

МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Федеральное государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования "Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова"

Химический факультет

УТВЕРЖДАЮ

« ___ » _____ 20__ г.

**Содержание спецпрактикумов
кафедры фундаментальных проблем химии
Раздел 1. «Современная одномерная спектроскопия ЯМР».
Раздел 2. «Методы спектроскопии ЯМР высокого разрешения»
Раздел 3. «Масс-спектрометрия в органической химии»
Разделы 4-6. «Специальный органический синтез»**

НАПРАВЛЕНИЕ ПОДГОТОВКИ 020100 «ХИМИЯ»

Специальность

«Химия»

Квалификация (степень) выпускника

Специалист

Специализация:

«Фундаментальные проблемы химии»

Форма обучения очная

Москва

2014

8-й семестр, каждый раздел - 72 часа (практические работы и оформление задач – 48 часов, работа с литературой, контроль выполнения, самостоятельная работа и зачетные задания – 34 часа)

Альтернативные разделы (72 часа, 1 семестр):

Раздел 1. «Современная одномерная спектроскопия ЯМР».

Преподаватель - к.х.н. С.С. Залесский, ИОХ РАН;

куратор: член-корр. РАН проф. В.П.Анаников, ИОХ РАН.

Занятие 1.

Теория:

- 1.1. Техника безопасности при работе с радиоспектрометрами. Поле рассеяния DRX500 и современных магнитов. Обращение с металлическими предметами. Обращение с криожидкостями.
- 1.2. Основные аппаратные компоненты современного спектрометра ЯМР. Сверхпроводящий магнит и его устройство. Датчики ЯМР, их разновидности (инверсные-широкополосные, одно-, двух-, трехканальные, градиентные, 5-10 мм). Модули генерации РЧ сигнала: синтезатор(FCU+PTS)-роутер-усилитель-предусилитель-датчик. Модули детектирования РЧ сигнала: датчик-предусилитель-{детектор-усилитель-АЦП}(RXAD)-компьютер. Модули контроля и управления экспериментом: CCU, TCU, RCU. [С65-73], [Т57-79]

Занятие 2.

- 2.1. Пробоподготовка для ЯМР анализа жидкостей. Съемка в дейтерированных и обычных растворителях. Требования по высоте столбика образца. Ампулы Shigemі. Удаление взвесей и осадков из образца: фильтрование и центрифугирование. Проблемы при съемке вязких образцов и пути их решения. Внешние и внутренние стандарты в ЯМР, использование капиллярных стандартов. [С59-65]
- 2.2. Программа Bruker Topspin: внешний вид и элементы интерфейса, основные настройки, использование справочной документации. Дерево файловой системы ОС Linux. Логическая организация данных ЯМР (dataset, expno, procpno) и физическое расположение файлов. [В27-31]

Занятие 3.

Теория:

- 3.1. Подготовка ЯМР эксперимента (¹H), считывание параметров. Модули BVT и BSMS. Загрузка образца при помощи воздушного лифта. Настройка ЯМР-эксперимента. Задачи дейтериевой стабилизации: однородность поля в пространстве, во времени, настройка разрешения. калибровка шкалы химического сдвига. Lock в ручном (field, lock power, lock gain, lock phase, lock) и автоматическом режимах. Шиммовая система. Алгоритм ручного шиммирования по уровню lock (Z-Z²-Z-X-Y-XZ-YZ-Z-Z²-Z). Шиммирование

по форме линии в режиме gs (настройка Z^3 , Z^4). Представление об алгоритмах автоматического шиммирования (simplex, gradshim, topshim). [C75-82]

Занятие 4.

4.1. Настройка основных параметров эксперимента (^1H). Понятие об импульсной программе на примере zg. Величины AQ, TD, SW и их взаимосвязь между собой. Теорема Найквиста-Шеннона и отражение сигналов. Выбор достаточной величины SW. Калибровка 90° импульса прямым методом (prot). Настройка усиления приемника (rga, rg). Артефакты переполнения АЦП и их устранение (linear prediction). Запуск эксперимента. Детектирование сигнала и проблема отрицательных частот. Квадратурное детектирование в аналоговом (qsim, qseq) и цифровом режимах. Вид отраженного сигнала в режимах qsim и qseq. Ограничения режима DQD – узкая SW, искажения интегральной интенсивности на краях спектра из-за неидеальности цифрового фильтра. [C39-51], [T109-115]

Занятие 5.

Теория:

5.1. Обработка накопленных данных. Дискретное преобразование Фурье. Параметры TD и SI. Обобщенная теорема о свёртке и ее применения: цифровой фильтр, взвешивающие функции. Влияние взвешивающих функций на вид спектра. Установка шкалы химического сдвига. Коррекция фазы сигнала в ручном и автоматическом режимах (ark, arks, arkm). Спрямление базовой линии в ручном (.basl – полиномы, экспонента, сплайн) и автоматическом (abs) режимах. Интегрирование спектра и подписи пиков. Подготовка спектра к печати в модуле plot. Экспорт спектра в pdf-формат. [C51-59], [T129-136], [B95-124], [B168-197]

Практика:

Съемка и обработка спектров ^1H .

Занятие 6.

Практика:

Съемка и обработка спектров ^1H .

Занятие 7.

Практика:

Съемка и обработка спектров ^1H .

Занятие 8.

Практика:

Съемка и обработка спектров ^1H .

Занятие 9.

Теория:

9.1. Регистрация спектров гетероядер. Особенности наиболее «популярных ядер» (^{19}F , ^{13}C , ^{14}N , ^{15}N , ^{29}Si , ^{31}P). Гетероядерное ССВ и понятие о широкополосной развязке. Режимы работы развязки – прерываемая, обратная прерываемая. Настройка гетероядерного эксперимента. Где

брать значения стандарта, диапазона хим. сдвигов, времени релаксации для гетероядер. Время релаксации и оптимальное значение $d1$. Угол Эрнста. Общие представления о добротности резонансных цепей. Настройка резонансной частоты (tuning) и импеданса (matching). Представления о методах калибровки 90° импульса для гетероядер – прямой (port) и не прямой (инверсия сателлитов) методы. Запуск эксперимента и обработка результатов. [C105-110]

Занятие 10.

Практика:

10.1. Съемка и обработка спектров ^1H и $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (либо другие ядра, например ^{19}F , ^{31}P)

Занятие 11.

Практика:

11.1. Съемка и обработка спектров ^1H и $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (либо другие ядра, например ^{19}F , ^{31}P)

Занятие 12.

Теория:

12.1. Съемка спектров водных образцов и проблема дейтерообмена. Съемка в недеитерированных растворителях (шиммирование по форме линии, проблемы динамического диапазона, эффекты radiation damping для воды). Методы подавления растворителя. Эксперимент *zgpr* и его настройка. Гомоядерная развязка (настройка эксперимента *zghd*). Представления об эксперименте SESAM и семействе экспериментов Pureshift. Зависимость полосы возбуждения от мощности и мягкие импульсы. Эксперимент DANTE и селективные импульсы. Эксперименты семейства WATERGATE (*p3919gp*, *zggprw5*). Импульсы непрямоугольной формы и их Фурье-образы. Проблема вне резонансных импульсов. SLP-импульсы для вне резонансного возбуждения/инверсии. Эксперимент *zgps*. [C345-359], [T115-117], [T125-129]

Практика:

12.2. Съемка и обработка спектров ^1H и $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$

Контрольные материалы:

Билет 1.

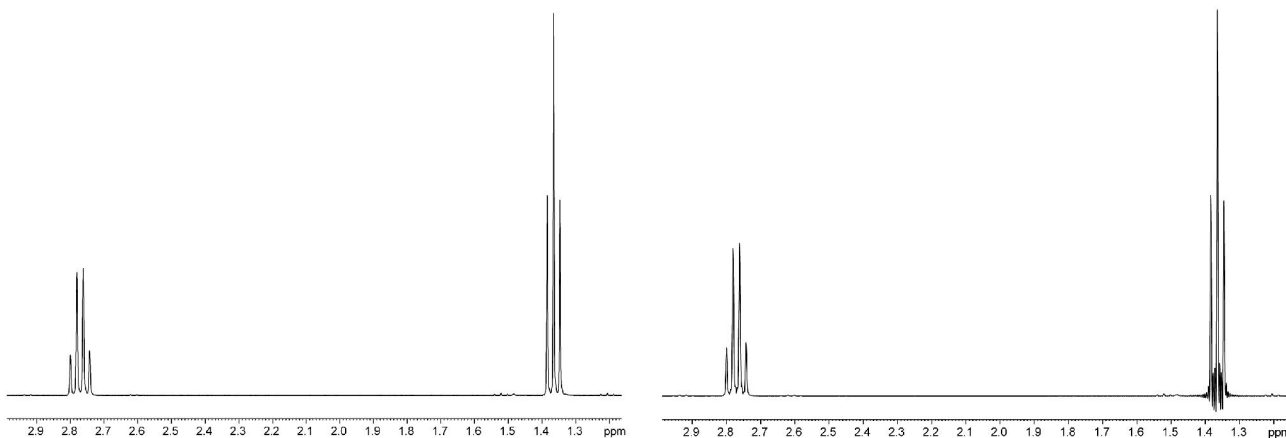
- 1) Является ли применение дейтерированных растворителей обязательным для съемки ЯМР-спектров? Почему?
- 2) За что отвечает величина AQ в параметрах накопления спектра? Каков критерий выбора значения AQ?
- 3) Перечислите все условия, необходимые для получения количественного ЯМР спектра на ядрах ^{13}C .

Билет 2.

- 1) Какова минимальная высота столбика образца, необходимая для получения качественного спектра ЯМР ^1H ? Почему?
- 2) Для чего предназначена система ^2H Lock на современных ЯМР спектрометрах? Как она работает (общие принципы)?
- 3) Какие особенности необходимо учитывать при съемке спектров ^{29}Si ?

Билет 3.

- 1) На основании каких данных осуществляется установка шкалы химического сдвига в спектрах ЯМР?
- 2) Перечислите известные Вам алгоритмы автоматического шиммирования с указанием их достоинств и недостатков.
- 3) Ниже приведен фрагмент сильнополюной области эталонного спектра этилбензола и спектра с неправильными параметрами накопления.



Объясните, какие именно параметры были установлены неправильно и предложите пути решения подобных проблем.

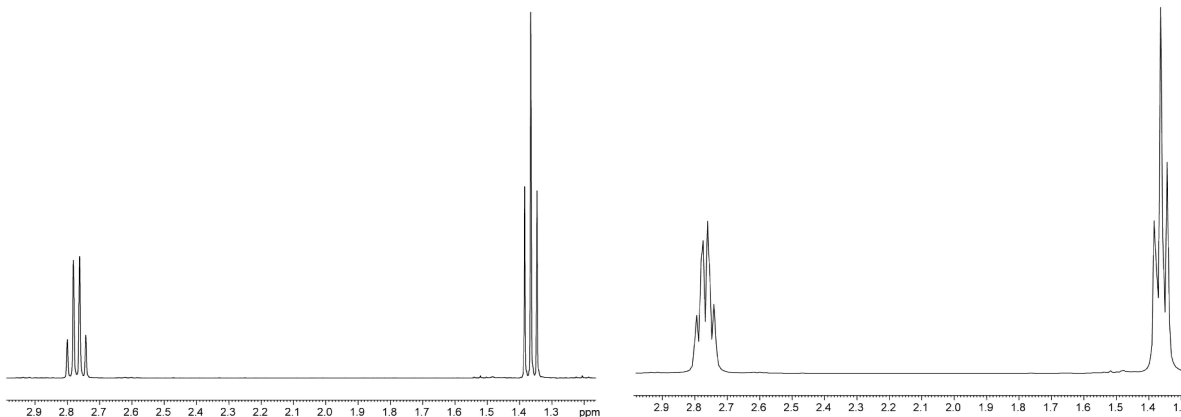
Билет 4.

- 1) Мешает ли наличие осадка на дне ампулы съемке спектров ЯМР? Какова пробоподготовка образцов со взвешиванием?
- 2) Каковы задачи шиммовой системы современных ЯМР спектрометров? Перечислите известные Вам способы контроля однородности поля при шиммировании.
- 3) Перечислите используемые в настоящее время схемы квадратурного детектирования сигнала ЯМР. Каковы достоинства и недостатки каждой из них?

Билет 5.

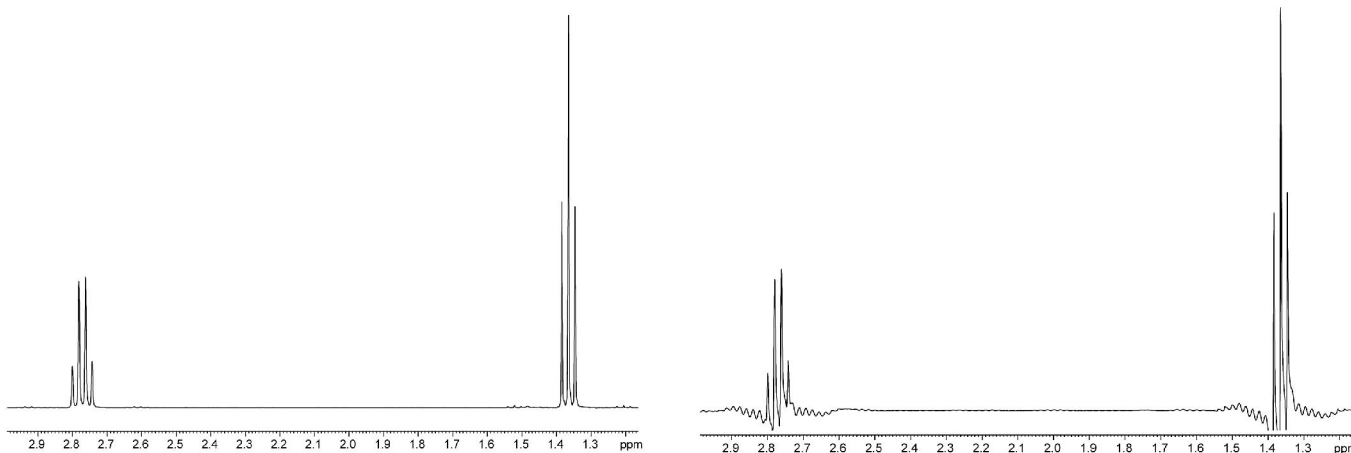
- 1) В чем заключается роль предусилителя (HPPR) при проведении ЯМР экспериментов?

- 2) Для чего необходима процедура калибровки длительности импульса? В чем она заключается?
- 3) Ниже приведен фрагмент сильнополюсной области эталонного спектра этилбензола и спектра с неправильными параметрами накопления. Объясните, какие именно параметры были установлены неправильно и предложите пути решения подобных проблем.



Билет 6.

- 1) Каковы основные источники опасности при работе на ЯМР спектрометре? Что необходимо делать в случае квенча магнита?
- 2) Для чего применяются ампулы Shigemi? В чем особенность материала их конструкции?
- 3) Ниже приведен фрагмент сильнополюсной области эталонного спектра этилбензола и спектра с неправильными параметрами накопления.



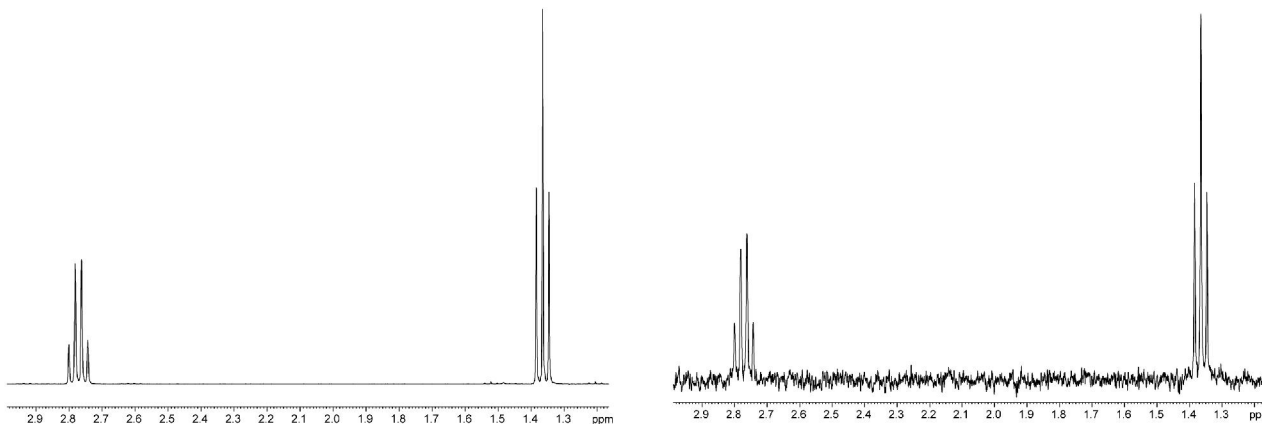
Объясните, какие именно параметры были установлены неправильно и предложите пути решения подобных проблем.

Билет 7.

- 1) Какова взаимосвязь величин AQ и SW при накоплении спектра? К чему приведет использование заведомо малого значения SW?
- 2) Для чего используется экспоненциальная и гауссовская взвешивающие функции?
- 3) Что такое угол Эрнста?

Билет 8.

- 1) Что такое импульсная программа? Из каких основных элементов состоит простейшая программа для регистрации спектров ^1H ?
- 2) За что отвечают параметры TD и SI? Какова взаимосвязь между ними?
- 3) Ниже приведен фрагмент сильнопольной области эталонного спектра этилбензола и спектра с неправильными параметрами накопления.



Объясните, какие именно параметры были установлены неправильно и предложите пути решения подобных проблем.

Билет 9.

- 1) Что такое dataset, echo, procpo? Для чего они применяются?
- 2) Какие проблемы существуют при съемке спектров в недеитерированных растворителях?
- 3) Какие Вам известны режимы работы развязки при регистрации спектров гетероядер? Для чего они применяются?

Билет 10.

- 1) Как зависит форма линии в спектре от типа и порядка неправильно настроенных шиммов?
- 2) Что такое цифровая фильтрация? Для чего она применяется?
- 3) Какие особенности необходимо учитывать при съемке спектров ^{19}F ?

Литература по курсу:

- 1) T.D.W. Claridge, High-Resolution NMR Techniques in Organic Chemistry, Second Edition [C]
- 2) P. Bigler, NMR Spectroscopy: Processing Strategies [B]
- 3) Q. Teng, Structural Biology: Practical NMR Applications [T]

Раздел 2. «Методы спектроскопии ЯМР высокого разрешения»

Преподаватель: к.х.н. Новиков Валентин Владимирович, ИНЭОС РАН.

1. ЯМР оборудование и программное обеспечение. (теория)

Техника безопасности при работе с ЯМР-спектрометрами. Основные аппаратные компоненты современного спектрометра ЯМР. Сверхпроводящий магнит, шиммирующая система. Настройка и регулировка датчика. Модули генерации и детектирования РЧ сигнала.

2. Пробоподготовка. Topspin. Обработка DOSY в Topspin.

Пробоподготовка для ЯМР анализа жидкостей. Съёмка в дейтерированных растворителях.

Программа Bruker Topspin: внешний вид и элементы интерфейса, основные настройки, первичная обработка спектра. Обработка спектров DOSY в Topspin – определение коэффициента диффузии.

3. Регистрация спектров.

Подготовка ЯМР эксперимента (^1H), считывание параметров. Загрузка образца при помощи воздушного лифта. Задачи дейтериевой стабилизации: однородность поля, калибровка шкалы химического сдвига. Lock в автоматическом режиме. Шиммовая система. Алгоритм ручного шиммирования по уровню lock. Шиммирование в режиме gs. Представление об алгоритмах автоматического шиммирования.

Настройка основных параметров эксперимента (^1H). Понятие об импульсной программе на примере zg. Величина TD, настройка усиления приёмника (rga). Запуск эксперимента.

Обработка накопленных данных. Преобразование Фурье. Коррекция фазы сигнала в ручном и автоматическом режимах (apks). Спрямление базовой линии в ручном (полиномы, экспонента) и автоматическом (abs) режимах. Интегрирование спектра и подписи пиков.

Съёмка и обработка спектров ^1H .

Регистрация спектров гетероядер (^{19}F).

4. Обработка и использование двумерных спектров COSY, HSQC, HMBC, NOESY.

Установление структуры углеводов и металлоорганических соединений при помощи двумерных спектров.

5. Спектроскопия DOSY.

Использование спектроскопии DOSY для определения коэффициента самодиффузии металлоорганических комплексов. Установление зависимости состава комплекса от коэффициента самодиффузии.

Использование спектроскопии DOSY для изучения подвижности воды в полимерах разной степени сшивки.

Литература:

«NMR spectroscopy explained», Neil E. Jacobsen

«DOSY and diffusion by NMR» - a tutorial for TopSpin, Rainer Kerssebaum

«High-Resolution NMR Techniques in Organic Chemistry», Timothy D. W. Claridge

Раздел 3. «Масс-спектрометрия в органической химии»

Преподаватель: д.х.н., проф. Лебедев А.Т. (химический факультет МГУ)

1. **Изучение прибора прямого ввода Thermo DSQ.** Задача: изучение устройства, технических характеристик, программного обеспечения (программы Xcalibur) масс-спектрометра Thermo DSQ и методики работы на нем. Подтверждение выполнения: способность самостоятельно провести масс-спектрометрический анализ вещества. (1 занятие)
2. **Изучение литературы по путям перегруппировок и распада пятичленных гетероциклических соединений.**
 - a. Поиск и изучение литературы по масс-спектрометрии тиодиазолов. Задача: найти литературу по анализу масс-спектров тиодиазолов. Подтверждение выполнения задачи: ссылки на соответствующие статьи. (1 занятие)
 - b. Поиск и изучение литературы по масс-спектрометрии изоксазолов. Задача: найти литературу по анализу масс-спектров изоксазолов. Подтверждение выполнения задачи: ссылки на соответствующие статьи. (1 занятие)
 - c. Поиск и изучение литературы по масс-спектрометрии оксадиазолов. Задача: найти литературу по анализу масс-спектров оксадиазолов. Подтверждение выполнения задачи: ссылки на соответствующие статьи. (1 занятие)
 - d. Поиск и изучение литературы по масс-спектрометрии триазолов. Задача: найти литературу по анализу масс-спектров триазолов. Подтверждение выполнения задачи: ссылки на соответствующие статьи. (1 занятие)
3. **Изучение масс-спектров прямого ввода замещенных тиодиазолов и установление путей их распада.**
 - a. Изучение масс-спектра метилтриазилилтиодиазолкарбоксилата. Задача: установить характерные ионы и пути распада основного ядра. Подтверждение выполнения задачи: схема распада. (1 занятие)
4. **Изучение, расшифровка масс-спектров прямого ввода замещенных изоксазолов.**
 - a. Изучение масс-спектра фенилтриазилилизоксазолкарбонитрила. Задача: установить характерные ионы и пути распада основного ядра. Подтверждение выполнения задачи: схема распада. (1 занятие)
 - b. Изучение масс-спектра фенилтозилтриазилилизоксазолкарбонитрила. Задача: установить характерные ионы и пути распада

основного ядра. Подтверждение выполнения задачи: схема распада. (1 занятие)

c. Изучение масс-спектра фенилмезилтриазолилзоксазолкарбонитрила. Задача: установить характерные ионы и пути распада основного ядра. Подтверждение выполнения задачи: схема распада. (1 занятие)

d. Сравнение спектров замещенных изоксазолов. Задача: поиск характеристических ионов данного класса соединений и тяжелых специфических ионов и установление их доли в общем ионном токе. Подтверждение выполнения задачи: таблица анализа ионного тока. (1 занятие)

5. Изучение масс-спектров прямого ввода замещенных оксадиазолов и установление путей их распада.

a. Изучение масс-спектра фенилтриазолилоксадиазола. Задача: установить характерные ионы и пути распада основного ядра. Подтверждение выполнения задачи: схема распада. (1 занятие)

b. Изучение масс-спектра фенилтозилтриазолилоксадиазола. Задача: установить характерные ионы и пути распада основного ядра. Подтверждение выполнения задачи: схема распада. (1 занятие)

c. Изучение масс-спектра (диметилфенил)сульфонилтриазолилфенилоксадиазола. Задача: установить характерные ионы и пути распада основного ядра. Подтверждение выполнения задачи: схема распада. (1 занятие)

d. Сравнение спектров оксадиазолов. Задача: поиск характеристических ионов данного класса соединений и тяжелых специфических ионов и установление их доли в общем ионном токе. Подтверждение выполнения задачи: таблица анализа ионного тока. (1 занятие)

Раздел 4. «Специальный органический синтез - 1», спецпрактикум ИОХ РАН.

Преподаватель: к.х.н. Орлов Николай Владимирович, ИОХ РАН

1. Введение. (1 занятие)

Правила работы и ТБ в лабораториях органического синтеза. Работа со справочной литературой по органической химии. Оформление синтеза. Общие приемы работы в органическом практикуме. Идентификация и установление строения органических соединений. Работа с химическими базами данных.

2. Методы разделения органических соединений. (1 занятие)

Обзор различных методов разделения органических соединений. ТСХ, flash-хроматография, колоночная хроматография, перегонка, перекристаллизация. Задача: очистить выбранное преподавателем вещество наиболее подходящим способом. Подтверждение выполнения задачи: ^1H ЯМР спектр очищенного вещества.

3. Нуклеофильное замещение. Введение элементарноорганических структурных фрагментов в органическую молекулу. (1 занятие)

Задача: синтез этилового эфира 2-фенилселенилпропановой кислоты из этилового эфира (S)-2-[(метилсульфонил)окси]пропановой кислоты и дифенилдиселенида. Выделение продукта экстракцией. Подтверждение выполнения задачи: ^1H ЯМР спектр синтезированного вещества.

4. Использование карбонильной группы в органическом синтезе. Реакции присоединения по карбонильной группе. (2 занятия)

Задача: синтез ацетофенон-N-трет-бутилимина из ацетофенона и трет-бутиламина в присутствии тетралорида титана, мониторинг изменения конверсии во времени с помощью ^1H ЯМР спектроскопии. Выделение продукта экстракцией с последующей колоночной хроматографией. Подтверждение выполнения задачи: ^1H ЯМР спектры реакционной смеси с заранее выбранным временным интервалом, ^1H ЯМР спектр продукта.

5. Методы защиты химических групп. (1 занятие)

Задача: синтез Вос-L-валина из L-валина. Выделение продукта экстракцией. Подтверждение выполнения задачи: ^1H ЯМР спектр синтезированного вещества.

6. Стратегии проведения многостадийных синтезов целевых соединений с использованием методов защиты и активации различных химических групп. (3 занятия)

Задача: синтез (R)-1-(2-фторфенилтио)бутан-2-амина из (R)-2-аминобутанола и 2-

фтортиофенола. Введение защитной Вос-группы по NH₂-группе (R)-2-аминобутанола, мезилирование гидроксильной группы, проведение реакции нуклеофильного замещения в инертной атмосфере, снятие защитной Вос-группы, отделение целевого продукта от других органических примесей переводением в водорастворимую соль с последующим подщелачиванием и экстракцией. Подтверждение выполнения задачи: ¹H ЯМР спектр синтезированного вещества.

7. Реакции восстановления в органическом синтезе. (2 занятия)

Задача: Восстановление ацетофенон-N-изопропилимина трихлорсиланом. Выделение продукта экстракцией и центрифугированием с последующей очисткой с помощью колоночной хроматографией. Подтверждение выполнения задачи: ¹H ЯМР спектр синтезированного вещества.

8. Использование металлоорганических соединений в органическом синтезе (1 занятие)

Задача: Введение фенильной группы по карбонильной компоненте 4-хлорбензальдегида с помощью фенилборной кислоты и диэтилцинка. Выделение продукта экстракцией. Подтверждение выполнения задачи: ¹H ЯМР спектр синтезированного вещества.

9. Ионные жидкости в органическом синтезе. Реакции контролируемого гидролиза углеводов. (1 занятие)

Задача: синтез 5-гидроксиметилфурфурала из D-фруктозы в расплаве тетраэтиламмоний хлорида в присутствии катализатора Amberlyst-15. Выделение экстракцией с последующим фильтрованием через слой силикагеля. Подтверждение выполнения задачи: ¹H и ¹³C ЯМР спектры синтезированного вещества.

10. Анализ энантиомерного состава хиральных органических соединений. (1 занятие)

Задача: Проведение химической дериватизации выданных образцов хиральных карбоновых кислот с помощью (R)-1-(2-фторфенилтио)бутан-2-амина. Подтверждение выполнения задачи: ¹H и ¹⁹F ЯМР спектры дериватизированных карбоновых кислот, энантиомерный состав исходных карбоновых кислот.

Литература:

- 1) R.K. Mackie, D.M. Smith, R.A. Aitken, Guidebook to Organic Synthesis, 3rd Ed., Prentice Hall, Harlow, England, 1999.
- 2) P.G.M. Wuts, T.W. Green, Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd Ed., Wiley, New-York, 1999.
- 3) В.А. Смит, А.Д. Дильман, Основы современного органического синтеза, Бином. Лаборатория знаний, 2000.

Раздел 5. «Специальный органический синтез - 2», спецпрактикум ИОХ РАН.

Преподаватель: к.х.н. Перекалин Дмитрий Сергеевич (ИНЭОС РАН)

- 1) **Химические базы данных. Поиск статей через базу Reaxys.** Задача: найти методики для синтеза следующих веществ: 1,4-диаминобутин-2, N,N'-диаллил-N,N'-дитозил-1,4-диаминобутин-2, N,N'-диаллил-N,N'-ди(*трет*-бутоксикарбонил)-1,4-диаминобутин-2, N,N'-диаллил-1,4-диаминобутина-2 с использованием различных параметров поиска. Подтверждение выполнения задачи: ссылки на статьи, содержащие экспериментальные данные по синтезу контрольных соединений.
(1 занятие).
- 2) **Использование защитных групп в органическом синтезе.**
 - a. Постановка тозильной защиты. Задача: тозилирование аллиламина. Выделение продукта: перекристаллизация. Подтверждение выполнения задачи: ^1H ЯМР спектр чистого продукта (1 занятие).
 - b. Постановка *трет*-бутоксикарбонильной защиты. Задача: защитить ВОС-группировкой аминогруппу аллиламина. Выделение продукта: перекристаллизация. Подтверждение выполнения задачи: ^1H ЯМР спектр чистого продукта (1 занятие).
 - c. Удаление *трет*-бутоксикарбонильной защиты. Задача: удалить ВОС-группировку с N,N'-диаллил-N,N'-ди(*трет*-бутоксикарбонил)-1,4-диаминобутина-2. Выделение продукта: перекристаллизация. Подтверждение выполнения задачи: ^1H ЯМР спектр чистого продукта (1 занятие).
- 3) **Нуклеофильное замещение.**
 - a. Задача 1: получение 1,4-диаминобутина-2 из 1,4-дихлорбутина-2. Выделение продукта: непрерывная экстракция, вакуумная перегонка (на экстракцию и перегонку по отдельному занятию, см. ниже). Подтверждение выполнения задачи: ^1H ЯМР спектр чистого продукта (1 занятие).
 - b. Задача 2: получение N,N'-диаллил-N,N'-дитозил-1,4-диаминобутина-2. Выделение продукта: перекристаллизация. Подтверждение выполнения задачи: ^1H ЯМР спектр чистого продукта (1 занятие).
- 4) **Реакция Мицунобу как стратегически значимый метод образования сложноэфирной и амидной связей.**
 - a. Получение аллильных производных 1,4-диаминобутина-2. Задача: синтез N,N'-диаллил-N,N'-ди(*трет*-бутоксикарбонил)-1,4-диаминобутина-2. Выделение продукта: перекристаллизации, колоночная хроматография (на колоночную хроматографию – отдельное занятие, см. ниже). Подтверждение выполнения задачи: ^1H ЯМР спектр чистого продукта (1 занятие).

5) Методы выделения и очистки веществ

а. Перегонка.

i. Задача 1: очистка аллилового спирта. Подтверждение выполнения задачи: совпадение температуры кипения очищенного спирта с литературными данными (1 занятие).

ii. Задача 2: вакуумная перегонка 1,4-диаминобутина-2. Подтверждение выполнения задачи: ^1H ЯМР спектр чистого продукта (1 занятие).

б. Колоночная хроматография. Задача: разделение смеси, получающейся в результате реакции Мицунобу методом жидкостной колоночной хроматографии. Подтверждение выполнения задачи: ^1H ЯМР спектр чистого продукта (1 занятие).

с. Непрерывная экстракция с помощью экстрактора Сакслета. Задача: экстрагировать 1,4-диаминобутин-2 диэтиловым эфиром. Подтверждение выполнения задачи: ^1H ЯМР спектр чистого продукта (1 занятие).

6) **Металлокомплексный катализ в органическом синтезе.** Задача: провести циклизацию $\text{N,N}'$ -диаллил- $\text{N,N}'$ -дитретбутоксикарбонил-1,4-диаминобутина-2, катализируемую фосфиновыми комплексами кобальта. Выделение продукта: колоночная хроматография (на колоночную хроматографию – отдельное занятие). Подтверждение выполнения задачи: ^1H ЯМР спектр смеси получающихся аленов (2 занятия).

7) **Перегруппировки в органическом синтезе. Изомеризация алкенов под действием различных реагентов.** Задача: перевести смесь алкенов из предыдущей задачи в один изомер. Выделение продукта: перекристаллизация. Подтверждение выполнения задачи: ^1H ЯМР спектр чистого продукта (1 занятие).

Рекомендуемая литература:

- 1) Титце Л., Айхер Т. *Препаративная органическая химия. Реакции и синтезы в практикуме органической химии и научно-исследовательской лаборатории.* М.: Мир, 1999.
- 2) Физер Л., Физер М. *Реагенты для органического синтеза.* М.: Мир, 1970 – 1971
- 3) Бюлер К., Пирсон Д. *Органические синтезы.* М.: Мир, 1973.
- 4) Беккер х. и др. *Органикум.* М.: Бином, 2008.

**Раздел 6. «Специальный органический синтез - 3»,
спецпрактикум ИОХ РАН.**

Преподаватель: к.х.н. Подвальный Никита Михайлович, ИОХ РАН.

1) Химические базы данных. Поиск статей через базу Reaxys.

Задача: найти методики для синтеза следующих веществ:

- 2,3,5-три-*O*-бензоил- α -D-арабинофуранозилбромид;
- 2,3,5-три-*O*-бензоил- β -D-арабинофуранозилбромид;
- 2,3,5-три-*O*-бензоил- α -D-арабинопиранозилбромид;
- 1,2,5-ортобензоат- β -D-арабинофуранозы с использованием различных параметров поиска. (1 занятие).

2) Использование защитных групп в органическом синтезе.

а) Постановка бензоильной защиты.

Задача: бензоилирование аномерной смеси метилгликозидов арабинофуранозы.

Выделение продукта: кристаллизация.

Подтверждение выполнения задачи: ^1H и ^{13}C ЯМР-спектры чистого продукта (1 занятие).

б) Постановка тритильной защиты.

Задача: защитить тритильной группой 5-ОН-группу СЕР-гликозида арабинофуранозы.

Выделение продукта: хроматография и кристаллизация.

Подтверждение выполнения задачи: ^1H и ^{13}C ЯМР-спектры чистого продукта (2 занятия).

в) Удаление тритильной защиты.

Задача: удалить тритильную группировку с хлорэтоксифенил-2,3-ди-*O*-бензоил- β -D-арабинофуранозида.

Выделение продукта: хроматография.

Подтверждение выполнения задачи: ^1H и ^{13}C ЯМР-спектры чистого продукта (2 занятия).

3) Нуклеофильное замещение.

Задача: получение 2,3,5-три-*O*-бензоил- α -D-арабинофуранозилбромида.

Выделение продукта: кристаллизация.

Подтверждение выполнения задачи: ^1H и ^{13}C ЯМР-спектры чистого продукта. Совпадение температуры плавления с литературными данными (1 занятие).

4) Внутримолекулярное нуклеофильное замещение в реакциях ортоэфиров сахаров

Задача 1: получение 1,2-(метил)ортобензоата- β -D-арабинофуранозы (1 занятие)

Задача 2: получение 1,2,5-ортобензоата- β -D-арабинофуранозы.

Выделение продукта: кристаллизация.

Подтверждение выполнения задачи: ^1H и ^{13}C ЯМР-спектры чистого продукта.

Совпадение температуры плавления с литературными данными (1 занятие)

5) Нуклеофильное раскрытие ортоэфиров сахаров тиолами

Задача: получение и разделение фенил-2,3-ди-О-бензоил- β -D-1-тио-арабинофуранозы и фенил-2,3-ди-О-бензоил-5-О-[2,3-О-бензоил- β -D-арабинофуранозил]-1-тио-арабинофуранозы.

Выделение продукта: хроматография.

Подтверждение выполнения задачи: ^1H и ^{13}C ЯМР-спектры чистого продукта

(2 занятия).

6) Методы выделения и очистки веществ

а) Перегонка.

Задача 1: приготовление безводного дихлорметана. Перегонка над диэтаноломином, сушка над хлоридом кальция, перегонка над пятиокисью фосфора. Подтверждение выполнения задачи: совпадение температуры конденсации с литературными данными (1 занятие).

Задача 2: вакуумная перегонка диметилсульфоксида после высушивания над гидридом кальция.

Подтверждение выполнения задачи: совпадение температуры конденсации при данном давлении с литературными данными (1 занятие).

б) Колоночная хроматография.

Задача: разделение смеси дисахаридов методом высокоэффективной жидкостной хроматографии.

Подтверждение выполнения задачи: ^1H ЯМР спектр чистого продукта (1 занятие).

Литература по курсу:

- 1) «Advanced practical organic chemistry», John Leonard, Barry Lygo, Garry Procter «The Monosaccharides» -
- 2) J.Stanek, M. Cherny, J.Kocourek, J.Pacak. «Proven methods in carbohydrates chemistry», Volume 1, 2, Pavol Kováč, Jeroen Codée, Gijs van der Marel