

**КАЗАНСКИЙ ФЕДЕРАЛЬНЫЙ УНИВЕРСИТЕТ  
ХИМИЧЕСКИЙ ИНСТИТУТ ИМ. А. М. БУТЛЕРОВА**  
*Кафедра органической химии*

**М. В. ЕФИМОВ, А. Р. КУРБАНГАЛИЕВА, И. С. АНТИПИН**

**ЛИТЕРАТУРНЫЙ СИНТЕЗ  
ПОИСК МЕТОДИКИ СИНТЕЗА ОРГАНИЧЕСКОГО СОЕДИНЕНИЯ  
В ЛИТЕРАТУРЕ**

*Учебно-методическое пособие по курсу «Органическая химия»*

Казань – 2018

**УДК 547**  
**Л64**

*Принято на заседании учебно-методической комиссии  
Химического института им. А.М. Бутлерова КФУ  
(протокол № 5 от 15 января 2018 года);  
на заседании кафедры органической химии  
(протокол № 6 от 18 декабря 2017 года)*

*Авторы-составители:*  
канд. хим. наук М.В. Ефимов  
канд. хим. наук, доцент А.Р. Курбангалиева  
доктор хим. наук, чл.-корр. РАН И.С. Антипин

*Рецензенты:*  
доктор хим. наук, профессор И.С. Низамов  
канд. хим. наук, доцент М.А. Казымова

**Л64 Литературный синтез. Поиск методики синтеза органического соединения в литературе: Учебно-методическое пособие / М.В. Ефимов, А.Р. Курбангалиева, И.С. Антипин. – Казань: Казанский университет, 2018. – 49 с. + Прил. (50–76 стр.).**

В учебно-методическом пособии описаны основные принципы и алгоритмы поиска методик синтеза органических соединений в литературе с помощью наиболее популярных изданий на бумажных носителях и электронных ресурсов сети Интернет. В пособии обсуждены вопросы, которые следует учитывать при планировании информационного поиска, подготовке и проведении курсовой работы «Литературный синтез». Предназначено для студентов III курса Химического института им. А.М. Бутлерова КФУ, выполняющих курсовую работу «Литературный синтез» по дисциплине «Органическая химия».

© Ефимов М.В., Курбангалиева А.Р., Антипин И.С., 2018  
© Казанский университет, 2018

## **ВВЕДЕНИЕ**

Органический синтез – это искусство. Как и в других видах искусств, здесь также существует чисто техническая сторона, которой нужно в достаточной мере научиться владеть, прежде чем приступать к творческой составляющей. В органическом синтезе такой технической стороной является умение найти информацию в литературных источниках, в которых обобщен или впервые изложен опыт химиков-синтетиков, накопленный за двести лет интенсивного развития науки.

Приступая к поиску путей синтеза интересующей вас молекулы, важно знать, не доводилось ли кому-либо из ваших коллег однажды пройти отдельные шаги спланированного вами синтеза. Какие на этом пути успехи и неудачи подстерегали исследователей, и как удалось обойти или разрешить появляющиеся трудности? Например, одним из факторов, определивших успешную реализацию множества спланированных Р.Б. Вудвордом синтезов, за которые он был удостоен Нобелевской премии по химии, была его феноменальная память. В нужный момент Вудворд всегда мог вспомнить публикацию, в которой упоминалась необходимая методика.

К сожалению, далеко не все из нас обладают такой же замечательной памятью как Роберт Вудворд. Все публикующиеся и уже опубликованные материалы проходят специальную систематизацию, которая позволяет находить необходимую информацию, касающуюся методов получения химических соединений, их строения, физических и химических свойств, областей применения и т.д. Подобной систематизацией занимаются целые институты. Результаты их работы – различные реферативные журналы, указатели, электронные базы данных, поисковые системы и т.п. – все то, что при наличии минимальных навыков позволяет рядовому научному работнику найти в колossalном объеме изданных к настоящему моменту научных трудов именно тот, в котором исследовалось искомое соединение.

Цель настоящего пособия состоит в том, чтобы дать представление о методах и приемах систематического литературного поиска методик синтеза органических соединений в печатных изданиях и с помощью информационных ресурсов сети Интернет. Пособие предназначено для студентов высших учебных заведений, аспирантов и научных сотрудников, решающих в своей повседневной работе задачи синтетической органической химии.

## **РАЗДЕЛ 1 ПЛАНИРОВАНИЕ ОРГАНИЧЕСКОГО СИНТЕЗА**

*Итак, перед Вами стоит задача синтезировать конкретное химическое соединение. В данном разделе мы ответим на следующий ряд вопросов. Почему решение по сути практической задачи даже искушенные в экспериментальной работе химики начинают не с прикидочных опытов, а с поиска готовой методики синтеза в литературе? Достаточно ли найти одну методику синтеза? В какой момент целесообразно прекращать работу с литературными источниками и приступать к эксперименту?*

*Работа с химическими соединениями требует определенной осторожности. Какие опасности могут подстерегать Вас во время выполнения задания и как их избежать? Практика применения средств защиты.*

Структурная формула соединения – это то, с чего начинается решение практически любой синтетической задачи. Зная структурную формулу молекулы, которую Вам предстоит синтезировать, в первую очередь попробуйте предположить, как можно осуществить синтез заданной структуры, исходя из общих принципов органической химии. Постарайтесь подобрать несколько возможных путей синтеза. Сделать это будет проще, воспользовавшись учебниками по органической химии. Последовательно пролистывая в соответствующих разделах страницу за страницей, постарайтесь представить, можно ли применить приведенные в учебниках реакции для получения «вашей» молекулы, и если можно, то как. При этом помните, что термин «синтез» в органической химии, прежде всего, означает сборку сложной молекулы из более простых частей.

После такой предварительной подготовки предложенная задача может показаться как совсем простой, так и достаточно сложной. В любом случае необходимо провести как можно более полный литературный поиск информации, связанной с возможными путями синтеза данной молекулы. Этот план ка-

жется очевидным в непростых случаях, однако ему нужно следовать и тогда, когда целевая молекула имеет очень простую структуру, и ее синтез кажется совсем несложным. Приступая к любому синтезу, будем всегда исходить из предположения, что интересующее нас соединение уже было когда-то и кем-то получено, и последовательность действий была опубликована в каком-либо литературном источнике. Для этого есть несколько веских причин:

1. Даже в самом «простом» и иногда обманчиво «очевидном» синтезе всегда можно упустить из внимания какую-нибудь мелочь, из-за которой весь эксперимент придется переделывать. Необходимо помнить, что каждый синтетический эксперимент достаточно дорог, в ходе работы многие материалы расходуются необратимо. Это связано как со стоимостью и доступностью отдельных реагентов и растворителей, так и с тем, что продукты неудачного эксперимента требуется утилизировать. Если Вы просто сливаете их в раковину, то утилизацией приходится заниматься службам очистки сточных вод, которые зачастую не предполагают наличие таких загрязнителей, которые попадают в канализацию по вине химиков.

2. Важно помнить, что работа с химическими реактивами неизбежно сопровождается их попаданием в организм экспериментатора, его коллег и даже членов семьи. Речь идет не о небрежности в работе, когда вещество может попасть на одежду, руки и прочее случайно, а о таких, часто неизбежных моментах в работе, как вдыхание паров или взвеси твердых частиц в воздухе, адсорбции паров соединений на волосах головы и одежде. Подобное воздействие подвергает повышенному риску органы выделения и наносит хоть и незначительный, но вполне заметный вред здоровью. Любой опытный химик при всей любви к экспериментальной работе всегда постарается минимизировать контакт с химическими реагентами.

3. Наконец, поиски в литературе почти всегда займут меньше времени, чем экспериментальные попытки заново «открыть» даже самую простую методику для самого очевидного превращения.

Обнаружив одну методику синтеза целевого соединения, не следует останавливаться на достигнутом, необходимо найти как можно больше методик синтеза этого вещества. Это делается по следующим соображениям:

1. Описание однотипной последовательности действий разными исследователями позволит более четко понять, что и как делать для достижения успеха. Этот тезис становится более понятным, если вспомнить справедливую критику, которую высказывал в адрес языка современных научных статей нобелевский лауреат по химии, автор правил орбитальной симметрии Роальд Хоффман. Статьи написаны слишком сжато, лаконичным и сухим языком, который, кроме всего прочего, часто для многих авторов статей не является родным. Хоффман утверждает, что почти 2/3 описанных в современной литературе синтетических экспериментов не воспроизводятся, если в точности повторять то, что приведено в экспериментальной части работы. Часто для воспроизведения методики требуется провести комплекс дополнительных изысканий с трудозатратами, сопоставимыми с затратами на первичное исследование! Другими словами, располагая методикой синтеза какой-либо молекулы, Вы сможете получить ее лишь ценой усилий, сопоставимых с теми, которые были затрачены на поиск этого пути почти что с нуля. Единственное Ваше преимущество будет состоять лишь в том, что в отличие от авторов подобного рода публикаций, Вы будете точно знать, что предложенная схема синтеза реализуема и почти наверняка приведет к успеху.

2. Разные методики синтеза одного и того же соединения часто предполагают различные способы его очистки. Как правило, отличия в методиках очистки целевого соединения, полученного альтернативными путями, обусловлены неодинаковой природой примесей, образующихся в ходе течения различных побочных процессов для каждого из путей синтеза. Методы очистки химических соединений в более поздних публикациях могут быть усовершенствованы. Поэтому имеет смысл сравнивать не столько различные прописи синтеза, сколько разные подходы к очистке целевого соединения. Важность такого ана-

лиза становится более очевидной, если вспомнить, что процесс очистки и выделения индивидуального вещества из реакционной смеси занимает до 80 % времени работы химика-синтетика. Очень часто можно видеть, что более современная методика синтеза позволяет получать продукт из менее доступных исходных реагентов и с более низким выходом, однако образующиеся в реакционной среде примеси легче отделить от продукта.

3. В более поздних публикациях по мере исследования различных свойств соединений часто появляется информация о физиологическом действии веществ, их потенциальной опасности – то, что совершенно необходимо знать перед началом работы с данными исходными соединениями и продуктами.

Обсудив целесообразность поиска готовой методики синтеза даже сравнительно простого соединения, особо отметим и такой немаловажный аспект работы химика, как необходимость соблюдения правил техники безопасности. Только изучение литературы позволит получить представление о потенциальной опасности тех соединений, с которыми вы собираетесь работать.

Если говорить в общем, то проводя работу с любым соединением, безвредность которого не доказана, нужно быть всегда готовым к тому, что данное соединение токсично. К сожалению, не существует четких структурных особенностей молекулы, которые могли бы указать на ее потенциальную токсичность. Иногда приходится слышать, что достаточно опытный экспериментатор по структуре соединения может вынести определенные суждения о его потенциальной токсичности. Взглянув на рисунок 1, попробуйте предположить, какие из приведенные структуры токсичны, а какие нет.

1. Отравляющее вещество психогенного действия, вызывает у подопытных животных движение по кругу и вспять. Состояние это необратимо.

2. Само соединение **2** и его аналоги с различным количеством метиленовых групп являются слаботоксичными.

3. Так называемый декаметоний, обладает куареподобным действием. По этому параметру превосходит действующее начало известного яда – куаре (тубокуарин) в пять раз.

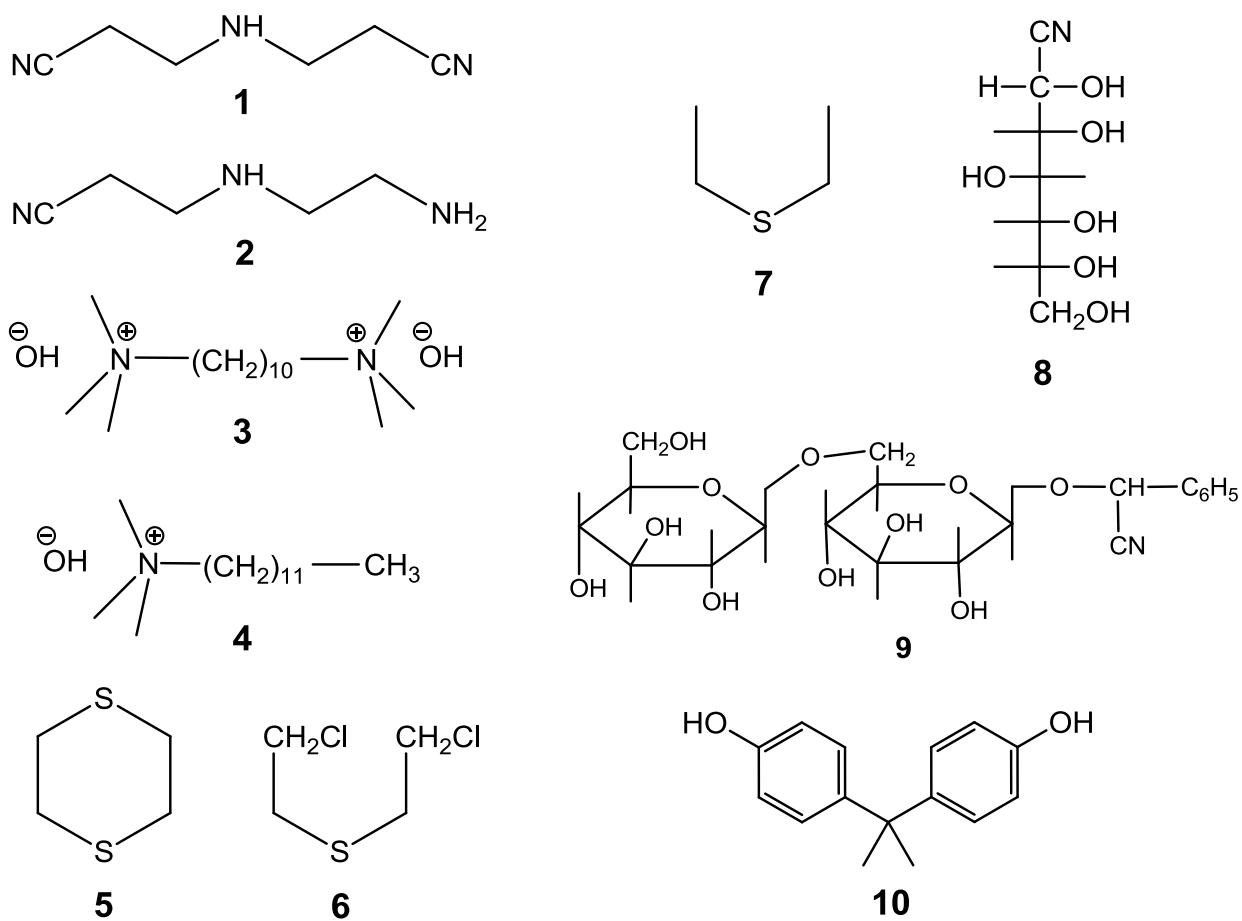


Рис. 1. Примеры структурных формул органических соединений

4. Нетоксичен, используется как ПАВ.

5. 1,4-Дитиан – продукт дегазации иприта растворимыми сульфидами, является нетоксичным веществом.

6. Боевое отправляющее вещество – иприт. Получивший его впервые экспериментатор, тогда еще молодой российский химик Н.Д. Зелинский сильно пострадал и долго лечился от острых последствий отравления. Тема исследований, в ходе которых иприт был получен в качестве промежуточного продукта, была далека от химии отправляющих веществ.

7. Диэтилсульфид. Ядовитость сероводорода общеизвестна, однако диэтилсульфид не ядовит для высших животных, хотя и имеет отвратительный запах.

8. Продукты взаимодействия циановодорода и соответствующей альдозы нетоксичны. Это одна из версий, согласно которой попытка отравления Григория Распутина начиненными цианистым калием сладкими пирожными, оказалась неудачной.

9. Амигдалин содержится в ядрышках горького миндаля, абрикоса, персика, вишни, яблони и других плодов растений. В желудочном соке человека он легко гидролизуется с выделением свободного циановодорода. Однократный прием внутрь 50–60 г ядрышек абрикоса может привести к тяжелому и даже смертельному отравлению взрослого человека.

10. Дифенилолпропан (Бисфенол А) – полу продукт производства поликарбоната. Токсичен, из-за структурной схожести с гормоном эстрогеном оказывает негативное влияние на мозг и репродуктивную систему, а также вызывает ряд онкологических заболеваний.

Невозможно предположить, какие незначительные изменения в структуре могут превратить безвредную молекулу в подобие «отмычки» для какой-либо из протекающих в нашем сложно устроенном организме биохимических реакций, где молекула-фермент соответствует субстрату, как ключ – замку.

Работая в химической лаборатории, необходимо предпринимать определенные защитные меры, которые при критическом рассмотрении оказываются явно недостаточными. Так, использование тонких медицинских перчаток оправдано при работе с неорганическими, но зачастую бесполезно при работе со многими органическими соединениями. Эффектной иллюстрацией ненадежности тонкого слоя латекса как средства защиты является попытка почистить обычный апельсин в таких перчатках: перчатки превратятся в лохмотья при попадании на них совсем незначительных количеств апельсинового масла, содержащегося в корке. Попробуйте сами провести такой эксперимент. Толстые резиновые перчатки – более надежная защита кожи рук, однако нужно помнить, что попавшее на резину перчатки жидкое органическое вещество тут же частично растворяется в резине. Если перчатку сразу не снять, это органическое

соединение через минуту–другую начнет свое воздействие на кожу. Такое воздействие иногда оказывается гораздо более опасным, чем попадание вещества на незащищенную кожу.

Например, с токсичным и достаточно распространенным в лабораторной практике соединением – йодистым метилом прямо запрещено работать в резиновых перчатках. Имея низкую температуру кипения, йодистый метил при попадании на кожу быстро испаряется. При попадании же на перчатку метилйодид частично растворяется в резине и из-за этого воздействие его на кожу многократно усиливается. Результатом этого становятся тяжелейшие местные и общие повреждения – перчатка работает подобно компрессу. Наконец, совершенно не выдерживает критики часто наблюдаемая практика работы в старых перчатках с пятнами и подтеками, которые использовались при проведении неизвестных манипуляций с неизвестными веществами кем-то до Вас. Приходится слышать, что перчатки были вымыты под водой, однако нужно учитывать, что органическое вещество, способное растворяться в резине (вызывать ее набухание) будет нерастворимо в воде. Такая «отмывка» носит чисто декоративный характер. Подводя итог всему сказанному: пользуйтесь только новыми перчатками без следов использования и снимайте их как можно скорее после того, как на резину попало какое-либо жидкое органическое соединение.

Кроме токсичности необходимо предусмотреть возможную нестойкость (например, потенциальную взрывчатость) получаемого соединения. В общем-то, любая органическая молекула является термодинамически неустойчивой, будучи при этом кинетически стабильной. Степень «устойчивости» определяется лишь величиной барьера активации процесса распада данного соединения. Существуют явные признаки, по которым можно с уверенностью утверждать, что данное соединение потенциально опасно. Это соединения с пероксидными мостиками –O–O– в структуре или наличием ненасыщенных фрагментов в молекуле. Так, например, производные ацетилена сами по себе обычно устойчивы, однако в присутствии даже следовых количеств кислорода воздуха они мо-

гут легко окисляться, образуя сильно взрывчатые пленки органических перекисей.

С особой осторожностью следует обращаться с соединениями, имеющими так называемый «нулевой» или близкий к нулевому кислородный баланс. Это такие органические молекулы, в составе которых присутствует столько атомов кислорода, сколько их необходимо для образования высших оксидов для каждого атома углерода и водорода, входящих в состав этой же молекулы. В качестве примера можно привести синтезированный недавно октанитрокубан, обладающий оптимальной стехиометрией разложения и наибольшей на сегодняшний день взрывной мощностью (Рис. 2).

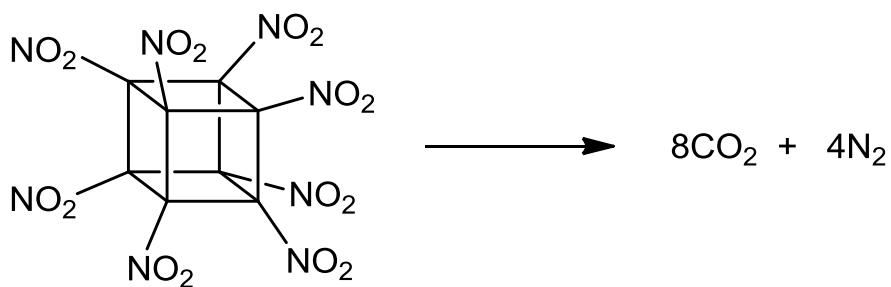


Рис. 2. Разложение октанитрокубана

Октанитрокубан оказался относительно устойчив к нагреванию и механическому воздействию, что объясняется сравнительно высоким барьером активации процесса разложения. Однако нужно отдавать себе отчет, что выяснить это удалось лишь после завершения синтеза, последняя стадия которого, думается, стоила экспериментаторам серьезного нервного напряжения и собранности. Еще раз подчеркнем: потенциально нестабильно любое соединение с повышенным числом атомов кислорода в молекуле!

Кроме нестабильных веществ источниками взрывов в лаборатории является также аппаратура, предназначенная для работы при пониженном давлении. Часто приходится наблюдать, как при работе с масляными насосами, дающими разряжение в доли миллиметра ртутного столба (мм рт. ст.), все средства защи-

ты налицо. Если это эксикатор, то он обернут полотенцем или халатом; если прибор для перегонки при пониженном давлении, то используется защитный экран. Сам экспериментатор при этом одевает защитную маску или очки.

Совсем иной становится ситуация, когда для создания разряжения используется водоструйный насос, который, как считается, создает «несерьезное» разряжение в 15–20 мм рт. ст. При таком давлении обычно проводят рутинные вакуумные перегонки в колбах Арбузова или Кляйзена. Еще более пренебрежительное отношение к безопасности отмечается при выполнении операций фильтрования с помощью воронки Бюхнера, когда давление в колбе Бунзена снижается всего до половины атмосферного. Интересно, что если при давлении 0.01 мм рт. ст. на колбу, поверхность которой имеет площадь  $750 \text{ см}^2$  атмосферой оказывается давление почти в 750 кг, то при 20 мм рт. ст. величина давления изменится совсем незначительно и составит 730 кг! Поэтому, работая с приборами, в которых создается разряжение, нужно принимать практически одинаковые меры предосторожности. Прежде всего, необходимо защищать глаза с помощью очков или маски. Очки предохранят Ваши глаза не только от стеклянных осколков, но также и от капелек жидкостей, твердых частиц и даже, частично, от воздействия паров химических соединений. Настоятельно рекомендуем постоянное ношение защитных очков в лаборатории во время выполнения любых практических работ.

## **РАЗДЕЛ 2. ПОИСК МЕТОДИК СИНТЕЗА В ПЕЧАТНЫХ ИЗДАНИЯХ**

*Почему в литературе вместо наглядного изображения структуры молекулы чаще используют длинные неудобочитаемые названия? Называем целевую молекулу по правилам систематической номенклатуры IUPAC. Легко ли найти в формульном указателе какой-либо конкретный изомер ундецена, если список всех его возможных изомеров должен занять более десятка страниц мелкого печатного текста?*

*Последовательно разберем алгоритм поиска данных о конкретных соединениях, пользуясь доступными печатными и электронными источниками информации.*

Перед тем, как непосредственно приступить к проведению поиска методики синтеза нужного соединения, а также описаний его свойств и иной информации, нам необходимо дать название этому соединению по систематической номенклатуре IUPAC. Такая необходимость продиктована тем, что в литературных «бумажных» источниках, с которых мы начнем процедуру поиска, гораздо чаще фигурирует название соединения, а не его структура. Безусловно, название менее наглядно, нежели изображение структуры, однако печатный текст занимает значительно меньше «дорогой» печатной площади на странице книги или научного журнала. Немаловажно и то, что буквенное обозначение структуры может быть набрано с использованием стандартного набора литер. Кроме чисто технического удобства описания структуры средствами полиграфии есть более серьезный повод для использования буквенных обозначений. Речь идет о сравнительной простоте создания баз данных соединений и организации системы поиска в этих базах, издаваемых на бумажных носителях. У этих, не таких уж и больших плюсов буквенного названия структуры есть существенный недостаток – правила для названия сложных молекул достаточно громоздкие и их нужно знать и уметь применять. Названия сложных молекул

получаются крайне длинными, и тут вспоминается высказывание Марка Твена о длинных составных словах в немецком языке, так напоминающих химические названия соединений: «...дочитав слово до конца, забываешь, что там было в начале...». Учитывая то, что именно немецкие ученые внесли громадный вклад в становление химии как науки, думается, что отчасти именно они «повинны» в таком положении дел.

Нужно все же отметить, что прогресс в развитии вычислительной техники привел к тому, что в настоящий момент создатели электронных баз данных, в первую очередь, стараются реализовать возможность поиска соединения по его структурной формуле. Важным достоинством структурного представления соединения в базе данных является то, что при этом появляется возможность найти не только то конкретное соединение, структуру которого Вы изобразили и задали для поиска, но и все сходные по строению молекулы. Поиск родственных по структуре соединений крайне важен, ведь часто бывает так, что требуемое соединение является новым, однако относится к какому-то достаточно хорошо изученному классу соединений и может быть синтезировано по общей для класса методике. В качестве примера можно привести четвертичные аммонийные соли, свойства которых изучал еще Гофман, сейчас их используют в качестве межфазных переносчиков, как поверхностно активные вещества, при синтезе цеолитов и т.д. Можно почти поручиться, что, например децилнонилоктилгептил-аммоний бромид никем еще не был получен. При этом синтезируется он из соответствующих реагентов совершенно так же, как и любой другой несимметричный тетраалкиламмоний галогенид.

До того, как электронные базы данных и поисковые системы в сети Интернет получили широкое распространение, поиск однотипных структур был совсем непростой задачей. Для ознакомления исследователей с кратким содержанием новых научных статей были созданы специализированные реферативные журналы. Реферативный журнал Chemical Abstracts, издаваемый американским химическим обществом с 1907 года, является, пожалуй, одним из приме-

ров самой удачной реализации поиска сходных структур на неэлектронных носителях. Однако даже в Chemical Abstracts поиск сопряжен с определенными и немалыми трудозатратами, поскольку для этого приходится просматривать несколько перекрестных тематических ссылок. Несмотря на трудоемкость анализа всех перекрестных ссылок, возможность поиска информации о сходных по строению соединениях явилась причиной особенной популярности этого издания среди большинства научных работников во всем мире, в том числе и среди специалистов нехимического профиля.

Разберем алгоритм проведения литературного поиска методики синтеза конкретного соединения, структура которого изображена на рисунке 3.

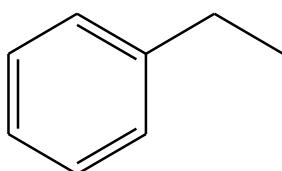


Рис. 3. Структурная формула целевого органического соединения

Прежде всего, назовем его по систематической номенклатуре, поскольку в «бумажных» источниках помимо структурной формулы нам чаще придется сталкиваться с названием искомого соединения. Если Вы затрудняетесь дать название химическому соединению по правилам систематической номенклатуры, рекомендованных Международным союзом теоретической и прикладной химии (IUPAC), то можно прибегнуть к помощи популярного химического пакета программных средств «ChemBioOffice» фирмы CambridgeSoft Corporation.

Запустив приложение «ChemBioDraw Ultra» ([http://www.cambridgesoft.com/Ensemble\\_for\\_Chemistry/ChemBioDraw/Default.aspx](http://www.cambridgesoft.com/Ensemble_for_Chemistry/ChemBioDraw/Default.aspx)), которое позволяет создавать и редактировать двумерные изображения молекулярных структур, с помощью инструментов рисования химических структур, расположенных слева на контрольной панели, изображаем структуру ис-

комой молекулы. Далее с помощью инструмента *Lasso* выделяем мышью нарисованную структуру и в строке главного меню во вкладке *Structure* выбираем *Convert Structure to Name* (Рис. 1а Приложения). После выполнения указанной последовательности действий под изображением структуры появляется ее название по систематической номенклатуре. В этой же программе возможна и обратная операция – можно конвертировать название соединения по IUPAC в структурную формулу. Для этого во вкладке *Structure* выбираем *Convert Name to Structure*.

Кроме того, с помощью программы «ChemBioDraw Ultra» можно получить ряд дополнительной информации (брутто-формулу, значение точной массы и молекулярной массы молекулы, данные элементного анализа), выбрав во вкладке *View* строки главного меню *Show Analysis Window* (Рис. 1б Приложения).

Итак, необходимо найти методику синтеза этилбензола ( $C_8H_{10}$ ). Любой поиск в химической литературе очень удобно начать с просмотра **формульного указателя**, в котором органические соединения, независимо от их сложности, расположены по брутто-формулам. Использование формульного указателя в химической литературе оправдано тем, что брутто-формула соединения – уникальна, а названий может быть несколько.

В настоящее время наиболее распространенной схемой записи брутто-формул является система Хилла, в соответствии с которой соединения в формульных указателях литературных источников располагаются по возрастанию количества атомов углерода. За углеродом в брутто-формуле следует символ элемента водорода, символы же других элементов таблицы Менделеева располагают строго в порядке латинского алфавита. Например, брутто-формула *n*-хлорнитробензола должна быть записана как  $C_6H_4ClNO_2$ .

Формульные указатели представляют собой таблицу брутто-формул и названий органических соединений, при этом все изомерные вещества перечисляются в алфавитном порядке. Даже сравнительно простым соединениям, со-

стоящим из небольшого числа атомов, может соответствовать довольно много изомерных структур. Например, соединению состава  $C_6H_{12}$  отвечают десять возможных молекул различного строения (Рис. 2а Приложения). В представленном списке изомеров состава  $C_6H_{12}$  достаточно легко выбрать искомое соединение, ориентируясь по названиям.

Может показаться, что для более сложных структур, у которых количество возможных изомеров достигает фантастических величин, сам по себе выбор искомого изомера из списка превратится в долгую процедуру просмотра сотен названий. Однако в случае молекул более сложного состава разобраться бывает еще проще вследствие небольшого накопленного объема эмпирических данных. Парадокс ситуации состоит в том, что почти каждой брутто-формуле более-менее сложного соединения часто соответствуют всего несколько веществ, синтезированных за двести лет развития органической химии. Можете сами предположить, сколько изомеров может существовать для соединения состава  $C_{11}H_{22}$ , однако в популярном издании И. М. Лернера с соавторами «Указатель препаративных синтезов органических соединений» для него приведена лишь одна единственная ссылка (Рис. 2б Приложения). Таким образом, для эффективного поиска соединения в литературе зачастую достаточно знать лишь его брутто-формулу.

Из многочисленных печатных источников, содержащих информацию о методах синтеза органических соединений, в первую очередь, следует обратиться к просмотру таких изданий, как коммерческие каталоги химических реагентов, химические энциклопедии, словари, Указатели синтезов, справочник Бейльштейна и др.

1) *Коммерческие каталоги фирм Aldrich, Fluka, Merck, Lancaster и др.* позволяют ознакомиться с текущей ситуацией на рынке химических реагентов. Фирмы заинтересованы в их распространении, и такие каталоги есть практически в каждой лаборатории. Ценность их заключается в том, что в них приведены не только структуры, систематические и тривиальные названия, но и целый

ряд физических констант коммерчески доступных, а значит достаточно хорошо изученных химических соединений. Каталоги содержат информацию об особенностях техники безопасности при работе с конкретным соединением. Кроме того, в каталогах имеются ссылки, по которым можно найти дополнительную информацию о данном соединении в фундаментальном справочнике Бейльштейна, реферативном журнале Chemical Abstracts. В каталогах часто указаны и области специфического применения данного вещества с ссылками на оригинальную литературу.

Отметим, что обнаружив интересующее соединение в каталоге, полезно будет оценить возможность его приобретения (если, конечно, литературный поиск и синтез не являются учебной задачей). Иногда выясняется, что имеющиеся в наличии исходные вещества и реагенты, из которых планируется осуществлять синтез, стоят дороже, чем продукт. Случается, что однажды отработав методику синтеза какого-либо соединения из доступных на тот момент реагентов, сотрудники лаборатории, израсходовав старые запасы, не задумываясь, начинают покупать новые партии необходимых для этого синтеза реагентов.

В качестве примера на рисунках 3 и 4 Приложения приведена информация, содержащаяся на страницах коммерческого каталога – справочника химических реагентов одной из крупнейших в мире корпораций Aldrich. Поиск соединения в каталоге начинается с обращения к формульному указателю. Как было упомянуто выше, во всех современных указателях брутто-формулы приводятся в соответствии с системой Хилла. Находим в формульном указателе каталога страницу с формулой  $C_8H_{10}$  и выбираем в списке изомеров этилбензол, далее переходим на указанную страницу (Рис. 3 Приложения).

Следует обратить особое внимание на указанные для этилбензола шифры-обозначения «R: 11-20 S: 16-24/25-29». На первых страницах каталога – справочника фирмы Aldrich приводится расшифровка формулировок, обозначающих риски (R – risks) и меры безопасности (S – safety), которые необходимо иметь в виду при работе с данным соединением (Рис. 4 Приложения). В нашем

случае «R: 11–20» обозначает то, что этилбензол «очень огнеопасен» и «опасен при вдыхании». Шифры S обозначают требования: «S: 16» – «держать вдали от источников возгорания – не курить», «S: 24/25» – «избегать попадания реактива на кожу и в глаза», а шифр «S: 29» предупреждает о том, что содержащие данный реагент стоки нельзя выливать в канализацию.

Запись в каталоге Aldrich «*Beil. 5*, IV, 885» (Рис. 3 Приложения) указывает на то, что информация о синтезе этилбензола приведена в пятом томе четвертой дополнительной серии Справочника Бейльштейна на 885 странице. Если римская цифра не указана, то речь идет об основной серии Справочника. Очень скоро мы обратимся к этому справочнику (см. стр. 22). Кроме того, в каталоге можно найти основные физические константы данного вещества. На одной из первых страниц каталога приведен перечень сокращений, принятых для обозначения ряда физических свойств химических соединений, например: bp (boiling point) – температура кипения, mp (melting point) – температура плавления, density – плотность,  $n_D^{20}$  – показатель преломления и т.д.

2) **Химическая энциклопедия** представляет собой научно-справочное издание и содержит около 5000 терминов по химии и химической технологии. Органическая химия представлена в Энциклопедии наибольшим числом статей, в которых описаны все классы и большое число индивидуальных соединений, часто широко известных под своими тривиальными названиями. В соответствующей статье приводится ряд физических констант, данные по структуре, химическим свойствам, методам получения, нахождению в природе, практическому применению, а также о физиологическом действии веществ. Большинство статей Энциклопедии снабжены литературными ссылками на книжные издания, монографии и статьи в журналах.

3) **Указатели синтезов** содержат ссылки на **надежные** методики синтеза достаточно распространенных соединений. Под надежностью понимается то, что найденные с помощью «Указателя» прописи синтезов неоднократно проверены в нескольких лабораториях и изложены со всеми деталями и в мельчай-

ших подробностях. В них четко указываются выходы продуктов, необходимое качество исходных реагентов, а также аппаратура, наиболее удобная для проведения описанных операций. Кроме всего прочего, здесь срабатывает и такой психологический момент: для статьи в научном журнале автор, выставляя методику синтеза на суд коллег и рецензентов, часто стремится, иногда неосознанно, приукрасить свои достижения. Например, стало уже традицией приводить не средний выход продукта, а самый высокий, который был достигнут в самом удачном из синтезов. В упомянутых прописях сборников синтезов автор выступает уже как наставник. С высоты этого положения он не считает для себя зазорным честно указывать на слабые моменты и на неудачные попытки модификации методики для того, чтобы оградить читателя от возможных неверных шагов.

Для российского химика-синтетика таким настольным руководством по праву явился **«Указатель препаративных синтезов органических соединений»** И.М. Лернера, А.А. Гонора, Н.М. Славачевской и А.И. Берлина, в котором приведены ссылки на синтез около 20000 органических соединений различных классов. В формульном указателе этого справочного издания после названия соединения указаны шифры ссылок на русскоязычные источники, содержащие надежные и детальные методики синтеза искомого соединения. Список шифров и соответствующих им литературных источников можно найти в разделе «Указатель литературы».

Так, например, шифр «К11,262,264,277» в формульном указателе (Рис. 5 Приложения) указывает на то, что методика синтеза этилбензола и другая важная информация содержится в книге Кочешкова К.А. и Талалаевой Т.В. «Синтетические методы в области металлоорганических соединений лития, натрия, калия, рубидия и цезия» на страницах 262, 264 и 277 (Рис. 6 Приложения). Следует обратить внимание на год издания: упомянутые в «Указателе» книги могли быть переизданы и номера страниц в разных изданиях могут не совпадать. Это не означает, что необходимо выписывать в библиотеке

именно то издание, что указано. Можно обратиться к более позднему варианту и, воспользовавшись именным указателем книги, найти нужную информацию.

Существует англоязычный **Указатель** органических соединений, подобный описанному выше – это *Dictionary of Organic Compounds*, в котором собраны данные о структуре, физических и химических свойствах более чем 150000 органических соединений. В нем содержатся ссылки на первичные литературные источники, т.е. на оригинальные статьи в ряде химических журналов, причем надежность приведенных ссылок гарантирована жестким отбором и высокими требованиями, предъявляемыми к качеству публикуемых материалов в этих журналах.

Пятое издание «*Dictionary of Organic Compounds*» опубликовано в 1982 году в семи томах и включает формульный указатель, именной указатель и 5 основных томов. С помощью формульного или именного указателя можно легко найти ссылку на искомое соединение. Указанный для этилбензола шифр «E–00621» (Рис. 7 Приложения) означает, что нужно взять основной том «*Dictionary*», содержащий сведения о соединениях, названия которых начинаются на букву «Е» и найти в нем 621 статью (Рис. 8 Приложения). Ссылки с пометкой (*synth*) указывают на оригинальные статьи с методиками синтеза искомого соединения. Кроме того, в «*Dictionary*» приводятся ссылки на работы, содержащие сведения о спектральных данных органических соединений. Например, на рисунке 8 Приложения показаны ссылки на литературу и пометки (*ir*) – ИК спектры, (*nmr*) – спектры ЯМР, (*ms*) - масс-спектры этилбензола.

4) Вышеописанные способы поиска в энциклопедиях, коммерческих каталогах и с помощью указателей приведут к успеху в случае, если вы ищете относительно широко используемое соединение. Гораздо большее число органических соединений, в том числе и мало известных и редко используемых, описано в фундаментальном **«Справочнике по органической химии»** **Бейльштейна** («Beilstein's Handbuch der Organischen Chemie»).

Справочник создавался русским академиком Ф.Ф. Бейльштейном в 70-х годах XIX века с целью сбора и систематизации всех существенных сведений обо всех известных на то время органических веществах, которые были получены достаточно чистыми и, строение которых было известно. Если в 1860 году было известно 3000 органических соединений, то к началу 80-х годов, когда Ф.Ф. Бейльштейн закончил работу над своим справочником, их насчитывалось уже около 15000. При жизни автора справочник вышел в свет тремя изданиями в 1881–1882, 1885–1889 и 1892–1899 годах. Выпуск четвертого издания справочника, которым химики всего мира пользуются до сих пор, осуществлялся Бейльштейновским институтом во Франкфурте-на-Майне. Справочник постоянно пополняется и верно служит химикам уже более ста лет в качестве исчерпывающей энциклопедии органической химии.

В настоящее время справочник Бейльштейна состоит из так называемой **основной серии** (31 том, выходивших в 1918–1940 годах), содержащей информацию о 144000 органических соединений и охватывающей литературу до 1 января 1910 года, и шести **дополнительных серий** (на немецком и английском языках). На корешках переплетов томов основной и дополнительной серий имеются цветные наклейки: темно-зеленые – у основной серии (до 1910 г., сокращенное обозначение Н), красные – у первой дополнительной серии (1910–1919 г.г., ЕI), белые – у второй (1920–1929 г.г., ЕII), голубые – у третьей (1930–1949 г.г., ЕIII), черные – у четвертой (1950–1959 г.г., ЕIV) и т.д. Всего до 1998 года было выпущено 503 тома, в настоящий момент справочник Бейльштейна «сменил» бумажный формат на электронный, что привело к более оперативному внесению дополнений и изменений и, что более важно, значительно ускорилась и упростилась процедура поиска. Сегодня справочник представляет собой электронную базу данных, права на которую принадлежат компании Elsevier, а доступ осуществляется через систему Reaxys (<http://www.reaxys.com>).

Начиная поиск данных для этилбензола, обратимся к **формульному указателю**, организованному в соответствии с системой Хилла, появившемуся в

справочнике Бейльштейна во второй дополнительной серии ЕII. Находим в формульном указателе страницу с брутто-формулой C<sub>8</sub>H<sub>10</sub> и соответствующую строку «Äthylbenzol 5, 351, I 175, II 274.», которая означает, что сведения об этилбензоле приведены в пятом томе основной серии на странице 351, а также в пятом томе первой дополнительной серии на странице 175 и на странице 274 пятого тома второй дополнительной серии (Рис. 9 Приложения). Напомним, что в каталоге Aldrich приведена ссылка на синтез этилбензола «Beil. 5, IV,885» (Рис. 3 Приложения), значит, желаемую информацию можно найти также на 885 странице в **пятом томе** четвертой дополнительной серии. Справочник специально организован таким образом, что информация о каком-либо соединении во всех сериях (основной и дополнительных) всегда содержится в томах с одним и тем же номером.

Кроме того, ориентирование во всех последующих дополнительных сериях справочника Бейльштейна облегчается благодаря тому, что присвоенный соединениям на странице основной серии **Syst. №.** также остается тем же во всех последующих сериях. Так, найти этилбензол в любой из последующих серий справочника можно в томе под номером 5 на одной из страниц, в верхней части которых указан Syst. No. 467 (Рис. 10 Приложения). Следует отметить, что тома дополнительных серий имеют двойную нумерацию страниц: цифры в верхнем углу указывают номер страницы данного тома, а цифры вверху по центру страницы – это страницы соответствующего тома основной серии.

В справочнике Бейльштейна статьи, посвященные различным веществам, могут быть разными по размеру, однако описание каждого соединения в статье строится в соответствии со следующим планом:

- Дано название вещества (их может быть несколько, в том числе и тривиальное, если оно имеется), а также его эмпирическая и структурная формула.
- Приводятся данные о нахождение его в природе и возможности выделения из природных источников.

➤ Кратко описываются пути и условия образования вещества. Перед этими данными ставится прописное латинское «*B*» (от немецкого слова – *Bildung* – «образование»). Если для этого вещества есть хороший способ получения, то он описывается несколько подробнее под обозначением «*Darst*» (*Darstellung* – «получение»). В некоторых случаях такого способа может и не быть, иногда вся статья содержит всего 2–3 строки.

➤ Приводится набор физических констант вещества.  
➤ Описываются химические свойства, причем для хорошо изученных веществ эта часть текста может занимать несколько страниц. Сначала рассматриваются химические превращения под действием физических агентов (тепла, света, электричества), затем – под действием неорганических реагентов и, наконец, реакции с органическими реагентами.  
➤ Указываются физиологическое воздействие и аналитические данные для вещества.

➤ Приводится информация о молекулярных соединениях, кристалло-сольватах, клатратах, солях, если их образование возможно. Описываются продукты замещения атомов водорода в функциональных группах и затем в радиикалах, если такие продукты известны.

Все приводимые в справочнике Бейльштейна фактические данные сопровождаются ссылками на оригинальную литературу и нередко эти ссылки на первичные источники представляют большую ценность, чем краткие сведения, содержащиеся в тексте справочника. При цитировании работы литературная ссылка, в которой приводится фамилия автора или авторов, названия журналов в виде условных сокращений, том и страница, приводятся полностью лишь один раз. При последующих упоминаниях той же работы прописываются лишь первые буквы фамилии автора или авторов. Если дается ссылка на другую работу данного автора или коллектива, вновь указываются лишь первые буквы их фамилий, далее следуют сокращенное название журнала, номер тома и страницы (Рис. 10 Приложения).

Полный список всех использованных в справочнике Бейльштейна сокращений приводится на первых страницах первого тома любой серии. Эти страницы пронумерованы римскими цифрами. На странице XII приводится список сокращений названий журналов. Так, ссылка на работу «Houben (**B. 36**, 3085)», в которой сообщается об образовании этилбензола из бензилхлорида и метилмагнийиодида означает, что в журнале Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft на странице 3085 тома № 36 напечатана статья Губена с методикой проведения реакции (Рис. 10 Приложения).

### **РАЗДЕЛ 3 ПОИСК МЕТОДИК СИНТЕЗА В СЕТИ ИНТЕРНЕТ**

Описанные выше справочные издания на бумажных носителях требуют довольно длительной подготовки к печати. Это является причиной того, что проходит достаточно большой промежуток времени между публикацией сведений о новом соединении в оригинальной литературе и в справочнике, с помощью которого исследователь может легко обнаружить эту публикацию.

В последнее время с развитием компьютерных технологий стало возможным проводить полноценный поиск методик синтеза органических соединений в сети Интернет с помощью информационно-поисковых систем и специальных баз данных. Это базы данных крупнейших издательств или международных научных центров. Примерами служат электронные справочники Бейльштейна и Гмелина (Beilstein, Gmelin), информационно-поисковые системы SciFinder, Reaxys, STN, Scirus, базы данных электронных публикаций Scopus, Science Direct, CAS Registry, Chemical Abstracts plus (CAplus), интернет-платформа Web of Knowledge и др. Заслуживают упоминания рентгеноструктурные базы данных – Cambridge Structural Database System, Inorganic Crystal Structure Database, регистрация в которых обязательна при публикации данных рентгеноструктурного анализа любого нового соединения.

Полные тексты и рефераты статей из российских научных журналов содержатся в отечественной базе данных ВИНИТИ РАН (<http://www.viniti.ru>), издаваемой Всероссийским институтом научной и технической информации, и в электронной библиотеке eLIBRARY.RU (<http://elibrary.ru>).

Если информация о методе синтеза искомого соединения содержится в патенте, то можно попытаться извлечь полный текст патента с помощью следующих патентных баз данных в сети Интернет:

- USPTO Patent Full-Text Databases Ведомства патентов и торговых марок США (USPTO - US Patent and Trademark Office, (<http://www.uspto.gov/patents/process/search/index.jsp>);

- Espacenet, в которой представлены материалы патентов США, Японии, Европейского патентного ведомства (EPO - European Patent Office), Всемирной организации интеллектуальной собственности (WIPO - World Intellectual Property Organization) и других стран (<http://wwwwide.espacenet.com>);
- Роспатент (Российская Федеральная служба по интеллектуальной собственности, патентам и товарным знакам) предоставляет информацию по российским патентам (<http://www1.fips.ru>).

Работа во всех информационно-поисковых системах и базах данных интуитивно понятна и может быть начата даже ранее незнакомым с ней человеком достаточно эффективно и в довольно короткие сроки. Поиск оригинальных статей возможен по нескольким категориям: по ключевым словам, фамилиям авторов, графикам структур химических соединений. Если вас интересует поиск не какой-либо конкретной структуры, а целого класса соединений, полезно найти обзорную статью на интересующую тему. В этом случае в строке поиска нужно задавать в качестве дополнительного ключевого слова *Review* (*Обзор*) или же просматривать рефераты статей из журналов, специализирующихся в публикациях обзоров (например, из журналов «Chemical Reviews», «Current Organic Chemistry», «Accounts of Chemical Research», «Успехи химии» и др.). При поиске методик синтеза полезно в качестве ключевых уточняющих слов приводить *Synthesis* (*Синтез*), *Procedure* (*Методика*) и т.п.

Признанным лидером на сегодняшний день является информационно-поисковая система **SciFinder** (SciFinder Scholar, <http://www.cas.org/products/scifinder>), созданная службой “Chemical Abstracts Service” (CAS). Она представляет собой наиболее полный и совершенный информационный ресурс по химии, химической технологии, биохимии и примыкающим областям знания. SciFinder позволяет искать информацию по ключевым словам, структурной формуле соединения, субструктурным модулям, подобным структурам, химическим реакциям, по фамилиям авторов, наименованиям организаций, где проводились исследования, и множеству иных параметров.

Информационно-поисковая система **Reaxys** (<http://www.reaxys.com>) позволяет проводить поиск как по структурной формуле соединения, так и по типу реакции и роли в ней данного соединения. Включая в себя информацию о химических реакциях, в которых интересующее нас вещество выступало в качестве реагента, продукта, растворителя либо катализатора, Reaxys предоставляет данные о физико-химических свойствах вещества, детали описанных методик синтеза, соответствующие библиографические данные.

Структурную формулу искомого соединения в системах SciFinder и Reaxys можно изобразить с помощью специального встроенного графического редактора. Применяя различные фильтры, поиск можно сузить, отобрав лишь те публикации, где: данное вещество «было использовано как реагент», «получено в качестве продукта», «в продукт были введены изотопные метки», «соединение получено в виде соли» и т.д.

Условия поиска могут варьироваться от очень строгих (например, «найти конкретную структуру») до достаточно общих («отыскать все соединения, содержащие заданный вами молекулярный фрагмент»). Если параметры поиска заданы строго, может оказаться, что информация об искомой структуре отсутствует. В этом случае необходимо «смягчить» условия поиска, например, начать поиск родственных структур и методов их синтеза. Например, перед вами стоит задача синтеза 7-метилизатина из *ортого*-толуидина (Рис. 4).

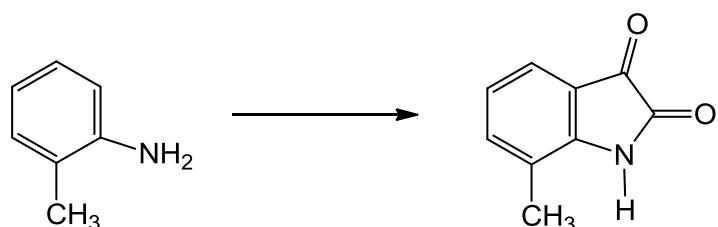


Рис. 4. Структурные формулы 7-метилизатина и *ортого*-толуидина

Если такая методика не была обнаружена, то можно попытаться найти методику синтеза более простого, незамещенного продукта – изатина исходя из

анилина. За неимением конкретной методики можно рассчитывать на то, что процедура синтеза некоторых замещенных изатинов окажется аналогичной. В нашем случае, используя пропись синтеза изатина из анилина, можно получить 7- и 5-метилизатины, но никак не 6-метилизатин (кстати, подумайте, почему).

Выполняя поиск по структурной формуле соединения, иногда важно заранее учитывать некоторые структурные особенности молекул. Например, молекула изатина может существовать в виде двух таутомерных форм (Рис. 5). Может оказаться, что *OH*-форма будет термодинамически более стабильной, чем *NH*-форма и поэтому во всех статьях будет изображена структурная формула *OH*-формы изатина.

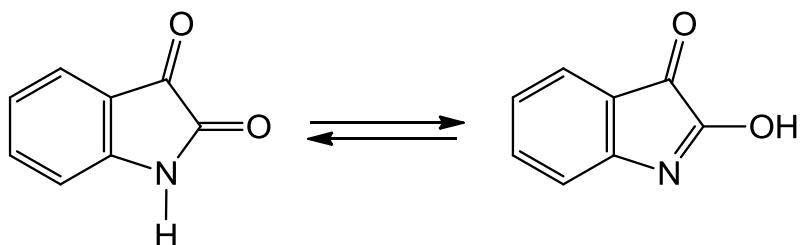


Рис. 5. Таутомерные формы изатина

Основной проблемой электронного поиска является обилие получаемой информации, поэтому грамотное использование фильтров позволит не тратить время на просмотр и загрузку ненужных данных. Критерием качественно проведенного поиска служит толщина стопки распечаток результатов – она должна оказаться как можно тоньше! Описанный путь хорош, если задача сводится к поиску одной или нескольких конкретных структур. Обычно чем проще строение искомой молекулы, тем больше вероятность того, что будет найден подходящий способ ее синтеза.

Предположим теперь, что нам предстоит найти методику синтеза более сложного соединения, чем приведенные выше в качестве примеров этилбензол или изатин. При этом надо допускать, что искомая структура может быть не

описана в научной литературе. В этом случае задача поиска должна быть сформулирована в более общем виде, необходимо составить представления о методах синтеза и химических свойствах ряда соединений, родственных «нашему». Строение таких соединений может быть представлено с помощью так называемой структуры Маркуша, которая не соответствует никакому конкретному соединению, она просто является удобным способом обозначения альтернативных химических структур в обобщенном виде. Формула Маркуша включает один или несколько вариантов заместителей, обозначаемых символом R, X, Hal (Рис. 6). На практике ей может соответствовать большое число конкретных соединений.

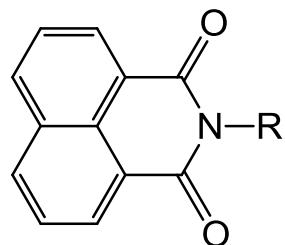


Рис. 6. Пример формулы Маркуша

Поиск «субструктур» (*Substructure search*), т.е. более сложных молекул, содержащих интересующий нас структурный фрагмент, рассмотрим детально в Кембриджской рентгеноструктурной базе данных, где программно создателями реализована эта возможность. Подобный мощный инструмент поиска субструктур реализован во всех крупных поисковиках (SciFinder, Beilstein, Reaxis). Естественно, искать соединения в рентгеноструктурной базе следует лишь в том случае, если они твердые.

Итак, начинаем работу с запуска приложения **CCDC ConQuest** (Рис. 11 Приложения). В открывшемся окне программы нажимаем мышью на клавишу *Draw (Рисовать)*. После этого появится окно встроенного графического редактора (Рис. 12 Приложения), в котором с помощью инструментов для рисования химических структур (обведены красным) изображаем интересующую нас молекулу и нажимаем на помеченную галочкой клавишу *Search (Поиск)*.

В результаты поиска будут включены все соединения, имеющие изображенный Вами структурный фрагмент, при этом все незадействованные на схеме валентности атомов (в данном случае у атомов углерода ароматических колец и у атома азота) могут участвовать в образовании связей с любыми другими атомами или группами атомов. Так, например, у отобранных программой структур к атому азота может быть присоединен любой заместитель.

В любой поисковой программе обычно существует возможность «фильтрации» результатов по различным критериям. Эти критерии бывают как достаточно общими, так и довольно специфическими. Пользуясь любой программой, следует четко представлять то, какие именно критерии отбора заложены в том или ином «фильтре». Как правило, самостоятельно информацию об этом можно получить в строке меню *Help* (*Помощь*). Советуем не жалеть времени для того, чтобы полностью разобраться в этих вопросах.

После нажатия на клавишу *Search* появляется диалоговое окно (Рис. 13 Приложения), в котором можно задать ограничения поиска по различным критериям во вкладке *Filters* (*Фильтры*). Например, искать все соединения неионной природы (шестой пункт, подчеркнутый красным). Нажатие на клавишу *Start Search* в данном диалоговом окне непосредственно запускает поиск.

Результаты поиска начинают отображаться в колонке справа (обведено прямоугольником на рисунке 14 Приложения). Каждой аббревиатуре соответствует одна найденная структура, удовлетворяющая сделанному запросу. Отметим, что сделанный нами запрос оказался довольно общим, поэтому, обработав все записи в базе (судим по обозначению 100%), поисковик выдал 425 результатов. Понятно, что анализ такого количества информации займет достаточно много времени, поэтому запрос желательно уточнить, скорректировав изображение структуры соединения и (или) задействовав фильтры. Если количество результатов значительно превысило ожидаемое Вами, а поиск еще и не подошел к концу (прогресс не достиг 100%), то можно остановить процесс поиска нажатием клавиши *Stop Search* (в правом нижнем углу, указано стрелкой).

Если нас интересуют лишь молекулы с различными заместителями у атома азота и без заместителей в ароматических ядрах, необходимо у каждого  $sp^2$ -гибридного атома углерода на схеме, валентность которого не равна четырем, дорисовать по атому водорода. Для этого вызовем нажатием клавиши мыши вкладку основного окна программы *Build Queries* (*Формирование запроса*) (эллипс, отмеченный сверху на рисунке 14 Приложения). В появившемся диалоговом окне можем выбрать *Edit* (*Редактировать*) при необходимости внесения изменений в изображенной структуре или *Delete* (*Удалить*), если требуется изобразить новую структуру (Рис. 15 Приложения).

В появившемся окне встроенного редактора нарисуем шесть атомов водорода у атомов углерода ароматических колец (Рис. 16а Приложения). После запуска нового поиска нажатием на клавишу *Search* появится окно с предупреждением о том, действительно ли мы хотим изменить текущий вариант запроса (*Overwrite existing Query?*). При нажатии на подтверждение (*OK*) старый запрос и все предыдущие результаты стираются из памяти компьютера. Далее снова появится окно с диалогом выбора фильтров, в котором ничего не будем менять (хотя можно задать новые параметры отбора результатов) и нажимаем на клавишу *Search*.

Новый запрос выдаст гораздо меньшее количество результатов (100 структур), которые можно последовательно просмотреть с помощью курсоров или мыши, нажимая на аббревиатуры структур в колонке справа (Рис. 16б Приложения). При этом в центре экрана отображается структура соединения, аббревиатура которого активна (отмечена желтым цветом). При последовательном просмотре найденных структур можно отмечать ненужные результаты нажатием на клавишу пробела: стоящая перед аббревиатурами в колонке справа зеленая галочка меняется на красный крестик. Можно сделать и наоборот, отмечая нужные результаты нажатием на клавишу пробела и затем инвертируя крестики в галочки с помощью меню операций со списком результатов поиска (*Analyse Hitlist*).

Выберем для дальнейшего анализа структуру, изображенную на рисунке 16б Приложения. Вся информация по этой структуре доступна на вкладках, размещенных слева (эллипс, помеченный галочкой). Ссылка на литературный источник доступна на первой и второй вкладках *All text (Весь текст)* и *Author/Journal (Автор/Журнал)*. На рисунке 17а Приложения показана активированная вкладка *Author/Journal*, где в центре приведены фамилии и инициалы авторов и ссылка на публикацию.

На вкладке *3D Visualiser (3D Изображение)* приведено пространственное строение данной молекулы в кристалле, которое можно рассматривать в различных ракурсах при помощи мыши (Рис. 17б Приложения). Интересно отметить, что ароматические кольца нафтильного, *n*-фениленового и амидного фрагментов лежат в различных плоскостях, следовательно, сопряжение между ними отсутствует. Это несколько неожиданное обстоятельство, которое сложно было предвидеть, глядя на двумерное графическое изображение структуры соединения. Из этого факта, например, следует то, что это соединение с большой долей вероятности бесцветно или слабо окрашено и еще ряд других моментов, которые оставим за рамками данного обсуждения.

Обращаясь к вкладке *Search Overview (Обзорная информация о поиске)*, можно перейти к более сложным формам поиска, например, попытаться отыскать соединения включения и т.п., когда кристалл построен более чем из одного типа молекул. Для этого нужно обратиться к горизонтальному ряду вкладок, в частности к вкладке *Combine Queries (Совместный запрос)*. В нашем случае в обзорной информации помечено, что «в поиске участвовала единственная структура» (Рис. 17в Приложения).

Проанализировав полученные данные, можно задать новые критерии поиска или новый поиск, вновь обратившись к вкладке основного окна программы *Build Queries (Формирование запроса)*. Результаты поиска на разных этапах можно сохранять в файлы (Рис. 18 Приложения), обращаясь к вкладке *File (Файл)* строки главного меню и выбирая *Save Search As (Сохранить поиск как)*.

Итак, проведенный нами поиск «субструктур» в программе «CCDC Con-Quest» позволил выявить, что интересующее нас соединение описано авторами T.L. Benanti, P. Saejueng и D. Venkataraman в журнале Chemical Communications за 2007 год на странице 692 (Рис. 17а Приложения).

Попытаемся найти указанную статью, воспользовавшись доступом к реферативным и библиографическим базам данных в сети Интернет. В качестве примера рассмотрим **базу данных «Scopus»** (<http://www.scopus.com>), которая является одним из крупнейших общенаучных и наиболее полных реферативных ресурсов, созданных издательской корпорацией Elsevier.

На главной странице данного ресурса (Рис. 19 Приложения) находятся различные вкладки категорий поиска с набором элементов управления пользовательского интерфейса, позволяющих осуществлять «фильтрацию» или отсеив результатов поиска – так называемые раскрывающиеся списки (*combo box*, *drop-down list*), флажки (*check box*), переключатели (*radio buttons*).

Вкладка *Document search* (*Поиск по документу*) предполагает поиск литературных источников по авторам, первому автору, изданию, заголовку статьи, реферату, ключевым словам, месту выполнения работы, языку и ряду других параметров. В окошки поиска можно записать пару определителей, связав их логическими операторами *AND* (*и*), *OR* (*или*) и *AND NOT* (*и не*), представленных в раскрывающемся списке.

В этой же вкладке *Document search* в раскрывающемся списке *Document Type* можно задать *тип искомого документа*: статья, обзорная статья, статья в печати, тезисы докладов конференций, письмо в редакцию и прочее (Рис. 20 Приложения). Кроме того, можно ограничить поиск определенным периодом времени, например, публикациями лишь за несколько лет или десятилетий, либо запросить самые «свежие» работы.

Обратимся к вкладке *Author Search* (*Поиск по автору*) и начнем поиск статьи, введя в соответствующие поля нового окна фамилию и инициалы *Benanti T.L.* (Рис. 21 Приложения). После нажатия клавиши *Search* появится ок-

но с результатами поиска, где запись «Author results: 1» свидетельствует о нахождении одного автора с заданной фамилией и инициалами, который работает в США, в Пенсильванском государственном университете, расположенному в городе Стейт Колледж (Рис. 22 Приложения). В базе данных Scopus у этого автора на данный момент времени обнаружилось 9 публикаций, полный список которых можно просмотреть, нажав *Show documents*. В новом окне для каждой публикации автора будет приведено название, список всех авторов, год и полные библиографические данные публикации (название журнала, номера тома, выпуска и страниц). Кроме того, в последней колонке *Cited by* указывается число цитирований данной работы в других публикациях (Рис. 23 Приложения).

Нажав на запись *Show abstract* под названием публикации, можно получить ее реферат (краткое изложение полученных результатов), а полный текст статьи вызывается нажатием на *View at publisher* (*Посмотреть у издателя*). Например, найдя в списке публикаций *Benanti T.L.* желаемую статью за 2007 год и нажав на *View at publisher*, мы попадем на сайт журнала «Chemical Communications», который издается издательством RSC «Royal Society of Chemistry» (Рис. 24 Приложения). Переход к тексту статьи возможен и со страницы с рефератом.

Если на сайте журнала указано, что доступ к его содержимому в данный момент открыт для нашей организации, то нам предоставится возможность просмотреть полный текст статьи либо в формате PDF, либо в формате HTML. Удобно загрузить документ в pdf формате, чтобы затем распечатать статью или сохранить ее на жесткий диск компьютера. Кроме того, статьи во многих зарубежных журналах часто сопровождаются полнотекстовыми файлами, размещенными в разделе под названием *Supplementary Info* (*Дополнительная информация*) или *Supporting Info* (*Вспомогательная информация*) (выделено красным цветом справа на рисунке 24 Приложения). В этих файлах содержится дополнительный бесплатный материал (описание методик проведенного эксперимента, спектры, схемы, рисунки, таблицы и др.), который прилагается к статье на сайте, однако отсутствует в печатной версии журнала.

Следует заметить, что находка одной статьи часто является лишь первым шагом в поиске информации о методах получения веществ. В этой статье может и не приводиться описание процедуры синтеза искомого соединения, однако в ее тексте обязательно содержатся «зацепки» в виде ссылок на другие публикации, анализ которых неизбежно приведет вас к первоисточнику, в котором будет описано то, из каких исходных соединений и реагентов, в каких экспериментальных условиях это вещество может быть получено.

Успех любого поиска зависит в первую очередь от умения правильно формулировать запрос, подыскивать ключевые слова, владеть химической лексикой – всего того, что приходит с опытом по мере знакомства с оригинальной научной литературой. Интерфейс (совокупность средств, позволяющих взаимодействовать с пользователем) многих программных средств и электронных баз данных и ресурсов часто создается командами лучших в мире дизайнеров, поэтому все доступные функции удобно расположены в «окне», а использование ресурсов интуитивно понятно. Овладение особенностями поиска литературных данных приходит непосредственно во время работы, поэтому гораздо полезнее и эффективнее не читать заранее, как можно будет найти ту или иную информацию, а просто приступить к поиску, вооружившись базовыми принципами, изложенными выше. В разных программах и поисковиках идеология и принципы поиска являются достаточно общими (применение «фильтров», поиск по ключевым словам и т.д.), они могут отличаться конкретными схемами реализации поиска.

Говоря об электронных источниках научной информации нужно заметить, что далеко не вся научная информация в сети Интернет имеет высокое качество и достоверность. У многих сайтов отсутствуют гарантии их надежности и полноты. Следует доверять лишь профессиональным электронным информационным ресурсам и очень критически подходить к статьям, выложенным на сомнительных сайтах, научиться из потока информации отличать полезную от всяческого информационного мусора.

## **РАЗДЕЛ 4 ПОДГОТОВКА К ЛИТЕРАТУРНОМУ СИНТЕЗУ**

### **И ОФОРМЛЕНИЕ ОТЧЕТА**

Всю собранную информацию о методах получения целевого органического вещества необходимо обработать и проанализировать, чтобы выработать оптимальный план дальнейших действий. Можно составить краткое описание экспериментальных методик, приведенных во всех найденных источниках. Один из удобных способов систематизации состоит в том, чтобы каждая методика была описана на отдельной карточке так, как это показано для синтеза этилбензола (Рис. 25 Приложения).

В карточке обязательно должны быть отражены следующие основные моменты: литературная ссылка на источник информации, схема химической реакции, условия проведения реакции, необходимый набор реагентов и оборудования, краткие сведения по технике безопасности. Можно привести величины ожидаемого выхода целевого продукта и другие данные.

Если в методике упоминаются соединения, которые вам не доступны и их необходимо синтезировать заранее, то нужно найти соответствующие методики. Так, в первой карточке упомянут метилмагниййодид, который придется синтезировать заранее – подходящая для вашего случая методика его синтеза должна быть также описана на карточке, которую нумеруют 1.1. Хлористый бензил – коммерчески доступен, однако его может не оказаться в лаборатории и тогда дополнительно возникает проблема получения реагента, которую решают путем нахождения методики его синтеза. Во второй карточке фигурирует хлористый этил, который, возможно, в лаборатории имеется в наличии, тогда необходимость его синтеза отсутствует.

Еще до оформления каждой карточки необходимо провести грубый отсев методик, учитывая их реализуемость в лабораторных условиях. Например, методика синтеза этилбензола путем гидрирования стирола при давлении в не-

сколько десятков атмосфер в стальном автоклаве трудноосуществима, поэтому оформлять карточку для нее не следует.

Одним из самых сложных вопросов, возникающих на этапе отбора оптимальной методики синтеза, является возможность внесения изменений в литературную методику для ее адаптации к условиям лабораторного практикума или вашей лаборатории. Например, если в найденной методике авторы использовали такой реагент как хлористый метил, то синтетический эксперимент с его участием был бы затруднен тем обстоятельством, что хлористый метил является при нормальных условиях газообразным веществом. Поиск ответа на вопрос: можно ли его заменить на метилийодид, является нетривиальной задачей даже для опытного исследователя. В этом случае вам необходимо обсудить этот вопрос с преподавателем и вместе постараться найти ответ. Может показаться, что смена одного галогена на другой некритична.

В качестве примера приведем следующую историю. Из литературных источников было известно, что образование биядерного металлокомплекса  $[\text{Me}_2\text{Pt}(\text{SMe}_2)]_2$  гладко осуществляется по схеме, приведенной на рисунке 7. Замена метилмагнийхлорида на более удобный в работе метилмагниййодид привела к образованию совсем иного продукта - комплекса  $\text{Me}_2\text{PtJ}_2$ .

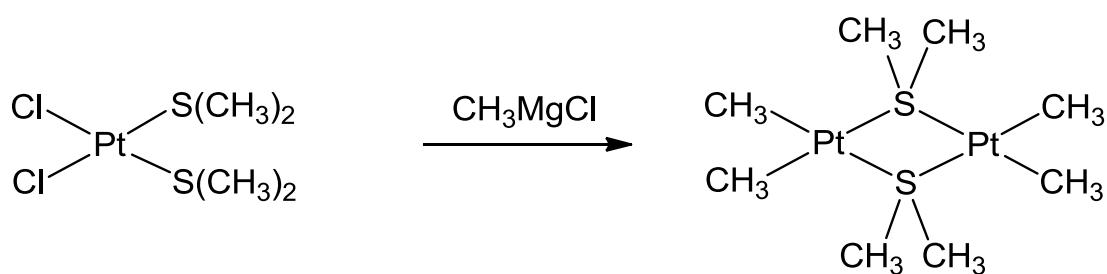


Рис. 7. Схема синтеза биядерного металлокомплекса  $[\text{Me}_2\text{Pt}(\text{SMe}_2)]_2$

С другой стороны, нужно понимать, что очень часто выбор того или иного реагента или растворителя в методике обусловлен лишь тем, что это соединение оказалось «под рукой» у экспериментатора. Например, упоминающийся

в качестве растворителя во многих старых методиках бензол, в настоящее время из-за его токсичности почти всегда с успехом заменяют на менее летучий толуол. Постарайтесь вспомнить и самостоятельно привести примеры, где такая замена вполне возможна, а где нет.

Выбор доступного оборудования – также непростая задача. Попытка заменить громоздкую механическую мешалку в синтезе этилбензола по методу Фриделя - Крафтса (Рис. 25 Приложения) на более простую в обращении магнитную мешалку может привести к неудаче, т.к. с помощью последней не удастся эффективно перемешивать очень густую и вязкую смесь бензола с хлористым алюминием.

Обсуждая вопросы возможности модификации методики, нужно, прежде всего, понять следующее. Если вы относительно точно представляете, для чего в синтез вводится то или иное вещество, почему авторы оригинальной методики использовали именно такое оборудование, а не какое-нибудь другое, только тогда можно пытаться внести определенные изменения в пропись синтеза. При этом во время самого эксперимента важно быть предельно внимательным и фиксировать в лабораторном журнале малейшие детали эксперимента, т.к. нужно всегда быть готовым к тому, что вдруг что-то в ходе работы пойдет совсем не так, как ожидалось. Если автор в оригинальной статье каким-либо образом акцентирует внимание на определенных этапах в работе, необходимо строго следовать приведенной последовательности действий и следить за всеми деталями. Например, если реакционная колба была погружена в нагревательную баню, а температура измерялась с помощью находящегося в колбе термометра, то надо снабжать термометром именно колбу, а не баню. В случае указания измерения температуры в бане термометр помещается в баню.

Карточки служат лишь для сравнительного анализа различных методик и выбора подходящего пути синтеза целевого соединения. После того, как выбор сделан, нужно обязательно вновь обратиться к первоисточнику и досконально изучить приведенную там методику синтеза, провести расчеты количеств ре-

гентов, подготовиться к эксперименту, собрав необходимую посуду для прибора и оборудование, все реагенты, растворители и вспомогательные вещества.

Возможно, что требуемые для синтеза вещества потребуется подвергнуть специальной обработке или очистке. Для этих целей полезно обратиться к семитомному справочнику Физера (Физер Л., Физер М. Реагенты для органического синтеза. М. : Мир, 1970–1978, т. 1–7), в котором можно просмотреть статьи об используемых реагентах. В нашем случае для карточки 2 нужно найти статьи «алюминия хлорид» и «этил хлористый». Очень полезной является известная химикам книга Perrin D.D., в которой приведены методы очистки большого числа органических соединений, применяемых в лабораторной практике (Armarego W. L. F. and Perrin D. D. Purification of laboratory chemicals. 4th ed., Oxford ; Boston : Butterworth Heinemann, 1997. 529 p.).

Допустим, мы провели разносторонний анализ найденных литературных методик и выбрали для получения этилбензола реакцию Вюрца – Фиттига (карточка № 3 на рисунке 25 Приложения). Готовясь к самому синтезу целевого продукта, необходимо рассчитать количества взятых для реакции исходных веществ и реагентов, а результаты расчетов представить в виде таблицы 1.

Цифры, обозначающие массы твердых реагентов или объемы жидких веществ, которые необходимо будет взвешивать или отмерять в процессе работы, для легкости поиска в таблице можно выделить жирным шрифтом или обвести в рамку. Кроме того, в таблицу можно включить продукты и ожидаемые побочные примеси, это позволит рассчитать выход продукта и нагляднее представить особенности очистки целевого соединения. Помните, что исходные вещества часто нуждаются в дополнительной очистке, о чем уже было сказано выше.

Каждому исследователю, приступающему к синтезу, необходимо хорошо знать физические свойства тех веществ, с которыми он работает. С этой целью в таблицу следует также внести значения температуры плавления, температуры кипения, плотности и показателя преломления, которые приведены во многих

справочниках (например: Свойства органических соединений. Справочник, под ред. А. А. Потекина. Л. : Химия, 1984. 520 с.).

*Таблица 1*

Данные по химическим веществам в синтезе этилбензола  
по реакции Вюрца – Фиттига

B-во			Na	Et <sub>2</sub> O			
брутто-формула	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> Br	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> Br	–	C <sub>4</sub> H <sub>10</sub> O	C <sub>8</sub> H <sub>10</sub>	C <sub>4</sub> H <sub>10</sub>	C <sub>12</sub> H <sub>10</sub>
M.м., г/моль	157.0	109.0	23	74.1	106.2	58	154
n, моль	1	1.5	2.7	–			
m, г	157.0	163.5	<b>62.1</b>	–			
d, г/мл	1.4950	1.4604	0.9684	0.7138	0.8670	–	–
V, мл	<b>105.0</b>	<b>112.0</b>	–	<b>150</b>			
t <sub>n.l.</sub> , °C	–31	–119	97.8	–116	–95	–138	69
t <sub>kun</sub> , °C	156	37–40	–	34.5	136	–0.5	256
n <sub>D</sub> <sup>20</sup>	1.5601	1.4239	–	1.3526	1.4959	–	–

Перед непосредственным проведением синтеза органического соединения тщательно проанализируйте методику, по которой вы собираетесь работать. Например, так:

«... В нашем случае в методике получения этилбензола по реакции Вюрца – Фиттига не указана продолжительность процесса. Нужно понимать, что скорость этой гетерогенной реакции зависит от площади поверхности

натрия. Чем больше площадь, тем быстрее пойдет реакция, т.е. необходимо увеличить площадь поверхности металла. (Подумайте как?) С другой стороны, реакция образования бромида натрия из металлического натрия должна быть сильно экзотермичной – все выделяющееся тепло отводится из реактора с парами диэтилового эфира, который затем конденсируется в холодильнике. Таким образом, нужно предусмотреть достаточно эффективный обратный холодильник, который не начнет «захлебываться». Будем иметь в виду, что многие реакции имеют латентный (инкубационный) период, т.е. начинаются с некоторой задержкой после смешения реагентов. Чтобы процесс не вышел из-под контроля, необходимо первоначально добавить небольшое количество реагентов и дождаться начала реакции. (Подумайте, по каким признакам можно судить о том, началась уже реакция или же еще нет?) Только убедившись в том, что процесс идет контролируемо – эфир умеренно кипит и конденсируется в нижней части холодильника – можно прибавлять остальную часть реагентов. Известно, что скорость реакций уменьшается с понижением температуры. В случае слишком бурного протекания реакции необходимо предусмотреть и держать наготове эффективную охлаждающую баню ...»

Отчет о выполненном литературном синтезе органического соединения имеет следующую структуру:

- Титульный лист
- Содержание
- Введение
- Литературный обзор
- Обсуждение результатов
- Экспериментальная часть
- Вывод
- Список литературы
- Приложение (не обязательно)

**Титульный лист** содержит основную справочную информацию о выполненной работе. Образец оформления титульного листа изображен на рисунке 26 Приложения. На второй странице работы располагают «**Содержание**», где приводится перечень разделов и подразделов вашего отчета с указанием номеров страниц, с которых начинаются эти рубрики. Каждый раздел начинается с новой страницы.

Раздел «**Введение**» представляет собой вводную часть, в которой раскрываются цель и задачи работы, кратко излагаются области применения целевого органического вещества, его полезность и т.п.

«**Литературный обзор**» содержит информацию обо всех найденных методах получения целевого органического соединения (обязательно со ссылками на первоисточники!). Анализируя отечественные и зарубежные публикации, необходимо рассмотреть различные подходы к синтезу вещества и методы решения поставленной синтетической задачи. В данном разделе методики излагаются в краткой конспективной форме, бездумно переписывать методики из соответствующих источников не следует. Созданные вами «карточки синтезов» окажутся крайне полезными на этом этапе. Можно провести сравнение описанных в литературе методик, дать им оценку и изложить собственную позицию.

Большое внимание следует уделить написанию раздела «**Обсуждение результатов**», в котором подробно оцениваются ход выполнения, главные этапы синтеза и результаты работы, сравниваются полученные данные с литературными показателями. В повествовательной форме можно изложить приведенный выше анализ выбранной для синтеза заданного вещества литературной методики, описать экспериментальные наблюдения при выполнении синтеза и осветить следующий ряд вопросов:

- Сравнить все найденные методики синтеза вещества и обосновать причины выбора той или иной методики, указав ее достоинства и недостатки;
  - Обсудить, в каких мольных соотношениях взяты реагенты и почему.
- Например, почему в нашем случае в избыточном количестве берется этилброн

мид? Какие осложнения и на каком этапе получения целевого продукта могут возникнуть, если взять в избытке бромбензол?

➤ Проанализировать, какие побочные процессы могут протекать в ходе синтеза, как очистить полученное вещество от побочных продуктов. Для этого нужно знать физические константы и химические свойства всех побочных продуктов. В случае выбранной нами методики синтеза этилбензола разница температур кипения целевого продукта и примесей превышает сто градусов (таблица 1), поэтому для выделения чистого вещества можно использовать простую перегонку. Найдя в справочнике плотность этилбензола, которая оказалась меньше единицы, будем помнить, что при промывании продукта в делильной воронке водными растворами органический слой будет верхним.

➤ Обсудить теоретические аспекты проводимой реакции, ее механизм, природу основных и побочных продуктов, необходимость использования тех или иных условий реакции и др.

В разделе «Обсуждение результатов» следует привести таблицу с расчетными данными и физическими константами исходных соединений, реагентов, целевых и побочных продуктов. Кроме того, на рисунке можно изобразить схемы всех приборов, используемых при синтезе, либо привести фотографии собранных приборов. Далее следует показать расчеты теоретического и практического выхода продукта.

Если строение синтезированного вами чистого вещества охарактеризовано методами спектроскопии ИК, ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$ , методом хромато-масс-спектрометрии, то обязательно включите в отчет оригинальные спектры, представив их на рисунках. Анализ и обсуждение спектральных данных приветствуются, здесь вам помогут приобретенные в рамках курса «Строение вещества» знания основ физических методов идентификации и исследования строения органических соединений.

В разделе «Экспериментальная часть» приводится подробное описание методики синтеза и методики очистки вещества со всеми отклонениями и из-

менениями процедуры, допущенными вами намеренно или случайно. Следует перечислить выход продукта, набор физических констант полученного вами вещества, указав в скобках литературные значения со ссылками на источники.

«**Вывод**» формируется, исходя из цели и задач литературного синтеза. Он должен быть кратким, четким, и, в то же время, представлять собой обобщение и оценку полученных результатов. Если какой-либо из результатов работы противоречит данным литературы, это обязательно должно найти отражение в выводах.

Заканчивается работа «**Списком литературы**», который содержит сведения об источниках, использованных автором в ходе ее выполнения. В тексте отчета должны быть упомянуты все ссылки, приведенные в списке литературы. В списке литературы источники перечисляются строго в порядке их упоминания в тексте, а в самом тексте указывается арабскими цифрами порядковый номер ссылки в квадратных скобках. Список литературы печатается на отдельной странице, он должен быть составлен в соответствии с Государственным российским стандартом (ГОСТ Р 7.0.5–2008 на момент выхода в свет настоящего пособия).

В раздел «**Приложение**» можно вынести вспомогательный материал, который при включении в основную часть работы загромождает текст (большие иллюстрации, таблицы, оригинальные спектры, схемы или фотографии приборов и аппаратуры, применяемых при проведении синтеза и т.д.). Каждое приложение должно начинаться с новой страницы и иметь тематический заголовок.

Текст отчета следует тщательно выверить. В разделах «Литературный обзор» и «Обсуждение результатов» должны преобладать анализ и обобщения. Логическая связь между разделами и последовательное развитие основной идеи должны сохраняться на протяжении всей работы.

## **СПИСОК РЕКОМЕНДУЕМОЙ ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Лернер И. М., Гонор А. А., Славачевская Н. М., Берлин А. И. Указатель препаративных синтезов органических соединений. 2-е изд., перераб. и доп. Ленинград : Химия, 1982. 280 с.
2. Потапов В. М., Кочетова Э. К. Химическая информация. Где и как искать химику нужные сведения. Справ. изд. – 2-е изд., перераб. и доп. М. : Химия, 1988. 224 с.
3. Потапов В. М., Розенман М. И., Кочетова Э. К., Покровский Б. И. Поиск химической информации. М. : Изд-во МГУ, 1990. 174 с.
4. Препартивная органическая химия. Пер. с польс. Шпанова В. В., Володиной В. С. / под ред. Н. С. Вульфсона. М. : Государственное научно-техническое издательство химической литературы, 1959. 888 с.
5. Рагойша А. А. Поиск химической информации в Интернете: научные публикации. Минск : БГУ, 2007. 71 с.
6. Рагойша А. А. Текстовый поиск научной химической информации в Интернете : руководство к практикуму. Минск: БГУ, 2011. 64 с. — Режим доступа: [http://www.abc.chemistry.bsu.by/lit/Rahoisha\\_2011.pdf](http://www.abc.chemistry.bsu.by/lit/Rahoisha_2011.pdf)
7. Синтезы органических препаратов. Пер. с англ. / под ред. Р. Адамса. Сб. 1–12. М. : Издатинлит, 1949–1964.
8. Химическая энциклопедия: В 5 томах / Редкол.: Кнуянц И. Л. (гл. ред.) и др. М. : Сов. энцикл., 1988–1998.
9. Beilsteins Handbuch der Organischen Chemie. 4-te Aufl. Bd. 1–31. Berlin – Gottingen – Heidelberg : Springer, 1918–.
10. Dictionary of Organic Compounds. 5th ed. In seven volumes. New York – London – Toronto : Chapman and Hall. 1982.

***Ресурсы сети Интернет*** (дата обращения к электронным сетевым ресурсам 15.12.2017 г.):

1. Руководство пользователя информационно-поисковой системы SciFinder:

- <http://www.cas.org/training/scifinder>
2. Руководство пользователя информационно-поисковой системы Reaxys:  
[http://elsevierscience.ru/files/pdf/Reaxys\\_Guide\\_Russ.pdf](http://elsevierscience.ru/files/pdf/Reaxys_Guide_Russ.pdf)
  3. Руководство пользователя реферативной базы данных Web of Science:  
[http://kpfu.ru/docs/F1467253344/rukovodstvo\\_WoS.pdf](http://kpfu.ru/docs/F1467253344/rukovodstvo_WoS.pdf)
  4. Руководство пользователя реферативной базы данных Scopus:  
[http://elsevierscience.ru/files/pdf/Scopus\\_Quick\\_Reference\\_Guide\\_Russian\\_v2.pdf](http://elsevierscience.ru/files/pdf/Scopus_Quick_Reference_Guide_Russian_v2.pdf)
  5. Руководство пользователя полнотекстовой базы данных Science Direct:  
[http://elsevierscience.ru/files/pdf/SD\\_QuickGuide\\_Rus\\_2018.pdf](http://elsevierscience.ru/files/pdf/SD_QuickGuide_Rus_2018.pdf)
  6. Руководство пользователя структурно-химической базы данных ChemSpider: <http://www.chemspider.com/Help.aspx?>
  7. База данных Chemical Synthesis Database: <http://www.chemsynthesis.com>
  8. Руководство пользователя электронного каталога Sigma-Aldrich:  
<http://www.sigmaaldrich.com/help-welcome/product-search.html>
  9. Руководство пользователя программы «CS Chem & Bio Draw 12.0»:  
<http://www.cambridgesoft.com/support/DesktopSupport/Documentation/Manuals/files/ChemBioDraw.pdf>
  10. Руководство пользователя приложения CCDC ConQuest:  
<http://www.ccdc.cam.ac.uk/Lists/DocumentationList/conquest.pdf>
  11. Информационные ресурсы издательства Thomson Reuters для научных исследований:  
<http://wokinfo.com/media/pdf/science-resources-Paramonov.pdf>
  12. База данных ВИНИТИ РАН: <http://www.viniti.ru>
  13. Научная электронная библиотека eLIBRARY.RU: <http://elibrary.ru>
  14. Патентная база данных USPTO Patent Full-Text Databases:  
<http://www.uspto.gov/patents/process/search/index.jsp>
  15. Сеть патентной информации Espacenet: <http://worldwide.espacenet.com>
  16. База данных рефератов Федерального института промышленной собственности: <http://www1.fips.ru>

## **СОДЕРЖАНИЕ**

Введение	3
Раздел 1 Планирование органического синтеза	5
Раздел 2 Поиск методик синтеза в печатных изданиях	14
Раздел 3 Поиск методик синтеза в сети Интернет	27
Раздел 4 Подготовка к литературному синтезу и оформление отчета	38
Список рекомендуемой литературы	47
Приложение	50

## **ПРИЛОЖЕНИЕ**

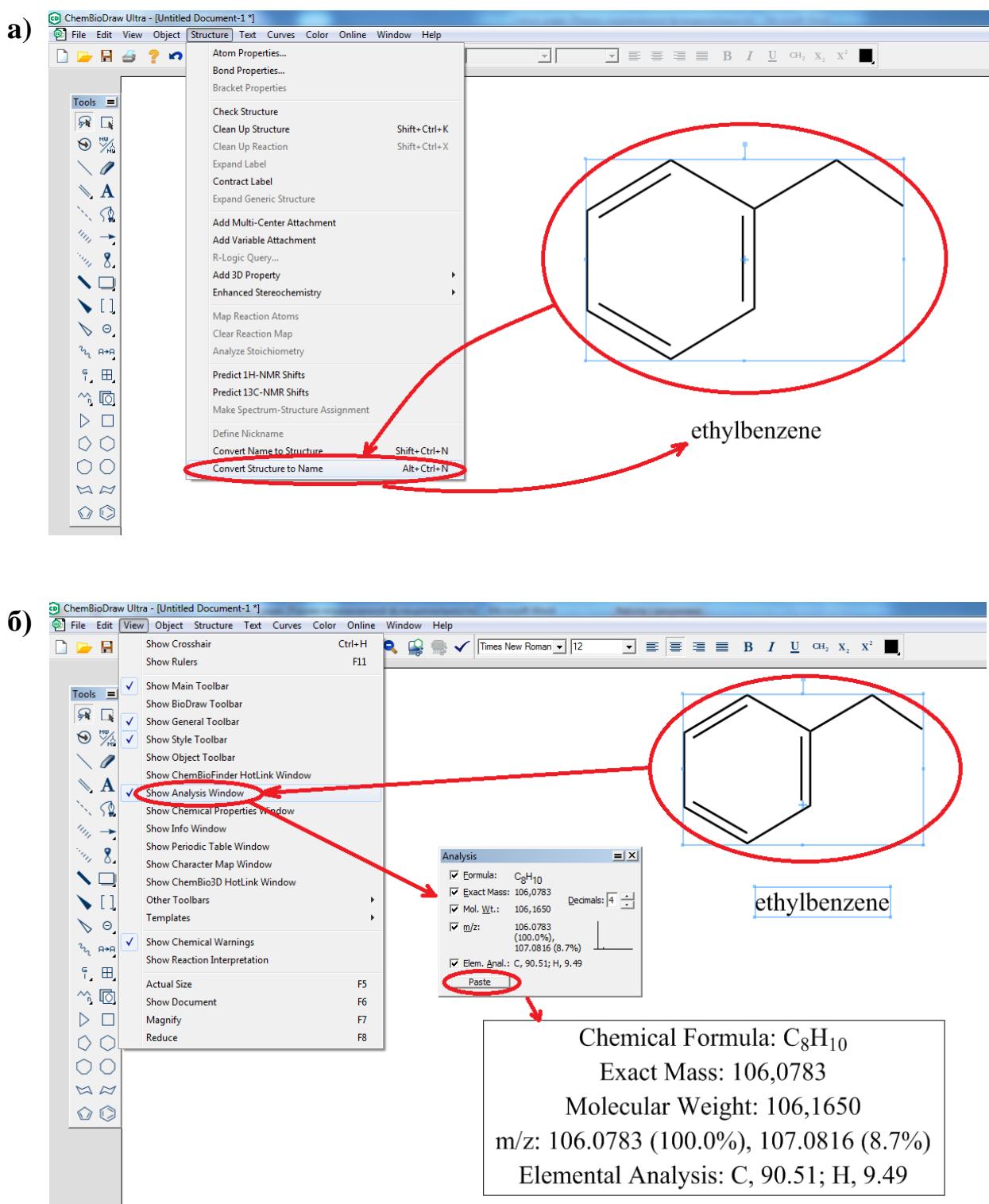


Рис. 1. Окна программы «ChemBioDraw Ultra»

a)	$C_6H_{11}NO_4S$	<i>N</i> -(3-Сульфоланил)метилкарбамат Р9,II,21.
	$C_6H_{11}NO_5$	2-Гидроксиэтилминодиуксусная кислота М7,II,40.
	$C_6H_{11}N_3O_3$	Ацетат D,L-аспарагиндиамида Г6,657.
	$C_6H_{11}O_9P$	Лиалиллифосфит Г2,32; Р3 XII,309.
	$C_6H_{12}$	трит-Бутилэтилен О2,XII,104.♦ Гексен-1 А1,212; И2,348; О2,XI,393; С7,I,39; Ч1,303.♦ <i>цис</i> - и <i>транс</i> -Гексен-3 Н4,110 и Б10,I,128.♦ 2-Метилпентен-1 и -2 А1,199 и И2,107.♦ 3-Метилпентен-2 Б10,I,107.♦ Метилцикlopентан В5,880.♦ Тетраметилэтилен В5,673.♦ 1,1,2-Триметилцикlopропан Р3,I,33.♦ Циклогексан В5,47; Г1,424; Г7,450,491; Ю2,146.♦ 2-Этилбутен-1 С7,I,39.
	$C_6H_{12}BrNO$	2-Бром-2-нитрозо-3,3-диметилбутан Г7,V,102.
	$C_6H_{12}BrNO_3$	1-Бром-1-нитро-2-этоксибутан П3,204.
	$C_6H_{12}Br_2$	1,6- и 2,5-Дибромгексан С6,III,112 и Р8,VI,15.♦ 2,3-Дибром-2,3- диметилбутан Р12,68.
б)	$C_{11}H_{21}O_8P$	<i>O,O</i> -Диэтил(дикарбэтоxсигидроксиметил)фосфонат Р3,XVII,84.
	$C_{11}H_{21}O_9P$	2,2,2 - Триметокси - 4,5 - диметил - 4,5-дикарбметокси-1,3,2-диокса- фосфолан Р3,XI,50
	$C_{11}H_{22}$	4-Метил-1-декен Т3,II,1030.
	$C_{11}H_{22}ClN$	<i>N</i> -(2-Хлоргексил)пиперидин М12,72.
	$C_{11}H_{22}NO_2$	2,2,6,6-Тетраметил-4-этил-4-гидроксипиперидин-1-оксил Р10,190.

Рис. 2. Фрагменты страниц формульного указателя справочного издания И.М. Лернера и сотрудников «Указатель препаративных синтезов органических соединений»

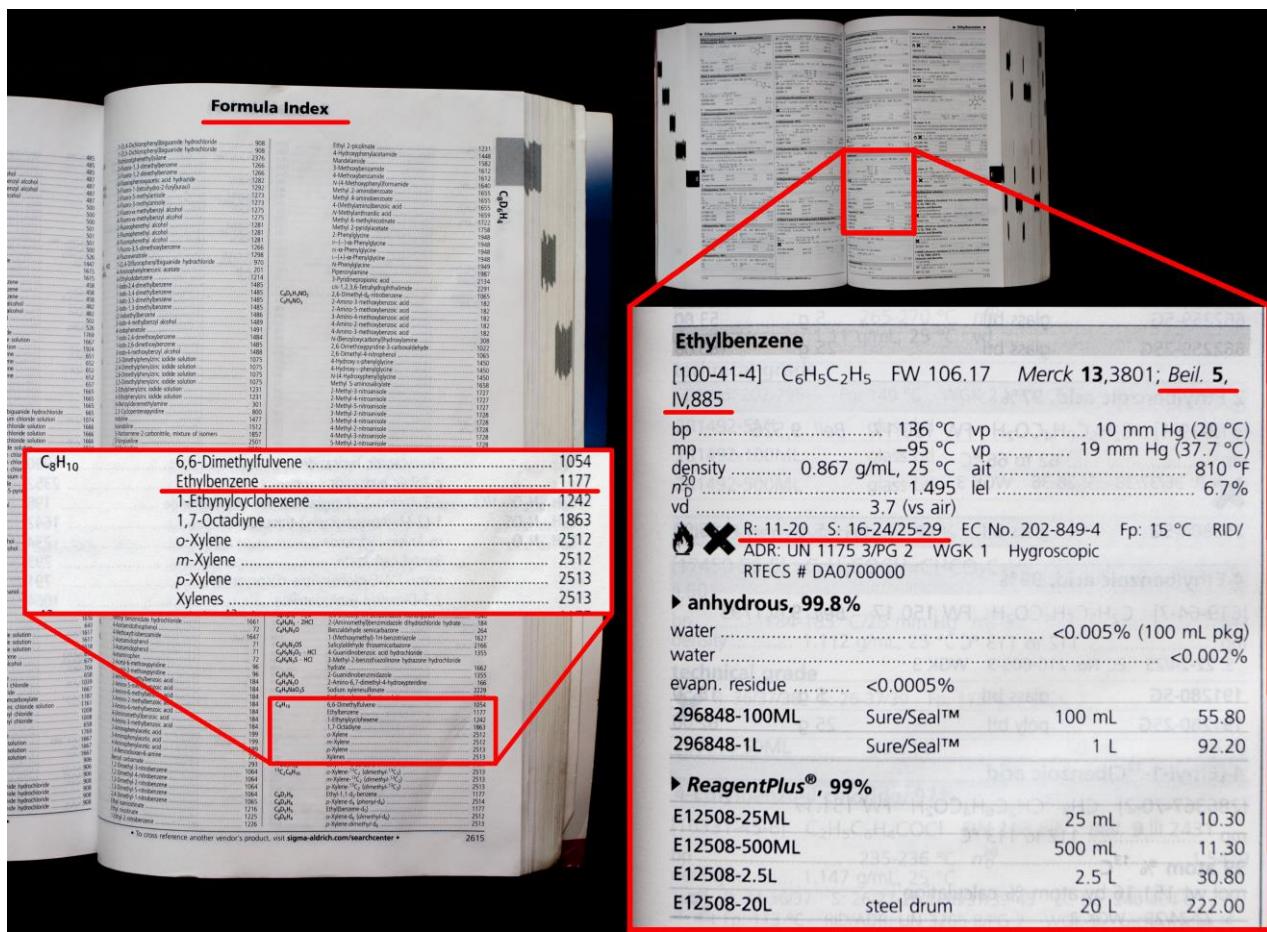


Рис. 3. Фрагменты страниц коммерческого каталога – справочника химических реагентов фирмы Aldrich.

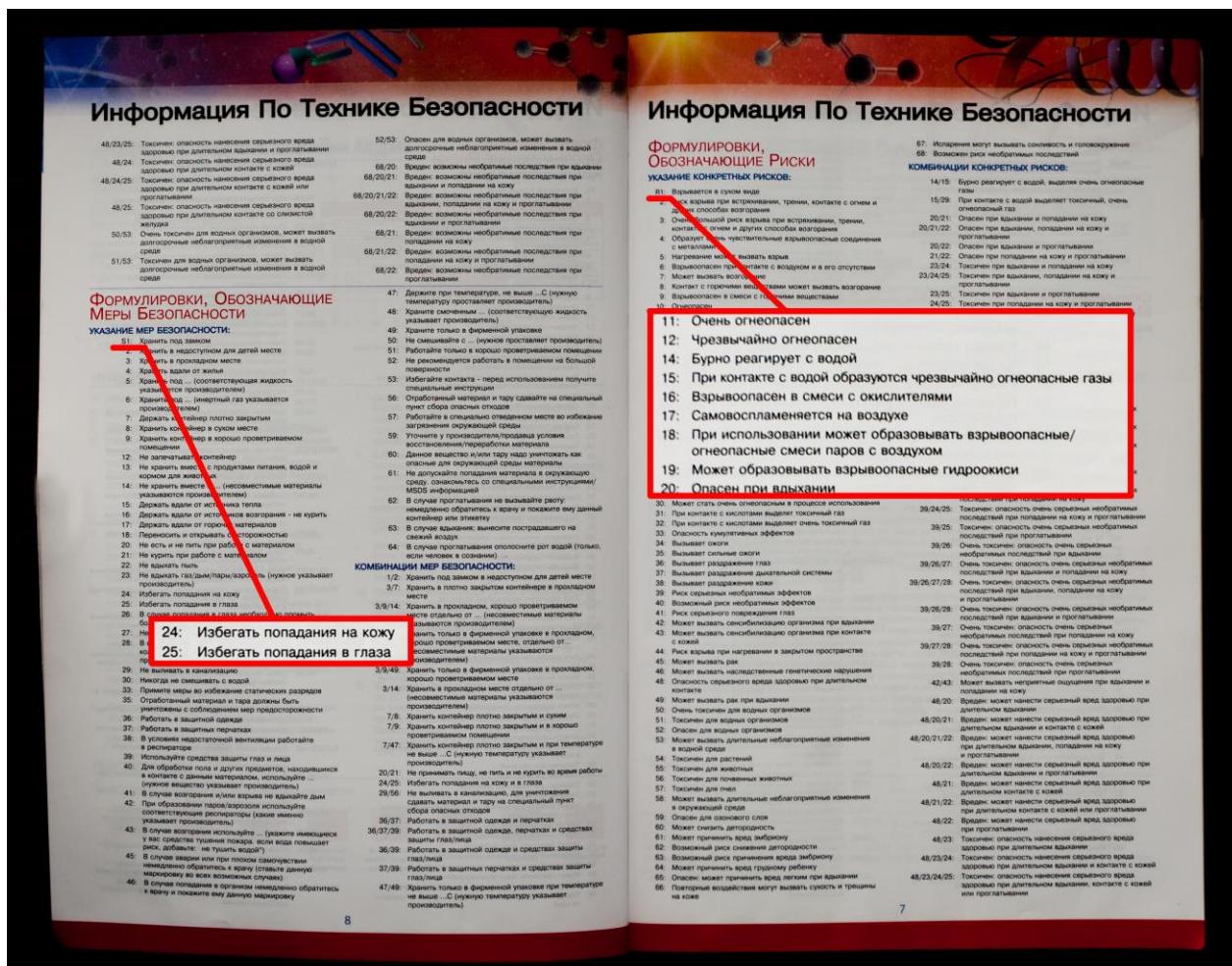


Рис. 4. Фрагменты страниц коммерческого каталога – справочника химических реагентов фирмы Aldrich, содержащих информацию по технике безопасности

C8H9N3O5  
C8H9N3O7  
C8H9O3P  
C8H10

2,4-Динитро-*N*-(2-гидроксиэтил)анилин **B5,429.**  
Урамидилуксусная кислота **M7,XVII,194.**  
Стирил- $\alpha$ -(*и*- $\beta$ )-фосфиновая кислота **П6,241 и Г2,15; П6,241.**  
1,2-Диметилиденциклогексен-4 **B5,673.** ◇ Диметилфульвен  
Б10,1,165. ◇ *о*- и *м*-Ксиол **В1,290 и И3,612.** ◇ Октадиин-1,5  
Т3,II,1041. ◇ Трицикло[5.4.1,0]октан **Ш2,96.** ◇ Этилбензол  
Б5,118; **Б6,127; Г1,426; Г3,108,128,129; Г4,278; К11,262,264,277;**  
**К12,67,68; К14,51; Л6,266; П5,44; П8,27; П11,307; П12,101,163;**  
**Р3,1,41; С8,30; Т3,II,1030; Х1,181.** ◇ 1-Этинилциклогексен-1  
Л14,97.

C8H10BrN

I-(1-Аминоэтил)-4-бромбензол **С6,II,525.** ◇ 2- и 4-Бром-*N,N*-ди-  
метиланилин **B5,464; X1,349 и А4,160; П16,154; X1,377.**

C8H10BrNO

5-Бром-2,4-диметил-3-ацетилпиррол **Ф3,116.** ◇ 5-Бром-4-метил-3-  
этилпиррол-2-альдегид **Ф3,115.**

Рис. 5. Фрагмент формульного указателя справочного издания  
И.М. Лернера и сотрудников с ссылками на синтез этилбензола

- K8. Кочешков К. А., Несмеянов А. Н. Синтетические методы в области металлоорганических соединений элементов III группы. Вып. 4. М — Л., Изд-во АН СССР, 1945.
- K9. Кочешков К. А. Синтетические методы в области металлоорганических соединений элементов IV группы. Вып. 5. М — Л., Изд-во АН СССР, 1947.
- K10. Кочешков К. А., Сколдинов А. Н. Синтетические методы в области металлоорганических соединений сурьмы и висмута. Вып. 8. М — Л., Изд-во АН СССР, 1947.
- K11. Кочешков К. А., Талалаева Т. В. Синтетические методы в области металлоорганических соединений лантана, натрия, калия, рубидия и цезия. Вып. 1, части I—V. М — Л. Изд-во АН СССР, 1949.**
- K12. Крещков А. П., Курбатов И. Н. Лабораторные работы по синтезу и анализу органических соединений. М., Изд-во Артиллерийской ордена Ленина Академии Красной Армии им. Ф. Э. Дзержинского, 1940.
- K13. Кульберг Л. М. Синтезы органических реагентов для неорганического анализа. М — Л., Госхимиздат, 1947.
- K14. Кухарский М., Линдеман Я., Мальчевский Я. и др. Лабораторные работы по химии и технологии полимерных материалов. М. Химия, 1986.

Рис. 6. Фрагмент указателя литературы справочного издания И.М. Лернера и сотрудников «Указатель препартивных синтезов органических соединений»

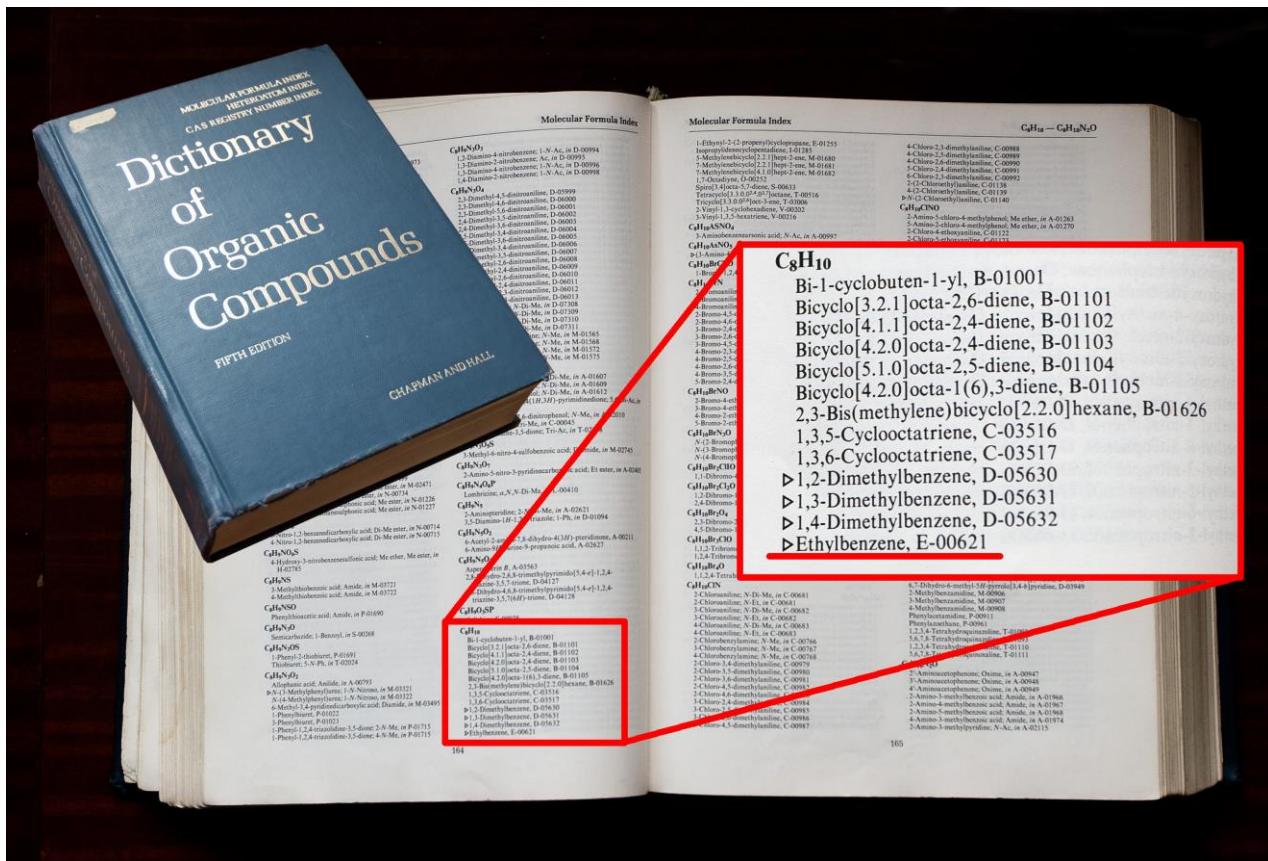


Рис. 7. Фрагмент формульного указателя «Dictionary of Organic Compounds»

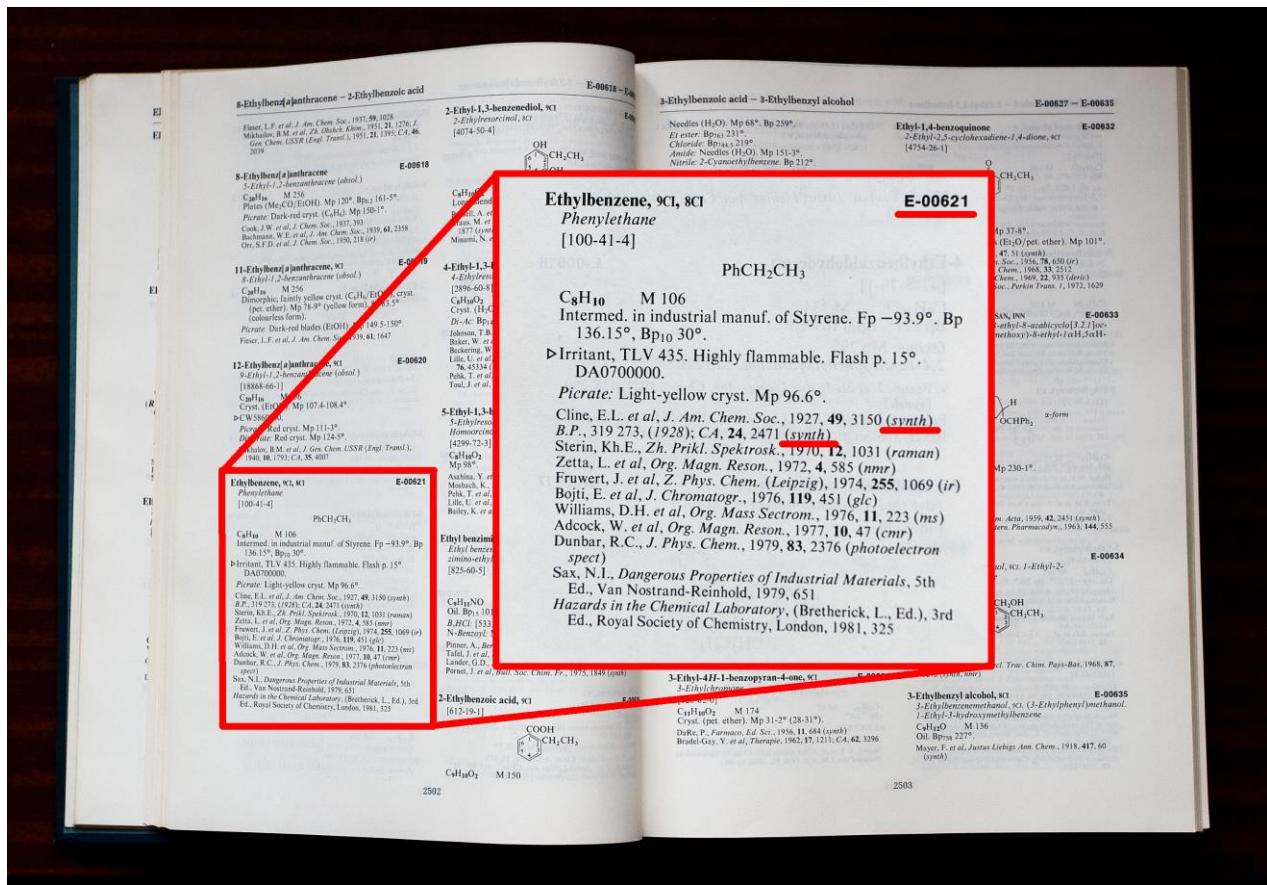


Рис. 8. Фрагмент страницы основного тома «Dictionary of Organic Compounds» со статьей об этилбензоле

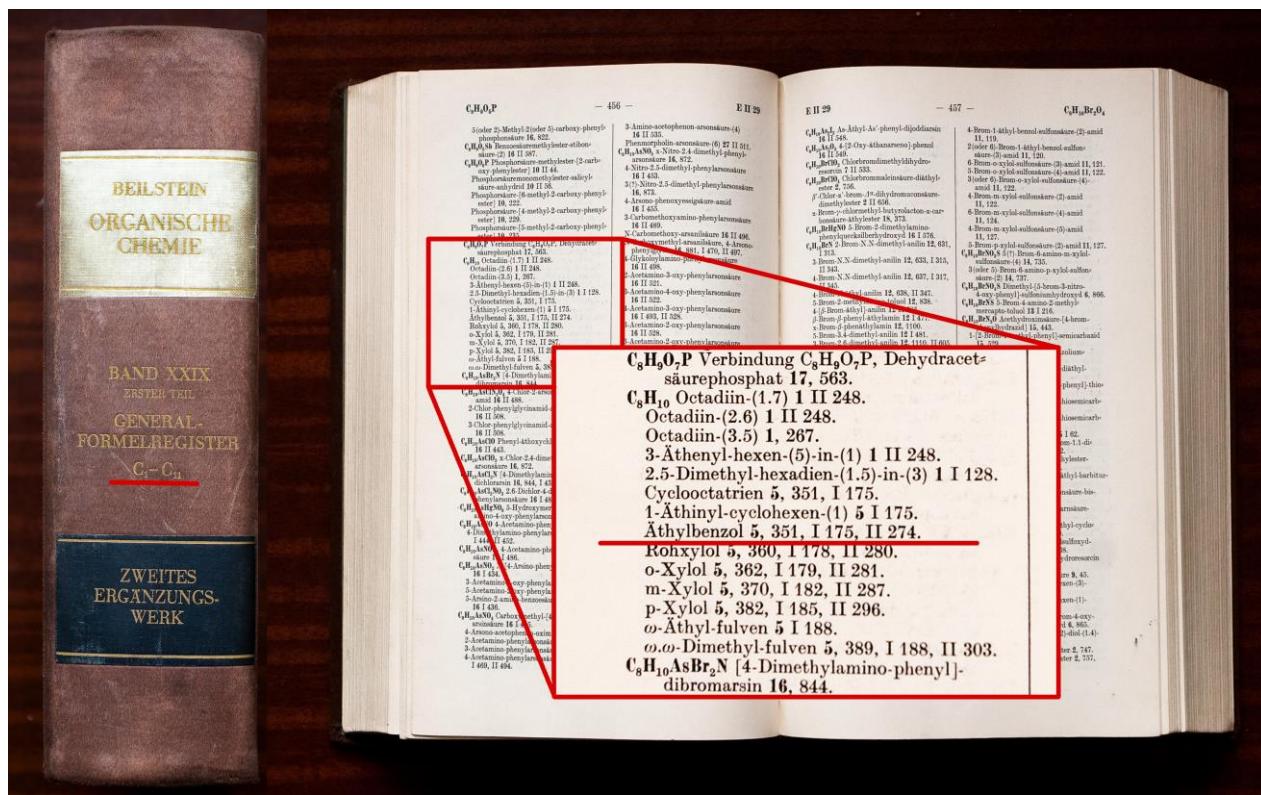


Рис. 9. Фрагмент формульного указателя  
«Справочника по органической химии» Бейльштейна

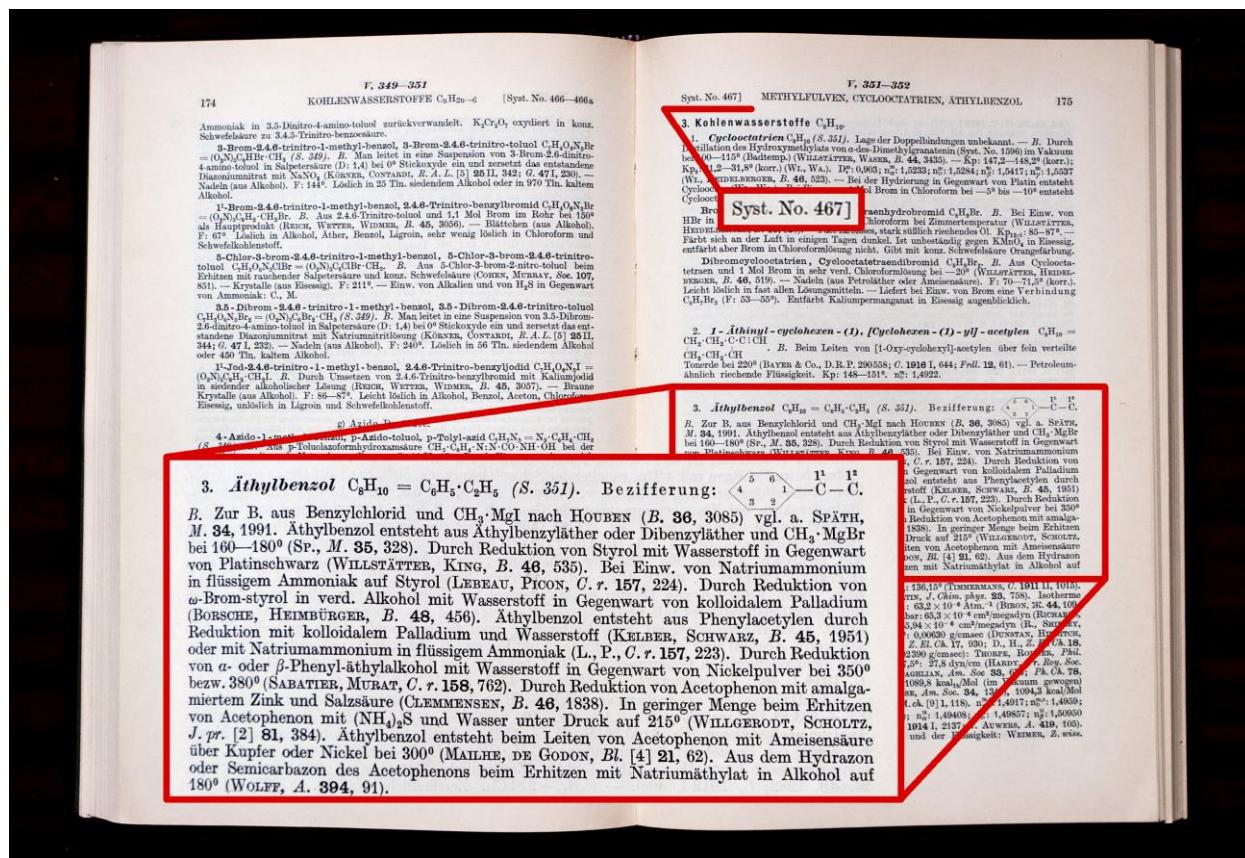


Рис. 10. Фрагмент страницы «Справочника по органической химии»

Бейльштейна со статьей, посвященной этилбензолу

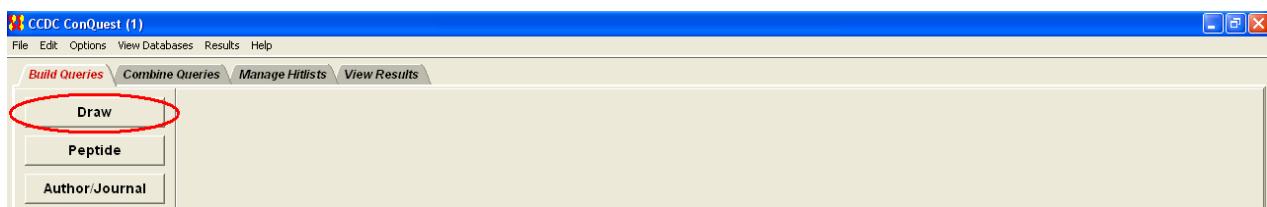


Рис. 11. Окно программы «CCDC ConQuest»

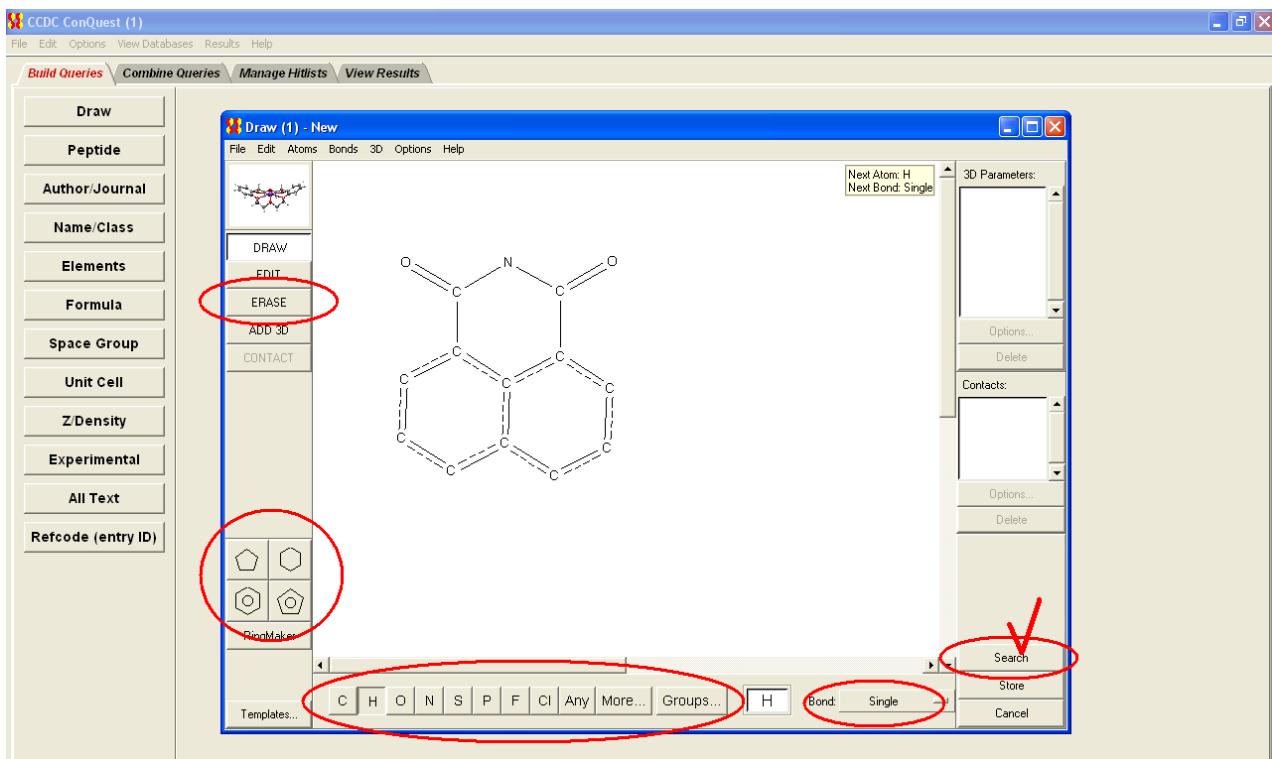


Рис. 12. Окно графического редактора в программе «CCDC ConQuest»

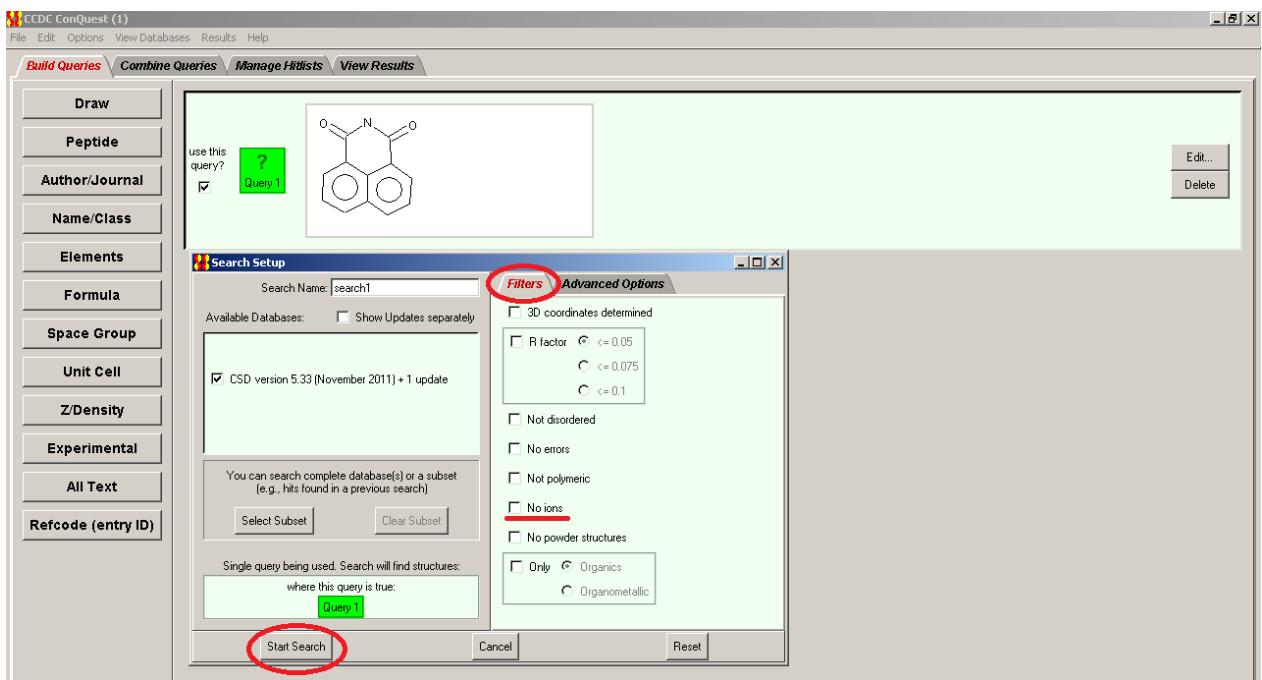


Рис. 13. Диалоговое окно в программе «CCDC ConQuest» с функцией ограничения поиска по различным критериям

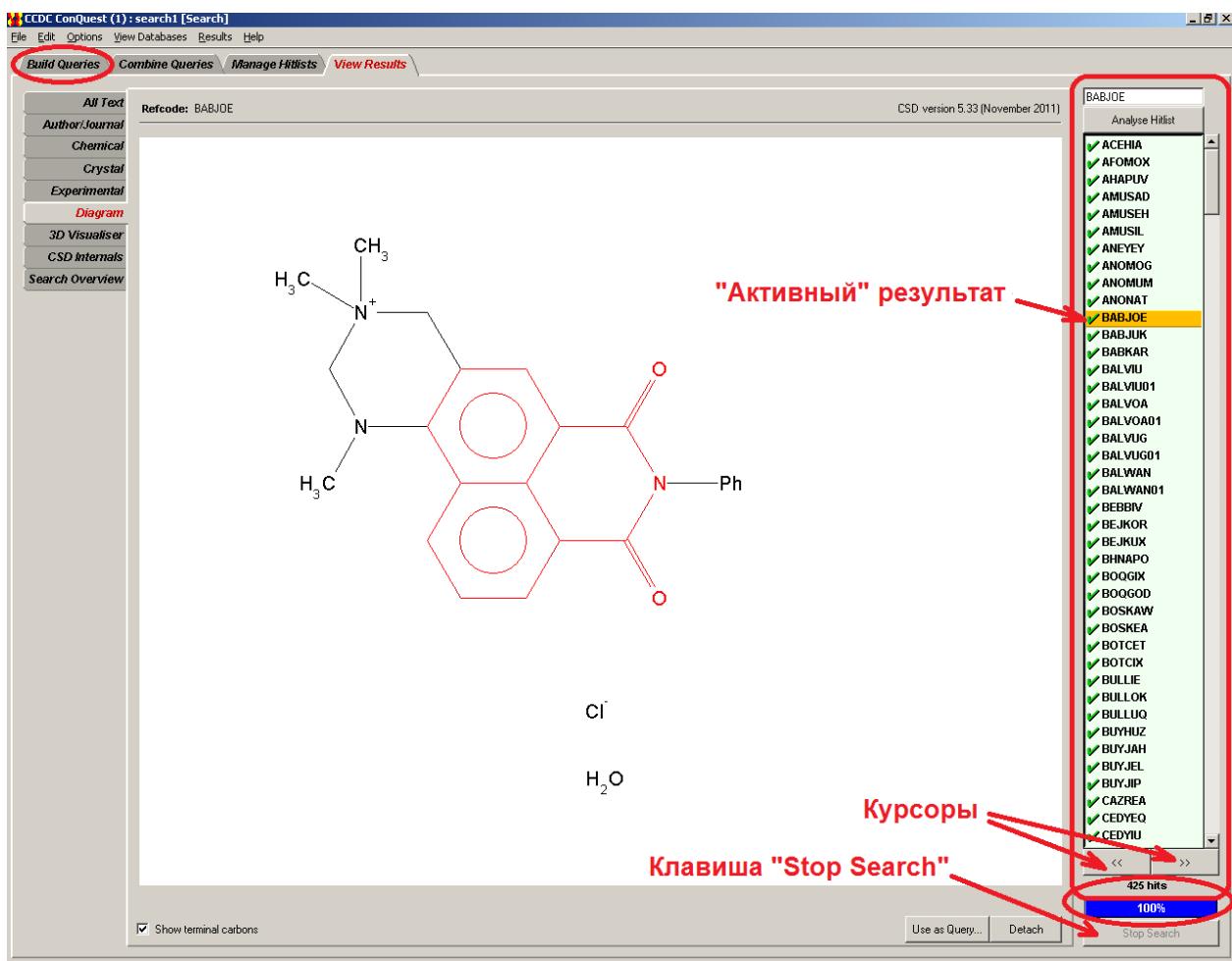


Рис. 14. Окно программы «CCDC ConQuest» с результатами поиска субструктур, содержащих искомый структурный фрагмент

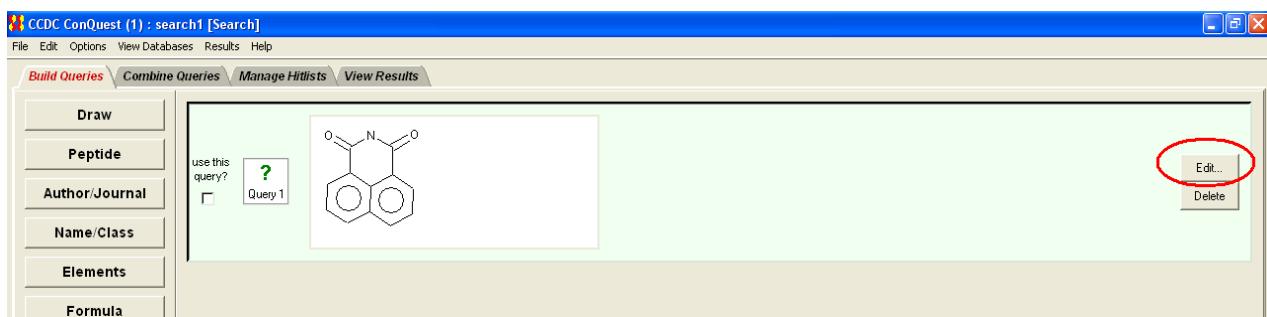


Рис. 15. Окно программы «CCDC ConQuest» с функцией редактирования или удаления изображенной структуры

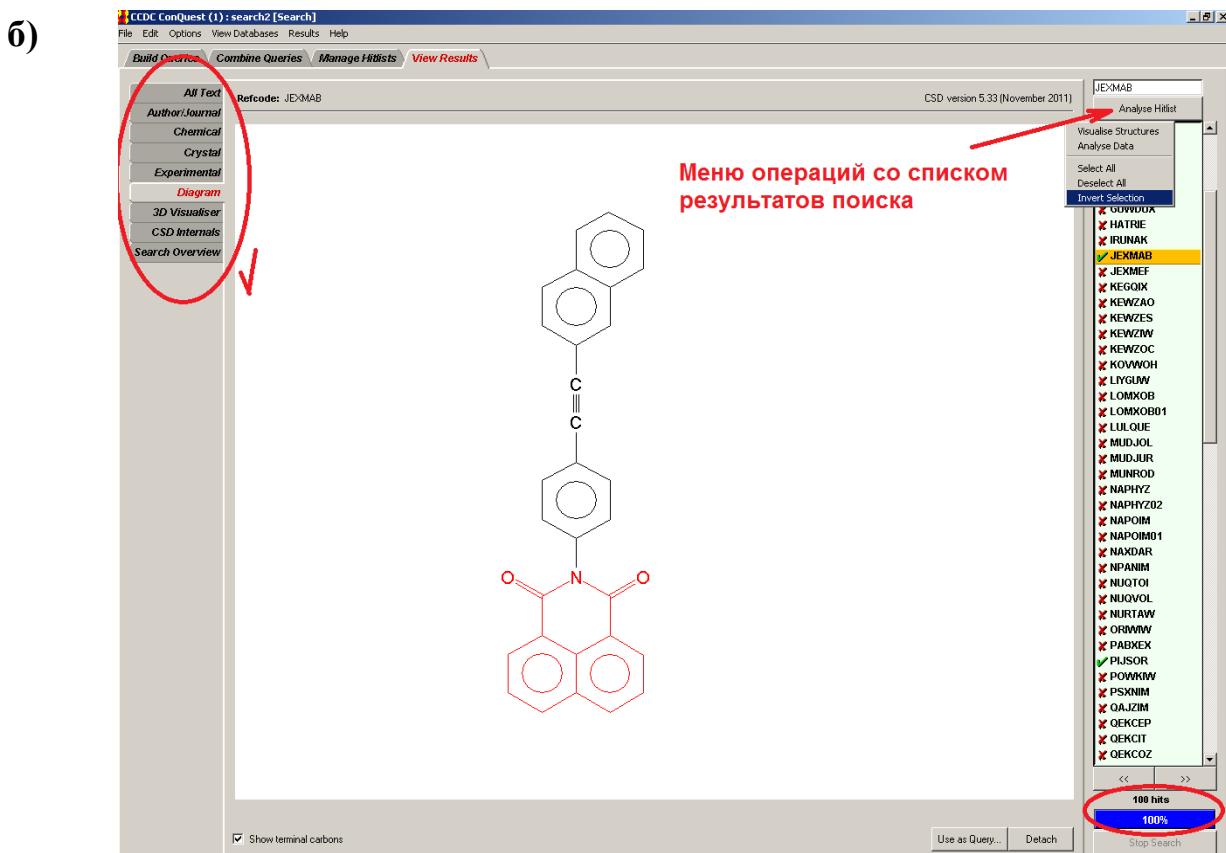
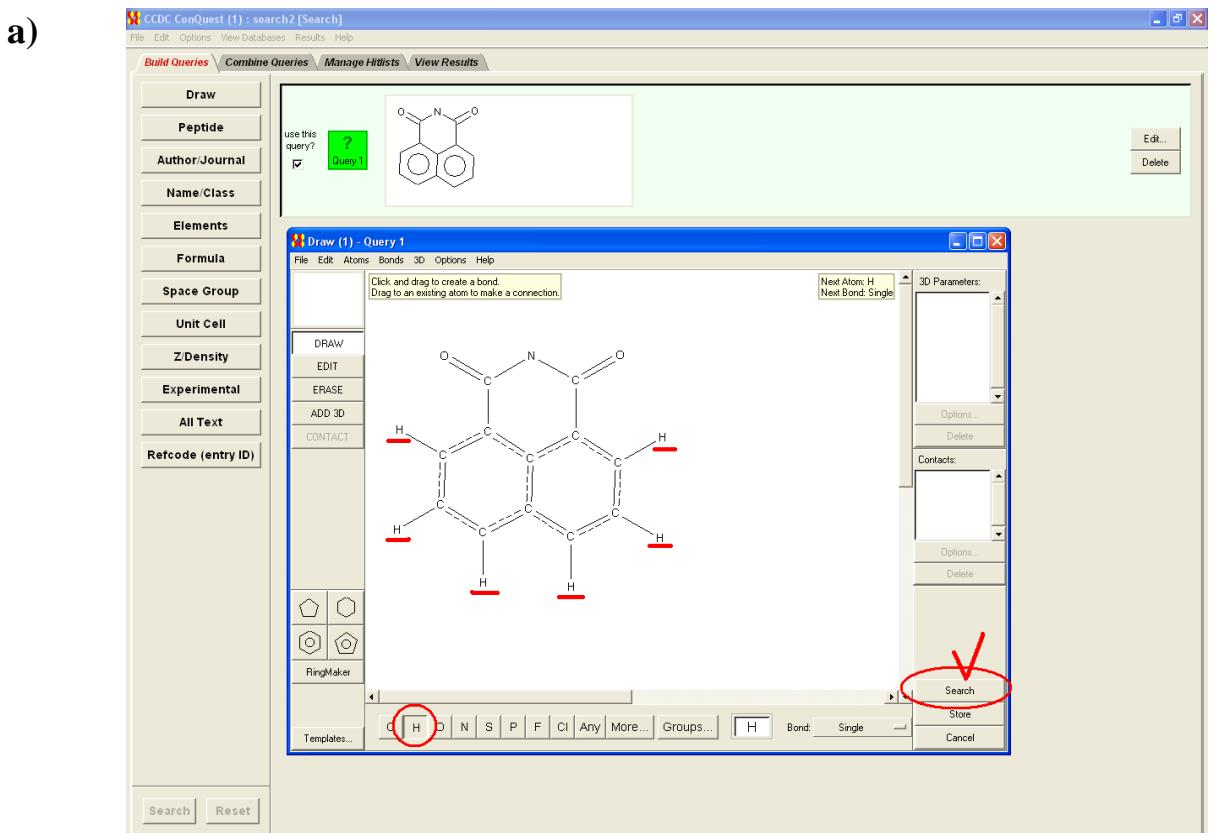


Рис. 16. Окна программы «CCDC ConQuest» с: а) вносимыми изменениями в структуре для нового поискового запроса, б) результатами нового поиска

**a)**

CCDC ConQuest (1) : search2 [Search]  
File Edit Options View Databases Results Help  
Build Queries Combine Queries Manage Hitlists View Results

All Text Refcode: JEXMAB CSD version 5.33 (November 2011)  
Author/Journal Author(s): T.L.Benanti, P.Saejung, D.Venkataraman  
Chemical Journal: Chem.Commun.  
Crystal Volume:  
Experimental Page: 692  
Diagram Year: 2007  
3D Visualiser Publication DOI: 10.1039/b610565c  
CSD Internals Deposition: CCDC 615875  
Search Overview Notes:  
Link to article via: CrossRef

JEXMAB Analyse Hitlist  
DEFQUA EHEBOI GASNOE GASNUK GEJHJUZ GUWDXU HATRIE IRUNAK JEXMAB JEXMEF KEGOIK KEWZAO KPAWTS

**b)**

CCDC ConQuest (1) : search3 [Search]  
File Edit Options View Databases Results Help  
Build Queries Combine Queries Manage Hitlists View Results

All Text Refcode: JEXMAB CSD version 5.33 (November 2011)  
Author/Journal  
Chemical  
Crystal  
Experimental  
Diagram  
3D Visualiser  
CSD Internals  
Search Overview

3D Visualiser  
Show substructure matches  
Right-click in visualiser for options menu  
Detach  
425 hits  
100% Stop Search

Кольца расположены в различных плоскостях

JEXMAB Analyse Hitlist  
HAXPOM HPPRF HIPPOL HZHAA HOFFEO HOFFED01 HJDRII HUNBRE IGORIS IFLUNAK ISAMBY ISELID IVANII IZDDEE JALWAT JAPXII JEWNWK JEMSHIE JEMSHB1 JEMSKOK JEXLII JEXLQO JEXLRI JEXMAB JEXMLI JEXMF JETZW KAJRUK KAJSAR KEGOIK KENQO KENJII KENJIB1 KENJIB2 KENWZAO KENWZES KENWZN KENWZOC KISPOT KISPOTY1 KISOAF

**c)**

CCDC ConQuest (1) : search2 [Search]  
File Edit Options View Databases Results Help  
Build Queries Combine Queries Manage Hitlists View Results

All Text Search: search2 Database(s): CSD version 5.33 (November 2011)  
Author/Journal CSD version 5.33 updates (Nov 2011)  
Chemical Restrict Info: No refcode restrictions applied  
Crystal Filter(s): None  
Experimental Advanced Options: None  
Diagram  
3D Visualiser  
CSD Internals  
Search Overview

Single query being used. Search will find structures that:  
have  
Query 1

JEXMAB Analyse Hitlist  
DEFQUA EHEBOI GASNOE GASNUK GEJHJUZ GUWDXU HATRIE IRUNAK JEXMAB JEXMEF

Рис. 17. Окна программы «CCDC ConQuest» с видом вкладок по просмотру результатов поиска

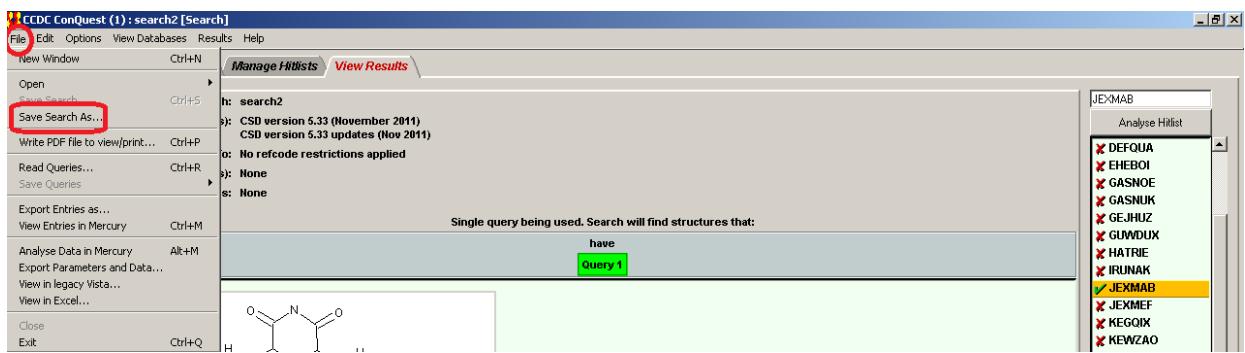


Рис. 18. Сохранение результатов поисковых запросов в файл в программе «CCDC ConQuest»

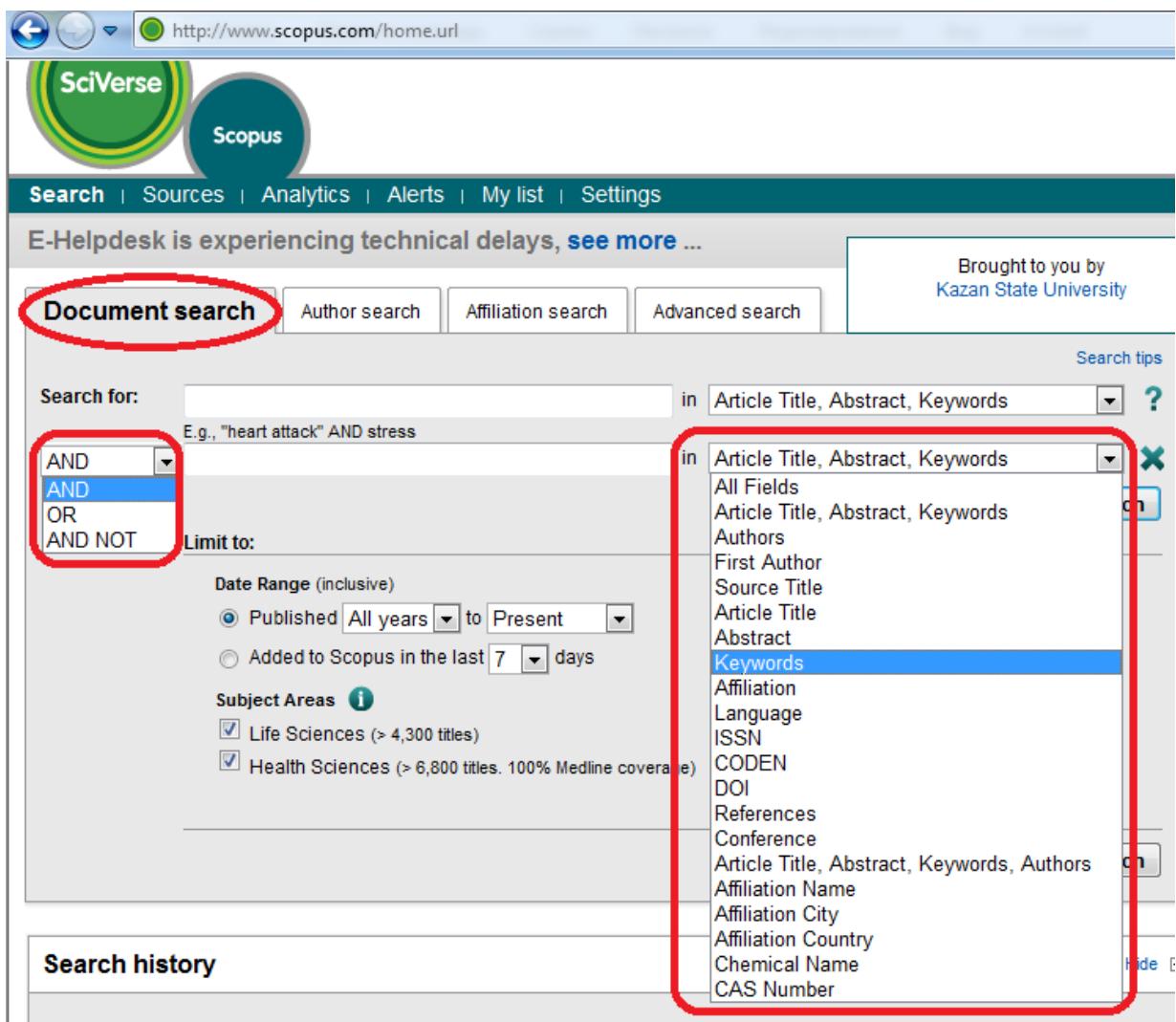


Рис. 19. Окно главной страницы базы данных Scopus с основными вкладками категорий поиска и набором элементов пользовательского интерфейса

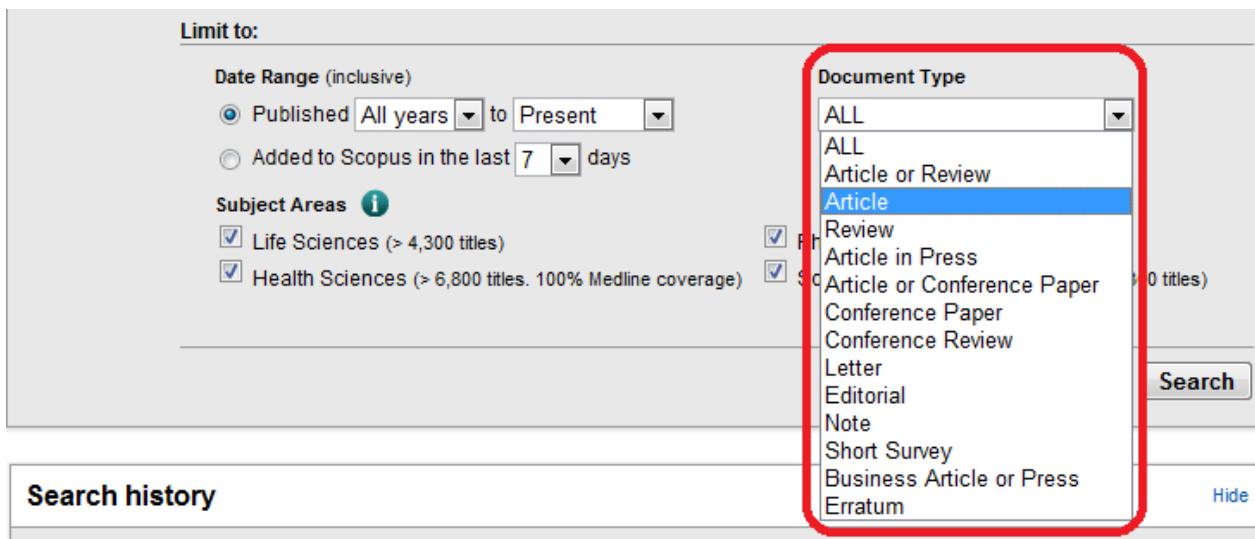


Рис. 20. Часть окна базы данных Scopus с функциями ограничения поисковых запросов по времени публикации, предметной области и типу документа

SciVerse

Scopus

Search | Sources | Analytics | Alerts | My list | Settings

E-Helpdesk is experiencing technical delays, [see more ...](#)

**Категории поиска**

Document search Author search Affiliation search Advanced search

Author : Benanti  
E.g., smith

Affiliation:  
E.g., university of toronto

Last Name : Benanti  
E.g., smith

Initials or First Name : T.L.  
E.g., j.l.

Search tips

Show exact matches only

Search

Limit to:

Subject Areas i

Life Sciences  Physical Sciences  
 Health Sciences  Social Sciences & Humanities

Search

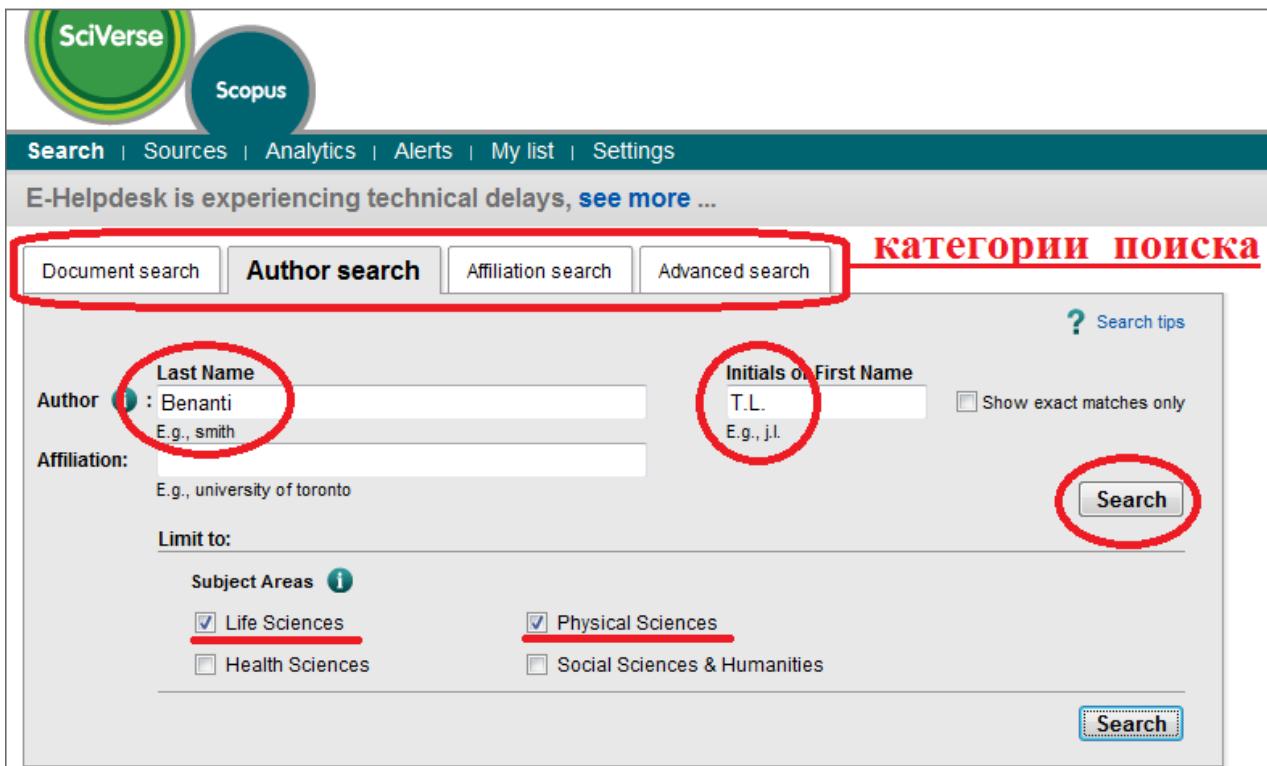


Рис. 21. Окно поискового запроса по автору в базе данных Scopus

## Make Author Selection

Author Last Name: Benanti Initials or First Name: T.L. Show exact matches only  
Affiliation: E.g., university of toronto

Subject Areas: Life Sciences, Physical Sciences Edit

Search

Refine results Limit to Exclude

Source Title:

- Applied Physics Letters (1) >
- Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters (1) >
- Chemical Communications (1) >** (1) > **1**  **Benanti, Travis L.**  Benanti, Travis
- Conference Record of the IEEE (1) >

Author results: 1 of 1

Authors	Documents	Subject Area	Affiliation	City	Country
Benanti, Travis L. Benanti, Travis	9 <a href="#">Show Last Title</a>	Biochemistry, Genetics and Molecular Biology; Chemistry; Materials Science; ...	Pennsylvania State University	State College	United States

With selected:  
 All [Show documents](#) | [View citation overview](#) | [Request to merge authors](#)  
 Page [Show documents](#) | [View citation overview](#) | [Request to merge authors](#)

Sort by: Document Count (Descending)

Display 20 results per page 1 of 1

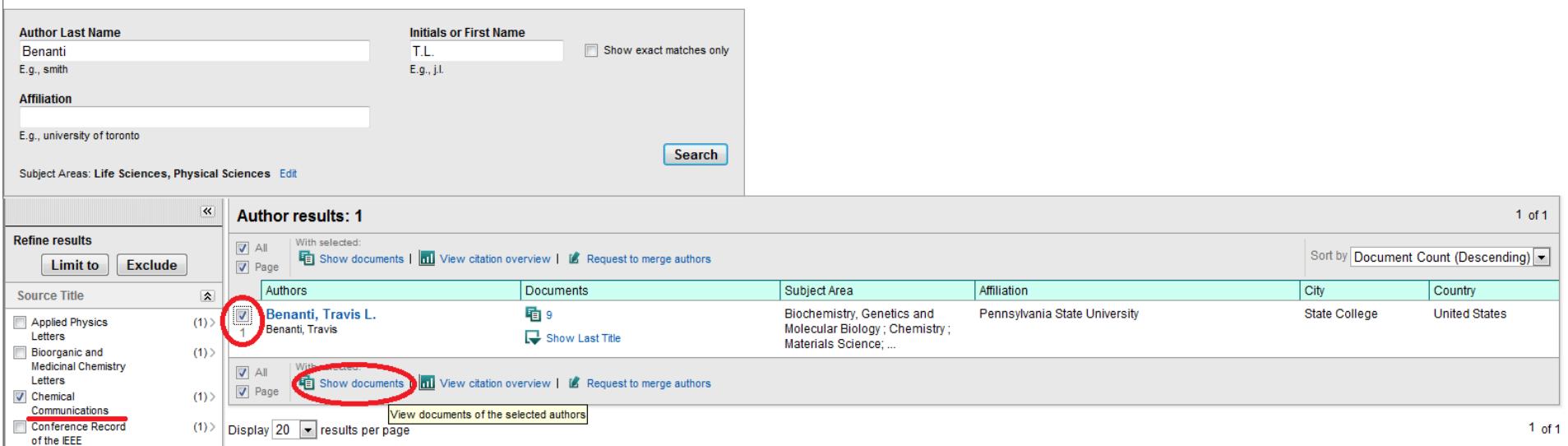


Рис. 22. Окно с результатами поискового запроса по автору в базе данных Scopus

Your query: AU-ID("Benanti, Travis L." 13410774400)

Analyze results | Edit | Save | Set alert | Set feed | View search history

View secondary documents | Go to results: 150 Web

**Document results: 9 | Show all abstracts**

Page: 1 of 1

Document title	Author(s)	Date	Source title	Cited by
Organic solar cells: An overview focusing on active layer morphology	Benanti, T.L., Venkataraman, D.	2006	Photosynthesis Research 87 (1), pp. 73-81	67
Segregated assemblies in bridged electron-rich and electron-poor π-conjugated moieties	Benanti, T.L., Saejueng, P., Venkataraman, D.	2007	Chemical Communications (7), pp. 692-694	16
Protocols for efficient postpolymerization functionalization of regioregular polythiophenes	Benanti, T.L., Kalaydjian, A., Venkataraman, D.	2008	Macromolecules 41 (22), pp. 8312-8315	30
Biaryl purine derivatives as potent antiproliferative agents: Inhibitors of cyclin dependent kinases. Part I	Trova, M.P., Barnes, K.D., Barford, C., Benanti, T., Bielaska, M., Burry, L., Lehman, J.M., (...), Friedrich, T.D.	2009	Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters 19 (23), pp. 6608-6612	5
Application of the AMP-S computer program to organic bulk heterojunction solar cells	Cuiffi, J., Benanti, T., Nam, W.J., Fonash, S.	2009	Conference Record of the IEEE Photovoltaic Specialists Conference, art. no. 5411381, pp. 001546-001551	0
Heterobiaryl purine derivatives as potent antiproliferative agents: Inhibitors of cyclin dependent kinases. Part II	Trova, M.P., Barnes, K.D., Alicea, L., Benanti, T., Bielaska, M., Bilotta, J., Bliss, B., (...), Friedrich, T.D.	2009	Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters 19 (23), pp. 6613-6617	4
Modeling of bulk and bilayer organic heterojunction solar cells	Cuiffi, J., Benanti, T., Nam, W.J., Fonash, S.	2010	Applied Physics Letters 96 (14), art. no. 143307	10
Incorporation of a light and carrier collection management nano-element array into superstrate a-Si:H solar cells	Jun Nam, W., Ji, L., Benanti, T.L., Varadan, V.V., Wagner, S., Wang, Q., Nemeth, W., (...), Fonash, S.J.	2011	Applied Physics Letters 99 (7), art. no. 073113	6
Effect of side chains on charge transfer in quarterthiophene-naphthalene diimide based donor-bridge-acceptor dyads	Bheemaraju, A., Pourmand, M., Yang, B., Surampudi, S.K., Benanti, T.L., Achermann, M., Barnes, M.D., Venkataraman, D.	2011	Journal of Macromolecular Science, Part A: Pure and Applied Chemistry 48 (12), pp. 988-993	0

Display 20 results per page

Page: 1 of 1

Рис. 23. Окно с результатами поискового запроса по автору в базе данных Scopus: список публикаций с полными библиографическими данными и числом цитирований

http://pubs.rsc.org/en/Content/ArticleLanding/2007/CC/b610565c

RSC Publishing Kazan State University RSC | ChemSpider

Journals Books Alerts More Help Full Text Enter your search

Home > Journals > Chemical Communications > Segregated assemblies I...

Chemical Communications Issue 7, 2007

More about this Journal Editorial Board Submit an Article Follow Journal RSS | Email | Twitter

Journal Home | RSC Journals

Communication Segregated assemblies in bridged electron-rich and electron-poor  $\pi$ -conjugated moieties

Travis L. Benanti, Pranorm Saejueng and D. Venkataraman  
Chem. Commun., 2007, 692-694  
DOI: 10.1039/B610565C  
Received 22 Jul 2006, Accepted 19 Oct 2006  
First published on the web 16 Nov 2006

Share | Email | Print | Facebook | Twitter

PDF Rich HTML Download Citation BioTex Go Request Permissions

**Supplementary Info**

Synthesis, crystallization procedures and characterization data for molecules 1? 6; calculated electrostatic potential surfaces of molecules 2? 6  
PDF (514K)

Crystal structure data  
TXT (150K)

**Articles By**

Travis L. Benanti  
Pranorm Saejueng  
D. Venkataraman Go

**Abstract** Cited by Related Content

We report a general strategy for the spontaneous segregation of electron-rich and electron-poor  $\pi$ -conjugated moieties using mutually phobic aliphatic fluorocarbon-hydrocarbon interactions.

Hydrocarbon  
Electron-rich Conjugated Molecule  
Fluorocarbon  
Electron-poor Conjugated Molecule

Segregated Assembly Through Mutually Phobic Side-Chain Interactions

Рис. 24. Интерфейс веб-страницы искомой статьи на сайте журнала «Chemical communications» (издательство Royal Society of Chemistry (RSC))

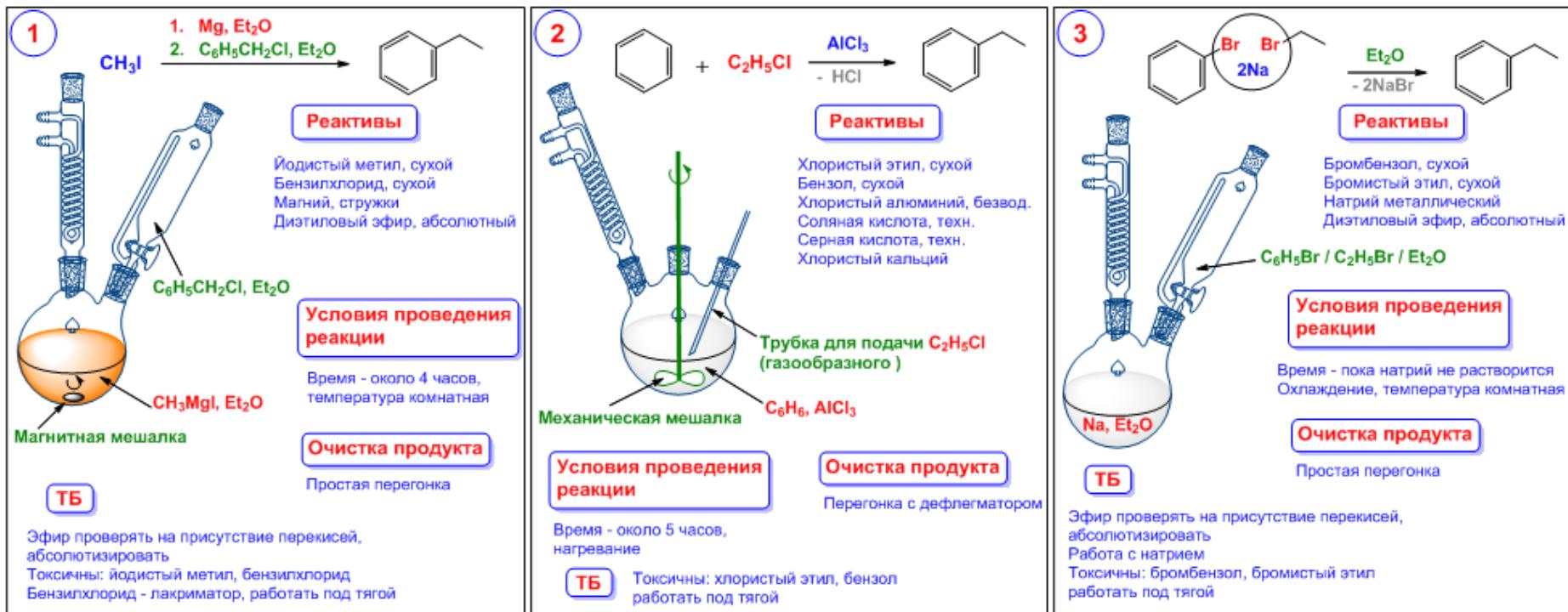


Рис. 25. Карточки для сравнительного анализа различных методик синтеза этилбензола\*

\* Составлены в соответствии с литературными источниками:

1. Houben J. Eine neue Synthese von Kohlenwasserstoffen mittels magnesiumorganischer Verbindungen // Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft. 1903. V. 36. №. 3. P. 3083–3086.
2. Препаративная органическая химия. Перевод с польского Шпанова В. В., Володиной В. С. / под ред. Н. С. Вульфсона. М. : Государственное научно-техническое издательство химической литературы, 1959. С. 302.
3. Tollens B., Fittig R. Ueber die Synthese der Kohlenwasserstoffe der Benzolreihe // Justus Liebigs Annalen der Chemie. 1864. V. 131. №. 3. P. 303–323.

**Казанский (Приволжский) федеральный университет**  
**Химический институт им. А.М. Бутлерова**

**КАФЕДРА ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ**

Специальность: 04.05.01 – Фундаментальная и прикладная химия

*Литературный синтез*

**СИНТЕЗ ЭТИЛБЕНЗОЛА**

**Работа завершена:**

" 30 " апреля 2012 г. \_\_\_\_\_ (Л. С. Косолапова)  
(подпись)

**Работа допущена к защите:**

Преподаватель  
" 30 " апреля 2012 г. \_\_\_\_\_ (М. В. Ефимов)  
(подпись)

Заведующий кафедрой,  
чл.-корр. РАН, профессор  
" 30 " апреля 2012 г.

\_\_\_\_\_ (И. С. Антипов)  
(подпись)

Казань – 2012

Рис. 26. Образец оформления титульного листа отчета о литературном синтезе