საქართველოს ტექნიკური უნივერსიტეტი

ლელა ბოჭოიძე

იზომერული პიროლოკუმარინები და მათი დიოქსოწარმოებულები (სინთეზი და რეაქციისუნარიანობის შესწავლა)

ქიმიის მეცნიერებათა კანდიდატის სამეცნიერო ხარისხის მოსაპოვებლად წარმოდგენილი
დ ი ს ე რ ტ ა ც ი ა

02.00.03 - ორგანული ქიმია

სამეცნიერო ხელმძღვანელი: თეიმურაზ ხოშტარია
ქიმიის მეცნიერებათა დოქტორი,
პროფესორი

2005

შ ი ნ ა ა რ ს ი

შ ე ს ა ვ ა ლ ი

საყოველთაოდ ცნობილია, რომ ბუნებრივ ნართთა შესწავლისას ხშირად აქვს ადგილი მრავალი საოცრად საინტერესო ტიპის ახალი ორიგინალური ნაერთების აღმოჩენას.

კუმარინი, ისევე როგორც მისი წარმოებულები (კუმარინები), ასეთი აღმოჩენის ტიპიური მაგალითია. მცენარეულ სამყაროში ფართოდაა გავრცელებული კუმარინები (განსაკუთრებით ქოლგოსან, ტეგან და ცერცვოვან ოჯახთა წარმომადგენლებს შორის). ისინი აღმოჩენილია აგრეთვე ცხოველების და მიკროორგანიზმების ცხოველმოქმედების პროდუქტებში.

სასიცოცხლო პროცესების ხელისშემწყობი ყოველი ახალი ბიოლოგიურად აქტიური ჰეტეროციკლური სისტემების აღმოჩენა და კვლევა მიეკუთვნება იმ საინტერესო კვლევათა რიცხვს, რომელიც საშუალებას იძლევა მოლეკულურ დონეზე შევისწავლოთ ორგანიზმზე მათი ქმედება და აქედან გამომდინარე დავსახოთ სტრატეგიული გეგმა მრავალი პათოლოგიური პროცესების თავიდან ასაცილებლად.

ცოცხალ ორგანიზმში შემავალი ჰეტეროციკლური სისტემების საფუძველზე სინთეზირებული სამკურნალო საშუალებები ამის ნათელი მაგალითია.

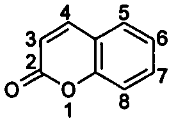
ბუნებრივი კუმარინები — ბიოორგანული ქიმიის შედარებით ახალ განშტოებას მიეკუთვნება და ორგანული ქიმიის უდიდეს განაყოფს წარმოადგენს.

კუმარინი, პირველად გამოყოფილი იქნა ფოგელის მიერ 1820 წელს **Dipteryx odorata Willd**-ის ნაყოფიდან; მაგრამ მისი ჭეშმარიტი აღნაგობის დადგენას " 50 წელი დასჭირდა.

ადრე მას განიხილავდნენ, როგორც ბენზოის მჟავას წარმოებულს.

კუმარინი, როგორც ცის-ორთო-დარიჩინმჟავას ლაქტონი, აღიარებული იყო მხოლოდ მას შემდეგ, როცა პერკინის მიერ სალიცილის ალდეჰიდიდან კლასიკური რეაქციის გზით განხორციელებულმა სინთეზმა ნათელჰყო კუმარინის კავშირი ო-ოქსიდარიჩინის მჟავასთან.

პერკინის მიერ ცალსახად იყო დამტკიცებული, რომ კუმარინის სტრუქტურული ფორმულა, სხვა არაფერია, თუ არა 5,6-ბეზო-α-პირონისაგან შემდგარი ბიციკლური სისტემა:



1

მოგვიანებით კუმარინის აღნაგობა დადასტურებული იყო ბმრ-სპექტროსკოპიის უკანასკნელი გამოკვლევებით.

პირველად პერკინის [1], ხოლო შემდგომში პეხმანის [2,3,4] მიერ შემუშავებული სინთეზის კლასიკური მეთოდები კუმარინის ტიპის ნაერთების მისაღებად საფუძვლად დაედო ორგანული ქიმიის ამ საინტერესო დარგის დაფუძნებას და ბევრად შეუწყო ხელი მის სწრაფ განვითარებას.

დღეს, ქიმიკოსებთან ერთად, კუმარინებით, დაინტერესებული არიან: ფიზიკოსები, ფარმაკოლოგები, ციტოლოგები, ტოქსიკოლოგები, კლინიცისტები, ბიოლოგები და ბევრი სხვა.

ბუნებრივი ნაერთები – კუმარინები და ფუროკუმარინები, ბიოლოგიურად აქტიურ ნაერთებს წარმოადგენენ და ორგანიზმზე მოქმედების მრავალფეროვნებით გამოირჩევა.

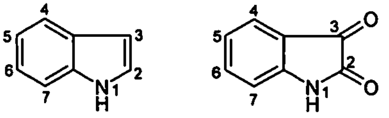
მცენარეთა თესლის ინჰიბირება ერთის მხრივ და ფესვების ზრდა მეორეს მხრივ. უჯრედზე ქმედება, სპაზმოლიტური, დამაწყნარებელი, ცნს-ის მასტიმულირებელი, დიურეტული, ანტიკოაგულირებელი, ანტიჰელმიტური, ინსექტიციდური, ანტილეიკოდერმიტული, ესტროგენული, სისხლძარღვთა გამაფართოებელი და მრავალი სხვა ქმედება, ფიზიოლოგიური ქმედების ის მცირე ჩამონათვალია, რომელიც ახასიათებს არა მარტო ბუნებრივი წარმოშობის კუმარინებს, არამედ სინთეზური გზით მიღებულ წარმოებულებსაც.

განსაკუთრებული ინტერესი კუმარინული ნაერთების მიმართ გაჩნდა მას შემდეგ, რაც დადგენილი იყო მათი ანტიმაკოაგულირებელი ქმედება [5,6,7], ხოლო ბოლო წლებში აღმოჩენილმა მრავალმა სამკურნალო საშუალებებმა ფიზიოლოგიური ქმედების ფართო სპექტრით, განაპირობა ამ კლასის ნაერთების მიმართ ინტერესის უფრო მკვეთრი ზრდა.

ბუნებრივი კუმარინების მაღალმა ბიოლოგიურმა აქტიურობამ, სინთეზური გზით მიღებული ახალი წარმოებულების მაღალ აქტიურობასთან ერთად, განაპირობა კვლევის წარმართვა ორი მიმართულებით: ბუნებრივი წარმოშობის კუმარინების ფიზიოლოგიური აქტიურობის შესწავლა და ერთდროულად, კუმარინების ახალი წარმოებულების სინთეზი და ფარმაკოლოგიური კვლევა, ეფექტური სამკურნალო საშუალებების მიღების თვალსაზრისით [6,8-19].

საქართველოში, რომელიც ძალზე მდიდარია ბუნებრივი რესურსებით და მათ შორის ფლორით, ბუნებრივი კუმარინების დარგში მოღვაწე მეცნიერებს ეძლევათ ფართო შესაძლებლობა სრულფასოვანი თერაპევტული საშუალებების შესაქმნელად.

აქვე, კვლევის მიზნებიდან გამომდინარე, არ შეიძლება არ ალინიშნოს კიდევ ორი ბიოლოგიურად აქტიური ბიციკლური სისტემა – ინდოლი (2) და მისი დიოქსოდიჰიდროწარმოებული – იზატინი (3):



2 3

ამ მარტივი აღნაგობის ჰეტეროციკლების წარმოებულებს შორის აღმოჩენილია და ფართოდ გამოიყენება სამედიცინო პრაქტიკაში მრავალი ფასდაუდებელი სამკურნალო საშუალება.

ინდოლის წარმოებულებიდან, ფართოდაა ცნობილი მექსამინი და ინდრალინი, სეროტონინი და მელოტონინი, ინდოპანი და ჰეტეროაუქსინი, ფსილოცინი და ფსილოციბინი და მრავალი სხვა [20-24].

კლინიკაში ფართოდაა ცნობილი არასტეროიდული წარმოშობის საკმაოდ მძლავრი ანთების საწინააღმდეგო ქმედების პრეპარატი – ინდომეტაცინი (1-პ-ქლორ-2-მეთილ-5-მეთოქსიინდოლილ-ძმარმჟავა) [25].

ინდოლის ფასდაუდებელი თვისება შევიდეს ურთიერთქმედებაში დნმ-ის პურინულ და პირიმიდინულ ფუძეებთან, პერსპექტიულს ხდის ახალი თაობის სიმსივნის საწინააღმდეგო პრეპარატების შექმნას [26].

ინდოლის წარმოებულებს შორის, არც თუ ისე დიდი ხანია, მკვლევართა განსაკუთრებული ყურადღება მიიპყრო 2,3-დიოქსო-2,3-დიჰიდროინდოლინის ბიციკლურმა სისტემამ, რომელიც იზატინის სახელწოდებითაა ცნობილი. დიდი წარმატება ჰპოვა მან ბავშვთა კლინიკაში – ვაქცინაციით გამოწვეული გართულებების დროს. მისმა უნარმა შევიდეს ურთიერთქმედებაში ვირუსშემცველ დნმ-თან (ყვავილი, ჩუტყვავილა, ექტრომელია) და რნმ-თან (I და II ტიპის პოლიომიელიტის ვირუსი), საფუძველი ჩაუყარა ვირუსით დაავადებათა ქიმიოთერაპიის ახალ ეტაპს [27-29].

იზატინის წარმოებულებს შორის, სავსებით საკმარისია მოვიყვანოთ კლინიკაში ფართოდ ცნობილი პრეპერატი მეთიზაზონი (მარბორანი) - 1-მეთილიზატინის β-თიოსემიკარბაზონი – ძლიერმომქმედი ვირუსსაწინააღმდეგო პრეპარატი, რომელმაც ბრწყინვალე კლინიკური გამოცდა გაიარა არა ერთ ათეულ ათას ადამიანზე ინდოეთში, ბრაზილიასა და სხვა ქვეყნებში, ყვავილის ეპიდემიის დროს [30-32]. მარბორანის სახით კაცობრიობამ შეიძინა ძალზე ძლიერი სამკურნალო საშუალება ამ მძიმე დაავადებასთან საბრძოლველად, რომელიც დღეს შეიძლება თამამად ითქვას, ამგვარი ქმედების ერთადერთი პრეპარატია.

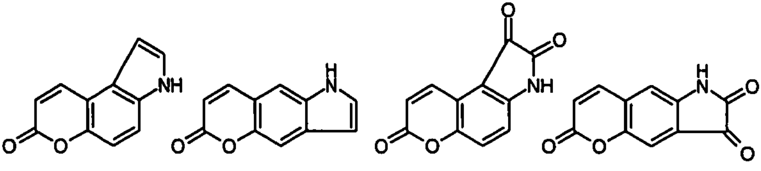
იზატინის β-თიოსემიკარბაზონები აქტიური აღმოჩნდა ვირუს "A_2-სინგაპურ"-ის [33] მიმართ და პერსპექტიულად არის მიჩნეული მათი შესწავლა ანტილეიკემური საშუალებების შექმნის მიზნით [34].

დიდ ყურადღებას იმსახურებს N-ალკილჩანაცვლებული იზატინების β-თიოსემიკარბაზონები: ზოგიერთ მათგანს აღმოაჩნდა

სიმსივნის საწინააღმდეგო, ანტიჰისტამინური, ანალგეტიკური და ანტიბაქტერიალური ქმედება [35-36].

არის მონაცემები, რომ 1-მეთილ- და 1-ეთილიზატინების β-თიოსემიკარბაზონები ინჰიბირებას უწევს "რაუსის სარკომის" ვირუსის გამრავლებას [37].

მიუხედავად შრომების იმ დიდი რაოდენობისა, რომელშიც ასახულია კუმარინის, ინდოლის და იზატინის ქიმია, ლიტერატურაში არაფერია თქმული ამ სამი, ქიმიურად განსხვავებული და მეტად მნიშვნელოვანი ბიციკლური სისტემების ერთ მოლეკულაში შერწყმულ ტრიციკლურ კონდენსირებულ სისტემებზე პიროლური რგოლის სხვადასხვა ანელირებით.



ჩამოთვლილი ჰეტეროციკლური სისტემები, წარმატებით შეიძლება იყოს გამოყენებული, როგორც "ფარმაკოდინამიური მატარებელი" ახალი თაობის სამკურნალო საშუალებების მისაღებად და ამასთან ერთად, საფუძველს იძლევა ვცვალოთ მათი სამკურნალო თვისებები, ამა თუ იმ მიმართულებით.

სამუშაოს ძირითად მიზანს, უპირველეს ყოვლისა, წარმოადგენდა ახალი, ფუძემდებლური, ბიოლოგიურად აქტიური ჰეტეროციკლური კონდენსირებული სისტემების – ჩაუნაცვლებელი 1H-α-პირონო[3,2-e]-, 1H-α-პირონო[2,3-f]ინდოლების და მათი დიოქსოდიჰიდროწარმოებულების – 1,2-დიოქსო-1,2-დიჰიდრო-1H-α-პირონო-

[3,2-e]- და 2,3-დიოქსო-2,3-დიჰიდრო-1H-α-პირონო[2,3-f]ინდოლების შექმნა საწყისი ბიციკლური სისტემის – კუმარინის მიმართ პიროლური რგოლის სხვადასხვა ანელირებით, რეაქციისუნარიანობის შესწავლა, მიღებული სტრუქტურების სპექტრალური გამოკვლევა და მათი წარმოებულების ბიოლოგიური თვისებების დადგენა.

კვლევის შედეგად, კუმარინის საფუძველზე, პირველადაა მიღებული ახალი, ინდოლშემცველი კონდენსირებული სისტემები – ჩაუნაცვლებელი 1H-α-პირონო[3,2-e]- და 1H-α-პირონო[2,3-f]ინდოლები, მათი დიოქსოდიჰიდროწარმოებულები შესაბამისად ე.ფიშერისა და ზანდმეიერის კლასიკური რეაქციების გამოყენებით.

გამოკვლეულია აღნიშნული ჰეტეროციკლების ფიზიკურ-ქიმიური თვისებები და განხილულია მათი რეაქციისუნარიანობა.

დადგენილია: 1H-α-პირონო[3,2-e]ინდოლი რეაქციისუნარიანობა თვისობრივ ასპექტში, გამონაკლისი რეაქციების გარდა, ახლოს დგას ინდოლის რეაქციისუნარიანობასთან, ხოლო 1,2-დიოქსო-1,2-დიჰიდრო-1H-α-პირონო[3,2-e]ინდოლისა-იზატინთან. შემუშავებულია ჩაუნაცვლებელი 7-α-პირონო-1H-[3,2-e]-, 6-α-პირონო-1H-[2,3-f]- და 1,2-დიოქსო-1,2-დიჰიდრო-1H-α-პირონო[3,2-e]-, 2,3-დიოქსო-2,3-დიჰიდრო-1H-α-პირონო[2,3-f]ინდოლების ტრიციკლური კონდენსირებული სისტემების სინთეზის ახალი პრეპარატული მეთოდები.

თეორიული მოსაზრებიდან გამომდინარე და ბიოლოგიური გამოკვლევის შედეგებზე დაყრდნობით გამოთქმულია მოსაზრება, რომ ზემოთ ჩამოთვლილი ფუძემდებლური ტრიციკლური სისტემები, მიეკუთვნება ბიოლოგიურად აქტიურ ჰეტეროციკლურ სისტემათა რიგს და წარმატებით შეიძლება იქნას გამოყენებული, როგორც

“ფარმაკოდინამიური მატარებელი“ ახალი თაობის სამკურნალო საშუალებების მისაღებად ფიზიოლოგიური ქმედების ფართო სპექტრით. მათ შორის არ არის გამორიცხული XX საუკუნის ისეთი მძიმე დაავადებების მიმართაც, როგორიცაა შიდსი და ავთვისებიანი სიმსივნე.

1. ლ ი ტ ე რ ა ტ უ რ ი ს   მ ი მ ო ხ ი ლ ვ ა

1.1. კუმარინების ბიოლოგიური თვისებები

კუმარინი და მისი წარმოებულები, დღიდან მათი აღმოჩენისა, მკვლევართა განსაკუთრებული ყურადღების ცენტრში აღმოჩნდა და ინტერესი ამ კლასის ნაერთების მიმართ სულ უფრო იზრდება. კუმარინული ნაერთებისადმი მზარდი ინტერესი განაპირობა კუმარინისა და მისი წარმოებულების სიუხვემ მცენარეულ სამყაროში და რაც მთავარია მაღალ ბიოლოგიურ აქტიურობასთან ერთად ფარმაკოლოგიური ქმედების გასაოცარმა მრავალფეროვნებამ.

აღნიშნული კლასის ნაერთების მიმართ მკვლევართა ესოდენ განსაკუთრებულ ყურადღებას ხელი შეუწყო იმ გარემოებამაც, რომ ცოცხალ ორგანიზმში შემავალი კუმარინები სხადასხვაგვარად მოქმედებენ ორგანიზმზე და ასრულებენ არც თუ ისე უკანასკნელ როლს მნიშვნელოვანი სასიცოცხლო პროცესების წარმართვაში.

კუმარინების უმრავლესობა, შედარებით მარტივი სტრუქტურის მქონე ნაერთებია და მით უფრო გასაოცარია მათი მრავალფეროვანი ქმედება და საერთოდ ცოცხალ ორგანიზმში – მცენარეში.

კუმარინების ფარმაკოლოგიური და ფიზიოლოგიური თვისებები საკმაოდ სრულად არის ასახული მრავალი მეცნიერის და მათ შორის კუმარინული ნაერთების უბადლო მკვლევარის-სოინის ნაშრომში [38].

ფარმაკოლოგიური და ფიზიოლოგიური გამოკვლევით დადგენილი თვისებების მრავალფეროვნება, რომელსაც ავლენს კუმარინი და საერთოდ კუმარინები, საშუალებას იძლევა ვივარაუდოთ კუმარინის საფუძველზე ისეთი ახალი ჰეტეროციკლური სისტემების შექმნის შესაძლებლობა, რომელთა წარმოებულებს შორის უდაოდ

მოიძებნება მთელი რიგი პრაქტიკულად ღირებული ნაერთებისა, ბიოლოგიური ქმედების ფართო სპექტრით.

კუმარინების მიერ გამომჟღავნებული ბიოლოგიური თვისებები, რომელიც მოყვანილია ნაშრომში [38] – ამის ნათელი მაგალითია.

აი რატომაა, რომ, როგორც წესი, კუმარინების გამოკვლევა წარიმართება ორი გამორჩეული მიმართულებით ერთდროულად: ბუნებრივი წარმოშობის კუმარინების ბიოლოგიური აქტიურობის შესწავლასთან ერთად შეისწავლება კუმარინების საფუძველზე სინთეზური გზით მიღებული ახალი წარმოებულები [6,8-19].

ნათელი მაგალითი ამგვარი სტრატეგიის ჭეშმარიტებისა – დიკუმაროლი და მისი სინთეზური ანალოგებია.

ბუნებრივი წარმოშობის ნაერთი – დიკუმარინი, იგივე დიკუმაროლი, ყურადღების ცენტრში აღმოჩნდა მას შემდეგ, რაც დადგინდა მისი ფარმაკოლოგიური თვისება (დიკუმაროლი ძლიერი ანტიკოაგულანტია). დიკუმაროლის ამ მნიშვნელოვანი თვისების დადგენისთანავე, პარალელურად ხორციელდებოდა მისი ანალოგების მიღება სინთეზური გზით.

დღეს, დიკუმაროლი სამედიცინო პრაქტიკაში გამოიყენება ტრომბოზის განსაკურნავად, ხოლო მისი ზოგიერთი სინთეზური ანალოგები – როგორც ვიტამინ K-ს ორგანიზმზე მოქმედებების მაკონტროლებელი საშუალება [6,16,39-42].

ასეთი მაგალითები კი მრავალია.

ბუნებრივი წარმოშობის კუმარინებისათვის დამახასიათებელია აგრეთვე მაღალი ბიოლოგიური ქმედება მცენარეული წარმოშობის უჯრედებზეც [43].

მათ შორის არ შეიძლება არ აღინიშნოს ზოგიერთი კუმარინების დამამუხრუჭებელი ქმედება თესლის აღმოცენებისას – ერთის მხრივ, ხოლო ფესვების ზრდისას, ინჰიბირებასთან ერთად გამომჟღავნებული მასტიმულირებელი ქმედება მეორეს მხრივ [44-52].

კუმარინებში მსგავსი თვისებების თანაყოფიერება საფუძველს იძლევა ვივარაუდოთ, რომ მათ, ბუნებრივ ფიტოჰორმონ, მცენარეთა ზრდის ერთ-ერთ მნიშვნელოვან რეგულატორ – ჰეტეროაუქსინის მსგავსად, მცენარის ზრდის რეგულირებაც ძალუძთ.

კუმარინების მაღალ ბიოლოგიურ ქმედებას უკავშირებენ მრავალ ფაქტორს: მოლეკულაში ლაქტონური რგოლის არსებობას, 3,4-მდგომარეობაში მდებარე ორმაგ ბმას, ჩამნაცვლებლის ბუნებას, მდებარეობას და სხვა [52-53].

ასე მაგალითად, კუმარინების ქმედებას, როგორც ინჰიბიტო-რისას, უკავშირებენ კუმარინული ნაერთების ლაქტონური რგოლის საკმაოდ იოლ გახლეჩვას ენზიმებით ან მცენარეული უჯრედის მეტაბოლიტებით.

მასტიმულირებელ თვისებას კი – ენზიმების ინაქტივაციას.

არსებობს მოსაზრება, რომ ენზიმების ინაქტივაცია შეიძლება გამოწვეული იყოს სულფჰიდრილური ჯგუფების მიერთებით კუმარინის C_3-სა – C_4-შორის მდებარე ორმაგი კავშირის ხარჯზე.

ინჰიბიტორული ან მასტიმულირებელი ქმედება შეიძლება დამოკიდებული იყოს კუმარინების არა მარტო ქიმიურ სტრუქტუ-რასთან, არამედ მათ კონცენტრაციაზეც.

მცირე კონცენტრაციისას – კუმარინი თრგუნავს თესლის აღ-მოცენებას [54].

პამიდორის ფესვებზე, კონცენტრაციით 0.05 მგ/100 მლ, კუმარინი მოქმედებს როგორც ინჰიბიტორი, მაშინ როდესაც, განზავებისას კონცენტრაციამდე: 0.0001 – 0.0005 მგ/100 მლ, იგივე კუმარინი გვევლინება როგორც სტიმულატორი.

1.2. კუმარინის მიღება

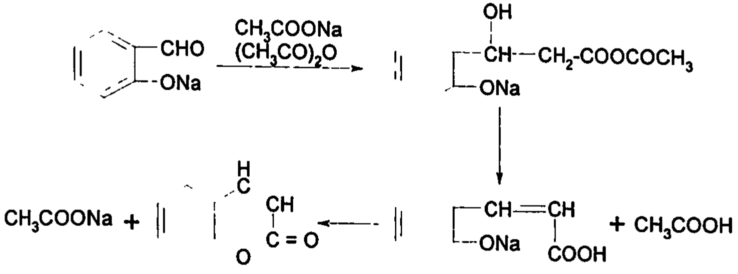
კუმარინების სინთეზს, დღიდან მათი აღმოჩენისა, თვლიდნენ და დღესაც თვლიან დამაგვირგვინებელ ეტაპად ბუნებრივი წარმოშობის კუმარინების სტრუქტურის დასადგენად. ამასთან ერთად დიდი მნიშვნელობა ენიჭება მათ ახალი თვისებების მქონე მონათესავე ნაერთების მიღებისას.

მიუხედავად იმისა, რომ კუმარინების სინთეზური გზით მიღების მეთოდები არ გამოირჩევა თავისი სიუხვით, არც ერთი მათგანი არ მიეკუთვნება რაღაც ერთს, საერთო კლასიკურ მეთოდს მსგავსი ნაერთების მისაღებად.

თითოეული წარმოებულის მიღება, ითხოვს კონკრეტული პირობების შერჩევას და რაც მთავარია, უმეტეს შემთხვევაში, მცირე გამოსავალით ხასიათდება [55-59].

მიზეზი კუმარინების ასეთი ქცევისა, უნდა ვეძიოთ თვით კუმარინის ქიმიურ თვისებებში, რაზეც მოხსენებული გვექნება მოგვიანებით, კუმარინებისა და ფუროკუმარინების სინთეზური მეთოდების თანმიმდევრული განხილვისას.

კუმარინის სინთეზი პირველად განხორციელებული იყო პერკინის მიერ [1] ქვემოთ მოყვანილი სქემის მიხედვით:



1

და დღიდან გამოქვეყნებისა, სადაო გახდა მისი წარმოქმნის ქიმიური მექანიზმის დადგენა.

პერკინმა დაადგინა, რომ კუმარინი წარმოიქმნება სალიცილის ალდეჰიდის ნატრიუმის წარმოებულის ურთიერთქმედებით ძმარმჟავა ანჰიდრიდთან მხოლოდ ძმარმჟავა ნატრიუმის თანაობისას. და სწორედ ძმარმჟავა ანჰიდრიდისა და მისი ნატრიუმის მარილის დანიშნულება გახდა ძლიერ სადაო კუმარინის წარმოქმნაში.

მრავალი ჩატარებული გამოკვლევის შედეგად დადგინდა, რომ პერკინის მიერ მოწოდებული რეაქცია სხვა არაფერია თუ არა ალდოლური კონდენსაცია ალდეჰიდსა და ანჰიდრიდს შორის, ხოლო ძმარმჟავას ნატრიუმის მარილი რეაგირებს, როგორც ფუძე თვისების ნივთიერება, რომელიც ხელს უწყობს ანჰიდრიდის ენოლიზაციას [60-62].

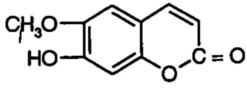
მოგვიანებით, დადგენილი მექანიზმი დამტკიცებული იყო კუმარინის მრავალი წარმოებულის სინთეზით.

კუმარინისა და მისი წარმოებულების ქიმიური თვისებების განხილვამდე, რისი გათვალისწინებაც ძალზე მნიშვნელოვნად

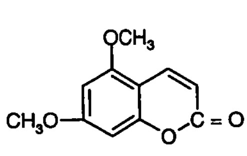
მიგვაჩნია პიროლშემცველი კუმარინების ტრი- და ტეტრაციკლური სისტემების შესაქმნელად, მიზანშეწონილი იქნებოდა მოკლედ შევჩერდეთ სინთეზის იმ ძირითად მეთოდებზე, რომელიც გამოიყენება კუმარინების მისაღებად.

სალიცილის ალდეჰიდის ურთიერთქმედებით ძმარმჟავა ანჰიდრიდთან ქარვამჟავას ნატრიუმის მარილის თანაობისას მოსალოდნელ კუმარინ-3-ძმარმჟავას ნაცვლად გამოყოფილი იყო 3′,3′-დიკუმარინი. დასახული კუმარინ-3-ძმარმჟავას სინთეზი განხორციელებული იყო მოგვიანებით, ძმარმჟავა ანჰიდრიდის შეცვლით ქარვამჟავა ანჰიდრიდით [63, 64].

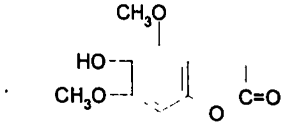
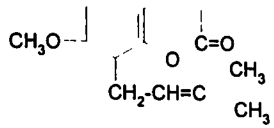
თვით სინთეზი, სირთულეს არ წარმოადგენს, მაგრამ აღნიშნული მეთოდით კუმარინების მიღება მეტნაკლებად შეზღუდულია საწყისი პროდუქტების – სალიცილის ალდეჰიდების მიღების სირთულის გამო. ამისდამიუხედავად, პერკინის მიერ მოწოდებული მეთოდით განხორციელებული იყო მრავალი კუმარინების სინთეზი და მათ შორის ბუნებრივი წარმოშობისაც: სკოპოლეთინისა (4) – 2,4-დიოქსო-5-მეტოქსიბენზალდეჰიდიდან [64], ლიმეთინისა (5) – ფლოროლუცინიდან, ფრაქსინოლისა (6) – 2,4-დიმეტოქსი-3,6-დიოქსიბენზალდეჰიდიდან [65], ოსტოლისა (7) – 2-ოქსი-4-მეტოქსიბენზალდეჰიდიდან [66] და სხვა.



4

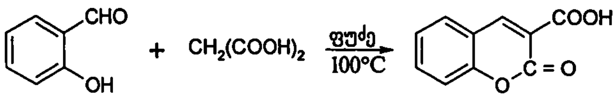


5

6 7

ასე მაგალითად, თუ სალიცილის ალდეჰიდის ურთიერთქმედებისას მალონმჟავასთან მაკონდენსირებელ აგენტად გამოვიყენებთ მესამეულ ფუძეს და რეაქციას ჩავატარებთ 100°C-ზე, რაოდენობრივი გამოსავლით მიიღება კუმარინ-3-კარბონმჟავა (8), რომელიც ადვილად ექვემდებარება თერმულ დეკარბოქსილირებას.



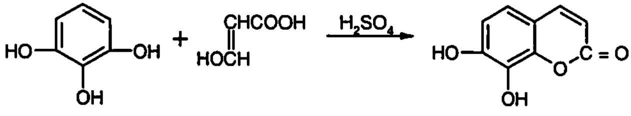
8

მალონმჟავას შეცვლისას ციანძმარმჟავას ეთერით, მაკონდენსირებელ აგენტად უკეთესია ქლორწყალბადის გამოყენება.

კუმარინების სინთეზის მეორე და ძალზე მნიშვნელოვანი მეთოდია, პეხმანის მიერ მოწოდებული ფართოდ ცნობილი რეაქცია, რომელსაც საფუძვლად უდევს ფენოლების ურთიერთქმედება ვაშლისმჟავასთან ან β-კეტოეთერებთან სხვადასხვა მჟავების ან რაიმე სხვა მაკონდენსირებელი აგენტების თანაობისას [2].

ამ მოხდენილმა რეაქციამ ფართო გამოყენება ჰპოვა მიუხედავად იმისა, რომ თვით რეაქციის მსვლელობა, მრავალ ფაქტორზეა დამოკიდებული და მათ შორის ფენოლის ბუნებაზე, β-კეტოეთერების აღნაგობაზე და გამოყენებულ კატალიზატორზე.

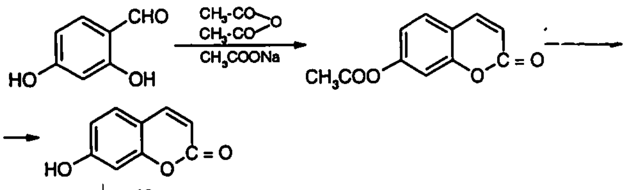
კუმარინები წარმოიქმნება მარტივი ფენოლების გაცხელებით ვაშლის მჟავასთან კოცენტრირებული გოგირდმჟავას (ან ფორმილძმარმჟავა და გოგირდმჟავა) თანაობისას, როგორც ამას ადგილი აქვს დაფნეტინის (9) წარმოქმნისას პიროგალოლის ურთიერთქმედებით ფორმილძმარმჟავასთან [67].



9

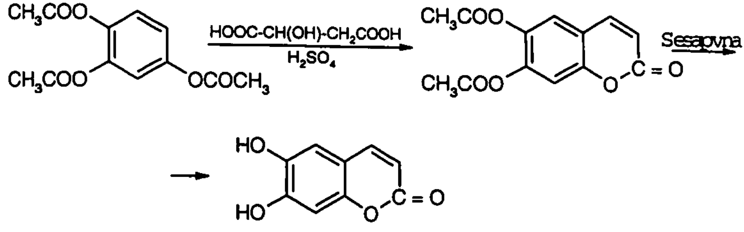
მსგავსი რეაქციით შეიძლება მივიღოთ კუმარინი, უმბილოფერონი (10) და ესკულეთინი (11).

უმბილოფერონის და ესკულეთინის მიღება შესაძლებელია აგრეთვე პერკინის კლასიკური მეთოდის გამოყენებით: უმბილოფე-რონის შემთხვევაში – β-რეზორცინის ალდეჰიდის ურთიერთქმედებით ძმარმჟავა ანჰიდრიდთან ნატრიუმის აცეტატის თანაობისას, წარმოქმნილი 7-აცეტოქსიკუმარინის შემდგომი შესაპენით:



10

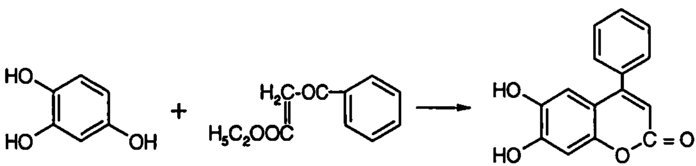
ხოლო ესკულეთინი, 1,3,4-ტრიაცეტოქსიბენზოლიდან, ვაშლისმჟავა-სთან ურთიერთქმედებით გოგირდმჟავას თანაობისას, წარმოქმნილი 6,7-დიაცეტილკუმარინის შემდგომი შესაპენით [68]



11

ესკულეთინის (11) აღნაგობა, როგორც 6,7-დიოქსიკუმარინისა დამტკიცებული იყო მისი სინთეზით ოქსიჰიდროქინონალდეჰიდიდან გატერმანის რეაქციით [69].

ვაშლისმჟავას ნაცვლად β-კეტოეთერების გამოყენება საშუალებას იძლევა მივიღოთ კუმარინები, ჩანაცვლებული პირონული ბირთვის მეოთხე მდგომარეობაში:



12

ნორდალბერგინი, რომელიც ბუნებრივი ალკალოიდის – დალბერგინის დემეთილირებულ პროდუქტს წარმოადგენს მიღებული იქნა ბენზოილაცეტატის ეთილის ეთერის ურთიერთქმედებით ოქსიჰიდროქინონთან. უკეთესი შედეგით ნორდალბერგინი მიიღება საწყის ნედლეულად ოქსიჰიდროქინონის ტრიაცეტატთან ურთიერთქმედებისას [70].

პეხმანის მეთოდით რეაქციის ჩატარებისას ძალზე დიდი მნიშვნელობა ენიჭება მაკონდენსირებელი აგენტის ბუნებას.

ფენოლების უმრავლესობას, მიდრეკილება აქვთ წარმოქმნან არა 4-ჩანაცვლებული კუმარინები, არამედ 2-ჩანაცვლებული ქრომონები, თუ მაკონდენსირებელ აგენტად გამოყენებულია არა გოგირდმჟავა, არამედ P_2O_5.

რიგ შემთხვევაში, H_2SO_4-თან შედარებით, მაკონდენსირებელ აგენტად უმჯობესია ქლოწყალბადის, ფტორწყალბადის, პოლიფოსფორმჟავას, ტრიფტორბორის, ტრიფტორძმარმჟავას და $ZnCl_2$-ის გამოყენება [71].

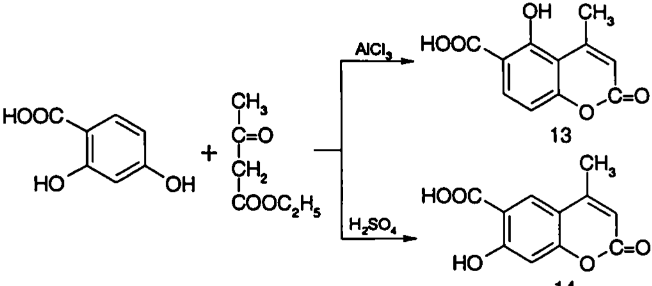
კარგი შედეგებია მიღებული მჟავა იონგაცვლითი ფისების გამოყენებისას [72-73].

რიგ შემთხვევებში, მაკონდენსირებელი აგენტების შეცვლა იწვევს ორიენტაციის შეცვლას.

მაგალითად, 5- და 7-ოქსოკუმარინების მიღებისას.

ორივე პროდუქტი მიიღება β-რეზორცინმჟავასთან აცეტოაცეტატის ეთილის ეთერის კონდენსაციით, მაგრამ პირველი მიიღება მაკონდენსირებელ აგენტად ქლორიანი ალუმინის გამოყენებისას, მეორე კი გოგირდმჟავას თანაობისას.

სინთეზის ამ მეთოდში, წარმატებით შეიძლება გამოვიყენოთ ტოლფასოვანი β-კეტოეთერები:



13

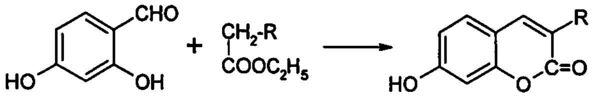
14

ბრწყინვალე შედეგებია მიღებული β-ალკოქსიკროტონატების, β-ქლორკროტონატების, აცეტილენური რიგის მჟავებისა და დიკეტონების გამოყენებისას.

უმნიშვნელო ცვლილებები პეხმანის რეაქციაში შეიტანა შპეტმა [74], რომელმაც ძლიერმჟავური პირობების თავიდან ასაცილებლად საჭირო რაოდენობა ფენოლის აცეტატი აცხელა ფორმილ-აცეტატის ეთილის ეთერის ნატრიუმწარმოებულთან.

პირონის რგოლში ჩანაცვლებული კუმარინული წარმოებულების მისაღებად, კნოევენაგელის მიერ მოწოდებული იყო მეთოდი, რომელიც მოიცავს ო-ოქსიალდეჰიდის კონდენსაციას ეთილმალონატთან, ეთილ-აცეტოაცეტატთან, ეთილციანაცეტატთან და პირიდინის, პიპერიდინის და სხვა ორგანული ფუძეების თანაობისას [75].

ბერტის მიერ მოწოდებული მეთოდი ითვლისწინებს კუმარინების მიღებას ფენოლის ეთერების ან ფენოლის ალდეჰიდების ურთიერთქმედებას 1,3-დიქლორპროპილენთან, ჰალოიდშემცველი ალუმინის თანაობისას (ფრიდელ-კრაფტსის რეაქციით). მეთოდი გამოიყენება იშვიათად, მიზნობრივი პროდუქტის მცირე გამოსავალისა და სინთეზის სირთულის გამო.



15-16

სადაც R=$COOC_2H_5$ (15); $COCH_3$ (16).

ოქსიკუმარინის მიღება შეიძლება წყალბადის პეროქსიდის ურთიერთქმედებით ფორმილ ან აცეტილკუმარინებზე, ტუტე არეში (დანკინის რეაქცია) ფრაქსეტინის და ფრაქსიდინის მსგავსად.

4-ოქსიკუმარინს და მის წარმოებულებს ღებულობენ აგრეთვე ზემოთ ჩამოთვლილი მეთოდებისაგან განსხვავებული მეთოდით [76-78].

ამათაგან ყველაზე მნიშვნელოვანია – 4-ოქსიკუმარინის მიღება აცეტოძმარმჟავას ეთერის კონდენსაციით ო-აცეტოქსიბენზოილქლორიდის ეთერხსნართან.

კუმარინების რიგის სპირტების, ალდეჰიდების და კეტონების მიღება მნიშვნელოვან სიძნელეებთანაა დაკავშირებული, თუმცა მიღება შეიძლება გარკვეული პირობების დაცვით მხოლოდ ნიტრილებიდან ან კარბონმჟავებიდან. ამ გზით, ცალსახად მიიღება

ბენზოლის და არა პირონის ბირთვში ჩანაცვლებული წარმოებულები.

მართალია, დღევანდელი პირობებიდან გამომდინარე, ძნელია ჩვენს მიერ მოყვანილი სინთეზის მეთოდების ნუსხა ჩაითვალოს ამომწურავად, მაგრამ ერთია ცხადი, მათი რაოდენობა არც თუ ისე მრავალია.

I.3. ქიმიური თვისებები

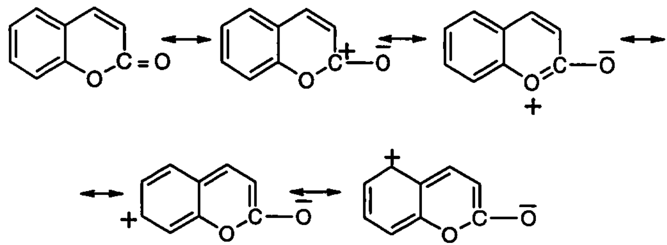
ზემოთ უკვე აღნიშნული იყო, რომ კუმარინების სინთეზური გზით მიღების მეთოდები არ გამოირჩევა თავისი სიუხვით და ამ მეთოდების უკმარისობა უნდა ვეძიოთ თვით კუმარინის ქიმიურ თვისებებში.

ქიმიურ აღნაგობაზე თანამედროვე წარმოდგენიდან გამომდინარე და მოლეკულაში ატომების ურთიერთქმედების გათვალისწინებით, კუმარინის ციკლურ სისტემაში, რომელიც ბენზოლისა და ჰეტეროციკლური α-პირონული რგოლისაგან შედგება, ჩადებულია ქიმიური რეაქციების დიდი და მრავალმხრივი შესაძლებლობანი.

მიუხედავად იმისა, რომ კუმარინულ სისტემაში შემავალი ბენზოლის ბირთვი ნაკლებად აქტიურია ჩვეულებრივ ბეზოლის წარმოებულებთან შედარებით, კუმარინებისათვის მაინც დამახასიათებელია ჩანაცვლების რეაქცია.

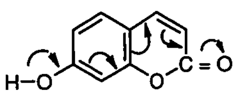
პირონული რგოლის თვისებები განპირობებულია კარბონილის ჯგუფთან შეუღლებული 3,4-მდგომარეობაში მდებარე ორმაგი ბმის რეაქციისუნარიანობით. კარბონილის ჯგუფის π-კავშირის პოლარიზაცია იწვევს ელექტრონული ღრუბლების გადანაწილებას კუმარინში, რის გამოც ბენზოლის ბირთვი და ჰეტეროციკლის

ჟანგბადი ილტვის შეავსოს ელექტრონების უკმარისობა კარბონილის ნახშირბად ატომთან [79-80]:

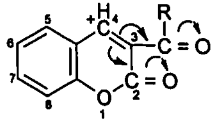


ჩამნაცვლებლის ბუნება და განლაგება კუმარინის მოლეკულაში მნიშვნელოვან გავლენას ახდენს ელექტრონული ღრუბლების გადანაწილებაზე კუმარინში და როგორც შედეგი ამ გადანაწილებისა – მის რეაქციისუნარიანობაზე.

OH-ჯგუფის არსებობა 7-ოქსიკუმარინში იწვევს ელექტრონული ღრუბლების გადახრას კარბონილისაკენ (ტიპი I):



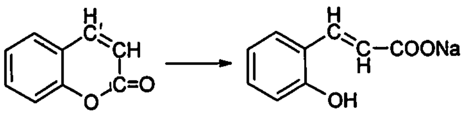
მე-3 მდგომარეობაში ელექტრონოაქცეპტორული ჯგუფების (კარბონილური, ციანჯგუფები და ფენოლური) შეყვანა აძლიერებს ელექტრონების გადახრას. ამ დროს ძლიერდება ნახშირბადატომის პროტონირება მე-4 მდგომარეობაში (ტიპი II):



კუმარინების, როგორც ლაქტონებისა, ერთ-ერთი ყველაზე დამახასიათებელი თვისება, რასაც დიდი პრაქტიკული მნიშვნელობა აქვს, არის მათი სპეციფიკური დამოკიდებულება ტუტის მიმართ.

საერთოდ, კუმარინებისათვის დამახასიათებელია ლაქტონური რგოლის დიდი მდგრადობა: წყალში ხანგრძლივი გაცხელებისას ისინი არ განიცდიან გახლეჩას, ხოლო მჟავეებთან და ამონიაკთან კუმარინები, არ ურთიერთქმედებენ საერთოდ.

მაგრამ, ცხელ, განზავებულ ნატრიუმის ტუტის წყალხსნართან არახანგრძლივი მოქმედებისას, კუმარინები ნელა განიცდის ჰიდროლიზს კუმარინის მჟავას (კუმარინმჟავას) (17), ძირითადად კი ცის-ოქსიდარიჩინმჟავას მარილების, ე.წ. კუმარინატების ყვითელი ხსნარის წარმოქმნით:



17

კუმარინატები წყალში კარგად ხსნადია, არსებობენ მხოლოდ ხსნარში და მათი გამოყოფა ინდივიდუალური სახით, პრაქტიკულად შეუძლებელია.

გამონაკლისს, მხოლოდ ზოგიერთი კუმარინატები წარმოადგენს.

მათი წყალხსნარების შემჟავებისას, ლაქტონური რგოლი არ იკვრება და წარმოიქმნება შესაბამისი უჯერი მდგრადი მჟავები. სამწუხაროდ, ასეთი კუმარინატების რიცხვი ძალზე მცირეა.

უშუალოდ კუმარინზე განზავებული NaOH-ის წყალხსნარით მოქმედებისას ოთახის ტემპერატურაზე, კუმარინის ლაქტონური რგოლი ადვილად იხსნება, ხოლო მიღებული კუმარინატის შემჟავებით წარმოქმნილი ცის-უჯერი მჟავა არამდგრადია და კვლავ კუმარინში გარდაიქმნება.

საერთოდ უნდა აღინიშნოს, რომ კუმარინმჟავას მდგრადობა ბევრ ფაქტორზეა დამოკიდებული. მათ შორის: ტუტის კონცენტრაციაზე, გამხსნელზე, ტემპერატურაზე, რექციის ხანგრძლივობაზე, ჩამნაცვლებლის ბუნებაზე და მრავალ სხვა თვისებებზე, რომელთა გავლენაც ძალზე მნიშვნელოვანია, მაგრამ სამწუხაროდ, ამ მიმართულებით, ცოტა რამ არის შესწავლილი. მხოლოდ ერთეულ ნაშრომებშია მითითებული ამგვარი ქცევის მეტ-ნაკლებად მისაღები ახსნა.

მაგალითად, მითითებულია, რომ 7-მეთოქსიკუმარინი, ელექტრონული ურთიეთქმედების გამო (ტიპი I) ნელა განიცდის ჰიდროლიზს, ვიდრე თვით კუმარინი, ხოლო 7-ოქსიკუმარინი უფრო ძნელად ჰიდროლიზდება ვიდრე 7-მეთოქსიკუმარინი. ჰიდროლიზის მიმართ შედარებით მდგრადია 5-ოქსიკუმარინი.

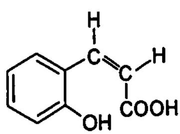
6-ოქსი- და 8-ოქსიკუმარინები, ადვილად განიცდის ჰიდროლიზს, თავისუფალ მდგომარეობაში არ მიიღებიან და ხსნარებში არსებობენ მხოლოდ შესაბამისი მჟავას მარილების სახით.

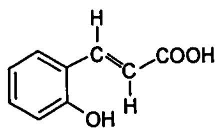
პრაქტიკულად, ძალზე მნიშვნელოვანია ის, რომ კუმარინების ტუტე ხსარი, შემჟავებისას ან ნახშირორჟანგით გაჯერებისას, ექვემდებარება რეგენერაციას და კუმარინები კვლავ გამოიყოფა უცვლელი სახით.

კუმარინების ეს შესანიშნავი თვისება ფართოდ გამოიყენება ფიტოქიმიაში კუმარინების აღმოჩენისას და მცენარეული მასალიდან ექსტრაქტების დამუშავებისას ფენოლური მინარევების მოსაცილებლად.

და თუ ფიტოქიმიკოსებისათვის კუმარინების ამგვარი ქმედება ტუტე ხსნართან, მისი პრაქტიკული გამოყენების თვალსაზრისით ძალზე მნიშვნელოვანია, ჩვენთვის, როგორც ეს ნაჩვენები იქნება მიღებული შედეგების განსჯისას, აღმოჩნდა ძლიერ ხელისშემშლელ პირობად.

კუმარინმჟავას (17) შეკვრის სიმარტივე ლაქტონში და კუმარინის α-პირონული რგოლის მდგრადობა აიხსნება უჯერი ოქსიმჟავას სივრცითი აღნაგობით: ცის-კუმარინმჟავა, განზავებული მარილმჟავათი შემჟავებისას, ადვილად განიცდის ლაქტონიზაციას, მაშინ როდესაც მისი სივრცითი იზომერი – ტრანს-კუმარინმჟავა იგივე პირობებში, ლაქტონიზაციას არ ექვემდებარება.

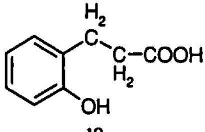

ცის


ტრანს

ცის-ო-ოქსიდარიჩინმჟავას გეომეტრული იზომერი ტრანს-ო-ოქსიდარიჩინმჟავა, ე.წ. კუმარმჟავა, არსებობს თავისუფალ

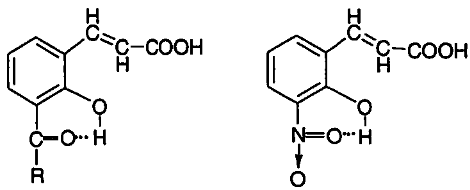
მდგომარეობაში, ვინაიდან ლაქტონიზაცია შეფერხებულია გვერდით ჯაჭვში მდებარე კარბოქსილის ჯგუფისა და ბენზოლის რადიკალის – OH-ჯგუფის სივრცითი განლაგებით, რასაც ვერ ვიტყვით ცის-ო-ოქსიდარიჩინმჟავას შესახებ.

მელოლიტმჟავა (18), რომელიც სხვა არაფერია თუ არა ო-ოქსიდარიჩინმჟავას ჰიდრირებული ნაწარმი,



18

მოკლებულია ლაქტონიზაციის უნარს და მისი ნატრიუმის მარილის შემჟავებით მიღებული შესაბამისი მჟავა, გამოიყოფა თავისუფალი სახით ყოველგვარი სირთულის გარეშე.



ლიტერატურაში აღწერილია ერთეული შემთხვევები, როცა ზოგიერთი კუმარინმჟავები მდგრადია მჟავა არეში და მათი გამოყოფა თავისუფალი სახით შესაძლებელია. ისიც, ეს ხდება მხოლოდ მაშინ, როცა კუმარინის C_8 ატომთან ადგილი აქვს კარბონილის ან ნიტრო-ჯგუფებით ჩანაცვლებას.

ჩამნაცვლებლის ამგვარი მდებარეობისას კუმარინებში, ადგილი აქვს ძლიერი შიდამოლეკულური წყალბადური ბმის წარმოქმ-

ნას, რაც მნიშვნელოვნად აფერხებს მომენტალურ ლაქტონიზაციას [81-82].

კუმარინებისათვის დამახასიათებელია მეორე, ასევე სპეციფიკური დამოკიდებულება ტუტეების მიმართ – ნატრიუმის ალკოჰოლატებთან ურთიერთქმედება: განზავებული ნატრიუმის ტუტის სპირტხსნარებთან ურთიერთქმედებისას, ხანგრძლივი გაცხელების პირობებში, ადგილი აქვს თავდაპირველად წარმოქმნილი კუმარინატების (ცის-ო-ოქსიდარიჩინმჟავას მარილები) იზომერიზაციას კუმარატებში (ტრანს-ოქსიდარიჩინმჟავას მარილები).

ამ დროს, ხსნარის ყვითელი შეფერილობა იცვლება ყავისფრამდე და ხსნარის შემჟავებისას, თავისუფლად გამოიყოფა შესაბამისი კუმარმჟავები, რომელთა ლღობის ტემპერატურა უმეტეს შემთხვევაში, აღემატება აღებული პროდუქტის ლღობის ტემპერატურას.

კუმარმჟავების უკუიზომერიზაცია კუმარინმჟავებში მიმდინარეობს შესაბამისი კუმარმჟავას გაცხელებით გამლღვალ მდგომარეობამდე ან ტრანს-მჟავათა ხსნარების ან მათი ეთერების გაცხელებით ძმარმჟავა ანჰიდრიდში (კვალის სახით ხსნარს ემატება იოდი, როგორც კატალიზატორი).

იზომერიზაციის ჩატარება შეიძლება აგრეთვე კონცენტრირებულ მჟავებშიც (მარილმჟავა, გოგირდმჟავა, ბრომწყალბადმჟავა).

თავისებურია კუმარინის α-პირონულ რგოლში C_3 – C_4-ნახშირბადატომებს შორის განლაგებული ორმაგი ბმის რეაქციისუნარიანობაც.

ეთილენური რიგის ორმაგი ბმისაგან განსხვავებით, α-პირონული ორმაგი ბმის კარბონილის ჯგუფთან შეუღლების შედეგად, ელექტრო-

ნული სიმკვრივე მე-4 მდგომარეობაში მნიშვნელოვნად მცირდება, რის გამოც მე-4 მდგომარეობა ექვემდებარება ურთიერთქმედებას ნუკლეოფილურ რეაგენტებთან.

იგივე მიზეზით აღნიშნული ორმაგი ბმა, რომელიც ნაწილობრივ არომატიზირებულია, დაცულია რიგ რეაგენტებთან ურთიერთქმედებისგან. ეს კარგად ვლინდება აღდგენის რეაქციებში [83]. პირონული რგოლის ორმაგი ბმა უფრო ძნელად ექვემდებარება აღდგენას, ვიდრე ეთილენური ბმა. წყალბადის მიერთება პირონული რგოლის ორმაგ ბმასთან მიმდინარეობს მხოლოდ კატალიზატორის (Pd დაფენილი ნახშირზე) თანაობისას და მაღალი წნევის ქვეშ.

ჩვეულებრივ წნევაზე რეაქცია ან არ მიდის და თუ მიდის, ხასიათდება დროის ხანგრძლივობით [84].

გაცილებით ადვილად ჰიდრირდება კუმარინ- ან კუმარმჟავების მარილები ან ეთერები (Pd-ის კატალიზატორი დაფენილი ნახშირზე, წნევა ატმოსფერული).

ამ დროს მიღებული დიჰიდროდარიჩინმჟავები, თავისუფალ მდგომარეობაში საკმაოდ მდგრადია, მაგრამ სუბლიმაციისას ვაკუუმში ან ხანგრძლივი გაცხელებისას მათი ლღობის ტემპერატურასთან მიახლოვებაში, ადვილად განიცდის ლაქტონიზაციას დიჰიდროკუმარინების წარმოქმნით.

3,4-ორმაგი ბმის სელექციური აღდგენა შესაძლებელია ნატრიუმის ამალგამის ზემოქმედებით განზავებულ ხსნარებში ან თუთიით (ტუტეში ან ძმარმჟავაში). ამ დროს ადგილი აქვს მელოლიტების (მელოლიტმჟავას მარილების) წარმოქმნას.

აღდგენის ეს მეთოდი, გამართლებულია ფუროკუმარინებში, როცა სასურველია ფურანის რგოლის შენარჩუნება. აქვე უნდა

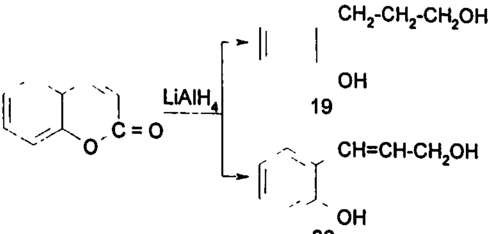
აღინიშნოს, რომ კუმარინების აღდგენისას ნატრიუმის ამალგამით კონცენტრირებულ ხსნარებში, ისევე როგორც თუთიის მტვერით ტუტეში (ან ძმარმჟავაში) წარმოიქმნება დაუდგენელი სტუქტურის მქონე გარკვეული რაოდენობა ბიმოლეკულური პროდუქტებისა, რომლებიც გადადენისას გარდაიქმნება დიჰიდროკუმარინებად [64,85].

ფურანის რგოლში ჩანაცვლებული ფუროკუმარინების კატალიზური ჰიდრირებით (Pd-ით ან Pt-ით), ადგილი აქვს ჯერ ფურანული რგოლის 4′,5′-ორმაგი ბმის გაჯერებას და მხოლოდ შემდეგ აღდგება პირონული რგოლის ორმაგი ბმა [86].

40-100°C-ის ფარგლებში კუმარინების ჰიდრირებისას Ni-რენეის თანაობისას ადგილი აქვს პირონულ ბირთვში არსებული ორმაგი ბმის აღდგენას, მხოლოდ უფრო მაღალ ტემპერატურებზე 200-250°C-ის ფარგლებში, ხდება ციკლური სისტემის სრული გაჯერება ოქტაჰიდროკუმარინისა და ჰექსაჰიდროქრომანების წარმოქმნით.

ამალგამირებული თუთიით მარილმჟავაში (კლემენსონის მიხედვით), აცილკუმარინები ალკილკუმარინებამდე აღდგება, ხოლო წყალბადით სპილენძის ქრომიტის თანაობისას, ისევე როგორც ნატრიუმის ეთილატით – კუმარინები აღდგება 3-(ო-ოქსიფენილ)-პროპილის სპირტამდე.

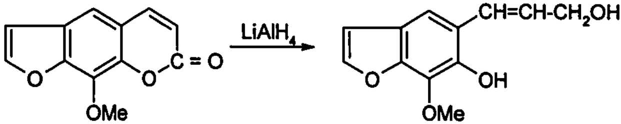
კუმარინი, $LiAlH_4$-ით აღდგენისას, ო-ოქსიფენილ-1-პროპანოლამდე და ო-ოქსიდარიჩინის სპირტამდე აღდგება [87].



20

იმავე აღმდგენელით, 4-ოქსიკუმარინი წარმოქმნის ო-ოქსიპროპიო-ფენონს (19) და ო-ოქსიდარიჩინის სპირტს (20) [88].

ფუროკუმარინი – ქსანტოტოქსინი (21), ამავე პირობებში აღდგება 6-ოქსი-7-მეტოქსი-5-(7-ოქსი-6-პროპენილ)-ბენზოფურანამდე (22) [86].



21 22

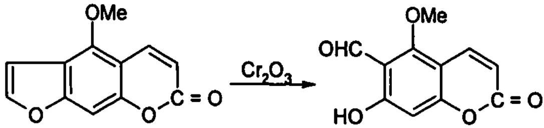
კუმარინები, ისევე როგორც ორგანულ ნაერთთა უმრავლესობა, რომლებიც კარბონილის ჯგუფთან შეუღლებულ ელექტროლიტურად აღმდგენელ CHO > CO $-NO_2$ > C=C ჯგუფებს შეიცავს, ექვემდებარება პოლაგრაფიულ აღდგენას.

პოლაგრაფიული მეთოდი კუმარინების აღდგენისას გამოიყენება კუმარინული |წარმოებულების სტრუქტურის შესწავლის დროს, ვინაიდან განსხვავებულად ჩანაცვლებულ კუმარინებს, განსხვავებული ქცევა ახასიათებთ [89-92].

კუმარინული სისტემა საკმაოდ მდგრადია ქრომის ანჰიდრიდის მიმართ. აღნიშნული მჟანგველის ზემოქმედებით, იჟანგება გვერდითი

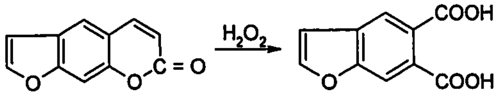
ჯაჭვები, პირონული ბირთვის ხელშეუხებლად [84]. ფუროკუმარინების დაჟანგვისას ქრომის ანჰიდრიდით, ფურანული რგოლი იხლიჩება და ადგილი აქვს კუმარინის შესაბამისი წარმოებულის წარმოქმნას.

მაგალითად, ბერგაფტენის (23) დაჟანგვისას აღნიშნულ პირობებში, წარმოიქმნება 6-ფორმილ-7-ოქსი-5-მეტოქსიკუმარინი (24):



23 24

ფუროკუმარინის (25) დაჟანგვისას წყალბადის ზეჟანგით ადგილი აქვს 2,3-დიკარბონმჟავების წარმოქმნას (26).

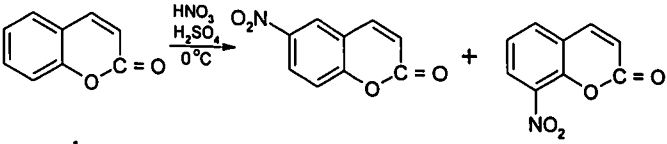


25 26

აღნიშნული რეაქცია გამოიყენება ფურანული რგოლის დასადგენად გამოსაკვლევი ნაერთების სტრუქტურაში [93].

კუმარინების რიგში, ერთერთ მნიშვნელოვან რეაქციას – ნიტრირების რეაქცია წარმოადგენს.

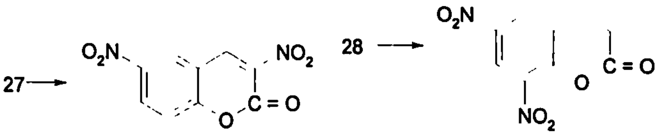
ჩვეულებრივ პირობებში, კუმარინი (1) ნიტრირდება პირონული რგოლის მეექვსე მდგომარეობაში და მიიღება 6-ნიტროკუმარინი (27) 8-ნიტროკუმარინის (28) მცირე მინარევით:



1 27 28

მეორე ნიტრო ჯგუფის შეყვანა კუმარინის მოლეკულაში გაძნელებულია და შესაძლებელია მხოლოდ სარეაქციო ნარევის გაცხელებისას 100°C-მდე.

6-ნიტროკუმარინის (27) შემთხვევაში, ადგილი აქვს 3,6-დინიტრო-კუმარინის წარმოქმნას (29), ხოლო 8-ნიტროკუმარინის (28) ნიტრირე-ბისას მეორე ნიტროჯგუფი იკავებს 6-მდგომარეობას და წარმოიქმნება 6,8-დინიტროკუმარინი (30):



29 30

ალკილური ჩამნაცვლებლების თანაობა კუმარინებში, საგრძ-ნობლად უწყობს ხელს ნიტრირების რეაქციის ჩატარებას [81,94].

კუმარინის მოლეკულაში ჩანაცვლებული ჰიდროქსილის ან მეტოქსილის ჯგუფები ნიტრო-ჯგუფს მიმართავენ 8- ან 6-ნახშირბად-ატომისაკენ. მაგალითად, 7-ოქსი-4-მეთილკუმარინის ნიტრირებისას წარმოიქმნება 8-ნიტრო-7-ოქსი-4-მეთილკუმარინი, მაშინ როდესაც მისი მეთილის ეთერის ნიტრირებისას – 6-ნიტრო-7-ოქსი-4-მეთილკუმარინი მიიღება.

5-ნიტროკუმარინების მიღება შეიძლება კუმარინის ნიტრირებით ბენზოილნიტრიტით [95].

4-ნიტროკუმარინები საერთოდ არ არის ცნობილი.

კუმარინების ნიტროწარმოებულები ადვილად აღდგება შესაბამის ამინებამდე პირონული რგოლის შეუცვლელად.

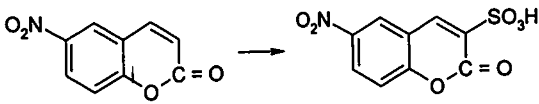
5-მეტოქსი- და 8-მეტოქსიფუროკუმარინების ნიტრირებისას ნიტრო-ჯგუფი იკავებს პ-მდგომარეობას მეტოქსილის ჯგუფის მიმართ.

ქსანტოტოქსინი (8-მეტოქსიფსორალენი) ნიტრირებისას 5-ნიტრო-8-მეტოქსიფსორალენს წარმოქმნის. ნიტროქსანტოტოქსინი ადვილად აღდგება ამინოქსანტოტოქსინამდე, რომელიც არომატული ამინებისათვის დამახასიათებელ თვისებებს ავლენს [86].

ბიოლოგიურად აქტიურ ნაერთთა მიღების მიზნით, არა ნაკლებად საინტერესოა სულფონაერთების მიღება და მათ შორის კუმარინებისა.

სულფირების რეაქცია კუმარინებში წარიმართება ნიტრირების რეაქციის მსგავსად: პირველი სულფოჯგუფი ანაცვლებს წყალბადს კუმარინის მე-6 მდგომარეობაში, ხოლო შემდგომი სულფირებისას მეორე სულფოჯგუფი იკავებს ლაქტონური რგოლის მე-3 მდგომარეობას [96].

ნიტრირების მსგავსად, 6-ნიტროკუმარინის (27) სულფირებისას, სულფო-ჯგუფით ჩანაცვლება ხდება პირონული რგოლის მე-3 მდგომარეობაში (31).

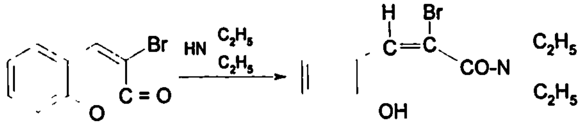


27 31

არა ნაკლებად საინტერესოა კუმარინების ურთიერთქმედება ამინებთან და ჰიდრაზინთან.

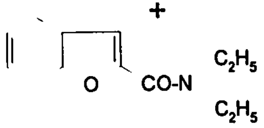
კუმარინებთან ურთიერთქმედებისას, პირველადი და მეორეული ამინების ამინოჯგუფი უერთდება პირონული რგოლის ორმაგ ბმას ან რეაგირებს კარბონილის ჯგუფთან. ამინების ზემოქმედებით ადგილი აქვს პირონული რგოლის გახსნას შესაბამისი ო-ოქსიდარიჩინმჟავას ამიდების წარმოქმნით [97-98], ან იმიდაზოლური წარმოებულების წარმოქმნას [99].

ვ.ზაგორევსკის მიერ თანაავტორებთან ერთად [97] დადგენილია, რომ 3-ჰალოიდკუმარინების, კერძოდ კი 3-ბრომკუმარინის ურთიერთ-ქმედებით დიეთილამინთან, ადგილი აქვს პირონული რგოლის გახსნას და მიიღება α-ბრომ-ო-ოქსიდარიჩნმჟავას დიეთილამიდი (32), ბენზოფურან-2-კარბონმჟავას დიეთილამიდის (33) მცირე მინარევით.



32

+



33

4-ქლორკუმარინზე ამინების მოქმედებისას, რეაქცია მიმდინარე-ობს ორი მიმართულებით:

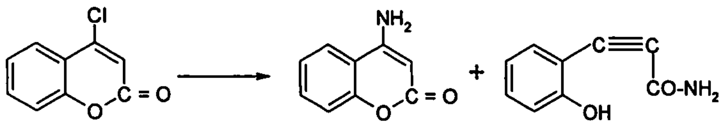
ა) ჰალოიდის ატომი ჩაინაცვლება ამინოჯგუფით შესაბამისი 4-ამინოკუმარინის წარმოქმნით

ბ) პირონული რგოლი იხლიჩება ჰალოიდის β-ელიმინირებით და ო-ოქსიფენილპროპიონის მჟავას ამიდს წარმოქმნის [100].

აღსანიშნავია, რომ რეაქციის ჩატარება შეიძლება მიზანდასახულად:

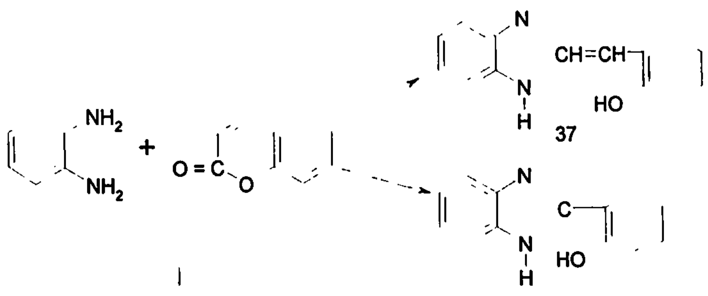
4-ქლორკუმარინთან, თხევადი ამიაკით მოქმედებისას (სპილენძის თანაობით), ცალსახად მიიღება 4-ამინოკუმარინი (35), ხოლო იმავე

4-ქლორკუმარინზე (34) NH_4OH-ის კონცენტრირებული ხსნარით მოქმედებისას დიოქსანის არეში, 4-ამინოკუმარინთან (35) ერთად წარმოიქმნება ო-ოქსიფენილპროპიოლის მჟავას ამიდი (36).



34 35 36

როგორც ეს სპარატორეს და შენონის მიერ იყო ნაჩვენები [99], კუმარინის ურთიერთქმედებით ო-ფენილენდიამინთან, 2-(2-ოქსისტი-რილ)ბენზიმიდაზოლის (37) ნაცვლად მიიღება 2-(2-ოქსიფენილ)-ბენზ-იმიდაზოლი (38) და ადგილი აქვს ორი ნახშირბადატომის დაკარგვას:

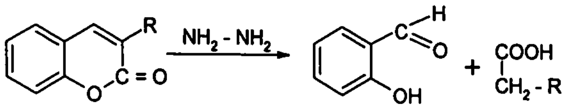


38

თავისებურია კუმარინების ურთიერთქმედება ჰიდრაზინებთანაც: ჰიდრაზინებთან ურთიერთქმედებისას, კუმარინების პირონული რგოლი იხლიჩება და მასთან ერთად იხლიჩება შესაბამისი ო-

ოქსიდარიჩინმჟავას გვერდითი ჯაჭვიც [101-102]. იმისდამიხედვით, თუ სად არის განლაგებული ჩამნაცვლებელი კუმარინულ სისტემაში, რეაქცია სხვადასხვაგვარად შეიძლება წარიმართოს.

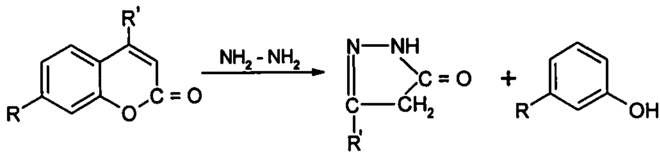
თუ ჩამნაცვლებელი C_3 მდგომარეობაშია, კუმარინების ურთიერთქმედებისას ჰიდრაზინთან, წარმოქმნება ო-ოქსიბენზოის ალდეჰდი და ჩანაცვლებული ძმარმჟავა:



39

რეაქცია, ძალზე საინტერესოა, ვინაიდან მოგვაგონებს პერკინის მიერ მოწოდებული კუმარინების მიღების შებრუნებულ რეაქციას.

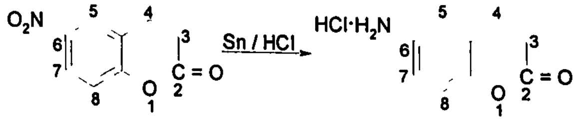
სულ სხვაგვარად წარიმართება ჰიდრაზინის ურთიერთქმედება C_4-მდგომარეობაში ჩანაცვლებულ კუმარინებთან:



C_4-თან ჩანაცვლებული კუმარინების პირონული რგოლი იხლიჩება და პირაზოლის წარმოებულთან ერთად წარმოიქმნება აღებული კუმარინის შესაბამისი ფენოლი.

თუ გავიხსენებთ კუმარინების მისაღებად პეხმანის მიერ მოწოდებულ სინთეზს, რომელსაც საფუძვლად უდევს ფენოლების ურთიერთქმედება კეტოეთერებთან, მაშინ მოცემული რეაქცია სხვა არაფერია, თუ არა პეხმანის მიერ კუმარინების მისაღებად მოწოდებული რეაქციის შებრუნებული რეაქცია.

კუმარინების ნიტროწარმოებული ადვილად აღდგება შესაბამის ამინებამდე პირონული რგოლის შეუცვლელად:



27 40

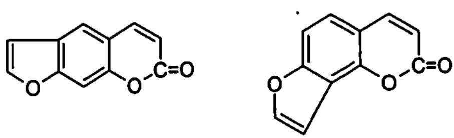
ეს ეხება როგორც მონონიტროჩანაცვლებულს, ასევე დინიტროჩანაცვლებულსაც.

კუმარინების კლასის მეტად მნიშვნელოვან ჯგუფს კუმარონ-α-პირონები – ფუროკუმარინები წარმოადგენს.

ბუნებრივი ალკალოიდები – ფუროკუმარინები, ფართოდაა გავრცელებული ბუნებაში და მიეკუთვნება კუმარინების კლასის ძალზე საინტერესო წარმოებულებს.

ფუროკუმარინები – ჟანგბადშემცველი ტრიციკლური სისტემებია, რომლის საფუძველს კუმარინი წარმოადგენს, ხოლო ფურანის რგოლი კუმარინის ბენზოლის რგოლთან სხვადასხვა ანელირებითაა კონდენსირებილი.

ხაზოვანი აღნაგობის ფუროკუმარინის უმარტივესი წარმომადგენელია – ფსორალენი (41), ანგულარულისა კი – აჰგელიცინი (42):

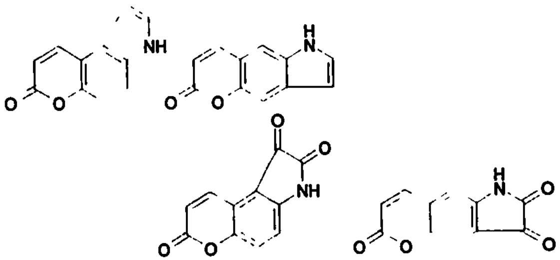


41 42

ყველა ბუნებრივი ფუროკუმარინები განიხილება, როგორც ფსორალენისა და ანგელიცინის წარმოებული.

ფუროკუმარინები ან კუმარონ-α-პირონები, როგორც მათ ხშირად უწოდებენ, ამჟღავნებენ ყველა იმ ბიოლოგიურ, ფარმაკოლოგიურ და ქიმიურ თვისებას, რაც კუმარინისათვის და საერთოდ კუმარონები-სათვის არის დამახასიათებელი.

გამომდინარე ზემოთთქმულიდან, საინტერესოდ მივიჩნიეთ ისეთი ტრიციკლური კონდენსირებული სისტემის შექმნა, რომელშიც კუმა-რინის α-პირონულ რგოლთან, ფუროკუმარინებისაგან განსხვავებით, შერწყმული იქნებოდა არა ბენზოფურანის, არამედ ინდოლის (იზატინის) ბიციკლური სისტემა.



ჰეტეროციკლური სისტემები, რომლის საფუძველს კუმარინი წარმოადგენს ჩვენს მიერ პირველადაა სინთეზირებული და ბუნებაში ჯერ არ არის მოძიებული.

2. საკუთარი შედეგების განხჯა

სამუშაოს ძირითადი ამოცანა

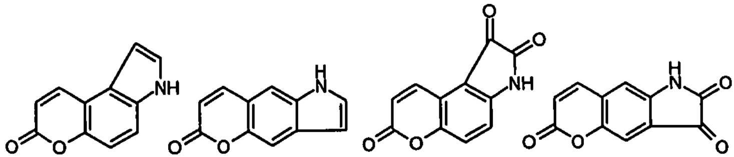
სამუშაოს ეს ნაწილი შეიძლება წარმოდგენილი იყოს ორი მიმართულების სახით:

I. ჩაუნაცვლებელი ინდოლშემცველი ტრიციკლური კონდენსირებული სისტემის შექმნა კუმარინზე პიროლური რგოლის "მიშენებით" და მათი დიოქსოდიჰიდროწარმოებულების სინთეზი შესაბამისად ე.ფიშერისა და ზანდმეიერის კლასიკურ რეაქციებზე დაყრდნობით.

II. ჩაუნაცვლებელი ინდოლშემცველი ტეტრაციკლური კონდენსირებული სისტემის – 1H-ბენზო[b]ფუროინდოლების სინთეზის ახალი გზა მათი დიოქსოდიჰიდროწარმოებულების საფუძველზე.

2.1. კუმარინის ბიციკლურ სისტემაზე პიროლური რგოლის მიშენება

კვლევის ობიექტად შერჩეულია ლიტერატურაში აღუწერელი ჩაუნაცვლელი პიროლოკუმარინები და მათი იზომერული დიოქსოდიჰიდრო წარმოებულები საერთო ფორმულით:



რომელიც ფორმალურად შეიძლება წარმოვიდგინოთ, როგორც ორი კონდენსირებული სისტემა: ინდოლისა α-პირონთან – ერთის მხრივ ან α-პირონისა იზატინთან – მეორეს მხრივ

მოყვანილ ტრიციკლურ სისტემებში, თვისობრივად მკვეთრად განსხვავებული, ორი – ინდოლის ან იზატინის ბიციკლური სისტემის α-პირონთან შერწყმისადმი ამგვარი ინტერესი განპირობებულია

ფიზიოლოგიური ქმედების მრავალფეროვნებით, რომელიც ახასიათებს თითოეულ მათგანს ცალ-ცალკე.

ამავე დროს, თუ მხედველობაში მივიღებთ, რომ სასიცოცხლო პროცესების ხელისშემწყობი ბიოლოგიურად აქტიური ნაერთების აღმოჩენა, მოლეკულურ დონეზე შესწავლა და მათი პრაქტიკული ღირებულებიდან გამომდინარე პრინციპულად ახალი ტიპის ნეართების შექმნა, იყო და რჩება ერთ-ერთ ძირითად მიმართულებად ბიოორგანულ ქიმიაში, შერჩეული თემა თავისი აქტუალურობით, თეორიული მნიშვნელობით და პრაქტიკული ღირებულებით ძალზე საჭირო და დროულია.

პიროლოკუმარინებისა და მათი დიოქსოდიჰიდროწარმოებულების რვა შესაძლო იზომერიდან, ჩვენს მიერ განხილული იქნება მხოლოდ ოთხი: ორი – ინდოლის შემცველი და ორი – მათი დიოქსოდიჰიდროწარმოებული. თუ რატომ, ამაზე უფრო დეტალურად შევჩერდებით მომდევნო თავებში.

2.1.1. პიროყურძნის მჟავა მეთილის და ეთილის ეთერების კუმარინილჰიდრაზონების სინთეზი და იზომერია.

კუმარინის ბიციკლურ სისტემაზე პიროლური რგოლის "მისაშენებლად" ჩვენთვის აუცილებელი იყო ჯერ გადაგვეწყვიტა საწყისი ნედლეულის – კუმარინის ამინწარმოებულების მიღება.

სადღეისოდ არსებულ მრავალ მეთოდს შორის, რომელიც საშუალებას იძლევა მივიღოთ ამა თუ იმ არომატული სისტემის ამინწარმოებულები, ყველაზე ხელმისაწვდომი, ნიტროწარმოებულის აღდგენაა. უკანასკნელი კი უმეტეს შემთხვევაში, შესაბამისი არომატული ნაერთების უშუალო ნიტრირებით მიიღება.

არომატული რიგის ნიტროწარმოებულებიდან ამინოწარმოებულების მიღება ფარდოდაა ცნობილი და სირთულეს არ წარმოადგენს. მაგრამ ცნობილია ისიც, რომ რიგ შემთხვევებში არომატულ სისტემებში მათი გამოყენება, გეაწყობს ეს თუ არა, მიუღებელი და საგრძნობლად შეზღუდულია.

ასეთ არომატულ სისტემებს, თვით კუმარინი და მისი წარმოებულები მიეკუთვნება.

როგორც უკვე იყო აღნიშნული, 4-ნიტროკუმარინი, როგორც ასეთი, საერთოდ არ არის ცნობილი, დანარჩენის მიღება კი დაკავშირებულია მთელ რიგ სიძნელეებთან [95].

8-ნიტროკუმარინი მცირე მინარევის სახით წარმოიმნება 6-ნიტროკუმარინის მიღებისას.

მართალია 5-ნიტროკუმარინის მიღება შეიძლება კუმარინის ნიტრირებით ბენზოილნიტრიტით [95], მაგრამ რეაქციის ჩატარება დიდ სიფრთხილესთანაა დაკავშირებული, ვინაიდან ხშირია სარეაქციო ნარევის აფეთქება.

გამონაკლისს წარმოადგენს 6-ნიტროკუმარინი[103]. სწორედ მისი აღდგენით მიღებულმა 6-ამინოკუმარინმა განაპირობა კვლევის დაწყება ამ მიმართულებით.

სწორედ ამ გარემოებამ და სხვა არაფერმა გვაიძულა საწყის პროდუქტად გამოგვეყენებინა 6-ამინოკუმარინი. ამან კი თავის მხრივ, საგრძნობლად შეგვზღუდა პიროლოკუმარინების დანარჩენი იზომერების მიღებაში.

აქვე უნდა აღინიშნოს, რომ ამ შემთხვევაშიც კი, ნიტროწარმოებულიდან ამინოწარმოებულზე გადასვლა, გარკვეულ დაბრკო-

ლებასთან იყო დაკავშირებული, ამინოწარმოებულის დაბალი გამოსავლიანობის გამო [103].

ლიტერატურა [103]-ში აღწერილი მეთოდის თანახმად (აქტივირებული რკინის ფხვნილი - კონცენტრირებული მარილმჟავა) 6-ამინოკუმარინის გამოსავალი 20-25%-ს არ აღემატებოდა, რაც პრეპარატული გამოყენების თვალსაზრისით ჩვენთვის მიუღებელი იყო.

გამოსავლიანობის გაზრდის მიზნით საჭირო გახდა მეთოდის დახვეწა.

ხელმისაწვდომი 6-ნიტროკუმარინის აღდგენა ჰიდრაზინჰიდრატით სპირტში (Ni-რენეის თანობისას), ამალგამირებული თუთიით მარილმჟავაში (კლემენსენის მიხედვით), $LiAlH_4$-ით, წყალბადით (ნახშირზე დაფენილი Pd-ის თანაობისას), ნატრიუმის ამალგამით განზავებულ მჟავებში და მრავალი სხვა, მიუღებელი იყო კუმარინის თვისებების განხილვისას მოყვანილ მიზეზთა გამო.

და მხოლოდ მარილმჟავას თანაობისას კალათი აღდგენამ, საშუალება მოგვცა რაოდენობრივი გამოსავლიანობით (~ 80%) მიგვეღო 6-ამინოკუმარინი ჰიდროქლორიდის სახით.

6-ამინოკუმარინის ჰიდროქლორიდი კარგად იხსნება წყალში და ნაკლებად ხსნადია ორგანულ გამხსნელებში. აპროტონულ გამხსნელებში – საერთოდ უხსნადია.

ამრიგად, გადავწყვიტეთ რა, თუნდაც მხოლოდ ერთი იზომერის – 6-ამინოკუმარინის მიღების საკითხი, ჩვენ შევუდექით ძირითადი ამოცანის – იზომერული პიროლოკუმარინების და მათი დიოქსოდიჰიდროპიროლოკუმარინების მისაღებად ხელსაყრელი მეთოდების შემუშავებას.

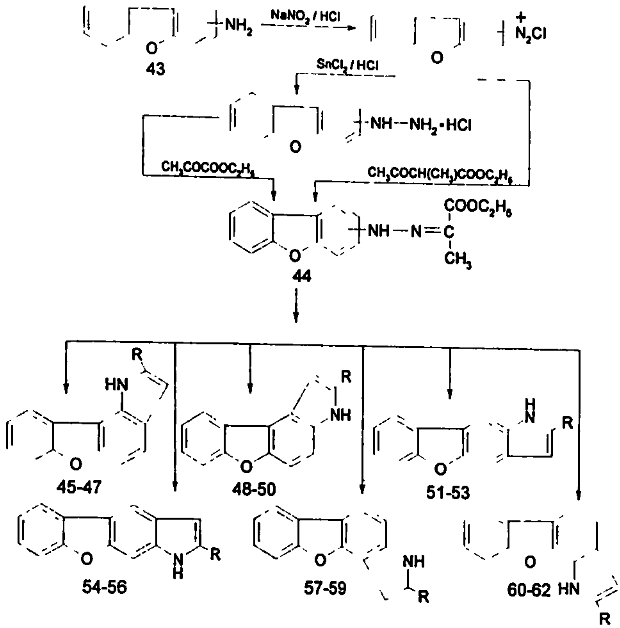
პიროლის ბირთვის მიშენების ყველა ცნობილი მეთოდები (რაისერტის, მადელუნგის, ბიშლერ-ნაპირალსკის, ჯეპ-კლინგემანის და მრავალი სხვა) [104-107] საკმაოდ დიდ სირთულესთანაა დაკავშირებული, ხასიათდება დაბალი გამოსავლიანობით და რაც მთავარია, ძირითადათ მიიღება პიროლის რგოლში უკვე ჩანაცვლებული სისტემები, რაც საგრძნობლად ზღუდავს მათ პრაქტიკულ გამოყენებას.

აღნიშნული მეთოდებისაგან განსხვავებით, პროფ. თ.ხოშტარიას მიერ თანამშრომლებთან ერთად, ჩაუნაცვლებელი ინდოლშემცველი ტეტრაციკლური სისტემების მისაღებად შემოთავაზებული იყო ძალზე ორიგინალური გზა, რომელიც მოიცავდა გარდაქმნების მთელ სერიალს: ტრიციკლური სისტემა → ნიტროწარმოებული → ამინი → ჰიდრაზინი → ჰიდრაზონი → ტეტრაციკლური ეთერი → ტეტრაციკლური მჟავა → ჩაუნაცვლებელი ციკლი.

აღნიშნული გზით მიღებული იყო იზომერული ბენზო[b]ფუროდა ბენზო[b]თიოფენინდოლები, პიროლოკარბაზოლები, პიროლოდითიონები, პიროლოფენოქსათიინები და მათი დიოქსიდები, პიროლოფენთიაზინები, პიროლოაკრიდინები და სხვ. [108-118].

ჩამოთვლილი ჰეტეროციკლური სისტემების შესაქმნელად შემოთავაზებული გზა ითვალისწინებს ე.ფიშერის კლასიკურ რეაქციას და მის მოდიფიკაციას ჯეპ-კლინგემანის რეაქციაზე დაყრდნობით.

უფრო ნათელი წარმოდგენისათვის, ჩაუნაცვლებელი იზომერული პიროლშემცველი კონდენსირებული სისტემების მიღება, აღნიშნული გარდაქმნების მსგავსობის გამო, განხილულია 1H-ბენზო[b]ფუროინდოლების მიღების მაგალითზე:



R = $COOC_2H_5$ (45,48,51,54,57,60); COOH(46,49,52,55,58,61); H (47,50,53,56,59,62).

იზომერული ამინოდიბენზოფურანების (43) დიაზოტირებით მიღებული დიაზონიუმის მარილების აღდგენით $SnCl_2{\cdot}2H_2O$ -5°C-ზე, გადაყვანილ იქნა შესაბამის ჰიდრაზინებში, რომლის ურთიერთქმედებით პიროყურძენმჟავა ეთილის ეთერთან მიღებული იყო შესაბამისი ჰიდრაზონები.

აღნიშნული ჰიდრაზონები მიღებული იყო აგრეთვე ჯეპ-კლინგემანის რეაქციით: დიაზონიუმის მარილების ურთიერთქმედებით მეთილაცეტოძმარმჟავას ეთილის ეთერთან, მაგრამ ე.ფიშერის რეაქციასთან შედარებით საგრძნობლად მცირე გამოსავლით (შეუღლებისას ადგილი ჰქონდა მუქი წითელი ფერის ბლანტი

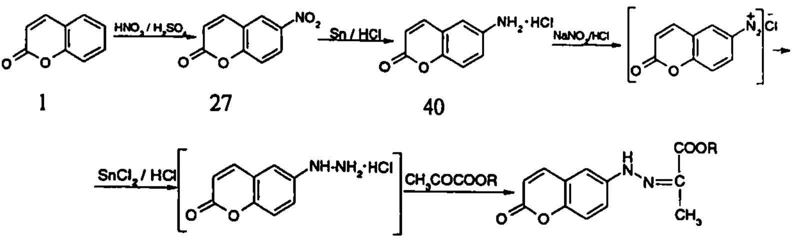
ზეთისებრი მასის ე.წ. "აზოეთერების" წარმოქმნას, რომლის მრავალჯერადი გასუფთავება სვეტური ქრომატოგრაფიის გამოყენებით, საგრძნობლად ამცირებდა მიზნობრივი პროდუქტის გამოსავალს).

პიროყურძენმჟავა ეთილის ეთერის დიბენზოფურანილჰიდრაზონების 1H-ბენზო[b]ფუროინდოლებში გარდასაქმნელად, ავტორების მიერ გამოყენებული იყო სხვადასხვა მაციკლიზებელი აგენტი, მათ შორის პოლიფოსფორმჟავას ეთილის ეთერი, რომელიც ყველაზე ხელსაყრელი აღმოჩნდა. მიღებული ციკლური ეთერების, ქრომატოგრაფიის მეთოდის გამოყენებით სვეტზე დაყოფის შემდეგ, ჰიდროლიზით ტუტე არეში მიღებული იქნა შესაბამისი მჟავები. მათი ლღობის ტემპერატურის ფარგლებში დეკარბოქსილირება, იძლევა ჩაუნაცვლებელ 1H-ბენზო[b]ფუროინდოლებს.

ავტორების მიერ ზემოთ ჩამოთვლილი ნაერთების სტრუქტურა, დამტკიცებულია ბმრ, იწ, უი სპექტროსკოპიისა და მასს-სპექტრომეტრიის გამოყენებით.

ჩვენ შემთხვევაშიც, ჩაუნაცვლებელი პიროლოკუმარინების მისაღებად, ყველაზე ხელსაყრელი აღმოჩნდა პროფ. თ.ხოშტარიას მიერ მოწოდებული გარდაქმნები და სინთეზიც განხორციელებული იყო სწორედ ე.ფიშერის კლასიკურ რეაქციაზე დაყრდნობით, ქვემოთ მოყვანილი სქემის მიხედვით:

სქემა 1



1 27 40

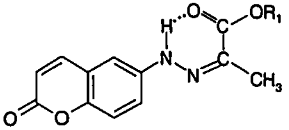
63 64-65

ისევე, როგორც 1H-ბენზო[b]ფუროინდოლების სინთეზისას, 6-ამინოკუმარინის დიაზოტირებით და მიღებული დიაზონიუმის მარილის შემდგომი აღდგენით $SnCl_2 \cdot 2H_2O$-ით O° - –5°C-ზე მიღებულ იქნა ჰიდრაზინი (63), რომლის ურთიერთქმედებით პიროყურძენმჟავა მეთილის- და ეთილის ეთერებთან მიიღება შესაბამისი კუმარინილ-ჰიდრაზონები (64 და 65).

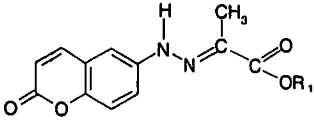
ნარევში ერთდროულად წარმოქმნილი ორი, სინ- (64ა და 65ა) და ანტი- (64ბ და 65ბ) ფორმის გეომეტრიული იზომერები ჩვენს მიერ დაყოფილი და დახასიათებული იქნა ინდივიდუალური სახით.

აღნიშნული ნაერთების (64ა და 64ბ, 65ა და 65ბ) სტრუქტურები დადასტურებულია მათი სპექტრული ანალიზით (ბმრ-, იწ- და ული-სპექტროსკოპია). სისუფთავე – ელემენტური ანალიზით.

სინ-იზომერის ული სპექტრში შეინიშნება გრძელტალღოვანი შთანთქმის ზოლის ბატოქრომული გადახრა ანტი-იზომერთან შედარებით, რაც საშუალებას იძლევა აღნიშნულ იზომერებს მივაწეროთ სინ-კონფიგურაცია (64ა და 65ა), ხოლო (64ბ და 65ბ)-ს – ანტი:



64ა, 65ა



64ბ, 65ბ

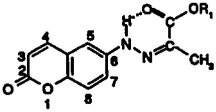
$R_1 = CH_3$ (64), $R_1 = C_2H_5$ (65).

ჩვენი ასეთი დასკვნა სრულ თანხვედრაშია ლიტერატურულ მონაცემებთან, რომლის თანახმად მითითებული ცვლილებები ნაერთებში (64ა, 65ა) განპირობებულია ძლიერი შიდამოლეკულური წყალბადური ბმის არსებობით.

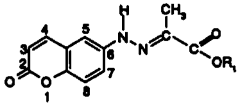
ნაერთების (64ა, 65ა) იწ სპექტრში CO და NH ჯგუფების შთანთქმის ზოლი, ნაერთი (64ბ, 65ბ)-თან შედარებით, გადახრილია დაბალი სიხშირის უბნისკენ, რაც დამახასიათებელია სინ-იზომერებისათვის. სინ-იზომერი (64ა, 65ა) უკეთ იხსნება ორგანულ გამხსნელებში და R_f-ის უფრო დიდი ნიშნით ხასიათდება, ვიდრე ანტი-ფორმის ჰიდრაზონები (64ბ, 65ბ), რაც მნიშვნელოვნად ამარტივებს მათ დაყოფას ქრომატოგრაფიული მეთოდით [119-121].

მიღებული ჰიდრაზონების სტერეოიზომერთა ფორმების ბმრ-სპექტრის შესწავლამ ნათელჰყო, რომ სინ-იზომერების (ნაერთები 64ა, 65ა) ჰიდრაზონული NH-ჯგუფის პროტონის სიგნალის გადახრა უფრო სუსტ ველში (12,03 და 12,00 მ.ნ. ცხრილი 1), მისი ანტი-იზომერის (ნაერთები 64ბ, 65ბ) შესაბამისი პროტონების სპექტრთან შედარებით (9,36 და 9,34 მ.ნ), ცალსახად შეიძლება ავხსნათ NH-ჯგუფის პროტონის მონაწილეობით ძლიერ შიდამოლეკულურ წყალბადურ ბმაში, ჰიდრაზონების (ნაერთები 64ა, 65ა) სინ-კონფიგურაციისას [122].

პიროყურძენმჟავას მეთილის და ეთილის ეთერების 6-კუმარინილჰიდრაზონების ბმრ-სპექტრები გადაღებულია აცეტონ-d_6-ში



64ა, 65ა



64ბ, 65ბ

ცხრილი 1

ნაერთების (64,65) ბმრ სპექტრის პარამეტრები

#	R	R_1	ქიმიური ძვრადობა, (δ, მ.ნ.)						R_1		NH	J, ჰც
			3H	4H	5H	7H	8H	R	CH_2	CH_3		
64a	CH_3	-	6,41	7,94	~7,50	~7,50	7,28	3,84	-	2,14	12,03	$J_{3,4}$=9,8; $J_{7,8}$=8,5.
65a	CH_3	-	6,40	7,94	7,50	7,53	7,27	3,79	-	2,12	9,36	$J_{3,4}$=9,8, $J_{5,7}$=2,1, $J_{7,8}$=8,5
64b		CH_2-CH_3	6,39	7,93	7,51	7,52	7,30	3,53	4,34	1,34	12,00	$J_{CH2\ CH3}$=7,3.
65b		CH_2-CH_3	6,42	7,94	7,49	7,51	7,28	3,50	4,30	1,31	9,34	$J_{CH2\ CH3}$=7,3

2.1.2. ციკლიზაციის პირობები. იზომერული ჩაუნაცვლებელი 7-α-პირონო-1H-[3,2-e]- და 6-α-პირონო-1H-[2,3-f] ინდოლების სინთეზი

პიროყურძენმჟავა მეთილის- (64) და ეთილის- (65) ეთერების 2-კუმარინილჰიდრაზონების გარდასაქმნელად პიროლოკუმარინებში ე. ფიშერის რეაქციის პირობებში, ჩვენ მიერ შესწავლილი იქნა სხვადასხვა მაკონდენსირებელი აგენტები.

ცდებით დადგენილი იქნა, რომ ჩამოთვლილი მაციკლიზებელი აგენტებიდან ყველაზე ეფექტური აღმოჩნდა პოლიფოსფორმჟავა (პფმ) და მისი ეთილის ეთერი (პფმეე) (ცხრილი 2).

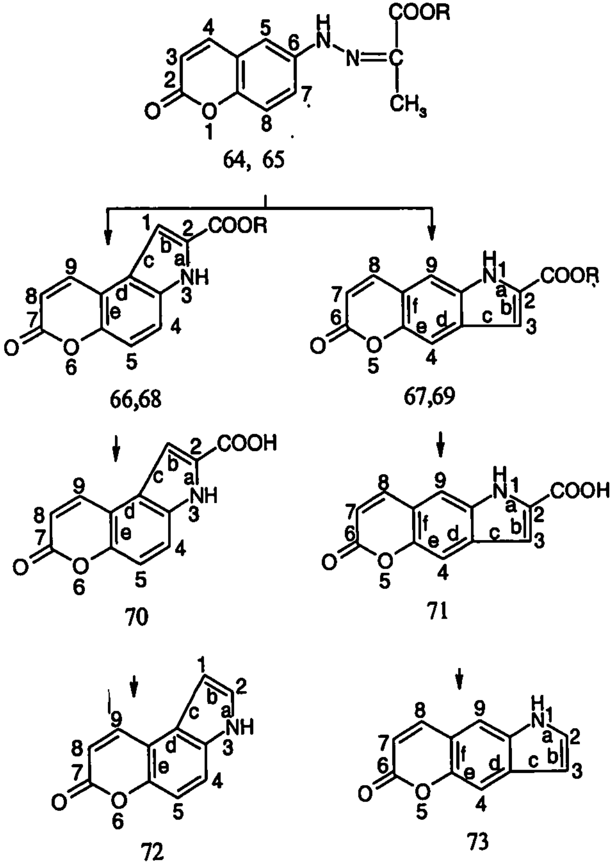
ცხრილი 2

სხვადასხვა მაციკლიზებელი რეაგენტების გავლენა ციკლიზაციის რეაქციის მსვლელობაზე

საწყისი ნივთიერება	მაციკლიზებელი რეაგენტი						დრო	მიზნობრივი პროდუქტი	გამოსავლიანობა (%)
	HCl/C_2H_5OH (15-17%)	H_2SO_4 / C_2H_5OH(5%)	H_2SO_4 / ყინ CH_3COOH	პფმ	პფმეე	$ZnCl_2$			
64	+	–	–	–	–	–	40 წთ	72 73	30 2
	–	+	–	–	–	–	40 წთ	72 73	კვალის სახით
	–	–	+	–	–	–	3,5 სთ	72 73	13 0,2
	–	–	–	+	–	–	1 სთ	72 73	42 4
	–	–	–	–	+	–	1 სთ	72 73	70 7
	–	–	–	–	–	+	5 წთ	72 73	გაიფისა
65	+	–	–	–	–	–	40 წთ	72 73	35 3
	–	+	–	–	–	–	40 წთ	72 73	კვალის სახით
	–	–	+	–	–	–	3,5 სთ	72 73	16 0,8
	–	–	–	+	–	–	1 სთ	72 73	55 7
	–	–	–	–	+	–	1 სთ	72 73	80 10
	–	–	–	–	–	+	5 წთ	72 73	გაიფისა

მაციკლიზებელ რეაგენტად პოლიფოსფორმჟავას ეთილის ეთერის გამოყენებით, ჩაუნაცვლებელი პიროლოკუმარინების სინთეზი განხორციელებული იყო ე. ფიშერის რეაქციის პირობებში ქვემოთ მოყვანილი სქემის მიხედვით:

სქემა 2



სადაც R = CH_3 (66,67); C_2H_5 (68,69).

პიროყურძნის მჟავა მეთილის და ეთილის ეთერების 2-კუმარინილჰიდრაზონების (ნაერთები 64 და 65) ციკლიზაციისას, ნარევში ერთდროულად წარმოიქმნება α-პირონო-[3,2-e]ინდოლ-2-კარბონმჟავას და α-პირონო-[2,3-f]ინდოლ-2-კაბონმჟავეას მეთილის (66,67) და ეთილის (68,69) ეთერები [123].

აღნიშნული იზომერები ჩვენ მიერ იყო იდენტიფიცირებული და დახასიათებული ბმრ-, იწ- და უი სპექტროსკოპიის გამოყენებით.

მიღებულ ნაერთთა სისუფთავე დადასტურებულია ელემენტური ანალიზით.

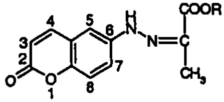
(66-69) ნაერთების ბმრ სპექტრში სიგნალების მიკუთვნება ხორციელდებოდა მოლეკულის ინდოლური ნაწილის სიგნალების მულტიპლეტობის ცვლილებების საფუძველზე: AB სისტემის სპექტრის არსებობით ორთო-პროტონისათვის დამახასიათებელი სპინ-სპინური ურთიერთქმედების კონსტანტით ($J_{ორთო}$ = 9,1ჰც) – პიროლური რგოლის ანგულარული მიერთებისას და პარა-პროტონების სუსტი ურთიერთქმედების ორი სინგლეტის არსებობით ($J_{პარა}$ = 0,8ჰც) – ხაზოვანი მოლეკულის შემთხვევაში.

70 და 71 კარბონმჟავეები მიიღება მათი ციკლური ეთერების (66-69) შესაპვნით ტუტე არეში.

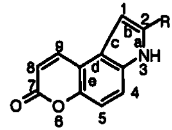
ინერტული აირის არეში ლღობის ტემპერატურის ფარგლებში (± 20°C) დეკარბოქსილირებით, მიიღება შესაბამისი ჩაუნაცვლებელი პიროლოკუმარინები – 7-α-პირონო-1H-[3,2-e]-(72) და 6-α-პირონო-1H-[2,3-f]ინდოლები (73) [122,123].

ყველა სინთეზირებული ნაერთის, როგორც შუალედურის, ასევე მიზნობრივი პროდუქტის აღნაგობა დამტკიცებულია სპექტრული გამოკვლევებით, ხოლო მათი სისუფთავე – ელემენტური ანალიზით

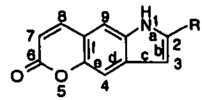
მიღებული ნაერთების (64-73) ბმრ სპექტრის პარამეტრები, გადაღებულია აცეტონ-d_6-ში.



64,65



66,68,70,72

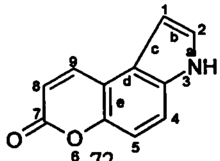


67,69,71,73

ცხრილი 3

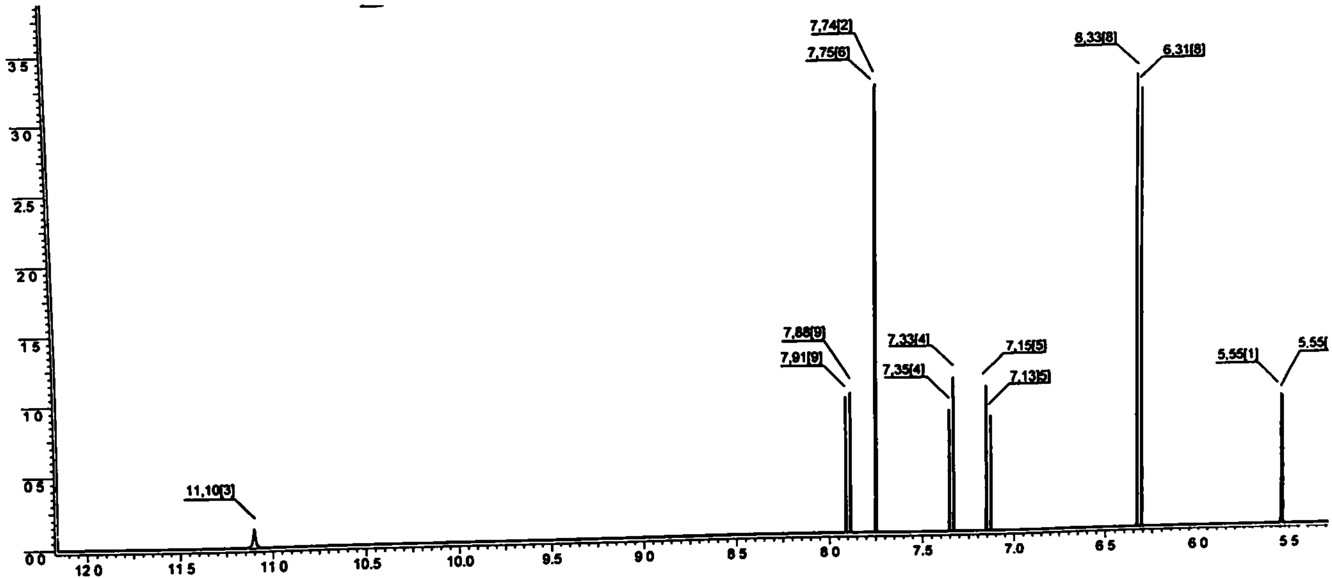
ნაერთების (64-73) ბმრ სპექტრის პარამეტრები

№	R	ქიმიური ძვრადობა, (δ, მ.ნ)									J, ჰც
		1H	2H	3H	4H	5H/7H	8H/7H	9H	CH_2	CH_3	
64	$COOCH_3$	7,62	-	11,29	7,80	7,31	6,50	8,48	-	3,93	$J_{4,5}$=9,0; $J_{8,9}$=9,4; $^5J_{5,9}$=0,4, $^5J_{1,4}$=0,9
65	$COOC_2H_5$	7,57	-	11,30	7,77	7,28	6,47	8,45	4,40	1,39	$J_{1,3}$=1,7, $J_{4,5}$=9,0; $^5J_{1,4}$=0,8; $J_{8,9}$=9,8, $J_{CH2-CH3}$=7,3
66	$COOCH_3$	7,00	-	8,89	7,60	7,17	6,32	7,90	-	3,94	$J_{4,5}$=9,2, $J_{8,9}$=9,6;
67	$COOCH_3$	11,90	-	6,20	7,72	6,22	8,02	8,04	-	3,77	$J_{4,5}$=0,6, $J_{8,9}$=9,5
68	$COOC_2H_5$	6,98	-	8,90	7,60	1,16	6,32	7,89	4,41	1,38	$J_{4,5}$=9,0; $J_{8,9}$=9,5; $J_{CH2-CH3}$=7,1
69	$COOC_2H_5$	11,90	-	6,18	7,72	6,22	8,01	8,04	4,34	1,28	$J_{4,5}$=0,6, $J_{8,9}$=9,5, $J_{CH2-CH3}$=7,1
70	COOH	7,16	-	8,48	7,64	7,37	6,30	7,87	8,46*	-	$J_{4,5}$=9,2; $J_{8,9}$=9,6,
71	COOH	9,33	-	6,40	7,75	6,21	8,01	8,07	9,33*	-	$J_{4,5}$=0,6, $J_{8,9}$=9,51
72	H	6,70	7,54	11,52	7,65	7,11	6,45	8,45	-	-	$J_{1,2}$=3,0; $J_{1,3}$=2,1, $J_{2,3}$=2 6,
73	H	11,15	7,43	5,50	7,56	-	6,22	7,90	-	-	$J_{4,5}$=9,0; $J_{8,9}$=9,4 $J_{2,3}$=3,33, $J_{4,9}$=0,62; $J_{7,8}$=9,5



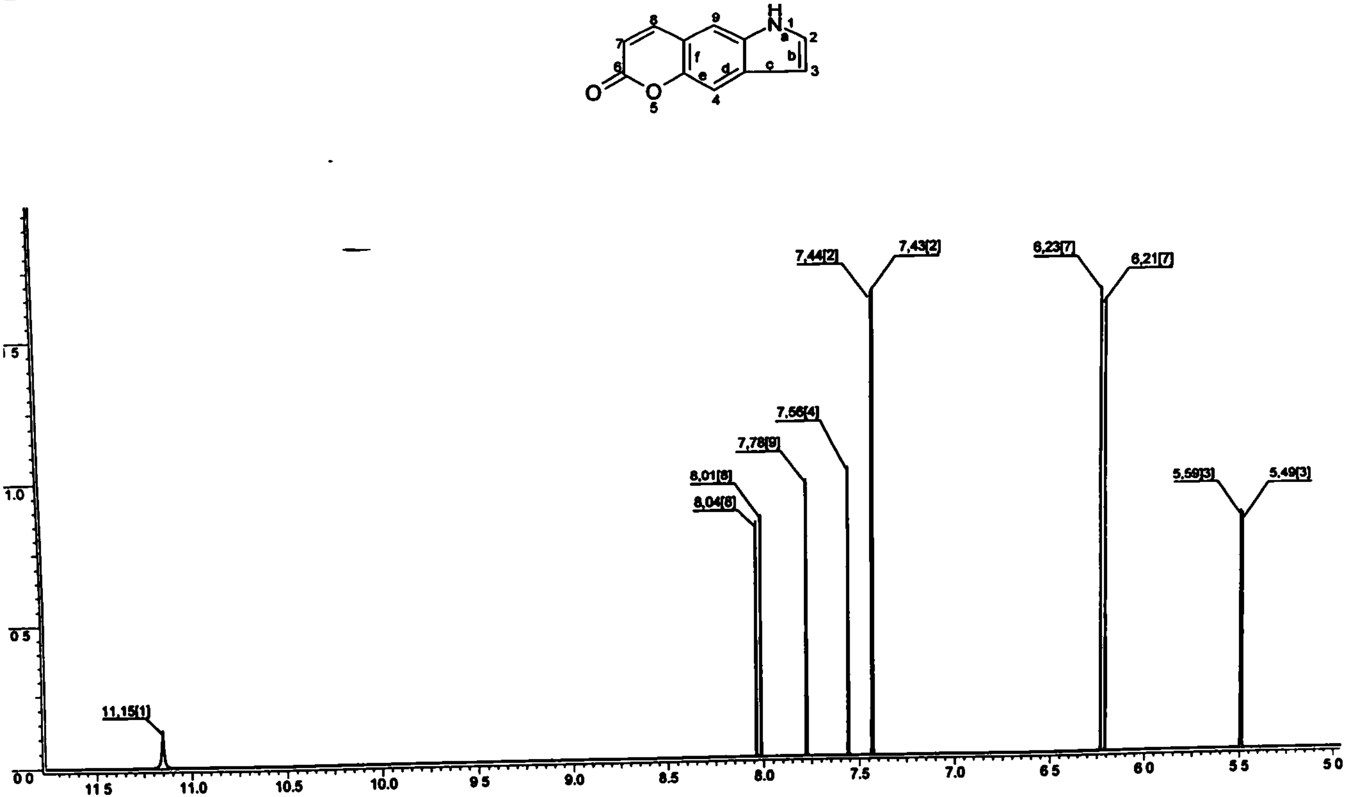
1
2
b
a
c
NH
3
9
d
8
e
7
4
O
O
5
6

72



7,74[2]
7,75[6]
6,33[8]
6,31[8]
7,88[9]
7,91[9]
7,33[4]
7,35[4]
7,15[5]
7,13[5]
5,55[1]
5,55[
11,10[3]

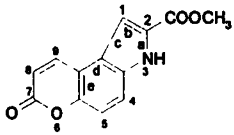
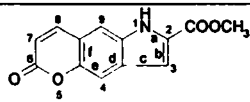
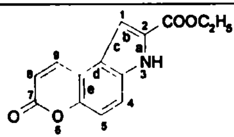
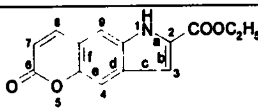
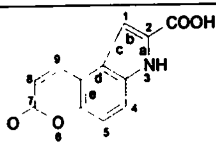
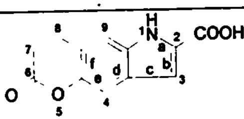
Abb. 2

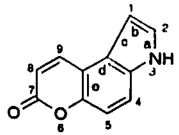
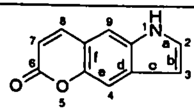

H
N
1
a
2
b
3
c
d
e
f
4
5
O
6
7
8
9
O
11,15[1]
8,04[8]
8,01[8]
7,78[9]
7,56[4]
7,44[2]
7,43[2]
6,23[7]
6,21[7]
5,59[3]
5,49[3]
0 0
0 5
1.0
1 5
11 5
11.0
10.5
10.0
9 5
9.0
8.5
8.0
7.5
7.0
6 5
6 0
5 5
5 0

ზემოთ ჩამოთვლილი ჩვენს მიერ სინთეზირებული ნაერთების უფრო ნათელი წარმოდგენისათვის და სქემებით სარგებლობის გასამარტივებლად ცხრილი 4-ში, მოყვანილია ნაერთების სტრუქტურული ფორმულები და მათი დასახელება.

ცხრილი 4

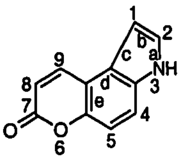
ნაერთების (66-73) სტრუქტურული ფორმულები და დასახელება

ნაერთის დასახელება	ნაერთის სტრუქტურული ფორმულა	ნაერთის ნომერი
7-α-პირონო-1H-[3,2-e] ინდოლ-2-კარბონმჟავას მეთილის ეთერი		66
6-α-პირონო-1H-[2,3-f] ინდოლ-2-კარბონმჟავას მეთილის ეთერი		67
7-α-პირონო-1H-[3,2e] ინდოლ-2- კარბონმჟავას ეთილის ეთერი		68
6-α-პირონო-1H-[2,3-f] ინდოლ-2- კარბონმჟავას ეთილის ეთერი		69
7-α-პირონო-1H-[3,2-e] ინდოლ-2- კარბონმჟავა		70
6-α-პირონო-1H-[2,3-f] ინდოლ-2-კარბონმჟავა		71

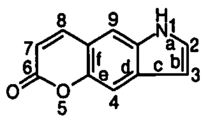
7-α-პირონო-1H-[3,2-e] ინდოლი		72
6-α-პირონო-1H-[2,3-f] ინდოლი		73

2.1.3. იზომერული პიროლოკუმარინების ზოგიერთი სპექტრული მახასიათებლის აღწერა

როგორც უკვე იყო აღნიშნული, ამინოკუმარინების, ჩვენთვის ძალზე მნიშვნელოვანი საწყისი ნედლეულის მიღების შესაძლებლობიდან გამომდინარე, სინთეზური კვლევის მსვლელობისას ყველა შესაძლო იზომერული α-პირონოინდოლებიდან მიღებული იყო მხოლოდ ორი იზომერი – 7-α-პირონო-1H-[3,2-e]ინდოლი–(72) და 6-α-პირონო-1H-[2,3-f]ინდოლი (73):



72



73

იმის გამო, რომ აღნიშნული ტრიციკლური სისტემები შეიძლება წარმოდგენილი იყოს, როგორც სისტემათა ერთობლიობა ერთის მხრივ - ინდოლისა α-პირონთან, ხოლო მეორეს მხრივ - პიროლისა კუმარინთან, საინტერესოდ მიგვაჩნდა ჩვენ მიერ სინთეზირებული ჩაუნაცვლებელი ჰეტეროციკლების ბმრ, იწ და უი სპექტრები შეგვედარებინა მათი შემადგენელი ნაწილის – ინდოლისა და კუმარინების სპექტრალურ მონაცემებთან.

მულტიპლეტობის ცვლილების საფუძველზე: ნაერთ (72)-ში – AB სისტემის სპექტრის არსებობით ორთო-პროტონებისათვის დამახასიათებელი სპინ-სპინური ურთიერთქმედების კონსტანტით ($J_{ორთო}$ = 9,0ჰც), რაც ანგულარული აღნაგობის სტრუქტურებისათვისაა დამახასიათებელი და ნაერთ (73)-ში პარა-პროტონების სუსტი ურთიერთქმედების ორი სიგნალის არსებობით ($J_{პარა}$ = 0,6ჰც), რაც ხაზოვანი აღნაგობის სტრუქტურებისათვისაა დამახასიათებელი (იხ. ნახ. 3-4, ცხრილი 3).

"1H" პროტონის იზომერი (72), ხოლო იზომერი (73)-ის შემთხვევაში "3H" პროტონის სიგნალები, მდებარეობს შედარებით ძლიერ ველში და ინდოლის პროტონის მსგავსად წარმოადგენს კვარტეტს მათთვის დამახასიათებელი სპინ-სპინური ურთიერთქმედების კონსტანტით ახლოს მდებარე პროტონთან.

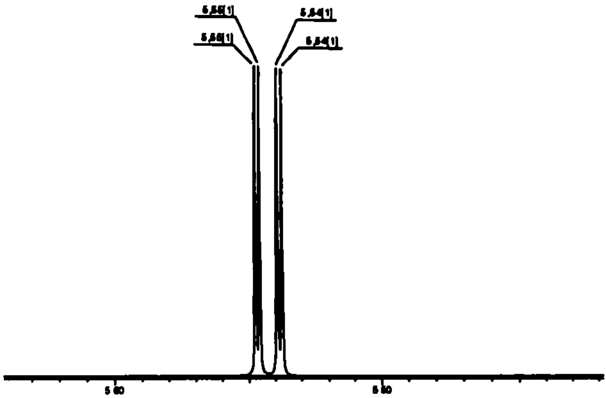
შთანთქმის ვიწრო ზოლი 3590 და 3580 სმ$^{-1}$ უბანში, რომელიც პიროლოკუმარინების იწ სპექტრში შეინიშნება, მიუთითებს NH ჯგუფის არსებობაზე ნაერთებში (72 და 73 შესაბამისად).

7-α-პირონო-1H-[3,2-e]ინდოლის - (72) და 6-α-პირონო-1H-[2,3-f]ინდოლის (73) უი სპექტრების შედარება, მიუთითებს მათ მნიშვნელოვან მსგავსებაზე, მხოლოდ იმ განსხვავებით, რომ ხაზოვანი აღნაგობის 6-α-პირონო-1H-[2,3-f]ინდოლის მოკლეტალღოვანი მაქსიმუმები უფრო მკვეთრადაა გამოხატული და გაცილებით უფრო ინტენსიურია, ვიძრე მისი ანგულარული ანალოგის – 7-α-პირონო-1H-[3,2-e]ინდოლის მოკლეტალღოვანი მაქსიმუმები.

გრძელტალღოვანი მაქსიმუმები თითქმის თანაზომადია და ის უმნიშვნელო გადახრები მოკლეტალღოვანი უბნისკენ, რომელიც შეინიშნება ბენზოლის ბირთვის მიმართ, ინდოლთან და კუმარინ-

თან შედარებით, შეიძლება აიხსნას ჰეტეროატომის განსხვავებული მდებარეობით α-პირონული რგოლის მიმართ ნაერთებში (72 და 73).

ნახ. 3



72 ნაერთი

ნახ. 4

73 ნაერთი

2.1.4 7-α-პირონო-1H-[3,2-e]-ინდოლის რეაქციისუნარიანობის შესწავლა

ბმრ სპექტრის მონაცემების თანახმად, ჩვენს მიერ სინთეზირებულ ჰეტეროციკლურ სისტემა (72)-ში, პროტონთა სიგნალების ქიმიური ძვრადობის ფარდობითი მნიშვნელობებიდან გამომდინარე, ყველაზე მაღალი ელექტრონული სიმკვრივე, ისევე როგორც ინდოლში, დაიკვირვება პიროლური რგოლის β-მდგომარეობაში მდებარე ნახშირბადატომთან და ამდენად, მიღებულ ჰეტეროციკლში ელექტროფილური ჩანაცვლების რეაქციები ასევე უნდა წარმართულიყო პიროლური რგოლის β-მდგომარეობაში.

ამდენად, ჰეტეროციკლ (72)-ის რეაქციისუნარიანობა საჭიროდ ჩავთვალეთ შეგვესწავლა ვილსმაიერის, მანიხის, აცილირების და აზოშეუღლების მაგალითზე – ინდოლისათვის დამახასიათებელი ელექტროფილური ჩანაცვლების ტიპიურ რეაქციებში.

ელექტროფილური ჩანაცვლების რეაქციის შესწავლის მიზნით, ჩვენს მიერ მიღებული ორი ჰეტეროციკლური სისტემიდან, შერჩეული იყო მხოლოდ ერთი: 7-α-პირონო-1H-[3,2-e]ინდოლი (72), ვინაიდან მისი ხაზოვანი ანალოგის (73) დაგროვება კვლევისათვის საჭირო რაოდენობით, ჩვენ ვერ შევძელით შესაბამისი ციკლური ეთერის გამოსავალის სიმცირის გამო.

ამავე დროს არ შეიძლება არ აღინიშნოს, რომ წარმოებულები, რომელიც მიიღება ქვემოთ ჩამოთვლილი რეაქციებით, ძალზე საინტერესოა ბიოლოგიურ ასპექტში.

2.1.4.1. ვილსმაიერის რეაქცია

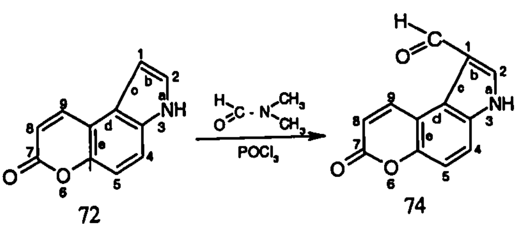
როგორც ლიტერატურული წყაროებიდან არის ცნობილი, ინდოლის კარბონილური ჯგუფის შემცველი წარმოებულების მისაღებად ერთ-ერთ ყველაზე გავრცელებულ რეაქციას ვილსმაიერ-ხააკის რეაქცია წარმოადგენს [124].

აღნიშნული რეაქციით მიღებული ინდოლის წარმოებულები კარგი გამოსავლიანობით ხასიათდება და მათაგან მრავალს, მაღალი ფარმაკოლოგიური აქტიურობა ახასიათებს.

ინტერესი მათ მიმართ გამოწვეულია იმითაც, რომ ისინი ამავე დროს შეიძლება გამოვიყენოთ, როგორც შუალედური პროდუქტები მთელი რიგი ფიზიოლოგიურად აქტიური ნაერთების მისაღებად, რაც არანაკლებად მნიშვნელოვანია [125-129].

7-α-პირონო-1H-[3,2-e]ინდოლის (72), როგორც შუალედური პროდუქტის საფუძველზე, ჩვენ მიერ განხორციელებულ იქნა მისი 1-ფორმილწარმოებულის სინთეზი, ქვემოთ მოყვანილი სქემის მიხედვით:

სქემა 3



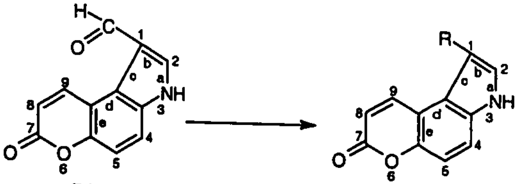
მაფორმილირებელ აგენტად შერჩეული იქნა ვილსმაიერის კომპლექსი – N,N-დიმეთილფორმამიდი/ფოსფორის ქლოროქსიდი

72 ნაერთის ფორმილირება ჩვენს მიერ განხორციელებული იქნა ინდოლისგან მცირედ განსხვავებულ პირობებში – 60°C ტემპერატურაზე. რეაქციის მსვლელობისას პირობების შერჩევამ, საშუალება მოგვცა მისაღები გამოსავლით გამოგვეყო და დაგვეხასიათებინა შესაბამისი ფორმილწარმოებული – 1-ფორმილ-7-α-პირონო[3,2-e]-ინდოლი (74)

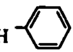
როგორც ეს სპექტრულმა გამოკვლევამ გვიჩვენა, ჰეტეროციკლ (72)-ში, ალდეჰიდური ჯგუფით წყალბადის ჩანაცვლება, წარიმართა ინდოლის მსგავსად პიროლური რგოლის β-მდგომარეობაში.

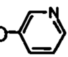
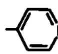
ფარმაკოლოგიური აქტიურობის თვალსაზრისით საინტერესო წარმოებულების მიღების მიზნით, 1-ფორმილ-7-α-პირონო-1H-[3,2-e]-ინდოლის (74) საფუძველზე ჩვენს მიერ ჩატარებულ იქნა ნუკლეოფილური ჩანაცვლების რეაქციები. ნუკლეოფილურ აგენტებად გამოყენებულ იქნა სემი- და თიო-სემიკარბაზიდები, ფენილჰიდრაზინი და ზოგიერთი არომატული რიგის ჰიდრაზიდები:

სქემა 4



74 75-79

R = $CH{=}N{-}NH{-}C(O){-}NH_2$ (75), $CH{=}N{-}NH{-}C(S){-}NH_2$ (76), CH=N-NH  (77),

CH=N- NH-CO  (78), CH=N-NH-CO  (79).

ჩვენს მიერ დადგენილია, რომ ალდეჰიდის (74) კონდენსაცია სემიკარბაზიდის ჰიდროქლორიდთან მიმდინარეობს პირიდინის თანაობისას, ხოლო თიოსემიკარბაზიდთან – კატალიზური რაოდენობა მარილმჟავას თანაობისას, რაოდენობრივი გამოსავლიანობით.

მიღებული ნაერთების ბმრ სპექტრში (ცხრილი5),ალდეჰიდის ბმრ სპექტრისგან განსხვავებით, ჩნდება NH და NH_2 ჯგუფების პროტონების სიგნალები: 10,3 მ.ნ და 6,5 მ.ნ; 10,9 მ.ნ, შესაბამისად ნაერთებში (75) და (76). ნაერთი (74)-ის ბმრ სპექტრში ალდეჰიდური პროტონისათვის დამახასიათებელი სიგნალი – ვიწრო სინგლეტი, შეინიშნება ველის 10,11 მ.ნ უბანში.

აღნიშნულ ნაერთის სპექტრში, “1-H” პროტონის სიგნალის არ არსებობა და “2-H” პროტონის სიგნალის წანაცვლება ჩაუნაცვლებელ ციკლ (72)-თან შედარებით (δ=8,3 მ.ნ) ველის სუსტ ნაწილში, რაც ძირითადად ალდეჰიდის ჯგუფის გავლენით გამოწვეული

დეზეკრანირებითაა განპირობებული, მიუთითებს, რომ ჩანაცვლება წარიმართა პიროლის რგოლის β-მდგომარეობაში. ანალოგიური ზეგავლენის გამო აღნიშნულ ნაერთში შეინიშ-ნება აგრეთვე "4-H" და "5-H" პროტონების ქიმიური ძვრების ცვლილებებიც. ამასთან ერთად შეიმჩნევა ჩაუნაცვლებელი ციკლისათვის (72) დამახასიათებელი ტრანსოიდური ტიპის სპინ-სპინური ურთიერთ-ქმედების შორი მოქმედების კონსტანტის გაქრობა.

აღნიშნულ ნაერთებში, გვერდით ჯაჭვში შემავალი CH ჯგუფის სიგნალი, ალდეჰიდ (74)-ში კარბონილის ჯგუფთან მდებარე CH ჯგუფის სიგნალისაგან განსხვავებით, წანაცვლებულია უფრო ძლიერი ველისაკენ: 8,9 მ.ნ (ნაერთი 75) და 9,1 მ.ნ (ნაერთი 76). ნაერთი (77)-ის შემთხვევაში კი პირიქით, აღნიშნული ჯგუფის სიგნალი (10,7 მ.ნ) ალდეჰიდის (74) შესაბამის ჯგუფთან შედარებით (10,11 მ.ნ), შეიჩნევა უფრო სუსტ ველში.

ნაერთი (74)-ის იწ სპექტრში კარბონილური ჯგუფის ვალენ-ტური რხევებით გამოწვეული შთანთქმის ზოლი მოთავსებულია სპექტრის 1640სმ$^{-1}$ უბანში. ამასთანავე შეიმჩნევა NH ფუნქციური ჯგუფით გამოწვეული შთანთქმის ზოლის – 3330სმ$^{-1}$ გადახრა ჩაუნაცვლებელი ციკლის (72) შესაბამის ფუნქციურ ჯგუფთან შედარებით (3590 სმ$^{-1}$) მაღალი სიხშირის მქონე უბნისკენ

ნაერთი (75)-ის იწ სპექტრში C=N და C=O ჯგუფების არსებო-ბაზე მიუთითებს ვალენტური რხევები 1655სმ$^{-1}$ და 1700სმ$^{-1}$ უბანში შესაბამისად. უკანასკნელი მდებარეობს უფრო სუსტ ველში ალდეჰიდ (74)-ში შემავალი C=O ჯგუფთან შედარებით (1640 სმ$^{-1}$).

სიგნალები 3325 და 3320 სმ$^{-1}$ უბანში მიუთითებს NH ჯგუფის არსებობაზე.

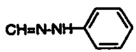
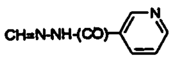
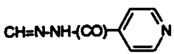
ნაერთი (76)-ის იწ სპექტრში სიგნალების არსებობა 1650, 1370 და 3320 სმ$^{-1}$ უბანში მიუთითებს C=N, C=S და NH ჯგუფების არსებობაზე შესაბამისად. 75-76 ნაერთების იწ სპექტრში C=N ჯგუფის სიგნალი აღინიშნება ~1660-1662სმ$^{-1}$ უბანში, ხოლო C=O და პიროლური რგოლის NH ჯგუფის სიგნალები აღინიშნება 1710, 1700სმ$^{-1}$ და 3335 სმ$^{-1}$ უბანში შესაბამისად.

სინთეზირებული ნაერთის (74) უი სპექტრში ადგილი აქვს კარბონილური ჯგუფის არსებობით გამოწვეული შთანთქმის ზოლის ჰიფსოქრომულ გადანაცვლებას, ჩაუნაცვლებელ ციკლთან (72) შედარებით, სპექტრის მოკლეტალღოვანი უბნისაკენ, რაც შეესაბამება ლიტერატურულ მონაცემებს [130].

ქიმიური ძვრადობა (δ, მ.ნ) და სპინ-სპინური ურთიერთქმედების კონსტანტები გადაღებულია აცეტონ-d_6-ში და DMSO-d_6-ში.

ცხრილი 5

ნაერთების ბმრ სპექტრის პარამეტრები

№	R	ქიმიური ძვრადობა (δ, მ.ნ.)											J, ჰც
		2-H	3-H	4-H	5-H		9-H	10-H	CH	CHO	NH	NH_2	
74	CHO	8,34	10,85	8,02	7,40	7,83	7,65	8,29	-	10,11	-	-	$J_{4,5}$=9,4
75	CH=N-NH-C(O)-N(Hα)(Hβ)	6,40	12,66	7,98	7,31	7,87	7,60	8,16	8,85	-	10,31	8,05* 8,21**	$J_{4,5}$=8,9
76	CH=N-NH-C(S)-NH_2	8,53	12,63	7,99	7,33	7,87	7,53	8,17	9,10	-	10,9	***	$J_{4,5}$=9,0
77		8,37	12,59	7,14	7,35	7,85	7,89	7,48	8,62	-	10,63	-	$J_{4,5}$=8,7
78		6,33	12,61	7,17	7,34	8,76	7,91	8,30	8,61	-	14,20	-	$J_{4,5}$=8,5
79		8,36	12,50	7,14	7,34	6,31	7,89	8,81	8,63	-	10,60	-	$J_{4,5}$=8,9

* NH_2 ჯგუფის α-პროტონი

** NH_2 ჯგუფის β-პროტონი

*** NH_2 ჯგუფის პროტონი არ შეიმჩნევა სწრაფი დეიტერო გაცვლის გამო

2.1.4.2. მანიხის რეაქცია

საყოველთაოდაა ცნობილი, რომ ელექტროფილური ჩანაცვლების ერთ-ერთ ყველაზე კარგად შესწავლილ რეაქციას – მანიხის რეაქცია წარმოადგენს მისი დიდი პრაქტიკული მნიშვნელობის გამო.

მანიხის რეაქციას ინდოლის ქიმიაში უდიდესი როლი ენიჭება, რადგან გრამინის სახელწოდებით ცნობილი – 3-დიმეთილამინომეთილინდოლი და მისი მონათესავე ფუძეები, რომლებიც აღნიშნული რეაქციით მიიღება, გამოიყენება არა მარტო როგორც სამკურნალო საშუალება, არამედ როგორც ძვირფასი შუალედური პროდუქტები მრავალი სამკურნალო პრეპარატების მისაღებად. აღნიშნული რეაქცია ხშირად გამოიყენება რიგი ალკალოიდების სინთეზის დროს. ზოგიერთ ავტორს [129-132] მანიხის რეაქციის განსახორციელებლად გამხსნელად გამოყენებული აქვთ აცეტონიტრილდიოქსანის ნარევი. აღნიშნული გამხსნელი, ჩვენი აზრით, არც თუ ისე ხელსაყრელია, ვინაიდან მორეაგირე ნივთიერებათა უმეტესი რაოდენობა მასში ძნელად იხსნება ან არ იხსნება საერთოდ. ეს კი დიდ გავლენას ახდენს მიზნობრივი პროდუქტის გამოსავლიანობაზე.

ზემოთქმულიდან გამომდინარე, ჩვენს მიერ სინთეზირებული ჰეტეროციკლური სისტემის – 1-ფორმილ-α-პირონო[3,2-e]ინდოლისა (74) გარკვეულ წილად ინდოლთან მსგავსების გამო, შევეცადეთ მანიხის რეაქცია ჩაგვეტარებინა ინდოლის ანალოგიურ პირობებში.

ამინო კომპონენტებად გამოვიყენეთ: დიმეთილამინი და დიეთილამინი.

აღნიშნულ ამინებთან რეაქცია ძირითადად წარიმართა ინდოლის მსგავსად, მცირეოდენი განსხვავებით, რაც გამოიხატა მხოლოდ რეაქციის ხანგრძლივობაში.

7-α-პირონო-1H-[3,2-e]-ინდოლი აღნიშნულ ამინოკომპონენტებთან უფრო ნელა შედის რეაქციაში ვიდრე ინდოლი.

რეაქციის შედეგად გამოყოფილ იქნა: 1-(N,N-დიმეთილამინომეთილ)-α-პირონო-[3,2-e]ინდოლი (80) და 1-(N,N-დიეთილამინომეთილ)-α-პირონო[3,2-e]ინდოლი (81).

სინთეზი განხორციელებული იყო ქვემოთ მოყვანილი სქემის მიხედვით:

სქემა 5

72 80-81

სადაც $R=CH_2N(CH_3)_2$ (80); $R=CH_2N(CH_2CH_3)_2$ (81).

სინთეზირებული ნაერთების აღნაგობა დადგენილია ბმრ, იწ და უი სპექტროსკოპიის გამოყენებით. მიღებულ ნაერთთა სისუფთავე – ელემენტური ანალიზით.

მიღებული ნაერთების (80-81) ბმრ სპექტრში, "1-H" პროტონის პროტონების არარსებობასთან ერთად ამავდროულად სპექტრის ძლიერ ველში CH_2 და CH_3 ფუნქციონალური ჯგუფე-ბისათვის დამახასიათებელი სიგნალების 4,0 მ.ნ და 2,4 მ.ნ (ნაერთი (80), 3,96

მ.ნ, 2,6 მ.ნ, (ნაერთი 81), წარმოქმნა მიუთითებს, რომ ჩანაცვლება, ისევე როგორც ინდოლში, წარიმართა პიროლის რგოლის β-ნახშირბადატომთან (ნაერთი 72).

სინთეზირებული ნაერთების (80-81) იწ სპექტრში შეინიშნება NH-ჯგუფისათვის დამახასიათებელი შთანთქმის ვიწრო ზოლი უბანში 3280, 3290 სმ$^{-1}$, რომელიც შესაბამისად საწყის ნაერთთან (72) შედარებით, სპექტრის მაღალი სიხშირის მქონე უბნისკენაა გადახრილი. სავალენტო რხევები 1470, 1465სმ$^{-1}$ (ნაერთები 80-81) შესაბა-მისად, მიუთითებს C-N ჯგუფის არსებობაზე აღნიშნულ ნაერთებში.

აღნიშნული ნაერთების უი სპექტრები პიროლოკუმარინების უი სპექტრის მსგავსია, რაც მიუთითებს ბირთვთან შეუღლებული გვერდითი დაჯგუფებების არსებობაზე.

2.1.4.3. აცეტილირების რეაქცია

როგორც ცნობილია, ჰეტეროციკლურ ნაერთთა რიგში კეტო ჯგუფის შეყვანის ერთ-ერთ ყველაზე მეტად გავრცელებულ მეთოდს წარმოადგენს აცეტილირება უშუალოდ ძმარმჟავა ანჰიდ-რიდით, ან ძმარმჟავა ანჰიდრიდით მჟავა კატალიზატორების თანა-ობისას [132, 133].

მიღებული ნაერთისათვის (72), ჩვენს მიერ, მააცილირებელ აგენტად შერჩეული იქნა ძმარმჟავა ანჰიდრიდი, ხოლო აცილირების რეაქციის უკეთ შესწავლის მიზნით, აცილირება დამატებით ჩავა-ტარეთ ძმარმჟავა ანჰიდრიდით ძმარმჟავაში.

ინდოლი, როგორც ცნობილია, ძმარმჟავა ანჰიდრიდით ადვილად აცეტილირდება კატალიზატორის გარეშეც და იძლევა პროდუქტების ნარევს, რომელიც შედგება 1,3-დიაცეტილ და 3-აცეტილინდოლისაგან.

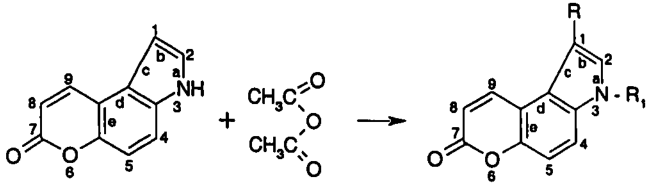
ინდოლისგან განსხვავებით, ჩვენს მიერ სინთეზირებულ 7-α-პირონო-1H-[3,2-e]-ინდოლის (72) ურთიერთქმედებისას ძმარმჟავა ანჰიდრიდთან "~ 50%-იანი გამოსავლიანობით ცალსახად იყო მიღებული მხოლოდ 3-აცეტილ-7-α-პირონო-1H-[3,2-e]-ინდოლი (82), თუმცა ინდოლისაგან განსხვავებით, რეაქცია წარიმართა მხოლოდ დუღილის პირობებში რეაქციის ხანგრძლივობით – 15 საათი.

როგორც ჩანს, ჩვენს კონკრეტულ შემთხვევაში, პირონულ რგოლში მდებარე ჟანგბად ატომები გარკვეულწილად გავლენას ახდენს ელექტრონული ღრუბლის გადანაწილებაზე საწყის ნაერთებში, რაც ხელს უშლის პიროლური რგოლის β-მდგომარეობაში აცეტილის ჯგუფით ჩანაცვლებას.

სულ სხვა სურათი დაიკვირვება იგივე 7-α-პირონო-1H-[3,2-e] - ინდოლის (72) ურთიერთქმედებისას ძმარმჟავა ანჰიდრიდთან ძმარმჟავას თანაობისას. როგორც ეს თხელფენოვანი ქრომატოგრაფიის გამოყენებით იყო დადგენილი, ამ შემთხვევაში ადგილი აქვს ერთდროულად ორი პროდუქტისაგან შემდგარ ნარევის წარმოქმნას: 3-აცეტილწარმოებუ-ლთან ერთად (82) წარმოქმნება 1,3-დიაცეტილ-7-α-პირონო-1H-[3,2-e]-ინდოლი (83).

სინთეზი განხორციელებული იყო ქვემოთ მოყვანილი სქემის მიხედვით:

სქემა 6



72

82-83

R = H; R_1 = $COCH_3$ (82); R=R_1=$COCH_3$ (83).

(82-83) ნაერთების აღნაგობა დადგენილია ბმრ, იწ და უი სპექტრებით, ხოლო სისუფთავე - ელემენტური ანალიზით.

ნაერთის (82) ბმრ სპექტრში პროტონისათვის დამახასიათებელი სიგნალის არ არსებობა და ძლიერ ველში CH_3 ჯგუფის პროტონებისათვის დამახასიათებელი სინგლეტის წარმოქმნა, ნათელჰყოფს, რომ აცეტილირება ცალსახად მიმდინარეობს საწყისი პროდუქტის (72) აზოტის ატომთან (ცხრილი 6).

აცეტილის ჯგუფის არსებობაზე ნაერთში (82) მიუთითებს აგრეთვე იწ სპექტრში კარბონილის ჯგუფისათვის დამახასიათებელი შთანთქის ერთი ზოლი 1690 სმ$^{-1}$, რაც C=O ჯგუფის სავალენტო რხევებითაა გამოწვეული.

ქიმიური ძვრადობა (δ, მ.ნ.) და სპინ-სპინური ურთიერთქმედების კონსტანტები ნაერთებისათვის 82-83) გადაღებულია აცეტონ-d_6-ში

ცხრილი 6

N	R	R_1	ქიმიური ძვრადობა (δ, მ ნ)								J,hc
			1-H	2-H	4-H	5-H	7-H	8-H	9-H	CH_3	
82	H	$COCH_3$	7,19	8,12	8,72	7,45	~7,5	7,83	~7,5	2,80	$J_{1,2}$=3,3 $J_{4,5}$=9,1
83	$COCH_3$	$COCH_3$	–	8,44	8,82	7,58	7,57	7,80	7,54	2,85 2,60	$J_{4,5}$=8,5

1,3-დიაცეტილ-α-პირონო-1H-[3,2-e]ინდოლის (ნაერთი 83) ბმრ სპექტრში "1-H" და "3-H" პროტონების არარსებობა მიუთითებს აღნიშნული პროტონების $COCH_3$ ჯგუფით ჩანაცვლებაზე.

ნაერთების (82-83) ბმრ სპექტრში, CH_3 ჯგუფისათვის დამახასიათებელი სინგლეტის 2,60 მ.წ. ნაერთი 82 და ნაერთი 83-ის შემთხვევაში – 2,62მ.ნ. და 2,68მ.ნ. შესაბამისად, წყვილად წარმოქმნილი სინგლეტი, მიგვანიშნებს 1,3-დიაცეტილჩანაცვლებული პროდუქტების წარმოქმნაზე.

ნაერთების (82-83) ელექტრონული სპექტრების შედარება ჩაუნაცვლებელ ჰეტეროციკლ – α-პირონო[3,2-e]ინდოლის (72) უი სპექტრთან გვიჩვენებს, რომ მათი სპექტრი, (82-83) ნაერთებთან შედარებით, ხასიათდება შემცირებული ინტენსივობით და შთანთქმის ზოლის ჰიფსოქრომული გადანაცვლებით, განსაკუთრებით გრძელტალღოვან უბანში.

ალნიშნული ცვლილებები სპექტრში განპირობებულია ახალი შეუღლებული სისტემის შექმნით, რომელსაც წარმოქმნიან ჰეტეროატომებთან მდებარე ელექტროაქცეპტორული აცეტილის ჯგუფები.

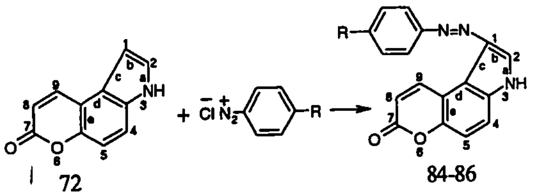
2.1.4.4. *აზოშეუღლების რეაქცია*

ვილსმაიერ-ხააკის, მანიხის და აცილირების რეაქციებთან ერთად, ელექტროფილური ჩანაცვლების ერთ-ერთ კარგად შესწავლილ რეაქციას – აზოშეუღლების რეაქცია წარმოადგენს.

ჩანაცვლების რეაქციების მსვლელობაზე სუსტი ელექტროფილის სტრუქტურის გავლენა, ჩვენ მიერ სინთეზირებულ ჰეტეროციკლში (72) გამოკვლეული იყო უმეტესად სელექციურ რეაქციებზე: ფენილდიაზონიუმის, 4-ქლორ- და 4-ნიტროფენილდიაზონიუმის ქლორიდებთან შეუღლებისას.

აზოშეუღლების რეაქცია განხორციელებულ იქნა ქვემოთ მოყვანილი სქემის მიხედვით:

სქემა 7



72   84-86

R = H (84), R = Cl (85), R = NO_2 (86).

ლიტერატურიდან ცნობილია, რომ დიაზონიუმის მარილებთან ინდოლის ურთიერთქმედებისას რეაქციის პროდუქტები მაქსიმალური გამოსავლით მიიღება იმ შემთხვევაში, როცა რეაქცია ნეიტრალურ

არეში მიმდინარეობს. წინააღმდეგ შემთხვევაში, შეიძლება ადგილი ჰქონდეს ავტოკატალიზურ თანაურ რეაქციებს.

პიროლოკუმარინის (72) გარკვეულწილად ინდოლთან მსგავსების გამო, აზოშეუღლებას ვატარებდით ინდოლის ანალოგიურ პირობებში.

სარეაქციო არეს შერჩევისას, ჩვენ კონკრეტულ შემთხვევაში, ისევე როგორც ინდოლისათვის ყველაზე ოპტიმალური პირობა – ნეიტრალური არე აღმოჩნდა.

დიაზოკომპონენტებად ჩვენ მიერ, შერჩეულ იქნა ანილინი, პ-ქლორ- და პ-ნიტროანილინები.

რეაქციას ვატარებდით მორეაგირე ნაერთისა და დიაზონიუმის მარილის ექვიმოლურ ნარევში. გამხსნელად აღებული გვქონდა დიოქსანი – წყალი, შეფარდებით – 1 : 1-თან.

ლიტერატურიდან ცნობილია, რომ აღნიშნული აზოშეუღლების რეაქციის სიჩქარე და მიზნობრივი პროდუქტების გამოსავალი გარკვეულწილად საწყისი ციკლური ნაერთის ჰეტეროატომის ბუნებაზე, პიროლური რგოლის ანელირებასა და ელექტროფილის ბუნებაზეა დამოკიდებული.

აგრეთვე აღსანიშნავია ის გარემოებაც, რომ აზოშეუღლების მთელ რიგ შემთხვევებში ხაზოვანი აღნაგობის ციკლური ნაერთები უფრო მეტი რეაქციისუნარიანობით ხასიათდება, ვიდრე მათი ანგულარული ანალოგები.

ამ უკანასკნელს ადგილი ჰქონდა პიროლოფენოქსათიინების შემთხვევაშიც რომლის ფენილდიაზონიუმისა და პ-ქლორფენილდიაზონიუმის ქლორიდებთან ურთიერთქმედებისას აღნიშნული ნაშრომის ავტორებმა ვერ შეძლეს სარეაქციო ნარევიდან რაოდენობრივად გამოეყოთ მიზნობრივი პროდუქტები.

მათი აზრით, ამ შემთხვევაში თავს იჩენდა დიპოლ-დიპოლური ურთიერთქმედება გოგირდის გაუწყვილებელ ელექტრონებსა და ნაერთში შემავალ აზოჯგუფს შორის. არილაზოჯგუფის შეყვანა, სადაც აზოტის ატომთან ორი გაუწყვილებელი ელექტრონული წყვილი ზღვრულად ძალზედ ახლოს დგას გოგირდის ატომთან, რომელსაც თავის მხრივ გაუწყვილებელი ელექტრონები გააჩნია, იწვევს პროცესის აქტივაციის ენერგიისა და განდევნის ელექტრონული ეფექტის ზრდას, რის შედეგადაც პიროლოფენოქსათიინდიოქსიდის რეაქციისუნარიანობა მკვეთრად მცირდება.

საინტერესო ქცევა შეიმჩნეოდა ჩვენს ლაბორატორიაში ადრე სინთეზირებული ჰეტეროციკლის სტრუქტურულად მსგავს – პიროლოფენოთიაზინდიოქსიდის აზოშეუღლების რეაქციის შესწავლისას. მითითებული დიაზოშემადგენლები საერთოდ არ ურთიერთქმედებენ პიროლოფენოთიაზინდიოქსიდთან.

ჰეტეროციკლის ასეთ ქცევას, მითითებული ნაშრომის ავტორები ხსნიან აზოშეუღლების რეაქციის მომატებული მგრძნობიარობით (ელექტროფილური ჩანაცვლების რეაქციისაგან განსხვავებით) ელექტრონული სიმკვრივის უმნიშვნელო სხვაობების მიმართ.

მათი აზრით, განხილულ რეაქციაში, აღნიშნული ჰეტეროციკლის პიროლური რგოლის α-მდგომარეობაში მდებარე ნახშირბადატომის ელექტრონული სიმკვრივე არ არის საკმარისი მასზე სელექციური ელექტროფილის მიერ შეტევის განსახორციელებლად და აბრკოლებს აღნიშნული ელექტროფილის β-მდგომარეობაში შეტევას.

ანალოგიურს ჰქონდა ადგილი 3H-პიროლო[2,3-c]აკრიდინის შემთხვევაშიც. აღნიშნული ჰეტეროციკლი ასევე არ ურთიერთქმედებს ფენილდიაზონიუმის ქლორიდთან, რასაც ავტორები პირო-

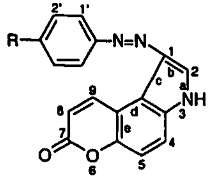
ლოაკრიდინისა და ინდოლის პიროლური რგოლის ββ-მდგომარეობაში ელექტრონული სიმკვრივის სხვაობით ხსნიან. მათი აზრით, ეს შეიძლება გამოწვეული იყოს აკრიდინის დაჯგუფების ელექტრო-აქცეპტორული ზეგავლენით [134].

როგორც მოსალოდნელი იყო, მაქსიმალური გამოსავლით წარმოიქმნება ნაერთები (85 და 86), რომელიც მიიღება ტრიციკლური სისტემის (72)-ის ურთიერთქმედებით ქლორფენილ- და ნიტროფენილ-დიაზონიუმის ქლორიდებთან, ხოლო ფენილდიაზონიუმის ქლორიდთან ურთიერთქმედებისას წარმოქმნილი ნაერთი (84) მიიღება მინიმალური გამოსავლით.

სინთეზირებული ნაერთების აღნაგობა შეესაბამება ბმრ, იწ და უი სპექტროსკოპიით განსაზღვრულ მონაცემებს.

84-86 ნაერთების ბმრ სპექტრის მონაცემებით შეგვიძლია დავასკვნათ, რომ ჩვენ მიერ სინთეზირებულ ჰეტეროციკლებში (84-86), ისევე როგორც ინდოლში, ყველა აღნიშნული არილაზოჯგუფით ჩანაცვლება ცალსახად მიმდინარეობს პიროლური რგოლის β-მდგომარეობაში.

ქიმიური ძვრადობა (δ, მ.ნ.) და სპინ-სპინური ურთიერთქმედების კონსტანტები ნაერთებისათვის (84-86), გადაღებული აცეტონ-d_6-ში



84-86

ცხრილი 7

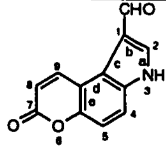
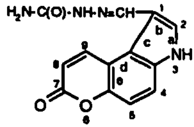
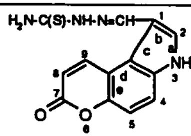
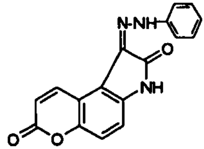
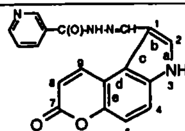
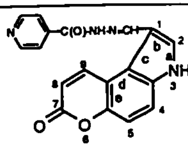
ნაერთების (84-86) მბრ სპექტრის პარამეტრები

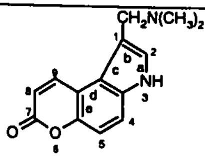
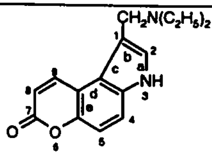
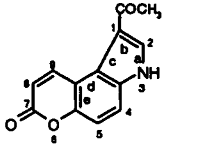
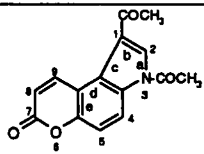
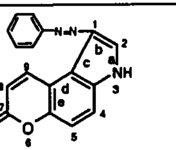
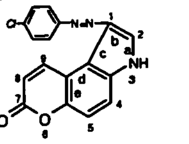
№	R	ქიმიური ძვრადობა (δ, მ.ნ.)										J, ჰც
		2-H	3-H	4-H	5-H	7-H	8-H	9-H	10-H	1'-H	2'-H	
84	H	~8,10	11,60	7,93	7,33	7,52	7,76	7,53	8,14	8,09	~7,50	$J_{4,5}$=8,8
85	Cl	~8,10	11,67	7,93	7,33	~7,50	7,77	~7,50	8,12	8,12	7,53	$J_{4,5}$=9,1 $J_{1,2}$=8,0
86	NO_2	~8,1	11,63	7,93	7,33	~7,50	7,79	~7,50	8,13	8,13	7,53	$J_{4,5}$=9,0

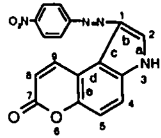
84-86 ნაერთებს იწ სპექტრში, NH-ჯგუფისათვის დამახასიათებელი ინტენსიური შთანთქმის ზოლის არსებობა 3240-3250 სმ$^{-1}$ უბანში, ხოლო N=N ფუნქციონალური ჯგუფისათვის დამახასიათებელი შთანთქმის ზოლის არსებობა 1460-1470 სმ$^{-1}$ უბანში, შესაბამისობაშია ლიტერატურულ მონაცემებთან.

ჩამოთვლილი ნაერთების უფრო ნათელი წარმოდგენისათვის და სქემებით სარგებლობის გასამარტივებლად ცხრილი 8-ში, მოყვანილია ნაერთების სტრუქტურული ფორმულები და მათი დასახელება:

ნაერთები (74-86) სტრუქტურული ფორმულები და დასახელება

1-ფორმილ-7-α-პირონო-1H-[3,2-e] – ინდოლი		74
1-ფორმილ-7-α-პირონო-[3,2-e]ინდოლ-1-სემიკარბაზონი		75
1-ფორმილ-7-α-პირონო-1H-[3,2-e]-ინდოლ-1-თიოსემიკარბაზონი		76
1-ფორმილ-7-α-პირონო-1H-[3,2-e]-ინდოლ-1-ფენილჰიდრაზონი		77
1-ფორმილ-7-α-პირონო-1H-[3,2-e]-ინდოლ-1-ნიკოტინოილჰიდრაზონი		78
1-ფორმილ-7-α-პირონო-1H-[3,2-e]-ინდოლ-1-იზონიკოტინოილჰიდრაზონი		79

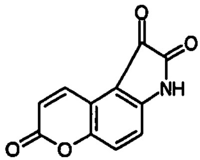
1-(N,N-დიმეთილამინოამინომეთილ)-7-α-პირონო-1H-[3,2-e]-ინდოლი		80
1-(N,N-დიეთილამინოამინომეთილ)-7-α-პირონო-1H-[3,2-e]-ინდოლი		81
1-აცეტილ-7-α-პირონო-1H-[3,2-e]-ინდოლი		82
1,3-დიაცეტილ-7-α-პირონო-1H-[3,2-e]-ინდოლი		83
1-ფენილაზო-7-α-პირონო-1H-[3,2-e]-ინდოლი		84
1-პარა-ქლორფენილაზო-7-α-პირონო-1H-[3,2-e]-ინდოლი		85

1-პარა-ნიტროფენილაზო-7-α-პირონო-1H-[3,2-e]-ინდოლი		86

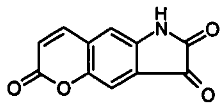
22. იზომერული დიოქსოდიჰიდრო-7(6)-α-პირონო-1H-ინდოლების სინთეზი ზანდმეიერის რეაქციის გამოყენებით

კვლევის ობიექტად შერჩეული იყო, ადრე ლიტერატურაში აღუწერილი, იზომერული დიოქსოდიჰიდრო-α-პირონოინდოლები, რომლებიც ფორმალურად შეიძლება წარმოდგენილი იქნას, როგორც ორი კონდენსირებული სისტემა: იზატინისა - α-პირონთან, ერთის მხრივ, ან დიოქსოინდოლინისა - კუმარინთან, მეორეს მხრივ.

თვისობრივად მკვეთრად განსხვავებული ამ ორი სისტემის ერთ მოლეკულაში შერწყმისადმი ინტერესი, განპირობებულია ფიზიოლოგიური ქმედების იმ მრავალფეროვნებით, რომელიც ახასიათებს თითოეულ მათგანს ცალ-ცალკე.



88



89

როგორც ცნობილია ჰეტეროციკლური სისტემებისადმი, ბიციკლური იქნება ეს თუ ტრიციკლური, პიროლის რგოლის "მიშენების" მრავალი მეთოდი არსებობს. ერთ-ერთი მათგანი – ე.ფიშერის კლასიკური რეაქცია, ჩვენ მიერ წარმატებით იყო გამოყენებული ინდოლშემცველი პიროლოკუმარინების მისაღებად.

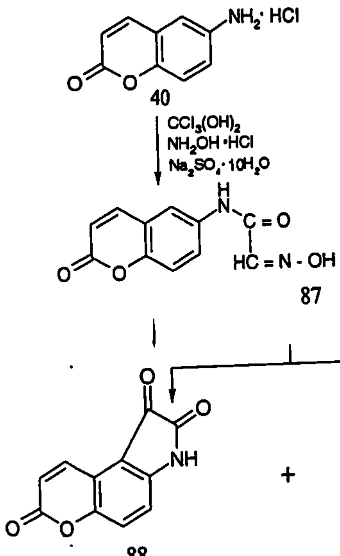
აღნიშნული ჰეტეროციკლური სისტემების დიოქსოდიჰიდროწარმოებულების (88 და 89) მისაღებად დღეისათვის ცნობილი მეთოდებიდან, აპრობირებული იყო თითქმის ყველა ჩვენთვის ხელმისაწვდომი მეთოდი, რის შედეგად დადგენილ იქნა, რომ ზანდმეიერის მიერ მოწოდებული

ეაქცია ყველაზე მისაღებია ჩვენთვის და შეიძლება გამოყენებულ იქნას, როგორც პრეპარატული გზა მეორე ამოცანის გადასაწყვეტად - ზომერული დიოქსო-დიჰიდრო-α-პირონოინდოლების მისაღებად.

ზანდმეიერის კლასიკური რეაქცია არ გამოირჩევა განსაკუთრებული ირთულით, პრეპარატული თვალსაზრისით სავსებით მისაღებია და რაც თავარია საშუალებას იძლევა მივიღოთ არა მარტო სამედიცინო ანიშნულების, არამად სოფლის მეურნეობისათვის პრაქტიკულად ალზე მნიშვნელოვანი ნაწარმები [135].

სინთეზი განხორციელებული იყო 6-ამინოკუმარინის გაცხელებით ლორალჰიდრატთან და ჰიდროქსილამინთან მჟავა არეში, ქვემოთ ოყვანილი სქემის მიხედვით:

სქემა 8



აქვე უნდა აღინიშნოს, რომ 6-იზონიტროზოაცეტამიდოკუმარინის (87) ციკლიზაციისას, ნარევში ერთდროულად წარმოიქმნება ანგულარული და ხაზოვანი აღნაგობის იზომერები 1,2-დიოქსო-1,2-დიჰიდრო-7-α-პირონო-1H-[3,2-e]- (88) და 2,3-დიოქსო-2,3-დიჰიდრო-6-α-პირონო-1H-[2,3-f]ინდოლები (89) შესაბამისად 80 და 15% გამოსავლით.

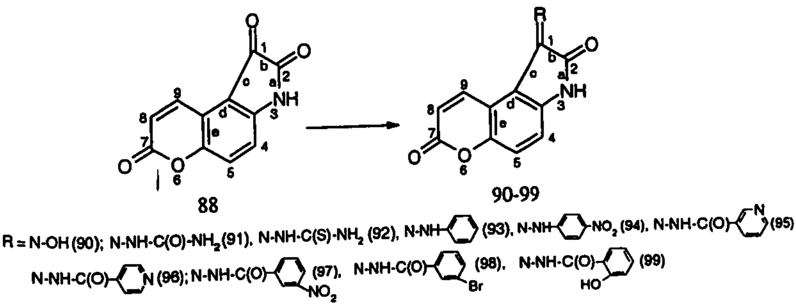
სინთეზირებული ნაერთების (87-89) აღნაგობა დამტკიცებულია სპექტრული მეთოდების გამოყენებით და ელემენტური ანალიზით.

ჩვენს მიერ მიღებული ორი ჰეტეროციკლური სისტემიდან (ნაერთები 88 და 89), შერჩეული იყო მხოლოდ ერთი: 1,2-დიოქსო-1,2-დიჰიდრო-7-α-პირონო[3,2-e]-ინდოლი (88), ვინაიდან მისი ხაზოვანი ანალოგის დაგროვება კვლევისათვის საჭირო რაოდენობით ჩვენ ვერ შევძელით ნაერთი (89) გამოსავლის სიმცირის გამო.

2.2.1. 1,2-დიოქსო-1,2-დიჰიდრო-7-α-პირონო-1H-[3,2-e]-ინდოლის ზოგიერთი წარმოებული

ზოგიერთი წარმოებულის მიღების მიზნით სინთეზი განხორციელებული იყო ქვემოთ მოყვანილი სქემის მიხედვით:

სქემა 9

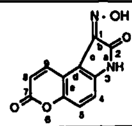
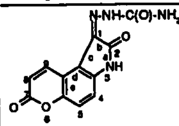
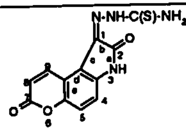
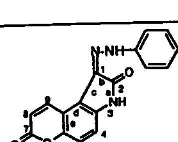


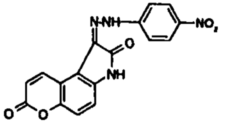
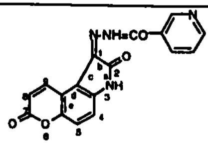
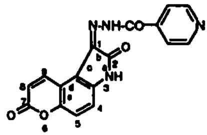
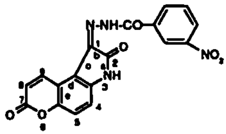
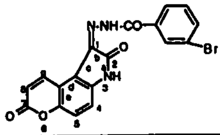
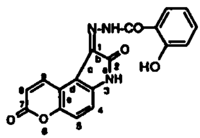
ჰეტეროციკლური სისტემის – 1,2-დიოქსო-1,2-დიჰიდრო-7-α-პირონო-1H-[3,2-e]ინდოლის (88) საფუძველზე მიღებული იყო მთელი რიგი წარმოებულებისა და მათ შორის: ოქსიმი (90), სემი-(91) და თიოსემიკარბაზონები (92), ფენილ- (93) და პ-ნიტროფენილჰიდრაზონები (94), ნიკოტინოილ- (95) და იზონიკოტინოილ- (96), მ-ნიტრობენზოილ- (97), მ-ბრომბენზოილ- (98) და სალიცილოილ (99) ჰიდრაზონები.

ჩამოთვლილი ნაერთების უფრო ნათელი წარმოდგენისათვის და სქემებით სარგებლობის გასამარტივებლად ცხრილი 9-ში, მოყვანილია ნაერთების სტრუქტურული ფორმულები და მათი დასახელება.

ცხრილი 9

ნაერთების (90-99) სტრუქტურული ფორმულები და დასახელება

ნაერთის დასახელება	ნაერთის სტრუქტურული ფორმულა	ნაერთის ნომერი
1,2-დიოქსო-1,2-დიჰიდრო-α-პირონო[3,2-e]ინდოლ-1-ოქსიმი		90
1,2-დიოქსო-1,2-დიჰიდრო-α-პირონო[3,2-e]ინდოლ-1-სემი-კარბაზონი		91
1,2-დიოქსო-1,2-დიჰიდრო-α-პირონო[3,2-e]ინდოლ-1-თიოსემი კარბაზონი		92
1,2-დიოქსო-1,2-დიჰიდრო-α-პირონო[3,2-e]ინდოლ-1-ფენილჰიდ-რაზონი		93

1,2-დიოქსო-1,2-დიჰიდრო-α-პირონო[3,2-e]ინდოლ-1-პარა-ნიტროფენილჰიდრაზონი		94
1,2-დიოქსო-1,2-დიჰიდრო-α-პირონო[3,2-e]ინდოლ-1-ნიკოტინოილჰიდრაზონი		95
1,2-დიოქსო-1,2-დიჰიდრო-α-პირონო[3,2-e]ინდოლ-1-იზონიკოტინოილჰიდრაზონი		96
1,2-დიოქსო-1,2-დიჰიდრო-α-პირონო[3,2-e]ინდოლ-1-მეტა-ნიტრობენზოილჰიდრაზონი		97
1,2-დიოქსო-1,2-დიჰიდრო-α-პირონო[3,2-e]ინდოლის-1-მ-ბრომბენზოილ ჰიდრაზონი		98
1,2-დიოქსო-1,2-დიჰიდრო-α-პირონო[3,2-e]ინდოლ-1-სალიცილოილ ჰიდრაზონი		99

87 ნაერთის იწ სპექტრში შეიმჩნევა კარბონილის ჯგუფისათვის დამახასიათებელი სპექტრი 1680 სმ$^{-1}$ უბანში. NH ჯგუფის არსებობაზე მიუთითებს შთანთქმის ზოლი - 3265 სმ$^{-1}$ უბანში,

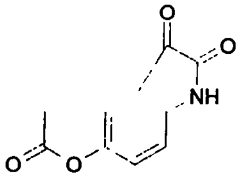
C = O ჯგუფისათვის (ნაერთებში 88 და 89) დამახასიათებელი შთანთქმის ზოლი (1710, 1700 და 1690, 1700 სმ$^{-1}$), ახლოს დგას იზატინში შესაბამის შთანთქმის ზოლთან.

ნაერთების (88 და 89) უი სპექტრი მოგვაგონებს იზატინის სპექტრს.

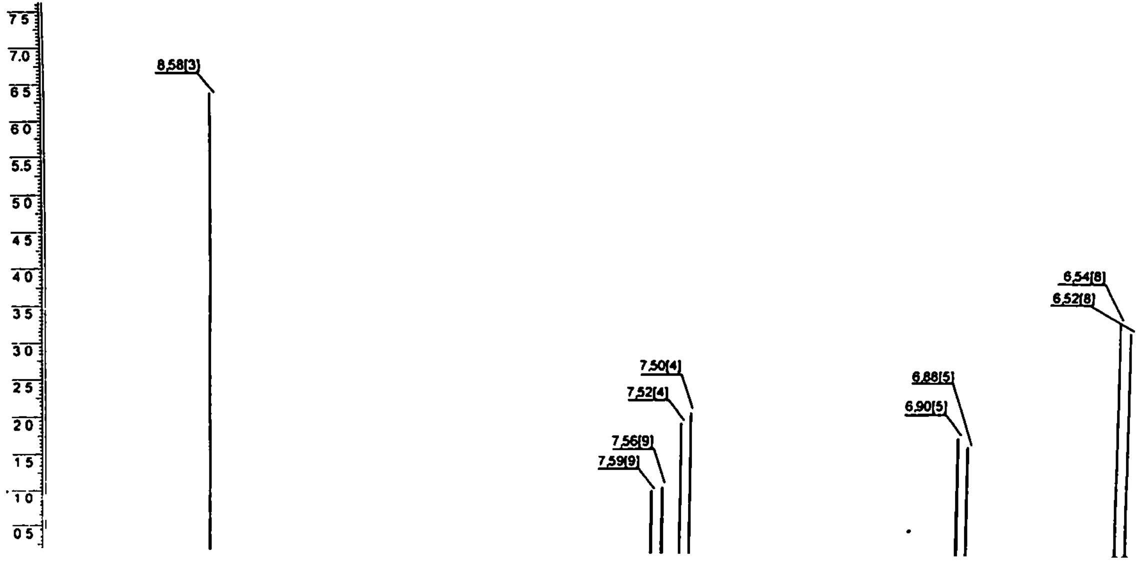
88 ნაერთის ბმრ სპექტრში - AB სისტემის არსებობა მისთვის დამახასიათებელი ორთო მდგომარეობაში მდებარე პროტონის სპინ-სპინური ურთიერთქმედების კონსტანტით - $J_{ორთო}$=8,8ჰც მიუთითებს მის ანგულარულ აღნაგობაზე, ხოლო ნაერთ (89)-ში, ორი სუსტად ურთიერთმოქმედი პარა-პროტონისათვის დამახასიათებელი სიგნალის არსებობა ($J_{პარა}$=0,8ჰც), მიუთითებს მის ხაზოვან აღნაგობაზე.

(88 და 89) ნაერთებში, "4H" პროტონის სიგნალი მდებარეობს შედარებით ძლიერ ველში და იზატინის პროტონ "4H"-ის მსგავსად, წარმოადგენს კვარტეტს, დამახასიათებელი სპინ-სპინური ურთიერთ-ქმედების კონსტანტით მასთან ახლოს მდებარე პროტონთან, ხოლო ხაზოვანი აღნაგობის ნაერთ (89)-ში "9H" პროტონი, იზატინის შესაბამისი "7H" პროტონთან შედარებით, მნიშვნელოვნადაა წანაცვლებული უფრო სუსტ ველში. როგორც ჩანს, ამ კონკრეტულ შემთხვევაში, α-პირონულ რგოლში შემავალი ჰეტეროატომები არა უკანასკნელ როლს ასრულებენ.

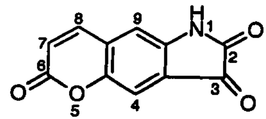
დიოქსოდიჰიდრო-α-პირონოინდოლების (88-89) მასს სპექტრში შეინიშნება მოლეკულური იონის (ნაერთებისათვის 88,89) - [M$^+$] 215 ინტენსიური პიკი, ხოლო მათი შემდგომი ფრაგმენტაციის ხასიათი, დადასტურებული მეტასტაბილური გადასვლებით, არ ეწინააღმდეგება მოწოდებულ სტრუქტურებს.



88

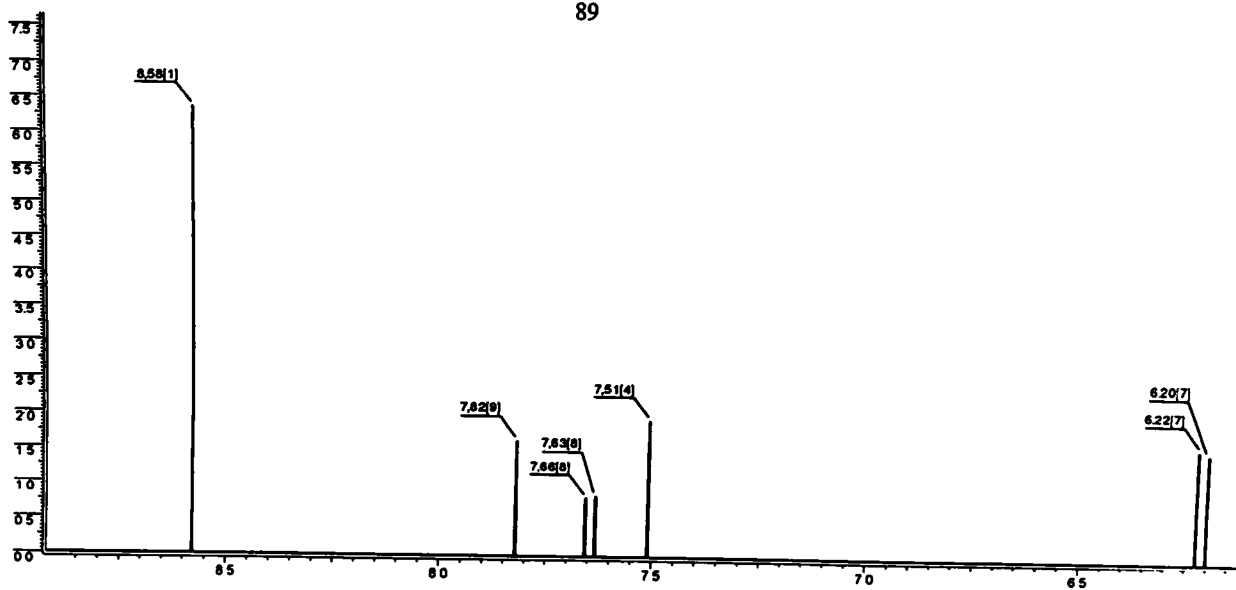

7.5
7.0
6.5
6.0
5.5
5.0
4.5
4.0
3.5
3.0
2.5
2.0
1.5
1.0
0.5
8,58(3)
7,50(4)
7,52(4)
7,56(9)
7,59(9)
6,88(5)
6,90(5)
6,54(8)
6,52(8)

სახ. 6



8
9
H
N1
O
7
2
6
O
O
O
5
4
3

89



8,58(1)
7,82(9)
7,63(8)
7,66(8)
7,51(4)
6.20(7)
6.22(7)
7.5
7.0
6.5
6.0
5.5
5.0
4.5
4.0
3.5
3.0
2.5
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
8.5
8.0
7.5
7.0
6.5

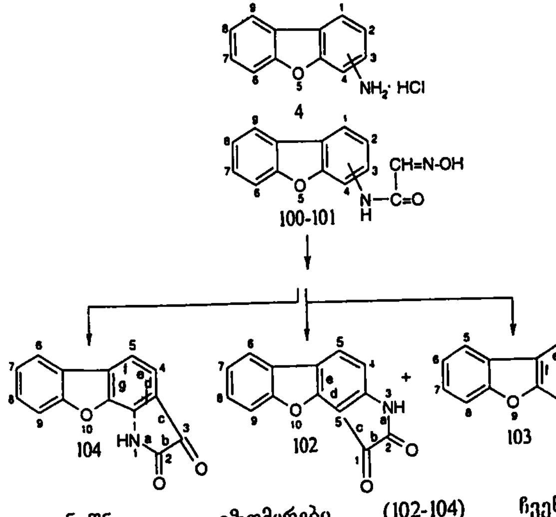
2.3. იზომერული დიოქსოდიჰიდრო-1H-ბენზო[b]ფუროინდოლების სინთეზი ზანდმეიერის რეაქციის გამოყენებით

ზანდმეიერის კლასიკური რეაქცია გამოყენებული იქნა იზომერული დიოქსოდიჰიდრო-1H-ბენზო[b]ფუროინდოლების მისაღებადაც.

3-იზონიტროზოაცეტამიდოდიბეზოფურანიდან (100) მიიღება 1,2-დიოქსო-1,2-დიჰიდრო-1H-ბენზო[b]ფურო[2,3-e]- (102) და 1,2-დიოქსო-1,2-დიჰიდრო-1H-ბენზო- [b]ფურო[3,2-f]-ინდოლები (103) ნარევის სახით, ხოლო 4-იზონიტროზოაცეტამიდოდიბეზოფურანიდან (101) 80%-ანი გოგირდმჟავით ციკლიზაციისას ცალსახად მიიღება მხოლოდ 2,3-დიოქსო-2,3-დიჰიდრო-1H-ბენზო[b]ფურო[3,2-g]- (104), .

სინთეზი განხორციელებული იყო სქემა 10 მიხედვით:

სქემა 10



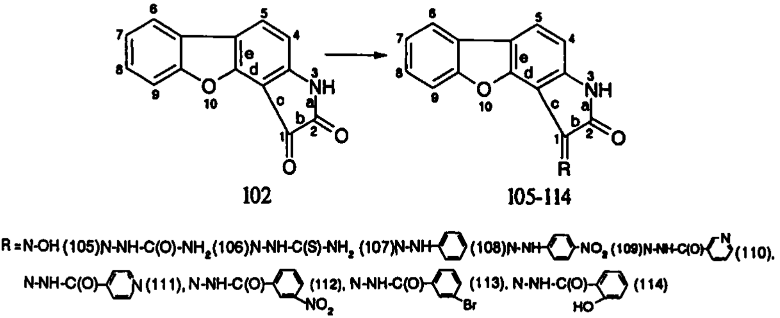
აღნიშნული იზომერები (102-104) ჩვენ მიერ იყო იდენტიფიცირებული და დახასიათებული ბმრ-, იწ- და უი სპექტროსკოპიის გამოყენებით.

მიღებულ ნაერთთა სისუფთავე დადასტურებულია ელემენტური ანალიზით.

2.3.1. 1,2-დიოქსო-1,2-დიჰიდრო-1H-ბენზო[b]ფურო[2,3-e]ინდოლის ზოგიერთი წარმოებული.

აღნიშნული ჰეტეროციკლის (102) საფუძველზე სინთეზი განხორციელებული იყო ქვემოთ მოყვანილი სქემის მიხედვით:

სქემა 11

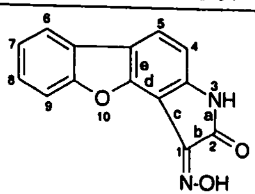
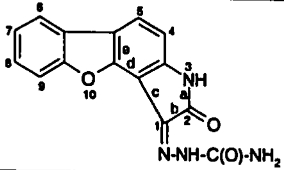
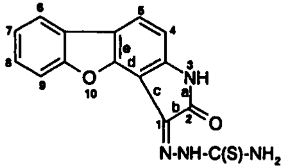
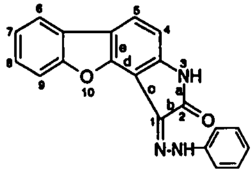
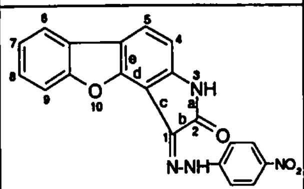


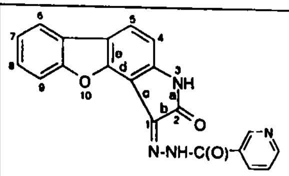
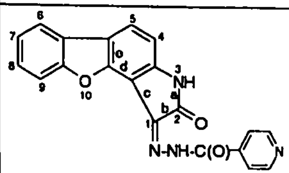
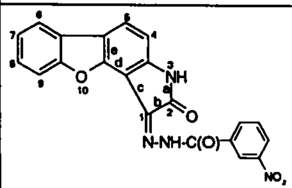
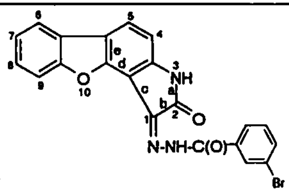
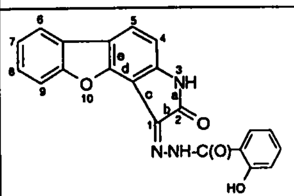
ყველა სინთეზირებული ნაერთების (102-114) აღნაგობა დამტკიცებულია სპექტრული მეთოდების გამოყენებით და ელემენტური ანალიზით.

ჩამოთვლილი ნაერთების უფრო ნათელი წარმოდგენისათვის და სქემებით სარგებლობის გასამარტივებლად ცხრილი 10-ში, მოყვანილია ნაერთების სტრუქტურული ფორმულები და მათი დასახელება.

ცხრილი 10

ნაერთების (105-114) სტრუქტურული [illegible]

1,2-დიოქსო-1,2-დიჰიდრო-1H-ბენზო[b]ფურო[2,3-e]ინდოლ-1-ოქსიმი		105
1,2-დიოქსო-1,2-დიჰიდრო-1H-ბენზო[b]ფურო[2,3-e]ინდოლ-1-სემიკარბაზონი		106
1,2-დიოქსო-1,2-დიჰიდრო-1H-ბენზო[b]ფურო[2,3-e]ინდოლ-1-თიოსემიკარბაზონი		107
1,2-დიოქსო-1,2-დიჰიდრო-1H-ბენზო[b]ფურო[2,3-e]ინდოლ-1-ფენილჰიდრაზონი		108
1,2-დიოქსო-1,2-დიჰიდრო-1H-ბენზო[b]ფურო[2,3-e]ინდოლ-1-პ-ნიტროფენილჰიდრაზონი		109

1,2-დიოქსო-1,2-დიჰიდრო-1H-ბენზო[b]ფურო[2,3-e]ინდოლ-1-ნიკოტინოილჰიდრაზონი		110
1,2-დიოქსო-1,2-დიჰიდრო-1H-ბენზო[b]ფურო[2,3-e]ინდოლ-1-იზონიკოტინოილჰიდრაზონი		111
1,2-დიოქსო-1,2-დიჰიდრო-1H-ბენზო[b]ფურო[2,3-e]ინდოლ-1-მ-ნიტრობენზოილჰიდრაზონი		112
1,2-დიოქსო-1,2-დიჰიდრო-1H-ბენზო[b]ფურო[2,3-e]ინდოლ-მ-ბრომბენზოილჰიდრაზონი		113
1,2-დიოქსო-1,2-დიჰიდრო-1H-ბენზო[b]ფურო[2,3-e]ინდოლ-1-სალიცილოილ ჰიდრაზონი		114

დიოქსოდიჰიდრო1 -ბენზო[ბ]-ფუროინდოლების (102-104) მასს სპექტრში შეინიშნება მოლეკულური იონის ინტენსიური პიკი - [$^+$] 237, ხოლო მათი შემდგომი ფრაგმენტაციის ხასიათი, დადასტურებული მეტასტაბილური გადასვლებით, არ ეწინააღმდეგება მოწოდებულ სტრუქტურებს.

2.4. ჩაუნაცვლებელი პიროლშემცველელი ტეტრაციკლური კონდენსირებული სისტემების – იზომერული 1H-ბენზო[b]ფურო-ინდოლების სინთეზის ახალი მეთოდი.

როგორც უკვე აღვენიშნეთ, პროფ. თეიმურაზ ხოშტარიას მიერ 1975 წლიდან დაწყებული, პირველად იყო მოწოდებული, იმ დროისათვის ლიტერატურაში აღუწერელი, მთელი რიგი ინდოლშემცველი ტეტრაციკლური კონდენსირებული სისტემები, და მათ შორის, იზომერული 1H-ბენზო[b]ფუროინდოლები, რომელთა წარმოებულებს აღმოაჩნდათ საკმაოდ მაღალი ტუბერკულოსტატიკური აქტიურობა [82].

აღნიშნული ნაერთებით დაინტერესდნენ ამერიკის შეერთებული შტატების ალერგიისა და ინფექციური დაავადებათა ნაციონალური ცენტრი (სამხრეთის სამეცნიერო კვლევითი ინსტიტუტი, დაავადებათა ჰენსენის ცენტრი, კოლორადოს უნივერსიტეტი), ბელგიის ჯანდაცვის ნაციონალური და კიბოს ნაციონალური ცენტრები, რომლებთანაც 1997 წლიდან დადებულია ორმხრივი შეთანხმება ერთობლივი სამუშაოს ჩასატარებლად.

ხელშეკრულების გეგმა ითვალისწინებს ჩვენს ლაბორატორიაში სინთეზირებული ნაერთების ბიოლოგიური აქტიურობის შესწავლას სიმსივნის, შიდსის და ტუბერკულოზის საწინააღმდეგო ქმედებაზე.

ხელშეკრულებით გათვალისწინებულ დაგეგმილ ვადებში, უნდა მიგვეწოდებინა მათთვის, მათ მიერ შერჩეული ნაერთების გარკვეული რაოდენობა, მკაცრად განსაზღვრულ დროში

აუცილებელი გახდა, რომ დიდი რაოდენობით დაგვემზადებინა იზომერული 1H-ბენზო[b]ფუროინდოლები, რომლებიც საფუძვლად უდევს პარტნიორების მიერ მოთხოვნილ ნაერთებს.

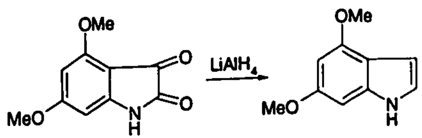
3-ამინოდიბენზოფურანიდან (43) მიღებული პიროყურძენმჟავას ეთილის ეთერის 3-დიბენზოფურანილჰიდრაზონის (44) ციკლიზაციისას (ე. ფიშერის კლასიკური რეაქცით), ადგილი აქვს ანგულარული და ხაზოვანი აღნაგობის ციკლური ეთერების (54 და 57) ერთდროულ წარმოქმნას ნარევში, რომლის დაყოფა სვეტურ ქრომატოგრაფიას მოითხოვს. ეს კი, დროის ფაქტორის გათვალისწინებით, გარკვეულ დაბრკოლებას ქმნიდა.

ამიტომ, საჭიროდ ჩავთვალეთ აღნიშნული ჩაუნაცვლებელი ჰეტეროციკლების (56 და 59) მისაღებად დაგვესახა სტრატეგიული გეგმა, რომელიც საშუალებას მოგვცემდა მოგვეძებნება ისეთი ახალი გზა, რომელიც აღნიშნულ დაბრკოლებას თავიდან აგვაცილებდა.

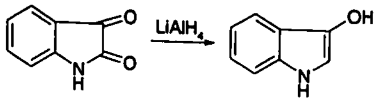
შესაბამისი ლიტერატურის მოძიებისას ჩვენ მივაკვლიეთ ინფორმაციას იმის თაობაზე, რომ იზატინის კატალიზური ჰიდრირებით ქლორმჟავასა და ძმარმჟავას ნარევში ნახშირზე დაფენილი პალადიუმის თანაობისას აღდგენის პროდუქტს, როგორც წესი, დიოქსინდოლი და ოქსინდოლი წარმოადგენს, თუმცა გარკვეულ პირობებში, ადგილი აქვს იზატიდების წარმოქმნასაც [107].

ცნობილი გახდა ისიც, რომ არც თუ ისე იშვიათად, იზატინის წარმოებულების აღდგენისას, ადგილი აქვს შესაბამისი ინდოლების წარმოქმნასაც.

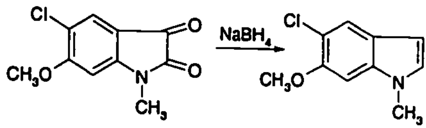
ასე მაგალითად, 4,6-დიმეტოქსიიზატინი, $LiAlH_4$-ით აღდგენისას მდუღარე დიოქსანში, გარდაიქმნება 4,6-დიმეტოქსიინდოლში [120] 46% გამოსავლით:



მაშინ როდესაც თვით იზატინი, ანალოგიურ პირობებში, იძლევა მხოლოდ 3-ოქსინდოლს:



1-მეთილ-5-ქლორ-6-მეტოქსიიზატინი ჭარბად აღებული $NaBH_4$-ით დამუშავებისას იძლევა 1-მეთილ-5-ქლორ-6-მეტოქსიინდოლს:



ლიტერატურაში [137-138] აღწერილია 4,5,6-ტრიმეტოქსიინდოლის და 5-ბრომინდოლის მიღება შესაბამისად 4,5,6-ტრიმეტოქსიიზატინიდან და 5-ბრომიზატინიდან $LiALH_4$-ით დამუშავებით აბსოლუტურ პირიდინში.

განსაკუთრებულ ყურადღებას იმსახურებს ნაშრომი [138], რომელშიც აღწერილია ინდოლების მიღება შესაბამისი იზატინების აღდგენით დიბორანის (B_2H_6) გამოყენებისას -78°C ტემპერატურაზე.

ეს ცნობა ჩვენთვის ძალზე მოულოდნელი აღმოჩნდა, ვინაიდან ცნობილია, რომ აღნიშნული აღმდგენელის მიმართ, თვით იზატინი ოთახის ტემპერატურაზედაც კი საკმაოდ მდგრადია [139].

მაგრამ ვერ გავექცევით იმ ფაქტსაც, რომ ნაშრომ [138]-ში ხაზგასმით არის აღნიშნული, რომ აღდგენას ექვემდებარება იზატინის წარმოებულები და შესაბამისი ინდოლები საკმაოდ მაღალი გამოსავლით (~ 72%) ხასიათდება.

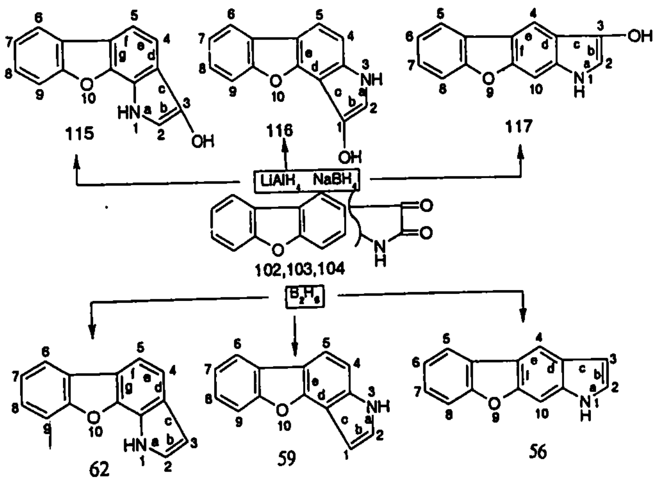
როგორც ავტორები აღნიშნავენ, ეს რეაქცია შეიძლება ჩაითვალოს, როგორც პრეპარატული გზა ინდოლის წარმოებულების

მისაღებად, განსაკუთრებით კი მე-5 მდგომარეობაში ჩანაცვლებული ინდოლებისათვის, რომლებიც ნაკლებად ხელმისაწვდომია შესაბა-მისი იზატინების მიღებასთან შედარებით [125].

ზემოთთქმულიდან გამომდინარე, საინტერესოდ მივიჩნიეთ დაგ-ვედგინა, რამდენად შესაძლებელი იქნებოდა აღნიშნული მეთოდით მიგვეღო ჩვენთვის სასურველი ჩაუნაცვლებელი 1H-ბენზო[b]ფურო-ინდოლები შესაბამისი იზომერული დიოქსოდიჰიდრო-1H-ბენზო[b]ფუ-როინდოლებიდან.

დასახული ამოცანის გადასაწყვეტად აპრობირებული იყო ჩვენთვის ხელმისაწვდომი თითქმის ყველა მეთოდი, რომელთაგან შერჩეულ იქნა ქვემოთ მოყვანილი სქემა:

სქემა 12



აღმდგენელად გამოყენებული იყო $LiAlH_4$, $NaBH_4$ და დიბორანი B_2H_6, ხოლო გამხსნელად აბს. პირიდინი, აბს. ტეტრაჰიდროფურანი და დიოქსანი.

ცდების შედეგად დადგენილი იქნა, რომ დიოქსოდიჰიდრო-1H-ბენზო[b]ფუროინდოლები შეიძლება წარმატებით იქნას გამოყენებული, როგორც საწყისი პროდუქტი ჩაუნაცვლებელი 1H-ბენზო[b]ფუროინდოლების მისაღებად და უკანასკნელის გამოსავალი მკვეთრადაა დამოკიდებული რეაქციის ჩატარების პირობებზე.

ასე მაგალითად, 102, 103 და 104 ნაერთების აღდგენისას $LiAlH_4$-ით აბს. პირიდინში ან აბს. დიოქსანში, ადგილი აქვს ნარევის წარმოქმნას, რომელიც ძირითადად ჰიდროქსი-1H-ბენზო[b]ფურო- (115, 116, 117) და უმნიშვნელო რაოდენობა ("5-10%-მდე) ჩაუნაცვლებელი 1H-ბენზო[b]ფუროინდოლებთან (56, 59 და 62) ერთად რეაქციაში შეუსვლელი საწყისი პროდუქტებისაგან (102, 103, 104) შედგება. ანალოგიურს ჰქონდა ადგილი $NaBH_4$-ით აღდგენისას იმავე გამხსნელებში.

მას შემდეგ, რაც ჩვენს მიერ დადგენილ იქნა, რომ 3-იზონიტროზოაცეტამიდოდიბენზოფურანის (100) ციკლიზაციისას მიღებული ჰეტეროციკლები 102, 103 მჟავათა წყალხსნარებში ხსნადობის მკვეთრად განსხვავებული უნარით ხასიათდება, საშუალება მოგვეცა უმტკივნეულოდ დაგვეყო ხაზოვანი და ანგულარული იზომერების ნარევი.

ჩვენს შემთხვევაში, როგორც წესი, ანგულარული აღნაგობის იზომერი (102) განზავებულ მჟავაში გაცილებით ნაკლებად ხსნადია, ვიდრე მისი ხაზოვანი ანალოგი (103).

ამ ფაქტის გათვალისწინებით საინტერესოდ ჩავთვალეთ აღდგენა ჩაგვეტარებინა დიბორანით, რამაც გასაოცარი შედეგი გამოიღო თავისი მკვეთრად განსხვავებული სურათით.

დიბორანით აღდგენისას მოხდა დიოქსოდიჰიდრო-1H-ბენზო[b]-ფუროინდოლების (102-104) სრული გარდაქმნა ჩაუნაცვლებული 1H-ბენზო[b]ფუროინდოლებში (56, 59 და 62).

ჩაუნაცვლებელი 1H-ბენზო[b]ფუროინდოლების მიღების ეს ახალი მეთოდი, საგრძნობლად ამცირებს არა მარტო მათ მისაღებად საჭირო სტადიათა რიცხვს, არამედ საშუალებას იძლევა თავიდან ავიცილოთ სვეტური ქრომატოგრაფია ნარევში ერთდროულად წარმოქმნილი იზომერების დასაყოფად, რასაც ადგილი აქვს ე.ფიშერის რეაქციით მათი მიღებისას.

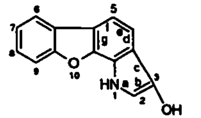
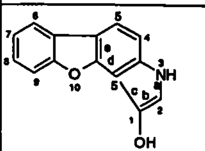
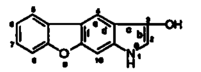
ამასთანავე უნდა აღინიშნოს, რომ $LiAlH_4$ ან $NaBH_4$ აღდგენის პროცესის შესწავლისას, ჩვენს მიერ პირველადაა მიღებული და დახასიათებული ლიტერატურაში ჯერ აღუწერელი 1H-ბენზო[b]-ფუროინდოლების 1-ჰიდროქსი- და 3-ჰიდროქსიწარმოებულები (115,116,117), რომლებიც ფარმაკოლოგიური თვალსაზრისით ასევე ძალზე საინტერესონი არიან.

115, 116 და 117 ნაერთების იწ. სპექტრში იდენტიფიცირებულია ჰიდროქსილის ჯგუფისათვის დამახასიათებელი შთანთქმის ზოლი უბანში: 3490-3510, 3490-3500, 3500-3510 $სმ^{-1}$ შესაბამისად, ხოლო უი სპექტრი მოგვაგონებს თვით ინდოლის სპექტრს.

ცხრილი 11-ში მოტანილია ნაერთების: 115-117 ბმრ სპექტრი, გადაღებული $DMSO-d_6$-ში:

ცხრილი 11

ნაერთების (115-117) ბმრ სპექტრის პარამეტრები

№	ფ ო რ მ უ ლ ა	δ, მ ნ										J, ჰც
		1-H	2-H	3-H	4-H	5-H	6-H	7-H	8-H	9-H	10-H	
115		7,73	6,93	7,74	7,70	7,64	7,95	7 31	7 43	7 59	-	$J_{4,5}$=8 4
116		7,56	6,93	7,56	7.19	7,53	7.93	7 22	7, 34	7.57	-	$J_{4,5}$=9
117		7,59	6,77	7,60	7 72		7,27	7 35	7 22	7,93	7,85	$J_{4,10}$=0 6

115-117 ნაერთების პროტონების მიკუთვნება გაკეთებულია მოლეკულის ინდოლური ნაწილის სიგნალების მულტიპლეტური ცვლილებების საფუძველზე: სისტემის სპექტრის არსებობით ორთო-მდგომარეობაში მდებარე (4-H და 5-H) პროტონებისათვის დამახასიათებელი სპინ-სპინური ურთიერთქმედების კონსტანტით (J_o=8,4ჰც; J_o=9ჰც შესაბამისად) ციკლის ანგულარულად განლაგების შემთხვევაში ორი, სუსტად ურთიერთქმედი პარაპროტო-ნებისათვისათვის დამახასიათებელი სიგნალების არსებობით ($J_პ$=0,6ჰც) – ხაზოვანი განლაგების შემთხვევაში.

ნაერთი 117-ის ბმრ სპექტრში, შორს მდებარე პროტონებისათვის დამახასიათებელი ^5J ტრანსოიდური ტიპის სპინ-სპინური ურთიერთ-ქმედების კონსტანტის დაკვირვების შესაძლებლობა და NH-ჯგუფთან ურთიერთქმედი პროტონების სიგნალის მულტიპლეტური ცვლილება

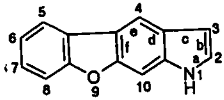
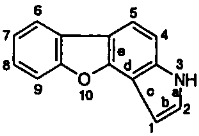
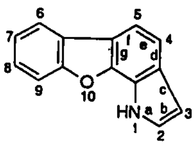
დროში, დეიტერირებულ გამხსნელში (NH-ჯგუფის დეიტერირების ხარჯზე) ცალსახად უწყობდა ხელს ხაზების მიკუთვნებას.

ყველაზე ძლიერ ველში მდებარე სიგნალი (ინდოლის β-პრო-ტონის მსგავსად) შეესაბამება პროტონ „1-H“-ს 116,117 და პროტონ „3-H“-ს ნაერთები 115, და წარმოადგენს კვარტეტს ახლოს მდებარე პროტონებისათვის დამახასიათებელი სპინ-სპინური ურთიერთქმედე-ბის კონსტანტებით. პროტონ „2-H“-ის სიგნალი პროტონ „1(3)-H“-თან შედარებით, ისევე როგორც ინდოლში, მდებარეობს უფრო სუსტ ველში. აღნიშნული ჰეტეროციკლების მეორე ბენზოლური რგოლის არომატული პროტონებიდან ყველაზე სუსტ ველში მდებარეობს პროტონი „10-H", რაც განპირობებულია „1-H" და „10-H" პროტონების სტერიული ურთიერთქმედებით. აღნიშნული გადახრები, როგორც ეს მოსალოდნელი იყო, უფრო მკვეთრადაა გამოხატული ხაზოვანი აღნაგობის ჰეტეროციკლში , ვიდრე ყველა დანარჩენ შემთხვევაში.

ნაერთების: 56, 59, 62 ბმრ სპექტრი, გადაღებულია DMSO-d_6-ში

ცხრილი 12

ნაერთების (56,59,62) ბმრ სპექტრის პარამეტრები

ფ ო რ მ უ ლ ა	δ, მ6										J, Hz
	1-H	2-H	3-H	4-H	5-H	6-H	7-H	8-H	9-H	10-H	
1 	6,57	7,04	9,69	6,57	-	7,55	7 35	7.22	7 90	8,06	$J_{6,7}$=0 6
[illegible] 	6,82	7,33	10,14	7 63	7.78	7.90	7 22	7 .34	6 8	-	$J_{4,5}$=8 9 $J_{1,2}$=3 3
2 	9,23	7,95	7,59	7 31	7,43	7,53	7 74	7 11	7 19	-	J. =3 3 $J_{4,5}$=8 4

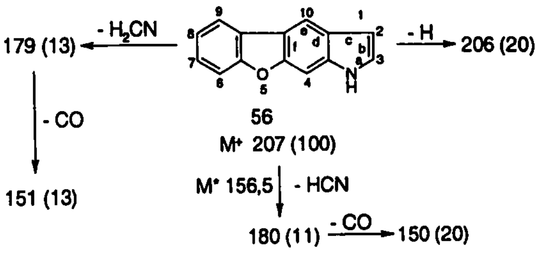
იზომერული 1H-ბენზო[b]ფუროინდოლების (56,59,62) უი შთანთქმის სპექტრის შედარება მიუთითებს მათ მნიშვნელოვან მსგავსებაზე, როგორც ერთმანეთთან ასევე ინდოლთან. გრძელ- და მოკლეტალღოვანი მაქსიმუმების უმნიშვნელო გადახრა, როგორც ჩანს, ბენზოლის ბირთვის მიმართ ჰეტეროატომის სხვადასხვა განლაგებით აიხსნება.

1H-ბენზო[b]ფუროინდოლების (56,59,62) იწ სპექტრში, შეინიშნება შთანთქმის ვიწრო ზოლი: 3410, 3385 და 3320 სმ$^{-1}$ უბანი შესაბამისად, რაც მიუთითებს NH-ჯგუფის არსებობაზე მოლეკულაში.

ჩაუნაცვლებელი ჰეტეროციკლების 56,59,62 აღნაგობა დადასტურებულია აგრეთვე მასს სპექტრომეტრიის გამოყენებით. აღნიშნული

ნაერთების მოლეკულური იონი სრულ შესაბამისობაშია თეორიულად გაანგარიშებულ მოლეკულურ მასებთან, ხოლო მოლეკულური იონის შემდგომი ფრაგმენტაცია, რომელიც დადასტურებულია მეტასტაბილური გადასვლებით, არ ეწინააღმდეგება მოწოდებულ სტრუქტურებს.

ყველა ჩაუნაცვლებელი ჰეტეროციკლის მოლეკულების დაშლის ერთტიპიურობის გამო, რაც წყალბადის, ციანმჟავას, ნახშირბადის (II) ოქსიდის და ა.შ. ჯგუფების თანმიმდევრულ ელიმინირებაში გამოიხატება, ჩვენს მიერ მოყვანილია მხოლოდ 1H-ბენზო[ბ]ფურო[3,2-f]ინდოლის (56) ფრაგმენტაცია:

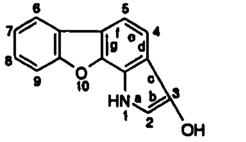
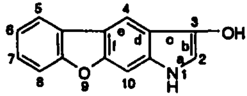
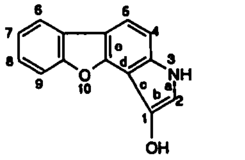
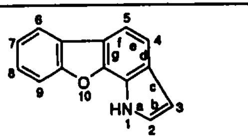
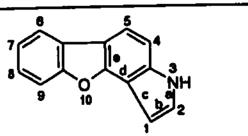
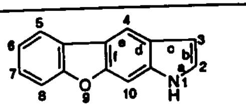


* მოტანილია მ/ზ-ის მნიშვნელობა; ფრჩხილებში მოტანილია იონთა პიკების ინტენსივობა %–ში (მაქსიმალურთან შედარებით); ვარსკვლავით აღნიშნულია მეტასტაბილური გადასვლები

ჩამოთვლილი ნაერთების უფრო ნათელი წარმოდგენისათვის და სქემებით სარგებლობის გასამარტივებლად ცხრილი 13-ში, მოყვანილია ნაერთების სტრუქტურული ფორმულები და მათი დასახელება:

ცხრილი 13

ნაერთების (115-117; 56,59,62) სტრუქტურული ფორმულები და სახელწოდებები

3-ჰიდროქსი-1H-ბენზო[b]-ფურო[3,2-g]-ინდოლი		115
3-ჰიდროქსი-1H-ბენზო[b]-ფურო-[3,2-f]-ინდოლი		117
1-ჰიდროქსი-1H-ბენზო[b]-ფურო[2,3-e]-ინდოლი		116
1H-ბენზო[b]ფურო [3,2g] ინდოლი		62
1H-ბენზო[b]ფურო[2,3-e]-ინდოლი		59
1H-ბენზო[b]ფურო[3,2-f]-ინდოლი		56

2.5. ბიოლოგიური კვლევის შედეგები

ყველა სინთეზირებული ნაერთი, როგორც ჩაუნაცვლებელი 7-α-პირონო-1H-[3,2-e]ინდოლი (72), ასევე მათი წარმოებულები გადაცემულია ამერიკის შეერთებული შტატების ინფექციურ დაავადებათა ნაციონალურ ცენტრში (ჰენსენის დაავადებათა ნაციონალური ცენტრი, კოლორადოს უნივერსიტეტი), მსოფლიოში განთქმულ ინდოეთის ფარმაცევტულ ფირმა - "AstraZeneka"-ში და ბელგიის ჯანდაცვისა და სიმსივნის ნაციონალურ ცენტრში ტუბერკულოსტატიკურ აქტიურობაზე შესასწავლად.

წინასწარი შეტყობინებით ამერიკიდან და ინდოეთიდან, ჩვენს მიერ გადაცემული ნაერთებიდან ზოგიერთს, ცდებში in vitro მაღალი, ხოლო ცდებში in vivo, საშუალო ტუბერკულოსტატიკური აქტიურობა აღმოაჩნდათ.

ბელგიის ჯანდაცვისა და სიმსივნის ნაციონალური ცენტრის წინასწარი მონაცემებით, გადაცემულ ნაერთებს შორის უკვე აღმოჩენილია ისეთებიც, რომელიც მართლაც საკმაოდ დიდ გავლენას ახდენს იმუნოსისტემაზე, მათ შორის შიდსის შემთხვევაშიც.

სამწუხაროდ, მიწოდებული ნაერთების ბიოლოგიური კვლევა შესწავლის პროცესშია და ამდენად შედეგებიც წინასწარხასიათისაა.

საქართველოს სოფლის მეურნეობის მეცნერებათა აკადემიის (ჩაის, სუბტროპიკულ კულტურათა და ჩაის მრეწველობის სამეცნიერო-საწარმოო გაერთიანება) და საქართველოს მეცნერებათა აკადემიის მოლეკულური ბიოლოგიისა და ბიოფიზიკის დასკვნები დისერტაციას თან ერთვის.

ექსპერიმენტული ნაწილი

შთანთქმის ელექტრონული სპექტრი გაზომილია ეთანოლში ხელსაწყო "Specord-UV-vis-ზე". გაზომვას ვატარებდით კიუვეტებში ფენის სისქით 1 სმ მოტანილია მნიშვნელობანი λ_{max}, ნმ-ში და (lg ε).

ინფრაწითელი სპექტრი გადაღებულია ვაზელინის ზეთში სპექტროფოტომეტრ "UR-20"-ზე.

სკანირების სიჩქარე – 160, ხვრელის სპექტრალური განი – 4 სმ$^{-1}$

პროტონულ მაგნიტური რეზონანსის სპექტრი ჩაწერილია დეიტერირებულ გამხსნელში სპექტრომეტრ "WP-20-SY Bruker"-ზე, სამუშაო სიხშირით – 200 მჰც. ქიმიური ძვრადობა გაზომილია ტეტრამეთილსილანის, როგორც შიდა სტანდარტის, მიმართ 0,05 მ.წ. სიზუსტით; სპინ-სპინური ურთიერთქმედების კონსტანტა – 0,1 ჰც-ის სიზუსტით.

რეაქციის პროდუქტების გასუფთავება ხორციელდებოდა კრისტალიზაციისა და სვეტური ქრომატოგრაფიის მეთოდების გამოყენებით სილიკაგელზე 100/250 მკ.

6-ნიტროკუმარინი (27). 14,6გ (0,1მოლი) კუმარინს ხსნიან 30მლ ყინულოვან ძმარმჟავაში და წვეთ-წვეთობით უმატებენ 24მლ მანიტრირებელ ნარევს, რომელიც შედგება აზოტმჟავას (ρ=1,38) და გოგირდმჟავას (ρ=1,83) ნარევისგან შეფარდებით 1:3-თან, 30 წუთის განმავლობაში. მანიტრირებელი ნარევის დამატების შემდეგ სარეაქციო მასას აცხელებენ 2 საათის განმავლობაში და ტოვებენ მეორე დღემდე ოთახის ტემპერატურაზე. გამოლექილ კრისტალებს ფილტრავენ, რეცხავენ წყლით ნეიტრალურ რეაქციამდე და აშრობენ.

მიიღება 17,2გ ნედლი პროდუქტი (27) ლღ. ტემპერატურით – 179-185°C; გადაკრისტალების შემდეგ – 190-194°C. გამოსავალი – 16,1გ (84%).

ლიტერატურული მონაცემებით [66]: ლღობის ტემპერატურა – 192-194°C, გამოსავალი – 43%.

6-ამინოკუმარინი (40). სუსპენზიას, რომელიც შედგება 25გ (0,13მოლი) 6-ნიტროკუმარინისა (27) და 50მლ კონცენტრირებული

მარილმჟავასაგან მცირე ულუფებით უმატებენ 17,8გ (0,15მოლი) კალას. სარეაქციო ნარევს აცხელებენ 60-70°C-მდე და აღნიშნულ ტემპერატურაზე მორევას განაგრძობენ ნიტროპროდუქტის სრულ გახსნამდე. გაცივების შემდეგ წარმოქმნილ ნალექს ფიტრავენ და აკრისტალებენ ეთანოლში.

მიიღება 18,8გ 6-ამინოკუმარინი, ლღ. ტემპერატურით - 163-165°C. გამოსავალი – 86,6%.

ლიტერატურული მონაცემებით [66]: გამოსავალი – 23%, ლღობის ტემპერატურა – 164-165°C.

პიროყურძნის მჟავას მეთილის ეთერის 6-კუმარინილჰიდრაზონი (64ა,ბ). 10გ (0,06მოლი) 6-ამინოკუმარინის (40), 75მლ წყლის და 1,3გ (0,3მოლი) მარილმჟავასაგან შემდგარ სუსპენზიას, მორევის პირობებში 0 – -5°C ტემპერატურაზე 15 წუთის განმავლობაში წვეთ-წვეთობით უმატებენ 4,3გ (0,062 მოლი) ნატრიუმის ნიტრიტს, გახსნილს 10მლ წყალში. მორევას განაგრძობენ აღნიშნულ ტემპერატურაზე კიდევ 1 საათს.

წარმოქმნილ დიაზონიუმის ხსნარს -2–0°C-ზე წვეთწვეთობით უმატებენ 13,5გ (0,06 მოლი) $SnCl_2 \cdot 2H_2O$ გახსნილს 67მლ კონცენტრირებულ მარილმჟავაში. აღმდგენელის მთლიანად დამატების შემდეგ სარეაქციო მასას გაცივებისა და მორევის პირობებში აყოვნებენ 4 საათს. წარმოქმნილ ნალექს (63) ფილტრავენ, ხსნიან 2ლ ადუღებულ წყალში და კვლავ ფილტრავენ. გაცივებული ფილტრატის არე, ნატრიუმის აცეტატის გაჯერებული წყალხსნარის დამატებით, დაყავთ pH-3-მდე და მორევის პირობებში წვეთ-წვეთობით უმატებენ 2,21გ (0,02 მოლი) პიროყურძნის მჟავას

მეთილის ეთერს გახსნილს 13მლ ეთანოლში. მორევას აგრძელებენ კიდევ 0,5 საათს და ტოვებენ ღამის განმავლობაში.

გამოლექილ კრისტალებს ფილტრავენ, რეცხავენ წყლით ნეიტრალურ რეაქციამდე და აშრობენ. მიიღება 9,2გ (57%) ნედლი პროდუქტი, რომელსაც ასუფთავებენ სილიკაგელით შევსებულ სვეტზე (ელუენტი – ეთერი-ჰექსანი 3:1).

პირველი ფრაქცია წარმოადგენს სინ-ფორმის იზომერს (64ა).

ლღობის ტემპერატურა: 190-193°C (R_f = 0,4).

იწ სპექტრი: 3370 (NH), 1690სმ$^{-1}$ (C=O).

უი სპექტრი, λ_{max}(lgε): 219(4,07), 255(3,36), 328(4,43), 360ნმ(3,34). ნაპოვნია, %: C 60,0; H 4,5; N 10,8. $C_{13}H_{12}N_2O_4$. გამოთვლილია, %: C 60,00; H 4,61; N 10,76.

მეორე ფრაქცია წარმოადგენს ანტი-ფორმის იზომერს (64ბ).

ლღობის ტემპერატურა: 175-178°C (R_f = 0,78).

იწ სპექტრი: 3350 (NH), 1710სმ$^{-1}$ (C=O).

უი სპექტრი, λ_{max}(lgε): 208(4,05), 220(4,16), 321(4,20), 340ნმ(3,86). ნაპოვნია, %: C 59,7; H 4,4; N 10,6. $C_{13}H_{12}N_2O_4$. გამოთვლილია, %: C 60,00; H 4,61; N 10,76.

პიროყურძნის მჟავას ეთილის ეთერის 6-კუმარინილჰიდრაზონი (65ა,ბ) მიიღება პიროყურძნის მჟავას მეთილის ეთერის 6-კუმარინილჰიდრაზონის (64) ანალოგიურად. გამოსავალი – 66%.

პირველი ფრაქცია წარმოადგენს სინ-ფორმის იზომერს (65ა).

ლღობის ტემპერატურა: 190-193°C (R_f = 0,4).

იწ სპექტრი: 3360 (NH), 1700სმ$^{-1}$ (C=O).

უი სპექტრი, λ_{max}(lg ε): 222(4,17), 260(3,46), 338(4,44), 320 ნმ(3,46).

ნაპოვნია, %: C 61,5; H 5,0; N 10,4. $C_{14}H_{14}N_2O_4$. გამოთვლილია, % C 61,31; H 5,10; N 10,21.

მეორე ფრაქცია წარმოადგენს ანტი-ფორმის იზომერს (65ბ).

ლღობის ტემპერატურა: 175-178°C (R_f = 0,78).

იწ სპექტრი: 3345 (NH), 1700სმ$^{-1}$ (C=O).

უი სპექტრი, λ_{max}(lg ε): 220(4,16); 321(4,20); 340 ნმ(3,86).

ნაპოვნია, %: C 61,4; H 5,4; N 10,5. $C_{14}H_{14}N_2O_4$. გამოთვლილია, % C 61,31; H 5,10; N 10,21.

7-α-პირონო-1H-[3,2-e]ინდოლ-2-კარბონმჟავასა (66) და 6-α-პირონო-1H-[2,3-f]ინდოლ-2-კარბონმჟავას მეთილის ეთერები (67)

<u>მეთოდი ა:</u>

50°C-მდე გაცხელებულ 120გ პოლიფოსფორმჟავა ეთილის ეთერში, მუდმივი მორევის პირობებში, მცირე ულუფებით შეაქვთ 12გ (0,046მოლი) პიროყურძენმჟავას მეთილის ეთერის 6-კუმარინილჰიდრაზონის (64ა,ბ) ნარევი.

ციკლიზაციას ატარებენ 90°C-ზე ~ 1,5 საათის განმავლობაში (კონტროლი – ქრომატოგრამა). რეაქციის დამთავრების შემდეგ, სარეაქციო მასას აცივებენ და შლიან ყინულზე. გამოლექილ კრისტალებს ფილტრავენ, რეცხავენ წყლით ნეიტრალურ რეაქციამდე და აშრობენ. მიიღება 3,2გ (81%) 66 და 67 იზომერთა ნარევი, რომლებსაც ჰყოფენ სვეტური ქრომატოგრაფიის გამოყენებით (ელუენტი – ბენზოლი-აცეტონი 8:1).

პირველი ფრაქცია წარმოადგენს ანგულარული აღნაგობის იზომერს (66). გამოსავალი – 75%.

ლღობის ტემპერატურა: 220-223°C (R_f = 0,28).

იწ სპექტრი: 3490 (NH), 1710სმ-1 (C=O)

უი სპექტრი, λ_{max}(lg ε): 227(4,25), 247(4,00), 299 ნმ(3,87)

ნაპოვნია, %: C 64,3; H 3,9; N 5,6. $C_{13}H_9NO_4$. გამოთვლილია, %: C 64,19; H 3,70; N5,76.

მეორე ფრაქცია წარმოადგენს ხაზოვანი აღნაგობის იზომერს (67). გამოსავალი – 7%.

ლღობის ტემპერატურა: 216-219°C (R_f = 0,54).

იწ სპექტრი: 3400 (NH), 1710სმ-1 (C=O).

უი სპექტრი, λ_{max}(lg ε): 219(4,34), 229(4,37), 248(4,03), 300ნმ(3,99).

ნაპოვნია, %: C 63,9; H 3,7; N 5,5. $C_{13}H_9NO_4$. გამოთვლილია, %. C 64,19; H 3,70; N5,76.

<u>მეთოდი ბ:</u>

70°C-მდე გაცხელებულ 10მლ 15-17%-იან მარილმჟავას სპირტ-ხსნარს, მუდმივი მორევის პირობებში, მცირე ულუფებით უმატებენ 1,2გ (0,0461მმოლი) პიროყურძენმჟავას მეთილის ეთერის 6-კუმარინილჰიდრაზონის (64ა,ბ) ნარევს.

მორევას განაგრძობენ ~ 1,5 საათის განმავლობაში (კონტროლი – ქრომატოგრამა).

დამატების დამთავრების შემდეგ სარეაქციო მასას აცხელებენ 30 წუთის განმავლობაში 80°C-ზე, აცივებენ 0 – -5°C-მდე და აყოვნებენ იმავე ტემპერატურაზე 10 საათის განმავლობაში წარმოქმნილ ნალექს ფილტრავენ, რეცხავენ ცივი სპირტით (მცირე ულუფებით), შემდეგ წყლით და აშრობენ ვაკუუმ-ექსიკატორში. მიიღება 0,7გ იზომერთა ნარევი (66,67), რომლებსაც ყოფენ სვეტური ქრომატოგრაფიის გამოყენებით (ელუენტი – ბენზოლი-აცეტონი 8·1).

მიღებული (66 და 67) ნაერთების სპექტრული მახასიათებლები სრულ თანხვედრაშია მეთოდი ა-თი მიღებულ ნაერთებთან.

მეთოდი გ:

1,2გ (0,0461მმოლი) ჰიდრაზონთა ნარევს (64ა,ბ) გახსნილს 25მლ ეთანოლში დუღილის პირობებში უმატებენ 2მლ კონცენტრირებულ გოგირდმჟავას. მორევას განაგრძობენ 3 საათის განმავლობაში. რეაქციის დამთავრების შემდეგ (კონტროლი – ქრომატოგრამა), სარეაქციო მასას აცივებენ ოთახის ტემპერატურამდე და შლიან ყინულზე. გამოყოფილ ნალექს ფილტრავენ, რეცხავენ წყლით და აშრობენ. მიიღება 0,64გ მიზნობრივ პროდუქტთა ნარევი (66) და (67), რომელსაც ყოფენ სილიკაგელით დატენილ სვეტზე.

აღნიშნული მეთოდით სინთეზირებული ნაერთების (66 და 67) სპექტრული მახასიათებლები მთლიანად იდენტურია ა და ბ მეთოდებით მიღებული ნაერთების მახასიათებლებთან.

მეთოდი დ:

1,2გ (0,0461მმოლი) ჰიდრაზონების ნარევს (64ა,ბ), მორევის პირობებში, ხსნიან 20მლ ყინულოვან ძმარმჟავაში და დუღილის პირობებში უმატებენ 3მლ კონცენტრირებულ გოგირდმჟავას. სარეაქციო მასას აცხელებენ 90°C-მდე.

ამ მეთოდით მიზნობრივი პროდუქტების (66,67) გამოყოფა ჩვენ ვერ შევძელით, ვინაიდან აღნიშნულ ტემპერატურაზე ადგილი აქვს სარეაქციო მასის გაფისვას, ხოლო უფრო დაბალ ტემპერატურაზე რეაქცია არ წარიმართება.

მეთოდი ე:

50°C-მდე წინასწარ გაცხელებულ პოლიფოსფორმჟავას, მცირე ულუფებით, უმატებენ 1,2გ (0,0461მმოლი) ჰიდრაზონთა ნარევს (64ა,ბ)

და ტემპერატურა აჰყავთ 90°C-მდე. აღნიშნულ ტემპერატურაზე მორევას განაგრძობენ ~1,5 საათის განმავლობაში, რის შემდეგ სარეაქციო ნარევს აცივებენ და შლიან ყინულიან წყალზე. გამოლექილ კრისტალებს ფილტრავენ, რეცხავენ წყლით და აშრობენ. მიიღება 1,1გ (45%) ნედლი პროდუქტი (ნაერთები 66 და 67). წარმოქმნილ იზომერთა ნარევს ჰყოფენ სვეტური ქრომატოგრაფიის მეთოდის გამოყენებით.

აღნიშნული მეთოდით სინთეზირებული (66) და (67) ნაერთების სპექტრული მახასიათებლები მთლიანად იდენტურია ა, ბ და დ მეთოდებით მიღებული ნაერთების მახასიათებლებთან.

7-α-პირონო-1H-[3,2-e]ინდოლ-(68) და 6-α-პირონო-1H-[2,3-f]ინდოლ-2-კარბონმჟავას ეთილის ეთერები (69) მიღებული იყო მეთოდი დ-ს მიხედვით, როგორც ჩვენთვის უფრო ხელსაყრელის.

პირველი ფრაქცია წარმოადგენს ანგულარული აღნაგობის იზომერს (68). გამოსავალი – 80%.

ლღობის ტემპერატურა: 220-223°C (R_f = 0,28).

იწ სპექტრი: 3490 (NH), 1700სმ$^{-1}$ (C=O).

უი სპექტრი, λ_{max}(lg ε): 229(4,25), 238(4,28), 247(3,99), 320 ნმ(3,87). ნაპოვნია, %: C 65,3; H 4,0; N 5,2. $C_{14}H_{11}NO_4$. გამოთვლილია, %: C 65,36; H 4,28; N 5,44.

მეორე ფრაქცია წარმოადგენს ხაზოვანი აღნაგობის იზომერს (69). გამოსავალი – 4%.

ლღობის ტემპერატურა: 216-219°C (R_f = 0,54).

იწ სპექტრი: 3480 (NH), 1710სმ$^{-1}$ (C=O).

7-α-პირონო-1H-[3,2-e]ინდოლ-2-კარბონმჟავა (70). 3გ (0,012მმოლი) 7-α-პირონო-1H-[3,2-e]ინდოლ-2-კარბონმჟავა მეთილის ეთერს (66) ხსნიან 15მლ ეთანოლში და უმატებენ 30მლ წყალს. მორევის პირობებში წვეთ-წვეთობით უმატებენ 0,72გ (0,018 მოლი) NaOH-ს, გახსნილს 10მლ წყალში.

სარექციო ნარევს აცხელებენ 2 სთ-ის განმავლობაში, აცივებენ ოთახის ტემპერატურამდე, ფილტრავენ და განზავებული HCl-ით pH მიჰყავთ ნეიტრალურამდე. გამოლექილ კრისტალებს ფილტრავენ, კარგად რეცხავენ წყლით და აშრობენ. მიზნობრივი პროდუქტი მიიღება რაოდენობრივი გამოსავლით. ლღობის ტემპერატურა: 300°C (დაშლით).

იწ სპექტრი: 3470 (NH), 1700სმ$^{-1}$ (C=O). უი სპექტრი, λ_{max}(lg ε): 225(4,44), 240(4,60), 265(4,76), 340 ნმ(4,55). ნაპოვნია, %: C 62,7; H 3,3; N 6,4. $C_{12}H_7NO_4$. გამოთვლილია, %: C 62,88; H 3,05; N 6,11.

6-α-პირონო-1H-[2,3-f]ინდოლ-2-კარბონმჟავა (71) მიიღება 6-α-პირონო-1H- [2,3-f]-ინდოლ-2-კარბონმჟავა მეთილის ეთერიდან (ნაერთი 67) 7-α-პირონო[3,2-e]ინდოლ-2-კარბონმჟავას (70) ანალოგიურად. გამოსავალი – რაოდენობრივი. ლღობის ტემპერატურა: 290°C (დაშლით).

იწ სპექტრი: 3430 (NH), 1699სმ$^{-1}$ (C=O). უი სპექტრი, λ_{max}(lg ε): 227(4,44), 230(4,50), 260(4,70), 320 ნმ(4,35). ნაპოვნია, %: C 63,1; H 3,4; N 6,3. $C_{12}H_7NO_4$. გამოთვლილია, %: C 62,88; H 3,05; N 6,11.

ნაერთები (70) (71) მიიღება აგრეთვე 7-α-პირონო-1H-[3,2-e]ინდოლ-2-კარბონმჟავა ეთილის- (68) და 6-α-პირონო-1H-[2,3-f]ინდოლ-2-

კარბონმჟავა ეთილის ეთერების (69) შესაპყნით ანალოგიურ პირობებში.

7-α-პირონო-1H-[3,2-e]ინდოლი (72).

1გ (0,0043მოლი) 7-α-პირონო[3,2-e]ინდოლ-2-კარბონმჟავას (ნაერთი 70) დეკარბოქსილირებას ატარებენ აზოტის არეში ლღობის ტემპერატურის ფარგლებში (±10-15°C) 2 წუთის განმავლობაში

გაცივების შემდეგ კოლბის შიგთავსს აწბობენ აცეტონით და მიზნობრივ პროდუქტს ასუფთავებენ სილიკაგელით დატენილ სვეტზე (ელუენტი – ბენზოლი-აცეტონი 8:1). ერლიხის რეაქტივთან მიზნობრივი პროდუქტი იძლევა ლურჯ შეფერილობას. გამოსავალი – 0,13გ (59%). ლღობის ტემპერატურა: 314-316°C (R_f = 0,24).

იწ სპექტრი: 3490 სმ$^{-1}$ (NH). უი სპექტრი, λ_{max}(lg ε): 220(4,30), 242(4,04), 250 ნმ(3,91). ნაპოვნია, %: C 71,3; H 3,6; N 7,4. $C_{11}H_7NO_2$. გამოთვლილია, %: C 71,35; H 3,78; N 7,56.

6-α-პირონო-1H-[2,3-f]ინდოლი (73) მიიღება 6-α-პირონო-1H-[2,3-f]ინდოლ-2-კარბონმჟავას (ნაერთი 71) დეკარბოქსილირებით, 7-α-პირონო-1H-[3,2-e]ინდოლის (ნაერთი 72) ანალოგიურად. გამოსავალი – (40%). ერლიხის რეაქტივთან იძლევა ლურჯ შეფერილობას. ლღობის ტემპერატურა: 321-323°C (R_f = 0,42).

იწ სპექტრი: 3470 სმ$^{-1}$ (NH). უი სპექტრი, λ_{max}(lg ε): 233(4,40), 255(4,57), 276(4,35), 316 ნმ(4,25). ნაპოვნია, %: C 71,7; H 3,6; N 7,5. $C_{11}H_7NO_2$. გამოთვლილია, %: C 71,35; H 3,78; N 7,56.

1-ფორმილ-7-α-პირონო-1H-[3,2-e]ინდოლი (74). 5,16მლ (0,054მოლი) ახლადგამოხდილ დიმეთილფორმამიდს 0°C ტემპერატურაზე წვეთ-

წვეთობით უმატებენ 0,5მლ ახლადგამოხდილ $POCl_3$-ს ნარევს აყოვნებენ 1 სთ ოთახის ტემპერატურაზე.

ამგვარად დამზადებულ ვილსმაიერის კომპლექსს, მორევის პირობებში, წვეთ-წვეთობით უმატებენ 1,5გ (0,0081მმოლი) 7-α-პირონო-1H-[3,2-e]ინდოლს (ნაერთი 72) გახსნილს ახლადგამოხდილ დიმეთილფორმამიდში.

სარეაქციო მასას აცხელებენ 60°C-ზე 4 საათის განმავლობაში და გაცივების შემდეგ შლიან 10გ ყინულზე. 10%-იანი NaOH-ის ხსნარით pH მიყავთ 8-მდე. ნალექს ფილტრავენ, რეცხავენ წყლით და აშრობენ.

მიზნობრივ პროდუქტს ასუფთავებენ სილიკაგელით დატენილ სვეტზე (ეთილაცეტატი - ჰექსანი 1:1). ნაერთი (74) მიიღება 1,05გ-ის ოდენობით (60%). ლღობის ტემპერატურა: 302-304°C.

იწ სპექტრი: 3440 (NH), 1710სმ$^{-1}$ (C = O). უი სპექტრი, λ_{max}(lg ε): 237(4,44), 249(4,37), 258 ნმ(4,50). ნაპოვნია, %: C 67,3; H 3,5; N 6,5. $C_{12}H_7NO_3$. გამოთვლილია, %: C 67,60; H 3,28; N 6,57.

1-ფორმილ-7-α-პირონო-IH-[3,2-e]ინდოლ-1-სემიკარბაზონი (75). 2,13გ (0,01 მოლი) მარილმჟავა სემიკარბაზიდს, გახსნილს 5მლ წყალში, უმატებენ 0,7გ (0,0032 მმოლი) 1-ფორმილ-7-α-პირონო-1H-[3,2-e]ინდოლს (74) გახსნილს 80მლ ეთანოლში, რომელსაც ემატება პირიდინის კატალიზური რაოდენობა და მიღებულ ნარევს აცხელებენ 1 საათის განმავლობაში. გაცივებისას გამოვარდნილ კრისტალებს ფილტრავენ, კარგად რეცხავენ წყლით და აშრობენ. პროდუქტი (75) მიიღება რაოდენობრივი გამოსავლით. ლღობის ტემპერატურა: 220-222°C.

იწ სპექტრი: 3325, 3320 (NH), 1655 (C = N), 1700 სმ⁻¹ (C=O)

უი სპექტრი, λ_{max}(lg ε): 245 (4,40), 249(4,55), 265 ნმ(4,37).

ნაპოვნია, %: C 57,5; H 3,4; N 20,9. $C_{13}H_{10}N_4O_3$. გამოთვლილია, %: C 57,77; H 3,70; N 20,74.

1-ფორმილ-7-α-პირონო-IH-[3,2-e]ინდოლ-1-თიოსემიკარბაზონი (76). 50მლ ეთანოლში გახსნილ 0,7გ (0,0032 მოლი) 1-ფორმილ-7-α-პირონო-IH-[3,2-e]ინდოლის (74) ცხელ ხსნარს უმატებენ 0,5გ (0,003 მოლი) თიოსემიკარბაზიდს და მარილმჟავას კატალიზურ რაოდენობას (pH = 4,0-5,0). სარეაქციო მასას ადუღებენ 3 სთ-ის განმავლობაში და აცივებენ. გამოლექილ კრისტალებს ფილტრავენ, კარგად რეცხავენ წყლით და აშრობენ. პროდუქტი (76) მიიღება რაოდენობრივი გამოსავლით. ლღობის ტემპერატურა: 235-237°C.

იწ სპექტრი: 3325, 3320 (NH), 1650 (C = N), 1370 სმ⁻¹ (C=S)

უი სპექტრი, λ_{max}(lg ε): 240 (4,32), 247(4,37), 247 ნმ(4,28).

ნაპოვნია, %: C 54,3; H 3,3; N 19,8; S 11,0. $C_{13}H_{10}N_4O_2S$. გამოთვლილია, %: C 54,54; H 3,49; N 19,58; S 11,18.

1-ფორმილ-α-პირონო-IH-[3,2-e]ინდოლ-1-ფენილჰიდრაზონი (77). 50მლ ეთანოლში გახსნილ 0,7გ (0,0032 მოლი) 1-ფორმილ-7-α-პირონო-IH-[3,2-e]ინდოლის (74) ცხელ ხსნარს უმატებენ 0,5გ (0,003 მოლი) ფენილჰიდრაზინს და მარილმჟავას კატალიზურ რაოდენობას (pH = 4,0-5,0). სარეაქციო მასას ადუღებენ 3 სთ-ის განმავლობაში და აცივებენ. გამოლექილ კრისტალებს ფილტრავენ, კარგად რეცხავენ წყლით და აშრობენ. პროდუქტი (77) მიიღება რაოდენობრივი გამოსავლით. ლღობის ტემპერატურა: 243-244°C.

იწ სპექტრი: 3310, (NH), 1640 (C = N) სმ$^{-1}$. უი სპექტრი, λ_{max}(lg ε) 235 (4,15), 240(4,25), 260 ნმ (4,35). ნაპოვნია, %: C 71,3; H 4,3; N 13,8; S 10,3. $C_{18}H_{13}N_3O_2$. გამოთვლილია, %: C 71,28; H 4,29; N 13,86; S 10,56.

1-ფორმილ-7-α-პირონო-1H-[3,2-e]ინდოლ-1-ნიკოტინოილჰიდრაზონი (78). 50მლ ეთანოლში გახსნილ 0,7გ (0,0032 მოლი) 1-ფორმილ-7-α-პირონო-1H-[3,2-e]ინდოლის (74) ცხელ ხსნარს უმატებენ 0,5გ (0,003 მოლი) ნიკოტინის მჟავას ჰიდრაზიდს და რეაქციას ატარებენ ნაერთი (75)-ის მსგავს პირობებში. გამოლექილ კრისტალებს ფილტრავენ, კარგად რეცხავენ წყლით და აშრობენ. პროდუქტი (78) მიიღება რაოდენობრივი გამოსავლით. ლღობის ტემპერატურა: 247-248°C.

იწ სპექტრი: 3325, (NH), 1644 (C = N), 1710 სმ$^{-1}$ (C=O).

უი სპექტრი, λ_{max}(lg ε): 246 (4,25), 250 (4,33), 254 ნმ (4,30).

ნაპოვნია, %: C 65,3; H 3,3; N 16,68. $C_{18}H_{12}N_4O_3$. გამოთვლილია, %: C 65,06; H 3,61; N 16,86.

1-ფორმილ-7-α-პირონო-1H-[3,2-e]ინდოლ-1-იზონიკოტინოილჰიდრაზონი (79). 50მლ ეთანოლში გახსნილ 0,7გ (0,0032 მოლი) 1-ფორმილ-7-α-პირონო-1H-[3,2-e]ინდოლის (74) ცხელ ხსნარს უმატებენ 0,5გ (0,003 მოლი) იზონიკოტინის მჟავას ჰირაზიდს და რეაქციას ატარებენ ნაერთი (75)-ის მსგავს პირობებში. გამოლექილ კრისტალებს ფილტრავენ, კარგად რეცხავენ წყლით და აშრობენ. პროდუქტი (79) მიიღება რაოდენობრივი გამოსავლით. ლღობის ტემპერატურა: 247-248°C.

იწ სპექტრი: 3315 (NH), 1640 (C = N), 1720 სმ$^{-1}$ (C=O). უი სპექტრი, λ_{max}(lg ε): 238 (4,30), 244 (4,43), 260 ნმ (4,33). ნაპოვნია, %: C 65,1; H 3,2, N 16,9. $C_{18}H_{12}N_4O_3$. გამოთვლილია, %: C 65,06; H 3,61; N 16,86.

1-(N,N-დიმეთილამინომეთილ)-7-α-პირონო-IH-[3,2-e]ინდოლი (80). 20მლ 33%-იანი დიმეთილამინის წყალხსნარს, გაციევების პირობებში, წვეთ-წვეთობით უმატებენ 20მლ ყინულოვან ძმარმჟავას და 2,5გ (0,0135მმოლი) 7-α-პირონო-1H-[3,2-e]ინდოლის (72). ნარევს აყოვნებენ 3 საათის განმავლობაში 40°C ტემპერატურაზე, ასხამენ წყალში და ადუღებენ 10%-იან NaOH-ის თანაობისას. გამოლექილ კრისტალებს ფილტრავენ, კარგად რეცხავენ წყლით და აშრობენ ვაკუუმ-ექსიკატორში KOH-ზე. პროდუქტი (80) მიიღება 2,6გ ოდენობით (85%). ლღობის ტემპერატურა: 152-154°C.

იწ სპექტრი: 3300 (NH), 1470 სმ$^{-1}$ (C - N). უი სპექტრი, λ_{max}(lg ε): 232(3,39), 241(4,37), 247ნმ(4,30). ნაპოვნია, %: C 69,2; H 5,6; N 11,4. $C_{14}H_{14}N_2O_2$. გამოთვლილია, %: C 69,42; H 5,78; N 11,57.

1-(N,N-დიეთილამინომეთილ)-7-α-პირონო-IH-[3,2-e]ინდოლი(81) მიიღება 7-α-პირონო-1H-[3,2-e]ინდოლის (72) დიეთილამინთან ურთიერთქმედე-ბით ნაერთი (80)-ის ანალოგიურად. გამოსავალი – 78%. ლღობის ტემპერატურა: 170-172°C.

იწ სპექტრი: 3295 (NH), 1480 სმ$^{-1}$ (C - N) უი სპექტრი, λ_{max}(lg ε): 245(3,40), 259(4,47), 267 ნმ(4,38). ნაპოვნია, %: C 71,0; H 6,3; N 10,7. $C_{16}H_{18}N_2O_2$. გამოთვლილია, %: C 71,11; H 6,66; N 10,37.

3-აცეტილ-7-α-პირონო-IH-[3,2-e]ინდოლი (82). 2,5გ (0,0135მმოლი) 7-α-პირონო[3,2-e]ინდოლის (72) და 120მლ ძმარმჟავა ანჰიდრიდს დუღილის პირობებში აცხელებენ 10 საათს, რის შემდეგ სარეაქციო

მასას ასხამენ წყალში და აყოვნებენ მთელი ღამის განმავლობაში რეაქციის პროდუქტს აწზობენ ეთილაცეტატით, რეცხავენ $NaHCO_3$-ის ხსნარით, წყლით – ნეიტრალურ რეაქციამდე და აშრობენ უწყლო ნატრიუმის სულფატზე.

გამხსნელის მოცილების შემდეგ მიღებულ პროდუქტს ასუფთავებენ სილიკაგელით დატენილ სვეტზე (ელუენტი – ეთილაცეტატი-ჰექსანი 1:1). პროდუქტი (82) მიიღება 1,25გ ოდენობით (45%). ლღობის ტემპერატურა: 238-240°C.

იწ სპექტრი: 3330 (NH), 1710 სმ$^{-1}$ (C = O). უი სპექტრი, λ_{max}(lg ε): 226(4,33), 240(4,44), 249 ნმ(4,34). ნაპოვნია, %: C 68,5; H 4,2; N 6,4. $C_{13}H_9NO_3$. გამოთვლილია, %: C 68,72; H 3,96; N 6,16.

3-აცეტილ-7-α-პირონო-1H-[3,2-e-] (82) და 1,3-დიაცეტილ-7-α-პირონო-1H-[3,2-e]ინდოლი (83). 2,5გ (0,0135მოლი) 7-α-პირონო-1H-[3,2-e]ინდოლს (72) გახსნილს 30მლ (0,033მოლი) ახლადგადადენილ ძმარმჟავა ანჰიდრიდში და 20მლ (0,25 მოლი) ყინულოვან ძმარმჟავაში ადუღებენ 25 საათს, რის შემდეგ სარეაქციო მასას ასხამენ წყალში და აყოვნებენ 12 საათს. რეაქციის პროდუქტს აწზობენ ეთილაცეტა-ტით, რეცხავენ $NaHCO_3$-ის ხსნარით, წყლით – ნეიტრალურ რეაქციამდე და აშრობენ უწყლო ნატრიუმის სულფატზე.

გამხსნელის მოცილების შემდეგ მიიღება (82) და (83) ნაერთთა ნარევი 1,25გ ოდენობით (43%), რომელსაც ასუფთავებენ სილიკაგელით დატენილ სვეტზე (ელუენტი – ეთილაცეტატი-ჰექსანი 1:1).

პირველი ფრაქცია წარმოადგენს 1-აცეტილ-7-α-პირონო-1H-[3,2-e]ინდოლს (ნაერთი 82). გამოსავალი – 0,2გ (17,2%). ლღობის ტემპერატურა: 238°C.

იწ სპექტრი: 3300 (NH), 1700 სმ$^{-1}$ (C = O). უი სპექტრი, λ_{max}(lg ε): 255(4,98), 260 ნმ(4,45). ნაპოვნია, %: C 68,5; H 4,2; N 6,4. $C_{13}H_9NO_3$. გამოთვლილია, %: C 68,72; H 3,96; N 6,16.

მეორე ფრაქცია წარმოადგენს 1,3-დიაცეტილ-α-პირონო[3,2-e]ინდოლის (ნაერთი 83). გამოსავალი – 0,15გ (13%). ლღობის ტემპერატურა: 182-184°C.

იწ სპექტრი: 3280 (NH), 1710, 1600 სმ$^{-1}$ (C = O). უი სპექტრი, λ_{max}(lg ε): 239(4,26), 239(4,40), 257 ნმ (4,44). ნაპოვნია, %: C 66,6; H 3,9; N 5,4. $C_{15}H_{11}NO_4$. გამოთვლილია, %: C 66,91; H 4,08; N 5,20.

1-ფენილაზო-7-α-პირონო-1H-[3,2-e]ინდოლი (84). 0,5გ (0,0027მმოლი) 7-α-პირონო-1H-[3,2-e]ინდოლის (72) ხსნარს 20მლ დიოქსანსა და 20მლ წყალში, 1გ CH_3COONa-ის თანაობისას 0°C ტემპერატურაზე, უმატებენ კლასიკური წესით მომზადებულ ფენილდიაზონიუმის ხსნარს (0,0027მმოლი). შეუღლებას (pH = 6-7) ატარებენ 2 საათის განმავლობაში. პროდუქტს აწბობენ ეთერით და ასუფთავებენ სილიკაგელით დატენილ სვეტზე (ელუენტი – ეთერი-ჰექსანი 1 : 1). ნაერთი (84) მიიღება 0,15გ ოდენობით (22%). ლღობის ტემპერატურა 196-198°C.

იწ სპექტრი: 3235 (NH), 1550 სმ$^{-1}$ (N = N). უი სპექტრი, λ_{max}(lg ε): 240(4,00), 248(4,26), 252ნმ (4,31). ნაპოვნია, %: C 70,7; H 3,5; N 14,3 $C_{17}H_{11}N_3O_2$. გამოთვლილია, %: C 70,58; H 3,80; N 14,53.

1-(4-ქლორფენილაზო)-7-α-პირონო-1H-[3,2-e]ინდოლი (85) 7-α-პირონო-1H-[3,2-e]ინდოლის (72) ურთიერთქმედებით ექვიმოლეკულური რაოდენობის პ-ქლორფენილდიაზონიუმის ქლორიდთან ნაერთი (84)-ის ანალოგიურად. ნაერთი (85)-ის გამოსავალი – 0,4გ (45%). ლღობის ტემპერატურა: 224-225°C.

იწ სპექტრი: 3245 (NH), 1455 სმ$^{-1}$ (N = N). უი სპექტრი, λ_{max}(lg ε) 240(4,35), 247(4,34), 255ნმ (4,30). ნაპოვნია, %: C 63,3; H 3,0; Cl 11,8; N 13,3. $C_{17}H_{10}ClN_3O_2$. გამოთვლილია, %: C 63,15; H 3,09; Cl 11,99; N 13,00.

1-(4-ნიტროფენილაზო)-7-α-პირონო-1H-[3,2-e]ინდოლი (86) მიიღება 7-α-პირონო-1H-[3,2-e]ინდოლის (72) ურთიერთქმედებით ექვიმოლეკულური რაოდენობის პ-ნიტროფენილდიაზონიუმის ქლორიდთან ნაერთი (84)-ის ანალოგიურად. ნაერთი (86)-ის გამოსავალი – 45%. ლღობის ტემპერატურა: 270-273°C.

იწ სპექტრი: 3250 (NH), 1485 სმ$^{-1}$ (N = N). უი სპექტრი, λ_{max}(lg ε)· 240(4,33), 242(4,37), 265ნმ (4,35). ნაპოვნია, %: C 61,0; H 3,1; N 16,5 $C_{17}H_{10}N_4O_4$. გამოთვლილია, %: C 61,07; H 2,99; N 16,76.

6-იზონიტროზოაცეტამიდოკუმარინი (87). მორევის პირობებში 4,15გ (0,0224მმოლი) ქლორალჰიდრატს, გახსნილს 50მლ წყალში მიმდევრობით უმატებენ 75გ კრისტალურ ნატრიუმის სულფატს (Na_2SO_4 •$10H_2O$) და 5,8გ (0,0224მმოლი) 6-ამინოკუმარინს (40) გახსნილს ~ 0,5ლ შემჟავებულ წყალში. შემდეგ უმატებენ 5,6გ (0,16მოლი) ჰიდროქსილამინის ჰიდროქლორიდს გახსნილს 10მლ წყალში და სარეაქციო ნარევს სწრაფად აცხელებენ ადუღებამდე. დუღილის პირობებში მორევას განაგრძობენ 2 სთ-ს.

რეაქციის დამთავრების შემდეგ (კონტროლი – ქრომატოგრაფია), კოლბის მდუღარე შიგთავსს ფილტრავენ, რეცხავენ წყლით ნეიტრალურ რეაქციამდე და აშრობენ. გამოსავალი – 3,4გ (60%). ლღობის ტემპერატურა: 187-189°C.

იწ სპექტრი: 3275 (NH), 1700 (C = O), 3490 სმ$^{-1}$ (OH). უი სპექტრი, λ_{max}(lg ε): 215 (4,25), 245 (4,38), 270(4,15), 388ნმ(4,00). ნაპოვნია, %: C 56,7; H 3,2; N 12,0. $C_{11}H_8N_2O_4$. გამოთვლილია, %: C 56,89; H 3,44; N 12,06.

1,2-დიოქსო-1,2-დიჰიდრო-7-α-პირონო-1H-[3,2-e]- (88) და 2,3-დიოქსო-2,3-დიჰიდრო-6-α-პირონო-1H-[2,3-f]ინდოლი (89). 50°C-მდე გაცხელებულ 40მლ 80%-იან გოგირდმჟავას ხსნარს, მცირე ულუფებით, უმატებენ 4გ (0,0216მმოლი) 6-იზონიტროზოაცეტამიდოკუმარინს (ნაერთი 87). დამატების დამთავრების შემდეგ სარეაქციო ნარევს აცხელებენ 90°C-მდე 2 საათის განმავლობაში.

ხსნარს აცივებენ, გადააქვთ ყინულზე და აყოვნებენ ყინულის სრულ გადნობამდე. გამოლექილ ნალექს ფილტრავენ და რეცხავენ წყლით.ნედლ პროდუქტს სუსპენდირებენ ცხელ წყალში და მორევის პირობებში უმატებენ 10%-იან NaOH-ის ხსნარს ნალექის სრულ გახსნამდე, ფილტრავენ და ფილტრატს ფრთხილად უმატებენ 12%-იან მარილმჟავას ხსნარს შემღვრევის წარმოქმნამდე კვლავ ფილტრავენ, ნალექს აცილებენ, ხოლო ფილტრატის pH ყინ. ძმარმჟავით მიყავთ 3-მდე და აყოვნებენ 1 საათს გამოლექილ კრისტალებს ფილტრავენ, რეცხავენ წყლით ნეიტრალურ რეაქციამდე და აშრობენ. ნაერთი (88) მიიღება 1,2გ-ს ოდენობით (30%). ლღობის ტემპერატურა: 290-292°C.

იწ სპექტრი: 3440 სმ$^{-1}$ (NH). უი სპექტრი, λ_{max}(lg ε): 220(4,44), 255(4,88), 280(4,47), 325ნმ(4,35). ნაპოვნია, %: C 61,0; H 2,7; N 6,7 $C_{11}H_5NO_4$. გამოთვლილია, %: C 61,39; H 2,32; N 6,51.

ნაერთი (88)-ის მოცილების შემდეგ დარჩენილ ფილტრატს კვლავ შეამჟავებენ HCl-ით pH 9-დე და აყოვნებენ ~ 2 დღით გამოყოფილ ნალექს ფილტრავენ, კარგად რეცხავენ წყლით და აშრობენ. მიიღება 0,6გ (15%) 2,3-დიოქსო-2,3-დიჰიდრო-6-α-პირონო-1H-[2,3-f]ინდოლი (89). ლღობის ტემპერატურა: 306-309°C.

იწ სპექტრი: 3450 სმ$^{-1}$ (NH). უი სპექტრი, λ_{max}(lg ε): 215(4,45), 260(4,75), 285(4,35), 295ნმ(4,20). ნაპოვნია, %: C 61,7; H 2,7; N 6,8 $C_{11}H_5NO_4$. გამოთვლილია, %: C 61,39; H 2,32; N 6,51.

1,2-დიოქსო-1,2-დიჰიდრო-7-α-პირონო-1H-[3,2-e]ინდოლ-1-ოქსიმი (90).

2,37 გ (0,0128 მმოლი) 1,2-დიოქსო-1,2-დიჰიდრო-7-α-პირონო-1H-[3,2-e]-ინდოლის (88) და 8,41გ (0,0130 მმოლი) ჰიდროქსილამინის ჰიდროქლორიდის ნარევს ადუღებენ 80 მლ წყალში 1 საათს

რეაქციის მსვლელობისას ნაერთი (88)-თვის დამახასიათებელი წითელი შეფერილობა ღებულობს ოქსიმებისათვის დამახასიათებელ ნარინჯისფერ შეფერილობას. რეაქციის დამთავრების შემდეგ (კონტ-როლი – ქრომატოგრამა) გამოლექილ კრისტალებს ფილტრავენ, რეცხავენ წყლით ნეიტრალურ რეაქციამდე და აშრობენ.

გამოსავალი – 80% (ეთილაცეტატში გადაკრისტალების შემდეგ), ლღ. ტემპერატურა – 210°C.

იწ სპექტრი: 3340 (NH), 3480-3500სმ$^{-1}$ (OH). უი სპექტრი, λ_{max}(lg ε): 225(4,55); 245(4,50); 260(4,90); 245ნმ (4,20). ნაპოვნია, %: C 57,3; H 3,3. N 11,0; $C_{11}H_6N_2O_4$. გამოთვლილია, %: C 57,39; H 2,60; N 12,17.

1,2-დიოქსო-1,2-დიჰიდრო-7-α-პირონო-1H-[3,2-e] ინდოლ-β-სემიკარბაზონი (91). 2,37გ (0,0128 მმოლი) 1,2-დიოქსო-1,2-დიჰიდრო-7-α-პირონო[3,2-e]-ინდოლს (88) გახსნილს 50 მლ მდუღარე ძმარმჟავაში, მორევის პირობებში უმატებენ 0,95გ (0,0128 მმოლი) სემიკარბაზიდის ხსნარს 30 მლ წყალში. მოწითალო ფერის ხსნარი წამსვე ღებულობს ნარინჯისფერს და წარმოიქმნება ნალექი. სარეაქციო ნარევს ადუღებენ კიდევ 1,5 საათს. ხსნარის გაცივების შემდეგ მიღებულ კრისტალებს ფილტრავენ, რეცხავენ წყლით ნეიტრალურ რეაქციამდე და აშრობენ.

ნარევში ერთდროულად წარმოიქმნიება 2 გეომეტრიული ფორმა: სინ (Z) – (91ა) და ანტი (E) – (91ბ) იზომერების სახით, რომლებსაც ყოფენ სილიკაგელით დატენილ სვეტზე.

სინ-ფორმის (91ა)-ს გამოსავალი – 20%, ლღ. ტემპერატურა – 149-150°C.

იწ სპექტრი: 3330 (NH), 1710სმ$^{-1}$ (C=O). უი სპექტრი, λ_{max}(lg ε): 228(4,40); 240(4,51); 252(4,90); 278(4,95); 300 ნმ (4,76). ნაპოვნია, %: C 52,8; H 3,0; N 20,7. $C_{12}H_8N_4O_4$. გამოთვლილია, %: C 52,94; H 2,94; N 20,58.

ანტი-ფორმის (91ბ) გამოსავალი – 50%. ლღ. ტემპერატურა – 171-173°C.

იწ სპექტრი: 3355 (NH), 1700სმ$^{-1}$ (C=O). უი სპექტრი, λ_{max}(lg ε): 225(4,37); 222((4,56); 235(5,00); 266(5,00); 277 ნმ(4,85) ნაპოვნია, % C 52,5; H 3,3; N 20,3. $C_{12}H_8N_4O_4$. გამოთვლილია, %: C 52,94; H 2,94; N 20,58.

1,2-დიოქსო-1,2-დიჰიდრო-7-α-პირონო-1H-[3,2-e] ინდოლ-β-თიოსემიკარბაზონი (92) მიიღება 1,2-დიოქსო-1,2-დიჰიდრო-7-α-პირონო-1H-[3,2-e]-

ინდოლის (88) ურთიერთერთქმედებით თიოსემიკარბაზიდთან ნაერთი (91)-ის მსგავსად.

სინ-ფორმის (92ა) გამოსავალი - 25%, ლღ. ტემპერატურა - 150-156°C

იწ სპექტრი: 3235 (NH), 1690სმ (C=O). უი სპექტრი, λ_{max}(lg ε): 233 (4,60); 227(4,64); 240(4,46); 291(4,23); 320 ნმ(4,40). ნაპოვნია, %: C 50,3; H 3,0; N 19,3; S 11,2. $C_{12}H_8N_4O_3S$. გამოთვლილია, %: C 50,00; H 2,77; N 19,44; S 11,11.

ანტი-ფორმის (92ბ) გამოსავალი - 48%, ლღ. ტემპერატურა - 157-177°C

იწ სპექტრი: 3355 (NH), 1700 სმ (C=O). უი სპექტრი, λ_{max}(lg ε): 208(4,47); 234(4,50); 255(4,63); 290 ნმ (4,35). ნაპოვნია, %: C 50,2, H 2,9; N 19,7; S 11,4. $C_{12}H_8N_4O_3S$. გამოთვლილია, %: C 50,00; H 2,77; N 19,44; S 11,11.

1,2-დიოქსო-1,2-დიჰიდრო-7-α-პირონო-1H-[3,2-e]ინდოლ-1-ფენილჰიდრაზონი (93) მიიღება 1,2-დიოქსო-1,2-დიჰიდრო-α-პირონო[3,2-e]ინდოლის (88) ურთიერთქმედებით ფენილჰიდრაზინთან, ნაერთი (91) მსგავსად გამოსავალი – 40%. ლღ. ტემპერატურა – 200-202°C.

იწ სპექტრი: 3390სმ$^{-1}$ (NH). უი სპექტრი, λ_{max}(lg ε): 214(4,45); 239(4,51); 245(4,40); 281(4,23); 340 ნმ (4,40). ნაპოვნია, %: C 66,7; H 4,0; N 13,5; $C_{17}H_{11}N_3O_3$. გამოთვლილია, %: C 66,88; H 3,60; N 13,77.

1,2-დიოქსო-1,2-დიჰიდრო-7-α-პირონო-1H-[3,2-e]ინდოლ-1-პარანიტროფენილჰიდრაზონი (94) მიიღება 1,2-დიოქსო-1,2-დიჰიდრო-7-α-პირონო-1H-[3,2-e]ინდოლის (88) ურთიერთქმედებით პ-ნიტროფენილჰიდრაზინთან, ნაერთი (91) მსგავსად. გამოსავალი – 40%. ლღ. ტემპერატურა – 207-208°C.

იწ სპექტრი: 3390სმ$^{-1}$ (NH). უი სპექტრი, λ_{max}(lg ε): 214(4,45), 239(4,51); 245(4,40); 281(4,23); 340 ნმ (4,40). ნაპოვნია, %· C 58,3, H 2,9; N 16,3; $C_{17}H_{10}N_4O_5$. გამოთვლილია, %: C 58,28; H 2,85; N 16,00.

1,2-დიოქსო-1,2-დიჰიდრო-7-α-პირონო-1H-[3,2-e]ინდოლ-1-ნიკოტინოილ-ჰიდრაზონი (95) მიიღება 1,2-დიოქსო-1,2-დიჰიდრო-α-პირონო-1H-[3,2-e]-ინდოლის (88) ურთიერთქმედებით ნიკოტონმჟავას ჰიდრაზიდთან, ნაერთი (91) მსგავსად. გამოსავალი – 50%, ლღ. ტემპერატურა – 235-237°C.

იწ სპექტრი: 3400სმ$^{-1}$ (NH). უი სპექტრი, λ_{max}(lg ε): 225(4,70); 240(5,00); 250(5,05); 262(4,84); 300ნმ (5,00). ნაპოვნია, %· C 61,5, H3,0; N 18,4; $C_{17}H_{10}N_4O_4$. გამოთვლილია, %: C 62,74; H 3,26; N 18,30.

1,2-დიოქსო-1,2-დიჰიდრო-7-α-პირონო-1H-[3,2-e]ინდოლ-1-იზონიკოტინო-ილჰიდრაზონი (96) მიიღება 1,2-დიოქსო-1,2-დიჰიდრო-α-პირონო[3,2-e]-ინდოლის (88) ურთიერთქმედებით იზონიკოტინმჟავას ჰიდრაზიდთან (ტუბაზიდთან), ნაერთის (91) მსგავსად. გამოსავალი – 65%, ლღ. ტემპერატურა – 210-212°C.

იწ სპექტრი: 3410სმ$^{-1}$ (NH). უი სპექტრი, λ_{max}(lg ε): 231(4,72), 245(4,51); 260(4,97); 279(4,93); 300 ნმ (5,00). ნაპოვნია, %: C 62,6; H3,3; N 18,3; $C_{16}H_{10}N_4O_3$. გამოთვლილია, %: C 62,74; H 3,26; N 18,30.

1,2-დიოქსო-1,2-დიჰიდრო-7-α-პირონო-1H-[3,2-e]ინდოლ-1-მეტანიტრობენ-ზოილჰიდრაზონი (97) მიიღება 1,2-დიოქსო-1,2-დიჰიდრო-7-α-პირონო-1H- [3,2-e]ინდოლის (88) ურთიერთქმედებით მეტა-

ნიტროფენილჰიდრაზიდთან, ნაერთის (91) მსგავსად. გამოსავალი – 55%, ლღ. ტემპერატურა – 227-230°C

იწ სპექტრი: 3415სმ$^{-1}$ (NH).

უი სპექტრი, λ_{max}(lg ε): 225(4,62); 230(4,73); 250(4,36); 299ნმ (5,00)

ნაპოვნია, %: C 57,2; H 3,0; N 14,7; $C_{18}H_{10}N_4O_6$. გამოთვლილია, %: C 57,14; H 2,64; N 14,81.

1,2-დიოქსო-1,2-დიჰიდრო-7-α-პირონო-1H-[3,2-e]ინდოლ-1-მეტაბრომბენზოილჰიდრაზონი (98) მიიღება 1,2-დიოქსო-1,2-დიჰიდრო-7-α-პირონო-1H-[3,2-e]ინდოლის (88) ურთიერთქმედებით მეტა-ბრომფენილჰიდრაზიდთან, ნაერთის (91) მსგავსად. გამოსავალი – 40%, ლღ ტემპერატურა – 210-212°C.

იწ სპექტრი: 3400სმ$^{-1}$ (NH). უი სპექტრი, λ_{max}(logε): 222(4,62); 230(4,51); 260(4,96); 270(4,93); 310 ნმ (5,00). ნაპოვნია, %: C 52,7. H 2,6; Br 19.7; N 10,3; $C_{18}H_{10}BrN_3O_4$. გამოთვლილია, %: C 52,42; H 2,42; Br 19.41; N 10,19.

1,2-დიოქსო-1,2-დიჰიდრო-7-α-პირონო-1H-[3,2-e]ინდოლ-1-სალიცილოილჰიდრაზონი (99) მიიღება 1,2-დიოქსო-1,2-დიჰიდრო-α-პირონო[3,2-e]-ინდოლის (88) ურთიერთქმედებით სალიცილოილჰიდრაზიდთან, ნაერთი (91) მსგავსად. გამოსავალი – 45%, ლღ. ტემპერატურა – 243-244°C.

იწ სპექტრი: 3425სმ$^{-1}$ (NH). უი სპექტრი, λ_{max}(lg ε)· 230 (4,82); 245(4,91); 250(5,00); 270(4,93); 310ნმ (5,00). ნაპოვნია, %: C 61,0; H3,0; N 12,3; $C_{18}H_{11}N_3O_5$. გამოთვლილია, %: C 61,89; H 3,15; N 12,03.

ნაერთები (102,103,104) მიიღება ნაშრომი [142]-ში აღწერილი იზომერული დიოქსოდიჰიდრო-1H-ბენზო[b]ფუროინდოლების ანალოგიურად ნაერთებიდან 3-იზონიტროზოაცეტამიდოდიბენზოფურანისა (100) და 4-იზონიტროზოაცეტამიდოდიბენზოფურანიდან (101).

ნაერთი 102-ის ლღობის ტემპერტურა - 222°C. ნაპოვნია, %: C 70,7; H 2,8; N 6,0. $C_{14}H_7NO_3$. გამოთვლილია, %: C 70,88; H 2,95; N 5,90

ნაერთი 103-ის ლღობის ტემპერტურა - 233°C. ნაპოვნია, %: C 70,6; H 3,0; N 5,8. $C_{14}H_7NO_3$. გამოთვლილია, %: C 70,88; H 2,95; N 5,90.

ნაერთი 104-ის ლღობის ტემპერტურა - 198°C. ნაპოვნია, %: C 70,7; H 2,9; N 5,7 $C_{14}H_7NO_3$. გამოთვლილია, %: C 70,88; H 2,95; N 5,90.

სამწუხაროდ ნაერთების (102,103,104) უი სპექტრები ჩვენ ვერ გადავიღეთ, მათი ეთანოლში უმნიშვნელო ხსნადობის გამო.

1,2-დიოქსო-1,2-დიჰიდრო-1H-ბენზო[b]ფურო[3,2-e]ინდოლ-1-ოქსიმი (105). 2,37 გ (9,40 მმოლი) 1,2-დიოქსო-1,2-დიჰიდრო-1H-ბენზო[b]ფურო[3,2-e]ინდოლის (102) და 8,41გ (0,0130 მმოლი) ჰიდროქსილამინის ჰიდროქლორიდის ნარევს ადუღებენ 80 მლ წყალში 1 საათს.

რეაქციის მსვლელობისას ნაერთი (102)-თვის დამახასიათებელი წითელი შეფერილობა ღებულობს ოქსიმებისათვის დამახასიათებელ ნარინჯისფერ შეფერილობას. რეაქციის დამთავრების შემდეგ (კონტროლი – ქრომატოგრამა) გამოლექილ კრისტალებს ფილტრავენ, რეცხავენ წყლით ნეიტრალურ რეაქციამდე და აშრობენ.

გამოსავალი – 80% (ეთილაცეტატში გადაკრისტალების შემდეგ). ლღ. ტემპერატურა – 233°C.

იწ სპექტრი: 3340 (NH), 3480 3500სმ-1 (OH). უი სპექტრი, λ_{max}(lg ε) 225(4,55); 245(4,50); 260(4,90); 245ნმ (4,20). ნაპოვნია, %: C 66,4; H 3,3; N 11,0; $C_{14}H_8N_2O_3$. გამოთვლილია, %: C 66,66; H 3,17; N 11,11.

1,2-დიოქსო-1,2-დიჰიდრო-IH-ბენზო[b]ფურო[3,2-e]ინდოლ-1-სემიკარბაზონი (106). 2,37გ (940 მმოლი) 1,2-დიოქსო-1,2-დიჰიდრო-IH-ბენზო[b]ფურო[3,2-e]-ინდოლის (102) გახსნილს 50 მლ მდუღარე ძმარმჟავაში, მორევის პირობებში უმატებენ 0,95გ (0,0128 მმოლი) სემიკარბაზიდის ხსნარს 30 მლ წყალში. მოწითალო ფერის ხსნარი წამსვე ღებულობს ნარინჯისფერს და წარმოიქმნება ნალექი სარეაქციო ნარევს ადუღებენ კიდევ 1,5 საათს. ხსნარის გაცივების შემდეგ მიღებულ კრისტალებს ფილტრავენ, რეცხავენ წყლით ნეიტრალურ რეაქციამდე და აშრობენ.

ნარევში ერთდროულად წარმოქმნილ 2 გეომეტრიულ ფორმას· სინ (Z) – (106ა) და ანტი (E) – (106ბ) იზომერების სახით, რომლებსაც ყოფენ სილიკაგელით დატენილ სვეტზე.

სინ-ფორმის (106ა)-ს გამოსავალი – 20%, ლღ. ტემპერატურა – 149-150°C.

იწ სპექტრი: 3330 (NH), 1710სმ-1 (C=O).უი სპექტრი, λ_{max}(lg ε)· 228(4,40); 240(4,51); 252(4,90); 278(4,95); 300 ნმ (4,76). ნაპოვნია, %: C 61,5; H 3,3; N 19,3. $C_{15}H_{10}N_4O_3$. გამოთვლილია, %: 61,22; H 3,40; N 19,04.

ანტი-ფორმის (106ბ) გამოსავალი – 50%. ლღ. ტემპერატურა – 171-173°C.

იწ სპექტრი: 3355 (NH), 1700სმ-1 (C=O) უი სპექტრი, λ_{max}(lg ε) 225(4,37); 222((4,56); 235(5,00); 266(5,00); 277 ნმ(4,85). ნაპოვნია, %

C 61,3; H 3,5; N 19,1. $C_{15}H_{10}N_4O_3$. გამოთვლილია, %: C 61,22; H 3,40; N 19,04.

1,2-დიოქსო-1,2-დიჰიდრო-1H-ბენზო[b]ფურო[3,2-e]ინდოლ-1-თიოსემიკარბაზონი (107) მიიღება 1,2-დიოქსო-1,2-დიჰიდრო-1H-ბენზო[b]ფურო[3,2-e]ინდოლის (102) ურთიერთქმედებით თიოსემიკარბაზიდთან ნაერთი (106)-ის მსგავსად.

სინ-ფორმის (107ა) გამოსავალი - 25%, ლღ. ტემპერატურა - 150-156°C

იწ სპექტრი: 3235 (NH), 1690სმ (C=O). უი სპექტრი, λ_{max}(lg ε): 233 (4,60); 227(4,64); 240(4,46); 291(4,23); 320 ნმ(4,40). ნაპოვნია, %: C 58,2; H 3,3; N 18,0; S 10,5. $C_{15}H_{10}N_4O_2S$. გამოთვლილია, %: C 58,06. H 3,22; N 18,06; S 10,32.

ანტი-ფორმის (107ბ) გამოსავალი - 48%, ლღ. ტემპერატურა - 157-177°C

იწ სპექტრი: 3355 (NH), 1700 სმ (C=O). უი სპექტრი, λ_{max}(lg ε): 208(4,47); 234(4,50); 255(4,63); 290 ნმ (4,35). ნაპოვნია, %: C 58,1; H 3,5; N 18,4; S 10,3. $C_{15}H_{10}N_4O_2S$. გამოთვლილია, %: C 58,06; H 3,22; N 18,06; S 10,32.

1,2-დიოქსო-1,2-დიჰიდრო-1H-ბენზო[b]ფურო[3,2-e]ინდოლ-1-ფენილჰიდრაზონი (108) მიიღება 1,2-დიოქსო-1,2-დიჰიდრო-1H-ბენზო[b]ფურო[3,2-e]ინდოლის (102) ურთიერთქმედებით ფენილჰიდრაზინთან, ნაერთი (106) მსგავსად. გამოსავალი – 40%. ლღ. ტემპერატურა – 217°C

იწ სპექტრი: 3390სმ$^{-1}$ (NH). უი სპექტრი, λ_{max}(lg ε): 214(4,45); 239(4,51); 245(4,40); 281(4,23); 340 ნმ (4,40). ნაპოვნია, %: C 73,0; H 4,0; N 13,0; $C_{20}H_{13}N_3O_2$. გამოთვლილია, %: C 73,39; H 3,97. N 12,84.

1,2-დიოქსო-1,2-დიჰიდრო-1H-ბენზო[b]ფურო[3,2-e]ინდოლ-1-პარანიტრო-ფენილჰიდრაზონი (109) მიიღება 1,2-დიოქსო-1,2-დიჰიდრო-1H-ბენზო[b]-ფურო[3,2-e]ინდოლის (102) ურთიერთქმედებით პარანიტრო-ფენილჰიდრაზინთან, ნაერთი (106) მსგავსად. გამოსავალი – 40%. ლღ. ტემპერატურა – 200-202°C.

იწ სპექტრი: 3380სმ$^{-1}$ (NH). უი სპექტრი, λ_{max}(lg ε): 222(4,39); 241(4,44); 255(4,70); 275(4,32); 333 ნმ (4,50). ნაპოვნია, %: C 61,7, H 4,3; N 15,3; $C_{20}H_{13}N_4O_4$. გამოთვლილია, %: C 64,51; H 3,49; N 15,05.

1,2-დიოქსო-1,2-დიჰიდრო-1H-ბენზო[b]ფურო[3,2-e]ინდოლ-1-ნიკოტინო-ილჰიდრაზონი (110) მიიღება 1,2-დიოქსო-1,2-დიჰიდრო-1H-ბენზო[b]ფუ-რო[3,2-e]ინდოლის (102) ურთიერთქმედებით ნიკოტინმჟავას ჰიდრაზიდ-თან, ნაერთი (106) მსგავსად. გამოსავალი – 50%, ლღ. ტემპერატურა – 210-232°C.

იწ სპექტრი: 3400სმ$^{-1}$ (NH). უი სპექტრი, λ_{max}(lg ε): 225(4,70); 240(5,00); 250(5,05); 262(4,84); 300ნმ (5,00). ნაპოვნია, %: C 67,2, H 3,0; N 15,5; $C_{20}H_{12}N_4O_3$. გამოთვლილია, %: C 67,41; H 3,37; N 15,73.

1,2-დიოქსო-1,2-დიჰიდრო-1H-ბენზო[b]ფურო[3,2-e]ინდოლ-1-იზონიკოტი-ნოილჰიდრაზონი (111) მიიღება 1,2-დიოქსო-1,2-დიჰიდრო-1H-ბენზო[b]ფურო-[3,2-e]ინდოლის (102) ურთიერთქმედებით იზონიკოტინ-მჟავას ჰიდრაზიდთან (ტუბაზიდთან), ნაერთი (106) მსგავსად გამო-სავალი – 65%, ლღ. ტემპერატურა – 239-240°C.

იწ სპექტრი: 3410სმ$^{-1}$ (NH). უი სპექტრი, λ_{max}(lg ε): 231(4,72); 245(4,51); 260(4,97); 279(4,93); 300 ნმ (5,00). ნაპოვნია, %: C 67,7; H 3,5; N 15,9; $C_{20}H_{12}N_4O_3$. გამოთვლილია, %: C 67,41; H 3,37; N 15,73.

1,2-დიოქსო-1,2-დიჰიდრო-1H-ბენზო[b]ფურო[3,2-e]ინდოლ-1-მ-ნიტრობენზოილჰიდრაზონი (112) მიიღება 1,2-დიოქსო-1,2-დიჰიდრო-1H-ბენზო[b]ფურო[3,2-e]ინდოლის (102) ურთიერთქმედებით მეტა-ნიტრობენზოჰიდრაზიდთან, ნაერთი (106) მსგავსად. გამოსავალი – 55%, ლღ ტემპერატურა – 233-235°C.

იწ სპექტრი: 3415სმ$^{-1}$ (NH). უი სპექტრი, λ_{max}(lg ε): 225(4,62); 230(4,73); 250(4,36); 299ნმ (5,00).ნაპოვნია, %: C 63,2; H 3,2; N 14,2; $C_{21}H_{12}N_4O_5$. გამოთვლილია, %: C 63,00; H 3,00; N 14,00.

1,2-დიოქსო-1,2-დიჰიდრო-1H-ბენზო[b]ფურო[3,2-e]ინდოლ-მ-ბრომბენზოილჰიდრაზონი (113) მიიღება 1,2-დიოქსო-1,2-დიჰიდრო-1H-ბენზო[b]ფურო[3,2-e]ინდოლის (102) ურთიერთქმედებით მეტა-ბრომბენზჰიდრაზიდთან, ნაერთი (106) მსგავსად. გამოსავალი – 40%, ლღ. ტემპერატურა – 250-253°C.

იწ სპექტრი: 3400სმ$^{-1}$ (NH). უი სპექტრი, λ_{max}(logε): 222(4,62); 230(4,51); 260(4,96); 270(4,93); 310 ნმ (5,00). ნაპოვნია, %: C 55,4; H 2,9; Br 18,7; N 9,7; $C_{20}H_{12}BrN_3O_3$. გამოთვლილია, %: C 55,29; H 2,76; Br 18,43; N 9,67.

1,2-დიოქსო-1,2-დიჰიდრო-1H-ბენზო[b]ფურო[3,2-e]ინდოლ-1-სალიცილოილჰიდრაზონი (114) მიიღება 1,2-დიოქსო-1,2-დიჰიდრო-1H-ბენზო[b]ფურო[3,2-e]ინდოლის (102) ურთიერთქმედებით სალიცილოჰიდრაზიდთან, ნაერთი (106) მსგავსად. გამოსავალი – 45%, ლღ ტემპერატურა – 210-212°C.

იწ სპექტრი: 3425სმ$^{-1}$ (NH). უი სპექტრი, λ_{max}(lg ε): 230 (4,82); 245(4,91); 250(5,00); 270(4,93); 310ნმ (5,00). ნაპოვნია, %: C 67,7; H3,4; N 11,5; $C_{21}H_{13}N_3O_4$. გამოთვლილია, %: C 67,92; H 3,50; N 11,32.

1-ჰიდროქსი-1H-ბენზო[b]ფურო[2,3-e]ინდოლი (115).

მეთოდი ა.

2,4 გ (63,15მმოლი) ლითიუმის ალუმოჰიდრიდი შეაქვთ ყინულით გაცივებულ 240მლ აბსოლუტურ პირიდინში და მორევის პირობებში მცირე ულუფებით უმატებენ 4,8გ (20,25მმოლი) კარგად გამშრალ 1,2-დიოქსო-1,2-დიჰიდრო-1H-ბენზო[b]ფურო[2,3-e]-ინდოლს (102) ისე, რომ სარეაქციო ნარევის ტემპერატურა არ უნდა აღემატებოდეს 25°C. 8სთ-ის მორევის შემდეგ ოთახის ტემპერატურაზე წვეთწვეობით უმატებენ 20მლ წყალს და შემდეგ 240გ (2,03მოლი) ღვინის მჟავას გახსნილს 960მლ წყალში. პროდუქტს წელილავენ ეთერით, რეცხავენ წყალში განზავებული ღვინისმჟავით და კვლავ წყლით. ეთერხსნარს აშრობენ უწყლო ნატრიუმის სულფატზე და გამხნელს აცილებენ ვაკუუმის ქვეშ.

გამოსავალი – 40%; ლღ. ტემპერატურა – 200-201°C.

იწ სპექტრი: 3300 (NH), 3470-3510სმ$^{-1}$ (OH). უი სპექტრი, $\lambda_{მაx}$(lgε) 230(4,50); 265(4,80; 290(4,65); 310ნმ (4,20). ნაპოვნია, %: C 75,4; H 4,2; N 6,2. $C_{14}H_9NO_2$. გამოთვლილია, %: C 75,33; H 4,03; N 6,27.

მეთოდი ბ 2,5გ (66,13მმოლი) ნატრიუმის ბორჰიდრიდს ხსნიან 50მლ იზოპროპანოლში და მორევის პირობებში ოთახის ტემპერატურაზე უმატებენ 2,37გ (10მმოლი) 1,2-დიოქსო-1,2-დიჰიდრო-1H-ბენზო[b]ფურო-[2,3-e]ინდოლს (102). სარეაქციო ნარევს აცხელებენ 50°C-ზე სამი საათის განმავლობაში და ტოვებენ მეორე დღემდე ოთახის ტემპერატურაზე.

რეაქციის დამთავრების შემდეგ სარეაქციო ნარევს მორევის პირობებში ფრთხილად უმატებენ განზავებულ მარილმჟავას, წყალბადის გამოყოფის შეწყვეტამდე. მიღებული ხსნარიდან პროდუქტს

წვლილავენ ეთერით მცირე ულუფებით. გამონაწვლილს აერთიანებენ, კარგად რეცხავენ წყლით და აშრობენ უწყლო Na_2SO_4-ზე გამხსნელს აცილებენ და დარჩენილ მასას ასუფთავებენ სილიკაგელზე, სვეტური ქრომატოგრაფიის გამოყენებით.

ამ გზით მიღებული 1-ჰიდროქსი-1H-ბენზო[b]ფურო[2,3-e]-ინდოლის გამოსავალი არ აღემატება (ა) მეთოდით მიღებული იგივე პროდუქტის გამოსავალს.

1-ჰიდროქსი-1H-ბენზო[b]ფურო[3,2-f]-ინდოლი (116) მიიღება (ა) და (ბ) მეთოდების გამოყენებით 1,2-დიოქსო-1,2-დიჰიდრო-1H-ბენზო[b]ფურო-[3,2-f]- (103); 3-ჰიდროქსი-1H-ბენზო[b]ფურო[3,2-g]-ინდოლი (117) კი – 2,3-დიოქსო-2,3-დიჰიდრო-1H-ბენზო[b]ფურო[3,2-g]ინდოლიდან (104) მსგავსად ნაერთისა 115.

1-ჰიდროქსი-1H-ბენზო[b]ფურო[3,2-f]-ინდოლი (116) – გამოსავალი – 27%. ლღ. ტემპერატურა – 288-289°C.

იწ სპექტრი: 3240 (NH), 3490-3515 სმ$^{-1}$ (OH). უი სპექტრი, λ_{max}(lg ε): 235(4,44); 258(4,58); 282(4,84); 301ნმ(4,50). ნაპოვნია, %: C 75,0; H 4,1; N 6,4. $C_{14}H_9NO_2$. გამოთვლილია, %: C 75,33; H 4,03; N 6,27.

3-ჰიდროქსი-1H-ბენზო[b]ფურო[3,2-g]-ინდოლი (117) – გამოსავალი – 35%. ლღ. ტემპერატურა – 219-222°C. იწ სპექტრი: 3300 (NH), 3480-3500 სმ$^{-1}$ (OH). უი სპექტრი, λ_{max}(lg ε): 240(4,55); 270(4,90); 290(4,75); 300ნმ(4,30). ნაპოვნია, %: C 75,1; H 4,3; N 6,1. $C_{14}H_9NO_2$. გამოთვლილია, %: C 75,33; H 4,03; N 6,27.

1H-ბენზო[b]ფურო-[2,3-e]-ინდოლი (56) –78°C-მდე გაცივებულ ხსნარს, რომელიც შედგება 2,4გ (10,12მმოლი) 1,2-დიოქსო-1,2-დიჰიდრო-1H-

ბენზო-[b]ფურო[2,3-e]-ინდოლისაგან (ნაერთი 102) გახსნილი 2,5მლ აბსოლუტურ ტეტრაჰიდროფურაში, მორევის პირობებში, წვეთ-წვეთობით უმატებენ 1,7გ (61,59მმოლი) დიბორანს გახსნილს 20 მლ ტეტრაჰიდროფურანში და აყოვნებენ 30სთ-ს 0°C-ზე რეაქციის დამთავრების შემდეგ სარეაქციო მასა გადააქვთ 1,5ლ სუსტად შემჟავებულ წყალში და პროდუქტს წვლილავენ ეთერით. ექსტრაქტს რეცხავენ წყლით ნეიტრალურ რეაქციამდე და აშრობენ უწყლო Na_2SO_4-ზე. გამხსნელის მოცილების შემდეგ პროდუქტს ასუფთავებენ სილიკაგელით დატენილ სვეტზე. გამოსავალი – (90%), ლღ ტემპერატურა – 147°C. ლიტერატურული მონაცემებით [140-142]: გამოსავალი, 73%, ლღ. ტ. 146-147°C.

იწ. სპექტრი: 3370 სმ$^{-1}$ (NH). უი სპექტრი: λ_{max}(lg ε): 219(4,44); 251(4,88); 289(4,35); 312(4,62); 320ნმ (4,30).

1H-ბენზო[b]ფურო[3,2-f]-ინდოლი (59) მიიღება 1,2-დიოქსო-1,2-დიჰიდრო-1H-ბენზო[b]ფურო[3,2-f]-ინდოლიდან (103) ნაერთი 56- ის მსგავსად. გამოსავალი – 70%, ლღ. ტემპერატურა – 198°C.

იწ სპექტრი: 3380სმ$^{-1}$ (NH).უი სპექტრი, λ_{max}(lg ε): 255(5,13); 297(4,45); 310(4,45); 325ნმ (4,25). ლიტერატურული მონაცემებით [140-142] გამოსავალი 73%, ლღ. ტ. 197-198°C.

3H-ბენზო[b]ფურო[3,2-g]-ინდოლი (62) მიიღება 2,3-დიოქსო-2,3-დიჰიდრო-1H-ბენზო[b]ფურო[3,2-g]ინდოლიდან (104) მსგავსად გამოსავალი – 70%, ლღ. ტემპერატურა – 128°C. ლიტერატურული მონაცემებით [140-142]: გამოსავალი 73%, ლღ. ტ. 127-128°C.

იწ სპექტრი: 3380სმ$^{-1}$ (NH). უი სპექტრი, λ_{max}(lg ε): 255(5,13); 297(4,45), 310(4,45); 325ნმ (4,25).

დ ა ს კ ვ ნ ე ბ ი

1. განხორციელებულია 2 ახალი ჰეტეროციკლური სისტემის – ჩაუნაცვლებელი 7-α-პირონო-1H-[3,2-e]ინდოლის და 6-α-პირონო-1H-[2,3-f]ინდოლის სინთეზი ფიშერის კლასიკური რექციის გამოყენებით და ჩატარებულია მათი სპექტრული გამოკვლევა.

შესწავლილია 7-α-პირონო-1H-[3,2-e]-ინდოლის რეაქციის-უნარიანობა ინდოლისათვის დამახასიათებელი ელექტრო-ფილური ჩანაცვლების რეაქციებში. დადგენილია, რომ აღნიშნული ჰეტეროციკლის რეაქციისუნარიანობა ახლოს დგას ინდოლთან.

2. სინთეზირებულია 5 ახალი ჰეტეროციკლური სისტემა დიოქსო-დიჰიდრო-7-α-პირონო-1H-[3,2-e]- და 6-α-პირონო-1H-[2,3-f]-ინდოლები, 2,3-დიოქსო-2,3-დიჰიდრო-1H-ბენზო[b]-ფურო[3,2-g]-, 1,2-დიოქსო-1,2-დიჰიდრო-1H-ბენზო[b]ფურო[2,3-e]- და 1,2-დიოქსო-1,2-დიჰიდრო-1H-ბენზო[b]ფურო[3,2-f]-, ინდოლები ზანდმეიერის რეაქციის გამოყენებით.

3. აღნიშნული ჰეტეროციკლური სისტემების რეაქციის-უნარიანობა შესწავლილია აღდგენით რეაქციებში. დადგენი-ლია, რომ 2,3-დიოქსო-2,3-დიჰიდრო-1H-ბენზო[b]-ფურო[3,2-g]-, 1,2-დიოქსო-1,2-დიჰიდრო-1H-ბენზო[b]ფურო[3,2-f]- და 1,2-დიოქსო-1,2-დიჰიდრო-1H-ბენზო[b]ფურო[2,3-e]ინდოლები წარმატებით შეიძ-ლება გარდაქმნილი იყოს შესაბამის ჩაუნაცვლებელ 1H-ბენზო[b]ფუროინდოლებში.

შესწავლილია 1,2-დიოქსო-1,2-დიჰიდრო-7-α-პირონო-1H-[3,2-e]-ინდოლის რეაქციისუნარიანობა და დადგენილია, რომ მისი რეაქციისუნარიანობა ახლოს დგას იზატინთან.

4. დადგენილია, რომ აღმდგენლად ლითიუმის ალუმოჰიდრიდისა ან ნატრიუმის ბორჰიდრიდის გამოყენებისას აბსოლუტურ პირიდინში წარმოიქმნება ნარევი, რომელიც შედგება იზომერული ჰიდროქსი-1H-ბენზო[b]ფუროინდოლების (~ 40 – 50%), მცირე რაოდენობა ჩაუნაცვლებელი 1H-ბენზო[b]ფუროინდოლებისა (~ 10) და რეაქციაში შეუსვლელი საწყისი პროდუქტებისაგან.

დიბორანით აღდგენისას ტეტრაჰიდროფურანში -78°C ცალსახად წარმოიქმნება შესაბამისი ჩაუნაცვლებელი 1H-ბენზო[b]ფუროინდოლები.

5. პირველადაა მოწოდებული ინდოლშემცველი ტეტრაციკლური კონდენსირებული სისტემების სინთეზის პრეპარატული მეთოდი ყველა ადრე ცნობილი (ფიშერის, მადელუნგის, რაისერტის, ბიშლერის, ნენიცესკუს და სხვათა) რეაქციების ავლით.

6. აღწერილია ფარმაკოლოგიური თვალთახედვით საინტერესო და ლიტერატურაში აღუწერელი ჰიდროქსი-1H-ბენზო-[b]-ფუროინდოლების სინთეზი.

გამოყენებული ლიტერატურა

1. Perkin W.H. Zeitschr. Synthesis of coumarine. J. Chem. Soc., 1877, p.388.
2. Pechmann H. Neu method for obtaining of coumarine. Ber. Deutsch. Chem. Ges., 1884, Bd. 17, S.929, 933.
3. Pechmann H., Cohen J.B. Coumarine and its derivatives. Ber. Deutsch. Chem. Ges., 1884, Bd. 17, S.2137.
4. Pechmann H., Obermiller J.B. Neu heterocyclic system 5,6-benzo-α-pyrone. Ber. Deutsch. Chem. Ges., 1901, Bd. 34, s. 666.
5. Ashton W.M., Davies E.G. Sinthesis of 5,6-benzo-α-pyrone and its derivatives. Biochem. J., 1962, v. 85, № 2, p.22
6. Campbell H. A., Link K.P. Derivatives of 5,6-benzo-α-pyrone. J. Biol. Chem., 1941, v. 138, p.21
7. Stahmann M.A., Huebner C.F., Link K. P. Biological activity of coumarine. J. Biol. Chem., 1941, v.138, p.513.
8. Лазурьевский Г. В., Шамшурин А.А. Физиологически активные кумарины. Вестн. АН СССР, 1965, №3, с. 99.
9. Русинов К.С. Кумарины (фармакология, цитология, токсикология) Фармация , 1955, т.5, №1, с. 19.
10. Buu-Hoi N.P., Jacquignon P., Mangane M. Pharmacology of coumarine containing heterocycles. Rec. trav. Chim. Pays-Bas, 1965, v. 84, p. 334.
11. Dina T. M., Curriere Farmace., 1961, v. 16, p. 188, Химия кумаринсодержащих гетероциклических систем, (Реф.ж.Химия. 2Л192,1962).
12. Ito J , Kitagava F. Pharmacology of coumarine. J Pharmac Soc Japan, 1953, v. 73, p.512, (Реф.ж.Химия, Биол.хим. № 6, 609, 7, №13, 13059, №15, 15098, 1956).
13. Lund E. Ugeskr. Coumarine and its derivatives. Laeger, 1956, v. 118, p. 37. (Реф.ж.Химия, Биол.хим. №5, с. 120, № 5643, 1956).
14. Raizada K.S., Sarin P.S, Seshadri T.R. Cytological study of coumarine containing bicyclic systems. J. Sci. Industr. Res., 1960, BC 19, B76-B77.
15. Raoul Y. Bull. Parmacology of coumarine and its derivatives Soc. Chim. Boil, 1947, v. 29, p.518.
16. Schroeder G., Preis S., Link K.P. Coumarine and its derivatives (pharmacology and toxicology). Tetrahedr. Lett., 1960, №13, p. 23.
17. Seshadri T.R., Varadarajan S. Biological activity of coumarine. Proc. Ind. Acad. Sci., 1952, v. 35A, p.75.
18. Smith E., Pucci L.A., Bywater B.G. Toxicology of coumarine. Sceince, 1952, v. 115, p. 520.

19.Somyajulu V.V., Subba Rao N.V. Pharmacology of coumarine and its derivatives. Proc. Ind. Acad. Sci., 1965, v. 61, № 3b, p.177.
20.Серотонин и его роль в организме. Громова Е.А. М. Медицина, 1966, 184 с.
21.Роль приозводных индола в деятельности центральной нервной системы Суворов Н.Н. М. 1977 Тр. МХТИ им. Д.И. Менделеева, вып 94, с 99-114.
22.Суворов Н.Н. Производные индола в нейрофизиологии и фармакологии Журн. Физ. Хим. о-ва им. Д.И. Менделеева, 1976, е. 21, № 5, с.144-150.
23.Грандберг И.И. Исследования производных в области физиологически важных индола. Изв. Тимиряз. сел.-хоз. акад., 1969, № 5, с. 208-220.
24. Серотонии и мелатонии в регуляции эндокринной системы Науменко Е.В., Попова Н.К., Наука. Сиб. отд-ние, 1975, с. 10-31.
25.Лекарственные средства. Машковский М.Д 9-е изд. Перераб и доп. В 2-х частях. М. : Медицина, 1984, ч. 2, с. 190.
26.Химия пестицидов. Мельников Н.Н. 1968, М : Химия, 494.
27.Лозюк Л.В., Потопальский И.В., Урин А.И., Олейковская М С Молекулярная биология вирусов, химиотерапия и химио-профилактика вирусных инфекции. Минск, 1974, с. 119.
28.Краткие тезиси к совещанию „Противовирусные препараты'',Иоффе И.С., Томчин Ф.Б., Широкий Г.А., Русаков Е.А. Л., 1971, вып. 3, с 128
29.Broun V.H., Skinner W.A., De Grau I. Isatine and its derivatives. J. Heterocycl Chem., 1969, 6, p. 539.
30.Ermili A., Giulianc R. Pharmacology of isatin and its derivatives., (part. 3)., Gazz.Chim.Ital., 1959, 89, 517.
31.Stefanescu P. Pharmacology of isatin and its derivatives., (part. 4)., Rev.Roum.Chim. 1969, 20, 353.
32.Wibaut I.P., Jeesling M.C. Pharmacology of isatins and its derivatives, (part. 5)., Rev.Roum.Chim., 1931, 50, 41.
33.Smejkal F., Budesinsky Z., Sluka J., Kuchar M. Advan.Antimicrob. Antineoplastik, Chemeother.proc., Int.Cong.Chemother., 7th 1971 Pub. 1972, (part.2), 879; C.A., 1973, 79, 62125.
34.Muchowaki J.M. Can. J. Neu heterocyclic systems of isathines. J. Chem., 1960, 47, p.857.
35.Bayer A. Darstellung N-substituierter Isatine. Ber, 1883, 16, p. 2193.
36.Sirowej H., Khan Sh.A., Plieninger H. Synthesis of isathines and its derivatives. Synthesis, 1972, p. 84.
37.Sandmeyer T. Neue Methode zur Darstellung N-substituierte Isatine Z.f Farben und Textilchemie, 1903, 2, s. 129.
38.Soine T.O. Neu synthesis of coumarines and its derivatives, J.Pharm.Sci., 1964, v 53, №3, p 231
39.Bayerle H., Marx R. Pharmacology of coumarine and its derivatives., (part. 1) Biochem. Z. 1948, Bd. 319, s. 18.

40. Garden J., Noyes N., Thomson R. Neu synthesis of coumarine, J. Chem. Soc., 1956, p. 3315.
41. Ivanovich N., Jonsos F., Olwin J., Seegers W.H. Pharmacology of coumarine and its derivatives., (part. 2 and 3)., Proc. Sor. Exolt. Boil. f. Med, 1954, v 85, p. 496.
42. Procházka Z., Českosl. Farm Pharmacology of coumarine and its derivatives, (part. 2), 1954, v. 3, p. 221.
43. Quercioli E. Sinthesis and biological activity of coumarine, Atti Accad. Nazl. Lincei Rend. Sc. Fis. Mat. Nat., 1955, v. 18, p.313.
44. Andrease W. A., sinthesis of coumarine, Nature., 1952, v. 170, p. 83
45. Audus L. I. Action of coumarins on cellular system of plants, New Phytol., 1948, v. 47, p. 196.
46. Bennet L., Bonner I. Inhibitory and groutstmulating activity of coumarins, Am. J. Bot., 1953, v. 40, p.29.
47. Börner H. Coumarins in action, Bot. Rev., 1960, v. 26, p. 393.
48. Buis R. Coumarine as inhibitor, Rev. gen. bot., 1956, v. 63, p. 29.
49. Goodwin R. H., Taves C. Coumarine as a sort of heteroauxin, Am.j.Botany, 1950, v. 37, p. 224.
50. Ishkawa J., Kumamoto I. J. Dependence of physiological activity from structure of coumarine, Sience, 1955, ser. B, sec. 2, p. 97.
51. Neumann J., Dependence of physiological activity from concentration of coumarine, J. Physiol. Plant, 1960, v. 13, p. 328 (Chem.Abstr., v. 57, p. 3818, 1962).
52. Worsam A.D., Klingman G.C. Condition of synthesis of coumarine, Nature, 1962, v. 195, № 4837, p. 199.
53. Läuger p., Martin Y., Müller. Dependence of reactivity worth from structur of coumarine, Helv. chim. Acta., 1944, v. 27, p. 925.
54. Bose P.K. Synthesis of coumarins and similar systems, J. Ind. Chem. Soc., 1958, v. 35, p. 367.
55. Гетероциклические соединения, Кумаринсодержащие алкалоиды Вавзонек С.М. Наука. 1954, т. II, с. 134.
56. Crosdy D.G., Berthold R. V.., Obtaining (production) of coumarins, J. Org. Chem., 1962, v. 27, p. 3080.
57. Lagercrantz C. Hydrogenation of coumarine, Acta Chem. Scand., 1956, v. 10, p. 647.
58. Seshadri T.R., Sood M.S. Transformation of coumarine, Ind.J.Chem., 1963, v. 1, p. 291.
59. Shah V., Bose J., Shah R. Oxidation of furocoumareins, J. Org. Chem., 1960, v. 25, p.677.
60. Fittig R. Alkylation of coumarins, Lieb. Ann. Chem. 1879, Bd. 195, s. 169; 1884, Bd. 217, s. 48.
61. Kalnin P. Transformation of coumarine and its derivatives, Helv. Chim. Acta., 1928, v. 11, p. 977.

62. Mistryukov E.A., Oxidation of furocoumareins Coll.Czech.Chem Comm., 1961, v. 26, p. 2071.
63. Sethna M., Shah N.N., Sinthesis of 3',3'-dicoumarine, Chem. rev., 1945, v. 36, №1, p. 1.
64. Smith L.I., Denyes R.O. Sinthesis of coumarine and its derivatives (part 3), J.Am.Chem.Soc., 1936, v. 58, p. 304.
65. Späth E., Jerzmanowska Z. Sinthesis of coumarine and its derivatives (part 4), Ber. Deutsch.Chem.Ges., 1937, Bd. 70, s.698.
66. Späth E., Holzen H. Derivatives of coumarine (part 1), Ber. Deutsch. Chem. Ges. 1933, Bd. 67, s. 264.
67. Ghiya B.I., Marathey M.G. Neu method for obtaining daftenine, J. Ind. Chem Soc., 1965, v. 42, p. 229.
68. Tiemann F., Parrisius A. Method for obtaining eskulethin, Ber Deutsch. Chem. Ges., 1880, Bd. 13, s. 2354 933.
69. Gattermann L., Köbner M. Neu method for obtaining of coumarine and its derivatives, Ber. Deutsch. chem.. Ges., 1899, Bd. 32, s. 287.
70. Bargellini G. Transformation of coumarine and its derivatives (part. 1), Gazz.Chim.Ital.,1958, v. 88, p.3.
71. Woods L.L., Sapp J. Transformation of furocoumarine, J. Org. Chem., 1962, v. 27, p. 3703.
72. John .V.O., Israelston S.S. Neu method for obtaining of furocoumarine (part 2), J. Org. Chem., 1961, v. 26, p. 240.
73. Triverdi K.N. Neu method for obtaining of furocoumarine (part 6), J. Ind. Chem. Soc., 1965, v. 42, p. 273.
74. Späth E., Wessely F., Kubiczek G. Condition of synthesis of furocoumarine (part 1), Ber. Deutsch. Chem. Ges., 1937, Bd. 70, s. 478.
75. Knoevenagel E. Condition of synthesis of coumarine and its derivatives, Ber. Deutsch. chem. Ges., 1898, Bd. 31, s. 2585, 2596; 1904, Bd. 37, s.4461.
76. Covello M., Abignente E., Dini A. Obtaining of oxicoumarine, Ann. Chim. (Italy), 1965, v. 55, № 3, p. 516.
77. Kirkiacharian B., Billeta D., Mentzer C. C.R. Obtaining of 4-oxicoumarine, Academ.Sci. (Paris), 1963, v. 257, p. 2676.
78. Lefeuvre A., Mentzer C. C.R. Obtaining of 4-oxicoumarine and its derivatives, Academ.Sci. (Paris), 1962, v. 255, p. 2611.
79. Böhme N., Severian T., Dependence of physiogical activity from structure of coumarine (part 5), Ber. Deutsch. Chem. Ges., 1957, Bd. 290, s. 285, 405, 448, 486.
80. Govinda Rao M.A. Dependence of reactivity worth from structure of coumarine and its derivatives, Proc. Ind. Chem. Sci, 1936, v. 4A, p.695.
81. Clayton A. Sinthesis and dependence of reactivity worth from structure of coumarine, J. Chem. Soc., 1910, v. 97, p. 1399.

82.Naik R.M., Thakor V.M. Sinthesis and dependence of physiogical activity from structure of coumarine, J. Org. Chem., 1957, v. 22, p 1240.
83.Sastry V.D.N., Seshadri T.R. Sinthesis of coumarines and similar systems Proc. Ind. Chem. sci , 1942, v. 16, Sect , A, № 1, p 157
84.Späth E., Pesta O. Coumarines and similar systems in action, Ber. Deutsch. Chem. Ges., 1933, bd. 69, s. 754.
85.Wessely F., Kallab F. Transformation of furocoumarines. Monatsh. Chem., 1932, bd. 59. s. 161.
86.Brokke M.E., Christensen B.E. Condition of synthesis of coumarins J. Org. Chem., 1958, v. 23, p. 589.
87.Karrer P., Banerjee. Hydrogenaton of o-oxyphenil-1-propanoles. Helv. Chim.-Acta. 1949, v. 32, p. 1693.
88.Freeman J.P., Hawthorne M.F. Synthesis of 4-oxycoumarine. J. Am. Chem. Soc., 1956, v. 78, p. 3366.
89.Capka O. Coll. Czehosl. Obtaining of coumarines (part 1). J. Am. Chem. Soc ., 1950, v. 15, p. 965.
90.Deželic M , Trkovnik M. Obtaining of coumarines (part 2) Cratikca Chemica Acta, 1961, Bd. 33, s. 209.
91.Hare A.J., Lyons L.E. Obtaining of coumarines (part 3). J. Chem. Soc., 1950, v.15, p. 1575.
92.Patzak R.L., Neugebauer L. Obtaining of coumarines (part 4). Monatsh. chem.., 1951, Bd. 82, s. 662.
93.Späth E., Klager K. condition of synthesis of furocoumarins. Ber. Deutsch. Chem. Ges., 1933, Bd. 66, s. 914.
94.Mewada G., Shah N. Sinthesis of 6-nitrocoumarine and 8-nitrocoumarine. Chem. Ber., 1956, Bd. 89, s. 2209.
95.Frensis F. Sinthesis of 5-nitro. Ber. Deutsch. chem.. Ges., Bd. 39, s. 3803.
96.Sen R.N., Chakravarti D. Condation of sulfyration of coumarines. J. Ind. Chem. Soc., 1928, v. 5, p. 433.
97.Загоревский В.А., Дудыкина Н.В., Савельев В.Л. Поведение кумаринов при аминировании. ЖОХ, 1963, т. 33, с. 1695
98.Загоревский В.А., Савельев В Л. Условия аминирования кумаринов ЖОХ, 1964, т. 34, с. 2290.
99.Sparatore F., Schenone P., Neuhaus A. Obtaining of imidazolderivaves of coumarines. Ann. Chem., 1964, v. 54, № 6, p. 602.
100.Загоревский В.А., Дудыкина Н В. Химические свойства 4-хлоркумарина ЖОХ, 1962, т. 32, с. 2384.
101.Darapsky A., Berger H. Dependence of reactivity woeth from concentration of hydrazines (part 1). J. Prakt. Chem., 1936, Bd. 147, s. 145.

102.Marini-Bettolo G.B., Gasinovi C.G., de Albuquerque I.L. Dependence of reactivity woeth from concentration of hydrazines (part 2). Gazz. Chim. Ital 1964, v. 94, p. 366.
103.Никонов Г.К. Синтез 6-аминокумарина, ЖОХ, 1965, т 34 с 3853 IX Менделеевск. съезд по обш. и прикл хим ; Секц хим и технол прир соед , Рефераты, с 254
104.Raissert A. Einwirkung von Oxalester und Natriumätylat auf Nitrotoluole. Synthesie nitrierter Phenylbenztraubesäuren, Chem. Ber., 1897, Bd. 30, s. 1030-1053.
105.Madelung W. Über eine neue Darstellungungsweise für substituierte Indole, Chem. Ber., 1912, Bd. 45, s. 1128-1134.
106. Bischler A. Über die Entstelung einiger substituierter Indole, Chem. Ber., 1892, Bd. 25, s. 2860-2879.
107. реакция Яппа-Клингемана. Филипс Р. Органические реакции· Пер. с англ. М.: Изд-во иностр. лит., 1963, сб. 10, с. 148-180.
108. Хоштария Т.Е., Кахабришвили М.Л., Курковсная Л.Н., Суворов Н Н. Индолоьензо[b]фураны 1. Синтез изомерных индолобензо[b]фуранов ХГС, 1984, №10, с. 1366-1370.
109. Хоштария Т.Е., Кахабришвили М.Л., Сихарулидзе М.И , Курковсная Л.Н., Суворов Н.Н. Индолоьензо[b]фураны. 2. Синтез изомерних индолобензо[b]фуранов. ХГС, 1985, № 3, с. 355-359.
110. Хоштария Т.Е., Кахабришвили М.Л.,Сихарулидзе М И , Курковсная Л.Н., Суворов Н.Н. Индолоьензо[b]фураны. 3. Синтез не замещенных индоло [7,6-d]-и иедоло-[6,7-d]бензо[b]фуранов. ХГС, 1985, № 5, с 631-634.
111. Хоштария Т.Е., Маисурадзе М.Г., Курковсная Л.Н , Суворов Н Н Пиролофеноксатииндиоксиды. 2. Некоторые производные 3Н-пироло[2,3-с]-феноксатиин-11,11-диоксида и 1Н-пироло[2,3-с]феноксатиин-10,10-диоксида. ХГС. 1982, № 3, с. 423-426.
112.Кинцурашвили Л.А., Хоштария Т.Е., Курковсная Л Н , Суворов Н.Н Синтез изомерных индолобензо[b]тиофенов. ХГС, 1980, № 2, с 203-208.
113. Хоштария Т.Е., Курковсная Л.Н , Кинцурашвили Л А., Суворов Н Н индолобензотиофены 2. Некоторые реакции электрофильного замещения у индоло[6,5-d]бензо[b]тиофена ХГС, 1981, № 2, с 211-215.
114 Хоштария Т.Е. Синтез и реакционная способность тетрациклических пиролсодержащих конденсированных систем, Дисс. докт хим наук, 1985, Москва, с. 322.
115. Khoshtarya T.E., Tevzadze L.M., Speicher A., Eicher T. Synthesis of the Isomeric 1H-Pyrollo [3,2-b]- and 3H-Pyrrol[3,2-e]phenoxatiins. J. Prakt. Chem., 1997, 339, p. 669-671.

116.Палавандишвили Г А., Хоштария Т Е., Курковсная Л Н , Суворов Н Н Пиролофенотиазины. I Синтез изомерних пирролофенотиазиндиоксидов. ХГС, 1981, № 2, с 1637-1640.
117. Хоштария Т.Е., Маисурадзе М Г., Тевзадзе Л.М., Курковсная Л Н , Суворов Н.Н. Пирролофеноксатииндиоксиды I. Синтез 3Н-пирроло[2,3-c]-феноксатиин-11,11-диоксида. ХГС, 1995, № 4, с 489-492.
118. Хоштария Т.Е., Сихарулидзе М.И , Третьякова Л Г , Ефимова Н.К , Суворов Н.Н. Пирролокарбазолы. I. Синтез и некоторые свойства 3Н-пирроло[2,3-c]-карбазола. ХГС, 1979, № 6, с. 790-793.
119. Bucking J., The Chemistri of Arylhydrazones, Quart. Rev. Chem. Soc , London, 1969, v. 23, № 1, p. 37-56.
120. Авраменко В.Г., Мосина Г.С., Суворов Н.Н. Производные индола, синтез 3,5-диацетилиндола. ХГС, 1970, № 9 , с. 1212-1216.
121. Шагалов Л.Б., Ераксина В.Н., Ткаченко Г А., Момонов В.Н., Суворов Н.Н.. Геометрическая изомерия нафтилгидразонов пировиноградной кислоты, ЖОХ, 1972, т. 2, № 8, с 2310-2315.
122. Хоштария Т Е., Бочоидзе Л Т., Джаши Т.О., Ананиашвили В О Новая гетероциклическая система –α–пироно[4,5-e]-индол и его производное, Georgian Engin. News., 2002, № 3, с. 138
123. ბოჭოიძე ლ., ხოშტარია თ., ანანიაშვილი ვ., მირზიაშვილი ნ., ბოლქვაძე ნ. იზომერული პიროლოკუმარინების სინთეზი და ფარმაკოლოგიური კვლევა. სტუ-ის შრომები, 2005, № I (455), გვ. 97-100.
124. Vilsmeier A., Haak A. Über die anwirkung von Halogenphosphor and Alkylformanilide. Eine neue Methode zur Darstellung sekundärer und tetriärer p-Alkylaminobenzaldehyde, Ber., 1927, Bd. 60, s. 119-122.
125. Chatterjee A., Biswas K.M. Acylation of indoles Duff reaction and Vilsmeier – Haak formylation and conformation of N-formylindoles, J. Org. chem., 1973, v. 38, № 23, p 4002-4004.
126. Индол-3-альдегид. Синтезы органических препаратов пер с англ Джемс Ф.Н., Снайдер Х.Р. М. Изд-во иностр. лит , 1961, сб 11, с 30-32.
127. Преображенская М.Н., Орлова Л М , Либерман С С., Мосина Г С , Авраменко В. Г., Сорокина Н.П., Суворов Н Н. Синтез и изучение фармакологической активности оксикетонов индольного ряда, Хим фарм. журн., 1972, т. 6, № 1, с 32-36.
128. Smith G.F. The formylation of indole and sjme reactions of 3-formylindole, J. Chem. Soc., 1954, № 11, p. 3842-3846.
129. Реакция Манниха. Блик Ф.Ф., Органические реакции М Изд-во иностр лит., 1948, сб. 10, с 399-454.

130. Kühn I., Stein O. Über Konensationen von Indolen mit Aldehyden und sekundären Aminen., Mitteil.: Eine neue Gramin-Synthese Ber., 1937, Bd. 70, s. 567-569.
131. Алкилирование аминами и аммонийными солям. Брестер Д Х, Элиель Э.Л., Органические реакции: Пер. с англ М. Изд-во иностр лит., 1956, т. 7, с. 146-259.
132. Преображенская М.Н., Орлова Л.М., Старостина 3 Г., Либерман С.С., Сухилина Г.П., Суворов Н.Н Синтез и изучение фармакологической активности 1-(индолин-3)-2-алкиламинокетонов, Хим. фарм журн, 1970, т 4, № 10, с. 5-9.
133. Clementi S., Linda P., Marino G. Reactivity of indoles in electrofilic substitution, J. Chem. Soc., Chem. Commun., 1972, N 7, p.427-428.
134. Алябьева Т. М. Синтетические исследования в области пирролоакридинов. Дисс. канд. хим. наук. 1970, Москва, 130 с
135. Sandmeyer T. Sinthesis of isatine and ist derivatives. Helv. Chim. Acta. 1919,2 p. 230.
136. Хоштария Т. Е., Курковская Л.Н., Бочоидзе Л. Т., Сихарулидзе М. И., Ананиашвили В.О., Джаши Т.О., Маисурадзе М.Г. Пирролокумарины. 1. Синтез и спектральные исследования 7-оксо-1,2,7-триоксо-1,2- дигидропирано [3,2-е] индола их производных ХГС, 2005, №2 (452), с. 238-245.
137. Cilman H., Swiss J. Dibenzofuran. 1-Nitro- dibenzofuran. J. Am. Chem. Soc., 1964, v.66, N 10, p.1884-1886.
138. Cilman H., Van. Ess P.R. Dibenzofuran. Substituents in the 1-position. . J. Am. Chem. Soc., 1954, v.61, N 6, p.1365-1370.
139. Borsche W., Schacke I. Untersuchungen uber die Substtutionsprodukte des Biphenylenoxyd (II). Ber., 1923, Bd. 56, S.2498-2506.
140. Джаши Т.О. Синтез и изучение реакционной способности новых фурансодержащих тетрациклических конденсированных систем Дисс... канд. хим. наук. 1999, Тбилиси, 112 с.
141. Матнадзе М.М., Синтез и исследование новых конденсированных систем –изомерных 1 Н –бензо [b] и диоксодигидро –1Н- бензо [b] Фуроиндолов Дисс... канд. хим. наук. 2005, Тбилиси, 107 с
142. Хоштария Т Е. Синтез и реакционная способность тетрациклических пиролсодержащих конденсированных систем, Дисс . докт хим наук, 1985, Москва, с. 322.