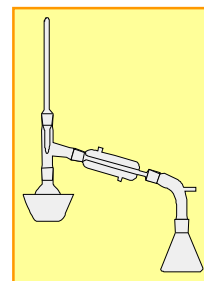
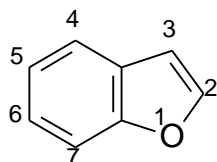


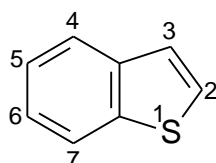
Група на индола



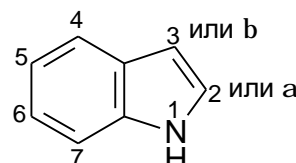
Бензофуран, бензотиофен и индол са представители на кондензираните с бензеново ядро петатомни хетероцикли с един хетероатом и по електронен строеж са аналози на нафтадена, т. е. те са бициклични ароматни системи:



1H-бензо[*b*]фуран
1-бензофуран

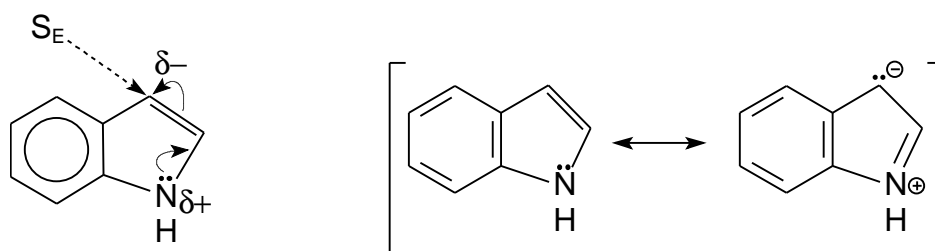


1H-бензо[*b*]тиофен
1-бензотиофен



1H-бензо[*b*]пирол
1H-индол

Индолът е най-важният от тях, тъй като многобройни негови производни са намерени в природата (хормони, алкалоиди, багрила и др.) или са синтетични лекарствени вещества. Той е кондензирана система от два ароматни пръстена — бензен и пирол, т. е. той е **1H-бензо[*b*]пирол** или **1H-бензо[*b*]азол**. От IUPAC е възприето наименованието **1H-индол** (за разлика от 3H-пирол). Пироловият пръстен се отнася като активирано ароматно ядро, следователно реакциите на електрофилно заместване (S_E) ще протичат именно в пироловата част. За разлика от пиrolа обаче при индола по-реактивоспособно е β -мястото, тъй като повишението на електронната плътност там е обусловено от +M-ефекта на азотния атом, а ароматната система на бензеновия пръстен се запазва като относително самостоятелна.

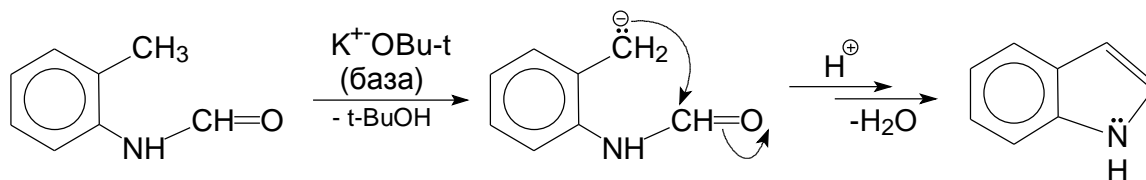


(рл-спрежение както при енамините)

Индолът е безцветно кристално вещество с т. т. 52 °C и т. к. 253 °C (водородни връзки!), разтворимо е във вода или етанол на горещо; добре се разтваря в етер и в бензен.

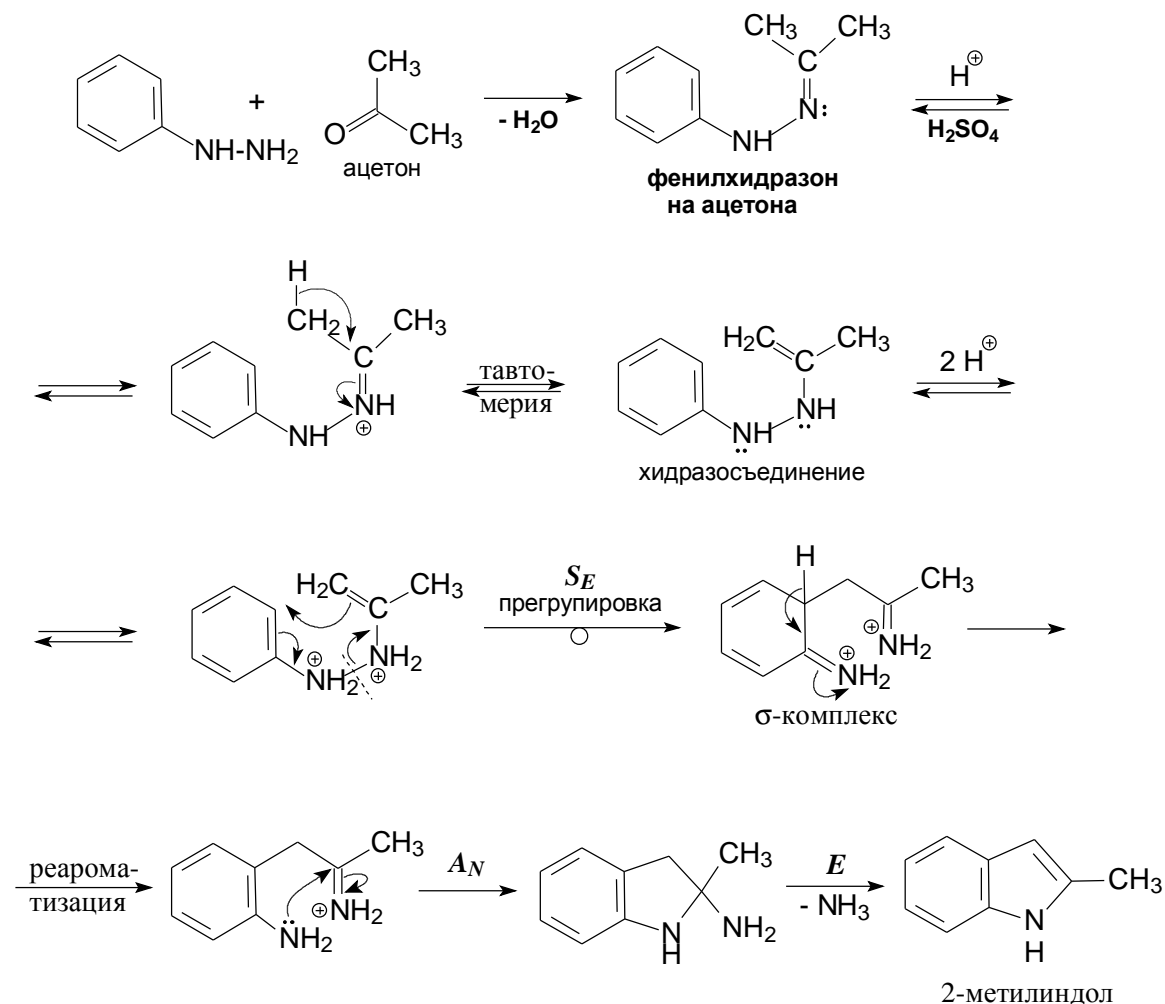
Получаване

1. Чрез циклизация на *N*-формил-*o*-толуидин [*N*-(*o*-толил)-формамид] в присъствие на силна база (натриев амид, NaNH_2 , или калиев *трет*-бутоксид, $t\text{-BuOK}^+$):



Както лесно може да се забележи, това е алдолна реакция с кротонизация.

2. От фенилхидразони на карбонилни съединения в присъствие на силна протонова киселина или безводен цинков хлорид (синтез на Фишер). При използване на ацетон например реакцията протича по следния начин:



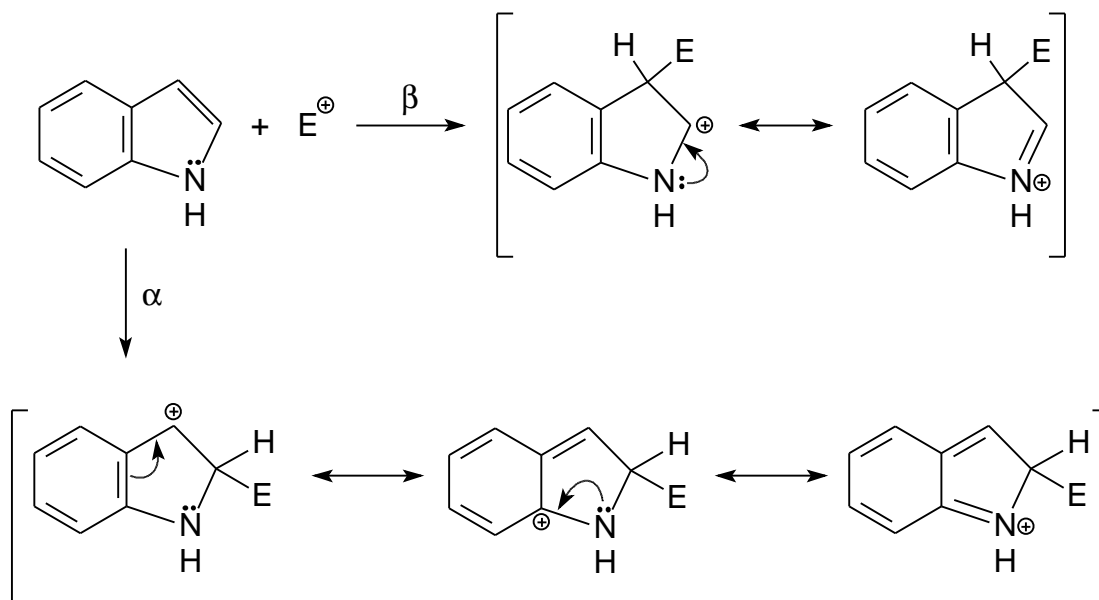
Синтезът на Фишер включва стадий на вътрешномолекулна трансформация на междинно образуващото се хидразосъединение, подобна на бензидиновата прегрупировка (вж. при хидразобензен).

Задача 1. Изразете синтеза на Фишер, като използвате пропионов алдехид вместо ацетон. Кой продукт ще се получи?

Задача 2. Опитайте да изразите реакцията и с фенилхидразона на пирогроздената киселина, а след това декарбосилирайте — какво се получава?

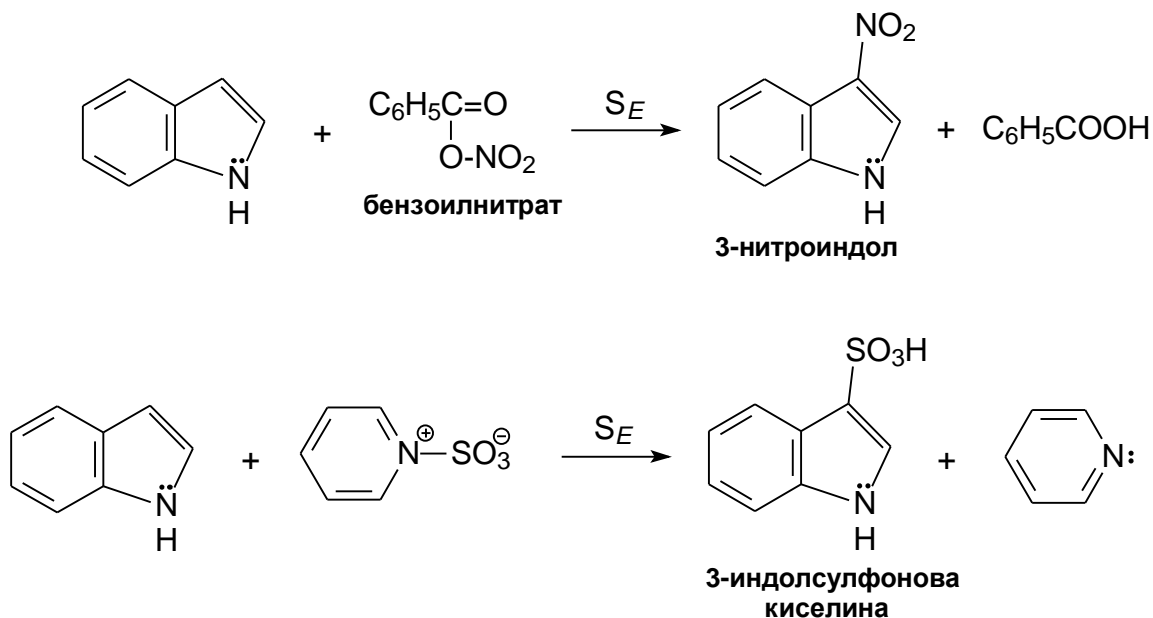
Химични свойства на индола

1. Реакции на електрофилно заместване (S_E). Те протичат гладко на трето място (на β -място). Междинните σ -комплекси на β -място могат да се стабилизируют чрез делокализация на положителния заряд без да се нарушава ароматният секстет на бензолното ядро, докато за σ -комплекса на α -място това е невъзможно:

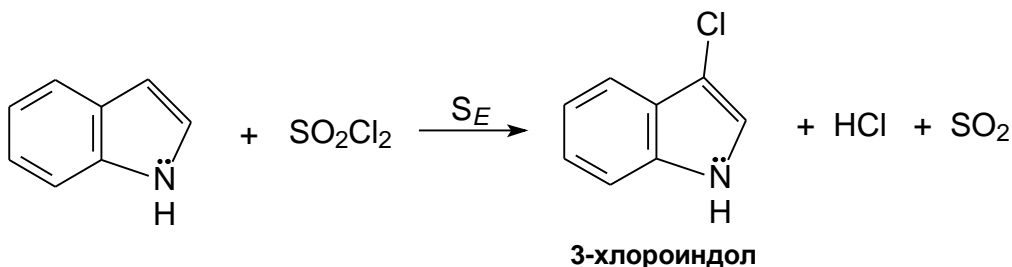


(а) **Нитрирането** се постига с ацетил- или с бензоилнитрат;

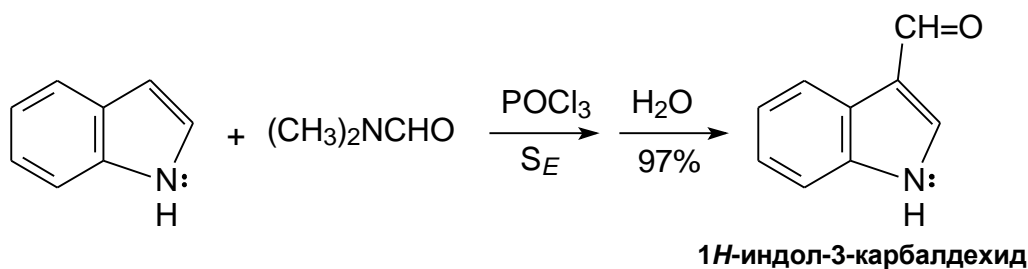
(б) **Сулфонирането** — с комплекса пиридин-серен триоксид, тъй като пиरोловият пръстен е неустойчив спрямо силни протонни киселини:



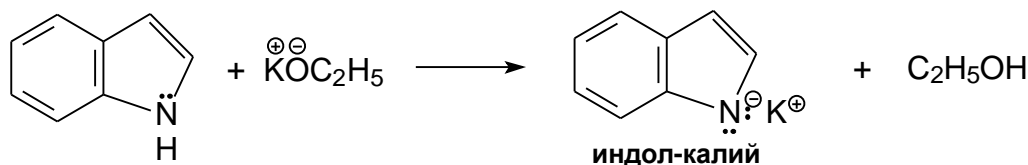
(в) Индолът се **хлорира** с помощта на сулфурилхлорид:



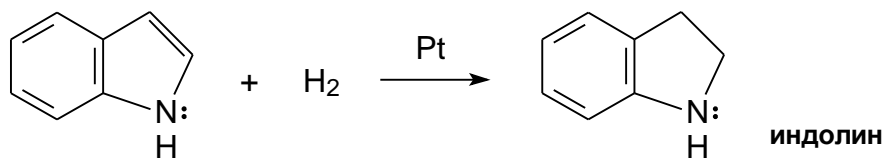
(г) Чрез **пряко формилиране** по Вилсмайер-Хаак (с диметилформаид и фосфорилхлорид) се получава **3-карбалдехидът** на индола с отличен добив:



2. Подобно на пиrola, индолът също има свойства на **слаба NH-киселина** ($pK_a = 17$) и със силни основи (алкални хидроксида, алкоксида, амида, както и с R-MgX) дава соли:

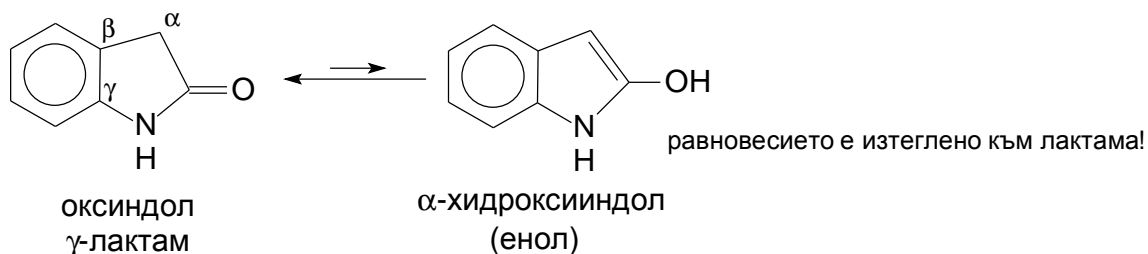


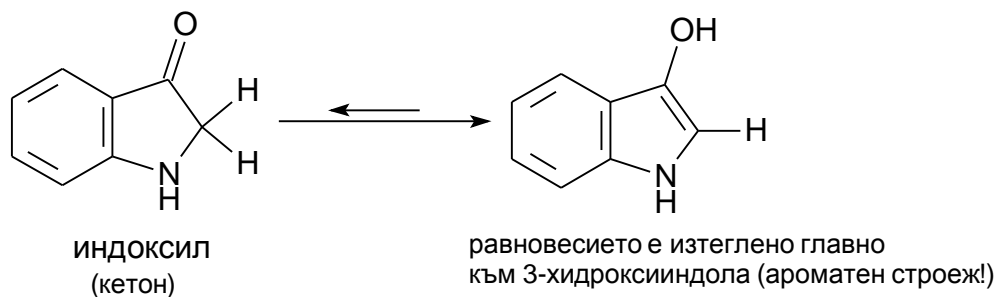
3. При **каталитично хидрогениране** се получава 2,3-дихидроиндол, наречен **индолин**:



Кислородни производни на индола

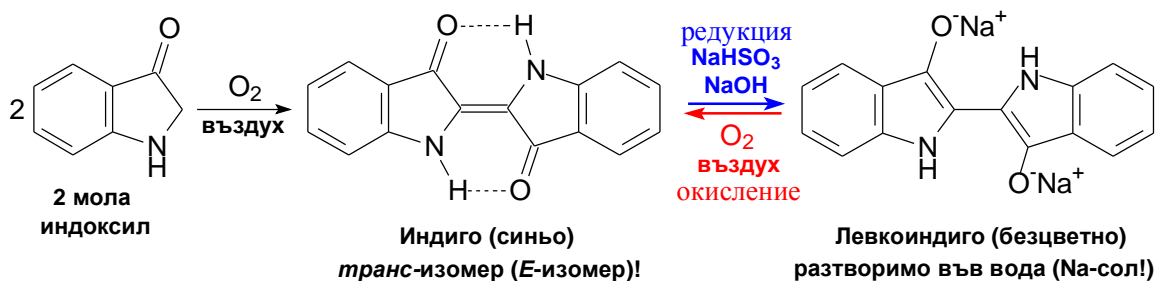
Хидроксииндоли са оксиндолът и индоксилът. При тях разбира се е възможна кето-енолна тавтомерия:





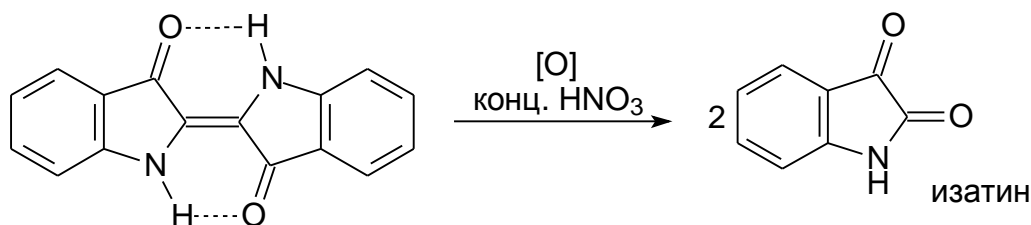
Индигоидни багрила

Индиго (индиготин). Представява тъмносиньо високотопимо кристално вещество с метален блясък (т. т. 392 °С), неразтворимо във вода. В миналото е било получавано от растения (семейство *Indigofera*), където се съдържа глюкозидът на индоксила. Интензивният му син цвят се дължи на т. нар. “кръстосани двойни връзки” — спрегнатата система от двойни връзки и бензолни ядра. *транс*-Формата е по-стабилна, тъй като е скрепена с две относително здрави вътрешномолекулни водородни връзки. При редукция с натриев хидрогенсулфит в алкална среда индигото преминава във водоразтворима безцветна динатриева сол на редуцираната форма. С такъв разтвор се омокря съответното платно (най-често памучно), след което се оставя на въздуха, за да се окисли в тъканта отново до синята неразтворима форма.



То е най-старото познато органично багрило, намерено е в египетски мумии отпреди 4000 г. Синтетичното му производство е реализирано от германската фирма BASF още през 1897 г. Значението на индигото, като едно от най-стабилните пигментни багрила, не се е загубило и до днес (напр. при т. нар. *джинсови* облекла). То не се разпада дори след продължително излагане на слънчева светлина, но тъканите избледняват след всяко изпиране, тъй като неразтворимите му във вода микрочастички постепенно се отмиват.

При енергично окисление с азотна киселина индигото дава друг полезен цветен продукт – **изатин**:

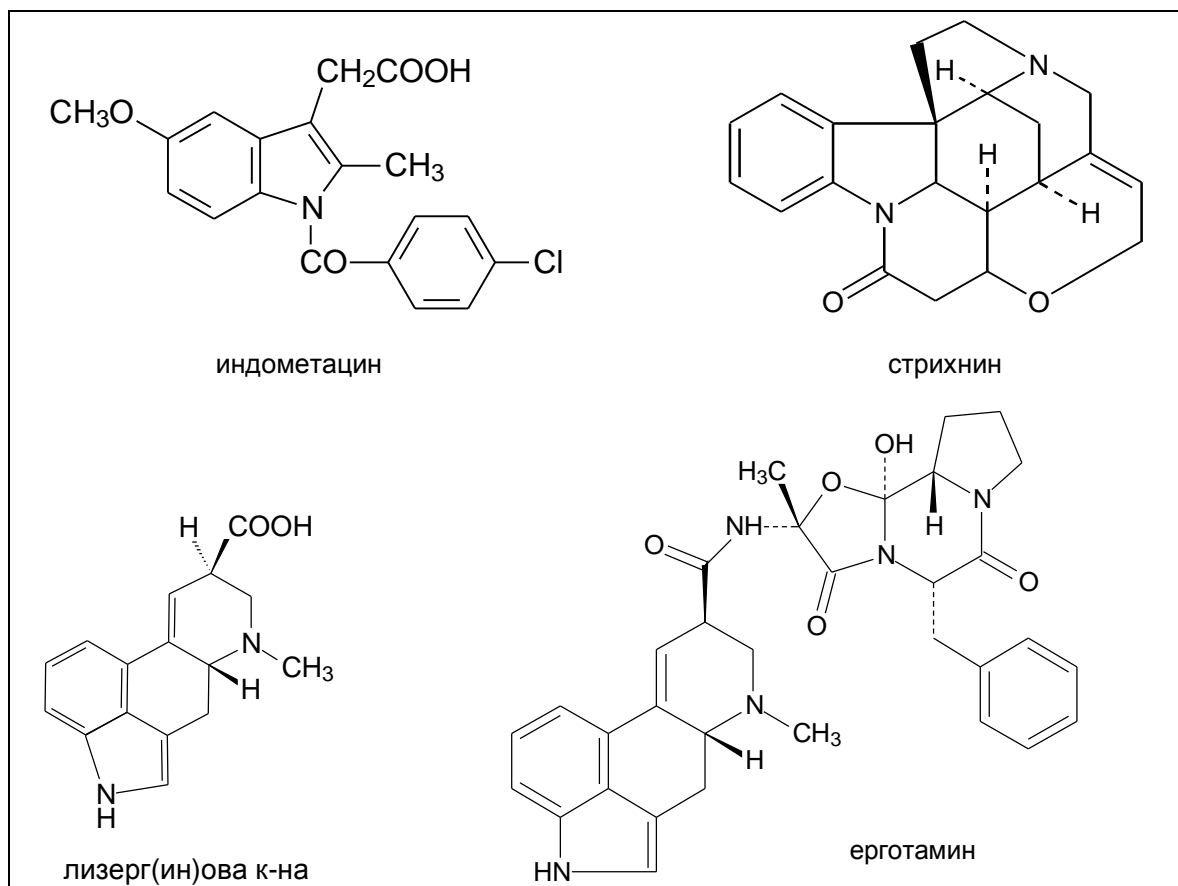


Той е яркооранжево кристално вещество, химически представлява кетон и лактам (2,3-индолиндион). Използва се за производство на багрила и като реагент в аналитичната химия.

Биологичноактивни производни на индола

Лекарствени вещества. Най-често използваното в медицината производно на индола е противовъзпалителното средство **индометацин***. Той може да се разглежда като производно на β -индолилоцетната киселина (вж. схема 1).

Индолови алкалоиди. Това са много голяма група природни съединения, съдържащи индолов фрагмент в молекулата си. Най-популярни представители са **стрихнин*** (синтезиран от R. B. Woodward още през 1954 г.) и алкалоидите на моравото рогче (паразитна гъбичка по ръжта), наричани общо *ерготови алкалоиди*, например **ерготамин*** и **лизергова киселина**. Те са изключително силни отрови, но в подходящи дози се използват и в медицината.



Триптофанът (β -индолилаланин) е една от 20-те протеиногенни аминокиселини. Неговите превръщания в живите организми са илюстрирани на схема 1. При декарбоксилиране той се превръща в **триптамин**, който след биологично окисление дава клетъчния хормон **серотонин** (5-хидрокситриптамин). Серотонинът участва при пренасянето на нервните импулси, предизвиква съкращение на гладките мускули и свиване на кръвоносните съдове. Триптофанът търпи също и ензимно разграждане до **β -индолилоцетна киселина** (хетероауксин), а тя на свой ред при декарбоксилиране отива до β -метилиндол, наречен **скатол**.

* Формулите на индометацина, стрихнина и ерготамина не е нужно да се запаметяват. Обърнете внимание, че ерготаминът съдържа в молекулата си ацилния остатък на лизерговата киселина.

β-Индолилоцетна киселина (хетероауксин) по IUPAC се нарича **2-(1H-индол-3-ил)оцетна киселина**; тя е широко използван в селското стопанство растителен растеж-регулиращ хормон.

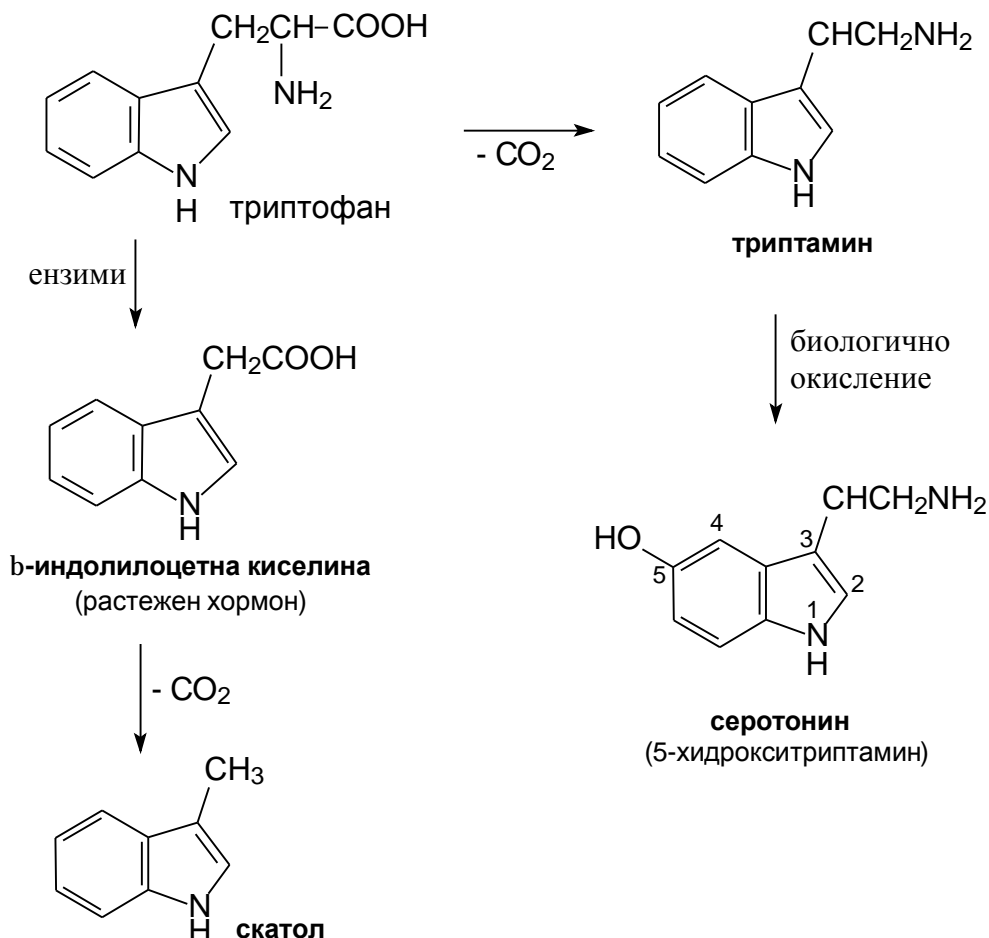


Схема 1

Индолът и *скатолът* се образуват при гниенето на протеините в дебелото черво. На тях се дължи характерната миризма на фекалиите. Обратно, чистият индол в голямо разреждане има мирис на цветя и се използва за приготвяне на парфюмени композиции с аромат на жасмин, портокалов цвят или люляк. Индолът действително се съдържа в някои природни цветове.