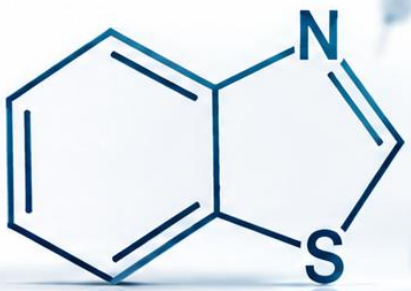
Конденсирленген бес мүшелі гетероциклдер

7-дәріс

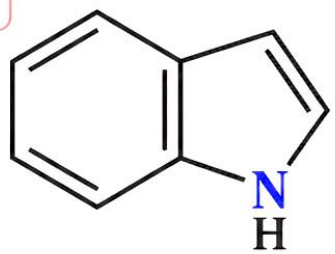




Дәріскер: х.ғ.к., доцент Бажықова К.Б.

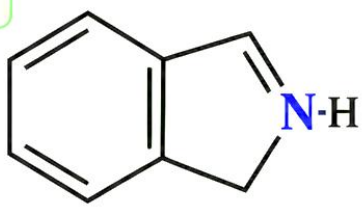
Бензо-конденсацияланған бес мүшелі гетероциклдер

I



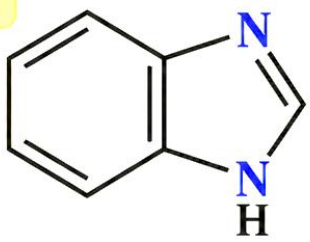
2,3-бензопиррол
(индол)

II



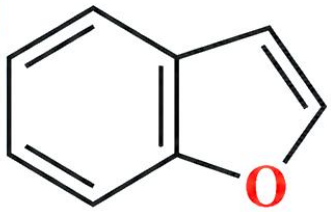
3,4-бензопиррол
(изоиндол)

III



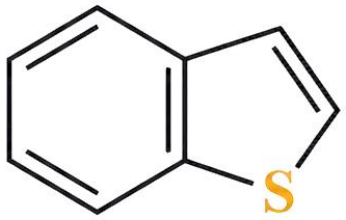
Бензимидазол

IV



Бензофуран

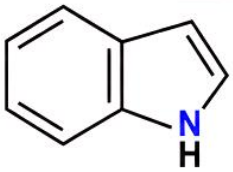
V



2,3-бензотиофен

- **Индол** сақинасы көптеген биохимиялық табиғи қосылыстар құрамына кіреді. Жеке зат ретінде **тас көмір смоласы, эфир майлары**, мысалы **жасмин** құрамында болады.
- **Индол** – гетероауксин, аминқышқылдары, ақуыздар құрамына кіреді. Индиго, пурин алуда қолданылады.
- **Имидазол** – амин қышқылдары, ақуыз құрамына кіреді, вулканизацияны жылдамдатқыштарын алуда қолданылады.
- **Бензтиазол** – вулканизацияны жылдамдатқыштарды (каптакс, альтакс) алуда.
- **Кумарон** – инденкумаронды шайырларды алуда қолданылады.

Индол

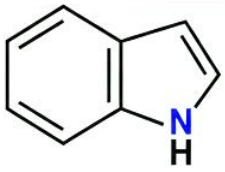


Көптеген биохимиялық қосылыстар құрамына кіреді. Жеке зат ретінде **тас көмір смоласы, эфир майлары**, мысалы **жасмин** құрамында болады.



Тас көмір смоласы, жасмин

Индол

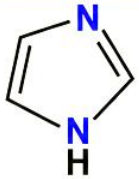


Гетероауксин, аминқышқылдары, ақуыздар құрамына кіреді.
Индиго, пурин алуда қолданылады.



Гетероауксин, индиго

Имидазол

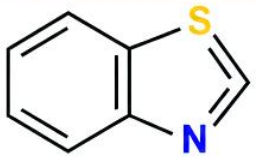


Амин қышқылдары, ақуыз құрамына кіреді, вулканизацияны жылдамдатқыштарын алуда қолданылады.



Ақуыздар құрамында болады

Бензтиазол

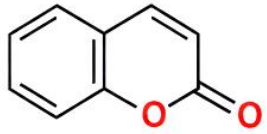


Вулканизацияны жылдамдатқыштарды (каптакс, альтакс) алуда қолданылады.



Каптакс, альтакс (резеңке өндірісі)

Кумарон

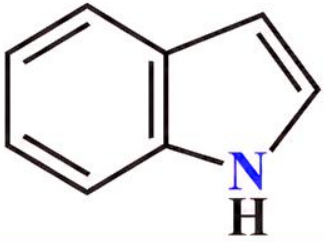


Инденкумаронды шайырларды алуда қолданылады.

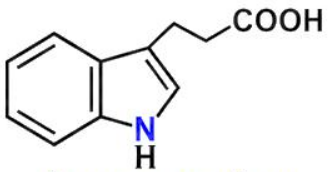


Инденкумаронды шайырлар

Индол

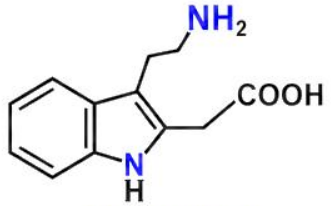


өсімдік өсуін реттейтін **гетероауксин** (β-индолилсірке қышқылы) синтезіне шикізат



β-индолилсірке қышқылы (гетероауксин)

Ауыстырылмайтын аминқышқылы – триптофан (адамға тәуліктік қажеттілік 0,25 г), түрлі дәрілік препараттар (серотонин, резерпин, 5-гидрокситриптофан, индопан, индометацин, мелатонин және т.б.), парфюмерия өнеркәсібінде қолданылады.



Триптофан

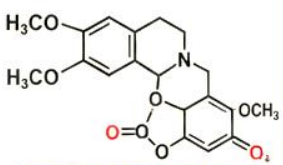
Серотонин





Жүйке жүйесінің медиаторы

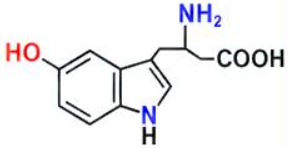
Резерпин





Гипотензивті дәрілік зат

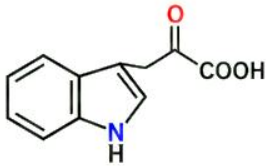
5-гидрокситриптофан





Антидепрессантты құрал

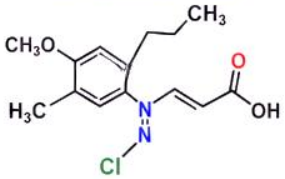
Индопан





Қабынуға қарсы дәрілік зат

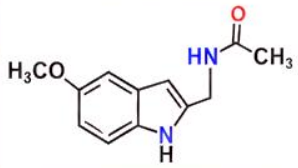
Индометацин





Қабынуға қарсы құрал

Мелатонин





Ұйқыны реттейтін гормон

Индол және оның туындыларының маңызы

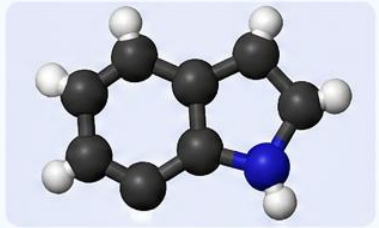
- Индол және оның туындыларының маңызды рөлі индол қатарындағы **қосылыстарға деген қажеттіліктен** оларды алудың әдістері біршама жетілдірілген.
- Индолды алудың **жолдары көп** болғанымен олардың кейбіреуі ғана орынбаспаған индолды алуға жарамды.



Индол



Жасминде кездеседі



Индолдың кеңістіктік моделі

1. Циклдену реакциялары

- Бензол сақинасы бар молекулалардың пиррол сақинасына циклдену реакциялары.
- Мұндай реакцияға мысалы, **анилиннің ацетиленмен жоғарғы температурада әрекеттесуі** (**Чичибабин**) мысал болады.

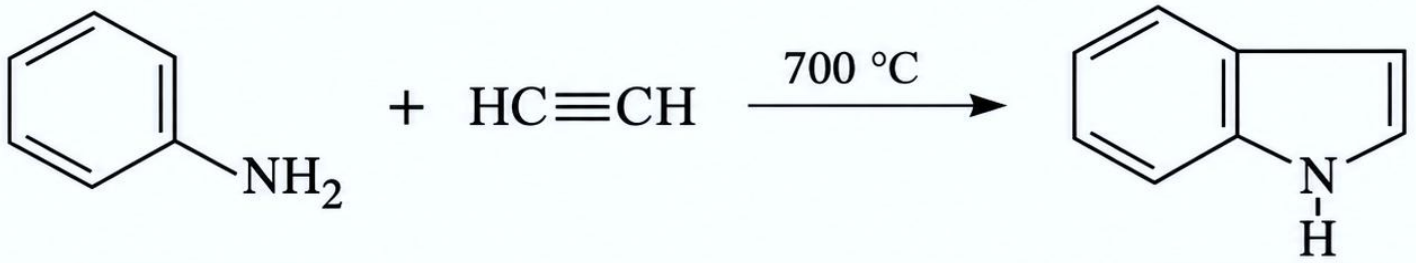


Анилин **Ацетилен** **Индол**

Реакцияның ерекшелігі

Бұл реакцияның препаративтік маңызы жоқ, тек пирроллы алу реакциясының аммиакпен ацетиленнің әрекеттесуінің ұқсастығын көрсетеді.

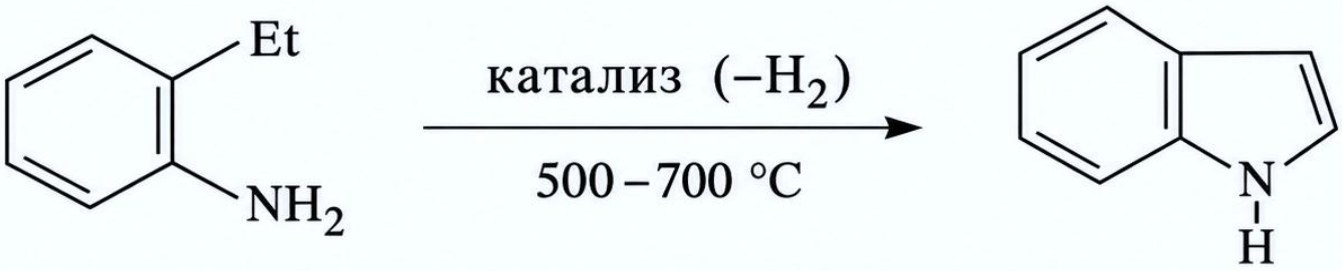
1 Индолды таскөмір шайырынан бөліп алады. Оны **анилин** мен **ацетилен буларын** қыздырылған түтік арқылы өткізу арқылы да алуға болады.



Анилин **Индол**

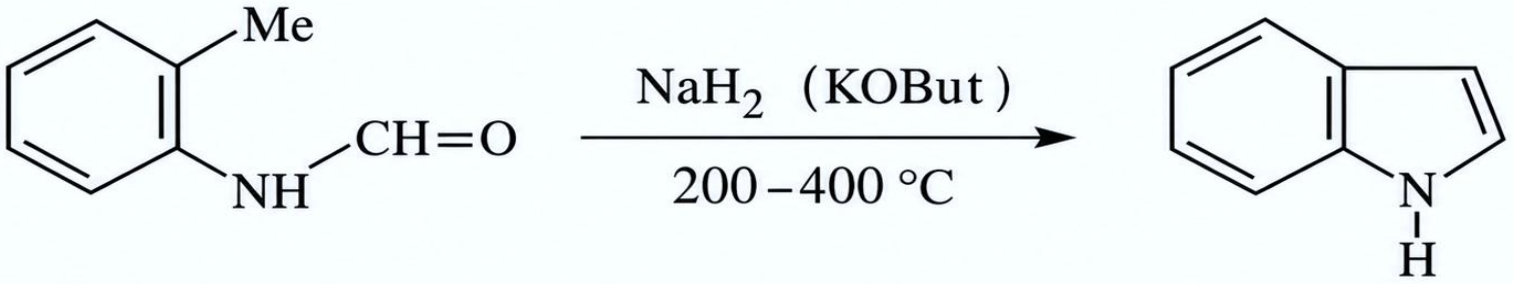
2 Дегидроциклизация

o-Этиланилиннің каталитикалық дегидроциклизациясы

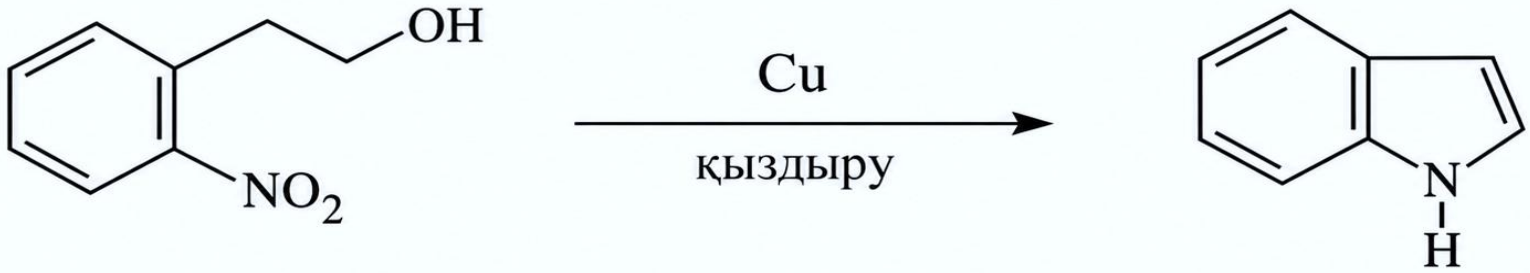


3 Маделунг синтезі

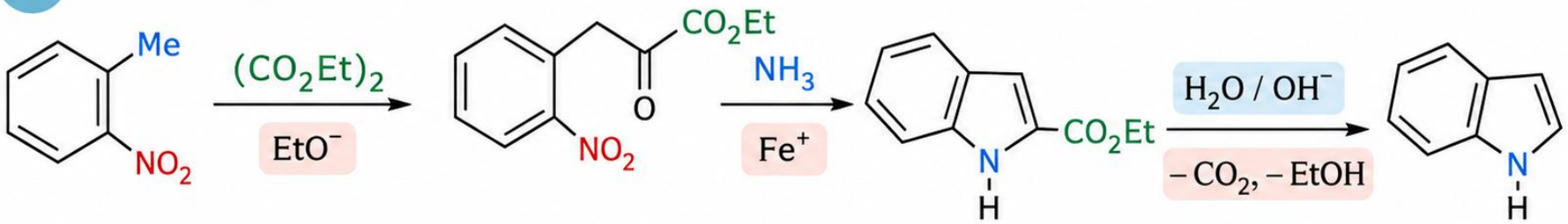
o-Формотолуидиннің күшті негіздер қатысында циклдену реакциясы



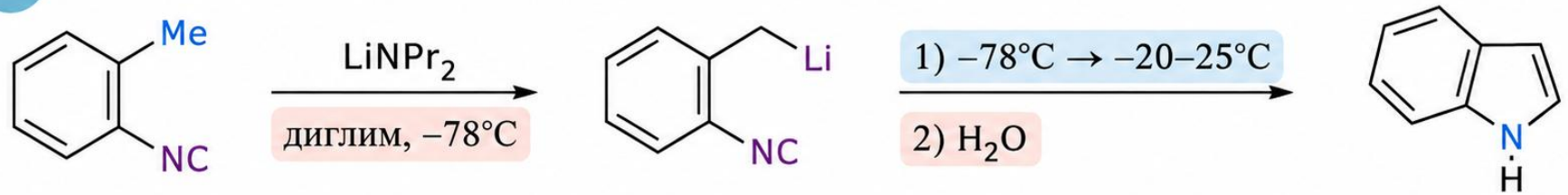
4 2-(*o*-нитрофенил)этанолды каталитикалық дегидроциклизациялау



5 Рейссерт синтезі



6 Литийленген *o*-толилизоцианид конденсациясы



7 **Тотықсыздандыру.** Нитротолуол мен ДМФА ацеталынан алынған *o*-нитро-β-диметиламиностиролды тотықсыздандыру.



8 Фишер әдісі

Индол мен туындыларын алудың жалпы әдісі — **қышқыл катализаторлар** (мырыш хлориді, үшфторлы бор, полифосфор қышқылы және т.б.) қатысында **альдегид фенилгидразондар мен кетондардың** қайта топтасуы.

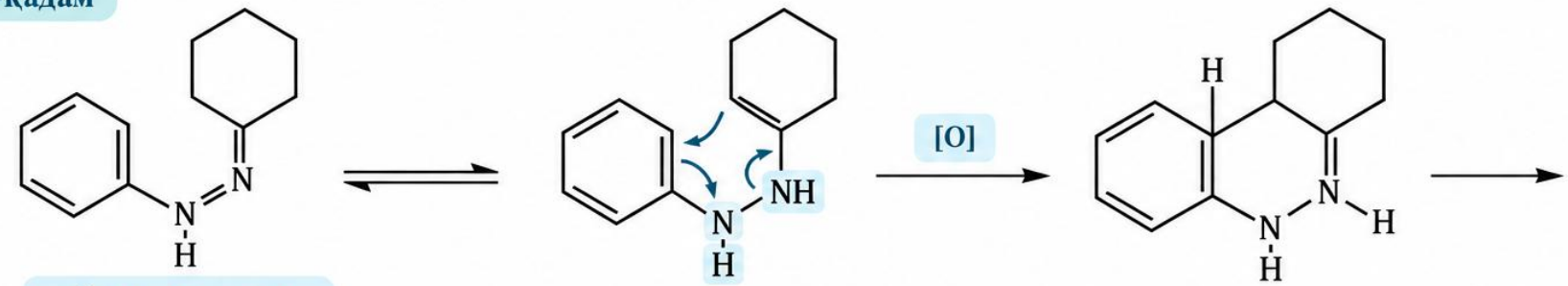
Реакцияның мүмкін болатын механизмі (синхронды молекулаішілік ауысу арқылы жүретін) ***орто*-бензидиннің** қайта топтасуы.



09.10.1852 – 15.07.1919

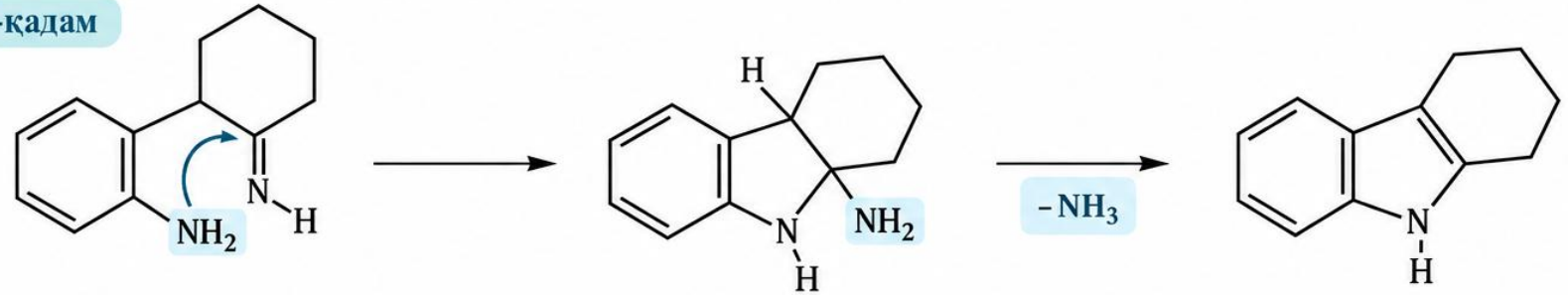
Нобель сыйлығы, 1902 ж.

1-қадам

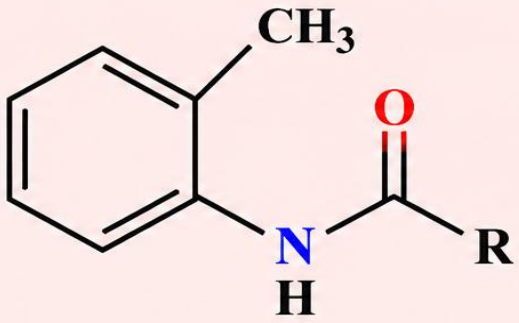


Фенилгидразон циклогексанона

2-қадам

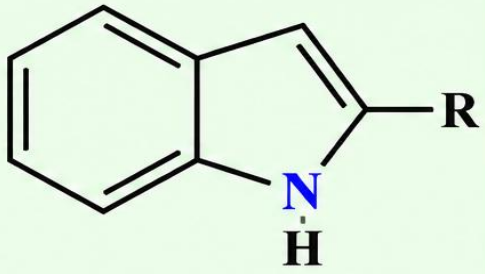


Көптеген орынбасқан индолдар мен индолдың өзі ***Маделунг*** әдісімен ***орто-ацетотолуилиннің*** күшті негіздер қатысында циклдену реакциясымен жүреді. Бұл кездегі жай индол туындыларының шығымы өте жоғары болады.



Орто-ацетотолуилин

1. $NaNH_2$, 300°
2. ЭДН

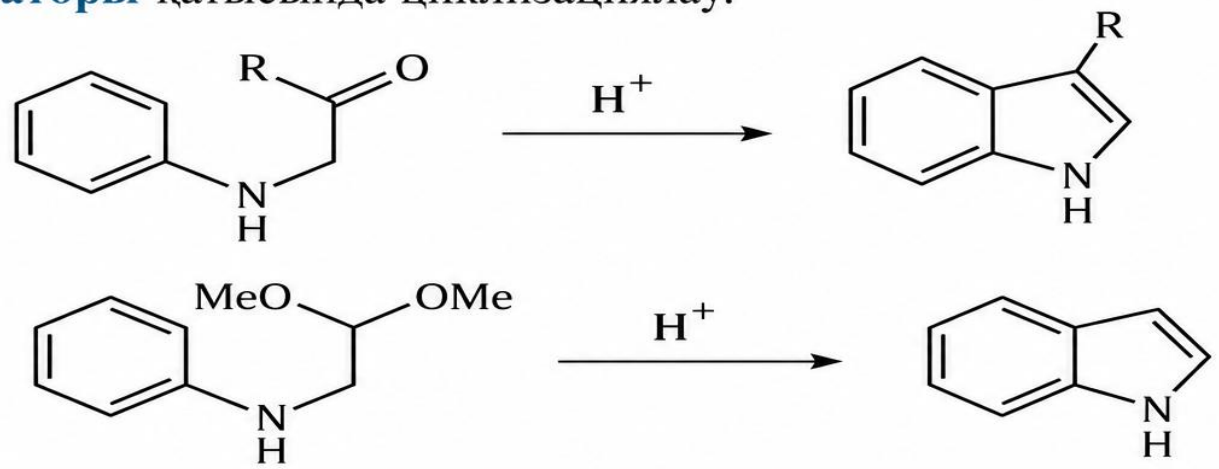


Индол

Маделунг реакциясының механизмі нақты белгісіз. Қарапайым түрде бұл реакцияны түсіндіру үшін **Кляйзен конденсациясына ұқсас реакция** ретінде қарастырылады.

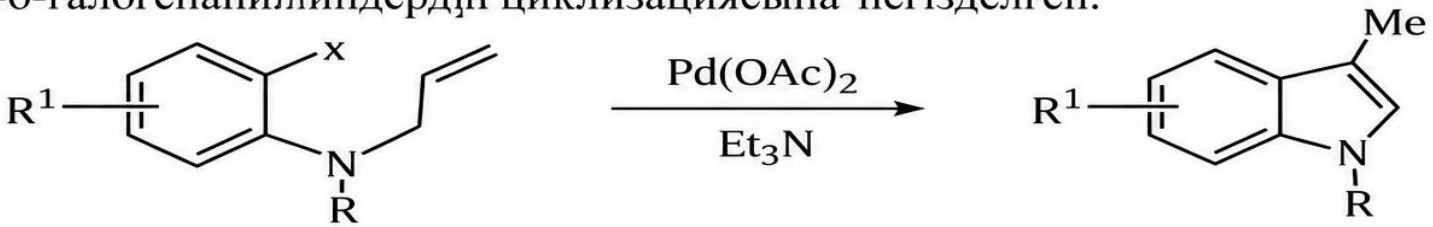
Бишлер реакциясы

Әдіс **α-ариламинді** кетон, альдегид, немесе ацетальдардың **қышқыл катализаторы** қатысында циклизациялау.



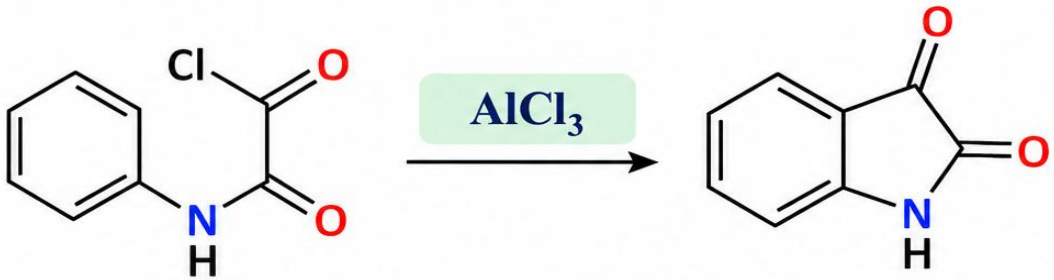
Молекулаішілік Хек (Heck) реакциясы.

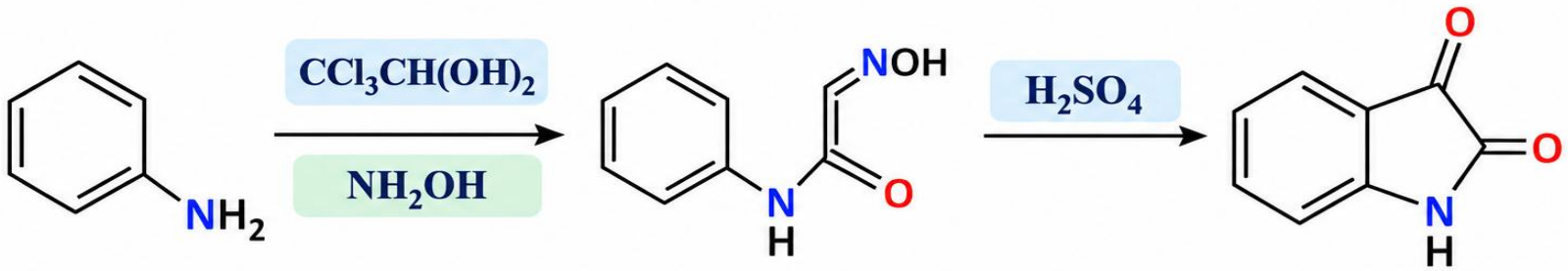
Индол сақинасын алудың жаңа әдісі. Азот атомы, сақина бойынша орынбасқан индол сақинасын синтездеу. Әдіс катализатор **паладий тұзы** қатысында N-аллил-о-галогенанилиндердің циклизациясына негізделген.



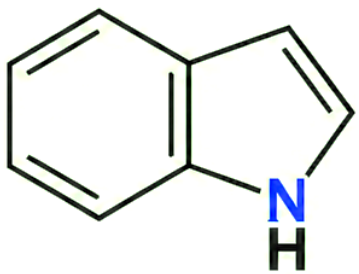
Индол туындыларын синтездеу. Изатин

Изатиндер анилин туындыларының молекула ішілік циклдеу арқылы синтезделеді.



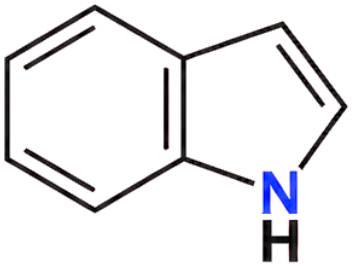


Химиялық қасиеттері



pKa = 16.97

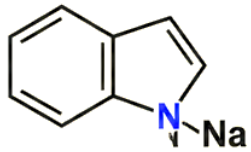
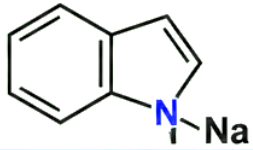
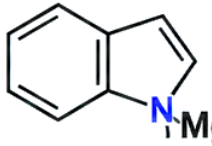
Әлсіз қышқыл



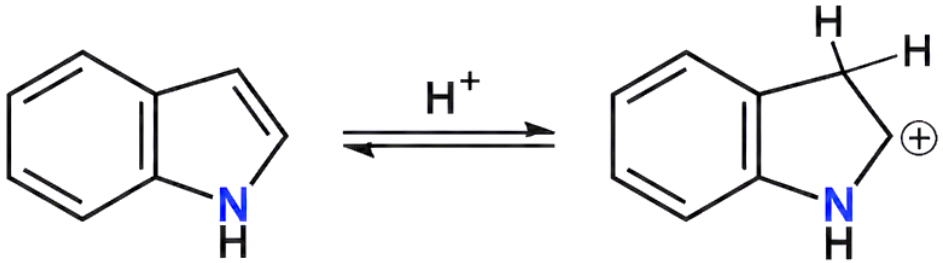
pKa = –3.63

Әлсіз негіз

Реакциялық қабілеттілігі

Реагент	Өнім (N-металданған индол)
$NaNH_2$, NH_3 (сұйық)	 N-натрий индол
NaH / органикалық еріткіш	 N-натрий индол
RMgBr	 N-магний бромид индол

Қышқыл-негіздік қасиеті

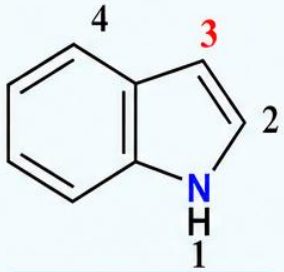


Индол **Индолдың протондануы**

Индолдың ароматтылығы және әлсіз негіздік қасиеті

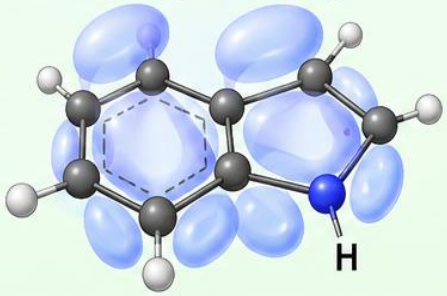
1 Индолдың ароматтылығы

- **Индол** – пирролға ұқсас, ароматты қасиеті бар **π-артық электронды** гетероцикл.
- Гетероциклдегі N атомының пирролдағыдай электрон жұбы сақинаның π-электрондық жүйесіне қатысады.
- Сондықтан индол бензолға қарағанда электрофильдік орынбасу реакцияларына белсендірек түседі; көбіне орынбасу **3-көміртек атомында** жүреді.



Индол (1*H*-индол)

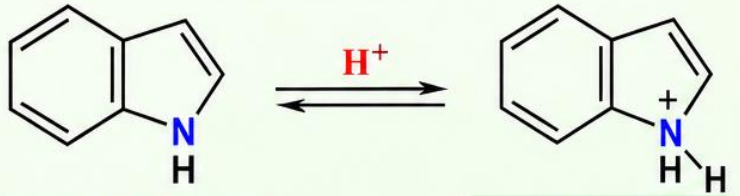
π-электрондық жүйе



N атомының электрон жұбы сақинаның π-жүйесіне қатысады

2 Индолдың әлсіз негіздігі

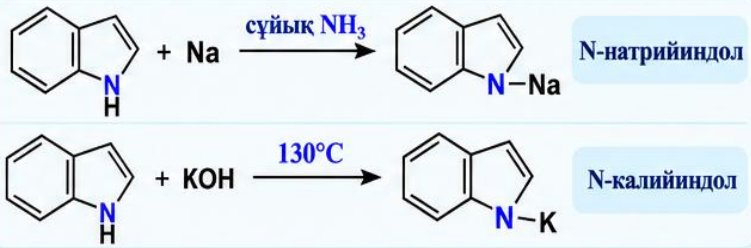
- **Индол – әлсіз негіз.** Индолдың қышқылдық қасиеті пирролдан біршама жоғары.
- Индолдағы азот атомының бөлінбеген электрон жұбы пиррол сақинасының π-электрондарымен әрекеттесіп, протондануға бейімділігін төмендетеді, бірақ бензол сақинасының әсері байқалады.

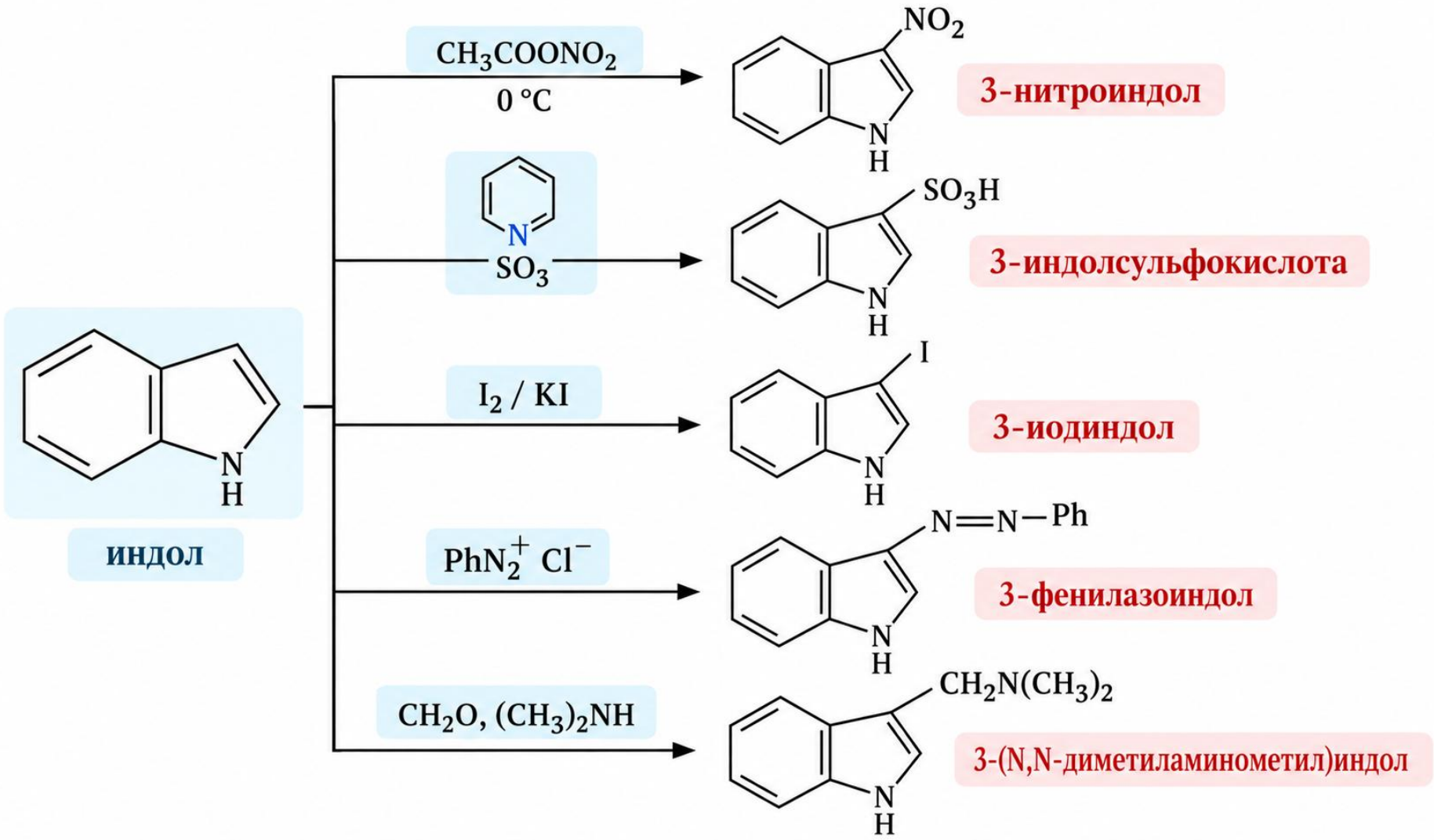


Индол (әлсіз негіз) — **Индолдың протондануы**

3 Индолдың қышқылдық қасиеті және реакциялары

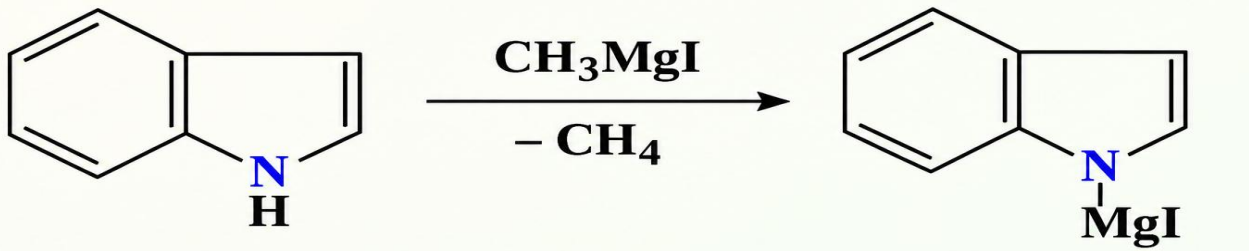
- Әлсіз қышқыл ретінде индол натрийдің сұйық аммиактағы ерітіндісімен **N-натрийиндол** түзеді.
- KOH-пен 130°C-та **N-калийиндол** түзеді.
- Индол магнийорганикалық қосылыстармен де әрекеттеседі.




индол
CH_3COONO_2
0 °C
3-нитроиндол
SO_3
3-индолсульфокислота
I_2 / KI
3-иодиндол
$PhN_2^+ Cl^-$
3-фенилазоиндол
CH_2O, $(CH_3)_2NH$
3-(N,N-диметиламинометил)индол

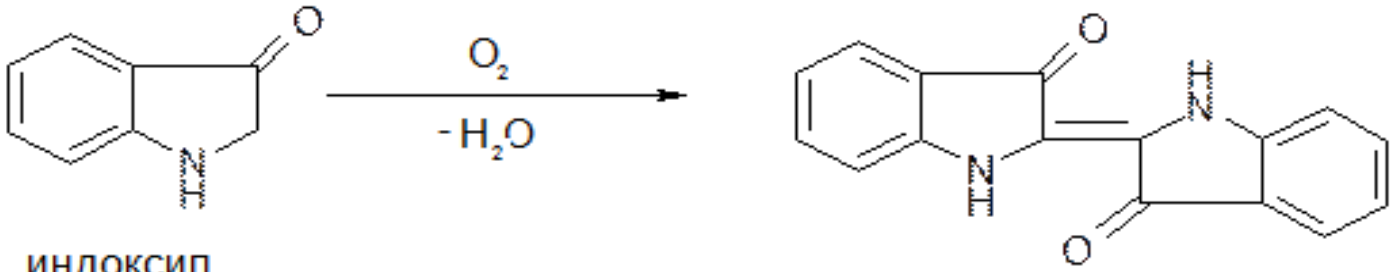
SE

3-орында жүреді. Индолды **нитрлеу** бензоилнитратпен, **сульфирлеу** – пиридин сульфотриоксидпен, **бромдау** – диоксандибромидпен, **хлорлау** – сульфурилхлоридпен, алкилдеу – активті алкилгалогенидтермен, **ацилдеу** – сірке ангидридімен жүргізіледі.



Индол **N-магнийиндол**

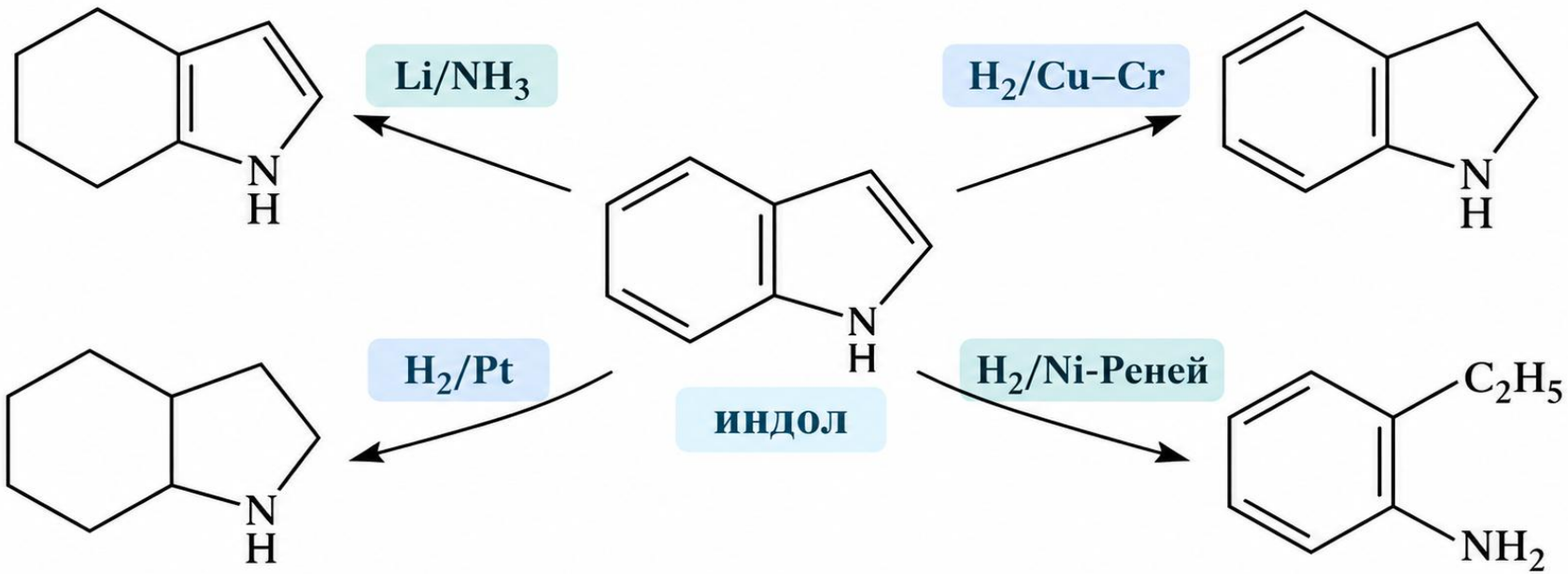
Көк түсті туындысы– **индиго** индоксилді тотықтырудан алынады.



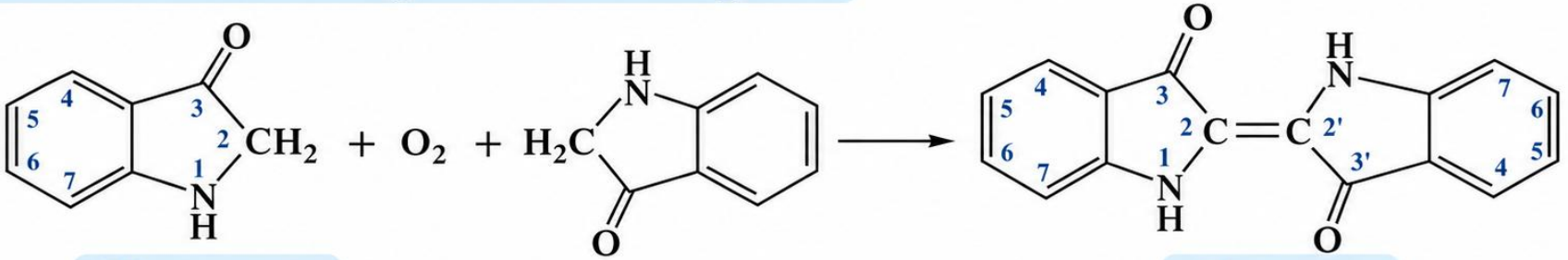
индоксил индиго

Тотықсыздандыру реакциясы.

Реакция катализатордың белсенділігіне байланысты.

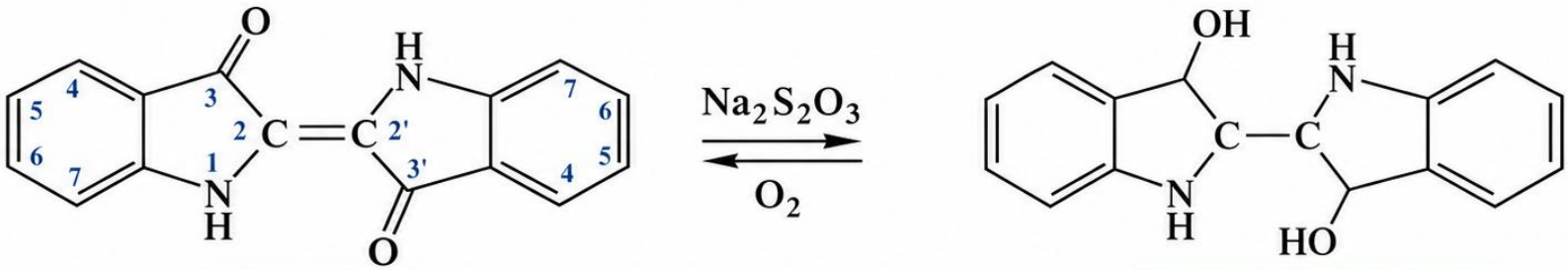


Маңызды туындылары

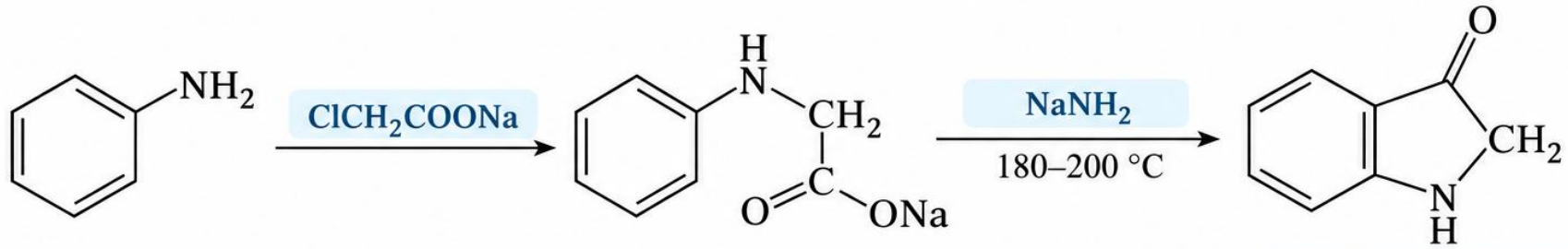


Индиго — көк бояғыш. Молекуласы *транс*-құрылымды, ал C=O және NH топтары арасында молекулаішілік сутектік байланыс түзіледі.

Матаны бояу үшін индиго сілтіде еритін лейкоиндигоға (ақ индиго) дейін тотықсыздандырылады.

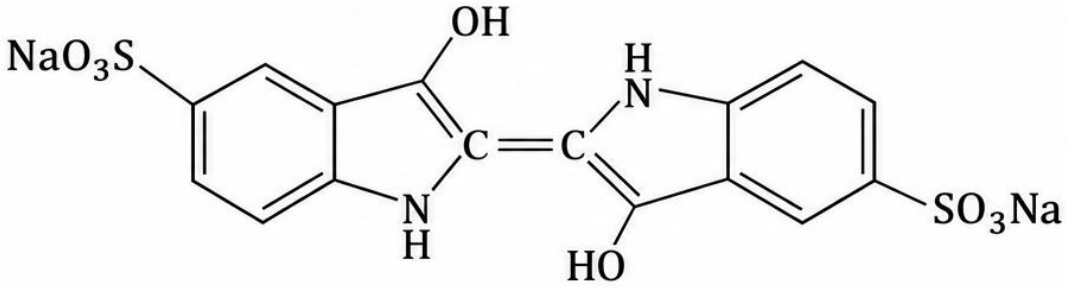


Индоксил өндірісте **анилин** мен **хлорсіркеқышқылының натрий тұзының** әрекеттесуінен түзіледі. Түзілген N-фениламиносірке қышқылының натрий тұзы **натрий амидімен** қыздырғанда (180–200 °C) **индоксилге** ауысады.



Индоксил

Индиго концентрлі күкірт қышқылымен сульфирленгенде индиго-5,5'-дисульфоқышқылының натрий тұзы — **индигокармин** түзіледі.
Тамақ өнеркәсібінде бояу, аналитикада индикатор ретінде қолданылады.



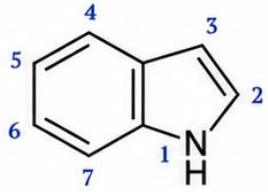
Индигокармин

Дәрілік заттар синтезі

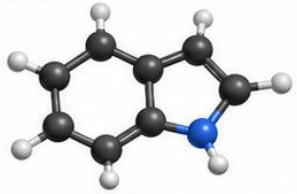
Индол және бензофуран негізіндегі дәрілік препараттар

Индол негізіндегі дәрілік препараттар

Индол – бензол сақинасы мен пиррол сақинасы конденсацияланған бициклді ароматы гетероцикл.



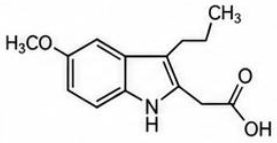
Индол



Индол
(кеңістіктік құрылымы)

Индол негізіндегі дәрілік препараттар (мысалдар)

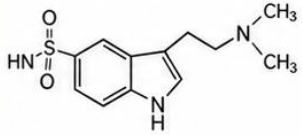
Индометацин



Қабынуға қарсы, ауырсынуды басатын құрал (ҚҚСП)



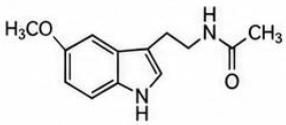
Суматриптан



Мигреньге қарсы препарат (серотонин 5-$HT_{1B/1D}$ агонисі)



Мелатонин

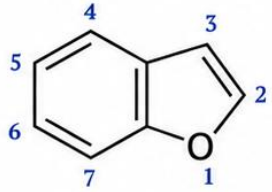


Ұйқыны реттейтін гормондық препарат (хронобиотик)

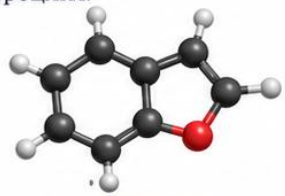


Бензофуран негізіндегі дәрілік препараттар

Бензофуран – бензол сақинасы мен фуран сақинасы конденсацияланған бициклді ароматты гетероцикл.



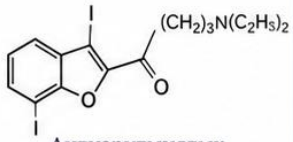
Бензофуран



Бензофуран
(кеңістіктік құрылымы)

Бензофуран негізіндегі дәрілік препараттар (мысалдар)

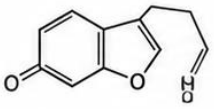
Амиодарон



Антиаритмиялық препарат (III класс)



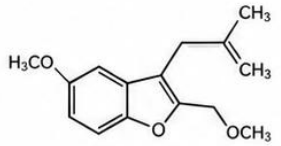
Псорален



Фотосенсибилизатор (псориаз, витилиго)



Бергамотин



Ісікке қарсы, фотосенсибилизаторлық қасиеті бар

