



**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ НАУКИ**

**Институт физической химии и электрохимии
им. А.Н. Фрумкина Российской академии наук
(ИФХЭ РАН)**

ПРИНЯТО

Ученым советом ИФХЭ РАН

Протокол № 6 от 22.09.2011 г.

Председатель Ученого совета
академик



А.Ю. Цивадзе

Рабочая программа дисциплины

Органический синтез

Специальность 02.00.03- Органическая химия

Москва

2012 год

1. Цели и задачи освоения дисциплины

Цели дисциплины Подготовить аспирантов и специалистов – химиков - органиков к научно-исследовательской деятельности, связанной с разработкой и применением методов современных методов органического синтеза, отвечающих требованиям «зеленой химии».

Задачи дисциплины: Создание представления об органическом синтезе, основанном на современных методах и его роли в органической химии и химической промышленности. Освоение теоретических основ органического синтеза и путей его использования химиками – органиками. Обучение навыкам экспериментальных исследований в области органического синтеза, методам планирования экспериментов и обработкой их результатов, формирование представлений об основных положениях теории планирования эксперимента, получение теоретических знаний и практических навыков по выполнению экспериментальных исследований рассмотренными методами.

2. Место дисциплины в структуре ООП

Данная дисциплина относится к группе специальных дисциплин отрасли науки и научной специальности ООП ППО (в соответствии с Федеральными государственными требованиями (ФГТ)).

Настоящая дисциплина «Органический синтез» - модуль основной образовательной программы послевузовского профессионального образования (ООП ППО) по специальности 02.00.03- органическая химия - дисциплина по выбору аспиранта.

Обучающийся по данной дисциплине должен иметь фундаментальные представления об органическом синтезе, его видах, механизмах органических реакций, практических методах и путях применения. Для обучения по данной дисциплине необходимо высшее образование с освоением курса по органической химии в объеме для химических специальностей.

3 Требования к результатам освоения дисциплины

В рамках данной дисциплины углубляются и развиваются следующие компетенции:

а) общекультурные компетенции: способность к самостоятельному освоению новых методов органической химии, к изменению научного и научно-производственного профиля своей профессиональной деятельности;

способность самостоятельно приобретать и использовать в практической деятельности новые знания и умения; способность к проведению самостоятельной научно-исследовательской работы;

б) профессиональные компетенции: способность выбирать оптимальные решения при выборе методов синтеза, оптимизации условий проведения реакций; способность систематизировать и обобщать как уже имеющуюся в литературе, так и самостоятельно полученную в ходе исследований информацию; способность разрабатывать теоретические модели, позволяющие объяснять наблюдаемые результаты процессов и предсказывать пути их оптимизации; способность проводить анализ, синтез и оптимизацию процессов; способность проводить структурные, механистические и другие физико-химические исследования проводимых реакций с использованием современных физико-химических методов и оборудования, способность к самостоятельному освоению новых методов органической химии, к изменению научного и научно-производственного профиля своей профессиональной деятельности; способность самостоятельно приобретать и использовать в практической деятельности новые знания и умения; способность к проведению самостоятельной научно-исследовательской работы.

4. Структура и содержание дисциплины

Общая трудоемкость дисциплины составляет 3 зачетные единицы 108 часов.

4.1 Структура дисциплины

№ п/п	Наименование дисциплины	Объем учебной работы (в часах)						Вид итогового контроля	
		Всего	Всего аудит.	Из аудиторных					Сам. работа
				Лекц.	Лаб.	Прак.	КСР.		
1	органический синтез	108	82	10	72			26	зачет

4.2 Содержание дисциплины

4.2.1 Разделы дисциплины и виды занятий

№ п/п	Раздел Дисциплины	Виды учебной работы, и трудоемкость (в часах)				Самостоятельная работа
		Лек.	Лаб.	Пр.	КСР	
1	Основные понятия	1				1
2	Ретросинтетический анализ	1				5
3	Использование катализа в органическом синтезе	3	30			8
4	Планирование синтеза соединений с хиральными центрами	3	30			8
5	Защитные группы в синтезе	1	12			2
6	Примеры синтеза природных соединений	1				2

4.2.2 Содержание разделов дисциплины

№ п/п	Наименование раздела дисциплины	Содержание раздела (темы)	Форма проведения занятий
1	Основные понятия	1. Цели органического синтеза. Выбор оптимального пути синтеза органического соединения. 2. Хемоселективность реагента. Реакции региоселективные и региоспецифичные. Стереоселективные и стереоспецифичные реакции. 3. Классификация реагентов и реакций. 4. Однореакторные синтезы, «домино»-реакции, темплантный синтез, изогипсические и неизогипсические, параллельные и последовательные реакции, молекулярный дизайн.	Лекции.
2	Ретросинтетический анализ.	1. Целевая молекула, трансформ, синтон, ретрон. 2. Ретросинтетический анализ как эвристический подход к поиску пути синтеза данного соединения. 3. Типы стратегий в ретросинтетическом анализе. Стратегии, базирующиеся на	Лекции, семинары

		трансформах, на ретронах, на функциональных группах; топологические и стереохимические стратегии.	
3	Использование катализа в органическом синтезе	<p>1. Общий механизм каталитического цикла. Каталитически-активные комплексы металлов.</p> <p>2. Примеры механизмов реакций, катализируемых комплексами металлов: гидрирование, гидрокарбонилирование, карбонилирование; окисление и метатезис олефинов, изомеризация, олигомеризация и полимеризация олефинов.</p> <p>3. Многоэлектронные процессы и катализ кластерами.</p> <p>4. Примеры наиболее важных реакций. Типичные реакции кросс-сочетания. Каталитическое образование связей углерод-гетероатом. Вакер-процесс. Гидроформилирование алкенов.</p>	Лекции, семинары.
4	Планирование синтеза соединений с хиральными центрами	<p>1. Абсолютная и относительная конфигурация. Прохиральность: энантиотопные и диастереотопные атомы. Стереоселективность и стереоспецифичность реакции. Энантио- и диастереоселективные реакции.</p> <p>2. Расщепление путем кинетического асимметрического превращения.</p> <p>3. Использование хиральных катализаторов. Органический и металлокомплексный асимметрический катализ.</p> <p>4. Малые хиральные органические молекулы как катализаторы асимметрического синтеза.</p> <p>5. Примеры органокатализаторов.</p>	Лекции, семинары.
	Защитные группы в синтезе	<p>1. Защита С-Н-связей в алкинах, ее применение в синтезах ди- и полиинов.</p> <p>2. Защита спиртовой НО-группы.</p> <p>3. Защита карбонильной группы в альдегидах и кетонах: циклические ацетали и тиоацетали.</p> <p>4. Защита карбоксильной группы: бензиловые и п-метоксибензиловые эфиры.</p> <p>5. Защита аминогруппы.</p> <p>6. Защита тиольной группы</p> <p>7. Понятие о фотоудаляемых защитных группах на примере 1-(2-нитрофенил)этандиола-1,2.</p>	Лекции, семинары

		8. Условия введения и удаления защитных групп, устойчивость их к действию различных реагентов. Стратегия использования защитных групп: принципы ортогональной стабильности и модулированной лабильности.	
	Примеры синтеза природных соединений	Аскорбиновая кислота (витамин С), биотин, β -транс-бергмотен, гелминтоспораль, лейкотриен А1, метиленомицин А, пентален, прогестерон, простагландины F2a и E2, сиренин, спартеин, таксол, тестостерон, тропинон, Е,Е-фарнезол, феноксиметилпенициллин, цедрол, эстрон.	Лекции, семинары

5. Образовательные технологии

1. Активные образовательные технологии: лекции, семинары и практические работы.
2. Сопровождение лекций визуальным материалов в виде слайдов, подготовленных с использованием современных компьютерных технологий (программный пакет презентаций Microsoft Office Powerpoint), проецируемых на экран с помощью видеопроектора, а компьютерных моделей органических соединений и их спектров.
3. Проведение практических работ в научной лаборатории, участие обучаемых в научной работе и выполнении исследовательских проектов.
4. Использование специального программного обеспечения и интернет-ресурсов для обучения в ходе практических и самостоятельных работ.

6. Учебно-методическое обеспечение самостоятельной работы аспирантов. Оценочные средства для текущего контроля успеваемости, промежуточной аттестации по итогам освоения дисциплины.

Виды самостоятельной работы: в домашних условиях, в читальном зале библиотеки, на компьютерах с доступом к базам данных и ресурсам Интернет, в лабораториях с доступом к лабораторному оборудованию и приборам.

Самостоятельная работа подкрепляется учебно-методическим и информационным обеспечением, включающим учебники, учебно-методические пособия, конспекты лекций, учебное и научное программное обеспечение, ресурсы Интернет.

Форма контроля знаний – зачет в конце курса, включающий теоретические вопросы и задачу.

Контрольные вопросы к зачету:

Основные понятия.

Цели органического синтеза. Выбор оптимального пути синтеза органического соединения: количество стадий, доступность реагентов, однозначность протекания реакций и другие факторы, влияющие на этот выбор. Хемоселективность реагента. Реакции региоселективные и региоспецифичные. Стереоселективные (реагентоселективные, продуктоселективные) и стереоспецифичные реакции. Понятие о скрытой функциональной группе и синтетическом эквиваленте реагента.

Классификация реагентов и реакций. Электрофильные, нуклеофильные, радикальные и перициклические реакции. Промежуточные частицы: карбокатионы, карбанионы, радикалы, ион-радикалы, карбены, нитрены, арены. Однореакторные синтезы, «домино»-реакции, темплатный синтез, изогипсические и неизогипсические, параллельные и последовательные реакции, молекулярный дизайн.

Ретросинтетический анализ.

Целевая молекула, трансформ, синтон, ретрон. Типы трансформов: расчленение, сочленение, введение функциональной группы, замена одной функциональной группы на другую, перегруппировка. Ретроны частичные и полные. Соответствие синтонов и реагентов.

Ретросинтетический анализ как эвристический подход к поиску пути синтеза данного соединения. Два варианта задачи: поиск пути синтеза, когда исходное вещество задано и когда известно лишь целевое соединение. Понятие о формализованном подходе к выбору расчленения на основании различного старшинства связей в молекуле. Синтез линейный и конвергентный. Дерево синтеза на примере ретросинтетического анализа валеранона.

Уменьшение молекулярной сложности как основная стратегическая линия ретросинтетического анализа. Принцип "малых укусов". Тактические приемы, помогающие в планировании синтеза: узнавание доступных исходных соединений в частях молекулы, учет симметрии, вспомогательные ключи.

Основные этапы ретросинтетического анализа: превращение функциональных групп; определение типов ретронов, содержащихся в молекуле; выбор первичного расчленения; проведение необходимых расчленений в соответствии с типом ретрона; применение тактики введения функциональной группы.

Типы стратегий в ретросинтетическом анализе. Стратегии, базирующиеся на трансформах, на ретронах, на функциональных группах; топологические и стереохимические стратегии.

Использование катализа в органическом синтезе.

Основные особенности и значение явлений катализа, его сущность; роль катализа в становлении и развитии современной промышленности.

Общий механизм каталитического цикла. Каталитически-активные комплексы металлов. Элементарные стадии металлокомплексного катализа: диссоциация, присоединение и замещение лигандов, перенос электрона, внедрение по связи металл-лиганд, элиминирование, диссоциативное присоединение. Примеры механизмов реакций, катализируемых комплексами металлов: гидрирование, гидрокарбонилирование, карбонилирование; окисление и метатезис олефинов, изомеризация, олигомеризация и полимеризация олефинов. Катализаторы Циглера—Натта. Многоэлектронные процессы и катализ кластерами. Типичные реакции кросс-сочетания: реакция Хека, Сузуки, Соногаширы, механизмы и использование. Реакции цианирования арилгалогенидов. Механизм и способы проведения.

Каталитическое образование связей углерод-гетероатом: аминирование, сульфидегалогенирование. Каталитическое окисление спиртов и тиолов. Вакер-процесс. Гидроформилирование алкенов.

Планирование синтеза соединений с хиральными центрами.

Абсолютная и относительная конфигурация. Прохиральность: энантиотопные и диастереотопные атомы. Стереоселективность и стереоспецифичность реакции. Энантио- и диастереоселективные реакции. Расщепление путем кинетического асимметрического превращения. Кинетический метод расщепления. Частичный и абсолютный асимметрический синтез. Частичный и абсолютный катализ и деструкция. Возникновение первичной асимметрии. Критерии чистоты оптического изомера.

Использование хиральных катализаторов. Органический и металлокомплексный асимметрический катализ. Хиральные лиганды в металлокомплексном катализе. Малые хиральные органические молекулы как катализаторы асимметрического синтеза. Влияние структуры органокатализаторов на регио-, стерео- и энантиоселективность внутримолекулярных и межмолекулярных асимметрических реакций. Примеры органокатализаторов. Хиральные основания (спартеин). Хиральные кислоты (аминокислоты). Асимметрическая альдольная реакция: енаминный катализ и основные типы органокатализаторов альдольной реакции.

Два варианта задачи синтеза соединений с заданным стереосоотношением хиральных центров: создание требуемой относительной конфигурации хиральных центров и получение энантиомерно чистых соединений. Использование ферментов для проведения стереоселективных реакций (на примере восстановления β -кетозэфиров в присутствии дрожжей).

Асимметрическая индукция: хиральные гидроборирующие реагенты, литирование в присутствии (-)-спартеина. Понятие о хиронном подходе.

Использование стереоконтроля реакций Михаэля и Дильса-Альдера. Диастереоселективное восстановление кетона Виланда-Мишера в различных условиях (боргидрид натрия, литий в жидком аммиаке, водород) как пример управления стереохимией процесса.

Стереоселективность атаки реагентом "мискообразных" молекул типа цис-декалина: синтез а-копаена (Хичкок) и аромадендрена (Бючи).

Использование стереохимических особенностей шестичленного карбоцикла в синтезах ювабиона и ликорана.

Предсказание преимущественного направления атаки нуклеофила по карбонильной группе, соседней с хиральным центром. Правило Крама и правило хелатирования по Краму.

Защитные группы в синтезе.

Защита С-Н-связей в алкинах, ее применение в синтезах ди- и полиинов (Глазер, Кадьо-Ходкевич). Синтезы на основе 3-бромпропиоловой кислоты.

Защита спиртовой НО-группы. Защитные группы: бензильная, п-метоксибензильная, тритильная, ди(п-метокси)тритильная, триметилсилильная, трет-бутилдиметилсилильная, тетрагидропиранильная, 4-метокси-5,6-дигидропиранильная, 3-бензоилпропионильная.

Защита НО-группы в гликолях: изопропилиденовая, бензилиденовая, этилиденовая защитные группы. Циклические карбонаты.

Защита НО-группы в фенолах: метиловые, трет-бутиловые, тетрагидропираниловые, фенацетиловые, триметилсилиловые эфиры фенолов. Метилendiокси-защитная группа для двухатомных фенолов.

Защита карбонильной группы в альдегидах и кетонах: циклические ацетали и тиоацетали. Селективная защита одной из неравноценных карбонильных групп в молекуле.

Защита карбоксильной группы: бензиловые и п-метоксибензиловые эфиры.

Защита аминогруппы. Защитные группы: ацетильная, фталоильная, сукциноильная, бензилоксикарбонильная, трет-бутилоксикарбонильная (БОК). Применение бензолсульфохлорида и бензальдегида для защиты аминогруппы и ее модификации.

Защита тиольной группы (бензильная, п-метоксибензильная).

Понятие о фотоудаляемых защитных группах на примере 1-(2-нитрофенил)этандиола-1,2.

Условия введения и удаления защитных групп, устойчивость их к действию различных реагентов (кислот, оснований, окислителей, восстановителей и др.). Стратегия использования защитных групп: принципы ортогональной стабильности и модулированной лабильности.

Примеры синтеза природных соединений.

Аскорбиновая кислота (витамин С), биотин, β-транс-бергамотен, гельминтоспораль, лейкотриен А₁, метиленомицин А, пентален, прогестерон,

простагландины F2a и E2, сиренин, спартеин, таксол, тестостерон, тропинон, E,E-фарнезол, феноксиметилпенициллин, цедрол, эстрон.

7. Учебно-методическое и информационное обеспечение дисциплины

а) основная литература:

1. К.Бюлер, Д.Пирсон, Органические синтезы, ч.1 и 2, М., Мир,1973.
2. R.K.Mackie, D.M.Smith, R.A.Aitken, Guidebook to Organic Synthesis, 3rd Ed., Prentice Hall, Harlow, England, 1999.
3. Маки Р., Смит Д. Путеводитель по органическому синтезу. М.: Мир, 1985. 352 с.
4. Бочков А. Ф., Смит В. А. Органический синтез. М.: Наука, 1987. 304 с.
5. Michael B.Smith, Organic Synthesis / McGraw-Hill, Inc., N.-Y., 1994; 2nd Ed., McGraw-Hill, New-York, 2002.
6. Защитные группы в органической химии, ред. Дж.МакОми, М., Мир, 1976.
7. T.W.Green,P.G.M.Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 2nd Ed., Wiley, New-York., 1991; P.G.M.Wuts, T.W.Green, Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd Ed., Wiley, New-York, 1999.
8. E.J.Corey, X.Cheng, The Logic of Chemical Synthesis / Wiley, N.-Y., 1989.
9. Т.-Л.Но, Tactics of Organic Synthesis / Wiley, N.-Y., 1994.
10. I.Fleming, Frontier Orbitals and Organic Chemical Reactions, Wiley, London, 1976.
11. Мандельштам Т. В. Стратегия и тактика органического синтеза. Л.: Издво Ленингр. ун-та, 1989. 210 с.
12. Larock, R.C., Comprehensive Organic Transformations: A Guide To Functional Group Preparations, VCH, New York, 1989.
13. E. Negishi (Ed.), Handbook of Organopalladium Chemistry for Organic Synthesis, Wiley & Sons, New York, 2002.
14. G. V. Smith, F. Notheisz, Heterogeneous Catalysis in Organic Chemistry, Elsevier, 2000.
15. Дж. Марч. Органическая химия. Москва, Мир, 1987.
16. Джемилев У.М. Металлокомплексный катализ в органическом синтезе. М.: Химия. 1999.
17. Ф. Хартли. Закрепленные металлокомплексы – новое поколение катализаторов. М.: Мир, 1989, 358 с.
18. К. Танабе. Катализаторы и каталитические процессы. М.: Мир, 1993, 172 с.
19. Søren Bertelsen, Karl Anker Jørgensen. Organocatalysis - after the gold rush. *Chemical Society. Review*, 2009, 38, pp. 2178–2189.
20. Benjamin List. Organocatalysis. *Chemical Reviews*. 2007, v. 107, № 12, pp. 5413–5883.

б) дополнительная литература:

1. S.Warren, Organic Synthesis: The Disconnection Approach /Wiley, Chichester, 1983.
2. S.Warren, Workbook for Organic Synthesis: The Disconnection Approach / Wiley, Chichester, 1982.
3. Francisco Alonso, Irina P. Beletskaya, Miguel Yus. Non-Conventional Methodologies for the Transition-Metal Catalysed Carbon-Carbon Coupling: A Critical Overview. Part 1: The Heck Reaction. *Chemical Reviews*, 2002, v. 102, №11, p. 4009.
4. I.P. Beletskaya, A.V. Cheprakov. *Coord. Chem. Rev.*, 2004, 248, 2337.
5. И.П. Белецкая, Л.М. Кустов. *Успехи химии*, 2010, 79, 493.
6. О.В. Мальцев, И.П. Белецкая, С.Г. Злотин. *Успехи химии*, 2011, 80, 1119.
7. A.D. Averin, A.N. Uglov, A. Lemeune, R. Guilard, I.P. Beletskaya. In *Heterocyclic Complexes: Synthesis, Properties, Applications*. (Eds K. Nylund, P. Johansson). Nova Sci. Publ., Hauppauge, NY, 2010
8. I.P. Beletskaya, V. P. Ananikov. *Chemical Reviews* 2011, 111, 1596-1636.
9. Beletskaya, I.; Tyurin, V., Recyclable Nanostructured Catalytic Systems in Modern Environmentally Friendly Organic Synthesis. *Molecules* 2010, 15 (7), 4792-4814.
10. I.P. Beletskaya, V. P. Ananikov. "The Formation of Csp²-S and Csp²-Se Bonds by Substitution and Addition Reactions Catalyzed by Transition Metal Complexes" in "Catalyzed Carbon-Heteroatom Bond Formation", A.K. Yudin (Ed.), WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, 2011, 523 с.
11. I.P. Beletskaya, V.S Tyurin, A. Uglov, C. Stern, R. Guilard. Survey of synthetic routes for synthesis and substitution in porphyrins. In "The Handbook of Porphyrin Science" K. Kadish K.M. Smith K.M. Guilard R. (Eds.) Academic Press, San Diego, 2012, 2000 с.

в) программное обеспечение и Интернет-ресурсы:

программа для анализа электронной структуры молекул и спектров Chemissian (www.chemissian.com). Интернет-ресурсы: Единое окно доступа к образовательным ресурсам Федерального портала Российское образование <http://www.window.edu.ru>, национальный WWW-сервер по химии www.chem.msu.ru

8. Материально-техническое обеспечение дисциплины

НОК располагает материально-технической базой, обеспечивающей проведение всех видов теоретической и практической подготовки, предусмотренных учебным планом, а также эффективное выполнение диссертационной работы:

Аудитория для проведения лекций, оснащенная компьютером и проектором для показа слайдов компьютерных презентаций. Компьютеры, объединенные в локальную сеть с выходом в Интернет и подключенные к международным и российским научным базам данных и электронной библиотеке с основными международными научными журналами.

Инструментальная база НОК основана на центре коллективного пользования физическими методами исследования ИФХЭ РАН. В составе имеющегося оборудования ЯМР-спектрометр фирмы «Брукер»: AVANCE II DRX-600, масс-спектрометр MALDI-TOF Bruker ultraflex III, масс-спектрометр ICP-MS - Bruker Daltonics aurora M90, спектрофотометр УФ и видимой области Specord M400, ИК-спектрометр Perkin-Elmer-2000, спектрофотометр Agilent 8453, сканирующий зондовый микроскоп Solver P47 PRO, атомно-силовой микроскоп – спектрометр Force Master 402 MD, рентгено-флюороресцентный микроанализатор VRA-30, рентгеновский дифрактометр Shimadzu XRD-6000 и многие другие приборы, позволяющие решить практически любую задачу физико-химического исследования. Лаборатории оснащены современными приборами для проведения и исследования реакций органического синтеза: стеклопосуда в широком ассортименте, реакторы низкого и высокого давления, автоклавы, газовые и жидкостные хроматографы, адсорбционные установки для текстурных исследований катализаторов.

Программа составлена в соответствии с требованиями приказа Минобрнауки России от 16.03.2011 № 1365 «Федеральные государственные требования к структуре основной профессиональной образовательной программы послевузовского профессионального образования (аспирантура)» лабораторией новых физико-химических проблем.