

МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ УКРАИНЫ
ОДЕССКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ И. И. МЕЧНИКОВА
ХИМИЧЕСКИЙ ФАКУЛЬТЕТ

В. В. ВЕДУТА

ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ

**Методические указания к лабораторному практикуму
для студентов V курса дневного отделения
и VI курса заочного отделения химического факультета
Специальность 7.04010101 – химия, 8.04010101 – химия**

ОДЕССА
ОНУ
2016

УДК 547.7/.8(075.:

ББК 24.236

B261

Рекомендовано к печати решением Ученого совета
химического факультета ОНУ имени И. И.
Мечникова.

Протокол № 1 от 23 сентября 2015 г.

Рецензенты:

Н. В. Шматкова – кандидат химических наук, доцент кафедры общей химии и полимеров ОНУ имени И. И. Мечникова;

Н. Ф. Федько – кандидат химических наук, доцент кафедры органической химии ОНУ имени И. И. Мечникова.

B261 **Ведуга В. В.** Гетероциклические соединения. Методические указания к лабораторному практикуму для студентов V курса дневного отделения и VI курса заочного отделения химического факультета / В. В. Ведуга. – Одесса: Одесский национальный университет имени И. И. Мечникова, 2016. – 42 с.

Методические указания составлены в соответствии с программой спецкурса «Гетероциклические соединения» и содержат лабораторные работы, которые могут быть включены в практикум. Каждая лабораторная работа включает в себя обсуждение механизма проводимой реакции, подробное описание методики синтеза и необходимые сведения о физических и физико-химических свойствах синтезируемых соединений, полезные для их идентификации. Указания содержат как теоретические, так и практические сведения, что облегчает самостоятельную работу.

Указания могут быть полезны студентам естественных специальностей классических университетов, изучающим органическую химию.

УДК 547.7/.8(075.8)

ББК 24.236

© В. В. Ведуга, 2016

© Одесский национальный университет имени И. И. Мечникова, 2016

СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	5
РАЗДЕЛ 1. ПЯТИЧЛЕННЫЕ ГЕТЕРОЦИКЛЫ	7
1.1. 2,5-Диметилпиррол	7
1.2. 2-Фенилиндол	8
1.3. Фуран	9
1.4. 1-Метилиндол	11
1.5. 1-Бензилиндол	11
1.6. 3-Диметиламинометилиндол (грамин)	12
1.7. 2-Бромтиофен	13
1.8. 2-Тиофенкарбоновая кислота	14
1.9. 4,5-Дифенилимидазол.....	15
1.10. 2-Метилбензимидазол.....	15
1.11. Бензотриазол.....	16
1.12. мезо-Тетрафенилпорфирин.....	17
РАЗДЕЛ 2. ШЕСТИЧЛЕННЫЕ ГЕТЕРОЦИКЛЫ	20
2.1. 2,6-Диметил-3,5-диэтоксикарбонил-4-(м-нитрофенил)- пиридин.....	20
2.2. 2,6-Диметил-3,5-диэтоксикарбонилпиридин	21
2.3. N-Метилбарбитуровая кислота	22
2.4. 6-Хлорхинолин	24
2.5. 8-Осихинолин (оксин).....	26
2.6. 1-Бензил-3-карбамоилпиридиний хлорид	28
2.7. 2-Аминопиридин	28
2.8. 2-Бромпиридин	30
2.9. 2-Амино-5-бромпиридин	31

2.10. N-Оксид пиридина	32
2.11. N-Оксид 4-нитропиридина	34
2.12. 4-Нитропиридин	34
2.13. 1-Бензил-1,4-дигидроникотинамид	35
2.14. 6H-Индоло-[2,3- <i>b</i>]хиноксалин	37
2.15. Фенотиазин	37
РАЗДЕЛ 3. КАЧЕСТВЕННЫЕ РЕАКЦИИ ГЕТЕРОЦИКЛОВ	39
СПИСОК РЕКОМЕНДОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ	43

ВВЕДЕНИЕ

Гетероциклические соединения – один из самых обширных и важных в практическом отношении классов органических соединений. Они широко распространены в природе, где играют огромную роль в таких ключевых процессах жизнедеятельности, как передача наследственных признаков, дыхание, фотосинтез, работа ферментативного аппарата. Гетероциклические соединения обладают также широким спектром биологической активности, что позволяет эффективно использовать их в качестве лекарственных препаратов. Неудивительно, что интенсивные исследования гетероциклов ведутся во всех промышленно развитых странах. В связи с этим важное значение имеет подготовка квалифицированных специалистов по химии гетероциклов, в особенности химиков-синтетиков, умеющих планировать и проводить синтезы сложных гетероциклических соединений. Поэтому спецкурс «Гетероциклические соединения», читаемый на кафедре органической химии, имеет лабораторный практикум, в ходе которого студенты приобретают опыт и необходимые практические навыки синтеза гетероциклических соединений и их производных.

Настоящие методические указания предназначены для выполнения лабораторных работ по спецпрактикуму. Они содержат как качественные реакции на наиболее распространенные гетероциклические соединения, так и методики более 20 синтетических работ. Круг синтетических работ заведомо превышает требования данного спецкурса: он оправдывается возможностью выбора нескольких работ для выполнения в рамках времени, отведенного на спецпрактикум, руководствуясь наличием исходных соединений и в соответствии с практической необходимостью синтеза того или иного препарата.

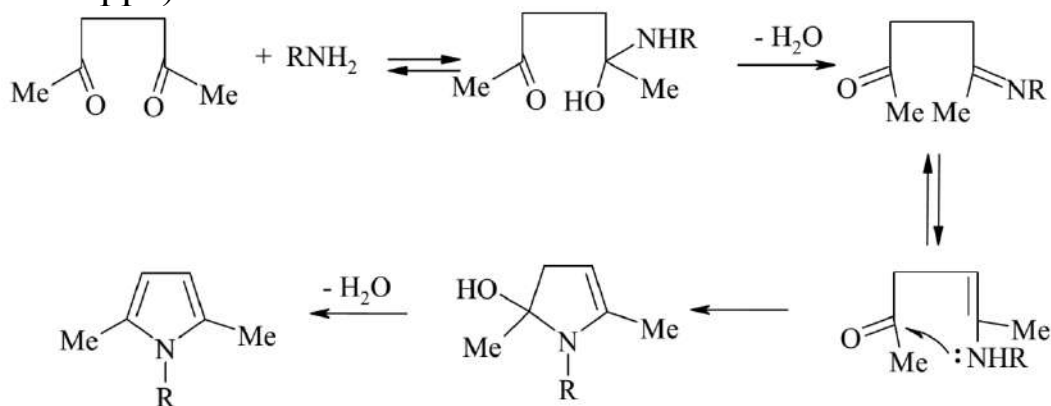
Материал методических указаний разбит на три раздела, посвященные соответственно 5-членным, 6-членным гетероциклам и качественным реакциям на наиболее распространенные из них. Синтетические работы охватывают как методы получения, так и химические свойства гетероциклических соединений. Из методических соображений, при выборе работ для составления данных указаний авторы старались избегать чрезмерно сложных методик и синтезов, в которых используются малодоступные и дорогие реактивы. Многие синтезы подобраны таким образом, что

используемые в них исходные вещества можно получить по методикам, описанным ранее в этих же методических указаниях. Поскольку в некоторых синтезах используются токсичные или взрывоопасные вещества, в методиках даются указания на необходимость соблюдения соответствующих мер предосторожности. Выполняя синтезы рекомендуется также наводить справки о возможной физиологической активности соединений в справочнике «Вредные вещества в промышленности» (Л., 1976. Т.1-3). Для общей теоретической проработки соответствующих синтетических методов студентам рекомендуются книги [1-7].

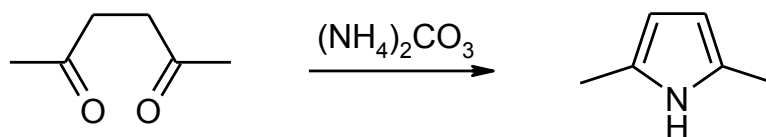
РАЗДЕЛ 1. ПЯТИЧЛЕННЫЕ ГЕТЕРОЦИКЛЫ

1.1. 2,5-Диметилпиррол

Широкое применение в синтезе пирролов нашел метод, основанный на взаимодействии 1,4-дикарбонильных соединений, способных к енолизации, с аммиаком и первичными аминами (синтез Пааля Кнорра).



2,5-Диметилпиррол по этой реакции образуется при нагревании ацетонилацетона в присутствии углекислого аммония.



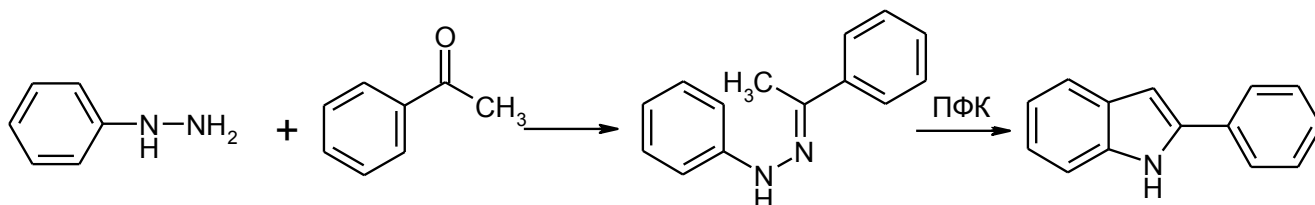
В круглодонную колбу емкостью 500 мл, снабженную водяным обратным холодильником с внутренней трубкой достаточно широкого диаметра, помещают 51,6 мл (0,44 моль) ацетонилацетона и 1,00 г (0,88 моль) углекислого аммония. Смесь нагревают на масляной бане при 100 °С до полного прекращения выделения пузырьков газа (1-1,5 ч). При этом возгоняющийся и оседающий в холодильнике углекислый аммоний время от времени сталкивают стеклянной палочкой обратно в колбу, чтобы он не закупорил холодильник. Затем холодильник промывают 10-15 мл горячей воды, эту воду добавляют к реакционной смеси и осторожно нагревают смесь еще 30 мин при 115 °С (температура бани). По охлаждении верхний желтый слой, содержащий 2,5-диметилпиррол, отделяют; водный слой экстрагируют хлороформом (10-15 мл) и экстракт объединяют с органическим слоем. После высушивания объединенного раствора безводным хлористым кальцием хлороформ упаривают и остаток перегоняют в вакууме при 51-53 °С (8 мм рт. ст.), 78-80 °С (25 мм рт. ст.) или при атмосферном давлении (Т. кип. 165-168 °С).

Выход 34-36 г (81-86%). n_D^{20} 1,5045, d 0,935. ИК спектр (пленка): 3448 см^{-1} (NH). Спектр ^1H ЯМР (CCl_4): 2,13 (CH_3); 5,57 (H-3,4); 7,1 м. д. (NH).

2,5-Диметилпиррол темнеет на воздухе, поэтому работать с ним следует быстро, вакуум-перегонку вести в атмосфере инертного газа и хранить в герметически закрытом сосуде из темного стекла в инертной атмосфере.

1.2. 2-Фенилиндол

2-Фенилиндол получают с помощью реакции Фишера, подвергая циклизации фенилгидразон ацетофенона в среде полифосфорной кислоты (ПФК).



Стадия 1. **Фенилгидразон ацетофенона.** В круглодонную колбу емкостью 50 мл помещают 6 г (5,6 мл, 0,05 моль) ацетофенона и 5,4 г (5 мл, 0,05 моль) свежеперегнанного фенилгидразина (прим. 1). Смесь нагревают на водяной бане при $100\text{ }^\circ\text{C}$ 1 ч, охлаждают и растирают до тех пор, пока она не затвердеет. Затвердевшую массу растирают с этанолом (10 мл), продукт отфильтровывают, промывают на фильтре охлажденным до $0\text{ }^\circ\text{C}$ этанолом (10 мл). Фенилгидразон ацетофенона получают в виде желтоватых кристаллов с Т. пл. $105\text{ }^\circ\text{C}$. Он достаточно чист для использования в следующей стадии (прим. 2).

Выход 9,5-10 г (90-96%).

Стадия 2. **2-Фенилиндол.** К 50 г полифосфорной кислоты, нагретой до $80\text{ }^\circ\text{C}$, прибавляют 5 г (0,024 моль) фенилгидразона ацетофенона и перемешивают смесь 1 ч при $100\text{ }^\circ\text{C}$ (прим. 3, 4). По охлаждении смесь выливают на лед (200 г) и отфильтровывают выпавший серый осадок (прим. 5), промывая его на фильтре холодной водой (2x100 мл). Продукт высушивают при $100\text{ }^\circ\text{C}$, после чего перекристаллизовывают из этанола, применяя активированный уголь (расход этанола – 4 мл на 1 г вещества) (прим. 6).

Чистый продукт представляет собой бесцветные пластинки с Т. пл. $185\text{-}186\text{ }^\circ\text{C}$. ИК спектр (CHCl_3): 1605 (кольцо), 3475 см^{-1} (NH). Выход 2,7 г (59%).

Примечания

1. Фенилгидразин – сильный яд. Остерегайтесь его попадания на кожу и вдыхания паров.

2. Чистый фенилгидразон ацетофенона – белые кристаллы, постепенно желтеющие и расплывающиеся на воздухе. Вещество необходимо хранить в эксикаторе.

3. Синтез можно проводить в широкогорлой толстостенной пробирке или колбе, снабженной механической мешалкой.

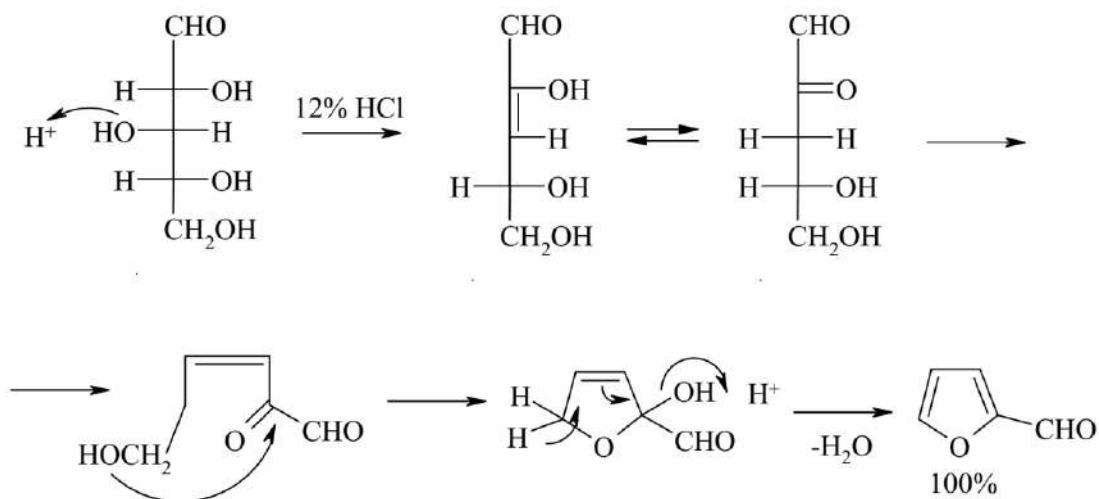
4. Полифосфорную кислоту готовят по следующей методике. К 100 мл ортофосфорной кислоты при перемешивании и охлаждении на водяной бане прибавляют 150 г фосфорного ангидрида. Смесь нагревают на кипящей водяной бане 3,5 ч. ПФК – вязкая почти бесцветная жидкость.

5. Вначале вместе с кристаллами выпадает масло, которое постепенно кристаллизуется.

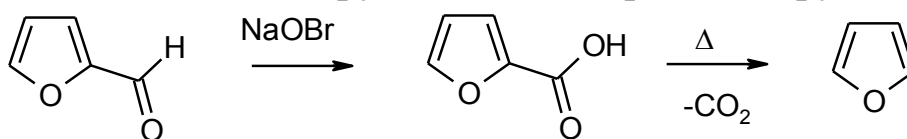
6. После перекристаллизации 2-фенилиндол выпадает в виде очень мелких кристаллов, поэтому для фильтрования целесообразно использовать достаточно плотный фильтр Шотта или не слишком пористую фильтровальную бумагу.

1.3. Фуран

В лабораторных условиях фуран чаще всего получают декарбонизацией 2-фуранкарбоновой (пирогликовой) кислоты, которую синтезируют окислением фурфурола. К образованию фуран-2-альдегида (фурфурола) с количественным выходом приводит кислотный гидролиз пентозо-содержащих полисахаридов, добываемых из доступного природного сырья (оболочки семян, овес, кукурузные початки, капуста, сахарный тростник) по следующей схеме:



Полученный таким образом фурфурол окисляют до пироглизовой кислоты, которую потом декарбоксилируют до фурана.



Стадия 1. Пироглизовая кислота. В литровой круглодонной колбе с длинным горлом готовят раствор 140 г едкого натра в 500 мл воды, охлаждают его до 0 °С (баня: ведро с мелкоизмельченным льдом и солью) и при перемешивании прибавляют к нему 52 мл (1 моль) брома порциями по 5 мл. Перемешивание должно быть очень энергичным. Лучше всего вести его вручную, круговыми движениями взбалтывая содержимое колбы. Очередную порцию брома прибавляют после того, как предыдущая полностью прореагировала со щелочью. Сразу же после прибавления последней порции брома в полученный раствор гипобромита натрия начинают вносить порциями по 3-4 мл свежеперегнанный фурфурол (96 г, 1 моль), энергично встряхивая реакционную массу и поддерживая температуру ее в интервале -5...-10 °С. После прибавления всего фурфуrolа (через 1 ч) смесь выдерживают при охлаждении еще 30 мин, после чего нейтрализуют предварительно охлажденной разбавленной HCl (1:1) до кислой реакции по конго. Выпавшие белые кристаллы пироглизовой кислоты отфильтровывают и переносят в колбу для перекристаллизации. Осадок растворяют в 300 мл кипящей воды, кипятят с 6 г активированного угля 5 мин и уголь отфильтровывают на воронке для горячего фильтрования. Фильтрат охлаждают, выпавшую в виде белых игл кислоту через несколько часов отфильтровывают, промывают холодной водой и сушат в сушильном шкафу при 60-70 °С.

Выход 83-85 г (74-76%) (прим. 2). Т. пл. 132-133 °С. Спектр ¹H ЯМР (ацетон-d₆): 6,59 (H-4), 7,24 (H-3), 7,76 м. д. (H-5), J₃₄ = 3,53; J₃₅ = 0,88; J₄₅ = 1,72 Гц.

Стадия 2. Фуран. В круглодонную колбу емкостью 200 мл помещают 80 г (0,71 моль) пироглизовой кислоты. К горлу колбы на пробке присоединяют N-образную стеклянную насадку (см. рис. 1); прямой тубус насадки за-

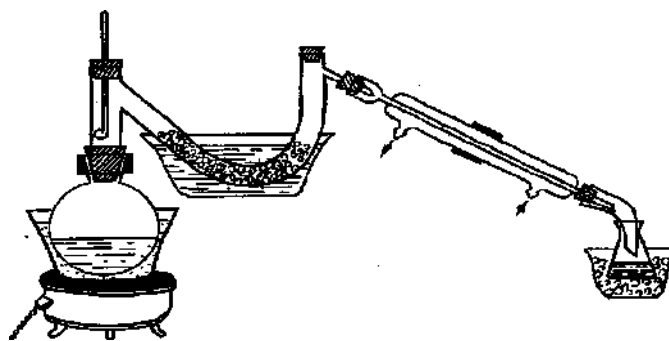


Рис. 1. Прибор для получения фурана

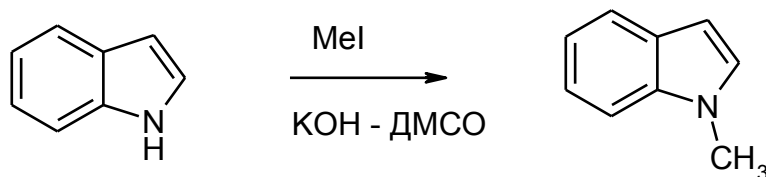
крывают резиновой пробкой с отверстием, в которое вставлена легко скользящая по нему стеклянная изогнутая на конце палочка (с ее помощью во время реакции счищают с трубки кристаллы возгоняющейся кислоты).

Боковую трубку насадки заполняют натронной известью для поглощения CO_2 и воды и помещают ее в водяную баню, нагретую до $40\text{ }^\circ\text{C}$, с целью предотвращения конденсации паров фурана. Выходное отверстие насадки соединяют с водяным нисходящим холодильником и приемником, охлаждаемым ледяной водой. Реакционную колбу нагревают на песчаной бане до температуры $200\text{-}250\text{ }^\circ\text{C}$. Выделяющийся фуран конденсируется в приемнике в виде бесцветной жидкости. Его перегоняют, собирая фракцию с Т. кип. $31\text{-}32\text{ }^\circ\text{C}$.

Выход $36\text{-}39\text{ г}$ ($74\text{-}80\%$). n_D^{20} $1,4207$; d $0,936$. УФ спектр (этанол), λ_{max} (I_{g} ϵ): 208 нм ($3,9$). Спектр ^1H ЯМР (CDCl_3): $6,24$ (H-3,4), $7,29$ (H-2,5) м.д., $J_{23} = 1,75$; $J_{24} = 0,85$; $J_{25} = 1,4$; $J_{34} = 3,3$ Гц.

1.4. 1-Метилиндол

Индолы обычно алкилируются по азоту в форме анионов, генерируемых действием сильных оснований. Однако, ввиду амбидентных свойств этих анионов, алкилирование протекает неоднозначно и нередко затрагивает также положение 3. Проведение процесса в диметилсульфоксиде в присутствии КОН исключает полностью образование С-алкилпроизводных.

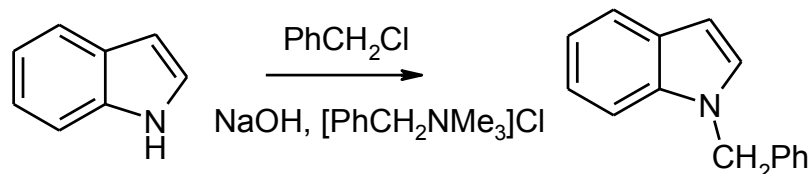


Смесь 200 мл ДМСО и $22,4\text{ г}$ ($0,4\text{ моль}$) порошкообразного КОН перемешивают при комнатной температуре 5 мин , после чего добавляют $11,7\text{ г}$ ($0,1\text{ моль}$) индола и перемешивают еще 45 мин . В реакционную смесь приливают через холодильник в один прием $12,5\text{ мл}$ ($0,2\text{ моль}$) йодистого метила, затем ее быстро охлаждают (баня с холодной водой) и перемешивают еще 45 мин , после чего разбавляют 200 мл воды и экстрагируют эфиром ($3 \times 100\text{ мл}$), тщательно промывая каждую вытяжку водой ($3 \times 100\text{ мл}$). Объединенные вытяжки сушат безводным CaCl_2 , растворитель упаривают, остаток перегоняют в вакууме, собирая фракцию с Т. кип. $95\text{ }^\circ\text{C}$ (8 мм рт. ст.) или $113\text{ }^\circ\text{C}$ (11 мм рт. ст.).

Выход 1-метилиндола, представляющего собой бесцветное масло, составляет 11,8-12,4 г (90-95%). n_D^{20} 1,6075, d 1,026.

1.5. 1-Бензилиндол

Индол бензилируется хлористым бензилом в условиях межфазного катализа с образованием 1-бензилиндола.



К смеси 15,2 г (0,12 моль) хлористого бензила (Тяга!) и 0,2 г хлористого триметилбензиламмония прибавляют 11,7 г (0,1 моль) индола и 40 мл 50%-ного раствора NaOH. Реакционную массу перемешивают 5 ч при 60-70 °С, разбавляют 100 мл воды и извлекают 1-бензилиндол эфиром (3x100 мл). Эфирные вытяжки промывают водой, сушат безводным сульфатом магния. После отгонки эфира остается масло, кристаллизующееся при стоянии.

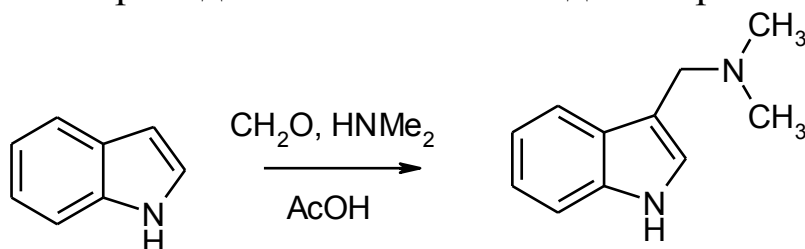
Выход 19,2 г (93%). Т. пл. 43-44 °С. Спектр ^1H ЯМР (CDCl_3): 5,21 (с., CH_2), 6,52 (д., Н-3), 6,9-7,4 (м., Н-2,4-6; C_6H_5), 7,50-7,75 (м. Н-7).

Примечание

Аналогично идут реакции в этих условиях и с другими алкилирующими агентами. В качестве катализаторов этого процесса успешно применяются также хлористый триэтилбензиламмоний, хлористый метилтриоктиламмоний, бромистый или сернокислый тетрабутиламмоний, а также краун-эфиры.

1.6. 3-Диметиламинометилиндол (грамин)

Индол легко вступает в реакцию аминометилирования по положению 3, образуя диалкиламинометилзамещенные (реакция Манниха). Реакция индола с формальдегидом и диметиламином в уксусной кислоте приводит с высоким выходом к грамину.

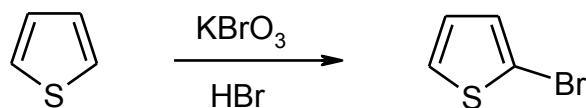


Охлажденную льдом смесь 0,05 моль 40-50%-ного водного раствора диметиламина и водного раствора формалина, содержащего 0,05 моль формальдегида, приливают к раствору 5,74 г (0,049 моль) индола при комнатной температуре, затем подщелачивают разбавленным раствором NaOH. Выпавший осадок грамина отфильтровывают, промывают водой и сушат в эксикаторе над KOH.

Т. пл. 134 °С (из ацетона или гексана). Выход 8,36 г (98%). Спектр ¹H ЯМР (CDCl₃): 2,14 (CH₃), 3,52 (CH₂), 6,76-7,71 (м., Н-2, 4-7), 10,83 м. д. (шир., NH).

1.7. 2-Бромотиофен

Тиофен очень легко бромруется бромом, диоксандибромидом и N-бромсукцинимидом в различных условиях. Чаще всего при этом образуются смеси моно- и дибромтиофенов, что затрудняет выделение чистого 2-бромтиофена. Приведенная ниже методика бромирования тиофена бромид-броматной смесью в эфире лишена этого недостатка.



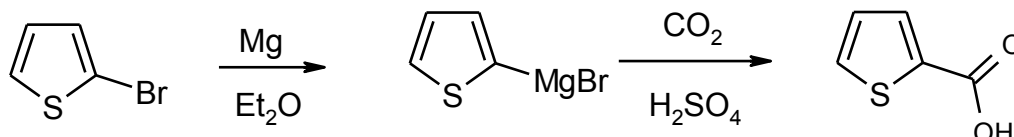
В трехгорлую колбу емкостью 2 л, снабженную мешалкой, термометром и капельной воронкой (не допускать герметичности!), помещают раствор 33,6 г (0,4 моль) свежеперегнанного тиофена в 200 мл эфира, охлаждают его до 5 °С (водяная баня со льдом) и порциями прибавляют 200 мл 40%-ной бромистоводородной кислоты, не допуская повышения температуры выше 10-12 °С. Затем при интенсивном перемешивании, поддерживая температуру не выше 10 °С, в течение 1,5 ч прибавляют по каплям раствор 22,3 г (0,13 моль) KBrO₃ в 400 мл воды, после чего выдерживают реакционную смесь 2 ч при 20 °С. Органический слой отделяют, водный экстрагируют 50 мл эфира. Объединенные органический слой и эфирный экстракт промывают 10%-ным раствором NaOH до прекращения окрашивания щелочного раствора, затем водой, сушат безводным MgSO₄, эфир отгоняют, а остаток перегоняют, собирая фракцию с Т. кип. 145-156 °С.

После повторной перегонки получают 37,75 г (60,4%) 2-бромотиофена в виде бесцветной жидкости с Т. кип. 150-153 °С, n_D²⁰

1,5860, d 1,684. УФ спектр (изооктан), λ_{\max} (lg ϵ): 235 нм (3,8). ИК спектр (тонкий слой): 819, 841, 973, 1044, 1221 cm^{-1} . Спектр ^1H ЯМР (циклогексан): 6,7 (H-4); 6,9 (H-3); 1 7,0 м. д. (H-5).

1.8. 2-Тиофенкарбоновая кислота

2-Тиофенкарбоновая кислота образуется в результате карбонизации реактива Гриньяра, полученного действием магния на 2-бромотиофен.



Реакцию проводят в трехгорлой колбе емкостью 250 мл, снабженной водяным холодильником, мешалкой и капельной воронкой. К 3,0 г (0,125 моль) магниевых стружек прибавляют 5 мл сухого эфира и 1 мл эфирного раствора брома для активации магния. Через 4-5 мин в колбу вносят 5 мл заранее приготовленного раствора 9,7 мл (0,1 моль) 2-бромтиофена в 70 мл сухого эфира. Если реакция не начинается сразу, о чем судят по отсутствию разогревания и помутнения реакционной массы, колбу подогревают на теплой водяной бане. После начала реакции при перемешивании прибавляют по каплям оставшийся раствор 2-бромтиофена (прим. 1) и после окончания самопроизвольного кипения реакционной смеси ее нагревают на водяной бане 30-40 мин. По охлаждении эфирный раствор реактива Гриньяра декантируют с непрореагировавшего магния и выливают на твердую углекислоту (прим. 2). После испарения сухого льда к реакционной массе при перемешивании и охлаждении медленно приливают 25 мл 5%-ной H₂SO₄. Эфирный слой отделяют, высушивают сульфатом натрия, растворитель отгоняют и твердый остаток перекристаллизовывают из воды.

Получают 11,8 г (92%) 2-тиофенкарбоновой кислоты в виде бесцветных кристаллов с Т. пл. 124-127 °С. Спектр ^1H ЯМР (ацетон-d₆): 7,15 (H-4); 7,78 (H-5); 7,80 м. д. (H-3).

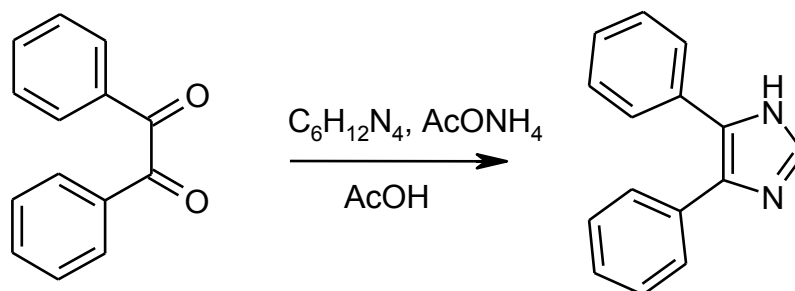
Примечания

1. 2-Бромтиофен прибавляют с такой скоростью, чтобы поддерживать умеренное кипение реакционной смеси.

2. Желателен большой избыток углекислоты, передозировка ее на выходе продукта не сказывается.

1.9. 4,5-Дифенилимидазол

При взаимодействии бензила (дibenзоила) с аммиаком и формальдегидом образуется 4,5-дифенилимидазол. В качестве источника формальдегида удобно использовать уротропин (гексаметиленetetрамин), а в качестве источника аммиака – ацетат аммония.

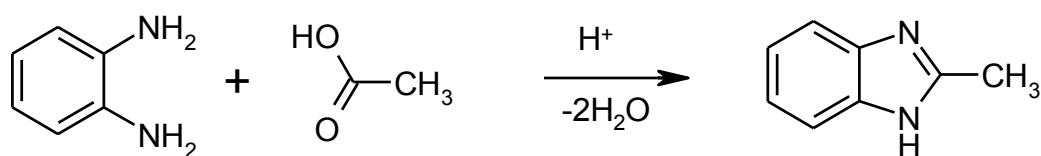


Раствор 5,25 г (25 ммоль) бензила, 0,65 г (4,6 ммоль) уротропина и 3,0 г (0,19 моль) ацетата аммония в 125 мл ледяной уксусной кислоты кипятят с обратным холодильником 1 ч. По охлаждении реакционную массу выливают в 1,25 л воды. Полученный раствор обесцвечивают активированным углем, фильтруют, фильтрат нейтрализуют водным раствором аммиака. Выпавший осадок 4,5-дифенилимидазола отделяют фильтрованием, промывают на фильтре водой (4x30 мл), высушивают при 100 °С.

Выход 5 г (91%). Бесцветные призмы с Т. пл. 231-232 °С (из диоксана). УФ спектр (метанол), λ_{\max} (lg ϵ): 225 (плечо, 3,63), 252 (4,00), 280 нм (4,10). ИК спектр (CHCl₃): 1610 (кольцо), 3450 см⁻¹(NH); (ваз. масло): 2400-3200 см⁻¹ (ассоциированная NH).

1.10. 2-Метилбензимидазол

Бензимидазол и его 2-замещенные обычно получают конденсацией о-фенилендиамина с карбоновыми кислотами или их производными. В качестве промежуточного продукта этой реакции образуется N-ацилпроизводное о-диамина, которое в условиях кислотного катализа циклизуется в соответствующий бензимидазол. В случае взаимодействия о-фенилендиамина с уксусной кислотой получается 2-метилбензимидазол.



Смесь 54 г (0,5 моль) о-фенилендиамина, 45,0 мл (0,75 моль) ледяной уксусной кислоты и 1-2 мл конц. HCl, помещенную в круглодонную колбу емкостью 250 мл, кипятят с обратным холодильником 1,5-2 ч, разбавляют 60 мл воды, добавляют 5 г активированного угля и кипятят еще 15-20 мин. Уголь отфильтровывают, а фильтрат осторожно подщелачивают при энергичном перемешивании и охлаждении 22%-ным NH₄OH до появления в реакционной смеси слабого запаха аммиака. Выпавший осадок отфильтровывают, тщательно промывают ледяной водой (4x25 мл) и сушат при 100-110 °С.

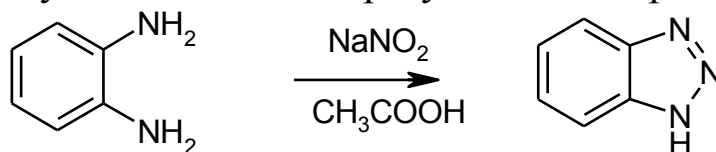
Выход 49,5-53,0 г (75-80%), Т. пл. 173-174 °С.

Этот продукт, который обычно получается в виде слегка окрашенных кристаллов, можно использовать для дальнейших синтезов без дополнительной очистки. При необходимости 2-метилбензимидазол очищают перекристаллизацией из воды с применением активированного угля.

Белоснежные иголочки с Т. пл. 176-177 °С. УФ спектр (вода), λ_{max} (lg ϵ): 242 (3,76), 271,5 (3,79), 278 нм (3,81). ИК спектр (ваз. масло): 1550, 1615 (кольцо), 2400-3200 см⁻¹ (NH).

1.11. Бензотриазол

При действии азотистой кислоты на о-фенилендиамин в среде разбавленной уксусной кислоты образуется бензотриазол.



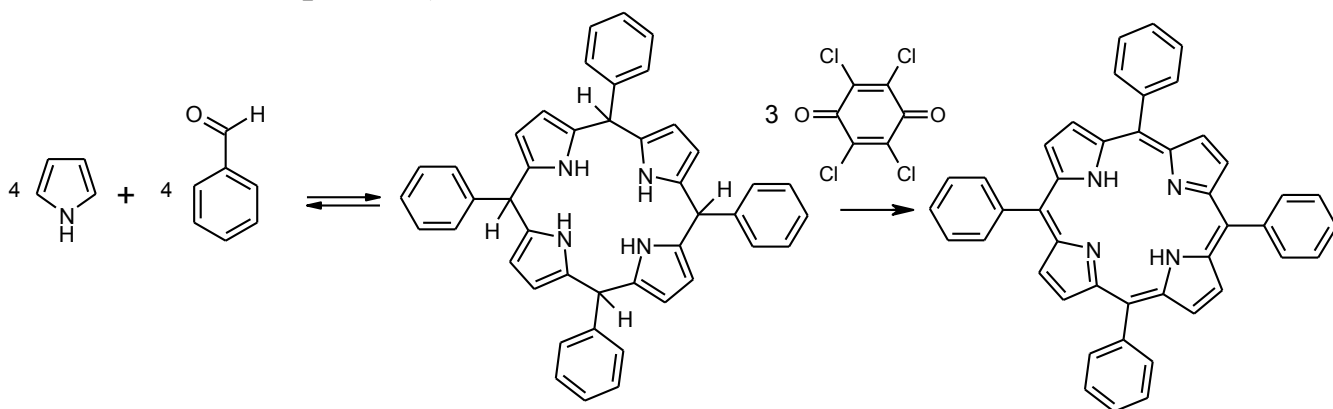
К раствору 5,4 г (0,05 моль) о-фенилендиамина в смеси 12 мл ледяной уксусной кислоты и 25 мл воды, помещенному в стакан емкостью 250 мл, добавляют при перемешивании раствор 3,5 г (0,05 моль) нитрита натрия в 10 мл воды. Происходит самопроизвольное разогревание реакционной смеси, температура ее достигает примерно 70 °С, и окраска становится оранжево-красной. Раствор охлаждают на ледяной бане и нейтрализуют добавлением 2 н. NH₄OH до pH=7, продолжая перемешивать смесь до выпадения кристаллического

осадка. Коричневый осадок отфильтровывают, промывают ледяной водой (4x25 мл) и сушат при 70-80 °С, а затем перекристаллизовывают из бензола (на 1 г вещества расходуется около 5 мл бензола) с применением активированного угля.

Выход 4,0-4,6 г (67-77%). Бесцветные иглы с Т. пл. 98-99 °С. Бензотриазол можно также очистить перегонкой в вакууме, собирая фракцию с Т. кип. 156-159 °С (2 мм рт. ст.). Спектр ¹Н ЯМР (ацетон-d₆): 7,37 (м., Н-5,6); 7,96 (м., Н-4,7); 12,86 м. д. (NH).

1.12. мезо-Тетрафенилпорфирин

мезо-Тетрафенилпорфирин широко используется как модельное соединение для биохимического и физико-химического исследования порфиринов. Его получают путем взаимодействия эквимольных количеств пиррола и бензальдегида в присутствии эфирата трехфтористого бора. Первая стадия реакции, приводящая к образованию смеси тетрафенилпорфиногена и полипиррилметанов (на схеме не показаны), обратима. Однако прибавление хлоранила необратимо превращает тетрафенилпорфиноген в ароматический мезо-тетрафенилпорфирин (при окислении расходуется три эквивалента хлоранила).



В двухлитровую трехгорлую колбу, снабженную обратным холодильником и трубкой для подвода газа, помещают 1 л дихлорметана (прим. 1). Колбу в течение 10 мин продувают азотом, затем вносят 1,53 мл (1,50 г; 0,015 моль) бензальдегида и 1,04 мл (1,005 г; 0,015 моль) пиррола. Смесь перемешивают 10 мин магнитной мешалкой, пропуская через нее слабый ток азота, после чего прибавляют 0,4 мл (0,001 моль) 2,5 М раствора эфирата трехфтористого бора в дихлорметане (прим. 2). Окраска смеси сразу

становится розовой и вскоре углубляется до красно-фиолетовой. Реакционную колбу закрывают от комнатного света плотной тканью и перемешивают при комнатной температуре 1 ч, продолжая пропускать азот. После этого в один прием прибавляют 2,77 г (0,011 моль) хлоранила и нагревают смесь 1 ч на водяной бане (температура воды в бане 45-50 °С) без перемешивания, но с затемнением и пропусканием азота. Затем реакционную смесь упаривают на ротационном испарителе до объема ~50 мл (прим. 3), и остаток выливают в фарфоровую чашку на тщательно перемешанную смесь 10 г силикагеля (40/100 меш) и 2,5 г BaCO_3 (тонкоизмельченный порошок). Полученную пасту оставляют на ночь сушиться на воздухе. После высушивания она представляет собой темно-серый порошок. Его помещают на верх хроматографической колонки, заполненной смесью, состоящей из 90% силикагеля (40/100 меш) и 10% тонкоизмельченного карбоната бария (толщина колонки 2,8 см, высота слоя наполнителя 40 см).

Колонку элюируют смесью дихлорметан-гексан (3:1), вымывая всю фиолетовую зону (прим. 4), на что идет ~800 мл элюента. Красно-фиолетовый элюат упаривают до объема ~30-40 мл. Выпавшие фиолетовые кристаллы отфильтровывают, промывают гексаном. Выход сырого продукта 1,22 г (52,5%). По данным тонкослойной хроматографии (силикагель, CH_2Cl_2 – петролейный эфир, 1:1) полученный продукт (R_f 0,29) содержит лишь незначительную примесь с R_f 0,40. Ее можно отделить перекристаллизацией вещества из смеси дихлорметана с метанолом.

мезо-Тетрафенилпорфирин представляет собой темно-фиолетовые призмы с Т. пл. >300 °С. УФ спектр (бензол), λ_{\max} (lg ϵ): 419 (5,68), 483 (3,57), 515 (4,30), 548 (3,92), 592 (3,76), 649 нм (3,58). ИК спектр (CHCl_3): 3320 cm^{-1} (NH) (прим. 5).

Примечания

1. Промышленный дихлорметан следует предварительно очистить. Для этого его последовательно промывают 10%-ной серной кислотой, 10%-ной щелочью, водой, сушат поташом и перегоняют, собирая фракцию с Т. кип. 39,8-40,1 °С.

2. Для приготовления раствора эфирата трехфтористого бора такой концентрации 1,23 мл свежеперегнанного $\text{BF}_3 \cdot (\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{O}$ (Т. кип. 125-126 °С) разбавляют дихлорметаном до объема 4 мл.

3. Ввиду большого расхода дихлорметана отогнанный дихлорметан следует собирать и использовать для последующей

хроматографии. Дихлорметан сильно летуч, и при использовании ротационного испарителя, если приемник сильно не охлаждать, могут наблюдаться большие его потери. Если такой возможности нет, отгонку дихлорметана лучше вести с прямым холодильником Либиха.

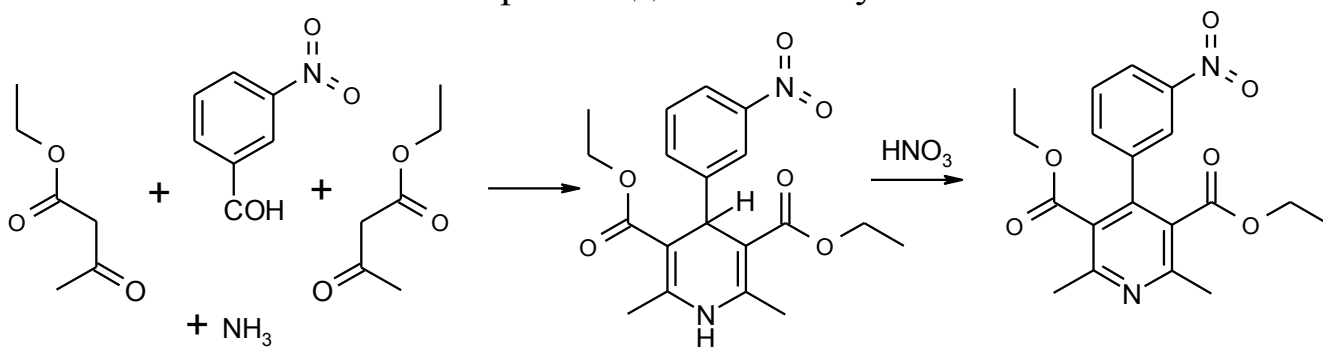
4. Перед фиолетовой зоной следует собрать и отбросить небольшой (~20 мл) бесцветный предгон. После полного вымывания мезо-тетрафенилпорфирина в хроматографической колонке остается весьма обширная травянисто-зеленая зона, а также небольшая черно-коричневая зона на старте.

5. Основным методом идентификации мезо-тетрафенилпорфирина является измерение его спектра поглощения в видимой области.

РАЗДЕЛ 2. ШЕСТИЧЛЕННЫЕ ГЕТЕРОЦИКЛЫ

2.1. 2,6-Диметил-3,5-диэтоксикарбонил-4-(м-нитрофенил) пиридин

В лабораторных условиях пиридины с одинаковыми заместителями в положениях 2,6 и 3,5 удобно получать по методу Ганча. В соответствии с этим методом сначала путем взаимодействия β-кетоксида с альдегидом и аммиаком синтезируют замещенный 1,4-дигидропиридин. На второй стадии дигидропиридин окисляют до соответствующего пиридина. В приведенном ниже примере в качестве окислителя на второй стадии используется азотная кислота.



Стадия 1. **2,6-Диметил-3,5-диэтоксикарбонил-4-(м-нитрофенил)-1,4-дигидропиридин.** Смесь 15,1 г (0,1 моль) м-нитробензальдегида, 28,6 г (28 мл, 0,22 моль) ацетоуксусного эфира, 8 мл (0,11 моль) конц. раствора аммиака и 60 мл этанола кипятят с обратным холодильником 3 ч, после чего прибавляют 40 мл теплой воды. Когда смесь охладится до комнатной температуры, выпавшие желтые призмы дигидропиридина отфильтровывают, промывают 60%-ным водным этанолом (10 мл).

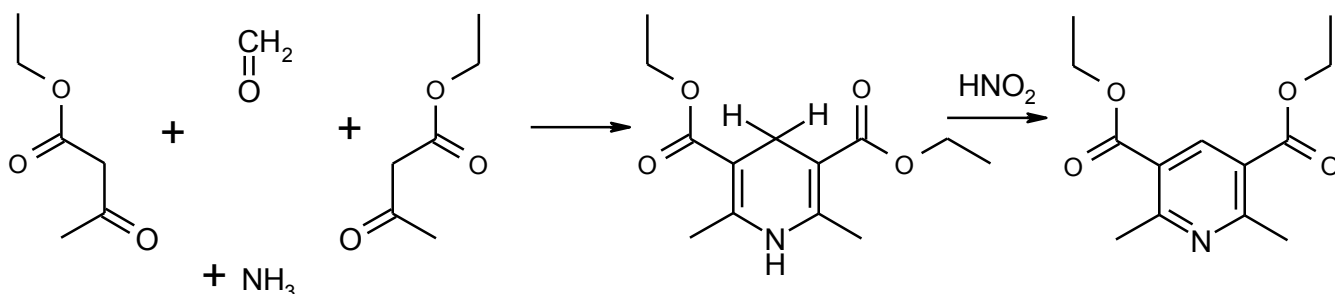
Т. пл. 165-167 °С. Выход 16-18 г (43-48%). Продукт реакции достаточно чист для использования его в следующей стадии.

Стадия 2. **2,6-Диметил-3,5-диэтоксикарбонил-4-(м-нитрофенил)пиридин.** В коническую колбу объемом 250 мл вносят 10 г 3,5-диэтоксикарбонил-2,6-диметил-4-(м-нитрофенил)-1,4-дигидропиридина и 150 мл 4 н. азотной кислоты. Смесь нагревают 1 ч на кипящей водяной бане, охлаждают, прибавляют 30%-ный водный раствор NaOH до слабощелочной реакции. Выпавшее масло экстрагируют серным эфиром (3x50 мл), объединенные эфирные вытяжки сушат сульфатом магния и после удаления эфира остаток

перегоняют в вакууме. Продукт реакции получается в виде почти бесцветного масла с Т. кип. 187-188 °С (1,5 мм рт. ст.), которое при охлаждении легко затвердевает. Т. пл. 60-62 °С. Выход 7,5-8,5 г (75-85%).

2.2. 2,6-Диметил-3,5-диэтоксикарбонилпиридин

Приведенная ниже методика представляет собой существенно модифицированный вариант синтеза Ганча. В ней вместо аммиака используется ацетат аммония, а вместо формальдегида – уротропин. Окисление 1,4-дигидропиридина на второй стадии ведут азотистой кислотой.



Стадия 1. **2,6-Диметил-3,5-диэтоксикарбонил-1,4-дигидропиридин.** Раствор 260,3 г (2 моль) этилового эфира ацетоуксусной кислоты, 25 г (0,18 моль) гексаметилентетрамина (уротропина) и 61,7 г ацетата аммония в 800 мл этанола нагревают в колбе с обратным холодильником на кипящей водяной бане в течение 1 ч (увеличение количества уротропина позволяет сократить время реакции до 5 мин). После охлаждения реакционной смеси отфильтровывают выпавшие желтые кристаллы, промывают их на фильтре 100 мл холодного этанола и высушивают на воздухе при комнатной температуре или в вакуум-сушильном шкафу при 80 °С. Сырой продукт (около 215 г) перекристаллизовывают из этанола из расчета 10 мл на 1 г и сушат при комнатной температуре, избегая яркого освещения (при освещении 1,4-дигидропиридина наблюдается резкое усиление его окисления кислородом воздуха. Это следует учитывать как при синтезе, так и при хранении продукта).

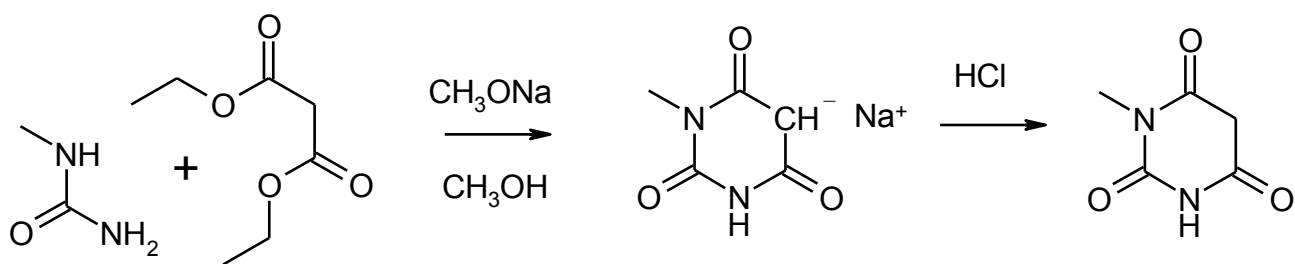
Получается 194 г (77%) желтого с зеленоватым оттенком кристаллического вещества с Т. пл. 180-183 °С. ИК спектр (KBr): 1659, 1695(C=O), 3130, 3364 см⁻¹(NH).

Стадия 2. **2,6-Диметил-3, 5-диэтоксикарбонилпиридин**. В стакан емкостью 0,8 л вносят 152 г (0,6 моль) 2,6-диметил-3,5-диэтоксикарбонил-1,4-дигидропиридина и 200 мл горячей уксусной кислоты. К полученной смеси при перемешивании в течение 10 мин прибавляют по частям 69 г (1,0 моль) нитрита натрия. Реакцию считают завершенной, когда проба раствора, нанесенная на бумагу, перестает давать в УФ свете флуоресценцию, характерную для исходного 1,4-дигидропиридина. После этого реакционную массу охлаждают, нейтрализуют 22%-ным водным аммиаком, выпавший осадок отфильтровывают, хорошо промывают водой. Для очистки продукт растворяют в 500 мл 10%-ной соляной кислоты и осветляют, нагревая раствор с активированным углем (4-5 мин). Отфильтрованный и охлажденный раствор нейтрализуют водным аммиаком, осадок отделяют, тщательно промывают на фильтре водой и высушивают при температуре не выше 50 °С. Полученный продукт перекристаллизовывают из смеси этанола с водой (5:4) из расчета 8 мл на 1 г и сушат при 45-50 °С.

Получается около 80 г (53%) бесцветного кристаллического вещества с Т. пл. 73-74 °С. ИК спектр (KBr): 1726 см⁻¹ (C=O).

2.3. N-Метилбарбитуровая кислота

Общий метод получения пиримидинов заключается в конденсации мочевины или ее производных с β-дикарбонильными соединениями. В приведенном ниже примере N-метилбарбитуровая кислота образуется при нагревании N-метилмочевины с малоновым эфиром в присутствии метилата натрия. При рассмотрении механизма реакции следует обратить внимание на то, что NH-кислотность метилмочевины (pK_a~13) соизмерима с СН-кислотностью малонового эфира (pK_a=13,3). Поэтому при прибавлении метилмочевины к натриймалоновому эфиру между ними сначала должно протекать кислотно-основное взаимодействие с образованием равновесных количеств натрийметилмочевины и малонового эфира. Последующее нуклеофильное присоединение N-аниона метилмочевины к С=О группам малонового эфира приводит к замыканию пиримидинового цикла.



В трехгорлую литровую колбу, снабженную обратным водяным холодильником, мешалкой и капельной воронкой, вносят 400 мл абсолютного метанола (Сильный яд! Тяга!), затем при перемешивании прибавляют небольшими кусочками 28 г (1,2 моль) натрия. На растворение всего натрия уходит около 2 ч, причем последние порции растворяются медленно и смесь можно слегка подогреть и добавить немного метанола (25-30 мл). К раствору метилата натрия приливают в течение 20 мин 160 мл (1,05 моль) малонового эфира, после чего смесь кипятят 20 мин; образовавшийся натриймалоновый эфир при этом обычно выпадает в осадок. К полученной белой суспензии или раствору (если натриймалоновый эфир не выпал) прибавляют по каплям раствор 74 г (1 моль) N-метилмочевины (прим. 1) в 150 мл абсолютного метанола. Смесь кипятят при перемешивании 9 ч, нагревая колбу на закрытой плитке или колбонагревателе (прим. 2).

По охлаждении осадок натриевой соли N-метилбарбитуровой кислоты отфильтровывают, промывают 50 мл абсолютного метанола и небольшим количеством сухого диэтилового эфира. Затем соль переносят в стакан, смачивают водой (100 мл) и подкисляют конц. HCl до pH 1 (смесь очень густая, поэтому для нейтрализации требуется некоторое время; после прибавления каждой порции HCl смесь размешивают палочкой). На подкисление расходуется около 110 мл конц. соляной кислоты. Образовавшуюся N-метилбарбитуровую кислоту охлаждают на ледяной бане, фильтруют, промывают на фильтре ледяной водой (30 мл) и холодным этанолом (60 мл). Кислоту высушивают на воздухе в течение суток.

Выход 120 г (84%), Т. пл. 126-131 °С. Технический продукт обычно содержит заметное количество хлористого натрия, который отделяется при перекристаллизации из этанола. На перекристаллизацию 120 г N-метилбарбитуровой кислоты расходуется 1,08 л этанола (хлорид натрия при этом не растворяется, и его удаляют).

Получается 85 г (60%) N-метилбарбитуровой кислоты в виде белых кристаллов. Т. пл. 132-133 °С. ИК спектр (ваз. масло): 1710 (C=O), 3100, 3200 см⁻¹ (NH). Спектр ¹H ЯМР (ДМСО-d₆): 2,95 (с., CH₃), 3,92 м. д. (с., CH₂).

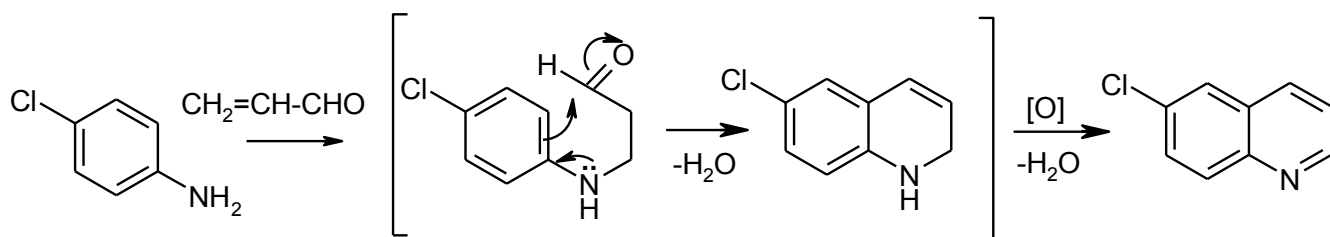
Примечания

1. При использовании технической метилмочевины следует иметь в виду, что она может содержать заметное количество влаги и симм-диметилмочевины. Такой препарат целесообразно вначале перекристаллизовать из изопропанола. С этой целью 200 г N-метилмочевины растворяют в 150 мл кипящего изопропанола, фильтруют, охлаждают. Выпавшие кристаллы отделяют, тщательно отжимая на фильтре, сушат 12 ч на воздухе, затем в вакуум-эксикаторе над хлористым кальцием. После такой очистки N-метилмочевина может содержать еще до 5% симм-диметилмочевины, которая, однако, не мешает получению N-метилбарбитуровой кислоты.

2. Хотя реакция проводится в метаноле, температура кипения которого 65 °С, процесс идет с достаточной скоростью лишь при сильном внешнем нагревателе. Это объясняется гетерогенностью реакционной массы и протеканием реакции на поверхности осадка, представляющего собой смесь натриевых солей метилмочевины, малонового эфира и первичного продукта их взаимодействия.

2.4. 6-Хлорхинолин

6-Хлорхинолин получают по методу Скраупа, заключающемуся в нагревании ароматического амина, имеющего по крайней мере одно свободное орто-положение, с глицерином, концентрированной серной кислотой и окислителем. В качестве последнего обычно используется нитробензол. В данном примере вместо нитробензола применяют м-нитробензолсульфо кислоту, преимущество которой состоит в том, что продукт ее превращения – м-аминобензолсульфо кислота – в щелочной среде образует соль и легко отделяется от 6-хлорхинолина при его перегонке с паром. Применение сульфата двухвалентного железа и борной кислоты предотвращает слишком бурное течение реакции, чреватое выбросом реакционной смеси. В синтезе Скраупа серная кислота дегидратирует глицерин до акролеина, который реагирует с ариламином с образованием соответствующего дигидрохинолина. Окисление последнего нитросоединением до хинолина завершает процесс.



Стадия 1. **м-Нитробензолсульфо́кислота (натриевая соль)**. В трехгорлую колбу емкостью 100-150 мл, снабженную мешалкой, воздушным холодильником с хлоркальциевой трубкой и капельной воронкой, вносят 35 г 25%-ного олеума и затем при перемешивании в течение 10 мин – 12,3 г нитробензола (наблюдается разогревание). Смесь перемешивают при 105-100 °С до полного исчезновения нитробензола. На это требуется около 1,5 ч; признаком окончания реакции служит отсутствие помутнения и запаха нитробензола при разбавлении капли реакционной смеси водой. По охлаждению смесь тонкой струйкой выливают в стакан, содержащий 20 мл воды и 30 г льда.

К образовавшемуся раствору небольшими порциями в течение 2-3 ч добавляют 20 г NaCl. При этом постепенно кристаллизуется натриевая соль м-нитробензолсульфо́кислоты. Смесь перемешивают еще 2-3 ч и оставляют на ночь. Выделившуюся соль отсасывают на воронке Бюхнера, тщательно отжимают стеклянной пробкой. Пастообразный продукт растворяют в воде при нагревании (7,5 г пасты в 17,5 мл воды). Раствор подщелачивают содой (проба по лакмусу), кипятят с 1-2 г активированного угля и сразу же фильтруют. Выпавшие при охлаждении из маточника кристаллы натриевой соли сульфокислоты отсасывают, промывают небольшим количеством ледяной воды, отжимают и сушат при 50 °С.

Выход 13-15 г (60-70%). Из маточника, добавляя к нему 3 г NaCl на каждые 10 мл раствора, можно выделить еще некоторое количество продукта.

Стадия 2. **6-Хлорхинолин**. В круглодонную колбу емкостью 350-500 мл, снабженную обратным холодильником, последовательно вносят 2,8 г (0,01 моль) тонкоизмельченного FeSO₄·7H₂O, 18,7 г (0,2 моль) глицерина (прим. 1), 7,6 г (0,06 моль) п-хлоранилина, 3,1 г (0,05 моль) борной кислоты, 5,8 г (0,025 моль) натриевой соли м-нитробензолсульфо́кислоты. Затем приливают 11 мл конц. H₂SO₄ и тщательно перемешивают содержимое колбы (прим. 2). После этого осторожно нагревают колбу на масляной бане, повышая температуру последней до 140 °С. При первых заметных признаках вскипания

колбу поднимают над баней. Реакция продолжается за счет саморазогревания (прим. 3). После того как кипение прекратится, смесь нагревают еще 2 ч при 130 °С.

По охлаждении реакционную массу переливают в круглодонную литровую колбу, содержащую 300 мл ледяной воды, подщелачивают 30%-ным раствором NaOH до сильнощелочной реакции и отгоняют 6-хлорхинолин с водяным паром. Продукт экстрагируют хлороформом (2x50 мл), вытяжку сушат сульфатом магния, растворитель упаривают и остаток перегоняют в вакууме, собирая фракцию, кипящую при 132-137 °С (10 мм рт. ст.). 6-Хлорхинолин перегоняется в виде бесцветного сильно преломляющего свет масла, кристаллизующегося при стоянии.

Чуть желтоватые кристаллы с Т. пл. 40-41 °С. Выход 7-7,5 г (72-77%).

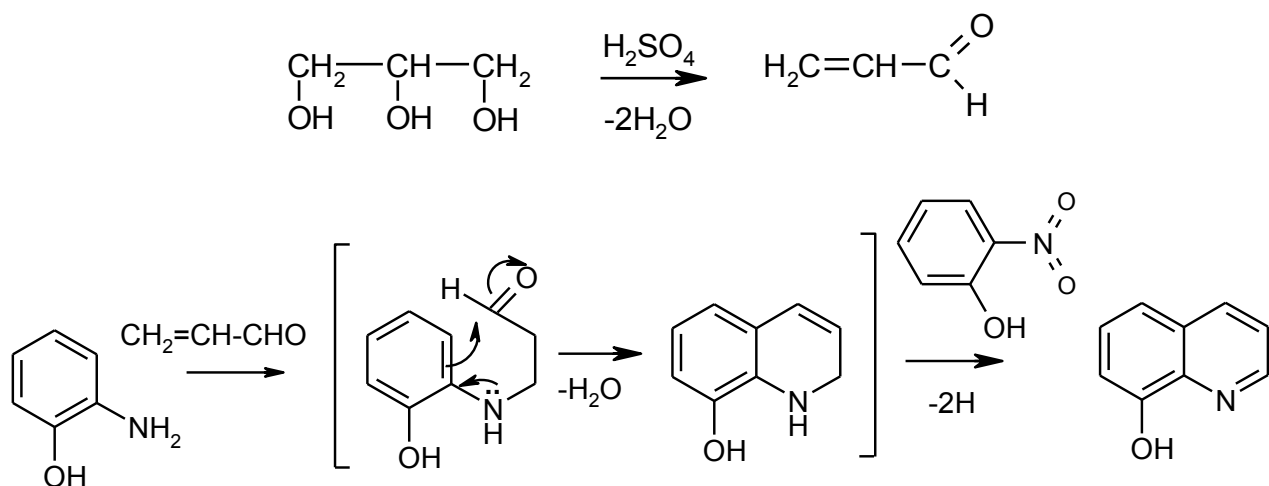
Примечания

1. Глицерин не должен содержать более 0,5% воды (d 1,26), иначе выход продукта реакции снижается. Из технического глицерина удаляют воду, нагревая его в фарфоровой чашке до 180 °С, затем охлаждая в эксикаторе или закрытой колбе.

2. При перемешивании колбу берут рукой за горло, ослабляя зажимы и вращая ее рукой до тех пор, пока сульфат п-хлоранилина не растворится, а сульфат железа (II) не распределится равномерно по всему объему.

3. Кипение не должно быть бурным. Чтобы его уменьшить, колбу слегка покачивают и охлаждают ее поверхность мокрым полотенцем.

2.5. 8-Оксихинолин (оксин)



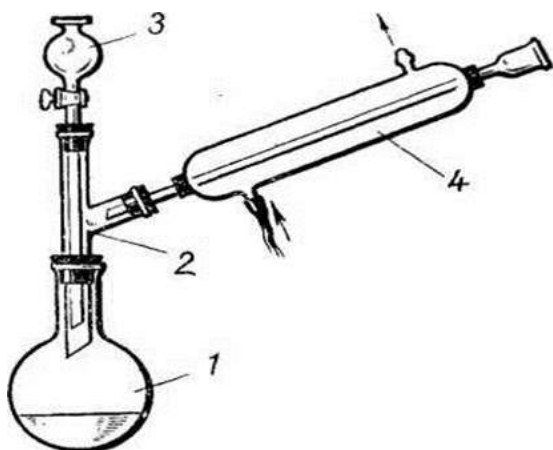


Рис. 2. Прибор для синтеза 8-гидроксихинолина: 1 – перегонная колба; 2 – двурогий форштосс; 3 – капельная воронка; 4 – холодильник

Круглодонную колбу емкостью 250 мл, снабженную двурогим форштоссом с мешалкой и обратным холодильником (рис.2), помещают в масляную баню с термометром. В колбу вносят 20 г глицерина, 4,7 г о-нитрофенола (в качестве окислителя), 17 мл концентрированной серной кислоты и 7 г о-аминофенола.

Реакционную смесь при перемешивании осторожно нагревают до температуры бани 135 °С и выдерживают при этой температуре 3 ч. Причем

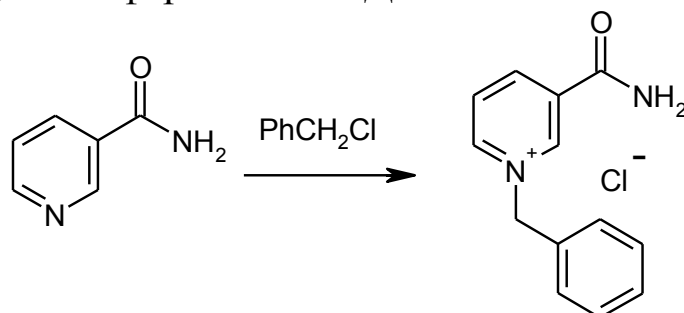
строго следят за температурой, не допуская слишком бурного кипения смеси. Затем колбу охлаждают до комнатной температуры и из реакционной смеси отгоняют непрореагировавший о-нитрофенол с водяным паром.

Остаток в колбе нейтрализуют сначала твердым гидроксидом натрия (примерно 12 г) до слабокислой реакции по универсальной индикаторной бумаге, затем содой (примерно 5 г) до нейтральной реакции. При нейтрализации не следует применять избыток щелочи, так как 8-оксихинолин дает с ней соль, не перегоняющуюся с водяным паром. Далее 8-оксихинолин перегоняют с водяным паром. Во время перегонки часто кристаллы 8-оксихинолина осаждаются на стенках холодильника. Поэтому следует их переводить в погон, пропуская через холодильник струю пара. Выпавшие в погоне кристаллы 8-оксихинолина отфильтровывают на воронке Бюхнера и сушат на воздухе между листами фильтровальной бумаги. Выход 8-оксихинолина 7,5 г.

8-оксихинолин (оксин) – кристаллическое вещество, растворим в спирте, ацетоне, бензоле, в кислотах и щелочах, нерастворим в холодной воде, эфире. Т. пл. 75 °С; Т. кип. 266,6 °С (752 мм рт. ст.); возгоняется. ИК-спектр: 3179, 3064, 3050, 1909, 1902, 1896, 1680, 1608, 1474, 1434, 1414, 1387, 1288, 1273, 1140, 1098, 1060, 976, 782, 743, 711 см⁻¹.

2.6. 1-Бензил-3-карбамоилпиридиний хлорид

Никотинамид взаимодействует с хлористым бензилом в абсолютном спирте, образуя с хорошим выходом 1-бензил-3-карбамоил-пиридиний хлорид. Эта четвертичная соль часто используется для получения 1-бензил-1,4-дигидроникотинамида – химической модели кофермента НАД-Н.

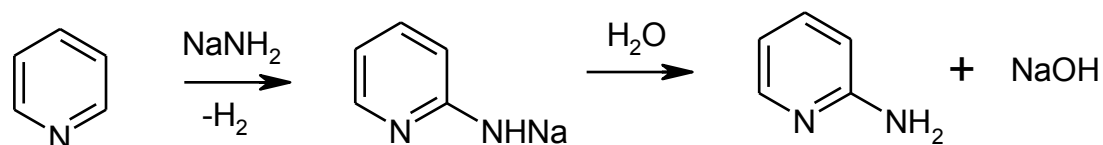


В колбе объемом 50 мл растворяют 1,22 г (0,01 моль) никотинамида в 20 мл абсолютного этанола, после чего вносят в нее 2,5 мл (0,022 моль) свежеперегнанного хлористого бензила. Колбу закрывают пробкой и оставляют стоять при комнатной температуре 1-2 дня. Затем смесь кипятят 2 ч с обратным холодильником. По охлаждении до 0-5 °С выпадает обильный осадок четвертичной соли, который отфильтровывают, промывают небольшим количеством холодного спирта, эфиром.

Выход 1,75 г (71%). Белоснежные пластинки с Т. пл. 236-237 °С (из спирта). Расход спирта на перекристаллизацию 1 г соли – 6 мл.

2.7. 2-Аминопиридин

2-Аминопиридин получают с помощью открытой Чичибабиним и Зейде реакции аминирования пиридина амидом натрия.



В трехгорлую колбу объемом 250 мл, снабженную мешалкой, обратным воздушным холодильником и капельной воронкой, помещают 50 мл абсолютного ксилола, 15,8 г (0,2 моль) пиридина, высушенного над плавленым КОН и перегнанного с кусочком металлического натрия, и 16 г (0,41 моль) тонкоизмельченного под слоем ксилола амида натрия (прим. 1). Верхний конец трубки обратного холодильника закрывают пробкой с изогнутой под острым

углом стеклянной трубкой, к которой через резиновый шланг присоединена склянка Тищенко с небольшим количеством ксилола (счетчик пузырьков газа).

Реакционную смесь нагревают на масляной бане при 125-145 °С, регулируя нагревание так, чтобы равномерное и непрерывное выделение пузырьков водорода происходило при возможно более низкой температуре (прим. 2). После прекращения выделения водорода (через 7-8 ч) смесь охлаждают и осторожно по каплям при перемешивании прибавляют из капельной воронки 30 мл 10%-ного раствора Na_2CO_3 для разложения натриевого производного 2-аминопиридина и не вошедшего в реакцию амида натрия, а затем еще некоторое количество соды для разделения жидкости на два прозрачных слоя. Водный слой насыщают твердым NaOH , переливают содержимое колбы в делительную воронку и отделяют ксилольный слой. Из водного раствора 2-аминопиридин экстрагируют ксилолом (3x30 мл). Соединенные ксилольные слои высушивают плавленным KOH , ксилол отгоняют и 2-аминопиридин перегоняют в вакууме, применяя короткий воздушный холодильник. Собирают фракцию с $T. \text{кип.}$ 117-120 °С (36 мм рт. ст.) или 94-97 °С (13 мм рт. ст.).

Выход около 11 г (58%). Для окончательной очистки перегнаный 2-аминопиридин можно перекристаллизовать из гептана или петролейного эфира. 2-Аминопиридин – бесцветные листочки с $T. \text{пл.}$ 57 °С. Хранить вещество желательно в темной хорошо закрытой склянке в инертной атмосфере, так как иначе оно постепенно темнеет. ИК спектр (CCl_4): 3411, 3509 см^{-1} (NH_2). Спектр ^1H ЯМР (CCl_4): 6,35 (H-3); 6,47 (H-5); 7,26 (H-4), 7,94 м. д. (H-6). $J_{34} = 8,37$; $J_{45} = 7,17$; $J_{56} = 5,05$ Гц.

Примечания

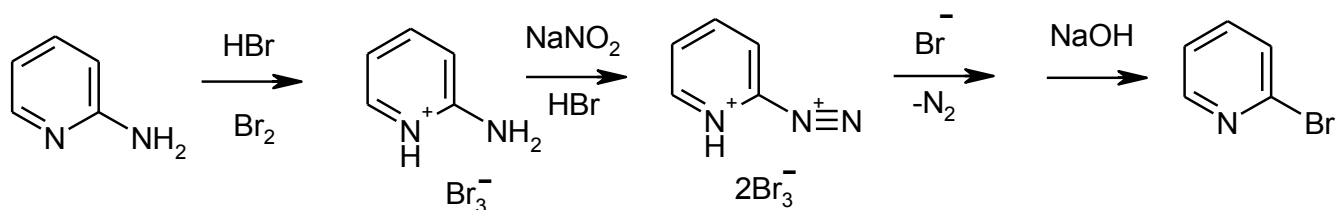
1. Амид натрия в высшей степени реакционноспособное вещество. С водой он реагирует со взрывом. Поэтому при работе с ним необходимо строго соблюдать правила техники безопасности. Вести работу с малыми количествами амида (несколько граммов) следует в защитных очках, а при больших загрузках все операции производить за предохранительным щитом в очках или в маске из акрилатного стекла. Неправильно или слишком долго хранившийся амид натрия становится взрывоопасным вследствие образования неустойчивых продуктов окисления; последние окрашивают его в желтый или коричневый цвет. При появлении такой окраски продукт

надо немедленно уничтожить: залить вещество большим количеством толуола или керосина и медленно при перемешивании прибавить 90%-ный спирт. Удобная методика получения амида натрия приведена в книге [11].

2. При более высокой температуре образуется 2,6-диаминопиридин.

2.8. 2-Бромпиридин

Трудность diazотирования 2-аминопиридина и высокая реакционная способность соли пиридил-2-дiazония не препятствуют ее использованию для получения 2-галогенпиридинов. Чтобы свести к минимуму конкурирующую реакцию гидролиза катиона пиридил-2-дiazония, получение 2-галогенпиридинов ведут в сильноокислой среде в присутствии большого избытка галогенид-ионов. Кроме того, при получении 2-бромпиридина результаты существенно улучшаются, если diazотирование 2-аминопиридина проводить в присутствии избытка брома.



В трехгорлую полулитровую колбу, снабженную мешалкой, капельной воронкой и термометром, помещают 79 мл (0,7 моль) 48%-ной бромистоводородной кислоты. Колбу охлаждают в бане со льдом и солью до 10 °С и в течение 10 мин прибавляют к ее содержимому 15 г (0,16 моль) 2-аминопиридина. Затем, поддерживая температуру ниже 0 °С, прикапывают 24 мл (0,47 моль) брома (прим. 1). После этого в течение 1 ч при той же температуре прибавляют раствор 27,5 г (0,4 моль) нитрита натрия в 40 мл воды. По окончании добавления нитрита натрия содержимое колбы перемешивают еще 30 мин, затем прибавляют к нему раствор 60 г (1,5 моль) NaOH в 60 мл воды (прим. 2) с такой скоростью, чтобы температура не поднималась выше 20-25 °С. Почти бесцветную реакционную массу экстрагируют тремя порциями эфира по 30 мл. Вытяжку сушат 1 ч над 10 г твердого KOH, эфир отгоняют и продукт реакции перегоняют в вакууме, применяя елочный дефлегматор высотой 15 см.

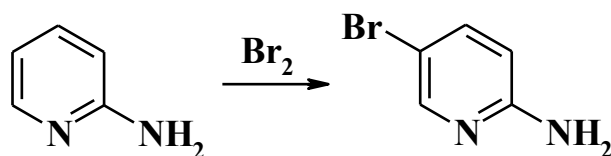
2-Бромпиридин – бесцветная жидкость с Т. кип. 74-75 °С (13 мм рт. ст.). Выход около 22 г (87%). Спектр ^1H ЯМР (CCl_4): 7,17 (H-5); 7,40 (H-3); 7,46 (H-4); 8,31 м. д. (H-6). $J_{34}=8,03$; $J_{45} = 7,39$; $J_{56} = 4,81$ Гц.

Примечания

1. При прибавлении первой половины брома реакционная смесь густеет в результате образования желто-оранжевого пербромиды. Первую половину брома прибавляют в течение 20 мин, вторую – в течение 10 мин.

2. При прибавлении щелочи окраска смеси темнеет, но затем становится светло-желтой.

2.9. 2-Амино-5-бромпиридин



Внимание! Работу выполнять в вытяжном шкафу!

В трёхгорлой круглодонной колбе, снабжённой магнитной мешалкой, термометром и капельной воронкой растворяют 28,2 г (0,3 моль) 2-аминопиридина в 50 мл ледяной уксусной кислоты. Раствор охлаждают до температуры ниже 20 °С погружением в ледяную баню. Когда раствор охладится до необходимой температуры, при перемешивании начинают добавлять по каплям раствор 15,4 мл (0,3 моль) брома в 30 мл ледяной уксусной кислоты. Бром добавляют в течение 1 часа. **Реакция взаимодействия 2-аминопиридина с бромом является экзотермичной!** Первоначально температуру поддерживают ниже 20 °С, но после того, как половина брома добавлена, температуре дают возрасти до 50 °С, убирая охлаждение для того, чтобы отсрочить начало кристаллизации гидробромиды 2-амино-5-бромпиридина. При 50 °С гидробромид обычно начинает кристаллизоваться при добавлении трёх четвертей брома. По завершении добавления брома смесь перемешивают в течение 1 часа. Через час смесь разбавляют 75 мл воды для растворения гидробромиды. Содержимое колбы переносят в стакан на 500 мл и нейтрализуют при перемешивании и охлаждении добавлением 120 мл 40%-ного раствора гидроксида натрия ($d_4^{20} = 1,43$) [12].

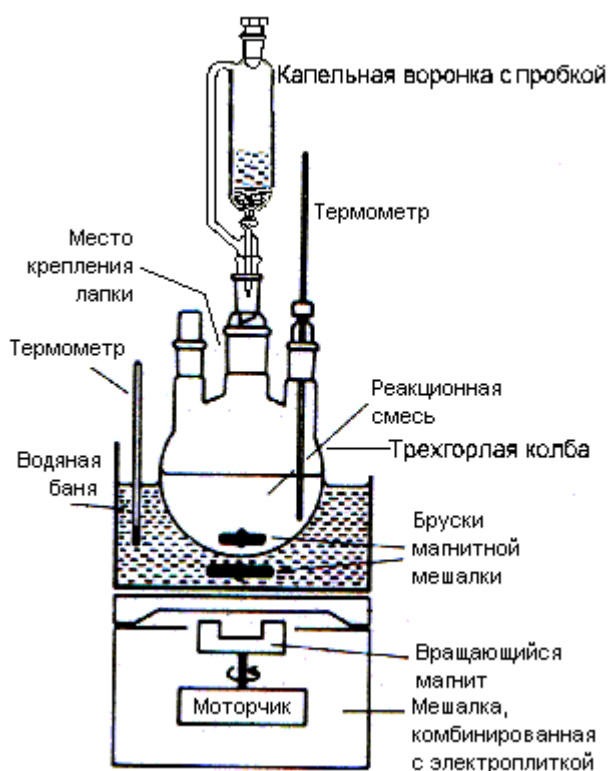


Рис.3. Прибор для получения 2-амино-5-бромопиридина

Осаждённый 2-амино-5-бромопиридин, содержащий небольшое количество 2-амино-3,5-дибромопиридина, фильтруют через фильтр Шотта и промывают на фильтре водой до исчезновения в промывных водах ионов брома. Полученный продукт сушат при 110 °С или оставляют сохнуть при комнатной температуре.

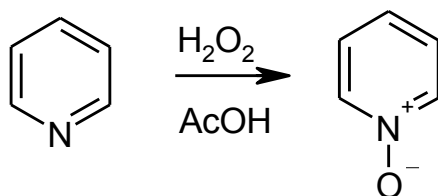
Полученный порошок трижды промывают горячим петролейным эфиром (Т. кип.=60-80 °С) порциями по 50 мл для удаления 2-амино-3,5-дибромопиридина. Продукт – порошок бежево-жёлтого цвета, сушат

при комнатной температуре до постоянного веса. Практический выход 2-амино-5-бромопиридина составляет 32-34,7 г (62-67%). Т. пл. 132-135 °С.

Спектры ^1H NMR (300 МГц, CDCl_3) δ 8.08 (s, 1H), 7.48 (dd, $J = 8.7, 2.4, 1\text{H}$), 6.41 (d, $J = 8.7, 1\text{H}$), 4.44 (s, 2H); ^{13}C NMR (75 МГц, CDCl_3) δ 157.36, 148.88, 140.49, 110.42, 108.56.

2.10. N-Оксид пиридина

Пиридин, как и другие азины, окисляется надкислотами с образованием N-оксида. Эту реакцию, имеющую чрезвычайно важное синтетическое значение, можно формально представить как донорно-акцепторное взаимодействие атомарного кислорода, который предоставляет надкислота, с неподеленной электронной парой гетероатома. В препаративном отношении реакцию удобно проводить не с самой надкислотой, а с пероксидом водорода в уксусной кислоте. В этом случае надкислота получается непосредственно в реакционной смеси.



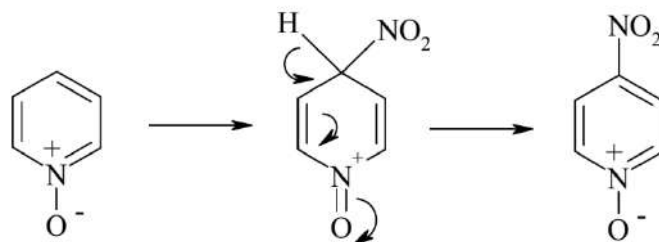
В двугорлую колбу емкостью 0,5 л, снабженную обратным холодильником и капельной воронкой, помещают 40,2 мл (0,5 моль) свежеперегнанного пиридина и 300 мл ледяной уксусной кислоты. К содержимому колбы при перемешивании постепенно прибавляют 120 мл (1,08 моль) 28%-ного пергидроля (примечание). Реакционную смесь нагревают на водяной бане, поддерживая температуру в колбе в пределах 70-80 °С. Через 3 ч в колбу вносят еще 70 мл (0,62 моль) пергидроля и смесь нагревают при указанной температуре еще 9 ч. Затем реакционную массу концентрируют в вакууме водоструйного насоса до объема 100 мл, к остатку прибавляют 100 мл воды и вновь упаривают до объема 100 мл. К оставшейся жидкости добавляют до сильнощелочной реакции безводный карбонат натрия. Для извлечения продукта реакции приливают 250 мл хлороформа, фильтруют, осадок на фильтре промывают 50 мл хлороформа. Фильтрат высушивают безводным сульфатом натрия, хлороформ отгоняют и остаток перегоняют в вакууме (примечание). N-оксид пиридина перегоняется при 138-140 °С (15 мм рт. ст.) в виде бесцветной жидкости, которая быстро закристаллизовывается.

Выход 46 г (96,6%). Т. пл. 66-68 °С. Спектр ¹Н ЯМР (ацетон-d₆): 7,32 (м., Н-4); 7,40 (м., Н-3,5); 8,19 м.д. (м., Н-2,6). J₂₃=6,47; J₂₄=1,12; J₃₄=7,65; J₃₅=2,13 Гц.

Можно применять и более концентрированные растворы пергидроля. Важно лишь, чтобы общее количество прибавленного пергидроля не превышало 1,7 моль. При работе с пергидролем следует соблюдать осторожность: синтез необходимо проводить под тягой, а лицо (особенно при перегонке в вакууме) защищать маской из оргстекла. Если N-оксид пиридина недостаточно хорошо отмыт от надкислоты или пероксида водорода, то при перегонке возможен взрыв. Поэтому перед перегонкой в вакууме следует с помощью йодкрахмальной бумаги убедиться в отсутствии в сыром N-оксиде перекисей.

2.11. N-оксид 4-нитропиридина

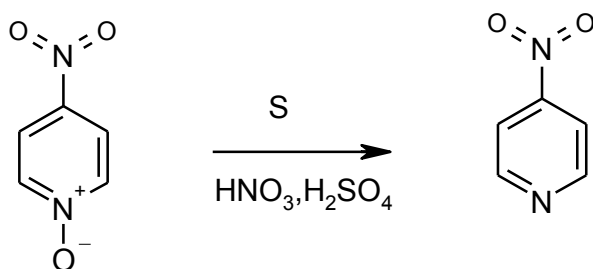
N-оксид пиридина примечателен своей способностью подвергаться нитрованию по положению 4 с образованием N-оксида 4-нитропиридина. Это объясняется положительным мезомерным эффектом атома кислорода и, вследствие этого, повышенной электронной плотностью в положениях 2, 4, 6, которая способствует электрофильным реакциям.



В трехгорлой колбе емкостью 250 мл, снабженной обратным холодильником, мешалкой и термометром, доходящим почти до дна, смешивают при охлаждении 60 мл конц. H_2SO_4 и 16,5 мл азотной кислоты (d 1,48). В приготовленную нитрующую смесь вносят 20 г (0,21 моль) N-оксида пиридина, содержимое колбы перемешивают при 128-130 °С в течение 4,5-5 ч. По охлаждении реакционную массу выливают на 100 г колотого льда и нейтрализуют 75-80 г твердого K_2CO_3 . Осадок неорганических солей отфильтровывают и промывают на фильтре 100 мл хлороформа. В фильтрате отделяют водный слой и экстрагируют его хлороформом (2x100 мл). Объединенные хлороформные растворы упаривают и остаток перекристаллизовывают из 50 мл ацетона.

Получают 19,4-21,2 г (66-72%) N-оксида 4-нитропиридина с Т. пл. 161-162 °С.

2.12. 4-Нитропиридин



Дезоксидирование гетероароматических N-оксидов – часто встречающаяся и важная синтетическая задача. Обычно

дезоксидацию проводят действием восстановителей (цинковая пыль в кислой среде, водород в присутствии катализаторов, $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ и др.) или соединений трехвалентного фосфора (PCl_3 , PBr_3 , P(OR)_3). В каждом конкретном случае должен подбираться свой дезоксирующий агент, не затрагивающий других присутствующих в субстрате функциональных групп. Так, в приводимом ниже примере в качестве восстановителя N-оксидной группы в 4-нитропиридине используют серу в среде азотной и серной кислот.

В трехгорлую колбу емкостью 100 мл, снабженную мешалкой, обратным холодильником, помещают 21,5 мл конц. H_2SO_4 , 16 мл дымящей азотной кислоты (d 1,52) и 4,2 г (0,03 моль) N-оксида 4-нитропиридина. Смесь нагревают при перемешивании до 200-210 °С (температура металлической бани) и порциями прибавляют к ней 3,2 г (0,1 моль) порошка серы. Нагревание и перемешивание продолжают до прекращения выделения окислов азота (1,0-1,5 ч), после чего реакцию массу охлаждают и выливают в 100 мл холодной воды. Кислый раствор осторожно нейтрализуют 40%-ным раствором щелочи до pH 7-8 и экстрагируют хлороформом. Вытяжку сушат сульфатом натрия, хлороформ отгоняют, в остатке получают 3,4 г (91%) технического 4-нитропиридина. Соединение может быть очищено перекристаллизацией из петролейного эфира. Бесцветные пластинки с Т. пл. 49-50 °С (прим. 1 – 2).

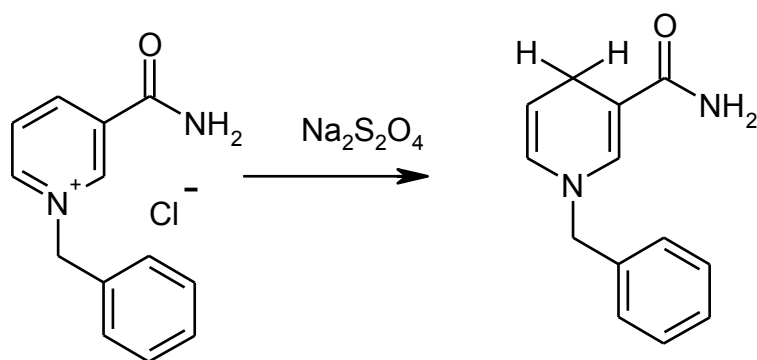
Примечания

1. Ввиду выделения окислов азота синтез необходимо проводить под тягой. Кроме того, следует иметь в виду, что 4-нитропиридин при попадании на кожу вызывает ожоги.

2. Дезоксирирование N-оксида 4-нитропиридина осуществляют также с помощью PCl_3 в хлороформе при 70-80 °С. Выход 4-нитропиридина составляет около 80%.

2.13. 1-Бензил-1,4-дигидроникотинамид

При восстановлении хлористого 1-бензил-4-карбамоилпиридиния дитионитом натрия в слабощелочной среде образуется 1-бензил-1,4-дигидроникотинамид [13] важное модельное соединение для изучения свойств кофермента НАД-Н. Интересно, что при восстановлении той же соли борогидридом натрия получается 1-бензил-1,6-дигидроникотинамид [14].



К нагретому до 45-50 °С раствору 1,38 г (13 ммоль) безводного Na_2CO_3 и 2,57 г (12 ммоль) $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ (прим. 1) в 30 мл воды (прим. 2) прибавляют небольшими порциями при перемешивании 1 г (4 ммоль) хлористого 1-бензил-3-карбамоилпиридиния. Раствор окрашивается в желтый, быстро исчезающий цвет (прим. 3), наблюдается образование осадка. После окончания прибавления пиридиниевой соли смесь перемешивают еще 10 мин, охлаждают, выпавшие желтые кристаллы отфильтровывают, промывают небольшим количеством воды и несколько раз перекристаллизовывают из водного этанола.

Выход 0,7 г (82%). Т. пл. 120-122 °С. УФ спектр (этанол): λ_{max} 355 нм ($\lg \epsilon$ 3,86). Спектр ^1H ЯМР (CDCl_3): 3,10 (д., $\gamma\text{-CH}_2$); 4,23 (с., CH_2); 4,72 (м. Н-5); 5,68 (д., Н-8); 6,10 (с., NH_2); 7,10 (с., Н-2); 7,27 м. д. (с., C_6H_5).

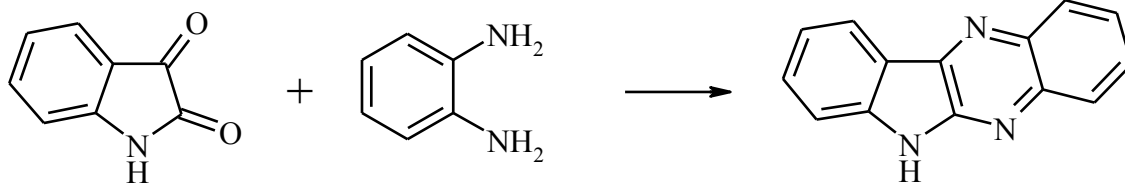
Примечания

1. В приведенной методике использовался 83%-ный дитионит натрия. Содержание $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ в образце определяют с помощью феррицианидного титрования.

2. Если взять вместо воды тяжелую воду, то образуется 1-бензил-1,4-дигидроникотинамид, содержащий дейтерированную группу NH_2 и один атом дейтерия в $\gamma\text{-CH}_2$ -группе [13].

3. Появление проходящей интенсивно желтой окраски раствора приписывают промежуточному продукту присоединения дитионит-иона к положению 4 пиридинового кольца, который быстро превращается в 1,4-дигидроникотинамид (см. механизм реакции восстановления в работе [14]).

2.14. 6H-Индоло-[2,3-*b*]хиноксалин

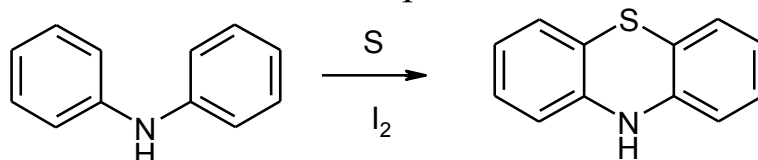


В круглодонной колбе объемом 1 л, оборудованной электрической мешалкой, готовят смесь 44 г изатина и 32 г о-фенилендиамина растворением в 880 мл уксусной кислоты. Реакционную смесь кипятят при перемешивании в течение 2 ч. Выпадает осадок грязно-желтого цвета. Реакционную смесь охлаждают и отфильтровывают. Осадок кипятят в 800 мл воды и 40 мл 40%-ного раствора NaOH. Опять отфильтровывают и промывают 9%-ным раствором уксусной кислоты и водой до нейтральной pH промывной воды. Осадок высушивают на воздухе.

Выход 50 г (76%, 0,23 моль). Порошок желтого цвета, Т. пл. 260-261 °С. Масс-спектр (электронный удар) - m/z (I,%): 219(100) - M^+ ; 109 (10); 90 (8). Спектр ^1H ЯМР, δ : д. 7,182 (7,6 Гц, 1H); д. 7,298 (7,6 Гц, 1H); т. 7,751 (7,6 Гц, 1H); д.д. 7,623 (7,6 Гц, 1,3 Гц, 1H). R_f 0,84 (CHCl_3 - ацетон 10:1).

2.15. Фенотиазин

Фенотиазин – важный высокоэлектронно-избыточный гетероцикл. Многие его производные нашли широкое применение в качестве нейролептиков; наиболее известен аминазин – гидрохлорид 2-хлоро-10-(3-диметиламинопропил)фенотиазина. Сам фенотиазин применяется в ветеринарии (для лечения глинистых инвазий скота), для уничтожения личинок комара и т. д. Фенотиазин получают нагреванием дифениламина с серой в присутствии небольшого количества йода в качестве катализатора.



Синтез необходимо проводить в хорошо действующем вытяжном шкафу, так как в процессе реакции выделяется сероводород. Предварительно хорошо перемешанную смесь 8,4 г (0,05 моль) дифениламина, 3,2 г (0,1 моль) серы и 0,15 г йода

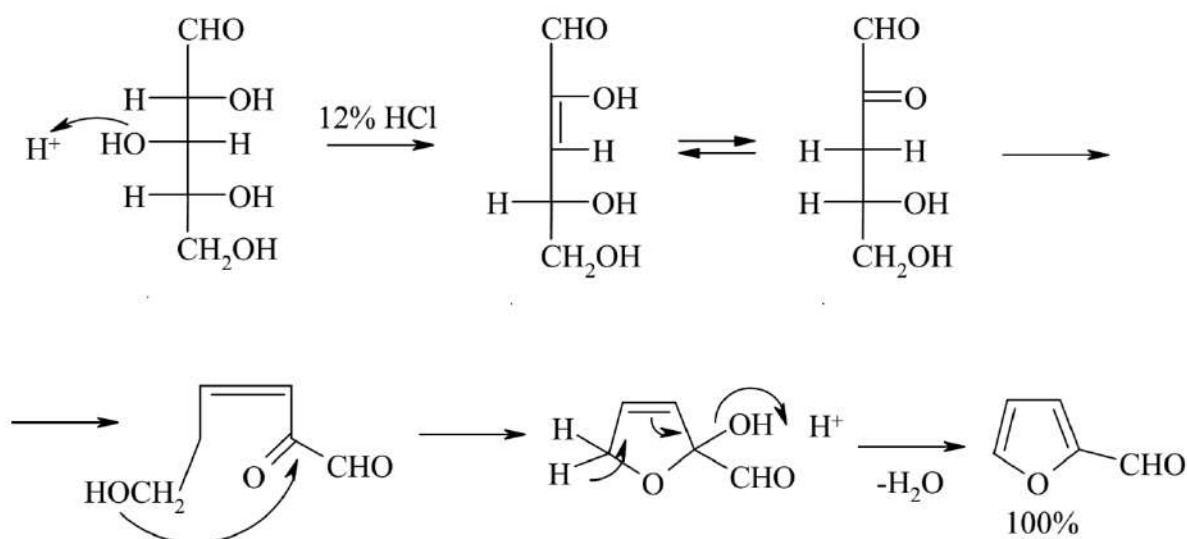
нагревают в круглодонной колбе емкостью 100 мл при 190-200 °С в течение 0,5 ч (удобно пользоваться силиконовой баней или баней из сплава Вуда). Горячий плав выливают в фарфоровую чашку, по охлаждению измельчают в ступке до порошкообразного состояния и сырой продукт перекристаллизовывают из этанола, применяя активированный уголь (на 1 г вещества идет около 6 мл спирта).

Получают фенотиазин в виде желтых призм с Т. пл. 184-185 °С. Выход 8,5-9 г (86-91%).

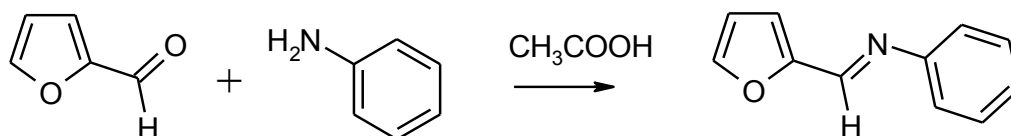
РАЗДЕЛ 3. КАЧЕСТВЕННЫЕ РЕАКЦИИ ГЕТЕРОЦИКЛОВ

1. Получение и свойства фурфурола

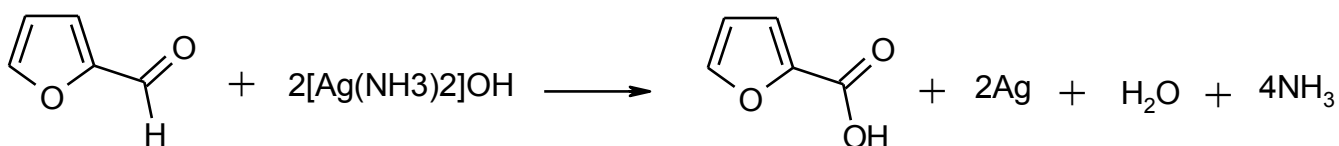
а) Получение фурфурола. В пробирку вносят небольшое количество измельченного органического сырья (опилки, подсолнечная лузга, кукурузные початки и др.) высотой до 1,5-2 см, до 5 мл соляной кислоты (соотношение около 1:1) и нагревают. Органолептически улавливают и запоминают запах фурфурола, который выделяется. Качественно фурфурол можно выявить с помощью полоски индикаторной бумаги, приготовленной путем нанесения на него смеси анилина и ледяной уксусной кислоты (в соотношении 1: 1).



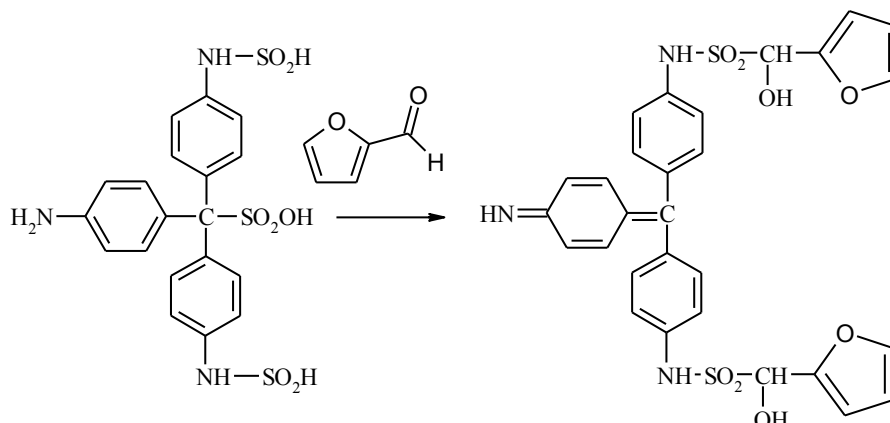
б) Реакция с анилином. На часовом стекле смешивают равные объемы (по несколько капель) анилина и ледяной уксусной кислоты. Полученной жидкостью смачивают кусочек фильтровальной бумаги и помещают на нее каплю раствора фурфурола. Появляется фиолетово-красное окрашивание. Появление красного цвета на бумаге связано с образованием продукта конденсации.



в) Реакция с аммиачным раствором оксида серебра. На чашке Петри смешивают 1 каплю свежеччищенного фурфурола с 1 каплей аммиачного раствора оксида серебра. Появляется черное пятно как результат выделения свободного серебра.

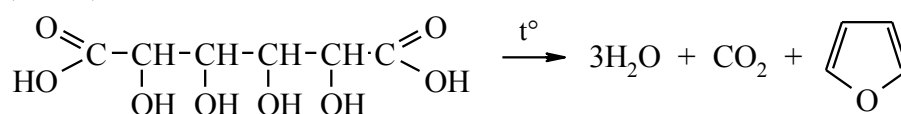


г) Реакция с фуксинсернистой кислотой. На чашке Петри (часовом стекле) помещают 4-5 капле фуксинсернистой кислоты, добавляют 1 каплю раствора фурфурола и тщательно перемешивают стеклянной палочкой. Через некоторое время появляется розовая окраска смеси.



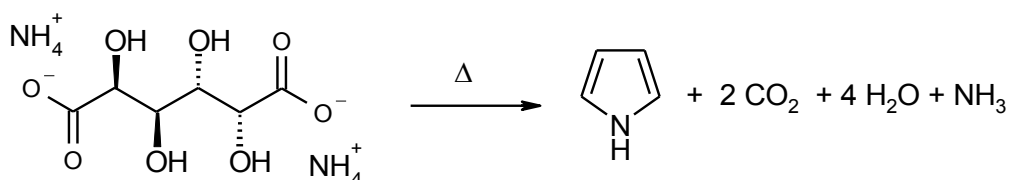
2. Получение фурана и качественная реакция его обнаружения

В сухой пробирке нагревают до начала разложения 0,3-0,5 г слизи кислоты и, продолжая нагревание, вносят в верхнюю часть пробирки смоченную раствором HCl сосновую лучинку, которая окрашивается выделяющимся фураном в зеленый, постепенно бледнеющий цвет:



3. Получение пиррола и его обнаружение

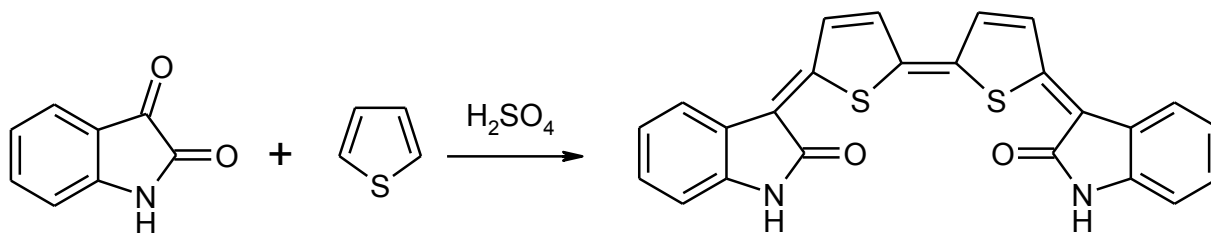
В сухую пробирку вносят около 0,5 г аммонийной соли слизи кислоты. При ее отсутствии в пробирке смешивают соответствующее количество слизи кислоты и концентрированного раствора аммиака (приблизительное соотношение 3:5), нагревают до полного испарения раствора, дополнительно вносят 1 мл раствора аммиака и выпаривают досуха. Внесенную соль или остаток от указанной процедуры нагревают до разложения, которое сопровождается вспучиванием и выделением пиррола.



Качественно пиррол можно выявить с помощью сосновой лучины, смоченной концентрированной соляной кислотой, поднесенной к отверстию пробирки в момент нагрева. Лучина окрашивается в ярко-красный цвет. Предполагается, что это происходит вследствие полимеризации пиррола в кислой среде.

4. Качественная реакция на тиофен (индофениновая реакция)

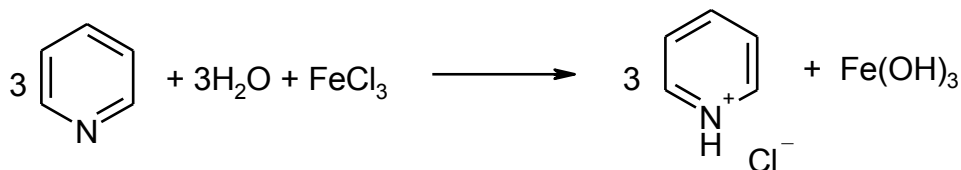
Каплю тиофена вносят в сухую пробирку, добавляют 2 капли концентрированной серной кислоты и каплю (или кристаллик) изатина. Появляется интенсивное темно-синее окрашивание смеси из-за образования красителя индофенина.



5. Реакции пиридина

а) Основной характер пиридина. В пробирку вносят 1 каплю пиридина и 5 капель воды. Образуется прозрачный раствор, рН которого определяют индикаторной бумагой (красной лакмусовой – переход при рН 5,0-8,0; бромтимоловой синей – переход при рН 6,0-7,6).

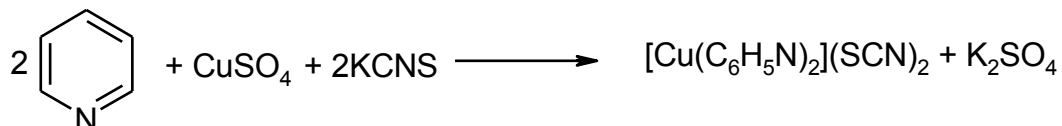
К 1 мл раствора хлорида железа (III) приливают 0,5 мл приготовленного раствора пиридина. Пиридин связывает образующуюся в результате гидролиза хлорида железа (III) соляную кислоту с образованием осадка $\text{Fe}(\text{OH})_3$.



б) Устойчивость пиридина к окислению. К раствору пиридина приливают равный объем раствора KMnO_4 и хорошо перемешивают. Раствор не обесцвечивается ни при комнатной температуре, ни при

кипячении, что указывает на прочность связей в пиридиновом кольце.

в) Качественная реакция на пиридин. В пробирку вносят 10 мл 1%-ного раствора пиридина, добавляют 1 каплю 10%-ного раствора сульфата меди (II), перемешивают и добавляют 1 каплю 20%-ного раствора роданида аммония (или калия). Выпадает зеленый осадок комплексного соединения $[\text{Cu}(\text{C}_5\text{H}_5\text{N})_2](\text{SCN})_2$.



6. Свойства хинолина

а) Основные свойства. В пробирку вносят 2 капли хинолина и по каплям до полного растворения хинолина, доливают концентрированную соляную кислоту (около 3-4 капель). К раствору гидрохлорида хинолина добавляют 3-4 капли 10%-го раствора гидроксида натрия. Выделяется тяжелая капля свободного хинолина.

б) Действие окислителей на хинолин. В пробирку вносят 1 каплю водного раствора хинолина и добавляют по 1 капле раствора перманганата калия и раствора соды. Содержимое пробирки нагревают на пламени газовой горелки. Фиолетовый цвет раствора исчезает. Объясните ход процесса, учитывая, что при этом образуется 2,3-пиридиндикарбоновая кислота.

СПИСОК РЕКОМЕНДОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Пакетт Л. Основы современной химии гетероциклических соединений. – М.: Мир. – 1971. – 123 с.
2. Джоуль Дж., Миллс К. Химия гетероциклических соединений. 2-е перераб. изд. / Пер. с англ. Ф. В. Зайцевой и А. В. Карчава. – М.: Мир, 2004. – 728 с.
3. Джилкрист Т. Химия гетероциклических соединений. Пер. с англ.. – М.: Мир, 1996. – 464 с.
4. Органическая химия. Специальный курс (под ред. Тюкавкиной Н. А.). Книга 2. – М.: Дрофа, 2008.
5. Пожарский А. Ф. Теоретические основы химии гетероциклов. – М.: Химия, 1985. – 280 с.
6. Д. Бартон, Д. Оллис. Общая органическая химия. – М.: Химия, 1985. – тт. 8,9.
7. J.-J. Li. Name reactions in heterocyclic chemistry. – John Wiley&Sons, 2005. – 572 p.
8. Пожарский А.Ф., Анисимова В.А., Цупак Е.Б. Практические работы по химии гетероциклов. Ростов на Дону : Изд-во Ростовского университета, 1988. – 158 с.
9. Лабораторные работы по органическому синтезу: Учеб. пособие для хим. и биол. спец. пед. ин-тов / О. А. Птицина, Н. В. Куплетская, В. К. Тимофеева и др. – М. : Просвещение, 1979. – 256 с.
10. Титце Л., Айхер Т. Препаративная органическая химия. М. : Мир, 1999. – 511 с.
11. Пожарский А. Ф., Симонов А. М. Аминирование гетероциклов по Чичибабину. Ростов н/Д. : Изд-во РГУ. 1971.
12. Справочник химика-аналитика / А. И. Лазарев, И. П. Харламов, П. Я. Яковлев, Е. Ф. Яковлева. – М. : Металлургия, 1976. – 184 с.
13. Mauzerall D., Westheimer F. H. 1-Benzylidihydronicotinamide – A Model for Reduced DPN // J. Am. Chem. Soc. – 1955. – Vol. 77, №8. – P. 2261–2264.
14. Segal R., Stein G. The effect of acids on dihydronicotinamide derivatives // J. Chem. Soc. – 1960. – P. 5254-5257.
15. Blankenhorn G., Moore E. G. Sulfoxylate ion (HSO_2^-), the hydride donor in dithionite-dependent reduction of NAD^+ analogs // J. Am. Chem. Soc. – 1980. – Vol. 102, № 3. – P. 1092-1098.

Навчальне видання

Ведута Віра Василівна

ГЕТЕРОЦИКЛІЧНІ СПОЛУКИ

МЕТОДИЧНІ ВКАЗІВКИ

до лабораторного практикуму для студентів V курсу (денне відділення) і VI курсу (заочне відділення) хімічного факультету
Спеціальність 7.04010101 – хімія, 8.04010101 – хімія

(Російською мовою)

В авторській редакції

Підп. до друку. 2016. Формат 60x84/16.

Ум.-друк. арк.. Тираж 25 пр.

Зам. №

Видавець і виготовлювач
Одеський національний університет
імені І. І. Мечникова

Україна, 65082, м. Одеса, вул. Єлісаветинська, 12

Тел.: (048) 723 28 39. E-mail: druk@onu.edu.ua

Свідоцтво суб'єкта видавничої справи ДК № 4215 від 22.11.2011 р.