

МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ РФ
федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
КРАСНОЯРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ ПЕДАГОГИЧЕСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ им. В.П. АСТАФЬЕВА
(КГПУ им. Астафьева)

ФАКУЛЬТЕТ БИОЛОГИИ, ГЕОГРАФИИ И ХИМИИ
Кафедра химии

Машукова Анастасия Игоревна

ВЫПУСКНАЯ КВАЛИФИКАЦИОННАЯ РАБОТА

**ПРИРОДНЫЕ И СИНТЕТИЧЕСКИЕ ОКСИАРЕНОЛЫ В ШКОЛЬНОМ И
ВУЗОВСКОМ КУРСЕ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ. СИНТЕЗ И СВОЙСТВА
АМИНОУГЛОНОВ.**

Направление подготовки: 44.03.05 – Педагогическое образование
(с двумя профилями подготовки)

Профиль: «Биология и химия»

ДОПУСКАЮ К ЗАЩИТЕ:

Зав. кафедрой: д.х.н., профессор Горностаев Л.М.
(ученая степень, ученое звание, фамилия, инициалы)

27.05.16 
(дата, подпись)

Руководитель: д.х.н., профессор Горностаев Л.М.
(ученая степень, ученое звание, фамилия, инициалы)

27.05.16 
(дата, подпись)

Дата защиты: 29 июня 2016 г.

Обучающийся: Машукова А.И.
(фамилия инициалы)

27.05.16. 
(дата, подпись)

Оценка _____
(прописью)

Красноярск, 2016

Реферат

выпускной квалификационной работы Машуковой Анастасии Игоревны «Природные и синтетические оксиаренолы в школьном и вузовском курсе органической химии. Синтез и свойства аминоюглонов».

Данная работа посвящена изучению взаимодействия 2,2-дигидрокси-1*H*-1,3-инден-1,3(2*H*)-диона (нингидрина) с 2-алкиламино-5-гидрокси-1,4-нафтохинонами (аминоюглонами), которые были получены по реакции 5-гидрокси-1,4-нафтохинона (юглона) с алкиламинами (пропиламином и изобутиламином) и установлению структуры полученных продуктов; а также анализу изучения темы «Фенолы» в школьном и вузовском курсе органической химии и разработке урока по данной теме.

Найдено, что реакция нингидрина с пропил- и изобутиламиноюглоном приводит к образованию в качестве единственного продукта соответствующие 8-гидрокси-13-алкилбензо[*f*]изохромено[4,3-*b*]индол-5,7,12(13*H*)-трионы.

Структура полученных продуктов реакции подтверждена данными физико-химических методов анализа (ИК-, ЯМР¹H-спектроскопии и масс-спектрометрии).

В рамках методической главы автором был разработан урок по теме «Фенолы» с использованием портала Федерального центра информационных образовательных ресурсов.

Объем выпускной квалификационной работы составляет 44 страницы, содержит 3 рисунка, 17 схем, 1 приложение, использовано 38 литературных источников.

Оглавление

Введение	4
Глава 1. Литературный обзор	
1.1 Нахождение юглона в природе	
1.2.Изомеры юглона. Родственные 1,4-нафтохиноны	
1.3.Биологическая активность.....	
1.4. Способы получения юглона	
1.4.1. Окисление оксипроизводных нафталина.....	
1.4.2. Окисление аминопроизводных нафталина	
1.4.3Диеновый синтез	
1.5. Химические превращения	
1.5.1.Амино- и нитропроизводные юглона	
Глава 2.Обсуждение экспериментальных данных	
Глава 3.Экспериментальная часть.....	
Глава 4.Методическая часть	
4.1. Химический эксперимент: функции, формы, требования...	
4.2. Анализ изучения темы «Фенолы» в школьном и вузовском курсе органической химии.....	
4.3. Конспект урока по теме «Фенолы».....	
Заключение (выводы).....	
Список литературы	
Приложение	

Введение

Хинонами называют дикетоны, в молекулах которых кетогруппы входят в систему сопряженных двойных связей шестичленного карбоцикла. Название “хинон” возникло после того, как из хиновой кислоты был получен пара-бензохинон (действием на указанную кислоту двуокисью марганца в серной кислоте).

Хиноны вступают в различные реакции (окислительно-восстановительные, присоединения, включая реакцию циклоприсоединения, замещения и др.). Окислительно-восстановительные реакции часто связаны с последовательно протекающими процессами акцептирования хинонами электронов и протонов. Эти реакции имеют важное биологическое значение при функционировании хинонов.

Весьма условно хиноны можно разделить на природные и синтетические. Условность такого разделения заключается в том, что некоторые природные хиноны после обнаружения их практически важных свойств научились синтезировать из достаточно доступных предшественников в промышленных масштабах. Одним из характерных свойств хинонов является окраска. Обычно пара-хиноны окрашены в желтый цвет, а орто-хиноны – в оранжевый и красный.

Почти все хиноны проявляют биологическую активность. Проявление неодинаковой биологической активности у хинонов обусловлено наличием или отсутствием в их структуре определенных групп атомов, связанных с карбоциклом. Простейшие из хинонов – 1,4-бензохинон и его алкильное производное – используются одним из видов жуков в качестве ядовитых веществ для защиты от нападений. Замена атомов водорода, связанных с атомами углерода цикла, на разные группы атомов довольно сильно изменяет спектр биологической активности соединений. Наличие бензольного цикла в производном 2-метил-1,4-бензохинона обуславливает проявление

соединением витаминной активности. Фумигатин (производное 2-метил-1,4-бензохинона), в состав которого входят кислородсодержащие группы (НО- и СН₃О-) - красящее вещество плесени и антибиотик. Синтезирован фармакологический препарат с торговым названием VitaPQQ (аналог метоксатина), который используется как пищевая добавка и/или фармакологическое терапевтическое средство. Он замедляет процессы старения, обладает нейрозащитной функцией, благоприятствует синтезу фактора роста, развитию и восстановлению нейронов. Кроме рассмотренных хинонов, биологической активностью обладают убихиноны и пластохиноны. Убихиноны - природные хиноны, являющиеся электронными переносчиками в дыхательной цепи. Они имеют длинные углеводородные радикалы, связанные с циклом. Наличие длинного непредельного углеводородного радикала в молекуле пластохинона делает возможным встраивание соединения нужным образом в липидную мембрану и осуществление процессов переноса электронов и протонов.

Юглон, или 5-гидрокси-1,4-нафтохинон, относящийся к классу хинонов, обладает рядом полезных свойств. Его доступность и мало изученность дает возможности в получении новых органических соединений, которые могут обладать высокой биологической активностью.

В связи с этим синтез новых веществ и изучение биологической активности хинонов является актуальной задачей.

Целью данной работы является синтез аминюглона и изучение его химических свойств, а также разработка урока с углубленным изучением темы «Фенолы».

Задачи:

1. Провести анализ литературных данных о свойствах юглона и аминюглонов;
2. Изучить реакцию юглона с алифатическими аминами;
3. Подтвердить структуру полученных продуктов реакций с помощью физико-химических методов анализа;

4. Провести анализ темы «Фенолы» в школьном и ВУЗовском курсе органической химии;
5. Разработать конспект урока по теме «Фенолы».

Глава I. Литературный обзор

1.1. Нахождение юглона в природе

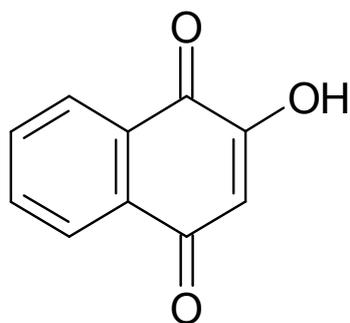
Грецкий орех *Juglans regia* – это химическая фабрика с налаженным производством важных органических веществ. В сухих листьях ореха обнаружен кофеин, никотин, серотонин, пектат кальция, витамин С, все эти соединения придают листьям ореха свойства эффективного бактерицида. Наибольший интерес из веществ, содержащихся в орехе, представляет юглон [14].

Юглон или 5-гидрокси-1,4-нафтохинон впервые выделен Фогелем и Райшауером в 1856 г, из зеленой кожуры грецкого ореха где он содержится в виде 5-β-D-глюкозида его восстановленной формы 1,4,5-триоксинафтолина. Глюкозид экстрагировали последовательно 0.2 н соляной кислоты, эфиром, бензолом и изопропиловым спиртом. К настоящему времени разработаны промышленные способы получения юглона из его предшественников [6].

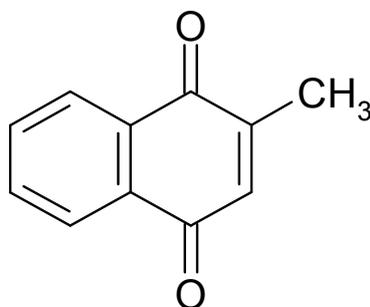
1. 2. Изомеры юглона. Родственные 1,4-нафтохиноны

Лоусон-желтый пигмент из листьев тропического кустарника *Lawsonia inermis* (хна) и кустарника *Lawsonia alba* является изомером юглона и имеет строение 2-окси-1,4-нафтохинона.

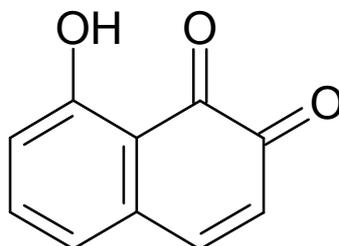
Лоусон окрашивает шерсть и шелк в оранжево-желтый цвет, порошок из растворимых листьев хны используется для окрашивания волос в огненно-красный цвет.



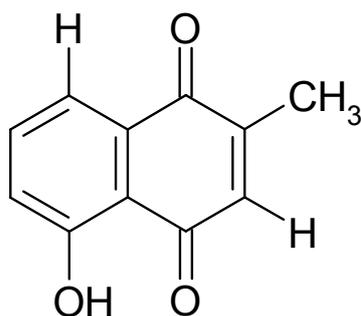
Метилловый эфир лоусона, или 2-метокси-1,4-нафтохинон, содержится в *Impatiensbalsamina* и известен как мощный фунгицид, также его идентифицировали и в хлороформном экстракте из сухих листьев *Impatiens glandulifera*.



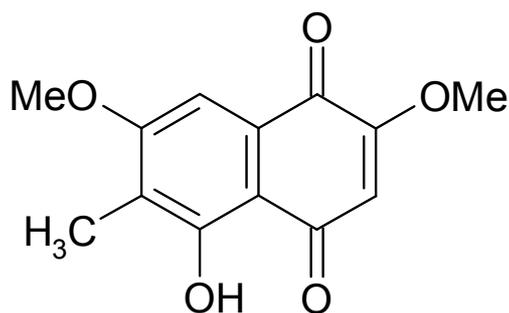
Диосхинон-еще один изомер юглона, идентифицирован в небольшом кустарнике *Diospyros tricolor* произрастающим в тропической Африке.



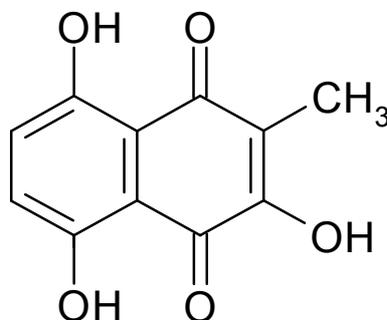
Плюмбагит, или 2-метил-5-окси-1,4-нафтохинон, был идентифицирован в корнях, стеблях и листьях *Plumbagella micrantha*. В Индии корни *Plumbagella* известны как лекарство, усиливающее пищеварение, аппетит, полезно при диспепсии и кожных болезнях.



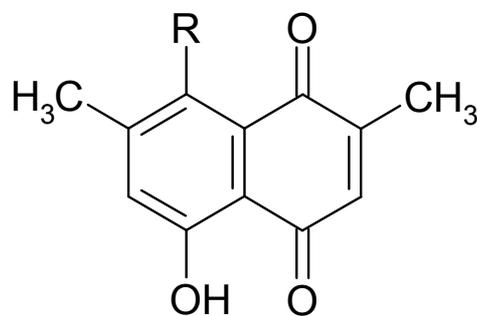
Мизакимицин является метаболитом бактерии *Streptomyces misakiensis*. Интересными свойствами этого хинона является то, что он в концентрации 0,1 мгк/л в 35 раз увеличивает интенсивность деления клеток млекопитающих. Другие хиноны, как правило, ингибируют биохимические процессы.



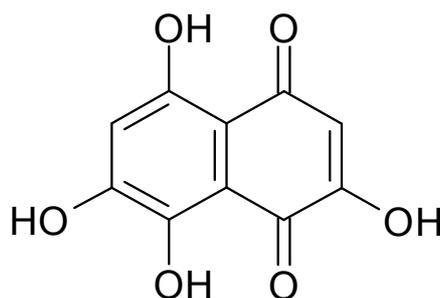
Оксидросирон или 3,5,8-триокси-2-метил-1,4-нафтохинон был обнаружен в корнях австралийского растения *Drosera whittakeri*.



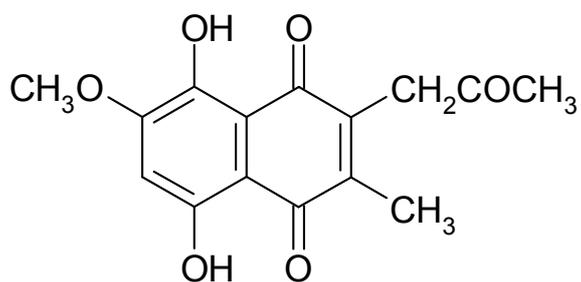
Из других природных нафтохинонов следует отметить молкизин, (8-дихлорацетил-5-окси-2,7-диметил-1,4-нафтохинон) желтый пигмент гриба *Mollisiacaesia*:



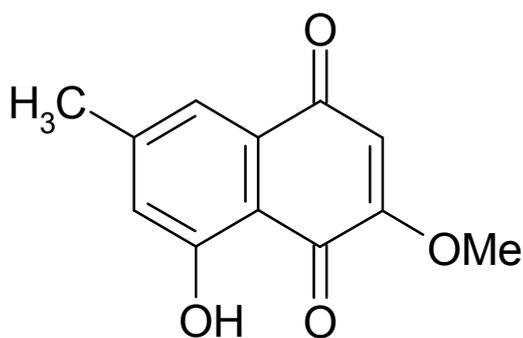
Момпаин, выделен из *Helicobasidiummopa*:



А также яванцин, выделенный из гриба *Pusarium*:



В корнях деревьев *Diospyros* как обнаружен 3-метокси-7-метилюглон.



Особое место в химии 1,4-нафтохинонов занимают пигменты животного происхождения, многочисленные эхинохромы и спинохромы, содержащиеся в иглах морских ежей. Это чрезвычайно чувствительные к щелочам и окислителям соединения, производные юглона и нафтазарина. Заместителями в их молекулах обычно являются дополнительные гидроксильные или метокси группы либо двухуглеродные боковые остатки этил и ацетил [2].

1.3. Биологическая активность юглона

Юглон обладает бактерицидным действием по отношению к стафилококковым и стрептококковым культурам и действует на туберкулезную палочку человека, благодаря чему некоторое время находил применение в медицинской и ветеринарной практике. Справочник лекарственных препаратов рекомендует применять юглон в качестве неспецифического средства для лечения кожного туберкулеза, а также стафилококковых и стрептококковых заболеваний кожи.

Зудоуспокаивающее и рассасывающее действие юглона оказалось весьма важным при лечении невродермита. Юглон эффективен против стригущего лишая, трихомоноза, виброза, актиномекоза и эпизоотического линфангоита [13].

Есть несколько сообщений об успешном применении юглона для лечения воспалительно-дистрофической формы пародонтоза [14].

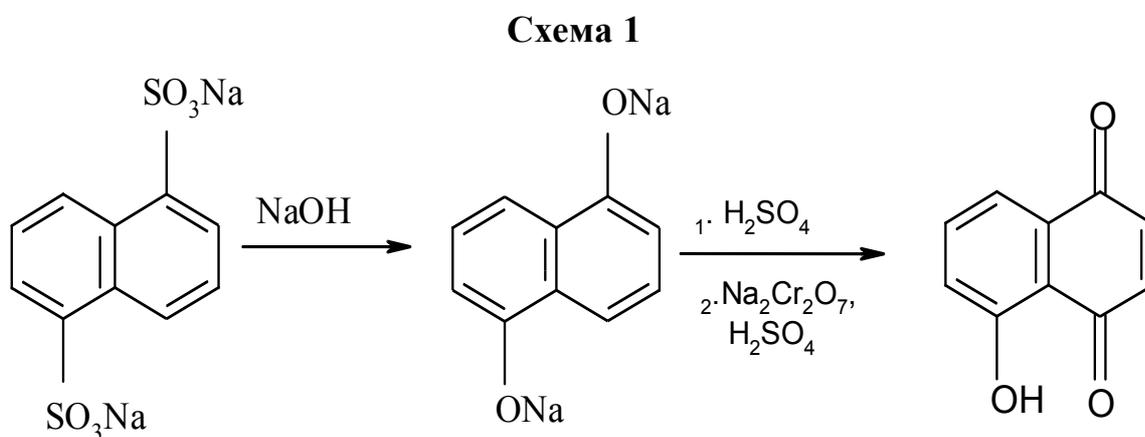
1.4. Способы получения юглона

1.4.1. Окисление оксипроизводных нафталина

α -Нафтол окисляют перекисью водорода, хромовым ангидридом или перманганатом калия при этом получают 2-окси-1,4-нафтохинон (лоусон) с выходом 53-57% [26].

2-Этил- α -нафтол окисляется вначале до 2-этил-1,4-диоксинафталина персульфатом натрия в щелочной среде, затем хлорным железом до 2-этил-1,4-нафтохинона.

Для получения юглона окисляют 1,5-диоксинафталин, получаемый в результате щелочного плавления натриевой соли 1,5-нафталиндисульфокислоты:



Препаративный интерес может представить фотоокисление нафтолов. Несколько десятков лет назад появилась работа [33], в которой сообщается, что для фотосенсибилизированного окисления растворы α -нафтолов (10^{-2} M) в смеси хлористого метилена и метанола (9:1), содержащие метиленовую синь, облучают видимым светом (вольфрамовая лампа) в атмосфере кислорода. Таким путем получены 1,4-нафтохинон (выход 64%), юглон

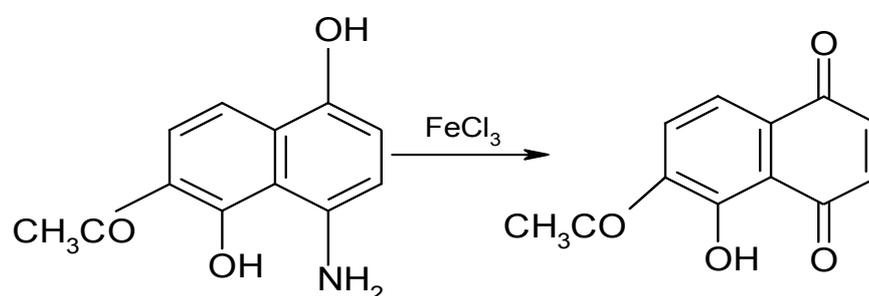
(выход 70%), 5-метокси-1,4-нафтохинон (выход 43%) и 2-окси-1,4-нафтохинон (выход 50%). 1,2-хиноны при этом не образуются. Почти в это же время было показано [27], что надуксусная кислота окисляет 1,5-диоксинафталин в смесь юглона и 5-окси-1,5-нафтохинона; при этом предполагается, что первой стадией реакции является, по-видимому, дегидрирование исходного соединения с образованием высокореакционноспособного 1,5-нафтохинона, который в присутствии избытка окислителя стабилизируется в результате гидроксирования; при этом существенная роль принадлежит последовательности прибавления реагентов: 1,5-диоксинафталин необходимо прибавлять к избытку окислителя, а не наоборот.

1.4.2. Окисление аминопроизводных нафталина

2-Ацетил-1,4-нафтохинон получают окислением 2-ацетил-4-аминонафтола-1 хлорным железом [1].

1,5-Диокси-4-амино-6-ацетилнафталин окисляется хлорным железом в 6-ацетилюглона [6]:

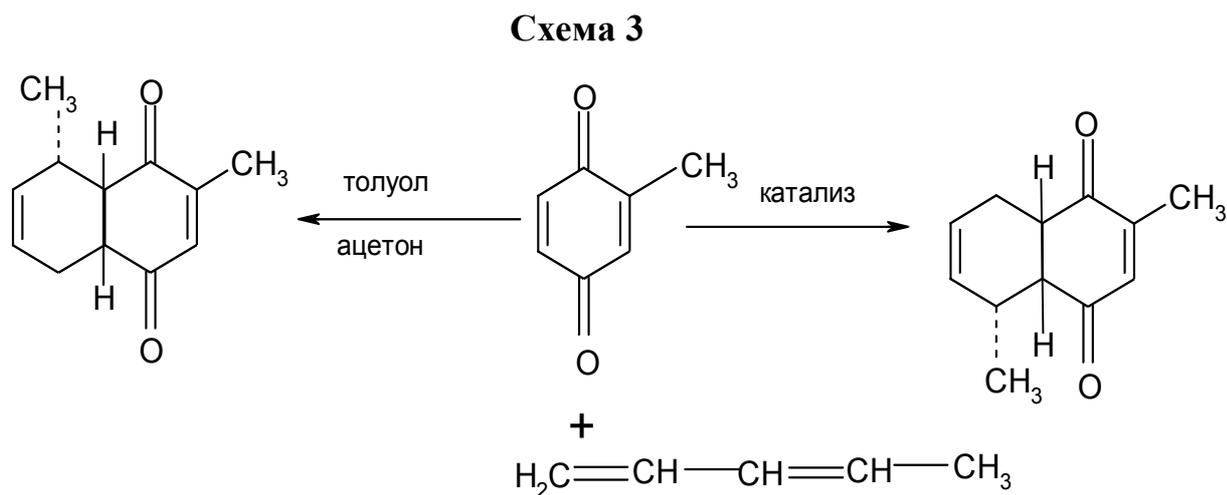
Схема 2



1.4.3. Диеновый синтез

Известно, что для получения 1,4-нафтохинонов в реакцию Дильса-Альдера вводили бензохинон и соответствующий диен с последующим окислением продукта присоединения. Так, например, при взаимодействии бензохинона с хлоропреном образуется 6-хлор-1,4-нафтохинон [24].

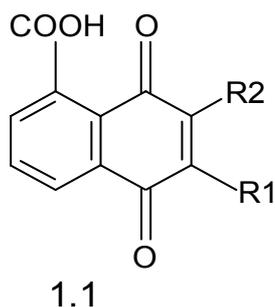
При присоединении 1-замещенных 1,2- и 1,3- диалкилдиенов, а также 1,3-бутадиена к 2,6-диметил-1,4-бензохинону и толухинону по Дильсу-Альдеруметализируется кислотами Льюиса путем образования реакционноспособной соли хинон-кислота, что приводит к изменению ориентации этого процесса [25].



В работе [7] было доказано, что при взаимодействии бензохинона и диметилциклогексадиената можно получать диметилловый эфир 7-оксиюглона.

Так же из работы [32] давно известно, что при взаимодействии винилакриловой кислоты и ее метилового эфира с толухиноном и *p*-бензохиноном в качестве диенофилов образуется соединения типа (1.1)

Схема 4



- а) R=H, R₁=CH₃, R₂=H
- б) R=CH₃, R₁=CH₃, R₂=H
- в) R=CH₃, R₁=H, R₂=CH₃

Однако, в тоже время неожиданно оказалось, что юглон (в смеси с 1,4-нафтохиноном, а также возможно и с продуктами ацетилирования юглона) образуется при взаимодействии бензохинона с тиофеном в присутствии м-хлорнадбензойной кислоты [17].

1.5. Химические превращения

Юглону принадлежит особое место в химии хинонов: фенольный гидроксил увеличивает чувствительность 1,4-нафтохинона по отношению к щелочи и окислителям, что придает некоторые особенности их химическим превращениям.

Юглон легко вступает в реакцию с остатками аминов, а также окисляется и восстанавливается [22].

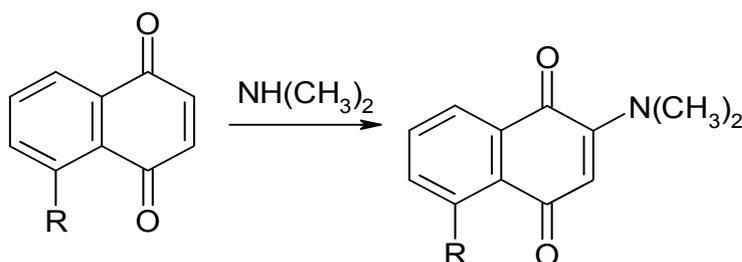
1.5.1. Амино- и нитропроизводные юглона

2-Амино-1,4-нафтохинон представляет собой очень слабое основание, он существует только в аминохиноидной форме при всех значениях pH и не растворяется даже в сильных щелочах.

Многие 2-аминопроизводные 1, 4-нафтохинонов были получены в результате непосредственного взаимодействия хинонов с аминами: 2-этиламино-, 2-пропиламино-, 2-изопропиламино-, 2-бутиламино-1,4-нафтохиноны, обладающие гербицидной активностью [31].

Для получения 2-диметиламиноюглона достаточно перемешать юглол с водным раствором диметиамина [15, 34].

Схема 5



При взаимодействии 2-метил-1,4-нафтохинона с моноэтаноламином получают 3-моноэтаноламино-2-метил-1,4-нафтохинон, но с диаминами образуются различные продукты в зависимости от числа метиленовых групп в мостике между атомами азота: в случае этилендиамина образуется бензохиноксалиновое производное.

Установлено что с тетра-, пента- и гексаметилендиаминами образуются лишь продукты с открытой цепью, которые в кислой среде гидролизуются до 2-метил-3-окси-1,4-нафтохинона [28].

При взаимодействии 1,4-нафтохинона с п-хлоранилином в метаноле в токе воздуха в присутствии катализатора-ацетата меди образуется 2-(п-хлорфениламино)-1,4-нафтохинон [5].

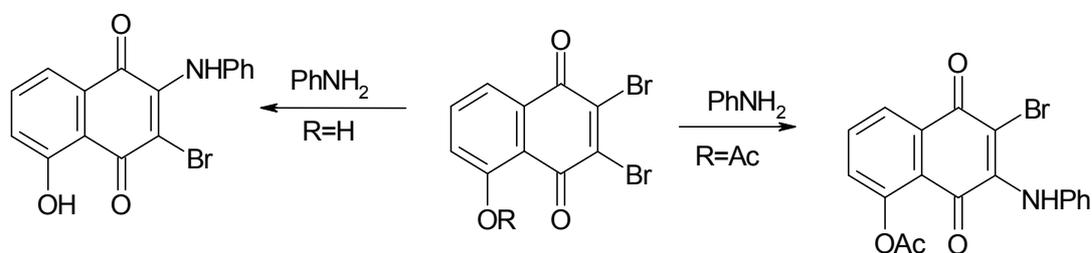
Синтез аминопроизводных 1,4-нафтохинонового ряда включает замещение атомов галогена в соответствующих галогенпроизводных при обработке аминами. 3-Диметиламиноюглол получается при 5-ти минутном кипячении спиртового раствора 3-хлорюглона с водным раствором диметиламина [20, 30].

Аминопроизводные так же легко реагируют с анилином: кипячение 2-хлор-5-ацетокси-1,4-нафтохинона с анилином в спирте в течении 30-ти минут дает 2-хлор-3-анилино-5-ацетокси-1,4-нафтохинон [4]. Этим путем получены следующие соединения: 3-амино-5-ацетокси-1,4-нафтохинон, 2-анилино-6-ацетамино-1,4-нафтохинон [18], 2-анилино-6,8-дибромюглон, 2-анилино-6-бромюглон [16]. 2,3-Дихлор-5-нитро-1,4-нафтохинон с анилином в кипящем спирте превращается в смесь 2-анилино-3-хлор- и 2-хлор-3-анилино-5-нитро-1,4-нафтохинонов [23].

При наличии электроотталкивающего заместителя у C_6 бензольного кольца новый заместитель вступает в положения 2 хиноидного кольца [8].

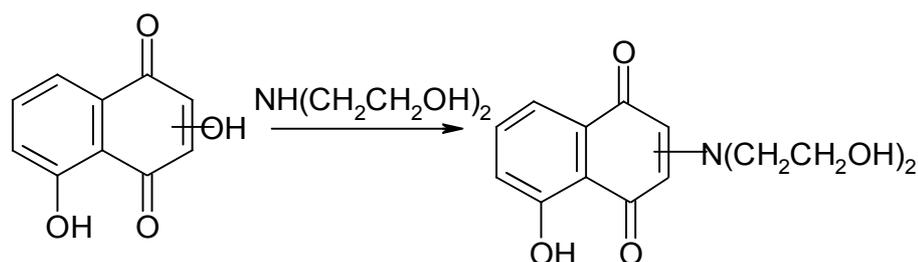
Если в хиноидном кольце положения 2 и 3 заняты одновременно атомами галогена, то замещение определяется природой заместителя в бензольном кольце: 2,3-дибромюглон с анилином превращается в 2-анилино-3-бромюглон, а его ацетат в 3-анилинопроизводное, 2-бром-3-анилино-5-ацетокси-1,4-нафтохинон [27].

Схема 6



2- и 3-Оксиюглоны и некоторые их замещенные в горячем хлороформе легко взаимодействуют с диэтаноламиногруппами [26].

Схема 7



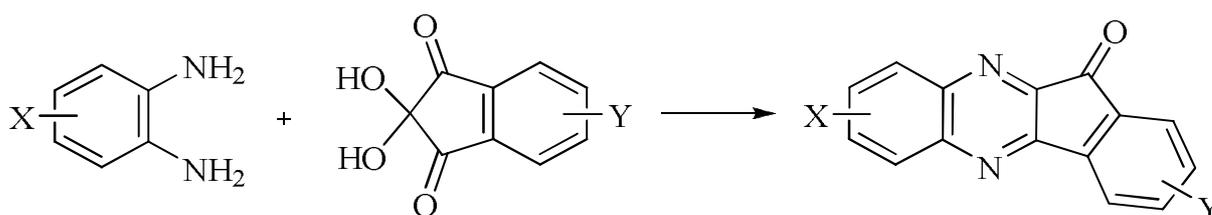
Глава 2. ОБСУЖДЕНИЕ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ДАННЫХ

Как указано в литературном обзоре 5-гидрокси-1,4-нафтохинон, обладает очень высокой реакционной способностью по отношению к различным реагентам. Кроме того, как юглон так и его производные проявляют различные виды биологической активности. В этой связи представлялось интересным изучить отношение аминокислот к юглону к нингидрину. Интерес к изучению этой реакции был обусловлен еще и тем, что нингидрин вступает в реакции как с фенолами, так и с аминами.

2,2-Дигидрокси-1*H*-1,3-инден-1,3(2*H*)-дион (нингидрин) имеет широкую область практического применения. Так, при взаимодействии с первичными аминокислотами нингидрин образует сине-фиолетовый комплекс, известный как пурпур Руэмана [19]. Нингидрин используют в судмедэкспертизе для обнаружения отпечатков пальцев, а также как качественный и количественный реактив при определении первичных аминов и аминокислот.

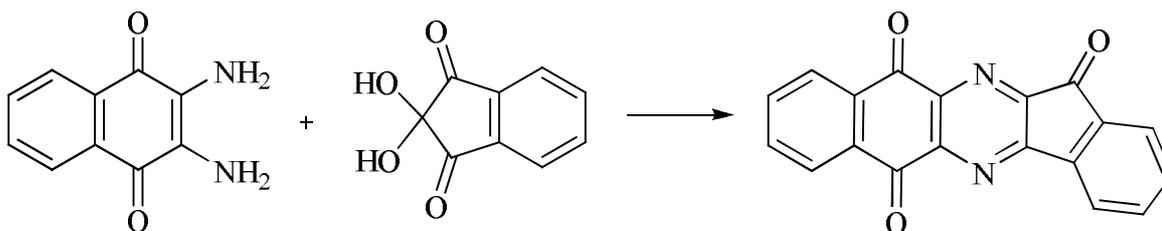
Кроме того, нингидрин является структурным компонентом для формирования сложных гетероциклических систем, обладающих различными ценными свойствами. Например, нингидрин широко используется для формирования азотистых гетероциклов в реакциях с диаминами. Так, путем взаимодействия *орто*-фенилендиаминов с нингидрином синтезирована группа веществ – 11*H*-индено[1,2-*b*]хиноксалин-11-онов (схема 8) [27], обладающих противодиабетической активностью [28].

Схема 8



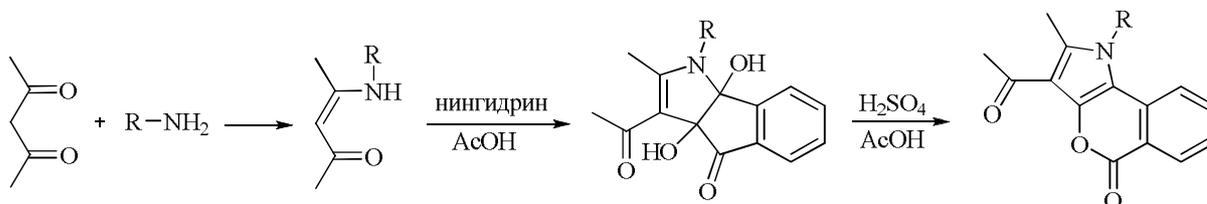
Реакцией 2,3-диамино-1,4-нафтохинона с нингидрином получен 11*H*-бензо[*g*]индено[1,2-*b*]хиноксалино-6,11,13-трион, относящийся к классу тетрациклических гетероциклических соединений и поэтому являющийся перспективным для испытания биологической активности (схема 9) [29].

Схема 9



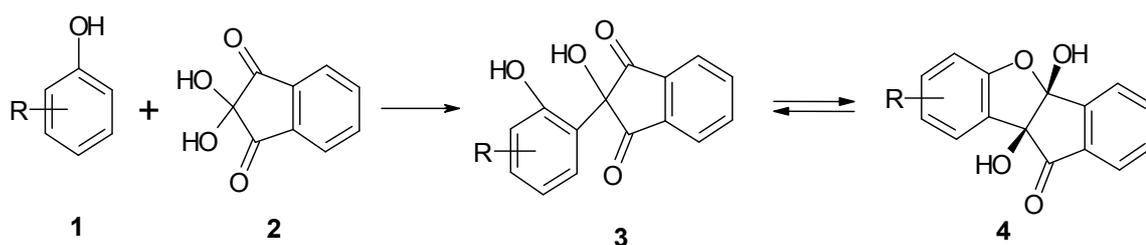
На основе реакции нингидрина с первичными аминами и ацетилацетоном были получены аналоги изокумаринов, обладающих флуоресцентными свойствами. Данные соединения проявляют широкий спектр биологической активности (схема 10) [29].

Схема 10



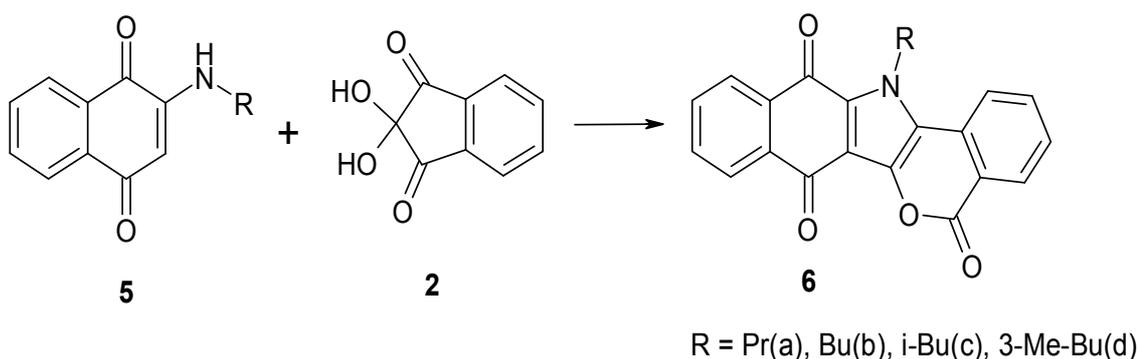
К другим примерам формирования гетероциклических соединений на основе нингидрина относится взаимодействие нингидрина с фенолами, содержащими электронодонорные заместители [19]. Эта реакция протекает с образованием продуктов алкилирования фенолов (1) центральным фрагментом нингидрина (2) в *орто*-положение по отношению к фенольному гидроксилу. Полученные продукты алкилирования (3) находятся в равновесии с полициклическим 1,2-диолом (4) (схема 11).

Схема 11



Недавно сотрудниками кафедры химии КГПУ им. В.П. Астафьева была опубликована работа, посвященная взаимодействию 2-алкиламино-1,4-нафтохинонов (5) с нингидрином (схема 12). Полученные соединения 6 обладают флуоресцентными свойствами и потенциальной биологической активностью [3].

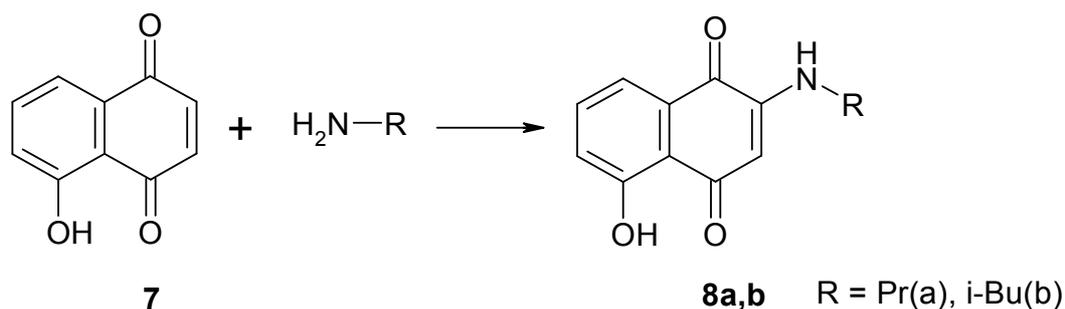
Схема 12



С целью установления диапазона производных хинонов, способных реагировать с нингидрином, нами изучено взаимодействие 2-алкиламино-5-гидрокси-1,4-нафтохинонов (8a,b) с нингидрином.

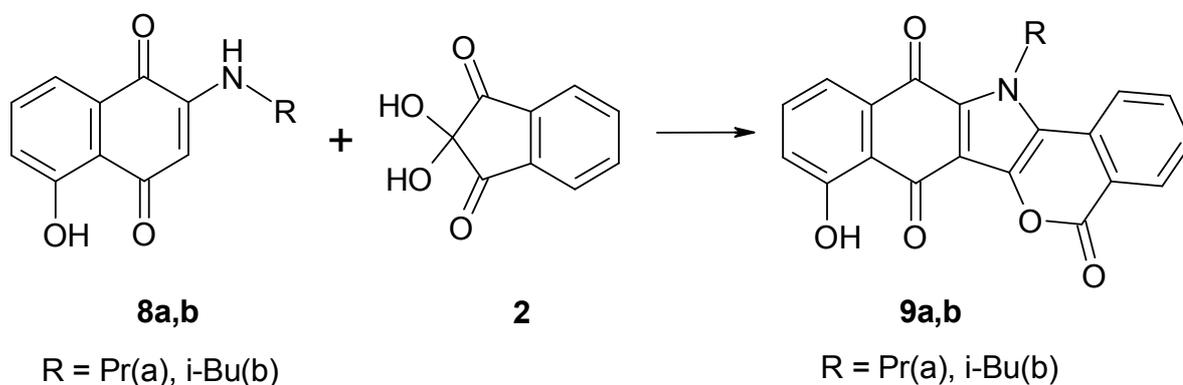
Исходные соединения 8a,b: 2-пропиламино-5-гидрокси-1,4-нафтохинон (8a) и 2-изобутиламино-5-гидрокси-1,4-нафтохинон (8b) были получены реакцией юглона с соответствующими алкиламинами (пропиламин, изобутиламин) (схема 13). Направление протекания реакции аминирования подтверждено данными физико-химических методов анализа продуктов 8a,b.

Схема 13



Обнаружено, что соединения **8a,b** чувствительны к действию нингидрина. 2-Алкиламино-5-гидрокси-1,4-нафтохиноны (**8a,b**) реагировали с нингидрином (**2**) ожидаемым путем (схема 14). Продукты реакции **9a,b** оказались аналогичны соединениям **6**, полученным при взаимодействии 2-алкиламино-1,4-нафтохинонов (**5**) с нингидрином.

Схема 14



Структура всех полученных соединений **8-9** подтверждена данными физико-химических методов анализа: ИК-, ЯМР¹H-спектроскопии, масс-спектрометрии.

На рис. 1 изображен ЯМР¹H-спектр 5-гидрокси-2-изобутиламино-1,4-нафтохинона (**8b**). В слабом поле в области 1-3 м.д. лежат сигналы протонов изобутильной группы, в области 7-8 м.д. наблюдаются сигналы ароматических протонов бензольного кольца. В слабом поле сигнал протона гидроксильной группы находится в области 13.5 м.д.

На рис. 2 приведен ЯМР¹H-спектр 8-гидрокси-13-пропилбензо[*f*]изохромено[4,3-*b*]индол-5,7,12(13*H*)-триона (**9a**). В слабом поле в области 1-5 м.д. лежат сигналы протонов избутильной группы. В области 7-8,5 м.д. лежит группа сигналов семи ароматических протонов бензольных колец. Сигнал протона гидроксильной группы находится в слабом поле в области 12.5 м.д.

Структура соединений **8-9** была также доказана данными ИК-спектроскопии.

Сравнительный анализ ИК-спектров (рис. 3) 5-гидрокси-2-изобутиламино-1,4-нафтохинона (**8b**) и 8-гидрокси-13-пропилбензо[*f*]изохромено[4,3-*b*]индол-5,7,12(13*H*)-триона (**9a**) показывает, что в спектре соединения **8b** в области 3270 см⁻¹ имеется характеристическая полоса валентных колебаний вторичной аминогруппы, в то время как на спектре соединения **9a** такой сигнал отсутствует.

Таким образом, при взаимодействии аминогидрокси-нафтохинонов с нингидрином нами были получены новые гетероциклические производные нафтохинона, перспективные для испытания их биологической активности.

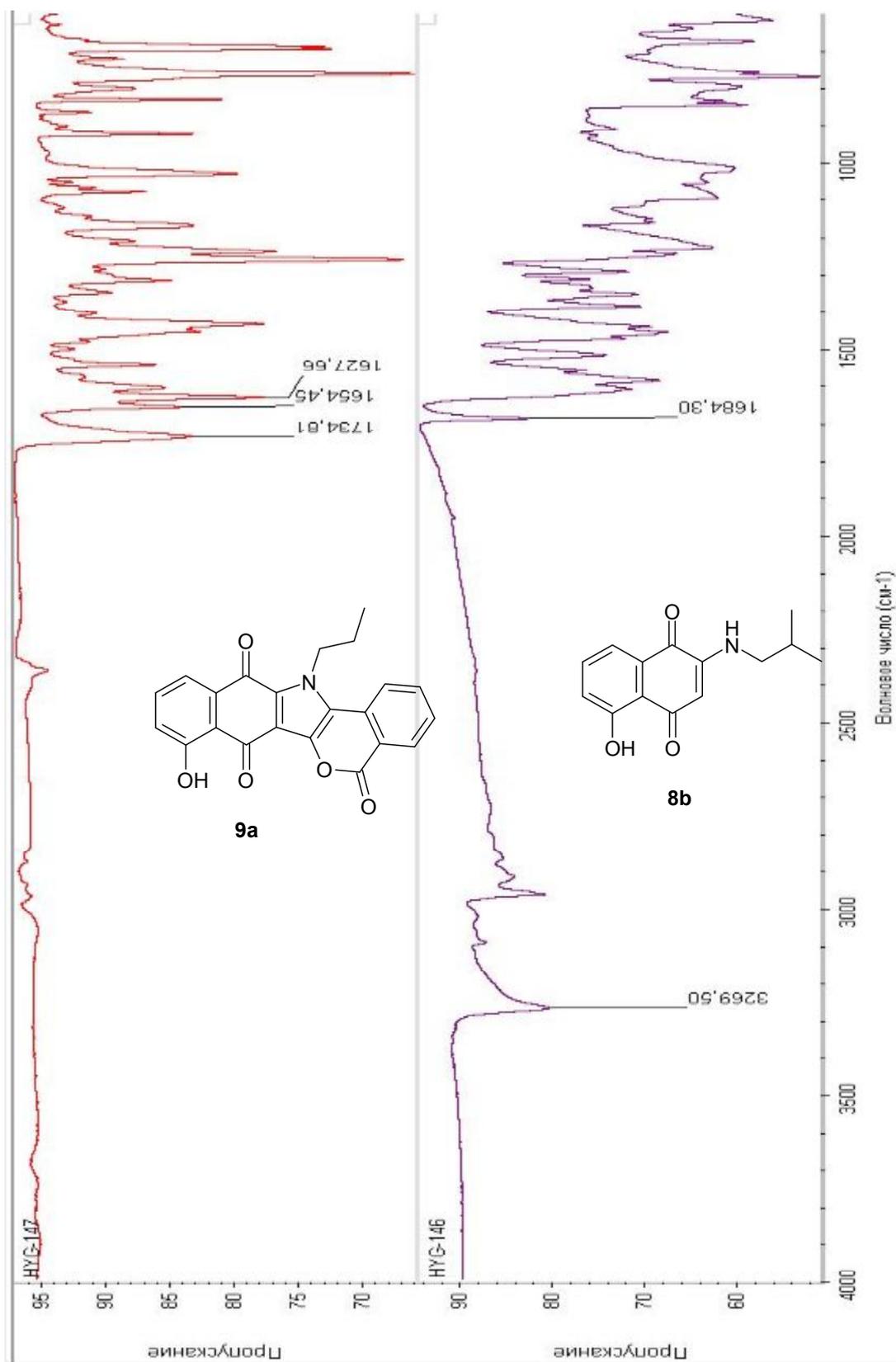
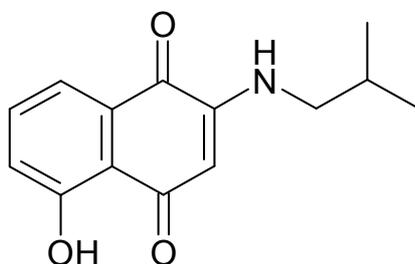


Рис. 3. ИК-спектры 5-гидрокси-2-изобутиламино-1,4-нафтохинона (**8b**) и 8-гидрокси-13-пропилбензо[*f*]изохромено[4,3-*b*]индол-5,7,12(13*H*)-триона (**9a**).

ГЛАВА 3. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР¹H получены на спектрометре Bruker DRX-500 (500МГц) в DMSO-*d*₆, внутренний стандарт – ТМС. Масс-спектры регистрировали на приборе FinniganMAT 8200. Ход реакций и чистоту синтезированных соединений контролировали методом ТСХ на пластинках Silufol с использованием системы растворителей толуол-ацетон, 4:1. Температуры плавления измеряли на микронагревательном столике Voetius.

5-Гидрокси-2-изобутиламино-1,4-нафтохинон (8b).



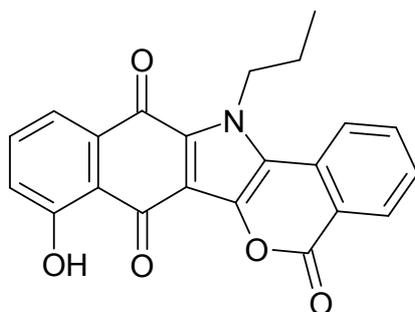
К 3.5 г (0.02 моль) 5-гидрокси-1,4-нафтохинона в 40 мл этанола добавляли по каплям 2.5 мл (0.034 моль) изобутиламина. Реакционную смесь выдерживали при комнатной температуре в течение 3 часов. Об окончании реакции судили по исчезновению исходного соединения методом ТСХ. Разбавляли 200 мл водой. Продукт выделяли экстракцией реакционной смеси трихлорметаном (50 мл*3) с последующим концентрированием до объема 50 мл и очищали методом колоночной хроматографии (элюент – трихлорметан). Т пл. 125°C.

ИК-спектр, ν/cm^{-1} : 3264 (NH), 3090 ($\text{C}_{\text{sp}2}\text{-H}$), 3024 ($\text{C}_{\text{sp}2}\text{-H}$), 2958 ($\text{C}_{\text{sp}3}\text{-H}$), 2916 ($\text{C}_{\text{sp}3}\text{-H}$), 2868 ($\text{C}_{\text{sp}3}\text{-H}$), 1684 (C=O).

Спектр ЯМР¹H (DMSO-*d*₆, δ , м.д., *J*, Гц): 0.90 д (6H, CH₃, *J* 6.8), 1.98 септет (1H, CH, *J* 6.8), 3.05 т (2H, CH₂, *J* 6.8), 5.66 с (1H, H¹), 7.26 дд (1H, H³, *J* 7.9, *J* 1.1), 7.51 дд (1H, H⁵, *J* 7.9, *J* 1.1), 7.57 т (1H, H⁴, *J* 7.9), 8.06 т (1H, NH, *J* 6.3), 13.47 с (1H, OH).

Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн.}}$, %): 245 (62.96) $[M]^+$, 203 (21.72), 202 (100), 189 (12.81), 174 (16.72), 162 (12.51), 121 (12.21), 107 (12.81), 89 (12.71), 43 (18.32), 41 (25.83), 39 (14.11), 27 (14.81). $C_{14}H_{15}NO_3$. M 245.28.

8-Гидрокси-13-пропилбензо[*f*]изохромено[4,3-*b*]индол-5,7,12(13*H*)-трион (9a).



К 0.07 г (0.003 моль) 2-пропиламино-5-гидрокси-1,4-нафтохинона в 2 мл ДМСО прибавляли 0.054 г (0.003 моль) нингидрина и 0.3 мл метансульфо кислоты. Реакционную смесь выдерживали в течение 2 часов при температуры 76°C, затем прибавили 2 мл воды и выпавший осадок отфильтровали. Промывали спиртом, диэтиловым эфиром. Т пл. 283°C.

ИК-спектр, $\nu/\text{см}^{-1}$: 1736 (OC=O), 1652 (C=O), 1627 (C=O).

Спектр ЯМР¹H (DMSO- d_6 , δ , м.д., J , Гц): 1.01 т (3H, CH₃, J 7.4), 1.89 секстет (2H, NCH₂CH₂CH₃, J 7.4), 4.94 уш.с (2H, NCH₂CH₂CH₃), 7.22 д (1H, H¹¹, J 8.0), 7.58 д (1H, H¹, J 7.7), 7.64-7.70 м (2H, H^{2,3}), 7.99 т (1H, H¹⁰, J 7.7), 8.05 д (1H, H⁹, J 8.0), 8.28 д (1H, H⁴, J 7.7), 12.40 с (1H, OH).

Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн.}}$, %): 373 (72.47) $[M]^+$, 344 (33.13), 332 (20.82), 331 (100), 303 (19.92), 43 (20.82), 41 (27.13), 27 (17.82). $C_{22}H_{15}NO_5$. M 373.37.

Глава 4. МЕТОДИЧЕСКАЯ ЧАСТЬ

В завоевании того богатства знаний, которым обладает человечество в области химии, исключительную роль сыграл эксперимент.

4.1. Химический эксперимент: функции, формы, требования

Полноценное изучение химии – науки, базирующейся как на эксперименте, так и на теоретических представлениях, невозможно без параллельного изучения теории и практического освоения экспериментальных методов. Стоит только отойти от правила проведения эксперимента и начать изучать «слова», резко снижается качество знаний, порой, несмотря на внешнее их благополучие. Химический эксперимент выступает и как объект изучения и как средство обучения.

Учебный эксперимент, как правило, должен длиться несколько минут и ограничен рамками урока. Научный эксперимент не имеет строгих ограничений во времени.

Функции химического эксперимента:

1. Познавательная – для усвоения основ химии, постановки и решения практических проблем, выявления значения химии в современной жизни.
2. Воспитывающая – для формирования диалектико-материалистического мировоззрения.
3. Развивающая – для приобретения и совершенствования общенаучных и практических умений и навыков.

Формы школьного эксперимента:

1. Демонстрационный опыт.

2. Лабораторные работы.
3. Практические работы.
4. Экспериментальные задачи.
5. Проблемный практикум.
6. Научный эксперимент.
7. Домашний эксперимент.

Требования к школьному эксперименту

Эксперимент должен быть:

1. Наглядным и выразительным.
2. Доступным для восприятия и убедительным.
3. Воспроизводимым и достоверным.
4. Целесообразным при включении опытов в определенный этап урока.
5. Экологически безопасным.

В своей педагогической практике мной был использован деятельностный подход, в котором эксперимент является важной составляющей. Использование деятельностного подхода в преподавании химии предполагает что:

- знание ученик получает не в готовом виде, а созидает его самостоятельно в результате организованной учителем целенаправленной познавательной деятельности;
- за умениями, навыками, развитием и воспитанием ученика стоит действие.

4.2. Анализ изучения темы «Фенолы» в школьном и вузовском курсе органической химии

На изучение темы «Фенолы» в образовательной программе по дисциплине «Органическая химия» отводится 14 часов, из них 2 часа лекций, 6 часов лабораторных работ, и 8 часов приходится на самостоятельное изучение студентов. В данной теме изучаются следующие понятия: общая характеристика и классификация фенолов; физические свойства и методы синтеза; строение молекулы и химические свойства фенола в сравнении с предельными одноатомными спиртами (кисотно-основные свойства, реакции алкилирования и ацилирования по гидроксильной группе); влияние гидроксильной группы на реакции электрофильного замещения в бензольном кольце (галогенирование, нитрование, сульфирование) [9, 10, 12].

Изучение органической химии в школьном курсе подразделяется на 2 уровня: базовый и профильный. На изучение химии на базовом уровне отводится 1 час в неделю, а изучение на профильном уровне - 2 часа в неделю [11].

Отличие изучения темы «Фенолы» на базовом и профильном уровне состоит в том, что изучение данной темы на профильном уровне подразумевает более углубленное рассмотрение материала, а именно химических свойств фенола, его гомологов, его практического применения. В то время, как на базовом уровне данная тема изучается обзорно.

При этом работа с фенолом в школе запрещена, вещество принадлежит к группе хранения № 7 — вещества повышенной физиологической активности. Фенол — сильный яд! При контакте с кожей фенол (карболовая кислота) в виде водных растворов высокой концентрации сначала резко уменьшает чувствительность кожи, а затем разрушает ее. Действие фенола на организм заключается в основном в разрушении эритроцитов. При

попадании фенола в желудок появляются рвота, понос, в моче обнаруживается гемоглобин. У пострадавшего резко падает температура, появляются судороги, челюсти сильно сжаты. При втирании препарата в кожу (это может произойти, например, при случайном попадании кристаллов фенола в обувь) возможны поражения со смертельным исходом.

При работе с фенолом необходимо защищать глаза очками, а руки — перчатками. Рукава и ворот должны быть плотно застегнуты. Необходимо следить, чтобы кристаллы фенола не попали в обувь. После работы с фенолом следует тщательно вымыть руки с мылом под проточной водой.

Чтобы включить лабораторные опыты по изучению физических и химических свойств фенола, а также решить проблему безопасного проведения химического эксперимента, мною был использован в работе портал Федерального центра информационных образовательных ресурсов (ФЦИОР).

В настоящее время в образовательный процесс любого учебного заведения внедряются новые формы обучения, так или иначе связанные с информационными технологиями. Компьютерные обучающие системы, компьютерные учебники и словари, виртуальные коллективные среды, учебные видеофильмы и звукозаписи – все это примеры электронных образовательных ресурсов, то есть таких образовательных ресурсов, для воспроизведения которых требуется компьютер.

Проект федерального центра информационно-образовательных ресурсов (ФЦИОР) направлен на распространение электронных образовательных ресурсов и сервисов для всех уровней и ступеней образования. Сайт ФЦИОР обеспечивает каталогизацию электронных образовательных ресурсов различного типа.

На данный момент каталог сайта ФЦИОР объединяет более 12 000 электронных учебных модулей, созданных для общего образования, и более 5 000 – ориентированных на профессиональное образование.

Технологическая площадка ФЦИОР представляет собой современный программно-аппаратный комплекс, обеспечивающий надежное хранение образовательных ресурсов, безотказное функционирование сервисов и приложений.

Площадка ФЦИОР используется для размещения сервисов, рекомендованных к использованию образовательными учреждениями:

- сайты школ – сервис, предоставляющий возможность создания и сопровождения сайта учебного заведения с использованием конструктора сайтов;
- электронная почта – сервис, предоставляющий учебному заведению – пользователю сервиса «сайты школ» доступ к электронным почтовым ящикам;
- поддержка пользователей – сервис, ориентированный на решение проблем пользователей, возникающих при использовании ресурсов и сервисов ФЦИОР.
- Портал федерального центра информационно-образовательных ресурсов (ФЦИОР) содержит ресурсы, разработанные специально для поддержки освоения учебных предметов школьниками, и другими категориями учащихся как в ходе учебного процесса, так и самостоятельно для расширения кругозора и углубления знаний. Портал обеспечивает каталогизацию электронных образовательных ресурсов и предоставление свободного доступа к ним учеников и учителей. Ресурсы портала представляют собой законченные электронные учебные модули трёх типов: информационные, практические и контрольные. Информационные модули содержат дополнительную (углублённое изучение) или конкретизирующую (детализированное представление) информацию по конкретным темам учебных предметов. В каталогах портала они обозначены буквой **И**.

Практические модули, кроме информационного компонента, содержат вопросы и задания, связанные с практическим применением получаемых знаний. В каталогах портала они обозначены буквой **П**.

Контрольные модули представляют собой наборы тестовых заданий, которые можно использовать для самопроверки усвоения темы. В каталогах портала они обозначены буквой **К**. Каждый учебный модуль автономен и представляет собой законченный интерактивный мультимедиа продукт, нацеленный на решение определённой учебной задачи. Для воспроизведения учебного модуля на компьютере требуется предварительно установить специальный программный продукт – ОМС-плеер. Портал предлагает 2 варианта ОМС-плеера – для Windows и Linux. Для установки плеера на компьютер нужно скачать и запустить соответствующий установочный файл непосредственно с главной страницы портала (<http://fcior.edu.ru>).

4.3. Конспект урока по теме «Фенолы»

Цель: формирование представлений о взаимном влиянии атомов в молекуле фенола, и на основе его строения прогнозирование свойств и применение производных фенола.

Задачи

Образовательные:

- Изучить состав, строение, свойства и применение фенолов.
- Рассмотреть взаимное влияние атомов в молекуле фенола.
- Используя межпредметные связи, спрогнозировать области применения фенола, его влияние на живые организмы.

Развивающие:

- Продолжить развитие умения устанавливать взаимосвязь между составом, строением и свойствами веществ.
- Продолжить формирование информационных умений через организацию работы с текстом.

Воспитательные:

- Сформировать эмоционально-ценностное отношение к учебной проблеме и качества, необходимые для адаптации в современном информационном обществе.

Тип урока: изучение нового материала.

Оборудования: ноутбук с выходом в сеть Интернет, экран, проектор.

Ход урока

Этап I. Организационный момент

Учитель. Здравствуйте ребята! Сегодня начать урок я предлагаю с просмотра происшествия в дельфинарии на Дальнем Востоке. При просмотре подумайте, в чем причина беспокойства специалистов дельфинария?

Ученики смотрят видеоролик «Как травят дельфинов фенолом» [37].

Учитель. О чем беспокоятся специалисты?

Ученики. На протяжении нескольких лет происходят выбросы ядовитых веществ в Амурский залив, вода из которого попадает в бассейн к животным. Это может стать основной причиной смерти дельфинов. В настоящее время стоит проблема, как заблаговременно избавиться от ядовитых выбросов.

Учитель. Подумайте и вспомните, о каких веществах шла речь? Названия каких веществ вы слышали впервые?

Ученики. В видеоролике говорилось о превышенной концентрации нефтепродуктов и фенола. Вот о феноле хотелось бы узнать больше.

Учитель. Действительно фенол обладает токсичными свойствами, но история его открытия связано совершенно с другими его свойствами.

Вещество было открыто в 1771 году. В 1834 году немецкий химик Фридрих Рунге обнаружил в продуктах перегонки каменноугольной смолы белое кристаллическое вещество с характерным запахом. В 1841 году французский химик-органик Огюст Лоран установил состав этого вещества. Он выяснил, что открытое Ф. Рунге вещество обладает выраженными кислотными свойствами и является производным бензола. Годом позже его

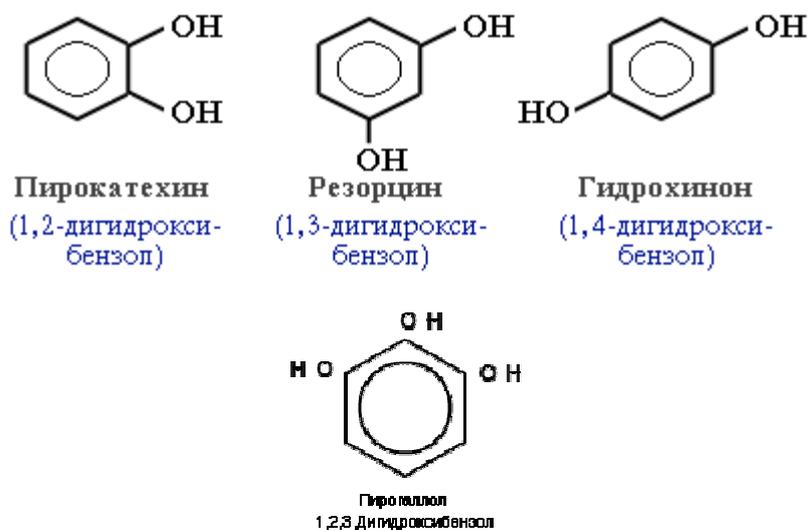
друг и коллега Шарль Фредерик Жерар назвал это вещество фенолом. Фенол- (от греч. Phaino-освещаю, от лат. oleum- масло).

Сегодня мы изучим его состав, строение, свойства и применение.

Этап II. Изучение нового материала

Учитель. Давайте посмотрим на структурные формулы представителей класса фенолов и найдем их общий признак.

Классификация фенолов



Учитель. В чем сходство этих веществ?

Ученики. Наличие бензольного кольца.

Учитель. В чем отличие этих веществ?

Ученики. Разное число гидроксигрупп.

Учитель. В зависимости от числа гидроксигрупп различают одно-, двух-, трехатомные фенолы.

Учитель. Какое бы вы дали определение классу фенолов, используя данные об их общих признаках?

Ученики. Фенолы – производные ароматических углеводородов, в молекулах которых гидроксильная группа (-ОН) непосредственно связана с атомами углерода в бензольном кольце. У фенолов атомы углерода в бензольном кольце принято обозначать цифрами от 1 до 6, начиная с атома углерода, связанного с ОН группой.

Учитель. Составим гомологический ряд фенолов. Как вы считаете, куда будет встраиваться гомологическая разность— CH_2 -? Может ли изменяться число атомов углерода в бензольном кольце?

Ученики. Так как в бензольном кольце может быть только 6 атомов углерода, следовательно, у гомологов будут радикалы, соединенные с атомам углерода в бензольном ядре.

Учитель. В связи с особенностями строения у фенолов возможны 2 типа изомерии: изомерия положения заместителей в бензольном кольце и изомерия боковой цепи (строения алкильного радикала и числа радикалов). Для фенолов широко используют тривиальные названия, сложившиеся исторически. В названиях замещенных моноядерных фенолов используются также приставки орто-, мета- и пара-, употребляемые в номенклатуре ароматических соединений. Для более сложных соединений нумеруют атомы, входящие в состав ароматических циклов и с помощью цифровых индексов указывают положение заместителей.

Родственник фенола – крезол – это смесь трех метильных производных фенола (о-крезол, м-крезол, п-крезол)

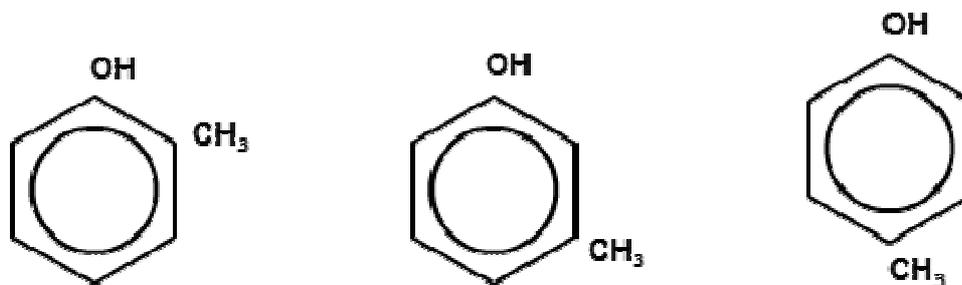


Рисунок 2. Виды крезолов

Сегодня мы с вами подробно изучим строение и свойства простейшего представителя – фенола.

Далее учащиеся самостоятельно работают с OMS Module file «Фенол», в котором рассказывается о строении молекулы фенола.

Текст сопровождения: Рассмотрим как фенильная группа C_6H_5 - и гидроксигруппа— OH взаимно влияют друг на друга. Неподделенная

электронная пара атома кислорода притягивается р-электронным облаком бензольного кольца, из-за чего связь в гидроксиле О–Н сильно поляризуется, поэтому фенол проявляет кислотные свойства сильнее, чем вода и спирты. В бензольном кольце нарушается симметричность электронного облака, электронная плотность повышается в положении 2, 4, 6. Это делает более реакционноспособными связи С–Н в положениях 2, 4, 6 или орто– и пара–положениях бензольного кольца.

Затем учащиеся смотрят видефрагмент «Физические свойства фенола».

Текст сопровождения: Большинство одноатомных фенолов при нормальных условиях представляют собой бесцветные кристаллические вещества с невысокой температурой плавления и характерным запахом. Фенолы малорастворимы в воде, хорошо растворяются в органических растворителях, токсичны, при хранении на воздухе постепенно темнеют в результате окисления.

Учитель. Что узнали о физических свойствах фенола?

Ученики. Фенол способен вызывать ожоги и является антисептиком.

Простейший представитель – фенол бесцветное кристаллическое вещество, которое на воздухе окисляется и становится розовым, при обычной температуре ограниченно растворяется в воде, выше 66 °С смешивается с водой в любых соотношениях. Водный раствор фенола называют карболовой кислотой. Фенол – токсичное вещество.

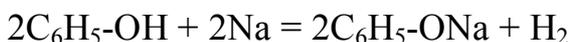
Учитель. Действительно, фенол ядовит. Вызывает нарушение функций нервной системы. Пыль, пары и раствор фенола раздражают слизистые оболочки глаз, дыхательных путей, кожу. Попадая в организм, он быстро всасывается даже через неповрежденные участки кожи и уже через несколько минут начинает воздействовать на ткани головного мозга. Сначала возникает кратковременное возбуждение, а потом и паралич дыхательного центра. Даже при воздействии минимальных доз фенола наблюдается чихание, кашель, головная боль, головокружение, бледность, тошнота,

упадок сил. Тяжелые случаи отравления характеризуются бессознательным состоянием, синюхой, затруднением дыхания, нечувствительностью роговицы, скорым, едва ощутимым пульсом, холодным потом, нередко судорогами.

Затем учащиеся самостоятельно изучают OMS Module file «Фенол», из которого учащиеся узнают о химических свойствах фенола [36].

Текст сопровождения: Кислотные свойства бензола

- С активными металлами (просмотр видео <http://files.school-collection.edu.ru/dlrstore/2902f1c7-622b-d84b-fce5-f652d1cc81f7/0062.wmv> – взаимодействие фенола с натрием)



- Со щелочами (просмотр видео <http://files.school-collection.edu.ru/dlrstore/0caf7a8d-7397-1c33-1bd0-904de4c907dc/46.wmv> – взаимодействие фенола с гидроксидом натрия)



Учитель. Какие свойства фенол проявляет, когда вступает во взаимодействие с металлами и щелочами?

Ученики. Фенолы проявляют кислотные свойства.

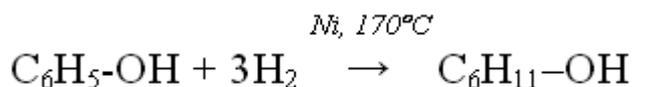
Учитель. Кислотные свойства у фенолов выражены ярче, чем у предельных спиртов. По кислотным свойствам фенол превосходит этанол в 106 раз. При этом во столько же раз уступает уксусной кислоте.

Далее учащиеся самостоятельно изучают с помощью OMS Module file «Фенол» об ароматических свойствах фенола.

Текст сопровождения: Взаимное влияние атомов в молекуле фенола проявляется в большей реакционной способности бензольного ядра. Гидроксигруппа повышает электронную плотность в бензольном кольце в орто– и пара-положениях, поэтому фенол значительно активнее бензола вступает в реакции замещения в бензольном ядре.

- Нитрование. При использовании концентрированной азотной кислоты HNO_3 образуется 2,4,6-тринитрофенол (пикриновая кислота).

- Гидрирование фенола



Учитель. Фенол можно распознать с помощью качественных реакций.

Учащимися выполняется работа по теме «Качественная реакция на фенолы – обесцвечивание бромной воды» в виртуальной лаборатории с помощью OMS Modulefile «Качественная реакция на Фенол» [35, 38].

Текст сопровождения: Фенол легко при комнатной температуре взаимодействует с бромной водой с образованием белого осадка 2,4,6-трибромфенола (просмотр видео <http://files.school-collection.edu.ru/dlrstore/93fcbfc1-6dcb-1649-d4d9-7f5f264e89eb/47.wmv> – взаимодействие фенола с бромной водой).

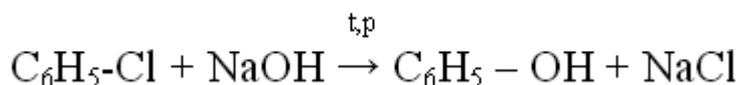
- Взаимодействие с хлоридом железа (III) – фиолетовое окрашивание (просмотр видео <http://school-collection.edu.ru/catalog/res/d7779891-8cff-11db-b606-0800200c9a66/view/> – качественная реакция на фенол)



Получение фенола

Кумольный способ получения фенола был разработан советскими учеными Сергеевым П.Г., Удрисом Р.Ю., Кружаловым Б.Д. в 1949 г. Преимуществом этого метода является безотходная технология, так как выход полезных продуктов составляет > 99% и экономичность. Сегодня кумольный способ используется как основной в мировом производстве фенола.

Из галогенбензолов



- Сплавлением солей ароматических сульфокислот с твёрдыми щелочами



Применение фенолов

Текст сопровождения: Фенолы применяются в производстве синтетических смол, пластмасс, полиамидов, лекарственных препаратов, красителей, поверхностно-активных веществ, антиоксидантов, антисептиков и взрывчатых веществ.

Этап III. Рефлексивная деятельность

Учащиеся решают тест ресурса OMS Module file «Тест «Фенол», который помогает определить уровень усвоения знаний по теме «Фенолы».

Этап IV. Информация о домашнем задании

Прочитать параграф 23. Изучить дополнительную информацию по теме «Фенолы» http://files.school-collection.edu.ru/dlrstore/d7779894-8cff-11db-b606-0800200c9a66/index_mht.htm

Заключение

По проделанной работе можно сделать следующие **выводы**:

1. Проведен анализ литературных данных о свойствах 5-гидрокси-1,4-нафтохинона (юглона) и 2-аминоюглонов.
2. Найдено, что реакция юглона с алифатическими аминами приводит к образованию соответствующих 5-гидрокси-2-алкиламино-1,4-нафтохинона.
3. Установлено, что реакция нингидрина с 2-пропиламино- или 2-изобутиламиноюглоном приводит к образованию в качестве единственного продукта соответствующие 8-гидрокси-13-алкилбензо[*f*]изохромено[4,3-*b*]индол-5,7,12(13*H*)-трионы.
4. Структура полученных продуктов реакций подтверждена данными физико-химических методов анализа: ИК-, ЯМР¹H-спектроскопии, масс-спектрометрии.
5. Проведен анализ темы «Фенолы» в школьном и вузовском курсе органической химии.
6. Разработан конспект урока по теме «Фенолы».

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ И ЛИТЕРАТУРЫ

1. Гециу М.М., Царанова Т.В., Кологанов Ю.Д.. Авт. свид. СССР, № 390064 (1973) . Бол. изобр., 1973. - № 30.
2. Горностаев Л.М. Избранные главы химии хинонов и хиноидных соединений: монография / Краснояр. гос. пед. ун-т им. В.П. Астафьева. – Красноярск, 2013.- 156 с.
3. Горностаев Л.М., Халявина Ю.Г., Кузнецова А.С., Фоминых О.И., Тропина Д.А., Мурашова Е.В., Замилацков И.А., Чернышев В.В Синтез 13-алкилбензо[f]изохромено[4,3-b]индол-5,7,12(13H)-трионовреакцией 2-алкиламино-1,4-нафтохиноновсингидрином // ЖОрХ, 2016. Т. 52. № 1. С. 80-86.
4. Гринев А.Н., Грецкая Г.Я. и др. Авт. свид. СССР, 1976ю- № 522170.
5. Диморчогляню Б.Л. Совершенствование технологий производства юглона и биологические испытания его новых форм. автореф.канд.дис., Ереван, 1974.
6. Комов В. П. Биохимия: учебник для академического бакалавриата / В. П. Комов, В. Н. Шведова; подобщ. ред. В. П. Комова. — 4-е изд., испр. и доп. — М.: Издательство Юрайт, 2014. — 640 с.
7. Перекалин В.В., Сегалин З.С. а. ЖОрХ, 1954. - 24, С. 683.
8. Покровский В. И. Медицинская микробиология \ подред. В. И. Покровского. – 2 изд., испр. – М.: ГЭОТАР-МЕД, 2004. – 768 с.
9. Травень В.Ф. Органическая химия: учебное пособие для вузов: в 3т. ТП / В.Ф. Травень. – 2-еизд., перераб. – М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2013.- 517 с.
- 10.Травень В. Ф. Органическая химия: учебник для вузов; в 2 т. / В. Ф. Травень. - М.: ИКЦ «Академкнига», 2004.- 582 с.
- 11.Химия. 10 класс. Базовый уровень. Кузнецова Н.Е., Гара Н.Н. – М.: Вентна-Граф,2012. 288 с.
- 12.Химия в действии. В 2 ч. Фримантл М. М.: Мир, 1998 – 528 с., 620 с.

13. Шемякин М.М., Хохлов А.С., Колосов М.Н., Бергельсон Л.Д., Антонов В.К. Химия антибиотиков. М., Изд-во АН СССР, 1961.
14. Щербановский Л.Р., Нилов Г.И., Растительные ресурсы, 1969. – 581 с.
15. Aiberola A., Guenther M.A., M.Lora- Tamayo, Soto J.L. Anales Real. Soc. Espan., Fis.Quim (Madrid), 1966. - B62, 421.
16. Astiel B.D., Roberts J.C.. J.Chem.soc., 3302, 1954.
17. Birch A.J., Butter D.N., Siddal J.B., J.Chem.Soc., 1953.- C. 2941.
18. Bruca D.B., Thomson R.H., J.Chem.Soc., 1955. - 1088.
19. Bullington J.L., Dodd J.H. Synthesis of Tetrahydroindeno[1,2-b]indol-10-ones and Their Rearrangement to [2]Benzopyrano[4,3-b]indol-5-ones // J. Org. Chem., 1993, 58, 4833-4836.
20. Bycroft B. W., Roberts J.C.. J. Chem. Soc., 1962. - 2063.
21. Cassebaum H. Die Stellung der Arbeiten von J. B. Dumas (1800—1884) und A. Strecker (1822—1871) in der Entwicklung des Periodensystems — NTM, Schriftenreihe für Geschichte der Naturwissenschaften, Technik und Medizin, Leipzig, 1971. Bd. 8.S. 46—57.
22. Farina F., Lora- Tamayo M., Soares C.. Anales Real. Soc. espan. Fis. Quim. (Madrid), 1963.- C. 859.
23. Garden J.F., Thomson R.H.. J.Chem.soc., 1957 – C. 2483.
24. Griffiths J., Chu K.Y., Hawkins C.. Chem. Commun., 1976. - C. 676.
25. Grundmann C.. Synthesis, 1977. – C. 644.
26. Jain A.C., Seohadri T.R., Soient J.. and Indust. res., 1954. - № 13, C. 756.
27. Ishii H., Hanaoka T., Asaka T., Harada Y., Ikeda N. Tetrah., 1976. - 32, C. 2693.
28. Poriasamy M., Vive M. Kananda Bhatt. Synthesis, 1977. – C. 330.
29. Reddy H.R., Reddy C.V.S., Subashini R., Roopan S.M. Fluorescent and antioxidant studies of effectively synthesized isochromenopyrrolone analogues // RSC Adv., 2014, 4, pp 29999-30003.
30. Seto H., Yonehara H.. Tetr.Lett., 1977 – C. 487.
31. Soares C.. Rev.Real. acad. ClinsFis. Nat.(Madrid), 1963. - №57, C.385.

32. Stojanac Z., Dickinson R.A., Stojanac N., Woznov R.J., Valenta Z.. Canad.J.Chem., 1975. - 53, С. 616.
33. Teuber H.J., Gotz N.. Chem.Ber., 1953.- 86, С.1036.
34. Torsell K.. Acts Chem.Scand., 1966. - B30, С.353.
35. Взаимодействие фенола с бромной водой натрия [электронный ресурс] URL: <http://files.school-collection.edu.ru/dlrstore/93fcbfc1-6dcb-1649-d4d9-7f5f264e89eb/47.wmv> (дата обращения: 03.05.2016).
36. Взаимодействие фенола с гидроксидом натрия [электронный ресурс] URL: <http://files.school-collection.edu.ru/dlrstore/0caf7a8d-7397-1c33-1bd0-904de4c907dc/46.wmv> (дата обращения: 03.05.2016).
37. Видеосюжет о дельфинах [электронный ресурс] URL: http://www.vesti.ru/only_video.html?vid=120542&asf=1&path2=http%3A%2F%2Fwww.vesti.ru%2Fv.aspx%3Fvid%3D120542http://files.school-collection.edu.ru/dlrstore/2902f1c7-622b-d84b-fce5-f652d1cc81f7/0062.wmv (дата обращения: 03.05.2016).
38. Качественная реакция на фенол [электронный ресурс] URL: <http://school-collection.edu.ru/catalog/res/d7779891-8cff-11db-b606-0800200c9a66/view/> (дата обращения: 03.05.2016).