

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ НАУКИ
ИНСТИТУТ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ ИМ. Н. Д. ЗЕЛИНСКОГО РОССИЙСКОЙ
АКАДЕМИИ НАУК (ИОХ РАН)

На правах рукописи



Кочетков Сергей Викторович

C₂-Симметричные бис-пролинамиды, модифицированные ионными группами: синтез и применение в асимметрическом органокатализе

02.00.03 – органическая химия

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук



005571319

5 АВГ 2015

Москва – 2015

Работа выполнена в лаборатории тонкого органического синтеза им. И.Н. Назарова Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института органической химии им. Н.Д. Зелинского Российской академии наук (ИОХ РАН)

Научный руководитель: доктор химических наук, профессор, заведующий лабораторией тонкого органического синтеза им. И.Н. Назарова ИОХ РАН

Злотин Сергей Григорьевич

Официальные оппоненты: доктор химических наук, профессор, заведующий кафедрой химии естественно-географического факультета РГУ им. С. А. Есенина

Гаврилов Константин Николаевич

доктор химических наук, профессор, заведующий лабораторией асимметрического катализа ИНЭОС им. А.Н. Несмеянова РАН

Малеев Виктор Иванович

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение профессионального образования «Российский химико-технологический университет им. Д. И. Менделеева»

Защита диссертации состоится «13» октября 2015 г. в 11 часов на заседании Диссертационного совета Д 002.222.01 в Федеральном государственном бюджетном учреждении науки Института органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН (ИОХ РАН) по адресу: 119991 Москва, Ленинский проспект, 47.

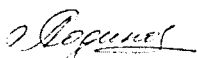
С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ИОХ РАН и на сайте ИОХ РАН <http://zioc.ru/>.

Автореферат разослан «17» июля 2015 г.

Ученый секретарь

диссертационного совета Д 002.222.01

доктор химических наук



Л. А. Родиновская

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы

Асимметрический органокатализ является быстро развивающейся областью современной органической химии. В присутствии относительно небольших, не содержащих металла органических молекул (органокатализаторов) доступные прохиральные реагенты превращаются в хиральные продукты высокой молекулярной сложности с отличными выходами и прекрасной энантиоселективностью. При этом органокатализаторы, в отличие от металлокомплексных катализаторов, не загрязняют продукты токсичными тяжелыми металлами, что очень важно для синтеза энантимерно чистых лекарственных и биологически активных препаратов. Высокая селективность органокаталитических реакций и возможность включения всех атомов взаимодействующих соединений в состав продуктов позволяют отнести органокатализ к методам «зеленой химии».

Одной из важнейших органокаталитических реакций является асимметрическая альдольная реакция, которая широко используется для энантиоселективного формирования связей углерод – углерод. К настоящему времени получено большое число органокатализаторов данного назначения, среди которых амиды α -аминокислот, прежде всего пролина, оказываются высоко активными и селективными. Они способны направлять атаку акцепторной компоненты на карбонил-донор в енаминном переходном состоянии, образуя с ней дополнительную стереодифференцирующую водородную связь с участием атома водорода амидной группы, и повышать тем самым энантиоселективность реакций. Наиболее перспективными с точки зрения практического применения представляются «гетерогенизованные» формы пролинамидов, модифицированные полимерными или ионными группами (фрагментами ионных жидкостей), которые легко отделяются от продуктов и могут быть использованы вновь. Важно, что некоторые из них позволяют проводить асимметрические альдольные реакции в гетерогенных условиях в водной среде, в которой реализуются природные процессы ферментативного синтеза углеводов из фосфатов глицеринового альдегида и дигидроксиацетона под действием альдолаз, являющихся прототипами органокатализаторов. Однако, из-за того, что гидрофобные

полимерные цепи обычно приобретают в воде форму глобул, в которых доступ реагентов к активным центрам катализатора затруднен, необходимо добавлять в систему органический со-растворитель, способствующий «разрыхлению» этих глобул (набуханию полимера в реакционной массе). Кроме того, для продления срока службы таких катализаторов, их необходимо периодически реактивировать (обработка муравьиной кислотой).

Весьма перспективным представляется другой подход к созданию рециклизуемых органокатализаторов, включающий их ковалентную модификацию катионными группами (катионами имидазолия, пиридиния и др.) и связанными с ними силами электростатического взаимодействия с противоионами (анионами PF_6^- , NTf_2^- и др.). Такая модификация, как и прикрепление к полимеру, значительно (но не до нуля) уменьшает растворимость катализатора в органических растворителях и/или воде, и, не подавляя каталитическую реакцию, облегчает его регенерацию. Если в полимерных катализаторах молекулярно-массовое распределение и пространственное строение полимерной цепи носит статистический характер, что неминуемо ведет к уменьшению энантиоселективности катализируемых реакций, то катализаторы, содержащие ионные группы, реализуют процесс стереоиндукции «с молекулярной точностью», а их свойствами можно управлять, варьируя строение катиона и аниона. К началу нашей работы был описан единственный модифицированный ионными группами пролинамидный органокатализатор, который обеспечивал высокую активность и уровень стереоконтроля в асимметрической альдольной реакции в водной среде, но довольно быстро дезактивировался и мог быть рециклизован не более 3–5 раз.

Мы предположили, что значительно лучшей регенеративной способностью, при сохранении, а, возможно, и повышении активности и эффективности стереоконтроля, будут обладать C_2 -симметричные бис-пролинамиды, модифицированные ионными группами. В промотируемых такими катализаторами асимметрических реакциях могут реализовываться переходные состояния, в которых реагенты связаны водородными связями с обоими амидными фрагментами катализатора, на геометрию которых (и, следовательно, на уровень стереоиндукции) можно влиять, вводя в состав катализатора различные спейсерные группы, в том числе, хиральные. Кроме того, мы полагали, что наличие двух ионных групп должно затруднить «физическое» вымывание

катализатора из реакционной массы при выделении продуктов. C₂-Симметричные иммобилизованные оргакатализаторы ранее не были известны.

Цель работы

1. Разработка методов синтеза C₂-симметричных бис-пролинамидов, модифицированных фрагментами ионных жидкостей.
2. Изучение каталитических свойств и рециклируемости полученных соединений в асимметрических кросс-альдольных реакциях между карбонильными соединениями различных типов в водной среде и в среде реагентов.

Научная новизна

Синтезированы первые представители модифицированных ионными группами C₂-симметричных бис-пролинамидов с ахиральными и хиральными спейсерными группами.

Установлено, что в присутствии полученных катализаторов линейные и циклические кетоны образуют с ароматическими (гетероароматическими) альдегидами в водной среде соответствующие альдоли с высокой диастерео- и энантиоселективностью (*dr* (*анти/син*) до 99:1, *ee* до 99%). При этом катализаторы можно вводить в изученные реакции до 15 раз без снижения их активности и уровня стереоиндукции.

Иммобилизованные органокатализаторы впервые применены в асимметрических альдольных реакциях между двумя кетонами. Найдены условия (среда реагентов, протонные добавки), к которых ценные хиральные альдоли, содержащие четвертичные атомы углерода, образуются с высокими выходами и энантиомерной чистотой до 84% *ee*.

С помощью разработанных катализаторов осуществлен асимметрический синтез предшественников практически важных природных соединений, таких как производные гингерола, гексагидрокуркумина, α -гидрокси- γ -бутиролактонов, входящих в состав многих биологически активных веществ, и фторсодержащих β -гидроксикетонов, используемых в качестве ингредиентов фармацевтических составов для улучшения метаболизма и биодоступности лекарств.

Практическая ценность работы

Разработанные органокатализаторы могут найти применение в новых технологиях получения энантиомерно чистых аналогов природных соединений и хиральных

биологически активных веществ. Отсутствие органических растворителей и многократное использование катализаторов делает процессы менее ресурсозатратными и более привлекательными с точки зрения экологии, технологии и экономики.

Апробация работы

Результаты работы докладывались на Российских и международных конференциях. В их числе: International Congress on Organic Chemistry dedicated to 150-th anniversary of the Butlerov's Theory of Chemical Structure of Organic Compounds (Казань, 2011), XIX Менделеевский съезд по общей и прикладной химии (Волгоград, 2011), Российский конгресс по катализу «Роскатализ» (Москва, 2011), XV Молодежная школа-конференция по органической химии (Уфа, 2012), V Молодежная конференция ИОХ РАН (Москва, 2012), конкурс на лучшую научную работу ИОХ РАН (Москва, 2014).

Публикации

По теме диссертации опубликовано 4 статьи в рецензируемых научных журналах, индексируемых в признанных международных системах цитирования, 5 тезисов докладов на научных конференциях.

Структура и объем работы

Диссертационная работа изложена на 89 страницах печатного текста и состоит из введения, трех глав (литературный обзор, обсуждение результатов, экспериментальная часть), выводов и списка использованной литературы и включает 4 рисунка, 27 схем, 10 таблиц, 124 библиографические ссылки.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

I. Синтез C_2 -симметричных бис-пролинамидов, модифицированных ионными группами

Базовыми структурными блоками для построения активных центров целевых C_2 -симметричных бис-пролинамидов послужили природная аминокислота (2*S*,4*R*)-4-гидроксипролин и C_2 -симметричные диамины, в том числе ахиральные 1,2-диаминоэтан, 1,2-фенилендиамин, 1,4-фенилендиамин и хиральные

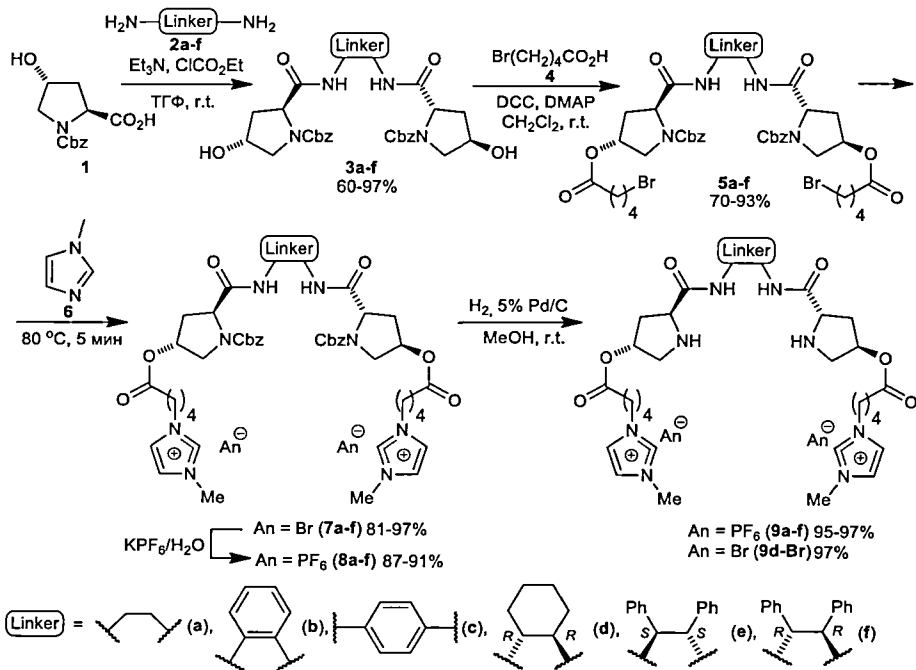
(1*R*,2*R*)-диамноциклогексан, (1*S*,2*S*)-1,2-дифенилэтилендиамин и (1*R*,2*R*)-1,2-дифенилэтилендиамин. Вводя в структуру катализатора C₂-симметричные фрагменты, различающиеся электронными (алифатические, ароматические и жирноароматические диамины) и пространственными характеристиками, мы планировали изучить влияние указанных параметров на каталитические свойства, уровень стереоиндукции и возможность повторного использования полученных катализаторов. Стратегия синтеза катализаторов включала взаимодействие защищенной по аминогруппе аминокислоты **1** с диаминами **2** и «пришивку» катионов 1-метилимидазолия к гидроксильным группам образующихся диамидов. При этом роль химических «нитей» играли производные бифункциональной 4-бромпентановой кислоты, которые прикреплялись одним концом к пирролидиновым циклам катализатора с помощью сложноэфирных групп, а другим – к катионам 1-метилимидазолия с помощью связей C–N, образующихся в результате N-алкилирования. В качестве противоионов были использованы анионы PF₆⁻, которые благодаря своим гидрофобным свойствам препятствовали растворению гибридных катализаторов в воде, обеспечивая гетерогенные условия процессов и способствуя повышению энантиоселективности каталитических реакций [M. Gruttadauria et al., *Adv. Synth. Catal.*, **2009**, *351*, 33].

Разработанная нами схема синтеза гибридных C₂-симметричных органокатализаторов **9** (схема 1) включает взаимодействие (2*S*,4*R*)-N-бензил-оксикарбонилгидроксипролина **1** (полученного взаимодействием бензилхлорформиата с (2*S*,4*R*)-4-гидроксипролином) с соответствующим диаминном **2**. Амидирование легко протекало в ТГФ в присутствии системы Et₃N – ClCO₂Et, давая чистые бис-амиды **3** с выходами 60–97%. Далее их превращали под действием 5-бромпентановой кислоты **4** в присутствии DCC и DMAP в соответствующие бис-бромэфиры **5**. Этерификация проходила с высокими выходами (70–93%). Образующиеся бис-бромэфиры **5** вовлекали в реакции с избытком 1-метил-1*H*-имидазола **6**, приводящие к соответствующим бромидам **7** с выходами 83–97%. Анионы брома в продуктах алкилирования **7** заменяли на анионы PF₆⁻ действием водного KPF₆, образующиеся при этом гексафторфосфаты **8** выпадали в осадок и легко отделялись от реакционной массы фильтрованием (выходы 87–93%). Синтетическую последовательность завершали депротекцией соединений **8** каталитическим (H₂, Pd/C) гидрогенолизом.

Суммарные выходы продуктов **9** в расчете на N-защищенный 4-гидроксипролин **1** составляют 38–63%.

Все промежуточные соединения и продукты **9** охарактеризованы данными ЯМР (^1H , ^{13}C) и ИК-спектроскопии, масс-спектроскопии высокого разрешения (HR-MS), элементным анализом, величинами углов оптического вращения. Температуры плавления продуктов **9** не превышают $110\text{ }^\circ\text{C}$, что позволяет рассматривать их как ионные жидкости. Растворимость полученных соединений в воде зависит от типа противоиона: бромид **9d-Br** растворим в воде при комнатной температуре, в то время как гексафторфосфаты **9a-f** образуют с водой суспензии.

Схема 1. Синтез C_2 -симметричных пролинамидов **9a-f**.

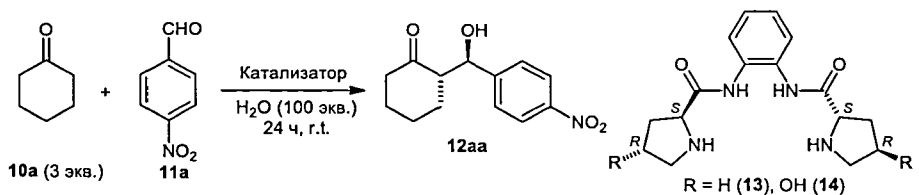


II. Каталитические свойства C₂-симметричных бис-пролинамидов, модифицированных нонными группами, в асимметрических альдольных реакциях кетонов с ароматическими (гетероароматическими) альдегидами в водной среде

II.1. Асимметричные альдольные реакции, катализируемые бис-пролинамидами **9a-c**, не содержащими стереоцентров в линкерных группах

Активность и селективность каталитического действия соединений **9a-c**, не содержащих стереоцентров в линкерных группах, была изучена в модельной реакции между циклогексаноном **10a** (3 экв.) и 4-нитробензальдегидом **11a**. Реакцию проводили в воде (100 экв. по отношению к **11a**) в течение 24 ч при комнатной температуре, загрузка катализаторов составляла 10 мол. % (Табл. 1). Во всех случаях основным продуктом реакций по данным ¹H ЯМР был *анти*-альдоль **12aa**. Конверсия исходных соединений в изученных условиях приближалась к количественной (>99%), а показатели диастереомерной (*анти/син* 92:8 – 95:5) и энантиомерной (*ee* 95–96 %) чистоты продукта **12aa** значительно превосходили значения, достигнутые ранее в присутствии аналогов **13** и **14**, не содержащих ионных групп (Табл. 1, оп. 4, 5).

Таблица 1. Катализируемые **9a-c** асимметрические альдольные реакции между циклогексаноном **10a** и 4-нитробензальдегидом **11a** в присутствии воды.



№	Катализатор, мол. %	Конв., %	<i>dr, anti/syn</i>	<i>ee (anti), %</i>
1	9a (10)	99	92:8	95
2	9b (10)	99	93:7	96
3	9c (10)	99	95:5	96
4 ^a	13 (5)	92	78:22	71
5 ^a	14 (5)	90	72:28	77

^a По данным Z. Lu et al. *Chem. Biol. Drug. Des.*, **2010**, *76*, 181.

Критерием выбора наиболее перспективного катализатора послужила его способность к повторному использованию в модельной реакции между **10a** и **11a** в

водной среде (Табл. 2). После завершения реакции, продукт **12aa** экстрагировали Et_2O , к оставшейся суспензии катализатора в воде добавляли новые порции реагентов и процесс повторяли. Наиболее устойчивым к регенерации оказался катализатор **9c** с 1,4-фенилендиаминовым фрагментом, который был повторно использован не менее 15 раз без уменьшения его активности и селективности реакции. Активность рециклизованных катализаторов **9a** и **9b** начинала уменьшаться уже после третьего и шестого цикла соответственно, и в каждом последующем цикле конверсия заметно снижалась.

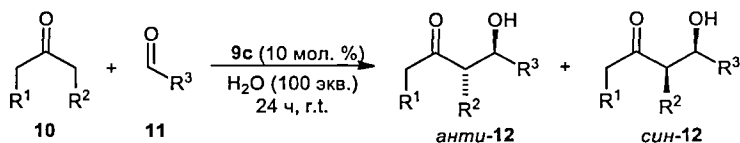
Таблица 2. Повторное использование катализаторов **9a-c** (10 мол. %) в модельной реакции между соединениями **10a** и **11a** в присутствии воды.

Цикл	9a			9b			9c		
	Конв., %	<i>dr</i> , <i>анти/син</i>	<i>ee</i> , %	Конв., %	<i>dr</i> , <i>анти/син</i>	<i>ee</i> , %	Конв., %	<i>dr</i> , <i>анти/син</i>	<i>ee</i> , %
1	99	92:8	95	99	93:7	96	99	95:5	96
2	95	92:8	95	97	93:7	95	99	96:4	96
3	95	92:8	94	98	93:7	95	99	96:4	96
4	91	92:8	95	98	93:7	93	99	95:5	96
5	87	93:7	94	99	93:7	94	99	94:6	95
6	84	93:7	94	94	94:6	94	99	94:6	96
7	80	92:8	91	90	94:6	94	98	94:6	96
8	76	92:8	92	82	93:7	94	98	94:6	96
9	74	92:8	92	74	95:5	94	96	93:7	95
10	72	91:9	92	66	93:7	94	93	94:6	96
11	-	-	-	63	93:7	94	91	94:6	95
12	-	-	-	60	94:6	94	91	94:6	96
13	-	-	-	54	94:6	93	91	94:6	96
14	-	-	-	50	92:8	94	91	93:7	96
15	-	-	-	47	92:8	94	90	93:7	96

Далее мы оценили область применения катализатора **9c** в асимметрических кросс-альдольных реакциях между различными кетонами **10** и альдегидами **11** в присутствии воды (Табл. 3). Оказалось, что в присутствии катализатора **9c** (10 мол. %) циклогексанон **10a** образует с (гетеро)ароматическими альдегидами **11a-h** соответствующие альдоли **12aa-ah** с высокой диастерео- (*анти/син* 84:5 – 95:5) и энантиоселективностью (*ee* 86–98 %) (Табл. 3, оп. 1-8). Скорость реакции зависит от структуры альдегида. Так, для достижения высоких значений конверсии и выхода альдоля **12ag**, реакцию циклогексанона **10a** с тиофен-2-карбальдегидом **11g** необходимо проводить при повышенной температуре (50 °C) (оп. 7). В то же время в

реакции кетона **10a** с 5-нитрофенол-2-карбальдегидом **11h** количественная конверсия достигается уже при комнатной температуре в присутствии лишь 1 мол. % катализатора **9c** (оп. 8). По данным ^1H ЯМР, реакция 4-метилциклогексанона **10b** с 4-нитробензальдегидом **11a** протекает стереоселективно по отношению к стереоцентру C-4, приводя к (2*S*,4*S*)-2-[(*R*)-гидрокси(4-нитрофенил)метил]-4-метилциклогексанона **12ba** (оп. 9). Особенностью реакции цикlopentanона **10c** с альдегидом **11a** является то, что ее основным продуктом, в отличие от соответствующей реакции с участием циклогексанона **10a**, оказывается *син*-альдол **12ca** (оп. 10). В случае ацетона **10d** и других линейных метилкетонов **10i-g** из альдегида **11a** региоселективно образуются *изо*-альдоли **12da-12ga** – продукты присоединения по метильной группе кетона (оп. 11–14), однако энантиоселективность этих реакций (*ee* 30–51%) была существенно ниже, чем в случае циклических кетонов.

Таблица 3. Область применения катализатора **9c** в кросс-альдольных реакциях между кетонами **10** и альдегидами **11** в присутствии воды.



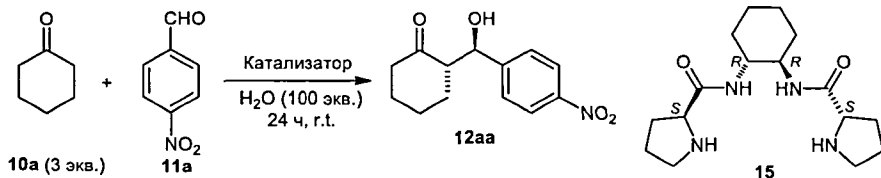
№	R ¹ , R ² (10)	R ³ (11)	12	Конв., %	<i>dr</i> , <i>анти/син</i>	<i>ee</i> , %
1	–(CH ₂) ₃ – (a)	4-O ₂ NC ₆ H ₄ (a)	aa	99	95:5	96
2	–(CH ₂) ₃ – (a)	C ₆ H ₅ (b)	ab	96	92:8	94
3	–(CH ₂) ₃ – (a)	4-NCC ₆ H ₄ (c)	ac	99	95:5	97
4	–(CH ₂) ₃ – (a)	4-MeO ₂ CC ₆ H ₄ (d)	ad	99	94:6	95
5	–(CH ₂) ₃ – (a)	2-НОСС ₆ H ₄ (e)	ae	57	93:7	92
6	–(CH ₂) ₃ – (a)	2-пиридил (f)	af	99	92:8	98
7 ^a	–(CH ₂) ₃ – (a)	2-тиенил (g)	ag	92	86:14	88
8 ^b	–(CH ₂) ₃ – (a)	5-O ₂ N-2-тиенил (h)	ah	99	84:16	86
9	–CH ₂ CH(Me)CH ₂ – (b)	4-O ₂ NC ₆ H ₄ (a)	ba	99	88:12	98
10 ^b	–(CH ₂) ₂ – (c)	4-O ₂ NC ₆ H ₄ (a)	ca	84	38:62	90 (76) ^c
11	H, H (d)	4-O ₂ NC ₆ H ₄ (a)	da	99	-	51
12	Et, H (e)	4-O ₂ NC ₆ H ₄ (a)	ea	99	-	46
13 ^d	Bn, H (f)	4-O ₂ NC ₆ H ₄ (a)	fa	72	-	46
14 ^d	3-MeO-4-НО-C ₆ H ₃ CH ₂ , H (g)	4-O ₂ NC ₆ H ₄ (a)	ga	67	-	30

^a Реакцию проводили при 50 °С. ^b Загрузка катализатора **9c** 1 мол. %. ^c Данные для *син*-альдоля. ^d Время проведения реакции 48 ч.

II.2. Асимметричные альдольные реакции, катализируемые бис-пролинамидами **9d-f**, содержащими стереоцентры в линкерных группах

Известно, что асимметрические альдольные реакции, катализируемые C_2 -симметричными пролинамидами, содержащими структурные фрагменты хиральных диаминов [S. Samanta et al., *Org. Lett.*, 2005, 7, 5321] в некоторых случаях идут с большей скоростью и энантиоселективностью, чем соответствующие реакции, катализируемые бис-пролинамидами с ахиральными спейсерными группами [D. Gryko et al. *Synlett*, 2006, 7, 1059]. Поэтому мы изучили синтезированные нами C_2 -симметричные органокатализаторы **9d-f**, содержащие структурные фрагменты (*R,R*)-диаминоциклогексана, (*S,S*)-1,2-дифенилэтилендиамина и (*R,R*)-1,2-дифенилэтилендиамина, в модельной асимметрической альдольной реакции циклогексанона **10a** (3 экв.) с 4-нитробензальдегидом **11a** в присутствии воды (Табл. 4). В присутствии катализаторов **9d-f**, как и при катализе соединениями **9a-c** с ахиральными линкерными группами, преимущественно получался *анти*-альдоль **12aa**, при этом конверсия (>99%) и диастереоселективность реакции (*анти/син* 87:13 – 90:10) были весьма высокими. Важно, что энантиоселективность асимметрических реакций, катализируемых амидами **9d-f** (*ee* 92–98 %) оказалась значительно выше, чем при использовании аналогично построенного катализатора **15**, не содержащего ионных групп (Табл. 4, оп. 7), что доказывает важную роль ионных взаимодействий в процессе асимметрической индукции. Наибольшая энантиоселективность (*ee* 98%) модельной реакции, несколько превышающая уровень стереоиндукции катализатора **9c** (*ee* 96%), была достигнута в присутствии диамида циклогексанового ряда **9d**. Водорастворимый бромид **9d-Br** был менее активен (конверсия 48%), чем гидрофобный гексафторфосфат **9d** (конверсия >99%) и, следовательно, гетерогенные условия являются оптимальными для каталитических асимметрических альдольных реакций в присутствии воды. Уменьшение загрузки катализатора **9d** до 5 мол. % и проведение модельной реакции при 0°C приводят к уменьшению выхода продукта **12aa** (Табл. 4, оп. 3 и 4).

Таблица 4. Катализируемые **9d-f** асимметрические альдольные реакции между циклогексаноном **10a** и 4-нитробенальдегидом **11a** в присутствии воды.



№	Катализатор, мол. %	Конверсия, %	<i>dr, anti/syn</i>	<i>ee (anti), %</i>
1	9d (10)	99	90:10	98
2	9d-Br (10)	48	84:16	97
3	9d (5)	78	91:9	98
4 ^a	9d (10)	72	92:8	98
5	9e (10)	99	88:12	92
6	9f (10)	99	87:13	92
7 ^b	16 (10)	98	83:17	56

^a Реакцию проводили при 0 °С. ^b Данные из статьи A.S. Kucherenko et al. *Russ.Chem.Bull. Int. Ed.* **2008**, *57*, 591.

Как и бис-амиды **9a-c**, катализаторы **9d** и **9e** легко отделяются от продукта **12aa** в процессе обработки реакционной массы и могут быть многократно (не менее 10 раз) использованы (Табл. 5). При этом активность катализаторов остается на прежнем уровне, а в случае применения **9e** диастереоселективность реакции и энантиомерный избыток альдоля **12aa** даже возрастают (с 92% *ee* в первом цикле до 99% в 7–10 циклах). В настоящее время мы не можем однозначно объяснить причину этого явления. Возможно, повышение стереоселективности и уровня асимметрической индукции вызвано в данном случае уменьшением массы катализатора в результате постепенного перехода катализатора **9e**, содержащего два липофильных ароматических кольца, в органический раствор при экстракции продукта и связанным с этим повышением однородности структуры ассоциатов катализатора с реагентами в переходном состоянии реакции. Химическая устойчивость катализаторов при их длительной работе доказана идентичностью спектра ¹H ЯМР катализатора **9d**, отработавшего в альдольной реакции 10 циклов, спектру свежеприготовленного образца.

Таблица 5. Повторное использование катализаторов **9d** и **9e** (10 мол. %) в модельной реакции между соединениями **10a** и **11a** в присутствии воды.

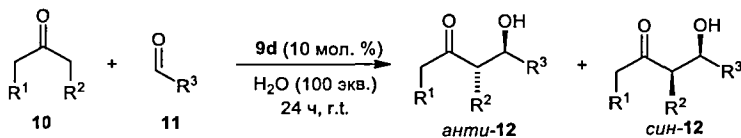
Цикл	9d			9e		
	Конв., %	<i>dr</i> , <i>анти/син</i>	<i>ee</i> , %	Конв., %	<i>dr</i> , <i>анти/син</i>	<i>ee</i> , %
1	99	90:10	99	99	88:12	92
2	99	91:9	98	99	89:11	94
3	99	90:10	99	98	90:10	96
4	98	90:10	99	98	90:10	96
5	98	90:10	99	97	90:10	97
6	99	90:10	98	97	91:9	98
7	98	90:10	99	97	91:9	99
8	98	92:8	98	97	92:8	99
9	98	93:7	99	96	92:8	99
10	98	92:8	99	96	93:7	99

Затем, мы изучили область применения катализатор **9d**, показавшего наилучшие результаты в модельной реакции (ср. Табл. 4). Оказалось, что в его присутствии (10 мол. %) в асимметрические альдольные реакции в водной среде вступают циклические **10a,c,h-j** и линейные кетоны **10d,e,k,l**, а также ароматические и гетероароматические альдегиды **11** различного строения (Табл. 6). Продукты **12** катализируемых амидом **9d** реакций циклогексанола **10a** с ароматическими **11a,c,d,i-l** и гетероароматическими альдегидами **11f-h** характеризуются высокой диастерео- (*анти/син* до 99:1) и энантиомерной (до 99% *ee*) чистотой (Табл. 6, оп. 1–10). В реакциях гетероциклических кетонов **10h,j** с 4-нитробензальдегидом **11a** также образуются преимущественно *анти*-альдоли **12ha** и **12ja**, однако диастерео- (*анти/син* ≤ 83:17) и энантиоселективность (*ee* 83–90%) этих реакций уступают соответствующим показателям реакции с участием **10a** (оп. 13, 15). Циклопентанон **10c** и тетрагидротиоперан-4-он **10i** взаимодействуют с 4-нитробензальдегидом **11a** в присутствии бис-амида **9d**, давая преимущественно *син*-альдоли **12ca** (*анти/син* 33:67) и **12ia** (*анти/син* 40:60) (оп. 12 и 14). В ряде случаев, например, в реакциях циклогексанола **10a** с 5-нитротииофен-2-карбальдегидом **11h** (Табл. 6, оп. 6) и циклопентанона **10c** с 4-нитробензальдегидом **11a** (оп. 12), благодаря высокой активности катализатора **9d** его загрузка может быть уменьшена до 1 мол. %.

Под действием бис-амида **9d** на основе (1*R*,2*R*)-диаминоциклогексана в реакции с 4-нитробензальдегидом **11a** вступают ацетон **10d** и метилкетоны **10e,k,l** (Табл. 6, оп. 16-19). При этом, в зависимости от строения кетона, диастереонаправленность

реакций может быть различной: в случае кетонов **10e,k** региоселективно образуются линейные продукты альдолизации **12ea** и **12ka** с энантиоселективностью 40–63% *ee*, а метоксиацетон **10l** дает исключительно разветвленный альдол **12la** (*dr* (*антисин*) 78:22) с энантиомерным избытком 68%. Уровень асимметрической индукции в изученных реакциях зависит от строения спейсерной группы катализатора **9** и кетона-донора **10**: в реакции ацетона **10d** с 4-нитробензальдегидом **11a** он выше при катализе *S*₂-симметричным анилидом **9c** (для **9c** – *ee* 51%, для **9d** – *ee* 40%), а в аналогичной реакции с участием 2-пентанона **10e** – предпочтительным оказалось использование производного 1,2-диаминоциклогексана **9d** (для **9c** – *ee* 46%, для **9d** – *ee* 63%).

Таблица 6. Область применения катализатора **9d** в кросс-альдольных реакциях между кетонами **10** и альдегидами **11** в присутствии воды.



№	R ¹ ,R ² (10)	R ³ (11)	12	Конв., %	<i>dr</i> , <i>антисин</i>	<i>ee</i> , %
1	–(CH ₂) ₃ – (a)	4-O ₂ NC ₆ H ₄ (a)	aa	>99	90:10	98
2	–(CH ₂) ₃ – (a)	4-NCC ₆ H ₄ (c)	ac	99	90:10	99
3	–(CH ₂) ₃ – (a)	4-MeO ₂ CC ₆ H ₄ (d)	ad	96	90:10	99
4	–(CH ₂) ₃ – (a)	2-пиридил (f)	af	99	74:26	88
5 ^a	–(CH ₂) ₃ – (a)	2-тиенил (g)	ag	89	86:14	86
6 ^b	–(CH ₂) ₃ – (a)	5-O ₂ N-2-тиенил (h)	ah	99	88:12	84
7	–(CH ₂) ₃ – (a)	4-FC ₆ H ₄ (i)	ai	94	86:14	91
8	–(CH ₂) ₃ – (a)	C ₆ F ₅ (j)	aj	72	99:1	97
9	–(CH ₂) ₃ – (a)	2-ClC ₆ H ₄ (k)	ak	79	93:7	93
10	–(CH ₂) ₃ – (a)	2-нафтил (l)	al	63	89:11	92
11 ^c	–(CH ₂) ₃ – (a)	2-фурил (m)	am	71	64:36	86
12 ^b	–(CH ₂) ₂ – (c)	4-O ₂ NC ₆ H ₄ (a)	ca	99	33:67	40 (80) ^d
13 ^a	–CH ₂ OCH ₂ – (h)	4-O ₂ NC ₆ H ₄ (a)	ha	65	83:17	90
14 ^c	–CH ₂ SCH ₂ – (i)	4-O ₂ NC ₆ H ₄ (a)	ia	96	40:60	81 (49) ^d
15 ^c	–CH ₂ N(CO ₂ Et)CH ₂ – (j)	4-O ₂ NC ₆ H ₄ (a)	ja	40	76:24	83
16	H, H (d)	4-O ₂ NC ₆ H ₄ (a)	da	99	-	40
17 ^c	Et, H (e)	4-O ₂ NC ₆ H ₄ (a)	ea	73	-	63
18 ^c	<i>n</i> -C ₅ H ₁₁ , H (k)	4-O ₂ NC ₆ H ₄ (a)	ka	68	-	39
19	H, MeO (l)	4-O ₂ NC ₆ H ₄ (a)	la	95	78:22	68

^a Время проведения реакции 72 ч. ^b Реакцию проводили в присутствии 1 мол. % катализатора **9d**. ^c Время проведения реакции 48 ч. ^d Данные для *син*-альдоля. ^e Реакцию проводили при 50 °С.

Учитывая необычное поведение катализатора **9e** в модельной реакции, выразившееся в увеличении ее диастерео- и энантиоселективности с увеличением продолжительности работы катализатора, мы решили сравнить его с изомером **9f**, содержащем (1*R*,2*R*)-1,2-дифенилэтилендиаминовую спейсерную группу (Табл. 7, данные для катализатора **9f** приведены в скобках). В реакциях с участием циклических кетонов **10a,b,j** (оп. 1–8) уровень стереоиндукции в присутствии катализаторов **9e** и **9f** был, как правило, весьма высок и близок показателям стереоселективности реакций, катализируемых соединениями **9c** и **9d** (ср. Таблицы 3 и 6). Интересно отметить, что, несмотря на различную конфигурацию стереоцентров в C₂-симметричных линкерных группах катализаторов **9e** и **9f**, образующиеся в ходе каталитических асимметрических реакций альдоли **12** имели одинаковую абсолютную конфигурацию (по данным ВЭЖХ), что доказывает определяющую роль (*S*)-пролинамидных фрагментов катализаторов в енаминном асимметрическом катализе.* Из двух изомерных катализаторов бис-амид **9e** отличался несколько более высокой активностью: в его присутствии в реакцию с циклогексаноном **10a** диастерео- и энантиоселективно вступал (хотя и с невысоким выходом) даже такой малоактивный акцептор, как ванилин **11q**, содержащий две электронодонорные группы в ароматическом ядре (Табл. 7, оп. 6).

Значительно лучшие, по сравнению с аналогами **9c** и **9d**, результаты дало применение бис-амида **9e** (10 мол. %) для сочетания метилкетонов **10e-g**, **10k** и **10m-o** с 4-нитробензальдегидом **12a** в присутствии воды (Табл. 7, оп. 10–16). При катализе соединением **9e** (10 мол. %) линейные альдоли **12** (продукты присоединения альдегида по метильной группе кетона) имели, как правило, более высокие значения *ee*, чем соответствующие продукты реакций, катализируемых бис-амидами **9c** и **9d**. Образование значительного количества изомерного разветвленного альдоля **12ma'** (*dr* (*анту/син*) 96:4) было зафиксировано лишь в случае бутан-2-она **10m**, в котором метильная и этильная группы близки по размеру (оп. 10). Степени конверсии уменьшались с удлинением алкильной цепи в метилкетонах **10d,e,k**, **m-o**, вероятно, из-за возрастания неблагоприятных стерических взаимодействий в переходном состоянии реакции **TS** (Рис. 1).

* Абсолютная конфигурация альдоля **12aa** определена на основании соответствия измеренной величины оптического вращения ($[\alpha]_D^{22} = 11.9$ ($c = 1.0$, CHCl₃)) литературным данным для (2*S*,1'*R*)-2-[1'-гидрокси-1'-(4-нитрофенил)метил]циклогексан-1-она ($[\alpha]_D^{25} = 12.6$ ($c = 1.0$, CHCl₃)) [G. Ma et al. *Adv. Synth. Catal.*, **2011**, *353*, 3114], остальным продуктам **12** она приписана по аналогии.

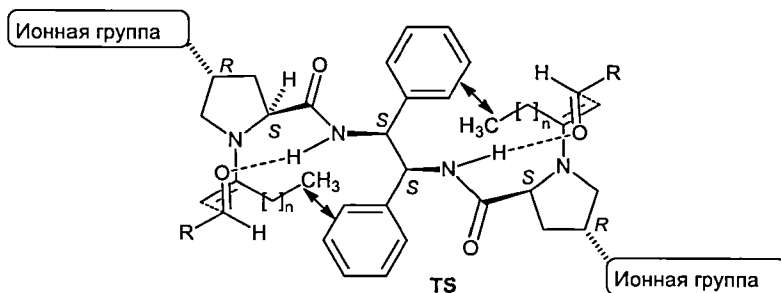
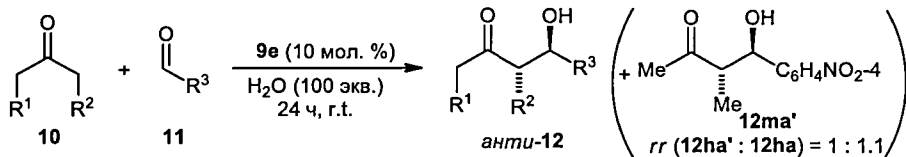


Рис. 1. Предполагаемое переходное состояние TS асимметрических альдольных реакций метилкетонов **10d,e,k, m-o** с альдегидом **11a** (двойные стрелки обозначают стерическое отталкивание).

В присутствии органокатализатора **9e** в реакцию с 4-нитробензальдегидом **11a** вступает и 4-(4-гидрокси-3-метоксифенил)бутан-2-он **10g** (Табл. 7, оп. 16), структурный фрагмент которого входит в состав ряда биологически активных веществ, в том числе [4]-, [6]-, [8]-гингеролов и гексагидрокуркумина – компонентов имбиря, применяемых в медицине как антиоксиданты, противовоспалительные и противораковые средства [A. Nievergelt et al. *Bioorg. and Med. Chem.*, **2010**, *18*, 3345; C. Changtam et al. *Eur. J. Med. Chem.*, **2010**, *45*, 941; S. Sang et al. *J. Agric. and Food Chem.*, **2009**, *57*, 10645; J. Lu et al. *Molecules*, **2011**, *16*, 2636]. Продукт этой реакции при этом образуется с выходом 66% и имеет энантиомерный избыток 73% *ee*.

Таблица 7. Область применения катализаторов **9e** и **9f** в кросс-альдольных реакциях между кетонами **10** и альдегидами **11** в присутствии воды.



№	R ¹ ,R ² (10)	R ³ (11)	12	Конв., %	dr, анти/син	ee, %
1	-(CH ₂) ₃ - (a)	4-O ₂ NC ₆ H ₄ (a)	aa	99 (99 ^a)	88:12 (87:13 ^a)	92 (92 ^a)
2	-(CH ₂) ₃ - (a)	2-ClC ₆ H ₄ (k)	ak	98	93:7	98
3	-(CH ₂) ₃ - (a)	2-FC ₆ H ₄ (n)	an	98	95:5	97
4	-(CH ₂) ₃ - (a)	4-BrC ₆ H ₄ (o)	ao	75	88:12	93
5	-(CH ₂) ₃ - (a)	3-HOC ₆ H ₄ (p)	ap	72	86:14	91
6	-(CH ₂) ₃ - (a)	3-MeO-4-HO-C ₆ H ₃ (q)	aq	21	80:20	93
7	-CH ₂ CH(Me)CH ₂ - (b)	4-O ₂ NC ₆ H ₄ (a)	ba	99 (97 ^a)	73:27 (70:30 ^a)	86 (96 ^a)
8	-CH ₂ N(CO ₂ Et)CH ₂ - (j)	4-O ₂ NC ₆ H ₄ (a)	ja	99 (99 ^a)	62:38 (49:51 ^a)	96 (94 ^a)
9	H, H (d)	4-O ₂ NC ₆ H ₄ (a)	da	99 (99 ^a)	-	42 (40 ^a)
10	Me, H (m)	4-O ₂ NC ₆ H ₄ (a)	ma ma'	51 ^b 46 ^b	- 96:4	58 64
11	Et, H (e)	4-O ₂ NC ₆ H ₄ (a)	ea	80	-	70
12	n-C ₃ H ₇ , H (n)	4-O ₂ NC ₆ H ₄ (a)	na	79	-	88
13	n-C ₄ H ₉ , H (o)	4-O ₂ NC ₆ H ₄ (a)	oa	64 (91 ^a)	-	70 (62 ^a)
14	n-C ₃ H ₁₁ , H (k)	4-O ₂ NC ₆ H ₄ (a)	ka	23	-	61
15	Bn, H (f)	4-O ₂ NC ₆ H ₄ (a)	fa	70	-	86
16	3-MeO-4-HO-C ₆ H ₃ CH ₂ , H (g)	4-O ₂ NC ₆ H ₄ (a)	ga	66	-	73

^a Результаты катализа соединением **9f**. ^b Выходы соединений **12ma** и **12ma'**, конверсия **11a** 99%.

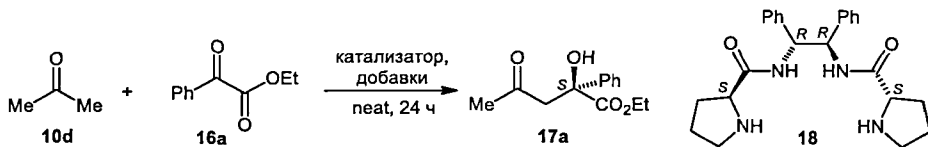
III. Каталитические свойства C₂-симметричных бис-пролинамидов, модифицированных нонными группами, в асимметрической альдольной реакции ацетона с активированными кетонами

Более редким, но очень важным типом каталитических асимметрических кросс-альдольных реакций являются реакции между двумя различными кетонами, один из которых играет роль донора, а другой, содержащий электроакцепторный заместитель (например, сложнэфирную или полифторалкильную группу) у карбонильного атома углерода, служит акцепторной компонентой. Образующиеся в хиральные α-гидрокси-γ-кетозифры и полифункциональные трифторметильные карбонильные соединения используются в медицинской химии, соответственно, как

предшественники α -гидрокси- γ -бутиролактонов [X.-Y. Xu et al. *J. Org. Chem.*, **2007**, *72*, 9905], входящих в состав многих природных соединений, и как ингредиенты лекарственных композиций, улучшающие характер метаболизма и повышающие биодоступность лекарств [K. M. Muller et al. *Science*, **2007**, *317*, 1881]. Насколько нам известно, иммобилизованные органокатализаторы в каталитических асимметрических кросс-альдольных реакциях между двумя кетонами ранее не применялись.

Сначала мы изучили каталитические свойства бис-амидов **9c**, **9d**, **9e** и **9f** в модельной реакции ацетона **10d** с этиловым эфиром фенилглиоксалевого кислоты **16a** в сопоставимых условиях (среда реагентов, загрузка катализатора 20 мол. %, комнатная температура) (Табл. 8, оп. 1–4). Во всех случаях альдоль **17a**, содержащий четвертичный атом углерода в α -положении к сложноэфирной группе, получался с количественным выходом, однако энантиоселективность реакции была умеренной. Тем не менее, в присутствии амида **9e** уровень стереоиндукции (*ee* 33%) был на 16–24% выше, чем при катализе соединениями **9c**, **9d** и **9f** (*ee* 9–17%), и практически совпадал с энантиоселективностью реакции, катализируемой аналогом **18**, не содержащим ионных групп (оп. 5). Уменьшение загрузки катализатора **9e** до 10 или 5 мол. % привело к снижению энантиоселективности процесса (оп. 6 и 7). К счастью, нам удалось повысить оптическую чистоту альдоля **17a** до 51–63% *ee*, проводя реакцию при пониженной температуре (–5 – –30 °С) (оп. 8 и 9). Еще более высокие показатели энантиоселективности (*ee* 67–69%) обеспечило добавление в каталитическую систему протонных добавок (H₂O или AcOH), способствующих, по-видимому, образованию дополнительных стереодифференцирующих водородных связей в активированном комплексе реакции (оп. 10 и 11). Наконец, максимальное значения энантиомерной чистоты продукта **17a** (*ee* 84%) было достигнуто в присутствии кооперативной каталитической системы амид **9e**/H₂O (2 экв.)/AcOH (0.5 экв.) при мольном соотношении реагентов **10d**/**16a** 5:1 (оп. 14).

Таблица 8. Каталитические свойства бис-амидов **9c-f** в асимметрической альдольной реакции ацетона **10d** с α -кетозфиром **16a** и оптимизация условий проведения реакции.



№	Катализатор (мол. %)	T, °C	Добавка, экв.	10d , экв.	Конверсия, %	ee, %
1	9c (20)	20	—	25	99	17
2	9d (20)	20	—	25	99	12
3	9e (20)	20	—	25	99	33
4	9f (20)	20	—	25	99	9
5 ^a	18 (20)	0	—	25	91	32
6	9e (10)	20	—	25	99	30
7	9e (5)	20	—	25	99	25
8	9e (20)	-5	—	25	99	51
9	9e (20)	-30	—	25	99	63
10	9e (20)	-30	H ₂ O (10)	25	99	67
11	9e (20)	-30	AcOH (0.5)	25	99	69
12	9e (20)	-30	H ₂ O (10), AcOH (0.5)	25	99	78
13	9e (20)	-30	H ₂ O (4), AcOH (0.5)	10	99	78
14	9e (20)	-30	H ₂ O (2), AcOH (0.5)	5	99	84

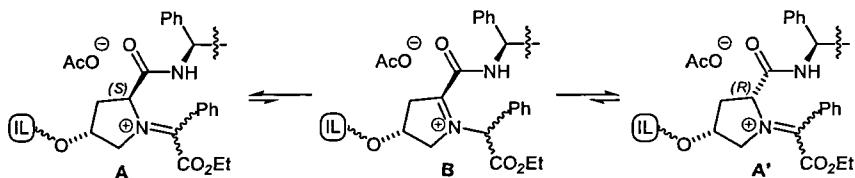
^a Данные из работы [F. Wang et al. *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 2665], продолжительность реакции 12 часов.

В оптимальных условиях осуществлены реакции ацетона **10d** с кетозфиром **16a-f**, и получены соответствующие альдоли **17a-f** с энантиоселективностью 62–84% *ee* (Табл. 9). Электронодонорный заместитель (OMe) в ароматическом ядре кетона **16d** практически не влияет на энантиомерный избыток продукта **17d**, но сильно замедляет реакцию (конверсия 12% за 24 ч) (Табл. 9, оп. 4). Вводя в реакцию в качестве исходных соединений эфиры 2-оксопропионовой (**16e**) или 2-оксобутановой (**16f**) кислот, мы получили соответствующие альдоли алифатического ряда **17e** и **17f** с высокими выходами и энантиоселективностью 62 и 65% *ee* соответственно (оп. 5 и 6). Трифторацетофенон **16g** в реакции с ацетоном **10d** образует фторсодержащий альдоль **17g** с количественным выходом и энантиомерным избытком 55% (оп. 7).[†]

[†] Абсолютная (*S*)-конфигурация альдоля **17a** доказана сравнением угла оптического вращения этого соединения ($[\alpha]_D^{22} = -91.3$ ($c = 1.0$, CHCl₃)) с литературными данными ($[\alpha]_D^{25} = -99.9$ ($c = 1.15$, CHCl₃)) [K. Mikami et al. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 12950]. Продуктам **11b-g** по аналогии также приписана (*S*)-конфигурация.

снижению энантиоселективности. [M. Lombardo et al., *Tetrahedron*, 2008, 64, 9203] Эти соображения подтверждаются снижением величины оптического вращения **9e** ($[\alpha]_D^{20}$ снижается с -5.85 до -1.95 (с 2.0, MeCN) после 120 часов использования).

Схема 2. Возможная схема эпимеризации катализатора **9e** в ходе каталитической реакции.



ВЫВОДЫ

1. Синтезированы модифицированные катионами имидазолия и анионами PF_6^- бис-(*S*)-пролинамиды, содержащие 1,2-диаминоэтановую, 1,2- и 1,4-фенилендиаминовую, (*R,R*)-1,2-диаминоциклогексановую и (*S,S*)- или (*R,R*)-1,2-дифенилэтилендиаминовую слейсерные группы – первые представители иммобилизованных органокатализаторов с симметрией C_2 .
2. Полученные соединения катализируют асимметрические альдольные реакции между циклическими (линейными) кетонами и ароматическими (гетероароматическими) альдегидами в водной среде. Соответствующие альдоли получают с выходами от умеренных до высоких и высокими показателями диастерео- (*dr* (*анту/син*) до 99:1) и энантиоселективности (*ee* до 99%). Катализаторы легко отделяются от продуктов и могут быть введены в реакцию 10–15 раз с сохранением их активности и уровня стереоиндукции.
3. Осуществлены катализируемые бис-пролинамидом **9e** асимметрические альдольные реакции ацетона с α -кетозфирами и трифторацетофеноном – первые примеры асимметрических реакций между двумя кетонами в присутствии иммобилизованных органокатализаторов. Продукты – хиральные α -гидрокси- γ -

кетозфиры и трифторметил- β -гидроксикетоны, содержащие четвертичные стереоцентры, – образуются с высокими выходами и *ee* до 84%.

4. Разработанные катализаторы применены для энантиоселективного получения предшественников практически важных природных и биологически активных соединений (производных гингерола, гексагидрокуркумина, α -гидрокси- γ -бутиролактонов и фторсодержащих α -гидроксикетонов).

Основные результаты работы изложены в следующих публикациях:

1. Kochetkov S.V. (1*R*,2*R*)-Bis[(*S*)-prolinamido]cyclohexane Modified with Ionic Groups: The First C_2 -Symmetric Immobilized Organocatalyst for Asymmetric Aldol Reactions in Aqueous Media / S.V. Kochetkov, A.S. Kucherenko, S.G. Zlotin // *Eur. J. Org. Chem.* – **2011**. – P. 6128–6133
2. Kochetkov S.V. Simple Ionic Liquid Supported C_2 -Symmetric Bisprolinamides as Recoverable Organocatalysts for the Asymmetric Aldol Reaction in the Presence of Water / S.V. Kochetkov, A.S. Kucherenko, G.V. Kryshtal, G.M. Zhdankina, S.G. Zlotin // *Eur. J. Org. Chem.* – **2012**. – P. 7129–7134
3. Кучеренко А.С. Асимметрический органический катализ: от пролина к высокоэффективным иммобилизованным органокатализаторам / А.С. Кучеренко, Д.Е. Снюткин, О.В. Мальцев, С.В. Кочетков, С.Г. Злотин // *Изв. АН. Сер. Хим.* – **2012**. – №7. – С. 1299–1306
4. Kochetkov S.V. Asymmetric aldol reactions in ketone/ketone systems catalyzed by ionic liquid-supported C_2 -symmetrical organocatalyst / S.V. Kochetkov, A.S. Kucherenko, S.G. Zlotin // *Mendeleev Commun.* – **2015**. – Vol. 25. – Issue 3. –P. 168-170
5. Zlotin S.G. Tandem of Organocatalysis and Ionic Liquids: Novel Opportunities for Asymmetric Organic Synthesis / S.G. Zlotin, O.V. Maltsev, A.S. Kucherenko, D.E. Siyutkin, S.V. Kochetkov // International Congress on Organic Chemistry dedicated to 150-th anniversary of the Butlerov's Theory of Chemical Structure of Organic Compounds: Book of Abstracts. Kazan – **2011**. – P. 84

6. Злотин С.Г. Асимметрический органический катализ: от пролина к высокоэффективным иммобилизованным органокатализаторам / С.Г. Злотин, А.С. Кучеренко, Д.Е. Сиюткин, О.В. Мальцев, С.В. Кочетков // XIX Менделеевский съезд по общей и прикладной химии: сб. тез. докл. Волгоград. – 2011. – Т. 1. – С. 59.
7. Злотин С.Г. Хиральные органокатализаторы, модифицированные ионными группами: синтез и применение в асимметрическом катализе / С.Г. Злотин, А.С. Кучеренко, Д.Е. Сиюткин, О.В. Мальцев, С.В. Кочетков // Росс. конгресс по катализу «Роскатализ»: сб. тез. докл. Москва – 2011, – Т. 1, – С. 236
8. Кочетков С.В. Модифицированные ионными группами C_2 -симметричные биспролинамиды – эффективные регенерируемые органокатализаторы альдольной реакции в водной среде / С.В. Кочетков, А.С. Кучеренко, С.Г. Злотин // XV Молодежная школа-конференция по органической химии: сб. тез. докл. конф. Уфа. – 2012. – С. 45
9. Кочетков С.В. Модифицированный ионными группами (1R,2R)-бис-[(S)-пролинамидо] циклогексан: синтез и применение для катализа альдольной реакции в водной среде / С.В. Кочетков, А.С. Кучеренко, С.Г. Злотин // V Молодежная конференция ИОХ РАН: сб. тез. докл. конф., Москва. – 2012. – С. 109

Заказ № 42-А/07/2015 Подписано в печать 13.07.2015 Тираж 100 экз. Усл. п.л. 1,2



ООО "Цифровичок", тел. (495) 649-83-30
www.cfr.ru ; [e-mail:zak@cfr.ru](mailto:zak@cfr.ru)