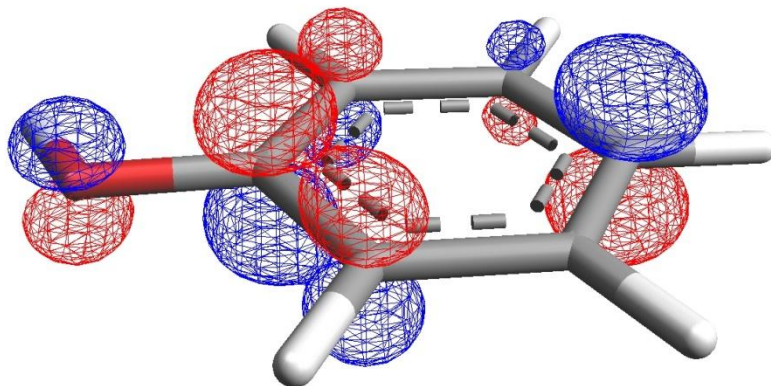
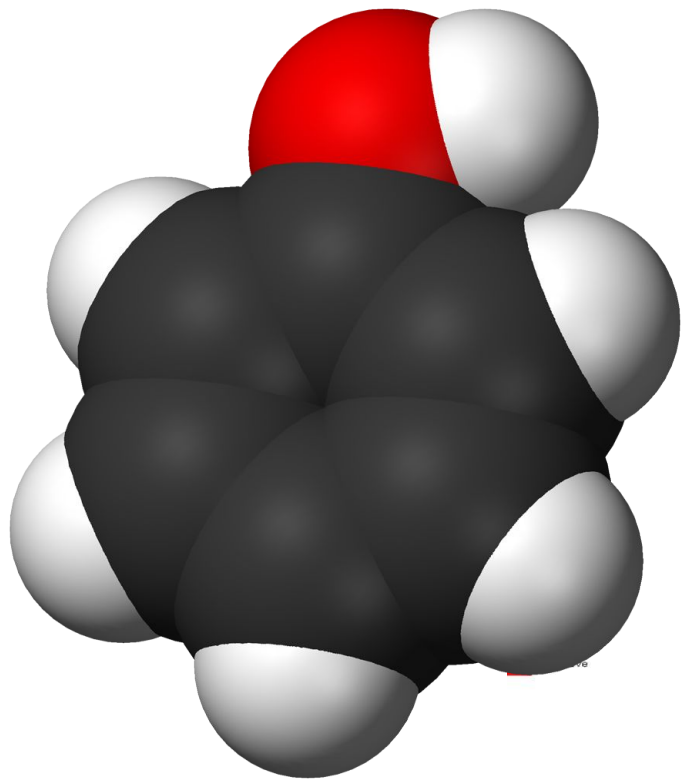
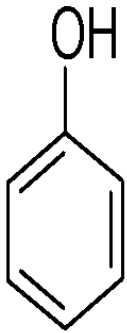


***Студент – это не сосуд,
который надо
наполнить, а факел,
который надо зажечь***
Л. Арцимович

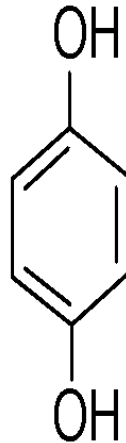
Фенолы



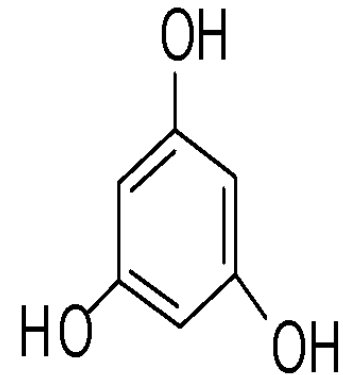
Номенклатура



Фенол,
одноатомный фенол



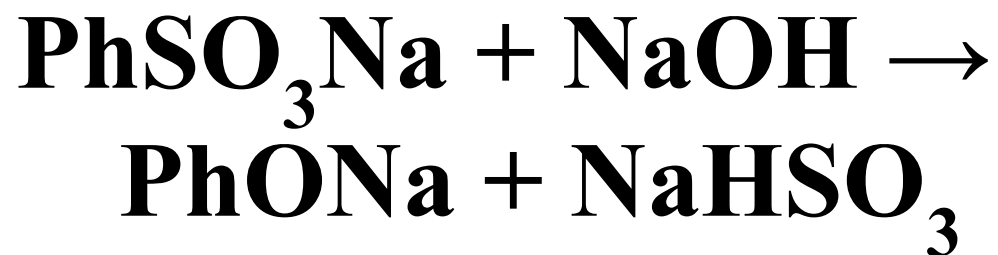
Гидрохинон,
двухатомный фенол



Флороглюцин,
трехатомный фенол

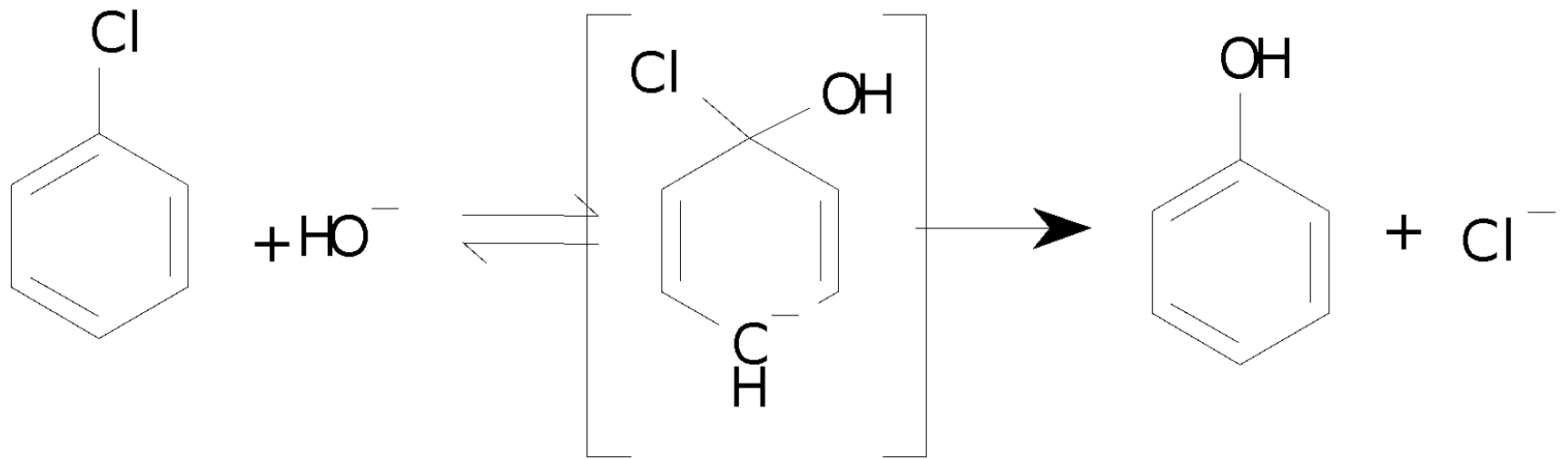
Способы получения фенола

- Сплавлением натриевой соли бензолсульфокислоты с гидроксидом натрия



Способы получения фенола

- Гидролиз галогенсодержащих бензолов

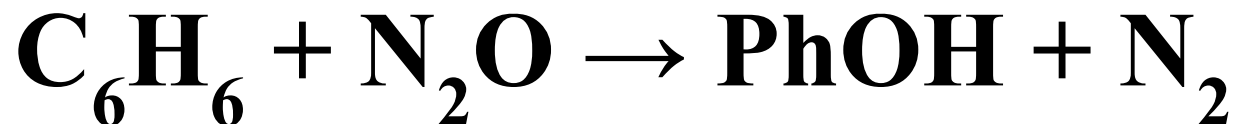


Способы получения фенола

- Из солей диазония

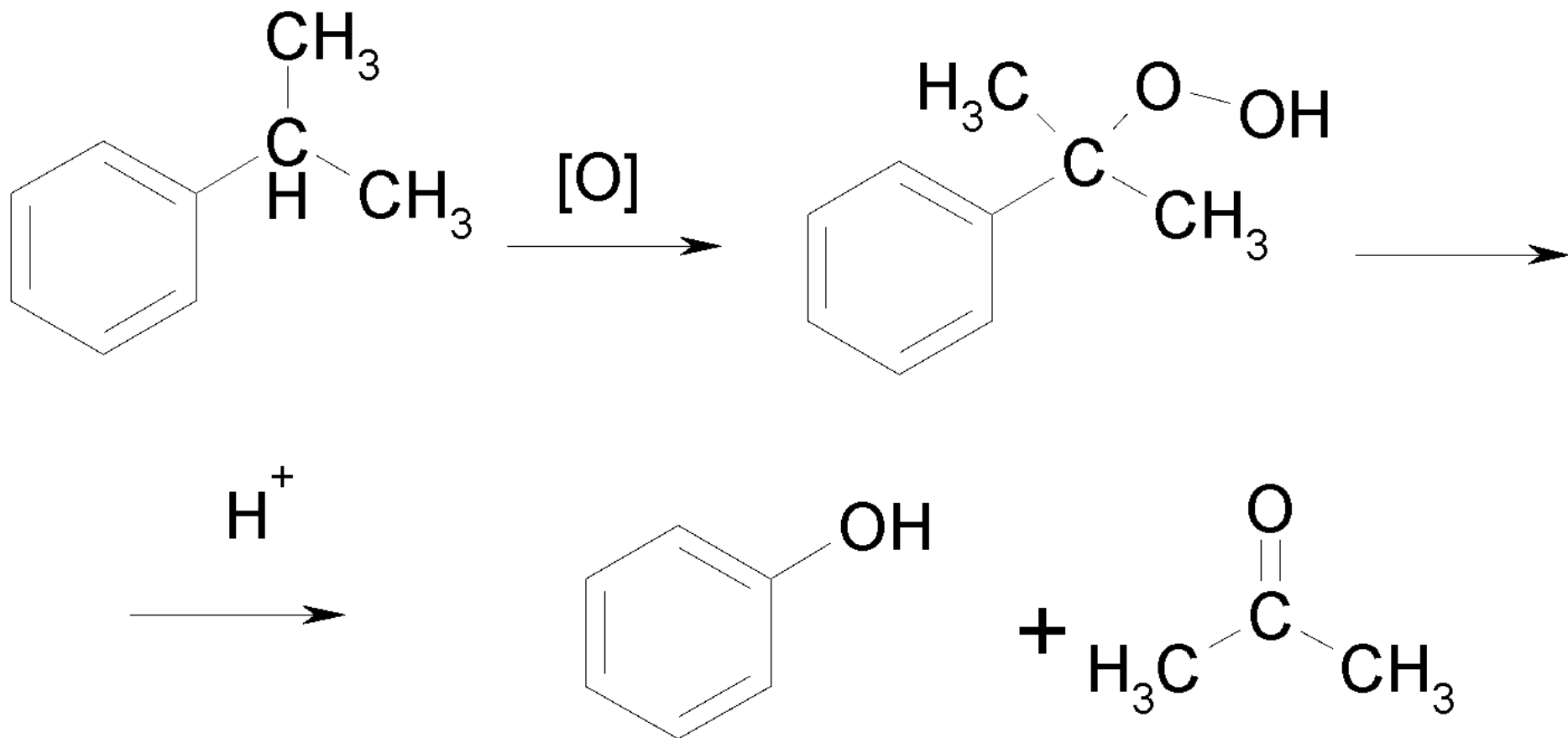


- Из бензола

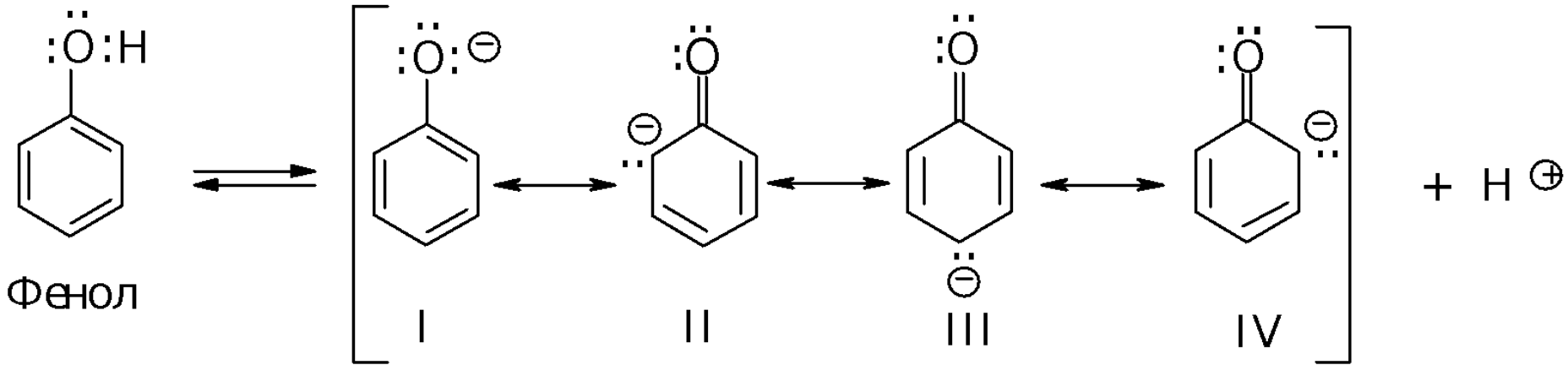


Способы получения фенола

- Кумольный метод



Кислотность

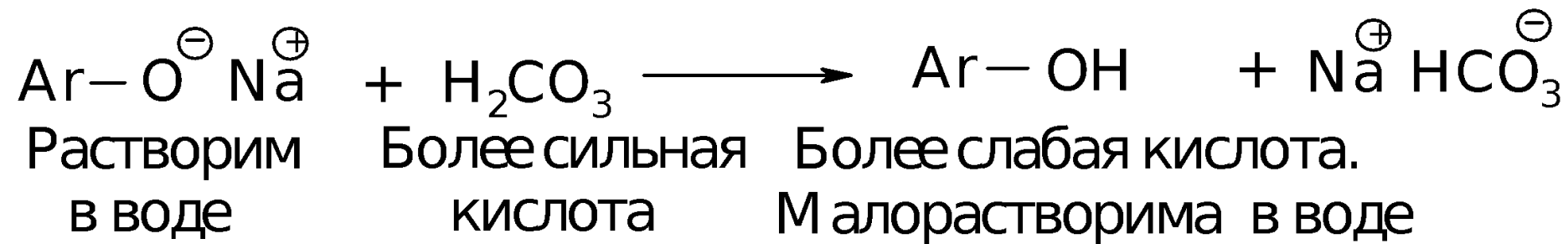
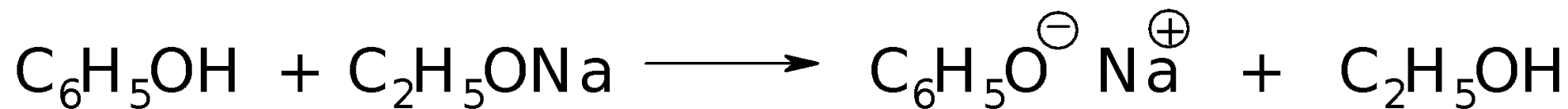
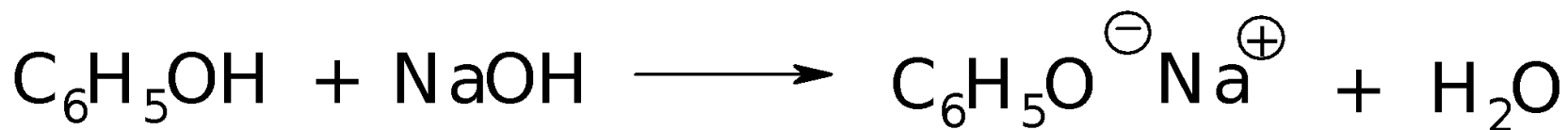


Заряд делокализован

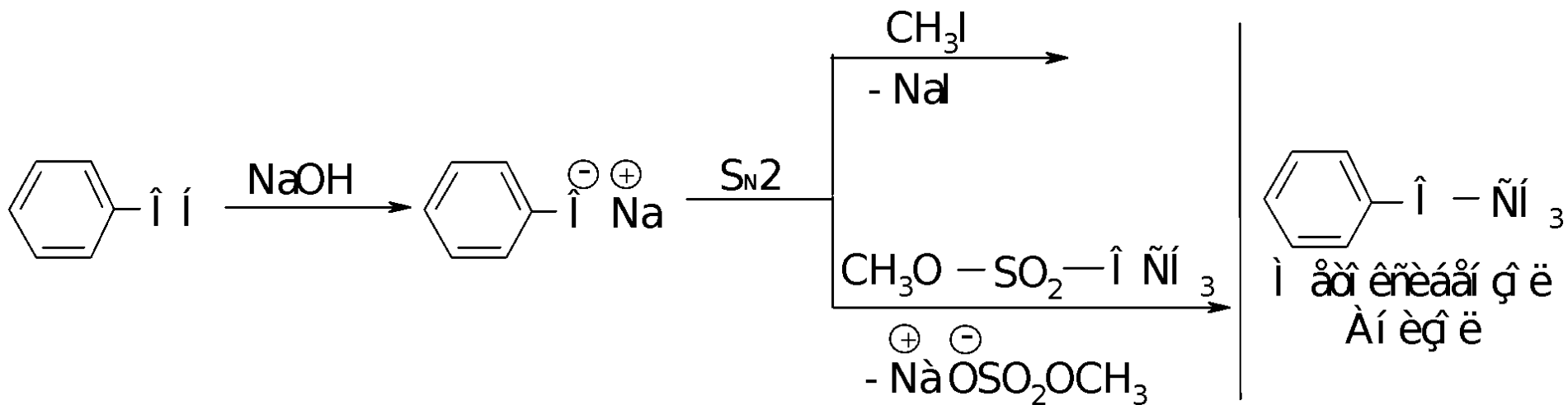
Более слабое основание

Более сильная
кислота

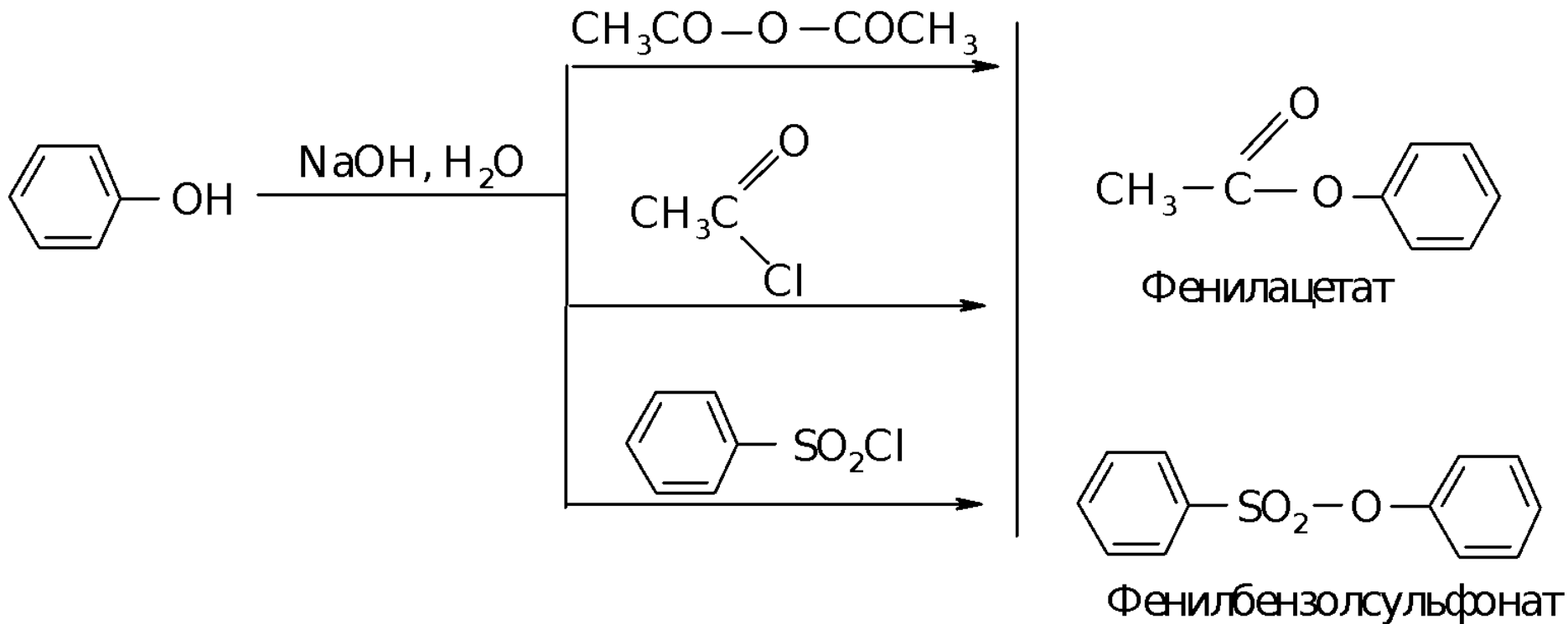
Свойства фенолов



Реакция Вильямсона



Образование сложных эфиров

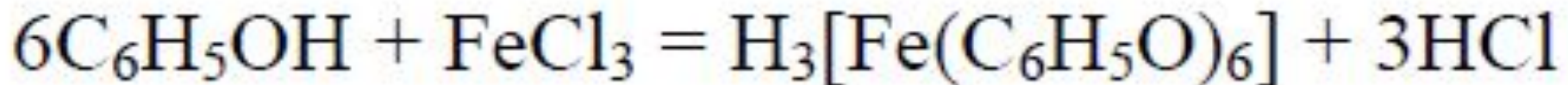


Свойства фенолов

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

Свойства фенолов

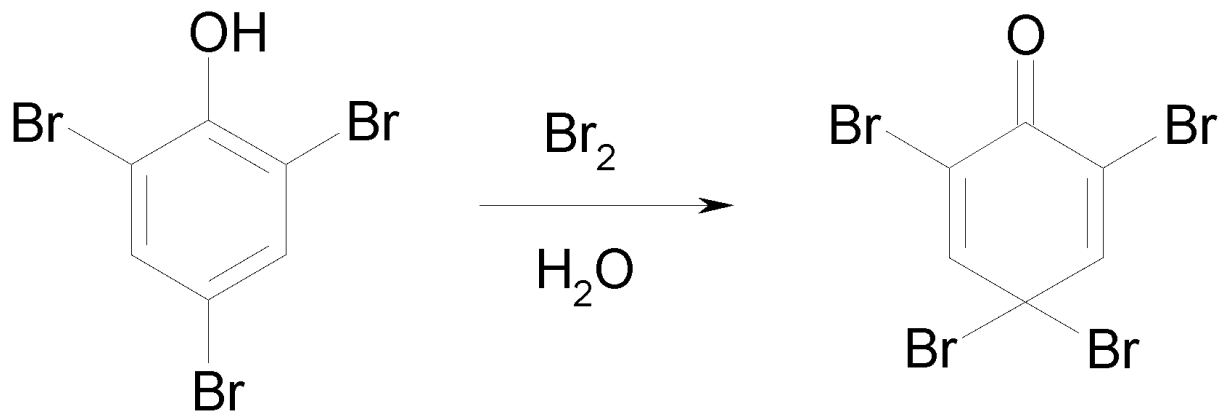
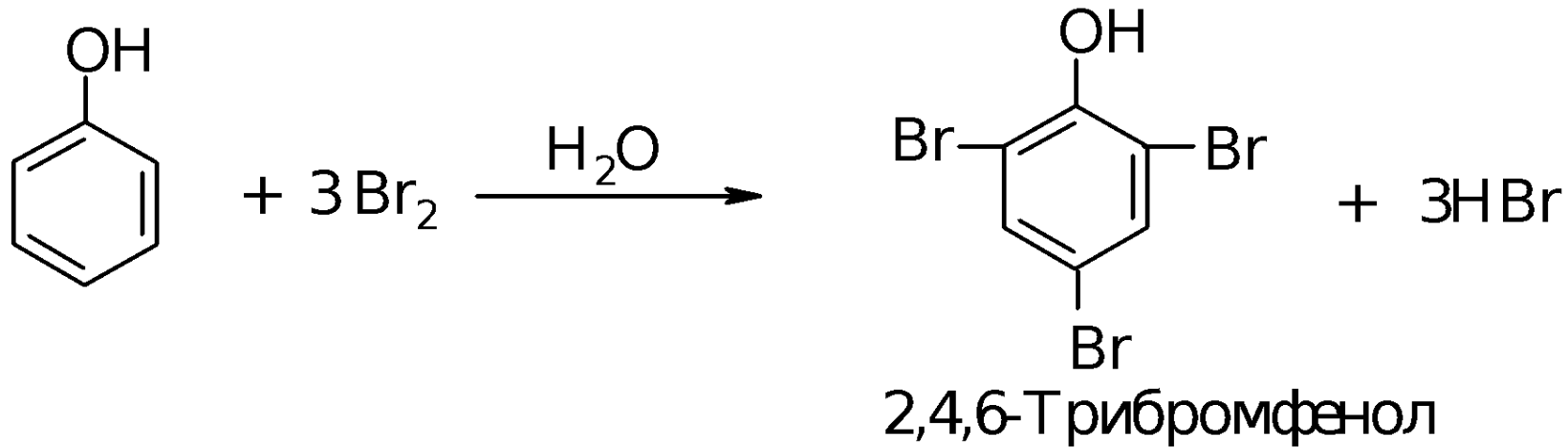
- *фенол* окрашивает в *красно-фиолетовый* цвет, *крезол* - в *синий*, *резорцин* - в *темно-фиолетовый*



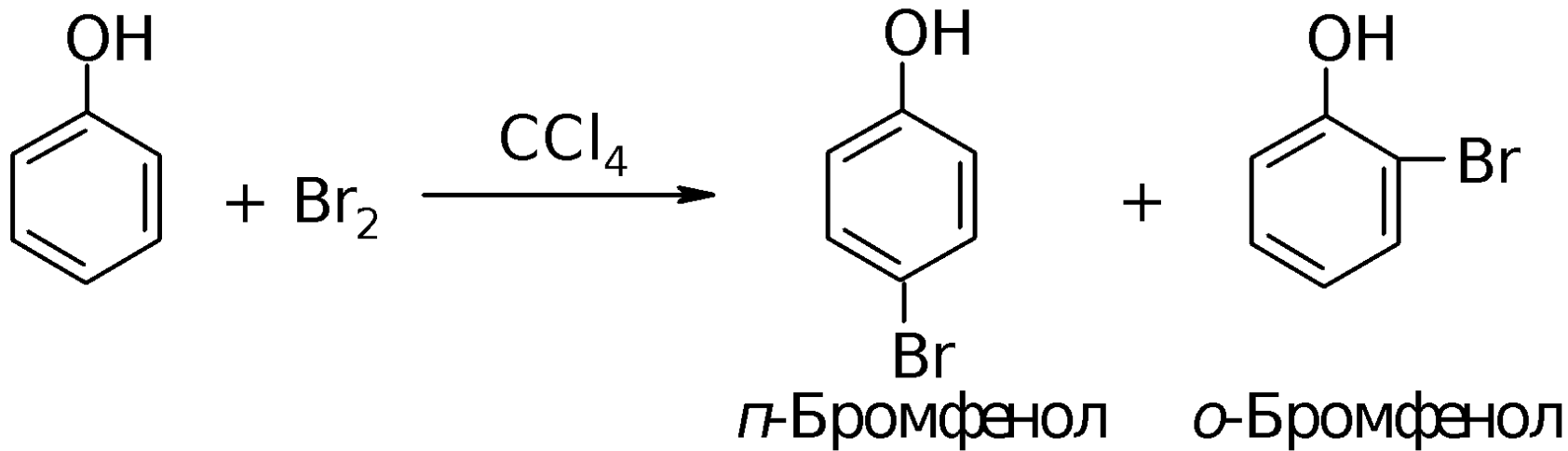
Фенолы

**Электрофильное замещение
в ароматическом ядре**

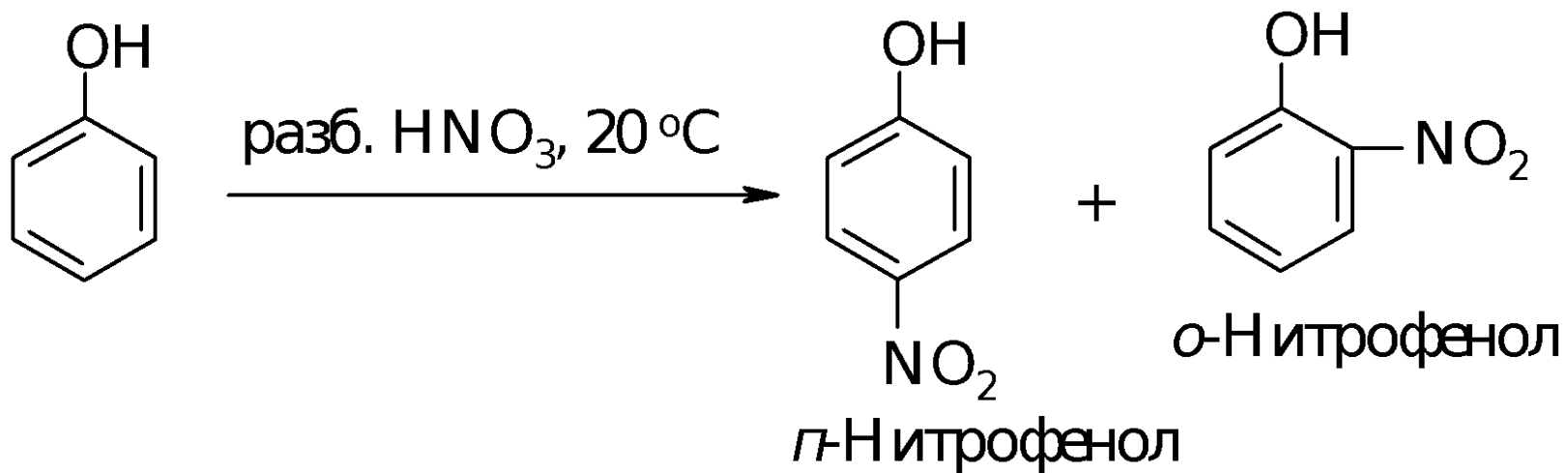
Галогенирование



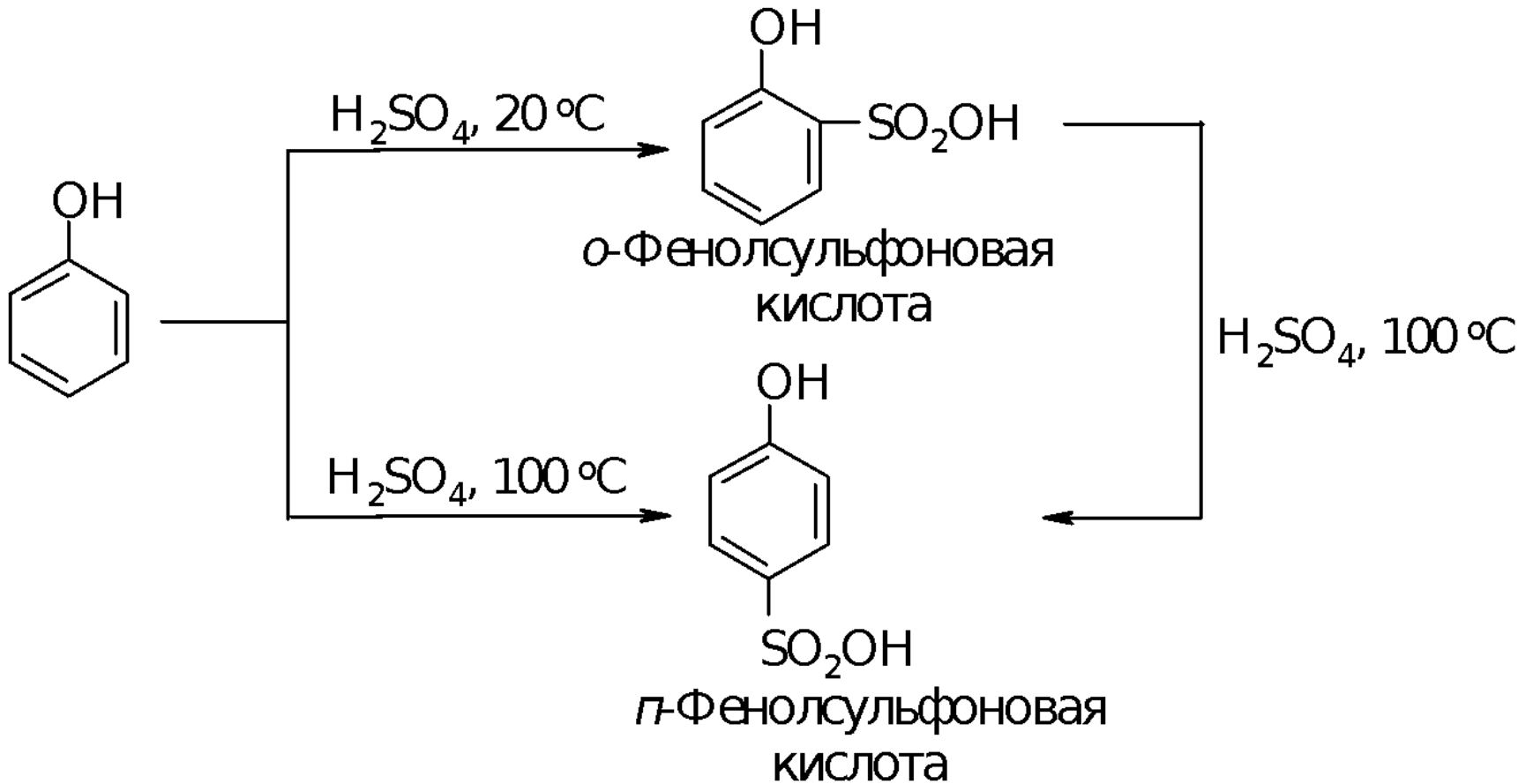
Галогенирование



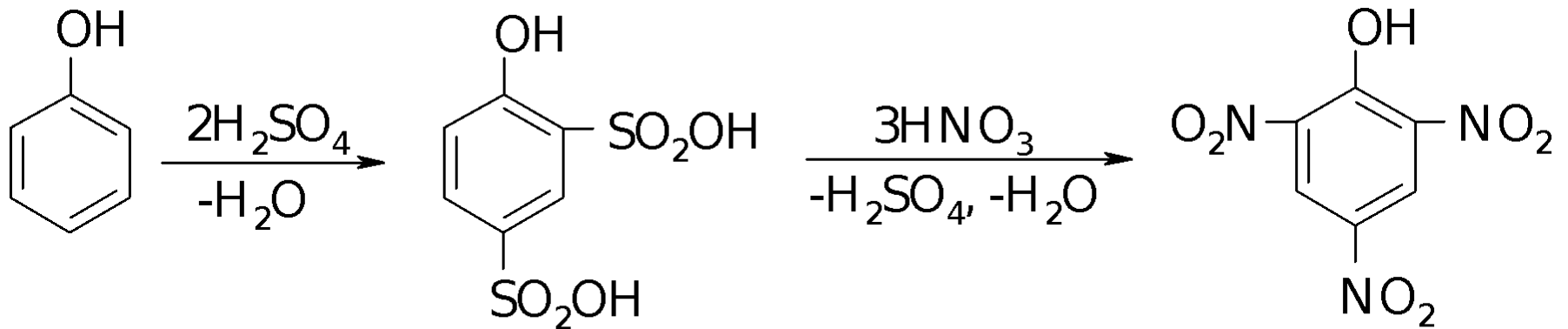
Нитрование



Сульфирование

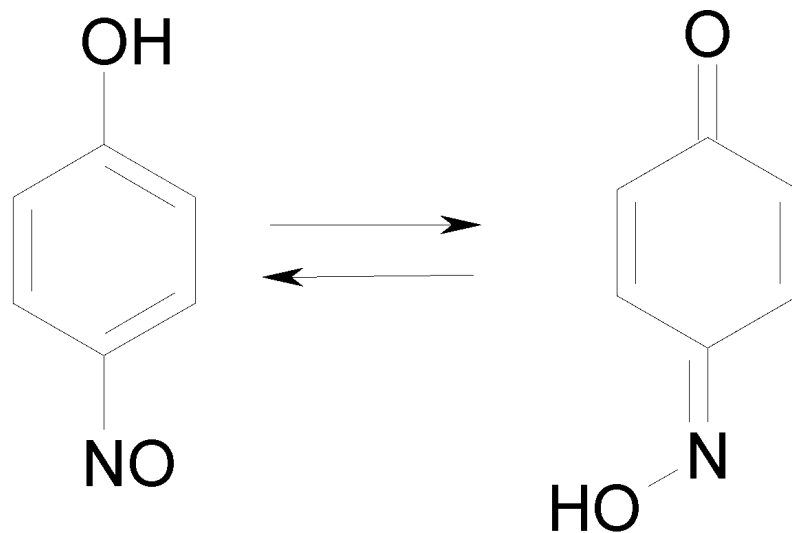
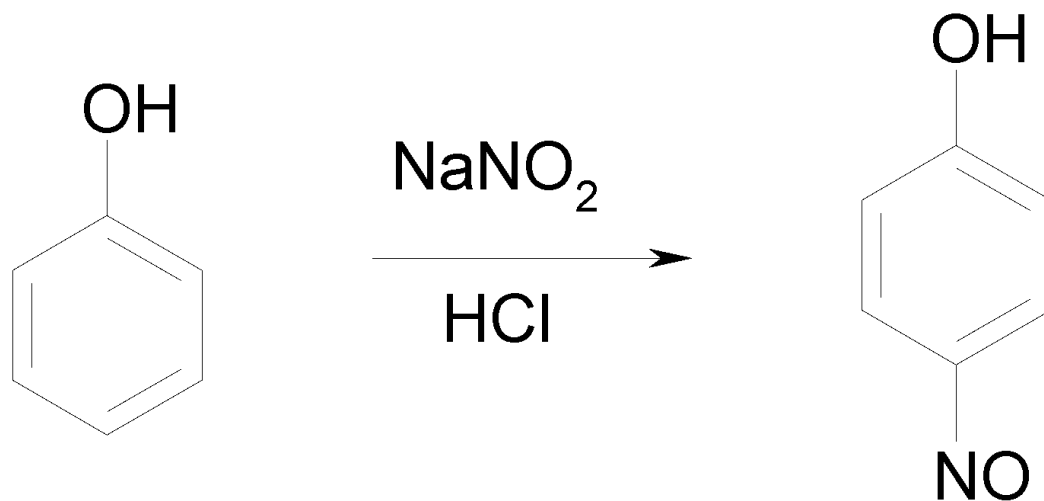


Ипсо-замещение сульфогруппы

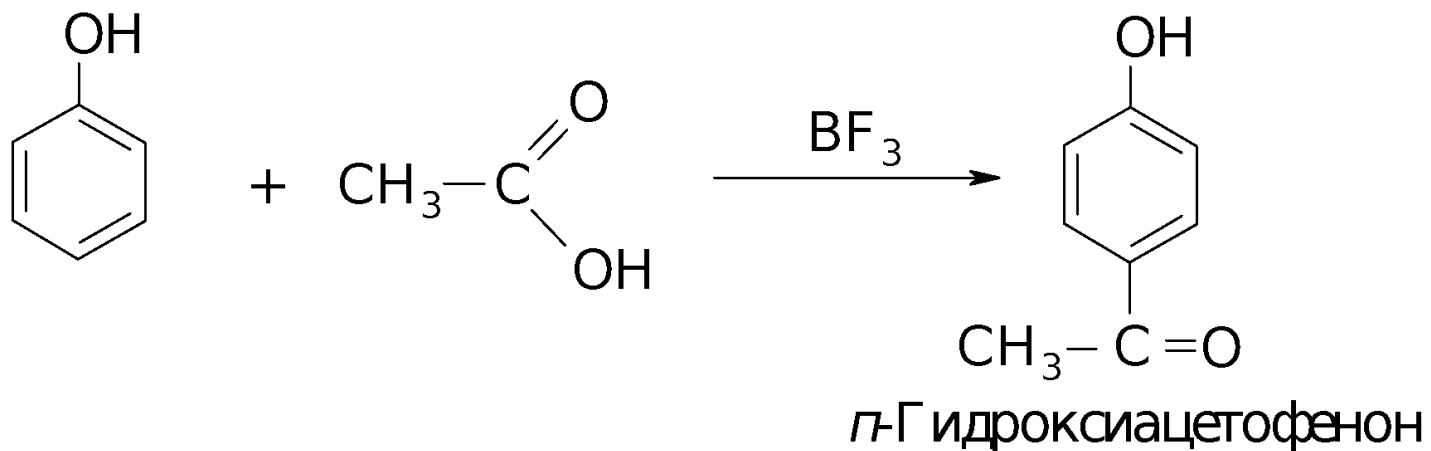
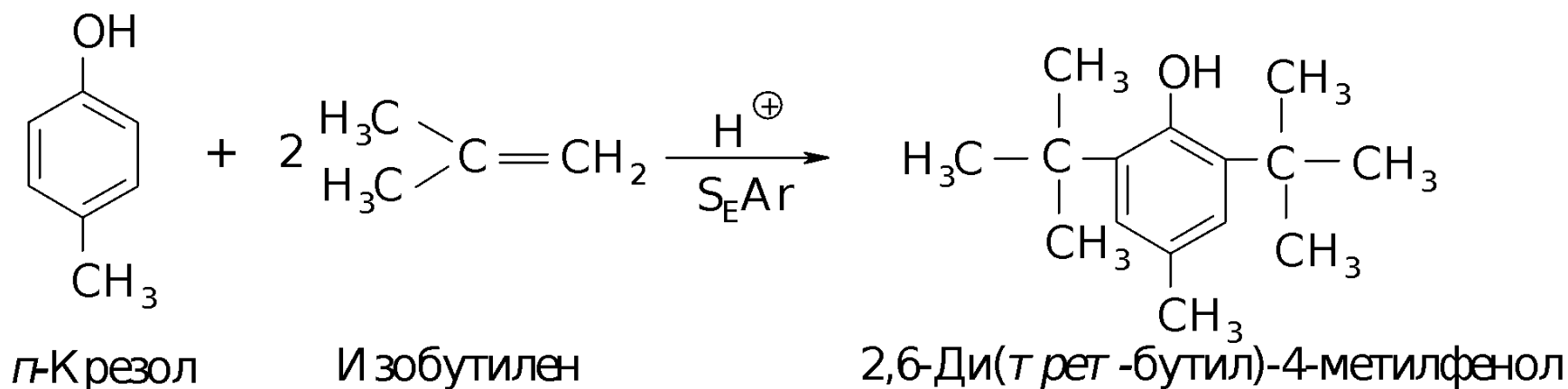


2,4-Фенолдисульфоновая
кислота

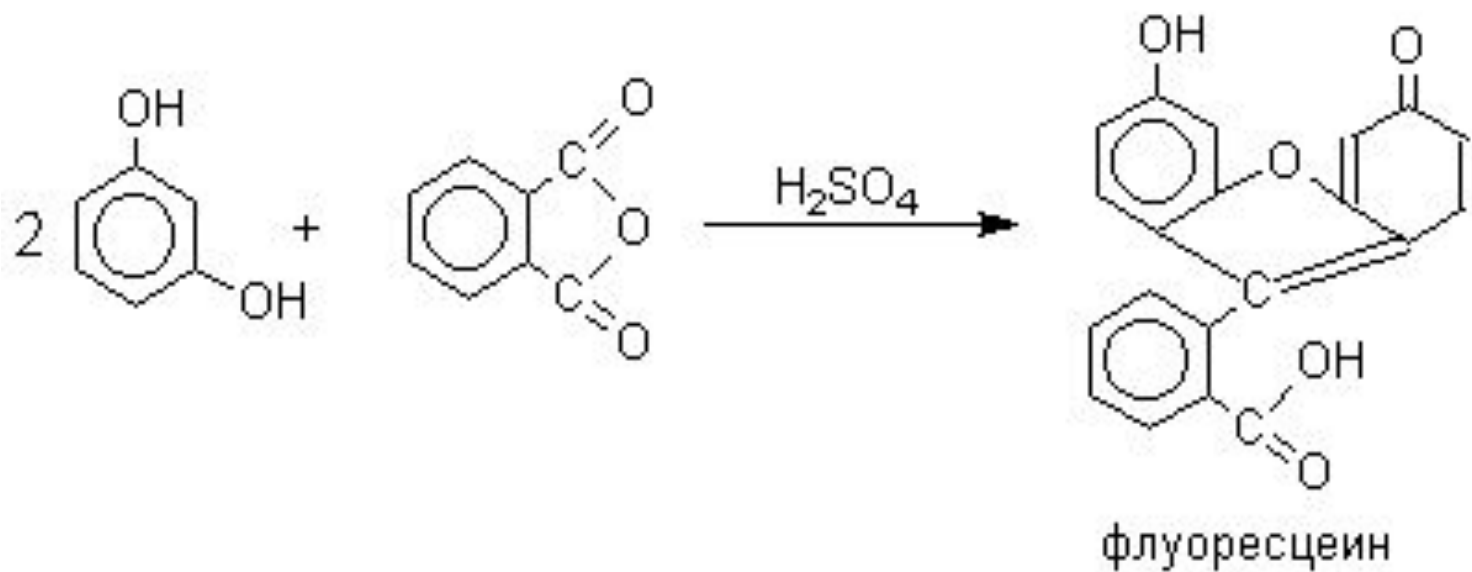
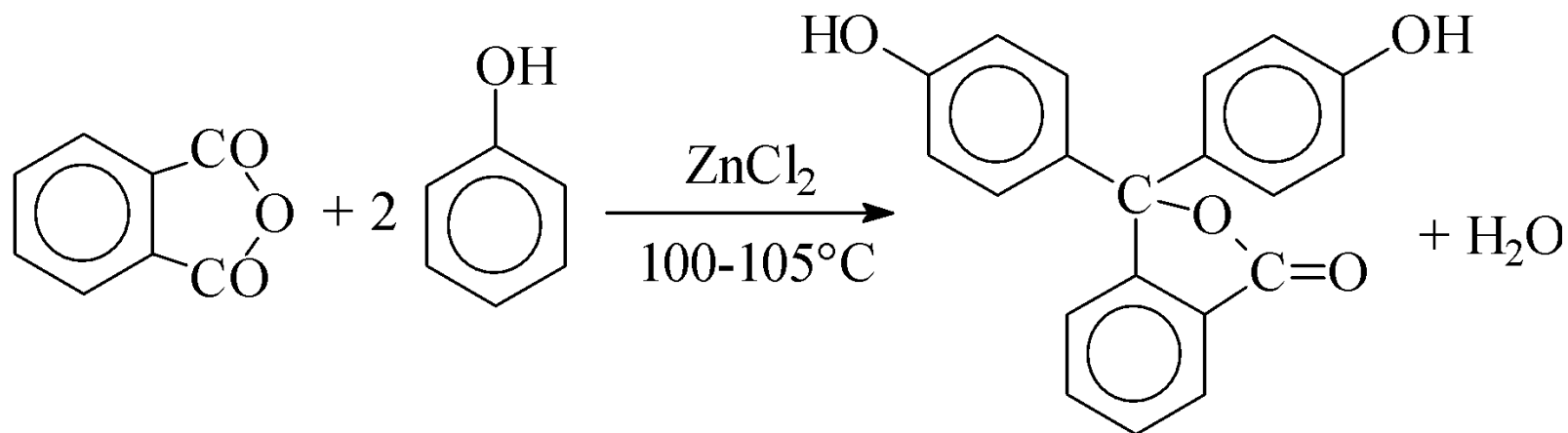
Нитрозирование



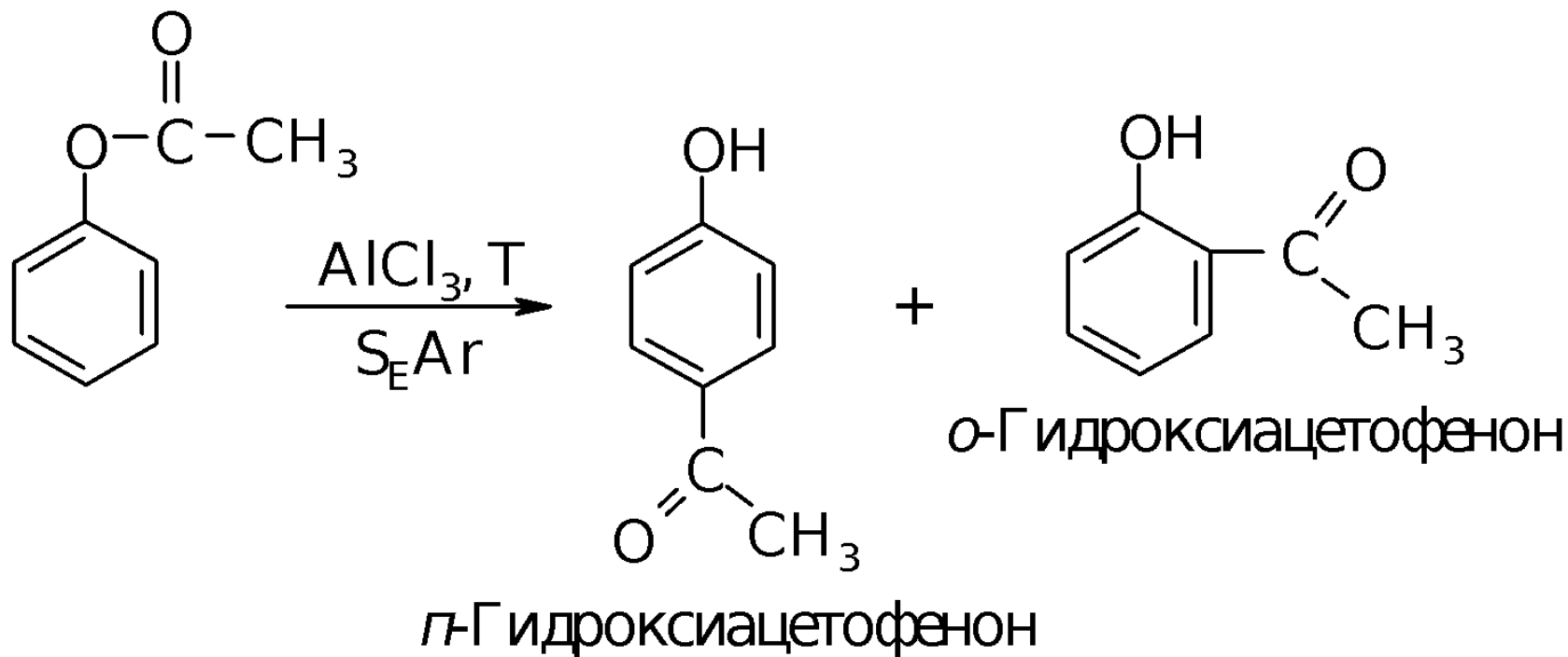
C-алкилирование и C-ацилирование



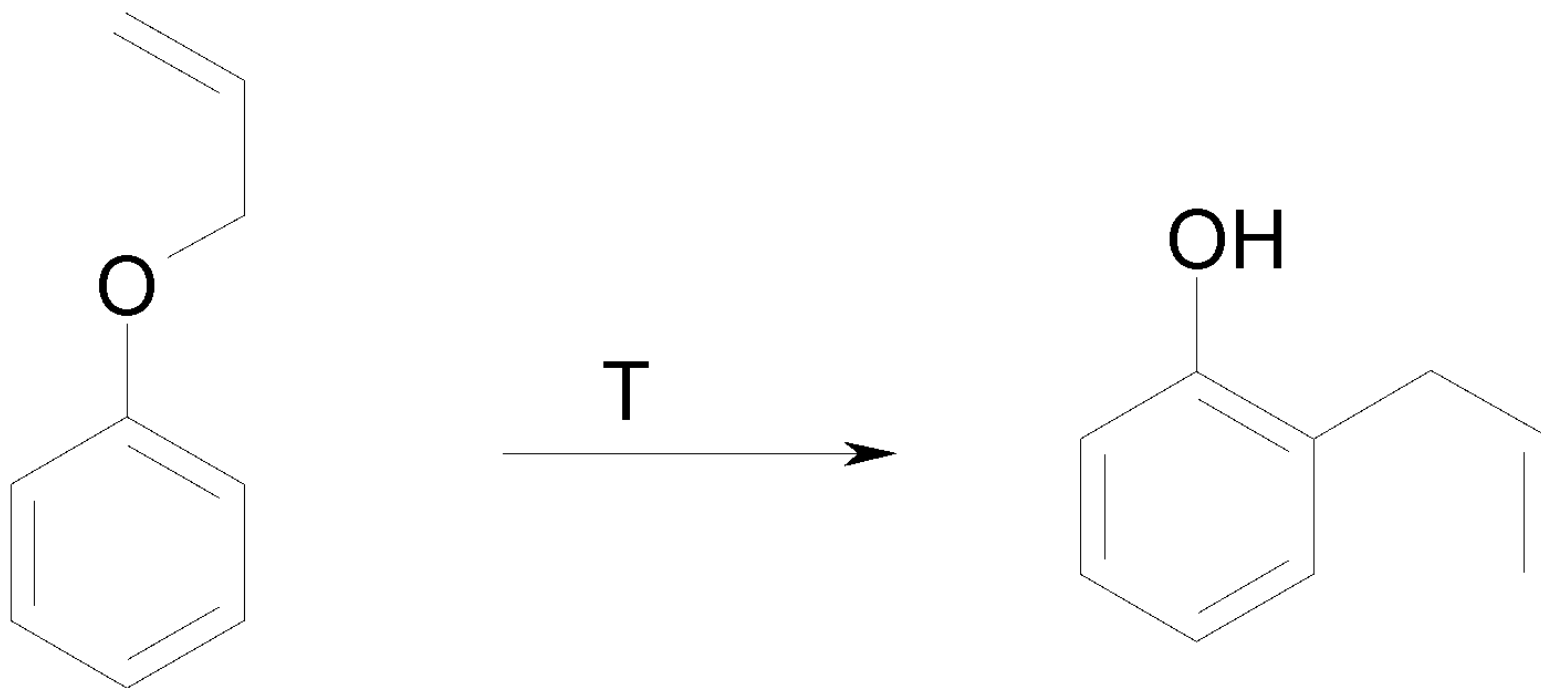
Синтез фенолфталеина



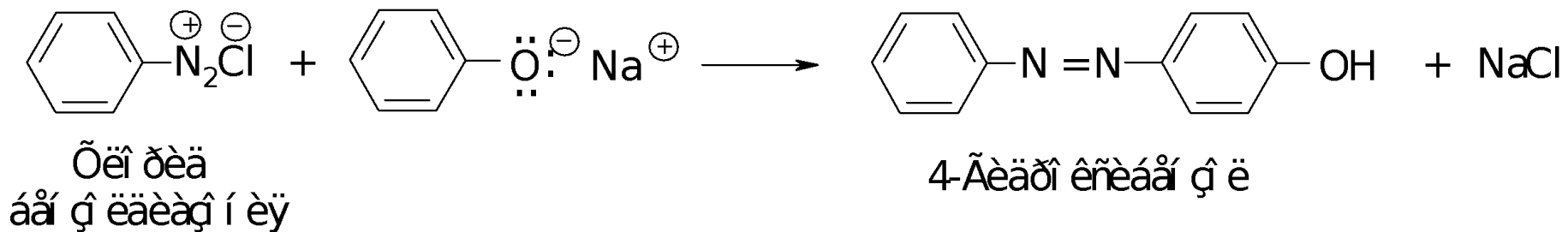
Перегруппировка Фриса



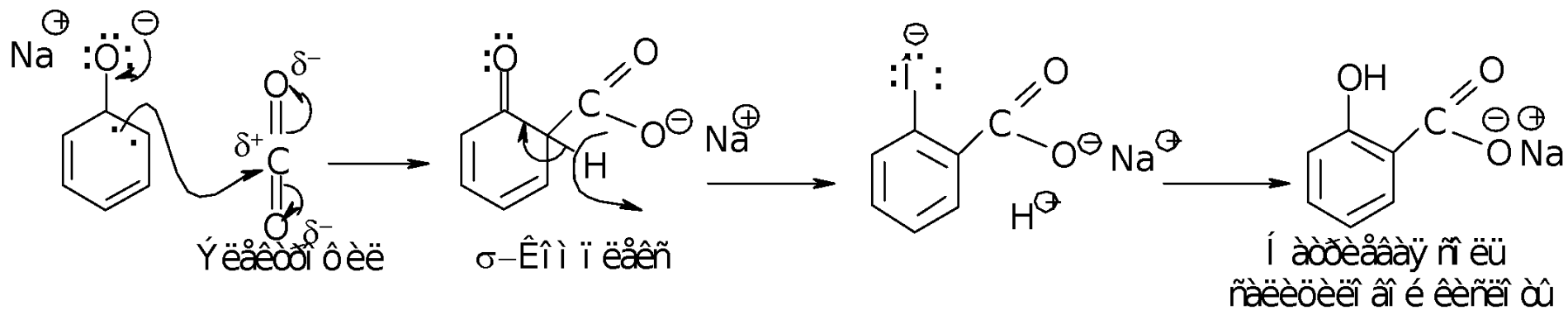
Перегруппировка Кляйзена



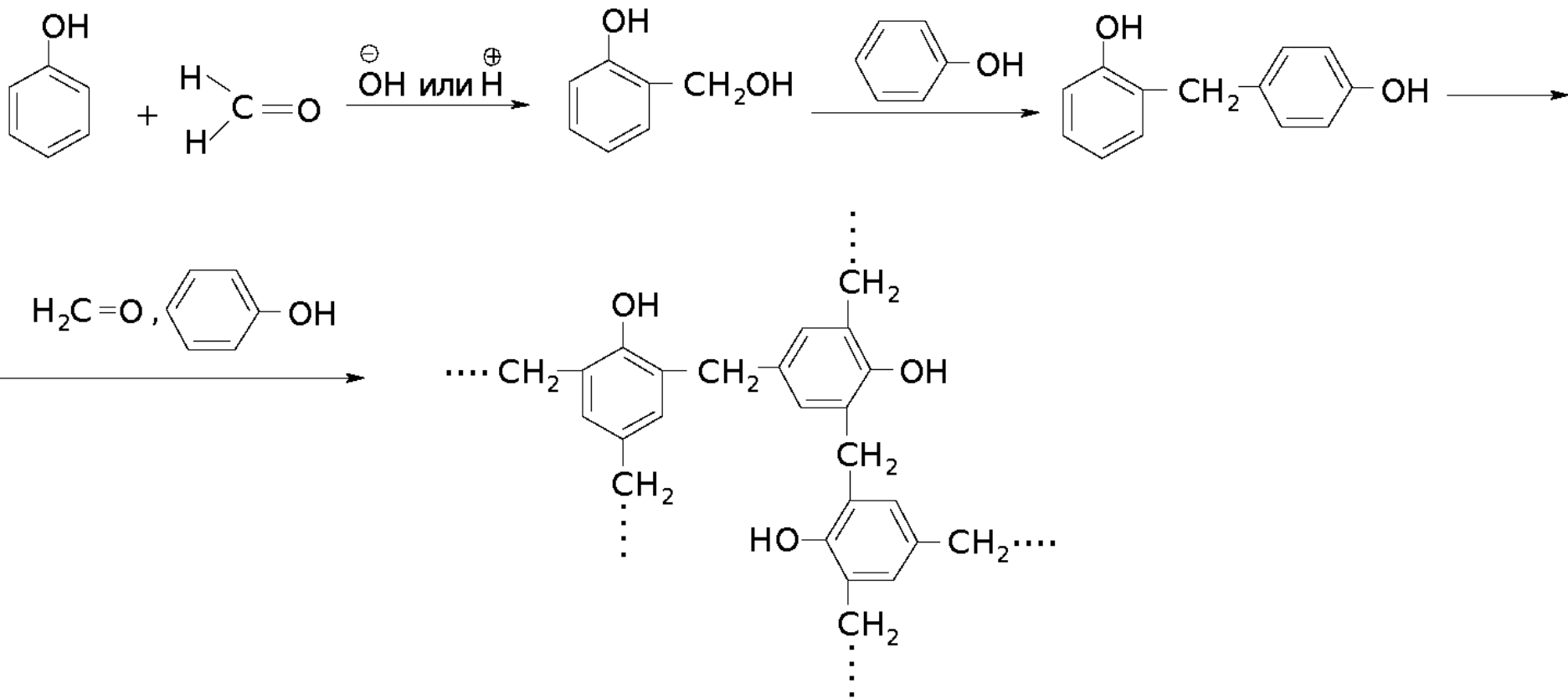
Сочетание с солями диазония



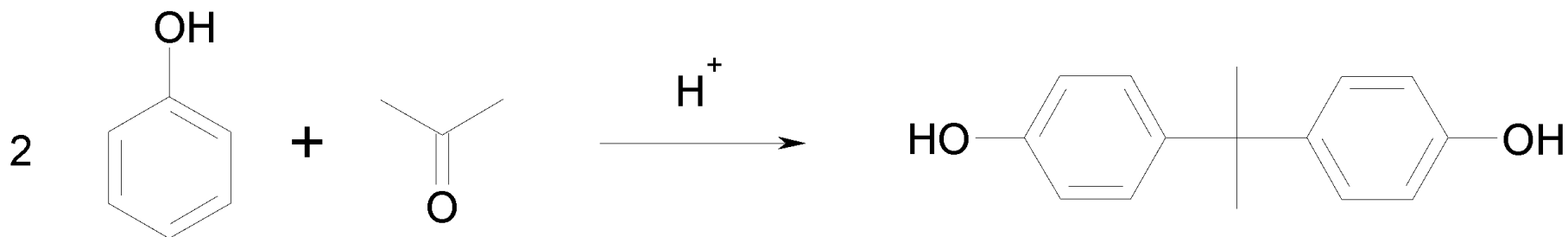
Реакция Кольбе-Шмитта



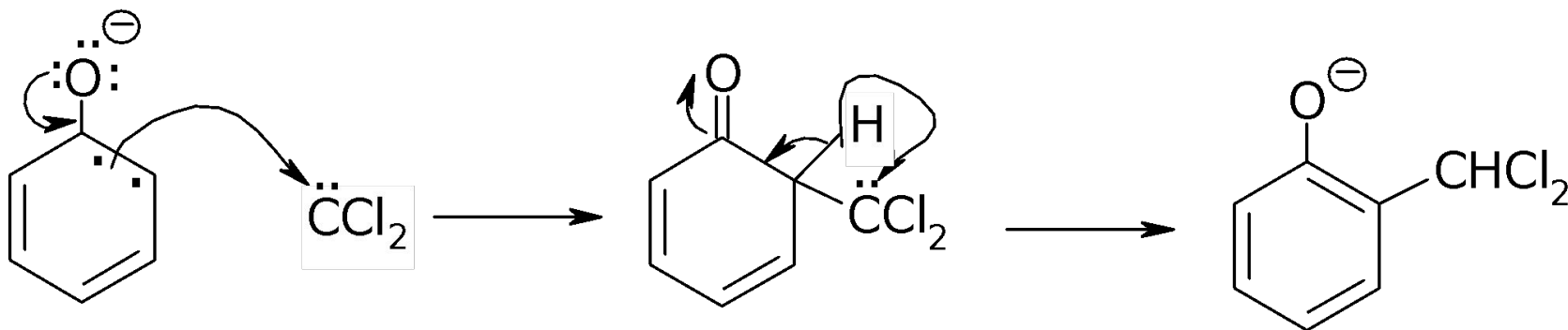
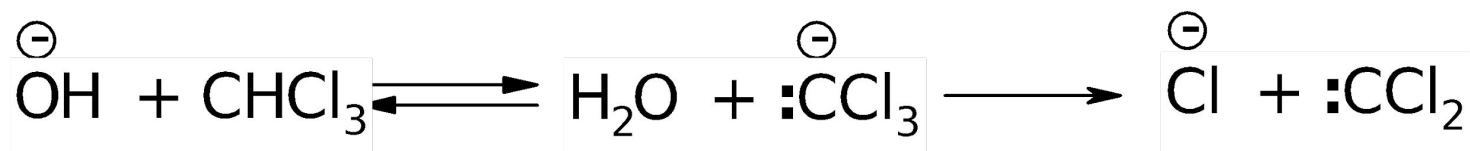
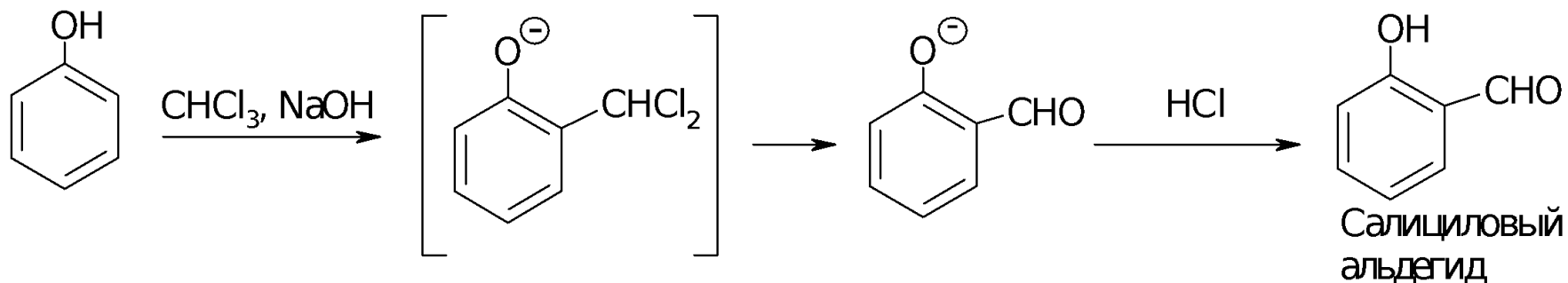
Фенолформальдегидные СМОЛЫ



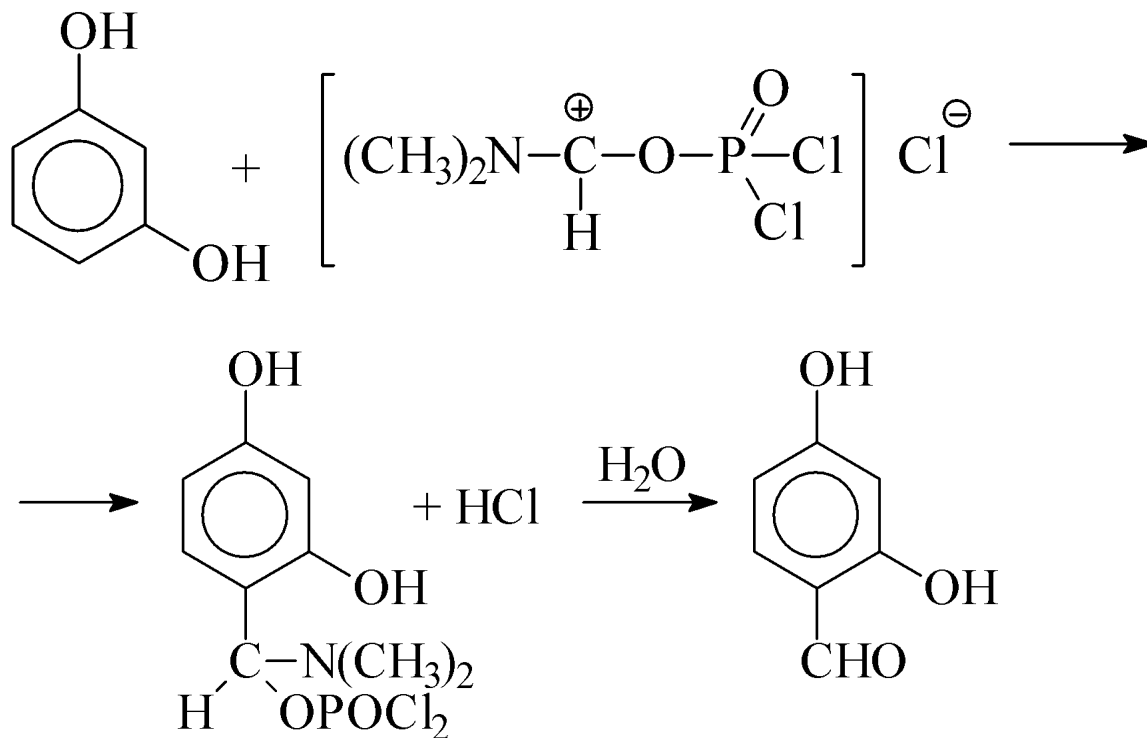
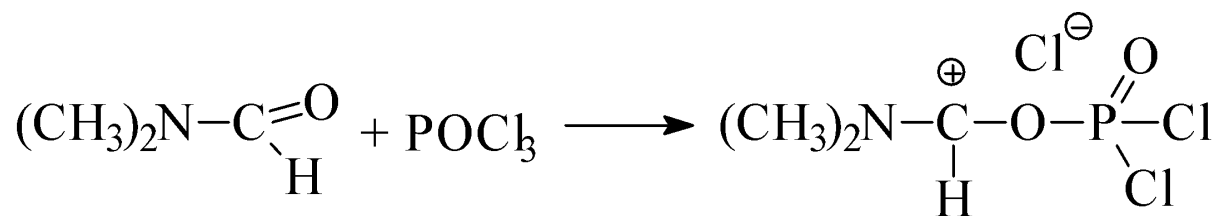
Бисфенол А



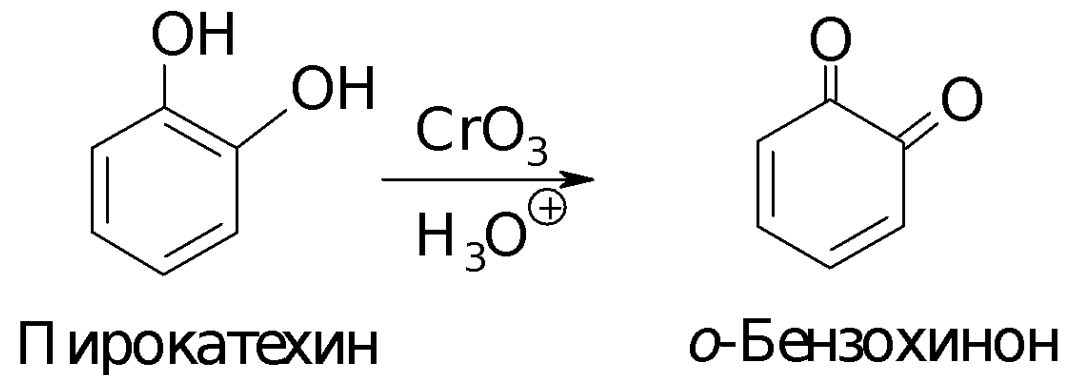
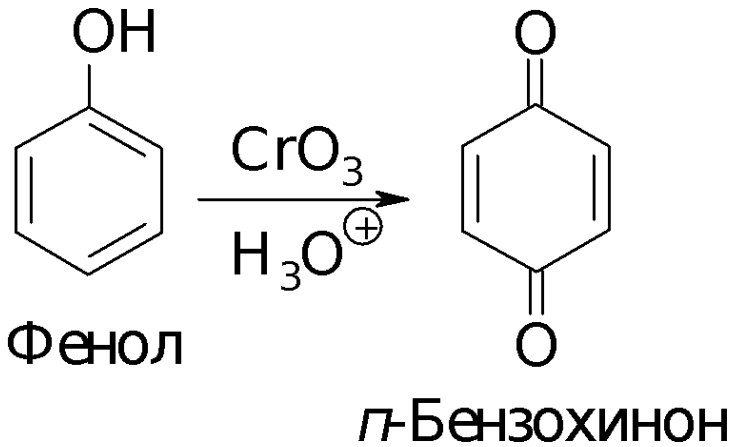
Реакция Реимера-Тимана



Формилирование по Вильсмайеру



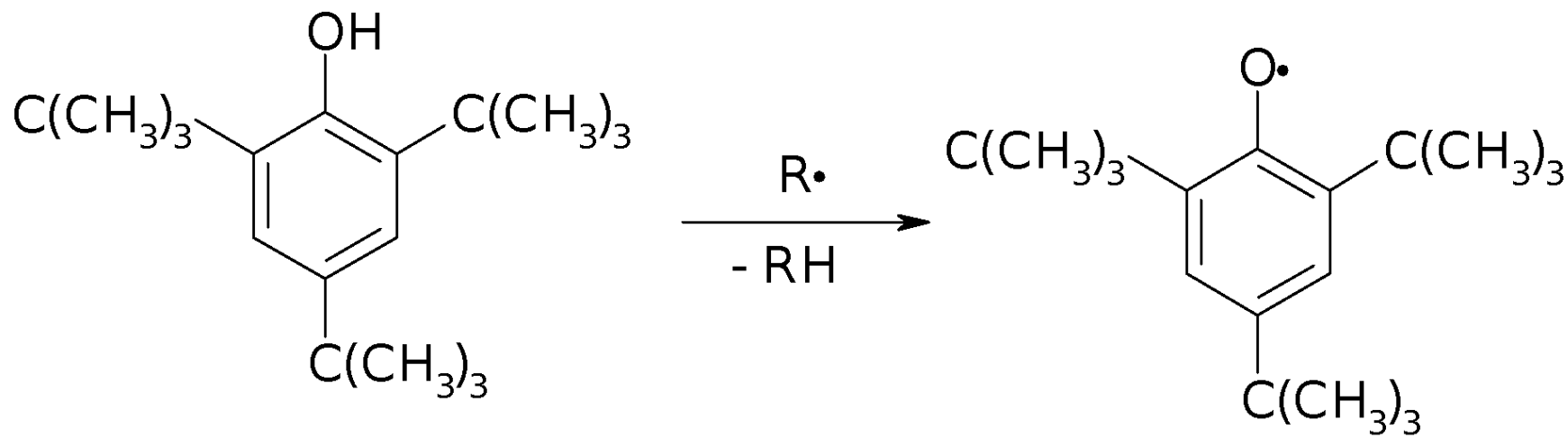
Окисление



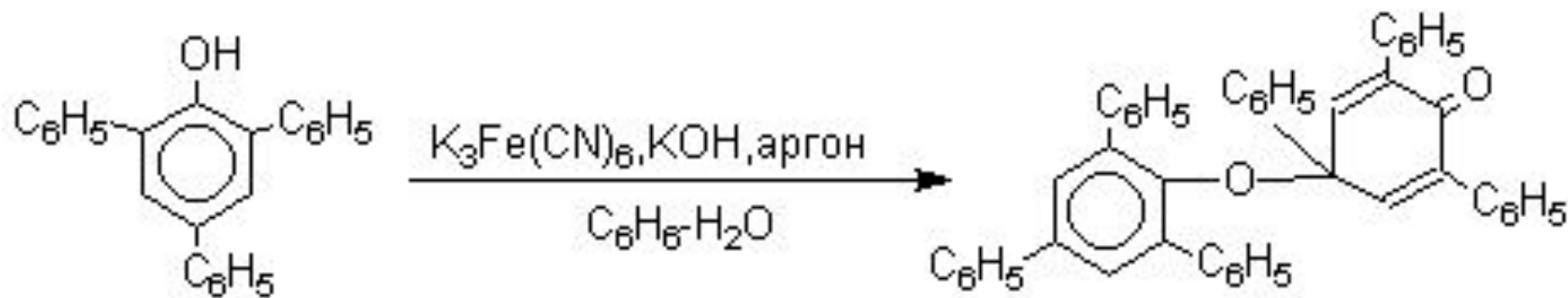
Окисление

- 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

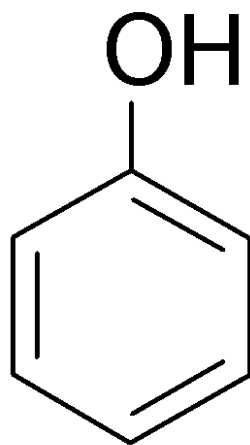
Антиоксиданты



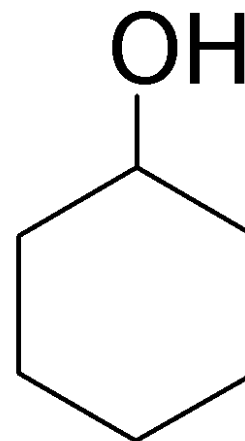
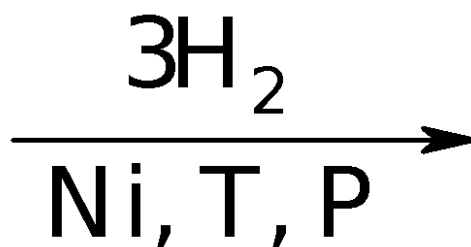
Хиноловые эфиры



Восстановление



Фенол



Циклогексано́л

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

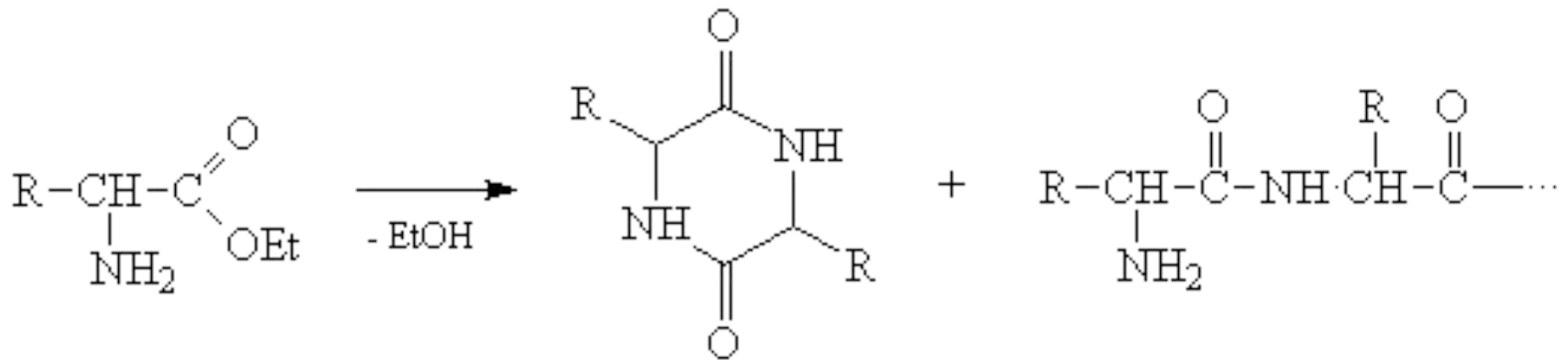
- Многие из функциональных групп должны **сохраниться в неизменном виде** в целевом соединении
- **Цель защиты** функциональных групп в синтезе – **предотвращение** их превращений в условиях проведения реакций

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.)

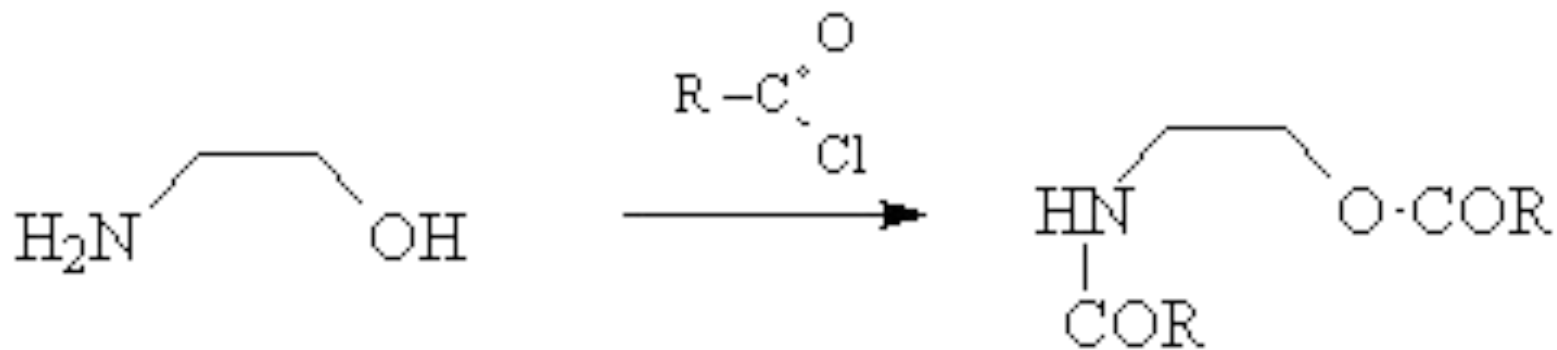
Использование защитных групп в синтезе

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**

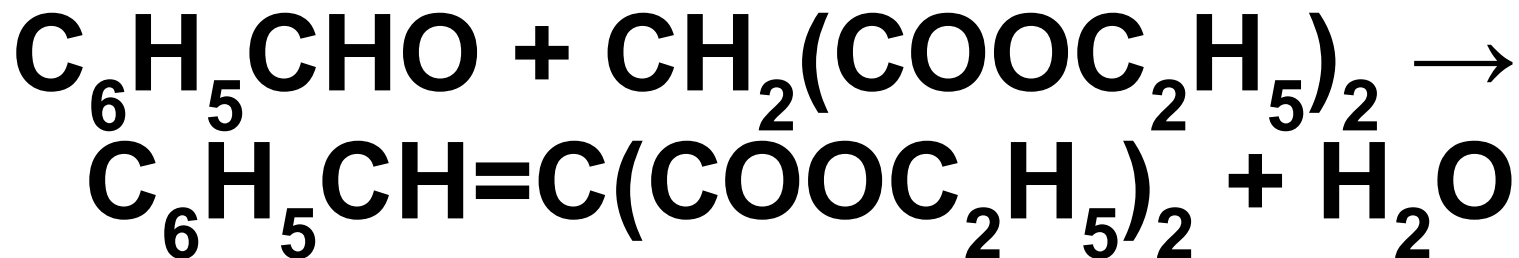


Использование защитных групп в синтезе

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

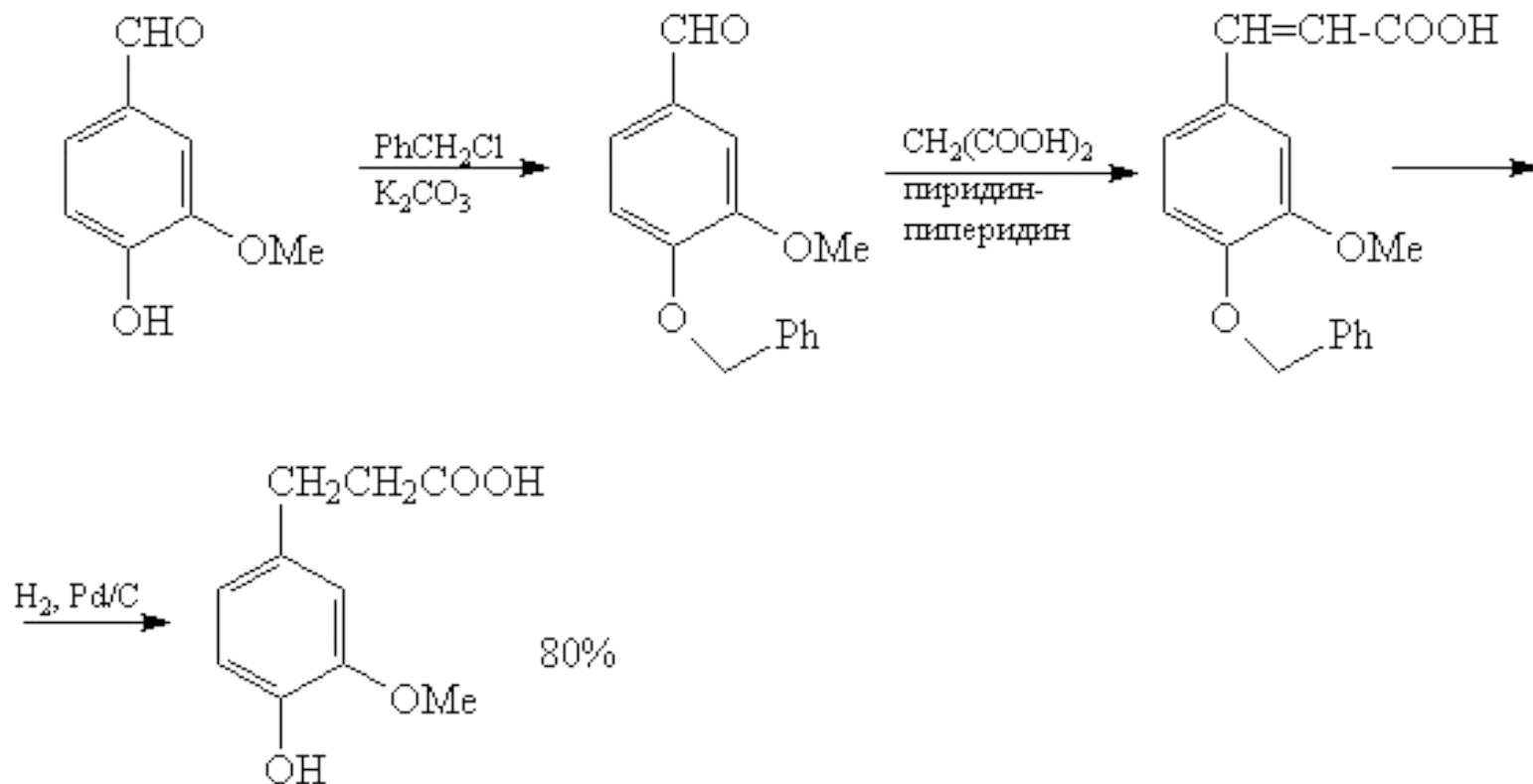
Использование защитных групп в синтезе

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



Использование защитных групп в синтезе

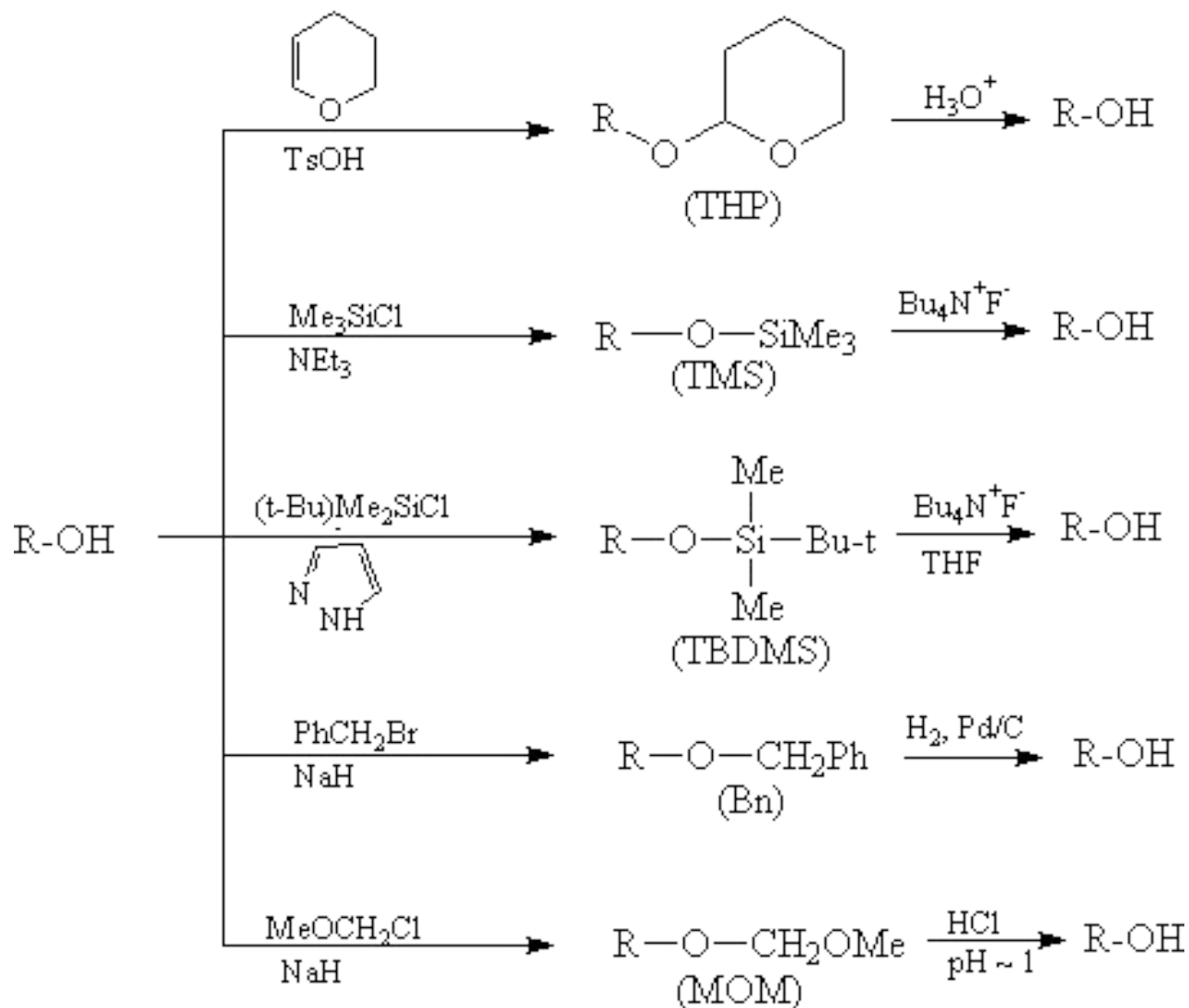
- ОН-группу ванилина блокируют, "защищают"



Использование защитных групп в синтезе

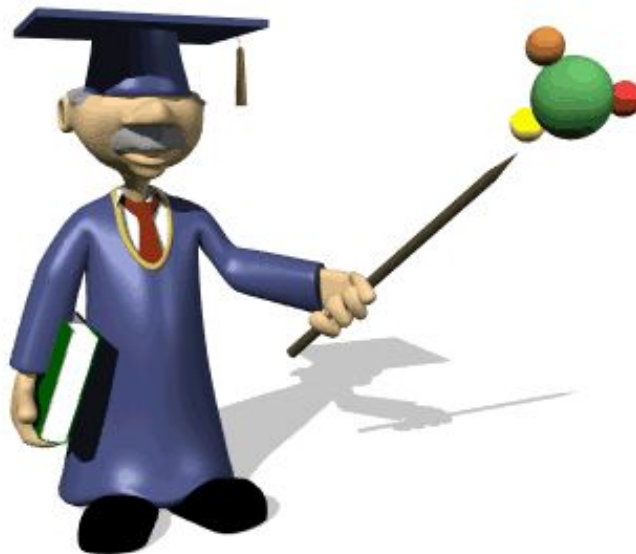
- Задача использования защитных групп включает два момента: **создание защитной группы и удаление**, после проведения необходимых изменений в молекуле
- Одну и ту же функциональную группу можно защитить **различными способами**

Способы создания и удаления защитных групп для спиртов



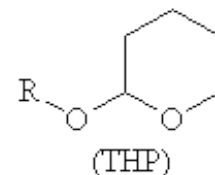
Использование защитных групп в синтезе

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



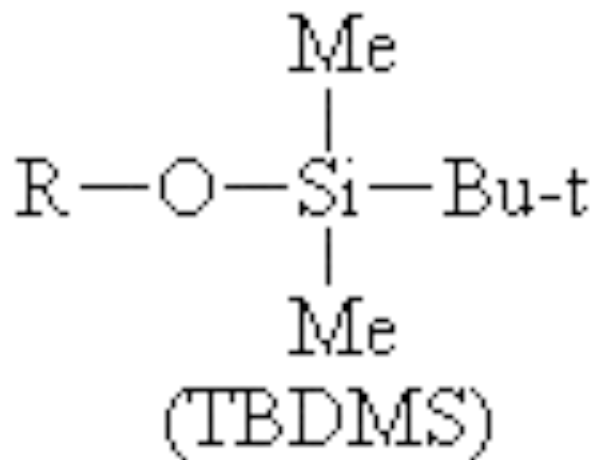
Использование защитных групп в синтезе

- 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



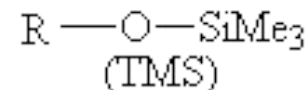
Использование защитных групп в синтезе

- 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 10^4 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"**

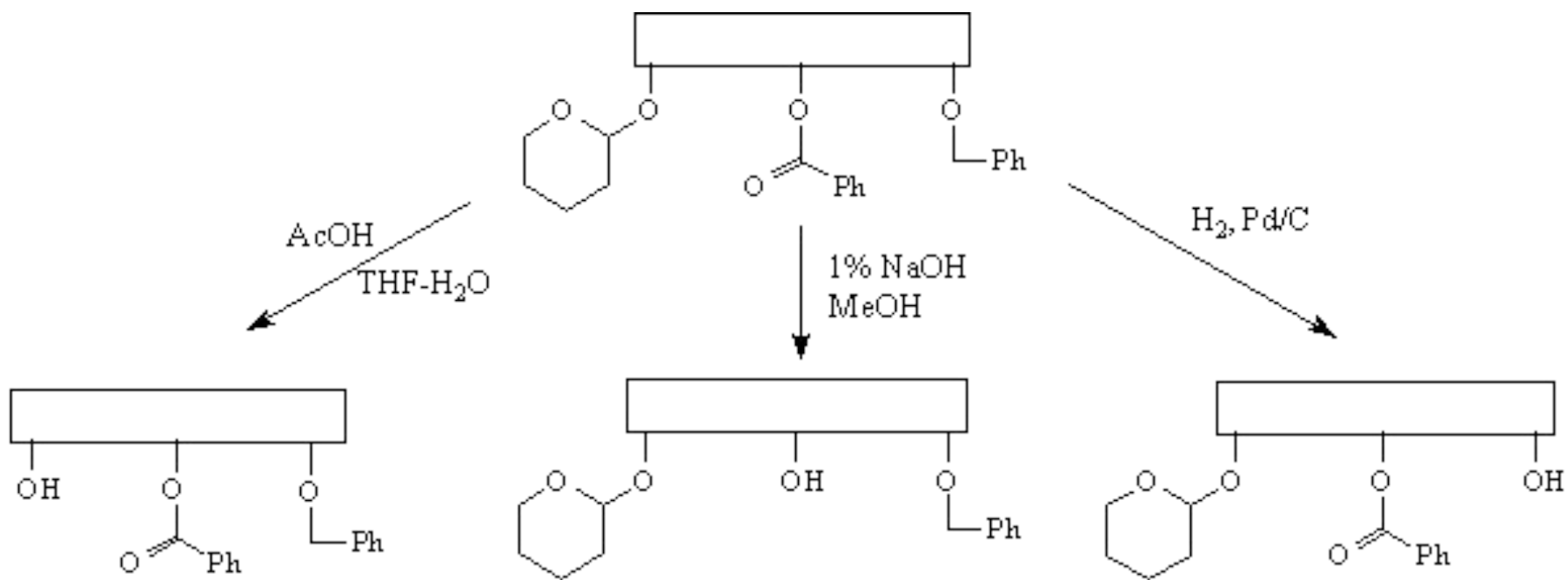
Использование защитных групп в синтезе

- 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

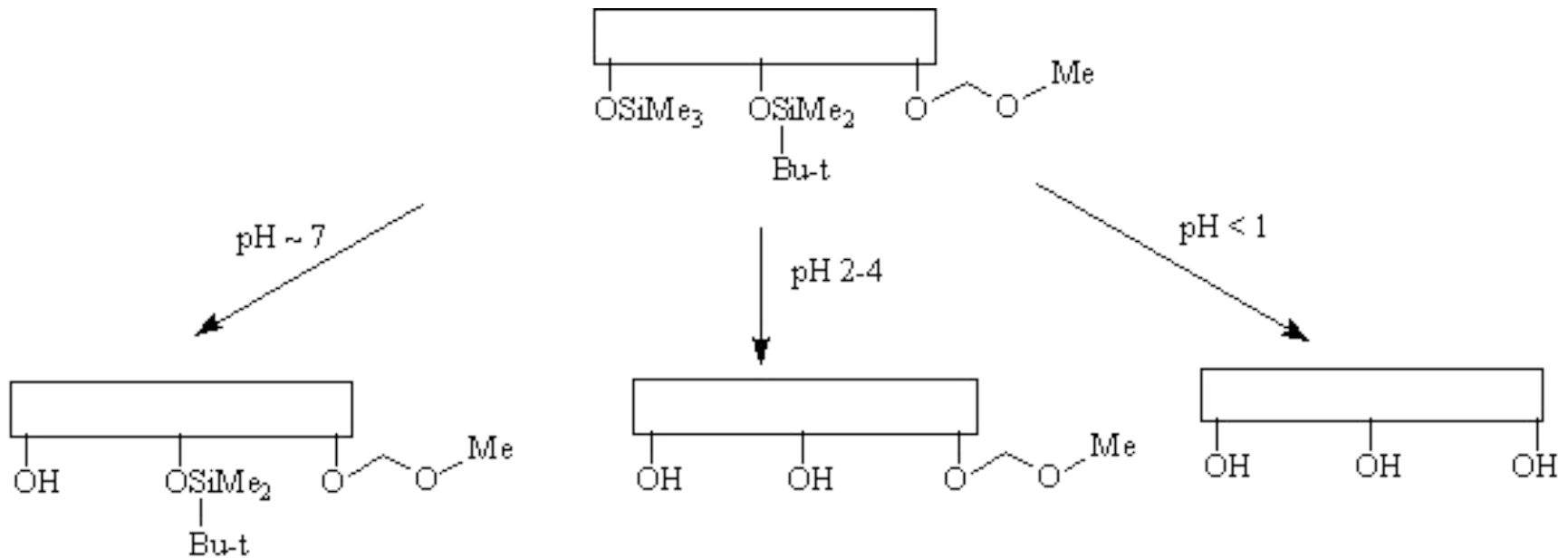


Принцип ортогональной стабильности

- 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")

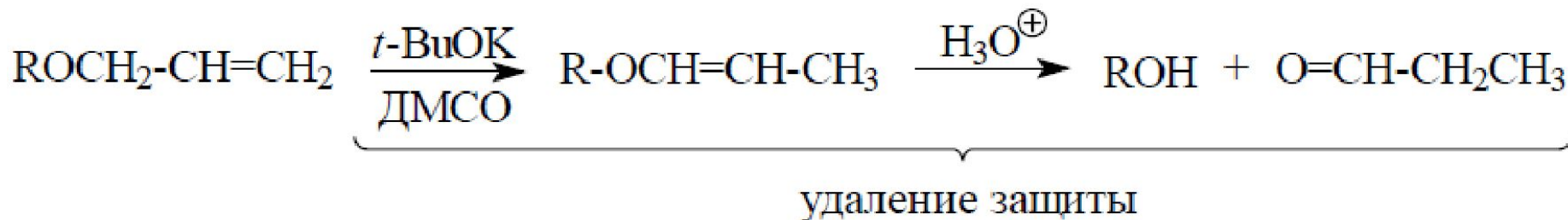
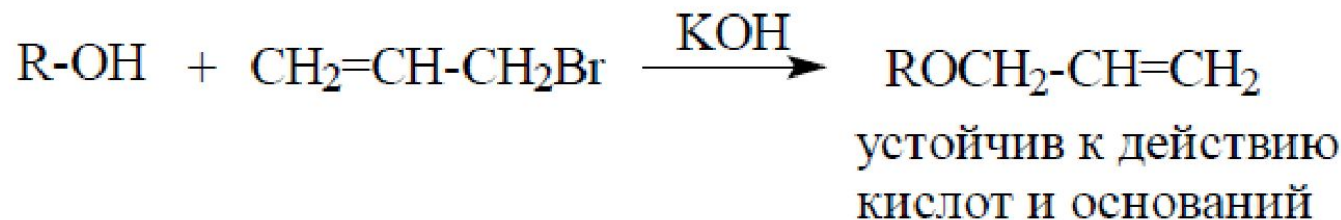
Использование защитных групп в синтезе

- 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



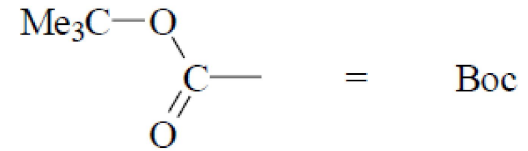
Гидроксильная группа

- *Способ защиты*
- Образование сложных эфиров **RCOOR'**
- Действуют **R'COCl** и **пиридин**
- Защита устойчива к *электрофилам, окислению*
- Удаление защитной группы
NH₃ и **MeOH**

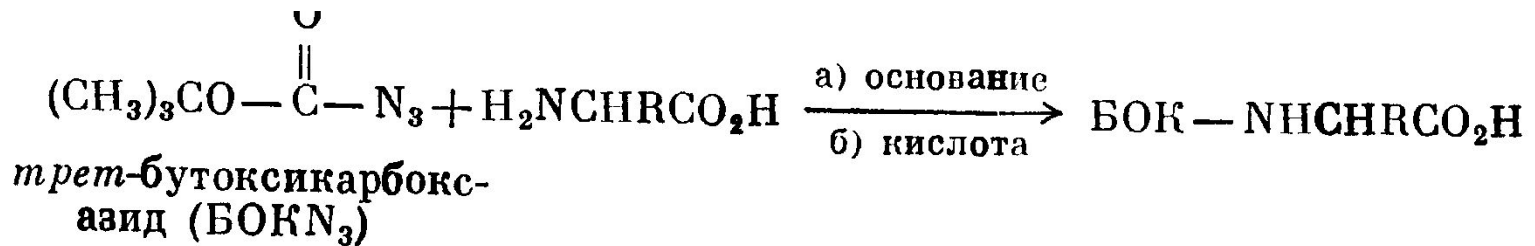
Амины RNH_2

- 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 $\text{HO}^- \cdot \text{H}_2\text{O}$ или $\text{H}^+ \cdot \text{H}_2\text{O}$, для $\text{R}' = \text{CH}_2\text{Ph}$: H_2 (кат.) или HBr , для $\text{R}' = \text{t-Bu}$: H^+ , NH_2NH_2

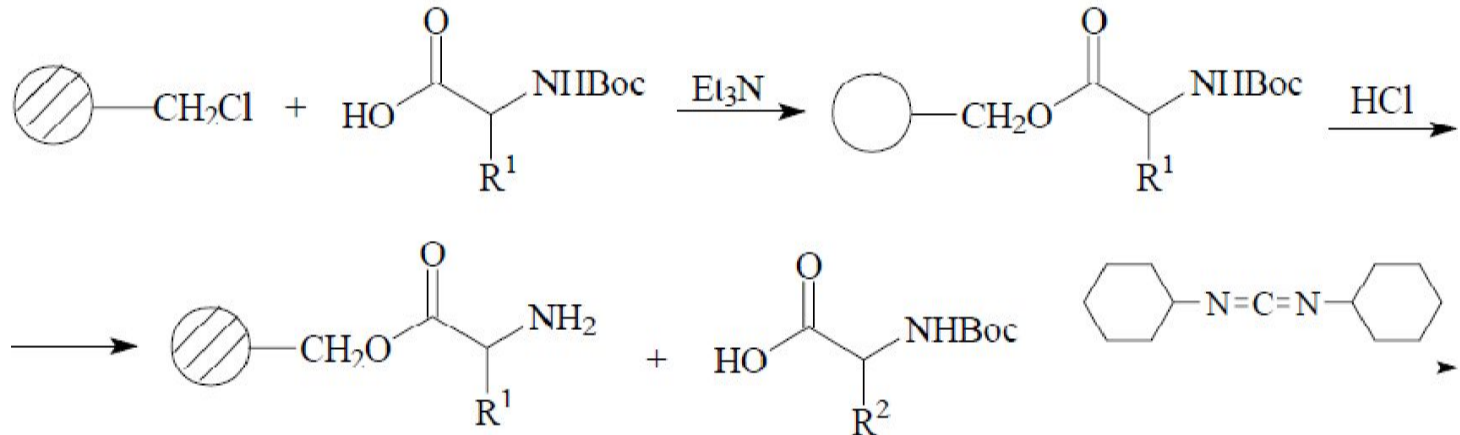
Аминогруппа



- **Защитная группа**

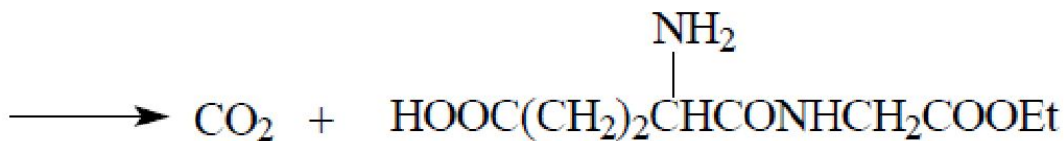
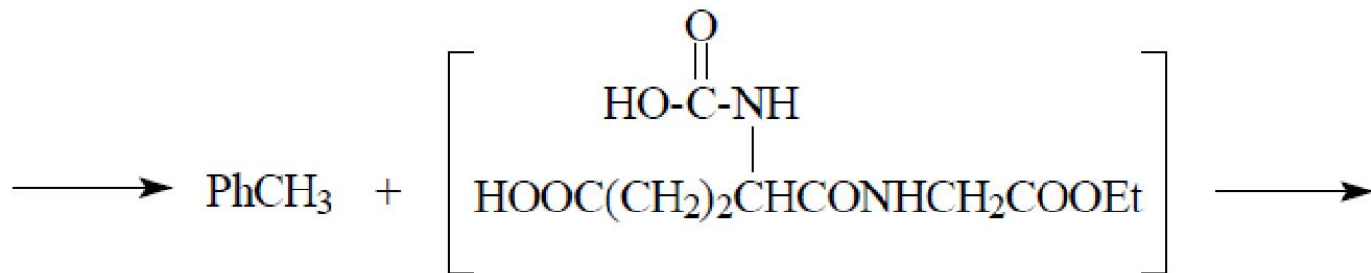
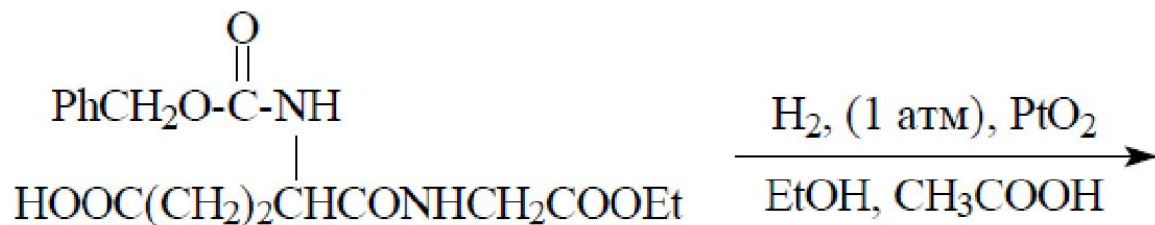
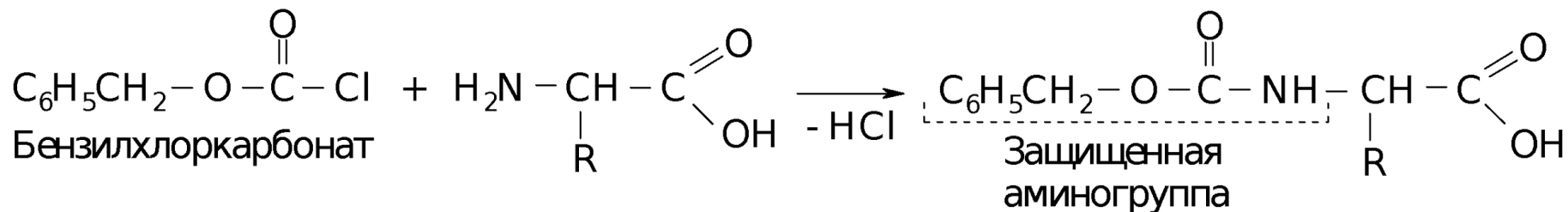


- **Снятие защиты**



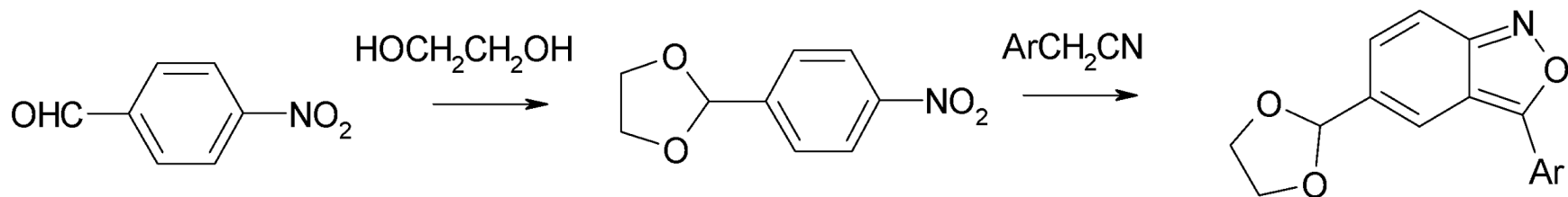
Аминогруппа

- 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
RCOOSCH₂Ph, RCOOBu-t,
RCOOSCH₂CCl₃
- Действуют CH₂N₂, EtOH и H⁺
PhCH₂OH и H⁺
H⁺ и t-BuOH, CCl₃CH₂OH
- Защита устойчива к *слабым*
основаниям, электрофилам
- Удаление защитной группы HO⁻ и H₂O,
H₂(кат.) или HBr, H⁺, Zn и MeOH

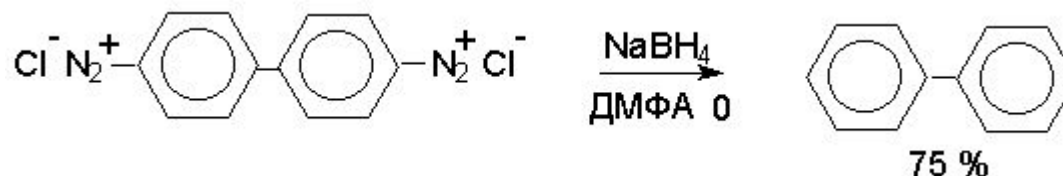
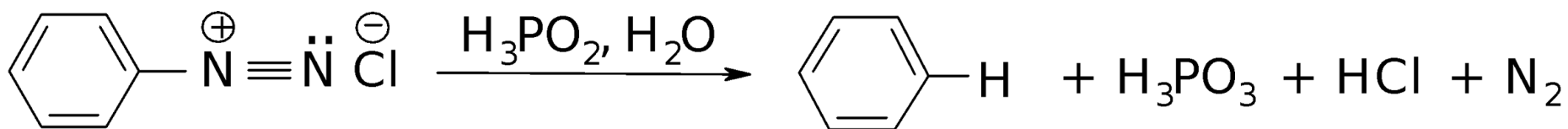
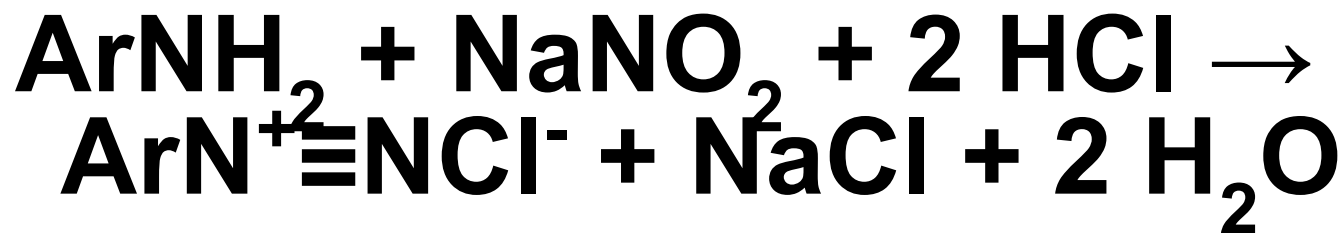
Фенолы ArOH

- 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 , $\text{CH}_3\text{COOH-H}_2\text{O}$

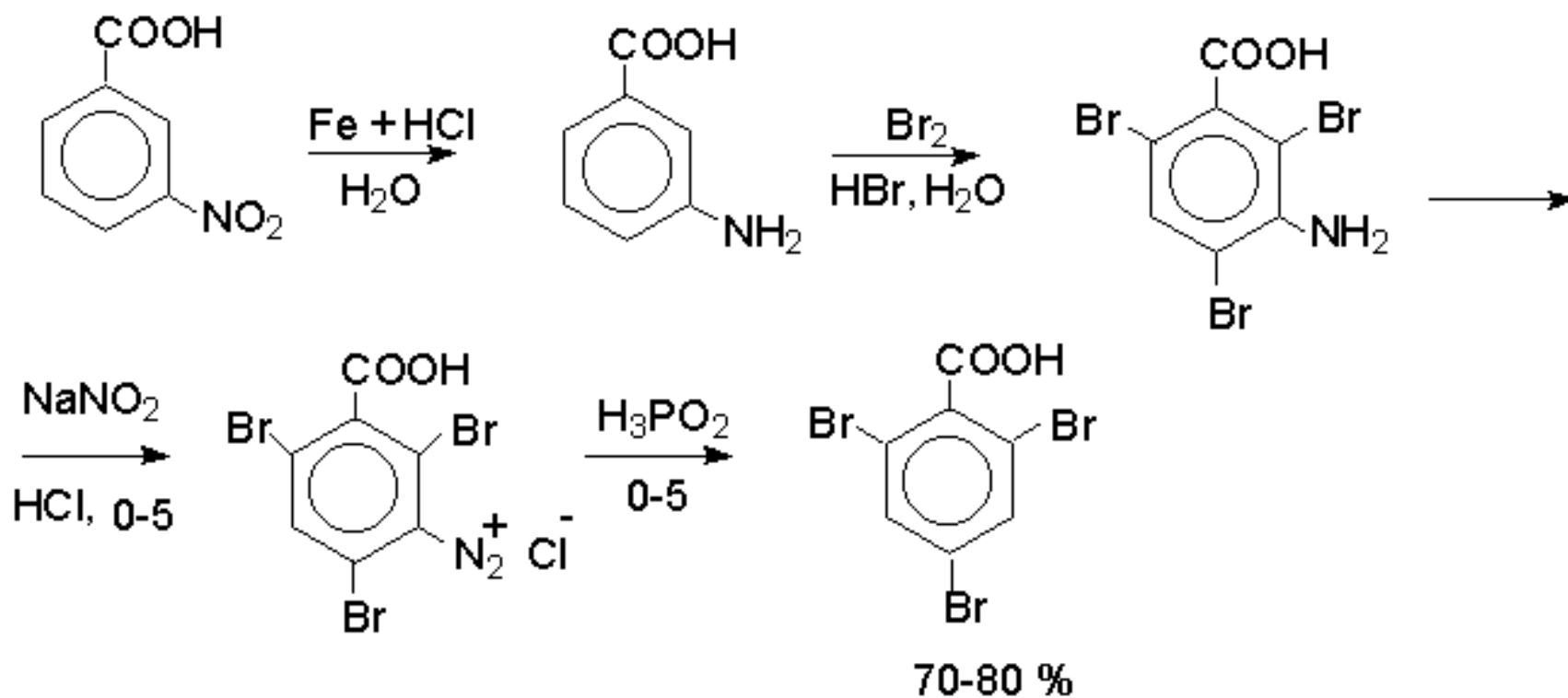
Тиолы RSH

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

Защита положений ароматического кольца



Пример





12т