



ივანე ჯავახიშვილის სახელობის
თბილისის სახელმწიფო უნივერსიტეტი

ნინო ზვიადაძე

„ზოგიერთი ინდოლური ნიტრილის და დინიტრილის
გარდაქმნა“

სამაგისტრო ნაშრომი
სამაგისტრო პროგრამა „ქიმია“

ხელმძღვანელები:

ქიმიის მეცნიერებათა დოქტორი,
აკადემიკოსი

შოთა სამსონია

ქიმიის მეცნიერებათა დოქტორი,
პროფესორი

იოსებ ჩიკვაძე

თბილისი 2019

სარჩევი

გვ.

ანოტაცია-----	3
შესავალი -----	5
თავი 1. ლიტერატურის მიმოხილვა -----	8
1.1. ბისინდოლილმეთანები-----	8
1.2. სიმეტრიული და არასიმეტრიული ბისინდოლები-----	9
1.2.1. 2,5'- ბის-IH-ინდოლის სინთეზის გზები-----	17
თავი 2. ექსპერიმენტული მონაცემების განსჯა-----	23
თავი 3. ექსპერიმენტული ნაწილი-----	39
დასკვნა-----	44
გამოყენებული ლიტერატურა-----	47

ანოტაცია

სინთეზირებულია ნიტრილები: 2,2'-დიეთოქსიკარბონილ-3,3'-დიციანომეთილ-(ინდოლ-5-ილ)მეთანი; 2,2'-დიეთოქსიკარბონილ-3,3'-დიციანომეთილ-(ინდოლ-5-ილ)ოქსიდი; 2-ეთოქსიკარბონილ-3-ციანომეთილინდოლი. შესწავლილია მათი ქიმიური თვისებები ჰიდროლიზის, ალკოჰოლიზის, ჰიდრაზინოლიზის და ალდგენის რეაქციების მაგალითზე. მიღებულია შესაბამისი მჟავების მარილები, ესტერები, ჰიდრაზიდები; აგრეთვე ტრიპტამინისა და სეროტონინის ბის- ანალოგები.

სინთეზირებულ ნაერთთა აღნაგობა დადგენილია სპექტრული მეთოდებით.

Annotation

Synthesized nitriles: diethyl 5,5'-methylenebis(3-(cyanomethyl)-1H-indole-2-carboxylate); diethyl 5,5'-oxybis(3-(cyanomethyl)-1H-indole-2-carboxylate); ethyl 3-(cyanomethyl)-1H-indole-2-carboxylate. Chemical properties are researched of Hydrolysis, Alcoholysis, Hydrazinolysis and Reduction reaction samples, also Tryptamine and Serotonin bis-analogues.

The structure of the synthesized compounds was determined through the spectral methods.

შესავალი

ინდოლის ქიმიის განვითარება სათავეს იღებს ა.ბაიერის მიერ 1865–1883 წწ ჩატარებული გამოკვლევებით, რომელთა მიზანს პირველ რიგში შეადგენდა ინდიგოს სტრუქტურის დადგენა და ახალი, სინთეზური ინდიგოიდების მიღების ხერხების შემუშავება [1]. შემდგომ ე.ფიშერის, ფ.ვაგნერის და სხვათა გამოკვლევებში ინდოლის ქიმია განვითარდა ახალი მიმართულებით – ინდოლშემცველი სადებარების, ე.წ. "როზინდოლების" სინთეზის მიმართულებით [2,3].

მას შემდეგ რაც დადგენილ იქნა, რომ მრავალი ბუნებრივი ალკალოიდი შეიცავს ინდოლის ბირთვს, დღეისათვის მათი რიცხვი 1000 მეტია [4] და, რომ შეუცვლელი ამინომჟავა ტრიპტოფანიც ინდოლის წარმოებულა [1,4], მკვეთრად შეიცვალა წამყვანი ქიმიკოსების ინტერესი ინდოლის ქიმიის მიმართ. ამას მოყვა მრავალი მნიშვნელოვანი და საინტერესო აღმოჩენა ბუნებრივი და სინთეზური ინდოლური ნაერთების სფეროში. კერძოდ, რომ: სეროტონინი – 5-ჰიდროქსიტრიპტამინი – ცენტრალური ნერვული სისტემის მედიატორია, მისი გარდაქმნის ერთ-ერთი პროდუქტი მელატონინი – ეპიფიზის ჰორმონი – მონაწილეობს დღე-ღამური ფუნქციის რეგულირებაში, ჰეტეროაუქსინი – 3-ინდოლილმმარმჟავა – მცენარეთა ზრდის რეგულატორია და მრავალი სხვა.

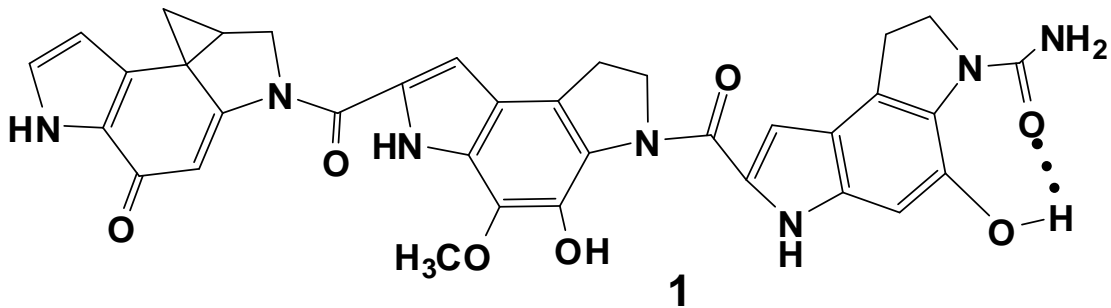
გამოკვლევები ამ სფეროში განსაკუთრებით ინტენსიური გახდა გასული საუკუნის მეორე ნახევრიდან: შემუშავდა სინთეზის ახალი, მოლეკულურ დიზაინზე დაფუძნებული მეთოდები; შეიქმნა ახალი ბისინდოლური და ინდოლშემცველი მრავალბირთვიანი კონდენსირებული ჰეტეროციკლური სისტემები, მნიშვნელოვანი ბუნებრივი ინდოლური ნაერთების ბის-, ოლიგო- და პოლიანალოგები. ამ ნაერთებიდან აღსანიშნავია იზომერული პიროლოინდოლები [5], ინდოლოინდოლები [6], არილინდოლები და პირიდაზინოინდოლები [7,8], სიმეტრიული და არასიმეტრიული ბის- და ტრიინდოლები [9] და სხვა. ამ გამოკვლევების მნიშვნელოვანი ნაწილი შესრულებულია ივ. ჯავახიშვილის სახ. თბილისის სახელმწიფო უნივერსიტეტის ორგანული ქიმიის კათედრაზე.

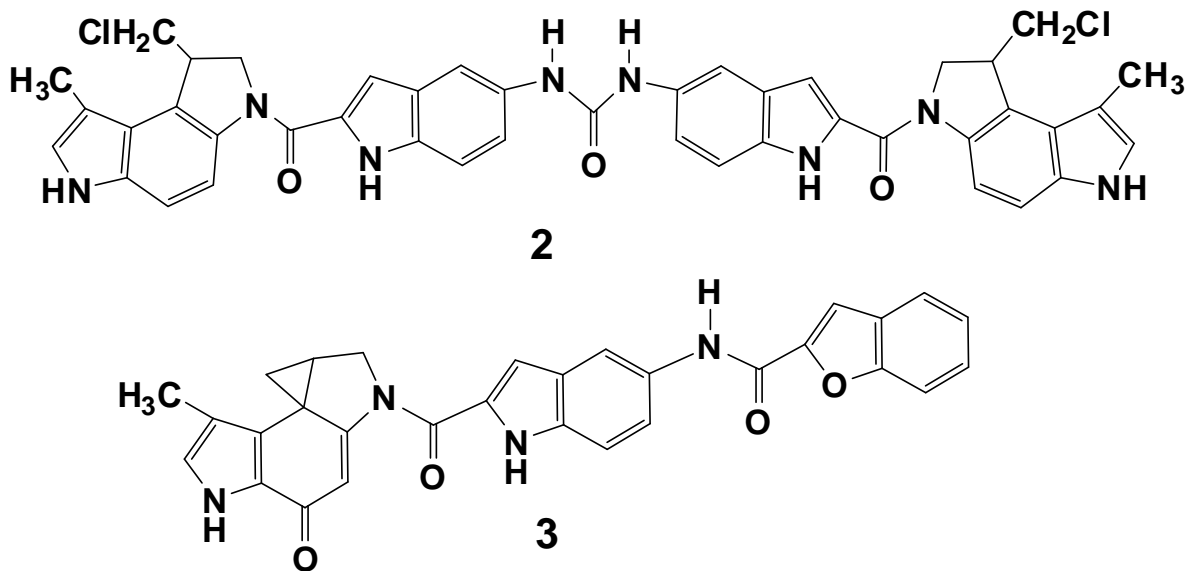
1987 წ ამერიკელმა მეცნიერებმა აღმოაჩინეს დუოკარმინის ჯგუფის ინდოლშემცველი ანტიბიოტიკები [10]. ერთერთი მათგანი – „რახელმიცინი“ (1) სამ პიროლოინდოლურ ფრაგმენტს შეიცავს. ეს ნივთიერება ~ 400-ჯერ უფრო აქტიურია, ვიდრე ცნობილი პრეპარატი „ადრემიცილი“ [5]. სამწუხაროდ ის უაღრესად მაღალი ტოქსიკურობით გამოირჩევა და ვერ

დაინერგა სამედიცინო პრაქტიკაში. ამ ფაქტმა გამოიწვია მრავალი გამოკვლევა მისი სტრუქტურული და ფუნქციური ანალოგების სინთეზის მიმართულებით. მიღებულია მრავალი ანალოგი (სქემა 1), მათ შორის ბისინდოლური (2) და პიროლოინდოლური (3).

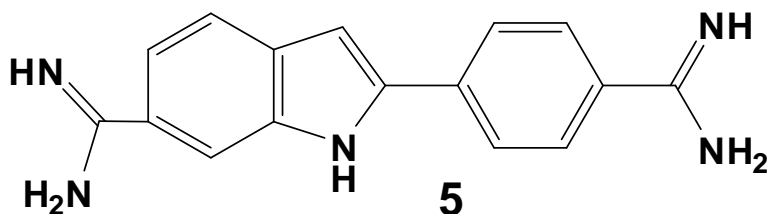
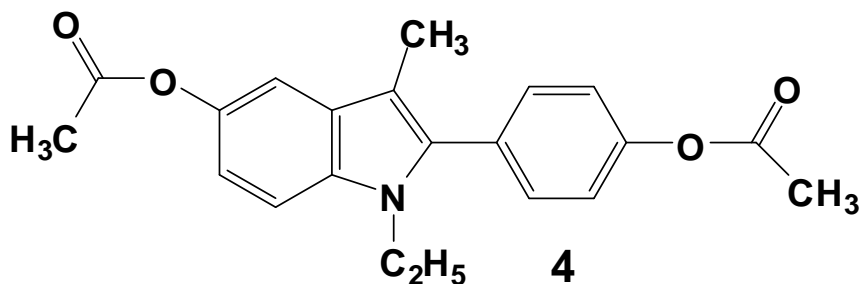
მნიშვნელოვანი გამოკვლევების რიცხვს მიეკუთვნება ფონ ანგერერის ჯგუფში ჰორმონ-დამოკიდებული სიმსივნის საწინააღმდეგო არასტეროიდული პრეპარატის – 4',6-დიაცეტოქსი-1-ეთილ-3-მეთილ-2-ფენილინდოლის (4) შექმნა და მისი სინთეზის მეთოდის შემუშავება [7] (სქემა 2). ესპრეპარატი დანერგილია სამედიცინო პრაქტიკაში. მნიშვნელოვანია აგრეთვე ო.დანის მიერ განხორციელებული 4',6-დიამიდინო-2-ფენილინდოლის (5) სინთეზი (სქემა 2), რომელიც საყოველთაოდ აღიარებულ ეფექტურ ბიომარკერს წარმოადგენს და წარმატებით გამოიყენება ფლუორესცენტურ მიკროსკოპიაში [7].

სქემა 1.





სქემა 2.



ფლუორესცენტური ბიომარკერის თვისებები აღმოაჩნდა აგრეთვე თსუ ორგანული ქიმიის კათედრაზე ადრე სინთეზირებულ ზოგიერთ არილინდოლს და ბის-(5-ინდოლილ)მეთანის ნაწარმს.

ჩვენი გამოკვლევის ძირითადი მიზანია ინდოლისა და ბის-ინდოლების რიგის ზოგიერთი მონო- და დინიტრილის სინთეზი და შემდგომ, მათი გარდაქმნებით ახლი პოტენციური დნმ-ინტერკალატორებისა და ბიომარკერების მიღება.

თავი 1. ლიტერატურის მიმოხილვა

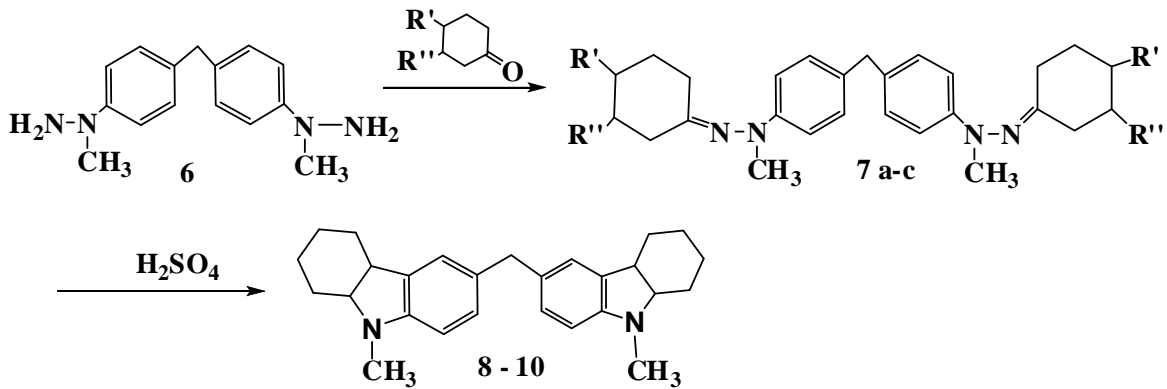
ამ თავში განხილულია ინდოლის ქიმიის განვითარების ზოგიერთი მნიშვნელოვანი მონაცემი ბისინდოლიური ნაერთების სინთეზისა და კვლევის მიმართულებით.

1.1. ბისინდოლილმეთანები

სამეცნიერო ლიტერატურაში აღწერილია ინდოლისა და მისი ნაწარმების მჟავით კატალიზირებადი კონდენსაციის რეაქციები სხვადასხვა ალდეჰიდებთან. ამ კონდენსაციის შედეგად მიიღება 3,3'-ბისინდოლილმეთანის ნაწარმები, რომლებშიც ჩამნაცვლებლები განლაგებულია ცენტრალურ ნახშირბადატომებთან [2,3,11-15].

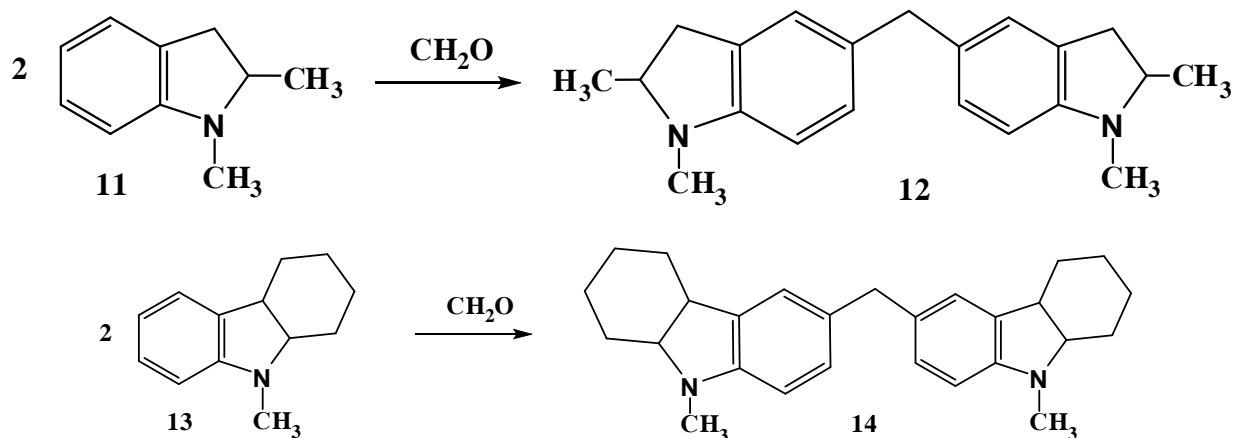
ი. ბრაუნმა 1908 წელს [16] N,N-დიმეთილდიფენილენმეთანდიჰიდრაზინის (6) სხვადასხვა კარბონილურ ნაერთებთან კონდენსაციის რეაქციის შესწავლისას აღმოაჩინა, რომ ნარევი განზავებული გოგირდმჟავას დამატებისას ენერგიულად მიმდინარეობს ეგზოთერმული რეაქცია, რომლის პროდუქტებია ბის(5-ინოლილ)მეთანის ნაწარმები (8-10) სქემა 3:

სქემა 3



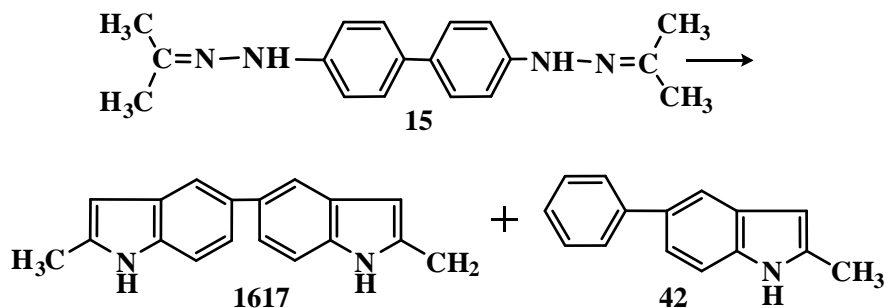
ვ. ბორუმ და გ. კინიტცმა ანალოგიური ბისინდოლილმეთანები მიიღეს 4,4'-დიჰიდრაზინოდიფენილმეთანისა და ციკლოპენტა-, ციკლოჰექსა- და ციკლოჰექსტანონების საფუძველზე ე. ფიშერის რეაქციით ყინულოვან ძმარმჟავაში [17].

ი. ბრაუნმა 1916 წელს [18] 1,2-დიმეთილინდოლისა (11) და ფორმალდეჰიდის დუღებით განზავებულ მარილმჟავაში 40% გამოსავლიანობით მიიღო 1,1',2,2'-ტეტრამეთილბის(5-ინოლინილ)მეთანი (12). ანალოგიურ პირობებში ჰექსაჰიდროკარბაზოლიდან (13) მიიღეს ანალოგიური დიმერული პროდუქტი (14) სქემა 4:



1.2. სიმეტრიული და არასიმეტრიული ბისინდოლები

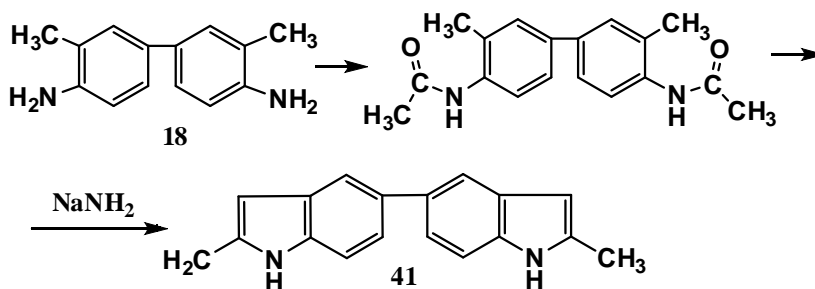
1887 წ. კ. არჰეიდტმა [41] აცეტონის 4,4'-დიფენილენდიჰიდრაზონის (15) ინდოლიზაციით 5%-იანი გამოსავლიანობით მიიღო 2,2'-დიმეთილ-5,5'-ბისინდოლი (16) (სქემა 5). თანაური პროდუქტის სახით გამოყოფილ იქნა 5-ფენილ-3-მეთილინდოლი (17) 3% გამოსავლიანობით:



17-ე ნაერთის წარმოქმნა ავტორმა ახსნა ერთი ჰიდრაზონულის ჯგუფის მოხლეჩით მე-15 ჰიდრაზონის ციკლიზაციის პროცესში.

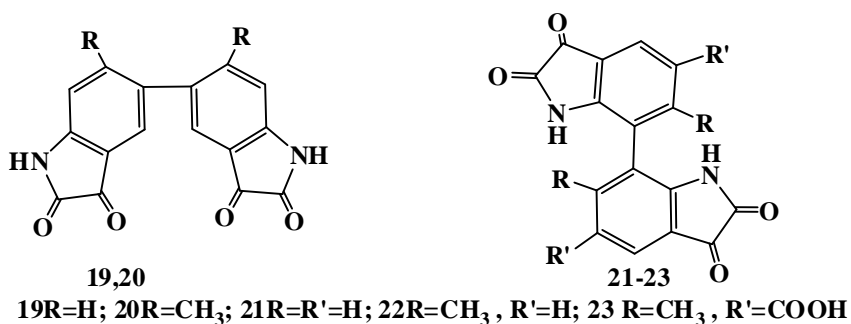
იგივე ბისინდოლი (16) მიღებულია 3,3'-დიმეთილბენზიდინიდან (18) მადელუნგის რეაქციით, გამოსავლიანობა 50% [92] (სქემა 6):

სქემა 6



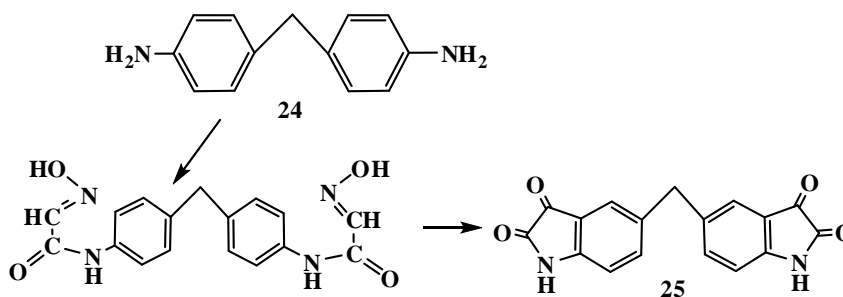
ბენზოლის ბირთვების ნახშირბადატომებით დაკავშირებული სიმეტრიული ბისინდოლების სინთეზი გაგრძელდა მოგვიანებითაც. 1949 წელს ნ. მიქსმა [42,43] ზანდმეირის მეთოდით მიიღო 5,5'-ბისიზატინის და 7,7'-ბისიზატინის ნაწარმები (19-23) (სქემა 7):

სქემა 7



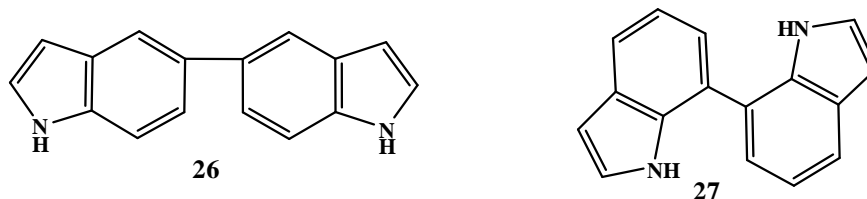
19-ე ბისიზატინი მიიღეს რუმინელმა ქიმიკოსებმა [44]. მანამდე 1921 წელს ვ. ბორუმ და რ. მაიერმა [45], 1927 წელს კი ი.ბრაუნმა [46] მიიღეს 5,5'-ბისიზატინომეტანი (25) ზანდმეირის მეთოდით 4,4'-დიამინოდიფენილმეტანის (24) გარდაქმნით (სქემა 8):

სქემა 8



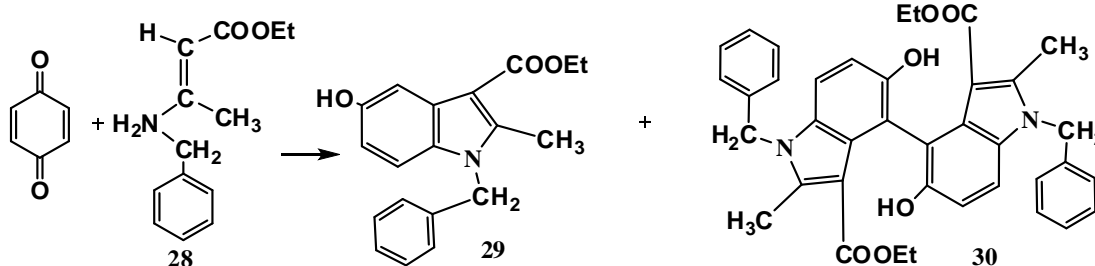
1977წ. 3. პლიენინგერმა **19**-ე და **21**-ე ბისიზატინები აღადგინა დიბორანით აბსოლუტურ ტეტრაჰიდროფურანში -75°C ტემპერატურაზე (სქემა 18) და მიიღო [47] ჩაუნაცვლებელი ბისინდოლები **26,27**:

სქემა 9



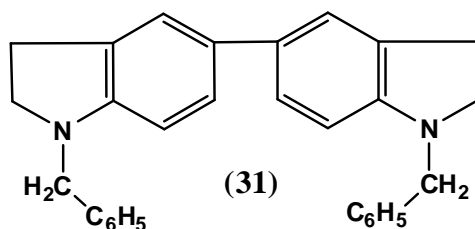
უ. კუკლენდერმა [48] ნენიცესკუს რეაქციის პირობებში ბენზოქინონის ურთიერთქმედებით **28**-ე ენოლთან მიზნობრივ პროდუქტთან (**29**) ერთად მიიღო 4,4'-ბისინდოლის 5,5'-დიჰიდროქსინაწარმი (**30**) (სქემა 10):

სქემა 10



აღწერილია N,N' -დიბენზილ-5,5'-ბის-ინდოლინი (**31**), რომელიც წარმოიქმნება თანამდე პროდუქტის სახით N -ბენზილ-5-ბრომინდოლის მეტალურ Na -თან ურთიერთქმედების შედეგად [49] (სქემა 11):

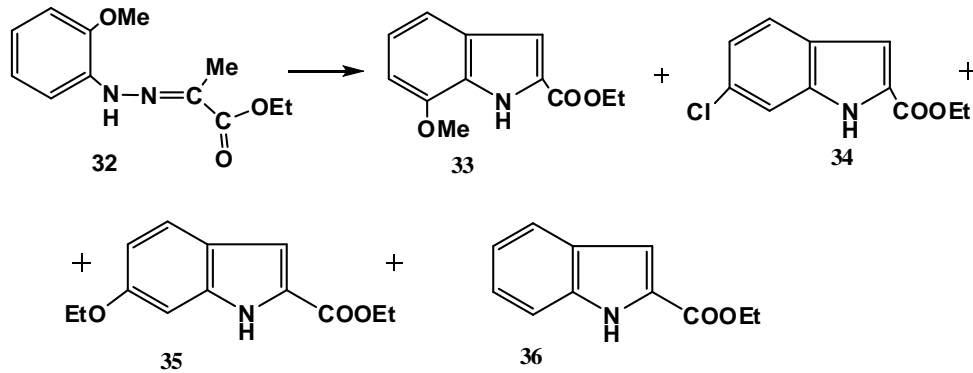
სქემა 11



იაპონელები მეცნიერების გამოკვლევათა სერიაში [50-56] შესწავლილია „არანორმალურად მიმდინარე ფიშერის რეაქცია“. ავტორები იტყობინებოდნენ, რომ **32**-ე ჰიდრაზონის

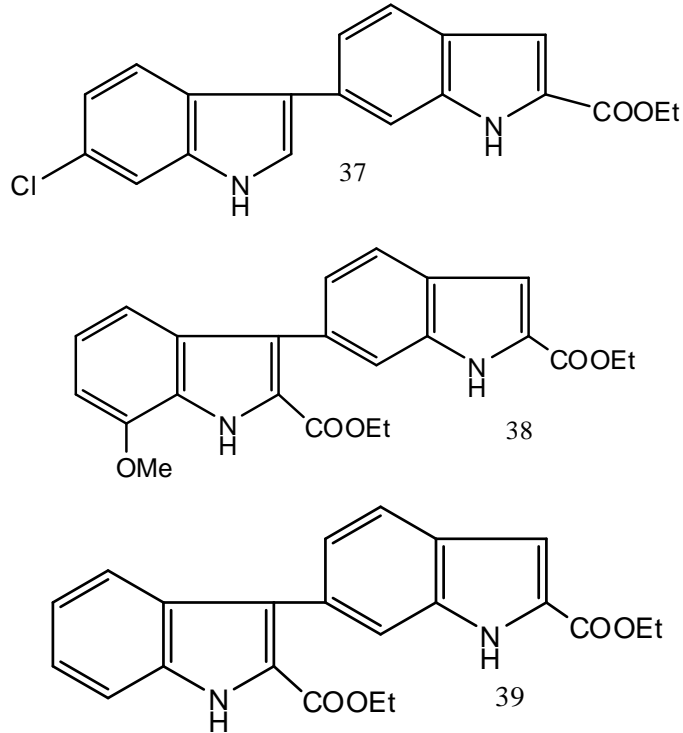
ციკლიზაციისას ეთანოლ/HCl-ში ან ეთანოლ/TsOH-ში მიზნობრივი პროდუქტის (**33**) გარდა, წარმოიქმნება **34-36**-ე ნაერთები (სქემა 12). ეს შესაძლებელია მეთოქსი ჯგუფის მიგრაციით, ჩანაცვლებით და მოხლეჩით (61):

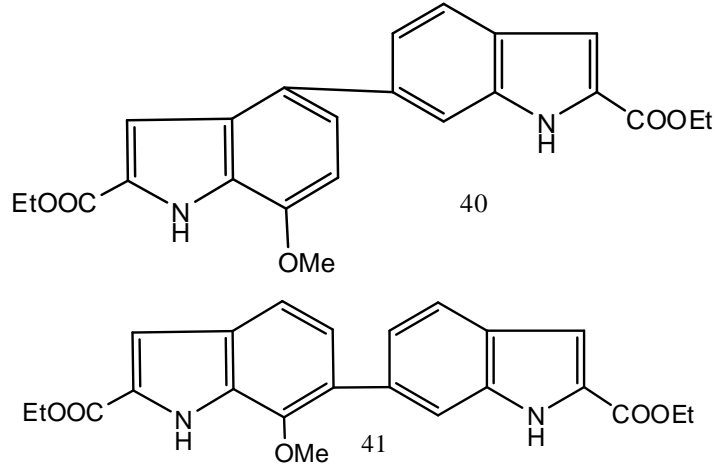
სქემა 12



თუ ნუკლეოფილის სახით იმოქმედებენ **34-36**-ე ნაერთები, შეიძლება წამრმოიქმნას **37-41**-ე ბისინდოლები [53-56] (სქემა 13):

სქემა 13

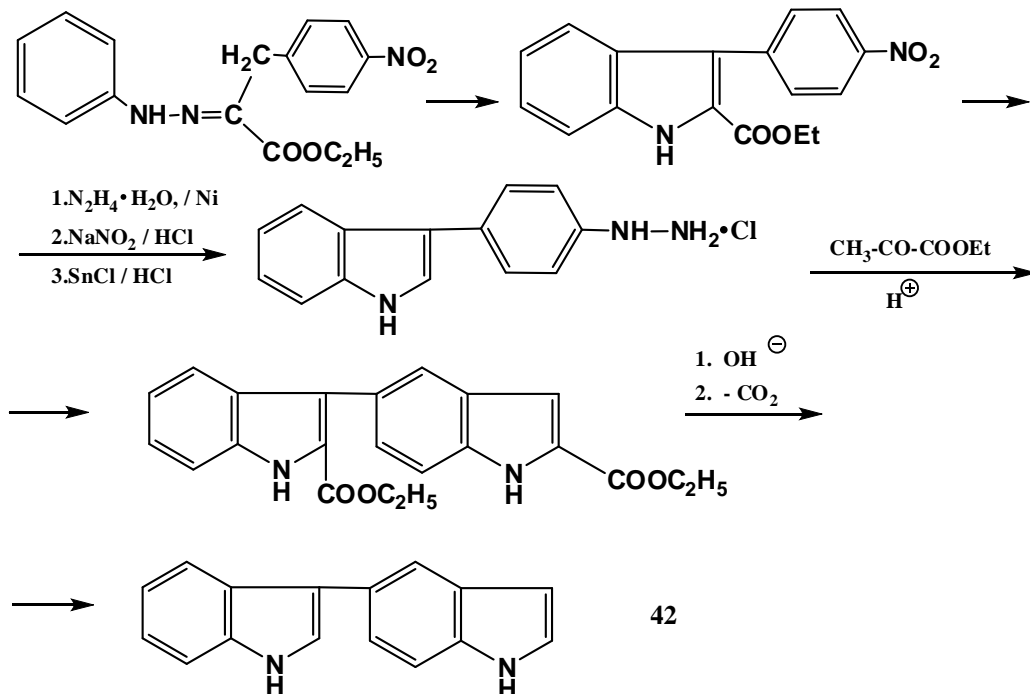




ზემოთ მოყვანილი სტრუქტურები ავტორების მიერ დადასტურებულია სპექტრული მეთოდებით, და ასევე, **37-41**-ე ნაერთების ფორმირებით ველსმაიერის მიხედვით. **37,38** და **40**-ე ნაერთები იძლევიან მონოფორმილწარმოებულებს, ხოლო **39** და **41**-ე დიფორმილწარმოებულებს.

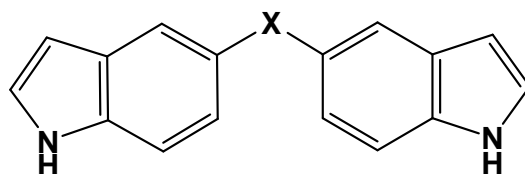
1978 წ მიღებულ იქნა ჩაუნაცვლებლი 3,5'-ბის-1H-ინდოლი (**42**) (სქემა14). სინთეზი ინდოლიზაციის ორ სტადიას მოიცავს [57]:

სქემა 14



გასული საუკუნის 70-იან წლებამდე ლიტერატურაში თითქმის არ მოიპოვებოდა ცნობები ისეთ ბისინდოლებზე, რომლებშიც ინდოლური ფრაგმენტები ბენზოლის ბირთვების ატომებით არის დაკავშირებული უშუალოდ, ან სხვადასხვა ჯგუფების მეშვეობით (სქემა 15):

სქემა 15



43

$X = \text{—}; \text{O}; \text{CH}_2; \text{SO}_2; \text{S}; (\text{CH}_2)_2; \text{CH}=\text{CH}; \text{C}_6\text{H}_4 \dots$

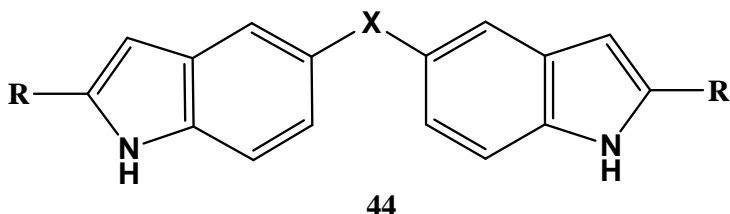
ამ ტიპის ბისინდოლები საინტერესო საკვლევი ობიექტებია - გააჩნიათ პიროლის ბირთვების ჩაუნაცვლებელი β -ნახშირბადატომები, რაც მათი ფუნქციონალიზაციის ფართო პერსპექტივებს ქმნის. მეტად აქტუალური იყო ამ სისტემების საფუძველზე მნიშვნელოვანი ინდოლური ნაერთების ბიფუნქციური ანალოგების სინთეზი, რომელთა შორის, დიდი ალბათობით, შესაძლებელია ახალი მრავალმხრივ საინტერესო თვისებების მქონე ნივთიერებების აღმოჩენა.

ივ. ჯავახიშვილის სახ. თბილისის სახელმწიფო უნივერსიტეტის ორგანული და ბუნებრივ ნაერთთა ქიმიის კათედრაზე გასული საუკუნის 70-იანი წლებიდან დაიწყო გამოკვლევები ახალი ჰეტეროციკლური სისტემების – სიმეტრიული ბისინდოლების სინთეზის მიმართულებით. მიღებულ იქნა რიგი ბისინდოლებისა (43). შემუშავებულია მათი მიღების ზოგადი პრეპარატიული მეთოდი, რომელიც ეყრდნობა ე.ფიშერის რეაქციას. სინთეზირებულია ამ სისტემების 3,3'-დიჩანაცვლებული ნაწარმები (44) - დიფორმილ-, დიმეთილამინომეთილ-, ბის-არილაზო- და სხვა. აგრეთვე დიკარბონმჟავები, მათი მარილები და ესტერები, ამიდები, ჰიდრაზიდები, პოლიმერები და სხვა (სქემა 16). ამ ნაერთებს შორის აღმოჩენილია ბიოლოგიურად აქტიური ნაერთები: ანტიმიკრობული, ანტივირუსული, კურარეს მსგავსი მოქმედების, სიმსივნის საწინააღმდეგო, ბიომაკრომოლეკულების ინტერკალატორები, მცენარეთა ზრდის რეგულატორები და ა.შ.

ამ ახალი ჰეტეროციკლური სისტემებიდან ყველაზე მეტად შესწავლილია ბის(ინდოლ-5-ილ)მეთანი (43, $X=\text{CH}_2$), ბის(ინდოლ-5-ილ)ოქსიდი (43, $X=\text{O}$) და ბის(ინდოლ-5-ილ)სულფონი (43, $X=\text{SO}_2$). განსაკუთრებით ბის(ინდოლ-5-ილ)მეთანი (43, $X=\text{CH}_2$).

44-ე (R=H; R'=COOH) დიკარბონმჟავას დინატრიუმის მარილი ეფექტური მცენარეთა ზრდის რეგულატორია, ეს აქტიურობა ამ ნაერთმა გამოავლინა ვაზის ფილოქსერაგამძლე ნამყენი ჯიშების გამოყვანის ტექნოლოგიაში. საძირე და სანამყენე კალმების ამ ნაერთის წყალხსნარში წინასწარი დასველება, ხელს უწყობს დაფესვიანების და შეხორცების პროცესს, რის შედეგადაც მაღალი ხარისხის ნერგების გამისავლიანობა საშუალოდ 30–40%-ით იზრდება [15].

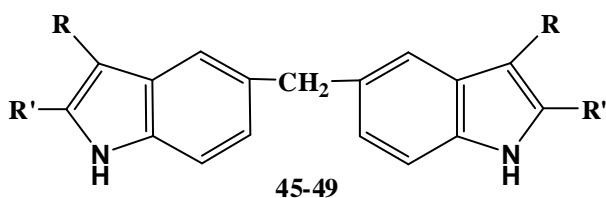
სქემა 16



X= O; CH₂; SO₂; R=H; COOH; COOC₂H₅; CONHR₃; CONH-NH₂ და სხვა;
R₂= CHO; CH₂N(CH₃)₂; N=N-Ar და სხვა.

სინთეზირებულია ამ სისტემის 2,2'- და 3,3'-დიჩანაცვლებული ნაწარმები ბის-მეოთხეულიამონიუმის მეთილსულფატი - ბის-გრამინის დიმეთილსულფატი (45), დინიტრილები (46,47), ტრიპტამინის ბისანალოგი (48), ტეტრაკარბონმჟავა (49), და სხვა [15] (სქემა 17):

სქემა 17

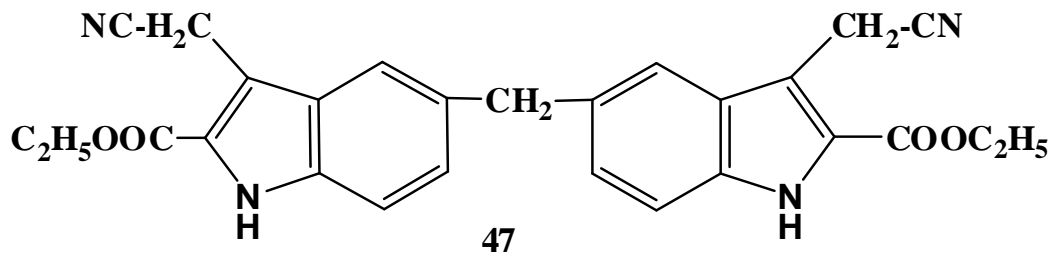
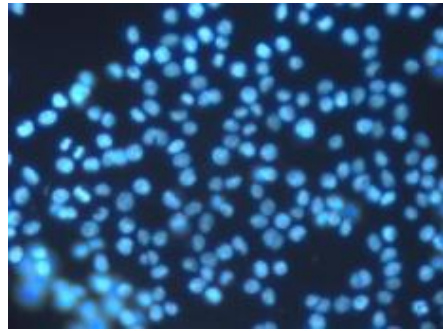
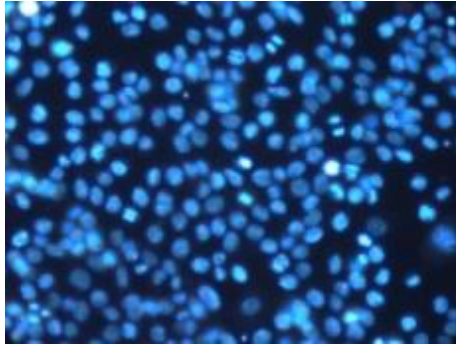


45 R=CH₂[N(CH₃)₃]HSO₄;
46 R=CH₂CN, R'=H;
47 R=CH₂CN, R'=COOC₂H₅;
48 R=CH₂-CH₂-NH-COCH₃, R'=H;
49 R=CH₂COOH, R'=COOH

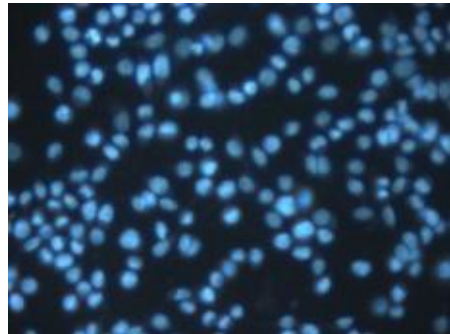
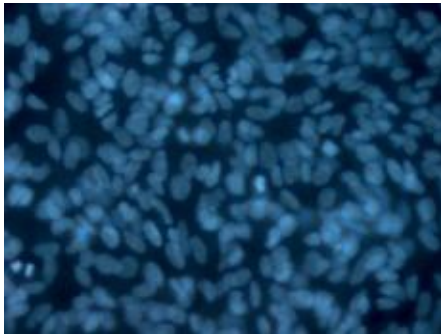
ბის-გრამინის დიმეთილსულფატი (45) ძლიერი კურარეს მსგავსი აქტიურობით ხასიათდება. მისი ზემოქმედებით წყდება ნერვულ-კუნთოვანი გადაცემა, რომელიც, შემდგომ, ანტიდოტის მოქმედების შედეგად მთლიანად აღდგება [58].

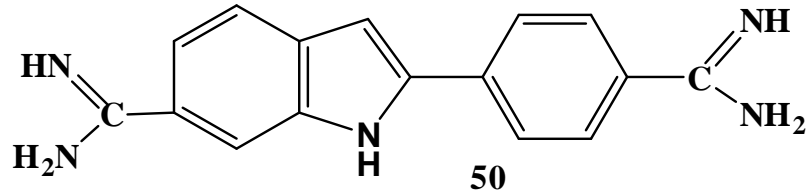
გერმანიის ე. ჰანოვერის უმაღლესი სკოლის ნეიროქირურგიის კლინიკაში პროფ. ჯ. კ. კრაუსის ხელმძღვანელობით დოქტორებმა ი. მიულერმა და კ. შვაბემ შეისწავლეს თსუ ორგანული ქიმიის კათედრაზე სინთეზირებული 14 ნივთიერება გლიობლასტომას უჯრედების

ფლუორესცენტული მარკირების უნარის გამოვლენის მიზნით. დიდი ინტერესი გამოიწვია 47-ე დინიტრილმა [59]. მას აღმოაჩნდა გლიობლასტომას უჯრედების ფლუორესცენტული მარკირების ძლიერი უნარი, რითაც არ ჩამოუვარდება ცნობილ ინტერკალატორსა და ფლუორესცენტულ ბიომარკერს 4',6-დიამიდინო-2-ფენილნდოლს (50) (იხ.ნახ. 1 და 2)



ნახ.1. 3,3'-დიციანიმეტილ-2,2'-დიეთოქსიკარბონილ-ბის(ინდოლ-5-ილ)მეთანით (47) მარკირებული უჯრედები.





ნახ. 2. 4',6-დიამიდინო-2-ფენილნდოლით (DAPI) (50) მარკირებული უჯრედები.

1.2.1. 2,5'- ბის-IH-ინდოლის სინთეზის გზები

ცნობილია, რომ ინდოლური ბირთვის სინთეზის საუკეთესო გზა არის ფიშერის რეაქციაზე დაფუძნებული მეთოდები. იგივე შეიძლება ითქვას სიმეტრიული და არასიმეტრიული ბისინდოლების სინთეზების შესახებაც. ზემოთ განხილული გამოკვლევების მონაცემები კარგად ადასტურებენ ამას სიმეტრიული ბისინდოლებისათვის. განხილულ მასალის მიხედვით ჩანს ამ მეთოდის უპირატესობა მოცემული ნაერთთა კალსისთვის. იგივე შეიძლება ითქვას არასიმეტრიული ბისინდოლების სინთეზის მეთოდების შესახებაც. ასე მაგალითად, ჩაუნაცვლებული 2,5'-ბის-IH-ინდოლის სინთეზისთვის გამოცდილ იქნა სამი გზა (სქემები 18-20). სიმეტრიული ბისინდოლების სინთეზისგან განსხვავებით ეს სქემა შეიცავს ციკლიზაციის ორ სტადიას ფიშერის მეთოდით მიხედვით.

საბოლოოდ ასეთმა მიდგომამ და შესაბამისი მეთოდების არჩევამ გაამართლა.

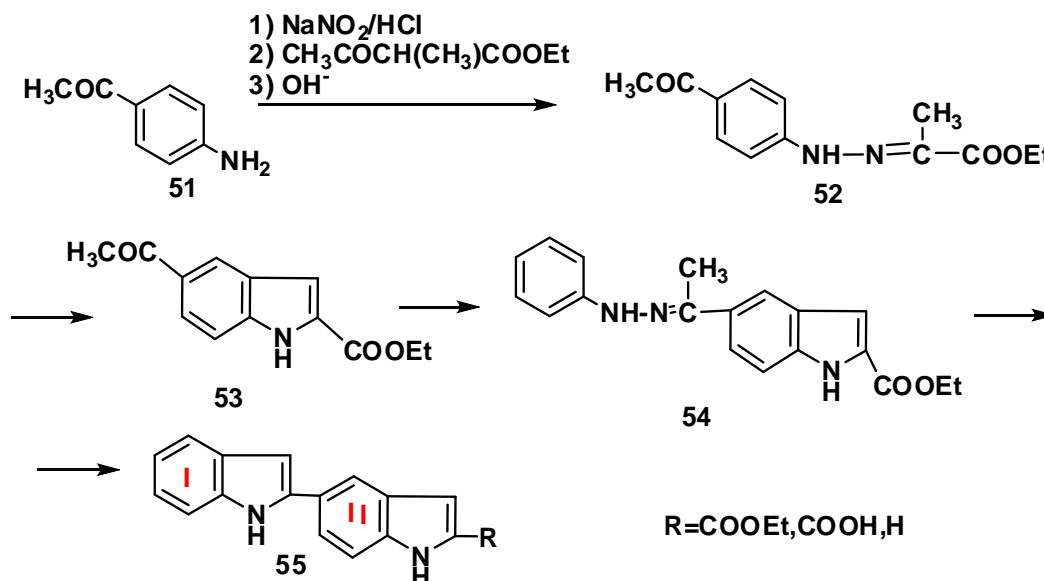
2,5'-ბის-IH-ინდოლის (55) სინთეზის პირველი ორი გზა (სქემები 18 და 19) მოიცავს პირველ საფეხურზე II ინდოლის ბირთვის აგებას და მიღებული 2-ელოქსიკარბონილ-5-აცეტილ-ინდოლის (53) შემდგომ გარდაქმნებს. მესამე გზა (სქემები 20) გულისხმობს პირველ საფეხურზე I ინდოლის ბირთვის აგებას და მიღებული - 2(პ-ნიტროფენილ)ინდოლის (62) შემდგომ გარდაქმნებს.

2,5'-ბის-IH-ინდოლის (55 R=H) სინთეზის პირველი გზა წარმოდგენილია სქემით 18. პიროყურძნის მჟავას ეთილესტერის 3-აცეტილფენილჰიდრაზონის (52) სინთეზი ჩატარებულია ჯგუ-კლინგემანის მეთოდით: პირველ საფეხურზე 3-ამინოაცეტოფენონის (51) დიაზოტირებით მიიღება 3-აცეტილფენილდიაზონიუმის ქლორიდი. მისი აზოშუქვლება აცეტომ-

მარმჟავას ეთილესტერთან და წარმოქმნილი აზოესტერის ჰიდროლიზი ჩატარდა ერთ სტადიად - აზოესტერის გამოყოფის გარეშე. 52-ე ჰიდრაზონი მიიღება მაღალი გამოსავლიანობით და არ საჭიროებს დამატებით გასუფთავებას.

წარმოდგენილი სქემის ერთ-ერთი უმნიშვნელოვანესი ნაწილი არის ციკლიზაციის საფეხურები ე. ფიშერის რაქციის მიხედვით. პიროყურძნის მჟავას ეთილესტერის 3-აცეტილფენილჰიდრაზონის (52) ციკლიზაციისათვის გამოყენებული იყო შემდეგი მაციკლირებელი რეაგენტები: მშრალი ქლორწყალბადის და კონც. გოგორდმჟავას სპირტხსნარი, გოგორდმჟავას ხსნარი ძმარმჟავაში, პოლიფოსფორმჟავა (პფმ) და პოლიფორსფორმჟავას ეთილესტერები(პფმე) და სხვა.

სქემა 18



საუკეთესო მაციკლირებელი რეაგენტებია: 52-ე ჰიდრაზონისთვის - პოლიფორსფორმჟავა 110-115°C, ხოლო 54-ე ჰიდრაზონისთვის - პოლიფოსფორმჟავას ეთილესტერები 120°C. პირველი ციკლიზაციით მიიღება 2-ეთოქსიკარბონილ-5-აცეტილინდოლი (53) 50% გამოსავლიანობით, ხოლო მეორე ციკლიზაციით 2'-ეთოქსიკარბონილ-2,5'-ბის-1H-ინდოლი (55 R=COOEt)

26% გამოსავლიანობით (ორივე შემთხვევაში გამოსავლიანობა მითითებულია სვეტზე გასუფთავების შემდეგ).

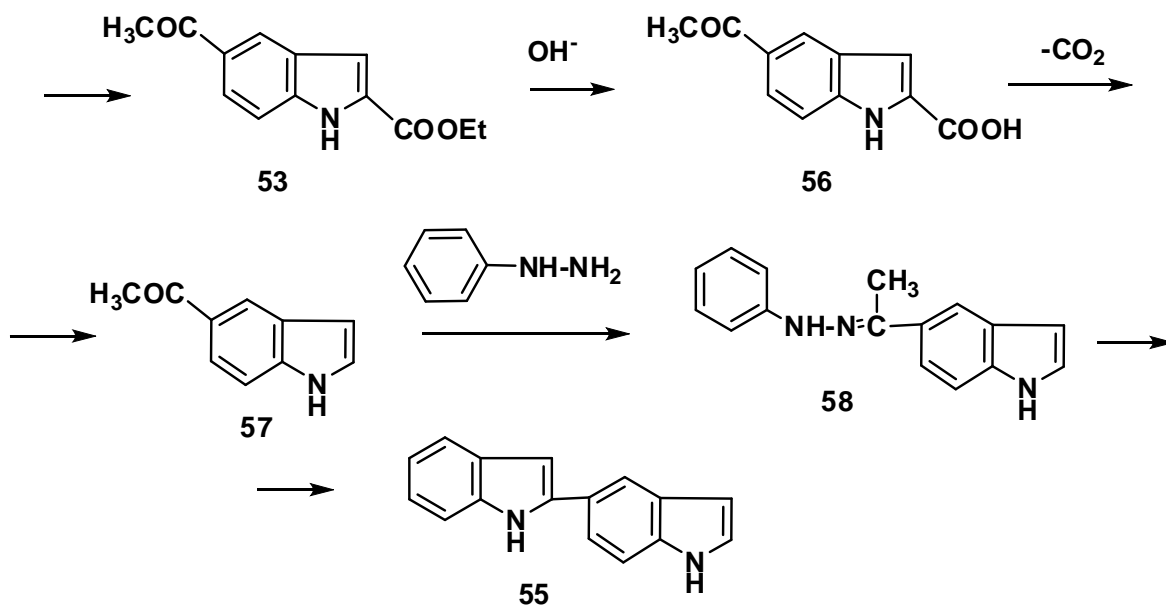
54-ე ჰიდრაზონის ციკლიზაციის პროცესში, 55-ე ესტერის გარდა, თანამდე პროდუქტის სახით წარმოიქმნება მისი პრველი ბირთვის N-ალკილირების პროდუქტი - 1-ეთილ-2'-ეთოქსიკარბონილ-2,5'-ბის-IH-ინდოლი 1-2% გამოსავლით. ავტორებს მიაჩნიათ, რომ ამ პროდუქტის წარმოქმნა შესაძლებელია 54-ე ჰიდრაზონის ალკილირებით პოლიფოსფორმჟავას ეთილესტერებთან ურთიერთქმედების შედეგად. თვითონ ბისინდოლი (55 $R=COOEt$) ამ პირობებში არ ალკილირდება.

2-ეთოქსიკარბონილ-5-აცეტილინდოლის ფენილჰიდრაზონის (54) სინთეზი განხორციელდა ეთილის ან იზოპროპილის სპირტში ძმარმჟავას მონაწილეობით.

2'-ეთოქსიკარბონილ-2,5'-ბის-IH-ინდოლის (55 $R=COOEt$) ესტერული ჯგუფის ჰიდროლიზით მიღებულია მჟავა 55 ($R=COOH$) 75% გამოსავლიანობით, მისი თერმული დეკარბოქსილირებით კი - ჩაუნაცვლებელი 2,5'-ბის-IH-ინდოლი (55 $R=H$) 46% გამოსავლიანობით.

ჩაუნაცვლებელი 2,5'-ბის-IH-ინდოლის (55 $R=H$) სინთეზის მეორე გზა წარმოდგენილია მე-19 სქემით. ამ მეთოდში ეთოქსიკარბონილური ჯგუფის ჰიდროლიზი და მიღებული მჟავას დეკარბოქსილირება ჩატარებულია ბისინდოლური სისტემის სინთეზის ადრეულ სტადიაზე - ციკლიზაციის მეორე საფეხურამდე.

სქემა 19

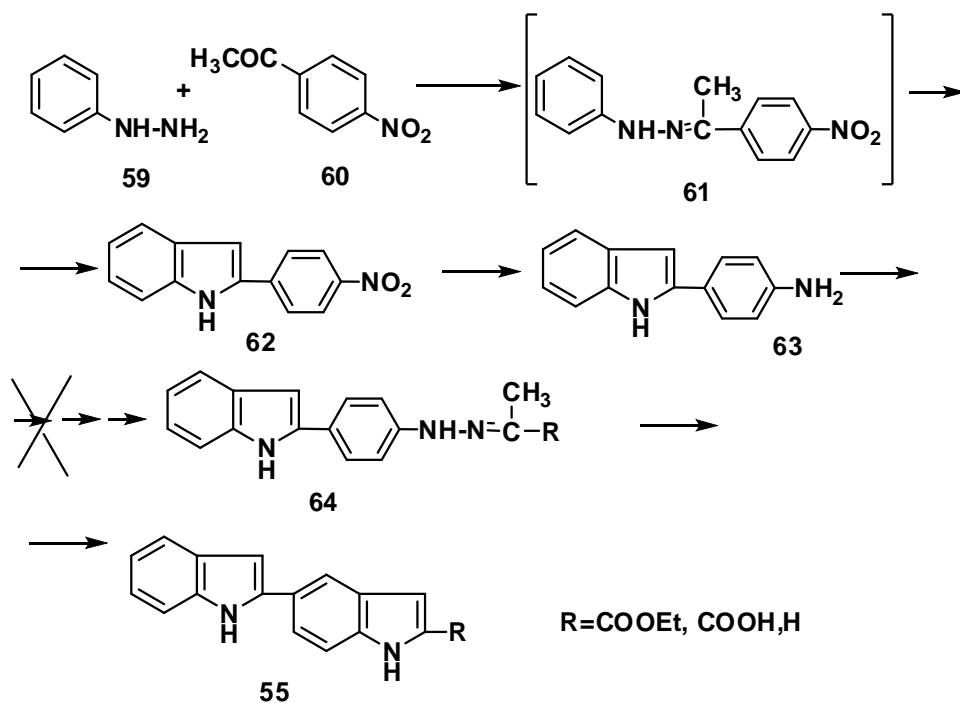


5-აცეტილინდოლი (57) 25% გამოსავლიანობით მიღებულია 2-ეთოქსიკარბონილ-5-აცეტილინდოლის (53) ესტერული ჯგუფის ჰიდროლიზით და შესაბამისი მჟავას 56 დეკარბოქსილირებით. 5-აცეტილინდოლის ფენილჰიდრაზონს (58) იღებდნენ ბენზოლში, ძმარმჟავას არეში 85% გამოსავლიანობით.

58-ე ჰიდრაზონის ციკლიზაციის რეაქცია ასევე შესწავლილია სხვადასხვა მჟავური კატალიზატორების მონაწილეობით, თითოეული მათგანის ეფექტურობა შემოწმებულია ტემპერატურისა და რეაქციის დროის ცვლილებებით. საუკეთესო შედეგი მიღწეულ იქნა პოლიფოსფორმჟავს ეთილესტერებში (28% გამოსავლიანობა). თუმცა, რეაქცია მიმდინარეობს მნიშვნელოვანი შეფისვით, რაც გამოწვეულია ჩაუნაცვლებელი პიროლის ბირთვის აციდოფობურობით. ანუ, ამ გზით ავტორებმა ვერ მოახერხეს მიზნობრივი 55-ე ბისინდოლის ჯამური გამოსავლიანობის გაზრდა.

2,5'-ბის-1H-ინდოლის (55) მიღება მესამე გზით (სქემა 20) შეუძლებელი აღმოჩნდა.

სქემა 20



61-ე ჰიდრაზონის ციკლიზაციისათვის საუკეთესო აგენტია პოლიფოსფორმჟავა (პფმ) 90°C. 2-3-ნიტროფენილინდოლის (62) გამოსავლიანობა სვეტზე გასუფთავების შემდეგ შეადგენს 31%. შემდგომში ეს ნაერთი მიღებულია ერთ საფეხურად ფენილჰიდრაზინისა (59) და 3-ნიტროაცეტოფენონის (60) ნარევიდან, შუალედური 61-ე ჰიდრაზონის გამოყოფის გარეშე. რეაქციას ატარებდნენ 40-45°C ტემპერატურაზე ~1 საათის განმავლობაში. 2-3-ნიტროფენილინდოლის (62) გამოსავლიანობა თითქმის რაოდენობრივია.

2(3-ნიტროფენილ)ინდოლის (62) აღდგენა განხორციელეს დიიმიდით (ჰიდრაზინჰიდრატი / Ni რენე) მდულარე სპირტსნარში. რეაქცია მიმდინარეობს სწარავად და მაღალი გამოსავლიანობით.

64-ე ჰიდრაზონის სინთეზი ვერ განხორციელდა ვერც ჯეპ-კლინგემანის მეთოდით და ვერც კლასიკური მეთოდით - შესაბამისი შუალედური არილჰიდრაზინის გავლით. ეს წარუმატებლობა სავარაუდოდ გამოწვეულია 2-3-ამინოფენილინდოლის (63) დიაზოტირების დროს მიმდინარე ისეთი თანამდე პროცესებით, როგორცაა 2-3-ამინოფენილინდოლის (63) და მისი დიაზოტირების პროდუქტის N- და β-ნიტროზირებით, აგრეთვე აზოშეუღლებით საწყის ამინთან (63) და სხვა. ამის გამო წარმოიქმნება მიზნობრივი და თანამდე პროდუქტების რთული ნარევი. ამ ნარევის აღდგენით ვერ მიიღეს შესაბამისი ჰიდრაზინი. ამ ნარევიდან

დიაზონიუმის მარილის გამოყოფა შეუძლებელია შემადგენელი კომპონენტების არამდგრადობის გამო.

ასე რომ, საუკეთესო აღმოჩნდა პირველ სქემაზე წარმოდგენილი მეთოდი.

დასკვნის სახით შეიძლება ითქვას, რომ ზემოთ მოტანილი არასრული ლიტერატურული მონაცემების განხილვის მიხედვით შეიძლება დავასკვნათ, რომ ინდოლისა და ბისინდოლების სფეროში სინთეზური გამოკვლევების შედეგად კიდევ ბევრი საინტერესო სამეცნიერო და პრაქტიკული მნიშვნელობის შედეგის მიღწევაა შესაძლებელი. ეს განსაკუთრებით სიმეტრიული 5,5'-ბისინდოლების სფეროს ეხება. სწორედ ამით არის განპირობებული ჩვენი გამოკვლევის თემატიკის შერჩევა, რომელიც თსუ ორგანული ქიმიის კათედრის თემატიკის შემადგენელი ნაწილია.

თავი 2. ექსპერიმენტული მონაცემების განსჯა

სასარგებლო თვისებების მქონე ახალი ნივთიერებების ძიება მნიშვნელოვანი და მუდმივად აქტუალური პრობლემაა. შექმნილია მრავალი ახალი ქიმიური საშუალება, რომლებიც საფუძვლად დაედო ისეთი დარგების განვითარებას, როგორცაა მედიცინა, ელექტრონიკა, პოლიმერული მასალების წარმოება, ფლუორესცენტული მიკროსკოპია, გამოსახულებით-მართვადი ქირურგია ...

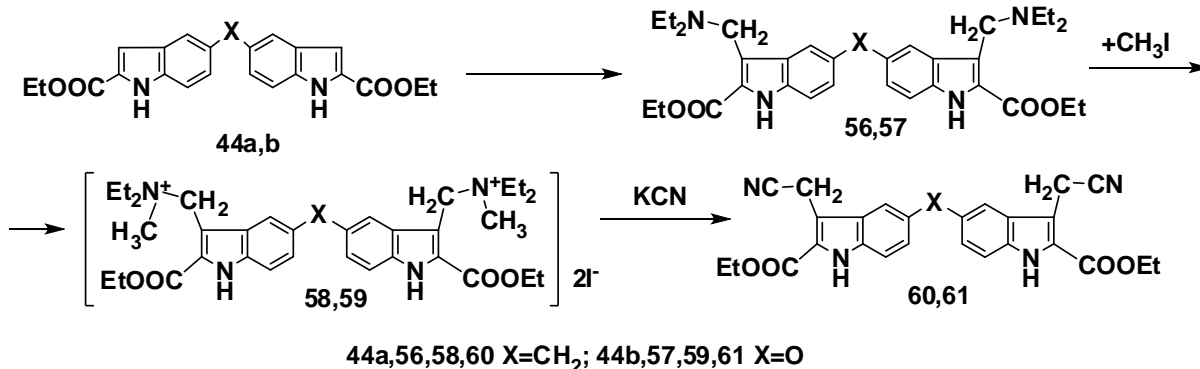
თანამედროვე თერაპიული საშუალებების უმრავლესობა ძირითადი ფიზიოლოგიურად აქტიური ინგრედიენტის სახით შეიცავს ჰეტეროციკლურ ნაერთებს. განსაკუთრებით აღსანიშნავია აზოტშემცველი ჰეტეროციკლური სისტემები (მათ შორის ინდოლური), რომელთა ბაზაზეც შექმნილია უამრავი სამკურნალო პრეპარატი. შესავალ ნაწილში ჩვენ აღვნიშნეთ ზოგიერთი ახალი ბუნებრივი და სინთეზური ინდოლშემცველი ნაერთი, რომლებმაც მნიშვნელოვანი წვლილი შეიტანეს ჰეტეროციკლურ ნაერთთა ქიმიის ახალი მიმართულებების ჩამოყალიბება-განვითარებაში. ამ მხრივ, როგორც ზემოთ აღვნიშნეთ, განსაკუთრებული წარმატება ხვდა წილად ერთ-ერთ არილინდოლს - 4',6-დიამიდინო-2-ფენილინდოლს (DAPI), რომელმაც ნამდვილი ბუმი გამოიწვია ფლუორესცენტულ მიკროსკოპიაში როგორც უჯრედის ფლუორესცენტულმა მარკერმა. ამ უნარის გარდა მას აღმოაჩნდა აგრეთვე სიმსივნის საწინააღმდეგო აქტიურობა.

წინასწარი გამოკვლევების შედეგად დადგენილია, რომ გლიობლასტომას უჯრედების ფლუორესცენტული მარკირება 4',5-დიბრომ-2-ფენილინდოლითა და 3,3'-დიციანომეთილ-2,2'-დიეთოქსიკარბონილ-ბის(ინდოლ-5-ილ)მეთანით გაცილებით კონტრასტულ სურათს იძლევა DAPI-თან შედარებით. ეს გამოცდა ჩატარებულია გერმანიის ქ. ჰანოვერის სამედიცინო უნივერსიტეტის ნეიროქირურგიის კლინიკაში [59].

ჩვენ 3,3'-დიციანომეთილ-2,2'-დიეთოქსიკარბონილ-ბის(ინდოლილ-5)მეთანი (47) მივიღეთ (სქემა 21) საბაკალავრო გამოკვლევის პროცესში. ადრე აღწერილ მეთოდში [15] დინიტრილის მისაღებად გამოყენებულიყო წინასწარ გამოყოფილი ბის-გრამინის დიმეთილსულფატი (45). ჩვენ 44-ე ბისინდოლური დიესთერების ($R=COOEt$, $X=CH_2,O$) მანიხის რეაქციის მიხედვით ბის-ამინომეთილირება ჩავატარეთ დიეთილამინის, ფორმალინის და ძმარმჟავას

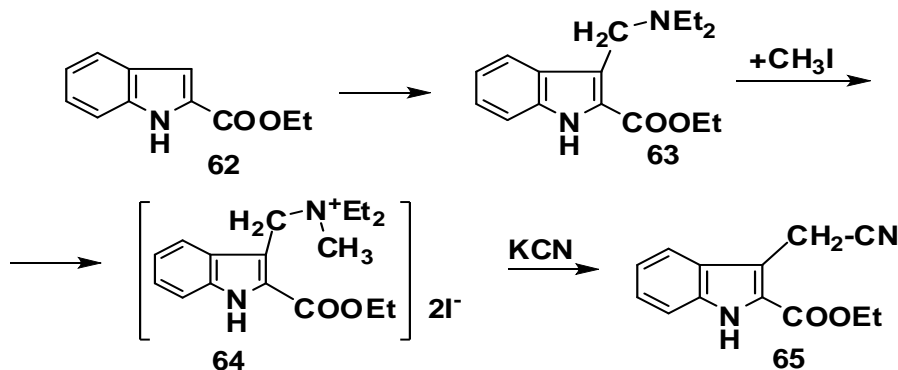
საფუძველზე მომზადებული კომპლექსით 60–65°C ტემპერატურის პირობებში აღწერილი მეთოდის ანალოგიურად. რეაქციის პროდუქტები მივიღეთ თითქმის რაოდენობრივი გამოსავლიანობით (სქემა 21). გრამინის ბის-დიეთილანალოგები (56,57) გასუფთავებისათვის საკმარისი აღმოჩნდა ძმარმჟავას წყალხსნარიდან გადალექვა.

სქემა 21



აღსანიშნავია, რომ გრამინის ბის-დიეთილანალოგები (56,57) ახალი ნივთიერებებია. ბის-ციანომეტილ ნაწარმები (60,61) მივიღეთ ერთ საფეხურად – „in situ“ – შუალედური ბის-მეოთხეული მარილების (58,59) გამოყოფის გარეშე. შედარებისათვის და ფლუორესცენტული თვისებების გამოსაცდელად მივიღეთ აგრეთვე მონონიტრილი (65) 2-ეთოქსიკარბონილინ-დოლის (62) საფუძველზე ზემოთ აღწერილის ანალოგიურად 22-ე სქემაზე ნაჩვენები გარდაქმნებით.

სქემა 22



გრამინის დიეთილანალოგი (63) მივიღეთ მაღალი გამოსავლიანობით, მისი გასუფთავებისათვის ასევე საკმარისი აღმოჩნდა ძმარმჟავას წყალხსნარიდან გადალექვა. ეს ნაერთიც არ

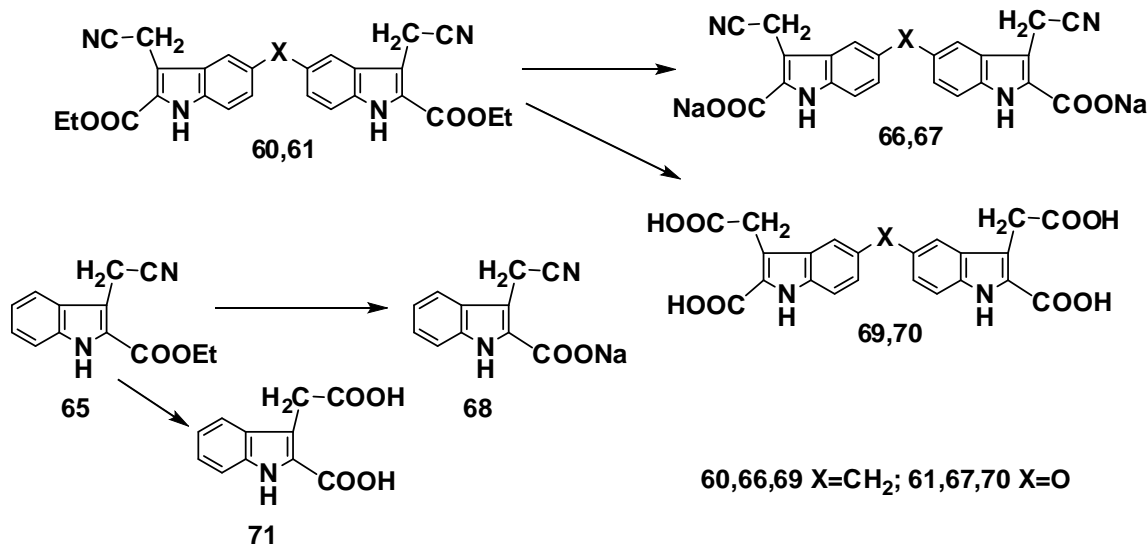
არის აღწერილი ლიტერატურაში. ციანომეთილ ნაწარმი (65) ასევე მივიღეთ ერთ საფეხურად – „in situ“ – შუალედური მეოთხეული მარილის (64) გამოყოფის გარეშე.

გრამინის დიეთილანალოგების (57,58 და 63) კვატერნიზაციის და მეოთხეული ამონიუმის ჯგუფის ნუკლეოფილური ჩანაცვლების „in situ“ ჩატარება (შუალედური მეოთხეული მარილების (56,57 და 64) გამოყოფის გარეშე) საგრძნობლად ამარტივებს პროცესს.

ფუნდამენტური და პრაქტიკული ორგანული ქიმიის თვალსაზრისით დიდ ინტერესს იწვევს ამ ნივთიერებების ნიტრილური და ესტერული ჯგუფების გარდაქმნის რეაქციების შესწავლა კონკურენტულ პირობებში. საინტერესოა ამ ჯგუფების ქცევის თავისებურებების გამოვლენა მათთვის დამახასიათებელი ზოგიერთი რეაქციის პირობებში. ჩვენი გამოკვლევის მიზნებში გათვალისწინებული იყო ამ ნაერთების ნაწილობრივი და სრული ჰიდროლიზი, ნიტრილური ჯგუფის აღდგენა და მჟავით კატალიზირებადი ალკოჰოლიზი, ორივე ჯგუფის ჰიდრაზინოლიზი.

პირველ რიგში ჩატარდა სამივე ნიტრილის (60,61 და 65) ჰიდროლიზი ეთანოლში ნატრიუმის ტუტის განზავებული სპირტხსნარით სქემა 23:

სქემა 23



მე-60,61 და 65 ნიტრილების სპირტხსნარების ნატრიუმის ტუტის განზავებულ სპირტხსნართან 3 საათის დუღების პირობებში ილექება შესაბამისი 66-68-ე მარილები. ეს მარილები მიღებულია ნიტრილების წყალში ხსნადი ფორმების სახით ინტერკალაციური და ბიომარკერული თვისებების შესწავლის მიზნით.

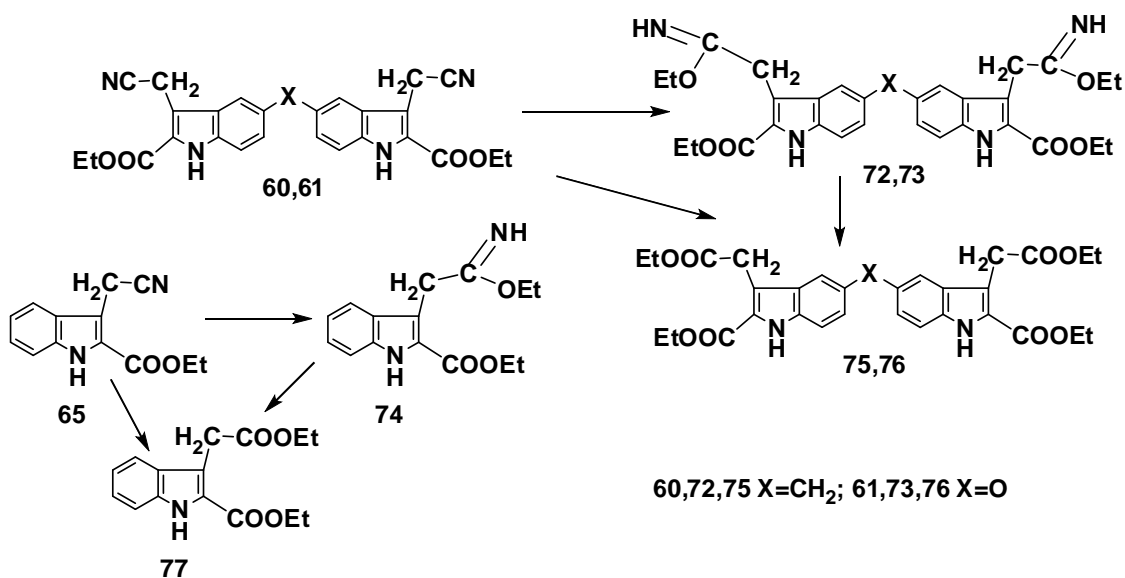
ამავე ნიტრილების სრული ჰიდროლიზი ჩატარებულია ნატრიუმის ტუტის წყალხსნარში დუღებით გამჭვირვალე ხსნარის მიღებამდე (~3 სთ). მიღებული ხსნარების შემყავებისას შესაბამისი მჟავები (69-71) გამოიყოფა ნალექის სახით (სქემა 23).

ნიტრილების აბსოლუტური სპირტხსნარების მშრალი ქლორწყალბადით გაჯერებისას მიმდინარეობს $C\equiv N$ ზმის ალკოჰოლიზი. დაბალ ტემპერატურაზე ხდება არასრული მჟავა ალკოჰოლიზი შესაბამისი იმინოესტერის წარმოქმნით, ტემპერატურის მომატებისას კი რეაქცია მიდის ბოლომდე - სრული მჟავა ალკოჰოლიზის პროდუქტის, შესაბამისი მჟავას ეთილესტერის წარმოქმნამდე.

იმინოესტერები საუკეთესო შუალედური პროდუქტებია მჟავების სხვადასხვა ნაწარმების მისაღებად. იმინოესტერის ჰიდროლიზით მიიღება მჟავა, ალკოჰოლიზით - ესტერი, ამინოლიზით - ამიდინი, ჰიდრაზინოლიზით - ამიდრაზონი და ა.აშ.

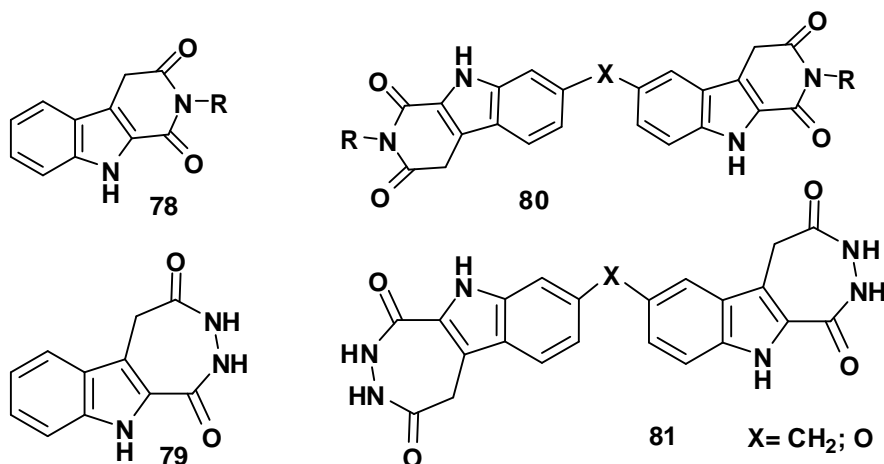
ჩვენ მე-60,61 და 65 ნიტრილებისათვის ეს რეაქცია ჩავატარეთ სხვადასხვა ტემპერატურულ ინტერვალში $-10-0^{\circ}C$ -დან (გამაცივებელი ნარევი) ხსნარის დუღებამდე ($\sim 78-80^{\circ}C$). ამ რეაქციის შეჩერება იმინოესტერების (72-74) საფეხურზე ვერ შევძელით - ყოველთვის მიიღება სრული ალკოჰოლიზის პროდუქტები - შესაბამისი ტეტრა-(75,76) და დი-(77) ესტერების სახით სქემა 24.

სქემა 24



რეაქციის მსვლელობისას ქრომატოგრაფიული კონტროლით დადგენილია შუალედური იმინოესტერების წარმოქმნა, მაგრამ, ჩვენ ვერ შევძელით მათი გამოყოფა ვერც თავისუფალი ფუძის, ვერც შესაბამისი ჰიდროქლორიდის სახით. აღსანიშნავია, რომ 76-ტეტრაესტერი არ არის აღწერილი ლიტერატურაში. 75-ტეტრაესტერი აღწერილია [15], აღწერილია აგრეთვე 77-ე დიესტერი და შესაბამისი მჟავა [62]. 77-ე დიესტერი შუალედური პროდუქტია 4,9-დიჰიდრო-1H-პირიდო[3,4-b]ინდოლ-4H,9H-1,3-დიონის (78), 2,3-დიჰიდრო-[1,2]დიაზეპინო[4,5-b]ინდოლ-5H,10H-1,4-დიონის (79) და მსგავსი ინდოლშემცველი ჰეტეროციკლური სისტემების, ხოლო 75,76-ე ტეტრაესტერები, მათი უაღრესად საინტერესო მრავალმხრივ პერსპექტიული ახალი ბის-ანალოგების (80,81) მისაღებად სქემა 24.

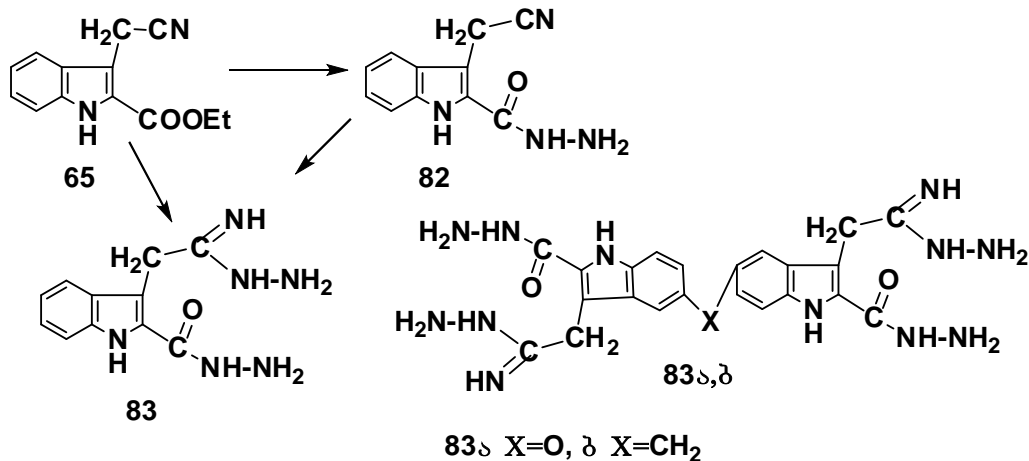
სქემა 24



რადგან ვერ მოვახერხეთ 72-74-ე იმინოესტერების გამოყოფა და გარდაქმნების ჩატარება, გადაწყდა შეგვესწავლა მე-60,61 და 65 ნიტრილების ურთიერთქმედების რეაქციები ჰიდრაზინჰიდრატიან, ანუ ამ ნაერთების ჰიდრაზინოლიზი. რეაქციები ჩავატარეთ ჰიდრაზინჰიდრატიან და სუბსტრატის სხვადასხვა რაოდენობრივი თანაფარდობის პირობებში. კერძოდ, ეკვიმოლური თანაფარდობით, ან ჰიდრაზინჰიდრატიან დიდი სიჭარბის პირობებში. ეკვიმოლური თანაფარდობა 65-ე ნიტრილისათვის შეიძლება გამოისახოს ორ ვარიანტად სუბსტრატ:რეაგენტი, 1:1 ან 1:2. აქ გასათვალისწინებელია ესტერული ჯგუფის შედარებით მაღალი რეაქციისუნარიანობა. ანუ შესაძლებელია მხოლოდ ესტერული ჯგუფის ჰიდრაზინოლიზი (1:1), პროდუქტი - 3-ციანომეთილ-1H-ინდოლ-2-კარბჰიდრაზიდი (82), ან ორივე ჯგუფის ჰი-

დრაზინოლიზი (1:2) პროდუქტი შესაბამისი 3-ამიდრაზონომეთილ-1H-ინდოლ-2-კარბჰიდრაზიდი (83) სქემა 25.

სქემა 25



მე-60, 61 დინიტრილების შემთხვევაში ეკვიმოლური თანაფარდობა შეიძლება გამოიხატოს ორ ვარიანტად სუბსტრატი:რეაგენტი, 1:2 ან 1:4. ანუ, ამ შემთხვევაში შესაძლებელია მინიმუმ ორ-ორი პროდუქტის - მე-82 და 83-ე ნაერთების ბის-ანალოგების მიღება. არ შეიძლება გამოირიცხოს აგრეთვე ოლიგო- ან პოლიჰიდრაზიდების წარმოქმნა.

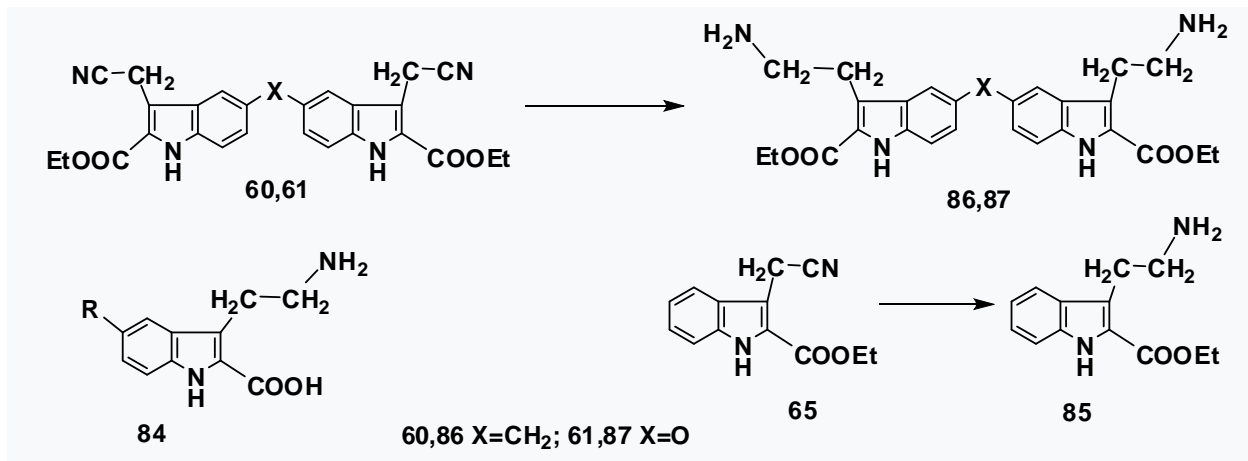
სპირტის (ეთანოლი, ან პროპანოლ-2) არეში დუღების პირობებში რეაქცია არ მიმდინარეობს. ჭარბ ჰიდრაზინჰიდრატი დუღების პირობებში მიიღება მრავალკომპონენტური ნარევი, რომელთაგან ინდივიდუალური ნაერთების გამოყოფა ვერ მოხერხდა. ვცადეთ გადაკრისტალდება ეთანოლიდან. ერთ შემთხვევაში მოხერხდა 61-ე დინიტრილის ჰიდრაზინოლიზის პროდუქტის მცირე რაოდენობით გამოყოფა. სავარაუდოდ, რეაქციაში შევიდა ორივე (ნიტრილურიც და ესტერულიც) ჯგუფები. ინფრაწითელი სპექტრის თანახმად (იხ. ქვემოთ, ნახ. 9) ეს არის 3,3'-დი(ამიდრაზონომეთილ)-ბის(ინდოლილ-5)ოქსიდ-2,2'-დიკარბჰიდრაზიდი (83 ა).

ინდოლის ნაწარმებს შორის ტრიპტოფანთან ერთად ყველაზე მნიშვნელოვანი ნაერთებია ბიოგენური ამინები ტრიპტამინი და სეროტონინი, რომელთა გარეშე წარმოუდგენელია ადამიანის და ცხოველური ორგანიზმების არსებობა

ტრიპტამინის ნაწარმების მიღების ხერხები განზოგადებულია პატენტში [63]. აღწერილია 3-(2-ამინოეთილ)ინდოლ-2-ილკარბომმჟავა და მისი 5-ჩანაცვლებული ნაწარმები(84), რომლებიც შაკიცის სამკურნალო პრეპარატებია სქემა 26..

მე-60, 61 და 65 ნიტრილები აღვადგინეთ დიიმიდით (რენეს ნიკელი/ჰიდრაზინჰიდრატი) მდულარე სპირტსნარში 3 საათის განმავლობაში.

სქემა 26



მე-60, 61 დინიტრილების აღდგენის პროდუქტები β-ამინოეთილ ნაწარმები (86,87) - შესაბამისად, ტრიპტამინისა და სეროტონინის ბის-ანალოგებია. მსგავსი ტიპის ნაერთებიდან აღსანიშნავია ადრე სინთეზირებული 3,3'-დი-(2-N-აცეტილამინოამინოეთილ)-ბის(ინდოლილ-5)მეთანი [15].

სინთეზირებული ნაერთების აღნაგობის დასადასტურებლად გამოვიყენეთ ჩვენთვის შესაძლებელი ინფრაწითელი სპექტრების მონაცემები.

3,3'-დიციანომეთილ-ბის(ინდოლილ-5)მეთან-2,2'-კარბონმჟავას, 3,3'-დიციანომეთილ-ბის(ინდოლილ-5)ოქსიდ-2,2'-კარბონმჟავას და 3-ციანომეთილ-ინდოლილ-2-კარბონმჟავას ნატრიუმის მარილების 66-68 ინფრაწითელი სპექტრებში ინდოლური NH- და ესტერული C=O ჯგუფების მახასიათებელი შთანთქმის ზოლების გარდა, შესაბამისად 2257,10; 2257,15 და 2262,2 სმ⁻¹ უბნებში (ნახ. 3-5) შეინიშნება ნიტრილური ჯგუფის მახასიათებელი ზოლებიც.

ანალოგიური ზოლები არის 65 და 61- ნიტრილების ინფრაწითელი სპექტრების 2248,44 და 2245,87 სმ⁻¹ უბნებში შესაბამისად (ნახ. 6, 7). ნახ. 3-5-ზე შეინიშნება აგრეთვე კარბოქსილატანიონების (-COO⁻) მახასიათებელი შთანთქმის ზოლები 1576-1598 სმ⁻¹ უბანში.

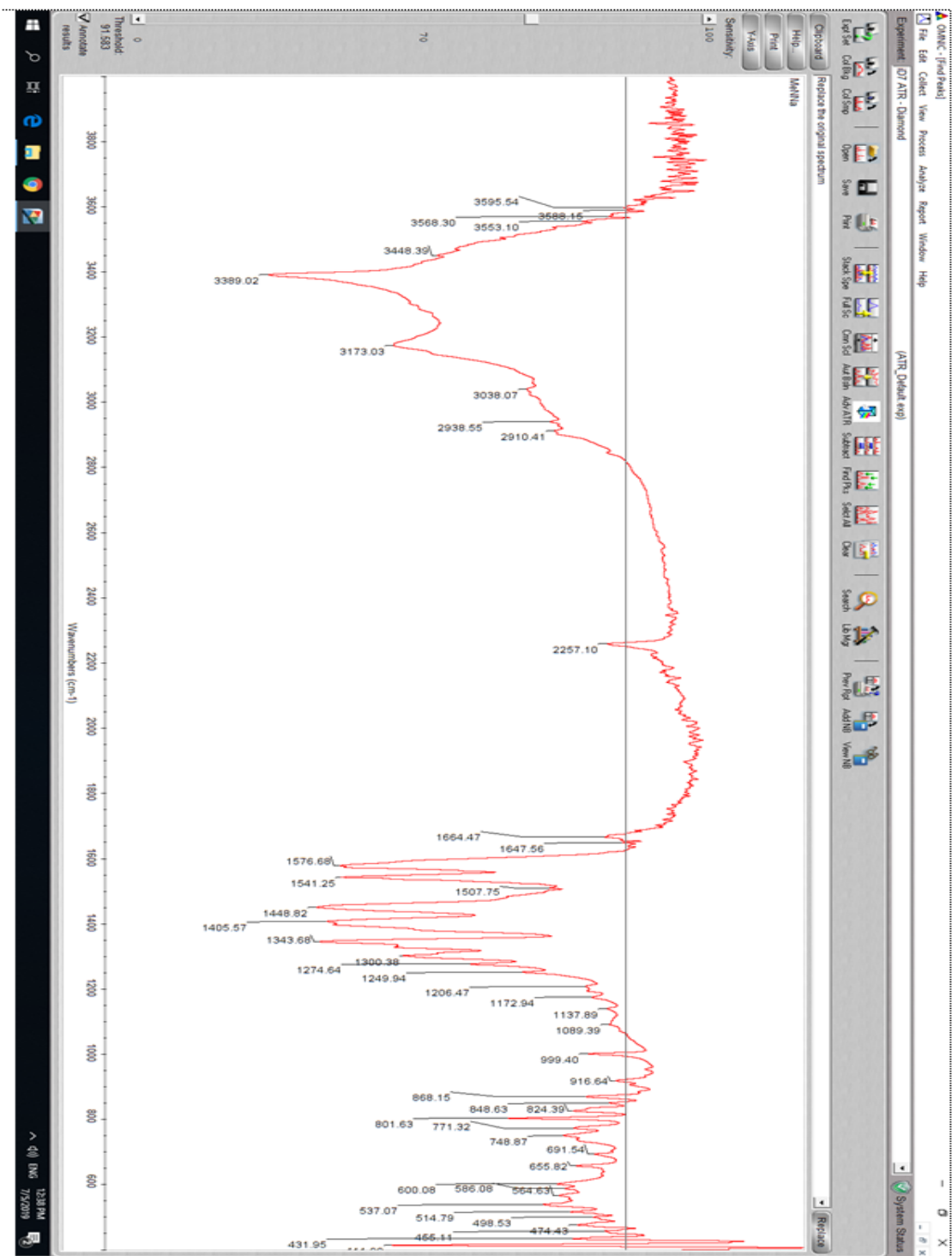
როგორც ზემოთ იქნა აღნიშნული, 76-ტეტრაესტერი არ არის აღწერილი ლიტერატურაში. ნახ. 8-ზე მოტანილია ამ ნაერთის ინფრაწითელი სპექტრი, რომლის შედარებით შესაბამისი დინიტრილის სპექტრთან (ნახ. 6) ნათლად ჩანს, რომ ორივე ნიტრილური ჯგუფი სრულად

შევიდა ალკოჰოლიზის რეაქციაში. სპექტრზე გამოკვეთილია ინდოლური NH-ჯგუფის ინტენსიური ზოლი 3329 სმ^{-1} , ესტერული C=O-ჯგუფების შთანთქმა გამჟღავნებულია სტრუქტურირებული მაღალინტენსიური ფართო ზოლის სახით $1682,31-1703,06 \text{ სმ}^{-1}$ უბანში. ამასთან, სპექტრზე აღარ არის ნიტრილური ჯგუფის შთანთქმის ზოლი.

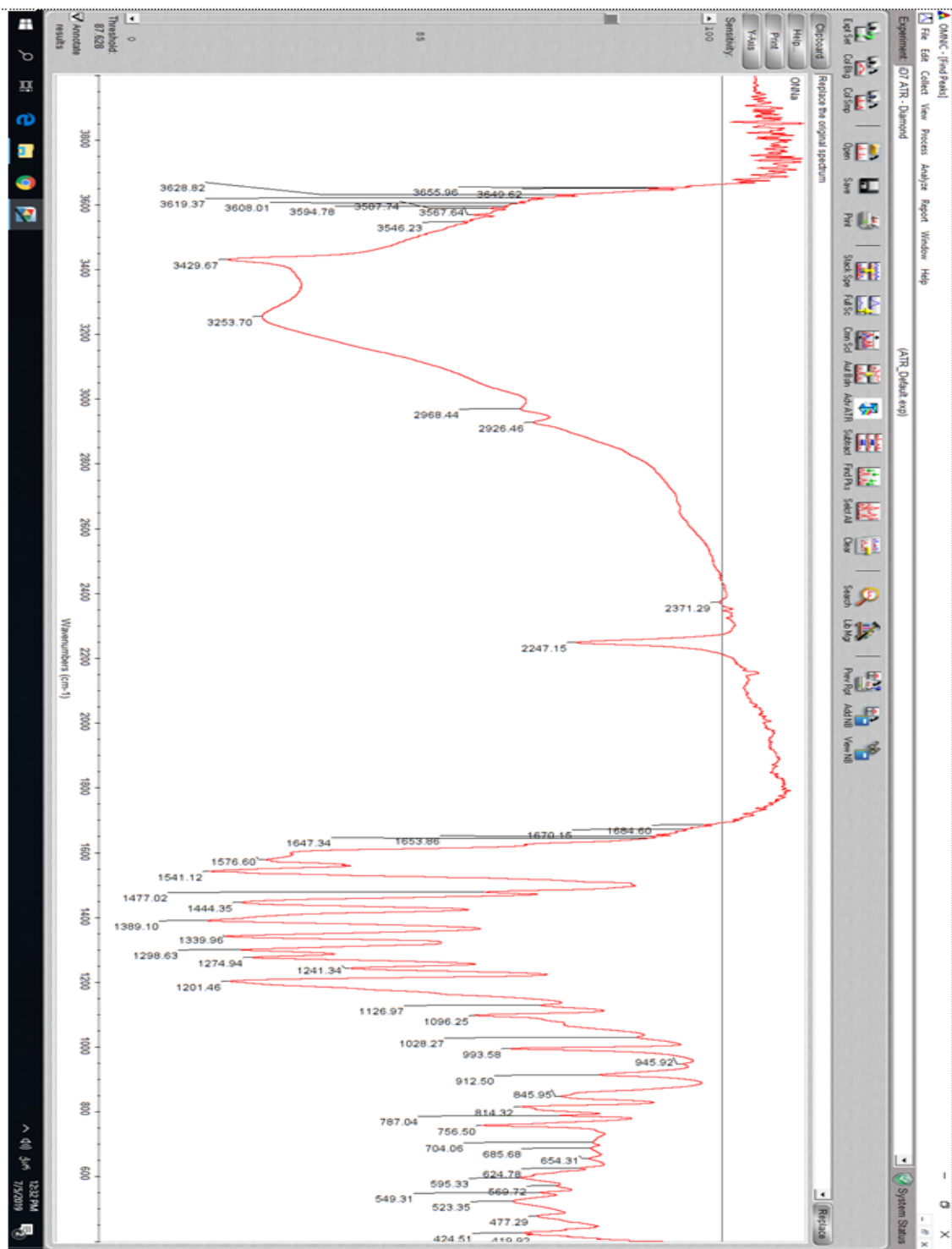
61-ე დინიტრილის ჰიდრაზინოლიზის პროდუქტის, სავარაუდოდ 3,3'-დი(ამიდრაზონო-მეთილ)-ზის(ინდოლილ-5)ოქსიდ-2,2'-დიკარბჰიდრაზიდის (83ა) ინფრაწითელ სპექტრზე აღარ არის ნიტრილის ჯგუფების შთანთქმის ზოლები (ნახ. 9). ინდოლური, ჰიდრაზიდული და იმინური NH-ჯგუფების შთანთქმა გამოვლენილია ძალიან ფართო არასტრუქტურირებული ზოლით $3500-3000 \text{ სმ}^{-1}$, რომელიც გაერთიანებულია C-H ბმების შთანთქმის ზოლთან. ამ სპექტრის 1622 და 1650 სმ^{-1} უბნებში არსებული ორი ინტენსიური ზოლი ჩვენ მივაკუთვნეთ შესაბამისად იმინური C=N და ჰიდრაზიდული C=O-ჯგუფების შთანთქმას.

ტრიპტამინის ნაწარმის (85), მისი და სეროტონინის ბის-ანალოგების (86,87) ინფრაწითელ სპექტრებზე ასევე აღარ ჩანს ნიტრილის ჯგუფების შთანთქმის ზოლები. მაგალითის სახით აქ განვიხილავთ 3,3'-დი-(2-N-აცეტილამინოამინოეთილ)-2,2'-დიეთოქსიკარბონილ-ზის(ინდოლილ-5)ოქსიდის (87) სპე

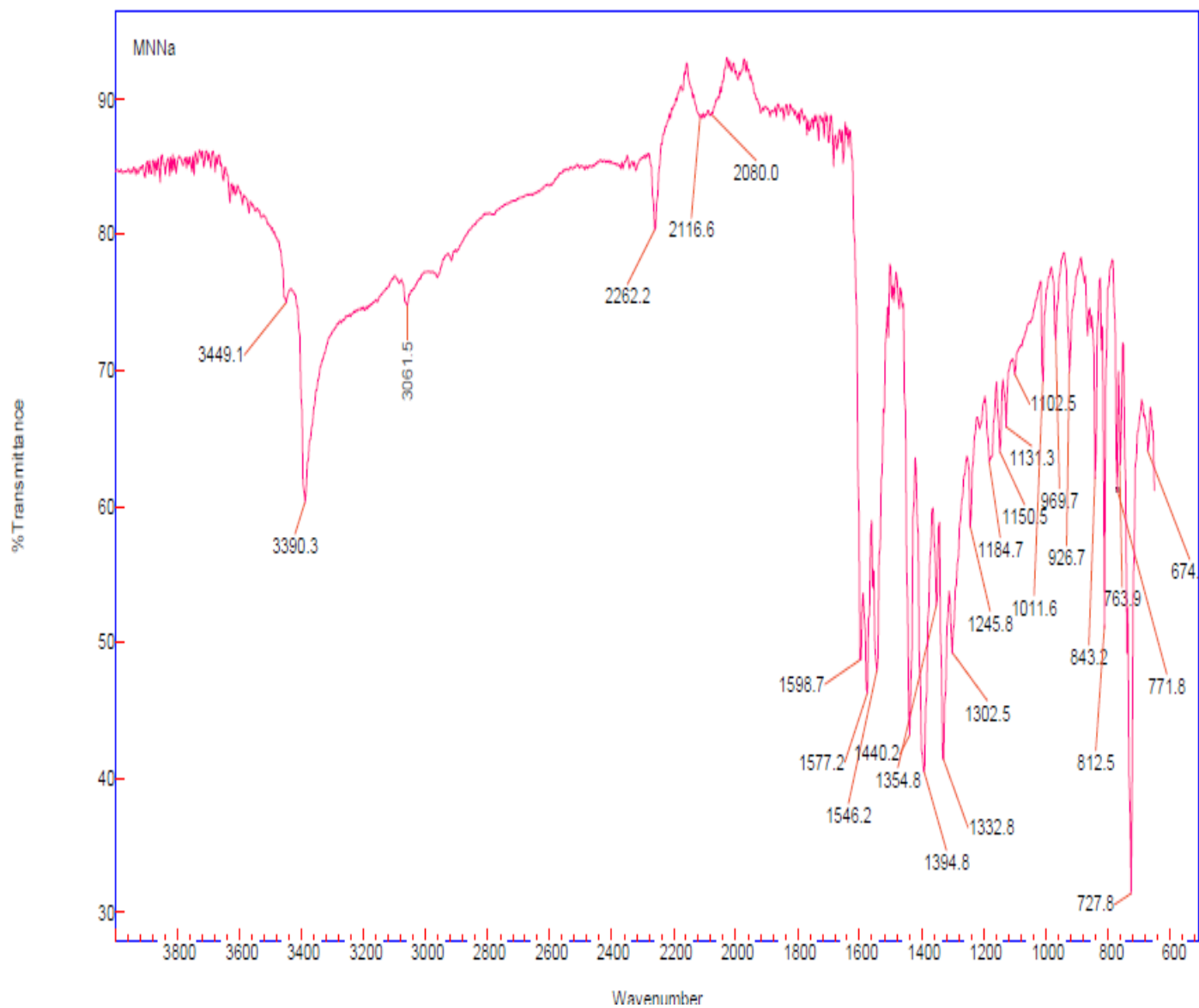
ქტრის (ნახ. 10) მონაცემებს. ინდოლური და ამინური NH-ჯგუფების შთანთქმა გამოვლენილია ფართო ზოლით $3450-3000 \text{ სმ}^{-1}$, რომელიც გაერთიანებულია C-H ბმების შთანთქმის ზოლთან. თუმცა ამ ზოლიდან 3376 სმ^{-1} იკვეთება ვიწრო, ინდოლური NH-ჯგუფისათვის დამახასიათებელი ზოლი. ამ სპექტრის 1653 და 1685 სმ^{-1} უბნებში არსებული ორი ინტენსიური ზოლი ჩვენ მივაკუთვნეთ შესაბამისად ესტერული C=O-ჯგუფების შთანთქმას. ანალოგიური სურათი შეიმჩნევა ტრიპტამინის ნაწარმის (85) და მისი ბის-ანალოგის (86) ინფრაწითელ სპექტრებზე.



ნახ. 3. 3,3'-დიციანომეთილ-ბის(ინდოლილ-5)მეთან-2,2'-დიკარბონმჟავას დინატრიუმის მარილის (66) ინფრაწითელი სპექტრი

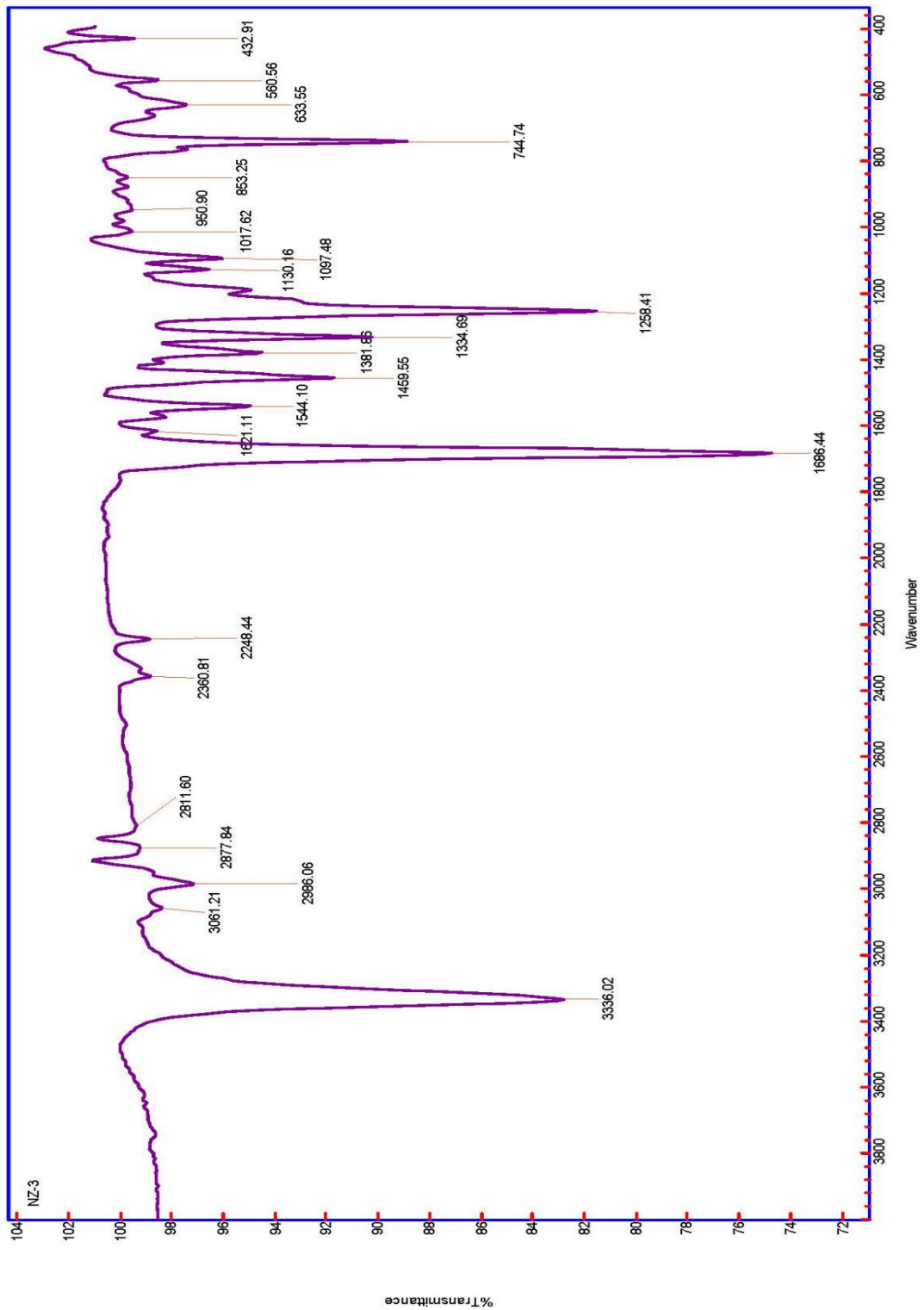


ნახ. 4. 3,3'-დიცანომეთილ-ბის(ინდოლილ-5)ოქსიდ-2,2'-დიკარბონმჟავას დინატრიუმის მარილის (67) ინფრაწითელი სპექტრი

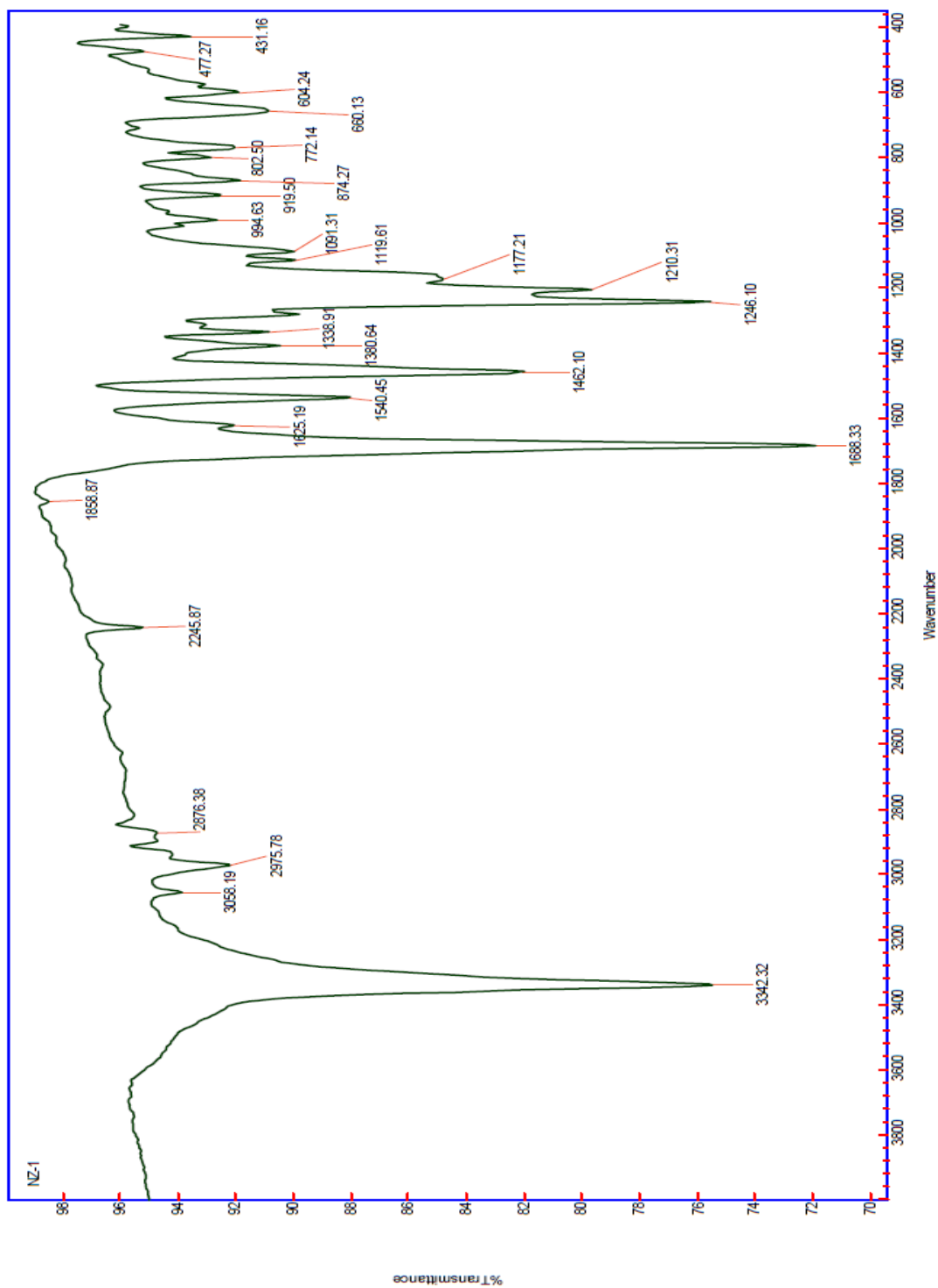


ნახ. 5. 3-ცინომეტილ-ინდოლ-2-კარბონმჟავას ნატრიუმის მარილის (68) ინფრაწითელი სპექტრი

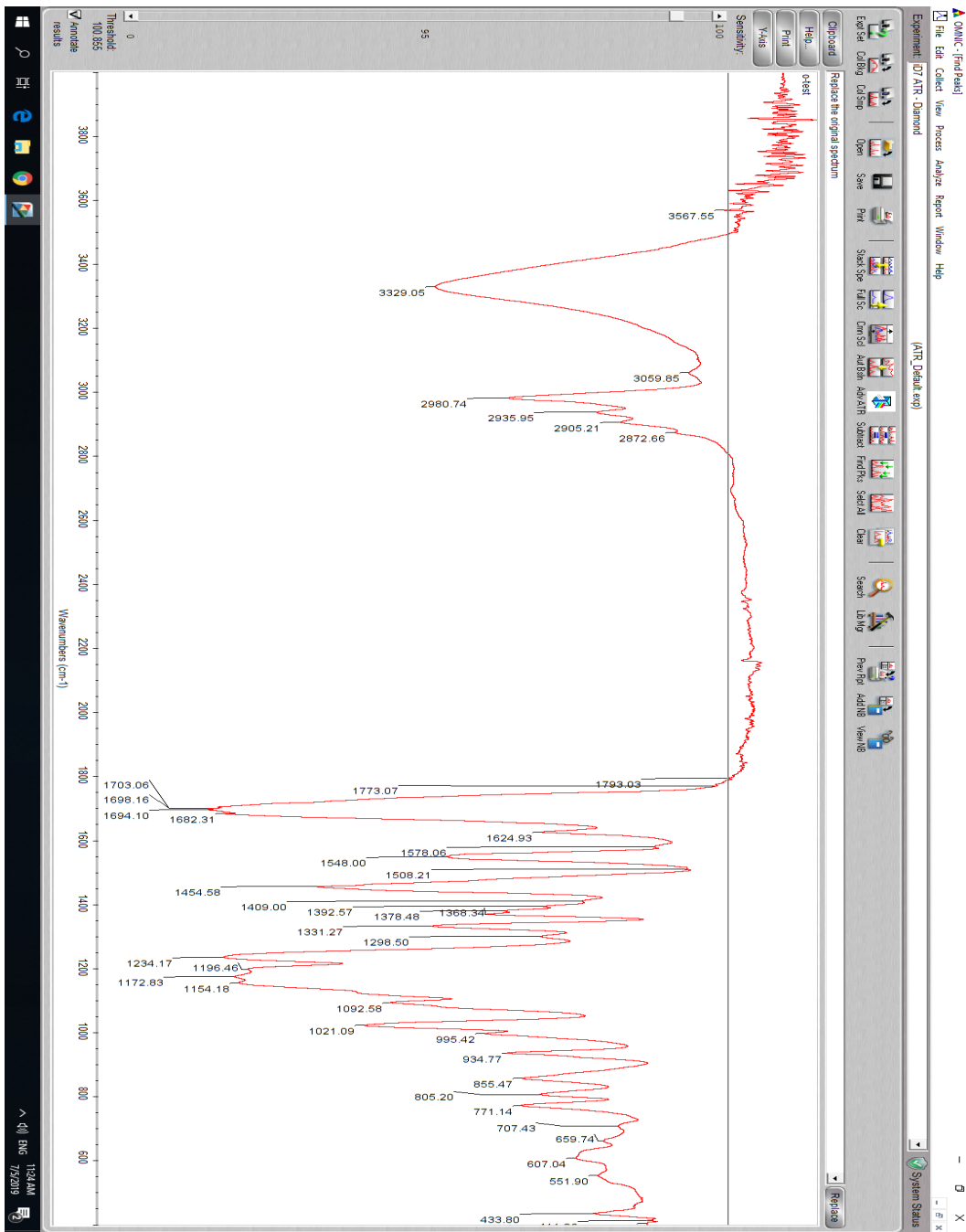
Agilent Resolutions Pro



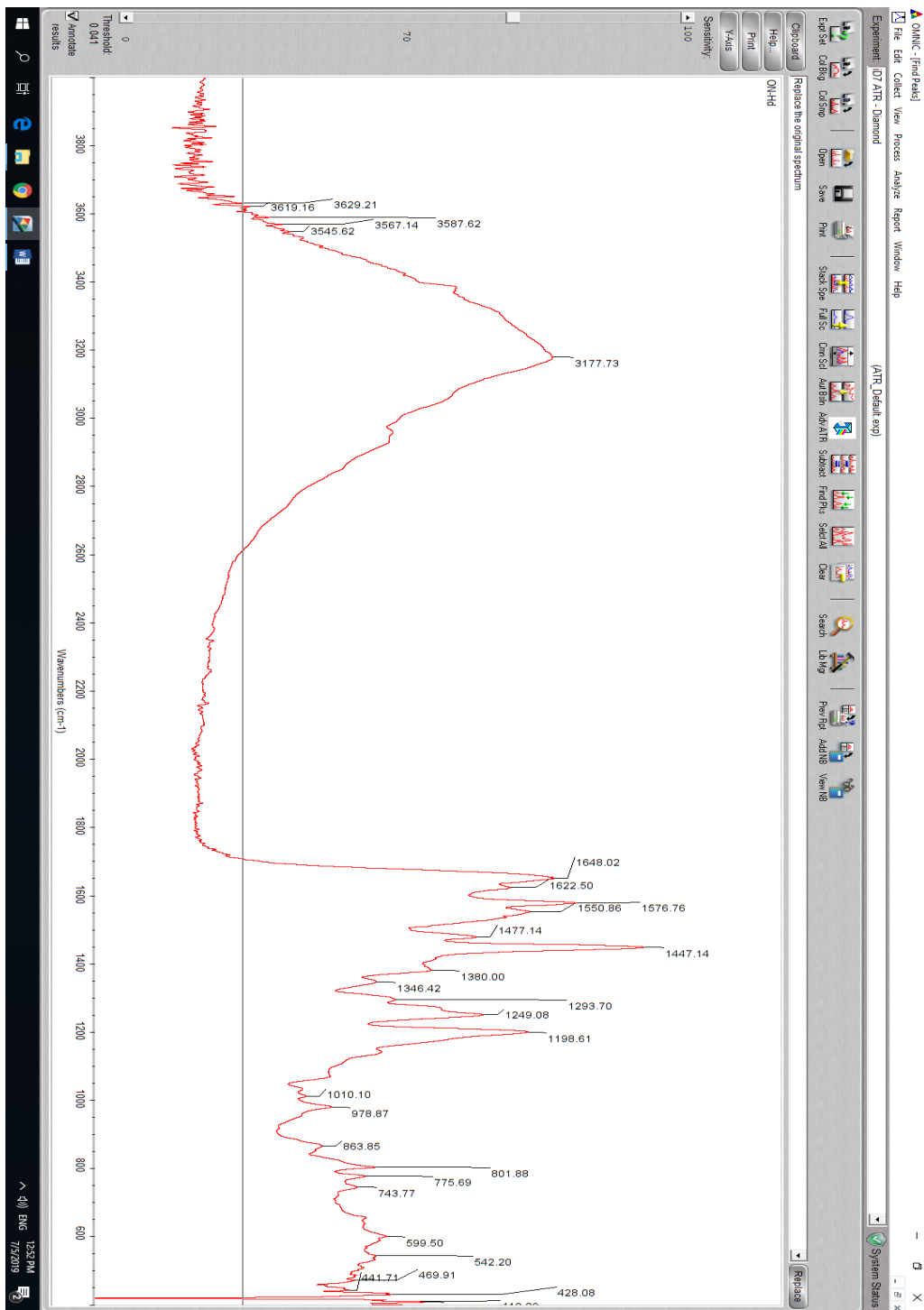
ნახ. 6. 3-ციანომეთილ-2-ეთოქსიკარბონილინდოლის (65) ინფრაწითელი სპექტრი(KBr)



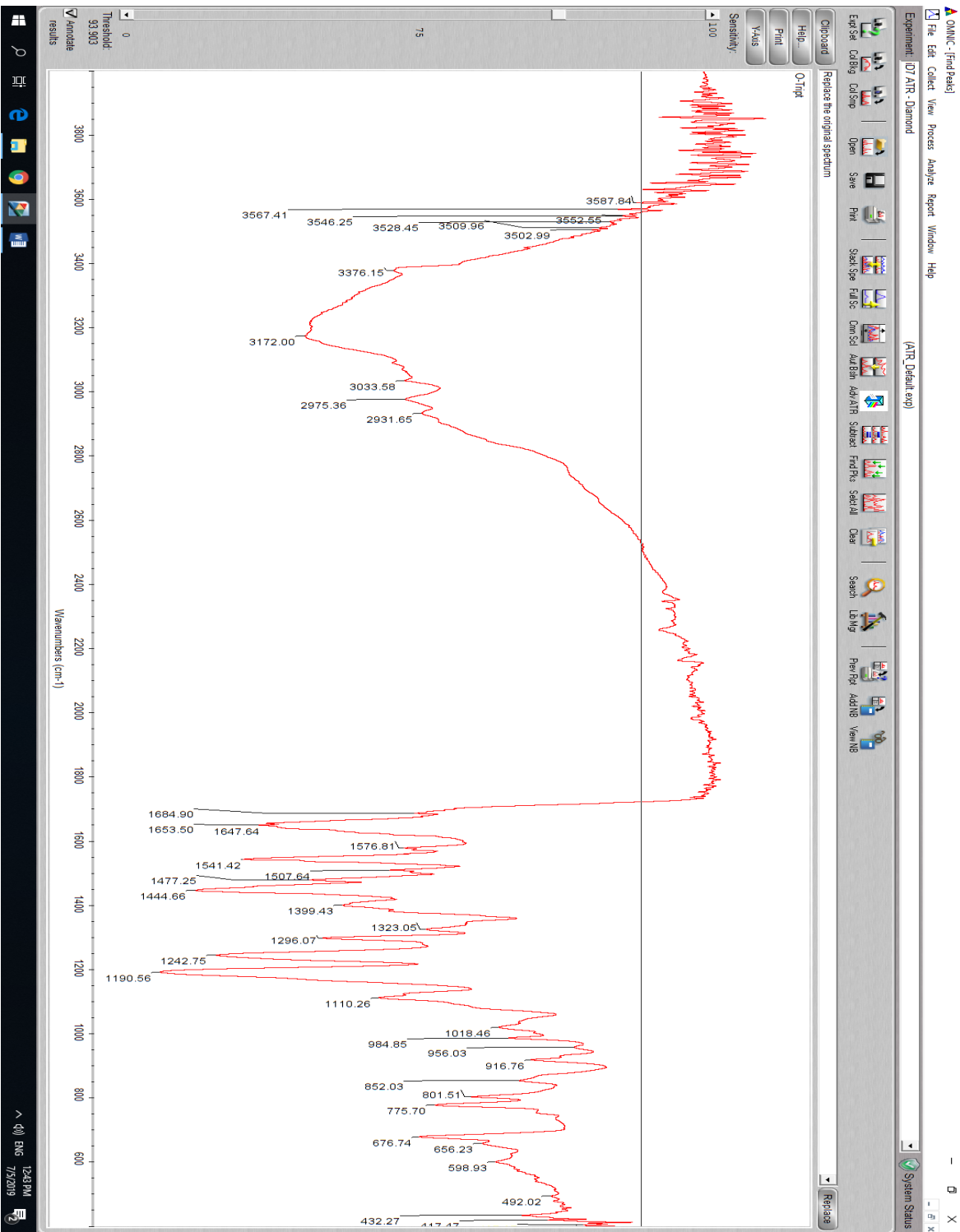
ნახ. 7. 3,3'-ბისციანომეთილ-2,2'-დიეთოქსიკარბონილ-ბის(ინდოლ-5-ილ)ოქსიდის (61) ინფრაწითელი სპექტრი (KBr)



ნახ. 8. 3,3'-დიეთოქსიკარბონილმეთილ-2,2'-დიეთოქსიკარბონილ-ბის(ინდოლილ-5)-ოქსიდის(76) ინფრაწითელი სპექტრი (KBr)



ნახ. 9. 3,3'-ბისციანომეთილ-2,2'-დიეთოქსიკარბონილ-ბის(ინდოლ-5-ილ)ოქსიდის (61) ჰიდრაზინოლიზის პროდუქტის, სავარაუდოდ, 3,3'-დი(ამიდრაზონომეთილ)-ბის(ინდოლილ-5)ოქსიდ-2,2'-დიკარბჰიდრაზიდის (83 ა) ინფრაწითელი სპექტრი (KBr)



ნახ. 10. 3,3'-(2-დამინოეთილ)-2,2'-დიეთოქსიკარბონილ-ბის(ინდოლ-5-ილ)ოქსი-
დის (87) ინფრაწითელი სპექტრი (KBr)

თავი 3. ექსპერიმენტული ნაწილი

ნივთიერებათა სისუფთავეს და რეაქციის მსვლელობას ვაკონტროლებდით თხელფენოვანი ქრომატოგრაფიის მეთოდით Silicagel on TLC Al-fois და Silufol UV-254 ფირფიტებზე. ინფრაწითელი სპექტრები ჩაწერილია „Varian“ 660 FT-IR Spectrometer-ზე (კალიუმის ბრომიდში).

პიროყურძნის მჟავას ეთილესტერის 4,4'-დიფენილენმეთანდიჰიდრაზონი. იღებენ აღწერილი მეთოდის მიხედვით [61]. -5°C -მდე გაცივებულ 27,1გ (0,1 მოლი) 4,4'-დიამინოდიფენილმეთანის დიჰიდროქლორიდის სუსპენზიას 150 მლ კონც. მარილმჟავაში უმატებენ 25 მლ წყალს და 16,8გ (0,22მოლი) NaNO_2 -ის ხსნარს 75 მლ წყალში. 30 წუთის შემდეგ მიღებულ ბის-დიაზონიუმის მარილის ხსნარს მორევის პირობებში ულუფობით უმატებენ -10°C -მდე გაცივებულ 135 გ (0,6მოლი) SnCl_2 -ის ხსნარს 200 მლ კონც. მარილმჟავაში ისეთი სიჩქარით, რომ ტემპერატურა არ აღემატებოდეს -5°C . ურევენ 2 საათის განმავლობაში, გამოყოფილ ნალექს ფილტრავენ, წურავენ ფილტრზე და გადააკრიტალებენ 0,5 ლ მდულარე წყლიდან. 30,1 გ (0,1მოლი) გადაკრიტალებული 4,4'-დიჰიდრაზინოდიფენილმეთანის დიჰიდროქლორიდის თბილი ($\sim 50^{\circ}\text{C}$) ხსნარი 0,5ლ წყალში მოდმივი მორევის პირობებში წვრილი ჭავლის სახით შეაქვთ 30 გ (0,26 მოლი) პიროყურძნის მჟავას ეთილესტერის, 30 მლ წყლის და 30 მლ იზოპროპანოლის ხსნარში. ხსნარი იმღვრევა და გამოიყოფა ყვითელი ფერის ნალექი. ურევენ 1 საათის განმავლობაში და შემდეგ გამოწვლილავენ დიეთილეთერით, ექსტრაქტს რეცხავენ NaHCO_3 -ის 2% ხსნარით, შემდეგ წყლით ნეიტრალურ რეაქციამდე და აშრობენ Na_2SO_4 . შემდეგ ეთერის აორთქლებენ. გამოიყოფა ყვითელი ფერის კრისტალები, რომელსაც ფილტრავენ, რეცხავენ ჰექსანით და აშრობენ, გამოსავლიანობა 17,8 გ (42%). ტლ. $135-137^{\circ}\text{C}$.

პიროყურძნის მჟავას ეთილესტერის 4,4'-დიფენილენოქსიდიდიჰიდრაზონი. იღებენ აღწერილი მეთოდის მიხედვით [61]. -5°C -მდე გაცივებულ 27,3 გ (0,1 მოლი) 4,4'-დიამინოდიფენილოქსიდის დიჰიდროქლორიდის სუსპენზიას 150 მლ კონც. მარილმჟავაში უმატებენ 25 მლ წყალს და 16,8 გ (0,22მოლი) NaNO_2 -ის ხსნარს 75 მლ წყალში. 30 წუთის შემდეგ მიღებულ ბის-დიაზონიუმის მარილის ხსნარს მორევის პირობებში ულუფობით უმატებენ -10°C -მდე გაცივებულ 135 გ (0,6 მოლი) SnCl_2 -ის ხსნარს 200 მლ კონც. მარილმჟავაში ისეთი სიჩქარით,

რომ ტემპერატურა არ აღემატებოდეს -5°C . ურევენ 2 საათის განმავლობაში, გამოყოფილ 4,4'-დიჰიდრაზინოდიფენილოქსიდის დიჰიდროქლორიდს ფილტრავენ, წურავენ ფილტრზე და გადააკრიტალებენ 0,5 ლ მდულარე წყლიდან. 30,3 გ (0,1მოლი) გადაკრისტალებული 4,4'-დიჰიდრაზინოდიფენილოქსიდის დიჰიდროქლორიდის თბილი ($\sim 50^{\circ}\text{C}$) ხსნარი 0,5ლ წყალში მოდმივი მორევის პირობებში წვრილი ჭავლის სახით შეაქვთ 30 გ (0,26 მოლი) პიროყურძნის მჟავას ეთილესთერის, 30 მლ წყლის და 30 მლ იზოპროპანოლის ნარევიში. ხსნარი იმღვრევა და გამოიყოფა ყვითელი ფერის ნალექი. ურევენ 1 საათის განმავლობაში და შემდეგ გამოწვლილავენ დიეთილეთერით, ექსტრაქტს რეცხავენ NaHCO_3 -ის 2% ხსნარით, შემდეგ წყლით ნეიტრალურ რეაქციამდე და აშრობენ Na_2SO_4 . შემდეგ ეთერის აორთქლებენ. გამოიყოფა ყვითელი ფერის კრისტალები, რომლებსაც ფილტრავენ, რეცხავენჰექსანით და აშრობენ, გამოსავლიანობა 22 გ (51%). ტლდ. $134-135^{\circ}\text{C}$.

2,2'-დიეთოქსიკარბონილ-ბის(ინდოლ-5-ილ)მეთანი (44a). იღებენ აღწერილი მეთოდის მიხედვით [15]. 4,24გ (0,01 მოლი) პიროყურძნის მჟავას ეთილესთერის 4,4'-დიფენილენმეთანდიჰიდრაზონის და 50 გ პოლიფოსფორმჟავას ესტერების ნარევის ფრთხილად აცხელებენ მუდმივი მორევის პირობებში $90-95^{\circ}\text{C}$ 30 წუთის განმავლობაში. აციებენ და გადმოსახამენ 0,5 ლ ცივ წყალში. გამოყოფილ ნალექს ფილტრავენ, რეცხავენ წყლით ნეიტრალურ რეაქციამდე და აშრობენ. გამოსავლიანობა 3,31 გ (85%). ასუფთავებენ ქრომატოგრაფიულ სვეტში სილიკაგელზე. ელუენტი ქლოროფორმი. 2,54გ (65%). R_f 0,7 (აცეტონი:ბენზოლი, 1:5), ტლდ. $202-204^{\circ}\text{C}$ ლიტ. $203,5-204^{\circ}\text{C}$ [15].

2,2'-დიეთოქსიკარბონილ-ბის(ინდოლ-5-ილ)ოქსიდი(44b) . იღებენ აღწერილი მეთოდის მიხედვით [61]. 4,26გ (0,01 მოლი) პიროყურძნის მჟავას ეთილესთერის 4,4'-დიფენილენოქსიდდიჰიდრაზონის და 50გ პოლიფოსფორის მჟავას ესტერების ნარევის მუდმივი მორევის პირობებში, ფრთხილად აცხელებენ 90°C -მდე და ურევენ 20-25 წთ განმავლობაში. აციებენ და გადმოსახავენ 500 მლ ცივ წყალში. გამოყოფილ ნალექს ფილტრავენ, რეცხავენ წყლით ნეიტრალურ რეაქციამდე და აშრობენ. გამოსავლიანობა 2,6 გ (67%). ასუფთავებენ ქრომატოგრაფიულ სვეტში სილიკაგელზე. ელუენტი-ქლოროფორმი. აქ ტლდ. $180-182^{\circ}\text{C}$. $R_f=0.47$ (დიეთილის ეთერი). (ლიტ. $180-181^{\circ}\text{C}$)[61]

2,2-დიეთოქსიკარბონილ-3,3'-დი(დიეთილამინომეთილ)-ზის(ინდოლ-5-ილ)-მეთანი (56).

0°C-მდე გაცივებულ 8 მლ დიეთილამინის ხსნარს 20 მლ წყალში ფრთხილად უმატებენ 30 მლ ყინულოვან ძმარმჟავას და 1-2 წთ შემდეგ 18 მლ 40% ფორმალინს. მიღებული ხსნარი მაშინვე შეაქვთ წინასწარ მომზადებულ 3,9 გ (0,01 მოლი) 2,2'-დიეთოქსიკარბონილ-ზის(ინდოლ-5-ილ)მეთანის (44ა) და 20 მლ ყინულოვანი ძმარმჟავას ნარევი, აცხელებენ 90-95°C მუდმივი მორევის პირობებში 2 საათის განმავლობაში. წარმოქმნილ ხსნარს აცივებენ, ანზავებენ 0,8 ლ ცივი წყლით, უმატებენ NaOH წყალხსნარს pH=10-მდე. გამოყოფილ ნალექს ფილტრავენ რეცხავენ წყლით ნეიტრალურ რეაქციამდე და აშრობენ ვაკუუმში. გამოსავალი 4,9გ (97%), Tლღ. 170-172°C.(Tლღ. ლიტ. 170-171°C).[15]

2,2-დიეთოქსიკარბონილ-3,3'-დი(დიმეთილამინომეთილ)-ზის(ინდოლ-5-ილ)-ოქსიდი(57).

0°C-მდე გაცივებულ 8 მლ დიმეთილამინის ხსნარს 20 მლ წყალში ფრთხილად უმატებენ 30 მლ ყინულოვან ძმარმჟავას და 1-2 წთ შემდეგ 18 მლ 40% ფორმალინს. მიღებული ხსნარი მაშინვე შეაქვთ წინასწარ მომზადებულ 1,5 გ (0,004მოლი) 2,2'-დიეთოქსიკარბონილ-ზის(ინდოლ-5-ილ)ოქსიდისა (44ბ) და 20 მლ ყინულოვანი ძმარმჟავას ნარევი, აცხელებენ 90-95°C მუდმივი მორევის პირობებში 2 საათის განმავლობაში. წარმოქმნილ ხსნარს აცივებენ, ანზავებენ 0,8 ლ ცივი წყლით, უმატებენ NaOH წყალხსნარს pH=10-მდე. გამოყოფილ ნალექს ფილტრავენ რეცხავენ წყლით ნეიტრალურ რეაქციამდე და აშრობენ ვაკუუმში. გამოსავალი 1,534 გ (71%), ლღ.ტ. 138-140°C. (ლიტ. 138-139°C).

2,2'-დიეთოქსიკარბონილ-3,3'-დიციანომეთილ-(ინდოლ-5-ილ)მეთანი (60).

1,3გ (0,0025 მოლი) 2,2'-დიეთოქსიკარბონილ-3,3'-დი(დიეთილამინომეთილ)-ზის(ინდოლ-5-ილ)მეთანის (56) ხსნარს 30 მლ ეთანოლში უმატებენ 0,8გ (0,016 მოლი) NaCN გახსნილს 5 მლ წყალში და მუდმივი მორევის პირობებში უმატებენ 2 მლ (0,032 მოლი) მეთილიოდიდს, ტემპერატურა არ უნდა აღემატებოდეს 40°C. ნარევის ურევეს 12 საათის განმავლობაში 20°C ტემპერატურის პირობებში, შემდეგ აორთქლებენ ვაკუუმში ნალექს ამუშავებენ 200 მლ წყლით, ფილტრავენ, რეცხავენ წყლით და ორჯერ აკრისტალებენ სპირტიდან. გამოსავალი 0,86 გ (51%) Tლღ. 163-165°C. Rf=0.7 (დიეთილის ეთერი). (ლიტ. 163-164°C)

2,2'-დიეთოქსიკარბონილ-3,3'-დიციანომეთილ-(ინდოლ-5-ილ)ოქსიდი (61).

1,6გ (0,004 მოლი) 2,2-დიეთოქსიკარბონილ-3,3'-დი(დიეთილამინომეთილ)-ზის(ინდოლ-5-ილ)ოქსიდის (57) ხსნარს 32 მლ ეთანოლში უმატებენ 1,04 გ (0,021მოლი) NaCN გახსნილს 5 მლ წყალში, მუდმივი მორევის პირობებში უმატებენ 2,5მლ (0,04მოლი) მეთილიოდიდს, ტემპერატურა არ

უნდა აღმატებოდეს 40°C. ნარევს ურევენ 12 საათის განმავლობაში 20°C ტემპერატურის პირობებში, გადაქვთ 200 მლ წყალში. გამოყოფილ კრისტალებს ფილტრავენ, რეცხავენ წყლით და ორჯერ აკრისტალებენ სპირტიდან. გამოსავლიანობა 0,91 გ (53%). Tლდ. 169-171°C(ლიტ. 170-171°C). ასუფთავებენ ქრომატოგრაფიულ სვეტზე, ადსორბენტი სილიკაგელი, ელუენტი ბენზოლი-აცეტონი 6:1. Rf=0.47(დიეთილის ეთერი).

2-ეთოქსიკარბონილ-3-დიეთილამინომეთილინდოლი (63). 0°C-მდე გაცივებულ 4 მლ დიეთილამინის ხსნარს 10 მლ წყალში ფრთხილად უმატებენ 15 მლ ყინულოვან ძმარმჟავას და 1-2 წუთის შემდეგ 9 მლ 40% ფორმალინს. მიღებული ხსნარი მაშინვე შეაქვთ წინასწარ მომზადებულ 1,9გ (0,01 მოლი) 2-ეთოქსიკარბონილინდოლის (62) და 20 მლ ყინულოვან ძმარმჟავას ნარევში, აცხელებენ 90-95°C მუდმივი მორევის პირობებში 2 საათის განმავლობაში. წარმოქმნილ ხსნარს აცივებენ, ანზავებენ 0,8 ლ ცივი წყლით, უმატებენ NaOH წყალხსნარს pH=10-მდე. გამოყოფილ ნალექს ფილტრავენ, რეცხავენ წყლით ნეიტრალურ რეაქციამდე, აშრობენ ვაკუუმში. გამოსავლიანობა 1,15 გ (41,8%). Tლდ. 110-112°C (Tლდ. 110-111°C)

2-ეთოქსიკარბონილ-3-ციანომეთილინდოლი (65). 0,3გ (0,001მოლი) 2-ეთოქსიკარბონილ-3-დიეთილამინომეთილინდოლის (63) ხსნარს 4 მლ ეთანოლში უმატებენ 0,13 გ (0,0026 მოლი) NaCN გახსნილს 2 მლ წყალში. მუდმივი მორევის პირობებში უმატებენ 0,16 გ (0,0026 მოლი) მეთილიოდიდს, ტემპერატურა არ უნდა აღმატებოდეს 40°C. ნარევს ურევენ 12 საათის განმავლობაში 20°C ტემპერატურის პირობებში, შემდეგ აორთქლებენ ვაკუუმში. ნალექს ამუშავებენ 200 მლ წყლით, ფილტრავენ, რეცხავენ წყლით და ორჯერ აკრისტალებენ სპირტიდან. გამოსავლიანობა 0,162გ (51 %). Tლდ. 100-102°C. (ლიტ. Tლდ. 100-101°C)[15].

2,2'-დიეთოქსიკარბონილ-3,3'-დი(ეთოქსიკარბონილმეთილი)-ზის(ინდოლ-5-ილ)მეთანი (75). იღებენ აღწერილი მეთოდის მიხედვით [61]. 0,234გ(0,001მოლი) 2,2'-დიეთოქსიკარბონილ-3,3'-დიციანომეთილ-(ინდოლ-5-ილ)მეთანის(60) და 50მლ აბსულუტური სპირტის სუსპენზიაში ატარებენ მშრალ ქლორწყალბადმჟავას დუღილის პირობებში ერთი საათის განმავლობაში, შემდეგ აორთქლებენ ვაკუუმში 20მლ-მდე და აზავებენ 0,5ლ ცივ წყალში. გამოყოფილ ნალექს ფილტრავენ და რეცხავენ ნეიტრალურ არემდე გამოსავლიანობა 0.21გ (82%). ანალიზისთვის ასუფთავებენ სვეტზე, ელუენტი-ქლოროფორმი.Tლდ- 254°C დამლის (ლიტ. Tლდ. 216-217 °C)[15]

2,2'-დიეთოქსიკარბონილ-3,3'-დი(ეთოქსიკარბონილმეთილ)-ზის(ინდოლ-5-ილ)ოქსიდი (76). 0,472გ(0,002მოლი) 2,2'-დიეთოქსიკარბონილ-3,3'-დიციანომეთილ-(ინდოლ-5-ილ)ოქსიდის (62) და 100მლ აბსულუტური სპირტის სუსპენზიაში ატარებენ მშრალ ქლორწყალბადმჟავას დუღილის პირობებში ერთი საათის განმავლობაში, შემდეგ აორთქლებენ ვაკუუმში 20მლ-მდე და აზავენ 0,5ლ ცივ წყალში. გამოყოფილ ნალექს ფიტრავენ და რეცხავენ ნეიტრალურ არემდე გამოსავლიანობა 0,39გ (78%). ანალიზისთვის ასუფთავებენ სვეტზე, ელუენტი-ქლოროფორმი. Tლლ. იშლება 241°C

2-ეთოქსიკარბონილ-3-ეთოქსიკარბონილინდოლი (77). იღებენ აღწერილი მეთოდიკის მიხედვით [61]. 0,216(0,001მოლი) 2-ეთოქსიკარბონილ-3-ციანომეთილინდოლი (65) და 50მლ აბსულუტური სპირტის სუსპენზიაში ატარებენ მშრალ ქლორწყალბადმჟავას დუღილის პირობებში ერთი საათის განმავლობაში, შემდეგ აორთქლებენ ვაკუუმში 20მლ-მდე და აზავენ 0,5ლ ცივ წყალში. გამოყოფილ ნალექს ფიტრავენ და რეცხავენ ნეიტრალურ არემდე გამოსავლიანობა 0,19გ (87%). ანალიზისთვის ასუფთავებენ სვეტზე, ელუენტი-ქლოროფორმი Tლლ. 189-195°C.

3,3'-დიციანომეთილ-ზის(ინდოლილ-5)ოქსიდ-2,2'დიკარბჰიდრაზიდი.(83a) 1გ (0,002 მოლი) 2,2'-დიეთოქსიკარბონილ-3,3'-დიციანომეთილ-(ინდოლ-5-ილ)ოქსიდის (62) და 20მლ ჰიდრაზინჰიდრატის ნარევეს ადულებენ 12საათის განმავლობაში. გამოიყოფა ყვითელი ფერის კრისტალები. ნალექს ფიტრავენ და რეცხავენ წყლით ნეიტრალურ არემდე, დარჩენილი სარეჯიო დედახსნარი ხსნიან 200მლ წყალში. გამოყოფილ ნალექს ფიტრავენ და რეცხავენ წყლით (მიიღება 0,77გ (78%). Tიშლება- 351°C იშლება.

2,2'-დიეთოქსიკარბონილ-3,3'-დიციანომეთილ-(ინდოლ-5-ილ)ოქსიდი ჰიდროზინოლიზი (83b). 0,3გ (0,0006მოლი) 2,2'-დიეთოქსიკარბონილ-3,3'-დიციანომეთილ-(ინდოლ-5-ილ)ოქსიდი და 15მლ ჰიდრაზინჰიდრატს ადულებენ 18საათის განმავლობაში 118°C. რეაქციის დროს გამოიყოფა ყვითელი ფერის კრისტალები. ნალექი იფიტრერბა და ირეცხება წყლით ნეიტრალურ არემდე (გამოსავალი 88%).Tლლ- 365°C იშლება.

2-ეთოქსიკარბონილ-3-ციანომეთილინდოლი ჰიდროზინოლიზი (83). იღებენ აღწერილი მეთოდიკის მიხედვით [61]0,1გ (0,0009მოლი) 2-ეთოქსიკარბონილ-3-ციანომეთილინდოლი და 10 მლ ჰიდრაზინჰიდრატში და 10 მლ ადულებენ 12საათის განმავლობაში. რეაქციის დროს გამოიყოფა ყვითელი ფერის კრისტალები. ნალექს ფიტრავენ და რეცხავენ წყლით ნეიტრა-

ლურ არემდე, 0,61გ (გამოსავალი 65%). (მხოლოდ ჰიდრაზინჰიდრატში ჩატარებული რეაქცია ჩატარდა და ვერაფერი ვერ გამოვყავით.) Tლდ- 288°C იშლება.

3-(2-ამინოეთილ)ინდოლ-2-ილ კარბონმჟავა (85). 0,1გ (0,0009მოლი) მოლი) 2-ეთოქსიკარბონილ-3-ციანომეთილინდოლი (65) და 50 მლ სპირტის სუსპენზიას ამატებენ რენეს ნიკელს და დროდადრო 15 წთ-ში ერთხელ ჰიდრაზინჰიდრატს (2-3 მლ). ადუღებენ 3 საათის განმავლობაში ცხლად ფილტრავენ და მაღალ წნევაზე აკონცენტრირებენ სპირტს 20 მლ-მდე. სარეაქციო ხსნარს აზავებენ 500მლ წყალში და გამოიყოფა ყვითელი ფერის ნალექი. ნალექს ფილტრავენ და რეცხავენ წყლით ნეიტრალურ არემდე.

3,3'-დი-(2-N-აცეტილამინოამინოეთილ)-ზის(ინდოლილ-5)მეთანი (86). იღებენ აღწერილი მეთოდის მიხედვით [61]. 0,1გ (0,0002მოლი) 2,2'-დიეთოქსიკარბონილ-3,3'-დიციანომეთილ-(ინდოლ-5-ილ)მეთანი და 50მლ სპირტის სუსპენზიას ამატებენ რენეს ნიკელს და ჰიდრაზინჰიდრატს, ადუღებენ 3 საათი (კონტროლი მიმდინარეობს თხელფენოვანი ქრომატოგრაფიის მეთოდით). როდესაც საწყისი აღარ შეიმჩნევა, ცხლად ფილტრავენ და როტორზე აკონცენტრირებენ 20მლ-მდე. სარეაქციო ნარევეს აზავებენ წყალში (დაახლოებით 20მაგი სიჭარბით) და გამოიყოფა ყვითელი ფერის ნალექი. ნალექს ფილტრავენ და რეცხავენ წყლით ნეიტრალურ არემდე.

3,3'-დი-(2-N-აცეტილამინოამინოეთილ)-ზის(ინდოლილ-5)ოქსიდი(87). იღებენ აღწერილი მეთოდის მიხედვით [61]. 0,3გ (0,0006მოლი) მოლი) 2,2'-დიეთოქსიკარბონილ-3,3'-დიციანომეთილ-(ინდოლ-5-ილ)ოქსიდის (62) და 100 მლ სპირტის სუსპენზიას ამატებენ რენეს ნიკელს და ჰიდრაზინჰიდრატს, ადუღებენ 3 საათი. ცხლად ფილტრავენ და მაღალ წნევაზე აკონცენტრირებენ სპირტს 20მლ-მდე. სარეაქციო ხსნარი აზავებენ წყალში 200მლ და გამოიყოფა ყვითელი ფერის ნალექი. ნალექს ფილტრავენ და რეცხავენ წყლით ნეიტრალურ არემდე.

3,3'-ციანომეთილ-ზის(ინდოლილ-5)ოქსიდ-2,2'-დიკარბონმჟავას დინატრიუმის მარილი (67). 0,3გ (0,0006მოლი) 2,2'-დიეთოქსიკარბონილ-3,3'-დიციანომეთილ-(ინდოლ-5-ილ)ოქსიდი ხსნიან 100მლ სპირტში და ადუღებენ. გამჭვრივალე ხსნარს ამატებენ 0,052გ NaOH სპირტხსნარს და ადუღებენ 3 საათი. გამოიყოფა ყვითელი ნალექი, ნალექს ფილტრავენ და რეცხავენ წყლით ნეიტრალურ არემდე, 0,14გ (გამოსავალი 56%). თხელფენოვანი ქრომატოგრაფიის დროს გამოიყენება ელუენტი ეთილაცეტატი:ბენზოლი 1:5.

2-ეთოქსიკარბონილ-3-კარბონმჟავა ნატრიუმის მარილი (68). იღებენ აღწერილი მეთოდის მიხედვით [61]. 0,1გ (0,0009მოლი) 2,2'-დიეთოქსიკარბონილ-3,3'-დიციანომეთილ-(ინდოლ-5-ილ)ოქსიდი ხსნიან 50მლ სპირტში და ადუღებენ. გამჭვრივალე ხსნარს ამატებენ 0,03გ NaOH სპირტხსნარი და ადუღებენ 3 საათი. გამოიყოფა ყვითელი ნალექი, ნალექს ფილტრავენ და ირეცხავენ წყლით ნეიტრალურ არემდე, 0,44გ (გამოსავალი 56%). ელუენტი ეთილაცეტატი:ბენზოლი 1:5.

3,3'-ციანომეთილ-ბის(ინდოლილ-5)მეთან-2,2'-დიკარბონმჟავას დინატრიუმის მარილი (66). იღებენ აღწერილი მეთოდის მიხედვით [61]. 0,1გ (0,0002მოლი) 2,2'-დიეთოქსიკარბონილ-3,3'-დიციანომეთილ-(ინდოლ-5-ილ)მეთანი ხსნიან 100მლ სპირტში და ადუღებენ. გამჭვრივალე ხსნარს ამატებენ 0,052გ NaOH სპირტხსნარს და ადუღებენ 3 საათი. გამოიყოფა ყვითელი ნალექი, ნალექს ფილტრავენ და რეცხავენ წყლით ნეიტრალურ არემდე, 0,41 (გამოსავალი 51%). ელუენტი ეთილაცეტატი:ბენზოლი 1:5.

დასკვნა

1. შესწავლილია ზოგიერთი ინდოლური ნიტრილის და დინიტრილის ქიმიური თვისებები. მიღებულია პოტენციური ფიზიოლოგიური აქტიურობის მქონე ნივთიერებების რიგი.
2. შესწავლილია 2-ეთოქსიკარბონილ-3-ციანომეთილინდოლის და მისი ბის-ანალოგების 2,2'-დიეთოქსიკარბონილ-3,3'-დიციანომეთილ-ბის-(ინდოლ-5-ილ)მეთანის და 2,2'-დიეთოქსიკარბონილ-3,3'-დიციანომეთილ-ბის-(ინდოლ-5-ილ)ოქსიდის სრული და არასრული ჰიდროლიზის რეაქციები; მიღებულია ნიტრილური ჯგუფების შემცველი შესაბამისი კარბონმჟავების ნატრიუმის მარილები - არასრული ჰიდროლიზის პროდუქტები; მიღებულია შესაბამისი ტეტრაკარბონმჟავები.
3. შესწავლილია ზემოთ აღნიშნული ნიტრილის და დინიტრილების მჟავა ალკოჰოლიზი; დადგენილია, რომ ეს რეაქცია არ ჩერდება იმინოესტერის წარმოქმნის საფეხურზე; ყველა შემთხვევაში მიიღება სრული ალკოჰოლიზის პროდუქტები- 2-ეთოქსიკარბონილ-3-ეთოქსიკარბონილმეთილინდოლი და მისი ბის-ანალოგები 2,2'-დიეთოქსიკარბონილ-3,3'-დიეთოქსიკარბონილმეთილ-ბის-(ინდოლ-5-ილ)მეთანი და 2,2'-დიეთოქსიკარბონილ-3,3'-დიეთოქსიკარბონილმეთილ-ბის-(ინდოლ-5-ილ)ოქსიდი.
4. შესწავლილია ზემოთ აღნიშნული ნიტრილის და დინიტრილების ჰიდრაზინოლიზის რეაქცია. დადგენილია, რომ ჰიდრაზინჰიდრატი დუღებისას რეაქციაში მონაწილეობს ნიტრილური და ესტერული ჯგუფები; სინთეზირებულია 3-ამიდრაზონომეთილ-ინდოლ-2-კარბჰიდრაზიდი და მისი ბის-ანალოგები 3,3'-დიაמידრაზონომეთილ-ბის-(ინდოლ-5-ილ)მეთან-2,2'-კარბჰიდრაზიდი და 3,3'-დიაמידრაზონომეთილ-ბის-(ინდოლ-5-ილ)ოქსიდ-2,2'-კარბჰიდრაზიდი.
5. შესწავლილია ზემოთ აღნიშნული ნიტრილების და დინიტრილების აღდგენის რეაქციები დიიმიდით (რენე ნიკელი/ჰიდრაზინჰიდრატი). მიღებულია შესაბამისი ამინოეთილნაწარმები: ტრიპტამინის და სეროტონინის ბისანალოგები.

გამოყენებული ლიტერატურა

1. Джулиен Р., Мейер Э., Принти Э. „Химия индолов“. – Гетероциклические соединения, под ред. Р. Эльдерфилда. 1954. т. 3, с. 5-218.
2. Fischer E., Wagner Ph. „Ueber des Rosindole“. - Ber., 1887, Bd. 20, s. 815-818.
3. Fischer E., Wagner Ph. „Ueber des Methylketols“. -Jstus Lieb. Ann. Chem., 1887, Bd. 242, s. 372-383
4. Общая органическая химия. Под. Ред. Д.Бартона и У.Д.Оллиса. перевод Под. Ред. Н.К.Кочеткова. Москва, изд. Химия, 1985, т. 8, 751с.
5. Samsoniya Sh.A., Targamadze N.L., Suvorov N.N. „The chemistry of pyrroloindoles“. Russian Chemical Reviews, 1994, 63, №10, p. 815-832;
6. Samsoniya Sh.A., Trapaidze M.V. “The chemistry of indoloindoles”. - Russian Chemical Reviews. 2007, v. 76(4), pp. 313-326. (www.uspkhim.ru).
7. Samsoniya Sh.A., Chikvaidze I.Sh., Narindoshvili T.G. Derivatives of 2-phenylindole. Selected methods for synthesis and modifikation of heterocycles “The Chemistry of synthetic indole systems”, edited by Prof. Kartsev V.G., Moscow: IBS Press, 2004, v. 3, p. 219-559 (review)
8. Samsoniya Sh.A., Chikvaidze I.Sh., Ozdesh M. Pyrridazinoindoles, Synthesis and Properties. In: “Heterocyclic Compounds: Synthesis, Properties and Applications”. Editor: Kristian Nylund and Peder Johansson. Nova Science Publishers, New-York, 2010, pp. 147-170
9. Chikvaidze I.Sh. „Исследования в области несимметричных бисиндолов, Арил- и пирролоиндолов“. Дисс... Докт.. Хим. Наук. Тбилиси, 1996, 254 с.
10. a) V.H. Ravel, R.I. Iones, M.P. Gava. Heterocycles, 25, 701 (1987); b) W. Wierenga. Drags of Future, 16, 745 (1991)
11. Fischer E. „Ueber einige Reactionen der Indole“. - Ber., 1886, Bd. 19, s. 298-299.

12. Mayama R., Kotake M., Synthetische Versuche in der Indole-gruppe". - Ber., 1922, Bd. 55, s. 3865-3872.
13. Granascher Ch., Mahal A., Gero M., "Über die Verwendung des Rhodanins zu organischen Synthesen V. a-indol-carbonsaure". - Helv. chim. Acta, 1924, v. 7, N3, p. 579-586.
14. Madelung W. "Über neue Indigo-synthesen". - Justus Lieb. Ann. Chem., 1914, Bd. 405, s. 58-95.
15. Чикваидзе И.Ш. "Синтетические исследования в ряду 5,5'-Бис-1H-индола, Бис(индолил-5)метана и Бис(индолил-5)сульфона". Дисс... Канд. Хим. Наук. Тбилиси, 1981, 154 с.
16. Barun j. Zur Kenntnis der Dihidrazine. II. Mittelloung: Dimephenylmethan – dimethildihidrazin und cyclisch ketone. - Ber., 1908, Bd. 41, s. 2604-2307.
17. Bosche W., Kienitz G.a. Chinolin – und Indol-derivate aus 4,4'-Diamido- diphenylmethan. - Ber., 1910, Bd. 43, s. 2333-2337
18. Braun J., Heider K., Neumann L. Die aufspaltung des hydrierten Indol- und Chinolin – Ringes durch Reduction. III. Substituierte Hydro-indol-Basen. – Ber., 1916, Bd. 49, s. 2613-2624.
19. Howe E.E., Zambito A.j., Snyder H.R., Tishler M. The Application of a New Alkylation Reaction to the synthesis of tryptophan. - J. Am. Chem. Soc., 1945, v. 67, p. 38-39.
20. Wieland Th., Fischer ed., moewus F. Natrium- Skatylsulfonat, ein Antagonist von Heteroauxin beim Wurzelwachstum. - Justus lieb. Ann . Chem., 1948, Bd. 561, s. 47-52.
21. Snyder H.R., Eliel E.L. Carbon Alkylation with 1-Methylgramine and its Methiodide. - J. Am. Chem. Soc., 1937, pp. 1927-1929.
22. Madinawietta J. "The Alkaloids of Arundo donax L" - J. Chem. Soc., 1937, p. 1927-1929.
23. Kissman H.M., witkop B. The Use of Various Aminomalonates in the Synthesis of α -Substituted Tryptophans. - J. Am. Chem. Soc., 1953, v. 75, pp. 1967-1974.

24. Thesing J. Beiträge zur Chemie des Indols. III. Mitteil: Über die Einwirkung von Alkali auf quartäre Salze der Gramine. - Ber., 1954, Bd. 87, s. 692-699.
25. Schramm G. Gramine Methiodide. - J. Am. Chem. Soc., 1951, v. 73, pp. 2961-2962.
26. Geissman T.A., Armen A. The Reaction of Gramine with Methyl Iodide. The Preparation and Properties of Gramine Methiodide. - J. Am. Chem. Soc., 1952, v. 74, pp. 3916-3919.
27. Leete E. 3-Hydroxymethylindole. - J. Am. Chem. Soc., 1959, v. 81, pp. 6023-6026.
28. Dalbom R., Misiorny A. "Some 3-Dialkylaminomethylindoles and 3,3'-Diindolylmethanes". - Acta Chem. Scand., 1955, v. 9, N7, pp. 1074-1078.
29. Jacloran M., Archer S. A Convenient Synthesis of 5-Methyltryptophan. - J. Am. Chem. Soc., 1945, v. 68, N10, pp. 2105-2116.
30. Bell J.B., Lindwall H.G. The Synthesis and Reactions of Methoxyindole Compounds. - J. Org. Chem., 1948, v. 13, pp. 547-553.
31. Dobeneck H., Maresch G. Vorläufige Mitteilung über das β,β -Diindolylmethan. - Angew. Chem., 1951, v. 63, N19, pp. 469.
32. Nuelner G.F., Troxell H.A., Schroeder D.C. Dimethoxy Substituted Harman and Other Compounds Derived from 5,6-dimethoxyindole. - J. Am. Chem. Soc., 1953, v. 75, N23, pp. 5887-5890.
33. Snyder H.R., Eliel E.L. An Alkylation with the methiodide of 1-Methyl-3-dimethylaminomethylindole. - J. Am. Chem. Soc., 1948, v. 70, N9, pp. 1703-1705.
34. Ames A.F., D.C., Coyne C.R., Grey T.F., Lockhart I.M., Ralph R.S. The Synthesis of some Indolylalkylamines. - J. Chem. Soc., 1959, pp. 3388-3400.
35. Dalbom R., Misiorny A. On the Synthesis of 2,2'-Diphenyl-3,3'-diindolylmethane. - J. Am. Chem. Soc., 1960, v. 82, pp. 2397.
36. Leete E. 2,2'-diphenyl-3,3'-diindolylmethane. - Acta Chem. Scand., 1960, v. 14, pp. 2064-2065.

37. Thesing J., Meyer H., Klussendorf S. Über anomal verlaufende Mannich-Reaktionen bei der Umsetzung von Indol mit Formaldehyd und sekundären aromatischen Aminen. - Ber., 1954, Bd. 87, S. 901-905.
38. Zeig H., Meyer H., Mannich-Basen als Zwischenprodukte bei der Umsetzung von CH-aciden Verbindungen mit Formaldehyd und primären oder sekundären aromatischen Aminen zu Kernsubstituierten Arylaminen. - Ber., 1955, Bd. 88, S. 1978-1988.
39. Wakselman M., Decodts G., Vilkas M. Alcoylation de composés par les hydroxyméthyle et aminométhyle-phenols. - G.R. Acad. Sci. Paris, Serie C-135, 1968, v. 266, pp. 135-138.
40. Thesing J., Klussendorf S., Ballach P., Meyer H. Synthesen mit Mannich-Basen des Indols. - Ber., 1955, Bd. 88, S. 1295-1306.
41. Arnheim R. Ueber Diphenylendihydrazin. - Justus Liebig Ann. Chem., 1887, Bd. 239, S. 206-215.
42. Dethloff W., Mix H. Organische Katalysatoren, XXIX. Mitt. - Ber. 1949. Bd. 82, S. 534-538.
43. Mix H. Über organische Katalysatoren XXXV. Künstl. Dehydrogenasen, VI. Mitt., Künstl. Carboxylasen, VII. Mitt. - Justus Liebigs Ann. Chem., 1955, Bd. 592, S. 146-160.
44. Stefascu P.N. Noi Compusi ge Isatina. - Rev. Chim., 1969, v. 20, N6, p. 353-355.
45. Borsche W., Meyer R. Untersuchungen über Isatin und seine Umwandlung in Chinolin-Derivate. - Ber., 1921, Bd. 54, S. 2841-2843.
46. Braun J. Über das Tryptophan und seine Derivate. - Justus Liebigs Ann. Chem., 1927, Bd. 453, S. 1-54.
47. Gossler H., Plieninger H. Indole durch Reduktion von Isatinen, II. Synthese und Eigenschaften von Blindolen. - Justus Liebigs Ann. Chem., 1977, S. 1953-1958.
48. Kucklender U. Über die Bildung eines neuen Umsetzungsproduktes bei der Nenitzescu-Reaktion. - Tetrahedron Lett., 1971, N23 p. 2093-2096.
49. Weinr B.-Z., Zilkna A. Synthesis of Indole derivatives Attached to Poly (ethylene Oxides). - J. Macromol. Sci. - Chem., A. 1977, V. 11, N6 p. 1191-1200.

50. Ishii H., Murakami Y., Suzuki Y., Ikeda N. the Substitution and Migration of Methoxyl Group in the Fiescher Indolization of Ethyl Pyruvate 2-Methoxyphenylhydrazone. - Tetrahedron Lett., 1970, N14, p. 1181-1184.
51. Tshii H., Harada K., Abe K., Doki K., Ikeda N. Fischer Indolization and its related Compounds. III.-Yakugaku Zasshi, 1971, v.91, N9, p. 947-952. Chem. Abstr., 1971, v.75, N25, ref. 151471d.
52. Ishii H., Murakami Y., Hosoya K., Takeda H., Ikeda N. Developments of "Abnormal" Fischer Indolization to Syntheses of 3,6'-bisindole and its Derivatives.- Chem. Pharm. Bull., 1971, v. 20, N5, p.1088-1090.
53. Ishii H., Murakami Y., Furuse T., Hosoya K., Takeda H., Ikeda N. Fischer Indolization and its Related Compounds – VII. Novel 3,6'-Biindole derivatives.- Tetrahedron, 1973,v.29, p. 1991-2003.
54. Ishii H., Murakami Y., Takeda H., Furuse T. Fischer Indolization and its Related Compounds - VIII. Formation of Aminoindole Derivatives on the Fischer Indolization of 2-Methoxyphenylhydrazone Derivatives. - Chem.Pharm.Bull., 1974, v. 22, N9, pp.1981-1989.
55. Ishii H., Murakami Y., Takeda H., Furuse T., Ikeda N. Synthesis of the Naturally Occurring 6-(3-Methylbuta-1,3-dienyl)indole via Advanced Fischer Indolization of a 2-methoxyphenylhydrazone Derivatives.-Tetrahedron Lett., 1973, N5, pp.355-358.
56. Ishii H., Murakami Y., Furuse T., Hosoya K., Abnormal Fischer Indolization and Related Compounds. XIII. Synthesis of 3,6'-Biindole. – Chem. Pharm., Bull., 1979, v. 27, N2, pp. 346-350.
57. Чиликин Л.Г. „Синтез и исследование в ряду 3,5'-бис-ИИ-индола“. Дисс... канд. хим. наук. Москва, 1979, 136 с.
58. Чикваидзе И.Ш., Медведев Б.А., Самсония Ш.А., Машковский М.Д., Суворов Н.Н. „Синтез и фармакологическая активность бис-индольных четвертичных аммониевых солей“. Химико-Фармацевтический Журнал, 1980, №5, с. 36-39.

59. Muller I., Samsoniya Sh. A., Chikvaidze I. Sh., Schwabe K., Makoto N., Krauss J.K. "Fluorescent dyes for the detection of DNA sequences in cell lines of malignant gliomas". 68. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Neurochirurgie (DGNC), 7. Joint Meeting mit der Society of British Neurological Surgeons (SBNS). - Magdeburg, 14.-17.05.2017. Düsseldorf: German Medical Science GMS Publishing House; 2017. Doc P 067.
60. Samsonia Sh.A., Chikvaidze I.Sh., Suvorov N.N. "Some alkylation reactions of bis-dimethylaminomethyl derivatives of bis(5-indolyl)methane". Bulletin of the Academy of Sciences of the Georgian SSR. v.109, №1, 1983, p. 73-76.
61. Табивзе Д.М. "Синтез и исследование свойств Бис(индолил-5)оксида и Бис(индолил-5)сульфида". Дисс... Канд. Хим. Наук. Тбилиси, 1983, 136 с.
62. Balci, M., Kapti, T., & Dengiz, C. (2016). *The Chemistry of Ethyl 3-(2-Ethoxy-2-oxoethyl)-1H-indole-2-carboxylate: Synthesis of Pyrimido[4,5-b]indoles and Diethyl 4-Hydroxyquinoline-2,3-dicarboxylate via Intramolecular Cyclizations. Synthesis, 49(08), 1898–1904. doi:10.1055/s-0036-1588119*].
63. METHOD OF OBTAINING TRYPTAMINE DERIVATIVES, **WO 2007/017546 A2** Резюме: Изобретение относится к способу получения производных триптамина. (I), где R представляет собой радикал гетероцикла, включающий декарбоксилирование соответствующее производное 3-(2-аминоэтил)-Н-индол-2-карбоновой кислоты и последующее метилирование аминогруппы. Соединения (I) включают золмитриптан и ризатриптан, который можно использовать для лечения мигрени.