

ივ. ჯავახიშვილის სახელობის თბილისის
სახელმწიფო უნივერსიტეტი

ხელნაწერის უფლებით

ნინო სამსონია

ზოგიერთი კეტონისა და მათ საფუძველზე არილინდოლების და
ბისინდოლების სინთეზი და კვლევა

სპეციალობა 02.00.03 – ორგანული ქიმია

ქიმიის მეცნიერებათა კანდიდატის სამეცნიერო ხარისხის მოსაპოვებლად
წარმოდგენილი დისერტაციის

ავტორეფერატი

თბილისი

2006

ივ. ჯავახიშვილის სახელობის თბილისის სახელმწიფო უნივერსიტეტი

სამეცნიერო ხელმძღვანელები: **იოსებ ჩიკვაიძე**

ქიმიის მეცნიერებათა დოქტორი,
პროფესორი

ნანა თარგამაძე

ქიმიის მეცნიერებათა კანდიდატი

ოფიციალური ოპონენტები: გივი პაპავა

ქიმიის მეცნიერებათა დოქტორი,
პროფესორი

ელიზბარ ელიზბარაშვილი

ქიმიის მეცნიერებათა დოქტორი,
პროფესორი

დისერტაციის დაცვა შედგება 2006 წლის “-----”-----

საათზე ივ. ჯავახიშვილის სახელობის თბილისის სახელმწიფო უნივერსიტეტის
ქიმიის დარგის ცკ 02.03 №1 სადისერტაციო საბჭოს სხდომაზე.

მისამართი: 0128, თბილისი, ი. ჭავჭავაძის გამზირი № 3, აუდიტორია № 87

დისერტაციის გაცნობა შესაძლებელია ივ. ჯავახიშვილის სახელობის თბილისის
სახელმწიფო უნივერსიტეტის ბიბლიოთეკაში.

მისამართი: თბილისი, 0143, უნივერსიტეტის ქ. №1

ავტორეფერატი დაიგზავნა “ “-----2006 წ.

სადისერტაციო საბჭოს სწავლული მდივანი,

ქიმიის მეცნიერებათა კანდიდატი,
დოცენტი ც. ვარდოსანიძე

ნაშრომის ზოგადი დახასიათება

თემის აქტუალობა:

სამკურნალო საშუალებების შექმნა ისეთი დაავადებებისათვის, როგორცაა შემენილი იმუნოდეფიციტის სინდრომი (შიდსი), ავთვისებიანი სიმსივნე, ტუბერკულოზი, დღევანდელი მსოფლიოს ყურადღების ცენტრშია. ჯერ-ჯერობით არ არსებობს აღნიშნული დაავადებების სამკურნალო მოქმედების ფართო სპექტრის მქონე პრეპარატები. ამავ დროს, ამ აქტუალური პრობლემის გადაჭრა მოითხოვს დიდ მატერიალურ და ფინანსურ სახსრებს, რამაც გამოიწვია ახალი სტრუქტურების ბიოლოგიური სკრინინგისათვის საერთაშორისო, ერთობლივი სამეცნიერო ცენტრების შექმნა, რომელთა ფუნქციონირებაც უზრუნველყოფილია სხვადასხვა სახელმწიფოთა წილობრივი დაფინანსებით. ასეთი ცენტრები თავიანთი დაფინანსებით აწარმოებენ მსოფლიოს სხვადასხვა სამეცნიერო სკოლებში შექმნილი ახალი სტრუქტურის ორგანული სუბსტანციების, განსაკუთრებით ჰეტეროციკლების, პირველად სკრინინგს. ასეთი ორგანიზაციაა ამერიკის შეერთებული შტატების მერილენდის შტატის ქ. ბეტესტას კიბოს ნაციონალური ინსტიტუტის ეგიდით შექმნილი სკრინინგის საერთაშორისო ცენტრი, რომლის წარმომადგენლობა განლაგებულია ბრიუსელში. ყოველივე ამან გამოიწვია ჰეტეროციკლური ნაერთების სფეროში სინთეზური სამუშაოების სტიმულირება. მათ შორის მნიშვნელოვანი ადგილი უკავია ინდოლის ნაწარმებს. ამიტომ მიგვაჩნია, რომ ინდოლის ახალი წარმოებულების სინთეზი და მათი მიღების მეთოდების დამუშავება აქტუალური პრობლემაა.

წარმოდგენილი სამუშაო ეძღვნება ინდოლის ფრაგმენტების შემცველი ახალი სტრუქტურების შექმნას ინდოლის არილირებისა და ანელირების გზით. ამისათვის გამოყენებულ იქნა სხვადასხვა არომატული ჯგუფები, მათ შორის, ინდოლისა და პირიდაზინის ფრაგმენტები.

სამუშაოს მიზანი:

ბიოლოგიური სკრინინგის მიზნით 2-არილინდოლების ფუნქციონალიზაცია სხვადასხვა აქტიური ორგანული ფრაგმენტებით, სახელდობრ:

- 2-ფენილ- და 2-დიფენილინდოლების ახალი ნაწარმების სინთეზი და მათი ქიმიური თვისებების შესწავლა;
- ინდოლშემცველი ახალი კონდენსირებული სისტემების შექმნა, სახელდობრ, ინდოლის ბირთვის ანელირება პირიდაზინის ფრაგმენტთან;
- ინდოლის ბირთვით არილირებული სტრუქტურების სინთეზი, რასაც მივყავართ ახალ ბისინდოლურ სისტემებამდე; ამ მიზნით საბაზო ნაერთების – 1,4-დიკეტონების მიღების ეფექტური მეთოდების დამუშავება პოლივალენტური იოდის შემცველი კომპლექსური კატალიზატორების გამოყენებით;
- ბისინდოლების რიგში ზოგიერთი დიჰიდრაზონის, დიოქსიმის და დიმეთილნაწარმის სინთეზი.

მეცნიერული სიახლე:

- სინთეზირებულია ახალი 2-ფენილ- და 2-დიფენილინდოლების წარმოებულები; შესწავლილია მათი ქიმიური თვისებები ელექტროფილური ჩანაცვლების რეაქციების პირობებში;

- სინთეზირებულია ახალი ბისინდოლური სტრუქტურები და მათი ზოგიერთი წარმოებული;
- სინთეზირებულია პირიდაზინოინდოლების ბისანალოგები – ბის-ტრიციკლური სისტემები – ბის-პირიდაზინოინდოლები, აგრეთვე პიროლოინდოლის შემცველი ხუთბირთვიანი კონდენსირებული სისტემა და შესწავლილია მათი გარდაქმნის პროდუქტები.

პრაქტიკული მნიშვნელობა:

- დამუშავებულია ახალი არილინდოლური, ბისინდოლური სისტემებისა და მათი წარმოებულების მიღების ხერხები;
- ბისინდოლების სინთეზის მიზნით დამუშავებული და მოწოდებულია საწყისი პროდუქტების – 1,4-დიკეტონების მიღების ეფექტური მეთოდი სამვალენტოვანი იოდის გამოყენებით.;
- მოწოდებულია ბის-პირიდაზინოინდოლების მიღების მეთოდი;
- ბიოლოგიური სკრინინგისათვის მოწოდებულია 40-მდე ახალი ჰეტეროციკლური ნაერთი.

ავტორის პირადი წვლილი:

ექსპერიმენტი შესრულებულია დისერტანტის მიერ. სინთეზირებული ნაერთების ინსტრუმენტული მეთოდებით შესწავლა განხორციელდა ივ. ჯავახიშვილის სახელობის თსუ ორგანული ქიმიისა და ბუნებრივ ნაერთთა ქიმიის კათედრისა და საარბრუკენის უნივერსიტეტის ორგანული ქიმიის ინსტიტუტის ფიზიკური კვლევის ლაბორატორიებში, სპექტრების ინტერპრეტაცია ჩატარებულია უშ-უალოდ დისერტანტის მონაწილეობით.

პუბლიკაციები:

სადისერტაციო ნაშრომში შესული მასალები გამოქვეყნებულია 17 პუბლიკაციის სახით, მათ შორის 6 სამეცნიერო სტატიის, 4 საერთაშორისო და 7 რესპუბლიკური სამეცნიერო კონფერენციების თეზისების სახით.

ნაშრომის აპრობაცია:

სადისერტაციო ნაშრომის ძირითადი შედეგები წარმოდგენილ იქნა სამეცნიერო კონფერენციებზე: ქიმიური რეაქტივებისადმი მიძღვნილი შუა აზიის რესპუბლიკების მესამე რეგიონალური კონფერენცია (ტაშკენტი, 1990 წ), საერთაშორისო კონფერენცია ქიმიაში (თბილისი, 1994), რესპუბლიკური სამეცნიერო-მეთოდური კონფერენცია (თბილისი, 1995წ), მესამე რესპუბლიკური სამეცნიერო-მეთოდური კონფერენცია ქიმიაში (თბილისი, 2000წ), ახალგაზრდა ქიმიკოსთა მესამე რესპუბლიკური კონფერენცია მიძღვნილი აკადემიკოს რ. აგლაძის დაბადებიდან 90 წლისთავისადმი (თბილისი, 2001წ), ევრაზიის მეორე სიმპოზიუმი ჰეტეროციკლურ ნაერთთა ქიმიაში (ნოვგოროდი, 2002 წ), მეოთხე რესპუბლიკური სამეცნიერო-მეთოდური კონფერენცია ქიმიაში (თბილისი, 2002 წ), რუსეთის მეოთხე სიმპოზიუმი ორგანულ ქიმიაში (თბომავალი მოსკოვი-უგლიჩი, 2003 წ), საერთაშორისო კონფერენცია აზოტშემცველ ჰეტეროციკლურ ნაერთთა ქიმიაში (ხარკოვი, 2003 წ), მეხუთე რესპუბლიკური კონფერენცია ქიმიაში (თბილისი, 2004 წ), საქართველოს

ახალგაზრდა ქიმიკოსთა მეექვსე რესპუბლიკური სამეცნიერო კონფერენცია (თბილისი, 2005 წ.).

სამუშაოს მოცულობა და სტრუქტურა:

სადისერტაციო ნაშრომი მოიცავს 135 ნაბეჭდ გვერდს. შედგება შესავლის, ლიტერატურის მიმოხილვის, ექსპერიმენტული მონაცემების განსჯის, ექსპერიმენტული ნაწილის, დასკვნების, გამოყენებული ლიტერატურის ნუსხის (120 დასახელება), 10 სქემის, 5 ცხრილის, 6 ნახაზისაგან.

ლიტერატურის მიმოხილვაში გაანალიზებულია ბოლო წლებში გამოქვეყნებული სამეცნიერო ლიტერატურა, სადაც აღწერილია არილინდოლები, ინდოლის ანელირების პროდუქტები: სპიროციკლური სისტემები და მათი პრეკურსორები – ბისინდოლენინები და პირიდაზინონდოლები, ინდოლური ინტერკალატორები, ბისინდოლები, დიკეტონები და პოლივალენტური იოდის შემცველი ნაწარმები, მათი გამოყენების სფეროები და თავისებურებანი. ყურადღება გამახვილებულია კატალიზატორის როლზე ორგანულ სინთეზში.

სამუშაოს ძირითადი შედეგები და მათი განსჯა

1. არილინდოლების სინთეზი.

ცნობილია, რომ 2-ფენილინდოლის ნაწარმებს შორის მრავლად მოიპოვება სასარგებლო თვისებების მქონე ნივთიერებები. ბევრი მათგანი უკვე გამოიყენება მედიცინასა და თანამედროვე ტექნიკაში. ამ მხრივ განსაკუთრებული ყურადღება გამახვილებულია დიჰიდროქსინაწარმოებულებზე და მათ ეთერებზე, რომლებიც მაღალი ბიოლოგიური აქტიურობით გამოირჩევიან. აქედან გამომდინარე, ჩვენ მიზნად დავისახეთ ამ რიგის ნაერთების ასორტიმენტის გაზრდა ფუნქციონალიზაციის გზით.

ამ აქტუალური საკითხის გადასაჭრელად ჩვენ გადავწყვიტეთ მიგველო N-ჩანაცვლებული ინდოლის ნაწარმების რიგი (12-16), რომელთა სინთეზი განვახორციელეთ ორი გზით: შესაბამისი აცეტოფენონების (2-6) ფენილჰიდრაზონების (7-11) ინდოლიზაციით და შემხვედრი სინთეზით – N-ჩაუნაცვლებული ანალოგების (17-21) ალკილირებით (სქემა 1).

ინდოლიზაცია განვახორციელეთ ერთ საფეხურად – ფენილჰიდრაზინისა და შესაბამისი კეტონის (2-6) ნარევის გაცხელებით პოლიფოსფორმჟავაში (PPA), შუალედური ჰიდრაზონების (7-11) გამოყოფის გარეშე. მიზნობრივი ნაწარმების გამოსავლიანობა – 75-85 %, საკმაოდ მაღალია N-ჩაუნაცვლებულ ანალოგებთან (17-21) შედარებით, რაც აიხსნება N – მეთილის ჯგუფის გავლენით. კეტონური ფრაგმენტის ჩამნაცვლებლის ბუნება მცირე გავლენას ახდენს ინდოლიზაციის ტემპერატურაზე.

17-21-ე ფენილინდოლების N-მეთილირება ჩავატარეთ მეთილიოდიდით სუპერფუძე არეში – დიმეთილსულფოქსიდი/კალიუმის ტუტე (DM^{SO}/KOH) – 20-25°C ტემპერატურაზე. ამ პირობებში რეაქცია მაღალი გამოსავლიანობით მიმდინარეობს.

N-ალკილირების სხვა ცნობილი მეთოდები, ამ შემთხვევაში, ნაკლებად ეფექტური აღმოჩნდა.

ჩვენს მიერ განხორციელებული სინთეზების მაგალითზე, ალგებრული ქიმიის ფარგლებში, რნზ- და კვაზი-რნზ მატრიცების მეთოდის გამოყენებით შესწავლილია ე. ფიშერის რეაქციის მექანიზმის საკვანძო სტადიები. როგორც მოსალოდნელი იყო, მიღებული შედეგები მიუთითებს სისტემის სირთულის ზრდაზე.

სინთეზირებული არილინდოლების 12-16 ქიმიური თვისებები შევისწავლეთ ზოგიერთი ელექტროფილური ჩანაცვლების რეაქციის მაგალითზე. კერძოდ, ჩავატარეთ ფორმილირების, ამინომეთილირების, ნიტროზირებისა და აზომეულლების რეაქციები (სქემები 2-4).

აღსანიშნავია, რომ α -არილური ჩამნაცვლებელი თავისებურ გავლენას ახდენს ამ რეაქციების მიმდინარეობაზე. კერძოდ:

- 12-15-ე ნაერთების ფორმილირება და აზომეულლება მიმდინარეობს ადვილად, ინდოლისა და N-ჩაუნაცვლებელი ანალოგების მსგავს პირობებში, მაღალი გამოსავლიანობით;
- ვერ მივიღეთ N-მეთილ-2-პ-ნიტროფენილინდოლის ფორმილირებისა და აზომეულლების ვერც ერთი პროდუქტი (რეაქციები არ მიმდინარეობს), თუმცა ამ არილინდოლის 3-ნიტროზირების პროდუქტი (30), დანარჩენების (26-29) მსგავსად, მაღალი გამოსავლიანობით (95%) იქნა მიღებული;

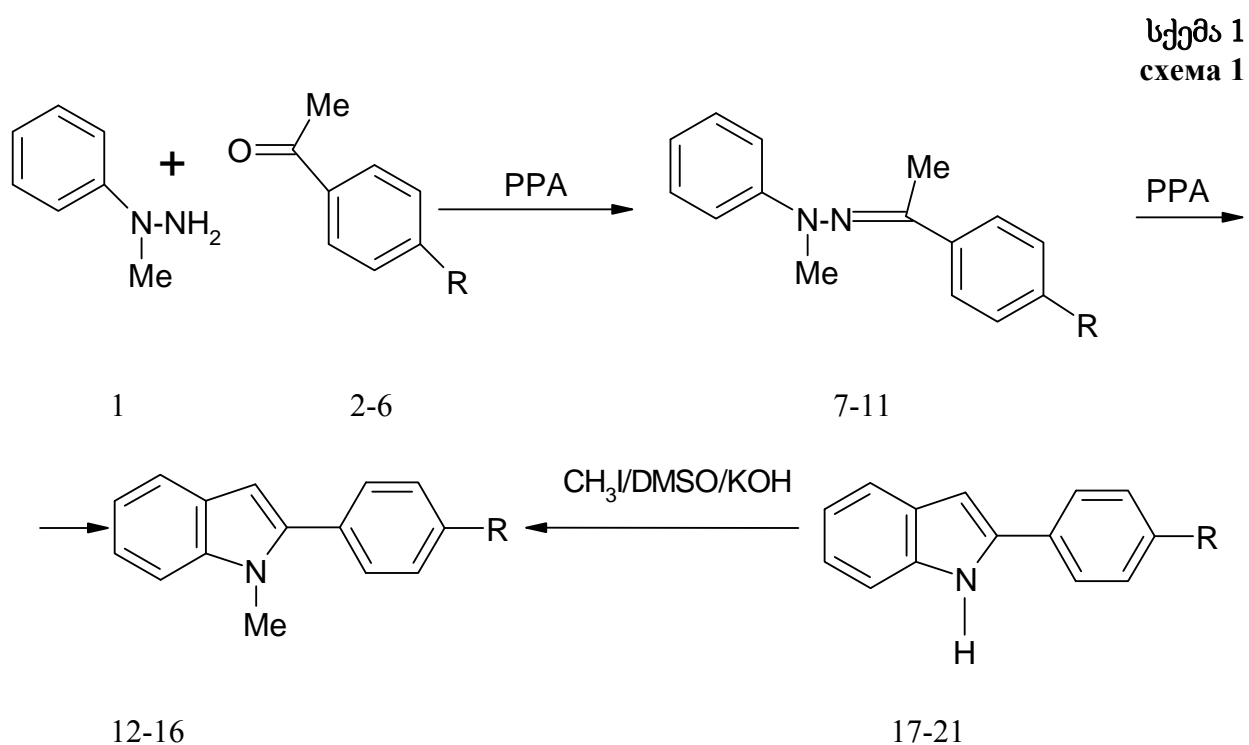
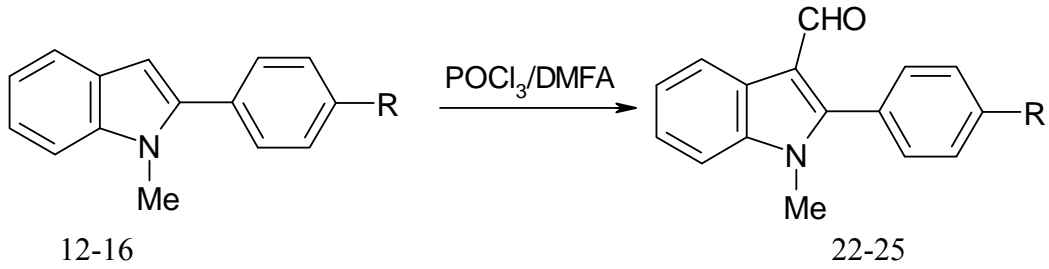
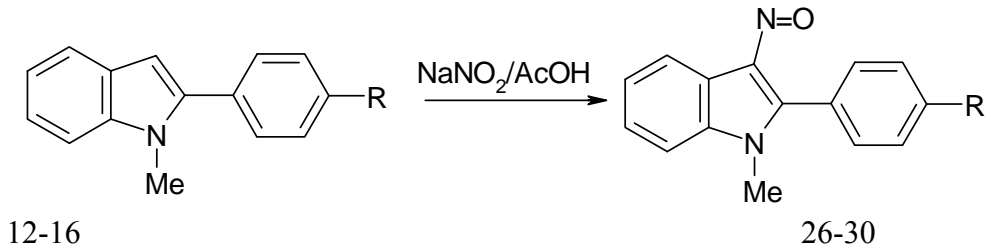
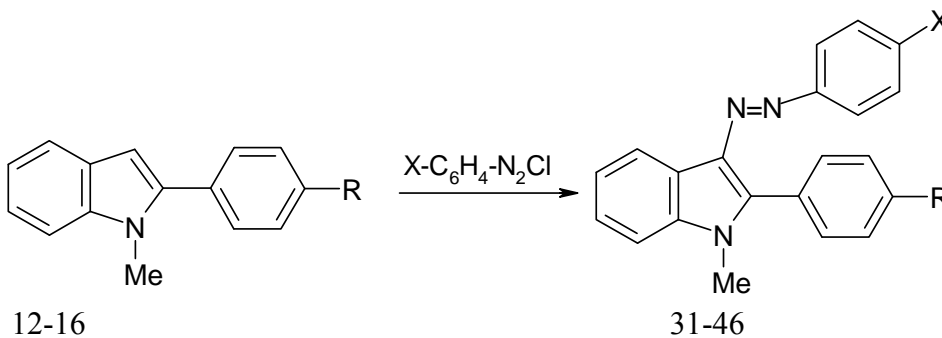


схема 2

სქემა 3
схема 3სქემა 4
схема 4

სქემებში (в схемах) 1-4, სადაც (где) R არის: 2,7,12,17,22,26,31-34 R=H;
 3,8,13,18,23,27,35-39 R=Br; 4,9,14,19,24,28,40-43 R=OCH₃; 5,10,15,20,25,29,44-46
 R=C₆H₅; 6,11,16,21,30 R=NO₂; 31,35,40 X=H; 32,36,41,44 X=Cl; 33,37,42 X=Br;
 34,38,43,45 X=NO₂; 39,46 X=COOCH₃

2. ბისინდოლების ახალი ნაწარმების სინთეზი

2.1. ბისინდოლ-5-ილმეთანისა და ბისინდოლ-5-ილოქსიდის ზოგიერთი დიჰიდრაზონისა და დიოქსიმის სინთეზი

ბიოლოგიური სკრინინგისათვის ახალი სუბსტანციების შექმნის მიზნით გამოვიყენეთ ადრე აღწერილი ბისინდოლები, როგორცაა ბისინდოლ-5-ილმეთანი და ბისინდოლ-5-ილოქსიდი, რომლებშიც ინდოლის ფრაგმენტები ერთმანეთთან დაკავშირებულია ბენზოლის ბირთვის ნახშირბადატომების მეშვეობით. ამ შემთხვევაში საწყის ნივთიერებებს წარმოადგენს დიარილენდიამინები და კეტონი. სინთეზის სქემა მოიცავს თანმიმდევრულ გარდაქმნებს – დიაზოტირებას, აღდგენას,

კეტონთან კონდენსაციასა და მიღებული შესაბამისი დიჰიდრაზონის ციკლიზაციას ე. ფიშერის მიხედვით.

ცნობილია, რომ არომატული ჰიდრაზონებისა და თიოსემიკარბაზონების რიგში აღმოჩენილია მაღალი ტუბერკულოსტატიკური აქტიურობის მქონე ნივთიერებები. უკანასკნელი მონაცემებით ფარმაკოლოგიური აქტიურობის ფართო სპექტრი გააჩნიათ ინდოლური ოქსიმების ნაწარმებსაც. გარდა ამისა, ინდოლური ჰიდრაზონები და ოქსიმები გამოიყენება ფაქიზ ორგანულ სინთეზებში, როგორც საინტერესო, ხშირად საკვანძო, შუალედური პროდუქტები.

აქედან გამომდინარე, უდავოდ აქტუალურია ბისინდოლების დიალდეჰიდების საფუძველზე ზოგიერთი დიჰიდრაზონისა და დიოქსიმის მიღება და მათი სინთეზური შესაძლებლობების გამოკვლევა. ჩვენ შევისწავლეთ 2,2'-დიეთოქსიკარბონილ-3,3'-დიფორმილბისინდოლ-5-ილოქსიდის (47) და 2,2'-დიეთოქსიკარბონილ-3,3'-დიფორმილბისინდოლ-5-ილმეთანის (48) ურთიერთქმედება ფენილჰიდრაზინთან, დინიტროფენილჰიდრაზინთან, თიოსემიკარბაზიდთან და ჰიდროქსილამინთან (სქემა 5). მიღებული და დახასიათებულია ამ რექციათა პროდუქტები 49-53. თითოეულ ინდივიდუალურ შემთხვევაში შერჩეულია სინთეზის ოპტიმალური პირობები. ზოგიერთი მათგანი (49,51) გამოყენებულია ახალი ჰეტეროციკლური სისტემების სინთეზებში.

47,48-ე დიალდეჰიდები შეიცავენ ძლიერ ელექტროაქცეპტორულ α -ეთოქსიკარბონილის ჯგუფებს, რომლებიც ზრდიან მეზობელი კარბონილის ჯგუფის აქტიურობას. მეორეს მხრივ, ეს ჯგუფები ქმნიან სივრცით დაბრკოლებას რეაქციის ცენტრებთან. საინტერესო იყო როგორ გამოვლინდებოდა ეს გარემოებანი კონდენსაციის რეაქციის მიმდინარეობისას.

გამხსნელად ვიყენებდით დიმეთილფორმამიდს, რადგან უფრო დაბალპოლარულ გამხსნელებში საწყისი დიალდეჰიდები (47,48) უხსნადია. კონდენსაციის რეაქციას ვატარებდით სუსტ მჟავა, ან ნეიტრალურ არეში, ნუკლეოფილის ოთხჯერადი სიჭარბის პირობებში.

47,48-ე დიალდეჰიდების კონდენსაცია ფენილჰიდრაზინთან მიმდინარეობს ოთახის ტემპერატურაზე 1 სთ განმავლობაში. შესაბამისი დიჰიდრაზონები 49,51 მიიღება მაღალი გამოსავლიანობით (სქემა 5).

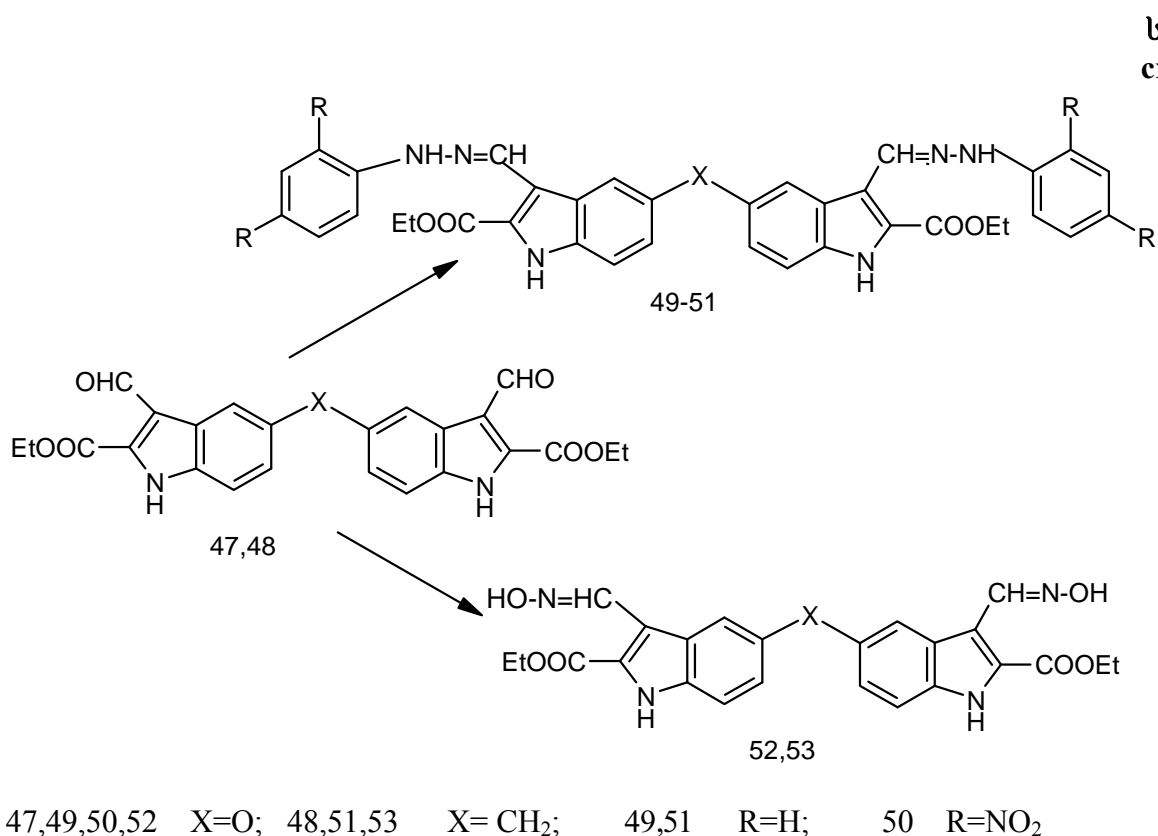
47,48-ე დიალდეჰიდები ამ პირობებში არ რეაგირებენ 2,4-დინიტროფენილ-ჰიდრაზინთან. სასურველი შედეგი მიიღწევა მხოლოდ სარეაქციო ნარევის დუღებით 1 სთ განმავლობაში. ამ რეაქციის მიმდინარეობისათვის საჭირო მკაცრი პირობები აიხსნება ნუკლეოფილური რეაგენტის დაბალი აქტიურობით და, ამასთანვე, სარეაქციო ცენტრებთან მეზობელი ეთოქსიკარბონილის ჯგუფების მიერ შექმნილი სივრცითი დაბრკოლებებით.

ადვილად მიმდინარეობს ამ დიალდეჰიდების კონდენსაცია ჰიდროქსილამინთან. რეაქცია არ საჭიროებს მჟავას დამატებას და მიმდინარეობს ნეიტრალურ არეში, რაც აიხსნება ჰიდროქსილამინის მაღალი ნუკლეოფილურობით. 52, 53-ე დიოქსიმები მიიღება მაღალი გამოსავლიანობით.

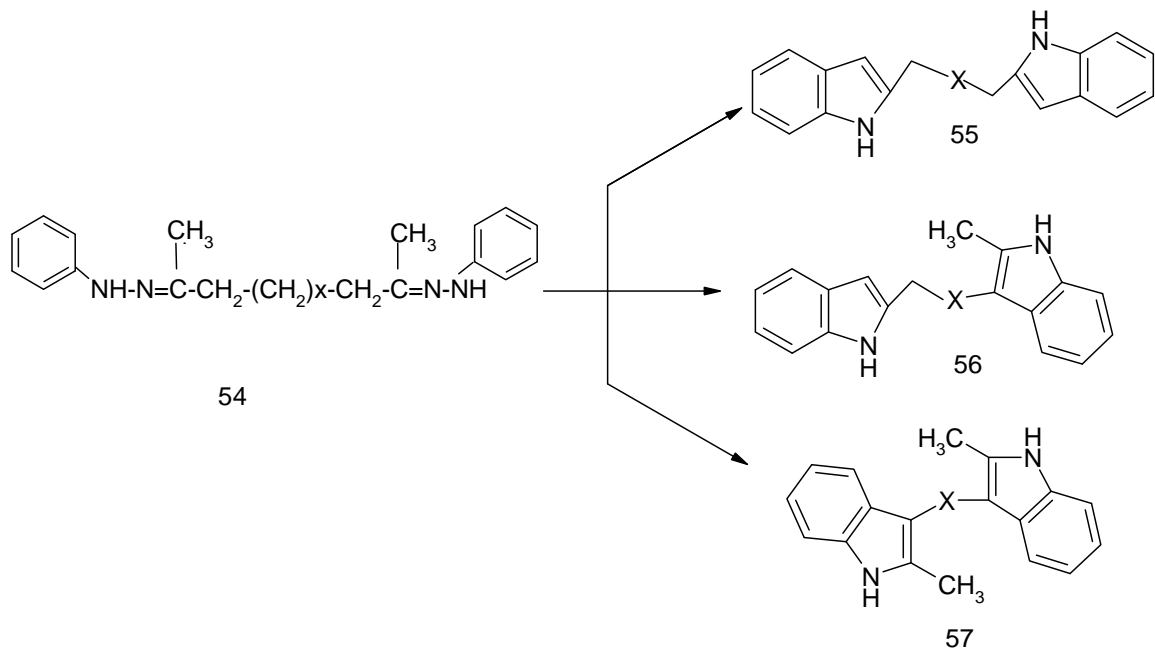
47,48-ე დიალდეჰიდების კონდენსაცია თიოსემიკარბაზიდთან მიმდინარეობს ძნელად: სარეაქციო ნარევი ხანგრძლივი დუღილის შემდეგაც კი (6-7 საათი) ძირითადად საწყის დიალდეჰიდს შეიცავს.

2.2. პიროლის ბირთვების ნახშირბადატომებით დაკავშირებული ბისინდოლების სინთეზი

ერთმანეთთან პიროლის ბირთვების ნახშირბადატომებით დაკავშირებული ბისინდოლები ხშირად გვხვდება ლიტერატურაში. ამ რიგის ნაერთები, განსაკუთრებით, 3,3'-ბისინდოლის წარმოებულები, ძირითადად ინდოლის და მისი ნაწარმების თვისებების შესწავლის პროცესში, ძირითადი ან თანამდევ პროდუქტების სახით, არის მიღებული. იგივე შეიძლება ითქვას 2,3'-ბისინდოლის შესახებ. მათგან განსხვავებით, 2,2'-ბისინდოლი და მისი ნაწარმები ძირითადად მიზნობრივი პროდუქტის სახით არის აღწერილი. ამ ტიპის ბისინდოლის ნაწარმების სინთეზის ყველაზე ხელსაყრელი მეთოდი დაფუძნებულია დიოქსონაერთების არილჰიდრაზონების ინდოლიზაციაზე ე.ფიშერის მიხედვით. ასეთი დიკეტონების ბის-არილჰიდრაზონების ინდოლიზაციის პროცესში შესაძლებელია სამივე აღნიშნული ტიპის ბისინდოლის ნაწარმის ერთდროული წარმოქმნა (სქემა 6).



სქემა 6
схема 6



სადაც $X = 0, 1, 2, 3, \dots$

პიროლის ბირთვებით გადაბმული ბისინდოლების სინთეზის მიზნით ჩვენ საწყის ნაერთებად შევარჩიეთ 1,4-დიკეტონები – აცეტონილაცეტონი (63), დიციკლოჰექსილ-2,2'-დიონი (65) და სხვა (სქემა 7).

ამ რიგის ნაერთები არ არის ადვილად ხელმისაწვდომი. ამიტომ ჩვენს მიერ ამ მიზნით დამუშავებული იქნა 1,4-დიკეტონების მიღების მოხერხებული ზოგადი კატალიზური მეთოდი პოლივალენტური იოდის გამოყენებით.

ჩვენი მცდელობა, მიგველო პიროლის ბირთვებით გადაბმული ბისინდოლების ნაწარმები ზემოთ აღწერილი 1,4-დიკეტონებიდან, წარმატებული გამოდგა მხოლოდ აცეტონილაცეტონის შემთხვევაში. რეაქციას ვატარებდით ერთ საფეხურად – ფენილჰიდრაზინისა და შესაბამისი დიკეტონის (62-65) ნარევის გაცხელებით პოლიფოსფორმჟავაში, არილინდოლებისათვის (12-21) აღწერილ პირობებში. აცეტონილაცეტონის შემთხვევაში რეაქციის შედეგად მიიღება რამდენიმე პროდუქტის ნარევი, რომლიდანაც ქრომატოგრაფიულ სვეტზე გამოვყავით ბისინდოლი 57 ($X=0$, სქემა 6). დანარჩენი დიკეტონების შემთხვევაში რეაქცია მიმდინარეობს მნიშვნელოვანი შეფისვით, ამიტომ მიიღება ფისისა და პროდუქტების რთული ნარევი, რომლის დაყოფა ვერ ხერხდება.

2.2.1. საწყისი დიკეტონების სინთეზი სამვალენტოვანი იოდის ნაერთების გამოყენებით

ბოლო წლებში ყურადღება მიიქცია პოლივალენტური იოდის ორგანულმა წარმოებულებმა, როგორც ეფექტურმა რეაგენტებმა, რომლებიც გამოიყენება ორგანულ სინთეზთან დაკავშირებული ბევრი ისეთი ამოცანის გადასაჭრელად, როგორცაა სელექციური დაჟანგვა, ოლეფინების, კეტონების და სხვა ორგანული სუბსტრატების ფუნქციონალიზაცია. ამასთან, ცნობილია ამ რეაგენტების გამოყენების მხოლოდ

რამდენიმე მაგალითი ახალი ნახშირბად-ნახშირბადული ბმების კონსტრუირებისათვის.

ჩვენს მიერ მიღებული იქნა, რომ 0°C-მდე მდგრადი კომპლექსი $\text{PhIF}_2\text{-BF}_3$ (58), რომელიც ადვილად მიიღება დიფთორიოდბენზოლისა და ბორის ტრიფტორიდის ეთერატის ეკვიმოლური რაოდენობების ურთიერთქმედებისას -78 – -10°C ტემპერატურაზე, რეაგირებს ენოლების სილილურ ეთერებთან ორგანული სინთეზისათვის მნიშვნელოვანი ნახევარპროდუქტების – 1,4-დიკეტონების წარმოქმნით (სქემა 7).

რეაქციას ვატარებდით ენოლების სილილური ეთერების (59-61) დამატებით 58-ე რეაგენტის ხსნარზე მეთილენქლორიდში (2:1 მოლური თანაფარდობით) -78°C ტემპერატურაზე, შემდგომი გაცხელებით ოთახის ტემპერატურამდე და სარეაქციო ნარევის წყლით დამუშავებით.

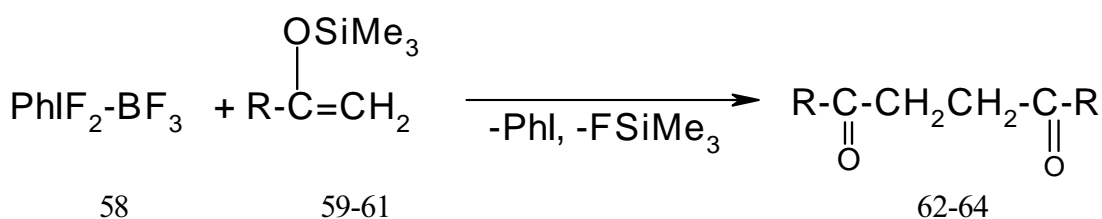
ყველა შემთხვევაში რეაქციის ძირითადი პროდუქტების სახით გამოყოფილ იქნა 1,4-დიკეტონები (62-65), რომლებიც იდენტიფიცირებულია სპექტრული მონაცემებით და ფიზიკურ-ქიმიური მახასიათებლების შედარებით ლიტერატურაში აღწერილთან: 1,4-დიფენილ-1,4-ბუტანდიონი(62), Tდულ. 144°C, გამოსავლიანობა – 58 %; აცეტონილაცეტონი (63), Tდულ - 191°C, გამოსავლიანობა - 74 %; 1,4-დიციკლოპროპილ-1,4-ბუტადიონი (64), ზეთოვანი ნივთიერება, გამოსავლიანობა 86 %; 2,2'-დიოქსოდიციკლოჰექსილი (65), Tდულ. - 140°C (11 მმ ვერცხლწყ. სვ.), გამოსავლიანობა – 82 %.

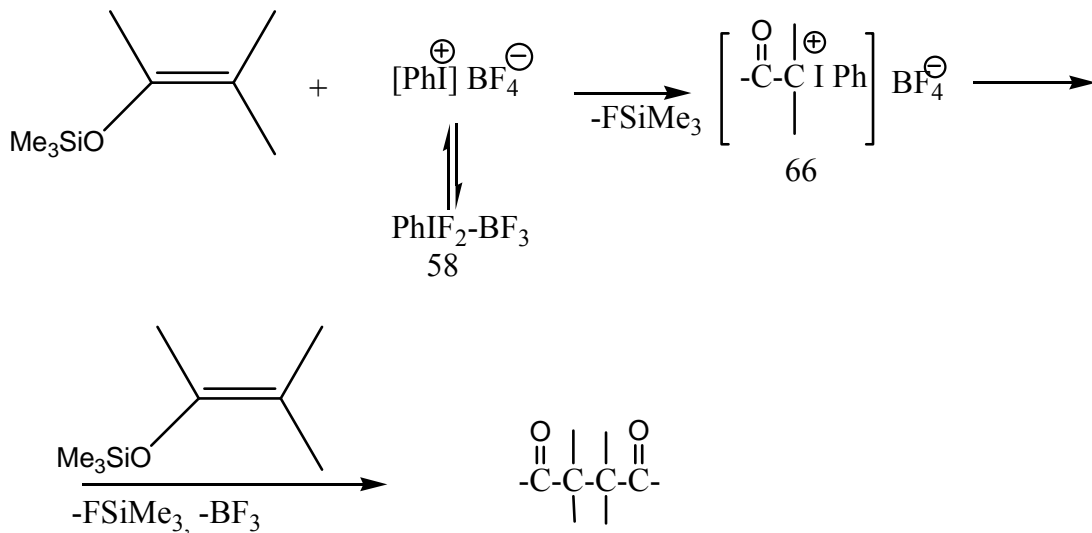
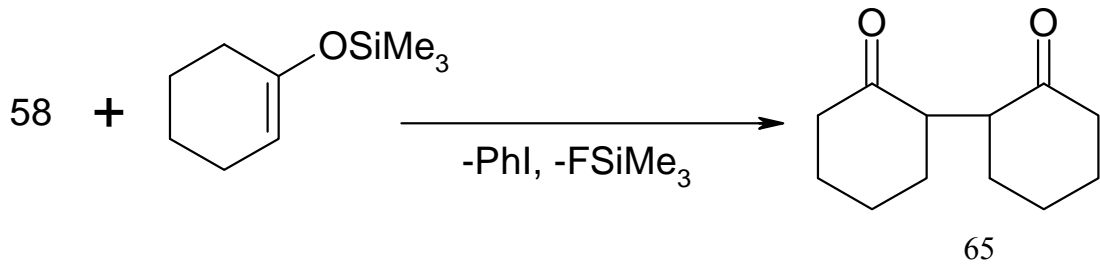
ცნობილია, რომ დიფტორიოდბენზოლი გამოიყენება ორგანულ სინთეზში ფთორირების ეფექტური რეაგენტის სახით, კერძოდ, α -ფთორკეტონების მისაღებად ენოლების სილილური ეთერებისგან, სწორედ ამიტომ უნდა ავლნიშნოთ რომ ყველა შესწავლილ რეაქციაში არ ჩანდა ფთორირების პროდუქტების წარმოქმნა კვალის სახითაც კი.

აღრე გამოქვეყნებული სამუშაოების ანალოგიით შეძლება ვივარაუდოთ, რომ შესწავლილ რეაქციებში მთავარი ინტერმედიატებია იოდის მარილები 66, რომლებიც გენერირდებიან 58-ე კომპლექსისა, რომელსაც ჩვენი ვარაუდით გააჩნია იონური აღნაგობა, და ენოლების სილილური ეთერების ურთიერთქმედებით (სქემა 7).

ამგვარად, ჩვენ ვაჩვენეთ, რომ კომპლექსი $\text{PhIF}_2\text{-BF}_3$ (58) წარმოადგენს ახალ ეფექტურ რეაგენტს სილილური ეთერების ენოლებიდან 1,4-დიკეტონების მისაღებად.

სქემა 7
схема 7





59,62 R=Ph; 60,63 R=Me; 61,64 R= ciklo-Pr

2.3. ბის-პირიდაზინოინდოლის სინთეზი

პირიდაზინის ბირთვი შედის ცნობილი სამკურნალო პრეპარატების: ადელოფანის, აპრესინის და ნეპრესოლის შემადგენლობაში, რომლებიც იწვევენ არტერიული წნევისა და მიოკარდის დატვირთვის შემცირებას, აძლიერებენ გულის კუნთის მუშაობას. პირიდაზინის ნაწარმებს შორის აღმოჩენილია ეფექტური ჰერბიციდები და მცენარეთა ზრდის რეგულატორები.

მოსალოდნელი ბიოლოგიური აქტიურობის თვალსაზრისით ყურადღებას იმსახურებს პირიდაზინოინდოლების ჯგუფი. საინტერესოა აგრეთვე მათი ინტერკალაციური აქტიურობის შესწავლა.

ინტერკალატორის მოლეკულა უნდა შეიცავდეს მინიმუმ ორ შეუღლებულ π -დეფიციტურ არომატულ ბირთვს. აქედან გამოდინარე, ახალი ჰეტეროციკლური სისტემების – ბის-პირიდაზინოინდოლების – მიღების მიზნით ჩატარებული გამოკვლევები დიდ ინტერესს იმსახურებენ.

ჩვენს მიერ სინთეზირებულია ახალი ბის-ტრიციკლური ჰეტეროციკლური სისტემების – ბის-პირიდაზინოინდოლების ნაწარმები 69-73 (სქემა 8).

საწყის ნივთიერებებად გამოყენებულია ბისინდოლების დიფორმულ ნაწარმები (47,48). ამ ნაერთების ფენილჰიდრაზინთან და ჰიდრაზინჰიდრატთან ძმარმეა-

ვაში დუღებით მიიღება შესაბამისი დიოქსო-ბის-პირიდაზინონდოლები 69-71 უფერო ნალექების სახით (სქემა 8).

ცხადია, რომ რეაქცია მიდის ორ სტადიად. პირველ საფეხურზე წარმოქმნილი ბის-ჰიდრაზონები (49, 67 და 68) განიცდიან ციკლიზაციას ეთოქსიკარბონილის ჯგუფზე ჰიდრაზონის NH ჯგუფის შიგამოლეკულური ნუკლეოფილური შეტევის გამო. ჩვენ ვერ მოვახერხეთ 51-ე ბის-ჰიდრაზონის შესაბამისი ბისპირიდაზინონდოლის გამოყოფა. ამ ჰიდრაზონისათვის უშედეგო აღმოჩნდა სინთეზის ორ საფეხურად ჩატარებაც, მაშინ, როდესაც წინასწარ გამოყოფილი დიჰიდრაზონი 49 იძლევა შესაბამისი ციკლიზაციის პროდუქტს 69.

70,71-ე ნაერთები ადვილად განიცდიან არომატიზაციას. POCl₃-თან დუღილის პირობებში, მათი კარბონილური ჯგუფების მაღალი რეაქციის უნარიანობის გამო, ადვილად წარმოიქმნება შესაბამისი Cl-ჩანაცვლებული სრულად არომატული ბის-პირიდაზინონდოლები (72 და 73, სქემა 8).

სავარაუდოა, რომ 72,73-ე ნაერთებში ჰალოგენი მოძრავია, რის გამოც, ისინი შეიძლება გამოყენებული იქნეს სხვა არანაკლებ საინტერესო ახალი ნაერთების მისაღებად.

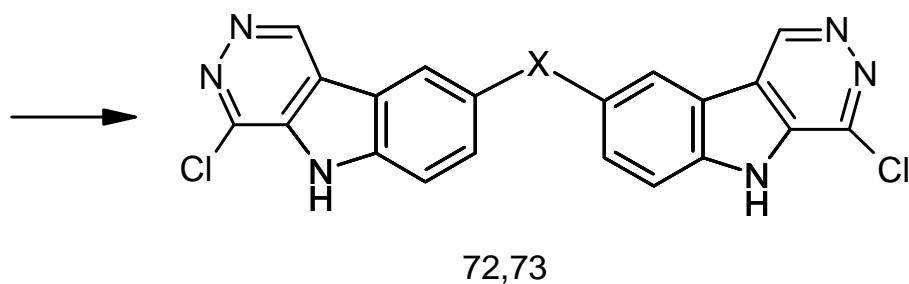
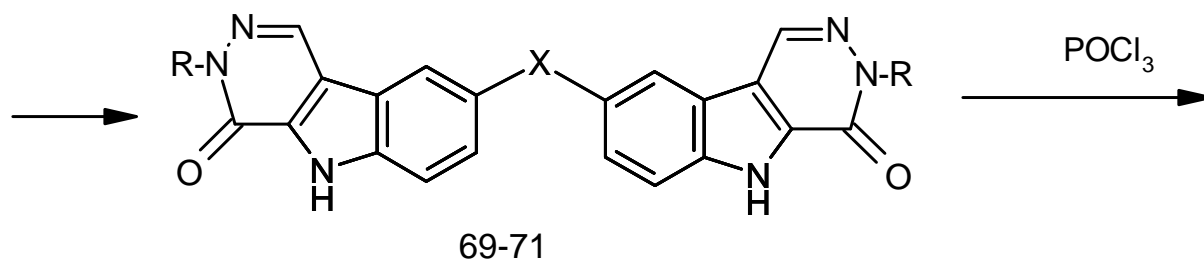
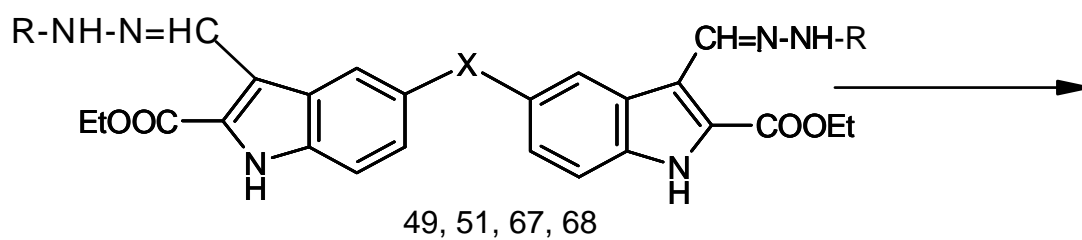
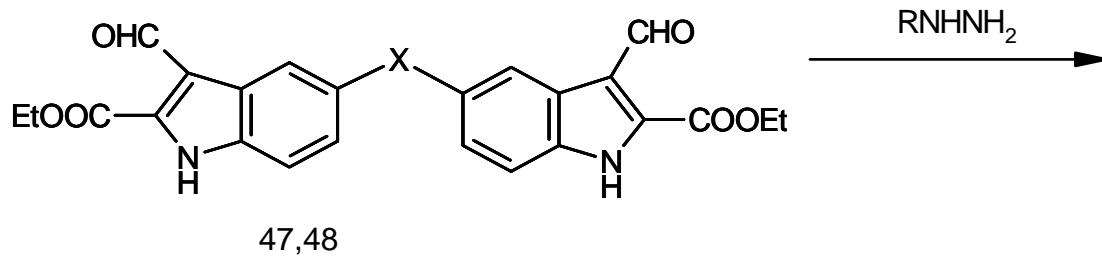
უაღრესად საინტერესოდ გვესახებოდა ექვსი აზოტის ატომისა და ორი პირიდაზინის ბირთვის შემცველი ახალი კონდენსირებული პენტაციკლური სისტემის მიღება. ეს მიზანი განვახორციელეთ ანგულარული პიროლონდოლის მოლეკულასთან ორი პირიდაზინის ბირთვის მიშენებით.

ამ მიზნით ჩავატარეთ 2,7-დიეთოქსიკარბონილ-1H,6H-პიროლო[2,3-e]ინდოლის (74) ფორმირება ვილსმაიერ-ჰააკის მიხედვით. შესაბამისი 2,7-დიეთოქსიკარბონილ-3,8-დიფორმილ-1H,6H-პიროლო[2,3-e]ინდოლი (75) მიიღება მაღალი გამოსავლიანობით და ქრომატოგრაფიულად სუფთა სახით (სქემა 9).

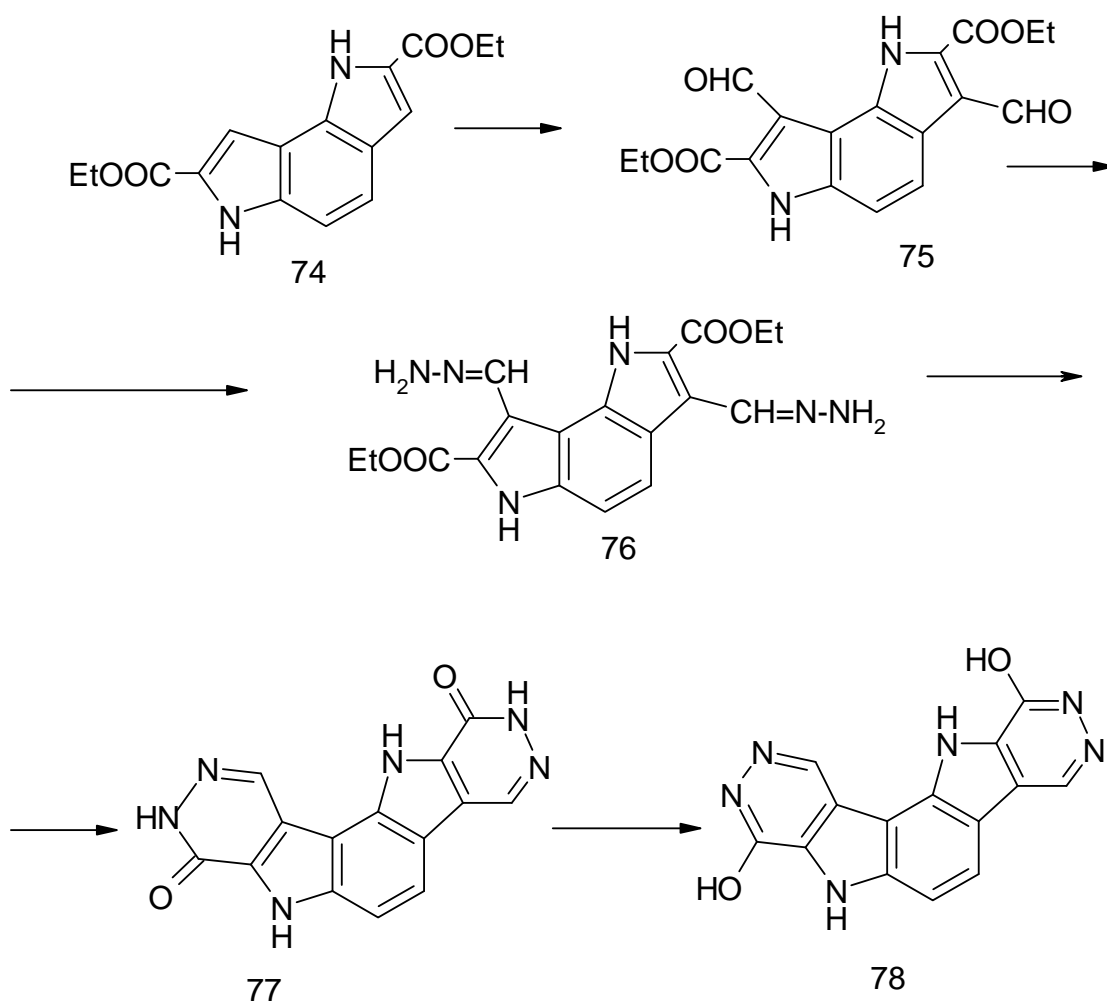
75-ე დიალდეჰიდი ჰიდრაზინჰიდრატთან იძლევა დიჰიდრაზონს (76), რომელიც ძმარმჟავაში დუღებით გადადის შესაბამის ბის-პირიდაზინონში (77). ეს უკანასკნელი კი, რეაქციის პირობებში მთლიანად გარდაიქმნება არომატულ ბის-ენოლად (78).

როგორც ჩანს, ენოლური ფორმა უფრო მდგრადია მოლეკულაში კონდენსირებული არომატული ხუთბირთვიანი სისტემის არსებობის გამო.

სქემა 8
схема 8



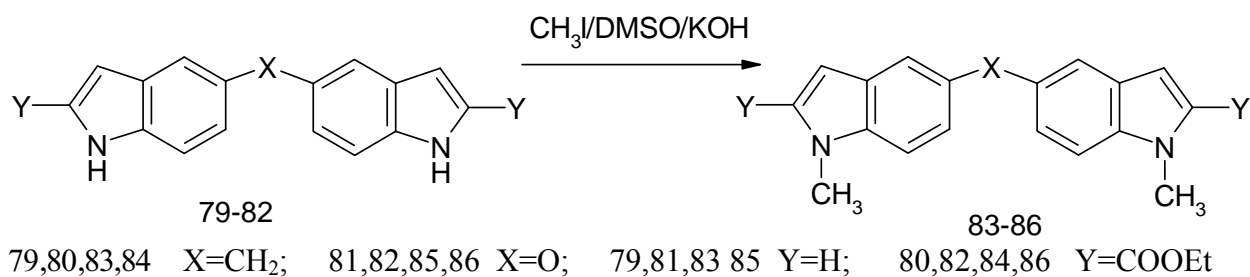
49,67,69,71,72 X=O; 51,68,70,73 X=CH₂; 49, 51,69 R=Ph; 67,68,70,71 R=H



2.4. ბისინდოლ-5-ილმეთანისა და ბისინდოლ-5-ილოქსიდის ზოგიერთი N,N'-დიმეთილნაწარმის სინთეზი

ახალი ბიოლოგიურად აქტიური ბიფუნქციური ნაერთების ძიების მიზნით, ზემოთ აღწერილი დიჰიდრაზონების 49-51 და დიოქსიმების 52,53 (სქემა 5) გარდა, სინთეზირებულია ბისინდოლ-5-ილმეთანისა და ბისინდოლ-5-ილოქსიდის ზოგიერთი N,N'-დიმეთილნაწარმი (83-86) (სქემა 10).

ბისინდოლ-5-ილმეთანის (79), ბისინდოლ-5-ილოქსიდის (81) და მათი 2,2'-დიეთოქსი ნაწარმების (80,82) N-მეთილირებას ვაწარმოებდით მეთილიოდიდით სუპერფუძე არეში, 2-არილინდოლებისათვის 17-21 აღწერილ პირობებში. აღსანიშნავია, რომ N,N'-დიმეთილნაწარმების (83-86) გამოსავლიანობა, 12-16 არილინდოლების მსგავსად, საკმაოდ მაღალია – 58% -დან (84) 95%-მდე (86).



2.5. სინთეზირებულ ნაერთთა სპექტრული დახასიათება

ყსინთეზირებული ნაერთების აღნაგობა დადასტურებულია ინფრაწითელი, ულტრაიისფერი, ¹H ბირთვულ-მაგნიტური რეზონანსისა (ბმრ) და მას-სპექტრების მონაცემების საფუძველზე. აქ მაგალითის სახით მოცემულია ერთერთი 2-არილინდოლის 14 და მისი 3-არილაზონაწარმის 41 სპექტრული მონაცემების განსჯა.

N-მეთილ-2-პ-მეთოქსიფენილინდოლის (14) ინფრაწითელ სპექტრში (KBr) ჩH ბმების მახასიათებელი შთანთქმის ზოლები მქდავანდება 3055 (არომატული), 2931 (NჩH₃) და 2838 სმ⁻¹ (OჩH₃) უბანში. 3-პ-ქლორფენილაზონაწარმის (41) ამავე ჯგუფების შთანთქმა შესაბამისად შეიმჩნევა 3086, 2928 და 2889 სმ⁻¹ უბანში, ამავე სპექტრის 1573 სმ⁻¹ უბანში არის -N=N- შთანთქმის ზოლი, რომელსაც არ შეიცავს 14-ე ნაერთის სპექტრი.

ამ ნაერთების ულტრაიისფერ სპექტრებში (ეთანოლში) საგრძნობი ცვლილება მხოლოდ გრძელტალღოვან უბანში შეიმჩნევა – 41-ე ნაერთის სპექტრის 398 ნმ უბანში ჩნდება ახალი მაქსიმუმი, რაც აზონაერთებისათვის არის დამახასიათებელი.

მე-14 არილინდოლის ¹H ბმრ სპექტრში 6,48 ვმნ უბანში არსებული სინგლეტური სიგნალი, რომელიც ჩვენ მივაკუთვნეთ 3H პროტონს, ადარ ჩანს 41-ე არილაზონდოლის სპექტრში, რაც ადასტურებს არილაზოჯგუფის მდებარეობას პიროლის β-ნახშირბადატომთან.

მე-14 და 41 ნაერთების სპექტრების არომატული პროტონების უბანში, შესაბამისად ველის 7,05-7,53 და 7,34-8,51 მნ, არის ინდოლის 4H,5H,6H,7H პროტონების სიგნალები ABჩD სისტემისათვის დამახასიათებელი მულტიპლეტობით (ორი დუბლეტი და ორი ტრიპლეტი) და სპინ-სპინური ურთიერთქმედების კონსტანტებით (8,0 და 8,4 ჰც).

მე-14 ნაერთის სპექტრი შეიცავს პ-ჩანაცვლებული ბენზოლის პროტონების სიგნალებს AB სისტემისათვის დამახასიათებელი მულტიპლეტობით (ორი დუბლეტი, 7,07 და 7,52) და სპინ-სპინური ურთიერთქმედების კონსტანტით (8,8 ჰც), 41-ე არილაზონდოლის სპექტრი ანალოგიური სიგნალების ორ ჯგუფს შეიცავს. NჩH₃ და OჩH₃ ჯგუფების პროტონების სიგნალები ორივე სპექტრის ძლიერი ველის უბანში მქდავანდება.

დასკვნები

- ინდოლის ბირთვის არილირებისა და ანელირების საფუძველზე სინთეზირებულია ახალი ინდოლშემცველი ჰეტეროციკლური სისტემების რიგი. მოწოდებულია მათი სინთეზის პრეპარატული მეთოდები.
- შესწავლილია 2-ფენილინდოლების რიგში ელექტროფილური ჩანაცვლების რეაქციები: ფორმილირება, ამინომეთილირება, ნიტროზირება, და აზოშეუღლება. დადგენილია, რომ ამ რეაქციების მსვლელობაზე α -არილის ჯგუფი ახდენს მისთვის დამახასიათებელ გავლენას, ხოლო – N-მეთილის ჯგუფის გავლენა უმნიშვნელოა.
- აცეტონილაცეტონის მაგალითზე დამუშავებულია პიროლის ბირთვის ნახშირბადატომებით გადაბმული ბისინდოლების მიღების ხერხი.
- მოწოდებულია ბისინდოლების სინთეზის პრეკურსორების – დიკეტონების მიღების ორგინალური ხერხი პოლივალენტური იოდის მდგრადი კომპლექსის გამოყენებით.
- დადგენილია ფთორირების ეფექტური რეაგენტის – დიფტორიოდბენზოლის გამოყენების ახალი სფერო. დადგენილია, რომ კომპლექსი $P3IF_2-BF_3$ წარმოადგენს სილილური ეთერების ენოლებიდან 1,4-დიკეტონების მიღების ახალ ეფექტურ რეაგენტს. ნაჩვენებია, რომ შესწავლილ რეაქციებში მთავარ ინტერმედიატებს წარმოადგენს ამ კომპლექსიდან რეგენირებული იოდის ორგანული მარილები.
- განხორციელებულია ბისინდოლილმეთანისა და ბისინდოლილოქსიდის რიგში ზოგიერთი დიჰიდრაზონის, დიოქსიმის და დიალკილნაწარმის სინთეზი. დადგენილია ყველა მათგანის მიღების ოპტიმალური პირობები.
- მოწოდებულია პირიდაზინოინდოლების ბისანალოგების მიღების ხერხი და სინთეზირებულია ახალი ბის-პირიდაზინოინდოლები ბისინდოლილმეთანისა და ბისინდოლილოქსიდის საფუძველზე.
- 2,7-დიეთოქსიკაბონილ-1H,6H-პიროლო[2,3-ე]ინდოლის საფუძველზე სინთეზირებულია ინდოლისა და პირიდაზინის ფრაგმენტების შემცველი ახალი კონდენსირებული ხუთბირთვიანი ჰეტეროციკლური სისტემა. დადგენილია, რომ ამ ჰეტეროციკლის დიოქსოწარმოებული რეაქციის პირობებში მთლიანად გადადის შესაბამის მდგრად ენოლურ ფორმაში.
- ბიოლოგიური სკრინინგისათვის მოწოდებულია 40-მდე ახალი ჰეტეროციკლური ნაერთი.

დისერტაციის ძირითადი შედეგები გამოქვეყნებულია შემდეგ შრომებში:

- Зефи́ров Н.С., Самсо́ния Н.Ш., Кутателадзе Т.Г., Жданкин В.В, Козьмин А.С. Комплекс $PhIF_2 \cdot BF_3$ в синтезе 1,4-дикетонов. В кн.: Органические реактивы, Том 1, Третье региональное совещание республик Средней Азии по химическим реактивам, 1990, Ташкент, 16-19 октября, с. 64.
- Зефи́ров Н.С., Самсо́ния Н.Ш., Кутателадзе Т.Г., Жданкин В.В. Комплекс дифториодбензол-трёхфтористый бор как реагент для получения 1,4-дикетонов из силиловых эфиров енолов. Журнал Органической химии, 1991, т. 27, вып. 1, с. 220-222 (9).

3. **Самсония Н.Ш.**, Зефирова Н.С. Синтез некоторых 1,4-дикетонов. Тезисы докладов международной конференции по химии, 1994, Тбилиси, с. 1.
4. **სამსონია ნ.**, ზეფიროვი ნ., დიკეტონების მიღების ახალი რეაქცია დიფთორიოდბენზოლისა და ბორის ტრიფტორიდის კომპლექსის გამოყენებით რესპუბლიკური სამეცნიერო-მეთოდური კონფერენცია. თბილისი, 1995, გვ. 31.
5. Gverdsiteli M., **Samsonia N.** Algebraic Investigation of Fisher's Reaction. Bulletin of Georgian Academy of Science, 1996, v.154, № 1, p.73-74. (1).
6. კობახიძე ნ., **სამსონია ნ.**, თარგამაძე ნ., ცეცაძე ნ., ლომაძე ნ. 2-ფენილინდოლის ახალი წარმოებულების სინთეზი, მესამე რესპუბლიკური სამეცნიერო-მეთოდური კონფერენცია ქიმიაში, მოხსენებათა თეზისები, თბილისი, 2000, 9-12 ოქტომბერი, გვ. 29-30.
7. M. Gverdsiteli, **N.Samsonia**, Investigation of Fisher's Reaction within the Scope of Quasi-ANB- matrices Method , Bulletin of Georgian Academy of Science, 2001, 164, №1, p. 68-69 (1).
8. **სამსონია ნ.**, კობახიძე ნ., ზოგიერთი N-მეთილ-2-არილინდოლის ურთიერთქმედება დიაზონიუმის მარილებთან, ახალგაზრდა ქიმიკოსთა მესამე რესპუბლიკური კონფერენცია მიძღვნილი აკადემიკოს რ. აგლაძის დაბადებიდან 90 წლისთავისადმი, მოხსენებათა თეზისები, თბილისი, 2001, 30-31 ოქტომბერი, გვ. 5.
9. N.Targamadze, N.Narimanidze, **N. Samsonia**, N. Tsesadze and J. Chikvaidze, Synthesis and Transformation of some Aryl-indoles and bis – indole-aldehydes, Heterocycles in Organic and Combinatorial Chemistry, Proceedings of the Second Eurasian Meeting on Heterocyclic Chemistry, Novgorod the Great, RU, September 14-17, 2002, Abstracts of Lectures and Poster Presentation, p.46.
10. ბარბაქაძე ნ., თარგამაძე ნ., **სამსონია ნ.**, ჩიკვაიძე ი. ახალი ინდოლუმეცველი ტეტრაციკლური და ბის-ტრიციკლური სისტემების წარმოებულების სინთეზი. IV რესპუბლიკური სამეცნიერო-მეთოდური კონფერენცია ქიმიაში, 2002, თბილისი, 29-31 ოქტომბერი, გვ. 31.
11. Чикваидзе И.Ш., **Самсония Н.Ш.**, Нариндошвили Т.Г., Таргамадзе Н.Л., Барбакадзе Н.Н. Синтез новых производных в ряду индола и изомерных пирролоиндолов и бисиндолов. Четвёртый Всероссийский симпозиум по органической химии. Тезисы докладов, 2003, Теплоход Москва-Углич, 5-7 июля, с. 188.
12. **Самсония Н.Ш.**, Таргамадзе Н.Л., Мумладзе Э.А., Чикваидзе И.Ш., Самсония Ш.А. Синтез некоторых новых бис-пиридазиноиндолов. Georgian Engineering News, 2003, №3, p.137-138 (5).
13. Таргамадзе Н.Л., **Самсония Н.Ш.**, Чикваидзе И.Ш., Эсакия Н.А. и Самсония Ш.А. Синтез некоторых дигидразонов и диоксимов в ряду бис(5-индолил)оксида и бис(5-индолил)метана. Georgian Engineering News, 2003, №3, p.139-140 (5).
14. Targamadze N.L., **Samsonia N.Sh.**, Tsetsadze N.R., Barbakadze N.N., Givishvili B.D., Narindoshvili T.G. The Synthesis of New Derivatives of Arylindoles and Some Indole-Containing Bis-Tricyclo Heterocyclic Compounds. International Conference Chemistry of Nitrogen Containing Heterocycles, CNCH-2003. Kharkiv, Ukraine, 2003, September 30 – October 3, p. 213.
15. **სამსონია ნ.**, კალატოზიშვილი ა., თარგამაძე ნ., ჩიკვაიძე ი. ბის-პირიდაზინონდოლების სინთეზი. V რესპუბლიკური კონფერენცია ქიმიაში, 2004, თბილისი, 28-30 ოქტომბერი, გვ. 37-38.

16. **Самсония Н.Ш.**, Таргамадзе Н.Л., Чикваидзе И.Ш., Черкезишвили К.И., Самсония Ш.А. Синтез N,N-диметилпроизводных некоторых бисиндолов. Georgian Engineering News, 2005, № 4, с.170-171(5).
17. **სამსონია ნ.** ბისინდოლების ახალი ნაწარმების სინთეზი. საქართველოს ახალგაზრდა ქიმიკოსთა VI რესპუბლიკური სამეცნიერო კონფერენცია. მოხსენებათა თეზისები, 2005, თბილისი, 13-14 დეკემბერი, გვ. 12-13