

ივანე ჯავახიშვილის სახელობის თბილისის სახელმწიფო
უნივერსიტეტი

არილჰიდრაზონების ინდოლიზაციის რეაქციის
მექანიზმის ზოგიერთი ასპექტის შესწავლა

თეკლა თევზაძე

ზუსტ და საბუნებისმეტყველო მეცნიერებათა ფაკულტეტი
ქიმიის დეპარტამენტი

ხელმძღვანელები: აკად. შოთა სამსონია
ასოც. პროფ. იოსებ ჩიკვაიძე

ქ.თბილისი
2016წ.

ანოტაცია

სამუშაო შესრულებულია ე.ფიშერის რეაქციის, არილჰიდრაზონების მჟავით კატალიზირებადი ინდოლიზაციის, მექანიზმის ზოგიერთი საფეხურის მიმდინარეობაზე ჩამნაცვლებების ელექტრონული გავლენის შესწავლის მიზნით.

ჩატარებულია აცეტოფენონის ნაწარმების ფენილჰიდრაზონების ინდოლიზაციის რეაქცია სხვადასხვა მაკონდენსირებელ არეში. დადგენილია, რომ კარბონილური ფრაგმენტის აქცეპტორული ჩამნაცვლებები იწვევენ ინდოლიზაციის რეაქციის ტემპერატურული პარამეტრების შემცირებას.

Annotation

The work is carried out in order to study electronic influence of substituents based on some steps of Fischer reaction mechanism in particular indolization of arylhydrazones under acidic conditions.

Indolization reactions of phenylhydrazones of acetophenone derivatives are carried out in different condensation areas. It has been established that acceptor substituents in carbonyl cause the reduction of the temperature conditions in Fischer indolization reaction.

შინაარსი

შესავალი

თავი 1. ლიტერატურის მიმოხილვა -----	5
1.1. არილინდოლური სისტემების სინთეზი -----	5
1.1.1. ფიშერის მეთოდი -----	6
1.1.2. სხვა მეთოდები -----	12
თავი 2. ექსპერიმენტული მონაცემების განსჯა -----	15
თავი 3. ექსპერიმენტული ნაწილი -----	20
დასკვნები -----	32
გამოყენებული ლიტერატურა -----	33

შესავალი

ინდოლის ბირთვის შემცველი მრავალი ნაერთი მაღალი ბიოლოგიური აქტიურობით გამოირჩევა. შეუცვლელი ბუნებრივი როლის გარდა მნიშვნელოვანია მათი გამოყენება ყოფაცხოვრებასა და მრეწველობაში სხვადასხვა დანიშნულების სუბსტანციების სახით. ინდოლის ბუნებრივ ნაერთებს შორის ყველაზე მნიშვნელოვანია შეუცვლელი ამინომჟავა ტრიფტოფანი, ცენტრალური ნერვული სისტემის ნეირომედიატორი სეროტონინი, ჰიპოფიზის ჰორმონი მელატონინი და სხვა. გარდა ამისა ძალიან მნიშვნელოვანია სინთეზური ინდოლური ნაწარმები, რომლებიც გამოიყენება მედიცინაში, მრეწველობაში, კოსმოსურ კვლევებში, ლუმინესცენტურ მიკროსკოპიაში, სხივურ თერაპიაში და სხვა.

ცხადია, ასეთი ნაერთების მიღება და შესწავლა ერთი მხრივ ძალიან მნიშვნელოვანი და აქტუალური პრობლემაა პრაქტიკული გამოყენების თვალსაზრისით. მეორე მხრივ კი უაღრესად საინტერესო საკითხია წმინდა მეცნიერული თვალსაზრისით.

ინდოლი პიველად მიიღო ა. ბაიერმა ინდიგოს დაჟანგვის პროდუქტის - იზატინის - მრავალსაფეხურიანი აღდგენით [1]. ე. ფიშერმა ინდოლი გამოყო პიროყურძნის მჟავას ფენილჰიდრაზონის პიროლიზის პროდუქტებიდან [2]. შემდგომში ამ რეაქციას ე. ფიშერის რეაქცია უწოდეს. ინდოლის ბირთვის მიღების ბევრი მეთოდი არსებობს, თუმცა, უკვე მრავალი ათწლეულის მანძილზე ყველაზე პოპულარულ მეთოდად რჩება, სწორედ, ე. ფიშერის რეაქცია - არილჰიდრაზონების ინდოლიზაცია. ეს მეთოდი საწყისი არილამინისა და ოქსონაერთის მოლეკულებში საჭირო ჩამნაცვლებლების წინასწარ შეტანის საშუალებას იძლევა, რითიც შესაძლებელი ხდება შესაბამისი არილჰიდრაზონების და მათი ინდოლიზაციის პროდუქტების მოლეკულური დიზაინი.

ჩვენი გამოკვლევის მიზანია აცეტოფენონის ნაწარმების ფენილჰიდრაზონების ინდოლიზაციის ტემპერატურული მახასიათებლების შესწავლა. ინდოლიზაციის რეაქციები ჩატარებულია სხვადასხვა ჩამნაცვლებლების შემცველი აცეტოფენონის ნაწარმების გამოყენებით სხვადასხვა მაკონდენსირებელ აგენტებთან.

ნივთიერებების ნუმერაცია პირველ თავში (ლიტერატურის მიმოხილვა) ავტონომიურია, ხოლო მეორე (ექსპერიმენტის განსჯა) და მესამე თავებში (ექსპერიმენტული ნაწილი) შეესაბამება ერთმანეთს; სქემების ნუმერაცია ერთიანია.

თავი 1. ლიტერატურის მიმოხილვა

მიმოხილვა ეძღვნება ისეთი არილინდოლური სისტემების სინთეზის შესახებ მონაცემების გაანალიზებას, რომლებიც არილურ ფრაგმენტს შეიცავენ ინდოლის მე-2 ნახშირბადატომთან. ასეთი არილინდოლური სისტემები ან მათი ისეთი იზომერები, რომლებიც თავისუფალ β-ნახშირბადატომებს შეიცავენ, საინტერესო საკვლევ ობიექტებს წარმოადგენენ მნიშვნელოვანი ბიოლოგიურად აქტიური ინდოლური (ბუნებრივი და სინთეზური) ნაერთების არილანალოგების მისაღებად. ასეთი ნაერთების მიღების მეთოდების დამუშავებისას სხვადასხვა ავტორების მიერ მიღებულია არაერთი საინტერესო სამეცნიერო მონაცემი. მრავალი საინტერესო მონაცემია მიღებული ამ ტიპის ნაერთების ქიმიური თვისებების შესწავლისას. მნიშვნელოვანია ამ გზით მიღებული ახალი ინდოლური ნაერთების ბიოლოგიური და ფარმაცოლოგიური აქტიურობის გამოკვლევა. არანაკლებ საინტერესოა ისეთი არილინდოლების ქიმია და ფარმაცოლოგია, რომლებიც არილურ ჩამნაცვლებელს ინდოლის β-ნახშირბადატომთან შეიცავენ.

ჩვენი აზრით, აღნიშნული არილინდოლური სისტემები ინდოლის მსგავს, ან მისგან მცირედ, თუ დიდად განსხვავებულ ელექტრონულ სისტემას შეიცავენ. მით უმეტეს, თუ ამ ნაერთებში სხვადასხვა ფუნქციური ჯგუფებია, რომლებსაც შეუძლიათ აღნიშნულ ჰეტეროციკლურ სისტემაში ელექტრონული სიმკვრივების განაწილების ხასიათის შეცვლა და სისტემის თვისებების შესაბამისი ცვლილება. შესაძლებელია მათ აღმოაჩნდეთ ცნობილი ინდოლური ნაერთებისგან მკვეთრად განსხვავებული თვისებები.

1.1. არილინდოლური სისტემების სინთეზი

ინდოლის ბირთვი სასიცოცხლო ფასეულობების მქონე მრავალ ბუნებრივ პროდუქტშია აღმოჩენილი. მრავალმხრივ სასარგებლო თვისებების გამო ინდოლური სისტემები იყო და რჩება ორგანიკოს-სინთეტიკოსების ყურადღების სფეროში. დღემდე ინტერესს ინარჩუნებს ინდოლის ბირთვის სინთეზის ტრადიციული მეთოდების დახვეწა. სამეცნიერო კვლევების ეფექტური განვითარებისათვის საჭიროა ასევე ახალი და გაუმჯობესებული მეთოდების შემუშავება.

უკანასკნელი რამდენიმე ათწლეულის განმავლობაში შემუშავებულია ინდოლის ბირთვის სინთეზის არაერთი მეთოდი. მიმოხილვით სტატიებში [3-6] თავმოყრილია და სისტემატიზირებულია ამ მიმართულებით ჩატარებული თეორიული და ექსპერიმენტული კვლევების შედეგები. ზოგიერთი მათგანი წარმოადგენს ისეთი კლასიკური მეთოდების მოდიფიკაციებს, როგორცაა ფიშერის, ბიშლერის, მადელუნგის მეთოდები, ზოგიერთს კი, ინდოლის ქიმიაში ანალოგები არ გააჩნია.

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

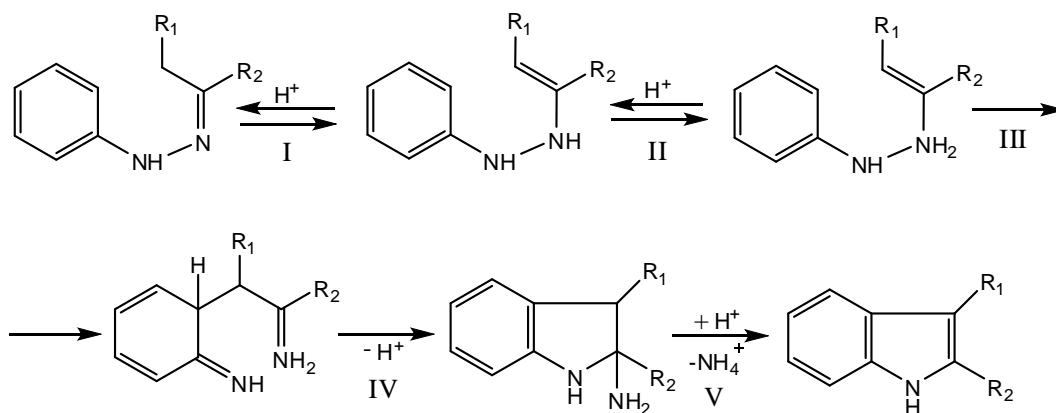
1.1.1. ფიშერის მეთოდი

ჰიდრაზინის წარმოებულების გარდაქმნებს შორის განსაკუთრებული ადგილი უკავია რეაქციებს, რომლებიც მიმდინარეობს N-N ბმის გახლეჩვით. მათ შორის დიდი მნიშვნელობა აქვს კარბონილური ნაერთების არილჰიდრაზონების მჟავურ-კატალიზურ გადაჯგუფებას ინდოლის წარმოებულების წარმოქმნით - ე. ფიშერის რეაქციას. ამ რეაქციის დღეისათვის აღიარებული ზოგადი მექანიზმი [7] წარმოდგენილია სქემა 1-ზე.

ხანგრძლივი დროის განმავლობაში სადისკუსიო თემას წარმოადგენდა ფიშერის რეაქციის მექანიზმის ერთ-ერთი საფეხურის - ახალი C-C ბმის წარმოქმნის ხასიათის დადგენა: ჩაეთვალათ ის სიგმატროპულ გადაჯგუფებად, მოლეკულათშორის ნუკლეოფილურ რეაქციად [8], თუ პროცესად, სადაც ხდება N-პროტონირებული ენჰიდრაზინის ელექტროციკლური რეაქცია [9-12] და სხვა.

ინდოლიზაციის რეაქციის ძირითადი საფეხურების მიმდინარეობის შესახებ გამოთქმული სხვადასხვა მოსაზრება, რომლებიც არგუმენტირებულია როგორც თეორიულად, ისე ექსპერიმენტულად, განხილულია შრომაში [13].

სქემა 1



ამ რეაქციის მექანიზმის საკვანძო სტადიას წარმოადგენს III საფეხური, N-N ბმის გახლეჩა და ახალი C-C ბმის წარმოქმნა [9,10,14-16].

ფიშერის რეაქციის მექანიზმის კანონზომიერების დადგენას მრავალი შრომა მიეძღვნა. იაპონელ მეცნიერთა მიერ [17-19] ჩატარებულია ფართო კვლევითი სამუშაოები ფენილის ბირთვში სხვადასხვა ელექტრონული ბუნების მქონე ჩამნაცვლებლების შემცველ კეტონთა 1,1-დიარილჰიდრაზონების ციკლიზაციების მაგალითებზე.

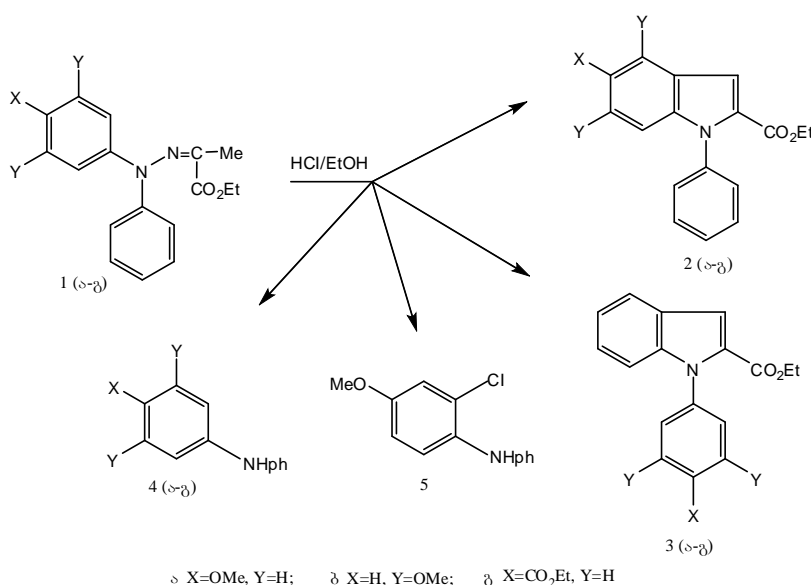
იშის, მურაკამისა და თანამშრომელთა მიერ შესწავლილ იქნა N-არილფენილჰიდრაზონების ციკლიზაცია ქლორწყალბადით გაჯერებულ ეთანოლში [17] (სქემა 2). პიროყურძნის მჟავას ეთილის ესთერის N-ფენილ-3-მეთოქსიფენილჰიდრაზონის (1ა) ციკლიზაციით წარმოიქმნება ოთხი პროდუქტი 2ა, 3ა, 4ა, 5, შესაბამისად 43; 2,3; 5,3 და 33% გამოსავლიანობით, 1ბ ფენილჰიდრაზონიდან - ორი: 2ბ (15%) და 3ბ (12%) ინდოლები, ხოლო 1გ-ს ინდოლიზაციით - 2გ (11%), 3გ (67%) და 4გ (17%) ინდოლები (სქემა 2). მიღებული შედეგებიდან გამომდინარეობს, რომ ინდოლიზაცია მიმდინარეობს გამაქტიურებელი ჯგუფების

შემცველი ბირთვის მიმართულებით, ამასთან, არილის ჯგუფი ხელს უწყობს ინდოლიზაციას.

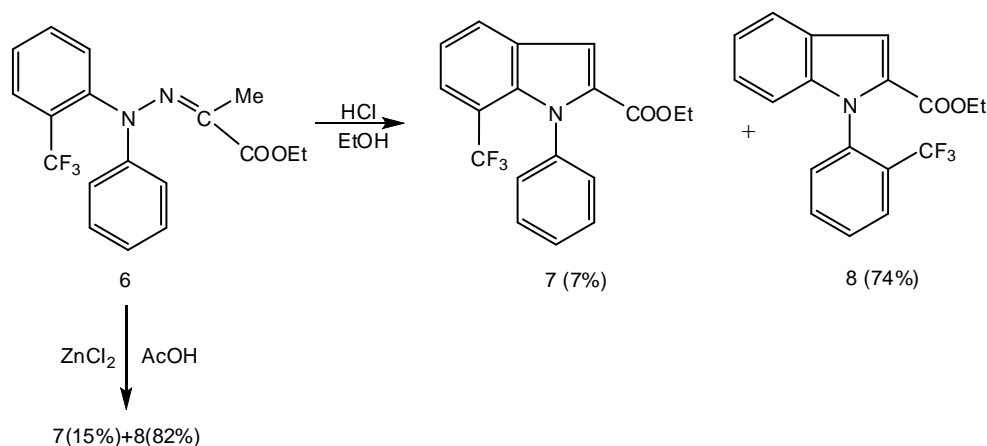
მე-[16] შრომაში აღწერილია ძლიერი ელექტრონაქცეპტორული CF_3 ჯგუფის გავლენა ინდოლიზაციის პროცესის მიმართულებაზე. პიროყურძნისმჟავას ეთილესთერის N-ფენილ-ო-ტრიფტორმეთილფენილჰიდრაზონის (6) ციკლიზაცია უპირატესად მიმდინარეობს ელექტრონებით შედარებით მდიდარ ჩაუნაცვლებელ ბენზოლის ბირთვში (სქემა 3).

ამავე ავტორების მიერ შესწავლილია [19] პიროყურძნისმჟავას ეთილესთერის N-ფენილ-ო-დიმეთოქსიფენილჰიდრაზონის (9) ინდოლიზაცია კატალიზატორად უწყლო $ZnCl_2$ და HCl /ეთანოლის გამოყენებისას (სქემა 4). რეაქციები მიმდინარეობს N-არილინდოლების ნარევისა (10-13) და რიგი თანამდე პროდუქტების წარმოქმნით (სქემა 4).

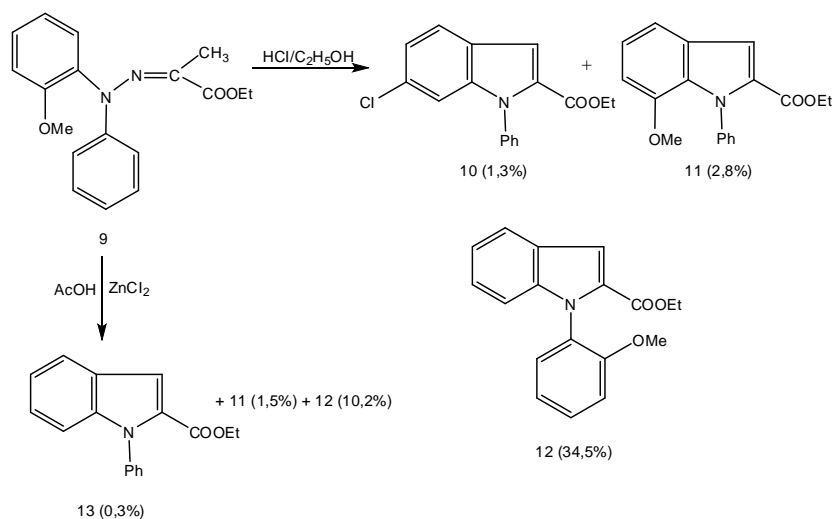
სქემა 2



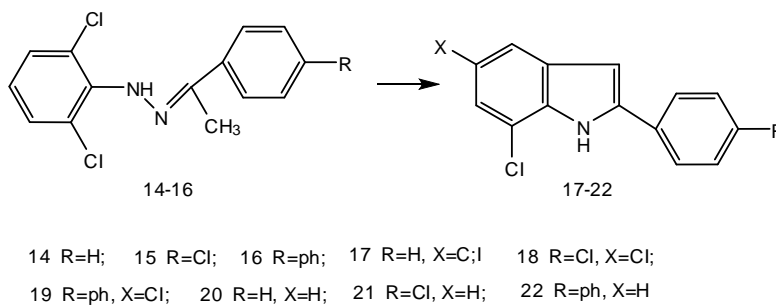
სქემა 3



ე. ფიშერის რეაქციის მექანიზმის ზოგიერთი ინტერპრეტაცია, ასევე მეთოდის გამოყენების სფეროების შესახებ საკმაოდ ვრცელი ინფორმაცია მოიპოვება სპეციალურ მიმოხილვებში [4,6,11,12].



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

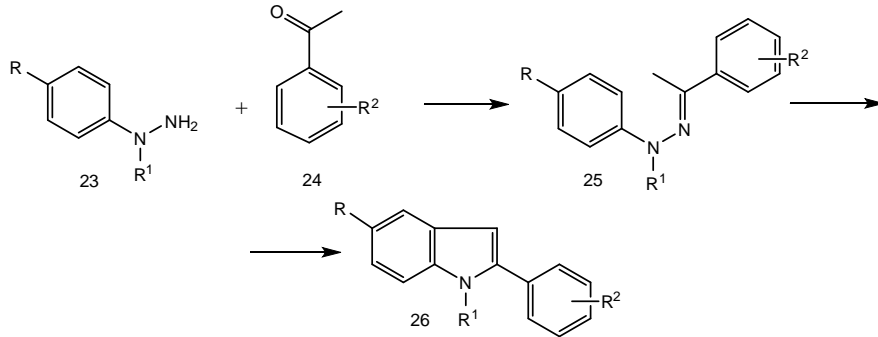


ანალოგიურად მიმდინარეობს რეაქცია SnCl_2 -თან გაცხელებისას [21]. ქლორის ატომის მიგრაციას ადგილი აქვს ასევე SnCl_2 -ის შევცლისას SnCl_2/HCl -ით. მე-17 და 21-ე ნაერთები წარმოიქმნება თანაფარდობით 1:3 საერთო გამოსავლიანობით 20%. უფრო მკაცრ პირობებში (ZnCl_2 , 300°C) ჰიდრაზონიდან (15) იხლიჩება ქლორის ორივე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

ე. ფიშერის რეაქცია საკმაოდ კარგადაა შესწავლილი 2-ფენილინდოლების რიგში [11,12,22,23]. ე. ფიშერის მეთოდით 2-არილინდოლების მიღება შეიძლება ჩანაცვლებული აცეტოფენონების ფენილჰიდრაზონებიდან. დადგენილია, რომ სხვადასხვა მაციკლიზებელ აგენტს შორის, როგორცაა მშრალი ქლორწყალბადი აბსოლუტურ ეთანოლში, გოგირდმჟავას სპირტხსნარები, ბრენსტედისა და ლუისის მჟავები, α -არილჩანაცვლებული ინდოლების სინთეზში საუკეთესოა პოლიფოსფორმჟავა [24-34], ამასთან, მეტად ხელსაყრელი აღმოჩნდა რეაქციების ჩატარება პოლიფოსფორმჟავაში ერთ საფეხურად, არილჰიდრაზინებისა (23) და

შესაბამისი კეტონების (24) კონდენსაციის პროდუქტა პირდაპირი ინდოლიზაციით, შუალედური პროდუქტების (25) გამოყოფის გარეშე (სქემა 6).

სქემა 6

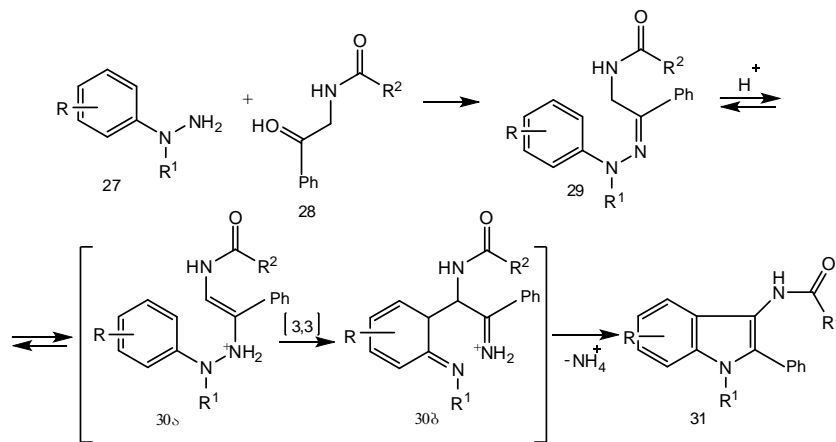


R=H, Me, Cl R¹=H, Me, Bn, Bu
R²= H, 4-NO₂, 3-NH₂, 3-NHAc, 4-NMe₂, 4-Br, 4-OAlk, 4-Me, 4-(CH₂)_nX, NHC(S)NH₂ X= OH, CO₂; n= 0-3

ე. ფიშერის რეაქციის პირობებში პროდუქტა გამოსავლიანობა და ინდოლიზაციის ტემპერატურა დამოკიდებულია ჩამნაცვლებლის ბუნებაზე. შესაბამის ჩაუნაცვლებელ ჰიდრაზონთან (25) შედარებით (სქემა 6, R=R¹=R²=H), 25-ე ნაერთის ჰიდრაზინული ბირთვის ელექტრონაქცეპტორული ჩამნაცვლებელი R აძნელებს ინდოლიზაციას და რეაქციის ჩატარება მოითხოვს მაღალ ტემპერატურას. ელექტრონდონორული ჯგუფები კი პირიქით, ამცირებენ რეაქციის ტემპერატურას [4-5,9,10,15].

არილჰიდრაზონების ბენზოლის ბირთვში და ამინური აზოტის ატომთან არსებული ჩამნაცვლებლის ელექტრონული ბუნების გავლენა ინდოლიზაციის პროცესზე შესწავლილია ე. ფიშერის რეაქციით 1-, 5- და 7-ჩანაცვლებული 3-(N-აცილამინო)-2-ფენილინდოლების (31) სინთეზის მაგალითზე ფენილჰიდრაზინის წარმოებულებისა (27) და ω-(N-აცილამინო)აცეტოფენონების (28) ურთიერთქმედებით სპირტხსნარში თიონილქლორიდის თანაობისას [35,36] (სქემა 7):

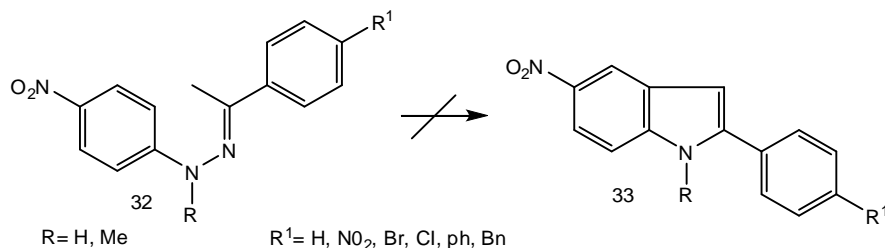
სქემა 7



R= H, Me, OMe, 5-Cl, 5-F, 5-NO₂ R¹= H, Me, ph, Bn
R²= 4-Cl-C₆H₄, 4-Br-C₆H₄, CH₂SBn, 2-ფუვილი, 4-იზოქსაზოლიდი, 3-კუმარინილი

მიღებული შედეგები კიდევ ერთხელ ადასტურებს ზემოთ აღნიშნულ თეზას ჩამნაცვლებლების ელექტრონული ბუნების გავლენის შესახებ. მით უფრო, რომ ძლიერი ელექტრონაქცეპტორული ჩამნაცვლებლის არსებობის გამო, ავტორებმა ვერ შეძლეს 3-ნიტროფენილჰიდრაზონების (32) გარდაქმნა შესაბამის ინდოლებად (33) [13,35,37] (სქემა 8):

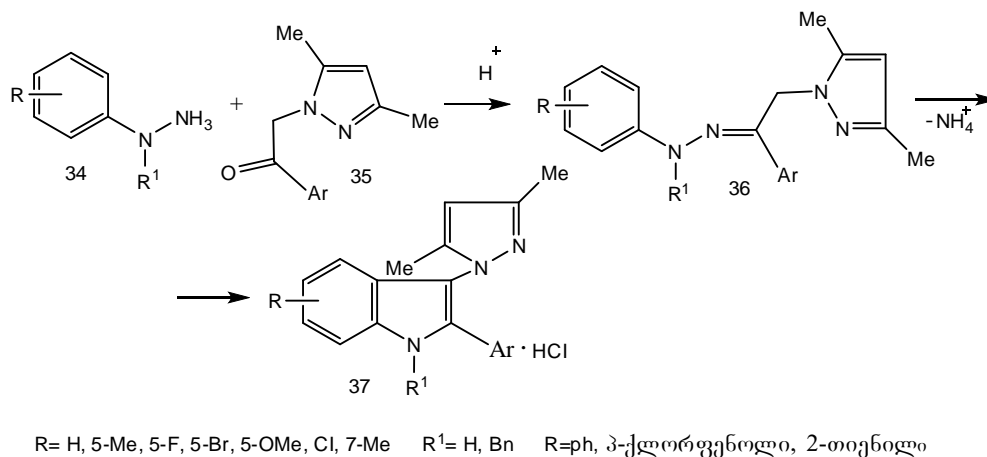
სქემა 8



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

არილჰიდრაზინებისა (34) და კეტონების (35) ურთიერთქმედებით ეთანოლში კატალიზური რაოდენობა ძმარმჟავას თანაობისას მიღებული არილჰიდრაზონები (36) ფიშერის რეაქციის პირობებში გარდაიქმნება 2-არილ(თიენილ)-3-(3,5-დიმეთილ-1-პირაზოლილ)ინდოლებად 37 (სქემა 9).

სქემა 9



ფენილჰიდრაზინის ციკლური ანალოგების - 1-ფენილპირაზოლიდინების გამოყენებით ფიშერის რეაქციამ ორიგინალური განვითარება მოიპოვა. კოსტის ჯგუფის ნაშრომში [39] აღწერილია 1-არილპირაზოლიდინების რგოლის გახსნა N-N ბმით მჟავა აგენტების მოქმედებით N-(3-ამინოალკილ)ინდოლების (41) წარმოქმნით (სქემა 10).

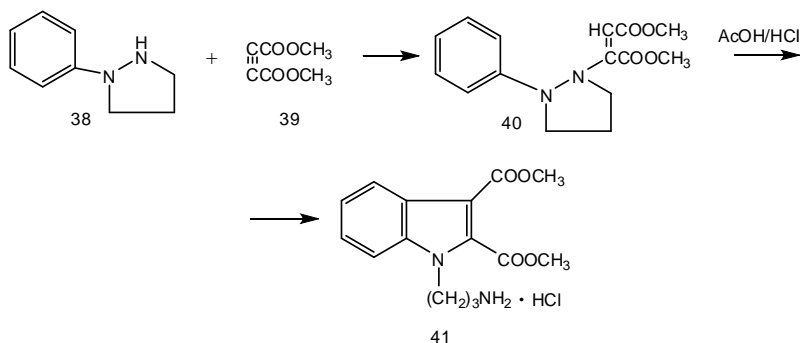
თუ ფიშერის სინთეზში აციკლური ფენილჰიდრაზინების შემთხვევაში უკანასკნელ სტადიაზე გამოიყოფა ამიაკი, ჰიდრაზონის ციკლური აგებულება განაპირობებს ამინოჯგუფის შენარჩუნებას წარმოქმნილი ინდოლის მოლეკულაში, რამდენადაც პირაზინული აზო-

ტის ატომებს შორის არსებობს ნახშირწყალბადური ხიდი. ამ გზით შესაძლებელია განშტოებული გვერდითი ჯაჭვის მქონე ინდოლების მიღება.

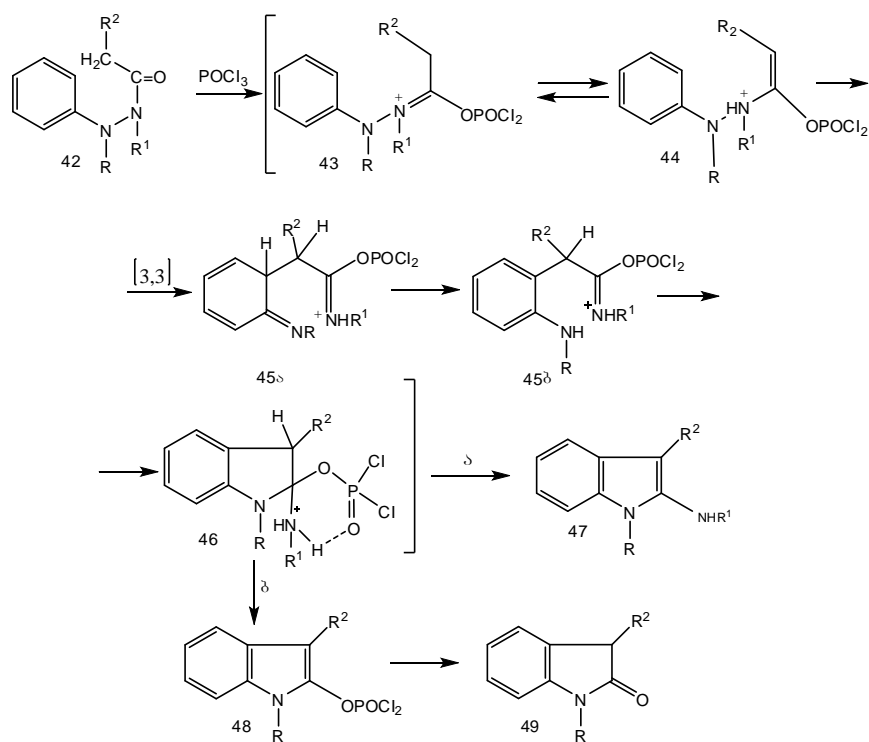
ამავე ავტორების მიერ ჰიდრაზონების ნაცვლად მჟავათა ჰიდრაზიდების გამოყენება არის 2-ამინოდოლების (47) სინთეზის ახალი მეთოდი - კოსტის რეაქცია [40]. პროცესი წარმოდგენილია მე-11 სქემის მიხედვით.

ფიშერის მეთოდით ინდოლების სინთეზის მსგავსად საწყის სტადიაზე ხდება ჰიდრაზიდული ფორმის ტაუტომერული გარდაქმნა ენჰიდრაზინულ ფორმად, შემდგომი სიგმატროპული გარდაქმნით კი წარმოიქმნება შუალედური კომპლექსი 46, რომლის არომატიზაცია ხდება ორი გზით: HOPOCl₂ ჯგუფის ელიმინირებით 2-ამინოდოლის (47) წარმოქმნით და მეორე, ალკილამინის ელიმინირებითა და ოქსინდოლის (49) წარმოქმნით.

სქემა 10

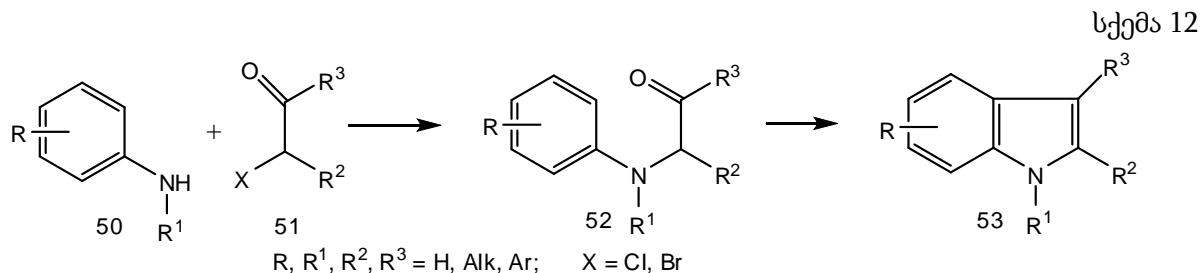


სქემა 11



1.1.2. სხვა მეთოდები

α -ჰალოგენკეტონების ციკლოკონდენსაცია არომატულ ამინებთან - ბიშლერის რეაქცია (სქემა 12) [41-46,3,10] - განიხილება როგორც 2-არილინდოლური სისტემების სინთეზის ერთ-ერთი ძირითადი მეთოდი.

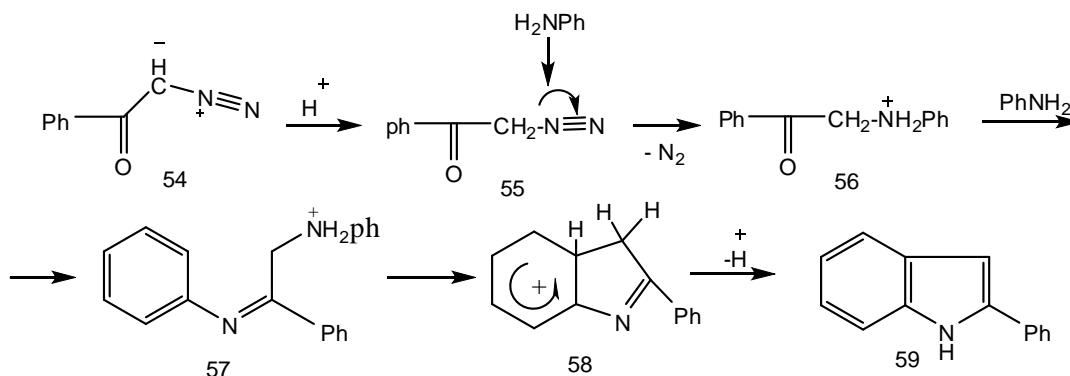


ამ გზით განხორციელებული 2-ფენილინდოლისა და მისი წარმოებულების სინთეზის მეთოდები განხილულია მიმოხილვებში [4,6,11].

იმისათვის, რომ პროცესი იყოს რეგიოსელექციური შემუშავებულია ბიშლერის მეთოდის მოდიფიკაციები.

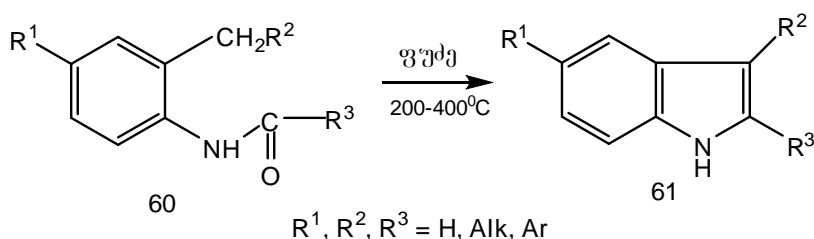
2-არილინდოლების მისაღებად ბრომჩანაცვლებული კეტონების ნაცვლად ანილინთან რეაქციაში შეიძლება გამოყენებული იქნას დიაზოკეტონებიც [47] (სქემა 13).

სქემა 13



2-არილინდოლების მისაღებად მნიშვნელოვანია მადელუნგის მეთოდიც [4,6,11,43,48] (სქემა 14).

სქემა 14

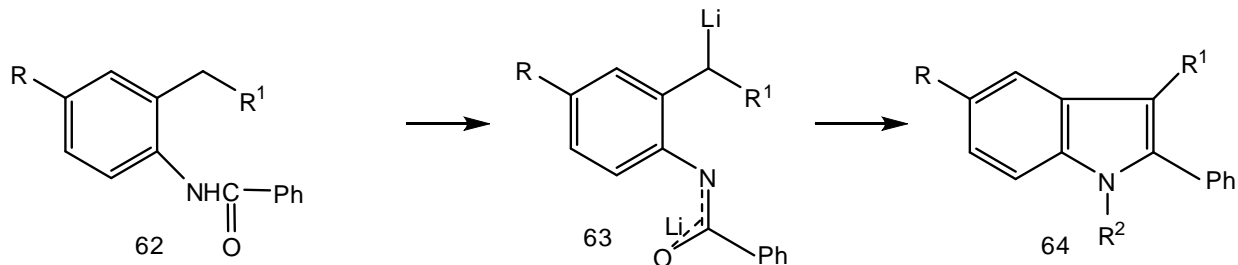


თუმცა N-აცეტილ- α -ალკილანილინების ციკლიზაცია მოითხოვს მკაცრ პირობებს, რაც ზღუდავს ამ მეთოდის გამოყენების სფეროს.

მოგვიანებით შემუშავდა მადელუნგის მეთოდის მოდიფიკაციები [4,49-52], რაც ინდოლიზაციის პროცესის უფრო რბილ პირობებში წარმართვის საშუალებას იძლევა. ასე, მაგ.:

ჰალიგანის მეთოდში ციკლიზაცია მიმდინარეობს 20-25°C-ზე [49]. 2-ფენილინდოლები მიღებულია 20-90% გამოსავლიანობით კატალიზატორად ნ-ბუთილლითიუმის ან ლითიუმის დიიზოპროპილამიდის გამოყენებისას (სქემა 15).

სქემა 15

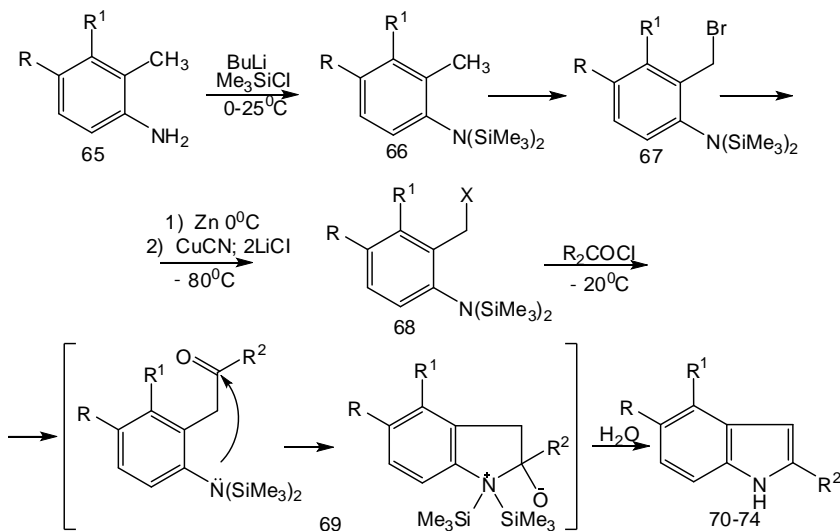


R = H, OMe, Cl; R¹ = H, Me, CO₂, Alk, CN, SO₂ Ph; R² = H, Bn

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

ჩენის მიერ [51] დამუშავებული მრავალსაფეხურიანი მეთოდით 2-არილინდოლების (70-74) სინთეზი ხორციელდება ო-ტოლუიდინის წარმოებულებიდან (65) მიღებული მეტალორგანული ნაერთების (68) აცილირებითა და შემდგომი ჰიდროლიზით (სქემა 16).

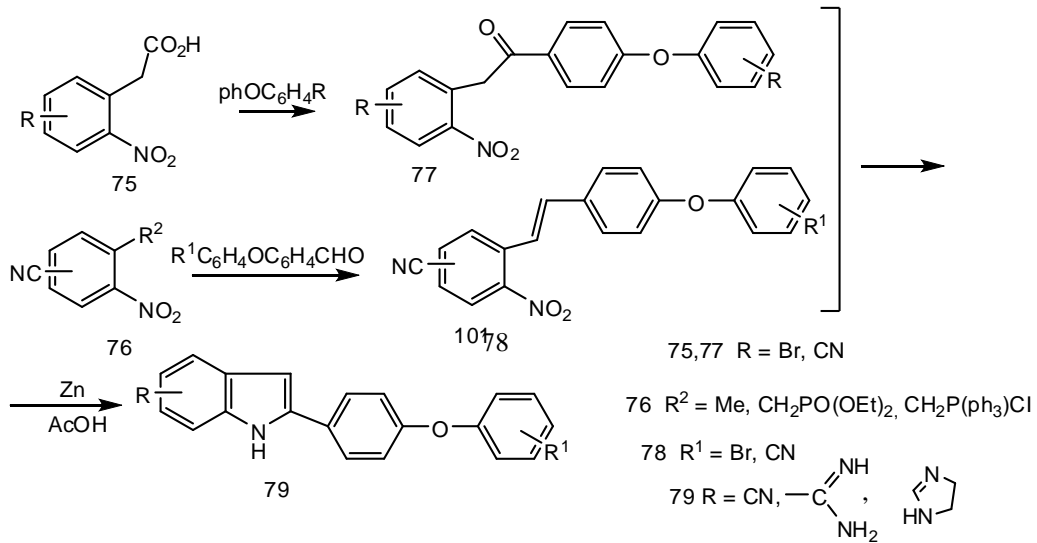
სქემა 16



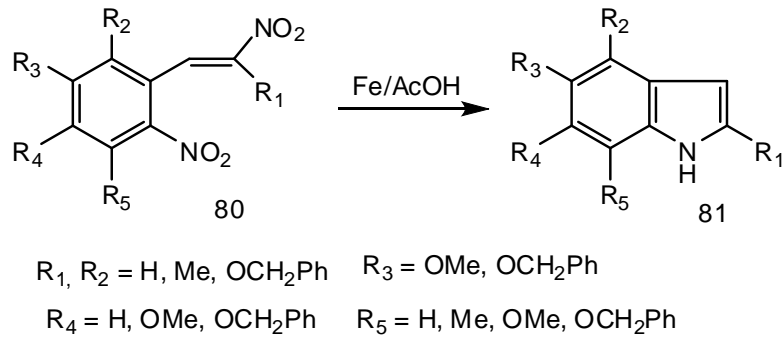
70 R = Br, R¹ = H, R² = Ph; 71 R = R¹ = H, R² = ; 72 R = R¹ = H, R² =
73 R = H, R¹ = Cl; R² = -CH=CH-; 74 R = R¹ = H, R² =

შემუშავებულია ინდოლური სისტემების სინთეზის არაერთი მეთოდი აღდგენითი ციკლიზაციის რეაქციებზე დაყრდნობით.

ამ მხრივ ყურადღებას იმსახურებს დანისა და თანამშრომლების [53] კვლევა. მათ მიერ აღწერილია (75) და (76) ო-ნიტროწარმოებულებიდან მიღებული შუალედური ნაერთების აღდგენითი ციკლიზაცია Zn/AcOH-ით. შედეგად მიღებულია 2-არილინდოლები (79) (სქემა 17).



საინტერესოა ასევე 2,β-დინიტროსტიროლების (80) მოდიფიცირებული ალდგენითი ციკლიზაცია Fe/AcOH-ით სილიკაგელის თანაობისას [54] (სქემა 18). საწყისი 2,β-დინიტროსტიროლები (80) ადვილად მიიღება ო-ნიტროტოლუოლების ურთიერთქმედებით ნიტროალკანებთან ტუტე არეში.



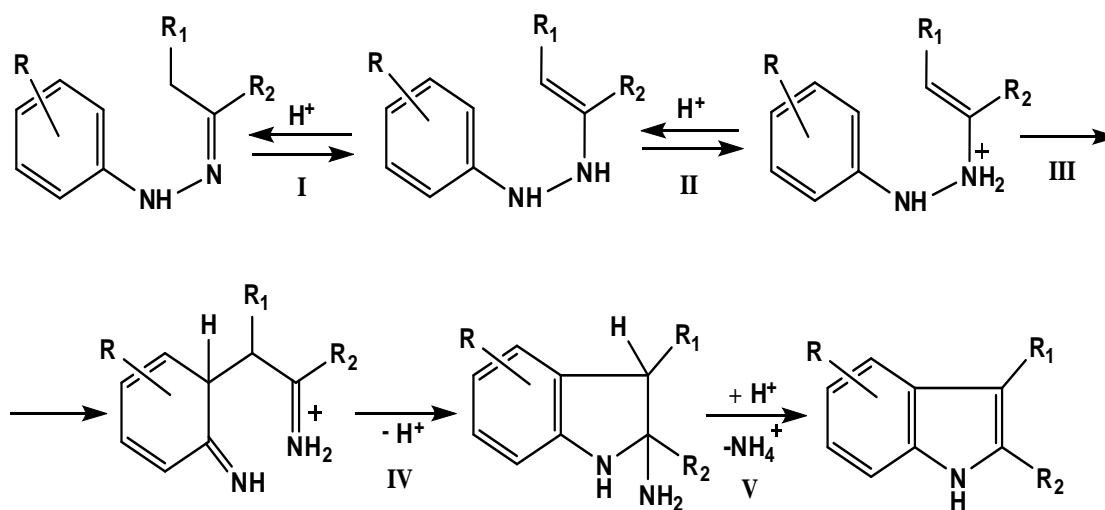
დასკვნის სახით შეიძლება ითქვას, რომ ინდოლის ბირთვის მიღების ყველაზე პოპულარული მეთოდის - ე. ფიშერის რეაქციის მექანიზმი კარგად შესწავლილი საკითხების რიცხვში შედის. მიუხედავად ამისა, ამ მექანიზმის ზოგიერთი საფეხურის მიმდინარეობა ბოლომდე არ არის გარკვეული და რამდენიმე წინააღმდეგობრივი ინტერპრეტაცია გააჩნია.

თავი 2. ექსპერიმენტული მონაცემების განსჯა

ლიტერატურის მიმოხილვაში ჩვენ აღვნიშნეთ, რომ ინდოლის ბირთვის მიღების ბევრი მეთოდი არსებობს, თუმცა, უკვე მრავალი ათწლეულის მანძილზე ყველაზე პოპულარულ მეთოდად რჩება, სწორედ, ე. ფიშერის რეაქცია - არილჰიდრაზონების ინდოლიზაცია მჟავა კატალიზატორების თანაობისას. ამ რეაქციის მექანიზმი კარგად შესწავლილი საკითხების რიცხვში შედის. მიუხედავად ამისა, ამ მექანიზმის ზოგიერთი საფეხურის მიმდინარეობა ბოლომდე არ არის გარკვეული და რამდენიმე წინააღმდეგობრივი ინტერპრეტაცია გააჩნია.

ე. ფიშერის რეაქციის მექანიზმის შესახებ არსებობს მრავალი პუბლიკაცია, მათ შორის მიმოხილვითი სტატიები. დღეისათვის აღიარებულია მექანიზმი, რომელიც მოიცავს სქემაზე მოტანილ გარდაქმნებს. ხანგრძლივი დროის განმავლობაში სადისკუსიო თემას წარმოადგენდა ერთ-ერთი საფეხურის (III) – ახალი C-C ბმის წარმოქმნის ხასიათის დადგენა: ჩაეთვალათ ის [3,3]-სიგმატროპულ გადაჯგუფებად [4,23,47, 55-58], ელექტროფილურ შიგამოლეკულურ რეაქციად [15,16], თ. ბენზიდინურ გადაჯგუფებად [11,12], მოლეკულათშორის ნუკლეოფილურ რეაქციად [8,59], თუ პროცესად, სადაც ხდება N-პროტონირებული ენჰიდრაზინის ელექტროციკლური რეაქცია [6,9] და სხვა (სქემა1):

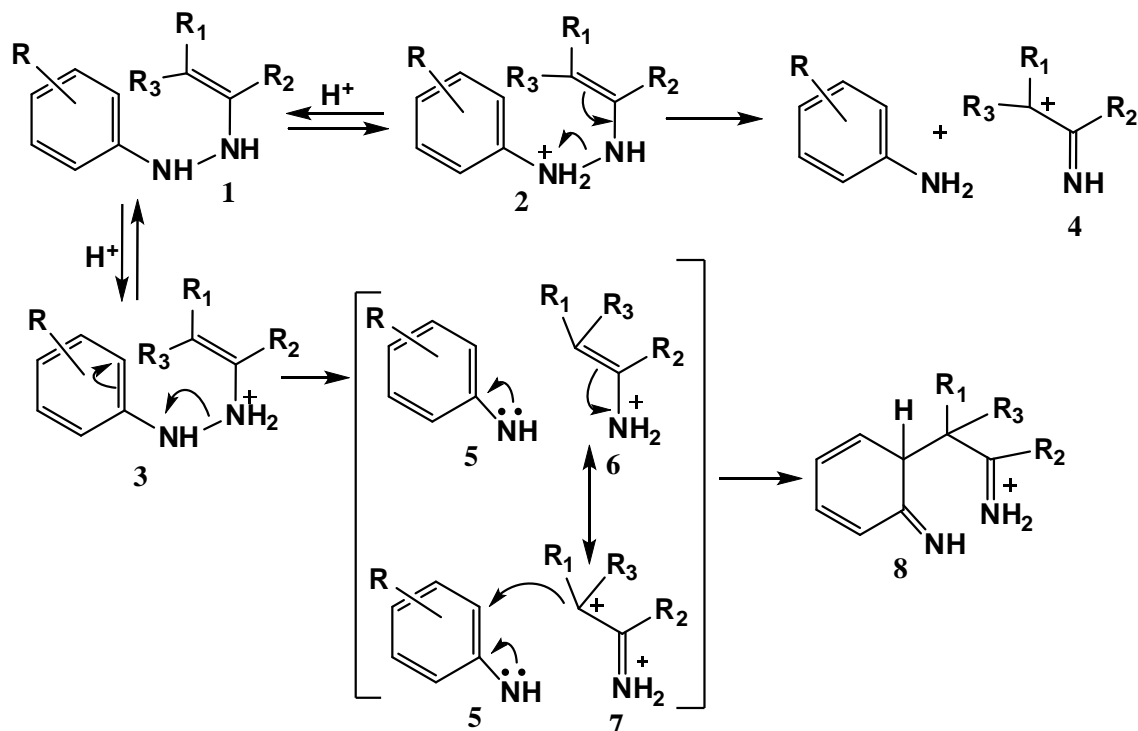
სქემა 1



ჰიდრაზონ-ენჰიდრაზინული ტაუტომერია ამ მექანიზმის ყველაზე ნელი საფეხურია და ის უნდა განსაზღვრავდეს მთელი პროცესის სიჩქარეს. მაგრამ, დადგენილია, რომ რეაქციის კინეტიკური განტოლება არ არის პირველი რიგის. გამოთვლილია ამ დამოკიდებულების მნიშვნელობები 1,0, 1,3. ჯ. კერესელიძის მონაცემებით - 1,5 [8, 59]. შ.სამსონიას სამეცნიერო ჯგუფის მიერ მიღებულია ექსპერიმენტული და ქვანტურ-ქიმიური მონაცემები, რომელთა საფუძველზე შეიძლება ითქვას, რომ ნახსენები დამოკიდებულება არ არის მარტივი და რომ რეაქციის საერთო სიჩქარეზე გავლენას ახდენს სხვა საფეხურიც, ან საფეხურები [8,9,12]. ამ თვალსაზრისით ყველაზე მნიშვნელოვანია II-III: N-N ბმის პროტონირების, გაწყვეტის და

ახალი C-C ბმის წარმოქმნის საფეხურები. უდიდესი მნიშვნელობა აქვს იმას, პროტონირდება α -N თუ β -N. პირველი გზა თითქმის გამორიცხავს ინდოლიზაციას. [60] ნაშრომის ავტორებმა ეს დაასაბუთეს ქვანტურ-ქიმიური გათვლებით.

სქემა 19



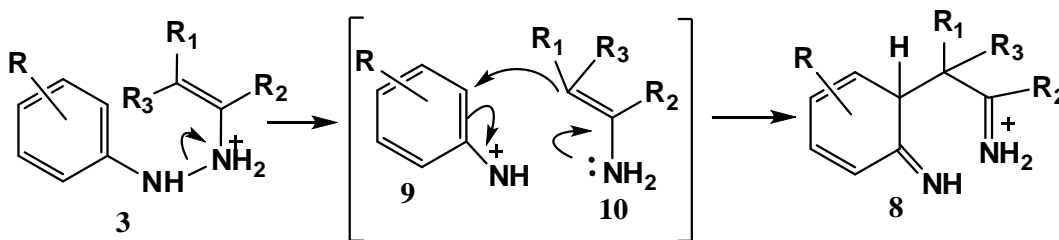
β -პროტონირებული N-N ბმის გაწყვეტისას კი ახალი C-C ბმის წარმოქმნა შესაძლებელია. უდიდესი მნიშვნელობა აქვს ჩამნაცვლებლების გავლენას. α -პროტონირებული ენკიდრაზინის (2) (სქემა 19) N-N ბმის ჰეტეროლიტური გაწყვეტით წარმოიქმნება იმინილკატიონი (4). ეს კატიონი სტაბილიზდება დონორული ჩამნაცვლებლით, რაც, ავტორთა აზრით [60], აფერხებს [3,3']-სიგმატროპულ გადანაცვლებას და, შესაბამისად, ინდოლიზაციას. ამ მოსაზრებას ადასტურებს ის ფაქტი, რომ რეაქციის პროდუქტების ნარევეში ხშირად გვხვდება ანილინი [60, 61].

მეორე გზა: β -პროტონირებული ენკიდრაზინის (3) N-N ბმის ჰეტეროლიტური გაწყვეტით მიღებულ ენამინურ ინტერმედიატს (რეზონანსული სტრუქტურები 6 და 7) (სქემა 19) ადვილად შეუძლია ელექტროფილური შეტევის განხორციელება მეორე ინტერმედიატის (5) არომატულ ბირთვზე. რასაკვირველია, ეს კატიონიც სტაბილიზდება დონორული ჩამნაცვლებლით. ჩვენი აზრით, N-N ბმის ასეთი გაწყვეტა ნაკლებად სავარაუდოა, მაგრამ, შესაძლებელი.

N-N ბმის ჰეტეროლიტური გაწყვეტის კიდევ ერთი ვარიანტის შედეგად წარმოქმნილ ენამინს (10) შეუძლია ნუკლეოფილური შეტევის განხორციელება ანილინის კატიონზე (9) (სქემა 20). ამ შემთხვევაში დონორული ჩამნაცვლებლები აძლიერებენ ენამინის (10) ნუკლეოფილურობას. რეაქციის ეს გზა კარგად ხსნის გამონაკლის შემთხვევას - აცეტალდეჰიდის ფენილჰიდრაზონის ($R=R^1=R^2=R^3=H$) ანომალურ ქცევას ე. ფიშერის რეაქციის კლასიკურ პირობე-

ბში. ცნობილია, რომ ამ ჰიდრაზონის ინდოლიზაცია მიდის მხოლოდ ჰეტეროგენული კატალიზის პირობებში, მაღალ ტემპერატურაზე [12,61].

სქემა 20



ე. ფიშერის რეაქციის მექანიზმის ძირითადი საფეხურის ნუკლეოფილური მექანიზმი აღწერილია [59] პუბლიკაციაში. ჩვენი აზრით, ეს მიმართულება გამოდგება მხოლოდ აცეტალდეჰიდის არილჰიდრაზონებისათვის, სხვა არილჰიდრაზონებისათვის კი, ნაკლებად სავარაუდოა.

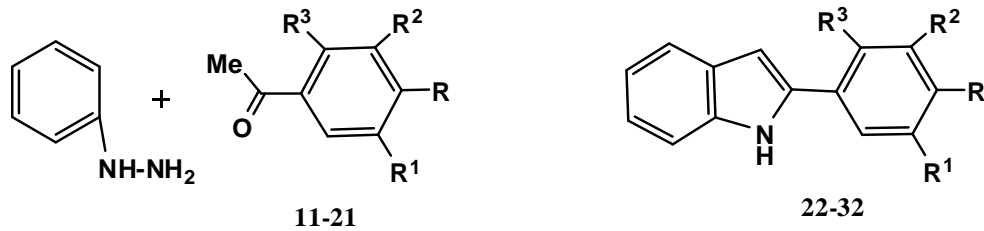
არ არის გამორიცხული N-N ბმის ჰომოლიტური გაწყვეტის შესაძლებლობა. ეს შემთხვევა დასაბუთებულია შ.სამსონიას სამეცნიერო ჯგუფის მიერ ექსპერიმენტით და ქვანტურ-ქიმიური გამოთვლებით [62,63].

ლიტერატურის მიმოხილვაში აღვნიშნეთ, რომ რეაქციის მიმდინარეობაზე ჰიდრაზინულ ფრაგმენტში არსებული ჩამნაცვლებლების გავლენა დიდი ხანია ცნობილია - დონორები აადვილებენ, აქცეპტორები კი აძნელებენ. ჩამნაცვლებლების ბუნების ცვლილებასთან ერთად იცვლება ინდოლიზაციის ოპტიმალური ტემპერატურები [9,10,12,16,18].

კარბონილური ფრაგმენტის ჩამნაცვლებლების გავლენა თითქმის არ არის აღწერილი. მიმოხილვით სტატიაში [6] აცეტოფენონის ნაწარმების ფენილჰიდრაზონების ინდოლიზაციის რეაქციების აღწერისას ხაზგასმულია აცეტოფენონის ბირთვის ჩამნაცვლებლების გავლენის ხასიათი. კერძოდ, ავტორები აღნიშნავენ, რომ აქცეპტორები საგრძნობლად აადვილებენ ინდოლიზაციას [6, 64.], ხოლო დონორები აძნელებენ [60]. შეიძლება ითქვას, ჩამნაცვლებლის ბუნებზე დამოკიდებულებით იცვლება ენამინური ინტერმედიატის ელექტროფილურობა, რაც ფაქტიურად განსაზღვრავს კიდევ რეაქციის ოპტიმალური ტემპერატურის მნიშვნელობას.

ჩვენი აზრით, ზემოთ განხილული II და III საფეხურების მიმდინარეობის შეფასება უნდა მოხდეს არა რეაქციის პროდუქტების გამოსავლიანობების მიხედვით, არამედ ინდოლიზაციის საწყისი და ოპტიმალური ტემპერატურების შედარებითი ანალიზის საფუძველზე, თუ რეაქციებს ერთნაირ პირობებში ჩავატარებთ. ჩვენი აზრით, ტემპერატურული მახასიათებლები უფრო ობიექტური კრიტერიუმებია, ვიდრე რეაქციის პროდუქტების გამოსავლიანობა, რომელიც შეიძლება შემცირდეს, ვინაიდან შესაძლებელია უფრო მეტი რაოდენობით წარმოქმნილი მიზნობრივი ინდოლები მჟავა გარემოსა და ტემპერატურის გავლენით შევიდნენ თანამდე რაქციებში.

ჩვენ შევეცადეთ ეს საკითხი აცეტოფენონის ნაწარმების ფენილჰიდრაზონების ინდოლიზაციის მაგალითზე გადაგვეწყვიტა საკუთარი ექსპერიმენტისა და ლიტერატურის მონაცემების შედარებითი ანალიზის საფუძველზე. ჩავატარეთ აცეტოფენონის ზოგიერთი ნაწარმის (9-16) ფენილჰიდრაზონების ინდოლიზაცია (სქემა 21).



ამ რეაქციებს ვატარებდით პოლიფოსფორმჟავაში და მის ეთილესტერებში. გამოვიყენეთ აგრეთვე ზოგიერთი ცნობილი მაკონდენსირებელი არე, როგორცაა აბსოლუტური ეთანოლი/ქლორწყალბადი, კონც. გოგირდმჟავა ეთანოლში, ყინულოვანი ძმარმჟავა და ეთილენგლიკოლში. შედეგები მოტანილია ცხრ. 1 და ექსპერიმენტულ ნაწილში.

აქვე აღვნიშნავთ, რომ ეს ნაერთები აღწერილია და მათი იდენტიფიკაცია მოვახდინეთ თხელფენოვანი ქრომატოგრაფიის მეთოდით ადრე სინთეზირებულ სინჯებთან შედარებით (იხ. ექსპერიმენტული ნაწილი).

ჩვენი ექსპერიმენტის შედეგები კიდევ ერთხელ ადასტურებს ლიტერატურიდან ცნობილ ფაქტს, რომ პოლიფოსფორმჟავა საუკეთესო არეა 2-ჩანაცვლებული ინდოლების მისაღებად. ამ მხრივ დანარჩენ არეებში რეაქციის მსვლელობა რთულდება ძლიერი მჟავების თანაობისას სარეაქციო ნარევის შეფისვის გამო. უკეთესი შედეგები მივიღეთ აგრეთვე პოლიფოსფორმჟავას ეთილესტერებში (შესაბამისი მონაცემები იხ. ცხრილებში 2-4).

ცხრილი 1

აცეტოფენონის ნაწარმების (11-21) ინდოლიზაციის საწყისი და ოპტიმალური ტემპერატურების მნიშვნელობები პოლიფოსფორმჟავაში

N	R	R ¹	R ²	R ³	T°C		
					საწყისი	ოპტიმალური	ლიტერატურის
11	H	H	H	H	100	133	180 [12]
12	NO ₂	H	H	H	40	72	80 [25]
13	NH ₂	H	H	H	40	79	-
14*	H	NH ₂	H	H	40	77	-
15	H	OH	H	OH	100	122	130 [10]
16*	OH	H	H	OH	80	120	-
17*	H	OH	OH	H	65	75	-
18*	OCH ₃	H	H	H		90	170 [25]
19*	C ₆ H ₅	H	H	H		100	185 [12]
20*	Br	H	H	H		93	170 [12,25]

* ეს ნაერთები სინთეზირებულია ორგანული ქიმიის კათედრაზე ჩვენს სამუშაო ჯგუფში. თვალსაჩინოა ცხრილში მოტანილი აცეტოფენონის და მისი ზოგიერთი ნაწარმის (11, 18-20) ფენილჰიდრაზონების ინდოლიზაციის ოპტიმალური ტემპერატურის დაბალი მნიშვნელობა ლიტერატურის მონაცემებთან შედარებით. ჩვენი აზრით, ეს გამოწვეულია ჩვენი ექსპერიმენტის პირობებში სარეაქციო ნარევის ფრთხილი გაცხელებით და ფიშერის რეაქციის ეგზოთერმულობის გამო შესაძლო „ტემპერატურული ნახტომის“ მინიმუმამდე შემცირებით.

ოპტიმალურად მივიჩნევდით ტემპერატურას, რომელზეც რეაქცია მთავრდებოდა 20 წუთის განმავლობაში (ქრომატოგრაფიული კონტროლი). რეაქციებს ვატარებდით ერთიდაიგივე ჭურჭელში და უცვლელი კონცენტრაციის პოლიფოსფორმჟავაში, ერთი თერმომეტრით

და გამათბობელით, გაცხელების უცვლელ რეჟიმში. იცვლებოდა მხოლოდ ჩამნაცვლებელი ჯგუფი და, შესაბამისად ოპტიმალური ტემპერატურა.

ცხრილის მონაცემები ადასტურებენ ჩვენს მოსაზრებას, რომ აქცეპტორული ჯგუფები აადვილებენ ინდოლიზაციას, დონორები კი - პირიქით.

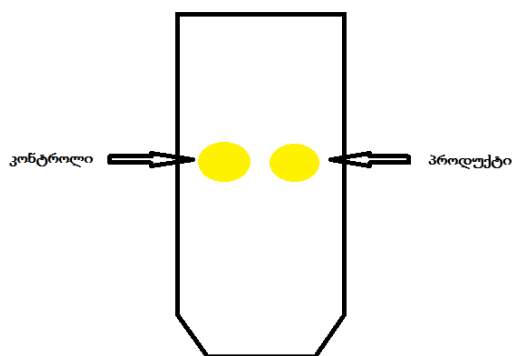
აცეტოფენონის ნაწარმების ფენილჰიდრაზონების ინდოლიზაციის და ლიტერატურის მონაცემების შედარებითი ანალიზის საფუძველზე კიდევ ერთხელ დასტურდება ზემოთ ნახსენები II და III საფეხურების ელექტროციკლური ბუნება, რომლის მამოძრავებელ ძალას, ჩვენი აზრით, ბენზოლის ბირთვის ო-ნახშირბადატომზე ენჰიდრაზინის კარბონილური ნაწილის ენამინური ინტერმედიატის ელექტროფილური შეტევა წარმოადგენს.

თავი 3. ექსპერიმენტული ნაწილი

რეაქციების მიმდინარეობას ვაკონტროლებდით თხელფენოვანი ქრომატოგრაფიის მეთოდით სილუფოლის ფირფიტებზე, ელუენტად ვიყენებდით ბენზოლს და მის ნარევს ეთერთან. ამ ნაერთების იდენტიფიკაცია მოვახდინეთ თხელფენოვანი ქრომატოგრაფიის მეთოდით ადრე სინთეზირებულ სინჯებთან შედარებით.

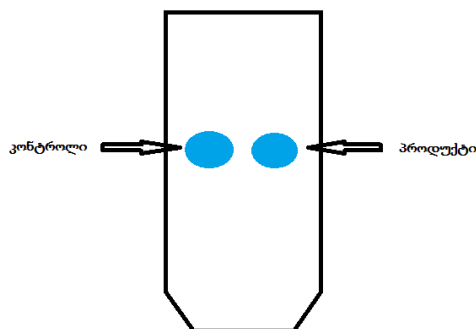
პ-ნიტროაცეტოფენონის (12) ფენილჰიდრაზონის ინდოლიზაცია პოლიფოსფორმჟავაში

ქიმიურ ჭიქაში ათავსებენ 1გ პ-ნიტროაცეტოფენონის ფენილჰიდრაზონს. უმატებენ 20გ პოლიფოსფორმჟავას და აცხელებენ მუდმივი მორევის პირობებში. 40°C-ზე ამოწმებენ ქრომატოგრაფიულად, შეიმჩნევა პროდუქტის წარმოქმნა. ტემპერატურა აჰყავთ 75°C-მდე რის შედეგადაც 20 წუთში მთავრდება რეაქცია. მიღებულ პროდუქტს ლექავენ წყალში და ფილტრავენ. შემდეგ აკრისტალევენ ბენზოლიდნ და ასუფთავებენ სვეტზე, ელუენტი-ბენზოლი. მიღებულია 0.79გ 2-პ-ნიტროფენილინდოლი (22).



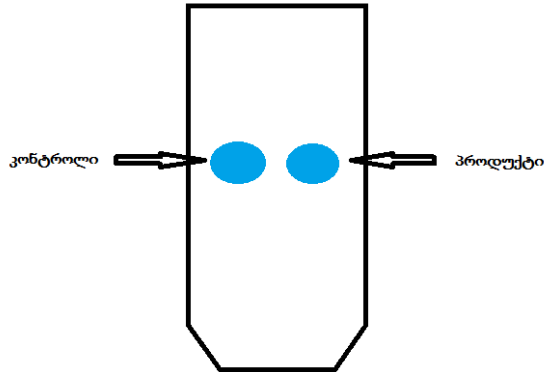
პ-ამინოაცეტოფენონის (13) ფენილჰიდრაზონის ინდოლიზაცია პოლიფოსფორმჟავაში

ქიმიურ ჭიქაში ათავსებენ 1გ პ-ამინოაცეტოფენონს და 0,8 მლ ფენილჰიდრაზონს და ურევენ ერთგვაროვანი მასის მიღებამდე. უმატებენ 20გ პოლიფოსფორმჟავას და აცხელებენ მუდმივი მორევის პირობებში. 40°C-ზე ამოწმებენ ქრომატოგრაფიულად, პროდუქტი წარმოიქმნება. ტემპერატურა აჰყავთ 50-55°C-მდე რის შედეგადაც სარეაქციო ნარევი მუქდება შემდეგ კი კვლავ ღიავდება. რეაქციის დამთავრებას ამოწმებენ ქრომატოგრაფიულად - საწყისი ჰიდრაზონის შესაბამისი ლაქის გაქრობით. მიღებულ პროდუქტს ლექავენ წყალში და ფილტრავენ.



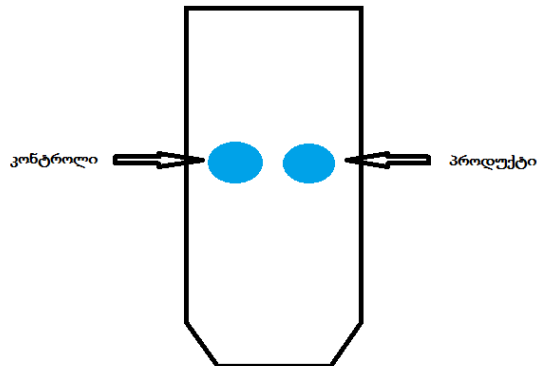
მ-ამინოაცეტოფენონის (14) ფენილჰიდრაზონის ინდოლიზაცია პოლიფოსფორმჟავაში

ქიმიურ ჭიქაში ათავსებენ 1გ მ-ამინოაცეტოფენონს და 0,8 მლ ფენილჰიდრაზინს, ურევენ ერთგვაროვანი მასის მიღებამდე. უმატებენ 20გ პოლიფოსფორმჟავას და აცხელებენ მუდმივი მორევის პირობებში. 40°C-ზე ამოწმებენ ქრომატოგრაფიულად, პროდუქტი წარმოიქმნება. ტემპერატურა აჰყავთ 75°C-მდე რის შედეგადაც რეაქცია 15 წუთში მთავრდება. მიღებულ პროდუქტს ლექავენ წყალში და ფილტრავენ.



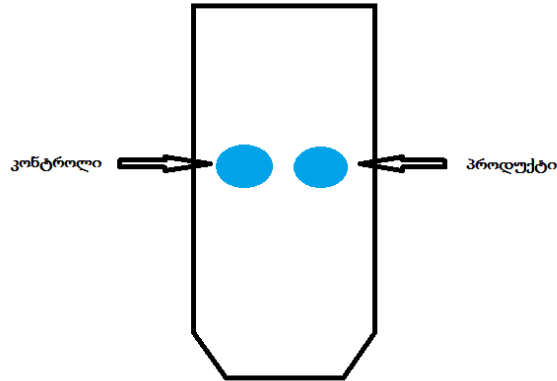
2,4-დიჰიდროქსიაცეტოფენონის (16) ფენილჰიდრაზონის ინდოლიზაცია პოლიფოსფორმჟავაში

ქიმიურ ჭიქაში ათავსებენ 1,52გ 2,4-დიჰიდროქსიაცეტოფენონს და 1მლ ფენილჰიდრაზინს, ურევენ ერთგვაროვანი მასის მიღებამდე. უმატებენ 25გ პოლიფოსფორმჟავას და აცხელებენ მუდმივი მორევის პირობებში. პროდუქტის ლაქა ჩნდება 80°C-ზე. აცხელებენ 120°C-მდე. რეაქცია სხვა ფენილჰიდრაზონების ციკლიზაციასთან შედარებით დიდხანს (30 წთ) გრძელდება. პროდუქტს ლექავენ წყალში და ფილტრავენ. მიიღება მუქი ფერის ნალექი, რომელიც ძირითადად შეფისულია.



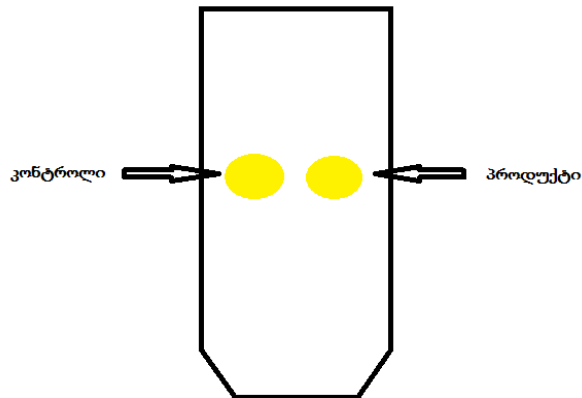
3,5-დიჰიდროქსიაცეტოფენონის (17) ფენილჰიდრაზონის ინდოლიზაცია პოლიფოსფორმჟავაში

ქიმიურ ჭიქაში ათავსებენ 1გ 3,5-დიჰიდროქსიაცეტოფენონს და 1მლ ფენილჰიდრაზონს. ურევენ ერთგვაროვანი მასის მიღებამდე. უმატებენ 20გ პოლიფოსფორმჟავას და აცხელებენ მუდმივი მორევის პირობებში. პროდუქტის ლაქა ჩნდება 65°C-ზე. აცხელებენ 75°C-მდე. რეაქციას აგრძელებენ ჰიდრაზონის დახარჯვამდე (20წთ). მიღებულ პროდუქტს ლექავენ წყალში და ფილტრავენ.



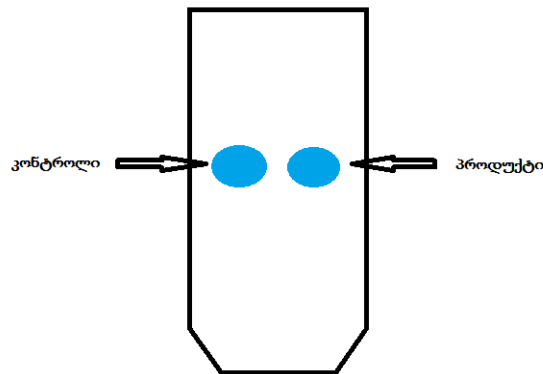
პ-ნიტროაცეტოფენონის (12) ფენილჰიდრაზონის ინდოლიზაცია პოლიფოსფორმჟავას ესტერებში

ქიმიურ ჭიქაში ათავსებენ 0,255გ პ-ნიტროაცეტოფენონის ფენილჰიდრაზონს. უმატებენ 6გ პოლიფოსფორმჟავას ესტერებს და აცხელებენ მუდმივი მორევის პირობებში. რეაქციის დაწყება შეიმჩნევა 60°C-ზე ქრომატოგრამაზე ყვითლად მნათი ლაქის წარმოქმნით. რეაქცია გრძელდება ნახევარი საათის განმავლობაში, უფრო მაღალ ტემპერატურაზე იწყება შეფისვა. მიღებულ პროდუქტს ლექავენ წყალში და ფილტრავენ.



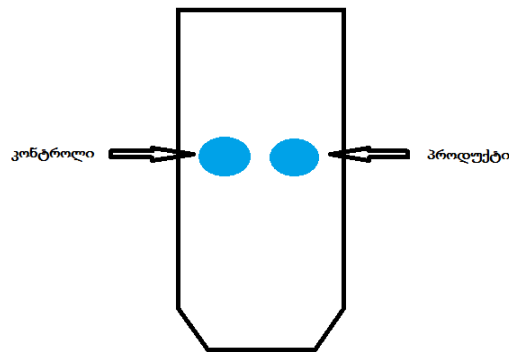
პ-ამინოაცეტოფენონის (13) ფენილჰიდრაზონის ინდოლიზაცია პოლიფოსფორმჟავას ესტერებში

ქიმიურ ჭიქაში ათავსებენ 0,27 გ პ-ამინოაცეტოფენონს, 0,2 მლ ფენილჰიდრაზინს, უმატებენ 10გ პოლიფოსფორმჟავას ესტერებს და აცხელებენ მუდმივი მორევის პირობებში. რეაქციის დაწყება შეიმჩნევა 70°C-ზე ქრომატოგრამაზე ლურჯი მნათი ლაქის წარმოქმნით. რეაქცია გრძელდება ნახევარი საათის განმავლობაში 80°C-ზე, შემდეგ იწყება შეფისვა. მიღებულ პროდუქტს ლექავენ წყალში და ფილტრავენ.



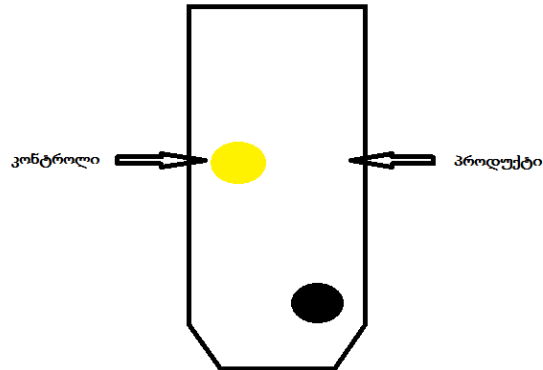
მ-ამინოაცეტოფენონის (14) ფენილჰიდრაზონის ინდოლიზაცია პოლიფოსფორმჟავას ესტერებში

ქიმიურ ჭიქაში ათავსებენ 0,27გ მ-ამინოაცეტოფენონს, 0,2 მლ ფენილჰიდრაზინს, უმატებენ 10გ პოლიფოსფორმჟავას ესტერს და აცხელებენ მუდმივი მორევის პირობებში. რეაქციის დაწყება შეიმჩნევა 55°C-ზე ქრომატოგრამაზე ლურჯი მნათი ლაქის წარმოქმნით. რეაქცია გრძელდება ნახევარი საათის განმავლობაში 80°C-ზე, შემდეგ იწყება შეფისვა. მიღებულ პროდუქტს ლექავენ წყალში და ფილტრავენ.



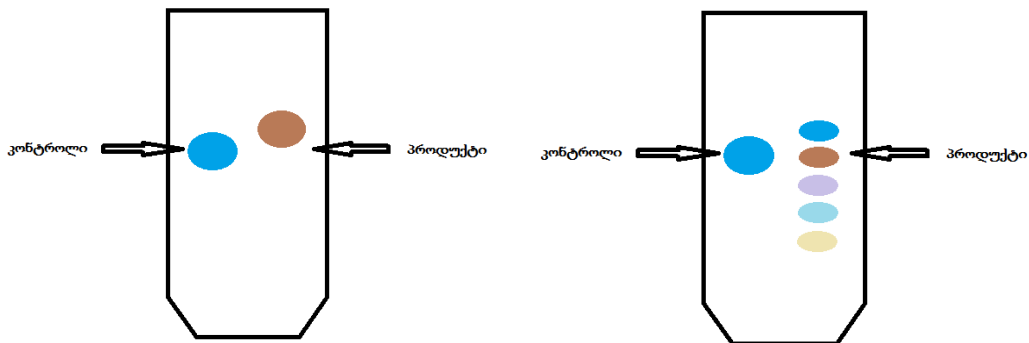
**პ-ნიტროაცეტოფენონის (12) ფენილჰიდრაზონის ინდოლიზაცია
ძმარმჟავასა და კონც. გოგირდმჟავაში**

სამყელა კოლბაში, რომელსაც მორგებული აქვს სარეველა, უკუმაცივარი და თერმომეტრი, ათავსებენ 1,275გ პ-ნიტროაცეტოფენონის ფენილჰიდრაზონს, 30მლ ყინულოვან ძმარმჟავასა და 2მლ გოგირდმჟავას. აცხელებენ სარეაქციო ნარევეს მუდმივი მორევის პირობებში და ქრომატოგრაფიულად ამოწმებენ 50°C-ზე, უარყოფით შედეგს იძლევა 75°C, 100°C და 118°C-ზეც (ძმარმჟავას დუღილისას). შესაბამისად ძმარმჟავასა და გოგირდმჟავაში ციკლიზაცია არ მიდის.



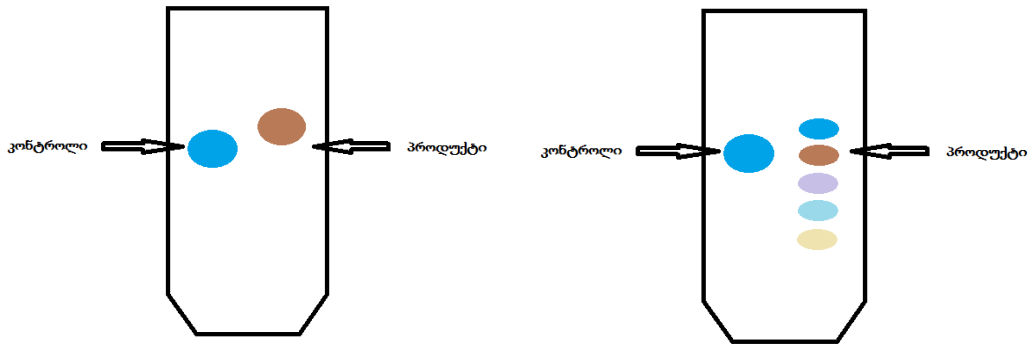
**პ-ამინოაცეტოფენონის (13) ფენილჰიდრაზონის ინდოლიზაცია
ძმარმჟავასა და კონც. გოგირდმჟავაში**

სამყელა კოლბაში, რომელსაც მორგებული აქვს სარეველა, უკუმაცივარი და თერმომეტრი, ათავსებენ 0,27გ პ-ამინოაცეტოფენონსა და 0,2მლ ფენილჰიდრაზონს, ხსნიან 20მლ ყინულოვან ძმარმჟავაში და უმატებენ 1მლ გოგირდმჟავას. აცხელებენ ადუღებამდე მუდმივი მორევის პირობებში. 113°C-ზე შეიმჩნევა საწყისი ჰიდრაზონის ლაქა ქრომატოგრამაზე. რამდენიმე საათის განმავლობაში დუღილის შედეგად წაერმოიქმნება ნარევი, მათ შორის მიზნობრივი პროდუქტი. ქრომატოგრამაზე შეიმჩნევა რამდენიმე განსხვავებული შეფერილობის ლაქა.



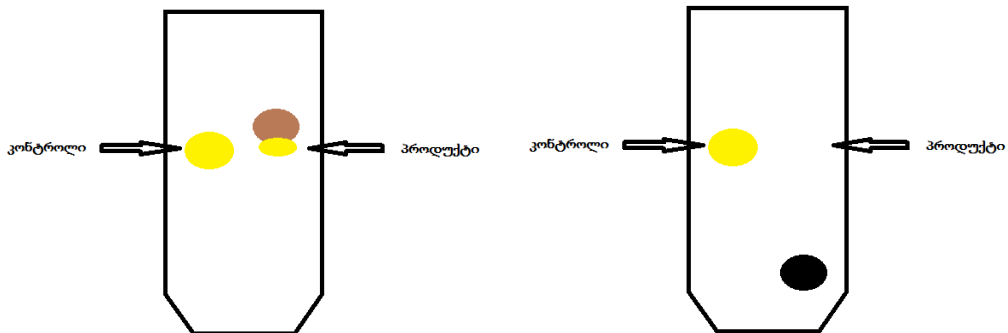
**მ-ამინოაცეტოფენონის (14) ფენილჰიდრაზონის ინდოლიზაცია
ძმარმჟავასა და კონც. გოგირდმჟავაში**

სამყელა კოლბაში, რომელსაც მორგებული აქვს სარეველა, უკუმაცივარი და თერმომეტრი, ათავსებენ 0,27გ მ-ამინოაცეტოფენონსა და 0,2მლ ფენილჰიდრაზონს, ხსნიან 20მლ ცინულოვან ძმარმჟავაში და უმატებენ 2მლ გოგირდმჟავას. აცხელებენ ადუღებამდე მუდმივი მორევის პირობებში. შეიმჩნევა სეწყისი ჰიდრაზონის ლაქა ქრომატოგრამაზე. ორი საათის განმავლობაში დუდილის შედეგად წაერმოიქმნება ნარევი, მათ შორის მიზნობრივი პროდუქტი. ქრომატოგრამაზე შეიმჩნევა რამდენიმე განსხვავებული შეფერილობის ლაქა.



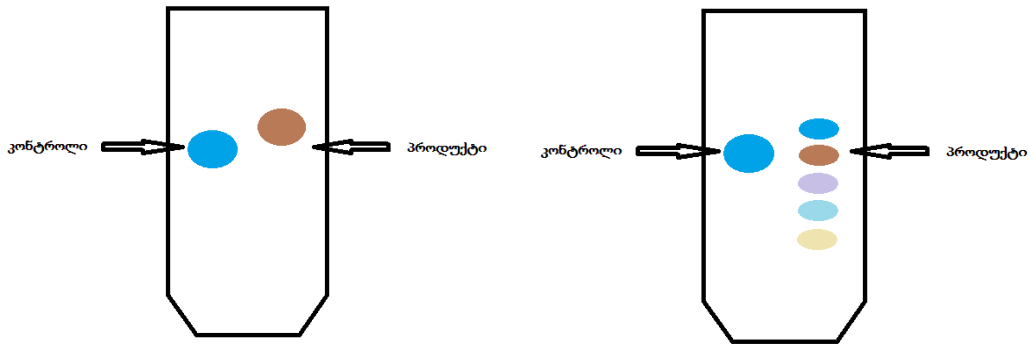
**პ-ნიტროაცეტოფენონის (12) ფენილჰიდრაზონის ინდოლიზაცია
აბსოლუტურ სპირტსა და კონც. გოგირდმჟავაში**

სამყელა კოლბაში, რომელსაც მორგებული აქვს სარეველა, უკუმაცივარი და თერმომეტრი, ათავსებენ 3 მმოლ პ-ნიტროაცეტოფენონის ფენილჰიდრაზონს და ხსნიან 20მლ აბსოლუტურ ეთანოლში, უმატებენ 2მლ კონც. გოგირდმჟავას. სარეაქციო ნარევის აცხელებენ ადუღებამდე (81°C) მუდმივი მორევის პირობებში, საათნახევრის შემდეგ დუდილის ტემპერატურის ასაწევად კვლავ უმატებენ 4მლ გოგირდმჟავას, 98⁰-102⁰C-ზე ორი საათის განმავლობაში დუდილის შემდეგ ციკლიზაციის პროდუქტი წარმოიქმნება, რომელიც მალევე იფისება.



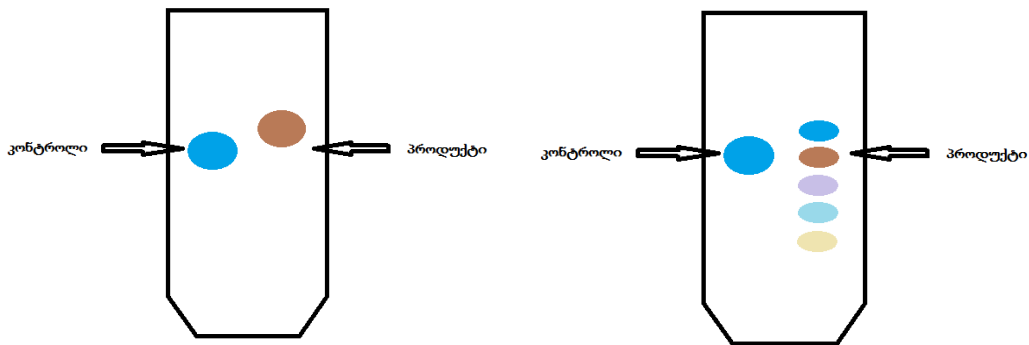
**პ-ამინოაცეტოფენონის (13) ფენილჰიდრაზონის ინდოლიზაცია
აბსოლუტურ სპირტსა და კონც. გოგირდმჟავაში**

სამყელა კოლბაში, რომელსაც მორგებული აქვს სარეველა, უკუმაცივარი და თერმომეტრი, ათავსებენ 0,27გ მ-ამინოაცეტოფენონსა და 0,2მლ ფენილჰიდრაზინს, ხსნიან 15მლ აბსოლუტურ სპირტში და უმატებენ 1მლ გოგირდმჟავას. აცხელებენ მუდმივი მორევის პირობებში. 70°C-ზე პროდუქტი არ წარმოიქმნება ამიტომ, კვლავ უმატებენ 1მლ გოგირდმჟავას. 82°C-ზე შეიმჩნევა პროდუქტის ლაქა ქრომატოგრამაზე. კვლავ უმატებენ 1 მლ გოგირდმჟავას, რაც ტემპერატურას წევს 92°C-მდე და ისევ 1მლ გოგირდმჟავას 112°C-მდე გასაცხელებლად. დუდილის შედეგად პროდუქტი გარდაიქმნება და ქრომატოგრამაზე გვამდევას რამდენიმე განსხვავებულ შეფერილობას.



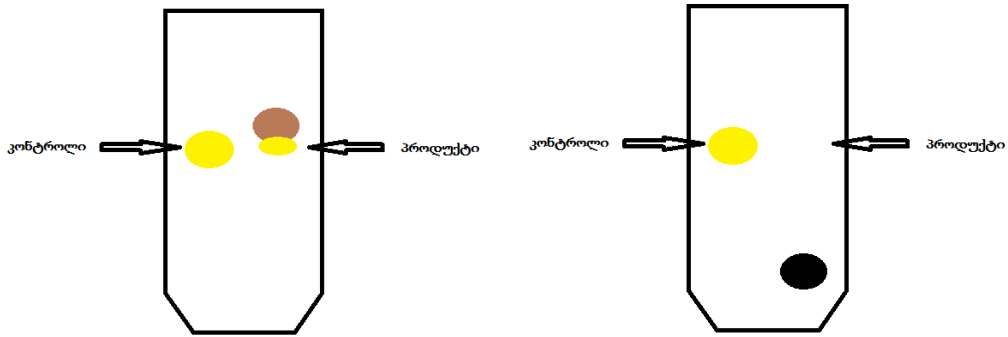
**მ-ამინოაცეტოფენონის (14) ფენილჰიდრაზონის ინდოლიზაცია
აბსოლუტურ სპირტსა და კონც. გოგირდმჟავაში**

სამყელა კოლბაში, რომელსაც მორგებული აქვს სარეველა, უკუმაცივარი და თერმომეტრი, ათავსებენ 0,27გ მ-ამინოაცეტოფენონსა და 0,2მლ ფენილჰიდრაზინს, ხსნიან 20მლ აბსოლუტურ სპირტში და უმატებენ 2მლ გოგირდმჟავას. სარეაქციო ნარევი ხურდება 40°C-მდე. შემდეგ აცხელებენ ადუღებამდე - 81-82°C-ზე ერთი საათის განმავლობაში, პროდუქტი არ წარმოიქმნება. კვლავ უმატებენ 2მლ გოგირდმჟავას, დუდილის ტემპერატურა იწევს 95°C-ზე. 45წთ დუდილის შემდეგ შეინიშნება რამდენიმე ლაქა. 2მლ გოგირდმჟავას დამატების შემდეგ ტემპერატურა იწევს 109°C-მდე, შედეგი არ იცვლება.



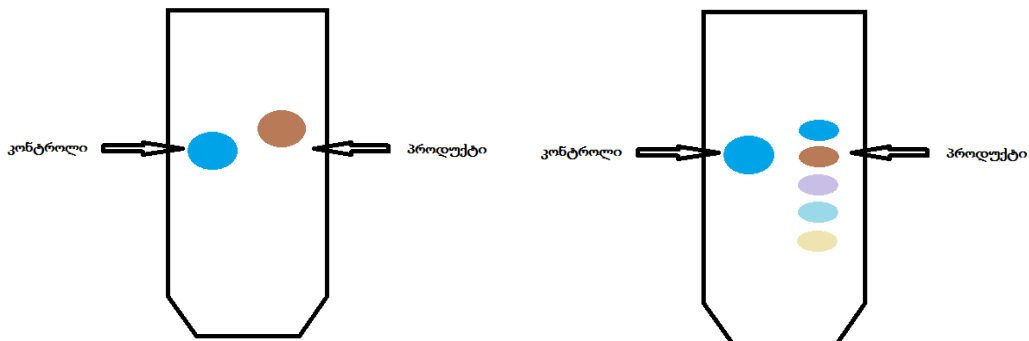
**პ-ნიტროაცეტოფენონის (12) ფენილჰიდრაზონის ინდოლიზაცია
ეთილენგლიკოლსა და კონც. გოგირდმჟავაში**

სამყელა კოლბაში, რომელსაც მორგებული აქვს თერმომეტრი, უკუმაცივარი და სარეველა, ათავსებენ 0,255გ პ-ნიტროაცეტოფენონის ფენილჰიდრაზონს ხსნიან 30-40მლ ეთილენგლიკოლში და უმატებენ 1:2 მოლური თანაფარდობით გოგირდმჟავას (0,1მლ). აცხელებენ მუდმივი მორევის პირობებში 118°C-ზე ხსნარი იცვალის შეფერილობას, მკვეთრდება. 125°C-ზე თანდათან მუქდება. 150°C-ზე შეიმჩნევა ციკლიზაციისთვის დამახასიათებელი მნათი მოყვითალო ფერი. ტემპერატურას ზრდიან ვიდრე ციკლიზაციის პროდუქტის წარმოქმნა არ შეწყდება. 160°C-ზე შეიმნევა უფრო მკვეთრი ნათება 175°C-ზე კი ნიმუში იფისება და ქრომატოგრამაზე ყვითლად მნათი ლაქა აღარ ჩანს.



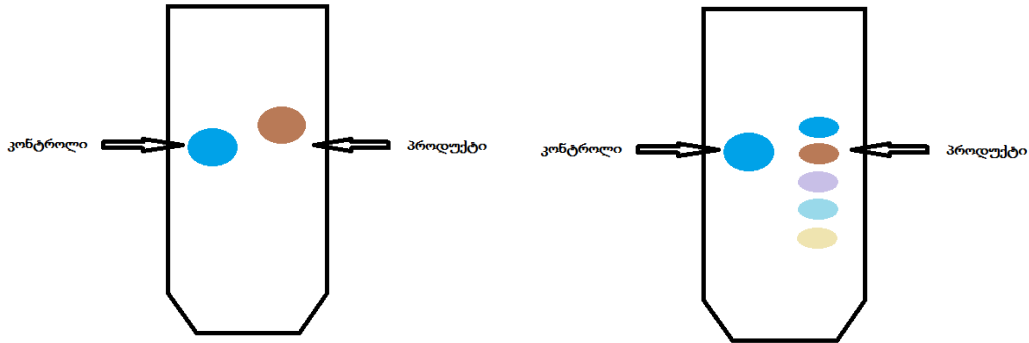
**პ-ამინოაცეტოფენონის (13) ფენილჰიდრაზონის ინდოლიზაცია
ეთილენგლიკოლსა და კონც. გოგირდმჟავაში**

სამყელა კოლბაში, რომელსაც მორგებული აქვს თერმომეტრი, უკუმაცივარი და სარეველა, ათავსებენ 0,27გ. პ-ამინოაცეტოფენონს და 0,2მლ ფენილჰიდრაზონს, ხსნიან 20მლ ეთილენგლიკოლში, შემდეგ უმატებენ 1მლ გოგირდმჟავას და აცხელებენ. პროდუქტი წარმოიქმნება 138°C-ზე: ქრომატოგრამაზე შეინიშნება პროდუქტისთვის დამახასიათებელი მნათი ცისფერი ლაქა. ტემპერატურის მომატებით და რამდენიმე საათის ცხელების შემდეგ ნივთიერება გარდაიქმნება და ქრომატოგრამაზე ჩნდება სხვადასხვა ფერის ლაქები.



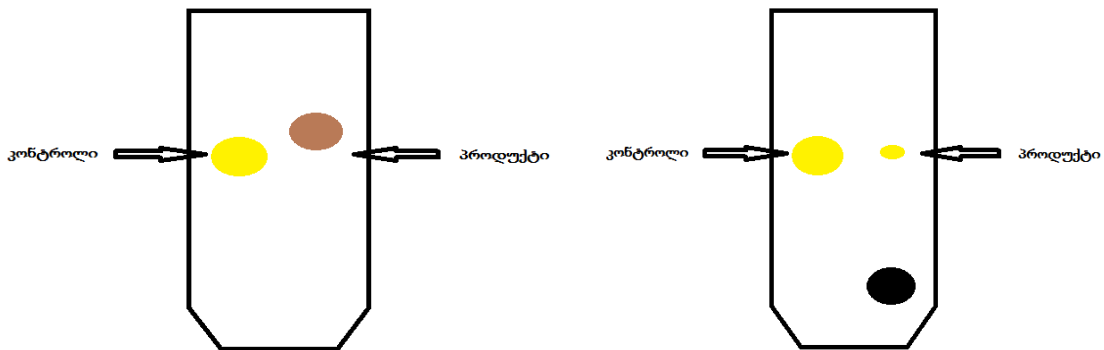
**მ-ამინოაცეტოფენონის (14) ფენილჰიდრაზონის ინდოლიზაცია
ეთილენგლიკოლსა და კონც. გოგირდმჟავაში**

სამყელა კოლბაში, რომელსაც მორგებული აქვს თერმომეტრი, უკუმაცივარი და სარეველა, ათავსებენ 0,27გ. მ-ამინოაცეტოფენონს და 0,2მლ ფენილჰიდრაზონს ხსნიან 20მლ ეთილენ-გლიკოლში, შემდეგ უმატებენ 2მლ გოგირდმჟავას და აცხელებენ ადუღებამდე. პროდუქტი წარმოიქმნება 130°C-ზე. 2 საათის განმავლობაში დუღილის შემდეგ გარდაიქმნება, შესაბამისად ქრომატოგრამაზე გვიჩვენებს სხვადასხვა ფერის ლაქებს.



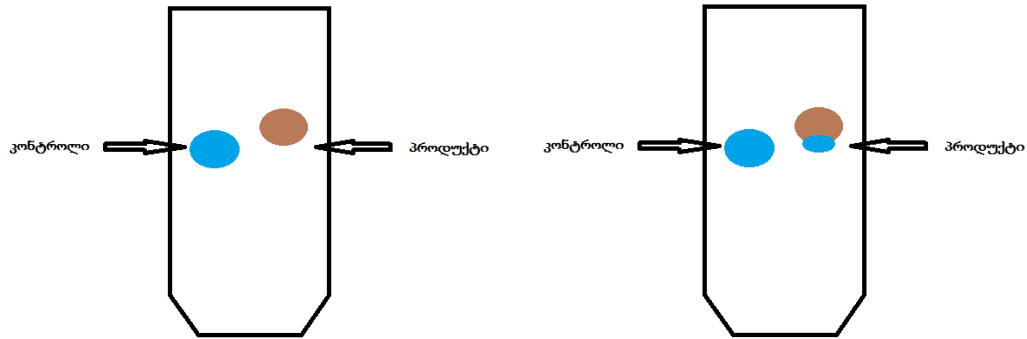
**პ-ნიტროაცეტოფენონის (12) ფენილჰიდრაზონის ინდოლიზაცია
ქლორწყალბადის სპირტხსნარში**

სამყელა კოლბაში, რომელსაც მორგებული აქვს თერმომეტრი, უკუმაცივარი და სარეველა, ათავსებენ 0,255გ პ-ნიტროაცეტოფენონის ფენილჰიდრაზონს, ხსნიან 15მლ აბსოლუტურ სპირტში და უმატებენ 5მლ ქლორწყალბადით გაჯერებულ სპირტს, აცხელებენ ადუღებამდე. 50°C-ზე ციკლიზაცია მიდის. ადუღებენ ორი საათის განმავლობაში, ციკლიზაცია მაინც არ ხდება. რამდენიმე დღე დაყოვნების შემდეგ ხსნარში შეინიშნება ნალექი, ქრომატოგრაფიული ანალიზის შედეგად შეინიშნება პროდუქტისთვის დამახასიათებელი მცირე ზომის მნათი ყვითელი ლაქა და შეფისული მასის მუქი არამნათი ლაქა სტარტზე.



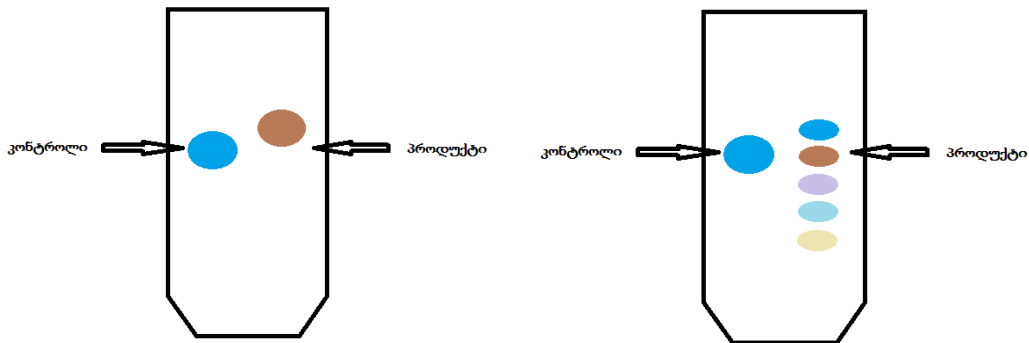
**პ-ამინოაცეტოფენონის (13) ფენილჰიდრაზონის ინდოლიზაცია
ქლორწყალბადის სპირტხსნარში**

სამყელა კოლბაში, რომელსაც მორგებული აქვს თერმომეტრი, უკუმაცივარი და სარეველა, ათავსებენ 0,27გ. პ-ამინოაცეტოფენონს და 0,2მლ ფენილჰიდრაზინს, ხსნიან 15მლ აბსოლუტურ სპირტში და უმატებენ 3მლ ქლორწყალბადიან სპირტს. 76°C-ზე სარეაქციო ნარევი იწყებს დუღილს, მაგრამ პროდუქტი არ წარმოიქმნება 81°C-ზე 15 წუთი დუღილის შედეგად შეიმჩნევა პროდუქტის წარმოქმნა, არძელეებენ ცხელებას 1 საათის განმავლობაში, ამოწმებენ ქრომატოგრაფიულად უ.ი. სხივებში შეინიშნება სუსტად მნათი ლაქა, რომელიც ერლიხის რეაგენტიტარ მჟღავნდება. 3 საათი განმავლობაში ცხელების შედეგად ქრომატოგრამა არ იცვლება.



**მ-ამინოაცეტოფენონის (14) ფენილჰიდრაზონის ინდოლიზაცია
ქლორწყალბადის სპირტხსნარში**

სამყელა კოლბაში, რომელსაც მორგებული აქვს თერმომეტრი, უკუმაცივარი და სარეველა, ათავსებენ 0,27გ. მ-ამინოაცეტოფენონს და 0,2მლ ფენილჰიდრაზინს, ხსნიან 20მლ აბსოლუტურ სპირტში და უმატებენ 5მლ ქლორწყალბადიან სპირტს. აცხელებენ 30 წუთის განმავლობაში 83°C-მდე, პროდუქტი არ შეინიშნება. აგრძელებენ ცხელებას, ვლავ ამოწმებენ ქრომატოგრაფიულად, წარმოიქმნება რამდენიმე ფერის ლაქა. სარეაქციო ნარევის აყოვნებენ 40-48 საათის განმავლობაში, ქრომატოგრაფია იგივე რჩება.



პ-ნიტროაცეტოფენონის (12) ფენილჰიდრაზონის ინდოლიზაციის რეაქცია სხვადასხვა არეში

$T (^{\circ}C)$	40 ^o C	50 ^o C	60 ^o C	70 ^o C	80 ^o C	90 ^o C	100 ^o C	120 ^o C	140 ^o C	160 ^o C
პოლიფოსფორმჟავა	Green	Green	Green	Green	Green	Black				
პოლიფოსფორმჟავას ესტერები	Red	Red	Green	Green	Green	Black				
ყინულოვანი ძმარმჟავა და გოგირდმჟავა	Red	Red	Red	Red	Red	Red	Black			
აბსოლიტური სპირტი და გოგირდმჟავა	Red	Red	Red	Red	Red	Red	Green	Black		
ქლორწყალბადის სპირტხსნარი	Red	Red	Red	Red	Red	Black				
ეთილენგლიკოლი და გოგირდმჟავა	Red	Red	Red	Red	Red	Red	Red	Red	Green	Black

აქ და შემდეგ:

წითელი ფერით მარკირებული - რეაქცია არ დაწყებულა;

მწვანე ფერით მარკირებული - რეაქცია მიმდინარეობს

შავი ფერით მარკირებული - ნარევი შეიფისა

პ-ამინოაცეტოფენონის (13) ფენილჰიდრაზონის ინდოლიზაციის რეაქცია სხვადასხვა არეში

$T (^{\circ}C)$	40 ^o C	50 ^o C	60 ^o C	70 ^o C	80 ^o C	90 ^o C	100 ^o C	120 ^o C	140 ^o C	160 ^o C
პოლიფოსფორმჟავა	Green	Green	Green	Green	Green	Black				
პოლიფოსფორმჟავას ესტერები	Red	Red	Green	Green	Green	Black				
ყინულოვანი ძმარმჟავა და გოგირდმჟავა	Red	Red	Red	Red	Red	Red	Black			
აბსოლიტური სპირტი და გოგირდმჟავა	Red	Red	Red	Red	Red	Red	Green	Black		
ქლორწყალბადის სპირტხსნარი	Red	Red	Red	Red	Red	Black				
ეთილენგლიკოლი და გოგირდმჟავა	Red	Red	Red	Red	Red	Red	Red	Red	Green	Black

მ-ამინოაცეტოფენონის (14) ფენილჰიდრაზონის ინდოლიზაციის რეაქცია სხვადასხვა არეში

$T (C^{\circ})$	40°C	50°C	60°C	70°C	80°C	90°C	100°C	120°C	140°C	160°C
პოლიფოსფორმჟავა	Green	Green	Green	Green	Green	Black				
პოლიფოსფორმჟავას ესტერები	Red	Red	Green	Green	Green	Black				
ყინულოვანი ძმარმჟავა და გოგირდმჟავა	Red	Red	Red	Red	Red	Red	Black			
აბსოლიტური სპირტი და გოგირდმჟავა	Red	Red	Red	Red	Red	Red	Green	Black		
ქლორწყალბადის სპირტხსნარი	Red	Red	Red	Red	Red	Black				
ეთილენგლიკოლი და გოგირდმჟავა	Red	Red	Red	Red	Red	Red	Red	Red	Green	Black

დასკვნა

1. შესწავლილია ე.ფიშერის რეაქციის მიმდინარეობა სხვადასხვა მაკონდენსირებელ არეში აცეტოფენონის ზოგიერთი ნაწარმის ფენილჰიდრაზონის მაგალითზე.
ნაჩვენებია, რომ პ-ნიტრო, მ- და მ-ამინოაცეტოფენონების ფენილჰიდრაზონებისათვის საუკეთესო მაკონდენსირებელ არეს წარმოადგენს პოლიფოსფორმჟავა.
2. შესწავლილია აცეტოფენონის ზოგიერთი ნაწარმის ფენილჰიდრაზონის ინდოლიზაციის რეაქციის საწყისი და ოპტიმალური ტემპერატურის დამოკიდებულება ჩამნაცვლებელი ჯგუფების ელექტრონულ ბუნებაზე.
დადგენილია, რომ აცეტოფენონის აქცეპტორული ჩამნაცვლებლები მკვეთრად ამცირებენ ინდოლიზაციის ტემპერატურას.
3. ნაჩვენებია, რომ პ-ამინო და პ-ჰიდროქსი ჩამნაცვლებლების შემთხვევაში ხდება სარეაქციო ნარევის ინტენსიური შეფისვა, რაც დაკავშირებულია შუალედური ქინოიდური სტრუქტურის წარმოქმნასთან.

გამოყენებული ლიტერატურა

1. a) Bayer A., Knop C.A. Ann. Chem. 1866, v. 140, p. 1; b) Bayer A. Ann. Chem. 1866, v. 140, p. 295.
2. a) Fischer E., Jourdan F. Chem. Ber. 1883, Bd. 16, S. 2241; b) Chem. Ber. 1884, Bd. 17, S. 559; c) Ann. Chem. 1886, v. 236, p. 116.
3. Bashford K. E., Cooper A. L., Kane P. D., Moody Ch. J., N-H Insertion reactions of rhodium carbenoids. Part 3. The development of a modified Bischler indole synthesis and a new protecting-group strategy for indoles. J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2002, 1, p.1672-1687.
4. Gribble G. W. Recent development in indole ring synthesis – methodology and applications. J. Chem. Soc. Perkin Trans. I, 2000, 1045-1075.
5. Sundberg R. J. Indoles, San Diego: Academic Press, 1996.
6. Samsoniya Sh. A., Chikvaidze I. Sh., Narindoshvili T. G. Derivatives of 2-phenylindole. Moscow: IBS Press, 2004, vol. 3, p. 219-259.
7. Inman M., Carbone A., Moody C.J. Two-Step Route to Indoles and Analogues from haloarenes: A Variation on the Fischer Indole Synthesis. – J.Org.Chem.2012v. 77, p. 1217-1282.
8. Кереселидзе Дж. А. Исследования в ряду некоторых фенилгидразонов и продуктов их превращения - Дисс...док. хим. наук, Тбилиси, 1994, - 168с.
9. Китаев Ю. П., Троепольская Т. В. Новые данные о механизме реакции индолизации, ХГС, 1978, №8, с. 1011-1027.
10. The Fischer Indole Synthesis, Robinson B., New York: Willey - Intersci, 1982, - 923p.
11. Химия индолов, Джулиен П., Меиер Э., Принти Э. - в кн. «Гетероциклические соединения», под ред. Р. Эльдерфильда, Москва: Ил. 1954, т. 3, с. 5-218.
12. Суворов Н. Н., Мамаев В. П., Родионов В. М. «Синтез производных индола из арилгидразонов (реакция Э. Фишера)». - в кн. «Реакции и методы исследования органических соединений» - Москва: изд. «ГНТИХЛ», 1959, т. 9, с. 7-154.
13. გოგრიტიანი ე.ო. ზოგიერთი 2-ფენილ-, 2-დიფენილ- და ბენზოლის ბირთვში არილ-ნანაცვლებული ინდოლები სინთეზი და კვლევა. - დისერტაცია ქიმ. მეცნ. კანდ. ... – თბილისი, 1995, - 165 გვ.
14. Китаев Ю. П., Синтезы гетероциклических соединений на основе реакции Э. Фишера. - Успехи химии, 1959, №3, с. 336-365.
15. Robinson B. - Chem. Rev., 1963, vol. 63, p.373.
16. Робинсон Б. «Современные исследования синтеза индолов реакцией Э. Фишера». - Успехи химии, 1971, т. 40, №8, с. 1435-1478.
17. Ishii H., Takeda H., Hagiwara T., Sakamoto M., Kogusuri K. Fischer Indolisation and Related Compounds. Part 21. Direction on the Cyclisation in the Fischer Indolisation of Ethyl Pyruvate 2-(p-or m-Substituted phenyl)phenylhydrazones. - J. Chem. Soc. Perkin Trans., I, 1989, p. 2407-2414.
18. Murakami Y. Watanabe T., Hagivara T., Ishii H. Fischer Indolization of Ethyl Pyruvate 2-[2-(Trifluoromethyl)phenyl]phenylhydrazone and New Insight into Mechanism of the Goldberg Reaction. - Chem. Pharm. Bull., 1995, vol. 43, №8, p. 1281-1286.
19. Ishii H., Sugiura T., Kogusuri K., Watanabe T., Murakami Y. Fischer Indolization and Its Related Compounds. XXIV. Fischer Indolization of Ethyl Pyruvate 2-(2-Methoxyphenyl)-phenylhydrazone - Chem. Pharm. Bull., 1991, vol. 39. №3, p. 572-578.
20. Carlin R. B., Wallace J. G., Fischer E. E. Studies of the Fischer Indole Synthesis. - J. Am. Soc., 1952, vol. 74, p.990-994.
21. Carlin R. B., Larson G. W. The Fischer Indole Synthesis. Halogen Interchange during the Zinc Halide Induced Fischer Reactions of Acetophenone 2,6-Dihalophenylhydrazones. - J. Am. Chem. Soc., 1957, vol. 79, p. 934-941.

22. Robinson J. M., Robinson R. A., New Synthesis Tetraphenylpyrrole. - J. Chem. Soc., 1918, Vol. 113, p. 639-645.
23. Грандберг И. И., Сорокин И. И. Направление циклизации фенилгидразонов и о-фениловых эфиров оксимов несимметричных кетонов в условиях реакции Фишера. - Успехи химии, 1974, т. 43, вып. 2, с. 266-293.
24. Kissman H. M., Farnsworth D. W., Witkop B. Fischer Indole Synthesis with Polyphosphoric Acid. - J. Am. Chem. Soc., 1952, vol. 74, №15, p. 3848-3849.
25. Al-Azawe Subhi, Sarkis G. Y. Synthesis and Spectral Characterization of 2-Substituted Indole Derivatives. - J. of Chem. and Engineering Data, 1973, vol. 18, №1, p. 109-111.
26. Мумладзе Э. А., Чикваидзе И. Ш., Самсония Ш. А., Козик Т. А., Суворов Н. Н. Синтез 2-(п-аминофенил)индола. - Сообщ. АН ГССР, 1985, т. 119, №2.
27. Каджришвили Д. О., Яшвили Н. М., Самсония Н. Ш. и др. Georg. Engineering News 2000, 111.
28. Чикваидзе И. Ш., Мумладзе Э. А., Самсония Ш. А., Курковская Л. Н., Кереселидзе Дж. А., Суворов Н. Н. «Бисиндолы. 29. Реакции электрофильного замещения в ряду 2,5'-бис-1Н-индола», Синтез и противомикробная активность новых производных 2-фенилindoла». - ХГС, 1992, №10, с. 1336-1341.
29. Самсония Ш. А., Чикваидзе И. Ш., Гогричiani Э. О., Ломадзе Н. Ш., Таргамадзе Н. Л. «Синтез новых бензоилпроизводных некоторых индольных систем.» - ХГС, 1994, №9, с. 1202-1205.
30. Гогричiani Э. О., Чикваидзе И. Ш., Джибладзе Л. И., Цотадзе М. Б., Самсония Ш. А., Суворов Н. Н. «Синтез некоторых арилиндолов» - ХГС, 1994, №10, с. 1351-1354.
31. Самсония Ш. А., Чикваидзе И. Ш., Гогричiani Э. О. ХГС, 1997, 611.
32. Narindoshvili T., Chikvaidze I., Samsoniya Sh. Bull. Georg. Acad. Sci. 1998, 157, p. 64.
33. Чикваидзе И. Ш., Мегрелишвили Н. Ш., Самсония Ш. А. и др. Хим. Фарм. Журн. 1998, 32, 30.
34. Samsoniya Sh., Chikvaidze I., Narimanidze N., Tsetsadze N. Proc. Georg. Acad. Sci. Chem. Series, 2003, 29, 222.
35. Пржевальский Н. М., Скворцова Н. С., Магедов И. В. Синтез 3-(N-ациламино)-2-фенилindoлов по Фишеру - ХГС, 2002, №9, С. 1210-1216.
36. Пржевальский Н. М., Скворцова Н. С., Магедов И. В. Синтез 1-, 5- и 7-замещённых 3-(N-ациламино)-2-фенилindoлов по Фишеру. - ХГС, 2003, №9, С. 189-195.
37. Чикваидзе И. Ш. Исследования в области несимметричных бисиндолов, арил- и пирролоиндолов, Дисс. Доктора хим. наук, Тбилиси – 1996.
38. Пржевальский Н. М., Скворцова Н. С., Магедов И. В. - Новые производные 3-аминоиндола. Синтез 2-арил(гетарил)-3-(3,5-диметил-1-пиразолил)индолов. - ХГС, 2004, №11, С. 1662-1669.
39. Кост А. Н., Свиридова Л. А., Голубева Г. А., Портнов Ю. Н. Химия Индола. XIV. Образование 1-(3-аминопропил)индолов из 1-Арилпиразолидинов. ХГС, 1970, №3, С. 371-376.
40. Портнов Ю. Н., Голубева Г. А. Гетероциклизация арилгидразидов кислот в производные 2-аминоиндола (Реакция Коста). ХГС, 1985, №9, с. 1155-1171.
41. Mohlau R. Uber die Einwirkung primarer aromatischer Aminbasen auf Acetophenonbromid - Ber., 1881, Bd. 14. s. 171-175.
42. Bischler A. Uber die Entstehung einiger substituierter Indole. - Ber., 1892, Bd. 25, s. 2860-2879.
43. Sundberg R. J., The Chemistry of Indoles, New York: Academic Press, 1970.
44. Houlihan W. J. Indoles. New York, 1972, vol. 3, p. 468.
45. Общая органическая химия, под ред. Р. Бартона и У. Оллиса, - Москва: «Химия», 1983, т. 4, - 724 с.
46. Remers W. A. In Heterocyclic Compounds, Houlihan W. J., Ed., New York: Wiley, 1972, vol. 25, p. 317.

47. Юровская М. А. «методы синтеза и химические свойства ароматических гетероциклических соединений», Москва – 2005, часть I.
48. Джоуль Дж. , Смит Г. Основы химии гетероциклических соединений – Москва: изд. «Мир», 1975, - 398 с.
49. Houlihan W. J., Parrino V. A., Uike Y. Litraton of N-(2-alkylphenyl)alkanamides and related compounds. A modified indole synthesis. – J. Org. Chem., 1981, vol. 46, №22, p. 4511-4515.
50. Orlemans E. O. M., Schreuder A. H., Conti P. G. M., Vorboom W., Reinhout D. N. Synthesis of 3-substituted indoles via a Modified Madelung Reaction. - Tetrah., 1987, vol. 43, №16, p. 3817-3826.
51. Chen H. G., Hoehstetter C., Knoched p. Mixed Copper, Zinc 2-Amino Benzylic Organometallics as Efficient Reagents for the Synthesis of Heterocycles. – Tetrah. Lett., 1989, vol. 30, №36, p. 4795-4798.
52. Takahachi M., Suga D., Synthesis, 1988, p.986.
53. Dann O., Ruff J., Wolff H. P., Ann. Chem. 1984, p. 409.
54. Sinhababu A. K., Borchardt R. T. Silica Gel Assisted Reductive Cyclization of Alkoxy-2,β-dinitrostyrenes to Alkoxyindoles - J. Org. Chem. 1983, vol. 48, №19, p. 3347-3349.
55. Пржевальский Н. М., Грандберг И. И., Ключев Н. А. индолы. XLIX. Прямое подтверждение протекания синтеза индолов по Фишеру по схеме сигматропной [3,3']-перегруппировки. - Интернациональный Журнал – Химия Гетероциклических Соединений, 1976, №8, с. 1065-1071.
56. Пржевальский Н. М., Клецкий М.Е., Грандберг И. И., Костромина Л. К. Механизм реакции Фишера. Перегруппировка N-метилфенилгидразона циклогексанона и N,N-диметил-N-фенил-N'-(1-циклогексенил)гидразина в 9-метил-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол. – Интернациональный Журнал – Химия Гетероциклических Соединений, 1985, №6, с. 779-787.
57. Пржевальский Н. М., Костромина Л. К., Грандберг И. И. Новые данные о механизме синтеза индолов по Фишеру. - Интернациональный Журнал – Химия Гетероциклических Соединений, 1988, №7, с. 867-880.
58. Humprey G. R., Kuethe J. T., Practical Methodologies for the Synthesis of Indoles – Chem. Rev. 2006, 106, 2875-2911.
59. Кереселидзе Дж.А., Самсония Ш.А., Циколия М.А. Новая схема механизма индолизации по Фишеру. - Интернациональный Журнал – Химия Гетероциклических Соединений, 1995, №8, с. 1092-1103.
60. Nihan Celebi-Olcum, Boal B. W., Hutters A. D., Garg N. K., Houk K. N. Why Do Some Fischer Indolizations Fail? – J. Am. Chem. Soc. 2011, v. 133(15), p. 5752-5.
61. а) Суворов Н.Н., Шкилькова В.Н., Подхалюзина Н.Я. Гетерогенно-каталитическая циклизация арилгидразонов в индолы. - Интернациональный Журнал – Химия Гетероциклических Соединений, 1988, №11, с.1443-1452; б) А. с. 262904 СССР. Суворов Н.Н., Шкилькова В.Н., Авраменко В. Г. - Б. И. – 1970 - №7 – С. 28. с) А. с. 279619 СССР. Суворов Н.Н., Шкилькова В.Н., Авраменко В. Г., Замышляева Л. И. - Б. И. - 1970 - №27 – С. 30
62. Кереселидзе Дж.А., Самсония Ш.А., Чикваидзе И.Ш., Циколия М.А., Суворов Н.Н. К вопросу об изучении процесса разрыва связи N-N в реакции индолизации арилгидразонов по Э. Фишеру. Журнал Органической Химии, 1991, т.27, №6, с.1365-1366.
63. Кереселидзе Дж.А., Раевский Н.И., Самсония Ш.А., Чикваидзе И.Ш., Суворов Н.Н. Производные индола 137. Квантовохимическое изучение конформации некоторых фенилгидразонов и их энгидразиновх таутомеров. Интернациональный Журнал – Химия Гетероциклических Соединений, 1991, №8, с. 1038-1040.

64. Samsoniya Sh. A., Chikvaidze I. Sh., Kadzhrishvili D. O., Barbakadze N. N., Narimanidze N. O. Indole derivatives. Some aspects of E. Fisher reaction. International Journal – Chemistry of Heterocyclic Compounds, 2010, v. 46, №6, p.765–767.