტერესს იმსახურებენ პიროლოინდოლები და ინდოლოინდოლები, რომლებიც ინდოლ-შემცველი კონდენსირებული მრავალბირთვიანი სისტემების თვალსაჩინო წარმომადგენლებია. ინდოლისა და პიროლის ბირთვების ანელირების (კონდენსირების) სხვადასხვა შესაძლებლობის გამო, ლიტერატურაში აღწერილი პიროლოინდოლები და ინდოლოინდოლები განსხვავდებიან ერთმანეთისაგან.

ინდოლოინდოლებისათვის შეიძლება გამოვყოთ ანელირების შემდეგი სახეები: პიროლის ბირთვების ნახშირბადატომებით ანელირებული ინდოლოინდოლები (5H,10H-ინდოლო[3,2-b]ინდოლი (1)), პიროლის ბირთვების ნახშირბადისა და აზოტის ატომებით ანელირებული ინდოლოინდოლები (10H-ინდოლო[1,2-a]ინდოლი(2)), პიროლისა და ბენზოლის ბირთვების ნახშირბადატომებით ანელირებული ინდოლოინდოლები (1H,6H-ინდოლო[7,6-g]ინდოლი (3), 3H,8H-ინდოლო[4,5-e]ინდოლი(4)) და სხვა:



ინდოლოინდოლები, სადაც ინდოლის ერთი მოლეკულის პიროლის ბირთვი კონდენსირებულია მეორე მოლეკულის ბენზოლის ბირთვთან, IUPAC-ის ნომენკლატურით მიეკუთვნებიან პიროლოკარბაზოლებს, ამიტომ წინამდებარე მონოგრაფიაში არ განიხილებიან.



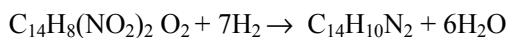
ინდოლოინდოლების საფუძველზე მიღებულია ბიოლოგიურად აქტიური ინდოლური ნაერთების სხვადასხვაგვარი ბიფუნქციური ანალოგები. უნდა აღინიშნოს, რომ დღეისათვის არ არის აღმოჩენილი ბუნებრივი ნაერთები, რომლებიც შეიცავენ ბენზოლის ბირთვის ნახშირბადატომებით ანელირებული ინდოლოინდოლის ფრაგმენტებს.

პირველი მიმოხილვითი სტატია ინდოლოინდოლების შესახებ გამოქვეყნებულია ჩვენ მიერ 2007 წელს [3], რომელშიც მოტანილია 2006 წლამდე ჩატარებული კვლევების ლიტერატურული მონაცემები. წინამდებარე მონოგრაფიაში, რომელსაც საფუძვლად დაედო ამ სტატიის მონაცემები, წარმოდგენილია ასევე მასალები უკანასკნელი წლების ნაშრომებიდან.

## I. ინდოლოინდოლების სინთეზი

### I.1. პიროლის ბირთვების ნახშირბადატომებით ანელირებული ინდოლოინდოლები (სინთეზი, გამოყენება)

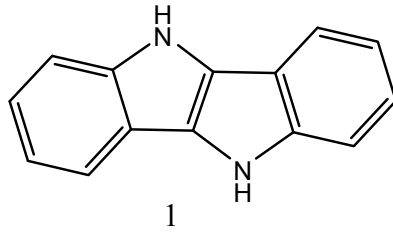
პირველად სამეცნიერო ლიტერატურაში შეტყობინება ინდოლოინდოლების სინთეზის შესახებ გაჩნდა 1884 წელს, როცა პ. გოლუბევას მიერ [4] α- და γ-დინიტროდეზოქსიბენზოინების დაჟანგვის პროდუქტის – O, O'-დინიტრობენზილის აღდგენის შედეგად კალით და მარილმჟავათი, სპირტსხნარში მიღებულ იქნა ნეიტრალური ნივთიერება ბრუტო, ფორმულით C<sub>14</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>:



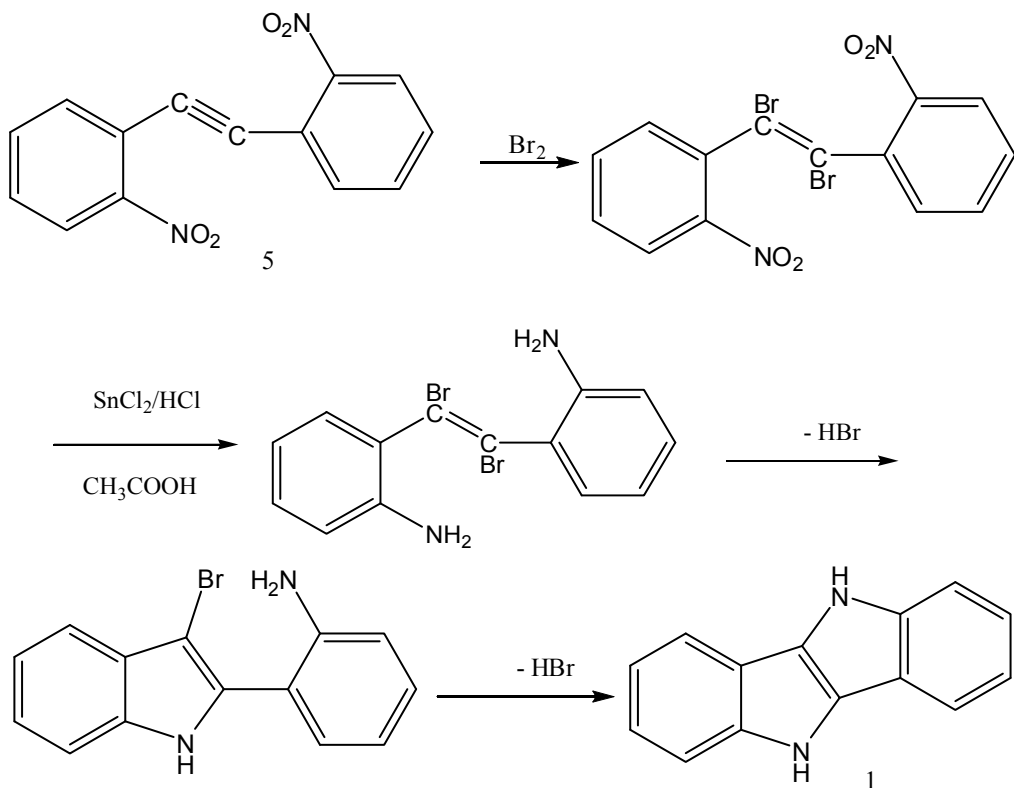
C<sub>14</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>-ის ურთიერთქმედების შედეგად ბენზოილქლორიდთან დადგენილ იქნა, რომ იგი შეიცავს ორ ატომ წყალბადს, რომლებიც შეიძლება ჩანაცვლებულ იქნეს მჟავური ნაშთით. მამასადამე, ეს წყალბადები უნდა იყვნენ უშუალოდ დაკავშირებული აზოტის ატომებთან. ამის საფუძველზე ახალი ნაერთისათვის მონოდებულ იქნა სტრუქტურული ფორმულა **1** და სახელწოდება „დიიმიმოტოლანი“.

მოგვიანებით, კლიიგლმა და ჰაასმა [5] o, o'-დინიტროტოლანის დაჟანგვისას ქრომის მჟავასა და ძმარმჟავას ნარევით მიიღეს ნაერთი, რომელიც ელემენტური შედგენილობით შეესაბამებოდა დინიტრობენზილს. ამ უკანასკნელის კალით აღდგენამ ავტორები მიიყვანა ნაერთამდე, რომელიც გოლუბევას „დიიმიმოტოლანის“ იდენტური აღმოჩნდა. მათ გამოთქვეს აზრი, რომ დინიტრობენზილის აღდგენა მის არა „დიიმიმოტოლანის“ წარმოქმნით, როგორც ამას გოლუბევა ვარაუდობდა,

არამედ ციკლის შეკვრით და **1** სტრუქტურის ნაერთის წარმოქმნით, რომელსაც მათ „ორჯერკონდენსირებული ინდოლი“ უწოდეს.



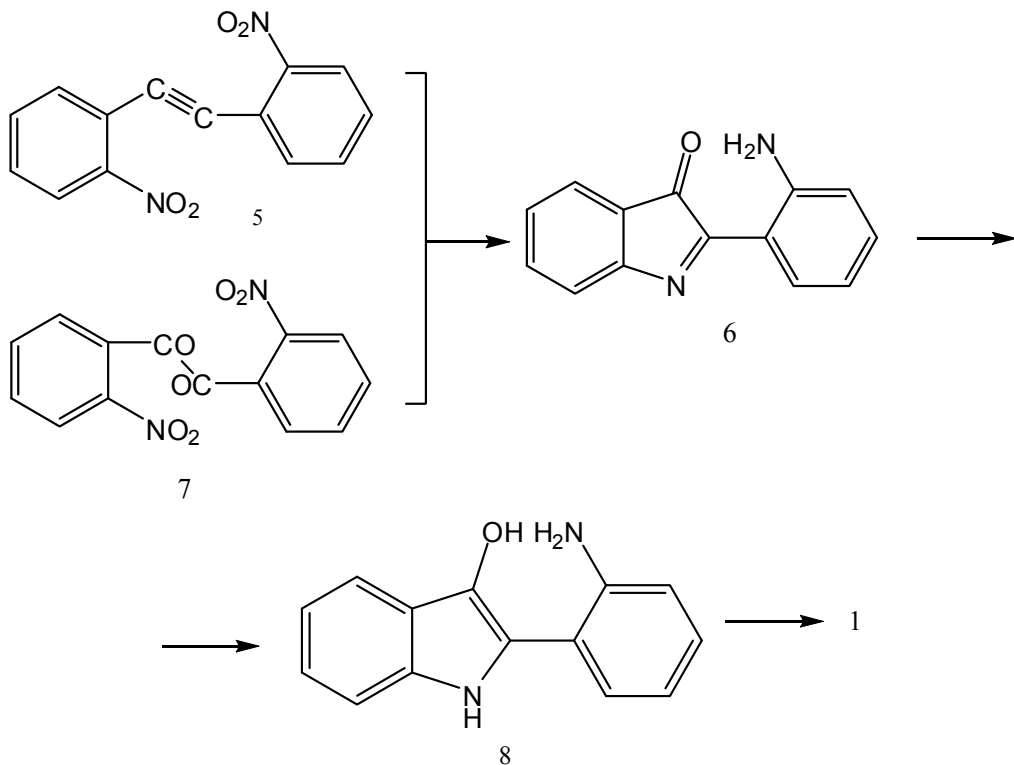
5H,10H-ინდოლო[3,2-ბ]ინდოლის (**1**) მიზანმიმართული სინთეზი პირველად განხორციელა რუგლიმ [6]. გამოსავალ ნივთიერებად მის მიერ აღებულ იყო *o,o'*-დინიტროტოლანი (**5**), რომელიც დაჟანგულ იქნა ბრომით 1,2-დიბრომ-1,2-დი(*o*-ნიტროფენილ)ეთილენამდე. ამ უკანასკნელის აღდგენამ კალას (II) ქლორიდით მარილმჟავაში, იგი მიიყვანა პროდუქტამდე **1**:



რუგლის მიერ მიღებული 5H,10H-ინდოლო[3,2-ბ]ინდოლი ფიზიკურ-ქიმიური თვისებებით გოლუბევას „დიიმინოტოლანის“ თითქმის იდენტური იყო.

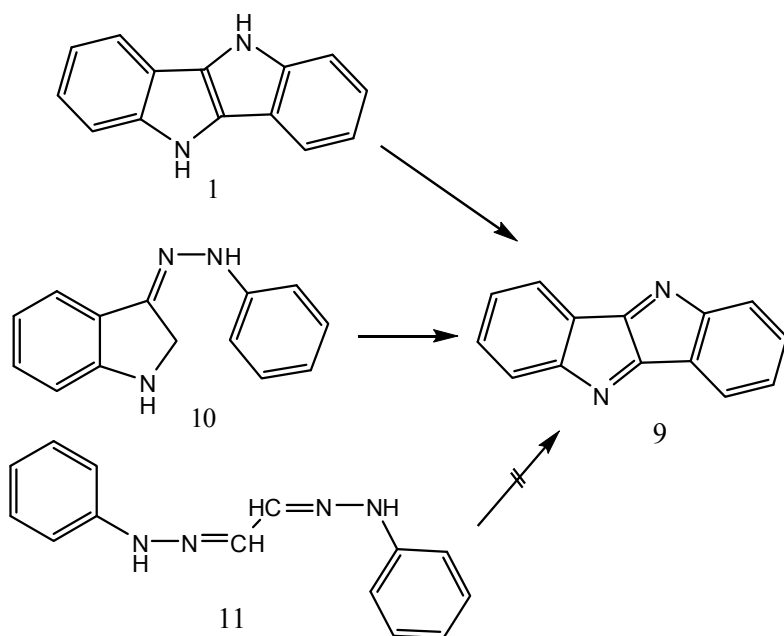
ჰელერის მიერ [7] მოწოდებულ იქნა *o,o'*-დინიტროტოლანის აღდგენისათვის თუთიის მტვრის გამოყენება ძმარმჟავაში.

მოგვიანებით გამოქვეყნდა რუგლის და ცაესლინის [8] შეტყობინება *o,o'*-დინიტროტოლანიდან (**5**) ინდოლოინდოლის **1** სინთეზის მეთოდის სრულყოფის შესახებ. ამ მიზნით მათ თავდაპირველად მიიღეს 2-(*o*-ამინოფენილ)ინდოლენინ-3-ონი(**6**) ნაერთი **5**-ის დუღებით ნატრიუმის სულფიდის წყალხსნარში, ხოლო შემდეგ აღადგინეს იგი კალას (II) ქლორიდით მარილმჟავასა და ძმარმჟავას ნარევეში 70°C-ზე 5H,10H-ინდოლო[3,2-*b*]ინდოლამდე (**1**) (გამოსავლიანობა 78%). ნაერთი **1** მიღებული იყო ორგანულ გამხსნელებში ძნელად ხსნადი უფერო კრისტალების სახით. რუგლის და ცაესლინის [8] აზრით, ამ რეაქციაში ციკლიზაციას განიცდის არა 2-(*o*-ამინოფენილ)ინდოლენინ-3-ონი(**6**), არამედ მისი აღდგენილი ფორმა – ნაერთი **8**, რომელიც წარმოიქმნება შემჟავების შემდეგ:



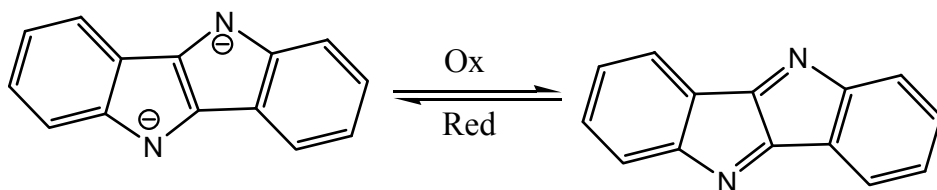
ნაერთი **6** შეიძლება მიღებულ იქნეს აგრეთვე *o,o'*-დინიტრობენზილის **7** აღდგენით ნეიტრალურ არეში ნიკელის თანაობისას.

ინდოლოინდოლის **1** დეჰიდრირება ქლორანილით [7] იძლევა პროდუქტს, რომლისთვისაც მოწოდებულ იქნა ქინოიდური სტრუქტურა და სახელწოდება დეჰიდროინდოლი. 5,10-დეჰიდროინდოლო[3,2-*b*]ინდოლის (**9**) სტრუქტურა დამტკიცებულ იქნა იბ და უი სპექტრების მონაცემებით. ინდოლოინდოლის 1 $\gamma$ უანგვითი დეჰიდრირება (მდულარე მჟავაში) განხორციელებულ იქნა ტრაიბსის [9,10] მიერ. მოგვიანებით იგი შეეცადა ეპოვა 5,10-დეჰიდროინდოლო[3,2-*b*]ინდოლის (**9**) სინთეზის უფრო მოხერხებული(ხელსაყრელი) მეთოდი. ამ მიზნით მის მიერ შესწავლილ იქნა შემდეგი რეაქციები[10]:

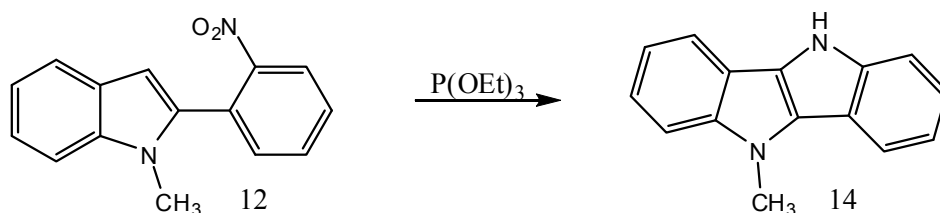


მაგრამ აღმოჩნდა, რომ ინდოლილ-3-ონის ფენილჰიდრაზონიდან **10** ნაერთი **9** წარმოიქმნება მცირე გამოსავლიანობით, ხოლო გლიოქსალდიფენილჰიდრაზონიდან (**11**) მისი მიღება ვერ მოხერხდა.

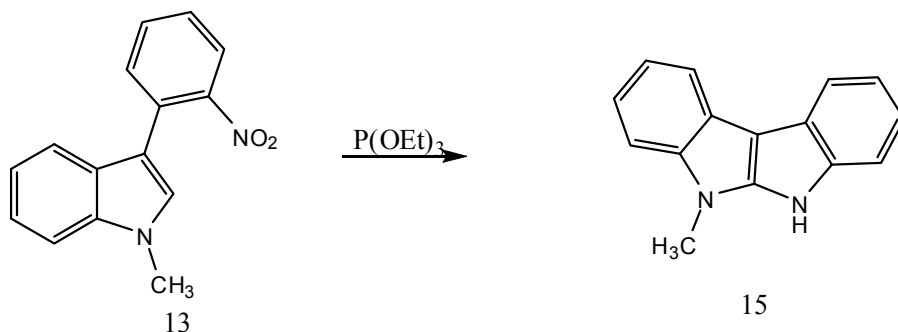
ნაერთის **9** და ინდოლინდოლის **1** ზოგიერთი ნაწარმი სინთეზირებულ იქნა ხიუნიგისა და შტაინმეტცერის [11-13] მიერ სხვადასხვა დაჟანგვა-აღდგენითი სისტემის, მათ შორის, შემდეგი სისტემის შესწავლის პროცესში:



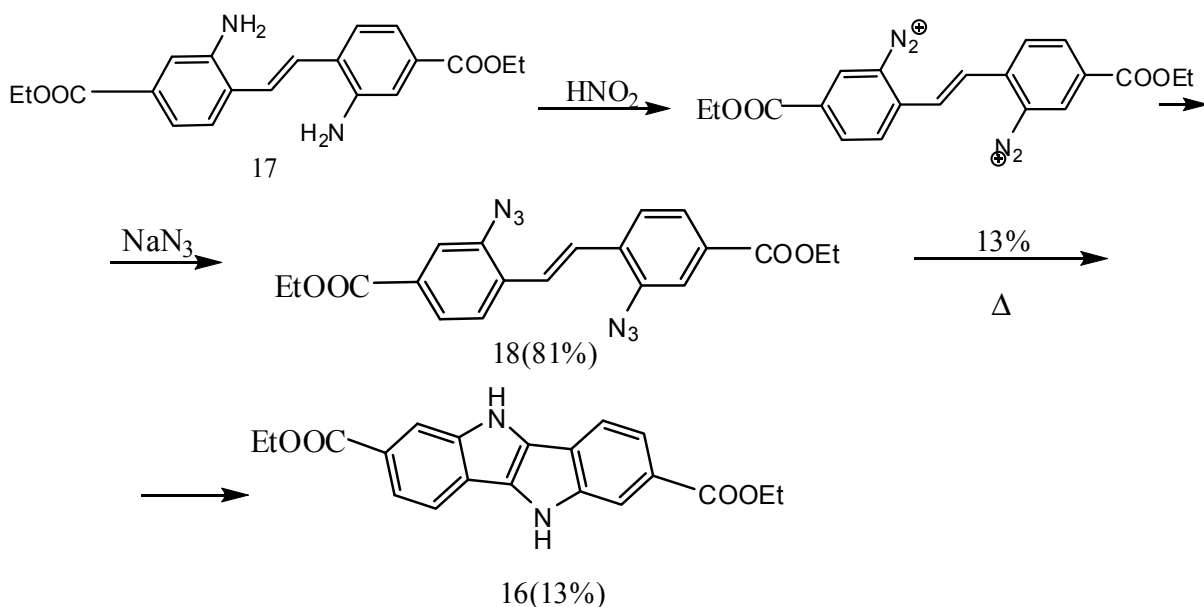
კადოგანმა და თანაავტორებმა [14] განახორციელეს 1-მეთილ-2-(ო-ნიტროფენილ)ინდოლისა (**12**) და მისი 3-იზომერის **13** აღდგენა ტრიეთილფოსფიტით კუმოლის არეში 160°C-ზე და მიიღეს 10-მეთილ-5H-ინდოლო[3,2-b]ინდოლი (**14**) და 6-მეთილ-5H-ინდოლო[3,2-b]ინდოლი (**15**) კარგი გამოსავლებით [15]:



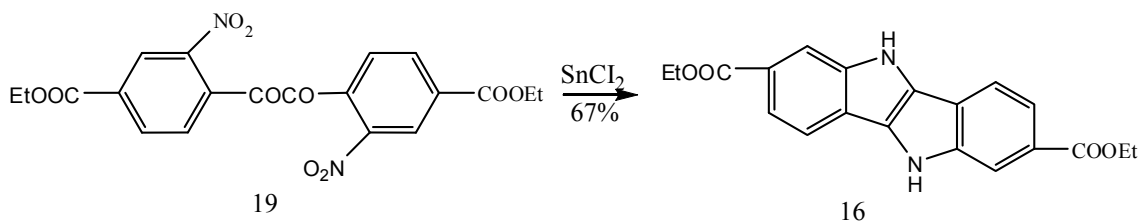




კაზინსკიმ და ღაგერტიმ [16] მოახდინეს დიეთილ-5H,10H-ინდოლო[3,2-b]ინდოლ-2,7-დიკარბოქსილატის (16) სინთეზი დიეთილ-2,2'-დიამინოსტილბენ-4,4'-დიკარბოქსილატიდან(17), შემდეგი სქემის მიხედვით:

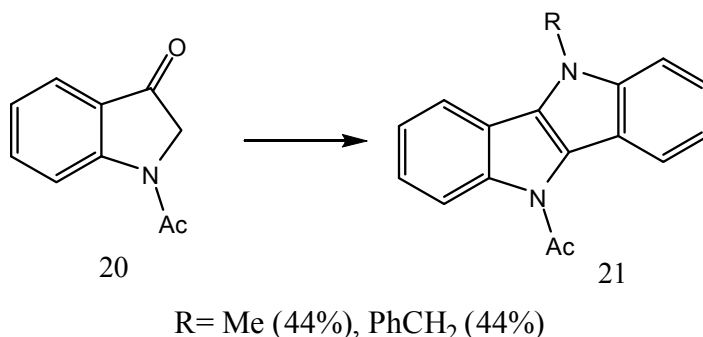


დიაზიდის **18** ციკლიზაცია მიმდინარეობდა 0,0'-დიქლორბენზოლში 155°C-ზე. თანამდები პროდუქტების სახით ამ რეაქციის დროს წარმოიქმნება ინდოლო[1,2-b]ინდაზოლის ნაწარმები. დიეთერი **16** შეიძლება მიღებულ იქნეს აგრეთვე ნაერთი **19**-ის ერთდროული აღდგენითა (SnCl<sub>2</sub>) და ციკლიზაციით მარილმჟავასა და ძმარმჟავას ნარევიში:



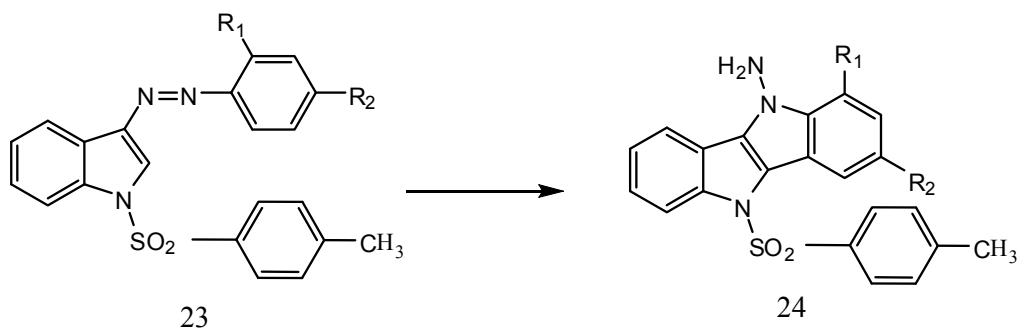
კაზინსკის და დაგერტის [16] მიერ სინთეზირებულ იქნა ასევე ნაერთის **16** N,N'-დიმეთილნანარმი და შესწავლილ იქნა მისი ელექტროქიმიური დაჟანგვა CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-ში Bu<sub>4</sub>N<sup>+</sup>ClO<sub>4</sub><sup>-</sup>ის თანაობისას მდგრად კატიონ-რადიკალამდე 16<sup>++</sup>. ავტორები ვარაუდობდნენ, რომ მათ მიერ მიღებული ინდოლოინდოლი შეიძლება გამოყენებულ იქნეს პოლარონული ფერომაგნეტიკების სინთეზში.

ნაშრომში [17] წარმოდგენილია ინდოლო[3,2-b]ინდოლის ნანარმების სინთეზის ახალი გზა N-ჩანაცვლებული ინდოქსილებისა და ფენილჰიდრაზინებისაგან. მაგ.: 1-აცეტილინდოლინ-3-ონის (**20**) დუღილით ჩანაცვლებულ ფენილჰიდრაზინებთან, ძმარმჟავაში, 10 წთ-ის განმავლობაში მიღებულია შესაბამისი ინდოლო[3,2-b]ინდოლები **21**:

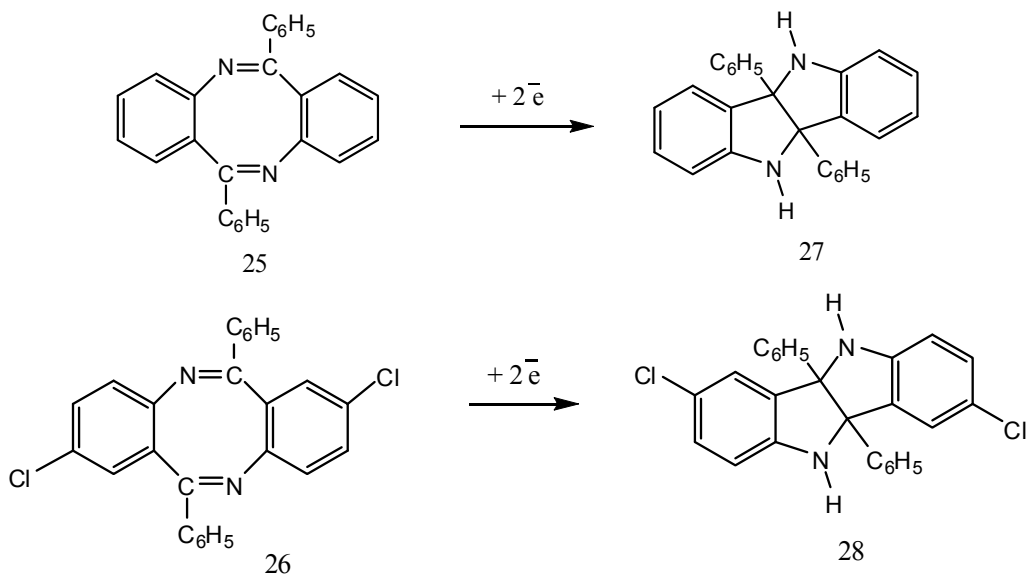


პროცესი მიდის ჰიდრაზონების წარმოქმნით, რომლებიც შემდეგ ფიშერის რეაქციით გარდაიქმნებიან შესაბამის ინდოლო[3,2-b]ინდოლებად.

ფენილაზონდოლების **23** ციკლიზაციით ძმარმჟავაში 60-70°C-ზე Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>4</sub>-ის თანაობისას მიღებულია 10-ამინო-5-ტოზილ- ინდოლო[3,2-b]ინდოლი **24** [18]:

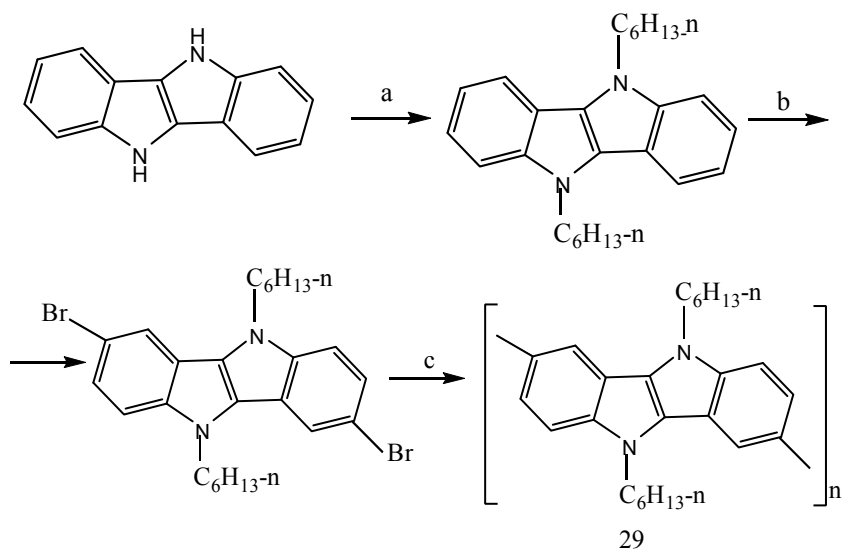


ინდოლო[3,2-b]ინდოლის ნანარმების მიღების კიდევ ერთი გზაა ბის-შიფის ფუძეების ელექტროქიმიური აღდგენა [19]. ასე, 6,12-დიფენილდიბენზო[b,f][1,5]დიაზოცინის (**25**) და მისი 2,8-დიქლორნანარმის **26** აღდგენით წარმოიქმნება 4b,9b-დიფენილ-4b,5,9b,10-ტეტრაჰიდროინდოლო[3,2-b]ინდოლი (**27**) და მისი 3,8-დიქლორნანარმი (**28**), შესაბამისად, 94 და 69% [20] გამოსავლიანობებით:



ადრე **27** და **28** ნაერთები მიღებული იყო დაბალი გამოსავლიანობით [21-23], ნაერთების **25** და **26** აღდგენისას თუთიით მარილმჟავაში ან კატალიზური აღდგენით პლატინის ოქსიდზე.

უკანასკნელ დროს ლიტერატურაში გამოჩნდა მონაცემები ინდოლო[3,2-b]ინდოლის გამოყენების შესახებ, მაღალსპინური პოლიმერული მასალების სინთეზისათვის გამომასხივებელი დიოდებისათვის (для светоизлучающих диодов). მაგ., ნაშრომში [24] აღწერილია მაღალსპინური პოლიმერის – პოლი(5,10-დიჰექსილინდოლო[3,2-b]ინდოლ-2,7-დილის (**29**) სინთეზი და შესწავლილია მისი ელექტროლუმინესცენციური თვისებები. ეს პოლიმერი ხასიათდებოდა კარგი ოპტიკური და ლუმინესცენციური თვისებებით, მაგრამ, დაბალი მოლეკულური მასის გამო, წარმოქმნიდა დაბალი ხარისხის პოლიმერულ აფსკს.



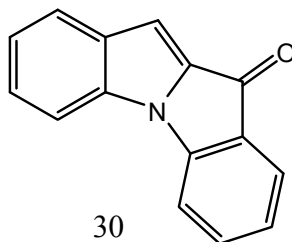
a –  $n\text{-C}_6\text{H}_{13}\text{Br}$ , NaH, THF; b –  $\text{Br}_2$ , Pyridin,  $\text{CCl}_4$ ; c- Ni(COD), 2,2'-bipyridin

ამ პოლიმერის მსგავსი აგებულების მაღალსპინური პოლიმერი, რომელიც მონომერულ რგოლში შეიცავდა ინდოლო[3,2-b]ინდოლის ფრაგმენტს, მიღებულ იქნა ადრეც, მიურეემის და ავტორების [25] მიერ. ავტორებმა მათ უწოდეს პოლარონული (поляронных) ფერომაგნეტიკები.

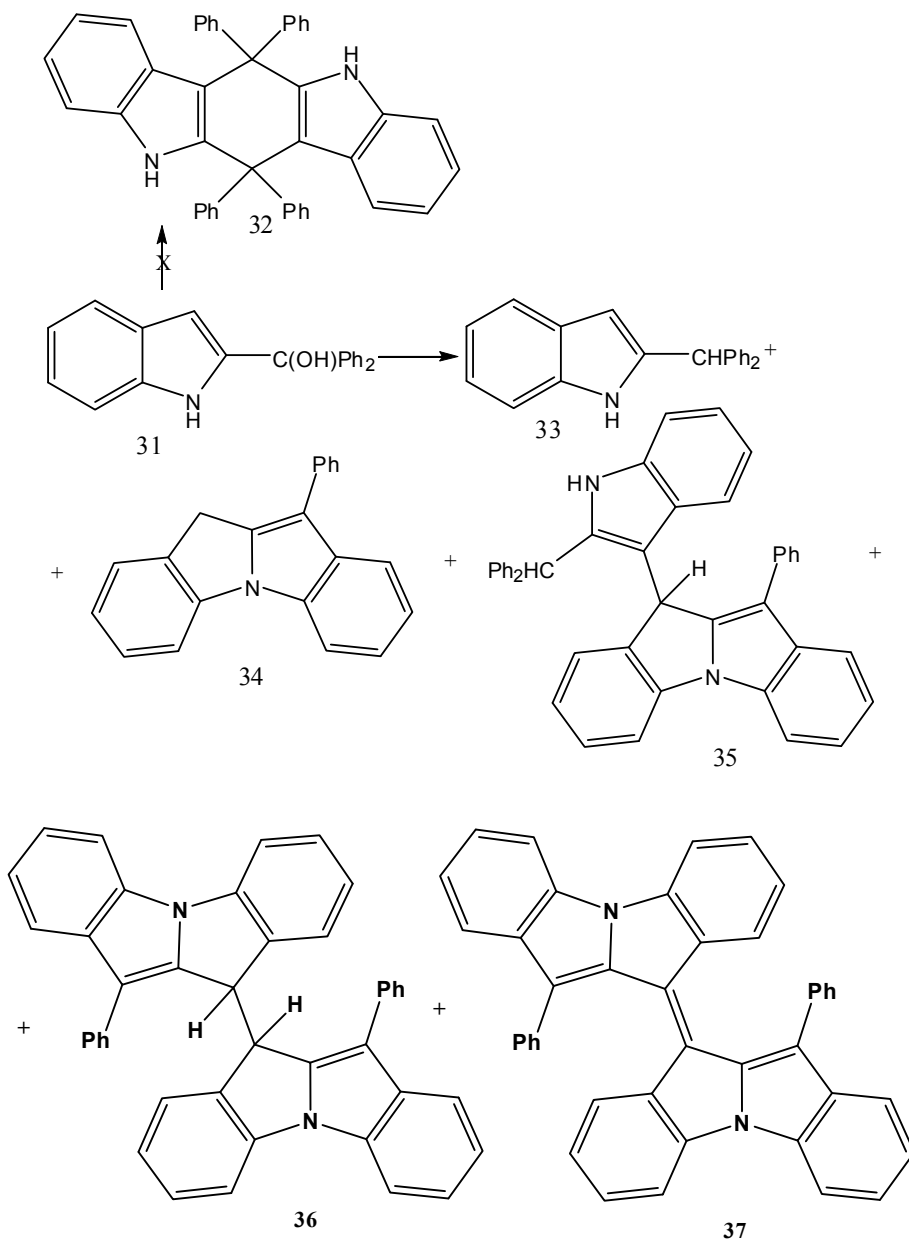
დობრინმა და თანაავტორებმა [26-29] სპექტრული და კვანტურ-ქიმიური მეთოდების დახმარებით შეისწავლეს 5H,10H-ინდოლო[3,2-b]ინდოლისა(1) და მისი ნაწარმების (სახელდობრ, 5,10-დიმეთილინდოლო[3,2-b]ინდოლისა და მისი 2,7-დიეთოქსიკარბონილნაწარმის) ფოტოფიზიკური თვისებები. ეს ნაერთები შეიძლება განხილულ იქნეს როგორც სტილბენის ანალოგები, რადგან ისინი შეიცავენ სტილბენურ ქრომოფორს ტეტრაციკლური სისტემის შემადგენლობაში.

## 1.2. პიროლის ბირთვების ნახშირბადისა და აზოტის ატომებით ანელირებული ინდოლინდოლები

პიროლის ბირთვების ნახშირბადისა და აზოტის ატომებით ანელირებული ინდოლინდოლებისადმი ყურადღება განპირობებულია მათი ბიოლოგიური აქტიურობით. ასეთი ტიპის ანელირებული პირველი ნაწარმი – 10H-ინდოლო[1,2-a]ინდოლ-10-ონი (30) – მიღებული იყო ჯერ კიდევ 1953 წელს შირლისა და პუსენის მიერ [30] 40%-იანი გამოსავლიანობით N-ფენილინდოლზე ჭარბი ნ-ბუთილლითიუმის მოქმედებით სარეაქციო არის ნახშირორჟანგით გაჯერების პირობებში. მიღებულ იქნა ასევე ნაერთის 30 ოქსიმი. ავტორებმა გამოთქვეს ვარაუდი, რომ ნაერთი 30 წარმოიქმნება N-ფენილინდოლის 2,2'-დილითიუმნაწარმის ურთიერთქმედების შედეგად CO<sub>2</sub>-თან.

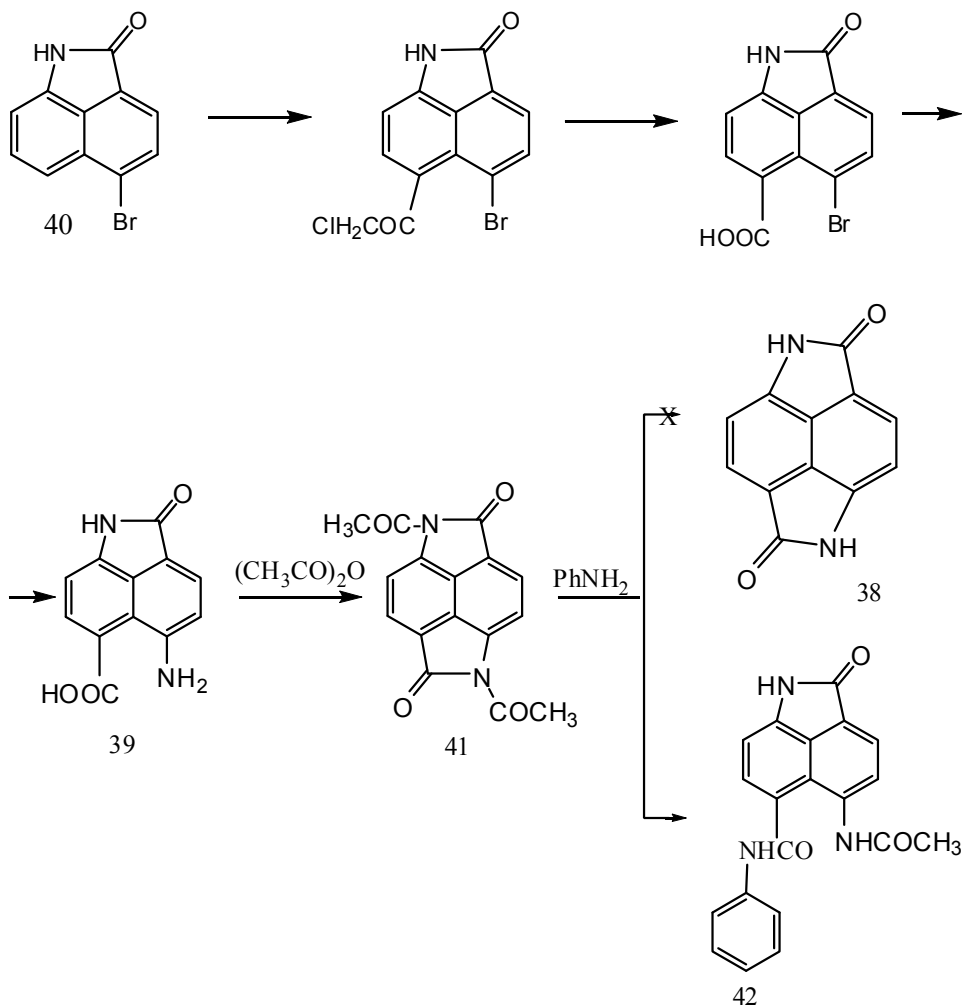


2-(ჰიდროქსიდიფენილმეთილ)ინდოლის (31) განზავებული ხსნარის თერმოლიზის შედეგად, მდულარე ბრომბენზოლში მოსალოდნელი დიმერის 32 ნაცვლად წარმოიქმნება 33-37 პროდუქტის ნარევი, რომელთა შორის აღმოჩენილია 11-ფენილ-10H-ინდოლო[1,2-a]ინდოლი (34) და მისი ნაწარმები 35-37[31]. ნაერთების 34-37 სტრუქტურა მონოდებულია *ინ* და *უი* სპექტრების მონაცემების საფუძველზე.



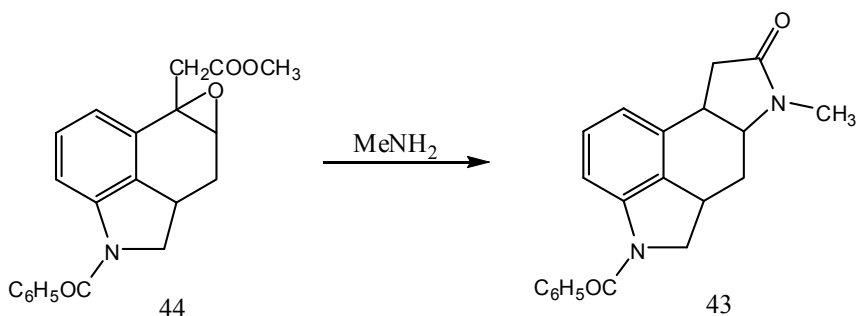
### 1.3. პიროლისა და ბენზოლის ბირთვების ნახშირბადატომებით ანელირებული ინდოლინდოლები

ნაფთალინის ბირთვის პერი-მდგომარეობაში არსებული ჩანაცვლებული ჯგუფების საშუალებით, პიროლის ორი ბირთვის შემცველი კონდენსირებული ჰეტეროციკლური სისტემის სინთეზის შესაძლებლობის შესწავლის მიზნით, შეეცადნენ დაესინთეზებინათ ინდოლო[5,4,3a,3-cde]ინდოლ-2,6-დიონი (38) [32]. ციკლიზაციის რეაქციაში შეყვანილ იქნა 5-ამინობენზ[cd]ინდოლინ-2-ონ-6-კარბონმჟავა (39), რომელიც მიღებული იყო 5-ბრომბენზ[cd]ინდოლინ-2-ონ-იდან (40):

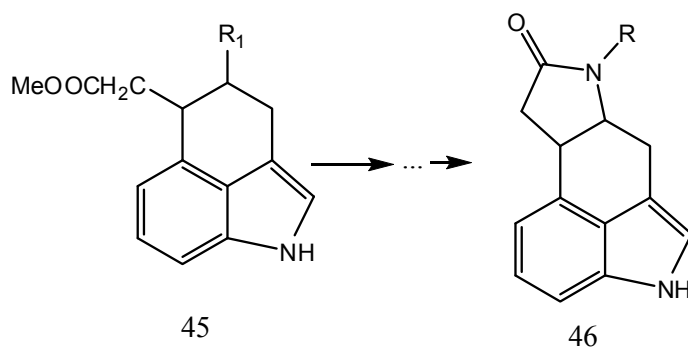


ნაფთალინის ბირთვის პერი-მდგომარეობებში ლაქტამური ციკლის შეკვრა შესაძლებელი გახდა ნაერთი **39-ის** დუღებით ძმრის ანჰიდრიდში. ამის შედეგად მიღებულ იქნა 1,5-დიაცეტილ-1,5-დიჰიდროინდოლო[5,4,3a,3-cde]ინდოლ-2,6-დიონი (**41**) 59% გამოსავლიანობით. ეს დიკეტონი აღმოჩნდა უმდგრადი ნაერთი, რომელიც მჟავა არეში გარდაიქმნებოდა საწყის **39-ე** ნაერთად. ნაერთი **41-ის** გაცხელებით ანილინში ვერ მოხერხდა ჩაუნაცვლებელი ინდოლო[5,4,3a,3-cde]ინდოლ-2,6-დიონის (**38**) სინთეზი. ამის ნაცვლად ხდებოდა ერთი ლაქტამური ციკლის გახსნა **42** ნაერთის წარმოქმნით.

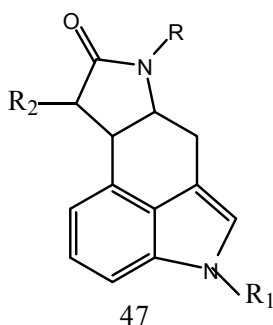
ბენზოლისა და პიროლის ბირთვების ნახშირბადატომებით ანელირებული ინდოლოინდოლების კიდევ ერთი წარმომადგენელი, კერძოდ, 4-ბენზოილ-7-მეტილ-5,5a,6,6a-ტეტრაჰიდროინდოლო[6,5,4-cd]ინდოლ-8-ონი (**43**), გამოყოფილ იქნა ლიზერგინის მჟავას [33] სინთეზის ერთ-ერთ სტადიაზე, 1-ბენზოილ-5-მეთოქსიკარბონილმეტილ-4,5-ეპოქსი-1,2,2a,3,4,5-ჰექსაჰიდრობენზო[c,d]ინდოლის (**44**) ურთიერთქმედებით დიდი სიჭარბით აღებულ მეთილამინთან ავტოკლავში (100°C, 6 სთ):



იაპონელმა მკვლევრებმა [34-36] მიიღეს ინდოლო[6,5,4-cd]ინდოლის ნაწარმები, რომლებსაც ისინი იყენებდნენ პროლაქტინური სეკრეციის ინჰიბიტორების სახით და შუალედურ პროდუქტებად სამკურნალო პრეპარატების სინთეზში. ნაშრომში [36] გამოსავალ ნივთიერებად აღებული იქნა ტეტრაჰიდრობენზო [c,d]ინდოლი **45** ( $R = \text{NO}_2$ ), რომლის დულებით 2N HCl-ში თუთიის ამალგამასთან ერთად წარმოიქმნება შესაბამისი ამინი ( $R = \text{NH}_2$ ). ამ უკანასკნელის ციკლიზაცია მეთილის სპირტისა და  $\text{NaHCO}_3$ -ის წყალხსნარში მიდის ინდოლო[6,5,4-cd]ინდოლის **46** წარმოქმნით, მაღალი გამოსავლიანობით (87 %):



პატენტში [37] აღწერილია ჩანაცვლებული ჰექსაჰიდრო-4H-ინდოლო[6,5,4-cd]ინდოლების **47** დიდი ჯგუფის მიღება აგროკლავინისა და ერგოლინის ნაწარმებიდან:

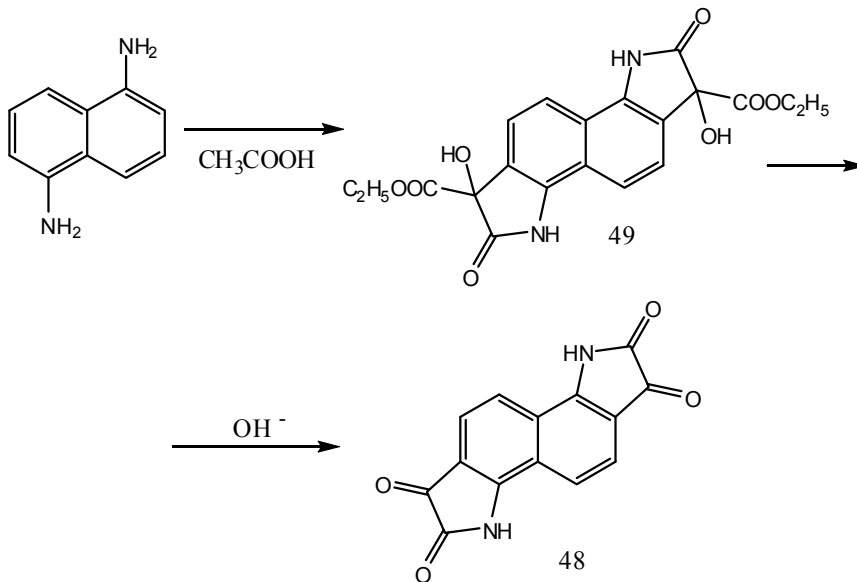


აღწერილია აგრეთვე ინდოლის ტეტრაციკლური წარმოებულების, მათ შორის ინდოლო[3,2,1-hi]ინდოლების, სინთეზი ფიშერის რეაქციის გამოყენებით და შესწავლილია მათი ეპილეფსიის სანინალმდეგო აქტიურობა [38].

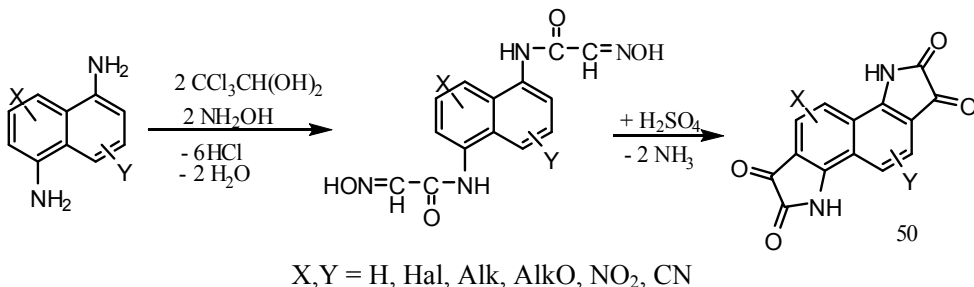
#### 1.4. ბენზოლის ბირთვის ნახშირბადატომებით ანელირებული ინდოლოინდოლები

##### 1.4.1. ჩანაცვლებული ინდოლოინდოლების სინთეზი

ინდოლო[7,6-გ]ინდოლის პირველი წარმოებულები – 1H,6H,2,3,7,8-ტეტრაჰიდროინდოლო[7,6-გ]ინდოლ-2,3,7,8-ტეტრაონი (**48**) და მისი მონოფენილ- და დიფენილჰიდრაზონები მიღებულ იქნა 1922 წელს [39]. ნაერთი **48** წარმოიქმნება 1,5-ნაფთილენდიამინის გაცხელებით დიეთილმეზოქსალატთან ძმარმჟავას არეში, მიღებული დიეთერის **49** კალიუმის ტუტით შესაპვნითა და მარილმჟავათი ნეიტრალიზაციის შედეგად.

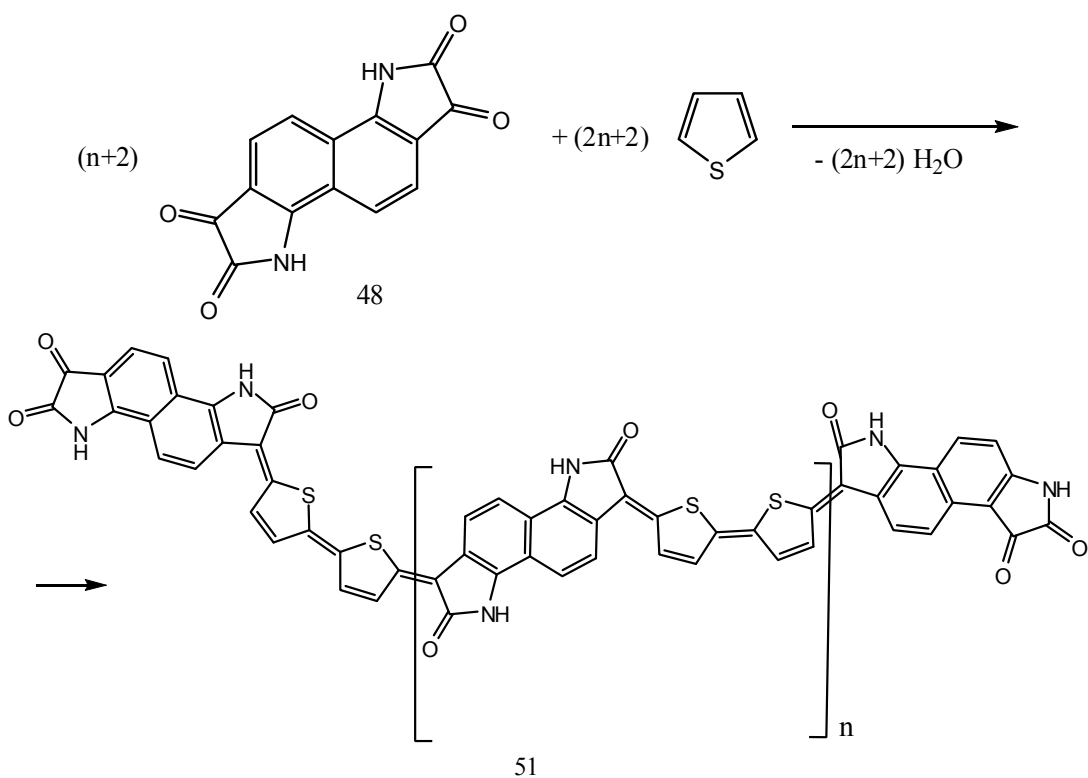


მოგვიანებით, [40] ბენზოლის ბირთვში ჩანაცვლებული ინდოლო[7,6-გ]ინდოლის ტეტრაოქსონარმოებულები **50** მიღებულ იქნა იზატინების სინთეზის ზანდმაიერის კლასიკური მეთოდის გამოყენებით შესაბამისი დიამინონაფთალინებიდან, ქვემოთ მოყვანილი სქემის მიხედვით:

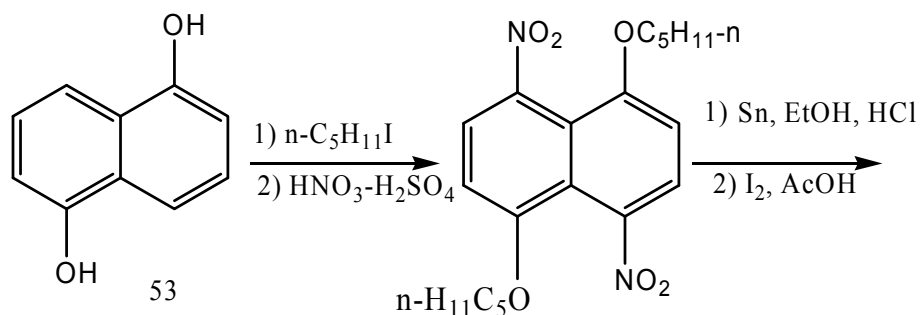


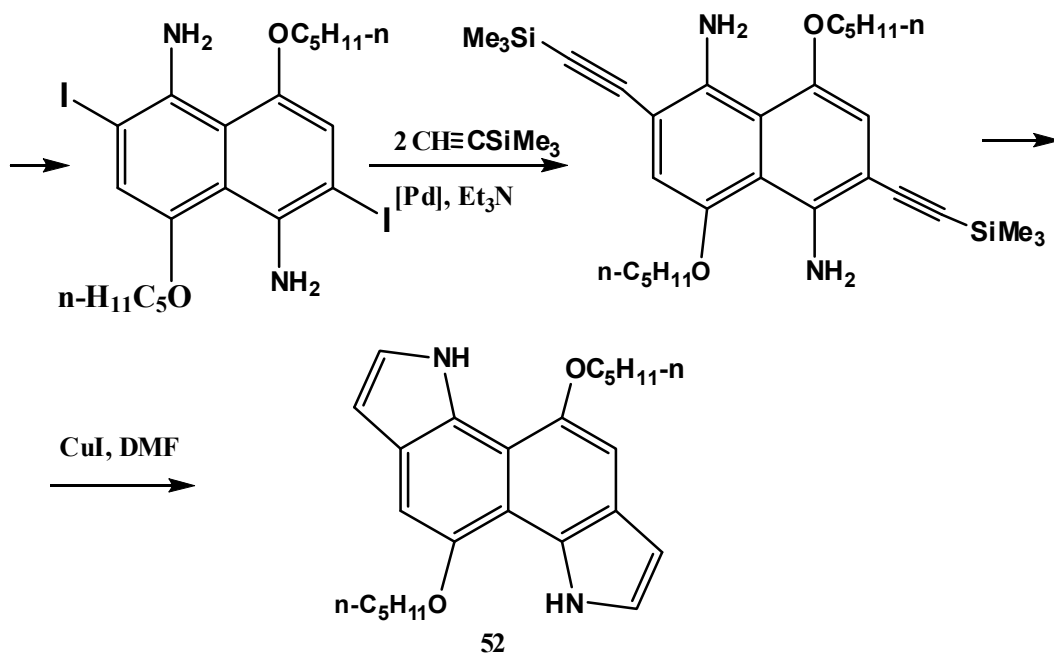


ამავე სქემით კოსმელისა და მანეკეს [41] მიერ სინთეზირებულია ინდოლო[7,6-გ] ინდოლტეტრაონი **48**, რომლის საფუძველზე მათ მიიღეს ინდოლოინდოლის ფრაგმენტის შემცველი პოლიმერი **51**. ნაერთის **48** კონდენსაცია თიოფენთან ჩატარებულ იქნა ყინულოვანი ძმარმჟავასა და კონცენტრირებული გოგირდმჟავას ნარევიში. პოლიმერი **51** მიღებულია 84 % გამოსავლიანობით მუქი იისფერი ფხვნილის სახით, რომელიც არ ღვება 600<sup>0</sup> C-მდე და არ იხსნება ჩვეულებრივ ორგანულ გამხსნელებში:

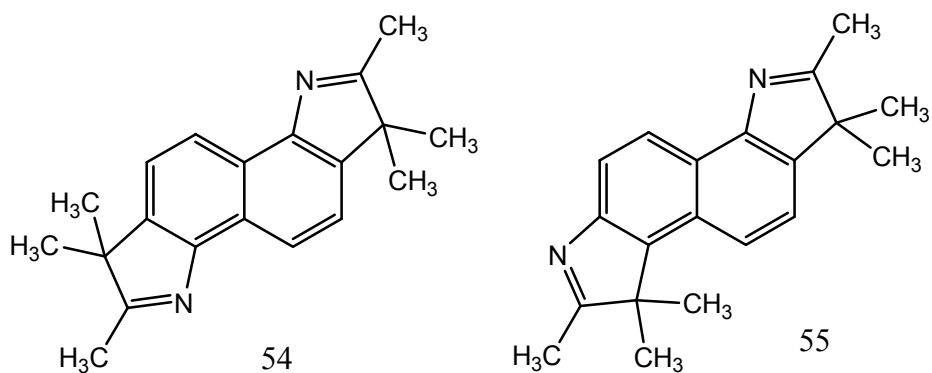


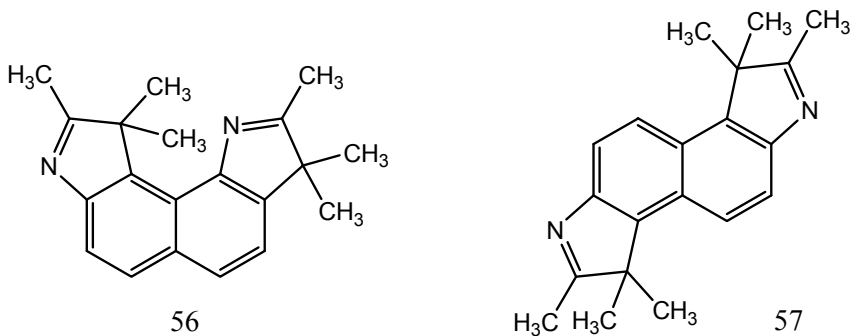
ნაშრომში [42] მოწოდებულია ახალი მიდგომა ჩანაცვლებული ინდოლო [7,6-გ] ინდოლების **52** სინთეზისათვის, ადვილად ხელმისაწვდომი საწყისი 1,5-დიჰიდროქსინაფთალინიდან **53**.



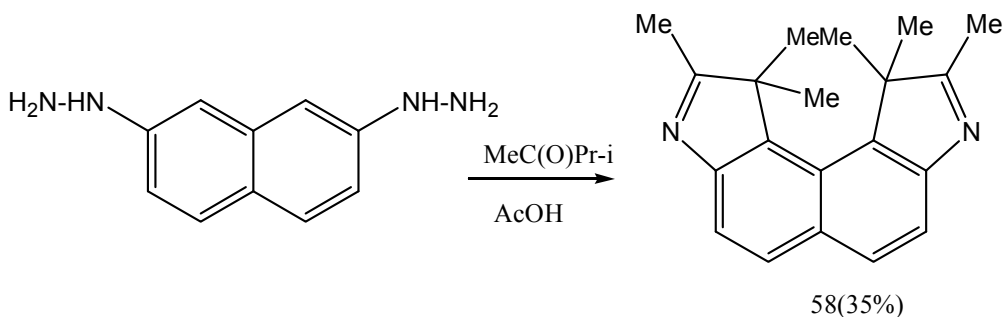


მეთილიზოპროპილკეტონის 1,5-, 1,6-, 1,7- და 2,6-ნაფთილენდიჰიდრაზონების ციკლიზაციით, ფიშერის რეაქციის პირობებში, მიღებულია იზომერული ჰექსამეთილინდოლოინდოლები – 2,3,3,7,8,8-ჰექსამეთილ-3,8-დიჰიდროინდოლო[7,6-გ]ინდოლი (**54**), 2,3,3,6,6,7-ჰექსამეთილ-3,6-დიჰიდროინდოლო[6,7-ე]ინდოლი (**55**), 2,3,3,9,10,10-ჰექსამეთილ-3,10-დიჰიდროინდოლო[7,6-გ]ინდოლი(**56**), 1,1,2,6,6,7-ჰექსამეთილ-1,6-დიჰიდროინდოლო[5,4-ე]ინდოლი(**57**) [43]:

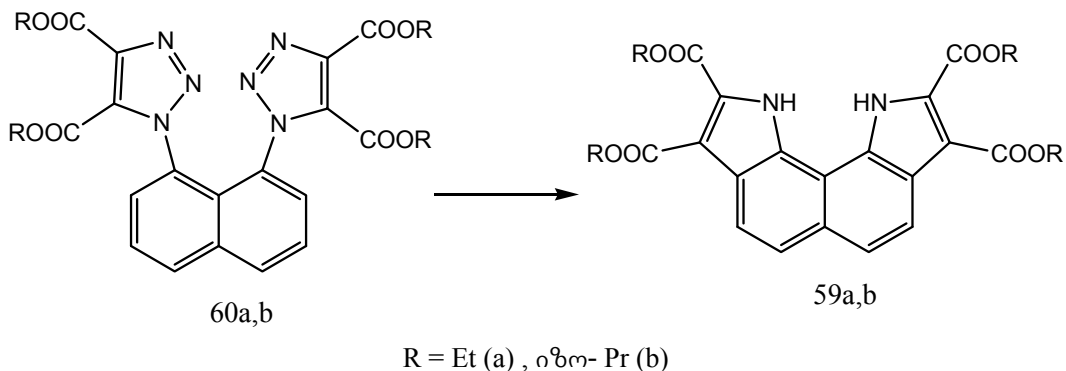




მეთილიზოპროპილკეტონის 2,7-ნაფთილენდიჰიდრაზონიდან შესაბამისი ჰექსამეთილინდოლოინდოლის მიღება ამ [43] ავტორებმა ვერ შეძლეს, რადგან, დიდი სტერიული დაბრკოლების გამო, ამ პირობებში ხდებოდა მხოლოდ ერთი პიროლის ბირთვის შეკვრა. მხოლოდ ბოლო წლებში [44] განხორციელდა 2,7-ნაფთილენდიჰიდრაზინისა და მეთილიზოპროპილკეტონის ერთდროული კონდენსაციით და ციკლიზაციით, ფიშერის რეაქციის პირობებში, ძმარმყავას არეში შუალედური დიჰიდრაზონის გამოყოფის გარეშე 1,1,2,9,10,10-ჰექსამეთილ-1,10-დიჰიდროინდოლო[4,5-*e*]ინდოლის (**58**) სინთეზი 35% გამოსავლიანობით:



ინდოლო[6,7-*g*]ინდოლის ჩანაცვლებული ნაწარმების **59a,b** მისაღებად გამოყენებულ იქნა 1,1'-(1,8-ნაფთილენ)ბის(1*H*-1,2,3-ტრიაზოლების) **60a,b** ფოტოლიზი (450 ვტ, მაღალი წნევის Hg-ის ნათურა, კვარცი, 20<sup>0</sup>C) [45]. რეაქცია მიდის ორ სტადიად, დასაწყისში იკვრება პიროლის ერთი ბირთვი, ხოლო შემდეგ მეორე:



ნაერთის **59a** სტრუქტურა დადგენილ იქნა რენტგენოსტრუქტურული ანალიზის მეთოდით[46].

### 1.4.2. ჩაუნაცვლებელი ინდოლოინდოლების სინთეზი

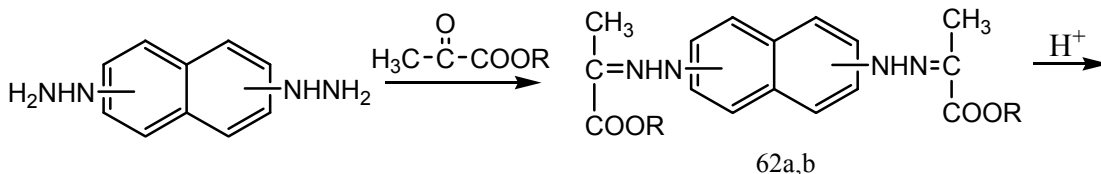
სისტემატური გამოკვლევები ჩაუნაცვლებელი ინდოლოინდოლების სინთეზისათვის, რომლებშიც ინდოლის ფრაგმენტები ანელირებულია ბენზოლის ბირთვების ნახშირბად ატომებით, დაწყებულია 1977 წლიდან, ერთდროულად, დ.ი.მენდელეევის სახელობის რუსეთის ქიმიურ-ტექნოლოგიური უნივერსიტეტისა და ივ. ჯავახიშვილის სახელობის თბილისის სახელმწიფო უნივერსიტეტის ორგანული ქიმიის კათედრებზე.

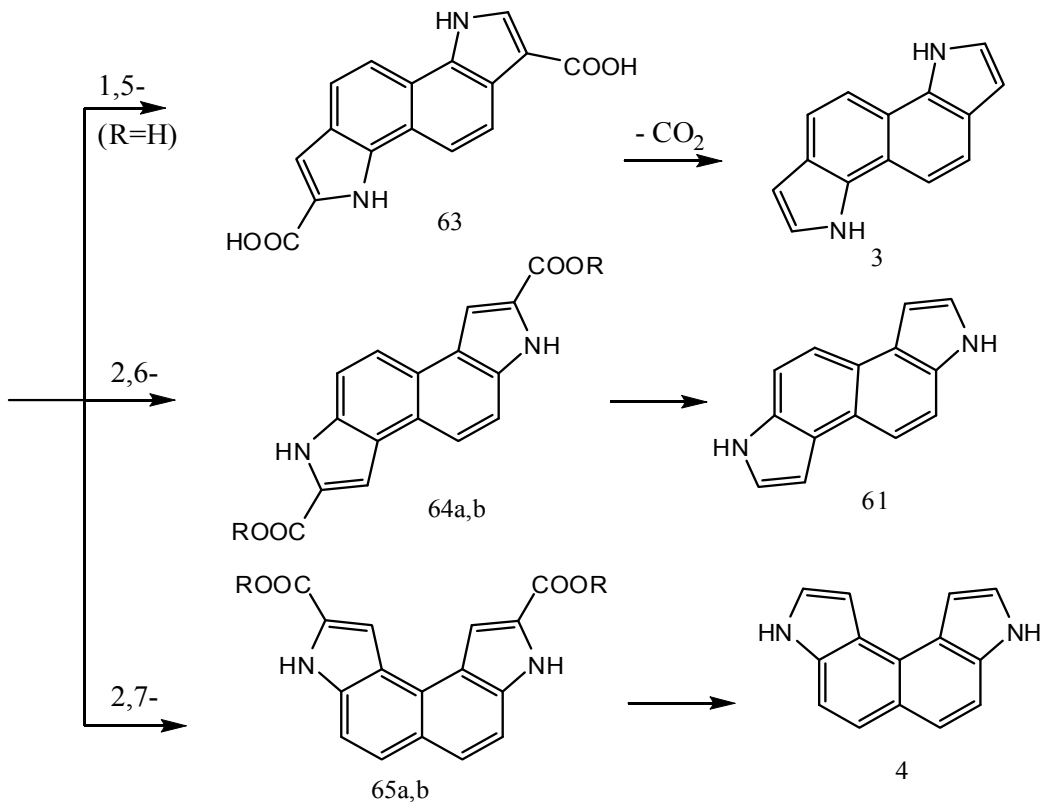
იზომერული ჩაუნაცვლებელი ინდოლოინდოლები **3**, **4**, **61** სინთეზირებულია 1,5-, 2,7- და 2,6-ნაფთილენდიჰიდრაზონებისაგან, ფიშერის რეაქციის პირობებში წარმოქმნილი პიროყურძნის მჟავასა **62a** ან მისი ეთილის ეთერის **62b** ნაფთილენდიჰიდრაზონების ციკლიზაციის შედეგად (სქემა 2) [47-49].

პიროყურძნის მჟავას ნაფთილენდიჰიდრაზონების **62a** ციკლიზაციას ატარებდნენ კონცენტრირებული გოგირდმჟავასა და ყინულოვანი ძმარმჟავას ნარევეში, ხოლო პიროყურძნის მჟავას ეთილის ეთერის დიჰიდრაზონების **62b** ციკლიზაციას – პოლიფოსფორმჟავას ეთერების ნარევეში. წარმოქმნილი დიკარბონმჟავების **63**, **64a**, **65a** თერმული დეკარბოქსილირების შედეგად გამოყოფილია ჩაუნაცვლებელი 1H,6H-ინდოლო[7,6-გ]ინდოლი (**3**), 3H,8H-ინდოლო[5,4-ე]ინდოლი (**61**) და 3H,8H-ინდოლო[4,5-ე]ინდოლი (**4**).

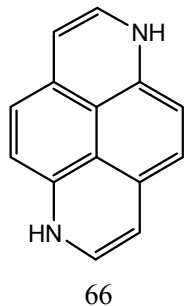
თორიულად სავარაუდო იყო, რომ პიროყურძნის მჟავას 1,5-ნაფთილენდიჰიდრაზონის ციკლიზაცია და მისი შემდგომი დეკარბოქსილირება მიგვიყვანდა ოთხი ექვსწევრიანი კონდენსირებული ციკლის შემცველი ნაერთის **66** წარმოქმნამდე. მაგრამ პროტონულ-მაგნიტური რეზონანსული სპექტროსკოპიის მონაცემების საფუძველზე დადასტურებულია, რომ მიღებულია სტრუქტურა **3**, რომელშიც პროტონები შედიან ხუთ- და ექვსწევრიანი ციკლების შემადგენლობაში [50].

სქემა 2



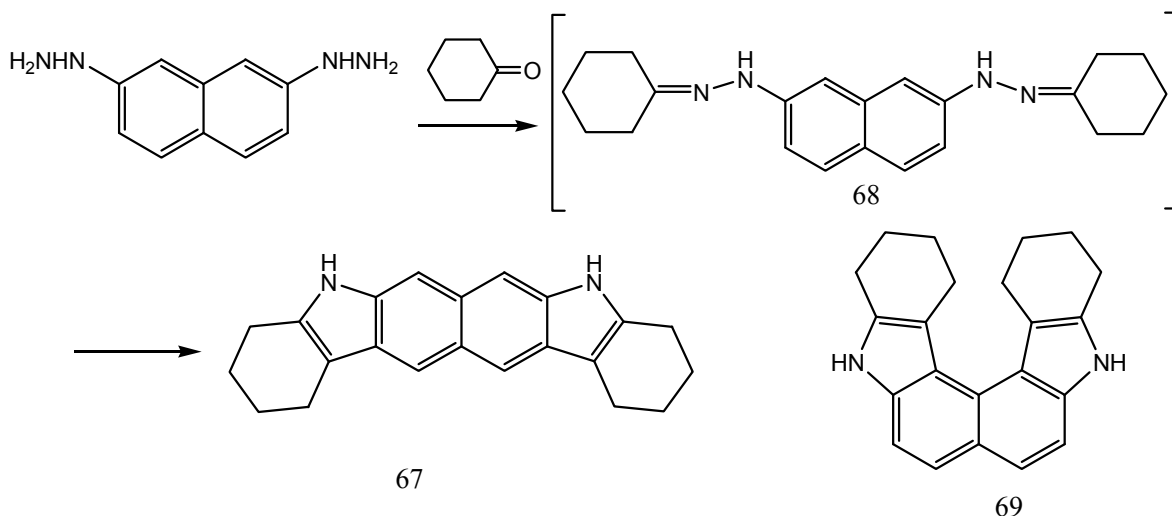


R = H (a), Et(b)



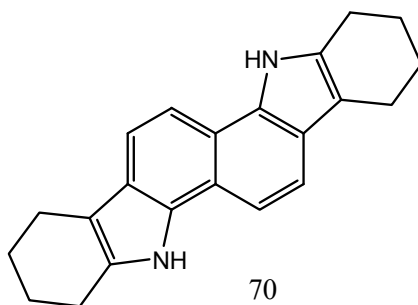
2,6- და 2,7-ნაფთილენდიჰიდრაზონების ციკლიზაციისას შესაძლებელია ექვსი იზომერული ინდოლოინდოლის წარმოქმნა: ოთხი სიმეტრიული სტრუქტურის (შესაბამისად, ორი ხაზოვანი და ორი ანგულარული აგებულების) და ორიც არასიმეტრიული სტრუქტურით. ზემოხსენებული ნაფთილენდიჰიდრაზონების ციკლიზაციის რეაქციის ქრომატოგრაფიული კონტროლისას დაფიქსირებული იყო რამდენიმე პროდუქტის წარმოქმნა, მაგრამ ინდივიდუალური სახით გამოყოფილია თითო იზომერი (ნაერთები **64** და **65**), ე.ი. ორივე შემთხვევაში ციკლიზაცია (ციკლის შეკვრა) მიმდინარეობს ნაფთალინის ბირთვის უფრო რეაქციისუნარიან  $\alpha$ -მდგომარეობაში [48].

ინდოლოინდოლის საზოვანი სტრუქტურის წარმოქმნის შესაძლებლობის გარკვევის მიზნით, მოსინჯულ იქნა ციკლოჰექსანონის 2,7-ნაფთილენდიჰიდრაზონის ციკლიზაცია [51, 52]. ამ შემთხვევაში, ციკლოჰექსანონის ბირთვის სტერიული გავლენის გამო, უფრო მოსალოდნელი იყო 2,7-ნაფთილენდიჰიდრაზონის ციკლიზაციით საზოვანი სტრუქტურის ინდოლოინდოლის **67** წარმოქმნა. და, მართლაც, ეს ნაერთი მიღებულ იქნა ციკლიზაციის ჩატარებისას ძმარმჟავასა და გოგირდმჟავას ნარევი ერთ სტადიად უმდგრადი დიჰიდრაზონის **68** გამოყოფის გარეშე:



ამ რეაქციაში მინარევის სახით წარმოიქმნება აგრეთვე ანგულარული იზომერი **69**, რაც დამტკიცებულ იქნა ბმრ-<sup>1</sup>H სპექტროსკოპიის მეთოდით.

ანალოგიურად, 1,5-ნაფთილენდიჰიდრაზინისა და ციკლოჰექსანონისაგან მიღებულ იქნა ნაერთი **70** [53]:



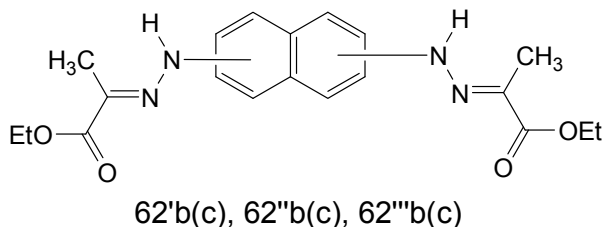
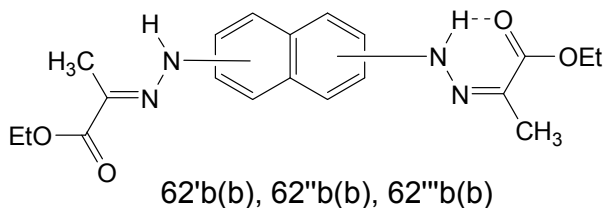
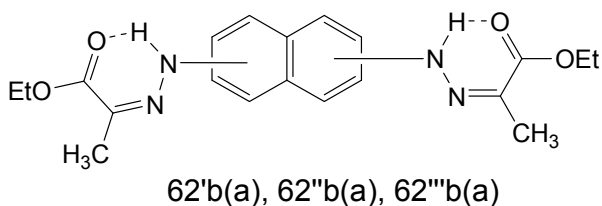
### 1.5. ნაფთილენდიჰიდრაზონების გეომეტრიული იზომერია

სინთეზირებული პიროყურძნის მჟავას ეთილის ეთერის ნაფთილენდიჰიდრაზონები **62b** წარმოიქმნებიან და ციკლიზაციის რეაქციაში შედიან გეომეტრიული იზომერების ნარევის სახით. ინდივიდუალურ ნივთიერებებად – ცალკეულ იზომერებად ამ დიჰიდრაზონების დაყოფა განხორციელებულ იქნა სვეტური ქრომატოგრაფიის მეთოდით სილიკაგელზე. გამოიყო და დახასიათდა შემდეგი სტერეოი-

ზომერები: პიროყურძნის მჟავას ეთილის ეთერის **1,5- (62'b), 2,6- (62''b) და 2,7- (62'''b)** ნაფთილენდიჰიდრაზონების სინ-სინ (**62'b(a), 62''b(a), 62'''b(a)**), სინ-ანტი (**62'b(b), 62''b(b), 62'''b(b)**) და ანტი-ანტი (**62'b(c), 62''b(c), 62'''b(c)**) ფორმები [54,55]. უნდა აღინიშნოს, რომ სინთეზირებული დიჰიდრაზონების სტერეოიზომერები ბიციკლიზაციის ტემპერატურის პირობებში (90°C) იცვლიან კონფიგურაციას. ცალკეული იზომერებისა და მათი ნარევის ინდოლიზაციის გამოსავლიანობა არ განსხვავდება ერთმანეთისაგან. ამიტომ ციკლიზაციისთვის ჩვენ ვიყენებდით აღნიშნული იზომერების ნარევის.

როგორც ცნობილია [56,57], ჰიდრაზონების სინ- და ანტი ფორმების ფიზიკური თვისებების განსხვავება, წყალბადური ბმებით ხელატური სტრუქტურების წარმოქმნის გამო, იწვევს შესაბამის ცვლილებებს იზომერების ინფრანითელ, ულტრაიისფერ და პროტონულ-მაგნიტური რეზონანსის სპექტრებში.

დიჰიდრაზონების **62b** იზომერები სპექტრები გადაღებულ იქნა განზავებული ხსნარებისათვის ქლოროფორმში. სინ-სინ იზომერების (**62'b(a), 62''b(a), 62'''b(a)**) იზომერებში NH და CO ბმის შთანთქმის ზოლები გადანეულია დაბალი სიხშირეების უბანში ანტი-ანტი იზომერთან შედარებით. ეს გამომწვეულია ამ ჯგუფების მონაწილეობით შიგამოლეკულური წყალბადური ბმების წარმოქმნაში, მათი სინ-სინ-ორიენტაციის შემთხვევაში. სინ-ანტი იზომერების (**62'b(b), 62''b(b), 62'''b(b)**) იზომერებში შეინიშნება NH და CO ბმების შთანთქმის ორ-ორი ზოლი, რაც გამომწვეულია ამ იზომერის არასიმეტრიული კონფიგურაციით:



წყალბადური ბმების წარმოქმნით გამონვეული შესაბამისი ცვლილებები შეინიშნება აგრეთვე იზომერების უი სპექტრებში. ელექტრონულ სპექტრებში ადგილი აქვს სინ-სინ კონფიგურაციის იზომერების შთანთქმის მაქსიმუმების დამახასიათებელ ბატოქრომულ გადანაცვლებას ანტი-ანტი კონფიგურაციის იზომერთან შედარებით.

დიჰიდრაზონების **62b** კმრ სპექტრებში NH ჯგუფის პროტონების სიგნალები სინ-სინ იზომერების შემთხვევაში (**62'b(a)**, **62''b(a)**, **62'''b(a)**) მნიშვნელოვნად არის გადანეული სუსტი ველისაკენ ანტი-ანტი იზომერთან (**62'b(c)**, **62''b(c)**, **62'''b(c)**) შედარებით, ხოლო სინ-ანტი იზომერების (**62'b(b)**, **62''b(b)**, **62'''b(b)**) კმრ სპექტრებში შეინიშნება NH ჯგუფის პროტონების ორ-ორი სიგნალი და ასევე არ ემთხვევა ერთმანეთს CH<sub>3</sub> და C<sub>2</sub>H<sub>5</sub> ჯგუფების პროტონების სიგნალები, რაც მიუთითებს არასიმეტრიულ კონფიგურაციას, ე.ი. სინ-ანტი ორიენტაციას.

## 1.6. ჩაუნაცვლებელი ინდოლოინდოლების კვანტურ-ქიმიური გათვლები

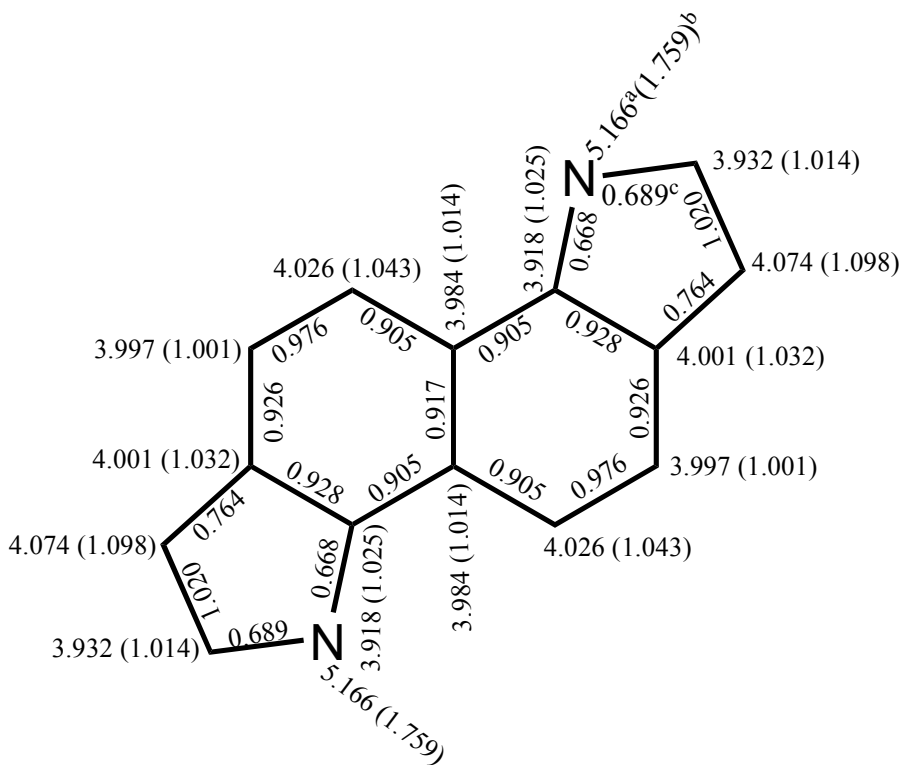
ინდოლოინდოლების **3**, **4** და **61** მოლეკულები წარმოადგენენ ტეტრაციკლურ კონდენსირებულ შეუღლებულ ჰეტეროსისტემებს. ალბერტის [58] კლასიფიკაციის თანახმად, ინდოლოინდოლები მიეკუთვნებიან  $\pi$ -ჭარბ ჰეტეროციკლებს, რადგან მათში  $\pi$ -ელექტრონების რიცხვი არომატულ სისტემაში აღემატება ატომების რიცხვს ბირთვში (ციკლში). ამ მხრივ ისინი ინდოლებისა და ბენზინდოლების ანალოგიურია, მაგრამ განსხვავდება მათგან მეორე ჰეტეროატომის არსებობით. პოჟარსკი [59] ასეთ კონდენსირებულ  $\pi$ -ჭარბ ჰეტეროციკლებს გამოყოფს ცალკე ჯგუფად, რადგან მათში,  $\pi$ -ელექტრონული სიმკვრივის გადანევის გამო ჰეტერობირთვში,  $\pi$ -ჭარბი ხდება ასევე ბენზოლის ბირთვებიც. ინდოლოინდოლების **3**, **4** და **61** მოლეკულებში  $\pi$ -სიჭარბე ვრცელდება ნაფთალინის ბირთვზე.

ჩატარებულია 1H,6H-ინდოლო[7,6-გ]ინდოლის (**3**) [60], 3H,8H-ინდოლო[4,5-ე]ინდოლისა (**4**) [55] და 3H,8H-ინდოლო[5,4-ე]ინდოლის (**61**) [61] მოლეკულათა კვანტურ-ქიმიური გათვლები.

ინდოლოინდოლი **3** მოლეკულის ელექტრონული სტრუქტურა გათვლილია MO ППДП მეთოდის გამოყენებით, ხოლო მოლეკულების **4** და **61** – ССП MO მეთოდით ППДП/2-ის მიახლოებაში [62]. მოლეკულების **3** და **4** გათვლები ჩატარებულია მასლოვის [63] პროგრამით, ხოლო მოლეკულის **61** – მოსკოვის სახელმწიფო უნივერსიტეტის ქიმიის ფაკულტეტზე დამუშავებული პროგრამით [64].

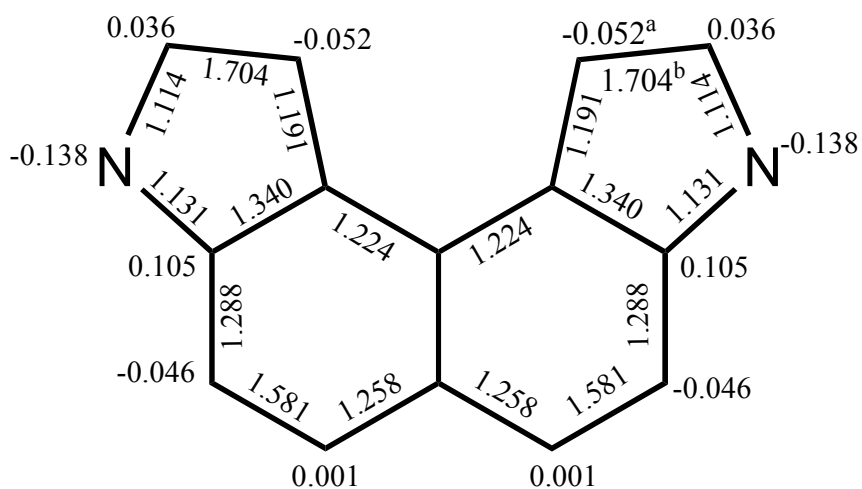
ინდოლოინდოლების **3**, **4** და **61** მოლეკულური დიაგრამებიდან (ნახ. 1-3) ჩანს, რომ [4,5]- და [6,7]-ბენზინდოლების მოლეკულებში დამატებითი პიროლის ბირთვების შეყვანა იწვევს ელექტრონების კიდევ უფრო მეტ დელოკალიზაციას. მუხტის სიმკვრივე და ჯამური ( $\sigma+\pi$ ) მუხტები მაქსიმალურია პიროლის ბირთვების  $\beta$ -ნახშირბად ატომებზე, მომატებულია ელექტრონული სიმკვრივე ასევე ნაფთალინის ბირთვის 5,10- (ნაერთი **3**), 4,9- (ნაერთი **61**) და 4,7-(ნაერთი **4**) მდგომარეობებში.





ნახ.1. ინდოლოინდოლი 3-ის მოლეკულური დიაგრამა

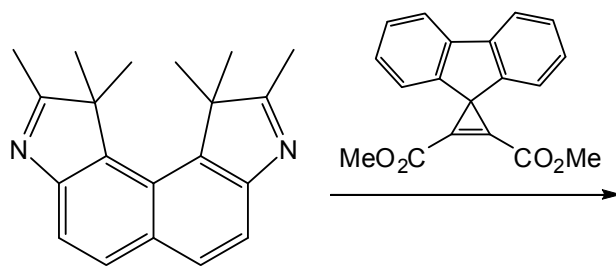
a – ჯამური ( $\sigma+\pi$ ) მუხტები, b –  $\pi$ -ელექტრონული სიმკვრივეები, c – ზმის რიგები



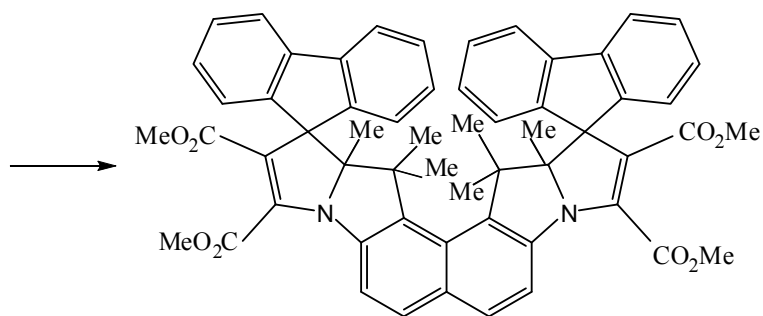
ნახ.2. ინდოლოინდოლი 4-ის მოლეკულური დიაგრამა

a – მუხტის სიმკვრივე ატომებზე, b – უაიბერგის ინდექსები

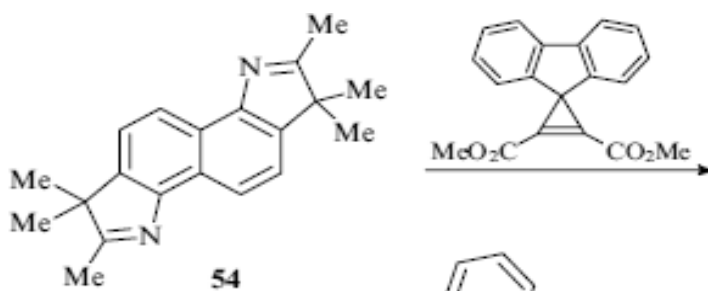




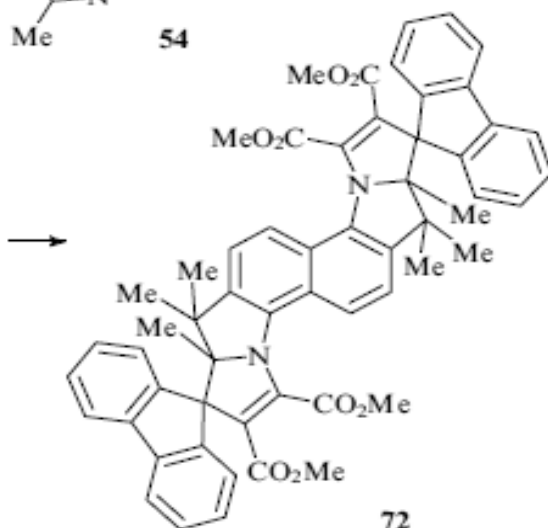
58



71

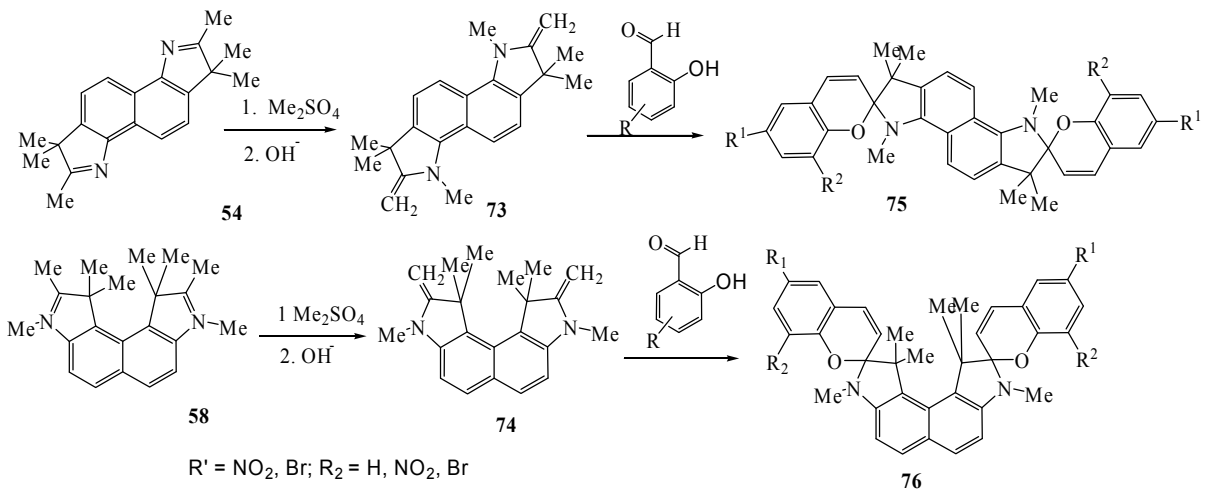


54



72

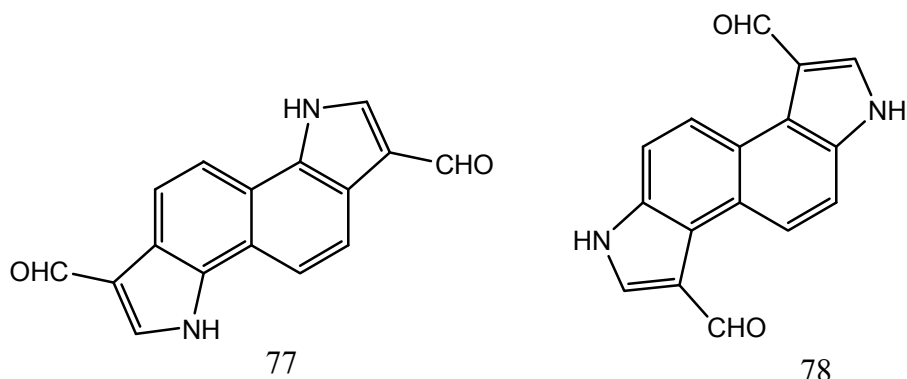
ინდოლო[7,6-*g*]-ინდოლისა და ინდოლო[4,5-*e*]-ინდოლის საფუძველზე, სპიროციკლური ნაერთების მიღების კიდევ ერთი მეთოდი – შესაბამისი ჰექსამეთილდიჰიდროინდოლოინდოლების **54** და **58** კონდენსაცია ჩანაცვლებულ სალიცილის ალდეჰიდებთან [70,71]. ამისათვის პირველ საფეხურზე ინდოლოინდოლები **54** და **58** გადაყვანილია შესაბამის ბისმეთოხეულ მარილებში, რომლებსაც შემდეგ ამუშავებენ ტუტის თბილი ხსნარით, ფიშერის ფუძეების ბის-ანალოგების – 1,3,3,8,8-ჰექსამეთილ-2,7-დიმეთილენ-ინდოლინო[7,6-*g*]-ინდოლინისა (**73**) და 1,1,3,8,10,10-ჰექსამეთილ-2,9-დიმეთილენ-ინდოლინო[4,5-*e*]-ინდოლინის (**74**) მიღების მიზნით. ამ უკანასკნელთა კონდენსაციით 5-ნიტრო-, 3,5-დინიტრო- და 3,5-დიბრომსალიცილის ალდეჰიდებთან, სინთეზირებულია პირანის ფრაგმენტში ჩანაცვლებული იზომერული ბის-სპირონაერთები, შესაბამისად, **75** და **76**:



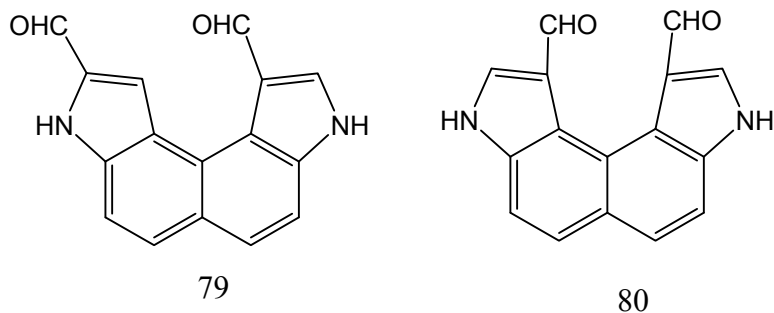
## II.2. ინდოლოინდოლების ელექტროფილური ჩანაცვლების რეაქციები

ინდოლოინდოლების ქიმიური თვისებების შესწავლის დროს საინტერესო იყო ინდოლის ბირთვების ანელირების ტიპის გავლენის გარკვევა სხვადასხვა ქიმიური რეაქციის მიმდინარეობის სპეციფიკაზე, კერძოდ, ელექტროფილური ჩანაცვლების რეაქციებზე. ინდოლოინდოლების **3**, **4** და **61** მოლეკულური დიაგრამებიდან ჩანს, რომ ამ ნაერთების მოლეკულებში არსებობს ელექტროფილური შეტევისათვის ყველაზე ხელსაყრელი ორი სარეაქციო ცენტრი – პიროლის ბირთვების β-მდგომარეობები. რადგან მოლეკულები სიმეტრიულია, ეს მდგომარეობები ტოლფასია როგორც ელექტრონული, ისე სტერიული თვალსაზრისით (გარემოცვით). ამიტომ ინტერესს იწვევს პირობების გამოვლენა სელექციურად მონო- ან დიჩანაცვლებული ნაწარმების წარმოქმნისათვის, ასევე მათი გამოსავლიანობების თანაფარდობის განსაზღვრა, თუ ისინი ერთდროულად წარმოიქმნებიან. ამასთანავე, გათვალისწინებულ უნდა იქნეს ჩანაცვლების კონკურენტული რეაქციის მიმდინარეობის შესაძლებლობა პიროლის ბირთვების α-მდგომარეობებში, ასევე ნაფთალინის ბირთვშიც.

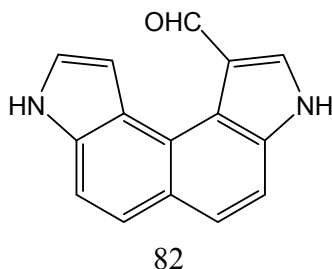
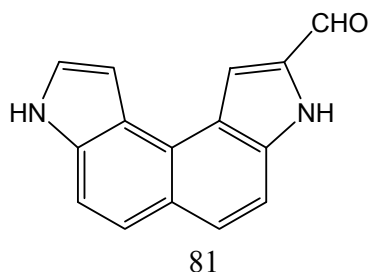
**ვილსმაიერის რეაქცია.** ორგანული ნაერთების ფორმირების მეთოდებიდან ინდოლშემცველ სისტემებში სინთეზურად ყველაზე მნიშვნელოვანია ვილსმაიერ-ჰააკის რეაქცია [72]. ამ მეთოდით სხვადასხვა ამიდის გამოყენებით შესაძლებელია მიღებულ იქნეს განსხვავებული აცილჩანაცვლებული პროდუქტები. ინდოლოინდოლების **3**, **4** და **61** ფორმირება განხორციელებულია ამ სუბსტრატებისა და ვილსმაიერის კომპლექსის სხვადასხვა მოლური თანაფარდობის პირობებში. ვილსმაიერის კომპლექსი დამზადებულია ფორმამიდებისა და  $\text{POCl}_3$ -ისაგან. ვილსმაიერის კომპლექსის სამჯერადი სიჭარბის პირობებში ინდოლოინდოლები **3** და **61** მაღალი გამოსავლიანობებით წარმოიქმნიან სიმეტრიულ დიალდეჰიდებს – შესაბამისად, **3,8**-დიფორმილ-1H,6H-ინდოლო[7,6-g]ინდოლს (**77**) და **1,6**-დიფორმილ-3H,8H-ინდოლო[5,4-e]ინდოლს (**78**) [55,73]. უნდა აღინიშნოს, რომ ამ პირობებში წარმოიქმნება მაღალი სისუფთავის დიალდეჰიდი **77**, რომელიც შემდგომი გარდაქმნებისათვის არ საჭიროებს გასუფთავებას [50].



ინდოლოინდოლიდან **4** ამავე პირობებში მიღებულ იქნა **1,9**-(**79**) და **1,10**-დიფორმილ-3H,8H-ინდოლო[4,5-e]ინდოლების (**80**) ნარევი [73].

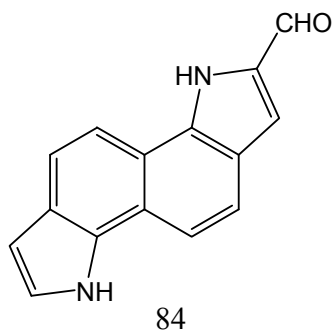
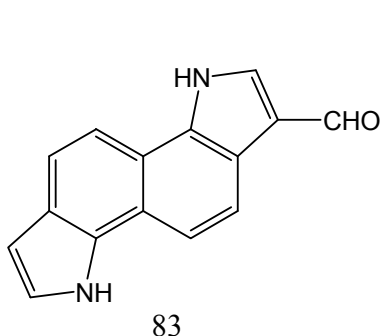


ვილსმაიერის კომპლექსის და ინდოლოინდოლის **4** ეკვიმოლური თანაფარდობისას წარმოიქმნება  $\alpha$ - (**81**) და  $\beta$ -მონოალდეჰიდები (**82**). რეაქციის ქრომატოგრაფიული კონტროლისას ფორმირების პროდუქტებს შორის აღმოჩენილია დიფორმილნარმებიც – **79** და **80** [55,73].



ინდოლოინდოლი **3** ამ პირობებში იძლევა 3-ფორმილ- (**83**) და 3,8-დიფორმილ-1H,6H-ინდოლო[7,6-გ]ინდოლის (**77**) ნარევს თანაფარდობით 1:1. ავტორებმა [60] სცადეს პირობების შერჩევით მხოლოდ მონოფორმილნაწარმის **83** მიღება. ამ მიზნით მათ დასწიეს ფორმილირების ტემპერატურა 55-60°C-მდე და საწყისი რეაგენტები აიღეს თანაფარდობით 1:1. ამ პირობებში მონოალდეჰიდის **83** გამოსავლიანობამ შეადგინა 43%; თანამდევი პროდუქტის სახით ამ დროს წარმოიქმნება 2-ფორმილ-1H,6H-ინდოლო[7,6-გ]ინდოლი (**84**).

N,N-დიმეთილაცეტამიდთან ინდოლო[7,6-გ]ინდოლი (**3**) არ რეაგირებს 70-100°C-ზე. ტემპერატურის მომატება იწვევს საწყისი ნაერთის შეფისვას, რა დროსაც სარეაქციო ნარევეში აცეტილირების პროდუქტების წარმოქმნა არ შეინიშნება [73].

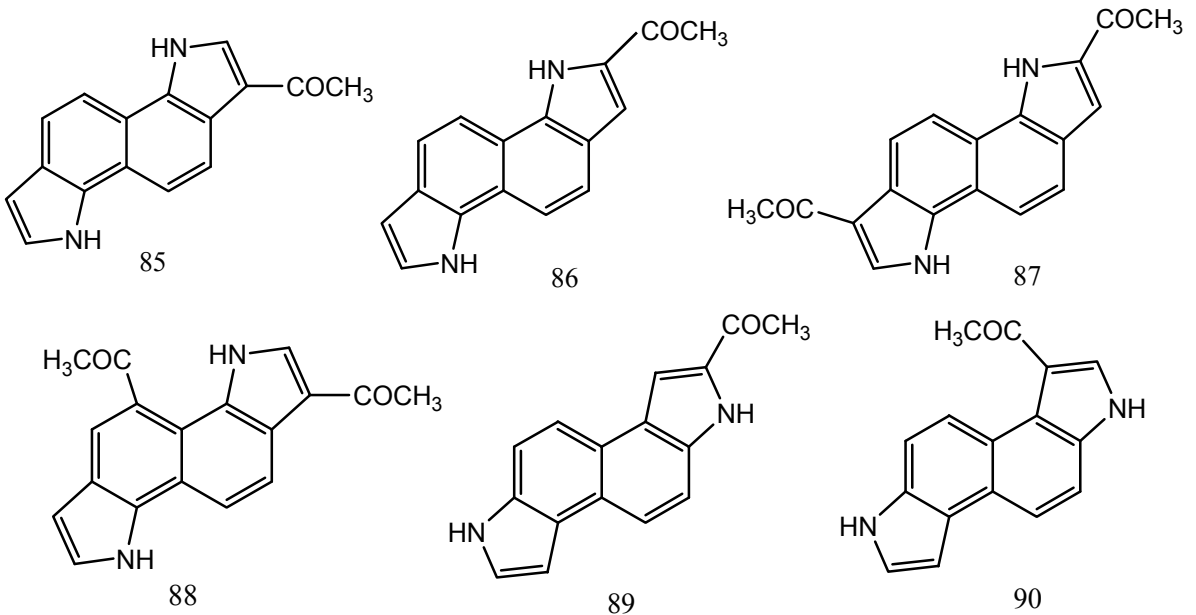


მოტანილი მონაცებიდან ჩანს, რომ, ინდოლთან შედარებით, ინდოლოინდოლები ადვილად შედიან ვილსმაიერ-ჰააკის რეაქციაში, რასაც ადასტურებს β-ჩანაცვლებულ ალდეჰიდებთან ერთად α-ჩანაცვლებული ალდეჰიდების წარმოქმნაც. ეს აიხსნება მათ მოლეკულებში პიროლის ბირთვების რამდენადმე უფრო მეტი „ავტონომიით“ ინდოლის ბირთვების შერწყმის ხარჯზე და პიროლის ბირთვების ნახშირბად ატომებზე საკმაოდ მაღალი π-ელექტრონული სიმკვრივის არსებობით.

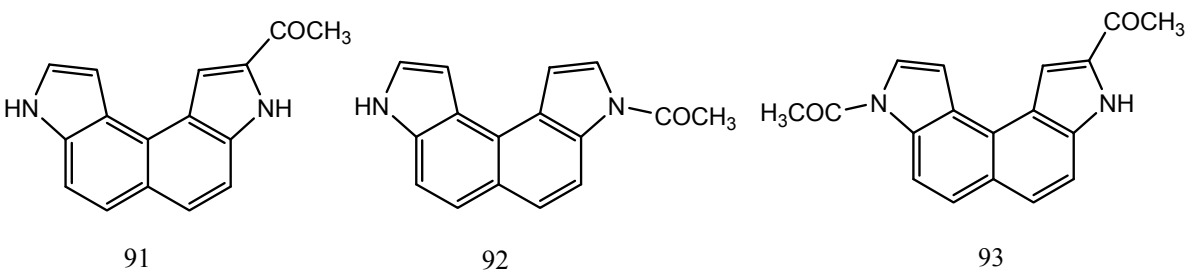
### აცეტილირება

ინდოლოინდოლების **3**, **4** და **61** აცეტილირებისას ძმარმჟავას ანჰიდრიდით, ძმარმჟავას არეში წარმოიქმნება აცეტილნაწარმების რთული ნარევი დაბალი გამოსავლიანობებით [55,73]. ინდოლო[7,6-გ]ინდოლის (**3**) აცეტილირების პროდუქტებიდან სვეტური ქრომატოგრაფიის მეთოდით გამოყოფილ იქნა როგორც მონო-

(**85** და **86**) ისე დიჩანაცვლებული (**87** და **88**) აცეტილირებული ინდოლოინდოლები: 3-აცეტილ- (**85**), 2-აცეტილ- (**86**), 2,8-დიაცეტილ- (**87**) და 3,10-დიაცეტილინდოლო [7,6-გ]ინდოლები (**88**), ხოლო ინდოლო[5,4-ე]ინდოლის (**61**) აცეტილირების პროდუქტებიდან - მხოლოდ მონოჩანაცვლებული  $\alpha$ - და  $\beta$ -ნანარმები: 2-აცეტილ- (**89**) და 1-აცეტილ-3H,8H-ინდოლო[5,4-ე]ინდოლები (**90**):



ინდოლო[5,4-ე]ინდოლის **61** აცეტილირებისას ქლორიანი აცეტილით,  $AlCl_3$ -ის თანაობისას, მიიღება ისევ მხოლოდ მონოჩანაცვლებული  $\alpha$ - და  $\beta$ -ნანარმები **89** და **90**, ხოლო იმავე პირობებში ინდოლო[4,5-ე]ინდოლის **4** აცეტილირება მიმდინარეობს უფრო სელექციურად, ძირითადად,  $\alpha$ -აცეტილნანარმის **91** წარმოქმნით. უკანასკნელ შემთხვევაში მცირე რაოდენობით წარმოიქმნებიან აგრეთვე N-აცეტილნანარმები **92** და **93**:



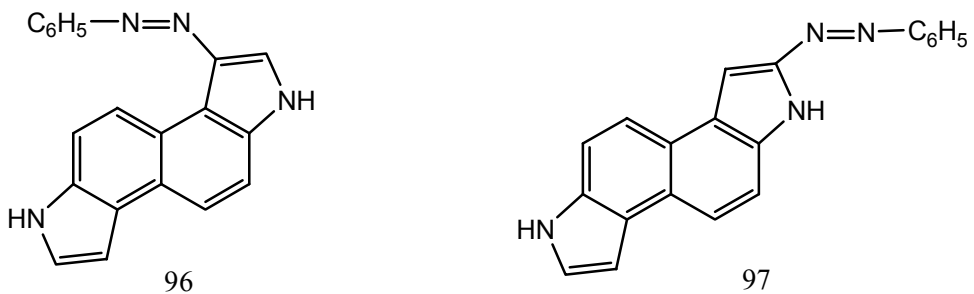
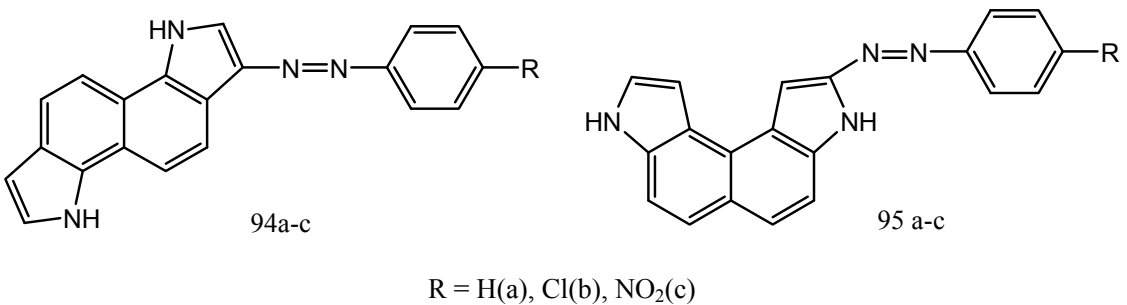
**3** და **61** ინდოლოინდოლებისაგან განსხვავებით, აცეტილის ჯგუფი ვერ შედის ინდოლოინდოლის **4**  $\beta$ -მდგომარეობაში. ეს ალბათ აიხსნება ურთიერთდაახლოებული პიროლის ბირთვების მიერ შექმნილი სტერიული დაბრკოლებით. ყველა შემთხ-

ვევაში მონოაცეტილნანარმების გამოსავლიანობა მნიშვნელოვნად აღემატებოდა დიაცეტილნანარმების გამოსავლიანობას.

ინდოლო[7,6-*g*]ინდოლის **3** აცეტილირებისას, ნაფთალინის ბირთვში ჩანაცვლების პროდუქტის (ნაერთი **88**) წარმოქმნა შეიძლება აიხსნას  $\pi$ -ელექტრონული სიმკვერივის მომატებით და ნაფთალინის  $\alpha$ -მდგომარეობის დამატებითი აქტივაციით პიროლის ბირთვების გავლენის შედეგად.

### აზოშეუღლება

აზოშეუღლების რეაქციისათვის დამახასიათებელია მაღალი შერჩევითობა (სელექციურობა). ნაშრომებში [55, 73] შესწავლილია ინდოლოინდოლების **3**, **4** და **61** აზოშეუღლების რეაქციები სხვადასხვა დიაზოშემადგენელთან ნეიტრალურ არეში, სუბსტრატისა და დიაზონიუმის მარილის მოლური თანაფარდობისას 1:3. ამ პირობებში ინდოლოინდოლი **3** წარმოქმნის მოსალოდნელ მონოჩანაცვლებულ  $\beta$ -ფენილაზონანარმებს **94a-c**, ხოლო ინდოლოინდოლის **4** აზოშეუღლება მიმდინარეობს ანომალიურად, მონოჩანაცვლებული  $\alpha$ -ფენილაზონანარმების **95a-c** უპირატესი წარმოქმნით. ინდოლოინდოლის **61** ურთიერთქმედებას ფენილდიაზონიუმის ქლორიდთან მიყვავართ 1-ფენილაზო- (**96**) და 2-ფენილაზო-3H,8H-ინდოლო[5,4-*e*]ინდოლის (**97**) წარმოქმნამდე, თანაფარდობით 1:4,5, ხოლო  $\beta$ -ნიტროფენილდიაზონიუმის ქლორიდთან – პოლიმერული პროდუქტის წარმოქმნამდე.



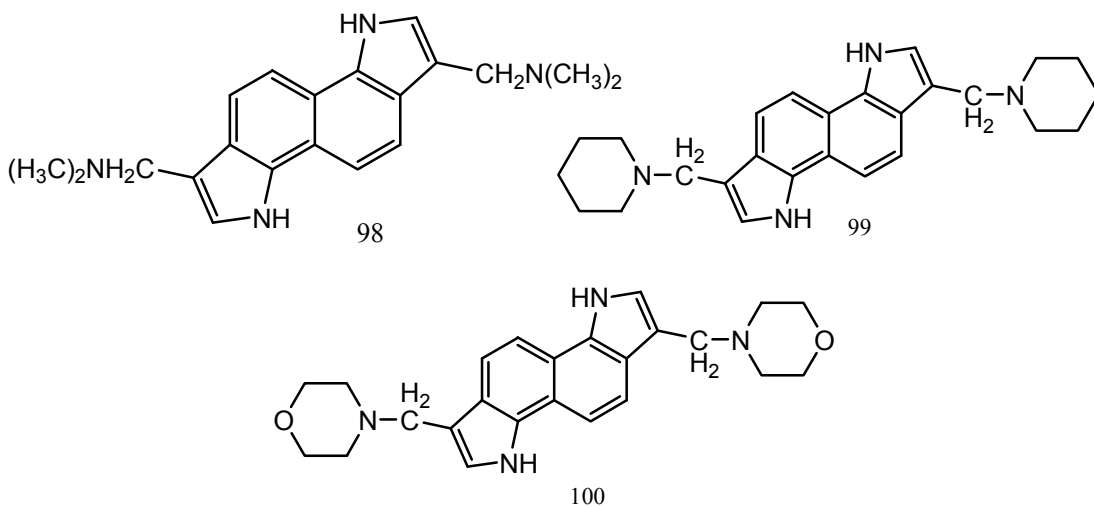
აცეტილირების რეაქციებისაგან განსხვავებით, აზოშეუღლების რეაქციებში უპირატესად მონოჩანაცვლებული ნანარმების წარმოქმნა ალბათ აიხსნება  $ArN_2^+$  იონის სუსტი ელექტროფილურობით, რაც არასაკმარისია წარმოქმნილ მონოჩანა-



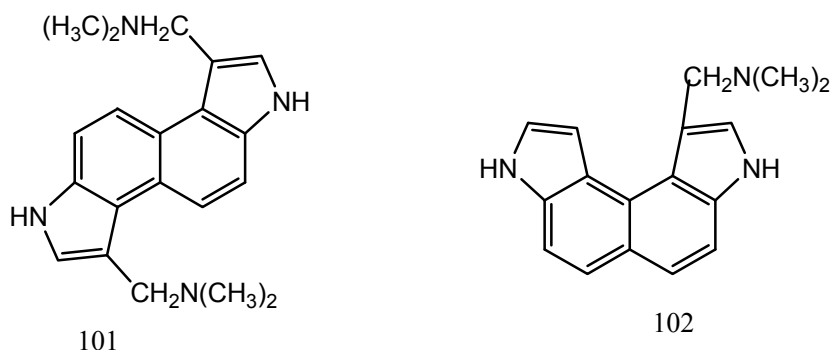
ცვლელზე ფენილაზონანარმებთან ურთიერთქმედებისათვის, რომელშიც ელექტრონული სიმკვრივე უკვე შემცირებულია ერთი ფენილაზოჯგუფის შეყვანით. ხოლო 2-ჩანაცვლებული ნანარმების წარმოქმნა შეიძლება აიხსნას ინდოლოინდოლებში **61**, **4** პიროლისა და ნაფთალინის ბირთვების სტერიული გავლენით.

### მანიხის რეაქცია

მანიხის რეაქციას მნიშვნელოვანი ადგილი უჭირავს მანიხის ინდოლური ფუძეების სინთეზში, რომელთა საფუძველზედაც დამუშავებულია ბიოლოგიურად მნიშვნელოვანი ბუნებრივი ინდოლური ნაერთების (ტრიპტამინი, ტრიპტოფანი, ჰეტეროაუქსინი) მიღების მეთოდები. ინდოლოინდოლი **3** შედის მანიხის რეაქციაში ფორმალდეჰიდთან და ამინებთან (დიმეთილამინთან, პიპერიდინთან და მორფოლინთან) შესაბამისი დიჩანაცვლებული ნანარმების **98-100** წარმოქმნით, მაღალი გამოსავლიანობით [74, 75]. რეაქციას ატარებენ ძმარმყავაში 60<sup>0</sup> C-ზე:



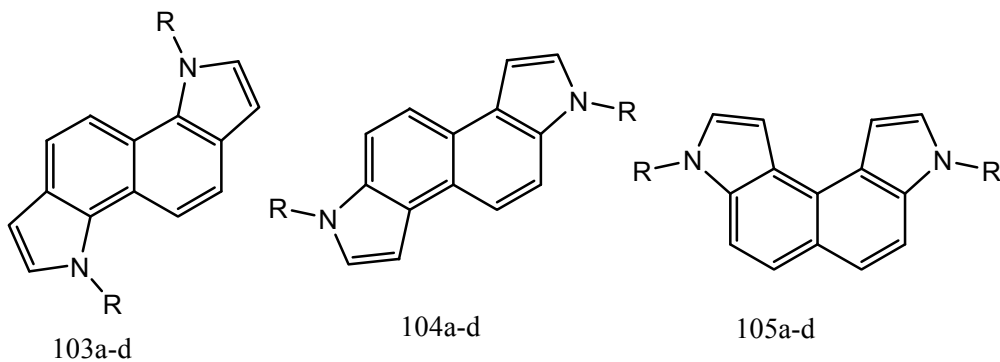
ასევე ადვილად და მაღალი გამოსავლებით ინდოლოინდოლებისაგან **61** და **4** მიიღება გრამინის ანალოგები, შესაბამისად, 1,6-ბის(დიმეთილამინომეთილ)-3H,8H-ინდოლო[5,4-e]ინდოლი (**101**) და 1-დიმეთილამინომეთილ-3H,8H-ინდოლო[4,5-e]ინდოლი (**102**) [55]:



სავარაუდო ბიოლოგიური აქტიურობის შესწავლის მიზნით სინთეზირებულია გრამინის ანალოგების სხვადასხვა მარილი – 3,8- ბის(დიმეთილამინომეთილ)-1H,6H-ინდოლო[7,6-გ]ინდოლის დიჰიდროქლორიდი, დიმეტოსულფატი, დიოდმეთილატი და დიოდეთილატი [74, 75], 1-დიმეთილამინომეთილ-3H,8H-ინდოლო[4,5-ე]-ინდოლის იოდმეთილატი, 1,6-ბის(დიმეთილამინომეთილ)-3H,8H-ინდოლო[5,4-ე]ინდოლის დიოდმეთილატი.

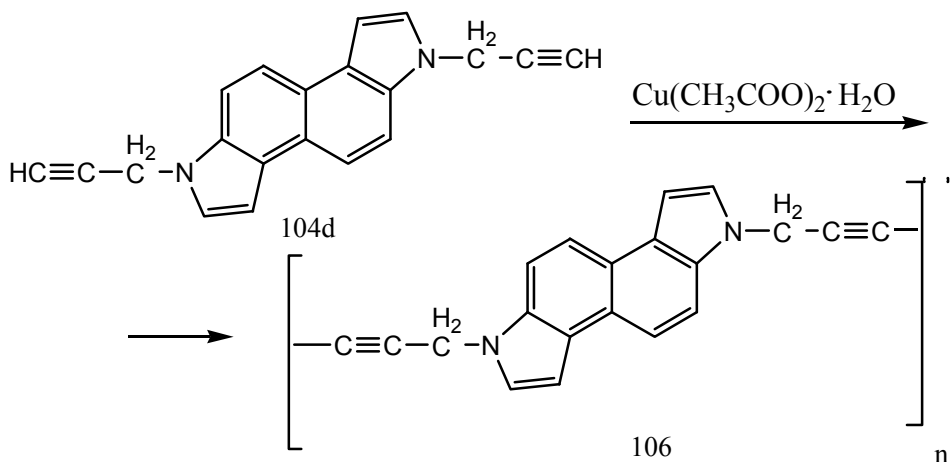
### ალკილირება

ინდოლოინდოლების **3**, **4** და **61** ალკილირებისათვის გამოყენებულ იქნა ალკილჰალოგენიდები [76]. რეაქცია მიმდინარეობს ნელა (12 სთ) არაპოლარულ გამხსნელებში (მაგ., ფაზათაშორისი კატალიზის პირობებში –NaOH-ის 50%-იანი წყალხსნარი) ინტენსიური მორევით 60-65°C ტემპერატურაზე. როგორც ჩანს, ეს გამოწვეულია ინდოლოინდოლების ცუდი ხსნადობით არაპოლარულ გამხსნელებში. ინდოლოინდოლების **4**, **5** და **61** ალკილირებისას 1,2-დიქლორეთანში, კატალიზატორისა (ტეტრაბუთილამონიუმის ბრომიდის) და სუბსტრატის თანაფარდობისას 1:5, 40-45°C ტემპერატურაზე, უპირატესად წარმოიქმნებიან N,N'-დიალკილინდოლოინდოლები [76]. ინდოლო[4,5-ე]ინდოლი **5** უფრო ადვილად დანიცდის N,N'-დიალკილირებას, ვიდრე ნაერთები **4** და **61**, რაც გამოწვეულია მისი უკეთესი ხსნადობით 1,2-დიქლორეთანში. ალკილირების რეაქციების შედეგად მიღებულია ნაერთები **103-105** [76-78].

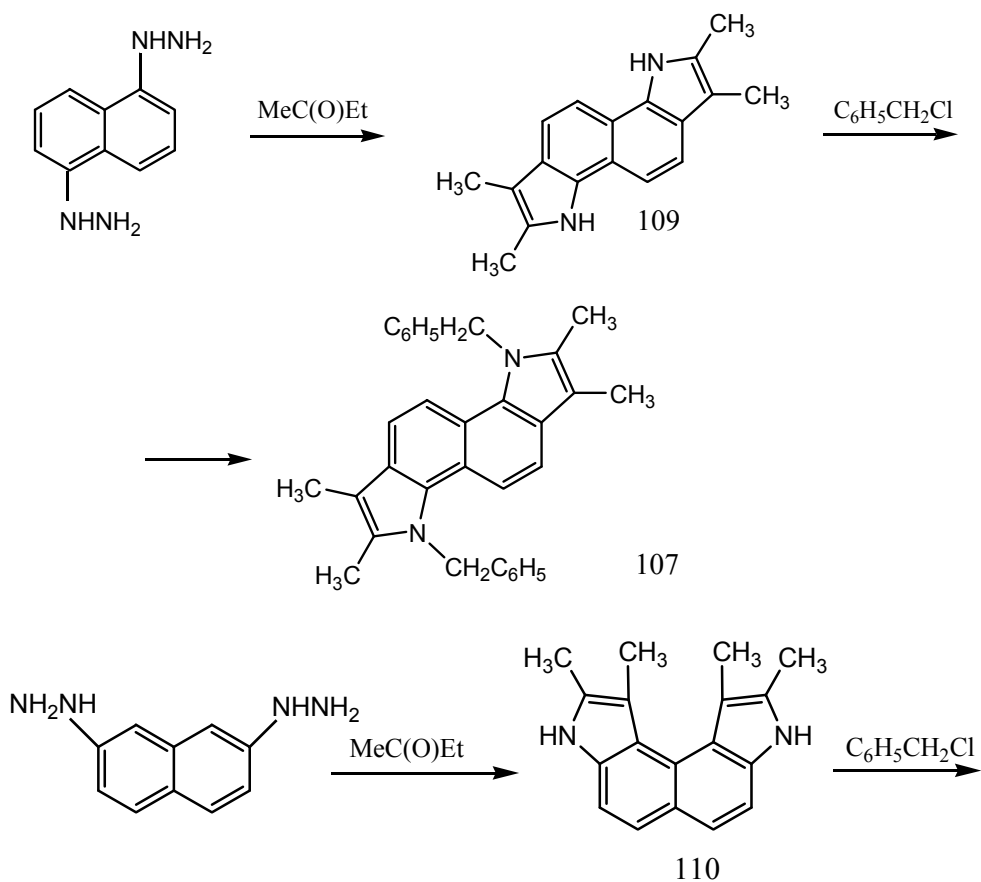


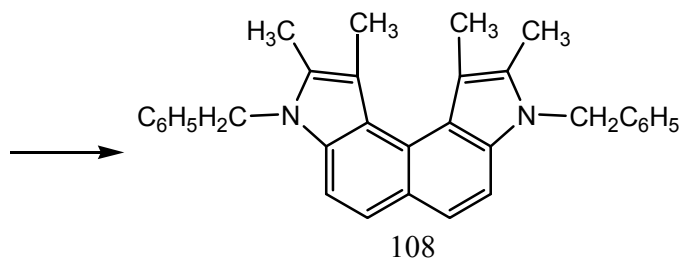
R=-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub> (a); R=-CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> (b); R=-CH<sub>2</sub>-CH=CH<sub>2</sub> (c); R=-CH<sub>2</sub>-C≡CH (d)

თეორიული მნიშვნელობის გარდა, ეს ნაერთები ყურადღებას იმსახურებენ ბიოლოგიური აქტიურობის შესწავლის მიმართულებით. უჯერი რადიკალების შემთხვევაში კი შესაძლებელია მათი მონომერებად გამოყენება ინდოლის წარმოებულების პოლიფუნქციური ანალოგების სინთეზის მიზნით. მართლაც, 3,8-დიპროპარგილინდოლო[5,4-ე]ინდოლის მაგალითზე ნაჩვენებია გლიაიზერ-ეგლინტონის რეაქციის პირობებში პოლიაცეტილენების **106** წარმოქმნის შესაძლებლობა, რომლებიც პოლიმერულ ჯაჭვში შეიცავს კონდენსირებულ ინდოლოინდოლურ ფრაგმენტებს [79]. 3-პროპარგილინდოლის შემთხვევაში ამ პირობებში გამოყოფილია სიმეტრიული დიაცეტილენი [80]:

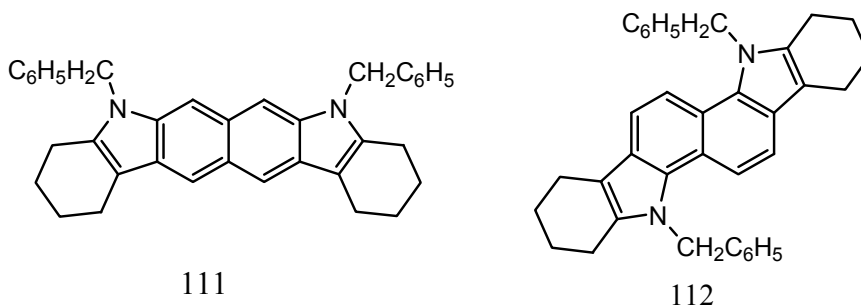


N,N'-დიბენზილჩანაცვლებული ინდოლოინდოლები **107** და **108** მიღებულ იქნენ ალკილკეტონებისა და შესაბამისი ნაფთილენდიჰიდრაზინების პირდაპირი ციკლიზაციით, ფიშერის რეაქციის პირობებში წარმოქმნილი ციკლიზაციის პროდუქტების შემდგომი ბენზილირებისას [53, 68, 81];





ამავე შრომებში აღწერილია N,N'-დიბენზილნანარმების **111** და **112** სინთეზი ნაერთებიდან **67** და **70**:



### III. ინდოლოინდოლებში ჩანაცვლებული ჯგუფების ადგილის განსაზღვრა ზმრ სპექტროსკოპიის მეთოდით

სინთეზირებული ინდოლოინდოლების ნანარმების სტრუქტურის დადგენისას მოლეკულაში ჩანაცვლებული ჯგუფების ადგილის განსაზღვრა განხორციელებულია ამ ნაერთების ბირთვულ-მაგნიტური რეზონანსის ( $^1\text{H}$ - და  $^{13}\text{C}$  -ზმრ) სპექტრების შესწავლით [55].

$^1\text{H}$ -ზმრ (პროტონულ-მაგნიტური რეზონანსი - ჰმრ) სპექტრებში, მოლეკულაში სიმეტრიული ჩანაცვლების შემთხვევაში, ქიმიურად ეკვივალენტური პროტონების სიგნალები ერთმანეთს ემთხვევა და მჟღავნდება სიგნალების ერთი წყება, ხოლო არასიმეტრიული ჩანაცვლებისას ვლინდება სიგნალების ორი წყება.

სინთეზირებული ნაერთების ჰმრ სპექტრებში სიგნალების მიკუთვნება ცალკეული პროტონისათვის ხდებოდა ჩაუნაცვლებელი ჰეტეროციკლების სპექტრებთან შედარებით, შესაბამისი სიგნალების გადანაცვლებისა და მათი მულტიპლეტობის ცვლილების საფუძველზე, რასაც იწვევდა პიროლის ბირთვების  $\alpha$ - ან  $\beta$ -მდგომარეობებში ელექტრონოაქცეპტორული ჯგუფების გავლენა. ჰმრ სპექტრებში სიგნალების სრული მიკუთვნება შესაძლებელი გახდა, ინდოლო[7,6-გ]ინდოლის მსგავსად [73], ტრანსოიდული ტიპის სპინ-სპინური ურთიერთქმედების შორეული კონსტანტის  $^5\text{J}$  [82] არსებობით. აგრეთვე NH ჯგუფის პროტონების სხვადასხვა ხარისხით დეიტერირებით მიმოცვლის შედეგად  $\text{D}_2\text{O}$ -თან, რომელსაც დეიტერირებული გამხსნელები შეიცავენ. ჩანაცვლებული ჯგუფის ბუნებასა და მდებარეობასთან დამოკიდებულებით იცვლება  $\text{NH} \rightarrow \text{ND}$  მიმოცვლის სიჩქარე, რაც იწვევს NH-თან

ურთიერთმოქმედი პროტონების სიგნალების მულტიპლეტობის ცვლილებას. დუბლეტების ფონზე ( $J_{\text{NH,CH}}=1,4\dots 3\text{ჰც}$ ) ჩნდებიან გაფართოებული სინგლეტები (გს) ( $J_{\text{ND,CH}}=0$ ). შესწავლილ იქნა აგრეთვე ზოგიერთი ნაერთის  $^{13}\text{C}$ -ბმრ სპექტრი. ინდოლოინდოლების **4** და **61**  $^{13}\text{C}$ -ბმრ სპექტრებში C-1 ნახშირბად ატომების  $C_{(1)}$  ნანაცვლებები პრაქტიკულად არ განსხვავდება ინდოლის  $\beta$ -ნახშირბადატომის  $C_{(\beta)}$  ნანაცვლებისაგან. ნაერთების **4** და **61**  $^{13}\text{C}$ -ბმრ სპექტრებში ვლინდება CH-ჯგუფების ოთხი დუბლეტური სიგნალი და მეოთხეული ნახშირბადატომების ოთხი სინგლეტი. დიალდეჰიდის **80**  $^{13}\text{C}$ -ბმრ სპექტრში შეიმჩნევა ფორმილის ჯგუფის ნახშირბადატომების სიგნალი ველის **183,7** მნ უბანში. სხვა სიგნალების მიკუთვნება ჩატარებულია ჩაუნაცვლებელი ინდოლოინდოლის **4** სპექტრთან შედარების საფუძველზე. ფორმილის ჯგუფის ჩანაცვლება 1-მდგომარეობაში, როგორც მოსალოდნელი იყო, იწვევს  $C_{(1)}$  ნახშირბადატომის სიგნალის დიდ ნანაცვლებას სუსტი ველის არეში,  $C_{(2)}$  ნახშირბადატომის სიგნალთან შედარებით ( $\Delta\delta C_{(1)}\approx 16$ ,  $\Delta\delta C_{(2)}\approx 10$  მნ). ასეთი მიკუთვნების სისწორეს ადასტურებს  $C_{(2)}$  ატომის სიგნალის გამოჩენა დუბლეტის სახით რეზონანსულ სპექტრში. თუ დავუშვებთ ფორმილის ჯგუფის ალტერნატიულ ჩანაცვლებას 2-მდგომარეობაში, მაშინ შეუძლებელია აიხსნას  $C_{(2)}$  და  $C_{(1)}$  ბირთვების სიგნალების გადანაცვლება, რასაც ადგილი აქვს სპექტრში.

აზონაერთის **95c**  $^{13}\text{C}$ -ბმრ სპექტრში შეიმჩნევა  $C_{(1)}$  ბირთვის სიგნალის გადანაცვლება სუსტ ველში, ჩაუნაცვლებელი ინდოლოინდოლის **4** შესაბამის სიგნალთან შედარებით ( $\Delta\delta C_{(1)}=12,25$  მნ). 1-მდგომარეობაში ჩანაცვლების შემთხვევაში, სპექტრში უნდა გამოვლენილიყო ინდოლის ანალოგიურად დიდი სსუკ  $J_{\text{C}\alpha\text{H}\alpha}=183$  ჰც. აქ კი ეს კონსტანტა გაცილებით მცირეა ( $J_{\text{C1H1}}=173,5$  ჰც), რაც ადასტურებს 2-ჩანაცვლებული ნაერთის წარმოქმნას.

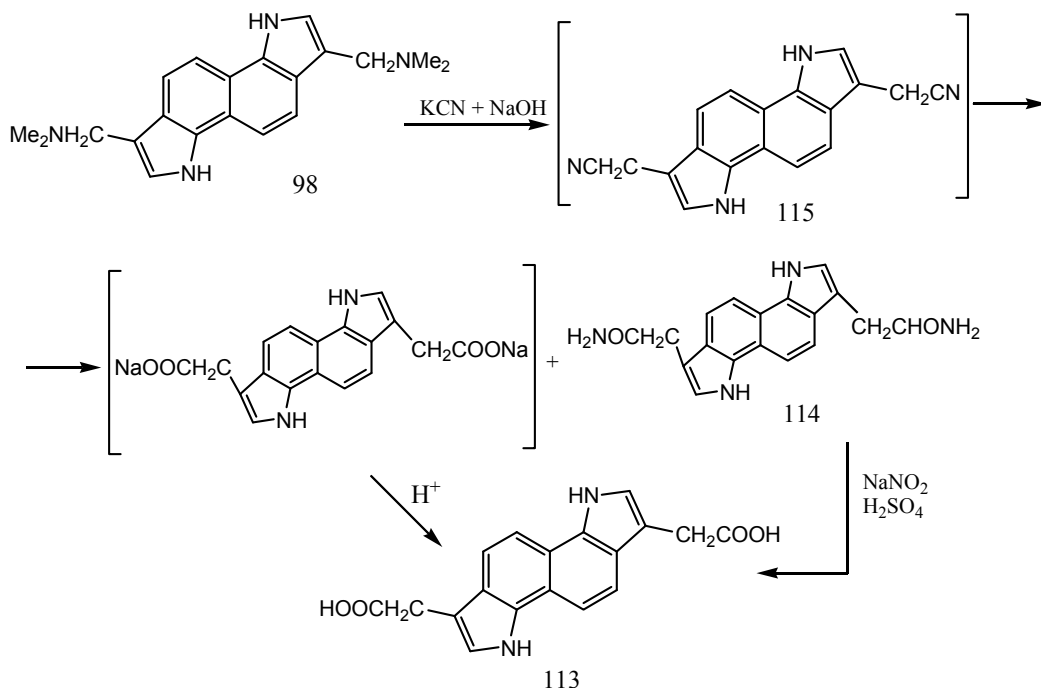
დიალკილნანარმებში **103a-d**, **104a-d**, **105a-d** ალკილის ჯგუფების მდებარეობის განსაზღვრა ხდებოდა ასევე მათი  $^1\text{H}$ -ბმრ სპექტრების შედარებით სანყისი ინდოლოინდოლების სპექტრებთან. ყველა შემთხვევაში N,N-დიალკილნანარმების სპექტრებში ქრება NH ჯგუფის პროტონების შესაბამისი სიგნალები და ასევე სპინ-სპინური ურთიერთქმედების კონსტანტები. ამიტომ შეიძლება ითქვას, რომ იზომერული ინდოლოინდოლების დიალკილირება მიდის NH-ბმებთან ჩანაცვლებით. ანგულარული იზომერების არომატული პროტონების სიგნალები ქმნიან AB-სისტემას დამახასიათებელი სსუკ-ით, რაც მიუთითებს მოლეკულის სიმეტრიულობაზე. სპექტრებში შეინიშნება აგრეთვე ეთილის, ალილის, პროპარგილის და ბენზილის ჯგუფების პროტონების შესაბამისი სიგნალები [55].

## IV. ინდოლოინდოლების ნანარმების გვერდით ჯაჭვში გარდაქმნის რეაქციები

### IV.1. ჰეტეროაუქსინის ანალოგის სინთეზი

ნაშრომში [74] აღწერილია ჰეტეროაუქსინის ანალოგის – 3,8-დი(კარბოქსიმეთილ)-1H,6H-ინდოლო[7,6-g]ინდოლის (**113**) სინთეზი 31% გამოსავლიანობით 3,8-

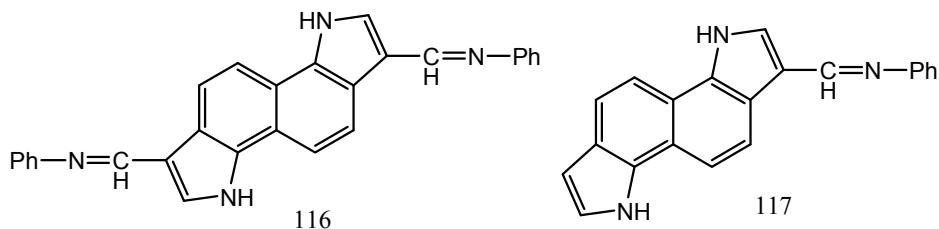
ბის(დიმეთილამინომეთილ)-1H,6H-ინდოლო[7,6-გ]ინდოლის(98) სპირტსნარის დუ-  
ლილის პირობებში KCN და NaOH თანაობისას:



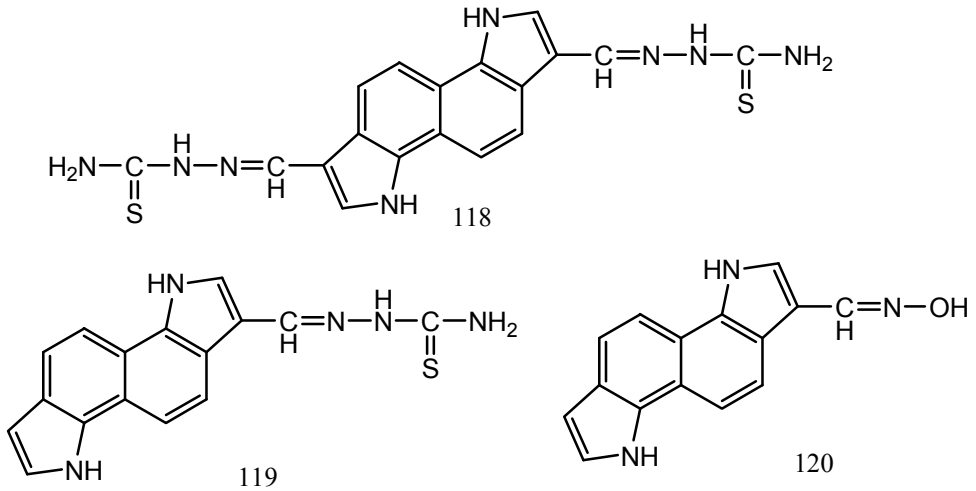
ნაერთი **98** სპირტსნარის **17** სთ-ის განმავლობაში დულილის შემდეგ, სარეაქ-  
ციო არიდან ილექება **3,8-დიაცეტამიდო-1H,6H-3,8-ბის(დიმეთილამინომეთილ)-**  
**1H,6H-ინდოლო[7,6-გ]ინდოლი(114)** – რეაქციის შუალედურ საფეხურზე წარმოქმნი-  
ლი დინიტრილის **115** არასრული ჰიდროლიზის პროდუქტი. ნაერთი **114**, ცუდი  
ხსნადობის გამო, ტუტე არეში შემდგომ აღარ ჰიდროლიზდება. მხოლოდ მჟავა არ-  
ეში დიამიდის **114** ჰიდროლიზის შედეგად, ბუვოს რეაქციის პირობებში, წარმოიქმ-  
ნება ზეთისებური პროდუქტი, რომელშიც ქრომატოგრაფიულად აღმოჩენილია დი-  
კარბონმჟავა **113**.

#### IV.2. ინდოლოინდოლების ფორმილნარმების კონდენსაციის რეაქციები

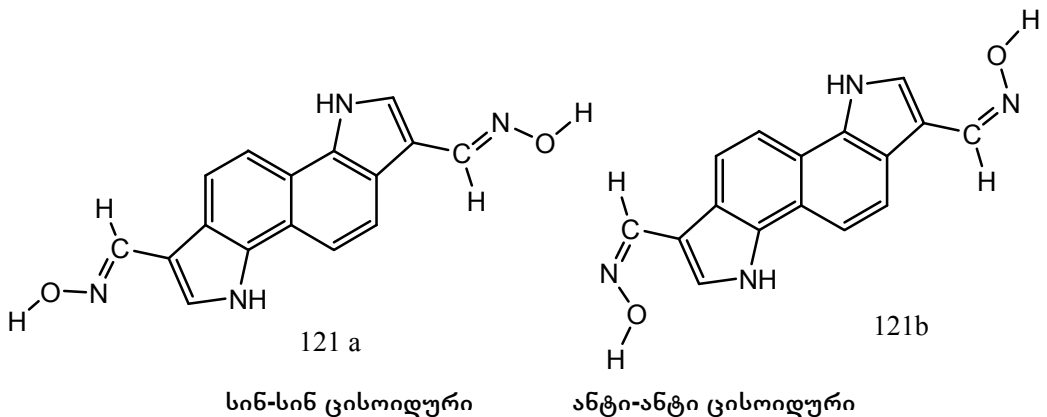
აღდეჰიდები **77** და **83** ადვილად შედიან კონდენსაციის რეაქციებში პირველად  
ამინებთან შიფის ფუძეების წარმოქმნით. ამ გზით აღდეჰიდებიდან **77**, **83** და  
ანილიდან მიღებულია, შესაბამისად, **3,8-დიფორმილ-1H,6H-ინდოლო[7,6-გ]ინდო-**  
**ლის დიანილი (116)** და **3-ფორმილ-1H,6H-ინდოლო[7,6-გ]ინდოლის ანილი(117)** [60].  
რეაქციები მიმდინარეობს კატალიზატორის გარეშე:



ასევე რბილად მიმდინარეობს ალდეჰიდების **77** და **83** კონდენსაციის რეაქციები თიოსემიკარბაზიდთან HCl-ის სპირტსნარის (pH 4-5) კატალიზური რაოდენობის თანაობისას შესაბამისი თიოსემიკარბაზონების **118** და **119** წარმოქმნით:

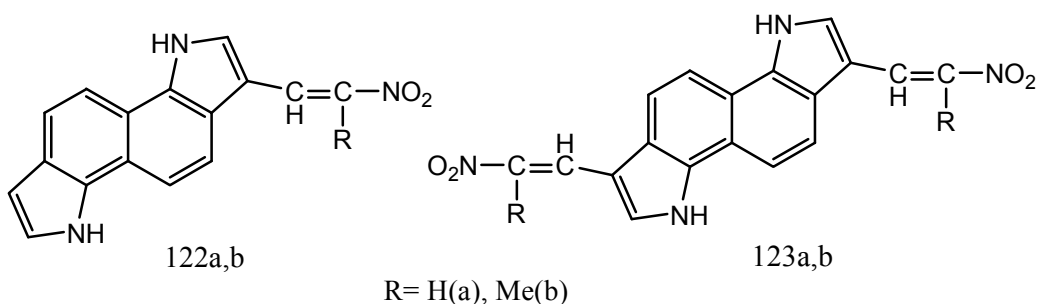


მონოალდეჰიდის **83** ურთიერთქმედებით ჰიდროქსილამინთან ეთანოლში ნატრიუმის ბიკარბონატის თანაობისას მიიღება 3-ფორმილ-1H,6H-ინდოლო[7,6-გ]ინდოლის ოქსიმი **120** გეომეტრიული იზომერების ნარევის სახით, რომელთა დაყოფა ინდივიდუალურ იზომერებად ვერ მოხერხდა [60]. ამავე დროს დიალდეჰიდის **77** კონდენსაცია მიმდინარეობს მხოლოდ ძლიერი მათქმირებელი აგენტის – ჰიდროქსილამინის ჰიდროქლორიდისა და პირიდინის ნარევის – გამოყენებით. რეაქციის შედეგად წარმოიქმნება 3,8-დიფორმილ-1H,6H-ინდოლო[7,6-გ]ინდოლის დიოქსიმის (**121**) გეომეტრიული იზომერების ნარევი, რომელთა დაყოფა ცალკეულ ნაერთებად განხორციელებულია სვეტური ქრომატოგრაფიის საშუალებით:

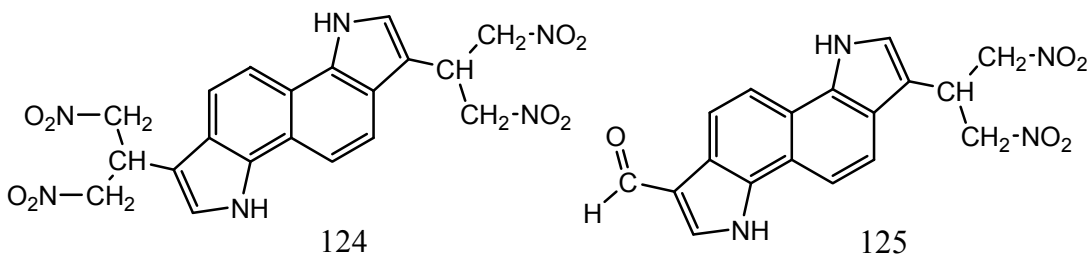


ბმრ სპექტროსკოპიის გამოყენებით დადგენილია, რომ ამ იზომერებს აქვთ სინ-სინ და ანტი-ანტი კონფიგურაცია და არსებობენ ცისოიდურ კონფორმაციაში [60], რომელიც სტერიულად უფრო ხელსაყრელია, ვიდრე ალდოქსიმური ჯგუფების ტრანსოიდული კონფორმაცია.

მონოალდეჰიდის **83** კონდენსაცია ჭარბ ნიტრომეთანთან (ან ნიტროეთანთან) მიმდინარეობს ამონიუმის აცეტატის კატალიზური რაოდენობის თანამყოფობისას და მთავრდება 3-(ნიტროეთენილ)- (122a) ან 3-(ნიტროპროპ-1-ენილ)ინდოლო[7,6-გ]ინდოლის (122b) წარმოქმნით (გამხსნელი ამ შემთხვევაში თვით ნიტროალკანია) [83, 84]. დიალდეჰიდის **77** რეაქცია ამ ნიტროალკანებთან მიმდინარეობს სხვადასხვანაირად, ნიტროალკანის რაოდენობასთან დამოკიდებულებით. რეაქციის ჩატარებისას, დმფა-ში ნიტროალკანის სტექიომეტრიული რაოდენობის გამოყენებით, ამონიუმის აცეტატის თანაობისას წარმოიქმნება დიჩანაცვლებული ნანარმები **123 a, b**:



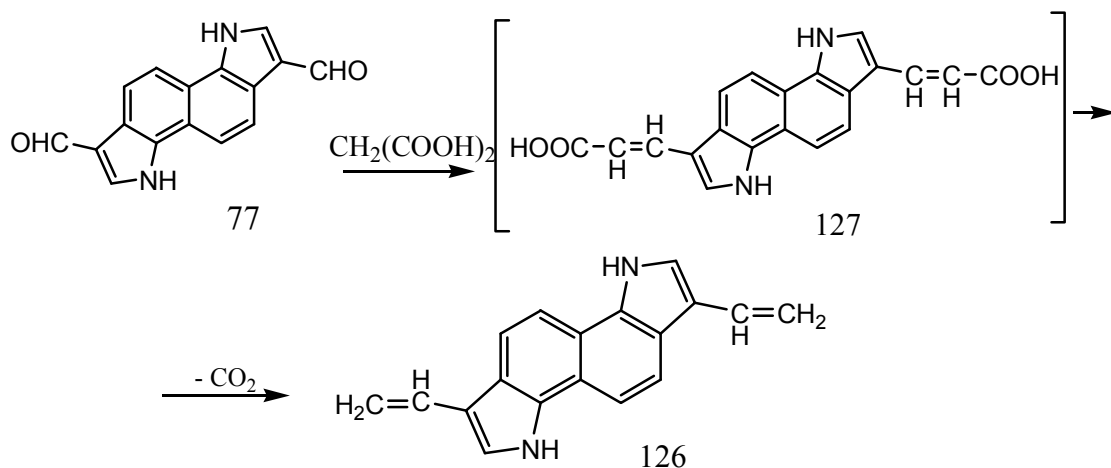
ნიტრომეთანის დიდი სიჭარბისას და კატალიზატორად NaOH-ის 50%-იანი წყალხსნარის გამოყენებით დიალდეჰიდის **77** რეაქცია ნიტრომეთანთან არ ჩერდება ნაერთი **123a**-ს წარმოქმნის საფეხურზე და გრძელდება. ამ შემთხვევაში რეაქციის შედეგად, მცირე გამოსავლიანობით (5–8%), გამოყოფილ იქნა ნივთიერება, რომელიც ელემენტური შედგენილობით და სპექტრალური მონაცემებით შეესაბამება ჭარბი ნიტრომეთანის მიერთების პროდუქტს შუალედურ საფეხურზე რანმოქმნილ ნაერთთან **123a**, სახელდობრ 3,8-ბის(1,3-დინიტროიზოპროპილ)-1H,6H-ინდოლო[7,6-გ]ინდოლი (**124**) და 3-(1,3-დინიტროიზოპროპილ)-8-ფორმილ-1H,6H-ინდოლო[7,6-გ]ინდოლი (**125**). (ანალოგიური გზით მიდის ნიტრომეთანის მიერთება 3-(2-ნიტროეთენილ)ინდოლთან [85]):



დიალდეჰიდის **77** კონდენსაცია მალონის მჟავასთან პირიდინის არეში, პიპერიდინის თანაობისას, მიმდინარეობს ანომალიურად და ერთ საფეხურად მიიღება 3,8-დივინილ-1H,6H-ინდოლო[7,6-გ]ინდოლი (**126**) – საკვანძო ნივთიერება სხვადასხვა

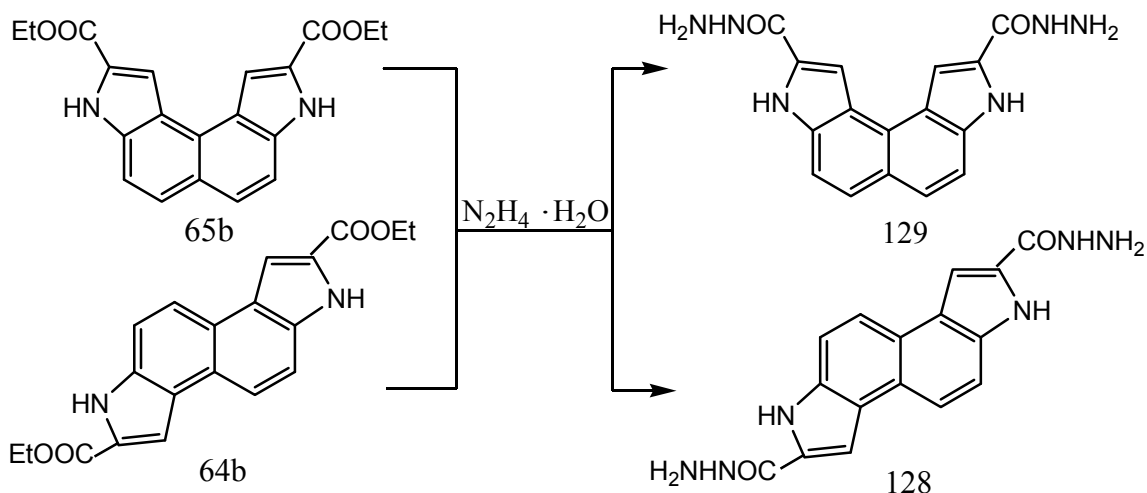


მონომერული და პოლიმერული ნაერთების სინთეზისათვის [86]). ავტორების ვარაუდით, კონდენსაციის პროდუქტს წარმოადგენს დიკარბონმჟავა **127**, რომელიც სინთეზის პირობებში განიცდის დეკარბოქსილირებას და წარმოიქმნება ნაერთი **126**:

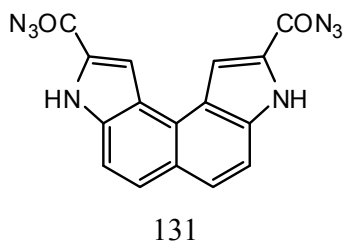
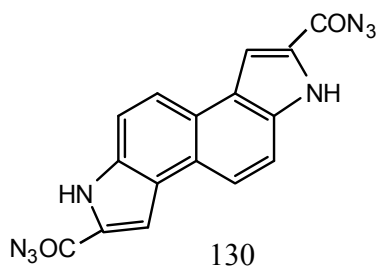


### IV.3. ინდოლოინდოლის დიჰიდრაზიდების სინთეზი და გარდაქმნები

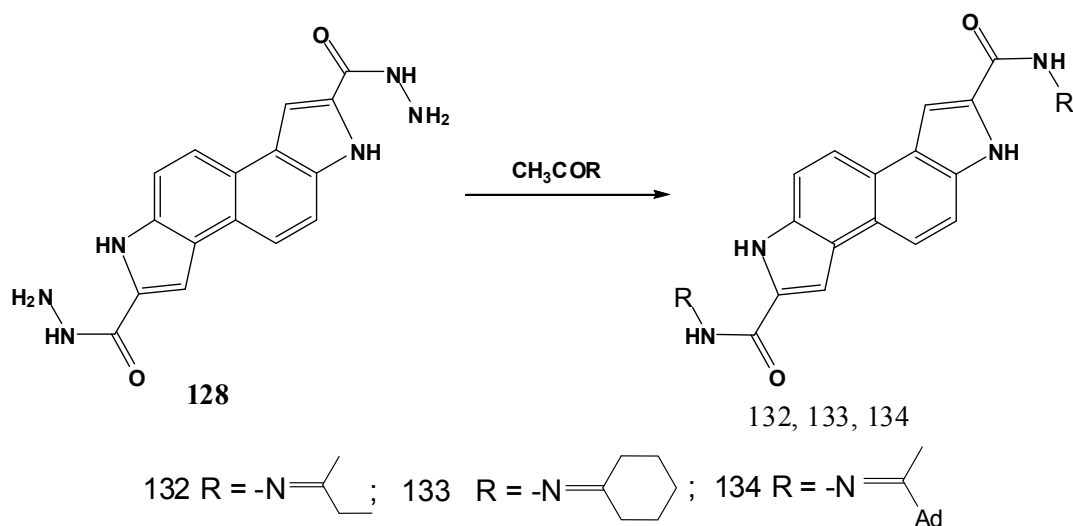
ინდოლოინდოლილდიკარბონმჟავათა დიეთერების **64b** და **65b** დუღილით ჰიდრაზინჰიდრატთან ეთილის სპირტის არეში მიღებულია შესაბამის დიკარბონმჟავათა დიჰიდრაზიდები 2,7-დი(ჰიდრაზინოკარბონილ)-3H,8H-ინდოლო[5,4-e]ინდოლი (**128**) და 2,9-დი(ჰიდრაზინოკარბონილ)-3H,8H-ინდოლო[4,5-e]ინდოლი (**129**) [87,88]):



ნატრიუმის ნიტრიტითა და კონცენტრირებული მარილმჟავათი დიჰიდრაზიდების **128** და **129** ნიტროზირების შედეგად წარმოიქმნება შესაბამისი დიაცილ-აზიდები: 2,9-დი(აზიდოკარბონილ)-3H,8H-ინდოლო[5,4-e]ინდოლი (**130**)[89] და 2,9-დი(აზიდოკარბონილ)-3H,8H-ინდოლო[4,5-e]ინდოლი (**131**)[87]:

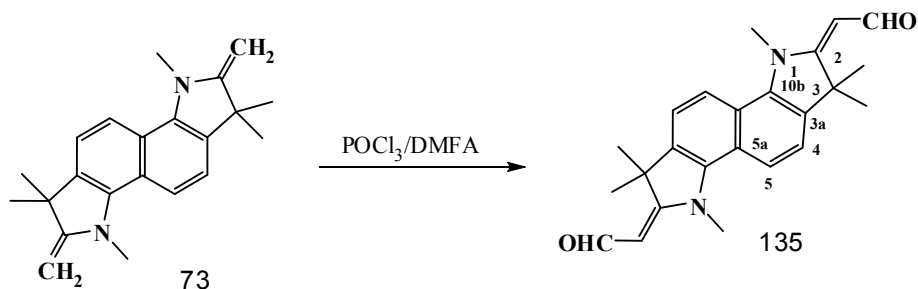


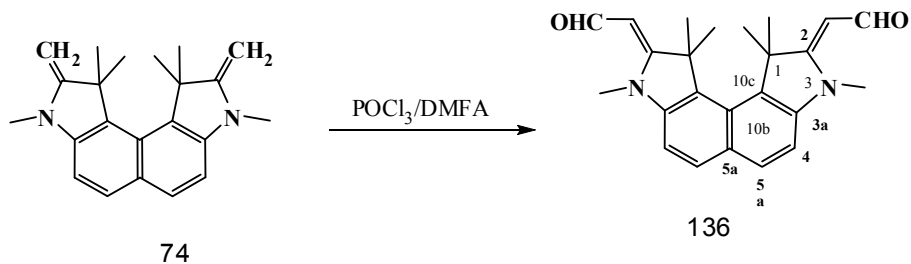
ხოლო დიჰიდრაზიდის **128** ურთიერთქმედებით კარბონილურ ნაერთებთან – მეთილეთილკეტონთან, ციკლოჰექსანონთან და აცეტილადამანტანთან, მიღებულია ჰიდრაზიდოჰიდრაზონები **132-134** [89]:



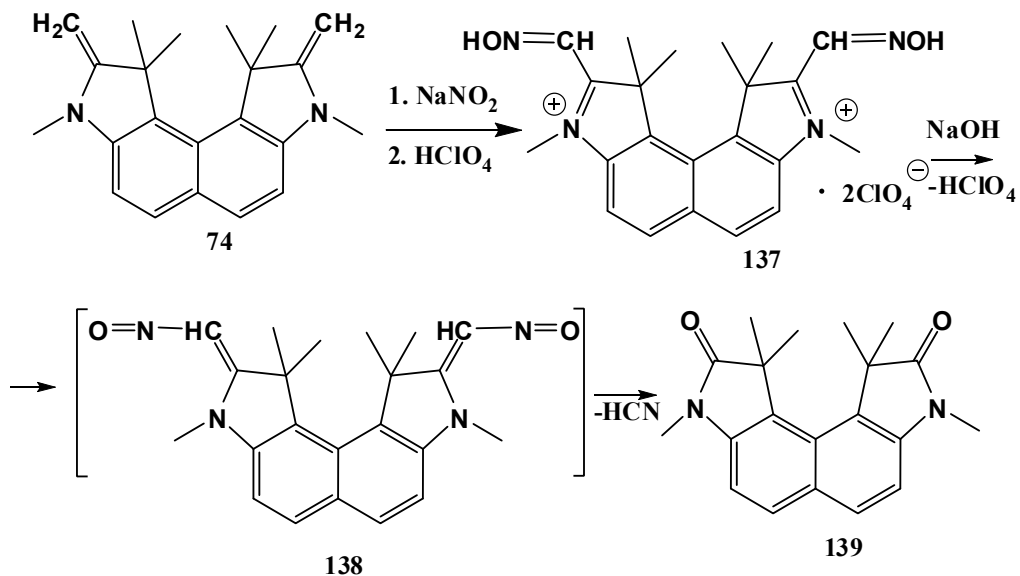
#### IV.4. ფიშერის ფუძეების ზოგიერთი გარდაქმნის რეაქციები

2010, 2011 წლების შრომებში[70,71] აღწერილი ფიშერის ფუძეების ბის-ანალოგების **73** და **74** საფუძველზე, იმავე ავტორების [90] მიერ სინთეზირებულია იზომერული ინდოლოინდოლების შემცველი ე.წ. „ფიშერის ალდეჰიდების“ ბის-ანალოგები: 2,7-დი(ფორმილმეთილიდენ)-1,3,3,6,8,8-ჰექსამეთილინდოლინო[7,6-გ]ინდოლინი (**135**) და 2,9-დი(ფორმილმეთილიდენ)-1,1,3,8,10,10-ჰექსამეთილინდოლინო[4,5-ე]ინდოლინი(**136**). სინთეზი განხორციელებულია ვილსმაიერის რეაქციის პირობებში.





2016 წელს [91] ჩატარებულია ფიშერის ფუძის ბის-ანალოგის – ჰექსამეთილ-დიმეთილენინდოლინო[4,5-*e*]ინდოლინის **74** ურთიერთქმედების რეაქცია აზოტოვან მჟავასთან ნატრიუმის ნიტრიტის წყალხსნარით, ძმარმჟავას არეში დინიტროზონაერთის მიღების მიზნით. რეაქცია მიმდინარეობს ორ საფეხურად. პირველ საფეხურზე გამოყოფილია შესაბამისი დიოქსიმი ქლორის მჟავას მარილის – დიპერქლორატის სახით. მიღებული მარილის სპირტხსნარის დამუშავების შედეგად ნატრიუმის ტუტის წყალხსნარით, მოსალოდნელი დინიტროზონაერთის ნაცვლად გამოყოფილ იქნა სიმეტრიული აღნაგობის 1,1,3,8,10,10-ჰექსამეთილ-2,9-დიოქსო-ინდოლინო[4,5-*e*]ინდოლინი (**139**). ამრიგად, ინდოლინდოლის შემთხვევაში, ინდოლისაგან განსხვავებით, ძლიერი ფუძის მოქმედებით, დიოქსიმის პერქლორატიდან, ქლორის მჟავასთან ერთად, ( $\text{HClO}_4$ ) იხლიჩება  $\text{HCN}$ -ის მოლეკულაც. შესაბამისად, მიიღება სიმეტრიული აღნაგობის 2,9-დიოქსო-ინდოლინოინდოლინი. სინთეზირებული ნაერთების **137**, **139** სტრუქტურა დადასტურებულია იწ, უი, ბმრ- $^1\text{H}$ , ბმრ- $^{13}\text{C}$  და მას-სპექტრების მონაცემებით:



## გამოყენებული ლიტერატურა

1. Химия синтетических индольных систем. Т.3 (Избранные методы синтеза и модификации гетероциклов), (Под ред.В.Г.Карцева), IBS Press, москва, 2004
2. J.Bergman, T.Janosik, N.Wahlstrom. *Adv.Heterocycl.Chem.*, **80**, 1 (2001)
3. Sh.A. Samsoniya, **M.V. Trapaidze**. The chemistry of indoloindoles. Russian Chemical Reviews. 2007, **76**(4), 313-326.(www.uspkhim.ru),. ISSN:1817-5651
4. П.Голубева. *Журнал Русского физико-химического общества*, **16**, 577(1884) [P. Golubew, *Berichte*, 17c, 581(1884)]
5. A. Kliegl. K. Haas. *Berichte*, **44**, 1209(1911)
6. P. Ryggli. *Berichte*, **50**, 883(1917)
7. G. Heller. *Berichte*, **50**, 1202(1917)
8. P. Ryggli. H. Zaeslin. *Helv. Chim. Acta*, **18**, 845(1935)
9. W. Treibs. *Naturwissenschaften*, **48**, 130(1961)
10. W. Treibs. *Chimia*, **22**, 467(1968)
11. S. Hünig, H-C. Steinmetzer. *Tetrahedron Lett.*, **13**, 643(1972)
12. S. Hünig, H-C. Steinmetzer. *Liebigs Ann. Chem.*, **6**, 1090(1976)
13. H. Quast, S. Hünig, *Chem.Ber.*, **99**, 2017(1966)
14. J.I.G. Cadogan, M. Cameron-Wood, R.K. Mackie, R.I.G. Searle. *J.Chem. Soc.*, 4831(1965).
15. A.H. Jackson, D. N. Johnston, P. V. R. Shannon. *J. Chem. Soc., Chem Commun.*, **22**, 911 (1975)
16. P. Kaszynski, D. A. Dougherty. *J. Org. Chem.*, **58**, 5209(1993)
17. А.Н. Гринев, С.Ю. Рябова. *Химия гетероцикл. соединений*, **2**, 199(1982)
18. А.Н. Гринев, Н.И. Ростова. А.с. 764321 СССР; *Бюл. изобрет.*,(32), 271 (1989)
19. R.W. Koch, R.E. Dessy. *J. Org. Chem.*, **47**, 4452(1982)
20. W. Metlesics, T. Resnick, G. Silverman, R. Tovaes and L.H. Sternbach. *J. Med. Chem.*, **9**, 633(1996)
21. W. Metlesics, L.H. Sternbach, *J. Am. Chem. Soc.*, **88**, 1077(1966)
22. W. Metlesics, R. Tavares, L.H. Sternbach, *J. Org. Chem.*, **31**, 3356(1966)
23. W. Metlesics, L.H. Sternbach. Patent 3282958 US, (1966)
24. Y.Jin, K.Kim ,S.Song, Ji.Kim, S.H.Park, K.Lee, H.Suh. *Bull.Korean Chem.Soc.*, **27**,1243,(2006)
25. M.M.Murray, P.Kaszynski, D.A.Kaisaki, W.Chang, D.A.Dougherty. *J.Am.Chem.Soc.*, **116**, 8152 (1994)
26. M. Gil, J. Marczyk, S. Dobrin, P.Kaszynski, J. Waluk. *J. Molecular Structure*, **475**, 141(1999)
27. С.Добрин. А.Старухин, П.Кашински, Я.Валук. *Оптика и спектроскопия*, **83**,669 (1997)
28. S. Dobrin, P.Kaszynski, S.Ikeda, J. Waluk. *Chemical Physics*, **216**, 179(1997)
29. S. Dobrin, P.Kaszynski, J.Waluk. *J.Photochem. Photobiol.*, **A**, **105**, 149 (1997)
30. D.A. Shirley, P.A. Poussel. *J. Am. Chem. Soc.*, **75**, 375(1953)
31. L.J.Dolby, P.D.Lord. *J.Org.Chem.*, **34**, 2988 (1969)
32. Г.И. Быстрицкий, Г.Н. Ворожцов, Н.С. Докунихин. С.В. Овсянникова. *Журн. орг.химии.*, **11**, 1731(1975)
33. E.C. Kornfeld, E.J. Fornfeld., G.B. Kleine, M.J. Mann, D.E. Morrison, R.G. Jones, R.B. Woodword. *J. Am. Chem. Soc.*, **78**, 3087(1956)
34. M. Somei, F.Yamada. Patent, JP 55/034985 (1989)

35. M. Somei, Y. Karasawa, C. Kaneko. *Chem. Lett.*, 813, (1980)
36. M. Somei, F. Yamada, H. Ohnishi, Y. Makita, M. Kuriki. *Heterocycles*, **26**(11), 2823 (1987)
37. Пат. 4742075 США (1989)
38. J.L. Stanton, M.A. Ackerman. *J. Med. Chem.*, **26**, 986 (1983)
39. J. Martinet, F. Vacher. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **31**, 435 (1922)
40. Пат. 1251082 Великобритания; *Chem. Abstr.*, **77**, 151907 (1972).
41. G. Kossmehl, G. Manecke. *Makromolek. Chem.*, **176**, 333 (1975)
42. J. Soloducho. *Tetrahedron Lett.*, **40**, 2429 (1999)
43. А.М. Колесников, Ф.А. Михайленко. *Журн. орг. химии*, **18**, 441 (1982)
44. Ш.А. Самсония, Г. Дюрр, М.В. Трапаидзе, Э.Р. Чхаидзе, Э.О. Гогричани. *Химия гетероцикл. соединений*, **10**, 1423 (2001)
45. Y. Nagawa, K. Honda, H. Nakanishi. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **15**, 989 (1988)
46. Y. Nagawa, M. Goto, K. Honda, H. Nakanishi. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **62**, 3109 (1989)
47. Ш.А. Самсония, М.В. Трапаидзе, И.М. Гвердцители, Н.Н. Суворов. *Химия гетероцикл. соединений*, **9**, 1279 (1977)
48. Ш.А. Самсония, М.В. Трапаидзе, Н.Н. Суворов, И.М. Гвердцители. *Сообщ. АН Груз. СС СР*, **91**, 361 (1978)
49. Ш.А. Самсония, М.В. Трапаидзе, Н.Н. Долидзе, Н.А. Эсакия, Н.Н. Суворов, А.М. Колесников, Ф. А. Михайленко. *Химия гетероцикл. соединений*, **3**, 352 (1984).
50. М.В. Трапаидзе. Дисс. канд. хим. наук. ТГУ им. Джавахишвили. Тбилиси, 1980.
51. М.В. Трапаидзе, С.В. Долидзе, Ш.А. Самсония, *В кн. Тез. докл. I Всесоюз. научн. конф. "Химия, биохимия и фармакология производных индола"* Тбилиси, 1986. С. 155.
52. Д.О. Каджришвили, С.В. Долидзе, Ш.А. Самсония, Н.Н. Суворов. *Химия гетероцикл. соединений*, **346** (1990)
53. M. Trapaidze, N. Machaidze, Sh. Samsoniya. *Bulletin of the Georgian academy of sciences*, **161**, **2**, 246 (2000)
54. М.В. Трапаидзе, Ш.А. Самсония, Е.В. Могеладзе, Н.Н. Суворов. *Сообщения АН ГССР*, **110**(1), 53-56 (1983)
55. Ш.А. Самсония, М.В. Трапаидзе, С.В. Долидзе, Н.А. Эсакия, Л.Н. Курковская, Н.Н. Суворов. *Химия гетероцикл. соединений*, **9**, 1205-1212 (1988)
56. Л.В. Хентер. *Успехи стереохимии*. М. Госхимиздат, 1961, -231 с.
57. Ш.А. Самсония, Н.Л. Таргамадзе, Л.Г. Третьякова, Т.К. Ефимова, К.Ф. Турчин, И.М. Гвердцители, Н.Н. Суворов. *Химия гетероцикл. соединений*, **7**, 938-944 (1977)
58. A. Albert. *In Heterocyclic Chem. An. Introduction University of London*, The Athlone Press. 1958, 2- Edition, 1968
59. А. Ф. Пожарский. *Химия гетероцикл. соединений*, **723** (1977)
60. Ш.А. Самсония, М.В. Трапаидзе, Л. Н. Курковская, Д. А. Кереселидзе, Н.Н. Суворов. *Химия гетероцикл. соединений*, **11**, 1501 (1980)
61. Н.А. Эсакия. Дисс. канд. хим. наук. ТГУ им. Джавахишвили. Тбилиси, 1986.
62. J. A. Pople, D. L. Beveridge. *Approximate Molecular Orbital Theory*. McGraw Hill, New York, 1970, P. 214
63. В.Г. Маслов. *Журнал структ. химии*, **18**, 414 (1977)
64. *Квантовохимические методы расчета молекул.* // Под. ред. Ю.А. Устынюка. М. Химия, 1985, -256 с.

65. С.В. Долидзе. Дисс. канд. хим наук. ТГУ им. Джавахишвили, Тбилиси. 1985, с. 60
66. Ш.А. Самсония, Н.Л. Таргамадзе, Н.Н. Суворов. Успехи химии, **63**, 11, 866(1994).
67. Ш.А. Самсония, М.В. Трапаидзе, Н.Н.Мачаидзе, Г.Дюрр. *Химия гетероцикл. соединений*, 461(2002)
68. Sh.A. Samsoniya, M.V.Trapaidze, E.R. Chkhaidze, N.N.Machaidze. *In The Chemistry of Synthetic Indole Systems. Vol.3. Select Methods for Synthesis and Modifikation of Heterocycles (Inter BioScreen Monograph Series).* (Ed V.G.Kartsev). IBS Press, Moscow, 2004. P.544
69. Самсония Ш.А., Трапаидзе М.В., Циқолия М.А., Мачаидзе Н.Н., Эсақия Н.А. *ЖОХ*, 2005, т.75, вып.4, с.670-673. (Russian Journal of General Chemistry, [www.springer.com/chemistry/journal/11176](http://www.springer.com/chemistry/journal/11176)) electronuli versia ISSN: 1608-3350. 2005
70. Sh.A.Samsoniya, M.V.Trapaidze, N.N. Nikoleishvili, K.G.Japaridze, J.P.Maisuradze, and U. Kazmaier. *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, 2010, Vol. 46, No. 8, p. 1016-1019. ([www.osi.lv/hgs/hgs.html](http://www.osi.lv/hgs/hgs.html)).
71. Sh.A.Samsoniya, M.V.Trapaidze, N.N. Nikoleishvili, K.G.Japaridze, J.P.Maisuradze, and U. Kazmaier. *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, 2011, Vol. 47, No. 9, p. 1098-1104. ([www.osi.lv/hgs/hgs.html](http://www.osi.lv/hgs/hgs.html)).
72. A.Vilsmeier, A.Naack. *Ber.*, **60**, 119 (1927)
73. Ш.А. Самсония, М.В. Трапаидзе, Л. Н. Курковская, Л.Г. Третьякова, Т.К. Ефимова, Н.Н. Суворов. *Химия гетероцикл. соединений*, 9, 1221(1979).
74. Ш.А. Самсония, М.В. Трапаидзе, Н.Н. Суворов. *Сообщения АН ГССР*, 93. 613(1979)
75. Ш.А. Самсония, М.В. Трапаидзе, Н.Л. Таргамадзе, И.Ш. Чикваидзе, Н.Н. Суворов, Ю.А. Ершова, В.А. Чернов. *Сообщения АН ГССР*, 100, 337(1980)
76. Ш.А. Самсония, Н.А.Эсақия, Н.Н. Суворов. *Химия гетероцикл. соединений*, 4, 464(1991)
77. Н.А.Эсақия, С.В. Долидзе, М.В. Трапаидзе, З.Ш. Ломтатидзе, Ш.А. Самсония. В кн. *Тез. докл. II Всесоюзн. науч. конф. "Химия, биохимия и фармакология производных индола"*. Тбилиси, 1991. С. 95.
78. Ш.А. Самсония, Н.А.Эсақия, С.В. Долидзе, М.В. Трапаидзе, З.Ш. Ломтатидзе, Н.Н. Суворов. *Хим. фарм. журн.*, 9, 40 (1991)
79. Н.А.Эсақия, Ш.А. Самсония. В кн. *Тез. докл. II Всесоюзн. науч. конф. "Химия, биохимия и фармакология производных индола"*. Тбилиси, 1991. С. 147.
80. Ш.А. Самсония, Н.А.Эсақия, М.С. Мелуа, Н.Н. Суворов. *Журн.орг.химии*, **21**, 275(1985)
81. M.Trapaidze, E. Chkhaidze, Sh. Samsoniya. *Bulletin of the Georgian academy of sciences*. 160,2, 275(1999)
82. Hiremat S.P., Hosmane R.S. Applications of Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy to Heterocyclic Chemistry: Indole and its Derivatives. - *Adv. Heter. Chem.* A.R.Katritsky, A.J.Boulton - N.Y., *Academic Press*. 1973, 15, 277-324.
83. Г. И. Жунгиету, В.А. Будьлин, А.Н. Кост. *Препаративная химия индола*. Кишинев, Штиинца, 1975, с. 200
84. E.H.P. Joung. *J. Chem. Soc.*, 10, 3493(1958)
85. Н.Н. Булатова. Дисс. канд. хим. наук. МХТИ им. Д.И.Менделеева, Москва. 1969, с.55
86. М.В. Трапаидзе, Ш.А. Самсония, Н.Н. Суворов. *Журн.орг.химии*, 16,8, 1779 (1980)
87. Ш.А. Самсония, М.В. Трапаидзе, Н.А. Купрашвили, Н. Ш. Самсония, Н.Н. Суворов. *Химия гетероцикл. соединений*, 8, 1048(1994)

88. N.Nikoleishvili, E.Onashvili, N.Esakia, M.Trapaidze, Sh. Samsoniya. *In International Conference "Advanced Materials and Technologies"*, Tbilisi, 2006, 10-11 May, p. 60-61.
89. Sh. Samsoniya, M. Trapaidze, N. Nikoleishvili, N. Kuprashvili, N. Esakia, D. Zurabishvili. *Bulletin of the Georgian National Academy of sciences*. 2011. vol. 5, № 2, p.54-60.
90. Ш.А.Самсония, М.В.Трапаидзе, Н.Н.Николеишвили. *Интернациональный журнал – Химия Гетероциклических Соединений*, 2013, № 4, с. 580-584 .
91. Shota Samsoniya, Marina Trapaidze, Tamar Shonia, Uli Kazmaier. Hexamethyldimethylenindolino[4,5-e]indoline Reaction with Nitrous Acid. *Bulletin of the Georgian National Academy of sciences*. 2016. vol.10, № 2, p.91-97.

## ნაწილი მეორე

### პიროლოინდოლების ქიმია

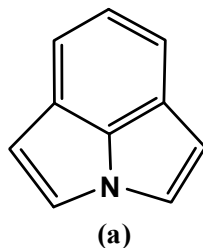
#### შესავალი

პიროლოინდოლები – ინდოლშემცველი კონდენსირებული სისტემების მნიშვნელოვანი წარმომადგენლებია. ქიმიური თვალსაზრისით ისინი ინდოლის უახლოესი ანალოგებია.

პიროლოინდოლების ნაწარმებს შორის გამოვლენილია ბაქტერიციდული, ანტი-მიკრობული, ანტიკანცეროგენური და სხვა ძვირფასი თვისებების მქონე ნაერთები [1–3]. 1987 წელს მცენარე „*Streptomyces zebensis*“-დან გამოყოფილ იქნა მალალაქტიური ანტიკანცეროგენური ანტიბიოტიკი – „რახელმიცინი“ (პრეპარატი CC-1065), რომლის სტრუქტურის ძირითად ფრაგმენტს სამი პიროლოინდოლური რგოლი შეადგენს [4].

პიროლოინდოლი ჰეტეროარომატული სისტემების ტიპური წარმომადგენელია. მისი მოლეკულა შედგება სამი არომატული კონდენსირებული ბირთვისაგან 14  $\pi$ -ელექტრონით, რომელიც აკმაყოფილებს არომატულობის წესს ( $4n+2$ ) დიუარის მიხედვით. პიროლოინდოლები 1–5, ინდოლის მსგავსად, მიეკუთვნებიან  $\pi$ -ჭარბ სისტემებს, რადგან მათში არომატული სისტემის  $\pi$ -ელექტრონების საერთო რიცხვი აღემატება ატომების რიცხვს ციკლში [5]. პიროლოინდოლების 1–5 მოლეკულები, ინდოლისაგან განსხვავებით, შეიცავენ აზოტის ორ ატომს, რომლებიც არომატულ სისტემას აძლევენ 4  $\pi$ -ელექტრონს. 1–5 პიროლოინდოლების ბირთვების 12 ატომზე დელოკალიზებულია 14  $\pi$ -ელექტრონი, ე. ი. თითოეულ მათგანზე მოდის 1.17  $\pi$ -ელექტრონი, ინდოლში კი – 1.11. მაშასადამე, პიროლოინდოლები ინდოლზე მეტად  $\pi$ -ჭარბი სისტემებია. დაახლოებით ასეთივე თანაფარდობას უნდა ველოდეთ ამ ნაერთების რეაქციისუნარიანობაში სუსტი ელექტროფილების მიმართ.

ლიტერატურაში აღწერილი პიროლოინდოლები შეიძლება დაიყოს სამ ჯგუფად: ტიპი I – პიროლის ბირთვი ანელირებულია ინდოლის მოლეკულის ბენზოლის ბირთვთან; ტიპი II - პიროლის ბირთვი ანელირებულია ინდოლის მოლეკულის პიროლის ბირთვის ნახშირბად ატომებით; ტიპი III – მოლეკულაში არის აზოტის ერთი საერთო ატომი და სამივე ბირთვი ერთმანეთთან უშუალოდ არის დაკავშირებული, როგორც მაგ. სტრუქტურა (a):



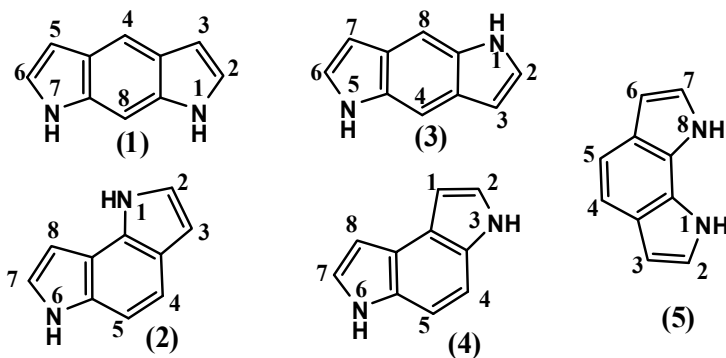


I ტიპის პიროლოინდოლები თვისებებით მკვეთრად განსხვავდებიან II და III ტიპის პიროლოინდოლებისაგან, რომლებსაც მოცემულ მონოგრაფიაში არ განვიხილავთ.

I ტიპის პიროლოინდოლური სისტემა საინტერესოა იმით, რომ ის შეიცავს ორ სარეაქციო ცენტრს პიროლის ბირთვის β-მდგომარეობებში. ეს საშუალებას იძლევა მივიღოთ ფიზიოლოგიურად აქტიური მნიშვნელოვანი ინდოლური ნაერთების ბიფუნქციური ანალოგები.

## I. პიროლოინდოლების სინთეზის მეთოდები

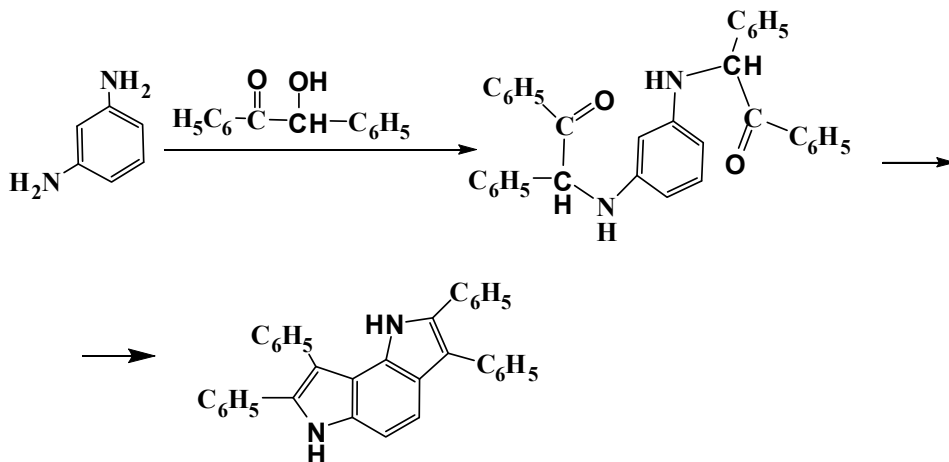
დღეისათვის ცნობილია შემდეგი პიროლოინდოლური სისტემები:

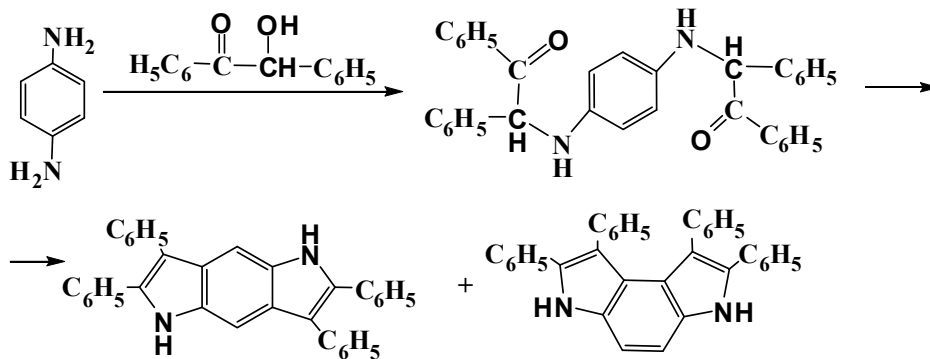


პიროლოინდოლების სინთეზი შეიძლება განხორციელდეს ორი გზით: პირველი გზაა – ბიციკლიზაცია, ორივე პიროლის ბირთვის ერთდროული შეკვრა; მეორე – ინდოლის ან ინდოლინის მოლეკულაზე პიროლის მეორე ბირთვის მიშენება.

პირველი პიროლოინდოლები მიიღეს ჯერ კიდევ მე-19 საუკუნეში. ჯაპმა და მელდრუმმა [6] მ- და პ-ფენილენდიამინებიდან და ბენზონიდან ბიშლერის რეაქციით მიიღეს ტეტრაფენილპიროლოინდოლები (გამოსავლიანობა მითითებული არ არის) (სქემა 1):

სქემა 1



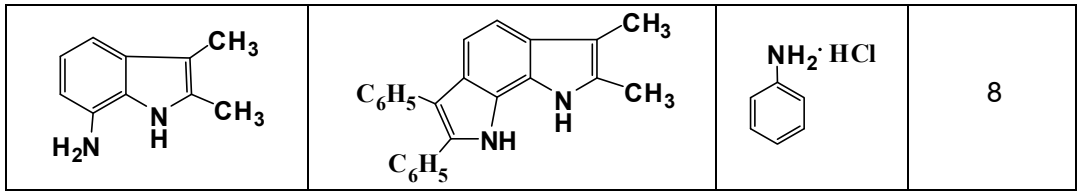


ბიშლერის მეთოდის გამოყენებით პიროლოინდოლების სინთეზის სხვა სქემა მოიცავს 4-, 5-, 6- და 7- ამინოინდოლების კონდენსაციას ბენზონთან და შემდგომ ციკლიზაციას [7]. ამ სქემით მიღებული სხვადასხვა იზომერული პიროლოინდოლი მოტანილია ცხრილში 1.

მაგრამ, ამ რეაქციებს მხოლოდ ისტორიული მნიშვნელობა აქვთ: შესაძლებელია მხოლოდ არილ-, ან ალკილჩანაცვლებული ნაწარმების მიღება, ამასთან, ციკლიზაციის გამოსავლიანობა დაბალია.

**ცხრილი1. ამინოინდოლების ბენზონთან კონდენსაციის პროდუქტებიდან მიღებული პიროლოინდოლები[7]**

საწყისი ამინოინდოლი	პიროლოინდოლი	მაციკლიზებული აგენტი	გამოსავლიანობა %
			4
			6 3
			7

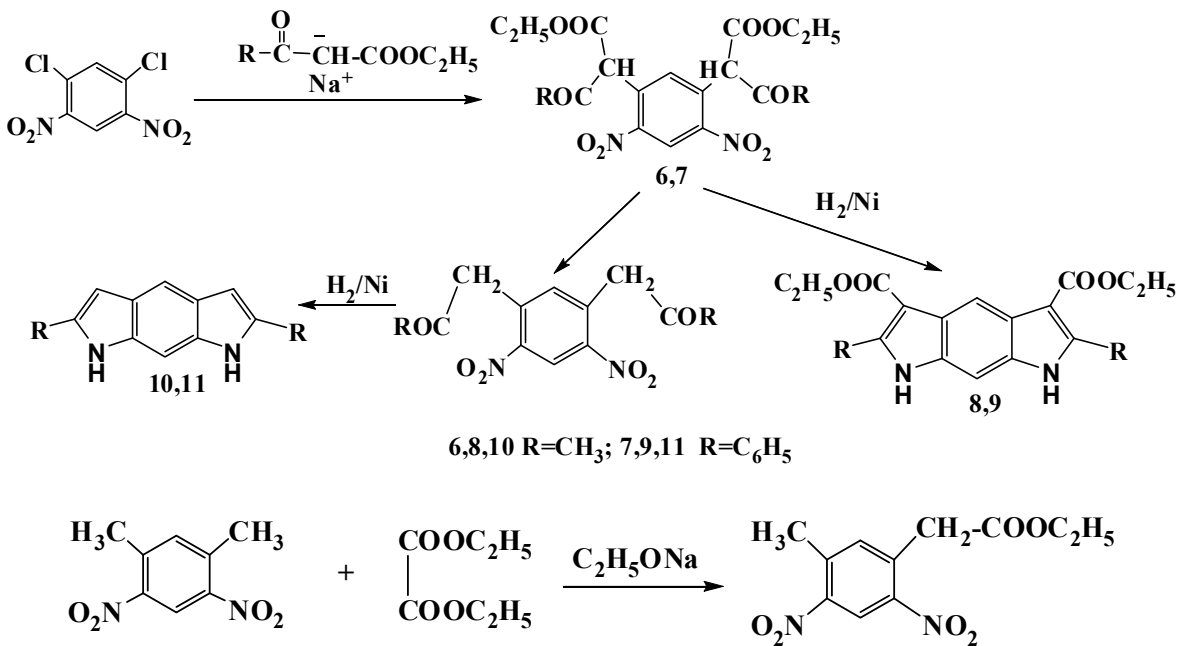


გერმანელი მეცნიერი რუგლი და მისი მოსწავლეები [8,9] პიროლოინდოლების სინთეზისათვის იყენებდნენ სხვა მეთოდს, რომელსაც საფუძვლად უდევს რეისერტის მოდიფიცირებული რეაქცია.

1,5-დინიტრო-2,4-დიქლორბენზოლის კონდენსაცია ზოგიერთი კეტომჟავას ესტერის ენოლატთან მიმდინარეობს საფეხურებრივად, ამასთან, ქლორის მეორე ატომის ჩანაცვლება გაძნელებულია. მიღებული დიკეტონების **6** და **7** აღდგენითი ციკლიზაციით „რუპეს Ni“-ის (ნედლი კატალიზატორის ნარევი თიხის ფხვნილთან) თანაობისას წყალბადის ატმოსფეროში მიიღება პიროლოინდოლები **8** და **9**. მე-6 და **7** ნაერთების კეტონური გახლეჩა და შემდგომი აღდგენა იძლევა პიროლოინდოლებს **10** და **11** (სქემა 2). უნდა აღინიშნოს, რომ მიზნობრივი პროდუქტები მიღებულია დაბალი გამოსავლებით, რაც დაკავშირებულია დიდ დანაკარგებთან მათი გამოყოფისა და გასუფთავების დროს.

პიროლოინდოლების სინთეზის რეისერტის მეთოდის ნაკლია ისიც, რომ ამ მეთოდით ვერ მიიღება საზოგადო სტრუქტურის ჩაუნაცვლებელი პიროლოინდოლი, რადგან დადგენილ იქნა, რომ დიეთილოქსალატის კონდენსაციისას 4,6-დინიტრომ-ქსილოლთან, რეაქციაში შედის მხოლოდ ერთი მეთილის ჯგუფი.

სქემა 2

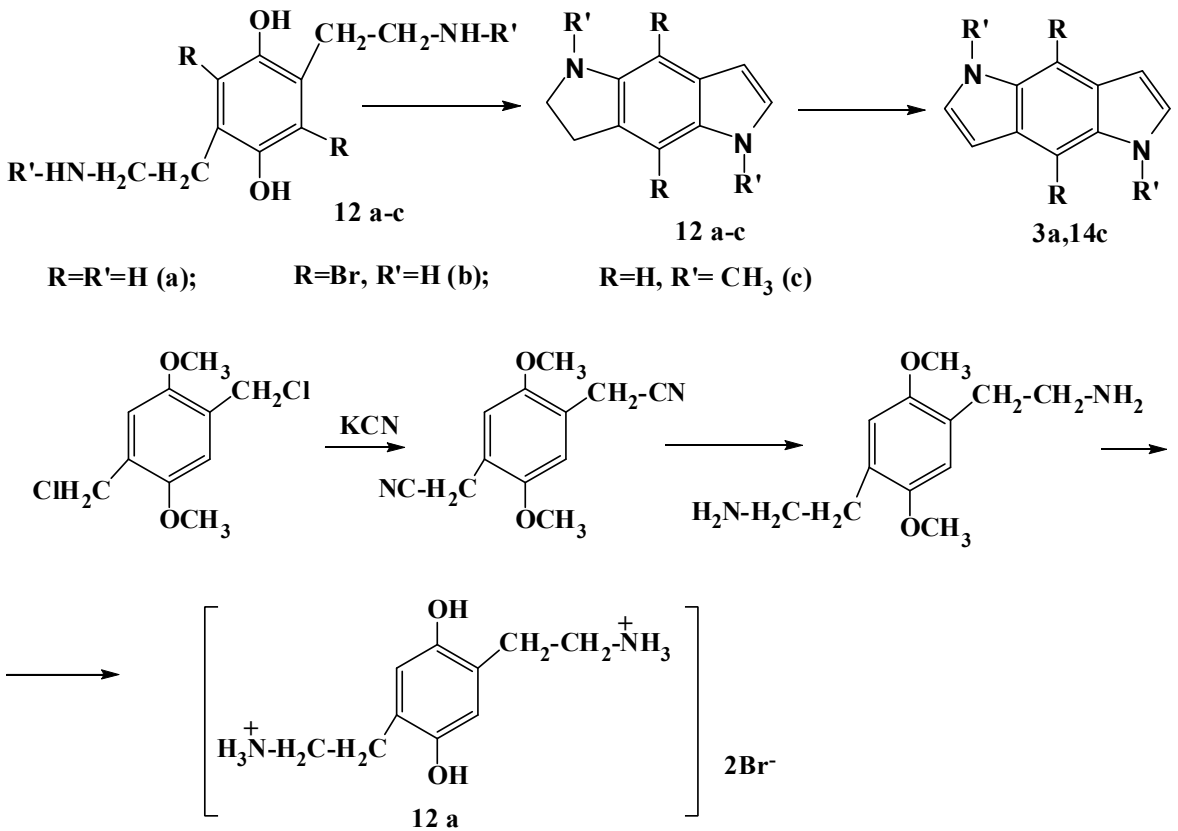


1973 წელს ბერდმა, ბექსტერმა და თანამშრომლებმა აღმოაჩინეს პიროლოინ-დოლეების სინთეზის ახალი მეთოდი [10]. აღმოჩნდა, რომ 2,5-ბის-( $\beta$ -ამონოეთილ)ჰიდროქინონის დიბრომიდი (**12a**) წყალხსნარში ჰაერზე თავისთავად გარდაიქმნება დიჰიდროპიროლოინდოლად (**13a**). მათ შეისწავლეს ეს პროცესი და განახორციელეს ნაერთი **13a**-ს დეჰიდრირება არომატულ პიროლოინდოლამდე **3**.

შემდგომ ამავე ავტორებმა დაადგინეს, რომ ანალოგიურ პირობებში ბიციკლიზაციას განიცდიან ჰიდროქინონები **12b** და **12c**, შესაბამისი დიჰიდროპიროლოინდოლების **13b** და **13c** წარმოქმნით (სქემა 3). ნაერთი **13c** დაჰიდრირებულ იქნა **14c** ნაერთამდე.

საწყისი ჰიდროქინონი **12a** მიიღება 2,5-დიმეთოქსი-1,4-დი(ქლორმეთილ)ბენზოლისაგან.

სქემა 3



**12b** ნაერთი მიიღება **12a** ჰიდროქინონის ბრომირებით, ხოლო **12c** ნაერთი – მისი მეთილირებით [10].

მაგრამ, საწყისი ნივთიერებების უმდგრადობისა და ნაკლებად ხელმისაწვდომობის, ასევე სტადიების დიდი რიცხვის გამო, ეს ხერხი არ შეიძლება ჩაითვალოს პრეპარატიულ მეთოდად ჩაუნაცვლებელი პიროლოინდოლების სინთეზისა და მათი შემდგომი შესწავლისათვის [3].

პიროლოინდოლის სინთეზებში გამოყენებული იყო ასევე ფიშერის რეაქცია. ფიშერის რეაქციით მ- და პ-ფენილჰიდრაზონების ციკლიზაციით მიღებული პიროლოინდოლები მოტანილია ცხრილში 2.

შემდგომ [12] აღმოჩნდა, პირველ სინთეზებს [11,15] ჰქონდათ არსებითი ნაკლოვანებები – არ იყო შერჩეული რეაქციის ოპტიმალური პირობები. ზოგიერთი დიჰიდრაზონი არ განიცდის ციკლიზაციას ხანგრძლივი დულების პირობებშიც, რაც მიუთითებს გამოყენებული კატალიზატორის დაბალ ეფექტურობაზე. ამასთან, ციკლიზაციის პროცესს თან ახლავს მნიშვნელოვანი შეფისვა, პროდუქტების გასუფთავება გაძნელებულია და, შესაბამისად, მცირეა მათი გამოსავლიანობა. ციკლიზაციის პროდუქტებს ხაზოვანი აღნაგობა მიენერათ მტკიცებულების გარეშე, ისე, რომ არ იყო შესწავლილი მათი ქიმიური გარდაქმნები და სპექტრული მონაცემები. ასე, მაგ., აღწერილ პირობებში [11] 15-ე დიჰიდრაზონის ციკლიზაციის პროდუქტის სპექტრული მონაცემების შესწავლის შედეგად დადგინდა, რომ მას აქვს ანგულარული აგებულება [12].

ყოველივე ზემოთ აღნიშნულის გამო, საჭირო გახდა ფენილენდიჰიდრაზონების ციკლიზაციის პროცესის დეტალური შესწავლა ფიშერის რეაქციის პირობებში, რადგან ეს რეაქცია ყველაზე მოხერხებული მეთოდია ინდოლისა და მისი ანალოგების სინთეზისათვის.

შემდგომ დადგინდა იქნა პიროყურძნის მჟავას ეთილესტერის (ეთილპიროყურძნის) მ- და პ-ფენილენდიჰიდრაზონების ციკლიზაციის რეაქციის ოპტიმალური პირობები [12–14,16,17].

მ-ფენილენდიჰიდრაზონების ბიციკლიზაციის შედეგად თეორიულად შესაძლებელია ორი ტიპის პიროლოინდოლების წარმოქმნა, რომლებიც ერთმანეთისაგან განსხვავდებიან ციკლების ანელირების (შეთანანეურების) მიმართულებით. ზემოთ აღწერილი ციკლიზაციის შედეგად მიიღება ანგულარული 16 და ხაზოვანი 18 აგებულების პიროლოინდოლების ნარევი, რომელშიც ჭარბობს ანგულარული იზომერი 16 (65%) [13,14,17,18]. ეს აიხსნება იმით, რომ მრავალბირთვიანი კონდენსირებული არომატული სისტემების სინთეზებში უპირატესად წარმოიქმნება ენერგეტიკულად უფრო ხელსაყრელი – ანგულარული იზომერი, ვიდრე ხაზოვანი [19]. ციკლიზაციის პროდუქტებიდან ძალიან მცირე გამოსავლიანობით გამოყოფილია აგრეთვე N-ეთილნანარმები 17 და 19 [14,17].

პიროყურძნის მჟავას ეთილესტერის მ-ფენილენდიჰიდრაზონის (15) სხვადასხვა სტერეოიზომერის ინდოლიზაცია მიმდინარეობს თითქმის ერთნაირი გამოსავლიანობით.

უნდა აღინიშნოს, რომ მნიშვნელოვანია 2,7-დიეთოქსიკარბონილ-1H,6H-პიროლო[2,3-e]ინდოლის (16) სინთეზის მეთოდის შემუშავება მაღალი გამოსავლიანობით [17, 18], რადგან იგი საკვანძო ნაერთია ჩაუნაცვლებელი ჰეტეროციკლის მისაღებად.

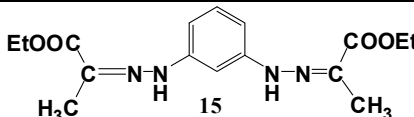
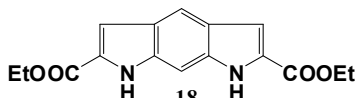
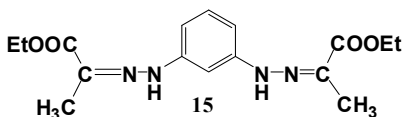
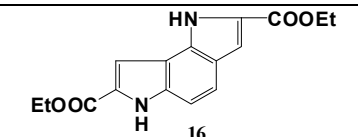
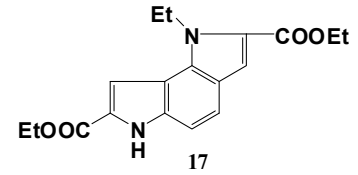
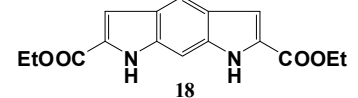
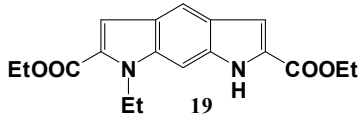
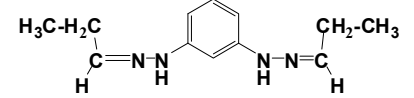
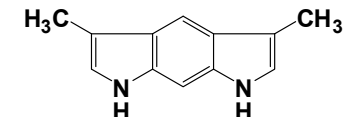
პიროყურძნის მჟავას ეთილესტერის პ-ფენილენდიჰიდრაზონის (20) მაციკლიზებელ აგენტად ყველაზე უფრო ეფექტური აღმოჩნდა პოლიფოსფორმჟავას ეთილესტერები (პფმეე). მაგრამ, ამ შემთხვევაშიც კი, 2,7-დიეთოქსიკარბონილ-

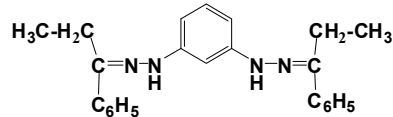
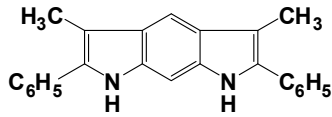
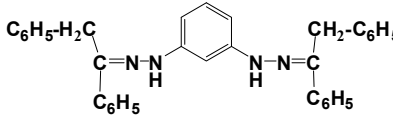
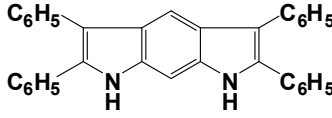
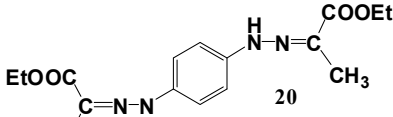
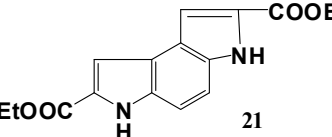
3H,6H-პიროლო[3,2-e]ინდოლის (21) გამოსავლიანობა შეადგენდა მხოლოდ 6 – 9%. დანარჩენ შემთხვევებში ადგილი ჰქონდა სარეაქციო მასის შეფისვას [16].

დიესტერების 16, 18 და 21 ტუტე ჰიდროლიზით მაღალი გამოსავლიანობებით მიღებულია შესაბამისი დიკარბონმჟავები 22–24 (სქემა 4) [12,13,16,17].

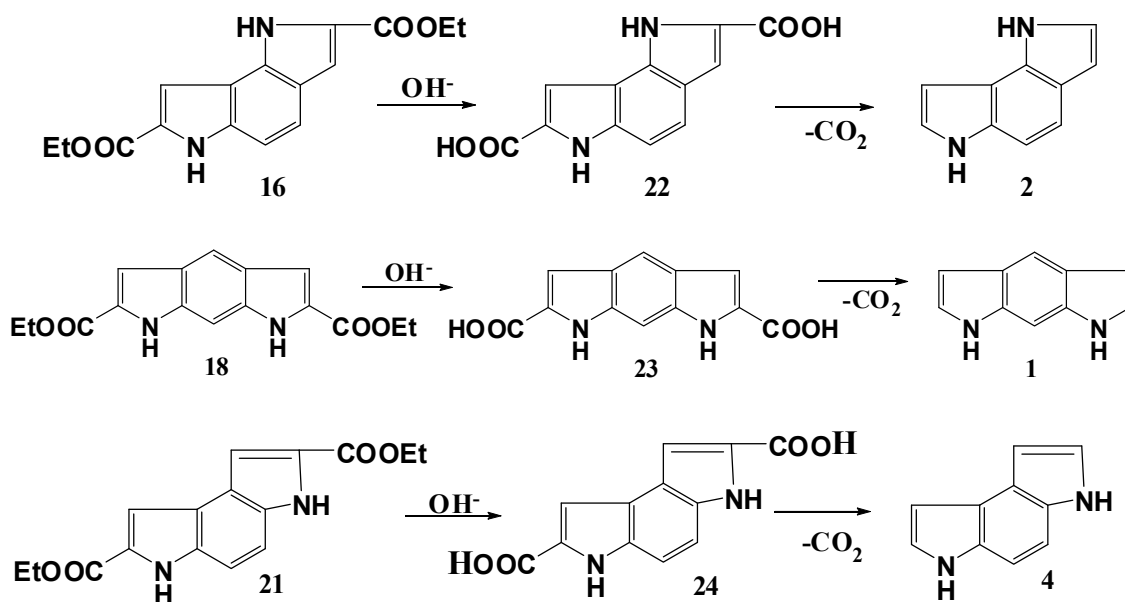
მაგრამ, ლიტერატურაში აღწერილი დიკარბონმჟავების ბისდეკარბოქსილირების მეთოდი (გაცხელება ქინოლინში ან დიმეთილაცეტამიდში სპილენძის ფხვნილის [20] ან მისი მარილების [21] თანაობისას) არახელსაყრელი აღმოჩნდა. სასურველი შედეგები მიღწეულ იქნა დიკარბონმჟავების 22–24 თერმული დეკარბოქსილირებით ინერტული აირის არეში. ამ შემთხვევაში ჩაუნაცვლებელი ჰეტეროციკლები 1,2 და 4 მიღებულ იქნა, შესაბამისად, 20, 30 და 25% გამოსავლიანობით [12,13,16,17].

**ცხრილი 2. ზოგიერთი მეტა- და პარა-ფენილენდიჰიდრაზონების ციკლიზაციით მიღებული პიროლოინდოლები**

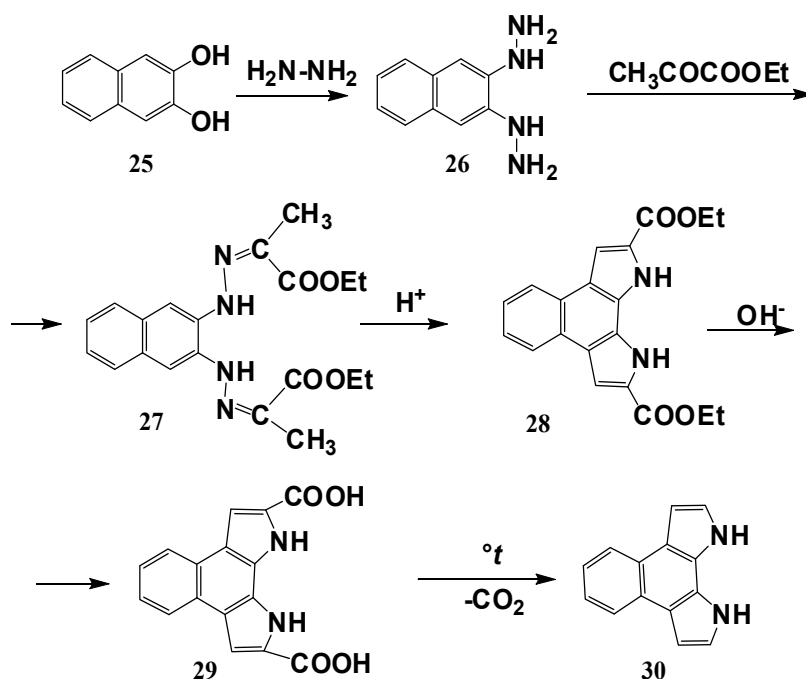
ჰიდრაზონი, კატალიზატორი, სარეაქციო არე	პიროლოინდოლი	გამოსავლი- ანობა, %	ლიტერ- ატურა
 <p>15 12%-იანი H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>/C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OH</p>	 <p>18</p>	–	11
 <p>15 PPAEE - პოლიფოსფორმჟავას ეთილესტერები (პფმეე)</p>	 <p>16</p>	65	12–14, 17,18
	 <p>17</p>	1	
	 <p>18</p>	8	
	 <p>19</p>	1	
 <p>15 5%-იანი H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>/C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OH</p>	 <p>21</p>	–	11

 <p>12%-იანი H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>/C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OH</p>		3	15
 <p>H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>/C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OH</p>		50	15
 <p>20 PPAEE - პოლიფოსფორმუავას ეთილესტერები (პუმეე)</p>	 <p>21</p>	6-9	16

სქემა 4



1984 წელს პიროფურძნის მჟავას ეთილესტერის 2,3-ნაფთილენდიჰიდრაზონის (27) ციკლიზაციით სინთეზირებულია 2,9-დიეთოქსიკარბონილ-1H,10H-ბენზო[e]პიროლო[3,2-g]ინდოლი (28) (სქემა 5). შესაპვნისა და დიკარბონმჟავას (29) შემდგომი დეკარბოქსილირებით მიღებულ იქნა ჩაუნაცვლებელი 1H,10H-ბენზო[e]პიროლო [3,2-g]ინდოლი (30)[22]. პროდუქტების გამოსავლიანობა მაღალია, ბოლო საფეხურის გარდა.



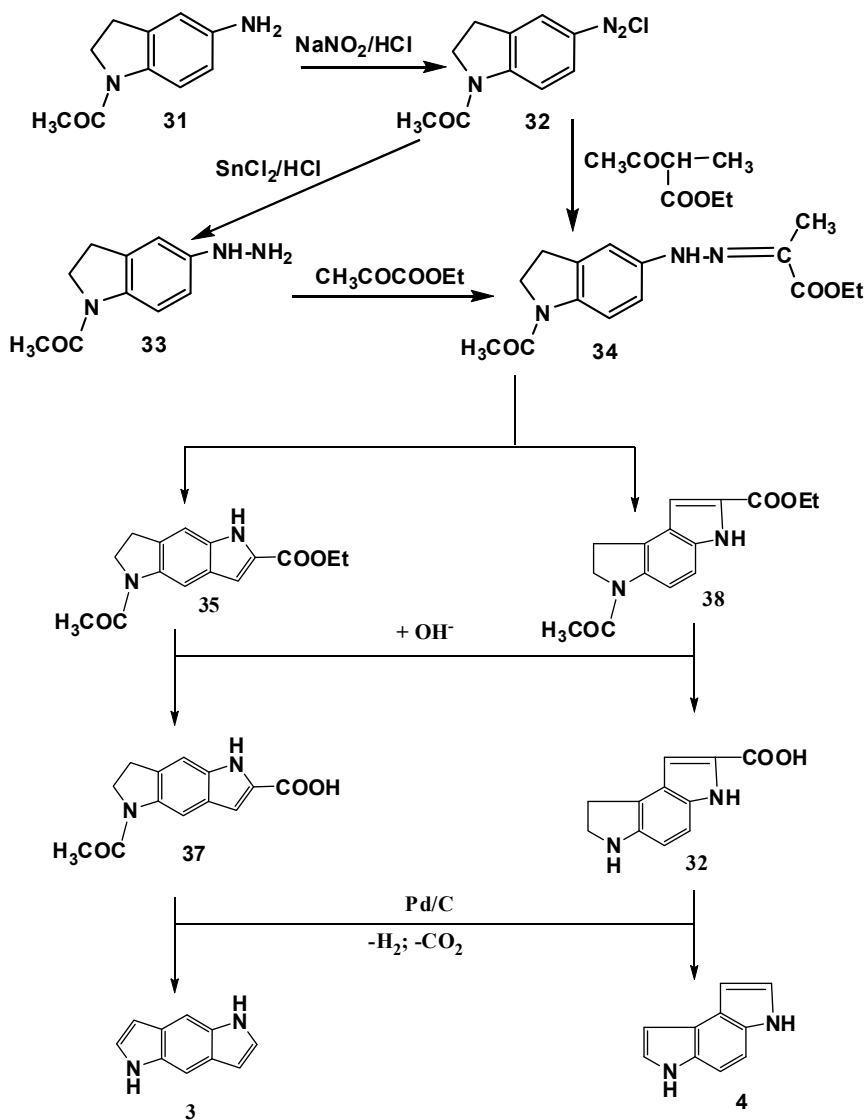
ამრიგად, ზემოთ განხილული მასალიდან ჩანს, რომ ფიშერის, ბერდის და ბექსტერის რეაქციების საფუძველზე შესაძლებელია ჩაუნაცვლებელი პიროლოინდოლების (1–4) მიღება. მაგრამ, ამ მეთოდებით შემდგომი კვლევისათვის საკმარისი რაოდენობით შეიძლება მხოლოდ 1H,6H-პიროლო[2,3-e]ინდოლის (2) სინთეზი. 1, 3 და 4 ჰეტეროციკლები მიიღება ძალიან დაბალი გამოსავლიანობით. გარდა ამისა, მე-3 ჰეტეროციკლის სინთეზი გაძნელებულია საწყისი ნაერთის ხელმიუწვდომლობის და უმდგრადობის გამო.

სამსონიამ, სუვოროვმა, ყაჯრიშვილმა და თანაავტორებმა [23] გამოიყენეს პიროლოინდოლური სისტემების აგების ახალი გზა – ინდოლინის ბენზოლის ბირთვზე პიროლის მეორე ბირთვის მიშენება.

საწყის ნივთიერებებად შერჩეულ იქნა 5- და 6-ნიტროინდოლინები. პირველი მათგანი მიღებულ იქნა ტერენტიევ-პრეობრაჟენსკაიას [24] მეთოდით – ინდოლინის ნიტრირებით ძმარმჟავას ანჰიდრიდში, მანიტრირებელი აგენტი – აზოტმჟავა (გამოსავლიანობა 70%); მეორე – აზოტმჟავასა და გოგირდმჟავას ნარევის გამოყენებით (გამოსავლიანობა რაოდენობრივია). 5- და 6-ამინოინდოლინები (31 და 43) მიიღეს შესაბამისი 5- და 6-ნიტროინდოლინების აცეტილირებითა და შემდგომი აღდგენით ჰიდრაზინჰიდრატიტ რენეის Ni-ის თანაობისას (გამოსავლიანობა 95%).

1H,5H-პიროლო[2,3-f]ინდოლის (3), 3H,6H-პიროლო[3,2-e]ინდოლის(4), 1H,7H-პიროლო[2,3-e]ინდოლის (1) და 1H,6H-პიროლო[2,3-e]ინდოლის (2) სინთეზები მოცემულია სქემებზე 6 – 8 [23].





ჰიდრაზონების **34** (სქემა 6) და **46** (სქემა 8) მაციკლიზებელ აგენტად გამოცდილი იყო სხვადასხვა ნაერთი. ყველაზე კარგი შედეგები მიღებულ იქნა პოლიფოსფორმჟავას ეთილესტერების გამოყენებით.

**34**-ე ჰიდრაზონის ციკლიზაციის შედეგად წარმოიქმნება საზოგადოებრივი **35** და ანგულარული **36** პიროლოინდოლების ნარევი (74%). რეაქციის ძირითადი პროდუქტი საზოგადოებრივი იზომერია (სქემა 6). იზომერების **35** და **36** დაყოფის მცდელობა წარუმატებელი აღმოჩნდა. სვეტური ქრომატოგრაფიის დახმარებით მოხდა ნაერთის **35** გამოყოფა და დახასიათება.

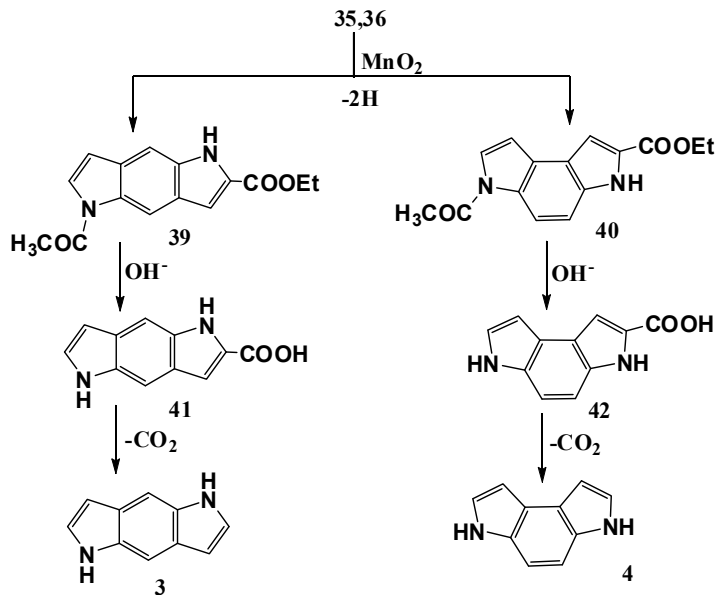
ესტერების **35** და **36** ნარევის ჰიდროლიზი წყლიან ტუტეში მიმდინარეობს ძალიან სწრაფად **37** და **38**-ე მჟავათა ნარევის წარმოქმნით (გამოსავლიანობა 93%). ამ მჟავათა ნარევის დეკარბოქსილირებითა და ერთდროული დეჰიდრირებით 10%-იანი

**Pd/C** თანაობისას მიიღება იზომერული პიროლოინდოლების **3** და **4** ნარევი (გამოსავლიანობა 20%). ისინი დაყოფილ იქნა სვეტური ქრომატოგრაფიის მეთოდით.

განხორციელებულ იქნა ასევე იზომერული **35** და **36**-ე ესტერების დეჰიდრირება მანგანუმის ორჟანგით მდულარე ქსილოლში (სქემა 7). **39** და **40**-ე ნაერთები მიღებულია 75%-იანი გამოსავლიანობით. ნარევის ქრომატოგრაფიულ სვეტზე დაყოფის შედეგად მიღებულია ხაზოვანი **39** და ანგულარული **40** ესტერები თანაფარდობით 1:6.

**39** და **40**-ე ესტერების ჰიდროლიზით ტუტის წყალხსნარში მაღალი გამოსავლიანობით მიიღება შესაბამისი მჟავები **41** და **42**, რომელთა თერმული დეკარბოქსილირებით მიღებულია ჩაუნაცვლებელი პიროლოინდოლები **3** და **4**, შესაბამისად, 20 და 26%-იანი გამოსავლიანობებით [23].

სქემა 7

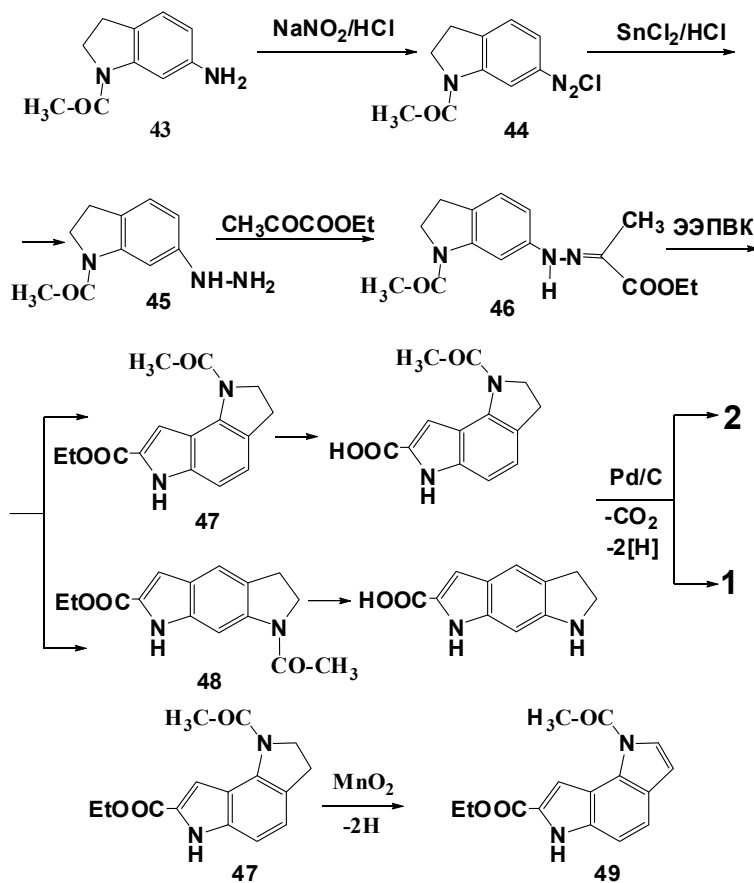


ანალოგიურად, ჰიდრაზონიდან **46** (სქემა 8), შესაბამისი გარდაქმნების შედეგად, მიღებულია ჩაუნაცვლებელი **1** და მე-2 პიროლოინდოლები. **47**-ე ესტერის დეჰიდრირებით მიიღება **49**-ე პიროლოინდოლური ესტერი. ამ გარდაქმნათა გამოსავლიანობა დაახლოებით ისეთივეა, როგორც ზემოთ მოყვანილ სინთეზებში [17,23].

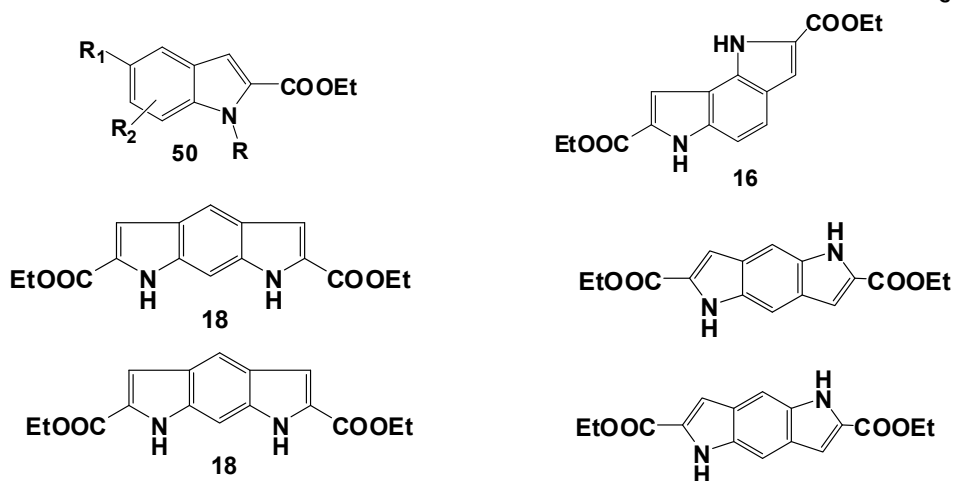
მოგვიანებით (1983 წ), კატი და სიდაპას [25] მიერ განხორციელებულ იქნა იზომერული პიროლოინდოლური სისტემების სინთეზი *o*-, *m*- და *p*-ნიტროანილინიბიდან საფეხურებრივი ციკლიზაციით – ჯერ ერთი, შემდეგ მეორე პიროლის ბირთვის მიშენებით ფიშერის ცნობილი სქემის მიხედვით (სქემა 8).

ამ მეთოდის პირველ საფეხურზე მიღებული 4-, 5-, 6-და 7-ნიტროინდოლების აღდგენას ახდენდნენ ჰიდრაზინჰიდრატიტ რენეის Ni-ის თანაობისას. შესაბამისი ამინების დიაზოტირებითა და მეთილაცეტოქიმარმჟავას ესტერთან აზოშეუღლებით წარმოქმნილი ჰიდრაზონების ციკლიზაციით მიღებულია ყველა იზომერული პიროლოინდოლის დიესტერები. ჯამური გამოსავლიანობა დაბალია (სქემა 9). ავტორებს არ აქვთ აღწერილი ამ ნაერთების შემდგომი გარდაქმნები [25].

სქემა 8



სქემა 9

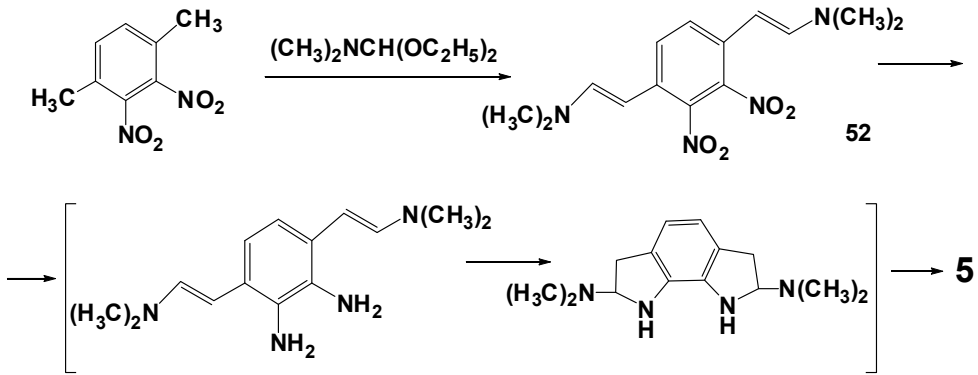


მე-5 პიროლოინდოლის მიღების ხელსაყრელი მეთოდი მოწოდებულ იქნა ბერლინისა და თანაავტორების მიერ [26].

სინთეზი განხორციელებულია ლეიმგრუბერ-ბაჩოს რეაქციით და მოიცავს შემდეგ გარდაქმნებს (სქემა 10): 2,3-დინიტრო-პ-ქსილოლის კონდენსაცია დიმეთილფორმა-

მიდის დიეთილაცეტატთან და წარმოქმნილი **52**-ე დინიტროენამინის აღდგენითი ციკლიზაცია. ჩაუნაცვლებელი პიროლოინდოლი **5** მიიღება 70%-იანი გამოსავლიანობით.

სქემა 10

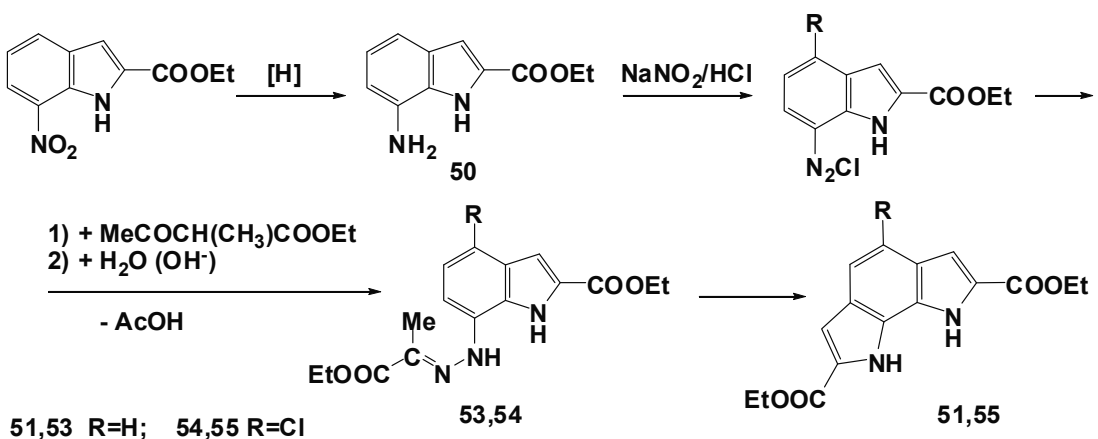


ანალოგიურად, 4,6-დინიტრო-მ-ქსილოლიდან მიღებულია ხაზოვანი პიროლოინდოლი **1** (55%), ხოლო 2,5-დინიტრო-პ-ქსილოლიდან – იზომერი **3** (39%).

ამ მეთოდით შეიძლება მიღებულ იქნეს მხოლოდ პიროლის ბირთვში ჩაუნაცვლებელი პიროლოინდოლები, რაც ზღუდავს მისი გამოყენების შესაძლებლობებს.

მოგვიანებით დაადგინეს [27–29], რომ 2-ეთოქსიკარბონილ-7-ამინონდოლის (**50**) (სქემა 6,  $\text{R}=\text{R}_1$ ;  $\text{R}_2=\text{NH}_2$ ) დიაზოტირებისას, კატის და სიდაპას [25] მიერ აღწერილ პირობებში ( $\text{NaNO}_2/50\% \text{HCl}$ ,  $0^\circ\text{C}$ ), სარეაქციო ნარევი **5** საათის შემდეგაც დიდი რაოდენობით შეიცავს სანყის ამინს (**50**). სანყის ამინის სრული გარდაქმნა ხდება მხოლოდ  $45^\circ\text{C}$  პირობებში, რასაც ახლავს მნიშვნელოვანი შეფისვა (სქემა 11). მომდევნო საფეხურების ჩატარების შემდეგ მიღებულია ქლორმემცველი ნაერთების ნარევი (საერთო გამოსავლიანობა ~ 25%). ამ ნარევიდან გამოყოფილ იქნა პიროყურძნის მჟავას ეთილესტერის 4-ქლორ-2-ეთოქსიკარბონილ-1H-ინდოლ-7-ილჰიდრაზონი (**54**), რომლის ინდოლიზაციით მიღებულია 2,7-დიეთოქსიკარბონილ-1H,8H-პიროლო[3,2-g]ინდოლი (**55**). სქემა 11:

სქემა 11



**51,53**  $\text{R}=\text{H}$ ; **54,55**  $\text{R}=\text{Cl}$

## I.1. სანყისი ჰიდრაზონების სინთეზი

ფიშერის რეაქციისათვის სანყის ნაერთებს – არილჰიდრაზონებს, იღებენ არილჰიდრაზინების კონდენსაციით შესაბამის კარბონილურ ნაერთებთან; ზოგჯერ ამ მიზნისათვის იყენებენ ჯაპ-კლინგემანის რეაქციას. ორივე შემთხვევაში საჭიროა საკმაოდ სუფთა არილდიაზონაერთები.

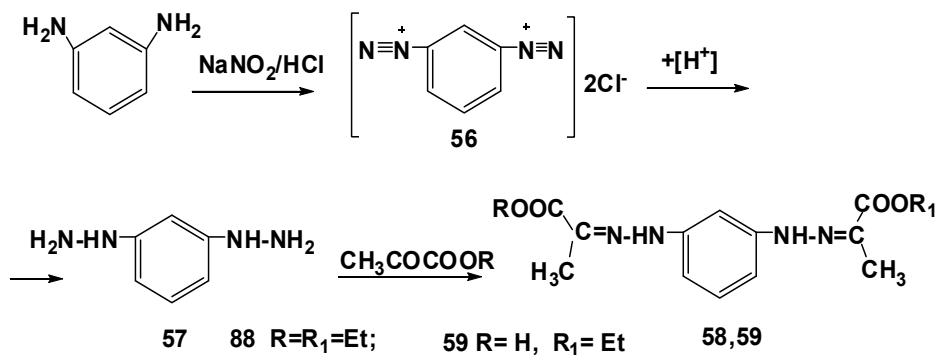
ცნობილია, რომ ფენილენბისდიაზონიუმის მარილების მიღება ფენილენდიაზონების ჩვეულებრივი დიაზოტირებით დაკავშირებულია მნიშვნელოვან გართულებებთან [30-32].

ამიტომ იყენებენ დიაზოტირების განსაკუთრებულ მეთოდებს. ასე, შედარებით სუფთა *o*- და *p*-ფენილენბისდიაზონიუმის ქლორიდებს ლებულობენ შესაბამისი დიაზოტირების დიაზოტირებით ნიტროზილგოგირდმჭავათი კონცენტრირებული ფოსფორმჭავას თანაობისას [32,33].

იზომერული ფენილენბისდიაზონიუმის ქლორიდებიდან ყველაზე მაღალი გამოსავლიანობით მიიღება მხოლოდ მეტა-იზომერი, რაც ხელსაყრელს ხდის მის გამოყენებას ფენილენდიჰიდრაზონების სინთეზისათვის.

მ-ფენილენბისდიაზონიუმის (56) აღდგენით  $\text{SnCl}_2$ -ით ჭარბ  $\text{HCl}$ -ში მიიღება შესაბამისი დიჰიდრაზი 57, რომელსაც ასუფთავებენ წყლიდან გადაკრისტალებით [12]. მიღებულ მ-ფენილენდიჰიდრაზინს დიჰიდროქლორიდის სახით იყენებენ შემდგომ გარდაქმნებში (სქემა 12):

სქემა 12



მ-ფენილენდიჰიდრაზინის 57 კონდენსაციით პიროყურძნის მჭავას ეთილესტერთან სუსტ მჭავა არეში წარმოიქმნება პიროყურძნის მჭავას ეთილესტერის მ-ფენილენდიჰიდრაზონი (58) მაღალი გამოსავლიანობით. ამ რეაქციის დროს თანამდე პროდუქტის სახით წარმოიქმნება ასევე შერეული ჰიდრაზონი 59. პიროყურძნის მჭავას ეთილესტერის მ-ფენილენდიჰიდრაზონი (58) წარმოიქმნება გეომეტრიული იზომერების ნარევის სახით, რომელთაც აქვთ სინ-სინ (Z,Z), სინ-ანტი (Z,E) და ანტი-ანტი(E,E)-კონფიგურაცია. ეს იზომერები დაყოფილ იქნა ინდივიდუალურ ნაერთებად სვეტური ქრომატოგრაფიის მეთოდის გამოყენებით. მათი სტრუქტურა დადგინდა სპექტრული მონაცემების საფუძველზე [12].

5- და 6-ამინო-1-აცეტილინდოლინების 31, 43 დიაზოტირებას ატარებენ ჩვეულებრივ პირობებში. დიაზონიუმის მარილების 32, 44 აღდგენას აწარმოებენ

SnCl<sub>2</sub>/HCl. 5- და 6-ჰიდრაზინო-1-აცეტილინდოლინები **33**, **45** მიიღება ჰიდროქლორიდების სახით.

ჰიდრაზინების **33**, **45** კონდენსაციით პიროყურძნის მჟავას ეთილესტერთან მაღალი გამოსავლიანობებით მიღებულია ჰიდრაზონები **34**, **46** [17,23].

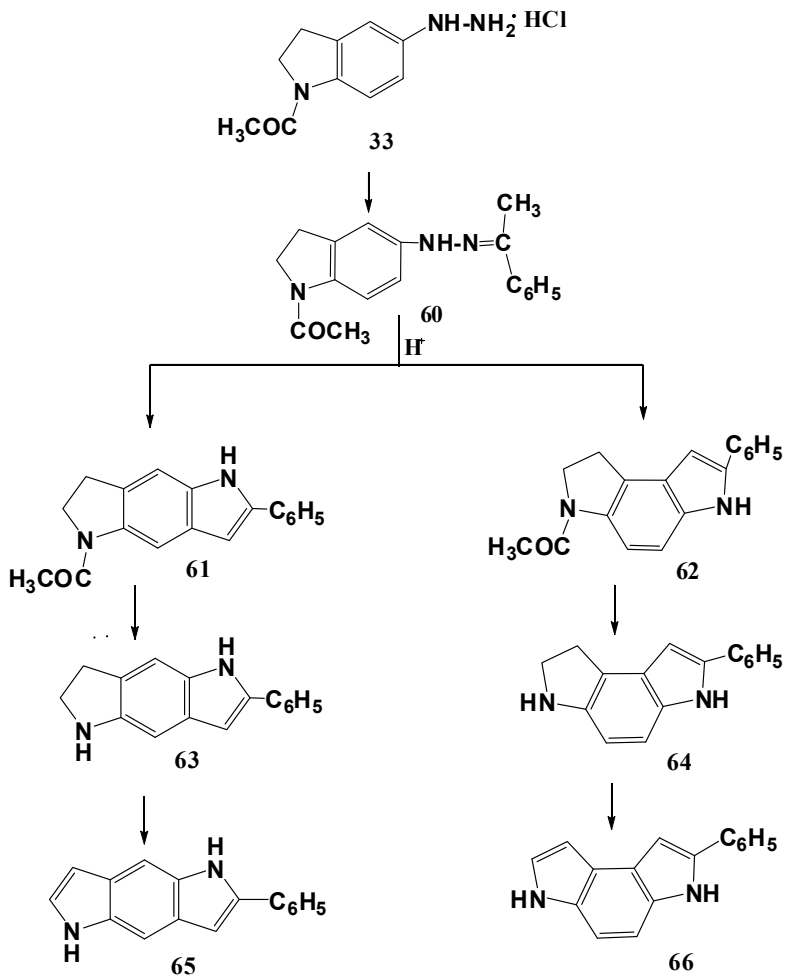
დიაზონიუმის მარილების **32** და **44** შეუღლებით მეთილაცეტომარმჟავას ერთან ჯაპ-კლინგემანის რეაქციის პირობებში ასევე წარმოიქმნება ჰიდრაზონები **34** და **46**.

## 1.2. ჩანაცვლებული პიროლინდოლების სინთეზი აცეტოფენონისა და ციკლოჰექსანონის გამოყენებით

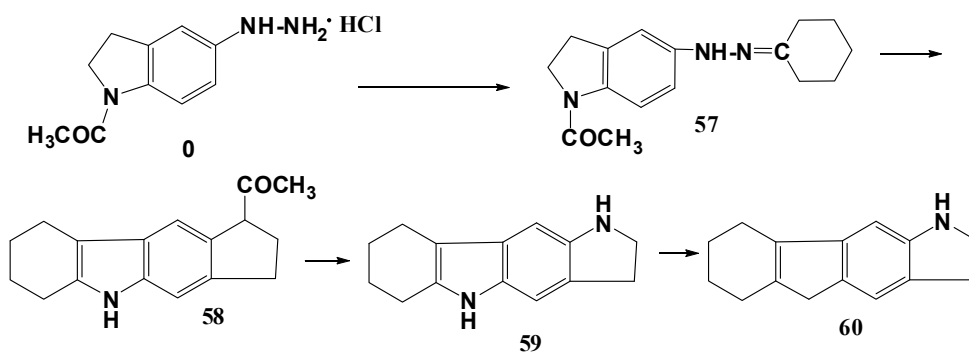
პიროლინდოლური სტრუქტურების მისაღებად, პიროყურძნის მჟავას ეთილესტერის ჰიდრაზონების გარდა, გამოყენებული იყო აცეტოფენონისა და ციკლოჰექსანონის ჰიდრაზონები (სქემები 13–16) [34].

ნაერთების **33** და **45** კონდენსაციით აცეტოფენონთან და ციკლოჰექსანონთან მიღებულია შესაბამისი ჰიდრაზონები **60,67,71,78** (სქემები 13–16):

სქემა 13

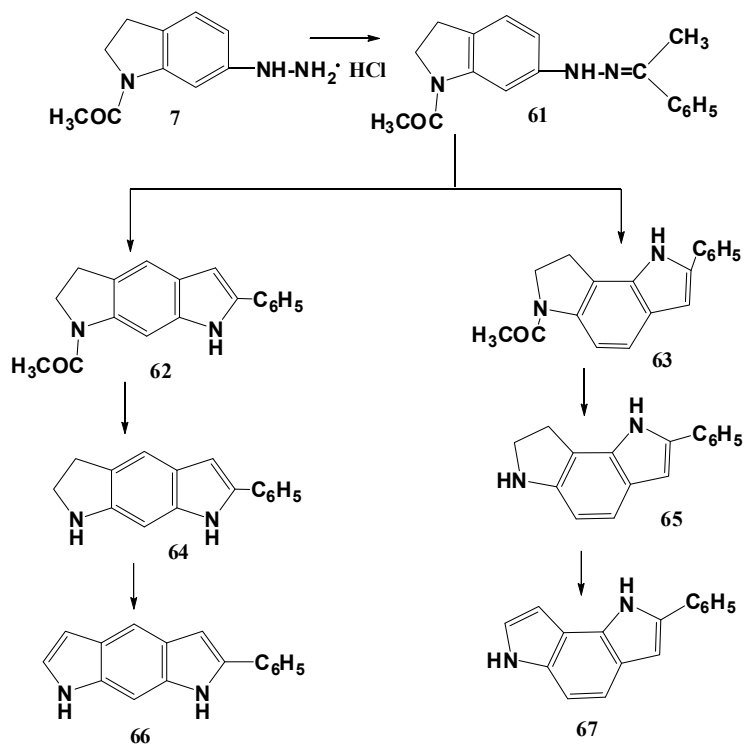


სქემა 14

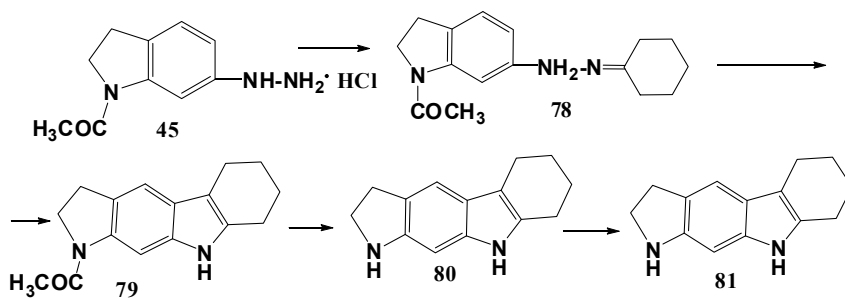


ამ ჰიდრაზონების ინდოლიზაციის საუკეთესო მაციკლიზებელი აგენტია პოლიფოსფორმუჟავას ეთილესტერები.

სქემა 15



სქემა 16



ციკლიზაციის პროდუქტების სპექტრული ანალიზის საფუძველზე დადგენილია, რომ აცეტოფენონის ჰიდრაზონების **60,71** ინდოლიზაციით მიიღება ხაზოვანი და ანგულარული აღნაგობის პიროლოინდოლინების **51,52** და **72,73** ნარევი. ციკლოჰექსანონის ჰიდრაზონების **67,78** ინდოლიზაციისას მიიღება მხოლოდ ხაზოვანი იზომერები (ნაერთები **68** და **79**). ნაშრომის **[34]** ავტორები ამას ხსნიან სტერიული ფაქტორებით. პიროლოინდოლინების **61,62,68,72,73** და **79** ჰიდროლიზის შედეგად მიღებულია ნაერთები **53,54,59,64,65,70**, რომელთა დეჰიდრირებით წარმოიქმნება შესაბამისი პიროლოინდოლები **65,66,70,76,77,81** (სქემები 13–16).

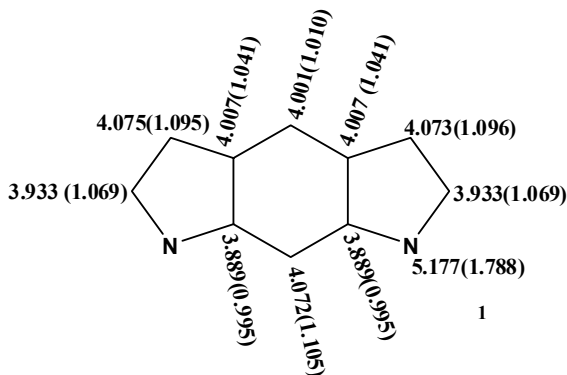
## II. ელექტროფილური ჩანაცვლების რეაქციების კვლევა პიროლოინდოლების რიგში

ზემოთ აღწერილი პრეპარატული მეთოდების გამოყენებით შესაძლებელი გახდა პიროლოინდოლების **(1-4)** მიღება საკმაო რაოდენობით. ამ რიგში ჩასატარებელია სხვადასხვა ელექტროფილური ჩანაცვლების რეაქციები. შესწავლილ იქნა ინდოლისათვის დამახასიათებელი კლასიკური ელექტროფილური ჩანაცვლების რეაქციები – მანიხის, ვილსმაიერის, აზოშეუღლებისა და აცეტილირების რეაქციები **[14, 35-38]**.

განსაკუთრებულ ინტერესს იწვევდა, აგრეთვე, იმის გარკვევა, თუ როგორ გავლენას მოახდენდა პიროლისა და ინდოლის ბირთვების შეუღლების განსხვავებული სპეციფიკა ელექტროფილური ჩანაცვლების რეაქციების მიმდინარეობაზე. ამ რეაქციების შესწავლას ჰქონდა პრაქტიკული მნიშვნელობაც, რამეთუ, პიროლოინდოლების ზოგიერთ წარმომადგენელს თავად აღმოაჩნდა ფიზიოლოგიური აქტიურობა; შესაძლებელია მათი გამოყენება სხვა ფიზიოლოგიურად აქტიურ ნივთიერებათა მისაღებადაც.

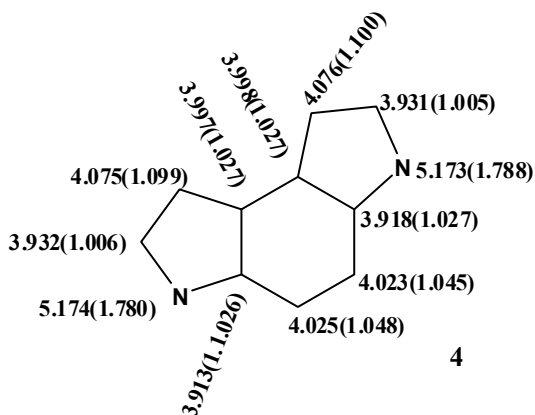
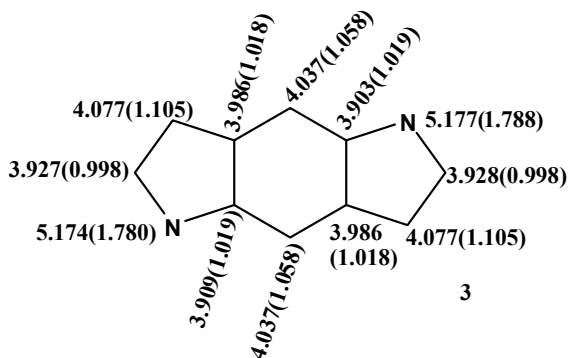
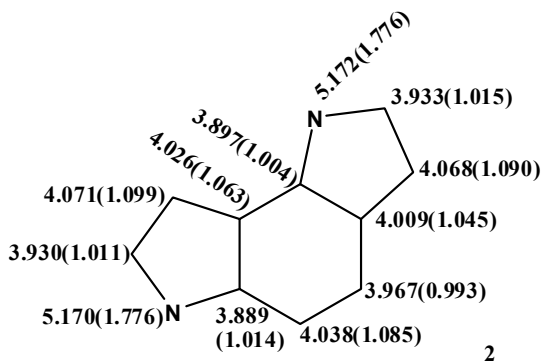
ცნობილია, რომ ელექტროფილური ჩანაცვლების რეაქციებში ელექტროფილური რეაგენტის პირველადი შეტევის მიმართულებას განსაზღვრავს სუბსტრატის მოლეკულაში ელექტრონული სიმკვრივის განაწილება, თუმცა უპირატესი ჩანაცვლების ადგილის განმსაზღვრელია სხვა ფაქტორები, რომლებიც ხელს უწყობენ შესაბამისი გარდამავალი მდგომარეობის მდგრადობას.

პიროლოინდოლის მოლეკულაში ელექტროფილური შეტევის უპირატესი მიმართულების გამოცნობის მიზნით, ჩატარებულ იქნა პიროლოინდოლების **(1-4)** კვანტურ-ქიმიური გათვლები მოლეკულური ორბიტალების მეთოდით, ვ.მასლოვის **[39]** პროგრამის მიხედვით. შედეგები წარმოდგენილია მოლეკულური დიაგრამების სახით (სურათი 1):



1





სურათი 1. 1-4 პიროლოინდოლების მოლეკულური დიაგრამები; წარმოდგენილია ჯამური ( $\sigma+\pi$ ) მუხტები, ფრჩხილებში მოცემულია ( $\sigma^{\text{II}}-\pi$ ) -ელექტრონული სიმკვრივეები.

მოლეკულური დიაგრამებიდან ჩანს, რომ ყველაზე მაღალი ( $\sigma+\pi$ ) და  $\pi$ -ელექტრონული სიმკვრივეები აღმოჩნდა პიროლის ბირთვების –  $\beta$ -ნახშირბადატომებზე. სავარაუდოდ, სწორედ ამ მიმართულებით უნდა განხორციელებულიყო ელექტროფილური რეაგენტების პირველადი შეტევა. პიროლოინდოლების (1-4) მოლეკულებში არის აგრეთვე სხვა სარეაქციო ცენტრები, რომლებიც ხასიათდებიან საკმაოდ მაღალი ელექტრონული სიმკვრივეებით. ამიტომ არ არის გამორიცხული პირველადი ელექტროფილური შეტევის სხვა მიმართულებებიც. გასათვალისწინებელია, აგრეთვე, სივრცითი ფაქტორების ზემოქმედებაც.

## II.1. მანიხის რეაქცია

ჩაუნაცვლებელი პიროლოინდოლების **1-4** ამინომეთილირებისას ახლადმომზადებული მანიხის რეაგენტით (დიმეთილამინი, ფორმალინი და ძმარმჟავა), ბისგრამინების **82,83,85** და **86** (სქემა 17) გარდა მიიღება აგრეთვე უმრავლეს ორგანულ გამხსნელებში უხსნადი ნივთიერებები, რაც ძალიან ამცირებს მიზნობრივი პროდუქტების გამოსავლიანობას [35–37].

თანამდევი პროდუქტები, სავარაუდოდ, წარმოიქმნება პიროლოინდოლების ურთიერთქმედებით ფორმალდეჰიდთან. ცნობილია ინდოლისა და მისი ნანარმების ფორმალდეჰიდთან კონდენსაციის ანალოგიური რეაქცია მჟავა არეში [40,41].

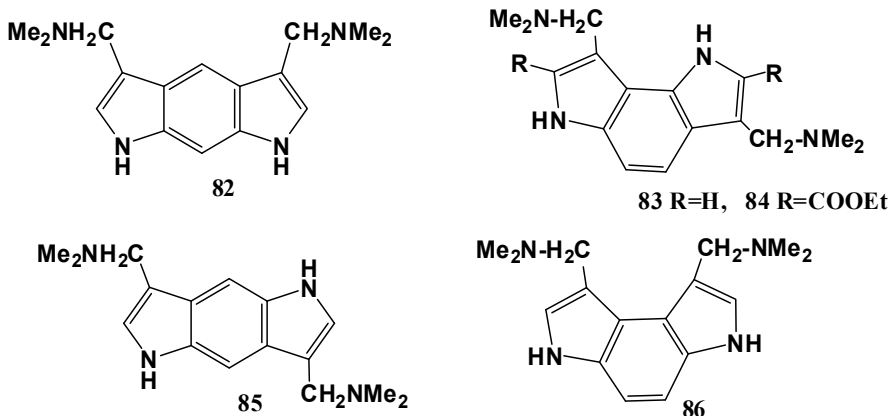
არასასურველი პროცესი გაძნელებულია 2,7-დიეთოქსიკარბონილ-1H,6H-პიროლო[2,3-e]ინდოლის (**16**) შემთხვევაში, სავარაუდოდ, ელექტროაქცეპტორული  $\alpha$ -ეთოქსიკარბონილის ჯგუფების არსებობის და მათი სივრცითი გავლენის გამო.

ჩაუნაცვლებელი ბისგრამინების **82,83,85** და **86** სინთეზებში სასურველი შედეგი მიღწეულ იქნა ელექტროფილის როლში N,N-დიმეთილმეთილენიმონიუმის ქლორიდის  $[\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2\text{Cl}]$  გამოყენებით (ეს უკანასკნელი მიღებულია  $[(\text{CH}_3)_2\text{N}]_2\text{CH}_2$ -ისა და  $\text{CH}_3\text{COCl}$ -გან [42]). საუკეთესო შედეგები მიღებულია გამხსნელის როლში აცეტონიტრილის გამოყენებით. ამ შემთხვევაში თანამდევი პროდუქტები არ წარმოიქმნება და ბისგრამინები **82,83,85** და **86** (სქემა 17) მიიღება მაღალი გამოსავლიანობით.

ფიზიოლოგიური აქტიურობის შესწავლის მიზნით მიღებულია ბისგრამინების შესაბამისი დიჰიდროქლორიდები [1].

სინთეზირებულია ამ ბისგრამინების მეოთხეული ბის-მეთილსულფატები; შესწავლილია მათი განგლიობლოკატორული (ნერვულ-კუნთოვანი გადაცემის მაბლოკირებელი) აქტიურობა [1,2]. ბის-მეთილსულფატების სინთეზის პროცესში მეოთხეული მარილებით  $\alpha$ -ჩაუნაცვლებელი ბისგრამინების ალკილირების შედეგად შესაძლებელია თანამდევი პროდუქტების წარმოქმნა პოლიადუქტების სახით. ამ თანამდევი რეაქციების შემცირების მიზნით პროცესს ატარებენ მჟავა არეში.  $\alpha$ -ესტერული ჯგუფების შემცველი პიროლოინდოლების ბისგრამინების ბის-მეთილსულფატების მიღებისას, აქცეპტორული ეთოქსიკარბონილური ჯგუფების გავლენით თანამდევი პროდუქტები არ წარმოიქმნება.

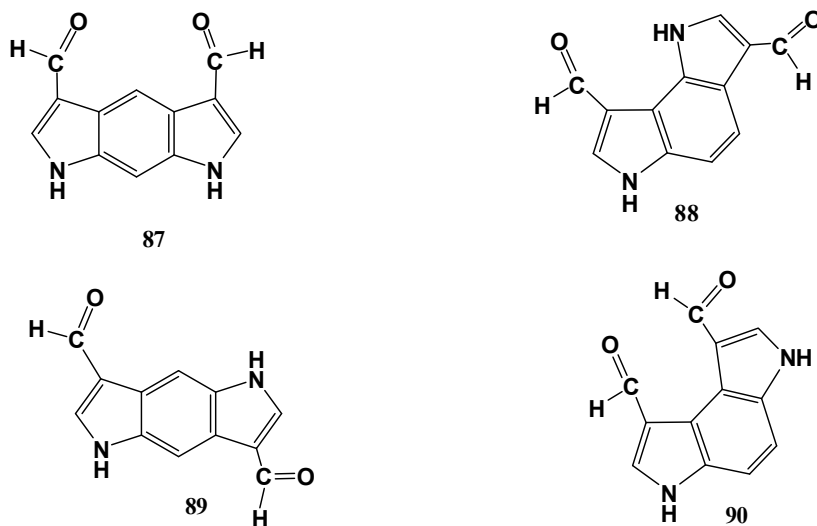
სქემა 17



## II.2. ვილსმაიერის რეაქცია

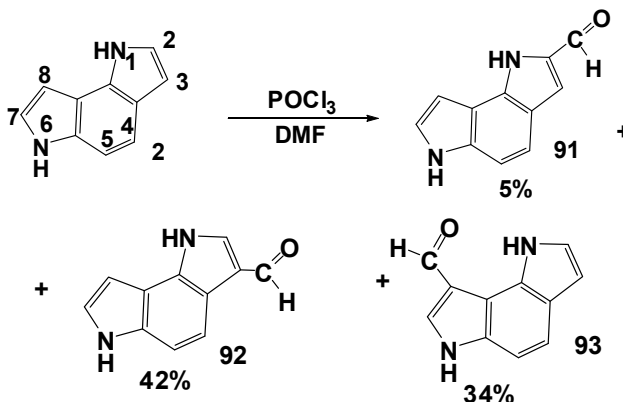
პიროლოინდოლების (1–4) აცილირება, დიმეთილფორმამიდისა და  $\text{POCl}_3$ -ის საფუძველზე, მიმდინარეობს ოთახის ტემპერატურაზე. ვილსმაიერის კომპლექსის სამჯერადი სიჭარბის შემთხვევაში, როგორც მოსალოდნელი იყო, ჩანაცვლება მიმდინარეობს პიროლის ბირთვების  $\beta$ -მდგომარეობებში. დიალდეჰიდები 77–80 წარმოიქმნება მაღალი გამოსავლიანობით [35–37,43] (სქემა 18):

სქემა 18



მე-2 პიროლოინდოლის  $\beta$ -მდგომარეობების რეაქციისუნარიანობა არ არის ერთნაირი. როგორც ამ ნივთიერების მოლეკულის მოდელიდან ჩანს, მე-8 მდგომარეობაში ჩანაცვლება გაძნელებულია მეორე პიროლის ბირთვის მხრიდან ეკრანირების გამო. საინტერესო იყო გაგვერკვია, როგორ იმოქმედებდა ეს გარემოება ელექტროფილური ჩანაცვლების რეაქციების მიმდინარეობაზე რეაგენტების ეკვიმოლური თანაფარდობის პირობებში. დადგენილია, რომ ამ შემთხვევაში წარმოიქმნება მონოჩანაცვლების სამი პროდუქტი: 2-, 3- და 8-ფორმილპიროლოინდოლები (91–93) [44] (სქემა 19):

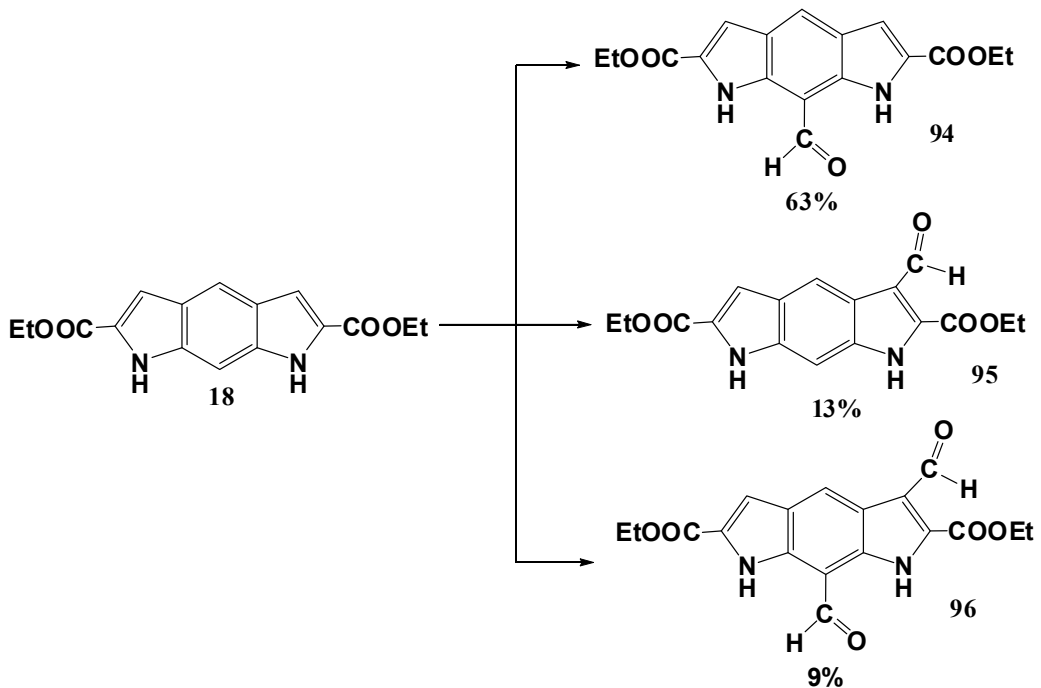
სქემა 19



2,7-დიეთოქსიკარბონილ-1H,6H-პიროლო[3,2-e]ინდოლის (16)  $\alpha$ -მდგომარეობაში არსებული ეთოქსიკარბონილის ჯგუფები, როგორც მოსალოდნელი იყო, ამცირებენ მის რეაქციისუნარიანობას. ამ შემთხვევაში წარმოიქმნება მხოლოდ 3-ჩანაცვლებული პროდუქტი (გამოსავლიანობა 41%), ისიც მხოლოდ იმ შემთხვევაში, როდესაც ვილსმაიერის კომპლექსი აღებულია 5-ჯერადი სიჭარბით [44].

ამ პირობებში ანომალიურად მიმდინარეობს 2,6-დიეთოქსიკარბონილ-1H,7H-პიროლო[3,2-f]ინდოლის (18) ფორმირება. აქ ჩანაცვლება ძირითადად ბენზოლის ბირთვში მიმდინარეობს, ძირითადი პროდუქტია 8-ფორმილ და 3-ფორმილნანარმები, შესაბამისად, 94 და 95, ხოლო 3,8-დიფორმილნანარმი (96) წარმოიქმნება მინარევის სახით [45] (სქემა 20):

სქემა 20

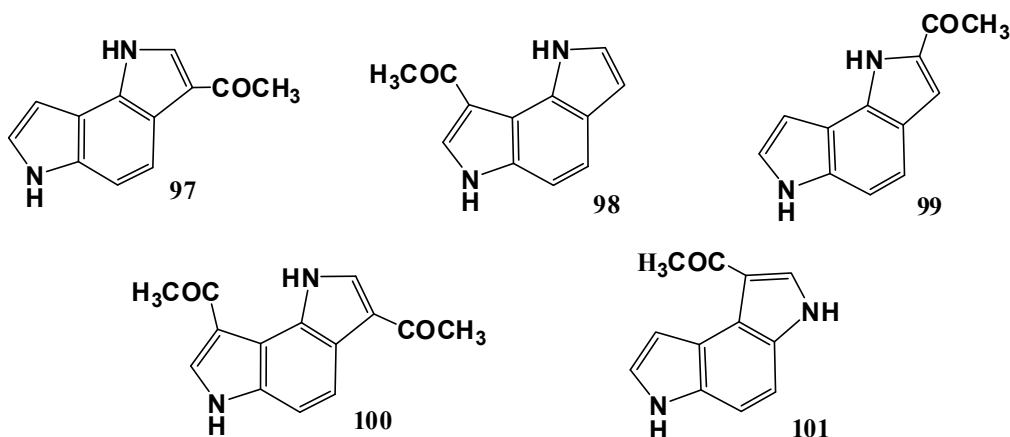


1H,6H-პიროლო[2,3-e]ინდოლის (2)  $\beta$ -მდგომარეობების რეაქციისუნარიანობის შედარების მიზნით, ვილსმაიერის რეაქციაში გამოყენებულ იქნა შედარებით სუსტი და, შესაბამისად, მაღალი შერჩევითობის უნარის მქონე ელექტროფილი – დიმეთილაცეტამიდისა და POCl<sub>3</sub>-ის საფუძველზე მომზადებული კომპლექსი. ეს კომპლექსი ურთიერთქმედებს მხოლოდ საკმაოდ მაღალი ნუკლეოფილურობის მქონე სუბსტრატებთან. ზოგიერთი ინდოლშემცველი მრავალბირთვიანი ჰეტეროციკლი საერთოდ არ შედის მასთან რეაქციაში [46], ხოლო თვით ინდოლი რეაგირებს 3-აცეტილინდოლის წარმოქმნით 22% გამოსავლიანობით [47].

1H,6H-პიროლო[2,3-e]ინდოლის (2) აცეტილირება ჩატარებულია ინდოლის აცეტილირების მსგავს პირობებში. გამოყოფილია რეაქციის ოთხი პროდუქტი [38]. მათგან ძირითადია 3-აცეტილ-1H,6H-პიროლო[2,3-e]ინდოლი (97), რომელიც წარმოიქმნება ოთახის ტემპურატურაზე საწყისი ნივთიერებების შერევისთანავე. სარე-

აქციო ნარევის გაცხელებისას წარმოიქმნება აგრეთვე 8- და 2-აცეტილჩანაცვლებული პროდუქტები 98 და 99, ხოლო რამდენიმე ხნის შემდეგ – 3,8-დიაცეტილ-1H,6H-პიროლო[2,3-e]ინდოლი (100). ამ პროდუქტების საერთო გამოსავლიანობა შეადგენს 40% (სქემა 21):

სქემა 21



ვილსმაიერის რეაქცია ჩატარდა მხოლოდ მე-4 პიროლოინდოლის შემთხვევაში. რეაქციის ძირითადი პროდუქტია 1-აცეტილ-3H,6H-პიროლო[3,2-e]ინდოლი (101) (სქემა 21), რომელიც წარმოიქმნება 60% გამოსავლიანობით. 1 და 3 ჰეტეროციკლებთან რეაქცია მიდის შეფისვით [43].

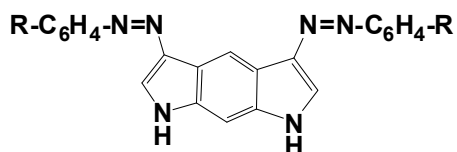
ამგვარად, ვილსმაიერის კომპლექსით პიროლოინდოლების აცეტილირებამ გვიჩვენა, რომ ანგულარული სტრუქტურები უფრო სტაბილურია, ვიდრე ხაზოვანი იზომერები.

N,N-დიმეთილაცეტამიდისა და POCl<sub>3</sub>-ის საფუძველზე მომზადებული კომპლექსის დაბალი რეაქციისუნარიანობა, დიმეთილფორმამიდისა და POCl<sub>3</sub>-ის საფუძველზე მომზადებულ კომპლექსთან შედარებით, აუცილებელს ხდის რეაქციის მაღალ ტემპერატურაზე ჩატარებას, რაც ხაზობრივი პიროლოინდოლების შემთხვევაში იწვევს სარეაქციო ნარევის სრულ შეფისვას.

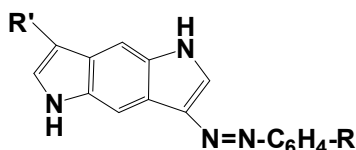
### II.3. აზოშეუღლების რეაქცია

1–4 პიროლოინდოლებისათვის ჩატარებულ აზოშეუღლების რეაქციებში დი-აზოკომპონენტად გამოყენებული იყო ფენილდიაზონიუმის, პ-ქლორ- და პ-ნიტრო-ფენილდიაზონიუმის ქლორიდები. ყველა შემთხვევაში წარმოიქმნება რთული ნარევები, საიდანაც პრეპარატიული ქრომატოგრაფიით შესაძლებელი გახდა მხოლოდ თითო პროდუქტის (სავარაუდოდ, ძირითადის) გამოყოფა.

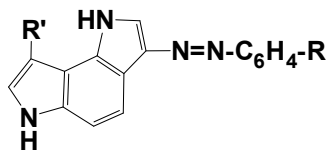
აზოპიროლოინდოლები 102-112 (სქემა 22) არამდგრადი ნივთიერებებია, რომლებიც ქრომატოგრაფიულ სვეტზე გასუფთავებისას ან გადაკრისტალებისას ადვილად იშლებიან, რაც ძალიან აძნელებს მათ გამოყოფას.



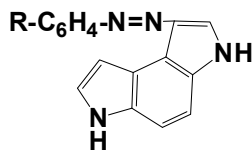
102  $R=H$ ; 103  $R=Cl$ ; 104  $R=NO_2$ ;



105  $R=NO_2$ ,  $R'=H$ ; 106  $R=H$ ,  $R'=N=N-C_6H_5$ ;  
107  $R=Cl$ ,  $R'=N=N-C_6H_4-Cl$



108  $R=R'=H$ ; 109:  $R=Cl$ ,  $R'=H$ ;



111  $R=Cl$ ; 112  $R=NO_2$

110  $R=Cl$ ,  $R'=N=N-C_6H_4-Cl$

საზოგადოებრივი პიროლოინდოლების **1** და **3** აზოშეუღლებების დროს შეიმჩნევა ძირითადად დიჰანაცვლებული პროდუქტების წარმოქმნა [36,37,48,49].

ანგულარული პიროლოინდოლების **2** და **4** აზოშეუღლებების შედეგად გამოყოფილია ძირითადად მონოჰანაცვლებული პროდუქტები. ეს, სავარაუდოდ, აიხსნება პიროლის მეორე ბირთვის სივრცითი გავლენით [35, 36].

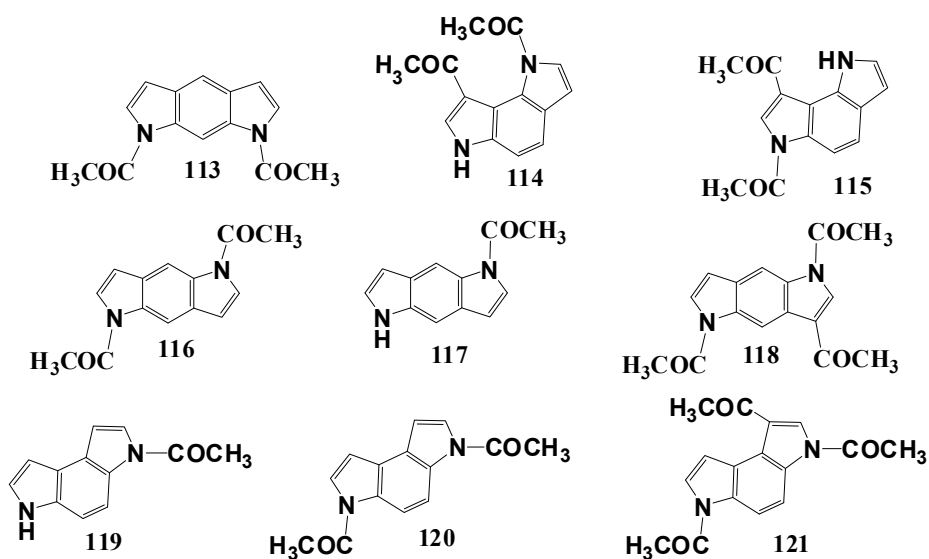
აღსანიშნავია, რომ 93,96,97,100 და101-ე აზონანარმებს აღმოაჩნდათ ტუბერკულოსტატიკური აქტიურობა [49].

#### II.4. აცილირების, ნიტრირების და ბრომირების რეაქციები

ჩატარებულია ჩაუნაცვლებელი პიროლოინდოლების (**1-4**) აციტილირება ფრიდელ-კრაფტის ჩვეულებრივი კატალიზატორების მონანილეობის გარეშე. ამ ჰეტეროციკლების აციდოფობურობის გამო, ძლიერი კატალიზატორების გამოყენება იწვევს სარეაქციო ნარევის შეფისვას და ამცირებს პროდუქტების გამოსავლიანობას.

ჩაუნაცვლებელი პიროლოინდოლების (**1-4**) აციტილირებისას ინდოლისათვის აღწერილ პირობებში [50] წარმოიქმნება  $N$ - და  $C,N$ -აციტილირებული ნანარმების **113-121** ნარევი (სქემა 23). რეაქციის პროდუქტების დაბალი გამოსავლიანობა (არა უმეტეს 40%) აიხსნება სარეაქციო არეს ნაწილობრივი შეფისვით [35-37,48].

ამგვარად, ჩაუნაცვლებელი პიროლოინდოლების (**1-4**) რიგში ელექტროფილური ჩანაცვლების რეაქციები ძირითადად მიმდინარეობს პიროლის ბირთვების  $\beta$ -მდგომარეობებში, რაც თანხვედრაშია კვანტურ-ქიმიური გათვლების შედეგებთან. მე-2 პიროლოინდოლის ვილსმაიერის რეაქციით აციტილირებისას 2-ჩანაცვლებული პროდუქტის წარმოქმნა, რასაც არ აქვს ანალოგია ინდოლთან, განპირობებულია პიროლოინდოლების მოლეკულების მაღალი  $\pi$ -სიჭარბით და, შესაბამისად, მაღალი რეაქციისუნარიანობით ინდოლთან შედარებით.

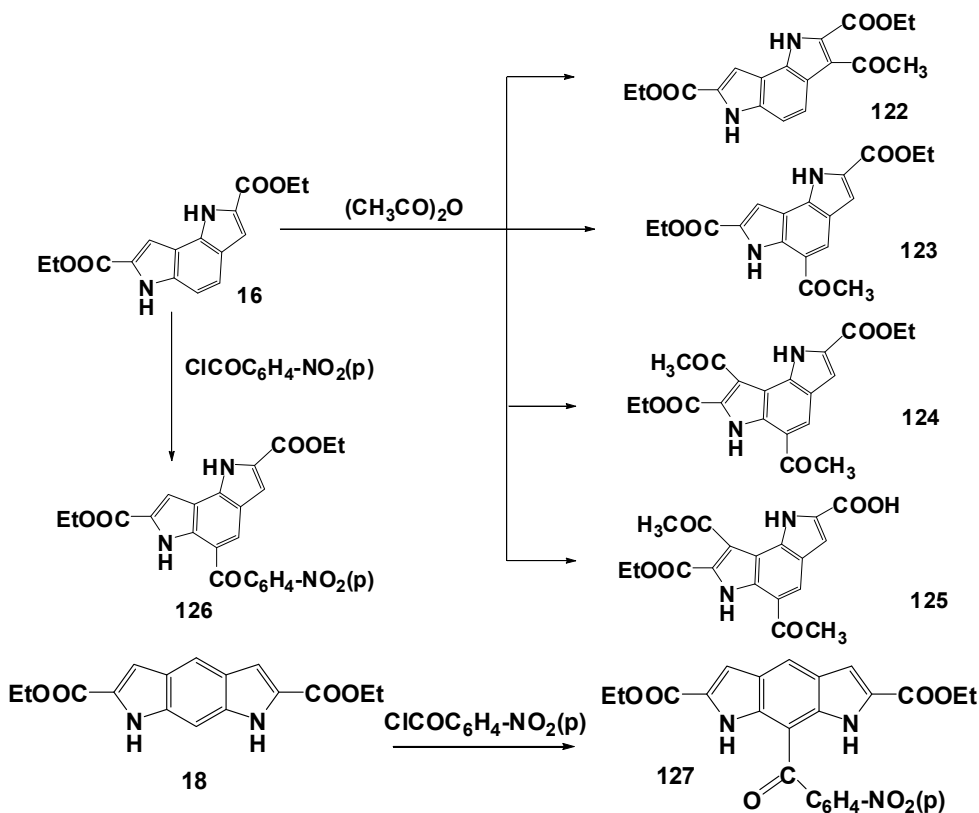


დადგენილია, რომ ხაზოვანი პიროლოინდოლების (1,3) პიროლის ბირთვების  $\beta$ -მდგომარეობების რეაქციისუნარიანობა ერთნაირია, რისი თქმაც არ შეიძლება ანგულარულ იზომერებზე (2,4). ამ უკანასკნელთა ურთიერთქმედებით სუსტ ელექტროფილებთან (აზოშეუღლებისა და ვილსმაიერის მიხედვით აცილირების რეაქციები) ძირითადად მიიღება მონოჩანაცვლებული პროდუქტები. სავარაუდოდ, წარმოქმნილ მონოჩანაცვლებულ ნაერთებში არსებული ელექტრონაქცეპტორული ჯგუფები (აზო და აცილის) ამცირებენ ამ სისტემების რეაქციისუნარიანობას. ავტორები არც სტერიულ ფაქტორებს გამორიცხავენ.

საინტერესო შედეგები იქნა მიღებული ანგულარული და ხაზოვანი პიროლოინდოლების დიეთოქსინანარმების (16,18) ძლიერ ელექტროფილებთან ურთიერთქმედებისას. შესწავლილია ნიტრირების, ბრომირების და ფრიდელ-კრაფტსის მიხედვით აცილირების რეაქციები[51–54].

ჩატარებულია 2,7-დიეთოქსიკარბონილ-1H.6H-პიროლო[2,3-e]ინდოლის (16) აციტილირება და პ-ნიტრობენზოილირება  $AlCl_3$  თანაობისას დიქლორეთანში[51–54]. ძმარმჟავას ანჰიდრიდზე  $AlCl_3$ -ის დამატებით და ნარევის დუღებით 5 საათის განმავლობაში მიიღება მონო- და დიჩანაცვლების პროდუქტები, საერთო 44% გამოსავლიანობით (სქემა 24). ამასთან, ნარევი 122–125-ე ნაერთები წარმოიქმნება 5:4:1:1 თანაფარდობით. რეაგენტების შებრუნებული თანმიმდევრობით დამატებისას ( $AlCl_3$ -ზე ძმარმჟავას ანჰიდრიდის დამატება), იზრდება დიჩანაცვლებული ნანარმების წილი. 122–125-ე ნაერთები წარმოიქმნება 4:4:13:8 თანაფარდობით. საერთო გამოსავლიანობა (29%) მცირდება ნარევის შეფისვის გამო. ანალოგიურ პირობებში პ-ნიტრობენზოილირებისას ჩამნაცვლებელი ორიენტირდება ბენზოლის ბირთვში. 52% გამოსავლიანობით მიიღება ერთი პროდუქტი – 2,7-დიეთოქსიკარბონილ-5-პ-ნიტრობენზოილ-1H.6H-პიროლო[2,3-e]ინდოლი (126) [51–54] (სქემა 24).

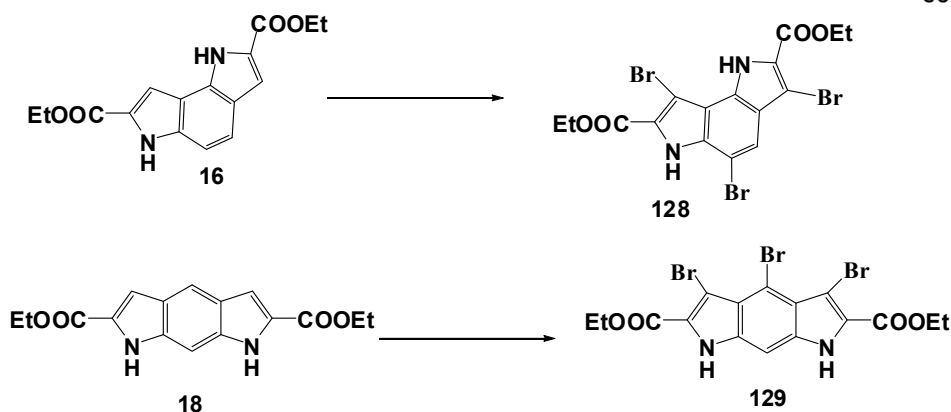
სქემა 24



ანალოგიურ პირობებში საზოგადო იზომერის – 2,6-დიეთოქსიკარბონილ-1H.7H-პიროლო[3,2-f]ინდოლის (18) პ-ნიტრობენზოილირებისას 56% გამოსავლიანობით მიიღება ერთი პროდუქტი – 2, 6-დიეთოქსიკარბონილ-8-პ-ნიტრობენზოილ-1H.7H-პიროლო[3,2-f]ინდოლი (127) [54] (სქემა 24).

ანგულარული და საზოგადო პიროლოინდოლების დიეთოქსინანარმების (16,18) ბრომირებით (დიოქსანდიბრომიდი/დიოქსანი),ორივე შემთხვევაში მიიღება ტრიბრომნანარმები, შესაბამისად, 128 (52%) და 129 (45%) [52,54] (სქემა 25):

სქემა 25

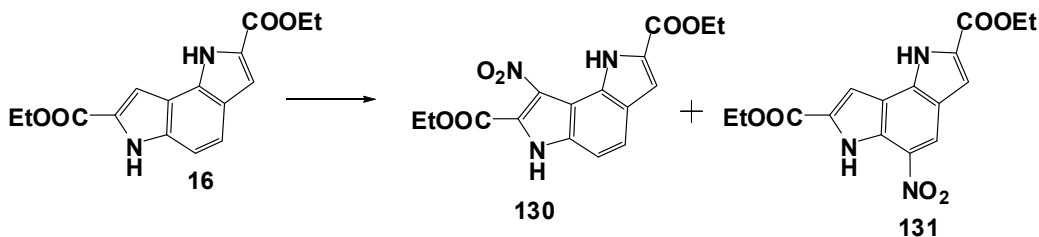




სარეაქციო ნარევეებში შეინიშნება რამდენიმე სხვა ბრომნანარმის არსებობა კვალის სახით, რომელთა გამოყოფა ავტორებმა ვერ მოახერხეს.

2,7-დიეთოქსიკარბონილ-1H,6H-პიროლო[2,3-e]ინდოლის (16) ნიტრირება ჩატარებულია აზოტმჟავით ძმარმჟავაში. მიიღება სამი პროდუქტის ნარევი, რომელთაგან ავტორებმა მოახერხეს მხოლოდ 5-ნიტრო-(130, 9%) და 8-ნიტრო-2,7-დიეთოქსიკარბონილ-1H,6H-პიროლო[2,3-e]ინდოლის (131, 13%) გამოყოფა[52,54] (სქემა 26):

სქემა 26



### III. გარდაქმნები 1H,6H-პიროლო[2,3-e]ინდოლის ნანარმების გვერდით ჯაჭვში

#### III.1. 3,8-დიფორმილ- და 3-ფორმილ-1H,6H-პიროლო[2,3-e]ინდოლის კონდენსაციის რეაქციები

3,8-დიფორმილ-1H,6H-პიროლო[2,3-e]ინდოლის (88) მაგალითზე შესწავლილია ნუკლეოფილური მიერთება-მოხლეჩის რეაქციები.

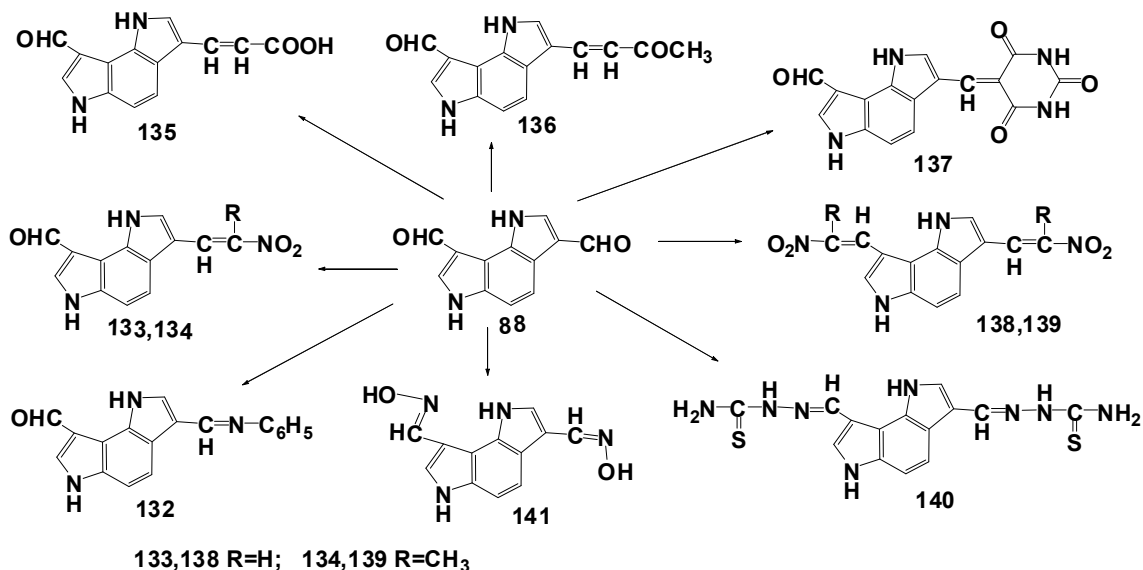
ნაშრომებში [55–57] აღწერილ პირობებში დიალდეჰიდი 88 რეაქციაში შედის CH-მჟავებთან ძირითადად ერთი ფორმილის ჯგუფით. მონოკონდენსაციის პროდუქტები 132–137 წარმოიქმნება მაღალი გამოსავლიანობით. 132 – ანილინთან, 133 – ნიტრომეთანთან, 134 – ნიტროეთანთან, 135 – მალონის მჟავასთან 136 – აცეტონთან და 137 – ბარბიტურის მჟავასთან. 8-ფორმილის ჯგუფის რეაქციის უნარიანობის შემცირება, როგორც ჩანს, აიხსნება როგორც შიგამოლეკულური წყალბადური ბმის არსებობით, ასევე სტერიული ფაქტორებით (სქემა 27).

დინიტროვინილნანარმების 138,139 მიღების ხელსაყრელი მეთოდის დამუშავების მიზნით, გამოყენებული იყო სხვადასხვა კატალიზატორი(ამონიუმის აცეტატი, თხევადი ამიაკი, NaOH-ის 50%-იანი ხსნარი, პირიდინი, KHSO<sub>4</sub>). სასურველი შედეგი მიღწეულ იქნა დიმეთილფორმამიდის გამოყენებისას, რომელშიც დიალდეჰიდი 88 კარგად იხსნება.

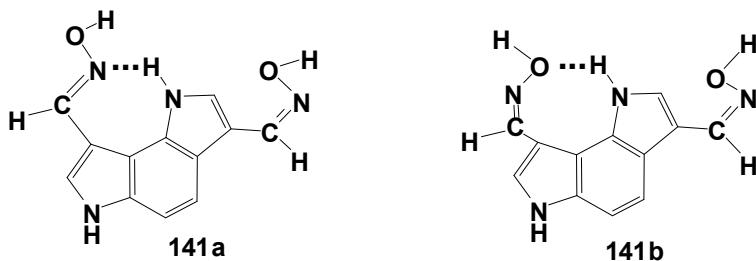
დიალდეჰიდის 88 კონდენსაციით თიოსემიკარბაზიდთან და ჰიდროქსილამინთან სუსტ მჟავა არეში მიღებულია ბის-კონდენსაციის პროდუქტები 140 და 141. დიოქსიმი 141 წარმოიქმნება გეომეტრიული იზომერების ნარევის სახით, რომლებიც დაყოფილია სვეტური ქრომატოგრაფიის მეთოდით. <sup>1</sup>H-ბმრ სპექტრების ანა-

ლიზის შედეგად დადგენილია, რომ ამ იზომერებს აქვთ ანტი-სინ (**141a**) და სინ-სინ (**142b**) კონფიგურაცია და გვერდითი ჯგუფების ცისოიდურ-ტრანსოიდური კონფორმაცია [57] (სქემა 28).

სქემა 27

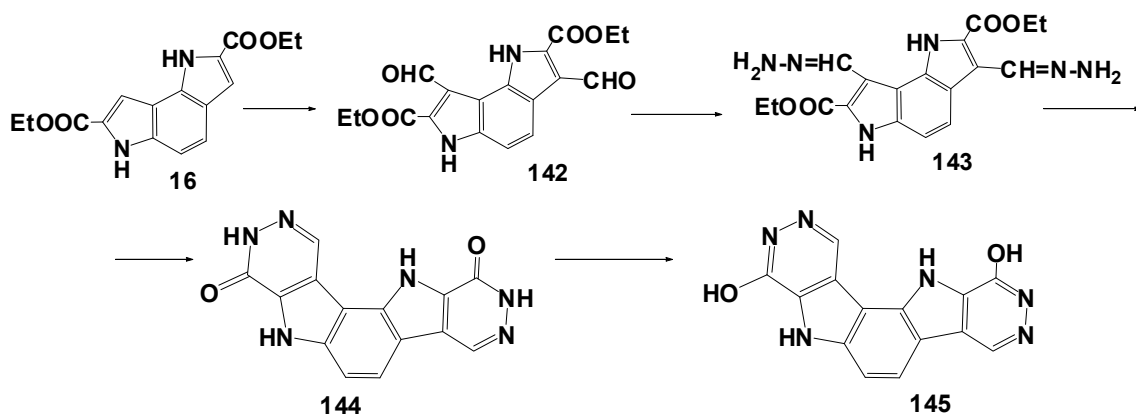


სქემა 28



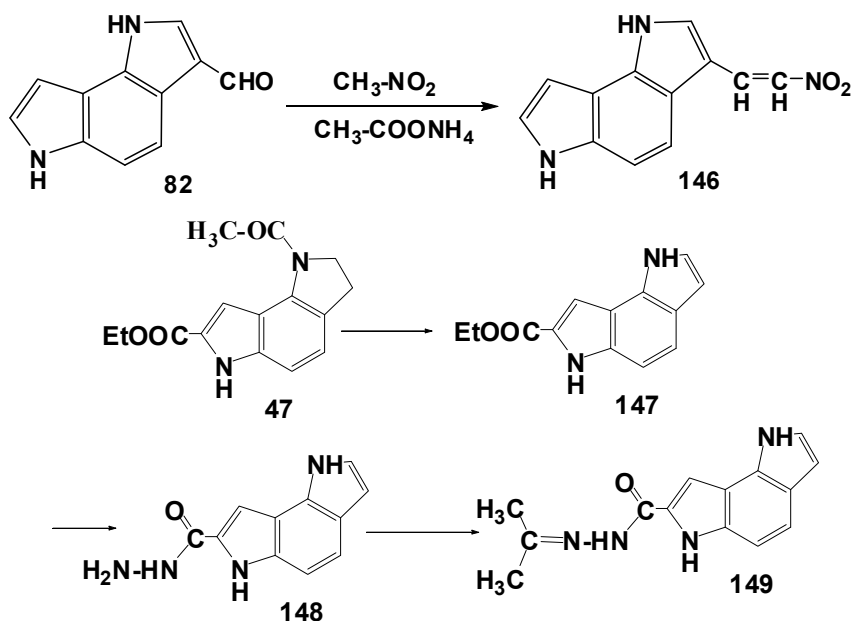
2008 წელს [58] 2,7-დიეთოქსიკარბონილ-1H.6H-პიროლო[2,3-e]ინდოლის (16) ფორმილირებით (დიმეთილფორმამიდი/ $\text{POCl}_3$ ), 75°C მაღალი გამოსავლიანობით, მიღებულ იქნა 3,8-დიფორმილ-2,7-დიეთოქსიკარბონილ-1H.6H-პიროლო[2,3-e]ინდოლი (142). 142-ე დიალდეჰიდი, ყინულოვან ძმარმუყავაში დუღების პირობებში, ჰიდრაზინჰიდრატთან წარმოქმნის დიჰიდრაზონს (143). ამ უკანასკნელის შიგამოლეკულური ბის-ციკლოკონდენსაციის შედეგად მიიღება ახალი არომატული ხუთბირთვიანი ექვსი აზოტის ატომის შემცველი ჰეტეროციკლური სისტემა 2,9-დიჰიდროქსი-1H.8H-პირიდაზინო[4,5-b]პიროლო[3,2-e]ინდოლი (145, 96%). ავტორებმა ვერ მოახერხეს არამდგრადი შუალედური 2,9-დიოქსონანარმის (144) გამოყოფა (სქემა 29):

სქემა 29



3-ფორმილ-1H,6H-პიროლო[2,3-*e*]ინდოლის (92) ნიტრომეთანთან ურთიერთქმედებით, ამონიუმის აცეტატის თანაობისას, მაღალი გამოსავლიანობით წარმოიქმნება 3-ნიტროვინილ-1H,6H-პიროლო[2,3-*e*]ინდოლი (146) [45](სქემა 30):

სქემა 30

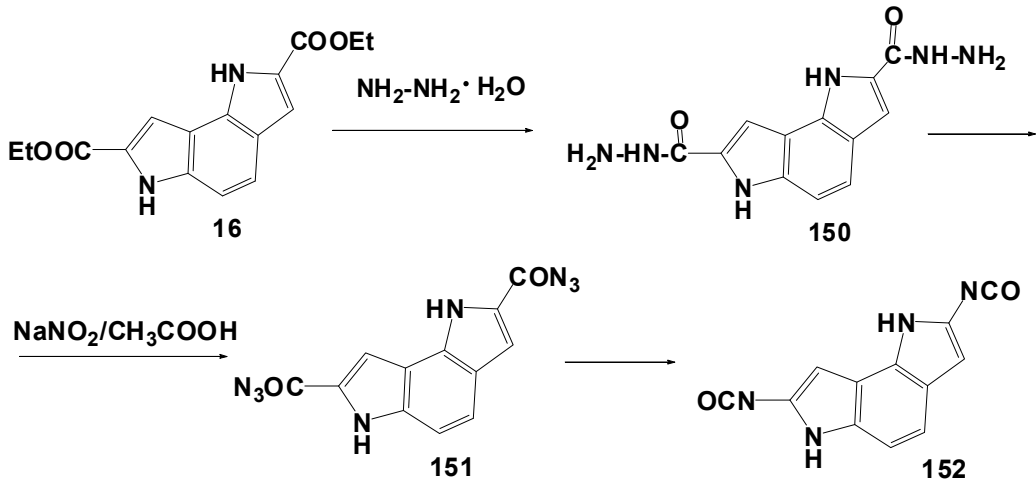


1-აცეტილ-7-ეთოქსიკარბონილ-1H,6H-პიროლო[2,3-*e*]ინდოლის(47) დუღებით ჰიდრაზინჰიდრატთან იზოპროპანოლში, 3 საათის განმავლობაში, მიიღება 7-ეთოქსიკარბონილ-1H,6H-პიროლო[2,3-*e*]ინდოლი (147, 78%); 5 საათის განმავლობაში კი მიმდინარეობს ესტერული ჯგუფის ჰიდრაზინოლიზიც და მიიღება შესაბამისი ჰიდრაზიდი (148), რომელიც ავტორებმა დაახასიათეს აცეტონის ჰიდრაზონის სახით (149, 43%) [58] (სქემა 30).

### III.2. 2,7-დიეთოქსიკარბონილ-1H,6H-პიროლო[2,3-e]ინდოლის გარდაქმნები

ჩატარებულია 2,7-დიეთოქსიკარბონილ-1H,6H-პიროლო[2,3-e]ინდოლის (16) ესტერული ჯგუფების ზოგიერთი გარდაქმნა [58]. 150-ე დიჰიდრაზიდი მიღებულია მე-16 დიესტერის დულებით ჰიდრაზინჰიდრატი (სქემა 31). დიაზიდი (151) მიღებულია დიჰიდრაზიდზე (150)  $\text{NaNO}_2$  მოქმედებით ძმარმჟავაში. კურციუსის გადაჯგუფება ჩატარებულია აბსოლუტურ დიმეთილფორმამიდში დულებით. 152 დიიზოციანატის გამოსავლიანობაა 81%. ეს ნაერთი  $100^\circ\text{C}$ -ზე ფეთქდება.

სქემა 31



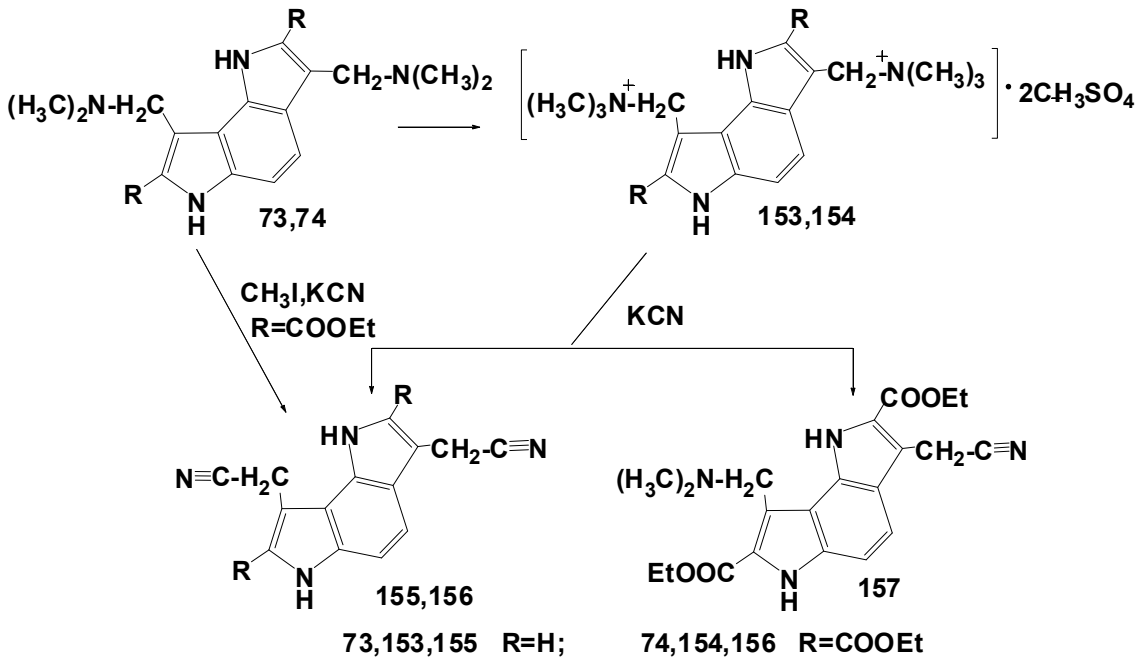
### III.3. ზოგიერთი სინთეზი 3,8-ბის(დიმეთილამინომეთილ)-1H,6H-პიროლო[2,3-e]ინდოლისა და მისი დიეთოქსიკარბონილნაწარმის საფუძველზე

ბუნებრივი წარმოშობის ნაერთი – ინდოლილ-3-აცეტონიტრილი – მცენარეთა ზრდის ეფექტური სტიმულატორია [59]. ის გამოიყენება ზოგიერთი ფიზიოლოგიურად აქტიური ინდოლური ნაერთის სინთეზში.

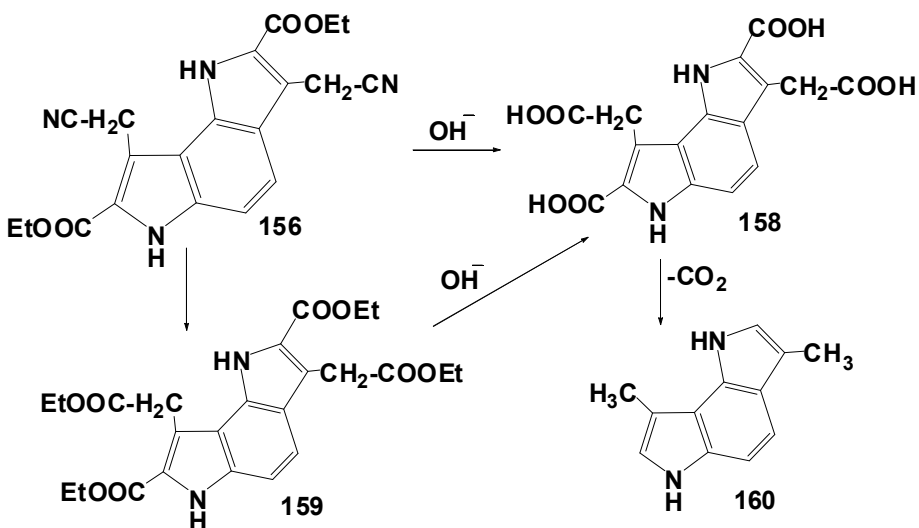
ინდოლილ-3-აცეტონიტრილი ადვილად მიიღება გრამინის მეოთხეული მარილების ტუტე მეტალთა ციანიდებთან ურთიერთქმედებით [60].

ბისგრამინების 73 და 74 კვატერნიზაციით და შესაბამისი მეოთხეული მარილების 153 და 154 ურთიერთქმედებთ  $\text{KCN}$ -თან  $40^\circ\text{C}$ -ზე, მიღებულია დინიტრილები 155 და 156 (სქემა 32) [61]. 154-ე მარილის შემთხვევაში, თანამდე პროდუქტის სახით წარმოიქმნება მონოჩანაცვლებული ნაწარმი 157, რომლის გამოსავლიანობა იზრდება ტემპერატურის მომატებისას. სავარაუდოდ, ეს შეიძლება აიხსნას  $\text{KCN}$ -ის ჰიდროლიზის სიჩქარის მომატებით [61].

შემდგომი გამოკვლევებით დადგინდა, რომ დინიტრილის 156 სინთეზის ჩატარება უფრო ხელსაყრელია შუალედური მეოთხეული მარილის გამოყოფის გარეშე, სარეაქციო არეში 74-ე მანიხის ფუძეზე  $\text{KCN}$ -ისა და  $\text{CH}_3\text{I}$ -ის ხსნარების დამატებით. 155-ე დინიტრილის მისაღებად ამ მეთოდის გამოყენება შედეგს არ იძლევა [61].



**156**-ე დინიტრილის ტუტე ჰიდროლიზით ადვილად მიიღება ტეტრაკარბონმჟავა **158**. მისი აღნაგობა დადგენილ იქნა სპექტრული მეთოდებით და შემხვედრი სინთეზით შესაბამისი ტეტრაესტერიდან **159**. ეს ნაერთი მიღებულ იქნა **156**-ე დინიტრილის მჟავა ალკოჰოლიზით HCl-ის 33%-იან სპირტსხნარში. სკატოლოს ანალოგი **160** სინთეზირებულია **158**-ე მჟავას დეკარბოქსილირებით [61](სქემა 33):



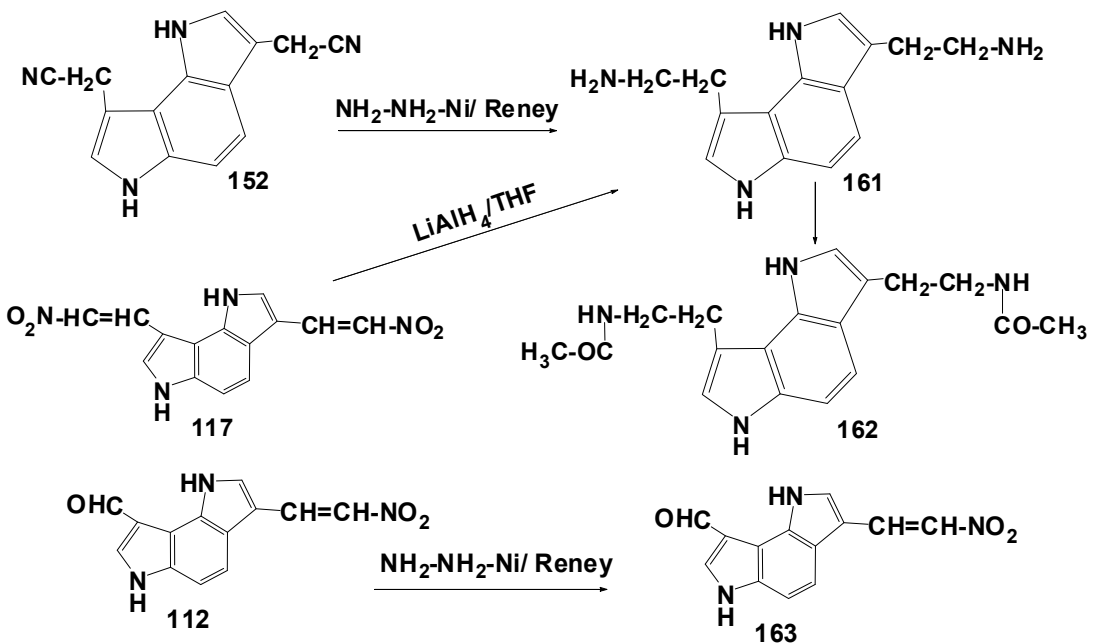
### III.4. ტრიპტამინის ბის-ანალოგის სინთეზი 1H,6H-პიროლო[2,3-e]ინდოლის საფუძველზე

დადგენილია, რომ **161**-ე ბისტრიპტამინი არ შეიძლება მიღებულ იქნეს შესაბამისი გრინიარის რეაქტივის, 1H,6H-პიროლო[2,3-e]ინდოლ-**3,8**-ბის-მაგნიუმჰალოგენიდისა და ეთილენიმინის (აზირიდინის) პირდაპირი ურთიერთქმედებით [56].

**161**-ე ბისტრიპტამინი მაღალი გამოსავლიანობით არის მიღებული 1H,6H-პიროლო[2,3-e]ინდოლის **3,8**-დი(ციანომეთილ) **155** და **3,8**-დი(ნიტროვინილ) **117** ნაწარმების აღდგენით (სქემა 34). არამდგრადობის გამო, იგი დახასიათებულია დიაცეტილნაწარმის **162** სახით[56].

ამავე ნაშრომში ნაჩვენებია, რომ 3-ნიტროვინილ-8-ფორმილ-1H,6H-პიროლო[2,3-e]ინდოლის (**112**) აღდგენით (ჰიდრაზინჰიდრატი/რენეის Ni) და წარმოქმნილი პროდუქტის შემდგომი აცეტილირებით მიიღება მხოლოდ 3,8-დიფორმილ-1H,6H-პიროლო[2,3-e]ინდოლის 3-N-აცეტილჰიდრაზონი(**163**).

სქემა 34



**112**-ე პიროლოინდოლის ლითიუმალუმინჰიდრიდით აღდგენისა და შემდგომი აცეტილირების შედეგად წარმოიქმნება შელესმაგვარი მასა, რომლის კომპონენტებად დაყოფა და იდენტიფიცირება გაძნელებულია.

ეს, სავარაუდოდ, დაკავშირებულია ალდეჰიდის ჯგუფის აღდგენის შედეგად უმდგრადი ნაერთის – ინდოლ-3-ილმეთანოლის [62] ანალოგის წარმოქმნასთან, რომელიც მყავა არეში ან დაყოვნების შედეგად შეიძლება გარდაიქმნას დიმერად და ოლიგომერად [56].

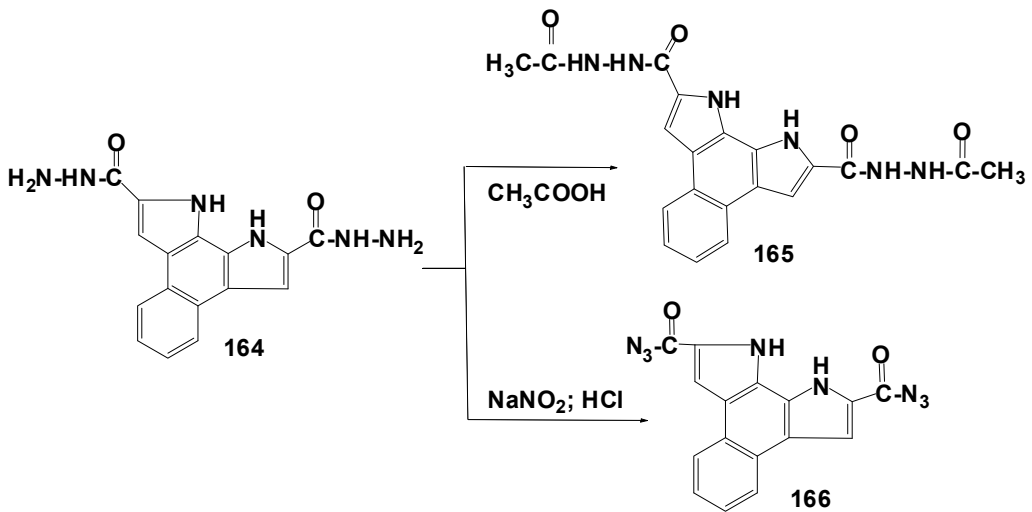
### III.5. ზოგიერთი სინთეზი 1H,10H-ბენზო[e]პიროლო[3,2-g]ინდოლის საფუძველზე

1H,10H-ბენზო[e]პიროლო[3,2-g]ინდოლი (30), როგორც მოსალოდნელი იყო, ვილსმაიერისა და მანისის რეაქციებში წარმოქმნის პიროლის ბირთვების β-მდგომარეობებში დიჰანაცვლებულ ნაწარმებს. უფრო სუსტ ელექტროფილებთან რეაქციებში (აზოშეუღლების რეაქცია) კი ძირითადად მონოჰანაცვლებულ პროდუქტებს იძლევა [63].

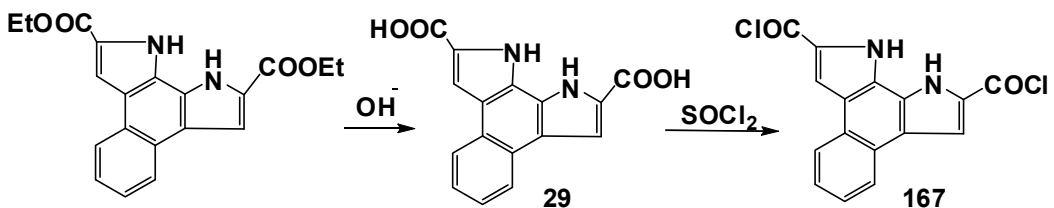
აღწერილია 1H,10H-ბენზო[e]პიროლო[3,2-g]ინდოლ-2,9-დიკარბონმჟავას დიჰიდრაზიდის (164) ზოგიერთი გარდაქმნა (სქემა 35) [64].

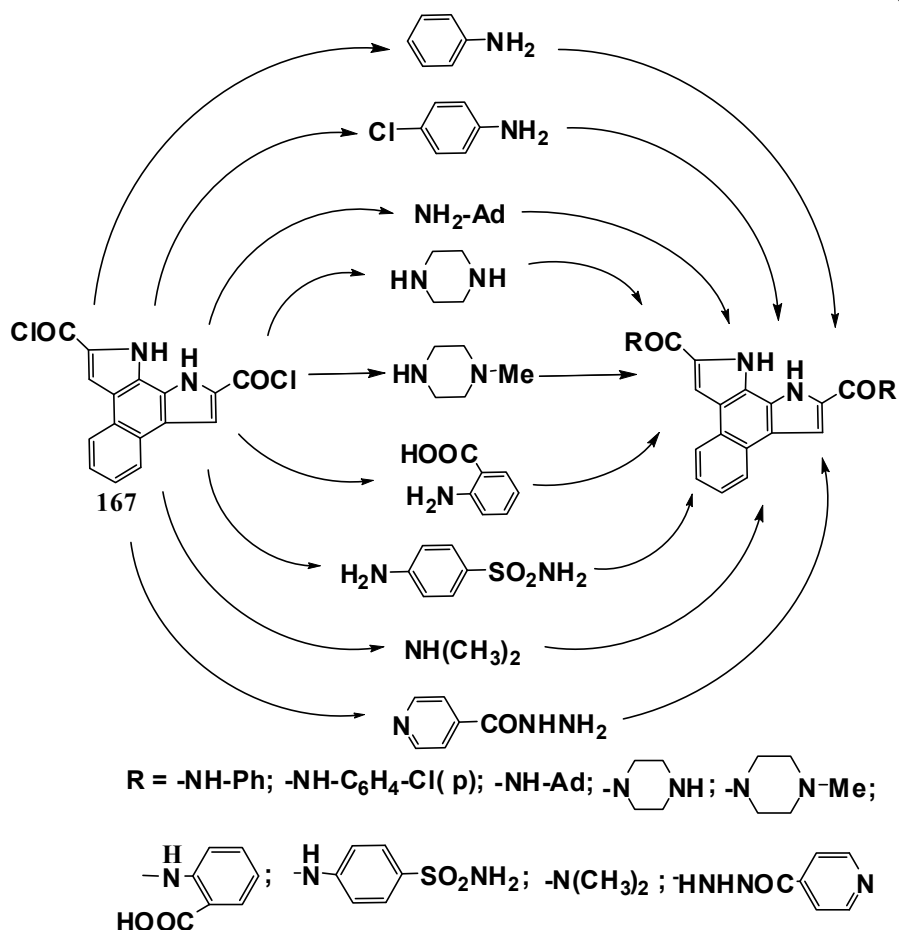
საყურადღებოა 1H,10H-ბენზო[e]პიროლო[3,2-g]ინდოლ-2,9-დიკარბონმჟავას დიქლორანჰიდრიდის (167) გარდაქმნები. იგი რაოდენობრივი გამოსავლიანობით მიიღება 1H,10H-ბენზო[e]პიროლო[3,2-g]ინდოლ-2,9-დიკარბონმჟავას (29) დუღებით თიონილქლორიდთან (სქემა 36). დიქლორანჰიდრიდის (167) კონდენსაციით ამინებთან და ფენოლებთან მიღებულია სხვადასხვა დიამიდი (სქემა 37) და დიესტერი (სქემა 38) [65].

სქემა 35



სქემა 36



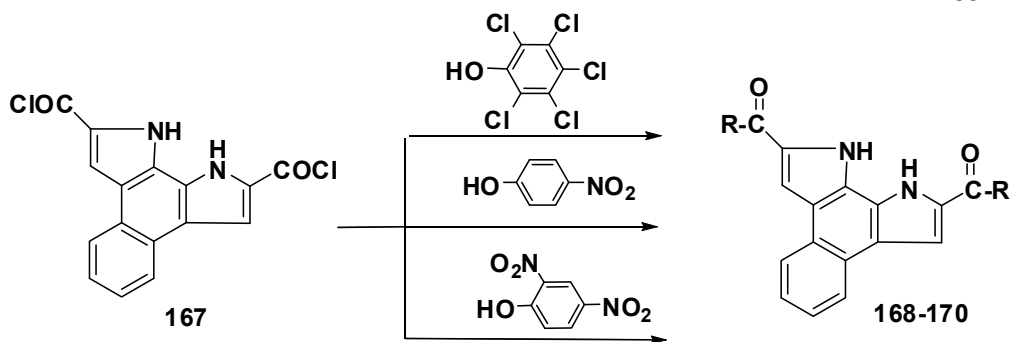


დიქლორანჰიდრიდის **167** კონდენსაციით ფენოლებთან სინთეზირებულია ახალი ბენზოპიროლოინდოლუმეცველი აქტივირებული დიესტერები. რეაქცია ჩატარებულია აქცეპტორულ-კატალიზური კონდენსაციის პირობებში დიოქსანის ხსნარში ტრიეთილამინის თანაობისას, ოთახის ტემპერატურაზე, 0,5 სთ-ის განმავლობაში. გამოყოფილი და დახასიათებულია: 2,9-დი(პენტაქლორფენოქსიკარბონილ)-(168), 2,9-დი(პ-ნიტროფენოქსიკარბონილ)-(169) და 2,9-დი(2,4-დინიტროფენოქსიკარბონილ)-1H,10H-ბენზო[e]პიროლო[3,2-g]ინდოლი (170) (სქემა 38). **168-170**-ე დიესტერების აგებულება დადგენილია ინ, უი და <sup>1</sup>H-ბმრ სპექტრების მონაცემებით. ეს დიესტერები მდგრადი ნარინჯისფერი ნაერთებია.

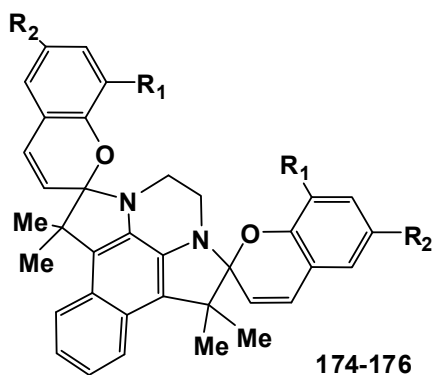
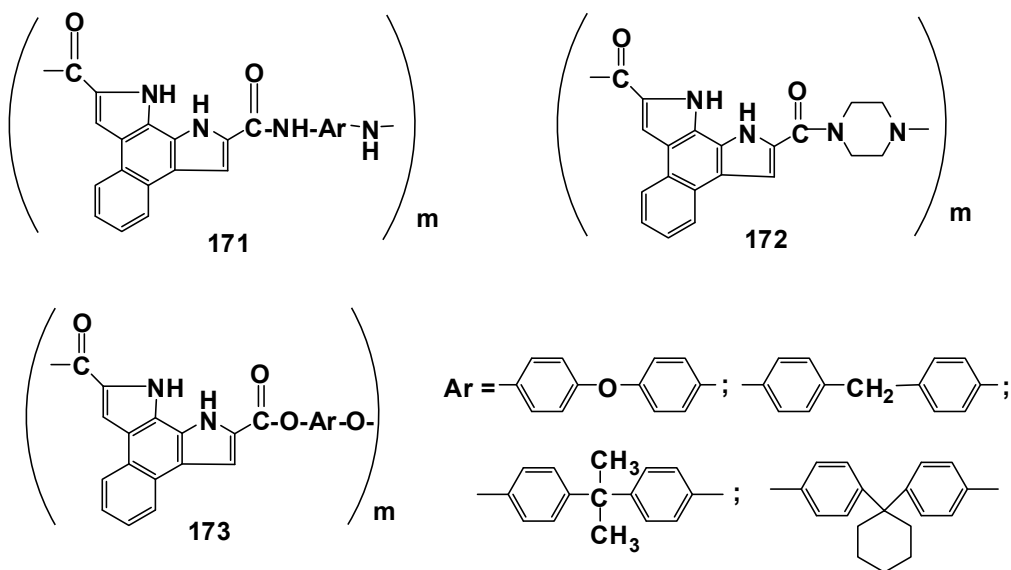
გარდა ამისა, ამ დიქლორანჰიდრიდის (167) საფუძველზე მიღებულია ბენზოპიროლოინდოლური ფრაგმენტების შემცველი მაღალმოლეკულური ნაერთები **171-173** [66] (სქემა 39).

1H,10H-ბენზო[e]პიროლო[3,2-g]ინდოლის საფუძველზე მიღებულია ახალი სპიროციკლური სისტემები ბის-სპიროპირანები (174-176) [67] და დიჰიდროინდოლიზინები (174,175) [68], რომელთაც გამოავლინეს ფოტოქრომული თვისებები [69] (სქემა 40).

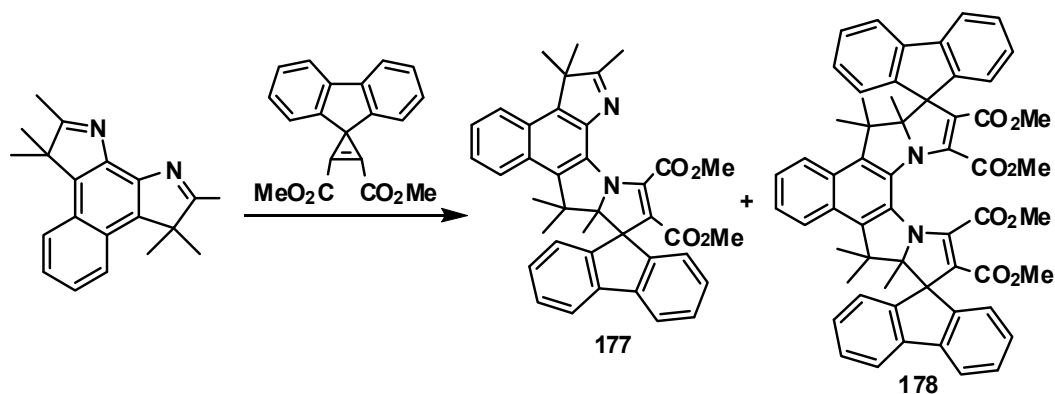




168 R=OC<sub>6</sub>Cl<sub>5</sub>, 169 R=OC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>NO<sub>2</sub>, 170 R=OC<sub>6</sub>H<sub>3</sub>-2,4-NO<sub>2</sub>



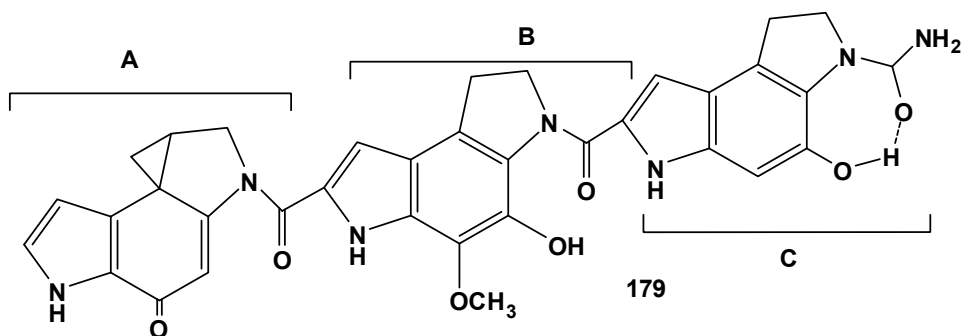
171 R<sub>1</sub> = NO<sub>2</sub>, R<sub>2</sub> = H; 172 R<sub>1</sub> = Br, R<sub>2</sub> = H; 173 R<sub>1</sub> = R<sub>2</sub> = Br



#### IV. ანტიბიოტიკი CC-1065 და მისი ანალოგები

შესავალში ჩვენ უკვე აღვნიშნეთ, რომ სიმსივნის საწინააღმდეგო ანტიბიოტიკის CC-1065 მოლეკულები შეიცავენ პიროლოინდოლურ ფრაგმენტებს B და C [4].

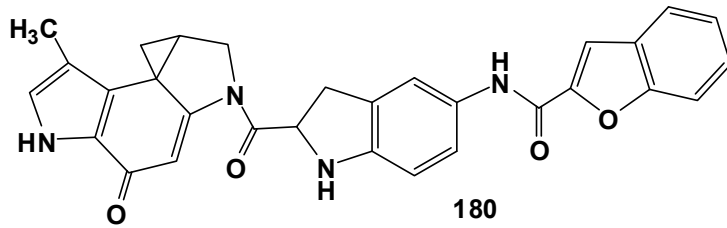
ნაჩვენებია, რომ ეს ნაერთი ციკლობროპანის ფრაგმენტის საშუალებით კოვალენტურად უკავშირდება N(3)-ადენინს განსაზღვრული თანმიმდევრობის ნუკლეოტიდებში, განლაგება დნმ-ის მცირე ლარებში და შერჩევით თრგუნავს მის სინთეზს. ამასთან, ანტიბიოტიკი არ არის ინტერკალატორი. CC-1065 ციტოტოქსიკურობით  $\approx 400$ -ჯერ აღემატება ადრიამიცინს, რომელიც წარმატებით გამოიყენება ონკოლოგიური დაავადებების სამკურნალოდ [4]. სამწუხაროდ, CC-1065 ხასიათდება მაღალი ტოქსიკურობითაც, რაც ხელს უშლის მის გამოყენებას კლინიკაში [70].



გამოქვეყნებულმა მონაცემებმა გამოიწვიეს ახალი გამოკვლევების ინიცირება, CC-1065 ცალკეული ფრაგმენტების (A, B და C) სინთეზის მიმართულებით. ეს შრომები დაწვრილებით წარმოდგენილია ამერიკელი მეცნიერების: რევალის, ჟონეზისა და გავას მიმოხილვით სტატიიაში [4].

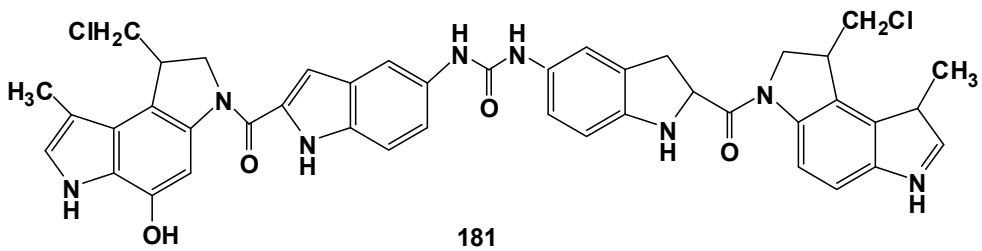
ნაერთის CC-1065 მოლეკულის B და C ფრაგმენტების სინთეზის სტრატეგია ატარებს კლასიკურ ხასიათს. ჩანაცვლებული ბენზოლიდან მიიღებდნენ ინდოლინს, შემდეგ ფიშერის მიხედვით შესაბამის პიროლოინდოლინს ან ბენზოლის ბირთვზე საფეხურებრივად ხდებოდა პიროლის ბირთვების მიშენება და მიღებული პიროლოინდოლის ჰიდრირება შესაბამის პიროლოინდოლინამდე.

ეს რთული, ფაქიზი ორგანული სინთეზები მოიცავს 14 საფეხურს და მიზნობრივი პროდუქტების ჯამური გამოსავლიანობა შეადგენს <7%-ს.

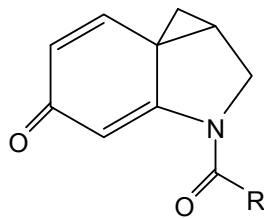


ჩატარდა უდიდესი სამუშაო CC-1065-ის ანალოგების სინთეზისათვის. პერსპექტიულია მისი ბენზოფურანული ანალოგი **I-73975 (180)**. ეს ნაერთი ასევე წარმოადგენს მონომალკილირებელ აგენტს, რომლის სტრუქტურაში შედის ციკლოპროპანის ბირთვი.

სინთეზირდა ასევე ბის-მალკილირებელი აგენტი **181** ბის-ინდოლური სტრუქტურით **181[71]**:



მოგვიანებით[72,73] აღმოჩენილ იქნა ანტიბიოტიკების მთელი კლასი – დუოკარმიცინები, რომლებიც სტრუქტურულად და ქიმიოთერაპიულად ახლოს დგანან CC-1065-თან და ხასიათდებიან საერთო ფარმაკოფორით [72,74]



წარმოდგენილი მონაცემებიდან ნათელია, რომ პიროლოინდოლები უაღრესად პერსპექტიული ნაერთებია სიმსივნის საწინააღმდეგო ახალი პრეპარატების ძიების მიმართულებით და იმსახურებენ შემდგომ გამოკვლევებს.

## გამოყენებული ლიტერატურა

1. Ш.А.Самсония, М.В.Трапаидзе, Н.Л.Таргамдзе, И.Ш.Чикваидзе, Н.Н.Суворов, Р.Р.Ершова, В.А.Чернов. *Сообщ.АН ГССР*, 100, 337 (1980)
2. Ш.А.Самсония, Б.А.Медведев, Д.О.Каджришвили, Д.М. Табидзе, М.Д.Машковский, Н.Н.Суворов. *Хим.-фармацевт.журн.*, 1335 (1982)
3. Ш.А.Самсония, З.Ш.Ломтатидзе, С.В.Долидзе, Н.Н.Суворов. *Хим.-фармацевт.журн.*, 1452(1984)
4. V.H.Rawal, R.J.Jones, M.P.Gava. *Heterocycles*, 25, 701 (1987)
5. А.Ф.Пожарский. *Химия гетероцикл.соединений*, 723 (1977)
6. F.R.Japp, A.N.Meldrum. *J.Chem.Soc.*, 75, 1043(1899)
7. D.A.Kinsley, S.G.P.Plant. *J.Chem.Soc.*, 1(1958)
8. P.Ruggli, O.Staub. *Helv.Chim.Acta*, 19, 326(1936)
9. P.Ruggli, O.Staub. *Helv.Chim.Acta*, 21, 1084(1938)
10. D.B.Baird, V.Baxter, D.W.Cameron, W.R.Phillips. *J.Chem.Soc., Perkin Trans. 1*, 832(1973)
11. R.Giuliano, G.Leonardi. *Ric.Sci.*, 27, 1843(1957)
12. Ш.А.Самсония, Н.Л.Таргамдзе, Л.Г.Третьякова, Т.К.Ефимова, К.Ф.Турчин, И.М.Гвердцители, Н.Н.Суворов. *Химия гетероцикл.соединений*, 938(1977)
13. Ш.А.Самсония, Н.Л.Таргамдзе, Н.Н.Суворов. *Химия гетероцикл.соединений*, 849(1980)
14. Ш.А.Самсония. Дис. д-ра хим.наук, МХТИ им.Д.И.Менделеева, Москва, 1984
15. P.Ruggli, C.Petitjean. *Helv.Chim.Acta*, 19, 928(1936)
16. Ш.А.Самсония, Д.О.Каджришвили, Н.Н.Суворов. *Химия гетероцикл.соединений*, 268(1981)
17. Samsoniya Sh.A., Chikvaidze I.Sh., Kadzhrishvili D.O., Targamadze N.L. Pyrroloindoles. 22. Optimization of methods of pretaration of some isomeric pyrroloindoles. International Journal – Chemistry of Heterocyclic Compounds, 2010, v.515, №5, p. 679-685 ([www.kluweronline.com/issn/0009-3122/contents](http://www.kluweronline.com/issn/0009-3122/contents)).
18. Суворов Н.Н., Самсония Ш.А., Таргамдзе Н.Л., Гвердцители И.М. Способ получения 1Н,6Н-пирроло[2,3-е]индола. Авт. свид. СССР № 674421, приор. от 23 фев.1978, зарег. 22 мар. 979.
19. Н.Н.Суворов, Т.К.Сергеева, А.Н.Грязнов, В.П.Шабунова, Л.Г.Третьякова, Т.К.Ефимова, И.А.Морозова, Р.И.Ахвледиани, А.М.Васильев, Т.К.Трубищина. *Тр. МХТИ им. Д.И.Менделеева*, 94, 23 (1977)
20. В кн. *Синтезы органических препаратов, Т.2*, Мир, Москва, 1961, С.76
21. Л.Физер, М.Физер. *Реагенты для органического синтеза.Т.1*. Мир, Москва, 1970, С. 305
22. Ш.А.Самсония, М.В.Трапаидзе, Н.А.Купрашвили, А.М.Колесников, Н.Н.Суворов. *Химия гетероцикл.соединений*, 1222 (1984)
23. Ш.А.Самсония, Д.О.Каджришвили, Е.Н.Гордеев, В.Е.Жигачев, Л.Н.Курковская, Н.Н.Суворов. *Химия гетероцикл.соединений*, 504(1982)
24. А.П.Терентьев, М.Н.Преображенская, А.С.Бобков, Г.М.Сорокина. *Журн.общ.химии*, 29, 2541(1959)
25. Н.А.Katti, S.Siddappa. *Ind.J.Chem.*, 228, 1205 (1983)
26. A.Berlin, S.Bradamante, R.Ferraccioli, G.A.Pagani, F.Sannicolo. *J.Chem.Soc., Chem. Commun.*, 1176 (1987)

27. Чикваидзе И.Ш., Самсония Ш.А., Таргамадзе Н.Л., Ломадзе Н.Ш. Неожиданное хлорирование в процессе diazotирования 2-этоксикарбонил-7-аминоиндолы. *Интернациональный Журнал – Химия Гетероциклических Соединений*, 1994, №8, с. 1145-1146.
28. Чикваидзе И.Ш., Самсония Ш.А., Ломадзе Н.Ш., Таргамадзе Н.Л., Салия З.Е. Пирролоиндолы 18. Необычная реакция хлорирования в процессе синтеза 2,7-диэтоксикарбонил-1Н,8Н-пирроло[3,2-*g*]индола. *Интернациональный Журнал – Химия Гетероциклических Соединений*, 2000, №12, с.1656-1660.
29. Chikvaidze I.Sh., Samsoniya Sh.A., Targamadze N.L., Lomadze N.Sh. 4-Chloro-2-ethoxycarbonylindol-7-yl-hydrazone of ethyl pyruvate; 4-Chloro-2-ethoxycarbonylindol-7-yl-hydrazone of pyruvic acid; 4-Chloro-2-ethoxycarbonyl-N-ethylindol-7-yl-hydrazone of ethyl pyruvate; 5-chloro-2,7-Diethoxycarbonyl-1H,8H-pyrrolo[3,2-*g*]indole. Selected methods for synthesis and modification of heterocycles, heterocycles “The Chemistry of synthetic indole systems”, edited by Prof. Kartsev V.G., Moscow: IBS Press, 2004, vol. 3, pp. 501-502.
30. И.М.Коган. В кн.*Химия азокрасителей*. Госхимиздат, Москва, 1956.С.696
31. Г.Цоллинггер. В кн.*Химия азокрасителей*. Госхимиздат, Ленинград, 1960.С.332
32. Н.Н.Ворожцов. В кн. *Основы синтеза промежуточных продуктов и красителей*. Госхимиздат, Москва, 1955.С.839
33. Н.А.Schoutissen. *J. Rec. Trav. Chim.*, 57, 710 (1938)
34. Ш.А.Самсония, Д.О.Каджришвили, Е.Н.Гордеев, Н.Н.Суворов. *Химия гетероцикл. соединений*, 470(1984)
35. Ш.А.Самсония, Н.Л.Таргамадзе, Л.Н.Курковская, Дж.А.Кереселидзе, Н.Н.Суворов. *Химия гетероцикл.соединений*, 639(1980)
36. Д.О.Каджришвили, Ш.А.Самсония, Е.Н.Гордеев, Л.Н.Курковская, В.Е.Жигачев, Н.Н.Суворов. *Химия гетероцикл.соединений*, 1086(1983)
37. Ш.А.Самсония, Д.О.Каджришвили, Е.Н.Гордеев, Н.Н.Суворов. *Химия гетероцикл. соединений*, 1219(1984)
38. Ш.А.Самсония, Н.Л.Таргамадзе, Т.А.Козик, Н.Н.Суворов. *Химия гетероцикл. соединений*, 206(1982)
39. В.Г.Маслов. *Журн.структ.химии*, 18, 414 (1977)
40. V.Volter, J.Clemen.*J.Ptakt.Chem.*, 61, 249(1900)
41. J.Thesing. *Chem.Ber.*, 87, 692 (1954)
42. G.Kinast, L.-F.Tietze. *Angew.Chem.*, 88, 261 (1976)
43. Д.О.Каджришвили. Дис.канд.хим.наук, ТГУ им.Джавахишвили, Тбилиси, 1983
44. С.В.Долидзе, Ш.А.Самсония. *Тез. докл.V Всесоюзн. Коллоквиума «Химия, биохимия и фармакология производных индола»* ТГУ им.Джавахишвили, Тбилиси,1981, С.54
45. С.В.Долидзе. Дис.канд.хим.наук, ТГУ им.Джавахишвили, Тбилиси, 1985, С. 64
46. Л.Б.Шагалов, Т.А.Ткаченко, В.Н.Ераксина, Н.Н.Суворов. *Тр. МХТИ им.Д.И. Менделеева*, 80,(1974)
47. W.C.Anthony. *J.Org.Chem.*,25, 2049(1960)
48. Samsoniya Sh.A., Chikvaidze I. Sh., Kadzhirshvili D.O., Targamadze N.L. Methods of Synthesis of pyrroloindoles. In: “Heterocyclic Compounds: Synthesis, Properties and Applications”. Editor: Kristian Nylund and Peder Johansson. Nova Science Publishers, New-York, 2010, pp. 99-118 ([www.novapublishers.com/catalog/product\\_info.php?products\\_id=11450](http://www.novapublishers.com/catalog/product_info.php?products_id=11450)),

49. Самсония Ш.А., Каджришвили Д.О., Чикваидзе И.Ш. Синтез и антимикробная активность некоторых производных пирролоиндолов. *Химико-Фармацевтический Журнал*, 2011, т.45, №1, с.24-27.
50. J.E.Saxton. *J.Chem.Soc.*, 3592(1952)
51. Chikvaidze I., Lomadze N., Targamadze N., Samsoniya Sh., Suvorov N. The acetylation and p-nitrobenzoylation of 2,7-diethoxycarbonyl-1H, 6H-pyrrolo(2,3-e)indole. *Bulletin of the Academy of Sciences of Georgia*, v. 147, №1, 1993, p. 85-88
52. Lomadze N.Sh., Chikvaidze I.Sh., Targamadze N.L., Samsoniya Sh.A. et al. "Pyrroloindoles 16. Some Reactions of Electrophilic Substitution in 2,7-Diethoxycarbonyl-1H, 6H-Pyrrolo-[2,3-e]indole" – *Khim. Geterotsikl. Soedin. (Russ)*, 1994, N9, p.1197-1201.
53. Samsoniya Sh.A., Chikvaidze I.Sh., Gogrichiani E.O., Lomadze N.Sh., Targamadze N.L. "Synthesis of the New Benzoyl Derivatives of Some Indole Systems". – *Khim. Geterotsikl. Soedin. (Russ)*, 1994, N9, p.1202-1205.
54. Н.Ш.Ломадзе. Дис.канд.хим.наук, ТГУ им.Джавахишвили, Тбилиси, 1995, 134 С.
55. С.В.Долидзе, Ш.А.Самсония, Н.Н.Суворов. *Химия гетероцикл.соединений*, 608(1983)
56. С.В.Долидзе,Н.Л.Таргамадзе, Ш.А.Самсония, Н.Н.Суворов. *Журн.орг.химии*, 326(1983)
57. Л.Н.Курковская, Н.Л.Таргамадзе, Ш.А.Самсония, Н.Н.Суворов. *Химия гетероцикл. соединений*, 646(1981)
58. Targamadze N.L., Samsonia N.Sh., Kadjrishvili D.O., Chikvaidze I.Sh., Samsoniya Sh.A., Wesquet A., Kazmaier U. Some new transformations of pyrroloindole. Synthesis of new derivatives of 1H,6H-pyrrolo[2,3-]indole. *Proceedings of the Georgian National Academy of sciences*, 2008, v. 34, №1, p. 35-39 /issn 0132-6074/.
59. Н.В.Ненбестк, Эр.Н.Джонс, Г.Ф.Смит. *J.Chem.Soc.*, 3796(1953)
60. Д.Х.Брестер, Э.А.Элиель. В кн.*Органические реакции*. Т.7. Москва, 1956. С.146
61. Н.Л.Таргамадзе, Ш.А.Самсония, Н.Н.Суворов. *Сообщ.АН ГССР*, 96, 89 (1979)
62. E.Leete, L.Marion. *Can.J.Chem.*, 31, 775(1953)
63. М.В.Трапаидзе, Ш.А.Самсония, Н.А.Купрашвили, Л.М.Мамаладзе, Н.Н.Суворов. *Химия гетероцикл. соединений*, 5, 603-607 (1988).
64. Ш.А.Самсония, М.Н.Басиладзе, Дж.Зерхугх. В кн.*Тез.докл. IV Всесоюзн. научн.конф. по химии азотсодержащих гетероциклических соединений. НИОХ, Новосибирск, 1987. С.100*
65. Н.А.Купрашвили, М.В.Трапаидзе, Ш.А.Самсония. В кн. *Тез. докл. II Всесоюзн. научн. конф. «Химия, биохимия и фармакология производных индола»* ТГУ им.Джавахишвили, Тбилиси,1991, С.142
66. Н.А.Купрашвили. Автореферат дис.канд.хим.наук, ТГУ им.Джавахишвили, Тбилиси, 1991
67. Sh.A.Samsoniya, M.V.Trapaidze, N.N. Nikoleishvili, K.G.Japaridze, J.P.Maisuradze, and U. Kazmaier. Dipyrroloquinoxalines. 1. Synthesis of a new bispiropyran system derived from benzo[e]pyrrolo[3,2-g]indole. *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, 2010, Vol. 46, No. 8, p. 1020-1022. ([www.osi.lv/hgs/hgs.html](http://www.osi.lv/hgs/hgs.html)).
68. Samsoniya Sh.A., Trapaidze M.B., Nikoleishvili N.N., Wesquet A.O. Kazmaier Uli. Pyrroloindoles. Synthesis of a new spirocyclic systems based on benzo[e]pyrrolo[3,2-g]indole. *International Journal Chemistry of Heterocyclic Compounds*, 2008, vol. 44, №8, p. 1016-1018 ([www.kluweronline.com/issn/0009-3122/contents](http://www.kluweronline.com/issn/0009-3122/contents))

69. Shota Samsoniya, Marina Trapaidze, Nino Nikoleishvili, Kokhta Japaridze, Jimsher Maisuradze. Photochromic Properties of Indoline Bis-Spirochromens Obtained on the Basis of Dipyrrolonaphthalenes. Bulletin of the Georgian National Academy of sciences. 2013. vol. 7, № 3, p.51-56.
70. Г.Ф.Гаузе, Ю.В.Дудник. В кн. *Противоопухолевые антибиотики*. Медицина, Москва, 1987. С. 92.
71. W.Wierenga. *Drugs Future*, 16, 745 (1991).
72. D.Boger, T.Ishizaki, H.Zarrinmayeh, S.A.Munk, P.A.Kitos, O.Suntornwat. *J.Am.Chem. Soc.*, 112, 8961 (1990)
73. Buckingham J. B., Baggaley K. H., Roberts A. D., Szabo L. F. Dictionary of Alkaloids. - 2 ed. - CRC Press, 2010. - С. 693-694
74. L. F. Tietze, H. J. Schuster, K. Schmuck, I. Schuberth, F. Alves, *Bioorg. Med.Chem.*, 16, 6312 (2008).

გამომცემლობის რედაქტორი

კომპ. უზრუნველყოფა

გარეკანის დიზაინერი

**მარინე ვარამაშვილი**

**ლალი კურდღელაშვილი**

**მარიამ ებრალიძე**



0179 თბილისი, ი. ჭავჭავაძის გამზირი 14  
14, Iliia Tchavtchavadze Ave., Tbilisi 0179  
Tel: 995(32) 225 14 32  
[www.press.tsu.edu.ge](http://www.press.tsu.edu.ge)

