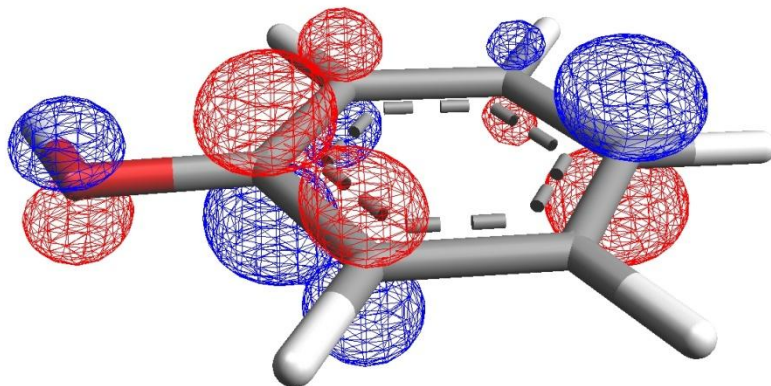
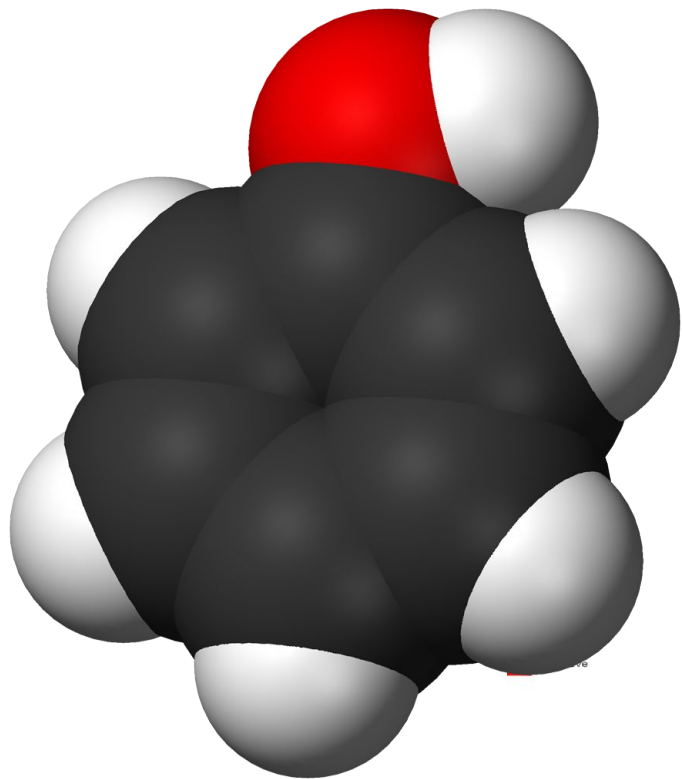
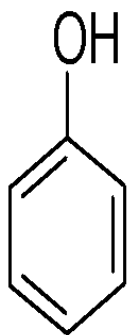


***Студент – это не сосуд,
который надо
наполнить, а факел,
который надо зажечь***
Л. Арцимович

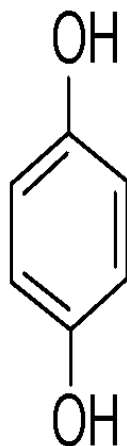
Фенолы



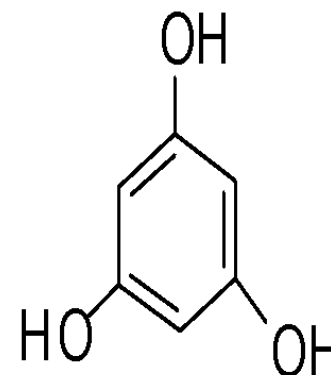
Номенклатура



Фенол,
одноатомный фенол



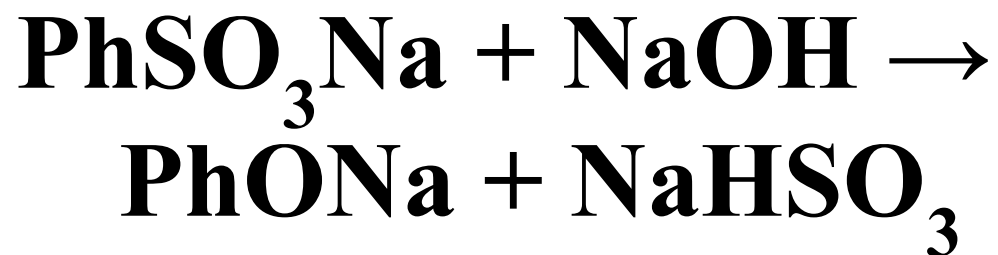
Гидрохинон,
двухатомный фенол



Флороглюцин,
трехатомный фенол

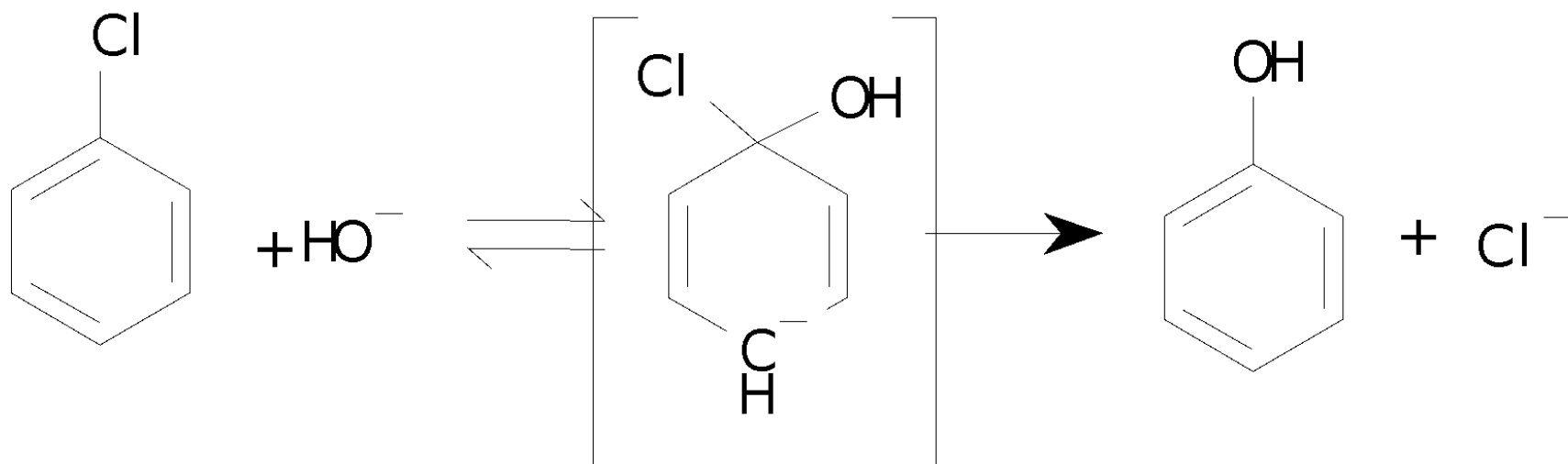
Способы получения фенола

- Сплавлением натриевой соли бензолсульфокислоты с гидроксидом натрия



Способы получения фенола

- Гидролиз галогенсодержащих бензолов

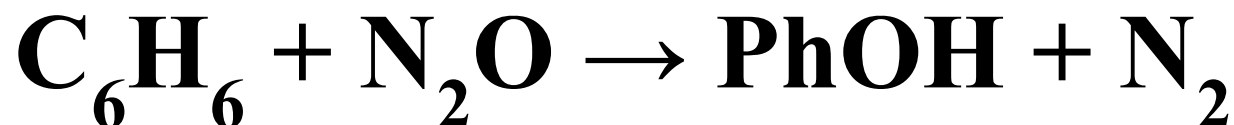


Способы получения фенола

- Из солей диазония

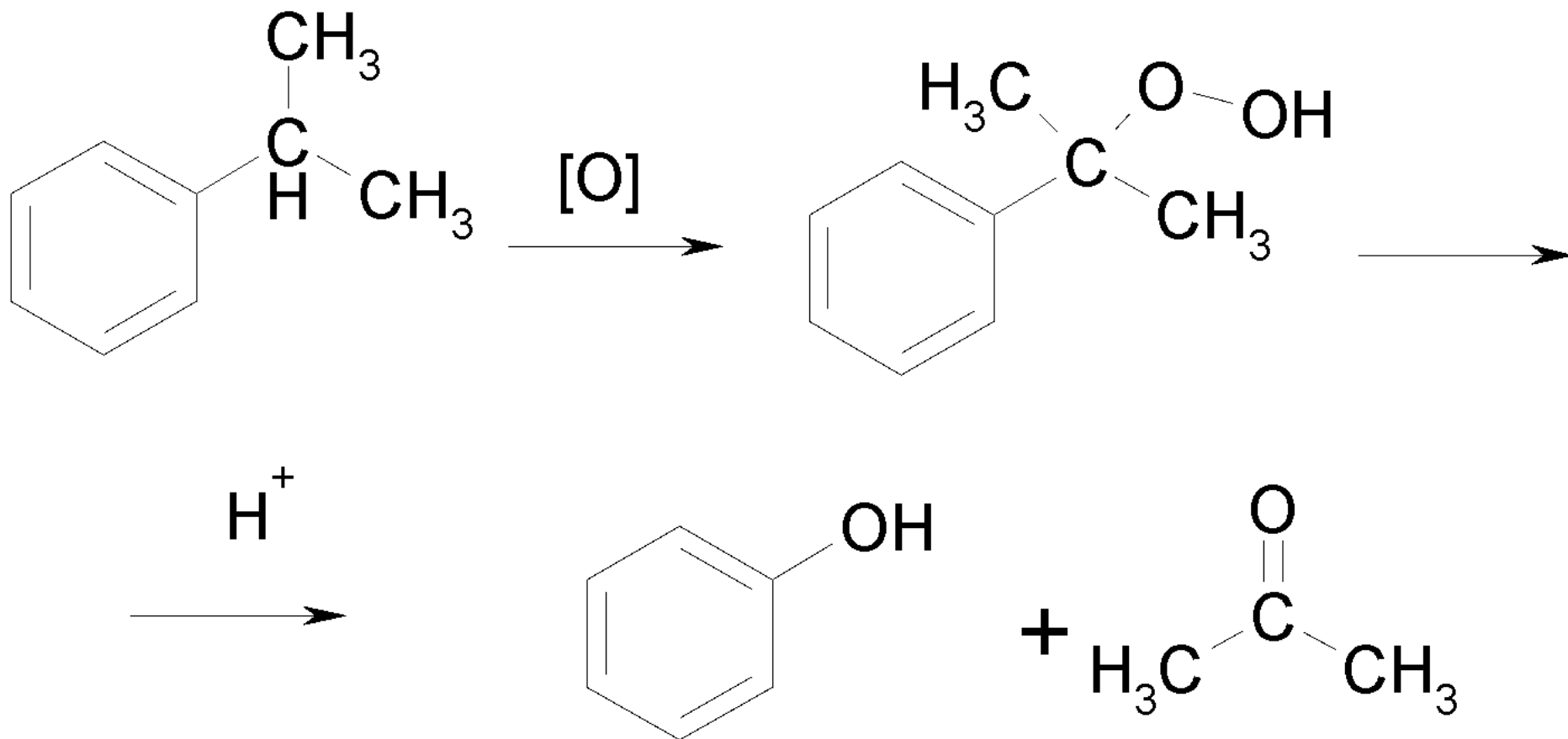


- Из бензола

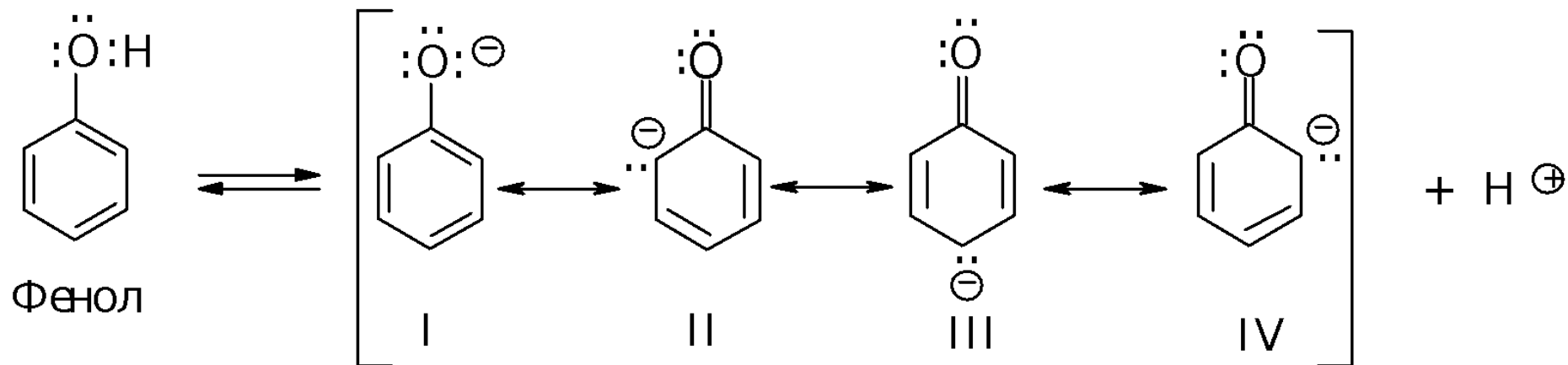


Способы получения фенола

- Кумольный метод



Кислотность

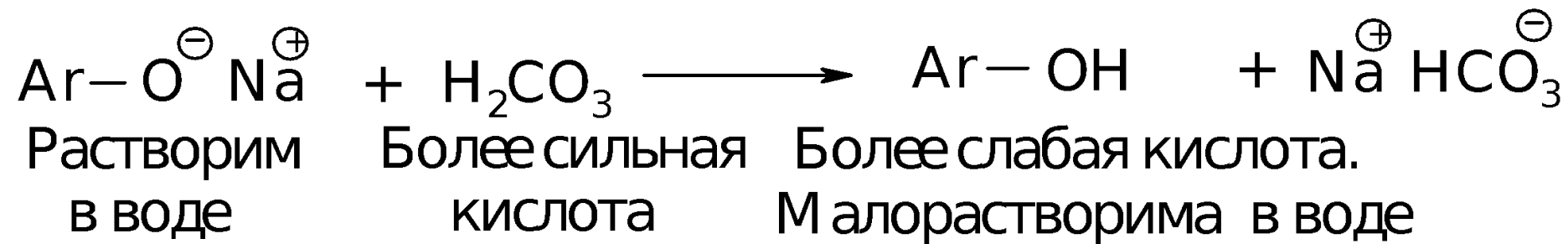
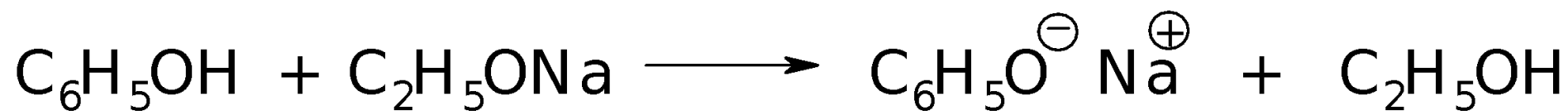
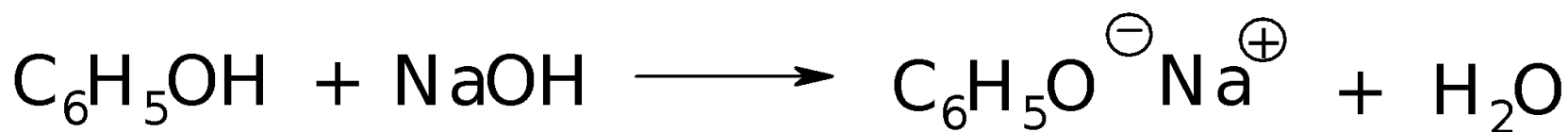


Заряд делокализован

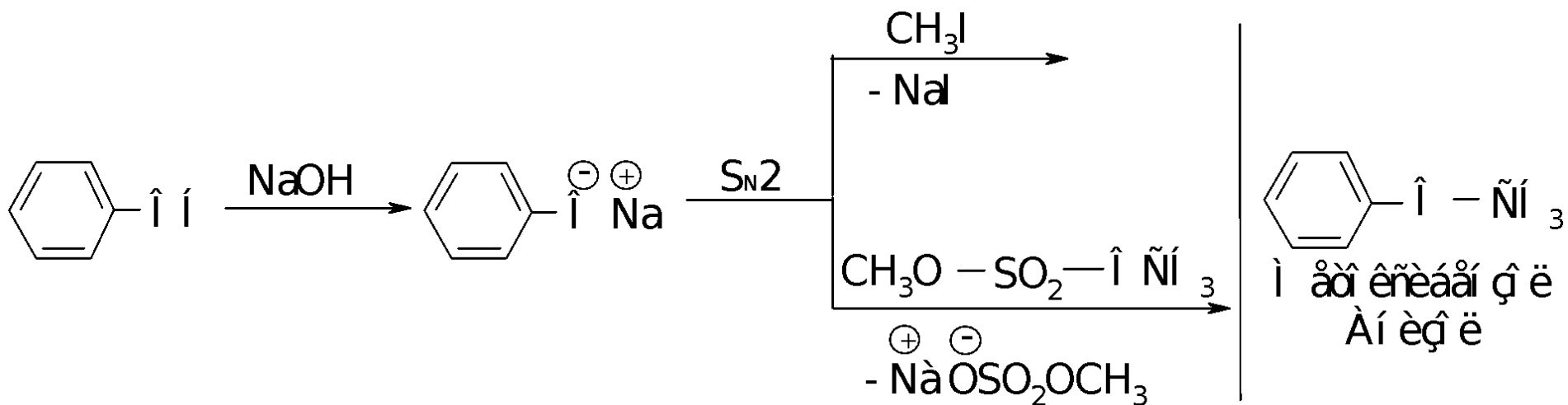
Более слабое основание

Более сильная
кислота

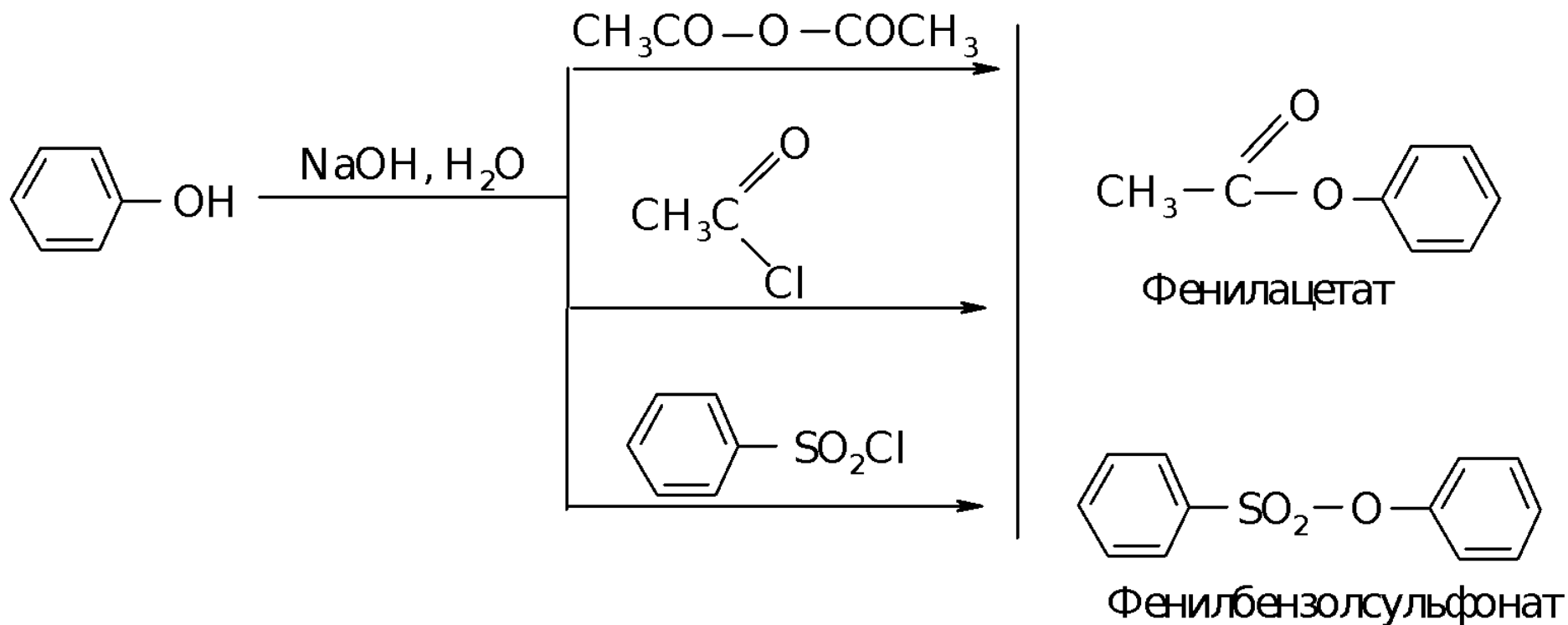
Свойства фенолов



Реакция Вильямсона



Образование сложных эфиров

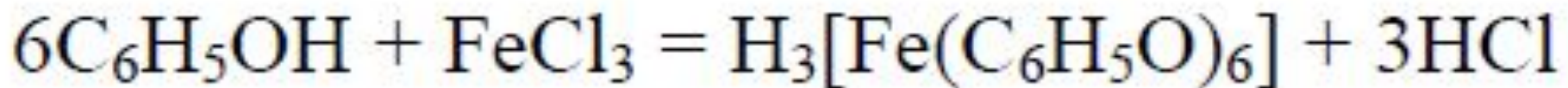


Свойства фенолов

- Фенольные соединения взаимодействуют с хлоридом железа (III) и образуют характерные **цветные комплексы** (качественная реакция)

Свойства фенолов

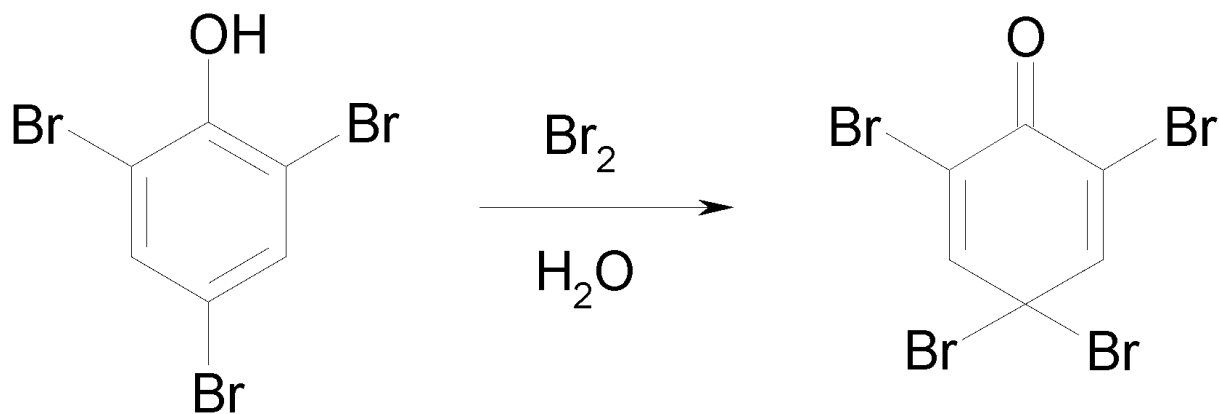
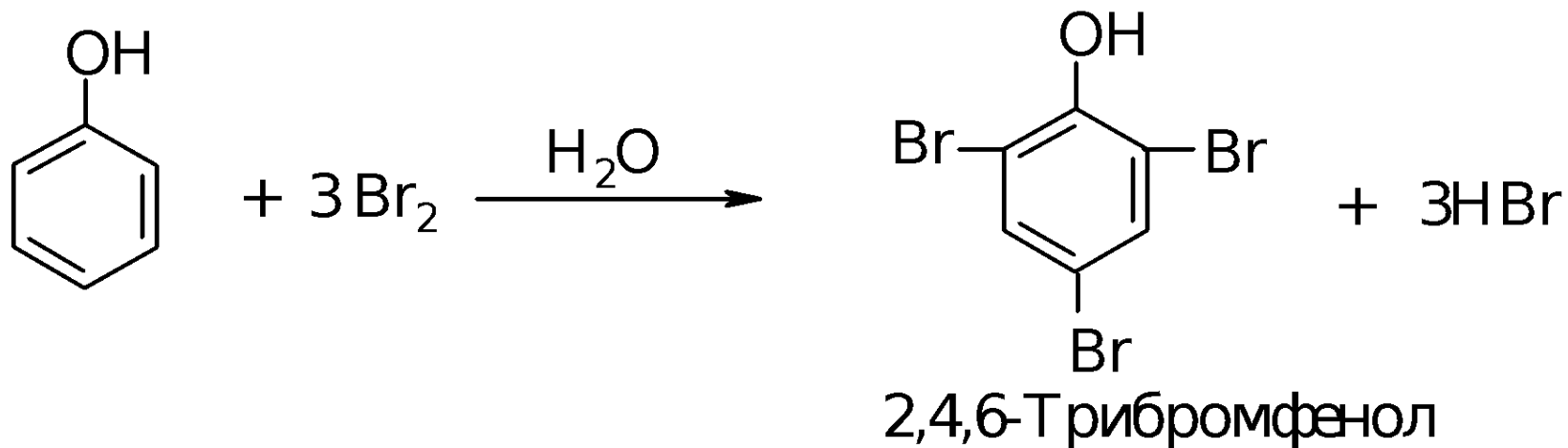
- ***фенол*** окрашивает в ***красно-фиолетовый*** цвет, ***крезол*** - в ***синий***, ***резорцин*** - в ***темно-фиолетовый***



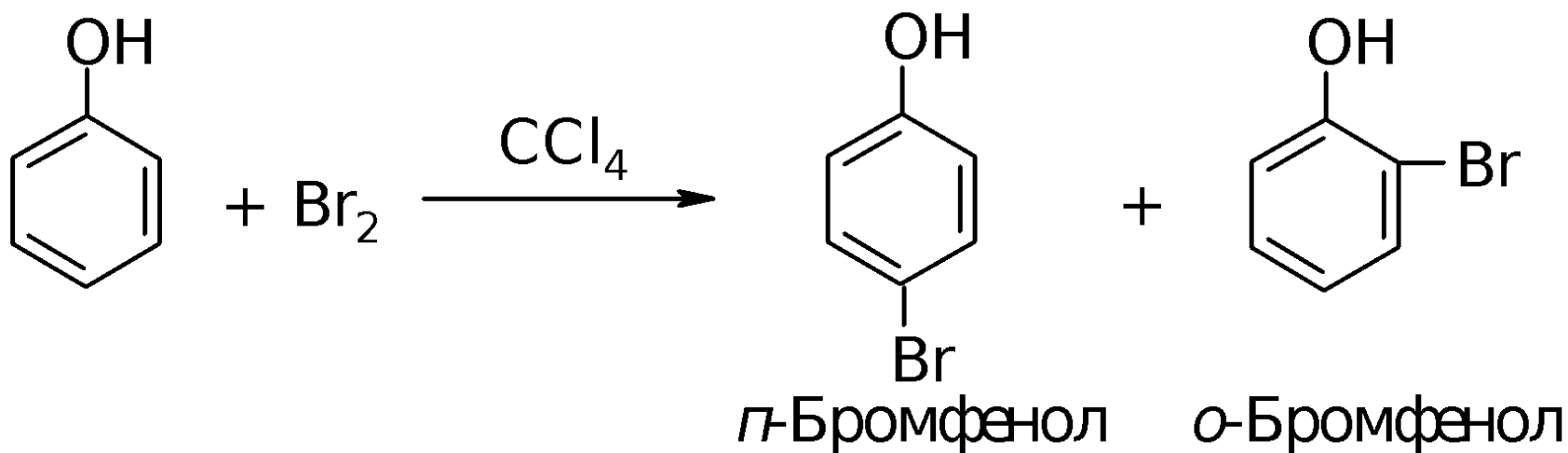
Фенолы

**Электрофильное замещение
в ароматическом ядре**

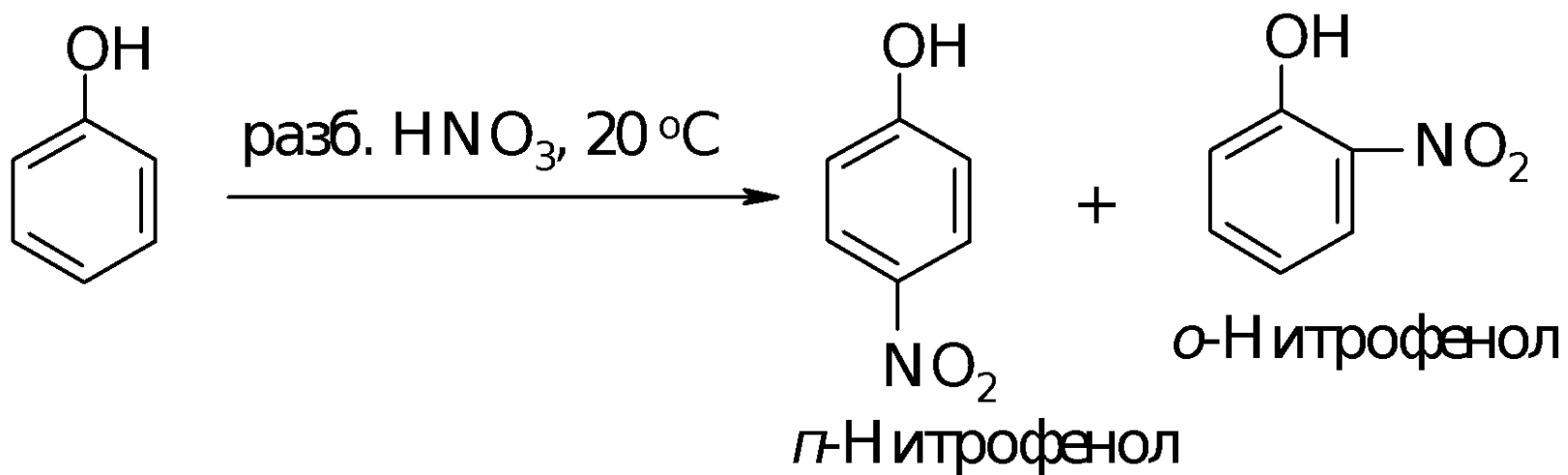
Галогенирование



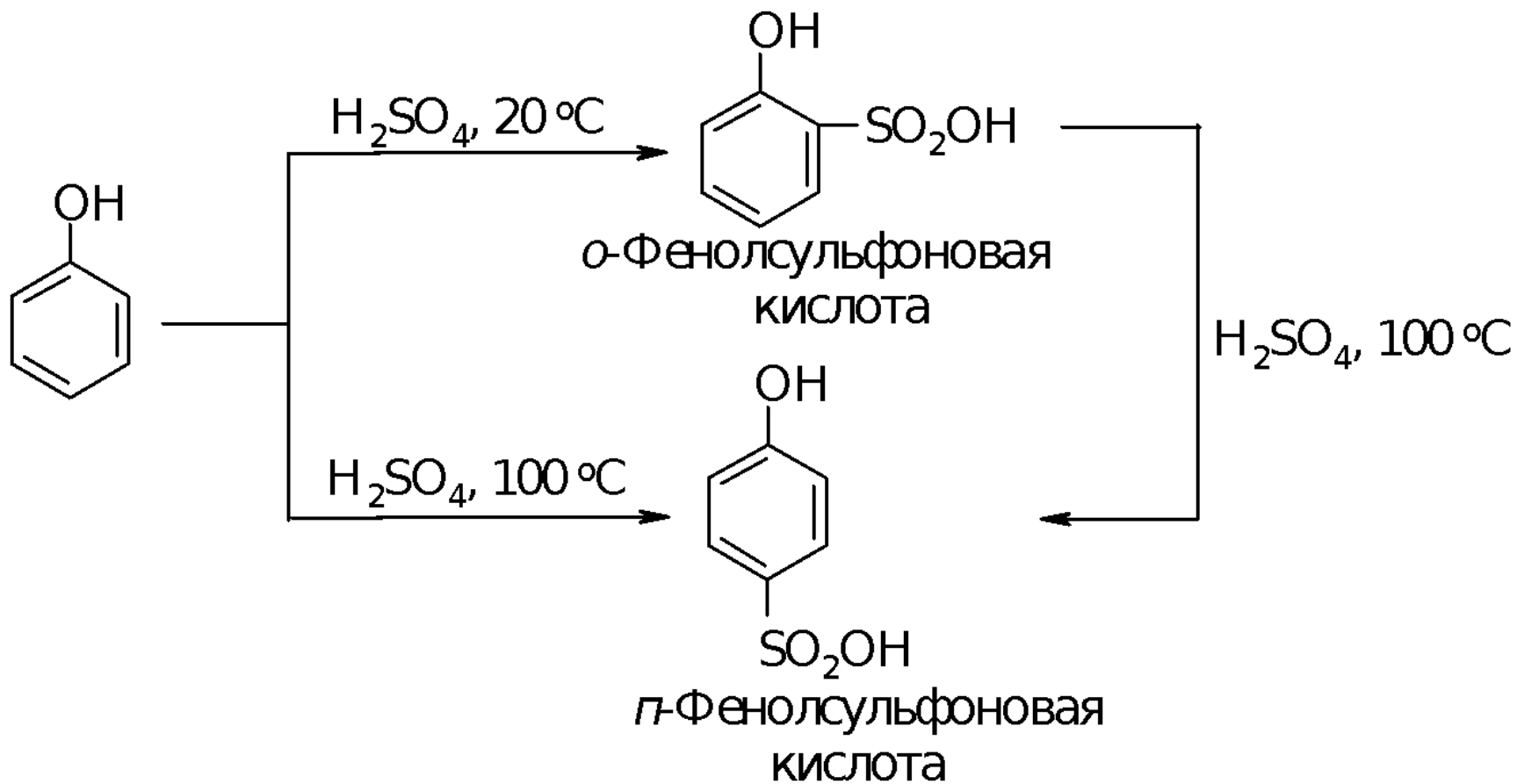
Галогенирование



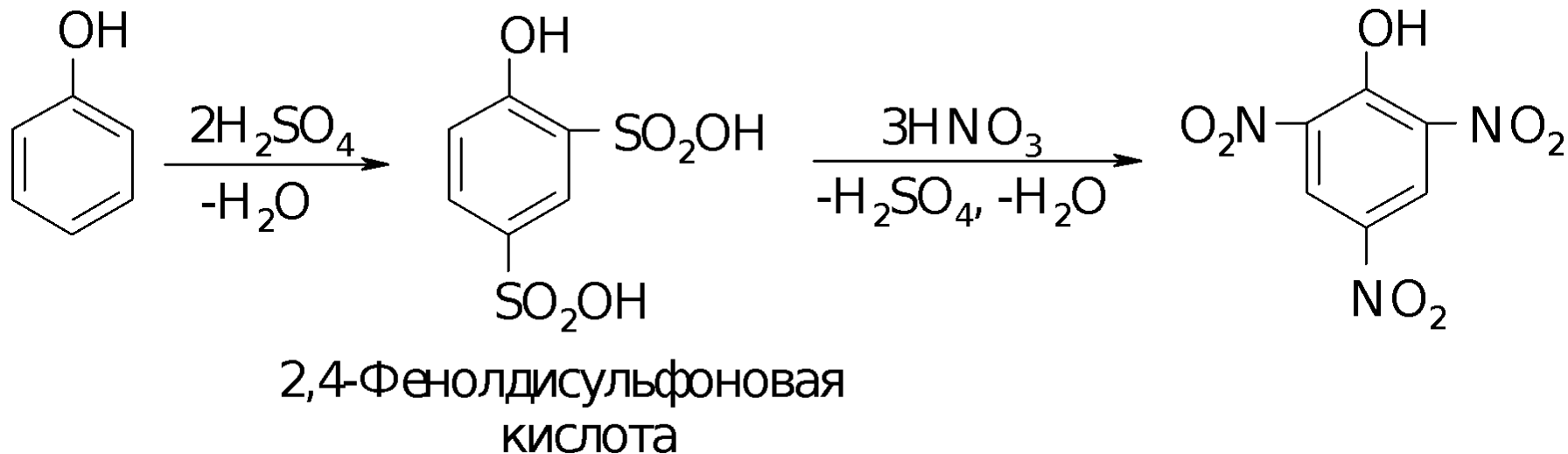
Нитрование



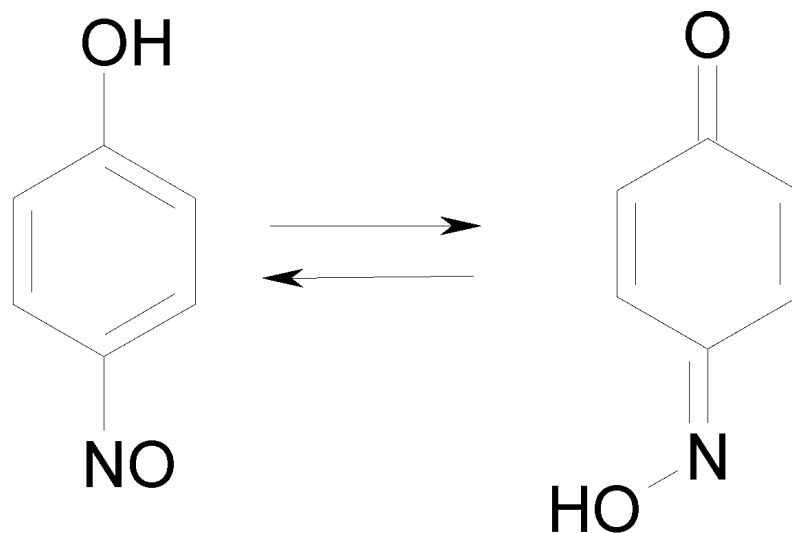
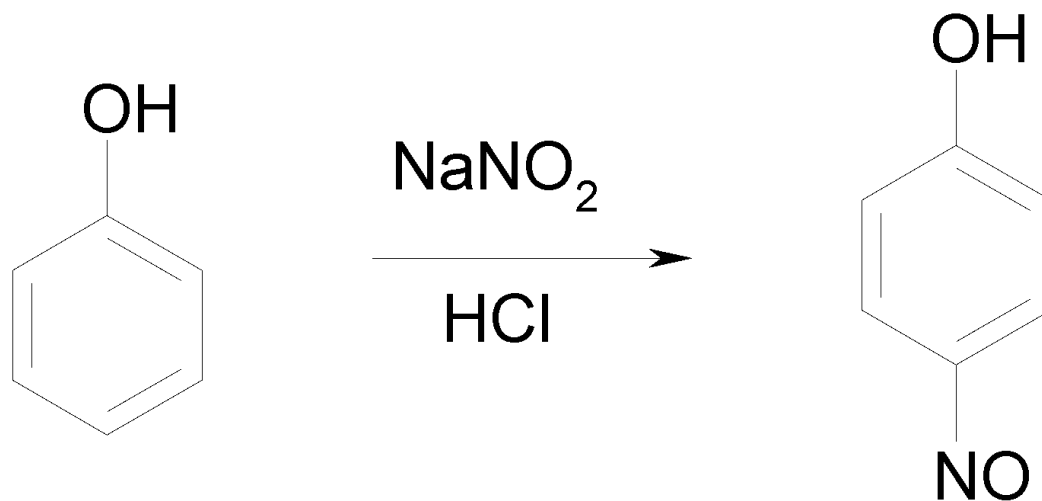
Сульфирование



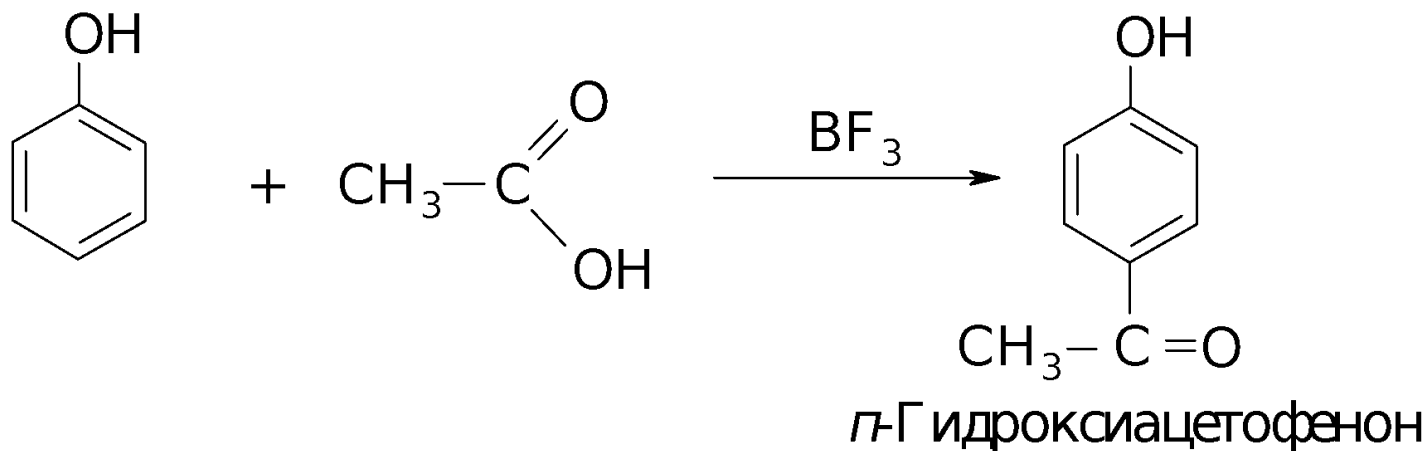
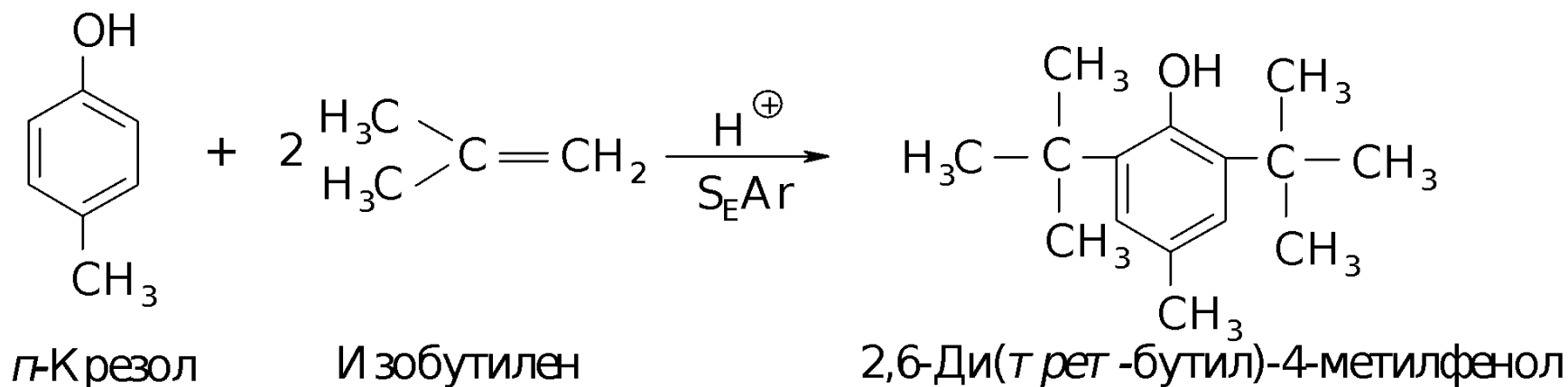
Ипсо-замещение сульфогруппы



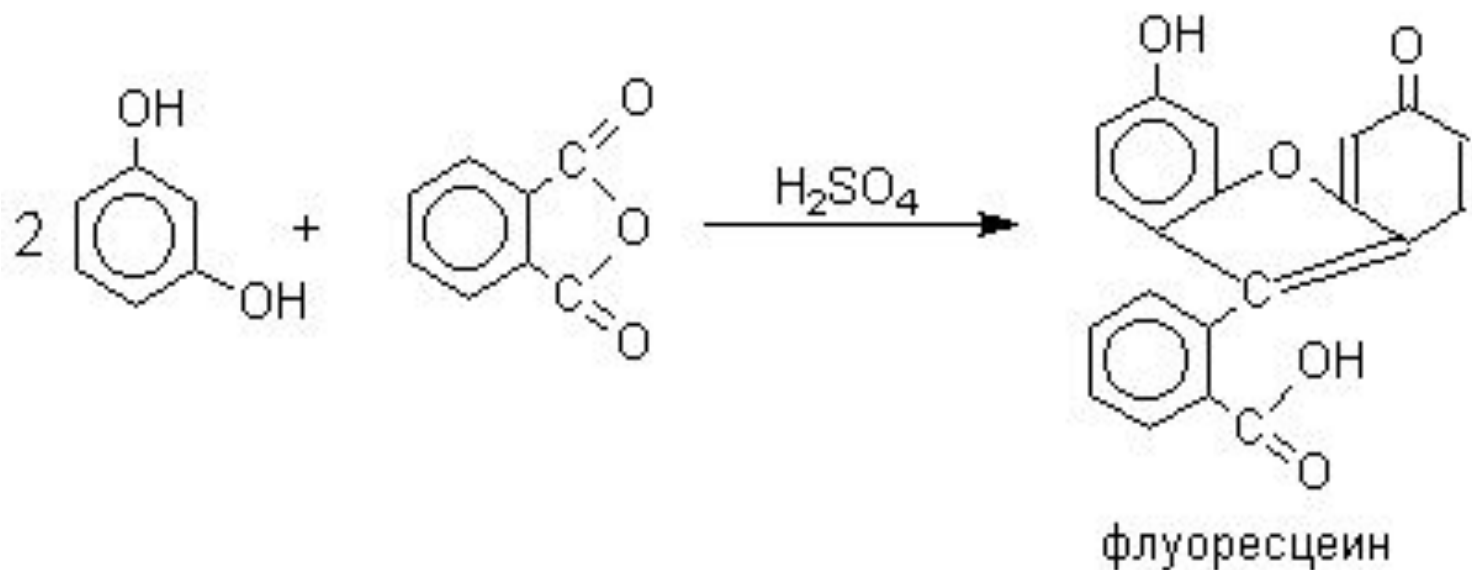
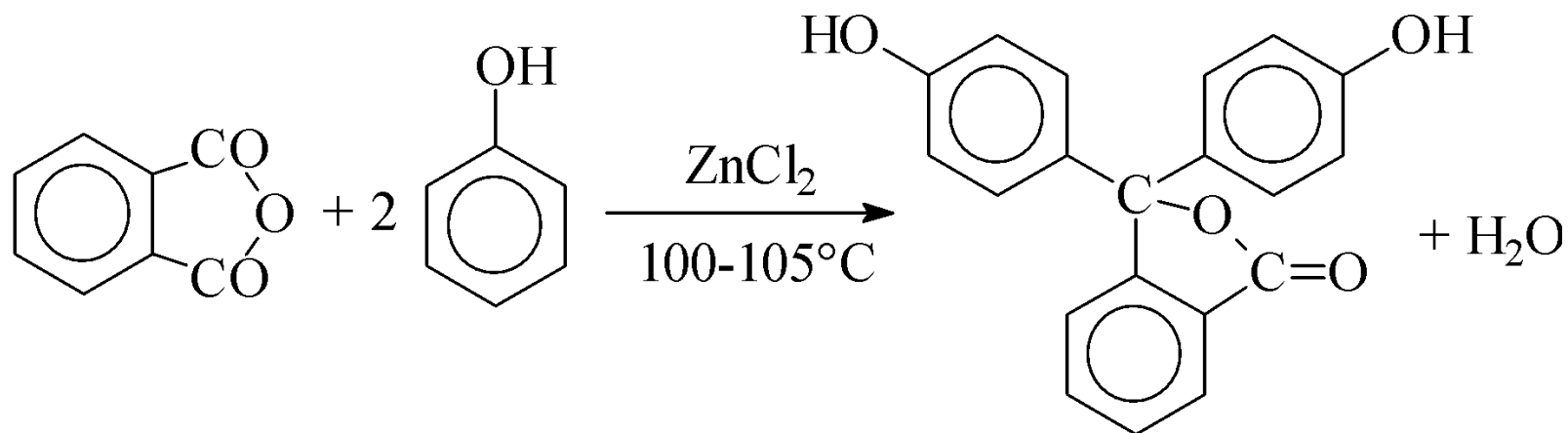
Нитрозирование



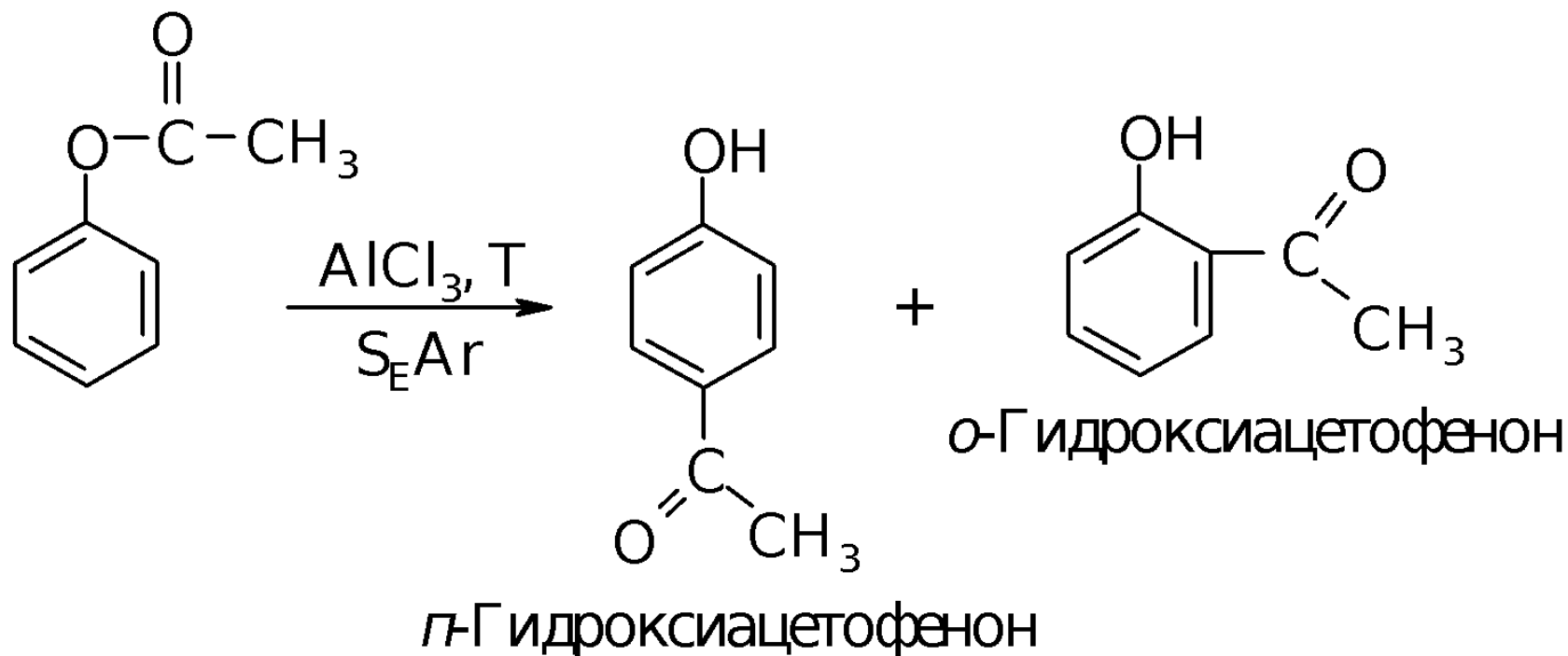
C-алкилирование и C-ацилирование



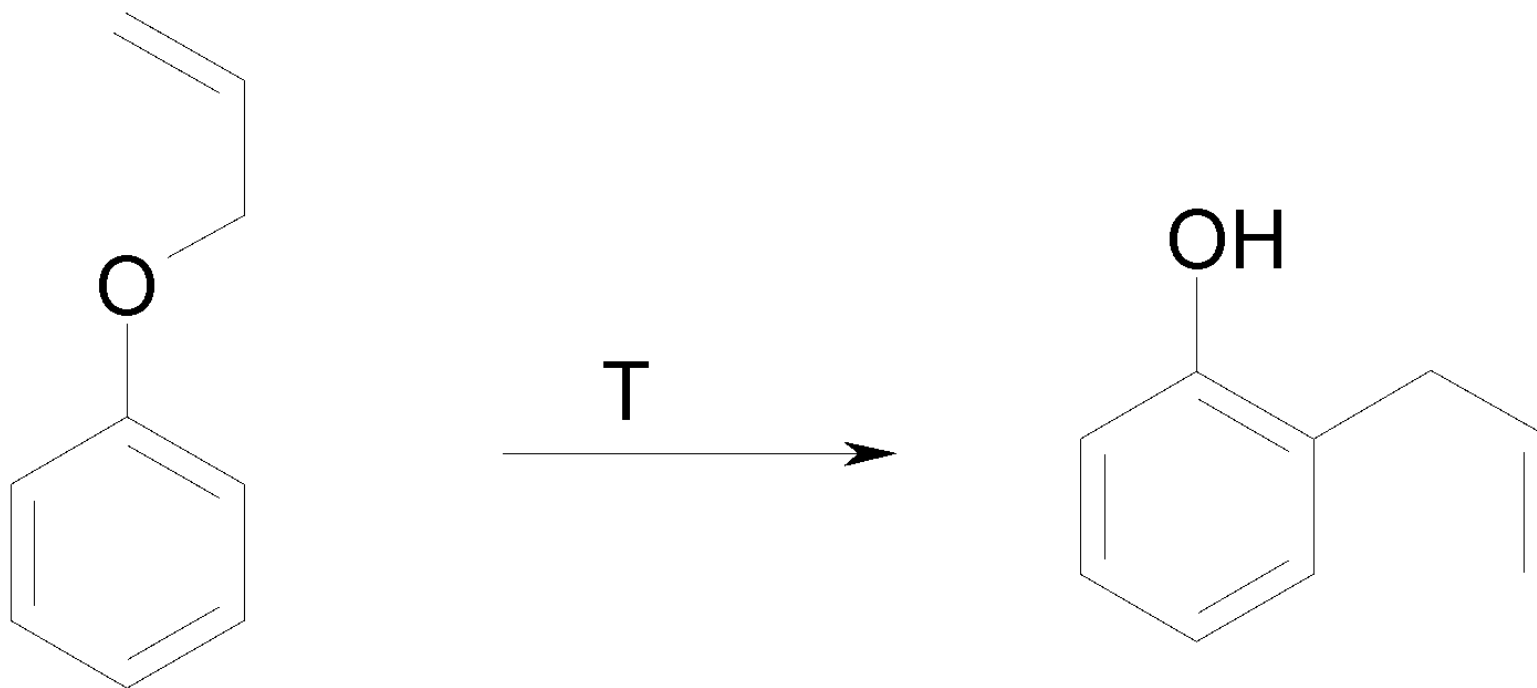
Синтез фенолфталеина



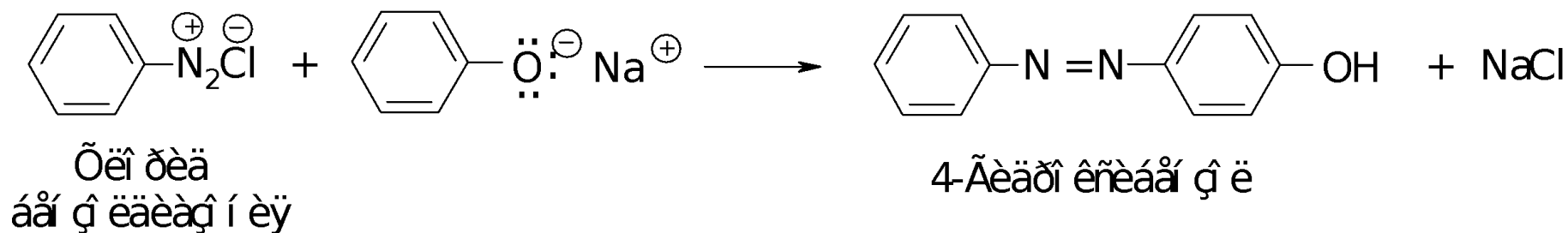
Перегруппировка Фриса



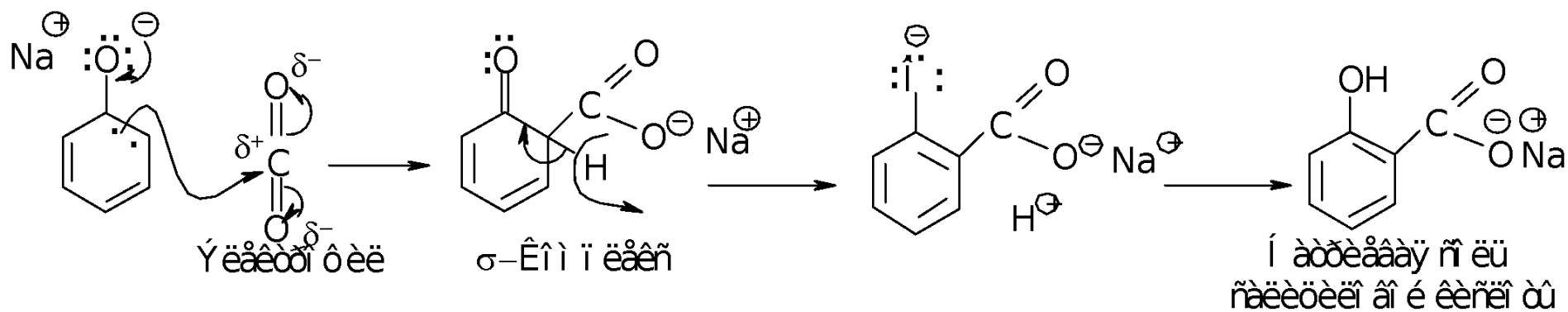
Перегруппировка Кляйзена



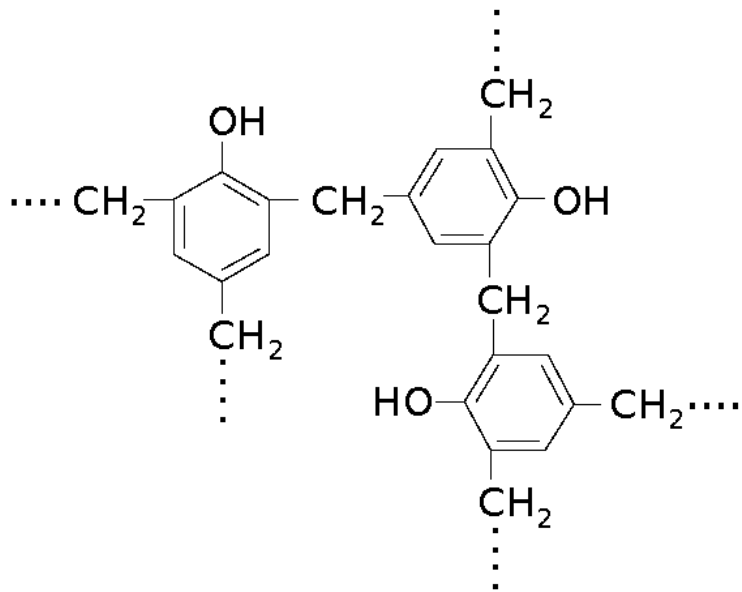
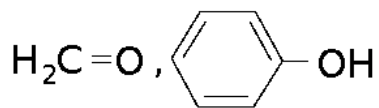
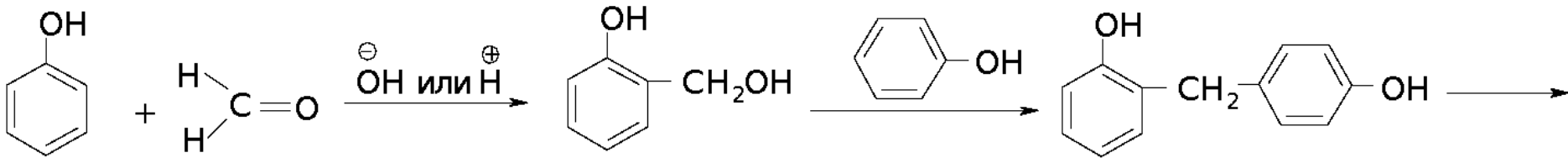
Сочетание с солями диазония



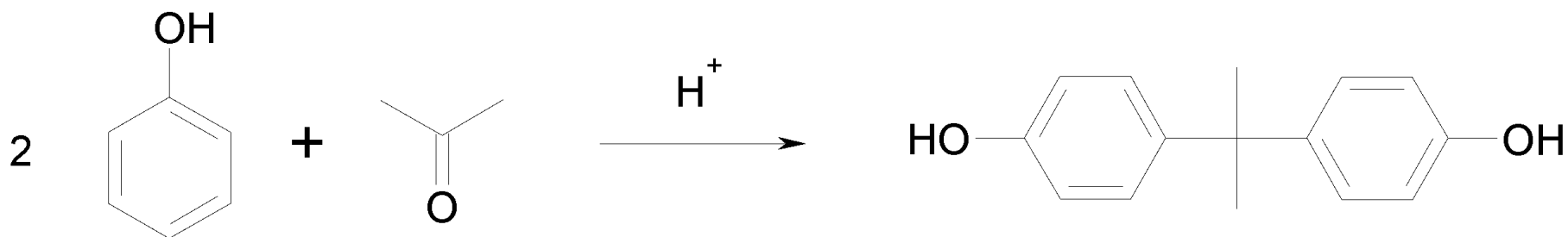
Реакция Кольбе-Шмитта



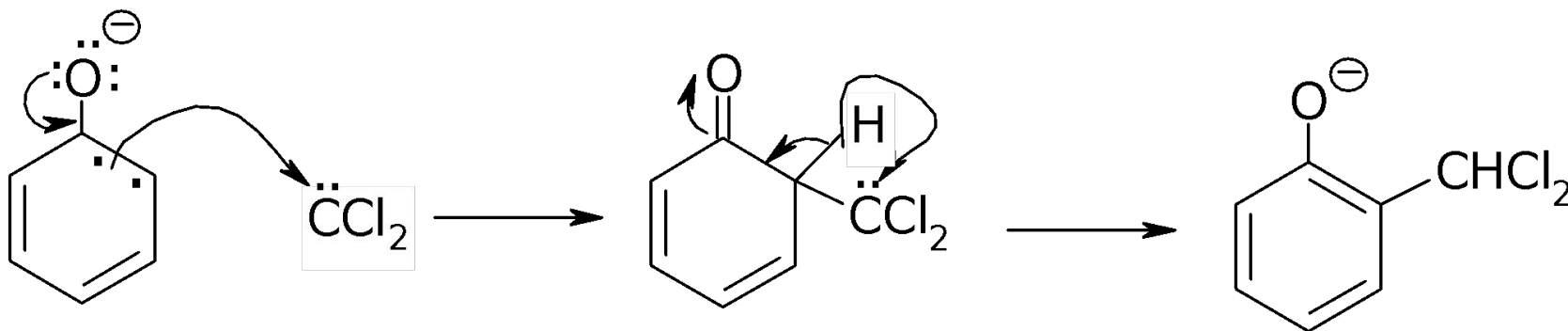
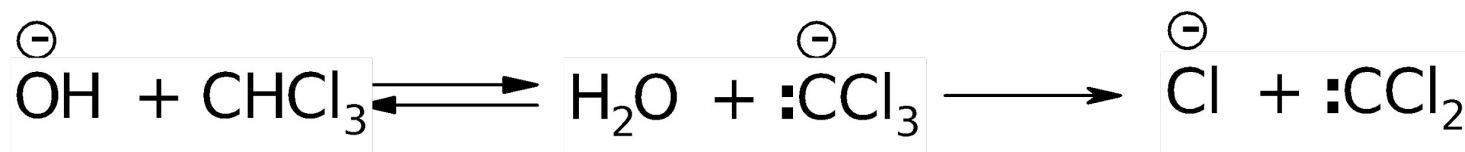
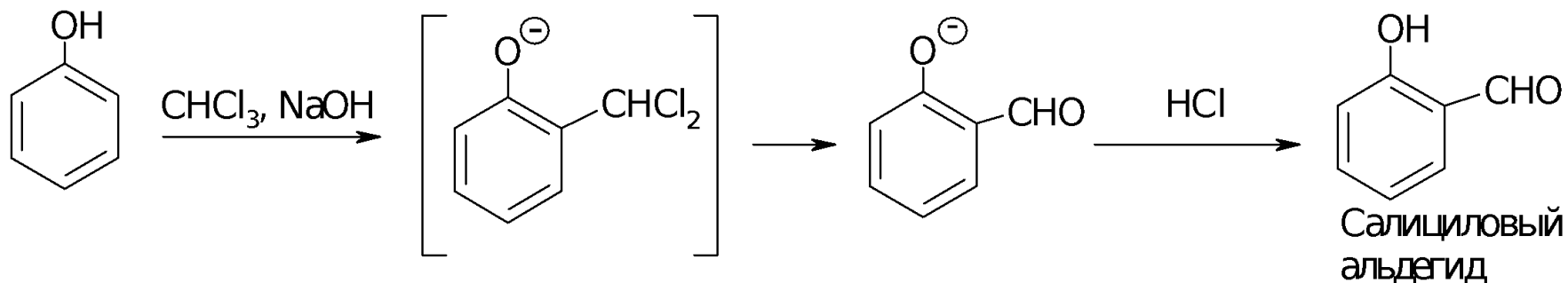
Фенолформальдегидные СМОЛЫ



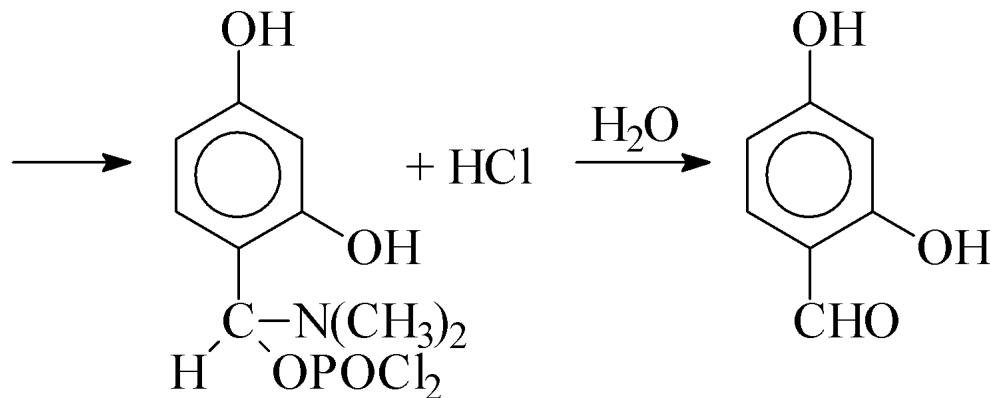
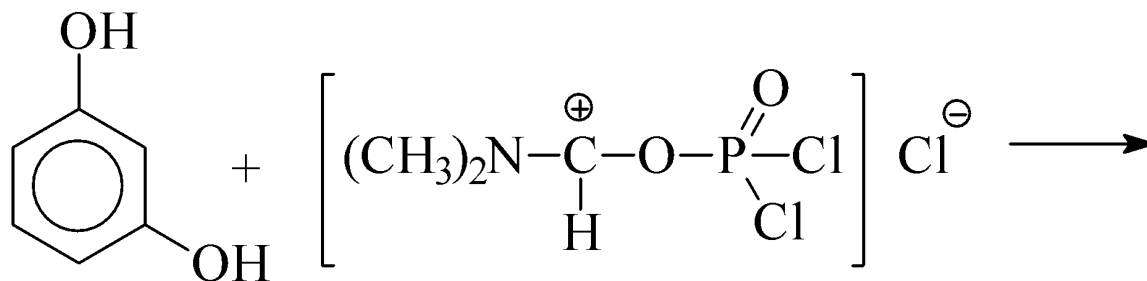
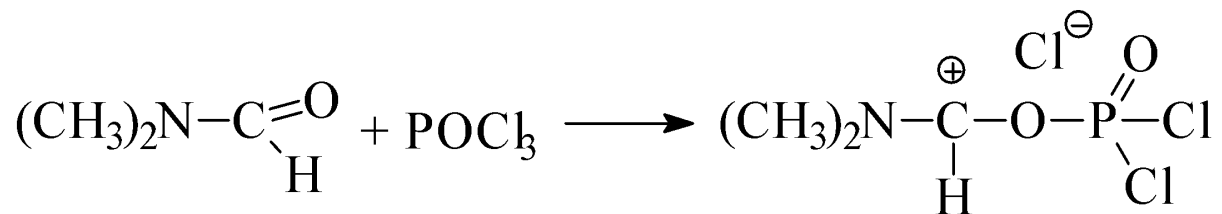
Бисфенол А



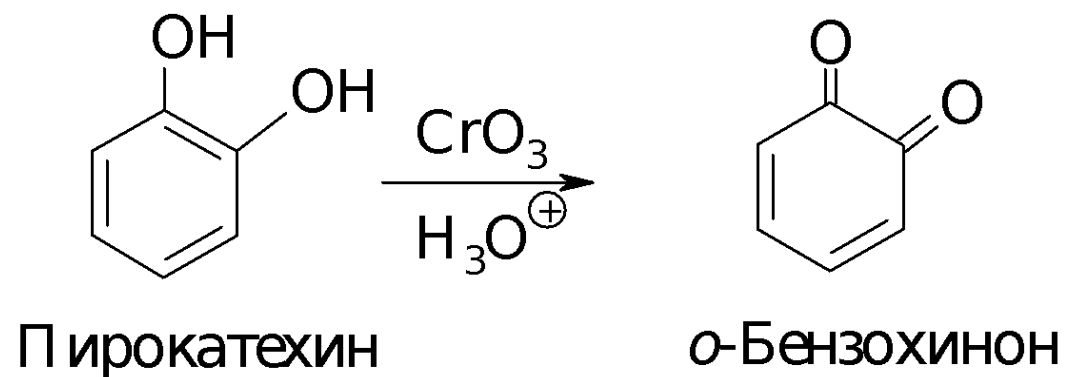
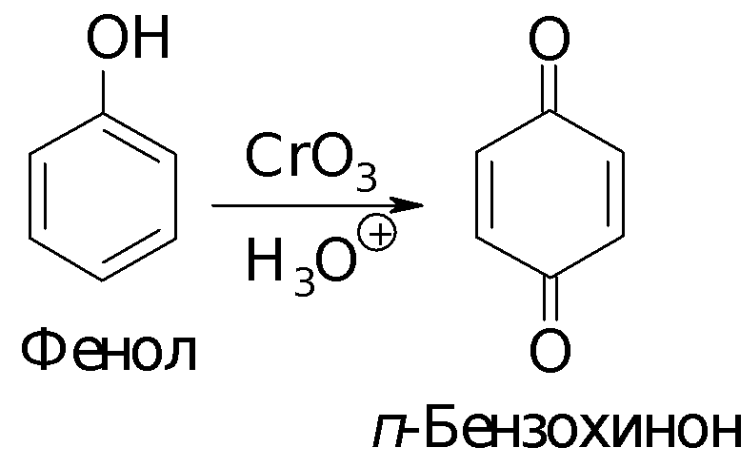
Реакция Реимера-Тимана



Формилирование по Вильсмайеру



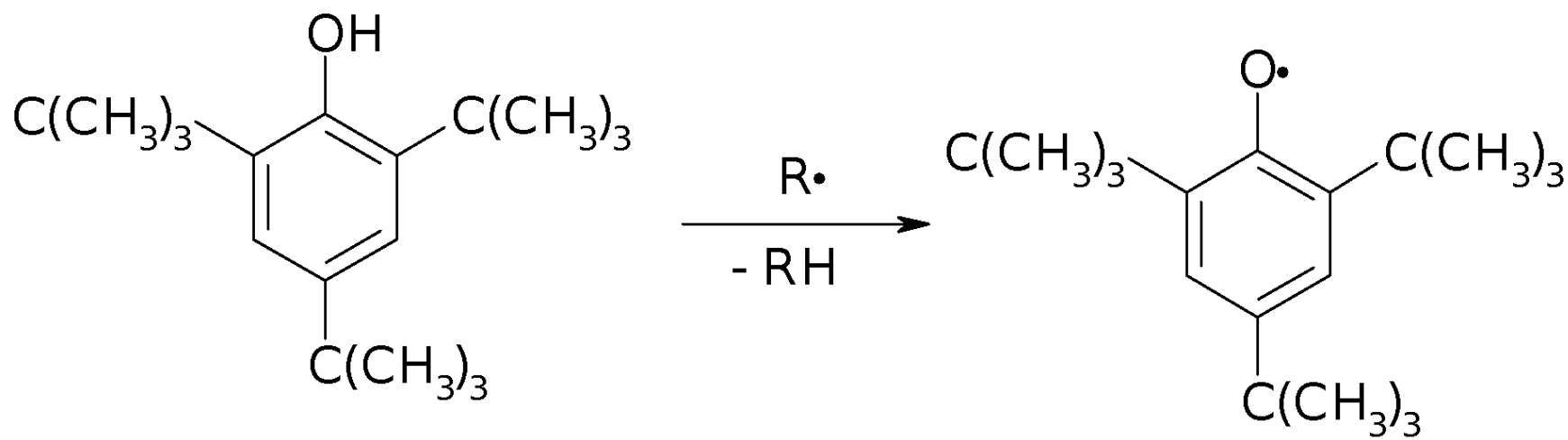
Окисление



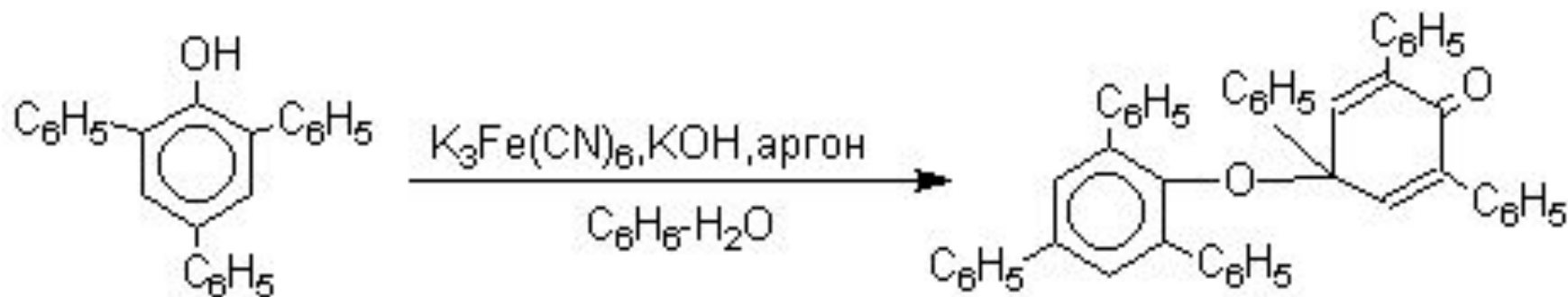
Окисление

- Пространственно затрудненных фенолов до **феноксильных (ароксильных) радикалов** осуществляется под действием **гексацианоферрата (III) калия** в бинарной системе бензол-вода, **диоксида свинца PbO_2** , оксида серебра или другого одноэлектронного окислителя в индифферентной среде, а также электрохимически

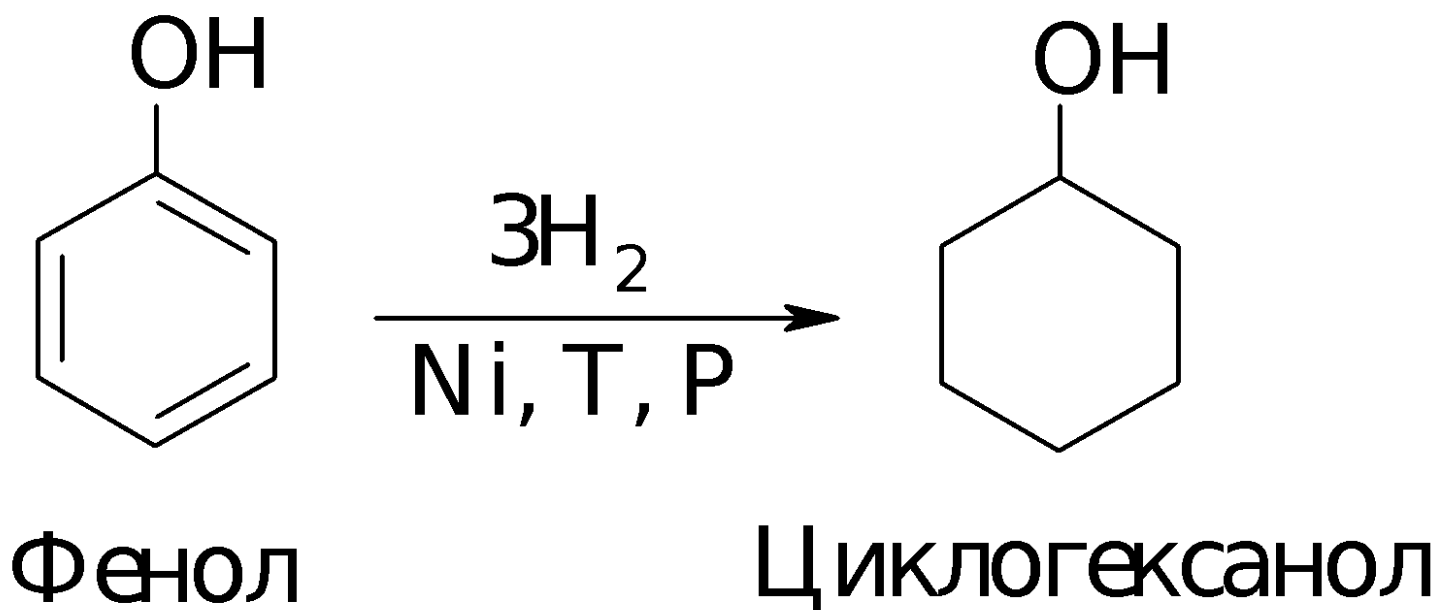
Антиоксиданты



Хиноловые эфиры



Восстановление



Защита функциональных групп в органическом синтезе

Использование защитных групп в синтезе

- В многостадийном синтезе, как правило, приходится иметь дело с ***полифункциональными соединениями***



Использование защитных групп в синтезе

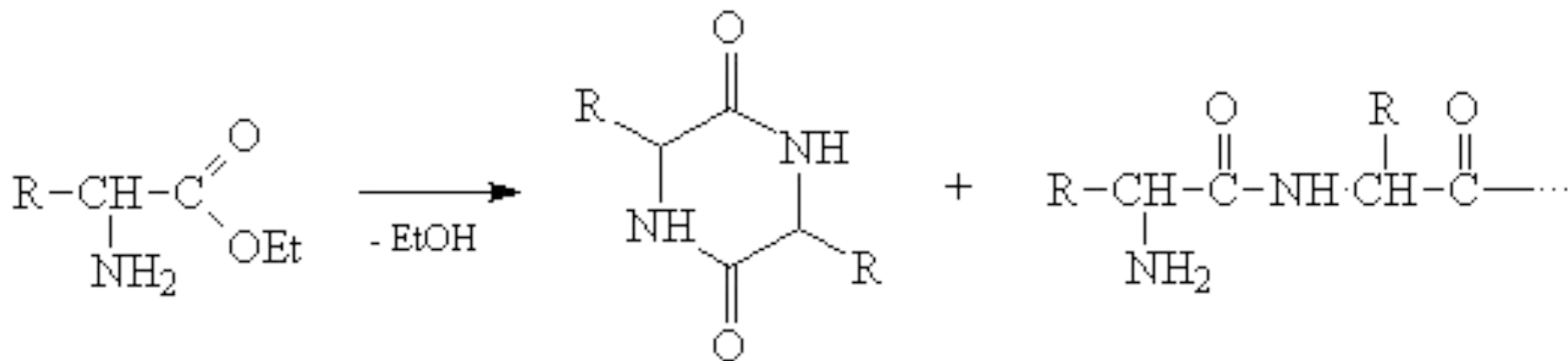
- Многие из функциональных групп должны ***сохраниться в неизменном виде*** в целевом соединении
- **Цель защиты** функциональных групп в синтезе – ***предотвращение*** их превращений в условиях проведения реакций

Использование защитных групп в синтезе

- При этом возникают **проблемы**:
 - 1) Не все функциональные группы ***совместимы в одной молекуле*** (нельзя получить магний- или литийорганическое соединение, содержащее в молекуле карбонильную функцию и т.д.)

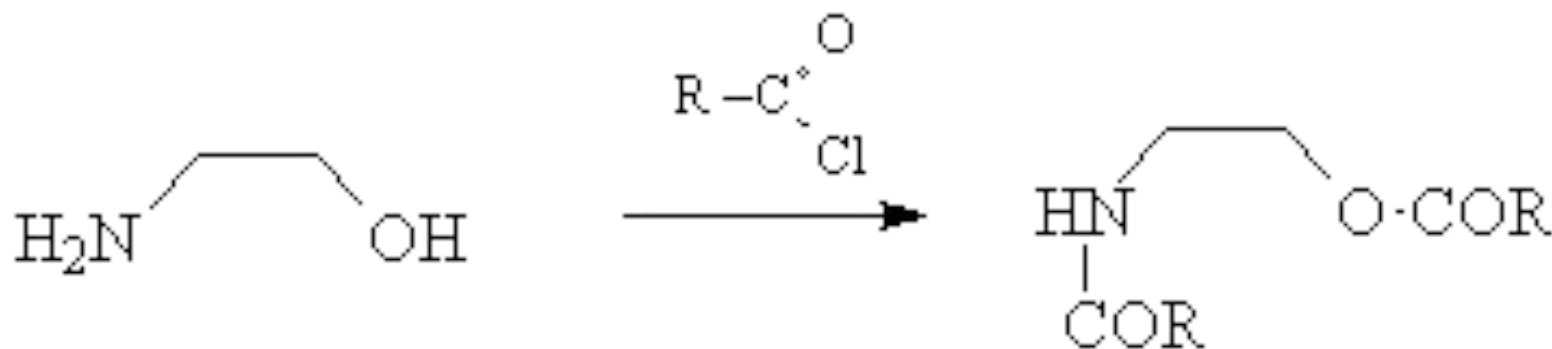
Использование защитных групп в синтезе

Эфир α-аминокислоты неустойчив
- легко образует дикетопиперазин
наряду с полимером_α



Использование защитных групп в синтезе

- При этом возникают **проблемы**:
2) Один и тот же реагент может **взаимодействовать с разными функциональными группами**

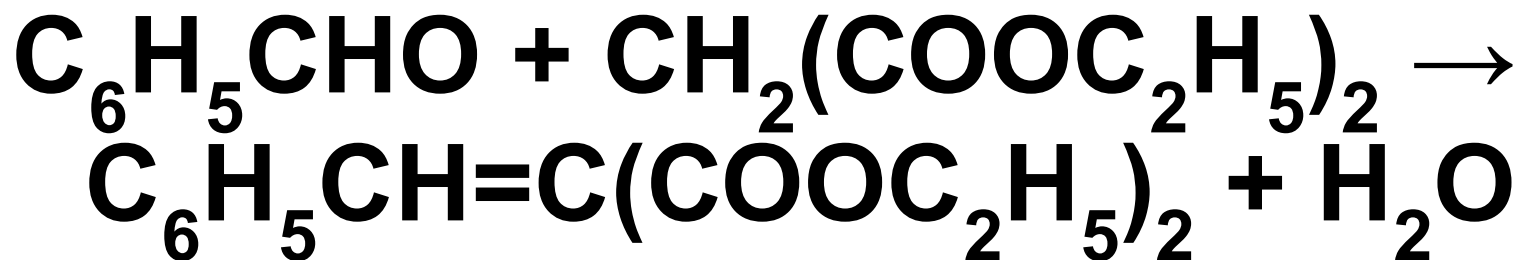


Использование защитных групп в синтезе

- В рассмотренных ситуациях используют ***избирательную блокаду*** тех или иных функциональных групп, создавая так называемые защитные группы, маскирующие данную функцию

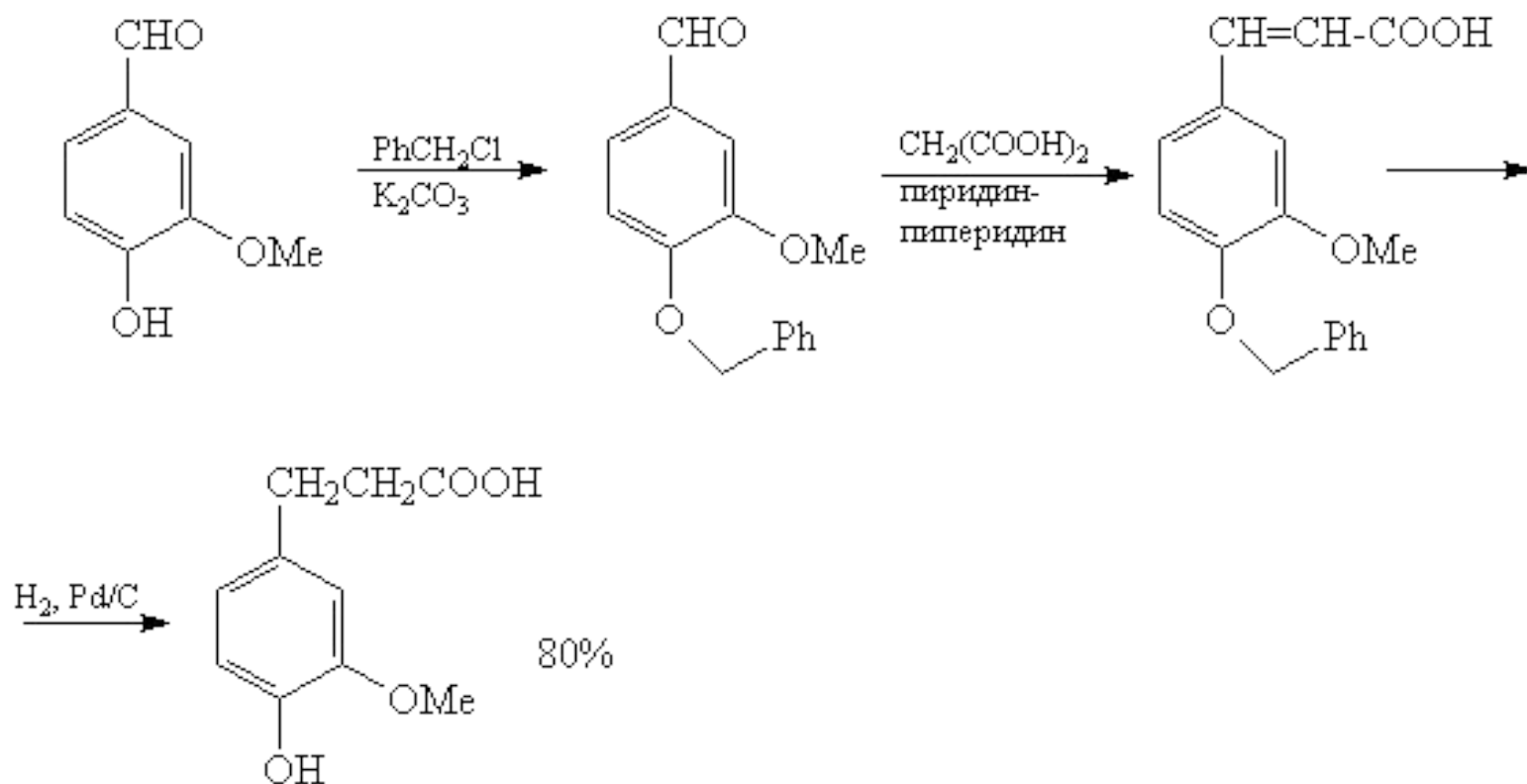
Использование защитных групп в синтезе

- Реакция Кневенагеля между ванилином и малоновой кислотой осложняется другими реакциями, связанными с наличием фенольной OH-группы



Использование защитных групп в синтезе

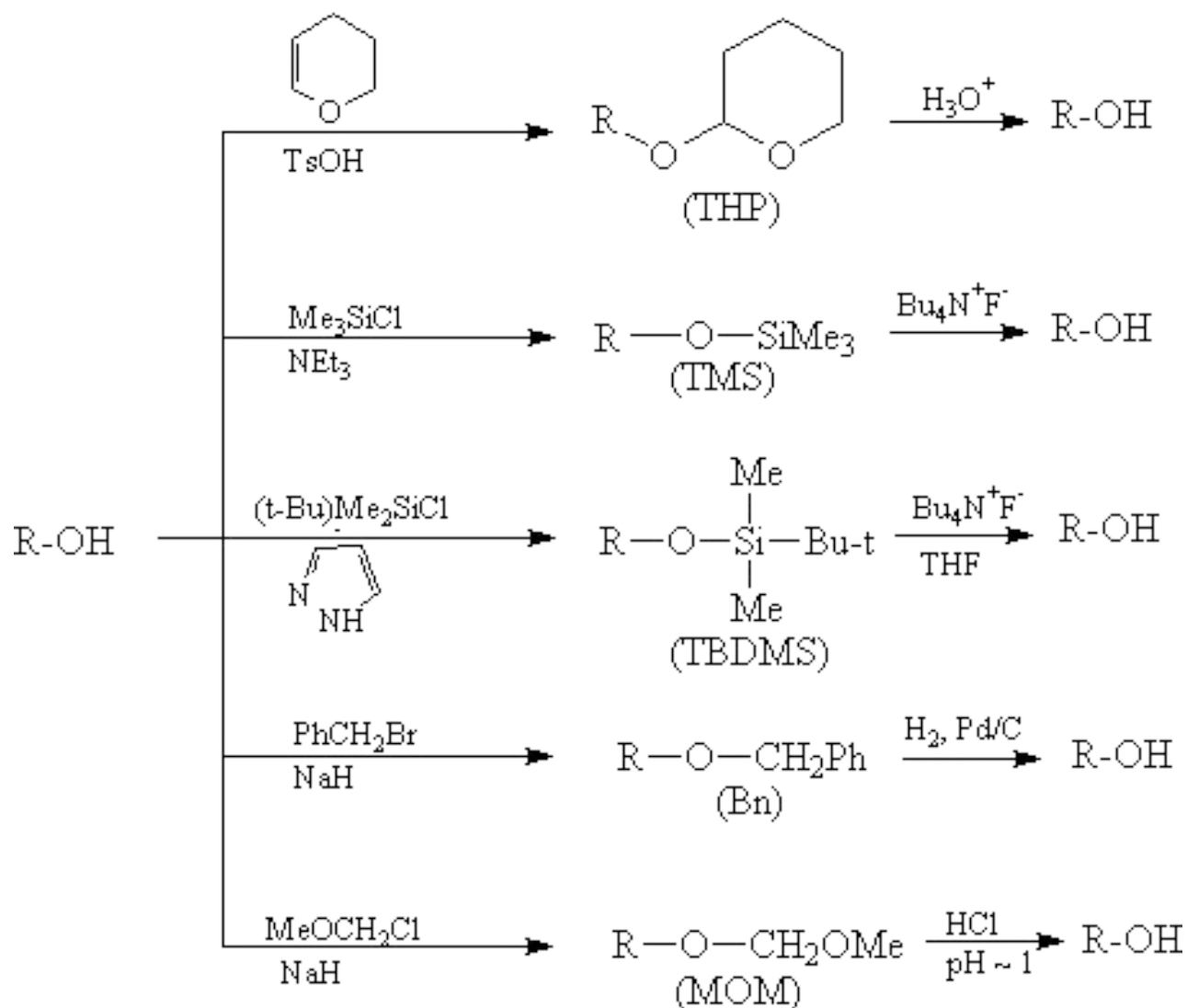
- ОН-группу ванилина блокируют,
"защищают"



Использование защитных групп в синтезе

- Задача использования защитных групп включает два момента: ***создание защитной группы и удаление***, после проведения необходимых изменений в молекуле
- Одну и ту же функциональную группу можно защитить ***различными способами***

Способы создания и удаления защитных групп для спиртов

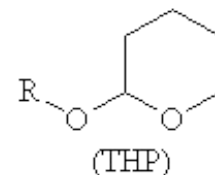


Использование защитных групп в синтезе

- Конкретную защитную группу выбирают с учетом ***реагентов*** и ***условий реакции*** так, чтобы в этих условиях ***защитная группа не разрушалась***



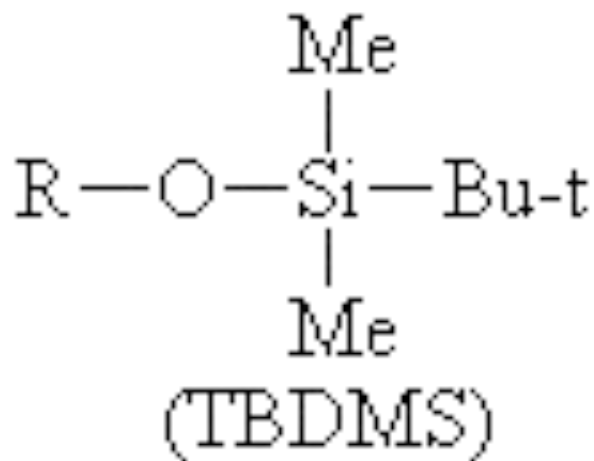
Использование защитных групп в синтезе



- Группа **THP** устойчива в щелочных условиях (pH 6-12), но неустойчива к водным растворам кислот и к кислотам Льюиса
- **THP** группа относительно устойчива к действию нуклеофилов и металлоорганических соединений, к гидридам, гидрированию и действию окислителей

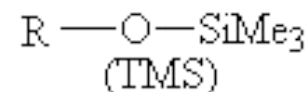
Использование защитных групп в синтезе

- Одной из наиболее популярных защитных групп для спиртов является трет-бутилдиметилсилильная (**TBDMS**) группа



Использование защитных групп в синтезе

- Эфиры спиртов с этой группой устойчивы к действию многих реагентов, причем защитная группа легко удаляется в условиях, не затрагивающих другие функциональные группы
- **TBDMS** защита приблизительно в 104 раз более устойчива к гидролизу, чем триметилсилильная (**TMS**) защита



Использование защитных групп в синтезе

- Сейчас выработаны ***определенные стратегии***, позволяющие использовать защиту различных групп в процессе данного синтеза
- ***Защитные группы в органической химии, ред. Дж.МакОми, М., Мир, 1976***
- ***P.G.M.Wuts, T.W.Green, Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd ed., Wiley, N.-Y., 1999***

Использование защитных групп в синтезе

- В настоящее время выделяют **две основные стратегические линии** при использовании защитных групп:
 - а) принцип «ортогональной стабильности»
 - б) принцип "модулированной лабильности"

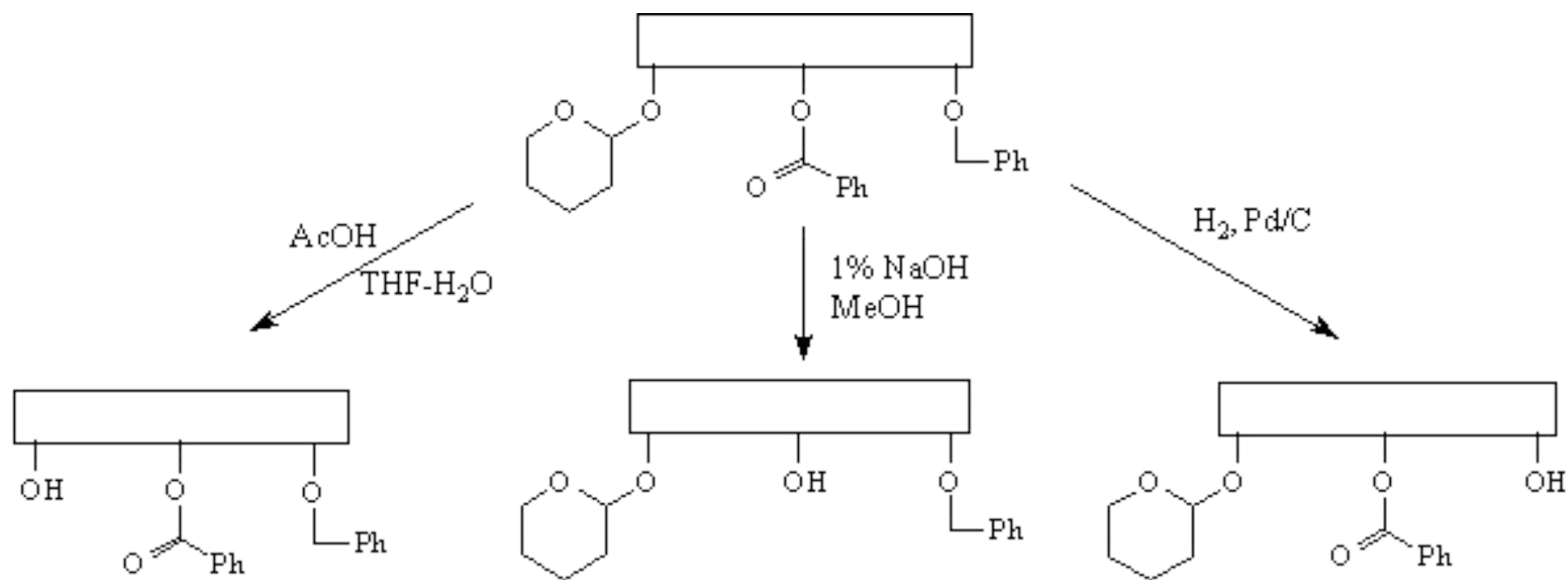
Использование защитных групп в синтезе

- Эти принципы относятся к тем случаям, когда в процессе синтеза ***одновременно используются несколько различных защитных групп***

Принцип ортогональной стабильности

- Требуется, чтобы каждая из используемых защитных групп удалялась в таких *условиях*, в которых остальные защитные группы остаются без изменений (в качестве примера можно привести сочетание тетрагидропиранильной, бензоильной и бензильной групп)

Принцип ортогональной стабильности

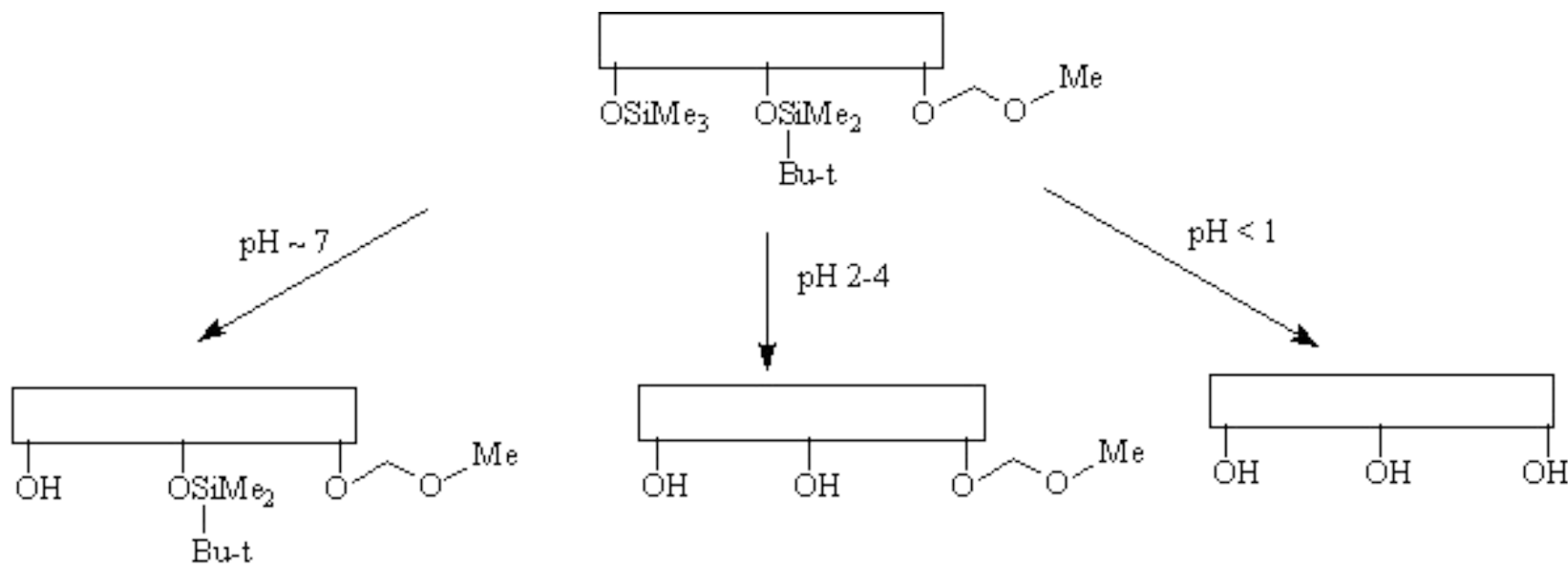


Принцип ортогональной стабильности

- При таком подходе данную защитную группу можно ***удалить на любой стадии синтеза***

Принцип модулированной лабильности

- Принцип модулированной лабильности подразумевает, что все используемые защитные группы удаляются в сходных условиях, но **с различной легкостью**



Принцип модулированной лабильности

- При этом наименее кислотно-чувствительную **метоксиметильную** защитную группу нельзя удалить, не затронув остальные защитные группы

Использование защитных групп в синтезе

- В настоящее время в арсенале химика-синтетика имеется ***большое число различных защитных групп***
- Однако, синтез надо стремиться планировать так, чтобы обойтись либо совсем ***без защитных групп***, либо свести их ***применение к минимуму***

Использование защитных групп в синтезе

- ***"The best protecting group is no protecting group"***
("Самая лучшая защитная группа - отсутствие защитной группы")

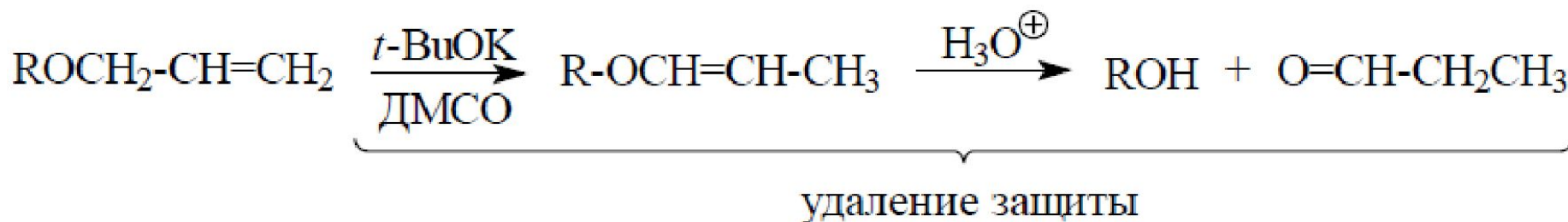
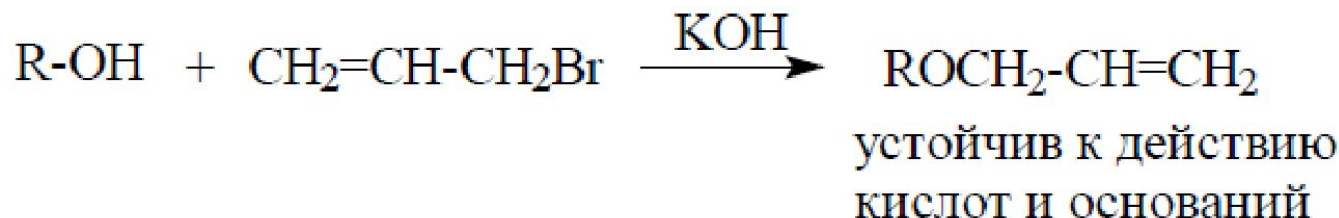
Использование защитных групп в синтезе

- Использование защитных групп в синтезе требует дополнительных операций (*удлиняет* и *удорожает* синтез)
- Применение защитных групп, как правило, отрицательно сказывается на *выходе целевого продукта*

Защитные группы (некоторые примеры)

Гидроксильная группа

- Один из способов защиты гидроксильной группы



Гидроксильная группа

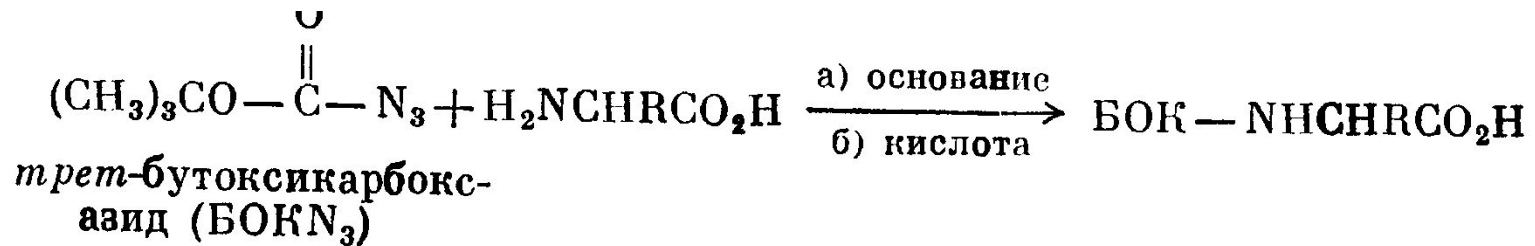
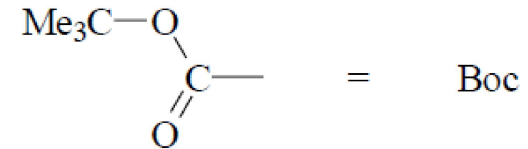
- *Способ защиты*
- Образование сложных эфиров **RCOOR'**
- Действуют **$\text{R}'\text{COCl}$** и **пиридин**
- Защита устойчива к *электрофилам, окислению*
- Удаление защитной группы
 NH_3 и **MeOH**

Амины RNH_2

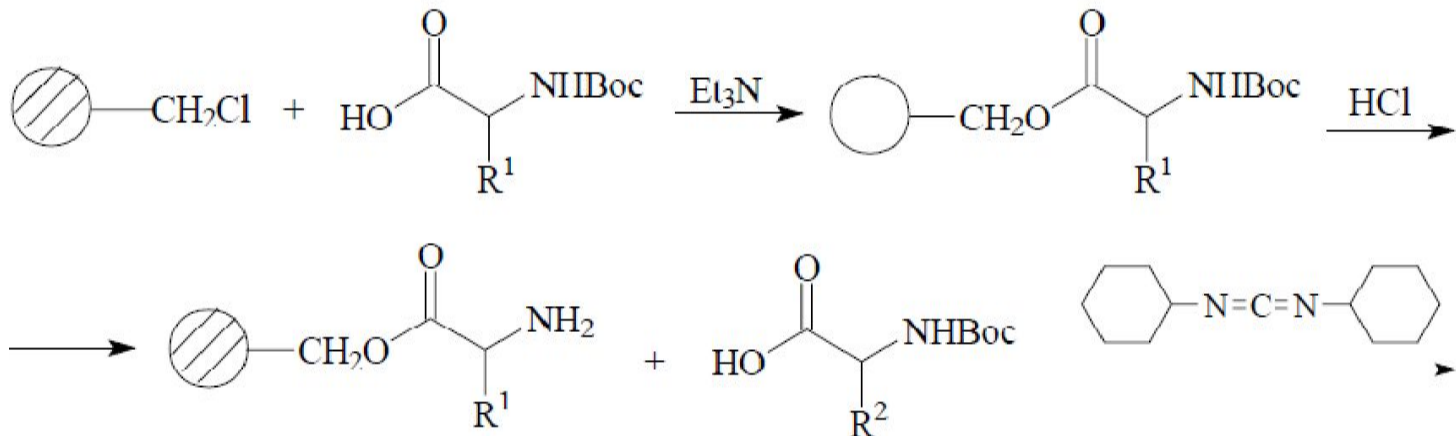
- Амиды $\text{RNHCOOR}'$, Уретаны $\text{RNHCOOR}'$, Фталимиды
- Действуют $\text{R}'\text{COCl}$, Хлорформиаты $\text{R}'\text{OC(O)Cl}$, Фталевый ангидрид
- Защита устойчива к электрофилам
- Удаление защитной группы $\text{HO}^--\text{H}_2\text{O}$ или $\text{H}^+-\text{H}_2\text{O}$, для $\text{R}' = \text{CH}_2\text{Ph}$: H_2 (кат.) или HBr , для $\text{R}' = \text{t-Bu}$: H^+ , NH_2NH_2

Аминогруппа

- Защитная группа

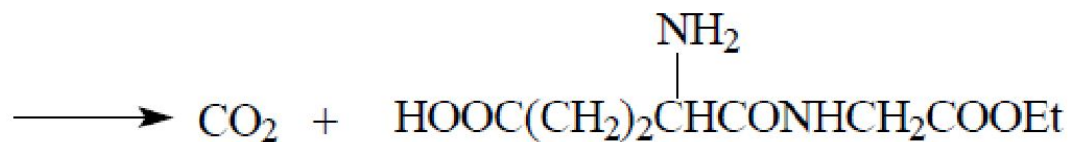
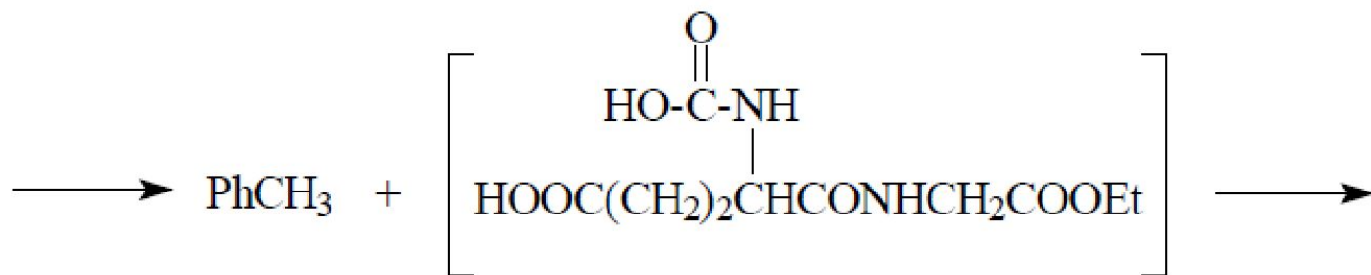
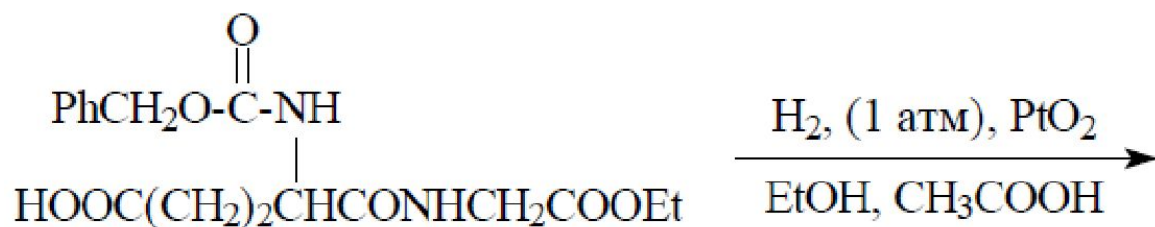
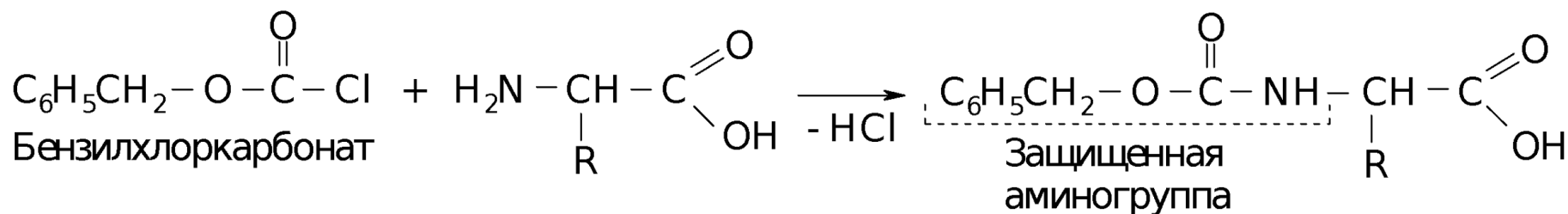


- Снятие защиты



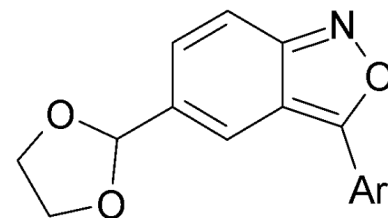
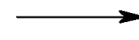
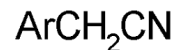
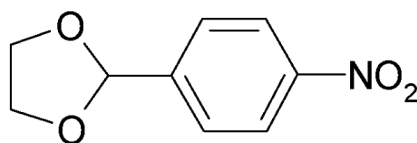
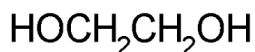
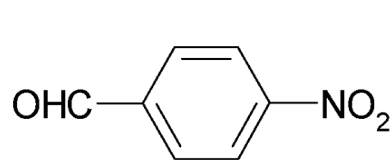
Аминогруппа

- Бензилоксикарбонильная группа



Альдегиды RCHO

- Ацеталь RCH(OR')_2 (1,3-диоксолан)
- Действуют R'OH , H^+
или $\text{HOCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, H^+
- Защита устойчива к *нуклеофилам, основаниям, восстановителям*
- Удаление защитной группы
 H^+ , H_2O



Кетоны R_2CO

- Кеталь $R_2C(OR')_2$ 1,3-диоксолан
- Действуют $R'OH$, H^+
или $HOCH_2CH_2OH$, H^+
- Защита устойчива к *нуклеофилам, основаниям, восстановителям*
- Удаление защитной группы
 H^+ , H_2O

Кислоты RCOOH

- Сложные эфиры: RCOOMe , RCOOEt
 RCOOSH_2Ph , RCOOBu-t ,
 $\text{RCOOSH}_2\text{CCl}_3$
- Действуют CH_2N_2 , EtOH и H^+
 PhCH_2OH и H^+
 H^+ и t-BuOH , $\text{CCl}_3\text{CH}_2\text{OH}$
- Защита устойчива к *слабым основаниям, электрофилам*
- Удаление защитной группы HO^- и H_2O ,
 H_2 (кат.) или HBr , H^+ , Zn и MeOH

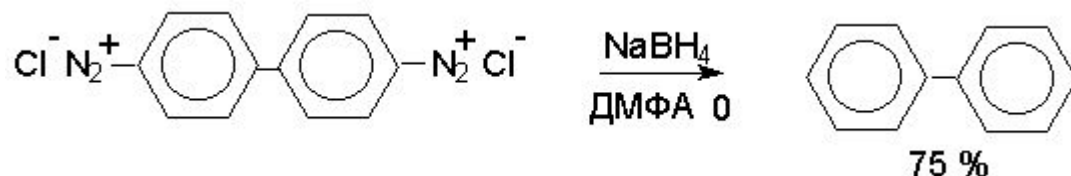
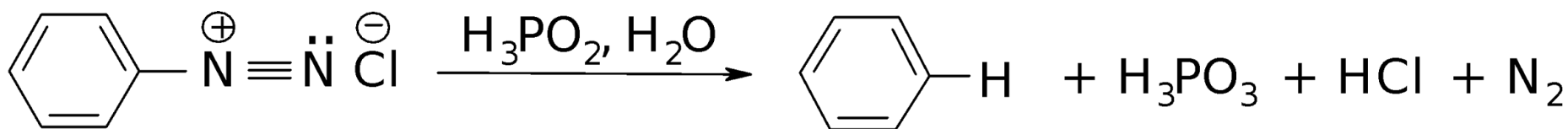
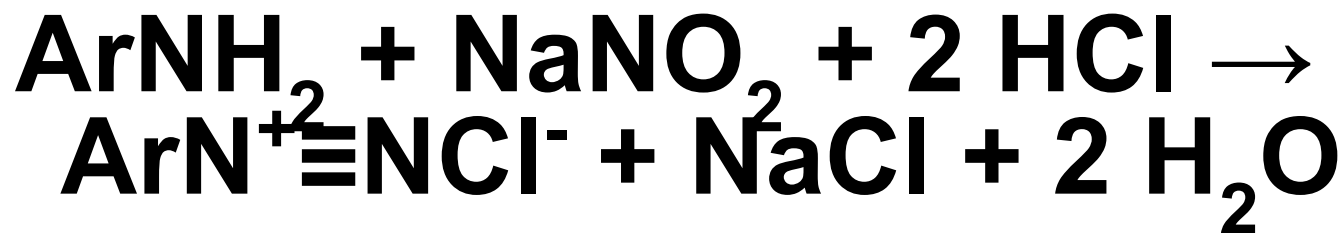
Фенолы ArOH

- Простые метиловые эфиры или метоксиметиловые эфиры
- Действуют Me_2SO_4 и K_2CO_3 , MeOCH_2Cl и основание
- Защита устойчива к основаниям и слабым электрофилам
- Удаление защитной группы HI и HBr или VBr_3 , $\text{CH}_3\text{COOH-H}_2\text{O}$

Тиолы RSH

- Защитная группа **AcSR**
- Действуют **RSH+AcCl+основание**
- Защита устойчива к *электрофилам*
- Удаление защитной группы
HO⁻-H₂O

Защита положений ароматического кольца



Пример

