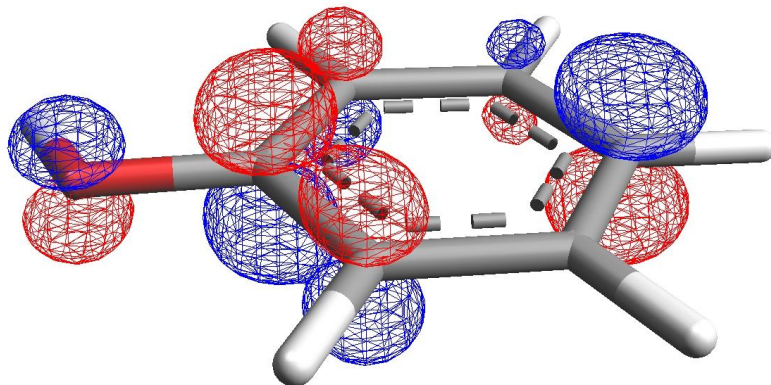
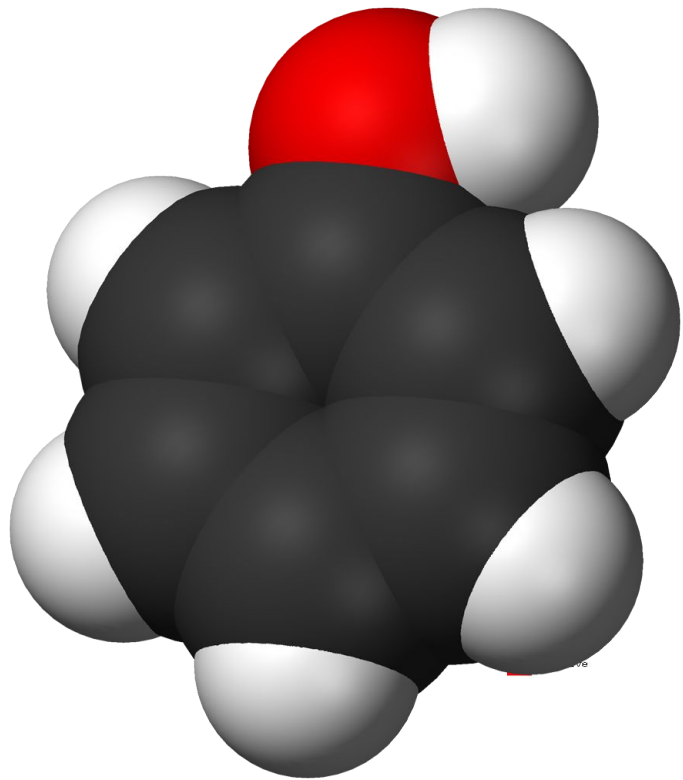
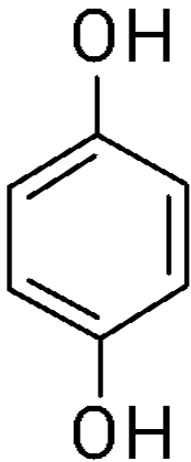


***Студент – это не сосуд,  
который надо  
наполнить, а факел,  
который надо зажечь***  
**Л. Арцимович**

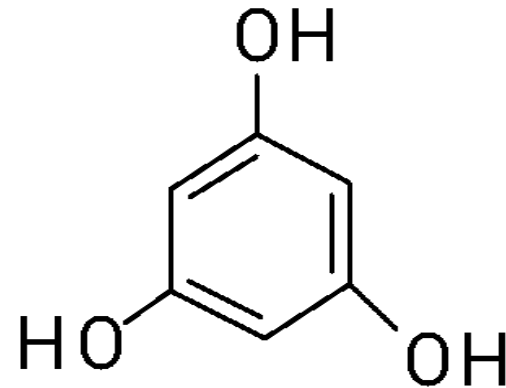
# Фенолы



# Номенклатура



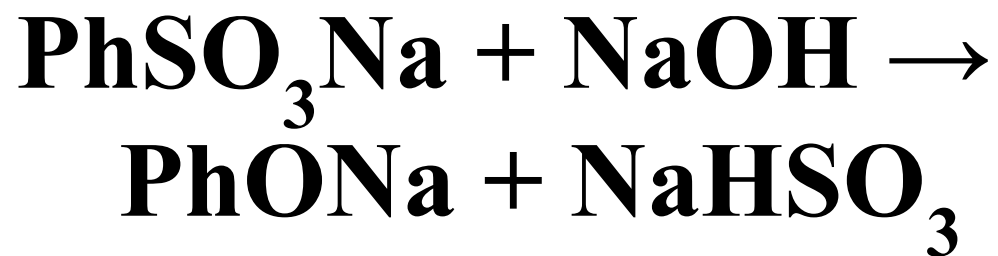
Гидрохинон,  
двухатомный фенол



Флороглюцин,  
трехатомный фенол

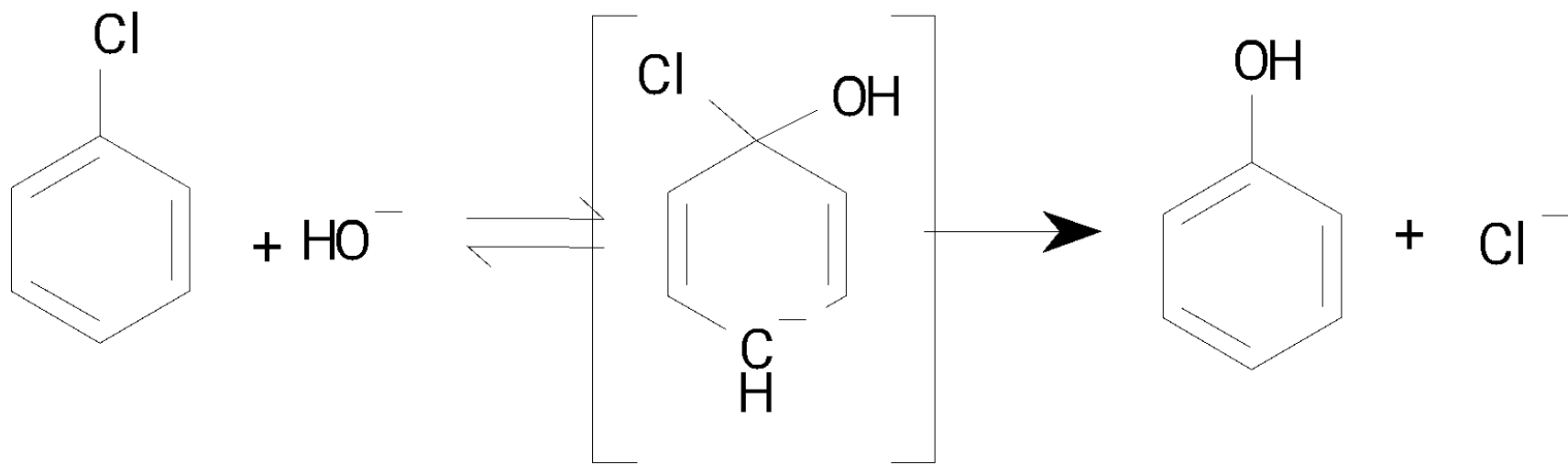
# Способы получения фенола

- Сплавлением натриевой соли бензолсульфокислоты с гидроксидом натрия



# Способы получения фенола

- Гидролиз галогенсодержащих бензолов

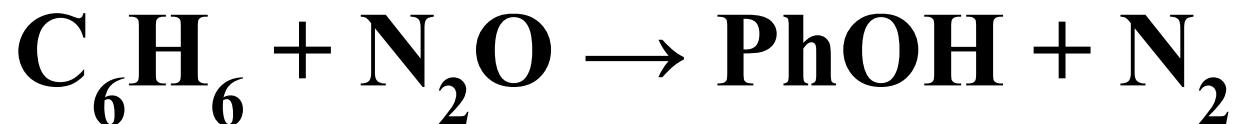


# Способы получения фенола

- Из солей диазония

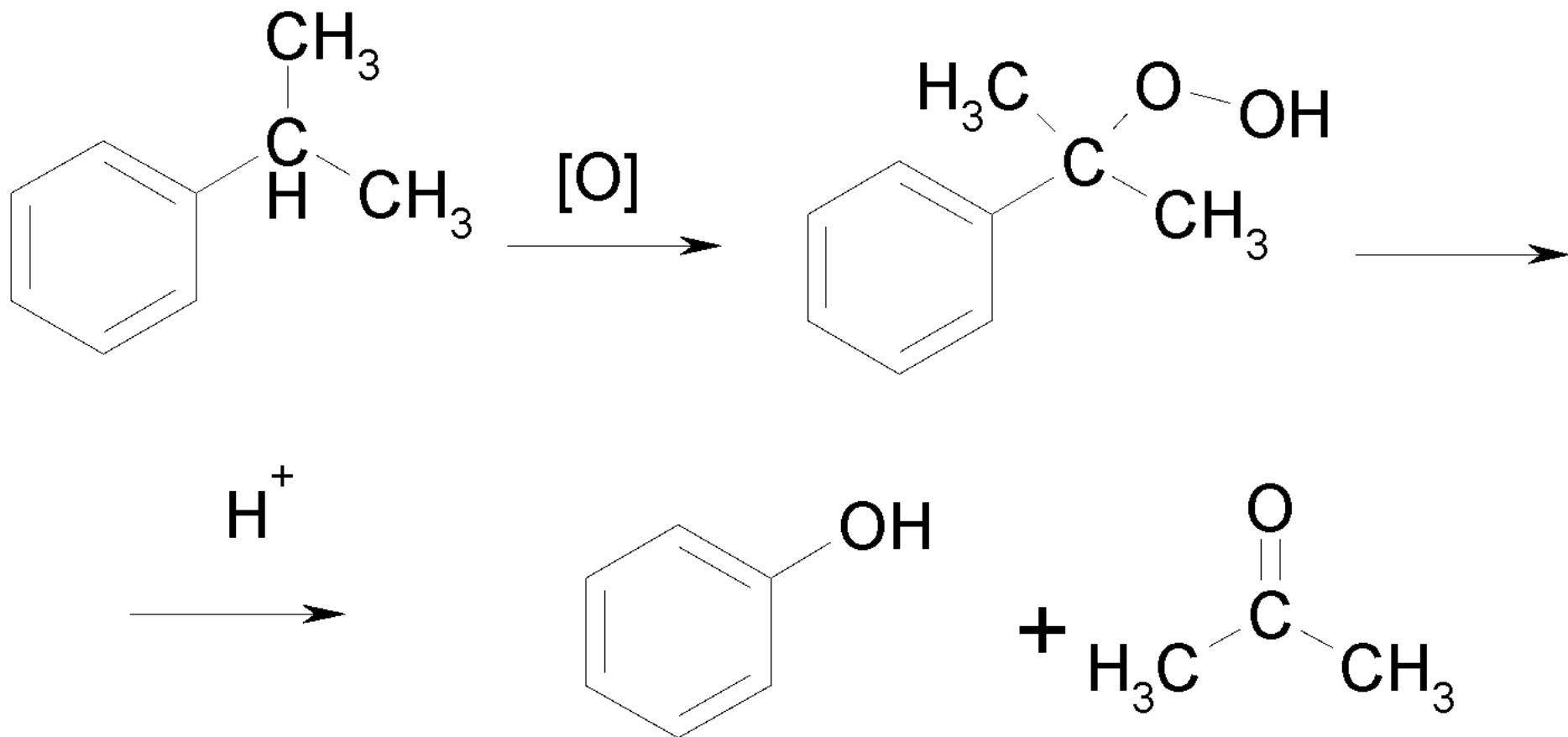


- Из бензола

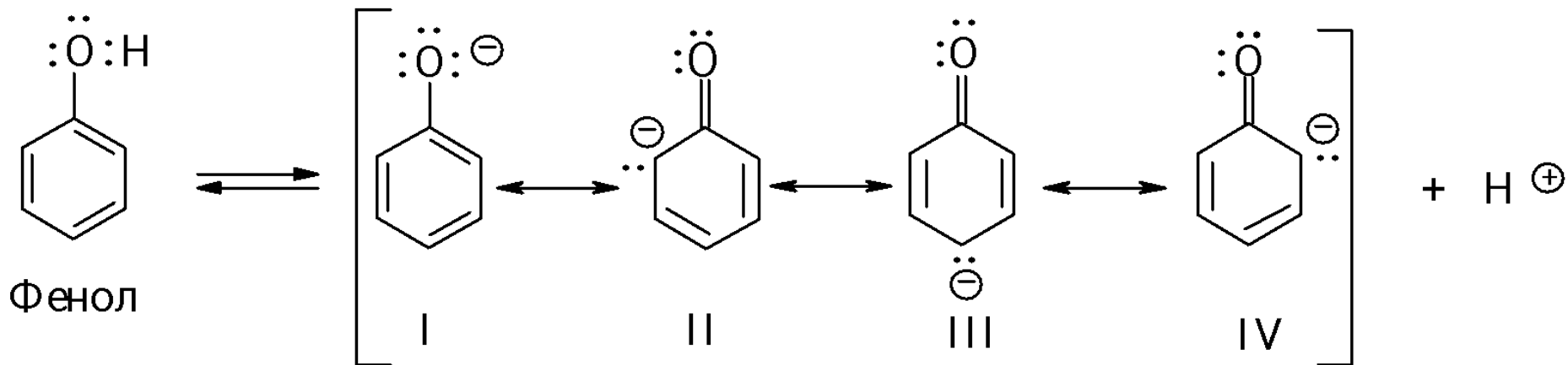


# Способы получения фенола

- Кумольный метод



# Кислотность



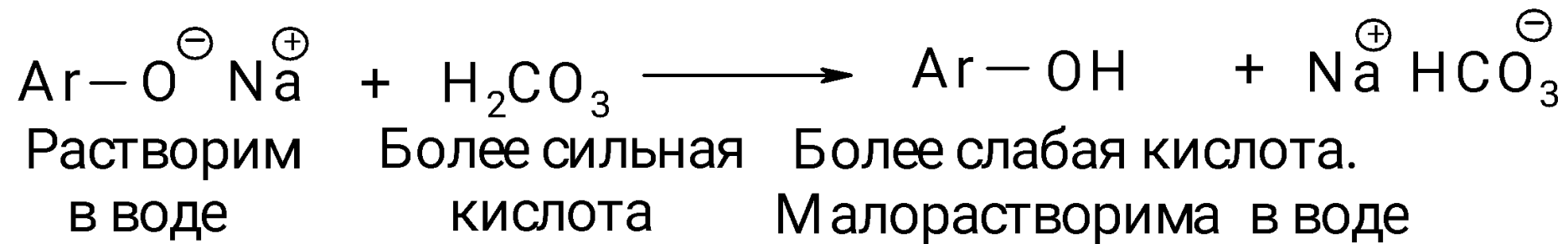
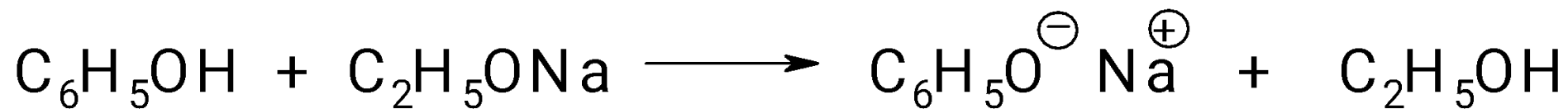
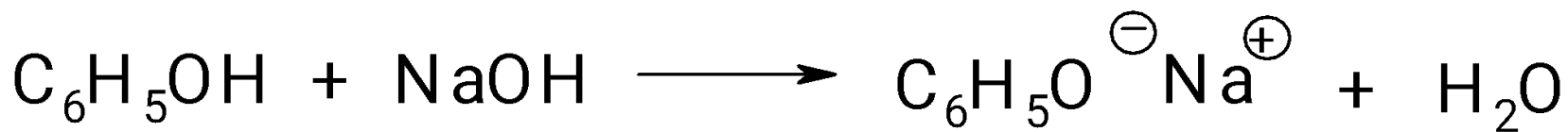
Заряд делокализован

Более слабое основание

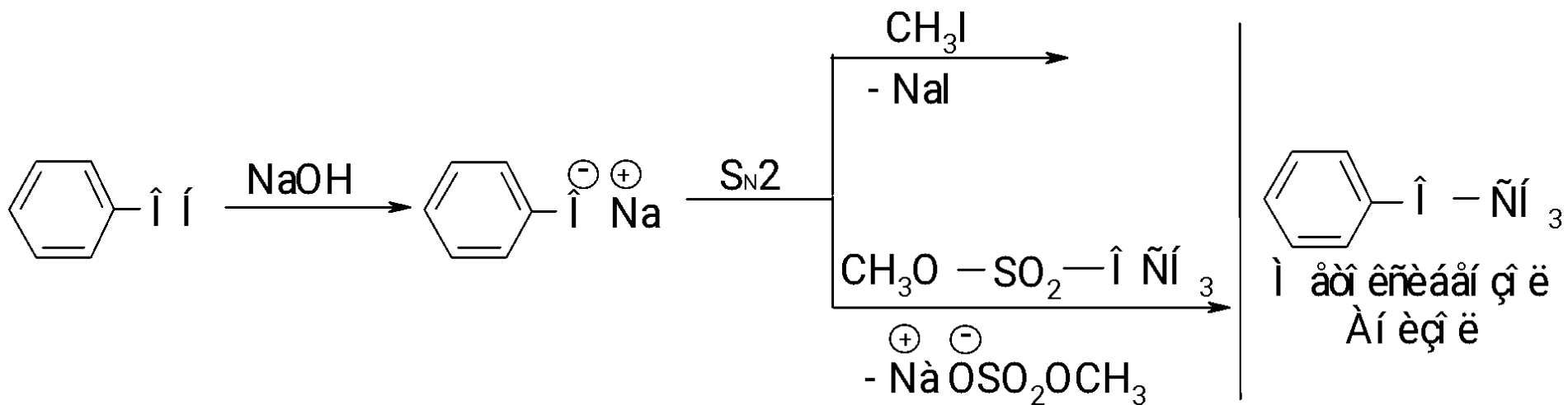
Более сильная  
кислота



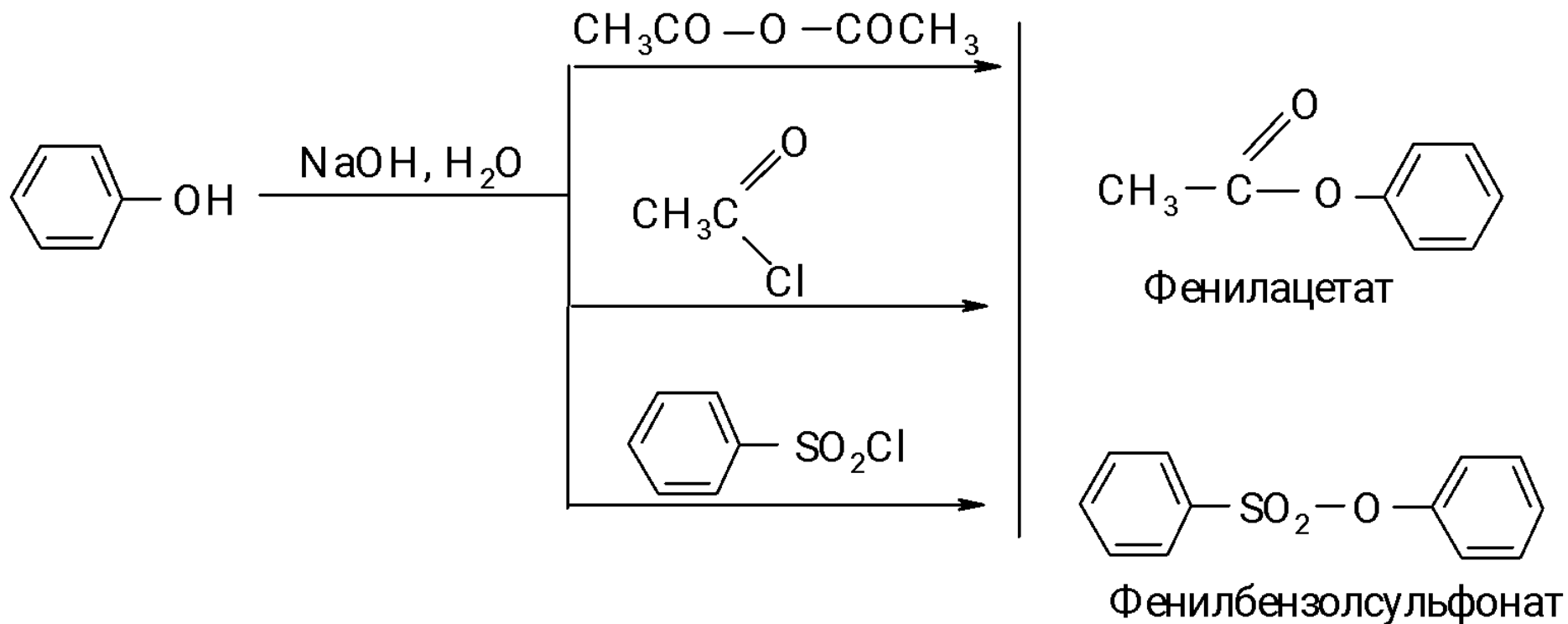
# Свойства фенолов



# Реакция Вильямсона



# Образование сложных эфиров

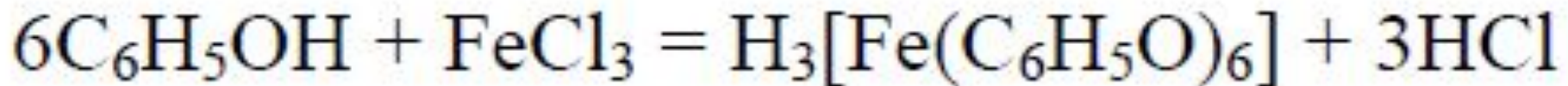


# Свойства фенолов

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

# Свойства фенолов

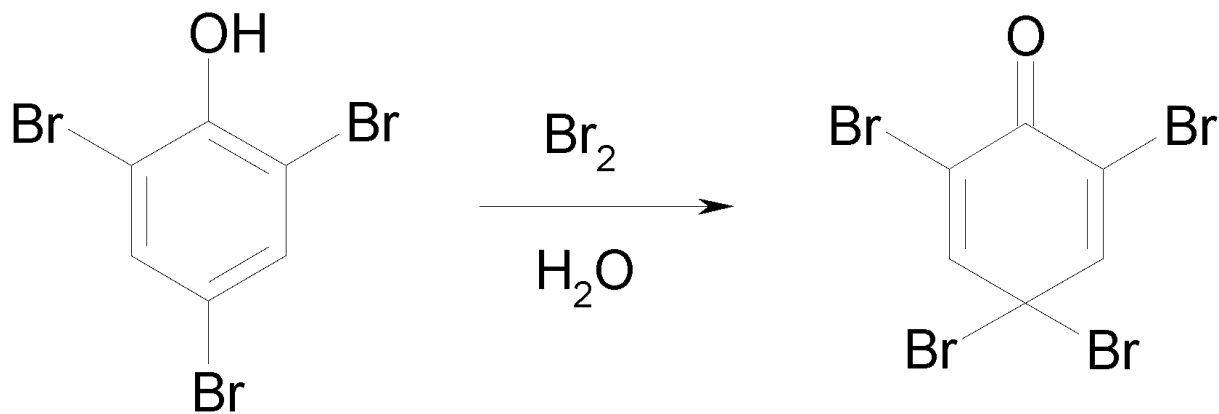
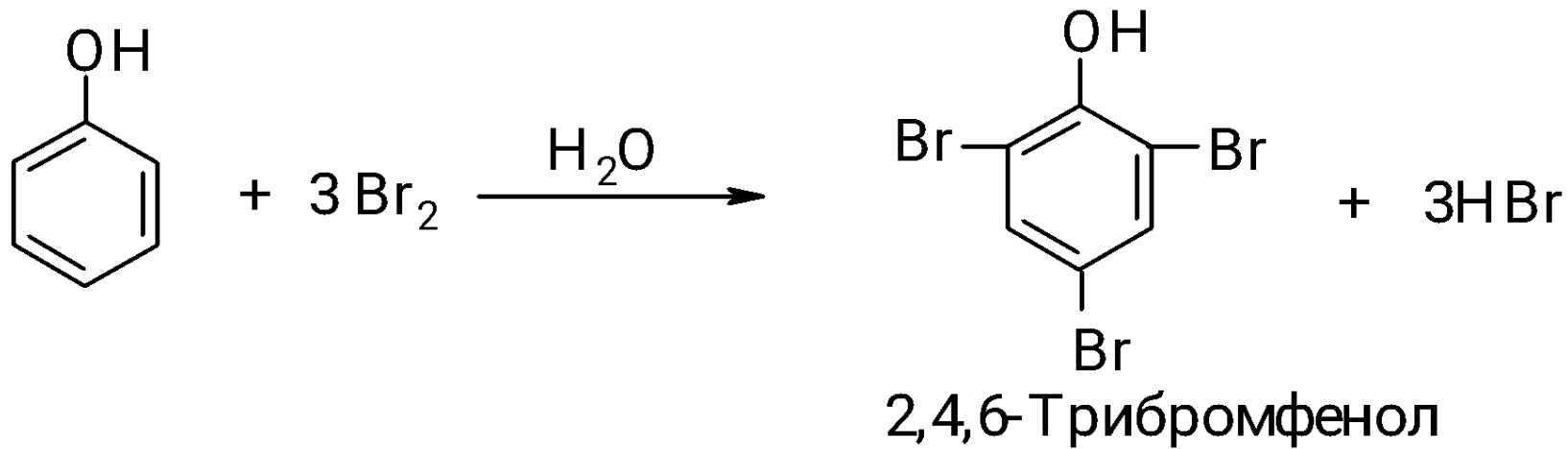
- *фенол* окрашивает в *красно-фиолетовый* цвет, *крезол* - в *синий*, *резорцин* - в *темно-фиолетовый*



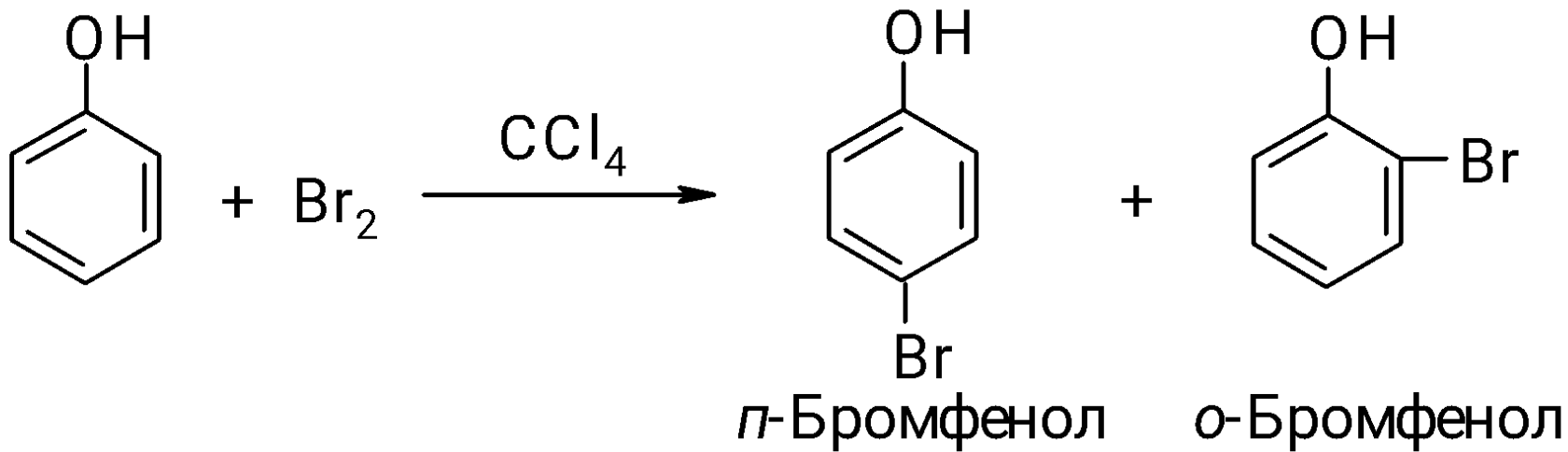
# **Фенолы**

**Электрофильное замещение  
в ароматическом ядре**

# Галогенирование

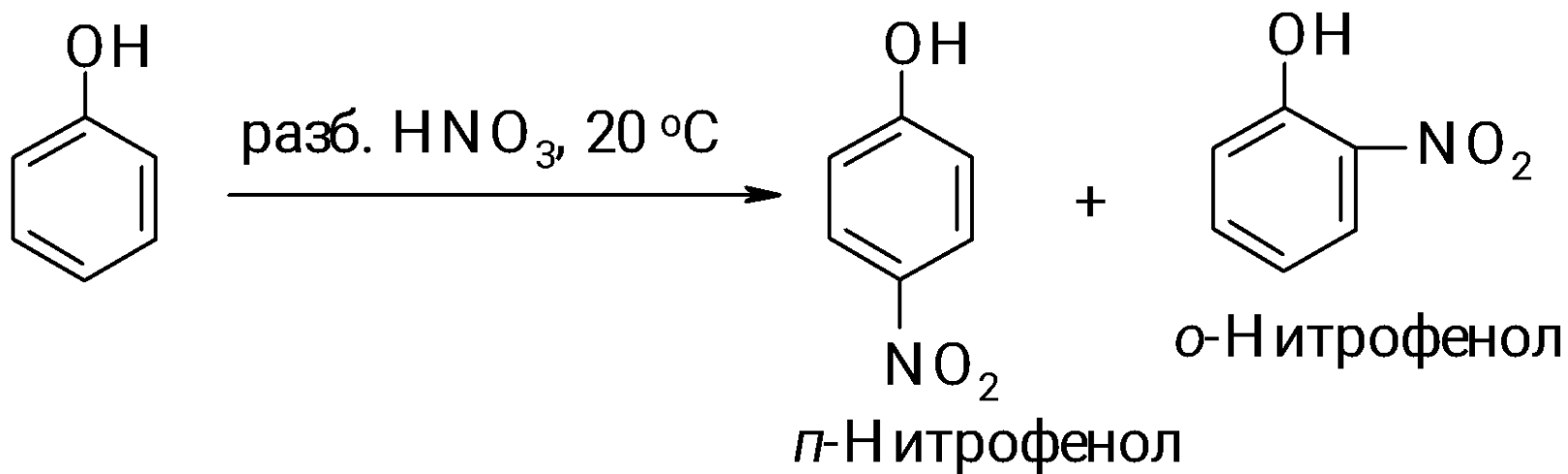


# Галогенирование

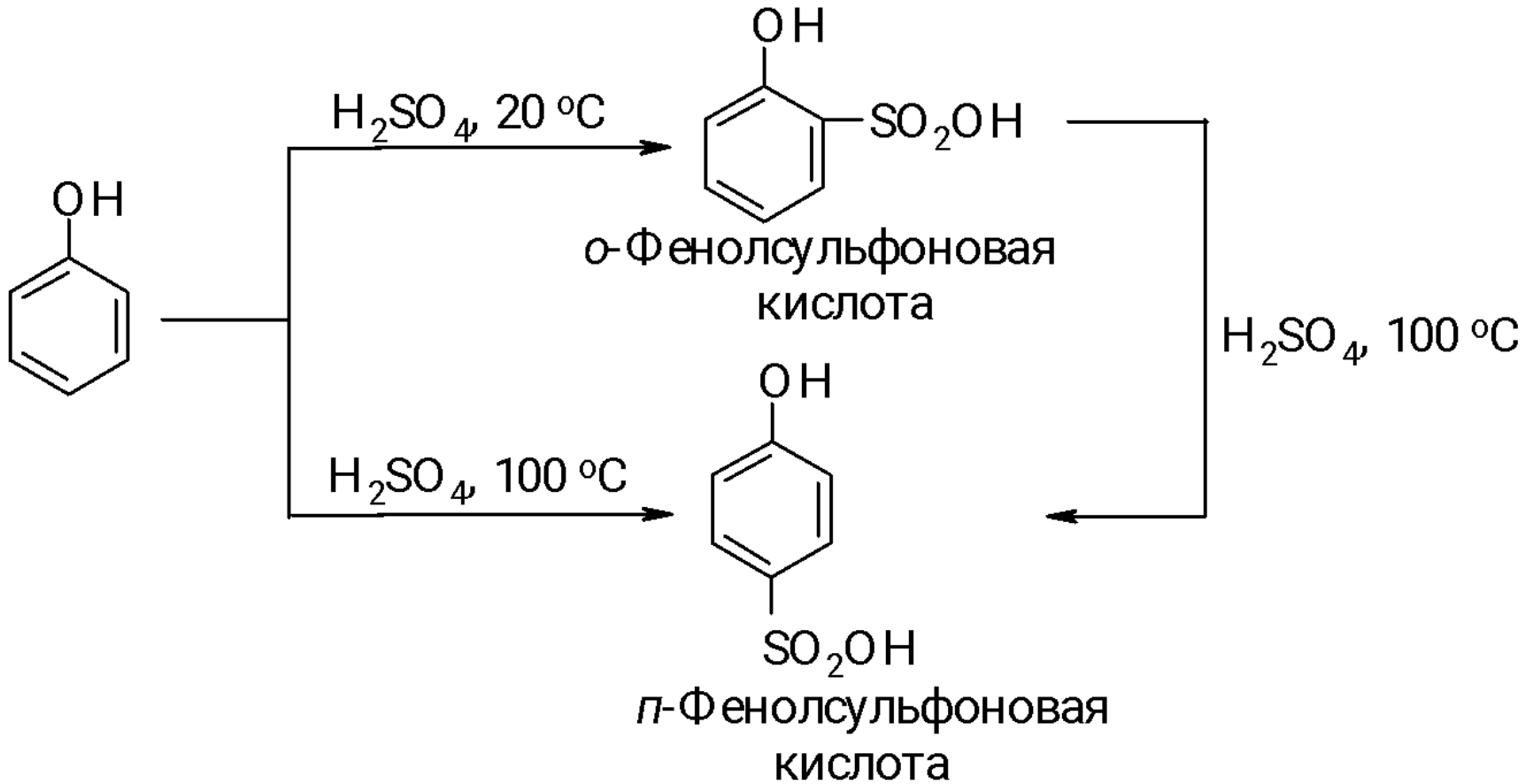




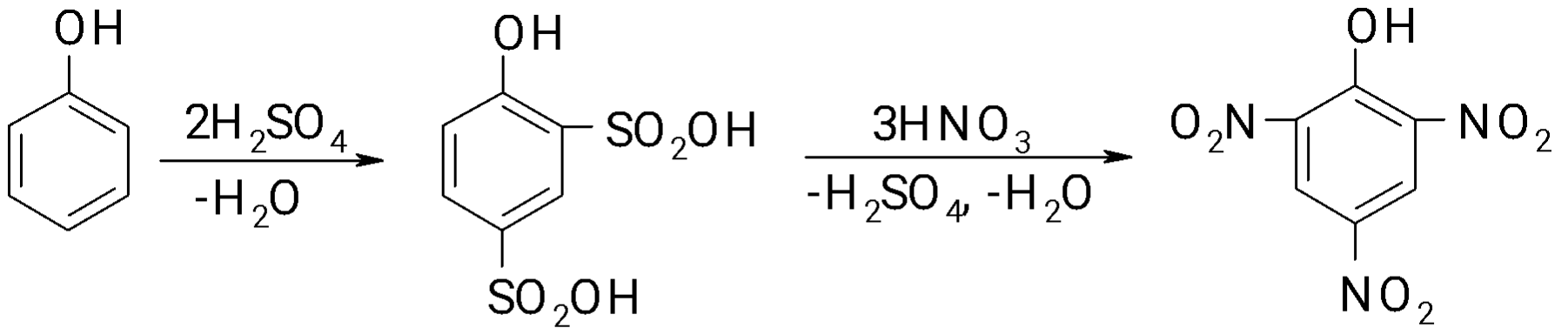
# Нитрование



# Сульфирование

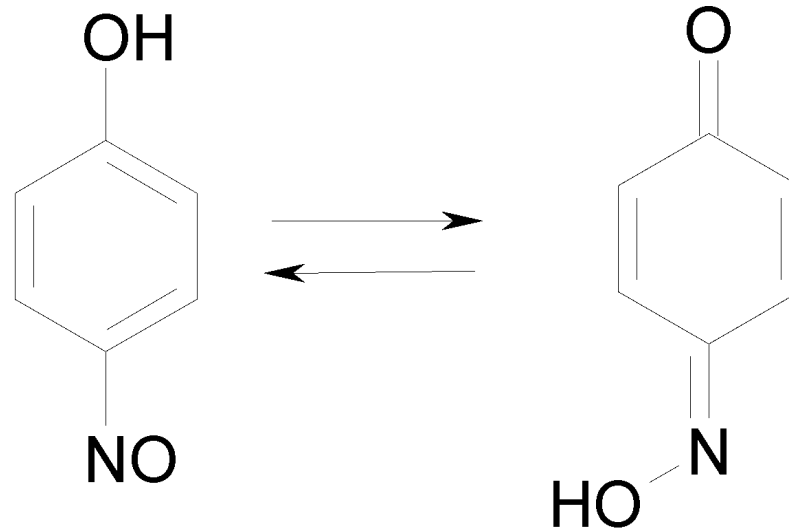
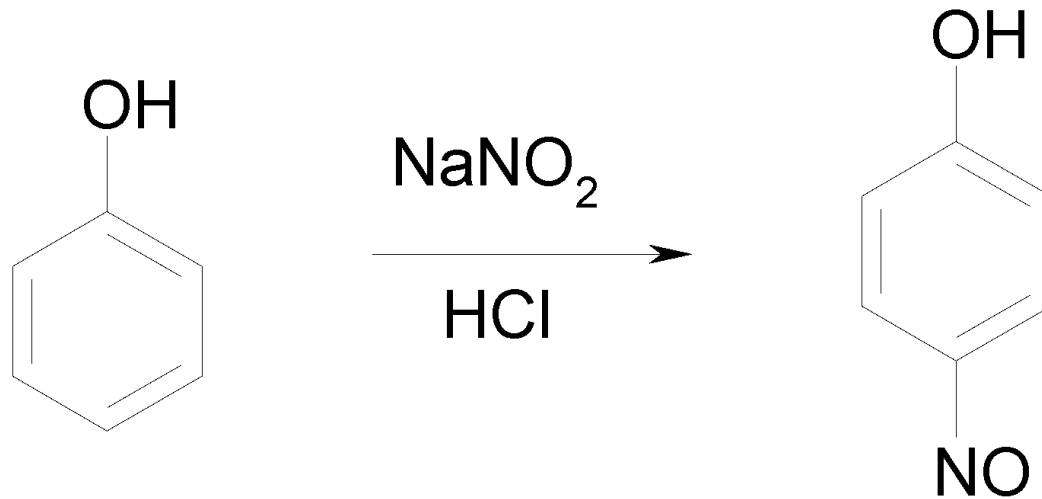


# Ипсо-замещение сульфогруппы

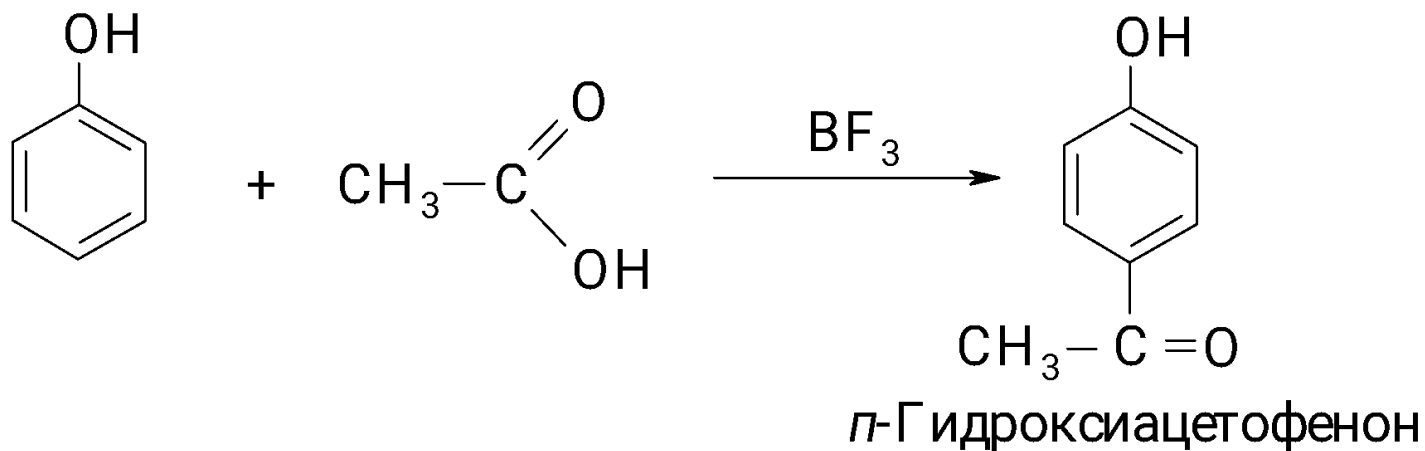
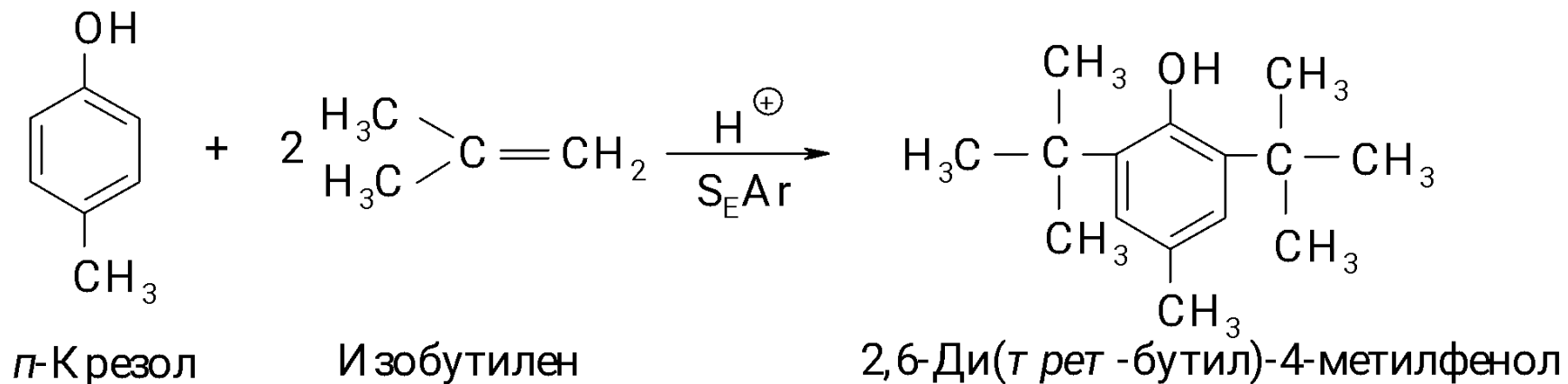


2,4-Фенолдисульфоновая  
кислота

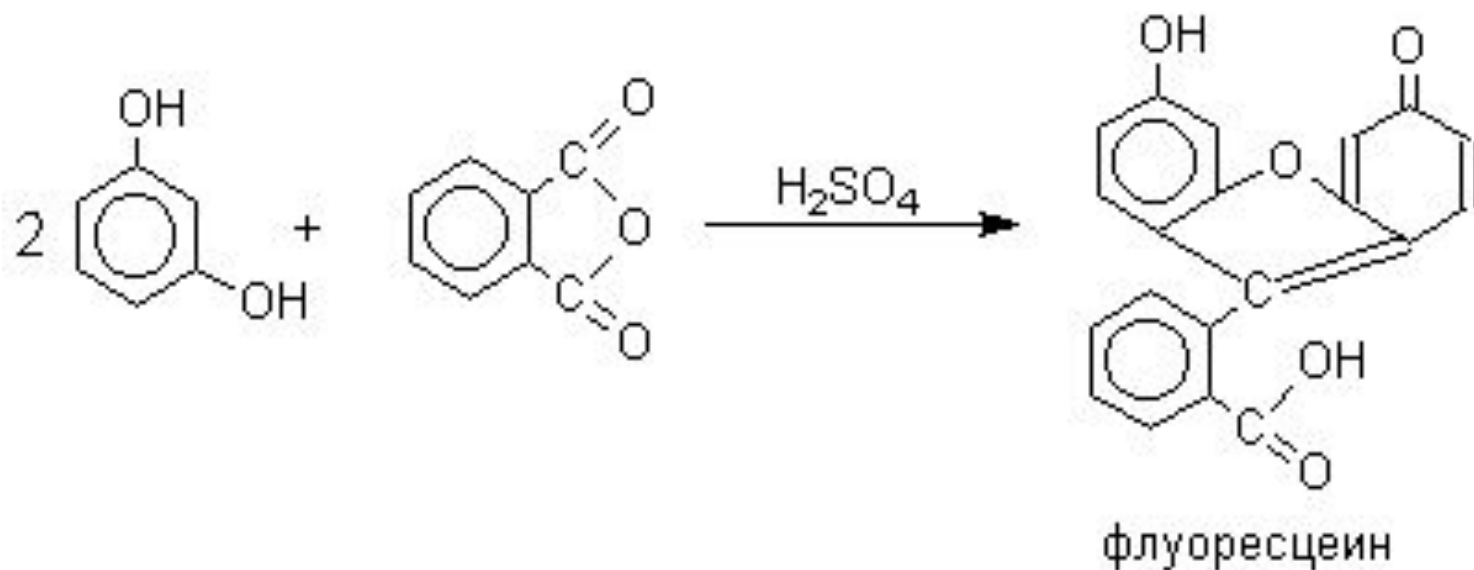
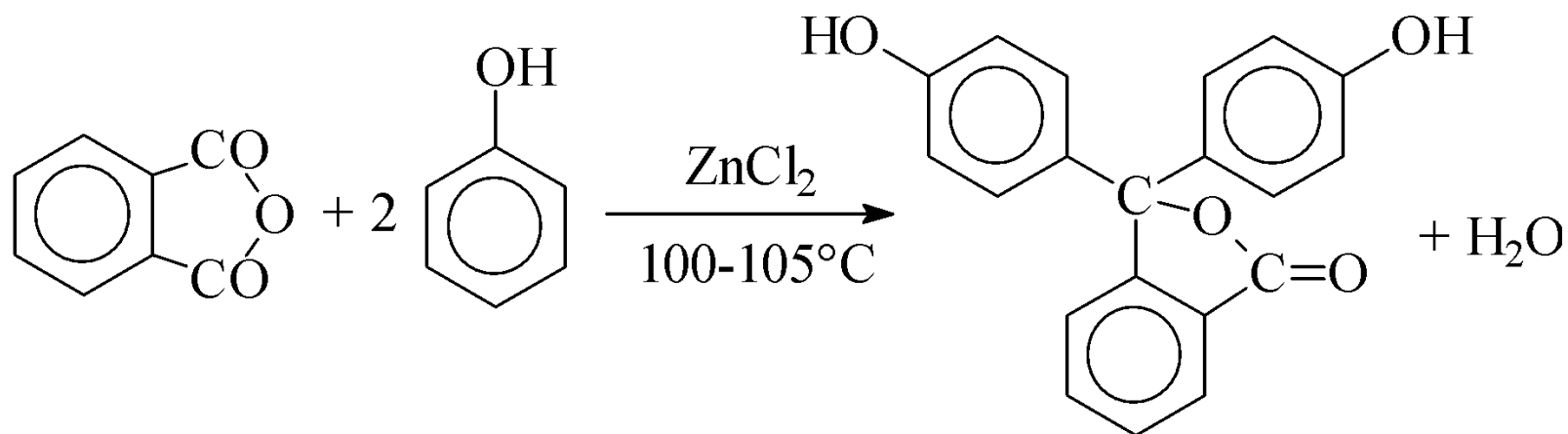
# Нитрозирование



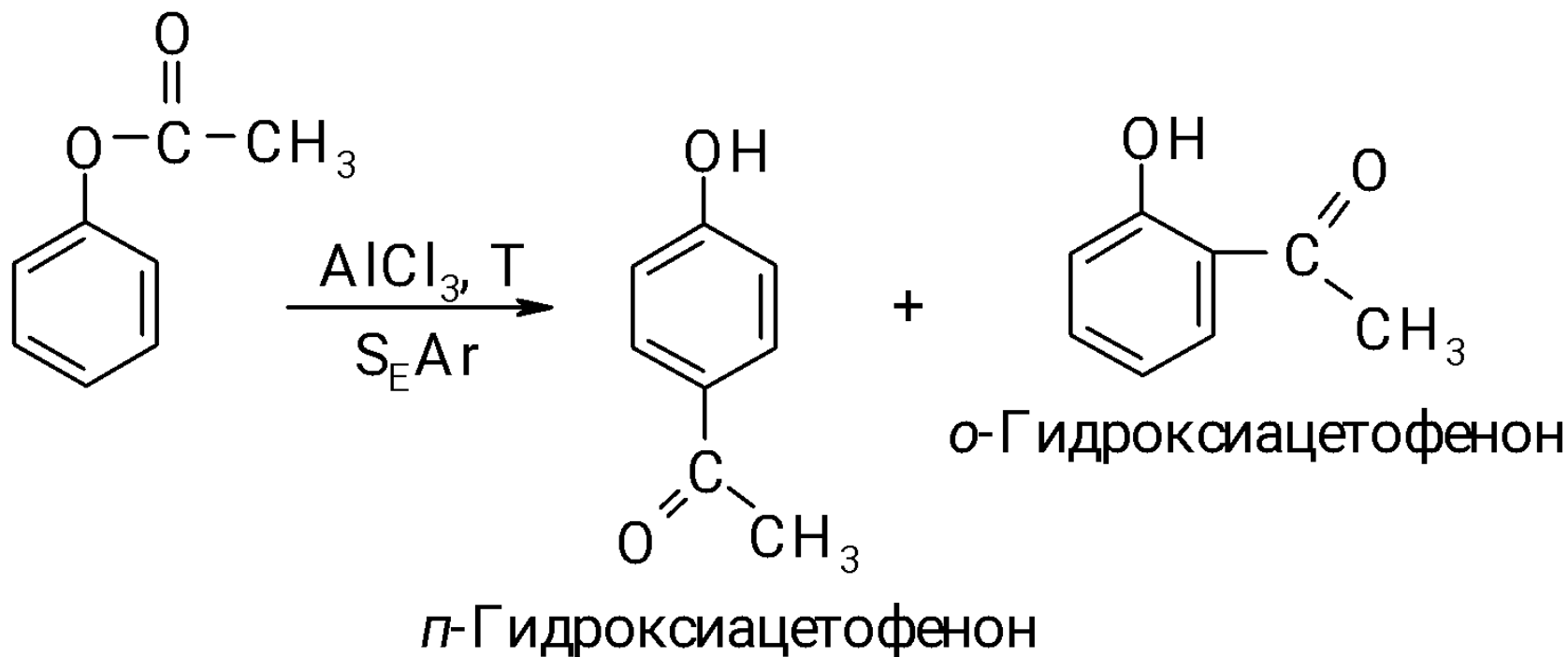
# C-алкилирование и C-ацилирование



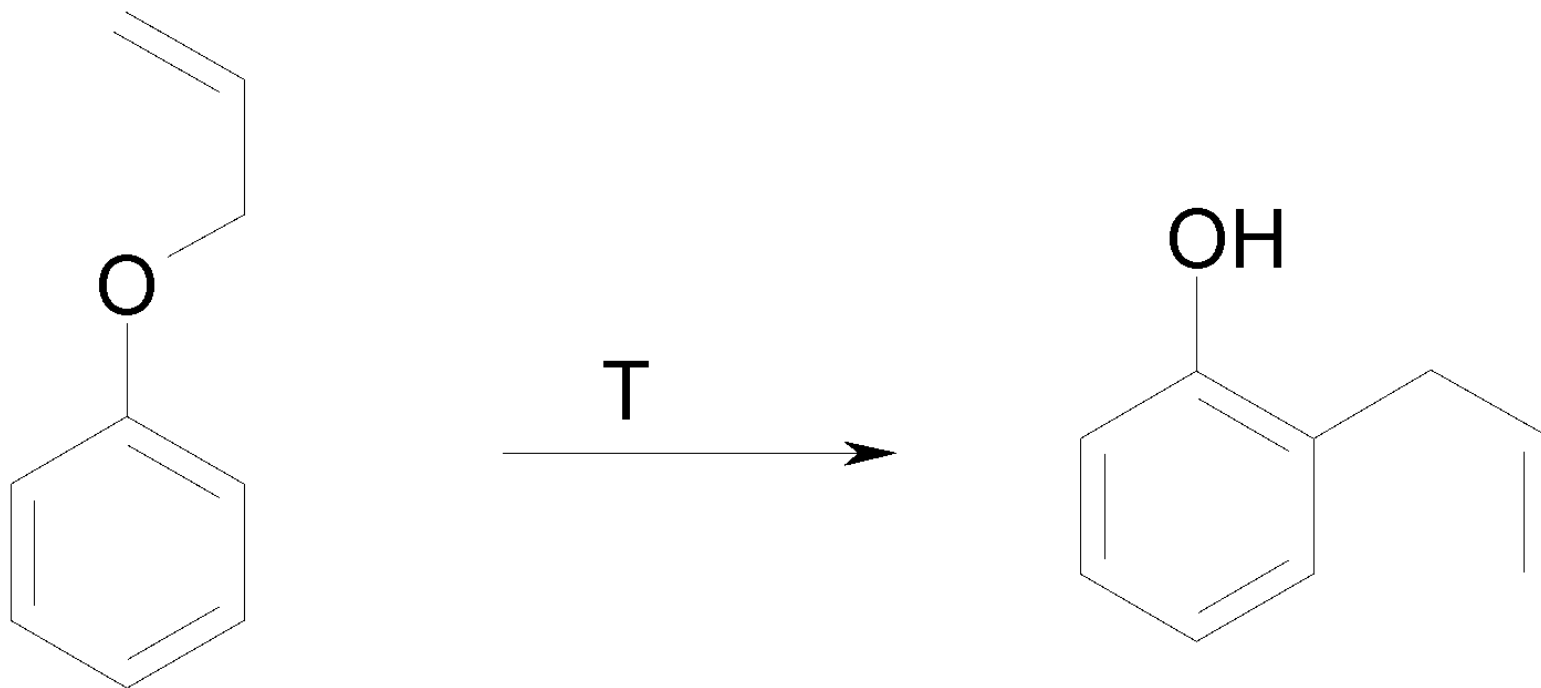
# Синтез фенолфталеина



# Перегруппировка Фриса

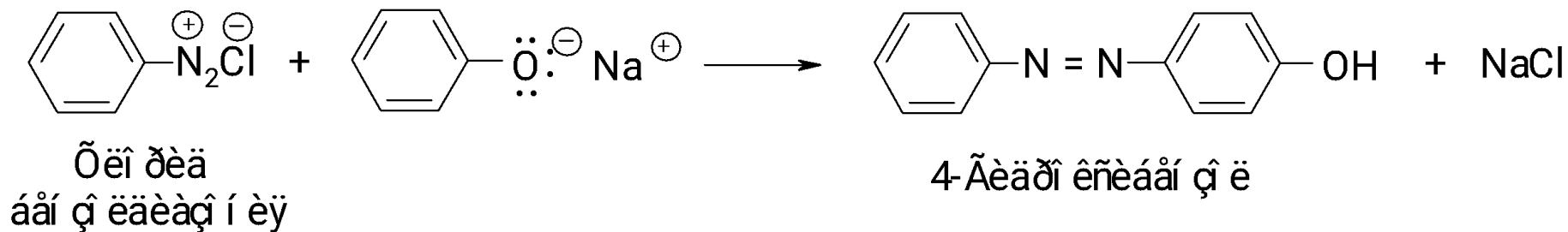


# Перегруппировка Кляйзена

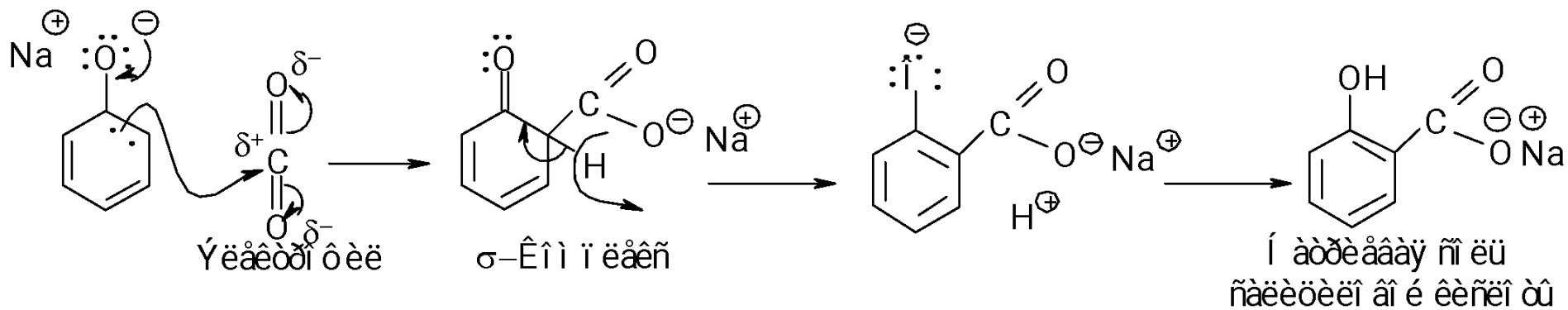




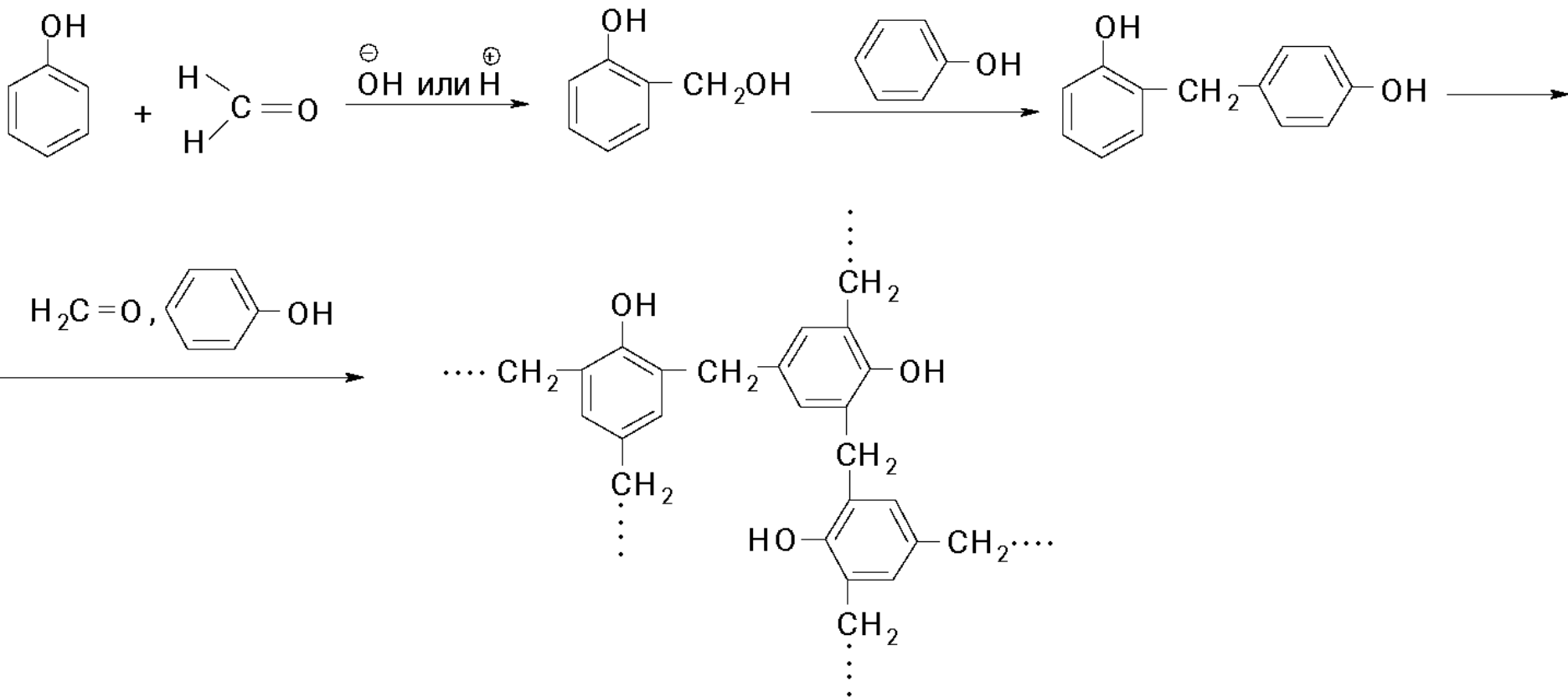
# Сочетание с солями диазония



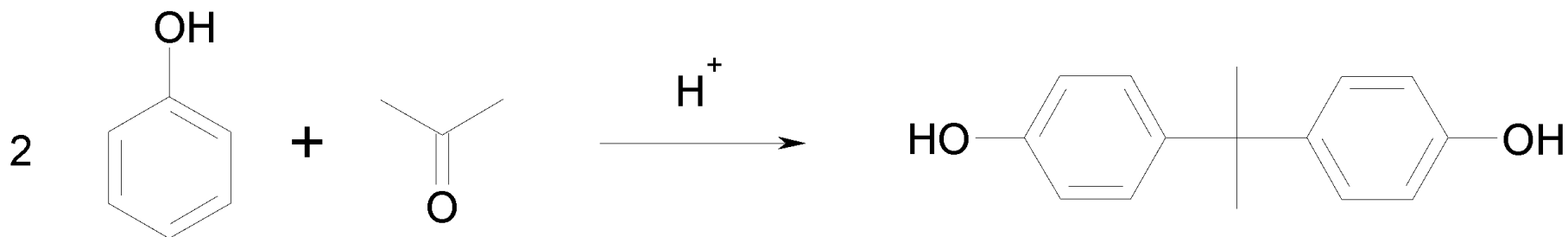
# Реакция Кольбе-Шмитта



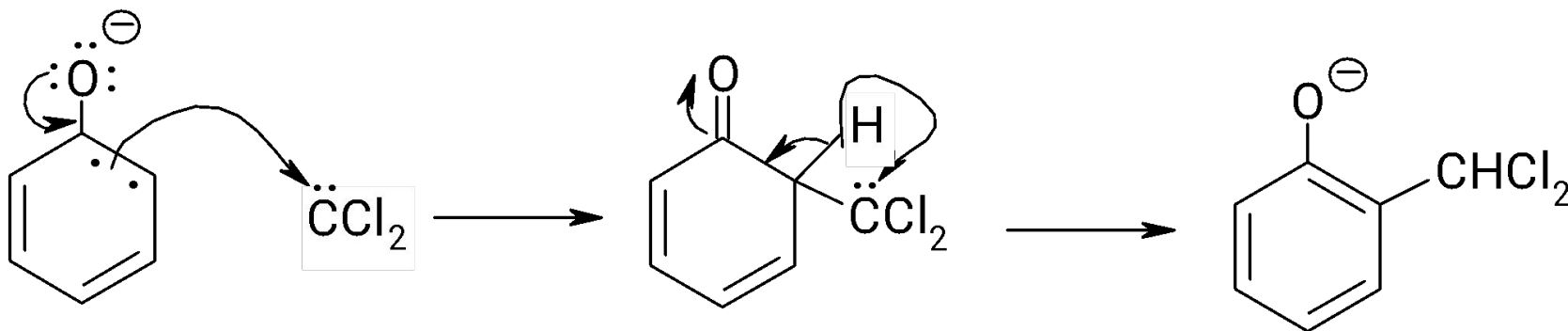
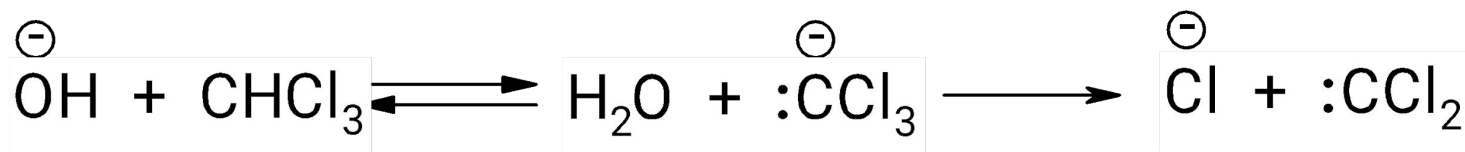
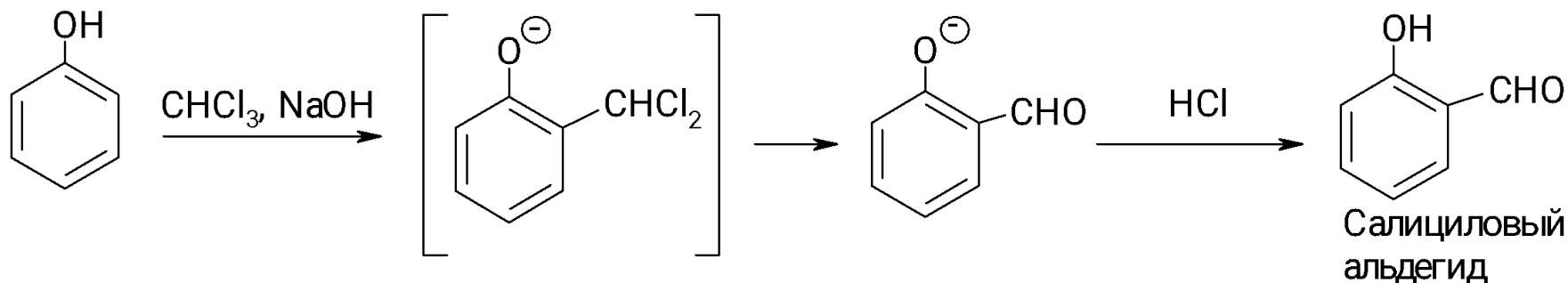
# Фенолформальдегидные СМОЛЫ



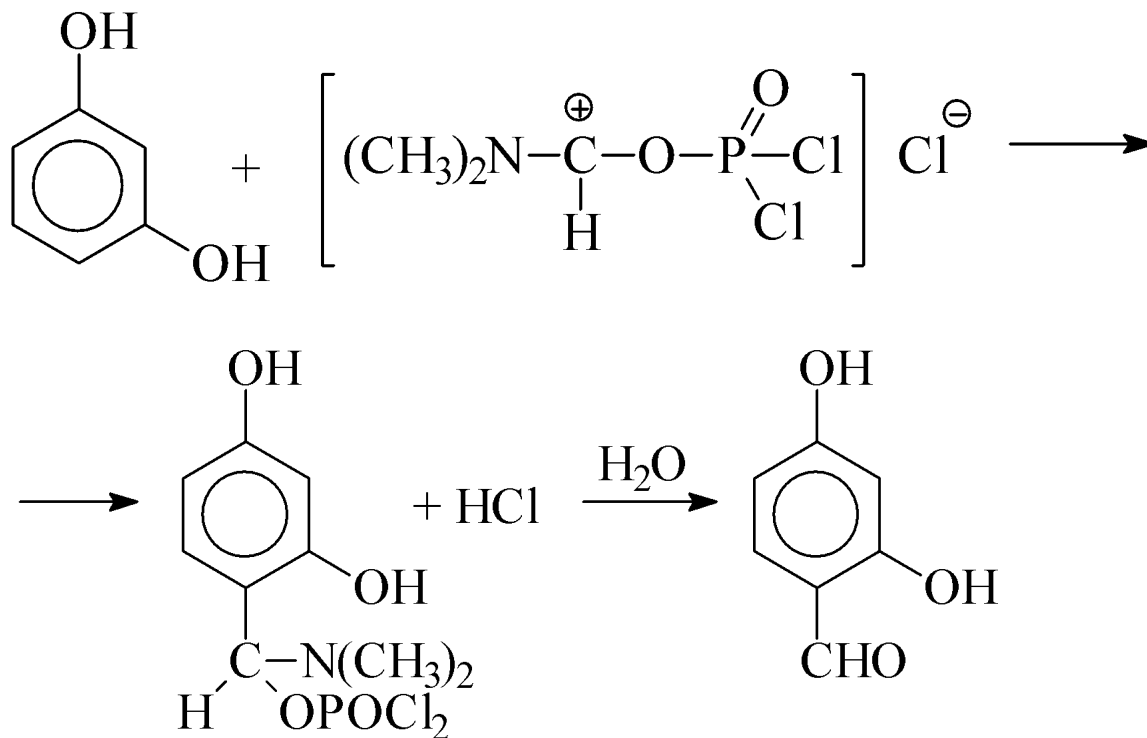
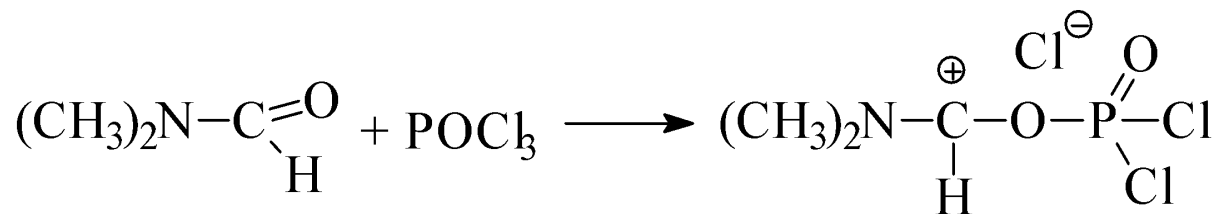
# Бисфенол А



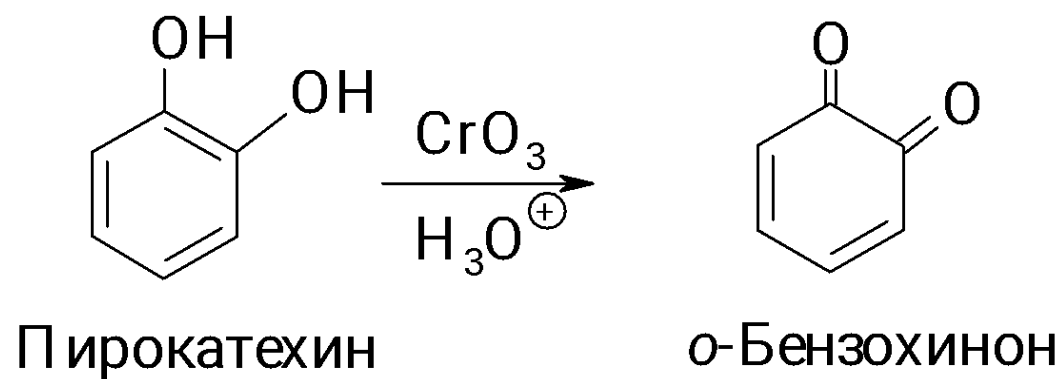
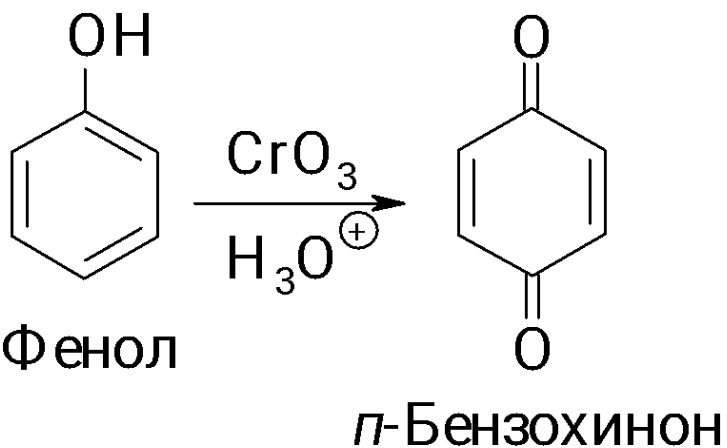
# Реакция Реимера-Тимана



# Формилирование по Вильсмайеру



# Окисление

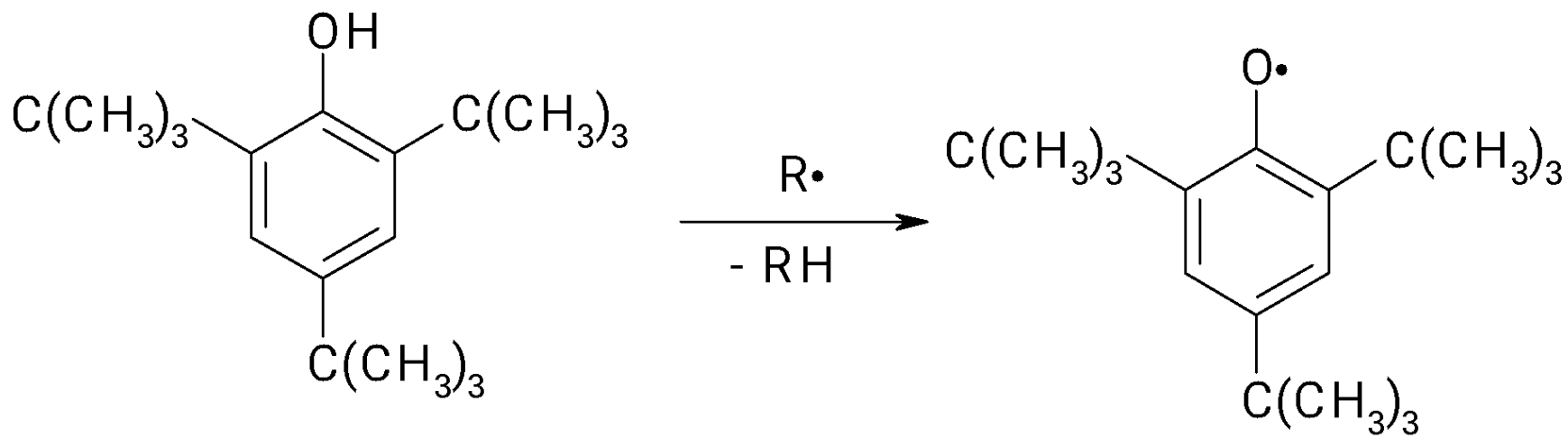


# Окисление

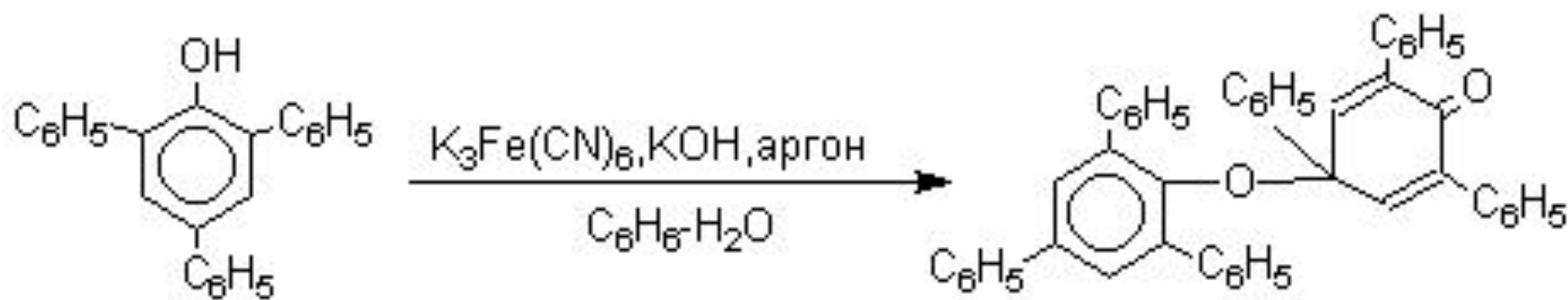
- Пространственно затрудненных фенолов до **феноксильных (ароксильных) радикалов** осуществляется под действием **гексацианоферрата (III) калия** в бинарной системе бензол-вода, **диоксида свинца  $PbO_2$** , оксида серебра или другого одноэлектронного окислителя в индифферентной среде, а также электрохимически



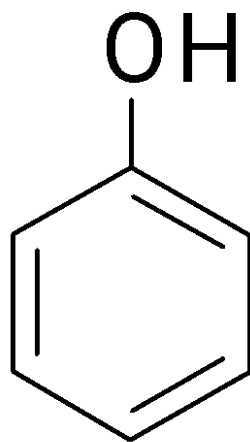
# Антиоксиданты



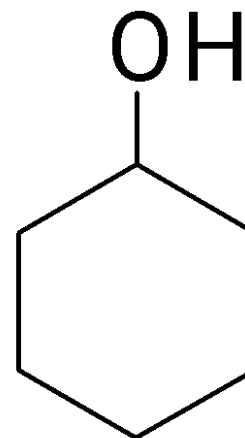
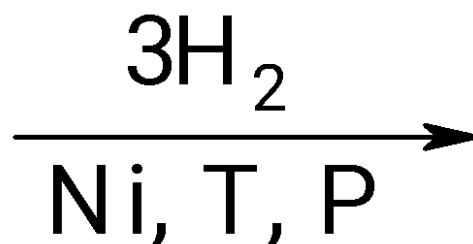
# Хиноловые эфиры



# Восстановление



Фенол



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

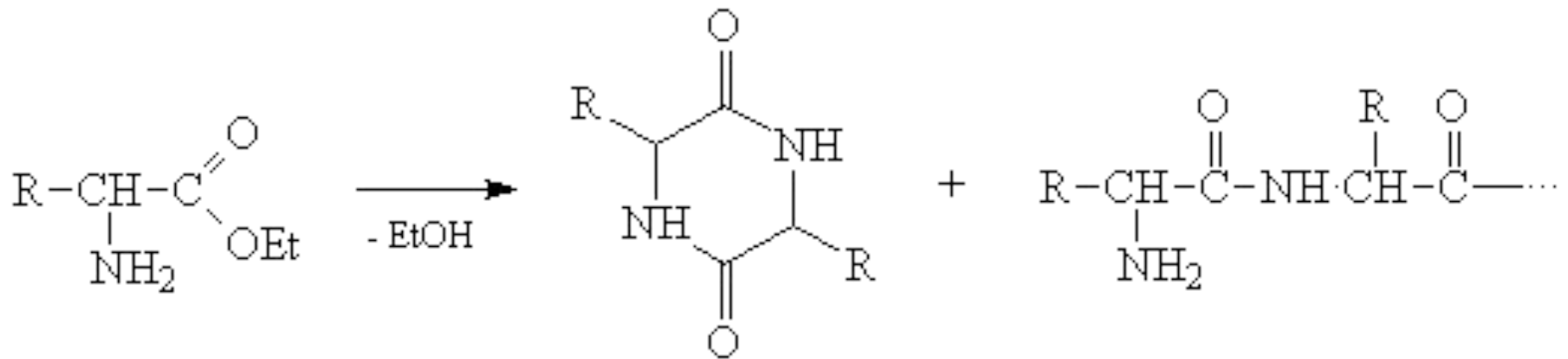
- Многие из функциональных групп должны **сохраниться в неизменном виде** в целевом соединении
- **Цель защиты** функциональных групп в синтезе – **предотвращение** их превращений в условиях проведения реакций

# 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

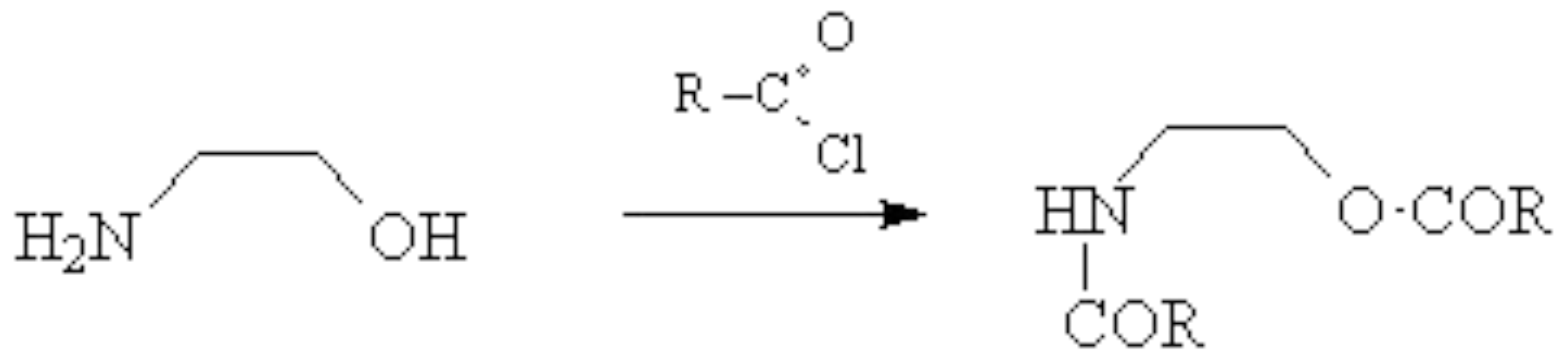
Эфир  $\alpha$ -аминокислоты неустойчив  
- легко образует дикетопиперазин  
наряду с полимером<sup>α</sup>





# Использование защитных групп в синтезе

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

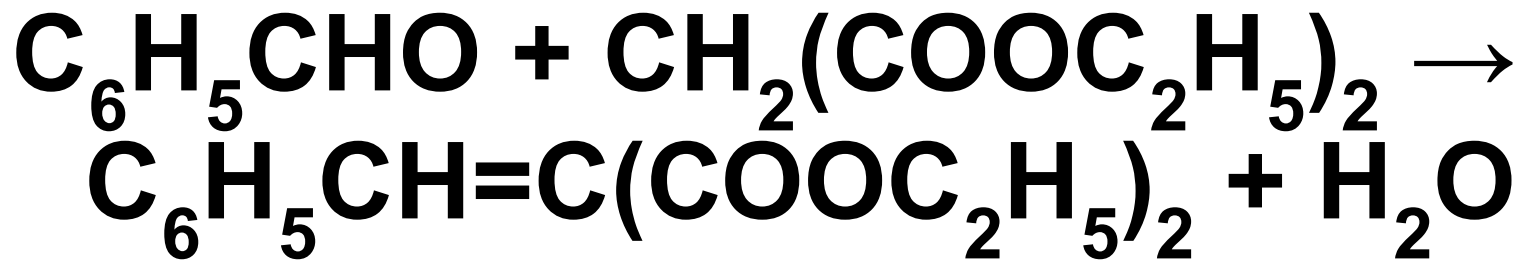


# Использование защитных групп в синтезе

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

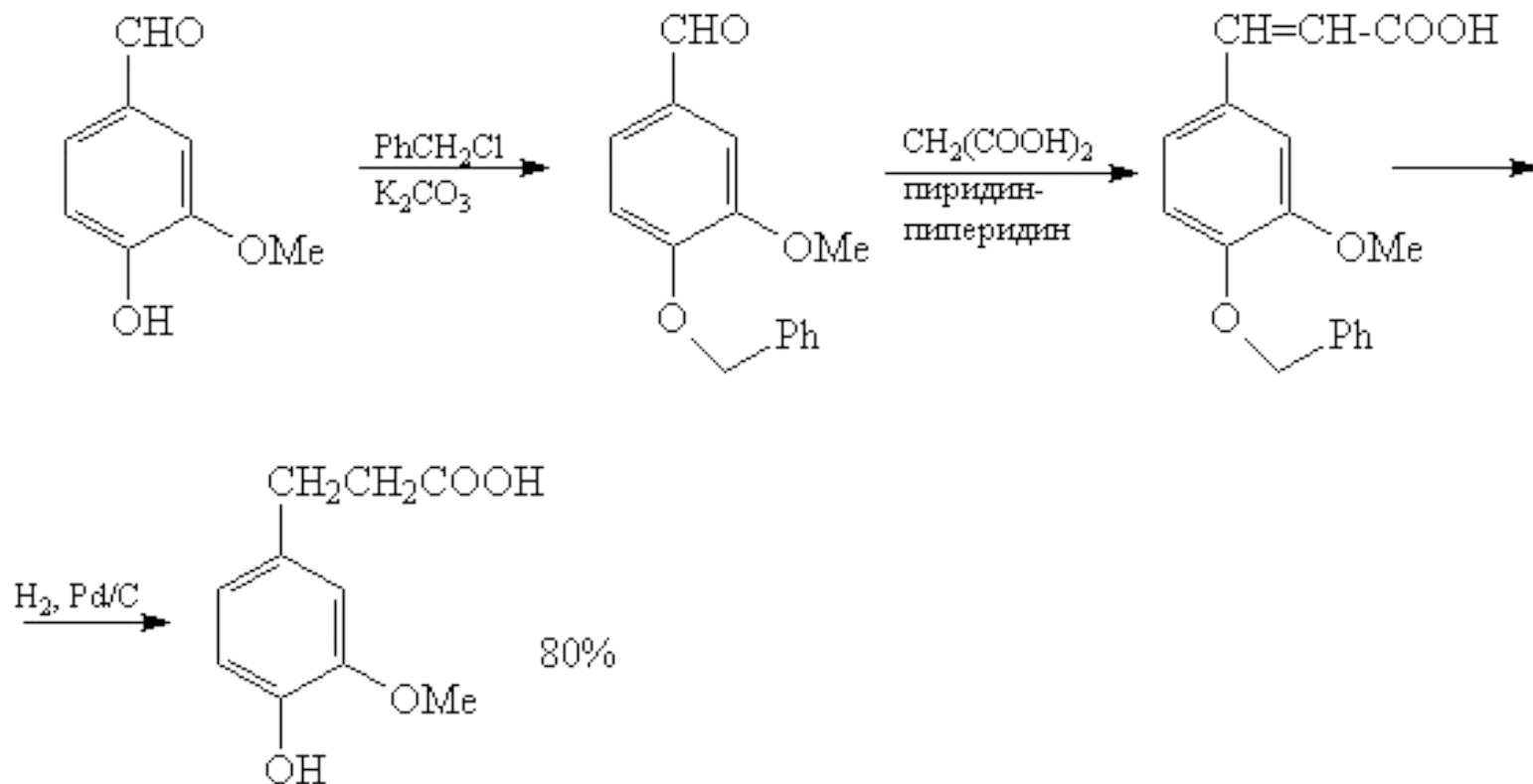
# Использование защитных групп в синтезе

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



# Использование защитных групп в синтезе

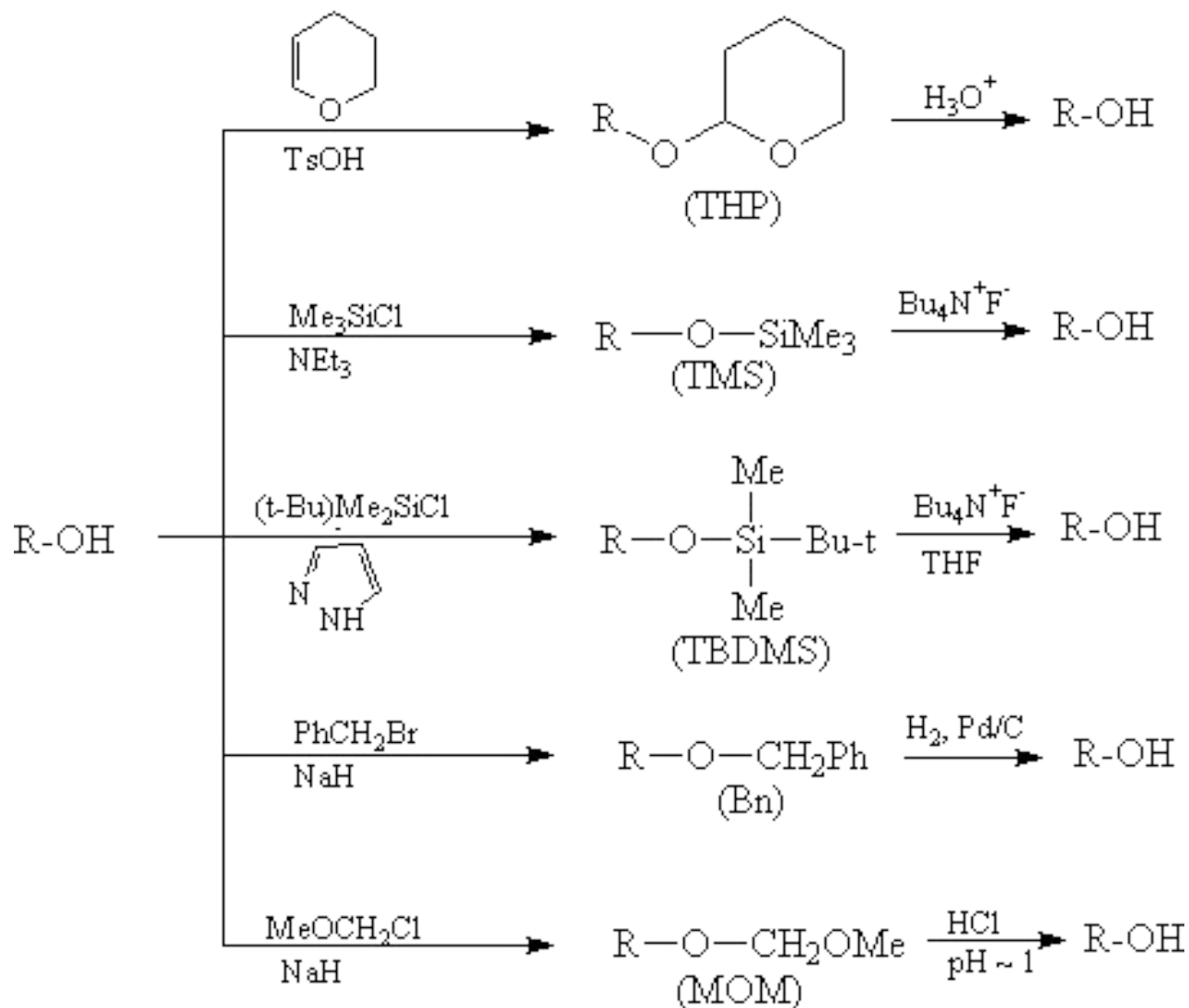
- ОН-группу ванилина блокируют, "защищают"



# Использование защитных групп в синтезе

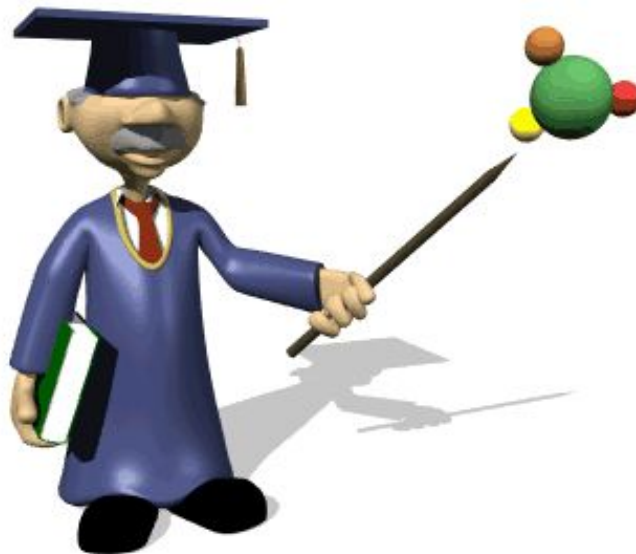
- Задача использования защитных групп включает два момента: **создание защитной группы и удаление**, после проведения необходимых изменений в молекуле
- Одну и ту же функциональную группу можно защитить **различными способами**

# Способы создания и удаления защитных групп для спиртов



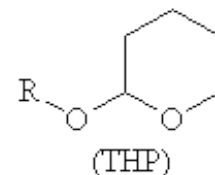
# Использование защитных групп в синтезе

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



# Использование защитных групп в синтезе

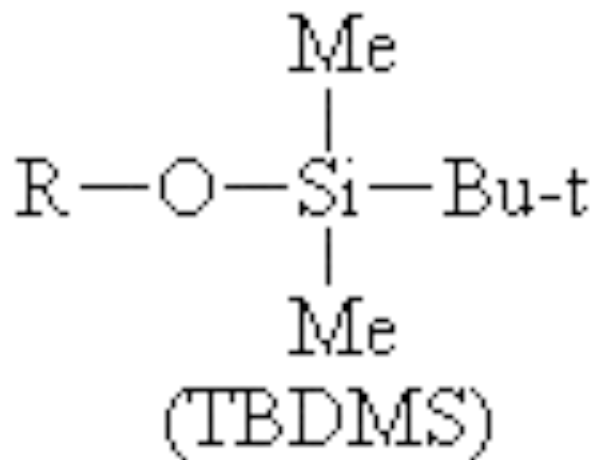
- Группа **THP** устойчива в щелочных условиях ( $pH$  6-12), но неустойчива к водным растворам кислот и к кислотам Льюиса
- **THP** группа относительно устойчива к действию нуклеофилов и металлоорганических соединений, к гидридам, гидрированию и действию окислителей





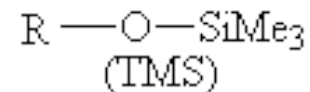
# Использование защитных групп в синтезе

- 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"

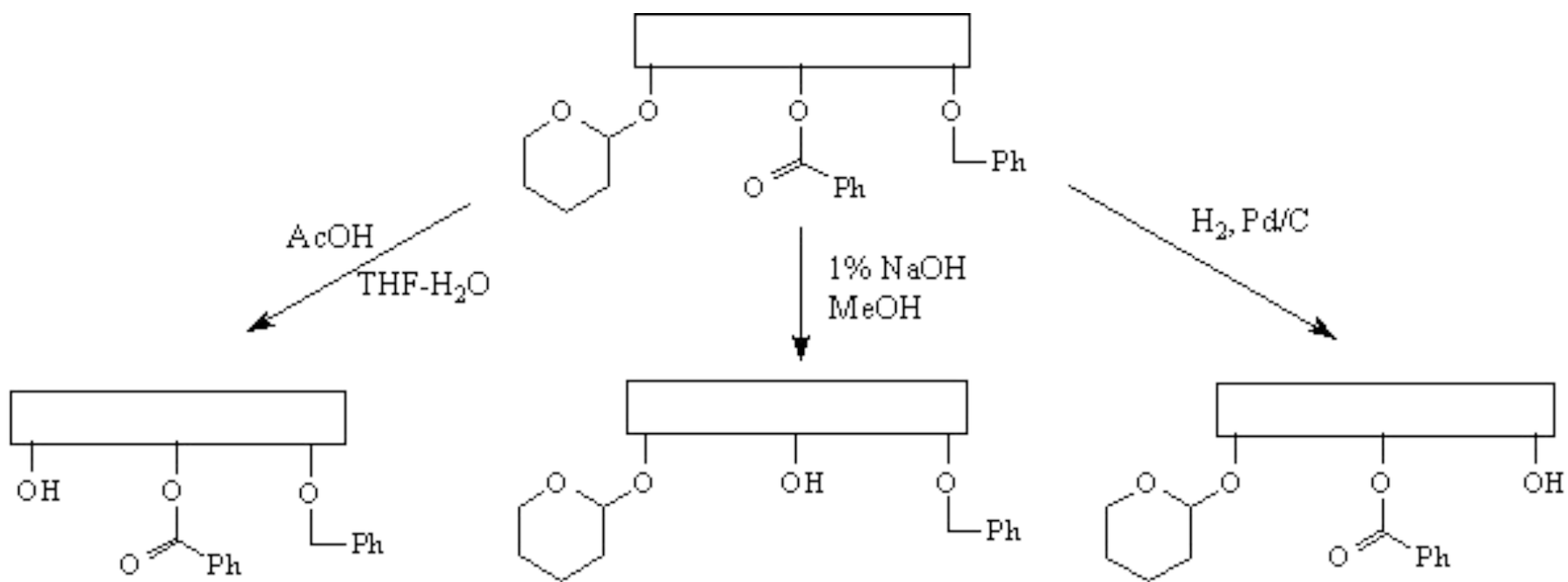
# Использование защитных групп в синтезе

- 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



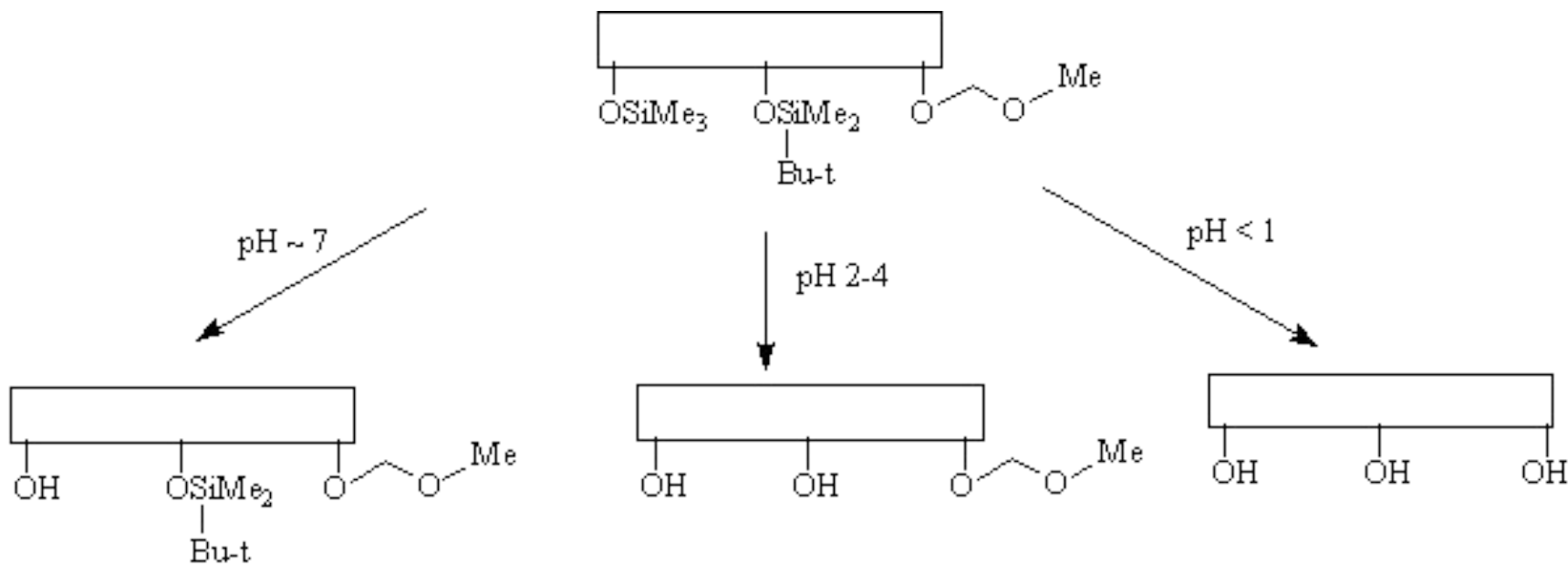
# Принцип ортогональной стабильности

- 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")***

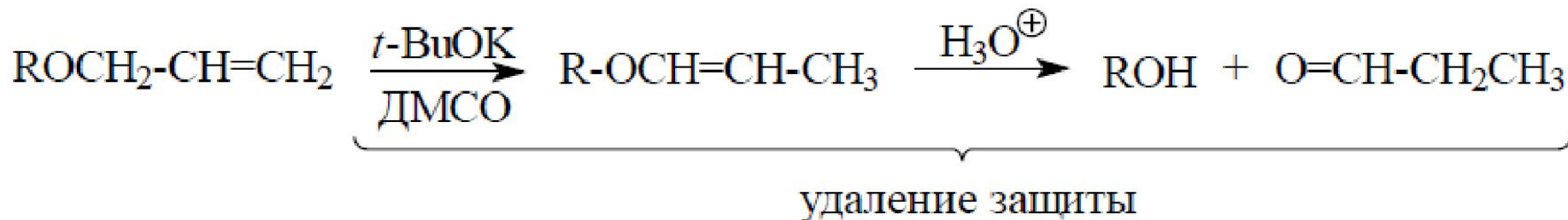
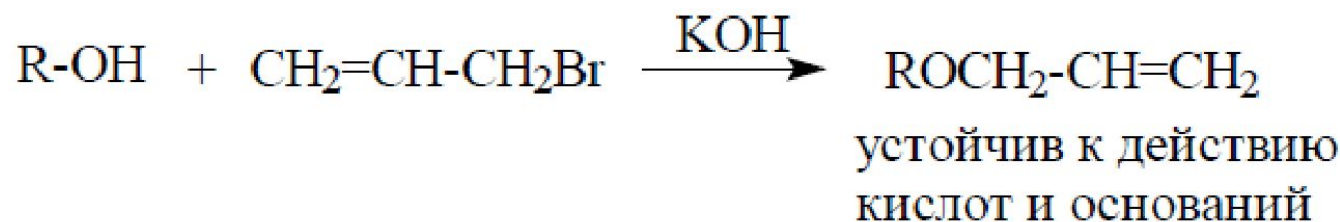
# Использование защитных групп в синтезе

- 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

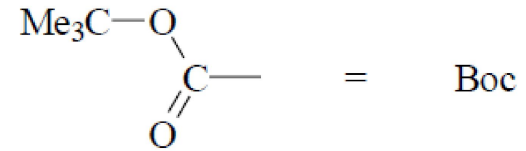
- *Способ защиты*
- Образование сложных эфиров **RCOOR'**
- Действуют **R'COCl** и **пиридин**
- Защита устойчива к *электрофилам, окислению*
- Удаление защитной группы  
**NH<sub>3</sub>** и **MeOH**



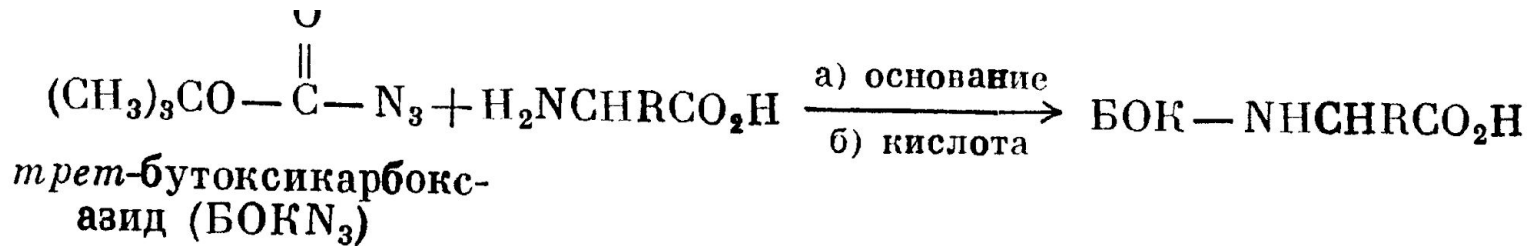
# Амины $\text{RNH}_2$

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

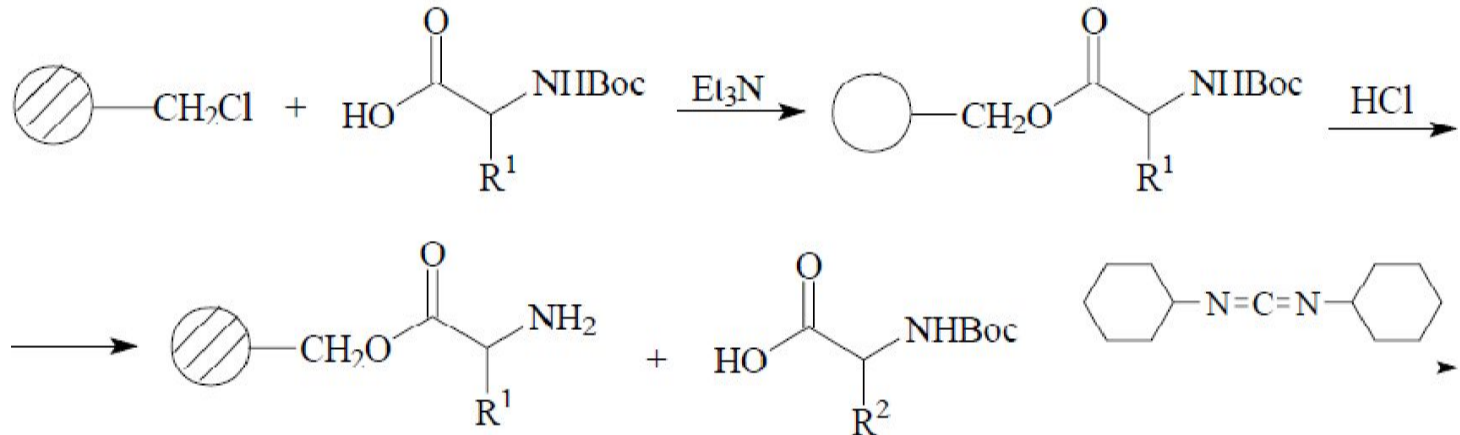
# Аминогруппа



- **Защитная группа**



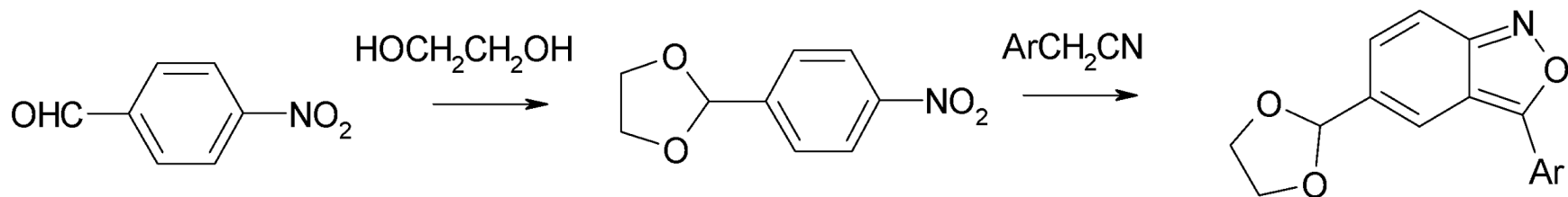
- **Снятие защиты**





# Альдегиды RCHO

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



# 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  
RCOOSCH<sub>2</sub>Ph, RCOOBu-t,  
RCOOSCH<sub>2</sub>CCl<sub>3</sub>
- Действуют CH<sub>2</sub>N<sub>2</sub>, EtOH и H<sup>+</sup>  
PhCH<sub>2</sub>OH и H<sup>+</sup>  
H<sup>+</sup> и t-BuOH, CCl<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>OH
- Защита устойчива к *слабым основаниям, электрофилам*
- Удаление защитной группы HO<sup>-</sup> и H<sub>2</sub>O,  
H<sub>2</sub>(кат.) или HBr, H<sup>+</sup>, Zn и MeOH

# Фенолы ArOH

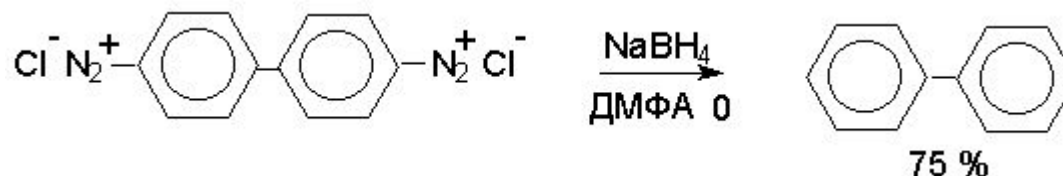
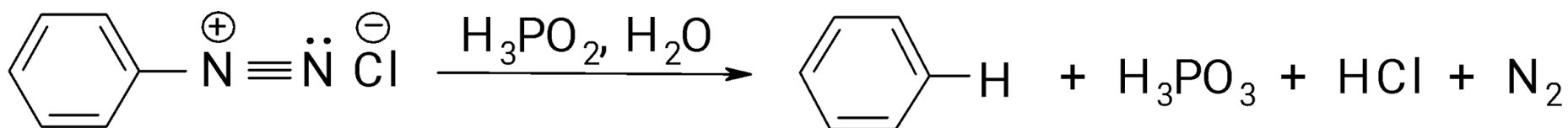
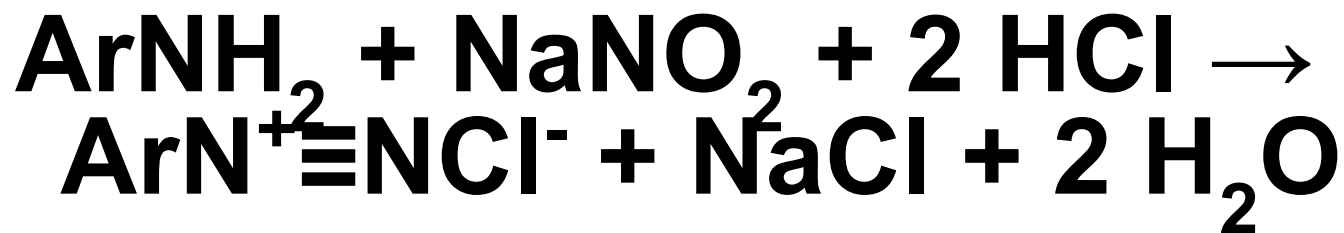
- Простые метиловые эфиры или метоксиметиловые эфиры
- Действуют  $\text{Me}_2\text{SO}_4$  и  $\text{K}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{MeOCH}_2\text{Cl}$  и основание
- Защита устойчива к основаниям и слабым электрофилам
- Удаление защитной группы  $\text{HI}$  и  $\text{HBr}$  или  $\text{VBr}_3$ ,  $\text{CH}_3\text{COOH-H}_2\text{O}$

# Тиолы RSH

- Защитная группа **AcSR**
- Действуют **RSH+AcCl+основание**
- Защита устойчива к *электрофилам*
- Удаление защитной группы  
**HO<sup>-</sup>-H<sub>2</sub>O**



# Защита положений ароматического кольца



# Пример

