

УДК 542.2:542.6

## Маленькие хитрости для огромных библиотек: секреты параллельного жидкофазного синтеза

Е. В. Бабаев

*ЕВГЕНИЙ ВЕНИАМИНОВИЧ БАБАЕВ — доктор химических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории органического синтеза Химического факультета МГУ им. М.В. Ломоносова. Область научных интересов: методология химии и органического синтеза.*

119991 Москва, Ленинские горы, д. 1, Химический факультет МГУ, тел. (495)939-30-20,  
E-mail babaev@org.chem.msu.ru

В предыдущих статьях были рассмотрены возможности получения библиотек химических соединений методом твердофазного синтеза (ТФС), причем некоторые из них [1, 2] могут быть использованы в качестве учебных задач в студенческих практикумах. При ТФС все манипуляции фактически сводятся к двум многократно повторяющимся операциям — добавлению внешнего реагента (собственно реакция) и избавлению от него (фильтрование и промывание). Технология может несколько варьироваться, но во всех вариациях реактор совмещается с фильтром для очистки. В этом смысле разница между пробиркой-фильтром (билл-борд) и пористым пластиковым контейнером («чайный пакетик») невелика. Использование лантерна совмещает оба принципа и фильтрование сводится к рутинному промыванию макроскопического предмета.

Преимущества ТФС перед обычным жидкофазным синтезом (ЖФС) неоспоримы: это доступ к большим комбинаторным библиотекам при умеренных затратах, возможность автоматизации процесса, более высокие выходы конечного продукта за счет использования большого избытка реагентов, легкость очистки, связанная с тем, что избыток реагентов, побочных продуктов и солей легко удаляется на стадии промывки. Метод идеально подходит для случаев, когда на разных стадиях надо объединять или выделять промежуточные соединения, вовлекая их в сложные последовательности реакций. В ТФС можно успешно применять введение метки в многократно изменяемые объекты. Это так называемые tagging-технологии [2].

В результате тщательного подбора и оптимизации условий (что может занять 1—3 месяца, рис. 1) в ТФС можно за месяц получить более 500 веществ. Однако методология ТФС имеет некоторые ограничения.

Во-первых, только относительно небольшая часть реакций адаптирована к синтезу на носителях. Трудно представить себе многие традиционные реакции (суль-

фирование, нитрование и даже бромирование) молекулы, привитой на полистирольную подложку; не стоит забывать и о чувствительности линкеров к действию кислот и щелочей. Во-вторых, внедрение «новых» реакций в ТФС протекает долго, так как вся цепочка синтеза (включая расщепление продукта с носителя) должна быть отлажена до совершенства. В-третьих, в ТФС невозможно применять твердые реагенты и нерастворимые катализаторы. В-четвертых, ТФС выполняется почти «вслепую», т.к. идентификация промежуточных продуктов затруднена. Наконец, многие популярные носители и линкеры для ТФС имеют высокую стоимость.

Таким образом, проведение параллельных реакций в обычном варианте ЖФС (устоявшийся термин — wet-chemistry, т.е. «мокрый» способ) часто более оправдано, а иногда и неизбежно. При этом времени на оптимизацию ЖФС тратится меньше, чем для ТФС (рис. 1). На практике обе методологии дополняют друг друга. Развитие технологий параллельного ЖФС уже имеет свою историю (см. обзор [3]), а ряд наиболее ярких деталей обсуждается в данном обзоре.

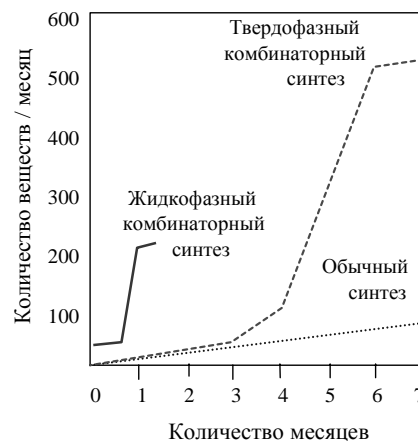


Рис. 1. Продуктивность различных методов синтеза

### Технологии жидкофазного параллельного синтеза

Неотъемлемыми атрибутами классического ЖФС являются многорылые колбы с обратными холодильниками, капельными воронками и термометрами, обычно нагреваемые на магнитных мешалках. Очевидно, что при параллельном проведении десятков и сотен реакций следует искать какую-то альтернативу этому привычному лабораторному оборудованию. Используя многолетний опыт работы спецпрактикума по комбинаторной химии в МГУ, мы остановимся как на самых современных дорогостоящих образцах аппаратуры, так и на рутинных приспособлениях (классический принцип «сур-гуча и веревки») для малобюджетной лаборатории.

#### Параллельное кипячение с обратным холодильником

Существует множество запатентованных решений объединения нескольких реакционных сосудов в единую конструкцию. Остроумным решением является опробованный нами аппарат CombiSyn (рис. 2а). Прибор разработан в Пушкино М. Бару и ранее распространялся через компанию Chemical Diversity. Как видно, обычные обратные холодильники объединены единой системой циркуляции, что позволяет компактно разместить самые обычные реакционные сосуды. Прибор функционирует по принципу «карусели», и с помощью одной магнитной мешалки можно кипятить и перемешивать до 13 реакционных сосудов.

Вторая испытанная нами модель — аппарат для параллельного синтеза SynCore компании Vuchi (рис. 2б). В этой модели, рассчитанной на проведение 24 реакций, для нагревания и перемешивания используется термостатируемый шейкер. Аппарат SynCore имеет всего один обратный холодильник (полый металлический модуль с 24 сквозными отверстиями), который надевается на цилиндрические реакторы. Сверху все сосуды закрываются единой металлической крышкой, через которую можно добавлять реагенты или прокачивать ток инертного газа. Главный «секрет» крышки, позволяющий упарить все 24 сосуда сразу, обсуждается ниже.

#### Параллельное кипячение без холодильников

Для высокотемпературного кипячения растворов химии уже более двух веков используют простейшие автоклавы – запаянные трубки. Именно эта идея и используется наиболее широко в комбинаторной химии, правда в качестве реакционного сосуда используется пробирка или плоскодонный флакон из термостойкого стекла с герметично навинчивающейся крышкой (Рис. 3). Как правило, крышка нагреваемой капсулы снабжена резиновой тефлонированной прокладкой. Такая конструкция весьма прочна и допускает перегрев выше температуры кипения растворителя (что действительно равносильно использованию запаянной ампулы). После охлаждения избыточное давление в капсулах легко снимается путем прокалывания прокладок. В наших экспериментах капсулы с растворами веществ в ацетонитриле (Т.кип.82°C) выдерживали многочасовое нагревание при 100°C. Несколько флаконов можно пере-



а



б

Рис. 2. Параллельное кипячение с обратным холодильником множества реакционных сосудов в системах Combi-Syn (а) и SynCore (б)

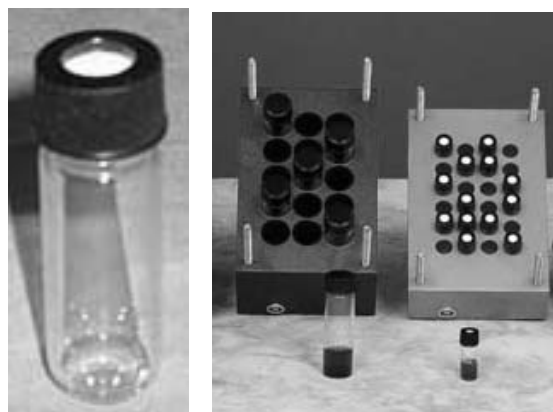


Рис. 3. Капсулы для параллельного синтеза – замена колбе с обратным холодильником

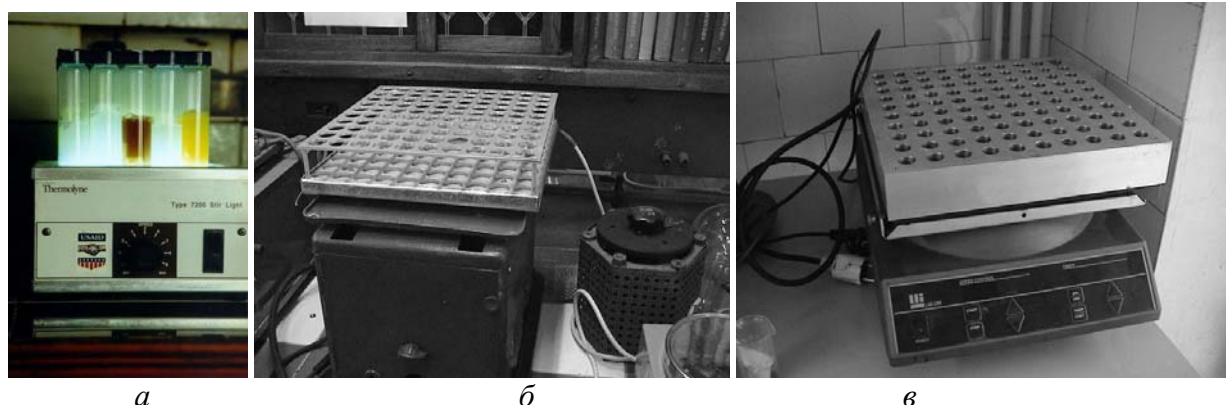


Рис. 4. Способы параллельного кипячения капсул

мешивать на обычной магнитной мешалке без подогрева (Рис. 4а). При большом количестве сосудов можно сделать простой штатив, закрепить его на шейкере и подогревать дно капсул с помощью электроспирали, подсоединенной к стандартному лабораторному трансформатору (рис. 4б, по Д. Альбову).

Наиболее безопасно нагревать герметичные капсулы в гнездах термостатируемых нагревательных блоков, конструкция которых (и формат ячеек) может различаться. В нашем спецпрактикуме была успешно апробирована модель J-Кет 310 формата 10×10 (рис. 4в) с таймером и электронными регуляторами температуры и интенсивности встряхивания.

*Синтез в СВЧ-печах*

Проведение реакций в СВЧ-печах резко сокращает время протекания реакций и является идеальным средством для решения главной задачи комбинаторной хи-

мии — ускорения синтеза. Существуют два способа проведения таких реакций. В первом множество процессов проводится одновременно, и в микроволновую печь (рис. 5а) помещается круглый вращающийся штатив («карусель») со множеством реакционных сосудов (рис. 5б, в). За счет встроенной в дно прибора магнитной мешалки достигается равномерное перемешивание в каждой капсуле. Во втором способе в печи имеется гнездо лишь для одного сосуда (рис. 5г), а множество процессов проводятся последовательно роботизированным модулем — поочередно меняются сосуды в гнезде по заданной программе. Технические решения постоянно совершенствуются: в рассматриваемых моделях фирмы СЕМ температура в контрольном сосуде измеряется оптоволоконным датчиком, используется также автоматическое отключение нагрева при повышении давления в сосудах.



Рис. 5. СВЧ-печи для комбинаторного синтеза:

а — СВЧ-печь с «каруселью» сосудов из стекла (б) или из пластика (в) в модели «MARS CEM»; г — роботизированные насадки для скоростного последовательного синтеза (модели «CEM Explorer»).

Синтезы в проточных микрореакторах

К числу самых последних технических новшеств для ускорения синтеза следует отнести технологию использования проточных микрореакторов. Почти невозможно представить себе обычный реакционный сосуд без мощной механической или магнитной мешалки, поскольку эффективное перемешивание реагентов является неременным залогом успешного протекания реакции; ту же роль в рассмотренных выше примерах играло встряхивание на шейкере. По своей сути такое смешение – турбулентность, и её скорость имеет свой предел. Превзойти этот предел может ламинарная диффузия; чтобы её достичь, надо устремить к нулю тот объём, где встречаются реагенты (проводя реакцию в тончайшем капилляре, рис. 6а), а скорость их встречи – к бесконечности (вкачивая туда компоненты под огромным давлением). Этот принцип и реализован в проточных микрореакторах, «сердцем» которых служат мощ-

ные насосы, а «артериями» – тончайшие капилляры, выгравированные (или вытравленные химическим способом) внутри кварцевых или пластиковых пластин (Рис. 6б, в). Теперь наивысшая степень смешения реагентов успевает произойти на первых же миллиметрах капилляра, занимая доли секунд. Чтобы реакция успела пройти до конца, капилляр должен быть достаточно длинным (метр и более). Саму пластину с капилляром можно уподобить запаянной капсуле («заперев» вытекающую жидкость контр-давлением на выходе); тем самым текущий растворитель можно перегреть выше температуры кипения, еще более ускорив процесс. В современных проточных микрореакторах система подачи реагентов и сбора продуктов роботизирована, причём для параллельного синтеза можно использовать несколько плат с капиллярами (Рис. 6г). В итоге синтез становится полностью автоматизированным, пригодным как для синтеза небольших библиотек (в микро-

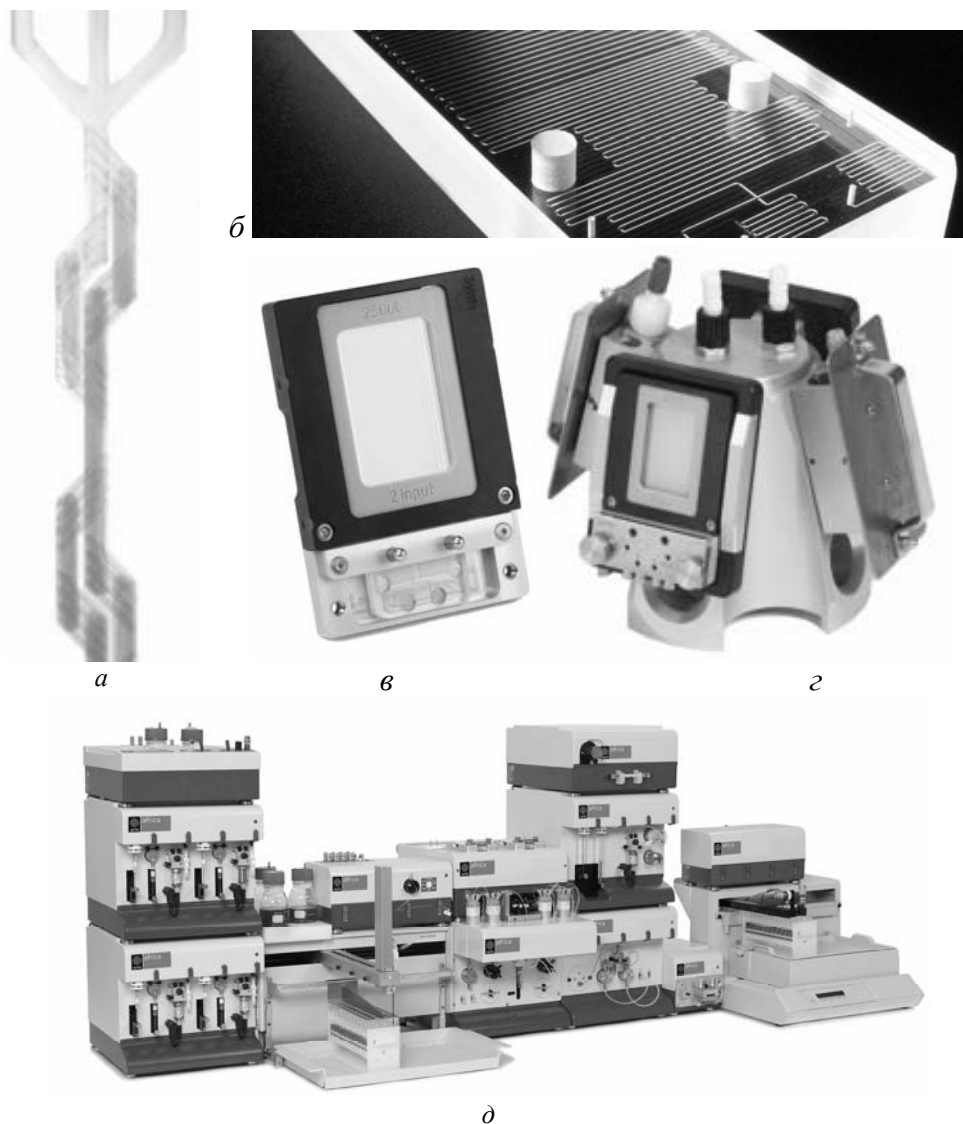
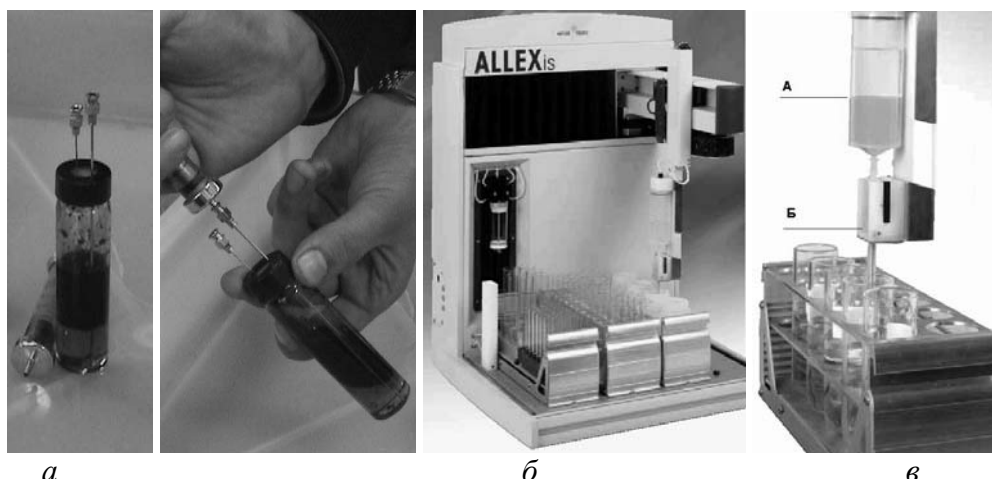


Рис. 6. Проточные микрореакторы для ускорения синтеза:

а — капилляры; б, в, — кварцевые или пластиковые пластины; г — блок из нескольких плат с капиллярами; д — общий вид микрореактора марки «Africa» компании Sytris



**Рис. 7. Параллельная экстракция:**  
*a* — с помощью шприца; *б, в* — автоматизированная станция для параллельного синтеза

шкале), так и для получения десятков и сотен грамм целевого продукта. Подобные «фабрики» (реально замещающие целые заводские цеха) вполне уместаются на рабочем столе. На Рис. 6д приведена полностью роботизированная система Africa компании Syngis, основанная на этой технологии и приобретенная для наших исследований. Множество традиционных реакций уже оптимизировано (см. специализированный журнал Lab on Chip), причем протекают они за невообразимо короткое время с резким повышением выхода.

#### Разделение реакционной смеси

После параллельного синтеза следует неминуемая стадия обработки реакционных смесей, нередко весьма трудоемкая. Для гетерогенных реакций с образованием осадка необходимо фильтрование, а для гомогенных, как правило, экстракция (либо самих реакционных смесей, либо после добавления к ним воды). В условиях межфазного катализа также необходимо разделение фаз.

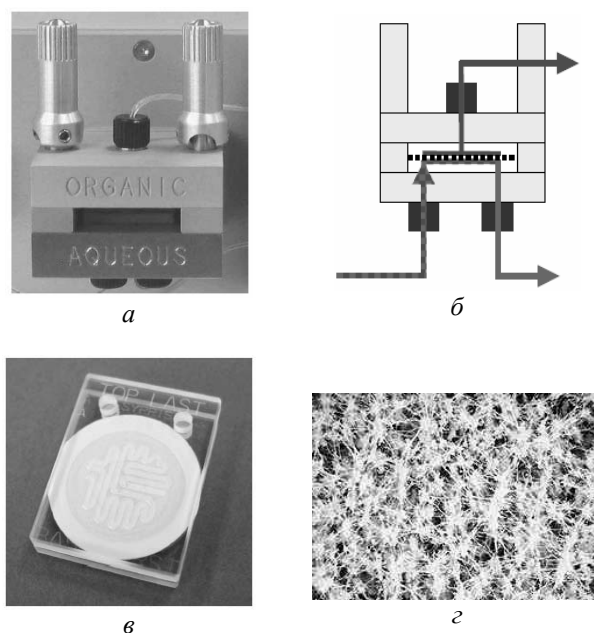
#### Параллельная экстракция

Добавить воду (или другой растворитель) сразу в несколько сосудов несложно; не составит труда и интенсивное параллельное встряхивание эмульсий на шейкере. Сложнее обстоит дело с параллельным разделением фаз без использования классических делительных воронок. Отметим несколько приемов. Можно поступить несколько необычным образом и свести задачу к фильтрованию или декантации. Поскольку вода замерзает легче иных растворителей, применяемых для экстракции, водный слой в капсуле можно выморозить в морозильнике и без труда отделить органический слой от кусочков льда. Можно обойтись без делительных воронок и другим способом, добавив к самому реакционному флакону своеобразный «сливной кран». Для этого гибкую пластиковую крышку флакона прокалывают двумя иглами от шприца (рис. 8а). Через одну иглу с помощью шприца отделяют требуемую фазу, а

другая игла (не доходящая до уровня жидкости) нужна для выравнивания давления.

Разделение можно провести с использованием дорогостоящих автоматизированных рабочих станций для параллельного синтеза (рис. 7б, в). Двухфазную систему пропускают через специальный датчик (Б), чувствительный к изменению физических свойств на границе раздела фаз (А), и в нужный момент прерывают ток жидкости.

Разделение эмульсий возможно также путем своеобразного «молекулярного фильтрования» (реализовано в автосинтезаторе Africa в виде приставки FLLEX, рис. 8а). В поток органической жидкости впрыскивают воду



**Рис. 8. Разделение двухфазной эмульсии через мембрану в приставке FLLEX системе Africa.**

Обозначения см. в тексте

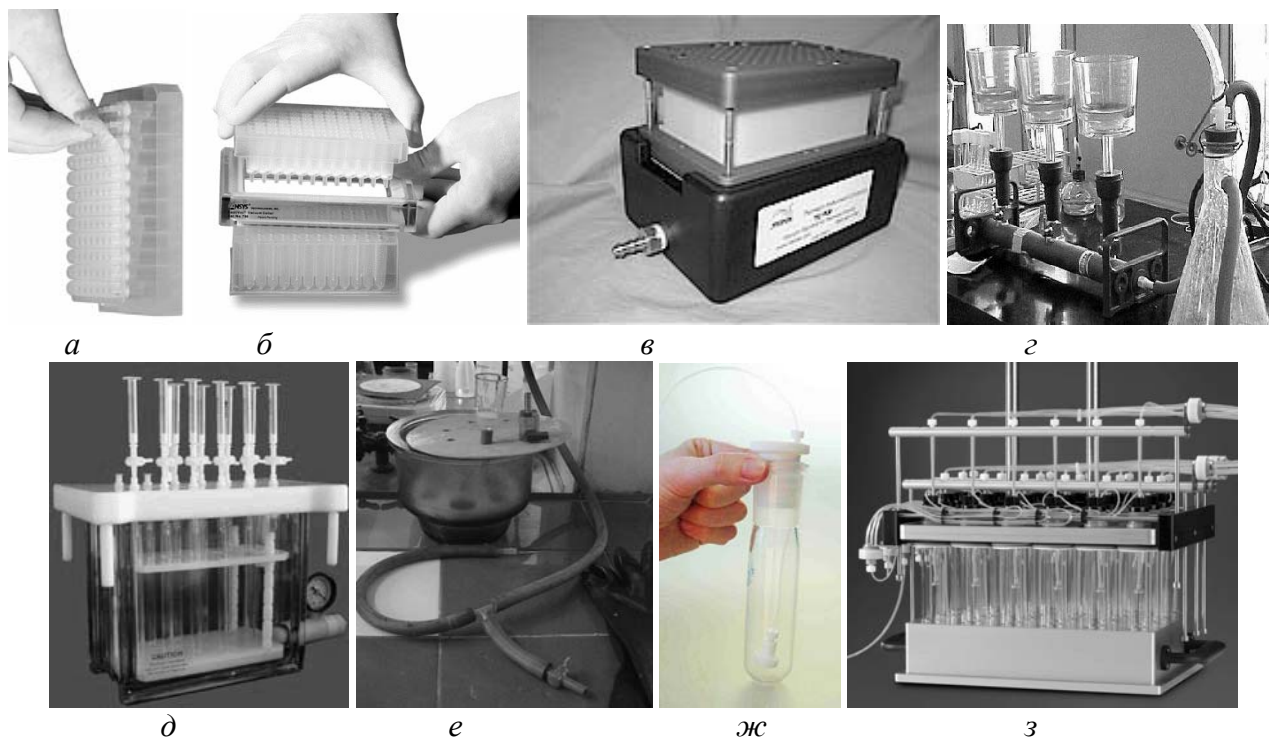


Рис. 9. Системы параллельного фильтрования.

Обозначения см. в тексте

(или наоборот), а образовавшуюся водно-органическую эмульсию под давлением пропускают через мембрану и вновь разделяют на компоненты (рис. 8б). Пластиковая мембрана весьма компактна (рис. 8в), а размер пор (рис. 8г), пропускает лишь малые молекулы воды.

#### Параллельное фильтрование

Если в сосудах выпало множество осадков, то и отфильтровать их хотелось бы параллельно, без перемещения суспензий на фильтр и с помощью одного единственного насоса. Принцип совмещения реакционного сосуда с фильтром широко распространен в твердофазном [2] и в жидкофазном синтезах. Если реакция протекает при комнатной температуре с образованием осадков, то ее можно проводить в пластиковой плашке на 96 гнезд (рис. 9а—в). При этом дно плашки должно быть пористым по принципу «сосуды = фильтры». На момент реакции плашку герметизируют сверху и снизу гибкими крышками-прокладками. После реакции крышки удаляются (рис. 8а), а для одновременного фильтрования 96 осадков под вакуумом имеются простые приспособления (рис. 9б, в) для сбора 96 фильтратов.

Для параллельного фильтрования в обычной лабораторной шкале выпускаются «фильтровальные линии» на несколько фильтров (рис. 9г). Фильтры могут крепиться по-разному (например, на обычных резиновых пробках), а фильтрат поступает в единый слив.

Отдельного упоминания заслуживает простая система параллельного фильтрования на рис. 9д. Здесь каждый фильтрат можно собрать отдельно, поместив штатив с приемными пробирками внутри вакуумируемого эксикатора. Конструкция пригодна и для осушки

растворов пропуская через слой осушителя. Простейший вариант одновременного фильтрования нескольких растворов с помощью стандартного вакуумного эксикатора и обычных стеклянных фильтров приведен на рис. 9е, где крышка с несколькими прорезями для фильтров снабжена одним вентилям для вакуума. Как видно, во всех этих приемах для фильтрования множества осадков нужен всего один насос.

При использовании аппаратов для параллельного синтеза CombiSyn (рис. 2а) и SynCore (рис. 2б) используется несколько иной принцип. В первом случае (рис. 9ж) в сосуд помещается пластиковая трубка с фильтром на конце, и растворитель отсасывают в вакууме. Во втором случае (рис. 9з) в каждую пробирку до самого дна вдвигаются трубки с фильтрами, и под действием давления газа, поступающего в каждую из пробирок, растворитель передавливается через систему заранее помеченных трубок в 24 приемных сосуда. Именно этот прием использован нами в учебной задаче [4].

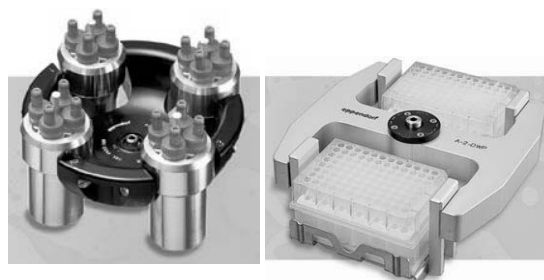


Рис. 10. Насадки для параллельного центрифугирования

### Параллельное центрифугирование

Параллельное центрифугирование широко применяется для отделения осадков. При этом используют насадки для множества сосудов или плашек (Рис. 10), а растворитель попросту декантируют. Этот метод подробно обсуждается в отдельной статье [5].

### Упаривание растворов

Одновременное упаривание множества растворов представляет собой, пожалуй, наиболее серьезную проблему параллельного ЖФС. В случаях, когда специальное оборудование отсутствует, возможны три решения: 1) последовательное упаривание множества проб на роторных испарителях; 2) длительное упаривание открытых реакционных сосудов при обычной температуре и атмосферном давлении (например, под тягой для легкокипящих растворителей); 3) использование вакуумного сушильного шкафа со строгим контролем уровня вакуума для предотвращения вскипания растворителя.

Все эти методы не пригодны, если требуется быстро упарить большую серию растворов с высококипящим растворителем (например, диметилсульфоксид, часто используемый при биологических тестах веществ) или избавиться от сравнительно больших (10—100 мл) объемов растворителя при экстракции. В этих случаях необходима либо вакуумная центрифуга, либо система параллельного упаривания в низком вакууме.

В вакуумной центрифуге (рис. 11а) можно разместить отдельные сосуды, плашки с растворами или кассеты с пробирками. За счет центробежной силы предотвращается вскипание и взаимное загрязнение веществ (иногда плашку прикрывают «сеткой»). Скорость упаривания можно увеличить, вымораживая отгон в приемнике. В аппарате SynCore (рис. 2б, 11б) используется комбинация нескольких приемов для исключения вскипания и взаимного проникновения веществ в соседних сосудах. Уровень вакуума задается и поддерживается электронным регулятором. Герметично примыкающая крышка направляет пар через замысловатый лабиринт прорезей в верхней части крышки, поэтому при выплескивании жидкость возвращается назад в тот же сосуд.

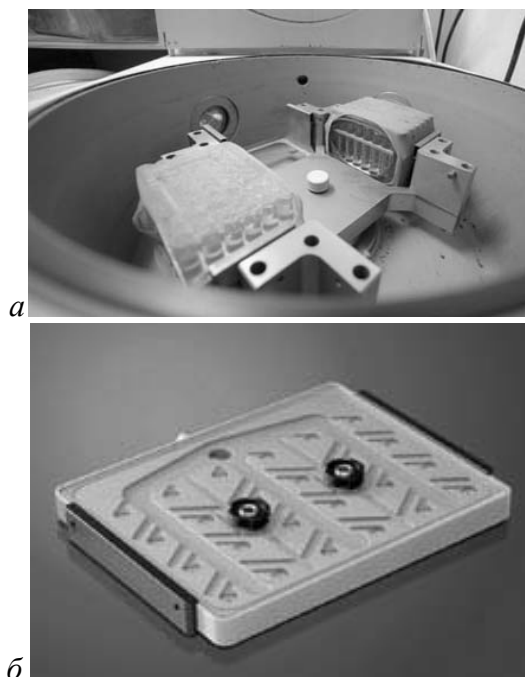


Рис. 11. Параллельное упаривание (а) с помощью вакуумной центрифуги или (б) с помощью особой полый насадки к аппарату Syncore, подсоединенной к вакууму

ривания можно увеличить, вымораживая отгон в приемнике. В аппарате SynCore (рис. 2б, 11б) используется комбинация нескольких приемов для исключения вскипания и взаимного проникновения веществ в соседних сосудах. Уровень вакуума задается и поддерживается электронным регулятором. Герметично примыкающая крышка направляет пар через замысловатый лабиринт прорезей в верхней части крышки, поэтому при выплескивании жидкость возвращается назад в тот же сосуд.

### Параллельная очистка веществ

Очистка множества реакционных смесей является неизбежной проблемой параллельного ЖФС. В лабораториях крупных фармацевтических компаний для этого используют препаративные жидкостные хроматографы, в которых заранее программируется принцип смены приемного сосуда при изменении концентрации вещества, проходящего через колонку. Эффективность достигается за счет круглосуточной работы нескольких устройств. К сожалению, высокая стоимость такого оборудования ограничивает его использование в учебных заведениях. Существует, тем не менее, несколько эффективных малозатратных приемов параллельной очистки.

*Твердофазные скавенджеры* значительно упрощают очистку однотипных реакционных смесей. В качестве скавенджеров используют полимерные носители, несущие на поверхности активную функциональную группу (сульфокислота, третичный амин и т.д.). Если какие-то компоненты реакции (например, амин, основание или кислота) брались в избытке и присутствуют в конечной реакционной смеси, то с помощью скавенджера их можно надежно удалить. Технические особенности работы с простым скавенджером обсуждаются в статье [4].

*Параллельная хроматография* осуществляется несколькими способами (рис. 12). Существуют недорогие плашки-фильтры (формата 4×8 или 8×12), которые удобно применять не только для параллельного фильтрования (рис. 8а—в), но и для параллельного хроматографирования (рис. 12а). Если необходимо увеличить объем хроматографических колонок, то можно использовать стеклянные колонки с впаянным фильтром, продумав систему их компактного крепежа на штативах (рис. 12б). Более подробно особенности этой технологии обсуждаются на конкретном примере реакции восстановительного аминирования в статье [4].

Ускорить хроматографию на пластиковых или стеклянных колонках можно вакуумированием приемника, либо с помощью подачи инертного газа из баллона в верхнюю часть колонки (рис. 12б). В обоих случаях есть опасность «пересушки» колонки и нарушения равномерности процесса разделения.

Интересным решением проблемы может служить опробованная нами простая система параллельной прокачки элюента через несколько колонок одновременно (рис. 12в). Используется одна нагнетающая жидкостная помпа и несложная система распределительных трубок

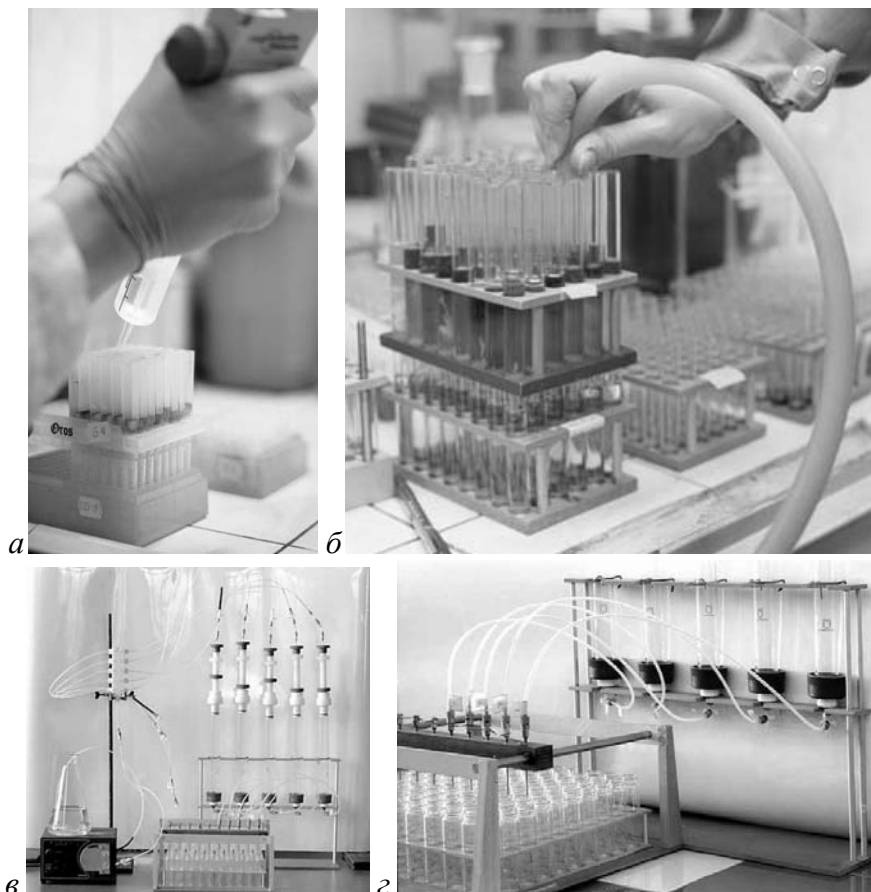


Рис. 12. Варианты параллельной хроматографии.

Обозначения см. в тексте

на 5 колонок. Автоматический сборник проб можно заменить удобным ручным устройством (рис. 12г).

*Методы экономичной флеш-хроматографии.* Если требования к чистоте веществ полученной библиотеки весьма высоки, необходима уже не параллельная, а последовательная хроматографическая очистка каждого индивидуального образца. Как ускорить этот процесс? Опробованным нами способом экономичной и эффективной флеш-хроматографии является использование комплекта Seracore. В комплект входит компактный препаративный хроматограф (рис. 13а) с насосом без градиента, УФ-датчиком, ручным пробосборником, мини-самописцем, аппарат для сверхплотной набивки колонок (рис. 13б) и комплект дешевых одноразовых пла-

стиковых колонок-картриджей (рис. 13в). Эффективность набивки колонок достигается тем, что одноразовая колонка-трубка с одного конца вакуумируется, опускается в «кипящий слой» силикагеля или иного сорбента, через который пропускают поток азота, а затем плотно закупоривается пористыми вкладышами с помощью устройства на Рис.13б. Превращение куска пластмассовой трубки в эффективную колонку занимает минуты; такую технику легко применять для быстрого разделения серии смесей.

В некоторых случаях сорбент в колонке менять нецелесообразно (особенно, при использовании колонок с обращенной фазой, дорогостоящим хиральным сорбентом и т.д.), а при последовательной работе «на потоке»



Рис. 13. Использование одноразовых колонок в системе Seracore.

Обозначения см. в тексте



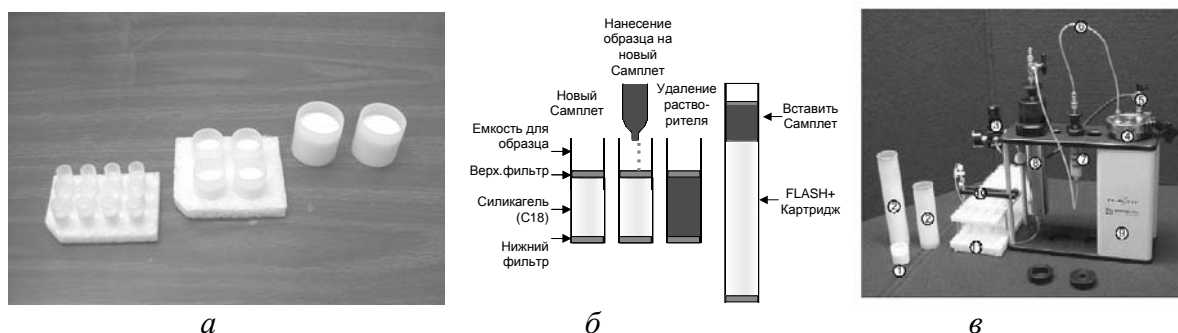


Рис. 14. Одноразовые картриджи-самплеты для ускоренной препаративной хроматографии.

Обозначения см. в тексте

имеется риск вывести колонку из строя. Для таких ситуаций наилучшим решением является использование «самплетов» — пластиковых одноразовых контейнеров с сорбентом (рис. 14а), вкладываемых в начало колонки. Растворы веществ наносят на самплеты заранее (рис. 14б). При хроматографировании смолообразные продукты задерживаются на вкладыше, а по окончании разделения один вкладыш меняют на другой (рис. 14в).

### Заключение

Отметим несколько тенденций развития технологий жидкофазной комбинаторной химии. Во-первых, это компактность и миниатюризация оборудования (переход от колбы к флакону и даже капилляру). Во-вторых, совмещение в одном пространстве (сосуд = фильтр = делительная воронка = колонка) процессов, традиционно несовместимых (синтез – обработка – очистка), что сокращает затраты времени. В-третьих, резкое возрастание стоимости наиболее эффективного оборудования, отчасти компенсируемое дешевизной расходных материалов. При этом стекло вытесняется одноразовым пластиком (плашки, шприцы, картриджи, самплеты и т.д.). Наконец, сама идея *параллельности* процессов во времени сменяется идеей *последовательного* проведения тех же процессов, протекающих, однако, настолько быстро (практически в автоматическом режиме), что общие затраты времени сокращаются.

Техника ЖФС постоянно подпитывается все новыми идеями из ТФС. Остановимся лишь на некоторых ярких примерах [6]. Одна из тенденций — все более широкое применение твердофазных реагентов и сканденджеров, легко отделяемых от реакционной смеси простым фильтрованием. Так, изменять pH раствора теперь можно кислотами или основаниями, иммобилизованными на носителе (т.е. не загрязняя раствор внесением новых минеральных компонентов), а окислять — с помощью закрепленных на смоле окислителей (перманганатов, периодатов и т.д. [7, 8]). Другая тенденция — проводить реакции в гомогенной среде, по необходимости перево-

дя их в гетерогенную фазу. Для этого можно использовать, например, полиэтиленгликоль, превосходный растворитель, который в нужный момент можно перевести в осадок добавлением метанола. Еще один пример — перфторированные растворители, не смешивающиеся с традиционными органическими растворителями. Как оказалось, гетерогенные эмульсии на основе перфторированных компонент удивительным образом становятся обратимо гомогенными при незначительном повышении температуры. Таким путем можно, например, «временно гомогенизировать» подходящий реагент или катализатор, впоследствии удалив его (за счет придания ему большего сродства к перфторированной фазе). Подробнее о технике использования для подобных целей молекул со фторированными линкерами см. [8]. Как видно, сфера традиционного жидкофазного синтеза оказывается неисчерпаемой и пополняется все новыми научно-техническими решениями и изобретениями.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Бабаев Е.В., Ермолатьев Д.С. Рос. хим. ж. (Ж. Рос. хим. об-ва им. Д.И. Менделеева), 2009, т. 53, № 5, с. 42.
2. Бабаев Е.В. Рос. хим. ж. (Ж. Рос. хим. об-ва им. Д.И. Менделеева), 2009, т. 53, № 5, с. 57.
3. Antonenko V. In: *Combinatorial Chemistry and Technology. Principles, Methods and Applications*. Eds. S. Miertus, G. Fassina. Marcel Dekker Inc., NY, 1999, p.205—232.
4. Иванова Н.В., Ткач Н.В., Белых Е.Н., Длинных И.В., Бабаев Е.В. Рос. хим. ж. (Ж. Рос. хим. об-ва им. Д.И. Менделеева), 2009, т. 53, № 5, с. 105.
5. Миронов М.А., Бабаев Е.В. Рос. хим. ж. (Ж. Рос. хим. об-ва им. Д.И. Менделеева), 2009, т. 53, № 5, с. 133.
6. Ferrito R., De Magistris E., Vissio A., Haiò A., Seneci P. In: *Combinatorial Chemistry and Technology. Principles, Methods and Applications*. Eds. S. Miertus, G. Fassina. Marcel Dekker Inc., NY, 1999, p.53—90.
7. Кирони П., Альварес М., Альберисо Ф. Рос. хим. ж. (Ж. Рос. хим. об-ва им. Д.И. Менделеева), 2009, т. 53, № 5, с. 73.
8. Курран Д. Рос. хим. ж. (Ж. Рос. хим. об-ва им. Д.И. Менделеева), 2009, т. 53, № 5, с. 87.