

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

دانشگاه پیام نور

پایان نامه

برای دریافت درجه کارشناسی ارشد
در رشته شیمی (گرایش آلی)

دانشکده: علوم پایه

گروه علمی: شیمی

عنوان پایان نامه :

اکسیداسیون شیمیایی کتکول و مشتقات آن در حضور ایندول

استاد راهنما:

دکتر اسماعیل تماری

استاد مشاور:

دکتر عبدالحسین مسعودی

نگارش:

ملیحه کسری

آبان ۱۳۸۷

چکیده:

در این پروژه اکسیداسیون کتکولهای مختلف در حضور ایندول بررسی شد. کتکول با از دست دادن دو الکترون و دو پروتون به کینون مربوطه تبدیل می شود که در این واکنش اکسایشی ترکیباتی الکترون دوست هستند، از طرفی ایندول دارای خاصیت نوکلئوفیلی است. از پتاسیم هگزا سیانو فرات II به عنوان معرف اکسید کننده استفاده شد پتانسیل شیمیایی آن به گونه ای است که می تواند کتکول ها را در محدوده pH های خنثی اکسید کند بدون آن که ایندول را اکسید کند در واقع یک اکسایش انتخابی انجام می گیرد. کتکول ها پس از اکسایش توسط پتاسیم هگزا سیانو فرات II در بافر فسفات pH=۶ به کینون مربوطه تبدیل شده، سپس ایندول طی یک واکنش افزایش اوه مایکل به کینون افزوده شده. ترکیبات سنتز شده توسط روش های FT-IR، ¹HNMR، ¹³CNMR و MS شناسایی شده اند. این واکنش نیز بصورت الکتروشیمیایی در جریان ثابت انجام شد. مقایسه بازده محصولات نشان داد که روش شیمیایی به علت اکسایش انتخابی بوسیله پتاسیم هگزا سیانو فرات II روش بهتری است

چکیده.....i

فصل اول: مقدمه

- ۱-۱- اهمیت مطالعه مشتقات کتکول و کینون.....۲
- ۱-۲- واکنش های افزایشی به گروه های کربونیلی α و β سیر نشده.....۳
- ۱-۲-۱- واکنش مایکل.....۴

فصل دوم: تئوری و بررسی منابع

- ۱-۲- ایندول در بدن.....۸
- ۲-۲- خواص شیمیایی ایندول.....۸
- ۳-۲- اکسیداسیون ایندول.....۱۰
- ۴-۲- واکنش های ایندول.....۱۲
- ۲-۴-۱- جانشینی الکتروفیلی.....۱۳
- ۲-۴-۲- واکنش مایکل.....۱۳
- ۲-۵- جفت شدن شیمیایی ایندول با هیدروکینون ها.....۱۳
- ۲-۶- بررسی رفتار شیمیایی کتکول.....۱۸
- ۲-۷- بررسی منابع.....۲۰
- ۲-۸- مزایای روش های الکتروشیمیایی از نگاه شیمی سبز.....۳۶
- ۲-۹- الکتروستنتز.....۳۶
- ۲-۹-۱- برخی مزایای واکنش های الکتروستنتز.....۳۷
- ۲-۱۰- تعریف واکنش های الکتروشیمیایی.....۳۷
- ۲-۱۱- انواع واکنش های الکتروشیمیایی.....۳۸
- ۲-۱۱-۱- اکسیداسیون آندی.....۳۸
- ۲-۱۱-۲- احیای کاتدی.....۳۸
- ۲-۱۲- روش های الکتروستنتز.....۳۸
- ۲-۱۲-۱- الکترولیز در پتانسیل ثابت.....۳۸
- ۲-۱۲-۲- الکترولیز در جریان ثابت.....۳۹
- ۲-۱۳- مراحل واکنش الکتروستنتز.....۴۱
- ۲-۱۳-۱- مرحله انتقال الکترون (E).....۴۱
- ۲-۱۳-۲- مرحله انجام واکنش شیمیایی (C).....۴۱

۴۱	۱۴-۲- مطالعه مکانیسم واکنش ها.....
۴۱	۱-۱۴-۲- مکانیسم EC.....
۴۲	۲-۱۴-۲- مکانیسم ECE.....
۴۳	۳-۱۴-۲- مکانیسم ECEC.....
۴۴	۱۵-۲- عوامل موثر در الکتروستتر.....
۴۴	۱-۱۵-۲- پتانسیل الکتروود.....
۴۴	۲-۱۵-۲- الکتروولیت.....
۴۵	۳-۱۵-۲- حلال.....
۴۵	۴-۱۵-۲- جنس الکتروود.....
۴۶	۱۶-۲- ولتامتری.....
۴۷	۱-۱۶-۲- ولتامتری چرخه‌ای.....
۴۸	۲-۱۶-۲- کاربرد ولتامتری چرخه‌ای.....

فصل سوم: کارهای تجربی

۵۰	۱-۳- مواد شیمیایی.....
۵۰	۲-۳- دستگاه‌ها.....
۵۰	۳-۳- تهیه محلول‌ها و بافرهای مورد استفاده.....
۵۱	۴-۳- اکسید کننده مناسب کتکول‌ها.....
۵۲	۵-۳- خصوصیات و سهولت روش پیشنهادی.....
۵۲	۶-۳- اکسیداسیون شیمیایی کتکول و مشتقات آن در حضور ایندول.....
۵۳	۷-۳- بررسی های الکتروشیمیایی.....
۵۳	۱-۷-۳- بهینه سازی pH در حضور ایندول.....
۵۳	۱-۱-۷-۳- بررسی رفتار الکتروشیمیایی ۲و ۵- دی هیدروکسی بنزوئیک اسید در pH های مختلف.....
۵۸	۱-۲-۷-۳- بررسی رفتار الکتروشیمیایی ۳- متوکسی کتکول در pH های مختلف.....
۶۴	۱-۳-۷-۳- بررسی رفتار الکتروشیمیایی ۴- متیل کتکول در pH های مختلف.....
۷۰	۱-۴-۷-۳- بررسی رفتار الکتروشیمیایی کتکول در pH های مختلف.....
۷۵	۸-۳- الکترو سنتز در جریان ثابت.....

فصل چهارم: بحث و نتیجه گیری

۴-۱- اکسیداسیون شیمیایی ۲ و ۵- دی هیدروکسی بنزوئیک اسید توسط $K_3Fe(CN)_6$ در

حضور ایندول..... ۷۷

۴-۲- اکسیداسیون شیمیایی ۳- متوکسی کتکول توسط $K_3Fe(CN)_6$ در حضور ایندول..... ۸۲

۴-۳- اکسیداسیون شیمیایی ۴- متیل کتکول توسط $K_3Fe(CN)_6$ در حضور ایندول..... ۸۷

۴-۴- اکسیداسیون شیمیایی کتکول توسط $K_3Fe(CN)_6$ در حضور ایندول..... ۹۲

۴-۵- مقایسه راندمان واکنش از طریق اکسیداسیون شیمیایی و اکسیداسیون الکتروشیمیایی..... ۹۵

۴-۶- نتیجه گیری..... ۹۶

پیوست

۹۸.....	طیف شماره (۱): طیف $^1\text{HNMR}$ ترکیب 1C
۹۹.....	طیف شماره (۲): طیف $^{13}\text{CNMR}$ ترکیب 1C
۱۰۰.....	طیف شماره (۳) : طیف IR ترکیب 1C
۱۰۱.....	طیف شماره (۴): طیف MS ترکیب 1C
۱۰۲.....	طیف شماره (۵) : طیف $^1\text{HNMR}$ ترکیب 2C
۱۰۳.....	طیف شماره (۶): طیف $^{13}\text{CNMR}$ ترکیب 2C
۱۰۴.....	طیف شماره (۷): طیف IR ترکیب 2C
۱۰۵.....	طیف شماره (۸) : طیف MS ترکیب 2C
۱۰۶.....	طیف شماره (۹): طیف $^1\text{HNMR}$ ترکیب 3C
۱۰۷.....	طیف شماره (۱۰): طیف $^{13}\text{CNMR}$ ترکیب 3C
۱۰۸.....	طیف شماره (۱۱): طیف IR ترکیب 3C
۱۰۹.....	طیف شماره (۱۲): طیف MS ترکیب 3C
۱۱۰.....	طیف شماره (۱۳): طیف IR ترکیب 4C
۱۱۱.....	طیف شماره (۱۴): طیف MS ترکیب 4C

در سال های اخیر رشد وسیعی در مطالعه واکنش بین کینون های حاصل از اکسیداسیون کتکول ها و سایر نوکلئوفیل ها به دلیل اهمیت مکانیسمی و سنتزی این ترکیبات مشاهده می شود. تعداد زیادی از کینون ها با تنوع ساختاری زیاد در طبیعت تولید می شوند. تعدادی از آنها نقش مهمی را در انتقال الکترون در سیستم های حلقوی زنده ایفا می کنند [۴-۱].

کتکول ها به طور گسترده در محیط زیست به خصوص به عنوان سازندگان اصلی گیاهان خوراکی استفاده می شوند. همچنین کتکول در دامنه گسترده ای کاربرد دارد، برای مثال در عکاسی، رنگ کردن خز، تولید لاستیک و پلاستیک و در صنعت داروسازی استفاده می شود [۵]. مشتقات کتکول نیز نقش مهمی را در فرایندهای سوخت و ساز پستانداران ایفا می کنند [۶]. بنابراین رفتارهای الکتروشیمیایی کتکول در حضور نوکلئوفیل ها و در برخی موارد سنتز گروه جدیدی از ترکیبات مورد توجه بوده است. واکنش های کتکول ها و هیدروکینون ها غالباً شامل اکسیداسیون آنها به کینون ها و واکنش های افزایشی با نوکلئوفیل می باشد [۹-۷].

علاوه بر کتکول و مشتقات تک استخلافی آن ($\text{OCH}_3, \text{CH}_3, \dots$)، کتکول آمین ها نیز رفتار قابل توجهی از خود نشان می دهند. ترکیبات کتکول آمین ها نیز گروهی از ترکیبات هستند که خواص دارویی دارند. علت اصلی توجه به این گروه از کتکول ها این است که برخی از این ترکیبات در فرایندهای انتقال عصبی در بدن دخالت دارند.

از میان کتکول آمین ها، ال دوپا، دوپامین و متیل دوپا مورد توجه قرار گرفته اند. دوپامین به عنوان پیش ماده ای برای نوراپی نفرین در درمان حالات شوک عصبی استفاده می شود. ال دوپا پیش ماده دوپامین است که برای کنترل نشانه های بیماری پارکینسون استفاده می شود و متیل دوپا نیز به متیل دوپامین و متیل نوراپی نفرین تبدیل می شود که در درمان فشار خون بالا استفاده می شود [۱۰].

کتکول آمین به طور گسترده به وسیله برخی از آنزیم های اکسید کننده مانند سیتوکروم و پروکسایدها به ارتوکینون ها اکسید می شود. در میان کتکول ها، ۴-آلکیل کتکول ها نیز خواص ویژه ای دارند. یک نمونه ساده از ۴-آلکیل کتکول ها، ۴-متیل کتکول است که خواص بیولوژی ویژه ای از خود نشان می دهد. ارتوکینون های تشکیل شده از این ترکیبات به شکل توتومری به کینون متید تبدیل می شوند. این گونه ها بسیار الکتروفیل تر از ارتوکینون ها هستند و می توانند بسیاری از نوکلئوفیل ها را به دام بیاورند.

۱-۱- اهمیت مطالعه مشتقات کتکول و کینون

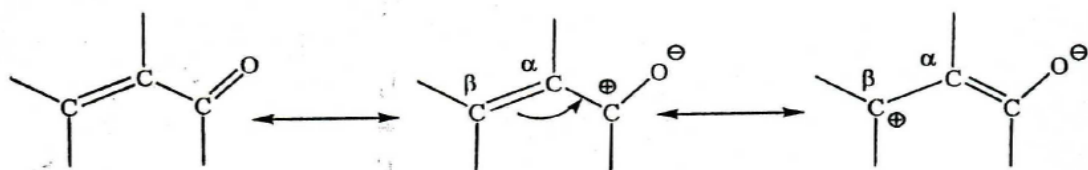
به طور کلی دی‌آل‌های آروماتیک و از آن جمله ارتو و پارا دی هیدروکسی بنزن‌ها به خاطر دارا بودن دوام هیدروژن قابل تعویض در ساختار خود به عنوان مولکول‌های فعال بیولوژیکی عمل می‌کنند و می‌توانند خواص آنتی‌اکسیدانی داشته باشند [۱۱, ۱۲].

اکسید شدن کتکول منجر به تولید ترکیبات کینونی می‌شود که تعداد زیادی از آنها با ساختارهای بزرگ و متنوع در طبیعت یافت شده‌اند. برخی از کینون‌ها نقش مهمی را در زنجیره ردوکس انتقال الکترون در سیستم‌های زنده ایفا می‌کنند. همچنین برخی از داروهای ضد سرطان مانند داکسی‌روبیسین^۱، دامونوروبیسیسین^۲ و متیومایسین^۳ شامل ترکیبات کینونی هستند [۱۳-۱۵].

-
- 1- Doxorubicin
 - 2- Danorubicin
 - 3- mitomycin

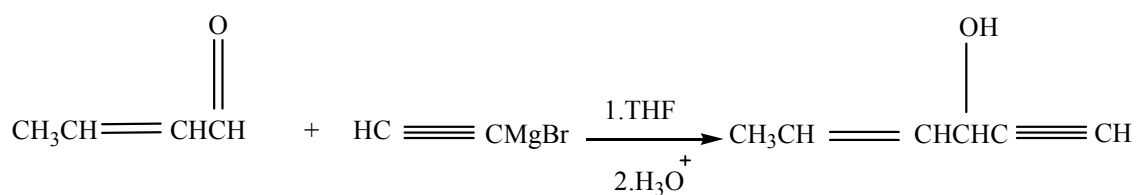
۱-۲- واکنش‌های افزایشی به گروه‌های کربونیلی α و β سیر نشده [۱۶].

یکی از واکنش‌های مهم شیمی‌آلی افزایش یک گونه نوکلئوفیلی به یک پیوند دوگانه الکتروفیلی می‌باشد. این واکنش‌ها برای گستره‌ی زیادی از انولات‌ها و انامین‌ها کاربرد دارد. بخش الکتروفیلی واکنش معمولاً یک کتون، آلدهید یا استر یا نیتریل α و β سیر نشده می‌باشد. اینگونه واکنش‌ها، واکنش مایکل خوانده می‌شوند. در این قسمت به بررسی کتون‌های α و β سیر نشده می‌پردازیم. این دسته از ترکیبات دارای خواص جالبی می‌باشند که نتیجه مزدوج شدن پیوند دوگانه کربن با گروه کربونیل می‌باشد. پیوندهای دوگانه کربن-کربن و کربن-اکسیژن با هم همپوشانی کرده و یک سیستم غیر مستقر را در سطح مولکول به وجود می‌آورند. در ترکیبات کربونیلی α و β سیر نشده دو محل نوکلئوفیلی وجود دارد، اتم کربن β و اتم کربن کربونیلی، (طرح ۱-۱) فرم‌های رزونانسی یک کتون α و β سیر نشده را نشان می‌دهد.



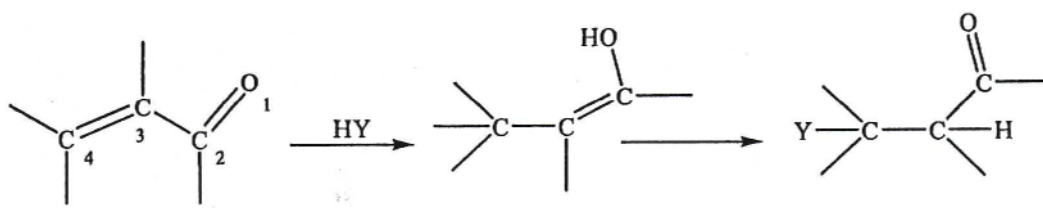
طرح: (۱-۱)

همانطور که در شکل مشاهده می‌شود، گروه کربونیل دانسیته بار الکترونی π پیوند دوگانه و گروه کربونیلی را به سمت خود می‌کشد و همین امر سبب مثبت شدن کربن β می‌شود. نوکلئوفیل‌هایی از قبیل واکنشگرهای گرینارد و ترکیبات آلی فلزی، گروه کربونیلی را مورد واکنش قرار می‌دهند، اینگونه واکنش‌ها به افزایش ۱ و ۲ معروف هستند. (طرح ۱-۲) مثالی از این دسته از واکنش‌هاست.



طرح: (۲-۱)

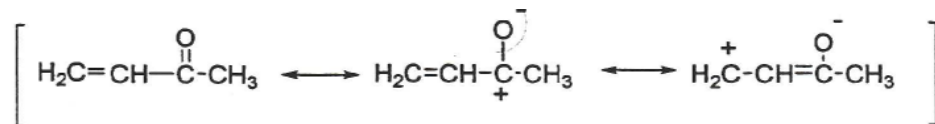
دسته‌ای دیگر از نوکلئوفیل‌ها مانند آمین‌ها و آنیون‌های سولفید، کربن موقعیت شماره ۴ را مورد حمله قرار می‌دهند، این واکنش‌ها به کمک حد واسطه انول پیش می‌روند که به افزایش ا و ۴ مایکل معروف هستند. (طرح ۳-۱).



طرح: (۳-۱) واکنش یک کتون α و β سیر نشده

۱-۲-۱ واکنش مایکل

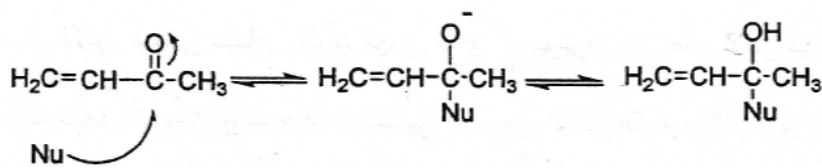
در ترکیبات کربنیل‌داری که در موقعیت آلفا-بتا غیر اشباع هستند، دو موقعیت برای افزایش نوکلئوفیل وجود دارد (طرح ۴-۱).



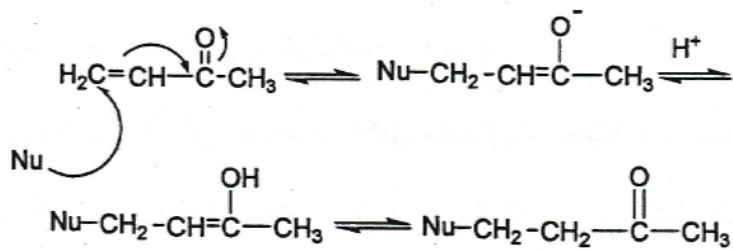
طرح: (۴-۱)

بر این اساس این ترکیبات در واکنش‌های افزایش ا و ۲ و ا و ۴ شرکت می‌کنند.

افزایش او۲:



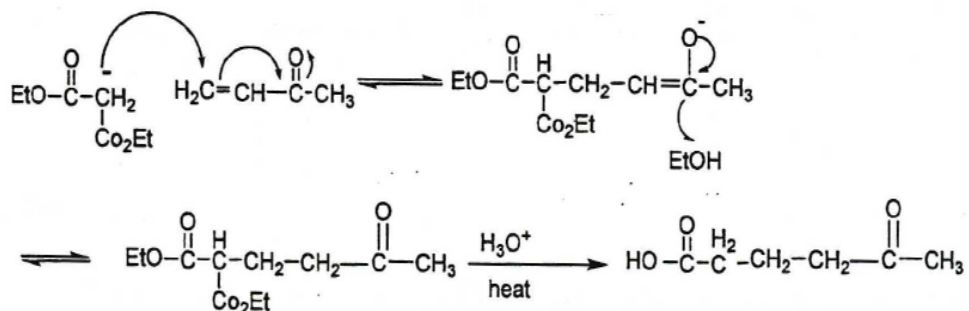
طرح: (۵-۱)



افزایش او۴:

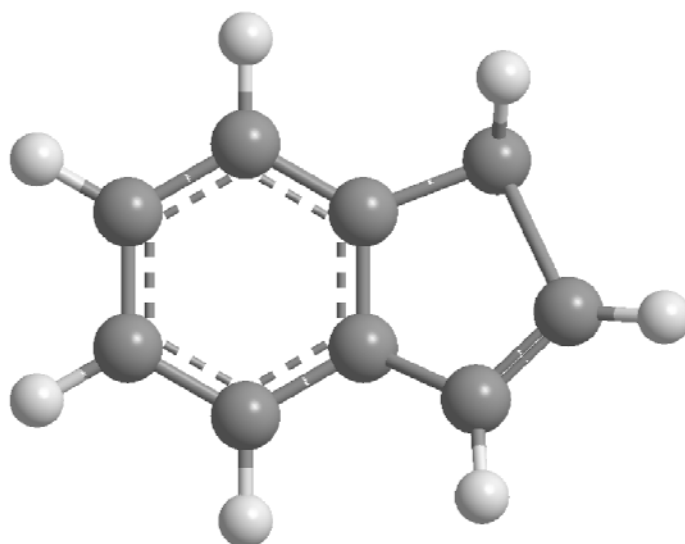
طرح: (۶-۱)

او۴ زمانی که نوکلئوفیل کربن منفی باشد، واکنش افزایش مایکل گفته می شود.



طرح: (۷-۱)

ایندول یک ترکیب آلی آروماتیک هتروسیکل یا به عبارت دیگر یک بنزوپایرول است و ساختاری دو حلقه‌ای شامل یک حلقه بنزن و یک حلقه پایرول دارد که از طریق موقعیت‌های ۲ و ۳ به هم متصل شده‌اند. نام ایندول از ترکیب کلمات *indigo* و *oleum* مشتق شده است زیرا این ترکیب نخستین بار از افزودن *indigo* و *oleum* به دست آمد. در ۱۸۶۶ آدولف وان بایر *oxindol* را به ایندول احیاء کرده و ساختار زیر (طرح ۱-۲) را برای ایندول پیشنهاد نمود.



طرح (۱-۲): ساختار فضایی ایندول

شیمی ایندول در ۱۹۳۰ مورد توجه قرار گرفت، یعنی زمانی که اسیدآمینه تریپتوفان و هورمون رشد گیاه، هترواکسین، و چندین گروه از آکالوئیدها و رنگدانه‌های مهم به عنوان مشتقاتی از ایندول شناسایی شدند. ایندول در مقادیر زیاد در ترکیبات طبیعی یافت می‌شود و از محصولات اصلی تشکیل شده در ارگانسیم‌ها از طریق تجزیه باکتریایی پروتئین‌هاست [۱۷].

اگرچه تکنیک‌های سنتزی زیادی برای ایندول ارائه شده است، اما استخراج جزء تقطیری ۲۲۰ تا ۲۶۰ درجه سانتیگراد قطران ذغال‌سنگ تنها منبع تجاری ایندول است. اهمیت بیولوژیکی و دارویی ایندول و مشتقات ایندول به طور گسترده‌ای گزارش شده است [۱۸]. مشتقات ایندول در سیستم عصبی مرکزی یافت می‌شوند و در فعالیت‌های فیزیولوژیکی سیستم عصبی انسان دخیل هستند [۱۹].

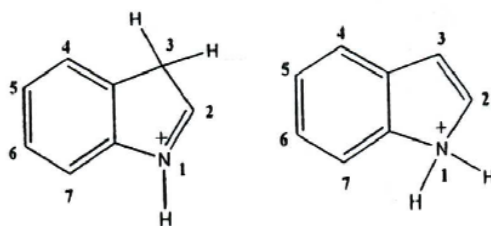
بسیاری از داروها مشتقات ویژه‌ای از ایندول هستند. ایندول‌های استخلاف شده عناصر ساختاری (در بعضی از ترکیبات پیش ماده‌های سنتزی) آکالوئیدهای تریپتامین مشتق شده از تریپتوفان نظیر انتقال دهنده عصبی سروتونین و ملاتونین و... هستند. سایر ترکیبات ایندولی شامل هورمون گیاهی (اکسین)، داروی ضد التهاب ایندومتاسین و بتابلوکر p - ایندول می‌باشد. ایندول یک آنتی اکسیدانت قوی است و خطر بروز سرطان سینه و رحم را در اشخاصی که مقادیر زیادی از سبزیجات خانواده کلم را مصرف می‌کنند، کاهش می‌دهد. ترکیبات ایندولی در متابولیسم هورمون استروئید نیز دخیل هستند. تحقیقات مختلف نشان می‌دهد که این ترکیبات به ویژه ایندول ۳- کاربینول از طریق کاهش استروژن در بدن و تبدیل آن به ۲- هیدروکسی استرون دارای فعالیت ضد سرطانی هستند. در سال‌های اخیر اکسیداسیون الکتروشیمیایی و آنزیمی ایندول نیز بسیار مورد توجه قرار گرفته، زیرا تحقیقات انجام شده نشان می‌دهد که در بیماری آلزایمر غلظت متابولیتی ۵- هیدروکسی تریپتامین به عنوان مشتقی از ایندول کاهش می‌یابد [۲۰].

۲-۱- ایندول در بدن

ایندول یک محصول کاتابولیسم اسید آمینه تریپتوفان توسط باکتری‌ها است و در مقادیر زیاد جذب بدن می‌شود. این ترکیب به ایندوکسیل اکسید می‌شود و از طریق ادرار به صورت ایندوکسیل سولفات از بدن خارج می‌شود.

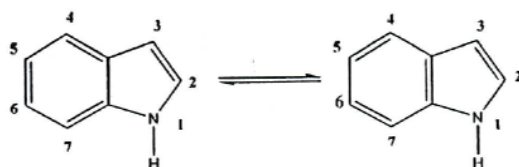
۲-۲- خواص شیمیایی ایندول

ایندول یک ملکول مسطح است و پلاریته کمی دارد. در تعداد زیادی از حلال‌ها نظیر اتر و بنزن و کلروفرم و آب داغ حلالیت خوبی دارد. حلالیت آن در آب سرد فقط به نسبت ۱ به ۵۴ در ۲۵ درجه سانتیگراد است. بنابراین آب یک حلال مناسب برای خالص سازی ایندول از طریق کریستالیزاسیون مجدد است. ایندول هم با اسیدهای قوی و هم با بازهای قوی، نمک‌هایی با غلظت بالا تشکیل می‌دهد. آنیون حاصله به واسطه عدم استقرار الکترون از طریق سیستم آروماتیک پایدار می‌شود. ایندول با pK دپروتونه شدن معادل با ۱۶/۹۷، اسید قویتری از آمین‌های ساده است. از آنجا که جفت الکترون روی اتم نیتروژن بخشی از سیستم آروماتیک است، ایندول وقتی با اسیدهای قویتر از آلکیل آمین‌ها یا پیریدین ترکیب می‌شود، خصلت اسیدی بسیار ضعیفی از خود نشان می‌دهد ($pK=3/5$ برای پروتون‌دار شدن). پروتون‌دار شدن در موقعیت‌های N_1 و C_3 اتفاق می‌افتد و یون ایندولیوم یا یون ایندولینیوم را ایجاد می‌کند (طرح ۲-۲).



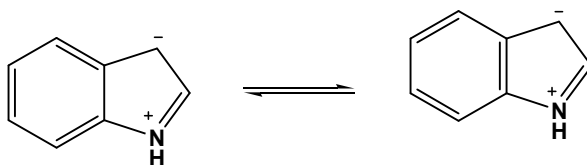
طرح (۲-۲): پروتون دار شدن ایندول

تحت شرایط اسیدی، پلیمر شدن ایندول در کنار بسیاری از واکنش‌های ایندول به ویژه واکنش‌های جانشینی الکتروفیلی اتفاق می‌افتد. از طرف دیگر پلیمریزاسیون ایندول، شرایط را برای پروتون‌دار شدن آن مشکل می‌سازد. بنابراین به جز برای ایندول‌هایی که در موقعیت ۲ دارای استخلاف هستند (در این حالت به دلایل فضایی، پلیمراسیون ایندول اتفاق نمی‌افتد) پلیمر شدن ایندول تا حد زیادی مانع از پروتون‌دار شدن آن خواهد شد. مهمترین ساختارهای رزونانسی ایندول در زیر نشان داده شده است (طرح ۲-۳).



طرح (۲-۳): مهمترین ساختارهای رزونانسی ایندول

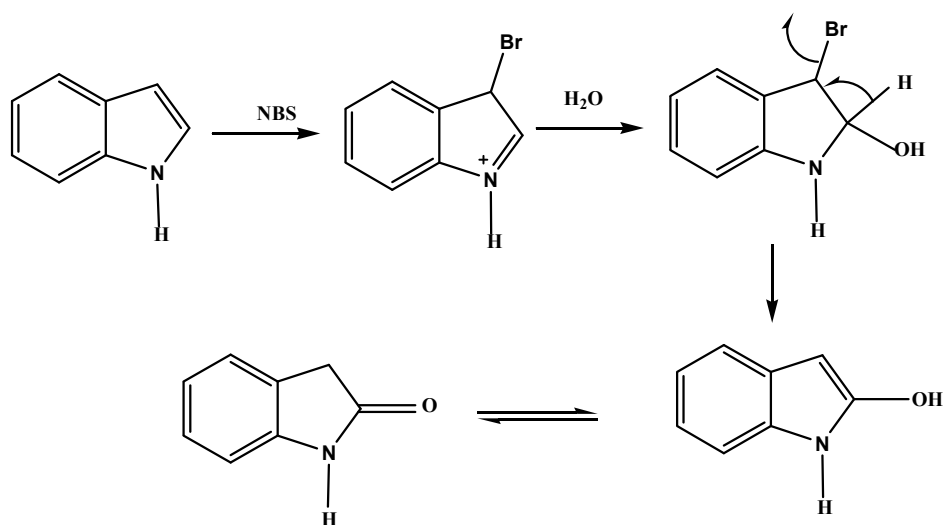
از آنجا که پیوند دوگانه ۲ و ۳ دست نخورده باقی می‌ماند، آروماتیسسه هر دو حلقه (بنزن و پایرول) حفظ می‌شود. همچنین ساختارهای زیر که در آنها رزونانس حلقه بنزن دست نخورده است، بیشترین سهم را در جدایی بار دارند (طرح ۲-۴).



طرح (۲-۴): ساختارهای ایندول با بیشترین جدایی بار

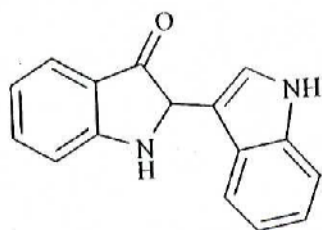
۲-۳- اکسیداسیون ایندول

ایندول به دلیل ماهیت غنی از الکترون خود به آسانی اکسید می‌شود. اکسید کننده های ساده از قبیل n -برومو سوکسینامید (NBS) به صورت گزینشی ایندول را به oxindole تبدیل می‌کنند (طرح ۲-۵) [۲۱].

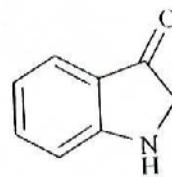


طرح (۲-۵): اکسیداسیون ایندول در حضور n -برومو سوکسینامید (NBS)

اکسیداسیون خود به خودی ایندول به وسیله هوا و نور indoxyl (طرح ۲-۶) را تولید می‌کند که می‌تواند در واکنش‌های بعدی به indigo یا leucoindoxyl red (طرح ۲-۶) یا indoxyl red و نهایتاً تریمر (طرح ۲-۷) تبدیل شود.

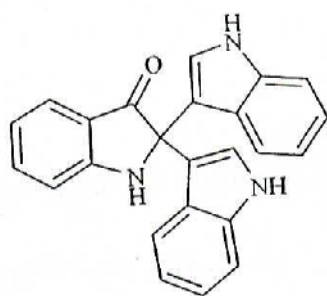


(۲)

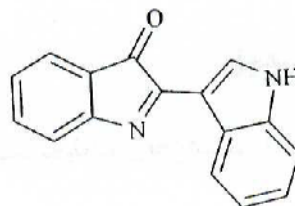


(۱)

طرح (۶-۲): ساختار indoxyl و leucoindoxyl red



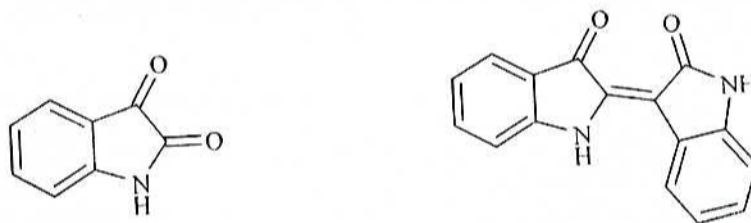
(۲)



(۱)

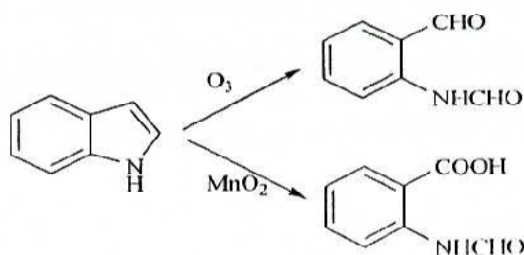
طرح (۷-۲): ساختار indoxylred و تریمر ایندول

اکسیداسیون شیمیایی با عوامل اکسید کننده نسبتاً ملایم منجر به تشکیل indoxyl ، indigo ،
و نیز indirubin (طرح ۸-۲) که ناشی از واکنش indoxyl محصول جانبی isatin
(طرح ۸-۲) است، می گردد.



طرح (۸-۲): ساختار indirubin و ساختار isatin

عوامل اکسیدکننده قویتر، حلقه پیرولی را می‌شکنند و ۲- فرمالید و بنزالدئید و همچنین ۲ - فرمامید و بنزوئیک اسید را تولید می‌کنند (طرح ۹-۲) [۲۱].



طرح (۹-۲): اکسیداسیون ایندول در حضور O_3 و MnO_2

۲-۴- واکنش‌های ایندول

ایندول در بسیاری از واکنش‌های متعارف شیمی آلی شرکت می‌کند به عنوان مثال در واکنش‌های: هالوژن‌دار شدن، نیتراسیون، سولفون‌دار شدن، واکنش‌های جفت شدن دیازونیوم، آلکیل‌دار شدن، آسیل‌دار شدن، واکنش مانیش، واکنش با کاربن‌ها، واکنش‌های گاترمن، هابن-هاچ، فرمیل‌دار شدن و ایلسمایر-هاک شرکت می‌کند [۲۱].

۲-۴-۱- جا نشینی الکتروفیلی

واکنش پذیرترین موقعیت روی ایندول برای جانشینی آروماتیکی الکتروفیلی کربن شماره ۳ است که 10^{13} بار واکنش پذیرتر از بنزن است. از آنجا که حلقه پایرولی واکنش پذیرترین بخش ایندول است، جانشینی نوکلئوفیلی حلقه بنزنی فقط بعد از C_2, N_1, C_3 اتفاق می‌افتد. اگر C_3 بدون استخلاف باشد، سایت مطلوبی جهت حمله یک واکنشگر الکتروفیل است.

چنانچه این اتم دارای استخلاف باشد، حمله در موقعیت N_1 اتفاق می‌افتد ولی به دلیل برگشت پذیر بودن واکنش‌ها روی این اتم، مقدار محصول این واکنش ناچیز بوده و عملاً محصول به دست آمده ناشی از حمله واکنشگر به اتم C_2 می‌باشد [۲۱].

۲-۴-۲- واکنش مایکل

ترکیباتی که یک اتصال الفینی مزدوج با یک گروه الکترون‌کشنده نظیر گروه‌های کربونیل، سیانو یا نیترو دارند، با ایندول تحت شرایط خنثی واکنش می‌دهند. این واکنش در موقعیت ۲ انجام می‌شود. تحت شرایط قلیایی، حمله حداقل به صورت جزئی روی نیتروژن صورت می‌گیرد. با این حال در دماهای بالا صرفاً حمله روی کربن ۳ انجام می‌شود [۲۱].

۲-۵- جفت شدن شیمیایی ایندول با هیدروکینون‌ها

در این واکنش‌ها موقعیت ۳ نوکلئوفیلی ایندول به موقعیت استخلاف نشده کینون‌ها افزوده می‌شود و این افزایش از طریق پروتون‌دار شدن (به دلیل افزایش خصلت الکترون دوستی کتکول در محیط اسیدی) فعال می‌شود. محصول افزایش اولیه مطابق (طرح ۲-۱۰) به هیدروکینون توتومری می‌شود [۲۲].