

Документ подписан простой электронной подписью

Информация о владельце:

ФИО: Локтионова Оксана Геннадьевна

Должность: проректор по учебной работе

Дата подписания: 09.09.2020 11:15

Уникальный программный ключ:

0b817ca911e6668abb13a5d426d39e5f1c11eabbf73e9450f4448511da56d089

МИНОБРНАУКИ РОССИИ

Федеральное государственное бюджетное образовательное

учреждение высшего образования

«Юго-Западный государственный университет»
(ЮЗГУ)

Кафедра фундаментальной химии и химической технологии



БЕНЗАННЕЛИРОВАННЫЕ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ

Методические указания к самостоятельной работе и практическим занятиям по курсу « Химия гетероциклических соединений» для студентов направления подготовки 04.04.01 «Химия»

Курск 2020

УДК 547.751

Составитель: Л. М. Миронович

Рецензент:

кандидат химических наук, доцент С.Д.Пожидаева

Бензаннелированные гетероциклические соединения: Методические указания к самостоятельной работе и практическим занятиям по курсу «Химия гетероциклических соединений» для студентов направления подготовки 04.04.01 «Химия» / Юго-Зап. гос. ун-т; сост.: Л.М. Миронович. Курск, 2020, 22 с. Библиогр.: 22 с.

Методические указания предназначены для углубленного изучения химии гетероциклических соединений, имеющих в своем составе бензольное кольцо и пиррольный (пиридиновый) циклы курса «Химия гетероциклических соединений» для студентов очной формы обучения, а также преподавателей, научных сотрудников, аспирантов и инженеров кафедры фундаментальной химии и химической технологии

Методические указания соответствуют требованиям программы, утвержденной учебно-методическим объединением по курсу химия для студентов направления подготовки 04.04.01 «Химия».

Текст печатается в авторской редакции

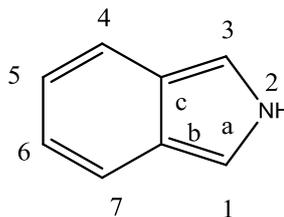
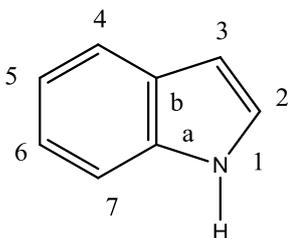
Подписано в печать 09.09.2020. Формат 60x84 1/16
Усл.печ.л. 1,3 Уч.-изд.л. 1,15 Тираж 50 экз. Заказ. 258 Бесплатно.
Юго-Западный государственный университет.
305040, г. Курск, ул. 50 лет Октября, 94

СОДЕРЖАНИЕ

| | с |
|--|-----|
| 1 Краткие теоретические сведения | 4 |
| 2 Тестовые задания. | .12 |
| 3 Вопросы для самопроверки. | .20 |
| Литература. | .22 |

КРАТКИЕ ТЕОРЕТИЧЕСКИЕ СВЕДЕНИЯ

Пиррол может образовывать конденсированные системы с бензолом: индол и изоиндол. **Индол** (бензо[*b*]пиррол) – конденсированная гетероциклическая система, состоящая из бензольного и пиррольного колец. **Изоиндол** (*2H*-изоиндол, бензо[*c*]пиррол) — является таутомером *1H*-изоиндола (изоиндоленина). При комнатной температуре равновесие в реакции сдвинуто в сторону *2H*-изоиндола.

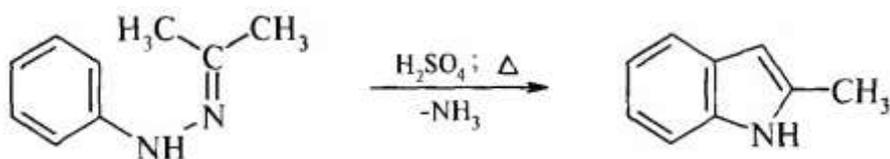


Индол (бензо[*b*]пиррол) Изоиндол (бензо[*c*]пиррол)

Индол – кристаллическое вещество с т.пл. 52°C, обладает неприятным запахом (запах нафталина). Содержится в выделениях человека как продукт белкового обмена. В малых концентрациях имеет приятный запах и применяется в парфюмерии. Слово индол произошло от слова Индия, которая импортировала синий краситель – индиго. Индол впервые получен в 1866 г существует преимущественно в *1H*-форме.

Изоиндол – бесцветные кристаллы, устойчив при температуре ниже — 77°C, при комнатной температуре легко разлагается. Из производных изоиндола наиболее изучен *N*-метилизоиндол (т.пл. 90-91°C), устойчивый только в инертной атмосфере; под действием УФ света флуоресцирует.

Универсальным способом получения индола является синтез по Фишеру, который заключается в перегруппировке фенилгидразонов альдегидов или кетонов в присутствии кислотного катализатора ($ZnCl_2$, BF_3 , ПФК, H_2SO_4).



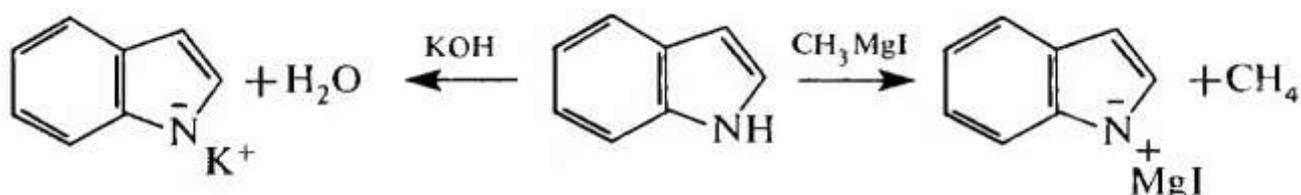
Фенилгидразон ацетона

2-Метилиндол

Существует много модификаций метода Фишера: *синтез Маделунга, синтез Бишлера, синтез Рейссерта, синтез Неницеску*

В промышленности индол получают из каменноугольной смолы.

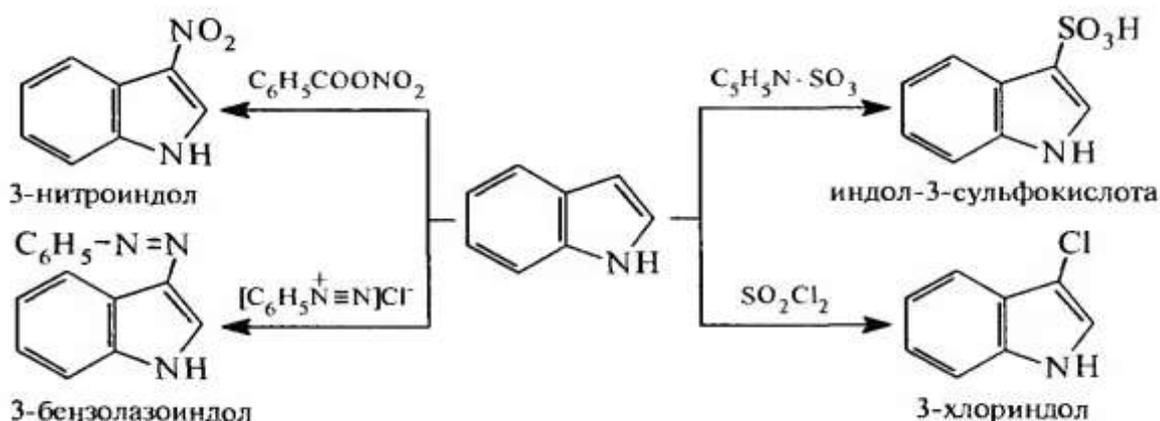
Индол является ароматическим соединением (π -избыточная 10π -электронная ароматическая система, включающая в себя неподеленную пару электронов атома азота). В связи с этим индол является слабой NH-кислотой ($pK_a=16,97$), реагирует с сильными основаниями (щелочными металлами, щелочами, алкоксидами металлов, магниорганическими соединениями).



Индол ацидофобен (под действием минеральных кислот осмоляется).

Индол вступает в реакции электрофильного замещения S_E .

В отличие от пиррола реакции S_E для индола протекают в β -положение, что объясняется преимущественным образованием более устойчивого σ -комплекса, чем в случае α -замещения. Образовавшийся σ -комплекс по β -положению энергетически более выгоден, т.к. сохраняется ароматичность бензольного ядра. В другом случае ароматический характер бензольного кольца нарушен, значит, энергетический запас молекулы существенно возрастает, что и обуславливает нестойкость такой частицы.

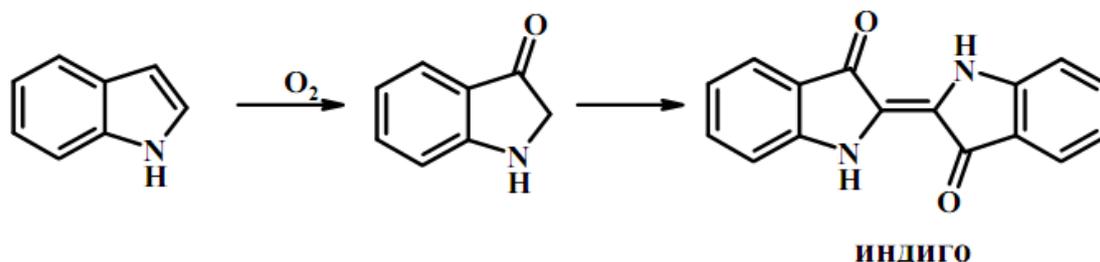


Электрофильное замещение изоиндола и его производных (ацилирование, азосочетание, присоединение изоцианатов и др.) протекает в положение 1 гетероцикла. Изоиндол вступает в реакцию диенового синтеза.

Восстанавливая индол водородом в присутствии катализатора платины, получают 2,3-дигидроиндол.

Индол можно избирательно восстанавливать как по 5-членному, так и по 6-членному циклу. Наибольший синтетический интерес представляет восстановление пиррольного кольца, которое можно осуществить гидридами металлов в кислой среде (с промежуточным образованием катиона), что облегчает присоединение гидрид-иона, или каталитически.

Индол легко окисляется кислородом воздуха с образованием индоксила, который способен к радикальной димеризации. Именно этими процессами обусловлена неустойчивость индолов на воздухе. Дальнейшее окисление индоксила приводит к индиго – одному из первых индивидуальных органических соединений, полученных человеком еще в глубокой древности.



Наибольший интерес представляют производные индола, образующиеся в живом организме или применяющиеся в качестве лекарственных препаратов.

Индоксил (3-гидроксииндол; 3-оксоиндолин) – желтое кристаллическое вещество с сильным фенольным запахом, т.пл. $85^{\circ}C$. Существует в двух таутомерных формах: кетонной и енольной (кето-енольная таутомерия).

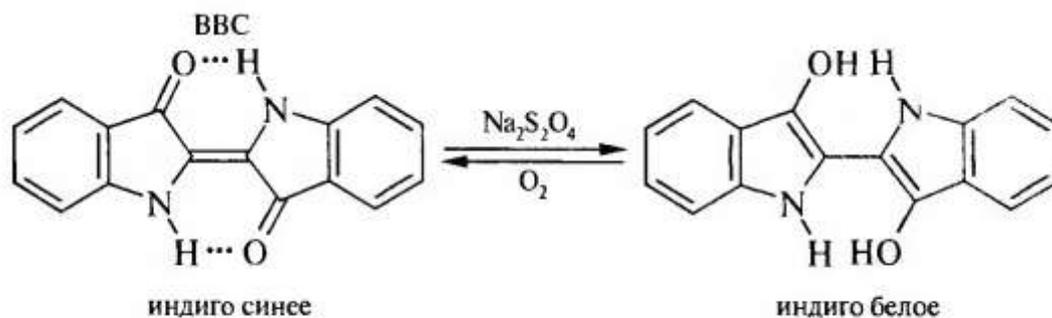
Индоксил в щелочной среде легко окисляется кислородом воздуха до красителя индиго.

Индиго – темно-синее с медным отливом кристаллическое вещество с т.пл. $390-392^{\circ}C$ (с разложением).

Индиго является одним из самых древних органических красителей. Характеризуется яркой окраской, высокой

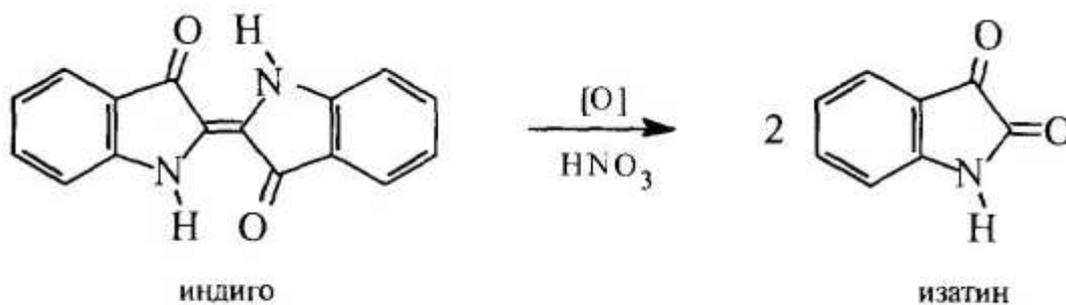
светоустойчивостью. Был известен еще древним египтянам и народам Индии (от португальского *in digo*-индийский), выделен из растений-индигоносов.

Индиго синее легко восстанавливается глюкозой с образованием бесцветного лейкооснования (индиго белого). На воздухе легко идет обратный процесс – индиго белое окисляется до синего. На этом основан процесс крашения (кубовое коашение).

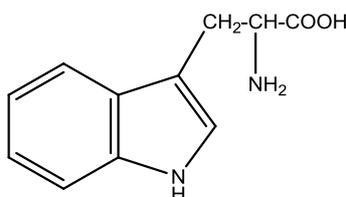


Изатин – ярко-красное кристаллическое вещество с т.пл. 203°C. По строению представляет собой внутримолекулярный циклический амид (лактам) изатиновой кислоты.

Изатин образуется при окислении индиго азотной или хромовой кислотами.

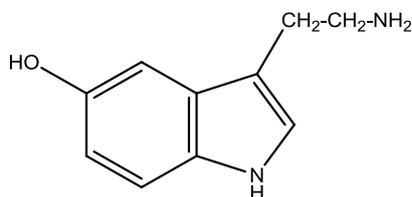


Триптофан (2-амино-3-(β-индолил)пропионовая кислота)

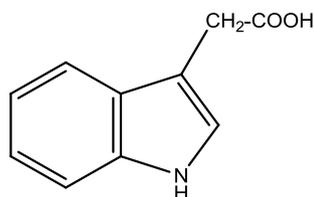


Относится к незамещенным α-аминокислотам, входящим в состав белка. Триптофан содержит асимметрический атом углерода, вследствие чего проявляет оптическую активность.

Серотонин (5-гидрокси-3-(β-аминоэтил)индол). Серотонин способствует передаче нервных импульсов, вызывает сокращение гладкой мускулатуры внутренних органов и сужение сосудов, участвует в регуляции многих жизненно важных функций организма

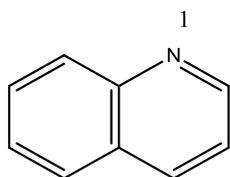


β-Индолилуксусная кислота (гетероауксин). Является природным гормоном роста (стимулятором роста) растений. Применяется в сельском хозяйстве для ускорения роста растений.

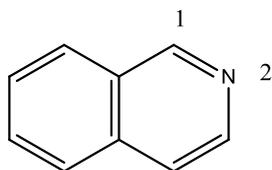


Изоиндол входит в состав фталоцианинов, которые являются красителями.

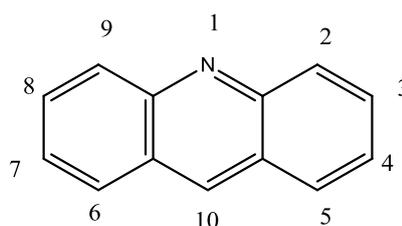
Представителями бензаннелированных производных пиридина являются хинолин, изохинолин и акридин.



Хинолин
Бензо[**b**]пиридин



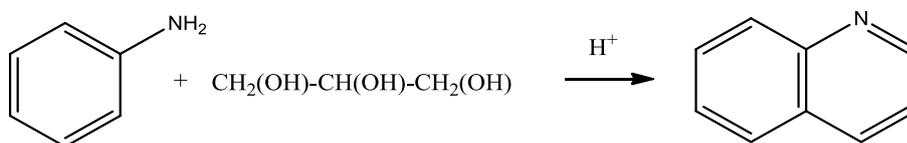
Изохинолин
Бензо[**c**]пиридин



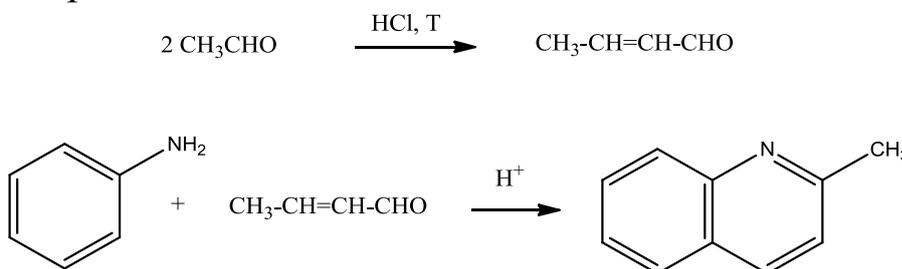
Акридин
Дибензо[**b,e**]пиридин

Хинолин впервые получен в 1834 г немецким химиком Ф.Ф.Рунге из каменноугольной смолы. Бесцветная жидкость (т.кип. 237°C), смешивается с водой и органическими растворителями, перегоняется с водяным паром.

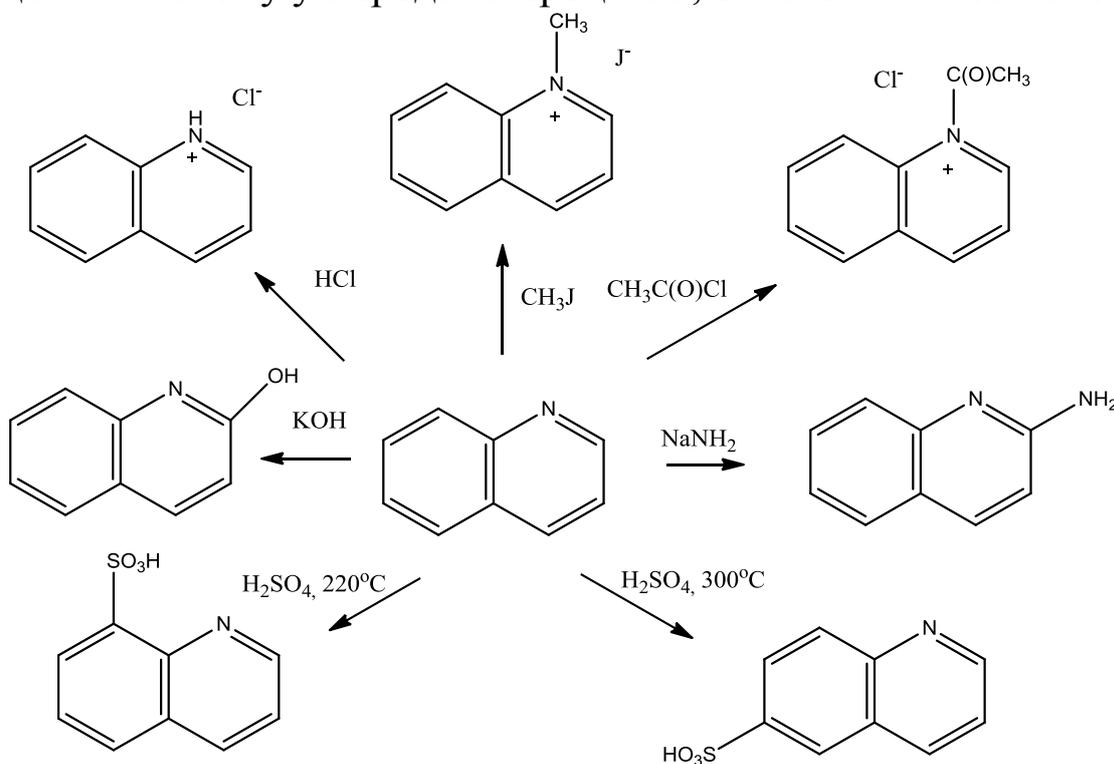
Основным способом получения является синтез Скраупа, который основан на взаимодействии анилина или его замещенных с глицерином в присутствии концентрированной серной кислоты.



Широко применяют синтез Дебнера-Миллера, который происходит при нагревании первичного ароматического амина с альдегидом, способным к кротоновой конденсации, в присутствии хлорида цинка или хлористоводородной кислоты.



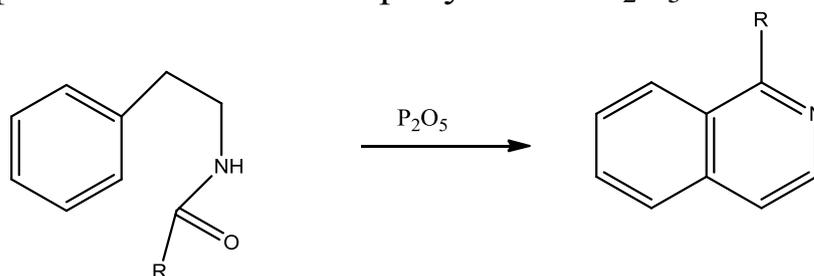
По химическим свойствам близок к пиридину. Характерны реакции с участием гетероатома, реакции электрофильного и нуклеофильного замещения по атому углерода гетероцикла, окисления и восстановления.



Изохинолин – бесцветное кристаллическое вещество (т.пл. 24,6°C), растворимое в воде, спирте, эфире, хлороформе.

По химическим свойствам мало отличается от хинолина. Проявляет основные свойства и образует соли с сильными минеральными кислотами. Реакции электрофильного замещения проходят, в основном, в положения 5 и 8 гетероцикла. Нуклеофильное замещение протекает предпочтительно в положение 1 гетероцикла.

Наиболее распространенный метод получения – реакция Бишлера-Напиральского, которая заключается в циклизации N-ацильных производных β-фенилэтиламина в присутствии P₂O₅:



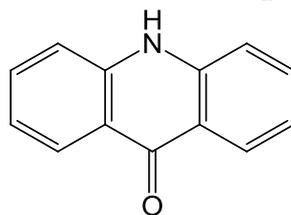
Ядро изохинолина является структурным фрагментом молекул алкалоидов изохинолинового ряда (кодеин, морфин, папаверин).

Акридин – бледно-желтые кристаллы (T_{пл.} = 110-111°C; T_{кип.} = 345 - 346°C). Акридин легко растворяется в большинстве органических растворителей; одна часть растворяется примерно в 20 000 частей холодной воды; акридин мало летуч с водяным паром. Акридин имеет тонкий специфический запах.

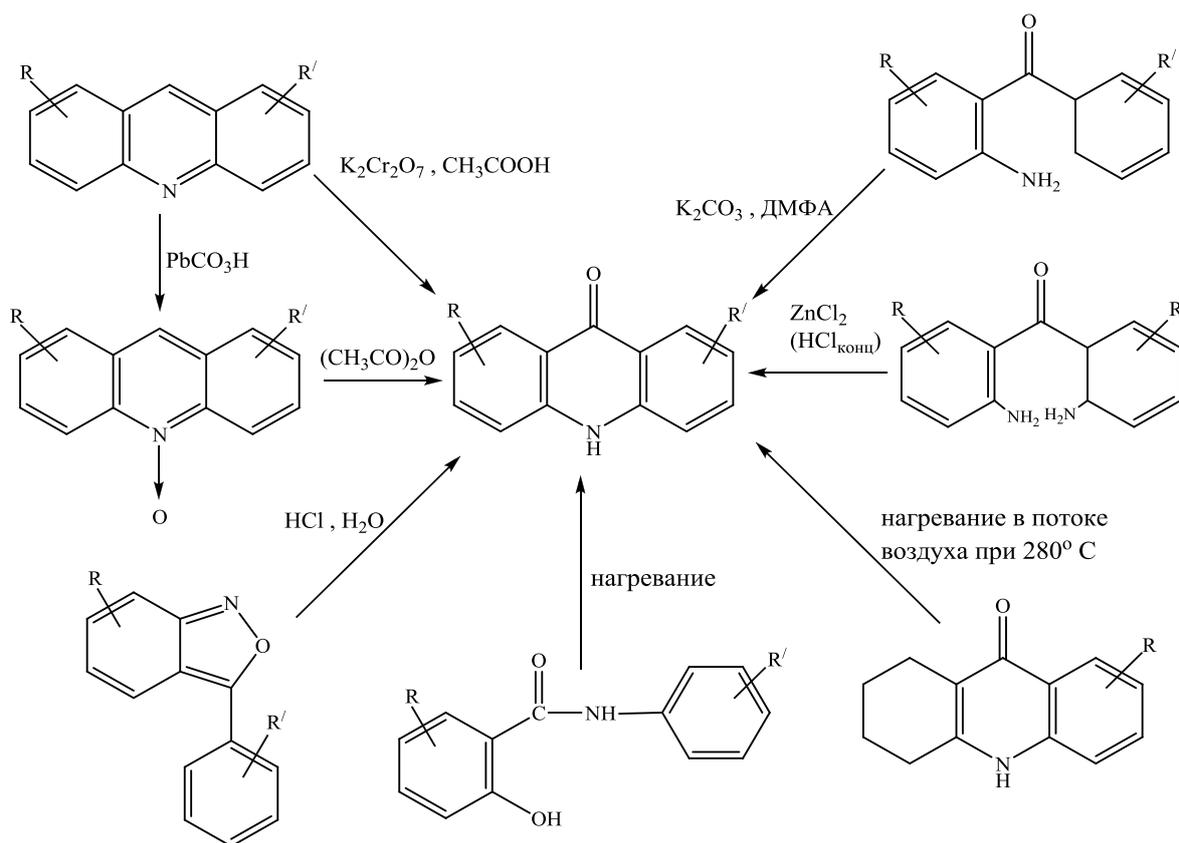
Кислотно-основные свойства акридина – относительно слабое основание, pK_a акридина равно 5,6 (в воде при 20°C), т.е. лишь немного выше, чем для пиридина, хинолина и анилина.

По химической стойкости – акридин химически стоек, но на сильном солнечном свете подвергается обратимой димеризации, поэтому хранить его надо в коричневых склянках. Стоек к кислотам и щелочам: акридин не изменяется при нагревании до 280°C с концентрированной соляной кислотой или с едким кали.

Среди производных акридина наиболее распространен акридон-9.



Акридоны окрашены в кремовый или желтый цвет, многие сильно флуоресцируют. Хемилюминесценции и раздражающего действия у соединений акридона не наблюдается. Почти все акридоны (даже аминопроизводные) – чрезвычайно слабые основания. Незамещенный акридон – очень устойчивое в обычных растворителях желтое вещество; оно плохо растворимо и плавится при высокой температуре (354°C). Способы получения акридона представлены схемой:



При действии хлорокиси фосфора или тионилхлорида на акридон кислород карбонильной группы заменяется на галоид, что имеет практическое значение при синтезе биологически активных производных 9-замещенного акридина.

Акридон сульфируется и нитруется в положения 2 и 2,7, при бромировании дает 2,3-дибромпроизводное.

Производные акридина находят практическое применение в качестве лекарственных препаратов, флуоресцирующих добавок, в аналитике, красителей основного характера.

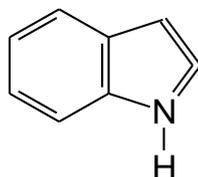
Антисептик – лактат 2-этокси-6,9-диаминоакридина, известный под названием риванол:

Акрихин был первым акридиновым противомаларийным средством, получившим широкое распространение, впервые применен в 1933 г.

В настоящее время широко применяются в клинической практике соли незамещенной акридонуксусной кислоты: натриевая соль – препарат «Неовир», а также N-метилглюкаминовая соль – препарат «Циклоферон»

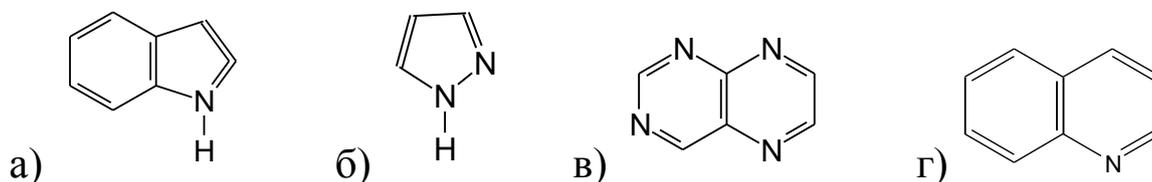
ТЕСТОВЫЕ ЗАДАНИЯ

1. Соединение формулы имеет название

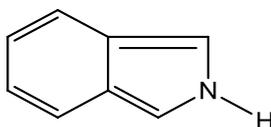


а) бензимидазол б) пурин в) птеридин г) индол.

2. Из приведенных формул выберите формулу индола

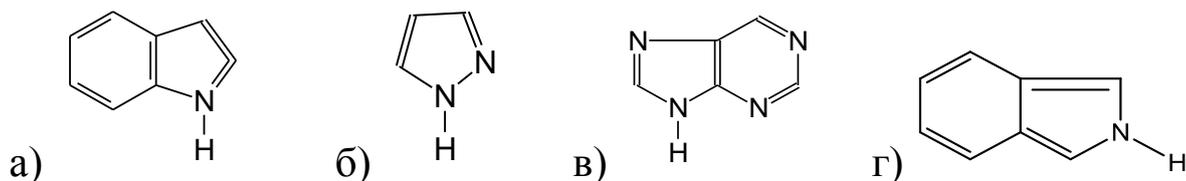


3. Приведенная формула является

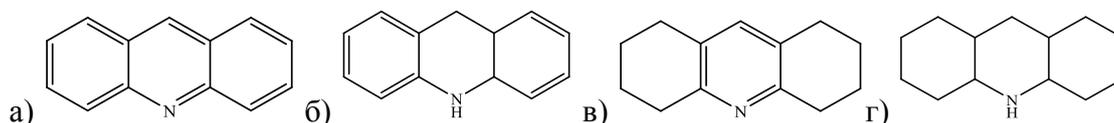


а) индолом б) оксазолом в) изоиндолом г) тиазолом.

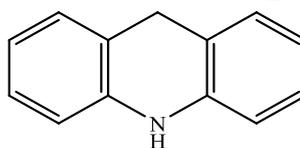
4. Из приведенных формул выберите формулу изоиндола



5. Выберите формулу акридина:



5. Выберите название, соответствующее формуле



- а) 1,8-дигидроакридин б) 5*H*,10*H*-акридин в) 9*H*,10*H*-пиридин
 г) 1,2-дигидропиридин.

7. Акридин – это представитель:

- а) дибензо[а,д]пиридинов б) дибензо[б,е]пиридинов
 в) дибензо[б,с]пиридинов г) дибензо[д,е]пиридинов.

8. Индол отличается от пиррола

- а) числом атомов углерода в цикле б) числом атомов азота в цикле в) проявлением кислотности г) наличием амфотерных свойств.

9. Выберите верное утверждение

- а) индол не является ароматической системой б) электрофильное замещение индолов галоидалкилами проходит по бензольному кольцу
 в) электрофильное замещение галоидалкилами индолов проходит в положение 3 гетероцикла в) сульфирование серной кислотой индола приводит к индол-3-сульфо кислоте.

10. Выберите верное утверждение, что индол

- а) имеет атом азота пиридинового типа б) обладает кислотностью
 в) значения синглетов протонов атомов углерода имеют одинаковые химические сдвиги в спектрах ЯМР ¹H г) не образует натриевые соли при действии едкого натра.

11. Выберите неверное утверждение, что индол
а) является ароматической системой б) образует натриевые соли при действии едкого натра в) образует соли с сильными минеральными кислотами, например, соляной кислотой г) все атомы азота и углерода находятся в sp^2 -гибридизированном состоянии.

12. Выберите правильное утверждение, что изоиндол
а) не обладает ароматичностью б) не вступает в реакцию с едким натрием в) образует натриевые соли при действии едкого натра г) все атомы углерода находятся в sp^3 -гибридизированном состоянии.

13. Выберите правильное утверждение, что изоиндол
а) не обладает ароматичностью б) не вступает в реакцию с едким натрием в) реакции электрофильного замещения протекают в положении 1 гетероцикла г) реакции электрофильного замещения протекают в бензольное кольцо.

14. Перегруппировка фенилгидразона уксусного альдегида в присутствии серной кислоты приводит к
а) 2-метилиндолу б) индолу в) 3-метилиндолу г) N-метилиндолу.

15. Перегруппировка фенилгидразон ацетона приводит к
а) 2-метилиндолу б) индолу в) 3-метилиндолу г) N-метилиндолу.

16. Конденсация диэтилового эфира щавелевой кислоты с *o*-нитротолуолом, приводящая к индолу носит название синтеза
а) по Фишеру б) по Бишлеру в) по Рейссерту г) по Неницеску.

17. Синтез Бишлера проводят
а) конденсацией диэтилового эфира щавелевой кислоты с *o*-нитротолуолом б) взаимодействием ариламинов с α -(ариламино)кетонами в кислой среде в) циклодегидратацией N-ацил-*o*-толуидинов в присутствии сильного основания г) перегруппировкой фенилгидразонов альдегидов или кетонов в присутствии кислотного катализатора.

18. Синтез индолов по Фишеру проводят

а) конденсацией диэтилового эфира щавелевой кислоты с *o*-нитротолуолом б) взаимодействием ариламинов с α -(ариламино)кетонами в кислой среде в) циклодегидратацией *N*-ацил-*o*-толуидинов в присутствии сильного основания г) перегруппировкой фенилгидразонов альдегидов или кетонов в присутствии кислотного катализатора.

19. Синтез индолов по Маделунгу проводят

а) конденсацией диэтилового эфира щавелевой кислоты с *o*-нитротолуолом б) взаимодействием ариламинов с α -(ариламино)кетонами в кислой среде в) циклодегидратацией *N*-ацил-*o*-толуидинов в присутствии сильного основания г) перегруппировкой фенилгидразонов альдегидов или кетонов в присутствии кислотного катализатора.

20. Как слабая NH-кислота индол реагирует

а) с соляной кислотой б) магниорганическими соединениями в) медью г) гидроксидом железа (III).

21. При взаимодействии с азотной кислотой в присутствии серной кислоты получают

а) 2-нитроиндол б) 3-нитроиндол в) 7-нитроиндол г) смолу.

22. 3-Нитроиндол можно получить при действии на индол

а) разбавленной азотной кислотой б) нитрующей смесью в) бензоилнитратом г) концентрированной азотной кислотой.

23. Индол-3-сульфо кислоту получают при действии на индол

а) разбавленной серной кислотой б) пиридинсульфотриоксидом в) концентрированной серной кислотой г) олеумом.

24. 3-Хлориндол можно получить действуя на индол

а) хлором б) хлором в присутствии кислоты Льюиса в) хлористым тионилом г) хлором при УФ облучении.

25. При нагревании индола с уксусным ангидридом выделяют

а) *N*-ацилиндол б) 2-ацилиндол в) 6-ацилиндол г) 3-ацилиндол.

26. Нагревание натриевой соли N-фениламиноуксусной кислоты с амидом натрия приводит к

а) индолу б) индоксилу в) изатину г) индиго.

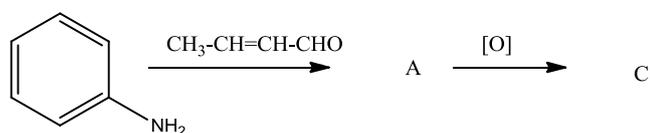
27. Индоксил при окислении кислородом воздуха в щелочной среде превращается в

а) изатин б) индиго белое в) индиго красное г) индиго синее.

28. При окислении индиго хромовой кислотой образуется

а) изатин б) индоксил в) индиго красное г) индигокармин

29. По приведенной схеме получают



а) хинолин б) 2-метилхинолин в) 3-метилхинолин г) изохинолин.

30. При ацилировании хинолина образуется:

а) 2-ацилхинолин б) 3-ацилхинолин в) 4-ацилхинолин г) N-ацилхинолин.

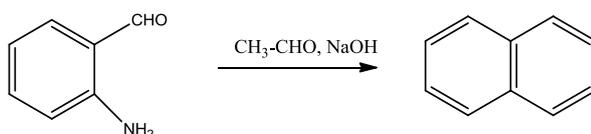
31. Взаимодействием анилина и глицерина в присутствии серной кислоты и окислителей получают:

а) хинолин б) 2-метилхинолин в) 3-метилхинолин г) изохинолин.

32. При обработке хинолина KOH при 300°C получают:

а) 3-гидроксихинолин б) 2-гидроксихинолин
в) 4-гидроксихинолин г) N-оксихинолин.

33. Как называют синтез хинолина, приведенный на схеме:

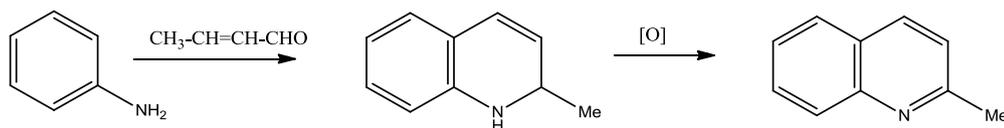


а) Пфитцингера б) Скраупа в) Конрада-Лимпаху г) Фридендера.

34. Сульфирование хинолина серной кислотой при 220°C приводит к

- а) хинолин-8-сульфоокислоте б) хинолин-6-сульфоокислоте
в) хинолин-2-сульфоокислоте г) хинолин-4-сульфоокислоте.

35. Как называют синтез хинолина, приведенный на схеме:



- а) Пфитцингера б) Скраупа
в) Дебнера-Миллера г) Фридлиндера.

36. Бромирование хинолина в четыреххлористом углероде приводит к

- а) 8-бромхинолину б) 3-бромхинолину
в) 6-бромхинолину г) 5-бромхинолину.

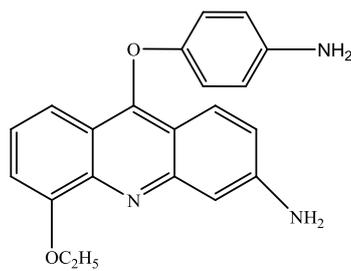
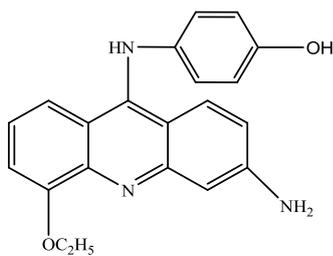
37. При окислении хинолина перманганатом калия в щелочной среде получают

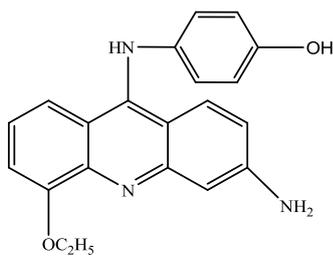
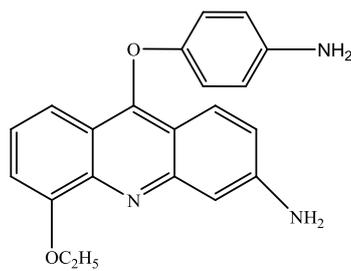
- а) N-оксид хинолина б) хинолиновую кислоту
в) 2-гидроксихинолин г) пиридин-3-карбоновую кислоту.

38. При восстановлении хинолина водородом на катализаторе (Ni) при атмосферном давлении получают

- а) 1*H*,2*H*-хинолин б) 1*H*,2*H*,3*H*,4*H*-хинолин
в) 5*H*,6*H*,7*H*,8*H*-хинолин г) пергидрохинолин.

39. Что получится в результате реакции 9-хлоракридина с *n*-аминофенолом:



- а)  б) 
 в) реакция не протекает г) смесь соединений а и б.

40. Исходным соединением для получения акридина является:

- а) дифениламин б) метафенилендиамин
 в) 2-анилинобензойная кислота г) всё перечисленное.

41. Реакции нуклеофильного замещения в акридине протекают:

- а) легко и ориентируются в положение 9
 б) легко и ориентируются в положение 5
 в) трудно и ориентируются в положение 9
 г) трудно и ориентируются в положение 5.

42. Для акридинов наиболее характерны реакции:

- а) нуклеофильного присоединения б) нуклеофильного замещения
 в) электрофильного присоединения г) электрофильного замещения.

43. Акридин имеет:

- а) 6 π электронов б) 10 π электронов
 в) 14 π электронов г) 18 π электронов.

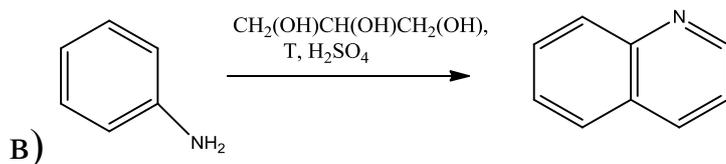
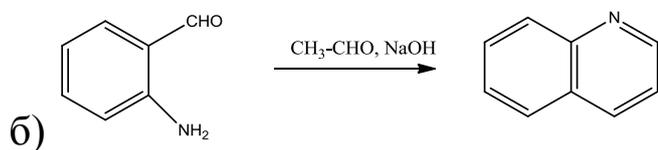
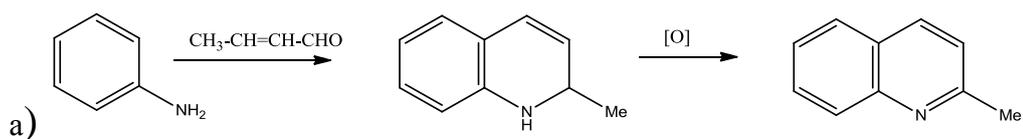
44. Выберите нуклеофильный реагент для получения 9-аминоакридина из акридина:

- а) $\text{NH}_4\text{OH}/\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ б) NH_3 (газ.) в) NaNH_2 г) HNO_2 .

45. Взаимодействие N-ФАК с H_2SO_4 при нагревании дает:

- а) акридин б) акрид-9-тион в) акрид-9-он г) 9-тиоакридин.

46. Из предложенных методов получения хинолинов выберите синтез по Скраупу:



г) затрудняюсь с ответом.

47. 9-хлоракридин из акридона можно получить действием:

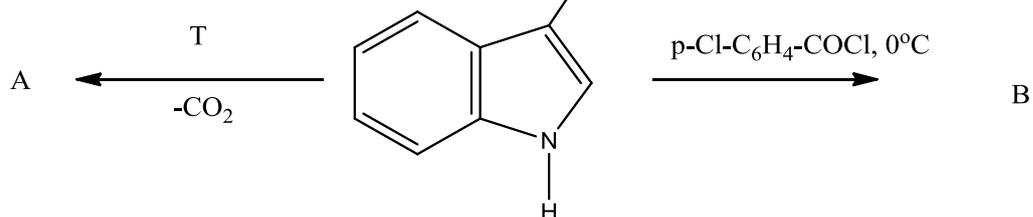
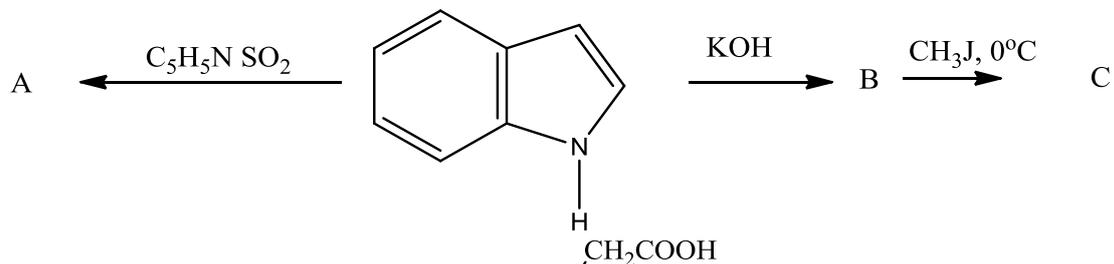
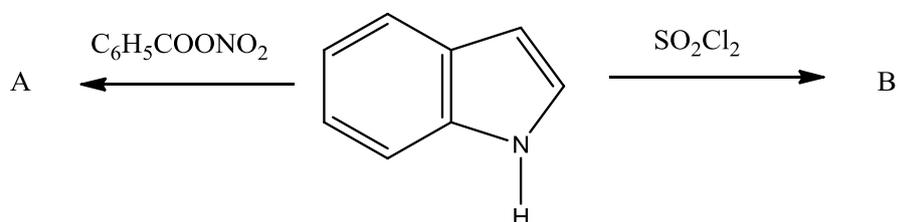
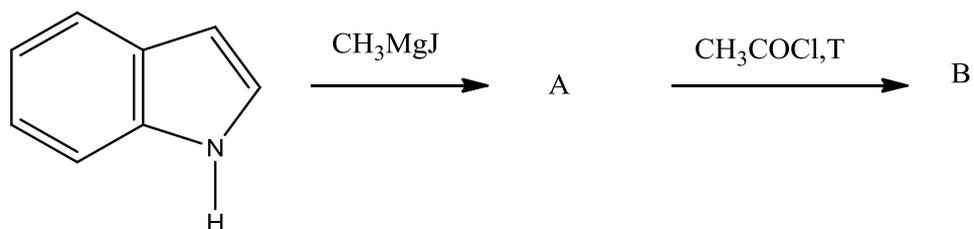
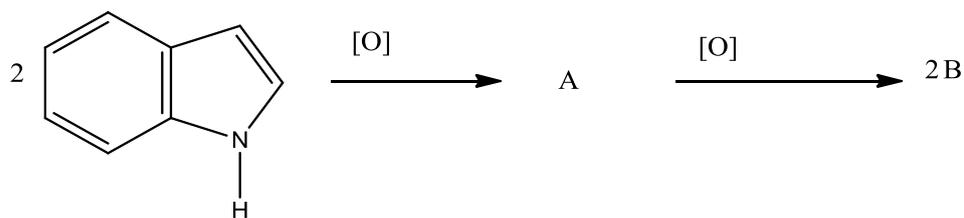
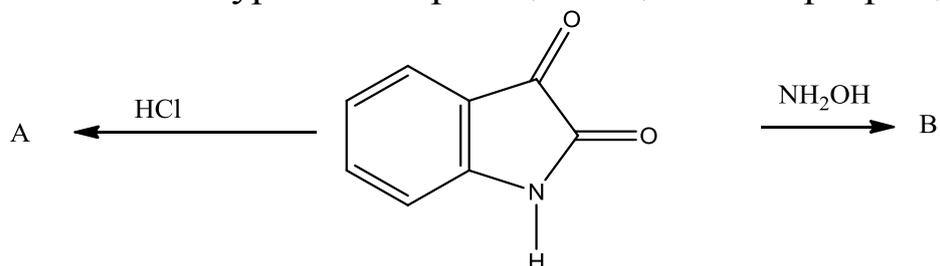
а) PCl_3 б) PCl_5 в) SOCl_2 г) всеми перечисленными способами.

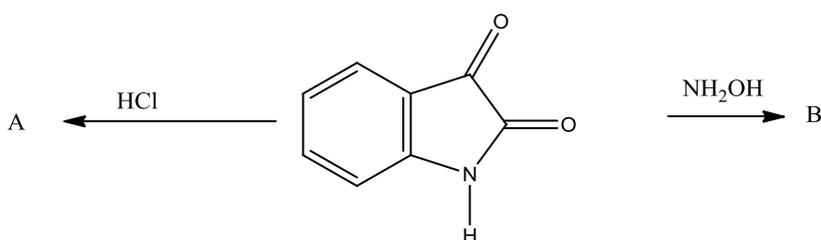
48. Акридин и его производные применяются в качестве:

а) красителей б) лекарственных препаратов
в) индикаторов г) всего перечисленного.

ВОПРОСЫ ДЛЯ САМОПОДГОТОВКИ

1. Написать уравнения реакций в цепочке превращений:





2. Получить 2-метилиндол по методу Фишера, используя в качестве исходного соединения фенилгидразон ацетона.
3. Получить индол, используя в качестве исходного соединения N-формил-*o*-толуидин.
4. Получить индоксил, используя в качестве исходного соединения – анилин.
5. Написать канонические (резонансные) структуры индола.
6. Используя теорию резонанса докажете в какое положение будут протекать реакции нуклеофильного замещения индола.
7. Используя теорию резонанса докажете в какое положение будут протекать реакции электрофильного замещения индола.
8. Написать резонансные структуры хинолина и доказать направление реакции сульфирования.
9. Написать реакцию нитрования в присутствии серной кислоты изохинолина и подтвердить направление реакцию с помощью теории резонанса.
10. Написать реакции метилирования по Фриделю-Крафтсу и метилирование йодистым метилом хинолина. Назвать полученные соединения.
11. Написать реакции замещения хлора в 9-хлоракридине анилином, фенилгидразином. Назвать полученные соединения.
12. Напишите известные Вам методы получения акридона-9. Укажите условия протекания реакций.
13. Написать реакцию сульфирования акридона-9. Какие продукты при этом получаются?
14. Предложите метод получения 9-хлоракридина из акридона-9. Напишите реакцию.
15. Предложите метод получения 9-оксоакридин-3-сульфо кислоты, который исключает получения побочных продуктов. Напишите реакцию.

Литература

1. Джилкрист Т. Химия гетероциклических соединений [Текст]: / Т. Джилкрист // Перевод с англ. – М: Мир. – 1996. – 464 с.
2. Джоуль Дж. Основы химии гетероциклических соединений [Текст]: / Дж. Джоуль, Г. Смит // Перевод с англ. – М: Мир. – 1975. – 399 с.
3. Катрицкий А. Химия гетероциклических соединений [Текст]: / А. Катрицкий, Дж. Лаговская // Перевод с англ. – М: Ин. литература. – 1963. – 288 с.
4. Травень В.Ф. Органическая химия [Текст]: учебное пособие для вузов. Т.3. – М.: Бином. Лаборатория знаний. – 2013. – 338 с.
5. Джоуль Дж., Миллс К. [Текст]: Химия гетероциклических соединений. М.: Мир, 2004. - 728 с.
6. Пожарский А. Ф. Теоретические основы химии гетероциклов [Текст]: /А.Ф.Пожарский/ - М.: Химия, 1985. – 280 с.