

# Комплексное исследование структуры и механизмов получения и превращений газообразных, жидких и твердых химических систем методами масс-спектрометрии, спектроскопии ЯМР и электронной микроскопии

В.В.Качала, Л.Л.Хемчян, А.С.Кашин, Н.В.Орлов, А.А.Грачев, С.С.Залесский, В.П.Анаников

Институт органической химии им. Н.Д.Зелинского Российской академии наук  
119991 Москва, Ленинский просп., 47

В настоящем обзоре представлена современная тенденция по разработке аналитических подходов для решения важных химических проблем с использованием комбинации аналитических методов. Концепция проиллюстрирована рядом примеров применения современных методик спектроскопии ЯМР, масс-спектрометрии и электронной микроскопии для анализа и изучения газообразных, жидких и твердых химических систем. Представлено сравнительное описание перечисленных методов с точки зрения их практического использования в разных областях химии.

Библиография — 359 ссылок.

## Оглавление

I. Введение	648
II. Целенаправленный аналитический подход	649
III. Газофазные химические системы	652
IV. Жидкофазные химические системы	661
V. Твердофазные химические системы	676
VI. Заключение	681

## I. Введение

Прогресс в органической химии и, в частности, в асимметрическом синтезе, а также в катализе, полимерной химии, материаловедении и других родственных областях в значительной степени обусловлен развитием эффективных аналитических методов. При этом лидирующими методами в силу широкого применения и важности решаемых задач являются спектроскопия ЯМР (NMR) и масс-спектрометрия (МС, MS). В последние годы благодаря чрезвычайно быстрому развитию нанотехнологий в число методов, дополняющих два указанных выше, вошла также электронная микроскопия.

В современной химии применение мощной комбинации спектроскопии ЯМР, масс-спектрометрии и электронной микроскопии становится обязательным условием успешного решения задач, стоящих перед исследователями.

Несмотря на хорошо известные области применения и многочисленные примеры, описанные в литературе, каждый метод имеет свои сильные и слабые стороны, которые необходимо учитывать при изучении химических соединений или мониторинге реакций. Основная цель настоящего обзора состоит в освещении тех достижений перечисленных методов, которые могут найти применение в органической химии, причем особое внимание уделено применимости к конкрет-

**В.В.Качала (V.V.Kachala).** Кандидат химических наук, научный сотрудник ИОХ РАН. Телефон: (499)135–9079, e-mail: vvk@ioc.ac.ru

**Л.Л.Хемчян (L.L.Khemchyan).** Кандидат химических наук, научный сотрудник того же института. Телефон: (499)135–9079, e-mail: khemchyan@ioc.ac.ru

**А.С.Кашин (A.S.Kashin).** Аспирант того же института. Телефон: (499)135–9079, e-mail: a.kashin@ioc.ac.ru

**Н.В.Орлов (N.V.Orlov).** Кандидат химических наук, научный сотрудник того же института. Телефон: (499)135–9079, e-mail: onv@ioc.ac.ru

**А.А.Грачев (A.A.Grachev).** Кандидат химических наук, старший инженер того же института. Телефон: (499)135–9079, e-mail: grachevaa@mail.ru

**С.С.Залесский (S.S.Zallesskiy).** Аспирант того же института. Телефон: (499)135–9079, e-mail: s.zallesskiy@ioc.ac.ru

**В.П.Анаников (V.P.Ananikov).** Доктор химических наук, член-корреспондент РАН, заведующий лабораторией того же института. Телефон: (499)135–9079, e-mail: val@ioc.ac.ru  
Область научных интересов авторов: спектроскопия ЯМР, масс-спектрометрия, электронная микроскопия, установление структуры, наноразмерные катализаторы.

Дата поступления 21 мая 2013 г.

Перевод с английского сделан редакцией журнала «Успехи химии».

**Таблица 1.** Общая оценка применимости рассматриваемых аналитических методов в органической химии, в том числе при разработке новых синтетических подходов.<sup>a</sup>

Агрегатное состояние системы	Спектроскопия ЯМР	Масс-спектрометрия	Электронная микроскопия
Газообразное	++	+++	
Жидкое	+++	++	+
Твердое	+++	++	+++

<sup>a</sup> + — применяется редко, ++ — применяется, +++ — применяется часто.

ным системам. Краткое обобщение, представленное в табл. 1, можно использовать для быстрого подбора комбинации структурных методов для конкретной задачи, а также для поиска материала в пределах данного обзора.

К настоящему моменту опубликовано множество замечательных обзоров по спектроскопии ЯМР, масс-спектрометрии и электронной микроскопии (ссылки приведены в соответствующих разделах). Обычно такие обзоры посвящены одному аналитическому методу и особенностям его применения. Материал нашего обзора сгруппирован по типу исследуемых объектов: газообразные системы, растворы и твердофазные системы (см. табл. 1). В каждом разделе проведено сравнение трех перечисленных методов в применении к объектам конкретной природы. Авторы не пытались представить исчерпывающее описание методов, поскольку в силу огромного количества материала вряд ли это возможно в рамках одного обзора. Напротив, был выбран ряд наглядных примеров, чтобы проиллюстрировать концепцию целенаправленного подхода и ее применение в современной химии.

## II. Целенаправленный аналитический подход

В настоящем обзоре сначала представлено краткое описание каждого из трех перечисленных методов анализа (разделы II.1–II.3), где указаны основные их особенности, необходимые для изложения концепции. В разделах III–V дано сравнение возможностей применения указанных трех методов для исследования газообразных, жидких и твердых химических систем соответственно.

### 1. Применение масс-спектрометрии в органической химии

История масс-спектрометрии началась с опытов Дж.Дж.Томсона по определению отношения  $m/z$  электрона в 1897 г.<sup>1</sup> Можно сказать, что с тех пор наблюдается непрерывный поразительный прогресс в развитии масс-спектрометрии. За последние десятилетия были усовершенствованы оборудование и программное обеспечение, разработаны новые методики и способы обработки данных, что нашло отражение во множестве статей, обзоров и монографий.<sup>2–13</sup>

Благодаря крайне высокой чувствительности и относительной простоте использования масс-спектрометрия стала мощным инструментом, применяемым не только в фундаментальных научных исследованиях, но и во многих других областях. Она широко используется в медицине, биологии, биотехнологии, фармацевтике, пищевой промышленности, экологии, криминалистике, геологии, археологии, космических исследованиях и др.<sup>14, 15</sup>

Несомненно, масс-спектрометрия относится к важнейшим инструментам химической науки. Метод дает разнообразную информацию (молекулярную массу, изотопный состав, элементный состав, структуру, характер фрагментации, оценку реакционной способности и т.д.), которую зачастую нельзя получить другими методами анализа. Важнейшие характеристики масс-спектрометрического анализа (прежде всего, чувствительность и быстрота сбора данных) достигли впечатляющего уровня даже на рутинных приборах, которые широко используются в химических и биологических лабораториях по всему миру, однако усовершенствование оборудования и развитие метода продолжается.

В настоящем обзоре мы сосредоточимся на роли масс-спектрометрии в целенаправленном анализе в органической химии. В связи с этим следует особо отметить, что газовый и жидкостной хроматографы легко соединяются с масс-спектрометром (методы GC-MS и LC-MS), что позволяет получать большой массив данных для сложных смесей и проводить количественные масс-спектрометрические измерения.<sup>9, 10</sup>

Химические реакции, т.е. превращения молекул, очень трудно изучать аналитическими методами, в отличие от статического анализа стабильных соединений. В применении масс-спектрометрии с целью изучения реакционной способности органических соединений можно выделить несколько направлений:

- 1) характеристика исходных соединений — подтверждение чистоты и качества реагентов;
- 2) мониторинг реакции: изучение механизма, определение состава, строения и стабильности интермедиатов, анализ активных и неактивных форм катализаторов, оценка конверсии реагентов, идентификация побочных продуктов;
- 3) анализ продуктов: установление структуры, определение чистоты продуктов до и после выделения, оценка остаточного количества катализатора и т.д.

Мониторинг реакции можно проводить в двух разных режимах:

- офлайн-мониторинг — проведение анализа путем отбора аликвот; пригоден для изучения кинетики медленных реакций и долгоживущих интермедиатов;
- онлайн-мониторинг: в этом случае химический реактор соединяют с ионным источником масс-спектрометра или проводят ион-молекулярные реакции в самом масс-спектрометре; метод пригоден для изучения быстрых реакций и короткоживущих интермедиатов.

Проверка исходных реагентов — это первая необходимая стадия до начала проведения эксперимента, поскольку всегда важно знать точный состав химической системы, помещаемой в реакционный сосуд. Среди химиков-органиков общепринято проверять исходные соединения по спектрам ЯМР (1D), однако во многих случаях чувствительности этого метода бывает недостаточно для определения следовых количеств примесей.

Типичным примером из опыта авторов может служить удовлетворяющее принципу атом-экономных реакций каталитическое образование связи C–P.<sup>16, 17</sup> При работе с *N*-фосфонатами их чистоту всегда проверяли с помощью спектроскопии ЯМР <sup>1</sup>H и <sup>31</sup>P{<sup>1</sup>H}. Начиная изучение механизма реакции, коммерческий диизопропил-*N*-фосфонат проверили также методом масс-спектрометрии с ионизацией электрораспылением (электроспреем) (Electrospray Ionization, ESI-MS). Помимо основного соединения, в масс-спектре были обнаружены следы еще двух — Pr<sup>i</sup>O(HO)P(O)H и

(НО)<sub>2</sub>P(O)H, хотя по спектру ЯМР <sup>31</sup>P{<sup>1</sup>H} реагент был совершенно чистым.<sup>18</sup>

Хорошо известно, что присутствие примесей, даже на следовом уровне, может ингибировать целевую реакцию, вызвать разрушение катализатора и другие проблемы, особенно при изучении интермедиатов, концентрация которых сопоставима (или даже меньше) с концентрацией примесей. Таким образом, очевидно, что масс-спектрометрия может ответить на очень часто возникающий вопрос: почему одна и та же реакция протекает с разной эффективностью при использовании исходных реагентов из разных коммерческих источников и даже из разных партий одного производителя.

Чрезвычайно важно проводить оценку чистоты выделенных продуктов с применением масс-спектрометрии наряду со спектроскопией ЯМР. Во многих случаях МС — это быстрый и незаменимый метод детектирования, например при оценке остаточных количеств катализатора, не содержащего атомов Н и С и, соответственно, невидимого в спектрах ЯМР <sup>1</sup>H и <sup>13</sup>C (соли и другие соединения металлов, различные неорганические добавки и др.). Такие загрязнения трудно обнаружить с помощью рутинной спектроскопии ЯМР.

Наконец, мониторинг реакций — это главный инструмент для изучения их механизмов, и на этом направлении исследований мы сосредоточим основное внимание в предлагаемом обзоре. Масс-спектрометрия позволяет химикам-органикам глубже понять особенности протекания реакции и детали механизма всех стадий процесса.

Анализ методом масс-спектрометрии применим для веществ в любом агрегатном состоянии: газообразном, жидком (растворенном) и твердом; нужно только выбрать соответствующий метод ионизации (рис. 1). В данном обзоре обсуждаются несколько типичных примеров МС-анализа для мониторинга реакций в газовой, жидкой и твердофазной системах.

Изучение механизма реакции всегда является важной и сложной задачей, поэтому информация об интермедиатах представляет большую ценность. Анализ литературы показывает, что для детектирования интермедиатов различных реакций, как правило, используются МС-исследования жидких систем (растворов). Действительно, широко применяемый для анализа газовых систем метод ионизации электронным ударом (Electron Impact, EI) относится к «жестким» методам, вызывающим в большой мере неконтролируемую фрагментацию. Другой метод для анализа газовых

систем — метод химической ионизации (Chemical Ionization, CI) — более «мягкий», но основан на ион-молекулярных реакциях между нейтральными молекулами анализируемого вещества и ионами газа-реагента (метан, водород, изобутан, аммиак, диметилэфир, бензол и др.). В случае методов МС, применяемых для анализа твердых образцов (например, лазерная десорбция–ионизация из матрицы (Matrix-Assisted Laser Desorption Ionization, MALDI), бомбардировка быстрыми атомами (Fast Atom Bombardment, FAB)), требуются вспомогательные вещества (матрицы), например α-циано-4-гидроксициннамовая кислота, 2,5-дигидроксibenзойная кислота, 5-хлорсалициловая кислота, глицерин, м-нитробензиловый спирт и т.д. Выбор матрицы требует особого внимания, а подготовка образца — соблюдения определенных правил.

В исследованиях механизмов реакций принципиальное значение имеет быстрота сбора данных в применяемом аналитическом методе. Кроме того, необходимо предотвратить фрагментацию неустойчивых интермедиатов, а также учитывать, что их взаимодействие со вспомогательными веществами (ионами газа-реагента или матрицей) может усложнить интерпретацию спектральной информации.

В отличие от газообразных и твердых объектов, в случае МС для жидких систем есть возможность переноса нераспавшихся молекул (в том числе и интермедиатов) в масс-детектор без неконтролируемой фрагментации, а также можно обойтись без вспомогательных веществ (матриц). К основным методам ионизации, широко применяемым при анализе жидких химических систем, относятся электроспрей, химическая ионизация при атмосферном давлении (Atmospheric Pressure Chemical Ionization, APCI) и фотоионизация при атмосферном давлении (Atmospheric Pressure Photoionization, APPI).

В данном обзоре МС-анализ газообразных и твердых систем рассмотрен вместе в разделе III.1, а основное внимание уделено жидким системам (раздел IV.1).

## 2. Применение спектроскопии ЯМР в органической химии

Спектроскопия ядерного магнитного резонанса давно зарекомендовала себя как очень информативный и удобный аналитический метод в органической химии. Быстрое усовершенствование оборудования, развитие вычислительных

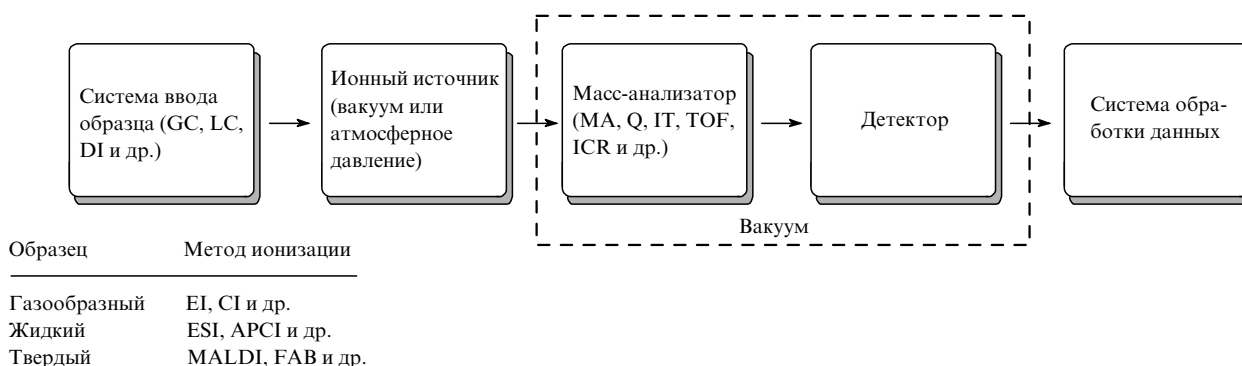


Рис. 1. Упрощенная схема масс-спектрометрического анализа.

GC — газовый хроматограф; LC — жидкостной хроматограф; DI — прямой ввод; МА — магнитный анализатор; Q — квадруполь; IT — ионная ловушка; TOF — времяпролетный масс-анализатор; ICR — масс-анализатор ион-циклотронного резонанса; EI, CI, ESI, APCI, MALDI, FAB — см. в тексте раздела II.1.

методов, применение новых материалов и методик значительно расширили область применения ЯМР за последние десятилетия. Однако в рутинных исследованиях в органической химии в подавляющем большинстве случаев достижения метода ЯМР применяются для изучения изотропных жидкостей и растворов. Параллельно происходило развитие метода применительно к газообразным и твердым объектам, хотя в лабораторной практике органического синтеза эти методики используются редко. Основная причина такой ситуации связана с уширением резонансных сигналов ЯМР в твердой и газовой фазах, что затрудняет интерпретацию данных и маскирует форму индивидуальных сигналов.

Чрезвычайно большое уширение сигналов для веществ в твердом состоянии вызвано анизотропией химического сдвига, прямыми диполь-дипольными взаимодействиями и квадрупольными взаимодействиями (для ядер со спином  $I > 1/2$ ).<sup>19–22</sup> Для сужения сигналов в твердотельных спектрах ЯМР необходимо применять специальную методику — быстрое вращение образца под так называемым магическим углом к направлению магнитного поля. В газовой и жидкой фазах эти эффекты усредняются благодаря броуновскому движению молекул.

Для газообразных образцов ширина сигналов может достигать сотен герц за счет эффективной внутримолекулярной релаксации по диполь-дипольному механизму.<sup>23,24</sup> В то же время спектроскопия ЯМР в газовой фазе характеризуется низкой чувствительностью из-за низкой концентрации газообразных веществ, в ряде случаев эффективное накопление спектров за счет быстрой релаксации компенсирует этот недостаток.

В органической химии спектроскопия ЯМР применяется для решения следующих задач:

- подтверждение молекулярной структуры известных соединений одновременно с определением их чистоты;
- установление строения неизвестных соединений и выявление их стереохимических характеристик;
- изучение динамики молекул, определение конформационных изменений, барьеров инверсии и вращения, термодинамических параметров;
- мониторинг реакций, онлайн-контроль выхода и селективности, изучение кинетики и исследования *in situ* каталитических систем;
- анализ смесей, особенно смесей природных соединений.

Большое преимущество спектроскопии ЯМР состоит в том, что образец не разрушается в течение эксперимента (недеструктивный анализ). В основе метода лежит взаимодействие ядер образца, находящегося в сильном и высоко-одноуровневом магнитном поле, с радиочастотным электромагнитным излучением. Среди часто встречающихся в органической химии элементов наиболее высокой чувствительностью отличается ядро  $^1\text{H}$ , и подавляющее большинство экспериментов относится к спектроскопии ЯМР  $^1\text{H}$ . Все остальные атомные ядра, встречающиеся в органических молекулах, можно разделить на три группы: широко применяющиеся, редко применяющиеся и неактивные в методе ЯМР. В первую группу входят ядра, характеризующиеся высоким природным содержанием, высокой чувствительностью и узкими сигналами в спектрах, что позволяет регистрировать их спектры с помощью обычных методик ( $^2\text{H}$  в меченых соединениях,  $^7\text{Li}$ ,  $^{11}\text{B}$ ,  $^{14}\text{N}$  для групп  $\text{NO}_2$  и  $\text{NR}_4^+$ ,  $^{19}\text{F}$ ,  $^{27}\text{Al}$ ,  $^{29}\text{Si}$ ,  $^{31}\text{P}$ ,  $^{77}\text{Se}$ ,  $^{119}\text{Sn}$ ,  $^{195}\text{Pt}$ ). Несмотря на меньшую чувствительность, спектроскопия ЯМР  $^{13}\text{C}$  также находит очень широкое применение, поскольку является чрезвычайно мощным инструментом для установления структуры орга-

нических молекул. Редко используемые ядра имеют меньшую чувствительность, более низкое природное содержание или обладают ненулевыми квадрупольными моментами, к ним относятся  $^2\text{H}$ ,  $^{15}\text{N}$ ,  $^{17}\text{O}$ ,  $^{33}\text{S}$ ,  $^{35/37}\text{Cl}$ ,  $^{77/79}\text{Br}$  и др. Запись спектров этих ядер обычно требует большего количества образца и большего времени эксперимента. Тем не менее современные методы детектирования позволяют наблюдать такие «трудные» ядра, избегая некоторых ограничений. Например, спектры  $^{15}\text{N}$  при природном содержании можно наблюдать, используя не прямые методы, которые характеризуются в 300 раз большей чувствительностью.<sup>25</sup> К сожалению, некоторые химические элементы не имеют магнитно-активных изотопов, и, соответственно, получить их спектры невозможно. Например, магнитно-активных изотопов не имеет палладий, который очень важен в катализе. К неактивным относятся также некоторые лантаниды и актиниды.

Главными параметрами, определяемыми из спектров ЯМР, являются химические сдвиги сигналов, их интегральная интенсивность, мультиплетность и времена релаксации ядер. Химический сдвиг представляет собой изменение резонансной частоты ядра в зависимости от его химического окружения. Химический сдвиг непосредственно обусловлен положением данного атома в молекуле и присутствием функциональных групп. Следует помнить, что химический сдвиг является воспроизводимым параметром, независимым от прибора, и может быть с хорошей точностью рассчитан квантово-химическими методами<sup>26</sup> или по аддитивным схемам.<sup>27</sup> Современные коммерчески доступные спектральные базы данных и программное обеспечение для предсказания спектров ЯМР очень полезны для подтверждения строения и идентификации органических молекул самых разных классов.

Количественные измерения в спектроскопии ЯМР основываются на интегральной интенсивности сигналов, которая пропорциональна числу магнитно-эквивалентных резонирующих атомов (ядер). Трудно переоценить роль количественного и качественного контроля объектов с помощью метода ЯМР. Простота проведения анализа и подготовки образца обеспечивает возможность осуществлять идентификацию и анализ чистоты образцов в автоматическом режиме. Современные спектрометры ЯМР позволяют анализировать микрограммовые количества образца, делая возможным анализ содержания минорных компонентов.

Спин-спиновое взаимодействие определяется числом связей между взаимодействующими атомами, валентными и двугранными углами, а также свойствами соседних атомов (такими как электроотрицательность, характер гибридизации и др.). Сигналы взаимодействующих ядер расщепляются на дублеты, триплеты и более сложные мультиплеты, причем число компонент мультиплета зависит от числа взаимодействующих атомов, их спиновых чисел, симметрии молекулы и величины константы спин-спинового взаимодействия (КССВ). Анализ спин-спинового взаимодействия имеет принципиальное значение для определения структуры, стереохимии молекулы, а также ее конформационных и динамических характеристик. Времена релаксации  $T_1$  и  $T_2$  определяются природой исследуемой системы, зависят от температуры, вязкости среды и при определенных обстоятельствах зависят от напряженности магнитного поля спектрометра. Знание величин  $T_1$  и  $T_2$  необходимо для правильного выбора параметров эксперимента ЯМР.<sup>28</sup>

Нередко структуру сложных молекул и состав химических систем нельзя установить с помощью обычных одномерных (1D) спектров ЯМР из-за сильного перекрывания

сигналов. Двумерные методы (2D) ЯМР позволяют быстро и надежно определить структуру, а также упрощают отнесение сигналов в спектре.<sup>28</sup> 2D-Спектроскопия ЯМР предоставляет информацию о связанности различных атомов посредством скалярного спин-спинового взаимодействия или через пространство благодаря ядерному эффекту Оверхаузера (Nuclear Overhauser Effect, NOE) в ясной и наглядной форме.

### 3. Применение электронной микроскопии в органической химии

В последние десятилетия быстрое развитие нанотехнологии, нанокатализа и науки о материалах изменило представление о наборе методов, применяемых в рутинных структурных исследованиях. В настоящее время электронная микроскопия высокого разрешения стала широко используемым инструментом в «классических» химических исследованиях. В отличие от спектроскопии ЯМР и масс-спектрометрии электронная микроскопия не требует специальных навыков для первичной интерпретации результатов. Метод предоставляет структурную информацию посредством прямой визуализации изучаемого объекта. Современные приборы с высоким разрешением (1 нм для сканирующих электронных микроскопов (SEM) и 1 Å для просвечивающих электронных микроскопов (TEM)) позволяют изучать различные объекты в широком диапазоне размеров. Однако следует отметить, что качество изображения и эффективность работы прибора сильно зависят от качества образца. Пробоподготовка для электронной микроскопии — гораздо более трудная задача по сравнению с методами ЯМР и МС. В основе электронной микроскопии лежит анализ взаимодействия электронного пучка с образцом.<sup>29, 30</sup> Чтобы исключить возможные искажения траекторий электронов, все измерения должны проводиться в высоком вакууме, с чем связан ряд ограничений на тип изучаемого образца.

## III. Газофазные химические системы

Газофазные реакции можно подразделить на две большие группы: реакции, в которых участвуют только газообразные соединения, и реакции, протекающие на поверхности твердого металлического катализатора.<sup>31</sup> Ко второму типу относятся многие крупнотоннажные промышленные процессы, в том числе пиролиз,<sup>32</sup> гидратация,<sup>33</sup> окисление<sup>34–36</sup> и эпоксицирование<sup>37</sup> углеводородов, а также синтез по методу Фишера–Тропша.<sup>38</sup> Кроме того, большое значение имеет изучение катализируемой металлами активации связей C–H и N–H, поскольку она происходит при конверсии метана,<sup>39</sup> гидроминировании алкенов, окислительном аминировании аренов и C–N-кросс-сочетании с участием аммиака.<sup>40</sup> В течение последних десятилетий наблюдается стремительный рост числа исследований, посвященных газофазному синтезу наноматериалов. Вакуумный флеш-пиролиз и пиролиз в ударных волнах применяют для получения наноструктурированных халькогенсодержащих материалов и пленок из органических селенидов и теллуридов,<sup>41</sup> а также углеродных наночастиц<sup>42</sup> и нанотрубок.<sup>43</sup> Еще одна область исследования газофазных реакций — это изучение методом масс-спектрометрии структуры, динамики и реакционной способности стабильных и нестабильных молекул и ионов, включая комплексы металлов<sup>44–48</sup> и ионизированные фуллерены,<sup>49</sup> а также реакций циклоприсоединения между нейтральными или ионизированными молекулами,<sup>50–53</sup> что позволяет выявить элементарные стадии этих реакций. Изучение фотодиссоциации простых молекул в газовой фазе дает ценную

информацию об основных термодинамических и электронных свойствах и механизме реакций.<sup>54</sup> Кроме того, такие исследования нашли практическое применение для анализа и моделирования взаимодействия простых молекул в атмосфере<sup>55</sup> и в межзвездном пространстве.<sup>56</sup>

## 1. Масс-спектрометрия газообразных объектов

Масс-спектрометрия ион-циклотронного резонанса с преобразованием Фурье (Fourier Transform Ion Cyclotron Resonance MS, FTICR-MS) и масс-спектрометрия высокого давления (High Pressure MS, HPMS) являются мощными инструментами для изучения химии ионов в газовой фазе. Этой теме посвящен подробный обзор<sup>57</sup>. В нем перечислены многие особенности современных приборов и экспериментальные методики на основе методов FTICR-MS и HPMS, включая объединение внешнего ионного источника высокого давления с масс-спектрометром FTICR. Приборы HPMS, снабженные электронной пушкой, действуют как приборы с химической ионизацией с различными газами-реагентами, обеспечивая образование как положительных, так и отрицательных ионов.<sup>57</sup> Описан ряд применений метода HPMS, в том числе для изучения кислотности в газовой фазе, а также сродства к протону и катионам металлов. Показано,<sup>57</sup> что метод HPMS очень удобен для мониторинга газофазных S<sub>N</sub>2-реакций.

С помощью обычного метода ионизации электронным ударом стали доступны различные зарядовые состояния молекулы фуллерена C<sub>60</sub>, что позволило провести изучение реакционной способности частиц C<sub>60</sub><sup>2+</sup> методом МС.<sup>49</sup> Генерирование одно- и многозарядных катионов фуллерена в условиях ионизации методом EI и МС-исследование их реакционной способности (реакции C<sub>60</sub><sup>+</sup>, C<sub>60</sub><sup>2+</sup> и C<sub>60</sub><sup>3+</sup> с атомами H, аммиаком, алифатическими аминами, азотсодержащими гетероциклами, нитрилами, водой, спиртами, простыми эфирами, альдегидами, кетонами и др.) рассмотрены в обзоре<sup>49</sup>.

Впоследствии был продемонстрирован<sup>58</sup> еще один интересный пример исследования реакционной способности фуллеренов C<sub>60</sub> и C<sub>70</sub> методом EI-MS. Взаимодействие C<sub>60</sub> с органическими и элементоорганическими производными ртути (CF<sub>3</sub>HgBr, PhHgBr, (4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>)HgBr, (4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>)HgCl, CF<sub>3</sub>HgPh, (*o*-cb9)<sub>2</sub>Hg, (*m*-cb9)<sub>2</sub>Hg, (*p*-cb9)<sub>2</sub>Hg и (*m*-cb9)HgCl; cb9 — карборан-9-ил) в ионизационной камере EI-источника масс-спектрометра при 250–300°C приводило к переносу соответствующих органических и элементоорганических фрагментов от ртутисодержащих молекул к фуллерену. Некоторые процессы сопровождались присоединением водорода (рис. 2).<sup>58</sup>

Фуллерен C<sub>70</sub> реагирует с Ph<sub>2</sub>Hg и (*o*-cb9)<sub>2</sub>Hg при 300°C аналогичным образом. Для этих реакций предполагается гомолитический механизм. Методом МС установлено, что протекает и термическая, и инициированная электронным ударом гомолитическая диссоциация производных ртути с образованием промежуточных органических или элементоорганических радикалов. Затем следует взаимодействие этих радикалов с фуллереном на металлических стенках ионизационной камеры.<sup>58</sup> Известен еще один пример сравнительного изучения гомолитических реакций фуллеренов с альдегидами (RCHO, где R = Ph, 4-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, C<sub>6</sub>F<sub>5</sub>, 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 2-тиенил и др.) в масс-спектрометре при ионизации электронным ударом и в растворе при УФ-облучении.<sup>59</sup>

Методом EI-MS изучали<sup>60</sup> таутомерию замещенных 2-фенацилхинолинов **1a–h**. Масс-спектры восьми 2-фенацилхинолинов (в кетоиминной форме) были зарегистрированы

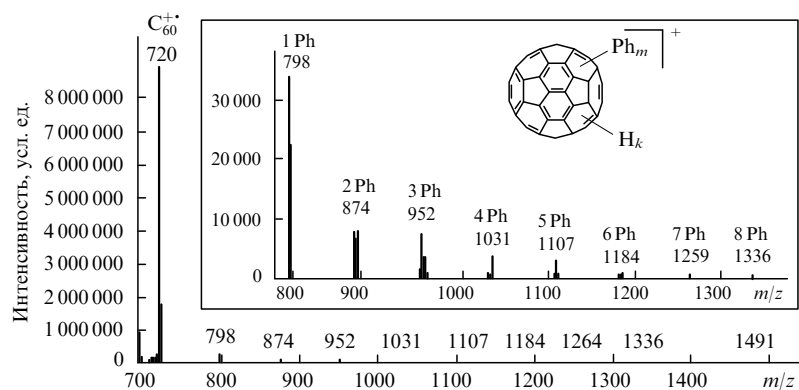


Рис. 2. Область высоких значений  $m/z$  масс-спектра, зарегистрированного в ходе реакции  $C_{60}$  с  $Ph_2Hg$  в ионизационной камере при 70 эВ и 270°C (фоновые пики для наглядности не приведены).<sup>58</sup>

при 70 эВ с целью определить пути фрагментации и присутствие таутомерной формы — (*Z*)-2-бензоилметилена-1,2-дигидрохинолинов — в газовой фазе.

Был проведен детальный анализ путей фрагментации (рис. 3).<sup>60</sup> Относительное количество (или полный ионный ток) для некоторых ионов коррелировало с константами Гаммета заместителей и константами Гаммета–Брауна. Наблюдались также ионы  $[M-CO]^{+•}$  и  $[M-HCO]^+$  (см. рис. 3). На основании данных EI-MS был предложен механизм их образования. Ключевая особенность этого механизма состоит в том, что он включает скелетную перегруппировку. Полученные результаты дали очень важную информацию о таутомерии в газовой фазе.<sup>60</sup>

Метод GC-EI-MS совместно со спектроскопией ЯМР был успешно применен для идентификации индан-4,5-диола как метаболита индана при его ароматическом гидроксильном микроорганизмами *Rhodococcus* sp. штамм DK17.<sup>61</sup>

Ион-молекулярные реакции различных органических соединений с электронодефицитным ионом  $CCl_3^+$ , генерируемым при использовании тетрахлолорметана в качестве газ-реагента, были изучены методом GC-ITMS на приборе, снабженном гибридным ионным источником (CI, положительные и отрицательные ионы) (Ion Trap MS (ITMS) — масс-спектрометрия с применением ионных ловушек в качестве масс-анализатора).<sup>62</sup> Были исследованы ион-молекулярные реакции ароматических углеводородов, алифатических кетон и гидроксилсодержащих соединений с ионом  $CCl_3^+$ . На основании данных, полученных методом tandemной масс-спектрометрии ( $MS^2$ ) и теоретическими расчетами, предложен механизм реакций. Впоследствии метод был успешно применен для изучения летучих органических соединений, содержащихся в растении *Dendranthema indicum* var. *aromaticum*. С использованием таких ион-молекулярных реакций было идентифицировано 20 соединений, включая монотер-

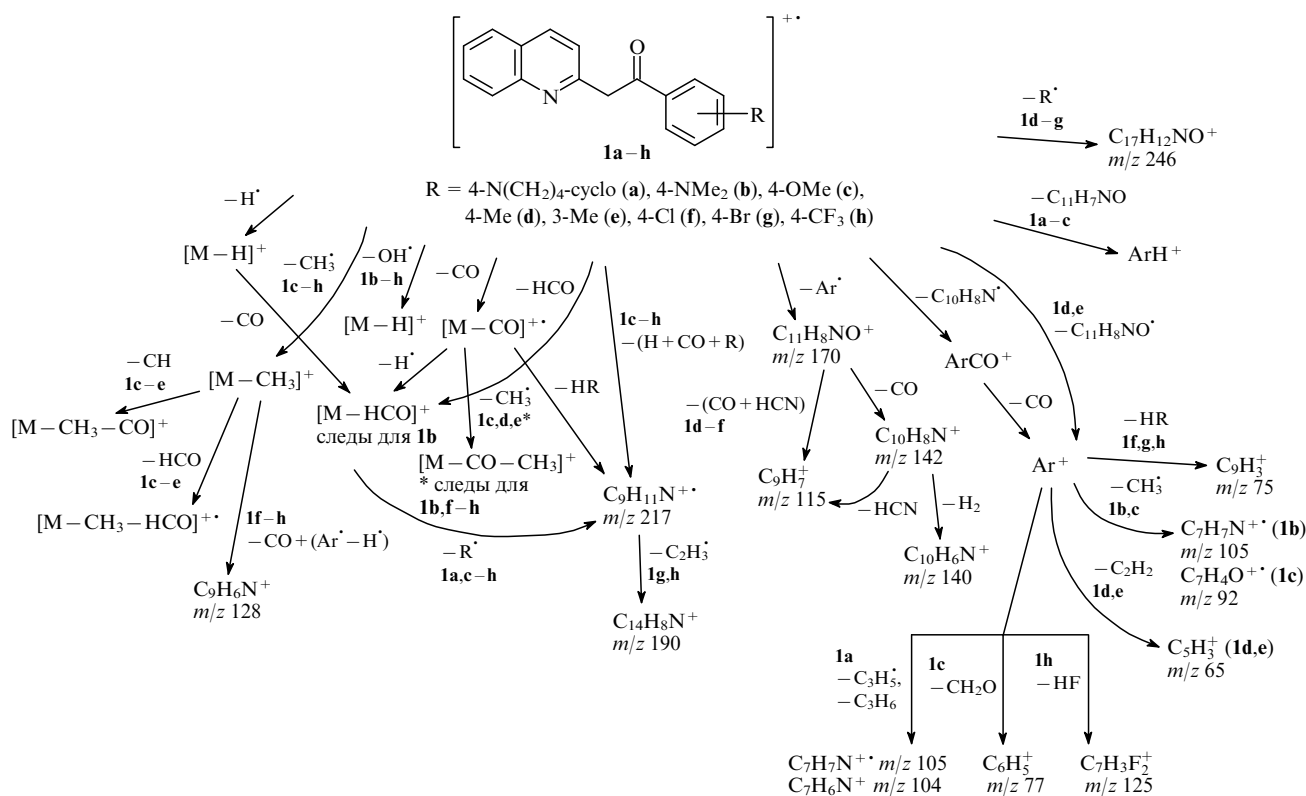


Рис. 3. Типичные пути фрагментации для 2-фенилхинолинов **1a–h** в процессе регистрации масс-спектра (EI, 70 эВ).<sup>60</sup>

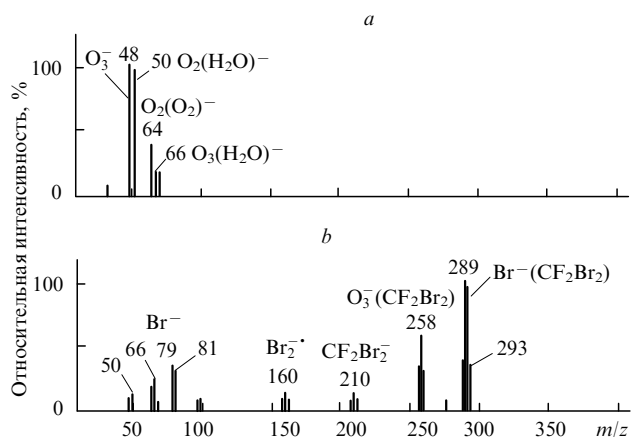
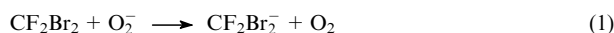


Рис. 4. Масс-спектры отрицательных ионов (метод АРСІ) при 30°C для воздуха (фоновый спектр) (а) и  $\text{CF}_2\text{Br}_2$  в воздухе (b).<sup>63</sup>

пены и их кислородсодержащие производные, ароматические углеводороды и сесквитерпены. Таким образом, предложен полезный метод для анализа и идентификации различных летучих соединений.<sup>62</sup>

Недавно были опубликованы результаты очень интересного исследования газообразной смеси методом АРСІ-МС.<sup>63</sup> Авторы наблюдали недиссоциативный перенос заряда в соответствии с уравнением (1) при введении смеси  $\text{CF}_2\text{Br}_2$  – воздух в источник АРСІ. Полученный масс-спектр отрицательно заряженных ионов представлен на рис. 4.<sup>63</sup>



В спектре хорошо видны сигнал иона  $\text{CF}_2\text{Br}_2^-$  ( $m/z$  210) и сигналы других частиц, включая ион-молекулярные комплексы  $\text{O}_3^-(\text{CF}_2\text{Br}_2)$  и  $\text{Br}^-(\text{CF}_2\text{Br}_2)$  (см. рис. 4). Этот пример наглядно демонстрирует, что метод АРСІ, который, как известно, хорошо сочетается с ВЭЖХ и работает с потоками жидкости (MeCN, MeOH и др.), может также работать с газами (как в случае классического метода СІ). В рассмотренном выше примере кислород воздуха служит газом-реагентом.

На самом деле представленный метод<sup>63</sup> относится к числу типичных примеров объединения аналитических методов. Все три типа ионных источников (ESI, АРСІ и АРPI), которые изначально были разработаны для жидких образцов (DI-MS, LC-MS), были успешно соединены с газовым хроматографом.<sup>64–68</sup> Возможность такого сочетания уже привела к созданию масс-спектрометра, в котором быстро переключаемые потоки от жидкостного и газового хроматографов связаны с одним ионным источником.

Изучение кинетики газофазных реакций трех дейтерированных толуолов ( $\text{C}_6\text{H}_5\text{CD}_3$ ,  $\text{C}_6\text{D}_5\text{CH}_3$ ,  $\text{C}_6\text{D}_5\text{CD}_3$ ) с гидроксильными радикалами было проведено в диапазоне температур 298–353 К методом масс-спектрометрии с использованием прибора, работающего в режиме селективного мониторинга ионов (Selecting Ion Monitoring, SIM).<sup>69</sup> Эксперименты проводили в цилиндрической кварцевой реакционной камере, размещенной в термостате газового хроматографа (для обеспечения контроля температуры) и соединенной с квадрупольным масс-спектрометром с ионизацией методом EI. Такая система онлайн-МС-мониторинга оказалась эффективной для контроля за расходом реагентов и продемонстрировала высокое разрешение по

времени, благодаря чему было собрано большое количество данных, которые использовали для определения аррениусовских параметров. Для рассматриваемых реакций были получены следующие выражения Аррениуса (в  $\text{см}^3 \cdot \text{молекула}^{-1} \cdot \text{с}^{-1}$ ):

$$\text{толуол-d}_3 \quad k = (6.42_{-0.99}^{+1.17}) \cdot 10^{-13} \exp[(661 \pm 54)/T]$$

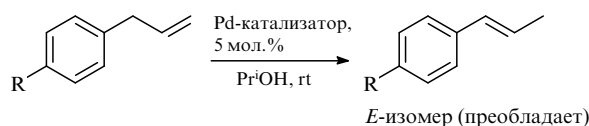
$$\text{толуол-d}_5 \quad k = (2.11_{-0.69}^{+1.03}) \cdot 10^{-12} \exp[(287 \pm 128)/T]$$

$$\text{толуол-d}_8 \quad k = (1.40_{-0.33}^{+0.44}) \cdot 10^{-12} \exp[(404 \pm 88)/T]$$

Недавно опубликован<sup>70</sup> еще один пример использования метода МС для изучения кинетики газофазных реакций. Авторы успешно применили метод GC-MS с ионизацией методом EI или CI (и положительные, и отрицательные ионы) для мониторинга реакций 2-бутоксигэанола и бензильного спирта с нитрат-радикалом. Были идентифицированы газообразные продукты и измерены константы скорости реакций. На основании полученных данных был предложен механизм образования идентифицированных продуктов.<sup>70</sup>

Мониторинг методом GC-EI-MS протекания реакции и образования продуктов был применен при изучении механизма катализируемой соединениями палладия(II) селективной изомеризации аллилбензолов (схема 1).<sup>71</sup> В ходе мониторинга каталитической изомеризации дейтерированного аллилбензола были идентифицированы ключевые характеристические фрагменты дейтерированного исходного соединения и продуктов (см. схему 1; рис. 5).<sup>71</sup> Этот метод позволил четко ответить на вопрос, происходит внедрение дейтерия по атому С(2) или нет. Хотя исходным соединениям и продуктам отвечают один и тот же молекулярный ион в области высоких масс и бензильные фрагменты в области низких масс, первоначальная фрагментация 1,1-D<sub>2</sub>-проп-1-ен-3-илбензола порождает фрагмент с  $m/z$  104.1 в результате потери группы  $\text{CD}_2$ , в то время как для продукта ожидается  $m/z$  103.1 независимо от конфигурации (E/Z).

Схема 1

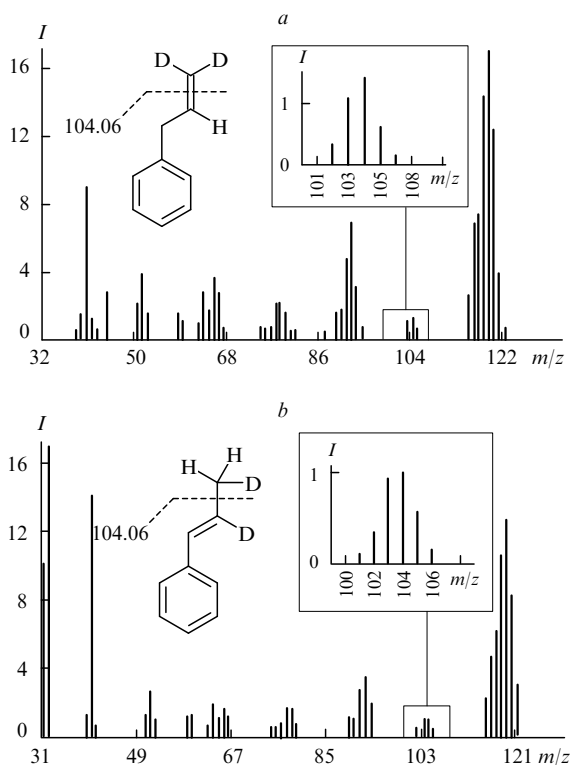


R = OH, OMe, CF<sub>3</sub>; rt — комнатная температура

Последний фрагмент образуется в результате α-отщепления концевой метильной группы в продукте. Вопреки этому для первичного фрагмента E- и Z-продуктов был зафиксирован пик с  $m/z$  104.1, что ясно указывает на внедрение дейтерия по атому С(2) пропенилбензола (см. рис. 5). На основании результатов МС-анализа и кинетических измерений был предложен механизм катализируемой палладием изомеризации аллилбензолов через присоединение – элиминирование гидрида с генерируемыми *in situ* Pd-гидридными частицами.<sup>71</sup>

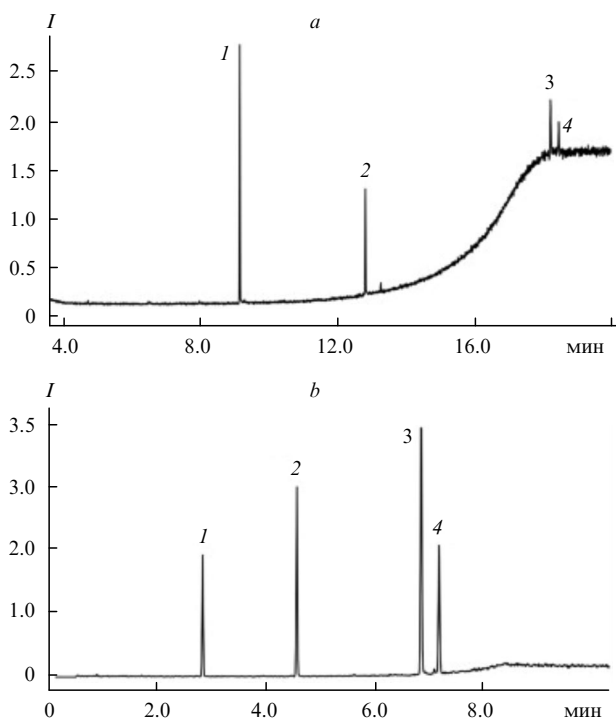
Уникальный метод с применением так называемого холодного EI-источника (GC-cold EI-MS) представлен как многообещающий для мониторинга различных органических реакций, выяснения механизма и идентификации продуктов реакции.<sup>72</sup> Этот метод делает возможным быстрый эффективный анализ неочищенных смесей (рис. 6) и усиливает пик молекулярного иона по сравнению со стандартным методом GC-EI-MS.<sup>72</sup>

Детальное масс-спектрометрическое исследование горения изомерных бутенов,<sup>73</sup> изомерных бутиловых спиртов<sup>74</sup> и



**Рис. 5.** Масс-спектры, содержащие пики характеристических фрагментов 1,1-D<sub>2</sub>-проп-1-ен-3-илбензола (а) и 2,3-D<sub>2</sub>-(E)-проп-1-ен-1-илбензола (b).<sup>71</sup>

*I* — относительная интенсивность, 10<sup>4</sup> усл. ед.



**Рис. 6.** Анализ смеси n-C<sub>16</sub>H<sub>34</sub> (1), метилстеарата (2), холестерина (3) и n-C<sub>32</sub>H<sub>66</sub> (4) методом GC-EI-MS с использованием стандартного метода ионизации EI (а) и так называемого холодного EI (b).<sup>72</sup>

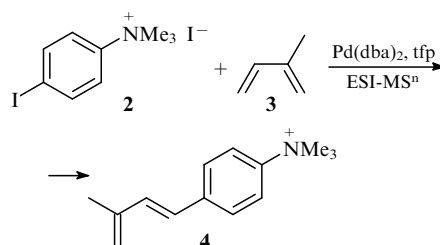
*I* — относительная интенсивность, 10<sup>6</sup> усл. ед.

морфолина<sup>75</sup> было проведено методами GC-EI-MBMS и EI-MBMS (Molecular Beam MS (MBMS) — масс-спектрометрия в молекулярных пучках). Результаты экспериментов показали разные пути деструкции для трех изомеров бутена (бут-1-ен, *транс*-бут-2-ен и изобутен). Применяя низкие номинальные энергии электронов, равные 10.6, 12.0 и 13.4 эВ, оказалось возможным детектировать интермедиаты, а для детектирования и определения доминирующих частиц использованы электроны с энергией 18.0 эВ. Подробно описаны<sup>73</sup> пути деструкции бутенов, а также образующиеся при этом соединения. В случае изомерных бутиловых спиртов масс-спектрометрия высокого разрешения (метод EI-MBMS) также дает точный элементный состав интермедиатов горения.<sup>74</sup>

Недавно опубликованы еще несколько ярких примеров: применение методов EI и APCI в изучении кинетики газовой активации связей C–H в галогенметанах CH<sub>2</sub>F<sub>2</sub> и CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>,<sup>76</sup> метода GC-EI-MS в режиме SIM для анализа остаточных количеств циперметрина и основных продуктов его деградации,<sup>77</sup> а также анализ *de novo* EI-масс-спектров — автоматизированный анализ фрагментации по EI-масс-спектрам высокого разрешения с использованием алгоритма дерева фрагментации.<sup>78</sup>

Онлайн-МС-мониторинг с двумя независимыми потоками — газовым (испарившийся алкен) и жидким (раствор Pd-катализатора и арилиодида в ацетонитриле) — применили для изучения механизма реакции Хека в газовой фазе с помощью ион-молекулярных реакций.<sup>79</sup> Гибридный масс-спектрометр с ионизацией электрораспылением, линейной ионной ловушкой (LTQ), октапольной столкновительной ячейкой (HCD-ячейкой)<sup>†</sup> и масс-анализатором Orbitrap<sup>TM</sup> был использован для проведения и мониторинга газовой реакции Хека иодида 4-иодфенил(триметил)аммония (2) с изопреном (3), приводящей к образованию продукта 4 (схема 2). Чтобы обеспечить изопрен для газовой фазы ион-молекулярной реакции, испаренный алкен вводили с потоком нагретого азота (газ для столкновений HCD-ячейки), используя маленький (250 мл) автоклав из нержавеющей стали, в который вводили реагент 3; автоклав помещался между источником азота и вводным отверстием для газа.<sup>79</sup> Сначала было изучено окислительное присоединение арилиодида 2 к бис(добензилиден)ацетон)палладию (Pd(dba)<sub>2</sub>) в присутствии трис(2-фурил)фосфина (tfp) в ацетонитриле путем введения раствора через ESI-источник (схема 3).

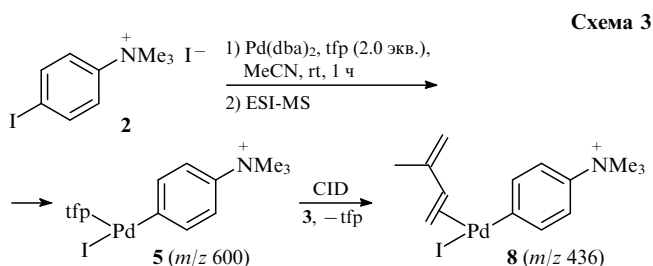
**Схема 2**



В соответствующем масс-спектре виден достаточно интенсивный пик продукта окислительного присоединения — катиона 5 (*m/z* 600). Этот ион был выбран для экспериментов методом LTQ-MS<sup>2</sup>. Характеристические осколочные ионы (6 и 7), образующиеся в результате столкновительной диссоциации (High-energy Collisional Dissociation).

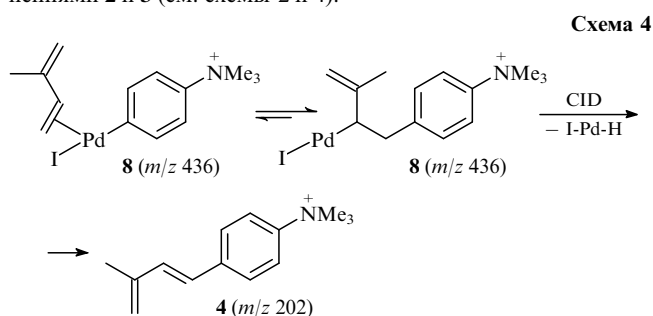
<sup>†</sup> Ячейка для высокоэнергетической столкновительно-индуцированной диссоциации (High-energy Collisional Dissociation).





тельно-индуцированной диссоциации (Collisional Induced Dissociation, CID), подтверждают структуру, предложенную для комплексного катиона **5** (рис. 7,а).<sup>79</sup> После введения в прибор газообразного изопрена через отверстие для ввода газа для столкновений ячейки HCD масс-спектр через несколько минут существенно изменился. В газовой фазе в результате столкновений образовывались аддукты комплексных ионов **6** и **7** с изопреном — ионы **8** и **9** (см. схему 3). В масс-спектре последние обнаруживались по пикам с  $m/z$  436 и 474 соответственно (характеристический сдвиг массы 68 Да) (рис. 7,б).

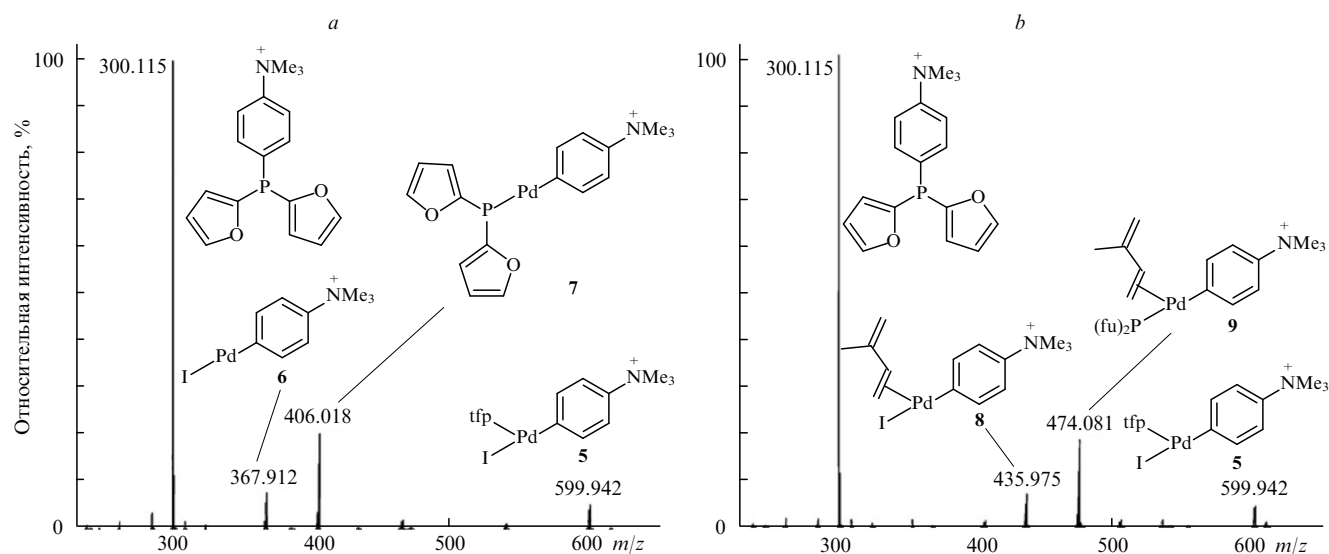
При активации комплексного иона **8** ( $m/z$  436) в аналогичном эксперименте LTQ-MS<sup>3</sup> был обнаружен катион **4** ( $m/z$  202), отвечающий продукту реакции Хека между соединениями **2** и **3** (см. схемы 2 и 4).



Описанный пример наглядно показывает, как масс-спектрометр с типичным «жидкостным» ионным источником, таким как ESI, может работать с отдельным газовым потоком, что позволяет проводить газофазные ион-молекулярные реакции. Опубликован еще один пример, демонстрирующий вариант ESI-источника, функционирующего при условиях окружающей среды, который может применяться для онлайн-идентификации частиц и газов.<sup>80</sup> Следует подчеркнуть, что ионизация в условиях окружающей среды представляет собой современный метод для быстрого, высокопроизводительного МС-анализа с минимальной предварительной подготовкой образца (или вообще без нее), что особенно важно при исследовании механизма реакций. Различные методы ионизации в условиях окружающей среды, которые пригодны для анализа газообразных, жидких и твердых образцов, рассмотрены в обстоятельной методической работе<sup>81</sup>, а также в недавних подробных обзорах<sup>82, 83</sup>, посвященных мониторингу реакций с применением масс-спектрометрии с ионизацией в условиях окружающей среды.

Несомненно, наряду с другими МС-методами современные быстро развивающиеся методы МС-анализа твердых образцов, например лазерная десорбция–ионизация из матрицы (MALDI), вносят огромный вклад в прогресс химических наук. Действительно, благодаря методу MALDI-MS, предложенному Танакой в 80-х гг. прошлого века, стали доступны масс-спектрометрические исследования пептидов, белков, липидов, нуклеиновых кислот, а также небелковых полимеров и других высокомолекулярных объектов.<sup>84–91</sup>

Блочная сополимеризация двух структурно различных норборненовых мономеров **A** и **T**, катализируемая инициатором U3 компании Umicore, была изучена методами MALDI-MS и спектроскопии ЯМР (схема 5).<sup>92</sup> Сначала авторы показали, что гомополимер **A**<sub>25</sub> эффективно десорбируется методом MALDI, приводя к образованию серии ионов **A<sub>n</sub>Na<sup>+</sup>** (рис. 8,а). Таким образом, гомополимер **A<sub>n</sub>** может служить молекулярным зондом для последующей десорбции индивидуальных частиц **A<sub>n</sub>T<sub>m</sub>**. Затем методом



**Рис. 7.** Типичные масс-спектры (LTQ-MS<sup>2</sup>), полученные в ходе онлайн-мониторинга реакции Хека с двумя независимыми потоками — газовым (пары алкена **3**) и жидким (раствор Pd-катализатора и арилиодида **2** в ацетонитриле): спектры дочерних ионов палладиевого комплексного иона **5** ( $m/z$  600) в отсутствие (а) и в присутствии (б) газообразного изопрена (**3**).<sup>79</sup> fu — 2-фурил.

Схема 5

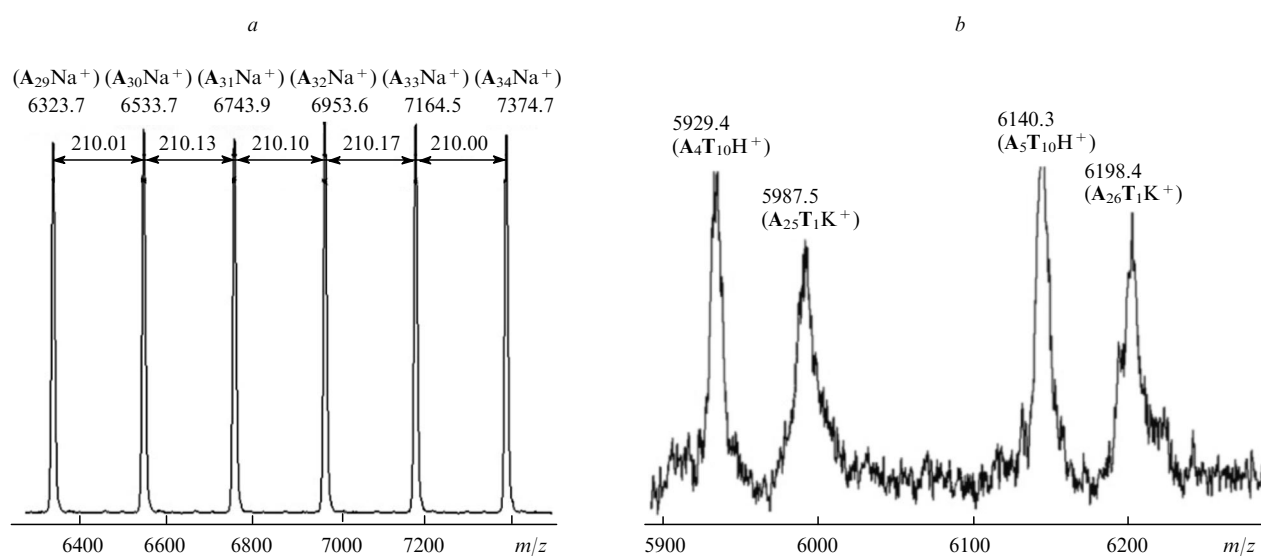
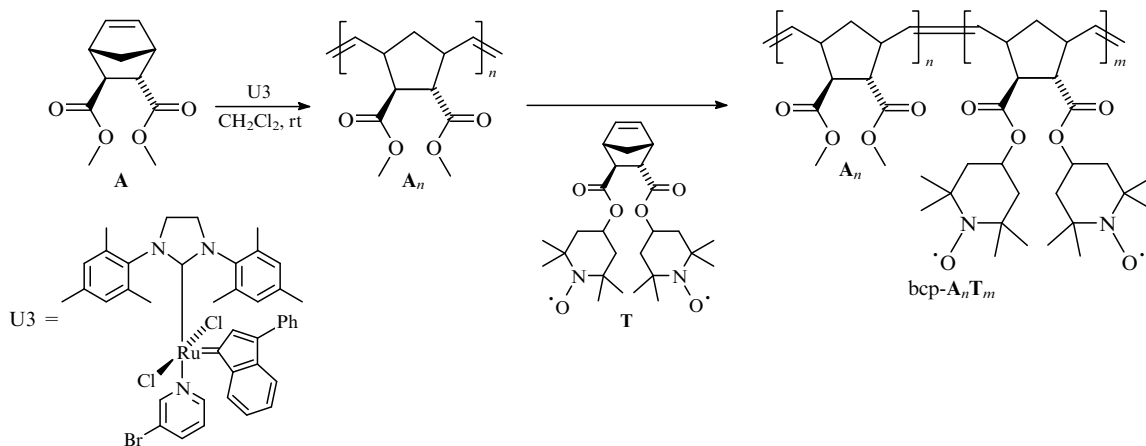


Рис. 8. Фрагменты масс-спектров (MALDI-TOF) гомополимера A<sub>25</sub> (a) и блок-сополимера A<sub>25</sub>T<sub>25</sub> (b), полученных в присутствии катализатора U3.<sup>92</sup>

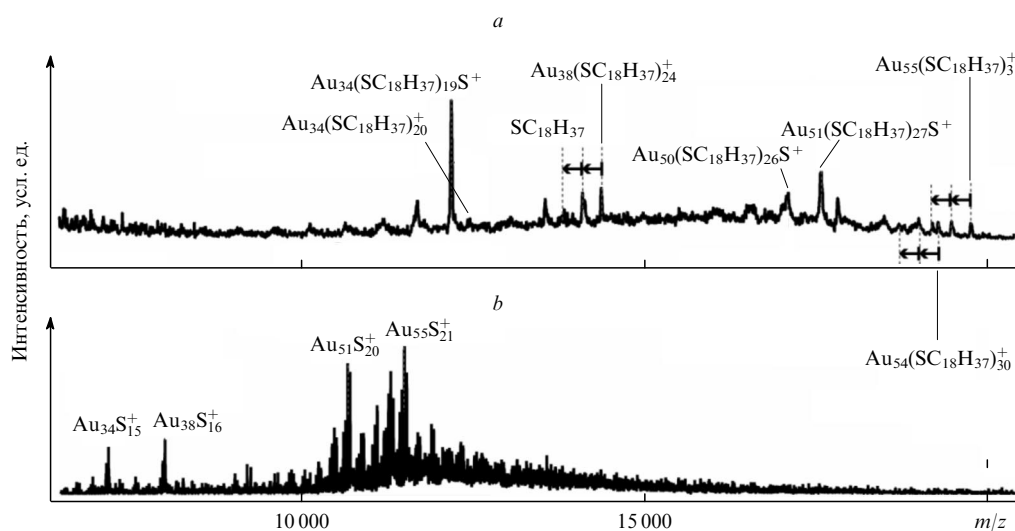
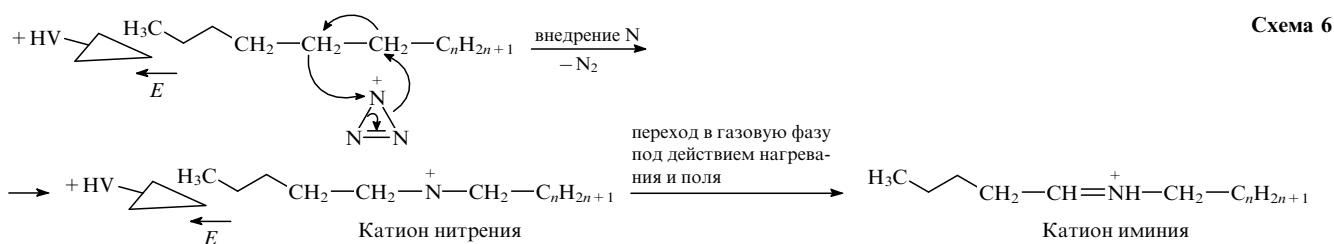


Рис. 9. Отнесение пиков в масс-спектрах (MALDI) положительных ионов кластеров Au<sub>n</sub>(SC<sub>18</sub>H<sub>37</sub>)<sub>m</sub> (массой 11 кДа), зарегистрированных при низкой (a) и высокой (b) мощности лазера.<sup>96</sup>



MALDI-MS проанализовали блок-сополимер  $\text{bcp-A}_{25}\text{T}_{25}$ , чтобы проверить присутствие остаточного гомополимера  $\text{A}_{25}$  в полимерной смеси. Обнаружить остаточный гомополимер не удалось, что свидетельствует о полном протекании реакции после добавления 25 экв. второго мономера **T** (рис. 8, b).<sup>92</sup>

Аналогичный пример сополимеризации разных мономеров в присутствии катализаторов Груббса G1–G3 был детально изучен методом MALDI-MS; теми же авторами описаны другие исследования механизмов реакций олигомеров посредством метода MALDI-MS.<sup>93–95</sup>

Еще один пример эффективности метода MALDI-MS для неприродных высокомолекулярных соединений — изучение металлических кластеров. В настоящее время металлические кластеры играют огромную роль в катализе, а их каталитическая активность определяется в основном их размером и морфологией. Таким образом, информация о молекулярной массе кластеров имеет решающее значение при разработке и оптимизации каталитических реакций, а метод MALDI-MS обеспечивает достаточно простой путь к этим данным.

Кластеры состава  $\text{Au}_m(\text{SC}_{18}\text{H}_{37})_m$  с массой ядра 11 кДа были синтезированы при взаимодействии кластеров золота, стабилизированных поли(*N*-винил-2-пирролидоном), с  $n\text{-C}_{18}\text{H}_{37}\text{SH}$ .<sup>96</sup> По спектрам MALDI-MS, зарегистрированным при различной мощности лазера, оказалось возможным идентифицировать полученные кластеры как смесь  $\text{Au}_{54}(\text{SC}_{18}\text{H}_{37})_{30}$ ,  $\text{Au}_{55}(\text{SC}_{18}\text{H}_{37})_{31}$  и  $\text{Au}_{38}(\text{SC}_{18}\text{H}_{37})_{24}$  (рис. 9).<sup>96</sup> Известны и другие работы,<sup>97, 98</sup> наглядно иллюстрирующие эффективность совместного применения методов MALDI и ESI для исчерпывающей характеристики кластеров золота.

Необычный и многообещающий масс-спектрометрический метод для изучения активации связей углерод–углерод в твердых насыщенных углеводородах был недавно представлен Куксом и соавт.<sup>99</sup> Было успешно осуществлено внедрение атомарного иона азота в связи C–C тяжелых *n*-алканов. Модельный алкан  $n\text{-C}_{60}\text{H}_{122}$  был осажден в виде тонкой пленки на кончик треугольника из фильтровальной бумаги. Эксперимент проводили в атмосфере азота в изолированной камере, используемой для APCI. Камера нагревалась электричеством до 150–400°C, к бумажной подложке, на кончике которой был осажден образец, прикладывалось напряжение 5–6 кВ (Hν на схеме 6).<sup>99</sup> Катионы, покидающие бумагу, или осаждались на поверхности и анализировались независимо, или переносились в вакуумную систему масс-спектрометра для онлайн-анализа. Предполагаемый механизм внедрения азота в алканы показан на схеме 6, а полученный при этом типичный масс-спектр представлен на рис. 10.<sup>99</sup> В этом масс-спектре преобладают ионы  $[\text{M} + \text{N}]^+$ , где M означает алкан (подтверждено точными измерениями массы). Минорный продукт соответствует димерным частицам  $[2\text{M} + \text{N} - 2\text{H}]^+$ . Внедрение азота наблюдалось также для нормальных алканов  $\text{C}_{31}$ ,  $\text{C}_{35}$ ,  $\text{C}_{40}$ ,  $\text{C}_{41}$ ,  $\text{C}_{46}$  и  $\text{C}_{50}$ .<sup>99</sup>

Авторы работы<sup>99</sup> представили подробное описание онлайн-МС-мониторинга, а также экспериментов nanoESI и

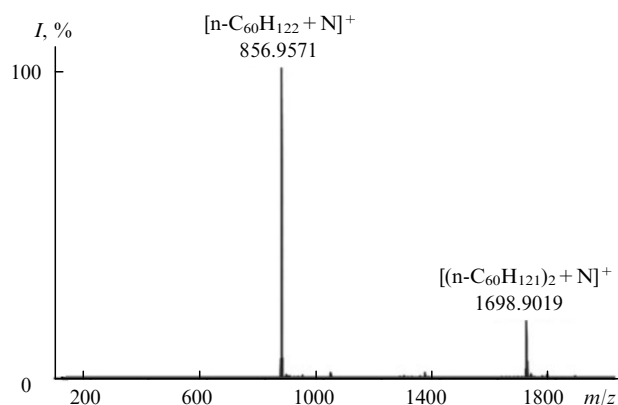


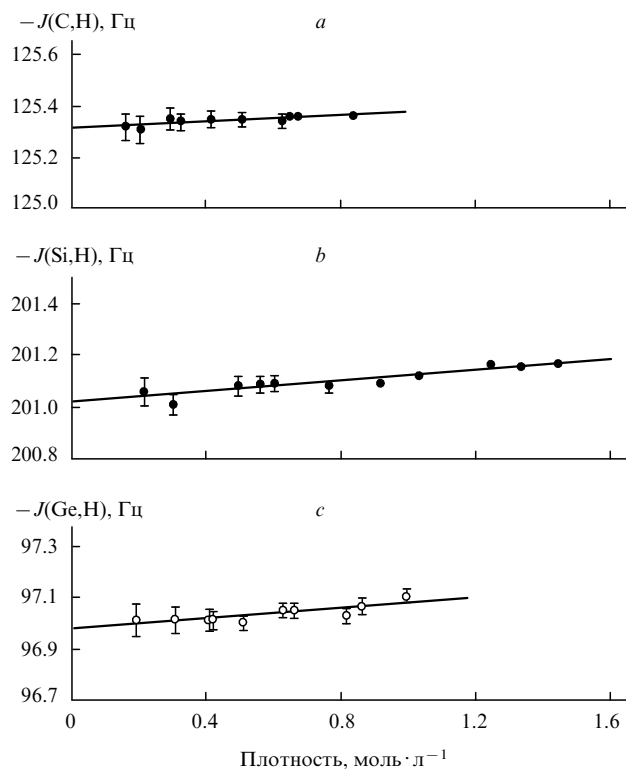
Рис. 10. Масс-спектр, зарегистрированный при изучении внедрения азота в алканы на модельном соединении  $n\text{-C}_{60}\text{H}_{122}$ .<sup>99</sup>

MS<sup>n</sup>. Следует отметить, что обсуждаемый пример — это не только превращение алканов без участия металла, но также начало нового подхода к масс-спектрометрическому анализу нефтепродуктов.<sup>99</sup>

Подводя итог, можно сказать, что существует много масс-спектрометрических методик (методов ионизации) для анализа газообразных и твердых химических систем. Эти методы дополняют друг друга, и выбор зависит от свойств соединения (или смеси), которое нужно анализировать: молекулярной массы, полярности, реакционной способности в ион-молекулярных реакциях и т.д. Некоторые методики пригодны только для твердых образцов (например, MALDI), другие — для газообразных и твердых систем (например, EI). Некоторые методы ионизации относятся к «жестким» (например, EI), другие — к более «мягким» (MALDI, CI, APCI). Некоторые методы требуют применения вакуума (EI, CI, MALDI), другие работают при атмосферном давлении (AP-вариант MALDI, APCI). Методы, пригодные для работы с газами (EI, CI, APCI), можно легко сочетать с газовым хроматографом, что позволяет анализировать сложные смеси. Однако несмотря на огромные достижения в области газо- и твердофазной масс-спектрометрии, органические реакции в основном протекают в жидкой фазе. Масс-спектрометрический анализ жидких химических систем обсуждается в разделе IV.1.

## 2. Спектроскопия ЯМР газообразных образцов

Как уже отмечалось в разделе II.2, газофазная спектроскопия ЯМР характеризуется низкой чувствительностью из-за низких концентраций газообразных веществ, однако быстрая релаксация позволяет записывать спектры достаточно быстро. С другой стороны, быстрая релаксация ядер приводит к широким сигналам (иногда в сотни герц), что искажает тонкую структуру отдельных сигналов.<sup>23, 24</sup>

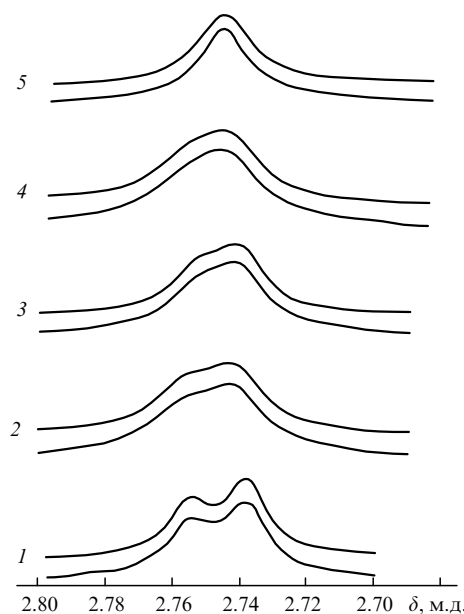


**Рис. 11.** Линейные зависимости экспериментальных гетероядерных прямых КССВ от плотности вещества для чистого метана- $^{13}\text{C}$  (a), силана (b) и германа (c) при 300 К.<sup>101</sup>

Молекулы в газовой фазе можно считать изолированными, и, таким образом, эффектами межмолекулярного взаимодействия можно пренебречь. Это открывает путь для определения влияния растворителя на характеристические параметры спектра ЯМР молекулы (химический сдвиг<sup>100</sup> и КССВ<sup>101,102</sup>) или на активационные параметры реакции.<sup>103–106</sup> Это обстоятельство также помогает изучать изолированные молекулы<sup>107,108</sup> и ассоциаты и сравнивать результаты с таковыми для конденсированного состояния.<sup>108</sup>

Газофазная спектроскопия ЯМР применялась для выявления зависимости экспериментальных величин КССВ  $^1J(\text{C,H})$ ,  $^1J(\text{Si,H})$  и  $^1J(\text{Ge,H})$  от плотности среды (рис. 11).<sup>101</sup> Было показано, что значения  $^1J$  уменьшаются с уменьшением плотности. Экстраполяция этих зависимостей к «нулевой плотности» позволяет исключить влияние межмолекулярного взаимодействия. Полученные таким способом значения использовали для оценки корректности теоретических расчетов КССВ. Расчеты проводили на нерелятивистском уровне методом связанных кластеров (Coupled Clusters, CC) с учетом однократных (S) и двукратных (D) возбуждений (CCSD), включая тест на сходимость базиса. Релятивистские поправки оценивали по методу Дирака–Хартри–Фока (DHF). Окончательные теоретические значения были получены с учетом колебательных и температурных поправок. Разность между рассчитанными и экспериментальными величинами КССВ  $^1J(\text{X,H})$  (X = C, Si, Ge) не превышала 3%.

На основании анализа температурно-зависимых спектров ЯМР  $^1\text{H}$  изучено внутреннее вращение вокруг пептидной связи в ряду асимметричных *N,N*-диалкилформамидов  $\text{HC(O)NR}^1\text{R}^2$  ( $\text{R}^1 = \text{Me}$ ;  $\text{R}^2 = \text{Pr}^n, \text{Bu}^n, \text{Pr}^i$ ) (рис. 12).<sup>103</sup> Было показано, что в газовой фазе в предпочтительном для этих формамидов конформере метильная группа находится в



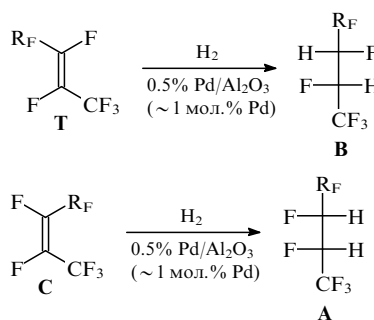
**Рис. 12.** Температурная зависимость протонных сигналов метильной группы у атома азота для газообразного *N*-метил-*N*-пропилформамида при 300 МГц.<sup>97</sup> Верхние и нижние линии соответствуют рассчитанным (с использованием программы DNMR5) и экспериментальным спектрам. Температура, К: 323.1 (1), 344.7 (2), 349.7 (3), 353.5 (4), 391.4 (5).

*син*-положении относительно карбонильного атома кислорода, как и в жидкой фазе. Из спектров ЯМР были рассчитаны разности свободных энергий *син*- и *анти*-конформеров ( $\Delta G_{298}^{\circ}(\text{syn} - \text{anti})$ ) и свободные энергии активации их взаимопревращения ( $\Delta G_{298}^{\ddagger}$ ):

$\text{R}^2$	$\Delta G_{298}^{\circ}(\text{syn} - \text{anti})$ , ккал·моль <sup>-1</sup>	$\Delta G_{298}^{\ddagger}$ , ккал·моль <sup>-1</sup>
$\text{Pr}^n$	–83	19.4
$\text{Bu}^n$	–80	19.3
$\text{Pr}^i$	–91	19.1

Более того, спектроскопия ЯМР открывает широкие возможности для исследования механизмов газофазных реакций, особенно адсорбции газов и каталитических реакций в газовой фазе.<sup>109,110</sup>

Методом газофазной спектроскопии ЯМР  $^{19}\text{F}$  изучено гидрирование в паровой фазе смеси *цис*-*транс*-изомеров перфторбут-2-енов и перфторпент-2-енов на палладиевом катализаторе, нанесенном на подложку из оксида алюминия



$\text{R}_F = \text{CF}_3, \text{CF}_2\text{CF}_3$

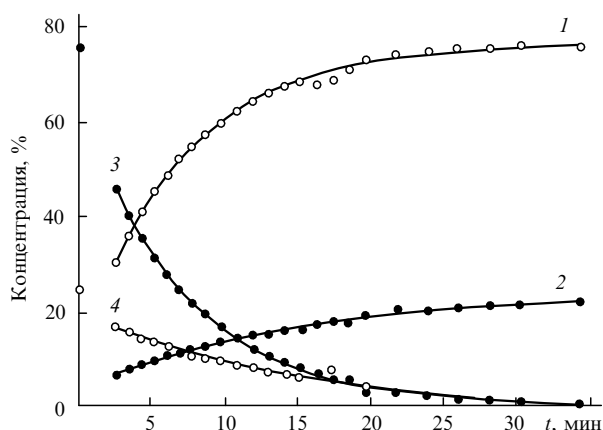


Рис. 13. Мониторинг реакции гидрирования перфторпент-2-енов в газовой фазе методом спектроскопии ЯМР  $^{19}\text{F}$ .<sup>109</sup>  
1 — ГФУ В, 2 — ГФУ А, 3 — *транс*-алкен Т, 4 — *цис*-алкен С.

(схема 7).<sup>109</sup> Из спектральных данных получены зависимости концентраций реагентов и продуктов гидрирования смеси перфторпент-2-енов от времени (рис. 13). Следует подчеркнуть, что для данной реакции трудно получить такую информацию другими аналитическими методами. Аппроксимация экспериментальных кривых экспоненциальными функциями указывает на псевдопервый порядок реакции. Согласно полученным данным, реакция гидрирования стереоспецифична, так как скорость образования каждого диастереомерного продукта равна скорости расходования соответствующего реагента (см. рис. 13). Из *цис*-алкена С образуется *эритро*-гидрофторуглерод (ГФУ) А, а из *транс*-алкена Т — *трео*-изомер В (см. схему 7). Таким образом, реакция протекает как *цис*-присоединение диводорода к двойной связи. Следует также отметить, что гидрирование *транс*-алкена протекает быстрее, чем его *цис*-изомера ( $k_{\text{trans}}:k_{\text{cis}} = 2.4$ ).

Газофазная спектроскопия ЯМР была успешно применена для определения константы равновесия ( $K_p$ ) реакции изотопного обмена между DCl и HBr согласно уравнению (2).<sup>111</sup>

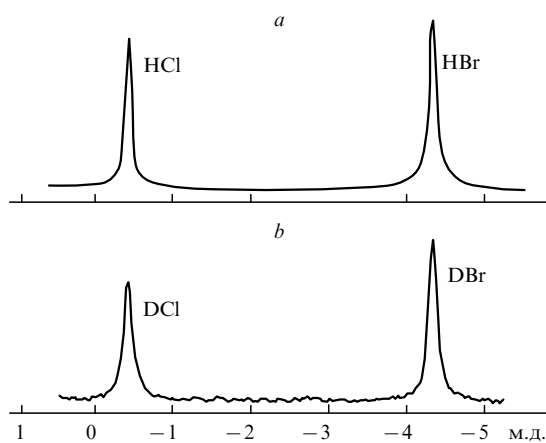


Рис. 14. Спектры ЯМР смеси газов DCl (0.5 атм) и HBr (0.5 атм): спектр  $^1\text{H}$  (400 МГц) (а) и спектр  $^2\text{H}$  (61.4 МГц) (б).<sup>111</sup>

В то же время другие методы не давали надежных результатов. Относительные концентрации реагентов ( $p_{\text{HCl}}/p_{\text{HBr}}$  и  $p_{\text{DBr}}/p_{\text{DCl}}$ ) (уравнение (3)) определяли по интегральным интенсивностям соответствующих сигналов в спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^2\text{H}$  (рис. 14).

$$K_p = \frac{p_{\text{DBr}}p_{\text{HCl}}}{p_{\text{DCl}}p_{\text{HBr}}} \quad (3)$$

В газовой фазе возможен не только мониторинг реакций посредством регистрации 1D-спектров ЯМР, но также 2D-эксперименты, хотя чувствительность для газообразных образцов обычно относительно низкая. Действительно, в работах<sup>112,113</sup> отмечены возможности 2D-спектроскопии ЯМР для установления структуры молекул в газовой фазе.

Было продемонстрировано, что стандартные гомоядерные (Correlation Spectroscopy (COSY), Total Correlation Spectroscopy (TOCSY)) и гетероядерные (Heteronuclear Single Quantum Coherence (HSQC), Heteronuclear Multiple-Bond Correlation (HMBC)) корреляционные методы осуществимы и в случае газообразных объектов (рис. 15).<sup>112</sup> Однако из-за быстрой диффузии не всегда возможно применить импульсные градиенты магнитного поля (PFG) для выбора путей переноса когерентности, поскольку это приводит к существенным потерям в интенсивности сигналов. В случае эксперимента COSY наблюдаемое уменьшение интенсивности сигналов достигает 25%, что еще оставляет некоторые воз-

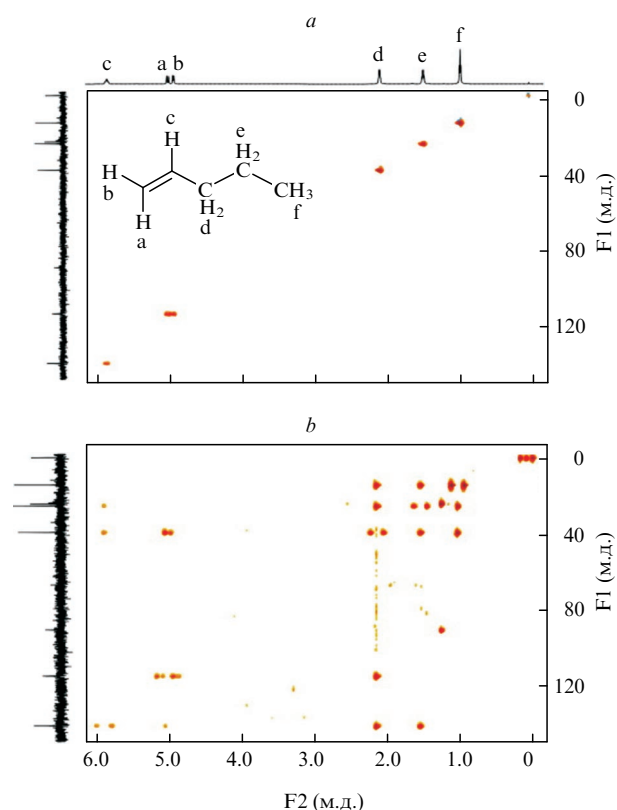
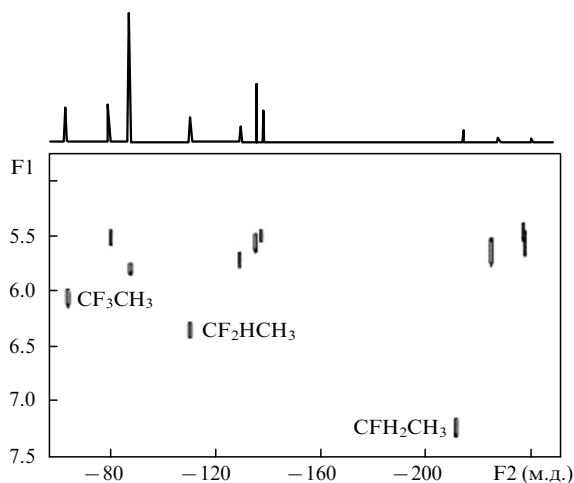


Рис. 15. Корреляционные 2D-эксперименты  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HSQC (а) и HMBC (б) при 700 МГц для газообразной смеси пент-1-ена и тетраметилсилана (TMS) при их давлении насыщенного пара при 303 К ( $\sim 105$  Па для каждого).<sup>112</sup> 1D-Спектры показаны вдоль осей. Каждый спектр был записан в течение  $\sim 1$  ч.



**Рис. 16.** Спектр DOSY  $^{19}\text{F}$  смеси различных фторированных этанов в газовой фазе.<sup>113</sup>  
 Размерность по оси ординат  $10^{-7} \text{ м}^2 \cdot \text{с}^{-1}$ .

возможности для использования PFG, но в случае гетероядерных корреляций сигнал полностью исчезает в течение времени эволюции. Что касается ЯМР  $^{19}\text{F}$ , было показано, что очень быстрая спин-вращательная релаксация этого ядра в газовой фазе делает возможным очень быстрое получение спектра. Было также показано, что с использованием стандартной импульсной последовательности спектр  $^{19}\text{F}$ – $^{19}\text{F}$  COSY был зарегистрирован всего за 6 с.<sup>112</sup> То же самое справедливо в отношении времен релаксации ядер  $^{13}\text{C}$ . Например, спектр  $^{13}\text{C}$  INADEQUATE (Incredible Natural-Abundance Double-Quantum Transfer Experiment) для пропена с естественным содержанием изотопа  $^{13}\text{C}$  был получен всего за 14 ч. К сожалению, авторам цитируемой работы не удалось применить метод NOESY (Nuclear Overhauser Effect Correlation Spectroscopy) в случае газообразных образцов из-за малых времен релаксации. Известно также использование диффузионной спектроскопии ЯМР в газовой фазе.<sup>113</sup> Быстрая диффузия в газовой фазе накладывает некоторые ограничения на длительность и амплитуду применяемых импульсных градиентов. Как правило, для получения приемлемого диффузионного спектра используют более короткие PFG и меньшие величины градиента. В качестве примера на рис. 16 показан спектр  $^{19}\text{F}$  DOSY (Diffusion Ordered Spectroscopy, диффузионно-упорядоченная спектроскопия), полученный с применением импульсной последовательности GCSTE (Gradient Compensated Stimulated Spin-Echo).<sup>113</sup>

#### IV. Жидкофазные химические системы

Развитие современного органического синтеза в течение последних десятилетий привело к значительному увеличению числа практически значимых методов селективного формирования химических связей (углерод–углерод, углерод–гетероатом, гетероатом–гетероатом). В результате стал возможен эффективный синтез соединений с очень сложной структурой, включая аналоги природных соединений. Настоящую революцию в органическом синтезе произвели катализ переходными металлами,<sup>114–121</sup> а также выдающиеся достижения органокатализа.<sup>122–132</sup> Внедрение в практику органического синтеза методов гомогенного катализа позволило реализовать новые превращения, например реакции кросс-сочетания и метатезиса, а также существенно

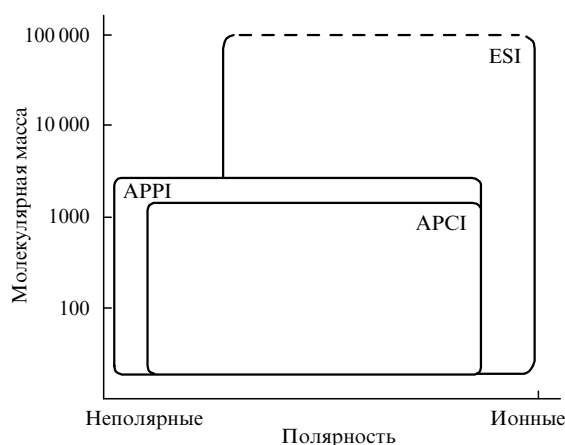
повысить выходы продуктов и селективность, в том числе энантиоселективность, хорошо известных превращений.<sup>133–135</sup> Подавляющее большинство процессов тонкого органического синтеза как в промышленности, так и в лабораторной практике проводят в жидких средах. В настоящее время к ним относятся не только традиционные органические растворители, но и альтернативные среды, удовлетворяющие критериям «зеленой химии». Это прежде всего ионные жидкости,<sup>136–151</sup> вода,<sup>152–168</sup> сверхкритические флюиды (например, сверхкритический  $\text{CO}_2$ ),<sup>169–183</sup> нередко органические реакции проводятся без растворителя.<sup>184</sup> Создание этих новых систем инициировано принципами «зеленой химии»,<sup>185, 186</sup> т.е. стремлением к снижению количества отходов и проведению реакций в мягких условиях, простоте выделения и очистки продуктов, регенерированию и повторному использованию катализаторов, достижению более высоких селективности и выходов.

Разработка новых реакций, в том числе каталитических, требует детального изучения механизмов, что невозможно без использования современных аналитических методов. Широко применяемые в настоящее время спектроскопия ЯМР и масс-спектрометрия высокого разрешения стали мощным инструментом изучения химических превращений в растворах.

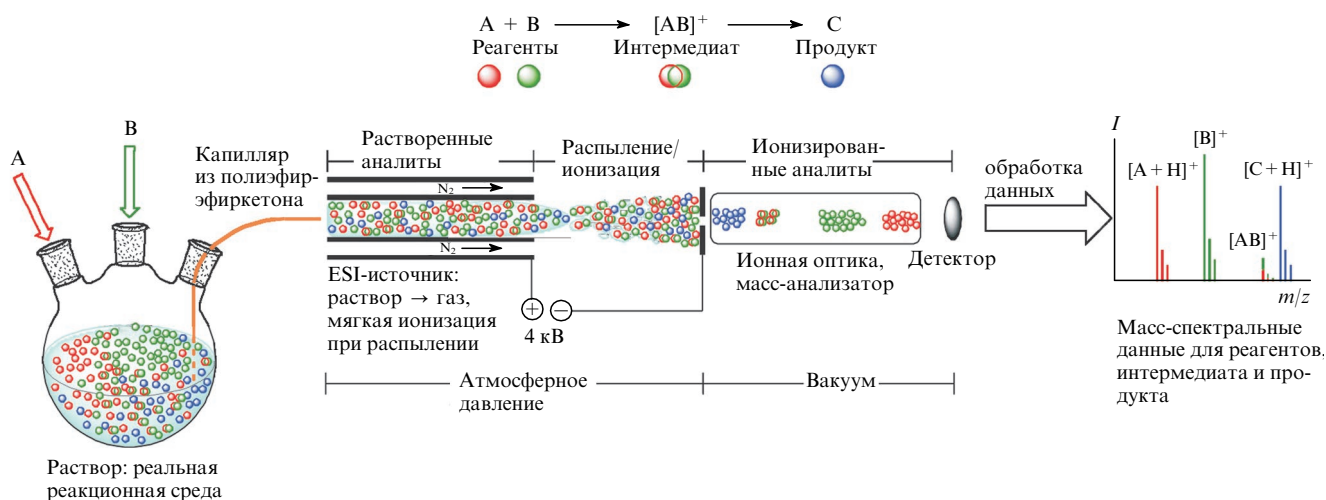
#### 1. Масс-спектрометрический анализ жидких образцов

Как уже было отмечено в разделе III.1, источники ESI, APCI и APPI можно соединить с газовым хроматографом.<sup>64–68</sup> В данном разделе стоит отметить, что EI-источник, первоначально созданный для масс-спектрометрического анализа газообразных образцов (GC-MS), может также быть соединен с жидкостным хроматографом.<sup>187–190</sup> Метод LC-EI-MS предоставляет новые многообещающие возможности для анализа термически неустойчивых органических соединений, но в большинстве случаев он остается «жестким» MS-методом, приводящим к значительной фрагментации при ионизации, и, к сожалению, не годится для соединений с высокой молекулярной массой.

Несомненно, среди методов ионизации, разработанных для жидких образцов, лидирующее положение занимает ESI (рис. 17).<sup>191</sup> Этот «мягкий» метод работает с растворами, т.е. с реальными средами большинства органических реакций,



**Рис. 17.** Общая схема, демонстрирующая применимость методов API для малых молекул в зависимости от их полярности и молекулярной массы.<sup>191</sup>

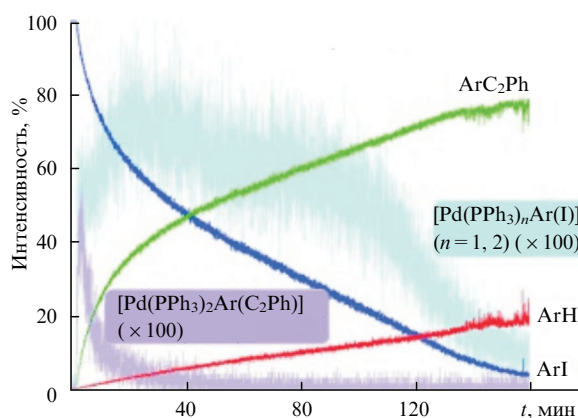
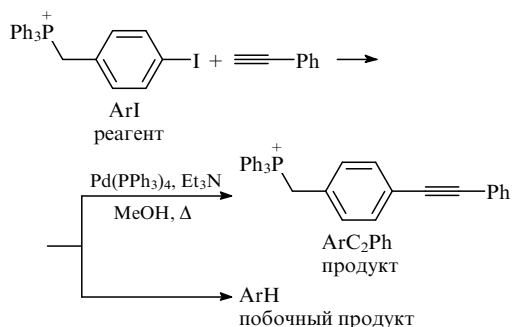


**Рис. 18.** Схематическое представление анализа жидкофазной реакции методом ESI-TOF-MS: жидкость → распыление/ионизация → газ.

что делает возможным их быстрый офлайн- и онлайн-мониторинг при минимальной предварительной подготовке образца (или вовсе без нее). Метод позволяет изучать химию ионов в газовой фазе и ион-молекулярные реакции внутри масс-спектрометра. Ионизация происходит в мягких условиях при атмосферном давлении и приводит к образованию в газовой фазе одно- и(или) многозарядных ионов, часто в результате протонирования нейтральных частиц (реагентов, интермедиатов, продуктов) (рис. 18). В случае изначально заряженных растворенных частиц (например, карбокатионов, карбанионов, комплексных катионов металлов с органическими лигандами и др.) ESI-источник может просто служить «мостом» для переноса аналита в неизменном виде из жидкой реакционной среды в вакуумные системы масс-спектрометра (масс-анализатор(ы) и детектор) без дополнительной ионизации (см. рис. 18).

Будучи надежным и чувствительным,<sup>191–195</sup> метод ESI-MS находит широкое применение со времени своего открытия Дж.Фенном<sup>8,196</sup> в 80-х гг. XX в. Регулярно появляются новые обзоры, посвященные этому методу, включая применение ESI-MS для мониторинга реакций.<sup>197–211</sup>

Онлайн-мониторинг методом ESI-MS был использован для изучения механизма реакции Соногаширы без участия меди (схема 8).<sup>212</sup> Авторы работы проводили одновременный мониторинг реагентов, продуктов (в том числе побочных продуктов) и интермедиатов, т.е., по их образному выражению, следили за всеми игроками сразу.<sup>212</sup> В качестве заряженной метки для детектирования интересующих частиц использовали объемную фосфониевую группу  $\text{Ph}_3\text{P}^+$



**Рис. 19.** Изучение кинетики и механизма реакции Соногаширы в отсутствие соединений меди с помощью онлайн-мониторинга методом ESI-MS.<sup>212</sup>

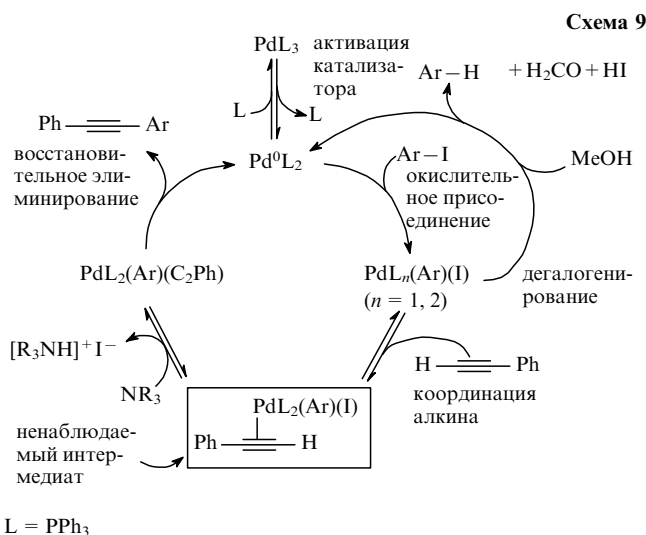
Представлены изменения во времени интенсивностей сигналов всех ключевых частиц, содержащих  $\text{Ar} = p\text{-C}_6\text{H}_4\text{CH}_2\text{PPh}_3^+$ . Для Pd-содержащих интермедиатов интенсивность умножена на 100.

(см. схему 8). Такие заряженные метки необходимы для детектирования частиц, которые иначе «невидимы» для метода ESI-MS.<sup>208,213,214</sup> Использовалось введение образца под давлением, чтобы избежать контакта вводимой реакционной смеси с воздухом (газом, создающим давление, служил азот).<sup>215,216</sup>

С применением онлайн-мониторинга методом ESI-MS была изучена кинетика реакции Соногаширы (рис. 19). На основании данных, полученных из масс-спектров, предложен механизм реакции (схема 9).

Один из спектров, полученных в ходе онлайн-мониторинга, представлен на рис. 20. Для построения кривых, показанных на рис. 19, для каждого спектра определяли интенсивности соответствующих сигналов.

Интермедиат  $[\text{Pd(PPh}_3)_2\text{Ar(C}_2\text{Ph)}]$  все время наблюдали в такой форме, другие частицы, включающие оба реагента, не обнаружены. Однако наблюдались пики интермедиатов  $[\text{Pd(PPh}_3)_n\text{Ar(I)}]$  ( $n = 1, 2$ ); поскольку оба этих комплекса



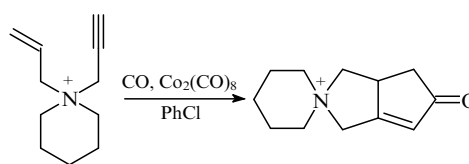
могут приводить к образованию продукта (см. схему 9), на кинетических кривых они суммированы вместе (см. рис. 19).

Самое важное наблюдение состоит в изменении механизма в начале реакции, когда первоначальный быстрый процесс сменяется намного более медленной реакцией нулевого порядка. Скорость образования побочного продукта ArH в результате дегалогенирования была постоянной (нулевой порядок). Изменение механизма соответствует началу расходования [Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Ar(C<sub>2</sub>Ph)] (Ar = *p*-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CH<sub>2</sub>PPh<sub>3</sub><sup>+</sup>). Напротив, суммарная концентрация комплексов [Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>n</sub>Ar(I)] (*n* = 1, 2) достигает максимума к моменту изменения механизма, некоторое время остается приблизительно постоянной, а затем к концу реакции уменьшается до нуля (см. рис. 19).<sup>212</sup> Проводя ESI-MS-мониторинг различных контрольных реакций, можно сделать заключение о скорости определяющих стадиях изучаемой реакции сочетания.<sup>212</sup>

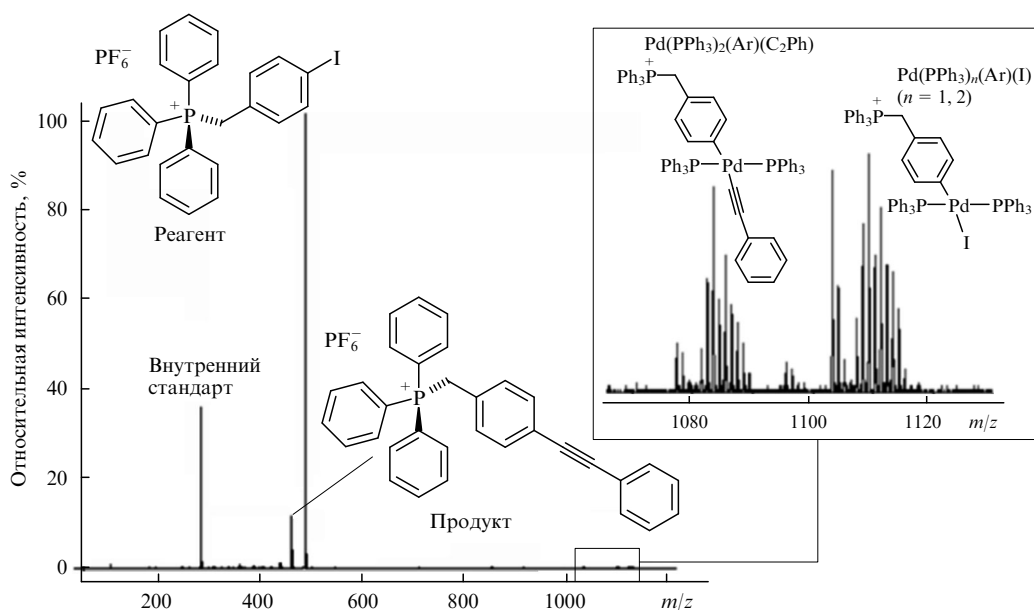
Таким образом, комбинация заряженных меток и ввода образца под давлением позволяет осуществлять эффективный онлайн-мониторинг методом ESI-MS. Были получены важные данные об относительных концентрациях ряда компонентов каталитической реакции — катализируемого палладием сочетания арилиодида с фенилацетиленом (см. схему 8).<sup>212</sup>

Следует еще раз подчеркнуть, что ввод образца под давлением непосредственно из реакционного сосуда в ESI-источник — это удобная методика, позволяющая работать с нестабильными частицами, поскольку отсутствует контакт с воздухом.<sup>215</sup> Еще один подход, пригодный для этой цели, — соединение аргоновой камеры с масс-спектрометром (ESI-MS) — тоже описан этой исследовательской группой.<sup>217</sup>

Реакцию Посона–Кханда (схема 10) проводили в хлорбензоле и изучали в онлайн-режиме методом ESI-MS (рис. 21).<sup>218</sup> В качестве интермедиата был детектирован только гексакарбонильный комплекс (см. рис. 21). Было показано, что реакция характеризуется большими энthalпией и энтропией активации, что указывает на диссоциацию лиганда как лимитирующую стадию.<sup>218</sup> Кинетика реакции была изучена по зависимостям концентраций всех интересующих ионов (реагента, интермедиата и продукта) от времени протекания реакции (см. рис. 21).<sup>218</sup> В данном случае монооксид углерода был использован как реагент и как газ, создающий давление, для ввода реакционной смеси в ESI-источник.

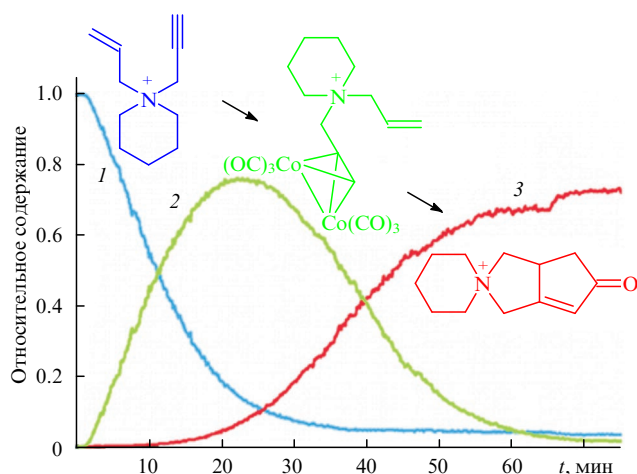


Реакция Хека гетероциклов со стиrolами, протекающая с дегидрированием в аэробных условиях (модельная реакция *n*-бутилфурана со стиrolом показана на схеме 11), была



**Рис. 20.** Спектр, полученный методом ESI-MS при изучении реакции Соногашеры.<sup>212</sup> Интенсивность пиков Pd-содержащих интермедиатов (на врезке) нужно умножить на 100, чтобы они стали заметны относительно пиков реагентов и продуктов.

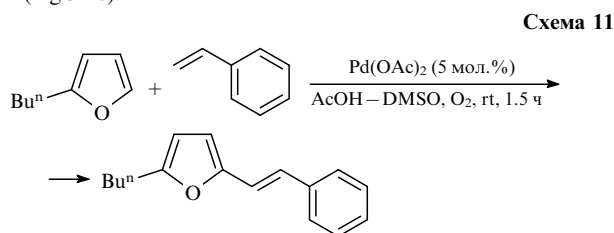




**Рис. 21.** Кинетические кривые для внутримолекулярной реакции Посона–Кханда, полученные в результате онлайн-мониторинга методом ESI-MS.<sup>218</sup>

1 — реагент, 2 — интермедиат, 3 — продукт. Данные нормализованы к общему ионному току.

изучена методом ESI-MS.<sup>219</sup> Проводился ESI-MS-мониторинг с последующими экспериментами ESI-MS<sup>2</sup> и МС высокого разрешения. В результате были детектированы и охарактеризованы каталитические интермедиаты и частицы, образующиеся в присутствии металлсодержащего соокислителя (AgOAc).



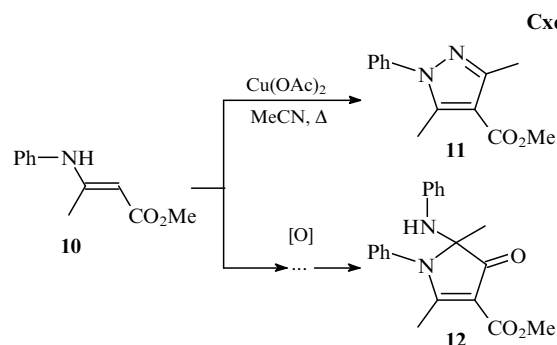
Один из ключевых интермедиатов — активированный палладием *n*-бутилфуран — был детектирован в виде аддукта (A) с ионом натрия с  $m/z$  389.1 (рис. 22, b). Наиболее интенсивный пик с  $m/z$  411.1 отвечает другому металлсодержащему интермедиату (B), который получается при внедрении стирила по связи Pd–C *n*-бутилфурилпалладиевого комплекса с  $m/z$  389.1 (рис. 22, a). Строение комплекса B ( $m/z$  411.1) было дополнительно подтверждено экспериментами ESI-MS<sup>2</sup>, причем было показано, что происходит потеря Pd и DMSO.<sup>219</sup> Пики несольватированных (C) и гидратированных (D) частиц, родственных комплексу B, наблюдались при  $m/z$  333.1 и 351.1 соответственно вместе с другими Pd-содержащими частицами (см. рис. 22, b).

На основе данных, полученных из масс-спектров, был предложен каталитический цикл реакции Хека, протекающей с дегидрированием в аэробных условиях, а также объяснено негативное влияние металлсодержащего соокислителя (AgOAc), связанное с образованием нерастворимых или неактивных смешанных Pd, Ag-содержащих частиц.<sup>219</sup>

Ранее та же исследовательская группа сообщила об изучении методом ESI-MS механизмов катализируемой палладием реакции Хека фуранов с акрилатами в присутствии бензохинона<sup>220</sup> и Вакер-процесса окисления алкенов,<sup>221</sup> в котором, судя по масс-спектрам, активными каталитическими интермедиатами являются биядерные комплексы Pd, а не моноядерные частицы.<sup>221</sup>

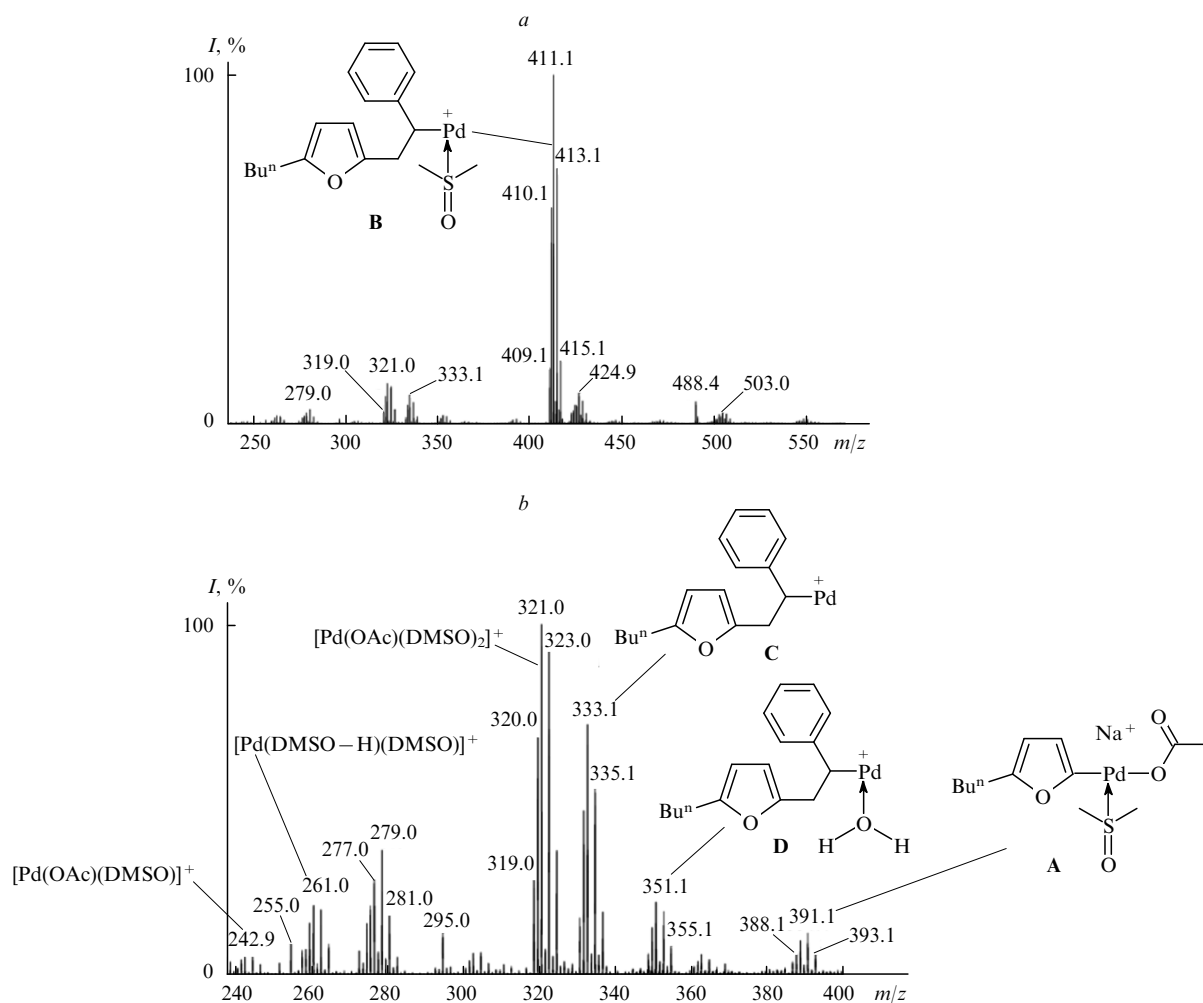
Продемонстрировано, что энантиоселективность хирального катализатора может быть легко определена по его рацемической форме посредством ESI-MS-скрининга неэквивалентной смеси двух квазиэнантиомерных субстратов с различающимися по массе фрагментами (A и B на рис. 23).<sup>204, 222</sup> Эксперимент несложен и проводится быстро, поскольку не требуются обработка реакционной смеси и выделение продуктов. Схема эксперимента в общем виде представлена на рис. 23 (показаны два предельных случая — отсутствие селективности и 100%-ная селективность).

Преобразование енамина **10** в пиразол **11** в результате последовательного образования связей C–C и N–N в присутствии Cu(OAc)<sub>2</sub> было изучено методом ESI-MS (схема 12).<sup>223</sup> Офлайн-мониторинг методом ESI-MS вместе с экспериментами по столкновительно-индуцированной диссоциации позволили детектировать и охарактеризовать ряд различных медьсодержащих частиц ([Cu(MeCN)<sub>2</sub>]<sup>+</sup>, [Cu(MeCN)<sub>2</sub>(OAc)]<sup>+</sup>, [Cu(MeCN)(**10**-H)]<sup>+</sup>, [Cu(**10**(MeCN))]<sup>+</sup>, [Cu(**10**(**11**))]<sup>+</sup>, [Cu(**10**)<sub>2</sub>]<sup>+</sup>, [Cu(**11**(MeCN))]<sup>+</sup>, [Cu(**11**)<sub>2</sub>]<sup>+</sup> и др.) и выявить неожиданный продукт — соединение **12** (см. схему 12).<sup>223</sup> Кинетика образования пиразола **11** и производного **12** была изучена на основании зависимостей суммарной относительной интенсивности пиков всех ионов соответствующих соединений от времени нагревания.

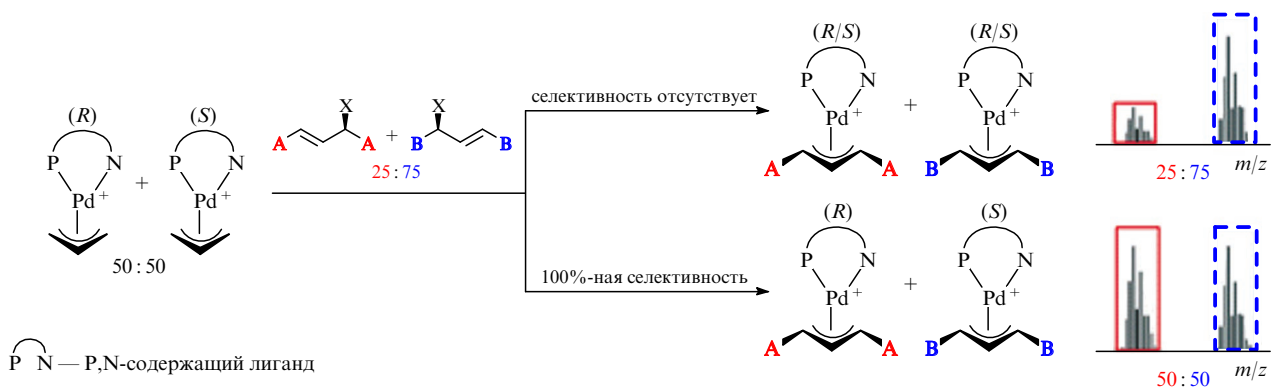


Офлайн-мониторинг методом ESI-MS проводили, отбирая аликвоты реакционной смеси и разбавляя их в 100 раз ацетонитрилом перед анализом. Как видно из перечня детектированных Cu-содержащих частиц и продуктов (см. схему 12), ацетонитрил играет роль не только растворителя, но и реагента (в случае пиразола **11**) и лиганда (например, в комплексе [Cu(**11**)(MeCN)]<sup>+</sup>). Чтобы различить ковалентно связанный MeCN и нековалентные комплексы, были проведены две независимые серии экспериментов ESI-MS с CD<sub>3</sub>CN в качестве разбавителя и растворителя в реакционной смеси. Использование дейтерированного ацетонитрила подтвердило отнесение пиков в масс-спектрах. Например, если реакцию проводили в MeCN, а для разбавления затем использовали CD<sub>3</sub>CN, то наблюдался сдвиг массы на +3 Да для иона [Cu(**11**)(MeCN)]<sup>+</sup> из-за образования в результате быстрого лигандного обмена иона [Cu(**11**)(CD<sub>3</sub>CN)]<sup>+</sup>. Сдвиг на +3 Да подразумевает, что ион [Cu(**11**)(MeCN)]<sup>+</sup> содержит один нековалентно связанный ацетонитрильный лиганд и один ковалентно встроенный остаток ацетонитрила (в молекуле **11**).<sup>223</sup> Для выяснения структуры производного **12** была проведена серия реакций и экспериментов ESI-MS с меченым реагентом **10** и дейтерозамещенным диацетатом меди.

Недавно были проведены<sup>224</sup> исследования нанокластеров M<sub>14</sub>E<sub>13</sub>Cl<sub>2</sub>(tmeda)<sub>6</sub>, где M = Zn и (или) Mn, E = S или Se, tmeda — *N,N,N',N'*-тетраметилэтилендиамин, методом ESI-MS. Эта работа подтверждает, что метод ESI-MS



**Рис. 22.** Типичный масс-спектр, полученный в процессе мониторинга методом ESI-MS реакции Хека между *n*-бутилфураном и стиролом, протекающей с дегидрированием в аэробных условиях (а), и фрагмент этого спектра (b).<sup>219</sup>



**Рис. 23.** Определение энантиоселективности хирального катализатора с помощью скрининга методом ESI-MS.<sup>222</sup> Сплошными и штриховыми рамками отмечены пики, относящиеся к А- и В-содержащим продуктам соответственно.

является универсальным инструментом для анализа металлоорганических нанокластеров большой молекулярной массы (более 2600 Да). Авторы также отмечают, что соответствующая настройка параметров масс-спектрометра позволяет получать спектры хорошего качества.<sup>224</sup> Отметим, что использовались растворы нанокластеров в дихлорметане, и хотя последний не является типичным растворителем

для ESI (чаще всего применяют ацетонитрил и метанол), было достигнуто высокое качество масс-спектров (рис. 24).<sup>224</sup>

В работе<sup>225</sup> опубликован интересный пример применения метода ESI-MS для изучения хиральных кластеров кобальта, включающих полиядерный остов Co<sub>16</sub>. Показано, что этот остов устойчив в растворе в метаноле. Был проведен мони-

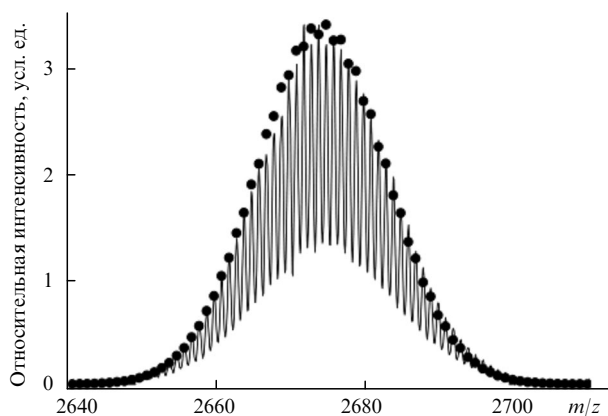


Рис. 24. Масс-спектр кластера  $Zn_{14}Se_{13}Cl_2(tmeda)_6$  в дихлорметане, полученный методом ESI-MS.<sup>224</sup> Точками показано ожидаемое изотопное распределение.

торинг реакций элиминирования и замещения для комплекса  $Co_{16}$  методом ESI-MS.

Методом ESI-MS было изучено взаимодействие мочевины с ионами  $Sr^{2+}$  в газовой фазе.<sup>226</sup> Эквимольные водные смеси хлорида стронция и мочевины ( $10^{-4}$  моль  $\cdot$  л $^{-1}$ ) вводили в ESI-источник и наблюдали образование комплекса  $[Sr(H_2NC(O)NH_2)]^{2+}$ . Этому комплексу соответствовал наиболее интенсивный пик с  $m/z$  73.96. Затем комплекс  $[Sr(H_2NC(O)NH_2)]^{2+}$  подвергали CID-эксперименту, в котором были получены одно- и двухзарядные фрагментные ионы (рис. 25). Отнесение пиков и анализ схемы фрагментации дают важную информацию о стабильности дикатиона  $[Sr(H_2NC(O)NH_2)]^{2+}$  (см.<sup>226</sup>).

Этот пример наглядно демонстрирует, каким образом метод ESI-MS<sup>2</sup> ( $MS^n$ , CID) отвечает на вопрос о стабильности частиц. Учитываются два ключевых фактора: 1) какая связь рвется в CID-эксперименте и 2) сколько энергии требуется для разрыва. Ответ на первый вопрос получают из

анализа спектра фрагментов, а на второй — из параметров CID-эксперимента.<sup>227</sup>

Образование связи C–N в газофазной ион-молекулярной реакции аммиака с  $[M(CH)]^+$  ( $M = Ni, Pd, Pt$ ) было изучено методом ESI-MS.<sup>228</sup> Показано, что при использовании метанольных растворов мономерного ацетата никеля  $Ni(OAc)_2$  и тетрамерного ацетата платины(II)  $[Pt_4(OAc)_8]$  образуются соответствующие метилидиновые комплексы  $[M(CH)]^+$  ( $M = Ni, Pt$ ), которые реагируют с аммиаком по типу C–N-сочетания. Хотя пары продуктов  $M/[CH_4N]^+$  и  $[M(CH_2N)]^+/H_2$  наблюдались для обоих металлов, потеря атома водорода с образованием  $[M(CHNH_2)]^+/H$  происходила только в случае никельсодержащей системы, а перенос протона, приводящий к  $M/[NH_4]^+$ , — только для  $M = Pt$ . Попытки провести аналогичные эксперименты с системой  $[Pd(CH)]^+/NH_3$  оказались неудачными.<sup>228</sup>

При введении метанольного раствора перхлората трис(2,2'-бипиридин)рутения ( $0.1$  ммоль  $\cdot$  л $^{-1}$ ) в ESI-источник генерировались ионы  $[Ru(bipy)_2]^{2+}$ . В результате ион-молекулярной реакции этих ионов с CO получился и был детектирован новый ион  $[Ru(bipy)_2CO]^{2+}$  (см.<sup>229</sup>). Затем были изучены ион-молекулярные реакции ионов  $[Ru(bipy)_2]^{2+}$  и  $[Ru(bipy)_2CO]^{2+}$  с 2-метилпропаном, пропаном и пропенем. Реакции первого иона во всех случаях приводили только к присоединению углеводорода, типичные масс-спектры приведены на рис. 26.<sup>229</sup> В реакциях второго иона с 2-метилпропаном и пропаном наблюдалось дегидрирование и отщепление метана. Напротив, пропен просто присоединялся к иону  $[Ru(bipy)_2CO]^{2+}$  или замещал CO. Эта работа служит ярким примером возможности контролируемо варьировать лигандное окружение (с CO или без него): сравнение реакционной способности в газофазной ион-молекулярной реакции проводили непосредственно в масс-спектрометре посредством онлайн-мониторинга растворенного металлоорганического соединения.

Эффективность мониторинга методом ESI-MS элементарных реакций оловоорганических комплексов была продемонстрирована при исследовании механизма катализируемого оловом гидролиза 3-акрилоксипропил(триметокси)-

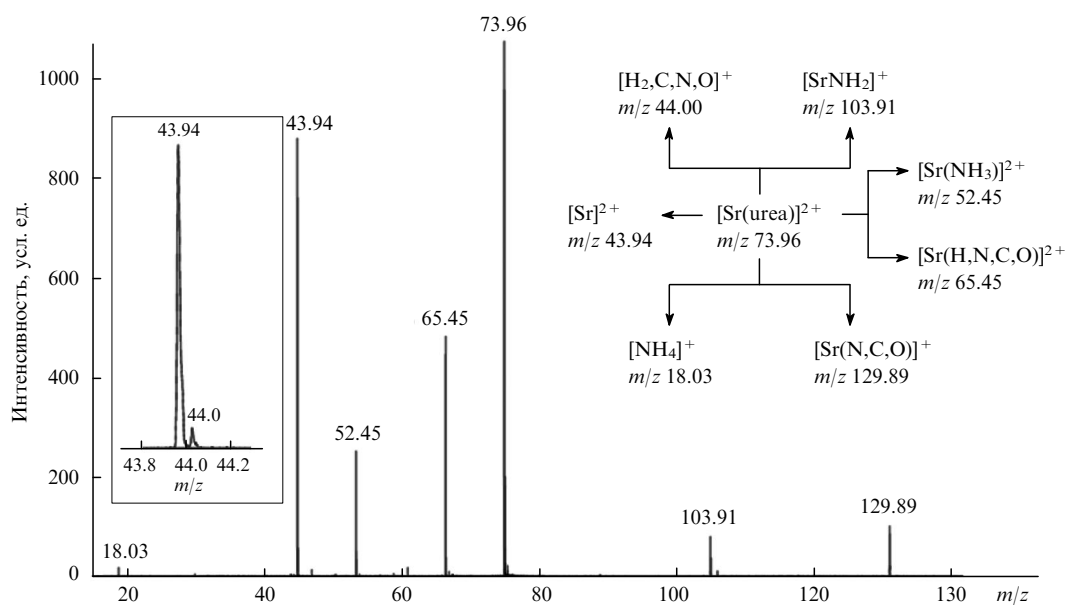
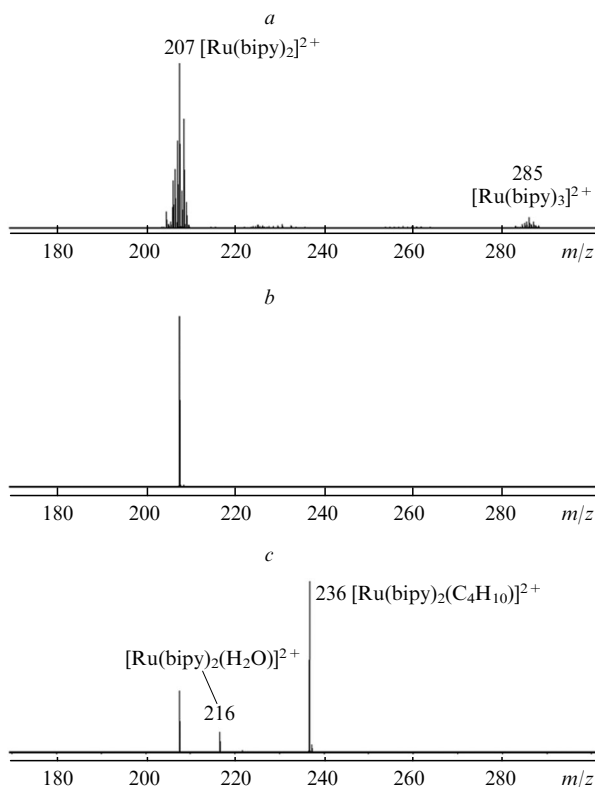


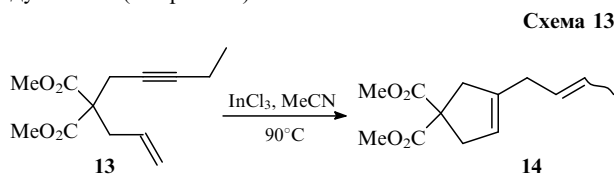
Рис. 25. Спектр, полученный в CID-эксперименте для комплекса  $[Sr(H_2NC(O)NH_2)]^{2+}$  (см.<sup>226</sup>).



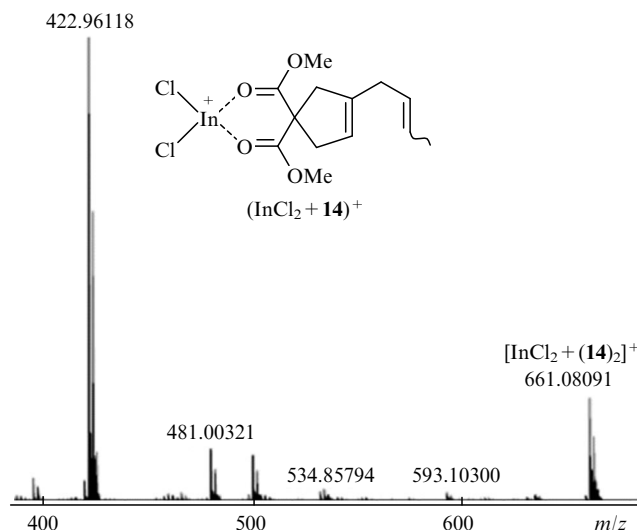
**Рис. 26.** Масс-спектры CID-эксперимента для иона  $[\text{Ru}(\text{bipy})_3]^{2+}$  (a), выделенного иона  $^{102}\text{Ru}(\text{bipy})_2^{2+}$  (b), реакции  $[\text{Ru}(\text{bipy})_2]^{2+}$  с 2-метилпропаном (c).<sup>229</sup>

силана в присутствии моно- и полифункциональных тиолов.<sup>230</sup> Уникальное изотопное распределение олова помогло идентифицировать присутствующие комплексы и определить число атомов олова в них. Комбинация данных ESI-MS и спектроскопии ЯМР позволила глубже понять механизм изучаемых превращений. Следует отметить, что наряду с комплексами, участвующими в изучаемом процессе, в масс-спектрах ESI-MS наблюдались также пики нежелательных комплексов олова, образование которых вызвано присутствием в исходных реагентах примесей (других тиолов).<sup>230</sup> Этот пример служит еще одним подтверждением преимуществ МС в исследованиях механизмов реакций, особенно в случае систем, которые чувствительны к примесям, содержащимся в исходных реагентах.

Методом ESI-MS проводили мониторинг циклоизомеризации 1-ен-6-ина **13** в присутствии  $\text{InCl}_3$ . На основании полученных данных было сделано предположение, что реальным катализатором этой реакции является образующийся *in situ* катион  $\text{InCl}_2^+$  (схема 13 и рис. 27).<sup>231</sup> Действительно, в спектрах ESI-MS этот катион наблюдался в виде комплекса с продуктом **14** (см. рис. 27).



Примечательно, что принцип электроспрея не только лежит в основе столь мощного аналитического метода, как ESI-MS и его модификации, но и успешно используется в



**Рис. 27.** Спектр ESI-MS (в режиме генерирования катионов) реакционной смеси, полученный при изучении циклоизомеризации соединения **13** в производное **14** в присутствии  $\text{InCl}_3$ , и предполагаемая структура иона с  $m/z$  422.96 (соответствует комплексу  $\text{InCl}_2$  с продуктом **14**).<sup>231</sup>

препаративных целях: заряженные микрокапли служат реакционными микрососудами, тем самым распространяя область применения масс-спектрометрии с ионизацией электросреем от химического анализа до синтеза.<sup>232</sup>

Несмотря на широкое распространение, метод ESI-MS имеет определенные ограничения. Этот метод «не видит» неполярные соединения, которые нельзя ионизировать электрораспылением (см. рис. 17).<sup>192, 193</sup> В некоторых случаях проблему удастся разрешить с помощью заряженных меток, о чем упоминалось выше.<sup>208, 212, 213</sup> Однако если нет возможности присоединить к целевой молекуле заряженную группу, для ионизации можно использовать методы APCI и APPI, которые применимы для неполярных соединений (см. рис. 17). Недавно было проведено сравнительное изучение методов ESI, APCI и APPI для детектирования полиароматических углеводородов (ПАУ) и их гидроксипроизводных (ГПАУ).<sup>233</sup> Для оценки возможностей этих методов была использована сложная смесь ПАУ и ГПАУ, полученная в результате окисления на воздухе флуорантена на минеральной подложке. Показано, что для анализа ПАУ лучшим методом является APPI-MS, позволяющий детектировать весь диапазон изучаемых соединений от низко- до высокомолекулярных. Метод APCI был менее эффективен, а ионизация электросреем не дала удовлетворительных результатов. Аналогичные результаты, демонстрирующие эффективность метода APPI-MS для анализа ПАУ (аценафтена, фенантрена, бензо[*b*]антрацена, пирена и флуорантена), описаны также в работе<sup>234</sup>.

Еще одно преимущество методов APCI и APPI по сравнению с ESI связано с возможностью их применения при высоких скоростях потоков (обычно 0.2–2 мл·мин<sup>-1</sup>), что позволяет проводить быстрые эксперименты LC-APCI(APPI)-MS.<sup>235</sup> Однако это преимущество пропадает, если количество образца очень ограничено и высокие скорости потока (т.е. быстрое расходование образца) недопустимы. В этом случае преимущество имеет метод ESI, который может работать при медленных потоках (1–3 мкл·мин<sup>-1</sup>) при прямом вводе образца. Более того,

папоESI работает при еще более низких значениях скоростей — менее  $20 \text{ мл} \cdot \text{мин}^{-1}$  (см.<sup>236,237</sup>). Это очень важно при масс-спектрометрических исследованиях химических реакций в микро- и наномасштабе (например, нанограммовые количества катализатора и т.п.) и особенно в тех ситуациях, когда нежелательно разбавление.

## 2. Спектроскопия ЯМР жидких образцов

Растворение образца приводит к усреднению анизотропии химического сдвига и исчезновению прямых диполь-дипольных взаимодействий благодаря быстрому движению молекул, что позволяет наблюдать в спектрах ЯМР узкие сигналы.<sup>28</sup> К преимуществам жидкофазной спектроскопии ЯМР относятся возможность получить подробную информацию о строении молекулы, простота приготовления образца, высокая производительность метода и отсутствие разрушающего воздействия на образец во время эксперимента.

В органической химии наиболее востребована спектроскопия ЯМР  $^1\text{H}$  из-за более высокой чувствительности метода, чем на других ядрах (рис. 28). Протонные спектры растворенных органических соединений предоставляют количественные данные, в том числе о чистоте соединения, а также информацию о структуре и стереохимии. Хотя протонные спектры соединений, получаемых современными методами органического синтеза, могут содержать очень сложные мультиплеты, их интерпретация может быть упрощена при использовании моделирующих спектры итерационных программ (рис. 29).

Запись спектров ЯМР проходит достаточно быстро, чтобы можно было осуществлять анализ с высокой пропускной способностью.<sup>239</sup> Недостатки спектроскопии ЯМР  $^1\text{H}$  связаны с зависимостью химических сдвигов от полярности растворителя, температуры и pH раствора. Наличие в моле-

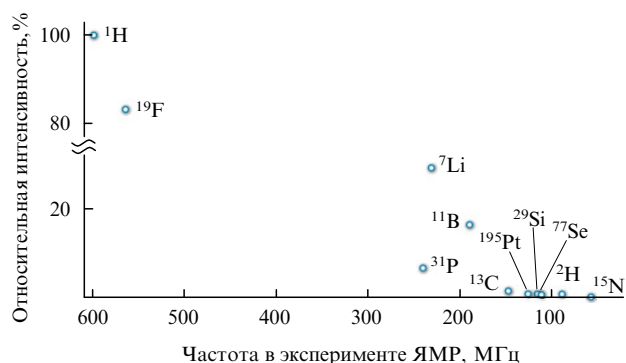


Рис. 28. Частоты в эксперименте ЯМР и относительная чувствительность для ряда ядер (для протонов частота 600 МГц и чувствительность 100%).

куле большого числа протонов делает затруднительным отнесение сигналов в спектрах, а в случае протондефицитных соединений (замещенные гетероциклы, конденсированные ароматические системы) протонные спектры дают слишком мало информации о структуре молекул. Спектроскопия ЯМР  $^{13}\text{C}$  имеет свои преимущества: хорошую воспроизводимость химических сдвигов, минимальное перекрытие сигналов для молекул малого и среднего размера, большой диапазон химических сдвигов, большое число характеристических областей для функциональных групп, возможность редактировать спектр (т.е. определять группы  $\text{CH}_3$ ,  $\text{CH}_2$ ,  $\text{CH}$  и четвертичные атомы  $\text{C}$ ).<sup>239</sup> В то же время чувствительность метода для ядер  $^{13}\text{C}$  гораздо ниже по сравнению с протонами. Из-за этого возникают ограничения, связанные с необходимым количеством образца (миллиграммы и более) и временем записи спектра (часы вместо

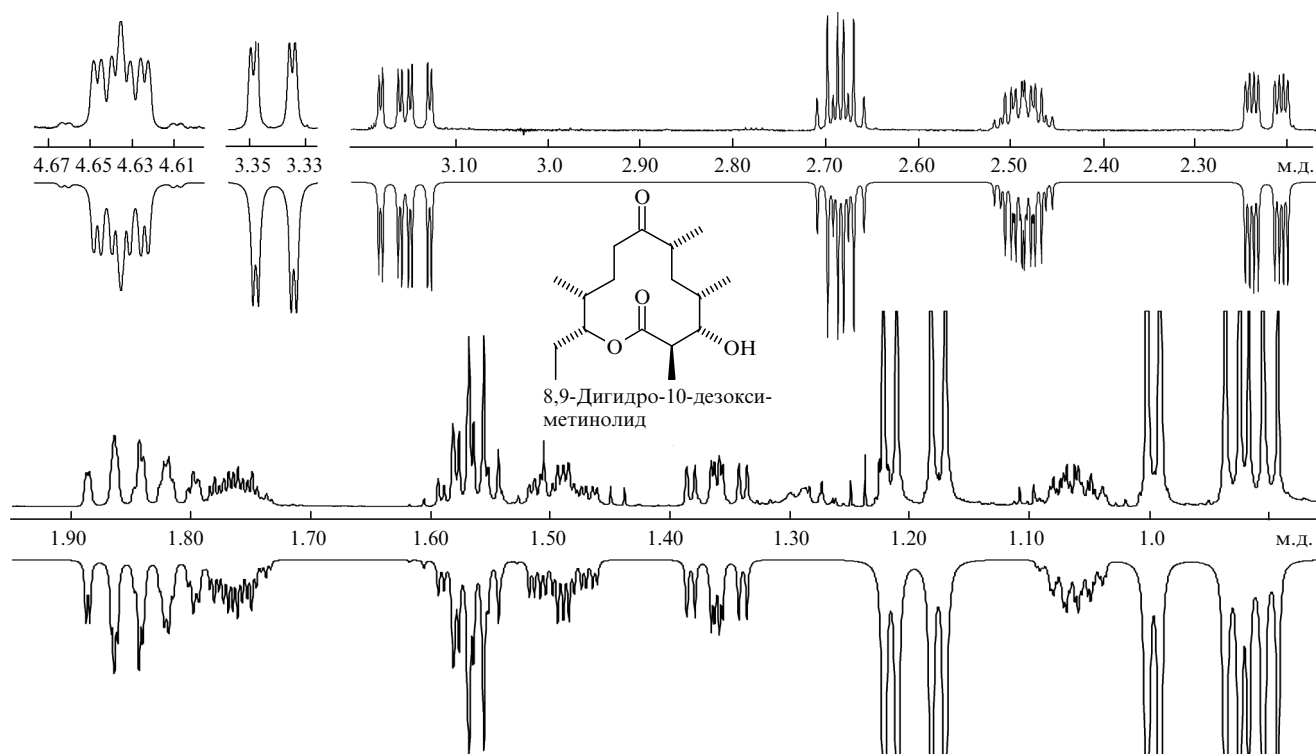
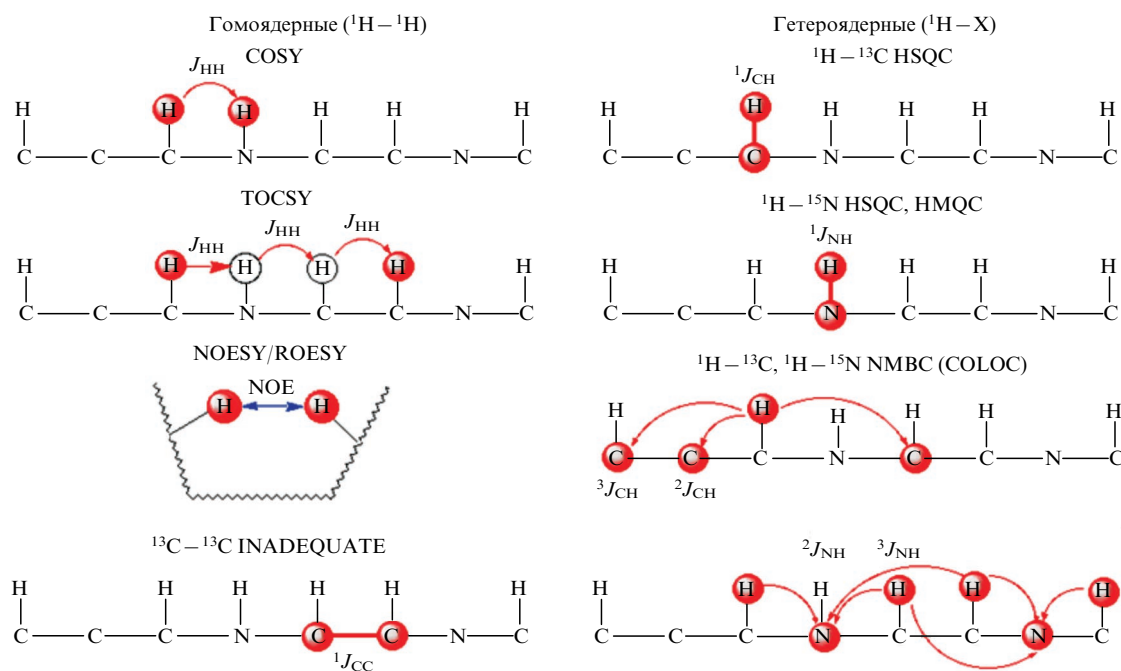


Рис. 29. Экспериментальный (верхний) и рассчитанный (нижний) спектры ЯМР  $^1\text{H}$  показанного соединения.<sup>238</sup>



**Рис. 30.** Основные типы корреляций в гомоядерных и гетероядерных 2D-методах ЯМР, позволяющие проводить идентификацию сложных структур.<sup>246</sup>

минут). Большие времена релаксации и эффект Оверхаузера затрудняют проведение количественного анализа.

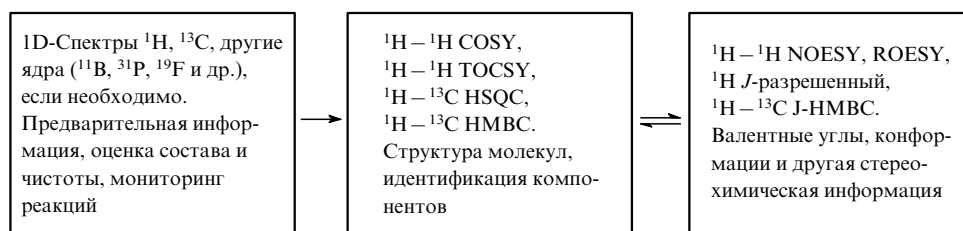
Для определения структуры молекул были разработаны различные 1D-методы,<sup>240</sup> однако возрастающая сложность изучаемых объектов, особенно биомолекул и природных соединений, выявила ограничения 1D-спектроскопии ЯМР. Например, стероиды были в центре внимания химиков-органиков в 80-е гг. прошлого века, но зачастую только рентгеноструктурный анализ предоставлял всю необходимую структурную информацию из-за сложности спектров ЯМР  $^1\text{H}$ , а регистрация спектров ЯМР  $^{13}\text{C}$  требовала слишком большого количества образца из-за низкой чувствительности спектрометров. При этом информации, получаемой из спектров ЯМР  $^{13}\text{C}$ , обычно было недостаточно для выявления тонких особенностей строения, а применение 2D-методов в прошлом было очень ограниченным.

Интерес к изучению биомолекул, в частности биологических полимеров (белков, нуклеиновых кислот и полисахаридов), породил ряд требований к оборудованию и программному обеспечению метода ЯМР, включая создание новых магнитов для достижения более высоких частот и лучшего разрешения и РЧ-электроники, разработку новых типов датчиков для достижения более высокой чувствительности и новых концепций программ для сбора и обработки информации. С 80-х гг. XX в. происходит развитие методов двумерной спектроскопии ЯМР. Эти эксперименты позво-

ляют производить идентификацию структуры молекулы за счет информации о связанности атомов между собой через скалярные спин-спиновые взаимодействия и о ядерном эффекте Оверхаузера (пространственное взаимодействие) (рис. 30).<sup>28, 241–246</sup>

Качественно новые цифровые спектрометры ЯМР появились в середине 90-х гг. прошлого века вместе с современными моделями рабочих станций,<sup>247</sup> способных проводить обработку и вывод 2D-данных за разумное время и оборудованных графическим интерфейсом, удобным и понятным для пользователей. Приборы этого нового поколения были оборудованы цифровым синтезатором радиочастот (RF), обеспечивающим RF-импульсы со стабильными и воспроизводимыми фазами и амплитудами, цифровым приемником, уменьшающим артефакты и искажения, датчиком с Z-градиентной катушкой, что положило начало экспериментам с импульсным градиентом магнитного поля, обеспечивающим более короткое время эксперимента и лучшую селективность. Происходит дальнейшее развитие методов 2D-спектроскопии, повышается их чувствительность и селективность, появились комбинации разных корреляционных методов (HSQC-TOCSY, HSQC-NOESY, SelCOSY-TOCSY и др.).<sup>28, 248</sup>

На рис. 31 схематично представлена типичная стратегия анализа жидких систем методом спектроскопии ЯМР.<sup>28</sup>



**Рис. 31.** Типичная стратегия анализа жидких систем методом спектроскопии ЯМР.<sup>28</sup>

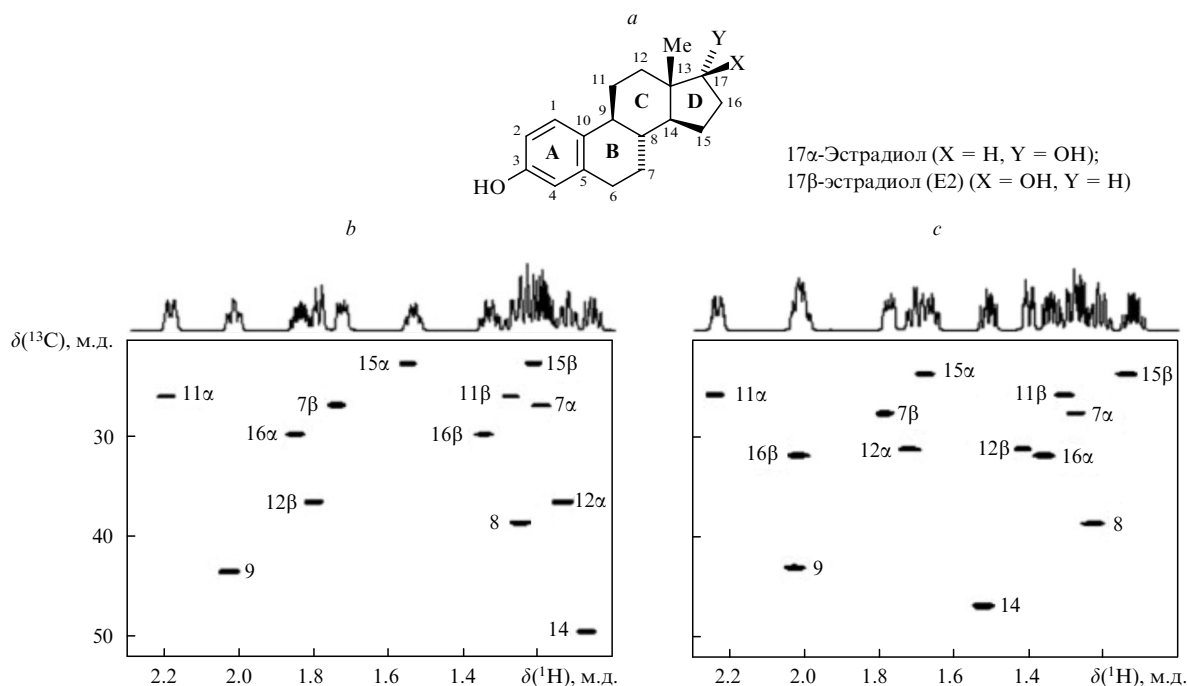


Рис. 32. Формулы 17 $\alpha$ - и 17 $\beta$ -эстрадиолов (a) и их спектры HSQC (b — 17 $\beta$ -эстрадиол, c — 17 $\alpha$ -эстрадиол), показывающие различие в конфигурациях.<sup>250</sup>

2D-Спектры HSQC и COSY очень полезны для изучения реакций, так как для их записи не требуется много времени и предоставляется информация о взаимодействии атомов Н—Н и С—Н в молекулах, которая может рассматриваться как «отпечатки пальцев» каждого компонента. Единственным недостатком метода HSQC является ограниченная пригодность для количественных измерений, поскольку интенсивность сигналов зависит от времени релаксации протонов и КССВ  $^1\text{H} - ^{13}\text{C}$ .<sup>249</sup>

С применением этих методов определение структур таких молекул, как стероиды, стало более эффективным (рис. 32).<sup>250</sup> Даже базовый вариант метода HSQC способен распознать стереохимически различные протоны, которые прежде оставались не отнесенными в так называемом «метиленовом уширении»,<sup>251</sup> а также не выявляемые прежде зависимости химических сдвигов  $^{13}\text{C}$  от конфигурации. Эффективность этого подхода подтверждается возрастающим количеством публикаций, посвященных установлению структуры с помощью 2D-методов ЯМР. Современный уровень развития этих методов позволяет с высокой эффективностью проводить эксперименты для ряда молекул стероидов и однозначно устанавливать их структуру.<sup>252</sup> Гетероядерные корреляционные эксперименты выполняются между протонами и ядрами  $^{31}\text{P}$ ,  $^{19}\text{F}$ ,  $^{11}\text{B}$ ,  $^{29}\text{Si}$  и др.<sup>253–256</sup> или между ядрами  $^{19}\text{F} - ^{13}\text{C}$ ,  $^{31}\text{P} - ^{13}\text{C}$ ,  $^{31}\text{P} - ^{31}\text{P}$  (см.<sup>254, 256, 257</sup>).

Для уменьшения времени эксперимента в случае простых молекул или при ограниченном числе коррелирующих атомов используют 1D-варианты известных двумерных методов — селективные COSY, TOCSY, NOESY, ROESY (Rotating Frame Nuclear Overhauser Effect Correlation Spectroscopy).<sup>28, 258–262</sup>

Несмотря на чрезвычайно высокую информативность 2D-эксперимента INADEQUATE, позволяющего установить углеродный скелет молекулы, он пока еще редко применяется из-за очень низкой чувствительности (необходимы десятки и даже сотни миллиграммов образца) и слишком

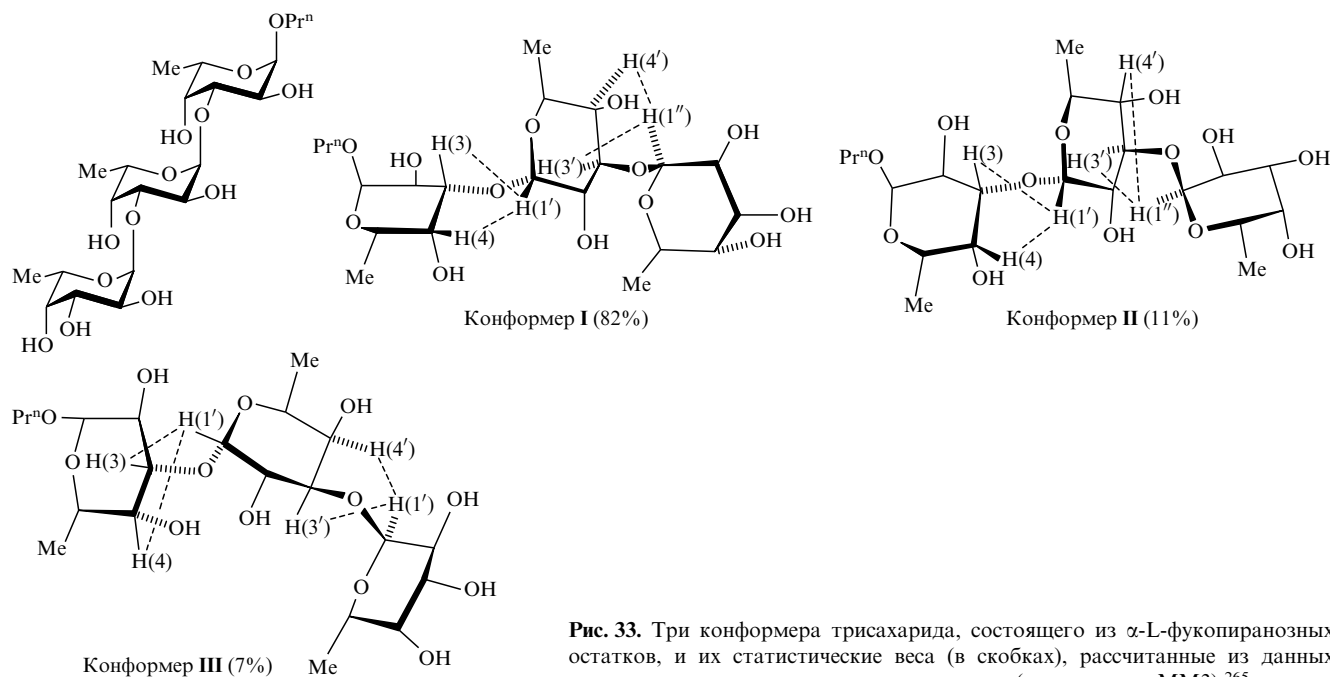
большого времени эксперимента (сутки и даже недели). Разработано несколько подходов, например ADEQUATE (Astonishingly Sensitive Double Quantum Transfer Experiment),<sup>263</sup> позволяющих улучшить чувствительность этого метода. Кроме того, данный метод может найти более широкое применение на приборах, оснащенных высокочувствительными криодатчиками.<sup>264</sup>

Ядерный эффект Оверхаузера состоит в изменении интенсивности сигнала ядра при насыщении сигнала другого ядра, взаимодействующего с первым по диполь-дипольному механизму.<sup>28, 247</sup> Этот эффект отражает стремление системы взаимодействующих ядер вернуться к тепловому равновесию после нарушения заселенностей спиновых состояний, вызванного облучением. Этот процесс сопровождается распределением избытка энергии по другим ядрам системы, что приводит к изменению интенсивности сигналов необлученных ядер. Поскольку диполь-дипольное взаимодействие зависит от расстояния между атомами, NOE можно использовать для изучения взаимного расположения в пространстве ядер, разделенных большим числом связей.

Зависимость величины NOE на ядре  $d$  (при облучении ядра  $k$ ) от расстояния между этими ядрами ( $r_{kd}$ ) описывается формулой (4):

$$f_k^d = cr_{kd}^{-6} \tau_m \quad (4)$$

где  $c$  — константа, включающая фундаментальные постоянные и время корреляции молекулы,  $\tau_m$  — время смешения, т.е. время на перераспределение возмущения заселенностей состояний ядра  $k$  по другим ядрам системы (возникновение NOE). Это уравнение можно использовать для определения расстояния между протонами по известным величинам NOE. Воспроизводимость измеряемых значений NOE зависит от нескольких условий: природы и концентрации образца, наличия парамагнитных примесей, степени насыщения сигнала



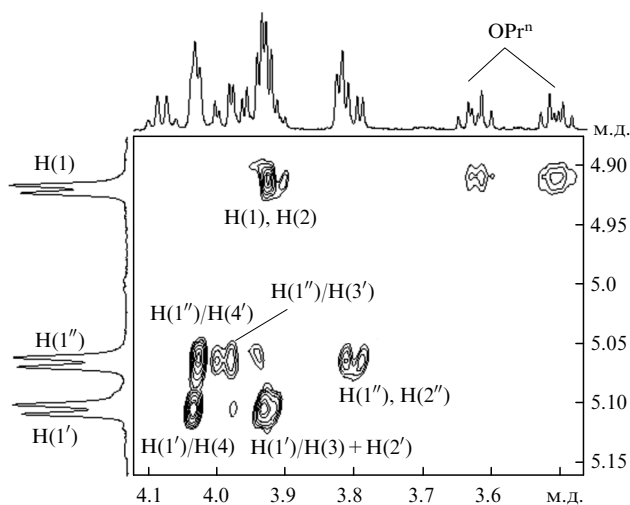
**Рис. 33.** Три конформера трисахарида, состоящего из  $\alpha$ -L-фукопиранозных остатков, и их статистические веса (в скобках), рассчитанные из данных молекулярно-механического моделирования (силовое поле ММ3).<sup>265</sup>

облучаемого ядра, а также от особенностей прибора и задаваемых параметров эксперимента.

Однако отношение двух разных величин NOE в пределах одной молекулы, которое называют относительным NOE, менее чувствительно к перечисленным факторам, и его значение приблизительно обратно пропорционально шестой степени отношения расстояний между соответствующими парами протонов (уравнение (5)).

$$\frac{f_k^d}{f_n^m} = \left( \frac{r_{kd}}{r_{nm}} \right)^{-6} \quad (5)$$

В недавнем исследовании<sup>265</sup> 2D-эксперимент NOESY был использован для определения конформационных особенностей трисахарида, содержащего три остатка фукозы



**Рис. 34.** Часть спектра 2D NOESY для трисахарида (см. рис. 33), демонстрирующая корреляции между протонами разных моносахаридных остатков.<sup>265</sup>

**Таблица 2.** Экспериментальные относительные интегральные интенсивности кросс-пиков в спектрах 2D NOESY трисахарида и рассчитанные<sup>a</sup> относительные величины NOE (в скобках).<sup>265</sup>

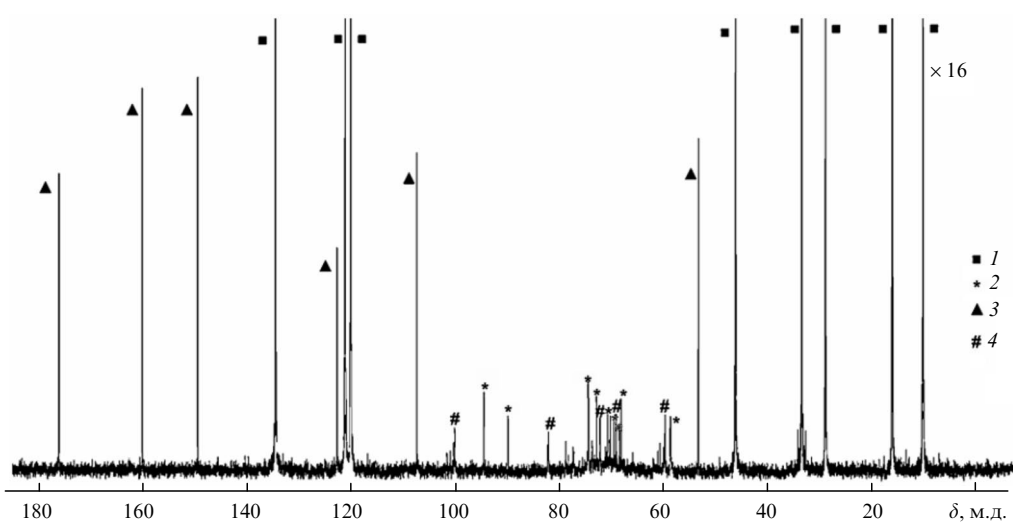
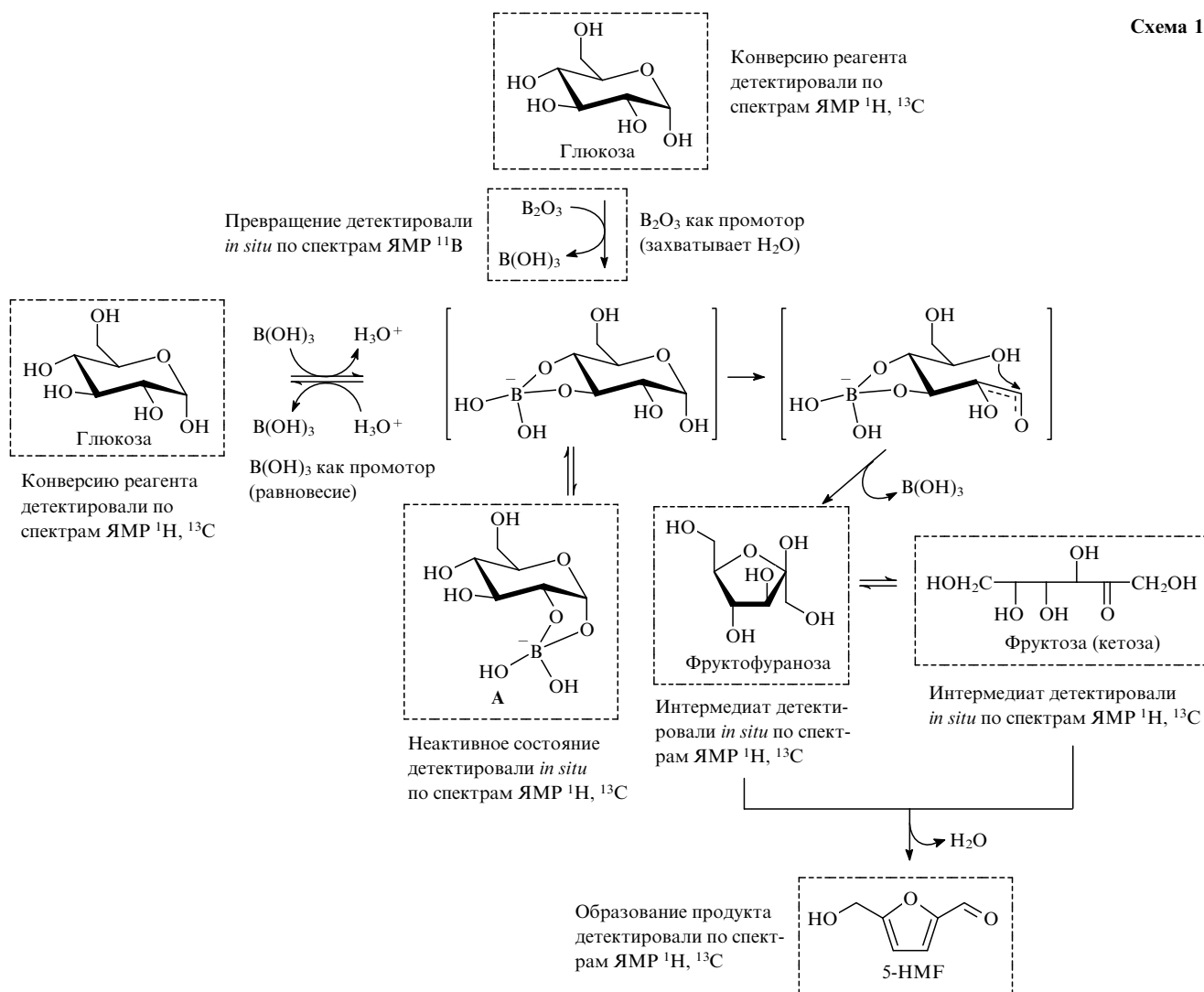
Связь	H(2'')/H(1')	H(3'')/H(1')	H(4'')/H(1')
$\alpha$ -L-Fuc-(1 $\rightarrow$ 3)- $\alpha$ -L-Fuc-OPr <sup>n</sup>	214 (120 + 100) <sup>b</sup>	143 (155)	
$\alpha$ -L-Fuc-(1 $\rightarrow$ 3)- $\alpha$ -L-Fuc	119 (110)	100 (100)	143 (160)

<sup>a</sup> Теоретические значения NOE, рассчитанные по всем конформациям, находятся в пределах 10% относительно глобального минимума энергии; <sup>b</sup> измерено для суммы кросс-пиков H(3'')/H(1') и H(2'')/H(1').

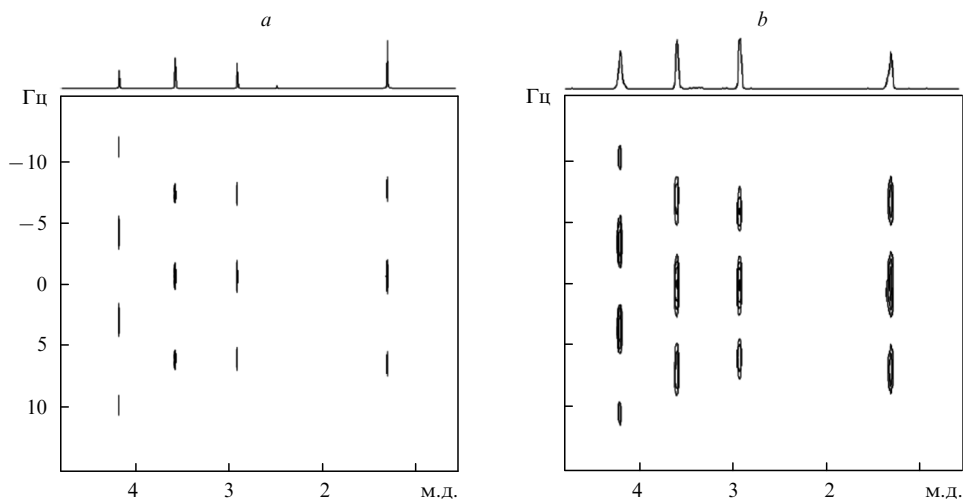
(рис. 33). В 2D-спектрах NOESY наблюдались интенсивные корреляционные сигналы между протонами H(1) гликозилированного фукопиранозного фрагмента и протонами H(3) и H(4) гликозилирующих остатков (рис. 34). Теоретический конформационный анализ методом молекулярной механики (силовое поле ММ3) привел к трем возможным конформерам этой молекулы (I, II и III) (см. рис. 33). Значения NOE, рассчитанные методом молекулярной механики по уравнению (5), находились в хорошем согласии с экспериментальными величинами (табл. 2), что указывает на надежность предложенной модели.

Применение метода спектроскопии ЯМР было распространено на реакции в нестандартных средах (без обычных органических растворителей).<sup>148</sup> С помощью 1D- и 2D-спектроскопии ЯМР был проведен мониторинг превращений глюкозы в ионных жидкостях, включая выявление интермедиатов и характеристику всех компонентов реакционной смеси.<sup>147</sup> Реакцию проводили непосредственно в ампуле для регистрации спектров ЯМР, что позволило установить структуру интермедиатов и предложить возможный механизм процесса (схема 14, штриховыми рамками отмечены соединения, зафиксированные в спектрах ЯМР). В этой работе оказались очень полезны 1D-селективные TOCSY и NOESY наряду с 2D-методами.





**Рис. 35.** Спектр  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  реакционной смеси: растворитель —  $(\text{bmim})\text{Cl}$  (1), реагент — глюкоза (2), продукт — 5-HMF (3), интермедиат — боратный комплекс А (4) (структуру А и детали механизма см. на схеме 14).<sup>147</sup>  
bmim — 1-*n*-бутил-3-метилимидазолий.



**Рис. 36.** Сравнение  $J$ -разрешенных спектров (500 МГц) этил-3-бромпропионата в  $\text{CDCl}_3$  ( $100 \text{ ммоль} \cdot \text{л}^{-1}$ ) при 298 К.<sup>269</sup>  $a$  — обычный спектр, зарегистрированный за 3 ч 8 мин (32 инкремента  $t_1$ , 16 сканирований);  $b$  — ультрабыстрый спектр, полученный за 500 мс. Все спектры, показанные в магнитудном представлении, обрабатывались с одинаковыми функциями аподизации и параметрами последующей обработки. Следует отметить, что  $J$ -разрешенные спектры позволяют разделить информацию о химических сдвигах и КССВ по двум разным осям.

Мониторинг на ядре  $^1\text{H}$  был затруднен из-за сильного перекрытия сигналов. Поэтому был использован мониторинг на ядре  $^{13}\text{C}$  с учетом времен релаксации этих ядер. В результате с помощью корреляционных методик  $^1\text{H} - ^{13}\text{C}$  и  $^1\text{H} - ^1\text{H}$  были отнесены все сигналы (рис. 35). Описанный подход позволил эффективно определить структуры, а также провести кинетические измерения с использованием количественных методик.

Количественные измерения в ходе реакции могут предоставить необходимую информацию о конверсии, выходе продукта и кинетике. Для измерения абсолютных концентраций, особенно когда требуется высокая производительность анализа (контроль качества, метаболомика), был разработан искусственный внутренний стандарт «ERETIC» (Electronic REference To access *In vivo* Concentrations). В спектр вводится специальный сигнал с калиброванной интегральной интенсивностью, генерируемый спектрометром; это позволяет проводить высокоточные количественные измерения, не нарушая изучаемую систему.<sup>266</sup> Совместно с автоматизированной системой смены образцов описанный метод позволяет осуществлять быстрые и надежные количественные измерения и обеспечивает высокую производительность оборота.

Наконец, необходимо упомянуть еще один недавно предложенный подход — ультрабыструю 2D-спектроскопию (Ultrafast 2D Spectroscopy) ЯМР, разработанную Фридманом и соавт.<sup>267, 268</sup> Этот метод обеспечивает регистрацию 2D-спектра за одно сканирование, уменьшая тем самым время, необходимое для проведения эксперимента, на несколько порядков. С применением этого подхода были получены спектры для всех основных 2D-экспериментов, а именно COSY, HMQC, HSQC, TOCSY, а также  $J$ -разрешенные спектры (рис. 36).<sup>269</sup> Описанный метод был применен при решении широкого круга задач, включая измерение специфического изотопного обогащения в биологических смесях, кинетические исследования в короткой временной шкале, спектроскопию биологических систем *in vivo*.<sup>270–272</sup> В настоящее время изучается ряд других потенциальных приложений метода. Стоит иметь в виду, что даже при оптимизированных условиях эксперимента качество полу-

ченных с помощью ультрабыстрой 2D-спектроскопии ЯМР данных оказывается хуже по сравнению с результатами стандартного 2D-эксперимента. Ультрабыстрая 2D-спектроскопия ЯМР обычно характеризуется более низкой чувствительностью, большей шириной сигналов, худшим разрешением и искаженной формой сигналов. Тем не менее в настоящее время метод интенсивно развивается.<sup>273–275</sup>

Еще один широко используемый аналитический метод — это диффузионная спектроскопия ЯМР. В основе этого метода лежит зависимость амплитуды сигнала ЯМР в экспериментах с импульсными градиентами магнитного поля от подвижности молекул. Этим методом можно определять коэффициенты самодиффузии ( $D$ ), которые рассчитывают по уравнению Эйнштейна – Стокса (уравнение (6)).

$$D = \frac{k_B T}{6\pi\eta r_h} \quad (6)$$

В соответствии с этим уравнением, для сферических частиц в изотропной среде в условиях ламинарного потока коэффициент диффузии зависит от гидродинамического радиуса ( $r_h$ ) молекулы, температуры ( $T$ ) и вязкости растворителя ( $\eta$ ) ( $k_B$  — постоянная Больцмана).<sup>28</sup> Уникальная особенность метода состоит в том, что можно однозначно различить сигналы компонентов без физического разделения смеси. Можно также наблюдать и изучать процессы агрегации и комплексообразования. Более того, в некоторых случаях диффузионная спектроскопия может дать информацию о размерах молекул даже в сложных смесях соединений.<sup>276</sup> Для диффузионных экспериментов необходимы датчик с градиентной катушкой и градиентный усилитель для создания импульсного градиента поля (рис. 37). Для изучения медленного движения крупных молекул и вязких коллоидных систем был разработан специализированный датчик для диффузионного ЯМР, способный создавать сильные градиенты поля. Однако простые диффузионные измерения для малых молекул можно проводить с использованием стандартных датчиков высокого разрешения с  $Z$ -градиентной катушкой, обеспечивающих максимальную амплитуду гра-

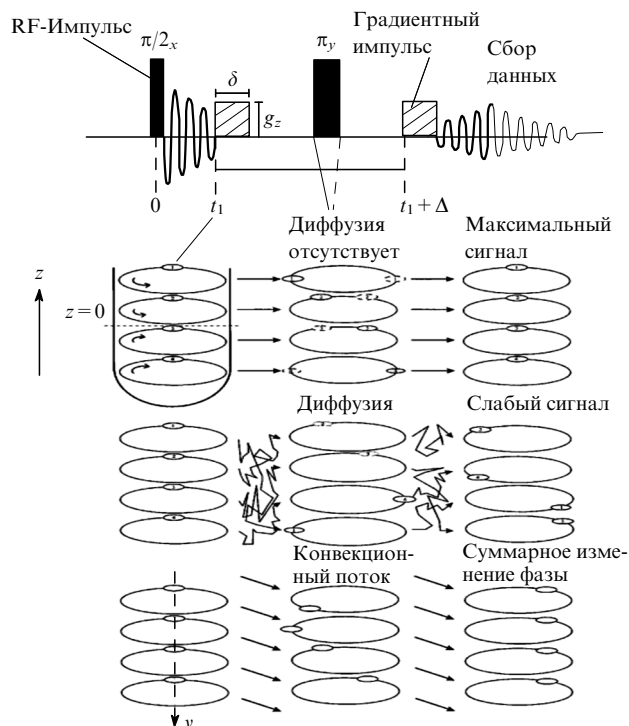


Рис. 37. Схема диффузионного эксперимента и эволюция сигнала вдоль ампулы для регистрации спектра ЯМР во время приложенного импульса Z-градиента.<sup>277</sup>

диента 50–60 Гс·см<sup>-1</sup> на протонах и других распространенных ядрах (<sup>31</sup>P, <sup>19</sup>F).

Гетероядерная диффузионно-упорядоченная спектроскопия была успешно использована для идентификации моно- (15) и биядерных (16) комплексов палладия, образующихся *in situ* в бензольном растворе Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>, дифенилдисульфида и трифенилфосфина (схема 15).<sup>278</sup> Эти комплексы играют ключевую роль в каталитических реакциях присоединения и важны для разработки новых синтетических подходов.<sup>279–281</sup> Однако динамическая природа каталитической системы не позволяет выделить комплексы 15 и 16 в индивидуальном виде. Проведение эксперимента <sup>31</sup>P DOSY делает возможным различить моно- и биядерные комплексы и провести отнесение сигналов в спектре ЯМР <sup>31</sup>P (рис. 38).

Схема 15

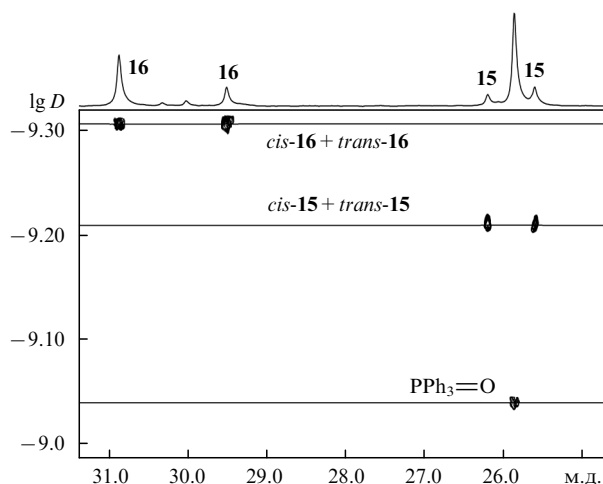
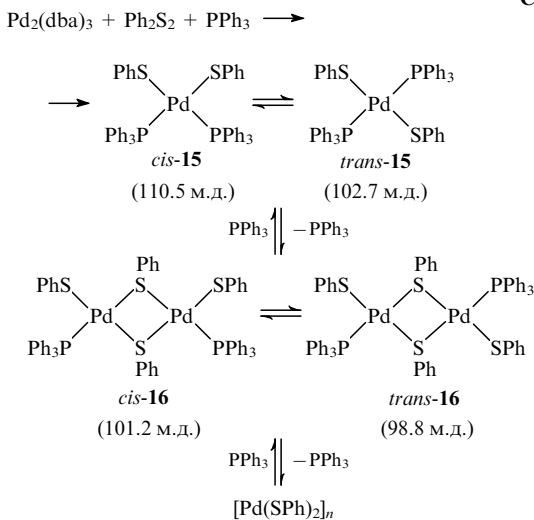


Рис. 38. Спектр <sup>31</sup>P DOSY и отнесение сигналов в спектре <sup>31</sup>P{<sup>1</sup>H} для моно- (15) и биядерных (16) комплексов палладия.<sup>278</sup> Размерность  $D$  м<sup>2</sup>·с<sup>-1</sup>.

Дальнейшее развитие метода DOSY привело к созданию варианта Pureshift DOSY, в котором сигналы протонов представлены в виде синглетов. Этот метод устраняет одну из главных трудностей при экспериментах DOSY — перекрывание резонансных сигналов. Однако это преимущество достигается за счет резкого снижения чувствительности, что делает метод пригодным только для концентрированных образцов.<sup>282, 283</sup> Трехмерные и двумерные комбинации обычных 2D-методов и диффузионных методик привели к уникальным комбинированным экспериментам COSY-DOSY, TOCSY-DOSY и HSQC-DOSY.<sup>284–286</sup> Описана также ультрабыстрая спектроскопия 2D DOSY (Difftrain).<sup>287</sup>

Если жидкая система слишком сложная (т.е. спектр содержит много перекрывающихся сигналов) или главная цель исследования состоит в детектировании минорных компонентов на фоне доминирующих, проблема может быть решена сочетанием метода ЯМР с жидкостной хроматографией или даже системой LC-MS.<sup>288</sup> Проточный датчик, разработанный для метода LC-(MS)-NMR, и скрининг с высокой пропускной способностью позволяют измерять спектры для 30 мкл раствора. Помимо исследований природных соединений и метаболитов, такие комбинированные методы очень полезны для любых жидких систем.<sup>288, 289</sup> Для разных задач и систем разработаны различные варианты анализа, включая методики непрерывного и остановленного потока (рис. 39).

Комбинированные системы LC-MS-NMR сочетают преимущества обоих методов. Спектроскопия ЯМР и ESI-MS используются для характеристики соединений, а эффективное разделение обеспечивается методом ВЭЖХ. Информация о молекулярных массах, получаемая из MS-анализа, оказывает большую помощь при определении структуры.<sup>288–291</sup>

Для повышения производительности и чувствительности приборов, а также улучшения качества спектральных данных используют не только новые экспериментальные подходы. Цифровая обработка сигналов и алгоритмы, реализуемые на современных компьютерах, привели к громадному скачку в развитии методологии спектроскопии ЯМР. Как уже отмечалось выше при обсуждении 2D-методов, многие приборные усовершенствования пришли в органическую химию из приложений ЯМР к биомолекулам.<sup>248</sup>

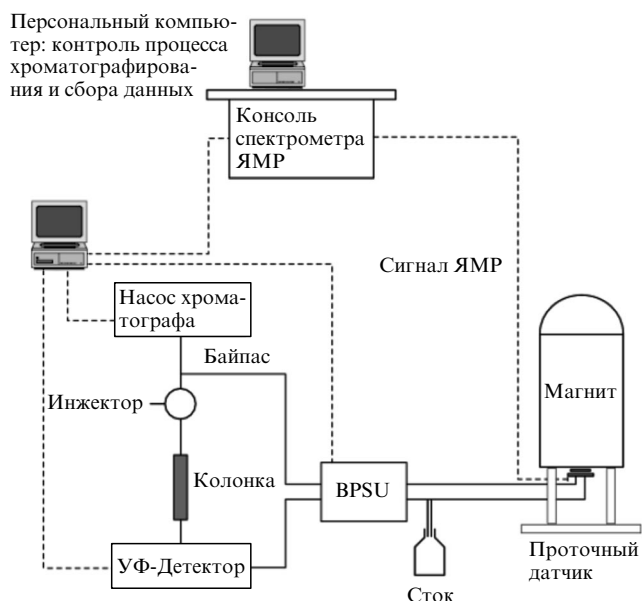


Рис. 39. Схематическое представление установки для метода LC-NMR.<sup>288</sup>

Сплошными линиями показаны капиллярные соединения, штриховыми — электрическая схема. Система может работать в режимах онлайн и офлайн, используя накопительные петли в модуле отбора образцов (BPSU).

Типичным примером может служить алгоритм неоднородной выборки (Non-Uniform Sampling, NUS), предложенный Ореховым и соавт.<sup>292,293</sup> В основе метода лежит выборка определенной доли экспериментальных точек по специальным методикам. В случае 3D-методов, которые абсолютно необходимы для изучения белков, этот подход сокращает в 4 раза время, необходимое на регистрацию спектра. Для обычно используемых в органической химии 2D-методов эксперимент ускоряется в несколько (до 12) раз без всяких потерь в чувствительности и разрешении (рис. 40).

Еще один метод — ковариантная спектроскопия (covariance spectroscopy) — касается только обработки данных.

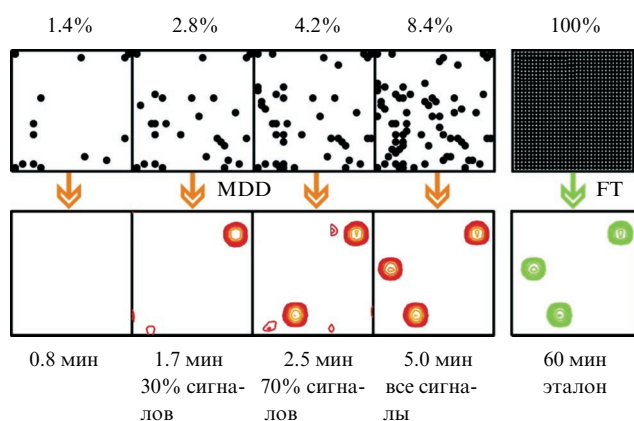


Рис. 40. Пример эксперимента ЯМР с неоднородной выборкой данных: соответствующим образом проведенная разреженная выборка позволяет достичь сокращения времени эксперимента в 12 раз.<sup>292</sup>

MDD — многомерное разложение, FT — преобразование Фурье.

Идея состоит в статистической обработке 2D-данных. Этот подход превращает метод COSY в искусственный TOCSY, данные методов HSQC и COSY объединяются в HSQC-TOCSY, а 2D INADEQUATE может быть превращен в эксперимент, подобный COSY.<sup>294, 295</sup>

### 3. Электронная микроскопия жидких образцов

Обычные методики микроскопии неприменимы для большинства газообразных, жидких и влажных образцов из-за необходимости работать в вакууме. Только один тип жидких сред совместим с вакуумными условиями — это ионные жидкости, которые имеют чрезвычайно низкое давление пара и могут использоваться в качестве среды в исследуемом образце. Авторы работы<sup>296</sup> использовали бис(трифторметансульфонил)имид триметил(пропил)аммония как растворитель для прямого наблюдения фотохимического осаждения частиц золота на поверхность  $\text{TiO}_2$ . Реакцию проводили непосредственно в камере образца электронного микроскопа. На рис. 41, *a, b* показаны изображения (с низким разрешением), полученные методом TEM, и дифракционные картины для частиц  $\text{TiO}_2$  в ионной жидкости до и после облучения соответственно. Образование наночастиц золота детектировали *in situ* без какой бы то ни было обработки образца.

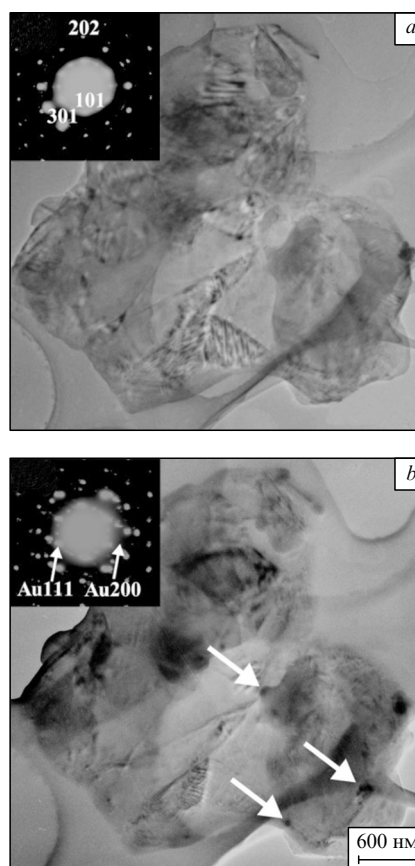


Рис. 41. TEM-Изображения с низким разрешением и дифракционные картины (на врезках) для частиц  $\text{TiO}_2$  в ионной жидкости до (*a*) и после УФ-облучения в течение 3 ч (*b*).<sup>296</sup>

Стрелки на микрофотографии указывают на образовавшиеся в результате реакции частицы  $\text{Au}^0$ .

Благодаря своей электропроводности ионные жидкости могут служить электролитами. Электрохимическую ячейку, содержащую ионную жидкость, можно разместить внутри электронного микроскопа и использовать для наблюдения окислительно-восстановительных процессов на поверхности электродов в реальном времени.<sup>297</sup> Схематическое изображение такой ячейки показано на рис. 42,а. Две платиновых пластинки, электрохимически покрытых пленкой полипиррола, помещены в чашку Петри, содержащую бис(трифторметансульфонил)имид 1-*n*-бутил-3-метилимидазолия. Для обеспечения электрического контакта между ячейкой и столбиком микроскопа использовали платиновую проволоку. Поперечное сечение поверхности электрода наблюдали методом SEM высокого разрешения. Электрохимическое поведение полимерного покрытия изучали, варьируя величину приложенного постоянного напряжения (рис. 42,б). Наблюдения методом SEM поляризованной пленки полипиррола наглядно показали, что толщина покрытия изменяется при окислении и восстановлении.

Помимо наблюдения за химическими превращениями, электронная микроскопия в жидкой среде предоставляет уникальную возможность прямой визуализации динамических процессов, например броуновского движения. Так, наблюдали движение молекул диблок-сополимера стирола с 2-винилпиридином в тонкой пленке в [emim][EtOSO<sub>3</sub>] (emim — 1-метил-3-этилимидазолий).<sup>298</sup> Для этого была использована обычная методика TEM.

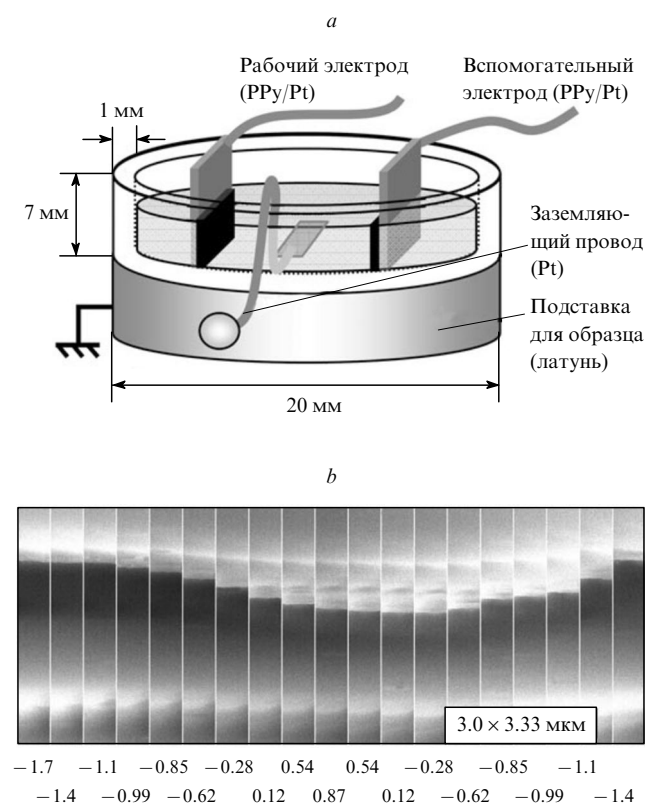


Рис. 42. Схематическое изображение электрохимической ячейки для наблюдения *in situ* методом SEM (а) и SEM-изображение пленки полипиррола (PPy) при разных потенциалах электрода (В, относительно Ag/Ag<sup>+</sup>) (б).<sup>297</sup>

## V. Твердофазные химические системы

За последние десятилетия применение твердофазного синтеза стало значительно шире. Привлекательность таких реакций обусловлена не только их быстротой и большей селективностью, но и тем, что в них нередко реализуются новые пути взаимодействия соединений по сравнению с процессами в растворах. Наиболее широко используемая методика проведения твердофазных реакций — это механохимическое взаимодействие порошкообразных компонентов в шаровой мельнице или ступке, причем процесс инициируется механическим воздействием.<sup>299–301</sup> Такой подход успешно реализован для различных органических реакций, включая альдольную конденсацию,<sup>302–304</sup> реакции Реформатского,<sup>305</sup> Биджинелли,<sup>306</sup> Мориты–Бейлиса–Хиллмана,<sup>307</sup> Кнёвенагеля<sup>308</sup> и Виттига,<sup>309</sup> а также в синтезе гетероциклических соединений,<sup>310–315</sup> пептидов<sup>316,317</sup> и комплексов переходных металлов.<sup>318,319</sup> Кроме того, в последние годы наблюдается неуклонный рост исследований реакций в условиях механоактивации, в том числе реакций, катализируемых переходными металлами,<sup>320–324</sup> и реакций асимметрического органокатализа.<sup>325–329</sup> Интересно отметить, что материал стен камеры мельницы может иногда выступать в роли катализатора.<sup>310,330</sup>

Еще один подход к химическим превращениям в твердом состоянии — это инженерия кристаллов, в основе которой лежит создание подходящей ориентации молекул посредством нековалентных взаимодействий (водородные связи, π–π-стэкинг). В результате ориентированные молекулы оказываются достаточно близко друг к другу, чтобы обеспечить селективное взаимодействие при наличии подходящего источника энергии.<sup>331–333</sup> Эта стратегия была успешно применена в топохимически инициированных реакциях [2+2]-, [2+4]- и [4+4]-циклоприсоединения, а также полимеризации.<sup>334–338</sup>

Методики проведения механохимических и топохимических реакций обычно очень просты, главная проблема связана с установлением механизма процесса, поскольку очень мало методов, позволяющих в режиме реального времени изучать превращения, происходящие в твердых смесях органических соединений. Часто твердые продукты растворяют в соответствующем органическом растворителе для проведения дальнейшего анализа методами спектроскопии ЯМР или масс-спектрометрии высокого разрешения. Однако растворение вызывает структурные изменения, при этом могут исчезнуть стабилизированные в твердом состоянии интермедиаты и пропадет фазовая структура. Для решения этой проблемы очень полезным оказался метод порошковой рентгенографии, особенно для исследований *in situ*, поскольку он позволяет проводить мониторинг взаимодействующих твердых порошков в режиме реального времени.<sup>339,340</sup>

## 1. Масс-спектрометрия твердых образцов

Созданы различные ионные источники, которые могут работать с твердыми образцами, например EI, CI, MALDI, FAB и др. (см. рис. 1). В некоторых из них твердый анализит предварительно испаряется термически непосредственно в ионном источнике, а образующийся пар сразу ионизируется (например, в методах EI, CI). Очевидно, что это накладывает определенные ограничения, главное из которых — невозможность анализировать термически неустойчивые и нелетучие соединения. Для решения этой проблемы были разработаны ионные источники, в которых осуществляется непосредственная ионизация (без предварительного испарения) твердого

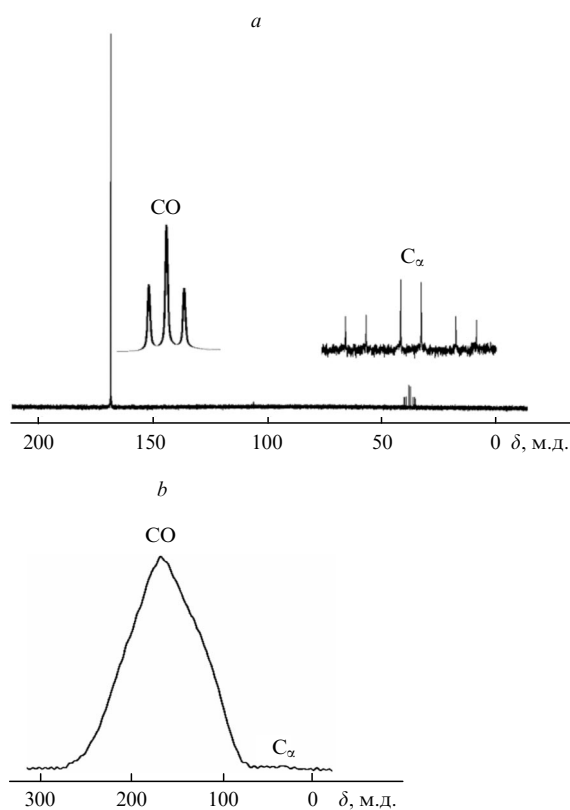
аналита, осажденного в специальную матрицу (методы MALDI, FAB). Эти методы, особенно MALDI, широко применяются для анализа высокомолекулярных соединений (биологических и небиологических полимеров), что выходит за рамки настоящего обзора.

Поскольку в процессе масс-спектрометрического анализа во многих случаях (EI, CI и др.) граница между твердым образцом и газом очень условная из-за предварительного испарения твердого аналіта, МС-анализ твердых химических систем уже обсуждался вместе с газообразными системами в разделе III.1.

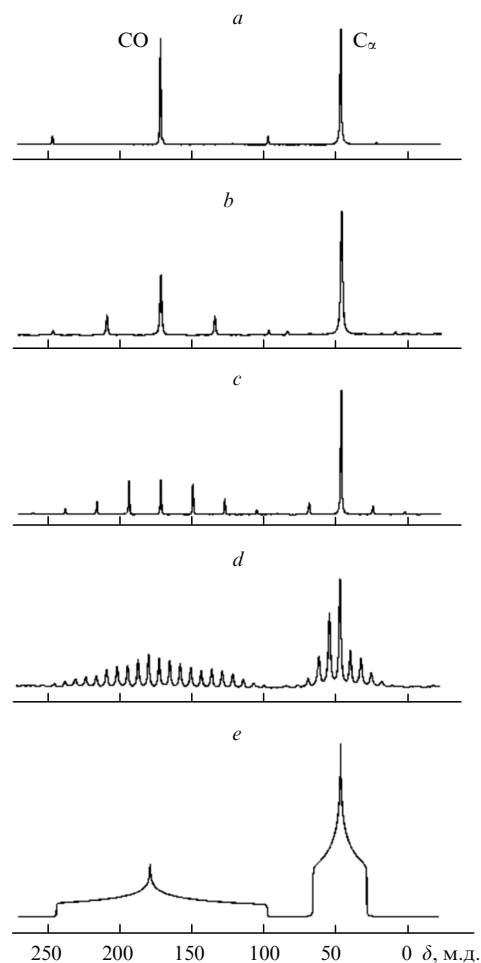
## 2. Спектроскопия ЯМР твердых образцов

В прошлом применение твердотельного ЯМР было ограниченным из-за чрезвычайно сильного уширения сигналов в спектрах. Уширение вызвано двумя основными факторами — анизотропией химического сдвига и диполь-дипольными взаимодействиями для ядер со спиновым числом  $> 1/2$ ; в жидких и газообразных образцах благодаря движению молекул происходит усреднение этих взаимодействий (квадрупольные взаимодействия устраняются лишь частично).<sup>19,22</sup> Влияние указанных факторов приводит к уширению сигналов в твердотельных спектрах ЯМР до десятков и сотен кГц (рис. 43), тогда как весь спектр ЯМР  $^1\text{H}$  жидких образцов охватывает диапазон частот 10–20 кГц.

Быстрое вращение образца под так называемым магическим углом (Magic-Angle Spinning, MAS) может существенно



**Рис. 43.** Сравнение ширины линий в спектрах ЯМР  $^{13}\text{C}$  жидкого (а) и твердого (б) образцов глицина,  $^{13}\text{C}$ -меченного по СО (10%  $^{13}\text{C}$ ) (соотношение интегральных интенсивностей сигналов СО:С $_{\alpha}$  = 10:1).<sup>19</sup>



**Рис. 44.** Влияние скорости вращения образца под магическим углом на вид спектра ЯМР  $^{13}\text{C}$  для глицина.<sup>19</sup> Скорость вращения, кГц: 10 (а), 5 (б), 2 (с), 1 (д); неподвижный образец (е); СО:С $_{\alpha}$  = 1:1.

уменьшить влияние этих факторов. Для разных ядер нужна разная скорость вращения в зависимости от степени уширения сигналов. В качестве примера на рис. 44 приведены спектры ЯМР  $^{13}\text{C}$  глицина, зарегистрированные при разных скоростях вращения.

Высокие скорости вращения делают необходимой специальную методику подготовки образца, гораздо более сложную по сравнению с методом ЯМР для жидких систем. Образец помещают в высокопрочный ротор из диоксида циркония, который способен выдерживать очень большие нагрузки. Специальные воздушные подшипники держат ротор в приподнятом (подвешенном) состоянии; крышка ротора имеет лопасти и действует как воздушная турбина, обеспечивая необходимую скорость вращения. Объем образца ограничивается диаметром ротора:

Объем образца, мкл	300	80	30	10
Диаметр ротора, мм	7	4	3.2	1.9

Диаметр ротора определяется максимальной возможной скоростью вращения, поскольку скорость стенок ротора не может превышать скорость звука в среде газа-носителя (азот или воздух). Таким образом, чувствительность имеет обратную зависимость от скорости вращения, тогда как разрешение в ряде случаев улучшается с увеличением скорости.

Однако сильные дипольные взаимодействия между магнитно-активными ядрами нельзя исключить только посредством MAS, поэтому в процессе регистрации спектра необходимо подавление интенсивного гомо- и гетероядерного взаимодействия. В отличие от спин-спинового взаимодействия с константами в пределах сотен герц, константы дипольного взаимодействия  $^1\text{H}-^{13}\text{C}$  достигают величины 120 кГц, поэтому для подавления этих взаимодействий нужно радиочастотное излучение большой мощности — десятки и сотни ватт по сравнению с сотнями милливатт для подавления спин-спинового взаимодействия. Соответственно, спектрометры для твердотельного ЯМР должны быть оснащены специальными усилителями мощности и датчиками.

Еще один фактор, осложняющий регистрацию спектров ЯМР, — это очень большие времена релаксации ядер в твердых образцах, особенно это относится к ЯМР  $^{13}\text{C}$ . Для решения этой проблемы предложена специальная методика — так называемая кросс-поляризация (Cross-Polarization, CP). По идее этот подход похож на метод INEPT (Insensitive Nuclei Enhanced by Polarization Transfer) для жидких образцов. Перенос поляризации с протона на представляющее интерес ядро (например,  $^{13}\text{C}$ ) позволяет работать в масштабе более коротких времен релаксации  $T_1(^1\text{H})$  вместо  $T_1(^{13}\text{C})$ , одновременно выигрывая в чувствительности. В органической химии из твердотельных методов наиболее востребованы 1D-эксперименты CP-MAS на ядрах  $^{13}\text{C}$  и  $^{15}\text{N}$ . Они дают надежные спектральные данные для частично растворимых или почти нерастворимых образцов.

Метод спектроскопии ЯМР  $^{13}\text{C}$  CP-MAS полезен также для исследования наноматериалов, таких как углеродные нанотрубки,<sup>341</sup> наноалмазы<sup>342</sup> и другие материалы (рис. 45). Отличительные особенности можно легко проследить с помощью 1D-спектров.

Твердотельная спектроскопия ЯМР на протонах имеет ограниченные возможности из-за сильного гомоядерного взаимодействия в некоторых системах, как и корреляционная 2D-спектроскопия  $^1\text{H}-^{13}\text{C}$ . Напротив, 2D-спектроскопия  $^{13}\text{C}-^1\text{H}$  позволяет напрямую наблюдение сигналов  $^1\text{H}$ .

Тем не менее существует много областей применения твердотельного ЯМР, включая установление структуры,

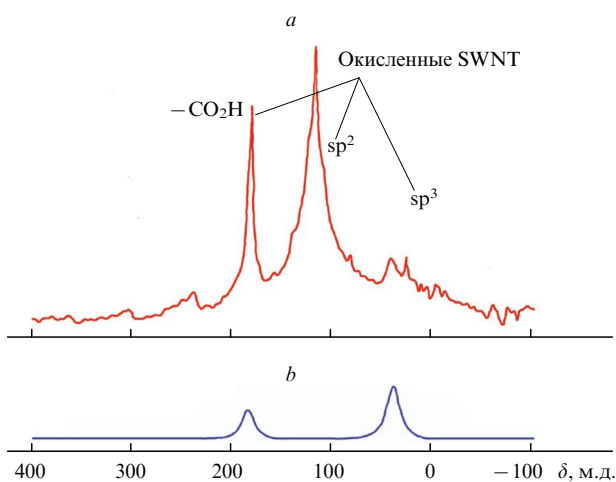


Рис. 45. Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  CP-MAS функционализированных одностенных нанотрубок (SWNT) (a) и симулированный спектр полиакриловой кислоты (b).<sup>341</sup>

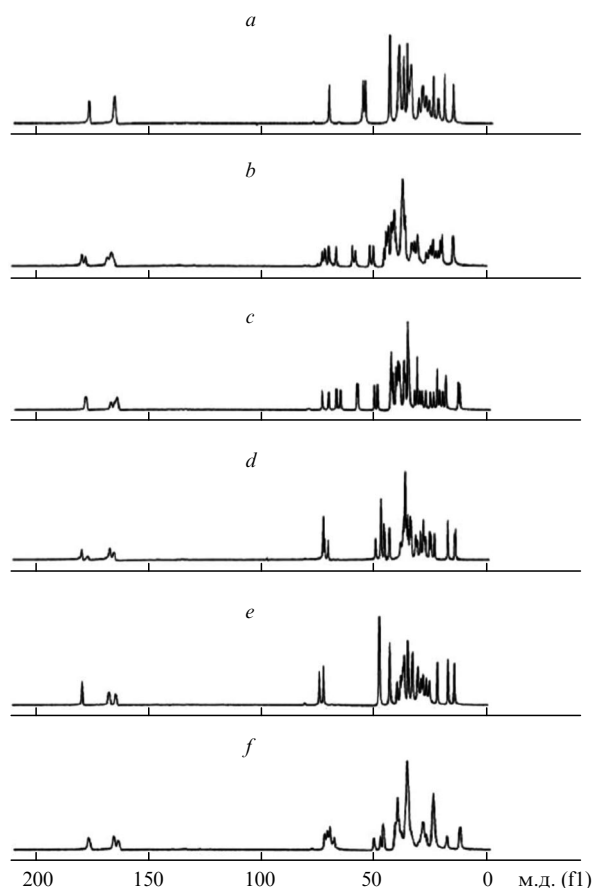
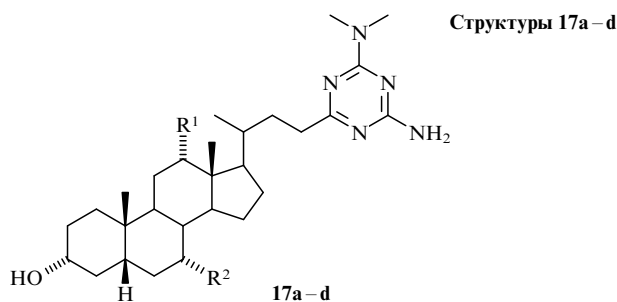


Рис. 46. Спектры ЯМР  $^{13}\text{C}$  CP-MAS стероидов **17a–d**, кристаллизованных из разных растворителей: **17a** из *n*-ксилола (a), **17b** из *n*-ксилола (b), **17b** из смеси ДМФА–MeCN (c), **17d** из смеси EtOAc–MeCN (d), **17c** из MeCN (e), **17d** из MeOH (f).<sup>343</sup>

конформационный анализ, а также изучение гетерогенных каталитических систем, сорбционных процессов и супрамолекулярных взаимодействий. Перед структурными исследованиями ставятся иные задачи по сравнению с жидкофазным ЯМР, а именно выяснение структуры аморфных и кристаллических образцов, в том числе полимерных, анализ многокомпонентных систем, наноструктурный анализ.

Методом спектроскопии ЯМР  $^{13}\text{C}$  CP-MAS можно изучать даже такие сложные молекулы, как стероиды, терпеноиды и их производные, и получать спектры с хорошим разрешением. В качестве примера на рис. 46 приведены спектры стероидов **17a–d**.<sup>343</sup> При этом чрезвычайно важна



$\text{R}^1 = \text{H}; \text{R}^2 = \text{H}$  (a), OH (b);  $\text{R}^1 = \text{OH}; \text{R}^2 = \text{H}$  (c), OH (d)

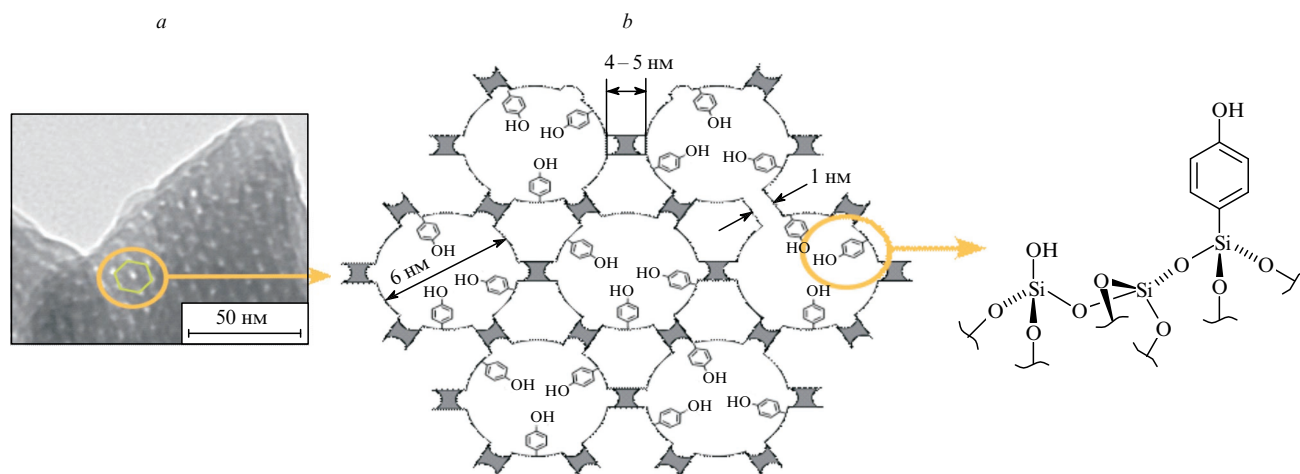


Рис. 47. Полученное методом SEM изображение нанопористого материала (a) и его структура (b).<sup>347</sup>

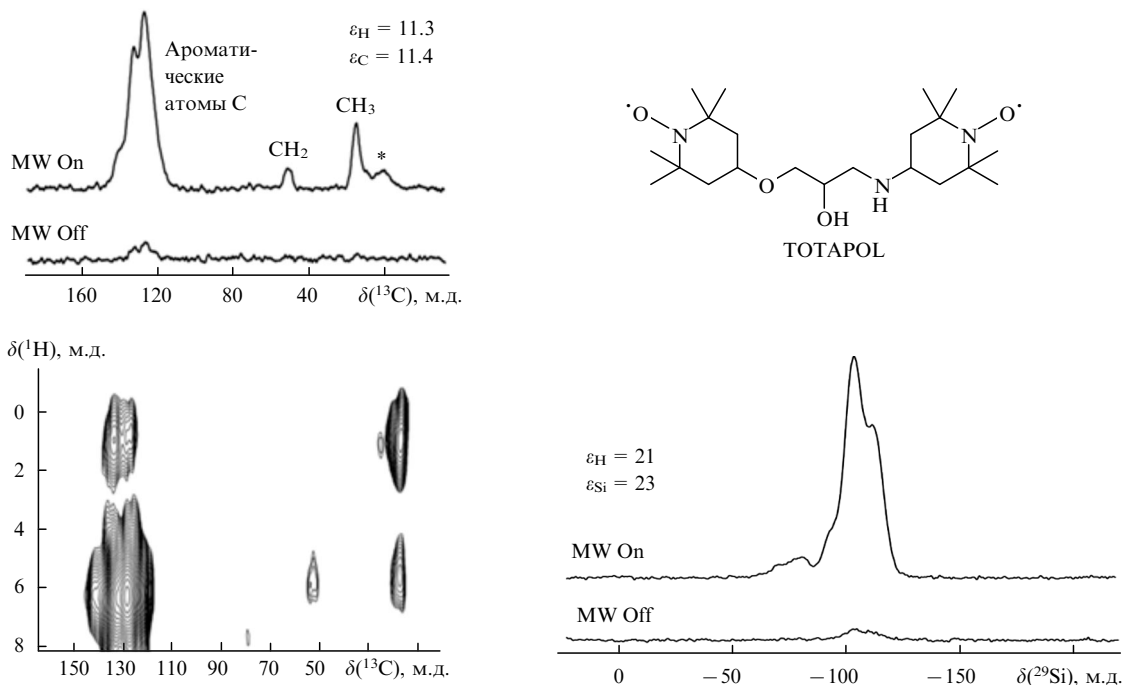


Рис. 48. Спектры, полученные в экспериментах ЯМР  $^{13}\text{C}$  и  $^{29}\text{Si}$  DNP-CP-MAS для мезопористого материала.<sup>347</sup> TOTAPOL (25 ммоль  $\cdot$  л $^{-1}$ ), MAS = 12.5 кГц, 100 К, 3 ч ( $\varepsilon$  — усиление); MW — облучение на частоте 263 ГГц для индуцирования DNP. Звездочкой отмечен боковой сигнал от вращения образца.

стадия подготовки образца, поскольку разные кристаллические формы могут дать множество сигналов в спектре.<sup>343</sup>

Методы твердотельной спектроскопии ЯМР применяют также при изучении биологических твердых образцов, в том числе для изучения кристаллической структуры белков. Заключение о стереохимии можно сделать на основании высокоточного измерения констант диполь-дипольного взаимодействия в твердом состоянии. Правильно подобранные условия эксперимента в сочетании с теоретическими расчетами позволяют определить полную трехмерную структуру таких сложных объектов, как белковые фибриллы.

Говоря о возможности повышения чувствительности метода, следует упомянуть методики динамической поляризации ядер (Dynamic Nuclear Polarization, DNP). Резонансная частота электронов в 660 раз выше, чем таковая протонов,

поэтому усиление сигнала за счет переноса намагниченности теоретически может достичь этого предела.<sup>343–346</sup> Однако эксперименты DNP требуют специальных условий, прежде всего криогенных температур (100 К и ниже), при которых возбужденное состояние достаточно стабильно, чтобы усилить сигнал ЯМР. В действительности происходит усиление чувствительности в 20–100 раз, что делает возможным наблюдать менее распространенные ядра, проводить эксперименты  $^{13}\text{C}$ – $^{13}\text{C}$  INADEQUATE для твердых образцов и открывает новый этап в развитии спектроскопии ЯМР, на котором она начинает конкурировать с рентгеноструктурным анализом (кристаллография ядерного магнитного резонанса). Существенным недостатком метода DNP NMR является очень высокая стоимость оборудования, однако в



ближайшем будущем можно ожидать появления более дешевых приборов, доступных для химиков.

Хорошим примером исследования методом  $^{13}\text{C}$ – $^{29}\text{Si}$  DNP-CP-MAS реальной каталитической системы на основе гибридных мезопористых материалов, содержащих упорядоченно распределенные вдоль каналов и варьируемые лиганды, может служить работа<sup>347</sup> (рис. 47, 48).

### 3. Электронная микроскопия твердых образцов

Уже более полувека электронная микроскопия известна как мощный инструмент для наблюдений объектов на микро- и наноразмерных уровнях. Для химиков-органиков наибольший интерес представляет изучение этим методом гетерогенных катализаторов и современных наноструктурированных материалов.<sup>348, 349</sup> За прошедшие полвека выполнено огромное количество работ, посвященных оценке морфологии гетерогенных катализаторов. В недавно опубликованных обзорах<sup>350–354</sup> описаны последние достижения методов SEM, TEM и STEM в области изучения структуры гетерогенных катализаторов. К самым современным методам относятся темнопольная сканирующая просвечивающая электронная микроскопия с регистрацией электронов, рассеянных под большими углами (High-Angle Annular Dark Field (HAADF) STEM), электронная микроскопия с коррекцией аберрации и электронная микроскопия с естественной средой.

Еще одна важная область применения электронной микроскопии — наноструктурированные объекты, состоящие из органических молекул. Например, методами SEM и

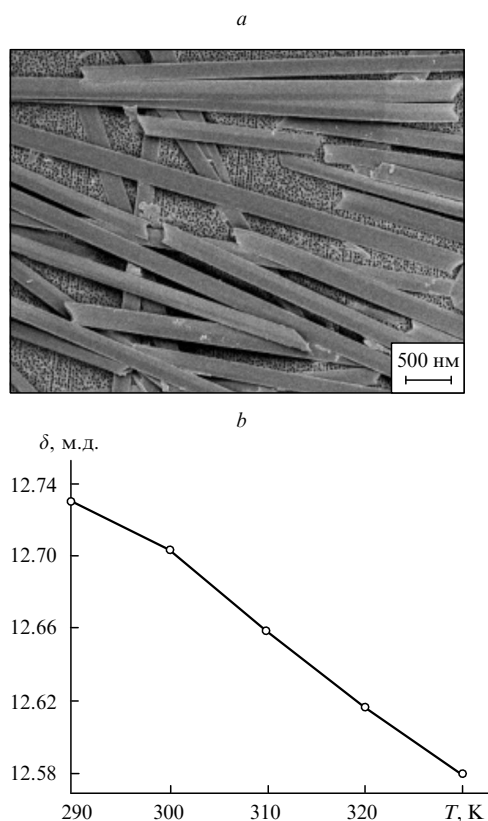


Рис. 49. Полученное методом SEM изображение субмикротрубок из 2,4,5-трифенилимидазола (а) и зависимость химического сдвига сигнала имидазольного протона от температуры (b).<sup>358</sup>

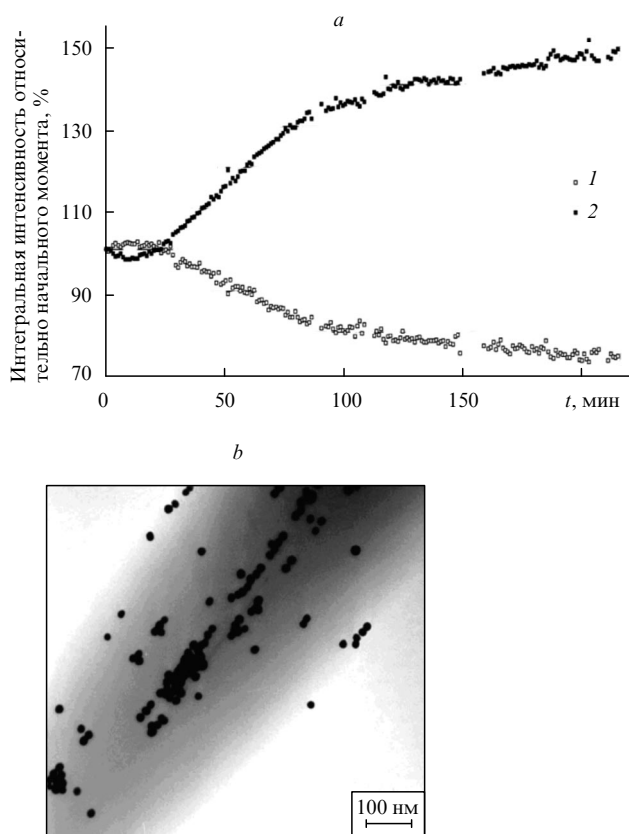


Рис. 50. Изменение интегральной интенсивности сигнала пептида в спектре ЯМР  $^1\text{H}$  в зависимости от времени в процессе формирования нанотрубок (а) и ТЕМ-изображение наночастиц золота на поверхности нанотрубок (b).<sup>359</sup> 1 — дифенилаланин, 2 — вода.

TEM можно легко охарактеризовать одномерные ансамбли органических молекул — так называемые нанопроволоки, которые являются перспективными материалами для создания электронных и оптоэлектронных устройств.<sup>355, 356</sup>

При исследовании органических материалов очень важно учитывать их диэлектрические свойства. Металлическое покрытие может вызвать изменения морфологии, поэтому его следует избегать.<sup>357</sup> Следовательно, по возможности нужно использовать альтернативные подходы — низко-вольтовую микроскопию и режим торможения электронов.

Описан<sup>358</sup> простой способ приготовления монокристаллических субмикротрубок из 2,4,5-трифенилимидазола. Полученные структуры были изучены несколькими методами, включая электронную микроскопию и температурно-зависимую спектроскопию ЯМР  $^1\text{H}$ . Морфология материала была исследована методом SEM. Показано, что субмикротрубки характеризуются относительно высокой моносферностью и постоянным диаметром по всей длине (рис. 49,а). В температурно-зависимых спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  выявлен слабый сдвиг сигнала имидазольного протона с понижением температуры (рис. 49,б), что подтверждает наличие водородных связей  $\text{N}-\text{H}\cdots\text{N}$  в ансамблях молекул 2,4,5-трифенилимидазола.

Еще один интересный пример структурного исследования, выполненного с применением электронной микроскопии и спектроскопии ЯМР, представлен в работе<sup>359</sup>. Авторы наблюдали поэтапную самоорганизацию пептидных нанотрубок с образованием коаксиального нанокабеля.

Сердцевина кабеля формировалась в результате восстановления ионов серебра внутри нанотрубки. Поверхность нанотрубки модифицировали наночастицами золота, прикрепленными через пептидные линкеры, и затем проводили осаждение слоя золота на поверхность восстановлением ионов Au<sup>3+</sup>. Мониторинг самосборки пептида осуществляли методом ЯМР <sup>1</sup>H. Уменьшение интегральной интенсивности сигналов пептида отражало процесс самоорганизации в реальном времени (рис. 50,a). Просвечивающая электронная микроскопия служила инструментом для контроля за процессом осаждения металла (рис. 50,b).

## VI. Заключение

В течение последних десятилетий совершенствование аналитических методов служило главной движущей силой развития химии. Однако необходимо отметить и обратную тенденцию: поразительные достижения в создании нового аналитического оборудования в ответ на запросы современных областей практического применения. Чрезвычайно сложная природа молекулярных систем обусловила развитие так называемого целенаправленного аналитического подхода, в рамках которого комбинация аналитических инструментов выбирается в соответствии с поставленными целями и природой интересующего объекта.

Как показано в представленном обзоре, такая комбинация методов должна обеспечивать надежный анализ структуры и давать информацию о механизме процесса. Для органической химии и родственных областей таким сочетанием взаимодополняющих методов, обеспечивающим определение структуры и установление механизма реакций, является комбинация спектроскопии ЯМР, масс-спектрометрии и электронной микроскопии.

В рамках методов спектроскопии ЯМР и масс-спектрометрии (в меньшей степени электронной микроскопии) разработано большое число разнообразных экспериментальных методик, схем детектирования и условий проведения анализа для конкретных классов соединений или реакций. С одной стороны, это обеспечивает большие возможности для расширения сферы применения методов и делает анализ более информативным, но с другой — множество модификаций и различия в условиях эксперимента (часто недостаточно подробно описанные в статьях) затрудняют сравнение данных, полученных разными исследователями.

Мы ожидаем быстрого развития усовершенствованной стратегии аналитических исследований, ориентированной на новые практические приложения. Целенаправленный анализ, который по самой своей сути должен объединять несколько методов, предоставляет прекрасную возможность унифицировать концепцию аналитических измерений в современной химии.

## Литература

1. J.J.Thomson. *The Electrician*, **39**, 104 (1897)
2. W.Bleakney. *Phys. Rev.*, **34**, 157 (1929)
3. W.R.Smythe, L.H.Rumbaugh, S.S.West. *Phys. Rev.*, **45**, 724 (1934)
4. R.D.Macfarlane, D.F.Torgerson. *Science*, **191**, 920 (1976)
5. F.W.McLafferty. *Mass Spectral Correlations*. (2nd Ed.). American Chemical Society, Washington, DC, 1982
6. *Tandem Mass Spectrometry*. (Ed. F.W.McLafferty). Wiley, New York, 1983
7. R.E.March, R.J.Hughes. *Quadrupole Storage Mass Spectrometry*. Wiley, New York, 1989
8. J.B.Fenn, M.Mann, C.K.Meng, S.F.Wong, C.M.Whitehouse. *Science*, **246**, 64 (1989)
9. M.McMaster, C.McMaster. *GC/MS: A Practical User's Guide*. Wiley-VCH, New York, 1998
10. R.Willoughby, E.Sheehan, S.Mitrovich. *A Global View of LC/MS: How to Solve Your Most Challenging Analytical Problems*. (2nd Ed.). Global View Publishing, Pittsburgh, PA, 2002
11. E.de Hoffmann, V.Stroobant. *Mass Spectrometry: Principles and Applications*. (3rd Ed.). Wiley, Chichester, 2007
12. J.H.Gross. *Mass Spectrometry: A Textbook*. Springer, Berlin, 2011
13. J.L.Norris, R.M.Caprioli. *Chem. Rev.*, **113**, 2309 (2013)
14. *Modern Mass Spectrometry. (Topics in Current Chemistry. Vol. 225)*. (Ed. C.A.Schalley). Springer, Berlin, 2003
15. *Mass Spectrometry Handbook*. (Ed. M.S.Lee). Wiley, Hoboken, NJ, 2012
16. V.P.Ananikov, L.L.Khemchyan, I.P.Beletskaya. *Synlett*, 2375 (2009)
17. V.P.Ananikov, L.L.Khemchyan, I.P.Beletskaya, Z.A.Starikova. *Adv. Synth. Catal.*, **352**, 2979 (2010)
18. V.P.Ananikov, J.V.Ivanova, L.L.Khemchyan, I.P.Beletskaya. *Eur. J. Org. Chem.*, 3830 (2012)
19. D.D.Laws, H.-M.L.Bitter, A.Jerschow. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **41**, 3096 (2002)
20. K.J.D.MacKenzie. *Solid State Ionics*, **172**, 383 (2004)
21. S.D.Courtier-Murias, H.Farooq, H.Masoom, A.Botana, R.Soong, J.G.Longstaffe, M.J.Simpson, W.E.Maas, M.Fey, B.Andrew, J.Struppe, H.Hutchins, S.Krishnamurthy, R.Kumar, M.Monette, H.J.Stronks, A.Hume, A.J.Simpson. *J. Magn. Reson.*, **217**, 61 (2012)
22. *Solid-State NMR Spectroscopy: Principles and Applications*. (Ed. M.J.Duer). Blackwell, Oxford; London, 2002
23. C.Suarez. *Chem. Educator*, **3** (2), 02202-4 (1998)
24. C.J.Jameson. *Chem. Rev.*, **91**, 1375 (1991)
25. R.Marek, A.Lycka. *Curr. Org. Chem.*, **6**, 35 (2002)
26. M.Weitman, L.Lerman, S.Cohen, A.Nudelman, D.T.Major, H.E.Gottlieb. *Tetrahedron*, **66**, 1465 (2010)
27. R.Abraham, M.Molbi. *Modeling <sup>1</sup>H Spectra of Organic Compounds: Theory, Applications, and NMR Prediction Software*. Wiley, Oxford, 2008
28. T.D.W.Claridge. *High-Resolution NMR Techniques in Organic Chemistry. (Tetrahedron Organic Chemistry. Vol. 27)*. (2nd Ed.). Elsevier, Amsterdam; Boston, 2009
29. J.I.Goldstein, D.E.Newbury, D.C.Joy, C.E.Lyman, P.Echlin, E.Lifshin, L.Sawyer, J.R.Michael. *Scanning Electron Microscopy and X-Ray Microanalysis*. (3rd Ed.). Kluwer Academic/Plenum Publishers, New York, 2003
30. R.F.Egerton. *Physical Principles of Electron Microscopy: an Introduction to TEM, SEM, and AEM*. Springer, New York, 2007
31. G.Busca. *Chem. Rev.*, **107**, 5366 (2007)
32. Val.N.Snytnikov, T.I.Mishchenko, V.I.N.Snytnikov, S.E.Malykhin, V.I.Avdeev, V.N.Parmon. *Res. Chem. Intermed.*, **38**, 1133 (2012)
33. A.Corma. *Chem. Rev.*, **95**, 559 (1995)
34. T.Durka, T.Van Gerven, A.Stankiewicz. *Chem. Eng. Technol.*, **32**, 1301 (2009)
35. V.S.Arutyunov, R.N.Magomedov. *Russ. Chem. Rev.*, **81**, 790 (2012) [*Успехи химии*, **81**, 790 (2012)]
36. S.Yin, E.R.Bernstein. *Int. J. Mass Spectrom.*, **321**, 49 (2012)
37. J.Huang, M.Haruta. *Res. Chem. Intermed.*, **38**, 1 (2012)
38. A.de Klerk. *Green Chem.*, **10**, 1249 (2008)
39. M.Schlangen, H.Schwarz. *Dalton Trans.*, 10155 (2009)
40. R.Kretschmer, M.Schlangen, H.Schwarz. *Chem. – Eur. J.*, **18**, 40 (2012)
41. J.Pola, A.Ouchi. *Molecules*, **14**, 1111 (2009)
42. A.V.Eremin. *Prog. Energy Combust. Sci.*, **38**, 1 (2012)
43. T.Mieno. *New Diamond Front. Carbon Technol.*, **16**, 139 (2006)

44. J.Roithová, D.Schröder. *Chem. Rev.*, **110**, 1170 (2010)
45. L.Operti, R.Rabazzana. *Mass Spectrom. Rev.*, **25**, 483 (2006)
46. M.K.Beyer. *Mass Spectrom. Rev.*, **26**, 517 (2007)
47. H.Schwarz. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **42**, 4442 (2003)
48. M.Speranza, F.Gasparrini, B.Botta, C.Villani, D.Subissati, C.Fraschetti, A.Subrizi. *Chirality*, **21**, 69 (2009)
49. D.K.Bohme. *Mass Spectrom. Rev.*, **28**, 672 (2009)
50. M.N.Eberlin. *Int. J. Mass Spectrom.*, **235**, 263 (2004)
51. V.P.Ananikov, E.G.Gordeev. *Chem. Sci.*, **2**, 2332 (2011)
52. V.P.Ananikov. *J. Phys. Org. Chem.*, **14**, 109 (2001)
53. V.P.Ananikov. *J. Phys. Org. Chem.*, **16**, 253 (2003)
54. H.Sato. *Chem. Rev.*, **101**, 2687 (2001)
55. P.S.Monks. *Chem. Soc. Rev.*, **34**, 376 (2005)
56. I.W.M.Smith. *Annu. Rev. Astron. Astrophys.*, **49**, 29 (2011)
57. R.Wu, T.B.McMahon. *Mass Spectrom. Rev.*, **28**, 546 (2009)
58. Yu.I.Lyakhovetsky, E.A.Shilova, V.V.Bashilov, V.I.Sokolov, Yu.S.Nekrasov, B.L.Tumanskii. *J. Phys. Chem. A*, **113**, 13700 (2009)
59. Yu.I.Lyakhovetsky, A.P.Pleshkova, E.A.Shilova, T.V.Ponomareva, R.G.Gasanov, B.L.Tumanskii, Yu.A.Borisov, Yu.S.Nekrasov. *Eur. J. Mass Spectrom.*, **18**, 361 (2012)
60. O.Martiskainen, R.Gawinecki, B.Ośmiałowski, K.Wiinamäki, K.Pihlaja. *Rapid Commun. Mass Spectrom.*, **23**, 1075 (2009)
61. D.Kim, C.H.Lee, J.N.Choi, K.Y.Choi, G.J.Zylstra, E.Kim. *Appl. Environ. Microbiol.*, **76**, 375 (2010)
62. C.-Z.Wang, Y.Su, H.-Y.Wang, Y.-L.Guo. *J. Am. Soc. Mass Spectrom.*, **22**, 1839 (2011)
63. M.Schiorlin, E.Marotta, M.Dal Molin, C.Paradisi. *Environ. Sci. Technol.*, **47**, 542 (2013)
64. N.Brenner, M.Haapala, K.Vuorensola, R.Kostiainen. *Anal. Chem.*, **80**, 8334 (2008)
65. I.Dzidic, D.I.Carroll, R.N.Stillwell, E.C.Horning. *Anal. Chem.*, **48**, 1763 (1976)
66. T.Bristow, M.Harrison, M.Sims. *Rapid Commun. Mass Spectrom.*, **24**, 1673 (2010)
67. I.A.Revelskii, Y.S.Yashin, V.N.Voznesenskii, R.G.Kostyanovskii. *Bull. Acad. Sci. USSR, Div. Chem. Sci.*, **35** 1806 (1986) [*Изв. АН СССР. Сер. хим.*, 1987 (1986)]
68. M.Haapala, L.Luosujärvi, V.Saarela, T.Kotiahio, R.A.Ketola, S.Franssila, R.Kostiainen. *Anal. Chem.*, **79**, 4994 (2007)
69. D.Kim, P.S.Stevens, R.A.Hites. *Int. J. Chem. Kinet.*, **44**, 821 (2012)
70. J.C.Harrison, J.R.Wells. *Int. J. Chem. Kinet.*, **44**, 778 (2012)
71. M.J.Spallek, S.Stockinger, R.Goddard, O.Trapp. *Adv. Synth. Catal.*, **354**, 1466 (2012)
72. A.Amirav, A.Gordin, Y.Hagooley, S.Rozen, B.Belgorodsky, B.Seemann, H.Marom, M.Gozin, A.B.Fialkov. *Tetrahedron*, **68**, 5793 (2012)
73. M.Schenk, L.Leon, K.Moshammer, P.Obwald, T.Zeuch, L.Seidel, F.Mauss, K.Kohse-Höinghaus. *Combust. Flame*, **160**, 487 (2013)
74. P.Obwald, H.Güldenbergh, K.Kohse-Höinghaus, B.Yang, T.Yuan, F.Qi. *Combust. Flame*, **158**, 2 (2011)
75. A.Lucassen, N.Labbe, P.R.Westmoreland, K.Kohse-Hinghaus. *Combust. Flame*, **158**, 1647 (2011)
76. G.de Petris, M.Rosi, O.Ursini, A.Troiani. *Chem. – Asian J.*, **8**, 588 (2013)
77. H.Garoiáz, M.Berrabah, A.Elidrissi, B.Hammouti, A.Ríos. *Int. J. Environ. Anal. Chem.*, **92**, 1378 (2012)
78. F.Hufsky, M.Rempt, F.Rasche, G.Pohnert, S.Böcker. *Anal. Chim. Acta*, **739**, 67 (2012)
79. L.Fiebig, H.-G.Schmalz, M.Schäfer. *Int. J. Mass Spectrom.*, **308**, 307 (2011)
80. A.J.Horan, Y.Gao, W.A.Hall IV, M.V.Johnston. *Anal. Chem.*, **84**, 9253 (2012)
81. M.-Z.Huang, S.-C.Cheng, Y.-T.Cho, J.Shiea. *Anal. Chim. Acta*, **702**, 1 (2011)
82. X.Ma, S.Zhang, X.Zhang. *TrAC, Trends Anal. Chem.*, **35**, 50 (2012)
83. M.E.Monge, G.A.Harris, P.Dwivedi, F.M.Fernández. *Chem. Rev.*, **113**, 2269 (2013)
84. K.Tanaka, H.Waki, Y.Ido, S.Akita, Y.Yoshida, T.Yoshida. *Rapid Commun. Mass Spectrom.*, **2**, 151 (1988)
85. *MALDI MS: A Practical Guide to Instrumentation, Methods and Applications*. (Eds F.Hillenkamp, J.Peter-Katalinić). Wiley-VCH, Weinheim, 2007
86. *Surface Analysis — The Principal Techniques*. (2nd Ed.). (Eds J.C.Vickerman, I.S.Gilmore). Wiley, Chichester, 2009
87. C.N.McEwen, S.Trimpin. *Int. J. Mass Spectrom.*, **300**, 167 (2011)
88. S.Trimpin, B.Wang, E.D.Inutan, J.Li, C.B.Lietz, A.Harron, V.S.Pagnotti, D.Sardelis, C.N.McEwen. *J. Am. Soc. Mass Spectrom.*, **23**, 1644 (2012)
89. A.S.Benk, C.Roesli. *Anal. Bioanal. Chem.*, **404**, 1039 (2012)
90. M.Rainer, M.N.Qureshi, G.K.Bonn. *Anal. Bioanal. Chem.*, **400**, 2281 (2011)
91. P.A.Kuzema. *J. Anal. Chem.*, **66**, 1227 (2011)
92. O.Adekunle, S.Tanner, W.H.Binder. *Beilstein J. Org. Chem.*, **6**, No 59 (2010)
93. W.H.Binder, B.Pulamagatta, O.Kir, S.Kurzahls, H.Barqawi, S.Tanner. *Macromolecules*, **42**, 9457 (2009)
94. A.Matsumoto, T.Kumagai, H.Aota, H.Kawasaki, R.Arakawa. *Polym. J. (Tokyo)*, **41**, 26 (2009)
95. R.R.Gowda, D.Chakraborty, V.Ramkumar. *J. Organomet. Chem.*, **696**, 572 (2011)
96. R.Tsunoyama, H.Tsunoyama, P.Pannopard, J.Limtrakul, T.Tsukuda. *J. Phys. Chem. C*, **114**, 16004 (2010)
97. H.Qian, Y.Zhu, R.Jin. *ACS Nano*, **3**, 3795 (2009)
98. H.Qian, R.Jin. *Chem. Commun.*, **47**, 11462 (2011)
99. G.Li, X.Li, Z.Ouyang, R.G.Cooks. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **52**, 1040 (2013)
100. C.J.Jameson, A.De Dios, A.K.Jameson. *Chem. Phys. Lett.*, **167**, 575 (1990)
101. A.Antušek, D.Kedziera, K.Jackowski, M.Jaszuński, W.Makulski. *Chem. Phys.*, **352**, 320 (2008)
102. K.Jackowski. *J. Mol. Struct.*, **786**, 215 (2006)
103. A.N.Taha, S.M.Neugebauer Crawford, N.S.True. *J. Phys. Chem. A*, **102**, 1425 (1998)
104. B.D.Ross, N.S.True. *J. Am. Chem. Soc.*, **105**, 4871 (1983)
105. C.Suarez, E.J.Nicholas, M.R.Bowman. *J. Phys. Chem. A*, **107**, 3024 (2003)
106. A.B.Shtarov, P.J.Krusic, B.E.Smart, W.R.Dolbier Jr. *J. Org. Chem.*, **67**, 3464 (2002)
107. A.A.Obynochny, A.G.Maryasov, M.M.Shakirov, I.A.Grigoriev. *Chem. Phys.*, **172**, 295 (1993)
108. P.O.Moreno, N.S.True, C.B.Lemaster. *J. Mol. Struct.*, **243**, 373 (1991)
109. P.M.Kating, P.J.Krusic, D.C.Roe, B.E.Smart. *J. Am. Chem. Soc.*, **118**, 10000 (1996)
110. A.B.Shtarov, P.J.Krusic, B.E.Smart, W.R.Dolbier Jr. *J. Am. Chem. Soc.*, **123**, 9956 (2001)
111. J.W.Nibler, P.Minarik, W.Fitts, R.Kohnert. *J. Chem. Educ.*, **73**, 99 (1996)
112. A.A.Marchione. *J. Magn. Reson.*, **210**, 31 (2011)
113. A.A.Marchione, E.F.McCord. *J. Magn. Reson.*, **201**, 34 (2009)
114. G.E.Dobereiner, R.H.Crabtree. *Chem. Rev.*, **110**, 681 (2010)
115. M.H.Pérez-Temprano, J.A.Casares, P.Espinat. *Chem. – Eur. J.*, **18**, 1864 (2012)
116. K.Fagnou, M.Lautens. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **41**, 26 (2002)
117. M.Moreno-Manas, R.Pleixats. *Acc. Chem. Res.*, **36**, 638 (2003)
118. M.T.Reetz. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **47**, 2556 (2008)
119. S.Díez-González, N.Marion, S.P.Nolan. *Chem. Rev.*, **109**, 3612 (2009)
120. I.P.Beletskaya, V.P.Ananikov. *Chem. Rev.*, **111**, 1596 (2011)
121. V.P.Ananikov, I.P.Beletskaya. *Top. Organomet. Chem.*, **43**, 1 (2013)
122. Z.Zhang, P.R.Schreiner. *Chem. Soc. Rev.*, **38**, 1187 (2009)
123. S.Bertelsen, K.A.Jørgensen. *Chem. Soc. Rev.*, **38**, 2178 (2009)

124. A.Berkessel, H.Groeger. *Asymmetric Organocatalysis*. Wiley-VCH, Weinheim, 2005
125. D.Enders, O.Niemeier, A.Henseler. *Chem. Rev.*, **107**, 5606 (2007)
126. H.Pellissier. *Tetrahedron*, **63**, 9267 (2007)
127. D.Enders, T.Balensiefer. *Acc. Chem. Res.*, **37**, 534 (2004)
128. P.I.Dalko, L.Moisano. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **43**, 5138 (2004)
129. R.C.Wende, P.R.Schreiner. *Green Chem.*, **14**, 1821 (2012)
130. F.Giacalone, M.Gruttadauria, P.Agrigento, R.Noto. *Chem. Soc. Rev.*, **41**, 2406 (2012)
131. J.Alemán, S.Cabrera. *Chem. Soc. Rev.*, **42**, 774 (2013)
132. *Asymmetric Organocatalysis. (Topics in Current Chemistry. Vol. 291)*. Springer, Berlin; Heidelberg, 2009
133. C.C.J.Loh, D.Enders. *Chem.–Eur. J.*, **18**, 10212 (2012)
134. C.Zhong, X.Shi. *Eur. J. Org. Chem.*, 2999 (2010)
135. Z.Du, Z.Shao. *Chem. Soc. Rev.*, **42**, 1337 (2013)
136. H.Niedermeyer, J.P.Hallett, I.J.Villar-Garcia, P.A.Hunt, T.Welton. *Chem. Soc. Rev.*, **41**, 7780 (2012)
137. J.P.Hallett, T.Welton. *Chem. Rev.*, **111**, 3508 (2011)
138. D.Betz, P.Altmann, M.Cokoja, W.A.Herrmann, F.E.Kühn. *Coord. Chem. Rev.*, **255**, 1518 (2011)
139. Q.Zhang, S.Zhang, Y.Deng. *Green Chem.*, **13**, 2619 (2011)
140. *Ionic Liquids: Industrial Applications for Green Chemistry. (ACS Symposium Series. Vol. 818)*. (Eds R.D.Rogers, K.R.Seddon). American Chemical Society, Washington, DC, 2002
141. *Ionic Liquids in Synthesis*. (Eds P.Wasserscheid, T.Welton). Wiley-VCH, Weinheim, 2003
142. *Metal Catalyzed Reactions in Ionic Liquids. (Catalysis by Metal Complexes. Vol. 29)*. (Eds P.J.Dyson, T.J.Geldbach). Springer, 2005
143. H.Zhao, G.A.Baker. *J. Chem. Technol. Biotechnol.*, **88**, 3 (2013)
144. J.D.Scholten, B.C.Leal, J.Dupont. *ACS Catal.*, **2**, 184 (2012)
145. M.Moniruzzaman, K.Nakashima, N.Kamiya, M.Goto. *Biochem. Eng. J.*, **48**, 295 (2010)
146. T.Welton. *Chem. Rev.*, **99**, 2071 (1999)
147. E.A.Khokhlova, V.V.Kachala, V.P.Ananikov. *ChemSusChem*, **5**, 783 (2012)
148. V.P.Ananikov. *Chem. Rev.*, **111**, 418 (2011)
149. P.Wasserscheid, W.Keim. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **39**, 3772 (2000)
150. N.V.Plechkova, K.R.Seddon. *Chem. Soc. Rev.*, **37**, 123 (2008)
151. V.I.Părvulescu, C.Hardacre. *Chem. Rev.*, **107**, 2615 (2007)
152. L.-A.Schaper, S.J.Hock, W.A.Herrmann, F.E.Kühn. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **52**, 270 (2013)
153. S.Roy, H.Plenio. *Adv. Synth. Catal.*, **352**, 1014 (2010)
154. P.B.Arockiam, C.Fischmeister, C.Bruneau, P.H.Dixneuf. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **49**, 6629 (2010)
155. *Organic Reactions in Water: Principles, Strategies and Applications*. (Ed. U.M.Lindström). Blackwell, Oxford, 2007
156. *Comprehensive Organic Reactions in Aqueous Media*. (Eds C.-J.Li, T.-H.Chan). Wiley, New York, 2007
157. A.Chanda, V.V.Fokin. *Chem. Rev.*, **109**, 725 (2009)
158. *Organic Synthesis in Water*. (Ed. P.A.Grieco). Blackie, London, 1998
159. U.M.Lindstrom. *Chem. Rev.*, **102**, 2751 (2002)
160. *Clean Solvents: Alternative Media for Chemical Reactions and Processing. (ACS Symposium Series. Vol. 819)*. (Eds M.A.Abraham, L.Moens). American Chemical Society, Washington, DC, 2002
161. *Aqueous-Phase Organometallic Catalysis*. (2nd Ed.). (Eds B.Cornils, W.A.Herrmann). Wiley-VCH, Weinheim, 2004
162. N.Pinault, D.W.Bruce. *Coord. Chem. Rev.*, **241**, 1 (2003)
163. C.I.Herrerías, X.Yao, Z.Li, C.-J.Li. *Chem. Rev.*, **107**, 2546 (2007)
164. K.H.Shaughnessy. *Chem. Rev.*, **109**, 643 (2009)
165. R.N.Butler, A.G.Coyne. *Chem. Rev.*, **110**, 6302 (2010)
166. H.D.Velazquez, F.Verpoort. *Chem. Soc. Rev.*, **41**, 7032 (2012)
167. C.-J.Li. *Chem. Rev.*, **105**, 3095 (2005)
168. M.-O.Simon, C.-J.Li. *Chem. Soc. Rev.*, **41**, 1415 (2012)
169. D.J.Cole-Hamilton. *Adv. Synth. Catal.*, **348**, 1341 (2006)
170. X.Han, M.Poliakoff. *Chem. Soc. Rev.*, **41**, 1428 (2012)
171. T.Matsuda, T.Harada, K.Nakamura. *Curr. Org. Chem.*, **9**, 299 (2005)
172. A.Kruse, H.Vogel. *Chem. Eng. Technol.*, **31**, 23 (2008)
173. H.-F.Jiang. *Curr. Org. Chem.*, **9**, 289 (2005)
174. W.Leitner. *Acc. Chem. Res.*, **35**, 746 (2002)
175. *Chemical Synthesis Using Supercritical Fluids*. (Eds P.G.Jessop, W.Leitner). Wiley, New York, 1999
176. D.Sanlı, S.E.Bozbag, C.Erkey. *J. Mater. Sci.*, **47**, 2995 (2012)
177. C.M.Rayner. *Org. Process Res. Dev.*, **11**, 121 (2007)
178. P.G.Jessop, T.Ikariya, R.Noyori. *Chem. Rev.*, **99**, 475 (1999)
179. A.Stobrawe, P.Makarczyk, C.Maillet, J.-L.Muller, W.Leitner. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **47**, 6674 (2008)
180. A.Baiker. *Chem. Rev.*, **99**, 453 (1999)
181. H.R.Hobbs, N.R.Thomas. *Chem. Rev.*, **107**, 2786 (2007)
182. S.E.Bozbag, D.Sanlı, C.Erkey. *J. Mater. Sci.*, **47**, 3469 (2012)
183. E.Colacino, J.Martinez, F.Lamaty, L.S.Patrikeeva, L.L.Khemchyan, V.P.Ananikov, I.P.Beletskaya. *Coord. Chem. Rev.*, **256**, 2893 (2012)
184. M.A.P.Martins, C.P.Frizzo, D.N.Moreira, L.Buriol, P.Machado. *Chem. Rev.*, **109**, 4140 (2009)
185. P.Anastas, N.Eghbali. *Chem. Soc. Rev.*, **39**, 301 (2010)
186. R.A.Sheldon. *Chem. Soc. Rev.*, **41**, 1437 (2012)
187. A.Cappiello, G.Famiglioni, P.Palma, F.Mangani. *Anal. Chem.*, **74**, 3547 (2002)
188. A.Cappiello, G.Famiglioni, E.Pierini, P.Palma, H.Truffelli. *Anal. Chem.*, **79**, 5364 (2007)
189. A.Cappiello, B.Tirillini, G.Famiglioni, H.Truffelli, V.Termopoli, C.Flender. *Phytochem. Anal.*, **23**, 191 (2012)
190. O.Granot, A.Amirav. *Int. J. Mass Spectrom.*, **244**, 15 (2005)
191. M.Holčapek, R.Jirásko, M.Lisa. *J. Chromatogr., A*, **1217**, 3908 (2010)
192. P.Kebarle. *J. Mass Spectrom.*, **35**, 804 (2000)
193. P.Kebarle, U.H.Verkerk. *Mass Spectrom. Rev.*, **28**, 898 (2009)
194. S.Crotti, R.Seraglia, P.Traldi. *Eur. J. Mass Spectrom.*, **17**, 85 (2011)
195. L.Koneremann, E.Ahadi, A.D.Rodriguez, S.Vahidi. *Anal. Chem.*, **85**, 2 (2013)
196. J.B.Fenn. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **42**, 3871 (2003)
197. S.Banerjee, S.Mazumdar. *Int. J. Anal. Chem.*, **2012**, ID 282574 (2012)
198. *Reactive Intermediates: MS Investigations in Solution*. (Ed. L.S.Santos). Wiley-VCH, Weinheim, 2010
199. D.Schröder. *Acc. Chem. Res.*, **45**, 1521 (2012)
200. W.Zhu, Y.Yuan, P.Zhou, L.Zeng, H.Wang, L.Tang, B.Guo, B.Chen. *Molecules*, **17**, 11507 (2012)
201. L.S.Santos. *Eur. J. Org. Chem.*, 235 (2008)
202. L.S.Santos. *J. Braz. Chem. Soc.*, **22**, 1827 (2011)
203. P.Chen. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **42**, 2832 (2003)
204. C.A.Müller, C.Markert, A.M.Teichert, A.Pfaltz. *Chem. Commun.*, 1607 (2009)
205. M.Schäfer, M.Drayß, A.Springer, P.Zacharias, K.Meerholz. *Eur. J. Org. Chem.*, 5162 (2007)
206. R.A.J.O'Hair. *Chem. Commun.*, 1469 (2006)
207. G.Lefèvre, G.Franc, A.Tili, C.Adamo, M.Taillefer, I.Ciofini, A.Jutand. *Organometallics*, **31**, 7694 (2012)
208. P.A.Belyakov, V.I.Kadentsev, A.O.Chizhov, N.G.Kolotyrykina, A.S.Shashkov, V.P.Ananikov. *Mendeleev Commun.*, **20**, 125 (2010)
209. D.M.Chisholm, J.S.McIndoe. *Dalton Trans.*, 3933 (2008)
210. J.W.Lee, S.W.Heo, S.J.C.Lee, J.Y.Ko, H.Kim, H.I.Kim. *J. Am. Soc. Mass Spectrom.*, **24**, 21 (2013)
211. T.Santa. *Biomed. Chromatogr.*, **25**, 1 (2011)
212. K.L.Vikse, Z.Ahmadi, C.C.Manning, D.A.Harrington, J.S.McIndoe. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **50**, 8304 (2011)
213. C.Adhart, P.Chen. *Helv. Chim. Acta*, **83**, 2192 (2000)
214. D.M.Chisholm, A.G.Oliver, J.S.McIndoe. *Dalton Trans.*, **39**, 364 (2010)
215. K.L.Vikse, M.P.Woods, J.S.McIndoe. *Organometallics*, **29**, 6615 (2010)

216. K.L.Vikse, Z.Ahmadi, J.Luo, N.van der Wal, K.Daze, N.Taylor, J.S.McIndoe. *Int. J. Mass Spectrom.*, **323–324**, 8 (2012)
217. A.T.Lubben, J.S.McIndoe, A.S.Weller. *Organometallics*, **27**, 3303 (2008)
218. M.A.Henderson, J.Luo, A.Oliver, J.S.McIndoe. *Organometallics*, **30**, 5471 (2011)
219. A.Vasseur, D.Harakat, J.Muzart, J.Le Bras. *Adv. Synth. Catal.*, **355**, 59 (2013)
220. A.Vasseur, D.Harakat, J.Muzart, J.Le Bras. *J. Org. Chem.*, **77**, 5751 (2012)
221. D.Harakat, J.Muzart, J.Le Bras. *RSC Adv.*, **2**, 3094 (2012)
222. C.Ebner, C.A.Müller, C.Markert, A.Pfaltz. *J. Am. Chem. Soc.*, **133**, 4710 (2011)
223. J.Hyvl, D.Agrawal, R.Pohl, M.Suri, F.Glorius, D.Schröder. *Organometallics*, **32**, 807 (2013)
224. A.N.Comeau, J.J.Liu, C.B.Khadka, J.F.Corrigan, L.Koneremann. *Anal. Chem.*, **85**, 1200 (2013)
225. Y.-Q.Hu, M.-H.Zeng, K.Zhang, S.Hu, F.-F.Zhou, M.Kurmo. *J. Am. Chem. Soc.*, **135**, 7901 (2013)
226. A.Eizaguirre, O.Mó, M.Yáñez, J.Tortajada, J.-Y.Salpin. *J. Phys. Chem. B*, **117**, 2088 (2013)
227. P.M.Mayer, C.Poon. *Mass Spectrom. Rev.*, **28**, 608 (2009)
228. R.Kretschmer, M.Schlangen, H.Schwarz. *Dalton Trans.*, **42**, 4153 (2013)
229. A.Gholami, T.D.Fridgen. *Dalton Trans.*, **42**, 3979 (2013)
230. R.S.Burkhalter, C.L.Hogue, D.L.Smith, S.M.Sonner, M.J.Winningham, R.E.Youngman. *J. Organomet. Chem.*, **724**, 213 (2013)
231. L.-G.Zhuo, J.-J.Zhang, Z.-X.Yu. *J. Org. Chem.*, **77**, 8527 (2012)
232. T.Müller, A.Badu-Tawiah, R.G.Cooks. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **51**, 11832 (2012)
233. T.Ghislain, P.Faure, R.Michels. *J. Am. Soc. Mass Spectrom.*, **23**, 530 (2012)
234. A.Ahmed, C.H.Choi, M.C.Choi, S.Kim. *Anal. Chem.*, **84**, 1146 (2012)
235. P.Östman, S.J.Marttila, T.Kotiahio, S.Franssila, R.Kostiainen. *Anal. Chem.*, **76**, 6659 (2004)
236. A.Schmidt, M.Karas, T.Dülcks. *J. Am. Soc. Mass Spectrom.*, **14**, 492 (2003)
237. A.El-Faramawy, K.W.M.Siu, B.A.Thomson. *J. Am. Soc. Mass Spectrom.*, **16**, 1702 (2005)
238. N.G.Akhmedov, P.M.Gannett, B.Wu, M.M.Cummings, B.C.Train. *Magn. Reson. Chem.*, **51**, 156 (2013)
239. J.B.Lambert, E.P.Mazzola. *Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy*. Pearson Education, London, 2004
240. H.Günther. *NMR Spectroscopy*. Wiley, Chichester, 1980
241. C.M.Thiele. *Eur. J. Org. Chem.*, 5673 (2008)
242. N.Harada. *Chirality*, **20**, 691 (2008)
243. E.E.Kwan, S.G.Huang. *Eur. J. Org. Chem.*, 2671 (2008)
244. T.J.Wenzel, C.D.Chisholm. *Chirality*, **23**, 190 (2011)
245. P.A.Belaykov, V.P.Ananikov. *Russ. Chem. Bull., Int. Ed.*, **60**, 783 (2011) [*Изв. AH. Cnp. xum.*, 765 (2011)]
246. T.Parella. *NMR Guide, 4.3*. Bruker BioSpin, 2007
247. *Avance Anniversary: 10 Years of Digital NMR*. In *Spin Report. Vol. 154/155*. Bruker BioSpin, 2004. P. 68
248. J.Cavanagh, W.J.Fairbrother, A.G.Palmer III, M.Rance, N.J.Skelton. *Protein NMR Spectroscopy: Principles and Practice*. (2nd Ed.). Academic Press, San Diego, CA, 2006
249. D.J.Peterson, N.M.Loening. *Magn. Reson. Chem.*, **45**, 937 (2007)
250. J.Guo, R.I.Duclos Jr., V.K.Vemuri, A.Makriyannis. *Tetrahedron Lett.*, **51**, 3465 (2010)
251. N.S.Bhacca, D.H.Williams. *Tetrahedron Lett.*, **5**, 3127 (1964)
252. I.S.Levina, E.V.Pokrovskaya, L.E.Kulikova, A.V.Kamernitzky, V.V.Kachala, A.N.Smirnov. *Steroids*, **73**, 815 (2008)
253. M.P.Felicissimo, A.A.Batista, A.G.Ferreira, J.Ellena, E.E.Castellano. *Polyhedron*, **24**, 1063 (2005)
254. B.Adrjan, T.Szymańska-Buzar. *J. Organomet. Chem.*, **693**, 2163 (2008)
255. A.J.Zozulin, H.J.Jakobsen, T.F.Moore, A.R.Garber, J.D.Odom. *J. Magn. Reson.*, **41**, 458 (1980)
256. J.Battiste, R.A.Newmark. *Prog. Nucl. Magn. Reson. Spectrosc.*, **48**, 1 (2006)
257. K.A.M.Ampt, R.L.E.G.Asper, P.Dvortsak, R.M.van der Werf, S.S.Wijmenga, M.Jaeger. *J. Magn. Reson.*, **215**, 27 (2012)
258. H.Kessler, H.Oschkinat, C.Griesinger, W.Bermel. *J. Magn. Reson.*, **70**, 106 (1986)
259. K.Stott, J.Stonehouse, J.Keeler, T.L.Hwang, A.J.Shaka. *J. Am. Chem. Soc.*, **117**, 4199 (1995)
260. J.Stonehouse, P.Adell, J.Keeler, A.J.Shaka. *J. Am. Chem. Soc.*, **116**, 6037 (1994)
261. A.Bax, D.G.Davis. *J. Magn. Reson.*, **65**, 355 (1985)
262. I.Ghiviriga. *J. Org. Chem.*, **77**, 3978 (2012)
263. G.E.Martin. *Annu. Rep. NMR Spectrosc.*, **74**, 215 (2011)
264. *Encyclopedia of Spectroscopy and Spectrometry*. (2nd Ed.). (Eds J.C.Lindon, G.E.Tranter, D.Koppenaal). Academic Press, London, 2010
265. A.G.Gerbst, N.E.Ustuzhanina, A.A.Grachev, E.A.Khatuntseva, D.E.Tsvetkov, A.S.Shashkov, A.I.Usov, M.E.Preobrazhenskaya, N.A.Ushakova, N.E.Nifantiev. *J. Carbohydr. Chem.*, **22**, 109 (2003)
266. S.Akoka, L.Barantin, M.Trierweiler. *Anal. Chem.*, **71**, 2554 (1999)
267. L.Frydman, A.Lupulescu, T.Scherf. *J. Am. Chem. Soc.*, **125**, 9204 (2003)
268. Y.Shrot, L.Frydman. *J. Am. Chem. Soc.*, **125**, 11385 (2003)
269. P.Giraudeau, S.Akoka. *J. Magn. Reson.*, **186**, 352 (2007)
270. P.Giraudeau, S.Massou, Y.Robin, E.Cahoreau, J.-C.Portais, S.Akoka. *Anal. Chem.*, **83**, 3112 (2011)
271. M.-K.Lee, M.Gal, L.Frydman, G.Varani. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **107**, 9192 (2010)
272. Z.D.Pardo, G.L.Olsen, M.E.Fernández-Valle, L.Frydman, R.Martínez-Álvarez, A.Herrera. *J. Am. Chem. Soc.*, **134**, 2706 (2012)
273. P.Giraudeau, Y.Shrot, L.Frydman. *J. Am. Chem. Soc.*, **131**, 13902 (2009)
274. P.Giraudeau, S.Akoka. *Magn. Reson. Chem.*, **49**, 307 (2011)
275. P.Giraudeau, S.Akoka. *J. Magn. Reson.*, **205**, 171 (2010)
276. H.Walderhaug, O.Söderman, D.Topgaard. *Prog. Nucl. Magn. Reson. Spectrosc.*, **56**, 406 (2010)
277. W.S.Price. *Concepts Magn. Reson.*, **9**, 299 (1997)
278. V.P.Ananikov, S.S.Zalesskiy, V.V.Kachala, I.P.Beletskaya. *J. Organomet. Chem.*, **696**, 400 (2011)
279. V.P.Ananikov, K.A.Gayduk, N.V.Orlov, I.P.Beletskaya, V.N.Khrustalev, M.Yu.Antipin. *Chem. – Eur. J.*, **16**, 2063 (2010)
280. V.P.Ananikov, N.V.Orlov, M.A.Kabeshov, I.P.Beletskaya, Z.A.Starikova. *Organometallics*, **27**, 4056 (2008)
281. V.P.Ananikov, I.P.Beletskaya. *Organometallics*, **31**, 1595 (2012)
282. J.A.Aguilar, S.Faulkner, M.Nilsson, G.A.Morris. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **49**, 3901 (2010)
283. J.C.Cobas, M.Martin-Pastor. *J. Magn. Reson.*, **171**, 20 (2004)
284. D.H.Wu, A.D.Chen, C.S.Johnson Jr. *J. Magn. Reson.*, **115**, 260 (1995)
285. A.Botana, P.W.A.Howe, V.Caër, G.A.Morris, M.Nilsson. *J. Magn. Reson.*, **211**, 25 (2011)
286. K.Vermillion, N.P.J.Price. *J. Magn. Reson.*, **198**, 209 (2009)
287. J.P.Stamps, B.Ottink, J.M.Visser, J.P.M.van Duynhoven, R.Hulst. *J. Magn. Reson.*, **151**, 28 (2001)
288. *On-Line LC-NMR and Related Techniques*. (Ed. K.Albert). Wiley, Chichester, UK, 2002
289. M.Godejohann, L.-H.Tseng, U.Braumann, J.Fuchser, M.Spraul. *J. Chromatogr., A*, **1058**, 191 (2004)
290. P.A.Keifer. *Annu. Rep. NMR Spectrosc.*, **62**, 1 (2007)
291. J.A.Krauser, M.Voehler, L.-H.Tseng, A.B.Schefer, M.Godejohann, F.P.Guengerich. *Eur. J. Biochem.*, **271**, 3962 (2004)
292. V.A.Jaravine, V.Yu.Orekhov. *J. Am. Chem. Soc.*, **128**, 13421 (2006)

293. V.Yu.Orekhov, V.A.Jaravine. *Prog. Nucl. Magn. Reson. Spectrosc.*, **59**, 271 (2011)
294. F.Zhang, N.Trbovic, J.Wang, R.Brüschweiler. *J. Magn. Reson.*, **174**, 219 (2005)
295. T.Short, L.Alzapiedi, R.Brüschweiler, D.Snyder. *J. Magn. Reson.*, **209**, 75 (2011)
296. K.Yoshida, T.Nozaiki, T.Hirayama, N.Tanaka. *J. Electron Microsc.*, **56**, 177 (2007)
297. S.Arimoto, D.Oyamatsu, T.Torimoto, S.Kuwabata. *ChemPhysChem*, **9**, 763 (2008)
298. U.Mansfeld, S.Hoepfner, U.S.Schubert. *Adv. Mater.*, **25**, 761 (2013)
299. S.L.James, C.J.Adams, C.Bolm, D.Braga, P.Collier, T.Friscic, F.Grepioni, K.D.M.Harris, G.Hyett, W.Jones, A.Krebs, J.Mack, L.Maini, A.G.Orpen, I.P.Parkin, W.C.Shearouse, J.W.Steed, D.C.Waddell. *Chem. Soc. Rev.*, **41**, 413 (2012)
300. R.B.N.Baig, R.S.Varma. *Chem. Soc. Rev.*, **41**, 1559 (2012)
301. A.Stolle, T.Szuppa, S.E.S.Leonhardt, B.Ondruschka. *Chem. Soc. Rev.*, **40**, 2317 (2011)
302. C.L.Raston, J.L.Scott. *Green Chem.*, **2**, 49 (2000)
303. B.Rodríguez, A.Bruckmann, C.Bolm. *Chem. – Eur. J.*, **13**, 4710 (2007)
304. J.G.Hernández, V.García-López, E.Juaristi. *Tetrahedron*, **68**, 92 (2012)
305. K.Tanaka, S.Kishigami, F.Toda. *J. Org. Chem.*, **56**, 4333 (1991)
306. A.K.Bose, S.Pednekar, S.N.Ganguly, G.Chakraborty, M.S.Manhas. *Tetrahedron Lett.*, **45**, 8351 (2004)
307. J.Mack, M.Shumba. *Green Chem.*, **9**, 328 (2007)
308. G.Kaupp, M.R.Naimi-Jamal, J.Schmeyers. *Tetrahedron*, **59**, 3753 (2003)
309. V.P.Balema, J.W.Wiench, M.Pruski, V.K.Pecharsky. *J. Am. Chem. Soc.*, **124**, 6244 (2002)
310. T.L.Cook, J.A.Walker Jr., J.Mack. *Green Chem.*, **15**, 617 (2013)
311. X.Zhu, Z.Li, C.Jin, L.Xu, Q.Wu, W.Su. *Green Chem.*, **11**, 163 (2009)
312. G.-W.Wang, Y.-W.Dong, P.Wu, T.-T.Yuan, V.-B.Shen. *J. Org. Chem.*, **73**, 7088 (2008)
313. Y.-W.Dong, G.-W.Wang, L.Wang. *Tetrahedron*, **64**, 10148 (2008)
314. S.Mashkouri, M.R.Naimi-Jamal. *Molecules*, **14**, 474 (2009)
315. B.Lee, P.Kang, K.H.Lee, J.Cho, W.Nam, W.K.Lee, N.H.Hur. *Tetrahedron Lett.*, **54**, 1384 (2013)
316. V.Declerck, P.Nun, J.Martinez, F.Lamaty. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **48**, 9318 (2009)
317. J.G.Hernández, E.Juaristi. *J. Org. Chem.*, **75**, 7107 (2010)
318. A.L.Garay, A.Pichon, S.L.James. *Chem. Soc. Rev.*, **36**, 846 (2007)
319. V.A.Kozlov, D.V.Aleksanyan, M.V.Korobov, N.V.Avramenko, R.R.Aysin, O.A.Maloshitskaya, A.S.Korlyukov, I.L.Odinets. *Dalton Trans.*, **40**, 8768 (2011)
320. F.Schneider, T.Szuppa, A.Stolle, B.Ondruschka, H.Hopf. *Green Chem.*, **11**, 1894 (2009)
321. E.Tullberg, D.Peters, T.Frejd. *J. Organomet. Chem.*, **689**, 3778 (2004)
322. R.Thorwirth, A.Stolle, B.Ondruschka. *Green Chem.*, **12**, 985 (2010)
323. G.Cravotto, D.Garella, S.Tagliapietra, A.Stolle, S.Schübler, S.E.S.Leonhardt, B.Ondruschka. *New J. Chem.*, **36**, 1304 (2012)
324. R.Schmidt, R.Thorwirth, T.Szuppa, A.Stolle, B.Ondruschka, H.Hopf. *Chem. – Eur. J.*, **17**, 8129 (2011)
325. B.Rodríguez, T.Rantanen, C.Bolm. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **45**, 6924 (2006)
326. G.Guillena, M.del Carmen Hita, C.Najera, S.F.Viozquez. *J. Org. Chem.*, **73**, 5933 (2008)
327. T.Rantanen, I.Schiffers, C.Bolm. *Org. Process Res. Dev.*, **11**, 592 (2007)
328. A.Bruckmann, B.Rodríguez, C.Bolm. *CrystEngComm*, **11**, 404 (2009)
329. M.Jörres, S.Mersmann, G.Raabe, C.Bolm. *Green Chem.*, **15**, 612 (2013)
330. D.A.Fulmer, W.C.Shearouse, S.T.Medonza, J.Mack. *Green Chem.*, **11**, 1821 (2009)
331. K.Biradha, R.Santra. *Chem. Soc. Rev.*, **42**, 950 (2013)
332. G.K.Kole, G.K.Tan, J.J.Vittal. *CrystEngComm*, **13**, 3138 (2011)
333. L.R.MacGillivray, G.S.Papaefstathiou, T.Frišćić, D.B.Varshney, T.D.Hamilton. In *Templates in Chemistry I. (Topics in Current Chemistry. Vol. 248)*. (Eds C.A.Schalley, F.Vögtle, K.H.Dötz). Springer-Verlag, Berlin; Heidelberg, 2004. P. 201
334. I.G.Georgiev, L.R.MacGillivray. *Chem. Soc. Rev.*, **36**, 1239 (2007)
335. C.Avendano, A.Briceno. *CrystEngComm*, **11**, 408 (2009)
336. D.-K.Bučar, G.S.Papaefstathiou, T.D.Hamilton, Q.L.Chu, I.G.Georgiev, L.R.MacGillivray. *Eur. J. Inorg. Chem.*, 4559 (2007)
337. G.K.Kole, G.K.Tan, J.J.Vittal. *Org. Lett.*, **12**, 128 (2010)
338. A.M.P.Peedikakkal, J.J.Vittal. *Chem. – Eur. J.*, **14**, 5329 (2008)
339. T.Frišćić, I.Halasz, P.J.Beldon, A.M.Belenguer, F.Adams, S.A.J.Kimber, V.Honkimäki, R.E.Dinnebier. *Nat. Chem.*, **5**, 66 (2013)
340. K.D.M.Harris. *Nat. Chem.*, **5**, 12 (2013)
341. C.G.Bac, P.Bernier, S.Latit, V.Jourdain, A.Rubio, S.H.Jhang, S.W.Lee, Y.W.Park, M.Holzinger, A.Hirsch. *Curr. Appl. Phys.*, **1**, 149 (2001)
342. T.M.Alam. *Mater. Chem. Phys.*, **85**, 310 (2004)
343. E.Sievänen, E.Kolehmainen. *Appl. Spectrosc. Rev.*, **48**, 50 (2013)
344. Y.Zhang, D.Collison, F.R.Livens, M.Helliwell, F.Heatley, A.K.Powell, S.Wocadlo, H.Eccles. *Polyhedron*, **21**, 81 (2002)
345. S.P.Brown. *Solid State Nucl. Magn. Reson.*, **41**, 1 (2012)
346. V.Weis, R.G.Griffin. *Solid State Nucl. Magn. Reson.*, **29**, 66 (2006)
347. A.Lesage, M.Lelli, D.Gajan, M.A.Caporini, V.Vitzthum, P.Miéville, J.Alauzun, A.Roussey, C.Thieuleux, A.Mehdi, G.Bodenhausen, C.Coperet, L.Emsley. *J. Am. Chem. Soc.*, **132**, 15459 (2010)
348. V.P.Ananikov, N.V.Orlov, S.S.Zalesskiy, I.P.Beletskaya, V.N.Khrustalev, K.Morokuma, D.G.Musaev. *J. Am. Chem. Soc.*, **134**, 6637 (2012)
349. S.S.Zalesskiy, A.E.Sedykh, A.S.Kashin, V.P.Ananikov. *J. Am. Chem. Soc.*, **135**, 3550 (2013)
350. J.-D.Grunwaldt, J.B.Wagner, R.E.Dunin-Borkowski. *ChemCatChem*, **5**, 62 (2013)
351. T.Takei, T.Akita, I.Nakamura, T.Fujitani, M.Okumura, K.Okazaki, J.Huang, T.Ishida, M.Haruta. *Adv. Catal.*, **55**, 1 (2012)
352. W.Zhou, I.E.Wachs, C.J.Kiely. *Curr. Opin. Solid State Mater. Sci.*, **16**, 10 (2012)
353. J.C.Yang, M.W.Small, R.V.Grieshaber, R.G.Nuzzo. *Chem. Soc. Rev.*, **41**, 8179 (2012)
354. J.Liu. *ChemCatChem*, **3**, 934 (2011)
355. L.Zang, Y.Che, J.S.Moore. *Acc. Chem. Res.*, **41**, 1596 (2008)
356. Y.S.Zhao, H.Fu, A.Peng, Y.Ma, D.Xiao, J.Yao. *Adv. Mater.*, **20**, 2859 (2008)
357. A.S.Kashin, V.P.Ananikov. *Russ. Chem. Bull., Int. Ed.*, **60**, 2602 (2011) [*Изв. АН. Сер. хим.*, 2551 (2011)]
358. Y.S.Zhao, W.Yang, D.Xiao, X.Sheng, X.Yang, Z.Shuai, Y.Luo, J.Yao. *Chem. Mater.*, **17**, 6430 (2005)
359. O.Carny, D.E.Shalev, E.Gazit. *Nano Lett.*, **6**, 1594 (2006)