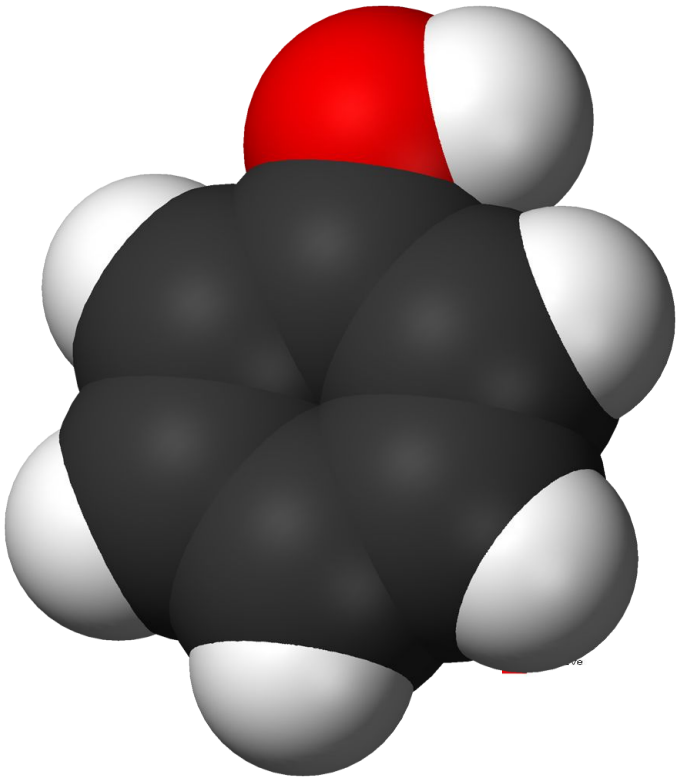
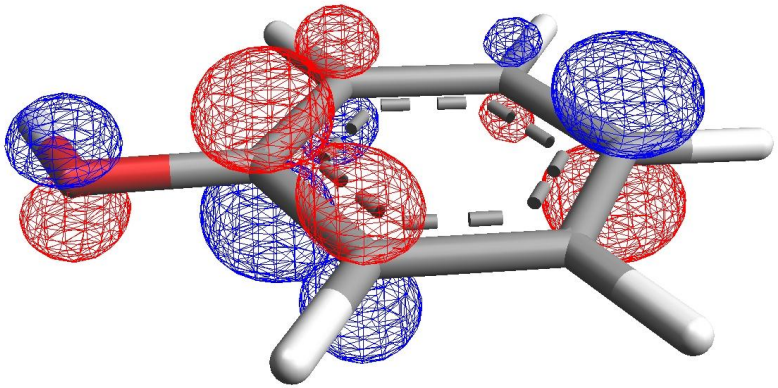
Студент – это не сосуд, который надо наполнить, а факел, который надо зажечь

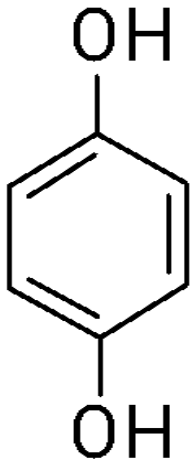
Л. Арцимович

Фенолы

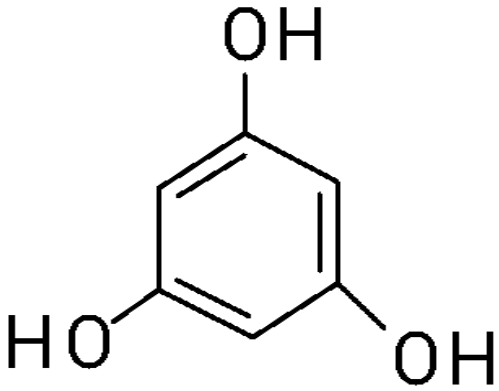




Номенклатура



Гидрохинон,
двухатомный фенол



Флороглюцин,
трехатомный фенол

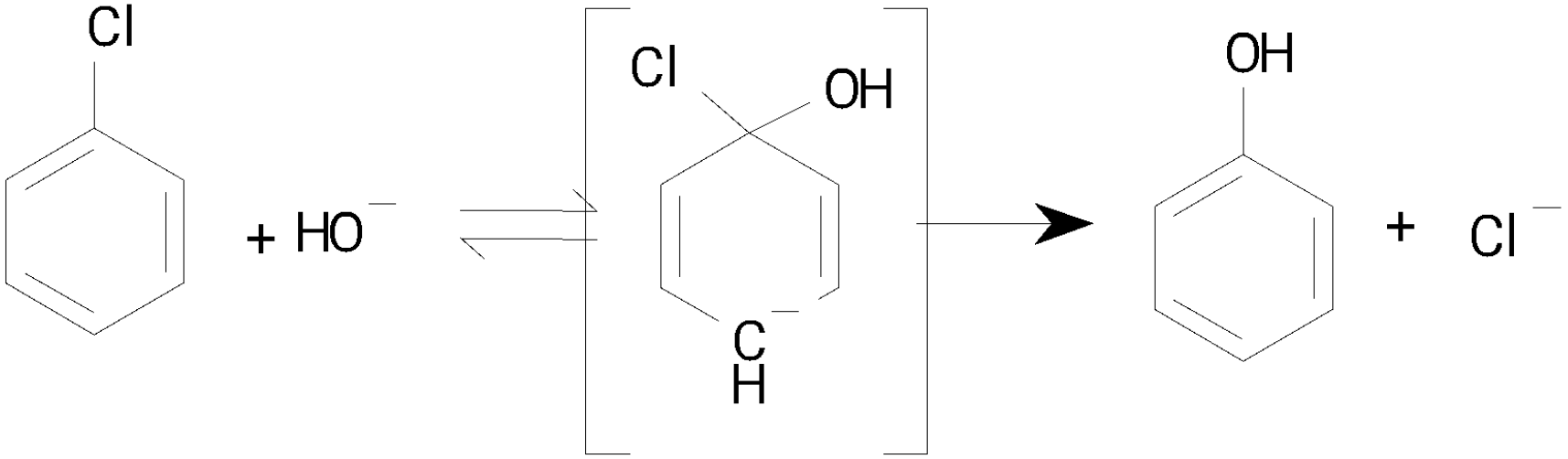
Способы получения фенола

- Сплавлением натриевой соли бензолсульфокислоты с гидроксидом натрия

$$\mathbf{PhSO_3Na + NaOH \rightarrow}$$
$$\mathbf{PhONa + NaHSO_3}$$

Способы получения фенола

- Гидролиз галогенсодержащих бензолов



Способы получения фенола

- Из солей диазония

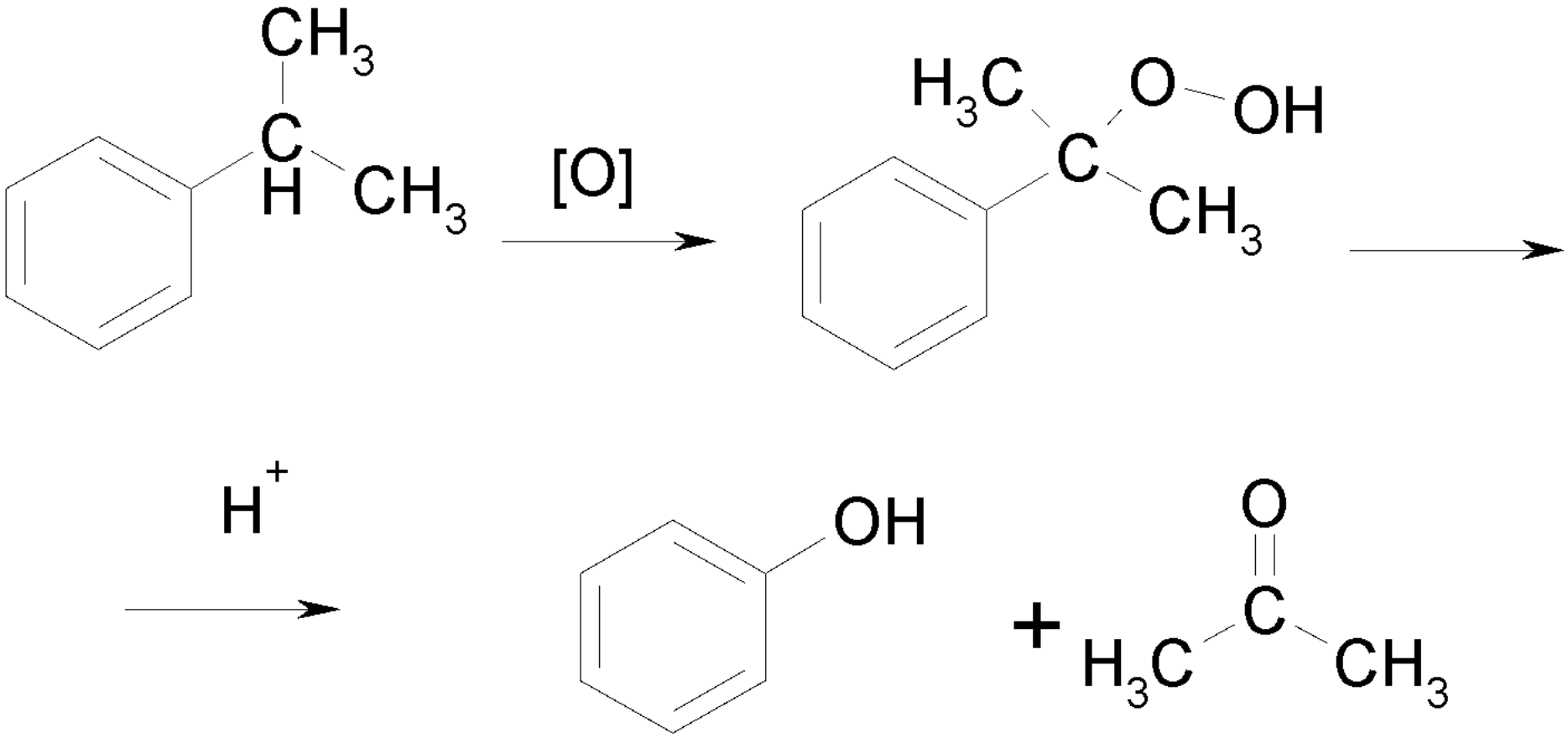
$$[Ph\text{-}N^{+}\equiv N]Cl + H_2O \rightarrow PhOH + N_2 + HCl$$

- Из бензола

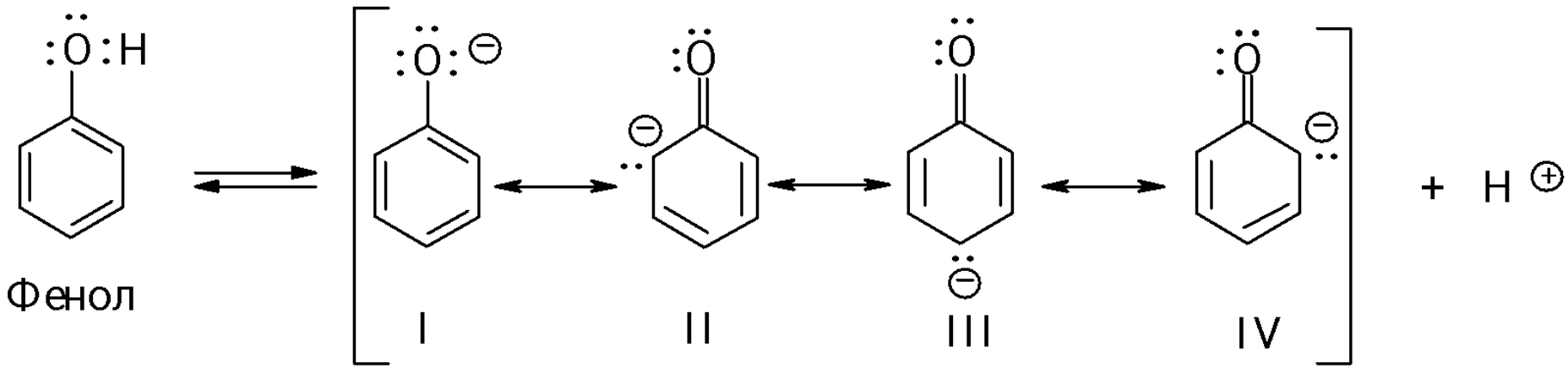
$$C_6H_6 + N_2O \rightarrow PhOH + N_2$$

Способы получения фенола

- Кумольный метод



Кислотность



Заряд делокализован

Более сильная кислота

Более слабое основание

Свойства фенолов

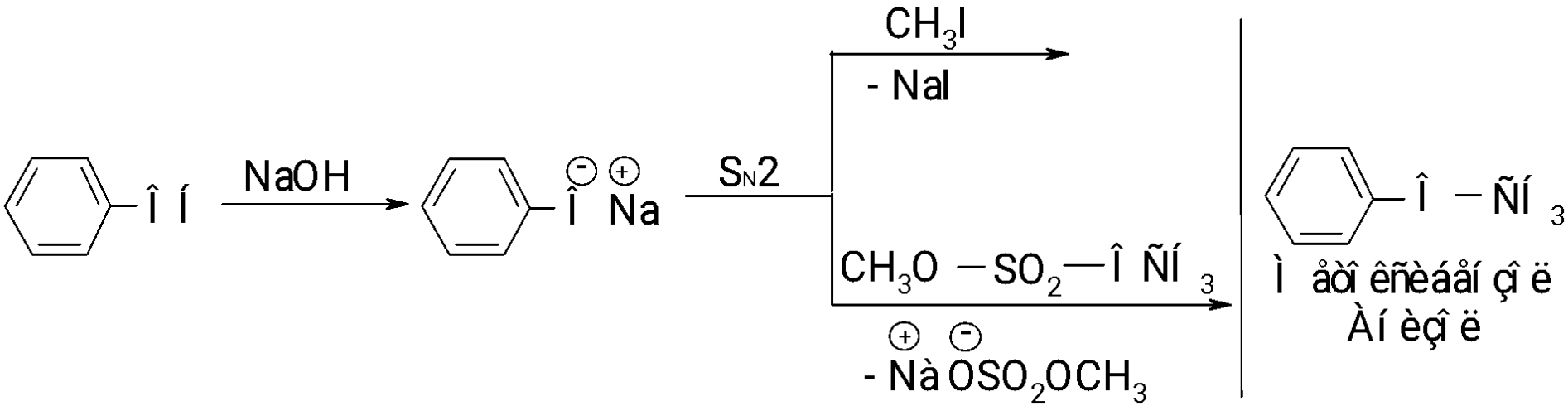
$$C_6H_5OH + NaOH \longrightarrow C_6H_5O^{\ominus}Na^{\oplus} + H_2O$$

$$C_6H_5OH + C_2H_5ONa \longrightarrow C_6H_5O^{\ominus}Na^{\oplus} + C_2H_5OH$$

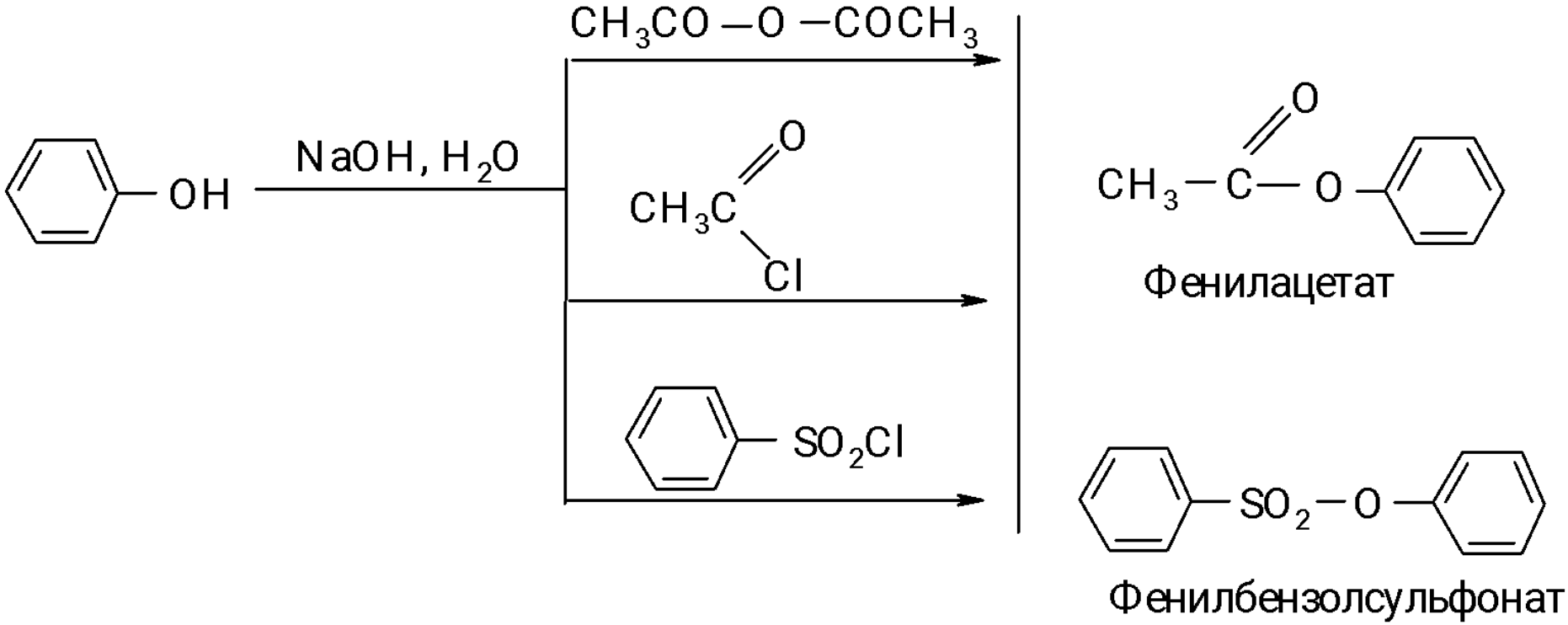
$$Ar-O^{\ominus}Na^{\oplus} + H_2CO_3 \longrightarrow Ar-OH + Na^{\oplus}HCO_3^{\ominus}$$

Растворим в воде | Более сильная кислота | Более слабая кислота. Малорастворима в воде

Реакция Вильямсона



Образование сложных эфиров



Свойства фенолов

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

Свойства фенолов

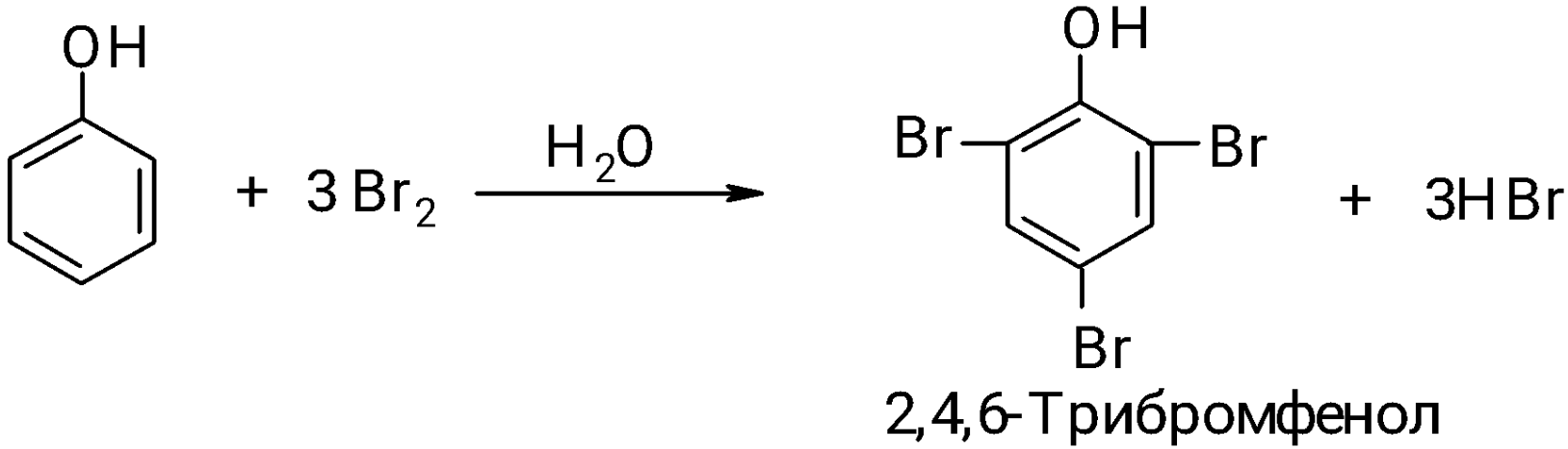
- ***фенол*** окрашивает в ***красно-фиолетовый*** цвет, ***крезол*** - *в* ***синий***, ***резорцин*** - *в* ***темно-фиолетовый***

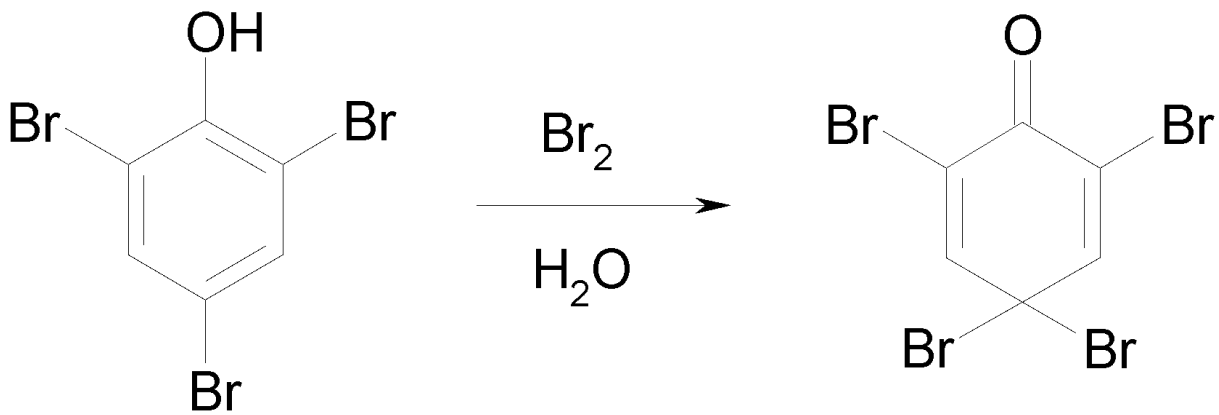
$$6C_6H_5OH + FeCl_3 = H_3[Fe(C_6H_5O)_6] + 3HCl$$

Фенолы

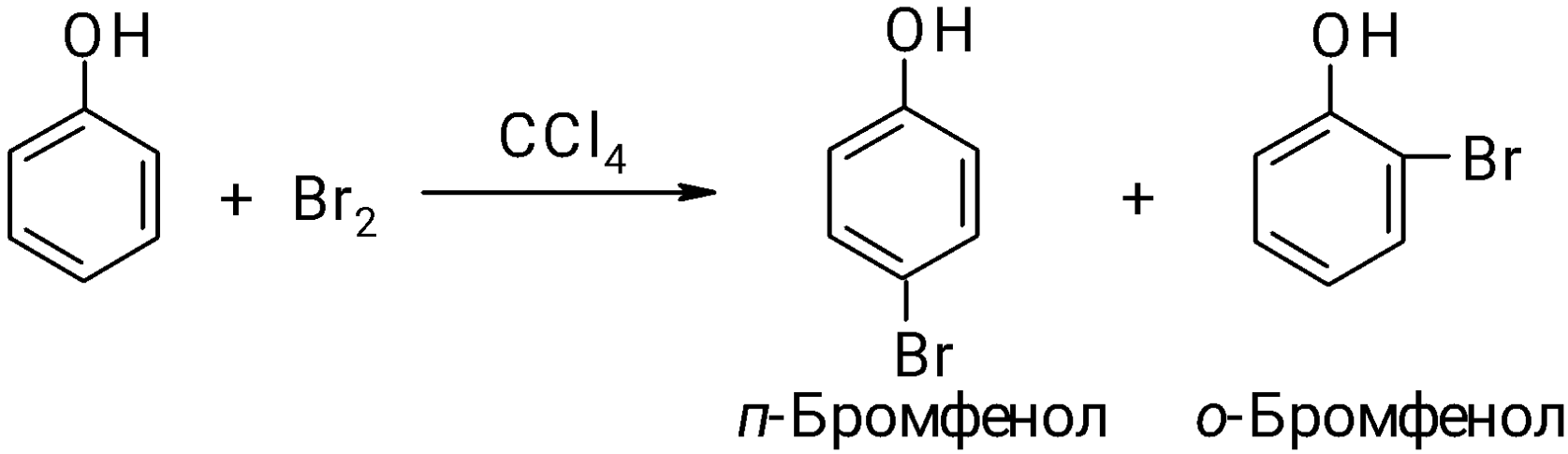
Электрофильное замещение в ароматическом ядре

Галогенирование

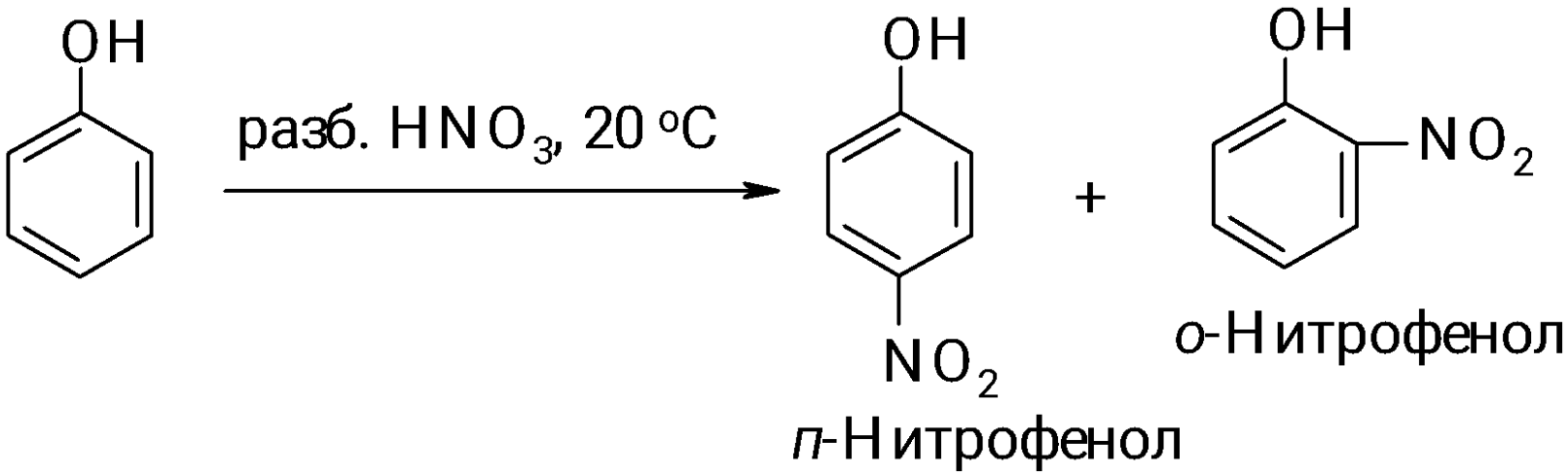




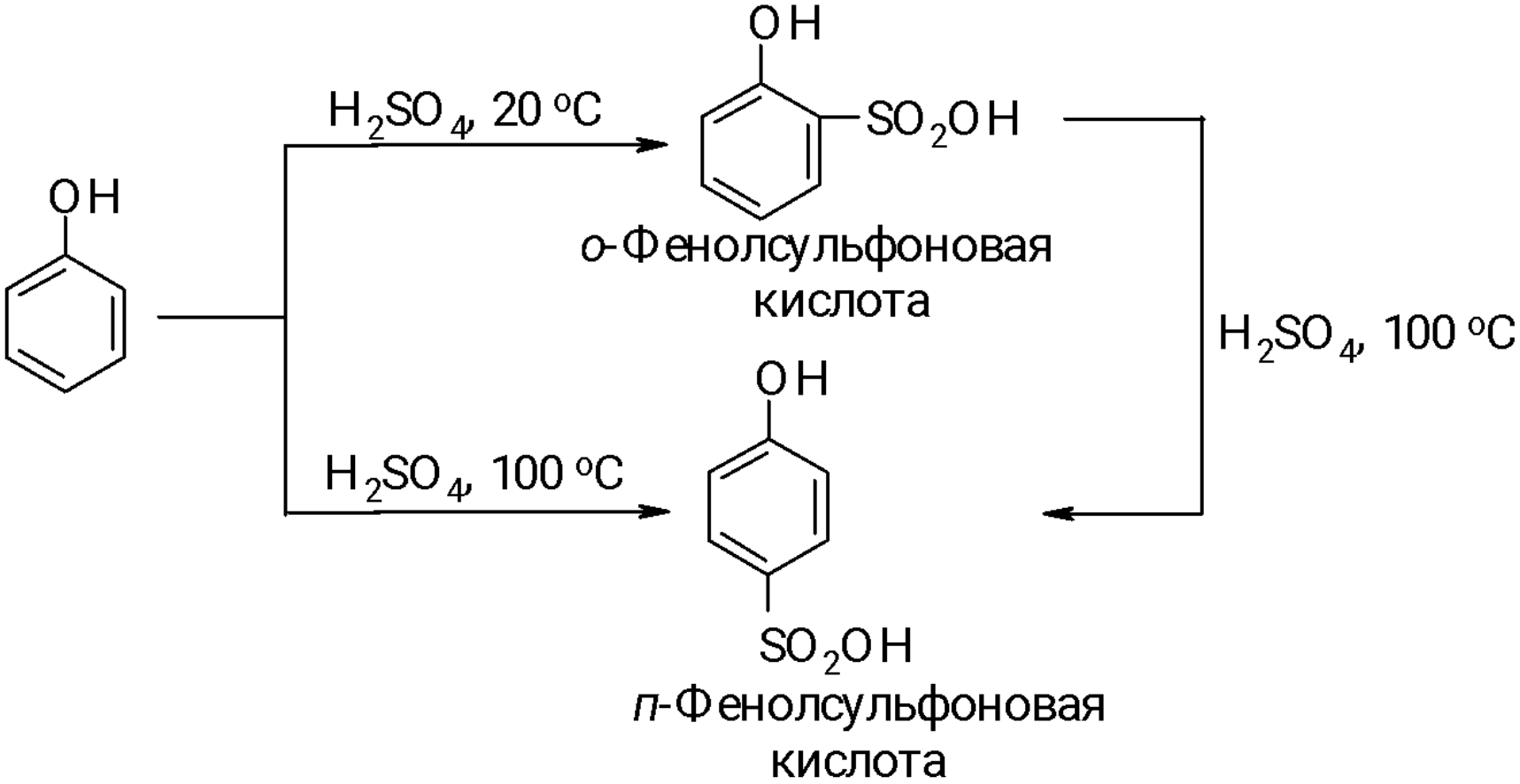
Галогенирование



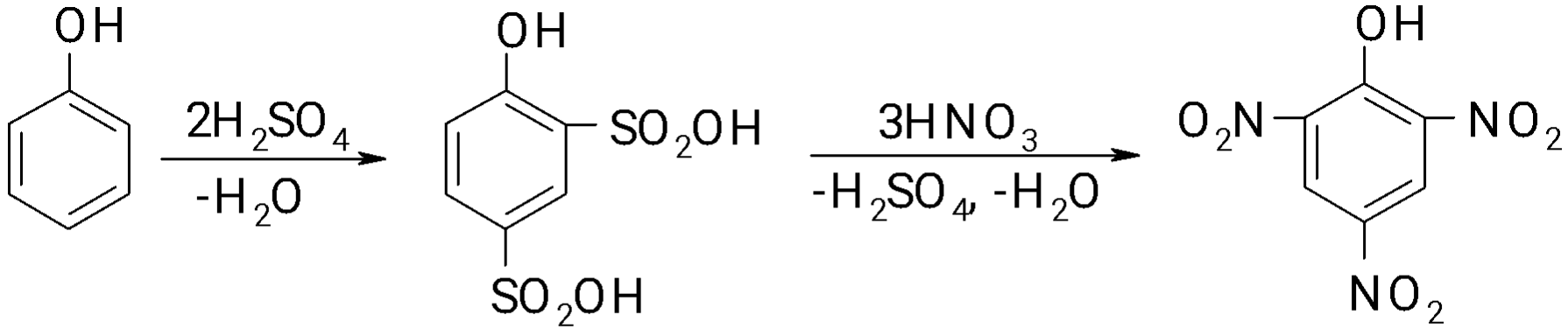
Нитрование



Сульфирование

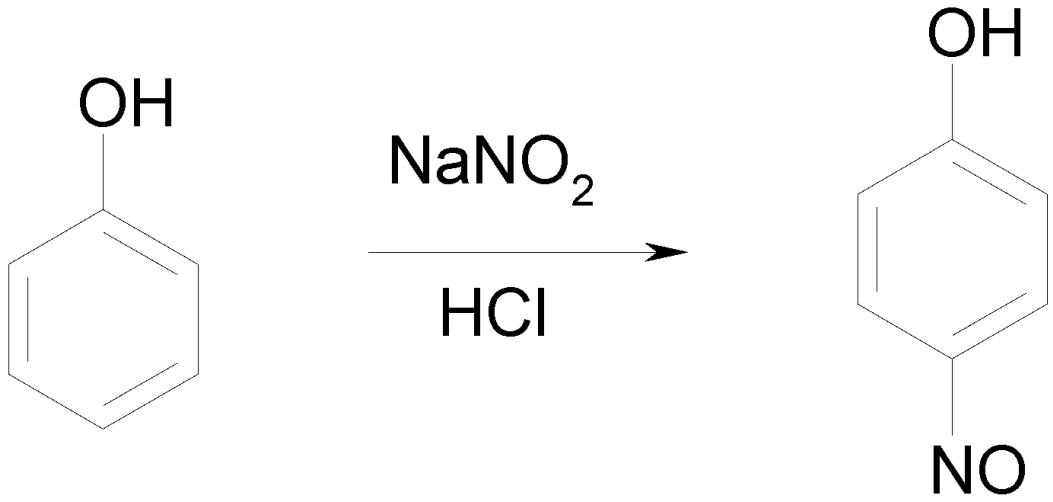


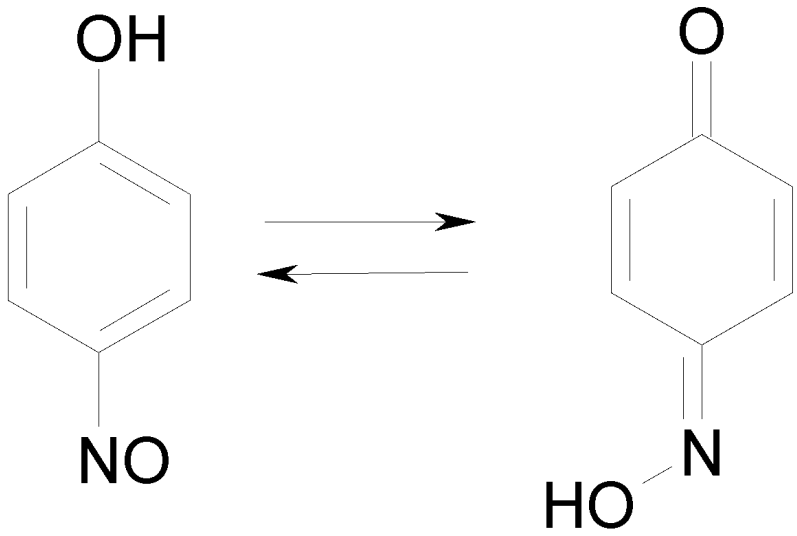
Ипсо-замещение сульфогруппы



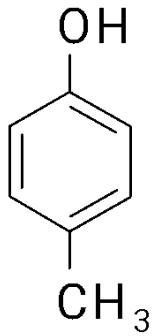
2,4-Фенолдисульфоновая кислота

Нитрозирование

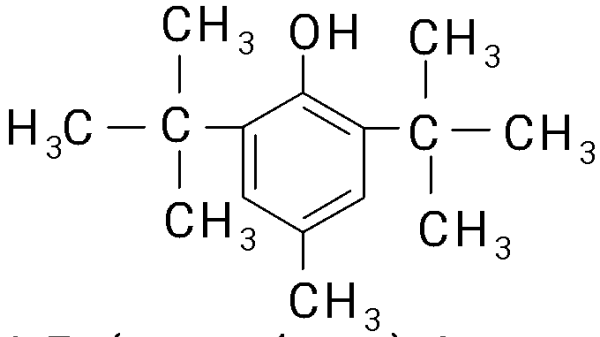




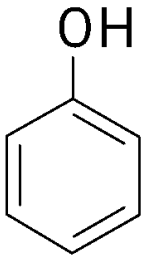
С-алкилирование и С-ацилирование



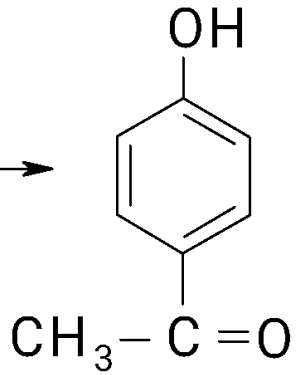
+ 2 $(H_3C)_2C{=}CH_2$ $\xrightarrow[S_EAr]{H^{\oplus}}$



п-Крезол Изобутилен 2,6-Ди(*т рет* -бутил)-4-метилфенол

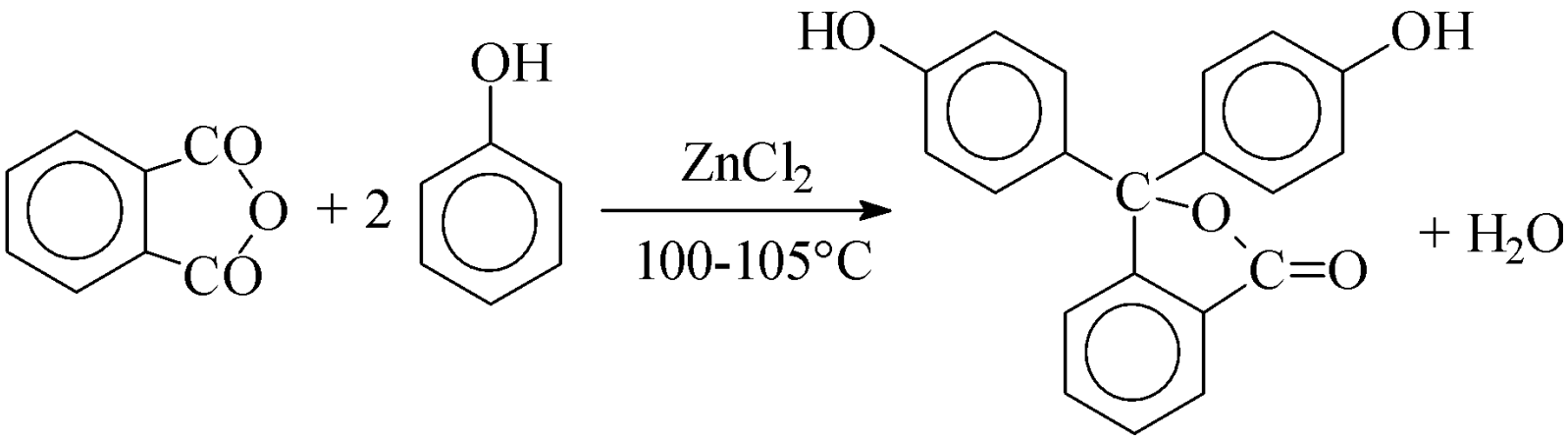


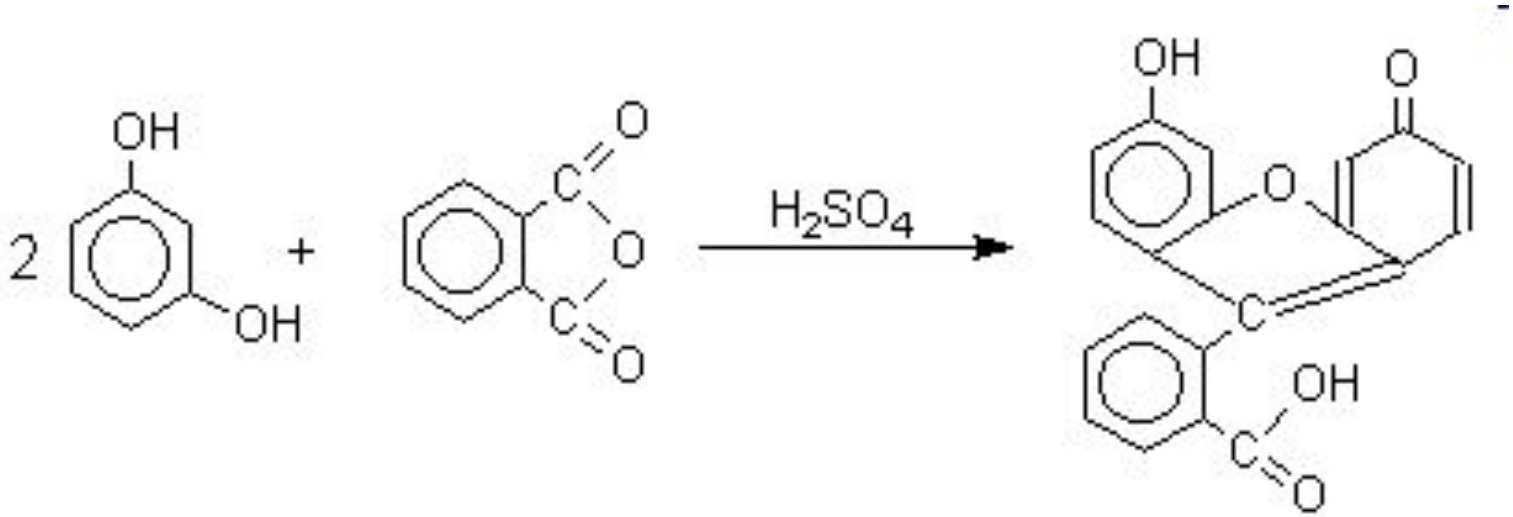
+ $CH_3{-}C(=O)OH$ $\xrightarrow{BF_3}$



п-Гидроксиацетофенон

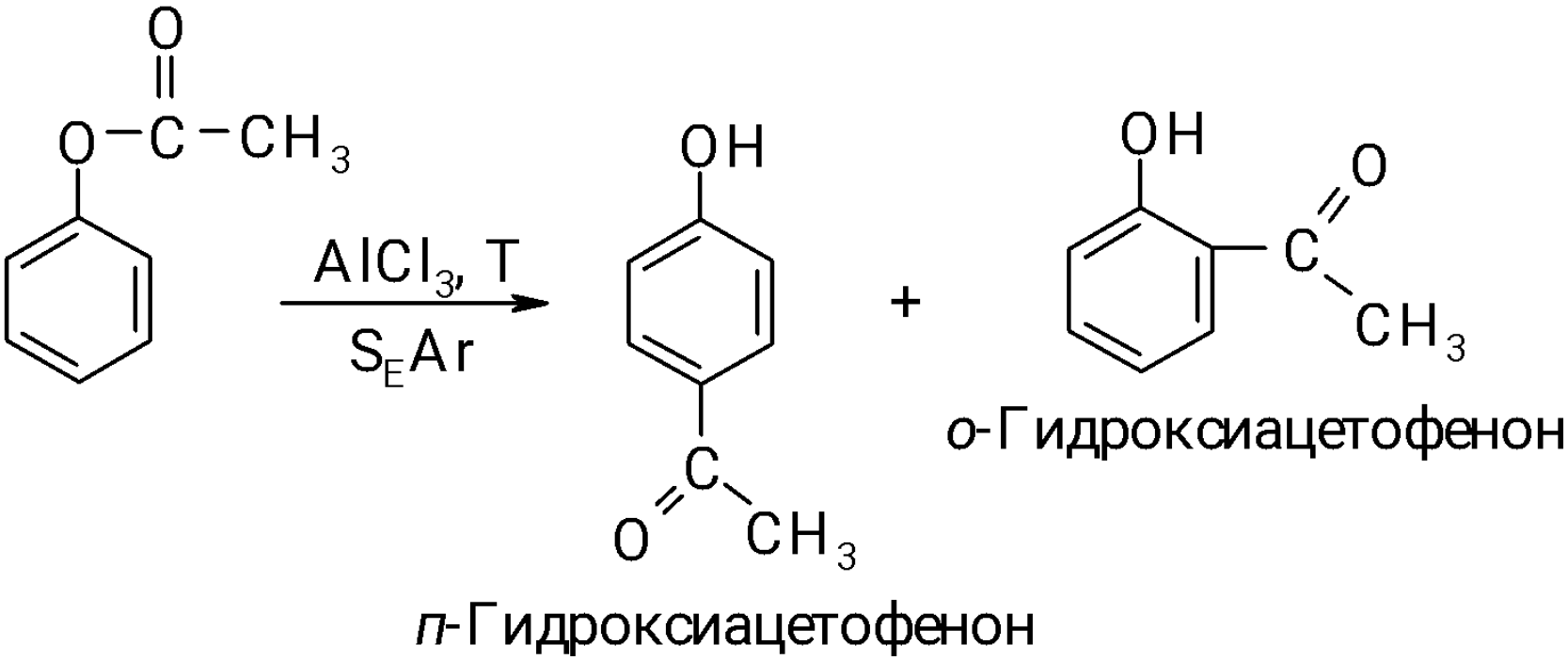
Синтез фенолфталеина



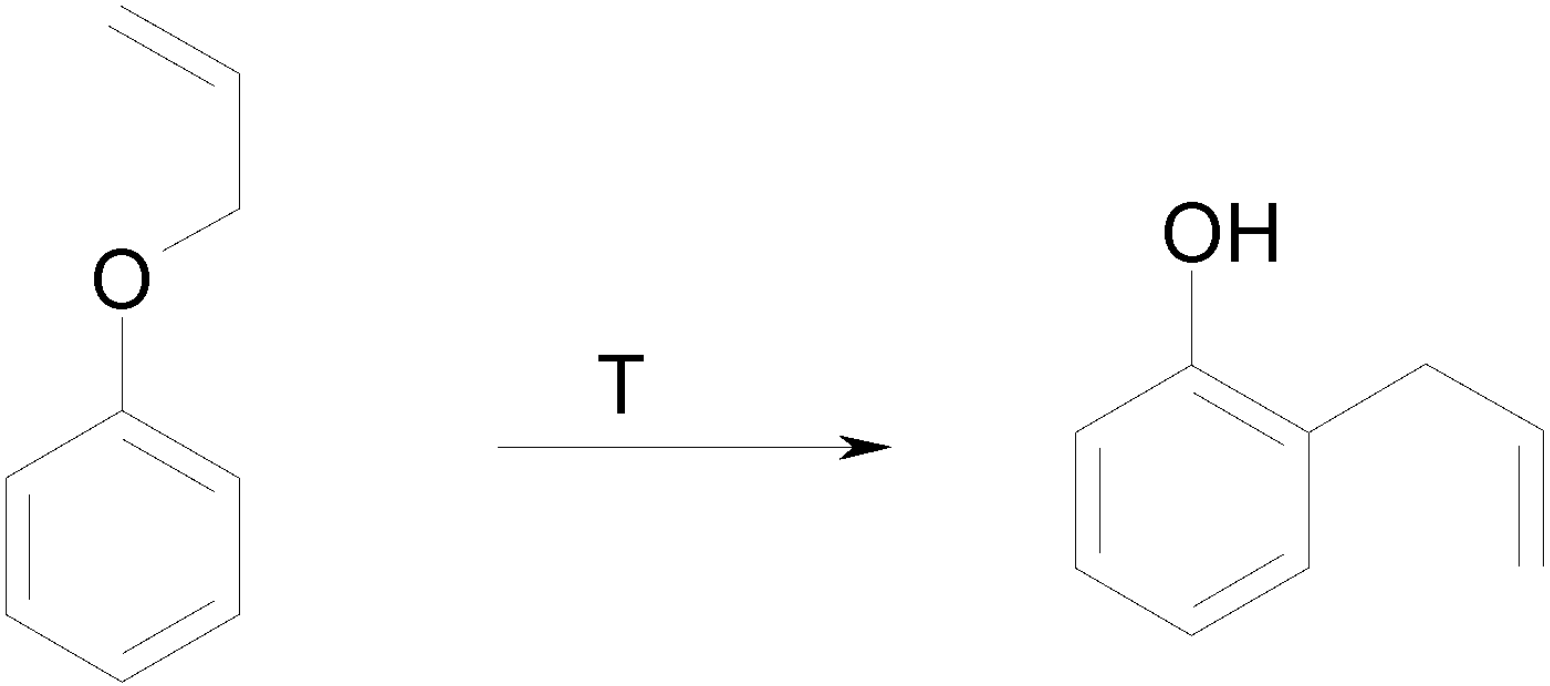


флуоресцеин

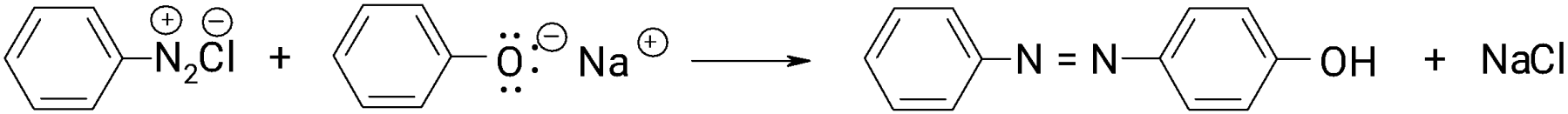
Перегруппировка Фриса



Перегруппировка Кляйзена



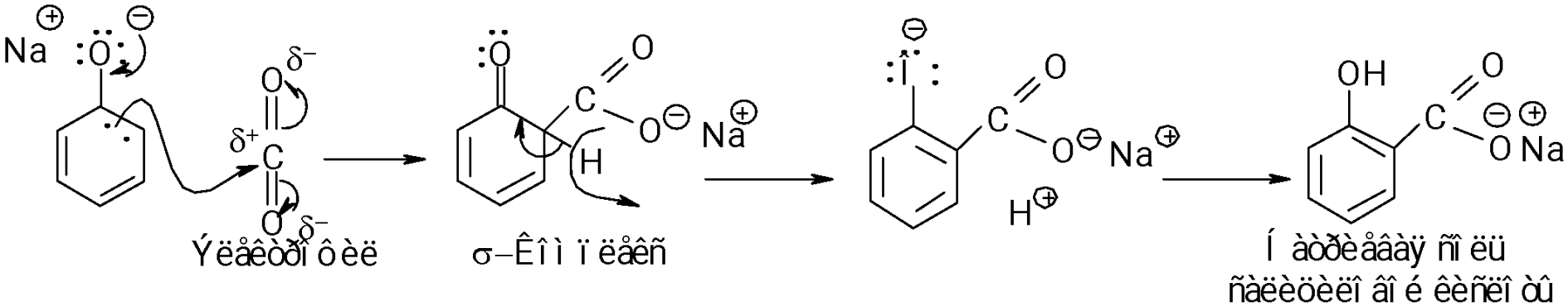
Сочетание с солями диазония



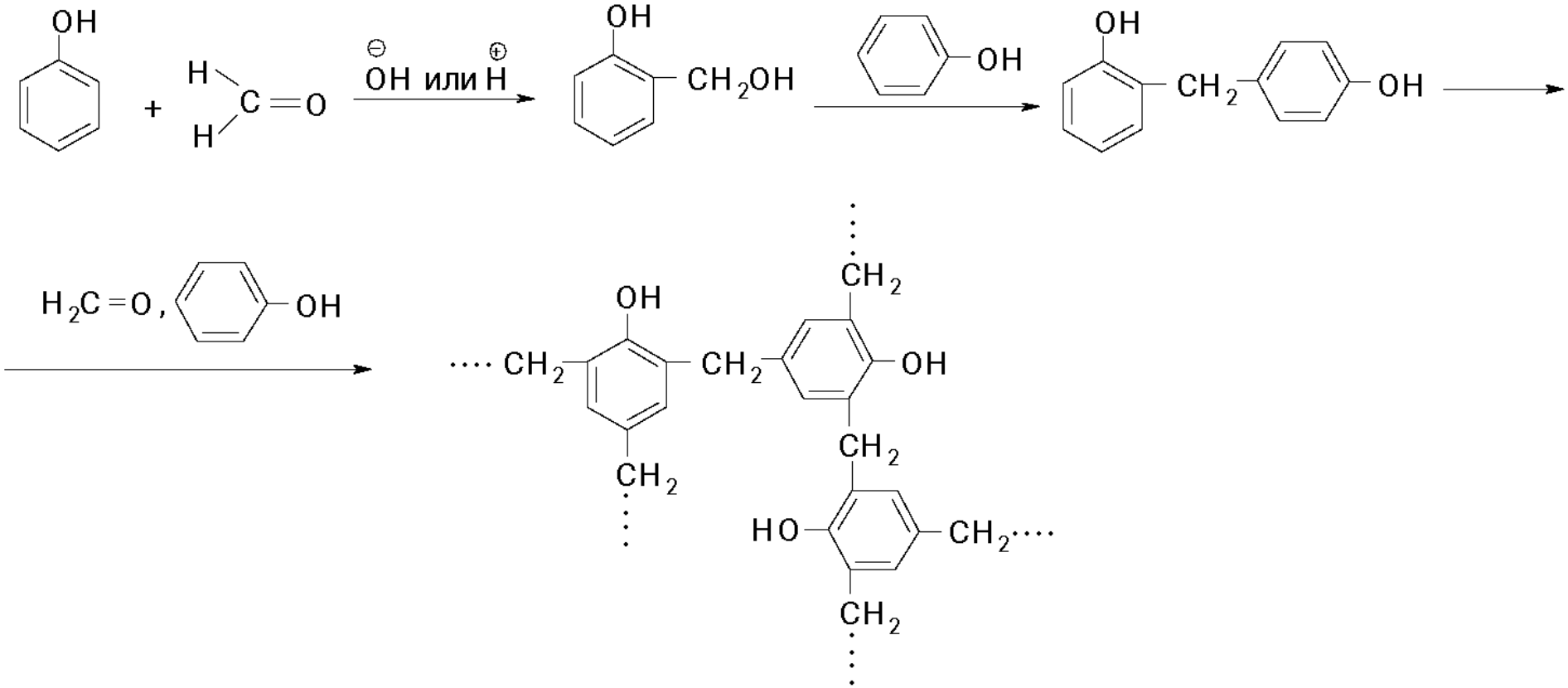
Õëî ðèä
áåí çî ëäèàçî í èÿ

4-Ãèäðî êñèáåí çî ë

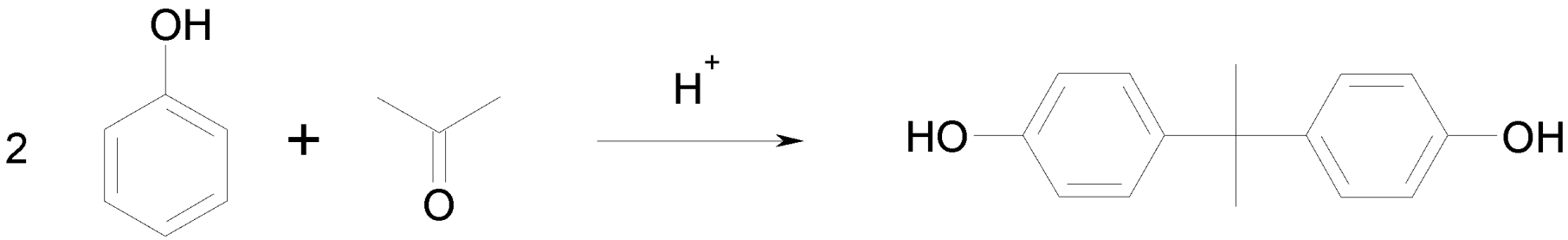
Реакция Кольбе-Шмитта



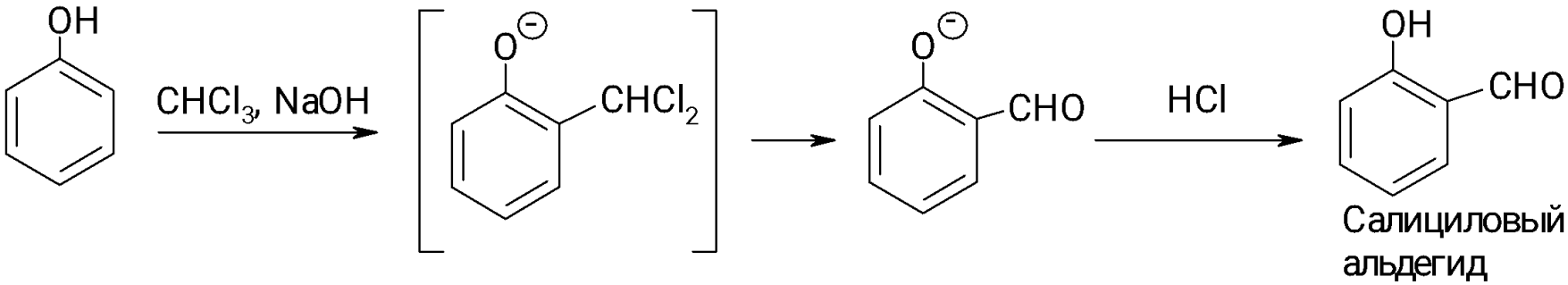
Фенолформальдегидные смолы

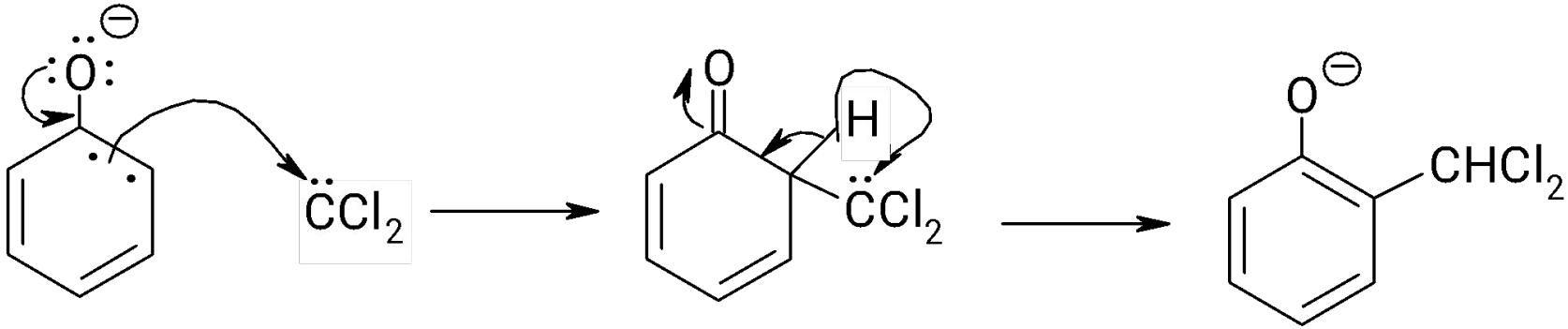


Бисфенол А

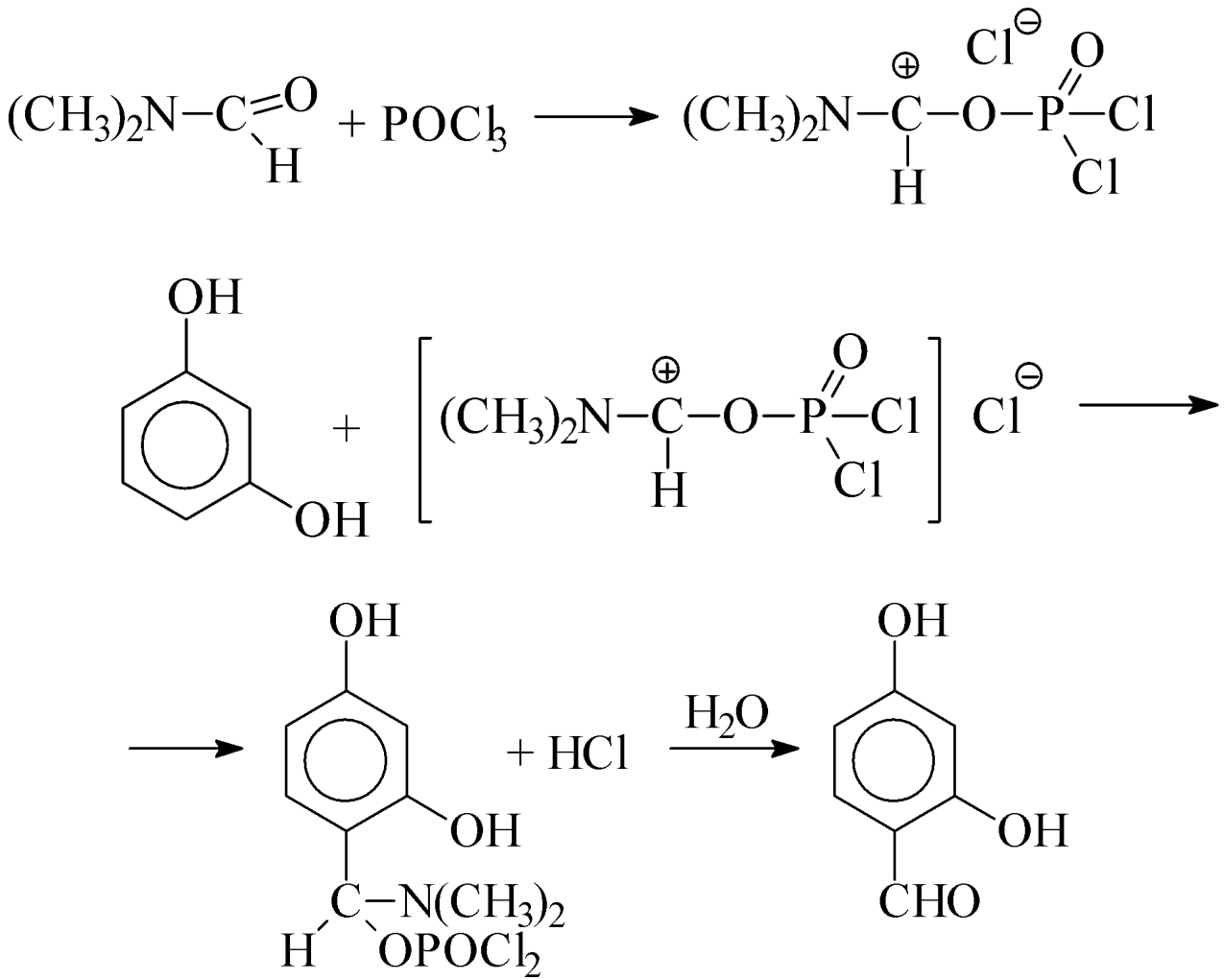


Реакция Реимера-Тимана

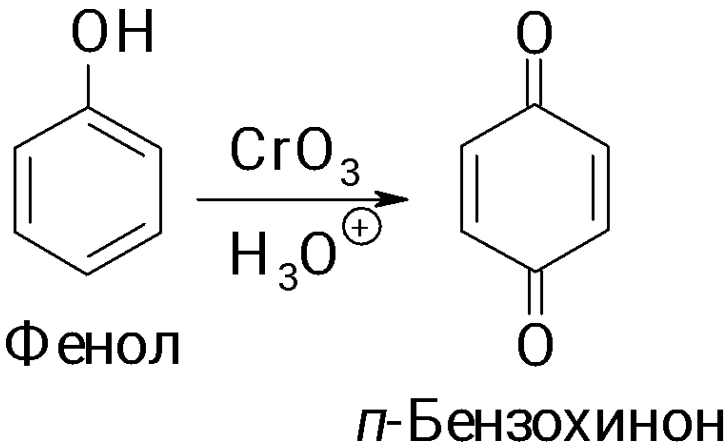


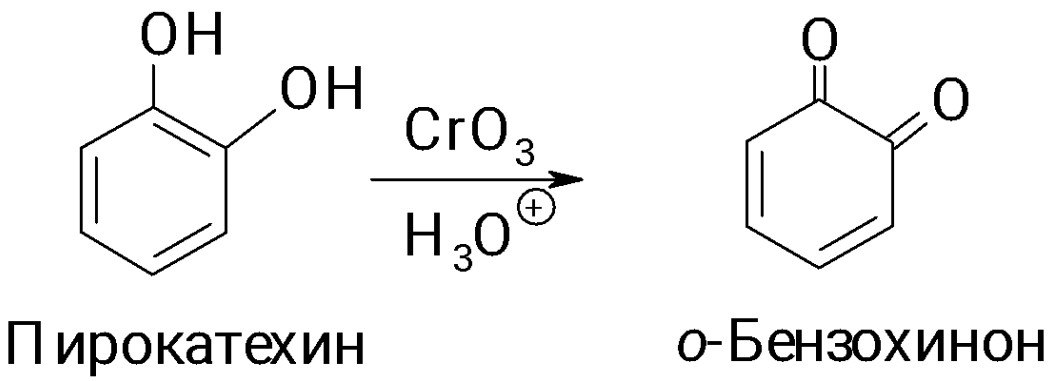


Формилирование по Вильсмайеру



Окисление

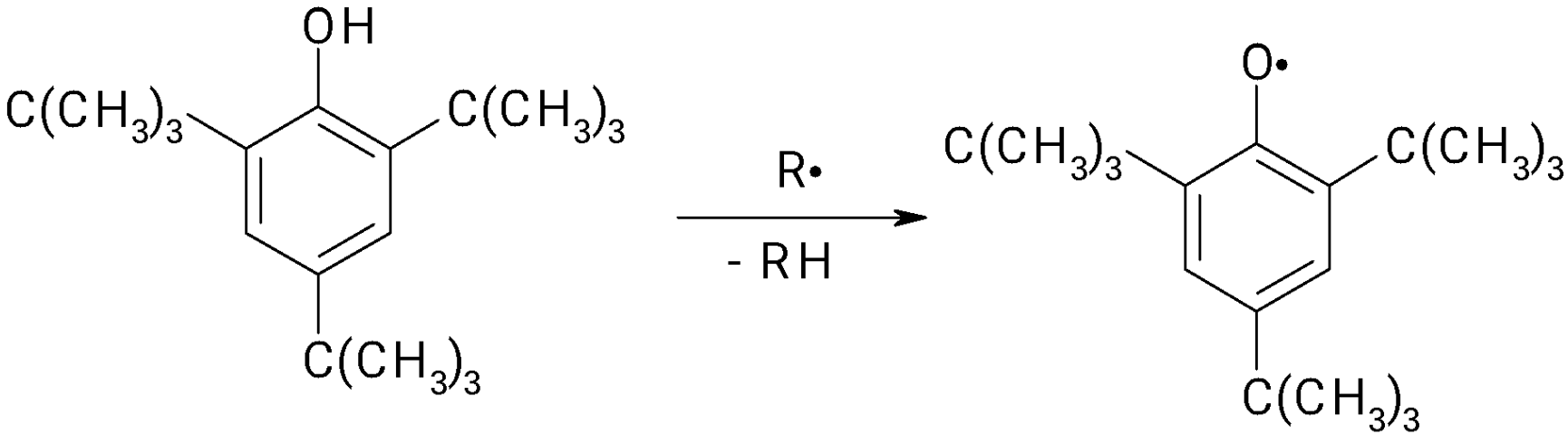

OH
CrO_3
$H_3O^{\oplus}$
O
O
Фенол
п-Бензохинон


OH
OH
CrO_3
$H_3O^{\oplus}$
O
O
Пирокатехин
о-Бензохинон

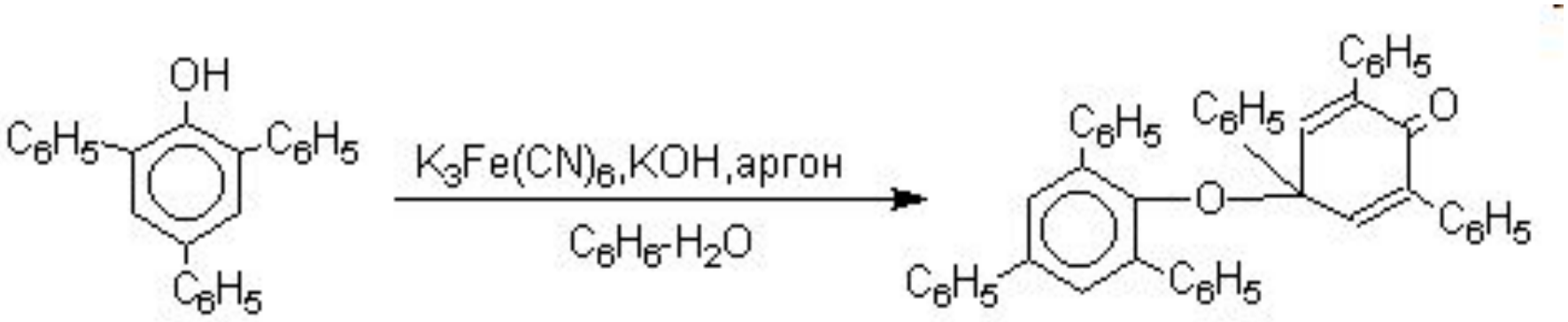
Окисление

- 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

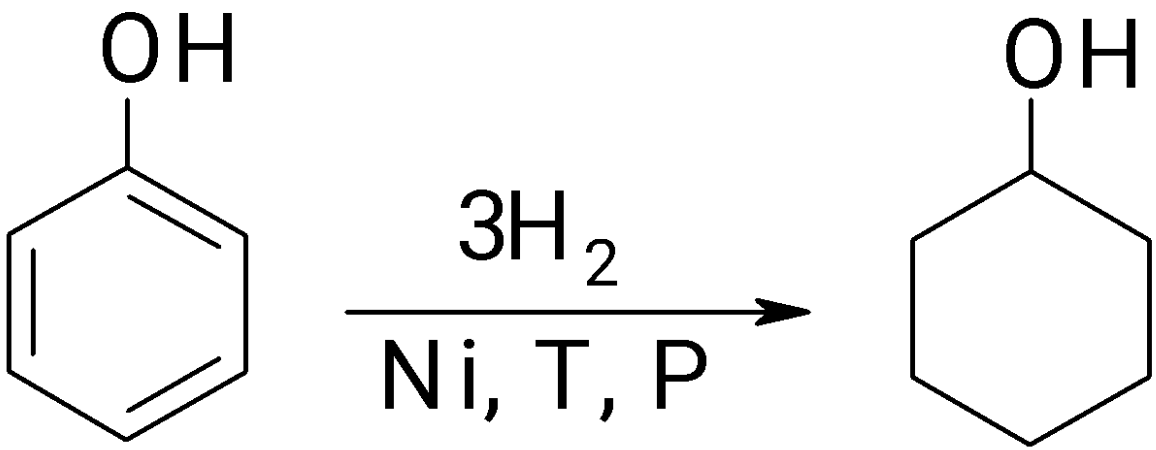
Антиоксиданты



Хиноловые эфиры



Восстановление



Фенол Циклогексанол

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

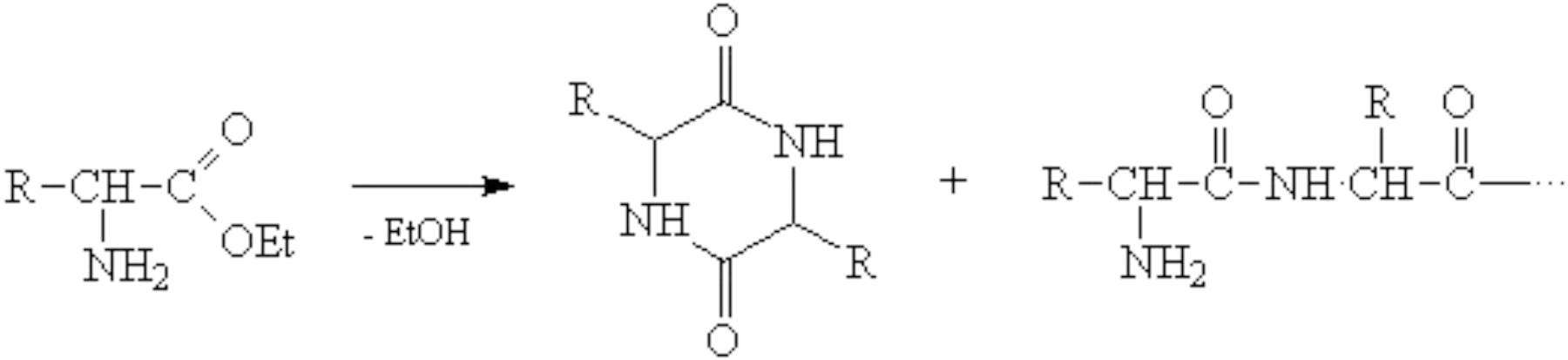
- Многие из функциональных групп должны ***сохраниться в неизменном виде*** в целевом соединении
- **Цель защиты** функциональных групп в синтезе – ***предотвращение*** их превращений в условиях проведения реакций

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

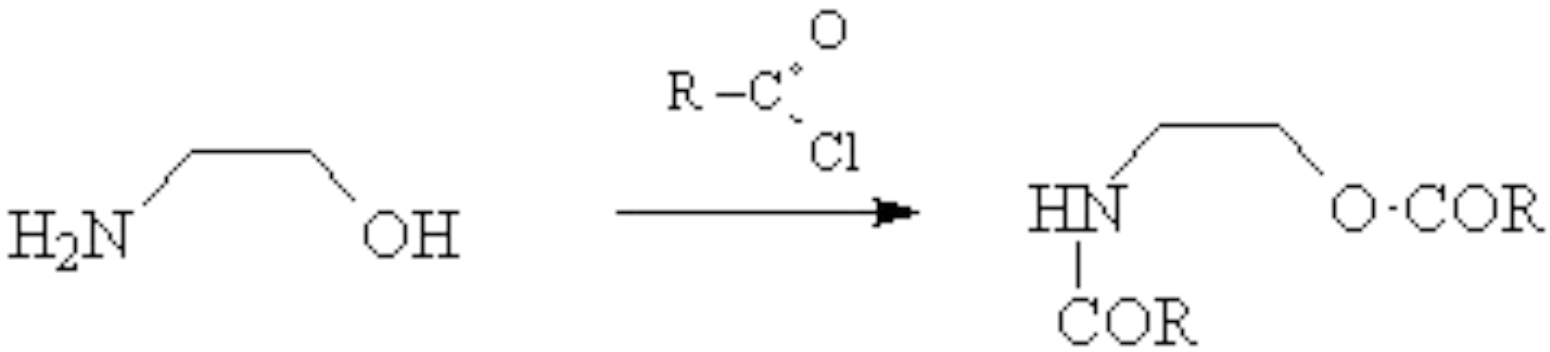
Эфир α-аминокислоты неустойчив - легко образует дикетопиперазин наряду с полимером



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

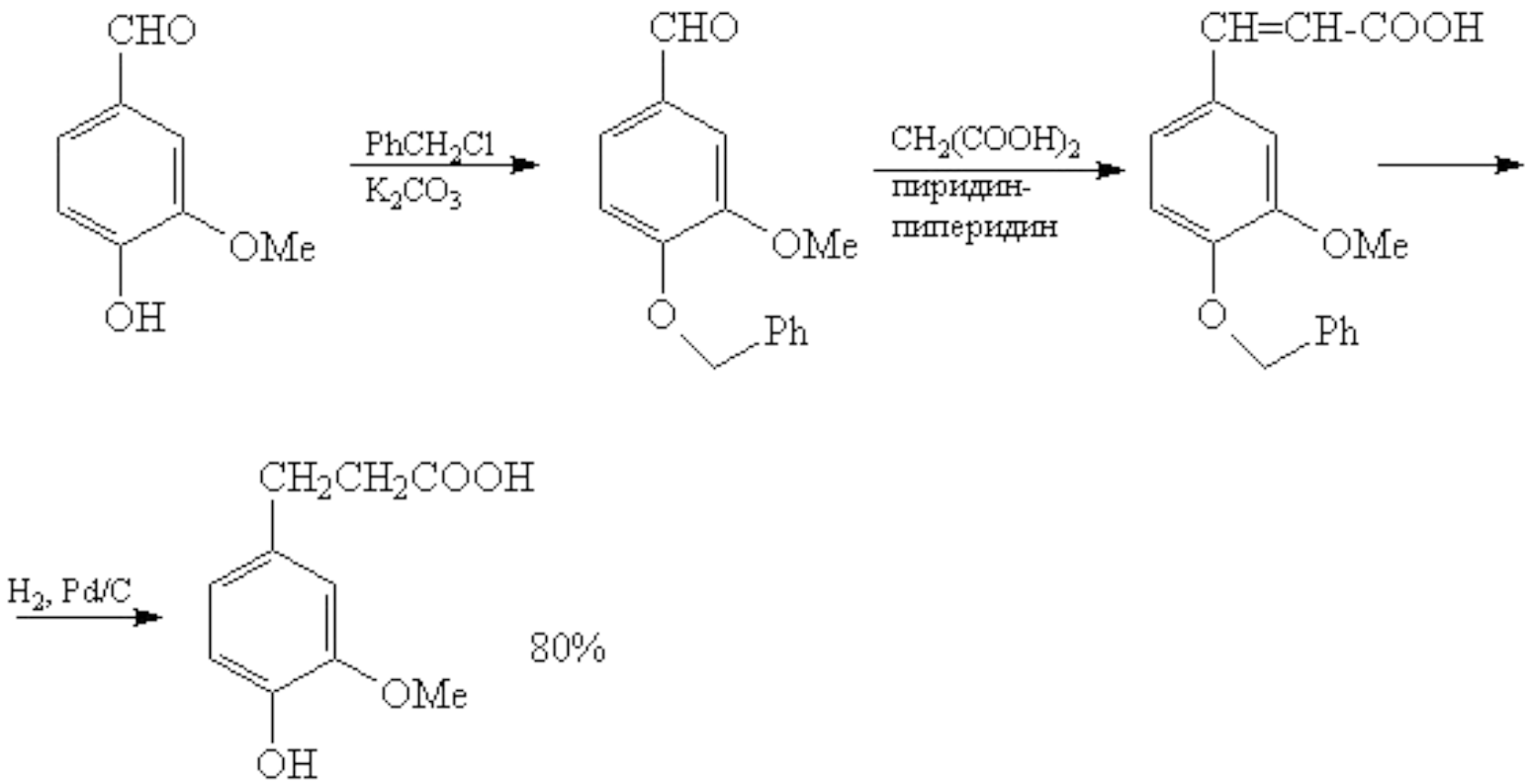
Использование защитных групп в синтезе

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

$$C_6H_5CHO + CH_2(COOC_2H_5)_2 \rightarrow C_6H_5CH{=}C(COOC_2H_5)_2 + H_2O$$

Использование защитных групп в синтезе

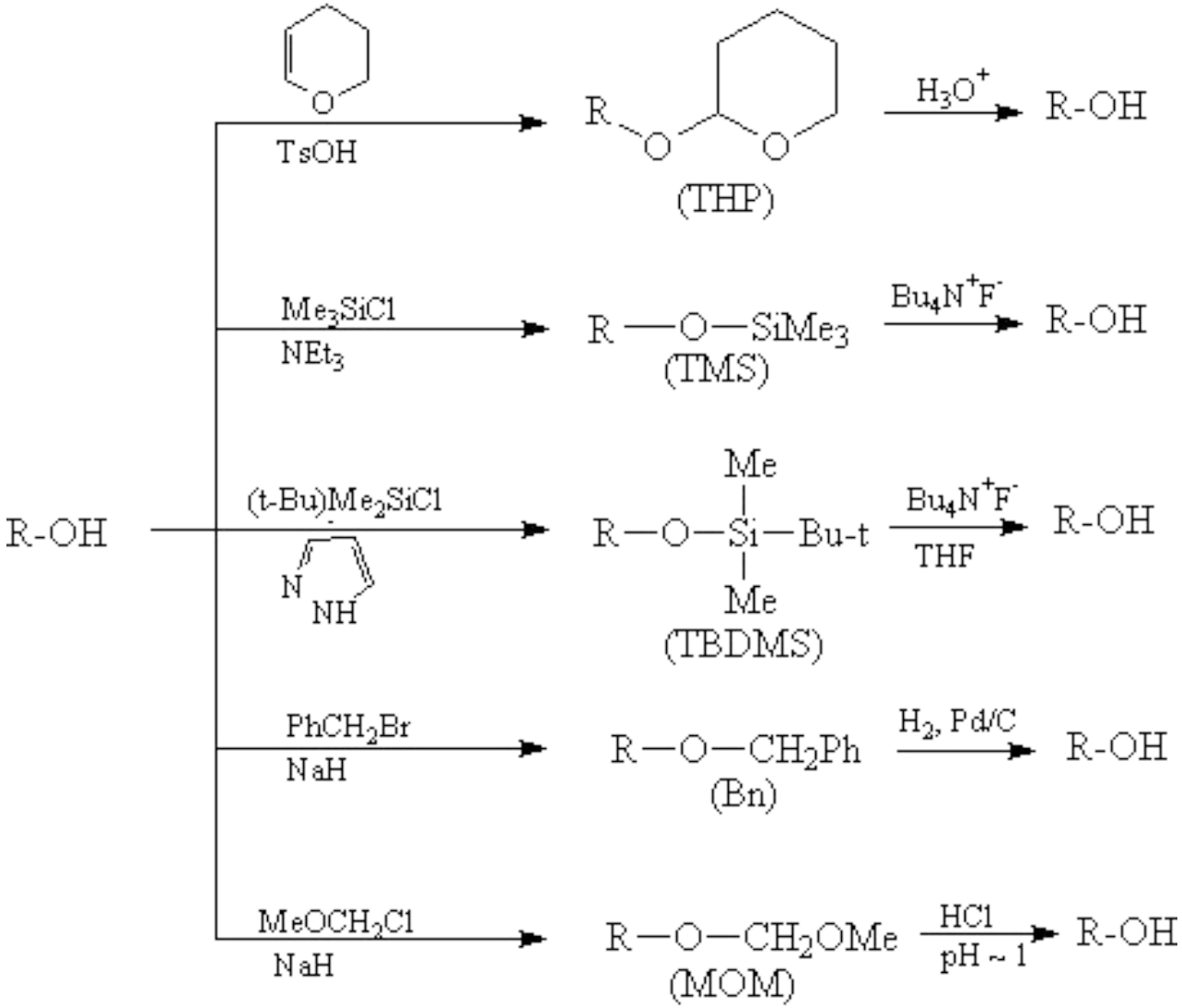
- OH-группу ванилина <u>блокируют</u>, "защищают"



Использование защитных групп в синтезе

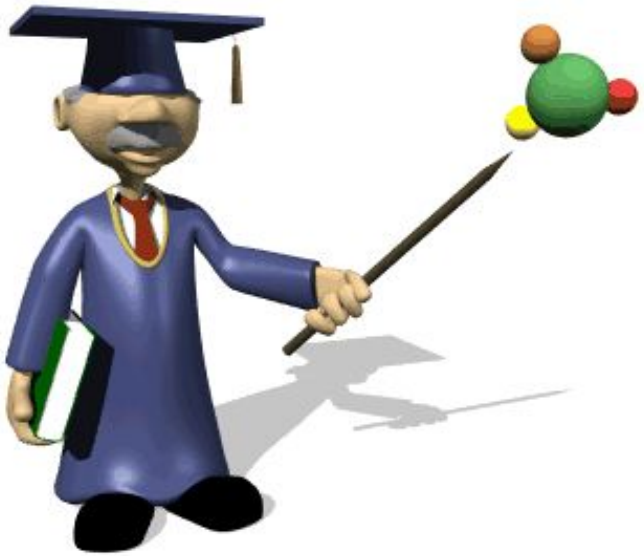
- Задача использования защитных групп включает два момента: ***создание защитной группы и удаление***, после проведения необходимых изменений в молекуле
- Одну и ту же функциональную группу можно защитить ***различными способами***

Способы создания и удаления защитных групп для спиртов

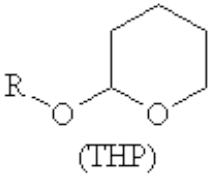


Использование защитных групп в синтезе

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



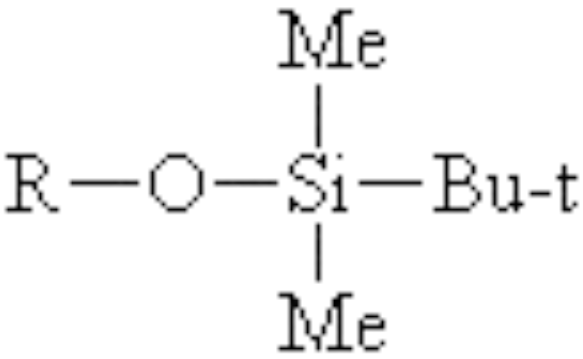
Использование защитных групп в синтезе



- 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



(TBDMS)

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

$R—O—SiMe_3$
(TMS)

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, 3nd 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"**

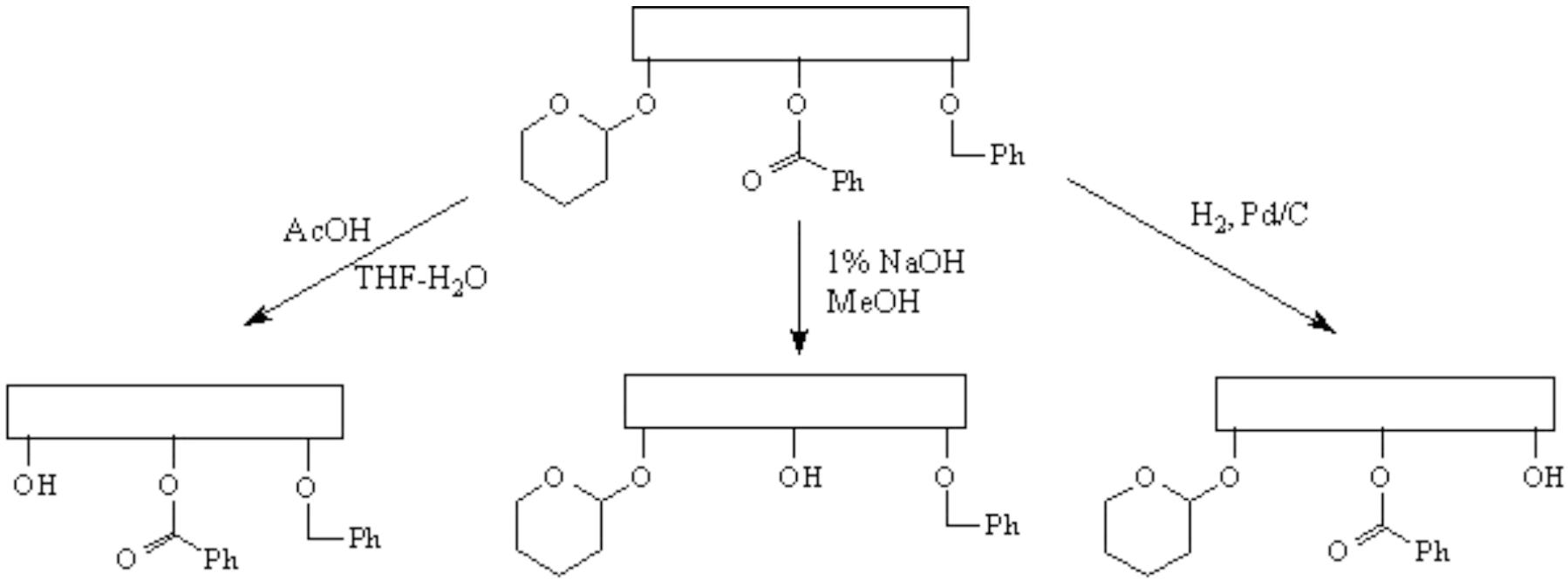
Использование защитных групп в синтезе

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

Принцип ортогональной стабильности

- Требует, 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

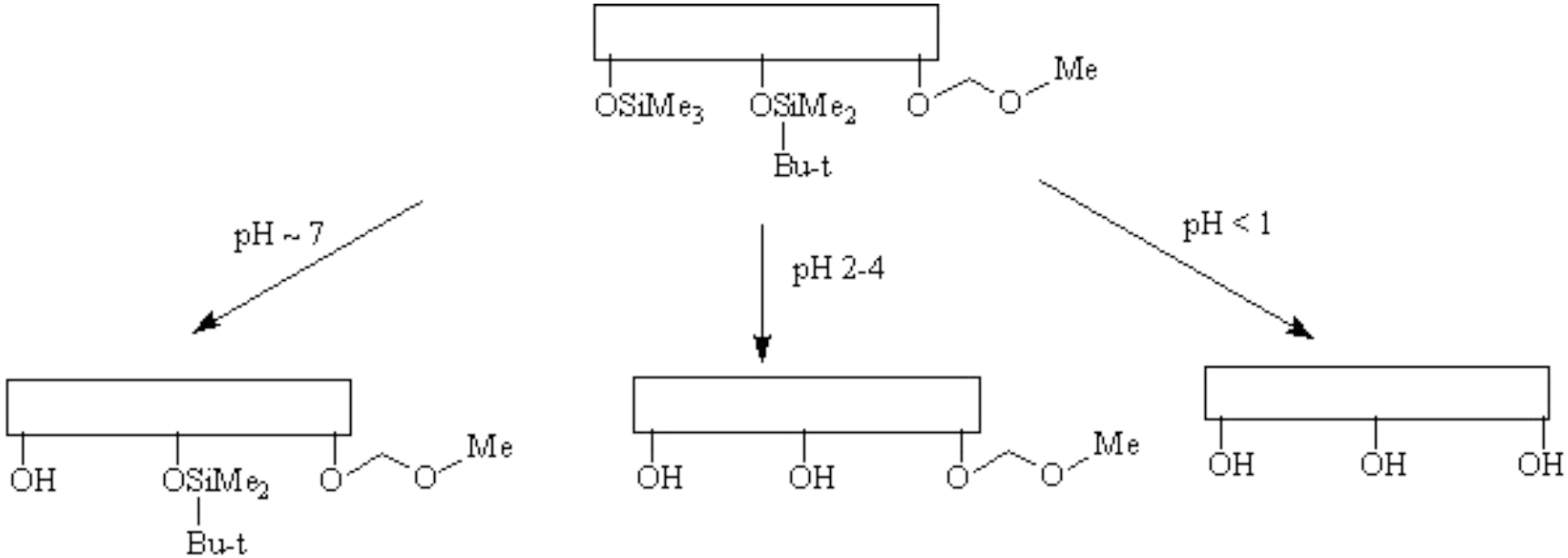


Принцип ортогональной стабильности

- 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

$$R\text{-}OH + CH_2{=}CH\text{-}CH_2Br \xrightarrow{KOH} ROCH_2\text{-}CH{=}CH_2$$

устойчив к действию кислот и оснований

$$ROCH_2\text{-}CH{=}CH_2 \xrightarrow[\text{ДМСО}]{t\text{-}BuOK} R\text{-}OCH{=}CH\text{-}CH_3 \xrightarrow{H_3O^{\oplus}} ROH + O{=}CH\text{-}CH_2CH_3$$

удаление защиты

Гидроксильная группа

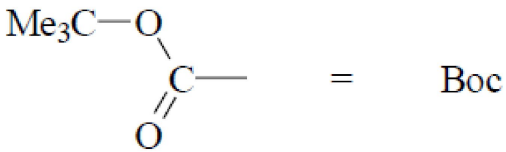
- ***Способ защиты***
- Образование сложных эфиров **RCOOR’**
- Действуют **R’COCl** и **пиридин**
- Защита устойчива к *электрофилам*, *окислению*
- Удаление защитной группы **NH_3** и **MeOH**

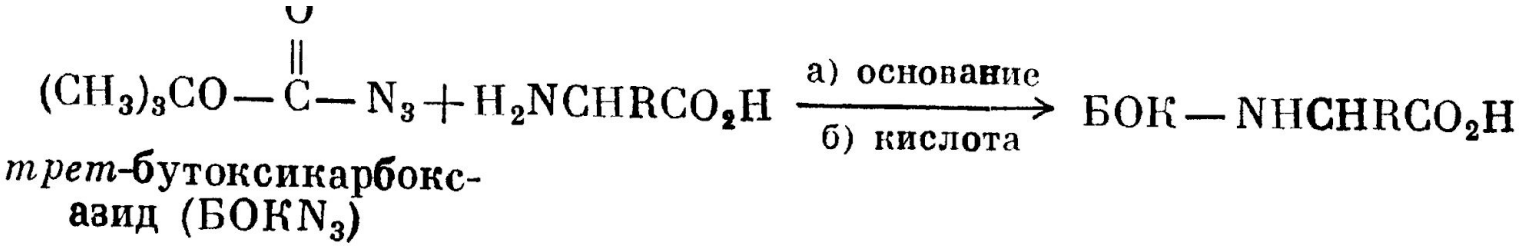
Амины RNH_2

- Амиды **RNHCOR’**, Уретаны **RNHCOOR’**, **Фталимиды**
- <u>Действуют</u> **R’COCl**, Хлорформиаты **R’OC(O)Cl**, **Фталевый ангидрид**
- Защита устойчива к *электрофилам*
- Удаление защитной группы $\mathbf{HO^{-}\text{-}H_2O}$ или $\mathbf{H^{+}\text{-}H_2O}$, для R’= CH_2Ph: $\mathbf{H_2}$(кат.) или **HBr**, для R’= t-Bu: $\mathbf{H^{+}}$, $\mathbf{NH_2NH_2}$

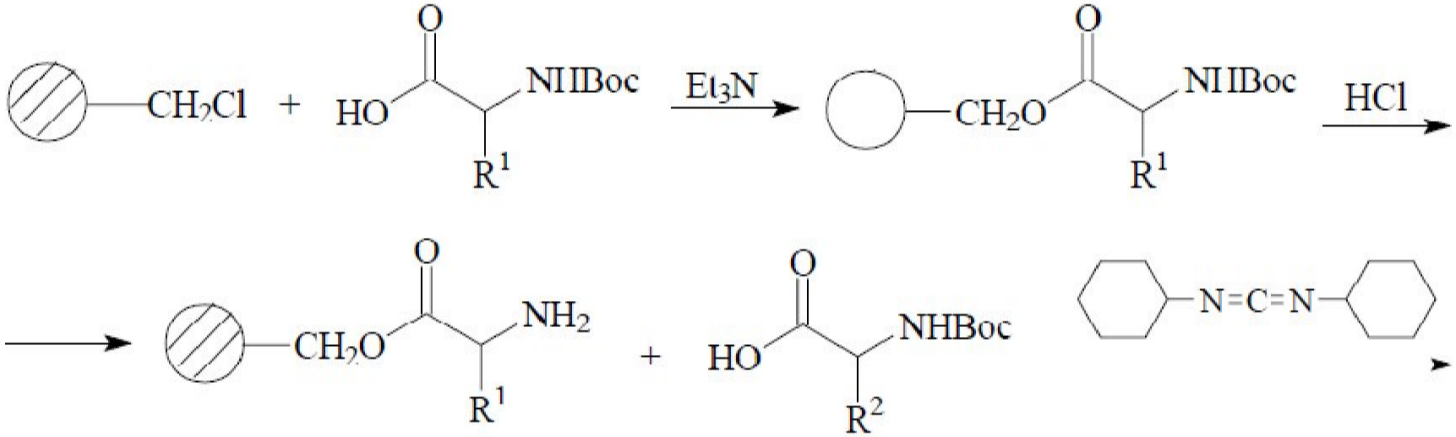
Аминогруппа

- Защитная группа



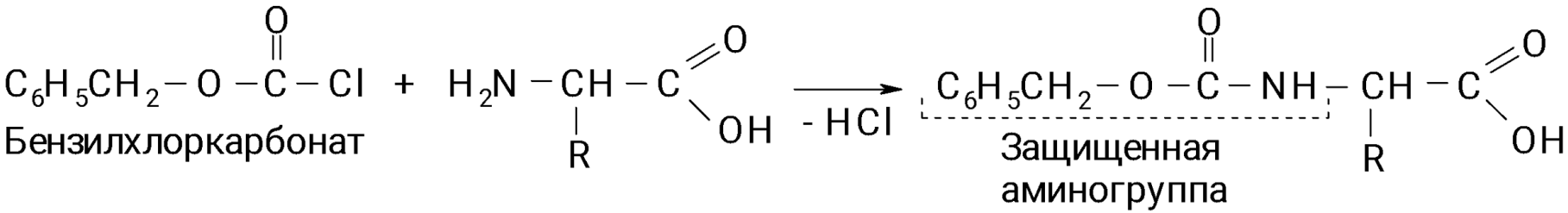


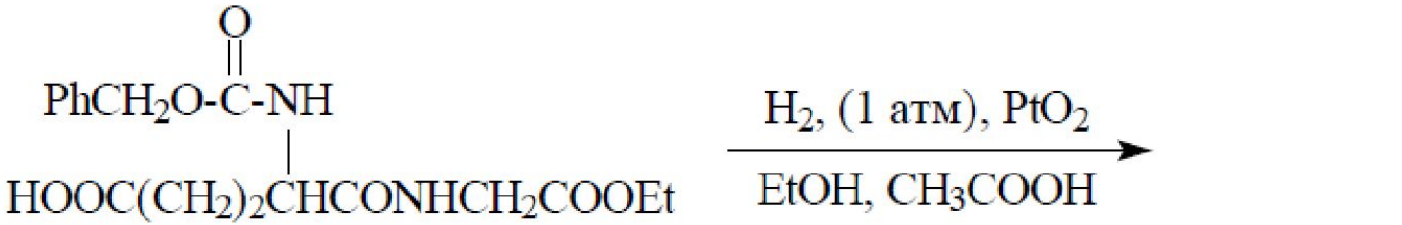
- Снятие защиты

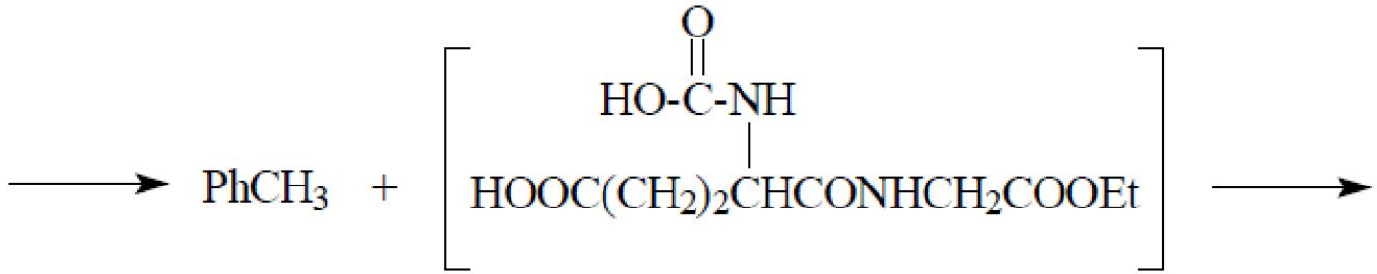


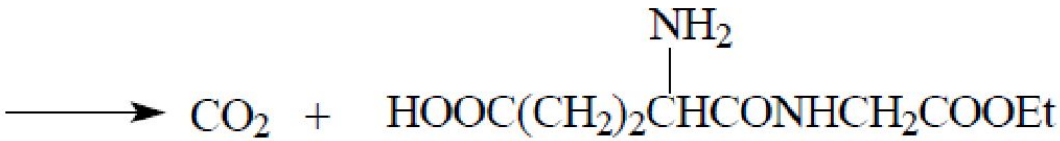
Аминогруппа

- Бензилоксикарбонильная группа



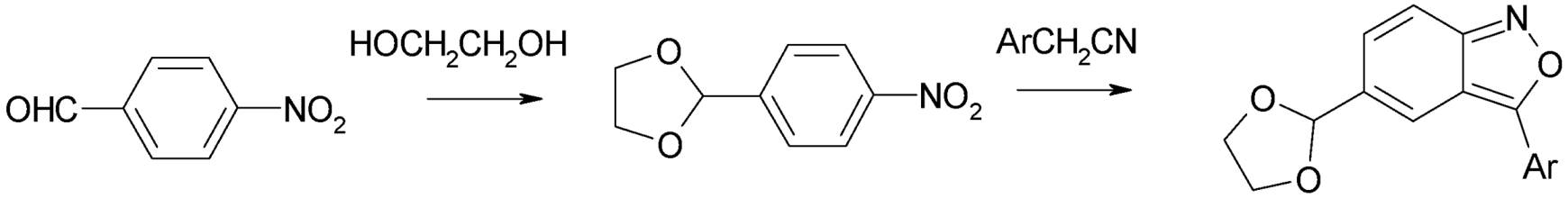






Альдегиды RCHO

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



Кетоны R_2CO

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

Кислоты RCOOH

- Сложные эфиры: **RCOOMe**, **RCOOEt** **$RCOOCH_2Ph$**, **RCOOBu-t**, **$RCOOCH_2CCl_3$**
- Действуют **CH_2N_2**, **EtOH** и **H^+** **$PhCH_2OH$** и **H^+**
  H^+ и **t-BuOH**, **CCl_3CH_2OH**
- Защита устойчива к *слабым основаниям*, *электрофилам*
- Удаление защитной группы **HO^-** и **H_2O**, **H_2**(кат.) или **HBr**, **H^+**, **Zn** и **MeOH**

Фенолы ArOH

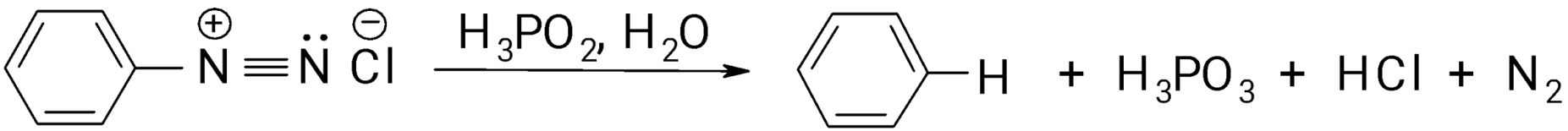
- Простые **метиловые эфиры** или **метоксиметиловые эфиры**
- Действуют $\mathbf{Me_2SO_4}$ и $\mathbf{K_2CO_3}$, $\mathbf{MeOCH_2Cl}$ и **основание**
- Защита устойчива к *основаниям* и *слабым электрофилам*
- Удаление защитной группы **HI** и **HBr** или $\mathbf{BBr_3}$, $\mathbf{CH_3COOH\text{-}H_2O}$

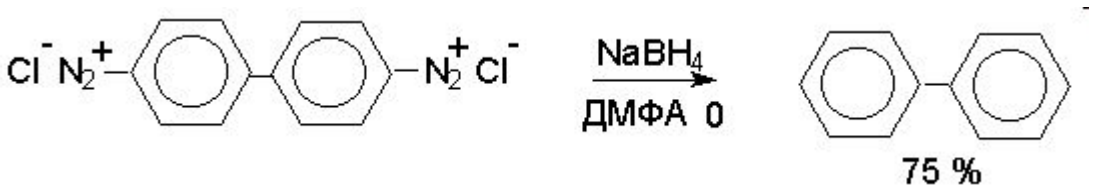
Тиолы RSH

- Защитная группа **AcSR**
- Действуют **RSH+AcCl+основание**
- Защита устойчива к *электрофилам*
- Удаление защитной группы **HO^--H_2O**

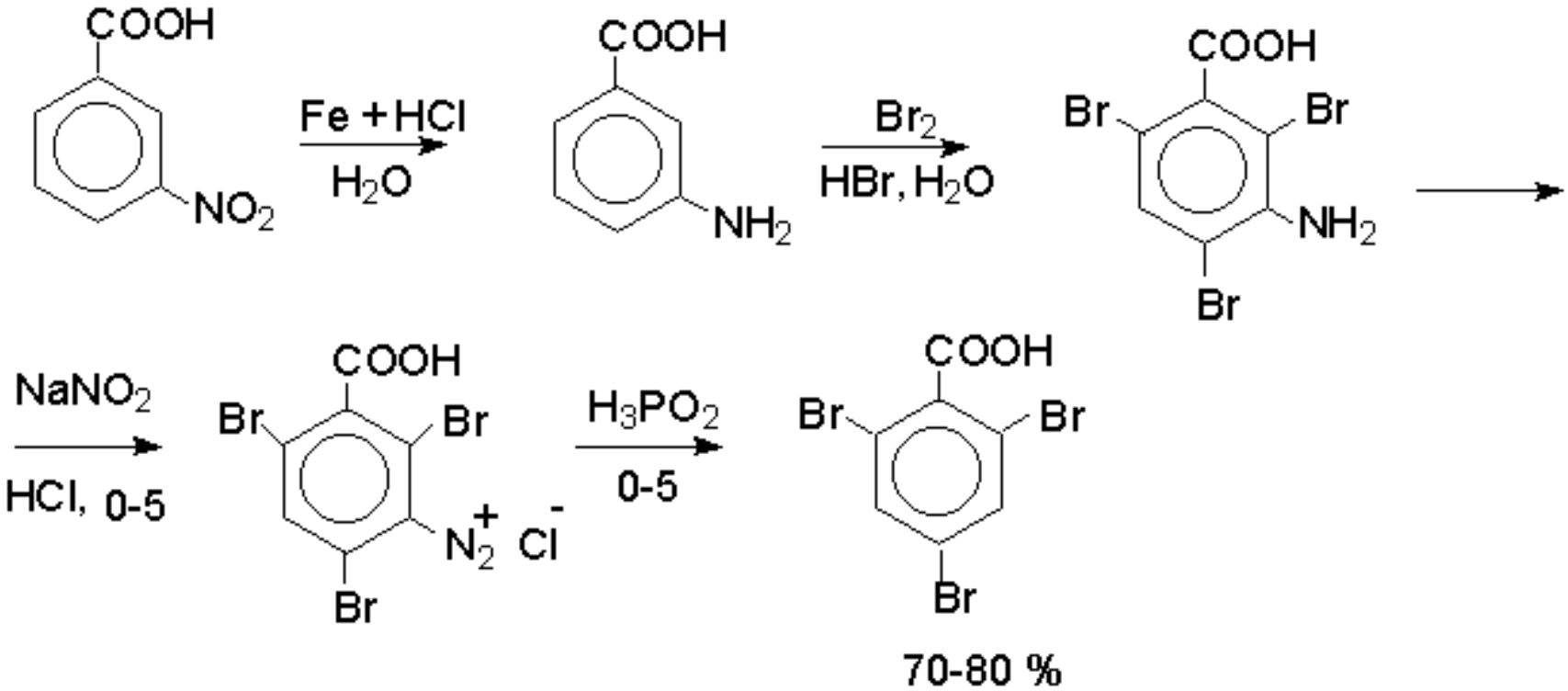
Защита положений ароматического кольца

$$ArNH_2 + NaNO_2 + 2\,HCl \rightarrow ArN^{+}{\equiv}NCl^{-} + NaCl + 2\,H_2O$$





Пример


COOH
NO2
Fe + HCl
H2O
COOH
NH2
Br2
HBr, H2O
COOH
Br
Br
NH2
Br
NaNO2
HCl, 0-5
COOH
Br
Br
N2+ Cl-
Br
H3PO2
0-5
COOH
Br
Br
Br
70-80 %

12т